



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103958636 B

(45) 授权公告日 2016.06.29

(21) 申请号 201280058568.8

(22) 申请日 2012.11.19

(30) 优先权数据

2011-258706 2011.11.28 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014.05.28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2012/079979 2012.11.19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/080830 JA 2013.06.06

(73) 专利权人 花王株式会社

地址 日本东京都

(72) 发明人 白井智大 楠奥比吕志 逆井充好
组桥坚太郎

(74) 专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司 11322

代理人 龙淳

(51) Int. Cl.

C09K 3/00(2006.01)

A61K 8/34(2006.01)

(续)

(56) 对比文件

JP 2007261993 A, 2007.10.11, 全文.

WO 2012098281 A2, 2012.07.26, 全文.

JP 2010530413 A, 2010.09.09, 全文.

Kawamoto, H., 等. Pyrolytic cleavage mechanisms of lignin-ether linkages: A study on p-substituted dimers and trimers. 《Holzforschung》. 2007, 第 62 卷 (第 1 期), 第 50-56 页.

Kawamoto, H., 等. Pyrolytic cleavage mechanisms of lignin-ether linkages: A study on p-substituted dimers and trimers. 《Holzforschung》. 2007, 第 62 卷 (第 1 期), 第 50-56 页.

Zanarotti, A., 等. synthesis and reactivity of lignin model quinone methides. Biomimetic synthesis of 8.0.4' neolignans. 《Journal of Chemical Research. Synopses》. 1983, (第 12 期), 第 306-307 页.

Zanarotti, A., 等. synthesis and reactivity of lignin model quinone methides. Biomimetic synthesis of 8.0.4' neolignans. 《Journal of Chemical Research. Synopses》. 1983, (第 12 期), 第 306-307 页.

审查员 胡新涛

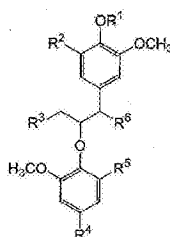
权利要求书4页 说明书29页 附图1页

(54) 发明名称

凉感剂和 TRPM8 活化剂

(57) 摘要

本发明提供一种 TRPM8 活化作用优异的凉感剂、TRPM8 活化剂和凉感赋予方法、以及对凉感赋予有用的新型化合物。本发明涉及以下述式 (1) 所表示的化合物为有效成分的凉感剂。

[式 (1) 中, R^1 表示氢原子, R^2 表

示氢原子、羟基或者碳原子数为 1~3 的烷氧基,

R^3 表示氢原子或者羟基, R^4 表示氢原子、碳原子数为 1~6 的烷基、碳原子数为 2~6 的烯基或者碳原子数为 1~3 的烷氧基, R^5 表示氢原子或者碳原子数为 1~3 的烷氧基, R^6 表示氢原子、羟基、碳原子数为 1~14 的烷氧基、总碳原子数为 2~12 的烷氧基烷氧基、碳原子数为 3~12 的环烷氧基、碳原子数为 6~12 的芳氧基、总碳原子数为 7~14 的芳烷氧基、或者总碳原子数为 2~12 的烷酰氧基]。

[转续页]

[接上页]

(51) Int. Cl.

A61K 47/08(2006.01)

A61Q 11/00(2006.01)

C07C 43/23(2006.01)

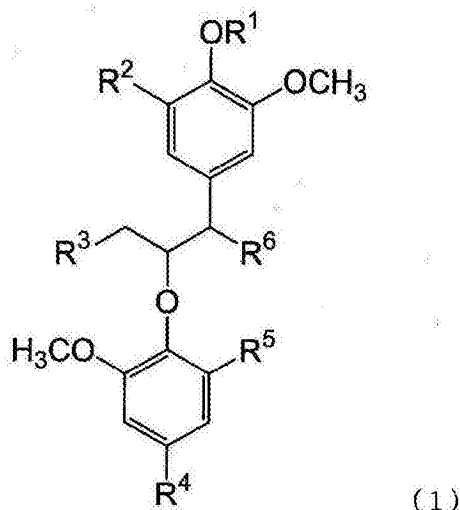
(56) 对比文件

SAKAI, K., 等. Cleavage of the beta-0-4 bonds in lignin model compounds by an

alcohol-bisulfite treatment. 《MOKUZAI GAKKAISHI》. 1990, 第36卷(第7期), 第553-558页.

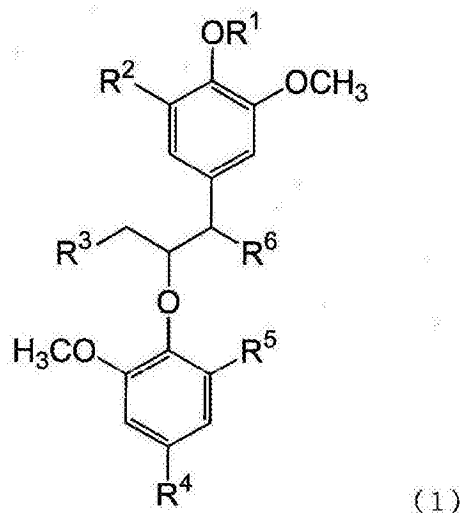
SAKAI, K., 等. Cleavage of the beta-0-4 bonds in lignin model compounds by an alcohol-bisulfite treatment. 《MOKUZAI GAKKAISHI》. 1990, 第36卷(第7期), 第553-558页.

1. 下述式(1)所表示的化合物在用于制造凉感剂中的用途,



式(1)中, R^1 表示氢原子, R^2 表示氢原子、羟基或者碳原子数为1~3的烷氧基, R^3 表示氢原子或者羟基, R^4 表示氢原子、碳原子数为1~6的烷基、碳原子数为2~6的烯基或者碳原子数为1~3的烷氧基, R^5 表示氢原子或者碳原子数为1~3的烷氧基, R^6 表示氢原子、羟基、碳原子数为1~14的烷氧基、总碳原子数为2~12的烷氧基烷氧基、碳原子数为3~12的环烷氧基、碳原子数为6~12的芳氧基、总碳原子数为7~14的芳烷氧基、或者总碳原子数为2~12的烷酰氧基。

2. 下述式(1)所表示的化合物在用于制造TRPM8活化剂中的用途,

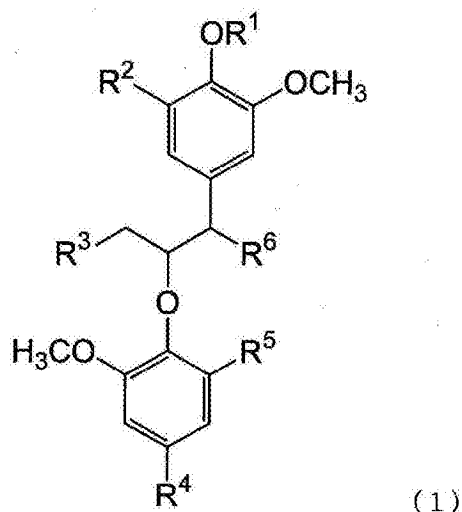


式(1)中, R^1 表示氢原子, R^2 表示氢原子、羟基或者碳原子数为1~3的烷氧基, R^3 表示氢原子或者羟基, R^4 表示氢原子、碳原子数为1~6的烷基、碳原子数为2~6的烯基或者碳原子数为1~3的烷氧基, R^5 表示氢原子或者碳原子数为1~3的烷氧基, R^6 表示氢原子、羟基、碳原子数为1~14的烷氧基、总碳原子数为2~12的烷氧基烷氧基、碳原子数为3~12的环烷氧基、碳原子数为6~12的芳氧基、总碳原子数为7~14的芳烷氧基、或者总碳原子数为2~12的烷酰氧基。

3. 如权利要求1或2所述的化合物的用途, 其中,

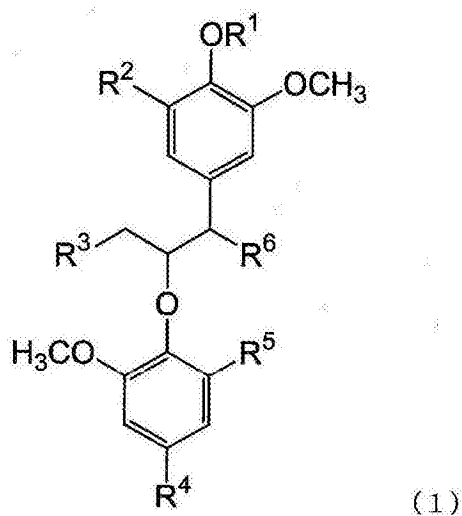
R^2 为氢原子或者碳原子数为1~3的烷氧基。

4. 如权利要求1或2所述的化合物的用途,其中,
 R^2 为氢原子。
5. 如权利要求1或2所述的化合物的用途,其中,
 R^3 为氢原子。
6. 如权利要求1或2所述的化合物的用途,其中,
 R^4 为氢原子或者碳原子数为2~6的烯基。
7. 如权利要求1或2所述的化合物的用途,其中,
 R^4 为碳原子数为2~6的烯基。
8. 如权利要求1或2所述的化合物的用途,其中,
 R^4 为具有末端双键的碳原子数为2~6的烯基。
9. 如权利要求1或2所述的化合物的用途,其中,
 R^5 为碳原子数为1~3的烷氧基。
10. 如权利要求1或2所述的化合物的用途,其中,
 R^5 为甲氧基。
11. 如权利要求1或2所述的化合物的用途,其中,
 R^6 为氢原子、羟基、碳原子数为1~14的烷氧基、总碳原子数为2~12的烷氧基烷氧基、碳原子数为3~12的环烷氧基、总碳原子数为7~14的芳烷氧基、或者总碳原子数为2~12的烷酰氧基。
12. 如权利要求1或2所述的化合物的用途,其中,
 R^6 为氢原子、碳原子数为1~14的烷氧基、总碳原子数为2~12的烷氧基烷氧基、碳原子数为3~12的环烷氧基、总碳原子数为7~14的芳烷氧基、或者总碳原子数为2~12的烷酰氧基。
13. 如权利要求1或2所述的化合物的用途,其中,
 R^6 为碳原子数为1~14的烷氧基、总碳原子数为2~12的烷氧基烷氧基、碳原子数为3~12的环烷氧基、总碳原子数为7~14的芳烷氧基、或者总碳原子数为2~12的烷酰氧基。
14. 如权利要求1或2所述的化合物的用途,其中,
 R^6 为碳原子数为1~14的烷氧基、总碳原子数为2~12的烷氧基烷氧基、碳原子数为3~12的环烷氧基、或者总碳原子数为7~14的芳烷氧基。
15. 如权利要求1或2所述的化合物的用途,其中,
 R^6 为碳原子数为3~14的烷氧基、总碳原子数为2~12的烷氧基烷氧基、碳原子数为3~12的环烷氧基、或者总碳原子数为7~14的芳烷氧基。
16. 一种非治疗性的凉感赋予方法,其中,
使用下述式(1)所表示的化合物,



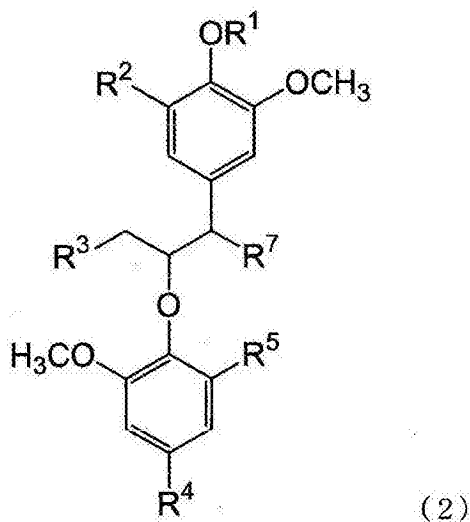
式(1)中, R^1 表示氢原子, R^2 表示氢原子、羟基或者碳原子数为1~3的烷氧基, R^3 表示氢原子或者羟基, R^4 表示氢原子、碳原子数为1~6的烷基、碳原子数为2~6的烯基或者碳原子数为1~3的烷氧基, R^5 表示氢原子或者碳原子数为1~3的烷氧基, R^6 表示氢原子、羟基、碳原子数为1~14的烷氧基、总碳原子数为2~12的烷氧基烷氧基、碳原子数为3~12的环烷氧基、碳原子数为6~12的芳氧基、总碳原子数为7~14的芳烷氧基、或者总碳原子数为2~12的烷酰氧基。

17. 一种非治疗性的TRPM8活化方法, 其中,
使用下述式(1)所表示的化合物,



式(1)中, R^1 表示氢原子, R^2 表示氢原子、羟基或者碳原子数为1~3的烷氧基, R^3 表示氢原子或者羟基, R^4 表示氢原子、碳原子数为1~6的烷基、碳原子数为2~6的烯基或者碳原子数为1~3的烷氧基, R^5 表示氢原子或者碳原子数为1~3的烷氧基, R^6 表示氢原子、羟基、碳原子数为1~14的烷氧基、总碳原子数为2~12的烷氧基烷氧基、碳原子数为3~12的环烷氧基、碳原子数为6~12的芳氧基、总碳原子数为7~14的芳烷氧基、或者总碳原子数为2~12的烷酰氧基。

18. 下述式(2)所表示的化合物, 其中,



式(2)中, R^1 表示氢原子, R^2 表示氢原子, R^3 表示氢原子或者羟基, R^4 表示氢原子、碳原子数为1~6的烷基、碳原子数为2~6的烯基或者碳原子数为1~3的烷氧基, R^5 表示碳原子数为1~3的烷氧基, R^7 表示碳原子数为3~14的烷氧基、总碳原子数为2~12的烷氧基烷氧基、碳原子数为3~12的环烷氧基、碳原子数为6~12的芳氧基、或者总碳原子数为7~14的芳烷氧基。

19. 如权利要求18所述的化合物, 其中,

R^7 为碳原子数为3~14的烷氧基、总碳原子数为2~12的烷氧基烷氧基、碳原子数为3~12的环烷氧基、或者总碳原子数为7~14的芳烷氧基。

20. 如权利要求18或19所述的化合物, 其中,

R^7 为正丁氧基、叔丁氧基、正癸氧基、环己氧基、或者丁氧基乙氧基。

凉感剂和TRPM8活化剂

技术领域

[0001] 本发明涉及凉感剂、TRPM8活化剂、凉感赋予方法以及对凉感赋予有用的新型化合物。

背景技术

[0002] 以赋予使用中或者使用后清凉感为目的,经常在化妆品、护发产品、盥洗用产品、沐浴剂、医药品等的各种产品中配合凉感物质,作为这样的凉感物质,广泛使用薄荷醇。

[0003] 人们认为通过薄荷醇赋予凉感是通过薄荷醇直接作用于存在于皮肤或者粘膜组织中的感觉神经末梢而产生的,进行了有关该凉感赋予的机理的探讨。

[0004] 首先,发现在大鼠的感觉神经中,对弱的冷却刺激应答产生向内的离子电流的神经元对于薄荷醇也显示同样的应答性(非专利文献1)。基于该发现,可知由薄荷醇的刺激产生的凉感是由向内的钙电流引起的。

[0005] 而且,作为对薄荷醇和冷刺激显示应答性的感受器,鉴定有来自三叉神经元的CMR-1(cold and menthol sensitive receptor)(非专利文献2)。将该感受器称为TRPM8(非专利文献3),认为作为属于TRP离子通道族的兴奋性的离子通道的该感受器会引起上述的钙电流。

[0006] 根据这些报告,可知通过薄荷醇结合于存在于感觉神经上的TRPM8上产生向内的电流,从而产生由薄荷醇带来的凉感。

[0007] 现有技术文献

[0008] 非专利文献

[0009] 非专利文献1:REID,G.&FLONTA,M.L.(2002),Neurosci.Lett.,324,p164-168

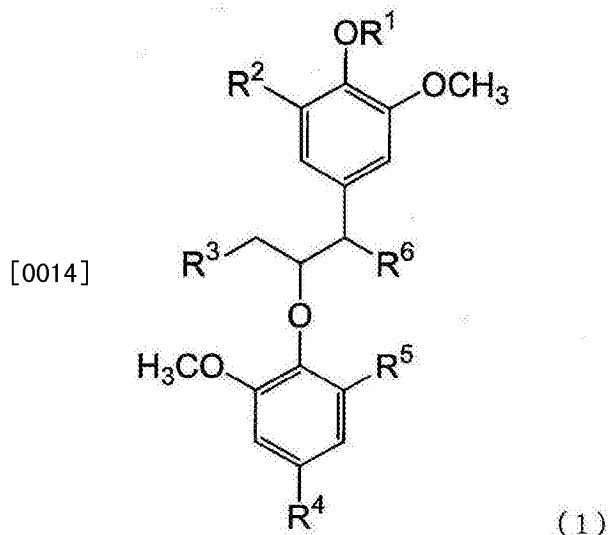
[0010] 非专利文献2:MCKEMY,D.D.,NEUHAUSSER,W.M.&JULIUS,D.(2002),Nature,416,p52-56

[0011] 非专利文献3:PEIER,A.M.,MOQRICH,A.,HERGARDEN,A.C.,REEVE,A.J.,ANDERSSON,D.A.,STORY,G.M.,EARLEY,T.J.,DRAGONI,I.,MCINTYRE,P.,BEVAN,S.&PATAPOUTIAN,A.(2002),Cell,108,p705-715

[0012] 非专利文献4:BEHRENDT,H.-J.,GERMANN,T.,GILLEN,C.,HATT,H.&JOSTOCK,R.(2004),Br.J.Pharmacol.,141,p737-745

发明内容

[0013] 本发明提供一种以下述式(1)所表示的化合物(以下,也称为化合物(1))为有效成分的凉感剂。



[0015] [式(1)中, R^1 表示氢原子, R^2 表示氢原子、羟基或者碳原子数为1~3的烷氧基, R^3 表示氢原子或者羟基, R^4 表示氢原子、碳原子数为1~6的烷基、碳原子数为2~6的烯基或者碳原子数为1~3的烷氧基, R^5 表示氢原子或者碳原子数为1~3的烷氧基, R^6 表示氢原子、羟基、碳原子数为1~14的烷氧基、总碳原子数为2~12的烷氧基烷氧基、碳原子数为3~12的环烷氧基、碳原子数为6~12的芳氧基、总碳原子数为7~14的芳烷氧基、或者总碳原子数为2~12的烷酰氧基。]

[0016] 另外,本发明提供以化合物(1)为有效成分的TRPM8活化剂。

[0017] 进一步,本发明提供使用化合物(1)的凉感赋予方法。

[0018] 进一步,本发明提供使用化合物(1)的TRPM8活化方法。

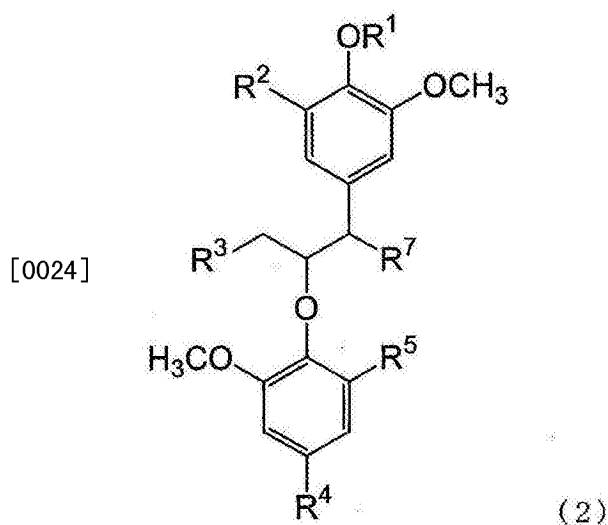
[0019] 进一步,本发明提供化合物(1)用于制造凉感剂的用途。

[0020] 进一步,本发明提供化合物(1)用于制造TRPM8活化剂的用途。

[0021] 进一步,本发明还提供用于赋予凉感的化合物(1)。

[0022] 进一步,本发明还提供用于TRPM8活化的化合物(1)。

[0023] 进一步,本发明还提供下述式(2)所表示的化合物(以下,也称为化合物(2))。



[0025] [式(2)中, R^7 表示碳原子数为3~14的烷氧基、总碳原子数为2~12的烷氧基烷氧基、碳原子数为3~12的环烷氧基、碳原子数为6~12的芳氧基、或者总碳原子数为7~14的

芳烷氧基, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与上述意思相同。]

附图说明

[0026] 图1表示本发明的凉感剂的持续凉感的图。

具体实施方式

[0027] 本发明涉及TRPM8活化作用优异的凉感剂、TRPM8活化剂以及凉感赋予方法、以及对凉感赋予有用的新型化合物。

[0028] 在将薄荷醇大量使用的情况下,由于会产生对皮肤或粘膜的刺激或特有的令人不快的刺激臭味等的问题,因此,其使用量受到限制。

[0029] 另外,除了薄荷醇之外,还已知芳樟醇、香叶醇、羟基香茅醛等也能将TRPM8活化(非专利文献4),但近些年来有要求强烈的清凉感或者其持续性的倾向,由薄荷醇或者非专利文献4中记载的化合物产生的TRPM8活化作用不能充分地满足这样的要求。

[0030] 本发明者们发现具有8,4'-氧新木脂素(8,4'-oxyneolignan)骨架的特定的化合物具有优异的TRPM8活化作用,从而完成了本发明。

[0031] 化合物(1)具有优异的TRPM8活化作用并能够赋予凉感,凉感持续性优异。因此,本发明的凉感剂、TRPM8活化剂以及凉感赋予方法的TRPM8活化作用优异,并且能够通过其持续赋予凉感。

[0032] 本发明的凉感剂和TRPM8活化剂以上述化合物(1)为有效成分。

[0033] 在此,在本发明中,TRPM8活化是指通过在TRPM8感受器上结合配体,使细胞外阳离子的流入量上升,凉感是指通过TRPM8被活化而使温度感觉阈值温度上升,尽管没有伴随实际的温度降低还能感觉到冰凉。

[0034] 接下来,针对化合物(1)进行详细地说明。

[0035] R^1 表示氢原子。

[0036] R^2 表示氢原子、羟基或者碳原子数为1~3的烷氧基,优选为氢原子、碳原子数为1~3的烷氧基,进一步优选为氢原子。上述烷氧基可以为直链状也可以为支链状,可以列举甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基。

[0037] R^3 表示氢原子或者羟基,优选为氢原子。

[0038] R^4 表示氢原子、碳原子数为1~6的烷基、碳原子数为2~6的烯基或者碳原子数为1~3的烷氧基,优选为氢原子、碳原子数为2~6的烯基,从TRPM8活化作用的观点出发,进一步优选为碳原子数为2~6的烯基。

[0039] 另外,上述烷基的碳原子数优选为1~3。另一方面,烯基的碳原子数优选为2~4,进一步优选为2或3,更加优选为3。

[0040] 另外,上述 R^4 所表示的烷基、烯基、烷氧基可以为直链状也可以为支链状,作为烷基,例如可以列举甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、新戊基、正己基等。

[0041] 另外,作为上述烯基,例如可以列举乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-甲基-1-丁烯基、1-戊烯基、1-己烯基等。在这样的烯基中,从TRPM8活化作用的观点出发,优选为具有末端双键的烯基。

[0042] 另外,作为上述烷氧基,例如可以列举作为 R^2 所示的烷氧基所例示的烷氧基。

[0043] R^5 表示氢原子或者碳原子数为1~3的烷氧基,从TRPM8活化作用的观点出发,优选为碳原子数为1~3的烷氧基。作为这样的烷氧基,可以列举与 R^2 所示的烷氧基同样的烷氧基,优选为甲氧基。

[0044] R^6 表示氢原子、羟基、碳原子数为1~14的烷氧基、总碳原子数为2~12的烷氧基烷氧基、碳原子数为3~12的环烷氧基、碳原子数为6~12的芳氧基、总碳原子数为7~14的芳烷氧基、或者总碳原子数为2~12的烷酰氧基。

[0045] 其中,优选为氢原子、羟基、碳原子数为1~14的烷氧基、总碳原子数为2~12的烷氧基烷氧基、碳原子数为3~12的环烷氧基、总碳原子数为7~14的芳烷氧基、总碳原子数为2~12的烷酰氧基,进一步优选为氢原子、碳原子数为1~14的烷氧基、总碳原子数为2~12的烷氧基烷氧基、碳原子数为3~12的环烷氧基、总碳原子数为7~14的芳烷氧基、总碳原子数为2~12的烷酰氧基,更加优选为碳原子数为1~14的烷氧基、总碳原子数为2~12的烷氧基烷氧基、碳原子数为3~12的环烷氧基、总碳原子数为7~14的芳烷氧基、总碳原子数为2~12的烷酰氧基,从TRPM8活化作用的观点出发,更加优选为碳原子数为1~14的烷氧基、总碳原子数为2~12的烷氧基烷氧基、碳原子数为3~12的环烷氧基、总碳原子数为7~14的芳烷氧基。

[0046] 作为 R^6 所表示的烷氧基的碳原子数,从TRPM8活化作用的观点出发,优选为2~14,进一步优选为3~14,更加优选为3~12,更进一步优选为3~10。该烷氧基可以为直链状也可以为支链状,除了作为 R^2 所表示的烷氧基列举的烷氧基之外,可以列举正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基、正庚氧基、正辛氧基、正壬氧基、正癸氧基等。

[0047] 作为 R^6 所示的烷氧基烷氧基的总碳原子数,优选为3~10,进一步优选为4~8,更加优选为5~7,更进一步优选为6或7。该烷氧基烷氧基可以为直链状也可以为支链状,可以列举甲氧基甲氧基、甲氧基乙氧基、乙氧基甲氧基、乙氧基乙氧基、甲氧基丙氧基、丙氧基甲氧基、甲氧基异丙氧基、异丙氧基甲氧基、甲氧基丁氧基、丁氧基甲氧基、乙氧基丙氧基、丙氧基乙氧基、甲氧基戊氧基、戊氧基甲氧基、乙氧基丁氧基、丁氧基乙氧基、丙氧基丙氧基等。其中,优选 C_{2-4} 烷氧基 C_{2-4} 烷氧基。

[0048] 作为 R^6 所示的环烷氧基的碳原子数,优选为5~10,进一步优选为6~8。例如,可以列举环己氧基、环庚氧基、环辛氧基等。

[0049] 作为 R^6 所示的芳氧基的碳原子数,优选为6~8,进一步优选为6。例如,可以列举苯氧基等。

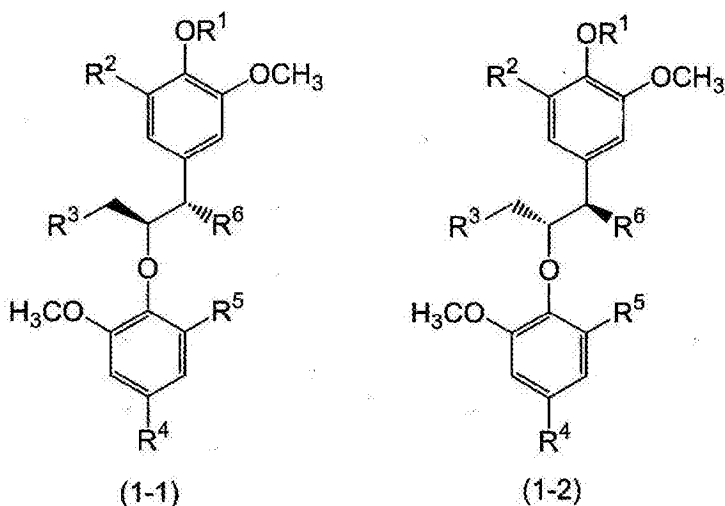
[0050] 作为 R^6 所示的芳烷氧基的总碳原子数,优选为7~12,进一步优选为7~10,更加优选为7或8。例如,可以列举苄氧基等。

[0051] 作为 R^6 所示的烷酰氧基的总碳原子数,优选为2~8,进一步优选为2~4,更加优选为2。例如,可以列举乙酰氧基、丙酰氧基等。

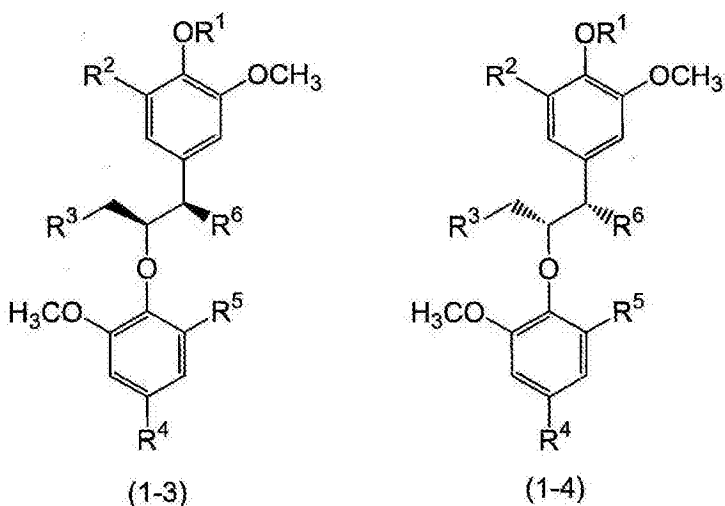
[0052] 另外,作为 $R^1 \sim R^6$ 的组合,从TRPM8活化作用的观点出发,优选 $R^1 \sim R^3$ 为氢原子, R^4 为氢原子或者碳原子数为2~6的烯基, R^5 为氢原子或者碳原子数为1~3的烷氧基, R^6 为氢原子、羟基、碳原子数为1~14的烷氧基、总碳原子数为2~12的烷氧基烷氧基、碳原子数为3~12的环烷氧基、总碳原子数为7~14的芳烷氧基、总碳原子数为2~12的烷酰氧基的组合;进一步优选 $R^1 \sim R^3$ 为氢原子, R^4 为碳原子数为2~6的烯基, R^5 为碳原子数为1~3的烷氧基, R^6 为

氢原子、碳原子数为1~14的烷氧基、总碳原子数为2~12的烷氧基烷氧基、碳原子数为3~12的环烷氧基、总碳原子数为7~14的芳烷氧基、总碳原子数为2~12的烷酰氧基的组合；更加优选 $R^1 \sim R^3$ 为氢原子， R^4 为碳原子数为2~6的烯基， R^5 为碳原子数为1~3的烷氧基， R^6 为碳原子数为1~14的烷氧基、总碳原子数为2~12的烷氧基烷氧基、碳原子数为3~12的环烷氧基、总碳原子数为7~14的芳烷氧基、总碳原子数为2~12的烷酰氧基的组合；更进一步优选 $R^1 \sim R^3$ 为氢原子， R^4 为碳原子数为2~6的烯基， R^5 为碳原子数为1~3的烷氧基， R^6 为碳原子数为1~14的烷氧基、总碳原子数为2~12的烷氧基烷氧基、碳原子数为3~12的环烷氧基、总碳原子数为7~14的芳烷氧基的组合。

[0053] 另外，由式(1)可知，化合物(1)至少具有2个不对称碳原子，来自所述不对称碳原子，在化合物(1)中存在下述式(1-1)~(1-4)所表示的立体异构体。化合物(1)可以为这些立体异构体的任一种，也可以为这些异构体的混合物，从TRPM8活化作用的观点出发，优选为式(1-1)或者式(1-2)所表示的立体异构体或者它们的混合物，更加优选为式(1-1)所表示的立体异构体。



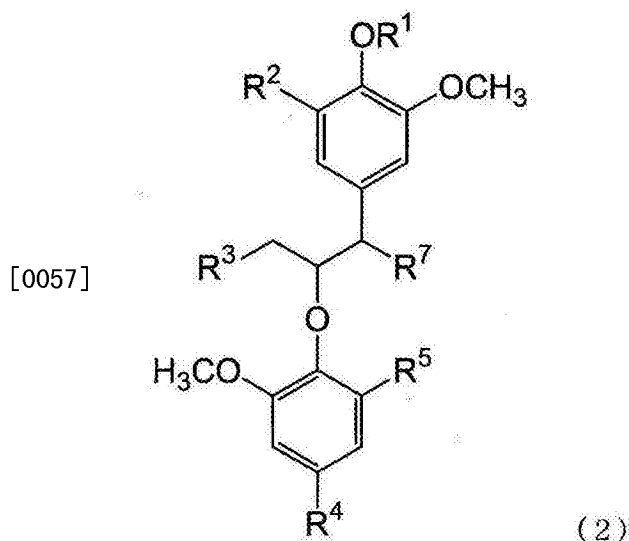
[0054]



[0055] [式中，各符号与上述含义相同。]

[0056] 另外，在化合物(1)中，下述式(2)所表示的化合物为新型化合物。另外，式(2)中，作为 R^7 所表示的碳原子数为3~14的烷氧基、总碳原子数为2~12的烷氧基烷氧基、碳原子

数为3~12的环烷氧基、碳原子数为6~12的芳氧基、总碳原子数为7~14的芳烷氧基,可以列举与 R^6 所表示的基团相同的基团。在这样的 R^7 中,优选碳原子数为3~14的烷氧基、总碳原子数为2~12的烷氧基烷氧基、碳原子数为3~12的环烷氧基、总碳原子数为7~14的芳烷氧基。

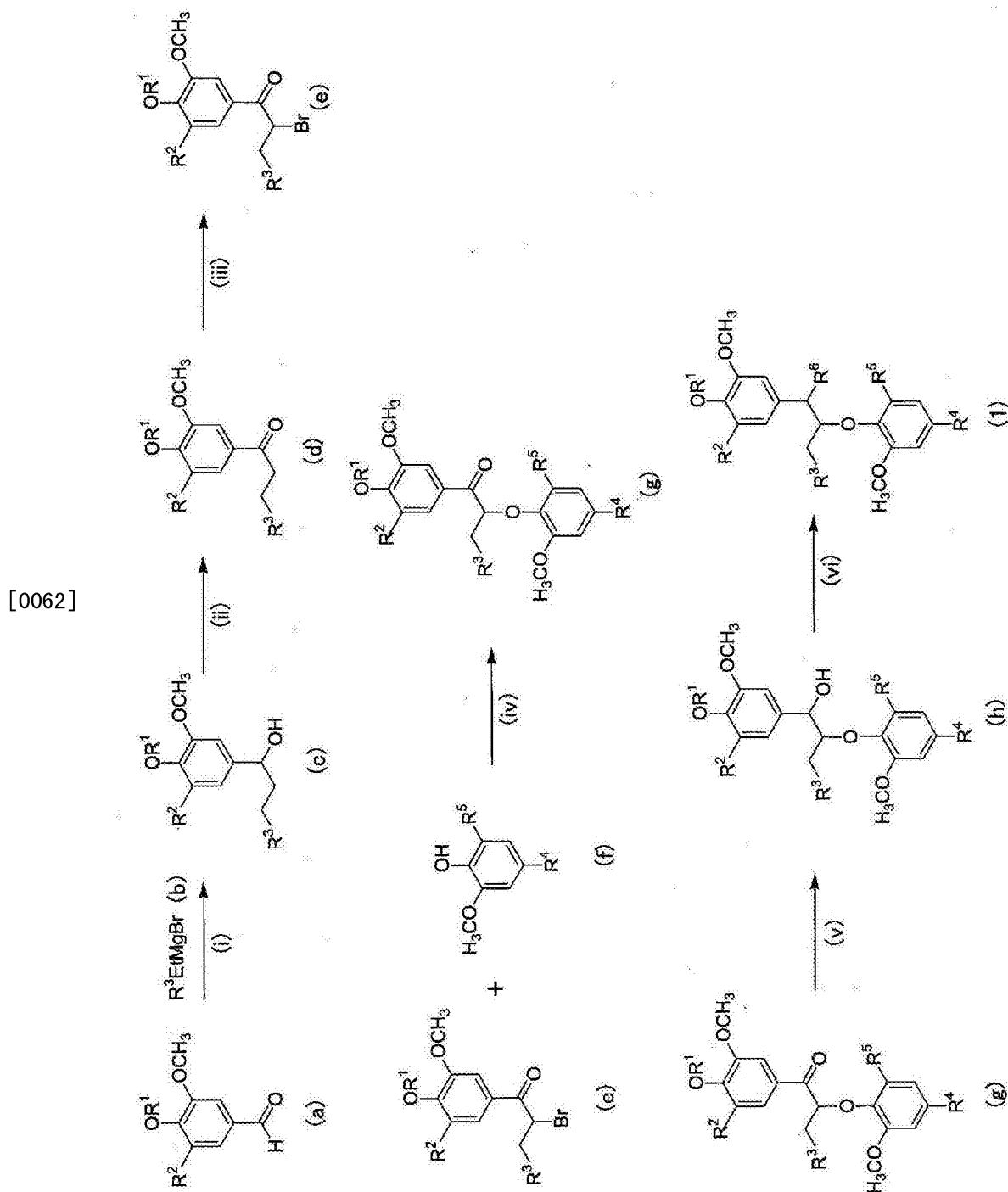


[0058] [式(2)中, R^7 表示碳原子数为3~14的烷氧基、总碳原子数为2~12的烷氧基烷氧基、碳原子数为3~12的环烷氧基、碳原子数为6~12的芳氧基、或者总碳原子数为7~14的芳烷氧基, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与上述相同含义。]

[0059] 接下来,针对化合物(1)的合成方法进行说明。

[0060] 化合物(1)按照K.Konya,Zs.Valga&S.Antus,Phytomedicine,2001,8(6),454-459中记载的方法只要结合常用方法就可以合成。另外,也可以通过按照A.Isogai,S.Murakoshi,A.Suzuki&S.Tamura,Agr.Biol.Chem.,1973,37(4),889-895等中记载的方法从天然物中分离,或者将分离的新木脂素类的7位碳原子上结合的-OH基团按照常用方法转换为 $-R^6$ 基团来调制。

[0061] 作为这样的方法,例如可以列举以下的合成方法。另外,在所述方法中,在后述的工序(i)~(vi)中,可以根据需要适当组合保护反应或者去保护反应、光学拆分来进行。



[0063] (式中,各符号与上述含义相同。)

[0064] 工序(i)是使原料化合物(a)与格氏试剂(Grignard reagent)(b)反应,得到中间体(c)的工序。

[0065] 作为原料化合物(a),可以列举香草醛、5-羟基香草醛、丁香醛等。

[0066] 另外,作为格氏试剂(b),可以列举乙基溴化镁等。

[0067] 工序(ii)是使用氧化剂,将中间体(c)的-OH基团转化为=O基团,得到中间体(d)的工序。作为氧化剂,可以列举二氧化锰等。

[0068] 工序(iii)为将中间体(d) α 溴化,得到中间体(e)的工序。

[0069] 工序(iv)为使中间体(e)和化合物(f)在碱存在下反应,得到中间体(g)的工序。

[0070] 作为化合物(f),例如可以列举6-甲氧基丁香油酚、4-(1-丙烯基)丁香酚(4-(1-propenyl)syringol)、丁香油酚(eugenol)、异丁香油酚等。

[0071] 另外,作为碱,可以列举碳酸钾等。

[0072] 工序(v)为将中间体(g)的7位碳原子上结合的=O基团转化为-OH基团,得到中间体(h)的工序。

[0073] 另外,如果在氢化铝锂等强还原剂的存在下进行本反应,则可以得到中间体(h)的赤式(erythro)体,另一方面,如果在硼氢化钠等弱还原剂和冠醚的存在下进行,则可以得到中间体(h)的苏式(threo)体。

[0074] 工序(vi)是使用C₁₋₄烷基碘或者C₁₋₁₄醇等,将中间体(h)的7位碳原子上结合的-OH基团转换为-R⁶基团,得到化合物(1)的工序。

[0075] 作为本反应中使用的C₁₋₄烷基碘,可以列举甲基碘、乙基碘、丙基碘、丁基碘等。

[0076] 另外,在上述各工序中,各反应生成物的分离可以根据需要适当组合过滤、清洗、干燥、再结晶、再沉淀、离心分离、用各种溶剂的提取、中和、色谱层析等通常的手段来进行。

[0077] 通过如上所述的方法得到的化合物(1)如后述实施例所示,具有优异的TRPM8活化作用并能够赋予凉感,凉感持续性优异。

[0078] 因此,化合物(1)可以作为凉感剂和TRPM8活化剂(以下也称为凉感剂等)直接使用,另外,可以作为用于制造凉感剂等原材料使用。另外,通过使用化合物(1)可以赋予凉感。另外,即便就是不使用薄荷醇也能够得到上述效果。

[0079] 另外,上述用途可以为人或者非人的动物、或者来自他(它)们的检测体中的用途,另外,可以是治疗性的用途,也可以是非治疗性的用途。在此,“非治疗性的”是不包括医疗行为的概念,即,不包括对人进行手术、治疗或者诊断的方法的概念,更具体而言,是不包括医生或者接受了医生的指示的人对人实施手术、治疗或者诊断的方法的概念。作为这样的非治疗性的用途,可以列举由美容师进行的医疗。

[0080] 接下来,针对本发明的凉感剂以及TRPM8活化剂的实施方式进行说明。

[0081] 上述凉感剂等可以作为人或动物用的医药品、化妆品、饮食品、口腔用组合物、宠物食品、其它嗜好品(烟等)等使用。

[0082] 在将上述凉感剂等作为医药品使用的情况下,可以以任意的给药方式给药。给药方式大致可以分为经粘膜、经皮等的非经口给药和经口给药。

[0083] 另外,上述医药品的剂型不特别限定。作为非经口给药用的医药品的剂型,例如,除了液剂、凝胶剂、乳脂剂、软膏剂、巴布剂(cataplasm)、气雾剂、洗剂(lotion)、粉底等皮肤外用剂之外,可以列举滴眼剂、滴鼻剂等。

[0084] 另一方面,作为经口给药用的医药品的剂型,例如可以列举片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、粉剂、丸剂、糖衣片、内服液、悬浊液、糖浆剂等。

[0085] 另外,上述医药品也可以含有1种或2种以上的消炎止痛剂、杀菌消毒剂、收敛剂、抗生素等其它的药效成分。

[0086] 另外,在将上述凉感剂等作为化妆品使用的情况下,其形态不特别限定。例如,可以制成皮肤外用剂(驱蚊喷雾等)、清洁剂、化妆水、乳液、护肤霜、粉底、口红、头皮用化妆品、毛发化妆品(香波、生发液等)、沐浴剂等。

[0087] 另外,上述化妆品除了化合物(1)之外,还可以含有1种或2种以上的油剂、神经酰

胺类、假神经酰胺类、甾醇类、保湿剂、抗氧化剂、紫外线吸收剂、美白剂、醇类、螯合剂、pH调节剂、防腐剂等。

[0088] 另外,在将上述凉感剂等作为饮食品使用的情况下,其形态不特别限定。例如可以列举糖果、口香糖、药片、胶囊、饮用水等。

[0089] 另外,在将上述凉感剂等作为口腔用组合物使用的情况下,其形态不特别限定,例如可以列举洁齿剂、漱口水、牙龈按摩膏等。

[0090] 另外,上述凉感剂等中所含的化合物(1)的含量不特别限定,在为用于经口给药的医药品、饮食品、口腔用组合物或者宠物食品的情况下,从TRPM8活化作用的观点出发,作为下限优选为0.1ppm以上,进一步优选为1ppm以上,更加优选为10ppm以上,更进一步优选为50ppm以上。另一方面,作为其上限,从与下限同样的观点出发,优选为10000ppm以下,进一步优选为1000ppm以下,更加优选为750ppm以下。具体而言,从TRPM8活化作用的观点出发,优选为0.1ppm以上,进一步优选为1~10000ppm,更加优选为10~1000ppm,更进一步优选为50~750ppm。

[0091] 另一方面,在为用于非经口给药的医药品、化妆品或者其它嗜好品的情况下,从TRPM8活化作用的观点出发,作为下限优选为0.001质量%以上,进一步优选为0.01质量%以上。另一方面,作为其上限,从与下限同样的观点出发,优选为10质量%以下。具体而言,从TRPM8活化作用的观点出发,优选为0.001质量%以上,进一步优选为0.01~10质量%。

[0092] 另外,作为上述凉感剂等的给药或者摄取对象者,只要是对其有需要的人都不特别限定。

[0093] 接下来,针对本发明的凉感赋予方法、TRPM8活化方法的实施方式进行说明。

[0094] 作为这样的凉感赋予、TRPM8活化方法的实施方式,可以列举化合物(1)的涂布·服用等。另外,在使用上述化合物(1)的时候,作为该化合物(1)也可以使用上述凉感剂等。

[0095] 关于上述实施方式,本发明进一步公开以下的凉感剂等。

[0096] <1>一种凉感剂,其中,以上述式(1)所表示的化合物作为有效成分。

[0097] <2>一种TRPM8活化剂,其中,以上述式(1)所表示的化合物作为有效成分。

[0098] <3>一种凉感赋予方法,其中,使用上述式(1)所表示的化合物。

[0099] <4>一种凉感赋予方法,其中,给药或者摄取上述式(1)所表示的化合物。

[0100] <5>一种TRPM8活化方法,其中,使用上述式(1)所表示的化合物。

[0101] <6>一种TRPM8活化方法,其中,给药或者摄取上述式(1)所表示的化合物。

[0102] <7>如<3>~<6>中任一项所述的方法,其中,所述方法为非治疗性的方法。

[0103] <8>上述式(1)所表示的化合物在用于制造凉感剂中的用途。

[0104] <9>上述式(1)所表示的化合物在用于制造TRPM8活化剂中的用途。

[0105] <10>上述式(1)所表示的化合物用于凉感赋予。

[0106] <11>上述式(1)所表示的化合物用于TRPM8活化。

[0107] <12>上述式(2)所表示的化合物。

[0108] <13>在上述<1>~<12>中, R^2 优选为氢原子、碳原子数为1~3的烷氧基,进一步优选为氢原子。

[0109] <14>在上述<1>~<12>中, R^3 优选为氢原子。

[0110] <15>在上述<1>~<12>中, R^4 优选为氢原子、碳原子数为2~6的烯基,进一步优选

为碳原子数为2~6的烯基,更加优选为具有末端双键的碳原子数为2~6的烯基。

[0111] <16>在上述<1>~<12>中, R^5 优选为碳原子数为1~3的烷氧基,进一步优选为甲氧基。

[0112] <17>在上述<1>~<11>中, R^6 优选为氢原子、羟基、碳原子数为1~14的烷氧基、总碳原子数为2~12的烷氧基烷氧基、碳原子数为3~12的环烷氧基、总碳原子数为7~14的芳烷氧基、总碳原子数为2~12的烷酰氧基,进一步优选为氢原子、碳原子数为1~14的烷氧基、总碳原子数为2~12的烷氧基烷氧基、碳原子数为3~12的环烷氧基、总碳原子数为7~14的芳烷氧基、总碳原子数为2~12的烷酰氧基,更加优选为碳原子数为1~14的烷氧基、总碳原子数为2~12的烷氧基烷氧基、碳原子数为3~12的环烷氧基、总碳原子数为7~14的芳烷氧基、总碳原子数为2~12的烷酰氧基,更加优选为碳原子数为1~14的烷氧基、总碳原子数为2~12的烷氧基烷氧基、碳原子数为3~12的环烷氧基、总碳原子数为7~14的芳烷氧基。

[0113] <18>在上述<12>中, R^7 优选为碳原子数为3~14的烷氧基、总碳原子数为2~12的烷氧基烷氧基、碳原子数为3~12的环烷氧基、总碳原子数为7~14的芳烷氧基。

[0114] 实施例

[0115] 后述的实施例中得到的化合物的分析条件如下所述。

[0116] <NMR谱>

[0117] ^1H -NMR谱使用 CHCl_3 (7.24)作为内部标准物质,通过Bruker公司制造的Avance-600进行测定。

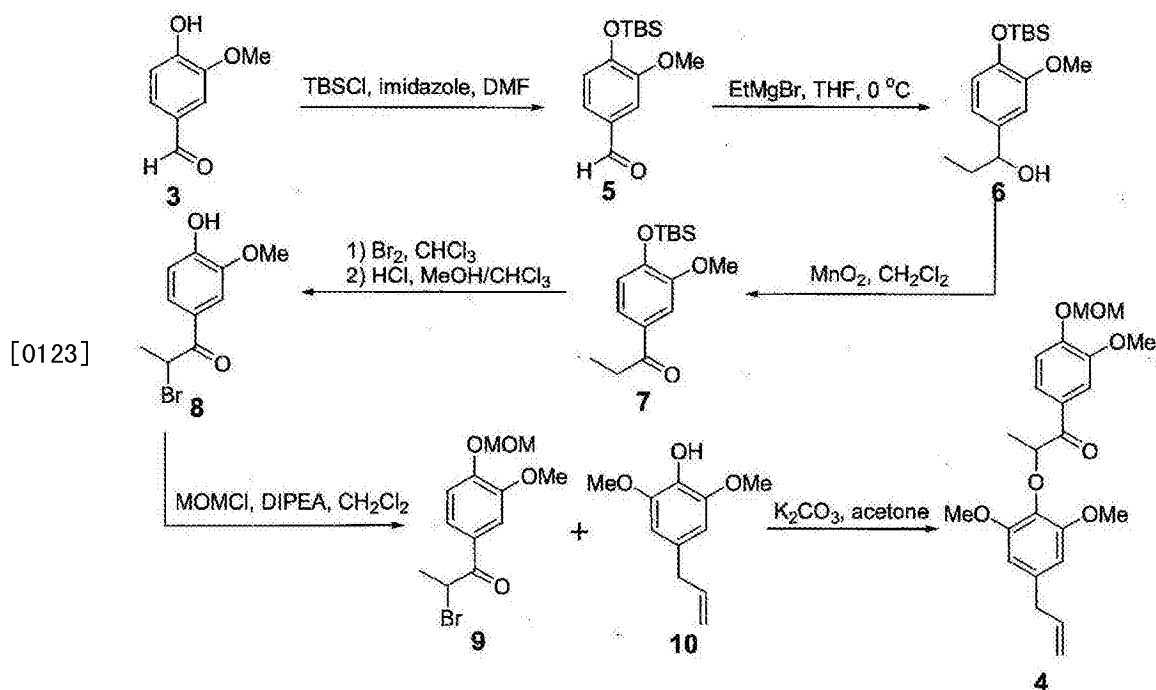
[0118] ^{13}C -NMR谱使用 CHCl_3 (77.0)作为内部标准物质,通过Bruker公司制造的Avance-600进行测定。

[0119] <比旋光度>

[0120] 比旋光度通过日本分光公司制造的JASCO P-1020Polarimeter进行测定。

[0121] 合成例1

[0122] 按照下述的合成路径,合成了缩合体(4)。



[0124] 将香草醛(3)(7.61g)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中,加入咪唑(9.02g)以及叔丁基二甲基氯硅烷(4.43g),在室温和氮气气氛下搅拌1.5小时。向反应液中加入水和乙酸乙酯,将乙酸乙酯层进行减压干燥之后,通过硅胶色谱仪进行精制,得到了TBS保护体(5)(12.6g)。

[0125] 将得到的TBS保护体(5)中的12.5g溶解于四氢呋喃(100mL)中,加入乙基溴化镁(3M二乙基醚溶液,17.2mL),在0℃和氮气气氛下搅拌了0.5小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液和乙酸乙酯,减压干燥乙酸乙酯层,得到了粗生成物(6)。将其溶解于二氯甲烷(100mL)中,加入二氧化锰(52.1g),在室温下搅拌27小时之后,硅藻土过滤。将滤液减压干燥之后,通过硅胶色谱仪进行精制,得到了乙基酮(7)(9.09g)。

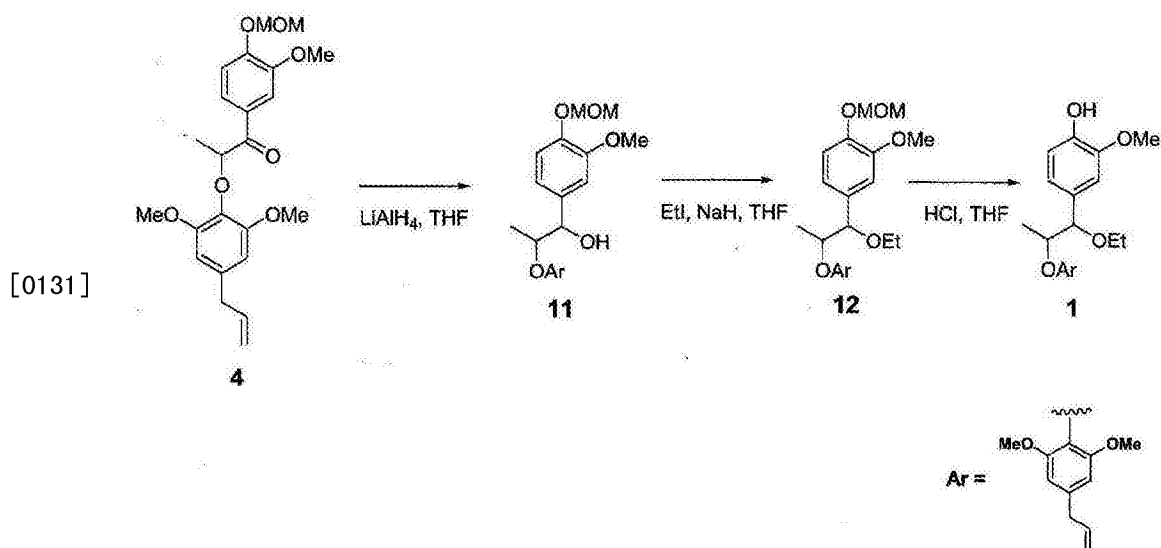
[0126] 将所得到的乙基酮(7)中的9.05g溶解于氯仿(60mL)中,加入将溴(5.40g)溶解于氯仿(37.8mL)中所得到的溶液,搅拌了1天。向反应液中加入硫代硫酸钠水溶液和乙酸乙酯,将乙酸乙酯层减压干燥,得到了粗溴体。将其溶解于甲醇(99mL)和氯仿(99mL)中,加入6N HCl(2mL),在室温和氮气气氛下搅拌15小时。向反应液中加入水和乙酸乙酯,将乙酸乙酯层减压干燥之后,用硅胶色谱仪进行精制,得到了脱TBS体(8)(7.20g)。

[0127] 将得到的脱TBS体(8)溶解于二氯甲烷(60mL)中,加入二异丙基乙基胺(6.29mL)和氯甲基甲基醚(2.53mL),在室温和氮气气氛下,搅拌了2小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液和乙酸乙酯,将乙酸乙酯层进行减压干燥之后,通过硅胶色谱仪进行精制,得到了MOM保护体(9)(6.23g)。

[0128] 将得到的MOM保护体(9)中的711mg溶解于丙酮(20mL)中,加入6-甲氧基丁香油酚(10)(0.46mL)和碳酸钾(1.62g),在室温和氮气气氛下搅拌2天,过滤了反应液。将滤液减压干燥之后,通过硅胶色谱仪进行精制,得到了缩合体(4)(691mg)。

[0129] 实施例1

[0130] 按照以下的合成路径,合成了赤式- Δ^8 -7-乙氧基-4-羟基-3,3',5'-三甲氧基-8-O-4'-新木脂素(以下,也称为赤式体(1))。



[0132] 将 LiAlH_4 (149mg) 悬浊于四氢呋喃(6mL)中, 加入将合成例1中得到的缩合体(4) (326mg) 溶解于四氢呋喃(2mL)中得到的混合物, 在室温和氮气气氛下搅拌了2小时。向反应液中依次加入水(0.2mL)、15%氢氧化钠水溶液(0.2mL)、水(0.6mL), 搅拌1天, 硅藻土过滤。将滤液减压干燥之后, 通过硅胶色谱仪进行精制, 得到了赤式-羟基体(11) (253mg)。

[0133] 将得到的赤式-羟基体(11)中的122mg溶解于四氢呋喃(3mL)中, 加入氢氧化钠(纯度55%, 63.6mg)和碘乙烷(0.075mL), 在氮气气氛下在 0°C 下搅拌0.5小时, 并在室温下搅拌12小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液和乙酸乙酯, 将乙酸乙酯层减压干燥之后, 通过硅胶色谱仪进行精制, 得到了赤式-乙氧基体(12) (99.8mg)。

[0134] 将得到的赤式-乙氧基体(12)中的28.0mg溶解于四氢呋喃(1mL)中, 加入6N HCl (0.1mL), 在室温和氮气气氛下搅拌20小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯, 将乙酸乙酯层进行减压干燥之后, 通过硅胶色谱仪进行精制, 作为消旋体(racemate)得到赤式体(1) (15.4mg)。

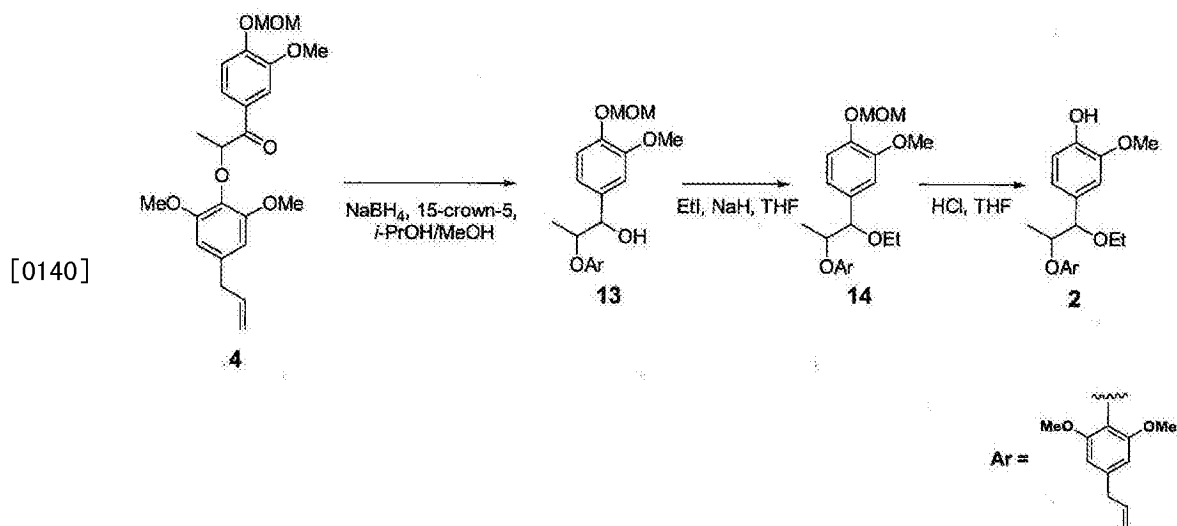
[0135] 赤式体(1)的NMR谱如下所示。

[0136] ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ 6.87(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 6.81(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.74(dd, $J=8.1, 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.34(s, 2H), 5.93(ddt, $J=17.0, 10.1, 6.8\text{Hz}$, 1H), 5.51(s, 1H), 5.06(m, 2H), 4.43(d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 4.19(qd, $J=6.4, 4.2\text{Hz}$, 1H), 3.84(s, 3H), 3.73(s, 6H), 3.47(m, 2H), 3.30(d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.25(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.22(t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)

[0137] ^{13}C NMR (150MHz, CDCl_3) δ 153.4, 146.2, 144.6, 137.3, 135.2, 134.5, 132.5, 120.4, 115.9, 113.6, 109.5, 105.5, 83.3, 82.4, 64.7, 55.9 $\times 2$, 40.5, 15.4, 14.4.

[0138] 实施例2

[0139] 按照以下的合成路径, 合成了苏式- Δ^8 -7-乙氧基-4-羟基-3,3',5'-三甲氧基-8-O-4'-新木脂素(以下, 也称为苏式体(2))。



[0141] 将硼氢化钠(136mg)悬浊于异丙醇(8mL)中,加入15-冠醚-5(0.857mL),在室温和氮气气氛下搅拌了15小时。向反应液中加入将合成例1中得到的缩合体(4)(500mg)溶解于甲醇(4mL)中得到的溶液,进一步搅拌7小时。之后,加入饱和氯化铵水溶液和醋酸乙酯,将醋酸乙酯层进行减压干燥之后,通过硅胶色谱仪进行精制,得到了苏式-羟基体(13)(338mg)。

[0142] 将得到的苏式-羟基体(13)中的125mg溶解于四氢呋喃(3mL)中,加入氢化钠(纯度55%,65.1mg)和碘乙烷(0.077mL),在氮气气氛下在0℃下搅拌0.5小时,并在室温下搅拌12小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液和乙酸乙酯,将乙酸乙酯层减压干燥之后,通过硅胶色谱仪进行精制,得到了苏式-乙氧基体(14)(85.8mg)。

[0143] 将得到的苏式-乙氧基体(14)中的29.0mg溶解于四氢呋喃(1mL)中,加入6N HCl(0.1mL),在室温和氮气气氛下搅拌20小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯,将乙酸乙酯层进行减压干燥之后,通过硅胶色谱仪进行精制,作为消旋体得到苏式体(2)(18.8mg)。

[0144] 苏式体(2)的NMR谱如下所示。

[0145] ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 6.94(s, 1H), 6.85(m, 2H), 6.37(s, 2H), 5.94(ddt, $J=16.9$, 10.1, 6.8Hz, 1H), 5.57(s, 1H), 5.07(m, 2H), 4.43(d, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.32(qd, $J=6.4$, 6.1Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.79(s, 6H), 3.35(m, 2H), 3.31(d, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.03(t, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.99(d, $J=6.4$ Hz, 3H);

[0146] ^{13}C NMR(150MHz, CDCl_3) δ 153.1, 146.3, 144.8, 137.4, 135.6, 134.8, 131.8, 120.9, 115.8, 113.6, 109.8, 105.4, 85.5, 81.5, 64.5, 55.9 $\times$ 2, 40.5, 16.8, 15.2。

[0147] 实施例3

[0148] 将实施例1中得到的赤式体(1)通过手性柱(DAICEL公司制造的CHIRALPAK IC10 $\times$ 250mm)进行光学拆分,得到(7R,8S)- Δ 8'-7-乙氧基-4-羟基-3,3',5'-三甲氧基-8-0-4'-新木脂素(以下,也称为7R8S体(1a))(5.1mg)以及(7S,8R)- Δ 8'-7-乙氧基-4-羟基-3,3',5'-三甲氧基-8-0-4'-新木脂素(以下,也称为7S8R体(1b))(4.4mg)。另外,在移动相中使用了己烷/EtOH/AcOH=95/5/0.1的混合溶剂。

[0149] 另外,将实施例2中得到的苏式体(2)也在同样的条件下进行光学拆分,得到了(7R,8R)- Δ 8'-7-乙氧基-4-羟基-3,3',5'-三甲氧基-8-0-4'-新木脂素(以下,也称为7R8R

体(2a))(3.9mg)和(7S,8S)- Δ 8'-7-乙氧基-4-羟基-3,3',5'-三甲氧基-8-0-4'-新木脂素(以下,也称为7S8S体(2b))(5.4mg)。

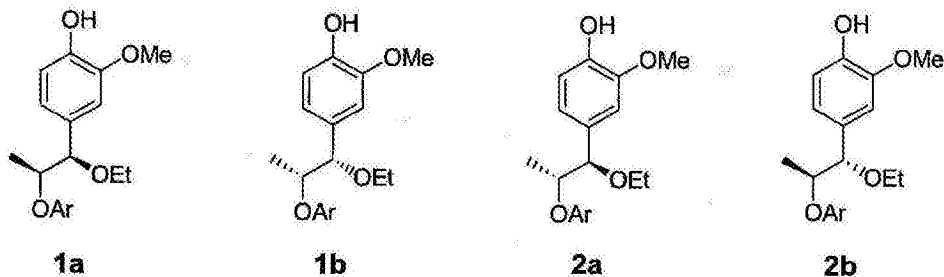
[0150] 得到的各异构体的比旋光度和化学结构如下所示。

[0151] 7R8S体(1a): $[\alpha]_D^{27}+6.6(c0.25,CHCl_3)$

[0152] 7S8R体(1b): $[\alpha]_D^{27}-2.5(c0.22,CHCl_3)$

[0153] 7R8R体(2a): $[\alpha]_D^{27}-13.9(c0.19,CHCl_3)$

[0154] 7S8S体(2b): $[\alpha]_D^{27}+18.6(c0.27,CHCl_3)$



[0156] 实施例4

[0157] 将实施例1中得到的赤式体(1)和实施例2中得到的苏式体(2)按1:1的比率混合,得到 Δ 8'-7-乙氧基-4-羟基-3,3',5'-三甲氧基-8-0-4'-新木脂素的4种异构体混合物(以下,也称为混合物(15))。

[0158] 实施例5

[0159] 除了将碘乙烷替换为碘甲烷以外,用与实施例1同样的方法由缩合体(4)合成了赤式- Δ 8'-4-羟基-3,3',5',7-四甲氧基-8-0-4'-新木脂素(以下,也称为赤式体(16))。

[0160] 得到的赤式体(16)的NMR谱示于以下。

[0161] 1H NMR(600MHz, $CDCl_3$) δ 6.86-6.82(m, 2H), 6.71(dd, $J=8.1, 1.7$ Hz, 1H), 6.36(s, 2H), 5.94(m, 1H), 5.56(br, 1H), 5.07(m, 2H), 4.37(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 4.14(qd, $J=6.4, 3.6$ Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.76(s, 6H), 3.35(s, 3H), 3.31(d, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.23(d, $J=6.4$ Hz, 3H);

[0162] ^{13}C NMR(150MHz, $CDCl_3$) δ 153.4, 146.3, 144.7, 137.3, 135.3, 134.4, 131.4, 120.4, 115.9, 113.7, 109.3, 105.4, 85.0, 82.5, 57.4, 55.9, 40.5, 13.8.

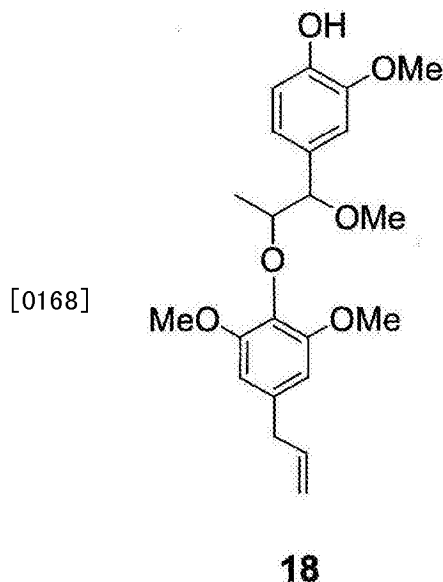
[0163] 另一方面,除了将碘乙烷替换为碘甲烷以外,与实施例2同样地由缩合体(4)合成了苏式- Δ 8'-4-羟基-3,3',5',7-四甲氧基-8-0-4'-新木脂素(以下,也称为苏式体(17))。

[0164] 得到的苏式体(17)的NMR谱示于以下。

[0165] 1H NMR(600MHz, $CDCl_3$) δ 6.91(d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.87-6.82(m, 2H), 6.37(s, 2H), 5.95(m, 1H), 5.60(br, 1H), 5.07(m, 2H), 4.35-4.30(m, 2H), 3.86(s, 3H), 3.79(s, 6H), 3.31(d, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.19(s, 3H), 0.95(d, $J=6.1$ Hz, 3H);

[0166] ^{13}C NMR(150MHz, CDCl_3) δ 153.2, 146.4, 145.0, 137.3, 135.0, 134.9, 131.2, 121.1, 115.8, 113.7, 109.7, 105.3, 87.7, 81.1, 56.8, 55.9, 40.5, 16.7.

[0167] 将按照上述方法得到的赤式体(16)和苏式体(17)以60:40的比率混合,得到了 Δ 8'-4-羟基-3,3',5',7-四甲氧基-8-O-4'-新木脂素的四种异构体混合物(以下,也称为混合物(18))。得到的混合物(18)的化学结构如下所示。

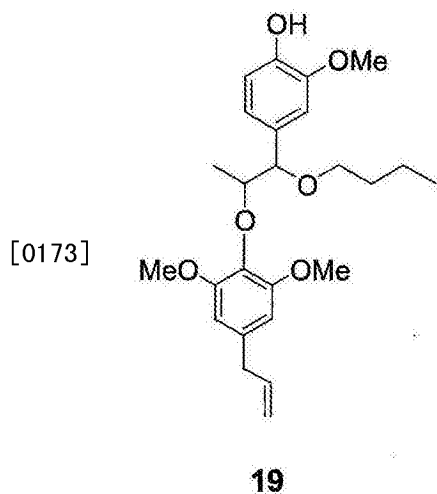


[0169] 实施例6

[0170] 除了将碘乙烷替换为碘丁烷之外,用与实施例1同样的方法由缩合体(4)合成赤式- Δ 8'-7-丁氧基-4-羟基-3,3',5'-三甲氧基-8-O-4'-新木脂素(以下,也称为赤式体(19))。得到的赤式体(19)的NMR谱和化学结构如下所示。

[0171] ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 6.87(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 6.81(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.74(dd, $J=8.1, 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.33(s, 2H), 5.94(m, 1H), 5.12-5.02(m, 2H), 4.39(d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 4.20(qd, $J=6.4, 4.3\text{Hz}$, 1H), 3.83(s, 3H), 3.72(s, 6H), 3.38(m, 2H), 3.29(d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.60(m, 2H), 1.40(m, 2H), 1.25(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 0.89(t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H);

[0172] ^{13}C NMR(150MHz, CDCl_3) δ 153.4, 146.1, 144.5, 137.3, 135.2, 134.5, 132.6, 120.5, 115.8, 113.5, 109.5, 105.6, 83.5, 82.4, 69.2, 56.0, 55.8, 40.5, 32.1, 19.5, 14.5, 14.0.



[0174] 实施例7

[0175] 除了将碘乙烷替换为碘丁烷以外,用与实施例2同样的方法由缩合体(4)合成了苏式- $\Delta 8'-7$ -丁氧基-4-羟基-3,3',5'-三甲氧基-8-O-4'-新木脂素(以下,也称为苏式体(20))。

[0176] 得到的苏式体(20)的NMR谱如下所示。

[0177] ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 6.96(d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 6.87(dd, $J=8.1, 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.86(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.37(s, 2H), 5.94(m, 1H), 5.12-5.02(m, 2H), 4.43(d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 4.32(qd, $J=6.4, 5.9\text{Hz}$, 1H), 3.86(s, 3H), 3.78(s, 6H), 3.31(d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.28(m, 2H), 1.40(m, 2H), 1.24(m, 2H), 0.98(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 0.81(t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H);

[0178] ^{13}C NMR(150MHz, CDCl_3) δ 153.2, 146.2, 144.8, 137.4, 135.6, 134.8, 131.9, 120.9, 115.8, 113.5, 109.9, 105.5, 85.2, 81.4, 69.0, 56.0, 55.9, 40.5, 32.0, 19.3, 16.7, 14.0.

[0179] 实施例8(分离例1)

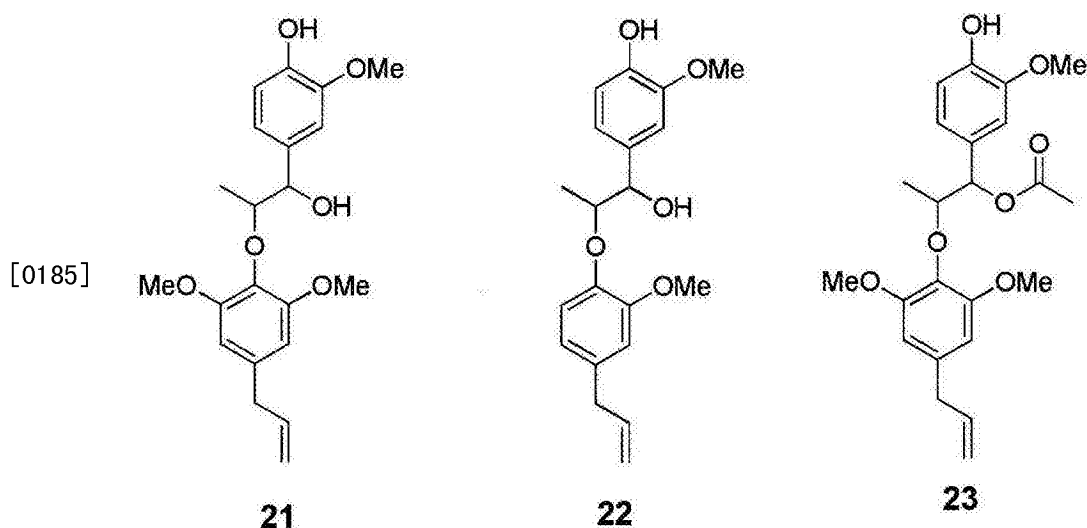
[0180] 按照下述的分离方案,从肉豆蔻中分离赤式- $\Delta 8'-4,7$ -二羟基-3,3',5'-三甲氧基-8-O-4'-新木脂素(以下,也称为赤式体(21))、赤式- $\Delta 8'-4,7$ -二羟基-3,3'-二甲氧基-8-O-4'-新木脂素(以下,也称为赤式体(22))、以及赤式- $\Delta 8'-7$ -乙酰基-4-羟基-3,3'5'-三甲氧基-8-O-4'-新木脂素(以下,也称为赤式体(23))。

[0181] 向400g肉豆蔻(*Myristica fragrans* Houtt.)的种子中添加4L的50vol%乙醇水溶液,在室温下浸渍2天时间进行了提取之后,过滤得到粗提取液。将其减压浓缩之后,添加2L乙醇,过滤不溶物。将滤液减压浓缩之后,添加水和乙酸乙酯各2L进行分液,将乙酸乙酯层减压干燥得到了13.15g固体物。将其中5.00g用硅胶色谱仪进行精制,得到了含有赤式体(21)~(23)的组分1.10g。将其进一步通过反相HPLC(Inertsil ODS-3)进行精制,得到了赤式体(21)~(23)。将赤式体(23)直接用溶剂稀释,用于试验例1中。

[0182] 赤式体(23)的NMR谱和赤式体(21)~(23)的化学结构如下所示。

[0183] ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 6.84(d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 6.82(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.76(dd, $J=8.2, 1.4\text{Hz}$, 1H), 6.36(s, 2H), 5.94(ddt, $J=16.9, 10.1, 6.8\text{Hz}$, 1H), 5.81(d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 5.57(s, 1H), 5.11-5.05(m, 2H), 4.38(qd, $J=6.4, 3.3\text{Hz}$, 1H), 3.84(s, 3H), 3.75(s, 6H), 3.31(d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.15(s, 3H), 1.26(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H);

[0184] ^{13}C NMR(600MHz, CDCl_3) δ 170.3, 153.3, 146.2, 145.1, 137.2, 135.7, 133.6, 129.9, 119.9, 116.0, 114.0, 109.5, 105.4, 80.1, 76.6, 55.9, 55.8, 40.5, 21.3, 14.4.



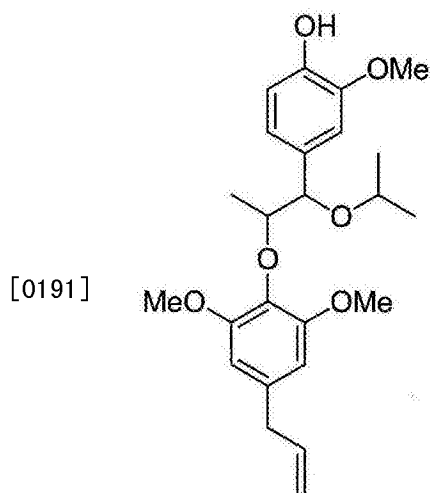
[0186] 实施例9

[0187] 将分离例1中得到的赤式体(21)(5.9mg)溶解于异丙醇(0.2mL)之后,添加浓盐酸(2 μ L),在60℃下使之反应5小时。冷却之后,加入乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液,将乙酸乙酯层进行减压浓缩之后,通过硅胶色谱仪进行精制,以非对映异构体比为60:40得到 Δ 8'-7-异丙氧基-4-羟基-3,3',5'-三甲氧基-8-O-4'-新木脂素(以下,也称为混合物(24))(4.4mg)。

[0188] 得到的混合物(24)的NMR谱和化学结构如下所示。

[0189] ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 7.04(d, $J=1.7\text{Hz}$, 0.4H), 6.93(dd, $J=8.0, 1.7\text{Hz}$, 0.4H), 6.91(s, 0.6H), 6.85(d, $J=8.0\text{Hz}$, 0.4H), 6.81(d, $J=1.1\text{Hz}$, 1.2H), 6.36(s, 0.8H), 6.30(s, 1.2H), 5.97-5.88(m, 1H), 5.53(s, 0.4H), 5.50(s, 0.6H), 5.10-5.02(m, 2H), 4.63(d, $J=4.9\text{Hz}$, 0.4H), 4.51(d, $J=5.3\text{Hz}$, 0.6H), 4.29(qd, $J=6.4, 4.9\text{Hz}$, 0.4H), 4.23(qd, $J=6.2, 5.3\text{Hz}$, 0.6H), 3.87(s, 1.2H), 3.83(s, 1.8H), 3.76(s, 2.4H), 3.69(s, 3.6H), 3.62(m, 0.6H), 3.57(m, 0.4H), 3.30(d, $J=6.7\text{Hz}$, 0.8H), 3.27(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1.2H), 1.26(d, $J=6.2\text{Hz}$, 1.8H), 1.18(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1.8H), 1.07(d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H), 1.03(d, $J=6.3\text{Hz}$, 1.2H), 0.97(d, $J=6.4\text{Hz}$, 1.8H);

[0190] ^{13}C NMR(150MHz, CDCl_3) δ 153.2(2C), 146.0(2C), 144.6, 144.5, 137.4(2C), 135.4, 135.0, 134.9, 134.6, 133.5, 132.4, 120.8, 120.6, 115.8(2C), 113.4(2C), 110.3, 109.8, 105.6, 105.5, 82.2, 81.7, 81.3, 81.2, 69.7, 69.4, 56.0, 55.9(2C), 55.8, 40.5, 40.4, 23.3(2C), 21.4(2C), 16.1, 15.3.

**24**

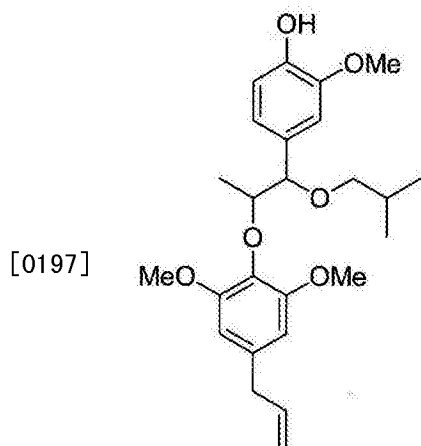
[0192] 实施例10

[0193] 除了将异丙醇替换为异丁醇之外,与实施例9同样地由赤式体(21)以非对映异构体比为60:40得到 Δ 8'-7-异丁氧基-4-羟基-3,3',5'-三甲氧基-8-0-4'-新木脂素(以下,也称为混合物(25))。

[0194] 得到的混合物(25)的NMR谱和化学结构如下所示。

[0195] ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 6.97(d, $J=1.6\text{Hz}$, 0.4H), 6.88(m, 1H), 6.85(d, $J=8.1\text{Hz}$, 0.4H), 6.81(d, $J=8.1\text{Hz}$, 0.6H), 6.74(dd, $J=8.1, 1.7\text{Hz}$, 0.6H), 6.36(s, 0.8H), 6.33(s, 1.2H), 5.97-5.89(m, 1H), 5.53(s, 0.4H), 5.50(s, 0.6H), 5.10-5.03(m, 2H), 4.44(d, $J=5.6\text{Hz}$, 0.4H), 4.38(d, $J=4.4\text{Hz}$, 0.6H), 4.32(qd, $J=6.4, 5.6\text{Hz}$, 0.4H), 4.21(qd, $J=6.3, 4.4\text{Hz}$, 0.6H), 3.86(s, 1.2H), 3.83(s, 1.8H), 3.78(s, 2.4H), 3.72(s, 3.6H), 3.30(d, $J=6.9\text{Hz}$, 0.8H), 3.29(d, $J=6.9\text{Hz}$, 1.2H), 3.20(dd, $J=8.9, 6.0\text{Hz}$, 0.6H), 3.11(dd, $J=8.9, 7.5\text{Hz}$, 0.6H), 3.08(dd, $J=8.8, 6.2\text{Hz}$, 0.4H), 3.04(dd, $J=8.8, 7.3\text{Hz}$, 0.4H), 1.93(m, 0.6H), 1.71(m, 0.4H), 1.26(d, $J=6.3\text{Hz}$, 1.8H), 0.98(d, $J=6.4\text{Hz}$, 1.2H), 0.93(d, $J=6.7\text{Hz}$, 1.8H), 0.89(d, $J=6.7\text{Hz}$, 1.8H), 0.79(d, $J=6.6\text{Hz}$, 1.2H), 0.76($J=6.7\text{Hz}$, 1.2H);

[0196] ^{13}C NMR(150MHz, CDCl_3) δ 153.4, 153.2, 146.2, 146.1, 144.7, 144.5, 137.4, 137.3, 135.5, 135.2, 134.8, 134.5, 132.6, 131.8, 120.9, 120.5, 115.8(2C), 113.5(2C), 110.1, 109.6, 105.6(2C), 84.7, 83.5, 82.4, 81.4, 76.2, 75.8, 56.0(2C), 55.9, 55.8, 40.5(2C), 28.7, 28.6, 19.7, 19.5, 19.4, 19.3, 16.5, 14.6.

**25**

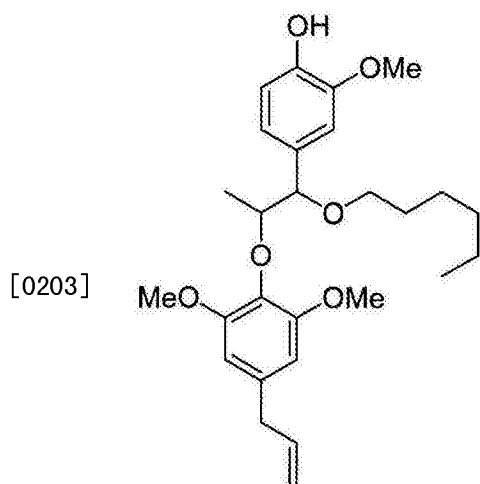
[0198] 实施例11

[0199] 除了将异丙醇替换为1-己醇以外,与实施例9同样地由赤式体(21)以非对映异构体比为60:40得到 Δ^8 -7-己氧基-4-羟基-3,3',5'-三甲氧基-8-O-4'-新木脂素(以下,也称为混合物(26))。

[0200] 得到的混合物(26)的NMR谱和化学结构示于以下。

[0201] ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 6.95(d, $J=1.4\text{Hz}$, 0.4H), 6.88-6.85(m, 1.4H), 6.81(d, $J=8.1\text{Hz}$, 0.6H), 6.74(dd, $J=8.1, 1.7\text{Hz}$, 0.6H), 6.36(s, 0.8H), 6.33(s, 1.2H), 5.98-5.89(m, 1H), 5.54(s, 0.4H), 5.50(s, 0.6H), 5.10-5.04(m, 2H), 4.42(d, $J=5.9\text{Hz}$, 0.4H), 4.39(d, $J=4.5\text{Hz}$, 0.6H), 4.31(qd, $J=6.4, 5.9\text{Hz}$, 0.4H), 4.20(qd, $J=6.4, 4.5\text{Hz}$, 0.6H), 3.86(s, 1.2H), 3.83(s, 1.8H), 3.78(s, 2.4H), 3.72(s, 3.6H), 3.42-3.24(m, 4H), 1.66-1.52(m, 2H), 1.44-1.14(m, 6H), 1.25(d, $J=6.4\text{Hz}$, 1.8H), 0.98(d, $J=6.4\text{Hz}$, 1.2H), 0.85(t, $J=7.2\text{Hz}$, 1.8H), 0.82(t, $J=7.2\text{Hz}$, 1.2H);

[0202] ^{13}C NMR(150MHz, CDCl_3) δ 153.4, 153.2, 146.3, 146.2, 144.8, 144.6, 137.5, 137.4, 135.6, 135.2, 134.8, 134.5, 132.6, 131.9, 120.9, 120.5, 115.9, 115.8, 113.6(2C), 110.0, 109.6, 105.6, 105.5, 85.3, 83.5, 82.4, 81.5, 69.6, 69.4, 56.0(2C), 55.9(2C), 40.5(2C), 31.8(2C), 30.0, 29.8, 26.1, 25.9, 22.7(2C), 16.7, 14.6, 14.1(2C).

**26**

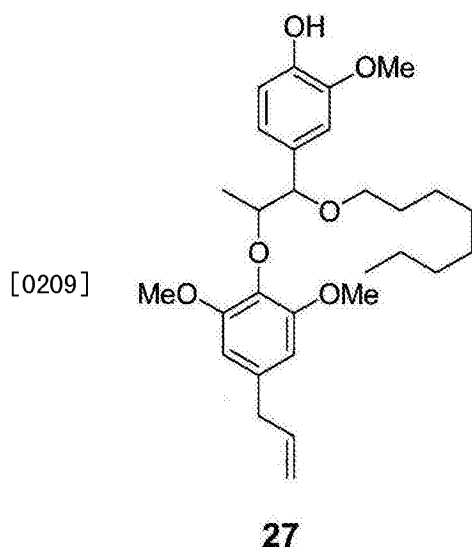
[0204] 实施例12

[0205] 除了将异丙醇替换为1-辛醇以外,与实施例9同样地由赤式体(21)以非对映异构体比为60:40得到 Δ 8'-7-辛氧基-4-羟基-3,3',5'-三甲氧基-8-0-4'-新木脂素(以下,也称为混合物(27))。

[0206] 得到的混合物(27)的NMR谱和化学结构示于以下。

[0207] ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 6.95(d, $J=1.5\text{Hz}$, 0.4H), 6.88-6.85(m, 1.4H), 6.81(d, $J=8.1\text{Hz}$, 0.6H), 6.74(dd, $J=8.1, 1.7\text{Hz}$, 0.6H), 6.36(s, 0.8H), 6.33(s, 1.2H), 5.98-5.89(m, 1H), 5.54(s, 0.4H), 5.50(s, 0.6H), 5.10-5.04(m, 2H), 4.42(d, $J=5.7\text{Hz}$, 0.4H), 4.39(d, $J=4.5\text{Hz}$, 0.6H), 4.31(qd, $J=6.4, 5.7\text{Hz}$, 0.4H), 4.20(qd, $J=6.4, 4.5\text{Hz}$, 0.6H), 3.86(s, 1.2H), 3.83(s, 1.8H), 3.78(s, 2.4H), 3.72(s, 3.6H), 3.42-3.24(m, 4H), 1.66-1.52(m, 2H), 1.44-1.14(m, 10H), 1.25(d, $J=6.4\text{Hz}$, 1.8H), 0.98(d, $J=6.4\text{Hz}$, 1.2H), 0.85(t, $J=7.2\text{Hz}$, 1.8H), 0.84(t, $J=7.2\text{Hz}$, 1.2H);

[0208] ^{13}C NMR(150MHz, CDCl_3) δ 153.4, 153.1, 146.2, 146.1, 144.8, 144.6, 137.4, 137.3, 135.6, 135.2, 134.8, 134.5, 132.6, 131.9, 120.9, 120.5, 115.9, 115.8, 113.5(2C), 109.9, 109.5, 105.5(2C), 85.2, 83.5, 82.3, 81.4, 69.5, 69.3, 56.0(2C), 55.9, 55.8, 40.5(2C), 31.8(2C), 30.0, 29.8, 29.5(2C), 29.3(2C), 26.3, 26.2, 22.7(2C), 16.7, 14.6, 14.1(2C).



[0210] 实施例13

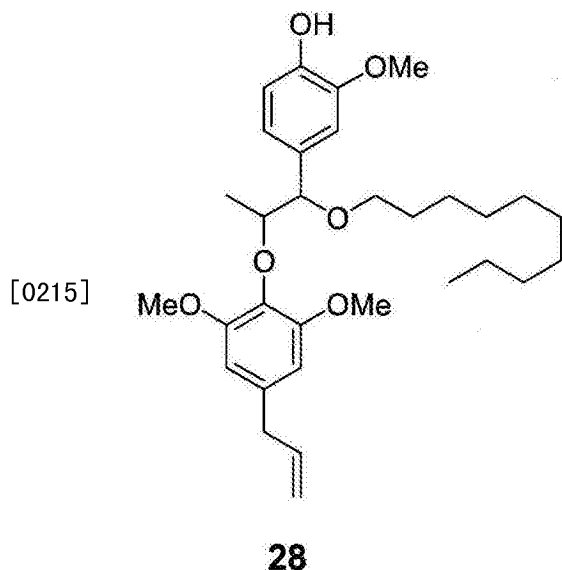
[0211] 除了将异丙醇替换为1-癸醇之外,与实施例9同样地由赤式体(21)以非对映异构体比为60:40得到 Δ 8'-7-癸氧基-4-羟基-3,3',5'-三甲氧基-8-0-4'-新木脂素(以下,也称为混合物(28))。

[0212] 得到的混合物(28)的NMR谱和化学结构示于以下。

[0213] ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 6.95(d, $J=1.4\text{Hz}$, 0.4H), 6.88-6.85(m, 1.4H), 6.81(d, $J=8.0\text{Hz}$, 0.6H), 6.74(dd, $J=8.0, 1.7\text{Hz}$, 0.6H), 6.36(s, 0.8H), 6.33(s, 1.2H), 5.98-5.89(m, 1H), 5.54(s, 0.4H), 5.50(s, 0.6H), 5.10-5.04(m, 2H), 4.42(d, $J=5.8\text{Hz}$, 0.4H), 4.39(d, $J=4.3\text{Hz}$, 0.6H), 4.31(qd, $J=6.4, 5.8\text{Hz}$, 0.4H), 4.20(qd, $J=6.4, 4.3\text{Hz}$, 0.6H), 3.86(s, 1.2H), 3.83(s, 1.8H), 3.78(s, 2.4H), 3.72(s, 3.6H), 3.42-3.24(m, 4H), 1.66-1.52(m, 2H), 1.44-1.14(m, 14H), 1.25(d, $J=6.4\text{Hz}$, 1.8H), 0.98(d, $J=6.4\text{Hz}$, 1.2H), 0.85(t, $J=7.2\text{Hz}$,

3H);

[0214] ^{13}C NMR(150MHz, CDCl_3) δ 153.4, 153.1, 146.2, 146.1, 144.8, 144.6, 137.4, 137.3, 135.6, 135.2, 134.8, 134.5, 132.6, 131.9, 120.9, 120.5, 115.9, 115.8, 113.6, 113.5, 109.9, 109.5, 105.5(2C), 85.2, 83.5, 82.3, 81.4, 69.5, 69.3, 56.0(2C), 55.9, 55.8, 40.5(2C), 31.9(2C), 30.0, 29.8, 29.7, 29.6(5C), 29.3(2C), 26.3, 26.2, 22.7(2C), 16.9, 14.6, 14.1(2C).



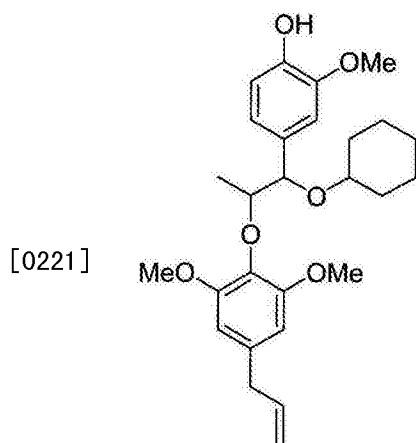
[0216] 实施例14

[0217] 除了将异丙醇替换为环己醇以外,与实施例9同样地由赤式体(21)以非对映异构体比为60:40得到 Δ 8'-7-环己氧基-4-羟基-3,3',5'-三甲氧基-8-0-4'-新木脂素(以下,也称为混合物(29))。

[0218] 得到的混合物(29)的NMR谱和化学结构示于以下。

[0219] ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 7.06(d, $J=1.8\text{Hz}$, 0.4H), 6.93(dd, $J=8.0, 1.8\text{Hz}$, 0.4H), 6.92(d, $J=1.4\text{Hz}$, 0.6H), 6.85(d, $J=8.0\text{Hz}$, 0.4H), 6.81(m, 1.2H), 6.36(s, 0.8H), 6.30(s, 1.2H), 5.97-5.89(m, 1H), 5.53(s, 0.4H), 5.49(s, 0.6H), 5.10-5.02(m, 2H), 4.68(d, $J=4.9\text{Hz}$, 0.4H), 4.55(d, $J=5.5\text{Hz}$, 0.6H), 4.29(qd, $J=6.4, 4.9\text{Hz}$, 0.4H), 4.24(qd, $J=6.3, 5.5\text{Hz}$, 0.6H), 3.87(s, 1.2H), 3.83(s, 1.8H), 3.76(s, 2.4H), 3.68(s, 3.6H), 3.33-3.21(m, 3H), 1.76-1.08(m, 10H), 1.26(d, $J=6.3\text{Hz}$, 1.8H), 0.97(d, $J=6.4\text{Hz}$, 1.2H);

[0220] ^{13}C NMR(150MHz, CDCl_3) δ 153.3(2C), 146.0(2C), 144.5, 144.4, 137.4(2C), 135.4, 135.0, 134.9, 134.5, 132.6(2C), 120.7, 120.6, 115.8(2C), 113.3(2C), 110.4, 109.8, 105.7, 105.5, 82.2, 81.8, 80.9, 80.8, 75.9, 75.4, 56.0, 55.9(3C), 40.5, 40.4, 33.5, 33.4, 31.7, 31.5, 25.9, 25.8, 24.3, 24.2(2C), 24.1, 16.1, 15.5.

**29**

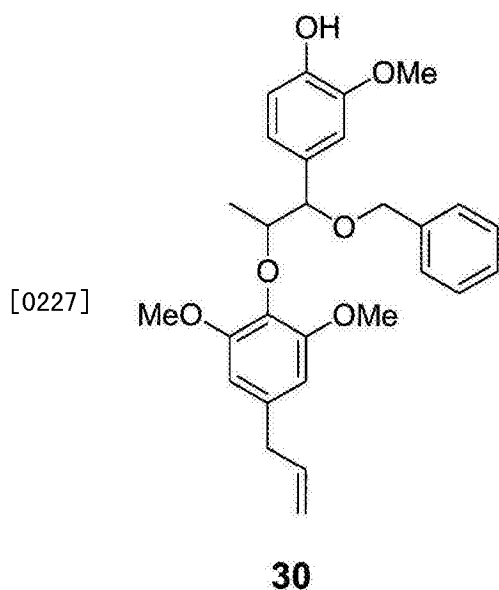
[0222] 实施例15

[0223] 除了将异丙醇替换为苄醇以外,与实施例9同样地由赤式体(21)以非对映异构体比为60:40得到 Δ^8 -7-苄氧基-4-羟基-3,3',5'-三甲氧基-8-O-4'-新木脂素(以下,也称为混合物(30))。

[0224] 得到的混合物(30)的NMR谱和化学结构示于以下。

[0225] ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.10(m, 5H), 6.97(d, $J=1.8\text{Hz}$, 0.4H), 6.92(d, $J=1.8\text{Hz}$, 0.6H), 6.90(dd, $J=8.0, 1.8\text{Hz}$, 0.4H), 6.87(d, $J=8.0\text{Hz}$, 0.4H), 6.84(d, $J=8.1\text{Hz}$, 0.6H), 6.80(dd, $J=8.1, 1.8\text{Hz}$, 0.6H), 6.35(s, 0.8H), 6.33(s, 1.2H), 5.99-5.89(m, 1H), 5.56(s, 0.4H), 5.53(s, 0.6H), 5.12-5.04(m, 2H), 4.59(d, $J=5.8\text{Hz}$, 0.4H), 4.55(d, $J=4.5\text{Hz}$, 0.6H), 4.52(d, $J=11.8\text{Hz}$, 0.6H), 4.48(d, $J=11.8\text{Hz}$, 0.6H), 4.42(d, $J=11.9\text{Hz}$, 0.4H), 4.40(qd, $J=6.4, 5.8\text{Hz}$, 0.4H), 4.37(d, $J=11.9\text{Hz}$, 0.4H), 4.33(qd, $J=6.4, 4.5\text{Hz}$, 0.6H), 3.84(s, 1.2H), 3.80(s, 1.8H), 3.71(s, 2.4H), 3.70(s, 3.6H), 3.31(d, $J=6.9\text{Hz}$, 0.8H), 3.29(d, $J=6.9\text{Hz}$, 1.2H), 1.29(d, $J=6.4\text{Hz}$, 1.8H), 1.03(d, $J=6.4\text{Hz}$, 1.2H);

[0226] ^{13}C NMR(150MHz, CDCl_3) δ 153.4, 153.1, 146.4, 146.2, 145.0, 144.8, 139.0, 138.9, 137.5, 137.3, 135.5, 135.2, 134.8, 134.3, 131.9, 131.2, 128.2, 128.0, 127.5, 127.2(2C), 127.0, 121.1, 120.7, 115.9, 115.8, 113.7, 113.6, 110.0, 109.8, 105.6, 105.5, 85.1, 83.4, 82.1, 81.5, 70.9, 70.5, 56.0(2C), 55.9(2C), 40.5(2C), 16.9, 14.9.

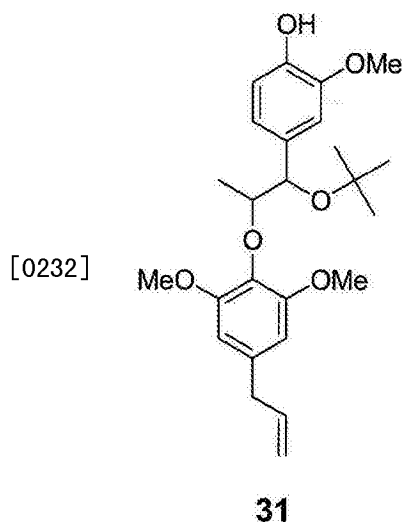


[0228] 实施例16

[0229] 除了将异丙醇替换为叔丁醇以外,与实施例9同样地由赤式体(21)以非对映异构体比为50:50得到 Δ 8'-7-叔丁氧基-4-羟基-3,3',5'-三甲氧基-8-O-4'-新木脂素(以下,也称为混合物(31))。

[0230] 得到的混合物(31)的NMR谱和化学结构示于以下。

[0231] ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 7.20(d, $J=1.7\text{Hz}$, 0.5H), 7.04(dd, $J=8.1, 1.7\text{Hz}$, 0.5H), 6.98(d, $J=1.8\text{Hz}$, 0.5H), 6.87(dd, $J=8.1, 1.8\text{Hz}$, 0.5H), 6.84(d, $J=8.1\text{Hz}$, 0.5H), 6.79(d, $J=8.1\text{Hz}$, 0.5H), 6.37(s, 1H), 6.30(s, 1H), 5.97-5.87(m, 1H), 5.48(s, 0.5H), 5.45(s, 0.5H), 5.09-5.01(m, 2H), 4.86(d, $J=4.0\text{Hz}$, 0.5H), 4.69(d, $J=5.7\text{Hz}$, 0.5H), 4.18-4.09(m, 1H), 3.87(s, 1.5H), 3.84(s, 1.5H), 3.76(s, 3H), 3.67(s, 3H), 3.30(d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 3.26(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 1.18(d, $J=6.3\text{Hz}$, 1.5H), 1.15(s, 4.5H), 1.09(s, 4.5H), 0.92(d, $J=6.4\text{Hz}$, 1.5H)。



[0233] 实施例17

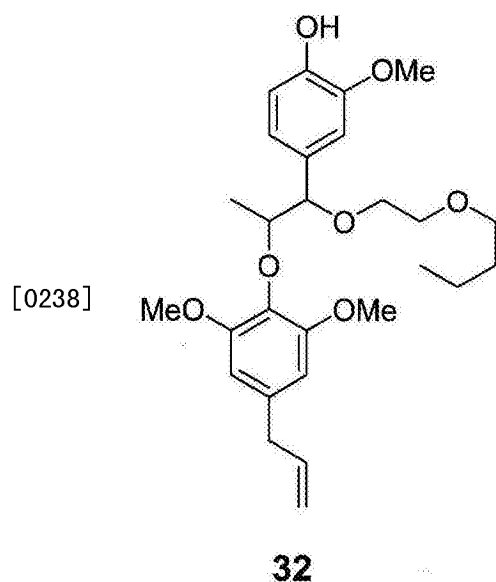
[0234] 除了将异丙醇替换为2-丁氧基乙醇以外,与实施例9同样地由赤式体(21)以非对映异构体比为60:40得到 Δ 8'-7-氧基丁氧基乙基-4-羟基-3,3',5'-三甲氧基-8-O-4'-新

木脂素(以下,也称为混合物(32))。

[0235] 得到的混合物(32)的NMR谱和化学结构示于以下。

[0236] ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 6.98(d, $J=1.7\text{Hz}$, 0.4H), 6.92(d, $J=1.8\text{Hz}$, 0.6H), 6.88(dd, $J=8.0, 1.7\text{Hz}$, 0.4H), 6.85(d, $J=8.0\text{Hz}$, 0.4H), 6.81(d, $J=8.0\text{Hz}$, 0.6H), 6.74(dd, $J=8.0, 1.8\text{Hz}$, 0.6H), 6.36(s, 0.8H), 6.34(s, 1.2H), 5.97–5.89(m, 1H), 5.52(br, 1H), 5.10–5.03(m, 2H), 4.47(d, $J=5.9\text{Hz}$, 0.4H), 4.46(d, $J=4.3\text{Hz}$, 0.6H), 4.34(qd, $J=6.4, 5.9\text{Hz}$, 0.4H), 4.21(qd, $J=6.4, 4.3\text{Hz}$, 0.6H), 3.86(s, 1.2H), 3.83(s, 1.8H), 3.78(s, 2.4H), 3.73(s, 3.6H), 3.67–3.28(m, 8H), 1.56–1.50(m, 1.2H), 1.49–1.43(m, 0.8H), 1.38–1.31(m, 1.2H), 1.31–1.26(m, 0.8H), 1.25(d, $J=6.4\text{Hz}$, 1.8H), 0.99(d, $J=6.4\text{Hz}$, 1.2H), 0.89(t, $J=7.3\text{Hz}$, 1.8H), 0.86(t, $J=7.3\text{Hz}$, 1.2H);

[0237] ^{13}C NMR(150MHz, CDCl_3) δ 153.3, 153.2, 146.3, 146.2, 144.9, 144.6, 137.4, 137.3, 135.4, 135.3, 134.9, 134.4, 132.0, 131.4, 121.0, 120.5, 115.9, 115.8, 113.6(2C), 110.0, 109.7, 105.5(2C), 85.6, 83.7, 82.4, 81.3, 71.1, 71.0, 70.1, 69.9, 68.8, 68.4, 55.9(4C), 40.5(2C), 31.8(2C), 19.3, 19.2, 16.6, 14.4, 14.0, 13.9.



[0239] 实施例18

[0240] 将分离例1中得到的赤式体(22)(5.0mg)溶解于乙醇(0.2mL)中之后,添加浓盐酸(2 μ L)在60 $^{\circ}\text{C}$ 下使之反应5小时。冷却之后,

[0241] 加入乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液,将乙酸乙酯层减压浓缩之后,

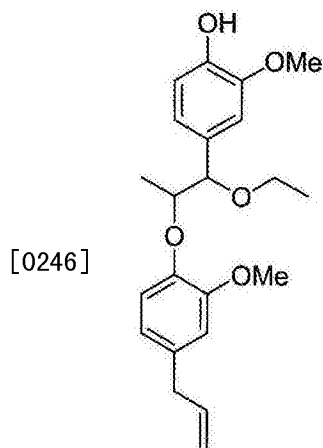
[0242] 通过硅胶色谱仪进行精制,得到了赤式- Δ^8 -7-乙氧基-4-羟基-3,3'-二甲氧基-8-O-4'-新木脂素(以下,也称为赤式体(33))(4.0mg)。

[0243] 得到的赤式体(33)的NMR谱和化学结构示于以下。

[0244] ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 6.91(s, 1H), 6.82(m, 2H), 6.66(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.64(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 6.60(dd, $J=8.1, 1.9\text{Hz}$, 1H), 5.91(ddt, $J=16.9, 10.1, 6.7\text{Hz}$, 1H), 5.52(s, 1H), 5.06–5.00(m, 2H), 4.34(d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 4.29(qd, $J=6.3, 5.5\text{Hz}$, 1H), 3.84(s, 3H), 3.74(s, 3H), 3.47(dq, $J=9.3, 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.41(dq, $J=9.3, 7.1\text{Hz}$, 1H), 3.28(d, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 1.33(d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H), 1.19(dd, $J=7.1, 6.9\text{Hz}$, 3H);

[0245] ^{13}C NMR(150MHz, CDCl_3) δ 150.5, 146.3, 145.7, 144.9, 137.6, 133.6, 131.9, 120.5

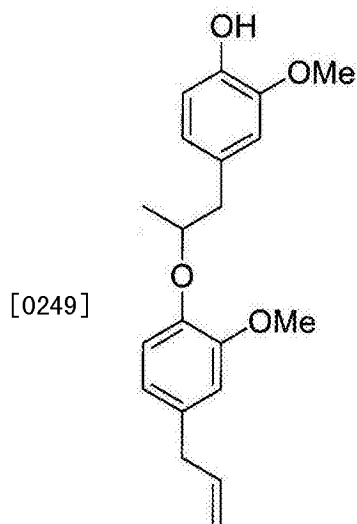
(2C), 117.2, 115.6, 113.7, 112.8, 109.8, 83.4, 79.7, 64.7, 55.9(2C), 39.8, 15.7, 15.3.



33

[0247] 实施例19

[0248] 将 Δ^8 -4-羟基-3,3'-二甲氧基-8-O-4'-新木脂素 (Analyticon 公司制造, NP-016261) (以下, 也称为化合物(34)) 直接用溶剂稀释, 用于试验例1中。化合物(34)的化学结构如下所示。



34

[0250] 实施例20

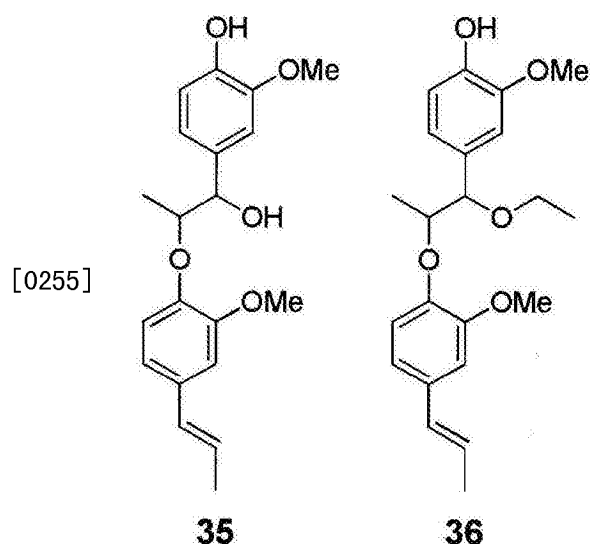
[0251] 将 Δ^8 -4-羟基-3,3'-二甲氧基-1'-丙烯基-8-O-4'-新木脂素 (Analyticon 公司制造, NP-000262) (以下, 也称为化合物(35)) (4.8mg) 溶解于乙醇(0.2mL)之后, 添加浓盐酸(2 μ L)在60°C下反应3小时。冷却之后, 加入乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液, 将乙酸乙酯层进行减压浓缩之后, 通过硅胶色谱仪进行精制, 以非对映异构体比为60:40得到 Δ^8 -7-乙氧基-4-羟基-3,3'-二甲氧基-1'-丙烯基-8-O-4'-新木脂素 (以下, 也称为混合物(36)) (1.9mg)。

[0252] 得到的混合物(36)的NMR谱和化合物(35)、混合物(36)的化学结构示于以下。

[0253] ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 6.92-6.80(m, 4.8H), 6.74(dd, $J=8.2, 2.0\text{Hz}$, 0.6H), 6.66(d, $J=8.2\text{Hz}$, 0.6H), 6.31(m, 0.4H), 6.28(m, 0.6H), 6.12-6.03(m, 1H), 5.56(s, 0.4H), 5.52

(s, 0.6H), 4.42(m, 0.4H), 4.38-4.30(m, 1.6H), 3.87(s, 1.2H), 3.84(s, 1.8H), 3.82(s, 1.2H), 3.77(s, 1.8H), 3.49-3.38(m, 2H), 1.84(m, 1.2H), 1.83(dd, J=6.7, 1.7Hz, 1.8H), 1.33(d, J=6.0Hz, 1.8H), 1.18(dd, J=7.1, 6.9Hz, 1.8H), 1.12(dd, J=7.1, 6.9Hz, 1.2H), 1.07(d, J=6.4Hz, 1.2H);

[0254] ^{13}C NMR(150MHz, CDCl_3) δ 150.6, 150.4, 147.3, 146.5, 146.4, 146.3, 145.1, 144.9, 132.0, 131.8, 131.7, 131.2, 130.5(2C), 124.0, 123.9, 120.9, 120.5, 118.6(2C), 117.0, 116.6, 113.7(2C), 109.8(2C), 109.5, 109.4, 84.4, 83.3, 79.6, 79.1, 64.7(2C), 55.9(4C), 18.4(2C), 16.5, 15.6, 15.3(2C).



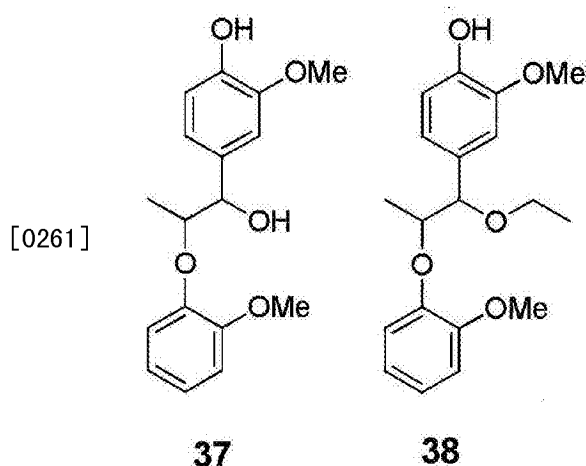
[0256] 实施例21

[0257] 将4-[1-羟基-2-(2-甲氧基苯氧基)丙基]-2-甲氧基苯酚(Pharmeks公司制造, P2000N-11879)(以下,也称为化合物(37))(5.1mg)溶解于乙醇(0.2mL)中之后,添加浓盐酸(2 μ L)在60℃下反应3小时。冷却之后,加入乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液,将乙酸乙酯层进行减压浓缩之后,通过硅胶色谱仪进行精制,以非对映异构体比为50:50得到4-[1-乙氧基-2-(2-甲氧基苯氧基)丙基]-2-甲氧基苯酚(以下,也称为混合物(38))(5.4mg)。

[0258] 得到的混合物(38)的NMR谱和化合物(37)、混合物(38)的化学结构示于以下。

[0259] ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 6.99(m, 0.5H), 6.93-6.73(m, 6.5H), 5.57(s, 0.5H), 5.53(s, 0.5H), 4.45(m, 0.5H), 4.40-4.32(m, 1.5H), 3.87(s, 1.5H), 3.84(s, 1.5H), 3.82(s, 1.5H), 3.76(s, 1.5H), 3.51-3.37(m, 2H), 1.35(d, J=5.7Hz, 1.5H), 1.19(t, J=7.1Hz, 1.5H), 1.13(t, J=7.0Hz, 1.5H), 1.08(d, J=6.3Hz, 1.5H);

[0260] ^{13}C NMR(150MHz, CDCl_3) δ 150.6, 150.4, 148.2, 147.5, 146.4, 146.3, 145.1, 144.9, 131.8, 131.3, 121.7, 121.5, 120.9, 120.8(2C), 120.5, 117.0, 116.8, 113.7(2C), 112.4, 112.3, 109.8(2C), 84.4, 83.4, 79.4, 79.1, 64.7, 55.9(3C), 55.8, 16.5, 15.7, 15.3(2C).



[0262] 试验例1

[0263] 按照以下的顺序,测定试验样品的TRPM8活化作用中的EC₅₀值。

[0264] (1)人TRPM8稳定表达株的制作

[0265] 为了制作人TRPM8稳定表达的HEK293细胞株,进行了人TRPM8基因的克隆。全长人TRPM8基因由人前列腺组织全RNA(COSMOBIO公司制造),使用RT-PCR法进行扩增。

[0266] 将得到的PCR产物克隆于入门载体pENTR-D/TOPO(Invitrogen公司制造)之后,克隆于pCDNA3.2-V5/DEST(Invitrogen公司制造),通过Lipofectamine2000(Invitrogen公司制造)转导于HEK293细胞中。将转导后的细胞在含有450μg/mL的G-418(Promega公司)的DMEM培养基中增殖筛选。由于HEK293细胞不表达内源的TRPM8,因此,可以作为对TRPM8转导株的对照使用。

[0267] (2)钙成像

[0268] 转导到HEK293细胞中的TRPM8活性的测定通过荧光钙成像法进行。

[0269] 首先,将培养的TRPM8表达细胞(以30,000细胞/孔)播种于多聚-D-赖氨酸(poly-D-lysine)涂布的96孔板(BD Falcon公司制造),在37℃下培养一晚之后,除去培养液,添加Fluo4-AM液(同仁化学公司制造,钙试剂盒II),在37℃下培养30~60分钟。之后,将96孔板置于荧光分析仪(Fluorescence Plate Reader)(FDSS3000;Hamamatsu Photonics K.K.制造)中,在将装置箱内温度设成32℃的状态下,使用CCD相机用检测波长520nm来捕捉用激发波长为480nm激发时的由Fluo4产生的荧光图像。

[0270] 测定每1秒共计进行4分钟,在测定开始15秒之后,从FDSS3000内置的分注器中添加试验样品(将下述表1所示的化合物分别溶解于乙醇中得到的样品),通过荧光强度的变化评价TRPM8的活性。

[0271] (3)TRPM8活化的评价

[0272] TRPM8活性,为了排除由试验样品产生的自身荧光的影响,要通过下述式子减去自身荧光部分。

[0273] 减去了自身荧光的荧光强度(F_{sub})=(各时刻的TRPM8表达细胞的荧光强度)-{(各时刻HEK293细胞的荧光强度)-(测定开始时的HEK293细胞的荧光强度)}

[0274] 另外,由各样品产生的TRPM8活化作用使用试验样品添加后的荧光强度比的峰进行评价。使用下述式子算出荧光强度比。

[0275] 荧光强度比=各时刻的 F_{sub} /测定开始时的 F_{sub}

[0276] 各处理组每组用2孔来进行评价,使用其平均值。

[0277] (4)TRPM8活化作用的评价结果

[0278] 在最终浓度为1nM到100 μ M的范围内评价各试验样品的TRPM8活化作用,通过最小二乘法求得近似于希尔方程(Hill's equation)的容量依赖曲线。由本曲线算出的各试验样品的TRPM8活化作用中的EC₅₀值如以下的表1所示。

[0279] [表1]

[0280]

实施例号	样品	EC50(nM)
1	赤式体(1)	1569
2	苏式体(2)	199
3	7R8S体(1a)	1225
3	7S8R体(1b)	981
3	7R8R体(2a)	610
3	7S8S体(2b)	87
4	混合物(15)	309
5	混合物(18)	2412
6	赤式体(19)	581
7	苏式体(20)	43
8	赤式体(23)	2600
9	混合物(24)	75
10	混合物(25)	113
11	混合物(26)	218
12	混合物(27)	88
13	混合物(28)	61
14	混合物(29)	45
15	混合物(30)	144
16	混合物(31)	40
17	混合物(32)	131
19	混合物(34)	5853
20	混合物(36)	12235
21	混合物(38)	56167
—	1-薄荷醇	9566

[0281] 如上述表1所示,实施例中得到的各化合物具有优异的TRPM8活化作用。

[0282] 试验例2

[0283] 调制表2所示的试验样品(漱口液),按照以下的顺序和标准评价清凉感(cooling sensation)诱发效果。将评价结果示于图1中。

[0284] [表2]

[0285]

	试验品A(比较例1)	试验品B(实施例22)
--	------------	-------------

EMANON CH-40(花王)	1.2g	1.2g
1-薄荷醇(和光纯药)	0.02g	—
混和物(15)	—	0.02g
水(余量)	总量成为100g的量	总量成为100g的量

[0286] (1)评价顺序

[0287] 对6名男性专门评价小组成员进行由漱口液产生的清凉感的评价。将下述试验品A(比较例1)或者试验品B(实施例22)各15mL含于口中30秒,吐出。之后,将30分钟时间口腔内感觉到的清凉感以0~5.0分(每0.5分的11等级来评价)进行评价。试验品的使用间隔30分钟以上进行。

[0288] (2)评价标准(清凉感分数)

[0289] 0分:什么都感觉不到

[0290] 0.5分

[0291] 1.0分:微微感觉到清凉感

[0292] 1.5分

[0293] 2.0分:感觉到弱的清凉感

[0294] 2.5分

[0295] 3.0分:感觉到明显的清凉感

[0296] 3.5分

[0297] 4.0分:感觉到强的清凉感

[0298] 4.5分

[0299] 5.0分:感觉到非常强烈的清凉感

[0300] (3)清凉感诱发效果的评价结果

[0301] 如图1所示,实施例22的漱口液相比于比较例1的漱口液(替换混合物(15)而含有同浓度的1-薄荷醇的漱口液),显示持续性高的清凉感。

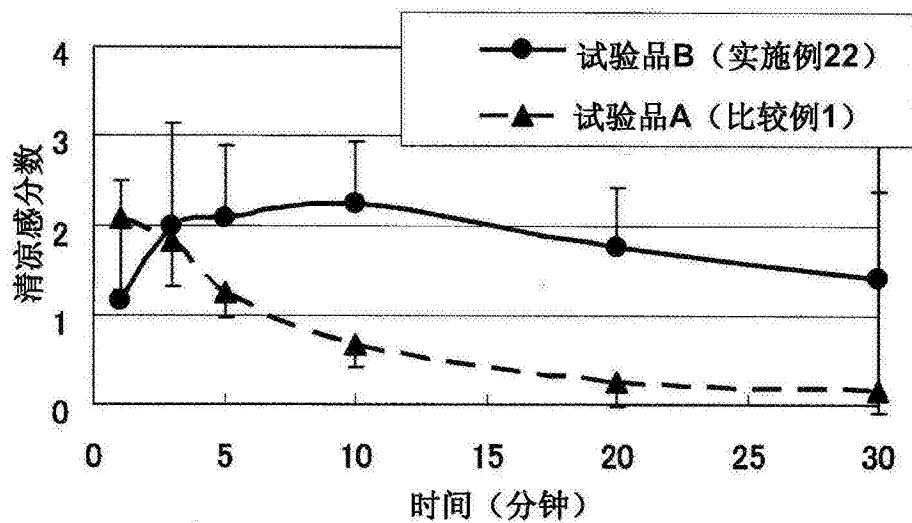


图1