

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-531811

(P2010-531811A)

(43) 公表日 平成22年9月30日(2010.9.30)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 61 K 31/352 (2006.01)	A 61 K 31/352	4 C 062
C 07 D 311/58 (2006.01)	C 07 D 311/58 C S P	4 C 063
A 61 K 31/353 (2006.01)	A 61 K 31/353	4 C 086
C 07 D 311/66 (2006.01)	C 07 D 311/66	
A 61 K 31/427 (2006.01)	A 61 K 31/427	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 98 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-513583 (P2010-513583)	(71) 出願人	500445789 ノボゲン リサーチ ピーティーウェイ リ ミテッド オーストラリア ニューサウスウェールズ 2113, ノースライド, ウィックス ロード 140
(86) (22) 出願日	平成20年6月30日 (2008.6.30)	(74) 代理人	110000774 特許業務法人 もえぎ特許事務所
(85) 翻訳文提出日	平成22年2月9日 (2010.2.9)	(72) 発明者	エイフェ, エレノア オーストラリア ニュー サウス ウエー ルズ 2008, チッペンデール, 5/1 1-21 ローズ ストリート
(86) 國際出願番号	PCT/AU2008/000960		
(87) 國際公開番号	W02009/003229		
(87) 國際公開日	平成21年1月8日 (2009.1.8)		
(31) 優先権主張番号	2007903531		
(32) 優先日	平成19年6月29日 (2007.6.29)		
(33) 優先権主張国	オーストラリア(AU)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2-置換イソフラボノイド化合物、医薬及び使用

## (57) 【要約】

2-置換イソフラボノイド化合物及びそれを含む医薬組成物は抗炎症性薬剤及び抗酸化剤として有用であり、関連する疾患及び異常の治療のために有用である。

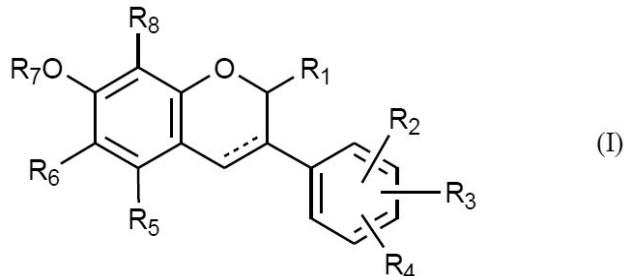
【選択図】 図1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

一般式(I)で表される化合物を含有する、抗炎症剤又は抗酸化剤としての医薬であって

## 【化1】



該式中、

$R_1$ はヒドロキシ、 $OR_9$ 、 $OC(O)R_9$ 、 $OSi(R_{10})_3$ 、アルキル、シクロアルキル、アミノアルキル、 $-NR_{11}(R_{12})$ 、 $R_{11}(R_{12})N-$ アルキル、アリール、アリールアルキル、チオール、アルキルチオ、ニトロ、シアノ、ハロ、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、アリールアルキルアミノ又はアルキルアリールであり、

$R_2$ 、 $R_3$ 及び $R_4$ はそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ、 $OR_9$ 、 $OC(O)R_9$ 、 $OSi(R_{10})_3$ 、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、チオール、アルキルチオ、ニトロ、シアノ又はハロであり、

$R_5$ 、 $R_6$ 及び $R_8$ はそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ、 $OR_9$ 、 $OC(O)R_9$ 又はアルキルであり、 $R_7$ は水素、アルキル、ハロアルキル、 $C(O)R_9$ 、 $Si(R_{10})_3$ 、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルであり、

$R_8$ は水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ニトロ、シアノ又はハロであり、

$R_9$ はアルキル、ハロアルキル、アリール又はアリールアルキルであり、

$R_{10}$ は独立にアルキル又はアリールであり、

$R_{11}$ 及び $R_{12}$ はそれぞれ独立に水素、アルキル、アリールアルキル、アリール若しくは $BOC$ であり、又は結合した窒素原子を含めて共に複素環を形成し、かつ、

「---」の描画は、単結合又は二重結合を表し、

該炭化水素置換基は任意で1つ又は複数のアルキル、ハロ、アシルオキシ、ヒドロキシ、ハロ、アルコキシ、シリルオキシ、ニトロ及びシアノで置換することができ、かつ、該化合物は薬学的に許容されるそれらの塩を含む、医薬。

## 【請求項2】

炎症性疾患又は障害の治療のための、請求項1に記載の医薬。

## 【請求項3】

炎症性疾患又は障害が、変形性関節炎、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎及びクローン病)、潰瘍性直腸炎、遠位大腸炎、自己免疫障害(SLE、関節リウマチ、糸球体腎炎)、喘息及び肺炎症に關わる疾患、アテローム性動脈硬化を含む心血管障害、高血圧及び脂質悪液質から選択される、請求項2に記載の医薬。

## 【請求項4】

抗酸化剤としての使用のための、請求項1に記載の医薬。

## 【請求項5】

炎症性疾患又は障害の治療、防止、又は回復のための方法であって、請求項1に規定される式(I)の1つ又は複数の化合物又は薬学的に許容されるその塩若しくは誘導体を対象に投与する工程を含む、方法。

## 【請求項6】

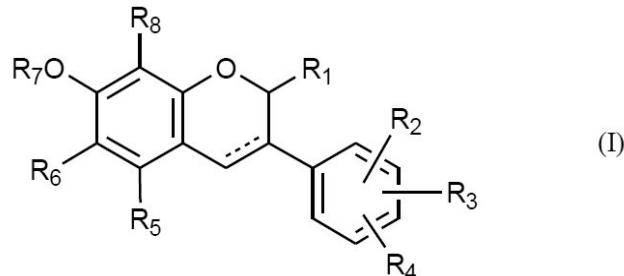
請求項1に規定される式(I)の1つ又は複数の化合物、又は薬学的に許容されるその塩若

しくは誘導体を含む、炎症の治療、予防、若しくは回復のための、又は抗酸化剤としての、薬剤。

【請求項 7】

一般式(I)で表される化合物であって、

【化 2】



10

該式中、

$R_1$ はヒドロキシ、 $OR_9$ 、 $OC(O)R_9$ 、アルキル、シクロアルキル、アミノアルキル、 $-NR_{11}(R_{12})$ 、 $R_{11}(R_{12})N-$ アルキル、アリール、アリールアルキル、チオール、アルキルチオ、ニトロ、シアノ、ハロ、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、アリールアルキルアミノ又はアルキルアリールであり、

$R_2$ 、 $R_3$ 及び $R_4$ はそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ、 $OR_9$ 、 $OC(O)R_9$ 、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、チオール、アルキルチオ、ニトロ、シアノ又はハロであり、

$R_5$ 、 $R_6$ 及び $R_8$ はそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ、 $OR_9$ 、 $OC(O)R_9$ 又はアルキルであり、 $R_7$ は水素、アルキル、ハロアルキル、 $C(O)R_9$ 、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルであり、

$R_8$ は水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ニトロ、シアノ又はハロであり、

$R_9$ はアルキル、ハロアルキル、アリール又はアリールアルキルであり、

$R_{11}$ 及び $R_{12}$ はそれぞれ独立に水素、アルキル、アリールアルキル、アリール若しくはBOC、又は結合した窒素原子を含めて共に複素環を形成し、かつ、

「---」の描画は、単結合又は二重結合を表し、好ましくは二重結合を表し、

30

該炭化水素置換基は任意で1つ又は複数のアルキル、ハロ、アシリルオキシ、ヒドロキシ、ハロ、アルコキシ、シリルオキシ、ニトロ及びシアノで置換することができ、かつ、該化合物は薬学的に許容されるそれらの塩を含み、

ただし、以下の化合物：

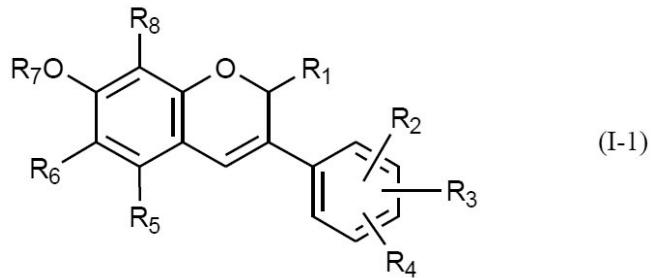
2-メチル-4',7-ジヒドロキシイソフラブ-3-エン、  
2-エチル-4',7-ジヒドロキシイソフラブ-3-エン、  
2-イソプロピル-4',7-ジヒドロキシイソフラブ-3-エン、  
2-フェニル-4',7-ジヒドロキシイソフラブ-3-エン、  
2-(4-フルオロフェニル)-4',7-ジヒドロキシイソフラブ-3-エン、  
2-(4-アニシル)-4',7-ジヒドロキシイソフラブ-3-エン、  
2-ナフチル-4',7-ジヒドロキシイソフラブ-3-エン、  
2-チエニル-4',7-ジヒドロキシイソフラブ-3-エン、  
2-ビニル-4',7-ジヒドロキシイソフラブ-3-エン、  
2-(4-ヒドロキシフェニル)-3-フェニル-7-メトキシ-2H-1-ベンゾピラン、及び  
2-(N-n-ブチル-N-メチル-10-アミノデシル)-3(4-ヒドロキシフェニル)-7-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン、  
は特定的に除外される、化合物。

40

【請求項 8】

式(I-1)で表される、請求項7に記載の化合物であって、

## 【化3】



該式中、

10

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  及び  $R_8$  は請求項7に規定される、化合物。

## 【請求項9】

$R_1$ がプロピル、n-ブチル及びt-ブチルから選択されるアルキル基である、請求項7又は8に記載の化合物。

## 【請求項10】

$R_1$ がトリフルオロメチルから選択されるハロアルキル基である、請求項7又は8に記載の化合物。

## 【請求項11】

$R_1$ がアミノメチルから選択されるアミノアルキル基である、請求項7又は8に記載の化合物。

20

## 【請求項12】

$R_1$ がアリルから選択されるアルケニル基である、請求項7又は8に記載の化合物。

## 【請求項13】

$R_1$ がエチニルから選択されるアキニル基である、請求項7又は8に記載の化合物。

## 【請求項14】

$R_1$ がメトキシ、エトキシ及びブロモプロポキシから選択されるアルコキシ基である、請求項7又は8に記載の化合物。

## 【請求項15】

$R_1$ がベンジルアミノから選択されるアミノ基である、請求項7又は8に記載の化合物。

## 【請求項16】

30

$R_1$ がシアノである、請求項7又は8に記載の化合物。

## 【請求項17】

$R_1$ がヒドロキシである、請求項7又は8に記載の化合物。

## 【請求項18】

$R_1$ がメチルチオ及びエチルチオから選択されるアルキルチオ基である、請求項7又は8に記載の化合物。

## 【請求項19】

$R_1$ がチアゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリダジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリル、イミダジル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル及びテトラジニルから選択されるヘテロアリール基である、請求項7又は8に記載の化合物。

40

## 【請求項20】

$R_2$ 、 $R_3$ 及び $R_4$ がそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ、 $OR_9$ 、 $OC(O)R_9$ 又はハロである、請求項7又は8に記載の化合物。

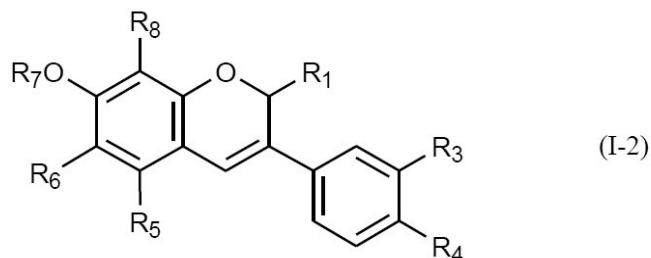
## 【請求項21】

$R_2$ 、 $R_3$ 及び $R_4$ がそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ、 $OMe$ 又は $OC(O)Me$ である、請求項20に記載の化合物。

## 【請求項22】

式(I-2)で表される、請求項7～21のいずれかに記載される化合物であって、

## 【化4】



該式中、

10

$R_3$ 及び $R_4$ がそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ、メトキシ又はOC(O)Meである、化合物。

## 【請求項23】

$R_3$ 及び $R_4$ がそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ又はメトキシである、請求項22に記載の化合物。

## 【請求項24】

$R_3$ 及び $R_4$ の内の一つがヒドロキシであり他の一つが水素である、請求項23に記載の化合物。

## 【請求項25】

$R_5$ 、 $R_6$ 及び $R_8$ がそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ又はメチルである、請求項8～24のいずれかに記載の化合物。

20

## 【請求項26】

$R_5$ 、 $R_6$ 及び $R_8$ の内の一つがヒドロキシ又はメチルである、請求項25に記載の化合物。

## 【請求項27】

$R_5$ 、 $R_6$ 及び $R_8$ が水素である、請求項26に記載の化合物。

## 【請求項28】

$R_7$ が水素、メチル又はC(O)Meである、請求項8～27のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項29】

$R_7$ が水素である、請求項28に記載の化合物。

## 【請求項30】

請求項8又は22に記載の化合物であって、該式中、

30

$R_1$ がヘテロアリールであり、

$R_2$ がHであり、

$R_3$ 及び $R_4$ がそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ又はメトキシであり、

$R_5$ 、 $R_6$ 及び $R_8$ がそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ又はメチルであり、かつ、

$R_7$ が水素又はメチルである、化合物。

## 【請求項31】

請求項30に記載の化合物であって、

$R_1$ は1～3個の原子が窒素原子である5員又は6員芳香族環であり、かつ、

$R_7$ は水素である、化合物。

## 【請求項32】

請求項31に記載の化合物であって、

40

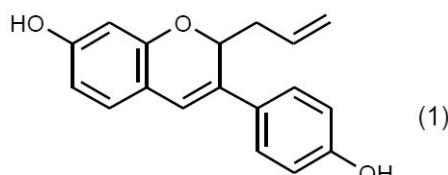
$R_1$ がピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、化合物。

## 【請求項33】

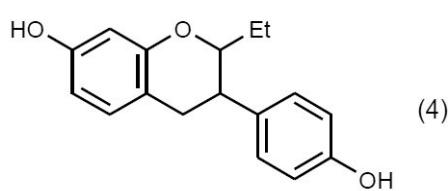
化合物(1)、(4)～(33)、(35)～(36)及び(38)から選択される、請求項7に記載の化合物

、

【化 5】

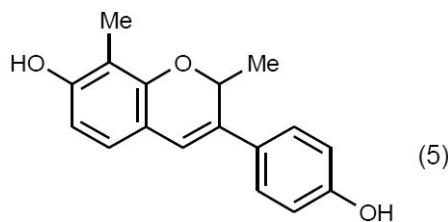


(1)

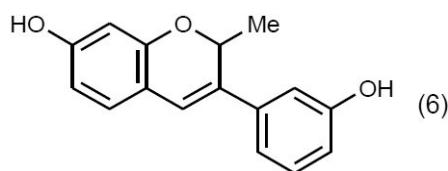


(4)

【化 6】



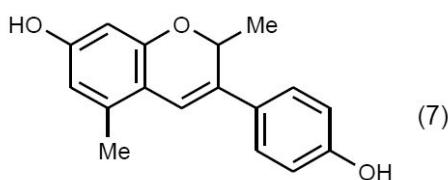
(5)



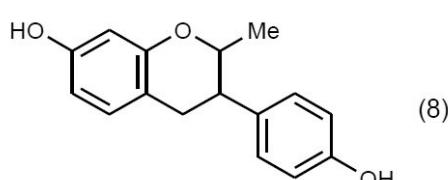
(6)

【化 7】

10



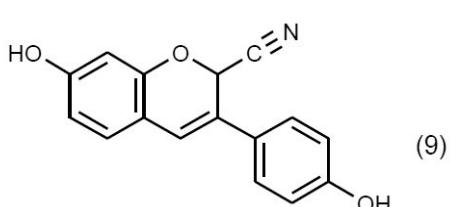
(7)



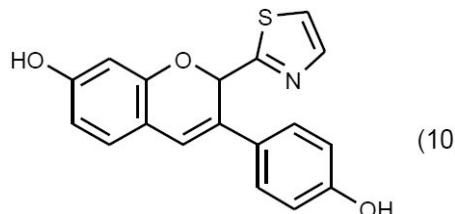
(8)

【化 8】

20



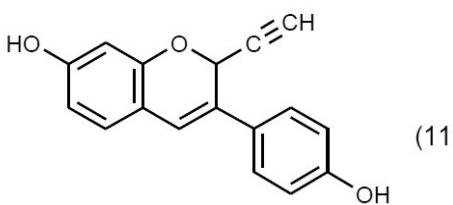
(9)



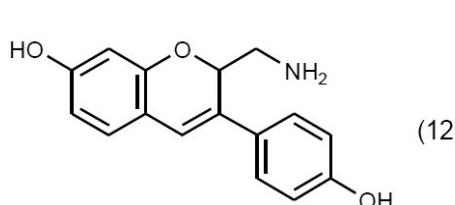
(10)

【化 9】

30



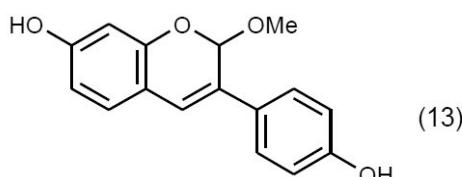
(11)



(12)

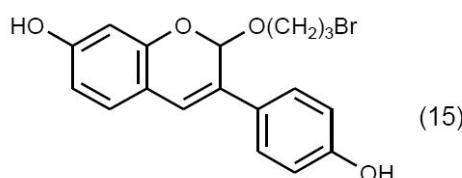
40

【化 1 0】



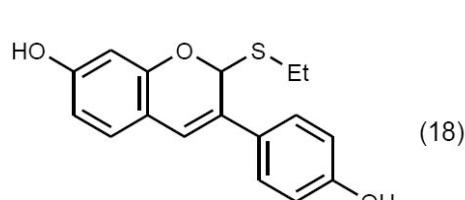
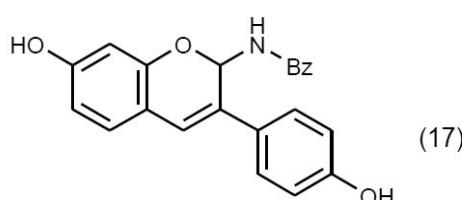
【化 1 1】

10



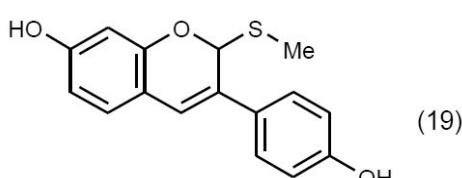
【化 1 2】

20



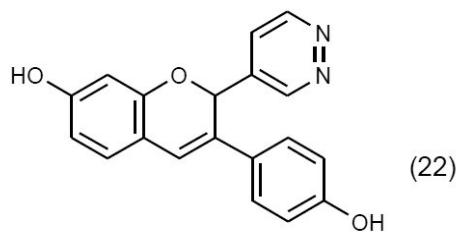
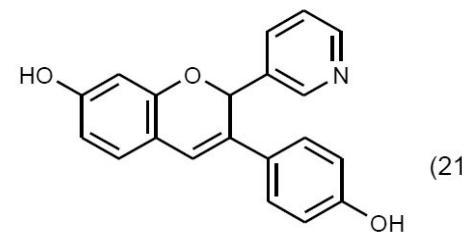
【化 1 3】

30

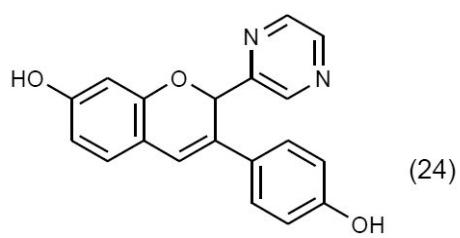
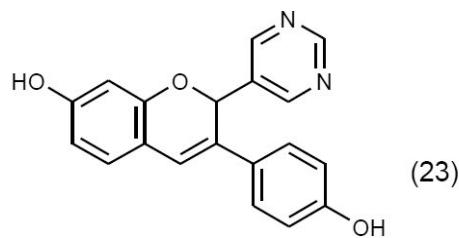


【化 1 4】

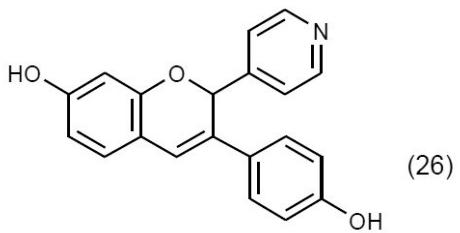
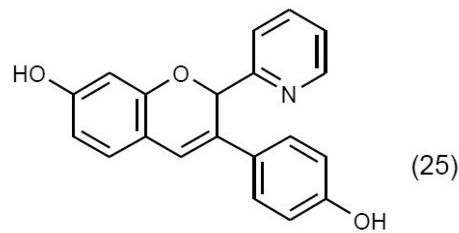
40



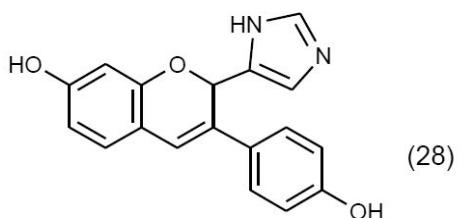
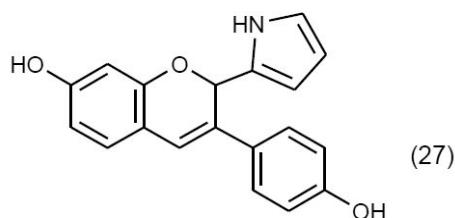
【化 1 5】



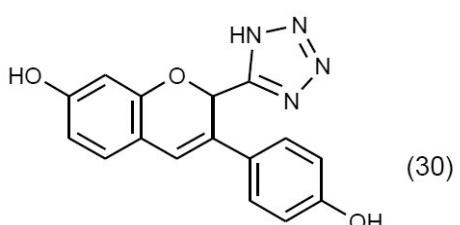
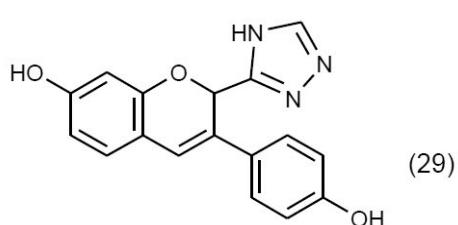
【化 1 6】



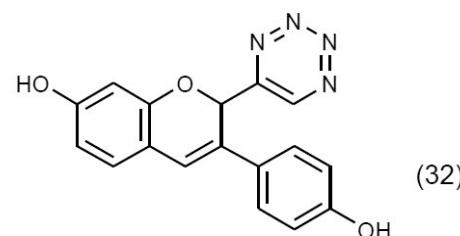
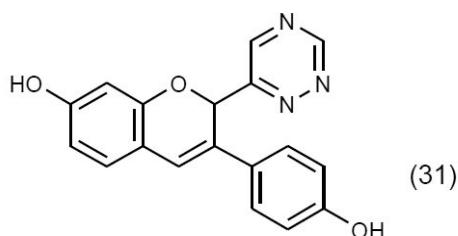
【化 1 7】



【化 1 8】



【化 1 9】



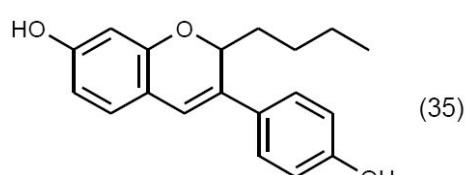
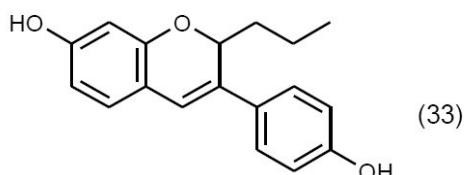
10

20

30

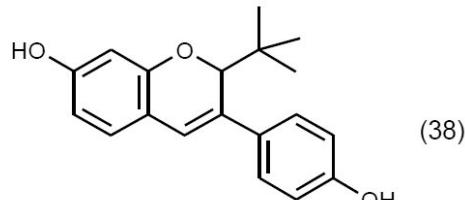
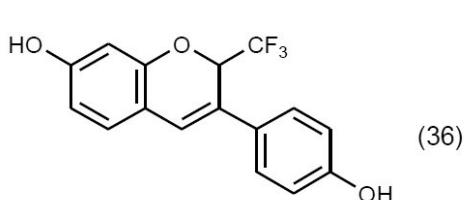
40

## 【化 2 0】



## 【化 2 1】

10



又は薬学的に許容されるその塩。

20

## 【請求項 3 4】

請求項7～33のいずれかに規定される一つ又は複数の式(I)の化合物又は薬学的に許容されるその塩を含み、一つ又は複数の医薬担体、賦形剤、補助剤及び/又は希釈剤を共に含む、医薬品組成物。

## 【請求項 3 5】

請求項7～33のいずれかに記載の化合物を、一つ又は複数の医薬担体、賦形剤、補助剤及び/又は希釈剤と合体させる工程を含む、医薬の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

本発明は、抗炎症性薬剤及び抗酸化剤として有用であり関連する疾患(diseases)と異常(conditions)の治療にも有用な2-置換イソフラボノイド化合物及びそれらを含む医薬組成物に関する。本発明はさらに新規の2-置換イソフラボノイド化合物及びそれらを含む医薬組成物に関する。

30

## 【背景技術】

## 【0 0 0 2】

700を超える異なる天然イソフラボンが知られており、その幾つかは、潜在的な治療効果を伴う生物学的特性を有する。しかしながら、イソフラボン及びその誘導体に関して相当な研究が為され、知識が蓄積されたにもかかわらず、治療的に有用なイソフラボノイド化合物及びその活性の全貌はいまだ理解されていない。また、様々な疾患及び障害(特に炎症性疾患及び関連した異常)の治療、予防(prophylaxis)、回復(amelioration)、防御(defence)及び/又は防止(prevention)のために、新規の、改善した、又は少なくとも代替的な活性薬剤に対する継続的な需要が存在する。

40

## 【0 0 0 3】

炎症性疾患及び異常には、例えば潰瘍性大腸炎(UC)、潰瘍性直腸炎、遠位大腸炎及び/又はクロhn病(CD)等の過敏性腸疾患(irritable bowel disease, IBD)、並びに原発性硬化性胆管炎(PSC)、原発性胆汁性肝硬変(PBC)、自己免疫性肝炎(AIH)及び過敏性腸症候群(IBS)を含むその他の肝腸(hepatointestinal)症候群が含まれる。

## 【0 0 0 4】

UCは大腸(結腸及び直腸)の内層(inner lining)の炎症を引き起こす。CDは腸壁の全層(full thickness)を通じて炎症を引き起こし、口から肛門まで消化管のどの部分でも関与し

50

得る。CDは再発性の腸閉塞、瘻孔、膿瘍形成及び敗血症、並びに関節炎のような腸以外の所における症状をも引き起こし得る。IBDはしばしば15歳から30歳の間に発症し、オーストラリア人の13,000人がUCを患い10,000人がCDを患っている。米国クローン病・大腸炎基金の見積もりによると、百万人にも及ぶアメリカ人がIBDを患っており、直接的あるいは間接的に年間5520億米ドルの費用がかかっているとのことである。さらに、IBDを持った人は結腸癌にかかりやすいということを示す研究もある。

#### 【0005】

IBDの原因はわかっていない。しかし、どちらの症候群も免疫系によって媒介されないと見られ、炎症のプロセスは環境的及び遺伝的な要素に影響される。医学療法は炎症プロセスをコントロールすることを目指し、活発な及び慢性的な疾患に適用され、緩解の維持にも適用される。どの対処ストラテジーも完全に有効ではないが、現在の治療は抗炎症薬(副腎皮質ステロイド、アミノサリチル酸)、免疫抑制薬、免疫療法又は手術によって炎症及び/又は免疫応答を抑えることを目標とする。疾患の緩解を誘導しそして維持し、治療法に伴う副作用を最小限にとどめることができが治療のゴールである。緩解を誘導してから1年以内に再発する場合はUCの患者の80%にも及び、CDの患者では35%である(Podolsky, D. K. (2002) "The current future understanding of inflammatory bowel disease." Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology 16(6): 933-43)。それに加え、現在存在する治療法には著しい副作用を伴わないものはない。ゆえに、IBD薬の開発における究極の目標は、疾患の緩解を持続し毒性を持たない薬剤である(Feagan 2003 "Maintenance therapy for inflammatory bowel disease" The American Journal of Gastroenterology 98 (12, Supplement 1): S6-S17)。

10

20

#### 【0006】

原発性胆汁性肝硬変(PBC)、自己免疫性肝炎(AIH)及び原発性硬化性胆管炎(PSC)は慢性的の肝疾患であり、これらの病変形成には自己免疫性の基因があるようである。PSCはUCと関連していると見られる。PSCとPBCにおいては、胆管が炎症を起こして傷つき最終的には遮断され、胆汁うっ滞、肝細胞障害(hepatocellular injury)、そして多くの場合には肝不全(liver failure)を引き起こす。

#### 【0007】

過敏性腸症候群(IBS)は、非心臓性胸痛、非潰瘍性胃腸障害(non-ulcer dyspepsia)、及び慢性的便秘や下痢を含み機能性胃腸障害として知られる多様な疾患の一部分をなす。これらの疾患は全て、構造的にも生化学的にも原因が見出されない慢性的又は反復性の胃腸管症状で特徴付けられる。米国では2500万人から5500万人がIBSを患っている。

30

#### 【0008】

西洋諸国的一般人口におけるIBSの罹患率は6%から22%の間である。女性では14-24%、男性では5-19%の人々がIBSを患う。罹患率は白人とアフリカ系アメリカ人の間では等しいが、ヒスピニックではより低いようである。いくつかの研究はより老齢の人々においてより低いIBS罹患率を報告しているが、現在の研究ではIBSにおいて年齢による差異が存在するかどうか明確に結論することはできない。日本、中国、インド、及びアフリカのような非西洋諸国においてもIBSは非常に一般的なようである。

40

#### 【0009】

従って、炎症並びに関連した疾患及び異常の治療における新しい処置法、またそこにおいて有用となる新規で改善された薬剤及び化合物に対するニーズが存在する。

#### 【0010】

先行技術における2-置換化合物はGrese et al., Tetrahedron Letters, Vol 36, No. 4 9, pp 8913-8916, (1995)、並びにEP 0 470 310-A1及びWO 93/10741に見出される。これらに開示されている化合物は乳癌の治療に有用だと記述されている。

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

#### 【0011】

#### 【特許文献1】EP 0 470 310-A1

50

【特許文献 2】WO 93/10741

【非特許文献】

【0 0 1 2】

【非特許文献 1】Grese et al., Tetrahedron Letters, Vol 36, No. 49, pp 8913-8916, (1995)

【非特許文献 2】Coligan, J. E., A. M. Kruisbeek, et al., Eds. (1994). Oxidative Metabolism of Murine Macrophages. Current Protocols in Immunology. U.S.A., John Wiley and Sons, Inc.

【非特許文献 3】Cuzzocrea, S. (2006). "Role of nitric oxide and reactive oxygen species in arthritis."; Curr Pharm Des 12(27): 3551-70.

10

【非特許文献 4】Salerno, L., V. Sorrenti, et al. (2002). "Progress in the development of selective nitric oxide synthase (NOS) inhibitors."; Current Pharmaceutical Design. 8(3): 177-200.

【非特許文献 5】Wang, J. and G. Mazza (2002). "Inhibitory effects of anthocyanins and other phenolic compounds on nitric oxide production in LPS/IFN-gamma-activated RAW 264.7 macrophages."; Journal of Agricultural & Food Chemistry 50(4): 850-7.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 1 3】

20

本発明者は、プロスタグランジンの阻害、トロンボキサン及び一酸化窒素の生成を含む強力な抗炎症性活性、並びにフリーラジカルの除去を含む抗酸化剤活性、を含む重要な治療上の活性を示す、一般式(I)に表される類(class)の2-置換イソフラボノイド化合物を見出した。

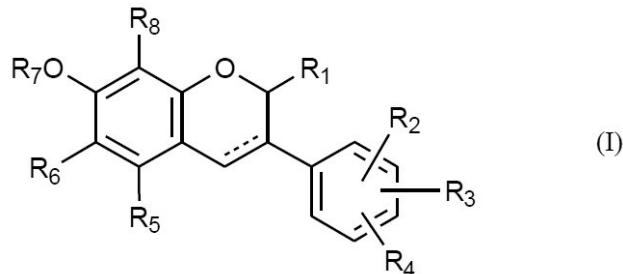
【課題を解決するための手段】

【0 0 1 4】

ゆえに、本発明の一側面によれば抗炎症剤又は抗酸化剤としての医薬の製造における一般式(I)で表される2-置換イソフラボノイド化合物の使用が提示され、

【化 1】

30



【0 0 1 5】

該式中、

R<sub>1</sub>はヒドロキシ、OR<sub>9</sub>、OC(O)R<sub>9</sub>、OSi(R<sub>10</sub>)<sub>3</sub>、アルキル、シクロアルキル、アミノアルキル、-NR<sub>11</sub>(R<sub>12</sub>)、R<sub>11</sub>(R<sub>12</sub>)N-アルキル、アリール、アリールアルキル、チオール、アルキルチオ、ニトロ、シアノ、ハロ、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、アリールアルキルアミノ又はアルキルアリールであり、

40

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>はそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ、OR<sub>9</sub>、OC(O)R<sub>9</sub>、OSi(R<sub>10</sub>)<sub>3</sub>、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、チオール、アルキルチオ、ニトロ、シアノ又はハロであり、

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>8</sub>はそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ、OR<sub>9</sub>、OC(O)R<sub>9</sub>又はアルキルであり、

R<sub>7</sub>は水素、アルキル、ハロアルキル、C(O)R<sub>9</sub>、Si(R<sub>10</sub>)<sub>3</sub>、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルであり、

R<sub>8</sub>は水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ニトロ、シアノ

50

又はハロであり、

$R_9$ はアルキル、ハロアルキル、アリール又はアリールアルキルであり、

$R_{10}$ はそれぞれ独立にアルキル又はアリールであり、かつ、

$R_{11}$ 及び $R_{12}$ はそれぞれ独立に水素、アルキル、アリールアルキル、アリール若しくはBOCであり、又は結合した窒素原子を含めて共に複素環を形成し、

「---」の描画は、単結合又は二重結合を表し、より好ましくは二重結合を表し、

該炭化水素置換基は任意で1つ又は複数のアルキル、ハロ、アシルオキシ、ヒドロキシ、ハロ、アルコキシ、シリルオキシ、ニトロ及びシアノ基で置換することができ、かつ、該化合物は薬学的に許容されるそれらの塩を含む。

#### 【0016】

本発明の別の側面によれば、炎症性疾患又は障害の治療、防止又は回復の方法が提示され、該方法は1つ又は複数の式(1)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩若しくは誘導体を、任意で担体及び/又は賦形剤と共に、被験者に投与することを含む。

#### 【0017】

本発明の別の側面によれば、抗酸化剤の抗炎症性薬としての、1つ又は複数の式(1)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩若しくは誘導体の使用が提示される。

#### 【0018】

本発明の別の側面によれば、1つ又は複数の式(1)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩若しくは誘導体を含み、炎症の治療、予防若しくは回復のため、又は抗酸化剤としての、薬剤が提示される。

#### 【0019】

本発明の別の側面によれば、式(1)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩若しくは誘導体が提示される。

#### 【0020】

本発明の別の側面によれば、1つ又は複数の式(1)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩若しくは誘導体を含み、1つ又は複数の医薬担体、賦形剤、補助剤及び/又は希釈剤と共に含む、医薬組成物が提示される。

#### 【0021】

本発明のこれら及び他の側面は、これに続く記述及び請求項、そして付随する図によって明らかになるはずである。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0022】

【図1】 $10 \mu M$ 濃度の試験化合物によるRAW264.7マウスマクロファージにおけるLPS誘導PG $E_2$ 合成の変化の平均値を示す(処置媒体のみの場合を基準とする)。

【図2】 $10 \mu M$ 濃度の試験化合物によるRAW264.7マウスマクロファージにおけるLPS誘導TXB $_2$ 合成の変化の平均値を示す(処置媒体のみの場合を基準とする)。

【図3】 $10 \mu M$ 濃度の試験化合物によるRAW264.7マウスマクロファージにおけるLPS誘導NO生成の変化の平均値を示す(処置媒体のみの場合を基準とする)。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0023】

発明の詳細な説明

本発明者は一般式(1)で表される類の2-置換イソフラボノイド化合物が重要な生物学的及び薬学的特性を持つことを見出した。

#### 【0024】

式(1)で表される化合物は炎症プロセスを抑制し、免疫のプロセスを加減する能力を有する。該化合物はそれゆえに、過剰な炎症又は免疫機能障害に関連すると一般に認識される障害の防止と治療にも有用であり、それらは炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎及びクローン病を含む)を含む消化管の炎症異常、硬化性胆管炎、関節リウマチを含む滑膜の炎症障害、喘息を含む呼吸器系の炎症異常、及び糸球体腎炎を含む自己免疫疾患を含むがこれらに

10

20

30

40

50

限定されない。該化合物はまた肺炎症、アテローム性動脈硬化を含む心血管障害、高血圧及び脂質悪液質(lipid dyscrasias)を伴う疾患の治療においても有用である。式(I)の化合物はまた炎症に関連した痛みの治療にも有用であり得、及び/又は、トロンボキサン合成阻害剤としての作用により心保護的若しくは腸保護的だと考えられる。

## 【0025】

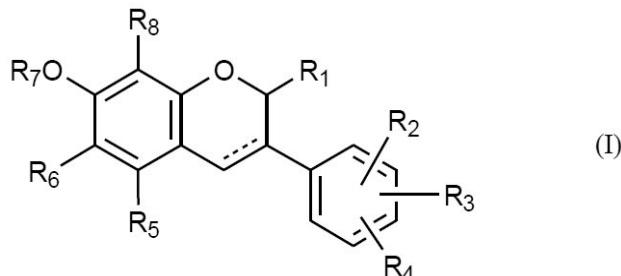
上に記述された特性は臨床的に重要な利点を提供する。

## 【0026】

本発明の別の側面によれば、一般式(I)で表される2-置換イソフラボノイド化合物が提供され、

## 【化2】

10



## 【0027】

20

該式中、

R<sub>1</sub>はヒドロキシ、OR<sub>9</sub>、OC(O)R<sub>9</sub>、アルキル、シクロアルキル、アミノアルキル、-NR<sub>11</sub>(R<sub>12</sub>)、R<sub>11</sub>(R<sub>12</sub>)N-アルキル、アリール、アリールアルキル、チオール、アルキルチオ、ニトロ、シアノ、ハロ、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、アリールアルキルアミノ又はアルキルアリールであり、

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>はそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ、OR<sub>9</sub>、OC(O)R<sub>9</sub>、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、チオール、アルキルチオ、ニトロ、シアノ又はハロであり、

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>8</sub>はそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ、OR<sub>9</sub>、OC(O)R<sub>9</sub>又はアルキルであり、

R<sub>7</sub>は水素、アルキル、ハロアルキル、C(O)R<sub>9</sub>、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルであり、

R<sub>8</sub>は水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ニトロ、シアノ又はハロであり、

R<sub>9</sub>はアルキル、ハロアルキル、アリール又はアリールアルキルであり、

R<sub>11</sub>及びR<sub>12</sub>はそれぞれ独立に水素、アルキル、アリールアルキル、アリール若しくはBOCであり、又は結合した窒素原子を含めて共に複素環を形成し、かつ、

「---」の描画は、単結合又は二重結合を表し、より好ましくは二重結合を表し、

該炭化水素置換基は任意で1つ又は複数のアルキル、ハロ、アシリオキシ、ヒドロキシ、ハロ、アルコキシ、シリルオキシ、ニトロ及びシアノ基で置換することができ、かつ、該化合物は薬学的に許容されるそれらの塩を含む。

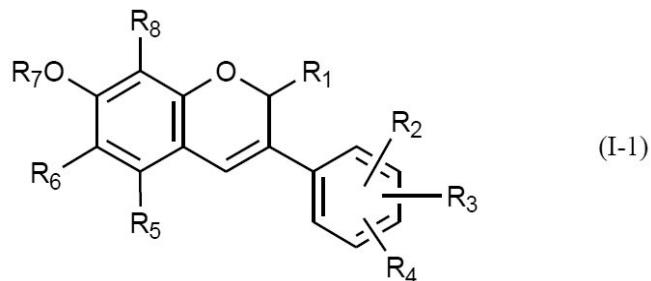
## 【0028】

30

本発明の好ましい一実施形態においては、式(I-1)で表される2-置換イソフラブ-3-エン化合物が提供され、

40

## 【化3】



## 【0029】

10

該式中、

R<sub>1</sub>はヒドロキシ、OR<sub>9</sub>、OC(O)R<sub>9</sub>、アルキル、シクロアルキル、アミノアルキル、-NR<sub>11</sub>(R<sub>12</sub>)、R<sub>11</sub>(R<sub>12</sub>)N-アルキル、アリール、アリールアルキル、チオール、アルキルチオ、ニトロ、シアノ、ハロ、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、アリールアルキルアミノ又はアルキルアリールであり、

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>はそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ、OR<sub>9</sub>、OC(O)R<sub>9</sub>、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、チオール、アルキルチオ、ニトロ、シアノ又はハロであり、

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>8</sub>はそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ、OR<sub>9</sub>、OC(O)R<sub>9</sub>又はアルキルであり、

R<sub>7</sub>は水素、アルキル若しくはハロアルキル、C(O)R<sub>9</sub>、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルであり、

R<sub>9</sub>はアルキル、ハロアルキル、アリール又はアリールアルキルであり、

R<sub>10</sub>はそれぞれ独立にアルキル又はアリールであり、かつ、

R<sub>11</sub>及びR<sub>12</sub>はそれぞれ独立に水素、アルキル、アリールアルキル、アリール若しくはBOCであり、又は結合した窒素原子を含めて共に複素環を形成し、

該炭化水素置換基は任意で1つ又は複数のアルキル、ハロ、アシリルオキシ、ヒドロキシ、ハロ、アルコキシ、シリルオキシ、ニトロ及びシアノ基で置換することができ、かつ、該化合物は薬学的に許容されるそれらの塩を含む。

## 【0030】

30

一実施形態においては、R<sub>1</sub>はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル及びt-ブチルから選択されるアルキル基である。

## 【0031】

別の実施形態においては、R<sub>1</sub>はトリフルオロメチルから選択されるハロアルキル基である。

## 【0032】

別の実施形態においては、R<sub>1</sub>はアミノメチルから選択されるアミノアルキル基である。

## 【0033】

別の実施形態においては、R<sub>1</sub>はアリルから選択されるアルケニル基である。

## 【0034】

別の実施形態においては、R<sub>1</sub>はエチニルから選択されるアルキニル基(akynyl group)である。

## 【0035】

別の実施形態においては、R<sub>1</sub>メトキシ、エトキシ及びブロモプロポキシから選択されるアルコキシ基である。

## 【0036】

別の実施形態においては、R<sub>1</sub>はベンジルアミノから選択されるアミノ基である。

## 【0037】

別の実施形態においては、R<sub>1</sub>はシアノである。

## 【0038】

別の実施形態においては、R<sub>1</sub>はヒドロキシである。

50

## 【0039】

別の実施形態においては、R<sub>1</sub>はメチルチオ及びエチルチオから選択されるアルキルチオ基である。

## 【0040】

別の実施形態においては、R<sub>1</sub>はチアゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリダジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリル、イミダジル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル及びテトラジニルから選択されるヘテロアリール基である。

## 【0041】

さらなる好ましい実施形態においては、該化合物は式(I-1)で表され、該式中、

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>はそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ、OR<sub>9</sub>、OC(O)R<sub>9</sub>又はハロであり、

さらに好ましくは、該式中、

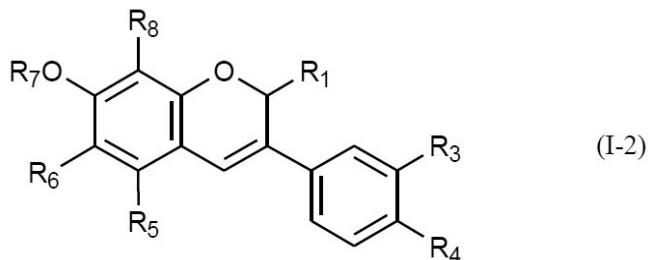
R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>はそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ、OMe又はOC(O)Meである。

10

## 【0042】

本発明の好ましい一実施形態においては、式(I-2)で表される2-置換イソフラブ-3-エン化合物が提供され、

## 【化4】



20

## 【0043】

該式中、

R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>はそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ、メトキシ又はOC(O)Meであり、

さらに好ましくは、該式中、

R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>はそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ又はメトキシであり、

さらに好ましくは、該式中、

R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>のうち1つがヒドロキシであり別の1つが水素である。

30

## 【0044】

さらなる好ましい一実施形態においては、該化合物は式(I-1)又は(I-2)で表され、該式中、

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>8</sub>はそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ又はメチルであり、

さらに好ましくは、該式中、

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>8</sub>の内の1つがヒドロキシ又はメチルであり、

さらに好ましくは、該式中、

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>8</sub>は水素である。

40

## 【0045】

さらなる好ましい一実施形態においては、該化合物は式(I-1)又は(I-2)で表され、該式中、

R<sub>7</sub>は水素、メチル又はC(O)Meであり、

さらに好ましくは、該式中、

R<sub>7</sub>は水素である。

## 【0046】

さらなる好ましい一実施形態においては、該化合物は式(I-1)又は(I-2)で表されるものであり、該式中、

R<sub>1</sub>はヘテロアリールであり、

R<sub>2</sub>はHであり、

50

$R_3$ 及び $R_4$ はそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ又はメトキシであり、  
 $R_5$ 、 $R_6$ 及び $R_8$ はそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ又はメチルであり、かつ、  
 $R_7$ は水素又はメチルである。

## 【0047】

さらなる好ましい一実施形態においては、該化合物は式(I-1)又は(I-2)で表されるものであり、該式中、

$R_1$ は1~3個の原子が窒素原子である5員又は6員芳香族環であり、

$R_2$ はHであり、

$R_3$ 及び $R_4$ はそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ又はメトキシであり、

$R_5$ 、 $R_6$ 及び $R_8$ はそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ又はメチルであり、かつ、

$R_7$ は水素である。

10

## 【0048】

さらなる好ましい一実施形態においては、該化合物は式(I-1)又は(I-2)で表されるものであり、該式中、

$R_1$ はピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり、

$R_2$ はHであり、

$R_3$ 及び $R_4$ はそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ又はメトキシであり、

$R_5$ 、 $R_6$ 及び $R_8$ はそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ又はメチルであり、かつ、

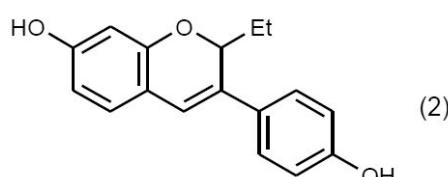
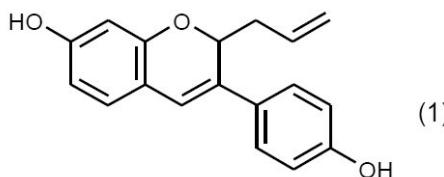
$R_7$ は水素又はメチルである。

20

## 【0049】

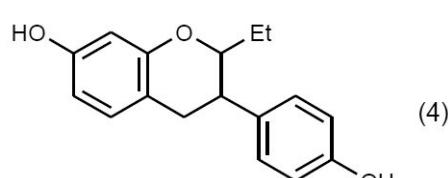
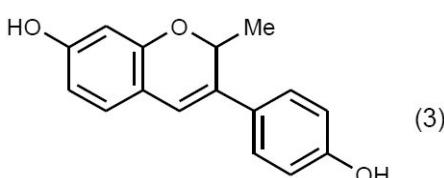
特に好ましい式(I)の化合物は化合物(1)から(38)までであり、

## 【化5】



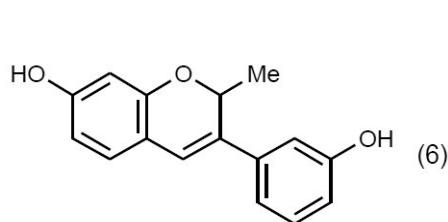
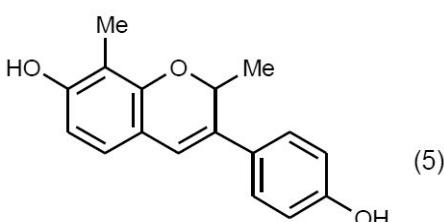
30

## 【化6】

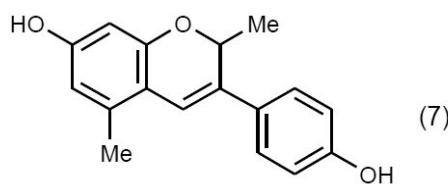


40

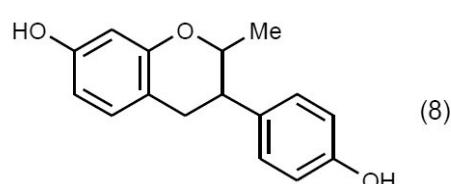
## 【化7】



【化 8】

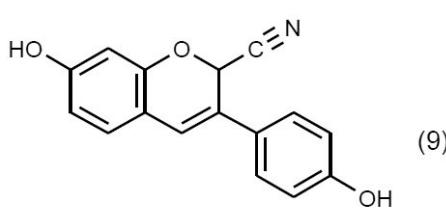


(7)

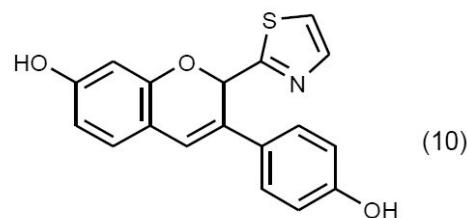


(8)

【化 9】



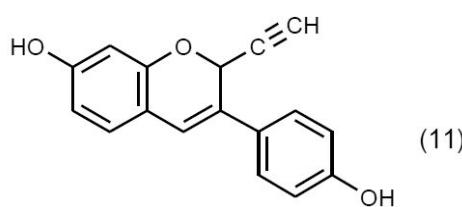
(9)



(10)

【化 10】

10



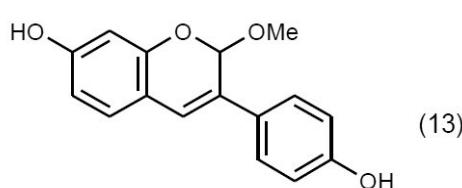
(11)



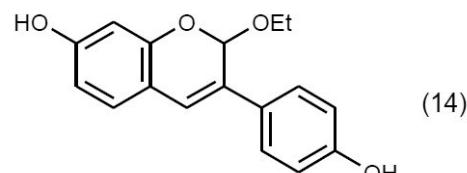
(12)

【化 11】

20



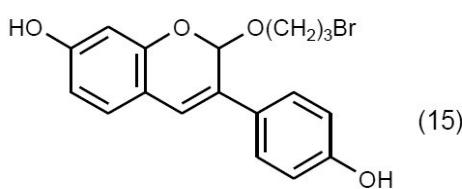
(13)



(14)

【化 12】

30



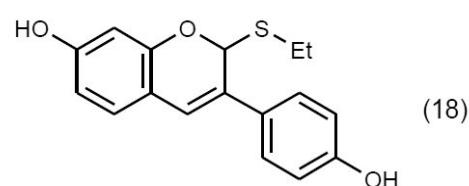
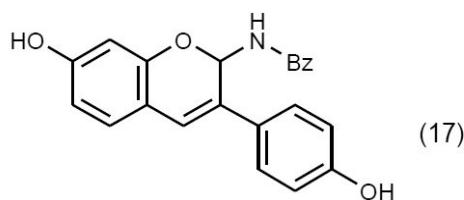
(15)



(16)

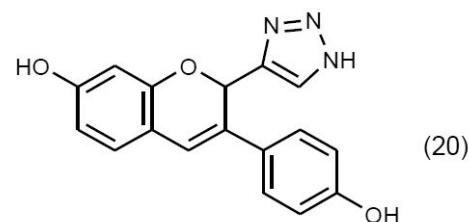
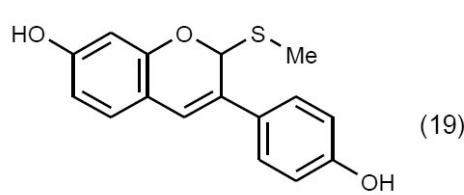
40

【化 1 3】



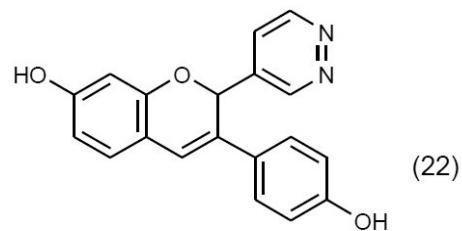
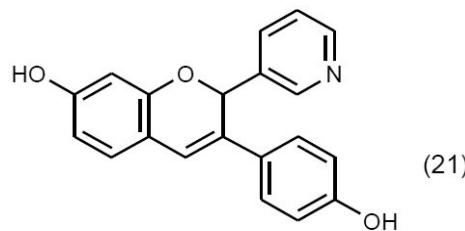
【化 1 4】

10



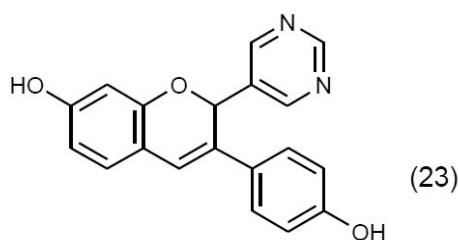
【化 1 5】

20



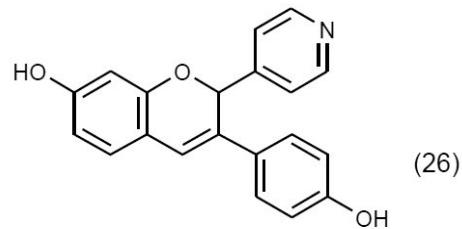
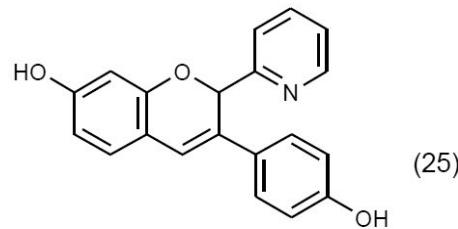
【化 1 6】

30

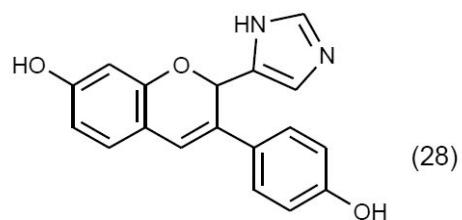


【化 1 7】

40

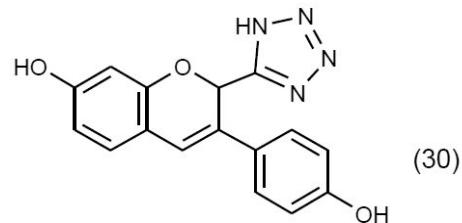
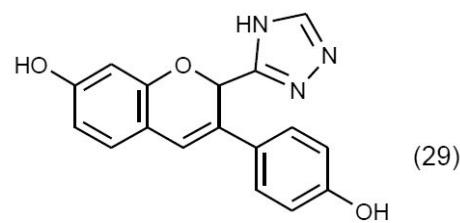


【化 1 8】



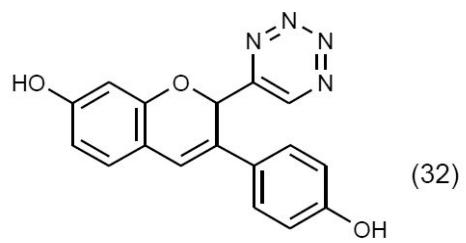
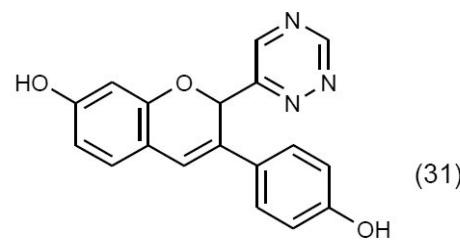
【化 1 9】

10



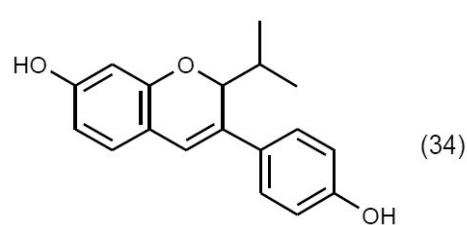
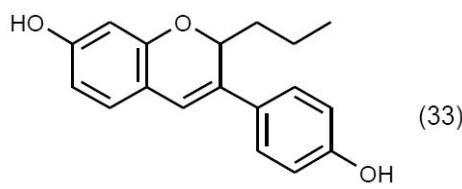
【化 2 0】

20



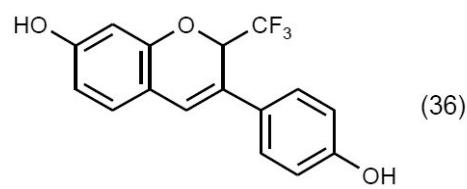
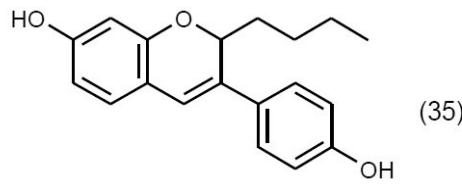
【化 2 1】

30

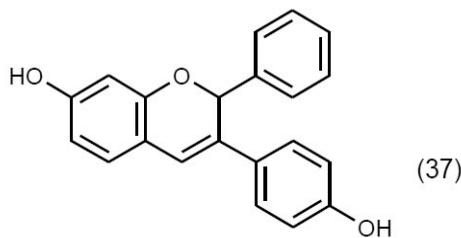


【化 2 2】

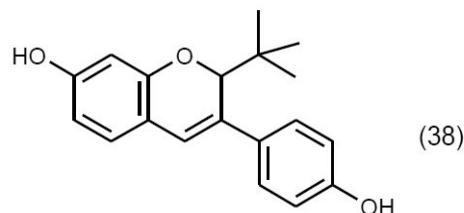
40



## 【化23】



(37)



(38)

## 【0050】

10

又は薬学的に許容されるその塩である。

## 【0051】

これらの化合物はまた、対応するヒドロキシル保護(hydroxyl-protected)化合物でもあり得、それはアセトキシ保護(化合物39-76)及びトリメチルシリル保護(化合物77-114)を含む。

## 【0052】

3-エン化合物(1)-(3)、(5)-(7)及び(9)-(38)には本発明の方法において特別な有用性がある。化合物(1)、(5)、(6)、(7)、(13)、(14)及び(18)については特別に言及することができる。化合物(10)及び(20)-(32)についても加えて言及することができる。

20

## 【0053】

本発明は新規の化合物に係るため、先行技術より知られている化合物は本発明に与しない。本発明の好ましい側面においては式(I)で表される2-置換イソフラブ-3-エン又はイソフラバン化合物が提供されるが、ただし以下の化合物は特に除外される。

## 【0054】

2-メチル-4',7-ジヒドロキシイソフラブ-3-エン、  
 2-エチル-4',7-ジヒドロキシイソフラブ-3-エン、  
 2-イソプロピル-4',7-ジヒドロキシイソフラブ-3-エン、  
 2-フェニル-4',7-ジヒドロキシイソフラブ-3-エン、  
 2-(4-フルオロフェニル)-4',7-ジヒドロキシイソフラブ-3-エン、  
 2-(4-アニシル)-4',7-ジヒドロキシイソフラブ-3-エン、  
 2-ナフチル-4',7-ジヒドロキシイソフラブ-3-エン、  
 2-チエニル-4',7-ジヒドロキシイソフラブ-3-エン、  
 2-ビニル-4',7-ジヒドロキシイソフラブ-3-エン、  
 2-(4-ヒドロキシフェニル)-3-フェニル-7-メトキシ-2H-1-ベンゾピラン、及び  
 2-(N-n-ブチル-N-メチル-10-アミノデシル)-3(4-ヒドロキシフェニル)-7-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン。

30

## 【0055】

本発明による式(I)の化合物はキラル中心を持ち得る。本発明はそれらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体及びそれらの混合物(比率を問わない)の全てを含む。本発明はさらに、単離された鏡像異性体又は鏡像異性体の組にも及ぶ。鏡像異性体及びジアステレオ異性体を分離する方法は当業者によく知られている。

40

## 【0056】

「イソフラボン」又は「イソフラボノイド化合物」という用語はここにおいては広義にイソフラボン、イソフラベン、イソフラバン、イソフラバノン、イソフラバノール及びその他類似のものを含むと解されるべきであり特異的な意味は意図されない。

## 【0057】

「アルキル」という用語は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、セクブチル、三級ブチル、ペンチル及びその他類似のもののように、1-6個の炭素原子を持つ直鎖及び分岐鎖の一価飽和炭化水素基を含むと解される。アルキル基はより好ましくは1-4個の炭素原子を含み、特にメチル、エチル、プロピル又はイソブチル。

50

ピルである。

【0058】

「アルケニル」という用語は、例えばビニル、プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、ブテニル、ペンテニル及びその他類似のもののように、2-6個の炭素原子及び少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を持つ直鎖及び分岐鎖の一価炭化水素ラジカルを含むと解される。アルケニル基は2-4個の炭素原子を含み得る。

【0059】

「アルキニル」という用語は、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル及びその他類似のもののように、2-6個の炭素原子及び少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を持つ直鎖及び分岐鎖の一価炭化水素ラジカルを含むと解される。アルキニル基は2-4個の炭素原子を含み得る。10

【0060】

シクロアルキルは例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルのように3-6個の炭素原子から成る環状アルキル基を含む。

【0061】

アルキル、アルケニル若しくはアルキニル基又はシクロアルキル基は、任意で1つ又は複数のアルキル、ハロ、アシリルオキシ、ヒドロキシ、ハロ、アルコキシ、シリルオキシ、ニトロ及びシアノにより置換され得る。

【0062】

「アリール」という用語はフェニル、ベンジル、ビフェニル及びナフチルを含むと解され、任意で1つ又は複数のアルキル、ハロ、アシリルオキシ、ヒドロキシ、ハロ、アルコキシ、シリルオキシ、ニトロ及びシアノにより置換され得る。20

【0063】

「ヘテロアリール」という用語は1-12個の原子を持つ一価芳香族ラジカルを意味すると解され、ここで1-6個の原子は窒素、酸素及び硫黄から選択されるヘテロ原子である。「ヘテロアリール」は1-6個の原子を持つ一価芳香族ラジカルを意味すると解されることもあり得、ここで1-4個又は1-3個の原子は窒素、酸素及び硫黄から選択されるヘテロ原子である。ヘテロアリール基は5個又は6個の原子を持つこともあり得、ここで1-3個又は1-4個の原子は酸素、窒素及び硫黄から選択されるヘテロ原子である。ヘテロアリール基は、フラニル、テトラジニル、ピラゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チエニル、イミダゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピリジル、ピロリル、トリアゾリル及びトリアジニルからなる群から選択され得る。ヘテロアリール基はピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル及びピリミジニルからなる群から選択され得る。ヘテロアリール基は1-ピリジル、2-ピリジル又は3-ピリジルであり得る。ヘテロアリール基は任意で1つ又は複数のアルキル、ハロ、アシリルオキシ、ヒドロキシ、ハロ、アルコキシ、シリルオキシ、ニトロ及びシアノにより置換され得る。30

【0064】

好ましいヘテロアリール基はフラニル、テトラジニル、ピラゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピリジル、ピロリル、トリアゾリル又はトリアジニルである。40

【0065】

「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを含むと解され、好ましくはフルオロ及びクロロである。例えば「ハロアルキル」という言葉はモノハロゲン化、ジハロゲン化及びペルハロゲン化アルキル基を含む。好ましいペルハロアルキル基はトリフルオロメチル及びペンタフルオロエチルである。

【0066】

「アミノアルキル」という用語は、上に規定されたアルキル基であって、1つ又は複数の水素原子が1つ又は複数のアミノ基に置き換えられたものを意味する。1つ又は2つの水

10

20

30

40

50

素原子が1つ又は2つのアミノ基に置き換えられ得る。アミノアルキル基はアミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル及びその他類似のものであり得る。

【0067】

「アリールアルキル」という用語は、上に規定されるアリール基が二価アルキレン基を介して分子に結合したものを意味する。アリールアルキル基の例にはベンジル、フェネチル及びその他類似のものが含まれる。「アルキレン」という用語は直鎖又は分岐鎖の飽和炭化水素基から2つの水素原子を除去することによって得られる二価の基を意味する。代表的なアルキレン基にはメチレン、エチレン、プロピレン、イソブチレン、及びその他類似のものが含まれる。

【0068】

「アルキルアリール」という用語は、上に規定されるアルキル基が二価アリーレン基を介して分子に結合したものを意味する。アルキルアリール基の例にはトリル、エチルフェニル、プロピルフェニル、ブチルフェニル及びその他類似のものが含まれる。「アリーレン」という用語は上に規定されるアリール基から2つの水素原子を除去することによって得られる芳香環系を意味する。

【0069】

「シリルオキシ」基という用語は、トリメチルシリルオキシ又はt-ブチルジメチルシリルオキシのようなペルアルキルシリルオキシを典型的に指す。

【0070】

本発明の化合物は酸付加塩、アニオン塩及び双性イオン塩のような全ての塩を含み、特に当業者に周知であるような薬学的に許容される塩を含む。「薬学的に許容される塩」という用語は、電荷を帯びた有機又は無機の部分(moiety)で薬剤(例えば塩中の対カチオン又は対アニオンとなるもの)と共に投与され得るものに関連する。薬学的に許容されるカチオンは当業者に知られており、ナトリウム、カリウム、カルシウム、亜鉛及び第四級アミン(quaternary amine)を含むがこれらに限らない。薬学的に許容されるアニオンは当業者に知られており、塩素、酢酸、トシレート、クエン酸、炭化水素及び炭酸を含むがこれらに限らない。

【0071】

薬学的に許容される塩は、酢酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、クエン酸、桂皮酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルタミン酸、グルタル酸、グルコン酸、塩酸、臭化水素酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ナフトエ酸、ヒドロキシナフトエ酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、ナフタレンアクリル酸、オレイン酸、シュウ酸、オキサロ酢酸、リン酸、ピルビン酸、p-トルエンスルホン酸、酒石酸、トリフルオロ酢酸、トリフェニル酢酸、トリカルバリル酸、サリチル酸、硫酸、スルファミン酸、スルファニル酸及びコハク酸から形成されたものを含む。

【0072】

「薬学的に許容される誘導体」又は「プロドラッグ」という用語は、レシピエントに投与されると、直接的又は間接的に、元となる活性化合物又はその代謝産物を提供する能力を有し、又はそれ自体で該活性を示す、活性化合物の誘導体のことを指し、例えばリン酸誘導体及びスルホン酸誘導体を含む。誘導体はそれゆえに溶媒和化合物、薬学的に活性を持つエステル、プロドラッグ及びその他類似のものを含む。これはまた、体内で切断され本発明の化合物又はその活性部分(active moiety)を提供し得るような、生理的に切断可能な脱離基を有する誘導体をも含む。脱離基はアシル、リン酸、硫酸、スルホン酸、及び好ましくはモノ、ジ 及びペル アシルオキシ置換化合物を含み得、そこにおいては付帯(pendant)の1つ又は複数のヒドロキシ基がアシル基、好ましくはアセチル基によって保護されている。典型的には、本発明のアシルオキシ置換化合物は、相当するヒドロキシ置換化合物に容易に切断され得る。

【0073】

化学的な官能基の保護、脱保護、シントン及びその他当業者に知られる技術は、適切で

10

20

30

40

50

あるならば本発明の化合物及びその出発物質の合成において補助的に使用され得る。

【0074】

本発明の化合物及び誘導体の官能基の保護は、該技術分野で十分に確立されている方法によって行うことができる(例えばT. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1981に記載されているように)。

【0075】

ヒドロキシ保護基は、カルボン酸エステル、例えば酢酸エステル、アリールエステル、例えば安息香酸エステル、アセタール/ケタール、例えばアセトニド及びベンジリデン、エーテル、例えばo-ベンジル及びp-メトキシベンジルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル並びにシリルエーテル、例えばトリメチルシリル及びt-ブチルジメチルシリルエーテルを含むがこれらに限定されない。

10

【0076】

保護基は、例えば酸又は塩基触媒加水分解又は還元、例えば水素付加、によって除去され得る。シリルエーテルの切断はフッ化水素又はフッ化テトラブチルアンモニウムを必要とし得る。

【0077】

例えば式(I)の化合物が1つ又は複数のヒドロキシル置換基を持ち、それらの内の一つ又は複数が、アルコールをハロゲン化剤で処理することによってプロモ、クロロ又はヨードのようなハロ置換基に転換されることが出来る場合のように、式(I)の化合物が別の式(I)の化合物に転換され得るということは医薬品化学の当業者には自明となる。ハロゲン化剤にはNBS、臭化水素酸、塩素ガス等の化合物が含まれる。ハロゲン化のようなプロセスの間、分子中の他の官能性を保護するために保護基を使用することが必要となり得る。

20

【0078】

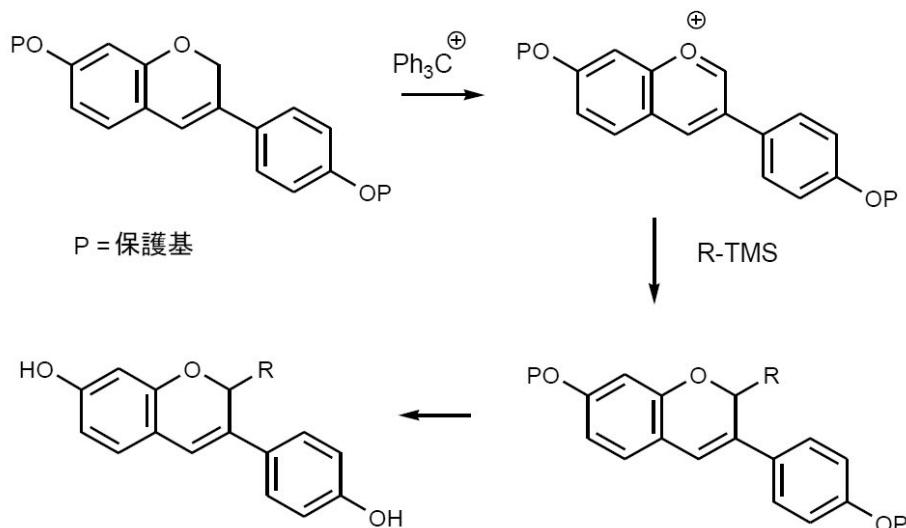
フェノール類のヒドロキシルはハロゲン化剤による処理をもってしても対応するハロゲン化合物に容易に転換されにくい、ということがあり得る。しかしながら、例えば適当なアリールアミンの出発物質を例えば0°ののような低温条件でHClの存在下NaNO<sub>2</sub>で処理し対応するアジ化塩を产生することによって所望のハロゲン化合物を調製し得る。続けてCuCl、CuBr、KI又はHBF<sub>4</sub>で処理することにより該アジ化物を必要なハロゲン化合物に転換することができる。

30

【0079】

2-置換イソフラブ-3-エンは、保護されたイソフラブ-3-エンにヘキサフルオロリン酸トリチルを使用して対応するイソフラビリウム塩中間体を產生しこれに求核付加を起こさせることによって合成された。下に示すスキーム1で一般的な合成の方法論を表す。

## 【化24】



スキーム1

## 【0080】

20

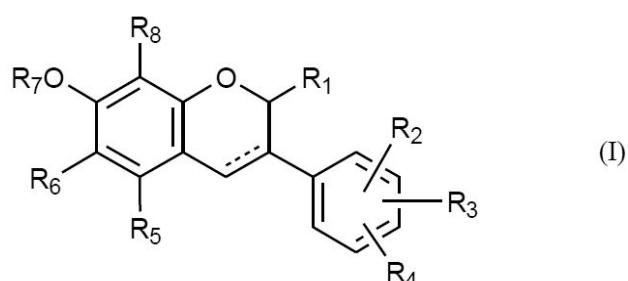
利用された求核試薬は必要に応じてトリメチルシリル(TMS)誘導体、トリブチルスズ((Bu)<sub>3</sub>Sn) 誘導体、アルコール及びアミンを含み、当業者には周知であるような官能基修飾を任意に用いて、本発明の化合物を產生するに至った。

## 【0081】

ゆえに、本発明の別の側面によれば、式(I)で表される化合物を調製する方法(プロセス)が提供され、

## 【化25】

30



## 【0082】

該式中、

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> 及びR<sub>8</sub>は上に規定された通りであり、

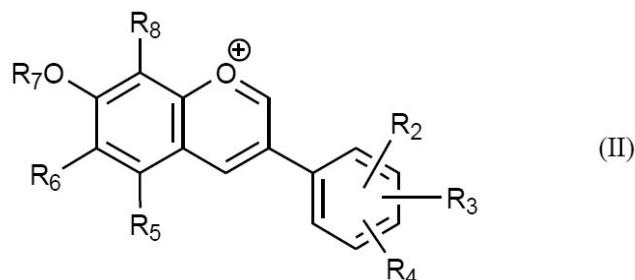
「---」の描画は、単結合又は二重結合を表し、

該炭化水素置換基は任意で1つ又は複数のアルキル、ハロ、アシリルオキシ、ヒドロキシ、ハロ、アルコキシ、シリルオキシ、ニトロ及びシアノ基で置換することができ、

40

該プロセスは式(II)のイソフラビリウム塩を反応させる工程を含み、

## 【化26】



## 【0083】

10

該式中、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>は適切に保護され、

該反応には求核試薬R<sub>1</sub>-X

(該式中、R<sub>1</sub>は求核性でありXはTMS、(Bu)<sub>3</sub>Sn又はHを含むカウンター基)、ホルムアルデヒド及び一級アミン、R<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>が使われ、

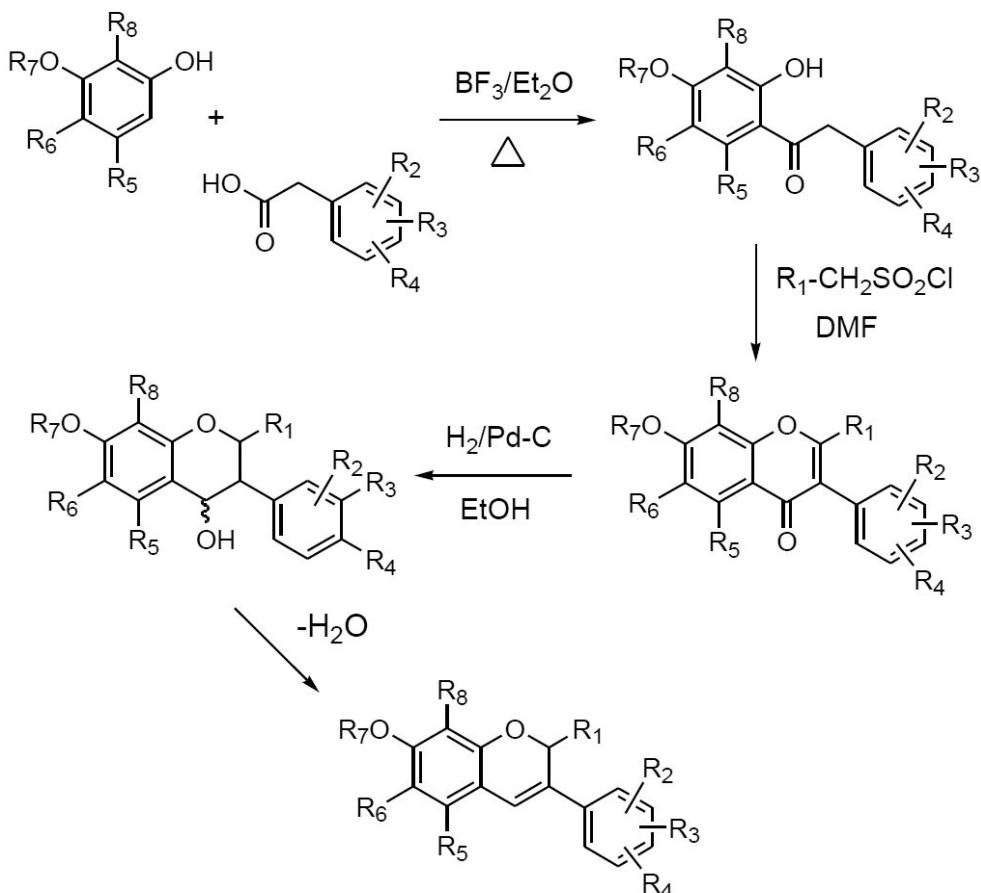
一般式(I)で表される化合物が産生される。

## 【0084】

20

該2-置換化合物のベンゾピラン環及び付帯のフェニル環の両方における様々な置換パターンへのアクセスは、対応したR<sub>5</sub>-R<sub>8</sub>置換フェノール及びR<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>置換フェニル酢酸の出発物質を選択することによって可能となるが、これは例えば公開された国際特許出願であるWO 98/08503及びWO01/17986並びにそれらに引用されている文献に従うものであり、その開示は参照によって本明細書に組み込まれる。典型的な合成は下のスキーム2において表される。

## 【化27】



## スキーム2

30

## 【0085】

環化(ring cyclisation)反応は、当業者に知られているようにR1-置換メタンスルホン酸クロライド反応物を用いて都合よく行うことができる。R<sub>1</sub>は、適切な場合、保護されているか又は極性転換(Umpoled)シントンの形で存在し得る。還元反応はPd-C又はPd-アルミニウムを用いて水素の存在下アルコール溶媒中で首尾よく行われイソフラボン-4-オール化合物を産出する。脱水は例えは酸又はP<sub>2</sub>O<sub>5</sub>を用いて達成し得る。水素付加及び脱水反応は、一般的に、フェノール部分(moieties)が存在する場合はそれを例えはアシルオキシ又はシリルオキシ基としてはじめに保護することによって、よりうまく起こる。その産物はそれから容易に脱保護され対応するヒドロキシ置換化合物を産出することができる。適切な場合に他のアルキル化、環化、水素付加及び/又は脱水の標準的な方法が利用され得ることは当業者に認知されることである。

40

## 【0086】

R<sub>1</sub>が水素である場合は、スキーム1のイソフラビリウム塩法を適用してR<sub>1</sub>基の挿入を達成することができる。

## 【0087】

多様な3-フェニル置換イソフラボンへのアクセスは、フェニル酢酸由来の基における置換パターンを変化させることによって、又は該技術分野で知られる保護基及びシントンを用いてそれを化学修飾することにより、可能である。

## 【0088】

同様に、5-、6-及び/又は8-置換イソフラボンへのアクセスは、レゾルシノール基にお

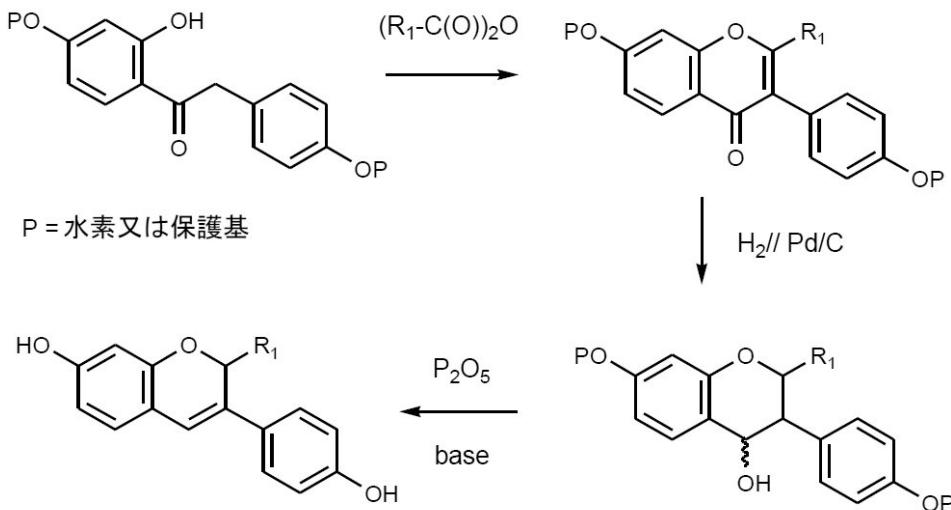
50

ける置換パターンを変化させることにより得ることができる。

【0089】

2-置換イソフラボノイドへのアクセスはまた、1,2-ジフェニル-エタノンを用いた無水環化(anhydride cyclisation)によりイソフラボンを産出し、続く水素付加及び結果として生じる4-オールのその後の脱水によって当該発明のイソフラブ-3-エンを産出することによっても得ることができる。下のスキーム3は一般的な合成の方法論を表す。

【化28】



スキーム3

【0090】

多様な2-置換化合物へのアクセスは、酸無水物基(acid anhydride group)を変化させることによって得られる。付帯するフェニル環及びベンゾピランフェニル環における多様な置換パターンへのアクセスは、対応した置換を有する1,2-ジフェニルエタノンから出発することにより可能である。

【0091】

「治療」、「予防」、「防止」、「回復」及びその他類似の用語は、ここで用いられる場合、最も広義なコンテキストにおいて考慮されるべきである。特に、「治療」という用語は、動物が完全に回復するまで処置されることを必ずしも意味しない。従って、「治療」は特定の状況における症状若しくは重症度の改善、又は特定の状況を発生する危険性を防ぐ若しくは低下させることも含む。

【0092】

本発明による式(I)で表される1つまたは複数の化合物が治療において必要とされる量は多くの因子に依存し、それは適用事例の特異性、使用される特定の化合物の性質、治療される異常の種類、投与の形式及び患者の状態を含む。

【0093】

式(I)の化合物は従来実施されている方式や量で投与され得る。例としてGoodman and Gilman, "The pharmacological basis of therapeutics", 7th Edition, (1985)を参照のこと。特異的に用いられる投与量は治療される異常、対象の状態、投与のルート及び上記のようなその他よく知られた因子に依存する。一般的には、患者あたりの一日の投与量は0.1mgから5gの間の範囲であり得、典型的には0.5mgから1gの間、好ましくは50mgから200mgの間である。投薬の期間については、1日又は2日ごとに一回の投与という場合から、1日に2回又は3回の投与を必要に応じて1週間から数ヶ月間さらには数年間まで続ける場合までの範囲があり得、それは治療又は緩和される対象である異常の重症度に依存する。

【0094】

10

20

30

40

50

いかなる特定の対象についても、個々の必要性及び該組成物の投与を行う者又は投与を監督する者の専門的判断に従って、特異的な投薬計画は時間の経過と共に調整されるべきである。

#### 【0095】

活性化合物を用いた比較的短期間の治療は、癌の安定化又は萎縮又は緩解を引き起こすために使われることができる。長期間の治療は高リスク患者において癌の発生を防ぐために使用されることができる。

#### 【0096】

ここで記述される治療学上の徵候(therapeutic indications)を治療するための医薬組成物は、本発明の化合物(便宜のため以下では「活性化合物」と呼ぶ)を、該技術分野では公知なように1つ又は複数の医薬学的又は獣医学的に許容される担体及び/又は賦形剤と共に混合することによって典型的には調製される。

10

#### 【0097】

担体は、言うまでも無く、製剤中の他のいかなる成分とも適合しているという意味において許容できるものでなければならず、対象にとって有害であってはならない。担体又は賦形剤は固体又は液体、又はその両方であり得、好ましくは例え錠剤のような単位用量(unit-dose)の形で該化合物と共に製剤され、該製剤物は重量の最大100%まで活性化合物を含み得、好ましくは重量の0.5%から99%、又は0.5%から85%、又は0.5%から75%又は0.5から60%の活性化合物を含む。

20

#### 【0098】

1つ又は複数の活性化合物が本発明の製剤に組み入れられ得、該調剤物は本質的には構成成分を混合し任意で1つ又は複数の付属成分を含ませることから成る薬学の任意の公知技術によって調製され得る。該薬組成物中の活性化合物の好ましい濃度は、薬の吸収、分布、不活性化、及び排泄の率、並びに当業者に知られる他の因子に依存する。

30

#### 【0099】

本発明の製剤は経口、直腸、眼球、頬側(buccal)(例えば舌下)、非経口(例えば皮下、筋肉内、皮内、又は静脈内)投与、及び鼻、口、腔又は直腸における粘膜投与を含む経皮投与に適したもの、並びに吸入薬として適したものを作り得、いかなる場合において最も適切なルートは治療される異常の性質と重症度及び使用される特定の活性化合物の性質に依存する。

30

#### 【0100】

経口投与に適した製剤は、例えばカプセル、小袋、薬用ドロップ(lozenges)、若しくは錠剤のように予め決められた量の活性化合物を各々含む個別なユニットとして、粉若しくは顆粒として、溶液又は水性若しくは非水性液中の懸濁として、又は水中油(oil-in-water)若しくは油中水(water-in-oil)エマルジョンとして、提供され得る。そのような調剤物は、活性化合物と適切な担体(上記のように1つ又は複数の付属成分を含み得る)を合体させる工程を含む薬学の任意の適切な方法によって調製され得る。

40

#### 【0101】

一般的に、本発明の製剤は活性化合物を液状又は細かく分割(finely divided)した固形状(又はその両方)の担体と均一かつ密接に混合し、それから、必要ならば、結果として生じる混合物を薬用量ユニットを形成するように形付けることにより調製される。例えば、活性化合物(任意で1つ又は複数の他の成分を伴う)を含む粉又は顆粒を圧縮する又は型に入れることにより錠剤を調製し得る。

#### 【0102】

圧縮錠剤は、適切な機械中で、粉や顆粒(任意で結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、及び/又は界面活性/分散(surface active/dispersing)剤と混合される)のような形の流動性の化合物を圧縮することによって調製され得る。型入れ錠剤は、適切な機械中で、不活性の液体結合剤で湿らせた粉状の化合物を型に入れることによって調製され得る。

#### 【0103】

頬側(舌下)投与に適した製剤は、香りを付けたベース(通常はスクロース及びアラビア

50

ゴム又はトラガント)に含まれた活性化合物から成る薬用ドロップ、並びにゼラチン及びグリセリン又はスクロース及びアラビアゴムのようなベースに含まれた該化合物から成るトローチ(pastilles)を含む。

【0104】

眼球投与に適した製剤は、眼球に許容される担体又は希釈剤に含まれた活性化合物から成る液体、ジェル及びクリームを含む。

【0105】

非経口投与に適した本発明の組成物は、好都合なことには該活性化合物の無菌液体調製物を含み、該調製物は好ましくは意図されるレシピエントの血液と等張である。これらの調製物は好ましくは静脈注射により投与されるが、皮下、筋肉内、又は皮内注射によっても投与を実施し得る。このような調製物は該化合物を水又はグリシン緩衝液と混合し結果として生じる溶液を無菌かつ血液と等張にすることにより都合よく調製され得る。本発明による注射可能な製剤物は一般的に0.1%から60%(重量/体積)の活性化合物を含み0.1ml/分/kgの率で投与され得る。

10

【0106】

注入のための製剤は、例えば、生理食塩水を担体として用い、シクロデキストリン又はその誘導体のような可溶化剤(solubilising agent)を用いて調製し得る。適切なシクロデキストリンは-シクロデキストリン、-シクロデキストリン、-シクロデキストリン、ジメチル-シクロデキストリン、2-ヒドロキシエチル-シクロデキストリン、2-ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン、3-ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン及びトリ-メチル-シクロデキストリンを含む。さらに好ましくはシクロデキストリンはヒドロキシプロピル-シクロデキストリンである。シクロデキストリンの適切な誘導体は、米国特許US 5,134,127に記載のようなシクロデキストリンのスルホブチルエーテル誘導体であるキャプティソル(Captisol)(登録商標)及びその類似体を含む。

20

【0107】

直腸投与に適した製剤は好ましくはユニット用量の坐薬として提供される。膣内投与に適した製剤はユニット用量のペッサリーとして提供される。これらは活性化合物を1つ又は複数の通常の固形状担体(例えばカカオバター)と混合し、結果として生じる混合物を形付けることによって調製し得る。

30

【0108】

皮膚への局所投与に適した製剤物又は組成物は、好ましくは軟膏、クリーム、ローション、ペースト、ジェル、スプレー、エアロゾル、又はオイルの形をとる。使用され得る担体はヴァセリン(Vaseline)、ラノリン(lanoline)、ポリエチレングリコール、アルコール、及びそれら2つ以上の組合せ含む。該活性化合物は一般的に0.1%から5%(重量/重量)の濃度で存在し、さらに特定的には0.5%から2%(重量/重量)である。そのような組成物の例は美容スキンクリームを含む。

30

【0109】

経皮投与に適した製剤は、レシピエントの表皮に長期間に渡って密接に接触することに適応した個別のパッチとして提供され得る。このようなパッチは任意で緩衝された水溶液として活性化合物を含み、例えば0.1Mから0.2Mの濃度で該活性化合物を含むことが適当である。例としてBrown, L., et al. (1998)を参照のこと。

40

【0110】

経皮投与に適した製剤はまた、イオン泳動によても導入し得(例えばPanchagnula R, et al., 2000を参照)、典型的には任意で緩衝された活性化合物の水溶液の形をとる。適切な製剤はクエン酸若しくはビス/トリス緩衝液(pH 6)又はエタノール/水から成り0.1Mから0.2Mの活性化合物を含む。

【0111】

吸入に適した製剤は溶液、懸濁液又はエマルジョンの形のスプレー組成物として導入され得る。吸入スプレー組成物はさらに二酸化炭素又は亜酸化窒素又は1,1,1,2-テトラフルオロエタン、1,1,1,2,3,3-ヘプタフルオロ-n-プロパン若しくはそれらの混合物を例と

50

する水素を含んだフルオロカーボンのような、薬学的に許容される噴霧剤をも含み得る。

【0112】

活性化合物は、例えば食品に添加する、混合する、コートする、組み合わせる又は他の方法で加えること等のように、食品の形で提供され得る。「食品(food stuff)」という用語は最大限に広い意味において用いられ、乳製品を含む飲料のような液状のもの、及び健康バー(health bars)、デザート等その他の食品を含む。本発明の化合物を含有する製剤食品は標準的な習慣に従って容易に調製することができる。

【0113】

治療上の方法、使用及び組成物はヒト又は他の動物への投与のためのものであり得、該動物はペット(companion)及び飼われた(domestic)動物を含む哺乳類(例えば犬及び猫)並びに家畜動物(例えば牛、羊、豚及びヤギ)、鳥(例えば鶏、七面鳥、アヒル)、養殖のものを含む海洋動物(例えば魚、甲殻類及び貝類)並びにその他類似のものを含む。

10

【0114】

該活性化合物又は薬学的に許容されるその誘導体、プロドラッグ若しくは塩はまた、所望の作用を妨げない、又は補足する、他の活性物質と同時投与することができ、該物質としては例えば抗生物質、抗真菌薬、抗炎症薬、及び抗ウイルス化合物が挙げられる。該活性薬剤は2つ以上のイソフラボン又はその誘導体を組合わせとして、又は相乗的な混合物として、含み得る。活性化合物はまた、プロブコール及びニコチン酸のような脂質低下剤、アスピリンのような血小板凝集抑制剤、クーマディン(coumadin)のような抗血栓剤、ベラパミル、ジルチアゼム、及びニフェジピンのようなカルシウムチャンネル遮断薬、カブトプリル及びエナラブリルのようなアンジオテンシン変換酵素(ACE)、並びにプロプラノロール(propanolol)、テルブタロール(terbutalol)、及びラベタロールのような-プロッカーと共に投与することもできる。該化合物はまたイブプロフェン、インドメタシン、アスピリン、フェノプロフェン、メフェナム酸、フルフェナム酸及びスリンダクのような非ステロイド性抗炎症薬と組合わせて投与することもできる。該化合物はまた副腎皮質ステロイド又はゾフラン(登録商標)のような制吐剤と共に投与することもできる。

20

【0115】

式(I)の化合物は、シスプラチン、デヒドロエクオール、タキソール(パクリタキセル)、ゲムシタビン、ドキソルビシン、トポテカン及び/又はカンプトテシンのような1つ又は複数の抗癌剤との同時投与に特に適していると見られる。このことは、該薬物が単独で使用された時と比較して、例えば相乗効果の形で、治療における効果を改善させるという結果をもたらし得る。本発明の化合物は特に化学療法における増感剤(chemosensitisers)であると見られ、同時投与される1つ又は複数の抗癌剤の細胞毒性(cytotoxicity)を増大させると見られる。該抗癌剤は様々な異なる機構で作用するにも関わらずこのことはやはり事実であると見られる(例えば、シスプラチンは核DNAと相互作用することにより働くと考えられ、タキソールは細胞周期のG2/M期で細胞をロックし正常な分裂装置の形成を妨げることにより働くと考えられ、ゲムシタビンは細胞のDNAに挿入されて究極的には有糸分裂を妨げることにより働くと考えられ、ドキソルビシンはトポイソメラーゼII阻害剤としてDNA複製及び転写を妨げることにより働くと考えられ、トポテカンはトポイソメラーゼI阻害剤であると考えられている)。

30

【0116】

興味深いことに、ある状況においては、癌細胞に対するこの細胞毒性の増加は、対応する非癌細胞に対する毒性(toxicity)を伴わない。この知見は多くの癌の治療において重要な意味を持つが、治療が極度に困難であるメラノーマのような癌の治療にとっては特別に重要である。

40

【0117】

同時投与(co-administration)は同一時(simultaneous)又は経時的(sequential)であり得る。同一時の投与は化合物を同じユニット用量内に入れることによって、又は個別に分離されたユニット用量に入れて同時に若しくは近い時間内に服用することによって、実行し得る。経時的な投与は、必要に応じて順番を変えることができ、典型的には二番目ある

50

いは後続の活性薬剤が投与される時点で一番目あるいは先行の活性薬剤の生理的効果の発揮が継続中であることを必要とし、累積的又は相乗的な効果が望まれる場合は特にそうである。

【0118】

本発明は併用療法(combination therapy)を含むパック(pack)にも拡張される。

【0119】

式(I)の化合物はまたヒト及び動物由来の広い範囲の癌細胞に対して細胞増殖抑制性及び細胞毒性であることが見出される。癌細胞とは悪性の特性を示す細胞を意味し、無制御の増殖及び振舞いによって非癌細胞から区別され治療が成功しない限り究極的には生命を脅かすこととなるのが通常である。

10

【0120】

式(I)の化合物に反応することが見出された癌細胞は、上皮由来のもの(例えば、前立腺、卵巣、子宮頸部、乳、胆嚢、肺臓、結腸直腸、腎臓、及び非小細胞肺癌細胞)、神経由来のもの(例えば、グリオーマ癌細胞)及び間葉由来のもの(例えばメラノーマ、中皮腫及び肉腫癌細胞)である。癌細胞に対してこれほど強力な細胞毒性を示しながら、ヒト包皮由来の線維芽細胞のような非癌細胞に対しては概してより低い毒性を示すような一群の関連化合物が見出されるのは非常に珍しく驚くべきことである。

【0121】

有益なことに式(I)の化合物は標準的な抗癌剤が十分に効かないと広く認知されている癌細胞に対しても細胞障害活性を示す。

20

【0122】

本発明はまた、該化合物単独による、及び/又はお互いの組合せによる、及び/又は他の抗癌薬剤との組合せによる、及び/又は放射線療法との組合せによる治療法を通じてそのような腫瘍の増殖率又は大きさを減少させることによって癌患者を治療するための式(I)の化合物の使用を提示する。

【0123】

本発明の化合物を上記のように単独で又は併用療法において使用することは、標準的な抗癌治療を受ける患者によってしばしば経験される有害な副作用を軽減し得る。本発明の化合物の使用はそのような標準的な治療においてより低い用量を適用できることを意味し得、それは癌を持つ人々にとって重要な進歩を意味する。

30

【0124】

式(I)の化合物は正常細胞に対しては好ましい毒性プロファイルを有することが示され、優れたバイオアベイラビリティを有することが示される。本発明の化合物が示す抗癌活性は、従来の癌治療よりも著しく優れているか、それに匹敵するか、又は少なくとも有用な代替である。

【0125】

動物、特にヒトの健康と安楽(well-being)にとって重要な生理的な特性を示す新世代の化合物に対する要求がそれに伴って存在し、それらの特性を利用して疾患の治療、回復及び予防をする新規の方法を見出すことが要求されている。重要なことに、癌及び関連した病気を含む細胞の増殖に対して活性を持つ化合物の新しい、改善された、より優れた、及び/又は代替の医薬品の組成物、薬剤およびレジメンを見出すことに対する強いニーズがある。既知の薬剤のいくつかの好ましくない副作用の問題を解決する化学療法剤に対するさらなるニーズもある。多種多様な癌と闘うために異なった治療法を医師にとって利用可能とし、新しい治療の選択肢を提供して既存の化学療法剤及び治療レジメンに対して増殖細胞が耐性である場合の問題に対処できるようにすることに対するニーズもある。他の化学療法薬と相乗的に作用する薬剤は非常に需要が大きい。

40

【0126】

前立腺癌が男性の間でより大きな問題となってきており、それは西洋諸国において特にそうである。オーストラリア人男性において、肺癌を除く癌の中で最も高い死亡率をもたらすのは前立腺癌である。前立腺癌及び関連した問題の症状は、困難で痛みを伴い頻度の

50

高い排尿、血を含んだ尿、背面下部、臀部及び腿上部の痛み、並びに痛みを伴う射精を含む。

**【0127】**

テストステロンは5- -リダクターゼ酵素によってジヒドロテストステロン(DHT)に還元的に転換されるアンドロゲンである。アンドロゲン受容体における増殖因子としてはDHTはテストステロンの40倍強力である。前立腺癌の増殖及び分裂は初めのうちアンドロゲンに依存する。従ってテストステロンのDHTへの転換を阻害することによってアンドロゲン依存性前立腺癌の増殖を遅らせることが望ましい。

**【0128】**

前立腺癌の最初の効果的な体系的治療は、1940年代における去勢と併用した経口エストロゲン投与(アンドロゲン除去(ablation)の一形態)であった。特筆すべきことに、アンドロゲン除去は、今日においてでさえ、最も頻繁に使用される前立腺癌の治療法であり続けている。しかしながら現在ではアンドロゲン除去はエストロゲン処置では行われず、最も一般的にはステロイド系のフィナステリド、さらに最近ではデュタステリドの使用によって行われている。これらの薬における問題点はステロイド系に関わる潜在的な副作用を含む。

10

**【0129】**

前立腺癌がいったんホルモン非依存性になると、アンドロゲン除去技術はほとんど無用となり、通常次なる防衛線は細胞毒性薬剤の使用である。前立腺癌における単剤治療はほとんど間違なく薬剤耐性につながり、従ってこの問題を回避する1つの道は治療に複数の薬剤を使うことである。複数の薬剤による治療は癌に伴う痛みを通常緩和し、毒性の薬剤の投与量を減らすことにもなる。

20

**【0130】**

従って、前立腺肥大及び関連する細胞増殖並びに癌に伴う症状の回復及び治療に有用な追加的及び補足的な化合物へのアクセスに対するニーズも存在し、それは5- -リダクターゼ阻害剤及び/又は<sub>1A</sub>アドレナリン受容体拮抗薬としての活性を持つ可能性を有する化合物を含む。

30

**【0131】**

理論に縛られることは望まないものの、本発明の化合物は動物細胞内の幅広いシグナル伝達プロセスを制御すると考えられ、これらのシグナル伝達プロセスはすべての動物細胞の生存と機能に不可欠な幅広い機能に関わっている。従って、これらの化合物はヒトを含む動物において広範囲で重要な健康上の有益性を有し、特に重要かつ一般的なヒトの疾患、障害及び機能を防止し治療する可能性を持ち、これは相当な予期せぬ有益性を提供するものである。

**【0132】**

本発明は以下の非限定的な実施例によりさらに説明される。

**【実施例】**

**【0133】**

1.0 合成

40

イソフラビリウム塩への求核付加

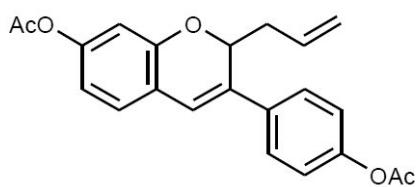
**【0134】**

本発明の2-置換イソフラボノイド化合物はイソフラビリウム塩への求核付加により入手できる。

**【0135】**

例1: 2-アリル-4',7-ジアセトキシ-イソフラブ-3-エン

## 【化29】



## 【0136】

10

4',7-ジアセトキシ-イソフラブ-3-エン(1.05 g, 3.24 mmol) 及びヘキサフルオロリン酸トリチリウム(1.46 g, 3.76 mmol)を無水(dry)ジクロロメタン(100 ml)に溶解した。反応混合物を室温で、窒素下、1時間攪拌した。この時間中に沈殿した黄色の固体物を減圧濾過で分離し無水ジクロロメタン(100 ml)に再懸濁した。窒素環境下で攪拌される懸濁液にアリルトリブチルすず(2 ml, 6.45 mmol)を加えた。反応混合物を室温で17時間攪拌し、その後真空中で体積を濃縮した。このようにして得られた淡黄色の油をジクロロメタンを用いてシリカのプラグに通させた。減圧中で溶媒を蒸発させて白い固体物を形成し、それをメタノールから再結晶化させて、長い白色針状物として表題の化合物を得た(収量270 mg, 23 %)。

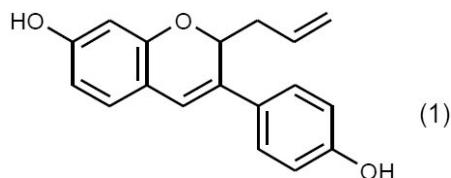
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.47 (2H, d, J=8.7 Hz, H2',6'), 7.12 (2H, d, J=8.7 Hz, H3',5'), 7.07 (1H, d, J=8.1 Hz, H5), 6.72 (1H, br s, H4), 6.67 (1H, dd, J=2.2 Hz, 8.1 Hz, H6), 6.63 (1H, d, J=2.2 Hz, H8), 5.92-5.81 (1H, m, H2"), 5.35 (1H, dd, J=3.3 Hz, 9.1 Hz, H2), 5.09-5.01 (2H, m, H3" a,b), 2.63-2.53 (1H, m, H1" a), 2.34-2.25 (7H, m, 1" b, アセテート CH<sub>3</sub>).

20

## 【0137】

例2: 2-アリル-4',7-ジヒドロキシ-イソフラブ-3-エン

## 【化30】



30

## 【0138】

2-アリル-4',7-ジアセトキシ-イソフラブ-3-エン(113 mg, 0.31 mmol)をメタノールに懸濁した(約5 ml)。水酸化カリウム溶液(0.6 ml, 0.6 mmol, H<sub>2</sub>O中1M)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、酢酸(約0.5 ml, H<sub>2</sub>O中1M)で中和した(pH 6-7)。中和された反応混合物を水(約15 ml)で希釈し室温で18時間攪拌した。この時間中に形成した淡茶色の沈殿を減圧濾過で回収し表題の化合物を得た(収量43 mg, 49 %)。

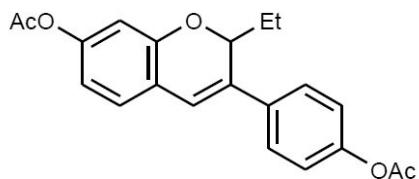
40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 9.53 (2H, br s, OH), 7.37 (2H, d, J=8.4 Hz, H2',6'), 6.95 (1H, d, J=8.1 Hz, H5), 6.77 (2H, d, J=8.4 Hz, H3',5'), 6.74 (1H, br s, H4), 6.32 (1H, dd, J=2.2 Hz, 8.1 Hz, H6), 6.22 (1H, d, J=2.2 Hz, H8), 5.92-5.80 (1H, m, H2"), 5.34 (1H, dd, J=2.9 Hz, 9.1 Hz, H2), 5.04-4.97 (2H, m, 3" a,b), 2.44-2.34 (1H, m, 1" a), 2.21-2.13 (1H, m, 1" b).

## 【0139】

例3: 4',7-ジアセトキシ-2-エチル-イソフラブ-3-エン

## 【化31】



## 【0140】

10

$4',7$ -ジアセトキシ-イソフラブ-3-エン(1.00 g, 3.08 mmol)及びヘキサフルオロリン酸トリチリウム(1.43 g, 3.69 mmol)を無水ジクロロメタン(100 ml)に溶解した。反応混合物を室温で、窒素下、1時間、攪拌した。この時間中に沈殿した黄色の固体物を減圧濾過で分離し無水ジクロロメタン(100 ml)に再懸濁した。窒素環境下で攪拌される懸濁液にジエチル亜鉛溶液(4.0 ml, 4.0 mmol、ヘキサン中1M)を加えた。反応混合物を室温で40分間攪拌し、その後飽和塩化アンモニウム水溶液(約100 ml)でクエンチした。ジクロロメタンの層を回収し、水(2 x 50 ml)及び鹹水(約50 ml)で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させた。真空中で溶媒を除去して黄色い固体物を得、それを酢酸エチルから再結晶化させて白っぽい針状のものとして表題の化合物を得た(收量300 mg、26%)。

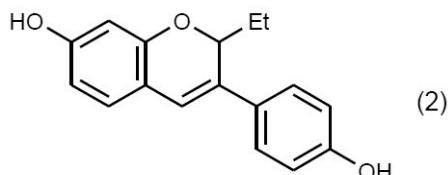
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.46 (2H, d,  $J=8.8$  Hz, H2', 6'), 7.11 (2H, d,  $J=8.8$  Hz, H3', 5'), 7.06 (1H, d,  $J=8.8$  Hz, H5), 6.68 (1H, br s, H4), 6.66-6.63 (2H, m, H6, 8), 5.20 (1H, dd,  $J=3.3$  Hz, 9.5 Hz, H2), 2.31 (3H, s, アセテート  $CH_3$ ), 2.27 (3H, s, アセテート  $CH_3$ ), 1.86-1.79 (1H, m, H1" a), 1.61-1.54 (1H, m, H1" b), 1.00 (3H, t,  $J=7.3$  Hz, H2") .

20

## 【0141】

例4:  $4',7$ -ジヒドロキシ-2-エチル-イソフラブ-3-エン

## 【化32】



30

## 【0142】

$4',7$ -ジアセトキシ-2-エチル-イソフラブ-3-エン(48 mg, 0.13 mmol)をメタノール(約2 ml)に懸濁させた。水酸化カリウム溶液(0.5 ml, 0.5 mmol、 $H_2O$ 中1M)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、酢酸(約0.5 ml、 $H_2O$ 中1M)で中和した(pH 6-7)。中和された反応混合物を水(約15 ml)で希釈し室温で18時間攪拌した。この時間中に形成した淡茶色の沈殿を減圧濾過で回収し表題の化合物を得た(收量17 mg、47 %)。

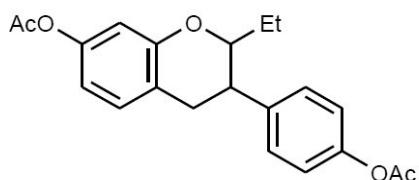
40

$^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) 9.50 (2H, br s, OH), 7.34 (2H, d,  $J=8.8$  Hz, H2', 6'), 6.91 (1H, d,  $J=8.4$  Hz, H5), 6.74 (2H, d,  $J=8.8$  Hz, H3', 5'), 6.68 (1H, br s, H4), 6.28 (1H, dd,  $J=2.2$  Hz, 8.4 Hz, H6), 6.23 (1H, d,  $J=2.2$  Hz, H8), 5.15 (1H d d,  $J=3.3$  Hz, 9.5 Hz, H5), 1.66-1.54 (1H, m, H1" a), 1.46-1.34 (1H, m, H1" b), 0.90 (3H, t,  $J=7.3$  Hz, H2") .

## 【0143】

例5:  $4',7$ -ジアセトキシ-2-エチル-イソフラバン

## 【化33】



## 【0144】

10

$4',7$ -ジアセトキシ-2-エチル-イソフラブ-3-エン(120 mg, 0.34 mmol)及びアルミナ担持パラジウム(palladium on alumina)(450 mg、10% 重量(パラジウム)/重量)を無水エタノール(10 ml)に懸濁した。該混合物を水素下(1バール)で90分間攪拌した。パラジウム触媒をセライトのプラグを通じて濾過して反応混合物から取り除いた。濾過物を真空中で減少させ(reduced)、淡黄色固体として表題の化合物を得た(収量103 mg、85%)。

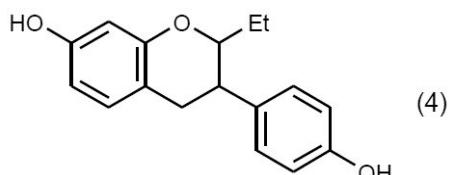
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.17 (2H, d,  $J=8.4$  Hz, H $2'$ , 6'), 7.07 (1H, d,  $J=9.1$  Hz, H5), 6.98 (2H, d,  $J=8.4$  Hz, H $3'$ , 5'), 6.65-6.62 (2H, m, H6, 8), 4.18-4.12 (1H, m, H2), 3.33-3.27 (1H, m, H3), 3.07 (2H, ddd,  $J=6.6$  Hz, 16.8 Hz, 71.7 Hz, H4), 2.29 (3H, s, アセテート  $\text{CH}_3$ ), 2.28 (3H, s, アセテート  $\text{CH}_3$ ), 1.54-1.45 (1H, m, 1" a), 1.40-1.32 (1H, m, 1" b), 0.96 (3H, t,  $J=7.3$  Hz).

20

## 【0145】

例6:  $4',7$ -ジヒドロキシ-2-エチル-イソフラバン

## 【化34】



30

## 【0146】

$4',7$ -ジアセトキシ-2-エチル-イソフラバン(55 mg, 0.16 mmol)をメタノール(約3 ml)に懸濁した。水酸化カリウム溶液(0.4 ml, 0.4 mmol,  $\text{H}_2\text{O}$ 中1M)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、酢酸(約0.5 ml,  $\text{H}_2\text{O}$ 中1M)で中和した(pH 6-7)。中和された反応混合物を水(約15 ml)で希釈し室温で3日間攪拌した。この時間中に形成した茶色の沈殿を減圧濾過で回収し表題の化合物を得た(収量17 mg、40%)。

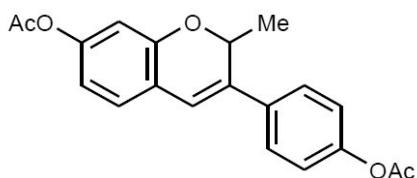
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) 9.18 (2H, br s, OH), 6.94 (2H, d,  $J=8.4$  Hz, H $2'$ , 6'), 6.83 (1H, d,  $J=8.1$  Hz, H5), 6.61 (2H, d,  $J=8.4$  Hz, H $3'$ , 5'), 6.26 (1H, dd,  $J=2.6$  Hz, 8.1 Hz, H6), 6.16 (1H, d,  $J=2.6$  Hz, H8), 4.10-4.00 (1H, m, H2), 3.14-3.09 (1H, m, H3), 2.84 (2H, ddd,  $J=6.6$  Hz, 16.1 Hz, 94.4 Hz, H4), 1.39-1.16 (2H, m, H1"), 0.85 (3H, t,  $J=7.3$  Hz, H2").

40

## 【0147】

例7:  $4',7$ -ジアセトキシ-2-メチル-イソフラブ-3-エン

## 【化35】



## 【0148】

10

*4',7-ジアセトキシ-イソフラブ-3-エン*(1.00 g, 3.08 mmol)及びヘキサフルオロリン酸トリチリウム(1.42 g, 3.66 mmol)を無水ジクロロメタン(100 ml)に溶解した。反応混合物を室温で、窒素下、1時間攪拌した。この時間中に沈殿した黄色の固体物を減圧濾過で分離し無水ジクロロメタン(100 ml)に再懸濁した。窒素環境下で攪拌される懸濁液にジメチル亜鉛溶液(4.0 ml, 4.0 mmol、ヘプタン中1M)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、その後飽和塩化アンモニウム水溶液(約100 ml)でクエンチした。ジクロロメタンの層を回収し、水(2 x 50 ml)及び鹹水(約50 ml)で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させた。真空中で溶媒を除去し淡緑色固体として表題の化合物を得た(收量740 mg、71%)。

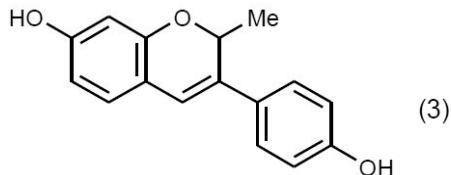
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.47 (2H, d,  $J=8.8$  Hz, H2',6'), 7.11 (2H, d,  $J=8.8$  Hz, H3',5'), 7.07 (1H, d,  $J=8.1$  Hz, H5), 6.69 (1H, br s, H4), 6.66 (1H, dd,  $J=2.2$  Hz, 8.1 Hz, H6), 6.63 (1H, d,  $J=2.2$  Hz, H8), 5.45 (1H, q,  $J=6.6$  Hz, H2), 2.31 (3H, s, アセテート  $CH_3$ ), 2.29 (3H, s, アセテート  $CH_3$ ), 1.39 (3H, d,  $J=6.6$  Hz, 2- $CH_3$ ).

20

## 【0149】

例8: *4',7-ジヒドロキシ-2-メチル-イソフラブ-3-エン*

## 【化36】



30

## 【0150】

*4',7-ジアセトキシ-2-メチル-イソフラブ-3-エン*(122 mg, 0.36 mmol)をメタノール(約5 ml)に懸濁した。水酸化カリウム溶液(0.7ml、0.7mmol、 $H_2O$ 中1M)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、酢酸(約0.5 ml、 $H_2O$ 中1M)で中和した(pH 6-7)。中和された反応混合物を水(約15 ml)で希釈し室温で18時間攪拌した。この時間中に形成した淡緑色の沈殿を減圧濾過で回収し表題の化合物を得た(收量62 mg、68 %)。

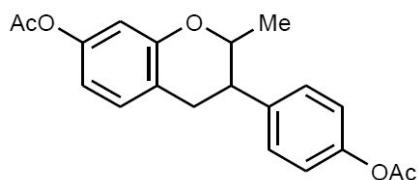
40

$^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) 9.53 (2H, br s, OH), 7.37 (2H, d,  $J=8.8$  Hz, H2',6'), 6.95 (1H, d,  $J=8.4$  Hz, H5), 6.77 (2H, d,  $J=8.8$  Hz, H3',5'), 6.70 (1H, br s, H4), 6.31 (1H, dd,  $J=2.2$  Hz, 8.4 Hz, H6), 6.24 (1H, d,  $J=2.2$  Hz, H8), 5.43 (1H, q,  $J=6.6$  Hz, H2), 1.23 (3H, d,  $J=6.6$  Hz, 2- $CH_3$ ).

## 【0151】

例9: *4',7-ジアセトキシ-2-メチル-イソフラバン*

## 【化37】



## 【0152】

10

*4',7-ジアセトキシ-2-メチル-イソフラブ-3-エン*(160 mg, 0.47 mmol)及びアルミナ担持パラジウム(480 mg、10% 重量/重量)を無水エタノール(10 ml)に懸濁した。該混合物を水素下(1バール)で90分間攪拌した。パラジウム触媒をセライトのプラグを通じて濾過して反応混合物から取り除いた。濾過物を真空中で減少させ、淡緑色固体として表題の化合物を得た(収量136 mg、84%)。

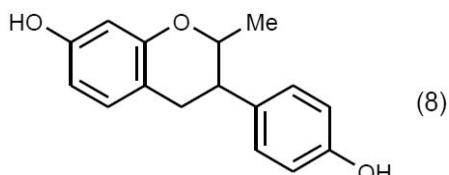
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.18 (2H, d, J=8.4 Hz, H2',6'), 7.08 (1H, d, J=8.1 Hz, H5), 7.00 (2H, d, J=8.4 Hz, H3',5'), 6.64 (1H, dd, J=2.2 Hz, 8.1 Hz, H6), 6.60 (1H, d, J=2.2 Hz, H8), 4.52-4.45 (1H, m, H2), 3.29-3.24 (1H, m, H3), 3.08 (2H, ddd, J=6.2 Hz, 16.5 Hz, 38.8 Hz, H4), 2.30-2.28 (6H, m, アセテートCH<sub>3</sub>), 1.13 (3H, d, J=6.6 Hz, 2-CH<sub>3</sub>)

20

## 【0153】

例10: *4',7-ジヒドロキシ-2-メチル-イソフラバン*

## 【化38】



30

## 【0154】

*4',7-ジアセトキシ-2-メチル-イソフラバン*(66 mg, 0.19 mmol)をメタノール(約3 ml)に懸濁した。水酸化カリウム溶液(0.5 ml, 0.5 mmol, H<sub>2</sub>O中1M)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、酢酸(約0.5 ml, H<sub>2</sub>O中1M)で中和した(pH 6-7)。中和された反応混合物を水(約15 ml)で希釈し室温で3日間攪拌した。この時間中に形成した赤茶色の沈殿を減圧濾過で回収し表題の化合物を得た(収量16 mg、32 %)。

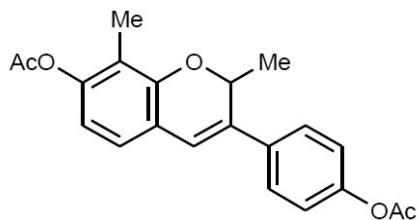
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 9.22 (2H, br s, OH), 6.97 (2H, d, J=8.4 Hz, H2',6'), 6.87 (1H, d, J=8.1 Hz, H5), 6.65 (2H, d, J=8.4 Hz, H3',5'), 6.29 (1H, dd, J=2.2 Hz, 8.1 Hz, H6), 6.17 (1H, d, J=2.2 Hz, H8), 4.14-4.03 (1H, m, H2), 3.11-3.06 (1H, m H3), 2.87 (2H, ddd, J=6.2 Hz, 16.1 Hz, 60.0 Hz, H4), 0.99 (3H, d, J=6.6 Hz, 2-CH<sub>3</sub>)

40

## 【0155】

例11: *4',7-ジアセトキシ-2,8-ジメチル-イソフラブ-3-エン*

## 【化39】



## 【0156】

10

$4',7$ -ジアセトキシ-8-メチル-イソフラブ-3-エン(1.07 g, 3.16 mmol)及びヘキサフルオロリノ酸トリチリウム(1.33 g, 3.43 mmol)を無水ジクロロメタン(100 ml)に溶解した。反応混合物を室温で、窒素下、1時間攪拌した。この時間中に沈殿した黄色の固体を減圧濾過で分離し無水ジクロロメタン(100 ml)に再懸濁した。窒素環境下で攪拌される懸濁液にジメチル亜鉛溶液(4.0 ml, 4.0 mmol、ヘプタン中1M)を加えた。反応混合物を室温で90分間攪拌し、その後飽和塩化アンモニウム水溶液(約100 ml)でクエンチした。ジクロロメタンの層を回収し、水(2 x 50 ml)及び鹹水(約50 ml)で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させた。真空中で溶媒を除去して緑/茶色の油を得、それをメタノールから再結晶化させて緑色針状のものとして表題の化合物を得た(収量238 mg、21%)。

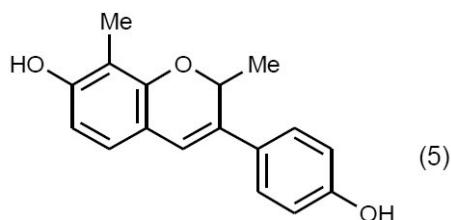
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.47 (2H, d,  $J=8.8$  Hz, H2',6'), 7.11 (2H, d,  $J=8.8$  Hz, H3',5'), 6.94 (1H, d,  $J=8.1$  Hz, H5), 6.69 (1H, br s, H4), 6.61 (1H, d,  $J=8.1$  Hz, H6), 5.51 (1H, q,  $J=6.6$  Hz, H2), 2.32 (3H, s, アセテート  $CH_3$ ), 2.31 (3H, s, アセテート  $CH_3$ ), 2.05 (3H, s, 8- $CH_3$ ), 1.38 (3H, d,  $J=6.6$  Hz, 2- $CH_3$ ).

20

## 【0157】

例12:  $4',7$ -ジヒドロキシ-2,8-ジメチル-イソフラブ-3-エン

## 【化40】



30

## 【0158】

$4',7$ -ジアセトキシ-2,8-ジメチル-イソフラブ-3-エン(67 mg, 0.19 mmol)をメタノール(約3 ml)に懸濁した。水酸化カリウム溶液(0.4 ml, 0.4 mmol、 $H_2O$ 中1M)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、酢酸(約0.5 ml、 $H_2O$ 中1M)で中和した(pH 6-7)。中和された反応混合物を水(約15 ml)で希釈し酢酸エチルで抽出した(3 x 10 ml)。抽出物をまとめて鹹水(約25 ml)で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させた。真空中で溶媒を蒸発させ赤茶色の固体として表題の化合物を得た(収量40 mg、78%)。

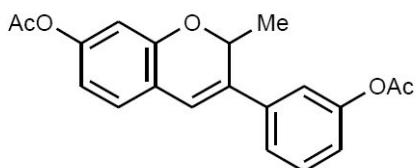
40

$^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) 9.57 (1H, br s, OH), 9.41 (1H, br s, OH), 7.37 (2H, d,  $J=8.8$  Hz, H2',6'), 6.81-6.72 (3H, m, H5, 3',5'), 6.70 (1H, br s, H4), 6.38 (1H, d,  $J=8.1$  Hz, H6), 5.50 (1H, q,  $J=6.2$  Hz, H2), 1.97 (3H, s, 8- $CH_3$ ), 1.21 (3H, d,  $J=6.2$  Hz, 2- $CH_3$ ).

## 【0159】

例13:  $3',7$ -ジアセトキシ-2-メチル-イソフラブ-3-エン

## 【化41】



## 【0160】

10

$3',7$ -ジアセトキシ-イソフラブ-3-エン(1.10 g, 3.39 mmol)及びヘキサフルオロリン酸トリチリウム(1.45 g, 3.74 mmol)を無水ジクロロメタン(100 ml)に溶解した。反応混合物を室温で、窒素下、1時間攪拌した。この時間中に沈殿した黄色の固体を減圧濾過で分離し無水ジクロロメタン(100 ml)に再懸濁した。窒素環境下で攪拌される懸濁液にジメチル亜鉛溶液(4.0 ml, 4.0 mmol、ヘプタン中1M)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、その後飽和塩化アンモニウム水溶液(約100 ml)でクエンチした。ジクロロメタンの層を回収し、水(2 x 50 ml)及び鹹水(約50 ml)で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させた。真空中で溶媒を除去して緑色の油を得、それをメタノールから再結晶化させて、細かい白色結晶として表題の化合物を得た。再結晶化濾過物を真空中で減少させ、緑色の油として表題の化合物の第2の収穫を得た(まとめた収量287 mg、25%)。

20

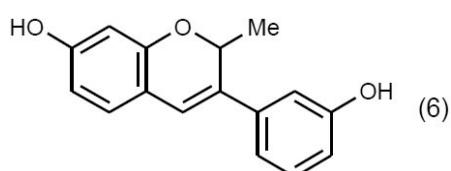
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.39 (1H, t,  $J=8.1$  Hz, H5'), 7.31 (1H, dt,  $J=1.1$  Hz, 8.1 Hz, H6'), 7.19 (1H, dd,  $J=1.1$  Hz, 2.2 Hz, H2'), 7.07 (1H, d,  $J=8.1$  Hz, H5), 7.04 (1H, ddd,  $J=1.1$  Hz, 2.2 Hz, 8.1 Hz, H4'), 6.73 (1H, br s, H4), 6.66 (1H, dd,  $J=2.6$  Hz, 8.1 Hz, H6), 6.63 (1H, d,  $J=2.6$  Hz, H8), 5.44 (1H, q,  $J=6.6$  Hz, H2), 2.32 (3H, s, アセテート  $CH_3$ ), 2.28 (3H, s, アセテート  $CH_3$ ), 1.39 (3H, d,  $J=6.6$  Hz, 2- $CH_3$ ).

## 【0161】

例14:  $3',7$ -ジヒドロキシ-2-メチル-イソフラブ-3-エン

## 【化42】

30



## 【0162】

40

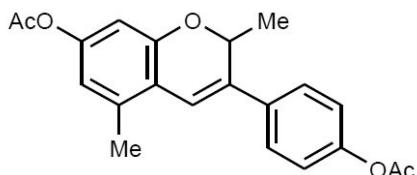
$3',7$ -ジアセトキシ-2-メチル-イソフラブ-3-エン(105 mg, 0.31 mmol)をメタノールに懸濁した(約5 ml)。水酸化カリウム溶液(0.6 ml、0.6 mmol、 $H_2O$ 中1M)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、酢酸(約0.5 ml、 $H_2O$ 中1M)で中和した(pH 6-7)。中和された反応混合物を水(約15 ml)で希釈し酢酸エチルで抽出した(3 x 10 ml)。抽出物をまとめた鹹水(約25 ml)で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させた。真空中で溶媒を蒸発させ茶緑色の固体として表題の化合物を得た(収量53 mg、67%)。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) 9.61 (1H, br s, OH), 9.45 (1H, br s, OH), 7.14 (1H, t,  $J=8.1$  Hz, H5'), 6.98 (1H, d,  $J=8.1$  Hz, H5), 6.94 (1H, dt,  $J=0.7$  Hz, 8.1 Hz, H6'), 6.87 (1H, dd,  $J=0.7$  Hz, 2.2 Hz, H2'), 6.79 (1H, br s, H4), 6.66 (1H, ddd,  $J=0.7$  Hz, 2.2 Hz, 8.1 Hz, H4'), 6.31 (1H, dd,  $J=2.2$  Hz, 8.1 Hz, H6), 6.23 (1H, d,  $J=2.2$  Hz, H8), 5.39 (1H, q,  $J=6.66$  Hz, H2), 1.22 (3H, d,  $J=6.6$  Hz, 2- $CH_3$ ).

## 【0163】

50

例15: 4',7-ジアセトキシ-2,5-ジメチル-イソフラブ-3-エン  
【化43】



10

## 【0164】

4',7-ジアセトキシ-5-メチル-イソフラブ-3-エン(510 mg, 1.51 mmol)及びヘキサフルオロリノ酸トリチリウム(670 mg, 1.73 mmol)を無水ジクロロメタン(50 ml)に溶解した。反応混合物を室温で、窒素下、1時間攪拌した。この時間中に沈殿した黄色の固体物を減圧濾過で分離し無水ジクロロメタン(50 ml)に再懸濁した。窒素環境下で攪拌される懸濁液にジメチル亜鉛溶液(2.0 ml, 2.0 mmol、ヘプタン中1M)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、その後飽和塩化アンモニウム水溶液(約100 ml)でクエンチした。ジクロロメタンの層を回収し、水(2 x 50 ml)及び鹹水(約50 ml)で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させた。真空中で溶媒を除去して淡緑色の油を得、それをメタノールから再結晶化させて茶緑色針状のものとして表題の化合物を得た(收量138 mg、26%)。

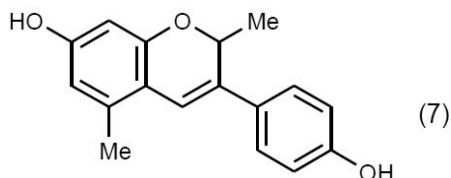
20

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.48 (2H, d,  $J=8.8$  Hz, H2',6'), 7.12 (2H, d,  $J=8.8$  Hz, H3',5'), 6.82 (1H, br s, 4H), 6.52 (1H, d,  $J=2.2$  Hz, H6), 6.50 (1H, d,  $J=2.2$  Hz, H8), 5.41 (1H, q,  $J=6.6$  Hz, H2), 2.36 (3H, s, 5-CH<sub>3</sub>), 2.32 (3H, s, アセテートCH<sub>3</sub>), 2.27 (3H, s, アセテートCH<sub>3</sub>), 1.38 (3H, d,  $J=6.6$  Hz, 2-CH<sub>3</sub>).

## 【0165】

## 例16: 4',7-ジヒドロキシ-2,5-ジメチル-イソフラブ-3-エン

## 【化44】



30

## 【0166】

4',7-ジアセトキシ-2,5-ジメチル-イソフラブ-3-エン(111 mg, 0.31 mmol)をメタノール(約6 ml)に懸濁させた。水酸化カリウム溶液(0.5 ml, 0.5 mmol、 $H_2O$ 中1M)を加えた。反応混合物を室温で90分間攪拌した後、酢酸(約0.5 ml、 $H_2O$ 中1M)で中和した(pH 6-7)。中和された反応混合物を水(約15 ml)で希釈し酢酸エチルで抽出した(3 x 10 ml)。抽出物をまとめて鹹水(約25 ml)で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させた。真空中で溶媒を蒸発させ赤茶色の固体として表題の化合物を得た(收量45 mg、53%)。

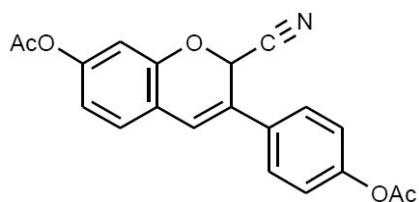
40

$^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) 9.56 (1H, br s, OH), 9.41 (1H, br s, OH), 7.40 (2H, d,  $J=8.4$  Hz, H2',6'), 6.79-6.76 (3H, m, H4, 3',5'), 6.19 (1H, d,  $J=2.2$  Hz, H6), 6.10 (1H, d,  $J=2.2$  Hz, H8), 5.38 (1H, q,  $J=6.6$  Hz, H2), 2.25 (3H, s, 5-CH<sub>3</sub>), 1.22 (3H, d,  $J=6.6$  Hz, 2-CH<sub>3</sub>).

## 【0167】

## 例17: 4',7-ジアセトキシ-2-シアノ-イソフラブ-3-エン

## 【化45】



## 【0168】

10

新たに蒸留された無水DCM(50 mL)を4',7-ジアセトキシ-イソフラブ-3-エン(0.503 mg, 1.550 mmol)、ヘキサフルオロリン酸トリチル(0.879 g, 2.265 mmol)及び粉末状3分子ふるいに加えた。濁った茶色の溶液を室温で30分間攪拌した。その後トリメチルシリルアニド(0.480 g, 485 mmol)を反応混合物に注入し室温で一晩攪拌し続けた。溶液を濾過した。濾過物を乾燥してDCM(4 mL)に溶解し、シリカのカラムに適用した。まずDCM中の5%ヘキサンから始めてその後100%DCMになる勾配カラムを実施した。産物108aを80%の収率で白色固体として回収した(0.431 g, 1.235 mmol, mp 156-158)。

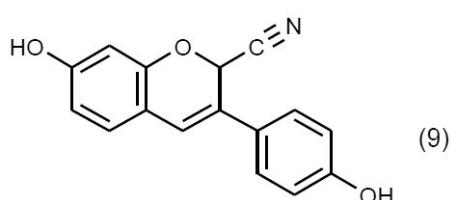
<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.49 (d, 2H, J=8.7, H-2'/6'), 7.23 (d, 1H, J=8.0, H-5), 7.18 (d, 2H, J=8.6, H-3'/5'), 6.97 (s, 1H, H-4), 6.85 (d of d, 1H, J=2.5, 8.1, H-6), 6.84 (s, 1H, H-8), 6.01 (s, 1H, H-2), 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>): 169.1 (C=O), 168.9 (C=O), 151.9 (C8a'), 151.1 (C7), 150.3 (C4'), 131.9 (C3), 128.3 (C5), 126.2 (C2'), 125.9 (C1'), 122.4 (C3'), 122.3 (C4), 119.1 (C4a), 117.0 (C6), 116.0 (CN), 110.5 (C8), 64.3 (C2), 21.1 (CH<sub>3</sub>). MS (CI<sup>+</sup>): m/z 323 (-CN, 100%), 349 (M<sup>+</sup>, 8%). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 367 (M<sup>+</sup>+H<sub>2</sub>O, 100%). 微量分析: 実測値(Found): C=69.20%; H=4.34, 4.35%; N= 3.67%; C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub> の要求値(requires): C=68.76%; H=4.33%, N=4.01%.

## 【0169】

例18: 2-シアノ-4',7-ヒドロキシイソフラブ-3-エン

## 【化46】

30



## 【0170】

上記例17のジアセトキニトリル(0.0845 g, 0.243 mmol)をTHF (3mL)及び50%メタノール/水、1M NaOH (9mL)中、室温で4時間攪拌した。該溶液をその後5M HClで中和しDCM (2x 50mL)で抽出した。DCM抽出物を濃縮し、それからシリカプラグ(短カラム)に適用した。DCM中15%ジエチルエーテルをプラグに通して、赤色ガラス状のものとして96%の収率で表題のニトリルを得た(0.061 g, 0.233mmol)。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, d<sub>6</sub>-アセトン): 8.79 (bs, H, OH), 7.52 (d, 2H, J=8.7, H-2'), 7.19 (d, 1H, J=8.1, H-5), 7.09 (s, 1H, H-4), 6.93 (d, 2H, J=8.7, H-3'), 6.59 (d of d, 1H, J=8.4, 2.4, H-6), 6.55 (d, of d, J=2.1, 0.3, H-8), 6.46 (s, 1H, H-2). <sup>13</sup>C-NMR (75MHz, d<sub>6</sub>-アセトン): 160.0 (C8a), 158.1 (C7), 156.6 (C4), 142.8 (C3), 139.7 (C1'), 128.9 (C2'), 125.8 (C5), 115.4 (C3'), 113.4 (C4), 110.3 (CN), 105.0 (C6), 103.5 (C4a), 102.8 (C8), 61.2 (C2). MS (CI<sup>+</sup>): m/z 266 (M+1, 3%), 239 (イソフラビリウム, 100%). 微量分析: 実測値: C=72.43%; H=4.21, N=5.25%; C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> の要

40

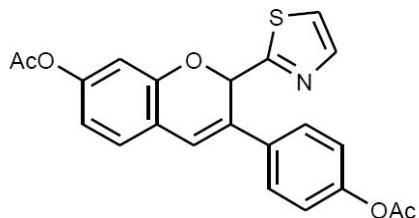
50

求値: C=72.45%; H=4.18%, N=5.28%.

【0171】

例19: 4',7-ジアセトキシ-2-(2-チアゾイル)-イソフラブ-3-エン

【化47】



10

【0172】

無水DCM(50 mL)を4',7-ジアセトキシ-イソフラブ-3-エン(0.451 g, 1.390 mmol)、ヘキサフルオロリン酸トリチル(0.849 g, 2.188 mmol)及び粉末状3 分子ふるいに加えた。濁った茶色の溶液を室温で30分間攪拌した。2-(トリメチルシリル)チアゾール(0.4025 g, 2.564 mmol)をその後反応混合物に注入し、該混合物を室温で2時間攪拌し続けた。該溶液を濾過した。濾過物をその後乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、DCM (4 mL)に溶解し、シリカカラムに適用した。100% DCMで始まり5%ごとに酢酸エチルの極性を増しDCM中の10%酢酸エチルで終わる勾配カラムを実施した。該産物をクリーム白色の固体として78%の収率で回収した(0.69 20 5 g 1.707 mmol, 136-138 mp)。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.60 (bd, 1H, J=2.7, H-2"), 7.37 (d, 2H, J=8.7, H-2'/6'), 7.23 (d, 1H, J=6.3, H-5), 7.08 (d, 1H, J=2.7, H-3"), 6.93 (d, 2H, J=8.4, H-3'/5'), 6.89 (s, 1H, H-4), 6.57 (d of d, 1H, J=8.4, 2.7, H-6), 6.53 (d, 1H, J=2.4, H-8), 6.44 (bs, 1H, H-2), 2.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>): 169.5 (C=O), 169.3 (C=O), 169.3 (C1"), 151.8 (C8a), 151.7 (C7), 150.8 (C4') 143.3 (C4"), 134.0 (C3), 131.5 (C1'), 127.9 (C5), 126.9 (C2'), 122.2 (C3'), 121.1 (C3"), 120.9 (C4), 120.2 (C4a), 115.7 (C6), 110.6 (C8), 74.7 (C2), 21.3 (CH<sub>3</sub>CO). MS (CI<sup>+</sup>): m/z 407.8 (M+1, 100%). HR (CI<sup>+</sup>) MS: m/z calcd for [M<sup>+</sup>] C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>S: 408.0906, 実測値: 408.0887.

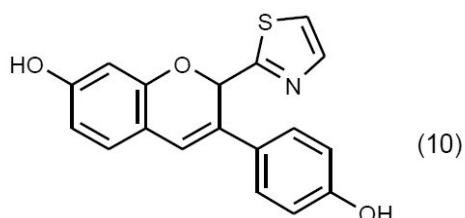
20

30

【0173】

例20: 4',7-ジヒドロキシ-2-(2-チアゾイル)-イソフラブ-3-エン

【化48】



40

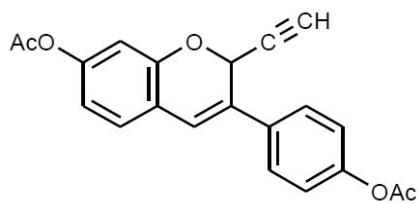
【0174】

例19のジアセトキシ化合物を、例18の一般方法に従って脱保護し、表題の化合物を得た。

【0175】

例21: 4',7-ジアセトキシ-2-エチニル-イソフラブ-3-エン

## 【化49】



## 【0176】

10

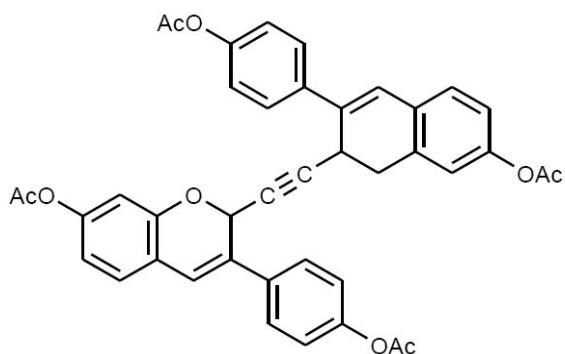
無水DCM(50 mL)を4',7-ジアセトキシ-イソフラブ-3-エン(0.646 g, 1.995 mmol)、ヘキサフルオロリン酸トリチル(1.159 g, 2.987 mmol)及び粉末状3分子ふるいに加えた。茶黄色の溶液を室温で1時間攪拌した。TMSアセチレン(1.4 mL)をその後反応混合物に注入し、該混合物を室温で1時間攪拌し続けた。該溶液を濾過した。濾過物をその後乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、DCM(4 mL)に溶解し、シリカカラムに適用した。100% DCMで始まり5%ごとに酢酸エチルの極性を増しDCM中の10%酢酸エチルで終わる勾配カラムを実施した。該産物をクリーク白色の固体として7%の収率で回収した(0.047 g, 0.1397 mmol, 分解点179-181 (mp 179-181 decomp.))。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.56 (d, 2H, J=8.7, H-2'), 7.19 (d, 1H, J=8.1, H-5), 7.10 (d, 2H, J=8.7, H-3'), 6.91 (s, 1H, H-4), 6.80 (d, 1H, J=2.4, H-8), 6.75 (d of d, 1H, J=8.4, 2.4, H-6), 6.19 (d, 1H, J=7.5, H-2), 3.71 (d, 1H, J=7.8, C=C), 2.30 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>): 169.8 (C=O), 169.7 (C=O), 134.2 (C7), 131.0 (C8a), 128.0 (C4'), 127.0 (C3), 127.0 (C1'), 122.2 (C5), 122.1 (C2'), 120.8 (C4), 119.0 (C3'), 115.6 (C6), 110.8 (C8), 91.7 (C2), 21.4 (COCH<sub>3</sub>). MS (Cl<sup>+</sup>): m/z 323 (イソフラビリウム, M-C<sub>2</sub>CH, 100%). 微量分析: 実測値: C=72.39%; H=4.66%; C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> 要求値: C=72.41%; H=4.63%.

20

## 【化50】

30



## 【0177】

40

第2の、二量体の産物が67%の収率で得られた(0.4478g, 0.6683mmol, 分解点237-238 (mp 237-238 decomp.))。

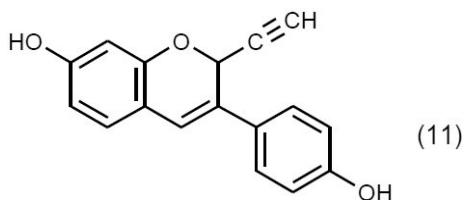
<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, d-DMF): 7.11 (d, 2H, J=9.0, H-2'), 7.02 (d, 1H, J=8.4, H-5), 6.98 (s, 1H, H-4), 6.73 (d of d, 1H, J=2.4, 0.3, H-8), 6.66 (d, 2H, J=9.0, H-3'), 6.53 (s, 1H, H-2), 6.51 (d of d, 1H, J=8.4, 2.4, H-6), 1.94 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.88 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (75MHz, d6-DMSO): 169.2 (C=O), 169.1 (C=O), 151.8 (C7), 150.8 (C8a), 150.2 (C4''), 133.0 (C3), 128.4 (C1'), 128.2 (C5), 126.4 (C2'), 122.2 (C4), 121.5 (C3'), 119.4 (C6), 116.3 (C4a), 110.7 (C8), 92.5 (C=), 91.7 (C2), 20.4 (COCH<sub>3</sub>), 20.3 (COCH<sub>3</sub>). MS(ES<sup>+</sup>): m/z 323 (M+1, 100%). 微量分析: 実測値: C=69.27%, H=4.62%; C<sub>41</sub>H<sub>34</sub>O<sub>10</sub> 要求値: C=69.28%, H=4.60%,

50

【0178】

例22: 2-エチニル-4',7-ジヒドロキシイソフラブ-3-エン

【化51】



10

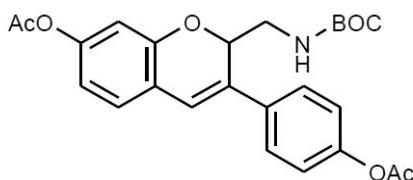
【0179】

例21の单量体ジアセトキシ化合物を、例18の一般方法に従って脱保護し、表題の化合物を得た。

【0180】

例23: 4',7-ジアセトキシ-2-(N-(BOC)アミノメチル)-イソフラブ-3-エン

【化52】



20

【0181】

無水DCM(50 mL)を4',7-ジアセトキシ-イソフラブ-3-エン(0.404 g, 1.246 mmol)、ヘキサフルオロリン酸トリチル(0.612 g, 1.576 mmol)及び粉末状3 分子ふるいに加えた。オレンジ-黄色の溶液を室温で30分間攪拌した。無水t-ブチル N-(t-ブチルオキシカルボニル)-N-(トリメチルシリル)メチル カルバメート(トリメチルシリルメチルアミンのBOC保護により調製される)をその後反応混合物に注入し、該混合物を室温で一晩攪拌した。該溶液を濾過した。濾過物をその後乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、DCM (4 mL)に溶解し、シリカカラムに適用した。100% DCMで始まり5%ごとに酢酸エチルの極性を増しDCM中の10%酢酸エチルで終わる勾配カラムを実施した。該産物をクリーク白色の固体として45%の収率で回収した(0.255 g, 0.5612 mmol, 融点(mp) 52-54)。

30

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.64 (d, 1H, J=8.7, H-5), 7.52 (d, 1H, J=8.7, H-2'), 7.48 (d, 1H, J=8.7, H-2'), 7.13 (d, 2H, J=8.7), 6.98 (d of d, 1H, J=8.7, 2.4, H-6), 6.91 (d, 1H, J=2.8, H-4), 6.67 (d, 0.6H, J=2.1, H-8), 6.66 (d, 0.4H, J=2.1, H-8), 5.44 (d of d, 0.4H, J=11.0, 2.4, NH), 5.15 (d of d of d, 1H, J=11.1, 6.0, 2.4, H-2), 4.86 (bt, 0.3H, J=1.5, NH), 4.76 (bd, 0.3H, J=1.2, NH), 2.59 (d of d, 1H, J=15.0, 10.0, CH<sub>2</sub>), 2.20 (d, 1H, J=15.0, CH<sub>2</sub>), 2.31 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.23 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.16 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>): 169.5 (COCH<sub>3</sub>), 15.2 (CONH), 150.1 (C8a), 147.0 (C7), 143.7 (C4'), 134.7 (C3), 130.7 (C1'), 127.5 (C5), 125.2 (C2'), 122.2 (C2'), 121.9 (C4), 120.2 (C3'), 116.1 (C6), 114.9 (C4a), 109.5 (C8), 75.5 (C(CH<sub>3</sub>)), 72.4 (C2), 43.1 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.3 (COCH<sub>3</sub>). MS (ES<sup>+</sup>): m/z 453.2 (M<sup>+</sup>, 33.3%), 396.2 (M-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9.2%), 379.2 (M-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 25.3%), 338 (M+1-2xboc, 100%), 323.0 (イソフラビリウム, 14.5%). HR (ES<sup>+</sup>) MS: m/z calcd for [M<sup>+</sup>] C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>7</sub>: 454.1876, 実測値: 454.1872.

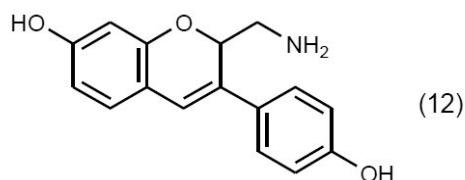
40

【0182】

例24: 2-アミノメチル-4',7-ジヒドロキシ-イソフラブ-3-エン

50

## 【化53】



## 【0183】

10

例23のジアセトキシ化合物にBOC保護基の還元的除去及び例18の一般方法に従ったアセトキシ脱保護を施し、表題の化合物を得た。

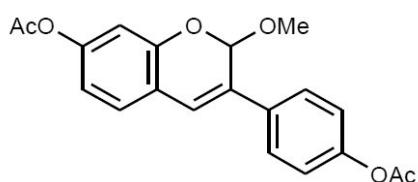
## 【0184】

アミノメチル化合物(12)はまた、例17のジアセトキシトリル化合物をLiAlH<sub>4</sub>を用いて還元した後、上記方法に従っても得られる。

## 【0185】

例25: 4',7-ジアセトキシ-2-メトキシ-イソフラブ-3-エン

## 【化54】



## 【0186】

20

無水DCM(50 mL)を4',7-ジアセトキシ-イソフラブ-3-エン(0.376 mg, 1.159 mmol)、ヘキサフルオロリン酸トリチル(0.956 g, 2.4647 mmol)及び粉末状3分子ふるいに加えた。茶黄色の溶液を室温で30分間攪拌した。無水メタノール(3 mL)をその後反応混合物に注入し、該混合物を室温で一晩攪拌した。該溶液を濾過した。濾過物をその後乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、DCM(4 mL)に溶解し、シリカカラムに適用した。100% DCMで始まり5%ごとに酢酸エチルの極性を増しDCM中の10%酢酸エチルで終わる勾配カラムを実施した。表題の産物をクリーク白色の固体として63%の収率で回収した(0.258 g, 0.731 mmol, 融点(mp) 149-151)。

30

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.53 (d, 2H, J=9.0, H-2'), 7.24 (d, 1H, J=8.4, H-5), 7.13 (d, 2H, J=8.4, H-3'), 6.98 (s, 1H, H-4), 6.85 (d, 1H, J=2.1, H-8), 6.77 (d of d, 1H, J=8.4, 2.1, H-6), 5.85 (s, 1H, H-2), 3.58 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO). <sup>13</sup>C-NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>): 169.5 (C=O), 169.3 (C=O), 151.6 (C7), 150.7 (C8a), 150.4 (C4'), 133.7 (C<sup>a</sup>), 128.3 (C<sup>a</sup>), 128.1 (C5), 127.0 (C2'), 122.1 (C3'), 121.6 (C4), 119.6 (C4a), 115.6 (C6), 110.5 (C8), 98.3 (C2), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>CO). C<sup>a</sup>: C3 or C1'.

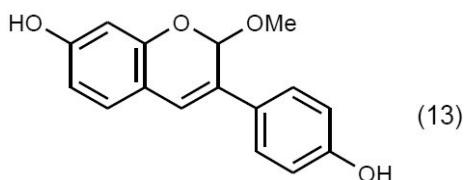
MS (Cl<sup>+</sup>): m/z 323 (100%, M-OCH<sub>3</sub>). 微量分析: 実測値: C=67.82%; H=5.13, 4.35%; C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub> 要求値: C=67.79%; H=5.12 %.

40

## 【0187】

例26: 4',7-ジヒドロキシ-2-メトキシ-イソフラブ-3-エン

## 【化55】



## 【0188】

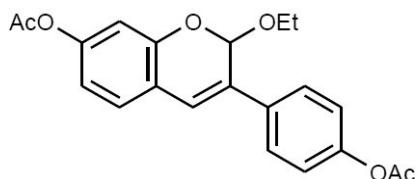
10

例25のジアセトキシ化合物を、例18の一般方法に従って脱保護し、表題の化合物を得た。

## 【0189】

例27: 4',7-ジアセトキシ-2-エトキシ-イソフラブ-3-エン

## 【化56】



20

## 【0190】

無水DCM(50 mL)を4',7-ジアセトキシ-イソフラブ-3-エン(0.502 g, 1.549 mmol)、ヘキサフルオロリン酸トリチル(0.872 g, 2.247 mmol)及び粉末状3分子ふるいに加えた。濁った茶色の溶液を室温で30分間攪拌した。その後無水エタノール(3 mL)を反応混合物に注入し室温で一晩攪拌し続けた。該溶液を濾過した。濾過物をその後乾燥させ( $MgSO_4$ )、DCM(4 mL)に溶解し、シリカカラムに適用した。100% DCMで始まり5%ずつ酢酸エチルを増加させることによって極性を増しDCM中の10%酢酸エチルで終わる勾配カラムを実施した。表題の産物をクリーム白色の固体として63%の収率で回収した(0.359 g, 0.9759 mmol, 融点(mp) 134-136)。

30

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.53 (d, 2H, J=9.0, H-2'), 7.23 (d, 1H, J=8.4, H-5), 7.12 (d, 2H, J=8.4, H-3'), 6.98 (s, 1H, H-4), 6.82 (d, 1H, J=2.1, H-8), 6.76 (d of d, 1H, J=8.4, 2.1, H-6), 5.95 (s, 1H, H-2), 4.00 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.78 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1.25 (t, 3H, J=7.2, CH<sub>2</sub>C<sub>H</sub><sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>): 169.5 (C=O), 169.3 (C=O), 151.4 (C7), 151.1 (C8a), 150.6 (C4'), 134.6 (C<sup>a</sup>), 129.7 (C<sup>a</sup>), 128.0 (C5), 126.9 (C2'), 122.1 (C3'), 121.5 (C4), 119.6 (C4a), 115.4 (C6), 110.4 (C8), 97.2 (C2), 64.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>CO), 15.7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).

40

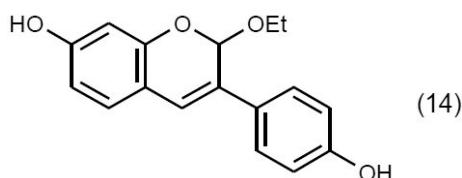
C<sup>a</sup>: C3 or C1'

MS (Cl<sup>+</sup>): m/z 323 (イソフラビリウム, 100%). 微量分析: 実測値: C=68.49%; H=5.53%; C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> 要求値: C=68.40%; H=5.48 %.

## 【0191】

例28: 2-エトキシ-4',7-ジヒドロキシ-イソフラブ-3-エン

## 【化57】



## 【0192】

10

例27のジアセトキシ化合物(0.011 g, 0.03013 mmol)を室温で0.1M NaOH、50%メタノール/50%水溶液(0.6 mL)及びTHF(4.5 mL)中で2時間攪拌した。該溶液を5M HClで中和しDCM(2 × 25mL)で抽出した。DCMの層をまとめMgSO<sub>4</sub>で乾燥し濃縮し、それからシリカのプラグに適用した。DCM中15%ジエチルエーテルをプラグに通して、赤色ガラス状のものとして53%の収率で表題の産物を得た(0.005 g, 0.016mmol)。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, d<sub>4</sub>-メタノール): 7.08 (d, 2H, J=8.4, H-2'), 7.00 (d, 1H, J=7.8, H-5), 6.81 (s, 1H, H-4), 6.48 (d, 2H, J=8.4, H-3'), 6.44 (d of d, 1H, J=7.8, 2.4, H-6), 6.35 (d, 1H, J=2.1, H-8), 6.13 (s, 1H, H-2), 4.80 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.63 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (75MHz, d<sub>4</sub>-メタノール): 158.7 (C8a), 156.9 (C7), 150.9 (C4'), 127.7 (C\*), 126.8 (C\*), 126.6 (C2'), 126.3 (C5), 119.5 (C4), 115.3 (C4a), 115.3 (C3'), 109.7 (C6), 103.6 (C8), 92.0 (C2), 67.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).

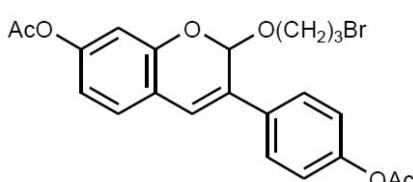
C<sup>a</sup>: C3 or C1'

MS (Cl<sup>+</sup>): m/z 239.3 (イソフラビリウム, 100%). 微量分析: 実測値: C=71.78%; H=4.21, N=5.25%; C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> 要求値: C=71.82%; H=5.67%.

## 【0193】

例29: 4',7-ジアセトキシ-2-(3-プロモプロピルオキシ)-イソフラブ-3-エン

## 【化58】



## 【0194】

新たに蒸留された無水DCM(50 mL)を、アルゴン下、4',7-ジアセトキシ-イソフラブ-3-エン(0.434 g, 1.338 mmol)、ヘキサフルオロリン酸トリチル(0.9910 g, 2.570 mmol)及び粉末状3 分子ふるいに加えた。濁った茶色の溶液を室温で1時間攪拌した。3-プロモプロパノール(1.2 mL)をその後反応混合物に注入し、該混合物を1.5時間攪拌した。該溶液を濾過した。濾過物を減圧下で蒸発させ濃縮し、残物をシリカのカラムに適用した。100% DCM中でカラムを実施した。表題の産物を白色固体として66%の収率で回収した(0.407 g, 0.8831 mmol, 融点(mp) 123-125°).

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.54 (d, 2H, J=8.7, H-2'), 7.23 (d, 1H, J=8.4, H-5), 7.14 (d, 2H, J=8.7, H-3'), 7.00 (s, 1H, H-4), 6.85 (d, 1H, J=2.4, H-8), 6.78 (d of d, 1H, J=2.1, 8.1, H-6), 5.97 (s, 1H, H-2), 4.11 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3.88 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3.41 (m, 2H, BrCH<sub>2</sub>), 2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.11 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br). <sup>13</sup>C-NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>): 169.6 (C=O), 169.4 (C=O), 151.5 (C7), 151.0 (C8a), 150.7 (C4'), 134.3 (C<sup>a</sup>), 129.5 (C<sup>a</sup>), 128.1 (C5), 126.8 (C2'),

40

50

50

122.2 (C3') , 121.4 (C4) , 119.5 (C4a) , 115.6 (C6) , 110.4 (C8) , 97.6 (C2) , 65.6 (OCH<sub>2</sub>) , 32.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) , 30.8 (CH<sub>2</sub>Br) , 21.4 (COCH<sub>3</sub>) , 21.4 (COCH<sub>3</sub>) .

C<sup>a</sup>: C3 or C1'

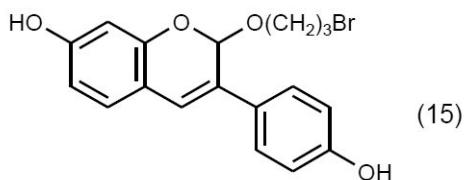
MS (Cl<sup>+</sup>): m/z 463/461 (M+1, 13/17%) , 462/460 (M<sup>+</sup>, 14/13%) , 418/420 (M+1-COCH<sub>3</sub>, 4/4%) , 323 (M-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br, 100%) , 281 (M-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br-COCH<sub>3</sub>, 75%) , 239 (M-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br-2xCOCH<sub>3</sub>, 38%). HR (Cl<sup>+</sup>) MS: m/z calcd for [M<sup>+</sup>] C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>BrO<sub>6</sub>: 461.0594, 実測値: 461.0590.

### 【0195】

例30: 2-(3-ブロモプロピルオキシ)-4',7-ジヒドロキシ-イソフラブ-3-エン

### 【化59】

10



### 【0196】

例29のジアセトキシ-2-ブロモプロポキシ化合物(0.106 g, 0.231 mmol)を室温で0.1M NaOH、50%メタノール/50%水溶液(1 mL)及びTHF (9 mL)中で20時間攪拌した。追加分の5M NaOH水溶液(0.2mL)を加えた。該溶液を5M HCl<sub>aq</sub>で中和しDCM (2 × 50mL)で抽出した。DCMの層をまとめMgSO<sub>4</sub>で乾燥し濃縮し、残物をシリカのプラグに適用した。DCM中15%ジエチルエーテルをプラグに通して、赤色ガラス状のものとして65%の収率で表題の産物を得た(0.057 g, 0.1507 mmol)。

20

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, d<sub>6</sub>-アセトニトリル): 7.53 (d, 2H, J=8.7, H-2') , 7.23 (d, 1H, J=9.0, H-5) , 7.08 (s, 1H, H-4) , 6.96 (d, 2H, J=8.7, H-3') , 6.62 (m, 2H, H6, H-8) , 6.11 (s, 1H, H-2) , 4.16 (d of t, 1H, J=10.2, 5, OCH<sub>2</sub>) , 3.96 (d of d of d, 1H, J=12.3, 6.9, 5.7, OCH<sub>2</sub>) , 3.52 (t, 2H, J=6.6, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br) , 2.18 (t of d, 2H, J=6.5, 4.8, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br). <sup>13</sup>C-NMR (75MHz, d<sub>6</sub>-アセトニトリル): 158.4 (C8a), 157.2 (C7), 151.7 (C4') , 129.0 (C3) , 128.4 (C1') , 127.9 (C5) , 127.1 (C2') , 119.5 (C4) , 116.0 (C3') , 115.3 (C4a) , 109.8 (C6) , 103.8 (C8) , 97.8 (C2) , 65.7 (OCH<sub>2</sub>) , 33.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br) , 31.2 (CH<sub>2</sub>Br). (Cl<sup>+</sup>)MS: m/z 379.3/377.1 (M+1, 9/10%) , 239 (M-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Br, 100%). HR (Cl<sup>+</sup>) MS: m/z calcd for [M<sup>+</sup>] C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>BrO<sub>4</sub>: 377.0383, 実測値: 377.0387.

30

### 【0197】

例31: 4',7-ジアセトキシ-2-ヒドロキシ-イソフラブ-3-エン

### 【化60】

40



### 【0198】

無水DCMを4',7-ジアセトキシ-イソフラブ-3-エン、ヘキサフルオロリン酸トリチル及び粉末状3 分子ふるいに加える。茶黄色の溶液を室温で30分間攪拌する。含水(wet)テトラヒドロフランを反応混合物に加え攪拌し、結果として生じる混合物を濾過する。濾過物を

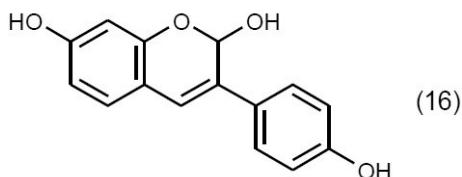
50

乾燥させ( $MgSO_4$ )、DCMに溶解してカラムクロマトグラフィーに適用し表題の化合物を得る。

## 【0199】

例32: 2,4',7-トリヒドロキシ-イソフラブ-3-エン

## 【化61】



10

## 【0200】

例31のジアセトキシ化合物を、例18の一般方法に従って脱保護し、表題の化合物を得る。

## 【0201】

あるいは、表題の化合物は以下のようにして調製され得る。

## 【0202】

攪拌しているTFA中(5 mL)のフェノキソジオール(250 mg, 1.04 mmol)に、トリフルオロ酢酸タリウム(III) (TTFA) (600 mg, 1.10 mmol)を加えた。混合物をさらに15分間攪拌し、水(120 mL)中に注ぎ入れ、酢酸エチル(50 mL × 1, 25 mL × 2)で抽出した。まとめられた有機抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(50 mL × 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。未精製の産物をシリカゲルに吸着させた。クロマトグラフィー( $SiO_2$ , 40%酢酸エチル/ヘキサン)によりピンク色固体としてトリヒドロキシイソフラブ-3-エンを得た(130 mg, 48%)。

M.p. >325 ; UV (MeOH):  $\lambda_{max}$  211 ( $22853\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ ), 236 ( $11623\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ ), 323 ( $26597\text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ ) nm; IR (KBr):  $\nu_{max}$  3228 (br), 3228 (br), 1814, 1623, 1610, 1589, 1518, 1508, 1286, 1257, 1129, 983, 963  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>): 5.91 (d,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 1H, 2 OH), 6.21 (d,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 1H, H2), 6.45 (d,  $J = 2.6\text{ Hz}$ , 1H, H8), 6.48 (dd,  $J = 2.6, 8.3\text{ Hz}$ , 1H, H6), 6.85 (d,  $J = 8.7\text{ Hz}$ , 2H, H3', H5'), 6.88 (s, 1H, H4'), 7.08 (d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ , 1H, H5), 7.50 (d,  $J = 8.7\text{ Hz}$ , 2H, H2', H6'), 8.37 (s, 1H, 4' OH), 8.42 (s, 1H, 7 OH);  $^{13}\text{C}$  NMR (75.6 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>): 91.6 (C2), 103.3 (C8), 108.7 (C6), 114.4 (C4a), 115.3 (C3', C5'), 118.0 (C4), 126.5 (C2', C6'), 127.6 (C5), 128.7 and 129.0 (C3 and C1'), 151.6 (C8a), 156.9 (C4'), 158.2 (C7); HRMS (ESI) m/z Calcd for  $C_{15}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Na}$  ( $M + \text{Na}$ )<sup>+</sup> 279.0628. 実測値 279.0630.

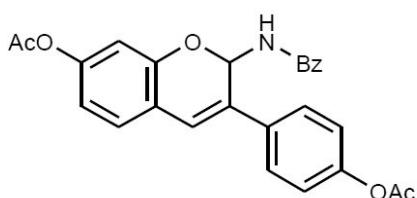
## 【0203】

例33: 4',7-ジアセトキシ-2-(N-ベンジル)メチル-イソフラブ-3-エン

## 【化62】

30

40



## 【0204】

4',7-ジアセトキシ-イソフラブ-3-エン(260 mg, 0.80 mmol)及びヘキサフルオロリン酸

50

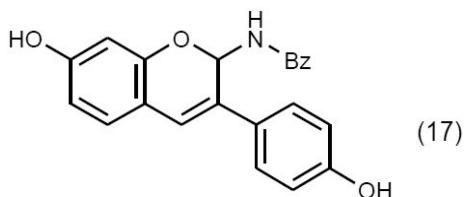
トリチリウム (380 mg, 0.98 mmol) を無水ジクロロメタン (100 ml) に溶解した。反応混合物を室温で、窒素下、1時間攪拌した。この時間中に沈殿した黄色の固体を減圧濾過で分離し無水ジクロロメタン (100 ml) に再懸濁した。窒素環境下で攪拌中の懸濁液にベンジルアミン (0.1 ml, 0.92 mmol) を加えた。反応混合物を室温で17時間攪拌し、その後真空中で体積を濃縮し、透明な黄色固体として表題の化合物を得た(収量190 mg, 55 %)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.58 (2H, d, J=8.7 Hz, H2', 6'), 7.36-7.17 (5H, m, ベンジル Ar), 7.14 (1H, d, J=8.4 Hz, H5), 7.08 (2H, d, J=8.7 Hz, H3', 5'), 6.88 (1H, br s, H4), 6.79 (1H, d, J=2.2 Hz, H8), 6.72 (1H, dd, J=2.2 Hz, 8.4 Hz, H6), 5.69 (1H, br s, H2), 4.07 (2H, dd, J=13.5 Hz, 24.2 Hz, ベンジルCH<sub>2</sub>), 2.32 (3H, s, アセテート CH<sub>3</sub>), 2.30 (3H, s, アセテート CH<sub>3</sub>). 10

## 【0205】

例34: 4',7-ジヒドロキシ-2-(N-ベンジル)メチル-イソフラブ-3-エン

## 【化63】



20

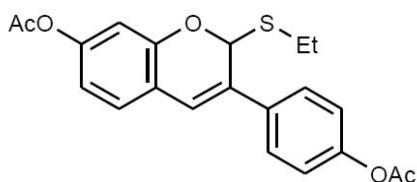
## 【0206】

例33のジアセトキシ化合物を、例18の一般方法に従って脱保護し、表題の化合物を得る。

## 【0207】

例35: 4',7-ジアセトキシ-2-エチルチオ-イソフラブ-3-エン

## 【化64】



30

## 【0208】

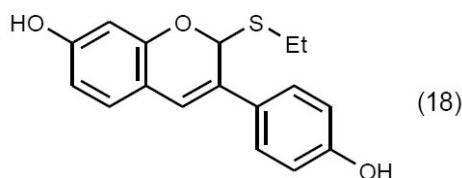
4',7-ジアセトキシ-イソフラブ-3-エン (260 mg, 0.80 mmol) 及びヘキサフルオロリン酸トリチリウム (400 mg, 1.03 mmol) を無水ジクロロメタン (100 ml) に溶解した。反応混合物を室温で、窒素下、1時間攪拌した。この時間中に沈殿した黄色の固体を減圧濾過で分離し無水ジクロロメタン (100 ml) に再懸濁した。窒素環境下で攪拌中の懸濁液にエタノチオール (0.1 ml, 1.35 mmol) を加えた。反応混合物を室温で17時間攪拌し、その後真空中で体積を濃縮し、赤オレンジ色固体として表題の化合物を得た(収量160 mg, 52 %)。 40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.61 (2H, d, J=8.8 Hz, H2', 6'), 7.16 (1H, d, J=8.4 Hz, H5), 7.13 (2H, d, J=8.8 Hz, H3', 5'), 6.86 (1H, br s, H4), 6.68 (1H, dd, J=2.2 Hz, 8.4 Hz, H6), 6.75 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.46 (1H, br s, H2), 2.85-2.65 (2H, m, チオエチル CH<sub>2</sub>), 2.32 (3H, s, アセテート CH<sub>3</sub>), 2.30 (3H, s, アセテート CH<sub>3</sub>), 1.35 (3H, t, J=7.3 Hz, チオエチル CH<sub>3</sub>).

## 【0209】

例36: 2-エチルチオ-4',7-ジヒドロキシ-イソフラブ-3-エン

## 【化65】



## 【0210】

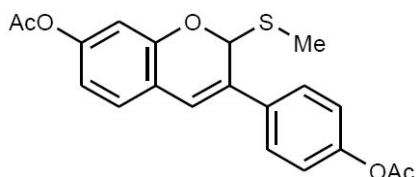
10

例35のジアセトキシ化合物を、例18の一般方法に従って脱保護し、表題の化合物を得る。

## 【0211】

例37: 4',7-ジアセトキシ-2-メチルチオ-イソフラブ-3-エン

## 【化66】



20

## 【0212】

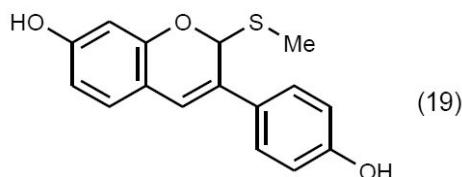
新たに蒸留された無水DCMを、アルゴン下、4',7-ジアセトキシ-イソフラブ-3-エン、ヘキサフルオロリン酸トリチル及び粉末状3 分子ふるいに加える。濁った茶色の溶液を室温で1時間攪拌する。その後反応混合物にメチルチオールを加え該混合物を1.5時間攪拌する。該溶液を濾過し、減圧下の蒸発により濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して表題の化合物を得る。

## 【0213】

30

例38: 4',7-ジヒドロキシ-2-メチルチオ-イソフラブ-3-エン

## 【化67】



40

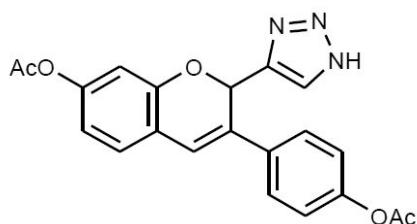
## 【0214】

例37のジアセトキシ化合物を、例18の一般方法に従って脱保護し、表題の化合物を得る。

## 【0215】

例39: 4',7-ジアセトキシ-2-(トリアゾ-3-イル)-イソフラブ-3-エン

【化68】



【0216】

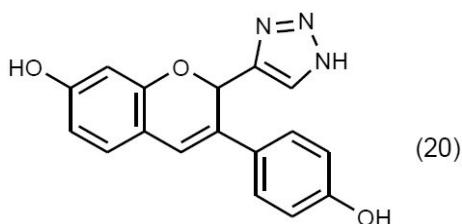
10

例21のエチニルジアセテート化合物のアセチレンユニットにアジド1,3-環化付加を施し表題の化合物を得る。

【0217】

例40: 4',7-ジヒドロキシ-2-(トリアゾ-3-イル)-イソフラブ-3-エン

【化69】



20

【0218】

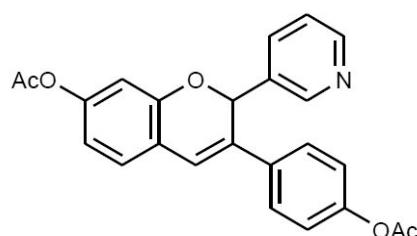
例39のジアセトキシ化合物を、例18の一般方法に従って脱保護し、表題の化合物を得る。

【0219】

例41: 4',7-ジアセトキシ-2-(ピリジン-3-イル)-イソフラブ-3-エン

【化70】

30



【0220】

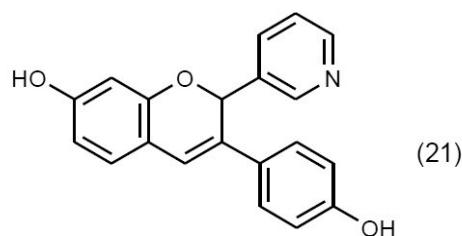
40

新たに蒸留された無水DCMを、アルゴン下、4',7-ジアセトキシ-イソフラブ-3-エン、ヘキサフルオロリン酸トリチル及び粉末状3 分子ふるいに加える。濁った茶色の溶液を室温で1時間攪拌する。その後反応混合物に3-トリメチルシリルピリジンを加え、該混合物を1.5時間攪拌する。該溶液を濾過し、減圧下の蒸発により濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して表題の化合物を得る。

【0221】

例42: 4',7-ジヒドロキシ-2-(ピリジン-3-イル)-イソフラブ-3-エン

【化71】



【0222】

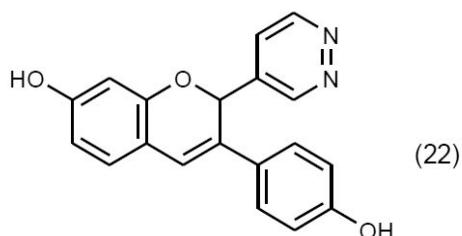
10

例41のジアセトキシ化合物を、例18の一般方法に従って脱保護し、表題の化合物を得る。

【0223】

例43: 4',7-ジヒドロキシ-2-(ピリダジン-4-イル)-イソフラブ-3-エン

【化72】



20

【0224】

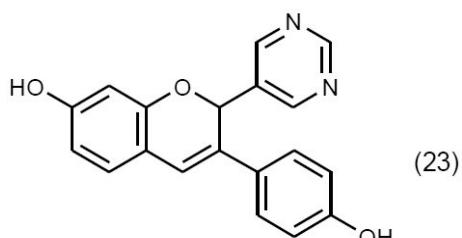
例17の一般方法に従って4',7-ジアセトキシ-イソフラブ-3-エンのイソフラビリウム塩を4-トリメチルシリルピリダジンと反応させ、その後例18の一般方法に従って脱保護して、表題の化合物を調製する。

【0225】

例44: 4',7-ジヒドロキシ-2-(ピリミジン-5-イル)-イソフラブ-3-エン

【化73】

30



【0226】

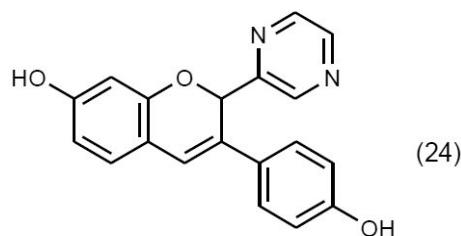
40

例17の一般方法に従って4',7-ジアセトキシ-イソフラブ-3-エンのイソフラビリウム塩を5-トリメチルシリルピリミジンと反応させ、その後例18の一般方法に従って脱保護して、表題の化合物を調製する。

【0227】

例45: 4',7-ジヒドロキシ-2-(ピラジン-2-イル)-イソフラブ-3-エン

【化74】



【0228】

10

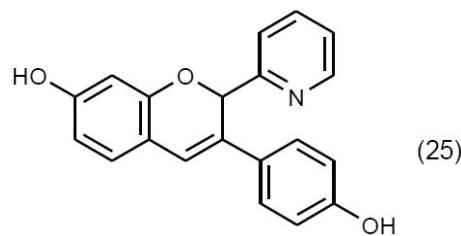
例17の一般方法に従って4',7-ジアセトキシ-イソフラブ-3-エンのイソフラビリウム塩を2-トリメチルシリルピラジンと反応させ、その後例18の一般方法に従って脱保護して、表題の化合物を調製する。

【0229】

例46: 4',7-ジヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-イソフラブ-3-エン

【化75】

20



【0230】

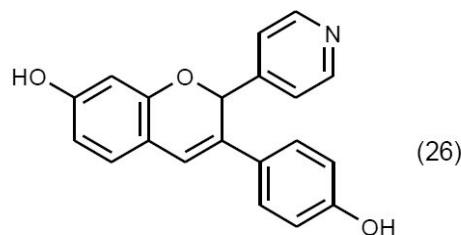
例17の一般方法に従って4',7-ジアセトキシ-イソフラブ-3-エンのイソフラビリウム塩を2-トリメチルシリルピリジンと反応させ、その後例18の一般方法に従って脱保護して、表題の化合物を調製する。

【0231】

30

例47: 4',7-ジヒドロキシ-2-(ピリジン-4-イル)-イソフラブ-3-エン

【化76】



【0232】

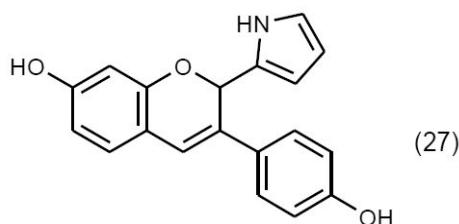
40

例17の一般方法に従って4',7-ジアセトキシ-イソフラブ-3-エンのイソフラビリウム塩を4-トリメチルシリルピリジンと反応させ、その後例18の一般方法に従って脱保護して、表題の化合物を調製する。

【0233】

例48: 4',7-ジヒドロキシ-2-(ピロール-2-イル)-イソフラブ-3-エン

## 【化77】



## 【0234】

10

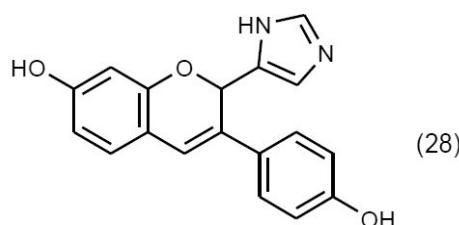
例17の一般方法に従って4',7-ジアセトキシ-イソフラブ-3-エンのイソフラビリウム塩を2-トリメチルシリルピロールと反応させ、その後例18の一般方法に従って脱保護して、表題の化合物を調製する。

## 【0235】

例49: 4',7-ジヒドロキシ-2-(イミダゾール-4-イル)-イソフラブ-3-エン

## 【化78】

20



## 【0236】

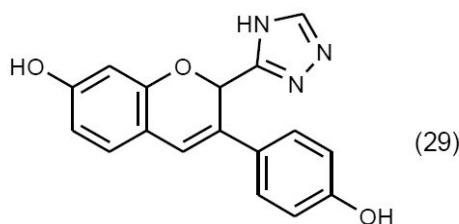
例17の一般方法に従って4',7-ジアセトキシ-イソフラブ-3-エンのイソフラビリウム塩を4-トリメチルシリルイミダゾールと反応させ、その後例18の一般方法に従って脱保護して、表題の化合物を調製する。

## 【0237】

30

例50: 4',7-ジヒドロキシ-2-(1,2,4-トリアゾール-3-イル)-イソフラブ-3-エン

## 【化79】



## 【0238】

40

例17の一般方法に従って4',7-ジアセトキシ-イソフラブ-3-エンのイソフラビリウム塩を3-トリメチルシリル-1,2,4-トリアゾールと反応させ、その後例18の一般方法に従って脱保護して、表題の化合物を調製する。

## 【0239】

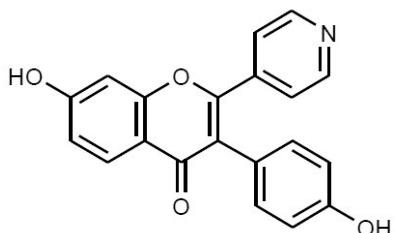
例51: 4',7-ジヒドロキシ-2-(テトラゾール-4-イル)-イソフラブ-3-エン



## 【0247】

例54(a): 7-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-ピリジン-4-イル-クロメン-4-オン

## 【化83】



10

## 【0248】

1-(2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン(1.06 g, 4.35 mmol)及びイソニコチン酸無水物(isonicotinic anhydride)(3.27 g, 14.1 mmol)をトリエチルアミン(10 ml)に溶解した。溶液を22時間熱し還流(reflux)させた。反応混合液が冷えたらそれを水(60 ml)に注ぎいれ、2M HClで酸性化し(pH 5)、室温で2時間攪拌した。黄茶色の沈殿を減圧濾過で回収し、メタノール(5 ml)中で水酸化ナトリウム溶液(2M, 5ml)と共に45分間還流させた。該混合物を冷まし、水(50 ml)に注ぎいれ、2M HClで中和し、室温で一晩攪拌した。減圧濾過により、黄色固体として表題の化合物を得た(收量832 mg, 58%)。

20

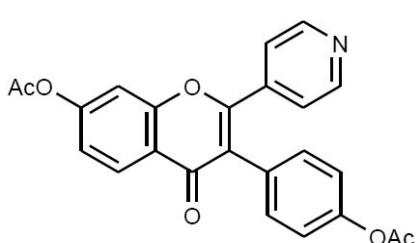
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz in DMSO) 8.53 (2H, d, J = 6.1 Hz, H-3", 5") , 7.90 (1H, d, J = 8.8 Hz, H-5), 7.31(2H, d, J = 6.1 Hz, H-2", 6"), 6.93 (2H, d, J = 8.6 Hz, H-2', 6'), 6.89 (1H, dd, J = 1.9, 8.7 Hz, H-6), 6.84 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.65 (2H, d, J = 8.6 Hz, H-3', 5').

## 【0249】

例54(b): 酢酸3-(4-アセトキシ-フェニル)-4-オキソ-2-ピリジン-4-イル-4H-クロメン-7-イル エステル

## 【化84】

30



## 【0250】

7-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-ピリジン-4-イル-クロメン-4-オン(723 mg, 2.18 mmol)及び炭酸カリウム(664 mg, 4.80 mmol)をアセトン(15 ml)中で1時間還流させた。冷めたら、該反応混合物を水(30 ml)に注ぎいれ、2M HClで中和した。減圧濾過により、淡黄色の固体として表題の化合物を定量的な收量で得た。

40

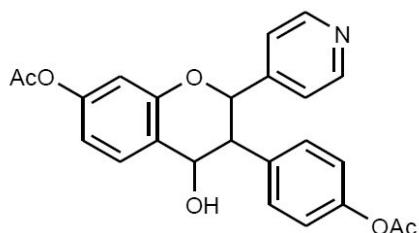
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz in DMSO) 8.59 (2H, d, J = 6.1 Hz, H-3", 5") , 8.16 (1H, d, J = 8.7 Hz, H-5), 7.62 (1H, d, J = 2.1 Hz, H-8), 7.36 (2H, d, J = 6.2 Hz, H-2", 6"), 7.35 (1H, dd, J = 1.9, 8.3 Hz, H-6), 7.23 (2H, d, J = 8.7 Hz, H-2', 6'), 7.09 (2H, d, J = 8.7 Hz, H-3', 5'), 2.34 (3H, s, アセテート CH<sub>3</sub>), 2.25 (3H, s, アセテート CH<sub>3</sub>).

## 【0251】

例54(c): 酢酸3-(4-アセトキシ-フェニル)-4-ヒドロキシ-2-ピリジン-4-イル-クロマン-7-イル エステル

50

## 【化85】



## 【0252】

10

酢酸3-(4-アセトキシ-フェニル)-4-オキソ-2-ピリジン-4-イル-4H-クロメン-7-イル エステル(611 mg, 1.47 mmol)及び酸化白金(IV)水和物(1.77 g)を酢酸エチル(20 ml)に懸濁した。該反応混合物を水素下(1バール)で8時間攪拌した。触媒を減圧濾過で取り除いた。真空中で溶媒を蒸発させ、黄色固体として表題の化合物を得た(収量267 mg, 43 %)。

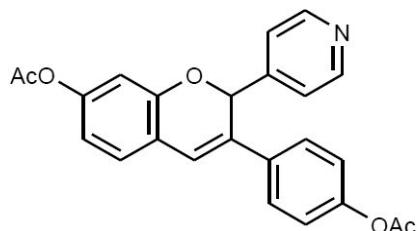
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.46 (2H, d, J = 6.0 Hz, H-3", 5"), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz, H-5), 7.11 (2H, d, J = 5.6 Hz, H-2", 6"), 6.92 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-2', 6'), 6.85 (2H, d, J = 8.9 Hz, H-3', 5'), 6.83 (1H, dd, J = 2.2, 8.5 Hz, H-6), 6.79 (1H, d, J = 2.3 Hz, H-8), 5.56 (1H, br d, J = 2.4 Hz, H-2), 5.45 (1H, br d, J = 7.1 Hz, H-4), 3.67 (1H, dd, J = 2.5, 7.0 Hz, H-3), 2.32 (3H, s, アセテート CH<sub>3</sub>), 2.23 (3H, s, アセテート CH<sub>3</sub>).

20

## 【0253】

例54(d): 酢酸3-(4-アセトキシ-フェニル)-2-ピリジン-4-イル-2H-クロメン-7-イル エステル

## 【化86】



30

## 【0254】

酢酸3-(4-アセトキシ-フェニル)-4-ヒドロキシ-2-ピリジン-4-イル-クロマン-7-イル エステル(101 mg, 0.24 mmol)及び五酸化リン(880 mg, 6.2 mmol)のジクロロメタン中の懸濁液(5 ml)を、乾燥チューブ(drying tube)付のフラスコ中で室温で16時間攪拌した。ジクロロメタンをデカントし、残物をメタノール(20 ml)に溶解して攪拌しながら水(100 ml)に注ぎ入れた。飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(10 ml)を加えた後酢酸エチルで抽出した(3 × 20 ml)。有機層を鹹水(30 ml)で洗浄しMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させた。真空中で溶媒を蒸発させ黄色固体として表題の化合物を得た(収量81 mg, 84 %)。

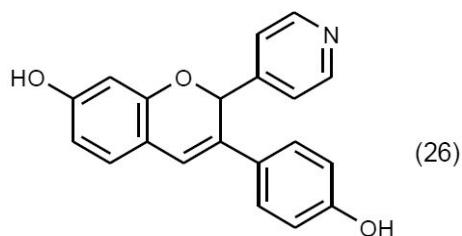
40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz in DMSO) 8.51 (2H, d, J = 6.1 Hz, H-3", 5"), 7.65 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-2', 6'), 7.41 (1H, br s, H-4), 7.34 (2H, d, J = 6.2 Hz, H-2", 6"), 7.30 (1H, d, J = 8.3 Hz, H-5), 7.16 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-3', 5'), 6.71 (1H, dd, J = 2.2, 8.1 Hz, H-6), 6.67 (1H, d, J = 2.3 Hz, H-8), 6.66 (1H, br s, H-2), 2.26 (3H, s, アセテート CH<sub>3</sub>), 2.21 (3H, s, アセテート CH<sub>3</sub>).

## 【0255】

例54(e): 3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-ピリジン-4-イル-2H-クロメン-7-オール

## 【化87】



## 【0256】

10

酢酸3-(4-アセトキシ-フェニル)-2-ピリジン-4-イル-2H-クロメン-7-イル エステル(81 mg, 0.20 mmol)のメタノール中(3 ml)の溶液に、1M水酸化カリウム溶液(0.2 ml)を加えた。該混合物を室温で15分間攪拌した後、1M酢酸で中和した。水(10 ml)を加え、結果として生じた混合物を室温で2時間攪拌した。減圧濾過により、淡オレンジ色の粉末として表題の化合物を得た(23 mg, 36 %)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz in DMSO) 9.61 (1H, br s, OH), 9.52 (1H, br s, OH), 8.47 (2H, d, J = 6.1 Hz, H-3", 5"), 7.38 (2H, d, J = 8.9 Hz, H-2', 6'), 7.26 (2H, d, J = 6.1 Hz, H-2", 6"), 7.07 (1H, br s, H-4), 7.01 (1H, d, J = 8.3 Hz, H-5), 6.74 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-3', 5'), 6.42 (1H, br s, H-2), 6.32 (1H, dd, J = 2.3, 8.2 Hz, H-6), 6.22 (1H, d, J = 2.3 Hz, H-8).

20

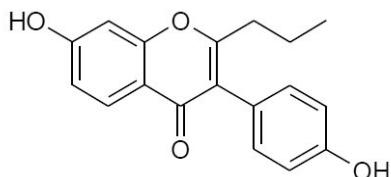
## 【0257】

例55: 3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-プロピル-2H-クロメン-7-オール (33)

## 【0258】

例55(a): 7-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-プロピル-クロメン-4-オン

## 【化88】



30

## 【0259】

1-(2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン(1.04 g, 4.27 mmol)及び酪酸無水物(2.2 ml, 13.4 mmol)をトリエチルアミン(10 ml)に溶解した。溶液を22時間熱し還流させた。反応混合液が冷えたらそれを水(60 ml)に注ぎいれ、2M HClで酸性化し(pH 5)、室温で2時間攪拌した。茶色の固体を減圧濾過で回収し、メタノール(5 ml)中で水酸化ナトリウム溶液(2M, 5ml)と共に45分間還流させた。該混合物を冷まし、水(50 ml)に注ぎいれ、2M HClで中和し、室温で一晩攪拌した。減圧濾過により、淡オレンジ色固体として表題の化合物を定量的な収量で得た。

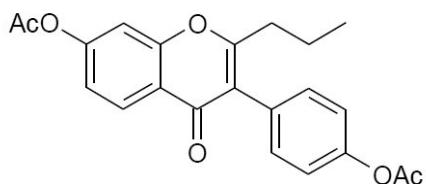
40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz in DMSO) 7.81 (1H, d, J = 8.7 Hz, H-5), 6.95 (2H, d, J = 8.6 Hz, H-2', 6'), 6.84 (1H, dd, J = 2.2, 8.7 Hz, H-6), 6.79 (1H, d, J = 2.2 Hz, H-8), 6.75 (2H, d, J = 8.6 Hz, H-3', 5'), 2.41 (2H, br t, J = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.56 (2H, sextet, J = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.77 (3H, t, J = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

## 【0260】

例55(b): 酢酸3-(4-アセトキシ-フェニル)-4-オキソ-2-プロピル-4H-クロメン-7-イル エステル

## 【化89】



## 【0261】

10

7-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-プロピル-クロメン-4-オン(1.24 g, 4.18 mmol)及び炭酸カリウム(1.74 g mg, 12.6 mmol)をアセトン(15 ml)中で1時間還流させた。冷めたら、該反応混合物を水(30 ml)に注ぎいれ、2M HClで中和した。減圧濾過により、ベージュ色の固体として表題の化合物を得た(収量976 mg, 61 %)。

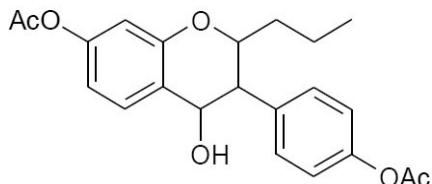
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz in DMSO) 8.08 (1H, d, J = 8.7 Hz, H-5), 7.53 (1H, d, J = 2.1 Hz, H-8), 7.29 (2H, d, J = 8.6 Hz, H-2', 6'), 7.27 (1H, dd, J = 2.3, 8.5 Hz, H-6), 7.20 (2H, d, J = 8.6 Hz, H-3', 5'), 2.52 (2H, br tr, J = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.33 (3H, s, アセテート CH<sub>3</sub>), 2.29 (3H, s, アセテート CH<sub>3</sub>), 1.66 (2H, sextet, J = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.83 (3H, t, J = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。

## 【0262】

20

例55(c): 酢酸 3-(4-アセトキシ-フェニル)-4-ヒドロキシ-2-プロピル-クロマン-7-イル エステル

## 【化90】



30

## 【0263】

酢酸3-(4-アセトキシ-フェニル)-4-オキソ-2-プロピル-4H-クロメン-7-イル エステル(517 mg, 1.36 mmol)及び5%パラジウム含有カーボンペースト(palladium on carbon paste)(2.76 g)を酢酸エチル(10 ml)に懸濁した。該反応混合物を水素下(1バール)で1週間攪拌した。触媒をセライトのプラグを通じて減圧濾過して取り除いた。真空中で溶媒を蒸発させて、白っぽい固体として表題の化合物(C 3 - C 4結合についてのシス及びトランス異性体の混合物)を得た(収量336 mg、64 %)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.51 (1H, d, J = 8.5 Hz, trans H-5), 7.49 (1H, d, J = 8.4 Hz, cis H-5), 7.22 (2H, d, J = 8.6 Hz, trans H-2', 6'), 7.14 (2H, d, J = 8.7 Hz, cis H-2', 6'), 7.01 (2H, d, J = 8.7 Hz, cis H-3', 5'), 6.99 (2H, d, J = 8.7 Hz, trans H-3', 5'), 6.71 (1H, dd, J = 2.3, 8.4 Hz, trans H-6), 6.69 (1H, dd, J = 2.3, 8.4 Hz, cis H-6), 6.64 (1H, d, J = 2.3 Hz, trans H-8), 6.63 (1H, d, J = 2.3 Hz, cis H-8), 5.18 (1H, br d, J = 6.9 Hz, cis H-4), 4.94 (1H, d, J = 10.0 Hz, trans H-4), 4.43 (1H, dd, J = 2.2, 4.9, 8.1 Hz, cis H-2), 4.26 (1H, ddd, J = 2.5, 6.4, 8.1 Hz, trans H-2), 3.36 (1H, dd, J = 2.3, 7.1 Hz, cis H-3), 2.85 (1H, dd, J = 10.3, 10.3 Hz, trans H-3), 2.32 (3H, s, trans アセテート CH<sub>3</sub>), 2.30 (3H, s, cis アセテート CH<sub>3</sub>), 2.29 (3H, s, trans アセテート CH<sub>3</sub>), 2.27 (3H, s, cis アセテート CH<sub>3</sub>), 1.62 - 1.30 (8H, m, cis and trans CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.92 (3H, t, cis CH<sub>2</sub>C H<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.89 (3H, t, trans CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。

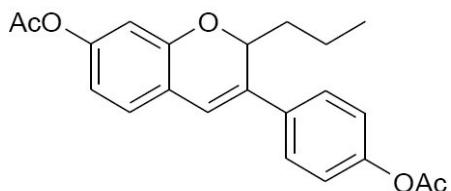
40

50

## 【0264】

例55(d): 酢酸 3-(4-アセトキシ-フェニル)-2-プロピル-2H-クロメン-7-イル エステル

## 【化91】



10

## 【0265】

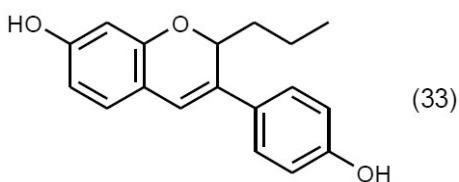
酢酸 3-(4-アセトキシ-フェニル)-4-ヒドロキシ-2-プロピル-クロマン-7-イル エステル(305 mg, 0.79 mmol)及び85%リン酸(0.75 ml)をトルエン(7.5 ml)中で19時間還流させた。該反応混合物を冷まし、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、酢酸エチル(3 x 20 ml)で抽出した。準調製的HPLCにより、茶色固体として表題の化合物を得た(収量48 mg、16 %)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.46 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-2',6'), 7.11 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-3',5'), 7.06 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-5), 6.68 (1H, br s, H-4), 6.65 (1H, dd, J = 2.3, 8.0 Hz, H-6), 6.63 (1H, d, J = 2.2 Hz, H-8), 5.29 (1H, dd, J = 2.5, 9.9 Hz, H-2), 2.32 (3H, s, アセテートCH<sub>3</sub>), 2.29 (3H, s, アセテートCH<sub>3</sub>), 1.90 - 1.79 (1H, m, CH<sup>a</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.50 - 1.38 (3H, m, CH<sup>b</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.89 (3H, t, J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

## 【0266】

例55(e): 3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-プロピル-2H-クロメン-7-オール (33)

## 【化92】



30

## 【0267】

酢酸 3-(4-アセトキシ-フェニル)-2-プロピル-2H-クロメン-7-イル エステル(48 mg, 0.13 mmol)のメタノール(5 ml)中の溶液に、1M水酸化カリウム溶液(0.5 ml)を加えた。該混合物を室温で15分間攪拌し、その後1M酢酸で中和した。水(20 ml)を加え結果として生じた混合物を酢酸エチル(3 x 5 ml)で抽出した。真空中で溶媒を蒸発させ、茶色の固体として表題の化合物を定量的な収量で得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz in d<sub>6</sub>-DMSO) 9.56 (1H, br s, OH), 9.52 (1H, br s, OH), 7.36 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-2',6'), 6.93 (1H, d, J = 8.2 Hz, H-5), 6.77 (1H, d, J = 8.8 Hz, H-3',5'), 6.70 (1H, br s, H-4), 6.31 (1H, dd, J = 2.3, 8.1 Hz, H-6), 6.24 (1H, d, J = 2.2 Hz, H-8), 5.26 (1H, dd, J = 2.9, 9.8 Hz, H-2), 1.51 - 1.27 (4H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.85 (3H, t, J = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

## 【0268】

例56: 3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-イソプロピル-2H-クロメン-7-オール (34)

## 【0269】

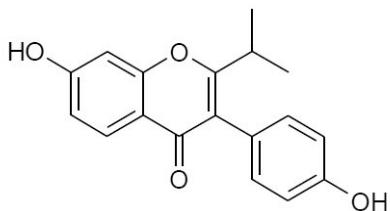
例56(a): 7-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-イソプロピル-クロメン-4-オ

40

50

ン

## 【化93】



10

## 【0270】

1-(2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン(0.98 g, 4.02 mmol)及びイソ酪酸無水物(2.2 ml, 13.3 mmol)をトリエチルアミン(10 ml)に溶解した。溶液を22時間熱し還流させた。反応混合液が冷えたらそれを水(60 ml)に注ぎいれ、2M HClで酸性化し(pH 5)、室温で2時間攪拌した。茶色の固体を減圧濾過で回収し、メタノール(5 ml)中で水酸化ナトリウム溶液(2M, 5ml)と共に45分間還流させた。該混合物を冷まし、水(50 ml)に注ぎいれ、2M HClで中和し、室温で一晩攪拌した。減圧濾過により、ベージュ色固体として表題の化合物を得た(収量855 mg, 72%)。

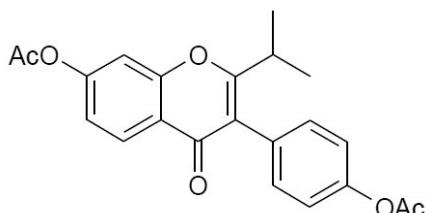
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz in DMSO) 7.84 (1H, d, J = 8.7 Hz, H-5), 6.99 (2H, d, J = 8.5 Hz, H-2', 6'), 6.88 (1H, dd, J = 2.2, 8.7 Hz, H-6), 6.85 (1H, d, J = 2.2 Hz, H-8), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz, H-3', 5'), 2.84 (1H, septet, J = 6.8 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.17 (6H, d, J = 6.9 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

20

## 【0271】

例56(b): 酢酸3-(4-アセトキシ-フェニル)-2-イソプロピル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル エステル

## 【化94】



30

## 【0272】

7-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-イソプロピル-クロメン-4-オン(779 mg, 2.63 mmol)及び炭酸カリウム(801 mg, 5.80 mmol)をアセトン(15 ml)中で1時間還流させた。冷めたら、該反応混合物を水(30 ml)に注ぎいれ、2M HClで中和した。減圧濾過により、白っぽい固体として表題の化合物を得た(収量775 mg, 77 %)。

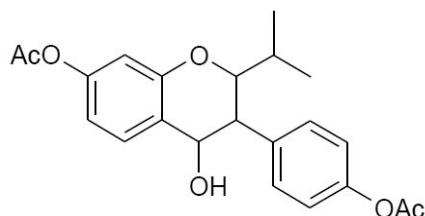
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz in DMSO) 8.07 (1H, d, J = 8.6 Hz, H-5), 7.56 (1H, d, J = 2.1 Hz, H-8), 7.29 (2H, d, J = 8.7 Hz, H-2', 6'), 7.27 (1H, dd, J = 2.1, 8.6 Hz, H-6), 7.20 (2H, d, J = 8.7 Hz, H-3', 5'), 2.82 (1H, septet, J = 6.9 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.33 (3H, s, アセテート CH<sub>3</sub>), 2.29 (3H, s, アセテート CH<sub>3</sub>), 1.22 (6H, d, J = 6.8 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

40

## 【0273】

例56(c): 酢酸 3-(4-アセトキシ-フェニル)-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-クロマン-7-イル エステル

## 【化95】



## 【0274】

10

酢酸3-(4-アセトキシ-フェニル)-2-イソプロピル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル エステル(497 mg, 1.31 mmol)及び5%パラジウム含有カーボンペースト(2.44 g)を酢酸エチル(10 ml)に懸濁した。該反応混合物を水素下(1バール)で1週間攪拌した。触媒をセライトのプラグを通じて減圧濾過して取り除いた。真空中で溶媒を蒸発させて、白っぽい固体として表題の化合物(C 3 - C 4結合についてのシス及びトランス異性体の混合物)を得た(収量381 mg、63 %)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.50 (1H, d J = 8.2 Hz, trans H-5), 7.46 (1H, d J = 8.2 Hz, cis H-5), 7.26 (2H, d, J = 8.7 Hz, trans H-2',6'), 7.17 (2H, d, J = 8.7 Hz, cis H-2',6'), 6.99 (2H, d, J = 8.8 Hz, cis H-3',5'), 6.97 (2H, d, J = 8.9 Hz, trans H-3',5'), 6.69 (1H, dd, J = 2.3, 8.1 Hz, cis H-6), 6.68 (1H, dd, J = 2.3, 8.2 Hz, trans H-6), 6.67 (1H, d, J = 2.1 Hz, cis H-8), 6.65 (1H, d, J = 2.2 Hz, trans H-8), 5.13 (1H, br d, J = 7.0 Hz, cis H-4), 4.93 (1H, br d, J = 10.0 Hz, trans H-4), 4.18 (1H, dd, J = 2.0, 11.0 Hz, cis H-2), 3.96 (1H, dd, J = 2.1, 0.1 Hz, trans H-2), 3.54 (1H, dd, J = 2.4, 6.8 Hz, cis H-3), 2.95 (1H, dd, J = 0.4, 10.4 Hz, trans H-3), 2.32 (3H, s, trans アセテート CH<sub>3</sub>), 2.30 (3H, s, cis アセテート CH<sub>3</sub>), 2.29 (3H, s, trans アセテート CH<sub>3</sub>), 2.26 (3H, s, cis アセテート CH<sub>3</sub>), 1.69 (1H, d septet, J = 7.4, 12.3 Hz, trans CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.58 (1H, d septet, J = 2.6, 7.0 Hz, cis CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.07 (6H, d, J = 6.8 Hz, cis CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.03 (6H, d, J = 7.0 Hz, trans CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

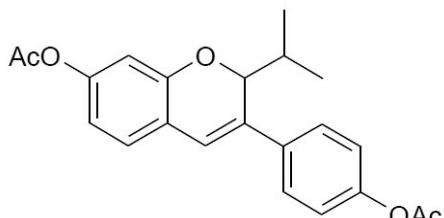
20

## 【0275】

30

例56(d): 酢酸 3-(4-アセトキシ-フェニル)-2-イソプロピル-2H-クロメン-7-イル エステル

## 【化96】



40

## 【0276】

酢酸 3-(4-アセトキシ-フェニル)-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-クロマン-7-イル エステル(300 mg, 0.78 mmol)及び85%リン酸(0.75 ml)をトルエン(7.5 ml)中で19時間還流させた。該反応混合物を冷まし、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、酢酸エチル(3 × 20 ml)で抽出した。準調製的HPLCにより、茶色固体として表題の化合物を得た(収量49 mg、17 %)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.45 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-2',6'), 7.10 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-3',5'), 7.08 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-5), 6.67 (1H, dd, J = 2.3, 8.0 Hz, H-6), 6.62 (1H, br s, H-4), 6.59 (1H, d, J = 2.1 Hz, H-8), 5.15 (1H, d, J = 5.6 Hz,

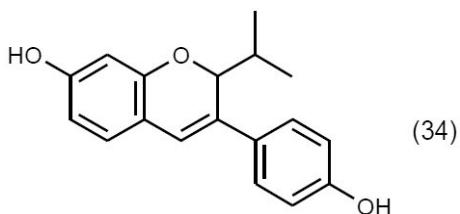
50

Hz, H-2), 2.32 (3H, s, アセテート CH<sub>3</sub>), 2.29 (3H, s, アセテート CH<sub>3</sub>), 1.95 (1H, d septet, J = 5.6, 7.1 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.88 (3H, d, J = 6.8 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.85 (3H, d, J = 6.9 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

## 【0277】

例56(e): 3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-イソプロピル-2H-クロメン-7-オール (34)

## 【化97】



10

## 【0278】

酢酸 3-(4-アセトキシ-フェニル)-2-イソプロピル-2H-クロメン-7-イル エステル (0.49 mg, 0.13 mmol)のメタノール (5 ml)中の溶液に、1M水酸化カリウム溶液 (0.5 ml)を加えた。該混合物を室温で15分間攪拌し、その後1M酢酸で中和した。水 (20 ml)を加え結果として生じた混合物を酢酸エチル (3 x 5 ml)で抽出した。真空中で溶媒を蒸発させ、茶色の固体として表題の化合物を定量的な収量で得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz in d<sub>6</sub>-DMSO) 9.52 (1H, br s, OH), 9.47 (1H, br s, OH), 7.37 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-2', 6'), 6.90 (1H, d, J = 8.1 Hz, H-5), 6.75 (1H, d, J = 8.8 Hz, H-3', 5'), 6.66 (1H, br s, H-4), 6.27 (1H, dd, J = 2.4, 8.1 Hz, H-6), 6.22 (1H, d, J = 2.4 Hz, H-8), 5.15 (1H, d, J = 5.9 Hz, H-2), 1.90 - 1.72 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.84 (3H, d, J = 6.8 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.79 (3H, d, J = 6.9 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

## 【0279】

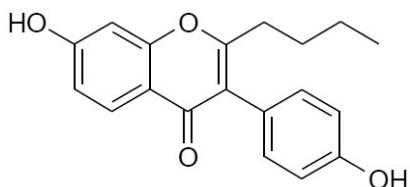
例57: 2-ブチル-3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2H-クロメン-7-オール (35)

## 【0280】

例57(a): 2-ブチル-7-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-クロメン-4-オン

## 【化98】

30



## 【0281】

1-(2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン (1.05 g, 4.28 mmol)及び吉草酸無水物 (2.7 ml, 13.7 mmol)をトリエチルアミン (10 ml)に溶解した。溶液を22時間熱し還流させた。反応混合液が冷えたらそれを水 (60 ml)に注ぎいれ、2M HCl で酸性化し (pH 5)、室温で2時間攪拌した。黄茶色の固体を減圧濾過で回収し、メタノール (5 ml) 中で水酸化ナトリウム溶液 (2M, 5ml)と共に45分間還流させた。該混合物を冷まし、水 (50 ml)に注ぎいれ、2M HCl で中和し、室温で一晩攪拌した。減圧濾過により、ベージュ色固体として表題の化合物を得た (収量 1.12 g, 84%)。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz in DMSO) 10.81 (1H, br s, OH), 9.50 (1H, br s, OH), 7.80 (1H, d, J = 8.7 Hz, H-5), 6.95 (2H, d, J = 8.6 Hz, H-2', 6'), 6.84 (1H, dd, J = 2.2, 8.7 Hz, H-6), 6.79 (1H, d, J = 2.2 Hz, H-8), 6.75 (2H, d, J = 8.6 Hz, H-3', 5'), 2.44 (2H, br t, J = 7.7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.53 (2H, quintet, J = 7.7 Hz, CH<sub>2</sub>C

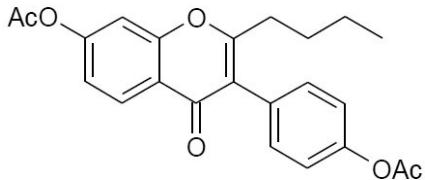
50

$\underline{\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_3}$ ), 1.17 (2H, sextet,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$ ), 0.72 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$ ).

## 【0282】

例57(b): 酢酸 3-(4-アセトキシ-フェニル)-2-ブチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イルエステル

## 【化99】



10

## 【0283】

2-ブチル-7-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-クロメン-4-オン(1.07 g, 3.43 mol)及び炭酸カリウム(1.11 g, 8.03 mmol)をアセトン(15 ml)中で1時間還流させた。冷めたら、該反応混合物を水(30 ml)に注ぎ入れ、2M HClで中和した。減圧濾過により、ベージュ色の固体として表題の化合物を得た(収量699 mg, 52 %)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz in DMSO) 8.08 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz, H-5), 7.54 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz, H-8), 7.30 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-2',6'), 7.28 (1H, dd,  $J = 2.1, 8.6$  Hz, H-6), 7.20 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-3',5'), 2.54 (2H, br t,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.33 (3H, s, アセテート  $\text{CH}_3$ ), 2.29 (3H, s, アセテート  $\text{CH}_3$ ), 1.62 (2H, quintet,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.24 (2H, sextet,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$ ), 0.77 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$ ).

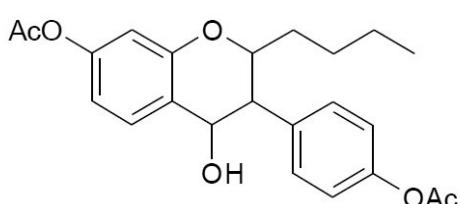
20

## 【0284】

例57(c): 酢酸 3-(4-アセトキシ-フェニル)-2-ブチル-4-ヒドロキシ-クロマン-7-イルエステル

## 【化100】

30



## 【0285】

酢酸 3-(4-アセトキシ-フェニル)-2-ブチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル エステル(435 mg, 1.10 mmol)及び5%パラジウム含有カーボンペースト(2.42 g)を酢酸エチル(10 ml)に懸濁した。該反応混合物を水素下(1バール)で1週間攪拌した。触媒をセライトのプラグを通じて減圧濾過して取り除いた。真空中で溶媒を蒸発させて、白っぽい固体として表題の化合物(C 3 - C 4結合についてのシス及びトランス異性体の混合物)を得た(収量274 mg, 63 %)。

40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.51 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz, trans H-5), 7.49 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz, cis H-5), 7.22 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz, trans H-2',6'), 7.17 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, cis H-2',6'), 6.99 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, cis H-3',5'), 6.98 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz, trans H-3',5'), 6.71 (1H, dd,  $J = 2.3, 8.4$  Hz, cis H-6), 6.69 (1H, dd,  $J = 2.3, 8.5$  Hz, trans H-6), 6.64 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz, cis H-8), 6.63 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz, trans H-8), 5.18 (1H, br dd,  $J = 8.1, 8.1$  Hz, cis H-4), 4.94 (1H, br d,  $J =$

50

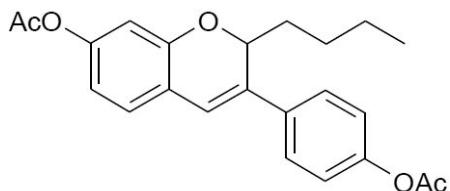
10.1 Hz, trans H-4), 4.41 (1H, ddd,  $J = 2.3, 5.1, 7.4$  Hz, cis H-2), 4.26 (1H, d dd,  $J = 3.2, 7.7, 10.7$  Hz, trans H-2), 3.37 (1H, dd,  $J = 2.3, 7.0$  Hz, cis H-3), 2.85 (1H, dd,  $J = 10.3, 10.3$  Hz, trans H-3), 2.32 (3H, s, trans アセテート CH<sub>3</sub>), 2.30 (3H, s, cis アセテート CH<sub>3</sub>), 2.29 (3H, s, trans アセテート CH<sub>3</sub>), 2.27 (3H, s, cis アセテート CH<sub>3</sub>), 1.60 - 1.15 (12H, m, cis and trans CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.87 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz, cis CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.82 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz, trans CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C H<sub>3</sub>).

## 【0286】

例57(d): 酢酸 4-(7-アセトキシ-2-ブチル-2H-クロメン-3-イル)-フェニルエステル

## 【化101】

10



## 【0287】

酢酸 3-(4-アセトキシ-フェニル)-2-ブチル-4-ヒドロキシ-クロマン-7-イル エステル(244 mg, 0.61 mmol)及び85%リン酸(0.75 ml)をトルエン(7.5 ml)中で19時間還流させた。該反応混合物を冷まし、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、酢酸エチル(3 x 20 ml)で抽出した。真空中で溶媒を蒸発させ、茶色の固体として表題の化合物を得た(収量138 mg, 59 %)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.46 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz, H-2',6'), 7.11 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz, H-3',5'), 7.06 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz, H-5), 6.68 (1H, br s, H-4), 6.66 (1H, dd,  $J = 2.3, 7.9$  Hz, H-6), 6.64 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz, H-8), 5.27 (1H, dd,  $J = 2.5, 9.9$  Hz, H-2), 2.32 (3H, s, アセテートCH<sub>3</sub>), 2.29 (3H, s, アセテートCH<sub>3</sub>), 1.91 - 1.79 (1H, m, CH<sup>a</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.52 - 1.50 (5H, m, CH<sup>b</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.85 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

20

## 【0288】

例57(e): 2-ブチル-3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2H-クロメン-7-オール (35)

## 【化102】

30



40

## 【0289】

酢酸 4-(7-アセトキシ-2-ブチル-2H-クロメン-3-イル)-フェニルエステル(138 mg, 0.13 mmol)のメタノール(5 ml)中の溶液に、1M水酸化カリウム溶液(0.5 ml)を加えた。該混合物を室温で15分間攪拌し、その後1M酢酸で中和した。水(20 ml)を加え結果として生じた混合物を酢酸エチル(3 x 5 ml)で抽出した。真空中で溶媒を蒸発させ、茶色の固体として表題の化合物を定量的な収量で得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz in d<sub>6</sub>-DMSO) 9.56 (1H, br s, OH), 9.51 (1H, br s, OH), 7.35 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-2',6'), 6.93 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz, H-5), 6.78 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-3',5'), 6.69 (1H, br s, H-4), 6.32 (1H, dd,  $J = 2.2, 8.1$  Hz, H-6), 6.25

50

(1H, d, J = 2.1 Hz, H-8), 5.25 (1H, dd, J = 2.5, 9.5 Hz, H-2), 1.77 - 1.57 (1H, m,  $\underline{\text{CH}^a\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3}$ ), 1.52 - 1.25 (5H, m,  $\underline{\text{CH}^b\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3}$ ), 0.81 (3H, t, J = 7.3 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

## 【0290】

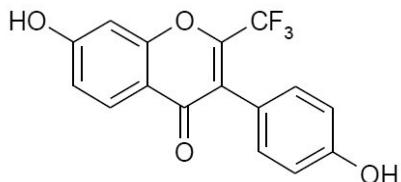
例58: 3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-トリフルオロメチル-2H-クロメン-7-オール (36)

## 【0291】

例58(a): 7-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-トリフルオロメチル-クロメン-4-オン

## 【化103】

10



## 【0292】

1-(2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン(2.23 g, 9.13 mmol)及びトリフルオロ酢酸無水物(4.0 ml, 28.8 mmol)をトリエチルアミン(20 ml)に溶解した。溶液を1時間熱し還流させた。反応混合液が冷えたらそれを水(150 ml)に注ぎいれ、2M HClで酸性化し(pH 5)、室温で2時間攪拌した。減圧濾過により、茶色固体として表題の化合物を定量的な収量で得た。

20

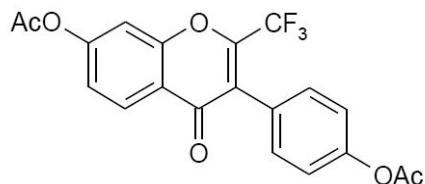
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz in DMSO) 9.84 (1H, br s, OH), 9.60 (1H, br s, OH), 7.89 (1H, d, J = 8.7 Hz, H-5), 7.02 (2H, d, J = 8.5 Hz, H-2', 6'), 6.97 (1H, dd, J = 1.9, 8.7 Hz, H-6), 6.89 (1H, d, J = 1.9 Hz, H-8), 6.78 (2H, d, J = 8.6 Hz, H-3', 5').

## 【0293】

例58(b): 酢酸 3-(4-アセトキシ-フェニル)-4-オキソ-2-トリフルオロメチル-4H-クロメン-7-イル エステル

30

## 【化104】



## 【0294】

40

7-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-トリフルオロメチル-クロメン-4-オン(2.92 g, 9.06 mmol)及び炭酸カリウム(3.04 g, 23 mmol)をアセトン(15 ml)中で30分間還流させた。冷めたら、該反応混合物を水(150 ml)に注ぎいれ、2M HClで中和した。茶色の固体を減圧濾過で回収した。エタノールからの再結晶化により、オレンジ黄色の固体として表題の化合物を得た(収量1.46 g, 45 %)。

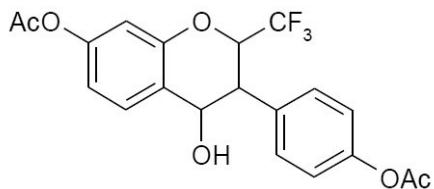
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz in CDCl<sub>3</sub>) 8.25 (1H, d, J = 8.8 Hz, H-5), 7.43 (1H, d, J = 2.1 Hz, H-8), 7.27 (2H, d, J = 8.7 Hz, H-2', 6'), 7.23 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz, H-6), 7.20 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-3', 5'), 2.38 (3H, s, アセテート CH<sub>3</sub>), 2.32 (3H, s, アセテート CH<sub>3</sub>).

## 【0295】

50

例58(c): 酢酸 3-(4-アセトキシ-フェニル)-4-ヒドロキシ-2-トリフルオロメチル-クロマン-7-イル エステル

【化105】



10

【0296】

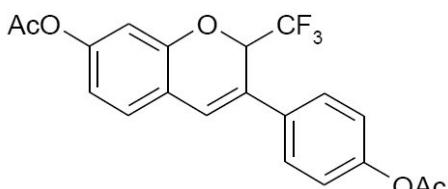
酢酸 3-(4-アセトキシ-フェニル)-4-オキソ-2-トリフルオロメチル-4H-クロメン-7-イル エステル(463 mg, 1.13 mmol)及び5%パラジウム含有カーボンペースト(2.59 g)を酢酸エチル(10 ml)に懸濁した。該反応混合物を水素下(1バール)で1週間攪拌した。触媒をセライトのプラグを通じて減圧濾過して取り除いた。真空中で溶媒を蒸発させて、白っぽい固体として表題の化合物(C 3 - C 4結合についてのシス及びトランス異性体の混合物)を得た(収量335 mg、76 %)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.54 (1H, d, J = 8.4 Hz, trans H-5), 7.53 (1H, d, J = 8.3 Hz, cis H-5), 7.17 (2H, d, J = 8.6 Hz, cis H-2',6'), 7.16 (2H, d, J = 8.6 Hz, trans H-2',6'), 7.05 (2H, d, J = 9.0 Hz, trans H-3',5'), 7.00 (2H, d, J = 8.8 Hz, cis H-3',5'), 6.83 (1H, dd, J = 2.3, 8.4 Hz, cis H-6), 6.80 (1H, dd, J = 2.3, 8.4 Hz, trans H-6), 6.80 (1H, d, J = 2.2 Hz, cis H-8), 6.76 (1H, d, J = 2.2 Hz, trans H-8), 5.25 (1H, br dd, J = 7.3, 9.7 Hz, cis H-4), 4.99 (1H, br d, J = 10.4 Hz, trans H-4), 4.83 (1H, dq, J = 2.5, 6.5 Hz, cis H-2), 4.72 (1H, dq, J = 6.5, 11.5 Hz, trans H-2), 3.72 (1H, dd, J = 2.5, 6.9 Hz, cis H-3), 3.21 (1H, dd, J = 10.3, 10.3 Hz, trans H-3), 2.32 (3H, s, trans アセテートCH<sub>3</sub>), 2.31 (3H, s, cis アセテートCH<sub>3</sub>), 2.30 (3H, s, trans アセテートCH<sub>3</sub>), 2.27 (3H, s, cis アセテートCH<sub>3</sub>)。

【0297】

例58(d): 酢酸 4-(7-アセトキシ-2-トリフルオロメチル-2H-クロメン-3-イル)-フェニル エステル

【化106】



40

【0298】

酢酸 3-(4-アセトキシ-フェニル)-4-ヒドロキシ-2-トリフルオロメチル-クロマン-7-イル エステル(315 mg, 0.80 mmol)及び85%リン酸(0.75 ml)をトルエン(7.5 ml)中で19時間還流させた。該反応混合物を冷まし、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、酢酸エチル(3 x 20 ml)で抽出した。準調製的HPLCにより、茶色固体として表題の化合物を得た(収量49 mg、17 %)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.48 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-2',6'), 7.15 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-3',5'), 7.14 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-5), 6.93 (1H, br s, H-4), 6.76 (1H, d, J = 2.3 Hz, H-8), 6.75 (1H, dd, 2.5, 7.0 Hz, H-6), 5.68 (1H, quartet, J = 6

50

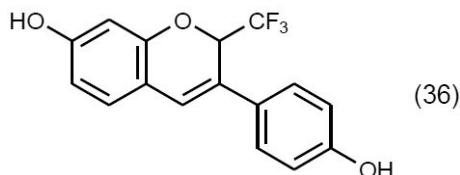
.7 Hz, H-2), 2.32 (3H, s, アセテートCH<sub>3</sub>), 2.29 (3H, s, アセテートCH<sub>3</sub>).

【0299】

例58(e): 3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-トリフルオロメチル-2H-クロメン-7-オール

(36)

【化107】



10

【0300】

酢酸 4-(7-アセトキシ-2-トリフルオロメチル-2H-クロメン-3-イル)-フェニル エステル (28 mg, 0.08 mmol) のメタノール(5 ml)中の溶液に、1M水酸化カリウム溶液(0.5 ml)を加えた。該混合物を室温で15分間攪拌し、その後1M酢酸で中和した。水(20 ml)を加え結果として生じた混合物を酢酸エチル(3 x 5 ml)で抽出した。真空中で溶媒を蒸発させ、茶色の固体として表題の化合物を定量的な収量で得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz in d<sub>6</sub>-DMSO) 9.80 (1H, br s, OH), 9.63 (1H, br s, OH), 7.48 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-2', 6'), 7.05 (1H, d, J = 8.3 Hz, H-5), 7.03 (1H, br s, H-4), 6.77 (2H, d, J = 8.9 Hz, H-3', 5'), 6.40 (1H, dd, J = 2.3, 8.2 Hz, H-6), 6.35 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.25 (1H, quartet, J = 7.4 Hz, H-2).

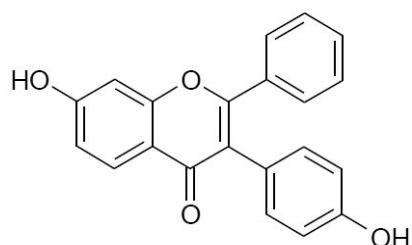
【0301】

例59: 3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-フェニル-2H-クロメン-7-オール (37)

【0302】

例59(a): 7-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-フェニル-クロメン-4-オン

【化108】



30

【0303】

1-(2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン(4.99 g, 20.4 mmol)及び安息香酸無水物(15.3 g, 64.5 mmol)をトリエチルアミン(10 ml)に溶解した。溶液を6時間熱し還流させた。反応混合液が冷えたらそれを水(600 ml)に注ぎいれ、2M HClで酸性化し(pH 3)、室温で2時間攪拌した。黄色の固体を減圧濾過で回収し、メタノール(50 ml)中で水酸化ナトリウム溶液(2M, 10 ml)と共に20分間還流させた。該混合物を冷まし、水(600 ml)に注ぎいれ、2M HClで中和し、室温で一晩攪拌した。減圧濾過により、茶色の固体として未精製の産物を得た。カラムクロマトグラフィーにより、オレンジ黄色の固体として表題の化合物を得た(収量710 mg, 11 %)。

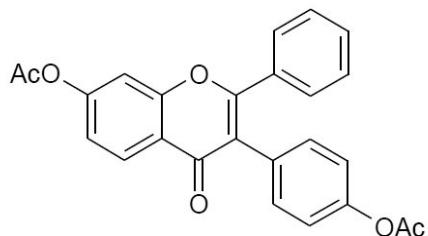
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz in DMSO) 10.81 (1H, br s, OH), 9.40 (1H, br s, OH), 7.93 (1H, d, J = 8.7 Hz, H-5), 7.43 - 7.21 (5H, m, Ph Ar-H), 6.94 (1H, dd, J = 2.2, 8.7 Hz, H-6), 6.92 (2H, d, J = 8.6 Hz, H-2', 6'), 6.90 (1H, d, J = 2.2 Hz, H-8), 6.65 (2H, d, J = 8.6 Hz, H-3', 5').

【0304】

40

50

例59(b): 酢酸3-(4-アセトキシ-フェニル)-4-オキソ-2-フェニル-4H-クロメン-7-イルエステル  
【化109】



10

## 【0305】

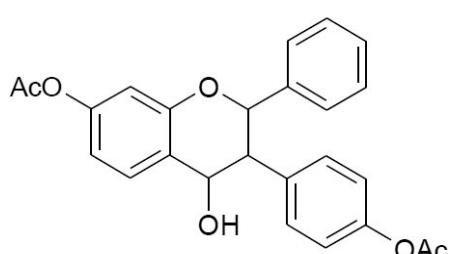
7-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-フェニル-クロメン-4-オン(710 mg, 2.15 mmol)及び炭酸カリウム(663 mg, 4.80 mmol)をアセトン(18 ml)中で1時間還流させた。冷めたら、該反応混合物を水(30 ml)に注ぎいれ、2M HClで中和した。減圧濾過により、ベージュ色の固体として表題の化合物を定量的な収量で得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz in DMSO) 8.14 (1H, d, J = 8.5 Hz, H-5), 7.59 (1H, d, J = 2.1 Hz, H-8), 7.42 - 7.30 (6H, m, Ph Ar-H, H-6), 7.19 (2H, d, J = 8.7 Hz, H-2',6'), 7.04 (2H, d, J = 8.7 Hz, H-3',5'), 2.32 (3H, s, アセテート CH<sub>3</sub>), 2.23 (3H, s, アセテート CH<sub>3</sub>).

20

## 【0306】

例59(c): 酢酸 3-(4-アセトキシ-フェニル)-4-ヒドロキシ-2-フェニル-クロマン-7-イルエステル  
【化110】



30

## 【0307】

酢酸3-(4-アセトキシ-フェニル)-4-オキソ-2-フェニル-4H-クロメン-7-イルエステル(254 mg, 0.61 mmol)及び5%パラジウム含有カーボンペースト(1.41 g)を酢酸エチル(10 ml)に懸濁した。該反応混合物を水素下(1バール)で24時間攪拌した。触媒をセライトのプラグを通じて減圧濾過して取り除いた。真空中で溶媒を蒸発させて、淡ピンク色の固体として表題の化合物を得た(収量166 mg, 65 %)。

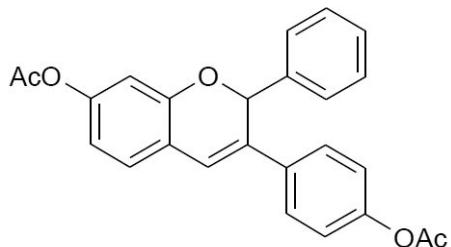
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz, H-5), 7.26 - 7.10 (5H, m, Ph Ar-H), 6.93 (2H, d, J = 8.7 Hz, H-2',6'), 6.86 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-3',5'), 6.81 (1H, dd, J = 2.2, 8.4 Hz, H-6), 6.77 (1H, d, J = 2.1 Hz, H-8), 5.59 (1H, br d, J = 2.1 Hz, H-2), 5.45 (1H, br d, J = 7.1 Hz, H-4), 3.65 (1H, dd, J = 2.1, 7.0 Hz, H-3), 2.32 (3H, s, アセテート CH<sub>3</sub>), 2.23 (3H, s, アセテート CH<sub>3</sub>).

40

## 【0308】

例59(d): 酢酸 3-(4-アセトキシ-フェニル)-2-フェニル-2H-クロメン-7-イルエステル

## 【化111】



## 【0309】

10

酢酸 3-(4-アセトキシ-フェニル)-4-ヒドロキシ-2-フェニル-クロマン-7-イル エステル(160 mg, 0.38 mmol)及び85%リン酸(0.5 ml)をトルエン(5 ml)中で2時間還流させた。該反応混合物を冷まし、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、酢酸エチル(3 × 20 ml)で抽出した。真空中で溶媒を蒸発させ、濃いオレンジ色の固体として表題の化合物を定量的な収量で得た。

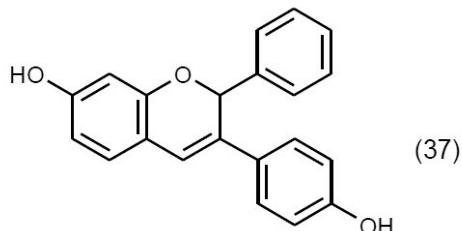
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.39 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-2',6'), 7.19 - 7.15 (5H, m, Ph Ar-H), 7.13 (1H, d, J = 8.4 Hz, H-5), 7.06 (1H, br s, H-4), 7.04 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-3',5'), 6.64 (1H, dd, J = 2.2, 8.2 Hz, H-6), 6.53 (1H, d, J = 2.3 Hz, H-8), 6.24 (1H, s, H-2), 2.29 (3H, s, アセテートCH<sub>3</sub>), 2.23 (3H, s, アセテートCH<sub>3</sub>).

20

## 【0310】

例59(e): 3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2-フェニル-2H-クロメン-7-オール (37)

## 【化112】



30

## 【0311】

酢酸 3-(4-アセトキシ-フェニル)-2-フェニル-2H-クロメン-7-イル エステル(135 mg)のメタノール(5 ml)中の溶液に、1M水酸化カリウム溶液(0.5 ml)を加えた。該混合物を室温で10分間攪拌し、その後1M酢酸で中和した。水(20 ml)を加え結果として生じた混合物を酢酸エチル(3 × 20 ml)で抽出した。真空中で溶媒を蒸発させ、茶色の固体として表題の化合物を定量的な収量で得た。

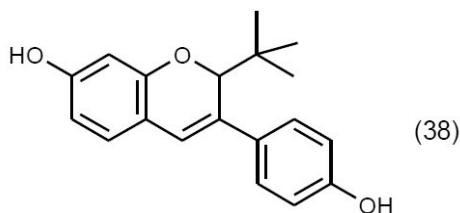
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz in d<sub>6</sub>-DMSO) 7.43 - 7.22 (5H, m, Ph Ar-H), 7.32 (2H, d, J = 8.9 Hz, H-2',6'), 7.05 (1H, br s, H-4), 6.99 (1H, d, J = 8.3 Hz, H-5), 6.71 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-3',5'), 6.33 (1H, br s, H-2), 6.29 (1H, dd, J = 2.3, 8.2 Hz, H-6), 6.12 (1H, d, J = 2.4 Hz, H-8).

40

## 【0312】

例60: 4',7-ジヒドロキシ-2-(t-ブチル)-イソフラブ-3-エン

【化113】



【0313】

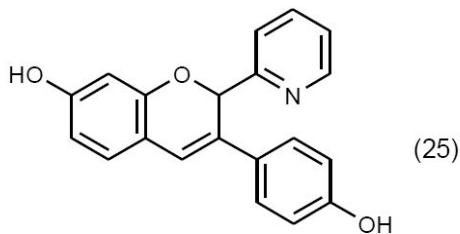
10

例54の一般方法に従って、トリメチル酢酸無水物を1-(2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノンと反応させ、その後2-t-ブチル イソフラブ-3-エン化合物に変換して表題の化合物を調製する。

【0314】

例61: 4',7-ジヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)-イソフラブ-3-エン

【化114】



20

【0315】

例54の一般方法に従って、ピリジン-2-カルボン酸無水物を1-(2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-エタノンと反応させ、その後2-ピリジン-2-イル イソフラブ-3-エン化合物に変換して表題の化合物を調製する。

【0316】

30

上記の一般方法においては、適切な置換基、又はシントン若しくはその誘導体で、構造を任意で置換又は保護し得る。熟練した合成化学者により決定されるように、また本明細書で上に一般的に記述されたように、該化合物は例えばその塩、アセテート、ベンジル又はシリルオキシ誘導体として存在し得る。ヒドロキシ基は容易にアルキル化(MeI/base)、アシル化 (Ac<sub>2</sub>O/Py) 又はシリル化(Cl-SiR<sub>3</sub>/base) することができ、同様に、該技術分野において知られる標準的な方法で脱保護することができる。

【0317】

## 2. 抗炎症性活性

例えばPGE<sub>2</sub>及びPGI<sub>2</sub>のようなプロスタグランジン、並びにTXA<sub>2</sub>のようなトロンボキサン(TXs)は、エイコサノイドとして知られる脂肪酸誘導体のファミリーのメンバーである。それらは正常時の生理機能と炎症反応の両方に関わっているが、例えばサイトカイン放出と血小板凝集に対しては相反する作用を有する。膜リン脂質からのアラキドン酸(AA)の分離がエイコサノイド合成のための主要な基質を提供する。

40

【0318】

シクロオキシゲナーゼ(COX)酵素の作用は、アイソタイプに関わらず、PGE<sub>2</sub>、PGI<sub>2</sub>及びTXA<sub>2</sub>の共通の前駆体である中間体プロスタグランジンPGH<sub>2</sub>の合成を引き起す。

【0319】

炎症を起こした器官において、プロスタノイドは、白血球及び実質細胞との複雑な相互作用を通じて免疫応答における重要な調節的役割をはたす。それらは、炎症刺激の種類、主立って生産されるプロスタノイドの種類、プロスタノイド受容体の発現プロファイルに

50

依存して、炎症促進性及び抗炎症性の両方の作用を生み出すことができる。

【0320】

TX合成酵素の阻害はTXs生成の減少を導き、PG合成酵素のための基質PGH<sub>2</sub>の使用可能量が増加するため、PGの合成が増加する。PGE<sub>2</sub>の増加は抗炎症性の効果を発揮することができる。例えば：

【0321】

a. PGE<sub>2</sub>はいくつかの急性炎症反応、特にマスト細胞の脱顆粒により引き起こされるもの、を減弱することが報告されている。

【0322】

b. TNF 及びIL-1 はPGE<sub>2</sub>により抑制され、TXA<sub>2</sub>により増加される。TXA<sub>2</sub>の阻害は炎症性サイトカイン、特にTNF、の産生を阻害する方法としての可能性を持つ。現在までのところ、TNFのレベルを下げる生物学的治療法(抗体又は可溶性TNF受容体を用いる)が、他の治療法に抵抗性であるか又は応答しなくなった関節リウマチを治療することに成功してきた。TNF産生を抑制し経口で服用できるような化学的薬剤ができればそれは大いなる進歩である。TXA<sub>2</sub>形成の阻害は、関節炎の徴候と症状に関わり長期的には軟骨組織分解、関節腔の減少、及び最終的には関節不全(joint failure)にも関わるサイトカインであるTNFの産生を抑制する1つの手段であり得る。

【0323】

c. PGE<sub>2</sub>はTリンパ球の活性化及び増殖並びにIg産生の阻害を含め、広範囲のT及びB細胞機能を阻害する。逆に、TXA<sub>2</sub>はT細胞の活性化及び増殖を促進することができ、細胞傷害性T細胞(effector cytolytic T cells) (CTLs)の発生を促進することができる。この釣り合いをPG産生が上回る方向に動かすと、自己免疫疾患で起こるような不適切な免疫応答を「クエンチ」することになり得る。

【0324】

d. 喘息においては、PGE<sub>2</sub>は血管拡張を促進し血管透過性を増加させる。炎症が進行すると、COX-2及びPGE合成酵素の発現増加のためにマクロファージによるPGE<sub>2</sub>合成が増強される。PGE<sub>2</sub>は白血球活性化を阻害し気管支拡張を促進する。TXA<sub>2</sub>合成酵素阻害剤及びトロンボキサンプロスタノイド(TP)受容体アンタゴニストが抗喘息薬として開発してきた。

【0325】

e. 糸球体腎炎においては、PG及びTXの合成に至るAA COX経路並びにロイコトリエンの合成に至るリポキシゲナーゼ経路の同時活性化が存在する。TXA<sub>2</sub>は腎炎性の糸球体において合成されるエイコサノイドのうち最も量が多いもので、TXA<sub>2</sub>合成酵素阻害剤(例えはダズメグレル)が糸球体腎炎の治療のために現在入手可能である。腎炎のラットモデルにおいてはダズメグレルはPGE<sub>2</sub>合成を増加させるが、PGE<sub>2</sub>は糸球体腎炎において腎機能を保持させるのでこれは有用である。

【0326】

f. トロンボキサンは炎症性腸疾患(IBD)において主要な病原的役割をはたし得る。TXsは炎症性の粘膜だけでなくクローン病における非炎症性の腸並びに分離された腸細胞及び末梢血単核球によっても過剰に產生される。それらの供給源となる細胞はおそらく血小板、好中球、内皮及び上皮細胞並びに单核細胞を含む。TXsの炎症促進性効果は直接的(好中球の血管外漏出及び活性化、粘膜潰瘍、サプレッサーT細胞活性の減少)であり、間接的(血管収縮、血小板活性化)もある。PGsは胃腸粘膜に対して保護性を持つと考えられている。慢性IBDの治療においてしばしば投与される化合物であるスルファサラジン、又はその主要な代謝産物の1つであるスルファピリジンは、TXB<sub>2</sub>の合成を阻害し、それと同時に、それぞれPGF<sub>2</sub> 又はPGE<sub>2</sub>の合成を亢進することが立証してきた。言い換えれば、それらはいくらかのレベルのTX合成酵素阻害力を有すると見られる。

【0327】

## 2.1 エイコサノイド合成に対する効果

エイコサノイドは様々な脂肪酸(その中でも主要なものがアラキドン酸(AA)である)の代

10

20

30

40

50

謝による産物であり、正常時の生理機能及び炎症反応(血管拡張、凝固、痛み、発熱)の両方に関わる。エイコサノイドには4つの主要なファミリーがある プロスタグランジン、プロスタサイクリン、及びトロンボキサン(これらはプロスタノイドと総称される)、並びにロイコトリエンである。2つのファミリーの酵素がエイコサノイドの産生を触媒する:

- ・ プロスタノイドを産生するCOX。COX-1は基礎的なプロスタノイド合成を担い、COX-2は炎症反応において重要である。
- ・ ロイコトリエンを産生するLO。

#### 【0328】

プロスタノイド合成、及びそれがもたらす炎症は、COXの阻害によって減少することができ、そのことは最も普及している抗炎症性薬剤のクラスであるNSAIDs(非ステロイド系抗炎症性薬剤)において見られる。下記のアッセイは、マウスマクロファージ細胞株RAW 264.7において、リポポリサッカライド(LPS)の炎症性刺激に応答して産生されるPGE<sub>2</sub>及びTXB<sub>2</sub>の合成を試験化合物が減少させる能力の効果を試験した。

10

#### 【0329】

PGE2及びTXA2の両方の産生が同様な阻害パターンである場合には、その化合物がCOX阻害剤であることが示唆される。その基準から言えば、全ての化合物がCOX阻害を示した。

#### 【0330】

##### 2.1.1 マウスマクロファージ細胞株におけるプロスタノイド合成

##### 方法

20

マウスマクロファージ細胞株RAW 264.7は、ウシ胎児血清(FBS)、2 mM グルタミン及び50 U/ml ペニシリン/ストレプトマイシン(pen/strep)で補完されたDMEM中で培養された。細胞は試験化合物(0.025% DMSO中)又は媒体のみで処置され、その1時間前には50 ng/mlのLPSを加えられた。24時間のインキュベーション後、培養液を回収してELISA (Cayman Chemical)によるPGE<sub>2</sub>又はTXB<sub>2</sub>の測定に供した。10 μMにおける試験化合物の細胞生存率に対する効果をMTTアッセイを使用して調査した。

#### 【0331】

##### 結果

30

10 μMではいずれの化合物も細胞生存率に対して影響を有しなかったが、化合物(1)は例外であった。それは3回試験され、平均で約20%細胞生存率を低下させた。図1及び図2に示されるように、全ての化合物がPGE<sub>2</sub>及びTXB<sub>2</sub>の合成を著しく減少させた。3,7-ジヒドロキシソフラブ-3-エン (37-DHE) 及びエコール(Eq)についての結果が比較のために示されている。

#### 【0332】

##### 2.2 マウスマクロファージにおける一酸化窒素産生に対する効果

一酸化窒素(NO)は一酸化窒素合成酵素(NOS)によりL-アルギニン及び酸素分子から合成される分子メッセンジャーであり、多くの生理的及び病理的プロセスに関わる。構造的に区別される3つのNOSのアイソフォームが同定されている:内皮(eNOS)、誘導性(iNOS)及び神経型(nNOS)である。NOがどの部位で放出されるかがその実質的な機能及び構造的な影響を大きく左右する。iNOSに応答した単核細胞及びマクロファージによるNOの過剰産生は種々の炎症プロセスと関連付けられており、eNOSに応答した内皮細胞により産生されるNOは血管緊張の維持において生理的な役割を有する(Salerno et al. 2002)。

40

#### 【0333】

##### 方法

亜硝酸塩の濃度はNO産生の定量的な指標であり(Wang et al. 2002)、グリース反応によって決定された。簡潔に説明すると、2つの個別のアッセイ(PGE<sub>2</sub>等の試験と同様に実施さ

50

れた)における、繰り返し実験2回の各々において、100  $\mu\text{L}$ のグリース試薬を50  $\mu\text{L}$ の上澄み液に加えた。550 nmにおける吸光度を測定し、亜硝酸ナトリウムの検量線に対応させて亜硝酸塩の濃度を決定した。

#### 【0334】

##### 結果

図3に示されるように、全ての試験化合物の10  $\mu\text{M}$ における処置が、LPSで刺激されたマクロファージによる亜硝酸塩の産生を阻害した。3,7-ジヒドロキシソフラブ-3-エン(3-DHE)及びエコール(Eq)についての結果が比較のために示されているが、これらは亜硝酸塩の産生を阻害しなかった。この結果は本発明の化合物の抗炎症性活性を確証するものである。

10

#### 【0335】

##### 2.3 抗酸化剤活性

酸素イオン、過酸化物及び超酸化物を含む活性酸素種(ROS)はフリーラジカルであり、それらは酸化的ストレスにより細胞及びDNAに損傷を与えることができる小分子である。ROSは脂質過酸化、ミトコンドリアの呼吸鎖酵素の直接的な阻害、グリセルアルデヒド3-リン酸脱水素酵素の不活性化、膜ナトリウム/カリウムATPアーゼ活性の阻害、膜ナトリウムチャネルの不活性化、及びその他のタンパク質の酸化的修飾を引き起こし得、これらの全てが炎症の病態生理において役割をはたす(Cuzzocrea 2006)。抗酸化剤はフリーラジカルの形成を防ぐため、抗酸化剤としての能力を持つ化合物は潜在的に炎症を減少させ得る。

20

#### 【0336】

##### 2.3.1 フリーラジカル除去に対する効果

安定なフリーラジカル化合物2,2-ジフェニル-1-ピクリルヒドラジル(DPPH)を使用して、試験化合物の抗酸化(フリーラジカル捕捉)活性を評価した。エタノール中、0.1 mMの濃度で、DPPHのストック溶液を調製し、使用前に10分間混合した。濃度が100  $\mu\text{M}$ の試験化合物をDPPHと20分間反応させた後、517nmでの吸光度を測定し、吸光度の変化をブランクの試薬(エタノール中のDPPHのみ)と比較した。100  $\mu\text{M}$ でフリーラジカル除去活性(Abs>0.3)を示す化合物については用量応答曲線を作成した。IC<sub>50</sub>値は、吸光度を0.6変化させた試験化合物の濃度として推定された(1.2吸光度ユニット量がDPPHラジカルの全除去に相当する)。結果を下の表1に詳説する。

30

#### 【0337】

## 【表1】

試験化合物のフリーラジカル除去能力—EC<sub>50</sub>(μM)

化合物	EC <sub>50</sub> (μM)
1	22.8
5	44.8
6	49.6
7	38.4
13	21.8
14	24.1
18	20
37-DHE	55.1
Eq	> 100

## 【0338】

試験された化合物はフリーラジカルを除去する能力を示し、従って炎症を減少させ、抗酸化剤としての作用を含めて関連した異常の治療において有用である。比較のために結果が示されている3,7-ジヒドロキシソフラブ-3-エン(37-DHE)は低い活性を示すのみであり、エコール(Eq)は活性を持たなかった。

## 【0339】

## 2.4 結果及び結論

本発明の化合物は、LPSで刺激されたマウスマクロファージ(RAW 264.7)及びヒト単球において、用量応答的な様態でTXB<sub>2</sub>を阻害しPGE<sub>2</sub>を誘発することが見出されている。それに加え、本発明の化合物はヒト単球において、TNF の誘発を阻害することが見出されている。従って、本発明の化合物は炎症性疾患及び関連した異常の治療において有用であることが見出されている。

## 【0340】

本発明の化合物はまた抗酸化剤であることも示され、従って炎症及び関連した異常を含む、抗酸化剤活性に応答性の疾患及び障害の治療において有用である。これらの異常は心筋梗塞を含む心血管性の徵候、アテローム性動脈硬化、再狭窄、脳卒中、太陽光誘発性損傷、白内障、関節炎、癌及び酸化性損傷の結果として生じるその他の異常を含む。

## 【0341】

## 3.0 正常細胞に対する毒性

## 3.1 方法

ピーター・パーソンズ博士(クイーンズランド医学研究所)寄贈の新生児包皮線維芽細胞は、10% FBS(ギブコ社、オーストラリア)、ペニシリン(100 U/ml)、ストレプトマイシン(100 mg/ml)、L-グルタミン(2mM)及び炭酸水素ナトリウム(1.2 g/L)で補完されたRPMI中で培養され、5% CO<sub>2</sub>の加湿環境中、37 °Cで5日間培養された。試験化合物は150 μMから系列的に2倍ごとに希釀されて加えられ、それぞれ三つ組(triplicate)で試験された。これらのアッセイは2回繰り返された。

## 【0342】

1つのアッセイにおいて、RAW 264.7細胞は増殖キネティクス解析で決定された適切な細胞密度において96ウェルプレートに植え付けられ、試験化合物の非存在下及び存在下で24

10

20

30

40

50

時間培養された。試験化合物は150 μMから系列的に2倍ごとに希釀されて加えられ、それぞれ三つ組で試験された。

【0343】

細胞増殖は、製造会社の説明書に従って20 μlの3-4,5-ジメチルチアゾール-2,5-ジフェニルテトラゾリウムプロマイド(MTT、PBS中5 mg/ml、シグマ社)を加えて37℃、3時間後にアッセイし、試験化合物における平均吸光度値をコントロールにおけるものと比較した。

【0344】

3.2 結果

化合物1は実施されたテストにおいて顕著な毒性を示し、一方で化合物2、3、4、6及び7は軽度から中度の毒性を示すのみであった。化合物5及び8は、試験された最高濃度(150 μM)においてでも、どちらの細胞株においても毒性を示さなかった。この結果は下の表2に詳説されている。

【0345】

【表2】

一組の正常な非癌化細胞に対する試験化合物の活性。  
データは算出されたIC<sub>50</sub>として表示されている(平均±SD)。

化合物	指標 (IC <sub>50</sub> μM)		
	NFF 線維芽細胞	RAW 264.7 マクロファージ	
		非刺激	LPS 刺激
化合物1	14.72 ± 3.05	4.7	2.2
化合物2	97.79 ± 1.00	15.2	90.6
化合物3	140.29 ± 1.07	9.3	101.7
化合物4	122.15 ± 1.00	28.3	> 150
化合物5	> 150	> 150	> 150
化合物6	138.59 ± 1.05	> 150	139.9
化合物7	126.56 ± 1.01	98.8	115.0
化合物8	> 150	> 150	> 150

【0346】

4.0 抗癌活性

4.1 方法

卵巣癌の細胞株であるCP70はギル・モーア博士(イエール大学)からの寄贈として得られ、10 mM HEPES(シグマ社、カタログ番号H0887)、1x 非必須アミノ酸(シグマ社、カタログ番号M7145)、5.0g/L 炭酸水素ナトリウム(シグマ社、カタログ番号S5761)、及び1 mMビルピン酸ナトリウム(シグマ社、カタログ番号S8636)で補完されたDMEM/Hams F-12 1:1(ギブコ社、カタログ番号11320-082)中でルーチン的に培養された。

【0347】

ヒト肺臓癌の細胞株であるHPAC(CRL-2119)は、DMEM/Hams F-12 1:1(ギブコ社)中でルーチン的に培養され、15mM HEPES、0.002 mg/ml インスリン(シグマ社、カタログ番号19278)、0.005mg/ml トランスフェリン(シグマ社、カタログ番号T8158)、40 ng/ml ヒドロコルチゾン(シグマ社、カタログ番号H0135)及び10 ng/ml 上皮細胞増殖因子(シグマ社、カタログ番号E4269)で補完された。

10

20

30

40

50

**【 0 3 4 8 】**

結腸腺癌の細胞株HT-29 (HTB-38<sup>TM</sup>) 及び前立腺癌の細胞株PC-3 (CRL-1435<sup>TM</sup>) はRPMI 1640培地(ギブコ社、カタログ番号21870-076)中で培養された。

**【 0 3 4 9 】**

乳癌の細胞株であるMDA-MB-468 (HTB-132<sup>TM</sup>) は DMEM/Hams F-12 1:1 (ギブコ社) 中で培養された。メラノーマ細胞株MM200はピーター・ハーシー(ニューキャッスル大学)からの寄贈として得られ、DMEM培地(ギブコ社、カタログ番号11960-069)中で培養された。

**【 0 3 5 0 】**

肺大細胞癌の細胞株であるNCI-H460は、4.5 g/Lグルコース(シグマ社、カタログ番号G8769)、5.0 g/Lピルビン酸ナトリウム、5g/L炭酸水素ナトリウムで補完され10 mM HEPESで緩衝されたRPMI 1640培地中で培養された。10

**【 0 3 5 1 】**

HPAC及びCP70を除く全ての培養細胞は2mM L-グルタミン(ギブコ、カタログ番号25030)で補完された。

**【 0 3 5 2 】**

全ての培養細胞は10% FBS(ギブコ社、カタログ番号10099-158)、5000 U/ml ペニシリン及び5mg/ml ストレプトマイシン(ギブコ社、カタログ番号15070)で補完され、5% CO<sub>2</sub>の加湿環境中で37°で培養された。

**【 0 3 5 3 】**

特に記されているものを除き、全ての細胞株はATCC(米国メリーランド州)から購入された。20

**【 0 3 5 4 】**

IC<sub>50</sub>値はそれぞれの細胞株について算出された。細胞は増殖キネティクス解析で決定された適切な細胞密度において96ウェルプレートに植え付けられ、試験化合物の非存在下及び存在下で5日間培養された。細胞増殖は、製造会社の説明書に従って20 μlの3-4,5ジメチルチアゾール-2,5-ジフェニルテトラゾリウムプロマイド(MTT、PBS中2.5 mg/ml、シグマ社)を加えて37°、3-4時間後、アッセイした。IC<sub>50</sub>値はコントロール増殖に対する%をy軸に、用量の対数をx軸に記した片対数プロットから算出した。

**【 0 3 5 5 】****4.2 結果**

30

化合物1は試験された全ての細胞株に対して活性を示した(IC<sub>50</sub>は約3-10 μM)。化合物2、4及び5はMDA-MB-468及びPC-3細胞株に対して活性を有した(IC<sub>50</sub> 約2-29 μM)。化合物3はCP70、MDA-MB-468、NCI-H460及びPC-3細胞株に対して活性を有した(IC<sub>50</sub> 約5-13 μM)。化合物6、7はPC-3及びMDA-MB-468細胞に対して中程度の活性を示した(IC<sub>50</sub> 14-32 μM)。化合物7はまたCP70に対しても中程度の活性を示した(IC<sub>50</sub> 約31 μM)。化合物8は試験された細胞株(HPAC、MDA-MB-468及びPC-3)においてほとんど活性を示さなかった。結果を下の表3に詳説する。

**【 0 3 5 6 】**

## 【表3】

異なる癌の徵候の代表的なものである種々の細胞株に対する試験化合物の活性

		類似体 ( $IC_{50}$ $\mu M$ )							
		幾何平均 $\pm$ SD (対数正規分布)							
		化合物							
癌徵候	細胞 ID	1	2	3	4	5	6	7	8
卵巣	CP70	8.39 $\pm$ 2.80	NT	8.39 $\pm$ 1.13	NT	NT	72.91 $\pm$ 1.07	31.06 $\pm$ 1.06	NT
肺臓	HPAC	5.21 $\pm$ 1.88	55.95 $\pm$ 1.03	59.33 $\pm$ 1.28	102.76 $\pm$ 1.16	84.44 $\pm$ 1.34	74.59 $\pm$ 1.24	60.51 $\pm$ 1.21	150.00 $\pm$ 1.00
結腸直腸	HT-29	9.36 $\pm$ 2.88	NT	110.09 $\pm$ 1.03	NT	NT	150.00 $\pm$ 1.00	150.00 $\pm$ 1.00	NT
乳	MDA-MB-468	3.25 $\pm$ 1.51	2.41 $\pm$ 1.26	5.18 $\pm$ 1.09	7.23 $\pm$ 1.07	16.72 $\pm$ 1.18	17.02 $\pm$ 1.00	14.45 $\pm$ 1.07	66.31 $\pm$ 1.05
メラノーマ	MM200	6.37 $\pm$ 1.39	70.92 $\pm$ 1.00	69.40 $\pm$ 1.22	NT	NT	137.75 $\pm$ 1.16	102.12 $\pm$ 1.27	NT
肺	NCI-H460	6.72 $\pm$ 1.05	NT	12.60 $\pm$ 1.10	NT	41.07 $\pm$ 1.00	114.78 $\pm$ 1.00	51.50 $\pm$ 1.03	NT
前立腺	PC-3	3.96 $\pm$ 2.02	4.14 $\pm$ 1.04	12.02 $\pm$ 1.22	16.55 $\pm$ 1.08	29.03 $\pm$ 1.05	31.69 $\pm$ 1.05	31.89 $\pm$ 1.47	78.71 $\pm$ 1.26

10

20

30

40

50

## 【0357】

同様に、化合物9-38も、多くの癌細胞株に渡って、中程度から非常に良好、極めて良好に至るまでの活性を有することが見出される。

## 【0358】

アクセルリス社のCATALYSTを用いた5AR及び $_{1A}$ アドレナリン受容体活性のファルマコフォア解析は、本発明の3-エン化合物、特に化合物(1)-(3)、(5)-(7)及び(9)-(38)、化合物(12)がさらにひときわ、特定の活性を有することを示す。従って該化合物は、前立腺肥大に関連した症状(例えば尿道の部分閉塞、放尿中や射精中の痛みを含む前立腺部の痛み及び不快感、細胞増殖並びに癌を含む)の治療又は改善において有用性を持つ。

## 【0359】

本発明は、読者が余分な実験せずとも本発明を実施できるように、いくつかの好ましい実施例を引用しながら当該明細書に記述された。しかしながら、多くの構成要素及びパラメーターは、一定の範囲においてバリエーションや改変を持たせても本発明の範囲を逸脱しないことは当業者に容易に認識されることである。さらに、表題、見出し、又はその他類似のものは、読者の該書類についての理解を助けるために提供されているのであり、本発明の範囲を限定しているものとして読まれるべきではない。

## 【0360】

引用されている出願書、特許及び出版物があれば、それらの全てについてその開示全体が参照によって本明細書に組込まれる。

## 【0361】

本明細書及びそれに続く請求の範囲において、前後関係により別の意味が求められる場合を除き、「含む」という言葉、及び「含み」、「含んで」のようなその変形は、言明された物や工程、又は物やステップの群の含有を意味するが、それ以外の物や工程、又は物や工程の群の除外は意味しない、と解される。

## 【0362】

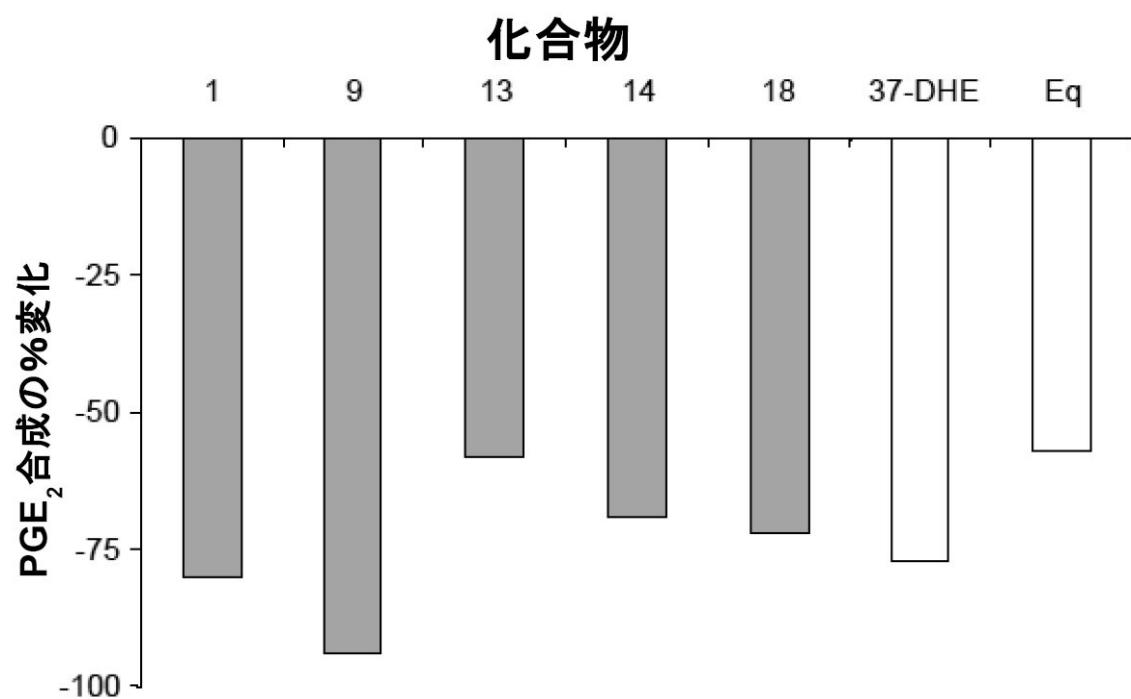
ここに記載された本発明は、特に記述されたもの以外のバリエーションや改変を受け入れやすいということは当業者に認識されることである。本発明はそのようなバリエーションや改変の全てを包含すると解されるべきである。本発明はまた、当該明細書で言及されたり示唆された全ての工程、特徴、組成物及び化合物を、個々で又は集合として含み、任

意の2つ又はそれ以上の該工程や特徴の任意の組合せ及び全ての組合せを含む。

【 0 3 6 3 】

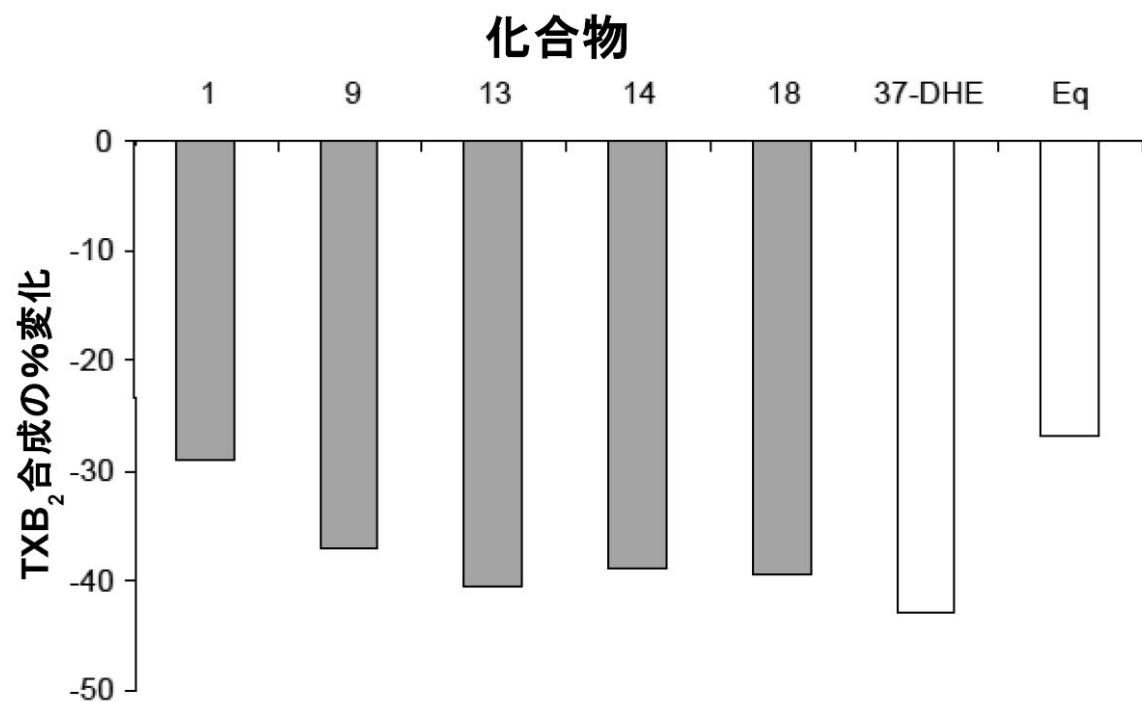
本明細書におけるいかなる先行技術の引用も、その先行技術が該開発分野における一般的な共通知識の一部であるということを認める、あるいはそれをいかなる形でも示唆するものではなく、またそのように解されるべきでもない。

【図1】



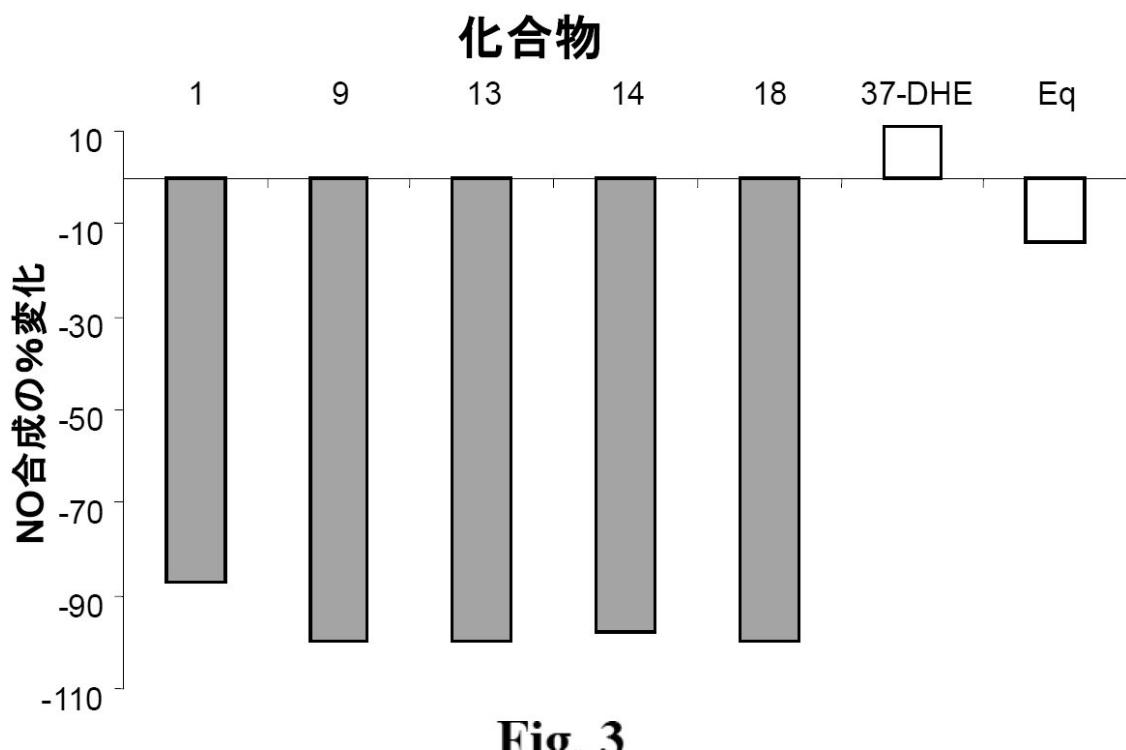
**Fig. 1**

【図2】



**Fig. 2**

( 3 )



## 【手續補正書】

【提出日】平成21年4月3日(2009.4.3)

【手續補正1】

### 【補正対象書類名】特許請求の範囲

## 【補正対象項目名】全文

#### 【補正方法】変更

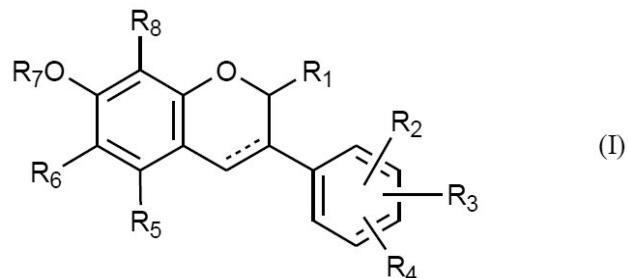
## 【補正の内容】

### 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(1)で表される化合物を含有する、抗炎症剤又は抗酸化剤としての医薬であつて

【化1】



該式中、

$R_1$  はヒドロキシ、 $OR_9$ 、 $OC(O)R_9$ 、 $OSi(R_{10})_3$ 、アルキル、シクロアルキル、アミノアルキル、 $-NR_{11}(R_{12})$ 、 $R_{11}(R_{12})N-$ アルキル、アリール、アリールアルキル、チオール、アル

キルチオ、ニトロ、シアノ、ハロ、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、アリールアルキルアミノ又はアルキルアリールであり、

$R_2$ 、 $R_3$ 及び $R_4$ はそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ、 $OR_9$ 、 $OC(O)R_9$ 、 $OSi(R_{10})_3$ 、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、チオール、アルキルチオ、ニトロ、シアノ又はハロであり、

$R_5$ 及び $R_6$ はそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ、 $OR_9$ 、 $OC(O)R_9$ 又はアルキルであり、

$R_7$ は水素、アルキル、ハロアルキル、 $C(O)R_9$ 、 $Si(R_{10})_3$ 、シクロアルキル、アリール又はアリールアルキルであり、

$R_8$ は水素、ヒドロキシ、 $OR_9$ 、 $OC(O)R_9$ 、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ニトロ、シアノ又はハロであり、

$R_9$ はアルキル、ハロアルキル、アリール又はアリールアルキルであり、

$R_{10}$ は独立にアルキル又はアリールであり、

$R_{11}$ 及び $R_{12}$ はそれぞれ独立に水素、アルキル、アリールアルキル、アリール若しくは $BOC$ であり、又は結合した窒素原子を含めて共に複素環を形成し、かつ、

「---」の描画は、単結合又は二重結合を表し、

該炭化水素置換基は任意で1つ又は複数のアルキル、ハロ、アシルオキシ、ヒドロキシ、ハロ、アルコキシ、シリルオキシ、ニトロ及びシアノで置換することができ、かつ、

該化合物は薬学的に許容されるそれらの塩を含む、

医薬。

#### 【請求項2】

炎症性疾患又は障害の治療のための、請求項1に記載の医薬。

#### 【請求項3】

炎症性疾患又は障害が、変形性関節炎、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎及びクローン病)、潰瘍性直腸炎、遠位大腸炎、自己免疫障害(SLE、関節リウマチ、糸球体腎炎)、喘息及び肺炎症に関わる疾患、アテローム性動脈硬化を含む心血管障害、高血圧及び脂質悪液質から選択される、請求項2に記載の医薬。

#### 【請求項4】

抗酸化剤としての使用のための、請求項1に記載の医薬。

#### 【請求項5】

炎症性疾患又は障害の治療、防止、又は回復のために対象に投与される、請求項1に規定される式(I)の1つ又は複数の化合物又は薬学的に許容されるその塩若しくは誘導体を含む医薬。

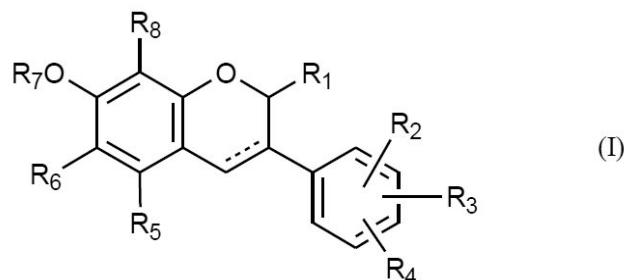
#### 【請求項6】

請求項1に規定される式(I)の1つ又は複数の化合物、又は薬学的に許容されるその塩若しくは誘導体を含む、炎症の治療、予防、若しくは回復のための、又は抗酸化剤としての、薬剤。

#### 【請求項7】

一般式(I)で表される化合物であって、

#### 【化2】



該式中、

$R_1$ はヒドロキシ、 $OR_9$ 、 $OC(O)R_9$ 、アルキル、シクロアルキル、アミノアルキル、 $-NR_{11}(R_{12})$ 、 $R_{11}(R_{12})N-$ アルキル、アリール、アリールアルキル、チオール、アルキルチオ、ニ

トロ、シアノ、ハロ、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、アリールアルキルアミノ又はアルキルアリールであり、

$R_2$ 、 $R_3$ 及び $R_4$ はそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ、 $OR_9$ 、 $OC(O)R_9$ 、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、チオール、アルキルチオ、ニトロ、シアノ又はハロであり、

$R_5$ 及び $R_6$ はそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ、 $OR_9$ 、 $OC(O)R_9$ 又はアルキルであり、

$R_7$ は水素であり、

$R_8$ は水素、ヒドロキシ、 $OR_9$ 、 $OC(O)R_9$ 、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ニトロ、シアノ又はハロであり、

$R_9$ はアルキル、ハロアルキル、アリール又はアリールアルキルであり、

$R_{11}$ 及び $R_{12}$ はそれぞれ独立に水素、アルキル、アリールアルキル、アリール若しくはBOC、又は結合した窒素原子を含めて共に複素環を形成し、かつ、

「---」の描画は、単結合又は二重結合を表し、好ましくは二重結合を表し、

該炭化水素置換基は任意で1つ又は複数のアルキル、ハロ、アシリルオキシ、ヒドロキシ、ハロ、アルコキシ、シリルオキシ、ニトロ及びシアノで置換することができ、かつ、

該化合物は薬学的に許容されるそれらの塩を含み、

ただし、以下の化合物：

2,4',7-トリヒドロキシイソフラバン、

2,3-ビス(4-ヒドロキシフェニル)-2H-1-ベンゾピラン-7-オール、

3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-(2,4,6-トリヒドロキシフェニル)-5,7-クロマンジオール、

3,4-ジヒドロ-2-メチル-3-フェニル-2H-1-ベンゾピラン-7-オール、

2-メチル-4',7-ジヒドロキシイソフラブ-3-エン、

2-エチル-4',7-ジヒドロキシイソフラブ-3-エン、

2-イソプロピル-4',7-ジヒドロキシイソフラブ-3-エン、

2-フェニル-4',7-ジヒドロキシイソフラブ-3-エン、

2-(4-フルオロフェニル)-4',7-ジヒドロキシイソフラブ-3-エン、

2-(4-アニシル)-4',7-ジヒドロキシイソフラブ-3-エン、

2-ナフチル-4',7-ジヒドロキシイソフラブ-3-エン、

2-チエニル-4',7-ジヒドロキシイソフラブ-3-エン、

2-ビニル-4',7-ジヒドロキシイソフラブ-3-エン、

2-(4-ヒドロキシフェニル)-3-フェニル-7-メトキシ-2H-1-ベンゾピラン、

2-(N-n-ブチル-N-メチル-10-アミノデシル)-3(4-ヒドロキシフェニル)-7-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン、及び

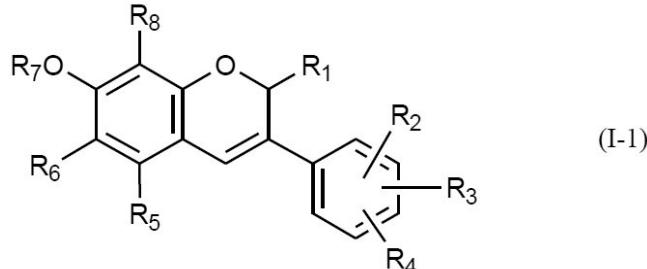
2-(N-n-ブチル-N-メチル-11-アミノウンデシル)-3(4-ヒドロキシフェニル)-7-ヒドロキシ-2H-1-ベンゾピラン、

は特定的に除外される、化合物。

#### 【請求項 8】

式(I-1)で表される、請求項7に記載の化合物であって、

#### 【化3】



該式中、

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 及び $R_8$ は請求項7に規定される、化合物。

**【請求項 9】**

$R_1$ がプロピル、n-ブチル及びt-ブチルから選択されるアルキル基である、請求項7又は8に記載の化合物。

**【請求項 10】**

$R_1$ がトリフルオロメチルから選択されるハロアルキル基である、請求項7又は8に記載の化合物。

**【請求項 11】**

$R_1$ がアミノメチルから選択されるアミノアルキル基である、請求項7又は8に記載の化合物。

**【請求項 12】**

$R_1$ がアリルから選択されるアルケニル基である、請求項7又は8に記載の化合物。

**【請求項 13】**

$R_1$ がエチニルから選択されるアキニル基である、請求項7又は8に記載の化合物。

**【請求項 14】**

$R_1$ がメトキシ、エトキシ及びブロモプロポキシから選択されるアルコキシ基である、請求項7又は8に記載の化合物。

**【請求項 15】**

$R_1$ がベンジルアミノから選択されるアミノ基である、請求項7又は8に記載の化合物。

**【請求項 16】**

$R_1$ がシアノである、請求項7又は8に記載の化合物。

**【請求項 17】**

$R_1$ がヒドロキシである、請求項7又は8に記載の化合物。

**【請求項 18】**

$R_1$ がメチルチオ及びエチルチオから選択されるアルキルチオ基である、請求項7又は8に記載の化合物。

**【請求項 19】**

$R_1$ がチアゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリダジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリル、イミダジル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル及びテトラジニルから選択されるヘテロアリール基である、請求項7又は8に記載の化合物。

**【請求項 20】**

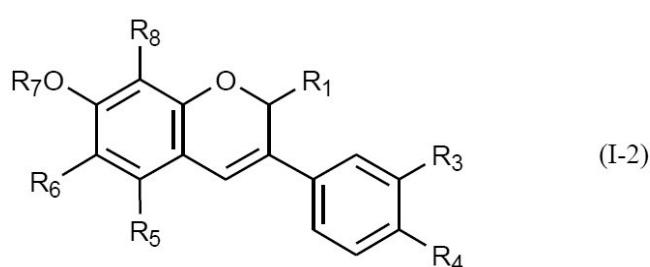
$R_2$ 、 $R_3$ 及び $R_4$ がそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ、 $OR_9$ 、 $OC(O)R_9$ 又はハロである、請求項7又は8に記載の化合物。

**【請求項 21】**

$R_2$ 、 $R_3$ 及び $R_4$ がそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ、 $OMe$ 又は $OC(O)Me$ である、請求項20に記載の化合物。

**【請求項 22】**

式(I-2)で表される、請求項7～21のいずれかに記載される化合物であって、

**【化4】**

該式中、

$R_3$ 及び $R_4$ がそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ、メトキシ又は $OC(O)Me$ である、化合物。

**【請求項 23】**

$R_3$ 及び $R_4$ がそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ又はメトキシである、請求項22に記載の化

合物。

**【請求項 24】**

$R_3$ 及び $R_4$ の内の一つがヒドロキシであり他の一つが水素である、請求項23に記載の化合物。

**【請求項 25】**

$R_5$ 、 $R_6$ 及び $R_8$ がそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ又はメチルである、請求項8～24のいずれかに記載の化合物。

**【請求項 26】**

$R_5$ 、 $R_6$ 及び $R_8$ の内の一つがヒドロキシ又はメチルである、請求項25に記載の化合物。

**【請求項 27】**

$R_5$ 、 $R_6$ 及び $R_8$ が水素である、請求項25に記載の化合物。

**【請求項 28】**

請求項8又は22に記載の化合物であって、該式中、

$R_1$ がヘテロアリールであり、

$R_2$ がHであり、

$R_3$ 及び $R_4$ がそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ又はメトキシであり、

$R_5$ 、 $R_6$ 及び $R_8$ がそれぞれ独立に水素、ヒドロキシ又はメチルである、化合物。

**【請求項 29】**

請求項28に記載の化合物であって、

$R_1$ は1～3個の原子が窒素原子である5員又は6員芳香族環である、化合物。

**【請求項 30】**

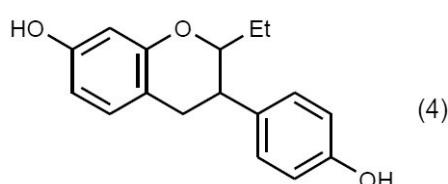
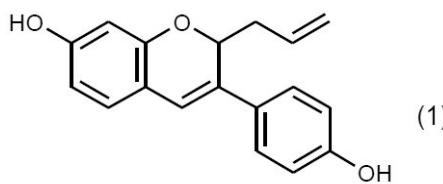
請求項29に記載の化合物であって、

$R_1$ がピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルである、化合物。

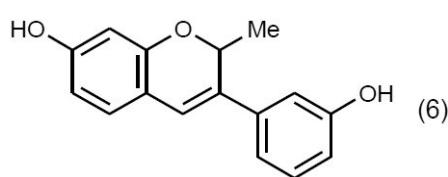
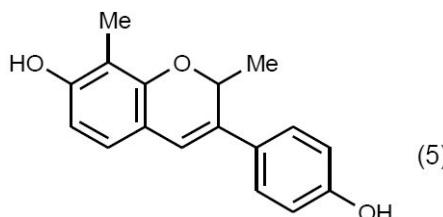
**【請求項 31】**

化合物(1)、(4)～(33)、(35)～(36)及び(38)から選択される、請求項7に記載の化合物

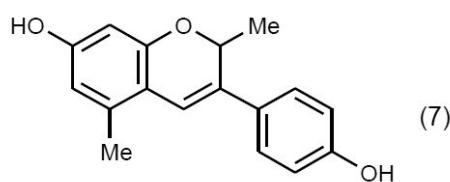
、  
【化5】



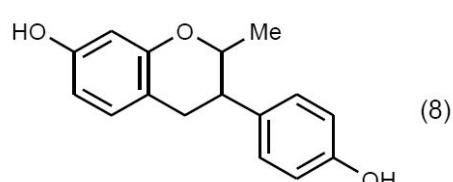
【化6】



【化 7】

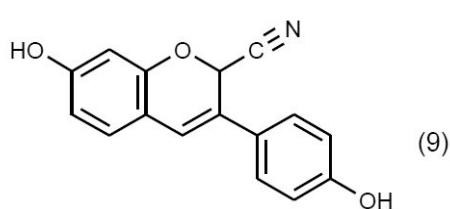


(7)

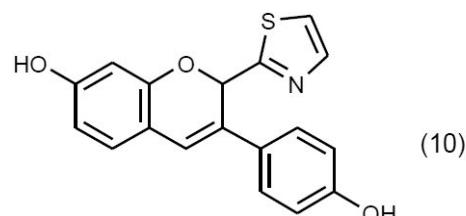


(8)

【化 8】

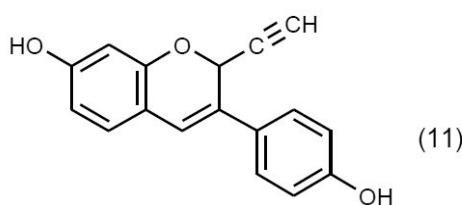


(9)

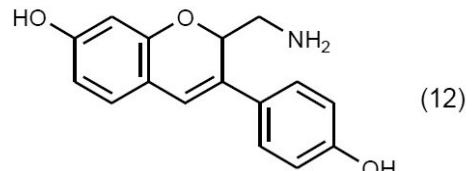


(10)

【化 9】

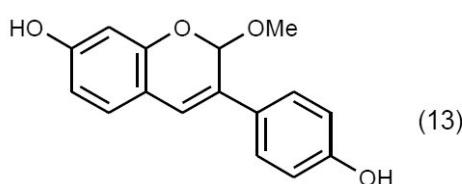


(11)

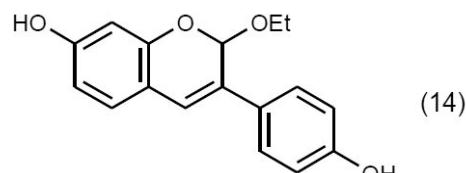


(12)

【化 10】

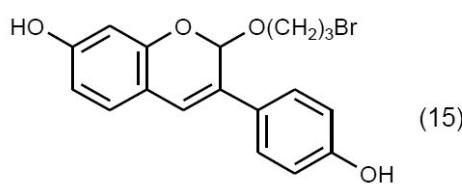


(13)



(14)

【化 11】

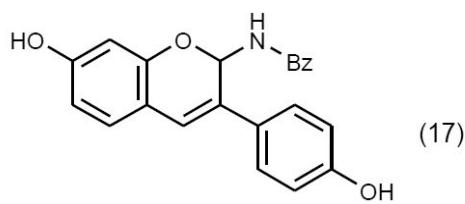


(15)

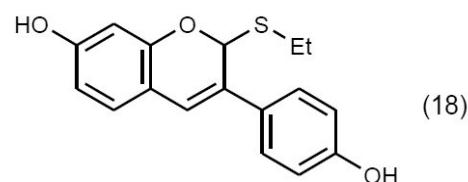


(16)

【化 1 2】

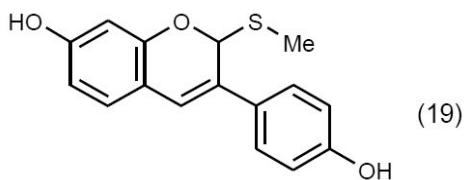


(17)

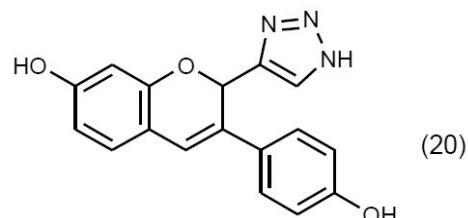


(18)

【化 1 3】

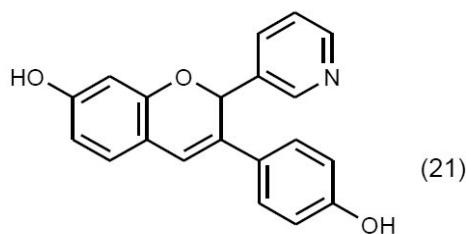


(19)

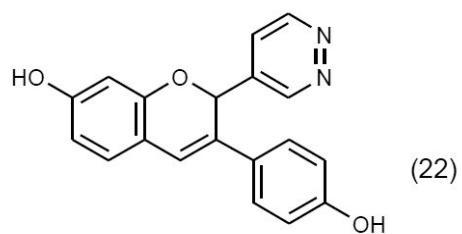


(20)

【化 1 4】

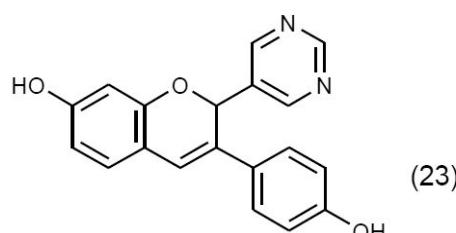


(21)

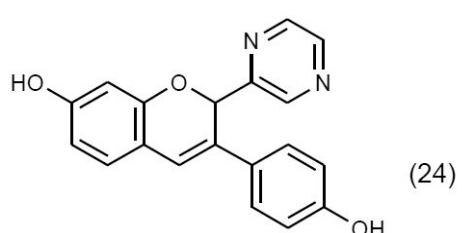


(22)

【化 1 5】

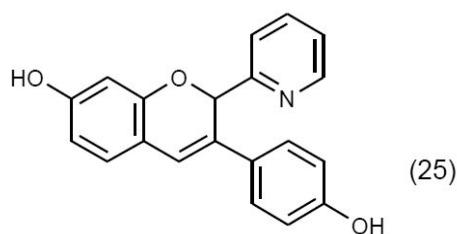


(23)

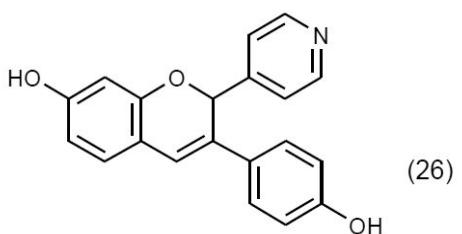


(24)

【化 1 6】

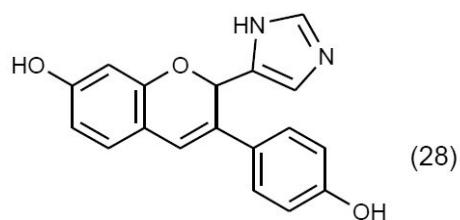


(25)

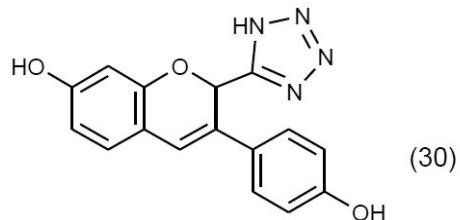
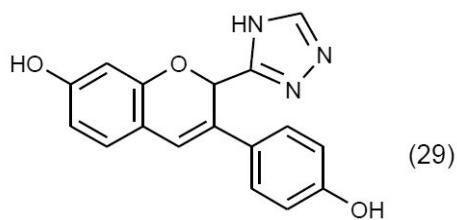


(26)

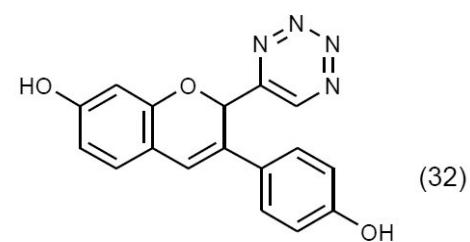
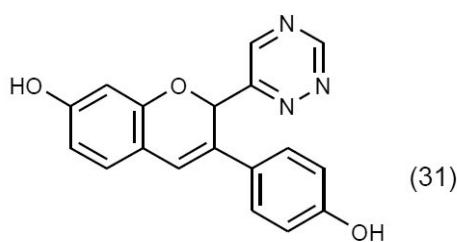
【化17】



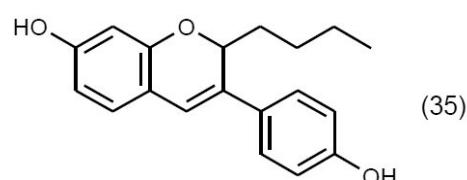
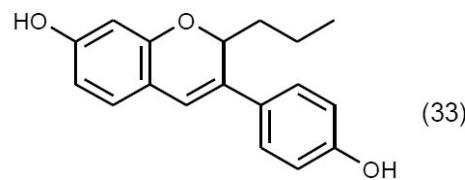
【化18】



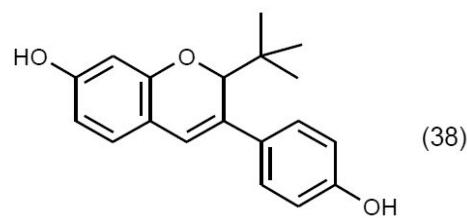
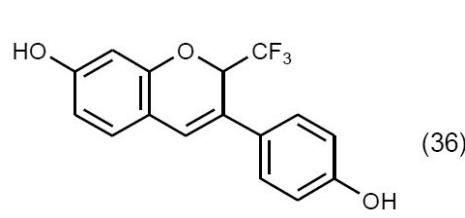
【化19】



【化20】



【化21】



又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項32】

請求項7～31のいずれかに規定される一つ又は複数の式(I)の化合物又は薬学的に許容されるその塩を含み、一つ又は複数の医薬担体、賦形剤、補助剤及び/又は希釈剤と共に含む、医薬品組成物。

**【請求項 3 3】**

請求項7～31のいずれかに記載の化合物を、一つ又は複数の医薬担体、賦形剤、補助剤及び/又は希釈剤と合体させる工程を含む、医薬の製造方法。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2008/000960
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
Int. Cl.		
<i>C07D 311/04</i> (2006.01) <i>C07D 311/16</i> (2006.01) <i>C07D 311/26</i> (2006.01) <i>C07D 311/44</i> (2006.01) <i>A61K 31/353</i> (2006.01) <i>C07D 311/18</i> (2006.01) <i>C07D 311/30</i> (2006.01) <i>C07D 311/32</i> (2006.01) <i>A61K 31/453</i> (2006.01) <i>C07D 311/20</i> (2006.01) <i>C07D 311/08</i> (2006.01) <i>C07D 311/22</i> (2006.01) <i>C07D 311/06</i> (2006.01)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC C07D, A61K.		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA, Registry, Pubmed - Accessed via STN (Substructure search covering scope of the claims)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CA Accession Number: 144;225550 & RUEFER, C. E. et al, "Structural elucidation of hydroxylated metabolites of the isoflavan equol by gas chromatography-mass spectrometry and high-performance liquid chromatography-mass spectrometry". <i>Drug Metabolism and Disposition</i> , 2006, 34(1), pp 51-60. See compound with registry number 876305-05-4.	7, 17, 20-23, 25, 28, 29
X	CA Accession Number: 131;13455 & VANANGAMUDI, A, et al, "Cytotoxic effect of 2,3-disubstituted chromanones in human cancer cell Lines". <i>Indian Journal of Experimental Biology</i> , 1999, 37(2), pp 173-175. See compounds with registry numbers 226071-04-1, 226071-06-3, 226071-08-5 & 226071-11-0.	7, 19-21, 25, 28
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"B" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 25 July 2008	Date of mailing of the international search report 31 JUL 2008	
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaustralia.gov.au Facsimile No. +61 2 6283 7999	Authorized officer <b>DANIEL BECK</b> AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No : +61 2 6225 6115	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/AU2008/000960

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*		Relevant to claim No.
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	CA Accession Number: 126:301849 & HAJELA, K, et al, "Synthesis and post-coital contraceptive activity of a new series of substituted 2,3-diaryl-2H-1-benzopyrans", <i>European Journal of Medicinal Chemistry</i> , 1997, 32(2), pp 135-142. See compound with registry number 189290-13-9.	7, 8, 20-23, <u>25, 28</u> 1-6, 9-13, 15, 16, 18, & 30- 33
X Y	WO 1993/010741 A3. (ENDORECHERCHE INC.), 10 June 1993. Cited in the application. See compound with registry number 151533-65-2 & claims.	7, 8, 20-25, <u>27-29, 34, 35</u> 1-6, 9-13, 15, 16, 18, & 30- 33
X Y	CA Accession Number: 113:211775 & SHARMA, A. P, et al, "Structure-activity relationship of antiestrogens. Phenolic analogs of 2,3-diaryl-2H-1-benzopyrans", <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , 1990, 33(12), pp 3222-9. See compound with registry number 130064-38-9.	7, 8, 20-25, <u>27-29</u> 1-6, 9-13, 15, 16, 18, & 30- 33
X Y	CA Accession Number: 104:148589 & AFONYA, T. C. A, et al, "The chemistry of the 'insoluble red woods'. Part 16. Some further observations on the condensation of isoflavylium salts with 1,3-diphenylpropenes", <i>Journal of Chemical Research, Synopses</i> 1985, (10), pp 305. See compounds with registry numbers 98508-59-9 & 100753-60-4.	7, 8, 14, 20, <u>21, 28</u> 1-6, 9-13, 15, 16, 18, & 30- 33
X Y	CA Accession Number: 96:142516 & LIEPA, A. J, "A synthesis of hydroxylated isoflavylium salts and their reduction products", <i>Australian Journal of Chemistry</i> , 1981, 34(12), pp 2647-55. See compound with registry number 81267-70-1.	7, 14, 20, 21, <u>28</u> 1-6, 9-13, 15, 16, 18, & 30- 33
X Y	CA Accession Number: 90:22744 & KOLE, P. L, et al, "Studies in antifertility agents: Part XX. 2,3-cis-3,4-cis- And 2,3-trans-3,4-trans-2-methyl-3-phenyl-4-[4-(2-pyrrolidinoethoxy)]phenyl-7-methoxychroman", <i>Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry</i> , 1978, 16B(8), pp 722-3. See compound with registry number 68742-01-8.	7, 8, 20-23, <u>25, 27-29</u> 1-6, 9-13, 15, 16, 18, & 30- 33
X Y	CA Accession Number: 89:43010 & OLUWADIYA, J. O, et al, "The chemistry of the insoluble red woods. Part 13. Synthesis of 2-(flavan-3-yl)isoflav-3-enes and of 6-benzyl-5-phenylbenzo[a]xanthenes", <i>Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I: Organic and Bio-Organic Chemistry</i> , 1978, (1), pp 88-92. See compounds with registry numbers 66760-86-9 & 66786-39-8.	7, 8, 20-23, <u>25, 27, 28</u> 1-6, 9-13, 15, 16, 18, & 30- 33
X Y	CA Accession Number: 69:86073 & CLARK-LEWIS, J. W, "Flavan derivatives. XXI. Nuclear magnetic resonance spectra, configuration, and conformation of flavan derivatives", <i>Australian Journal of Chemistry</i> , 1968, 21(8), pp 2059-75. See compounds with registry numbers 3341-53-5, 3341-58-0, 3341-60-4, 3519-34-4 & 3519-35-5.	7, 14, 17, 20, <u>21, 28</u> 1-6, 9-13, 15, 16, 18, & 30- 33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2008/000960
DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CA Accession Number: 67:43637 & DUDLEY, K. H, et al, "Flavonoids. IV. A novel Clemmensen reduction. The direct conversion of 2-alkylisoflavones to 2-alkyl-3-isoflavenes", <i>Journal of Organic Chemistry</i> , 1967, 32(7), pp 2317-21. See compounds with registry numbers 10499-07-7, 10499-08-8 & 10499-09-9.	7, 8, 20-23, <u>25, 27, 28</u> 1-6, 9-13, 15, 16, 18, & 30- 33
Y	CA Accession Number: 64:67662 & GUPTA, D. R, et al, "Condensation products of dehydroacetic acid with some primary amines", <i>J. Indian Chem. Soc.</i> 1965, 42(12), pp 873-4. See compounds with registry numbers 4278-53-9, 5064-96-0, 5093-54-9 & 5181-64-6.	7, 8, 20-23, <u>25, 27, 28</u> 1-6, 9-13, 15, 16, 18, & 30- 33
X	CA Accession Number: 63:80494 & CLARK-LEWIS, J. W, et al, "Flavan derivatives. XIV. The absolute configuration of some 1,2-diarylpropane derivatives and of some isoflavans", <i>Australian Journal of Chemistry</i> 1965, 18(7), pp 1035-48. See compounds with registry numbers 3341-59-1, 50785-88-1, 98881-89-1, 100022-35-3, 100456-81-3, 2411-20-3, 3341-54-6, 3341-58-0, 3527-20-6, 100456-80-2 & 886015-44-7.	7, 14, 17, 20, <u>21, 28</u> 1-6, 9-13, 15, 16, 18, & 30- 33
Y	CA Accession Number: 63:80493 & DOMSCHKE, G, "Reaction between enamines and quinones. II. 3-Amino-6-hydroxy-4-ethoxycarbonylcoumarin and subsequent products", <i>Chemische Berichte</i> 1965, 98(9), pp 2920-5. See compounds with registry numbers 2174-55-2, 2411-20-3, 3341-53-5, 3341-54-6, 3341-58-0, 3341-60-4, 3519-34-4, 3519-35-5 & 3527-20-6.	7, 14, 17, 20, <u>21, 28</u> 1-6, 9-13, 15, 16, 18, & 30- 33
X	CA Accession Number: 58:3204 & CLARK-LEWIS, J. W, et al, "Flavan derivatives. VI. The absolute configurations of some flavan-3,4-diol leucoanthocyanidins: (-)-melacacidin, (-)-teracacidin, and (+)-mollisacacidin", <i>Journal of the Chemical Society</i> , 1962 pp 4502-8. See compounds with registry numbers 100456-81-3 & 857362-92-6.	7, 14, 17, 20, <u>21, 28</u> 1-6, 9-13, 15, 16, 18, & 30- 33
Y	CA Accession Number: 55:144071 & MAYER, W, et al, "Condensation reactions of the catechols. II. Reaction of catechols with Phloroglucinol", <i>Justus Liebigs Annalen der Chemie</i> , 1961, 644, pp 70-8. See compound with registry number 111029-61-9.	7, 20-23, 25, <u>26, 28, 29</u> 1-6, 9-13, 15, 16, 18, & 30- 33
X	CA Accession Number: 32:24326 & MOZINGO, R, et al, "Hydrogenation of pyrones", <i>Journal of the American Chemical Society</i> , 1938, 60, pp 669-75. See compound with registry number 832748-06-8.	7, 20, 21, 25, <u>27</u> 1-6, 9-13, 15, 16, 18, & 30- 33
Y	VAYA, J, et al, "Antioxidant Constituents from Licorice Roots: Isolation, Structure Elucidation and Antioxidative Capacity Toward LDL Oxidation", <i>Free Radical Biology and Medicine</i> , Volume 23, Issue 2, 1997, pp 302-313. See the whole document.	1-6, 9-13, 15, 16, 18, & 30- 33

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/AU2008/000960
--

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DIJSSSELBLOEM N. et al, "Soy isoflavone phyto-pharmaceuticals in interleukin-6 affections. Multi-purpose nutraceuticals at the crossroad of hormone replacement, anti-cancer and anti-inflammatory therapy", <i>Biochem Pharmacol.</i> 2004, 68(6), pp 1171-85. See the whole document.	1-6, 9-13, 15, 16, 18, & 30-33
Y	MIDDLETON E Jr, "Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function.", <i>Adv. Exp. Med. Biol.</i> 1998, 439, pp 175-82. See the whole document.	1-6, 9-13, 15, 16, 18, & 30-33

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.
PCT/AU2008/000960

This Annex lists the known "A" publication level patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Cited in Search Report		Patent Family Member			
WO	1993/010741 A3	AU	20637/00	AU	24986/95
		AU	29393/92	AU	34056/00
		AU	43929/89	AU	46606/96
		AU	52174/93	AU	58516/90
		AU	58560/90	AU	63425/94
		BR	9607259	CA	2001938
		CA	2062973	CA	2063378
		CA	2212856	CN	1181077
		EP	0480950	EP	0485392
		EP	0615448	EP	0811006
		EP	0943328	EP	1167364
		FI	973426	GR	90100518
		HU	52114	HU	60138
		HU	60280	HU	9801230
		IE	902458	IE	902459
		IE	990531	IL	94990
		IL	94992	IL	103941
		JP	2243698	JP	10273479
		JP	2001354590	JP	2002060384
		NO	942027	NO	973836
		TR	960854	US	5204337
		US	5372996	US	5393785
		US	5585405	US	5593981
		US	5610150	US	5631249
		US	5686465	US	5817649
		US	6060503	US	6110906
		WO	9100731	WO	9100732
		WO	9626201	ZA	9005311
					ZA 9005312

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

END OF ANNEX

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 417/04 (2006.01)	C 0 7 D 417/04	
C 0 7 D 311/16 (2006.01)	C 0 7 D 311/16	1 0 1
C 0 7 D 405/04 (2006.01)	C 0 7 D 405/04	
A 6 1 K 31/4433 (2006.01)	A 6 1 K 31/4433	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/4025 (2006.01)	A 6 1 K 31/4025	
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 K 31/41 (2006.01)	A 6 1 K 31/41	
A 6 1 K 31/53 (2006.01)	A 6 1 K 31/53	
A 6 1 K 31/395 (2006.01)	A 6 1 K 31/395	
C 0 7 D 311/26 (2006.01)	C 0 7 D 311/26	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 39/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 39/06	
	A 6 1 P 43/00	1 1 2

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,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,IS,JP,KE,KG,KM,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,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ヒートン , アンドリュー

オーストラリア ニュー サウス ウエールズ 2037 , フォレスト ロッジ , 38 ロッジ  
ストリート

(72)発明者 ウォーカー , キャサリン

オーストラリア ニュー サウス ウエールズ 2041 , バルマン , 5 サットン ストリート

(72)発明者 ハズバンド , アラン

オーストラリア ニュー サウス ウエールズ 2113 , ノース ライド , 140 ウィックス  
ロード

F ターム(参考) 4C062 EE30 FF13 FF65 FF71

4C063 AA01 BB01 CC79 DD04 DD12 DD25 DD28 DD29 DD34 DD41

DD44 DD47 DD62 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BA08 BC05 BC17 BC38 BC41 BC42 BC48

BC60 BC62 BC63 BC64 BC82 GA02 GA07 GA08 GA10 MA01

MA04 NA14 ZA42 ZA45 ZA59 ZA66 ZA81 ZA96 ZB08 ZB11

(98)

JP 2010-531811 A 2010.9.30

ZB15 ZC02 ZC12 ZC33 ZC37