

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第5850921号
(P5850921)

(45) 発行日 平成28年2月3日 (2016.2.3)

(24) 登録日 平成27年12月11日 (2015.12.11)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 C 67/31 (2006.01)	C O 7 C 67/31
C O 7 C 69/712 (2006.01)	C O 7 C 69/712 Z
C O 7 C 319/20 (2006.01)	C O 7 C 319/20
C O 7 C 323/22 (2006.01)	C O 7 C 323/22
C O 7 B 61/00 (2006.01)	C O 7 B 61/00 3 0 0

請求項の数 17 (全 24 頁)

(21) 出願番号	特願2013-510588 (P2013-510588)	(73) 特許権者	512297479
(86) (22) 出願日	平成23年5月16日 (2011.5.16)		ジェヌフィット
(65) 公表番号	特表2013-526557 (P2013-526557A)		G E N F I T
(43) 公表日	平成25年6月24日 (2013.6.24)		フランス国 エフ-59120 ロス ア
(86) 国際出願番号	PCT/EP2011/057903		ヴェニュー・ウージェーン・アヴィネ 8
(87) 国際公開番号	W02011/144579		85 パルク・ユラサンテール・メト
(87) 国際公開日	平成23年11月24日 (2011.11.24)		ロポーレ
審査請求日	平成26年4月28日 (2014.4.28)	(74) 代理人	100121728
(31) 優先権主張番号	10305519.0		弁理士 井関 勝守
(32) 優先日	平成22年5月17日 (2010.5.17)	(74) 代理人	100129997
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 田中 米藏
		(72) 発明者	ベルトラン、カリネ
			フランス国 エフ-59236 フレラン
			ギアン リュ・デュ・ボン・ルージュ 3
			9

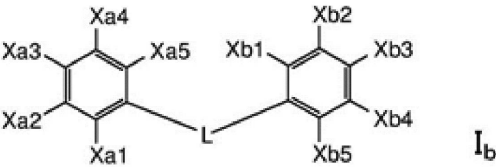
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カルコン誘導体の改良された製造

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式 (I_b) の化合物の製造方法であって：



10

(式中、

同一又は異なるXa 1、Xa 2、Xa 3、Xa 4、及びXa 5 は、水素原子、ハロゲン原子、Ra、又はGa - Ra基であり、

Raは、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルキルオキシ、アルキルチオ、又は複素環基であり、前記グループは置換されているか若しくは置換されていないものであってもよく、又はRaは酸素原子若しくは硫黄原子によってフェニル環に連結された保護基であり、

Lは、CO - RL、又はRL - CO基であり、

Xb 1、Xb 2、Xb 3、Xb 4、及びXb 5 は置換基であり、その置換基の 1 つはR ' b - Gb - Rc又はGb - Rc基であり、また、前記R ' b - Gb - Rc又はGb - Rc基に隣接する他の置換基の少な

20

くとも1つはハロゲン原子又はR' ' b基であり、残りのグループは独立に水素原子、ハロゲン原子、又はR' ' b基であり、

R' ' bは、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルキルオキシ、アルキルチオ、又は複素環基であり、前記グループは置換されているか若しくは置換されていないものであってもよく、又はR' ' bは酸素原子若しくは硫黄原子によってフェニル環に連結された保護基であり、

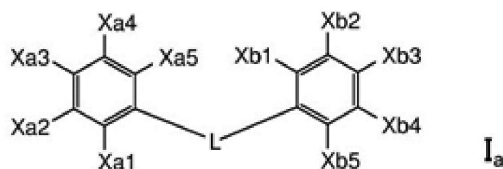
R' bは、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルキルオキシ、アルキルチオ、又は複素環基であり、前記グループは置換されているか若しくは置換されていないものであってもよく、

RLは、置換されているか又は置換されていないアルキル若しくはアルケニル基であり、

同一又は異なるGa及びGbは、酸素原子又は硫黄原子であり、

Rcは、少なくとも - COORd基により置換されているアルキル基であり、ここで、Rdは非置換のアルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、又は複素環基である)

a) 一般式 (I_a) の化合物を得るステップと、:



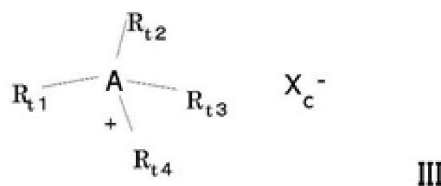
10

20

(式中、

Xa1、Xa2、Xa3、Xa4、Xa5、L、Ra、R' b、R' ' b、RL、Ga、及びGb基は一般式 (I_b) に定義した通りであり、また、Xb1、Xb2、Xb3、Xb4、及びXb5は置換基であり、ここで、その置換基の1つはR' b - Gb - H又はGb - H基であり、また、前記R' b - Gb - H又はGb - H基に隣接する置換基の少なくとも1つはハロゲン又はR' ' b基であり、残りのグループは独立に水素原子、ハロゲン原子、又はR' ' b基である)

b) 一般式 (I I I) の化合物の存在下で:



30

二相有機溶媒/水媒質において、一般式 (I_a) の化合物を一般式 (I I) R_s - SO₂ - O - R_c のスルホン酸誘導体に接触させるステップと、

(一般式 (I I) 及び (I I I) 中、

- R_s、R_{t1}、R_{t2}、R_{t3}、及びR_{t4}は同一又は異なっている非置換のアルキル基であり、

、

- Aは窒素又はリン原子であり、

- X_cはハロゲン、HSO₄、又はH₂PO₄であり、

- R_cは一般式 (I_b) に定義した通りである)

を含む方法。

【請求項2】

前記R_L基は、2個~7個の炭素原子を有する非置換のアルキル又はアルケニル基である、

、

ことを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記L基は、CO - CH = CH、CO - CH₂ - CH₂、CH = CH - CO、又はCH₂ - CH₂ - COである、

40

50

ことを特徴とする請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記一般式 (I_a) 及び一般式 (I_b) における X_{a1}、X_{a2}、X_{a3}、X_{a4}、及び X_{a5} のうちの置換基の 1 つは、ハロゲン、R_a、又は G_a-R_a 基であり、また、X_{a1}、X_{a2}、X_{a3}、X_{a4}、及び X_{a5} 基のうちの他の 4 つの置換基は水素原子である、
ことを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5】

前記一般式 (I_a) 及び一般式 (I_b) における X_{a3} は、ハロゲン、R_a、又は G_a-R_a 基である、
ことを特徴とする請求項 4 に記載の方法。

10

【請求項 6】

前記ステップ (b) の後で G_b-R_c 基に形成する、一般式 (I_a) における X_b 置換基は G_b-H 基である、
ことを特徴とする請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の方法。

【請求項 7】

前記 G_b は、酸素原子である、
ことを特徴とする請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 8】

前記一般式 (I_a) 及び一般式 (I_b) の化合物には、単一の R_a 又は G_a-R_a 基が存在する、
ことを特徴とする請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の方法。

20

【請求項 9】

前記一般式 (I_a) における、R'_b-G_b-H 又は G_b-H 基である X_b 置換基は、X_{b1} 又は X_{b3} である、
ことを特徴とする請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 10】

前記一般式 (I_a) 及び一般式 (I_b) における X_{b1}、X_{b2}、X_{b3}、X_{b4}、及び X_{b5} のうち、R'_b-G_b-H 又は G_b-H 基ではない少なくとも 2 つは、ハロゲン又は R''_b 基であり、その 1 つは R'_b-G_b-H 又は G_b-H 基である X_b に隣接する X_b であり、残りの置換基は水素原子である、
ことを特徴とする請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の方法。

30

【請求項 11】

前記 R'_b-G_b-H 又は G_b-H 基でもなく水素原子でもない X_b 基は、同一又は異なっている R''_b 基であり、その R''_b 基は非置換のアルキル基又はアルキルオキシ基である、
ことを特徴とする請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の方法。

【請求項 12】

前記 X_b 基は、X_{b2} 及び X_{b4} である、
ことを特徴とする請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記一般式 (I_b) の化合物は R_c 及び R_d を含み、その R_c 及び R_d は 1 ~ 7 個の炭素原子を有する同一又は異なっているアルキル基である、
ことを特徴とする請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の方法。

40

【請求項 14】

前記一般式 (I I) のスルホン酸誘導体は、R_c 基のメシラートである、
ことを特徴とする請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の方法。

【請求項 15】

前記一般式 (I I I) の化合物は、A が窒素原子である場合の一般式 (I I I) の化合物である、
ことを特徴とする請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の方法。

【請求項 16】

50

前記一般式 (I_b) の化合物は、さらに加水分解、還元、又はエポキシ化反応によって修飾される、

ことを特徴とする請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の方法。

【請求項 17】

修飾される化合物は一般式 (I_b) の化合物であり、ここで、請求項 1 に定義した通り、LはCO-CH=CH基であり、X_{a1}、X_{a2}、X_{a4}、X_{a5}、X_{b1}、及びX_{b5} は水素原子であり、X_{a3} はハロゲン、R_a、又はG_a-R_a基であり、X_{b2} 及びX_{b4} は同一又は異なっており、ハロゲン又はR_b基であり、X_{b3} はG_b-R_c基である、

ことを特徴とする請求項 16 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、多重置換基によって2つのフェニル基のうち少なくとも1つにおいて置換されるカルコン誘導体の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

カルコン (1,3-ジアリール-2-プロペン-1-オン) は、2つの芳香環の間にエノン部分を有する開鎖フラボノイドである。最近の報告によると (非特許文献1)、天然カルコンの異なるファミリーは、植物抽出物から分離され、抗酸化特性、細胞毒性、抗がん性、抗菌性、抗感染特性、血糖降下特性、及び抗炎症活性などの関連生物学的特性を有するという特徴がある。

20

【0003】

カルコン誘導体は、医学的用途の他に食品添加物及び化粧品配合成分のような用途にも使用され又は開発しており、カルコン誘導体の薬理的潜在力はいまだ十分に活用されていないと考えられる。その点において、合成カルコン誘導体のライブラリは、構造-活性相関を確立し、かつ改良された生物学的特性 (例えば、標的特異性、有効性、バイオアベイラビリティ、及び/又は安全性) 又は化学的特性 (例えば、安定性又は脂溶性) を有する化合物を同定するために、動物モデル、セルベースアッセイ及び/又は生化学分析を用いて生成及びスクリーンされる。したがって、カルコンは、特定の化学的部分及び/又は立体配座的制限を導入することによって、所望の活性に調整できる鋳型分子として考えられる (非特許文献2、特許文献1)。

30

【0004】

特に、隣接する炭素原子上に置換基がある芳香環を少なくとも有する、天然又は合成のカルコン誘導体のいくつかの例がある。例えば、リコカルコン類 (Licochalcones)、デリシン (Derricin)、及び他の天然カルコン変異体は、抗菌活性又は抗寄生虫活性、ヒトがん細胞に対する細胞毒活性、若しくは内皮細胞に対するプロアポトーシス促進活性 (非特許文献3) を示す。合成リコカルコン変異体又は複合体のライブラリが生成され、異なるモデルでテストされる (非特許文献4)。

【0005】

一方、インスリン様作用 (特許文献2)、抗炎症活性 (特許文献3)、又は血管新生の阻害 (特許文献4) のような1つまたは両方のフェニル基上に多重置換を有する天然又は合成のカルコン誘導体の生物学的活性が記載されている。フェニル環の少なくとも3つの隣接 (又は連続) 炭素原子上に置換基を有するカルコン誘導体 (例えば、特許文献5、特許文献6、特許文献7、特許文献8、及び特許文献9などの記載) は、特に代謝又は神経変性疾患を治療するための治療標的である核内受容体ファミリーの1つ以上のペルオキシソーム増殖因子-活性受容体 (PPARs) の活性化因子 (非特許文献5) である。

40

【0006】

一般的に、合成カルコン誘導体は、アルデヒドとケトンのクライゼン-シュミット (Claisen-Schmidt) 縮合反応によって生成されるが、他のアプローチ、例えばパラジウム触媒反応が可能である (非特許文献6)。しかし、得られた化合物の酸性特

50

質及び副産物並びに未反応の出発物質の反応媒質内の頻繁な存在は、収率を相当な減少を引き起こし、及び／又はそれら化合物の後続の改良を困難にする、精製工程及び／又は特定のアプローチの付加的段階、例えばマイクロ波照射のようなものを必要とする。事実上、カルコン誘導体は、フラボノイド又はピラゾールのような他のクラスの化合物を生成するための出発物質として使用することができる。

【 0 0 0 7 】

相間移動触媒作用は、簡単な実験条件及び穏やかな反応条件における有機化合物の不斉合成、並びに大規模製剤のための信頼できる対策として考えられ、中間化合物の縮合だけではなく、カルコン誘導体のエポキシ化又はマイケル付加によって、カルコン誘導体の修飾に用いられる（非特許文献 7）。

10

【 0 0 0 8 】

環の隣接する炭素原子上に置換基があるフェニル環を少なくとも有するカルコン誘導体の合成及び／又は追加修飾は、立体障害のために効率が悪くなることもある。特に S - アルキル化及び O - アルキル化のいずれか一方により、このようなカルコン誘導体を製造するための代替的合成対策は、上記およびその他の引用文献に記載されている（特許文献 10、特許文献 11）。しかし、多重置換基を有するカルコン誘導体、特にフェニル環における隣接する炭素原子に多重置換基を有するカルコン誘導体の効率的製造を可能にする新規な方法は、依然として明確かつ至急に要求されている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

20

【 0 0 0 9 】

【非特許文献 1】：Batovska D and Todorova I, 2010, Patil C et al., 2009, Go M et al., 2005

【非特許文献 2】：Katsori A and Hadjipavlou-Litina D, 2009; Jamal H et al., 2008; Chimenti F et al., 2009; Sivakumar P et al., 2009; Henmi K et al., 2009; Srinivasan B et al., 2009; Patil C et al., 2009; Rao G et al., 2009; Reddy M et al., 2008; Alberton E et al., 2008; Romagnoli R et al., 2008; Gacche R et al., 2008; Liu X et al., 2008a; Hachet-Haas M et al., 2008; Chiaradia L et al., 2008; Cabrera M et al., 2007; Jung S et al., 2006; Go M et al., 2005; Ansari F et al., 2005

【非特許文献 3】：Cunha G et al., 2003; Yoon G et al., 2005; Ghayur M et al., 2006; Ogawa Y et al., 2007; Matsuura M et al., 2001; Na Y et al., 2009; Tsukiyama R et al., 2002; Zhu X et al., 2005

30

【非特許文献 4】：Kromann H et al., 2004; Yoon G et al., 2009; Liu X et al., 2008 b

【非特許文献 5】：Akiyama T et al., 2005; Gross B and Staels B, 2007

【非特許文献 6】：Patil C. et al., 2009; Katsori A. and Hadjipavlou-Litina D., 2009

【非特許文献 7】：Ooi T and Marouka K, 2007; Song G and Ahn B, 1994; Li J and Liu X, 2008; Rao G et al., 2009

【特許文献】

40

【 0 0 1 0 】

【特許文献 1】：米国公開第 2 0 0 7 0 0 9 2 5 5 1 号

【特許文献 2】：米国公開第 2 0 0 7 0 0 9 2 5 5 1 号

【特許文献 3】：国際公開第 0 1 / 9 8 2 9 1 号

【特許文献 4】：国際公開第 0 1 / 0 4 6 1 1 0 号

【特許文献 5】：国際公開第 0 4 / 0 0 5 2 3 3 号

【特許文献 6】：国際公開第 0 5 / 0 7 3 1 8 4 号

【特許文献 7】：国際公開第 0 7 / 1 4 7 8 7 9 号

【特許文献 8】：国際公開第 0 7 / 1 4 7 8 8 0 号

【特許文献 9】：米国公開第 7 5 2 4 9 7 5 号

50

【特許文献 10】：国際公開第 05 / 005369

【特許文献 11】：国際公開第 04 / 056727 号

【発明の概要】

【0011】

本発明は、フェニル環上に多重置換基があるカルコン誘導体を製造するための高効率の方法を提供する。中間体カルコン誘導体は、置換基が導入する炭原子に隣接する 1 個又は 2 個の炭素原子上にすでに置換基を有するフェニル環におけるスルホン酸誘導体により提供される置換アルキル基を導入するために相間移動触媒作用 (PTC) により修飾される。

【0012】

本発明の方法は、生物学的活性を有する分子を製造するための中間化合物である生物学的活性を特性とし、及び / 又は *in vitro* 及び / 又は *in vivo* 試験によってスクリーンされる化合物のライブラリを生成して構造 - 活性相関を確立させるために用いられるカルコン誘導体を、S - アルキル化又は O - アルキル化によって効率的に製造できるようにする。

【0013】

本発明のさらなる目的は、以下の詳細な説明に記載される。

【0014】

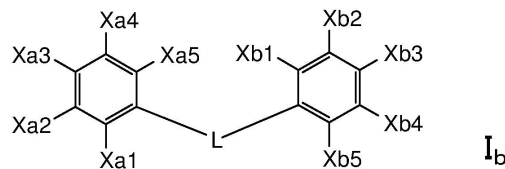
本発明は、お互いに連結された 2 つのフェニル基を有する化合物の製造方法であって、上記フェニル基の 1 つは 2 つ以上 (好ましくは、3 つ以上) の位置において、その立体配座は医学的関心をもつ化合物を特徴とするが、その位置の 1 つに対する後期修飾が立体障害によってほぼ効果がないようにする形で置換される方法を提供する。前記効果は、分子におけるグループサイズは特定位置にて化学反応を阻止する場合に発生し、文献に単一フェニル環上に多重置換基を有することの重要性が開示されている、カルコン誘導体のような生物学的及び薬学的活性を有する天然又は合成化合物の変異体を生成する可能性を制限する。

【0015】

本発明は、特に S - アルキル化及び O - アルキル化のいずれかによって、相間移動触媒作用 (PTC) を適用するための適切な反応物及び条件を用いて一般式 (I_b) のカルコン誘導体を製造する方法を提供する。これら反応物及び条件は、一般式 (I_b) のカルコン誘導体の合成に適用可能なものであって、従来技術には開示されていない。さらに、実施例に示されるように、一連の 1,3 - ジフェニルプロパ - 2 - エン - 1 - オンは、改善した収率及び純度で生成することが本発明によって成功した。

【0016】

主な実施形態において、本発明は、一般式 (I_b) の化合物の製造方法であって：



【0017】

式中、

同一又は異なる X_{a1}、X_{a2}、X_{a3}、X_{a4}、及び X_{a5} は、水素原子、ハロゲン原子、R_a、又は G_a - R_a 基であり、

R_a は、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルキルオキシ、アルキルチオ、又は複素環基で、前記グループは置換されているか若しくは置換されていないものであってもよく、又は R_a は酸素原子若しくは硫黄原子によってフェニル環に連結された保護基であり、

L は、CO - R_L、又は R_L - CO 基であり、

X_{b1}、X_{b2}、X_{b3}、X_{b4}、及び X_{b5} は置換基で、その置換基の 1 つは R'_b - G_b - R_c 又は

10

20

30

40

50

$G_b - R_c$ 基であり、また、前記 $R'_b - G_b - R_c$ 又は $G_b - R_c$ 基に隣接する他の置換基の少なくとも 1 つはハロゲン原子又は R''_b 基であり、残りのグループは独立に水素原子、ハロゲン原子、又は R''_b 基であり、

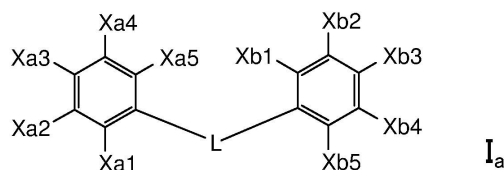
R'_b は、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルキルオキシ、アルキルチオ、又は複素環基であり、前記グループは置換されているか若しくは置換されていないものであってもよく、又は R''_b は酸素原子若しくは硫黄原子によってフェニル環に連結された保護基であり、

R'_b は、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルキルオキシ、アルキルチオ、又は複素環基であり、前記グループは置換されているか若しくは置換されていないものであってもよく、

R_L は、置換されているか又は置換されていないアルキル若しくはアルケニル基であり、 G_a 及び G_b は、同一又は異なっており、酸素原子又は硫黄原子であり、

R_c は、少なくとも $-COOR_d$ 基により置換されているアルキル基であり、ここで、 R_d は非置換のアルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、又は複素環基であり、
下記ステップを含む方法を提供する：

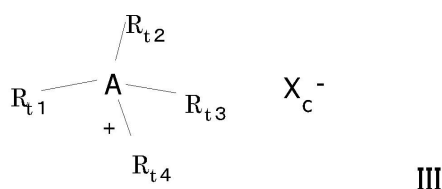
a) 一般式 (I_a) の化合物を得るステップ：



【0018】

式中、 X_{a1} 、 X_{a2} 、 X_{a3} 、 X_{a4} 、 X_{a5} 、 L 、 R_a 、 R'_b 、 R''_b 、 R_L 、 G_a 、及び G_b 基は一般式 (I_b) に定義した通りであり、 X_{b1} 、 X_{b2} 、 X_{b3} 、 X_{b4} 、及び X_{b5} は置換基であり、その置換基の 1 つは $R'_b - G_b - H$ 又は $G_b - H$ 基であり、前記 $R'_b - G_b - H$ 又は $G_b - H$ 基に隣接する置換基の少なくとも 1 つはハロゲン又は R''_b 基であり、残りのグループは独立に水素原子、ハロゲン原子、又は R''_b 基である

b) 二相有機溶媒 / 水媒質において、一般式 (I I I) の化合物の存在下で、一般式 (I_a) の化合物を一般式 (I I) $R_s - SO_2 - O - R_c$ のスルホン酸誘導体に接触させるステップ：



【0019】

式中 (一般式 (I I) 及び (I I I) 中)、

- 同一又は異なる R_s 、 R_{t1} 、 R_{t2} 、 R_{t3} 、及び R_{t4} は非置換のアルキル基であり、
- A は窒素又はリン原子であり、
- X_c はハロゲン、 HSO_4 、又は H_2PO_4 であり、
- R_c は一般式 (I_b) に定義した通りである。

【0020】

本発明において、 X_{a1} 、 X_{a2} 、 X_{a3} 、 X_{a4} 、又は X_{a5} は $-R_a$ 又は $-G_a - R_a$ 基である場合、 G_a はそれぞれ G_{a1} 、 G_{a2} 、 G_{a3} 、 G_{a4} 、又は G_{a5} を表し、また R_a はそれぞれ R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、又は R_{a5} を表す。同様の考え方が X_{b1} 、 X_{b2} 、 X_{b3} 、 X_{b4} 、及び X_{b5} に適用され、即ち、 X_{b1} 、 X_{b2} 、 X_{b3} 、 X_{b4} 、又は X_{b5} は $-R_b$ 又は $-G_b - R_b$ 基である場合、 G_b は G_{b1} 、 G_{b2} 、 G_{b3} 、 G_{b4} 、又は G_{b5} をそれぞれ表し、また R_b は R_{b1} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 、 R_{b4} 、又は R_{b5} をそれぞれ表す。

【0021】

本発明において、用語「アルキル」は、直鎖状若しくは分岐鎖状の飽和炭化水素ラジカルを指し、好ましくは1個～7個の炭素原子を有し（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、tert-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、又はn-ヘキシル）、より好ましくは1個～4個の炭素原子を有する。

【0022】

用語「アルケニル」は、直鎖状、分岐鎖状又は環状の不飽和炭化水素基（少なくとも一つの炭素二重結合を有する）を指し、好ましくは2個～7個の炭素原子を有し（例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-メチル-3-ブテニル基）、より好ましくは2個～4個の炭素原子を有する。

10

【0023】

用語「アルキルオキシ」及び「アルキルチオ」は、それぞれの酸素原子又は硫黄原子（チオエーテル結合）によって、化合物の残り部分に連結された上述において定義されたアルキル基を表す。

【0024】

用語「シクロアルキル」は、好ましくは、3個～14個の炭素原子を有する1つ又は複数の環を形成する上述において定義されたアルキル基を表す（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチル）。

20

【0025】

用語「アリール」は、好ましくは、6個～12個の炭素原子を有する芳香族基を表す（例えばフェニル、ナフチル、ビフェニル、又はアントラセニル）。

【0026】

用語「複素環」は、窒素、酸素、及び硫黄から選ばれる1つ又は複数のヘテロ原子を含む、上記通りのシクロアルキル又はアリール基であるヘテロシクロアルキル基又はヘテロアリール基を表す。これらは一般的に、4個～14個の炭素原子を有する（例えばモルホリニル、ピペリジニル、又はテトラヒドロピラニルなど）。

【0027】

用語「ハロゲン」は、臭素、塩素、フッ素及びヨウ素原子を表す。

30

【0028】

アルキル、アルケニル、アルキルオキシ、アルキルチオ、シクロアルキル、アリール、又は複素環基は置換されてもよい。これらの置換基は、好ましくは、上述の定義に対応するハロゲン原子、アルキル、アルケニル、アリール基であり、又は以下に定義するように、保護基によって保護される任意の官能基である。 R_a 、 R'_1 、 R'_2 又は R'_3 は置換されているアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルキルオキシ、アルキルチオ、又は複素環基である場合、上記グループは少なくとも1つのハロゲン原子によって置換されることが好ましい。

【0029】

用語「保護基」は、一般式(I_a)の化合物を得るために用いられる化合物の官能基と恒久的又は好ましくは、一時的に反応して前記官能基を後続の反応から保護するようにする化学的部分を意味し、その保護基は、その後、その構造を変化させることなく、対応する化合物から追加段階で選択的に除去されることができる。結果的に、上記保護基は、本発明の方法の条件下で反応せず、一般式(I_a)の対応する化合物の異なる部分の選択的修飾を得るようにする。文献には多くの適切な保護基を開示している（「Green's Protective Groups in Organic Synthesis」2007, ed. Wuts P and Greene T, John Wiley & Sons Inc.）。

40

【0030】

本発明の方法によってアルキル化されるグループ(R'_3 -G_b-H又はG_b-H基)の他に、

50

一般式 (I_a) の化合物を得るために用いられる化合物において、少なくとも1つのOH又はSH基が存在する場合、R_a基及び/又はR'_b基は、酸素原子又は硫黄原子によってフェニル環に連結された保護基であってもよい。この保護基は、P T C反応において追加されるOH又はSH基の望ましくない反応を避けることを目的とする。

【0031】

R'_b-G_b-H又はG_b-H基を有する、本発明によって用いられる一般式 (I_a) の化合物は、一般的に、植物抽出物 (天然カルコン誘導体に関する) からの精製、及びアセトフェノンとベンズアルデヒドとの間のClaisen-Schmidt反応のような縮合反応を含み (実施例1及びスキーム1を参考)、文献から公知の反応スキームを用いて得られる。縮合反応は、特定の反応物によって、酸性又は塩基性の媒質においてマイクロ波照射の有無にかかわらず行うことができる。好ましくは、2つの出発物質は化学量論比で接触され、反応は室温 (約18 ~ 25) および大気圧において行われる。塩基性媒質において、その反応は、好ましくは、NaOHのようなアルカリ金属水酸化物、又はナトリウムエチラートのようなアルカリ金属アルコラートなどの強塩基の存在下で行われる。酸性媒質において、その反応は、好ましくは、塩酸などの強酸の存在下で行われる。

10

【0032】

本発明の方法によって用いられるカルコン誘導体を合成するための他の方法は、文献に記載されている (Patil C et al., 2009, Katsori A and Hadjipavlou-Litina D, 2009)。例えば、パラジウム系触媒は、多重置換基を有する活性安息香酸とフェニルビニルボロン酸との間のスズキカップリングを実行するため、又はジヒドロカルコンの合成につながる、ハロフェノールと (非) 置換1-アリール-2-プロペン-1-オールとのカップリングのために使用することができる。

20

【0033】

一般式 (I_a) 又は一般式 (I_b) の化合物は、また化合物の投与後又は精製過程でその化合物の検出に役立つ水素、炭素、硫黄、又は酸素原子の同位体 (放射性又は非放射性) を含む形で提供されてもよい。一般式 (I_a) 又は一般式 (I_b) の化合物は、また1つまたは複数の非対称中心を含んでもよい。一般式 (I_a) 又は一般式 (I_b) の化合物の鏡像異性的に純粋な (または濃縮された) 製剤は、文献に記載されるように、最終生成物の立体特異的な精製又は不斉合成によって得ることができる (「Chirality in Drug Design and Development」2004, ed. Reddy I and Mihvar R, CRC Press)。

30

【0034】

一般式 (I_a) の化合物は、1つ以上の位置で保護基を含むことができる。このような保護基は、これらがP T C自体によって、又はP T C反応から得られた一般式 (I_b) の化合物が適用される他の化学反応によって正確な修飾を可能にするので、一般式 (I_b) の特定の化合物に対して好ましい追加の化学修飾の種類に応じて必要になることもある。一部の例において、アルコール若しくはフェノール保護基 (保護基は、酸素原子によってフェニル基に連結される) 又はチオール若しくはチオフェノール保護基 (保護基は硫黄原子によってフェニル基に連結される) が挙げられる。例えば、追加の-OH基がフェニル環の位置に存在する必要がある場合 (例えば、多くの天然カルコン誘導体において)、一般式 (I_a) 又は一般式 (I_b) の化合物には、その特定位置において、R_a又はR'_b置換基としてフェノール保護基が存在することもありうる。

40

【0035】

得られた化合物の更なる化学的変化の有無にかかわらず、本発明の方法は、一般式 (I_b) の公知の化合物及びそれらの生物学的特性 (一般的にカルコン誘導体に対して確立され、又はさらに改善された) だけでなく、構造的及び/又は生物学的特性が確認できなく、且つ所望の生物学的活性に応じて使用及び/又はテストができる、追加の構造変異体に適用する構造-活性関連性が確立できるようにする。

【0036】

特定の付加的な化学反応は、特に合成プロトコル、例えば、ポリマー補助液相合成 (polymer-assisted solution-phase synthesis

50

）又はマイクロ波補助有機合成 (microwave-assisted organic synthesis) を簡素化し、ワークフローを確立させる技術を適用することによって、薬剤候補分子を調製するために実行され得る (Carey J et al., 2006; Colombo M and Peretto I, 2008; Jordan A and Roughley S, 2009)。さらに、化学情報学及びコンピュータ支援医薬品設計技術は、構造 - 特性関係性及びそれらの生物学的活性に対して合成されテストされる潜在的な薬剤候補を確認するための化学的ライブラリのより系統的定量及び定性の評価を可能にするができる (Di L et al., 2009; Song C et al., 2009; Zhao H and Guo Z, 2009; Villar H and Hansen M, 2009; Wishart D, 2008; Mayr L and Bojanic D, 2009)。

【0037】

文献では、関心のある生物学的活性を有することを特徴として製造される一般式 (I_a) 及び一般式 (I_b) の化合物の例が提示されている (国際公開第 04 / 005233 号、国際公開第 05 / 073184 号、表 3 を参考)。文献では、また、興味のある生物学的活性を有することを特徴として植物抽出物から分離又は合成された一般式 (I_a) の化合物の例が提供されている (Zhu X et al., 2005; Ghayur M et al., 2006; Batovska D and Todorova I, 2010; Cunha G et al., 2003; Na Y et al., 2009; Ogawa Y et al., 2007; Matsuura M et al., 2001; 米国公開第 20070092551 号)。一般式 (I_b) の化合物の構造は、一般的に薬剤候補及び / 又はカルコン誘導体に対して文献に公知されており、このような化合物の物理 - 化学的特性に適合する反応スキームを用いてさらに修飾されることができる。このような構造の修飾は、医学的関心のある新規化合物の同定に
20 関して想定できる。そのような修飾の例は、エポキシ化、還元、加水分解、又はフラボノイドやピラゾールなどの化合物の他のクラスを生成可能にする反応である (Patil C et al., 2009; Ooi T and Maruoka K, 2007; Carey J et al., 2006; 国際公開第 07 / 147879 号、国際公開第 04 / 005233 号、米国公開第 7208447 号)。

【0038】

一般式 (I_a) 及び / 又は一般式 (I_b) の化合物は、沈殿又は反応媒質の蒸発後、固体 / 液体抽出によって精製することができる。カルコン誘導体に対して、又はより一般的には化学薬品に対して文献に公知されている技術を適用することによってその化合物が固形として安定している場合、追加の精製ステップ又は他の精製ステップは、シリカゲルクロマトグラフィー又は結晶化によって行うことができる (「Purification of Laboratory Chemicals」, 2009, ed. Armarego W and Chai C; Elsevier)。さらに、反応混合物から一般式 (I_a) 及び / 又は一般式 (I_b) の化合物の単離に適している必要な精製及び / 又は (再) 結晶化のステップは、非晶質、多形、単結晶又は多結晶の形を得るために用いることができる。このような多形体は、医薬組成物及び / 又は生体液において例えば、溶解度、固有溶解速度、溶融温度、バイオアベイラビリティ、及び / 又は多形状態からまた別の状態への可能な遷移において、著しい薬理学的及び / 又は化学的特性を示すことができる。
30

【0039】

(再) 結晶化アッセイは、異なる溶媒 (例えば、イソプロパノール、アセトン、メタノール、ジイソプロピルエーテル、又は水など) 又はその混合物のパネルにおいて、反応容積又は温度などの異なる条件に適用することによって行うことができる。得られたサンプルは、例えば構造、溶解度、安定性又は他の形態への変換などの特定の結晶形の特性を確立できる、顕微鏡法、熱量測定法、及び / 又は分光法などの異なる技術によって分析することができる (Erdemir D et al., 2007; Bauer M, 2004; Morissette S et al., 2004; Yin S and Grosso J, 2008)。このような多形の研究は、薬理学及び製造上の観点で、薬学的に許容される化合物の結晶形を特徴づけることができる。
40

【0040】

特に、一般式 (I_b) の化合物は、化合物の最終の精製ステップに得られる特定の塩、水和物、及び多形体として得ることができるか、又は塩の場合に、以前に生成された化合物に塩を組み込むことによって得ることができる。薬品開発のための最適な候補として、
50

本発明の方法によって生成された一般式 (I_b) の化合物の選択は、スケールアップ段階における総合的な生物薬剤特性評価のため、また投与及び治療適応の望ましい経路に適している固体又は液体製剤のために、自動化されることができる (Kumar L et al., 2007; 《Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use》2002; edit. Stahl P and Wermuth G; Wiley-VCH Germany; 《Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery》2007, ed. Mahato R, CRC Press)。

【0041】

本発明の方法は、特定種類の置換基及びその組み合わせの存在している一般式 (I_a) の公知の化合物だけではなく、特に O - アルキル化又は S - アルキル化によって修飾される R'_b - G_b - H 又は G_b - H の存在する単一の特定位置に必要性、及び P T C 反応の効率を低下させることが可能な他の置換基の不在に関して、本発明の方法に適合する1つ又は複数の置換基を有する上記公知の化合物の新規変異体にも適用できる。

10

【0042】

本発明の好ましい実施形態において、R_L基は、2個～7個の炭素原子、より好ましくは2個の炭素原子を有する非置換のアルキル又はアルケニル基であり、即ち、LはCO - CH = CH、CO - CH₂ - CH₂、CH = CH - CO 又は CH₂ - CH₂ - CO である。また、R_L基は置換しているアルキル又はアルケニル基である場合、その置換基は、Lにおける - CO基の連結炭原子に連結されたアルキル基であることが好ましく、カルコン誘導体は S - t r a n s 立体配座になるようにする。(Go M et al., 2005)。

【0043】

20

一般式 (I_a) 及び一般式 (I_b) の R_L基が CH₂ - CH₂ 基である場合、その化合物はジヒドロカルコン (1, 3 - ジフェニルプロパン - 1 - オン) 誘導体である。このような化合物は、例えば国際公開第 07 / 147879号に記載のように、LがCO - CH = CH (スキーム1を参考) を表す一般式 (I_b) に対応する 1, 3 - ジフェニルプロパ - 2 - エン - 1 - オンの還元によって調製されることができる。

【0044】

その後、Lが2つのフェニル環の間に位置する配向 (また、このようなフェニル環に生物学的活性を提供する置換基の種類及び/又は数量) の選択に応じて、一般式 (I_a) 及び一般式 (I_b) の化合物は、異なる医学的用途を有する合成又は天然のカルコン誘導体を表すことができる (Batovska D. and Todorova I., 2010; Katsori A and Hadjipavlou - Litina D, 2009; Go M et al., 2005)。好ましくは、一般式 (I_a) 及び一般式 (I_b) の LはCO - R_L基である。

30

【0045】

本発明の他の特定の実施形態において、一般式 (I_a) 及び一般式 (I_b) における X_{a1}、X_{a2}、X_{a3}、X_{a4}、及び X_{a5} のうちの置換基のただ1つは、ハロゲン、R_a、又は G_a - R_a 基であり、また、X_{a1}、X_{a2}、X_{a3}、X_{a4}、及び X_{a5} 基のうちの他の4つの置換基は水素原子である。一般式 (I_a) 及び一般式 (I_b) における X_{a1}、X_{a2}、X_{a3}、X_{a4}、及び X_{a5} 基のうちの置換基の2つ又は3つは、同一又は異なっており、上述の定義に対応するハロゲン、R_a 又は G_a - R_a 基である (また、そのために水素原子と異なる)。ハロゲン、R_a 又は G_a - R_a 基によって置換される位置は、より好ましくは、X_{a1}、X_{a3} 及び X_{a5}、X_{a3} から選ばれ、最も好ましくは X_{a3} がハロゲン、アルキルオキシ、又はアルキルチオ基である実施例1に示される置換位置である。また、好ましくは、R_aは1個～7個の炭素原子を有する非置換のアルキル基である。

40

【0046】

本発明のまた他の特定の実施形態において、本発明の方法のステップ (b) の後で G_b - R_c 基に形成する、一般式 (I_a) における X_b 置換基は G_b - H 基であることが好ましい。具体的には、G_bは、好ましくは酸素原子 (O - アルキル化を目指すため) であり、より好ましくは他のフェニル環に R_a 又は G_a - R_a が存在しないことである。また、好ましくは、G_bは酸素原子であり、かつ一般式 (I_a) 及び一般式 (I_b) の化合物には単一 R_a 又は G_a - R_a 基が存在する。その後者の場合では、G_aは硫黄原子であることが好ましい。

50

【0047】

さらに、一般式(Ⅰ_a)における、R'_b-G_b-H又はG_b-H基であるX_b置換基は、X_{b1}又はX_{b3}であり、より好ましくはX_{b3}である。したがって、一般式(Ⅰ_a)及び一般式(Ⅰ_b)におけるX_{b1}、X_{b2}、X_{b3}、X_{b4}、及びX_{b5}のうち、R'_b-G_b-H又はG_b-H基ではない少なくとも2つは、好ましくは同一又は異なっているハロゲン又はR''_b基であり、その1つはR'_b-G_b-H又はG_b-H基であるX_bに隣接するX_bであり、残りの置換基は水素原子である。特に、

- 一般式(Ⅰ_a)のX_{b1}はR'_b-G_b-H又はG_b-H基である場合、X_{b2}はハロゲン又はR''_b基である隣接基であり、ここで、少なくともX_{b4}又はX_{b5}は好ましくはハロゲン又はR''_b基であり、

10

- 一般式(Ⅰ_a)におけるX_{b2}はR'_b-G_b-H又はG_b-H基である場合、X_{b1}及び/又はX_{b3}は、同一又は異なっており、ハロゲン又はR''_b基である隣接基であり、ここで、少なくともX_{b1}及びX_{b3}、X_{b3}及びX_{b5}、又はX_{b1}及びX_{b5}は好ましくはハロゲン又はR''_b基であり、

- X_{b3}はR'_b-G_b-H又はG_b-H基である場合、X_{b2}及び/又はX_{b4}は、同一又は異なっており、ハロゲン又はR''_b基である隣接基であり、ここで、少なくともX_{b2}及びX_{b4}、X_{b2}及びX_{b5}、又はX_{b1}及びX_{b2}は好ましくはハロゲン又はR''_b基である。

【0048】

上記のいずれかの組み合わせにおいて、R'_b-G_b-H又はG_b-H基でもなく水素原子でもないX_b基は、好ましくは同一又は異なっているR''_b基であり、そのR''_b基は非置換のアルキル基又はアルキルオキシ基であり、より好ましくは1個～7個の炭素原子を有し、さらにより好ましくは1個～4個の炭素原子を有する。

20

【0049】

一般式(Ⅰ_b)の化合物は、好ましくは1個～7個の炭素原子を有する同一又は異なっているアルキル基であるR_c及びR_dを含み、より好ましくは1個～4個の炭素原子を有する非置換のアルキル基である。

【0050】

既知の以下の一般式(Ⅰ_a)及び一般式(Ⅰ_b)の化合物の構造及び機能の分析では、特定の置換基は、生物学的活性を有することに知られている化合物において存在することを示している。実施例2及び表3は、本発明による使用及び/又は製造できる特定の化合物に関する詳細を提供し、ここで、

30

X_{a1}、X_{a2}、X_{a4}、及びX_{a5}は水素原子であり、

X_{a3}は水素原子、ハロゲン、R_a又はG_a-R_a基であり、

LはCO-CH=CH、CO-CH₂-CH₂、CH=CH-CO、又はCH₂-CH₂-CO基であり、

X_{b1}、X_{b2}、X_{b3}、X_{b4}、及びX_{b5}は、同一又は異なっている置換基であり、ここで、

i) X_{b1}は、一般式(Ⅰ_b)におけるR'_b-G_b-R_c又はG_b-R_c基を形成する、一般式(Ⅰ_a)におけるR'_b-G_b-H又はG_b-H基である場合、

- X_{b2}はハロゲン、又は非置換のアルキル若しくはアリール基であり、

- X_{b3}はアルキルオキシ、又は酸素原子若しくは硫黄原子によってフェニル環に連結されたアルコール又はフェノール保護基であり、

40

- X_{b4}は水素、又は非置換のアルキル若しくはアリール基であり、

- X_{b5}は水素、又はアルキルオキシ基であり、

ii) X_{b3}は、一般式(Ⅰ_b)におけるR'_b-G_b-R_c又はG_b-R_c基を形成する、一般式(Ⅰ_a)におけるR'_b-G_b-H又はG_b-H基である場合、また

- X_{b2}とX_{b4}の間の少なくとも1つは、ハロゲン、又は非置換のアルキル若しくはアリール基であり、またX_{b1}とX_{b5}の間の少なくとも1つは、アルキルオキシ、又は酸素原子若しくは硫黄原子によってフェニル環に連結されたアルコール又はフェノール保護基であり、又は

- X_{b2}及びX_{b4}は非置換のアルキル基であり、またX_{b1}及びX_{b5}は水素原子である。

【0051】

50

(i) の場合に、デリシン (Cunha G et al., 2003) 又は 98c (Batovska D and Todo rova I, 2010) のような化合物は、元の化合物と比べて、改良又は追加の生物学的特徴をテストするための変異体を生成するために、本発明の方法のステップ (a) で用いられることができる。

【 0052 】

(ii) の場合に、特定のニコカルコン (Na Y et al., 2009) 又は特定の 1,3 - ジフェニルプロパ - 2 - エン - 1 - オン誘導体 (国際公開第 04 / 005233 号、国際公開第 05 / 073184 号) は、一般式 (I_a) の化合物として本発明によって用いられることができる。

【 0053 】

以下の化合物の合成は、本発明の方法によって、実施例において説明される、

Cpd. 1a: 1 - [4 - メチルチオフェニル] - 3 - [3,5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシフェニル]プロパ - 2 - エン - 1 - オン (国際公開第 2004 / 005233 号の中間化合物 2)、

Cpd. 1b: 1 - [4 - メチルチオフェニル] - 3 - [3,5 - ジメチル - 4 - tert - ブチルオキシカルボニル - ジメチルメチルオキシフェニル]プロパ - 2 - エン - 1 - オン (国際公開第 2004 / 005233 号の化合物 27)、

Cpd. 2a: 1 - [4 - メチルチオフェニル] - 3 - [3,5 - ジエチル - 4 - ヒドロキシフェニル]プロパ - 2 - エン - 1 - オン、

Cpd. 2b: 1 - [4 - メチルチオフェニル] - 3 - [3,5 - ジエチル - 4 - tert - ブチルオキシカルボニル - ジメチルメチルオキシフェニル]プロパ - 2 - エン - 1 - オン、

Cpd. 3a: 1 - [4 - メチルチオフェニル] - 3 - [3,5 - ジイソプロピル - 4 - ヒドロキシフェニル]プロパ - 2 - エン - 1 - オン、

Cpd. 3b: 1 - [4 - メチルチオフェニル] - 3 - [3,5 - ジイソプロピル - 4 - tert - ブチルオキシカルボニル - ジメチルメチルオキシフェニル]プロパ - 2 - エン - 1 - オン、

Cpd. 4a: 1 - [4 - メチルチオフェニル] - 3 - [3,5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシフェニル]プロパ - 2 - エン - 1 - オン (国際公開第 2004 / 005233 号の中間化合物 2)、

Cpd. 4b: 1 - [4 - メチルチオフェニル] - 3 - [3,5 - ジメチル - 4 - エチルオキシカルボニル - ジメチルメチルオキシフェニル]プロパ - 2 - エン - 1 - オン

Cpd. 5a: 1 - [4 - トリフルオロメチルオキシフェニル] - 3 - [3,5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシフェニル]プロパ - 2 - エン - 1 - オン

Cpd. 5b: 1 - [4 - トリフルオロメチルオキシ] - 3 - [3,5 - ジメチル - 4 - エチルオキシカルボニル - ジメチルメチルオキシフェニル]プロパ - 2 - エン - 1 - オン

Cpd. 6a: 1 - [4 - クロロフェニル] - 3 - [3,5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシフェニル]プロパ - 2 - エン - 1 - オン (国際公開第 2004 / 005233 号の中間化合物 2)、

Cpd. 6b: 1 - [4 - クロロフェニル] - 3 - [3,5 - ジメチル - 4 - tert - ブチルオキシカルボニル - ジメチルメチルオキシフェニル]プロパ - 2 - エン - 1 - オン (国際公開第 2004 / 005233 号の化合物 16)。

【 0054 】

本発明の方法は、一般式 (II) のスルホン酸誘導体の形でアルキル化剤の合成及び / 又は精製を必要とし、その一般式 (II) のスルホン酸誘導体は、上記で定義されたステップ (b) によって R₆ 基を相間移動反応に提供し、かつ S - アルキル化又は O - アルキル化のために必要である。具体的には、一般式 (II) のスルホン酸誘導体は、好ましくは 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基 (例えば、メタンスルホン酸メチル) である R₆ を含む。また、一般式 (II) のスルホン酸誘導体は、好ましくは上述の定義に対応して、置換アルキル基である所望の R₆ 基のメシラートである。このような化合物は、市販のもの

10

20

30

40

50

を利用することができるか、又は塩基の存在下で、特にトリエチルアミンなどのアミン塩基の存在下で、塩化メシル及び所望のR_cの適切なアルコールから出発して合成されることができる。

【0055】

一般式(I I I)の相間移動触媒は、好ましくは、メチルトリオクチルアンモニウムクロリド(A L I Q U A T (登録商標) 3 3 6)、テトラブチルアンモニウムブロミド、テトラブチルホスホニウムブロミド、メチル-(C8-C10)-トリアルキルアンモニウムクロリド(A D O G E N (登録商標) 4 6 4)、及びテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩などの市販化合物から選ばれる。好ましくは、一般式(I I I)の化合物は、Aとして窒素原子を含む。

10

【0056】

「相間移動触媒」という表現は、第1の相(例えば、有機相)に可溶である部分と第2の相(例えば、水相)に可溶である別の部分との間の反応を触媒する物質を指す。二相有機溶媒/水媒質に含まれる有機溶媒は、好ましくは、ハロゲン化溶媒(好ましくは、ジクロロエタン)、エステル(好ましくは、酢酸エチル)、エーテル(好ましくは、ジイソプロピルエーテル)、芳香族溶媒(例えば、キシレン、ベンゼン、又はトルエン)から選ばれ、後者のものはより好ましい。二相有機溶媒及び水媒質における有機溶媒のパーセンテージは、体積で10%~90%、好ましくは25%~75%である。

【0057】

P T C反応は、実施例に示されるように、又はP T C反応のための既知の方法を検討する場合に確立されるように、一般式(I_b)の化合物の収率及び/又は純度についてより優れた結果が提供される条件を適用することによって行われることができる。

20

【0058】

このような条件は、反応物の量、割合、及び/又は種類に適用される可能であり、また、反応温度及び圧力、化合物の割合、還流ガス、更なる触媒の追加、反応の長さ、又は一般式(I I)のスルホン酸誘導体の添加方法(例えば、回数)を含む。具体的に、相間移動触媒作用は、25 ~ 120、より好ましくは80 ~ 120の温度で、好ましくは大気圧において、有利に行われる。不活性ガスは、好ましくは窒素であり、追加の触媒は、セシウム又は炭酸カリウムであってもよい。その反応は、一般式(I_a)の化合物の少なくとも1当量及び一般式(I I)のスルホン酸誘導体の少なくとも1当量で、また一定の時間(例えば、少なくとも12時間)続けて行われる。適切な場合に、一般式(I I)のスルホン酸誘導体及び/又は追加の触媒はさらに添加されてもよく、また上記の添加ステップは必要に応じて繰り返される(例えば、1回、2回、又は3回)。その結果、その反応は、上述のように精製に進む前に、その反応の完了まで、24時間、48時間、又はそれ以上の時間継続する可能性がある。

30

【0059】

(表及びスキームの説明)

スキーム1：一般式(I_a)の化合物のファミリーの合成

下記の例は、一般式(I_a)の化合物の特定のファミリーを合成する詳細な説明を提供し、その一般式(I_a)の化合物は、一般式(I_b)の対応する化合物を生成するために用いられることができ、その一般式(I_b)の対応する化合物は、還元、エポキシ化、又は加水分解反応(P a n e l A)によってフェニル環の間のリンカー基、又はフェニル環の1つ若しくは複数の置換基にさらに修飾されることができる。このような一般式(I_a)の化合物のファミリーを生成するための典型的な反応スキームは示される(P a n e l B)。

40

表1：一般式(I_b)の化合物を合成するための方法の比較

本発明に係る一般式(I_b)の化合物(C p d . 1 b、2 b、3 b、4 b、5 b、及び6 b、P a n e l A)の合成が行われる実行可能性及び利点を証明するために、一連の特定の一般式(I_a)の化合物は合成され(C p d . 1 a、2 a、3 a、4 a、5 a、及び6 a)、またフェニル環における適切な置換基を有する一般式(I_b)の化合物を生成す

50

るために用いられえ。収率及び純度の比較分析は、異なるアルキル化剤を用いることによって行われ、すでに修飾カルコン (AAG1) として文献に記載されており、又はそれらの例を本発明の方法によって用いられる (AAG2 及び AAG3、Panel B)。

【0060】

表2：本発明の方法を適用するための別の条件

異なる相間移動条件 (c1 - c7) は、特定の一般式 (I_b) の化合物が AAG2 により得られた収率及び純度を比較するためにテストされた。

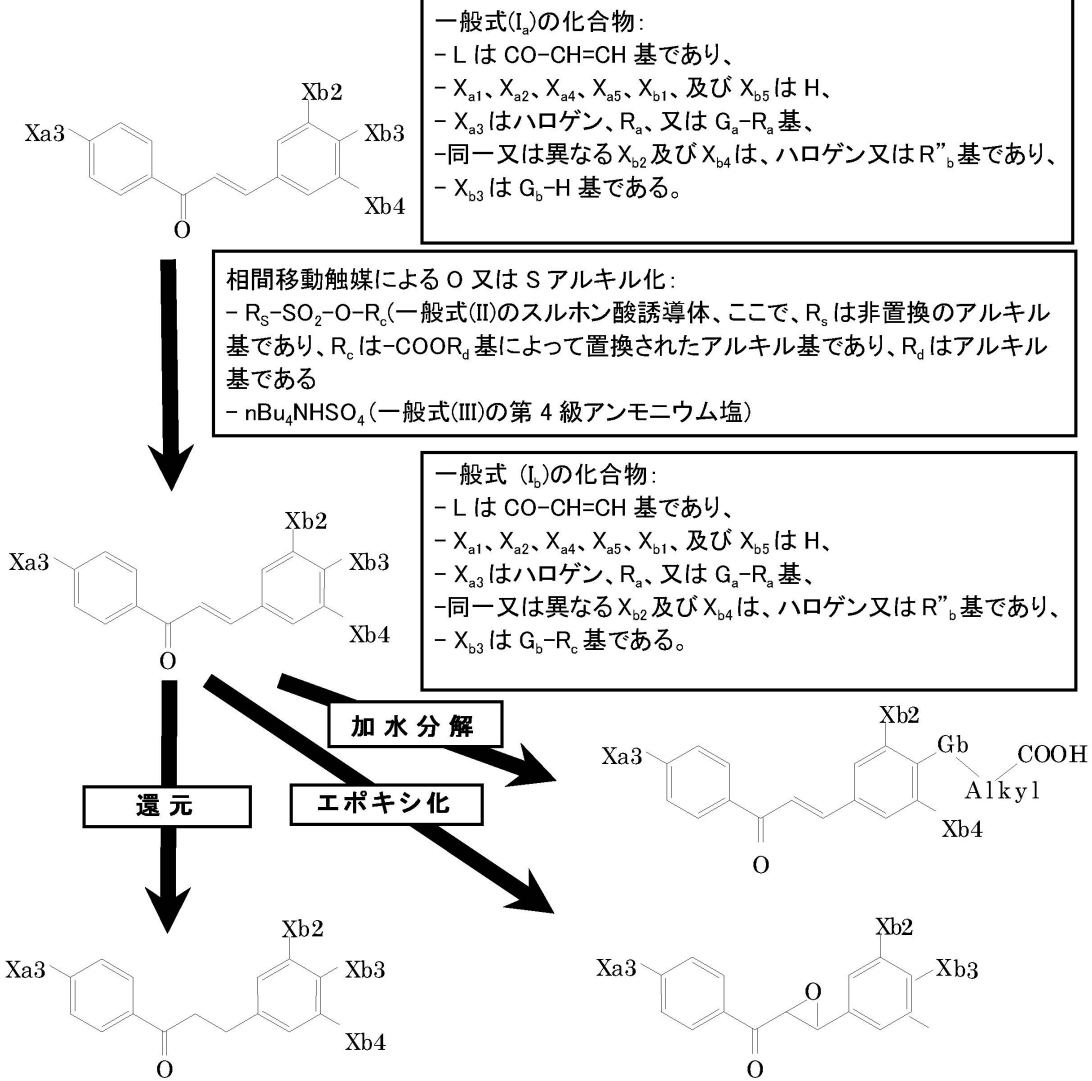
【0061】

表3：一般式 (I_a) 及び一般式 (I_b) の化合物の例

この完全に網羅されていない概要は、本発明の方法によって異なる構造及び生物学的特性を有する一般式 (I_b) の化合物を生成するために用いられる一般式 (I_a) の化合物のいくつかの例を提供する。一般式 (I_b) の化合物は、潜在的に置換基及び/又はリンカーにおいて、特にエポキシ化、加水分解、還元、又は脱保護によって、さらに修飾されることができる (また、発明の内容及び実施例2を参考)。

スキーム 1

A)

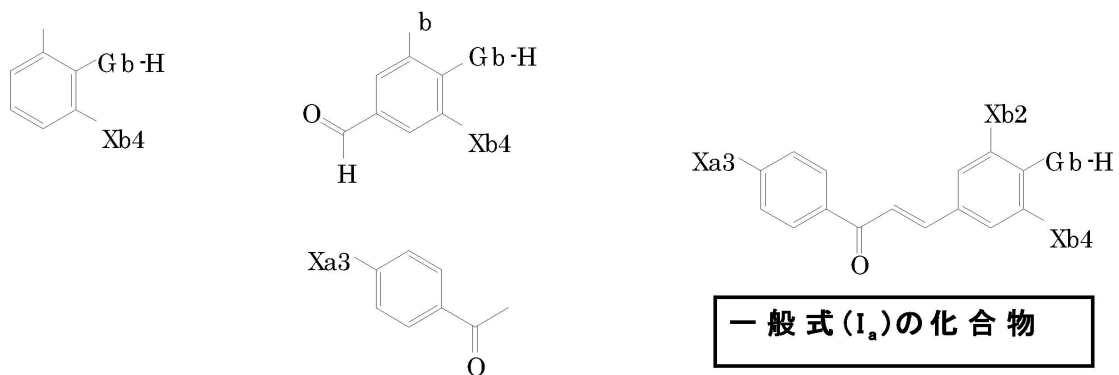


10

20

30

B)

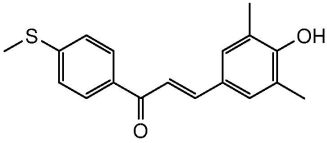
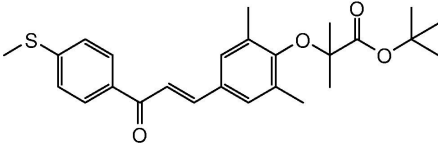
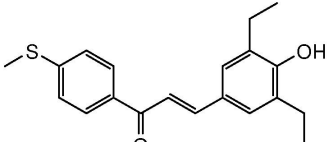
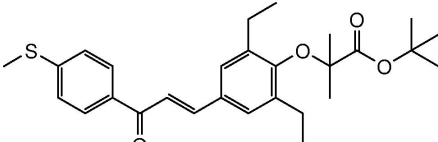
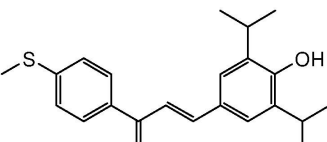
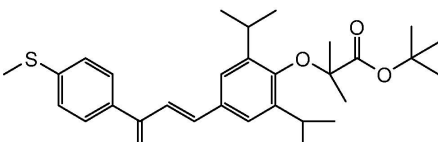
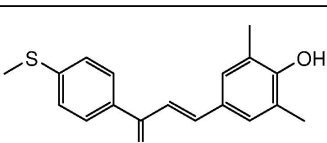
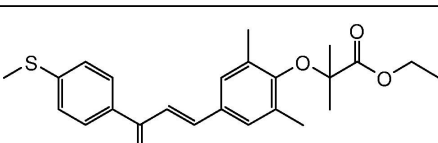
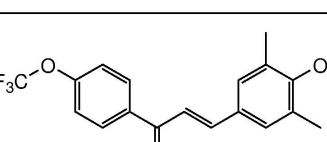
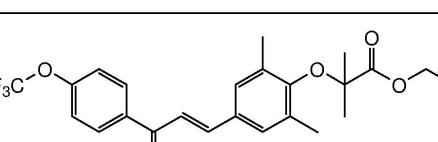
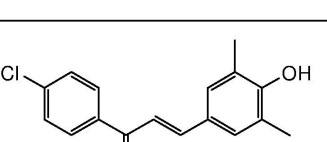
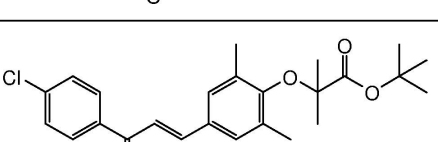


40

【 0 0 6 2 】

(表 1)

A)

一般式 (I _a) の化合物		一般式 (I _b) の化合物	
Cpd 1 a		Cpd 1 b	
Cpd 2 a		Cpd 2 b	
Cpd 3 a		Cpd 3 b	
Cpd 4 a		Cpd 4 b	
Cpd 5 a		Cpd 5 b	
Cpd 6 a		Cpd 6 b	

10

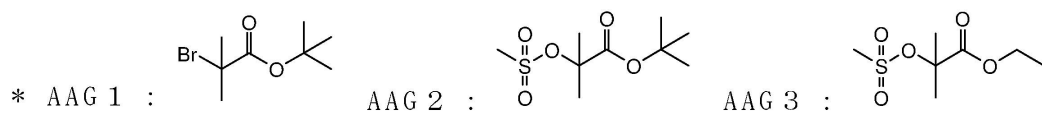
20

30

B)

一般式 (I _a) の化合物			AAG*	化合物 (I _b) の一般式		
Cpd.	Xb2、Xb4	Xa3		Cpd.	収率 (%)	純度 (%)
1 a	CH ₃ -	CH ₃ -S-	AAG1	1 b	6	4
			AAG2		7 5	9 8
2 a	CH ₃ CH ₂ -		AAG1	2 b	1 6	1 6
			AAG2		6 5	9 3
3 a	(CH ₃) ₂ CH-	CH ₃ -S-	AAG1	3 b	1 2	3 5
			AAG2		4 4	6 4
4 a	CH ₃ -	CH ₃ -S-	AAG3	4 b	7 2	未測定
5 a		CF ₃ -O-		5 b	3 3	
6 a		Cl	AAG2	6 b	5 8	

40



【 0 0 6 3 】

(表 2)

50

Cpd. 1a に適用する相間移動触媒作用条件			得られた Cpd. 1b	
No.	溶媒 (%混合物中)	触媒 (%混合物中)	収率 (%)	純度 (%)
c1	トルエン (50%)	nBu ₄ NHSO ₄ (5%)	57	92
c2		nBu ₄ NHSO ₄ (10%)	75	98
c3		nBu ₄ NHSO ₄ (20%)	70	98
c4		nBu ₄ PBr (10%)	76	99
c5		CH ₃ N[(CH ₂) ₇ -CH ₃] ₃ Cl (10%)	75	94
c6	トルエン (25%)	nBu ₄ NHSO ₄ (10%)	50	92
c7	トルエン (75%)		77	96

【 0 0 6 4 】

(表 3)

一般式(I _a)の 公知の化合物 ファミリー	一般式(I _a)の そのような 化合物の例	製造できる一般式(I _b)に 対応する化合物
一般式(I _a)を有する中間化合物： -LはC0-CH=CH基、 -1つだけのXa基はハロゲン、Ra、又はGa-Ra基(他のXa基はH)、 -Xb1及びXb5はH、 -Xb2及びXb4はハロゲン又はR ^{''} b、 -Xb3はGb-H基である	国際公開第04/005233号の中間化合物1、2、4、8、及び9(ここで、Xa3は置換置換基である)	国際公開第04/005233号の化合物15、16、27、28、32、38及び40(PPAR活性化因子、その後、国際公開第04/005233号の化合物17、29、33、39及び41は酸加水分解で製造されうる)
	国際公開第04/005233号の中間化合物3(ここで、Xa1又はXa5は置換基である)	国際公開第04/005233号の化合物30(PPAR活性化因子、その後、国際公開第04/005233号の化合物31は酸加水分解で製造されうる)
	国際公開第05/073184号の中間化合物1~4、8、13、及び18(ここで、Xa3は置換基である)	国際公開第05/073184号の化合物1、5、7、10、22、32、及び44(PPAR活性化因子、その後、国際公開第05/073184号の化合物2、6、8、11、23、33及び45は酸加水分解で製造されうる)
一般式(I _a)を有する中間化合物： -LはC0-CH=CH基で、 -少なくとも2つのXa基はハロゲン、Ra、又はGa-Ra基(他のXa基はH)、 -Xb1及びXb5はH、 -Xb2及びXb4はハロゲン又はR ^{''} b、 -Xb3はGb-H基である	国際公開第04/005233号の中間化合物7、並びに国際公開第05/073184号の中間化合物14、15、17、及び19(ここで、Xa3又はXa2、及びXa5又はXa4は置換基である)	国際公開第04/005233号の化合物36、並びに国際公開第05/073184号の化合物34、36、40、及び46(PPAR活性化因子、その後、国際公開第04/005233号の化合物37、並びに国際公開第05/073184号の化合物35、37、41、及び47は酸加水分解で製造されうる)
	国際公開第05/073184号の中間化合物5~7、9、10、12、及び16(ここで、少なくともXa2及びXa3は置換基である)	国際公開第05/073184号の化合物12、16、20、24、26、30、及び38(PPAR活性化因子、その後、国際公開第05/073184号の化合物13、17、21、25、27、31、及び39は酸加水分解で製造されうる)

10

20

30

40

天然／合成のカルコン誘導体は様々な生物学的活性を有し、また、 -ただ1つのフェニル環に少なくとも3つの置換基があり、 -前記置換基の少なくとも2つは隣接炭素原子上に位置し、その内の1つは-OH基(=Gb-H)、 -他のフェニル環に単一置換基が有り又は無し(=Ra)。	ON-III (Zhu X et al., 2005)	これらの生物学的活性がテストされるため、ドロキシ基がO-R ₆ 基になる前記化合物の合成変異体(追加の-OHが元の化合物に存在する場合、リコカルコン又は4-ヒドロキシデリシンのように、このグループはその後除去又は置換される保護基によって予め修飾される)
	SS-2, SS-3 (Ghayur M et al., 2006)	
	Cpd. 34a, 34b, 98c (Batovska D and Todorova I, 2010)	
	デリシン (Cunha G et al., 2003)	
	リコカルコン A, C, D, E (Na Y et al., 2009)	
	Cpd. 36, 38, C035 (US20070092551)	
	Cpd. 5c, 98d (Batovska D and Todorova I, 2010)	
	Cpd. 4 (Ogawa Y et al., 2007)	
	4-ヒドロキシデリシン (Matsuura M et al., 2001)	

10

【0065】

20

本明細書で引用されるすべての文献は、完全にその全体を参考として援用される。これから完全に本発明を説明するにあたり、本発明は、本発明又はそのいずれかの実施形態の範囲に影響を与えず条件及びパラメーターの広範及び同等の範囲内で実施できることは、当業者によって理解されるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0066】

実施例

実施例1：一般式(I_b)の化合物の比較合成

【0067】

<材料及び方法>

30

- 酸性媒質における一般式(I_a)の化合物の合成 -

Cpd. 1a及びCpd. 4aは合成される。4'-メチルチオアセトフェノン(1当量)及び3,5-ジメチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(1当量)を、塩酸ガスで飽和したエタノール溶液に溶解した。反応物を室温で6時間攪拌し、溶媒を真空蒸発によって除去した。化合物をシリカゲルクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチルで溶出した)によって精製した。

【0068】

Cpd. 2a及びCpd. 3aは、Cpd. 1aと同じように、それぞれ、4'-メチルチオアセトフェノン及び、3,5-ジエチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド又は3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドを出発物質として用いて、合成し精製した。

40

【0069】

Cpd. 5a及びCpd. 6aは、Cpd. 1aと同じように、それぞれ、3,5-ジメチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド及び、4'-トリフルオロメトキシアセトフェノン又は4'-クロロアセトフェノンを出発物質として用いて、合成し精製した。

【0070】

- 相間移動触媒作用(PTC)による一般式(I_b)の化合物の合成 -

PTC反応は、AAG1(α-プロモイソ酪酸tert-ブチル、Sigma-Aldrich ref. 17455)、AAG2(2-メチル-2-(メチルスルホニルオキシ)プロパン酸tert-ブチル)、又はAAG3(2-メチル-2-(メチルスルホニルオキシ)プロパン酸エ

50

チル)をアルキル化剤として用いて行われた。

【0071】

各PTC反応は、窒素雰囲気において、10gの一般式(I_a)の化合物、1.5当量の炭酸カリウムを用いて、テトラ-n-ブチルアンモニウム硫酸水素塩(nBu₄NHSO₄、一般式(III))の化合物、一般式(I_a)の化合物の10%に相当する量で)の存在下で行われた。反応物は100mLの溶媒(50%水/50%トルエン)に混合され、また1.0当量のAAG1、AAG2、又はAAG3を加える前に、混合物を80℃まで加熱した。次に、その混合物を還流下で22時間保持し、1.0当量の炭酸カリウム、及び第2アリコートの1.0当量のAAG1、AAG2、又はAAG3を加えた。その後、その混合物をさらに還流下で22時間保持し、1.0当量の炭酸カリウム、及び第3の1.0当量のAAG1、AAG2、又はAAG3を加えた。混合物をさらに還流下で22時間保持した後、その混合物を室温に戻して、50mLの酢酸エチルを加えた。デカンテーションして水(50mL)及び食塩水(50mL)で2回洗浄した後、有機層を蒸発乾固した。固体残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(Cpd.2b、3b、及び4bのため)によって精製したか、又は20mLのジイソプロピルエーテル(Cpd.1b、5b、及び6bのため)で結晶させた。その後者の場合には、1時間還流した後、混合物を氷浴で0℃に冷却し、この温度に1時間保持した。固体原料を収集して、冷たいジイソプロピルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥した。

【0072】

<結果及び結論>

本発明の方法において、一般式(I_a)の化合物は、O-アルキル化又はS-アルキル化によって修飾でき、且つ一般式(I_b)の化合物は立体障害の条件で製造される効率を改善することを目的とする。この範囲において、一連の反応は、PTC(表1)によるカップリング反応の効率を比較するために使用される、典型的な一般式(I_a)の化合物を生成するために設定された。この範囲において、異なるアルキル化剤は、異なる一般式(I_a)の化合物に適用するが、その反応の他のパラメーター(反応物の量、溶媒、反応の長さなど)を一定に維持する相間移動反応で評価され、このようにして、その方法のより優れた比較を可能にする。

【0073】

その結果、HPLC分析により評価されるように、アルキル基によってすでに修飾された2つの位置の間に含まれるフェニル環の位置に目的グループを挿入するために、AAG2又はAAG3(一般式(II))による化合物、AAG1のように臭素化誘導体ではない)が用いられるたびに、所望の一般式(I_b)の化合物の収率及び純度のパーセンテージは非常に優れている(少なくとも2倍、Cpd.3bの場合のように)ことが明らかに分かった(表1)。したがって、既知の方法(例えば、国際公開第04/005233号又は国際公開第05/005369号に記載されている方法など)と比べると、本発明の方法の優位性は、一般式(I_a)、一般式(I_b)、及び一般式(II)の代表的な化合物のパネルに対して明らかに証明される。

実施例2：本発明の方法を適用するための追加要件

【0074】

<材料及び方法>

- 相間移動触媒作用のための反応物及び条件 -

Cpd.1aの合成及びCpd.1bの精製は、実施例1に記載されたように行われる。一定に維持されたPTCの条件は、Cpd.1aの量(10g)、特定のアルキル化剤及び当量数(AAG2、3回で添加される3.0当量=3当量)、還流の日数(3日)、溶媒の容量(Cpd.1aと比べて10倍容量)、精製(2倍容量のジイソプロピルエーテルにおいて、粗製のCpd.1bを結晶化させる)である。

【0075】

<結果及び結論>

本発明に係る相間移動触媒作用によるカップリング反応の追加条件は、本発明の方法を

実行するための代替的方法に関して相互比較可能なデータ、特に混合物における有機溶媒と水の割合、並びに相間移動触媒の量及び／又は種類を生成するためにテストされた（表2）。本発明の方法に係る代替条件は、改善されない場合に、一般式（I_b）の化合物の十分な収率及び／又は純度を提供できることが証明された。

【0076】

本発明の方法は、文献に開示されている薬剤的関心のある化合物の合成に適応することができる（表3）。最初のシリーズの例において、PPAR活性化因子として特徴付けられた一般式（I_b）のカルコン誘導体は、PPAR活性化因子として特徴付けられた一般式（I_b）のカルコン誘導体は、国際公開第04/005233号及び国際公開第05/073184号に存在する一般式（I_a）の適切な中間化合物から出発して、本発明の方法によって生成することができる。また、様々な生物学的活性を有する一般式（I_a）の天然又は合成のカルコン誘導体は、1つ及び／又は他のフェニル環のいずれかに、1つ又は複数の-OH基が含まれる多重置換基を存在する。これらの化合物は、出発点として既知の化合物の新規変異体を生成するために用いられることができ、その既知の化合物の新規変異体は、本発明によってO-アルキル化が行われた（例えば、PTCにより修飾されない-OH基に保護基を加える）所定の位置にR_c基を含み、且つすべての関連する生物学的活性についてテスト及び検証されることができる。

【0077】

（参考文献）

- Akiyama T et al., 2005. Curr Diab Rep. 5: 45-52. 20
- Alberton E et al., 2008. Chem Biol Interact. 171: 355-62.
- Ansari F et al., 2005. Chem Biodivers. 2: 1656-64.
- Batovska D and Todorova I, 2010. Curr Clin Pharmacol. 5: 1-29.
- Bauer M, 2004. STP Pharma Pratiques. 14 : 281-291.
- Carey J et al., 2006. Org Biomol Chem. 4: 2337-47.
- Cabrera M et al., 2007. Bioorg Med Chem. 15: 3356-67.
- Chiaradia L et al., 2008. Bioorg Med Chem. 16: 658-67.
- Chimenti F et al., 2009. J Med Chem. 52: 2818-24.
- Colombo M and Peretto I, 2008. Drug Discov Today. 13: 677-84.
- Cunha G et al., 2003. Phytother Res. 17: 155-9. 30
- Di L et al., 2009. Curr Pharm Des. 15: 2184-94.
- Erdemir D et al., 2007. Curr Opin Drug Discov Devel. 10: 746-55.
- Gacche R et al., 2008. Chem Pharm Bull. 56:897-901.
- Ghayur M et al., 2006. Phytother Res.20: 49-52.
- Go M et al., 2005.Curr Med Chem. 12: 481-99.
- Gross B and Staels B, 2007. Best Pract Res ClinEndocrinol Metab.21: 687-710.
- Hachet-Haas M et al., 2008. J Biol Chem. 283: 23189-99.
- Henmi K et al., 2009. Biol Pharm Bull. 32: 1109-13.
- Jamal H et al., 2008. Fundam Clin Pharmacol. 22: 673-81.
- Jordan A and Roughley S, 2009. Drug Discov Today. 14: 731-44. 40
- Jung S et al., 2006. Chem Pharm Bull. 54: 368-71.
- Kamal A et al., 2008. Bioorg Med Chem Lett. 18: 2434-9.
- Katsori A and Hadjipavlou-Litina D, 2009. CurrMed Chem. 16: 1062-81.
- Kromann H et al., 2004. Eur J Med Chem. 39. 993-1000.
- Kumar L et al., 2007. Drug Discov Today. 12: 1046-53.
- Li J and Liu X, 2008. Ultrason Sonochem. 15: 330-3.
- Liu X et al., 2008. Bioorg Med Chem. 16: 171-80.
- Liu X et al., 2008b. Eur J Med Chem. 43: 1681-7.
- Matsuura M et al., 2001. Planta Med. 67: 230-5.
- Mayr L and Bojanic D, 2009. CurrOpin Pharmacol. 9: 580-8. 50

- Morissette S et al., 2004. *Adv Drug Deliv Rev.* 56: 275-300.
- Na Y et al., 2009. *Chem Pharm Bull.* 57: 607-9.
- Ogawa Y et al., 2007. *Chem. Pharm. Bull.* 55: 675-8.
- Ooi T and Marouka K, 2007. *Angew. Chem. Int. Ed.* 46: 4222-4266,
- Patil C et al., 2009. *J. Pharm. Sci. & Res.* 1: 11-22.
- Rao G et al., 2009. *Eur J Med Chem.* 44: 2239-45.
- Reddy M et al., 2008. *Bioorg Med Chem.* 16: 7358-70.
- Romagnoli R et al., 2008. *Bioorg Med Chem.* 16: 5367-76.
- Sivakumar P et al., 2009. *Chem Biol Drug Des.* 74: 68-79.
- Song C et al., 2009. *Brief Bioinform.* 10: 579-91. 10
- Song G and Ahn B, 1994. *Arch Pharm Res.* 17: 434-7.
- Srinivasan B et al., 2009. *J Med Chem.* 52: 7228-35.
- Tsukiyama R et al., 2002. *Antimicrob Agents Chemother.* 46: 1226-30.
- Villar H and Hansen M, 2009. *Curr Opin Drug Discov Devel.* 12:367-75.
- Wishart D, 2008. *Drugs R&D.* 9: 307-22
- Yoon G et al., 2005. *ChemPharm Bull.* 53: 694-5.
- Yoon G et al., 2009. *Bioorg Med Chem Lett.* 19: 5155-7.
- Yin S and Grosso J, 2008. *Curr Opin Drug Discov Devel.* 11: 771-7.
- Zhao H and Guo Z, 2009. *Drug Discov Today.* 14: 516-22.
- Zhu X et al., 2005. *Mol Pharmacol.* 67: 1444-50. 20

フロントページの続き

(72)発明者 ルード、アリス

フランス国 エフ - 5 9 1 6 0 ロム アヴェニュー・ド・ダンケルク 3 6 5

(72)発明者 ルワル、パトリス

フランス国 エフ - 9 1 8 0 0 ブリュノワ ルー・デ・ヴァレー 1、 レジダンス・アンテミ
・パティモン ベ - 3 エメタージュ - アパルトマン 2 5

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献 特表 2 0 0 7 - 5 1 6 1 8 9 (J P , A)

特表 2 0 0 5 - 5 3 2 3 8 5 (J P , A)

特開平 0 7 - 2 4 7 2 6 7 (J P , A)

特開平 0 6 - 0 9 2 9 1 3 (J P , A)

特開 2 0 0 9 - 2 4 2 3 5 9 (J P , A)

特開 2 0 0 8 - 1 3 3 2 7 5 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 C 6 7 / 3 1

C 0 7 C 6 9 / 7 1 2

C 0 7 C 6 9 / 6 6

C A p l u s (S T N)

R E G I S T R Y (S T N)