

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-516908

(P2005-516908A)

(43) 公表日 平成17年6月9日(2005.6.9)

(51) Int. Cl.⁷

C07C 59/56

A61K 31/192

A61K 31/352

A61K 31/353

A61K 31/37

F I

C07C 59/56

A61K 31/192

A61K 31/352

A61K 31/353

A61K 31/37

テーマコード (参考)

4C062

4C086

4C204

4C206

4H006

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 94 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-549295 (P2003-549295)

(86) (22) 出願日 平成14年12月2日 (2002.12.2)

(85) 翻訳文提出日 平成16年7月23日 (2004.7.23)

(86) 国際出願番号 PCT/US2002/038506

(87) 国際公開番号 W02003/048101

(87) 国際公開日 平成15年6月12日 (2003.6.12)

(31) 優先権主張番号 60/334,081

(32) 優先日 平成13年11月30日 (2001.11.30)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(31) 優先権主張番号 60/406,252

(32) 優先日 平成14年8月26日 (2002.8.26)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 500114586

ザ パーナム インスティテュート

アメリカ合衆国 カリフォルニア 920

37, ラホヤ, ノース トリー パ

インズ ロード 10901

(71) 出願人 593195026

エスアールアイ インターナショナル

SR1 INTERNATIONAL

アメリカ合衆国 カリフォルニア 940

25, メンロ パーク, ラベンズウッド

アヴェニュー 333

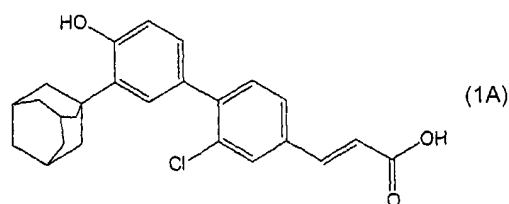
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 癌細胞におけるアポトーシスの誘導

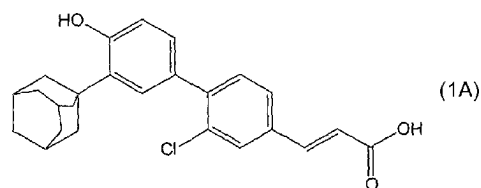
(57) 【要約】

本発明は、アポトーシスまたは細胞周期停止後のアポトーシスのインデューサーまたはインヒビターである化合物を提供する。さらに本発明は、白血病またはその他の形態の癌を患う哺乳類の治療のため、そして細胞のアポトーシスによって起こる疾患状態の治療のための医薬組成物および方法を提供する。

【化1】



4-[3-(1- アダマンチル)-4- ヒドロキシフェニル]-3- クロロけい皮酸,
(3-Cl-AHPC)



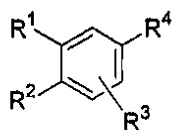
4-[3-(1-Adamantyl)-4-hydroxyphenyl]-3-chlorocinnamic,
acid (3-Cl-AHPC)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物または医薬上許容されるその塩：

【化 1】



(I)

10

[式中、 R^1 は、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、ハロ、ハロ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、(C_{1-10} アルキル)メルカプト、アミノ、(C_{1-10} アルキル)NH-、(C_{1-10} アルキル) $_2$ N-、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、 C_{6-30} ポリシクロアルキル、 C_{6-30} ポリシクロアルケニル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-30} ポリヘテロシクロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルケニル、 C_{3-30} ポリヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、(C_{1-10} アルキル)-C(O)-、(C_{3-8} シクロアルキル)-C(O)-、(C_{3-8} シクロアルケニル)-C(O)-、(C_{3-8} ヘテロシクロアルキル)-C(O)-、または(C_{3-8} ヘテロシクロアルケニル)-C(O)-；ここで環状の R^1 基は 1 または複数の C_{1-10} アルキル基によって置換されていてもよい；

20

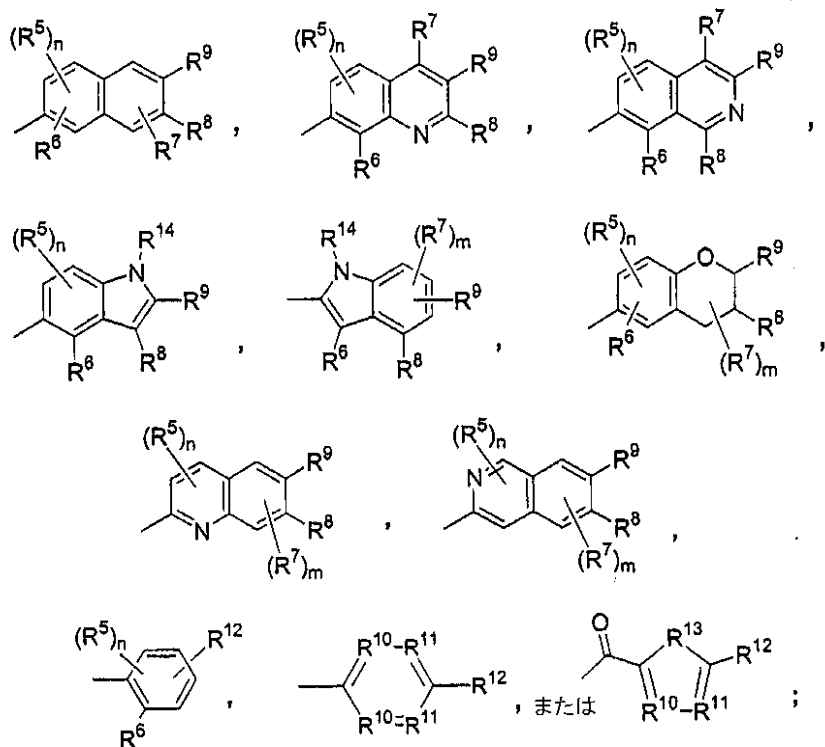
R^2 は、水素、ヒドロキシ、-SH、アミノ、-CN、(C_{1-10} アルキル)NH-、(C_{1-10} アルキル) $_2$ N-、-COOR 14 、-C(=O)R 14 、-C(=O)N(R 14) $_2$ 、-N(R 14)C(=O)R 14 、-P(O)(OR 14) $_2$ (ホスホン酸)、-S(O) $_2$ OR 14 (スルホン酸)、-S(O) $_2$ N(R 14) $_2$ (スルホンアミド)、-N-C(NH)-N(R 15) $_2$ (グアニジノ)、(ヒドロキシ) C_{1-10} アルキレン-、(C_{1-10} アルキル)-C(O)-、-C(O)-NHOR 14 (ヒドロキサム酸)、またはオキシム；

R^3 は、水素、 C_{1-10} アルキル、ヒドロキシ、アミノ、(C_{1-10} アルキル)NH-、(C_{1-10} アルキル) $_2$ N-、-COOR 14 (カルボン酸)、-P(O)(OR 14) $_2$ (ホスホン酸)、-S(O) $_2$ OR 14 (スルホン酸)、-S(O) $_2$ N(R 14) $_2$ (スルホンアミド)、-N-C(NH)-N(R 15) $_2$ (グアニジノ)、(ヒドロキシ) C_{1-10} アルキレン、(C_{1-10} アルキル)-C(O)-、-C(O)-NHOR 14 (ヒドロキサム酸)、カルボニルオキシム、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、-CF $_3$ またはニトロ；あるいは R^1 および R^3 はそれらが結合している環とともにポリ環状基を形成してもよく、該ポリ環状基は完全に飽和であっても、部分的に飽和であっても芳香族であってもよい；

30

R^4 は、

【化 2】



10

20

ここで各 R^5 は独立に、ヒドロキシ、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、アミノ、 $(C_{1-10}$ アルキル) $NH-$ 、 $(C_{1-10}$ アルキル) $_2N-$ 、(アミノ) C_{1-10} アルキレンオキシ)、 $(C_{1-10}$ アルキレンオキシ)、(アセトアミド) アルコキシ、 $(C_{1-10}$ アルキル)メルカプト、(ヒドロキシ) C_{1-10} アルキレン、ハロ、ハロ (C_{1-10}) アルキル、 $(C_{1-10}$ アルコキシ) C_{1-10} アルキレン、ニトロ、アセトアミド、フェニル、または置換されたフェニル；

R^6 および R^8 は独立に、水素、ヒドロキシ、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、アミノ、 $(C_{1-10}$ アルキル) $NH-$ 、 $(C_{1-10}$ アルキル) $_2N-$ 、(アミノ) C_{1-10} アルキレンオキシ)、 $(C_{1-10}$ アルキレンオキシ)、(アセトアミド) アルコキシ、 $(C_{1-10}$ アルキル)メルカプト、(ヒドロキシ) C_{1-10} アルキレン、ハロ、ハロ (C_{1-10}) アルキル、 $(C_{1-10}$ アルコキシ) C_{1-10} アルキレン、ニトロ、アセトアミド、フェニル、または置換されたフェニル；

30

各 R^7 は独立に、ヒドロキシ、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、アミノ、 $(C_{1-10}$ アルキル) $NH-$ 、 $(C_{1-10}$ アルキル) $_2N-$ 、(アミノ) C_{1-10} アルキレンオキシ)、 $(C_{1-10}$ アルキレンオキシ)、(アセトアミド) アルコキシ、 $(C_{1-10}$ アルキル)メルカプト、(ヒドロキシ) C_{1-10} アルキレン、ハロ、ハロ (C_{1-10}) アルキル、 $(C_{1-10}$ アルコキシ) C_{1-10} アルキレン、ニトロ、アセトアミド、フェニル、または置換されたフェニル、あるいは同じ炭素原子に結合している 2 つの R^7 基または R^7 および R^8 はオキソ (=O) であってもよい；

40

R^9 は、 $-COOR^{14}$ 、 $-P(O)(OR^{14})_2$ 、 $-S(O)_2OR^{14}$ 、 $-C(O)-NHOR^{14}$ 、チアゾリデンジオン、トロポロン、テトラゾール、ニトロ、 $-(CH_2)_jOR^{15}$ 、または $-N-C(NH)-N(R^{15})_2$ ；

R^{10} および R^{11} は独立に、S、N、CH、または CR^7 ；

R^{12} は、 $-C(R^{16})=C(R^{16})(R^9)$ 、アリール- R^9 、または 2-シクロプロピル- R^9 、ここで各 R^{16} は独立に、水素またはフッ素；

R^{13} は、S、O、NH、および $N(C_{1-10}$ アルキル)、 N (アリール) から選択される；

R^{14} は、水素、 (C_{1-25}) アルキルまたはアリール；

50

R^{1-5} は、水素、 $(C_{1-10} \text{ アルキル}) - C(=O) -$ 、または $(\text{アリール}) - C(=O) -$;

j は 1 から 10 ; そして n および m は独立に 0、1、2、または 3 ;

ここで R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 のいずれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ポリシクロアルキル、ポリシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ポリヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ポリヘテロシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリール基も、1または複数の、例えば 1、2、3、または 4 の置換基によって置換されていてもよく、該置換基は独立に以下から選択される：オキソ $(=O)$ 、ハロ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-S(O)_{0-2} C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル $-NR_a R_b$ 、フェニル、 C_{1-8} アルカノイル、 $-NR_a R_b$ 、 $-C(=O)NR_a R_b$ 、または $-SO_2 NNR_a R_b$;

ここで各 R_a および R_b は独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、アリール、 $(\text{アリール}) C_{1-8}$ アルキレン-、アリールカルボニル、またはアリールオキシカルボニル ; あるいは R_a および R_b はそれらが結合している窒素とともに、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、またはチオモルホリノ環を形成してもよい]。

【請求項 2】

R^1 が、分枝状アルキル、非分枝状アルキル、ポリシクロアルキル、ポリシクロアルケニル、ヘテロポリシクロアルキル、またはヘテロポリシクロアルケニルである、請求項 1 の化合物。

【請求項 3】

R^1 が、アダマンチル、ビシクロオクチル、ビシクロオクテニル、アザ-ビシクロオクチル、またはアザ-ビシクロオクテニルである、請求項 1 または 2 の化合物。

【請求項 4】

R^1 がアダマンチルである、請求項 1 - 3 のいずれかの化合物。

【請求項 5】

R^2 が、ヒドロキシ、 $-COOR^{1-4}$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、または $-SH$ である、請求項 1 - 4 のいずれかの化合物。

【請求項 6】

R^2 がヒドロキシである、請求項 1 - 5 のいずれかの化合物。

【請求項 7】

R^3 が、水素、メチル、エチル、クロロ、ブロモ、フルオロ、または $-CF_3$ である、請求項 1 - 6 のいずれかの化合物。

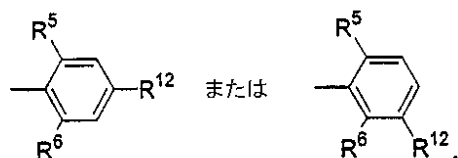
【請求項 8】

R^3 が、水素、またはメチルである、請求項 1 - 7 のいずれかの化合物。

【請求項 9】

R^4 が、

【化 3】



である、請求項 1 - 8 のいずれかの化合物。

【請求項 10】

R^5 および R^6 が独立に、水素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、クロロ、ブロモ、フルオロ、 $-CF_3$ 、 $-O-(CH_2)_3-NH_2$ または $-O-(CH_2)_3-NH-C(=O)CH_3$ である、請求項 1 - 9 のいずれかの化合物。

【請求項 1 1】

R^5 および R^6 が独立に、水素、メチル、メトキシ、エトキシ、クロロ、ブロモ、フルオロ、 $-CF_3$ 、 $-O-(CH_2)_3-NH_2$ または $-O-(CH_2)_3-NH-C(=O)CH_3$ である、請求項 1 - 1 0 のいずれかの化合物。

【請求項 1 2】

R^5 および R^6 が独立に、水素、メチル、クロロ、ブロモ、またはフルオロ、 $-CF_3$ 、 $-O-(CH_2)_3-NH_2$ または $-O-(CH_2)_3-NH-C(=O)CH_3$ である、請求項 1 - 1 1 のいずれかの化合物。

【請求項 1 3】

R^5 および R^6 の一方が水素であり、他方がメチル、クロロ、ブロモ、 $-CF_3$ 、 $-O-(CH_2)_3-NH_2$ OR または $-O-(CH_2)_3-NH-C(=O)CH_3$ である、請求項 1 - 1 2 のいずれかの化合物。 10

【請求項 1 4】

R^7 が、水素、メチル、エチル、アルコキシ、クロロ、ブロモ、フルオロ、または $-CF_3$ である、請求項 1 - 1 3 のいずれかの化合物。

【請求項 1 5】

R^7 および R^8 が独立に、水素、メチル、メトキシ、エトキシ、 $-O(CH_2)_3-NH R_a$ 、クロロ、ブロモ、またはフルオロである、請求項 1 - 1 4 のいずれかの化合物。

【請求項 1 6】

R^7 および R^8 が独立に、水素、メチル、 $-O(CH_2)_3-NH-C(=O)CH_3$ 、クロロ、ブロモ、またはフルオロである、請求項 1 - 1 5 のいずれかの化合物。 20

【請求項 1 7】

R^7 および R^8 が独立に、水素、メチル、またはクロロである、請求項 1 - 1 6 のいずれかの化合物。

【請求項 1 8】

R^9 が、 $-COOR^{14}$ 、 $-P(O)(OR^{14})_2$ 、 $-S(O)_2OR^{14}$ 、または $-C(O)-NHOR^{14}$ である、請求項 1 - 1 7 のいずれかの化合物。

【請求項 1 9】

R^9 が、 $-COOR^{14}$ である、請求項 1 - 1 8 のいずれかの化合物。

【請求項 2 0】

R^{10} および R^{11} が独立に、N、CH または CR^7 である、請求項 1 - 1 9 のいずれかの化合物。 30

【請求項 2 1】

R^{10} および R^{11} が独立に、CH または CR^7 である、請求項 1 - 2 0 のいずれかの化合物。

【請求項 2 2】

R^{12} が、 $-C(H)=C(H)(R^9)$ 、またはアリール- R^9 である、請求項 1 - 2 1 のいずれかの化合物。

【請求項 2 3】

R^{13} が、NH、または $N(C_{1-10} \text{ アルキル})$ である、請求項 1 - 2 2 のいずれかの化合物。 40

【請求項 2 4】

R^{14} が、水素またはアルキルである、請求項 1 - 2 3 のいずれかの化合物。

【請求項 2 5】

R^{14} が、水素、または $-(CH_2)_i Me$ であり、 i が 0 ~ 22 である、請求項 1 - 2 4 のいずれかの化合物。

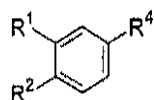
【請求項 2 6】

R^{14} が、水素、メチル、またはエチルである、請求項 1 - 2 5 のいずれかの化合物。

【請求項 2 7】

式 (II) を有する、請求項 1 - 2 6 のいずれかの化合物： 50

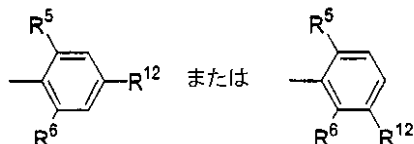
【化 4】



(II)

〔式中、 R^1 は、ポリシクロアルキル、例えば、アダマンチルであり、 R^2 は、 $-OH$ であり、 R^4 は、

【化 5】



10

ここで R^{12} は、 $-C(H)=C(H)-C(=O)OR^{14}$ であり、 R^{14} は水素またはエチル；そして R^5 および R^6 は独立に、水素、メチル、メトキシ、クロロ、またはフルオロである〕。

【請求項 28】

R^{12} が、E-異性体である、請求項 1 - 27 のいずれかの化合物。

【請求項 29】

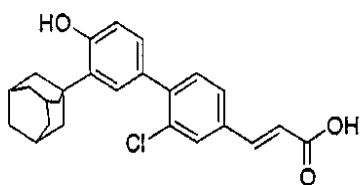
R^3 が、 $-CF_3$ である、請求項 1 - 27 のいずれかの化合物。

20

【請求項 30】

下記式を有する請求項 1 - 27 のいずれかの化合物：

【化 6】



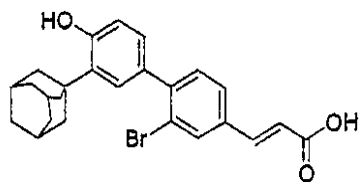
またはその医薬上許容される塩。

30

【請求項 31】

下記式を有する請求項 1 - 27 のいずれかの化合物：

【化 7】



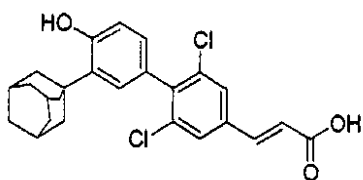
またはその医薬上許容される塩。

40

【請求項 32】

下記式を有する請求項 1 - 27 のいずれかの化合物：

【化 8】



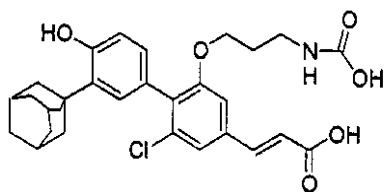
またはその医薬上許容される塩。

50

【請求項 33】

下記式を有する請求項 1 - 27 のいずれかの化合物：

【化 9】



またはその医薬上許容される塩。

10

【請求項 34】

癌細胞と、癌細胞の生存度を減少させるのに有効な請求項 1 - 33 のいずれかの化合物とを接触させることを含む、哺乳類における癌の治療方法。

【請求項 35】

癌が、肺癌、乳癌、前立腺癌、または白血病である、請求項 34 の方法。

【請求項 36】

白血病が、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、または慢性骨髄性白血病である、請求項 34 または 35 の方法。

【請求項 37】

標的細胞と、標的細胞のアポトーシスの誘導、カスパーゼ活性の調節、または細胞死の誘導に有効な請求項 1 - 33 のいずれかの化合物を接触させることを含む、哺乳類におけるアポトーシスの誘導、カスパーゼ活性の調節、または細胞死の誘導の方法。

20

【請求項 38】

薬物療法において使用するための請求項 1 - 33 のいずれかの化合物。

【請求項 39】

哺乳類における癌の治療に有用な薬物を調製するための請求項 1 - 33 のいずれかの化合物の使用。

【請求項 40】

癌が、肺癌、乳癌、前立腺癌、または白血病である、請求項 39 の使用。

【請求項 41】

白血病が、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、または慢性骨髄性白血病である、請求項 39 または 40 の使用。

30

【請求項 42】

哺乳類におけるアポトーシスの誘導、カスパーゼ活性の調節、または細胞死の誘導に有用な薬物を調製するための請求項 1 - 33 のいずれかの化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2001年11月30日出願の米国仮特許出願第60/334081号および2002年8月26日出願の米国仮特許出願第60/406252号からの優先権を主張し、これらは引用により本出願に含まれる。

40

【0002】

(政府権利の声明)

本発明は、国立衛生研究所(National Institutes of Health)によって与えられる認可番号CA51993の下、政府の補助によってなされた。米国政府は本発明に関する一定の権利を有する。

【背景技術】

【0003】

急性骨髄性白血病(AML)は、広範な表現型を示す多数の亜分類から成る不均一な疾

50

患である (Berman, E., Curr. Opin. Hematol., 4: 205-11 (1999) および Bruservd, O. et al., Stem Cells, 18: 157-65 (2000) を参照されたい)。この疾患に対する主な治療アプローチは、重篤な毒性を伴う化学療法薬の使用であった。その効果において非特異的ではあるが、かかる療法により AML 患者の生存がかなり向上した (Saez, R.A., Cancer Control, 4: 399-406 (1997); Bruservd, O. et al., Stem Cells, 18: 343-351 (2000); および Stein, A.S. et al., Leukemia, 14: 1191-1196 (2000) を参照されたい)。最近、より標的化された療法が開発された。急性前骨髄球性白血病 (APL) 患者のトランスレチノイン酸 (tRA) による治療の結果、細胞が分化し、患者の 90% が完全な寛解に達した (Chen, Z.X. et al., Blood, 78: 1413-1419 (1991); Castaigne, S. et al., Blood, 76: 1704-1709 (1990); および Warrell, R.P. et al., N. Engl. J. Med., 324: 1385-1393 (1991) を参照されたい)。tRA は核内レチノイン酸受容体 (RAR) に対するリガンドとしての役割を介して、その効果を遺伝子発現の調節により発揮する。次いでかかる複合体はレチノイド応答性遺伝子の調節領域に位置する RARE コンセンサス配列に結合する。APL 細胞の tRA を介する分化に対する選択的感受性は、特有の PML-RAR 融合産物の特異的発現、それに続く前骨髄球段階におけるかかる細胞の成熟停止に帰する; マイクロモル濃度の tRA にかかる細胞を晒すことにより、PML-RAR 融合産物が分解し、正常の RAR 受容体機能が回復し、次いで APL 細胞が成熟する。

【0004】

Z. M. Shao ら (1995) により最近、レチノイド 6-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-2-ナフタレンカルボン酸 (AHPN) が、多くの細胞型におけるアポトーシスの強力なインデューサーであることが示された。天然および合成レチノイドはともに、特異的 RAR および核内レチノイン酸 X 受容体 (RXR) へのそれらの結合および活性化を介して生物作用を発揮する。リガンドと複合体形成し、そしてレチノイド応答要素 (RARE および RXRE) と称される遺伝子のプロモーターにおける特異的領域に結合したこれら受容体が、遺伝子発現を調節する。AHPN は RXR には結合せず、非常に弱い RAR サブタイプ の結合因子かつトランス活性化因子であるが、1 μM において RAR と RAR に結合してトランス活性化する。これら受容体の活性化を介して AHPN がアポトーシスを誘導するか否かは未だ議論の余地がある。AHPN に曝すことにより、機能性の RAR を欠くヒト白血病細胞系 HL-60R および tRA の抗増殖作用に耐性である細胞系 K562 のアポトーシスが起る。これらの結果は AHPN が、少なくとも骨髄球性白血病細胞においてレチノイド受容体との直接の相互作用を伴わない新規な経路を介して細胞死を誘導するということを示唆する。AHPN はまた、p38 と JNK キナーゼの活性化を誘導することにより 1 時間以内に迅速な MAPK キナーゼ経路の活性化を引き起こす。これらキナーゼの活性化は、古典的な RAR/RXR-シグナル伝達経路を介して機能する標準的レチノイドに細胞を曝した後には観察されない。JNK 活性化は多数の薬剤によるアポトーシスの誘導において主要な役割を果たすものとして関与しており、最近、p53 の活性化、次いで交感神経細胞における p53-媒介-アポトーシスを導くことが示された。

【0005】

急性リンパ球性白血病患者から得た細胞系 ALL-REH におけるアポトーシスを誘導する AHPN の能力が調べられた。AHPN 処理によりカスパーゼ 3 活性の刺激が導かれ、次いでアポトーシスを促進する特有の Bcl-X_L 切断産物が生じる。AHPN は患者から得た ALL 細胞におけるアポトーシスを誘導した。残念ながら、細胞培養において白血病細胞のアポトーシスを誘導するのに要求される AHPN の濃度をマウスに投与した場合、有害な副作用が生じた。かかる結果はヒトに投与した場合にも類似の毒性が生じることを強く示唆する。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

それゆえ、アポトーシスまたは細胞周期停止後のアポトーシスのより有用なインデュー

サーまたはインヒビターである化合物に対する要求がいまだ存在する。さらに、白血病またはその他の形態の癌を患う哺乳類の治療用および細胞のアポトーシスによって起こる疾患状態の治療用の医薬組成物および方法が求められている。

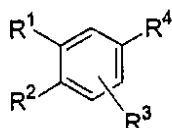
【課題を解決するための手段】

【0007】

(発明の概要)

本発明は、アポトーシスまたは細胞周期停止後のアポトーシスの有用なインデューサーまたはインヒビターである化合物を提供する。本発明の化合物は下記式(I)を有する：

【化1】



(I)

10

[式中、 R^1 は、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、ハロ、ハロ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、(C_{1-10} アルキル)メルカプト、アミノ、(C_{1-10} アルキル)NH-、(C_{1-10} アルキル) $_2$ N-、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、 C_{6-30} ポリシクロアルキル、 C_{6-30} ポリシクロアルケニル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 C_{6-30} ポリヘテロシクロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルケニル、 C_{3-30} ポリヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、(C_{1-10} アルキル)-C(O)-、(C_{3-8} シクロアルキル)-C(O)-、(C_{3-8} シクロアルケニル)-C(O)-、(C_{3-8} ヘテロシクロアルキル)-C(O)-、または(C_{3-8} ヘテロシクロアルケニル)-C(O)-；ここで環状 R^1 基は任意にアルキル基で置換されていてもよい；

20

R^2 は、水素、ヒドロキシ、-SH、アミノ、-CN、(C_{1-10} アルキル)NH-、(C_{1-10} アルキル) $_2$ N-、-COOR 14 、-C(=O)R 14 、-C(=O)N(R 14) $_2$ 、-N(R 14)C(=O)R 14 、-P(O)(OR 14) $_2$ (ホスホン酸)、-S(O) $_2$ OR 14 (スルホン酸)、-S(O) $_2$ N(R 14) $_2$ (スルホンアミド)、-N-C(NH)-N(R 15) $_2$ (グアニジノ)、(ヒドロキシ) C_{1-10} アルキレン-、(C_{1-10} アルキル)-C(O)-、-C(O)-NHOR 14 (ヒドロキサム酸)、またはオキシム；

30

R^3 は、水素、 C_{1-10} アルキル、ヒドロキシ、アミノ、(C_{1-10} アルキル)NH-、(C_{1-10} アルキル) $_2$ N-、-COOR 14 (カルボン酸)、-P(O)(OR 14) $_2$ (ホスホン酸)、-S(O) $_2$ OR 14 (スルホン酸)、-S(O) $_2$ N(R 14) $_2$ (スルホンアミド)、-N-C(NH)-N(R 15) $_2$ (グアニジノ)、(ヒドロキシ) C_{1-10} アルキレン、(C_{1-10} アルキル)-C(O)-、-C(O)-NHOR 14 (ヒドロキサム酸)、カルボニルオキシム、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、-CF $_3$ またはニトロ；

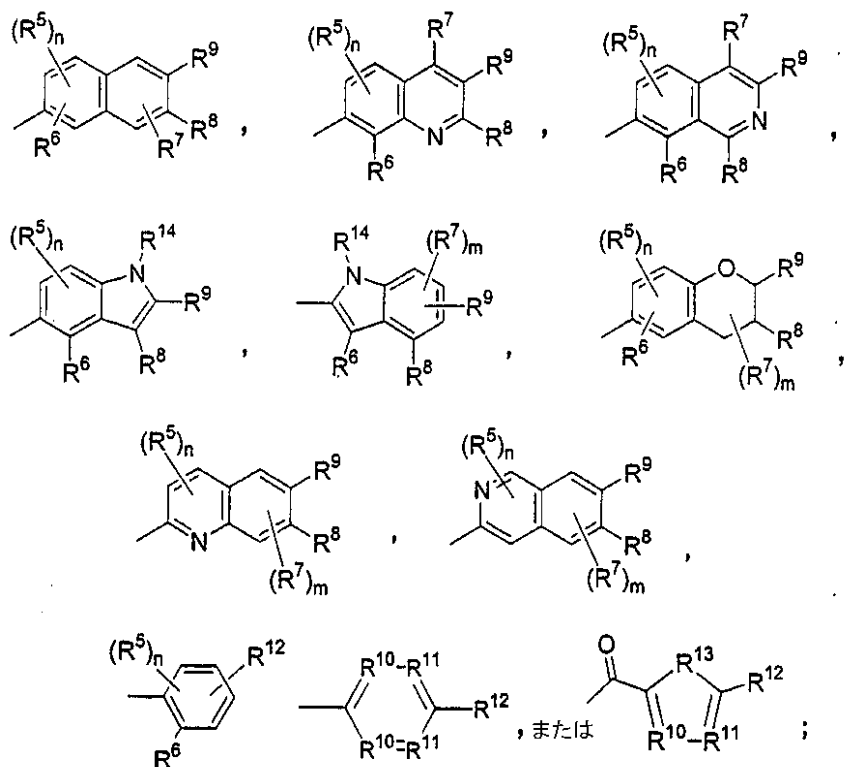
R^1 および R^3 はそれらが結合している環とともにポリ環状基を形成してもよい；該ポリ環状基は完全に飽和であっても芳香族であっても部分的に飽和であっても部分的に芳香族であってもよい；

40

【0008】

R^4 は、

【化 2】



10

20

各 R^5 基は独立に、ヒドロキシ、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、アミノ、 $(C_{1-10}$ アルキル) $NH-$ 、 $(C_{1-10}$ アルキル) $_2N-$ 、 $(アミノ)C_{1-10}$ アルキレンオキシ)、 $(アセトアミド)アルコキシ$ 、 $(C_{1-10}$ アルキル)メルカプト、 $(ヒドロキシ)C_{1-10}$ アルキレン、ハロ、ハロ(C_{1-10}) アルキル、 $(C_{1-10}$ アルコキシ) C_{1-10} アルキレン、ニトロ、アセトアミド、フェニル、または置換されたフェニル；

R^6 および R^8 基は独立に、水素、ヒドロキシ、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、アミノ、 $(C_{1-10}$ アルキル) $NH-$ 、 $(C_{1-10}$ アルキル) $_2N-$ 、 $(アミノ)C_{1-10}$ アルキレンオキシ)、 $(アセトアミド)アルコキシ$ 、 $(C_{1-10}$ アルキル)メルカプト、 $(ヒドロキシ)C_{1-10}$ アルキレン、ハロ、ハロ(C_{1-10}) アルキル、 $(C_{1-10}$ アルコキシ) C_{1-10} アルキレン、ニトロ、アセトアミド、フェニル、または置換されたフェニル；

30

R^7 基は独立に、ヒドロキシ、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、アミノ、 $(C_{1-10}$ アルキル) $NH-$ 、 $(C_{1-10}$ アルキル) $_2N-$ 、 $(アミノ)C_{1-10}$ アルキレンオキシ)、 $(アセトアミド)アルコキシ$ 、 $(C_{1-10}$ アルキル)メルカプト、 $(ヒドロキシ)C_{1-10}$ アルキレン、ハロ、ハロ(C_{1-10}) アルキル、 $(C_{1-10}$ アルコキシ) C_{1-10} アルキレン、ニトロ、アセトアミド、フェニル、または置換されたフェニル、あるいは同じ炭素原子に結合している 2 つの R^7 基または R^7 および R^8 は、オキソ(=O)であってもよい。

40

【0009】

R^9 は、 $-COOR^{14}$ 、 $-P(O)(OR^{14})_2$ 、 $-S(O)_2OR^{14}$ 、 $-C(O)NHOR^{14}$ 、チアゾリデンジオン、トロポロン、テトラゾール、ニトロ、 $-(CH_2)_jOR^{15}$ 、または $-N-C(NH)-N(R^{15})_2$ ；

R^{10} および R^{11} は独立に、O、S、N、CH、または CR^7 ；ただし、 R^{10} または R^{11} が O または S の場合、 R^{10} または R^{11} に結合している結合手は単結合である；

R^{12} は、 $-C(R^{16})=C(R^{16})(R^9)$ 、アリール- R^9 、または 2-シクロプロピル- R^9 、ここで各 R^{16} は独立に、水素またはフッ素；

50

R^{13} は、S、O、NH、N(C₁₋₁₀ アルキル)、またはN(アリール)；

R^{14} は、水素、(C₁₋₂₅) アルキルまたはアリール；

R^{15} は、水素、(C₁₋₁₀ アルキル)-C(O)-、または(アリール)-C(O)-；そして、j は1から10、nおよびmは独立に0、1、2、または3；

【0010】

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 のあらゆるアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ポリシクロアルキル、ポリシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ポリヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ポリヘテロシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリール基は、任意に1または複数、例えば1、2、3、または4の以下から独立に選択される置換基で置換されていてもよい：オキソ(=O)、ハロ、-OH、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、-S(O)₀₋₂C₁₋₆アルキル、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、C₁₋₈アルキル-NR_aR_b、フェニル、C₁₋₈アルカノイル、-NR_aR_b、-C(=O)NR_aR_b、oまたは-SO₂NNR_aR_b；

ここで各R_aおよびR_bは独立に、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルカノイル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、アリール、(アリール)C₁₋₈アルキレン-、アリールカルボニル、またはアリールオキシカルボニル；あるいはR_aおよびR_bはそれらが結合している窒素とともにピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、またはチオモルホリノ環を形成する；

nおよびmは独立に、0、1、2、または3]。

【0011】

本発明はまた、式(I)の化合物の医薬塩も提供する。

【0012】

本発明は、薬物療法における使用(例えば、アポトーシスの誘導、カスパーゼ活性の調節、細胞死の誘導、または癌の治療における使用、好ましくは肺癌、乳癌、前立腺癌、その他の形態の癌、および白血病、例えば、急性リンパ球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、そしてその他の増殖の疾患の治療における使用)のための式Iの化合物および、哺乳類、例えばヒトにおけるアポトーシスの誘導、カスパーゼ活性の調節、細胞死の誘導、または癌の治療、好ましくは肺癌、乳癌、前立腺癌、CML、ALL、AML、その他の形態の癌または白血病、およびその他の増殖の疾患の治療用の薬物の製造のための式Iの化合物の使用を提供する。本発明の化合物はAHPNアンタゴニスト経路を用いるアポトーシスが症状の1つである疾患の治療にも有用である。かかる疾患としては例えば、心臓病、パーキンソン病、アルツハイマー病などが挙げられる。

【0013】

本発明はまた、(本明細書に記載するように)インビトロまたはインビボで細胞と有効量の本発明の化合物を接触させる工程を含む、アポトーシスまたは細胞死を誘導する方法も提供する。

【0014】

本発明はまた、(本明細書に記載するように)有効量の本発明の化合物を哺乳類に投与することを含む、かかる治療を必要とする哺乳類におけるアポトーシスを誘導する方法も提供する。

【0015】

本発明は、(本明細書に記載するように)インビトロまたはインビボで細胞と有効量の本発明の化合物を接触させる工程を含む、細胞におけるカスパーゼ(例えば、カスパーゼ9および/または3)を活性化する方法も提供する。

【0016】

本発明はまた、(本明細書に記載するように)ヒトなどの哺乳類におけるカスパーゼ(例えば、カスパーゼ3)活性化が関与する病状または症状の予防または治療方法も提供する。該方法は、かかる治療を必要とする哺乳類に、カスパーゼ調節に有効な量の本発明の

化合物を投与する工程を含む。

【0017】

本発明はまた、(本明細書に記載するように)インビトロまたはインビボで細胞と有効量の本発明の化合物を接触させる工程を含む細胞死を誘導するための治療方法を提供する。

【0018】

本発明はまた、(本明細書に記載するように)かかる治療を必要とする哺乳類に有効量の本発明の化合物を哺乳類に投与する工程を含む哺乳類において細胞死を誘導する方法も提供する。

【0019】

本発明はまた、(本明細書に記載するように)哺乳類に有効量の本発明の化合物を投与する工程を含む、治療を必要とする哺乳類における癌(例えば、肺癌、乳癌、前立腺癌、ALL、AML、固形腫瘍、その他の形態の癌または白血病、およびその他の増殖の疾患)の治療方法を提供する。

【0020】

(図面の簡単な説明)

図1は、化合物AHPNおよび3-Cl-AHPCの構造を示す。

【0021】

図2は、M07e細胞系における3-Cl-AHPCとtRAによる増殖の阻害とアポトーシスの誘導を示す。M07e細胞を、5%FBSを追加したRPMI1640に播種し、一晚インキュベートし、様々な濃度の3-Cl-AHPCまたはtRAを添加し、細胞を様々な時間に収集した。(図2A)3-Cl-AHPCによる増殖の阻害;(図2B)3-Cl-AHPCによるアポトーシスの誘導;(図2C)tRAによるM07e増殖の阻害。

【0022】

図3は、3-Cl-AHPCとtRAによる白血病芽球(leukemic blast)の増殖の阻害およびアポトーシスの誘導を示す。患者から得た白血病細胞を明細書に記載のようにして培養した。AHPN、3-Cl-AHPCおよびtRAを最終濃度1 μ Mとなるように添加した。細胞を様々な時期に回収し、細胞数とアポトーシス細胞のパーセンテージを材料と方法に記載のようにして評価した。(図3A、B、C、D、E、F、G、H、およびI)3-Cl-AHPCまたはtRAによるアポトーシスの誘導。(図3J、K、L、M、およびN)3-Cl-AHPCおよびtRAによる増殖の阻害。(図3O)患者1の白血病細胞を様々な濃度の3-Cl-AHPCに120時間曝した。結果は3回の独立した試験の平均を表し、試験間の変異はエラーフラグを示さない場合10%未満である。

【0023】

図4は、フローサイトメトリーによって評価した白血病細胞における3-Cl-AHPC-媒介アポトーシスを示す。白血病細胞(図4AおよびB:患者1、図4CおよびD:患者10)を、1 μ Mの3-Cl-AHPCまたは媒体のみで24時間処理し、収集してアポトーシス細胞のパーセンテージをApo Direct Kitを用いて測定した。媒体処理した細胞(図4AおよびC)および3-Cl-AHPC-処理した細胞(図4BおよびD)において、アポトーシス細胞のパーセンテージは以下の通りであった。4A:4%;4B:67%;4C:9%;そして4D:80%。

【0024】

図5は、3-Cl-AHPCによる、白血病およびCFU-GMのコロニー形成の阻害を示す。(図5A)白血病細胞および(図5B)CFU-GMコロニーを様々な濃度の3-Cl-AHPCの存在下または不在下で培養し、コロニー形成を材料と方法に記載のように評価した。

【0025】

図6は、3-Cl-AHPC-媒介カスパーゼ活性化を示す。M07eおよび白血病細胞(患者1)を3-Cl-AHPCまたは媒体のみで処理し、カスパーゼの活性化を材料

10

20

30

40

50

と方法に記載のように評価した。(図6A) M07e細胞を媒体のみまたは0.5 μ Mの3-Cl-AHPcで処理し、様々な時期に収集した。(図6B) 白血病細胞を1 μ Mの3-Cl-AHPcで処理し、様々な時期に収集した。(図6C) 3-Cl-AHPcによるカスパーゼ3の活性化。患者1から得た白血病細胞を1 μ Mの3-Cl-AHPcまたは媒体のみで処理し、細胞を24または48時間後に収集した。カスパーゼ3酵素前駆体レベルを材料と方法に記載のようにウェスタンブロットを用いて測定した。アクチンレベルを用いてローディングを評価した。結果は2回の独立した実験の代表である。

【0026】

図7は、3-Cl-AHPc-媒介アポトーシスにおけるPARPの切断を示す。(図7A) M07eおよび患者10から得た(図7B) 白血病細胞を1 μ Mの3-Cl-AHPcに24時間曝した。細胞を収集し材料と方法に記載のようにウェスタンブロットを行った。

10

【0027】

図8は、3-Cl-AHPc-媒介Bcl-X_L切断を示す。患者11から得た白血病細胞を、(図8A) 1 μ Mの3-Cl-AHPcの存在下および不在下で様々な時間インキュベートした。あるいは、(図8B) 1 μ Mの3-Cl-AHPcの存在下、50 μ MのカスパーゼインヒビターZVAD-fmkの存在下および不在下で24時間インキュベートした。方法に記載のように抗-Bcl-X_L抗体を用いてウェスタンブロットを行った。アクチンレベルを用いてローディングを評価した。

【0028】

20

図9は、p38、ERKおよびJNKの3-Cl-AHPcによる活性化を示す。M07eおよび白血病細胞をカスパーゼインヒビターである50 μ MのZVAD-fmkの存在下および不在下で1 μ Mの3-Cl-AHPc、1 μ MのtRAまたは媒体のみに曝した。ホスホ-p38、ホスホ-ERKおよびホスホ-JNKレベルを材料と方法に記載のようにウェスタンブロットを用いて評価した。(図9A、B、およびC) ホスホ-p38；(図9D、E、およびF) ホスホ-ERK；そして(図9G、H、I、およびJ) ホスホ-JNK。

【0029】

図10Aは、3-Cl-AHPc-媒介JNK活性化の阻害を示す。白血病細胞(患者1)を1 μ Mの3-Cl-AHPc、20 μ MのPD169316またはその組み合わせに曝した。(図10A) JNK活性化。

30

【0030】

図10Bは方法に記載のように評価したアポトーシス細胞のレベルを示す。* * 3-Cl-AHPcのみに媒介された場合より有意に少ないアポトーシス($p < 0.01$)。エラーバーは標準偏差を示す。

【0031】

図11および12は3-Cl-AHPcによる処理後の様々な癌細胞のアポトーシスの誘導を示す。

【0032】

図13は、tRAおよび3-Cl-AHPcによる処理後のヒト一次急性骨髄性白血病(AML)細胞における細胞死(アポトーシス)の誘導を示す。

40

【0033】

(詳細な説明)

特に断りのない限り以下の定義を用いる：

ハロは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである。

アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニルなどは、直鎖状および分枝状の両方の基を示す；ただし、「プロピル」というように個々の基に言及する場合は、直鎖状基のみを含み、「イソプロピル」などの分枝鎖異性体については具体的に言及する。

アリールは、フェニル基または、少なくとも1つの環が芳香族である約9から10の環原子を有するオルト-縮合二環式炭素環式基を示す。

50

ヘテロアリールは、炭素および 1 から 4 のそれぞれ非ペルオキシド酸素、硫黄、および N (X) からなる群から選択されるヘテロ原子からなる 5 から 6 の環原子を含む単環式芳香族環の環炭素を介して結合している基 (ここで X は存在しないかまたは H、O、(C₁ - C₄) アルキル、フェニルまたはベンジル)、およびそれらが由来する約 8 から 10 の環原子のオルト - 縮合二環式 - 複素環基、特にベンズ - 誘導体またはプロピレン、トリメチレン、またはテトラメチレンジ基 (digroup) との融合に由来するものを含む。

【 0 0 3 4 】

具体的には、「アルキル」の語は 1 から 24 の炭素原子の分枝状または非分枝状飽和炭化水素基を意味する。例えば、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、t - ブチル、オクチル、デシル、テトラデシル、ヘキサデシル、エイコシル、テトラコシルなどが挙げられる。本発明において好ましいアルキル基は、1 から 15 の炭素原子を含むもの、例えば (トリエチル) メチル、t - メチル - 2 - ブチルなどである。

10

【 0 0 3 5 】

本明細書において「低級アルキル」の語は、炭素原子数 1 から 12、好ましくは 1 から 10 のアルキル基を意味する。

【 0 0 3 6 】

本明細書において「シクロアルキル」の語は、炭素原子数 3 から 8、好ましくは、3、5 または 6 の環状アルキル基を意味する。「ポリシクロアルキル」の語は、1 より多い、即ち 2 以上の環を有する炭素原子数 6 から 30 のシクロアルキル基を意味する。「シクロアルケニル」の語は、少なくとも 1 つの二重結合を有する炭素原子数 3 から 8、好ましくは 5 または 6 のシクロアルキル基を意味する。「ポリシクロアルケニル」の語は、少なくとも 1 つの二重結合を有し、1 より多い、即ち 2 以上の環を有する炭素原子数 6 から 30 のシクロアルキル基を意味する。具体的なポリシクロアルキルまたはポリシクロアルケニル置換基には、ビシクロアルキルおよびビシクロアルケニル基、例えば、ビシクロオクチルまたはビシクロオクテニルなど；トリシクロアルキルおよびトリシクロアルケニル基、例えば、アダマンチル、ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン、ビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 2 - エンなどが挙げられる。

20

【 0 0 3 7 】

本明細書において「ヘテロシクロアルキル」の語は、1 または複数の炭素原子が窒素、酸素および硫黄などのヘテロ原子によって置換されているシクロアルキル基を意味する。「ポリヘテロシクロアルキル」の語は、1 または複数の炭素原子が窒素、酸素および硫黄などのヘテロ原子によって置換されており、1 より多い、即ち 2 以上の環を有するポリシクロアルキル基を意味する。「ヘテロシクロアルケニル」の語は、1 または複数の炭素原子が窒素、酸素および硫黄などのヘテロ原子によって置換されており、少なくとも 1 の二重結合を有するポリシクロアルキル基を意味する。「ポリヘテロシクロアルケニル」の語は、1 または複数の炭素原子が窒素、酸素および硫黄などのヘテロ原子によって置換されており、少なくとも 1 の二重結合を有し、1 より多い、即ち 2 以上の環を有するポリシクロアルキル基を意味する。具体的なヘテロポリシクロアルキルまたはヘテロポリシクロアルケニル置換基としては、ヘテロビシクロアルキルおよびヘテロビシクロアルケニル基、例えば、アザ - ビシクロクチルまたはアザ - ビシクロクテニルなどが挙げられる。

30

40

【 0 0 3 8 】

本明細書において「アルコキシ」の語は、単一の末端エーテル結合を介して結合しているアルキル基を意味し、即ち「アルコキシ」基は、- OR (ここで R は上記のアルキル) として定義される。「低級アルコキシ」基は、炭素原子数 1 から 12、好ましくは 1 から 10 のアルコキシ基を意味する。本明細書において「アルキルメルカプト」の語は同様に単一の末端チオエーテル結合を介して結合しているアルキル基を意味する。

【 0 0 3 9 】

「アルキルアミノ」および「ジアルキルアミノ」の語は、それぞれ 1 および 2 のアルキル基を有する末端アミン基を意味する。

50

【0040】

本明細書において「アルキレン」の語は、炭素原子数1から24の二価の飽和の直鎖状または非直鎖状の炭化水素鎖を意味し、例えば、メチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂CH₂-)、プロピレン(-CH₂CH₂CH₂-)、2-メチルプロピレン(-CH₂CH(CH₃)-CH₂-)、ヘキシレン(-(CH₂)₆-)などが含まれる。「低級アルキレン」は、炭素原子数1から8、好ましくは1から6のアルキレン基を意味する。本明細書において「シクロアルキレン」の語は、二価の環状アルキレン基を意味し、典型的には3-、5-、6-、9-、または10-員環である。「ヘテロシクロアルキレン」の語は、同様に1または複数のヘテロ原子を含む二価の環状アルキレン基を意味する。

10

【0041】

本明細書において「アルケニル」の語は、炭素原子数2から24のモノ-不飽和、ジ-不飽和またはポリ不飽和炭化水素基を意味する。このクラスの好ましい基は炭素原子数2から12のものである。非対称構造、例えば、(AB)C=C(DE)は、EおよびZ異性体の両方を含むことを意図する。これは非対称アルケンが存在する場合の構造式において想定され、それは結合記号によって明確に示される。

【0042】

本明細書において「アリール」の語は、芳香族炭素環式環を意味し、典型的には6-または10-員環であり、少なくとも1つの環が芳香族のものである。本明細書において「ヘテロアリール」の語は、1または複数のヘテロ原子を含む芳香族環であり、典型的には5-、6-、9-、または10-員環であって単環式または二環式であってよい。

20

【0043】

本明細書において「ヘテロまたはヘテロ原子」の語は、炭素以外の原子、例えば、硫黄、酸素、および窒素であって環状または非環状基に含まれるものを意図する。

【0044】

当業者であれば不斉中心を有する本発明の化合物が存在し、光学活性およびラセミ体の形態で単離することができる場合があることを理解するであろう。化合物のなかには多形性を示すものもある。本発明は、本明細書に記載する有用な特性を有するあらゆる本発明の化合物のラセミ体、光学活性、多形性、または立体異性の形態、あるいはその混合物を包含することを理解されたい。光学活性形態の調製方法(例えば、再結晶技術によるラセミ体の形態の分割、光学活性の出発物質からの合成、キラル合成、またはキラル固定相を用いるクロマトグラフィーによる分離)および本明細書に記載の標準試験を用いるか当業者に周知のその他の類似の試験を用いる抗癌活性の判定方法は当業者に周知である。

30

【0045】

基、置換基、および範囲についての具体的かつ好ましい意味(value)を以下に挙げるが、これらは単に例示にすぎない；これらは基および置換基についてのその他の規定される意味またはその他の規定される範囲内の意味を排除するものではない。

【0046】

具体的には、アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、3-ペンチル、またはヘキシルとすればよい；シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルとすればよい；アルコキシは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペントキシ、3-ペントキシ、またはヘキシルオキシとすればよい；(アルキル)-C(O)-は、アセチル、プロパノイルまたはブタノイルとすればよい；(シクロアルキル)-C(O)-は、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルまたはシクロヘブチルカルボニルとすればよい；ヒドロキシアルキルは、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、1-ヒドロキシペンチル、5-ヒドロキシペンチル、1-ヒドロキシヘキシル、または6-ヒドロキシヘキシルとす

40

50

ればよい；アルキルメルカプトは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、ペンチルチオ、またはヘキシルチオとすればよい；アリールは、フェニル、インデニル、またはナフチルとすればよい；そしてヘテロアリールは、フリル、イミダゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、オキサゾイル、イソキサゾイル、チアゾリル、イソチアゾイル、ピラゾリル、ピロリル、ピラジニル、テトラゾリル、ピリジル、（またはそのN - オキシド）、チエニル、ピリミジニル（またはそのN - オキシド）、インドリル、イソキノリル（またはそのN - オキシド）、またはキノリル（またはそのN - オキシド）とすればよい。

【0047】

R¹ についての具体的な意味は、分枝状アルキル、非分枝状アルキル、ポリシクロアルキル、ポリシクロアルケニル、ヘテロポリシクロアルキル、またはヘテロポリシクロアルケニルである。

10

【0048】

R¹ についての別の具体的な意味は、アダマンチル、2 - エチル - 2 - ペンチル、2 - メチル - 2 - ペンチル、tert - ブチルカルボニル、ビシクロオクチル、ビシクロオクテニル、アザ - ビシクロオクチル、またはアザ - ビシクロオクテニルである。

【0049】

R¹ についての別の具体的な意味は、アダマンチル、ビシクロオクチル、ビシクロオクテニル、アザ - ビシクロオクチル、またはアザ - ビシクロオクテニルである。

【0050】

R¹ についての別の具体的な意味は、アダマンチルである。

20

【0051】

R² についての具体的な意味は、ヒドロキシ、 $-COOR^{14}$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、または $-SH$ である。

【0052】

R² についてのより具体的な意味は、ヒドロキシである。

【0053】

R³ についての具体的な意味は、水素、メチル、エチル、クロロ、ブロモ、フルオロ、または $-CF_3$ である。

【0054】

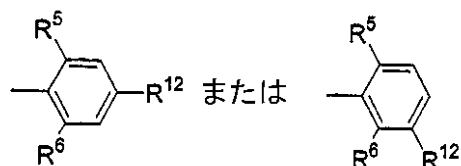
R³ についての具体的な意味は、水素、またはメチルである。

30

【0055】

R⁴ についての具体的な意味は、

【化3】



40

である。

【0056】

R⁵ についての具体的な意味は、水素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、クロロ、ブロモ、フルオロ、 $-CF_3$ 、 $-O-(CH_2)_3-NH_2$ または $-O-(CH_2)_3-NH-C(=O)CH_3$ である。

【0057】

R⁵ についてのより具体的な意味は、水素、メチル、メトキシ、エトキシ、クロロ、ブロモ、またはフルオロ、 $-CF_3$ 、 $-O-(CH_2)_3-NH_2$ または $-O-(CH_2)_3-NH-C(=O)CH_3$ である。

【0058】

50

R^6 についての具体的な意味は、水素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、クロロ、ブromo、フルオロ、 $-CF_3$ 、 $-O-(CH_2)_3-NH_2$ または $-O-(CH_2)_3-NH-C(=O)CH_3$ である。

【0059】

R^6 についてのより具体的な意味は、水素、メチル、メトキシ、エトキシ、クロロ、ブromo、またはフルオロ、 $-CF_3$ 、 $-O-(CH_2)_3-NH_2$ OR または $-O-(CH_2)_3-NH-C(=O)CH_3$ である。

【0060】

R^6 についてのより具体的な意味は、水素、メチル、クロロ、ブromo、またはフルオロ、 $-CF_3$ 、 $-O-(CH_2)_3-NH_2$ OR または $-O-(CH_2)_3-NH-C(=O)CH_3$ である。 10

【0061】

R^6 についてのより具体的な意味は、メチル、クロロ、ブromo、 $-CF_3$ 、 $-O-(CH_2)_3-NH_2$ OR または $-O-(CH_2)_3-NH-C(=O)CH_3$ である。

【0062】

R^7 についての具体的な意味は、水素、メチル、エチル、アルコキシ、クロロ、ブromo、フルオロ、または $-CF_3$ である。

【0063】

R^7 についてのより具体的な意味は、水素、メチル、メトキシ、エトキシ、 $-O(CH_2)_3-NHR_a$ 、クロロ、ブromo、またはフルオロである。 20

【0064】

R^7 についてのより具体的な意味は、水素、メチル、メトキシ、 $-O(CH_2)_3-NH-C(=O)CH_3$ 、クロロ、ブromo、またはフルオロである。

【0065】

R^7 についてのより具体的な意味は、水素、メチル、またはクロロである。

【0066】

R^8 についての具体的な意味は、水素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、クロロ、ブromo、フルオロ、または $-CF_3$ である。

【0067】

R^8 についてのより具体的な意味は、水素、メチル、メトキシ、エトキシ、クロロ、ブromo、またはフルオロである。 30

【0068】

R^9 についての具体的な意味は、 $-COOR^{14}$ 、 $-P(O)(OR^{14})_2$ 、 $-S(O)_2OR^{14}$ 、または $-C(O)-NHOR^{14}$ である。

【0069】

R^9 についてのより具体的な意味は、 $-COOR^{14}$ である。

【0070】

R^{10} および R^{11} についての具体的な意味は独立に、N、CH または CR^7 である。

【0071】

R^{10} および R^{11} についてのより具体的な意味は独立に、CH または CR^7 である。 40

【0072】

R^{12} についての具体的な意味は、 $-C(H)=C(H)(R^9)$ 、アリール- R^9 である。

【0073】

R^{13} についての具体的な意味は、NH、および $N(C_{1-10} \text{ アルキル})$ である。

【0074】

R^{14} についての具体的な意味は、水素、またはアルキルである。

【0075】

R^{14} についてのより具体的な意味は、水素、または $-(CH_2)_iMe$ であり、 i は 0 から 22 である。

【 0 0 7 6 】

$R^{1\ 4}$ についての別の具体的な意味は、水素、メチル、またはエチルである。

【 0 0 7 7 】

本発明の化合物の特定の群は式 (I I) を有する：

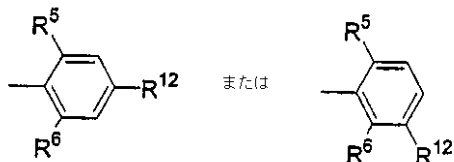
【 化 4 】



10

[式中、 R^1 は、ポリシクロアルキル、例えば、アダマンチル、 R^2 は、 $-OH$ 、 R^4 は

【 化 5 】

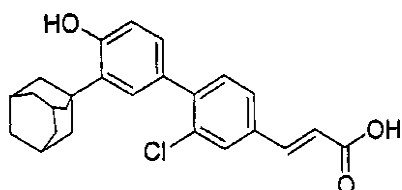


$R^{1\ 2}$ は $-C(H)=C(H)-C(=O)OR^{1\ 4}$ 、ここで $R^{1\ 4}$ は水素またはエチル；そして R^5 および R^6 は独立に、水素、メチル、メトキシ、クロロ、フルオロ、または $-O-(CH_2)_3-NH-C(=O)CH_3$]。 20

【 0 0 7 8 】

本発明の化合物の具体例は、4 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 3 - クロロケイ皮酸 (3 - Cl - AHP C) である。3 - Cl - AHP C は下記式を有する：

【 化 6 】

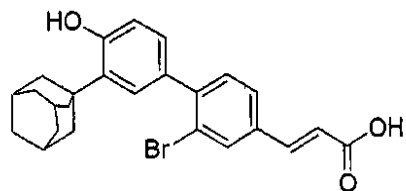


30

【 0 0 7 9 】

本発明の化合物の別の具体例は、下記式を有する：

【 化 7 】

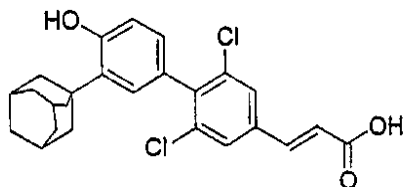


40

【 0 0 8 0 】

本発明の化合物の別の具体例は、下記式を有する：

【 化 8 】

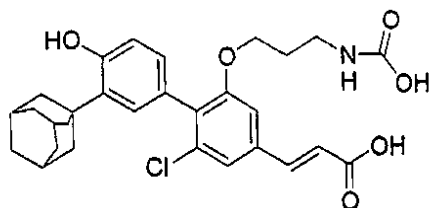


50

【 0 0 8 1 】

本発明の化合物の別の具体例は、下記式を有する：

【 化 9 】



【 0 0 8 2 】

3 - C 1 - A H P C などの本発明の化合物は、癌細胞におけるアポトーシスを誘導し、これはカスパーゼ - 9 および - 3 の活性化、ポリ (A D P - リボース) ポメララーゼの切断、アネキシン V の結合の増加とそれに続く核の断片化により示される。アポトーシスは、B c 1 - 2、B a x または M c 1 - 1 レベルの調節には関係しなかったが、抗アポトーシスタンパク質 B c 1 - X_L のプロアポトーシス 18 k D 形態への切断に関係した。この B c 1 - X_L の切断はカスパーゼ 3 の活性化に依存した。というのは B c 1 - X_L の切断とアポトーシスはカスパーゼ 3 インヒビター Z - D V E D - f m k によって阻害されたからである。A H P N は S C I D マウスにおける A M L 細胞の増殖を顕著に阻害した。処置されたマウスにおける腫瘍増殖阻害、増殖遅延および対数細胞致死は、それぞれ 85 . 7 %、21 日および 2 . 1 であった。さらに処置された 5 匹のマウスのうち 1 匹は 150 日以上に渡って腫瘍が無くなり、したがって治療されたと考えられる。患者から得た A L L 細胞の両初代培養を 3 - C 1 - A H P C に曝した結果、アポトーシスが導かれた。かかる結果は、A H P N およびそのアナログである 3 - C 1 - A H P C は A L L およびその他の白血病および癌の治療に役割を果たしていることを示唆する。

10

20

【 0 0 8 3 】

式 I の化合物の調製方法または式 I の化合物の調製に有用な中間体の調製方法は、本発明のさらなる態様として提供される。式 I の化合物の調製に有用な中間体も本発明のさらなる態様として提供される。

【 0 0 8 4 】

本発明の化合物は概して、以下のスキーム 1 - 6 に示される合成スキームを用いることにより調製できる。出発物質は、これらスキームに記載の手順により、または有機化学における当業者に周知の手順によって調製できる。スキームにおけるあらゆる変数は以下または特許請求の範囲において定義される。

30

【 0 0 8 5 】

化合物 29 - 30 および 35 - 47 の合成はスキーム 1 - 3 に示され、これらは 3 - C 1 - A H P C (22) および 5 - C 1 - A H P N (19) のための経路に由来する。合成は市販の物質から開始し、P d - 触媒によるアリールトリフレート (1 - 5、1 - 20、2 - 18、および 3 - 3) またはプロミド (1 - 8、1 - 11、2 - 14、および 3 - 10) とアリールスタンナン (1 - 6 および 2 - 16) またはボロン酸 (1 - 3、1 - 11、および 1 - 18) のカップリングを行い、29 - 31 および 40 - 44 のジアリール結合が生じるか、スタンナン (3 - 6 および 3 - 8) のカルボニル性 (carbonylative) カップリングによりジアリールケトン (46 および 47) が生じる。アントラセン前駆体 45 にはアシルタンナンを用いる。シンナミルおよび 1, 2 - ジ置換トランス - 二重結合は、適切に置換されたベンズアルデヒド (1 - 21、3 - 5、3 - 9、および脱保護された 2 - 15) の Horner-Wadsworth-Emmons オレフィン化 (olefination) または 1, 2 - ジアリールエチン (1 - 30) の塩素化により生じる。反応性環置換基は適宜、当該技術分野で知られている保護基を用いて保護する。

40

【 0 0 8 6 】

4 - B r - 3 - ニトロアニソール (1 - 1) により化合物 30 に 5' - C 1 が導入され、4 - N O₂ - 3 - C F₃ - フェノール (1 - 7) により、3 - および 6' - C F₃ アナ

50

ログである 29 および 31 が生じる。この合成により 3 - および 6' - アセチレン性アナログが生じる。化合物 35 のナフタレン環の生成は、ベンズアルデヒド 1 - 14 とジメチルスクシナートとの Stobbe 縮合、閉環、中間体 1 - 18 に対する置換基操作によって達成される。アルケニル架橋されたアナログ 37 および 38 の立体選択的合成を (スキーム 1 に) 示す。化合物 37 の調製において鍵となる工程は、化合物 1 - 29 における酸触媒による二重結合転位とその後のテトラ置換 E - オレフィン 37 への光異性化である。ベンゾチオフェン 39 およびインドール 40 および 41 の合成 (スキーム 2) は複素環 5 員環によるレチノイドの調製方法に基づく。化合物 40 の調製において、化合物 2 - 8 に由来するインドールの N - アシル化によりさらなる工程が導入されるが、精製が容易となる。化合物 40 および 2 - 9 の前駆体を脱保護およびメチル化することにより、化合物 41 が得られる。インドールは BBr_3 などのルイス酸により重合化されるため、選択的水素化または DMF 中での NaSMe 処理を用いるとよい。3 - Cl - AHPc に対する経路はチオフェン 42 の合成に容易に適用でき、テトラヒドロジナフト [1, 2 - b; 2', 3' - d] インドール - 3 - カルボン酸 43 および 44 に対する経路は、対応するテトラヒドロジナフトチオフェンの本発明による合成から適用される。

10

20

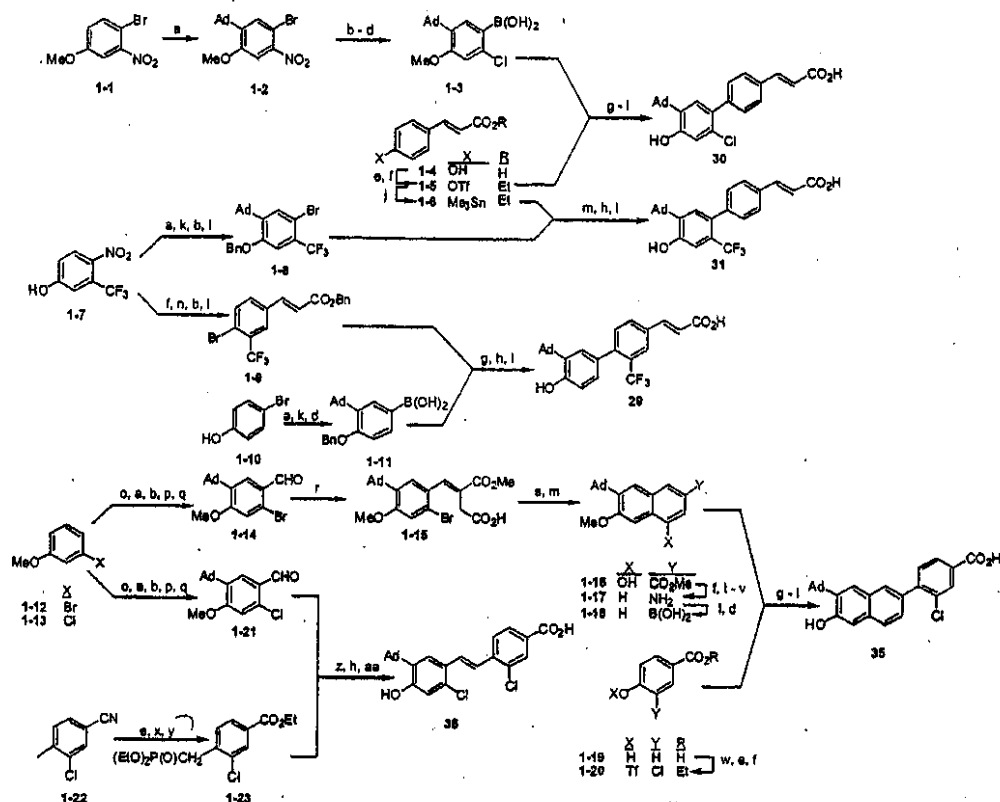
【0087】

H_2 / Pt を用いてベンジルエーテルを切断することなく化合物 2 - 19 の 6 - NO_2 を 6 - NH_2 に選択的に還元する。ジアゾ化および NaN_3 処理によりアジド 2 - 20 が生成し、これらは光分解によって所望の位置 (5 - C - H) への分子内挿入を経て 2 - 21 が高収率で得られる。脱保護により化合物 43 が生じるが、化合物 44 には、最後から 2 番目の (penultimate) メチル化が必要である。6 - (1 - アダマンチルカルボニル) 2 - アントラセンカルボン酸のオキシム 45 への経路 (スキーム 3) は、2, 6 - 置換アントラセン 3 - 2 から開始する。この化合物は、化合物 3 - 1 から調製でき、これは文献に報告されている。ケトン 3 - 4 のオキシム化 (oximation)、そして加水分解により、化合物 45 およびその Z - 異性体が生じる。これら化合物を用いて塩素化アナログを調製することができる。かかる基は、 CO_2H に対してメタまたはジアリール結合または $\text{C}=\text{O}$ 基に対してオルトに挿入することができる。

【0088】

スキーム 1

【化 10】



10

20

30

【0089】

スキーム1: (a) 1-AdOH、MeSO₃H (b) SnCl₂、EtOH (c) t-BuONO; CuCl (d) n-BuLi、-78; (i-PrO)₃B; aq. NH₄Cl (e) EtOH、H₂SO₄ (f) Tf₂O、DMAP、py (g) Pd(PPh₃)₄、PPh₃、aq. Na₂CO₃ (h) aq. KOH、EtOH; H₃O⁺ (i) BBr₃、-78 (j) (Me₃Sn)₂、Pd(PPh₃)₄ (k) BnBr、K₂CO₃ (l) NaNO₂、H₂SO₄; CuBr (m) PhPd(PPh₃)₂I (n) (E)-(n-Bu)₃Sn(H)C=CHCO₂Bn、Pd(PPh₃)₄、LiCl (o) HNO₃、HOAc (p) NaNO₂、H₂SO₄; CuCN (q) DIBAL; H₃O⁺ (r) (CH₂CO₂t-Bu)₂、KOt-Bu (s) (COCl₂)₂ (t) Me₃SnH、Pd(PPh₃)₄ (u) NH₃ (xs) (v) NaOBr (w) SO₂Cl₂ (x) NBS、(BnO)₂、h (y) (EtO)₃P (z) [1-23、KHMDS] (aa) BBr₃、0

【0090】

スキーム2

[illegible]

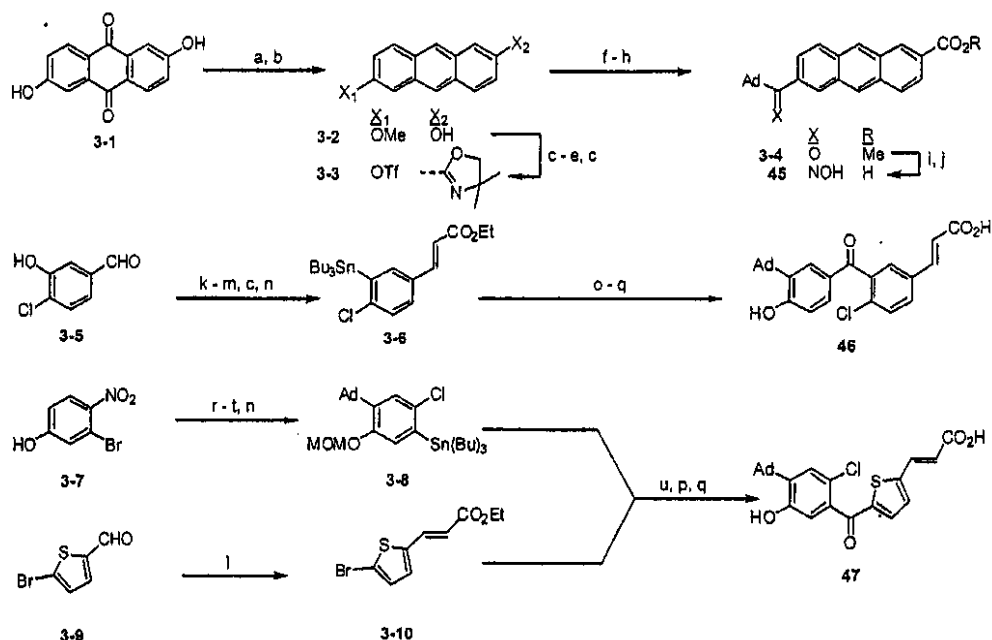
20

スキーム2：(a) NaNO₂、HCl、0 ; [Na₂S、S、aq. NaOH、EtOH、5 ; HCl; Zn、HOAc (b) HCl (気体)、EtOH (c) Mg、Et₂O; CO₂ (気体)、-78 ; H₃O⁺ (d) (COCl)₂ (e) TEA (f) NBS、(BnO)₂、h (g) P(Ph)₃、DBU (h) aq. KOH、EtOH ; H₃O⁺ (i) BBr₃、-78 ; H₃O⁺ (j) Et₃N、0 (k) (t-BuCO)₂O、DMAP、TEA、0 - 20 (l) TFA (m) AcCl (n) NaH、MeI (o) (CH₂OH)₂、TsOH (p) (n-Bu)₃SnC CTMS、Pd(PPh₃)₄ (q) (n-Bu)₄NF (r) 1-AdOH、MeSO₃H (s) MeI、KCO₃ (t) NaNO₂、HBF₄; KSC(S)OEt; KOH、MeOH (u) BnBr、K₂CO₃ (v) [2-12、n-BuLi]; ZnCl₂; Pd(PPh₃)₂Cl₂; [2-14、n-BuLi]; I₂ (w) Me₃SnH (x) H₃O⁺ (y) [(EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et、KHMDs] (z) BBr₃、0 ; H₃O⁺ (aa) (Me₃Sn)₂、Pd(PPh₃)₄ (bb) Tf₂O、DMAP、TEA (cc) Pd(PPh₃)₂Cl₂、LiCl (dd) H₂、PtO₂、EtOH (ee) i-AmONO、TFA、0 ; NaN₃、0 - 20 (ff) h、1, 2-Cl₂-C₆H₄

30

スキーム 3

【化 1 2】



10

【0093】

スキーム 3 : (a) Al (Hg)、EtOH、H₂O (b) HCl、MeOH、3 日間 (c) Tf₂O、DMAP、py (d) 2-(Me₃Sn)-4,4-Me₂-オキサゾリジン、Pd(PPh₃)₄ (e) BBr₃、0 ; H₃O⁺ (f) 1-AdCOSnMe₃、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (g) TFA、Na₂SO₄、H₂O (微量) ; Ac₂O、py ; [KOt-Bu、H₂O] ; H₃O⁺ (h) MeI、K₂CO₃ (i) HONH₂・HCl、NaOAc (j) LiOH ; H₃O⁺ (k) BnCl、K₂CO₃ (l) [(EtO)₂P(O)CHCO₂Et、KHMDs] (m) BBr₃、-78 ; H₃O⁺ (n) [(n-Bu)₃Sn]₂、Pd(PPh₃)₄ (O)₃-(1-Ad)-4-(MOMO)-C₆H₃-Br、Pd(PPh₃)₂Cl₂、CO (p) TFA (q) aq. KOH、EtOH ; H₃O⁺ (r) 1-AdOH、MeSO₃H (s) NaNO₂、H₂SO₄ ; CuCl (t) MOMCl、NaH (u) Pd(PPh₃)₂Cl₂、C

30

【0094】

スキーム 4 は、3'-(アルキル)アナログ 48-53 への経路を示す。Friedel-Crafts アルキル化は、対称的三級アルキルアルコール、例えば、1-アダマンタノール、または構造転位を起こさないプロミドを用いると簡単に達成できる。3,5-ジメチル-1-アダマンチル(3,5-Me₂-Ad)基は4-Br-フェノール(1-10)のこのアルキル化によって導入することができる。その他の基には異なる戦略が必要である。フェノール性 t-Boc エステルに対してオルトに三級アルキル基を導入するために有用な出発原料を用いて 2-(3-エチルペンチ-3-イル)フェノールを得ることができ、4-3 から 49 の前駆物質である 4-5 に変換することができる。ジメチルフェニル、t-Bu-エチニルおよびビシクロアルケニル基は、対応するスタンナンと 2-ヨード-4-プロモフェノール(4-3)の制御された Pd-触媒によるカップリングにより導入され、より反応性のヨード基が結合してボロン酸エステルへの変換に利用できる 4-プロモが生じる。あるいは、4-ベンジルオキシ-2-ヨード-フェノールはまた、カップリング、メチル化、脱ベンジル化を経て、アリールスタンナンとのカップリングのための 4-TfO へと変換される。4-プロモフェノール(1-10)のオルト-ヨウ素化によって 4-3 が得られる。アナログ 50 および 51 は、2,6-Me₂-フェニルおよび t-Bu-C(C)スタンナンと 4-3 との Pd-触媒によるカップリングにより調製される。52 および 53 のビシクロアルケニル環も同様にアルケニルスタンナン 4-14 および 4-17 を用いて導入される。

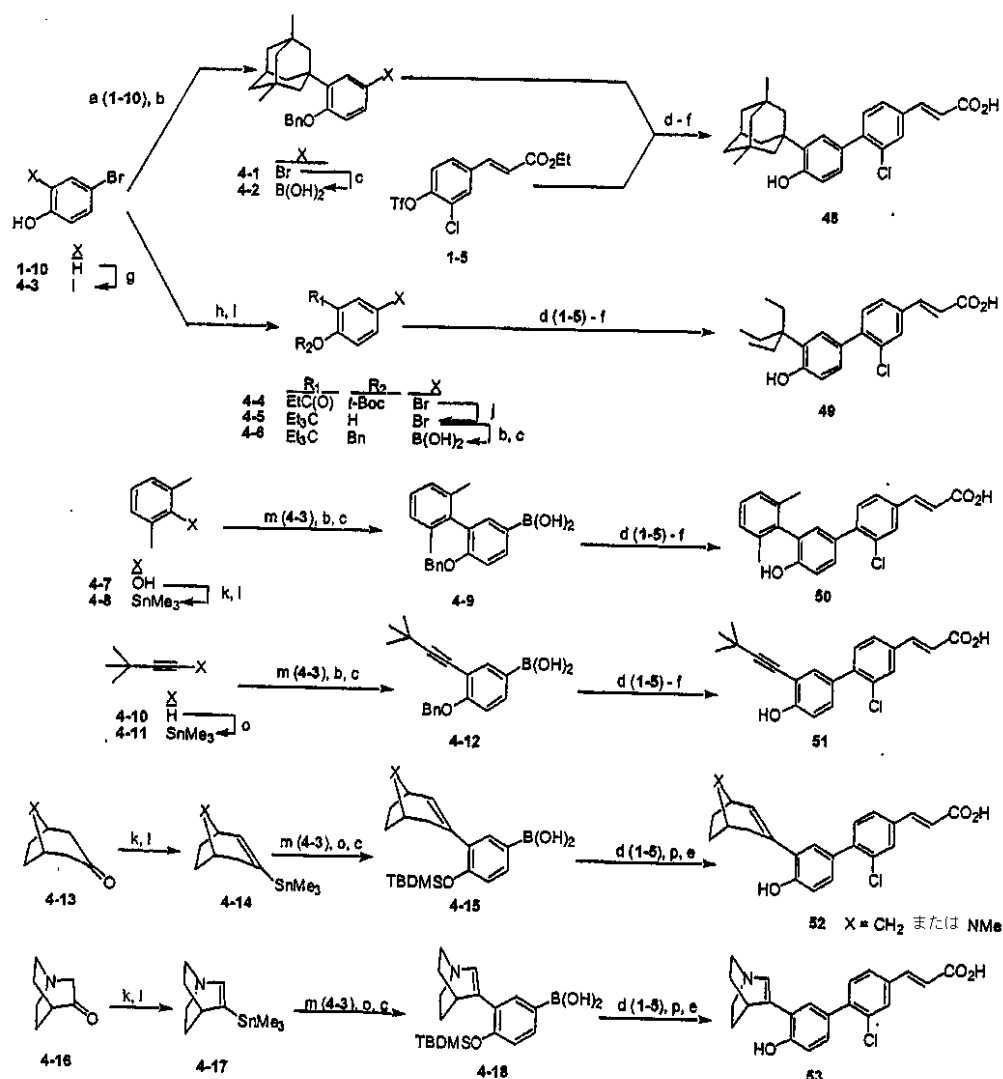
40

50

【 0 0 9 5 】

スキーム 4

【 化 1 3 】



10

20

30

40

50

【 0 0 9 6 】

スキーム 4 : (a) 1 - Br - 3 , 5 - Me₂ - Ad、ZnCl₂ (b) BnBr、K₂CO₃ (c) n - BuLi、- 78 ; (i - PrO)₃B ; aq . NH₄Cl (d) Pd (PPh₃)₄、PPh₃、aq . Na₂CO₃ (e) aq . KOH、MeOH (f) BBr₃、- 78 (g) I (sym - コリジン)₂PF₆ (h) EtCN、ZnCl₂、HCl (g) ; H₂O (i) NaH、(t - BOC)₂O (j) EtMgBr (2 当量) ; H₂O (k) Tf₂O、DIMAP (l) (Me₃Sn)₂、Pd (PPh₃)₄、LiCl (m) Pd₂ (dba)₃、CuI、AsPh₃ (n) [n - BuLi]、工程 (l) (o) TBDMSCl、イミダゾール (p) (n - Bu)₄NF

【 0 0 9 7 】

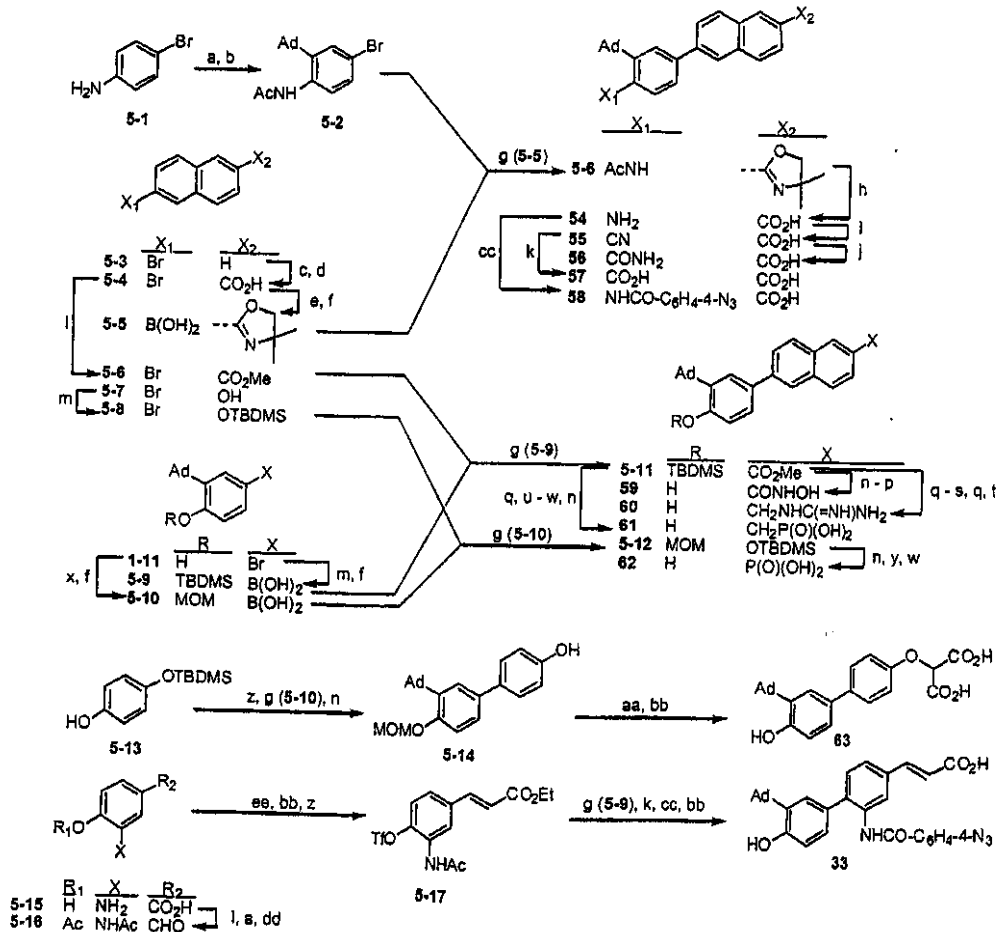
4 - アジド - ベンゾイル光親和性 - 標識基を有するアナログへの合成経路をスキーム 5 に示す。かかる基はAHPシナミル環 (3 3) の 3 位またはAHPNフェニル環 (5 8) の 4 ' 位に導入される。3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ安息香酸 (5 - 1 5) はケイ皮酸エステル 5 - 1 7 の調製に用いることができる。中間体 5 - 1 7 を脱保護し、4 - OH 化合物をトリフレートに変換しアリールボロン酸 5 - 9 とカップリングさせてジアリール結合を導入する。脱保護、活性化 4 - アジドベンゾイルイミダゾリドによるアシル化および形成されたエステルの選択的加水分解により化合物 3 3 が得られる。2 - シナミルアナログは 2 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 安息香酸から同様に調製される。化合物 5 8 の合

成は同じイミダゾリドによる 54 のアシル化により達成される。

【 0 0 9 8 】

スキーム 5

【 化 1 4 】



10

20

30

40

50

【 0 0 9 9 】

スキーム 5 : (a) Ac_2O 、 py (b) 1 - $AdOH$ 、 $MeSO_3H$ (c) $AcCl$ 、 $AlCl_3$ 、 $(CH_2Cl)_2$ (d) $NaOCl$ 、 $NaOH$ 、 H_3O^+ (e) $SOCl_2$ 、 $HOCH_2CMe_2NH_2$ 、 $SOCl_2$ (f) $n-BuLi$ 、- 78 ; (i - PrO) $_3B$; $aq. NH_4Cl$ (g) $Pd(PPh_3)_4$ 、 PPh_3 、 $aq. Na_2CO_3$ (h) TFA 、 Na_2SO_4 、 H_2O (微量) ; Ac_2O 、 py ; $aq. NaOH$ 、 $EtOH$; H_3O^+ (i) $NaNO_2$ 、 H_2SO_4 ; $NaCN$ (j) KOH 、 $(CH_2OH)_2$; H_3O^+ (k) $aq. KOH$ 、 $EtOH$; H_3O^+ (l) $MeOH$ 、 H_2SO_4 (l) $MeOH$ 、 H_2SO_4 (m) $TBDMSCl$ 、 $imid. DMF$ (n) $(n-Bu)_4NF$ (o) $LiOH$ (p) $EDIC$ 、 $t-BuOH$ 、 O -トリチル- ONH -樹脂 ; 30 % HCO_2H (q) LAH ; H_3O^+ (r) $MsCl$ 、 py (s) NaN_3 (t) $Me_2SC(=Nt-Boc)NHt-Boc$; $HgCl_2$ 、 TEA ; TFA (u) CBr_4 、 PPh_3 (v) $(MeO)_3P$ (w) $TMSBr$; H_3O^+ (P - 4) (x) $MOMCl$ 、 NaH (y) $(EtO)_2POH$ 、 TEA 、 $Pd(PPh_3)_4$ (z) Tf_2O 、 $DIMAP$ 、 py (aa) $N_2C(CO_2t-Bu)_2$ (bb) TFA (cc) 4 - N_3 - C_6H_4CO - イミダゾリド (暗条件) (dd) $DIBAL$ (ee) $[(EtO)_2P(O)CH_2CO_2Et$ 、 $KHMDS$]

【 0 1 0 0 】

本発明を以下の詳細な実施例に言及してさら説明する。

【 0 1 0 1 】

以下の材料を用いた : ウシ胎児血清 (FBS)、RPMI 培地およびゲンタマイシン、

マウス抗 - ポリ (A D P - リボース) ポメラゼ抗体 (P A R P) 抗 - B c l - X_L 抗体、抗 - ホスホ - p 3 8 抗体、抗 - ホスホ - J N K 抗体、t - R A、A H P N (Galderma) (Bernard、B.A.、Bernardon、J.M.、Delesclosé C.、et al.、Biochem. Biophys. Res. Commun.、186: pages 977-983 (1992))。6 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 2 - ナフタレニルカルボニル) 2 - ナフタレンカルボン酸 (1 1 2 5 4) の Z - オキシムは、R A R - 転写アゴニストである (Chao、W.R.、Hobbs、P.D.、Jong、L.、et al.、Cancer Lett.、115: pages 1-7 (1997))。

【 0 1 0 2 】

1 . 0 μ M の 4 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 3 - クロロケイ皮酸 (3 - C l - A H P C) (図 1) は、(T R E p a l)₂ - t k - C A T レポーターコンストラクトにおいて R A R 、R A R 、および R X R を活性化せず、その R A R の活性化は 1 . 0 μ M の t R A の 1 0 % 未満である。

【 実施例 1 】

【 0 1 0 3 】

(E) - 4 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 3 - クロロケイ皮酸 (3 - C l - A H P C)

3 - C l - A H P C の合成は以下の 7 段階で行った。特に断りのない限り、処理 (work-up) には酢酸エチル中の抽出、洗浄 (水、次いで飽和塩水)、乾燥 (M g S O₄)、濃縮、そして所望によりシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーが含まれる。

【 0 1 0 4 】

工程 1 : 4 - アセトキシ 3 - クロロベンズアルデヒド ; 工程 1 : 4 - アセトキシ 3 - クロロベンズアルデヒド

0 のジクロロメタン (4 0 m L) 中の 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (5 . 0 0 g、3 1 . 9 m m o l) およびピリジン (5 . 0 m L、6 1 . 8 m m o l) に 2 0 分間、無水酢酸 (4 . 0 m L、4 2 . 3 m m o l) を添加した。混合物をさらに 1 . 5 時間攪拌し、2 0 に昇温し、処理して (1 0 % 塩酸での洗浄) 4 - アセトキシ 3 - クロロベンズアルデヒドを淡黄色固体 (6 . 0 1 g、9 2 % 収率) として得た : m . p . 3 3 - 3 5 ; R_f 0 . 3 0 (2 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) ; ¹ H N M R スペクトル (4 0 0 M H z、C D C l₃)、2 . 3 9 (s、3、C H₃)、7 . 3 4 (d、J = 8 . 0 H z、1、A r H)、7 . 8 2 (d d、J = 7 . 6、2 H z、1、A r H)、7 . 9 8 (d、J = 1 . 6 H z、1、A r H)、9 . 9 6 p p m (s、1、C H O)

【 0 1 0 5 】

工程 2 : エチル (E) - 4 - アセトキシ - 3 - クロロシナメート (cinnamate)

無水テトラヒドロフラン (4 0 m L) 中の工程 1 で調製したアセチル化ベンズアルデヒド (5 . 9 4 g、2 9 . 9 m m o l) および K₂ C O₃ (1 2 . 4 0 g、8 9 . 7 m m o l) にアルゴン下でホスホノ酢酸トリエチル (1 3 . 0 m L、6 5 . 5 m m o l) を添加した。混合物を 9 6 時間攪拌し、処理し、そしてクロマトグラフィー (2 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) にかけてエチル (E) - 4 - アセトキシ - 3 - クロロシナメートを白色固体 (6 . 9 6 g、8 7 %) として得た : m . p . 5 9 - 6 1 ; R_f 0 . 3 6 (2 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) ; ¹ H N M R スペクトル (4 0 0 M H z、C D C l₃)、1 . 3 4 (t、J = 6 . 4 H z、3、C H₃)、2 . 3 7 (s、3、C H₃)、4 . 2 6 (q、J = 8 . 0 H z、2、C H₂)、6 . 4 0 (d、J = 1 6 . 4 H z、1、H C = C C O)、7 . 1 7 (d、J = 9 . 2 H z、1、A r H)、7 . 4 2 (d d、J = 8 . 6、2 . 0 H z、1、A r H)、7 . 6 0 (d、J = 1 6 . 0 H z、1、C = C H C O)、7 . 6 1 p p m (d、J = 2 . 0 H z、1、A r H)

【 0 1 0 6 】

工程 3 : エチル (E) - 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシシナメート

メタノール (5 0 m L) 中の工程 2 で調製したエチルシナメート (6 . 8 9 g、2 5 . 6 m m o l) に、K₂ C O₃ (7 . 0 0 g、5 0 . 6 m m o l) を添加した。この混合物を 4 時間攪拌し、処理し (1 0 % 塩酸による洗浄) エチル (E) - 3 - クロロ - 4 - ヒ

ドロキシシンナメート (5.05 g、87% 収率) を白色固体として得た: m.p. 104 - 106 ; R_f 0.22 (20% 酢酸エチル/ヘキサン); ^1H NMR スペクトル (300 MHz、 CDCl_3) 1.44 (t、 $J = 7.1$ Hz、3、 CH_3)、4.44 (q、 $J = 7.1$ Hz、2、 CH_2)、5.75 (s、1、OH)、6.31 (d、 $J = 16.0$ Hz、1、 $\text{HC}=\text{CCO}$)、7.03 (d、 $J = 8.8$ Hz、1、ArH)、7.37 (dd、 $J = 8.8$ 、2.0 Hz、1、ArH)、7.51 (d、 $J = 2.0$ Hz、1、ArH)、7.57 ppm (d、 $J = 16.0$ Hz、1、 $\text{C}=\text{CHCO}$)

【0107】

工程4: エチル(E)-3-クロロ-4-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)シンナメート

0 のジクロロメタン (50 mL) 中の工程3で調製したエチルヒドロキシシンナメート (5.02 g、22.1 mmol) およびピリジン (4.0 mL、50.0 mmol) にアルゴン下で30分間トリフルオロメタン無水スルホン酸 (4.0 mL、23.7 mmol) を添加した。混合物を4時間攪拌し、20 に昇温し、処理し (10% 塩酸および5% NaHCO_3 での洗浄) エチル(E)-3-クロロ-4-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)シンナメートを白色固体 (7.90 g、98% 収率) として得た: m.p. 59 - 61 ; R_f 0.49 (20% 酢酸エチル/ヘキサン); ^1H NMR スペクトル (300 MHz、 CDCl_3) 1.35 (t、 $J = 7.1$ Hz、3、 CH_3)、4.28 (q、 $J = 7.1$ Hz、2、 CH_2)、6.45 (d、 $J = 16.0$ Hz、1、 $\text{HC}=\text{CCO}$)、7.38 (d、 $J = 8.5$ Hz、1、ArH)、7.48 (dd、 $J = 8.5$ 、1.8 Hz、1、ArH)、7.59 (d、 $J = 16.0$ Hz、1、 $\text{C}=\text{CHCO}$)、7.67 ppm (d、 $J = 1.9$ Hz、1、ArH)

【0108】

工程5: エチル(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニル]-3-クロロシンナメート

Na_2CO_3 水溶液 (1.4 mL、2.0 M) をジメトキシエタン (12 mL) 中のエチル(トリフルオロメタン-スルホニルオキシ)シンナメート (0.55 g、1.53 mmol)、3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニルボロン酸 (0.50 g、1.38 mmol) [^1H NMR スペクトル (300 MHz、 CDCl_3) 1.77、2.26 (2s、12、 AdCH_2) 2.07 (s、3、 AdCH)、5.21 (s、2、 CH_2)、7.06 (d、 $J = 8.2$ Hz、1、ArH)、7.3 - 7.5 (m、5、ArH)、8.03 (d、 $J = 7.8$ Hz、1、ArH)、8.19 ppm (s、1、ArH)]、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.16 g、0.14 mmol)、および塩化リチウム (0.13 g、3.1 mmol) にアルゴン下で添加した。混合物を還流下で一晩加熱し (80 - 85)、ピアリアルカップリングを行い、処理し、クロマトグラフィー (10% 酢酸エチル/ヘキサン) にかけて、エチル(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニル]-3-クロロシンナメートを白色固体 (0.58 g、79%) として得た: m.p. 148 - 150 ; R_f 0.61 (20% 酢酸エチル/ヘキサン); ^1H NMR スペクトル (300 MHz、 CDCl_3) 1.73、2.17 (2s、12、 AdCH_2) 2.04 (s、3、 AdCH)、1.33 (t、 $J = 7.1$ Hz、3、 CH_3)、4.26 (q、 $J = 7.1$ Hz、2、 CH_2)、5.17 (s、2、 CH_2)、6.46 (d、 $J = 15.9$ Hz、1、 $\text{HC}=\text{CCO}$)、7.00 (d、 $J = 8.2$ Hz、1、ArH)、7.3 - 7.5 (m、8、ArH)、7.52 (d、 $J = 7.1$ Hz、1、ArH)、7.62 (s、1、ArH)、7.65 ppm (d、 $J = 15.4$ Hz、1、 $\text{C}=\text{CHCO}$)

【0109】

工程6: エチル(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-3-クロロシンナメート

ジクロロメタン (10 mL) 中の工程5で調製したエチルベンジルオキシフェニルシンナメート (0.50 g、0.95 mmol) に、-78 でアルゴン下でジクロロメタン

10

20

30

40

50

中のトリ臭化ホウ素 (3.0 mL、1.0 M) を 30 分間添加した。混合物を 2 時間攪拌し、処理し、クロマトグラフィー (20% 酢酸エチル / ヘキサン) につけ、エチル (E) - 4 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 3 - クロロシンナメートを淡黄色固体 (0.38 g、92%) として得た: m.p. 216 - 218 ; R_f 0.37 (20% 酢酸エチル / ヘキサン); ^1H NMR スペクトル (300 MHz、 CDCl_3) 1.79、2.15 (2 s、12、 AdCH_2) 2.09 (s、3、 AdCH)、1.35 (t、 $J = 7.1\text{ Hz}$ 、3、 CH_3)、4.28 (q、 $J = 7.1\text{ Hz}$ 、2、 CH_2)、4.93 (s、1、OH)、6.46 (d、 $J = 15.4\text{ Hz}$ 、1、 $\text{HC} = \text{CCO}$)、6.72 (d、 $J = 7.8\text{ Hz}$ 、1、ArH)、7.19 (d、 $J = 7.8\text{ Hz}$ 、1、ArH)、7.32 (s、1、ArH)、7.36 (d、 $J = 8.1\text{ Hz}$ 、1、ArH)、7.44 (d、 $J = 8.2\text{ Hz}$ 、1、ArH)、7.62 (s、1、ArH) 7.64 ppm (d、 $J = 15.5\text{ Hz}$ 、1、 $\text{C} = \text{CHCO}$)

10

【0110】

工程 7: (E) - 4 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 3 - クロロケイ皮酸

水性エタノール (40 mL、75%) 中の工程 6 で調製したエチルエステル (0.35 g、0.80 mmol) に、NaOH (1 ペレット) を添加した。この混合物を 85 で 2 時間攪拌し、酸性にし (10% 塩酸)、処理して (E) - 4 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 3 - クロロケイ皮酸を淡黄褐色固体 (0.28 g、85%) として得た: m.p. 257 - 259 ; R_f 0.42 (75% 酢酸エチル / ヘキサン); ^1H NMR スペクトル (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 1.73、2.09 (2 s、12、 AdCH_2) 2.03 (s、3、 AdCH)、6.62 (d、 $J = 16.4\text{ Hz}$ 、1、 $\text{HC} = \text{CCO}$)、6.85 (d、 $J = 8.3\text{ Hz}$ 、1、ArH)、7.14 (d、 $J = 8.1\text{ Hz}$ 、1、ArH)、7.17 (s、1、ArH)、7.41 (d、 $J = 8.0\text{ Hz}$ 、1、ArH)、7.59 (d、 $J = 15.9\text{ Hz}$ 、1、 $\text{C} = \text{CHCO}$)、7.69 (d、 $J = 7.9\text{ Hz}$ 、1、ArH)、7.88 ppm (s、1、ArH); 質量スペクトル (電子衝撃高分解能): $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClO}_3$ の計算値、408.1492; 実測値、408.1492

20

【実施例 2】

【0111】

(E) - 4 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 2 - クロロケイ皮酸の合成

30

工程 1: 4 - アセトキシ - 2 - クロロベンズアルデヒド

40 mL の CH_2Cl_2 中の 2.43 g (15.5 mmol) の 2 - クロロ - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒドと 5.0 mL (37.1 mmol) のピリジンの混合物を 0 の氷浴中で攪拌し、3.0 mL (31.8 mmol) の無水酢酸を 20 分間添加した。反応混合物を 1.5 時間以上攪拌し、室温まで昇温した。混合物を EtOAc で抽出し、10% HCl、塩水、および水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、ろ過し、濃縮して淡黄色固体 (2.98 g、96% 収率) を得た: m.p. 41 - 43 ; R_f 0.41 (20% EtOAc / ヘキサン); ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 2.33 (s、3、 CH_3)、7.16 (dd、 $J = 8.6$ 、2.0 Hz、1、ArH)、7.28 (d、 $J = 1.6\text{ Hz}$ 、1、ArH)、7.97 (d、 $J = 8.8\text{ Hz}$ 、1、ArH)、10.42 ppm (s、1、CHO)

40

【0112】

工程 2: エチル (E) - 4 - アセトキシ 2 - クロロシンナメート

40 mL の無水 THF 中の 2.91 g (14.6 mmol) の 4 - アセトキシ - 2 - クロロベンズアルデヒドと 6.00 g (43.4 mmol) の K_2CO_3 の懸濁液にアルゴン下で 6 mL (30.4 mmol) のホスホノ酢酸トリエチルを添加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、反応を完了し、EtOAc で抽出し、塩水および水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、ろ過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (20%

50

EtOAc / ヘキサン) により黄色がかった油 (3.03 g、77% 収率) を得た: R_f 0.35 (20% EtOAc / ヘキサン); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.35 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3, CH_3) 2.31 (s, 3, CH_3), 4.28 (q, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2, CH_2), 6.40 (d, $J = 16.0 \text{ Hz}$, 1, $\text{HC}=\text{C}\text{CO}$), 7.06 (dd, $J = 8.8, 2.4 \text{ Hz}$, 1, ArH), 7.22 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1, ArH), 7.63 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1, ArH), 8.04 ppm (d, $J = 16.0 \text{ Hz}$, 1, $\text{C}=\text{CHCO}$)

【0113】

工程3: エチル(E)-2-クロロ-4-ヒドロキシシンナメート

30 ml の MeOH 中の 2.87 g (10.6 mmol) のエチル(E)-4-アセトキシ-2-クロロシンナメートの溶液に 3.00 g (21.7 mmol) の K_2CO_3 を添加した。この混合物を室温で4時間攪拌し、反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出し、抽出物を、10% HCl、塩水、および水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、ろ過および濃縮して淡黄色固体 (1.73 g、72% 収率) を得た: m.p. 145 - 147 ; R_f 0.21 (20% EtOAc / ヘキサン); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.35 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3, CH_3), 4.28 (q, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2, CH_2), 5.48 (s, 1, OH), 6.33 (d, $J = 16.0 \text{ Hz}$, 1, $\text{HC}=\text{C}\text{CO}$), 6.77 (dd, $J = 8.8, 2.4 \text{ Hz}$, 1, ArH), 6.93 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1, ArH), 7.54 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1, ArH), 8.04 ppm (d, $J = 16.0 \text{ Hz}$, 1, $\text{C}=\text{CHCO}$)

【0114】

工程4: エチル(E)-2-クロロ-4-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)シンナメート

0 の氷浴中の 30 ml の CH_2Cl_2 中の 1.71 g (7.5 mmol) のエチル(E)-2-クロロ-4-ヒドロキシシンナメートと 1.5 ml (18.5 mmol) のピリジンの溶液にアルゴン下で 1.5 ml (8.9 mmol) のトリフルオロメタン無水スルホン酸を 0.5 時間ゆっくり添加した。反応混合物を4時間攪拌し、反応を完了させた。混合物を室温まで昇温し EtOAc で抽出した。抽出物を 10% HCl、5% NaHCO_3 、塩水、および水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、ろ過しおよび濃縮して、明黄色油 (2.85 g、95% 収率) を得た: R_f 0.62 (20% EtOAc / ヘキサン); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.35 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3, CH_3), 4.28 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2, CH_2), 6.45 (d, $J = 15.6 \text{ Hz}$, 1, $\text{HC}=\text{C}\text{CO}$), 7.24 (dd, $J = 9.0, 2.8 \text{ Hz}$, 1, ArH), 7.39 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1, ArH), 7.70 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1, ArH), 8.02 ppm (d, $J = 16.8 \text{ Hz}$, 1, $\text{C}=\text{CHCO}$)

【0115】

工程5: エチル(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニル]-2-クロロシンナメート

20 ml の DME 中の 1.00 g (2.78 mmol) のエチル(E)-2-クロロ-4-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)シンナメート、1.00 g (2.76 mmol) の 3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニルボロン酸 [$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.77, 2.26 (2s, 12, AdCH_2) 2.07 (s, 3, AdCH), 5.21 (s, 2, CH_2), 7.06 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1, ArH), 7.3 - 7.5 (m, 5, ArH), 8.03 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1, ArH), 8.19 ppm (s, 1, ArH)], 0.32 g (0.28 mmol) の $\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_4$ 、および 0.26 g (6.1 mmol) の LiCl の攪拌懸濁液に、アルゴン下で 2.8 ml の 2.0 M Na_2CO_3 水溶液を添加した。反応混合物を還流下で一晩加熱し (80 - 85)、反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc / ヘキサン) により白色固体 (

1.33 g、91%)を得た：m.p. 67 - 69 ; R_f 0.44 (20% EtOAc / ヘキサン) ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 1.74、2.19 (2 s、12、 $AdCH_2$) 2.07 (s、3、 $AdCH$)、5.17 (s、2、 CH_2)、1.33 (t、 $J = 7.1$ Hz、3 CH_3)、4.26 (q、 $J = 7.1$ Hz、2、 CH_2)、6.46 (d、 $J = 16.0$ Hz、1、 $HC = CCO$)、7.01 (d、 $J = 8.0$ Hz、1、 ArH)、7.3 - 7.5 (m、8、 ArH)、7.61 (d、 $J = 2.4$ Hz、1、 ArH)、7.66 (d、 $J = 8.4$ Hz、1、 ArH)、8.13 ppm (d、 $J = 16.4$ Hz、1、 $C = CHCO$)

【0116】

工程6：エチル(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-2-クロロシンナメート

10

30 mlの CH_2Cl_2 中の1.30 g (2.46 mmol)のエチル(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニル]-2-クロロシンナメートの混合物を-78 でアルゴン下で撹拌し、 CH_2Cl_2 中の8.0 mlの1.0 M BBR_3 を0.5時間ゆっくり添加した。反応混合物を2時間以上撹拌し、反応を完了させた。混合物をEtOAcで抽出し、塩水と水で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(20% EtOAc / ヘキサン)により淡黄色固体(0.87 g、81%)を得た：m.p. 231 - 233 ; R_f 0.31 (20% EtOAc / ヘキサン) ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 1.80、2.17 (2 s、12、 $AdCH_2$) 2.11 (s、3、 $AdCH$)、1.35 (t、 $J = 7.1$ Hz、3 CH_3)、4.28 (q、 $J = 7.1$ Hz、2、 CH_2)、4.98 (s、1、OH)、6.46 (d、 $J = 16.4$ Hz、1、 $HC = CCO$)、6.74 (d、 $J = 8.4$ Hz、1、 ArH)、7.30 (dd、 $J = 7.8$ 、2.4 Hz、1、 ArH)、7.43 (d、 $J = 2.0$ Hz、1、 ArH)、7.46 (dd、 $J = 8.0$ 、2.0 Hz、1、 ArH)、7.60 (d、 $J = 2.0$ Hz、1、 ArH)、7.66 (d、 $J = 7.6$ Hz、1、 ArH)、8.13 ppm (d、 $J = 16.4$ Hz、1、 $C = CHCO$)

20

【0117】

工程7：(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-2-クロロケイ皮酸

30

40 mlの75%水性EtOH中の0.85 g (1.94 mmol)のエチル(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-2-クロロシンナメートの溶液に、1ペレットのNaOHを添加した。この混合物を80 - 85 で2時間撹拌し、反応を完了させ、次いで室温まで冷却し、10% HClで酸性にしてEtOAcで抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、ろ過および濃縮して黄色固体(0.78 g、97%)を得た：m.p. 276 - 278 ; R_f 0.19 (75% EtOAc / ヘキサン) ; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) 1.74、2.13 (2 s、12、 $AdCH_2$) 2.05 (s、3、 $AdCH$)、6.62 (d、 $J = 15.6$ Hz、1、 $HC = CCO$)、6.86 (d、 $J = 8.0$ Hz、1、 ArH)、7.38 (s、1、 ArH)、7.41 (dd、 $J = 7.8$ 、2.0 Hz、1、 ArH)、7.60 (dd、 $J = 8.8$ 、1.2 Hz、1、 ArH)、7.72 (d、 $J = 2.0$ Hz、1、 ArH)、7.89 (d、 $J = 16.0$ Hz、1、 $C = CHCO$)、7.94 (d、 $J = 8.0$ Hz、1、 ArH)、9.67 (s、1、OH)、12.61 ppm (s、1、 CO_2H) ; MS (EIHR) : $C_{25}H_{25}ClO_3$ についての計算値、408.1492 ; 実測値、408.1482

40

【実施例3】

【0118】

(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-3-メチルケイ皮酸の合成

工程1：4-アセトキシ-3-メチルベンズアルデヒド

50

40 ml の CH_2Cl_2 中の 5.20 g (38.2 mmol) の 4 - ヒドロキシ - 3 - メチルベンズアルデヒド、5.0 ml (61.8 mmol) のピリジンの混合物を 0 の氷浴中で攪拌し、次いで 4.0 ml (42.3 mmol) の無水酢酸を 20 分間添加した。反応混合物を 1.5 時間以上攪拌し、室温まで昇温した。混合物を EtOAc で抽出し、10% HCl、塩水、および水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、ろ過および濃縮して黄色がかった油 (6.51 g、95% 収率) を得た: R_f 0.28 (20% EtOAc / ヘキサン); ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 2.27 (s、3、 CH_3) 2.36 (s、3、 CH_3)、7.20 (d、 $J = 7.6$ Hz、1、ArH)、7.75 (dd、 $J = 7.8$ 、1.6 Hz、1、ArH)、7.78 (s、1、ArH)、9.96 ppm (s、1、CHO)

10

【0119】

工程 2: エチル (E) - 4 - アセトキシ - 3 - メチルシンナメート

40 ml の無水 THF 中の 6.37 g (35.7 mmol) の 4 - アセトキシ 3 - メチルベンズアルデヒドと 15.00 g (108.5 mmol) の K_2CO_3 の懸濁液に、アルゴン下で 16.0 ml (71.3 mmol) のホスホノ酢酸トリエチルを添加した。反応混合物を室温で 4 日間攪拌し、反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出し、塩水と水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン) により白色固体 (8.38 g、94% 収率) を得た: m.p. 33 - 35; R_f 0.35 (20% EtOAc / ヘキサン); ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 1.34 (t、 $J = 7.6$ Hz、3、 CH_3) 2.20 (s、3、Ar CH_3) 2.33 (s、3、 CH_3CO)、4.26 (q、 $J = 7.6$ Hz、2、 CH_2)、6.38 (d、 $J = 15.6$ Hz、1、 $\text{HC}=\text{CCO}$)、7.03 (d、 $J = 7.6$ Hz、1、ArH)、7.38 (dd、 $J = 7.6$ 、1.6 Hz、1、ArH)、7.39 (s、1、ArH)、7.63 ppm (d、 $J = 16.4$ Hz、1、 $\text{C}=\text{CHCO}$)

20

【0120】

工程 3: エチル (E) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチルシンナメート

50 ml の MeOH 中の 8.33 g (33.5 mmol) のエチル (E) - 4 - アセトキシ - 3 - メチルシンナメートの溶液に、9.30 g (67.2 mmol) の K_2CO_3 を添加した。この混合物を室温で 4 時間攪拌し、反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出し、抽出物を 10% HCl、塩水および水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、ろ過および濃縮し、淡褐色固体 (5.97 g、86% 収率) を得た: m.p. 79 - 81; R_f 0.26 (20% EtOAc / ヘキサン); ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 1.33 (t、 $J = 6.4$ Hz、3、 CH_3) 2.26 (s、3、Ar CH_3)、4.25 (q、 $J = 7.6$ Hz、2、 CH_2)、5.36 (s、1、OH)、6.29 (d、 $J = 16.4$ Hz、1、 $\text{HC}=\text{CCO}$)、6.78 (d、 $J = 8.0$ Hz、1、ArH)、7.27 (dd、 $J = 7.6$ 、1.6 Hz、1、ArH)、7.32 (s、1、ArH)、7.62 ppm (d、 $J = 16.0$ Hz、1、 $\text{C}=\text{CHCO}$)

30

【0121】

工程 4: エチル (E) - 3 - メチル - 4 - (トリフルオロメタンスルホニルオキシ) シンナメート

0 の氷浴中の 50 ml の CH_2Cl_2 中の 5.93 g (28.7 mmol) のエチル (E) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - シンナメートおよび 5.0 ml (61.8 mmol) のピリジンの溶液に、アルゴン下で 4.9 ml (29.1 mmol) のトリフルオロメタン無水スルホン酸をゆっくりと 0.5 時間添加した。反応混合物を 4 時間攪拌し、反応を完了させた。混合物を室温まで昇温し EtOAc で抽出した。抽出物を 10% HCl、5% NaHCO_3 、塩水および水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、ろ過および濃縮し、白色固体 (8.53 g、88% 収率) を得た: m.p. 38 - 40; R_f 0.48 (20% EtOAc / ヘキサン); ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 1.34 (t、 $J = 8.0$ Hz、3、 CH_3) 2.40 (s、3、Ar CH_3)、4.27 (q

40

50

、 $J = 7.2 \text{ Hz}$ 、2、 CH_2 ）、6.43 (d、 $J = 15.6 \text{ Hz}$ 、1、 $\text{HC}=\text{CCO}$)、7.26 (d、 $J = 8.0 \text{ Hz}$ 、1、ArH)、7.42 (dd、 $J = 8.8$ 、2.0 Hz、1、ArH)、7.45 (s、1、ArH)、7.63 ppm (d、 $J = 16.8 \text{ Hz}$ 、1、 $\text{C}=\text{CHCO}$)

【0122】

工程5：エチル(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニル]-3-メチルシンナメート

20 ml の DME 中の 1.00 g (2.95 mmol) のエチル(E)-3-メチル-4-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)シンナメート、1.10 g (3.03 mmol) の 3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニルボロン酸 [^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) 1.77、2.26 (2s、12、 AdCH_2) 2.07 (s、3、 AdCH)、5.21 (s、2、 CH_2)、7.06 (d、 $J = 8.2 \text{ Hz}$ 、1、ArH)、7.3-7.5 (m、5、ArH)、8.03 (d、 $J = 7.8 \text{ Hz}$ 、1、ArH)、8.19 ppm (s、1、ArH)]、0.32 g (0.28 mmol) の $\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_4$ 、および 0.26 g (6.1 mmol) の LiCl の攪拌懸濁液にアルゴン下で 3 ml の 2.0 M Na_2CO_3 水溶液を添加した。反応混合物を還流下で一晩加熱し(80-85)、反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(10% EtOAc / ヘキサン)により白色固体(1.46 g、97%)を得た：m.p. 123-125； R_f 0.66 (20% EtOAc / ヘキサン)； ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) 1.73、2.16 (2s、12、 AdCH_2) 2.04 (s、3、 AdCH) 2.33 (s、3、 ArCH_3)、5.17 (s、2、 CH_2)、1.35 (t、 $J = 7.2 \text{ Hz}$ 、3 CH_3)、4.27 (q、 $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、2、 CH_2)、6.46 (d、 $J = 16.0 \text{ Hz}$ 、1、 $\text{HC}=\text{CCO}$)、7.00 (d、 $J = 8.8 \text{ Hz}$ 、1、ArH)、7.13 (dd、 $J = 8.0$ 、2.0 Hz、1、ArH)、7.21 (d、 $J = 2.8 \text{ Hz}$ 、1、ArH)、7.28 (s、1、ArH)、7.53 (d、 $J = 7.2 \text{ Hz}$ 、1、ArH)、7.3-7.5 (m、6、ArH)、7.70 ppm (d、 $J = 15.6 \text{ Hz}$ 、1、 $\text{C}=\text{CHCO}$)

【0123】

工程6：エチル(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-3-メチルシンナメート 30

10 ml の CH_2Cl_2 中の 1.44 g (2.84 mmol) のエチル(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニル]-3-メチルシンナメートの混合物をアルゴン下で -78 で攪拌し、 CH_2Cl_2 中の 8.0 ml の 1.0 M BBR_3 をゆっくりと 0.5 時間添加した。反応混合物を 2 時間以上攪拌し、反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出し、塩水と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(20% EtOAc / ヘキサン)により淡黄色固体(0.86 g、73%)を得た：m.p. 193-195； R_f 0.47 (20% EtOAc / ヘキサン)； ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) 1.78、2.14 (2s、12、 AdCH_2) 2.09 (s、3、 AdCH)、1.35 (t、 $J = 7.2 \text{ Hz}$ 、3 CH_3) 2.31 (s、3、 ArCH_3)、4.27 (q、 $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、2、 CH_2)、4.94 (s、1、OH)、6.46 (d、 $J = 16.4 \text{ Hz}$ 、1、 $\text{HC}=\text{CCO}$)、6.71 (d、 $J = 8.4 \text{ Hz}$ 、1、ArH)、7.03 (dd、 $J = 8.4$ 、1.6 Hz、1、ArH)、7.16 (d、 $J = 2.8 \text{ Hz}$ 、1、ArH)、7.25 (s、1、ArH)、7.39 (dd、 $J = 9.2$ 、2.4 Hz、1、ArH)、7.41 (s、1、ArH)、7.71 ppm (d、 $J = 16.0 \text{ Hz}$ 、1、 $\text{C}=\text{CHCO}$)

【0124】

工程7：(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-3-メチルケイ皮酸

40 ml の 75 % 水性 EtOH 中の 0.82 g (1.96 mmol) のエチル (E) - 4 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 3 - メチルシンナメートの溶液に、1 ペレットの NaOH を添加した。この混合物を 80 - 85 ° で 2 時間攪拌し、反応を完了させ、室温まで冷却し、10 % HCl で酸性にし、EtOAc で抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過および濃縮して淡褐色固体 (0.70 g、92 %) を得た：m.p. 232 - 234 ° ; R_f 0.45 (75 % EtOAc / ヘキサン) ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 1.73 (s、3、AdCH₃)、2.09 (s、3、ArCH₃)、2.27 (s、3、ArCH₃)、6.51 (d、J = 16.4 Hz、1、HC = CCO)、6.83 (d、J = 8.8 Hz、1、ArH)、7.01 (d、J = 1.6 Hz、1、ArH)、7.03 (s、1、ArH)、7.21 (d、J = 8.0 Hz、1、ArH)、7.52 (d、J = 8.0 Hz、1、ArH)、7.57 (d、J = 15.2 Hz、1、C = CHCO)、7.58 (s、1、ArH)、9.45 (s、1、OH)、12.37 ppm (s、1、CO₂H) ; MS [高速原子衝撃高分解能 (FABHR)] : C₂₆H₂₈O₃ についての計算値、388.2038 ; 実測値、388.2046

10

【実施例 4】

【0125】

(E) - 4 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 3 , 5 - ジメチルケイ皮酸の合成

工程 1 : 4 - アセトキシ - 3 , 5 - ジメチルベンズアルデヒド

20

40 ml の CH₂Cl₂ 中の 3.36 g (22.4 mmol) の 3 , 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒドおよび 3.0 ml (37.1 mmol) のピリジンの混合物を 0 ° の氷浴中で攪拌し、次いで 3.0 ml (37.1 mmol) の無水酢酸を 20 分間添加した。反応混合物を 1.5 時間以上攪拌し、室温まで昇温した。混合物を EtOAc で抽出し、10 % HCl、塩水および水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過および濃縮して淡黄色固体 (4.00 g、93 % 収率) を得た：R_f 0.33 (20 % EtOAc / ヘキサン) ; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 2.24 (s、6、ArCH₃)、2.38 (s、3、CH₃)、7.61 (s、2、ArH)、9.93 ppm (s、1、CHO)

【0126】

30

工程 2 : エチル (E) - 4 - アセトキシ - 3 , 5 - ジメチルシンナメート

50 ml の無水 THF 中の 3.87 g (20.1 mmol) の 4 - アセトキシ - 3 , 5 - ジメチルベンズアルデヒドおよび 8.30 g (60.0 mmol) の K₂CO₃ の懸濁液に、アルゴン下で 9.0 ml (40.0 mmol) のホスホノ酢酸トリエチルを添加した。反応混合物を室温で 4 日間攪拌し、反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出し、塩水と水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (15 % EtOAc / ヘキサン) により白色固体 (3.45 g、65 % 収率) を得た：m.p. 65 - 67 ° ; R_f 0.37 (20 % EtOAc / ヘキサン) ; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.33 (t、J = 7.6 Hz、3、CH₃)、2.17 (s、6、ArCH₃)、2.34 (s、3、CH₃)、4.25 (q、J = 8.0 Hz、2、CH₂)、6.36 (d、J = 16.4 Hz、1、HC = CCO)、7.24 (s、2、ArH)、7.60 ppm (d、J = 15.6 Hz、1、C = CHCO)

40

【0127】

工程 3 : エチル (E) - 3 , 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシシンナメート

50 ml の MeOH 中の 3.38 g (12.9 mmol) のエチル (E) - 4 - アセトキシ - 3 , 5 - ジメチルシンナメートの溶液に 4.00 g (28.9 mmol) の K₂CO₃ を添加した。この混合物を室温で 4 時間攪拌し、反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出し、抽出物を 10 % HCl、塩水および水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過および濃縮して白色固体 (2.52 g、89 % 収率) を得た：m.p. 82 - 84 °

50

; R_f 0.22 (20% EtOAc / ヘキサン); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3, CH_3) 2.26 (s, 6, $ArCH_3$)、4.24 (q, $J = 7.2$ Hz, 2, CH_2)、4.93 (d, $J = 4.4$ Hz, 1, OH)、6.28 (d, $J = 16.0$ Hz, 1, $HC = CCO$)、7.18 (s, 2, ArH)、7.58 ppm (d, $J = 16.0$ Hz, 1, $C = CHCO$)

【0128】

工程4：エチル(E)-3,5-ジメチル-4-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)シンナメート

0 の氷浴中の40mlの CH_2Cl_2 中の2.50g(11.3mmol)のエチル(E)-3,5-ジメチル-4-ヒドロキシシンナメートおよび3.0ml(37.1mmol)のピリジンの溶液に、アルゴン下で3.5ml(20.8mmol)のトリフルオロメタン無水スルホン酸をゆっくりと0.5時間添加した。反応混合物を4時間攪拌し、反応を完了させた。混合物を室温まで昇温しEtOAcで抽出した。抽出物を10% HCl、5% $NaHCO_3$ 、塩水および水で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、ろ過および濃縮して白色固体(1.15g、28%収率)を得た： $m.p.$ 78-80 ; R_f 0.53 (20% EtOAc / ヘキサン); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 3, CH_3) 2.40 (s, 6, $ArCH_3$)、4.27 (q, $J = 7.6$ Hz, 2, CH_2)、6.40 (d, $J = 16.8$ Hz, 1, $HC = CCO$)、7.28 (s, 2, ArH)、7.58 ppm (d, $J = 16.4$ Hz, 1, $C = CHCO$)

【0129】

工程5：エチル(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニル]-3,5-ジメチルシンナメート

20mlのDME中の1.12g(3.17mmol)のエチル(E)-3,5-ジメチル-4-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)シンナメート、1.15g(3.17mmol)の3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニルボロン酸 [1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 1.77、2.26 (2s, 12, $AdCH_2$) 2.07 (s, 3, $AdCH$)、5.21 (s, 2, CH_2)、7.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1, ArH)、7.3-7.5 (m, 5, ArH)、8.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 1, ArH)、8.19 ppm (s, 1, ArH)]、0.35g(0.30mmol)の $Pd[P(C_6H_5)_3]_4$ 、および0.30g(7.1mmol)のLiClの攪拌懸濁液に、アルゴン下で3.5mlの2.0M Na_2CO_3 水溶液を添加した。反応混合物を還流下で一晩加熱し(80-85)、反応を完了させた。混合物をEtOAcで抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(10% EtOAc / ヘキサン)により白色固体(1.19g、72%)を得た： $m.p.$ 129-131 ; R_f 0.42 (20% EtOAc / ヘキサン); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 CH_3)、1.74 (s, 6, $AdCH_2$) 2.08 (s, 9, $AdCH$, $AdCH_2$) 2.14 (s, 6, $ArCH_3$)、4.27 (q, $J = 7.2$ Hz, 2, CH_2)、5.16 (s, 2, $ArCH_2$)、6.44 (d, $J = 15.6$ Hz, 1, $HC = CCO$)、6.91 (dd, $J = 7.6$, 1.6 Hz, 1, ArH)、6.98 (d, $J = 2.0$ Hz, 1, ArH)、7.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 1, ArH)、7.28 (s, 2, ArH)、7.3-7.6 (m, 5, ArH)、7.68 ppm (d, $J = 15.6$ Hz, 1, $C = CHCO$)

【0130】

工程6：エチル(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-3,5-ジメチルシンナメート

1.13g(2.17mmol)のエチル(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニル]-3,5-ジメチルシンナメートの10mlの CH_2Cl_2 中の混合物を-78 でアルゴン下で攪拌し、6.0mlの CH_2Cl_2 中の1.0M

BBr₃ をゆっくり 0.5 時間添加した。反応混合物を 2 時間以上攪拌し、反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出し、塩水と水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン) により淡黄色固体 (0.47 g、51%) を得た：m.p. 198 - 200 ; R_f 0.34 (20% EtOAc / ヘキサン) ; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.35 (t、J = 7.2 Hz、3、CH₃)、1.77 (s、6、AdCH₂) 2.06 (s、9、AdCH、AdCH₂) 2.12 (s、6、ArCH₃)、4.27 (q、J = 7.2 Hz、2、CH₂)、4.82 (s、1、OH)、6.44 (d、J = 15.6 Hz、1、HC=CCO)、6.70 (d、J = 7.6 Hz、1、ArH)、6.81 (dd、J = 8.0、2.4 Hz、1、ArH)、6.94 (d、J = 2.0 Hz、1、ArH)、7.27 (s、2、ArH)、7.68 ppm (d、J = 16.0 Hz、1、C=CHCO)

10

【0131】

工程 7：(E) - 4 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 3, 5 - ジメチルケイ皮酸

30 ml の 75% 水性 EtOH 中の 0.45 g (1.04 mmol) のエチル (E) - 4 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 3, 5 - ジメチルシナメートの溶液に、1 ペレットの NaOH を添加した。この混合物を 80 - 85 で 2 時間攪拌し、反応を完了させ、次いで室温まで冷却し、10% HCl で酸性にし、EtOAc で抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過および濃縮して褐色個体 (0.39 g、95%) を得た：m.p. 127 - 129 ; R_f 0.51 (1% HOAc / 2% MeOH / CHCl₃) ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 1.72 (s、6、AdCH₂)、1.98 (s、9、AdCH、AdCH₂) 2.07 (s、6、ArCH₃)、6.49 (d、J = 16.0 Hz、1、HC=CCO)、6.75 (d、J = 1.6 Hz、1、ArH)、6.76 (d、J = 2.4 Hz、1、ArH)、6.83 (d、J = 9.2 Hz、1、ArH)、7.40 (s、2、ArH)、7.52 (d、J = 16.0 Hz、1、C=CHCO)、9.33 (s、1、OH)、12.34 ppm (s、1、CO₂H) ; MS (FABHR) : C₂₇H₃₀O についての計算値 3、402.2195 ; 実測値、402.2196

20

【実施例 5】

30

【0132】

6 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 2, 5, 7, 8 - テトラメチルクロマン - 2 - カルボン酸

工程 1：エチル 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチルクロマン - 2 - カルボキシレート

80 ml の EtOH 中の 4.80 g (19.2 mmol) の 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチルクロマン - 2 - カルボン酸の溶液に、5.0 ml (93.8 mmol) の H₂SO₄ を添加した。反応混合物を 60 - 70 で 2 日間攪拌し、反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出し、5% NaHCO₃、塩水および水洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン) により白色固体 (5.09 g、95%) を得た：m.p. 116 - 118 ; R_f 0.38 (20% EtOAc / ヘキサン) ; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.18 (t、J = 6.8 Hz、3、CH₃)、1.60 (s、3、2-CH₃)、1.83 - 1.90 (m、1、CH) 2.06、2.16、2.18 (3s、9、ArCH₃) 2.40 - 2.45 (m、1、CH) 2.48 - 2.65 (m、1、CH) 2.61 - 2.67 (m、1、CH)、4.11 ppm (q、J = 6.8 Hz、2、CH₂)

40

【0133】

工程 2：エチル 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 6 - (トリフルオロメタンスルホニルオキシ) クロマン - 2 - カルボキシレート

50

0 の氷浴中の 40 ml の CH_2Cl_2 中の 5.00 g (17.9 mmol) のエチル 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチルクロマン - 2 - カルボキシラートおよび 5.0 ml (61.9 mmol) のピリジンの溶液に、アルゴン下で 5.1 ml (30.3 mmol) のトリフルオロメタン無水スルホン酸をゆっくり 0.5 時間添加した。反応混合物を 4 時間攪拌し、反応を完了させた。混合物を室温まで昇温し EtOAc で抽出した。抽出物を 10% HCl、5% NaHCO_3 、塩水および水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、ろ過および濃縮して黄色油 (7.17 g、97% 収率) を得た: R_f 0.63 (20% EtOAc / ヘキサン); ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 1.17 (t、J = 7.2 Hz、3、 CH_3)、1.63 (s、3、2 - CH_3)、1.63 - 1.91 (m、1、CH) 2.15、2.19、2.24 (3 s、9、 ArCH_3) 2.42 - 2.51 (m、2、 CH_2) 2.61 - 2.67 (m、1、CH)、4.13 ppm (q、J = 7.2 Hz、2、 CH_2)

10

【0134】

工程 3: エチル 6 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ベンジルオキシフェニル] - 2, 5, 7, 8 - テトラメチルクロマン - 2 - カルボキシラート

20 ml の無水 DME 中の 1.32 g (3.21 mmol) のエチル 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 6 - (トリフルオロメタンスルホニルオキシ) クロマン - 2 - カルボキシラート、1.20 g (3.31 mmol) の 3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ベンジルオキシフェニルボロン酸 [^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) 1.77、2.26 (2 s、12、 AdCH_2) 2.07 (s、3、 AdCH)、5.21 (s、2、 CH_2)、7.06 (d、J = 8.2 Hz、1、 ArH)、7.3 - 7.5 (m、5、 ArH)、8.03 (d、J = 7.8 Hz、1、 ArH)、8.19 ppm (s、1、 ArH)]、0.35 g (0.30 mmol) の $\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_4$ 、および 0.30 g (7.1 mmol) の LiCl の攪拌懸濁液にアルゴン下で 3.5 ml の 2.0 M Na_2CO_3 水溶液を添加した。反応混合物を還流下で一晩加熱し (80 - 85)、反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc / ヘキサン) により黄色油 (1.62 g、87%) を得た: R_f 0.64 (20% EtOAc / ヘキサン); ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 1.71、2.14 (2 s、12、 AdCH_2) 2.02 (s、3、 AdCH)、1.18 (t、J = 7.6 Hz、3 CH_3)、1.63 (s、3、2 - CH_3)、1.86 - 1.94 (m、1、CH)、1.84、1.93、2.24 (3 s、9、 ArCH_3) 2.42 - 2.53 (m、2、 CH_2) 2.62 - 2.67 (m、1、CH)、4.15 (q、J = 7.6 Hz、2、 CH_2)、5.14 (s、2、 CH_2)、6.86 - 6.99 (m、3、 ArH)、7.32 - 7.56 ppm (m、5、 ArH)

20

30

【0135】

工程 4: エチル 6 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 2, 5, 7, 8 - テトラメチルクロマン - 2 - カルボキシラート

10 ml の CH_2Cl_2 中の 1.58 g (2.72 mmol) のエチル 6 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ベンジルオキシフェニル] - 2, 5, 7, 8 - テトラメチルクロマン - 2 - カルボキシラートの混合物を -78 でアルゴン下で攪拌し、8.0 ml の CH_2Cl_2 中 1.0 M の BBr_3 をゆっくりと 0.5 時間添加した。反応混合物を 2 時間以上攪拌し、反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出し、塩水と水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc / ヘキサン) により桃色固体 (0.58 g、43%) を得た: m.p. 199 - 201; R_f 0.42 (20% EtOAc / ヘキサン); ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 1.77、2.11 (2 s、12、 AdCH_2) 2.06 (s、3、 AdCH)、1.23 (t、J = 7.2 Hz、3、 CH_3)、1.64 (s、3、2 - CH_3)、1.85 - 1.95 (m、1、CH)、1.82、1.92、2.21 (3 s、9、 ArCH_3) 2.40 - 2.55 (m、2、 CH_2) 2.62 - 2.70 (m、1

40

50

、CH)、4.16 (q、J = 7.2 Hz、2、CH₂)、4.70 (s、1、OH)、6.65 (d、J = 8.0 Hz、1、ArH)、6.75 - 6.78 (m、1、ArH)、6.91 ppm (dd、J = 6.8、2.0 Hz、1、ArH)

【0136】

工程5：6-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸

40 ml の75%水性EtOH中の0.56 g (1.15 mmol)のエチル6-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボキシラートの溶液に、1ペレットのNaOHを添加した。この混合物を80-85 で2時間撹拌し、反応を完了させ、次いで室温まで冷却し、10% HCl で酸性にし、そしてEtOAcで抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過および濃縮して褐色固体(0.48 g、90%)を得た：m.p. 168 - 170 ; R_f 0.14 (75% EtOAc / ヘキサン) ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 1.71、2.06 (2s、12、AdCH₂) 2.01 (s、3、AdCH)、1.55 (s、3、2-CH₃)、1.76 - 1.82 (m、1、CH)、1.76、1.82、2.07 (3s、9、ArCH₃) 2.33 - 2.37 (m、2、CH₂) 2.50 - 2.60 (m、1、CH)、6.67 (s、1、ArH)、6.62 - 6.67 (m、1、ArH)、6.78 (dd、J = 8.0、1.6 Hz、1、ArH)、9.20 (s、1、OH)、12.76 ppm (s、1、CO₂H) ; MS (FABHR) : C₃₀H₃₆O₄ についての計算値、460.2614 ; 実測値、460.2621

【実施例6】

【0137】

5-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]インドール-2-カルボン酸

工程1：エチル5-メトキシインドール-2-カルボキシレート

80 ml のEtOH中の4.80 g (25.1 mmol)の5-メトキシインドール-2-カルボン酸の溶液に、5.0 ml (93.8 mmol)のH₂SO₄を添加した。反応混合物を60-70 で2日間撹拌し、反応を完了させた。混合物をEtOAcで抽出し、5% NaHCO₃、塩水および水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(20% EtOAc / ヘキサン)により褐色固体(5.42 g、98%)を得た：m.p. 151 - 153 ; R_f 0.42 (20% EtOAc / ヘキサン) ; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.41 (t、J = 7.6 Hz、3、CH₃)、3.85 (s、3、OCH₃)、4.41 (q、J = 7.6 Hz、2、CH₂)、7.00 (dd、J = 9.6、2.4 Hz、1、ArH)、7.07 (d、J = 2.4 Hz、1、ArH)、7.14 (d、J = 1.2 Hz、1、ArH)、7.31 (d、J = 9.6 Hz、1、ArH)、8.89 ppm (s、1、NH)

【0138】

工程2：エチル5-ヒドロキシインドール-2-カルボキシレート

40 ml のCH₂Cl₂中の5.34 g (24.3 mmol)のエチル5-メトキシインドール-2-カルボキシラートの混合物をアルゴン下で0 で撹拌し、CH₂Cl₂中の40.0 mlの1.0 M BBr₃をゆっくりと0.5時間添加した。反応混合物を2時間以上撹拌し、反応を完了させた。混合物をEtOAcで抽出し、塩水と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(30% EtOAc / ヘキサン)により淡黄色固体(4.07 g、82%)を得た：m.p. 142 - 144 ; R_f 0.18 (20% EtOAc / ヘキサン) ; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.41 (t、J = 7.2 Hz、3、CH₃)、4.40 (q、J = 7.2 Hz、2、CH₂)、4.70 (s、1、OH)、6.93 (dd、J = 8.4、1.6 Hz、1、ArH)、7.06 (d、J = 2.8 Hz、1、ArH)、7

・ 1.0 (s, 1, ArH)、7.29 (d, J = 9.2 Hz, 1, ArH)、8.79 ppm (s, 1, NH)

【0139】

工程3：エチル5 - (トリフルオロメタンスルホニルオキシ)インドール - 2 - カルボキシラート

0 の氷浴中の40 mlのCH₂Cl₂中の4.00 g (19.5 mmol)のエチル5 - ヒドロキシインドール - 2 - カルボキシラートおよび4.0 ml (49.5 mmol)のピリジンの溶液にアルゴン下で4.2 ml (24.9 mmol)のトリフルオロメタン無水スルホン酸をゆっくりと0.5時間添加した。反応混合物を4時間攪拌し、反応を完了させた。混合物を室温まで昇温してEtOAcで抽出した。抽出物を10% HCl、5% NaHCO₃、塩水および水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過および濃縮して黄色固体(4.89 g、74%収率)を得た：m.p. 122 - 124 ; R_f 0.38 (20% EtOAc / ヘキサン) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.43 (t, J = 7.6 Hz, 3, CH₃)、4.44 (q, J = 7.6 Hz, 2, CH₂)、7.23 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1, ArH)、7.25 (d, J = 2.0 Hz, 1, ArH)、7.47 (d, J = 9.2 Hz, ArH)、7.61 (d, J = 2.0 Hz, 1, ArH)、9.23 ppm (s, 1, NH)

10

【0140】

工程4：エチル5 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ベンジルオキシフェニル]インドール - 2 - カルボキシラート

20

20 mlのDME中の1.00 g (2.96 mmol)のエチル5 - (トリフルオロメタンスルホニルオキシ)インドール - 2 - カルボキシラート、1.10 g (3.03 mmol)の3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ベンジルオキシフェニルボロン酸[¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.77、2.26 (2s, 12, AdCH₂) 2.07 (s, 3, AdCH)、5.21 (s, 2, CH₂)、7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1, ArH)、7.3 - 7.5 (m, 5, ArH)、8.03 (d, J = 7.8 Hz, 1, ArH)、8.19 ppm (s, 1, ArH)]、0.35 g (0.30 mmol)のPd[P(C₆H₅)₃]₄および0.30 g (7.1 mmol)のLiClの攪拌懸濁液にアルゴン下で3.5 mlの2.0 M Na₂CO₃水溶液を添加した。反応混合物を還流下で一晩加熱し(80 - 85)、反応を完了させた。混合物をEtOAcで抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(15% EtOAc / ヘキサン)により黄色固体(0.38 g、25%)を得た：m.p. 187 - 189 ; R_f 0.40 (20% EtOAc / ヘキサン) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.75、2.23 (2s, 12, AdCH₂) 2.07 (s, 3, AdCH)、1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3, CH₃)、4.42 (q, J = 7.6 Hz, 2, CH₂)、5.18 (s, 2, CH₂)、7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1, ArH)、7.32 - 7.58 (m, 10, ArH)、7.83 (s, 1, ArH)、8.86 ppm (s, 1, NH)

30

【0141】

工程5：エチル5 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル]インドール - 2 - カルボキシラート

40

10 mlのCH₂Cl₂中の0.36 g (0.71 mmol)のエチル5 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ベンジルオキシフェニル]インドール - 2 - カルボキシラートの混合物を-78でアルゴン下で攪拌し、CH₂Cl₂中の3.0 mlの1.0 M BBr₃をゆっくりと0.5時間添加した。反応混合物を2時間以上攪拌し、反応を完了させた。混合物をEtOAcで抽出し、塩水と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(20% EtOAc / ヘキサン)により淡黄色固体(0.22 g、75%)を得た：m.p. 125 - 127 ; R_f 0.17 (20% EtOAc / ヘキサン) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.81、2.21 (2s, 12, AdCH₂) 2.11 (s, 3, AdCH)、1.43 (t

50

、 $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、 3 CH_3 ）、 4.42 （ q 、 $J = 7.2 \text{ Hz}$ 、 2 、 CH_2 ）、 4.80 （ s 、 1 、 OH ）、 6.74 （ d 、 $J = 8.4 \text{ Hz}$ 、 1 、 ArH ）、 7.25 （ s 、 1 、 ArH ）、 7.32 （ dd 、 $J = 8.0$ 、 2.4 Hz 、 1 、 ArH ）、 7.45 （ d 、 $J = 8.4 \text{ Hz}$ 、 1 、 ArH ）、 7.48 （ d 、 $J = 2.0 \text{ Hz}$ 、 1 、 ArH ）、 7.53 （ dd 、 $J = 8.4$ 、 2.0 Hz 、 1 、 ArH ）、 7.82 （ s 、 1 、 ArH ）、 8.84 ppm （ s 、 1 、 NH ）

【0142】

工程6：5 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] インドール - 2 - カルボン酸

30 ml の75%水性EtOH中の0.20 g (0.48 mmol) のエチル5 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] インドール - 2 - カルボキシラートの溶液に、1ペレットのNaOHを添加した。この混合物を80 - 85 °Cで2時間攪拌し、反応を完了させ、室温まで冷却し、10% HClで酸性にし、そしてEtOAcで抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、ろ過および濃縮して黄色固体 (0.17 g、91%) を得た： $m.p.$ 275 - 277 °C； R_f 0.35 (1% HOAc / 2% MeOH / CHCl_3)； ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 1.75、2.15 (2s、12、 AdCH_2) 2.05 (s、3、 AdCH)、6.67 (s、1、 ArH)、6.83 (d、 $J = 8.8 \text{ Hz}$ 、1、 ArH)、7.24 (d、 $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、1、 ArH)、7.25 (d、 $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、1、 ArH)、7.31 (s、1、 ArH)、7.40 (d、 $J = 8.4 \text{ Hz}$ 、1、 ArH)、7.62 (s、1、 ArH)、9.35 (s、1、 OH)、10.99 ppm (s、1、 CO_2H)；MS (FABHR)： $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ についての計算値、387.1834；実測値、387.1824

【実施例7】

【0143】

3' - (1 - アダマンチル) - 4' - ヒドロキシ [1' , 4' , 1' , 1] ターフェニル (terphenyl) - 4 - カルボン酸

工程1：エチル4' - (トリフルオロメタンスルホニルオキシ) [1' , 1] ビフェニル - 4 - カルボキシレート

0 の氷浴中の40 ml の CH_2Cl_2 中の5.26 g (21.7 mmol) のエチル4' - ヒドロキシ - 4 - ビフェニルカルボキシレートおよび4.0 ml (49.5 mmol) のピリジンの溶液にアルゴン下で4.2 ml (24.9 mmol) のトリフルオロメタン無水スルホン酸をゆっくりと0.5時間添加した。反応混合物を4時間攪拌し、反応を完了させた。混合物を室温まで昇温しEtOAcで抽出した。抽出物を10% HCl、5% NaHCO_3 、塩水および水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、ろ過および濃縮して白色固体 (8.00 g、98% 収率) を得た： $m.p.$ 63 - 65 °C； R_f 0.59 (20% EtOAc / ヘキサン)； ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 1.42 (t、 $J = 7.2 \text{ Hz}$ 、3、 CH_3)、4.41 (q、 $J = 7.2 \text{ Hz}$ 、2、 CH_2)、7.38 (d、 $J = 8.8 \text{ Hz}$ 、2、 ArH)、7.63 (d、 $J = 8.0 \text{ Hz}$ 、2、 ArH)、7.69 (d、 $J = 8.4 \text{ Hz}$ 、2、 ArH)、9.14 ppm (d、 $J = 8.0 \text{ Hz}$ 、2、 ArH)

【0144】

工程2：エチル3' - (1 - アダマンチル) - 4' - ベンジルオキシ [1' , 4' , 1' , 1] ターフェニル - 4 - カルボキシレート

20 ml のDME中の1.00 g (2.67 mmol) のエチル4' - (トリフルオロメタンスルホニルオキシ) [1' , 1] - ビフェニル4 - カルボキシレート、0.97 g (2.67 mmol) の3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ベンジルオキシフェニルボロン酸 [^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) 1.77、2.26 (2s、12、 AdCH_2) 2.07 (s、3、 AdCH)、5.21 (s、2、 CH_2)、7.06 (d、 $J = 8.2 \text{ Hz}$ 、1、 ArH)、7.3 - 7.5 (m、5、 ArH)、8.03 (d、

J = 7.8 Hz、1、ArH)、8.19 ppm (s、1、ArH)]、0.35 g (0.30 mmol) の Pd [P (C₆H₅)₃]₄ および 0.30 g (7.1 mmol) の LiCl の攪拌懸濁液にアルゴン下で 3.5 ml の 2.0 M Na₂CO₃ 水溶液を添加した。反応混合物を還流下で一晩加熱し (80 - 85)、反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc / ヘキサン) により白色固体 (1.34 g、92%) を得た：m.p. 154 - 156 ; R_f 0.63 (20% EtOAc / ヘキサン) ; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.75、2.22 (2s、12、AdCH₂) 2.07 (s、3、AdCH)、1.42 (t、J = 7.2 Hz、3CH₃)、4.41 (q、J = 7.6 Hz、2、CH₂)、5.18 (s、2、CH₂)、7.03 (d、J = 8.4 Hz、1、ArH)、7.33 - 7.36 (m、1、ArH)、7.40 - 7.46 (m、3、ArH)、7.51 - 7.55 (m、3、ArH)、7.68 (d、J = 1.6 Hz、4、ArH)、7.70 (d、J = 8.4 Hz、2、ArH)、8.12 ppm (d、J = 8.4 Hz、2、ArH)

10

【0145】

工程 3：エチル 3'' - (1 - アダマンチル) - 4'' - ヒドロキシ [1'', 4', 1', 1] ターフェニル 4 - カルボキシラート

10 ml の CH₂Cl₂ 中の 1.30 g (2.39 mmol) のエチル 3'' - (1 - アダマンチル) - 4'' - ベンジルオキシ [1'', 4', 1', 1] ターフェニル - 4 - カルボキシラートの混合物を -78 でアルゴン下で攪拌し、CH₂Cl₂ 中の 6.0 ml の 1.0 M BBr₃ をゆっくりと 0.5 時間添加した。反応混合物を 2 時間以上攪拌し、反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出し、塩水と水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン) により白色固体 (0.89 g、93%) を得た：m.p. 184 - 186 ; R_f 0.36 (20% EtOAc / ヘキサン) ; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.81、2.19 (2s、12、AdCH₂) 2.12 (s、3、AdCH)、1.42 (t、J = 7.2 Hz、3CH₃)、4.41 (q、J = 7.2 Hz、2、CH₂)、4.90 (s、1、OH)、6.75 (d、J = 8.4 Hz、1、ArH)、7.35 (dd、J = 8.4、2.0 Hz、1、ArH)、7.50 (d、J = 2.4 Hz、1、ArH)、7.63 - 7.72 (m、6、ArH)、8.12 ppm (d、J = 8.8 Hz、2、ArH)

20

30

【0146】

工程 4：3'' - (1 - アダマンチル) - 4'' - ヒドロキシ [1'', 4', 1', 1] ターフェニル 4 - カルボン酸

30 ml の 75% 水性 EtOH 中の 0.85 g (1.87 mmol) のエチル 3'' - (1 - アダマンチル) - 4'' - ヒドロキシ [1'', 4', 1', 1] ターフェニル - 4 - カルボキシラートの溶液に、1 ペレットの NaOH を添加した。この混合物を 80 - 85 で 2 時間攪拌し、反応を完了させ、次いで室温まで冷却し、10% HCl で酸性にし、EtOAc で抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過および濃縮して白色固体 (0.75 g、94%) を得た：m.p. 305 - 307 ; R_f 0.55 (1% HOAc / 2% MeOH / CHCl₃) ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 1.75、2.15 (2s、12、AdCH₂) 2.06 (s、3、AdCH)、6.87 (d、J = 8.4 Hz、1、ArH)、7.37 (d、J = 1.6 Hz、1、ArH)、7.39 (s、1、ArH)、7.69 (d、J = 8.8 Hz、2、ArH)、7.78 (d、J = 8.8 Hz、2、ArH)、7.83 (d、J = 9.2 Hz、2、ArH)、8.02 (d、J = 8.0 Hz、2、ArH)、9.52 (s、1、OH)、12.98 ppm (s、1、CO₂H) ; MS (EIHR) : C₂₉H₂₈O₃ についての計算値、424.2038 ; 実測値、424.2036

40

【実施例 8】

【0147】

50

(E) - 4 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 3 , 5 - ジメトキシケイ皮酸

工程 1 : エチル (E) - 3 , 5 - ジメトキシ 4 - ヒドロキシシンナメート

80 ml の EtOH 中の 4.91 g (21.9 mmol) の 3 , 5 - ジメトキシ - 4 - ヒドロキシケイ皮酸 (Sigma) の溶液に、5.0 ml (93.8 mmol) の H_2SO_4 を添加した。反応混合物を 60 - 70 °C で 2 日間攪拌し、反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出し、5% NaHCO₃、塩水および水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (30% EtOAc / ヘキサン) により白色固体 (2.65 g、48%) を得た：m.p. 56 - 58 °C ; R_f 0.41 (40% EtOAc / ヘキサン)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.34 (t、J = 7.2 Hz、3、CH₃)、3.92 (s、6、OCH₃)、4.26 (q、J = 7.2 Hz、2、CH₂)、5.77 (s、1、OH)、6.30 (d、J = 16.0 Hz、1、HC = CCO)、6.77 (s、2、ArH)、7.59 ppm (d、J = 16.0 Hz、1、C = CHCO)

10

【 0148 】

工程 2 : エチル (E) - 3 , 5 - ジメトキシ - 4 - (トリフルオロメタンスルホニルオキシ) シンナメート

0 °C の氷浴中の 40 ml の CH₂Cl₂ 中の 2.60 g (10.3 mmol) のエチル (E) - 3 , 5 - ジメトキシ - 4 - ヒドロキシシンナメートおよび 3.0 ml (37.1 mmol) のピリジンの溶液にアルゴン下で 3.5 ml (20.8 mmol) のトリフルオロメタン無水スルホン酸をゆっくり 0.5 時間添加した。反応混合物を 4 時間攪拌し、反応を完了させた。混合物を室温まで昇温して EtOAc で抽出した。抽出物を 10% HCl、5% NaHCO₃、塩水および水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過および濃縮して白色固体 (3.80 g、95% 収率) を得た：m.p. 89 - 91 °C ; R_f 0.36 (20% EtOAc / ヘキサン) ; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.35 (t、J = 7.6 Hz、3、CH₃)、3.92 (s、6、OCH₃)、4.28 (q、J = 7.6 Hz、2、CH₂)、6.41 (d、J = 16.0 Hz、1、HC = CCO)、6.77 (s、2、ArH)、7.59 ppm (d、J = 16.4 Hz、1、C = CHCO)

20

【 0149 】

工程 3 : エチル (E) - 4 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ベンジルオキシフェニル] - 3 , 5 - ジメトキシシンナメート

20 ml の DME 中の 1.00 g (2.60 mmol) のエチル (E) - 3 , 5 - ジメトキシ - 4 - (トリフルオロメタンスルホニルオキシ) シンナメート、0.95 g (2.62 mmol) の 3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ベンジルオキシフェニルボロン酸 [¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 1.77、2.26 (2 s、12、AdCH₂) 2.07 (s、3、AdCH)、5.21 (s、2、CH₂)、7.06 (d、J = 8.2 Hz、1、ArH)、7.3 - 7.5 (m、5、ArH)、8.03 (d、J = 7.8 Hz、1、ArH)、8.19 ppm (s、1、ArH)]、0.35 g (0.30 mmol) の Pd [P (C₆H₅)₃]₄ および 0.30 g (7.1 mmol) の LiCl の攪拌懸濁液に、アルゴン下で 3.5 ml の 2.0 M Na₂CO₃ 水溶液を添加した。反応混合物を還流下で一晩加熱し (80 - 85 °C)、反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc / ヘキサン) により淡黄色固体 (0.21 g、15%) を得た：m.p. 88 - 90 °C ; R_f 0.62 (20% EtOAc / ヘキサン) ; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.77、2.09 (2 s、12、AdCH₂) 2.05 (s、3、AdCH)、1.35 (t、J = 7.2 Hz、3、CH₃)、3.83 (s、6、OCH₃)、4.28 (q、J = 7.2 Hz、2、CH₂)、5.18 (s、2、CH₂)、6.46 (d、J = 16.0 Hz、1、HC = CCO)、6.71 (s、2、ArH)、6.90 - 7.55 (m、8、ArH)

30

40

50

、7.68 ppm (d、J = 16.0 Hz、1、C = CHCO)

【0150】

工程4：エチル(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-3,5-ジメトキシシナメート

10 mlのCH₂Cl₂中の0.20 g (0.38 mmol)のエチル(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニル]-3,5-ジメトキシシナメートの混合物をアルゴン下で-78で攪拌し、CH₂Cl₂中の2.0 mlの1.0 M BBr₃をゆっくりと0.5時間添加した。反応混合物を2時間以上攪拌し、反応を完了させた。混合物をEtOAcで抽出し、塩水と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(20% EtOAc / ヘキサン)により淡黄色固体(0.11 g、63%)を得た：m.p. 175 - 177 ; R_f 0.20 (20% EtOAc / ヘキサン) ; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.77、2.09 (2s、12、AdCH₂) 2.05 (s、3、AdCH)、1.35 (t、J = 7.2 Hz、3CH₃)、3.83 (s、6、OCH₃)、4.28 (q、J = 7.2 Hz、2、CH₂)、4.79 (s、1、OH)、6.46 (d、J = 16.0 Hz、1、HC = CO)、6.68 (d、J = 8.4 Hz、1、ArH)、6.71 (s、2、ArH)、7.08 (dd、J = 8.4、2.4 Hz、1、ArH)、7.22 (d、J = 2.0 Hz、1、ArH)、7.68 (d、J = 16.0 Hz、1、C = CHCO)

10

【0151】

20

工程5：(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-3,5-ジメトキシケイ皮酸

30 mlの75%水性EtOH中の0.10 g (0.22 mmol)のエチル(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-3,5-ジメトキシシナメートの溶液に、1ペレットのNaOHを添加した。この混合物を80 - 85で2時間攪拌し、反応を完了させ、室温まで冷却し、10% HClで酸性にし、EtOAcで抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過および濃縮して褐色固体(0.05 g、53%)を得た：m.p. 150 - 152 ; R_f 0.35 (1% HOAc / 2% MeOH / CHCl₃) ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 1.72、2.06 (2s、12、AdCH₂) 2.02 (s、3、AdCH)、3.70 (s、6、OCH₃)、6.63 (d、J = 16.0 Hz、1、HC = CO)、6.73 (d、J = 7.6 Hz、1、ArH)、6.86 (dd、J = 7.6、1.6 Hz、1、ArH)、6.93 (d、J = 1.6 Hz、1、ArH)、7.04 (s、2、ArH)、7.58 (d、J = 16.0 Hz、1、C = CHCO)、9.24 (s、1、OH)、12.36 ppm (s、1、CO₂H) ; MS (FABHR) : C₂₇H₃₀O₅ についての計算値、434.2093 ; 実測値、434.2099

30

【実施例9】

【0152】

(E)-3-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]ケイ皮酸

工程1：エチル(E)-3-ヒドロキシシナメート

40

50 mlのEtOH中の5.00 g (30.5 mmol)の3-ヒドロキシケイ皮酸の溶液に、5.0 ml (93.8 mmol)のH₂SO₄を添加した。反応混合物を60 - 70で2日間攪拌し、反応を完了させた。混合物をEtOAcで抽出し、5% NaHCO₃、塩水および水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(10% EtOAc / ヘキサン)により白色固体(4.87 g、83%)を得た：m.p. 58 - 60 ; R_f 0.36 (20% EtOAc / ヘキサン)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.33 (t、J = 8.0 Hz、3、CH₃)、4.26 (q、J = 7.6 Hz、2、CH₂)、5.25 (s、1、OH)、6.40 (d、J = 15.6 Hz、1、HC = CO)、6.86 (dd、J = 2.4、8.0 Hz、1、ArH)、7.00 (s、1、ArH)、7.09 (d、J = 7.6

50

H z、1、A r H)、7.25 (t、J = 8.0 H z、1、A r H)、7.62 p p m (d、J = 15.6 H z、1、C = C H C O)

【0153】

工程2：エチル(E)-3-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)シンナメート

0の氷浴中の50mlのCH₂Cl₂中の4.80g(24.9mmol)のエチル(E)-3-ヒドロキシシンナメートおよび3.0ml(37.1mmol)のピリジンの溶液に、アルゴン下で5.0ml(29.7mmol)のトリフルオロメタン無水スルホン酸をゆっくりと0.5時間添加した。反応混合物を4時間攪拌し、反応を完了させた。混合物を室温まで昇温し、EtOAcで抽出した。抽出物を10% HCl、5% NaHCO₃、塩水および水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(10% EtOAc / ヘキサン)により白色固体(7.75g、91%)を得た：m.p. 46-48 ; R_f 0.66 (20% EtOAc / ヘキサン) ; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.34 (t、J = 7.2 H z、3、CH₃)、4.27 (q、J = 7.2 H z、2、CH₂)、6.46 (d、J = 16.0 H z、1、HC = C C O)、7.28 (dd、J = 2.8、8.0 H z、1、A r H)、7.40 (s、1、A r H)、7.47 (t、J = 8.0 H z、1、A r H)、7.53 (t、J = 7.2 H z、1、A r H)、7.64 p p m (d、J = 16.0 H z、1、C = C H C O)

10

【0154】

工程3：エチル(E)-3-[3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニル]シンナメート

20mlのDME中の1.00g(2.93mmol)のエチル(E)-3-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)シンナメート、1.07g(2.95mmol)の3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニルボロン酸[¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 1.77、2.26 (2s、12、AdCH₂) 2.07 (s、3、AdCH)、5.21 (s、2、CH₂)、7.06 (d、J = 8.2 H z、1、A r H)、7.3-7.5 (m、5、A r H)、8.03 (d、J = 7.8 H z、1、A r H)、8.19 p p m (s、1、A r H)]、0.35g(0.30mmol)のPd[P(C₆H₅)₃]₄および0.30g(7.1mmol)のLiClの攪拌懸濁液にアルゴン下で3.5mlの2.0M Na₂CO₃水溶液を添加した。反応混合物を還流下で一晩加熱し(80-85)、反応を完了させた。混合物をEtOAcで抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(10% EtOAc / ヘキサン)により白色固体(1.40g、97%)を得た：m.p. 53-55 ; R_f 0.60 (20% EtOAc / ヘキサン) ; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.74、2.20 (2s、12、AdCH₂) 2.06 (s、3、AdCH)、1.35 (t、J = 6.8 H z、3CH₃)、4.27 (q、J = 7.6 H z、2、CH₂)、5.17 (s、2、CH₂)、6.49 (d、J = 15.6 H z、1、HC = C C O)、7.01 (d、J = 8.8 H z、1、A r H)、7.34-7.58 (m、10、A r H)、7.68 (s、1、A r H)、7.74 p p m (d、J = 15.6 H z、1、C = C H C O)

30

40

【0155】

工程4：エチル(E)-3-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]シンナメート

20mlのCH₂Cl₂中の1.35g(2.74mmol)のエチル(E)-3-[3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニル]シンナメートの混合物を-78でアルゴン下で攪拌し、9.0mlのCH₂Cl₂中の1.0M BBr₃をゆっくりと0.5時間添加した。反応混合物を2時間以上攪拌し、反応を完了させた。混合物をEtOAcで抽出し、塩水と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(10% EtOAc / ヘキサン)により白色固体(0.94g、85%)を得た：m.p. 191-193 ; R_f 0.52 (20% Et

50

OA c / ヘキサン) ; ^1H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.80、2.17 (2 s、12、AdCH₂) 2.10 (s、3、AdCH)、1.35 (t、J = 7.2 Hz、3CH₃)、4.27 (q、J = 7.6 Hz、2、CH₂)、4.86 (s、1、OH)、6.48 (d、J = 16.4 Hz、1、HC = CCO)、6.73 (d、J = 8.4 Hz、1、ArH)、7.28 (dd、J = 8.4、2.0 Hz、1、ArH)、7.39 - 7.46 (m、3、ArH)、7.66 (s、1、ArH)、7.74 ppm (d、J = 16.4 Hz、1、C = CHCO)

【0156】

工程5：(E) - 3 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] ケイ皮酸

60 ml の 75 % 水性 EtOH 中の 0.92 g (2.29 mmol) のエチル (E) - 3 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] シンナメートの溶液に、1 ペレットの NaOH を添加した。この混合物を 80 - 85 で 2 時間攪拌し、反応を完了させ、次いで室温まで冷却し、10 % HCl で酸性にし、EtOAc で抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過および濃縮してオフホワイトの固体 (0.71 g、83 %) を得た：m.p. 253 - 255 ; R_f 0.45 (EtOAc) ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 1.75、2.14 (2 s、12、AdCH₂) 2.06 (s、3、AdCH)、6.61 (d、J = 16.4 Hz、1、HC = CCO)、6.85 (d、J = 8.4 Hz、1、ArH)、7.36 (d、J = 2.8 Hz、1、ArH)、7.37 (s、1、ArH)、7.43 (t、J = 7.6 Hz、1、ArH)、7.59 (dd、J = 7.6、1.6 Hz、2、ArH)、7.67 (d、J = 16.4 Hz、1、C = CHCO)、7.85 (s、1、ArH)、9.48 (s、1、OH)、12.41 ppm (s、1、CO₂H) ; MS (FABHR) : C₂₅H₂₆O₃ についての計算値、374.1882 ; 実測値、374.1879

【実施例10】

【0157】

(E) - 5 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 2 - メトキシケイ皮酸

工程1：エチル (E) - 5 - ブロモ - 2 - メトキシシンナメート

100 ml の無水 THF 中の 5.36 g (24.9 mmol) の 5 - ブロモ - o - アニスアルデヒドおよび 12.14 g (87.8 mmol) の K₂CO₃ の懸濁液にアルゴン下で 13.0 ml (65.5 mmol) のホスホノ酢酸トリエチルを添加した。反応混合物を室温で 4 日間攪拌し、反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出し、塩水と水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (10 % EtOAc / ヘキサン) により白色固体 (6.80 g、96 %) を得た：m.p. 55 - 56 ; R_f 0.46 (20 % EtOAc / ヘキサン)。 ^1H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.34 (t、J = 7.2 Hz、3、CH₃)、3.87 (s、3、OCH₃)、4.26 (q、J = 7.2 Hz、2、CH₂)、6.49 (d、J = 16.0 Hz、1、HC = CCO)、6.79 (d、J = 8.0 Hz、1、ArH)、7.42 (dd、J = 2.4、8.8 Hz、1、ArH)、7.61 (d、J = 2.4 Hz、1、ArH)、7.89 ppm (d、J = 16.4 Hz、1、C = CHCO)

【0158】

工程2：エチル (E) - 5 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ベンジルオキシフェニル] - 2 - メトキシシンナメート

20 ml の DME 中の 0.90 g (3.16 mmol) のエチル (E) - 5 - ブロモ - 2 - メトキシシンナメート、1.17 g (3.23 mmol) の 3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ベンジルオキシフェニルボロン酸 [^1H NMR (300 MHz、CDCl₃) 1.77、2.26 (2 s、12、AdCH₂) 2.07 (s、3、AdCH)、5.21 (s、2、CH₂)、7.06 (d、J = 8.2 Hz、1、ArH)、7.3 - 7.5 (m、5、ArH)、8.03 (d、J = 7.8 Hz、1、ArH)、8.19 ppm

(s、1、ArH)]、0.35 g (0.30 mmol) の Pd[P(C₆H₅)₃]₄ および 0.30 g (7.1 mmol) の LiCl の攪拌懸濁液にアルゴン下で 3.5 ml の 2.0 M Na₂CO₃ 水溶液を添加した。反応混合物を還流下で一晩加熱し(80 - 85)、反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(10% EtOAc / ヘキサン)により白色固体(1.44 g、87%)を得た：m.p. 120 - 122；R_f 0.54 (20% EtOAc / ヘキサン)；¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.74、2.20 (2s、12、AdCH₂) 2.07 (s、3、AdCH)、1.35 (t、J = 6.8 Hz、3 CH₃)、3.92 (s、3、OCH₃)、4.28 (q、J = 7.6 Hz、2、CH₂)、5.17 (s、2、CH₂)、6.60 (d、J = 16.4 Hz、1、HC=CCO)、6.96 (d、J = 8.8 Hz、1、ArH)、7.00 (d、J = 8.4 Hz、1、ArH)、7.32 - 7.54 (m、8、ArH)、7.68 (d、J = 2.4 Hz、1、ArH)、8.03 ppm (d、J = 16.4 Hz、1、C=CHCO)

10

【0159】

工程3：エチル(E)-5-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-2-メトキシシンナメート

20 ml の CH₂Cl₂ 中の 1.40 g (2.68 mmol) のエチル(E)-5-[3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニル]-2-メトキシシンナメートの混合物を -78 でアルゴン下で攪拌し、9.0 ml の CH₂Cl₂ 中の 1.0 M BBr₃ をゆっくりと 0.5 時間添加した。反応混合物を 2 時間以上攪拌し、反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出し、塩水と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(20% EtOAc / ヘキサン)により白色固体(0.87 g、75%)を得た：m.p. 180 - 182；R_f 0.29 (20% EtOAc / ヘキサン)；¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.80、2.17 (2s、12、AdCH₂) 2.11 (s、3、AdCH)、1.35 (t、J = 7.2 Hz、3 CH₃)、3.92 (s、3、OCH₃)、4.28 (q、J = 8.0 Hz、2、CH₂)、4.82 (s、1、OH)、6.59 (d、J = 16.8 Hz、1、HC=CCO)、6.71 (d、J = 8.0 Hz、1、ArH)、6.96 (d、J = 9.2 Hz、1、ArH)、7.23 (dd、J = 8.0、2.4 Hz、1、ArH)、7.38 (d、J = 2.4 Hz、1、ArH)、7.51 (dd、J = 8.4、2.4 Hz、1、ArH)、7.66 (d、J = 2.8 Hz、1、ArH)、8.03 ppm (d、J = 16.4 Hz、1、C=CHCO)

20

30

【0160】

工程4：(E)-5-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-2-メトキシケイ皮酸

20 ml の 75% 水性 EtOH 中の 0.85 g (1.97 mmol) のエチル(E)-5-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-2-メトキシシンナメートの溶液に、1 ペレットの NaOH を添加した。この混合物を 80 - 85 で 2 時間攪拌し、反応を完了させ、室温まで冷却し、10% HCl で酸性にし、EtOAc で抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過および濃縮してオフホワイトの固体(0.71 g、94%)を得た：m.p. 227 - 229；R_f 0.41 (EtOAc)；¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) 1.74、2.13 (2s、12、AdCH₂) 2.05 (s、3、AdCH)、3.85 (s、3、OCH₃)、6.65 (d、J = 15.6 Hz、1、HC=CCO)、6.82 (d、J = 7.8 Hz、1、ArH)、7.11 (d、J = 8.7 Hz、1、ArH)、7.30 (d、J = 7.8 Hz、2、ArH)、7.57 (dd、J = 8.7、2.7 Hz、1、ArH)、7.81 (d、J = 2.7 Hz、1、ArH)、7.85 (d、J = 15.6 Hz、1、C=CHCO)、9.38 (s、1、OH)、12.40 ppm (s、1、CO₂H)；MS (FABHR)：C₂₆H₂₈O₄ についての計算値、404.1988；実測値、

40

50

404.1995

【実施例11】

【0161】

(E)-3-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-4-フルオロケイ皮酸

工程1: エチル(E)-3-ブromo-4-フルオロシナメート

100mlの無水THF中の5.36g(26.4mmol)の3-ブromo-4-フルオロベンズアルデヒドおよび11.82g(85.5mmol)の K_2CO_3 の懸濁液にアルゴン下で13.0ml(65.5mmol)のホスホノ酢酸トリエチルを添加した。反応混合物を室温で4日間攪拌し、反応を完了させた。混合物をEtOAcで抽出し、塩水と水で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(10% EtOAc / ヘキサン)により白色固体(6.49g, 90%)を得た: m.p. 64-65; R_f 0.60 (20% EtOAc / ヘキサン)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.34 (t, $J = 6.8$ Hz, 3, CH_3), 4.26 (q, $J = 6.8$ Hz, 2, CH_2), 6.36 (d, $J = 15.6$ Hz, 1, $HC=CCO$), 7.13 (t, $J = 8.4$ Hz, 1, ArH), 7.44 (m, 1, ArH), 7.57 (d, $J = 16.0$ Hz, 1, $C=CHCO$), 7.72 ppm (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1, ArH)

【0162】

工程2: エチル(E)-3-[3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニル]-4-フルオロシナメート

20mlのDME中の0.80g(2.93mmol)のエチル(E)-3-ブromo-4-フルオロシナメート、1.07g(2.95mmol)の3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニルボロン酸 [1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 1.77, 2.26 (2s, 12, $AdCH_2$) 2.07 (s, 3, $AdCH$), 5.21 (s, 2, CH_2), 7.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1, ArH), 7.3-7.5 (m, 5, ArH), 8.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 1, ArH), 8.19 ppm (s, 1, ArH)], 0.35g(0.30mmol)の $Pd[P(C_6H_5)_3]_4$ および0.30g(7.1mmol)の $LiCl$ の攪拌懸濁液にアルゴン下で3.5mlの2.0M Na_2CO_3 水溶液を添加した。反応混合物を還流下で一晩加熱し(80-85), 反応を完了させた。混合物をEtOAcで抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(10% EtOAc / ヘキサン)により油(1.38g, 92%)を得た: R_f 0.58 (20% EtOAc / ヘキサン); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.73, 2.18 (2s, 12, $AdCH_2$) 2.05 (s, 3, $AdCH$), 1.37 (t, $J = 6.8$ Hz, 3, CH_3), 4.25 (q, $J = 6.8$ Hz, 2, CH_2), 5.16 (s, 2, CH_2), 6.39 (d, $J = 15.6$ Hz, 1, $HC=CCO$), 7.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 1, ArH), 7.13 (t, $J = 8.0$ Hz, 1, ArH), 7.29-7.58 (m, 9, ArH), 7.68 ppm (d, $J = 16.0$ Hz, 1, $C=CHCO$)

【0163】

工程3: エチル(E)-3-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-4-フルオロシナメート

20mlの CH_2Cl_2 中の1.35g(2.64mmol)のエチル(E)-3-[3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニル]-4-フルオロシナメートの混合物を-78でアルゴン下で攪拌し、9.0mlの CH_2Cl_2 中の1.0M BBr_3 をゆっくりと0.5時間添加した。反応混合物を2時間以上攪拌し、反応を完了させた。混合物をEtOAcで抽出し、塩水と水で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(20% EtOAc / ヘキサン)により白色固体(0.45g, 41%)を得た: m.p. 180-182; R_f 0.3

5 (2 0 % E t O A c / ヘキサン) ; ^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 . 8 0 , 2 . 1 7 (2 s , 1 2 , A d C H ₂) 2 . 1 0 (s , 3 , A d C H) , 1 . 3 5 (t , J = 8 . 0 H z , 3 C H ₃) , 4 . 2 7 (q , J = 7 . 6 H z , 2 , C H ₂) , 4 . 9 2 (s , 1 , O H) , 6 . 4 0 (d , J = 1 6 . 0 H z , 1 , H C = C C O) , 6 . 7 4 (d , J = 8 . 0 H z , 1 , A r H) , 7 . 1 4 (d d , J = 8 . 8 , 1 0 . 2 H z , 1 , A r H) , 7 . 2 7 (d , J = 1 . 6 H z , 1 , A r H) , 7 . 3 8 (s , 1 , A r H) , 7 . 4 4 (m , 1 , A r H) , 7 . 5 6 (d d , J = 8 . 0 , 1 . 6 H z , 1 , A r H) , 7 . 6 9 p p m (d , J = 1 6 . 0 H z , 1 , C = C H C O)

【 0 1 6 4 】

工程 4 : (E) - 3 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 4 - フルオロケイ皮酸

2 0 m l の 7 5 % 水性 E t O H 中の 0 . 4 3 g (1 . 0 2 m m o l) のエチル (E) - 3 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 4 - フルオロシナメートの溶液に、1 ペレットの N a O H を添加した。この混合物を 8 0 - 8 5 で 2 時間攪拌し、反応を完了させ、室温まで冷却し、1 0 % H C l で酸性にし、E t O A c で抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ (M g S O ₄) 、ろ過および濃縮して白色固体 (0 . 3 6 g , 9 0 %) を得た : m . p . 2 2 2 - 2 2 3 ; R _f 0 . 2 8 (6 0 % E t O A c / ヘキサン) ; ^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 . 7 2 , 2 . 1 0 (2 s , 1 2 , A d C H ₂) 2 . 0 3 (s , 3 , A d C H) , 6 . 5 5 (d , J = 1 5 . 6 H z , 1 , H C = C C O) , 6 . 8 5 (d , J = 8 . 0 H z , 1 , A r H) , 7 . 2 2 (s , 1 , A r H) , 7 . 2 4 (s , 1 , A r H) , 7 . 2 8 (d d , J = 8 . 4 , 1 0 . 2 H z , 1 , A r H) , 7 . 6 3 (d , J = 1 6 . 0 H z , 1 , C = C H C O) , 7 . 6 8 (m , 1 , A r H) , 7 . 7 8 (d d , J = 8 . 0 , 2 . 4 H z , 1 , A r H) , 9 . 5 7 (s , 1 , O H) , 1 2 . 3 9 p p m (s , 1 , C O ₂ H) ; M S (F A B H R) : C ₂₅ H ₂₅ F O ₃ についての計算値、3 9 2 . 1 7 8 8 ; 実測値、3 9 2 . 1 7 9 3

【 実施例 1 2 】

【 0 1 6 5 】

(E) - 5 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 2 - クロロケイ皮酸

工程 1 : 5 - ブロモ - 2 - クロロベンズアルデヒド

5 0 m l の C H ₂ C l ₂ 中の 5 . 2 3 g (2 3 . 6 m m o l) の 5 - ブロモ - 2 - クロロベンズアルコールの懸濁液に 0 で、8 . 3 6 g (3 8 . 7 m m o l) のクロロクロム酸ピリジニウムを添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、反応を完了させた。混合物をろ過し、E t O A c で洗浄し、乾燥させ (M g S O ₄) 、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (1 0 % E t O A c / ヘキサン) により淡黄色固体 (4 . 6 2 g , 8 9 %) を得た : m . p . 5 6 - 5 8 ; R _f 0 . 7 3 (2 0 % E t O A c / ヘキサン) 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 3 4 (d , J = 8 . 4 H z , 1 , A r H) , 7 . 6 5 (d d , J = 8 . 4 , 2 . 4 H z , 1 , A r H) , 8 . 0 4 (d , J = 2 . 4 H z , 1 , A r H) , 1 0 . 4 1 p p m (s , 1 , C H O)

【 0 1 6 6 】

工程 2 : エチル (E) - 5 - ブロモ - 2 - クロロシナメート

1 0 0 m l の無水 T H F 中の 4 . 6 0 g (2 0 . 9 m m o l) の 5 - ブロモ - 2 - クロロベンズアルデヒドおよび 1 1 . 4 7 g (8 2 . 9 m m o l) の K ₂ C O ₃ の懸濁液にアルゴン下で 1 4 . 0 m l (7 0 . 6 m m o l) のホスホノ酢酸トリエチルを添加した。反応混合物を室温で 4 日間攪拌し、反応を完了させた。混合物を E t O A c で抽出し、塩水と水で洗浄し、乾燥させ (M g S O ₄) 、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (1 0 % E t O A c / ヘキサン) により白色固体 (5 . 6 2 g , 9 3 %) を得た : m . p . 4 2 - 4 4 ; R _f 0 . 6 8 (2 0 % E t O A c / ヘキサン) 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 . 3 4 (t , J = 6 . 8 H z , 3 , C H ₃) , 4

. 28 (q、J = 7.2 Hz、2、CH₂)、6.42 (d、J = 16.0 Hz、1、HC = CCO)、7.28 (d、J = 8.4 Hz、1、ArH)、7.42 (dd、J = 8.4、2.4 Hz、1、ArH)、7.74 (d、J = 2.8 Hz、1、ArH)、7.98 ppm (d、J = 16.0 Hz、1、C = CHCO)

【0167】

工程3：エチル(E)-5-[3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニル]-2-クロロシナメート

20 mlのDME中の0.86 g (2.97 mmol)のエチル(E)-5-ブromo-2-クロロシナメート、1.08 g (2.98 mmol)の3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニルボロン酸 [¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 1.77、2.26 (2s、12、AdCH₂) 2.07 (s、3、AdCH)、5.21 (s、2、CH₂)、7.06 (d、J = 8.2 Hz、1、ArH)、7.3-7.5 (m、5、ArH)、8.03 (d、J = 7.8 Hz、1、ArH)、8.19 ppm (s、1、ArH)]、0.35 g (0.30 mmol)のPd[P(C₆H₅)₃]₄および0.30 g (7.1 mmol)のLiClの攪拌懸濁液にアルゴン下で3.5 mlの2.0 M Na₂CO₃水溶液を添加した。反応混合物を還流下で一晩加熱し(80-85)、反応を完了させた。混合物をEtOAcで抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(10% EtOAc/ヘキサン)により油(1.44 g、92%)を得た：R_f 0.63 (20% EtOAc/ヘキサン)；¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.74、2.20 (2s、12、AdCH₂) 2.07 (s、3、AdCH)、1.36 (t、J = 7.2 Hz、3CH₃)、4.30 (q、J = 6.8 Hz、2、CH₂)、5.17 (s、2、CH₂)、6.50 (d、J = 16.0 Hz、1、HC = CCO)、7.01 (d、J = 8.4 Hz、1、ArH)、7.29-7.52 (m、9、ArH)、7.76 (d、J = 2.4 Hz、1、ArH)、8.12 ppm (d、J = 16.4 Hz、1、C = CHCO)

【0168】

工程4：エチル(E)-5-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-2-クロロシナメート

20 mlのCH₂Cl₂中の1.40 g (2.66 mmol)のエチル(E)-5-[3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニル]-2-クロロシナメートの混合物を-78でアルゴン下で攪拌し、9.0 mlのCH₂Cl₂中の1.0 M BBr₃をゆっくりと0.5時間添加した。反応混合物を2時間以上攪拌し、反応を完了させた。混合物をEtOAcで抽出し、塩水と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(20% EtOAc/ヘキサン)により白色固体(0.77 g、66%)を得た：m.p. 139-141；R_f 0.35 (20% EtOAc/ヘキサン)；¹H NMR (400 Hz、CDCl₃) 1.80、2.17 (2s、12、AdCH₂) 2.12 (s、3、AdCH)、1.36 (t、J = 7.6 Hz、3CH₃)、4.30 (q、J = 7.6 Hz、2、CH₂)、4.91 (s、1、OH)、6.50 (d、J = 16.0 Hz、1、HC = CCO)、6.73 (d、J = 8.0 Hz、1、ArH)、7.25 (dd、J = 8.0、2.8 Hz、1、ArH)、7.39 (d、J = 2.4 Hz、1、ArH)、7.43 (d、J = 8.0 Hz、1、ArH)、7.47 (d、J = 8.4、1.6 Hz、1、ArH)、7.74 (d、J = 1.6 Hz、1、ArH)、8.12 ppm (d、J = 16.0 Hz、1、C = CHCO)

【0169】

工程5：(E)-5-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-2-クロロケイ皮酸

20 mlの75%水性EtOH中の0.75 g (1.72 mmol)のエチル(E)-5-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-2-クロロシナメート

の溶液に、1ペレットのNaOHを添加した。この混合物を80-85℃で2時間攪拌し、反応を完了させ、次いで室温まで冷却し、10% HClで酸性にし、EtOAcで抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過および濃縮して白色固体(0.54g、77%)を得た：m.p. 214-215℃；R_f 0.44(60% EtOAc/ヘキサン)；¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 1.74、2.14(2s、12、AdCH₂) 2.05(s、3、AdCH)、6.79(d、J = 16.0 Hz、1、HC=CCO)、6.86(d、J = 8.0 Hz、1、ArH)、7.35(d、J = 2.4 Hz、1、ArH)、7.41(dd、J = 8.0、2.4 Hz、1、ArH)、7.54(d、J = 8.0 Hz、1、ArH)、7.62(dd、J = 8.8、2.0 Hz、1、ArH)、7.89(d、J = 16.0 Hz、1、C=CHCO)、8.02(d、J = 2.4 Hz、1、ArH)、9.55(s、1、OH)、12.67 ppm(s、1、CO₂H)；MS(FABHR)：C₂₅H₂₅ClO₃ についての計算値、408.1492；実測値、408.1497

10

【実施例13】

【0170】

(E)-3-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-4-メトキシケイ皮酸

工程1：エチル(E)-3-ブromo-4-メトキシシナメート

100mlの無水THF中の5.34g(24.8mmol)の3-ブromo-p-アニスアルデヒドおよび11.97g(86.6mmol)のK₂CO₃の懸濁液にアルゴン下で13.0ml(65.5mmol)のホスホノ酢酸トリエチルを添加した。反応混合物を室温で4日間攪拌し、反応を完了させた。混合物をEtOAcで抽出し、塩水と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(20% EtOAc/ヘキサン)により白色固体(5.85g、83%)を得た：m.p. 69-70℃；R_f 0.38(20% EtOAc/ヘキサン)。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 1.33(t、J = 7.6 Hz、3、CH₃)、3.93(s、3、OCH₃)、4.25(q、J = 7.6 Hz、2、CH₂)、6.31(d、J = 16.0 Hz、1、HC=CCO)、6.90(d、J = 8.8 Hz、1、ArH)、7.44(dd、J = 2.4、8.8 Hz、1、ArH)、7.75(d、J = 2.0 Hz、1、ArH)、7.57 ppm(d、J = 16.0 Hz、1、C=CHCO)

30

【0171】

工程2：エチル(E)-3-[3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニル]-4-メトキシシナメート

20mlのDME中の0.90g(3.16mmol)のエチル(E)-3-ブromo-4-メトキシシナメート、1.17g(3.23mmol)の3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニルボロン酸[¹H NMR(300 MHz、CDCl₃) 1.77、2.26(2s、12、AdCH₂) 2.07(s、3、AdCH)、5.21(s、2、CH₂)、7.06(d、J = 8.2 Hz、1、ArH)、7.3-7.5(m、5、ArH)、8.03(d、J = 7.8 Hz、1、ArH)、8.19 ppm(s、1、ArH)]、0.35g(0.30mmol)のPd[P(C₆H₅)₃]₄および0.30g(7.1mmol)のLiClの攪拌懸濁液にアルゴン下で3.5mlの2.0M Na₂CO₃水溶液を添加した。反応混合物を還流下で一晩加熱し(80-85℃)、反応を完了させた。混合物をEtOAcで抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(10% EtOAc/ヘキサン)により白色固体(1.20g、73%)を得た：m.p. 143-145℃；R_f 0.43(20% EtOAc/ヘキサン)；¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 1.72、2.17(2s、12、AdCH₂) 2.04(s、3、AdCH)、1.32(t、J = 7.2 Hz、3CH₃)、3.85(s、3、OCH₃)、4.25(q、J = 7.6 Hz、2、CH₂)、5.16(s、2、CH₂)、6.34(d、J = 15.6 Hz、1、HC=CCO)、6.96(d、J = 8.8

40

50

4 H z、1、A r H)、6.98 (d、J = 8.4 H z、1、A r H)、7.31 - 7.54 (m、9、A r H)、7.67 p p m (d、J = 16.0 H z、1、C = C H C O)
【0172】

工程3：エチル(E)-3-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-4-メトキシシナメート

20 mlのCH₂Cl₂中の1.20 g (2.29 mmol)のエチル(E)-3-[3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニル]-4-メトキシシナメートの混合物を-78でアルゴン下で撹拌し、9.0 mlのCH₂Cl₂中の1.0 M BBr₃をゆっくりと0.5時間添加した。反応混合物を2時間以上撹拌し、反応を完了させた。混合物をEtOAcで抽出し、塩水と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(20% EtOAc / ヘキサン)により白色固体(0.48 g、48%)を得た：m. p. 196 - 198 ; R_f 0.23 (20% EtOAc / ヘキサン) ; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.78、2.15 (2 s、12、AdCH₂) 2.08 (s、3、AdCH)、1.33 (t、J = 7.6 H z、3CH₃)、3.85 (s、3、OCH₃)、4.25 (q、J = 7.6 H z、2、CH₂)、4.84 (s、1、OH)、6.34 (d、J = 15.6 H z、1、HC = CCO)、6.69 (d、J = 8.0 H z、1、A r H)、6.95 (d、J = 8.4 H z、1、A r H)、7.23 (dd、J = 8.0、1.6 H z、1、A r H)、7.34 (d、J = 2.8 H z、1、A r H)、7.44 (dd、J = 8.0、2.0 H z、1、A r H)、7.47 (d、J = 2.4 H z、1、A r H)、7.67 p p m (d、J = 16.0 H z、1、C = C H C O)

【0173】

工程4：(E)-3-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-4-メトキシケイ皮酸

20 mlの75%水性EtOH中の0.45 g (1.04 mmol)のエチル(E)-3-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-4-メトキシシナメートの溶液に、1ペレットのNaOHを添加した。この混合物を80 - 85で2時間撹拌し、反応を完了させ、次いで室温まで冷却し、10% HClで酸性にし、EtOAcで抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過および濃縮してオフホワイトの固体(0.37 g、88%)を得た：m. p. 257 - 258 ; R_f 0.39 (EtOAc) ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 1.73、2.11 (2 s、12、AdCH₂) 2.04 (s、3、AdCH)、3.79 (s、3、OCH₃)、6.43 (d、J = 15.6 H z、1、HC = CCO)、6.78 (d、J = 8.4 H z、1、A r H)、7.09 (d、J = 8.8 H z、1、A r H)、7.15 (dd、J = 8.0、2.4 H z、1、A r H)、7.18 (d、J = 2.4 H z、1、A r H)、7.54 (d、J = 2.0 H z、1、A r H)、7.59 (d、J = 16.0 H z、1、C = C H C O)、7.62 (dd、J = 8.0、2.4 H z、1、A r H)、9.37 (s、1、OH)、12.21 p p m (s、1、CO₂H) ; MS (FABHR) : C₂₆H₂₈O₄ についての計算値、404.1988 ; 実測値、404.1987

【実施例14】

【0174】

(E)-5-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-3-クロロ-6-メトキシケイ皮酸

工程1：5-ブロモ-3-クロロ-6-メトキシベンズアルデヒド

50 mlのアセトン中の3.13 g (13.3 mmol)の3-ブロモ-5-クロロサリチルアルデヒドの懸濁液に室温で、3.0 ml (48.2 mmol)のヨウ化メチルを添加した。反応混合物を室温で4時間撹拌し、反応を完了させた。混合物をろ過し、EtOAcで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(10% EtOAc / ヘキサン)により淡白色固体(1.45 g、44%)を得た：m. p. 69 - 71 ; R_f 0.48 (20% EtOAc / ヘキサン)。¹H

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 3.98 (s, 3, OCH_3), 7.76 (d, $J = 2.4$ Hz, 1, ArH), 7.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 1, ArH), 10.30 ppm (s, 1, CHO)

【0175】

工程2：エチル(E)-5-ブromo-3-クロロ-6-メトキシシンナメート

100 mlの無水THF中の1.40 g (5.61 mmol)の5-ブromo-3-クロロ-6-メトキシベンズアルデヒドおよび6.03 g (43.6 mmol)の K_2CO_3 の懸濁液にアルゴン下で5.0 ml (25.2 mmol)のホスホノ酢酸トリエチルを添加した。反応混合物を室温で4日間攪拌し、反応を完了させた。混合物をEtOAcで抽出し、塩水と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(10% EtOAc / ヘキサン)により白色固体(1.65 g、92%)を得た：m.p. 54 - 55 ; R_f 0.42 (10% EtOAc / ヘキサン)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 3, CH_3), 3.83 (s, 3, OCH_3), 4.28 (q, $J = 7.6$ Hz, 2, CH_2), 6.48 (d, $J = 16.0$ Hz, 1, $\text{HC}=\text{CCO}$), 7.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 1, ArH), 7.57 (d, $J = 2.4$ Hz, 1, ArH), 7.83 ppm (d, $J = 16.0$ Hz, 1, $\text{C}=\text{CHCO}$)

10

【0176】

工程3：エチル(E)-5-[3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニル]-3-クロロ-6-メトキシシンナメート

20

20 mlのDME中の0.90 g (2.82 mmol)のエチル(E)-5-ブromo-3-クロロ-6-メトキシシンナメート、1.03 g (2.84 mmol)の3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニルボロン酸 [^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.77, 2.26 (2s, 12, AdCH_2) 2.07 (s, 3, AdCH), 5.21 (s, 2, CH_2), 7.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1, ArH), 7.3 - 7.5 (m, 5, ArH), 8.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 1, ArH), 8.19 ppm (s, 1, ArH)], 0.35 g (0.30 mmol)の $\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_4$ および0.30 g (7.1 mmol)の LiCl の攪拌懸濁液にアルゴン下で3.5 mlの2.0 M Na_2CO_3 水溶液を添加した。反応混合物を還流下で一晩加熱し(80 - 85), 反応を完了させた。混合物をEtOAcで抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(10% EtOAc / ヘキサン)により白色固体(1.37 g、87%)を得た：m.p. 115 - 117 ; R_f 0.63 (20% EtOAc / ヘキサン) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.72, 2.16 (2s, 12, AdCH_2) 2.04 (s, 3, AdCH), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 CH_3), 3.39 (s, 3, OCH_3), 4.26 (q, $J = 7.2$ Hz, 2, CH_2), 5.15 (s, 2, CH_2), 6.48 (d, $J = 15.6$ Hz, 1, $\text{HC}=\text{CCO}$), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1, ArH), 7.32 - 7.54 (m, 9, ArH), 7.96 ppm (d, $J = 15.6$ Hz, 1, $\text{C}=\text{CHCO}$)

30

【0177】

40

工程4：エチル(E)-5-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-3-クロロ-6-メトキシシンナメート

20 mlの CH_2Cl_2 中の1.35 g (2.42 mmol)のエチル(E)-5-[3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニル]-3-クロロ-6-メトキシシンナメートの混合物を-78 でアルゴン下で攪拌し、9.0 mlの CH_2Cl_2 中の1.0 M BBr_3 をゆっくりと0.5時間添加した。反応混合物を2時間以上攪拌し、反応を完了させた。混合物をEtOAcで抽出し、塩水と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(20% EtOAc / ヘキサン)により白色固体(0.85 g、75%)を得た：m.p. 227 - 229 ; R_f 0.50 (20% EtOAc / ヘキサン) ; ^1H NMR (400 Hz, CDCl_3)

50

3) 1.78、2.13 (2s、12、AdCH₂) 2.08 (s、3、AdCH)、1.33 (t、J = 7.6 Hz、3CH₃)、3.38 (s、3、OCH₃)、4.26 (q、J = 7.6 Hz、2、CH₂)、4.91 (s、1、OH)、6.48 (d、J = 15.6 Hz、1、HC = CCO)、6.70 (d、J = 8.0 Hz、1、ArH)、7.24 (dd、J = 8.0、2.8 Hz、1、ArH)、7.30 (d、J = 2.4 Hz、1、ArH)、7.41 (d、J = 2.4 Hz、1、ArH)、7.45 (d、J = 2.4 Hz、1、ArH)、7.96 ppm (d、J = 16.0 Hz、1、C = CHCO) 【0178】

工程5：(E) - 5 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 3 - クロロ - 6 - メトキシケイ皮酸

20 ml の75%水性EtOH中の0.83 g (1.78 mmol)のエチル(E) - 5 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 3 - クロロ - 6 - メトキシシンナメートの溶液に、1ペレットのNaOHを添加した。この混合物を80 - 85で2時間攪拌し、反応を完了させ、次いで室温まで冷却し、10% HClで酸性にし、EtOAcで抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過および濃縮して白色固体(0.41 g、53%)を得た：m.p. 245 - 246 ; R_f 0.39 (60% EtOAc / ヘキサン) ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆)

1.72、2.14 (2s、12、AdCH₂) 2.02 (s、3、AdCH)、3.84 (s、3、OCH₃)、6.65 (d、J = 15.6 Hz、1、HC = CCO)、6.83 (d、J = 8.8 Hz、1、ArH)、7.21 (dd、J = 8.0、2.4 Hz、1、ArH)、7.30 (d、J = 2.8 Hz、1、ArH)、7.38 (d、J = 2.8 Hz、1、ArH)、7.75 (d、J = 16.0 Hz、1、C = CHCO)、7.79 (d、J = 2.4 Hz、1、ArH)、9.56 (s、1、OH)、12.54 ppm (s、1、CO₂H) ; MS (FABHR) : C₂₆H₂₇ClO₄ についての計算値、438.1598 ; 実測値、438.1593

【実施例15】

【0179】

(E) - 5 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 3 - クロロ - 6 - エトキシケイ皮酸

工程 1：5 - ブロモ - 3 - クロロ - 6 - エトキシベンズアルデヒド

50 ml のアセトン中の3.02 g (12.8 mmol)の3 - ブロモ - 5 - クロロサリチルアルデヒドの懸濁液に室温で、3.0 ml (37.5 mmol)のヨウ化エチルを添加した。反応混合物室温で4時間攪拌し、反応を完了させた。混合物をろ過し、EtOAcで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(10% EtOAc / ヘキサン)により白色固体(0.77 g、23%)を得た：m.p. 60 - 62 ; R_f 0.58 (20% EtOAc / ヘキサン)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.50 (t、J = 7.6 Hz、3CH₃)、4.14 (q、J = 7.6 Hz、2、CH₂)、7.76 (d、J = 2.4 Hz、1、ArH)、7.78 (d、J = 2.4 Hz、1、ArH)、10.29 ppm (s、1、CHO)

【0180】

工程2：エチル(E) - 5 - ブロモ - 3 - クロロ - 6 - エトキシシンナメート

100 ml の無水THF中の0.75 g (2.85 mmol)の5 - ブロモ - 3 - クロロ - 6 - エトキシベンズアルデヒドおよび3.63 g (26.3 mmol)のK₂CO₃の懸濁液にアルゴン下で3.0 ml (15.1 mmol)のホスホノ酢酸トリエチルを添加した。反応混合物を室温で4日間攪拌し、反応を完了させた。混合物をEtOAcで抽出し、塩水と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(10% EtOAc / ヘキサン)により白色固体(0.88 g、92%)を得た：m.p. 43 - 44 ; R_f 0.45 (10% EtOAc / ヘキサン)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.34 (t、J = 7.6 Hz、3CH

10

20

30

40

50

₃)、1.46 (t、J = 7.6 Hz、3 CH₃)、3.98 (q、J = 7.6 Hz、2、CH₂)、4.27 (q、J = 7.6 Hz、2、CH₂)、6.45 (d、J = 16.0 Hz、1、HC = CCO)、7.48 (d、J = 2.4 Hz、1、ArH)、7.57 (d、J = 2.4 Hz、1、ArH)、7.85 ppm (d、J = 16.0 Hz、1、C = CHCO)

【0181】

工程3：エチル (E) - 5 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ベンジルオキシフェニル] - 3 - クロロ - 6 - エトキシシナメート

20 ml の DME 中の 0.88 g (2.64 mmol) のエチル (E) - 5 - ブロモ - 3 - クロロ - 6 - エトキシシナメート、0.96 g (2.65 mmol) の 3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ベンジルオキシフェニルボロン酸 [¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 1.77、2.26 (2 s、12、AdCH₂) 2.07 (s、3、AdCH)、5.21 (s、2、CH₂)、7.06 (d、J = 8.2 Hz、1、ArH)、7.3 - 7.5 (m、5、ArH)、8.03 (d、J = 7.8 Hz、1、ArH)、8.19 ppm (s、1、ArH)]、0.35 g (0.30 mmol) の Pd [P (C₆H₅)₃]₄ および 0.30 g (7.1 mmol) の LiCl の攪拌懸濁液にアルゴン下で 3.5 ml の 2.0 M Na₂CO₃ 水溶液を添加した。反応混合物を還流下で一晩加熱し (80 - 85)、反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc / ヘキサン) により油 (1.45 g、96%) を得た : R_f 0.67 (20% EtOAc / ヘキサン) ; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.72、2.16 (2 s、12、AdCH₂) 2.04 (s、3、AdCH)、1.13 (t、J = 7.6 Hz、3 CH₃)、1.46 (t、J = 7.6 Hz、3 CH₃)、3.49 (q、J = 7.6 Hz、2、CH₂)、4.26 (q、J = 7.6 Hz、2、CH₂)、5.15 (s、2、CH₂)、6.47 (d、J = 15.6 Hz、1、HC = CCO)、6.99 (d、J = 8.8 Hz、1、ArH)、7.30 - 7.56 (m、9、ArH)、7.99 ppm (d、J = 15.6 Hz、1、C = CHCO)

【0182】

工程4：エチル (E) - 5 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 3 - クロロ - 6 - エトキシシナメート

20 ml の CH₂Cl₂ 中の 1.40 g (2.45 mmol) のエチル (E) - 5 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ベンジルオキシフェニル] - 3 - クロロ - 6 - エトキシシナメートの混合物を - 78 でアルゴン下で攪拌し、9.0 ml の CH₂Cl₂ 中の 1.0 M BBr₃ をゆっくりと 0.5 時間添加した。反応混合物を 2 時間以上攪拌し、反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出し、塩水と水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン) により白色固体 (0.48 g、41%) を得た : m.p. 192 - 194 ; R_f 0.48 (20% EtOAc / ヘキサン) ; ¹H NMR (400 Hz、CDCl₃) 1.78、2.13 (2 s、12、AdCH₂) 2.08 (s、3、AdCH)、1.13 (t、J = 7.6 Hz、3 CH₃)、1.46 (t、J = 7.6 Hz、3 CH₃)、3.46 (q、J = 7.6 Hz、2、CH₂)、4.27 (q、J = 7.6 Hz、2、CH₂)、4.90 (s、1、OH)、6.45 (d、J = 15.6 Hz、1、HC = CCO)、6.70 (d、J = 8.0 Hz、1、ArH)、7.24 (dd、J = 8.0、2.8 Hz、1、ArH)、7.30 (d、J = 2.4 Hz、1、ArH)、7.41 (d、J = 2.4 Hz、1、ArH)、7.45 (d、J = 2.4 Hz、1、ArH)、7.96 ppm (d、J = 16.0 Hz、1、C = CHCO)

【0183】

工程5：(E) - 5 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 3 - クロロ - 6 - エトキシケイ皮酸

20 ml の 75% 水性 EtOH 中の 0.46 g (0.96 mmol) のエチル (E) -

5 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 3 - クロロ - 6 - エトキシシンナメートの溶液に、1ペレットのNaOHを添加した。。この混合物を80 - 85で2時間攪拌し、反応を完了させ、室温まで冷却し、10% HClで酸性にし、EtOAcで抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過および濃縮して白色固体 (0.37 g、86%) を得た：m.p. 201 - 202 ; R_f 0.41 (60% EtOAc / ヘキサン) ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 1.72、2.09 (2 s、12、AdCH₂) 2.03 (s、3、AdCH)、1.06 (t、J = 7.6 Hz、3 CH₃)、3.41 (q、J = 7.6 Hz、2、CH₂)、6.65 (d、J = 15.6 Hz、1、HC = CCO)、6.83 (d、J = 8.4 Hz、1、ArH)、7.20 (dd、J = 8.0、2.4 Hz、1、ArH)、7.35 (d、J = 2.4 Hz、1、ArH)、7.37 (d、J = 2.4 Hz、1、ArH)、7.78 (d、J = 16.0 Hz、1、C = CHCO)、7.79 (d、J = 2.4 Hz、1、ArH)、9.56 (s、1、OH)、12.54 ppm (s、1、CO₂H) ; MS (FABHR) : C₂₇H₂₉ClO₄ についての計算値、452.1754 ; 実測値、452.1751

10

【実施例 16】

【0184】

(E) - 4 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 3 , 5 - ジクロロケイ皮酸

工程 1 : メチル 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ヒドロキシベンザート (benzate)

20

0 の氷浴中の50 mlのMeOH中の5.00 g (24.2 mmol) の3, 5 - ジクロロ - 4 - ヒドロキシ安息香酸の攪拌懸濁液にアルゴン下で5.0 ml (68.5 mmol) の塩化チオニルを20分間添加した。反応混合物を1.5時間以上攪拌し、室温まで一晩昇温した。混合物をEtOAcで抽出し、塩水と水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過および濃縮して白色固体 (5.26 g、98% 収率) を得た：m.p. 117 - 119 ; R_f 0.69 (40% EtOAc / ヘキサン) ; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 3.91 (s、3 CH₃)、6.28 (s、1、OH)、7.97 ppm (s、2、ArH)

【0185】

工程 2 : メチル 3 , 5 - ジクロロ - 4 - メトキシベンザート

30

40 mlのアセトン中の5.20 g (23.5 mmol) のメチル 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ヒドロキシ安息香酸エステルの懸濁液に室温で、5.0 ml (80.3 mmol) のヨウ化メチルを添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌し、反応を完了させた。混合物をろ過し、EtOAcで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc / ヘキサン) により淡黄色固体 (5.46 g、98%) を得た：m.p. 68 - 70 ; R_f 0.77 (20% EtOAc / ヘキサン) ; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 3.92 (s、3 CH₃)、3.96 (s、3、OCH₃)、7.98 ppm (s、2、ArH)

【0186】

工程 3 : 3 , 5 - ジクロロ - 4 - メトキシベンジルアルコール

40

0 の氷浴中の50 mlのTHF中の5.40 g (22.9 mmol) のメチル 3 , 5 - ジクロロ - 4 - メトキシ安息香酸エステルの攪拌懸濁液に、1.30 g (34.2 mmol) の水素化アルミニウムリチウムを添加した。反応混合物を4時間攪拌し、反応を完了させ、最小量の水でクエンチし、乾燥させた (MgSO₄)。混合物をろ過し、EtOAcで抽出し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc / ヘキサン) により油 (3.61 g、76%) を得た：R_f 0.24 (20% EtOAc / ヘキサン) ; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 3.87 (s、3、OCH₃)、4.60 (s、2、CH₂)、7.28 ppm (s、2、ArH)

【0187】

50

工程 4 : 3, 5 - ジクロロ - 4 - メトキシベンズアルデヒド

40 ml の CH_2Cl_2 中の 3.60 g (17.3 mmol) の 3, 5 - ジクロロ - 4 - メトキシベンジルアルコールの懸濁液に 0 で、5.00 g (23.1 mmol) のクロロクロム酸ピリジニウムを添加した。反応混合物室温で 3 時間攪拌し、反応を完了させた。混合物をろ過し、EtOAc で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン) により淡黄色固体 (1.39 g、39%) を得た：m.p. 44 - 46 ; R_f 0.63 (20% EtOAc / ヘキサン)。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 3.99 (s、3、 OCH_3)、7.83 (s、2、ArH)、9.87 ppm (s、1、CHO)

【0188】

10

工程 5 : エチル (E) - 3, 5 - ジクロロ - 4 - メトキシシナメート

50 ml の無水 THF 中の 1.39 g (6.78 mmol) の 3, 5 - ジクロロ - 4 - メトキシベンズアルデヒドおよび 4.56 g (32.9 mmol) の K_2CO_3 の懸濁液にアルゴン下で 5.0 ml (25.2 mmol) のホスホノ酢酸トリエチルを添加した。反応混合物を室温で 4 日間攪拌し、反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出し、塩水と水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc / ヘキサン) により白色固体 (1.70 g、91%) を得た：m.p. 85 - 87 ; R_f 0.73 (20% EtOAc / ヘキサン) ; ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 1.34 (t、J = 7.2 Hz、3 CH_3)、3.93 (s、3、 OCH_3)、4.26 (q、J = 7.2 Hz、2、 CH_2)、6.36 (d、J = 16.0 Hz、1、 $\text{HC}=\text{CCO}$)、7.46 (s、2、ArH)、7.50 ppm (d、J = 16.0 Hz、1、 $\text{C}=\text{CHCO}$)

20

【0189】

工程 6 : エチル (E) - 3, 5 - ジクロロ - 4 - ヒドロキシシナメート

10 ml の CH_2Cl_2 中の 1.70 g (6.18 mmol) のエチル (E) - 3, 5 - ジクロロ - 4 - メトキシシナメートの混合物を 0 でアルゴン下で攪拌し、9.0 ml の CH_2Cl_2 中の 1.0 M BBr_3 をゆっくりと 0.5 時間添加した。反応混合物を 4 時間以上攪拌し、反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出し、塩水と水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン) により淡黄色固体 (1.29 g、80%) を得た：m.p. 64 - 66 ; R_f 0.40 (20% EtOAc / ヘキサン) ; ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 1.33 (t、J = 7.6 Hz、3 CH_3)、4.26 (q、J = 7.6 Hz、2、 CH_2)、6.32 (d、J = 16.0 Hz、1、 $\text{HC}=\text{CCO}$)、7.45 (s、2、ArH)、7.49 ppm (d、J = 16.0 Hz、1、 $\text{C}=\text{CHCO}$)

30

【0190】

工程 7 : エチル (E) - 3, 5 - ジクロロ - 4 - (トリフルオロメタンスルホニルオキシ)シナメート

0 の氷浴中の 50 ml の CH_2Cl_2 中の 1.25 g (4.78 mmol) のエチル (E) - 3, 5 - ジクロロ - 4 - ヒドロキシシナメートおよび 2.0 ml (24.8 mmol) のピリジンの溶液にアルゴン下で 2.0 ml (11.8 mmol) のトリフルオロメタン無水スルホン酸をゆっくりと 0.5 時間添加した。反応混合物を 4 時間攪拌し、反応を完了させた。混合物を室温まで昇温し、EtOAc で抽出した。抽出物を 10% HCl 、5% NaHCO_3 、塩水および水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、ろ過および濃縮して白色固体 (1.78 g、95% 収率) を得た：m.p. 88 - 89 ; R_f 0.54 (20% EtOAc / ヘキサン) ; ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 1.33 (t、J = 8.0 Hz、3 CH_3)、4.27 (q、J = 7.6 Hz、2、 CH_2)、6.44 (d、J = 16.0 Hz、1、 $\text{HC}=\text{CCO}$)、7.51 (d、J = 16.0 Hz、1、 $\text{C}=\text{CHCO}$)、7.55 ppm (s、2、ArH)

40

【0191】

50

工程 8 : エチル (E) - 4 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ベンジルオキシフェニル] - 3 , 5 - ジクロロシンナメート

20 ml の DME 中の 1.00 g (2.54 mmol) のエチル (E) - 3 , 5 - ジクロロ - 4 - (トリフルオロメタンスルホニルオキシ) シンナメート、0.95 g (2.62 mmol) の 3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ベンジルオキシフェニルボロン酸 [¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 1.77、2.26 (2 s、12、AdCH₂) 2.07 (s、3、AdCH)、5.21 (s、2、CH₂)、7.06 (d、J = 8.2 Hz、1、ArH)、7.3 - 7.5 (m、5、ArH)、8.03 (d、J = 7.8 Hz、1、ArH)、8.19 ppm (s、1、ArH)]、0.32 g (0.28 mmol) の Pd [P (C₆H₅)₃]₄ および 0.26 g (6.1 mmol) の LiCl の攪拌懸濁液にアルゴン下で 1.4 ml の 2.0 M Na₂CO₃ 水溶液を添加した。反応混合物を還流下で一晩加熱し (80 - 85)、反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (10 % EtOAc / ヘキサン) により白色固体 (0.43 g、30 %) を得た : m. p. 154 - 156 ; R_f 0.61 (20 % EtOAc / ヘキサン) ; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.73、2.14 (2 s、12、AdCH₂) 2.02 (s、3、AdCH)、1.34 (t、J = 7.6 Hz、3 CH₃)、4.276 (q、J = 7.6 Hz、2、CH₂)、5.11 (s、2、CH₂)、6.45 (d、J = 15.9 Hz、1、HC = CCO)、6.97 (d、J = 8.0 Hz、1、ArH)、7.3 - 7.5 (m、9、ArH)、7.56 ppm (d、J = 15.4 Hz、1、C = CHCO)

【 0192 】

工程 9 : エチル (E) - 4 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 3 , 5 - ジクロロシンナメート

10 ml の CH₂Cl₂ 中の 0.40 g (0.71 mmol) のエチル (E) - 4 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ベンジルオキシフェニル] - 3 , 5 - ジクロロシンナメートの混合物を - 78 でアルゴン下で攪拌し、3.0 ml の CH₂Cl₂ 中の 1.0 M BBr₃ をゆっくりと 0.5 時間添加した。反応混合物を 2 時間以上攪拌し、反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出し、塩水と水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (20 % EtOAc / ヘキサン) により淡黄色固体 (0.23 g、68 %) を得た : m. p. 215 - 217 ; R_f 0.42 (20 % EtOAc / ヘキサン) ; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.78、2.14 (2 s、12、AdCH₂) 2.09 (s、3、AdCH)、1.33 (t、J = 7.6 Hz、3 CH₃)、4.26 (q、J = 7.6 Hz、2、CH₂)、4.91 (s、1、OH)、6.47 (d、J = 15.6 Hz、1、HC = CCO)、6.70 (d、J = 8.0 Hz、1、ArH)、7.21 (dd、J = 8.0、2.4 Hz、1、ArH)、7.31 (d、J = 2.4 Hz、1、ArH)、7.46 (s、2、ArH)、7.99 ppm (d、J = 15.6 Hz、1、C = CHCO)

【 0193 】

工程 10 : (E) - 4 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 3 , 5 - ジクロロケイ皮酸

40 ml の 75 % 水性 EtOH 中の 0.21 g (0.45 mmol) のエチル (E) - 4 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 3 , 5 - ジクロロシンナメートの溶液に、1 ペレットの NaOH を添加した。この混合物を 80 - 85 で 2 時間攪拌し、反応を完了させ、室温まで冷却し、10 % HCl で酸性にし、EtOAc で抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過および濃縮して褐色固体 (0.08 g、40 %) を得た : m. p. 224 - 225 ; R_f 0.29 (60 % EtOAc / ヘキサン) ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 1.71、2.06 (2 s、12、AdCH₂) 2.01 (s、3、AdCH)、6.71 (d、J = 16.4 Hz、1、HC = CCO)、6.83 (d、J = 8.4 Hz、1、ArH)、

6.90 (s, 1, ArH)、6.91 (d, J = 2.4 Hz, 1, ArH)、7.55 (d, J = 16.4 Hz, 1, C = CHCO)、7.92 (s, 2, ArH)、9.57 (s, 1, OH)、12.58 ppm (s, 1, CO₂H); MS (EIHR): C₂₅H₂₄Cl₂O₃ についての計算値、442.1102; 実測値、442.1096

【実施例 17】

【0194】

7 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] クマリン - 3 - カルボン酸

工程 1: エチル 7 - ヒドロキシクマリン - 3 - カルボキシラート

30 ml の EtOH 中の 1.00 g (3.62 mmol) のエチル 7 - アセトキシクマリン - 3 - カルボキシラートの溶液に 3.00 g (21.7 mmol) の K₂CO₃ を添加した。この混合物を室温で 4 時間攪拌し、反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出し、抽出物を 10% HCl、塩水および水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過および濃縮して淡黄色固体 (0.80 g、94% 収率) を得た: m.p. 162 - 164; R_f 0.43 (60% EtOAc / ヘキサン); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.40 (t, J = 6.8 Hz, 3CH₃)、4.49 (q, J = 6.8 Hz, 2, CH₂)、6.28 (s, 1, OH)、6.85 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1, ArH)、6.86 (s, 1, ArH)、7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1, ArH)、8.51 ppm (s, 1, ArH)

【0195】

工程 2: エチル 7 - (トリフルオロメタンスルホニルオキシ) クマリン - 3 - カルボキシラート

0 の氷浴中の 30 ml の CH₂Cl₂ 中の 0.80 g (3.42 mmol) のエチル 7 - ヒドロキシクマリン - 3 - カルボキシラートおよび 1.5 ml (18.5 mmol) のピリジンの溶液にアルゴン下で 1.5 ml (8.9 mmol) のトリフルオロメタン無水スルホン酸をゆっくりと 0.5 時間添加した。反応混合物を 4 時間攪拌し、反応を完了させた。混合物を室温まで昇温し、EtOAc で抽出した。抽出物を 10% HCl、5% NaHCO₃、塩水および水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過および濃縮して淡黄色固体 (1.20 g、97% 収率) を得た: m.p. 155 - 157; R_f 0.66 (60% EtOAc / ヘキサン); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.41 (t, J = 6.8 Hz, 3CH₃)、4.42 (q, J = 6.8 Hz, 2, CH₂)、7.25 (s, 1, ArH)、7.28 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1, ArH)、7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1, ArH)、8.50 ppm (s, 1, ArH)

【0196】

工程 3: エチル 7 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ベンジルオキシフェニル] クマリン - 3 - カルボキシラート

20 ml の DME 中の 0.84 g (2.31 mmol) の 7 - (トリフルオロメタンスルホニルオキシ) クマリン - 3 - カルボキシラート、0.85 g (2.35 mmol) の 3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ベンジルオキシフェニルボロン酸 [¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.77、2.26 (2s, 12, AdCH₂) 2.07 (s, 3, AdCH)、5.21 (s, 2, CH₂)、7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1, ArH)、7.3 - 7.5 (m, 5, ArH)、8.03 (d, J = 7.8 Hz, 1, ArH)、8.19 ppm (s, 1, ArH)]、0.32 g (0.28 mmol) の Pd[P(C₆H₅)₃]₄ および 0.26 g (6.1 mmol) の LiCl の攪拌懸濁液にアルゴン下で 2.8 ml の 2.0 M Na₂CO₃ 水溶液を添加した。反応混合物を還流下で一晩加熱し (80 - 85)、反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン) により黄色固体 (0.62 g、50%) を得た: m.p. 161 - 163; R_f 0.64 (20% EtOAc / ヘキサン); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.75、2.19 (2s, 12

、 AdCH_2) 2.07 (s、3、 AdCH)、1.41 (t、 $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、 3CH_3)、4.41 (q、 $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、2、 CH_2)、5.18 (s、2、 CH_2)、7.01 (d、 $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、1、 ArH)、7.3 - 7.5 (m、9、 ArH)、7.61 (d、 $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、1、 ArH)、8.55 ppm (s、1、 ArH)

【0197】

工程4：エチル7-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]クマリン-3-カルボキシラート

30 ml の CH_2Cl_2 中の 0.60 g (1.12 mmol) のエチル7-[3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニル]クマリン-3-カルボキシラートの混合物を -78 でアルゴン下で撹拌し、3.0 ml の CH_2Cl_2 中の 1.0 M BBr_3 をゆっくりと 0.5 時間添加した。反応混合物を 2 時間以上撹拌し、反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出し、塩水と水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン) により黄色固体 (0.22 g、40%) を得た：m.p. 278 - 280 ; R_f 0.50 (40% EtOAc / ヘキサン) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) 1.80、2.17 (2s、12、 AdCH_2) 2.12 (s、3、 AdCH)、1.43 (t、 $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、 3CH_3)、4.43 (q、 $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、2、 CH_2)、5.02 (s、1、OH)、6.77 (d、 $J = 8.4 \text{ Hz}$ 、1、 ArH)、7.37 (dd、 $J = 8.0$ 、2.4 Hz、1、 ArH)、7.52 (d、 $J = 2.4 \text{ Hz}$ 、1、 ArH)、7.53 (s、1、 ArH)、7.55 (d、 $J = 2.4 \text{ Hz}$ 、1、 ArH)、7.61 (d、 $J = 8.4 \text{ Hz}$ 、1、 ArH)、8.56 ppm (s、1、 ArH)

【0198】

工程5：7-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]クマリン-3-カルボン酸

40 ml の 75% 水性 EtOH 中の 0.20 g (0.45 mmol) のエチル7-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]クマリン-3-カルボキシラートの溶液に、1 ペレットの NaOH を添加した。この混合物を 80 - 85 で 2 時間撹拌し、反応を完了させ、室温まで冷却し、10% HCl で酸性にし、 EtOAc で抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、ろ過および濃縮して黄色固体 (0.78 g、97%) を得た：m.p. > 320 ; R_f 0.10 (EtOAc) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 1.74、2.14 (2s、12、 AdCH_2) 2.05 (s、3、 AdCH)、6.87 (d、 $J = 8.0 \text{ Hz}$ 、1、 ArH)、7.41 (s、1、 ArH)、7.42 (dd、 $J = 8.0$ 、2.4 Hz、1、 ArH)、7.49 (s、1、 ArH)、7.51 (d、 $J = 8.4 \text{ Hz}$ 、1、 ArH)、7.68 (d、 $J = 8.0 \text{ Hz}$ 、1、 ArH)、7.94 (s、1、 ArH)、9.68 (s、1、OH)、12.61 ppm (s、1、 CO_2H) ; MS (FABHR) : $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_5$ についての計算値、417.1702 ; 実測値、417.1703

【実施例18】

【0199】

(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-3-ブロモケイ皮酸

工程1：エチル(E)-3-ブロモ-4-メトキシシナメート

100 ml の無水 THF 中の 5.34 g (24.8 mmol) の 3-ブロモ-p-アニスアルデヒドおよび 11.97 g (86.6 mmol) の K_2CO_3 の懸濁液にアルゴン下で 13.0 ml (65.5 mmol) のホスホノ酢酸トリエチルを添加した。反応混合物を室温で 4 日間撹拌し、反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出し、塩水と水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン) により白色固体 (5.85 g、83%) を得た：m.p. 69 - 70 ; R_f 0.38 (20% EtOAc / ヘキサン)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) 1.33 (t、 $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、 3CH_3)、3.93 (

s、3、OCH₃）、4.25 (q、J = 7.6 Hz、2、CH₂)、6.31 (d、J = 16.0 Hz、1、HC = CCO)、6.90 (d、J = 8.8 Hz、1、ArH)、7.44 (dd、J = 2.4、8.8 Hz、1、ArH)、7.75 (d、J = 2.0 Hz、1、ArH)、7.57 ppm (d、J = 16.0 Hz、1、C = CHCO)

【0200】

工程2：エチル(E)-3-ブromo-4-ヒドロキシシンナメート

10 mlのCH₂Cl₂中の2.61 g (9.15 mmol)のエチル(E)-3-ブromo-4-メトキシシンナメートの混合物を0でアルゴン下で撹拌し、15.0 mlのCH₂Cl₂中の1.0 M BBr₃をゆっくりと0.5時間添加した。反応混合物を2時間以上撹拌し、反応を完了させた。混合物をEtOAcで抽出し、塩水と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(20% EtOAc / ヘキサン)により淡黄色固体(1.58 g、63%)を得た：m.p. 101 - 103 ; R_f 0.25 (20% EtOAc / ヘキサン) ; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.33 (t、J = 7.6 Hz、3CH₃)、4.25 (q、J = 7.6 Hz、2、CH₂)、5.72 (s、1、OH)、6.31 (d、J = 16.4 Hz、1、HC = CCO)、7.02 (d、J = 8.8 Hz、1、ArH)、7.40 (dd、J = 2.4、8.8 Hz、1、ArH)、7.55 (d、J = 16.0 Hz、1、C = CHCO)、7.65 ppm (d、J = 2.0 Hz、1、ArH)

【0201】

工程3：エチル(E)-3-ブromo-4-(トリフルオロメタンスルホンオキシ)シンナメート

0の氷浴中の50 mlのCH₂Cl₂中の1.55 g (5.71 mmol)のエチル(E)-3-ブromo-4-ヒドロキシシンナメートおよび1.0 ml (12.4 mmol)のピリジンの溶液にアルゴン下で1.60 ml (9.72 mmol)のトリフルオロメタン無水スルホン酸をゆっくりと0.5時間添加した。反応混合物を4時間撹拌し、反応を完了させた。混合物を室温まで昇温し、EtOAcで抽出した。抽出物を10% HCl、5% NaHCO₃、塩水および水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過および濃縮して白色固体(2.19 g、95%収率)を得た：m.p. 77 - 79 ; R_f 0.49 (20% EtOAc / ヘキサン) ; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.34 (t、J = 7.6 Hz、3CH₃)、4.28 (q、J = 7.6 Hz、2、CH₂)、6.44 (d、J = 16.4 Hz、1、HC = CCO)、7.37 (d、J = 8.4 Hz、1、ArH)、7.52 (dd、J = 2.4、8.4 Hz、1、ArH)、7.57 (d、J = 16.4 Hz、1、C = CHCO)、7.83 ppm (d、J = 2.4 Hz、1、ArH)

【0202】

工程4：エチル(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニル]-3-ブromoシンナメート

20 mlのDME中の1.10 g (2.73 mmol)のエチル(E)-3-ブromo-4-(トリフルオロメタンスルホンオキシ)シンナメート、1.00 g (2.76 mmol)の3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニルボロン酸[¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 1.77、2.26 (2s、12、AdCH₂) 2.07 (s、3、AdCH)、5.21 (s、2、CH₂)、7.06 (d、J = 8.2 Hz、1、ArH)、7.3 - 7.5 (m、5、ArH)、8.03 (d、J = 7.8 Hz、1、ArH)、8.19 ppm (s、1、ArH)]、0.32 g (0.28 mmol)のPd[P(C₆H₅)₃]₄および0.26 g (6.1 mmol)のLiClの撹拌懸濁液にアルゴン下で3 mlの2.0 M Na₂CO₃水溶液を添加した。反応混合物を還流下で一晩加熱し(80 - 85)、反応を完了させた。混合物をEtOAcで抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(10% EtOAc / ヘキサン)により黄色固体(0.33 g、21%)を得た：m.p. 141 - 143 ; R_f 0.58 (20% EtOAc /

ヘキサン) ; ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) 1.73、2.16 (2 s、12、 AdCH_2) 2.04 (s、3、 AdCH)、1.34 (t、 $J = 7.6\text{ Hz}$ 、3 CH_3)、4.27 (q、 $J = 7.6\text{ Hz}$ 、2、 CH_2)、5.17 (s、2、 CH_2)、6.46 (d、 $J = 16.0\text{ Hz}$ 、1、 $\text{HC}=\text{CCO}$)、6.95 (d、 $J = 8.4\text{ Hz}$ 、1、 ArH)、7.13 (dd、 $J = 8.0$ 、2.0 Hz、1、 ArH)、7.29 (d、 $J = 2.8\text{ Hz}$ 、1、 ArH)、7.3 - 7.5 (m、7、 ArH)、7.68 (d、 $J = 16.0\text{ Hz}$ 、1、 $\text{C}=\text{CHCO}$)、7.82 ppm (d、 $J = 2.0\text{ Hz}$ 、1、 ArH)

【0203】

工程5：エチル(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-3-プロモシナメート

10 mlの CH_2Cl_2 中の0.30 g (0.52 mmol)のエチル(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニル]-3-プロモシナメートの混合物を-78 でアルゴン下で撹拌し、3.0 mlの CH_2Cl_2 中の1.0 M BBR_3 をゆっくりと0.5時間添加した。反応混合物を2時間以上撹拌し、反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出し、塩水と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(20% EtOAc /ヘキサン)により淡黄色固体(0.16 g、63%)を得た：m.p. 210 - 212 ; R_f 0.35 (20% EtOAc /ヘキサン) ; ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) 1.78、2.15 (2 s、12、 AdCH_2) 2.09 (s、3、 AdCH)、1.34 (t、 $J = 7.6\text{ Hz}$ 、3 CH_3)、4.27 (q、 $J = 7.6\text{ Hz}$ 、2、 CH_2)、4.87 (s、1、OH)、6.45 (d、 $J = 16.0\text{ Hz}$ 、1、 $\text{HC}=\text{CCO}$)、6.71 (d、 $J = 8.4\text{ Hz}$ 、1、 ArH)、7.14 (dd、 $J = 8.4$ 、2.4 Hz、1、 ArH)、7.29 (d、 $J = 2.4\text{ Hz}$ 、1、 ArH)、7.34 (d、 $J = 8.0\text{ Hz}$ 、1、 ArH)、7.47 (dd、 $J = 8.4$ 、2.4 Hz、1、 ArH)、7.63 (d、 $J = 16.0\text{ Hz}$ 、1、 $\text{C}=\text{CHCO}$)、7.82 ppm (d、 $J = 1.6\text{ Hz}$ 、1、 ArH)

【0204】

工程6：(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-3-プロモケイ皮酸

40 mlの75%水性 EtOH 中の0.15 g (0.31 mmol)のエチル(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-3-プロモシナメートの溶液に1ペレットの NaOH を添加した。この混合物を80 - 85 で2時間撹拌し、反応を完了させ、次いで室温まで冷却し、10% HCl で酸性にし、 EtOAc で抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、ろ過および濃縮して淡褐色固体(0.02 g、14%)を得た：m.p. 250 - 252 ; R_f 0.38 (EtOAc) ; ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 1.73、2.09 (2 s、12、 AdCH_2) 2.03 (s、3、 AdCH)、6.60 (d、 $J = 16.0\text{ Hz}$ 、1、 $\text{HC}=\text{CCO}$)、6.84 (dd、 $J = 8.0$ 、2.4 Hz、1、 ArH)、7.10 (dd、 $J = 8.0$ 、1.6 Hz、1、 ArH)、7.15 (d、 $J = 2.0\text{ Hz}$ 、1、 ArH)、7.37 (d、 $J = 8.0\text{ Hz}$ 、1、 ArH)、7.58 (d、 $J = 16.0\text{ Hz}$ 、1、 $\text{C}=\text{CHCO}$)、7.73 (dd、 $J = 8.0$ 、2.0 Hz、1、 ArH)、8.03 (s、1、 ArH)、9.56 (s、1、OH)、12.47 ppm (s、1、 CO_2H) ; MS (EIHR) : $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{BrO}_3$ についての計算値、452.0987 ; 実測値、452.0988

【実施例19】

【0205】

(E)-3-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-4-ヒドロキシケイ皮酸

工程1：エチル(E)-3-プロモ-4-メトキシシナメート

10

20

30

40

50

100 ml の無水 THF 中の 5.34 g (24.8 mmol) の 3 - ブロモ - p - アニ
 スアルデヒドおよび 11.97 g (86.6 mmol) の K_2CO_3 の懸濁液にアルゴン
 下で 13.0 ml (65.5 mmol) のホスホノ酢酸トリエチルを添加した。反応混合
 物を室温で 4 日間攪拌し、反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出し、塩水と水で
 洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラ
 フィー (20% EtOAc / ヘキサン) により白色固体 (5.85 g、83%) を得た：
 m.p. 69 - 70 ; R_f 0.38 (20% EtOAc / ヘキサン)。 1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) 1.33 (t、 $J = 7.6$ Hz、3 CH_3)、3.93 (s、3、 OCH_3)、4.25 (q、 $J = 7.6$ Hz、2、 CH_2)、6.31 (d、 $J = 16.0$ Hz、1、 $HC = CCO$)、6.90 (d、 $J = 8.8$ Hz、1、ArH)、7.44 (dd、 $J = 2.4$ 、8.8 Hz、1、ArH)、7.75 (d、 $J = 2.0$ Hz、1、ArH)、7.57 ppm (d、 $J = 16.0$ Hz、1、 $C = CHCO$)

10

【0206】

工程 2：エチル (E) - 3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシシンナメート

10 ml の CH_2Cl_2 中の 2.61 g (9.15 mmol) のエチル (E) - 3 - ブ
 ロモ - 4 - メトキシシンナメートの混合物を 0 でアルゴン下で攪拌し、15.0 ml の
 CH_2Cl_2 中の 1.0 M BBr_3 をゆっくりと 0.5 時間添加した。反応混合物を 2
 時間以上攪拌し、反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出し、塩水と水で洗浄し、
 乾燥させ ($MgSO_4$)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン) により淡黄色固体 (1.58 g、63%) を得た：m.p. 101 - 103 ; R_f 0.25 (20% EtOAc / ヘキサン)； 1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) 1.33 (t、 $J = 7.6$ Hz、3 CH_3)、4.25 (q、 $J = 7.6$ Hz、2、 CH_2)、5.72 (s、1、OH)、6.31 (d、 $J = 16.4$ Hz、1、 $HC = CCO$)、7.02 (d、 $J = 8.8$ Hz、1、ArH)、7.40 (dd、 $J = 2.4$ 、8.8 Hz、1、ArH)、7.55 (d、 $J = 16.0$ Hz、1、 $C = CHCO$)、7.65 ppm (d、 $J = 2.0$ Hz、1、ArH)

20

【0207】

工程 3：エチル (E) - 3 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメタンスルホンイルオキシ) シンナメート

0 の氷浴中の 50 ml の CH_2Cl_2 中の 1.55 g (5.71 mmol) のエチル (E) - 3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシシンナメートおよび 1.0 ml (12.4 mmol) のピリジンの溶液にアルゴン下で 160 ml (9.72 mmol) のトリフルオロメタン無水スルホン酸をゆっくりと 0.5 時間添加した。反応混合物を 4 時間攪拌し、反応を完了させた。混合物を室温まで昇温し、EtOAc で抽出した。抽出物を 10% HCl 、5% $NaHCO_3$ 、塩水および水で洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、ろ過および濃縮して白色固体 (2.19 g、95% 収率) を得た：m.p. 77 - 79 ; R_f 0.49 (20% EtOAc / ヘキサン)； 1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) 1.34 (t、 $J = 7.6$ Hz、3 CH_3)、4.28 (q、 $J = 7.6$ Hz、2、 CH_2)、6.44 (d、 $J = 16.4$ Hz、1、 $HC = CCO$)、7.37 (d、 $J = 8.4$ Hz、1、ArH)、7.52 (dd、 $J = 2.4$ 、8.4 Hz、1、ArH)、7.57 (d、 $J = 16.4$ Hz、1、 $C = CHCO$)、7.83 ppm (d、 $J = 2.4$ Hz、1、ArH)

30

40

【0208】

工程 4：エチル (E) - 3 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ベンジルオキシフェニル] - 4 - ヒドロキシシンナメート

20 ml の DME 中の 1.10 g (2.73 mmol) のエチル (E) - 3 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメタンスルホンイルオキシ) シンナメート、1.00 g (2.76 mmol) の 3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ベンジルオキシフェニルボロン酸 [1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) 1.77、2.26 (2 s、12、 $AdCH_2$) 2.07 (s、3、 $AdCH$)、5.21 (s、2、 CH_2)、7.06 (d、 $J = 8.2$ Hz、1、ArH)]

50

z、1、ArH)、7.3-7.5(m、5、ArH)、8.03(d、J=7.8Hz、1、ArH)、8.19ppm(s、1、ArH)]、0.32g(0.28mmol)のPd[P(C₆H₅)₃]₄および0.26g(6.1mmol)のLiClの攪拌懸濁液にアルゴン下で3mlの2.0M Na₂CO₃水溶液を添加した。反応混合物を還流下で一晩加熱し(80-85)、反応を完了させた。混合物をEtOAcで抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(10%EtOAc/ヘキサン)により白色油(0.41g、29%)を得た：R_f 0.54(20%EtOAc/ヘキサン)；¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 1.73、2.16(2s、12、AdCH₂) 2.04(s、3、AdCH)、1.34(t、J=7.6Hz、3CH₃)、4.27(q、J=7.6Hz、2、CH₂)、5.16(s、2、CH₂)、6.46(d、J=16.0Hz、1、HC=CCO)、7.02(d、J=8.0Hz、1、ArH)、7.3-7.6(m、10、ArH)、7.68ppm(d、J=16.0Hz、1、C=CHCO)

10

【0209】

工程5：エチル(E)-3-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-4-ヒドロキシシンナメート

10mlのCH₂Cl₂中の0.40g(0.79mmol)のエチル(E)-3-[3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニル]-4-ヒドロキシシンナメートの混合物-78でアルゴン下で攪拌し、3.0mlのCH₂Cl₂中の1.0M BBr₃をゆっくりと0.5時間添加した。反応混合物を2時間以上攪拌し、反応を完了させた。混合物をEtOAcで抽出し、塩水と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(20%EtOAc/ヘキサン)により淡黄色固体(0.18g、55%)を得た：m.p. 198-200；R_f 0.28(20%EtOAc/ヘキサン)；¹H NMR(300MHz、CDCl₃) 1.79、2.14(2s、12、AdCH₂) 2.10(s、3、AdCH)、1.34(t、J=7.6Hz、3CH₃)、4.28(q、J=7.6Hz、2、CH₂)、4.92(s、1、OH)、6.46(d、J=16.0Hz、1、HC=CCO)、6.74(d、J=7.6Hz、1、ArH)、7.15(dd、J=8.0、2.0Hz、1、ArH)、7.30(d、J=2.4Hz、1、ArH)、7.36(d、J=8.4Hz、1、ArH)、7.51(dd、J=8.0、2.4Hz、1、ArH)、7.59(d、J=1.6Hz、1、ArH)、7.68ppm(d、J=16.0Hz、1、C=CHCO)

20

30

【0210】

工程6：(E)-3-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-4-ヒドロキシケイ皮酸

40mlの75%水性EtOH中の0.16g(0.38mmol)のエチル(E)-3-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-4-ヒドロキシシンナメートの溶液に1ペレットのNaOHを添加した。この混合物を80-85で2時間攪拌し、反応を完了させ、次いで室温まで冷却し、10%HClで酸性にし、EtOAcで抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過および濃縮して淡褐色固体(0.07g、38%)を得た：m.p. 125-127；R_f 0.47(EtOAc)；¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 1.73、2.11(2s、12、AdCH₂) 2.04(s、3、AdCH)、6.33(d、J=16.0Hz、1、HC=CCO)、6.78(dd、J=8.0、2.4Hz、1、ArH)、6.91(dd、J=8.0、2.0Hz、1、ArH)、7.20(dd、J=8.4、2.0Hz、1、ArH)、7.27(d、J=2.0Hz、1、ArH)、7.44(dd、J=8.0、2.4Hz、1、ArH)、7.48(d、J=2.0Hz、1、ArH)、7.54(d、J=16.0Hz、1、C=CHCO)、9.30(s、1、OH)、9.91(s、1、OH)、12.27ppm(s、1、CO₂H)；MS(EIH

40

50

R) : $C_{25}H_{26}O_4$ についての計算値、390.1831 ; 実測値、390.1830

【実施例20】

【0211】

9 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 6 (2 - カルボキシフェニル) キサンテン - 3 - オン

工程1 : 9 - (トリフルオロメタンスルホニルオキシ) - 6 (2 - カルボキシフェニル) キサンテン - 3 - オン

0 の氷浴中の50mlの CH_2Cl_2 中の1.67g (5.02mmol) のフルオレセインおよび1.0ml (12.4mmol) のピリジンの溶液にアルゴン下で1.60ml (9.72mmol) のトリフルオロメタン無水スルホン酸をゆっくりと0.5時間添加した。反応混合物を4時間攪拌し、反応を完了させた。混合物を室温まで昇温し、EtOAcで抽出した。抽出物を10% HCl、5% $NaHCO_3$ 、塩水および水で洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、ろ過および濃縮して白色固体 (1.71g、73% 収率) を得た : m. p. 65 - 67 ; R_f 0.25 (20% EtOAc / ヘキサン) ; 1H NMR (400MHz、 $CDCl_3$) 6.96 (d、 $J = 8.8$ Hz、2、ArH)、7.03 (dd、 $J = 2.4$ 、8.4 Hz、2、ArH)、7.18 (d、 $J = 8.0$ Hz、1、ArH)、7.30 (d、 $J = 2.4$ Hz、2、ArH)、7.67 - 7.76 (m、2、ArH)、8.06 ppm (dd、 $J = 8.0$ 、1.6 Hz、1、ArH)

【0212】

工程2 : 9 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ベンジルフェニル] - 6 (2 - カルボキシフェニル) キサンテン - 3 - オン

20mlのDME中の1.00g (2.15mmol) の9 - (トリフルオロメタンスルホニルオキシ) - 6 (2 - カルボキシフェニル) キサンテン - 3 - オン、0.80g (2.20mmol) の3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ベンジルオキシフェニルボロン酸 [1H NMR (300MHz、 $CDCl_3$) 1.77、2.26 (2s、12、 $AdCH_2$) 2.07 (s、3、 $AdCH$)、5.21 (s、2、 CH_2)、7.06 (d、 $J = 8.2$ Hz、1、ArH)、7.3 - 7.5 (m、5、ArH)、8.03 (d、 $J = 7.8$ Hz、1、ArH)、8.19 ppm (s、1、ArH)]、0.32g (0.28mmol) のPd [P (C_6H_5) $_3$] $_4$ および0.26g (6.1mmol) のLiClの攪拌懸濁液にアルゴン下で3mlの2.0M Na_2CO_3 水溶液を添加した。反応混合物を還流下で一晩加熱し (80 - 85)、反応を完了させた。混合物をEtOAcで抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc / ヘキサン) により淡赤 (0.60g、44%) を得た : R_f 0.45 (40% EtOAc / ヘキサン) ; 1H NMR (400MHz、 $CDCl_3$) 1.74、2.19 (2s、12、 $AdCH_2$) 2.06 (s、3、 $AdCH$)、5.17 (s、2、 CH_2)、6.55 (dd、 $J = 8.0$ 、2.0 Hz、1、ArH)、6.68 (d、 $J = 8.0$ Hz、1、ArH)、6.8 - 7.7 (m、16、ArH)、8.05 ppm (d、 $J = 8.0$ Hz、1、ArH)

【0213】

工程3 : 9 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 6 (2 - カルボキシフェニル) キサンテン - 3 - オン

10mlの CH_2Cl_2 中の0.60g (0.95mmol) の9 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ベンジルフェニル] - 6 (2 - カルボキシフェニル) キサンテン - 3 - オンの混合物を - 78 でアルゴン下で攪拌し、3.0mlの CH_2Cl_2 中の1.0M BBr_3 をゆっくりと0.5時間添加した。反応混合物を2時間以上攪拌し、反応を完了させた。混合物をEtOAcで抽出し、塩水と水で洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン) により赤色固体 (0.19g、37%) を得た : m. p. 170 - 172 ; R_f 0.25 (40% EtOAc / ヘキサン) ; 1H NMR (400MHz、 $DMSO-d_6$

) 1.74、2.13 (2s、12、AdCH₂) 2.05 (s、3、AdCH)、6.58 (dd、J = 8.0、2.0 Hz、1、ArH)、6.61 (d、J = 8.0 Hz、1、ArH)、6.73 (d、J = 2.4 Hz、1、ArH)、6.76 (d、J = 8.0 Hz、1、ArH)、6.86 (d、J = 8.0 Hz、1、ArH)、7.30 - 7.37 (m、4、ArH)、7.52 (d、J = 1.6 Hz、1、ArH)、7.72 - 7.83 (m、2、ArH)、8.03 ppm (dd、J = 8.0、1.6 Hz、1、ArH)、9.61 (s、1、OH)、10.27 ppm (s、1、CO₂H) ; MS (FABHR) : C₃₆H₃₀O₅ についての計算値、543.2171 ; 実測値、543.2165

【実施例 21】

10

【0214】

6 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 4 - メトキシナフタレン - 2 - カルボン酸

工程 1 : エチル 4 - アセトキシ 6 - ブロモナフタレン - 2 - カルボキシラート

20 ml の THF 中の 24.60 g (132.9 mmol) の 4 - ブロモベンズアルデヒド、30.66 g (176.0 mmol) のジエチルスクシナートの混合物に 1.0 M の 2 - メチル - 2 - プロパノール中の 200.0 ml のカリウム tert - ブトキシドを 20 分間添加した。反応混合物を一晩還流し、次いで室温まで冷却した。混合物を EtOAc で抽出し、10% HCl、塩水および水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過および濃縮して黄褐色油を得た。150.0 ml の無水酢酸中の混合物に 10.0 g の酢酸ナトリウムを添加し、一晩還流し、室温まで冷却した。混合物を EtOAc で抽出し、10% HCl、塩水および水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン) により褐色油 (5.10 g、11% 収率) を得た : R_f 0.22 (10% EtOAc / ヘキサン) ; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.43 (t、J = 7.2 Hz、3 CH₃) 2.60 (s、3 CH₃)、4.42 (q、J = 7.2 Hz、2、CH₂)、7.40 (d、J = 2.4 Hz、1、ArH)、7.65 (dd、J = 7.6、2.4 Hz、1、ArH)、7.84 (d、J = 8.0 Hz、1、ArH)、8.05 (s、1、ArH)、8.46 ppm (s、1、ArH)

20

【0215】

30

工程 2 : エチル 6 - ブロモ - 4 - ヒドロキシナフタレン - 2 - カルボキシラート

30 ml の EtOH 中の 5.00 g (14.8 mmol) のエチル 4 - アセトキシ - 6 - ブロモナフタレン - 2 - カルボキシラートの溶液に 4.00 g (28.9 mmol) の K₂CO₃ を添加した。この混合物を室温で 4 時間攪拌し、反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出し、抽出物を 10% HCl、塩水および水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過および濃縮して白色固体 (1.85 g、42% 収率) を得た : m.p. 134 - 136 ; R_f 0.14 (10% EtOAc / ヘキサン) ; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.43 (t、J = 7.2 Hz、3 CH₃)、4.42 (q、J = 7.2 Hz、2、CH₂)、5.73 (s、1、OH)、7.45 (d、J = 2.4 Hz、1、ArH)、7.62 (dd、J = 8.0、2.4 Hz、1、ArH)、7.76 (d、J = 8.4 Hz、1、ArH)、8.16 (s、1、ArH)、8.40 ppm (d、J = 2.0 Hz、1、ArH)

40

【0216】

工程 3 : エチル 6 - ブロモ - 4 - メトキシナフタレン - 2 - カルボキシラート

50 ml のアセトン中の 1.83 g (6.2 mmol) のエチル 6 - ブロモ - 4 - ヒドロキシナフタレン - 2 - カルボキシラートおよび 3.00 g (21.7 mmol) の K₂CO₃ の懸濁液に室温で、2.0 ml (16.1 mmol) のヨウ化メチルを添加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、反応を完了させた。混合物をろ過し、EtOAc で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc / ヘキサン) により淡白色固体 (1.41 g、73%) を得た :

50

m . p . 98 - 100 ; R_f 0 . 42 (10 % EtOAc / ヘキサン) 。 ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) 1 . 45 (t , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$, 3 CH_3) , 4 . 06 (s , 3 , OCH_3) , 4 . 44 (q , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$, 2 , CH_2) , 7 . 42 (d , $J = 1 . 6 \text{ Hz}$, 1 , ArH) , 7 . 62 (dd , $J = 8 . 0$, 2 . 4 Hz , 1 , ArH) , 7 . 77 (d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$, 1 , ArH) , 8 . 17 (s , 1 , ArH) , 8 . 46 ppm (d , $J = 1 . 6 \text{ Hz}$, 1 , ArH)

【 0217 】

工程 4 : エチル 6 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ベンジルオキシフェニル] - 4 - メトキシナフタレン - 2 - カルボキシラート

20 ml の DME 中の 1 . 00 g (3 . 23 mmol) のエチル 6 - ブロモ - 4 - メトキシナフタレン - 2 - カルボキシラート、1 . 20 g (3 . 31 mmol) の 3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ベンジルオキシフェニルボロン酸 [^1H NMR (300 MHz , CDCl_3) 1 . 77 , 2 . 26 (2 s , 12 , AdCH_2) 2 . 07 (s , 3 , AdCH) , 5 . 21 (s , 2 , CH_2) , 7 . 06 (d , $J = 8 . 2 \text{ Hz}$, 1 , ArH) , 7 . 3 - 7 . 5 (m , 5 , ArH) , 8 . 03 (d , $J = 7 . 8 \text{ Hz}$, 1 , ArH) , 8 . 19 ppm (s , 1 , ArH)] , 0 . 32 g (0 . 28 mmol) の $\text{Pd} [\text{P} (\text{C}_6\text{H}_5)_3]_4$ および 0 . 26 g (6 . 1 mmol) の LiCl の攪拌懸濁液にアルゴン下で 2 . 8 ml の 2 . 0 M Na_2CO_3 水溶液を添加した。反応混合物を還流下で一晩加熱し (80 - 85) , 反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4) , ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (20 % EtOAc / ヘキサン) により淡黄色固体 (1 . 10 g , 63 %) を得た : m . p . 75 - 77 ; R_f 0 . 36 (10 % EtOAc / ヘキサン) ; ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) 1 . 80 , 2 . 19 (2 s , 12 , AdCH_2) 2 . 10 (s , 3 , AdCH) , 1 . 45 (t , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$, 3 CH_3) , 4 . 09 (s , 3 , OCH_3) , 4 . 45 (q , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$, 2 , CH_2) , 5 . 18 (s , 2 , CH_2) , 6 . 99 (d , $J = 8 . 0 \text{ Hz}$, 1 , ArH) , 7 . 3 - 7 . 45 (m , 5 , ArH) , 7 . 41 (d , $J = 1 . 6 \text{ Hz}$, 1 , ArH) , 7 . 56 (dd , $J = 8 . 0$, 2 . 4 Hz , 1 , ArH) , 7 . 60 (d , $J = 2 . 8 \text{ Hz}$, 1 , ArH) , 7 . 79 (dd , $J = 8 . 0$, 2 . 0 Hz , 1 , ArH) , 7 . 93 (d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$, 1 , ArH) , 8 . 22 (s , 1 , ArH) , 8 . 42 ppm (d , $J = 1 . 6 \text{ Hz}$, 1 , ArH)

【 0218 】

工程 5 : エチル 6 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 4 - メトキシナフタレン - 2 - カルボキシラート

30 ml の CH_2Cl_2 中の 1 . 05 g (1 . 92 mmol) のエチル 6 - [3 - (1 - アダマンチル) - 4 - ベンジルオキシフェニル] - 4 - メトキシナフタレン - 2 - カルボキシラートの混合物を - 78 でアルゴン下で攪拌し、3 . 0 ml の CH_2Cl_2 中の 1 . 0 M BBr_3 をゆっくりと 0 . 5 時間添加した。反応混合物を 2 時間以上攪拌し、反応を完了させた。混合物を EtOAc で抽出し、塩水と水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4) , ろ過および濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (20 % EtOAc / ヘキサン) により淡黄色固体 (0 . 41 g , 47 %) を得た : m . p . 110 - 112 ; R_f 0 . 39 (20 % EtOAc / ヘキサン) ; ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) 1 . 81 , 2 . 21 (2 s , 12 , AdCH_2) 2 . 12 (s , 3 , AdCH) , 1 . 46 (t , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$, 3 CH_3) , 4 . 09 (s , 3 , OCH_3) , 4 . 44 (q , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$, 2 , CH_2) , 4 . 89 (s , 1 , OH) , 6 . 77 (d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$, 1 , ArH) , 7 . 41 (d , $J = 1 . 6 \text{ Hz}$, 1 , ArH) , 7 . 45 (dd , $J = 8 . 0$, 2 . 0 Hz , 1 , ArH) , 7 . 58 (d , $J = 2 . 0 \text{ Hz}$, 1 , ArH) , 7 . 77 (dd , $J = 8 . 0$, 2 . 0 Hz , 1 , ArH) , 7 . 93 (d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$, 1 , ArH) , 8 . 22 (s , 1 , ArH) , 8 . 40 ppm (d , $J = 1 . 6 \text{ Hz}$, 1 , ArH)

【0219】

工程6：6-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-4-メトキシナフタレン-2-カルボン酸

40mlの75%水性EtOH中の0.40g(0.87mmol)のエチル6-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-4-メトキシナフタレン-2-カルボキシラートの溶液に、1ペレットのNaOHを添加した。この混合物を80-85で2時間攪拌し、反応を完了させ、次いで室温まで冷却し、10%HClで酸性にし、EtOAcで抽出した。抽出物を塩水と水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過および濃縮して黄色固体(0.20g、53%)を得た：m.p. 293-295 ; R_f 0.35 (EtOAc) ; ¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) 1.76、2.16 (2s、12、AdCH₂) 2.07 (s、3、AdCH)、4.05 (s、3、OCH₃)、6.92 (dd、J=8.4、2.4Hz、1、ArH)、7.37 (d、J=1.6Hz、1、ArH)、7.45 (dd、J=8.0、2.0Hz、1、ArH)、7.46 (s、1、ArH)、7.86 (dd、J=8.0、2.4Hz、1、ArH)、8.09 (d、J=8.4Hz、1、ArH)、8.20 (s、1、ArH)、8.26 (s、1、ArH)、9.58 (s、1、OH)、13.02 ppm (s、1、CO₂H) ; MS (FABHR) : C₂₈H₂₈O₄ についての計算値、428.1988 ; 実測値、428.1982

10

(注：本実施例からは化合物「17」の合成のみが完了し、化合物「19」は含まれなかった。)

20

【実施例22】

【0220】

(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]3-(3-アミノプロポキシ)ケイ皮酸および(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]3-(3-アセトアミドプロポキシ)ケイ皮酸の合成

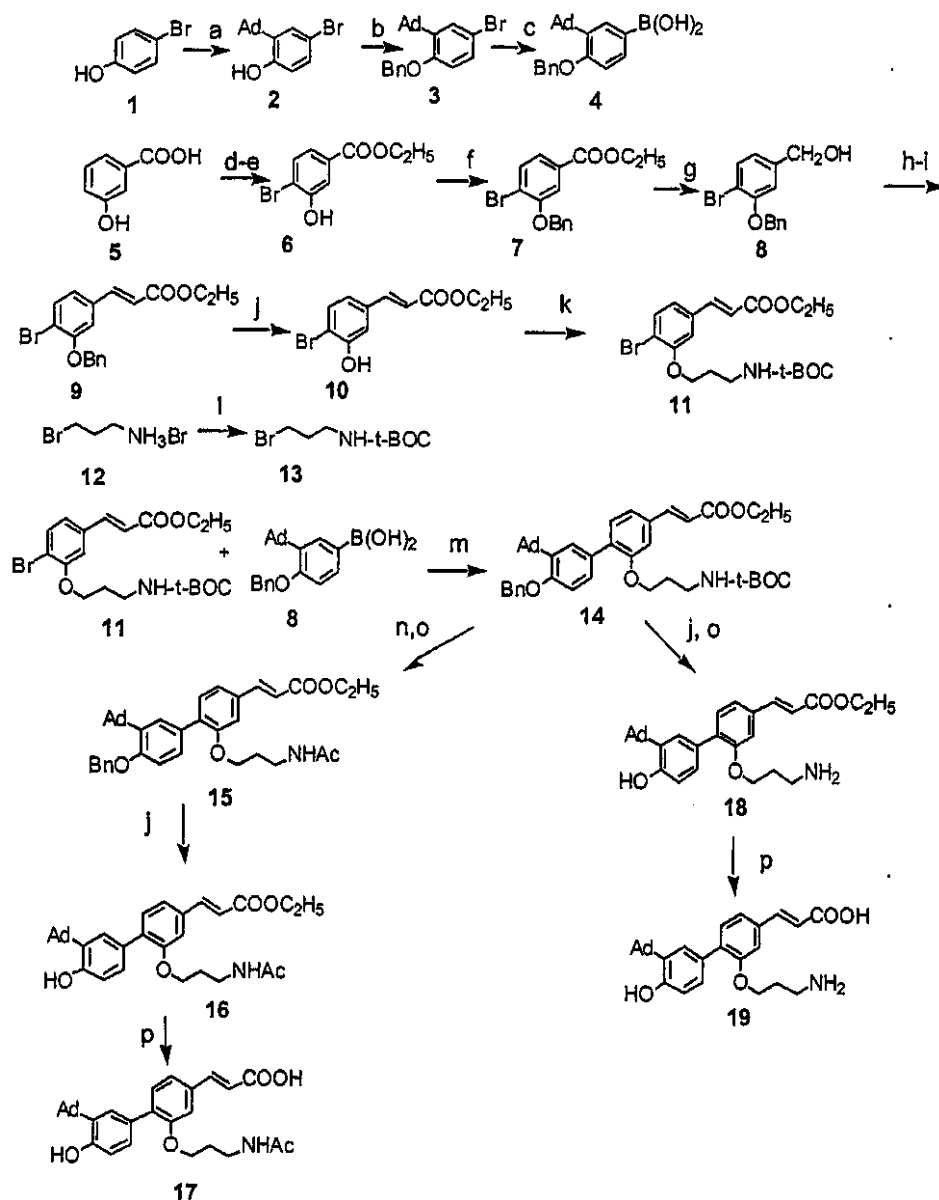
(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]3-(3-アミノプロポキシ)ケイ皮酸および(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]3-(3-アセトアミドプロポキシ)ケイ皮酸の合成を以下の工程に記載し、スキーム6に示す。

【0221】

スキーム6

30

【化 15】



10

20

30

【0222】

工程 1：エチル 4 - プロモ - 3 - ヒドロキシベンゾエート (6) の合成

水浴で冷却した 180 ml の氷酢酸中の 3 - ヒドロキシ安息香酸 5 (18.2 g、0.132 mol) の溶液に 70 ml の酢酸中の臭素 (21.1 g、0.132 mmol) をゆっくりと 2 時間添加した。溶液を一晚攪拌した。減圧下で臭素および 160 ml の酢酸を除去した後、混合物を 0 に冷却し、ろ過し、洗浄し (50 ml の冷水)、減圧下で乾燥させ白色固体を得た。結晶化 (H₂O) により 4 - プロモ - 3 - ヒドロキシ安息香酸を白色結晶 (5.5 g、19%) として得た。

40

【0223】

150 ml のベンゼン中に 4 - プロモ - 3 - ヒドロキシ安息香酸 (5.0 g、0.023 mol) および 5 ml の EtOH を含有する混合物に 1 ml の MeSO₃H を添加した。混合物を Dean-Stark トラップを用いて 10 時間還流下で加熱して水を回収し、次いで濃縮した。残渣を CH₂Cl₂ に溶解し、洗浄し (水、5% NaHCO₃、および塩水)、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン) にかけて、白色固体 (5.1 g、90%) を得た：¹H NMR (300 MHz、

50

CDCl_3) 1.39 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H)、4.37 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H)、5.75 (s, 1H)、7.48 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H)、7.55 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H)、7.68 ppm (s, 1H)

【0224】

工程2：エチル4-ブロモ-3-ベンジルオキシベンゾエート(7)の合成

150 mlのアセトン中の4.5 g (18.4 mmol)の6および4.1 g (30 mmol)の K_2CO_3 の懸濁液にアルゴン下で3.4 g (20 mmol)の BnBr を添加した。混合物を還流下で15時間加熱し、濃縮し、100 mlの CH_2Cl_2 で希釈し、洗浄し(水、1N HCl 、および塩水)、乾燥させた(Na_2SO_4)。濃縮およびクロマトグラフィー(EtOAc /ヘキサン)により5.2 g (84%)の7(白色固体)を得た： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.39 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H)、4.37 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H)、5.21 (s, 2H)、7.39 (m, 3H)、7.50 (m, 3H)、7.63 ppm (m, 2H)

10

【0225】

工程3：4-ブロモ-3-ベンジルオキシベンジルアルコール(8)の合成

25 mlの CH_2Cl_2 中の3.35 g (10 mmol)の7にアルゴン下でドライアイス・アセトン浴でゆっくりと20 mlの1.0 M DIBAL を撹拌しながら添加した。2時間の撹拌後、20 mlの1N HCl および50 mlの CH_2Cl_2 を添加し、混合物を0.5時間撹拌し、次いで洗浄し(水と塩水)、乾燥させた(Na_2SO_4)。濃縮およびクロマトグラフィー(EtOAc /ヘキサン)により2.78 g (91%)の8(白色固体)を得た： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 4.63 (d, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 2H)、6.83 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H)、7.00 (s, 1H)、7.40 - 7.33 (m, 3H)、7.5 - 7.42 ppm (m, 3H)

20

【0226】

工程4：エチル(E)-4-ブロミド-3-ベンジルオキシシンナメート(9)の合成

氷浴中で冷却した30 mlの CH_2Cl_2 中の8(2.77 g, 10 mmol)の撹拌溶液にゆっくりと1.5 mmolの PCC を添加した。この混合物を室温で5時間撹拌した。 Et_2O (50 ml)を添加した。ろ過および濃縮により関連するアルデヒドを白色固体として得、これをさらに精製せずに次の工程に用いた。

【0227】

10 mlの無水 Et_2O 中の0.33 g (1.5 mmol)のホスホノ酢酸トリエチルにアルゴン下でドライアイス・アセトン浴中で1.5 mlの THF 中の0.91 M $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$ を添加した。0.5時間の撹拌後、10 mlの Et_2O 中の0.33 g (1.5 mmol)のアルデヒドをゆっくりとドライアイス・アセトン浴で冷却した溶液に添加した。1時間以上の撹拌後、混合物を室温まで昇温し、一晚撹拌し、50 mlの水および1 mlの HOAc に注ぎ、20 mlの Et_2O で抽出し、洗浄し(水と塩水)、乾燥させた(Na_2SO_4)。濃縮およびクロマトグラフィー(EtOAc /ヘキサン)により0.28 g (91%)の9を白色固体として得た： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.33 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H)、4.26 (q, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2H)、5.18 (s, 2H)、6.39 (d, $J = 15.9 \text{ Hz}$, 1H)、7.01 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H)、7.06 (s, 1H)、7.40 - 7.33 (m, 3H)、7.48 (s, 1H)、7.50 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 1H)、7.57 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H)、7.58 ppm (d, $J = 15.9 \text{ Hz}$, 1H)

30

40

【0228】

工程5：エチル(E)-4-ブロミド-3-ヒドロキシシンナメート(10)の合成

9(260 mg, 0.72 mmol)、 CH_2Cl_2 中の1.5 mlの1 M BBr_3 および5 mlの CH_2Cl_2 の溶液を-78でアルゴン下で2時間撹拌し、10 mlの水と20 mlの CH_2Cl_2 で希釈した。溶液を洗浄し(水と塩水)、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより白色固体(180 mg, 92%)を得た： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.34 (t, $J = 6.9 \text{ Hz}$

50

z、3 H)、4.27 (q、J = 7.2 Hz、2 H)、5.62 (s、1 H)、6.42 (d、J = 15.9 Hz、1 H)、6.98 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、7.18 (s、1 H)、7.48 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、7.58 ppm (d、J = 15.9 Hz、1 H)

【0229】

工程6：エチル(E)-4-ブロミド-3-(3-t-ブトキシカルボキシアミドカーボネート-3-アミノプロポキシ)シンナメート(11)の合成

50 mlのアセトン中の320 mg (1.18 mmol)の10および500 mg (3.62 mmol)の K_2CO_3 の懸濁液にアルゴン下で480 mg (1.98 mmol)の3-ブロモ-N-(t-ブチルカーボネート)プロピルアミン(13)を添加した。混合物を還流下で20時間加熱した。溶媒の除去後、残渣を抽出し(CH_2Cl_2)、洗浄し(水、1N HCl、および塩水)、乾燥させた(Na_2SO_4)。濃縮およびクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)により410 mg (81%)の11を白色固体として得た：mp 65-67； 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) 1.34 (t、J = 7.2 Hz、3 H)、1.44 (s、9 H) 2.07 (t、J = 6.0 Hz、2 H)、3.40 (q、J = 5.7 Hz、2 H)、4.13 (t、J = 5.7 Hz、2 H)、4.26 (q、J = 7.2 Hz、2 H)、5.22 (s、1 H)、6.47 (d、J = 15.9 Hz、1 H)、7.00 (s、1 H)、7.01 (d、J = 6.3 Hz、1 H)、7.54 (d、J = 8.7 Hz、1 H)、7.60 ppm (d、J = 15.9 Hz、1 H)；IR (フィルム) 3425、2980、1706、1642、1516、1486、1247、1178 cm^{-1} 。MALDI FAB $C_{19}H_{26}BrNO_5$ の計算値428.3、実測値428.1

【0230】

工程7：3-ブロモ-N-(t-ブトキシカルボニル)プロピルアミン(13)の合成

氷浴中で冷却された3-ブロモプロピルアミンヒドロブロミド(4.4 g、20 mmol)および3 mlの Et_3N の懸濁液に20 mlの CH_2Cl_2 中のジ-(t-ブチル)ジカーボネート(5.5 g、25 mmol)をゆっくりと添加した。混合物を0で1時間攪拌し、次いで室温で一晩攪拌し、ろ過および抽出した(CH_2Cl_2)。有機相を洗浄し(水と塩水)、乾燥させた(Na_2SO_4)。濃縮およびクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)により3.95 g (83%)の11を無色液体として得た： 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) 1.45 (s、9 H) 2.05 (m、2 H)、3.28 (q、J = 6.3 Hz、2 H)、3.45 (t、J = 6.3 Hz、2 H)、4.66 ppm (s、1 H)

【0231】

工程8：エチル(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニル]-3-(3-t-ブトキシカルボキサミドプロポキシ)シンナメート(14)の合成

5 mlのDME中の321 mg (0.75 mmol)の11、362 mg (1 mmol)の3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニルボロン酸および60 mg (0.052 mmol)の $Pd(PPh_3)_4$ にアルゴン下で1 mlの2M Na_2CO_3 水溶液を添加した。混合物を還流下で20時間加熱、抽出した(EtOAc)。抽出物を洗浄し(水と塩水)、乾燥させ($MgSO_4$)、ろ過および濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより黄色固体(410 mg、83%)を得た：mp 73-75； 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) 1.35 (t、J = 6.9 Hz、3 H)、1.43 (s、9 H)、1.72 (s、6 H)、1.95 (m、2 H) 2.04 (s、3 H) 2.17 (s、6 H)、3.24 (d、J = 5.4 Hz、2 H)、4.03 (t、J = 5.7 Hz、2 H)、4.28 (q、J = 6.6 Hz、2 H)、4.55 (s、1 H)、5.16 (s、2 H)、6.45 (d、J = 15.9 Hz、1 H)、7.00 (d、J = 8.7 Hz、1 H)、7.11 (s、1 H)、7.20 (d、J = 7.8 Hz、1 H)、7.45-7.34 (m、6 H)、7.51 (s、1 H)、7.53 (d、J = 7.2 Hz、1 H)、7.68 ppm (d、J = 15.9 Hz、1 H)；IR (KBr) 3366、2

907、2853、1711、1637、1491、1237、1173 cm^{-1} 。MALDI FAB $\text{C}_{42}\text{H}_{51}\text{NO}_6$ についての計算値665.9、実測値688.1 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)

【0232】

工程9：エチル(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ベンジルオキシフェニル]-3-(3-アセトアミドプロポキシ)シンナメート(15)の合成

10mlのEtOH中の14(400mg、0.6mmol)に1mlの濃HClを添加した。混合物を還流下で1時間加熱した。濃縮により得られた残渣を20mlの CH_2Cl_2 、1mlのピリジン、および1mlの Ac_2O で搅拌しながら一晩室温で処理した。溶液を洗浄し(水と塩水)、乾燥させ(MgSO_4)、ろ過および濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより白色固体(280mg、77%)を得た：mp 80-82
; ^1H NMR(300MHz、 CDCl_3) 1.35(t、 $J=7.2\text{Hz}$ 、3H)、1.45(s、2H)、1.72(s、3H) 2.04(s、6H) 2.15(s、6H)、3.37(q、 $J=5.4\text{Hz}$ 、2H)、4.12(t、 $J=5.1\text{Hz}$ 、2H)、4.28(q、 $J=7.2\text{Hz}$ 、2H)、5.15(s、2H)、5.67(s、1H)、6.45(d、 $J=16.2\text{Hz}$ 、1H)、7.00(d、 $J=7.8\text{Hz}$ 、1H)、7.09(s、1H)、7.22(d、 $J=7.8\text{Hz}$ 、1H)、7.42-7.26(m、6H)、7.49(s、1H)、7.50(d、 $J=8.1\text{Hz}$ 、1H)、7.69ppm(d、 $J=16.2$) ; IR(KBr) 3293、2912、2853、1716、1642、1491、1237、1178 cm^{-1} 。MALDI FAB $\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{NO}_5$ についての計算値607.8、実測値607.3

10

20

【0233】

工程10：エチル(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-3-(3-アセトアミドプロポキシ)シンナメート(16)の合成

15(303mg、0.5mmol)および1.5mlの CH_2Cl_2 中1Mの BBR_3 および5mlの CH_2Cl_2 の溶液を-78でアルゴン下で2時間搅拌し、10mlの水と20mlの CH_2Cl_2 を添加した。有機相を洗浄し(水と塩水)、乾燥させ(Na_2SO_4)、ろ過および濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより白色固体(226mg、77%)を得た：mp 110-113 ; ^1H NMR(300MHz、 CDCl_3) 1.35(t、 $J=6.9\text{Hz}$ 、3H)、1.44(s、2H)、1.77(s、6H) 2.04(s、3H) 2.08(s、3H) 2.14(s、6H)、3.38(q、 $J=5.4\text{Hz}$ 、2H)、4.13(t、 $J=6.3\text{Hz}$ 、2H)、4.27(q、 $J=7.2\text{Hz}$ 、2H)、5.81(s、1H)、6.30(s、1H)、6.44(d、 $J=15.9\text{Hz}$ 、1H)、6.75(d、 $J=8.1\text{Hz}$ 、1H)、7.09(s、1H)、7.20(d、 $J=6.5\text{Hz}$ 、1H)、7.26(d、 $J=8.1\text{Hz}$ 、1H)、7.33(d、 $J=8.1\text{Hz}$ 、1H)、7.40(s、1H)、7.68ppm(d、 $J=15.9\text{Hz}$ 、1H) ; IR(KBr) 3408、2907、2853、1706、1637、1496、1266、1178 cm^{-1} 。MALDI FAB $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_5$ についての計算値517.7、実測値517.3

30

【0234】

工程11：(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-3-(3-アセトアミドプロポキシ)シンナメート(17)の合成

10mlのMeOH中の16(190mg、0.387mmol)の懸濁液にNaOH(100mg、2.5mmol)を添加した。混合物を還流下でアルゴン下で1時間搅拌し、室温まで冷却し、酸性にし(1N HCl)、そして抽出した(EtOAc)。抽出物を洗浄し(水と塩水)、乾燥させ(MgSO_4)、濃縮して白色固体(170mg、94%)を得た：mp 195-19 ; ^1H NMR(300MHz、 DMSO) 1.73(s、6H)、1.77(s、3H)、1.78(m、2H) 2.03(s、3H) 2.10(s、6H)、3.17(d、 $J=5.4\text{Hz}$ 、2H)、4.06(b、s、2H)、6.63(d、 $J=15.9\text{Hz}$ 、1H)、6.80(d、 $J=8.1\text{Hz}$ 、1H)

40

50

、7.21 (d、J = 8.7 Hz、1H)、7.29 (s、2H)、7.37 (s、1H)、7.61 (d、J = 15.9 Hz、1H)、7.86 (s、1H)、9.41 ppm (s、1H)。MALDI FAB C₃₀H₃₅NO₅ についての計算値、489.6、実測値489.2

【0235】

工程12：エチル(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-3-(アミノプロポキシ)シンナメート(18)の合成

14(500mg、0.75mmol)と1.5mlのCH₂Cl₂中1M BBr₃および20mlのCH₂Cl₂の溶液を-78でアルゴン下で2時間攪拌し、10mlの水と20mlのCH₂Cl₂で希釈した。有機相を洗浄し(水と塩水)、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して淡黄色固体を得た。20mlのEtOHに溶解した固体および1.5mlの濃HClを還流下でアルゴン下で2時間加熱し、濃縮した。20mlのMeOHと200mgのNaHCO₃を添加した。この混合物アルゴン下で1時間攪拌し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより白色固体(278mg、78%)を得た：mp 181-183；¹H NMR(300MHz、CDCl₃) 1.34(t、J = 7.2 Hz、3H)、1.76(s、6H)、1.94(m、2H) 2.05(s、3H) 2.15(s、6H) 2.85(m、2H)、3.74(s、2H)、4.09(s、2H)、4.28(q、J = 7.5 Hz、2H)、5.71(s、1H)、6.43(d、J = 15.9 Hz、1H)、6.62(d、J = 7.8 Hz、1H)、7.08(s、1H)、7.17(d、J = 7.2 Hz、1H)、7.20(d、J = 8.4 Hz、1H)、7.30(s、1H)、7.32(d、J = 7.5 Hz、1H)、7.68 ppm(d、J = 15.9 Hz、1H)；IR(KBr) 3244、2902、2853、1706、1632、1398、1256、1173 cm⁻¹。MALDI FAB C₃₀H₃₇NO₄ についての計算値475.6、実測値476.3

【0236】

工程13：(E)-4-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-3-(アミノプロポキシ)シンナメート(19)の合成

10mlのMeOH中の18(260mg、0.547mmol)の懸濁液に1mlの水中のNaOH(100mg、2.5mmol)を添加した。この混合物を還流下でアルゴン下で1時間攪拌し、冷却し(室温)、酸性にし(1N HCl)、濃縮した。その結果得られた固体を5mlの水と10mlのEt₂Oで希釈した。この混合物を1時間攪拌し、ろ過し、減圧下で乾燥させて白色固体(236mg、89%)を得た：mp 238-240；¹H NMR(300MHz、CD₃OD) 1.87(s、6H) 2.11(s、3H) 2.24(s、6H)、3.08(t、J = 7.5 Hz、2H)、4.20(t、J = 6.0 Hz、2H)、6.56(d、J = 16.2 Hz、1H)、6.81(d、J = 8.4 Hz、1H)、7.23(d、J = 8.4 Hz、1H)、7.30(d、J = 8.4 Hz、2H)、7.33(s、2H)、7.73 ppm(d、J = 16.2 Hz、1H)

【0237】

薬理作用

以下の材料を用いた：組換えインターロイキン3(IL-3)、顆粒球増殖刺激因子(G-CSF)、顆粒球/マクロファージ刺激因子(GM-CSF)、幹細胞抗体因子(SCF)、およびJNK、ホスホ-JNK、p38、ホスホ-p38、ERKおよびホスホ-ERK、ポリ-(ADP)リボース。3-Cl-AHPcは最近報告されたようにして合成した(Zhang、Y、et al.、Blood 100: 2917-2925(2002)を参照されたい)。

【0238】

細胞増殖：IL-3によりトランスフェクトされたM07e細胞は、Thacker、D.J.、et al.、Leukemia 8: 871-877 (1994)に記載されている。細胞は5パーセント熱不活性化ウシ胎児血清(FBS)および25g/mlゲンタマイシンを追加したRPMIで95% O₂、5% CO₂、湿度100%の環境で培養した。白血病細胞は、急性転化においてA

10

20

30

40

50

M LまたはC M Lの診断についての診断基準に適合する患者から得た(表1を参照されたい)。研究はウェイン州立大学治験審査委員会の許可を得た。インフォームドコンセントをすべての患者から得た。患者からの白血病芽球は、Ficoll hypaqueを用いて単離した。血漿と赤血球の境界にある細胞を滅菌PBSで希釈し、Ficoll hypaque上の層とし(1.077密度)、白血病細胞を境界から回収した。被験サンプルは、90%を超える芽球を表した。患者の白血病サンプルは10% FBS、ゲンタマイシン(25 µg/ml)、IL-3(20 ng/ml)、SCF(25 ng/ml)、GM-CSF(20 ng/ml)およびG-CSF(20 ng/ml)を追加したRPMI培地で培養した。細胞増殖は細胞増殖キットを用いて評価した。

【0239】

ウェスタンブロット：ウェスタンブロットは、Sheikh, M.S., et al., (Oncogene, 9: 3407-3415 (1994))のプロトコールに従って行った。対数増殖期の細胞を様々な時点で3-C1-AHPCによって処理し、細胞を収集し、Laemmli溶解バッファー(0.5 M Tris-HCl, pH 6.8, 0.002 M EDTA, 10%グリセロール、10%ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)、および5%メルカプトエタノール)に溶解した。タンパク質溶解液(50 µg/レーン)を12%SDS-ポリアクリルアミドゲルで電気泳動し、ニトロセルロースメンブレンにトランスファーした。メンブレンをPBS/0.5% Tween 20中の5%脱脂乾燥乳でブロッキングし、適当な抗体とともにインキュベートした。西洋わさびペルオキシダーゼ-結合ウサギ抗-マウスIgGを二次抗体として用い、バンドをAmersham ECL 非放射性方法によって現像した。

【0240】

アポトーシス定量：アポトーシス細胞の染色をGavreli, Y., et al., (J. Cell Biol. 119: 493-501 (1992))およびWhitacre, C.M., et al., (Cancer Res. 55: 3697-3701 (1995))に記載のように行った。3-C1-AHPCによる処理後、細胞を収集し、PBSで洗浄し 1×10^6 細胞/mlにて再懸濁した。細胞懸濁液(50 µl)を5 mlのPBS中のアクリジンオレンジ溶液(100 mg/ml)で暗所で染色した。断片化したDNAを示す細胞を蛍光顕微鏡を用いて検出した。アポトーシス細胞はキットを用いても検出した。フルオレセイン標識化デオキシウリジン三リン酸が取り込まれた細胞をフローサイトメトリーを用いて検出した。

【0241】

フローサイトメトリー：フローサイトメトリーは、蛍光励起と光散乱のために488 nm、15 mWに調整されたアルゴンイオンレーザーを備えたフローサイトメーターによって行った。フルオレセインイソチオシアナート(FITC)蛍光は530/30 nm帯域通過フィルターを用いて検出し、ヨウ化プロピジウム(PI)蛍光は、585/42 nm帯域通過フィルターを用い560 nm短通路二色性フィルターにより反射された。二重識別モジュールを用いて細胞凝集体を同定した(Sharpless, T., et al., Acta Cytologica 19: 577-581 (1975))。典型的には、20,000事象のリストモードデータを保存及び分析した。

カスパーゼ-1、-2、-3、-6、-8および-9の活性化をカスパーゼ活性化キットを用いて評価した。

【0242】

白血病コロニー形成：患者1から白血病芽球(1×10^5 細胞)を上記のように単離し(表1)、20% FCS、SCF、およびIL-3、GM-CSFおよびG-CSFを最終濃度10 ng/ml含むメチルセルロースで培養し、細胞を37°Cで14日間5% CO₂加湿雰囲気下で3-C1-AHPCの存在下および不在下でインキュベートし、その後コロニー(>40細胞)を計数した。

【0243】

CFU-GMコロニー形成：CFU-GMコロニーアッセイは、Parchment et al., (J. Natl. Cancer Inst. 86: 273-280 (1994))に記載のように行った。

【0244】

10

20

30

40

50

腫瘍維持：マウス A M L 1 4 9 8 細胞を起源 (C 5 7 B L / 6) のマウス株で維持し、化学療法試験のために、その同系株に移植した。各実験に使用する個々のマウスの体重は 5 g の範囲であり、すべてのマウスは治療開始時に 2 0 グラム (平均) 以上であった。マウスに餌と水を自由に与えた。

【 0 2 4 5 】

3 - C 1 - A H P C インビボ治療：マウスを無作為に 5 匹の群に分け、様々な数の脾臓が白血病細胞でおよそ 8 0 % 置換されているマウス脾臓から調製した A M L 1 4 9 8 細胞 (5×10^6 、 5×10^4 、 5×10^2) を静脈内に移植した。治療は A M L 細胞の移植の翌日に開始した。

【 0 2 4 6 】

抗腫瘍活性の評価の指標：以下の定量的指標を用いて抗腫瘍活性を評価した。

【 0 2 4 7 】

a) 寿命の向上のパーセント (% I L S) : 白血病マウスについて :

% I L S = (T - C) / C × 1 0 0 ; ここで C = 対照群の死亡日の中央値、T = 治療群の死亡日の中央値。生存を指標とし、瀕死のマウスは屠殺した。死因は死体解剖により明らかにした。

【 0 2 4 8 】

b) 腫瘍細胞致死の計算：白血病の生存試験について、 \log_{10} 細胞致死を下記式により計算した :

\log_{10} 細胞致死合計 (総量) = T - C / (3 . 3 2) (T d) ;

ここで T は治療群の死亡日の中央値であり、C は対照群の死亡日の中央値である (Corbett、T.H.、et al.、Invest. New Drugs、17: 17-27 (1999) and Teicher、B.A.、In vivo tumor response end points、In Tumor Models in Cancer Research、B. Teicher、editor、ヒト a Press Inc./Totowa、N.J.、pp. 593-616(2001))。T d は測定された (titere d) 対照群の死亡日の中央値における差異から決定される。

【 0 2 4 9 】

A M L 1 4 9 8 の活性評価：標準薬剤との活性の比較のため、 \log_{10} 致死値を任意活性評価に変換した (Corbett、T.、et al.、Int. J. Pharmacognosy (Suppl.) 33: 102-122 (1995))。

治療期間：5 ~ 2 0 日

抗腫瘍活性

高度に活性

++++

+++

++

+

不活性

—

総 \log_{10} 腫瘍細胞致死

> 2 . 8

2 . 0 - 2 . 8

1 . 3 - 1 . 9

0 . 7 - 1 . 2

< 0 . 7

【 0 2 5 0 】

結果

3 - C 1 - A H P C による白血病細胞増殖の阻害

3 - C 1 - A H P C がヒト骨髓球性白血病細胞の増殖を阻害する能力をヒト急性巨核球白血病細胞系 M 0 7 e を用いて評価した。様々な濃度の 3 - C 1 - A H P C にこれら細胞を曝した結果、徐々に増殖の阻害が進んだ (図 2 A)。この増殖阻害における徐々なる増加には、0 . 5 および 1 . 0 μ M 濃度の 3 - C 1 - A H P C を用いた場合アポトーシスの発生が伴った (図 2 B) ; 0 . 2 μ M の 3 - C 1 - A H P C に曝した結果、増殖の阻害が起こったが、アポトーシスの有意な増加はみられなかった (図 2 B)。対照的に、R A R の強力なアクチベーターである t R A は、M 0 7 e 増殖を有意に阻害せず (図 2 C)、これら細胞におけるアポトーシスを誘導しなかった。

【 0 2 5 1 】

Breitman et al. (Blood、57、1000-1004 (1981)) は、t R A の初代 A M L 培養への添

10

20

30

40

50

加の結果 A P L (M 3) 細胞の分化が起こるが、その他の French、American and British (F A B) 分類システム (Bennett J.B. et al., Ann. Intern. Med. 103: 620-625 (1985)) によって分類される A M L サブタイプには影響を与えなかったということを立証した。それゆえ本発明者らは様々な F A B 分類の骨髓球性芽球におけるアポトーシスを 3 - C 1 - A H P C が誘導するかを調べた (表 1)。これら細胞を 1 μ M の 3 - C 1 - A H P C に曝すことにより、アポトーシスの誘導 (> 8 0 %) がすべての調べた 1 1 の初代培養について起こった。代表的な結果を図 3 A および 3 B に示す。しかし、t R A に曝した場合、これら細胞においてアポトーシスは誘導されなかった (図 3 A、B、C、D、E、F、G、H、および I)。3 - C 1 - A H P C の細胞増殖に対する効果を調べた (図 3 J、K、L、M、および N)。3 - C 1 - A H P C はこれら細胞の増殖を 6 0 から 9 0 パーセント阻害したが、t R A は増殖をおよそ 2 0 から 3 0 パーセントしか阻害しなかった (図 3 J、K、L、M、および N)。患者の白血病芽球において 3 - C 1 - A H P C がアポトーシスを誘導する能力も調べた (図 3 O)。0 . 5 μ M において 3 - C 1 - A H P C は 6 0 の白血病芽球のアポトーシスを誘導したが、最小のアポトーシスは 0 . 2 および 0 . 1 μ M にて記録された (図 3 J、K、L、M、および N)。骨髓球性芽球における 3 - C 1 - A H P C - 媒介アポトーシスをさらにトンネルアッセイとフローサイトメトリーによって評価した。1 μ M の 3 - C 1 - A H P C による 2 4 時間の処理により、患者 1 (図 4 B) および患者 1 0 (図 4 D) からの白血病細胞においてそれぞれ 6 7 % および 8 0 % のアポトーシス細胞がみられたが、媒体のみに曝した場合は、1 0 % 未満しかアポトーシスは起こらなかった (図 4 A および C)。アポトーシス細胞のパーセンテージは以下の通りであった。媒体 - 処理細胞 (図 4 A および C) および 3 - C 1 - A H P C - 処理細胞 (図 4 B および D) において、4 A : 4 % ; 4 B : 6 7 % ; 4 C : 9 % ; 4 D : 8 0 %。

10

20

【 0 2 5 2 】

【表 1】

表 1 : 患者の特徴¹

患者番号	白血病タイプ	核型	
1	CHL-急性転化	46,XY,t(9;22) (q34;q11.2) [20]	
2	AML-M1	メタフェーズ無し	
3	AML-M0		10
47,XY,+8[15]/46XY[5]			
4	AML-M2,		
46,XY,del(9)(q21.2q32)		[8]/46XY[12]	
5	AML-M4	46,Y,add(X)(p22), add(2)(q12),del(3)(q22), add(10)(q21)[20]	20
6	AML-M5	46,XY,inv(16)(p13 q22) [5]/47,idem,+8[18]	
7	AML-M4	46, [9]/46,XX[11]	
XX,inv(16)(p13q22)			
8	AML-M1	46 XX[20]	
9	AML-M3		30
46,XY,t(15;17)(Q22;21)		[20]	
10	M0	46,XX[20]	
11	M2	56-57, XX, +1, +2, (q31), del(5)(q13, +6, +9, +11, +13, +15, +22 [CP20]	40
del(4) q33)x2, +14,			

【0253】

¹ 患者の白血病細胞型はFAB分類システム(Corbett、T.、et al.、Int. J. Pharmacognosy (Suppl.) 33: 102-122 (1995))によって分類した。

【0254】

3 - C1 - AHP Cによる白血病細胞コロニー形成阻害

患者1から得た白血病細胞を3 - C1 - AHP Cの存在下および不在下で上述のようにメチルセルロースに播種した。コロニー形成を培養の14日後に評価した(図5A)。3 50

- C 1 - A H P C は ED_{50} 375 nM にて白血病コロニー形成を阻害し、600 nM にて白血病コロニー形成を完全に阻害した (図 4 A)。

【0255】

3 - C 1 - A H P C による C F U - G M コロニー形成阻害

3 - C 1 - A H P C の確認された髄幹細胞の増殖に対する効果を C F U - G M コロニー形成について調べた。白血病コロニー形成を完全に阻害した 3 - C 1 - A H P C 濃度では、30% しか C F U - G M コロニー形成の阻害は起こらなかった (図 5 B)。

【0256】

3 - C 1 - A H P C によるカスパーゼ活性の誘導

アポトーシスには、カスパーゼとよばれる特定のシステインプロテアーゼの活性化が関与する (Woo, M., et al., Genes Devel. 12: 806-819 (1998), and Wolf, B.B., et al., J. Biol. Chem. 274: 20049-20052 (1999))。M 0 7 e の $1 \mu M$ の 3 - C 1 - A H P C による処理の結果、カスパーゼ - 2 および - 8 の活性がおよそ 4 倍上昇し、カスパーゼ - 6 および - 3 の活性が 3 倍および 2.5 倍それぞれ上昇した (図 6 A)。3 - C 1 - A H P C 濃度を $0.5 \mu M$ に下げると、カスパーゼの活性化の程度が低くなり、カスパーゼ - 2、3、6 および 8 の活性はおよそ 2 倍となった (図 6 A)。

【0257】

患者の白血病細胞を $1 \mu M$ の 3 - C 1 - A H P C とともにインキュベートした場合、カスパーゼの活性化がみられた (図 6 B)。カスパーゼ - 3 は、最大の活性化を示し、24 時間および 48 時間にそれぞれ 8 倍および 14 倍上昇した。カスパーゼ - 3 の活性化はウェスタンブロットによっても確かめられ、24 および 48 時間後に、 $1/3$ から $1/4$ に不活性なカスパーゼ - 3 酵素前駆体レベルが減少し (図 6 C)、これはそれにもなうカスパーゼ - 3 の活性化と一致する (図 6 B)。M 0 7 e 細胞について観察されたように、患者の白血病芽球を 3 - C 1 - A H P C に曝すことにより、カスパーゼ - 2 (6 倍)、カスパーゼ - 6 (4 倍) およびカスパーゼ - 8 (4 倍) (図 6 B) の活性化が起こった；カスパーゼ - 5 および - 9 の 2 倍の活性化も観察された (図 6 B)。

【0258】

カスパーゼに媒介されるタンパク質の切断の結果、その活性化または不活性化のいずれかが起こりうる (Widmann, C. et al., J. Biol. Chem., 273: 7141-7147 (1998))。P A R P は、DNA 合成と修復に重要な役割を果たすが、アポトーシス工程の初期に切断される (Wolf, B.B., et al., J. Biol. Chem., 274: 20049-20052 (1999); Widmann, C. et al., J. Biol. Chem., 273: 7141-7147 (1998); and Vaux, D.L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93: 2239-2244 (1996))。3 - C 1 - A H P C による M 0 7 e 細胞および患者の白血病芽球の処理の結果、 $116 - kD$ の P A R P が迅速に切断され、24 時間以内に $85 - kD$ 断片の生成が促進される (図 7 A および B)。

【0259】

アポトーシスは複雑な工程であり、多数のメディエーターによって多段階で制御されている (Lazebnik, Y.A. et al., Nature, 371: 346-347 (1994); Hsu, C.A. et al., Blood, 89:4470-4479 (1997); and Aravind, L. et al., Science, 291: 1279-1284 (2001))。B c 1 - 2 ファミリーはどのメンバーが主な役割を有するかに応じてアポトーシスの促進または抗アポトーシスのいずれかの効果を発揮する (Gross, A. et al., Genes Dev. 13:1899-1911 (1999))。抗 - アポトーシスの B c 1 - 2 および M c 1 - 1 は悪性の造血細胞において発現し、細胞生存に重要な役割を果たすことが示されている (Thomas, A., et al., Oncogene, 12: 1055-1062 (1996); Hanada, M., et al., Blood, 82:1820-1828 (1993); および Zhou, P., et al., Blood, 89: 630-643 (1997))。

【0260】

患者の白血病細胞も M 0 7 e 細胞も B c 1 - 2 と M c 1 - 1 を発現するが、3 - C 1 - A H P C - 媒介アポトーシスの際にはそれらの発現は調節されなかった。B c 1 - X は B c 1 - 2 の遺伝的ホモログである。B c 1 - X 遺伝子は選択的スプライシングによって生じる B c 1 - X_L および B c 1 - X_S という 2 つのタンパク質をコードする (Boise, L.H

. et al., Cell, 74: 597-608 (1993)を参照されたい)。Bcl-X_Sはアポトーシスの強力なインデューサーであるのに対し、Bcl-X_Lはアポトーシスを阻害する(Boise, L.H. et al., Cell, 74: 597-608 (1993))。M07e細胞および患者の白血病細胞のウェスタンブロットによりBcl-X_Lの発現が確認されたが、Bcl-X_Sの発現は確認されなかった(図8)。1 μMの3-Cl-AHPcによる細胞の処理の結果、Bcl-X_Lが切断されて18-kDの産物となった(図8A)。以前の研究によりBcl-X_Lの切断およびそれに続く18-kD産物の生成はカスパーゼ-3の活性化の結果であることが見いだされている(Fujita, N. et al., Oncogene 17: 1293-1307 (1998))。カスパーゼ-3インヒビターであるZVAD-fmkによるカスパーゼ-3活性の阻害が、Bcl-X_Lの切断を阻害した(図8B)。

10

【0261】

3-Cl-AHPc-媒介アポトーシスの際のMAPK経路の活性化

多くの細胞型における分裂促進因子によって活性化されるタンパク質キナーゼ(MAPK)経路の活性化には、アポトーシスの誘導が伴う(Franklin, R.A. et al., Leukemia, 14: 2019-2034 (2000); および Jarpe, M.B. et al., Oncogene, 17: 1475-1482 (1998))。ERK、p38、およびJNKの活性化が観察されたが、そのアポトーシスにおける役割は未解明である(Wang, X. et al., J. Biol. Chem., 275: 39435-39443(2000); Tournier, C. et al., Science, 288: 870-874(2000); および Davis, R.J., Cell, 103: 239-252(2000))。HL-60Rヒト白血病細胞系のAHPNによる処理の結果、p38およびJNKが活性化された(Hsu, C.A. et al., Blood, 89: 4470-4479 (1997))。それゆえ、3-Cl-AHPcがM07e細胞および患者の白血病細胞においてこれら3つのMAPK経路のいずれかまたはすべてを活性化するか、そしてこれらの3-Cl-AHPc-媒介アポトーシスにおける役割を調べた。3-Cl-AHPcによる処理の結果、ERK、p38およびJNKキナーゼが活性化された(図9A-J)。全(pan)カスパーゼのインヒビターであるZVAD-fmkが3-Cl-AHPcによるその活性化を防止する能力によって確かめられるように、p38およびERK活性化にはカスパーゼの活性化が必要である(図10AおよびB)。JNK活性化はZVAD-fmkによっては阻害されず、これはその活性化がカスパーゼとは独立であることを示唆する。3-Cl-AHPc-媒介アポトーシスにおけるこれらのキナーゼの可能性のある役割を調べた。3-Cl-AHPcに媒介されるp38およびERKの活性化のそれぞれp38インヒビターPD169316およびERKインヒビターPD98059による阻害は、M07eにおいても患者の白血病細胞においても3-Cl-AHPc-媒介アポトーシスを阻害も促進もしなかった。しかし高濃度のPD169316(20 μM以上)は、p38とJNKの活性化を阻害するが、3-Cl-AHPc-媒介アポトーシスを20パーセント阻害し、JNKの活性化が最高の3-Cl-AHPc-媒介アポトーシスに要求されることが示唆された(図10AおよびB)。

20

30

【0262】

C57BI/6マウスの静脈内に移植されたマウスAML1498細胞を用いてAML細胞のインビボの増殖の3-Cl-AHPcによる阻害を評価した。マウスAML1498/C57BI6同系モデルはAMLに対する治療能力の活性の評価について確証されている(Bradner, W.T. et al., Cancer Res. 26: 375-390 (1966))。総用量140または115 mgの3-Cl-AHPcによるマウスの処理の結果、3.3対数細胞致死となり、生存期間が倍増した(表2)。総用量140 mg/kgの3-Cl-AHPcによる4日間のマウスの処理の結果、17%体重が減少し、一匹も死ななかったが(表2)、同様に有効な115 mgの総用量による体重の減少は6%であった。結果を表2に要約する。

40

【0263】

【表 2】

表 2: AML 担持マウスの 3-Cl-AHPC 処理

処理	移植細胞	スケジュール	総用量 mg/kg	平均体重減少 (g/マウス)	体重減少 (%)	腫瘍致死日の中央値	ILS (%)	対数細胞 致死
無し	5×10^6			+0.0	+0.0	6 (6,6,6,6,8)		
無し	5×10^4			+1.2	+5.7	9 (9,9,9,9,9)		
無し	5×10^2			+0.0	+0.0	12 (12,12,12,12,12)		
3-Cl-AHPC	5×10^6	qd 1-4	140	-3.6	-17.3	11 (10,11,11,11,11)	83	3.3
3-Cl-AHPC	5×10^6	qd 1-5	115	-1.2	-5.8	11 (10,10,11,11,11)	83	3.3
3-Cl-AHPC	5×10^6	qd 1-5	80	+0.0	+0.0	9 (8,9,9,9,10)	50	2.0

10

【0264】

a) 白血病マウスについての寿命増加のパーセント (% ILS) : $(T - C) / C \times 100$; ここで C = 対照群の致死日の中央値、T = 治療群の致死日の中央値。

【0265】

FAB サブタイプが様々である患者からの AML 細胞が、3-Cl-AHPC に対する感受性を示した。濃度 0.2 μ M が 3-Cl-AHPC が M07e 細胞の増殖を阻害するために必要であり、0.5 μ M がアポトーシスの誘導に必要であった。同様に、0.5 μ M の 3-Cl-AHPC が患者の白血病細胞においてアポトーシスを誘導するのに必要であった。さらに、3-Cl-AHPC は、白血病コロニー形成を IC_{50} 値 375 nM にて阻害した。コロニー形成の完全な阻害は 600 nM にて起こった。3-Cl-AHPC が、ヒトおよびマウス骨髄における好中球/単球系 (CFU-GM) からの正常な造血コロニー形成細胞を阻害する能力も評価した。3-Cl-AHPC はヒト CFU-GM に対してよりもマウスに対しての方が 30 倍毒性が強かった。マウスにおける IC_{90} 値は 315 - 794 nM の範囲であり、ヒトはより高レベルの 3-Cl-AHPC ($IC_{90} > 15 \mu$ M) に寛容であった。

20

【0266】

M07e および患者の白血病細胞を 3-Cl-AHPC に曝した結果、アポトーシスが起こり、これは多数のパラメーターにより確かめられた。3-Cl-AHPC とインキュベーションした後の細胞のアクリジンオレンジによる染色により、細胞膜はインタクトであるが、核の断片化というアポトーシスの特徴が観察された。アポトーシスはさらに DNA 断片の末端標識によっても確認された。フローサイトメトリーにより患者の白血病細胞の 80 パーセント以上がアポトーシスに至ったことが示された。

30

【0267】

3-Cl-AHPC による癌細胞のアポトーシスの誘導

4, 6-ジアミジノ-2-フェニルインドール (DAPI) 染色を用いて様々な癌細胞系における 3-Cl-AHPC のアポトーシス誘導効果を調べた。かかる癌細胞系には以下が含まれる: 前立腺癌 LNCaP、肺癌 NC1-H460、乳癌 ZR75-1 および MDAMB231 細胞。結果は、3-Cl-AHPC がこれら癌細胞系のアポトーシスを強力に誘導したことを示した (図 11)。よく解明されたアポトーシスの経路にはミトコンドリアが関与する。チトクローム c はもっぱらミトコンドリアに存在し、様々なアポトーシス誘導性の刺激に应答してミトコンドリアから放出される。3-Cl-AHPC-誘導性アポトーシスにミトコンドリア機能の調節が関与しているかを調べるために、そのミトコンドリア膜電位 (m) に対する効果を Rh123 を用いて調べた。3-Cl-AHPC は、 m が減少した細胞のパーセンテージの顕著な増加を誘導した (図 12)。したがって、癌細胞の 3-Cl-AHPC-誘導性アポトーシスは部分的には m の乱れによって媒介される。

40

【0268】

図 11 において示された癌細胞を 10^{-6} M の 3-Cl-AHPC で処理し、トリプシン処理し、PBS で洗浄し、3.7% パラホルムアルデヒドで固定し、100 μ g/ml の DNase-無含 RNase A を含有する 50 μ g/ml の DAPI で染色し、蛍光

50

顕微鏡によって核を可視化した。核の断片化と凝縮を含むアポトーシスに典型的な核の形態を示すアポトーシス細胞数を、蛍光顕微鏡を用いて各サンプル中少なくとも400細胞において計数した。図12において示された癌細胞を 10^{-6} Mの3-Cl-AHPCで処理し、トリプシン処理し、PBSで洗浄し、3.7%パラホルムアルデヒドで固定し、 $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ のDNase - 無含RNase Aを含有する $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ のDAPIで染色し、核を可視化して蛍光顕微鏡で調べた。核の断片化と凝縮を含むアポトーシスに典型的な核の形態を示すアポトーシス細胞数を、蛍光顕微鏡を用いて各サンプル中少なくとも400細胞において計数した。

【0269】

乳癌細胞に対する3-Cl-AHPCのインビトロでの有効性

10

3-Cl-AHPCの多数の乳癌細胞における細胞死を誘導する能力を表3に示し、これはtRAまたは3-Cl-AHPCの50%細胞死を導く濃度を示す(ED_{50})。結果は、3-Cl-AHPCはtRAと比べて乳癌細胞の致死においてより活性であることを示す。低濃度の3-Cl-AHPCにより乳癌細胞を殺すことができるが、 $10 \mu\text{M}$ 濃度のtRAによっては細胞を殺すことができなかった。さらに表3に示すように、3-Cl-AHPCは様々な乳癌細胞系において細胞死を誘導した(MDA-MD-231、MDA-MB-468)。これら細胞系はtRAに媒介される増殖の阻害には完全に耐性であった。

【0270】

【表3】

20

表3

ヒト乳癌細胞におけるアポトーシス誘導に
対するトランス-RAおよび3-Cl-AHPCの効果

細胞型	<u>ED_{50} (μM)</u>	
	<u>トランス-RA*</u>	<u>3-Cl-AHPC</u>
MCF-7	>10	0.85
T47-D	>10	0.91
ZR-75	>10	0.70
MDA-MB-231	>10	0.65
MDA-MB-468	>10	0.71

30

*<5%アポトーシス

【0271】

ヒト急性骨髄球性白血病細胞の初代培養に対する3-Cl-AHPCのインビトロでの有効性

40

3-Cl-AHPCは、患者から得たヒト急性骨髄球性白血病細胞(AML)の初代培養において細胞死(アポトーシス)を誘導した。これらヒトAML細胞はtRAに対しては耐性であった(図13)。古典的なレチノイドの分化誘導および抗増殖活性に耐性であることが知られているAMLのその他の型を除いていずれの白血病も急性前骨髄球性白血病ではなかった。図13に示すように、3-Cl-AHPCはこれら白血病細胞サンプルにおいて増殖を阻害し、アポトーシスを誘導したが、tRAは効果を示さなかった。

【0272】

3-Cl-AHPCはインビボで乳癌増殖を阻害する

3-Cl-AHPCのインビボで乳癌細胞増殖を阻害する能力を、同系マウス乳癌およびヒト乳癌SCID異種移植モデルを用いて試験した。3-Cl-AHPCが雌性C3H

50

マウスにおけるマウス乳癌 16 / c の増殖を阻害する能力を表 4 に示す。AHPN と比較して、マウスの体重減少によって示されるように 3 - Cl - AHPN は最小の毒性を示し、腫瘍増殖を 80 % 阻害した (T / C = 20 % ; ここで T は治療群における腫瘍体積であり、C は対照群における腫瘍体積である)。

【 0 2 7 3 】

【 表 4 】

表 4

同系マウスにおけるマウス乳癌 16 / c の
AHPN および 3-Cl-AHPN による阻害

10

処理	スケジュール (日)	総用量 (mg/kg)	% 体重減少	薬剤致死	T/C %	対数 細胞致死
無し			-4	0/5		
AHPN	1,2,7-9	150	-21	1/5	30	0.63
	1,2,5-9	133	-11	0/5	39	0.49
	1-9	99	-4	0/5	47	
3-Cl-AHPN	1-4,6,8	178	-4	0/5	20	0.9
	1-4,6-8	89	-3	0/5	47	
	1-4,6-8	44	4	0/5	>100	

20

【 0 2 7 4 】

さらに、ヒト MX - 1 乳癌細胞を移植された SCID マウスの 3 - Cl - AHPN による処理の結果、腫瘍増殖が 70 % 阻害され、動物毒性は最小であった (動物は全く死なず、体重の減少は 4 % 未満であった) (表 5)。したがって、3 - Cl - AHPN は国立癌研究所 (National Cancer Institute) による抗腫瘍活性を有する化合物の定義に合致する。

【 0 2 7 5 】

【 表 5 】

表 5

SCID マウスにおける MX-1 ヒト乳癌増殖の
3-Cl-AHPN による阻害

30

処理	スケジュール (日)	総用量 (mg/kg)	% 体重減少	薬剤致死	T/C %	対数 細胞致死
無し			2	0/5		
3-Cl-AHPN	Qd (3-9)	210	-4	0/5	30	1.2
	Qd (3-9)	140	-4	0/5	56	
	Qd (3-9)	91	-2	0/5	62	

40

【 0 2 7 6 】

すべての刊行物、特許、および特許文献は、それぞれ引用により含まれるように、本明細書に引用により包含される。本発明を様々な具体的および好適な態様ならびに技術に言及して記載したが、様々な改変および変更が本発明の精神と枠内にて行うことが可能であることを理解されたい。

【 図面の簡単な説明 】

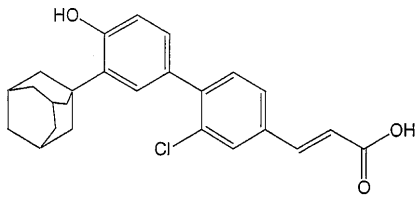
【 0 2 7 7 】

(原文に記載無し)

50

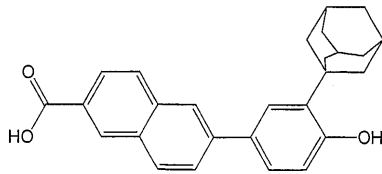
【図 1 - A】

FIG. 1A

4-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-3-クロロケイ皮酸,
(3-Cl-AHPC)

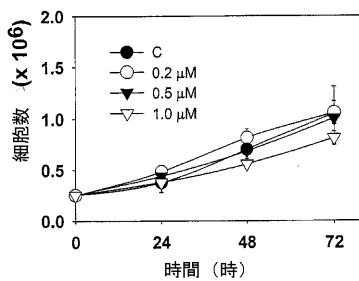
【図 1 - B】

FIG. 1B

6-[3-(1-アダマンチル)-4-ヒドロキシフェニル]-2-ナフタレンカルボン酸,
(AHPN)

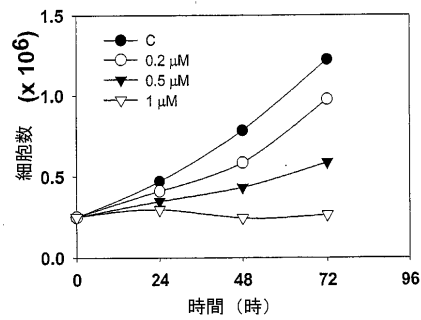
【図 2 - C】

FIG. 2C



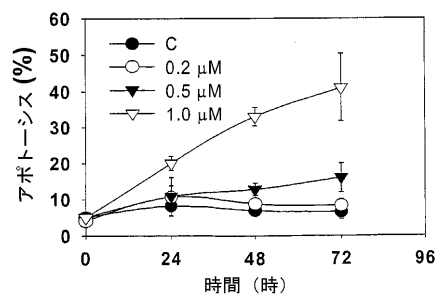
【図 2 - A】

FIG. 2A



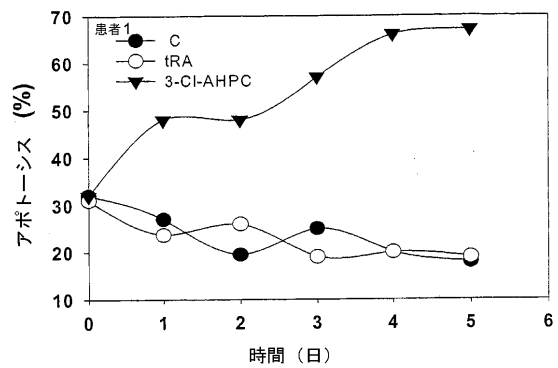
【図 2 - B】

FIG. 2B



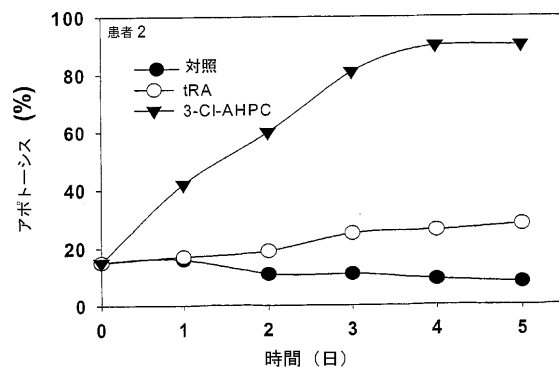
【図 3 - A】

FIG. 3A



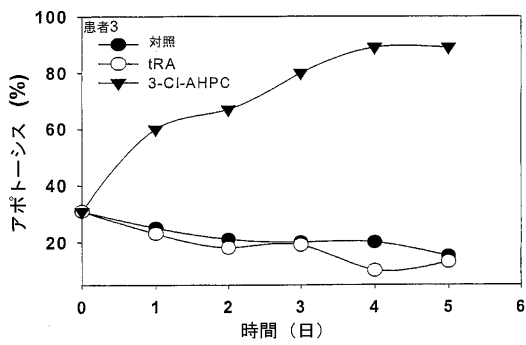
【図 3 - B】

FIG. 3B



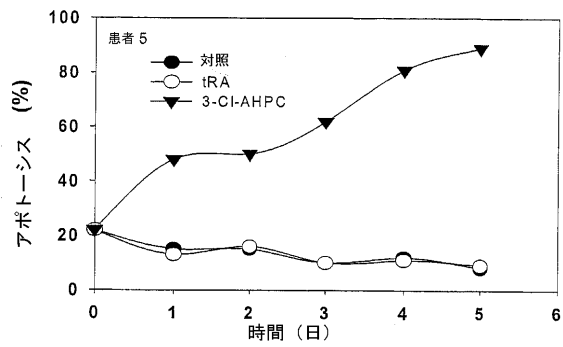
【図 3 - C】

FIG. 3C



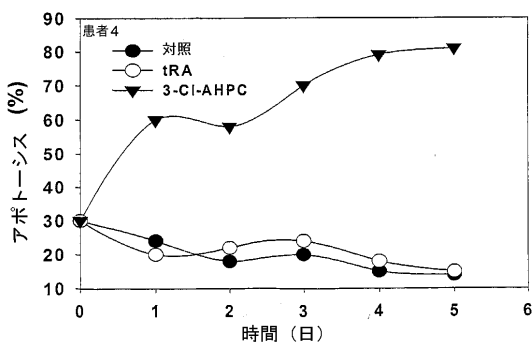
【図 3 - E】

FIG. 3E



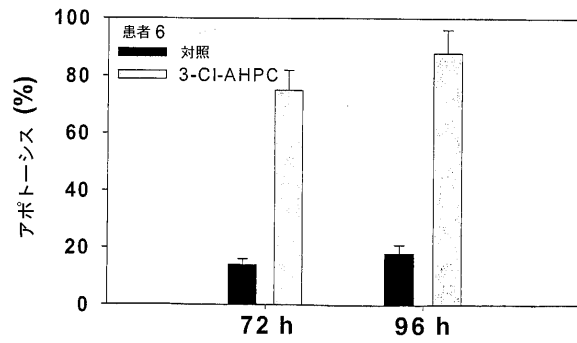
【図 3 - D】

FIG. 3D



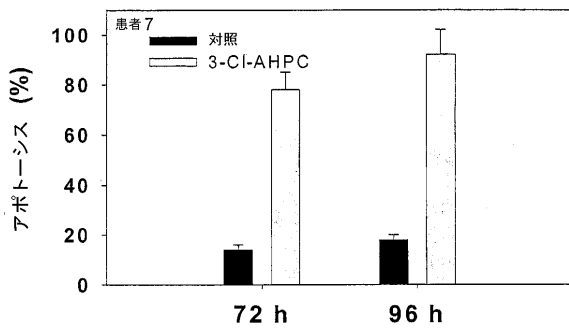
【図 3 - F】

FIG. 3F



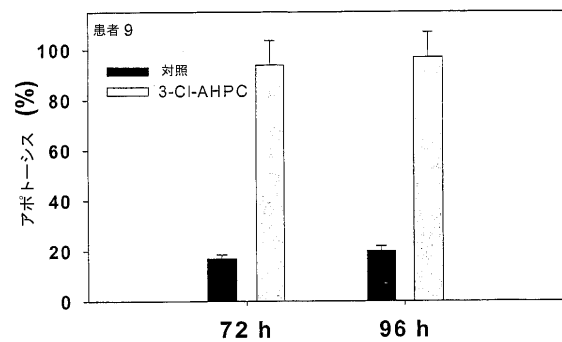
【図 3 - G】

FIG. 3G



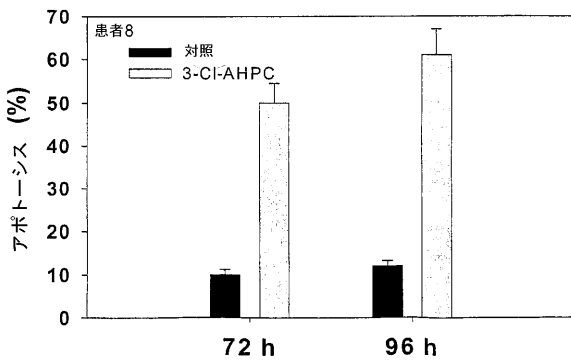
【図 3 - I】

FIG. 3I



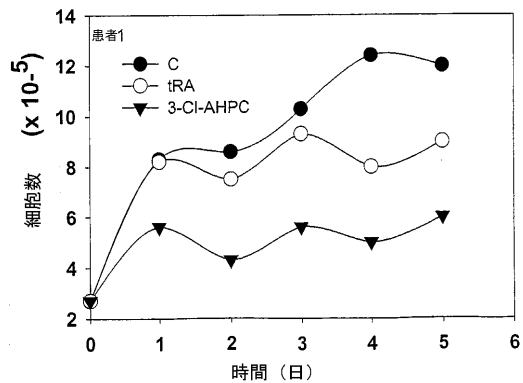
【図 3 - H】

FIG. 3H



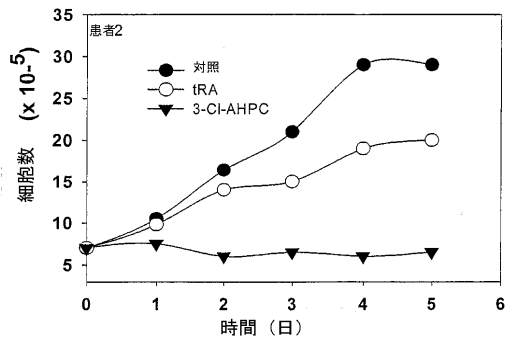
【図 3 - J】

FIG. 3J



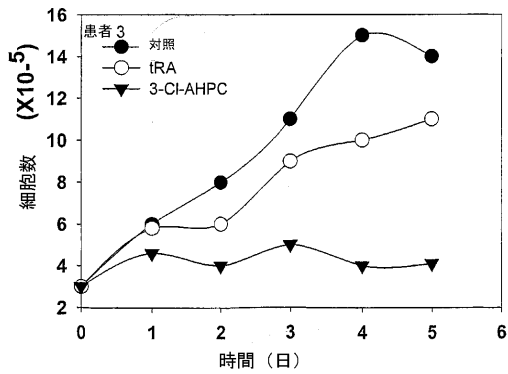
【図 3 - K】

FIG. 3K



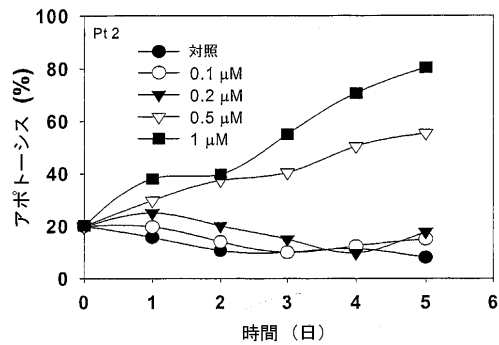
【図 3 - L】

FIG. 3L



【図 3 - O】

FIG. 3O



【図 4 A】

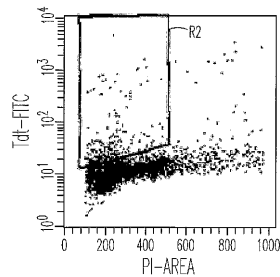
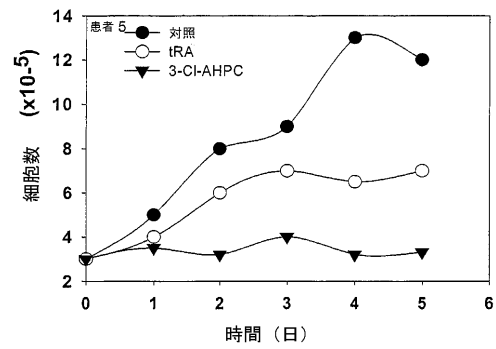


Fig.4A

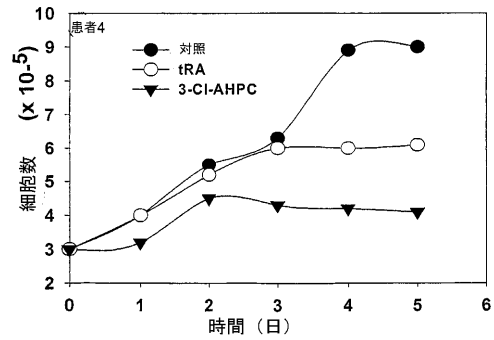
【図 3 - M】

FIG. 3M



【図 3 - N】

FIG. 3N



【図 4 B】

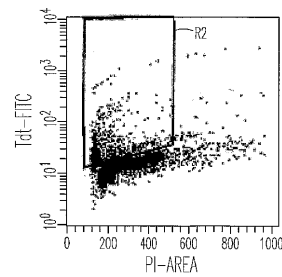


Fig.4B

【図 4 C】

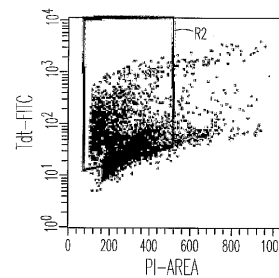
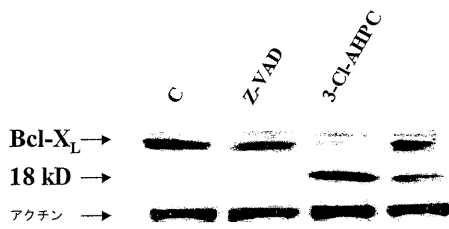


Fig.4C

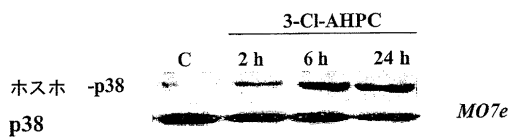
【図 7 - B】

FIG. 8B



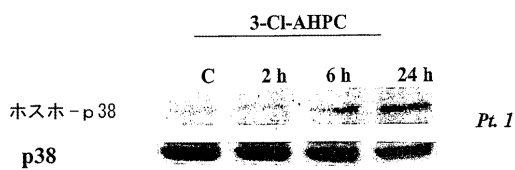
【図 8 - A】

FIG. 9A



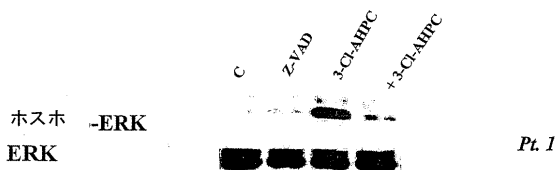
【図 8 - B】

FIG. 9B



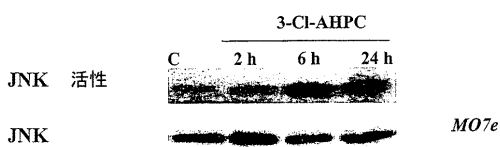
【図 8 - F】

FIG. 9F



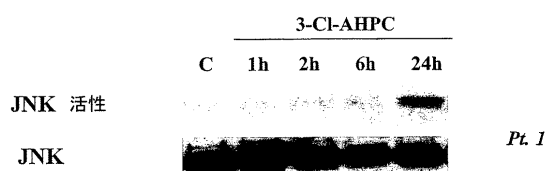
【図 8 - G】

FIG. 9G



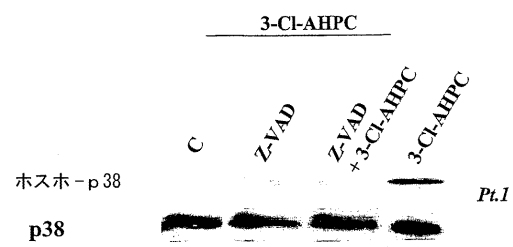
【図 8 - H】

FIG. 9H



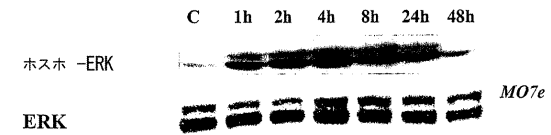
【図 8 - C】

FIG. 9C



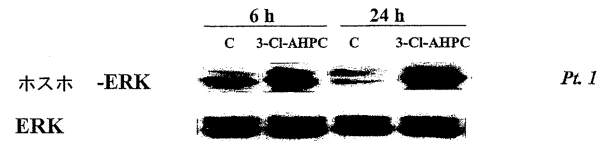
【図 8 - D】

FIG. 9D



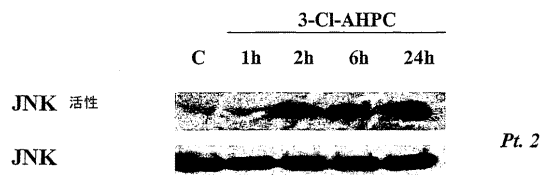
【図 8 - E】

FIG. 9E



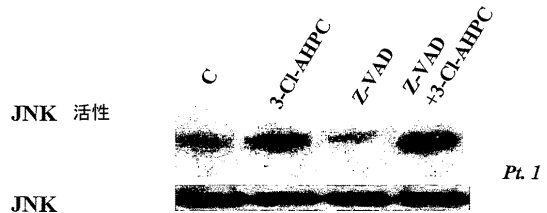
【図 8 - I】

FIG. 9I



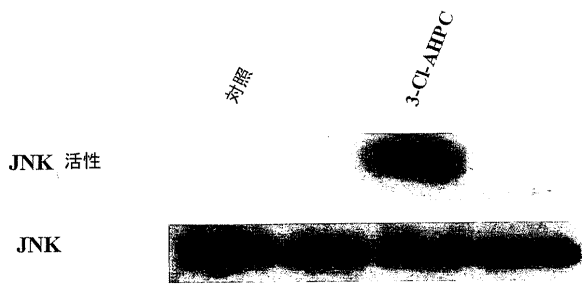
【図 8 - J】

FIG. 9J



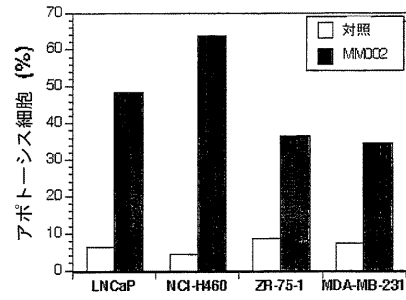
【図 9 - A】

FIG. 10A



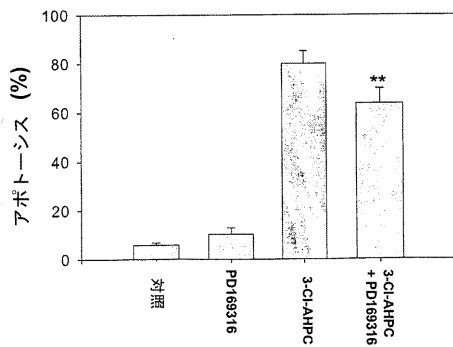
【図 10】

FIG. 11



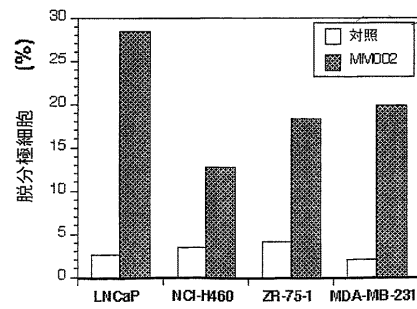
【図 9 - B】

FIG. 10B



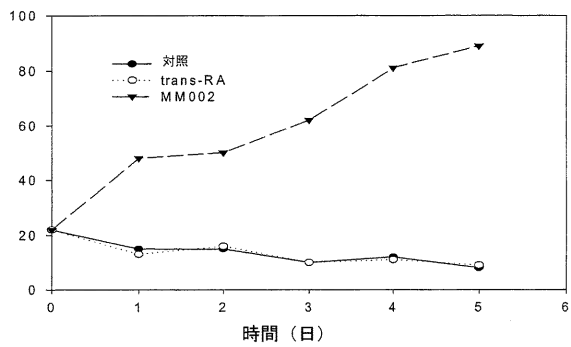
【図 11】

FIG. 12



【図 12】

FIG. 13



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 02/38506

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C59/54 C07C59/56 C07C59/72 C07C65/17 C07C217/54
C07C233/18 C07D209/42 C07D311/74 C07D311/82 A61K31/192
A61K31/353 A61K31/404 A61P35/00

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)

IPC 7 C07C C07D

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	COOK J W ET AL: "Colchicine and Related compounds. Part IX" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, 1950, pages 139-147, XP002162324 ISSN: 0002-7863 page 145, line 10-14	1,10,11, 18,19, 22, 24-26,28
X	EL-FERALLY, F.S.: "Randainol: A neolignan from sassafras randaiense" PHYTOCHEMISTRY, vol. 23, no. 10, 1984, pages 2329-2331, XP001121256 page 2330, column 1; example 5 -/-	1,9,28, 38

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in 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.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 March 2003

Date of mailing of the international search report

01/04/2003

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-2016

Authorized officer

Herzog, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 02/38506

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOSHI, K.C. ET AL.: "Possible psychopharmacological agents. IV. Synthesis of some fluorine containing indoles and related compounds" J. F. PRAKT. CHEM., vol. 320, no. 4, 1978, pages 701-704, XP009007459 page 701, Reaction Scheme page 702; table 1 ---	1,2,7, 10-12, 24-26,38
X	DAWSON, MARCIA I. ET AL: "Apoptosis induction in cancer cells by a novel analogue of 6-'3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]-2-naphthalenecarboxylic acid lacking retinoid receptor transcriptional activation activity" CANCER RESEARCH, vol. 61, no. 12, 15 June 2001 (2001-06-15), pages 4723-4730, XP002234595 abstract page 4724, column 1; figure 1; example 2 page 4726, column 2 ---	1-8, 10-12, 14-19, 24-26, 34-42
X	DAWSON, MARCIA I. ET AL: "Effects of trans-retinoic acid, 9-cis-retinoic acid, 1.alpha.,25- (dihydroxy)vitamin D3 and a novel apoptosis-inducing retinoid on breast cancer and endothelial cell growth" CANCER LETTERS, vol. 133, no. 1, 1998, pages 1-8, XP002234596 abstract ---	1-8, 10-19, 24-26, 34-42
X	EP 0 947 496 A (GALDERMA RES & DEV) 6 October 1999 (1999-10-06) page 2, line 1-15; claims 1,15 ---	1-12,18, 19,22, 24-28, 34, 37-39,42
Y	WO 01 56563 A (GALDERMA RES & DEV S N C ;ZHANG HONGYUE (US); LU XIAN PING (US); P) 9 August 2001 (2001-08-09) abstract page 62-68; claims ----- -/--	1-42

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 02/38506

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>DIAZ P ET AL: "Synthesis and biological activities of new heterocyclic aromatic retinoids" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 7, no. 17, 9 September 1997 (1997-09-09), pages 2289-2294, XP004136430 ISSN: 0960-894X page 2289 page 2292, Scheme 4 page 2293; table 1</p>	1-42
Y	<p>SCHADENDORF D ET AL: "RETINOIC ACID RECEPTOR-GAMMA-SELECTIVE RETINOIDS EXERT ANTIPROLIFERATIVE EFFECTS ON HUMAN MELANOMA CELL GROWTH IN VITRO" INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY, EDITORIAL ACADEMY OF THE INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY,, GR, vol. 5, no. 6, 1 December 1994 (1994-12-01), pages 1325-1331, XP000600684 ISSN: 1019-6439 abstract page 1326; table II page 1327; figure 1</p>	1-42
Y	<p>CHARPENTIER B ET AL: "SYNTHESIS, STRUCTURE-AFFINITY RELATIONSHIPS, AND BIOLOGICAL ACTIVITIES OF LIGANDS BINDING TO RETINOIC ACID RECEPTOR SUBTYPES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 38, no. 26, 1995, pages 4993-5006, XP000971461 ISSN: 0022-2623 abstract page 4994 -page 4998; table 1</p>	1-42

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/38506**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 34-37 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.
2. ☒ Claims Nos.: 1-29(part), 34-42(part)
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US 02 /8506

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-29(part),34-42(part)

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claim(s) may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, a meaningful search over the whole breadth of the claims is impossible.

The cited documents D1-D3 are merely a small selection of the novelty-destroying documents retrieved in the initial search phase.

Moreover, present claim 1 relates to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds or Formula (I) in claim 1 wherein the variable R1 represents an adamantyl group and R2 represents a OH group.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 02/38506

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0947496	A	06-10-1999	FR 2776657 A1	01-10-1999
			AT 225764 T	15-10-2002
			AU 724896 B2	05-10-2000
			AU 1858499 A	14-10-1999
			BR 9902808 A	20-06-2000
			CN 1346828 A	01-05-2002
			DE 69903368 D1	14-11-2002
			DE 69903368 T2	13-02-2003
			DK 947496 T3	10-02-2003
			EP 0947496 A1	06-10-1999
			HU 9900819 A1	28-03-2000
			JP 3359882 B2	24-12-2002
			JP 11343263 A	14-12-1999
			NZ 334509 A	25-08-2000
			PL 332302 A1	11-10-1999
			RU 2188190 C2	27-08-2002
			SG 72936 A1	23-05-2000
			ZA 9901974 A	27-09-1999
WO 0156563	A	09-08-2001	US 6462064 B1	08-10-2002
			AU 3667801 A	14-08-2001
			EP 1272176 A1	08-01-2003
			WO 0156563 A1	09-08-2001

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/404	A 6 1 K 31/404	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 0 5
C 0 7 C 271/02	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 209/42	C 0 7 C 271/02	
C 0 7 D 311/16	C 0 7 D 209/42	
C 0 7 D 311/66	C 0 7 D 311/16	
C 0 7 D 311/82	C 0 7 D 311/66	
	C 0 7 D 311/82	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ, GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE, ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,M Z,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

- (71)出願人 503124838
モレキュラー メディシン リサーチ インスティテュート
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 5 , サニーベイル , デル レイ アベニュー 5
2 5 , スイート ビー
- (71)出願人 500258008
ザ ステート オブ オレゴン、アクティング バイ アンド スルー ザ ステート ボード
オブ ハイアー エデュケーション オン ビハーフ オブ オレゴン ステート ユニバーシテ
ィ
アメリカ合衆国、オレゴン、コアバリス
- (71)出願人 399029721
ウェイン・ステイト・ユニバーシティ
アメリカ合衆国 4 8 2 0 2 ミシガン州デトロイト、ウエスト・カービー・ストリート 6 5 6 番、エ
フエイビー 4 2 4 9
- (71)出願人 502310254
アメリカ合衆国
The United States of America
アメリカ合衆国 2 0 4 2 0 ワシントン・ディストリクト・オブ・コロンビア、ノース・ウエスト、
パーモント・アベニュー 8 1 0 番、オフィス・オブ・ザ・ジェネラル・カウンセル (0 2 4)
- (74)代理人 100081422
弁理士 田中 光雄
- (74)代理人 100106518
弁理士 松谷 道子
- (74)代理人 100116311
弁理士 元山 忠行
- (74)代理人 100122301
弁理士 富田 憲史
- (74)代理人 100127638
弁理士 志賀 美苗
- (72)発明者 マーシャ・アイ・ドーソン
アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州ラ・ホラ、ナンバー・エル 3 0 3、リージェンツ・ロ

ード9 2 2 9番

(72)発明者 ジョゼフ・エイ・フォンタナ

アメリカ合衆国4 8 3 2 3 ミシガン州ウエスト・ブルームフィールド、ショア・ヒル・ドライブ2
0 3 0番

(72)発明者 シャオ・クン・ジャン

アメリカ合衆国9 2 1 3 0 カリフォルニア州サンディエゴ、ショアポイント・ウェイ4 2 2 7番

(72)発明者 マーク・レイド

アメリカ合衆国9 7 3 3 0 オレゴン州コアバリス、ノースウエスト・アンジェリカ・ドライブ3 0
5 2番

(72)発明者 ジョン・リン

アメリカ合衆国9 4 0 8 7 カリフォルニア州サニーベイル、エンディコット・ドライブ6 8 1番

(72)発明者 ピーター・ホップス

アメリカ合衆国9 4 0 3 8 カリフォルニア州モス・ビーチ、ポスト・オフィス・ボックス6 9

F ターム(参考) 4C062 EE29 EE34 FF73 HH17

4C086 AA01 AA02 AA03 BA08 BA19 MA01 MA04 NA14 ZB21 ZB26
ZB27 ZC41

4C204 BB01 CB03 DB25 EB02 FB01 GB07

4C206 AA01 AA02 AA03 DA17 DA21 MA01 MA04 NA14 ZB21 ZB26
ZB27 ZC41

4H006 AA01 AB28 BJ30 BJ50 BM30 BM72 BM73 BN30 BS10 RA02