

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6140729号
(P6140729)

(45) 発行日 平成29年5月31日 (2017.5.31)

(24) 登録日 平成29年5月12日 (2017.5.12)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 C 59/72 (2006.01)	C O 7 C 59/72 C S P
C O 7 C 323/19 (2006.01)	C O 7 C 323/19
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04

請求項の数 18 (全 75 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-549479 (P2014-549479)
 (86) (22) 出願日 平成24年12月28日 (2012.12.28)
 (65) 公表番号 特表2015-507627 (P2015-507627A)
 (43) 公表日 平成27年3月12日 (2015.3.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/077026
 (87) 国際公開番号 W02013/098374
 (87) 国際公開日 平成25年7月4日 (2013.7.4)
 審査請求日 平成27年11月26日 (2015.11.26)
 (31) 優先権主張番号 11306790.4
 (32) 優先日 平成23年12月28日 (2011.12.28)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 506236163
 ジェンフィット
 G E N F I T
 フランス、エフ-59120ルー、アヴニ
 ュ・ウージェーヌ・アヴィネ885番、リ
 ール・メトロポール、パルク・ウーロサン
 テ
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稜
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆

最終頁に続く

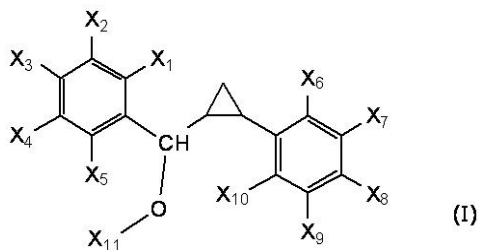
(54) 【発明の名称】 1, 3-ジフェニルプロパン誘導体、その製造および使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I)

【化1】



〔式中、

- X₁ はハロゲン原子、水素原子、R₁ または G₁ - R₁ 基であり；
- X₂ はハロゲン原子、水素原子、R₂ または G₂ - R₂ 基であり；
- X₃ はハロゲン原子、水素原子、R₃ または G₃ - R₃ 基であり；
- X₄ はハロゲン原子、水素原子、R₄ または G₄ - R₄ 基であり；
- X₅ はハロゲン原子、水素原子、R₅ または G₅ - R₅ 基であり；
- X₆、X₇、X₉ および X₁₀ は、同一または異なって、ハロゲン原子、水素原子またはアルキル基であり；
- X₈ は G₈ - R₈ 基であり；

ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は、同一または異なってアルキル基、好ましくはハロゲン化アルキル基であり；

R_8 は $-C(CH_3)_2-COOR_{12}$ 基であり；

R_{12} は水素原子またはメチル基もしくはエチル基であり；

G_1 、 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 および G_8 は、同一または異なって、酸素原子または硫黄原子であり；

X_{11} はアリアル基またはシクロアルキル基で置換されているまたは置換されていないアルキル基である。]

を有する、1,3-ジフェニルプロパン由来の化合物。

【請求項2】

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 および X_5 の少なくとも1個がそれぞれ R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 であるとき、該 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 または R_5 は、C1 - C4の、ハロゲン化されたまたはされていないアルキル基、より具体的にメチルまたはトリフルオロメチル基であることを特徴とする、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 および X_5 の少なくとも1個がそれぞれ $G_1 - R_1$ 、 $G_2 - R_2$ 、 $G_3 - R_3$ 、 $G_4 - R_4$ および $G_5 - R_5$ であるとき、該 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 または R_5 はC1 - C4の、ハロゲン化されたまたはされていないアルキル基、より具体的にメチルまたはトリフルオロメチル基であることを特徴とする、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

X_1 基、 X_2 基、 X_3 基、 X_4 基および X_5 基のうち少なくとも3個、特に3個または4個が水素原子、好ましくは X_2 、 X_4 および X_5 が水素原子または X_1 、 X_2 、 X_4 および X_5 が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化合物。

【請求項5】

X_1 基、 X_2 基、 X_3 基、 X_4 基および X_5 基がそれぞれ R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 であり、該 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 はC1 - C4の、ハロゲン化されたまたはされていないアルキル基、より具体的にメチルまたはトリフルオロメチル基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化合物。

【請求項6】

X_3 がハロゲン原子、 R_3 または $G_3 - R_3$ 基であり、 X_1 がハロゲン原子または特に水素原子であり、特に X_2 、 X_4 および X_5 が水素原子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化合物。

【請求項7】

X_1 がハロゲン原子、 R_1 または $G_1 - R_1$ 基であり、 X_3 がハロゲン原子または特に水素原子であり、特に X_2 、 X_4 および X_5 が水素原子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化合物。

【請求項8】

X_6 、 X_7 、 X_9 および X_{10} がそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子またはアルキル基であり； X_7 および X_9 基の少なくとも1個は水素原子ではないことを特徴とする、請求項1～7のいずれかに記載の化合物。

【請求項9】

X_{11} が直鎖または分枝鎖であり、アリアルまたはシクロアルキル基で置換されているかまたは置換されていない(C1 - C4)アルキル基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化合物。

【請求項10】

次のものから成る群から選択される、請求項1～9のいずれかに記載の化合物：

2 - (4 - (2 - (メトキシ(4 - プロモフェニル)メチル)シクロプロピル) - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸

2 - (4 - (2 - (メトキシ(4 - メチルフェニル)メチル)シクロプロピル) - 2, 6 - ジメチ

10

20

30

40

50

ルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸
 2 - (4 - (2 - (メトキシ(4 - (メチルチオ)フェニル)メチル)シクロプロピル) - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸
 2 - (4 - (2 - (メトキシ(4 - (トリフルオロメチル)フェニル)メチル)シクロプロピル) - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸
 2 - (4 - (2 - (ブチルオキシ(4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル) - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸
 2 - (4 - (2 - (シクロヘキシルエチルオキシ(4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル) - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸
 2 - (4 - (2 - (メトキシ(4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル) - 2 - メチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸
 2 - (4 - (2 - (メトキシ(4 - (プロピルオキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル) - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸
 2 - (4 - (2 - (メトキシ(4 - (トリフルオロメチルチオ)フェニル)メチル)シクロプロピル) - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸
 2 - (4 - (2 - (エトキシ(4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル) - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸
 2 - (4 - (2 - (ベンジルオキシ(4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル) - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸
 2 - (4 - (2 - (メトキシ(2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)メチル)シクロプロピル) - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸
 2 - (4 - (2 - (メトキシ(2 - (トリフルオロメチルオキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル) - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸
 2 - (4 - (2 - (メトキシ(4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル) - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸
 2 - (2 - イソプロピル - 4 - (2 - (メトキシ(4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸
 2 - (4 - (2 - ((2, 4 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル)(メトキシ)メチル)シクロプロピル) - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸
 2 - (4 - (2 - (メトキシ(2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル) - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸
 2 - (4 - (2 - ((2 - (ヘキシルオキシ)フェニル)(メトキシ)メチル)シクロプロピル) - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸
 2 - (2 - プロモ - 4 - (2 - (メトキシ(4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸
 2 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - (2 - (メトキシ(4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸
 2 - (2 - シクロプロピル - 4 - (2 - (メトキシ(4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸。

【請求項 1 1】

2 - (4 - (2 - (メトキシ(4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル) - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸である、請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 2】

薬学的に許容される支持体中に、請求項 1 ~ 1 1 のいずれかに記載の化合物の少なくとも 1 個を含む、医薬組成物。

【請求項 1 3】

代謝および/または炎症性疾患の処置に使用するためであって、該疾患が特に体重過剰状態、過食症、拒食症、高脂血症、異脂肪血症、低アルファリポタンパク血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL、メタボリック症候群、非アルコール性

10

20

30

40

50

脂肪性肝疾患(N A F L D)、非アルコール性脂肪肝炎(N A S H)、原発性胆汁性肝硬変、ウイルス肝炎または薬剤誘発性肝炎のような肝線維症と関連する疾患、アルコール性肝疾患、2型糖尿病、1型糖尿病、高インスリン血症、耐糖能障害、インスリン抵抗性、糖尿病合併症としてのニューロパシー、腎症、網膜症、糖尿病性足病変潰瘍または白内障、高血圧、冠動脈心疾患、心不全、鬱血性心不全、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、卒中、脳血管疾患、心筋梗塞、末梢血管疾患、白斑症、ブドウ膜炎、落葉状天疱瘡、封入体筋炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、グレーブス病、橋本病、慢性移植片対宿主病、リウマチ性関節炎、炎症性腸症候群、クローン病、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、多発性硬化症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、多嚢胞性腎疾患、多嚢胞性卵巣症候群、膵炎、腎炎、肝炎、湿疹、乾癬、皮膚炎、創傷治癒障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、脊傷傷害、急性播種性脳脊髄炎、ギランバレー症候群、血栓症、大腸または小腸の梗塞、腎不全、勃起不全、尿失禁、神経因性膀胱、眼炎症、黄斑変性症、病的血管新生、H C V感染、H I V感染およびヘリコバクター・ピロリ感染から選択される、請求項 1 ~ 1 1 のいずれかに記載の化合物。

10

【請求項 1 4】

代謝および/または炎症性疾患の処置に使用するためであって、該疾患が特に体重過剰状態、過食症、拒食症、高脂血症、異脂肪血症、低アルファリポタンパク血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低H D L、メタボリック症候群、非アルコール性脂肪性肝疾患(N A F L D)、非アルコール性脂肪肝炎(N A S H)、原発性胆汁性肝硬変、ウイルス肝炎または薬剤誘発性肝炎のような肝線維症と関連する疾患、アルコール性肝疾患、2型糖尿病、1型糖尿病、高インスリン血症、耐糖能障害、インスリン抵抗性、糖尿病合併症としてのニューロパシー、腎症、網膜症、糖尿病性足病変潰瘍または白内障、高血圧、冠動脈心疾患、心不全、鬱血性心不全、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、卒中、脳血管疾患、心筋梗塞、末梢血管疾患、白斑症、ブドウ膜炎、落葉状天疱瘡、封入体筋炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、グレーブス病、橋本病、慢性移植片対宿主病、リウマチ性関節炎、炎症性腸症候群、クローン病、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、多発性硬化症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、多嚢胞性腎疾患、多嚢胞性卵巣症候群、膵炎、腎炎、肝炎、湿疹、乾癬、皮膚炎、創傷治癒障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、脊傷傷害、急性播種性脳脊髄炎、ギランバレー症候群、血栓症、大腸または小腸の梗塞、腎不全、勃起不全、尿失禁、神経因性膀胱、眼炎症、黄斑変性症、病的血管新生、H C V感染、H I V感染およびヘリコバクター・ピロリ感染から選択される、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

20

30

【請求項 1 5】

糖尿病の処置に使用するための、請求項 1 ~ 1 1 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 6】

糖尿病の処置に使用するための、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

神経変性障害、さらに具体的にアルツハイマー病、パーキンソン病または多発性硬化症の処置に使用するための、請求項 1 ~ 1 1 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 8】

神経変性障害、さらに具体的にアルツハイマー病、パーキンソン病または多発性硬化症の処置に使用するための、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

発明の分野

本発明は、新規 1, 3 - ジフェニルプロパン誘導体、それを含む医薬組成物および特にヒトおよび動物の疾病の分野におけるその治療的使用に関する。本発明の化合物は、内因性 P P A R アゴニスト特性を有する。これらは、それゆえに、メタボリック症候群、例えば多様な形態の脂肪性肝炎、2型糖尿病、多様な神経変性障害、例えばアルツハイマー病

50

、パーキンソン病および多発性硬化症と関連する代謝および/または炎症性疾患および特に末梢および中枢の疾患の処置に特に関係する。

【背景技術】

【0002】

技術背景

ペルオキシソーム増殖活性化受容体(PPAR)は、核受容体スーパーファミリーのサブファミリーを形成する。異なる遺伝子によりコードされるPPAR[ガンマ]、PPAR[アルファ]およびPPAR[デルタ]の3種のアイソフォームが現在までに同定されている。PPARは、制限的遺伝子のエンハンサー部位における特異的ペルオキシソーム増殖因子応答配列(PPRE)に結合することにより標的遺伝子発現を制御するリガンド依存性転写因子である。PPARは、DNA結合ドメイン(DBD)およびリガンド結合ドメイン(LBD)を含む機能的ドメインから成るモジュラー構造を有する。DBDはPPAR応答遺伝子の制御領域におけるPPREと特異的に結合する。受容体のC末端側の半分に位置するLBDはリガンド依存性活性化ドメインであるAF-2を含む。各受容体は、レチノイドX受容体(RXR)とのヘテロ二量体として、そのPPREと結合する。アゴニストの結合により、PPARの配座が変わり、一部AF-2ドメインから構成される結合間隙が作られ、転写コアクティベーターの動員が起こるように安定化される。コアクティベーターは、核受容体が転写過程を開始する能力を増強する。PPREでのアゴニスト誘発PPAR-コアクティベーター相互作用の結果として、遺伝子転写が増える。PPARによる遺伝子発現の下方制御は、間接的機構により起こると考えられる(Berger J and Wagner J A, 2002)。

【0003】

PPAR[アルファ]は、肝臓、腎臓、心臓、骨格筋および褐色脂肪を含む多数の代謝的に活性な組織で発現される。これはまた単球、血管内皮および血管平滑筋細胞にも存在する。PPAR[アルファ]の活性化は、齧歯類において肝臓ペルオキシソーム増殖、肝腫大および肝発癌を誘導する。これらの毒性作用はヒトでは観察されていないが、同じ化合物が種をまたがりPPAR[アルファ]を活性化する。マウスおよびヒトでタンパク質レベルで発現される[ガンマ]1および[ガンマ]2の2種のPPAR[ガンマ]アイソフォームがある。これらは、同じ遺伝子内の差次的プロモーター使用およびその後の別のRNAプロセシングにより、後者が30個の付加的アミノ酸をN末端に含む点でのみ異なる。PPAR[ガンマ]2は主に脂肪組織で発現され、一方PPAR[ガンマ]1は広範な組織で発現される。PPAR[デルタ]は広範な組織および細胞で発現され、最高レベルの発現は消化管、心臓、腎臓、肝臓、脂肪および脳で見られる。

【0004】

Kotaは、慢性炎症性障害、例えばアテローム性動脈硬化症、関節炎および炎症性腸症候群、血管形成と関連する網膜障害、受精能の上昇および神経変性疾患を含む種々の状態の処置のためにPPARモジュレーターを使用する可能性の考察を含む、PPARに関する生物学的機構のレビューを提供する(Kota BP et al., 2005)。

【0005】

YoussefはPPAR[アルファ]アゴニスト、PPAR[ガンマ]アゴニストおよびPPAR[デルタ]アゴニストの抗炎症性効果を論じ、PPARアゴニストがアルツハイマー病のような神経疾患および炎症性腸疾患および多発性硬化症のような自己免疫性疾患の処置に役割を有し得ることを示唆する(Youssef J and Badr M, 2004)。アルツハイマー病の処置におけるPPARアゴニストの潜在的役割はCombs et al.(Combs CK et al., 2000)により記載され、パーキンソン病におけるPPARアゴニストのこのような役割はBreidert et al.(Breidert T et al., 2002)により考察されている。APPプロセシング酵素BACEの調節である、アルツハイマー病におけるPPARアゴニストの電位関連機能はSastre(Sastre M et al., 2003)により考察されている。これらの研究は、集散的に、PPARアゴニストが相補的機構を介して作用することにより多様な神経変性疾患の処置に利益をもたらし得ることを示す。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 6 】

P P A R アゴニストの抗炎症性効果についての考察は、多発性硬化症およびアルツハイマー病に関してFeinstein et al. (Feinstein DL, 2004)、慢性閉塞性肺疾患(C O P D)および喘息に関してPatel et al. (Patel HJ et al., 2003)、自己免疫性疾患に関してLovett-Racke et al. (Lovett-Racke AE et al., 2004)、乾癬に関してMalhotra et al. (Malhotra S et al., 2005)および多発性硬化症に関してStorer et al. (Storer PD et al., 2005)にも見られる。

【 0 0 0 7 】

発見されているP P A Rについてのこの広範な役割は、P P A R [アルファ]、P P A R [ガンマ]およびP P A R [デルタ]が動脈硬化プラーク形成および安定性、血栓症、血管緊張、血管形成、癌、妊娠、肺疾患、自己免疫性疾患および神経障害を含む脈管構造に関連する広範な事象において役割を有することを示唆する。

10

【 0 0 0 8 】

高トリグリセリド血症処置における有用性が証明されている両親媒性カルボン酸であるフィブラート類はP P A R [アルファ]リガンドである。クロフィブラートおよびフェノフィブラートは、P P A R [ガンマ]より10倍選択性にP P A R α を活性化することが示されている。ベザフィブラートは、全3種のP P A Rアイソフォームに同等な効果を示す汎アゴニストとして作用する。フィブラートは、トリグリセリド(TG)およびコレステロール代謝に關与する脂肪酸の代謝に關連する遺伝子(アシルC o Aシンターゼ、リポタンパク質リパーゼ、脂肪酸輸送タンパク質など)およびアポリポタンパク質(A I、A II、A V、C III)遺伝子の発現を、P P A R [アルファ]の活性化により制御し、TGおよびLDLコレステロールを低下させ、HDLコレステロールを上昇させることが知られている(Boc her V et al., 2002, Lefebvre P et al., 2006)。それゆえに、フェノフィブラートは高脂血症の治療剤として極めて有効であることが知られている。P P A R [アルファ]はまた抗炎症性および抗増殖性効果を発揮し、コレステロールの流出を刺激することによりマクロファージ中のコレステロール蓄積によるアテローム生成促進的効果を阻止する(Lefebvre P et al)。フェノフィブラートは、血圧に明瞭な作用を示すことなく、高血圧S H Rラットのタンパク尿、炎症性細胞動員および腎臓における細胞外マトリクス(E C M)タンパク質沈着を顕著に減少させる。腎臓N A D (P) Hオキシダーゼ活性低下に付随する酸化ストレスの顕著な現象はC u / Z n S O Dの活性を増加させ、フェノフィブラート処置S H Rラットの腎臓におけるp 3 8 M A P KおよびJ N Kのリン酸化の減少が検出された(Hou X et al., 2010)。フェノフィブラートは、虚血性脳において、再灌流30分後のスーパーオキシド産生、タンパク質酸化および梗塞サイズを顕著に減少させた(Wang G et al., 2010)。フェノフィブラート投与は脳梗塞体積を顕著に減少させ、ミクログリア活性化および虚血帯域への好中球浸潤を減少させた(Ouk T et al., 2009)。この効果は、虚血後内皮機能不全の部分的予防と関連した。

20

30

【 0 0 0 9 】

チアゾリジンジオン類がP P A R [ガンマ]との直接相互作用を介して、その治療効果に介在するとの知見により、この標的がグルコースおよび脂質恒常性の主要制御因子として確立された。P P A R [ガンマ]はインスリン抵抗性を改善し、それにより血糖降下効果を有する。P P A R [ガンマ]に対する既知リガンドは、不飽和脂肪酸(例えば、[アルファ]-リノレン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸)およびチアゾリジン型抗糖尿病剤(例えば、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン)のような合成化合物を含む(Bhatia V and Viswanathan P, 2006, Nagy L et al., 1998)。これらのリガンドは、インスリン抵抗性を改善し、それにより血糖値を下げるように、大脂肪細胞の過形成を抑制し、インスリン感受性小脂肪細胞の数を増やすことが知られている(Tontonoz P and Spiegelman BM, 2008, Walczak R and Tontonoz P, 2002)。

40

【 0 0 1 0 】

P P A Rおよびマクロファージと関連する最も初期の知見の一つは、P P A R [ガンマ]が、ヒトおよびマウス動脈硬化病変のマクロファージ由来泡沫細胞に高度に発現されるこ

50

とであった。その後、PPAR[ガンマ]がヒトおよびマウス単球/マクロファージで発現されることが証明されている。機能的に、PPAR[ガンマ]は単球の分化および活性化および炎症活性の制御に役割を有することが示されている(Chawla A et al., 2001, Li AC et al., 2004)。PPAR[ガンマ]リガンドがマクロファージ介在炎症応答を阻害することが多くの研究で証明されている。チアゾリジンジオン類は、これらのメディエーターの多くの分泌を阻害し(ゼラチナーゼB、IL-6、TNF-aおよびIL-1を含む)、また誘導型NOS(iNOS)の誘導発現およびスカベンジャー受容体の転写を減少させることが判明している(Chawla A et al., 2001, Li AC et al., 2004)。

【0011】

PPAR[ガンマ]の関連性が、数種のヒト自己免疫性疾患および自己免疫性疾患の動物モデルで試験されている。Kawahito et al.は、リウマチ性関節炎患者で滑膜組織がPPAR[ガンマ]を発現することを証明した(Kawahito Y et al., 2000)。PPAR[ガンマ]はマクロファージで高度に発現され、滑膜裏層線維芽細胞およびECで中程度の発現が示された。15d-PGJ2およびトログリタゾンによるPPAR[ガンマ]の活性化は、インビトロでRA滑膜細胞アポトーシスを誘発した。PPAR[ガンマ]が新たに単離されたT細胞と機能的に関連するかまたは活性化初期に機能的に関連するようになることが示唆されている。これらの研究において、PPAR[ガンマ]の2種のリガンドは、T細胞クローンによるIL-2分泌の阻害に介在するが、このようなクローンのIL-2誘発増殖は阻害しないことも証明された。いくつかの試験で、自己免疫疾患の動物モデルの修飾におけるPPAR[ガンマ]リガンドの役割が研究されている。Su et al.は、炎症性腸疾患の20
マウスモデルにおいて、チアゾリジンジオン類が結腸炎症を著しく減少させることを示した(Su CG et al., 1999)。この効果は、高レベルのPPAR[ガンマ]を発現し、炎症性サイトカインを産生できる結腸上皮細胞に対する直接的な効果の結果であることが提唱されている。Kawahito et al.は、PPAR[ガンマ]リガンドである15d-PGJ2およびトログリタゾンの腹腔内投与がアジュバント誘発関節炎を回復させることを証明した(Kawahito Y et al., 2000)。NiinoおよびFeinsteinは実験的アレルギー性脳脊髄炎に対するチアゾリジンジオンの効果を試験し、この処置がこの多発性硬化症のマウスモデルにおいて炎症を抑制し、臨床症状を低減させることを発見した(Feinstein DL et al., 2002, Niino M et al., 2001)。

【0012】

アルツハイマー病(AD)は、脳内のベータ-アミロイド原線維の細胞外沈着およびアミロイド斑と関連するミクログリア細胞の活性化により特徴付けられる。活性化ミクログリアは、その後様々な炎症産物を分泌する。Kitamura et al.は、特異的抗体を使用して正常およびADの脳におけるPPAR[ガンマ]およびCOX-1、COX-2を評価し、ADの脳でこれらの成分の発現が増加していることを発見した(Kitamura Y et al., 1999)。非ステロイド抗炎症剤(NSAID)がADの発症およびリスクの低減におよび疾患進行遅延に有効であることが示されている。Combs et al.は、全てがPPAR[ガンマ]アゴニストであるNSAID、チアゾリジンジオン類およびPGJ2が、ミクログリアおよび単球による炎症産物のベータ-アミロイド刺激分泌を阻害することを証明した。PPAR[ガンマ]アゴニストが、IL-6およびTNF-aの遺伝子のベータ-アミロイド刺激発現40
およびCOX-2の発現を阻害することが示された(Combs CK et al., 2000)。Heneka et al.は、LPSおよびIFN-aのラット小脳への微量注入が小脳顆粒細胞におけるiNOS発現と、続く細胞死を誘発することを証明した(Heneka MT et al., 2000)。PPAR[ガンマ]アゴニスト(トログリタゾンおよび15d-PGJ2を含む)の同時注射はiNOS発現および細胞死を減らしたが、選択的COX阻害剤の同時注射は効果がなかった。全体的に見て、ADにおける研究は、PPAR[ガンマ]アゴニストが脳における炎症応答を調節でき、NSAIDがそのPPAR[ガンマ]に対する効果の結果としてADにおける助けとなり得ることを示唆する。

【0013】

フェノフィブラートとロシグリタゾンの低用量組み合わせが、いずれかの薬剤単独また

10

20

30

40

50

はリシノプリルでの処置と比較して、糖尿病誘発実験腎症および腎酸化ストレスの抑制に有効であった(Arora MK et al., 2010)。フェノフィブラートとロシグリタゾンの低用量での同時投与は、脂質変化を低減し、腎酸化ストレスを抑制し、直接的腎保護作用を確実に提供することにより、糖尿病誘発腎症の発症を予防した。

【 0 0 1 4 】

P P A RリガンドはまたデュアルP P A R[ガンマ]/[アルファ]アゴニストとしても同定されている。付加的なP P A R[アルファ]アゴニスト活性により、このクラスの化合物は、脂質障害の動物モデルにおいて抗高血糖活性に加えて強力な脂質改善効果を有する。K R P - 2 9 7はT Z DデュアルP P A R[ガンマ]/[アルファ]アゴニストの例であり(Murakami K et al., 1998)、さらにD R F - 2 7 2 5およびA Z - 2 4 2は非T Z DデュアルP P A R[ガンマ]/[アルファ]アゴニストである(Cronet P et al., 2001, Lohray B B et al., 2001)。

10

【 0 0 1 5 】

近年、強力なP P A R[デルタ]リガンドが公開され、脂質代謝におけるその機能のさらなる理解を可能とした(Barak Y et al., 2002, Oliver WR, Jr. et al., 2001, Tanaka T et al., 2003, Wang YX et al., 2003)。d b / d bマウス(Leibowitz MD et al., 2000)および肥満アカゲザル(Oliver WR, Jr. et al., 2001)におけるこれらの化合物の主要な効果は、高密度リポタンパク質コレステロール(H D L - C)の増加およびトリグリセリドの減少であり、グルコースに対してほとんど効果がなかった(しかし、サルではインスリンレベルは低下した)。H D L - Cは、コレステロール逆輸送と呼ばれる過程を介して末梢細胞からコレステロールを除去するために働く。細胞コレステロールおよびリン脂質のH D L 3のアポリポタンパク質A - Iへの輸送である第一のかつ律速的段階は、A T P結合カセットトランスポーターA 1(A B C A 1)が介在する(Lawn RM et al., 1999)。P P A R[デルタ]活性化は、A B C A 1の転写調節を介してH D L - Cを増加させると考えられる(Oliver WR, Jr. et al., 2001)。それゆえに、マクロファージでA B C A 1 m R N Aを誘発することにより、P P A R[デルタ]アゴニストは患者におけるH D L - Cレベルを上昇させ、動脈硬化病変発症における主役の一つである脂質蓄積マクロファージから過剰なコレステロールを除去する。これは、H D L - Cに対してほとんど効果を示さず、主にL D L - Cを低下させるスタチン系薬剤、または効果が低く、わずかなH D L - C上昇しか誘発しない唯一の市販P P A R[アルファ]アゴニストであるフィブラートの代替治療であろう。さらに、フィブラートと同様、P P A R[デルタ]アゴニストは、心血管疾患のさらなる危険因子であるトリグリセリドも低下させる可能性を有する。

20

30

【 0 0 1 6 】

P P A R[デルタ]は骨格筋細胞に高度に発現し、さらにP P A R[デルタ]は脂肪酸代謝と関連する遺伝子の発現に関与し、骨格筋細胞または脂肪組織における脂肪酸代謝を刺激する機能を有する。特に筋原性細胞において受容体発現を欠くように操作されたP P A R[デルタ]コンディショナルノックアウトマウスは、サテライト細胞が野生型同腹仔より40%少なく、これらのサテライト細胞はインビトロで成長速度論および増殖の減少を示した(Angione AR et al., 2011)。さらに、P P A R[デルタ]筋肉の再生は、心臓毒誘発傷害後に損なわれた。これらの結果は、骨格筋代謝およびインスリン感受性調節におけるP P A R[デルタ]の機能を支持する。これらの知見と一致して、骨格筋でP P A R[デルタ]を過発現するように設計したトランスジェニックマウスは、高脂肪食餌誘発肥満またはインスリン抵抗性となる可能性が低く、その脂肪細胞のサイズは小さくなる。

40

【 0 0 1 7 】

多様な他の機構により、P P A R[デルタ]アゴニストは、他のタイプの炎症および特に肺の炎症と関連する疾患の予防、回復または処置に有効である。マウス精巣拳筋微小循環における生体顕微鏡検査を使用して、Piqueras et al.は、選択的リガンドGW501516によるP P A R[デルタ]の活性化が、T N F - アルファ誘発白血球の回転流動、付着および遊出を用量依存的様式で阻害することを示した(Piqueras L et al., 2009)。さらに、P P A R[デルタ]アゴニストは、精巣拳筋後毛細管小静脈におけるI C A M - 1、V C A M -

50

1 および E - セレクチンのような接着分子の発現を低下させた。同様に、TNF - アルファ - 活性化 H U V E C 上の生理的流動下の h P M N の回転および付着も、GW501516により顕著に阻害された。活性化内皮に対するGW501516のこれらの阻害応答は、TNF - アルファ誘発内皮 G R O 放出および V C A M - 1、E - セレクチンおよび I C A M - 1 m R N A 発現の減少を伴った。まとめると、これらの結果は、P P A R [デルタ]が、インビボおよびインビトロで好中球 - 内皮細胞を標的化することにより流動下に急性炎症を調節できることを示す(Piqueras L et al., 2009)。

【 0 0 1 8 】

腎虚血は、通常血管の機能的狭窄または器質的閉塞が原因である、腎臓の一方または両方または腎単位における虚血である。急性腎虚血は重大な罹病率および死亡率に係る。ここ50年間、本疾患の処置はほとんど進歩していない。現在透析が唯一の有効な治療である。P P A R [アルファ](Portilla D et al., 2000)、P P A R [ガンマ](Sivarajah A et al., 2003)およびP P A R [デルタ](Letavernier E et al., 2005)の活性化と急性腎虚血からの保護との関係が、文献の数は少ないが、提起されている。P P A R [デルタ]の保護作用は、おそらくその抗アポトーシス A k t シグナル伝達経路の活性化および尿細管上皮細胞の拡散増加の促進によるものである。

10

【 0 0 1 9 】

高脂血症、糖尿病またはアテローム性動脈硬化症に多面的に有用である既知 P P A R デルタアゴニストの例は、L-165041(Leibowitz MD et al., 2000)およびGW501516(Oliver W R, Jr. et al., 2001)を含む。糖尿病、腎症、ニューロパシー、網膜症、多嚢胞性卵巣症候群、高血圧、虚血、卒中、過敏性腸障害、炎症、白内障、心血管疾患、メタボリック症候群、X 症候群、高 L D L コレステロール血症、異脂肪血症(高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、混合型高脂血症および低 H D L コレステロール血症を含む)、アテローム性動脈硬化症、肥満およびそれに合併する他の脂質および代謝エネルギー恒常性と関連する障害の処置のためのさらなる新規 P P A R デルタアゴニストに対する要望がある。

20

【 0 0 2 0 】

古くからよく知られた、脂質を低下させるフィブリン酸誘導体であるベザフィブラートは、最初に臨床試験された、汎 P P A R アクティベーターである。ベザフィブラートは H D L コレステロールを有意に上昇させ、トリグリセリドを低下させ、インスリン感受性を改善し、血糖値を下げ、メタボリック症候群の特徴を有する患者における心血管事象および新規糖尿病の発生を顕著に低下させる(Tenenbaum A et al., 2005)。ベザフィブラートの試験から得られた臨床的証拠は、メタボリック症候群を含む症状への汎 P P A R による治療的概念を強く支持する。

30

【 0 0 2 1 】

ベザフィブラートおよびGW501516は、いずれも、メチオニンおよびコリン欠損(M C D)食餌によって誘導される肝臓トリグリセリドおよびチオバルピツール酸反応体含量の上昇ならびに肝細胞内の脂肪小滴、肝炎および活性化肝星細胞数の組織病理学的増加を阻害した(Nagasawa T et al., 2006)。このモデルにおいて、両リガンドとも、脂肪酸ベータ酸化と関連する肝 m R N A のレベルを上昇させ、炎症性サイトカイン類またはケモカインと関連する m R N A のレベルを低下させた。さらに、ベザフィブラートは、特徴的に血漿 A L T のレベル上昇を抑制するが、血漿アディポネクチンを増加させ、その受容体の m R N A 発現レベルを上昇させる。これらの結果は、汎 P P A R アクティベーターが非アルコール性脂肪性肝炎を改善し得ることを示唆する。

40

【 0 0 2 2 】

ベザフィブラート梗塞予防(B I P)研究の結果は、糖尿病患者に対する、2年間のベザフィブラート投与がベータ細胞機能の進行的低下およびインスリン抵抗性の増加を阻止することを証明した(Tenenbaum H et al., 2007)。B I P 治験におけるベザフィブラート治療はまた、治験進行中に治験対象外の脂質低下剤の不均衡使用にも係らず、顕著な長期心血管保護をもたらした(Goldenberg I et al., 2008)。B I P 治験の16年間の死亡率追

50

跡結果は、プラセボ群に入った患者と比較して、ベザフィブラート治療群に入った患者では、長期間にわたる死亡率のリスクが有意に11%低下することが証明された(Goldenberg I et al., 2009)。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0023】

【非特許文献1】Angione AR, et al., PPARdelta regulates satellite cell proliferation and skeletal muscle regeneration, *Skelet Muscle*, 2011, 1 (1), 33

【非特許文献2】Arora MK, et al., The low dose combination of fenofibrate and rosiglitazone halts the progression of diabetes-induced experimental nephropathy, *Eur J Pharmacol*, 2010, 636 (1-3), 137-44

10

【非特許文献3】Barak Y, et al., Effects of peroxisome proliferator-activated receptor delta on placentation, adiposity, and colorectal cancer, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99 (1), 303-8

【非特許文献4】Berger J and Wagner JA, Physiological and therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptors, *Diabetes Technol Ther*, 2002, 4 (2), 163-74

【非特許文献5】Bhatia V and Viswanathan P, Insulin resistance and PPAR insulin sensitizers, *Curr Opin Investig Drugs*, 2006, 7 (10), 891-7

【非特許文献6】Bocher V, et al., [Role of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARS) in the regulation of lipids and inflammation control], *J Soc Biol*, 2002, 196 (1), 47-52

20

【非特許文献7】Breidert T, et al., Protective action of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist pioglitazone in a mouse model of Parkinson's disease, *J Neurochem*, 2002, 82 (3), 615-24

【非特許文献8】Chawla A, et al., PPAR-gamma dependent and independent effects on macrophage-gene expression in lipid metabolism and inflammation, *Nat Med*, 2001, 7 (1), 48-52

【非特許文献9】Combs CK, et al., Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease: inhibition of beta-amyloid-stimulated proinflammatory responses and neurotoxicity by PPARgamma agonists, *J Neurosci*, 2000, 20 (2), 558-67

30

【非特許文献10】Cronet P, et al., Structure of the PPARalpha and -gamma ligand binding domain in complex with AZ 242; ligand selectivity and agonist activation in the PPAR family, *Structure*, 2001, 9 (8), 699-706

【非特許文献11】Feinstein DL, Contrasting the neuroprotective and gliotoxic effects of PPAR agonists, *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 2004, 1 (1), 29-34

【非特許文献12】Feinstein DL, et al., Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists prevent experimental autoimmune encephalomyelitis, *Ann Neurol*, 2002, 51 (6), 694-702

40

【非特許文献13】Goldenberg I, et al., Secondary prevention with bezafibrate therapy for the treatment of dyslipidemia: an extended follow-up of the BIP trial, *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51 (4), 459-65

【非特許文献14】Goldenberg I, et al., Long-term benefit of high-density lipoprotein cholesterol-raising therapy with bezafibrate: 16-year mortality follow-up of the bezafibrate infarction prevention trial, *Arch Intern Med*, 2009, 169 (5), 508-14

【非特許文献15】Heneka MT, et al., Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands reduce neuronal inducible nitric oxide synthase expression and cell death in vivo, *J Neurosci*, 2000, 20 (18), 6862-7

50

- 【非特許文献 1 6】Hou X, et al., PPARalpha agonist fenofibrate protects the kidney from hypertensive injury in spontaneously hypertensive rats via inhibition of oxidative stress and MAPK activity, *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 394 (3), 653-9
- 【非特許文献 1 7】Kawahito Y, et al., 15-deoxy-delta(12,14)-PGJ(2) induces synovial cell apoptosis and suppresses adjuvant-induced arthritis in rats, *J Clin Invest*, 2000, 106 (2), 189-97
- 【非特許文献 1 8】Kitamura Y, et al., Increased expression of cyclooxygenases and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in Alzheimer's disease brains, *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 254 (3), 582-6 10
- 【非特許文献 1 9】Kota BP, et al., An overview on biological mechanisms of PPARs, *Pharmacol Res*, 2005, 51 (2), 85-94
- 【非特許文献 2 0】Lawn RM, et al., The Tangier disease gene product ABC1 controls the cellular apolipoprotein-mediated lipid removal pathway, *J Clin Invest*, 1999, 104 (8), R25-31
- 【非特許文献 2 1】Lefebvre P, et al., Sorting out the roles of PPAR alpha in energy metabolism and vascular homeostasis, *J Clin Invest*, 2006, 116 (3), 571-80
- 【非特許文献 2 2】Leibowitz MD, et al., Activation of PPARdelta alters lipid metabolism in db/db mice, *FEBS Lett*, 2000, 473 (3), 333-6
- 【非特許文献 2 3】Letavernier E, et al., Peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta exerts a strong protection from ischemic acute renal failure, *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16 (8), 2395-402 20
- 【非特許文献 2 4】Li AC, et al., Differential inhibition of macrophage foam-cell formation and atherosclerosis in mice by PPARalpha, beta/delta, and gamma, *J Clin Invest*, 2004, 114 (11), 1564-76
- 【非特許文献 2 5】Lohray BB, et al., (-)-3-[4-[2-(Phenoxazin-10-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid [(-)-DRF 2725]: a dual PPAR agonist with potent antihyperglycemic and lipid modulating activity, *J Med Chem*, 2001, 44 (16), 2675-8
- 【非特許文献 2 6】Lovett-Racke AE, et al., Peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonists as therapy for autoimmune disease, *J Immunol*, 2004, 172 (9) 30, 5790-8
- 【非特許文献 2 7】Malhotra S, et al., Potential therapeutic role of peroxisome proliferator activated receptor-gamma agonists in psoriasis, *Expert Opin Pharmacother*, 2005, 6 (9), 1455-61
- 【非特許文献 2 8】Murakami K, et al., A novel insulin sensitizer acts as a coligand for peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR-alpha) and PPAR-gamma: effect of PPAR-alpha activation on abnormal lipid metabolism in liver of Zucker fatty rats, *Diabetes*, 1998, 47 (12), 1841-7
- 【非特許文献 2 9】Nagasawa T, et al., Effects of bezafibrate, PPAR pan-agonist, and GW501516, PPARdelta agonist, on development of steatohepatitis in mice fed a methionine- and choline-deficient diet, *Eur J Pharmacol*, 2006, 536 (1-2), 182-9 40
- 【非特許文献 3 0】Nagy L, et al., Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPARgamma, *Cell*, 1998, 93 (2), 229-40
- 【非特許文献 3 1】Niino M, et al., Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis in C57BL/6 mice by an agonist of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, *J Neuroimmunol*, 2001, 116 (1), 40-8
- 【非特許文献 3 2】Oliver WR, Jr., et al., A selective peroxisome proliferator-activated receptor delta agonist promotes reverse cholesterol transport, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98 (9), 5306-11 50

【非特許文献 3 3】Ouk T, et al., Withdrawal of fenofibrate treatment partially abrogates preventive neuroprotection in stroke via loss of vascular protection, *Vascular Pharmacol*, 2009, 51 (5-6), 323-30

【非特許文献 3 4】Patel HJ, et al., Activation of peroxisome proliferator-activated receptors in human airway smooth muscle cells has a superior anti-inflammatory profile to corticosteroids: relevance for chronic obstructive pulmonary disease therapy, *J Immunol*, 2003, 170 (5), 2663-9

【非特許文献 3 5】Piqueras L, et al., Activation of PPARbeta/delta inhibits leukocyte recruitment, cell adhesion molecule expression, and chemokine release, *J Leukoc Biol*, 2009, 86 (1), 115-22

10

【非特許文献 3 6】Portilla D, et al., Etomoxir-induced PPARalpha-modulated enzymes protect during acute renal failure, *Am J Physiol Renal Physiol*, 2000, 278 (4), F667-75

【非特許文献 3 7】Sastre M, et al., Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists modulate immunostimulated processing of amyloid precursor protein through regulation of beta-secretase, *J Neurosci*, 2003, 23 (30), 9796-804

【非特許文献 3 8】Sivarajah A, et al., Agonists of peroxisome-proliferator activated receptor-gamma reduce renal ischemia/reperfusion injury, *Am J Nephrol*, 2003, 23 (4), 267-76

20

【非特許文献 3 9】Storer PD, et al., Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists inhibit the activation of microglia and astrocytes: implications for multiple sclerosis, *J Neuroimmunol*, 2005, 161 (1-2), 113-22

【非特許文献 4 0】Su CG, et al., A novel therapy for colitis utilizing PPAR-gamma ligands to inhibit the epithelial inflammatory response, *J Clin Invest*, 1999, 104 (4), 383-9

【非特許文献 4 1】Tanaka T, et al., Activation of peroxisome proliferator-activated receptor delta induces fatty acid beta-oxidation in skeletal muscle and attenuates metabolic syndrome, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100 (26), 15924-9

【非特許文献 4 2】Tenenbaum A, et al., Dual and pan-peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) co-agonism: the bezafibrate lessons, *Cardiovasc Diabetol*, 2005, 4 14

30

【非特許文献 4 3】Tenenbaum H, et al., Long-term effect of bezafibrate on pancreatic beta-cell function and insulin resistance in patients with diabetes, *Atherosclerosis*, 2007, 194 (1), 265-71

【非特許文献 4 4】Tontonoz P and Spiegelman BM, Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma, *Annu Rev Biochem*, 2008, 77 289-312

【非特許文献 4 5】Walczak R and Tontonoz P, PPARadigms and PPARadoxes: expanding roles for PPARgamma in the control of lipid metabolism, *J Lipid Res*, 2002, 43 (2), 177-86

40

【非特許文献 4 6】Wang G, et al., Chronic treatment with fibrates elevates superoxide dismutase in adult mouse brain microvessels, *Brain Res*, 2010, 1359 247-55

【非特許文献 4 7】Wang YX, et al., Peroxisome-proliferator-activated receptor delta activates fat metabolism to prevent obesity, *Cell*, 2003, 113 (2), 159-70

【非特許文献 4 8】Youssef J and Badr M, Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors in Inflammation Control, *J Biomed Biotechnol*, 2004, 2004 (3), 156-166

【発明の概要】

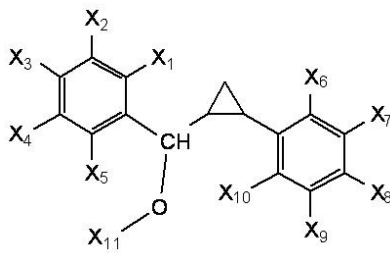
【0024】

発明の要約

50

本発明は、次の一般式

【化 1】



(I)

〔式中、

X₁ はハロゲン原子、水素原子、R₁ または G₁ - R₁ 基であり；

X₂ はハロゲン原子、水素原子、R₂ または G₂ - R₂ 基であり；

X₃ はハロゲン原子、水素原子、R₃ または G₃ - R₃ 基であり；

X₄ はハロゲン原子、水素原子、R₄ または G₄ - R₄ 基であり；

X₅ はハロゲン原子、水素原子、R₅ または G₅ - R₅ 基であり；

X₆、X₇、X₉ および X₁₀ は、同一または異なって、ハロゲン原子、水素原子またはアルキル基であり；

X₈ は G₈ - R₈ 基であり；

ここで、R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ は、同一または異なってアルキル基、好ましくはハロゲン化アルキル基であり；

R₈ は、少なくとも 1 個の COOR₁₂ 基で置換されたアルキル基であり；

R₁₂ は水素原子またはアルキル基であり；

G₁、G₂、G₃、G₄、G₅ および G₈ は、同一または異なって、酸素原子または硫黄原子であり；

X₁₁ はアリール基またはシクロアルキル基で置換されているまたは置換されていないアルキル基である。〕

を有する、1,3-ジフェニルプロパンから誘導される新規化合物を提供する。

【0025】

本発明の化合物は、内因性 PPAR アゴニスト特性を有する。

【0026】

本発明の化合物は、それゆえに、体重過剰状態、過食症、拒食症、高脂血症、異脂肪血症、低アルファリポタンパク血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低 HDL、メタボリック症候群、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、原発性胆汁性肝硬変、ウイルス肝炎または薬剤誘発肝炎のような肝線維症と関連する疾患、アルコール性肝疾患、2 型糖尿病、1 型糖尿病、高インスリン血症、耐糖能障害、インスリン抵抗性、糖尿病合併症としてのニューロパシー、腎症、網膜症、糖尿病性足病変潰瘍または白内障、高血圧、冠動脈心疾患、心不全、鬱血性心不全、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、卒中、脳血管疾患、心筋梗塞、末梢血管疾患、白斑症、ブドウ膜炎、落葉状天疱瘡、封入体筋炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、グレーブス病、橋本病、慢性移植片対宿主病、リウマチ性関節炎、炎症性腸症候群、クローン病、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、多発性硬化症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、多嚢胞性腎疾患、多嚢胞性卵巣症候群、膵炎、腎炎、肝炎、湿疹、乾癬、皮膚炎、創傷治癒障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、脊傷傷害、急性播種性脳脊髄炎、ギランバレー症候群、血栓症、大腸または小腸の梗塞、腎不全、勃起不全、尿失禁、神経因性膀胱、眼炎症、黄斑変性症、病的血管新生、HCV 感染、HIV 感染またはヘリコバクター・ピロリ感染のような代謝および/または炎症性疾患の処置に特に関係がある。

【0027】

これらは、多様な形態の脂肪性肝炎、2 型糖尿病のようなメタボリック症候群、アルツ

10

20

30

40

50

ハイマー病、パーキンソン病または多発性硬化症のような多様な神経変性障害と関連する末梢および/または中枢疾患の処置に特に有用である。

【図面の簡単な説明】

【0028】

【図1a】ラセミ体混合物としての式(I)の化合物の一般的合成スキーム。

【図1b】ラセミ体混合物としての式(I)の化合物の一般的合成スキーム。

【図2】純粋なエナンチオマー形態での式(I)の化合物の一般的合成スキーム。

【図3】具体的な一般式(I)の本発明の化合物。

【図4】db/dbマウスにおけるグルコース恒常性パラメータに対する化合物14-1-2の効果。

10

【発明を実施するための形態】

【0029】

発明の詳細な記載

本発明において、用語“アルキル”は、特に1~24個、好ましくは1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個または10個の炭素原子、より好ましくは1~4個の炭素原子を有する、飽和の、直鎖、分枝鎖または環状の、ハロゲン化または非ハロゲン化の炭化水素基をいう。例えば、アルキル基はメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、3級ブチル基、sec-ブチル基、ペンチル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基またはシクロヘキシル基であり得る。

【0030】

20

用語“シクロアルキル”は、上に定義した特定のアルキル基であり、少なくとも1個の環を形成する。シクロアルキル基は、より具体的に3~8個の炭素原子を有し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基およびシクロオクチル基である。

【0031】

用語“アリール”は、好ましくは5~14個の炭素原子、有利には6~14個の炭素原子を含み、所望によりN、O、SまたはPから選択される1個または数個のヘテロ原子で中断されていてよい(より具体的には“ヘテロアリール”と呼ぶ)、芳香族基をいう。これらは、一般的に単環または二環状であり、有利には6~14個の炭素原子を含み、例えばフェニル、-ナフチル、-ナフチル、アントラセニルまたはフルオレニルである。

30

【0032】

ハロゲン原子は、臭素原子、塩素原子、フッ素原子またはヨウ素原子と理解される。

【0033】

ハロゲン化アルキル基は、少なくとも1個のハロゲン原子を含むまたはトリフルオロメチルのような完全にハロゲン化(過ハロゲン化)されている、上に定義したアルキル基である。

【0034】

本発明はまた、一般式(I)の化合物の薬学的に許容される塩類、水和物および/または溶媒和物も含む。本発明は、さらに、一般式(I)の化合物の代謝物またはプロドラッグに関する。本発明は、さらに、一般式(I)の化合物の光学異性体および幾何異性体およびこれらの混合物を含む。本発明の化合物は1個以上の不斉中心を有し、分離した、純粋なまたは一部精製した立体異性体またはこれらのラセミ混合物としての立体異性体(光学異性体)は本発明の範囲内に入ることが意図される。

40

【0035】

特定の態様において、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 および X_5 の少なくとも1個がそれぞれ R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 であるとき、該 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 または R_5 はC1-C4の、ハロゲン化されたまたはされていないアルキル基、より具体的にメチル基またはトリフルオロメチル基である。

【0036】

特定の態様において、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 および X_5 の少なくとも1個がそれぞれ

50

$G_1 - R_1$ 、 $G_2 - R_2$ 、 $G_3 - R_3$ 、 $G_4 - R_4$ および $G_5 - R_5$ であるとき、該 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 または R_5 は C 1 - C 4 の、ハロゲン化されたまたはされていないアルキル基、より具体的にメチル基またはトリフルオロメチル基である。

【 0 0 3 7 】

本発明の一つの面において、化合物は、 X_1 基、 X_2 基、 X_3 基、 X_4 基および X_5 基のうち少なくとも 3 個、特に 3 個または 4 個が水素原子、好ましくは X_2 、 X_4 および X_5 が水素原子または X_1 、 X_2 、 X_4 および X_5 が水素原子である式 (I) のものである。

【 0 0 3 8 】

他の特定の態様において、 X_1 基、 X_2 基、 X_3 基、 X_4 基および X_5 基はそれぞれ R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 であり、該 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は C 1 - C 4 の、ハロゲン化されたまたはされていないアルキル基、より具体的にメチル基またはトリフルオロメチル基である。

10

【 0 0 3 9 】

本発明の一つの面は、 X_3 がハロゲン原子(例えば、F または Br)であり、 R_3 または $G_3 - R_3$ 基および X_1 がハロゲン原子(例えば、F または Br)または特には水素原子である一般式 (I) の化合物に関する。該態様に従い、本発明の化合物は、特に X_2 、 X_4 および X_5 が水素原子である式 (I) のものである。

【 0 0 4 0 】

本発明の他の特定の面は、 X_1 がハロゲン原子(例えば、F または Br)であり、 R_1 または $G_1 - R_1$ 基および X_3 がハロゲン原子(例えば、F または Br)または特には水素原子である一般式 (I) の化合物に関する。該態様に従い、本発明の化合物は、特に X_2 、 X_4 および X_5 が水素原子である式 (I) のものである。

20

【 0 0 4 1 】

本発明または上記特異的態様に従い、 X_3 または X_1 がそれぞれ R_3 または R_1 基であるとき、該 R_3 または R_1 基は好ましくはメチル基またはトリフルオロメチル基である。

【 0 0 4 2 】

本発明または上記特異的態様に従い、 X_3 または X_1 がそれぞれ $G_3 - R_3$ または $G_1 - R_1$ 基であるとき、該 $G_3 - R_3$ または $G_1 - R_1$ 基は好ましくはメトキシ(-OCH₃)、メチルチオ(-SCH₃)、トリフルオロメトキシ(-OCF₃)またはトリフルオロメチルチオ(-SCF₃)である。

30

【 0 0 4 3 】

本発明の他の特定の面は、 X_7 および X_9 基の少なくとも 1 個が水素原子ではない一般式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 4 4 】

本発明の特定の面に従い、化合物は、 X_6 、 X_7 、 X_9 および X_{10} がそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子またはアルキル基であり； X_7 および X_9 基の少なくとも 1 個は水素原子ではない式 (I) のものである。結果的に、 X_7 が水素であり、 X_9 がアルキル基またはハロゲン原子であるかまたは X_9 が水素であり、 X_7 がアルキル基またはハロゲン原子であるかまたは X_7 および X_9 のいずれも、同一または異なり、アルキル基および/またはハロゲン原子である。 X_7 および/または X_9 がアルキル基であるとき、該アルキル基は好ましくは(C 1 - C 4)アルキル基、例えばメチル基である。

40

【 0 0 4 5 】

本発明の一つの面において、化合物は、 X_6 および X_{10} が独立してハロゲン原子、(C 1 - C 4)アルキル基またはより好ましくは水素原子である式 (I) のものである。 X_6 および X_{10} の少なくとも 1 個が(C 1 - C 4)アルキル基であるならば、該アルキル基は好ましくはメチル基またはトリフルオロメチル基である。

【 0 0 4 6 】

本発明の他の特定の面は、 X_6 および X_7 がハロゲン原子(好ましくは塩素)であり、 X_9 および X_{10} が水素原子であるかまたは X_9 および X_{10} がハロゲン原子(好ましくは塩素)であり、 X_6 および X_7 が水素原子である一般式 (I) の化合物に関する。

50

【 0 0 4 7 】

本発明の他の特定の面は、 G_8 が酸素原子である一般式(I)の化合物に関する。

【 0 0 4 8 】

本発明の他の特定の面は、 R_8 が(C 1 - C 4)アルキル基である一般式(I)の化合物に関する。(C 1 - C 4)アルキル基は好ましくは直鎖またはより好ましくは分枝鎖である。 R_8 の例は、 $-CH(CH_3)-$ および $-C(CH_3)_2-$ を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 4 9 】

本発明の特定の面に従い、 $R_{1,2}$ は水素または(C 1 - C 4)アルキル基である。(C 1 - C 4)アルキル基は直鎖または好ましくは分枝鎖である。これは、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、イソブチル、好ましくはイソプロピルまたは3級ブチルであり得る。

10

【 0 0 5 0 】

本発明の他の特定の面は、 $X_{1,1}$ が、アリール基またはシクロアルキル基で置換されているまたは置換されていない、直鎖または分枝鎖の、(C 1 - C 4)アルキル基である、一般式(I)の化合物に関する。好ましくは、アリール基はフェニル基である。好ましくは、シクロアルキルはシクロヘキシル基である。

【 0 0 5 1 】

本発明の特定の面に従い、 $X_{1,1}$ は直鎖(C 1 - C 4)アルキル基、例えばメチル、エチル、*n*-プロピルまたは*n*-ブチル基である。

20

【 0 0 5 2 】

本発明のさらなる特異的態様に従う特異的置換基を示す好ましい一般式(I)の化合物を図3に示し、次のものを含む：

【表 1】

化合物 番号	立体異性		名称
	ラセミ化 合物	エナンチオ ピュア	
1-1	✓		2-(4-(2-(メトキシ(4-ブロモフェニル)メチル)シクロ プロピル))-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパ ン酸
1-2	✓		
2-1	✓		2-(4-(2-(メトキシ(4-メチルフェニル)メチル)シクロ プロピル))-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパ ン酸
3-1	✓		2-(4-(2-(メトキシ(4-(メチルチオ)フェニル)メチル)シ クロプロピル))-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプ ロパン酸
3-2	✓		
4-1	✓		2-(4-(2-(メトキシ(4-(トリフルオロメチル)フェニル) メチル)シクロプロピル))-2,6-ジメチルフェノキシ)-2- メチルプロパン酸
4-2	✓		
5-1	✓		2-(4-(2-(ブチルオキシ(4-(トリフルオロメトキシ)フ ェニル)メチル)シクロプロピル))-2,6-ジメチルフェノ キシ)-2-メチルプロパン酸
5-2	✓		
6-1	✓		2-(4-(2-(シクロヘキシルエチルオキシ(4-(トリフルオ ロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル))-2,6-ジ メチルフェノキシ)-2-メチルプロパン酸
6-2	✓		
7-1	✓		2-(4-(2-(メトキシ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニ ル)メチル)シクロプロピル))-2-メチルフェノキシ)-2- メチルプロパン酸
7-2	✓		
8-1	✓		2-(4-(2-(メトキシ(4-(プロピルオキシ)フェニル)メチ ル)シクロプロピル))-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチ ルプロパン酸
8-2	✓		
9-1	✓		2-(4-(2-(メトキシ(4-(トリフルオロメチルチオ)フェ ニル)メチル)シクロプロピル))-2,6-ジメチルフェノキ シ)-2-メチルプロパン酸
10-1	✓		2-(4-(2-(エトキシ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニ ル)メチル)シクロプロピル))-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパン酸
10-2	✓		
11-1	✓		2-(4-(2-(ベンジルオキシ(4-(トリフルオロメトキシ) フェニル)メチル)シクロプロピル))-2,6-ジメチルフェ ノキシ)-2-メチルプロパン酸
11-2	✓		

10

20

30

40

【表 2】

12-1	✓		2-(4-(2-(メトキシ(2-フルオロ・4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパン酸	
12-2	✓			
13-1	✓		2-(4-(2-(メトキシ(2-(トリフルオロメチルオキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパン酸	
13-2	✓			
14-1	✓		2-(4-(2-(メトキシ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパン酸	10
14-2	✓			
14-1-1		✓		
14-1-2		✓		
14-2-1		✓		
14-2-2		✓		
15-1	✓		2-(2-イソプロピル・4-(2-(メトキシ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)フェノキシ)-2-メチルプロパン酸	20
15-2	✓			
16-1	✓		2-(4-(2-((2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)(メトキシ)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパン酸	
16-2	✓			
17-1	✓		2-(4-(2-(メトキシ(2-メトキシ・4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパン酸	
18-1	✓		2-(4-(2-((2-(ヘキシルオキシ)フェニル)(メトキシ)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパン酸	30
19-1	✓		2-(2-ブromo・4-(2-(メトキシ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)フェノキシ)-2-メチルプロパン酸	
20-1	✓		2-(2,6-ジフルオロ・4-(2-(メトキシ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)フェノキシ)-2-メチルプロパン酸	
21-1	✓		2-(2-シクロプロピル・4-(2-(メトキシ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)フェノキシ)-2-メチルプロパン酸	40

【0053】

特定の面において、本発明は 2 - (4 - (2 - (メトキシ(4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル) - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸に関する。

【0054】

前記のとおり、本発明の化合物は、純粋なまたは混合物の立体異性体(ジアステレオ異性体、エナンチオマー)、ラセミ体、その幾何異性体、その塩類、その水和物、その溶媒

和物、その固体形態およびこれらの混合物を含む。

【0055】

本発明の化合物は数個の不斉中心を含む。本発明は、純粋なまたは混合物の立体異性体(ジアステレオ異性体、エナンチオマー)、ならびにラセミ体および幾何異性体を含む。エナンチオマー的に純粋な(または富化)混合物が所望であるとき、最終生成物またはキラル中間体の精製によりまたは当業者に知られた合成方法、例えば不斉合成、酵素分割、ジアステレオ異性塩形成を介する分割またはキラル固定相を使用するクロマトグラフィーにより得ることができる。

【0056】

本発明はまた本発明の化合物の“薬学的に許容される”塩類に関する。一般的に、本用語は、有機または無機塩基類または酸類から得られる微毒性または非毒性塩類をいう。これらの塩類は、本発明の化合物の最終精製工程中にまたは精製した化合物に塩を組み込むことにより得ることができる。

10

【0057】

いくつかの本発明の化合物およびその塩類は、数種の固体形態で安定であり得る。本発明は、非晶質、多形、単結晶および多結晶形態を含む、本発明の化合物の全ての固体形態を含む。

【0058】

本発明の化合物は、溶媒和されていない、または例えば水(水和物)またはエタノールのような薬学的に許容される溶媒で溶媒和された形態で存在できる。

20

【0059】

1種以上の同位体で標識した本発明の化合物もまた本発明に包含される。これらの化合物は構造的に同一であるが、構造中の少なくとも1個の原子が同位体(放射性の有無に拘わらず)で置き換えられている点で異なる。本発明の化合物の構造に包含できる同位体の例は、水素、炭素、酸素および硫黄、例えばそれぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S から選択され得る。製造が容易であり、物質のインビボでのバイオアベイラビリティ試験の範囲内で検出されるため、放射性同位体が特に好ましい。分析試験における内部標準としての使用のために、重い同位体(例えば ^2H)が特に好ましい。

【0060】

本発明はまた先に定義した一般式(I)の化合物の製造方法にも関する。本発明方法の詳細は図に示す。

30

【0061】

合成手法は特に本明細書の“実施例”に記載されている。

【0062】

得られた化合物は当分野で常法とされる古典的方法のひとつで単離できる。その後、それらを、例えば、医薬または化粧品として使用できる。

【0063】

本発明はまた医薬としての、上記化合物に関する。

【0064】

本発明の他の主体は、上記化合物の少なくとも1個を、所望により1種または数種の治療的および/または美容的活性成分とともに、薬学的に許容される担体中に含む、医薬組成物である。

40

【0065】

好ましくは、代謝および/または炎症性疾患の処置に使用するための本発明の化合物または医薬組成物に関する。代謝および/または炎症性疾患は、特に体重過剰状態、過食症、拒食症、高脂血症、異脂肪血症、低アルファリポタンパク血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL、メタボリック症候群、非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、原発性胆汁性肝硬変、ウイルス肝炎または薬剤誘発性肝炎のような肝線維症と関連する疾患、アルコール性肝疾患、2型糖尿病、1型糖尿病、高インスリン血症、耐糖能障害、インスリン抵抗性、糖尿病合併症と

50

してのニューロパシー、腎症、網膜症、糖尿病性足病変潰瘍または白内障、高血圧、冠動脈心疾患、心不全、鬱血性心不全、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、卒中、脳血管疾患、心筋梗塞、末梢血管疾患、白斑症、ブドウ膜炎、落葉状天疱瘡、封入体筋炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、グレーブス病、橋本病、慢性移植片対宿主病、リウマチ性関節炎、炎症性腸症候群、クローン病、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、多発性硬化症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、多嚢胞性腎疾患、多嚢胞性卵巣症候群、膵炎、腎炎、肝炎、湿疹、乾癬、皮膚炎、創傷治癒障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、脊傷傷害、急性播種性脳脊髄炎、ギランバレー症候群、血栓症、大腸または小腸の梗塞、腎不全、勃起不全、尿失禁、神経因性膀胱、眼炎症、黄斑変性症、病的血管新生、H C V 感染、H I V 感染またはヘリコバクター・ピロリ感染から選択される

10

【 0 0 6 6 】

より具体的に、メタボリック症候群、例えば多様な形態の脂肪性肝炎、2型糖尿病、多様な神経変性障害、例えばアルツハイマー病およびパーキンソン病と関連する末梢および/または中枢疾患の処置に使用するための本発明の化合物または医薬組成物に関する。

【 0 0 6 7 】

本発明の化合物または医薬組成物は、好ましくは糖尿病および/または神経変性障害の処置に使用する。

【 0 0 6 8 】

好ましくは、神経変性病態、さらに具体的にアルツハイマーまたはパーキンソン病の処置に使用するための本発明の化合物または医薬組成物である。

20

【 0 0 6 9 】

本発明の他の主体は、上記化合物の少なくとも1個を含む、栄養性組成物に関する。

【 0 0 7 0 】

本発明の他の主体は、代謝および/または炎症性疾患、例えば、体重過剰状態、過食症、拒食症、高脂血症、異脂肪血症、低アルファリポタンパク血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低H D L、メタボリック症候群、非アルコール性脂肪性肝疾患(N A F L D)、非アルコール性脂肪性肝炎(N A S H)、原発性胆汁性肝硬変、ウイルス肝炎または薬剤誘発性肝炎のような肝線維症と関連する疾患、アルコール性肝疾患、2型糖尿病、1型糖尿病、高インスリン血症、耐糖能障害、インスリン抵抗性、糖尿病合併症としてのニューロパシー、腎症、網膜症、糖尿病性足病変潰瘍または白内障、高血圧、冠動脈心疾患、心不全、鬱血性心不全、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、卒中、脳血管疾患、心筋梗塞、末梢血管疾患、白斑症、ブドウ膜炎、落葉状天疱瘡、封入体筋炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、グレーブス病、橋本病、慢性移植片対宿主病、リウマチ性関節炎、炎症性腸症候群、クローン病、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、多発性硬化症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、多嚢胞性腎疾患、多嚢胞性卵巣症候群、膵炎、腎炎、肝炎、湿疹、乾癬、皮膚炎、創傷治癒障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、脊傷傷害、急性播種性脳脊髄炎、ギランバレー症候群、血栓症、大腸または小腸の梗塞、腎不全、勃起不全、尿失禁、神経因性膀胱、眼炎症、黄斑変性症、病的血管新生、H C V 感染、H I V 感染またはヘリコバクター・ピロリ感染の処置のための

30

40

医薬組成物の製造のための、先に記載した化合物の少なくとも1個の使用に関する。さらに具体的に、本発明の主体は、糖尿病または神経変性障害、特にアルツハイマー、パーキンソン病または多発性硬化症の処置のための医薬組成物の製造のための、先に記載した化合物の少なくとも1個に関する。

【 0 0 7 1 】

例えば、本発明の化合物は、現在市販のまたは開発中の治療剤および/または化粧品と組み合わせて有利に使用し得る。

【 0 0 7 2 】

本発明はまた、対象、特にヒトに、上に定義した化合物または医薬組成物の有効量を投与することを含む、上に同定したのもののような代謝および/または炎症性疾患の処置方

50

法にも関する。

【0073】

本明細書において、用語“有効量”は、所望の生物学的結果を生じるのに十分な化合物の量を意味する。本明細書において、用語“対象”は哺乳動物、特にヒトを意味する。

【0074】

用語“処置”は、治癒的、対症的または予防的処置をいう。それゆえに、本発明の化合物明を、疾患が診断された対象(例えば哺乳動物、特にヒト)に使用できる。本発明の化合物明をまた疾患の進行を遅延もしくは減速させるためにまたはさらなる疾患を阻止し、そうして対象の状態を改善するためにも使用できる。本発明の化合物を、疾患の発症が予想されるまたは疾患を発症する顕著な危険を有する健常対象に投与できる。

10

【0075】

本発明の医薬組成物は、有利には、医薬用途で許容される1種または数種の添加物または媒体(例えば、医薬品との使用に適合しており、当業者に周知である、食塩水、生理的溶液、等張液など)を含む。組成物は、分散剤、可溶化剤、安定剤、防腐剤などから選択される、1種または数種の薬剤または媒体を含み得る。これらの製剤(液剤および/または注射剤および/または固体剤)として有用な添加物または媒体は、特にメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリソルベート80、マンニトール、ゼラチン、ラクトース、植物油、アカシア、リポソーム類などである。組成物は、最終的にはガレヌス製剤または長期および/または持続放出を確実にするデバイスにより、注射用懸濁液、ゲル、オイル、丸剤、坐薬、粉末、ジェルキャップ、カプセル、エアロゾルなどの形態に製剤できる。この種の製剤について、セルロース、カーボネート類またはデンプン類のような添加物を有利に使用できる。

20

【0076】

本発明の化合物または組成物は、種々の方法で、かつ種々の形態で投与できる。それゆえに、例えば、それらは全身的な方法で、経口により、非経腸的に、吸入または例えば静脈内注射などにより、筋肉内、皮下、経皮、動脈内などに経路より投与できる。注射のために、本化合物は、一般的に、例えば注射筒または点滴装置を使用して注入できる液体懸濁液の形に調整される。

【0077】

注入の速度および/または投与量は、患者、病理、投与形態などに対応して、当業者により調節できる。典型的に、本化合物は、1投与あたり1 μg ~ 2 g、好ましくは投与あたり0.1 mg ~ 1 gの投与量で投与する。投与は各日または必要に応じて1日数回であり得る。さらに、本発明の組成物は他の薬物または活性成分を含んでよい。

30

【0078】

図面の記載

図1 aおよび1 b - ラセミ体混合物としての式(I)の化合物の一般的合成スキーム

A1 kは上に定義したアルキル基を意味する。実施例5に記載する一般式(I)の化合物を、ジフェニルプロペノンエステル類から出発して、4反応工程および1(図1 a)または2(図1 aおよび図2)立体異性分割工程で製造する。図1 aに記載するとおり、実施例2に記載するジフェニルプロペノン類を使用して、実施例3のジアステレオ特異的反應工程に高度にジアステレオ選択的なプロトコルAに従い、中間体((ベンゾイル(シクロプロピル))フェニル誘導体を製造する。次いで、実施例3の中間体を使用して、実施例4の中間体アルコール類をジアステレオ異性形態の混合物として製造する。この工程で、例えばシリカゲルクロマトグラフィー(順相、40 ~ 60 μM)としてのジアステレオ異性分割を使用して、両エナンチオマー対実施例4 - 1 - 1 ~ 4 - 1 4 - 1におよび4 - 2 - 1 ~ 4 - 1 4 - 2に分割する。これらのエナンチオマー対をそれぞれ使用して、プロトコルCを使用して、実施例5からラセミ体アルコキシ(フェニル)メチル(シクロプロピル)フェニル類を製造する。最後に、プロトコルDを使用して、実施例6の本発明の化合物を、実施例5に記載する化合物から製造する。実施例5 - 1 9 - 1から出発する実施例5 - 2 1 - 1の合成に説明するとおり、そしてプロトコルF(図1 b)を使用して、さらなる置換基を導入

40

50

できる。

【0079】

図2 - 純粋なエナンチオマー形態での式(I)の化合物の一般的合成スキーム

本発明の化合物を、不斉合成、酵素分割、ジアステレオ異性塩形成を介する分割またはキラル固定相を使用するクロマトグラフィーのような当業者に知られる合成方法を使用して、その純粋なエナンチオマー形態で製造できる。一例として、図2に記載するとおり、実施例4の中間体化合物をHPLCキラルクロマトグラフィーで分割して、純粋エナンチオマーを製造する。プロトコルCおよびDを使用して、これらのエナンチオマーを実施例5および6に要約するとおりさらに修飾して、エナンチオピュアな本発明の化合物を製造する。

10

【0080】

図3 - 具体的な一般式(I)の本発明の化合物。

【0081】

図4 - db/dbマウスにおけるグルコース恒常性パラメータに対する化合物14-1-2の効果。

材料および方法に記載するとおり、糖尿病性db/dbマウスを化合物14-1-2(3mg/kg/日)で強制喫食により処置した。非空腹時血糖(A)および糖化ヘモグロビン(HbA1c)(B)をそれぞれ30日目(D30)および37日目(D37)に測定した。

【0082】

図に使用される略語：

20

【表3】

—	Cpd:	化合物	
—	DMSO:	ジメチルスルホキシド	
—	de:	ジアステレオ異性過剰	
—	Ex:	実施例	
—	Eq:	当量	
—	ee:	エナンチオマー過剰	
—	ESI-MS	エレクトロスプレーイオン化質量分析	
—	Fig.:	図	
—	IPA	イソプロピルアルコール	30
—	HPLC:	高速液体クロマトグラフィー	
—	MHz:	メガヘルツ	
—	NMR	核磁気共鳴	
—	ppm	百万分の一	
—	Rf:	保持係数	
—	Rt:	保持時間	
—	RT:	室温	
—	TFA	トリフルオロ酢酸	
—	TLC	薄層クロマトグラフィー	40
—	V:	体積	

【0083】

統計解析

統計試験はスチューデントのt検定(*/*/*/*)および/または単変量ANOVA解析、続くテューキー検定(°/°/°/°)から成る。結果をpパラメータに従いコントロール群と比較する：

°/* : p < 0.05 ; °°/*/* : p < 0.01 ; °°°/*/*/* : p < 0.001。

【実施例】

【0084】

50

古典的試薬および触媒は市販されている(供給業者としてAldrich、Alfa Aesar、Acros、FlukaまたはLancaster)。

【0085】

プロトンの核磁気共鳴スペクトル(^1H NMR)を、Bruker AC300Pスペクトロメーターで250、300または400MHzで適当な重水素化溶媒中で測定した。化学シフト()をppm(百万分率)で示し、NMRシグナルの分裂を一般的略語で記載した。

【0086】

実施例1：一般的プロトコル

ここに提供する化合物は、一般的に標準的合成方法を使用して製造し得る。出発物質は、一般的に商業的供給源、例えばInterchim、Sigma-AldrichまたはCarlo-Erbaから容易に入手可能であり、またはここに記載するとおりまたは当業者に知られる標準的合成方法を使用して製造し得る。

【0087】

本発明の化合物を、下記の合成についての一般的方法および一般的プロトコルに従い製造する。一般式(I)の化合物の製造のために適切な代表的方法を中間体および最終化合物のための反応スキーム(図1aおよび1bおよび2)に略記する。反応材および条件を適合させてよく、異なる置換基を有する本発明の範囲内のさらなる化合物を製造するためのまたはこのような化合物を高収率および/または高純度で得るための付加的工程を用いてよい。最終化合物および中間体化合物を、プロトン核磁気共鳴(^1H NMR)により構造を特徴付けした。ESI-MS(エレクトロスプレーイオン化-質量分析)によるQ-TOF(4重極-飛行時間)で質量分析を行った。最終化合物および中間体化合物の純度を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)および/または薄層クロマトグラフィー(TLC)により測定した。

【0088】

プロトコルA：

三口丸底フラスコで、窒素雰囲気下、ジフェニルプロペノン(1当量)をジメチルスルホキシド(0.2 mol/L)に溶解し、0 に冷却し、トリメチルスルホソニウムヨージドおよびNaH(1.2当量)の混合物を少量ずつ添加する。反応混合物を60 で3時間攪拌する。室温に冷却後、反応混合物を水で希釈し、溶媒、例えば酢酸エチルまたはジエチルエーテルで抽出する。併せた有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム(溶離剤：石油エーテル/酢酸エチル：95/5)により精製する。

【0089】

プロトコルB：

氷冷中のケトン(1当量)のメタノール(0.15 mol/L)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(3当量)を添加する。反応混合物を1時間、室温で攪拌し、希クエン酸(1N)をpH5まで添加する。メタノールを減圧下の蒸発により除去し、残渣を溶媒、例えばジクロロメタンまたは酢酸エチルで希釈し、塩化アンモニウム飽和溶液で洗浄する。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(連続して1~数回の精製を行い、例えば80%~100%範囲の高ジアステレオ異性過剰とし得る；特に断らない限り、溶離剤：石油エーテル/酢酸エチル：95/5)で精製して、個々のジアステレオ異性体を得る。

【0090】

プロトコルC：

氷冷(-10)中のアルコール(1当量)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(0.1~0.2 mol/L)溶液を水素化ナトリウム(1.6当量)で処理する。10分間攪拌後、適当なハロゲン化アルキル(1.2当量)を添加し、攪拌を室温で2~15時間行う。反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。併せた有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(特に断らない限り、溶離剤：石油エーテル/酢酸エチル：95/5)により精製する

。

【0091】

プロトコルD：

エステル類(1当量)を、メタノール/水：2 v / 1 v 混合物(0.1 ~ 1 mol / L)に溶解し、固形水酸化ナトリウム(20当量)を添加する。反応混合物を2時間、室温で攪拌し、テトラヒドロフラン(2 v)を添加する。さらに18時間攪拌後、反応混合物をクエン酸溶液(2 N)または塩酸(1 N)溶液で酸性化し(pH 2 ~ 3まで)、ジクロロメタンで抽出する。併せた有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下で溶媒除去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム(特に断らない限り、溶離剤：ジクロロメタン/メタノール：98 / 2 ~ 95 / 5)で精製する。

10

【0092】

プロトコルE

ラセミ混合物を、Chiralpak AD-Hカラム(250 x 20 mm; 溶離剤：ヘプタン/イソプロピルアルコール(IPA)、トリフルオロ酢酸(TFA)：96 / 4、0.1%、定組成法)を使用して分取HPLCキラルクロマトグラフィーで精製する。

【0093】

プロトコルF

中間体臭化アリール(1当量)、トリシクロヘキシルホスフィン(0.2当量)、シクロプロピルボロン酸(3当量)およびリン酸カリウム(4当量)を、窒素雰囲気下、トルエン/水：91 v / 9 v 混合物(0.03 mol / L)に入れる。酢酸パラジウム(0.1 - 1当量)を添加し、反応混合物を100 で3時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、濾過し、水で洗浄する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下で溶媒除去後、残渣をさらに精製せずにまたは必要であればシリカゲルクロマトグラフィーカラム(溶離剤：石油エーテル/酢酸エチル：95 / 5 ~ 9 / 1)で精製して使用する。

20

【0094】

実施例2：中間体ジフェニルプロペノン類の合成

【0095】

出発ジフェニルプロペノンエステル類(表2 - 1)を、WO 2004 005 233に記載の方法に従い製造した。

【表 4】

表 2-1 :

出発ジフェニルプロペノン類	¹ H NMR (MHz, 溶媒) データ	
- 実施例 2-1: エチル 2-(4-(3-(4-ブ ^o ロモフェニル)-3-オキソプロ ^o -1-エニル)-2,6-ジ ^o メチルフェノキシ)-2-メチルプロ ^o ノエト	- (250 MHz, CDCl ₃) 1.37 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.50 (s, 6H); 2.25 (s, 6H); 4.30 (q, 2H, J=7.1Hz); 7.28 (s, 2H); 7.36 (d, 1H, J=15.7Hz); 7.64 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.72 (d, 1H, J=15.7Hz); 7.88 (d, 2H, J=8.1Hz)	10
- 実施例 2-2: エチル 2-(4-(3-(4-メチルフェニル)-3-オキソプロ ^o -1-エニル)-2,6-ジ ^o メチルフェノキシ)-2-メチルプロ ^o ノエト	- (250 MHz, CDCl ₃) 1.39 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.56 (s, 6H); 2.28 (s, 6H); 2.46 (s, 3H); 4.33 (q, 2H, J=7.1Hz); 7.31-7.34 (m, 4H); 7.45 (d, 1H, J=15.7Hz); 7.73 (d, 1H, J=15.7Hz); 7.96 (d, 2H, J=8.1Hz)	
- 実施例 2-3: エチル 2-(4-(3-(4-メチルチオフェニル)-3-オキソプロ ^o -1-エニル)-2,6-ジ ^o メチルフェノキシ)-2-メチルプロ ^o ノエト	- (250 MHz, CDCl ₃) 1.37 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.50 (s, 6H); 2.25 (s, 6H); 2.54 (s, 3H); 4.30 (q, 2H, J=7.1Hz); 7.22-7.37 (m, 4H); 7.41 (d, 1H, J=15.7Hz); 7.71 (d, 1H, J=15.7Hz); 7.96 (d, 2H, J=8.1Hz)	20
- 実施例 2-4: エチル 2-(4-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-オキソプロ ^o -1-エニル)-2,6-ジ ^o メチルフェノキシ)-2-メチルプロ ^o ノエト	- (250 MHz, CDCl ₃) 1.37 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.50 (s, 6H); 2.25 (s, 6H); 4.31 (q, 2H, J=7.1Hz); 7.30 (s, 2H); 7.37 (d, 1H, J=15.7Hz); 7.72 (d, 1H, J=15.7Hz); 7.76 (d, 2H, J=8.1Hz); 8.09 (d, 2H, J=8.1Hz)	
- 実施例 2-5: エチル 2-(4-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-オキソプロ ^o -1-エニル)-2,6-ジ ^o メチルフェノキシ)-2-メチルプロ ^o ノエト	- (300 MHz, CDCl ₃) 1.37 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.51 (s, 6H); 2.26 (s, 6H); 4.31 (q, 2H, J=7.1Hz); 7.30 (s, 2H); 7.32 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.39 (d, 1H, J=15.4Hz); 7.73 (d, 1H, J=15.4Hz); 8.07 (d, 2H, J=8.2Hz)	30
- 実施例 2-6: エチル 2-(4-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-オキソプロ ^o -1-エニル)-2-メチルフェノキシ)-2-メチルプロ ^o ノエト	- (250 MHz, CDCl ₃) 1.24 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.65 (s, 6H); 2.28 (s, 3H); 4.25 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.64 (d, 1H, J=8.5Hz); 7.27-7.38 (m, 4H); 7.47 (s, 1H); 7.75 (d, 1H, J=15.7Hz); 8.06 (d, 2H, J=8.1Hz)	40

【表5】

<p>- 実施例 2-7: エチル 2-(4-(3-(4-(⁷ロビ⁹ルオキシ)フェニル)-3-オキソプロポ-1-エニル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート</p>	<p>- (250 MHz, CDCl₃) 1.06 (t, 3H, J=7.4Hz); 1.37 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.50 (s, 6H); 1.70-1.82 (m, 2H); 2.25 (s, 6H); 4.01 (t, 2H, J=7.4Hz); 4.30 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.97 (d, 2H, J=8.9Hz); 7.28 (s, 2H); 7.44 (d, 1H, J=15.6Hz); 7.70 (d, 1H, J=15.6Hz); 8.03 (d, 2H, J=8.9Hz)</p>	10
<p>- 実施例 2-8: エチル 2-(4-(3-(4-(トリフルオロメチルチオ)フェニル)-3-オキソプロポ-1-エニル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート</p>	<p>- (250 MHz, CDCl₃) 1.39 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.56 (s, 6H); 2.28 (s, 6H); 4.33 (q, 2H, J=7.1Hz); 7.32 (s, 2H); 7.40 (d, 1H, J=15.5Hz); 7.75 (d, 1H, J=15.5Hz); 7.80 (d, 2H, J=8.1Hz); 8.05 (d, 2H, J=8.1Hz)</p>	10
<p>- 実施例 2-9: エチル 2-(4-(3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-オキソプロポ-1-エニル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート</p>	<p>- (250 MHz, CDCl₃) 1.36 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.50 (s, 6H); 2.24 (s, 6H); 4.30 (q, 2H, J=7.1Hz); 7.21 (dd, 1H, J=15.7Hz); 7.26 (s, 2H); 7.45 (d, 1H, J=10.1Hz); 7.53 (d, 1H, J=8.1Hz); 7.61 (dd, 1H, J=15.8Hz); 7.87 (t, 1H, J=7.2Hz)</p>	20
<p>- 実施例 2-10: エチル 2-(4-(3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-オキソプロポ-1-エニル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート</p>	<p>- (250 MHz, CDCl₃) 1.38 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.49 (s, 6H); 2.22 (s, 6H); 4.30 (q, 2H, J=7.1Hz); 7.08 (d, 1H, J=16.0Hz); 7.22 (s, 2H); 7.33-7.43 (m, 2H); 7.45 (d, 1H, J=15.7Hz); 7.55 (td, 1H, J=8.1Hz, 1.9Hz); 8.09 (dd, 1H, J=8.1Hz, 1.9Hz)</p>	30
<p>- 実施例 2-11: エチル 2-(2-イソプロピル-4-(3-オキソプロポ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロポ-1-エニル)フェノキシ)-2-メチルプロパノエート</p>	<p>- (300 MHz, CDCl₃): 1.20-1.28 (m, 9H); 1.67 (s, 6H); 3.36 (m, 1H); 4.22 (q, 2H, J=7.0Hz); 6.62 (d, 1H, J=8.7Hz); 7.32-7.38 (m, 4H); 7.50 (d, 1H, J=2.3Hz); 7.75 (d, 1H, J=15.7Hz); 8.05 (m, 2H)</p>	30
<p>- 実施例 2-12: エチル 2-(4-(3-(2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-3-オキソプロポ-1-エニル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート</p>	<p>- (300 MHz, CDCl₃): 1.36 (t, 3H, J=7.0Hz); 1.49 (s, 6H); 2.22 (s, 6H); 4.30 (q, 2H, J=7.0Hz); 6.93 (d, 1H, J=16.3Hz); 7.15 (d, 1H, J=16.3Hz); 7.19 (s, 2H); 7.58 (d, 1H, J=8.4Hz); 7.90 (d, 1H, J=8.4Hz); 8.02 (s, 1H)</p>	40

【0096】

【表 6】

<p>- 実施例 2-13: エチル 2-(4-(3-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-オキソプロポ-1-エニル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート</p>	<p>- (300 MHz, CDCl₃): 1.36 (t, 3H, J=7.0Hz); 1.50 (s, 6H); 2.24 (s, 6H); 3.92 (s, 3H); 4.30 (q, 2H, J=7.0Hz); 6.82 (d, 1H); 6.90 (d, 1H, J=8.5Hz); 7.20 (d, 1H, J=15.7Hz); 7.23 (s, 2H); 7.50 (d, 1H, J=15.7Hz); 7.62 (d, 1H, J=8.5Hz)</p>	
<p>- 実施例 2-14: エチル 2-(4-(3-(2-(ヘキシルオキシ)フェニル)-3-オキソプロポ-1-エニル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート</p>	<p>- (250 MHz, CDCl₃): 0.79 (t, 3H, J=7.0Hz); 1.14-1.26 (m, 4H); 1.36 (t, 3H, J=7.0Hz); 1.39-1.46 (m, 2H); 1.48 (s, 6H); 1.72-1.83 (m, 2H); 2.22 (s, 6H); 4.04 (t, 2H, J=6.3Hz); 4.29 (q, 2H, J=7.0Hz); 6.94-7.03 (m, 2H); 7.21 (s, 2H); 7.34 (d, 1H, J=15.8Hz); 7.38-7.49 (m, 1H); 7.51 (d, 1H, J=15.8Hz); 7.62 (dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.8Hz)</p>	10
<p>- 実施例 2-15: エチル 2-(2-プロポ-4-(3-オキソ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロポ-1-エニル)フェノキシ)-2-メチルプロパノエート</p>	<p>- (250 MHz, CDCl₃): 1.26 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.68 (s, 6H); 4.25 (q, 2H, J=7.2Hz); 6.81 (d, 1H, J=8.6Hz); 7.33 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.50 (d, 1H, J=15.7Hz); 7.43 (dd, 1H, J=8.6Hz, J=2.2Hz); 7.70 (d, 1H, J=15.7Hz); 7.88 (d, 1H, J=2.2Hz); 8.06 (d, 2H, J=8.5Hz)</p>	20
<p>- 実施例 2-16: エチル 2-(2,6-ジフルオロ-4-(3-オキソ-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロポ-1-エニル)フェノキシ)-2-メチルプロパノエート</p>	<p>- (250 MHz, CDCl₃): 1.32 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.6 (s, 6H); 4.27 (q, 2H, J=7.2Hz); 7.13-7.24 (m, 2H); 7.3-7.42 (m, 3H); 7.65 (d, 1H, J=15.7Hz); 8.06 (d, 2H, J=8.5Hz)</p>	30

【0097】

実施例 3 : 本発明に従う中間体ベンゾイルシクロプロピル誘導体の合成

図 1 a に記載し、表 3 - 1 に要約するこれらの中間体化合物の合成を、実施例 1 に記載するプロトコル A を使用して実施した。

【表 7】

表 3-1 :

実施例	組織名	
	出発物質, プロトコル, 収率.	¹ H NMR (MHz, 溶媒) データ
実施例 3-1	- エチル 2-(4-(2-(4-プロモヘンソ ^o イル)シクロプロピ ^o ル)-2,6-ジ ^o メチルフェノキシ)-2-メチルプロパ ^o ノエート	
	- 実施例 2-1, プロトコル A, - 収率: 93 %.	- (250 MHz, CDCl ₃): 1.35 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.46 (s, 6H); 1.50-1.56 (m, 1H); 1.83-1.90 (m, 1H); 2.18 (s, 6H); 2.55-2.63 (m, 1H); 2.74-2.81 (m, 1H); 4.29 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.75 (s, 2H); 7.60 (d, 2H, J=8.6Hz); 7.86 (d, 2H, J=8.6Hz).
実施例 3-2	- エチル 2-(4-(2-(4-メチルヘンソ ^o イル)シクロプロピ ^o ル)-2,6-ジ ^o メチルフェノキシ)-2-メチルプロパ ^o ノエート	
	- 実施例 2-2, プロトコル A, - 収率: 96%.	- (250 MHz, CDCl ₃): 1.34 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.48 (s, 6H); 1.46-1.52 (m, 1H); 1.83-1.90 (m, 1H); 2.21 (s, 6H); 2.44 (s, 3H); 2.55-2.64 (m, 1H); 2.83-2.87 (m, 1H); 4.32 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.78 (s, 2H); 7.28 (d, 2H, J=8.3Hz); 7.93 (d, 2H, J=8.3Hz).
実施例 3-3	- エチル 2-(4-(2-(4-(メチルチオ)ヘンソ ^o イル)シクロプロピ ^o ル)-2,6-ジ ^o メチルフェノキシ)-2-メチルプロパ ^o ノエート	
	- 実施例 2-3, プロトコル A, - 収率: 96 %.	- (250 MHz, CDCl ₃): 1.34 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.46 (s, 6H); 1.44-1.50 (m, 1H); 1.82-1.86 (m, 1H); 2.18 (s, 6H); 2.52 (s, 3H); 2.53-2.62 (m, 1H); 2.73-2.82 (m, 1H); 4.29 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.75 (s, 2H); 7.28 (d, 2H, J=8.6Hz); 7.92 (d, 2H, J=8.6Hz).
実施例 3-4	- エチル 2-(4-(2-(4-(トリフルオロメチル)ヘンソ ^o イル)シクロプロピ ^o ル)-2,6-ジ ^o メチルフェノキシ)-2-メチルプロパ ^o ノエート	
	- 実施例 2-4, プロトコル A, - 収率: 92 %.	- (250 MHz, CDCl ₃): 1.36 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.47 (s, 6H); 1.50-1.56 (m, 1H); 1.86-1.94 (m, 1H); 2.19 (s, 6H); 2.59-2.67 (m, 1H); 2.78-2.85 (m, 1H); 4.29 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.76 (s, 2H); 7.73 (d, 2H, J=8.2Hz); 8.09 (d, 2H, J=8.2Hz).

【表 8】

実施例 3-5	- エチル 2-(4-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)ヘンソ [°] イル)シクロプロピ [°] ル)-2,6-ジ [°] メチルフェノキシ)-2-メチルプロパ [°] ノエ- ト	
	- 実施例 2-5, フ [°] ロトコル A, - 収率: 94%.	- (300 MHz, CDCl ₃): 1.36 (t, 3H, J=7.0Hz); 1.47 (s, 6H); 1.49-1.57 (m, 1H); 1.84-1.91 (m, 1H); 2.16 (s, 6H); 2.57-2.64 (m, 1H); 2.76-2.82 (m, 1H); 4.30 (q, 2H, J=7.0Hz); 6.76 (s, 2H); 7.29-7.33 (m, 2H); 8.03-8.07 (m, 2H).
実施例 3-6	- エチル 2-(4-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)ヘンソ [°] イル)シクロプロピ [°] ル)-2-メチルフェノキシ)-2-メチルプロパ [°] ノエ- ト	
	- 実施例 2-6, フ [°] ロトコル A, - 収率: 88%.	- (250 MHz, CDCl ₃): 1.35 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.61 (s, 6H); 1.44-1.50 (m, 1H); 1.86-1.94 (m, 1H); 2.18 (s, 3H); 2.61-2.69 (m, 1H); 2.76-2.83 (m, 1H); 4.28 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.61-6.65 (m, 1H); 6.87 (d, 1H, J=8.4Hz); 6.96 (s, 1H); 7.31 (d, 2H, J=8.6Hz); 8.04 (d, 2H, J=8.6Hz).
実施例 3-7	- エチル 2-(4-(2-(4-(プロピ [°] ルオキシ)ヘンソ [°] イル)シクロプロピ [°] ル)-2,6-ジ [°] メチルフェノキシ)-2-メチルプロパ [°] ノエ- ト	
	- 実施例 2-7, フ [°] ロトコル A, - 収率: 99%.	- (250 MHz, CDCl ₃): 1.04 (t, 3H, J=7.4Hz); 1.35 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.46 (s, 6H); 1.44-1.50 (m, 1H); 1.75-1.89 (m, 3H); 2.18 (s, 6H); 2.51-2.59 (m, 1H); 2.76-2.83 (m, 1H); 3.96 (t, 2H, J=7.1Hz); 4.28 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.76 (s, 2H); 6.92 (d, 2H, J=8.7Hz); 7.98 (d, 2H, J=8.7 Hz).
実施例 3-8	- エチル 2-(4-(2-(4-(トリフルオロメチルチオ)ヘンソ [°] イル)シクロプロピ [°] ル)-2,6-ジ [°] メチルフェノキシ)-2-メチルプロパ [°] ノエ- ト	
	- 実施例 2-8, フ [°] ロトコル A, - 収率: 80%.	- (250 MHz, CDCl ₃): 1.35 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.47 (s, 6H); 1.50-1.57 (m, 1H); 1.84-1.91 (m, 1H); 2.19 (s, 6H); 2.59-2.65 (m, 1H); 2.79-2.83 (m, 1H); 4.29 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.77 (s, 2H); 7.72 (d, 2H, J=8.3Hz); 8.01 (d, 2H, J=8.3Hz).
実施例 3-9	- エチル 2-(4-(2-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルヘンソ [°] イル)シクロプロピ [°] ル)-2,6-ジ [°] メチルフェノキシ)-2-メチルプロパ [°] ノエ- ト	

【 0 0 9 8 】

【表 9】

	- 実施例 2-9, プロトコル A, - 収率: 77%.	- (250 MHz, CDCl ₃): 1.35 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.46 (s, 6H); 1.51-1.60 (m, 1H); 1.88-1.95 (m, 1H); 2.19 (s, 6H); 2.65-2.73 (m, 1H); 2.78-2.86 (m, 1H); 4.28 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.76 (s, 2H); 7.38-7.46 (m, 1H); 7.41-7.47 (m, 1H); 7.68-7.74 (m, 1H).	
実施例 3-10	- エチル 2-(4-(2-(2-トリフルオロメトキシベンゾイル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート		10
	- 実施例 2-10, プロトコル A, - 収率: 80%.	- (250 MHz, CDCl ₃): 1.36 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.45 (s, 6H); 1.50-1.56 (m, 1H); 1.84-1.91 (m, 1H); 2.17 (s, 6H); 2.66-2.75 (m, 2H); 4.28 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.73 (s, 2H); 7.27-7.33 (m, 1H); 7.35-7.41 (m 1H); 7.49-7.55 (m, 1H); 7.61-7.66 (m, 1H).	
実施例 3-11	- エチル 2-(2-イソプロピル-4-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル)シクロプロピル)フェノキシ)-2-メチルプロパノエート		20
	- 実施例 2-11, プロトコル A, - 収率: 95%.	- (250 MHz, CDCl ₃): 1.18-1.27 (m, 9H); 1.50-1.57 (m, 1H); 1.60 (s, 6H); 1.85-1.92 (m, 1H); 2.61-2.69 (m, 1H); 2.74-2.81 (m, 1H); 3.36 (hept, 1H, J=6.7Hz); 4.24 (q, 2H, J=7.0Hz); 6.6 (d, 1H, J=8.2Hz); 6.81 (dd, 1H, J=8.5Hz, 2.5Hz); 7.03 (d, 1H, J=2.5Hz); 7.28 (d, 2H, J=8.5Hz); 8.04 (d, 2H, J=8.5Hz)	30
実施例 3-12	- エチル 2-(4-(2-(2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート		
	- 実施例 2-12, プロトコル A, - 収率: 88%.	- (250 MHz, CDCl ₃): 1.34 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.45 (s, 6H); 1.59-1.68 (m, 1H); 1.93-2.01 (m, 1H); 2.16 (s, 6H); 2.43-2.50 (m, 1H); 2.69-2.78 (m, 1H); 4.28 (q, 2H, J=7.2Hz); 6.72 (s, 2H); 7.66 (d, 1H, J=8.2Hz); 7.88 (d, 1H, J=8.2Hz); 7.96 (br s, 1H)	40
実施例 3-13	- エチル 2-(4-(2-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート		

【表 10】

	- 実施例 2-13, プロトコル A, - 収率: 95%.	- (250 MHz, CDCl ₃): 1.39 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.42-1.51 (m, 7H); 1.91-1.96 (m, 1H); 2.21 (s, 6H); 2.48-2.58 (m, 1H); 2.82-2.91 (m, 1H); 3.73 (s, 3H); 4.32 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.74-6.81 (m, 3H); 6.83-6.95 (m, 1H); 7.68 (d, 1H, J=8.5Hz)	
実施例 3-14	- エチル 2-(4-(2-(2-(ヘキシルオキシ)ベンゾイル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェニル)-2-メチルプロパノエート		
	- 実施例 2-14, プロトコル A, - 収率: 91%.	- (250 MHz, CDCl ₃): 0.88 (t, 3H, J=7.0Hz); 1.17-1.29 (m, 4H); 1.3-1.42 (m, 5H); 1.45 (s, 6H); 1.52-1.63 (m, 3H); 1.78-1.85 (m, 1H); 2.16 (s, 6H); 2.54-2.63 (m, 1H); 3.01-3.1 (m, 1H); 3.96 (t, 2H, J=6.5Hz); 4.28 (q, 2H, J=7.2Hz); 6.72 (s, 2H); 6.9-6.99 (m, 2H); 7.37-7.44 (m, 1H); 7.59 (dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.8Hz)	10 20
実施例 3-15	- エチル 2-(2-ブロモ-4-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル)シクロプロピル)フェニル)-2-メチルプロパノエート		
	- 実施例 2-15, プロトコル A, - 収率: 95%.	- (250 MHz, CDCl ₃): 1.29 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.47-1.55 (m, 1H); 1.62 (s, 6H); 1.85-1.92 (m, 1H); 2.59-2.67 (m, 1H); 2.74-2.82 (m, 1H); 4.26 (q, 2H, J=7.2Hz); 6.8 (d, 1H, J=8.5Hz); 6.99 (dd, 1H, J=8.5Hz, J=2.5Hz); 7.27-7.34 (m, 3H); 8.03 (d, 2H, J=8.5Hz)	30
実施例 3-16	- エチル 2-(2,6-ジフルオロ-4-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル)シクロプロピル)フェニル)-2-メチルプロパノエート		
	- 実施例 2-16, プロトコル A, - 収率: 83%.	- (250 MHz, CDCl ₃): 1.32 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.45-1.54 (m, 1H); 1.55 (s, 6H); 1.86-1.93 (m, 1H); 2.59-2.67 (m, 1H); 2.76-2.86 (m, 1H); 4.25 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.64-6.75 (m, 2H); 7.29-7.33 (m, 2H); 8.02-8.06 (m, 2H)	40

【0099】

実施例 4：本発明に従う中間体アルコール類の合成

図 1 a に記載し、表 4 - 1 に要約するエナンチオマー対の合成を、実施例 1 に記載するプロトコル B を使用して行った。純粋エナンチオマーの製造の実施例 (図 2) のとおり、実施例 4 - 5 - 1 および 4 - 5 - 2 をプロトコル E に従い精製して、純粋エナンチオマーである実施例 4 - 5 - 1 - 1 と実施例 4 - 5 - 1 - 2 および実施例 4 - 5 - 2 - 1 と実施例 4 - 5 - 2 - 2 をそれぞれ製造した。

【表 1 1】

表 4-1 :

実施例	組織名	
	出発物質, プロトコル, 精製, 収率.	¹ H NMR (MHZ, 溶媒) データ
実施例 4-1-1	エチル 2-(4-(2-((4-ブ ロモフェニル)(ヒト ロキシ)メチル)シクロ プロピル)-2,6-ジ メチルフェノキシ)-2- メチルプロパノ エート	
	- 実施例 3-1, プロトコル B, - 収率: 43%.	- (250 MHz, CDCl ₃): 0.91-1.04 (m, 2H); 1.36 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.41-1.46 (m, 1H); 1.44 (s, 6H); 1.92-1.98 (m, 1H); 2.15 (s, 6H); 4.20 (dd, 1H, J=8.3Hz, 3.1Hz); 4.28 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.66 (s, 2H); 7.32 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.49 (d, 2H, J=8.5Hz) - Rf (石油エーテル/酢酸エチル, 8/2) = 0.47.
実施例 4-1-2	- エチル 2-(4-(2-((4-ブ ロモフェニル)(ヒト ロキシ)メチル)シクロ プロピル)-2,6-ジ メチルフェノキシ)-2- メチルプロ パノエート	
	- 実施例 3-1, プロトコル B, - 収率: 9%.	- (250 MHz, CDCl ₃): 0.83-0.99 (m, 1H); 1.07-1.12 (m, 1H); 1.30-1.36 (m, 1H); 1.33 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.43 (s, 6H); 1.84-1.90 (m, 1H); 2.12 (s, 6H); 4.26 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.31-4.35 (m, 1H); 6.58 (s, 2H); 7.31 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.47 (d, 2H, J=8.5Hz) - Rf (石油エーテル/酢酸エチル, 8/2) = 0.37.
実施例 4-2-1	- エチル 2-(4-(2-((4-メ チルフェニル)(ヒト ロキシ)メチル)シクロ プロピル)-2,6-ジ メチルフェノキシ)-2- メチルプロパ ノエート	
	- 実施例 3-2, プロトコル B, - 収率: 54%.	- (400 MHz, CDCl ₃): 0.86-1.04 (m, 2H); 1.39 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.48 (s, 6H); 1.50-1.58 (m, 1H); 1.91-2.02 (m, 1H); 2.18 (s, 6H); 2.39 (s, 3H); 4.21 (dd, 1H, J=7.7Hz, J=3.1Hz); 4.31 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.70 (s, 2H); 7.21 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.36 (d, 2H, J=8.2Hz) - Rf (石油エーテル/酢酸エチル, 8/2) = 0.40.
実施例 4-2-2	- エチル 2-(4-(2-((4-メ チルフェニル)(ヒト ロキシ)メチル)シクロ プロピル)-2,6-ジ メチルフェノキシ)-2- メチルプロパ ノエート	

10

20

30

40

【表 1 2】

	<p>- 実施例 3-2, プロトコル B, - 収率: 29%.</p>	<p>- (250 MHz, CDCl₃): 0.86-1.05 (m, 1H); 1.09-1.22 (m, 1H); 1.36 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.46 (s, 6H); 1.50-1.58 (m, 1H); 1.84-1.90 (m, 1H); 2.15 (s, 6H); 2.37 (s, 3H); 4.30 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.32-4.39 (m, 1H); 6.62 (s, 2H); 7.19 (d, 2H, J=8.0Hz); 7.35 (d, 2H, J=8.0Hz) - Rf(石油エーテル/酢酸エチル, 8/2) = 0.32.</p>	10
実施例 4-3-1	<p>- 実施例 3-3, プロトコル B, - 収率: 36%.</p>	<p>- (250 MHz, CDCl₃): 0.86-1.04 (m, 2H); 1.33 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.45 (s, 6H); 1.45-1.52 (m, 1H); 1.91-2.02 (m, 1H); 2.15 (s, 6H); 2.49 (s, 3H); 4.20 (dd, 1H, J=7.9Hz, J=3.3Hz); 4.28 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.67 (s, 2H); 7.25 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.36 (d, 2H, J=8.2Hz). - Rf(石油エーテル/酢酸エチル, 7/3) = 0.42.</p>	20
実施例 4-3-2	<p>- 実施例 3-3, プロトコル B, - 収率: 17%..</p>	<p>- (250 MHz, CDCl₃): 0.86-1.05 (m, 1H); 1.09 -1.22 (m, 1H); 1.33 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.43 (s, 6H); 1.42-1.48 (m, 1H); 1.83-1.88 (m, 1H); 2.12 (s, 6H); 2.48 (s, 3H); 4.27 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.35 (dd, 1H, J=7.2Hz J=3.4Hz); 6.59 (s, 2H); 7.24 (d, 2H, J=8.3Hz); 7.36 (d, 2H, J=8.3Hz). - Rf(石油エーテル/酢酸エチル, 7/3) = 0.33.</p>	30
実施例 4-4-1	<p>- エチル 2-(4-(2-((4-トリフルオロメチルフェニル)(ヒドロキシ)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート</p>		40

【 0 1 0 0 】

【表 1 3】

	- 実施例 3-4, プロトコル B, - 収率: 34%.	- (400 MHz, CDCl ₃): 0.91-1.01 (m, 1H); 1.02-1.08 (m, 1H); 1.36 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.42-1.48 (m, 1H); 1.46 (s, 6H); 1.93-2.02 (m, 1H); 2.07 (d, 1H, J=3.5Hz); 2.16 (s, 6H); 4.28-4.3 (m, 1H); 4.29 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.67 (s, 2H); 7.57 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.64 (d, 2H, J=8.2Hz) - Rf(石油エーテル/酢酸エチル, 8/2) = 0.37.	10
実施例 4-4-2	- 実施例 3-4, プロトコル B, - 収率: 14%.	- エチル 2-(4-(2-((4-トリフルオロメチルフェニル)(ヒドロキシ)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート - (250 MHz, CDCl ₃): 0.80-0.93 (m, 1H); 1.04 -1.10 (m, 1H); 1.30 -1.36 (m, 1H); 1.33 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.43 (s, 6H); 1.90-1.94 (m, 1H); 2.00 (d, 1H, J=3.5Hz); 2.12 (s, 6H); 4.26 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.41-4.46 (m, 1H); 6.58 (s, 2H); 7.55 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.61 (d, 2H, J=8.5Hz). - Rf(石油エーテル/酢酸エチル, 8/2) = 0.28.	20
実施例 4-5-1	- 実施例 3.5, プロトコル B, - 収率: 60%, - 溶離剤: シクロヘキサン/酢酸エチル: 9/1.	- エチル 2-(4-(2-((4-トリフルオロメトキシフェニル)(ヒドロキシ)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート - (300 MHz, CDCl ₃): 0.92-1.05 (m, 2H); 1.36 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.46 (s, 6H); 1.41-1.51 (m, 1H); 1.93-2.01 (m, 1H); 2.01-2.07 (m, 1H); 2.16 (s, 6H); 4.22-4.28 (m, 1H); 4.28 (q, 2H, J=7.3Hz); 6.68 (s, 2H); 7.22 (d, 2H, J=8.3Hz); 7.47 (d, 2H, J=8.3Hz) - Rf(シクロヘキサン/酢酸エチル, 8/2) = 0.50.	30
実施例 4-5-1-1	- エチル 2-(4-(2-((4-トリフルオロメトキシフェニル)(ヒドロキシ)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート		40

【表 1 4】

	- 実施例 4-5-1, プロトコル E, 収率:37%.	- (300 MHz, CDCl ₃): 0.92-1.05 (m, 2H); 1.36 (t, 3H, J=7.0Hz); 1.46 (s, 6H); 1.46-1.51 (m, 1H); 1.94-2.01 (m, 1H); 2.16 (s, 6H); 4.22-4.28 (m, 1H); 4.28 (q, 2H, J=7.3Hz); 6.67 (s, 2H); 7.22 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.47 (d, 2H, J=8.2Hz) - Rt (Chiralpak AD-H, 250x4.6 mm, IPA/nヘプタン, TFA: 4/96, 0.1%) = 35.85 min.	10
実施例 4-5-1-2	- エチル 2-(4-(2-((4-トリフルオロメトキシフェニル)(ヒドロキシ)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェニキシ)-2-メチルプロパノエート - 実施例 4-5-1 プロトコル E, - 収率:=35%	- (300 MHz, CDCl ₃): 0.92-1.05 (m, 2H); 1.36 (t, 3H, J=7.0Hz); 1.46 (s, 6H); 1.46-1.51 (m, 1H); 1.94-2.01 (m, 1H, J=4.4Hz); 2.16 (s, 6H); 4.22-4.28 (m, 1H); 4.28 (q, 2H, J=7.3Hz); 6.67 (s, 2H); 7.22 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.47 (d, 2H, J=8.2Hz) - Rt (Chiralpak AD-H, 250x4.6 mm, IPA/nヘプタン, TFA: 4/96, 0.1%) = 28.86 min.	20
実施例 4-5-2	- エチル 2-(4-(2-((4-トリフルオロメトキシフェニル)(ヒドロキシ)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェニキシ)-2-メチルプロパノエート - 実施例 3.5, プロトコル B, - 収率: 34%, - 溶離剤: シクロヘキサン/酢酸エチル: 9/1.	- (300 MHz, CDCl ₃): 0.94-1.01 (m, 1H); 1.08-1.16 (m, 1H); 1.33 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.41-1.49 (m, 7H); 1.85-1.93 (m, 1H); 1.99 (d, 1H, J=3.5Hz); 2.13 (s, 6H); 4.26 (q, 2H, J=7.3Hz); 4.38 (dd, 1H, J=7Hz, 3.5Hz); 6.58 (s, 2H); 7.2 (d, 2H, J=8.3Hz); 7.46 (d, 2H, J=8.3Hz) - Rf (シクロヘキサン/酢酸エチル, 8/2) = 0.45.	30
実施例 4-5-2-1	- エチル 2-(4-(2-((4-トリフルオロメトキシフェニル)(ヒドロキシ)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェニキシ)-2-メチルプロパノエート		40

【 0 1 0 1 】

【表 15】

	- 実施例 4-5-2, プロトコル E, 収率: 31%.	- (300 MHz, CDCl ₃): 0.94-1.01 (m, 1H); 1.08-1.16 (m, 1H); 1.33 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.41-1.49 (m, 7H); 1.85-1.93 (m, 1H); 1.99 (d, 1H, J=3.5Hz); 2.13 (s, 6H); 4.26 (q, 2H, J=7.3Hz); 4.38 (dd, 1H, J=7Hz, 3.5Hz); 6.58 (s, 2H); 7.2 (d, 2H, J=8.3Hz); 7.46 (d, 2H, J=8.3Hz) - Rt (Chiralpak AD-H, 250x4.6 mm, IPA/n ^o ヘプタン, TFA: 4/96, 0.1%) = 20.24 min.	10
実施例 4-5-2-2	- エチル 2-(4-(2-((4-トリフルオロメトキシフェニル)(ヒドロキシ)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート		
	- 実施例 4-5-2, プロトコル E, 収率: 44%.	- (300 MHz, CDCl ₃): 0.94-1.01 (m, 1H); 1.08-1.16 (m, 1H); 1.33 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.41-1.49 (m, 7H); 1.85-1.93 (m, 1H); 1.99 (d, 1H, J=3.5Hz); 2.13 (s, 6H); 4.26 (q, 2H, J=7.3Hz); 4.38 (dd, 1H, J=7Hz, 3.5Hz); 6.58 (s, 2H); 7.2 (d, 2H, J=8.3Hz); 7.46 (d, 2H, J=8.3Hz) - Rt (Chiralpak AD-H, 250x4.6 mm, IPA/n ^o ヘプタン, TFA: 4/96, 0.1%) = 30.08 min.	20
実施例 4-6-1	- エチル 2-(4-(2-((4-トリフルオロメトキシフェニル)(ヒドロキシ)メチル)シクロプロピル)-2-メチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート		
	- 実施例 3-6, プロトコル B, - 収率: 50%.	- (250 MHz, CDCl ₃): 0.88-1.04 (m, 2H); 1.26 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.39-1.51 (m, 1H); 1.56 (s, 6H); 1.73-2.04 (m, 2H); 2.18 (s, 3H); 4.21-4.25 (m, 1H); 4.25 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.54-6.59 (m, 1H); 6.76 (d, 1H, J=8.4Hz); 6.86 (d, 1H, J=2.1Hz); 7.21 (d, 2H, J=8.6Hz); 7.46 (d, 2H, J=8.6Hz) - Rf(石油エーテル/酢酸エチル, 7/3) = 0.50.	30
実施例 4-6-2	- エチル 2-(4-(2-((4-トリフルオロメトキシフェニル)(ヒドロキシ)メチル)シクロプロピル)-2-メチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート		40

【表 16】

	<p>- 実施例 3-6, プロトコル B, - 収率: 26%.</p>	<p>- (250 MHz, CDCl₃): 0.93-1.21 (m, 2H); 1.27 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.40-1.51 (m, 1H); 1.58 (s, 6H); 1.90-2.01 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 4.25 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.37 (dd, 1H, J=7.6Hz, 3.3Hz); 6.56 (d, 1H, J=8.4Hz); 6.70 (dd, 1H, J=8.4Hz, 2.0Hz); 6.80 (d, 1H, J=2.0Hz); 7.22 (d, 2H, J=8.6Hz); 7.50 (d, 2H, J=8.6Hz) - Rf(石油エーテル/酢酸エチル, 7/3) = 0.34.</p>	10
実施例 4-7-1	<p>- エチル 2-(4-(2-((4-プロピルオキシフェニル)(ヒドロキシ)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェニル)-2-メチルプロパノエート</p> <p>- 実施例 3-7, プロトコル B, - 収率: 53%.</p>	<p>- (250 MHz, CDCl₃): 0.82-0.97 (m, 1H); 1.04 (t, 3H, J=7.4Hz); 1.09-1.22 (m, 1H); 1.35 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.45 (s, 6H); 1.45-1.52 (m, 1H); 1.73-1.87 (m, 3H); 2.15 (s, 6H); 3.93 (d, 2H, J=6.6Hz); 4.19 (dd, 1H, J=7.9Hz, J=3.0Hz); 4.28 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.68 (s, 2H); 6.89 (d, 2H J=8.6Hz); 7.34 (d, 2H, J=8.6Hz) - Rf(石油エーテル/酢酸エチル, 7/3) = 0.41.</p>	20
実施例 4-7-2	<p>- エチル 2-(4-(2-((4-プロピルオキシフェニル)(ヒドロキシ)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェニル)-2-メチルプロパノエート</p> <p>- 実施例 3-7, プロトコル B, - 収率: 27%.</p>	<p>- (250 MHz, CDCl₃): 0.85-0.96 (m, 1H); 1.03 (t, 3H, J=7.4Hz); 1.09 -1.22 (m, 1H); 1.33 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.42-1.48 (m, 7H); 1.72-1.85 (m, 3H); 2.12 (s, 6H); 3.91 (d, 2H, J=6.6Hz); 4.27 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.34 (dd, 1H, J=7.2Hz, J=2.2Hz); 6.59 (s, 2H); 6.87 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.33 (d, 2H, J=8.5Hz) - Rf(石油エーテル/酢酸エチル, 7/3) = 0.36.</p>	30
実施例 4-8-1	<p>- エチル 2-(4-(2-((4-トリフルオロメチルチオフェニル)(ヒドロキシ)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェニル)-2-メチルプロパノエート</p>		40

【 0 1 0 2 】

【表 17】

	<p>- 実施例 3-8, プロトコル B, - 収率: 41%.</p>	<p>- (400 MHz, CDCl₃): 0.86-0.92 (m, 1H); 0.93-0.96 (m, 1H); 1.32 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.41-1.46 (m, 1H); 1.42 (s, 6H); 1.90-1.95 (m, 1H); 2.12 (s, 6H); 2.99-3.04 (m, 1H); 4.13-4.19 (m, 1H); 4.24 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.64 (s, 2H); 7.42 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.59 (d, 2H, J=8.2Hz) - Rf(石油エーテル/酢酸エチル, 8/2) = 0.45.</p>	10
実施例 4-8-2	<p>- エチル 2-(4-(2-((4-トリフルオロメチルチオフェニル)(ヒドロキシ)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート</p> <p>- 実施例 3-8, プロトコル B, - 収率: 18%.</p>	<p>- (250 MHz, CDCl₃): 0.83-0.99 (m, 1H); 1.07-1.12 (m, 1H); 1.33 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.40-1.46 (m, 1H); 1.42 (s, 6H); 1.84-1.90 (m, 1H); 2.11 (s, 6H); 4.25 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.36-4.39 (m, 1H); 6.57 (s, 2H); 7.46 (d, 2H, J=8.1Hz) 7.61 (d, 2H, J=8.1Hz) - Rf(石油エーテル/酢酸エチル, 8/2) = 0.34.</p>	20
実施例 4-9-1	<p>- エチル 2-(4-(2-((2-フルオロ-4-トリフルオロメチルチオールフェニル)(ヒドロキシ)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート</p> <p>- 実施例 3-9, プロトコル B - 収率: 29%.</p>	<p>- (250 MHz, CDCl₃): 0.87-0.95 (m, 1H); 1.05-1.12 (m, 1H); 1.35 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.40-1.46 (m, 1H); 1.45 (s, 6H); 1.95-2.01 (m, 1H); 2.15 (s, 6H); 4.28 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.63 (dd, 1H, J=7.9Hz 3.4Hz); 6.66 (s, 2H); 7.29-7.37 (m, 1H); 7.41-7.48 (m, 1H); 7.69-7.75 (m, 1H) - Rf(石油エーテル/酢酸エチル, 8/2) = 0.40.</p>	30
実施例 4-9-2	<p>- エチル 2-(4-(2-((2-フルオロ-4-トリフルオロメチルチオールフェニル)(ヒドロキシ)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート</p>		40

【表 18】

	- 実施例 3-9, プロトコル B - 収率: 20%.	- (250 MHz, CDCl ₃): 0.84-1.02 (m, 1H); 1.05 -1.15 (m, 1H); 1.33 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.40-1.46 (m, 1H); 1.43 (s, 6H); 1.92-2.02 (m, 1H); 2.12 (s, 6H); 4.26 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.76 (dd, 1H, J=7.2Hz, 3.8Hz); 6.57 (s, 2H); 7.27-7.36(m, 1H); 7.41-7.47 (m, 1H); 7.67-7.74 (m, 1H) - Rf(石油エーテル/酢酸エチル, 8/2) = 0.32.	10
実施例 4-10-1	- エチル 2-(4-(2-((2-トリフルオロメトキシフェニル)(ヒドロキシ)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート		
	- 実施例 3-10, プロトコル B - 収率: 37%.	- (250 MHz, CDCl ₃): 0.84-0.96 (m, 1H); 1.01-1.10 (m, 1H); 1.35 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.35-1.45 (m, 1H); 1.45 (s, 6H); 1.92-2.06 (m, 1H); 2.15 (s, 6H); 4.28 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.66 (dd, 1H, J=7.8Hz, 3.5Hz); 6.67 (s, 2H); 7.29-7.35 (m, 3H); 7.70 (dd, 1H, J=5.6Hz, 3.8Hz) - Rf(石油エーテル/酢酸エチル, 8/2) = 0.38.	20
実施例 4-10-2	- エチル 2-(4-(2-((2-トリフルオロメトキシフェニル)(ヒドロキシ)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート		
	- 実施例 3-10, プロトコル B - 収率: 18%.	- (250 MHz, CDCl ₃): 0.90-0.97 (m, 1H); 1.07-1.15 (m, 1H); 1.31 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.32-1.42 (m, 1H); 1.42 (s, 6H); 1.85-1.96 (m, 1H); 2.11 (s, 6H); 2.42-2.46 (m, 1H); 4.24 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.74-4.79 (m, 1H); 6.56 (s, 2H); 7.21-7.28 (m, 3H); 7.65 (dd, 1H, J=5.2Hz, 4.1Hz). - Rf(石油エーテル/酢酸エチル, 8/2) = 0.29.	30
実施例 4-11-1	- エチル 2-(4-(2-(ヒドロキシ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2-イソプロピルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート		40

【 0 1 0 3 】

【表 19】

	<p>- 実施例 3-11, プロトコル B, 4 時間, 60°C</p> <p>- 収率: 42%.</p>	<p>- (250 MHz, CDCl₃): 0.92-1.04 (m, 2H); 1.16-1.22 (m, 6H); 1.24 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.41-1.51 (m, 1H); 1.57 (s, 6H); 1.98-2.07 (m, 1H); 3.26-3.38 (m, 1H); 4.18-4.29 (m, 3H); 6.53 (d, 1H, J=8.3Hz); 6.72 (dd, 1H, J=8.3Hz J=2.2Hz); 6.92 (d, 1H, J=2.2Hz); 7.22 (d, 2H, J=8.7Hz); 7.48 (d, 2H, J=8.7Hz)</p>	10
実施例 4-11-2	<p>- エチル 2-(4-(2-(ヒト^{ロキシ}(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2-イソプロピルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート</p> <p>- 実施例 3-11, プロトコル B, 4 時間, 60°C</p> <p>- 収率: 30%.</p>	<p>- (250 MHz, CDCl₃): 0.97-1.03 (m, 1H); 1.09-1.2 (m, 7H); 1.21 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.36-1.43 (m, 1H); 1.56 (m, 6H); 1.89-1.97 (m, 1H); 3.19-3.37 (m, 1H); 4.21 (q, 2H, J=7.2Hz); 4.33-4.41 (m, 1H); 6.49 (d, 1H, J=8.3Hz); 6.64 (dd, 1H, J=8.3Hz J=2.2Hz); 6.84 (d, 1H, J=2.2Hz); 7.19 (d, 2H, J=8.6Hz); 7.48 (d, 2H, J=8.6Hz)</p>	20
実施例 4-12-1	<p>- エチル 2-(4-(2-((2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)(ヒト^{ロキシ}メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート</p> <p>- 実施例 3-12, プロトコル B, 4 時間, 60°C</p> <p>- 収率: 35%</p> <p>- 溶離剤: 石油エーテル/酢酸エチル: 9/1</p>	<p>- (250 MHz, CDCl₃): 0.84-0.94 (m, 1H); 1.01-1.09 (m, 1H); 1.34 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.42-1.51 (m, 7H); 2.02-2.12 (m, 2H); 2.15 (s, 6H); 4.27 (q, 2H, J=7.2Hz); 4.79-4.86 (m, 1H); 6.65 (s, 2H); 7.83-7.92 (m, 2H); 8.04 (d, 1H, J=8Hz)</p>	30
実施例 4-12-2	<p>- エチル 2-(4-(2-((2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)(ヒト^{ロキシ}メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート</p>		

【表 20】

	<p>- 実施例 3-12, プロトコル B, 4 時間, 60°C</p> <p>- 収率: 17%</p> <p>- 溶離剤: 石油エーテル/酢酸エチル: 9/1.</p>	<p>- (250 MHz, CDCl₃): 0.85-0.99 (m, 1H); 1.11-1.22 (m, 1H); 1.30 (t, 3H, J=7Hz); 1.38-1.49 (m, 7H); 1.90-1.99 (m, 1H); 2.02 (br s, 1H); 2.09 (s, 6H); 4.23 (q, 2H, J=7Hz); 4.93-5.01 (m, 1H); 6.53 (s, 2H); 7.79-7.92 (m, 2H); 7.99 (d, 1H, J=8.2Hz)</p>	
実施例 4-13-1	<p>- エチル 2-(4-(2-(ヒドロキシ(2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート</p>		10
	<p>- 実施例 3-13, プロトコル B, 4 時間, 60°C</p> <p>- 収率: 35%</p> <p>- 溶離剤: 石油エーテル/酢酸エチル: 9/1.</p>	<p>- (250 MHz, CDCl₃): 0.88-0.98 (m, 2H); 1.38 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.48 (s, 6H); 1.51-1.61 (m, 1H); 1.91-2.01 (m, 1H); 2.18 (s, 6H); 2.59 (d, 1H, J=5.2Hz); 3.90 (s, 3H); 4.31 (q, 2H, J=7.2Hz); 4.51 (dd, 1H, J=7.8Hz, 5.2Hz); 6.71 (s, 2H); 6.75-6.79 (m, 1H); 6.83-6.91 (m, 1H); 7.45 (d, 1H, J=8.4Hz)</p>	20
実施例 4-13-2	<p>- エチル 2-(4-(2-(ヒドロキシ(2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート</p>		
	<p>- 実施例 3-13, プロトコル B, 4 時間, 60°C</p> <p>- 収率: 17%</p> <p>- 溶離剤: 石油エーテル/酢酸エチル: 9/1</p>	<p>- (250 MHz, CDCl₃): 0.86-0.97 (m, 1H); 1.06-1.17 (m, 1H); 1.36 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.47 (s, 6H); 1.49-1.64 (m, 1H); 1.84-1.91 (m, 1H); 2.16 (s, 6H); 2.63 (d, 1H, J=4.7Hz); 3.89 (s, 3H); 4.29 (q, 2H, J=7.2Hz); 4.63 (dd, 1H, J=7.1Hz, 4.7Hz); 6.61 (s, 2H); 6.74-6.79 (m, 1H); 6.8-6.86 (m, 1H); 7.43 (d, 1H, J=8.4Hz)</p>	30

【 0 1 0 4 】

【表 2 1】

実施例 4-14-1	- エチル 2-(4-(2-((2-(ヘキシルオキシ)フェニル)(ヒドロキシ)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート		
	- 実施例 3-14, プロトコル B, 4 時間, 60°C - 収率: 24% (de = 80%).	- (250 MHz, CDCl ₃): 0.81-1.01 (m, 5H); 1.24-1.39 (m, 7H); 1.41-1.5 (m, 7H); 1.54-1.65 (m, 2H); 1.74-1.86 (m, 2H); 1.90-1.98 (m, 1H); 2.15 (s, 6H); 2.93 (d, 1H, J=5.7Hz); 4.02 (t, 2H, J=6.5Hz); 4.28 (q, 2H, J=7Hz); 4.44 (dd, 1H, J=8Hz, 5.7Hz); 6.69 (s, 2H); 6.87-6.97 (m, 2H); 7.20-7.26 (m, 1H); 7.37 (dd, 1H, J=7.5Hz, J=1.7Hz)	
実施例 4-14-2	- エチル 2-(4-(2-((2-(ヘキシルオキシ)フェニル)(ヒドロキシ)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート		
	- 実施例 3-14, プロトコル B, 4 時間, 60°C - 収率: 18 %.	- (250 MHz, CDCl ₃): 0.89-1.03 (m, 4H); 1.11-1.18 (m, 1H); 1.28-1.51 (m, 14H); 1.54-1.66 (m, 2H); 1.74-1.85 (m, 2H); 1.89-1.98 (m, 1H); 2.13 (s, 6H); 3.01 (d, 1H, J=5Hz); 4.02 (t, 2H, J=6.5Hz); 4.28 (q, 2H, J=7Hz); 4.52-4.59 (m, 1H); 6.59 (s, 2H); 6.85-6.96 (m, 2H); 7.18-7.24 (m, 1H); 7.31-7.37 (m, 1H)	
実施例 4-15-1	- エチル 2-(2-プロモ-4-(2-(ヒドロキシ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)フェノキシ)-2-メチルプロパノエート		
	- 実施例 3-15, プロトコル B, 4 時間, 60°C - 収率: 49%	- (250 MHz, CDCl ₃): 0.92-0.99-(m, 1H); 1.02-1.09 (m, 1H); 1.28 (t, 3H, J=7Hz); 1.39-1.49 (m, 1H); 1.59 (s, 6H); 1.94-2.02 (m, 1H); 2.04 (br s, 1H); 4.2-4.32 (m, 3H); 6.77 (d, 1H, J=8.5Hz); 6.89 (dd, 1H, J=8.5Hz, J=2Hz); 7.19-7.29 (m, 3H); 7.46 (d, 2H, J=8.5Hz)	

【表 2 2】

実施例 4-15-2	- エチル 2-(2-ブロモ-4-(2-(ヒドロキシ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)フェノキシ)-2-メチルプロパノエート		
	- 実施例 3-15, プロトコル B, 4 時間, 60°C - 収率: 32%.	- (250 MHz, CDCl ₃): 0.92-1.04 (m, 1H); 1.12-1.21 (m, 1H); 1.26 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.37-1.44 (m, 1H); 1.58 (s, 6H); 1.90-1.96 (m, 1H); 2.04 (br s, 1H); 4.23 (q, 2H, J=7.2Hz); 4.37-4.43 (m, 1H); 6.73 (d, 1H, J=8.5Hz); 6.79 (dd, 1H, J=8.5Hz, J=2.2Hz); 7.16-7.24 (m, 3H); 7.42-7.47 (m, 2H)	10
実施例 4-16-1	- エチル 2-(2,6-ジフルオロ-4-(2-(ヒドロキシ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)フェノキシ)-2-メチルプロパノエート		
	- 実施例 3-16, プロトコル B, 4 時間, 60°C - 収率: 33%.	- (250 MHz, CDCl ₃): 0.89-0.99 (m, 1H); 1.06-1.14 (m, 1H); 1.31 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.41-1.51 (m, 1H); 1.52 (s, 6H); 1.97-2.08 (m, 2H); 4.23 (q, 2H, J=7.2Hz); 4.30 (dd, 1H, J=7.5Hz J=3Hz); 6.54-6.64 (m, 2H); 7.21 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.44 (d, 2H, J=8.5Hz)	20
実施例 4-16-2	- エチル 2-(2,6-ジフルオロ-4-(2-(ヒドロキシ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)フェノキシ)-2-メチルプロパノエート		
	- 実施例 3-16, プロトコル B, 4 時間, 60°C - 収率: 36%.	- (250 MHz, CDCl ₃): 0.91-0.98 (m, 1H); 1.16-1.24 (m, 1H); 1.30 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.39-1.47 (m, 1H); 1.51 (s, 6H); 1.86-1.96 (m, 1H); 4.22 (q, 2H, J=7.2Hz); 4.39-4.47 (m, 1H); 6.46-6.57 (m, 2H); 7.16-7.24 (m, 2H); 7.39-7.45 (m, 2H)	30

【 0 1 0 5 】

実施例 5 : 本発明の(アルコキシ(フェニル)メチル)シクロプロピル誘導体中間体の合成

図 1 a および 2 に記載し、表 5 - 1 に要約するこれらの中間体化合物を、実施例 1 に記載するプロトコル C を使用して行った ; そうでない場合、溶出条件または反応条件の具体的変更を記載する。エステル交換が起った場合、一般的にエチルエステルである主要なエステル形態の NMR のみを記載する。さらなる置換の挿入例として、図 1 b に記載するプロトコル F を使用して、実施例 5 - 1 9 - 1 から実施例 5 - 2 1 - 1 を製造した。

40

【表 2 3】

表 5-1 :

実施例	組織名	
	出発物質, プロトコル: 具体的条件, 精製, 収率.	¹ H NMR (溶媒) データ
実施例 5-1-1	- エチル 2-(4-(2-(メトキシ(4-プロモフェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート	
	- 実施例 4-1-1 およびヨウ化メチル, プロトコル C, - 収率: 40%.	- (300 MHz, CDCl ₃): 0.76-0.88 (m, 2H); 1.34-1.39 (m, 1H); 1.34 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.56 (s, 6H); 1.92-1.96 (m, 1H); 2.14 (s, 6H); 3.29 (s, 3H); 3.72 (d, 1H, J=7.6Hz); 4.28 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.64 (s, 2H); 7.23 (d, 2H, J=8.4Hz); 7.49(d, 2H, J=8.4Hz).
実施例 5-1-2	- エチル 2-(4-(2-(メトキシ(4-プロモフェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート	
	- 実施例 4-1-2 およびヨウ化メチル, プロトコル C, - 収率:68%.	- (300 MHz, CDCl ₃): 0.76-0.88 (m, 1H); 0.96-1.04 (m, 1H); 1.32-1.37 (m, 4H); 1.42 (s, 6H); 1.75-1.78 (m, 1H); 2.13 (s, 6H); 3.29 (s, 3H); 3.89 (d, 1H, J=6.4 Hz); 4.28 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.53 (s, 2H); 7.23 (d, 2H, J=8.4Hz); 7.48 (d, 2H, J=8.4Hz)
実施例 5-2-1	- エチル 2-(4-(2-(メトキシ(4-メチルフェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート	
	- 実施例 4-2-1 およびヨウ化メチル, プロトコル C, - 収率: 75%.	- (300 MHz, CDCl ₃): 0.76-0.90 (m, 2H); 1.34 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.44-1.49 (m, 1H); 1.47 (s, 6H); 1.86-1.96 (m, 1H); 2.16 (s, 6H); 2.39 (s, 3H); 3.29 (s, 3H); 3.75 (d, 1H, J=7.7Hz); 4.30 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.68 (s, 2H); 7.20 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.26 (d, 2H, J=8.1Hz).
実施例 5-3-1	- エチル 2-(4-(2-(メトキシ(4-(メチルチオ)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート	

10

20

30

【表 2 4】

	<ul style="list-style-type: none"> - 実施例 4-3-1 およびヨウ化メチル, プロトコル C, - 収率: 25%. 	<ul style="list-style-type: none"> - (250 MHz, CDCl₃): 0.76-0.90 (m, 2H); 1.34 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.44-1.49 (m, 1H); 1.47 (s, 6H); 1.84-1.94 (m, 1H); 2.14 (s, 6H); 2.50 (s, 3H); 3.26 (s, 3H); 3.73 (d, 1H, J=7.6Hz); 4.30 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.65 (s, 2H); 7.23-7.32 (m, 4H). 	
実施例 5-3-2	<ul style="list-style-type: none"> - エチル 2-(4-(2-(メトキシ(4-(メチルチオ)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート 		10
	<ul style="list-style-type: none"> - 実施例 4-3-2 およびヨウ化メチル, プロトコル C, - 収率: 43%. 	<ul style="list-style-type: none"> - (400 MHz, CDCl₃): 0.85-0.96 (m, 1H); 1.04-1.14 (m, 1H); 1.33 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.42-1.46 (m, 1H); 1.42 (s, 6H); 1.71-1.78 (m, 1H); 2.11 (s, 6H); 2.48 (s, 3H); 3.25 (s, 3H); 3.89 (d, 1H, J=6.5Hz); 4.28 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.56 (s, 2H); 7.20-7.32 (m, 4H). 	
実施例 5-4-1	<ul style="list-style-type: none"> - エチル 2-(4-(2-(メトキシ(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート 		20
	<ul style="list-style-type: none"> - 実施例 4-4-1 およびヨウ化メチル, プロトコル C, - 収率: 56%. 	<ul style="list-style-type: none"> - (300 MHz, CDCl₃): 0.80-0.93 (m, 2H); 1.24-1.29 (m, 1H); 1.34 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.44 (s, 6H); 1.92-1.96 (m, 1H); 2.13 (s, 6H); 3.29 (s, 3H); 3.81 (d, 1H, J=7.9Hz); 4.27 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.64 (s, 2H); 7.47 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.63 (d, 2H, J=8.2Hz). 	
実施例 5-4-2	<ul style="list-style-type: none"> - エチル 2-(4-(2-(メトキシ(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート 		30
	<ul style="list-style-type: none"> - 実施例 4-4-2 およびヨウ化メチル, プロトコル C, - 収率: 55%. 	<ul style="list-style-type: none"> - (400 MHz, CDCl₃): 0.90-0.98 (m, 1H); 1.09-1.16 (m, 1H); 1.33 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.40-1.46 (m, 1H); 1.42 (s, 6H); 1.78-1.85 (m, 1H); 2.10 (s, 6H); 3.28 (s, 3H); 4.00 (d, 1H, J=6.4Hz); 4.26 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.53 (s, 2H); 7.47 (d, 2H, J=8.6Hz); 7.62 (d, 2H, J=8.6Hz). 	
実施例 5-5-1	<ul style="list-style-type: none"> - エチル 2-(4-(2-(フタルオキシ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート 		40

【 0 1 0 6 】

【表 25】

	<ul style="list-style-type: none"> - 実施例 4-5-1 およびヨウ化ブチルプロピル C, - 収率: 55%. 	<ul style="list-style-type: none"> - (250 MHz, CDCl₃): 0.77-1.06 (m, 5H); 1.28-1.45 (m, 6H); 1.48 (s, 6H); 1.51-1.65 (m, 2H); 1.86-2.03 (m, 1H); 2.17 (s, 6H); 3.37-3.42 (m, 2H); 3.94 (d, 1H, J=7.2Hz); 4.30 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.67 (s, 2H); 7.22 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.41 (d, 2H, J=8.1Hz). 	
実施例 5-5-2	<ul style="list-style-type: none"> - エチル 2-(4-(2-(ブチルオキシ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート 		10
	<ul style="list-style-type: none"> - 実施例 4-5-2 およびヨウ化ブチルプロピル C, - 収率: 59%. 	<ul style="list-style-type: none"> - (250 MHz, CDCl₃): 0.90-1.00 (m, 4H); 1.14-1.20 (m, 1H); 1.28-1.45 (m, 6H); 1.48 (s, 6H); 1.65-1.87 (m, 3H); 2.13 (s, 6H); 3.35-3.40 (m, 2H); 4.05 (d, 1H, J=7.2Hz); 4.29 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.56 (s, 2H); 7.21 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.40 (d, 2H, J=8.1Hz). 	20
実施例 5-6-1	<ul style="list-style-type: none"> - 2-シクロヘキシルエチル 2-(4-(2-(シクロヘキシルエチルオキシ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート 		
	<ul style="list-style-type: none"> - 実施例 4-5-1 および(2-ブトキシ)シクロヘキサン, プロトコル C: NaH 3.2 当量 - (2-ブトキシ)シクロヘキサン 2.4 当量, - 収率: 60 %. 	<ul style="list-style-type: none"> - (250 MHz, CDCl₃): 0.75-2.03 (m, 26H); 2.17 (s, 6H); 3.39-3.48 (m, 2H); 3.89 (d, 1H, J=7.2Hz); 4.26 (q, 2H, J=6.9Hz); 6.67 (s, 2H); 7.22 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.41 (d, 2H, J=8.1Hz). 	
実施例 5-6-2	<ul style="list-style-type: none"> - 2-シクロヘキシルエチル 2-(4-(2-(シクロヘキシルエチルオキシ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート 		30
	<ul style="list-style-type: none"> - 実施例 4-5-2 および(2-ブトキシ)シクロヘキサン, プロトコル C: NaH 3.2 当量 - (2-ブトキシ)シクロヘキサン 2.4 当量, - 収率: 59%. 	<ul style="list-style-type: none"> - (250 MHz, CDCl₃): 0.75-2.03 (m, 26H); 2.17 (s, 6H); 3.39-3.48 (m, 2H); 4.04 (d, 1H, J=7.2Hz); 4.26 (q, 2H, J=6.9Hz); 6.56 (s, 2H); 7.22 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.41 (d, 2H, J=8.1Hz). 	
実施例 5-7-1	<ul style="list-style-type: none"> - エチル 2-(4-(2-(メトキシ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2-メチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート 		

【表 2 6】

	<p>- 実施例 4-6-1 およびヨウ化メチル, プロトコル C, - 収率: 65%.</p>	<p>- (250 MHz, CDCl₃): 0.80-0.91 (m, 2H); 1.26 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.31-1.40 (m, 1H); 1.55 (m, 6H); 1.91-1.99 (m, 1H); 2.18 (s, 3H); 3.29 (s, 3H); 3.78 (d, 1H, J=7.3Hz); 4.23 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.53 (d, 1H, 8.4Hz); 6.74 (dd, 1H, J=8.4Hz, J=1.5Hz); 6.84 (d, 1H, J=1.5Hz); 7.21 (d, 2H, J=8.6Hz); 7.37 (d, 2H, J=8.6Hz).</p>	10
実施例 5-7-2	<p>- エチル 2-(4-(2-(メトキシ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2-メチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート</p> <p>- 実施例 4-6-2 およびヨウ化メチル, プロトコル C, - 収率: 65%.</p>	<p>- (250 MHz, CDCl₃): 0.87-0.94 (m, 2H); 1.03-1.11 (m, 1H); 1.23 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.54 (m, 6H); 1.76-1.83 (m, 1H); 2.14 (s, 3H); 3.28 (s, 3H); 3.88 (d, 1H, J=6.9Hz); 4.22 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.47 (d, 1H, J=8.4Hz); 6.62 (dd, 1H, J=8.4Hz, J=1.8Hz); 6.71 (d, 1H, J=1.8Hz); 7.21 (d, 2H, J=8.6Hz); 7.37 (d, 2H, J=8.6Hz).</p>	20
実施例 5-8-1	<p>- エチル 2-(4-(2-(メトキシ(4-(プロピルオキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート</p> <p>- 実施例 4-7-1 およびヨウ化メチル, プロトコル C, - 収率: 61%.</p>	<p>- (250 MHz, CDCl₃): 0.76-0.90 (m, 2H); 1.05 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.34 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.42-1.46 (m, 1H); 1.44 (s, 6H); 1.64-1.78 (m, 2H); 1.78-1.86 (m, 1H); 2.14 (s, 6H); 3.25(s, 3H); 3.72 (d, J=7.6Hz, 1H); 3.93 (t, 2H, J=6.5Hz); 4.28 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.65 (s, 2H); 6.89 (d, 2H, J=8.6Hz); 7.25 (d, 2H, J=8.6Hz).</p>	30
実施例 5-8-2	<p>- エチル 2-(4-(2-(メトキシ(4-(プロピルオキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート</p>		

【 0 1 0 7 】

【表 27】

	<ul style="list-style-type: none"> - 実施例 4-7-2 およびヨウ化メチル, プロトコル C, - 収率: 75%. 	<ul style="list-style-type: none"> - (400 MHz, CDCl₃): 0.85-0.99 (m, 2H); 1.00-1.10 (m, 3H); 1.33 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.40-1.46 (m, 7H); 1.70-1.82 (m, 3H); 2.09 (s, 6H); 3.24 (s, 3H); 3.88 (d, 1H, J=6.7Hz); 3.91 (t, 2H, J=6.5Hz); 4.26 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.55 (s, 2H); 6.88 (d, 2H, J=8.6Hz); 7.23 (d, 2H, J=8.6Hz). 	
実施例 5-9-1	<ul style="list-style-type: none"> - エチル 2-(4-(2-(メトキシ(4-(トリフルオロメチルチオ)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート 	<ul style="list-style-type: none"> - (250 MHz, CDCl₃): 0.76-0.88 (m, 2H); 1.34-1.39 (m, 1H); 1.34 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.44 (s, 6H); 1.92-1.96 (m, 1H); 2.14 (s, 6H); 3.30 (s, 3H); 3.77 (d, 1H, J=7.6Hz); 4.28 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.65 (s, 2H); 7.41 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.66 (d, 2H, J=8.1Hz). 	10
	<ul style="list-style-type: none"> - 実施例 4-8-1 およびヨウ化メチル, プロトコル C, - 収率: 57%. 	-	20
実施例 5-10-1	<ul style="list-style-type: none"> - エチル 2-(4-(2-(エトキシ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート 	<ul style="list-style-type: none"> - (250 MHz, CDCl₃): 0.76-1.03 (m, 2H); 1.22 (t, 3H, J=7.0Hz); 1.37 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.38-1.43 (m, 1H); 1.47 (s, 6H); 1.86-1.96 (m, 1H); 2.17 (s, 6H); 3.37-3.57 (m, 2H); 3.94 (d, 1H, J=7.4Hz); 4.30 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.67 (s, 2H); 7.23 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.41 (d, 2H, J=8.1Hz). 	
	<ul style="list-style-type: none"> - 実施例 4-5-1 およびヨウ化エチル, プロトコル C, - 収率: 75%. 		30
実施例 5-10-2	<ul style="list-style-type: none"> - エチル 2-(4-(2-(エトキシ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート 	<ul style="list-style-type: none"> - (250 MHz, CDCl₃): 0.86-1.03 (m, 1H); 1.11-1.27 (m, 4H); 1.35 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.38-1.43 (m, 1H); 1.45 (s, 6H); 1.78-1.86 (m, 1H); 2.13 (s, 6H); 3.44 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.04 (d, 1H, J=6.5Hz); 4.29 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.56 (s, 2H); 7.22 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.41 (d, 2H, J=8.1Hz). 	
	<ul style="list-style-type: none"> - 実施例 4-5-2 およびヨウ化エチル, プロトコル C, - 収率: 80%. 		40
実施例 5-11-1	<ul style="list-style-type: none"> - エチル 2-(4-(2-(ベンジルオキシ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート 		

【表 28】

	<p>- 実施例 4-5-1 および臭化ベンジル, プロトコル C: NaH 3.2 当量 - 臭化ベンジル 2.4 当量,</p> <p>- 収率: 60%.</p>	<p>- (250 MHz, CDCl₃): 0.82-0.94 (m, 2H); 1.37 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.47 (s, 6H); 1.45-1.49 (m, 1H); 1.91-1.95 (m, 1H); 2.15 (s, 6H); 3.99 (d, 1H, J=7.4Hz); 4.30 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.37 (d, 1H, J=12.1Hz); 4.56 (d, 1H, J=12.1Hz); 6.67 (s, 2H); 7.10-7.50 (m, 9H).</p>	
実施例 5-11-2	<p>- エチル 2-(4-(2-(ベンジルオキシ(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート</p>		10
	<p>- 実施例 4-5-2 および臭化ベンジル, プロトコル C: NaH 3.2 当量 - 臭化ベンジル 2.4 当量,</p> <p>- 収率: 60%.</p>	<p>- (250 MHz, CDCl₃): 0.86-1.02 (m, 1H); 1.11-1.21 (m, 1H); 1.37 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.35-1.43 (m, 1H); 1.45 (s, 6H); 1.71-1.90 (m, 1H); 2.15 (s, 6H); 4.16 (d, 1H, J=7.4Hz); 4.30 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.37 (d, 1H, J=12.1Hz); 4.56 (d, 1H, J=12.1Hz); 6.56 (s, 2H); 7.10-7.50 (m, 9H).</p>	20
実施例 5-12-1	<p>- エチル 2-(4-(2-(メトキシ(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート</p>		
	<p>- 実施例 4-9-1 およびヨウ化メチル, プロトコル C,</p> <p>- 収率: 57%.</p>	<p>- (250 MHz, CDCl₃): 0.80-0.93 (m, 2H); 1.34 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.34-1.44 (m, 1H); 1.44 (s, 6H); 1.92-1.96 (m, 1H); 2.13 (s, 6H); 3.31 (s, 3H); 4.21 (d, 1H, J=8.2Hz); 4.29 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.65 (s, 2H); 7.42-7.48 (m, 2H); 7.6-7.67 (m, 1H).</p>	30
実施例 5-12-2	<p>- エチル 2-(4-(2-(メトキシ(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート</p>		
	<p>- 実施例 4-9-2 およびヨウ化メチル, プロトコル C,</p> <p>- 収率: 48%.</p>	<p>- (400 MHz, CDCl₃): 0.90-0.98 (m, 1H); 1.06-1.14 (m, 1H); 1.33 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.40-1.46 (m, 1H); 1.42 (s, 6H); 1.85-1.93 (m, 1H); 2.10 (s, 6H); 3.30 (s, 3H); 4.26 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.36 (d, 1H, J=6.8Hz); 6.54 (s, 2H); 7.29-7.38 (m, 1H); 7.41-7.47 (m, 1H); 7.56-7.63 (m, 1H).</p>	40

【 0 1 0 8 】

【表 29】

<p>実施例 5-13-1</p>	<p>- エチル 2-(4-(2-(メトキシ(2-(トリフルオロメチルオキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート</p> <p>- 実施例 4-10-1 およびヨウ化メチル, プロトコル C, - 収率: 83%.</p>	<p>- (250 MHz, CDCl₃): 0.73-0.82 (m, 1H); 0.91-1.01 (m, 1H); 1.34 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.44 (s, 6H); 1.35-1.49 (m, 1H); 1.88-1.99 (m, 1H); 2.13 (s, 6H); 3.26 (s, 3H); 4.24 (d, 1H, J=7.5Hz); 4.28 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.64 (s, 2H); 7.24-7.28 (m, 1H); 7.30-7.34 (m, 2H); 7.55-7.64 (m, 1H).</p>	<p>10</p>
<p>実施例 5-13-2</p>	<p>- エチル 2-(4-(2-(メトキシ(2-(トリフルオロメチルオキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート</p> <p>- 実施例 4-10-2 およびヨウ化メチル, プロトコル C, - 収率: 83%.</p>	<p>- (250 MHz, CDCl₃): 0.84-0.96 (m, 2H); 1.05-1.14 (m, 1H); 1.32 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.42 (s, 6H); 1.35-1.45 (m, 1H); 1.74-1.98 (m, 1H); 2.10 (s, 6H); 3.25 (s, 3H); 4.26 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.35 (d, 1H, J=7.5Hz); 6.53 (s, 2H); 7.27-7.31 (m, 3H); 7.56 (dd, 1H, J=5.6Hz, 3.8Hz).</p>	<p>20</p>
<p>実施例 5-14-1</p>	<p>- エチル 2-(4-(2-(メトキシ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート</p> <p>- 実施例 4-5-1 およびヨウ化メチル, プロトコル C: NaH 2 当量- Mel 1.8 当量 -10°C, - 収率: 55%. - 溶離剤: シクロヘキサノ酢酸エチル: 9/1.</p>	<p>- (300 MHz, CDCl₃): 0.80-0.92 (m, 2H); 1.35 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.37-1.44 (m, 1H); 1.45 (s, 6H); 1.90-1.98 (m, 1H); 2.15 (s, 6H); 3.30 (s, 3H); 3.77 (d, 1H, J=7.9Hz); 4.28 (q, 2H, J=7.3Hz); 6.68 (s, 2H); 7.22 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.47 (d, 2H, J=8.5Hz)</p>	<p>30</p>
<p>実施例 5-14-2</p>	<p>- エチル 2-(4-(2-(メトキシ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート</p> <p>- 実施例 4-5-2 およびヨウ化メチル, プロトコル C: -10°C, - 収率: 51%. - 溶離剤: シクロヘキサノ酢酸エチル: 9/1.</p>	<p>- (300 MHz, CDCl₃): 0.92-0.99 (m, 1H); 1.08-1.16 (m, 1H); 1.31-1.41 (m,4H); 1.43 (s, 6H); 1.75-1.84 (m, 1H); 2.11 (s, 6H); 3.29 (s, 3H); 3.95 (d, 1H, J=6.4Hz); 4.26 (q, 2H, J=7.3Hz); 6.54 (s, 2H); 7.20 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.38 (d, 2H, J=8.5Hz)</p>	<p>40</p>

【表 3 0】

実施例 5-14-1-1	- エチル 2-(4-(2-(メトキシ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート	
	- 実施例 4-5-1-1 およびヨウ化メチル, プロトコル C: -10°C, - 収率: 60%. - 溶離剤: シクロヘキサノ酢酸エチル: 9/1.	- (300 MHz, CDCl ₃): 0.80-0.92 (m, 2H); 1.35 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.37-1.44 (m, 1H); 1.45 (s, 6H); 1.90-1.98 (m, 1H); 2.15 (s, 6H); 3.30 (s, 3H); 3.77 (d, 1H, J=7.9Hz); 4.28 (q, 2H, J=7.3Hz); 6.68 (s, 2H); 7.22 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.40 (d, 2H, J=8.5Hz)
実施例 5-14-1-2	- エチル 2-(4-(2-(メトキシ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート	
	- 実施例 4-5-1-2 およびヨウ化メチル, プロトコル C: -10°C, - 収率: 64%. - 溶離剤: シクロヘキサノ酢酸エチル: 9/1.	- (300 MHz, CDCl ₃): 0.80-0.92 (m, 2H); 1.35 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.37-1.44 (m, 1H); 1.45 (s, 6H); 1.90-1.98 (m, 1H); 2.15 (s, 6H); 3.30 (s, 3H); 3.77 (d, 1H, J=7.9Hz); 4.28 (q, 2H, J=7.3Hz); 6.68 (s, 2H); 7.22 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.40 (d, 2H, J=8.5Hz)
実施例 5-14-2-1	- エチル 2-(4-(2-(メトキシ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート	
	- 実施例 4-5-2-1 およびヨウ化メチル, プロトコル C, - 収率: 79%.	- (300 MHz, CDCl ₃): 0.92-0.99 (m, 1H); 1.08-1.16 (m, 1H); 1.31-1.41 (m, 4H); 1.43 (s, 6H); 1.75-1.84 (m, 1H); 2.11 (s, 6H); 3.29 (s, 3H); 3.95 (d, 1H, J=6.4Hz); 4.26 (q, 2H, J=7.3Hz); 6.54 (s, 2H); 7.20 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.38 (d, 2H, J=8.5Hz)
実施例 5-14-2-2	- エチル 2-(4-(2-(メトキシ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート	
	- 実施例 4-5-2-2 およびヨウ化メチル, プロトコル C, - 収率: 84%.	- (300 MHz, CDCl ₃): 0.92-0.99 (m, 1H); 1.08-1.16 (m, 1H); 1.31-1.41 (m, 4H); 1.43 (s, 6H); 1.75-1.84 (m, 1H); 2.11 (s, 6H); 3.29 (s, 3H); 3.95 (d, 1H, J=6.4Hz); 4.26 (q, 2H, J=7.3Hz); 6.54 (s, 2H); 7.20 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.38 (d, 2H, J=8.5Hz)
実施例 5-15-1	- エチル 2-(2-イソプロピル-4-(2-(メトキシ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)フェノキシ)-2-メチルプロパノエート	

【 0 1 0 9 】

【表 3 1】

	<ul style="list-style-type: none"> - 実施例 4-11-1 およびヨウ化メチル, プロトコル C, - 収率: 52%. 	<ul style="list-style-type: none"> - (250 MHz, CDCl₃): 0.76-0.89 (m, 2H); 1.1-1.21 (m, 6H); 1.22 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.29-1.37 (m, 1H); 1.54 (s, 6H); 1.91-1.98 (m, 1H); 3.22-3.34 (m, 4H); 3.8 (d, 1H, J=7.5Hz); 4.2 (q, 2H, J=7.2Hz); 6.5 (d, 1H, J=8.3Hz); 6.69 (dd, 1H, J=8.3Hz J=2.2Hz); 6.87 (d, 1H, J=2.2Hz); 7.19 (d, 2H, J=8.7Hz); 7.36 (d, 2H, J=8.7Hz) 	10
実施例 5-15-2	<ul style="list-style-type: none"> - エチル 2-(2-イソプロピル-4-(2-(メトキシ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)フェノキシ)-2-メチルプロパノエート - 実施例 4-11-2 およびヨウ化メチル, プロトコル C, - 収率: 47%. 	<ul style="list-style-type: none"> - (250 MHz, CDCl₃): 0.93-1.01 (m, 1H); 1.06-1.14 (m, 7H); 1.19-1.33 (m, 4H); 1.53 (s, 6H); 1.77-1.85 (m, 1H); 3.17-3.29 (m, 1H); 3.27 (s, 3H); 3.85 (d, 1H, J=7Hz); 4.18 (q, 2H, J=7.2Hz); 6.44 (d, 1H, J=8.5Hz); 6.58 (dd, 1H, J=8.5Hz J=2.1Hz); 6.75 (d, 1H, J=2.1Hz); 7.18 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.36 (d, 2H, J=8.5Hz) 	20
実施例 5-16-1	<ul style="list-style-type: none"> - エチル 2-(4-(2-((2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)(メトキシ)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート - 実施例 4-12-1 およびヨウ化メチル, プロトコル C, - 収率: 83%. 	<ul style="list-style-type: none"> - (250 MHz, CDCl₃): 0.77-0.82 (m, 1H); 0.98-1.06 (m, 1H); 1.31-1.41 (m, 4H); 1.44(s, 6H); 1.99-2.09 (m, 1H); 2.14 (s, 6H); 3.21 (s, 3H); 4.28 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.38 (d, 1H, J=5.7Hz); 6.64 (s, 2H); 7.83-7.99 (m, 3H) 	30
実施例 5-16-2	<ul style="list-style-type: none"> - エチル 2-(4-(2-((2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)(メトキシ)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート - 実施例 4-12-2 およびヨウ化メチル, プロトコル C, - 収率: 90%. 	<ul style="list-style-type: none"> - (250 MHz, CDCl₃): 0.85-0.95 (m, 1H); 1.14-1.26 (m, 1H); 1.30-1.42 (m, 4H); 1.42 (s, 6H); 1.93-2.01 (m, 1H); 2.11 (s, 6H); 3.19 (s, 3H); 4.26 (q, 2H, J=7.2Hz); 4.51-4.57 (m, 1H); 6.54 (s, 2H); 7.87-7.92 (m, 3H) 	40

【表 3 2】

<p>実施例 5-17-1</p>	<p>- エチル 2-(4-(2-(メトキシ(2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート</p> <p>- 実施例 4-13-1 およびヨウ化メチル, プロトコル C, - 収率: 52%.</p>	<p>- (250 MHz, CDCl₃): 0.72-0.81 (m, 1H); 0.92-1.01 (m, 1H); 1.36 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.41-1.51 (m, 7H); 1.81-1.91 (m, 1H); 2.14 (s, 6H); 3.29 (s, 3H); 3.86 (s, 3H); 4.25-4.37 (m, 3H); 6.65 (s, 2H); 6.73-6.77 (m, 1H); 6.84-6.91 (m, 1H); 7.46 (d, 1H, J=8.4Hz)</p>	10
<p>実施例 5-18-1</p>	<p>- エチル 2-(4-(2-((2-(ヘキシルオキシ)フェニル)(メトキシ)メチル)シクロプロピル)-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノエート</p> <p>- 実施例 4-14-1 およびヨウ化メチル, プロトコル C, - 収率: 65%, (de = 80%).</p>	<p>- (250 MHz, CDCl₃): 0.68-0.78 (m, 1H); 0.87-1.01 (m, 4H); 1.24-1.51 (m, 16H); 1.72-1.84 (m, 3H); 2.14 (s, 6H); 3.26 (s, 3H); 3.88-4.01 (m, 2H); 4.25 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.41 (d, 1H, J=7.5Hz); 6.63 (s, 2H); 6.85-6.88 (m, 1H); 6.97 (t, 1H, J=7Hz); 7.21 (dd, 1H, J=7.7Hz J=1.4Hz); 7.42-7.46 (m, 1H)</p>	20
<p>実施例 5-19-1</p>	<p>- エチル 2-(2-プロモ-4-(2-(メトキシ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)フェノキシ)-2-メチルプロパノエート</p> <p>- 実施例 4-15-1 およびヨウ化メチル, プロトコル C, - 収率: 85%.</p>	<p>- (250 MHz, CDCl₃): 0.82-0.91 (m, 1H); 0.91-0.99 (m, 1H); 1.30 (t, J=7.2Hz); 1.37-1.43 (m, 1H); 1.62 (s, 6H); 1.97-2.05 (m, 1H); 3.30 (s, 3H); 3.81-3.84 (m, 1H); 4.27 (q, 2H, J=7.2Hz); 6.78 (d, 1H, J=8.5Hz); 6.89 (dd, 1H, J=8.5Hz J=2.2Hz); 7.21-7.28 (m, 3H); 7.39 (d, 2H, J=8.7Hz)</p>	30
<p>実施例 5-20-1</p>	<p>- エチル 2-(2,6-ジフルオロ-4-(2-(メトキシ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)フェノキシ)-2-メチルプロパノエート</p>		

【 0 1 1 0 】

【表 3 3】

	<ul style="list-style-type: none"> - 実施例 4-16-1 およびヨウ化メチル, プロトコル C, - 収率: 65%. 	<ul style="list-style-type: none"> - (250 MHz, CDCl₃): 0.79-0.91 (m, 1H); 0.96-1.04 (m, 1H); 1.29 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.39-1.49 (m, 1H); 1.55 (s, 6H); 1.99-2.09 (m, 1H); 3.79-3.83 (m, 1H); 4.21 (q, 2H, J=7.2Hz); 6.55-6.65 (m, 2H); 7.22 (d, 2H, J=8.6Hz); 7.37 (d, 2H, J=8.6Hz) 	
実施例 5-21-1	<ul style="list-style-type: none"> - エチル 2-(2-シクロプロピル-4-(2-(メトキシ(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)シクロプロピル)フェノキシ)-2-メチルプロパノエート 		10
	<ul style="list-style-type: none"> - 実施例 5-19-1 およびシクロプロピル ホロン酸, プロトコル F, - 収率: 32%. 	<ul style="list-style-type: none"> - (250 MHz, CDCl₃): 0.58-0.68 (m, 2H); 0.77-0.99 (m, 4H); 1.25-1.43 (m, 4H); 1.58 (s, 6H); 1.92-2.02 (m, 1H); 2.16-2.28 (m, 1H); 3.31 (s, 3H); 3.8-3.84 (m, 1H); 4.28 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.50 (d, 1H, J=2.2Hz); 6.65 (d, 1H, J=8.4Hz); 6.72 (dd, 1H, J=8.4Hz, 2.2Hz); 7.24 (d, 2H, J=8.6Hz); 7.40 (d, 2H, J=8.6Hz) 	20

【 0 1 1 1 】

実施例 6 : 本発明の化合物の合成 :

図 1 および 2 に記載し、表 6 - 1 に要約する本発明の化合物の合成を、実施例 1 に記載するプロトコル D を使用して行った ; そうでなければ、溶出条件または反応条件の何らかの具体的変更を記載する。

【表 3 4】

表 6-1 :

化合物	出発物質, プロトコル: 具体的条件, 精製, 収率.	見かけ, ^1H NMR (MHz, 溶媒) データ, マス(ES+/ES-), 融点.	
化合物 1-1	- 実施例 5-1-1, プロトコル D - 収率: 53%.	- 白色粉末, (250 MHz, DMSO- d_6): 0.70-0.78 (m, 1H); 0.83-0.91 (m, 1H); 1.22-1.27 (m, 1H); 1.27 (s, 6H); 1.90-1.97 (m, 1H); 2.11 (s, 6H); 3.16 (s, 3H); 3.74 (d, 1H, J=8.0Hz); 6.68 (s, 2H); 7.32 (d, 2H, J=8.4Hz); 7.55 (d, 2H, J=8.4Hz) - マス(ES-): 445 (M(^{79}Br)-H), MP=133°C.	10
化合物 1-2	- 実施例 5-1-2, プロトコル D - 収率: 61%.	- 無色油状物, (400 MHz, DMSO- d_6): 0.83-0.88 (m, 1H); 1.02-1.05 (m, 1H); 1.35-1.38 (m, 1H); 1.48 (m, 6H); 1.76-1.80 (m, 1H); 2.17 (s, 6H); 3.28 (s, 3H); 3.89 (d, 1H, J=7.1Hz); 6.55 (s, 2H); 7.22 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.48 (d, 2H, J=8.2Hz) - マス(ES-): 445 (M(^{79}Br)-H).	20
化合物 2-1	- 実施例 5-2-1, プロトコル D - 収率: 45%.	- 非晶質固体, (400 MHz, DMSO- d_6): 0.70-0.78 (m, 1H); 0.80-0.95 (m, 1H); 1.23-1.29 (m, 1H); 1.28 (s, 6H); 1.80-1.98 (m, 1H); 2.13 (s, 6H); 2.39 (s, 3H); 3.14 (s, 3H); 3.71 (d, 1H, J=7.9Hz); 6.68 (s, 2H); 7.17 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.25 (d, 2H, J=8.1Hz) - マス(ES-): 381 (M-H).	30
化合物 3-1	- 実施例 5-3-1, プロトコル D - 収率: 43%, - 溶離剤: ジクロロメタン/メタノール: 99/1	- 非晶質固体, (250 MHz, DMSO- d_6): 0.69-0.77 (m, 1H); 0.81-0.95 (m, 1H); 1.23-1.29 (m, 1H); 1.28 (s, 6H); 1.88-1.96 (m, 1H); 2.11 (s, 6H); 2.47 (s, 3H); 3.14 (s, 3H); 3.71 (d, 1H, J=7.9Hz); 6.68 (s, 2H); 7.24 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.30 (d, 2H, J=8.1Hz); 12.79 (br s, 1H) - マス(ES-): 413.1 (M-H).	40

【表 3 5】

化合物 3-2	- 実施例 5-3-2, プロトコル D - 収率: 30%.	- 無色油状物, (4000 MHz, DMSO-d ₆): 0.83-0.90 (m, 1H); 1.00-1.07 (m, 1H); 1.28-1.32 (m, 7H); 1.73-1.81 (m, 1H); 2.07 (s, 6H); 2.44 (s, 3H); 3.15 (s, 3H); 3.86 (d, 1H, J=7.0Hz); 6.58 (s, 2H); 7.22 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.35 (d, 2H, J=8.2Hz); 12.76 (br s, 1H).	
化合物 4-1	- 実施例 5-4-1, プロトコル D - 収率: 90%.	- 白色粉末, (250 MHz, DMSO-d ₆): 0.73-0.80 (m, 1H); 0.89-0.97 (m, 1H); 1.24-1.29 (m, 1H); 1.32 (s, 6H); 1.95-2.02 (m, 1H); 2.10 (s, 6H); 3.20 (s, 3H); 3.87 (d, 1H, J=8.2Hz); 6.69 (s, 2H); 7.60 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.74 (d, 2H, J=8.1Hz); 12.78 (s, 1H) - マス(ES-): 435 (M-H); MP=146-150°C.	10
化合物 4-2	- 実施例 5-4-2, プロトコル D - 収率: 70%.	- 無色油状物, (250 MHz, CDCl ₃): 0.95-1.02 (m, 1H); 1.10-1.24 (m, 1H); 1.36-1.45 (m, 1H); 1.50 (s, 6H); 1.77-1.94 (m, 1H); 2.18 (s, 6H); 3.33 (s, 3H); 4.04 (d, 1H, J=6.5Hz); 6.60 (s, 2H); 7.51 (d, 2H, J=8.0Hz); 7.66 (d, 2H, J=8.0Hz) - マス(ES-): 435 (M-H).	20
化合物 5-1	- 実施例 5-5-1, プロトコル D, - 収率: 77%.	- 非晶質固体, (250 MHz, CDCl ₃): 0.82-0.90 (m, 5H); 1.37-1.44 (m, 3H); 1.50 (s, 6H); 1.52-1.58 (m, 2H); 1.91-1.95 (m, 1H); 2.19 (s, 6H); 3.36-3.40 (m, 2H); 3.94 (d, 1H, J=7.4Hz); 6.69 (s, 2H); 7.21 (d, 2H, J=8.3Hz); 7.42 (d, 2H, J=8.3Hz) - マス(ES-): 493.2 (M-H).	30

【 0 1 1 2 】

【表 3 6】

<p>化合物 5-2</p>	<p>- 実施例 5-5-2, プロトコル D, - 収率: 65%.</p>	<p>- 無色油状物, (250 MHz, CDCl₃): 0.89-1.09 (m, 4H); 1.16-1.29 (m, 1H); 1.32-1.45 (m, 3H); 1.48 (s, 6H); 1.54-1.65 (m, 2H); 1.74-1.95 (m, 1H); 2.17 (s, 6H); 3.38 (t, 2H, J=6.4Hz); 4.06 (d, 1H, J=6.4Hz); 6.60 (s, 2H); 7.22 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.41 (d, 2H, J=8.1Hz) - マス(ES-): 493.2 (M-H).</p>	10
<p>化合物 6-1</p>	<p>- 実施例 5-6-1, プロトコル D, - 収率: 59 %.</p>	<p>- 無色油状物, (250 MHz, CDCl₃): 0.82-0.94 (m, 4H); 1.19-1.23 (m, 3H); 1.33-1.37 (m, 2H); 1.50 (s, 6H); 1.45-1.49 (m, 2H); 1.63-1.69 (m, 5H); 1.91-1.95 (m, 1H); 2.19 (s, 6H); 3.41 (t, 2H, J=6.3Hz); 3.89 (d, 1H, J=7.4Hz); 6.69 (s, 2H); 7.21 (d, 2H, J=8.4Hz); 7.42 (d, 2H, J=8.4Hz) - マス(ES-): 547.3 (M-H).</p>	20
<p>化合物 6-2</p>	<p>- 実施例 5-6-2, プロトコル D, - 収率: 45%.</p>	<p>- 無色油状物, (250 MHz, CDCl₃): 0.82-0.94 (m, 4H); 1.10-1.60 (m, 13H); 1.63-1.87 (m, 6H); 2.16 (s, 6H); 3.40 (t, 2H, J=6.6Hz); 4.04 (d, 1H, J=6.5Hz); 6.59 (s, 2H); 7.21 (d, 2H, J=8.4Hz); 7.40 (d, 2H, J=8.4Hz) - マス(ES-): 547.3 (M-H).</p>	30
<p>化合物 7-1</p>	<p>- 実施例 5-7-1, プロトコル D, - 収率: 50%, - 溶離剤: ジクロロメタン/メタノール: 99/1</p>	<p>- 無色油状物, (DMSO-d₆): 0.71-0.79 (m, 1H); 0.86-0.93 (m, 1H); 1.23-1.31 (m, 1H); 1.46 (s, 6H); 1.80-1.87 (m, 1H); 2.10 (s, 3H); 3.18 (s, 3H); 3.84-3.87 (m, 1H); 6.57-6.61 (m, 1H); 6.76-6.79 (m, 2H); 7.32-7.36 (m, 2H); 7.45-7.53 (m, 2H); 12.94 (br s, 1H) - マス(ES-): 437 (M-H).</p>	40

【表 3 7】

<p>化合物 7-2</p>	<p>- 実施例 5-7-2, プロトコル D, - 収率: 40%, - 溶離剤: ジクロロメタン/メタノール: 99/1</p>	<p>非晶質固体, (250 MHz, DMSO-d₆): 0.87-0.94 (m, 1H); 1.03-1.10 (m, 1H); 1.23-1.31 (m, 1H); 1.43 (s, 6H); 1.80-1.87 (m, 1H); 2.04 (s, 3H); 3.19 (s, 3H); 3.65-3.68 (m, 1H); 6.50-6.53 (m, 1H); 6.65-6.73 (m, 2H); 7.32-7.36 (m, 2H); 7.47-7.50 (m, 2H); 12.91 (br s, 1H) - マス(ES-): 437.1 (M-H).</p>	<p>10</p>
<p>化合物 8-1</p>	<p>- 実施例 5-8-1, プロトコル D, - 収率: 50%, - 溶離剤: ジクロロメタン/メタノール: 99/1</p>	<p>- 無色油状物, (250 MHz, DMSO-d₆): 0.68-0.76 (m, 1H); 0.78-0.86 (m, 1H); 0.97 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.30-1.36 (m, 1H); 1.33 (s, 6H); 1.64-1.78 (m, 2H); 1.70-1.94 (m, 1H); 2.12 (s, 6H); 3.12 (s, 3H); 3.67 (d, 1H, J=7.8Hz); 3.90 (t, 2H, J=6.5Hz); 6.69 (s, 2H); 6.89 (d, 2H, J=8.6Hz); 7.25 (d, 2H, J=8.6Hz); 12.79 (br s, 1H) - マス(ES-): 426.1 (M-H).</p>	<p>20</p>
<p>化合物 8-2</p>	<p>- 実施例 5-8-2, プロトコル D, - 収率: 40%, - 溶離剤: ジクロロメタン/メタノール: 99/1</p>	<p>- 無色油状物, (250 MHz, DMSO-d₆): 0.82-0.89 (m, 1H); 0.93-1.07 (m, 4H); 1.28-1.39(m, 7H); 1.63-1.77 (m, 3H); 2.06 (s, 6H); 3.12 (s, 3H); 3.82 (d, 1H, J=7.0Hz); 3.89 (t, 2H, J=6.5Hz); 6.58 (s, 2H); 6.68 (d, 2H, J=8.6Hz); 7.24 (d, 2H, J=8.6Hz); 12.76 (br s, 1H) - マス(ES-): 426.1 (M-H).</p>	<p>30</p>
<p>化合物 9-1</p>	<p>- 実施例 5-9-1, プロトコル D, - 収率: 15%.</p>	<p>- 白色固体, (250 MHz, DMSO-d₆): 0.74-0.81 (m, 1H); 0.89-0.97 (m, 1H); 1.23-1.29 (m, 1H); 1.32 (s, 6H); 1.94-2.02 (m, 1H); 2.10 (s, 6H); 3.19 (s, 3H); 3.83 (d, 1H, J=8.1Hz); 6.69 (s, 2H); 7.54 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.72 (d, 2H, J=8.2Hz); 12.77 (br s, 1H) - マス(ES-): 467.1 (M-H), MP =135-137°C.</p>	<p>40</p>

【 0 1 1 3 】

【表 3 8】

<p>化合物 10-1</p>	<p>- 実施例 5-10-1, プロトコル D, - 収率: 70%.</p>	<p>- 無色油状物, (250 MHz, CDCl₃): 0.82-0.96 (m, 2H); 1.23 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.38-1.43 (m, 1H); 1.51 (s, 6H); 1.88-1.93 (m, 1H); 2.21 (s, 6H); 3.41-3.48 (m, 2H); 3.96 (d, 1H, J=7.4Hz); 6.70 (s, 2H); 7.23 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.42 (d, 2H, J=8.1Hz) - マス(ES-): 465.0 (M-H).</p>	<p>10</p>
<p>化合物 10-2</p>	<p>- 実施例 5-10-2, プロトコル D, - 収率: 65%.</p>	<p>- 白色固体, (400 MHz, CDCl₃): 0.86-0.96 (m, 1H); 1.15-1.30 (m, 4H); 1.34-1.42 (m, 1H); 1.48 (s, 6H); 1.81-1.91 (m, 1H); 2.16 (s, 6H); 3.42-3.48 (m, 2H); 4.02 (d, 1H, J=7.1Hz); 6.57 (s, 2H); 7.21 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.42 (d, 2H, J=8.1Hz); 9.11 (br s, 1H) - マス(ES-): 465.0 (M-H).</p>	<p>20</p>
<p>化合物 11-1</p>	<p>- 実施例 5-11-1, プロトコル D, - 収率: 19 %.</p>	<p>- 無色油状物, (250 MHz, CDCl₃): 0.82-0.94 (m, 2H); 1.47 (s, 6H); 1.45-1.49 (m, 1H); 1.91-1.95 (m, 1H); 2.20 (s, 6H); 4.00 (d, 1H, J=7.4Hz); 4.39 (d, 1H, J=12.1Hz); 4.58 (d, 1H, J=12.1Hz); 6.69 (s, 2H); 7.11-7.56 (m, 9H) - マス(ES-): 528.1 (M-H).</p>	<p>30</p>
<p>化合物 11-2</p>	<p>- 実施例 5-11-2, プロトコル D, - 収率: 75 %.</p>	<p>- 無色油状物, (250 MHz, CDCl₃): 0.96-1.04 (m, 1H); 1.17-1.22 (m, 1H); 1.41-1.47 (m, 1H); 1.50 (s, 6H); 1.82-1.92 (m, 1H); 2.20 (s, 6H); 4.17 (d, 1H, J=7.1Hz); 4.39 (d, 1H, J=12.1Hz); 4.58 (d, 1H, J=12.1Hz); 6.59 (s, 2H); 7.24-7.47 (m, 9H) - マス(ES-): 528.1 (M-H).</p>	<p>40</p>

【表 3 9】

<p>化合物 12-1</p>	<p>- 実施例 5-12-1, プロトコル D, - 収率: 73 %.</p>	<p>- 無色油状物, (250 MHz, DMSO-d₆): 0.79-0.86 (m, 1H); 0.95-1.05 (m, 1H); 1.35-1.43 (m, 1H); 1.49 (s, 6H); 1.93-1.99 (m, 1H); 2.18 (s, 6H); 3.31 (s, 3H); 4.23 (d, 1H, J=7.7Hz); 6.69 (s, 2H); 7.30-7.38 (m, 1H); 7.44-7.5 (m, 1H); 7.6-7.66 (m, 1H); 9.28 (s, 1H). - マス(ES-): 453 (M-H).</p>	10
<p>化合物 12-2</p>	<p>- 実施例 5-12-2, プロトコル D, - 収率: 82 %.</p>	<p>- 無色油状物, (400 MHz, CDCl₃): 0.92-1.00 (m, 1H); 1.09 -1.17 (m, 1H); 1.35 -1.43 (m, 1H); 1.47 (s, 6H); 1.87-1.95 (m, 1H); 2.15 (s, 6H); 3.31 (s, 3H); 4.36 (d, 1H, J=6.8Hz); 6.58 (s, 2H); 7.3-7.38 (m, 1H); 7.42-7.48 (m, 1H); 7.58-7.64 (m, 1H) - マス(ES-): 453 (M-H).</p>	20
<p>化合物 13-1</p>	<p>- 実施例 5-13-1, プロトコル D, - 収率: 83%.</p>	<p>- 無色油状物, (250 MHz, DMSO-d₆): 0.76-0.84 (m, 1H); 0.96-1.04 (m, 1H); 1.31-1.44 (m, 1H); 1.48(s, 6H); 1.92-2.00 (m, 1H); 2.17 (s, 6H); 3.26 (s, 3H); 4.26 (d, 1H, J=7.5Hz); 6.68 (s, 2H); 7.26-7.30 (m, 1H); 7.32-7.36 (m, 2H); 7.55-7.64 (m, 1H) - マス(ES-): 451 (M-H).</p>	30
<p>化合物 13-2</p>	<p>- 実施例 5-13-2, プロトコル D, - 収率: 76%.</p>	<p>- 無色油状物, (250 MHz, CDCl₃): 0.90-0.97 (m, 1H); 1.09 -1.16 (m, 1H); 1.34 -1.42 (m, 1H); 1.46 (s, 6H); 1.86-1.93 (m, 1H); 2.14 (s, 6H); 3.25 (s, 3H); 4.36 (d, 1H, J=6.7Hz); 6.57 (s, 2H); 7.28-7.34 (m, 3H); 7.55-7.57 (m, 1H) - マス(ES-): 451 (M-H).</p>	40

【 0 1 1 4 】

【表 4 0】

<p>化合物 14-1</p>	<p>- 実施例 5-14-1, プロトコル D, - 収率: 28%, - 溶離剤: シクロヘキサン/メタノール: 95/5</p>	<p>- 無色油状物, (300 MHz, DMSO-d₆): 0.72-0.80 (m, 1H); 0.87-0.95 (m, 1H); 1.20-1.35 (m, 7H); 1.93-2.02 (m, 1H); 2.10 (s, 6H); 3.17 (s, 3H); 3.79 (d, 1H, J=8.2Hz); 6.68 (s, 2H); 7.35 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.49 (d, 2H, J=8.5Hz); - マス(ES+): 475 (M+Na).</p>	10
<p>化合物 14-2</p>	<p>- 実施例 5-14-2, プロトコル D, - 収率: 61%, - 溶離剤: シクロヘキサン/メタノール: 95/5</p>	<p>- 白色粉末, (300 MHz, DMSO-d₆): 0.85-0.92 (m, 1H); 1.02-1.11 (m, 1H); 1.20-1.35 (m, 7H); 1.77-1.86 (m, 1H); 2.05 (s, 6H); 3.18 (s, 3H); 3.98 (d, 1H, J=7.0Hz); 6.57 (s, 2H); 7.33 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.48 (d, 2H, J=8.5Hz) - マス(ES+): 475 (M+Na), - MP = 190-194°C.</p>	20
<p>化合物 14-1-1</p>	<p>- 実施例 5-14-1-1, プロトコル D, - 収率: 45% - 溶離剤: シクロヘキサン/メタノール: 96/4 to 95/5.</p>	<p>- 白色粉末, (300 MHz, DMSO-d₆): 0.75 (m, 1H, J=4.9Hz); 0.89 (m, 1H, J=4.9Hz); 1.20-1.35 (m, 7H); 1.92 (m, 1H, J=5.2Hz); 2.10 (s, 6H); 3.17 (s, 3H); 3.79 (d, 1H, J=8.2Hz); 6.68 (s, 2H); 7.35 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.49 (d, 2H, J=8.5Hz); 12.79 (s, 1H) - マス(ES+): 453.2 (M+H), - MP = 155-156°C - Rt=15.33 min. Chiralpak AD-H 250x4.6 mm (ヘプタン/IPA 97/3 0.1%TFA). - ee = 100%.</p>	30

【表 4 1】

化合物 14-1-2	<ul style="list-style-type: none"> - 実施例 5-14-1-2, プロトコル D, - 収率: 77% - ジイソプロピルエーテルで摩砕および濾過 	<ul style="list-style-type: none"> - 白色粉末, (300 MHz, DMSO-d₆): 0.75 (m, 1H, J=4.9Hz); 0.89 (m, 1H, J=4.9Hz); 1.20-1.35 (m, 7H); 1.92 (m, 1H, J=5.2Hz); 2.10 (s, 6H); 3.17 (s, 3H); 3.79 (d, 1H, J=8.2Hz); 6.68 (s, 2H); 7.35 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.49 (d, 2H, J=8.5Hz); 12.77 (s, 1H) - マス(ES+): 453.2 (M+H) - MP = 155-156°C - Rt=18.43 min. Chiralpak AD-H 250x4.6 mm (ヘプタン/IPA 97/3 0.1%TFA). - ee = 99.6%. 	10
化合物 14-2-1	<ul style="list-style-type: none"> - 実施例 5-14-2-1, プロトコル D, - 収率: 59% - 溶離剤: ジクロロメタン/メタノール: 95/5. 	<ul style="list-style-type: none"> - 無色油状物, (300 MHz, CDCl₃): 0.87-1.08 (m, 1H); 1.08-1.29 (m, 1H); 1.34-1.44 (m, 1H); 1.47 (s, 6H); 1.70-1.89 (m, 1H); 2.15 (s, 6H); 3.32 (s, 3H); 3.98 (d, 1H, J=7.6Hz); 6.59 (s, 2H); 7.26 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.41 (d, 2H, J=8.1Hz) - マス(ES-): 451 (M-H) - Rt=14.04 min, Chiralpak AD-H 250x4.6 mm (ヘプタン/IPA 97/3 0.1%TFA) - ee = 95.17%. 	20
化合物 14-2-2	<ul style="list-style-type: none"> - 実施例 5-14-2-2, プロトコル D, - 収率: 85% - 溶離剤: ジクロロメタン/メタノール: 95/5. 	<ul style="list-style-type: none"> - 無色油状物, (300 MHz, CDCl₃): 0.87-1.08 (m, 1H); 1.08-1.29 (m, 1H); 1.34-1.44 (m, 1H); 1.47 (s, 6H); 1.70-1.89 (m, 1H); 2.15 (s, 6H); 3.32 (s, 3H); 3.98 (d, 1H, J=7.6Hz); 6.59 (s, 2H); 7.26 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.41 (d, 2H, J=8.1Hz) - マス(ES-): 451 (M-H) - Rt=19.15 min, Chiralpak AD-H 250x4.6 mm (ヘプタン/IPA 97/3 0.1%TFA) - ee = 97.55%. 	30

【 0 1 1 5 】

【表 4 2】

化合物 15-1	<ul style="list-style-type: none"> - 実施例 5-15-1, プロトコル D, - 収率: 34%, - 溶離剤: ジクロロメタン/メタノール: 95/5. 	<ul style="list-style-type: none"> - 無色油状物, (300 MHz, CDCl₃): 0.64-0.76 (m, 1H); 0.77-0.87 (m, 1H); 1.06 (d, 6H, J=6.9Hz); 1.21-1.48 (m, 7H); 1.85-1.98 (m, 1H); 3.12-3.31 (m, 4H); 3.78 (d, 1H, J=7.3Hz); 6.49-6.59 (m, 1H); 6.61-6.76 (m, 1H); 6.78-6.87 (m, 1H); 7.20 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.35 (d, 2H, J=8.2Hz) - マス(ES-): 465 (M-H). 	10
化合物 15-2	<ul style="list-style-type: none"> - 実施例 5-15-2, プロトコル D, - 収率: 63%, - 溶離剤: ジクロロメタン/メタノール: 95/5. 	<ul style="list-style-type: none"> - 無色油状物, (300 MHz, CDCl₃): 0.82-1.03 (m, 8H); 1.04-1.37 (m, 7H); 1.72-1.83 (m, 1H); 3.06-3.18 (m, 1H); 3.27 (s, 3H); 3.83-3.87 (m, 1H); 6.40 (d, 1H, J=7.4Hz); 6.52-6.71 (m, 2H); 7.17 (d, 2H, J=8.4Hz); 7.35 (d, 2H, J=8.4Hz) - マス(ES+): 465 (M-H). 	20
化合物 16-1	<ul style="list-style-type: none"> - 実施例 5-16-1, プロトコル D, - 収率: 61%, - 溶離剤: ジクロロメタン/メタノール: 95/5. 	<ul style="list-style-type: none"> - 無色油状物, (300 MHz, CDCl₃): 0.79-0.84 (m, 1H); 1.01-1.08 (m, 1H); 1.34-1.44 (m, 1H); 1.48 (s, 6H); 2.00-2.09 (m, 1H); 2.17 (s, 6H); 3.22 (s, 3H); 4.40 (d, 1H, J=5.9Hz); 6.66 (s, 2H); 7.87 (d, 1H, J=8.2Hz); 7.92 (s, 1H); 7.95 (d, 1H, J=8.2Hz) - マス(ES-): 503.1 (M-H). 	30
化合物 16-2	<ul style="list-style-type: none"> - 実施例 5-16-2, プロトコル D, - 収率: 62%, - 溶離剤: ジクロロメタン/メタノール: 95/5. 	<ul style="list-style-type: none"> - 白色固体, (300 MHz, CDCl₃): 0.84-0.91 (m, 1H); 1.15-1.30 (m, 1H); 1.30-1.42 (m, 1H); 1.45 (s, 6H); 1.92-2.04 (m, 1H); 2.13 (s, 6H); 3.19 (s, 3H); 4.54 (d, 1H, J=4.8Hz); 6.56 (s, 2H); 7.84-7.92 (m, 3H) - マス(ES-): 503.1 (M-H), MP=127-130°C. 	

【表 4 3】

化合物 17-1	<ul style="list-style-type: none"> - 実施例 5-17-1, プロトコル D, - 収率: 45%, - 溶離剤: ジクロロメタン/メタノール: 95/5. 	<ul style="list-style-type: none"> - 無色油状物, (300 MHz, CDCl₃): 0.72-0.82 (m, 1H); 0.94-1.03 (m, 1H); 1.37-1.49 (m, 1H); 1.48 (s, 6H); 1.81-1.93 (m, 1H); 2.20 (s, 6H); 3.30 (s, 3H); 3.87 (s, 3H); 4.34 (d, 1H, J=7.5Hz); 6.67 (s, 2H); 6.73-6.81 (m, 1H); 6.88-6.92 (m, 1H); 7.45 (d, 1H, J=8.7Hz) - マス(ES-): 481 (M-H). 	10
化合物 18-1	<ul style="list-style-type: none"> - 実施例 5-18-1, プロトコル D, - 収率: 59%, (de = 80%). - 溶離剤: ジクロロメタン/メタノール: 95/5. 	<ul style="list-style-type: none"> - 無色油状物, (300 MHz, CDCl₃): 0.67-0.80 (m, 1H); 0.84-0.93 (m, 3H); 0.94-1.04 (m, 1H); 1.23-1.39 (m, 5H); 1.42-1.52 (m, 4H); 1.47 (s, 6H); 1.54-1.76 (m, 3H); 1.47 (s, 6H); 3.28 (m, 3H); 3.83 (d, 1H, J=7.5Hz); 6.67 (s, 2H); 6.87 (d, 1H, J=8.3Hz J=1.1Hz); 6.98 (m, 1H); 7.16-7.30 (m, 1H); 7.44 (dd, 1H, J=7.6Hz J=1.8Hz) - マス(ES-): 467 (M-H). 	20
化合物 19-1	<ul style="list-style-type: none"> - 実施例 5-19-1, プロトコル D, - 収率: 95%, - 溶離剤: ジクロロメタン/メタノール: 95/5. 	<ul style="list-style-type: none"> - 無色油状物, (300 MHz, CDCl₃): 0.81-0.91 (m, 1H); 0.94-1.04 (m, 1H); 1.38-1.48 (m, 1H); 1.63 (s, 6H); 1.98-2.12 (m, 1H); 3.20 (s, 3H); 3.83 (d, 1H, J=7.4Hz); 6.92-6.98 (m, 2H); 7.22-7.30 (m, 3H); 7.39 (d, 2H, J=8.6Hz) - マス(ES-): 501/503 (M-H). 	30
化合物 20-1	<ul style="list-style-type: none"> - 実施例 5-20-1, プロトコル D, - 収率: 53%, - 溶離剤: ジクロロメタン/メタノール: 95/5. 	<ul style="list-style-type: none"> - 無色油状物, (300 MHz, CDCl₃): 0.83-0.94 (m, 1H); 0.99-1.11 (m, 1H); 1.38-1.48 (m, 1H); 1.57 (s, 6H); 1.54-1.76 (m, 1H); 3.28 (s, 3H); 3.83 (d, 1H, J=7.3Hz); 6.65 (d, 2H, J=9.0Hz); 7.25 (d, 2H, J=8.7Hz); 7.39 (d, 2H, J=8.7Hz) - マス(ES-): 459 (M-H). 	40

【 0 1 1 6 】

【表 4 4】

化合物 21-1	- 実施例 5-21-1, プロトコル D, - 収率: 78%, - 溶離剤: シクロヘキサン/メタノール: 95/5.	- 無色油状物, (300 MHz, DMSO): 0.58-0.64 (m, 2H); 0.72-0.79 (m, 1H); 0.83-0.93 (m, 3H); 1.22-1.29 (m, 1H); 1.46 (s, 6H); 1.95-2.03 (m, 1H); 2.09-2.16 (m, 1H); 3.18 (s, 3H); 3.8 (d, 1H, J=7.8Hz); 6.42-6.46 (m, 1H); 6.65 (d, 1H, J=8.5Hz); 6.69-6.76 (m, 1H); 7.37 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.5 (d, 2H, J=8.5Hz) - マス(ES+): 465 (M+H).
-------------	---	---

10

【 0 1 1 7 】

実施例 7 : 本発明化合物の生物学的評価

材料および方法

糖尿病モデル (d b / d b マウス)

雄 d b / d b マウス (8 ~ 9 週齢) を CERJ JANVIER (Le Genest Saint Isle, France) から購入した。動物のケアおよび取り扱い はヘルシンキ宣言に従って行い、地元の倫理委員会によって承認された。動物を、12 時間明 / 暗の標準的点灯サイクル下に維持し、水および餌を自由に摂取させた。動物に標準的な齧歯類の固形飼料 (A03 SAFE, Augy, France) を与えた。マウスを無作為に異なる処置群に分け、体重測定し、1 日 1 回朝に媒体または化合物を胃挿管により経口投与した (10 ml / kg 体重)。使用した媒体は 0.1 % Tween 80 (ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート) および 1 % カルボキシメチルセルロースの 98.9 % 蒸留水溶液であった。全処置プロトコルは 37 日間であった。夜間餌および水の摂取を制限されていないマウスの非空腹時血糖を午前 8 時に Smart Check 血糖モニタリングシステムで測定した。糖化ヘモグロビン A1c の血中濃度を、業者の推奨に従い、Daytona automate 用 Randox kit (Randox, cat# HA 3830) を使用して測定した。Hb A1c 結果は、総ヘモグロビン濃度のパーセントとして計算した。

20

30

【 0 1 1 8 】

Gal4 - PPAR アッセイ

サル腎臓 COS-7 細胞を、10 % ウシ胎児血清、1 % ピルビン酸ナトリウム、1 % 必須アミノ酸および 1 % 抗生物質を添加した標準的培養条件 (ダルベッコ改変イーグル最小培地: DMEM) に、37 °C で 5 % CO₂ および 95 % 空気の加湿雰囲気下に維持した。培地を 2 日毎に交換した。全試験化合物を DMSO に溶解した。細胞を DNA 1 μg あたり 2 μl JetPEI™ (Polyplus transfection) を使用してトランスフェクトした。要するに、40 μg の DNA を、付着性 COS-7 細胞 (Gal4(RE)_TkpGL3 プラスミド対目的の核受容体をコードするプラスミド (pGal4-hPPAR アルファ、pGal4-hPPAR ガンマ、pGal4-hPPAR デルタ、pGal4-mPPAR アルファ、pGal4-mPPAR ガンマ および pGal4-mPPAR デルタ) に関して 1 / 50 比) または pGal4 ファイラスミド (ネガティブコントロール) の 225 cm² 培養フラスコに移した。細胞を酵素的に分離させ、384 ウェルプレートに 20,000 細胞 / ウェルの密度で播種し、4 時間、37 °C でインキュベートした。活性化を、Genesis Freedom 200™ (Tecan) の使用により、2 % の合成血清を添加した、試験化合物 (目的化合物または対照分子) または媒体 (DMSO 0.1 %) を添加した無脂質 (Ultrosor™, Biosepra) の新鮮培地中で自動的に実施した。ルシフェラーゼ活性を、Steady-Glo Luciferase Assay System (Promega, Madison, WI) を用いて測定した。全トランス活性化実験を少なくとも 2 回行った。活性化曲線を SigmaPlot (登録商標) (SPSS Inc. の version 7.0) ソフトウェアを使用し、全実験点を考慮に入れて作成した。SigmaPlot (登録商標) をまた標準曲線の適合に使用し、特異的 EC₅₀ 値、対照分子に対する最大効果およびヒル傾斜を決定した。各新

40

50

規リガンドの E_{max} 効果を、新規リガンドで得られた最大誘導(プラトー)と対応する対照化合物で得られた誘導の比として示す。PPARアルファ、PPARガンマおよびPPARデルタの対照化合物は、フェノフィブラート(100 μ M)、ロシグリタゾン(10 μ M)およびGW501516(1 μ M)であった。

【0119】

マウスにおける化合物薬物動態試験

化合物を6匹の雄swissマウス(5週齢)にPO経路により、そして6匹の雄マウスにiv経路(尾静脈)により投与した。iv経路用には、化合物をDMSOに溶解して、1mg/kg投与のための2mg/mL溶液を得た。PO経路(10mg/kg)用には、化合物を0.5%メチルセルロース(ref sigma M0262)および0.3%ポリソルベート80(Tween 80 - ref sigma P8074)の溶液に溶解した。iv投与および採血中、動物をIsoflurane(登録商標)(Belamont)から、麻酔システム(Minerve)を使用して麻酔した。正確な時点で、採血を眼窩後洞(retro-orbital sinus)から毛管を使用して行った。各時点に採取した血液体積は0.2~0.3mlであった。血液サンプルをリチウムおよびヘパリン含有チューブに採取し、2500rpmで4分で遠心分離した。血漿を取り、ポリプロピレンチューブに移した。個々に等分した血漿を-20(±5)で冷凍し、分析するまで保存した。

【0120】

採血後、動物を7ml冷食塩水溶液を、直接心臓へ灌流し、脳脈管系から最大量の血液を抽出した。次いで動物を断頭し、脳組織を採取し、-20(±5)で冷凍し、分析するまで保存した。サンプル分析の前に、化合物を検出するための分析法の適合性の評価を下記のとおり行った。分子イオンおよび娘イオンを、MS-MSシステムに直接注入することにより各分子について選択した。分析前に混合したこれらの血漿サンプルについて、親化合物ならびに可能性のある代謝物のいずれについても、共通部分を混合しないように注意した。予測感受性に従い、8点校正標準(1ng/mL、5ng/mL、10ng/mL、50ng/mL、100ng/mL、500ng/mL、1000ng/mLおよび5000ng/mL)を、分析試験開始前に、アセトニトリルで血漿タンパク質を沈殿させた後、C18カラムを用いるLC/MS/MSシステムから成る標準条件を使用して、流した。校正標準を各マトリクス(血漿および脳)で行った。分析前に、100 μ Lの各血漿サンプルを300 μ Lアセトニトリルと混合した。タンパク質沈殿後、サンプルを30秒ボルテックスで攪拌し、5分、15000tr/分で遠心分離し、上清を取った。先の分析試験結果に従い、LC/MS/MS決定を使用して分析を行った。脳をpotterを用いて、水(1/1、w/w)を使用してホモゲナイズした。100 μ lのホモジネートを100 μ lのアセトニトリルと混合した。混合物を30秒混合し(Vortex)、5分、15000tr/分で遠心分離した。脳ホモジネート上清を、遠心分離後直接LC/MS/MSで測定した。C18 KromasilカラムおよびマススペクトロメーターとしてApplied BiosystemのAPI4000(登録商標)またはWatersのQuattro(登録商標)を備えたLC-MS/MSシステムを使用した。

【0121】

アルツハイマー病モデル(APPS1マウス)

この試験用のマウスは、体外受精により作製した(Charles River, France)。プリオンプロモーター制御下にスウェーデン変異(K595N/M596L)および変異体ヒトプレセニリン1(エクソン9欠損)を有するキメラマウス/ヒトアミロイド前駆体タンパク質(APP)を発現するヘテロ接合二重トランスジェニック雄マウスを使用した。動物の素性はC57BL/6Jであった。動物の世話および取り扱いにはヘルシンキ宣言に従って行い、地元の倫理委員会に承認された。4ヶ月齢の雌マウス(n=11~12/グループ)を実験に使用した。マウスは、本化合物を添加した標準的固形餌ペレット(Sniff, ref E15000-04)を自由に摂取した。薬物投与量を、マウスあたり1日平均固形餌消費5gに基づき、化合物1mg/kg/日または10mg/kg/日となるように計算した。動物を開始時17週齢で8週間処置し、その後MWMアッセイした。実験的処置中、動物を4匹/ケージで飼育した。全例で、動物を、22で12時間明暗サイクルかつ餌および水自由摂取の標準的条件下で飼育した。空間的記憶を、コントロールおよび処置APPS1マウスを、Terw

10

20

30

40

50

el et al.(J Neurosci. 2011 May 11;31(19):7049-59)により記載のモリス水迷路試験で評価した。屠殺時、動物をイソフルランを使用して短吸入麻酔した。動物を、ヘパリン添加塩化ナトリウム(0.9%)で経心的に灌流した。脳を摘出し、脳領域を一方の半球から切り取った。半球を氷冷PBS、1mM EDTA、1mM EGTA、3µl/mlプロテアーゼ阻害剤混合物(Sigma)で均質化した。ホモジネートを放射免疫沈殿アッセイ(RIPA)緩衝液(25mM Tris-HCl pH 7.5、150mM NaCl、1%NP40、0.5%NaDOC、0.1%SDS)で抽出し、100,000×gで30分遠心分離した。上清に可溶性アミロイドベータフラクションが含まれると見なした。残ったペレットを続いて2%SDS、25mM Tris-HCl、pH7.5で可溶化し、100,000×gで30分遠心分離した。上清にSDS可溶性アミロイドベータフラクションが含まれると見なした。残ったペレットを、続いて70%ギ酸水溶液に溶解し、減圧下遠心により乾燥した(speed-vac)。ペレットを200mM Tris pH7.5に再懸濁し、不溶性アミロイドベータフラクションが含まれると見なした。抽出したタンパク質フラクションを4G8ベータアミロイドトリプレックス超感受性ELISA(Mesocale)を製造者のプロトコルに従い使用して測定した。SDS可溶性フラクションを0.5%Tx-100含有1%ブロッカーA溶液で1:50希釈した。

10

【0122】

結果および結論

- 糖尿病性db/dbマウスを、材料および方法において記載するとおり化合物14-1-2(3mg/kg/日)の強制喫食により処置した。非空腹時血糖(A)および糖化ヘモグロビン(HbA1c)(B)をそれぞれ30日目(D30)および37日目(D37)に測定した。結果を図4に示す。

20

【0123】

非空腹時血糖は、試験期間中、未処置糖尿病マウス(コントロール)で33%上昇した(277mg/dLから368mg/dL)。対照的に、化合物14-1-2処置マウスでは同じ期間で48%の低下が観察された(258mg/dLから146mg/dL)。30日目に、非空腹時血糖は未処置コントロールと比較して化合物14-1-2処置マウスで60%低かった(368mg/dLに対して146mg/dL; t検定p値<0.0001)。糖化ヘモグロビン含量は、試験期間中、未処置糖尿病マウスで41%上昇した(4.08%から5.74%)。対照的に、化合物14-1-2処置マウスでは同じ期間でHbA1cの有意な変化は見られなかった(4.12%対4.16%)。37日目、糖尿病コントロールと比較して、化合物14-1-2処置マウスでHbA1cは28%低かった(5.74%に対して4.12%; t検定p値<0.01)。

30

【0124】

【表 4 5】

—表 7 :—

	Gal4-hPPAR α (LBD)		Gal4-hPPAR γ (LBD)		Gal4-hPPAR δ (LBD)	
	EC ₅₀ (μ M)	TOP(対照%)	EC ₅₀ (μ M)	TOP(対照%)	EC ₅₀ (μ M)	TOP(対照%)
化合物1-1	0.239	44	0.044	68	0.04	84
化合物1-2	0.186	33	0.019	77	0.054	83
化合物2-1	0.635	35	0.110	72	0.152	85
化合物3-1	0.105	57	0.035	79	0.054	77
化合物3-2	0.139	42	0.018	65	0.169	75
化合物4-1	0.064	47	0.020	84	0.016	92
化合物5-1	0.047	44	0.143	84	0.034	62
化合物5-2	0.054	47	0.021	72	0.057	60
化合物6-1	0.068	36	0.094	71	0.100	72
化合物6-2	0.026	38	0.034	79	0.131	66
化合物7-1	0.265	42	0.045	55	0.035	90
化合物9-1	0.010	50	0.011	77	0.014	89
化合物10-1	0.038	51	0.095	74	0.014	90
化合物10-2	0.030	43	0.039	74	0.024	73
化合物11-1	0.021	46	0.116	86	0.079	75
化合物11-2	0.100	42	0.023	87	0.122	67
化合物12-1	0.053	47	0.012	71	0.007	89
化合物12-2	0.090	37	0.003	85	0.013	78
化合物13-1	0.652	26	0.072	72	0.328	59
化合物13-2	0.623	28	0.009	71	0.214	57
化合物14-1	0.032	60	0.025	66	0.007	81
化合物14-2	0.041	58	0.017	58	0.03	74
化合物14-1-1	0.211	43	0.081	78	0.027	67
化合物14-1-2	0.012	46	0.011	82	0.004	90
化合物14-2-1	0.05	44	0.016	90	0.019	78
化合物14-2-2	0.017	44	0.016	72	0.059	57
化合物15-1	0.449	24	0.066	66	0.105	92
化合物15-2	0.145	31	0.046	69	0.123	96
化合物16-1	0.108	40	0.014	80	0.044	60
化合物16-2	0.05	50	0.002	88	0.012	71
化合物17-1	0.038	49	0.012	75	0.006	86
化合物18-1	0.059	44	0.026	84	0.157	78
化合物19-1	0.157	53	0.097	64	0.026	100
化合物20-1	0.143	50	0.230	67	0.087	84
化合物21-1	3.650	17	0.828	48	3.271	88

表 7 は、代表的化合物について得られた EC₅₀ および最大、相対活性化値を示す。全ての値は、材料および方法に詳述するとおりに達成した。

【 0 1 2 5】

【表 4 6】

—表 8 :—

	AUC t (ng/mL* h)	F %	脳/血漿比
血漿	7 1 8 0 3	9 2 . 9	0 . 3 7
脳	2 6 7 2 6		

表 8 は、マウスにおける化合物 1 4 - 1 - 2 の選択した薬物動態パラメータを示す。材料および方法に記載のとおり、化合物を i v (2 mpk) または P O (1 0 mpk) で投与し、血漿および脳組織におけるその濃度を 2 4 時間追跡した。P K データは、化合物 1 4 - 1 - 2 が極めて良好なバイオアベイラビリティ (F = 9 3 %) を有し、A U C 比較 (脳暴露対血漿暴露比) から判断して、投与化合物の相当部分 (3 7 %) が脳に浸透することを示す。

【 0 1 2 6 】

【表 4 7】

—表 9 :—

		化合物14-1-2(1mpk)	化合物14-1-2(10mpk)
モリス水迷路	距離	- 2 2 . 6 % ± 2 1 % (*)	- 3 1 . 1 % ± 1 8 % (**)
	潜時	- 4 5 . 6 % ± 1 6 % (**)	- 3 9 . 9 % ± 2 0 % (**)
アミロイド- ベータペプチ ド	A β 1 - 3 8	- 7 6 % ± 1 6 % (**)	- 9 7 % ± 3 % (**)
	A β 1 - 4 0	- 5 5 % ± 1 7 % (**)	- 7 2 % ± 1 4 % (**)
	A β 1 - 4 2	- 5 6 % ± 1 9 % (**)	- 7 4 % ± 1 4 % (**)

未処置 A P P P S 1 マウスからの平均減少 (%) ± 標準偏差

t 検定、(*) p 値 < 0 . 0 5 ; (* *) p 値 < 0 . 0 1

表 9 は、化合物 1 4 - 1 - 2 が、アルツハイマー病の A P P P S 1 トランスジェニックマウスモデルで測定して、認知パラメータ (プラットフォームの場所を突き止めるまでの距離およびプラットフォームを見つけるまでの潜時) および脳アミロイド - ベータレベルのいずれにも効果を有することを示す。A P P P S 1 マウスを、6 0 日間化合物 1 4 - 1 - 2 (1 mg / kg / 日または 1 0 mg / kg / 日) で処置した。M W M アッセイおよびアミロイド - ベータ生化学を、材料および方法に記載のとおり行った。表中の数字は A P P P S 1 未処置マウス (病気コントロール) と比較した平均減少 (%) ± 標準偏差を示す。示すデータは、化合物 1 4 - 1 - 2 での処置が、良好な認知能および脳におけるベータ - アミロイド蓄積減少の両者の点で治療効果をもたらすことを示す。

【 0 1 2 7 】

書誌参照

Angione AR, et al., PPARdelta regulates satellite cell proliferation and skeletal muscle regeneration, Skelet Muscle, 2011, 1 (1), 33

Arora MK, et al., The low dose combination of fenofibrate and rosiglitazone halts the progression of diabetes-induced experimental nephropathy, Eur J Pharmacol, 2010, 636 (1-3), 137-44

Barak Y, et al., Effects of peroxisome proliferator-activated receptor delta on placentation, adiposity, and colorectal cancer, Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99 (1), 303-8

Berger J and Wagner JA, Physiological and therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptors, Diabetes Technol Ther, 2002, 4 (2), 163-74

Bhatia V and Viswanathan P, Insulin resistance and PPAR insulin sensitizers, Curr Opin Investig Drugs, 2006, 7 (10), 891-7

Bocher V, et al., [Role of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR S) in the regulation of lipids and inflammation control], J Soc Biol, 2002, 196

10

20

30

40

50

(1), 47-52

Breider T, et al., Protective action of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist pioglitazone in a mouse model of Parkinson's disease, *J Neurochem*, 2002, 82 (3), 615-24

Chawla A, et al., PPAR-gamma dependent and independent effects on macrophage-gene expression in lipid metabolism and inflammation, *Nat Med*, 2001, 7 (1), 48-52

Combs CK, et al., Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease: inhibition of beta-amyloid-stimulated proinflammatory responses and neurotoxicity by PPARgamma agonists, *J Neurosci*, 2000, 20 (2), 558-67

Cronet P, et al., Structure of the PPARalpha and -gamma ligand binding domain in complex with AZ 242; ligand selectivity and agonist activation in the PPAR family, *Structure*, 2001, 9 (8), 699-706

10

Feinstein DL, Contrasting the neuroprotective and gliotoxic effects of PPAR agonists, *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 2004, 1 (1), 29-34

Feinstein DL, et al., Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists prevent experimental autoimmune encephalomyelitis, *Ann Neurol*, 2002, 51 (6), 694-702

Goldenberg I, et al., Secondary prevention with bezafibrate therapy for the treatment of dyslipidemia: an extended follow-up of the BIP trial, *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51 (4), 459-65

20

Goldenberg I, et al., Long-term benefit of high-density lipoprotein cholesterol-raising therapy with bezafibrate: 16-year mortality follow-up of the bezafibrate infarction prevention trial, *Arch Intern Med*, 2009, 169 (5), 508-14

Heneka MT, et al., Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands reduce neuronal inducible nitric oxide synthase expression and cell death in vivo, *J Neurosci*, 2000, 20 (18), 6862-7

Hou X, et al., PPARalpha agonist fenofibrate protects the kidney from hypertensive injury in spontaneously hypertensive rats via inhibition of oxidative stress and MAPK activity, *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 394 (3), 653-9

Kawahito Y, et al., 15-deoxy-delta(12,14)-PGJ(2) induces synoviocyte apoptosis and suppresses adjuvant-induced arthritis in rats, *J Clin Invest*, 2000, 106 (2), 189-97

30

Kitamura Y, et al., Increased expression of cyclooxygenases and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in Alzheimer's disease brains, *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 254 (3), 582-6

Kota BP, et al., An overview on biological mechanisms of PPARs, *Pharmacol Res*, 2005, 51 (2), 85-94

Lawn RM, et al., The Tangier disease gene product ABC1 controls the cellular apolipoprotein-mediated lipid removal pathway, *J Clin Invest*, 1999, 104 (8), R25-31

Lefebvre P, et al., Sorting out the roles of PPAR alpha in energy metabolism and vascular homeostasis, *J Clin Invest*, 2006, 116 (3), 571-80

40

Leibowitz MD, et al., Activation of PPARdelta alters lipid metabolism in db/db mice, *FEBS Lett*, 2000, 473 (3), 333-6

Letavernier E, et al., Peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta exerts a strong protection from ischemic acute renal failure, *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16 (8), 2395-402

Li AC, et al., Differential inhibition of macrophage foam-cell formation and atherosclerosis in mice by PPARalpha, beta/delta, and gamma, *J Clin Invest*, 2004, 114 (11), 1564-76

Lohray BB, et al., (-)-3-[4-[2-(Phenoxazin-10-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic

50

- acid [(-)DRF 2725]: a dual PPAR agonist with potent antihyperglycemic and lipid modulating activity, *J Med Chem*, 2001, 44 (16), 2675-8
- Lovett-Racke AE, et al., Peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonists as therapy for autoimmune disease, *J Immunol*, 2004, 172 (9), 5790-8
- Malhotra S, et al., Potential therapeutic role of peroxisome proliferator activated receptor-gamma agonists in psoriasis, *Expert Opin Pharmacother*, 2005, 6 (9), 1455-61
- Murakami K, et al., A novel insulin sensitizer acts as a coligand for peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR-alpha) and PPAR-gamma: effect of PPAR-alpha activation on abnormal lipid metabolism in liver of Zucker fatty rats, *Diabetes*, 1998, 47 (12), 1841-7 10
- Nagasawa T, et al., Effects of bezafibrate, PPAR pan-agonist, and GW501516, PPAR delta agonist, on development of steatohepatitis in mice fed a methionine- and choline-deficient diet, *Eur J Pharmacol*, 2006, 536 (1-2), 182-91
- Nagy L, et al., Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPARgamma, *Cell*, 1998, 93 (2), 229-40
- Niino M, et al., Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis in C57BL/6 mice by an agonist of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, *J Neuroimmunol*, 2001, 116 (1), 40-8
- Oliver WR, Jr., et al., A selective peroxisome proliferator-activated receptor delta agonist promotes reverse cholesterol transport, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98 (9), 5306-11 20
- Ouk T, et al., Withdrawal of fenofibrate treatment partially abrogates preventive neuroprotection in stroke via loss of vascular protection, *Vascul Pharmacol*, 2009, 51 (5-6), 323-30
- Patel HJ, et al., Activation of peroxisome proliferator-activated receptors in human airway smooth muscle cells has a superior anti-inflammatory profile to corticosteroids: relevance for chronic obstructive pulmonary disease therapy, *J Immunol*, 2003, 170 (5), 2663-9
- Piqueras L, et al., Activation of PPARbeta/delta inhibits leukocyte recruitment, cell adhesion molecule expression, and chemokine release, *J Leukoc Biol*, 2009, 86 (1), 115-22 30
- Portilla D, et al., Etomoxir-induced PPARalpha-modulated enzymes protect during acute renal failure, *Am J Physiol Renal Physiol*, 2000, 278 (4), F667-75
- Sastre M, et al., Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists modulate immunostimulated processing of amyloid precursor protein through regulation of beta-secretase, *J Neurosci*, 2003, 23 (30), 9796-804
- Sivarajah A, et al., Agonists of peroxisome-proliferator activated receptor-gamma reduce renal ischemia/reperfusion injury, *Am J Nephrol*, 2003, 23 (4), 267-76 40
- Storer PD, et al., Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists inhibit the activation of microglia and astrocytes: implications for multiple sclerosis, *J Neuroimmunol*, 2005, 161 (1-2), 113-22
- Su CG, et al., A novel therapy for colitis utilizing PPAR-gamma ligands to inhibit the epithelial inflammatory response, *J Clin Invest*, 1999, 104 (4), 383-9
- Tanaka T, et al., Activation of peroxisome proliferator-activated receptor delta induces fatty acid beta-oxidation in skeletal muscle and attenuates metabolic syndrome, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100 (26), 15924-9
- Tenenbaum A, et al., Dual and pan-peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) co-agonism: the bezafibrate lessons, *Cardiovasc Diabetol*, 2005, 4 14 50

Tenenbaum H, et al., Long-term effect of bezafibrate on pancreatic beta-cell function and insulin resistance in patients with diabetes, *Atherosclerosis*, 2007, 194 (1), 265-71

Tontonoz P and Spiegelman BM, Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma, *Annu Rev Biochem*, 2008, 77 289-312

Walczak R and Tontonoz P, PPARadigms and PPARadoxes: expanding roles for PPARgamma in the control of lipid metabolism, *J Lipid Res*, 2002, 43 (2), 177-86

Wang G, et al., Chronic treatment with fibrates elevates superoxide dismutase in adult mouse brain microvessels, *Brain Res*, 2010, 1359 247-55

Wang YX, et al., Peroxisome-proliferator-activated receptor delta activates fat metabolism to prevent obesity, *Cell*, 2003, 113 (2), 159-70

Youssef J and Badr M, Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors in Inflammation Control, *J Biomed Biotechnol*, 2004, 2004 (3), 156-166

10

【図1a】

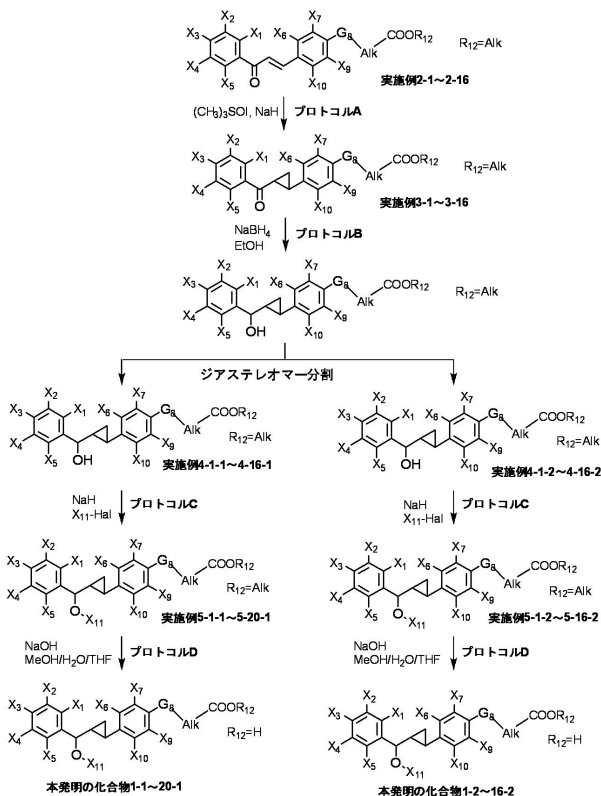


Figure 1a

【図1b】

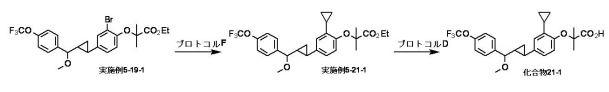


Figure 1b

【図2】

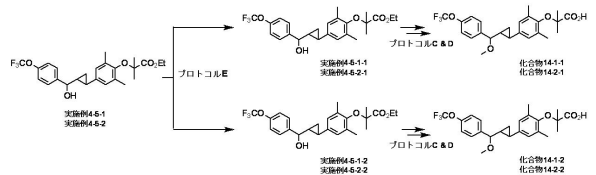


Figure 2

【 図 3 】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
1-1		12-1	
1-2		12-2	
2-1		13-1	
3-1		13-2	
3-2		14-1	
4-1		14-2	
4-2		14-1-1	
5-1		14-1-2	
5-2		14-2-1	
6-1		14-2-2	
6-2		15-1	
7-1		15-2	
7-2		16-1	
8-1		16-2	
8-2		17-1	
9-1		18-1	
10-1		19-1	
10-2		20-1	
11-1		21-1	
11-2			

Figure 3

【 図 4 】

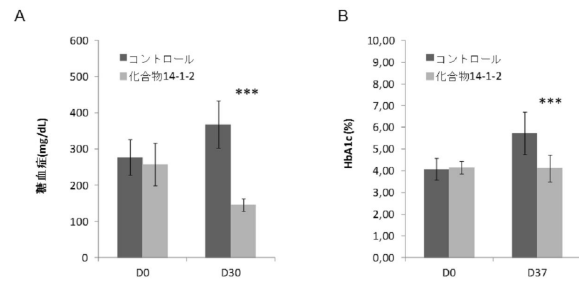


Figure 4.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	1/14 (2006.01)	A 6 1 P	1/14
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	31/12
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	27/12 (2006.01)	A 6 1 P	27/12
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04
A 6 1 P	9/14 (2006.01)	A 6 1 P	9/10 1 0 1
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/10 1 0 3
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/14
A 6 1 P	5/14 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	21/00
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	5/14
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	15/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	1/18 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	17/04 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	15/08
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P	1/18
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	17/04
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	21/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/02
A 6 1 P	7/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	15/10 (2006.01)	A 6 1 P	21/02
A 6 1 P	13/02 (2006.01)	A 6 1 P	7/02
A 6 1 P	13/10 (2006.01)	A 6 1 P	1/00
A 6 1 P	31/14 (2006.01)	A 6 1 P	15/10
A 6 1 P	31/18 (2006.01)	A 6 1 P	13/02
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	13/10
A 6 1 K	31/192 (2006.01)	A 6 1 P	31/14
		A 6 1 P	31/18
		A 6 1 P	31/04
		A 6 1 K	31/192

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 マチュー・デュベルネ

- フランス、エフ - 5 9 2 1 1 サント、クロ・デ・ゾルム 1 2 番
(72)発明者 ジャン - フランソワ・デロメル
フランス、エフ - 6 2 0 0 0 アラス、アヴェニュー・デュ・プレジダン・ジエフ・ケネディ 7 9 番
(72)発明者 カリーヌ・ベルトラン
フランス、エフ - 5 9 2 3 6 フレランギアン、リュ・デュ・ポン・ルージュ 3 9 番

審査官 土橋 敬介

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 8 / 0 8 7 3 6 5 (W O , A 1)
特表 2 0 0 9 - 5 4 1 2 7 0 (J P , A)
特表 2 0 0 7 - 5 1 7 8 4 1 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C 0 7 C
A 6 1 K