(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2006-347942
(P2006-347942A)
(43)公開日　平成18年12月28日(2006.12.28)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 31/34	(2006.01)	A61K	31/34	4C023
A61K 31/381	(2006.01)	A61K	31/381	4C037
A61K 31/496	(2006.01)	A61K	31/496	4C057
A61K 31/7042	(2006.01)	A61K	31/7042	4C086
A61P 25/28	(2006.01)	A61P	25/28	

審査請求 未請求　請求項の数 5　ＯＬ　（全 13 頁）　最終頁に続く

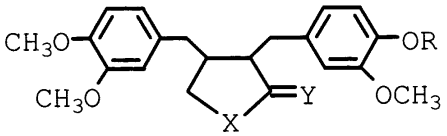
(21)出願番号　特願2005-175333 (P2005-175333)
(22)出願日　平成17年6月15日 (2005.6.15)

(71)出願人　000003665
株式会社ツムラ
東京都中央区日本橋３丁目４番１０号
(71)出願人　504013775
学校法人　埼玉医科大学
埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷３８
(74)代理人　100091096
弁理士　平木　祐輔
(74)代理人　100096183
弁理士　石井　貞次
(74)代理人　100118773
弁理士　藤田　節
(74)代理人　100101904
弁理士　島村　直己

最終頁に続く

(54)【発明の名称】βアミロイド生成抑制剤

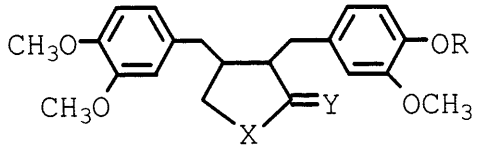
(57)【要約】
【課題】　これまでにβアミロイド生成抑制作用を有することが報告されている化合物とはまったく骨格を異にする化合物を有効成分とするβアミロイド生成抑制剤を提供する。
【解決手段】　次式（Ｉ）：
【化１】



（Ｉ）

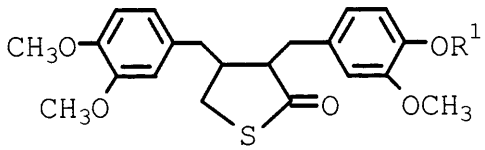
（式中、Ｒは水素原子、C_{1-6}－アルキル基、アシル基又は糖残基を表し；Ｘは酸素原子又は硫黄原子を表し；Ｙは酸素原子又は硫黄原子を表す。）
で示される化合物又はその薬学的に許容される塩を含有するβアミロイド生成抑制剤。
【選択図】　なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
次式（Ｉ）：
【化１】



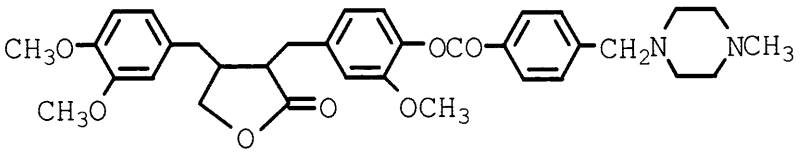
(I)

（式中、Ｒは水素原子、C_{1-6}－アルキル基、アシル基又は糖残基を表し；Ｘは酸素原子又は硫黄原子を表し；Ｙは酸素原子又は硫黄原子を表す。）
で示される化合物又はその薬学的に許容される塩を含有するβアミロイド生成抑制剤。
【請求項２】
前記式（Ｉ）において、Ｒが置換もしくは非置換のC_{1-6}－飽和脂肪族アシル基又は置換もしくは非置換のベンゾイル基である請求項１記載のβアミロイド生成抑制剤。
【請求項３】
アルツハイマー病の予防・治療剤である請求項１又は２記載のβアミロイド生成抑制剤。
【請求項４】
次式（Ｉ－ａ）：
【化２】



(I-a)

（式中、R^1はベンゾイル基、３，４－ジメチルベンゾイル基、２－カルボキシベンゾイル基又はグリシル基を表す。）
で示される化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項５】
次式（Ｉ－ｂ）：
【化３】



(I-b)

で示される化合物又はその薬学的に許容される塩。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、アルツハイマー病の予防・治療剤等として有用なβアミロイド生成抑制剤に関する。
【背景技術】
【０００２】
近年、老人人口の増加に伴い、老人性痴呆症の治療に有効な医薬品の開発が強く望まれている。老人性痴呆症の代表的疾患であるアルツハイマー病は、脳の萎縮、老人斑の沈着

及び神経原線維変化を特徴とする神経変性疾患で、神経細胞の脱落が痴呆症状を引き起こす。アルツハイマー病患者では、病理組織学的研究により、老人斑が沈着しそれにより神経細胞が脱落し脳の萎縮が生じる。

【０００３】

老人斑の主成分であるβアミロイドは細胞毒性作用を有しており、アルツハイマー病における神経細胞死を引き起こしている一因である（非特許文献１～４）。

【０００４】

βアミロイドは３９～４３残基のアミノ酸からなる凝集しやすいペプチドであり、その前駆体であるアミロイド前駆体蛋白質がプロセシングされることにより、生成される（非特許文献５及び６）。

【０００５】

アミロイド前駆体蛋白質は膜貫通部位を持つ蛋白質（非特許文献７）で、βアミロイドの１７残基目付近α部位で切断を受け、Ｎ末端を含む分子量約１２０ｋＤａの断片が細胞外に分泌される（非特許文献８）。一方、βアミロイドはアミロイド前駆体蛋白質のＣ末端領域に存在し、βアミロイドの両端で切断を受け産生したβアミロイドが細胞外に分泌される。

【０００６】

βアミロイドの産生を抑制する薬剤はアルツハイマー病の治療剤又は進行を抑制する薬剤として期待されている。

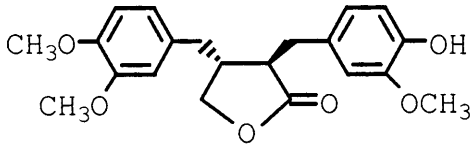
【０００７】

したがって、βアミロイドの生成を抑制する薬剤の研究も進められており、例えば、ロダニン誘導体（特許文献１）、ベンズイミダゾール誘導体（特許文献２）、ビンポセチン誘導体（特許文献３）、芳香族アミド誘導体（特許文献４）が知られている。

【０００８】

一方、次式（Ｉ－１）：

【化１】



(I-1)

で示されるアルクチゲニン(arctigenin)又はその誘導体等のリグナン骨格を有する化合物は、免疫抑制作用及び抗糖尿病作用を有することが知られているが（特許文献５及び６）、これらの化合物とβアミロイド生成抑制作用との関係については何ら報告されていない。

【０００９】

【特許文献１】特開平６－１９２０９１号公報
【特許文献２】米国特許第５５５２４２６号明細書
【特許文献３】国際公開第９６／２５１６１号パンフレット
【特許文献４】国際公開第２００４／０１４８４３号パンフレット
【特許文献５】特開平５－３２５８０号公報
【特許文献６】特開平５－３２６５９号公報
【非特許文献１】Yankner, B. et al., Science, 245, 417-420 (1989)
【非特許文献２】Cai, X., Gold, T. & Younkin, S., Science, 259, 514-516 (1993)
【非特許文献３】Rose,A., Nature Med. 2, 267-269 (1996)
【非特許文献４】Scheuner, D. et al., Nature Med., 2, 864-869 (1996)
【非特許文献５】Haass, C. & Selkoe, D., Cell, 75, 1039-1042 (1993)
【非特許文献６】Roher, A.E. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 10836-10840 (1993)

【非特許文献７】Kang, J. et al., Nature, 325, 733-736 (1987)
【非特許文献８】Seubert, P. et al., Nature, 361, 260-262 (1993)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【００１０】

本発明は、これまでにβアミロイド生成抑制作用を有することが報告されている化合物とはまったく骨格を異にする化合物を有効成分とするβアミロイド生成抑制剤を提供することを目的とする。

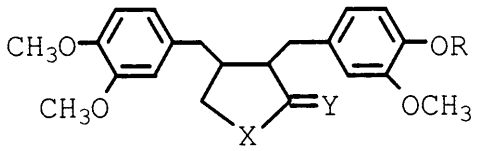
【課題を解決するための手段】

【００１１】

本発明の要旨は、以下のとおりである。

（１）次式（Ｉ）：

【化２】



(I)

（式中、Ｒは水素原子、C_{1-6}－アルキル基、アシル基又は糖残基を表し；Ｘは酸素原子又は硫黄原子を表し；Ｙは酸素原子又は硫黄原子を表す。）

で示される化合物又はその薬学的に許容される塩を含有するβアミロイド生成抑制剤。

【００１２】

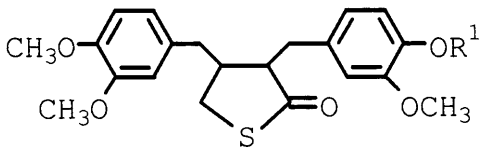
（２）前記式（Ｉ）において、Ｒが置換もしくは非置換のC_{1-6}－飽和脂肪族アシル基又は置換もしくは非置換のベンゾイル基である前記（１）に記載のβアミロイド生成抑制剤。

（３）アルツハイマー病の予防・治療剤である前記（１）又は（２）に記載のβアミロイド生成抑制剤。

【００１３】

（４）次式（Ｉ－ａ）：

【化３】



(I-a)

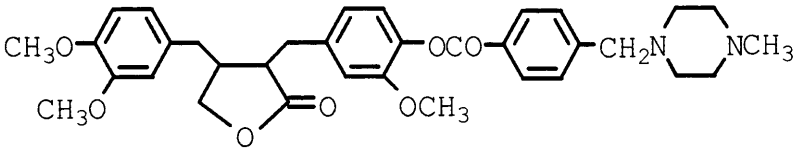
（式中、R^1はベンゾイル基、３，４－ジメチルベンゾイル基、２－カルボキシベンゾイル基又はグリシル基を表す。）

で示される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【００１４】

（５）次式（Ｉ－ｂ）：

【化４】



(I-b)

で示される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【発明の効果】
【００１５】
本発明によれば、リグナン骨格を有する化合物を有効成分とする新しいタイプのβアミロイド生成抑制剤を提供することができる。
【発明を実施するための最良の形態】
【００１６】
以下、本発明を詳細に説明する。
本明細書において、C_{1-6}－アルキル基、及び各置換基中の「C_{1-6}－アルキル」は、直鎖状、分岐状及び環状（C_{3-6}－シクロアルキル）のいずれでもよく、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。
【００１７】
前記式（Ｉ）においてＲで表されるアシル基としては、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基（プロパノイル基）、ブチリル基（ブタノイル基）、ピバロイル基、バレリル基（ペンタノイル基）、ヘキサノイル基等のC_{1-6}－飽和脂肪族アシル基；アクリロイル基等のC_{3-6}－不飽和脂肪族アシル基；グリシル基等のアミノ酸由来のアシル基；ベンゾイル基、ナフトイル基等の芳香族アシル基（アロイル基）が挙げられる。これらのアシル基は、C_{1-6}－アルキル基、C_{2-6}－アルケニル基、C_{2-6}－アルキニル基、芳香族基、アシル基、アシルオキシ基（例えばアセトキシ基）、水酸基、カルボキシル基、ハロゲン原子、C_{1-6}－アルコキシ基（例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基）、４－メチルピペラジノメチル基等から選ばれる１以上の置換基で置換されていてもよい。置換された芳香族アシル基としては、例えば３，４－ジメチルベンゾイル基、２－カルボキシベンゾイル基、４－（４－メチルピペラジノメチル）ベンゾイル基が挙げられる。
【００１８】
前記式（Ｉ）においてＲで表される糖残基としては、糖単位１～１０、特に１～５の単糖又はオリゴ糖が好ましく、例えばグルコース、マンノース、ガラクトース、グルコサミン、マンノサミン、ガラクトサミン等の六炭糖類、アラビノース、キシロース、リボース等の五炭糖類、マルトース、ラクトース、トレハロース、セロビオース、イソマルトース、ゲンチオビオース、メリビオース、ラミナリビオース、キトビオース、キシロビオース、マンノビオース、ソホロースなどの二糖類、マルトトリオース、イソマルトトリオース、マルトテトラオース、マルトペンタオース、マンノトリオース、マンニノトリオースなどや、でんぷん、セルロース、キチン、キトサンなどの加水分解物（例えば、局方デキストリン、アクロデキストリン、ブリテッシュガム、セロデキストリンなど）などを挙げることができる。
【００１９】
前記式（Ｉ）で示される化合物がアミノ基、含窒素複素環基（例えば、ピペラジノ基）等の塩基性官能基を有する場合、その薬学的に許容される塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、カルボキシル基等の酸性官能基を有する場合、その薬学的に許容される塩としては、例えばナトリウム塩等のアルカリ金属塩が挙げられる。化合物によっては、水和物を形成する場合もあるが、それらの使用が本発明の範囲に属することはいうまでもない。
【００２０】
前記式（Ｉ）で示される化合物のうち、前記式（Ｉ－ａ）又は（Ｉ－ｂ）で示される化合物は新規化合物であり、例えば、以下のようにして製造することができる。
【００２１】
即ち、特開平５－３２５８０号公報（特許文献５）の実施例４に記載の（３Ｒ，４Ｒ）

－３－（４－ヒドロキシ－３－メトキシベンジル）－４－（３，４－ジメトキシベンジル）テトラヒドロチオフェン－２－オンを、トリエチルアミン等の塩基の存在下、ベンゾイルクロリド又は３，４－ジメチルベンゾイルクロリドと反応させることにより、前記式（Ｉ－ａ）において、R^1がベンゾイル基又は３，４－ジメチルベンゾイル基である化合物を製造することができる。また、前記（３Ｒ，４Ｒ）－３－（４－ヒドロキシ－３－メトキシベンジル）－４－（３，４－ジメトキシベンジル）テトラヒドロチオフェン－２－オンを、ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下、フタル酸モノｔ－ブチルエステルと反応させて前駆体を得た後、ジクロロメタン中でトリフルオロ酢酸で処理することにより、前記式（Ｉ－ａ）において、R^1が２－カルボキシベンゾイル基である化合物を製造することができる。また、前記（３Ｒ，４Ｒ）－３－（４－ヒドロキシ－３－メトキシベンジル）－４－（３，４－ジメトキシベンジル）テトラヒドロチオフェン－２－オンを、ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下、Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）グリシンと反応させた後、塩化水素ガスで処理して脱保護することにより、前記式（Ｉ－ａ）において、R^1がグリシル基である化合物の塩酸塩を製造することができる。

【００２２】

また、アルクチゲニンを、トリエチルアミン等の塩基の存在下、４－（４－メチルピペラジノメチル）ベンゾイルクロリド・２塩酸塩と反応させることにより、前記式（Ｉ－ｂ）で示される化合物を製造することができる。

【００２３】

前記式（Ｉ）で示される化合物のうち、前記式（Ｉ－ａ）又は（Ｉ－ｂ）で示される化合物以外の化合物は、例えば特開平５－３２５８０号公報（特許文献５）、特開平５－３２６５９号公報（特許文献６）に記載の方法に従って製造することができる。

【００２４】

例えば、前記式（Ｉ）において、ＲがC_{1-6}－アルキル基である化合物は、Ｒが水素原子である化合物を、炭酸カリウム等の塩基の存在下、対応するハロゲン化アルキルと反応させることにより製造することができる。

【００２５】

前記式（Ｉ）において、Ｒが糖残基である化合物は、Ｒが水素原子である化合物を、ハロゲン化グリコシル等の対応するハロゲン化糖と反応させることにより製造することができる。ここで、ハロゲン化糖としては、その水酸基が保護基で保護されているものを用いるのが好ましく、この場合、必要に応じて前記反応後に通常の方法により脱保護反応を行えばよい。

【００２６】

生成物を精製するには、通常用いられる手法、例えばシリカゲル等を担体として用いたカラムクロマトグラフィーや酢酸エチル、アセトン、ヘキサン、メタノール、エタノール、クロロホルム、ジメチルスルホキシド、水等を用いた再結晶法によればよい。カラムクロマトグラフィーの溶出溶媒としては、クロロホルム、メタノール、アセトン、ヘキサン、ジクロロメタン、酢酸エチル、及びこれらの混合溶媒等が挙げられる。

【００２７】

本発明のβアミロイド生成抑制剤は、前記式（Ｉ）で示される化合物又はその薬学的に許容される塩（以下「アルクチゲニン類」という。）を有効成分として含有するものであり、アルツハイマー病の治療剤、予防剤、進行の抑制剤、老人斑の生成抑止剤、老人斑の沈着による神経細胞の脱落抑制剤として有用である。

【００２８】

以下、アルクチゲニン類を含有する本発明のβアミロイド生成抑制剤の投与量及び製剤化について説明する。

【００２９】

アルクチゲニン類はそのまま、あるいは慣用の製剤担体と共に動物及び人に投与することができる。投与形態としては、特に限定がなく、必要に応じ適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤が挙げら

れる。

【００３０】

経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年令、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人でアルクチゲニン類の重量として０．１ｍｇ～２ｇを、１日数回に分けての服用が適当である。

【００３１】

経口剤は、例えばデンプン、乳糖、白糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類等を用いて常法に従って製造される。

【００３２】

この種の製剤には、適宜前記賦形剤の他に、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤、着色剤、香料等を使用することができる。それぞれの具体例は以下に示すごとくである。

【００３３】

［結合剤］

デンプン、デキストリン、アラビアゴム末、ゼラチン、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール。

【００３４】

［崩壊剤］

デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース。

【００３５】

［界面活性剤］

ラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート８０。

【００３６】

［滑沢剤］

タルク、ロウ類、水素添加植物油、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ポリエチレングリコール。

【００３７】

［流動性促進剤］

軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム。

【００３８】

また、アルクチゲニン類は、懸濁液、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤としても投与することができ、これらの各種剤形には、矯味矯臭剤、着色剤を含有してもよい。

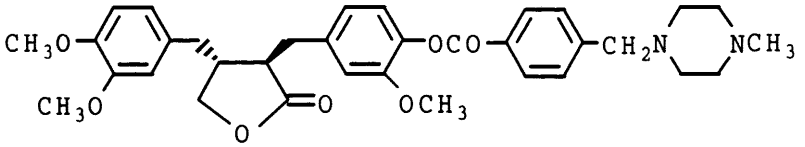
【００３９】

非経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年令、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人でアルクチゲニン類の重量として１日０．０１～６００ｍｇまでの静注、点滴静注、皮下注射、筋肉注射が適当である。

【００４０】

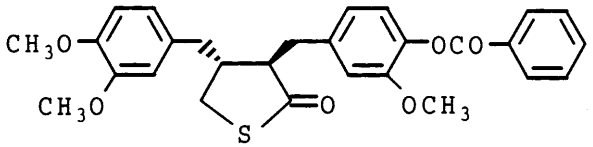
この非経口剤は常法に従って製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、ゴマ油、ラッカセイ油、ダイズ油、トウモロコシ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を用いることができる。更に必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤を加えてもよい。また、この非経口剤は安定性の点から、バイアル等に充填後冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水分を除去し、使用直前に凍結乾燥物から液剤を再調製することもできる。更に、必要に応じて適宜、等張化剤、安定剤、防腐剤、無痛化剤等を加えてもよい。

【００４１】
その他の非経口剤としては、外用液剤、軟膏等の塗布剤、直腸内投与のための坐剤等が挙げられ、常法に従って製造される。
【実施例】
【００４２】
以下、実施例をあげて本発明を更に具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。
【００４３】
［実施例１］（２Ｒ，３Ｒ）－３－（３，４－ジメトキシベンジル）－２－｛４－［４－（４－メチルピペラジノメチル）ベンゾイルオキシ］－３－メトキシベンジル｝ブチロラクトン（化合物番号１）の合成
【化５】



(1)

【００４４】
３００ｍｌのナスフラスコにアルクチゲニン１．９９ｇ（５．３ｍｍｏｌ）、ジクロロメタン８６ｍｌを入れ、次にトリエチルアミン３．８ｍｌ（２７．３ｍｍｏｌ）存在下、４－（４－メチルピペラジノメチル）ベンゾイルクロリド・２塩酸塩２．９３ｇ（８．５ｍｍｏｌ）を少量ずつ加え、室温で２４時間反応させた。反応液の溶媒を減圧留去し、酢酸エチル８０ｍｌに溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１００ｍｌ×３）及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去しフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒，クロロホルム：酢酸エチル＝５：１，クロロホルム：メタノール＝１０：１）で精製することにより、標記化合物２．４９ｇ（８０．０％）を得た。
融点：５８～６０℃
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：２．３０（３Ｈ，ｓ），２．５９（１２Ｈ，ｍ），３．００（２Ｈ，ｍ），３．５９（２Ｈ，ｓ），３．７５（３Ｈ，ｓ），３．８４（３Ｈ，ｓ），３．８６（３Ｈ，ｓ），３．８７（１Ｈ，ｍ），４．２０（１Ｈ，ｍ），６．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），６．５６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．０Ｈｚ），６．７２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８，２．２Ｈｚ），６．７９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），６．８０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），７．０５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．４７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），８．１４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ）
【００４５】
［実施例２］（３Ｒ，４Ｒ）－３－（４－ベンゾイルオキシ－３－メトキシベンジル）－４－（３，４－ジメトキシベンジル）テトラヒドロチオフェン－２－オン（化合物番号２）の合成
【化６】



(2)

【００４６】
２５ｍｌのナスフラスコに（３Ｒ，４Ｒ）－３－（４－ヒドロキシ－３－メトキシベンジル）－４－（３，４－ジメトキシベンジル）テトラヒドロチオフェン－２－オン（特開

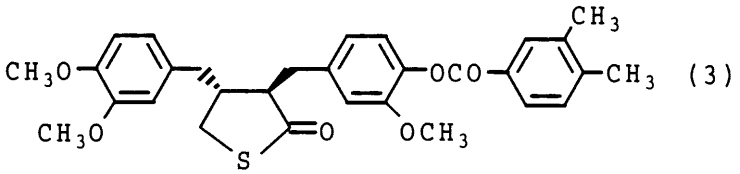
平５－３２５８０号公報（特許文献５）の実施例４に記載の化合物）５１９ｍｇ（１．３ｍｍｏｌ）、ジクロロメタン５ｍｌを入れ、次にトリエチルアミン０．２５ｍｌ（１．８ｍｍｏｌ）存在下、ベンゾイルクロリド０．１８ｍｌ（１．４ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間反応させた。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で２回、飽和食塩水で１回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去後、粗結晶７０９．７ｍｇを得た。これをフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒，ヘキサン：クロロホルム：アセトン＝１０：１０：１）で精製することにより、標記化合物５６９ｍｇ（８９．０％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：２．３０－２．６０（３Ｈ，ｍ），２．９４－３．２４（５Ｈ，ｍ），３．７５（３Ｈ，ｓ），３．８２（３Ｈ，ｓ），３．８５（３Ｈ，ｓ），６．５３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），６．５８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．２Ｈｚ），６．８０（３Ｈ，ｍ），７．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．４７－７．６４（３Ｈ，ｍ），８．１９（２Ｈ，ｍ）

【００４７】

［実施例３］（３Ｒ，４Ｒ）－４－（３，４－ジメトキシベンジル）－３－［４－（３，４－ジメチルベンゾイルオキシ）－３－メトキシベンジル］テトラヒドロチオフェン－２－オン（化合物番号３）の合成

【化７】



【００４８】

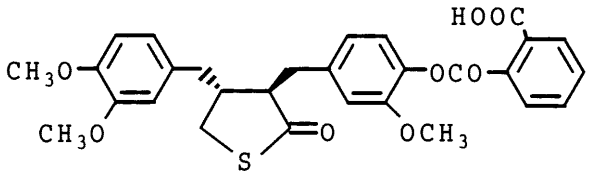
５０ｍｌのナスフラスコにアルゴン気流下、（３Ｒ，４Ｒ）－３－（４－ヒドロキシ－３－メトキシベンジル）－４－（３，４－ジメトキシベンジル）テトラヒドロチオフェン－２－オン（特開平５－３２５８０号公報（特許文献５）の実施例４に記載の化合物）１．０２ｇ（２．７ｍｍｏｌ）をジクロロメタンに溶解させ、トリエチルアミン０．９１ｍｌ（６．５ｍｍｏｌ）、続いて３，４－ジメチルベンゾイルクロリド５５６ｍｇ（３．３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液を加えた。直ちにガスを発生し、反応液が淡黄色から赤褐色に変化した。更に１時間撹拌し、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、粗結晶１．３８ｇを得た。これをフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒，ヘキサン：クロロホルム：アセトン＝１０：１０：１）で精製することにより、標記化合物１．１４ｇ（８２．７％）を白色アモルファス状物質として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：２．３４（３Ｈ，ｓ），２．３５（３Ｈ，ｓ），２．５０－２．６０（３Ｈ，ｍ），２．９０－３．２１（５Ｈ，ｍ），３．７４（３Ｈ，ｓ），３．８２（３Ｈ，ｓ），３．８５（３Ｈ，ｓ），６．５２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），６．５８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８，２．０Ｈｚ），６．７６（２Ｈ，ｍ），６．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．２６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．９１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．９６（１Ｈ，ｓ）

【００４９】

［実施例４］（３Ｒ，４Ｒ）－３－［４－（２－カルボキシベンゾイルオキシ）－３－メトキシベンジル］－４－（３，４－ジメトキシベンジル）テトラヒドロチオフェン－２－オン（化合物番号４）の合成

【化８】



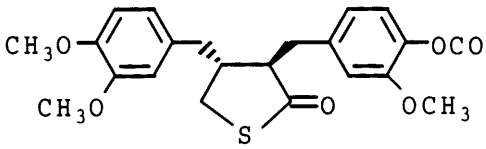
(4)

【００５０】
（１）５０ｍｌのナスフラスコにアルゴン気流下、フタル酸モノｔ－ブチルエステル１．７５ｇ（７．９ｍｍｏｌ）のクロロホルム溶液を入れ、氷浴中で撹拌し、ジシクロヘキシルカルボジイミド１．７６ｇ（８．５ｍｍｏｌ）を加えた。次に、（３Ｒ，４Ｒ）－３－（４－ヒドロキシ－３－メトキシベンジル）－４－（３，４－ジメトキシベンジル）テトラヒドロチオフェン－２－オン（特開平５－３２５８０号公報（特許文献５）の実施例４に記載の化合物）２．００ｇ（５．２ｍｍｏｌ）を加え、室温で４時間撹拌し、４－ジメチルアミノピリジン３６３ｍｇ（３ｍｍｏｌ）を加え、更に１時間室温で撹拌した。その後、フタル酸モノｔ－ブチルエステル５００ｍｇのジクロロメタン溶液及びジシクロヘキシルカルボジイミド５００．５ｍｇを加え、室温で１６時間反応させた。反応液に過剰量の酢酸エチルを加え、不溶物を除去し、溶媒を減圧留去し、粗生成物４．００ｇを得た。これをフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒，ヘキサン：クロロホルム：アセトン＝１０：１０：１）で精製することにより、標記化合物のｔ－ブチルエステル（前駆体）１．８７ｇ（６１．９％）を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．５６（９Ｈ，ｓ），２．９０－３．２２（６Ｈ，ｍ），３．７８（３Ｈ，ｓ），３．８１（３Ｈ，ｓ），３．８５（３Ｈ，ｓ），６．５３（１Ｈ，ｍ），６．５８（１Ｈ，ｍ），６．７７－６．８１（３Ｈ，ｍ），７．１８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．５４－７．５９（２Ｈ，ｍ），７．７２－７．７５（１Ｈ，ｍ），７．９０－７．９２（１Ｈ，ｍ）

【００５１】
（２）１００ｍｌのナスフラスコにアルゴン気流下、前記（１）で得た標記化合物のｔ－ブチルエステル（前駆体）１．８７ｇ（３．２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液を入れ、氷浴中でトリフルオロ酢酸５ｍｌ（６４ｍｍｏｌ）を少量ずつ加え、２時間撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、標記化合物１．７７ｇ（１００％）を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：２．９６（３Ｈ，ｍ），３．００（４Ｈ，ｍ），３．２５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．４，５．８Ｈｚ），３．７６（３Ｈ，ｓ），３．７７（３Ｈ，ｓ），３．８４（３Ｈ，ｓ），６．４７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），６．５７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．０Ｈｚ），６．６３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．７Ｈｚ），６．７３（１Ｈ，ｓ），６．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．１０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．６３－７．６９（２Ｈ，ｍ），７．９１－７．９８（２Ｈ，ｍ）

【００５２】
［実施例５］（３Ｒ，４Ｒ）－４－（３，４－ジメトキシベンジル）－３－（４－グリシルオキシ－３－メトキシベンジル）テトラヒドロチオフェン－２－オン・塩酸塩（化合物番号５）の合成

【化９】



(5)

【００５３】

（１）２００ｍｌのナスフラスコにアルゴン気流下、Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニルグリシン１．０９ｇ（６．２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液を入れ、氷浴中でジシクロヘキシルカルボジイミド１．２９ｇ（６．２ｍｍｏｌ）を加えた。１０分間撹拌した後、（３Ｒ，４Ｒ）－３－（４－ヒドロキシ－３－メトキシベンジル）－４－（３，４－ジメトキシベンジル）テトラヒドロチオフェン－２－オン（特開平５－３２５８０号公報（特許文献５）の実施例４に記載の化合物）２．００ｇ（５．２ｍｍｏｌ）を加えた。室温で約１６時間反応させ、反応液に過剰量の酢酸エチルを加え、不溶物を除去し、溶媒を減圧留去した。得られた白色アモルファス状物質３．３６ｇをフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒，ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）で精製することにより、標記化合物のＮ－ｔ－ブトキシカルボニル体（前駆体）２．６６ｇ（９３．９％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：１．４７（９Ｈ，ｓ），２．２０－２．６０（３Ｈ，ｍ），２．９０－３．２０（５Ｈ，ｍ），３．７５（３Ｈ，ｓ），３．８０（３Ｈ，ｓ），３．８５（３Ｈ，ｓ），４．２０（２Ｈ，ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），６．５０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），６．５５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．２Ｈｚ），６．７１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），６．７５（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），６．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），６．９７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ）

【００５４】

（２）２００ｍｌのナスフラスコに前記（１）で得た標記化合物のＮ－ｔ－ブトキシカルボニル体（前駆体）及び無水エーテルを加え、氷冷下、塩化水素ガスを注入し、脱保護を行った。エーテルに不溶となった塩酸塩を濾取し、減圧乾燥して標記化合物１．８８ｇ（７５．１％）を得た。

融点：１０５．５～１０６．３℃

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ：２．２０－２．７０（２Ｈ，ｍ），２．８０－３．２９（５Ｈ，ｍ），３．３０（２Ｈ，ｍ），３．７４（３Ｈ，ｓ），３．７６（３Ｈ，ｓ），３．８０（３Ｈ，ｓ），４．１３（２Ｈ，ｓ），６．６０（１Ｈ，ｓ），６．６４（１Ｈ，ｍ），６．７９－６．８９（３Ｈ，ｍ），７．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ）

【００５５】

［実施例６］βアミロイド生成抑制作用の検討

アルツハイマー病アミロイド前駆体蛋白質を過剰発現するヒト神経系培養細胞として、家族性アルツハイマー病の原因遺伝子の一つであるスウェーデン型変異前駆体蛋白質（ＡＰＰ６９５ＮＬ）を遺伝子導入したグリア系の細胞株変異Ｈ４を用いた。

被検化合物はジメチルスルホキシドに溶解し、添加時に培養液で希釈した。

【００５６】

Ｈ４－１ＮＬを１０％牛胎児血清＋１５０μｇ／ｍｌヒグロマイシンＢ含有Dulbecco's Modified Eagle Meduimにて６ｗｅｌｌプレートに均等に蒔き、ＣＯ$_{2}$インキュベーター内で一晩培養し、培地交換後に被検化合物を添加し４８時間培養した。

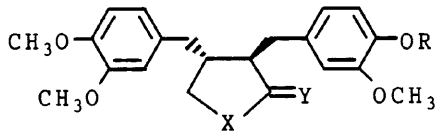
【００５７】

培養後に各ｗｅｌｌの上清を採取し、上清中のβアミロイド（Ａβ１－４０）をHuman Amyloid β（１－４０）測定キット（Ｌ）－ＩＢＬを用いて定量した。

結果（阻害率）を表１に示す。

【００５８】

【表１】



X	Y	R	阻害率(%)	実施例又は文献
O	O	H	８０	特許文献５(具体例１)
O	O	アセチル	７０	特許文献５(実施例５)
O	O	4-(4-メチルピペラジノメチル)ベンゾイル	８０	実施例１
O	O	グルコシル	７５	文献Ａ*
S	O	H	８５	特許文献５(実施例４)
S	O	ベンゾイル	６５	実施例２
S	O	3,4-ジメチルベンゾイル	８０	実施例３
S	O	2-カルボキシベンゾイル	６５	実施例４
S	O	グリシル（塩酸塩）	７５	実施例５
S	O	4-(4-メチルピペラジノメチル)ベンゾイル	７５	特許文献５(実施例７)
S	S	メチル	５０	特許文献５(実施例３)

＊　文献Ａ：Chem. Pharm. Bull., 36(9), 3667-3670 (1988)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
Ｃ０７Ｄ 333/32	***(2006.01)***	Ｃ０７Ｄ 333/32		
Ｃ０７Ｄ 333/34	***(2006.01)***	Ｃ０７Ｄ 333/34		
Ｃ０７Ｈ 17/04	***(2006.01)***	Ｃ０７Ｈ 17/04		
Ｃ０７Ｄ 307/33	***(2006.01)***	Ｃ０７Ｄ 307/32	ＣＳＰＧ	
		Ｃ０７Ｄ 307/32	Ｇ	

(72)発明者　丸山　敬
東京都板橋区常盤台一丁目１番１－７０４号
(72)発明者　竹田　茂文
茨城県稲敷郡阿見町吉原３５８６　株式会社ツムラ内
(72)発明者　里見　尚則
茨城県稲敷郡阿見町吉原３５８６　株式会社ツムラ内

Ｆターム(参考) 4C023 FA07
4C037 EA10
4C057 BB02 DD01 KK02
4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BB02 BC50 EA11 MA01 NA14 ZA16