

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6263815号
(P6263815)

(45) 発行日 平成30年1月24日(2018.1.24)

(24) 登録日 平成30年1月5日(2018.1.5)

(51) Int. Cl.		F I	
A 6 1 K	31/404	(2006.01)	A 6 1 K 31/404
A 6 1 K	31/423	(2006.01)	A 6 1 K 31/423
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10

請求項の数 3 (全 33 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-504347 (P2015-504347)	(73) 特許権者	504147243
(86) (22) 出願日	平成26年3月5日(2014.3.5)		国立大学法人 岡山大学
(86) 国際出願番号	PCT/JP2014/055533		岡山県岡山市北区津島中一丁目1番1号
(87) 国際公開番号	W02014/136808	(74) 代理人	100113181
(87) 国際公開日	平成26年9月12日(2014.9.12)		弁理士 中務 茂樹
審査請求日	平成29年1月25日(2017.1.25)	(74) 代理人	100180600
(31) 優先権主張番号	特願2013-43562 (P2013-43562)		弁理士 伊藤 俊一郎
(32) 優先日	平成25年3月5日(2013.3.5)	(72) 発明者	佐藤 あやの
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		岡山県岡山市北区津島中一丁目1番1号
(31) 優先権主張番号	特願2013-43563 (P2013-43563)		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)	(72) 発明者	仁科 勇太
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		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
		審査官	伊藤 清子
			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) 【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。]

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。

10

【請求項2】

フルオロカルボン酸無水物と、下記式(3)

【化3】



20

[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】



30

[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。]

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】

40

【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。

【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

50

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上に、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)。

10

【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して記載されている。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。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】WO2001/074807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

30

【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

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

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】

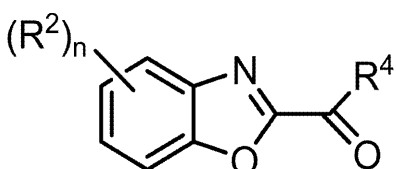
40

【0008】

上記課題は、下記式(1)

【0009】

【化1】



(1)

【0010】

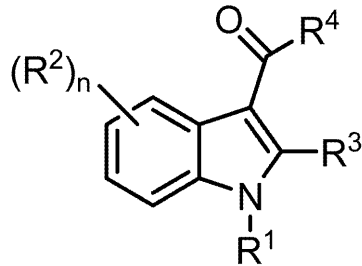
50

[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^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)

10

【 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。

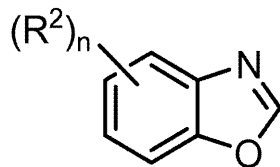
20

【 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)

30

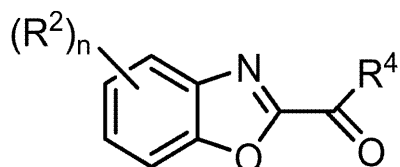
【 0 0 1 5 】

[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 】



(1)

40

【 0 0 1 7 】

[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。

【 0 0 1 8 】

上記課題は、フルオロカルボン酸無水物と、下記式 (4)

【 0 0 1 9 】

【化5】



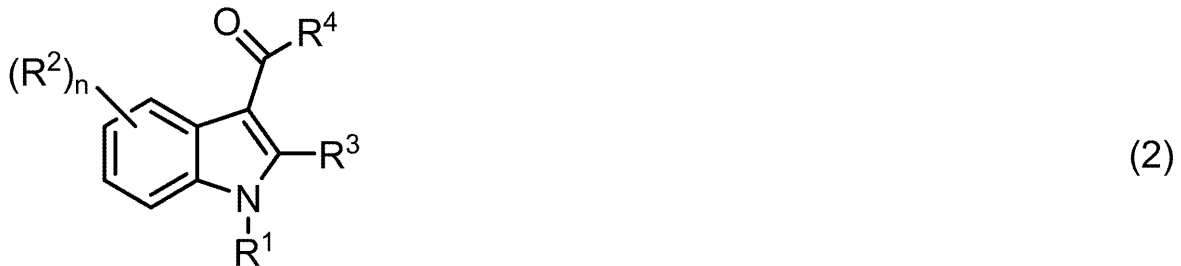
【式中、 R^1 及び R^3 は、上記式(2)と同じである。 R^2 及び n は、上記式(1)と同じである。】

10

で表される化合物を反応させることにより、下記式(2)

【0020】

【化6】



20

【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。

30

【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。

【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)

40

【0025】

【化7】



【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

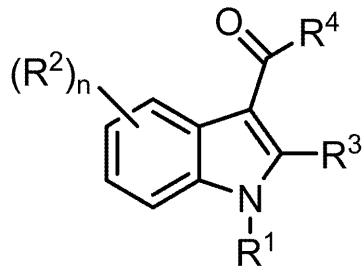
50

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(2)

【0027】

【化8】



(2)

10

【0028】

[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(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。

【0029】

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。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。

20

【0030】

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。

【0031】

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。

【0032】

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。

30

【0033】

上記式(1)において、R⁴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。

40

【0034】

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。

【0035】

上記式(2)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。

50

【0036】

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】

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。

10

【0038】

上記式(2)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。上記
式(2)中のR²は、同じであってもよいし、異なってもよい。

【0039】

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。

20

【0040】

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。

【0041】

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。

【0042】

上記式(2)において、R³は、水素原子又はメチル基を示す。R³が水素原子である
ことが好適である。

30

【0043】

上記式(2)において、R⁴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、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。

40

【0044】

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。

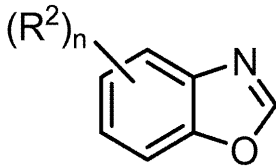
【0045】

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)

【0046】

50

【化 9】



(3)

【0047】

[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、上記式(1)で表される化合物を得る方法が好適である。

10

【0048】

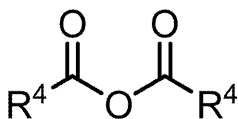
上記式(3)で表される化合物は、一般的な手法により、ベンゾオキサゾールに対して、 R^2 を導入することにより得ることができる。

【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)

20

【0051】

[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。

【0052】

上記式(3)及び(5)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(1)についての記載と同様である。

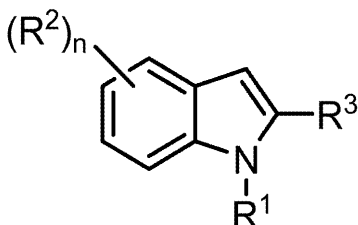
30

【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11】



(4)

40

[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、上記式(2)で表される化合物を得る方法が好適である。

【0055】

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。

【0056】

50

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、0~100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。

【0057】

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。

【0058】

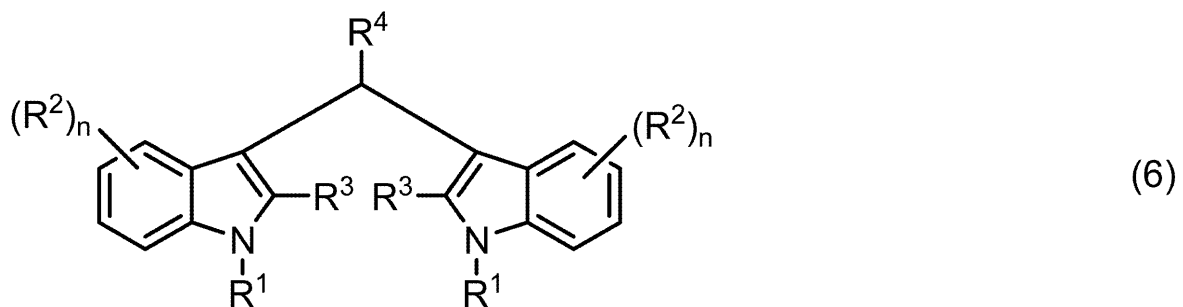
本発明の細胞死抑制剤は、上記式(1)で表される化合物又は上記式(2)で表される化合物の少なくとも一方と、薬理的に許容される担体とを含有する製剤であってもよい。当該製剤としては、錠剤、フィルム剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等の経口剤；注射剤、外用剤、坐剤、ペレット、経鼻剤、経肺剤、点眼剤等の非経口剤等が挙げられる。

【0059】

下記式(6)

【0060】

【化12】



【0061】

[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(7)

【0062】

【化13】



【0063】

[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。

【0064】

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

10

20

30

40

50

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。

【0065】

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。

【0066】

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。

【0067】

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。

【0068】

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。

【0069】

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。

【0070】

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。

【0071】

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。

【0072】

上記式(6)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(6)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。

【0073】

上記式(6)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。

【0074】

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ためにより、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^4 がフルオロアルキル基であることにより、上記式(6)で

10

20

30

40

50

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。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。

【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R⁵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。

10

【0077】

上記式(7)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。上記式(7)中のR²は、同じであってもよいし、異なってもよい。

【0078】

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。

【0079】

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。

20

【0080】

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。

【0081】

上記式(7)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(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いことにより、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。

30

【0082】

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。

40

【0083】

上記式(7)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。

【0084】

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。

【0085】

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

50

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。

【0086】

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。

10

【0087】

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。

【0088】

上記式(7)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。

【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。

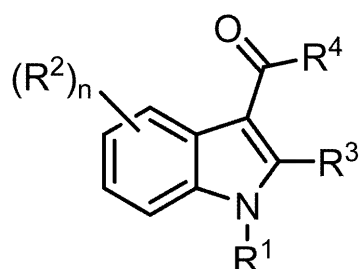
20

【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】

【化14】



(8)

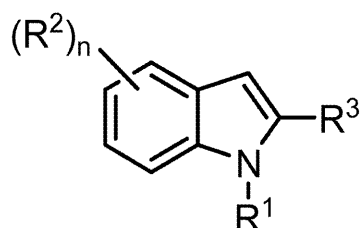
30

【0092】

[式中、R¹、R²、R³、R⁴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)

40

【0094】

[式中、R¹、R²、R³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

50

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。

【0096】

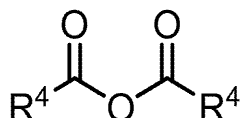
上記式(8)で表される化合物の製造方法は特に限定されないが、カルボン酸無水物と、上記式(10)で表される化合物を反応させることにより得ることが好適である。

【0097】

前記カルボン酸無水物として、下記式(11)

【0098】

【化16】



(11)

【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、0~100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。

【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。

【0104】

第2の製造方法は、下記式(8)

【0105】

10

20

30

40

50

【化17】



【0106】

10

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

【0107】

【化18】



20

【0108】

[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)

【0109】

【化19】



30

【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。

40

【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。

【0113】

前記還元剤は特に限定されないが、 NaBH_4 、 NaH 、 Et_3SiH 、 Ph_2SiH

50

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1molに対して、0.01~5mol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、-10~100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。

【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。当該記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1molに対して、0.001~0.5molが好適であり、0.003~0.5molがより好適である。

【0115】

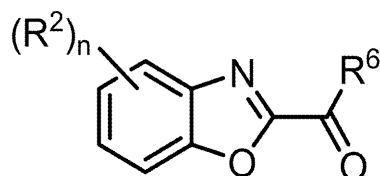
上記式(9)で表される化合物と上記式(10)で表される化合物との反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、トルエン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。反応温度は特に限定されないが、0~200が好適である。反応生成物は、通常分離手段、例えばカラムクロマトグラフィー又は再結晶などで精製することができる。

【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】



(12)

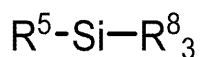
40

【0118】

[式中、 R^2 、 R^6 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】



(13)

【0120】

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

50

。]

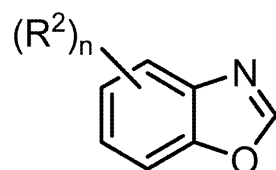
で表される化合物を反応させることにより得ることが好適である。

【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】



(14) 10

【0123】

[式中、 R^2 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。

20

【0125】

上記式(13)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。

【0126】

上記式(12)~(14)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(7)についての記載と同様である。

【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。

30

【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。

【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。

40

【0130】

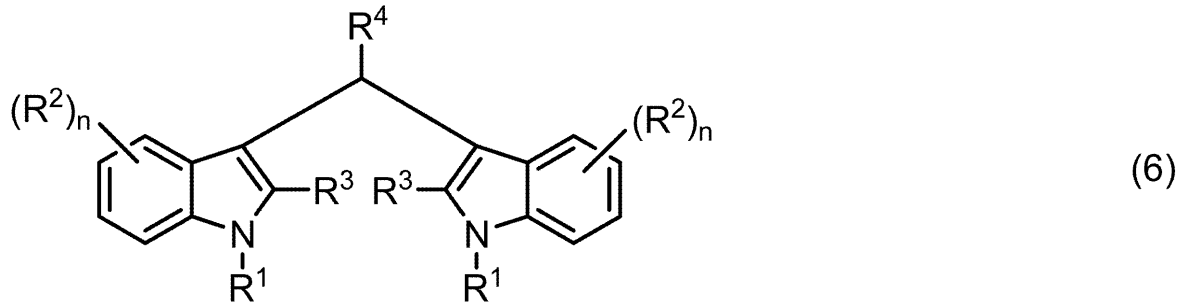
以下、新規化合物について説明する。

【0131】

下記式(6)

【0132】

【化23】



【0133】

[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。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。

10

【0134】

上記式(6)で表される化合物において、 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。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。

20

【0135】

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。

【0136】

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。

30

【0137】

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。

【0138】

上記式(6)において、 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。

40

【0139】

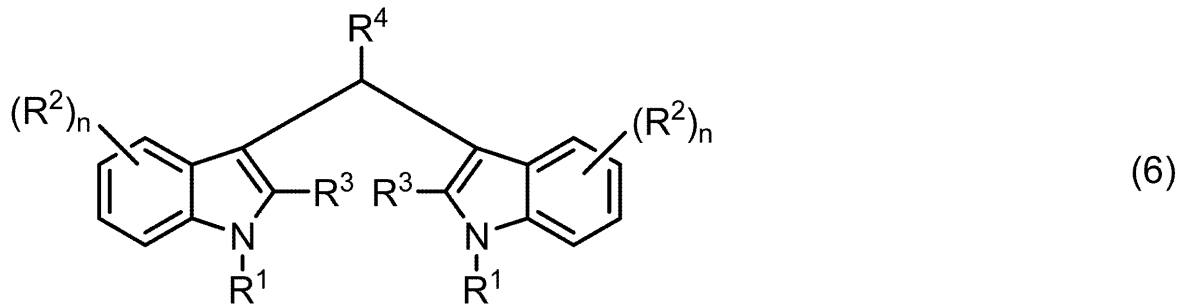
製造コストが低減する観点からは、上記式(6)で表される化合物中の2つのインドリル基が同じであることが好適である。

【0140】

下記式(6)

【0141】

【化 2 4】



【 0 1 4 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^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。]

10

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。

【 0 1 4 3 】

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、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 (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。

20

【 0 1 4 4 】

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 1 4 5 】

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。

30

【 0 1 4 6 】

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。

【 0 1 4 7 】

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。

【 0 1 4 8 】

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。

40

【 0 1 4 9 】

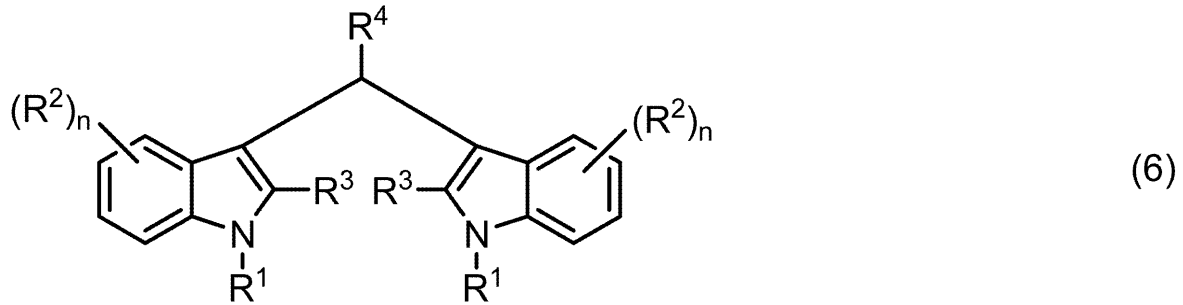
製造コストが低減する観点からは、上記式 (6) で表される化合物中の 2 つのインドリル基が同じであることが好適である。

【 0 1 5 0 】

下記式 (6)

【 0 1 5 1 】

【化25】



【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。]

10

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。

【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。

20

【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。

【0156】

下記式(7)

【0157】

【化26】



[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。]

40

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。

【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】

50

【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 4×10^3 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。

10

【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 4×10^3 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。

20

【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。

30

【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。

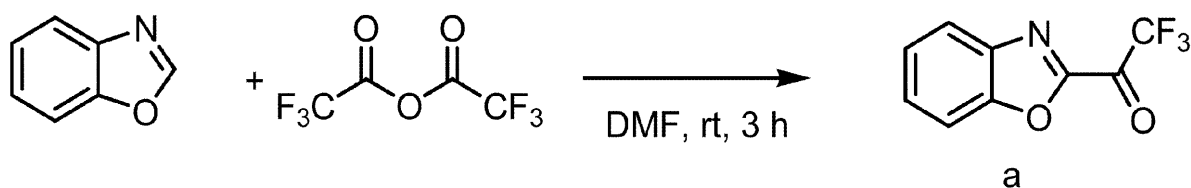
【0166】

実施例 1

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。

【0167】

【化 27】



40

【0168】

アルゴン雰囲気下、ベンゾオキサゾール (1mmol) と DMF (2ml) 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 (1mmol) 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 58% であった。

50

【0169】

得られた化合物 a のデータを以下に示す。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 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)

【0170】

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 (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 a を加えた場合の生細胞率の比を示す。

10

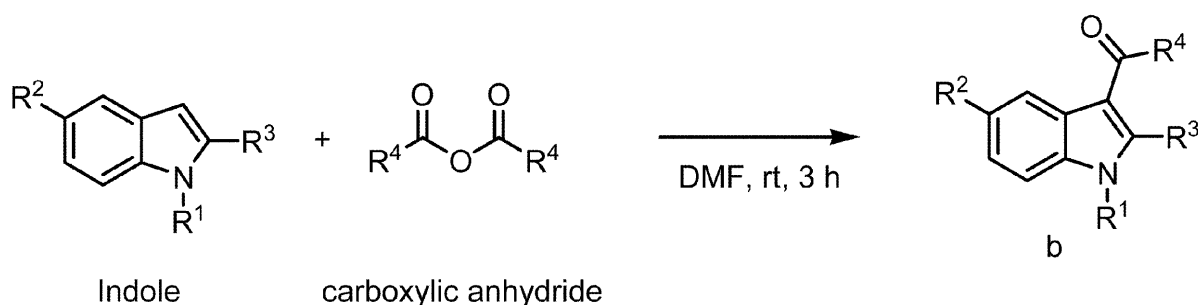
【0171】

実施例 2

化合物 b ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{CF}_3$) の合成を行った。このときの化学反応式を以下に示す。

【0172】

【化 28】



20



【0173】

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。

30

【0174】

得られた化合物 b のデータを以下に示す。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 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)

40

【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。

【0177】

得られた化合物 b のデータを以下に示す。

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

50

^1H NMR (300 MHz, 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: $\text{R}^1 = \text{H}$ 、 $\text{R}^2 = \text{H}$ 、 $\text{R}^3 = \text{H}$ 、 $\text{R}^4 = \text{C}_2\text{F}_5$)

^1H NMR (300 MHz, 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)

【0179】

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

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.31 - 8.35 (m, 1H)、7.83 (s, 1H)、7.31 - 7.33 (m, 3H)、3.83 (s, 3H)

10

【0180】

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

^1H NMR (300 MHz, 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)

【0181】

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

^1H NMR (300 MHz, 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)

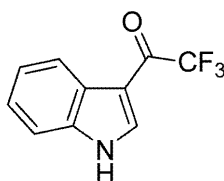
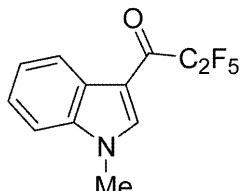
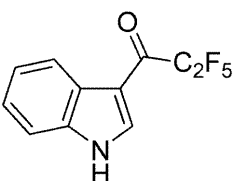
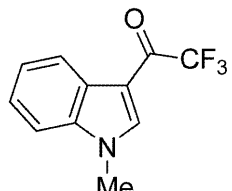
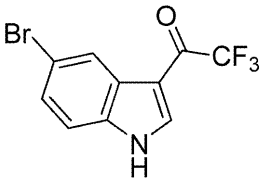
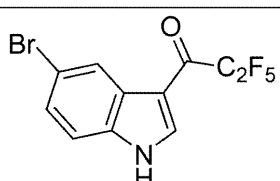
20

【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】

【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 ¹ =H, R ² =H R ³ =H	R ⁴ =CF ₃		90
実施例 3	R ¹ =CH ₃ , R ² =H R ³ =H	R ⁴ =C ₂ F ₅		87
実施例 4	R ¹ =H, R ² =H R ³ =H	R ⁴ =C ₂ F ₅		82
実施例 5	R ¹ =CH ₃ , R ² =H R ³ =H	R ⁴ =CF ₃		89
実施例 6	R ¹ =H, R ² =Br R ³ =H	R ⁴ =CF ₃		78
実施例 7	R ¹ =H, R ² =Br R ³ =H	R ⁴ =C ₂ F ₅		68

【 0 1 8 4 】

比較例 1

培養液中の N A C の濃度が 1 m m o l / 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 N A C の安全性を評価した。その結果を図 1 に示す。培養液中の N A C の濃度が 1 m m o l / 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、N A C 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。

【 0 1 8 5 】

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、N A C と比較して、使用量（1 / 5 0）が遥かに少なかったにもかかわらず、同等以上の細胞死抑制活性を示した。

【 0 1 8 6 】

10

20

30

40

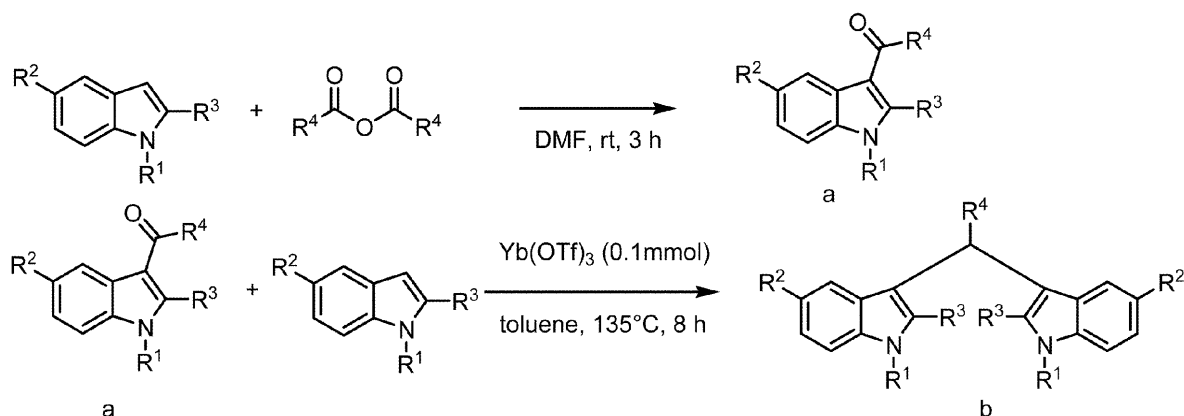
50

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。

【 0 1 8 7 】

【 化 2 9 】



10

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

【 0 1 8 8 】

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

【 0 1 8 9 】

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ピウム (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

【 0 1 9 0 】

得られた化合物 b のデータを以下に示す。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) 8.22 (br、1H)、7.73 (s、1H)、7.22 - 7.33 (m、3H)、5.12 - 5.23 (t、 $J = 17.3 \text{ Hz}$ 、1H)

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

【 0 1 9 1 】

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。

40

【 0 1 9 2 】

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

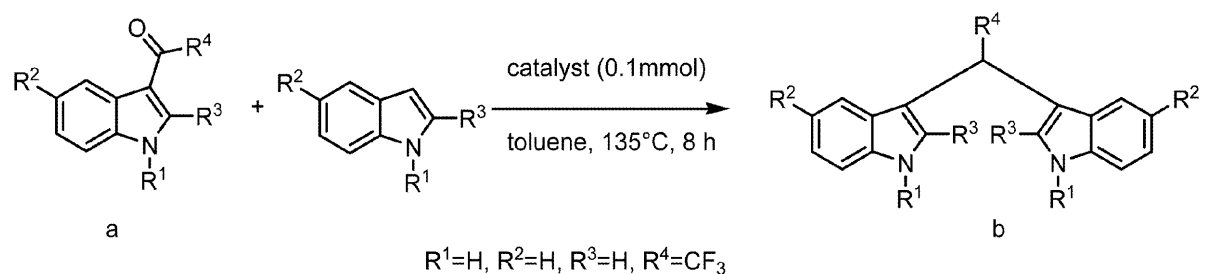
【 0 1 9 6 】

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 】

【 化 3 0 】



30

【 0 1 9 8 】

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

40

【 0 1 9 9 】

【表 3】

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

1) トリフルオロ酢酸

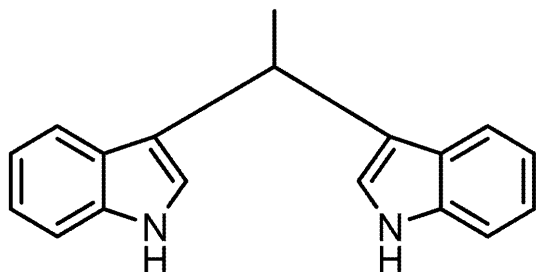
【0200】

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。

【0201】

【化31】



【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 (R¹ = H、R² = Br、R³ = H、R⁴ = C₂F₅) の合成を行った。この
ときの化学反応式を以下に示す。

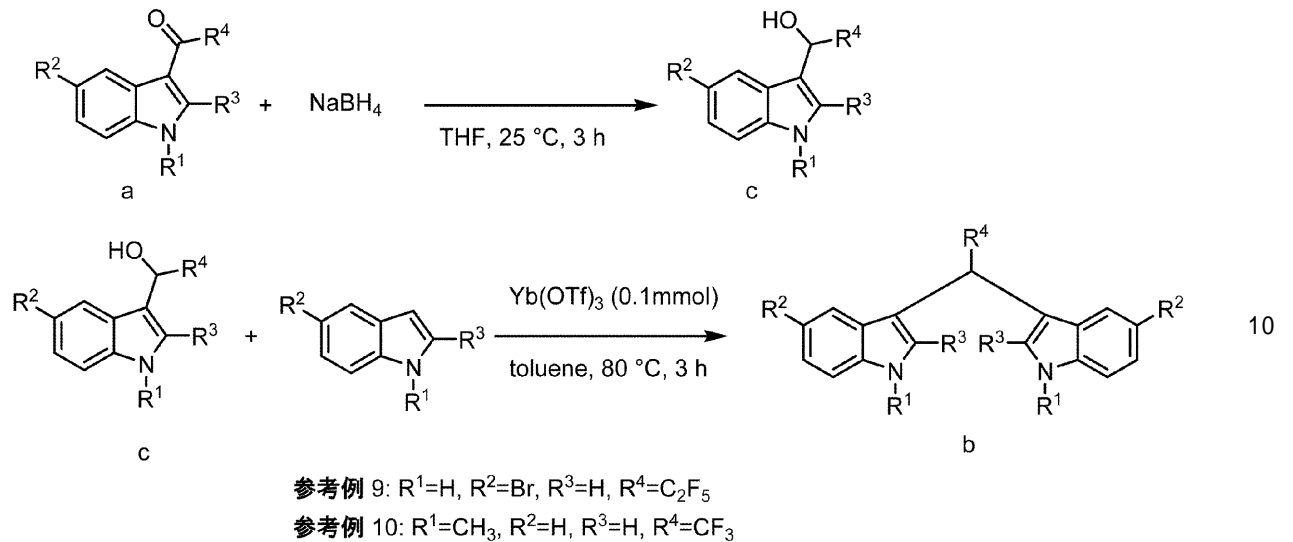
【0204】

10

20

30

【化32】



【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)、 $NaBH_4$ (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 °C 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 ($R^1=CH_3, R^2=H, R^3=H, R^4=CF_3$) を合成した。化合物 c 及び b の収率を表 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】

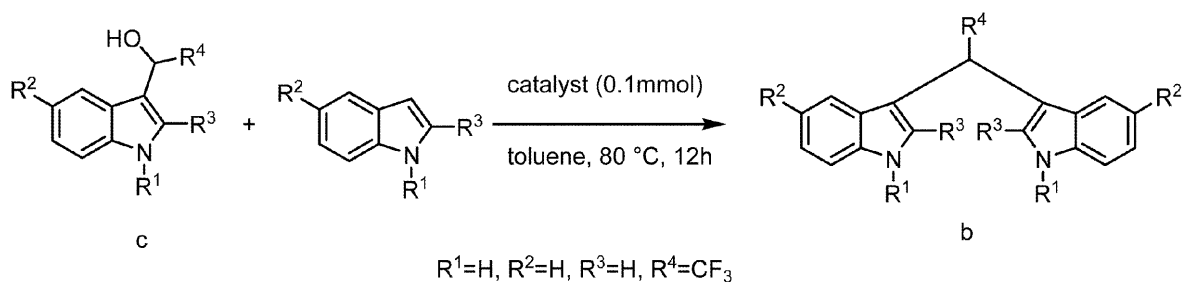
10

20

30

40

【化33】



【0211】

10

【表5】

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

20

【0212】

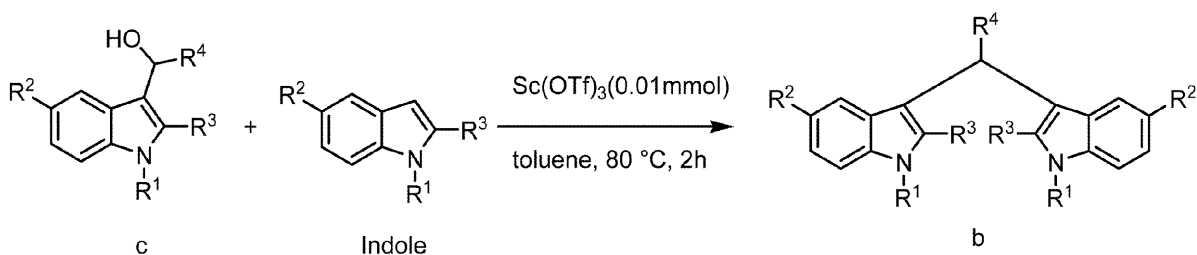
参考例16 ~ 24

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。

【0213】

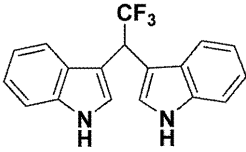
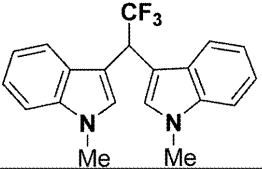
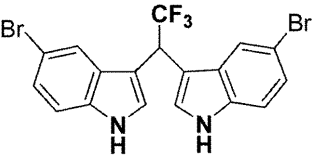
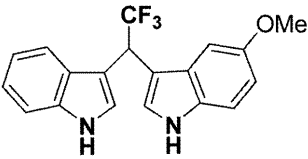
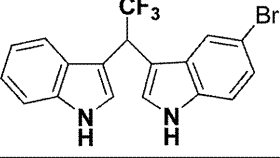
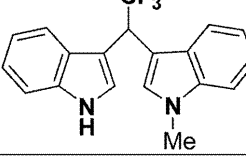
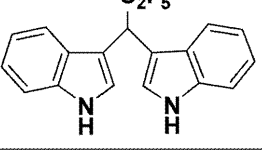
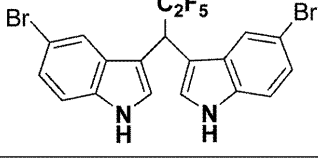
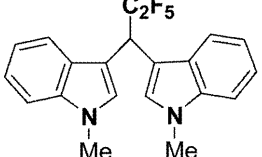
【化34】

30



【0214】

【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 ¹ =H, R ² =H R ³ =H, R ⁴ =CF ₃	R ¹ =H, R ² =H R ³ =H		98
参考例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
参考例18	R ¹ =H, R ² =Br R ³ =H, R ⁴ =CF ₃	R ¹ =H, R ² =Br R ³ =H		82
参考例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
参考例20	R ¹ =H, R ² =Br R ³ =H, R ⁴ =CF ₃	R ¹ =H, R ² =H R ³ =H		85
参考例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
参考例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
参考例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
参考例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

【0215】

参考例18で得られた化合物bのデータを以下に示す。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 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)

10

20

30

40

50

^1C NMR (100 MHz, 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。

^1H NMR (300 MHz, 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)

^1C NMR (100 MHz, 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。

^1H NMR (300 MHz, 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)

^1C NMR (100 MHz, 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。

^1H NMR (300 MHz, 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)

^1C NMR (100 MHz, 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。

^1H NMR (300 MHz, 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)

^1C NMR (100 MHz, 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。

^1H NMR (300 MHz, 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)

^1C NMR (100 MHz, 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

^1H NMR (300 MHz, 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)

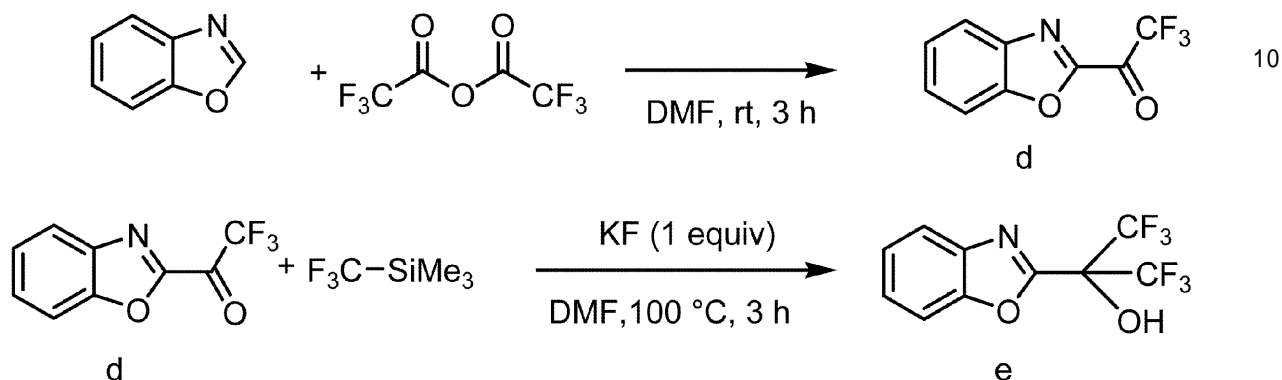
【0222】

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。

20

【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。

30

【0226】

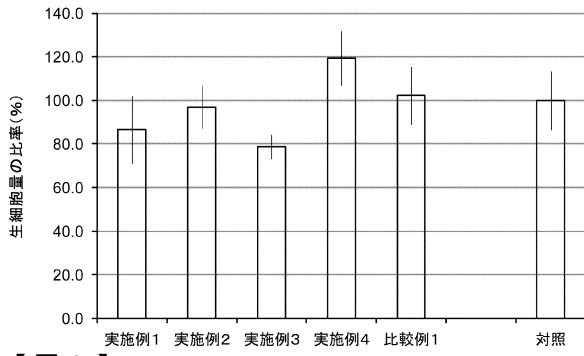
得られた化合物 e のデータを以下に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.86 - 7.87 (m, 1H), 7.67 - 7.71 (m, 1H), 7.46 - 7.56 (m, 2H), 5.90 (s, 1H)

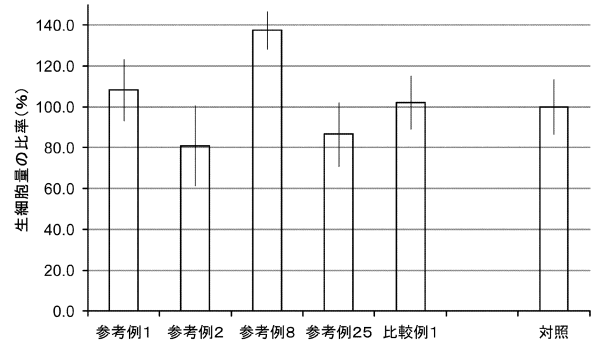
【0227】

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。

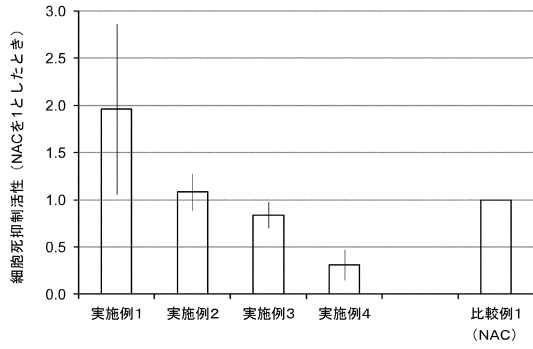
【図1】



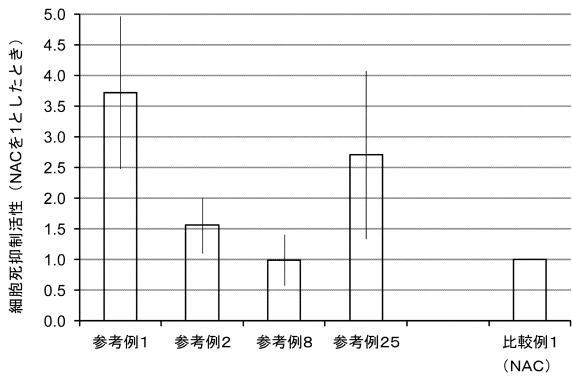
【図3】



【図2】



【図4】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 0 7 D 209/12 (2006.01) C 0 7 D 209/12
C 0 7 D 263/56 (2006.01) C 0 7 D 263/56

(56)参考文献 国際公開第01/74807(WO, A1)

SIBGATULIN, D.A. et al, Reaction of enamines with trifluoromethyl containing carbonyl reagents, Journal of Fluorine Chemistry, 2010年, vol.131, no.2, p.190-199

KAWASE, M. et al, Alpha-trifluoromethylated acylloins induce apoptosis in human oral tumor cell lines, Bioorg Med Chem Lett, 1999年, vol.9, no.21, p.3113-8

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 4 0 4

A 6 1 K 3 1 / 4 2 3

A 6 1 P 1 / 1 6

A 6 1 P 9 / 1 0

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C 0 7 D 2 0 9 / 1 2

C 0 7 D 2 6 3 / 5 6

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)