



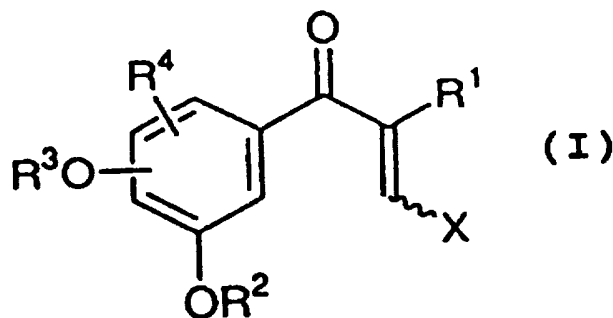
(51) 国際特許分類6 C07D 209/12, C07H 15/26, C07F 7/10, A61K 31/40, 31/70	A1	(11) 国際公開番号 WO97/20814 (43) 国際公開日 1997年6月12日(12.06.97)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/03504 (22) 国際出願日 1996年11月29日(29.11.96) (30) 優先権データ 特願平7/313998 1995年12月1日(01.12.95) JP (71) 出願人 協和醗酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)[JP/JP] 〒100 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 池田俊一(IKEDA, Shun-ichi) 〒194 東京都町田市市中町3-9-13 Tokyo, (JP) 金澤純二(KANAZAWA, Junji) 〒411 静岡県駿東郡長泉町竹原336-1 Shizuoka, (JP) 笹木君仁(SASAKI, Kimihito) 〒411 静岡県駿東郡長泉町中土狩343-1 Shizuoka, (JP) 貫井悦子(NUKUI, Etsuko) 〒411 静岡県駿東郡長泉町下土狩1198-1 Shizuoka, (JP) 岡部正実(OKABE, Masami) 〒411 静岡県三島市加茂30-5 Shizuoka, (JP)	五味克成(GOMI, Katsushige) 〒410-11 静岡県裾野市伊豆島田541-12 Shizuoka, (JP) 斉藤博満(SAITO, Hiromitsu) 〒214 神奈川県川崎市多摩区西生田4-16-19 Kanagawa, (JP) 佐藤総一郎(SATO, Soichiro) 〒411 静岡県三島市富士見台10-2 Shizuoka, (JP) (81) 指定国 AU, BG, BR, CA, CN, CZ, HU, IS, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, UA, VN, ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書	

(54)Title: PROPENONE DERIVATIVES

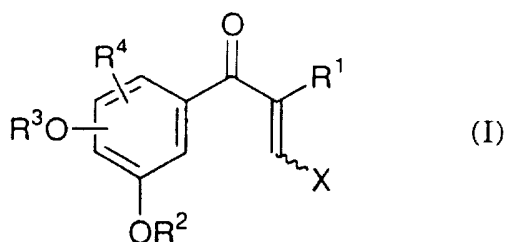
(54)発明の名称 プロペノン誘導体

(57) Abstract

Propenone derivatives represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof: wherein R¹ represents substituted lower alkyl or YR⁵ (where Y represents S or O and R⁵ represents optionally substituted lower alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aromatic heterocyclic group, or optionally substituted cyclic ether residue); R² and R³ may be the same or different and each represents hydrogen, lower alkyl, or optionally substituted aralkyl, or R² and R³ may be bonded to each other to thereby form optionally substituted methylene or ethylene; R⁴ represents hydrogen, hydroxy, lower alkyl, optionally substituted aralkyl, lower alkoxy, optionally substituted aralkyloxy, or halogeno; and X represents optionally substituted indolyl.



本発明は、一般式 (I)



[式中、 R^1 は置換低級アルキルまたは YR^5 (式中、 Y は S または O を表し、 R^5 は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の環状エーテル残基を表す) を表し、 R^2 および R^3 は同一または異なって水素、低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表すか、あるいは R^2 と R^3 が一緒になって置換もしくは非置換のメチレンまたはエチレンを表し、 R^4 は水素、ヒドロキシ、低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアラルキルオキシまたはハロゲンを表し、 X は置換もしくは非置換のインドリル基を表す] で表されるプロペノン誘導体またはその薬理上許容される塩に関する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	RD	スーダン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AU	オーストラリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア共和国
BB	バルバドス	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BE	ベルギー	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラ	TD	チャード
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	UA	ウクライナ	TG	トーゴ
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	ML	マリ	TJ	タジキスタン
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TR	トルコ
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	KE	ケニア	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CH	スイス	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	US	米国
CI	コート・ジボアール	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CM	カメルーン	KR	韓国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CN	中国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム
CZ	チェコ共和国	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド	YU	ユーゴスラビア
DE	ドイツ	LK	スリランカ	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク			RO	ルーマニア		

明 細 書
プロペノン誘導体

技 術 分 野

本発明は、抗腫瘍活性、免疫抑制活性および自己免疫疾患の治療効果を有するプロペノン誘導体に関する。

背 景 技 術

抗腫瘍活性を有する化合物の代表例としては、マイトマイシンC、アドリアマイシン、ピンクリスチン等があり、いずれも有用な制癌剤として臨床で用いられている。しかしながら、各々骨髄毒性、心毒性、神経障害等の副作用をあわせもつことから、これら副作用の軽減された、新規制癌剤が望まれている。また、種々の副作用の軽減された、優れた免疫抑制剤および自己免疫疾患の治療薬も常に求められている。

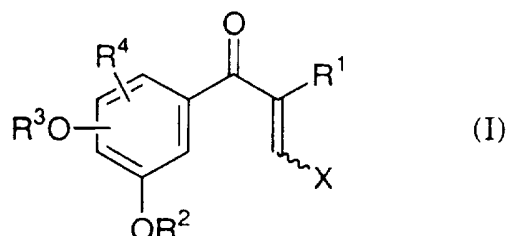
プロペノン誘導体が制癌活性を有することが知られている (WO95/14003)。また、カルコン誘導体がチューブリンの重合阻害活性を有することが知られている [ジャーナル オブ ザ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.)、33 巻、1948 頁、1990 年およびジャーナル オブ ナチュラル プロダクツ (J. Nat. Prod.)、56 巻、1718 頁、1993 年]。また、カルコン誘導体が制癌活性を有すること、痛風の治療薬として有用であること、および多発性硬化症の治療薬として有用であることが知られている (それぞれ、米国特許 4904697、4863968、4753965)。さらに、3-インドリル-1-フェニル-2-プロペン-1-オン誘導体が、細胞増殖因子受容体のチロシンリン酸化を阻害すること [キャンサー リサーチ (Cancer Res.)、54 巻、6106 頁、1994 年および特表平 5-507072]、有機非線形光学材料として有用であること (特開平 3-255426) および抗アレルギー作用を有すること (Khim.-Farm. Zh.、25 巻、18 頁、1991 年) が知られている。

さらに、3-(インドール-3-イル)-1-フェニル-2-プロペン-1-オン誘導体が、フランス特許 2230349、Khim. Geterotskil. Soedin、1066 頁、1970 年、Khim. Geterotskil. Soedin、268 頁、1969 年、Khim. Geterotskil. Soedin、399 頁、1970 年、Farmaco Ed. Sci.、26

巻、591頁、1971年等に記載されている。

発明の開示

本発明は、一般式 (I)



[式中、 R^1 は置換低級アルキルまたは YR^5 (式中、 Y はSまたはOを表し、 R^5 は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の環状エーテル残基を表す) を表し、 R^2 および R^3 は同一または異なって水素、低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表すか、あるいは R^2 と R^3 が一緒になって置換もしくは非置換のメチレンまたはエチレンを表し、 R^4 は水素、ヒドロキシ、低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアラルキルオキシまたはハロゲンを表し、 X は置換もしくは非置換のインドリル基を表す] で表されるプロベノン誘導体またはその薬理上許容される塩に関する。

以下、一般式 (I) で表される化合物を化合物 (I) という。また、化合物 (I a) 等は化合物 (I) に包含されることを意味する。

一般式 (I) の各基の定義において、低級アルキルおよび低級アルコキシの低級アルキル部分としては、直鎖または分枝状の炭素数1～6の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、2-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、1-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、イソアミル、ヘキシル等があげられる。アリールとしては、例えばフェニル、ナフチル等があげられ、芳香族複素環基としては、例えばピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フリル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル、イ

ンダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、プリニル等があげられる。環状エーテル残基としては、炭素数 2 ～ 5 の、例えばオキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル等があげられる。アラルキルおよびアラルキルオキシのアラルキル部分としては、炭素数 7 ～ 15 の、例えばベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、ベンズヒドリル等があげられる。ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

置換低級アルキルの置換基としては、同一または異なって置換数 1 ～ 4 のビニル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、ハロゲン、ニトロ、カルボキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、トリ低級アルキルシリル、環状エーテル残基等があげられ、置換アリール、置換芳香族複素環基、置換環状エーテル残基、置換アラルキルおよび置換アラルキルオキシの置換基としては、同一または異なって置換数 1 ～ 4 の低級アルキル、ビニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、低級アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、ハロゲン、ニトロ、カルボキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、トリ低級アルキルシリル、アラルキル、環状エーテル残基等があげられる。置換基の定義において、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニルおよびトリ低級アルキルシリルの低級アルキル部分は前記低級アルキルと同義であり、アリールオキシのアリール部分は前記アリールと同義であり、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、環状エーテル残基およびアラルキルは前記と同義である。

置換メチレンまたはエチレンの置換基としては、同一または異なって置換数 1 ～ 3 の低級アルキル等があげられ、低級アルキルはそれぞれ前記と同義である。

置換インドリル基の 1 位窒素原子上の置換基としては、低級アルキル、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、アラルキル等があげられ、置換インドリル基の 2 ～ 7 位炭素原子上の置換基としては、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、

低級アルコキシカルボニルアミノ、ハロゲン、ニトロ、カルボキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、アラルキル等があげられる。置換基の定義において、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、ハロゲン、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニルおよびアラルキルはそれぞれ前記と同義である。

化合物（I）の薬理上許容される塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等の金属塩、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム等のアンモニウム塩があげられる。

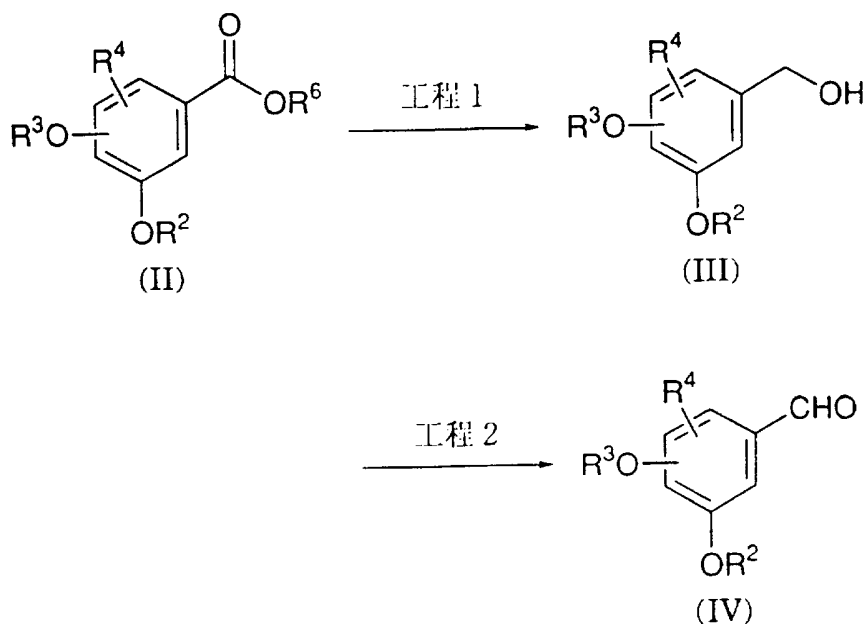
次に、本発明について詳細に説明する。

なお、以下に示した製造法において、定義した基が実施方法の条件下変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される方法、例えば官能基の保護、脱保護等の手段、酸化、還元、加水分解等の方法に付すことにより容易に実施することができる。

化合物（I V）は、市販品または文献既知であるか、もしくは次の反応工程に従い製造することができる。

化合物（I V）の合成法－1

化合物（I V）は、市販品または文献既知のカルボン酸またはエステルから次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、 R^6 は水素、低級アルキルまたはアラルキルを表し、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記と同義である)

R^6 の定義における低級アルキルおよびアラルキルはそれぞれ前記と同義である。

工程 1

化合物 (III) は、化合物 (II) を、不活性な溶媒中、ヒドリド試薬で処理することにより得ることができる。ヒドリド試薬としては、1～100当量の水素化ホウ素ナトリウム、リチウムアルミニウムヒドリド、アラン、ボラン、ジイソプロピルアルミニウムヒドリド等が使用される。溶媒としては、非プロトン性溶媒（例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）、芳香族炭化水素（例えばトルエン等）、アルコール（例えばメタノール、エタノール等）等が単独もしくは混合して使用される。反応は、 -78°C ～反応に用いた溶媒の沸点の間の温度で行い、0.1時間～3日間で終了する。

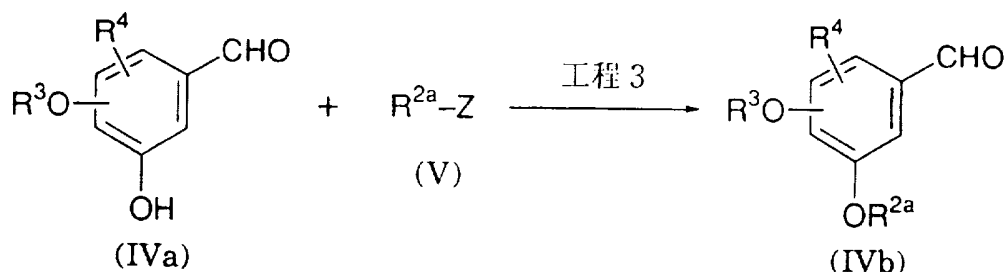
工程 2

化合物 (IV) は、化合物 (III) を、不活性な溶媒中、酸化剤で処理することにより得ることができる。酸化剤としては、1～50当量の三酸化クロム、そのピリジン錯体または塩酸錯体、重クロム酸カリウム、二酸化マンガン、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノベンゾキノン等が使用される。溶媒としては、

非プロトン性溶媒（例えばアセトン、N，N－ジメチルホルムアミド等）、ハロゲン化炭化水素（例えばジクロロメタン、クロロホルム等）、酢酸、硫酸、水等が単独もしくは混合して使用される。反応は、 -10°C ～反応に用いた溶媒の沸点の間の温度で行い、0.1～150時間で終了する。

化合物（I V）の合成法－2

化合物（I V）の中で R^2 が低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルである化合物（I V b）は、市販または文献既知の化合物（I V）の中で R^2 が水素であるアルデヒド（I V a）から次の反応工程に従い製造することもできる。



（式中、 R^{2a} は低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、Zはハロゲンを表し、 R^3 および R^4 は前記と同義である）

R^{2a} の定義における低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキルおよびZの定義におけるハロゲンはそれぞれ前記と同義である。

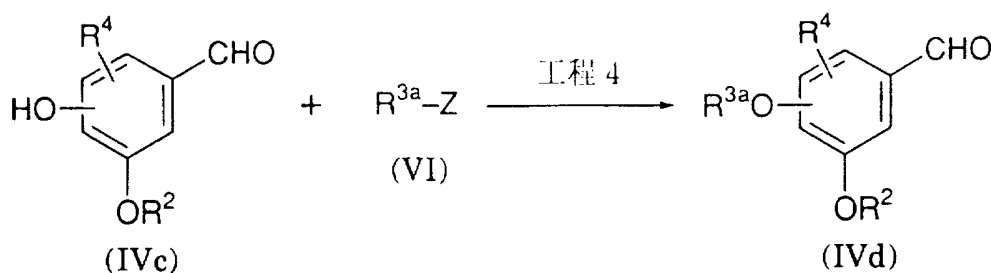
工程 3

化合物（I V b）は、化合物（I V a）と化合物（V）とを、塩基の存在下、不活性な溶媒中で反応させることにより得ることができる。塩基としては、1～100当量の水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、フッ化セシウム等の無機塩基、フッ化テトラ－n－ブチルアンモニウム等の四級フッ化アンモニウム塩、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン等の二級アミン、ナトリウムメトキシド、tert－ブトキシカリウム等の金属アルコキシド、リチウムジイソプロピルアミド等の金属アミド、水素化ナトリウム等の金属水素化物等が使用される。溶媒としては、非プロトン性溶媒（例えば酢酸エチル、テトラヒドロフラン、アセトン、N，N－ジメチルホルムアミド等）、芳香族炭化水素（例えばトルエン等）、ハロゲン化炭化水素（例えばクロロホルム等）、アルコール（例え

ばメタノール、エタノール等)、水等が単独もしくは混合して使用される。反応は、 -78°C ～反応に用いた溶媒の沸点の間の温度で行い、0.1時間～7日間で終了する。

化合物 (I V) の合成法 - 3

化合物 (I V) の中で R^3 が低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルである化合物 (I V d) は、市販または文献既知の化合物 (I V) の中で R^3 が水素であるアルデヒド (I V c) から次の反応工程に従い製造することもできる。



(式中、 R^{3a} は低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、 R^2 、 R^4 および Z は前記と同義である)

R^{3a} の定義における低級アルキルおよび置換もしくは非置換のアラルキルはそれぞれ前記と同義である。

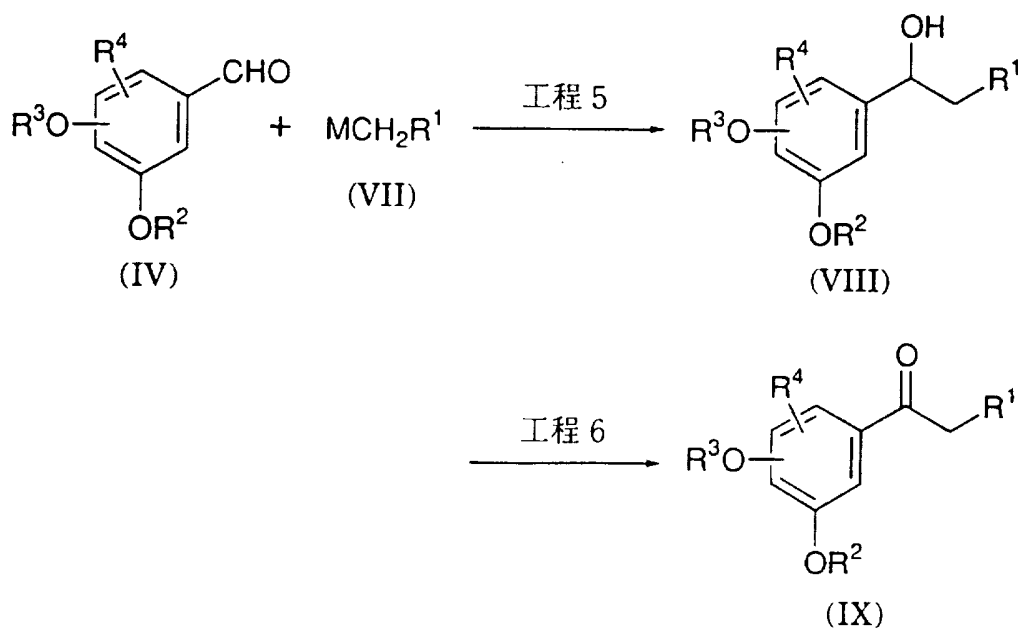
工程 4

化合物 (I V d) は、化合物 (I V c) と化合物 (V I) とを、工程 3 と同様にして反応させることにより得ることができる。

化合物 (I X) は、市販品または文献既知であるか、もしくは次の反応工程に従い製造することができる。

化合物 (I X) の合成法 - 1

化合物 (I X) は、次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、Mはアルカリ金属、ハロゲン化アルカリ土類金属またはセリウムジクロリドを表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記と同義である)

Mの定義におけるアルカリ金属は、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム等を表し、ハロゲン化アルカリ土類金属は、マグネシウムクロリド、マグネシウムブロミド、マグネシウムヨードイド等を表す。

工程 5

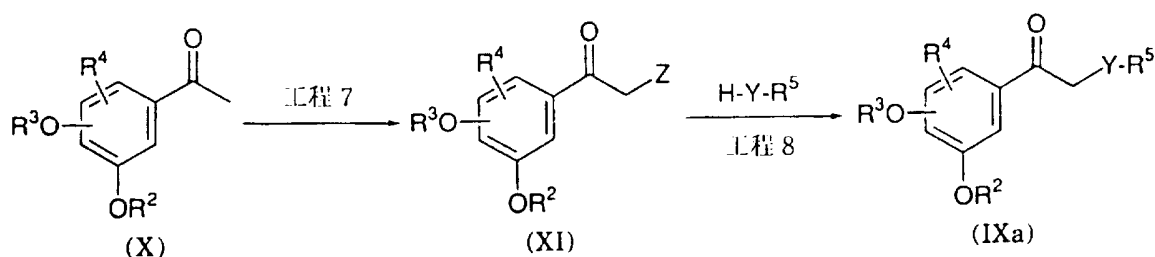
化合物(VIII)は、化合物(IV)と1～2当量の化合物(VII)とを、不活性な溶媒中で反応させることにより得ることができる。溶媒としては、非プロトン性溶媒(例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)、芳香族炭化水素(例えばトルエン等)等が単独もしくは混合して使用される。反応は、 -100°C ～反応に用いた溶媒の沸点の間の温度で行い、0.1～24時間で終了する。

工程 6

化合物(IX)は、化合物(VIII)を、工程2と同様にして処理することにより得ることができる。

化合物(IX)の合成法-2

化合物(IX)の中で R^1 が YR^5 である化合物(IXa)は、次の反応工程に従い製造することもできる。



(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、YおよびZは前記と同義である)

工程 7

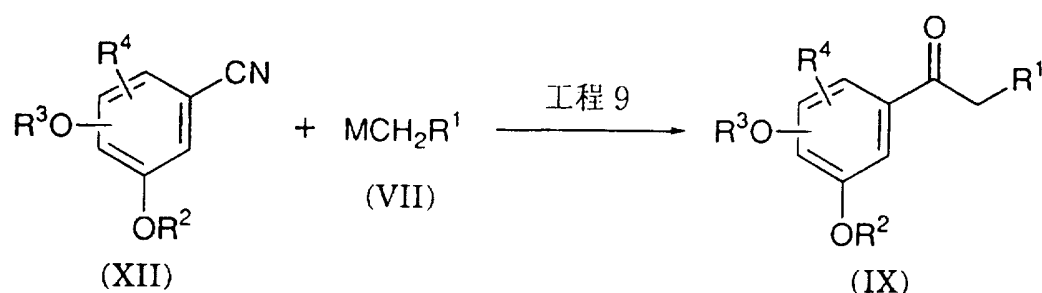
化合物(XI)は、化合物(X)を、不活性な溶媒中、ハロゲン化試薬で処理することにより得ることができる。ハロゲン化試薬としては、1～5当量のピロリドンヒドロトリブロミド、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムトリブロミド、臭素等が使用される。溶媒としては、非プロトン性溶媒(例えば酢酸エチル、テトラヒドロフラン等)、酢酸、水等が単独もしくは混合して使用される。反応は、0℃～反応に用いた溶媒の沸点の間の温度で行い、0.1～24時間で終了する。

工程 8

化合物(IXa)は、化合物(XI)と式 H-Y-R^5 で表される化合物とを、塩基の存在下、不活性な溶媒中で反応させることにより得ることができる。塩基としては、1～10当量の炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、フッ化セシウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基、フッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム等の四級フッ化アンモニウム塩、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン等の二級アミン、ナトリウムメトキシド、*tert*-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド、リチウムジイソプロピルアミド等の金属アミド、水素化ナトリウム等の金属水素化物等が使用される。溶媒としては、非プロトン性溶媒(例えば酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルフォキシド等)、芳香族炭化水素(例えばトルエン等)、ハロゲン化炭化水素(例えばクロロホルム等)、アルコール(例えばメタノール、エタノール等)、水等が単独もしくは混合して使用される。反応は、-78℃～反応に用いた溶媒の沸点の間の温度で行い、0.1時間～1日間で終了する。

化合物 (IX) の合成法 - 3

化合物 (IX) は、次の反応工程に従い製造することもできる。



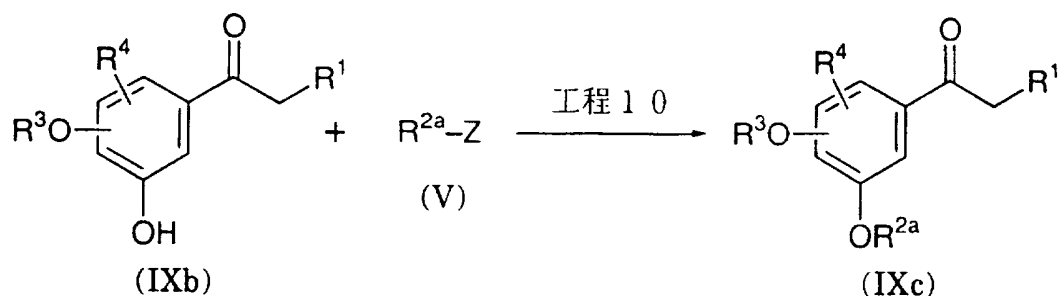
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および M は前記と同義である)

工程 9

化合物 (IX) は、化合物 (XII) と 1~2 当量の化合物 (VII) とを、不活性な溶媒中で反応させることにより得ることができる。溶媒としては、非プロトン性溶媒 (例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)、芳香族炭化水素 (例えばトルエン等) 等が単独もしくは混合して使用される。反応は、 0°C ~ 反応に用いた溶媒の沸点の間の温度で行い、0.1~24 時間で終了する。

化合物 (IX) の合成法 - 4

化合物 (IX) の中で R^2 が低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルである化合物 (IXc) は、化合物 (IX) の中で R^2 が水素である化合物 (IXb) から次の反応工程に従い製造することもできる。



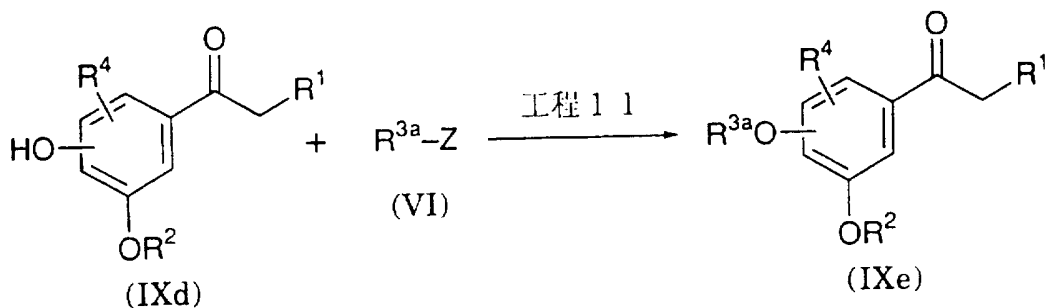
(式中、 R^1 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^4 および Z は前記と同義である)

工程 10

化合物 (IXc) は、化合物 (IXb) と化合物 (V) とを、工程 3 と同様に反応させることにより得ることができる。

化合物 (IX) の合成法 - 5

化合物 (IX) の中で R^3 が低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルである化合物 (IXe) は、化合物 (IX) の中で R^3 が水素である化合物 (IXd) から次の反応工程に従い製造することもできる。



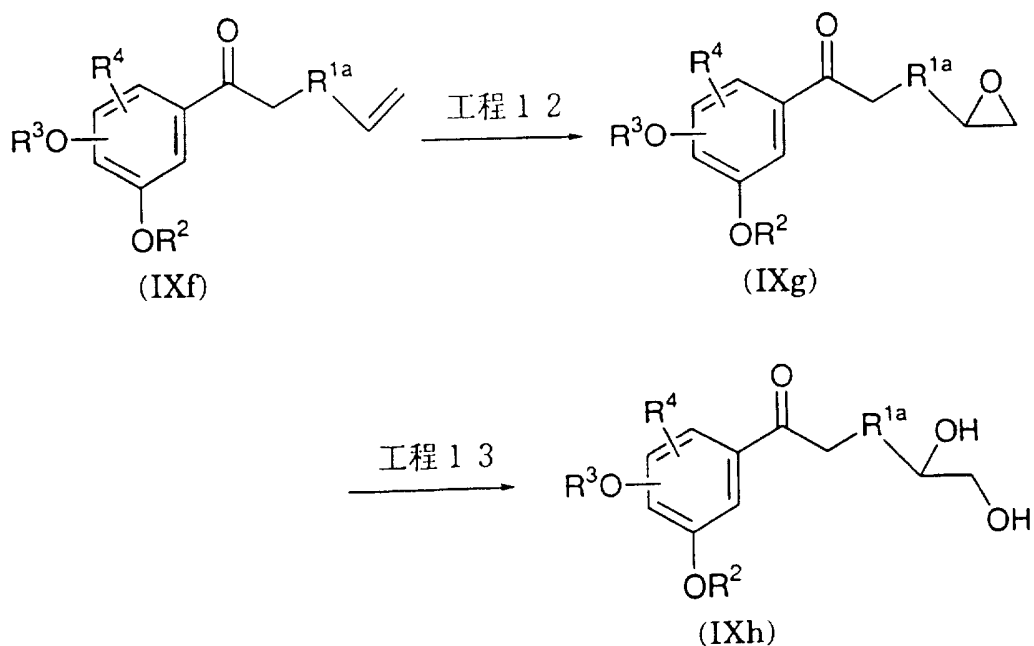
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^4 および Z は前記と同義である)

工程 1 1

化合物 (IXe) は、化合物 (IXd) と化合物 (VI) とを、工程 3 と同様にして反応させることにより得ることができる。

化合物 (IX) の合成法 - 6

化合物 (IX) の中で R^1 の置換基として 1, 2 - ジヒドロキシエチル基を有する化合物 (IXh) は、化合物 (IX) の中で R^1 の置換基としてビニル基を有する化合物 (IXf) から次の反応工程に従い製造することもできる。



[式中、 R^{1a} は置換低級アルキルまたは YR^{5a} （式中、 R^{5a} は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の環状エーテル残基を表し、 Y は前記と同義である）を表し、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記と同義である]

R^{1a} の定義における置換低級アルキル、および R^{5a} の定義における置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の環状エーテル残基はそれぞれ前記と同義である。

工程 1 2

化合物 (IX) の中で R^1 の置換基としてオキシラニル基を有する化合物 (IXg) は、化合物 (IXf) を、不活性な溶媒中、必要により触媒あるいは塩基の存在下、酸化剤で処理することにより得ることができる。酸化剤としては、1～10当量のメタクロロ過安息香酸、tert-ブチルヒドロペルオキシド、過酸化水素等が使用される。触媒としては、0.01～10当量のバナジウムアセチルアセテート、チタニウムテトライソプロポキシド等が使用される。塩基としては、1～10当量の炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム等が使用される。また、塩基は水溶液として使用することも可能である。溶媒としては、非プロトン性溶媒（例えば酢酸エチル、テトラヒドロフラン等）、プロトン性溶媒（例えばメタノール等）、ハロゲン化炭化水素（例えばクロロホルム等）、酢酸、水等が単独もしくは混合して使用される。反応は、 -30°C ～反応に用いた溶媒の沸点の間の温度で行い、0.1～72時間で終了する。

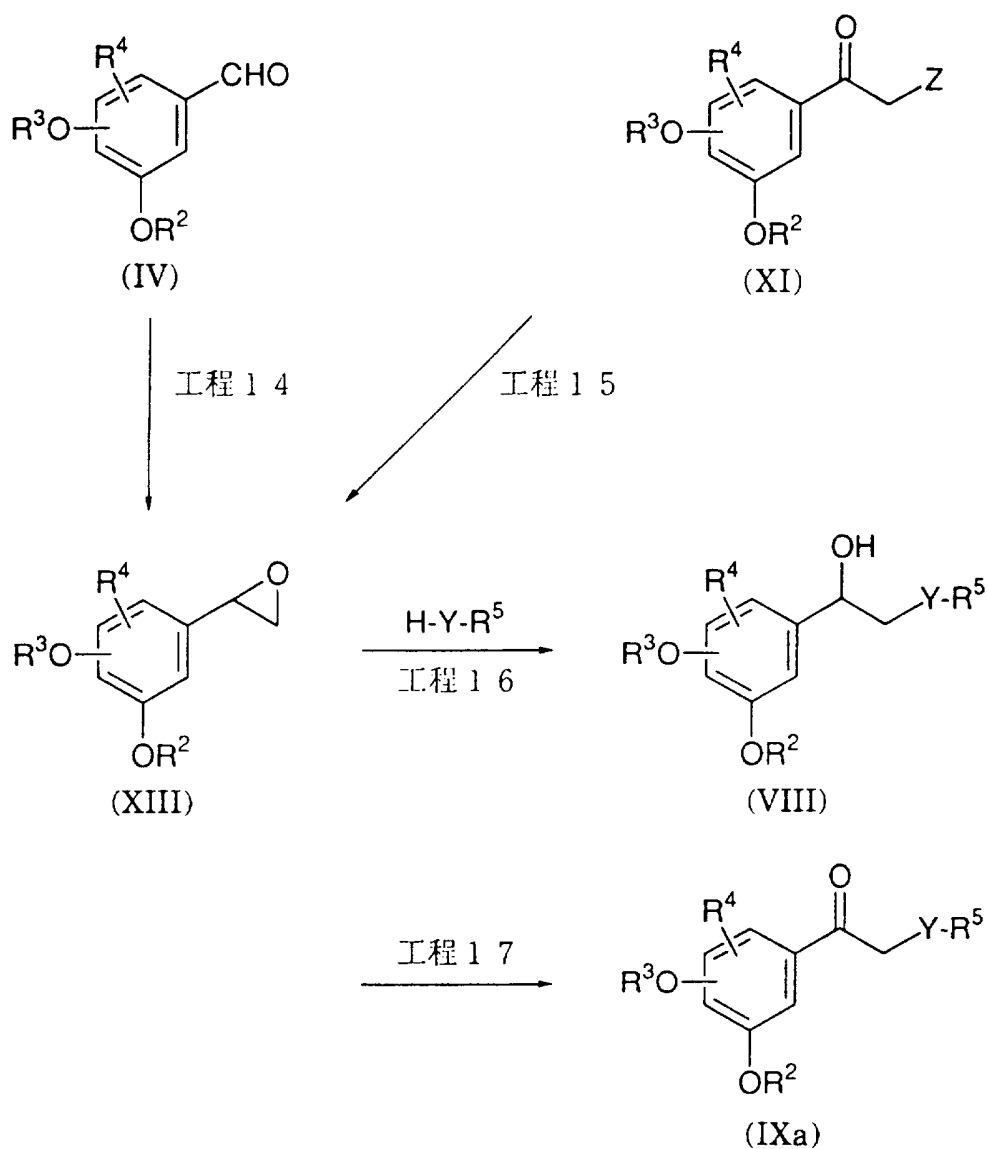
工程 1 3

化合物 (IXh) は、化合物 (IXg) を、不活性な溶媒中、カルボン酸の塩もしくは塩基で処理することにより得ることができる。カルボン酸の塩としては、1～100当量の酢酸ナトリウム、安息香酸カリウム等が使用される。塩基としては、1～100当量の炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム等が使用される。溶媒としては、非プロトン性溶媒（例えばN,N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、テトラヒドロフラン等）、プロトン性溶媒（例えばメタノール等）、水等が単独もしくは混合して使用される。反応は、 0°C ～反応に用い

た溶媒の沸点の間の温度で行い、0.1～72時間で終了する。

化合物 (IX) の合成法－7

化合物 (IXa) は、化合物 (IV) または化合物 (XI) から次の反応工程に従い製造することもできる。



(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Y および Z は前記と同義である)

工程 14

化合物 (XIII) は、化合物 (IV) とトリメチルスルフォキソニウムヨウダイドとを、工程 8 と同様にして反応させることにより得ることができる。

工程 15

化合物 (X I I I) は、化合物 (X I) を工程 1 と同様にして処理するか、あるいは、工程 1 と同様にして処理した後、塩基を加え、不活性な溶媒中、0℃～反応に用いた溶媒の沸点の間の温度で 1～24 時間反応させることにより得ることができる。塩基としては、1～10 当量の炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム等が使用される。溶媒としては、非プロトン性溶媒（例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）、芳香族炭化水素（例えばトルエン等）、アルコール（例えばメタノール、エタノール等）、水等が単独もしくは混合して使用される。

工程 1 6

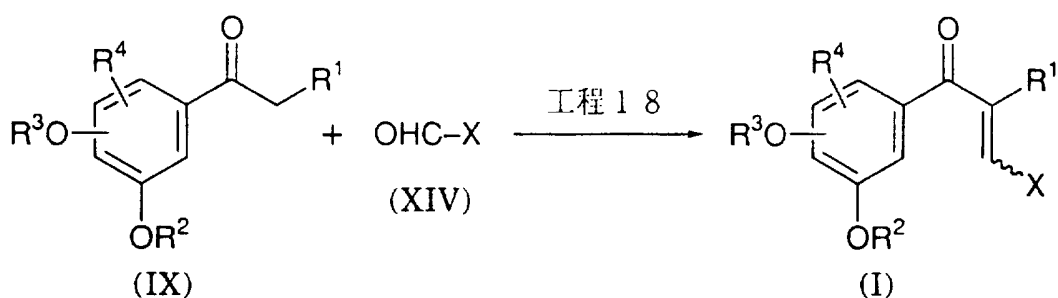
化合物 (V I I I) は、化合物 (X I I I) と化合物 $H-Y-R^5$ とを、工程 8 と同様にして反応させることにより得ることができる。

工程 1 7

化合物 (I X a) は、化合物 (V I I I) を、工程 2 と同様にして反応させることにより得ることができる。

化合物 (I) の合成法-1

化合物 (I) は、化合物 (I X) と化合物 (X I V) から次の反応工程に従い製造することができる。



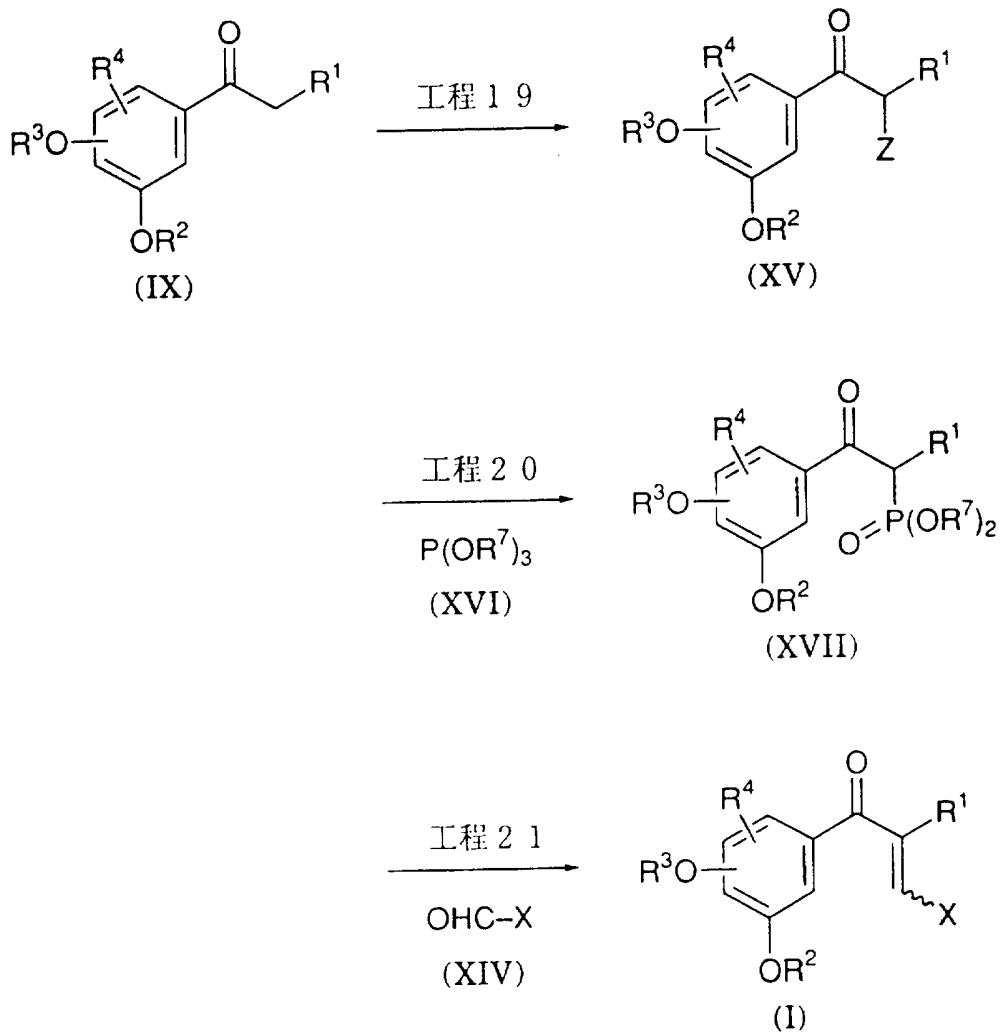
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および X は前記と同義である)

工程 1 8

化合物 (I) は、化合物 (I X) と化合物 (X I V) とを、工程 3 と同様にして反応させることにより得ることができる。

化合物 (I) の合成法-2

化合物 (I) は、次の反応工程に従い製造することもできる。



(式中、R⁷ は低級アルキルを表し、R¹、R²、R³、R⁴、XおよびZは前記と同義である)

R⁷ の定義における低級アルキルは前記と同義である。

工程 19

化合物 (XV) は、化合物 (IX) を、工程 7 と同様にして処理することにより得ることができる。

工程 20

化合物 (XVII) は、化合物 (XV) と 1～10 当量の化合物 (XVI) とを、不活性な溶媒中もしくは無溶媒で反応させることにより得ることができる。溶媒としては、非プロトン性溶媒 (例えば酢酸エチル、テトラヒドロフラン、トルエン、ベンゼン、N, N-ジメチルホルムアミド等)、プロトン性溶媒 (例え

ばメタノール等)等が単独もしくは混合して使用される。反応は、0～200℃の間の温度で行い、0.5～100時間で終了する。

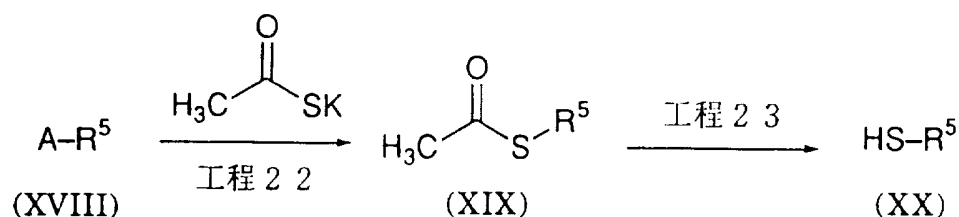
工程 2 1

化合物 (I) は、化合物 (X V I I) と化合物 (X I V) とを、工程 3 と同様にして反応させることにより得ることができる。

ここに得られる化合物 (I) の一部は、これを合成中間体として、例えばこれに酸化、還元、アルキル化、アシル化等を行い、さらに新たな誘導体 (I) に導くこともできる。

原料化合物 (X I V) は、市販品または文献既知 (W O 9 5 / 1 4 0 0 3 等) であるか、もしくは文献既知の反応工程に準じて容易に製造することができる。

原料化合物 $H-Y-R^5$ の中で、Y が S を表す $HS-R^5$ は、市販品または文献既知であるか、もしくは次の反応工程に従い容易に製造することができる。



(式中、A はハロゲン、トリフルオロメタンスルフォニルオキシ、メタンスルフォニルオキシ、ベンゼンスルフォニルオキシまたはトルエンスルフォニルオキシ基を表し、 R^5 は前記と同義である)

A の定義におけるハロゲンは前記と同義である。

工程 2 2

化合物 (X I X) は、化合物 (X V I I I) と 1～50 当量のポタシウムチオアセテートとを、不活性な溶媒中で反応させることにより得ることができる。溶媒としては、非プロトン性溶媒 (例えば N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルフォキシド、ピリジン、テトラヒドロフラン等)、プロトン性溶媒 (例えばメタノール等)、水等が単独もしくは混合して使用される。反応は、0℃～反応に用いた溶媒の沸点の間の温度で行い、0.1～72 時間で終了する。

工程 2 3

化合物 (X X) は、化合物 (X I X) を、不活性な溶媒中もしくは無溶媒で、塩基で処理することにより得ることができる。塩基としては、1 ~ 100 当量の炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン等のアミン等が使用される。溶媒としては、非プロトン性溶媒 (例えば N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、テトラヒドロフラン等)、プロトン性溶媒 (例えばメタノール等)、水等が単独もしくは混合して使用される。反応は、0℃ ~ 反応に用いた溶媒の沸点の間の温度で行い、0.1 ~ 72 時間で終了する。

上記製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては、特に単離することなく次の反応に供することも可能である。

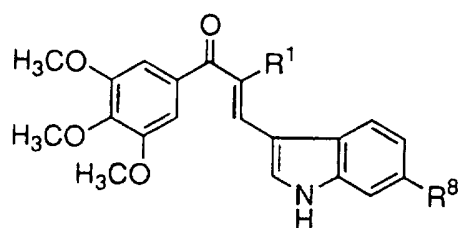
化合物 (I) の塩を取得したいとき、化合物 (I) が塩の形で得られる場合にはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適当な有機溶媒に溶解もしくは懸濁させ、酸または塩基を加えて通常の方法により塩を形成させればよい。

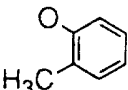
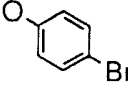
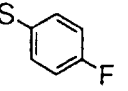
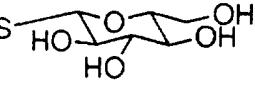
化合物 (I) には、E/Z の幾何異性体が存在するが、本発明はこれら幾何異性体を含めて全ての異性体およびこれらの混合物も包含する。なお、E/Z の混合物として得られ、E/Z の分離を所望の場合は、例えば分別結晶、分別沈澱、分別溶解等の分別法により単離精製すればよい。

また、化合物 (I) およびその薬理上許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される

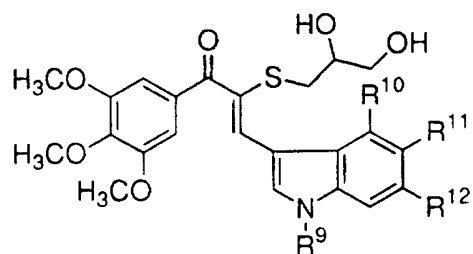
上記製造法によって得られる化合物 (I) の具体例を第 1 表に示す。

第 1 表 - 1



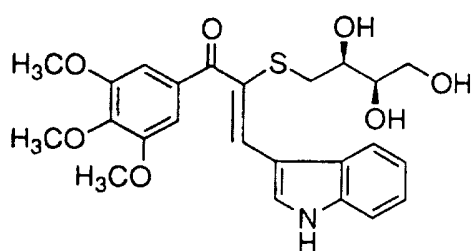
化合物番号	R ¹	R ⁸
1	OCH ₃	H
2	OCH ₂ CH ₃	H
3	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H
4	OCH(CH ₃) ₂	H
5	O(CH ₂) ₂ Si(CH ₃) ₃	H
6	O(CH ₂) ₃ Si(CH ₃) ₃	H
7		H
8		H
9	SCH ₃	H
10	S(CH ₂) ₂ Si(CH ₃) ₃	H
11		H
12	S(CH ₂) ₂ OH	H
13	S(CH ₂) ₂ OH	CH ₃
14		CH ₃
15	SCH ₂ CO ₂ H	H
16	SCH ₂ CO ₂ CH ₃	H
17	S(CH ₂) ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂	H
18	S(CH ₂) ₄ OC ₆ H ₅	H
19	(CH ₂) ₂ CH(OH)CH ₂ OH	H
20	(CH ₂) ₂ CH(OH)CH ₂ OH	CH ₃

第1表-2

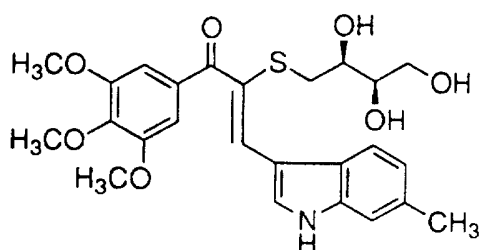


化合物番号	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹	R ¹²
21	H	H	H	H
22	CH ₃	H	H	H
23	H	CH ₃	H	H
24	H	Cl	H	H
25	H	H	CH ₃	H
26	H	H	Cl	H
27	H	H	F	H
28	H	H	H	CH ₃
29	H	H	H	CH ₂ CH ₃
30	H	H	H	CH(CH ₃) ₂
31	H	H	H	Cl
32	H	H	H	F
33	H	H	H	NHCOCH ₃
34	CH ₃	H	H	NHCOCH ₃

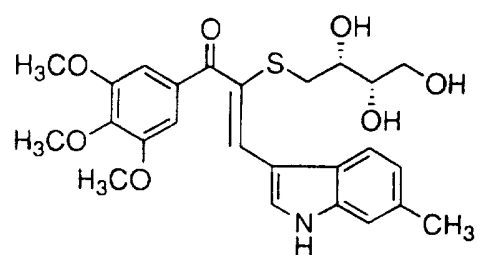
第 1 表 - 3



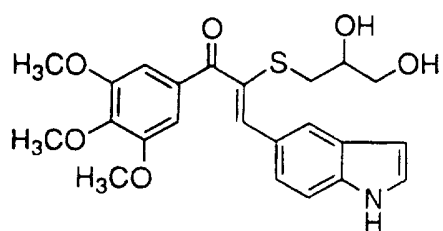
化合物 3 5



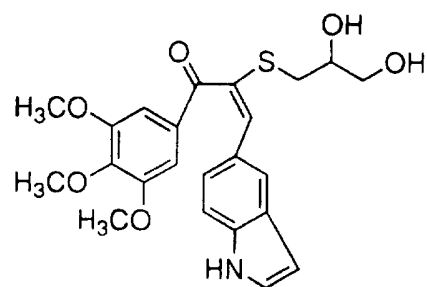
化合物 3 6



化合物 3 7



化合物 3 8 a



化合物 3 8 b

次に、化合物（I）の薬理活性について実験例により具体的に示す。

実験例 1.

HeLaS₃細胞生育阻害試験：

96穴マイクロタイタープレート各ウェルに10%牛胎児血清および2mM グルタミンを含むMEM培地で 3×10^4 個/mlに調製したHeLaS₃細胞を0.1ml ずつ分注した。

炭酸ガスインキュベーター内で一晩、37℃で培養後、培養液により適宜希釈した試験化合物を0.05mlずつ加え、炭酸ガスインキュベーター内で37℃、72時間培養した。培養上清を除去後、0.02%ニュートラルレッドを含む培養液を0.1ml ずつ各ウェルに加え、37℃で1時間炭酸ガスインキュベーター内で培養し、細胞を染色した。培養上清を除去後、生理食塩水で1回洗浄した。次いで、0.001 N塩酸/30%エタノールで色素を抽出し、マイクロプレートリーダーにより550nm の吸収を測定した。無処理細胞と既知濃度の試験化合物で処理した細胞の吸光度を比較することにより、細胞の増殖を50%阻害する試験化合物の濃度を算出し、それをIC₅₀とした。

結果を第2表に示す。

第 2 表

化合物番号	IC ₅₀ (72時間, nM)
1	2.4
2	2.5
3	13
4	3.7
7	68
8	62
9	2.2
13	2.5
16	4.7
19	2.1
20	5.6
21	4.8
22	20
23	19
24	15
27	6.3
28	6.3
29	18
31	7.2
32	5.9
35	4.4
36	5.3
37	7.1

実験例 2.

P 3 8 8 腹水型腫瘍に対する効果：

6 週令の雄性 C D F₁ マウスを 1 群 5 匹用いて実験を行った。10⁶ 個の P388 マウス白血病細胞をマウスの腹腔内に移植した。試験化合物は、サンプル重量 1mg に対して Tween80 を 10 μl 添加してよく湿らせた後、0.3 % C M C (カルボキシメチルセルロース) 溶液を加えて懸濁液とし、腫瘍移植後 24 時間目に 1 回、または 24 時間後より 5 日間反復して、それぞれ腹腔内に投与した。各用量の試験化合物群の各個体の生存日数より、その群における平均生存日数 (T) を計算した。一方、非投与群の平均生存日数 (C) を求め、 $[(T - C) / C] \times 100 (\%)$

を計算し、延命率 [I L S (%)] とした。

結果を第 3 表に示す。

第 3 表

化合物番号	I L S (%) [投与量 (m g / k g)]	
	5 連投	単回投与
1	50 (5.0)	67 (25)
2	35 (10)	34 (50)
3	41 (13)	25 (50)
8	31 (50)	49 (200)
9	33 (5.0)	18 (13)
10	73 (100)	16 (100)
11	47 (25)	38 (50)
12	52 (20)	20 (50)
13	67 (5.0)	40 (25)
21	74 (10)	48 (50)
27	99 (20)	65 (50)
28	54 (10)	24 (13)
31	70 (20)	52 (50)

実験例 3 .

遅延型過敏症足蹠反応に対する作用：

Balb/c系雄性マウス（8週令、チャールズリバー社）の右脇腹に2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸（TNBS）（生理食塩水で10mMに調整）を100 μ L 皮内投与し免疫した。動物は1群5匹とし、コントロール群（10% DMSOを含む0.5%メチルセルロース投与群）、シクロスポリンA投与群（サンド社）および10% DMSOを含む0.5%メチルセルロースに懸濁した所定濃度の試験化合物投与群を設定した。シクロスポリンAおよび試験化合物は、免疫30分前およびその後24時間毎に1回計5回それぞれ腹腔内に投与した。抗原感作の成立する5日目に惹起抗原として前述の10mM TNBS を後足蹠の左の足の裏に50 μ L 皮内注射した。惹起抗原注射の18時間後にダイヤルシクネスゲージで各用量の試験化合物群の各個体の両足

の厚さを測り、左足の厚さから右足の厚さを差し引いた値（T）を求めた。一方、非投与群の両足の厚さを測り、左足の厚さから右足の厚さを差し引いた値（C）を求め、 $[(C - T) / C] \times 100 (\%)$ を計算し、足趾反応抑制率（%）とした。結果を第4表に示す。

第4表

化合物番号	抑制率（%） [投与量（mg/kg x 5）]
21	8.5 (3.0) 6.9 (1.0)
シクロスポリンA	8.9 (3.0)

実験例4.

抗トリニトロフェノール（TNP）抗体産生に対する作用：

遅延型過敏症足趾反応に対する作用を測定したマウスから採血し、3000rpm、4℃、10分間遠心後、血清を採取し、抗TNP抗体価の測定に用いた。血清中の抗TNP抗体価は、酵素免疫測定法（ELISA法）で測定した。96穴ELISA用マイクロタイタープレート（ヌンク社）にシュミット・ベルホルストらの方法〔ジャーナル オブ エクスペリメンタル メディシン（Journal of Experimental Medicine）、147巻、352頁（1978年）〕に準じて作製したTNP-BSAを加えてコートし、コート終了後培養上清を加えて反応させた。プレートに結合した培養上清中の抗TNP抗体にパーオキシダーゼ標識抗マウスIgGAM（アメリカンコアレックス社）を結合させた。過酸化水素（和光純薬）を含むオルトフェニレンジアミン（和光純薬）溶液を添加して反応させ、充分に発色させた後、10%硫酸（和光純薬）を用いて反応を停止し、490nmの波長での吸光度をイムノリーダー（日本インターメッド社、NJ-2000）を用いて測定した。

結果を第5表に示す。なお、試験化合物による抗TNP抗体産生の抑制率は、次式にしたがって算出した。

抑制率 (%) =

$$\frac{(\text{コントロールの吸光度}) - (\text{薬物投与群の吸光度})}{\text{コントロールの吸光度}} \times 100$$

第5表

化合物番号	抑制率 (%) [投与量 (mg/kg x 5)]
21	15 (3.0) 57 (10)
シクロスポリンA	39 (30)

実験例5.

マウスリンパ球混合反応 (MLR) におけるT細胞増殖抑制試験

無菌的にC3H/Heマウスより脾臓を摘出し、単細胞浮遊液とした。この浮遊液に2000R X線照射を行い、 8×10^6 cells/mL に調整した。96穴マイクロプレートの各ウェルにBalb/cマウスのリンパ節細胞浮遊液 50 μ L (2×10^5 細胞含有)、X線照射処理したC3H/Heマウスの脾細胞浮遊液 50 μ L (4×10^5 細胞含有)、および試験濃度の被験化合物溶液 50 μ L を添加し、炭酸ガスインキュベーター内で37℃、72時間培養した。培養終了8時間前に [^{3} H] -チミジン 1.85 KBq を添加した。培養終了後、セルハーベスターで濾紙上に細胞を捕集し、乾燥後トルエン系シンチレーターを加え、液体シンチレーションカウンターで細胞に取り込まれた [^{3} H] -チミジンの放射能を測定した。

結果を第6表に示す。なお、T細胞増殖抑制率は、次式にしたがって算出した。

T細胞抑制率 (%) =

$$\frac{(\text{対照群の放射能}) - (\text{実験群の放射能})}{(\text{対照群の放射能}) - (\text{X線照射処理C3H/He放射能} + \text{Balb/c放射能})} \times 100$$

第 6 表

化合物番号	抑制率 (%)	[薬物濃度 (M)]
21	107	(10^{-7})
	106	(10^{-8})
	7.8	(10^{-9})

本発明により得られる化合物は、抗腫瘍剤、免疫抑制剤および自己免疫疾患治療剤として有用であり、そのままあるいは各種の投与形態で用いることができる。例えば化合物 (I) を注射剤として用いる場合には、希釈剤としてこの分野で常用されているもの、例えば生理食塩水、ブドウ糖注射液、乳糖注射液、マンニツト注射液等に溶解するか、日本薬局方に基いて凍結乾燥した注射剤や塩化ナトリウムと混合した粉末注射剤としてもよい。また、ポリエチレングリコール、HCO-60 (界面活性剤; 日光ケミカル社製) 等の補助剤、エタノールおよび/またはリポソーム、サイクロデキストリン等の担体を含んでいてもよい。これらの注射剤は通常静脈内投与に供せられるが、動脈内投与、腹腔内投与、胸腔内投与も可能である。

また、化合物 (I) と適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤等を常法により混合成形して錠剤、粒剤、粉剤、シロップ剤等とすることにより経口剤として用いることもできる。さらには、化合物 (I) と常用される担体とを常法により混合成形して坐剤とし直腸投与も可能である。

投与量は投与方法、化合物 (I) の種類、年齢、症状等によって異なり、また、投与方法も症状や投与量によって変えることができる。例えば、0.01~100mg/kg を週 1 回あるいは 3 週間に 1 回の間隔で投与することも可能である。

以下に、参考例および実施例を示す。

発明を実施するための最良の形態

各化合物の物理化学的データは次の機器類によって測定した。

$^1\text{H-NMR}$: 日本電子 JNM-GX270 (270MHz)

日立 R-90H (90MHz)

MS : 日本電子 J S M - D 300

元素分析 : パーキンエルマー 2 4 0 0 C H N アナライザー

参考例 1 2-ブロモ-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (化合物 X I a)

3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (15.0 g) およびピロリドンヒドロトリプロミド (35.39 g) をテトラヒドロフラン (225 mL) に溶解し、40℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、析出した結晶を濾別後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、得られた粗結晶をヘキサン (100 mL) で洗浄し、2-ブロモ-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (化合物 X I a、12.20 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 3.92 (s, 6H), 3.94 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 7.24 (s, 2H).

EI-MS m/z = 288, 290 (M^+).

元素分析 ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrO}_4$ として)

計算値 : C, 45.70; H, 4.53.

実測値 : C, 45.61; H, 4.30.

参考例 2 3', 4', 5'-トリメトキシスチレンオキシド (化合物 X I I I a)

参考例 1 で得られた 2-ブロモ-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (化合物 X I a、10.00 g) をメタノール (350 mL) に溶解し、これに水素化ホウ素ナトリウム (1.31 g) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液に水酸化ナトリウム (1.38 g) を加え、室温で0.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3', 4', 5'-トリメトキシスチレンオキシド (化合物 X I I I a、4.95 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 2.74 (dd, J = 5.5, 2.4 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 5.5, 4.3 Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.86 (s, 9H), 6.51 (s, 2H).

EI-MS m/z = 210 (M^+).

参考例 3 3', 4', 5'-トリメトキシスチレンオキシド (化合物 X I I I a)

3, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒド (1.84 g) およびトリメチルスルフォキソニウムヨーダイド (2.28 g) をジメチルスルフォキシド (18 mL) に溶解し、これに水素化ナトリウム (414.4 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分液し、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機溶媒を減圧留去し、3', 4', 5'-トリメトキシスチレンオキシド (化合物XIIIa、1.30 g) を得た。

参考例4 2-メトキシ-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (化合物IX-1)

参考例2で得られた3', 4', 5'-トリメトキシスチレンオキシド (化合物XIIIa、700.0 mg) をメタノール (100 mL) に溶解し、これにナトリウムメトキシド (0.90 g) を加え、6時間加熱還流した。反応液をクロロホルムと水で分液し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をアセトン (29 mL) に溶解し、これに、氷冷下、ジョーンズ試薬 (1.5 mL) を加え、同温度で30分間攪拌した。反応液に2-プロパノール (1.5 mL) を加え、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルと水で分液し、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-メトキシ-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (化合物IX-1、363.2 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 3.51 (s, 3H), 3.92 (s, 9H), 4.65 (s, 2H), 7.21 (s, 2H).

EI-MS m/z = 240 (M^+).

参考例5 2-エトキシ-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (化合物IX-2)

参考例2で得られた3', 4', 5'-トリメトキシスチレンオキシド (化合物XIIIa、1.00 g) をエタノール (14 mL) に溶解し、これにtert-ブトキシカリウム (1.07 g) を加え、1時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルと水で分液し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減

圧濃縮した。残渣をアセトン (33 mL) に溶解し、これに、氷冷下、ジョーンズ試薬 (1.7 mL) を加え、同温度で30分間攪拌した。反応液に2-プロパノール (1.7 mL) を加え、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルと水で分液し、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-エトキシ-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (化合物IX-2、615.0 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.68 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.91 (s, 9H), 4.64 (s, 2H), 7.28 (s, 2H).

EI-MS $m/z = 254$ (M^+).

参考例6 3', 4', 5'-トリメトキシ-2-プロピルオキシアセトフェノン (化合物IX-3)

参考例2で得られた3', 4', 5'-トリメトキシスチレンオキシド (化合物XIIIIa、1.00 g) と1-プロパノール (17.8 mL) とを参考例5と同様にして反応させて精製し、2-プロピルオキシ-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (化合物IX-3、615.0 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.64 (m, 2H), 3.53 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.91 (s, 9H), 4.65 (s, 2H), 7.26 (s, 2H).

FAB-MS $m/z = 269$ ($M^+ + 1$).

参考例7 2-イソプロピルオキシ-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (化合物IX-4)

参考例2で得られた3', 4', 5'-トリメトキシスチレンオキシド (化合物XIIIIa、1.00 g) と2-プロパノール (18.2 mL) とを参考例5と同様にして反応させて精製し、2-イソプロピルオキシ-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (化合物IX-4、548.9 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 3.68 (m, 1H), 3.91 (s, 9H), 4.67 (s, 2H), 7.25 (s, 2H).

EI-MS $m/z = 268$ (M^+).

参考例 8 3', 4', 5'-トリメトキシ-2-(2-トリメチルシリルエトキシ)アセトフェノン (化合物 IX-5)

参考例 2 で得られた 3', 4', 5'-トリメトキシスチレンオキシド (化合物 X I I I a、1.05 g) と 2-トリメチルシリルエタノール (35.8 mL) とを参考例 5 と同様にして反応させて精製し、3', 4', 5'-トリメトキシ-2-(2-トリメチルシリルエトキシ)アセトフェノン (化合物 IX-5、825.0 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.02 (s, 9H), 1.04 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.66 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 7.24 (s, 2H).

EI-MS $m/z = 326$ (M^+).

参考例 9 3', 4', 5'-トリメトキシ-2-(3-トリメチルシリルプロピルオキシ)アセトフェノン (化合物 IX-6)

参考例 2 で得られた 3', 4', 5'-トリメトキシスチレンオキシド (化合物 X I I I a、1.00 g) と 3-トリメチルシリルプロパノール (18.9 mL) とを参考例 5 と同様にして反応させて精製し、3', 4', 5'-トリメトキシ-2-(3-トリメチルシリルプロピルオキシ)アセトフェノン (化合物 IX-6、948.4 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 0.00 (s, 9H), 0.53 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 3.53 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.92 (s, 9H), 4.67 (s, 2H), 7.27 (s, 2H).

FAB-MS $m/z = 341$ ($M^+ + 1$).

参考例 10 3', 4', 5'-トリメトキシ-2-(2-メチルフェノキシ)アセトフェノン (化合物 IX-7)

参考例 1 で得られた 2-ブロモ-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (化合物 X I a、1.45 g) と 2-メチルフェノール (648.0 mg) をテトラヒドロフラン (50 mL) に溶解し、これに 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.0 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分液し、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、

減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3', 4', 5'-トリメトキシ-2-(2-メチルフェノキシ)アセトフェノン(化合物IX-7、0.69g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 2.30 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.93 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.76 (dd, $J = 6.9, 2.0$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 6.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.13 (brt, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.30 (s, 2H).

EI-MS $m/z = 316$ (M^+).

参考例11 2-(4-ブロモフェノキシ)-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン(化合物IX-8)

参考例1で得られた2-ブロモ-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン(化合物XIa、1.45g)と4-ブロモフェノール(1.04g)とを参考例10と同様にして反応させて精製し、2-(4-ブロモフェノキシ)-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン(化合物IX-8、1.14g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 3.91 (s, 6H), 3.93 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.81 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H).

EI-MS $m/z = 380, 382$ (M^+).

参考例12 2-メチルチオ-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン(化合物IX-9)

参考例1で得られた2-ブロモ-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン(化合物XIa、0.87g)をテトラヒドロフラン(60mL)に溶解し、これにナトリウムメチルメルカプタンの10%水溶液(3.0mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分液し、有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3', 4', 5'-トリメトキシ-2-メチルチオアセトフェノン(化合物IX-9、1.02g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 2.16 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.92 (s,

9H), 7.26 (s, 2H).

EI-MS m/z = 256 (M^+).

参考例 13 3', 4', 5'-トリメトキシ-2-(2-トリメチルシリルエチルチオ)アセトフェノン (化合物 IX-10)

2-トリメチルシリルエタンチオール (1.00 g) をテトラヒドロフラン (75 mL) に溶解し、これに 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (7.5 mL)、次いで参考例 1 で得られた 2-ブロモ-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (化合物 XIa, 1.79 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分液し、有機層を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3', 4', 5'-トリメトキシ-2-(2-トリメチルシリルエチルチオ)アセトフェノン (化合物 IX-10, 2.07 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 0.00 (s, 9H), 0.86 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.89 (s, 9H), 7.22 (s, 2H).

EI-MS m/z = 342 (M^+).

参考例 14 2-(4-フルオロフェニルチオ)-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (化合物 IX-11)

4-フルオロチオフェノール (0.82 g) と参考例 1 で得られた 2-ブロモ-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (化合物 XIa, 1.54 g) とを参考例 13 と同様にして反応させて精製し、2-(4-フルオロフェニルチオ)-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (化合物 IX-11, 2.24 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 3.87 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 6.97 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.16 (s, 2H), 7.40 (dd, J = 8.9, 5.3 Hz, 2H).

EI-MS m/z = 336 (M^+).

参考例 15 2-(2-ヒドロキシエチルチオ)-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (化合物 IX-12)

2-メルカプトエタノール (0.82 g) と参考例 1 で得られた 2-ブロモ-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (化合物 XI a, 2.60 g) とを参考例 13 と同様にして反応させて精製し、2-(2-ヒドロキシエチルチオ)-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (化合物 IX-12, 1.98 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 2.41 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.86 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.82 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.92 (s, 9H), 7.23 (s, 2H).

EI-MS $m/z = 286$ (M^+).

参考例 16 2-(2, 3-ジヒドロキシプロピルチオ)-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (化合物 IX-13)

1-メルカプト-2, 3-プロパンジオール (12.25 g) と参考例 1 で得られた 2-ブロモ-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (化合物 XI a, 16.39 g) とを参考例 13 と同様にして反応させて精製し、2-(2, 3-ジヒドロキシプロピルチオ)-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (化合物 IX-13, 17.00 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 2.18 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 14.1, 7.9$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 14.1, 4.5$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.92 (s, 6H), 3.93 (s, 3H), 7.23 (s, 2H).

FAB-MS $m/z = 317$ ($M^+ + 1$).

参考例 17 2-(β -D-グルコシルチオ)-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (化合物 IX-14)

参考例 1 で得られた 2-ブロモ-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (化合物 XI a, 289.0 mg) と 1-チオ- β -D-グルコースナトリウム塩 (290.0 mg) をテトラヒドロフラン (25 mL) とメタノール (10 mL) の混合溶媒に溶解し、室温で 1 時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(β -D-グルコシルチオ)-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (化合物 IX-14, 390.4

mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ 3.01-3.21 (m, 4H), 3.46 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 4.15 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.40 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.27 (s, 2H).

FAB-MS $m/z = 405$ ($M^+ + 1$).

参考例 18 2-カルボキシメチルチオ-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (化合物 IX-15)

参考例 1 で得られた 2-ブロモ-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (化合物 XIa, 1.16 g) とチオグリコール酸 (460.0 mg) をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶解し、これに 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5.0 mL) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液をクロロホルムと 1 N 塩酸で分液後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-カルボキシメチルチオ-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (化合物 IX-15, 0.92 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 3.39 (s, 2H), 3.92 (s, 9H), 4.02 (s, 2H), 6.04 (brs, 1H), 7.22 (s, 2H).

FAB-MS $m/z = 301$ ($M^+ + 1$).

参考例 19 2-(2-ジエチルアミノエチルチオ)-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (化合物 IX-16)

参考例 1 で得られた 2-ブロモ-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (化合物 XIa, 1.16 g) と N, N-ジエチルアミノエタンチオール塩酸塩 (1.16 g) をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶解し、これに 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5.0 mL) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液をクロロホルムと水で分液後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(2-ジエチルアミノエチルチオ)-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (化合物 IX-16, 1.37 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 1.02 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 2.54 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 2.69 (s, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.91 (s, 9H), 7.24 (s, 2H).

EI-MS $m/z = 341$ (M^+).

参考例 20 3', 4', 5' -トリメトキシ-2- (4-フェノキシブチルチオ) アセトフェノン (化合物 IX-17)

工程 1

4-フェノキシブチルブロミド (5.73 g) をジメチルスルフォキシドに溶解し、ポタシウムチオアセテート (10.71 g) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分液し、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-アセチルチオ-4-フェノキシブタン (化合物 XIX-1, 5.53 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1.70-1.92 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.95 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.97 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.93 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.2, 7.4$ Hz, 2H).

FAB-MS $m/z = 225$ ($\text{M}^+ + 1$).

工程 2

上記工程 1 で得られた 1-アセチルチオ-4-フェノキシブタン (化合物 XIX-1, 1.00 g) をピペリジン (8 mL) に溶解し、室温で 16 時間攪拌した。反応液にトルエンを加え、減圧濃縮した。残渣と参考例 1 で得られた 2-ブロモ-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (化合物 XIa, 1.16 g) をテトラヒドロフラン (10 mL) とメタノール (10 mL) の混合溶媒に溶解し、これに 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (9.8 mL) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分液し、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3', 4', 5'-トリメトキシ-2- (4-フェノキシブチルチオ) アセトフェノン (化合物 IX-17, 353.4 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1.73-1.95 (m, 4H), 2.67 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.92 (s, 6H), 3.93 (s, 3H), 3.97 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 6.88 (dd, $J = 8.6, 0.7$ Hz, 2H), 6.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.26 (m, 2H).

EI-MS $m/z = 390$ (M^+).

参考例 2 1 5, 6-ジヒドロキシ-1-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ヘキサン-1-オン (化合物 IXh-1)

工程 1

3, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒド (25.48 g) をテトラヒドロフラン (50 mL) に溶解し、これに 4-ペンテニルマグネシウムブロミド (1 M テトラヒドロフラン溶液、200 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、1-ヒドロキシ-1-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-5-ヘキセン (化合物 VII I-1、34.58 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1.34-1.89 (m, 4H), 2.12 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 4.62 (dd, $J = 7.3, 5.6$ Hz, 1H), 4.96-5.07 (m, 2H), 5.83 (ddt, $J = 17.2, 10.2, 6.8$ Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), OH; 観測されず。

EI-MS $m/z = 266$ (M^+).

工程 2

上記工程 1 で得られた 1-ヒドロキシ-1-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-5-ヘキセン (化合物 VII I-1、13.30 g) をアセトン (250 mL) に溶解し、これに、氷冷下、ジョーンズ試薬 (18 mL) を加え、同温度で 30 分間攪拌した。反応液に 2-プロパノール (20 mL) を加え、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルと水で分液し、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-5-ヘキセン-1-オン (化合物 IXf-1、10.80 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1.73 (quint, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.04 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.797 (s, 3H), 3.803 (s, 6H), 4.86-4.98 (m, 2H), 5.72 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 7.0$ Hz, 1H), 7.10 (s, 2H).

EI-MS $m/z = 264$ (M^+).

工程 3

上記工程 2 で得られた 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 5 - ヘキセン - 1 - オン (化合物 I X f - 1, 2. 64 g) をクロロホルム (50 mL) に溶解し、これにメタクロロ過安息香酸 (4. 14 g) を加え、室温で 32 時間攪拌した。不溶物を濾別後、濾液を 10 % チオ硫酸ナトリウム水溶液、次いで 5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5, 6 - エポキシ - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ヘキサン - 1 - オン (化合物 I X g - 1, 2. 01 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1.57 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.93 (quint, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.50 (dd, $J = 5.0, 3.0$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 5.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.92 (s, 9H), 7.23 (s, 2H).

EI-MS $m/z = 280$ (M^+).

工程 4

上記工程 3 で得られた 5, 6 - エポキシ - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ヘキサン - 1 - オン (化合物 I X g - 1, 1. 90 g) をメタノール (30 mL) に溶解し、これに酢酸ナトリウム (5. 57 g) を加え、48 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5, 6 - ジヒドロキシ - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ヘキサン - 1 - オン (化合物 I X h - 1, 0. 87 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 1.53 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 2.68 (s, 2H), 3.01 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.32-3.80 (m, 3H), 3.92 (s, 9H), 7.22 (s, 2H).

EI-MS $m/z = 298$ (M^+).

参考例 2 2 3', 4', 5' -トリメトキシ-2-[(2S), (3R)-2, 3, 4-トリヒドロキシブチルチオ] アセトフェノン (化合物 IX-18)

工程 1

(-) -2, 3- α -イソプロピリデン-D-スレイトール (9.95 g) をテトラヒドロフラン (270 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (60% 油状物, 2.70 g)、次いで *tert*-ブチルジメチルシリルクロリド (10.17 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(2R), (3R)-4-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ)-2, 3- α -イソプロピリデン-1, 2, 3-ブタントリオール (15.87 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.09 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.40 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 2.93 (dd, $J = 8.3, 4.6$ Hz, 1H), 3.62-3.83 (m, 3H), 3.83-3.93 (m, 2H), 3.99 (dt, $J = 7.5, 4.5$ Hz, 1H).

FAB-MS $m/z = 277$ ($M^+ + 1$).

工程 2

上記工程 1 で得られた (2R), (3R)-4-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ)-2, 3- α -イソプロピリデン-1, 2, 3-ブタントリオール (15.87 g) をピリジン (9.3 mL) に溶解し、トルエンсульフォニルクロリド (17.5471 g) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液にテトラヒドロフラン (95 mL)、次いで 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL) を加え、30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分液し、有機層を 10% クエン酸水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(2R), (3R)-4-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ)-2, 3- α -イソプロピリデン-1-トルエンсульフォニルオキシ-2, 3-ブタンジオール (24.96 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.04 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.33 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.64 (dd, $J = 10.4, 6.1$ Hz, 1H),

3.75-3.87 (m, 2H), 4.04-4.25 (m, 3H), 7.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H).

EI-MS $m/z = 430$ (M^+).

工程 3

上記工程 2 で得られた (2R), (3R) - 4 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 2, 3 - O - イソプロピリデン - 1 - トルエン sulfonil オキシ - 2, 3 - ブタンジオール (5.62 g) をジメチルスルフォキシド (64 mL) に溶解し、ポタシウムチオアセテート (5.62 g) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分液し、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(2S), (3R) - 1 - アセチルチオ - 4 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 2, 3 - O - イソプロピリデン - 2, 3 - ブタンジオール (4.04 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.01 (s, 6H), 0.83 (s, 9H), 1.31 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.01 (dd, $J = 13.9, 6.6$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 13.9, 4.3$ Hz, 1H), 3.61-3.76 (m, 3H), 4.01 (m, 1H).

FAB-MS $m/z = 335$ ($M^+ + 1$).

工程 4

上記工程 3 で得られた (2S), (3R) - 1 - アセチルチオ - 4 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 2, 3 - O - イソプロピリデン - 2, 3 - ブタンジオール (3.50 g) をピペリジン (20 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で 30 分間攪拌した。反応液にトルエン (50 mL) を加え、減圧濃縮した。残渣をトルエン (50 mL) に溶解し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(2S), (3R) - 4 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 2, 3 - O - イソプロピリデン - 1 - ブタンチオール (2.81 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.06 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.62 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.71 (ddd, $J = 13.7, 8.0, 5.9$ Hz, 1H), 2.82 (ddd, $J = 13.7, 8.7, 4.7$ Hz, 1H), 3.69 (dd, J

= 10.2, 5.9 Hz, 1H), 3.79-3.91 (m, 2H), 4.03 (m, 1H).

FAB-MS m/z = 293 ($M^+ + 1$).

工程 5

上記工程 4 で得られた (2 S), (3 R) - 4 - (t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 2, 3 - O - イソプロピリデン - 1 - ブタンチオール (2.71 g) をメタノール (50 mL) と水 (10 mL) の混合溶媒に溶解し、カンファースルホン酸 (1.08 g) を加え、1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、反応液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (13.92 mL)、次いで参考例 1 で得られた 2 - ブロモ - 3', 4', 5' - トリメトキシアセトフェノン (化合物 X I a、2.68 g) のテトラヒドロフラン溶液 (50 mL) を加え、1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3', 4', 5' - トリメトキシ - 2 - [(2 S), (3 R) - 2, 3, 4 - トリヒドロキシブチルチオ] アセトフェノン (化合物 I X - 18、2.60 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 2.49 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 13.9, 8.1 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 13.9, 3.6 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.74-3.87 (m, 3H), 3.90 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.93 (s, 6H), 3.94 (s, 3H), 7.23 (s, 2H).

FAB-MS m/z = 347 ($M^+ + 1$).

参考例 23 3', 4', 5' - トリメトキシ - 2 - [(2 R), (3 S) - 2, 3, 4 - トリヒドロキシブチルチオ] アセトフェノン (化合物 I X - 19)

工程 1

(+) - 2, 3 - O - イソプロピリデン - L - スレイトール (5.08 g) と t e r t - ブチルジメチルシリルクロリド (5.19 g) とを参考例 22 の工程 1 と同様にして反応させて精製し、(2 S), (3 S) - 4 - (t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2, 3 - O - イソプロピリデン - 1, 2, 3 - ブタントリオール (7.37 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.09 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.40 (s,

3H), 1.42 (s, 3H), 2.41 (dd, $J = 7.9, 4.6$ Hz, 1H), 3.62-3.83 (m, 3H), 3.83-3.94 (m, 2H), 4.00 (dt, $J = 7.7, 4.5$ Hz, 1H).

FAB-MS $m/z = 277$ ($M^+ + 1$).

工程 2

上記工程 1 で得られた (2S), (3S) - 4 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 2, 3 - O - イソプロピリデン - 1, 2, 3 - ブタントリオール (7.37 g) とトルエンスルフォニルクロリド (8.13 g) とを参考例 22 の工程 2 と同様にして反応させて精製し、(2S), (3S) - 4 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 2, 3 - O - イソプロピリデン - 1 - トルエンスルフォニルオキシ - 2, 3 - ブタンジオール (10.57 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.04 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 1.33 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.66 (dd, $J = 10.1, 6.1$ Hz, 1H), 3.74-3.90 (m, 2H), 4.03-4.29 (m, 3H), 7.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H).

FAB-MS $m/z = 431$ ($M^+ + 1$).

工程 3

上記工程 2 で得られた (2S), (3S) - 4 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 2, 3 - O - イソプロピリデン - 1 - トルエンスルフォニルオキシ - 2, 3 - ブタンジオール (5.57 g) とポタシウムチオアセテート (5.57 g) とを参考例 22 の工程 3 と同様にして反応させて精製し、(2R), (3S) - 1 - アセチルチオ - 4 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 2, 3 - O - イソプロピリデン - 2, 3 - ブタンジオール (4.18 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.08 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.38 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.08 (dd, $J = 13.9, 6.3$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J = 13.9, 4.3$ Hz, 1H), 3.68-3.85 (m, 3H), 4.08 (m, 1H).

FAB-MS $m/z = 335$ ($M^+ + 1$).

工程 4

上記工程 3 で得られた (2R), (3S) - 1 - アセチルチオ - 4 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 2, 3 - O - イソプロピリデン - 2, 3 - ブ

タンジオール (3.97 g) とピペリジン (22 mL) とを参考例 22 の工程 4 と同様にして反応させて精製し、(2R), (3S) - 4 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 2, 3 - O - イソプロピリデン - 1 - ブタンチオール (3.18 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.07 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.40 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.63 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.72 (ddd, $J = 13.9, 8.2, 5.9$ Hz, 1H), 2.84 (ddd, $J = 13.9, 8.4, 4.1$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz, 1H), 3.79-3.94 (m, 2H), 4.04 (m, 1H).

FAB-MS $m/z = 293$ ($M^+ + 1$).

工程 5

上記工程 4 で得られた (2R), (3S) - 4 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 2, 3 - O - イソプロピリデン - 1 - ブタンチオール (2.97 g) と参考例 1 で得られた 2 - ブロモ - 3', 4', 5' - トリメトキシアセトフェノン (化合物 XI a, 2.94 g) とを用い、参考例 22 の工程 5 と同様にして反応させて精製し、3', 4', 5' - トリメトキシ - 2 - [(2R), (3S) - 2, 3, 4 - トリヒドロキシブチルチオ] アセトフェノン (化合物 IX - 19, 3.11 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 2.53 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 13.5, 7.4$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 13.5, 3.6$ Hz, 1H), 2.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.74-3.87 (m, 3H), 3.90 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.92 (s, 6H), 3.94 (s, 3H), 7.23 (s, 2H).

FAB-MS $m/z = 347$ ($M^+ + 1$).

参考例 24 インドール - 5 - カルボキシアルデヒド

インドール - 5 - カルボン酸 (3.10 g) をテトラヒドロフラン (50 mL) に溶解し、これにリチウムアルミニウムヒドリド (1.50 g) を加え、20 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル、次いで 2 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、反応を停止した。反応液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物を濾別した。濾液に二酸化マンガン (30.00 g) を加え、室温で 96

時間攪拌した。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、インドール-5-カルボキシアルデヒド (1.43 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 6.72 (m, 1H), 7.33 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.6, 1.3$ Hz, 1H), 8.19 (brs, 1H), 8.57 (brs, 1H), 10.04 (s, 1H).

EI-MS $m/z = 145$ (M^+).

実施例 1 (Z)-3-(インドール-3-イル)-2-メトキシ-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロペン-1-オン (化合物 1)

参考例 4 で得られた 2-メトキシ-3',4',5'-トリメトキシアセトフェノン (300.0 mg) およびインドール-3-カルボキシアルデヒド (362.5 mg) をエタノール (10 mL) に溶解し、これにピペリジン (212.9 mg) を加え、9 時間加熱還流した。反応液を氷冷し、析出した結晶を濾取した。得られた粗結晶を酢酸エチルから再結晶化し、化合物 1 (254.8 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 3.88 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.97 (s, 3H), 7.11 (s, 1H), 7.15-7.29 (m, 2H), 7.19 (s, 2H), 7.43 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.67 (brs, 1H).

EI-MS $m/z = 367$ (M^+).

元素分析 ($\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ として)

計算値 : C, 68.65; H, 5.76; N, 3.81.

実測値 : C, 68.60; H, 5.68; N, 3.75.

実施例 2 (Z)-2-エトキシ-3-(インドール-3-イル)-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロペン-1-オン (化合物 2)

参考例 5 で得られた 2-エトキシ-3',4',5'-トリメトキシアセトフェノン (509.0 mg) およびインドール-3-カルボキシアルデヒド (435.0 mg) をエタノール (12 mL) に溶解し、これにピペリジン (255.5 mg) を加え、24 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル/ヘキサン (1 :

1) の混合溶媒から再結晶化し、化合物 2 (112.5 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.96 (s, 3H), 4.11 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.15-7.32 (m, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.58 (brs, 1H).

EI-MS $m/z = 381$ (M^+).

元素分析 ($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ として)

計算値 : C, 69.28; H, 6.08; N, 3.67.

実測値 : C, 69.52; H, 6.27; N, 3.57.

実施例 3 (Z)-3-(インドール-3-イル)-2-プロピルオキシ-1-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロペン-1-オン (化合物 3)

参考例 6 で得られた 3', 4', 5'-トリメトキシ-2-プロピルオキシアセトフェノン (690.0 mg) およびインドール-3-カルボキシアルデヒド (373.3 mg) をエタノール (10 mL) に溶解し、これにピペリジン (254.6 mg) を加え、24 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル/ヘキサン/イソプロピルエーテル (2 : 2 : 3) の混合溶媒から再結晶化し、化合物 3 (701.5 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.82 (sext, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.92 (s, 6H), 3.96 (s, 3H), 4.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.16-7.31 (m, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.57 (brs, 1H).

EI-MS $m/z = 395$ (M^+).

元素分析 ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ として)

計算値 : C, 69.86; H, 6.37; N, 3.54.

実測値 : C, 69.88; H, 6.45; N, 3.53.

実施例 4 (Z)-2-イソプロピルオキシ-3-(インドール-3-イル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロペン-1-オン (化合物

4)

参考例 7 で得られた 2-イソプロピルオキシ-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (443.0 mg) およびインドール-3-カルボキシアリデヒド (360.0 mg) をエタノール (10 mL) に溶解し、これにピペリジン (211.0 mg) を加え、48 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル/ヘキサン (1:1) の混合溶媒から再結晶化し、化合物 4 (386.0 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H), 3.92 (s, 6H), 3.96 (s, 3H), 4.51 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.15-7.29 (m, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.42 (dd, $J = 7.3, 1.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.54 (brs, 1H).

EI-MS $m/z = 395$ (M^+).

元素分析 ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ として)

計算値: C, 69.86; H, 6.37; N, 3.54.

実測値: C, 69.88; H, 6.57; N, 3.50.

実施例 5 (Z)-3-(インドール-3-イル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-(2-トリメチルシリルエトキシ)-2-プロペン-1-オン (化合物 5)

参考例 8 で得られた 3', 4', 5'-トリメトキシ-2-(2-トリメチルシリルエトキシ)アセトフェノン (720.0 mg) およびインドール-3-カルボキシアリデヒド (640.0 mg) をエタノール (15 mL) に溶解し、これにピペリジン (376.1 mg) を加え、24 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗生成物を分取用高速液体クロマトグラフィー (HPLC) (YMC pack ODS, SH-343-5, S-5, 120A, 250 x 20 mm, アセトニトリル:水 = 80:20) で精製し、化合物 5 (83.7 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.01 (s, 9H), 1.23 (m, 2H), 3.92 (s, 6H), 3.96 (s, 3H), 4.14 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.20 (s, 2H),

7.22 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.57 (brs, 1H).

EI-MS m/z = 453 (M^+).

元素分析 ($C_{25}H_{31}NO_5Si$ として)

計算値 : C, 66.20; H, 6.89; N, 3.09.

実測値 : C, 66.14; H, 6.72; N, 3.15.

実施例6 (Z)-3-(インドール-3-イル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-(2-トリメチルシリルプロピルオキシ)-2-プロペン-1-オン (化合物6)

参考例9で得られた3', 4', 5'-トリメトキシ-2-(3-トリメチルシリルプロピルオキシ)アセトフェノン(843.0mg)およびインドール-3-カルボキシアルデヒド(359.5mg)をエタノール(10mL)に溶解し、これにピペリジン(211.1mg)を加え、24時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル/ヘキサン/イソプロピルエーテル(2:2:3)の混合溶媒から再結晶化し、化合物6(547.1mg)を得た。

^1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ -0.01 (s, 9H), 0.57 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 3.93 (s, 6H), 3.97 (s, 3H), 4.01 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.16-7.33 (m, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.44 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H).

EI-MS m/z = 467 (M^+).

元素分析 ($C_{26}H_{33}NO_5Si$ として)

計算値 : C, 66.78; H, 7.11; N, 3.00.

実測値 : C, 66.77; H, 7.30; N, 2.94.

実施例7 (Z)-3-(インドール-3-イル)-2-(2-メチルフェノキシ)-1-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロペン-1-オン (化合物7)

参考例10で得られた3', 4', 5'-トリメトキシ-2-(2-メチルフェノキシ)アセトフェノン(600.0mg)およびインドール-3-カルボキ

シアルデヒド (551.0 mg) をエタノール (20 mL) に溶解し、これにピペリジン (323.0 mg) を加え、48時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗生成物を分取用HPLC (YMC pack ODS, SH-343-5, S-5, 120A, 250 x 20 mm, アセトニトリル:水 = 70 : 30) で精製し、化合物7 (601.4 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 2.49 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 6.81 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.00 (ddd, $J = 7.9, 7.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.19 (dd, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.86 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.54 (brs, 1H).

EI-MS $m/z = 443$ (M^+).

元素分析 ($\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ として)

計算値 : C, 73.12; H, 5.68; N, 3.16.

実測値 : C, 72.87; H, 5.80; N, 2.99.

実施例8 (Z)-2-(4-プロモフェノキシ)-3-(インドール-3-イル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロペン-1-オン
(化合物8)

参考例11で得られた2-(4-プロモフェノキシ)-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (906.8 mg) およびインドール-3-カルボキシアルデヒド (652.5 mg) をエタノール (15 mL) に溶解し、これにピペリジン (382.5 mg) を加え、24時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物8 (1.18 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 3.90 (s, 6H), 3.94 (s, 3H), 6.92 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.18 (s, 2H), 7.21-7.32 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.42 (dd, $J = 6.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.73 (dd, $J = 6.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.59 (brs, 1H).

EI-MS $m/z = 507, 509$ (M^+).

元素分析 ($\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{BrNO}_5$ として)

計算値 : C, 61.43; H, 4.36; N, 2.76.

実測値 : C, 61.33; H, 4.41; N, 2.53.

実施例 9 (Z) - 3 - (インドール - 3 - イル) - 2 - メチルチオ - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - プロペン - 1 - オン (化合物 9)

参考例 12 で得られた 2 - メチルチオ - 3', 4', 5' - トリメトキシアセトフェノン (900.0 mg) およびインドール - 3 - カルボキシアルデヒド (1.02 g) をエタノール (35 mL) に溶解し、これにピペリジン (598.4 mg) を加え、48 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗生成物を分取用 HPLC (YMC pack ODS, SH-343-5, S-5, 120A, 250 x 20 mm, アセトニトリル : 水 = 70 : 30) で精製し、化合物 9 (752.9 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 2.39 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.97 (s, 3H), 7.16-7.30 (m, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.44 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.73 (brs, 1H).

EI-MS $m/z = 383$ (M^+).

元素分析 ($\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$ として)

計算値 : C, 65.78; H, 5.52; N, 3.65.

実測値 : C, 66.04; H, 5.37; N, 3.58.

実施例 10 (Z) - 3 - (インドール - 3 - イル) - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - (2 - トリメチルシリルエチルチオ) - 2 - プロペン - 1 - オン (化合物 10)

参考例 13 で得られた 3', 4', 5' - トリメトキシ - 2 - (2 - トリメチルシリルエチルチオ) アセトフェノン (1.00 g) およびインドール - 3 - カルボキシアルデヒド (0.85 g) をエタノール (30 mL) に溶解し、これにピペリジン (0.50 g) を加え、48 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗生成物を分取用 HPLC (YMC pack ODS, SH-343-5, S-5, 120A, 250 x 20 mm, アセトニトリル : 水 = 80 : 20) で精製し、化合物 10 (0.76 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ -0.05 (s, 9H), 0.89 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.97 (s, 3H), 7.16-7.30 (m, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.44 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.67 (brs, 1H).

EI-MS $m/z = 469$ (M^+).

元素分析 ($\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{SSi}$ として)

計算値 : C, 63.93; H, 6.65; N, 2.98.

実測値 : C, 63.95; H, 6.70; N, 2.92.

実施例 1 1 (Z) - 2 - (4 - フルオロフェニルチオ) - 3 - (インドール - 3 - イル) - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - プロペン - 1 - オン (化合物 1 1)

参考例 1 4 で得られた 2 - (4 - フルオロフェニルチオ) - 3' , 4' , 5' - トリメトキシアセトフェノン (1. 1 9 g) およびインドール - 3 - カルボキシアルデヒド (1. 0 3 g) をエタノール (3 5 mL) に溶解し、これにピペリジン (0. 6 0 g) を加え、2 4 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル / ヘキサン (1 : 1) の混合溶媒から再結晶化し、化合物 1 1 (0. 8 3 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 3.84 (s, 6H), 3.93 (s, 3H), 6.89 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.03 (s, 2H), 7.21-7.33 (m, 4H), 7.44 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.78 (brs, 1H).

EI-MS $m/z = 463$ (M^+).

元素分析 ($\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FNO}_4\text{S}$ として)

計算値 : C, 67.37; H, 4.78; N, 3.02.

実測値 : C, 67.32; H, 4.82; N, 2.95.

実施例 1 2 (Z) - 2 - (2 - ヒドロキシエチルチオ) - 3 - (インドール - 3 - イル) - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - プロペン - 1 - オン (化合物 1 2)

参考例 15 で得られた 2 - (2 - ヒドロキシエチルチオ) - 3', 4', 5' - トリメトキシアセトフェノン (858.0 mg) およびインドール - 3 - カルボキシアルデヒド (435.0 mg) をエタノール (10 mL) に溶解し、これにピペリジン (255.0 mg) を加え、24 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗生成物を分取用 HPLC (YMC pack ODS, SH-343-5, S-5, 120A, 250 x 20 mm, アセトニトリル : 水 = 50 : 50) で精製し、化合物 12 (636.5 mg) を得た。
¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 3.04 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.71 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.97 (s, 3H), 7.12 (s, 2H), 7.20-7.32 (m, 2H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.60 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.88 (brs, 1H).

FAB-MS m/z = 414 (M⁺ + 1).

元素分析 (C₂₂H₂₃NO₅S · 0.5H₂O として)

計算値 : C, 62.54; H, 5.73; N, 3.32.

実測値 : C, 62.56; H, 5.55; N, 3.02.

実施例 13 (Z) - 2 - (2 - ヒドロキシエチルチオ) - 3 - (6 - メチルインドール - 3 - イル) - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - プロペン - 1 - オン (化合物 13)

参考例 15 で得られた 2 - (2 - ヒドロキシエチルチオ) - 3', 4', 5' - トリメトキシアセトフェノン (1.00 g) および 6 - メチルインドール - 3 - カルボキシアルデヒド [ジャーナル オブ ザ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 44 巻、3741 頁、1979 年] (0.56 g) をエタノール (10 mL) に溶解し、これにピペリジン (0.30 g) を加え、72 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル / ヘキサン (1 : 1) の混合溶媒から再結晶化し、化合物 13 (911.3 mg) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 2.47 (s, 3H), 3.03 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.09 (s, 1H), 3.70 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.97 (s,

3H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.75 (brs, 1H).

EI-MS $m/z = 427$ (M^+).

元素分析 ($C_{23}H_{25}NO_5S$ として)

計算値 : C, 64.62; H, 5.89; N, 3.28.

実測値 : C, 64.37; H, 6.13; N, 3.14.

実施例 14 (Z)-2-(β -D-グルコシルチオ)-3-(6-メチルインドール-3-イル)-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロペン-1-オン (化合物 14)

参考例 17 で得られた 2-(β -D-グルコシルチオ)-3',4',5'-トリメトキシアセトフェノン (1.01 g) および 6-メチルインドール-3-カルボキシアルデヒド (0.40 g) をメタノール (10 mL) に溶解し、これにピペリジン (0.21 g) を加え、24 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶をエタノールから再結晶化し、分取用 HPLC (YMC pack ODS, SH-343-5, S-5, 120A, 250 x 20 mm, アセトニトリル : 水 = 40 : 60) で精製した。溶出液を減圧濃縮後、残渣をエタノール/イソプロピルエーテル (1 : 1) の混合溶媒から再結晶化し、化合物 14 (322.2 mg) を得た。

^1H -NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 2.40 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 3.16-3.32 (m, 5H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.24 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 5.46 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.09 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 11.73 (s, 1H).

FAB-MS $m/z = 545$ ($M^+ + 1$).

元素分析 ($C_{27}H_{31}NO_9S \cdot 0.8H_2O$ として)

計算値 : C, 57.91; H, 5.87; N, 2.50.

実測値 : C, 57.88; H, 5.77; N, 2.40.

実施例 15 (Z) - 2 - カルボキシメチルチオ - 3 - (インドール - 3 - イル) - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - プロペン - 1 - オン (化合物 15)

参考例 18 で得られた 2 - カルボキシメチルチオ - 3', 4', 5' - トリメトキシアセトフェノン (0.60 g) およびインドール - 3 - カルボキシアルデヒド (0.29 g) をエタノール (5 mL) に溶解し、これにピペリジン (0.34 g) を加え、40 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた粗生成物を分取用 HPLC (YMC pack ODS, SH-343-5, S-5, 120A, 250 x 20 mm, アセトニトリル : 0.1M 酢酸アンモニウム水溶液 = 30 : 70) で精製した。溶出液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムと 10% クエン酸水溶液で分液後、有機層を減圧濃縮し、化合物 15 (343.3 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 3.62 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.99 (s, 3H), 7.11 (s, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.47 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 9.10 (brs, 1H), CO_2H ; 観測されず。

FAB-MS $m/z = 428$ ($M^+ + 1$).

元素分析 ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{S} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値 : C, 60.79; H, 5.05; N, 3.22.

実測値 : C, 60.76; H, 4.86; N, 3.17.

実施例 16 (Z) - 3 - (インドール - 3 - イル) - 2 - メトキシカルボニルメチルチオ - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - プロペン - 1 - オン (化合物 16)

実施例 15 で得られた化合物 15 (50.0 mg) をクロロホルム (10 mL) とメタノール (5 mL) の混合溶媒に溶解し、これにトリメチルシリルジアゾメタンのヘキサン溶液 (0.5 mL) を加え、10 分間攪拌した。反応液に酢酸 (20.0 mg) を加え、クロロホルムと 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液で分液後、有機層を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗生成物をイソプロピルエーテルから再結晶化し、化合物 16

(36.9 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 3.58 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.97 (s, 3H), 7.15 (s, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.78 (s, 1H).

EI-MS $m/z = 441$ (M^+).

元素分析 ($\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{S}$ として)

計算値 : C, 62.57; H, 5.25; N, 3.17.

実測値 : C, 62.40; H, 5.26; N, 3.13.

実施例 17 (Z)-2-(2-ジエチルアミノエチルチオ)-3-(インドール-3-イル)-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロペン-1-オン (化合物 17)

参考例 19 で得られた 2-(2-ジエチルアミノエチルチオ)-3',4',5'-トリメトキシアセトフェノン (671.0 mg) およびインドール-3-カルボキシアルデヒド (290.0 mg) をエタノール (5 mL) に溶解し、これにピペリジン (170.0 mg) を加え、44 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた粗生成物を分取用 HPLC (YMC pack ODS, SH-343-5, S-5, 120A, 250 x 20 mm, アセトニトリル : 0.1M 酢酸アンモニウム水溶液 = 50 : 50) で精製した。溶出液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムと 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液で分液後、有機層を減圧濃縮し、化合物 17 (410.6 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 2.49 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 2.71 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.97 (s, 3H), 7.18 (s, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.44 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.87 (s, 1H).

FAB-MS $m/z = 469$ ($\text{M}^+ + 1$).

元素分析 ($\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値 : C, 65.14; H, 6.98; N, 5.84.

実測値 : C, 65.25; H, 7.16; N, 5.86.

実施例 18 (Z) - 3 - (インドール - 3 - イル) - 2 - (4 - フェノキシブチルチオ) - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - プロペン - 1 - オン (化合物 18)

参考例 20 で得られた 2 - (4 - フェノキシブチルチオ) - 3', 4', 5' - トリメトキシアセトフェノン (195.0 mg) およびインドール - 3 - カルボキシアルデヒド (72.5 mg) をエタノール (3 mL) に溶解し、これにピペリジン (42.6 mg) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた粗生成物を分取用 HPLC (YMC pack ODS, SH-343-5, S-5, 120A, 250 x 20 mm, アセトニトリル : 水 = 70 : 30) で精製した。溶出液を減圧濃縮後、得られた粗結晶をイソプロピルエーテルから再結晶化し、化合物 18 (94.0 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1.71-1.93 (m, 4H), 2.95 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 6.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.16-7.31 (m, 4H), 7.18 (s, 2H), 7.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.68 (brs, 1H).

EI-MS $m/z = 517$ (M^+).

元素分析 ($\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{S}$ として)

計算値 : C, 69.61; H, 6.04; N, 2.71.

実測値 : C, 69.57; H, 6.36; N, 2.72.

実施例 19 (E) - 2 - (3, 4 - ジヒドロキシブチル) - 3 - (インドール - 3 - イル) - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - プロペン - 1 - オン (化合物 19)

参考例 21 で得られた 5, 6 - ジヒドロキシ - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ヘキサン - 1 - オン (787.2 mg) およびインドール - 3 - カルボキシアルデヒド (382.8 mg) をエタノール (7 mL) に溶解し、これにピペリジン (261.1 mg) を加え、48 時間加熱還流した。反応液に N, N, N' - トリメチルエチレンジアミン (269.8 mg) を加え、さらに 48

時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル／ヘキサン（3：2）の混合溶媒、次いでエタノールから再結晶化し、化合物19（98.4mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （270 MHz, CDCl_3 ） δ 1.67-1.94（m, 2H）, 2.33（brt, $J = 5.8$ Hz, 1H）, 2.89（m, 1H）, 3.03（m, 1H）, 3.54（m, 1H）, 3.67（m, 1H）, 3.78（m, 1H）, 3.88（s, 6H）, 3.96（brs, 1H）, 3.97（s, 3H）, 7.00（s, 2H）, 7.17-7.31（m, 2H）, 7.44（d, $J = 7.9$ Hz, 1H）, 7.54（d, $J = 7.9$ Hz, 1H）, 7.77（s, 1H）, 7.87（d, $J = 2.6$ Hz, 1H）, 8.92（brs, 1H）.

FAB-MS $m/z = 426$ （ $M^+ + 1$ ）.

元素分析（ $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として）

計算値：C, 66.35; H, 6.50; N, 3.22.

実測値：C, 66.40; H, 6.67; N, 3.18.

実施例20 (E)-2-(3,4-ジヒドロキシブチル)-3-(6-メチルインドール-3-イル)-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロペン-1-オン（化合物20）

参考例21で得られた5,6-ジヒドロキシ-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ヘキサン-1-オン（870.0mg）および6-メチルインドール-3-カルボキシアルデヒド（465.0mg）をエタノール（8mL）に溶解し、これにピペリジン（288.8mg）を加え、48時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル／ヘキサン（5：3）の混合溶媒、次いでエタノール／水（1：1）の混合溶媒から再結晶化し、化合物20（142.7mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （270 MHz, CDCl_3 ） δ 1.70-1.95（m, 2H）, 2.36（brs, 1H）, 2.47（s, 3H）, 2.87（m, 1H）, 3.03（m, 1H）, 3.54（m, 1H）, 3.65（m, 1H）, 3.77（m, 1H）, 3.88（s, 6H）, 3.96（s, 3H）, 4.04（brs, 1H）, 7.00（s, 2H）, 7.02（d, $J = 8.8$ Hz, 1H）, 7.22（s, 1H）, 7.41（d, $J = 8.8$ Hz, 1H）, 7.75（s, 1H）, 7.79（d, $J = 2.3$ Hz, 1H）, 8.79（s,

^1H).

FAB-MS $m/z = 440$ ($M^+ + 1$).

元素分析 ($\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_6 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値 : C, 67.49; H, 6.71; N, 3.15.

実測値 : C, 67.55; H, 6.93; N, 3.15.

実施例 21 (Z) - 2 - (2, 3-ジヒドロキシプロピルチオ) - 3 - (インドール-3-イル) - 1 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 2-プロペン-1-オン (化合物 21)

参考例 16 で得られた 2 - (2, 3-ジヒドロキシプロピルチオ) - 3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (3.16 g) およびインドール-3-カルボキシアルデヒド (1.45 g) をエタノール (50 mL) に溶解し、これにピペリジン (0.85 g) を加え、72 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶をエタノール/水 (1 : 4) の混合溶媒から再結晶化し、化合物 21 (2.04 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 2.31 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 13.9, 8.9$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 13.9, 4.0$ Hz, 1H), 3.58 (dt, $J = 11.2, 5.9$ Hz, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.97 (s, 3H), 4.11 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.46 (brd, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.54 (brd, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 9.01 (s, 1H).

EI-MS $m/z = 443$ (M^+).

元素分析 ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_6 \cdot 0.9\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値 : C, 60.09; H, 5.88; N, 3.05.

実測値 : C, 60.11; H, 6.01; N, 3.03.

実施例 22 (Z) - 2 - (2, 3-ジヒドロキシプロピルチオ) - 3 - (1-メチルインドール-3-イル) - 1 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 2-プロペン-1-オン (化合物 22)

参考例 16 で得られた 2 - (2, 3-ジヒドロキシプロピルチオ) - 3', 4',

5'-トリメトキシアセトフェノン (1.00 g) および 1-メチルインドール-3-カルボキシアリデヒド (0.50 g) をエタノール (8 mL) に溶解し、これにピペリジン (0.31 g) を加え、48 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶をエタノール/水 (1:1) の混合溶媒から再結晶化し、化合物 22 (844.8 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 2.24 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 13.6, 8.7$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 13.6, 3.5$ Hz, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.94 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.24 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.39 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.52 (s, 1H).

FAB-MS $m/z = 458$ ($M^+ + 1$).

元素分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{S}$ として)

計算値: C, 63.00; H, 5.95; N, 3.06.

実測値: C, 62.85; H, 5.97; N, 3.02.

実施例 23 (Z)-2-(2,3-ジヒドロキシプロピルチオ)-3-(4-メチルインドール-3-イル)-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロペン-1-オン (化合物 23)

参考例 16 で得られた 2-(2,3-ジヒドロキシプロピルチオ)-3',4',5'-トリメトキシアセトフェノン (397.5 mg) および 4-メチルインドール-3-カルボキシアリデヒド (WO 95/14003) (200.0 mg) をエタノール (2 mL) に溶解し、これにピペリジン (107.3 mg) を加え、48 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた粗生成物を酢酸エチル/ヘキサン (2:1) の混合溶媒から再結晶化した。得られた粗生成物を分取用 HPLC (YMC pack ODS, SH-343-5, S-5, 120A, 250 x 20 mm, アセトニトリル:水 = 40:60) で精製し、溶出液を減圧濃縮後、得られた粗結晶をイソプロピルエーテルから再結晶化し、化合物 23 (249.0 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 2.38 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.83 (dd, $J = 13.9, 8.6$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 13.9, 4.0$ Hz, 1H), 3.57 (dt, $J = 11.3, 5.8$ Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.94 (s, 3H), 4.13 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 9.07 (s, 1H).

FAB-MS $m/z = 458$ ($M^+ + 1$).

元素分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{S}$ として)

計算値 : C, 63.00; H, 5.95; N, 3.06.

実測値 : C, 63.00; H, 5.96; N, 3.05.

実施例 2 4 (Z) - 3 - (4 - クロロインドール - 3 - イル) - 2 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピルチオ) - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - プロペン - 1 - オン (化合物 2 4)

参考例 1 6 で得られた 2 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピルチオ) - 3', 4', 5' - トリメトキシアセトフェノン (948.0 mg) および 4 - クロロインドール - 3 - カルボキシアルデヒド [カナディアン ジャーナル オブ ケミストリー (Can. J. Chem.), 41 巻、1585 頁、1963 年] (537.0 mg) をエタノール (6 mL) に溶解し、これにピペリジン (296.7 mg) を加え、48 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル/ヘキサン (5 : 3) の混合溶媒から再結晶化し、化合物 2 4 (909.9 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 2.48 (brs, 1H), 2.87 (dd, $J = 13.6, 8.4$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 13.6, 4.0$ Hz, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.91 (s, 6H), 3.94 (s, 3H), 4.00 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.15-7.17 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 8.64 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.37 (s, 1H).

FAB-MS $m/z = 478, 480$ ($M^+ + 1$).

元素分析 ($\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClNO}_6\text{S}$ として)

計算値 : C, 57.80; H, 5.06; N, 2.93.

実測値 : C, 58.08; H, 5.16; N, 2.86.

実施例 25 (Z) - 2 - (2, 3-ジヒドロキシプロピルチオ) - 3 - (5-メチルインドール-3-イル) - 1 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 2-プロペン-1-オン (化合物 25)

参考例 16 で得られた 2 - (2, 3-ジヒドロキシプロピルチオ) - 3', 4', 5' -トリメトキシアセトフェノン (948.0 mg) および 5-メチルインドール-3-カルボキシアルデヒド (WO 95/14003) (477.0 mg) をエタノール (6 mL) に溶解し、これにピペリジン (255.5 mg) を加え、36 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶をエタノール/水 (2:3) の混合溶媒から再結晶化し、化合物 25 (710.9 mg) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 2.32 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.81 (dd, J = 13.7, 8.6 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 13.7, 3.8 Hz, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.97 (s, 3H), 4.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.30 (brs, 1H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.95 (brs, 1H), 8.58 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H).

FAB-MS m/z = 458 (M⁺ + 1).

元素分析 (C₂₄H₂₇NO₆S として)

計算値 : C, 63.00; H, 5.95; N, 3.06.

実測値 : C, 63.33; H, 6.10; N, 3.13.

実施例 26 (Z) - 3 - (5-クロロインドール-3-イル) - 2 - (2, 3-ジヒドロキシプロピルチオ) - 1 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 2-プロペン-1-オン (化合物 26)

参考例 16 で得られた 2 - (2, 3-ジヒドロキシプロピルチオ) - 3', 4', 5' -トリメトキシアセトフェノン (948.0 mg) および 5-クロロインドール-3-カルボキシアルデヒド (WO 95/14003) (537.0 mg) をエタノール (6 mL) に溶解し、これにピペリジン (296.7 mg) を加え、48 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト

グラフィーで精製した。得られた粗結晶を酢酸エチルから再結晶化し、化合物 26 (837.2 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ 2.78 (dd, $J = 13.2, 7.3$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J = 13.2, 4.6$ Hz, 1H), 3.29-3.39 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 4.55 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.18 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.00 (brs, 1H).

FAB-MS $m/z = 478, 480$ ($M^+ + 1$).

元素分析 ($\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClNO}_6\text{S}$ として)

計算値 : C, 57.80; H, 5.06; N, 2.93.

実測値 : C, 57.86; H, 5.13; N, 2.76.

実施例 27 (Z)-2-(2,3-ジヒドロキシプロピルチオ)-3-(5-フルオロインドール-3-イル)-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロペン-1-オン (化合物 27)

参考例 16 で得られた 2-(2,3-ジヒドロキシプロピルチオ)-3',4',5'-トリメトキシアセトフェノン (948.0 mg) および 5-フルオロインドール-3-カルボキシアリデヒド (WO 95/14003) (489.0 mg) をエタノール (20 mL) に溶解し、これにピペリジン (85.0 mg) を加え、36 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶をエタノール/水 (1:1) の混合溶媒から再結晶化し、化合物 27 (618.1 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ 2.78 (dd, $J = 13.1, 7.2$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J = 13.1, 4.7$ Hz, 1H), 3.25-3.40 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 4.56 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.02 (td, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.31 (dd, $J = 9.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 9.0, 4.0$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 11.96 (brs, 1H).

EI-MS $m/z = 461$ (M^+).

元素分析 ($C_{23}H_{24}FNO_6S \cdot 0.9H_2O$ として)

計算値 : C, 57.83; H, 5.44; N, 2.93.

実測値 : C, 57.89; H, 5.53; N, 2.93.

実施例 28 (Z)-2-(2, 3-ジヒドロキシプロピルチオ)-3-(6-メチルインドール-3-イル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロペン-1-オン (化合物 28)

参考例 16 で得られた 2-(2, 3-ジヒドロキシプロピルチオ)-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (1.58 g) および 6-メチルインドール-3-カルボキシアルデヒド (975.0 mg) をエタノール (10 mL) に溶解し、これにピペリジン (494.5 mg) を加え、36 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル/ヘキサン (5:3) の混合溶媒から再結晶化し、化合物 28 (1.23 g) を得た。

^1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 2.36 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.82 (dd, $J = 13.9, 8.9$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 13.9, 4.0$ Hz, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.97 (s, 3H), 4.16 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.96 (s, 1H).

EI-MS $m/z = 457$ (M^+).

元素分析 ($C_{24}H_{27}NO_6S \cdot 0.2H_2O$ として)

計算値 : C, 62.51; H, 5.99; N, 3.04.

実測値 : C, 62.46; H, 6.11; N, 2.95.

実施例 29 (Z)-2-(2, 3-ジヒドロキシプロピルチオ)-3-(6-エチルインドール-3-イル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロペン-1-オン (化合物 29)

参考例 16 で得られた 2-(2, 3-ジヒドロキシプロピルチオ)-3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノン (2.21 g) および 6-エチルインドール-3-カルボキシアルデヒド (WO 95/14003) (1.21 g) をエタノール

ール (14 mL) に溶解し、これにピペリジン (596.1 mg) を加え、30 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶をエタノール/水 (2 : 3) の混合溶媒から再結晶化し、化合物 29 (1.48 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ 1.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.70 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.80 (dd, $J = 13.3, 7.3$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 13.3, 4.6$ Hz, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 4.57 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 11.79 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H).

FAB-MS $m/z = 472$ ($M^+ + 1$).

元素分析 ($\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{S}$ として)

計算値 : C, 63.68; H, 6.20; N, 2.97.

実測値 : C, 63.79; H, 6.34; N, 2.93.

実施例 30 (Z) - 2 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピルチオ) - 3 - (6 - イソプロピルインドール - 3 - イル) - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - プロペン - 1 - オン (化合物 30)

参考例 16 で得られた 2 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピルチオ) - 3', 4', 5' - トリメトキシアセトフェノン (1.58 g) および 6 - イソプロピルインドール - 3 - カルボキシアルデヒド (WO 95/14003) (935.0 mg) をエタノール (10 mL) に溶解し、これにピペリジン (425.8 mg) を加え、24 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル/ヘキサン (1 : 1) の混合溶媒から再結晶化し、化合物 30 (1.23 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 2.33 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 13.5, 8.7$ Hz, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.08 (dd, $J = 13.5, 3.6$ Hz, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.63-3.83 (m, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.97 (s, 3H), 4.19 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.10 (s, 2H),

7.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.92 (brs, 1H).

FAB-MS $m/z = 486$ ($M^+ + 1$).

元素分析 ($C_{26}H_{31}NO_6S \cdot 0.6H_2O$ として)

計算値 : C, 63.45; H, 6.62; N, 2.69.

実測値 : C, 63.66; H, 6.71; N, 2.90.

実施例 3 1 (Z) - 3 - (6 - クロロインドール - 3 - イル) - 2 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピルチオ) - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - プロペン - 1 - オン (化合物 3 1)

参考例 1 6 で得られた 2 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピルチオ) - 3', 4', 5' - トリメトキシアセトフェノン (948.0 mg) および 6 - クロロインドール - 3 - カルボキシアルデヒド (WO 95/14003) (538.5 mg) をエタノール (20 mL) に溶解し、これにピペリジン (255.0 mg) を加え、38 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル/ヘキサン (1 : 1) の混合溶媒から再結晶化し、化合物 3 1 (270.3 mg) を得た。

^1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 2.51 (s, 1H), 2.86 (dd, $J = 13.9, 8.4$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J = 13.9, 4.0$ Hz, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.97 (s, 3H), 4.04 (s, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.16 (dd, $J = 8.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 9.25 (s, 1H).

FAB-MS $m/z = 478, 480$ ($M^+ + 1$).

元素分析 ($C_{23}H_{24}ClNO_6S \cdot 0.9H_2O$ として)

計算値 : C, 57.83; H, 5.44; N, 2.93.

実測値 : C, 57.89; H, 5.53; N, 2.93.

実施例 3 2 (Z) - 2 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピルチオ) - 3 - (6 - フルオロインドール - 3 - イル) - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - プロペン - 1 - オン (化合物 3 2)

参考例 16 で得られた 2 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピルチオ) - 3', 4', 5' - トリメトキシアセトフェノン (1.62 g) および 6 - フルオロインドール - 3 - カルボキシアルデヒド [ジャーナル オブ ザ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.)、6 巻、716 頁、1963 年] (838.2 mg) をエタノール (10 mL) に溶解し、これにピペリジン (437.7 mg) を加え、36 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶をエタノールから再結晶化し、化合物 32 (638.8 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 2.34 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 13.8, 8.6$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 13.8, 3.8$ Hz, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.97 (td, $J = 8.9, 2.2$ Hz, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.15 (dd, $J = 9.1, 2.2$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.9, 5.0$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 9.10 (brs, 1H).

FAB-MS $m/z = 462$ ($M^+ + 1$).

元素分析 ($\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FNO}_6\text{S}$ として)

計算値 : C, 59.86; H, 5.24; N, 3.04.

実測値 : C, 59.68; H, 5.17; N, 2.89.

実施例 33 (Z) - 3 - (6 - アセトアミドインドール - 3 - イル) - 2 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピルチオ) - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - プロペン - 1 - オン (化合物 33)

参考例 16 で得られた 2 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピルチオ) - 3', 4', 5' - トリメトキシアセトフェノン (1.58 g) および 6 - アセトアミドインドール - 3 - カルボキシアルデヒド (WO 95/14003) (1.64 g) をエタノール (20 mL) に溶解し、これにピペリジン (690.0 mg) を加え、38 時間加熱還流した。析出した結晶を濾取後、得られた粗結晶をエタノール/メタノール/N, N - ジメチルホルムアミド/水の混合溶媒から再結晶化し、化合物 33 (707.3 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ 2.05 (s, 3H), 2.79 (dd, $J = 13.4, 6.9$

Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 13.4, 5.0$ Hz, 1H), 3.27-3.38 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 4.55 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.09 (s, 2H), 7.10 (dd, $J = 8.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 11.80 (s, 1H).

EI-MS $m/z = 500$ (M^+).

元素分析 ($C_{25}H_{28}N_2O_7S$ として)

計算値 : C, 59.99; H, 5.64; N, 5.60.

実測値 : C, 59.97; H, 5.74; N, 5.72.

実施例 34 (Z)-3-(6-アセトアミド-1-メチルインドール-3-イル)-2-(2,3-ジヒドロキシプロピルチオ)-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロペン-1-オン (化合物 34)

実施例 33 で得られた化合物 33 (300.0 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド/テトラヒドロフラン (1:1) の混合溶媒に溶解し、これにヨウ化メチル (93.6 mg)、次いで水素化ナトリウム (60%油状物、26.4 mg) を加え、1.5 時間攪拌した。反応液をクロロホルムと水で分液し、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた粗結晶をクロロホルムで洗浄後、エタノール/N, N-ジメチルホルムアミド/水の混合溶媒から再結晶化し、化合物 34 (249.7 mg) を得た。

^1H -NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 2.06 (s, 3H), 2.80 (dd, $J = 13.2, 7.3$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 13.2, 4.6$ Hz, 1H), 3.27-3.38 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 4.54 (brs, 1H), 4.85 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.09 (s, 2H), 7.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.92 (s, 1H).

EI-MS $m/z = 514$ (M^+).

元素分析 ($C_{26}H_{30}N_2O_7S$ として)

計算値 : C, 60.69; H, 5.88; N, 5.44.

実測値 : C, 60.73; H, 5.99; N, 5.29.

実施例 3 5 3 - (インドール-3-イル) - 2 - [(2 S), (3 R) - 2, 3, 4 - トリヒドロキシブチルチオ] - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - プロペン-1-オン (化合物 3 5)

参考例 2 2 で得られた 3', 4', 5' - トリメトキシ-2 - [(2 S), (3 R) - 2, 3, 4 - トリヒドロキシブチルチオ] アセトフェノン (2 6 8. 0 mg) およびインドール-3-カルボキシアルデヒド (1 1 2. 3 mg) をエタノール (4 mL) に溶解し、これにピペリジン (6 6. 0 mg) を加え、9 6 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル/ヘキサンの混合溶媒から再結晶化し、化合物 3 5 (5 6. 9 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 2.96 (dd, $J = 13.6, 8.7$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 13.6, 4.0$ Hz, 1H), 3.23 (brs, 1H), 3.52-3.82 (m, 5H), 3.84 (s, 6H), 3.96 (s, 3H), 4.81 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 9.56 (brs, 1H).

FAB-MS $m/z = 474$ ($M^+ + 1$).

元素分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_7\text{S} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値 : C, 59.52; H, 5.88; N, 2.89.

実測値 : C, 59.60; H, 5.96; N, 2.86.

実施例 3 6 3 - (6-メチルインドール-3-イル) - 2 - [(2 S), (3 R) - 2, 3, 4 - トリヒドロキシブチルチオ] - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 - プロペン-1-オン (化合物 3 6)

参考例 2 2 で得られた 3', 4', 5' - トリメトキシ-2 - [(2 S), (3 R) - 2, 3, 4 - トリヒドロキシブチルチオ] アセトフェノン (1. 7 3 g) および 6-メチルインドール-3-カルボキシアルデヒド (0. 8 0 g) をエタノール (1 0 mL) に溶解し、これにピペリジン (0. 4 3 g) を加え、26 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル/ヘキサンの混合溶媒から再結

晶化し、化合物 36 (1.22 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 2.43 (s, 3H), 2.96 (dd, $J = 13.6, 8.7$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 13.6, 4.0$ Hz, 1H), 3.23 (brs, 1H), 3.53-3.82 (m, 5H), 3.84 (s, 6H), 3.96 (s, 3H), 4.84 (brs, 1H), 7.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 9.39 (brs, 1H).

FAB-MS $m/z = 488$ ($M^+ + 1$).

元素分析 ($\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_7\text{S}$ として)

計算値 : C, 61.59; H, 6.00; N, 2.87.

実測値 : C, 61.26; H, 6.12; N, 2.82.

実施例 37 3-(6-メチルインドール-3-イル)-2-[(2R), (3S)-2, 3, 4-トリヒドロキシブチルチオ]-1-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロペン-1-オン (化合物 37)

参考例 23 で得られた 3', 4', 5'-トリメトキシ-2-[(2R), (3S)-2, 3, 4-トリヒドロキシブチルチオ]アセトフェノン (1.73 g) および 6-メチルインドール-3-カルボキシアルデヒド (0.80 g) をエタノール (10 mL) に溶解し、これにピペリジン (0.43 g) を加え、48 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル/ヘキサンの混合溶媒から再結晶化し、化合物 37 (1.12 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 2.43 (s, 3H), 2.95 (dd, $J = 13.6, 8.7$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 13.6, 4.0$ Hz, 1H), 3.17 (brs, 1H), 3.53 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.64-3.82 (m, 4H), 3.84 (s, 6H), 3.96 (s, 3H), 4.83 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 9.36 (brs, 1H).

FAB-MS $m/z = 488$ ($M^+ + 1$).

元素分析 ($\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_7\text{S}$ として)

計算値 : C, 61.59; H, 6.00; N, 2.87.

実測値 : C, 61.56; H, 6.14; N, 2.82.

実施例 38 2-(2,3-ジヒドロキシプロピルチオ)-3-(インドール-5-イル)-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロペン-1-オン (化合物 38 a、化合物 38 b)

参考例 16 で得られた 2-(2,3-ジヒドロキシプロピルチオ)-3',4',5'-トリメトキシアセトフェノン (316.0 mg) および参考例 24 で得られたインドール-5-カルボキシアルデヒド (145.0 mg) をエタノール (5 mL) に溶解し、これにピペリジン (850.0 mg) を加え、72 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた混合物を分取用 HPLC (YMC pack ODS, SH-343-5, S-5, 120A, 250 x 20 mm, アセトニトリル : 水 = 35 : 65) で精製した。溶出液を減圧濃縮し、化合物 38 a (36.4 mg, Z 体) および化合物 38 b (17.0 mg, E 体) を得た。

化合物 38 a :

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 2.01 (brs, 1H), 2.62 (brs, 1H), 2.82 (dd, $J = 13.8, 8.4$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 13.8, 4.0$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 11.8, 5.8$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 11.4, 3.5$ Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.92 (s, 6H), 3.99 (s, 3H), 6.64 (brs, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.46 (brd, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.6, 1.3$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.85 (s, 1H).

FAB-MS $m/z = 444$ ($M^+ + 1$).

化合物 38 b :

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 2.66 (brs, 1H), 2.81 (dd, $J = 14.3, 6.9$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 14.3, 5.5$ Hz, 1H), 3.23 (brs, 1H), 3.67-3.98 (m, 3H), 3.83 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 6.47 (brs, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.39 (s, 1H).

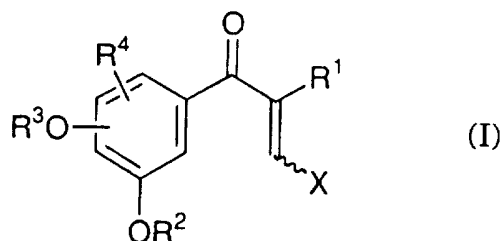
FAB-MS $m/z = 444$ ($M^+ + 1$).

産業上の利用可能性

本発明によれば、優れた抗腫瘍活性、免疫抑制活性および自己免疫疾患の治療効果を有するプロペノン誘導体を提供することができる。

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I)



〔式中、 R^1 は置換低級アルキルまたは YR^5 (式中、 Y は S または O を表し、 R^5 は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の環状エーテル残基を表す) を表し、 R^2 および R^3 は同一または異なって水素、低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表すか、あるいは R^2 と R^3 が一緒になって置換もしくは非置換のメチレンまたはエチレンを表し、 R^4 は水素、ヒドロキシ、低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアラルキルオキシまたはハロゲンを表し、 X は置換もしくは非置換のインドリル基を表す〕で表されるプロペノン誘導体またはその薬理上許容される塩。

2. R^1 が YR^5 (式中、 Y および R^5 は前記と同義である) を表す請求の範囲 1 記載のプロペノン誘導体またはその薬理上許容される塩。

3. R^1 が置換低級アルキルを表す請求の範囲 1 記載のプロペノン誘導体またはその薬理上許容される塩。

4. X が置換もしくは非置換のインドール-3-イル基を表す請求の範囲 1 ~ 3 記載のプロペノン誘導体またはその薬理上許容される塩。

5. 請求の範囲 1 ~ 4 記載のプロペノン誘導体またはその薬理上許容される塩からなる医薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/03504

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D209/12, C07H15/26, C07F7/10, A61K31/40, 70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D209/12, C07H15/26, C07F7/10, A61K31/40, 70

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)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X P, A	JP, 8-277242, A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), October 22, 1996 (22. 10. 96), Full descriptions (Family: none)	1, 3, 5 2, 4
X A	WO, 95/14003, A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), May 26, 1995 (26. 05. 95), Full descriptions & JP, 7-514343, A & EP, 680950, A	1, 3-5 2
A	JP, 5-507072, A (Rhone-Poulenc Rorer International (Holdings) Inc.), October 14, 1993 (14. 10. 93), Full descriptions & WO, 91/16305, A & AU, 9177568, A & EP, 527181, A	1 - 5



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

February 7, 1997 (07. 02. 97)

Date of mailing of the international search report

February 18, 1997 (18. 02. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁶ C07D209/12, C07H15/26, C07F7/10,
A61K31/40, 70

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁶ C07D209/12, C07H15/26, C07F7/10,
A61K31/40, 70

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X P, A	J P, 8-277242, A (協和醸酵工業株式会社), 22.10月.1996 (22.10.96), 全文 (ファミリーなし)	1, 3, 5 2, 4
X A	WO, 95/14003, A (協和醸酵工業株式会社), 26.5月.1995 (26.05.95), 全文& J P, 7-514343, A&EP, 680950, A	1, 3-5 2
A	J P, 5-507072, A (ローヌーブーラン ローラー インターナショナル (ハウルディングス) インコーポレイテッド), 14.10月.1993 (14.10.93), 全文&WO, 91/16305, A&AU, 9177568, A&EP, 527181, A	1-5

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07.02.97

国際調査報告の発送日

18.02.97

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号100
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
富永 保



4C 9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3454