

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-517841

(P2007-517841A)

(43) 公表日 平成19年7月5日(2007.7.5)

(51) Int.C1.	F 1	テーマコード (参考)
C07C 323/12 (2006.01)	C07C 323/12	C S P 4 C023
C07C 69/708 (2006.01)	C07C 69/708	Z 4 C083
C07C 59/84 (2006.01)	C07C 59/84	4 C086
C07C 323/22 (2006.01)	C07C 323/22	4 C206
C07C 323/17 (2006.01)	C07C 323/17	4 H006

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 115 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-548344 (P2006-548344)	(71) 出願人	506236163 ジェンフィット GENFIT フランス、エフ-59120ル-、アヴニ ュ・ウージェ-ヌ・アヴィネ885番、リ ール・メトロポール、パルク・ウ-ロサン テ
(86) (22) 出願日	平成17年1月7日 (2005.1.7)	(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(85) 翻訳文提出日	平成18年9月8日 (2006.9.8)	(74) 代理人	100116311 弁理士 元山 忠行
(86) 國際出願番号	PCT/FR2005/000040	(74) 代理人	100122301 弁理士 富田 憲史
(87) 國際公開番号	W02005/073184		
(87) 國際公開日	平成17年8月11日 (2005.8.11)		
(31) 優先権主張番号	0400123		
(32) 優先日	平成16年1月8日 (2004.1.8)		
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		
(31) 優先権主張番号	0409257		
(32) 優先日	平成16年9月1日 (2004.9.1)		
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1, 3-ジフェニルプロブ-2-エン-1-オン誘導体化合物、その調製方法およびその使用

(57) 【要約】

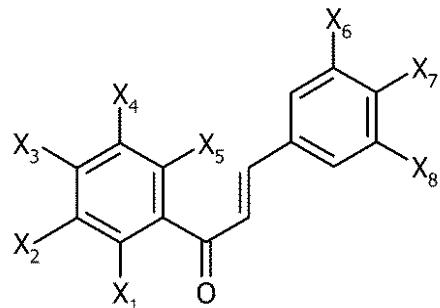
本発明は、置換1, 3-ジフェニルプロブ-2-エン-1-オン誘導体化合物、該化合物を含有する薬学的および/または化粧品組成物、ならびに治療薬および化粧品におけるその適用に関する。本発明はまた、前記誘導体を調製するための方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の一般式 (I) によって表される置換 1, 3 - ジフェニルプロプ - 2 - エン - 1 - オンから誘導される化合物 :

【化 1】



10

(I)

であって、式中：

X_7 は次の式 : $G_7 - R_7$ (式中、 G_7 は酸素またはイオウ原子であり、 R_7 はグループ 20 1 由来の置換基もしくはグループ 2 由来の置換基によって置換されるアルキル鎖であり、場合により、 R_7 はアリール基によっても置換され得、

グループ 1 由来の置換基は、式 : $-COOR_a$ を有するカルボキシ基、式 : $-CONR_bR_c$ を有するカルバモイル基またはテトラゾリル基よりなる群において選択され、

グループ 2 由来の置換基は、スルホン酸 ($-SO_3H$) および式 : $-SO_2NR_bR_c$ を有するスルホンアミド基よりなる群において選択され、

ここで、 R_a 、 R_b および R_c は同じであるかあるいは異なり、水素原子または置換されているかもしくは置換されていないアルキル基を表す) に対応する基を表し、

X_i 基 (ここで、 $i = 1, 2, 3, 4$ もしくは 5) は同じであるかもしくは異なり、ハロゲン原子またはチオニトロソ基を表すかあるいはそれぞれ式 ($G_i - R_i$)_n - $G'_i - R'_i$ (式中 : 30

・ n は値 0 または 1 を有し得、

・ G_i および G'_i は同じであるかもしくは異なり、単結合、酸素原子またはイオウ原子を表し、

・ R_i および R'_i は同じであるかもしくは異なり、アルキル、アルケニル、アリールまたは複素環基を表し、

・ R'_i はまた水素原子を表し得る) に対応し、

X_i 基 (ここで、 $i = 6$ もしくは $i = 8$) は同じであるかもしくは異なり、ハロゲン原子を表すかまたは式 $G'_i - R'_i$ (G'_i および R'_i は上記のように規定される) に対応し、 X_6 および X_8 は同時に水素原子を表さず、

X_i (ここで、 $i = 1, 2, 3, 4, 5, 6$ もしくは 8) は 1, 3 - ジフェニルプロプ - 2 - エン - 1 - オンの芳香環に直接結合する複素環を表さず、

但し、式中、同時に：

・ 基 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 もしくは X_5 のうち 1 つはヒドロキシル基であり、

・ G_7 は酸素原子であり、

・ そして基 X_6 もしくは X_8 のうち 1 つは水素原子あるいはハロゲンあるいはヒドロキシルまたはアルキルオキシ基である、

式 (I) によって表される化合物は例外であり、

但し、式中、同時に：

・ X_1 、 X_2 および X_4 基は同時に水素原子を表し、

40

10

30

40

50

- ・ X_6 および X_8 基は $G'_{\text{i}} R'_{\text{i}}$ を表し、
- ・ X_5 基はチオニトロソ基または $G'_{\text{i}} R'_{\text{i}}$ 基を表し、
- ・ X_3 基はハロゲンまたは $G'_{\text{i}} R'_{\text{i}}$ 基を表し、

式中、 G'_{i} は酸素原子、イオウ原子または単結合を表し、 R'_{i} は飽和、直鎖、分岐または環式アルキル基（ハロゲン化されているかもしくはハロゲン化されていない）あるいは水素原子を表す、

式（I）によって表される化合物は例外である、化合物。

【請求項 2】

X_1 および X_5 は水素原子であることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物。 10

【請求項 3】

X_2 および X_4 はアルキル基であることを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

X_1 、 X_3 および X_4 はアルキ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 5】

X_1 、 X_2 、 X_4 および X_5 は水素原子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 6】

X_6 および X_8 はアルキル基であることを特徴とする、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。 20

【請求項 7】

X_1 および X_5 は水素原子であることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

X_2 および X_4 はアルキル基であることを特徴とする、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

X_1 、 X_3 、 X_4 、 X_6 および X_8 はアルキル基であることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物。 30

【請求項 10】

X_6 および X_8 はアルキル基であり、 X_1 、 X_2 、 X_4 および X_5 は水素原子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 11】

X_3 はハロゲン原子またはチオニトロソ基を表すかあるいは請求項 1 において規定されるような式 $(G_{\text{i}} - R_{\text{i}})_n - G'_{\text{i}} - R'_{\text{i}}$ (式中、 G'_{i} は酸素原子もしくはイオウ原子を表す) に対応することを特徴とする、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。 40

【請求項 12】

G_{i} または G'_{i} のうちの少なくとも 1 つはイオウ原子を表し、ここで、 i は値 1、2、3、4、5、6、7 もしくは 8 であることを特徴とする、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

1 - (4 - ((R, S) - 5 - [1, 2]ジチオラン - 3 - イルペンチルオキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン；
 1 - (4 - メルカプト - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン；
 1 - (4 - シクロヘキシリエチルチオ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - カルボ

オン；

1 - (4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - (4 - ヘキシリオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - t e r t - プチル
オキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン
- 1 - オン ;

1 - (4 - ヘキシルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロピ - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - (4 - シクロヘキシリエチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - t e r t - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - (4 - シクロヘキシリエチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン
;

1 - (4 - シクロヘキシルチオエチルオキシフェニル) - 3 - (4 - t e r t - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン :

1 - (4 - シクロヘキシリチオエチルオキシフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロピ - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - (2 , 4 , 5 - トリメチルフェニル) - 3 - (4 - t e r t - プチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - (2 , 4 , 5 - トリメチルフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロピ - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - (4 - シクロヘキシルテオエチルオキシ - 3 , 5 - システルフェニル) - 3 - (4 -
tert - プチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル)
プロプ - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - (4 - シクロヘキシリチオエチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - (4 - メチルチオフェニル) - 3 - (4 - t e r t - プチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 - フルオロフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - (4 - メチルチオフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 - フルオロフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - (2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタメチルフェニル) - 3 - (4 - t e r t - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 オン)

1 - (2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタメチルフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ビメチルフェニル) プロパン - 2 - エン - 1 - オン ;

アルオキシ・3,3-ブスアルフェニル)プロパン-2-エノ-1-オクチ
1-(4-フェニルオキシフェニル)-3-(4-tert-ブチルオキシカルボニルジ
メチルメチルオキシ-2-5-ジメチルフェニル)プロパン-2-エノ-1-オクチ

スルフルオキシフェニル - 3 , 5 - インスルフルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
1 - (4 - フェニルオキシフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3
, 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - (4 - メトキシ - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - t e r t - プチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン .

1 - (4 - メトキシ - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロパン - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) - 3 - (4 - t e r t - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキ

シ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - (4 - ヘキシルチオ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - t e r t - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - (4 - ヘキシルチオ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - (2 , 5 - ジメトキシフェニル) - 3 - (4 - t e r t - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - (2 , 5 - ジメトキシフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (モルホリン - 4 - イルエチルオキシ) フェニル) - 3 - (4 - エチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン 塩酸塩 ;
 1 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (モルホリン - 4 - イルエチルオキシ) フェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - t e r t - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - (4 - メトキシ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - (4 - t e r t - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - (4 - メトキシ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン
 よりなる群において選択されることを特徴とする、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 4】

塩基性媒体または酸性媒体において、式(A)で示される少なくとも1つの化合物と式(B)で示される少なくとも1つの化合物とを接触させることを含んでなることを特徴とする、請求項1～13のいずれか1項において規定されるような式(I)によって表される化合物を調製するための方法であって、式(A)および(B)は：

【化 2】



であって、

式中、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 および X_8 は請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項におけるように規定され、 X_7 はまたヒドロキシルまたはチオール基を表し得る、方法。

【請求項 15】

1 - (4 - (ペンチルチオエチルオキシ) フェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - (4 - ((R , S) - 5 - [1 , 2] ジチオラン - 3 - イルペンチルオキシ) フェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - (4 - メチルチオフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジブロモフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - (4 - (シクロヘキシルエチルオキシ) フェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - (4 - メチルチオ - 3 , 5 - ジメチルフェニルフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - (4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - (4 - (シクロヘキシルエチルオキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - (4 - (シクロヘキシルチオエチルオキシ) フェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - (2 , 4 , 5 - トリメチルフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - (4 - (シクロヘキシルチオエチルオキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - (4 - メチルチオフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - フルオロフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - (2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタメチルフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - (4 - フェノキシフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - (4 - メトキシ - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - (4 - ヘキシルチオ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - (2 , 5 - ジメトキシフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - (4 - メトキシ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン
 よりなる群において選択されることを特徴とする、中間体化合物。

【請求項 16】

医薬品としての請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 17】

薬学的に許容可能な担体中において、場合により別の治療用および / または化粧品用の活性な薬剤と組み合わせて、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項において規定されるような一般式 (I) によって表される少なくとも 1 つの化合物を含んでなる、薬学的または化粧品組成物。

【請求項 18】

循環器系疾患、異脂肪血症、X 症候群に伴う病状、糖尿病、肥満、高血圧、炎症性疾患、皮膚疾患（乾癬、アトピー性皮膚炎、ニキビなど）、喘息、酸化ストレスに関連する障害の処置または老化、一般に、特に皮膚老化の処置を目的とする、請求項 17 に記載の薬学的または化粧品組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

20

30

40

50

本発明は、置換 1, 3 -ジフェニルプロブ -2 -エン -1 -オン誘導体、該化合物を含んでなる薬学的および/または化粧品組成物、ならびに治療薬および/または化粧品、特にヒトおよび動物の健康の分野におけるその適用に関する。本発明はまた、前記誘導体を調製する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

本発明に従う化合物は、脂質および/またはグルコース代謝（高脂血症、糖尿病、肥満など）の調節障害に関連する病状を改善するための有利な治療ツールを提示し、特に、循環器系疾患（特に、冠動脈性心疾患、脳虚血および末梢動脈疾患）、異脂肪血症、X症候群に伴う病状、糖尿病、肥満、高血圧、炎症性疾患、皮膚疾患（乾癬、アトピー性皮膚炎、ニキビなど）、喘息、酸化ストレスに連結する障害、老化、一般に、例えば、特に、化粧品分野における皮膚老化（しわの出現など）の影響の防止または処置において使用することができる。本発明に従う化合物は、神経保護に関する予防活性を発揮し、また、循環器系疾患の主な合併症の1つである脳虚血事象の急性期における活性な神経保護を提供することができる。

【0003】

いくつかの循環器系の危険因子に対して同時に作用することによって、本発明化合物は、全体的な循環器系の危険性の低下を可能にする。

【0004】

冠動脈性心疾患、脳虚血および末梢動脈疾患は、（非特許文献1）に従えば、最も一般的な循環器系疾患である。

【0005】

循環器系疾患は、現在、大部分の先進国およびいくつかの発展途上国における成人の死亡原因の上位の1つである。循環器系疾患のうち、脳血管疾患は、死亡率の原因の第3位であり、成人における身体的障害の原因の第1位である。これらの疾患の防止および/または処置のための有効なストラテジーの必要性は、世界的な急務となってきた。

【0006】

異脂肪血症（高コレステロール血症、高トリグリセリド血症）、糖尿病および高血圧は、明確に確立された循環器系の危険因子（非特許文献1）のいくつかである。酸化に対するリポタンパク質の不十分な保護は、同定された危険因子であることも明らかである。

【0007】

疫学研究により、これらの異なる因子間の相乗効果が明らかにされている。いくつかの因子が同時に存在すると、循環器系の危険性の劇的な増加がもたらされる。従って、循環器系疾患のグローバルリスクについて説明することが適切である。

【0008】

従って、これらの異なる危険因子に対して同時に作用し、従って、循環器系疾患の危険性を減少するが、また、独立した様式で、それぞれの調節不全およびその結果（異脂肪血症、糖尿病、高血圧、脳虚血、X症候群に伴う病状、肥満など）を処置することができる製品が真に求められる。

【0009】

本発明者らは、驚くべき様式で、本発明に従う化合物がPPAR（ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体）活性化因子であり、従ってそれらは有利な治療ツールを提示することを明らかにした。

【0010】

実際、PPARが脂質およびグルコース代謝に関連することは周知である。例えば、フィブラー系薬剤のようなPPAR活性化因子は、PPARの活性化を介して血清コレステロールおよびトリグリセリド濃度を調節する（非特許文献2）。フィブラー療法は、肝臓における脂肪酸酸化の増加をもたらす。これらの化合物はまた、トリグリセリドの合成および発現のレベルを減少する（非特許文献3）。PPAR活性化因子もまた、高血糖およびインスリンレベルを補正することができる。フィブラー系薬剤はまた、食物

10

20

30

40

50

摂取およびレブチン遺伝子発現とは独立した機構を介して脂肪組織塊を減少する（非特許文献4）。

【0011】

PPARアゴニストの治療重要性については、2型糖尿病において広範に研究されている（非特許文献5）。PPARアゴニストは標的組織におけるインスリン感受性を回復させ、動物モデルおよびヒト2型糖尿病の両方において、血漿グルコース、脂質およびインスリンレベルを低下することが示されている（非特許文献6）。

【0012】

リガンドによるPPAR活性化もまた、炎症、血管新生、細胞増殖および分化、アポトーシスならびにiNOS、MMPaseおよびTIMPの活性化のようなプロセスに酸化する遺伝子の発現を調節する役割を果たす。ケラチノサイトにおけるPPARの活性は、それらの増殖の停止をもたらし、細胞分化に関する遺伝子の発現を促進する（非特許文献7）。

【0013】

PPAR活性化は、最も強力な抗原提示細胞である樹状細胞の分化、成熟、移動および免疫原性を干渉することも示されている（（非特許文献8）；（非特許文献9）；（非特許文献10））。

【0014】

PPARはNF- κ Bまたは転写活性化因子（STAT）およびAP-1のような他の転写因子に関する転写機構においてネガティブな干渉を示すため、それらは抗炎症特性を有する（非特許文献11）。前記抗炎症および抗増殖特性により、PPARは血管閉塞症（動脈硬化など）、脳虚血、高血圧、血管新生に関連する疾患（糖尿病性網膜症など）、炎症性疾患（ボーエン病、乾癬など）、喘息および新生物疾患（発癌（cardogenesis）など）のような疾患の処置の治療標的を対象としている。

【0015】

さらに、本発明に従う化合物は、抗酸化物質であるという利点を有する。

【0016】

事実、フリーラジカルは、循環器系疾患（動脈硬化など）、脳虚血、遺伝および代謝障害（糖尿病など）を含む広範な病状、しかしまだ感染性および変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、プリオント病など）、眼異常、老化、アレルギー、癌の発症および進行においても役割を果たす（非特許文献12）。

【0017】

活性酸素種（ROS）は、正常な細胞が機能している間に產生される。ROSは、ヒドロキシルラジカル（OH）、スーパーオキシドアニオン（O₂⁻）、過酸化水素（H₂O₂）および一酸化窒素（NO）を含んでなる。前記種は極めて不安定であり、それらの高い化学反応性のため、脂質過酸化、所定の酵素の酸化およびその変性をもたらすタンパク質の極めて広範な酸化を誘導することによる細胞の生物学的機能への危険性を構成する。

【0018】

ROSは、酵素成分（スーパーオキシドジスムターゼ、カタラーゼおよびグルタチオンペルオキシダーゼ（glutathione peroxidase））ならびに非酵素成分、主に、カロテノイド、ビタミンCおよびビタミンEを含んでなる抗酸化系を介してプロセスされる（非特許文献13）。

【0019】

さらに、多くのインビトロおよびインビボ研究が、酸化型LDL（低密度リポタンパク質）の動脈硬化への潜在的な参加について記載している。緩徐に発達するアテローム性動脈硬化斑は、纖維性皮膜によって囲まれたコレステロールリッチなコアを有する。斑の破裂は、纖維性皮膜の領域における慢性炎症の変更から生じるとますます考えられている。サイトカインのような炎症メディエーターは、纖維性皮膜内のいくつかの生物学的プロセスに影響を及ぼし、破裂に対するその耐性を低下させる。

【0020】

10

20

30

40

50

インターロイキン1、腫瘍壞死因子(TNF - α および CD - 40 リガンドと称される TNF の表面相同物)を含むアテローム斑における炎症性サイトカインは、マクロファージおよび平滑筋細胞による細胞外マトリクスを弱めることができる酵素の産生をもたらす。纖維性皮膜の破裂は閉塞性血栓から生じ得る。

【 0 0 2 1 】

本発明化合物はまた、それらの薬理学的および特にそれらの抗炎症特性による脳虚血の処置および/または防止のための有利な治療ツールである。

【 0 0 2 2 】

脳虚血の初期の事象は最初の数時間で生じ、ニューロン脱分極および細胞浮腫をもたらすグルタミン酸の大量放出にある。細胞へのカルシウム流入は、フリーラジカルの放出およびニューロン膜の変性を促進する酵素の誘導をもたらすミトコンドリア損傷を誘導する。カルシウム流入およびフリーラジカル産生は、順に、NF - B のような所定の転写因子を活性化する。前記活性化は、内皮接着タンパク質の誘導、虚血病巣の多核好中球浸潤、小膠細胞活性化、一酸化窒素(NO)シンターゼII型またはシクロオキシゲナーゼII型のような酵素の誘導のような炎症プロセスを誘導する。これらの炎症プロセスは、細胞に対して毒性であるNOまたはプロスタノイドの放出をもたらす。全体として、これらのプロセスは、不可逆的病変を誘導するアポトーシスの現象を生じる(非特許文献14)。

10

【 0 0 2 3 】

予防的な神経保護の概念は、虚血忍容性を実証する動物モデルの実験データに基づく。脳虚血忍容性の異なる機構が同定されている:サイトカイン、炎症経路、フリーラジカル、NO、ATP依存性カリウムチャネル、アデノシン。従って、本発明化合物は、神経保護的役割を果たす利点を有する。

20

【 0 0 2 4 】

最後に、本発明に従う化合物は、炎症性障害の処置、特に、喘息の処置において特に興味深い。事実、アレルギー性障害、特に、喘息の流行は、先進国において着実に上昇しており、公衆の健康の大きな関心事となっている。原因の機構にかかわらず、アレルギー性障害の共通の特徴は、抗原提示樹状細胞によって開始される炎症反応である。本発明者は、本発明化合物が前記樹状細胞の分化および成熟を干渉し、その二次リンパ器官への移動を阻害することを示した。また、本発明化合物は、ナイーブ(naïve)な CD4 + T 細胞の増殖のより弱い誘導物質であることが示されている。

30

【 0 0 2 5 】

従って、本発明に従う化合物は、免疫応答の開始を干渉し、従って、喘息の処置のための有利なツールを提示する。

【 0 0 2 6 】

【非特許文献1】International Atherosclerosis Society「Harmonized Clinical Guidelines on Prevention of Atherosclerotic Vascular Disease」2003年

【非特許文献2】ハートン, D (Hourton, D)、P. デレリベ (P. Deleire)ら(2001年)、「Oxidized low-density lipoprotein and peroxisome-proliferator-activated receptor alpha down-regulate platelet-activating-factor receptor expression in human macrophages.」Biochem J 354 (Pt 1) : 225-32 頁

40

【非特許文献3】スタエルス, B. (Staelens, B.) および J. アウウェルクス (J. Auwerx) (1998年)、「Regulation of apo A-I gene expression by fibrates.」Atherosclerosis 137 補遺: S19-23 頁

50

【非特許文献4】グエレ-ミロ, M (Guerre-Millo, M)、P. ゲルボイス (P. Gervois) ら(2000年)、「Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activators improve insulin sensitivity and reduce adiposity.」*J Biol Chem* 275(22):16638-42頁
 【非特許文献5】シュピーゲルマン BM. (Spiegelman BM.) (1998年)「PPAR gamma in monocytes: less pain, any gain?」*Cell*、93(2):153-5頁

【非特許文献6】ラムVJ. (Ram VJ.) (2003年)、「Therapeutic role of peroxisome proliferator-activated receptors in obesity, diabetes and inflammation.」*Prog Drug Res* 60:93-132頁 10

【非特許文献7】コムベス, LG (Komubes, LG)、K. ハンレイ (K. Hanley) ら(2000年)、「Stimulation of PPAR alpha promotes epidermal keratinocyte differentiation in vivo.」*J Invest Dermatol* 115(3):353-60頁

【非特許文献8】ゴセット, P (Gosset, P)、チャーボニア-AS (Charbonnier AS)、デレリベP (Delerive P)、フォンタイネJ (Fontaine J)、スタエルスB (Staelens B)、ペステルJ (Pestel J)、トンネルAB (Tonnel AB)、トロティンF (Trottein F)、(2001年)、「Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators affect the maturation of human monocyte-derived dendritic cells.」*Eur J Immunol* 10:2857-65頁 20

【非特許文献9】ネンシオニA (Nencion A)、グルネバッハF (Grunebach F)、ゾビーウラスキーA (Zobrywlaaski A)、デンズリンガーC (Denzlinger C)、ブルガーW (Brugger W)、ブロサルトP (Brossart P)、(2002年)「Dendritic cell immunogenicity is regulated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma.」*J Immunol* 169(3):1228-35頁 30

【非特許文献10】アンゲリV (Angeli V)、ハマンドH (Hammad H)、スタエルスB (Staelens B)、カプロンM (Capron M)、ランブレヒトBN (Lambrechts BN)、トロティンF (Trottein F)、(2003年)「Peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibits the migration of dendritic cells: consequences for the immune response.」*J Immunol.* 170(10):5295-301頁

【非特許文献11】デスベルゲン, B. (Desvergne, B.) およびW. ホーリ (W. Wahli) (1999年)、「Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism.」*Endocr Rev* 20(5):649-88頁 40

【非特許文献12】メイツ, JM (Mates, JM)、C. ペレズ-ゴメス (C. Perez-Gomez) ら(1999年)、「Antioxidant enzymes and human diseases.」*Clin Biochem* 32(8):595-603頁

【非特許文献13】ギルグン-シェルキ, Y (Gilgun-Sherki, Y)、メラメドE. (Melamed E.) ら(2001年)、「Oxidative stress induced-neurodegenerative diseases: th 50

e n e e d f o r a n t i o x i d a n t s t h a t p e n e t r a t e t h e b l o o d b r a i n b a r r i e r . 」 *Neuropharmacology* 40 (8) : 959 - 75 頁

【非特許文献 14】ダーナグル, U. (Dirnagl, U.)、C. イアデコラ (C. Iadecola) ら (1999 年)、「Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view.」 *Trends Neurosci* 22 (9) : 391 - 7 頁

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0027】

本発明は、新規の置換 1, 3 -ジフェニルプロブ - 2 - エン - 1 - オン誘導体、該化合物を含んでなる薬学的および / または化粧品組成物、特にヒトおよび動物の健康の分野におけるその治療薬および / または化粧品の使用に関する。本発明はまた、前記誘導体の調製の方法に関する。

【0028】

本発明者らは、驚くべき様式で、本発明に従う化合物が PPAR アゴニスト活性および抗酸化特性を示すことを示した。従って、本発明化合物は、特に、炎症 : サイトカイン産生およびフリーラジカル産生において活性化される少なくとも 2 つのシグナル伝達経路を干渉することができる。相乗的に作用することによって、本発明化合物は、循環器系疾患、X 症候群に伴う病状、異脂肪血症、糖尿病、肥満、高血圧、炎症性疾患、皮膚疾患 (乾癬、アトピー性皮膚炎、ニキビなど)、喘息、酸化ストレスに連結する障害、老化一般、例えば、化粧品分野における皮膚老化 (しわの出現など) の処置のための有利な治療および / または化粧手段を提示する。

【0029】

さらに、本発明に従う化合物は、神経保護に関する予防活性を発揮し、また、脳虚血の急性期における活性な神経保護を提供することが可能である。

【0030】

最終的に、本発明に従う化合物は、脂質および / またはグルコース代謝 (高脂血症、糖尿病、肥満など) の調節不全に関連するいくつかの循環器系の危険因子の防止および / または処置のための有利な治療ツールを提示する。それらはグローバルリスクの減少を可能にする。

【0031】

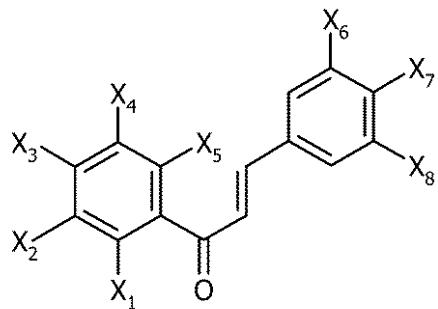
従って、本発明は改善された式および十分な治療効力を有する新規の置換 1, 3 -ジフェニルプロブ - 2 - エン - 1 - オン誘導体を提供することが指向される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0032】

これらおよび他の目的は、特に、以下の一般式 (I) によって表される置換 1, 3 -ジフェニルプロブ - 2 - エン - 1 - オン誘導体を対象物として有する本発明によって達成される :

【化1】



10

(I)

式中：

X_7 は以下の式 : $G_7 - R_7$ (式中、 G_7 は酸素またはイオウ原子であり、 R_7 はグループ1由来の置換基もしくはグループ2由来の置換基によって置換される以下に規定されるようなアルキル鎖であり、場合により、 R_7 はアリール基によっても置換され得、

グループ1由来の置換基は式 : $-COOR_a$ を有するカルボキシ基、式 : $-CONR_bR_c$ を有するカルバモイル基またはテトラゾリル基よりなる群において選択され、

グループ2由来の置換基は、スルホン酸 ($-SO_3H$) および式 : $-SO_2NR_bR_c$ を有するスルホンアミド基よりなる群において選択され、

ここで、 R_a 、 R_b および R_c は同じであるかあるいは異なり、水素原子または置換されているかもしくは置換されていないアルキル基を表す) に対応する基を表し、

X_i 基 (ここで、 $i = 1, 2, 3, 4$ もしくは 5) は同じであるかもしくは異なり、ハロゲン原子またはチオニトロソ基を表すかあるいはそれぞれ式 ($G_i - R_i$)_n - $G'_i - R'_i$ (式中 :

・ n は値 0 または 1 を有し得、

・ G_i および G'_i は同じであるかもしくは異なり、単結合、酸素原子またはイオウ原子を表し、

・ R_i および R'_i は同じであるかもしくは異なり、アルキル、アルケニル、アリール基または複素環を表し、

・ R'_i はまた水素原子を表し得る) に対応し、

X_i 基 (ここで、 $i = 6$ もしくは $i = 8$) は同じであるかもしくは異なり、ハロゲン原子を表すかまたは式 $G'_i - R'_i$ (G'_i および R'_i は上記のように規定される) に対応し、 X_6 および X_8 は同時に水素原子を表さず、

X_i (ここで、 $i = 1, 2, 3, 4, 5, 6$ もしくは 8) は 1, 3 - ジフェニルプロブ - 2 - エン - 1 - オンの芳香環に直接結合する複素環を表すことができず、

但し、式中、同時に :

・ 基 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 もしくは X_5 のうち 1 つは水酸基であり、

・ G_7 は酸素原子であり、

・ そして基 X_6 もしくは X_8 のうち 1 つは水素原子あるいはハロゲンあるいはヒドロキシルまたはアルキルオキシ基である、

式 (I) によって表される化合物は例外であり、

但し、式中、同時に :

・ X_1 、 X_2 および X_4 基は同時に水素原子を表し、

・ X_6 および X_8 基は $G'_i R'_i$ を表し、

・ X_5 基はチオニトロソ基または $G'_i R'_i$ 基を表し、

・ X_3 基はハロゲンまたは $G'_i R'_i$ 基を表し、

式中、 G'_i は酸素原子、イオウ原子または単結合を表し、 R'_i は飽和、直鎖、分岐ま

20

30

30

40

50

たは環式アルキル基（ハロゲン化されているかもしくはハロゲン化されていない）あるいは水素原子を表す。

式（I）によって表される化合物は例外である。

【0033】

特定の実施形態に従えば、式（I）によって表される化合物は上記において規定される通りであり、以下を同時に満たす式（I）によって表される化合物を含まない。

・ X_1 、 X_2 および X_4 基は同時に水素原子を表し、

・ そして、基 X_3 または X_5 のうちの 1 つは、水素原子もしくはハロゲンもしくはアルキル基もしくはアルキルオキシ基もしくはアルキルチオ基もしくはヒドロキシル基もしくはチオール基もしくはチオニトロソ基を表す。

10

【0034】

好適な様式では、本発明の特定の目的は、一般式（I）（式中、 X_1 および X_5 は水素原子である）を有する化合物に対応する一般式（Ia）によって表される化合物に関する。

【0035】

好適な様式では、本発明の特定の目的は、一般式（I）（式中、 X_2 および X_4 はアルキル基であり、より有利には、 X_1 および X_5 は水素原子である）を有する化合物に対応する一般式（Ib）によって表される化合物に関する。

【0036】

本発明の特定の目的は、一般式（I）（式中、 X_1 、 X_3 および X_4 はアルキル基である）を有する化合物に対応する一般式（Ic）によって表される化合物に関する。

【0037】

本発明の別の特定の目的は、一般式（I）（式中、 X_1 、 X_2 、 X_4 および X_5 は水素原子である）を有する化合物に対応する一般式（Id）によって表される化合物に関する。

【0038】

本発明の別の特定の目的は、一般式（I）（式中、 X_6 および X_8 はアルキル基である）を有する化合物に対応する一般式（II）によって表される化合物に関する。

【0039】

さらにより好ましくは、一般式（II）によって表される化合物は、式中 X_1 および X_5 が水素原子であり、有利には、式中、 X_2 および X_4 がアルキル基である化合物である。

【0040】

本発明の別の特定の目的は、一般式（II）（式中、 X_1 、 X_3 、 X_4 、 X_6 および X_8 はアルキル基である）によって表される化合物に関する。

【0041】

本発明の別の特定の目的は、一般式（II）（式中、 X_6 および X_8 はアルキル基であり、 X_1 、 X_2 、 X_4 および X_5 は水素原子である）によって表される化合物に関する。

【0042】

本発明の特定の態様に従えば、式（I）によって表される化合物は上記で規定される通りであり、ここで、 X_3 はハロゲン原子またはチオニトロソ基を表すかあるいは先に規定されるような式 $(G_i - R_i)_n - G'_i - R'_i$ （式中、 G'_i は酸素原子もしくはイオウ原子を表す）に対応する。

【0043】

本発明はまた、本発明化合物の光学的および幾何異性体、ラセミ体、互変異性体、塩、水和物ならびに混合物を含む。

【0044】

本発明はまた、被験体への投与後、本発明化合物および / または本発明化合物の代謝物に変換され、本発明化合物に類似の治療活性を示す本発明化合物のプロドラッグを包含する。

40

50

【0045】

好適な様式では、G_iまたはG'_iのうちの少なくとも1つはイオウ原子を表し、ここで、iは値1、2、3、4、5、6、7もしくは8の1つである。

【0046】

本発明の範囲において、上記で規定されるような本発明に従う誘導体は、シスまたはトランス配座を適応することができる。

【0047】

本発明に従えば、用語「アルキル」は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシルまたはシクロヘキシルのようなより詳細には1～24個、好ましくは1～10個の炭素原子を有する飽和炭化水素官能基(直鎖、分岐または環式、ハロゲン化されているかもしくはハロゲン化されていない)を示す。1もしくは2個の炭素原子を含有するかまたは2～7個の炭素原子を含有する基が特に好適である。メチルおよびエチル基はかなり特に好適である。

【0048】

本発明に従えば、用語「アルケニル」は、より詳細には1～24個、好ましくは1～10個の炭素原子を有する不飽和炭化水素官能基(直鎖、分岐または環式、ハロゲン化されているかもしくはハロゲン化されていない)を示す。

【0049】

本発明に従えば、用語「アルキル」は、少なくとも1個のハロゲン原子、アルキル、ヒドロキシル、チオール、アルキルオキシ、アルキルチオ、オキシムもしくはチオニトロソ基によって置換されたまたは特に置換されていない芳香族炭化水素基を示す。フェニル基はかなり特に好適である。

【0050】

本発明に従えば、用語「複素環」は、窒素、イオウおよび酸素のような1つもしくはそれ以上のヘテロ原子を含んでなる環式基(飽和または不飽和または芳香族)を示す。それらは、上記で規定したような少なくとも1つのアルキル基で有利に置換することができる。ジチオラン、ピリジン、フラン、チオフェンまたはモルホリンのような複素環が特に好ましい。本発明に関して、複素環のピペリジンおよびピペラジンは、上記で規定されるような少なくとも1つのアルキル基で有利に置換される。

【0051】

チオニトロソという用語は、イオウ原子を介して芳香族環に結合したニトロソ基を指す。

【0052】

アルキルオキシという用語は、酸素原子によって環に結合したアルキル鎖を示す。アルキル鎖については先に規定されている。

【0053】

アルキルチオという用語は、イオウ原子によって芳香族環に結合したアルキル鎖(チオエーテル結合)を示す。アルキル鎖については先に規定されている。

【0054】

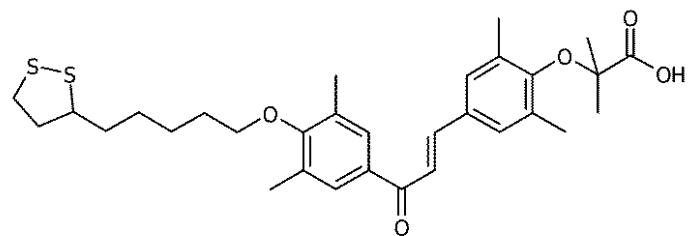
ハロゲンという用語は、塩素、臭素、ヨウ素またはフッ素原子を表す。

【0055】

本発明の特定の実施形態に従って、以下に、それらの対応する式で好適な化合物を示す：

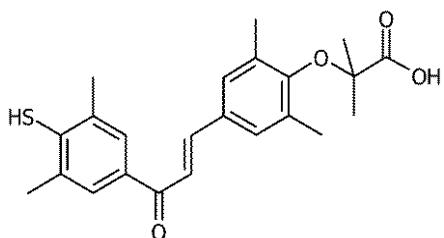
1 - (4 - ((R, S) - 5 - [1, 2]ジチオラン - 3 - イルペンチルオキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルオキシ - 3, 5 - ジメチルフェニル)プロプ - 2 - エン - 1 - オン：

【化2】



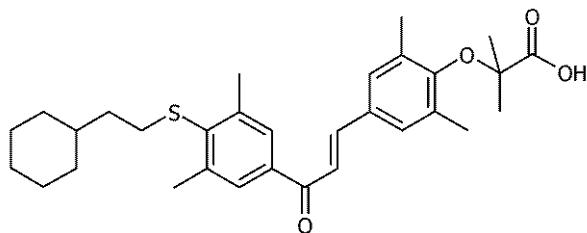
1 - (4 - メルカプト - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロパン - 2 - エン - 1 - オン : 10

【化 3】



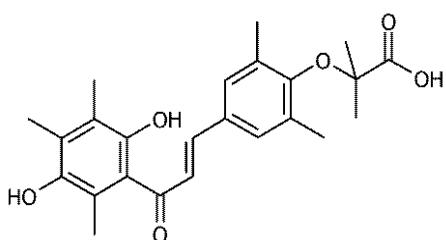
1 - (4 - シクロヘキシリエチルチオ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン :

【化 4】



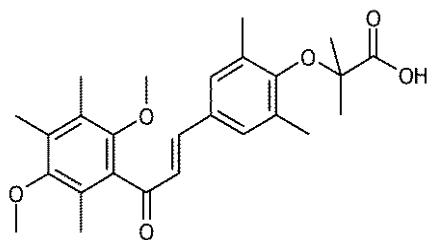
1 - (2 , 5 - ジヒドロキシ - 3 , 4 , 6 - トリメチルフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン :

【化 5】



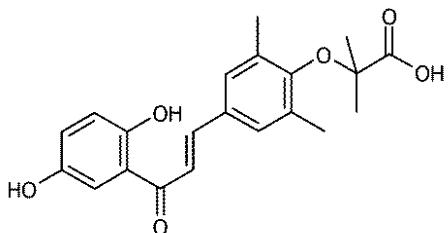
1 - (2 , 5 - ジメトキシ - 3 , 4 , 6 - トリメチルフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメトキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン :

【化6】



1 - (2 , 5 - ジヒドロキシフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 10
3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン :

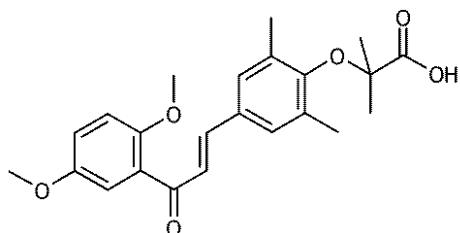
【化7】



20

1 - (2 , 5 - ジメトキシフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3
, 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン :

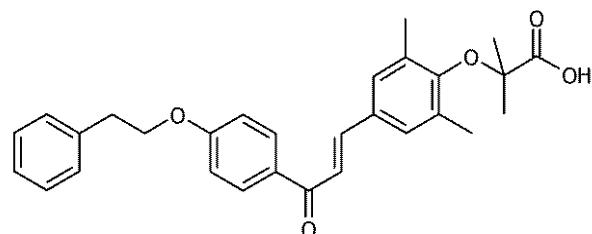
【化8】



30

1 - (4 - フェニルエチルオキシフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキ
シ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン :

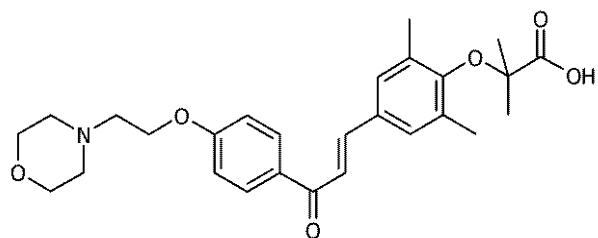
【化9】



40

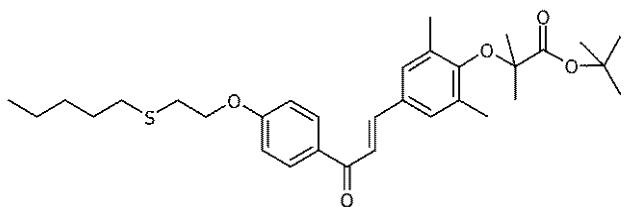
1 - (4 - (モルホリン - 4 - イルエチルオキシ) フェニル) - 3 - (4 - カルボキシジ
メチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン :

【化 1 0 】



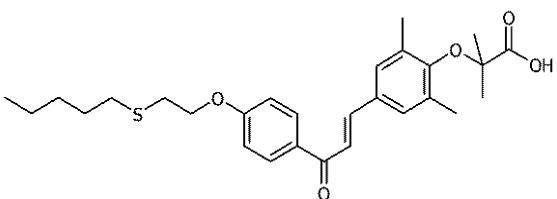
1 - (4 - (ペンチルチオエチルオキシ) フェニル) - 3 - (4 - t e r t - プチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン :

【化 1 1 】



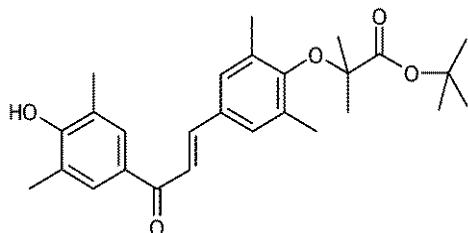
1 - (4 - (ペンチルチオエチルオキシ) フェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン :

【化 1 2】



1 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - t e r t - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン (e n e) - 1 - オン :

【化 1 3】



1 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン (e n e) - 1 - オン :

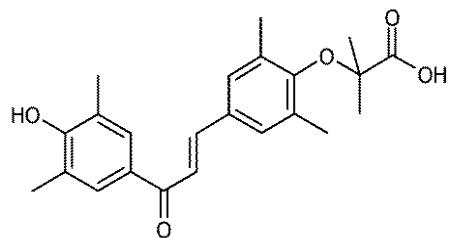
10

20

30

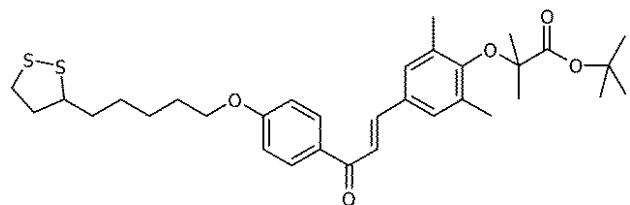
40

【化14】



1 - (4 - ((R , S) - 5 - [1 , 2] ジチオラン - 3 - イルペンチルオキシ) フェニル) - 3 - (4 - t e r t - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン : 10

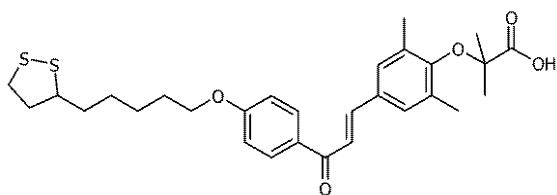
【化15】



20

1 - (4 - ((R , S) - 5 - [1 , 2] ジチオラン - 3 - イルペンチルオキシ) フェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン :

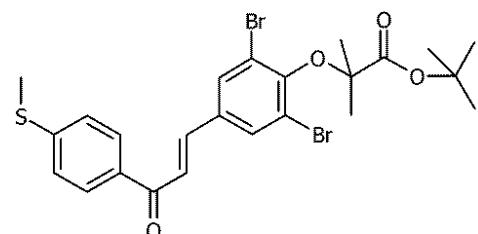
【化16】



30

1 - (4 - メチルチオフェニル) - 3 - (4 - t e r t - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジブロモフェニル) プロプ - 2 - エン (e n e) - 1 - オン :

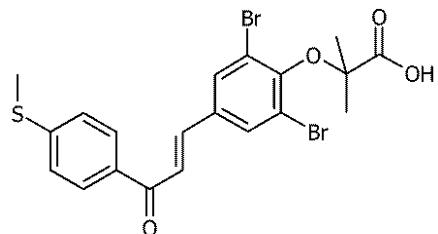
【化17】



40

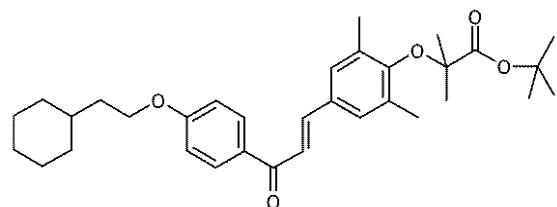
1 - (4 - メチルチオフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジブロモフェニル) プロプ - 2 - エン (e n e) - 1 - オン :

【化 18】



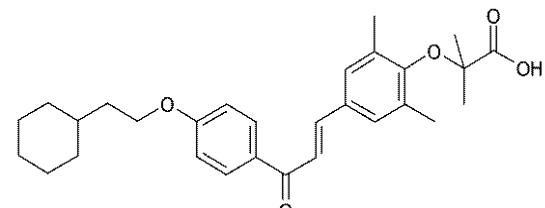
1 - (4 - シクロヘキシリルエチルオキシフェニル) - 3 - (4 - t e r t - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン : 10

【化 19】



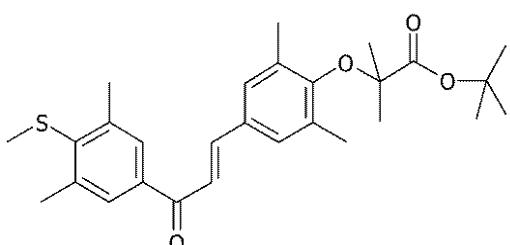
1 - (4 - シクロヘキシリルエチルオキシフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン : 20

【化 20】



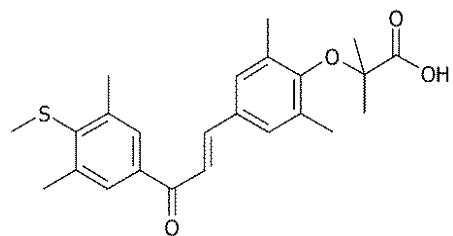
1 - (4 - メチルチオ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - t e r t - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン : 30

【化 21】



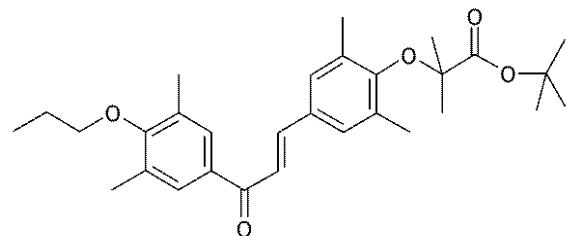
1 - (4 - メチルチオ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン : 40

【化 2 2】



1 - (4 - プロピルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - t e r t - プチル
オキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン
- 1 - オン :

【化 2 3】

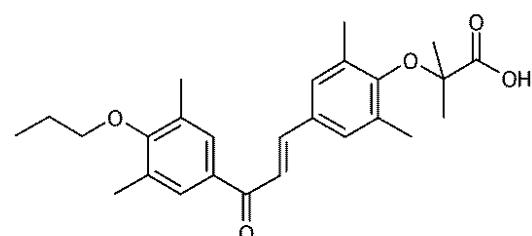


10

20

1 - (4 - プロピルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロパン - 2 - エン - 1 - オン :

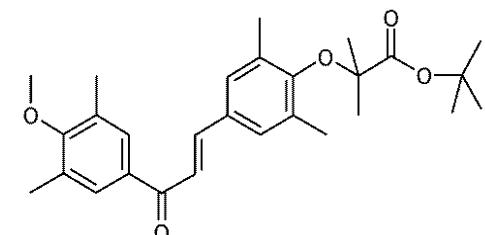
【化 2 4】



30

1 - (4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - t e r t - プチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン :

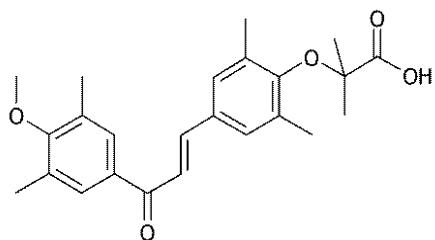
【化 2 5 】



40

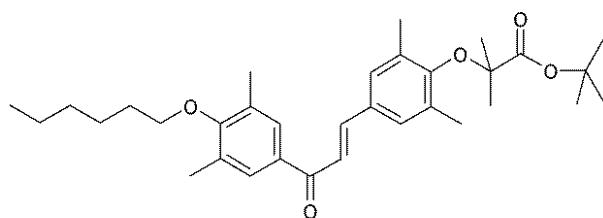
1 - (4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン :

【化26】



1 - (4 - ヘキシルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - t e r t - ブチル
オキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン
- 1 - オン :

【化27】

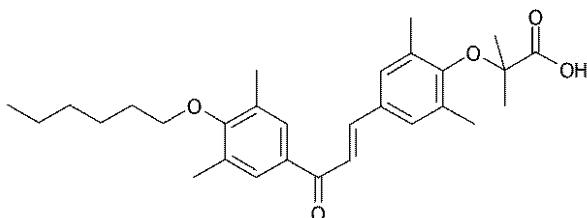


10

20

1 - (4 - ヘキシルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチ
ルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン :

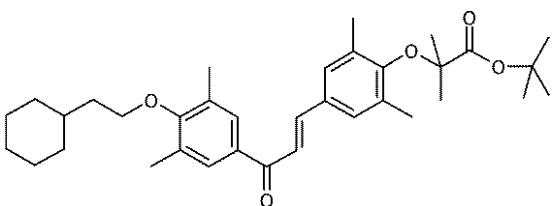
【化28】



30

1 - (4 - シクロヘキシルエチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - t e
r t - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロ
ブ - 2 - エン - 1 - オン :

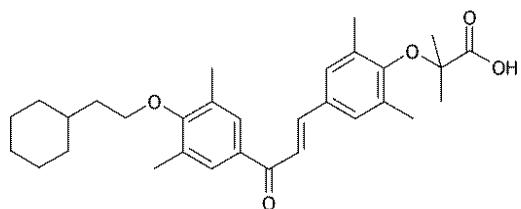
【化29】



40

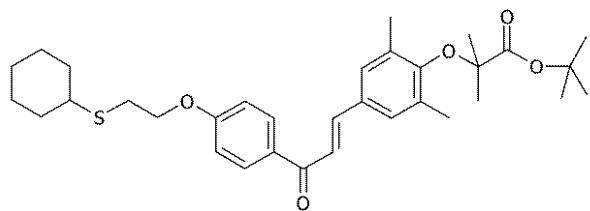
1 - (4 - シクロヘキシルエチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - カル
ボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン
:

【化30】



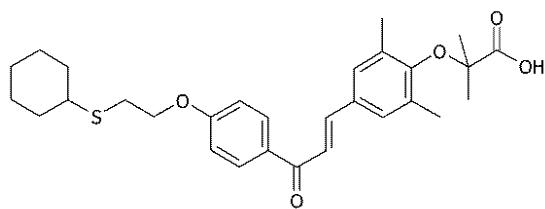
1 - (4 - シクロヘキシルチオエチルオキシフェニル) - 3 - (4 - t e r t - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 10
1 - オン :

【化31】



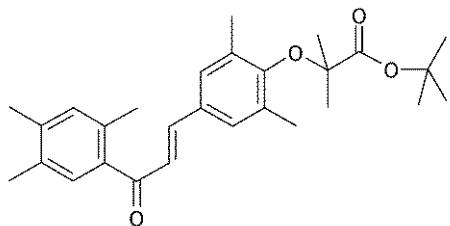
1 - (4 - シクロヘキシルチオエチルオキシフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン : 20

【化32】



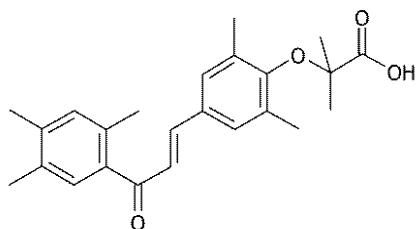
1 - (2 , 4 , 5 - トリメチルフェニル) - 3 - (4 - t e r t - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン : 30

【化33】



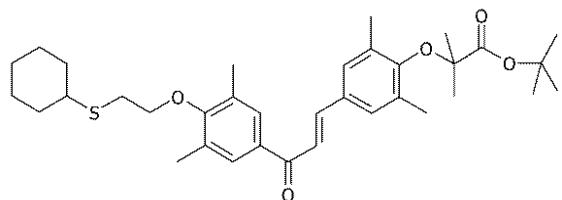
1 - (2 , 4 , 5 - トリメチルフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン : 40

【化34】



1 - (4 - シクロヘキシリオエチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - 10
tert - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル)
プロブ - 2 - エン - 1 - オン :

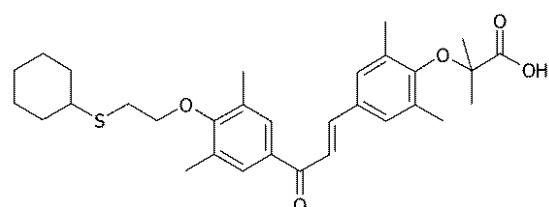
【化35】



20

1 - (4 - シクロヘキシリオエチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - 10
カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 -
オン :

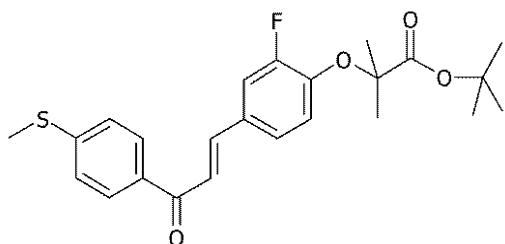
【化36】



30

1 - (4 - メチルチオフェニル) - 3 - (4 - tert - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 - フルオロフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン :

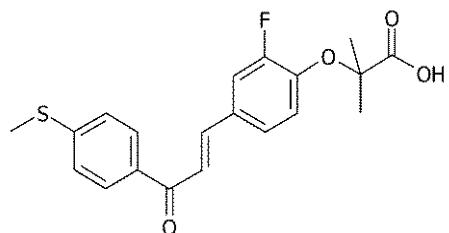
【化37】



40

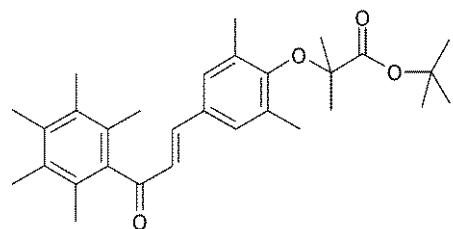
1 - (4 - メチルチオフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 - フルオロフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン :

【化38】



1 - (2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタメチルフェニル) - 3 - (4 - t e r t - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン : 10

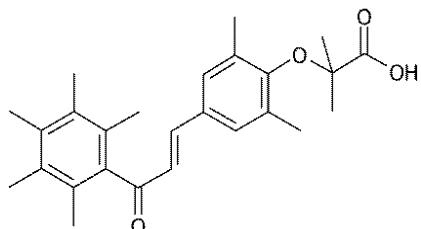
【化39】



20

1 - (2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタメチルフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン :

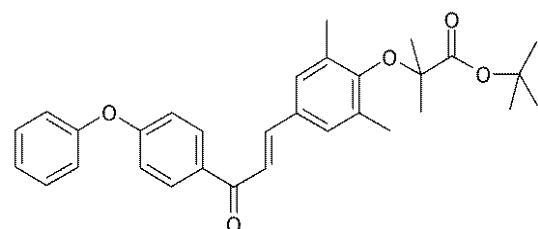
【化40】



30

1 - (4 - フェニルオキシフェニル) - 3 - (4 - t e r t - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン :

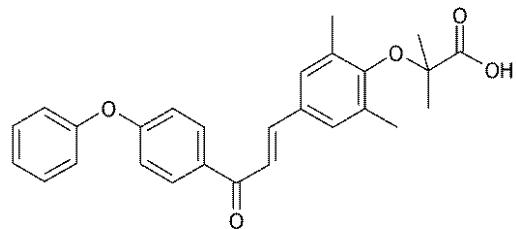
【化41】



40

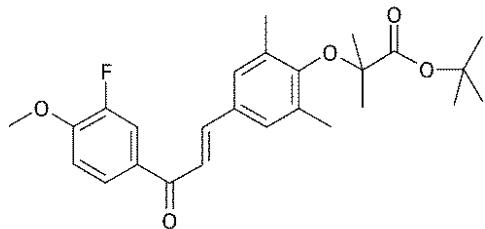
1 - (4 - フェニルオキシフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン :

【化42】



1 - (4 - メトキシ - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - t e r t - プチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン : 10

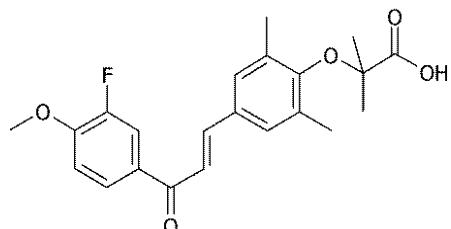
【化43】



20

1 - (4 - メトキシ - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン :

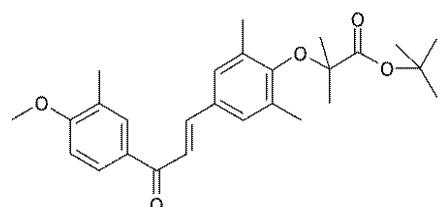
【化44】



30

1 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) - 3 - (4 - t e r t - プチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン :

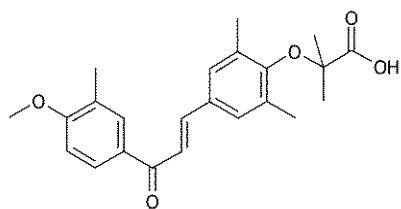
【化45】



40

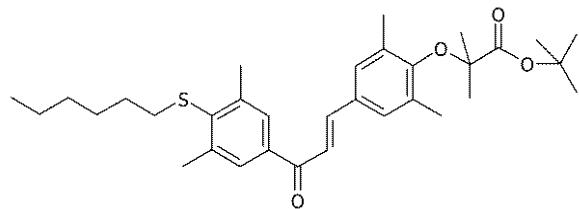
1 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン :

【化46】



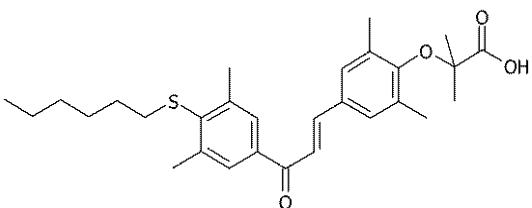
1 - (4 - ヘキシルチオ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - t e r t - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 10
1 - オン :

【化47】



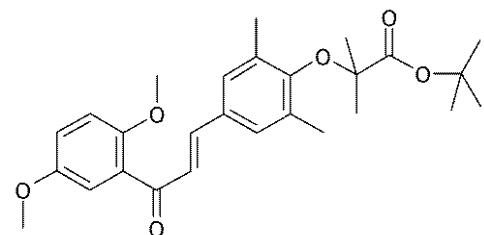
20
1 - (4 - ヘキシルチオ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン :

【化48】



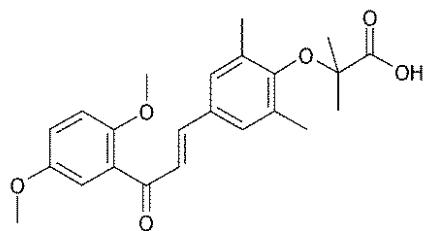
30
1 - (2 , 5 - ジメトキシフェニル) - 3 - (4 - t e r t - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン :

【化49】



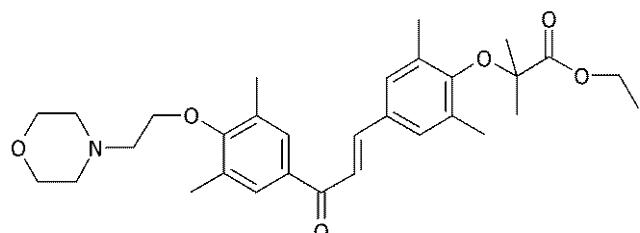
40
1 - (2 , 5 - ジメトキシフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン :

【化 5 0】



1 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (モルホリン - 4 - イルエチルオキシ) フェニル) - 3 -
 (4 - エチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロ
 ブ - 2 - エン - 1 - オン 塩酸塩 : 10

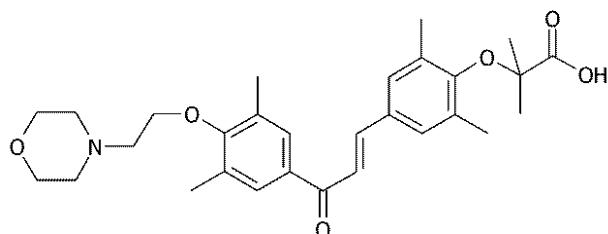
【化 5 1】



20

1 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (モルホリン - 4 - イルエチルオキシ) フェニル) - 3 -
 (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン
 - 1 - オン :

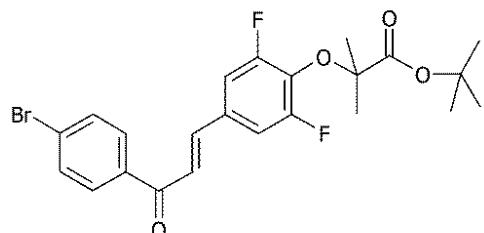
【化 5 2】



30

1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - t e r t - ブチルオキシカルボニルジメチルメ
 チルオキシ - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン :

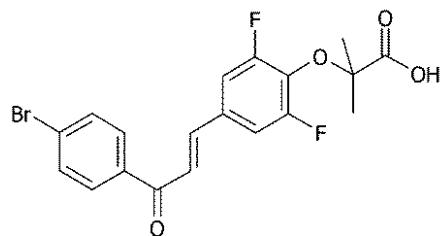
【化 5 3】



40

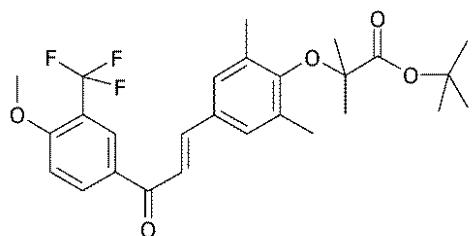
1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジ
 フルオロフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン :

【化 5 4】



1 - (4 - メトキシ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - (4 - t e r t - プチル
オキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン
- 1 - オン :

【化 5 5 】

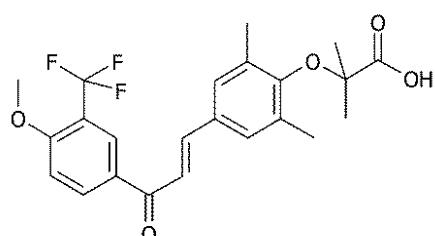


10

20

1 - (4 - メトキシ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロパン - 2 - エン - 1 - オン :

【化 5 6】



30

(0 0 5 6)

本発明はまた、式（I）によって表される化合物を調製するための方法を対象物として有する。

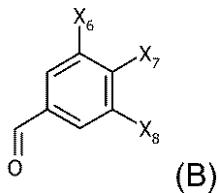
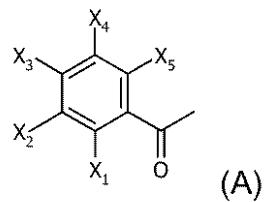
〔 0 0 5 7 〕

前記調製の方法は、多くの利点を有する。産業規模で行うことは簡単であり、式(Ⅰ)によって表される高収率の化合物が提供される。

[0 0 5 8]

本発明に従う方法は、塩基媒体または酸性媒体において、式(A)によって表される少なくとも1つの化合物と式(B)によって表される少なくとも1つの化合物とを接触させることを含んでなり、式(A)および(B)は以下の通りである：

【化57】



10

式中、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 および X_8 は上記で規定された通りであり、 X_7 はまたヒドロキシルまたはチオール基を表し得る。酸性または塩基性媒体において前記反応を行うための条件は、当業者の到達内であり、広範な変動が可能である。

【0059】

前記2つの化合物は、化学量論的に比例して、有利に接触される。接触は、室温（約18 ~ 25の間）で、大気圧において有利に行われる。

【0060】

塩基性媒体では、反応は、水酸化ナトリウムのような水酸化アルカリ金属またはナトリウムエチラートのようなアルカリ金属アルコラートなどの強塩基の存在下で好適に行われる。

【0061】

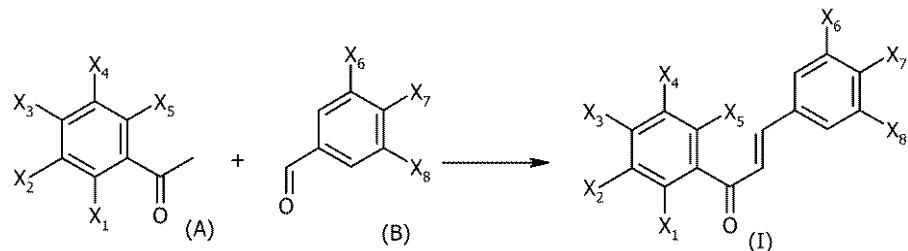
酸性媒体では、反応は、塩酸などの強酸の存在下で好適に行われる。

【0062】

反応スキームは、以下の通りに示すことができる。

【化58】

30



【0063】

40

塩基性媒体における合成は、以下の様式で行うことができる：

1モル等量のケトン（化合物（A））および1モル等量のアルデヒド（化合物（B））を、20モル等量の水酸化ナトリウムのハイドロアルコール溶液に溶解する。混合物を、約18時間、室温（18 ~ 25の間）で攪拌する。次いで、媒体を、詳細には塩酸で（詳細には、約2のpHに）酸性にする。

【0064】

反応媒体のエバボレーション後、沈殿または固相/液相抽出によって、予想される置換1,3-ジフェニルプロパン-2-エン-1-オンを得ることができる。次いで、それは、シリカゲルクロマトグラフィーまたは結晶化によって精製することができる。

【0065】

50

酸性性媒体における合成は、以下の様式で行うことができる：

1モル等量のケトン（化合物（A））および1モル等量のアルデヒド（化合物（B））を、塩酸ガスで飽和したエタノール溶液に溶解する。混合物を室温で約6時間攪拌し、特に、減圧エバボレーションによって、溶媒を除去する。置換1,3-ジフェニルプロプ-2-エン-1-オンを、特に、シリカゲル上のクロマトグラフィーによって精製する。

【0066】

式（I）によって表される化合物を調製するための方法は、以下で中間体化合物と称される化合物の調製を可能にする。本発明はまた、所定の出発物質および得られる中間体化合物を対象物として有し、本発明において提供される。

【0067】

前記中間体化合物は、以下よりなる群においてより好適に選択される：

- ・1-(4-(ペンチルチオエチルオキシ)フェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロプ-2-エン-1-オン；
- ・1-(4-((R,S)-5-[1,2]ジチオラン-3-イルベンチルオキシ)フェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロプ-2-エン-1-オン；
- ・1-(4-メチルチオフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジブロモフェニル)プロプ-2-エン-1-オン；
- ・1-(4-(シクロヘキシルエチルオキシ)フェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロプ-2-エン-1-オン；
- ・1-(4-メチルチオ-3,5-ジメチルフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロプ-2-エン-1-オン；
- ・1-(4-メトキシ-3,5-ジメチルフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロプ-2-エン-1-オン；
- ・1-(4-(シクロヘキシルエチルオキシ)-3,5-ジメチルフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロプ-2-エン-1-オン；
- ・1-(4-(シクロヘキシルチオエチルオキシ)フェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロプ-2-エン-1-オン；
- ・1-(2,4,5-トリメチルフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロプ-2-エン-1-オン；
- ・1-(4-(シクロヘキシルチオエチルオキシ)-3,5-ジメチルフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロプ-2-エン-1-オン；
- ・1-(4-メチルチオフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3-フルオロフェニル)プロプ-2-エン-1-オン；
- ・1-(2,3,4,5,6-ペンタメチルフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロプ-2-エン-1-オン；
- ・1-(4-フェノキシフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロプ-2-エン-1-オン；
- ・1-(4-メトキシ-3-フルオロフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロプ-2-エン-1-オン；
- ・1-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロプ-2-エン-1-オン；
- ・1-(4-ヘキシルチオ-3,5-ジメチルフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロプ-2-エン-1-オン；
- ・1-(2,5-ジメトキシフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロプ-2-エン-1-オン；
- ・1-(4-ブロモフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジフルオロフェニル)プロプ-2-エン-1-オン；
- ・1-(4-メトキシ-3-トリフルオロメチルフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロプ-2-エン-1-オン。

10

20

30

40

50

【0068】

本発明はまた、医薬品として、上記のような一般式(Ⅰ)によって表される化合物を対象物として有する。

【0069】

本発明の別の目的は、薬学的に許容可能な担体中において、可能であれば別の治療および/または化粧品活性薬剤との組み合わせで、上記で規定されるような一般式(Ⅰ)によって表される少なくとも1つの化合物を含んでなる薬学的および/または化粧品組成物に関する。

【0070】

有利な様式において、それは、循環器系疾患、異脂肪血症、X症候群に伴う病状、糖尿病、肥満、高血圧、炎症性疾患、皮膚疾患(乾癬、アトピー性皮膚炎、ニキビなど)、喘息、酸化ストレスに連結する障害、老化一般、および例えば、特に、化粧品分野における皮膚老化(しわの出現など)の処置のための薬学的および/または化粧品組成物である。

【0071】

さらに、本発明に従う薬学的および/または化粧品組成物は、神経保護に関する予防活性を発揮し、また、脳虚血の急性期における活性な神経保護を提供することができる。有利なことに、それは、グローバルリスクの低下を確実にすることによる脂質および/またはグルコース代謝の調節不全に関連するいくつかの循環器系の危険因子(高脂血症、糖尿病、肥満など)の出現の防止および/または処置のための薬学的および/または化粧品組成物である。

【0072】

本発明はまた、ヒトもしくは動物身体の処置または予防の方法を実施するための薬学的および/または化粧品組成物を調製するための式(Ⅰ)によって表される少なくとも1つの化合物の使用に関する。

【0073】

本発明はまた、被験体、特にヒトに、上記で規定されるような有効用量の化合物または薬学的組成物を投与することを含んでなる、脂質および/またはグルコース代謝に関する病状を処置するための方法に関する。

【0074】

本発明に従う薬学的組成物は、1つもしくはそれ以上の薬学的に許容可能な賦形剤またはビヒクルを有利に含んでなる。例として、薬学的使用に適合可能であり、当業者に公知である食塩、生理学的、等張、緩衝化溶液などが挙げられる。組成物は、分散剤、溶解剤、安定剤、保存剤などよりなる群において選択される1つもしくはそれ以上の薬剤またはビヒクルを含有することができる。処方(液体および/または注射用および/または固体)において使用することができる薬剤あるいはビヒクルは、特に、メチルセルロース、ハイ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、アラビアゴム(acacia)などである。組成物は、おそらく、持続性および/または徐放性放出を確実にする薬学的形態またはデバイスによって、注射用懸濁液、ゲル、オイル、錠剤、坐剤、散剤、カプセル、ソフトカプセルなどとして処方することができる。このタイプの処方のために、セルロース、炭酸塩またはデンプンのような薬剤が有利に使用される。

【0075】

本発明に従う化合物または組成物は、異なる方法および異なる剤形で投与することができる。例えば、それらは、経口または例えば、静脈内、筋肉内、皮下、経皮、動脈内経路などによる全身経路によって、投与することができる。注射のために、化合物は、例えば、シリンジを介するかまたは輸注によって注射することができる液体懸濁液として一般に処方することができる。注入速度および/または注入用量は、患者、病状、投与方法などに従って、当業者によって適応することができることが理解される。典型的に、化合物は、投与あたり1μg~2g、好ましくは、投与あたり0.1mg~1gの範囲の用量で投与される。投与は、場合により、連日行われるかまたは1日数回反復され得る。さ

10

20

30

40

50

らに、本発明に従う組成物は、他の有効成分または薬剤をさらに含んでなることができる。

【0076】

本発明の他の態様および利点は、例示の目的のためであって、限定的方法によるものではない以下の実施例において理解されよう。

【実施例】

【0077】

実施例1：本発明に従う化合物の合成

本発明に従う化合物は、以下に概略する一般的方法に従って調製した。

【0078】

本発明の一般的合成方法の説明：

1, 3 - ジフェニルプロプ - 2 - エン - 1 - オンの合成：

一般的な方法1：

酸性媒体における1, 3 - ジフェニルプロプ - 2 - エン - 1 - オンの合成：

ケトン(1 eq)およびアルデヒド(1 eq)を、塩酸ガスで飽和したエタノール溶液に溶解した。反応物を室温で6時間攪拌し、次いで、溶媒を減圧エバボレーションによって除去した。1, 3 - ジフェニルプロプ - 2 - エン - 1 - オンを、シリカゲル上のクロマトグラフィーまたは再結晶によって精製した。

【0079】

一般的な方法2：

水酸化ナトリウムの存在下における1, 3 - ジフェニルプロプ - 2 - エン - 1 - オンの合成：

ケトン(1 eq)およびアルデヒド(1 eq)を、水酸化ナトリウム(20 eq)のハイドロアルコール溶液に溶解した。混合物を室温で18時間、攪拌した。媒体は、塩酸でpH = 2に酸性化した。

【0080】

反応媒体のエバボレーション後、沈殿または固相/液相抽出によって、1, 3 - ジフェニルプロプ - 2 - エン - 1 - オンを得た。それを、シリカゲルクロマトグラフィーまたは再結晶によって精製した。

【0081】

一般的な方法3：

ナトリウムエチラートの存在下における置換1, 3 - ジフェニルプロプ - 2 - エン - 1 - オンの合成：

ナトリウム(1 eq)を無水エタノールに溶解した。ケトン(1 eq)およびアルデヒド(1 eq)を添加した。反応混合物を、室温で12時間、攪拌し、次いで、2 N水酸化ナトリウム(5 eq)を添加した。混合物を100度で12時間、保った。6 N塩酸水溶液を添加することによって、反応媒体を酸性にした。溶媒を、減圧エバボレーションによって除去した。残渣を、シリカゲル上のクロマトグラフィーまたは再結晶によって精製した。

【0082】

フェノールまたはチオフェノールのO - アルキル化：

一般的な方法4：

フェノール(1 eq)またはチオフェノール(1 eq)をアセトニトリルに溶解し、ハロゲン化誘導体(1 ~ 10 eq)および炭酸カリウム(5 eq)を添加した。反応媒体を、還流下、約10時間、激しく攪拌した。ろ過によって塩を除去し、溶媒および過剰の試薬を減圧エバボレーションによって除去し、予想される生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。

【0083】

一般的な方法5：

アルコール(1 eq)、フェノール(1 eq)およびトリフェニルホスフィンをジクロ

10

20

30

40

50

ロメタンに溶解した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル(1 eq)を添加し、混合物を12時間、室温で攪拌した。

【0084】

反応媒体を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧エバポレートした。エバポレーション残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

【0085】

tert-ブチルエステルの酸加水分解：

一般的方法6：

tert-ブチルエステル(1 eq)をジクロロメタンに溶解し、トリフルオロ酢酸(10 eq)を添加し、混合物を室温で12時間、攪拌した。得られる生成物を、シリカゲル上のクロマトグラフィーまたは再結晶によって精製した。 10

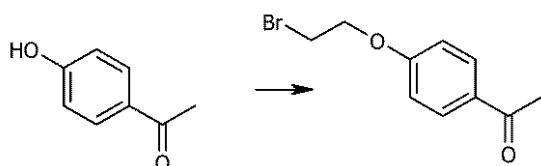
【0086】

本発明化合物を合成するために使用される出発物質の合成：

出発物質1：

4'--(ブロモメチルオキシ)アセトフェノン

【化59】



20

この化合物は、先に記載の一般的方法4に従い、4'-ヒドロキシアセトフェノンおよびジブロモエタンから合成した。

【0087】

それを、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製した(溶出：シクロヘキサン/酢酸エチル9:1)。

【0088】

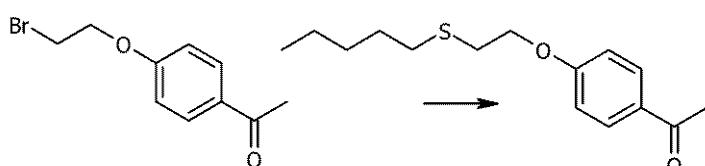
1H NMR CDCl₃ ppm: 2.55(s, 3H), 3.66(t, 2H, J = 6.50 Hz), 4.35(t, 2H, J = 6.50 Hz), 6.94(d, 2H, J = 7.23 Hz), 7.94(d, 2H, J = 7.23 Hz) 30

【0089】

出発物質2：

4'--(ペンチルチオエチルオキシ)アセトフェノン

【化60】



40

【0090】

出発物質1(1 eq)およびペンタンチオール(pentanethiol)(1 eq)をトリエチルアミン(2 eq)の存在下でメタノールに溶解した。反応媒体を18時間、再還流し、溶媒を減圧エバポレーションにより除去した。オイルを酢酸エチル中に採取し、2N塩酸水溶液で洗浄した。4'--(ペンチルチオエチルオキシ)アセトフェノンを、シリカゲル上の精製後に得た(溶出：シクロヘキサン/酢酸エチル9:1)。

【0091】

1H NMR CDCl₃ ppm: 0.85(m, 3H), 1.24-1.39(m 50

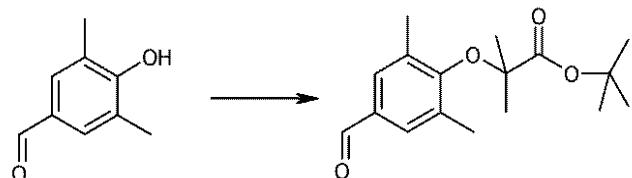
, 4 H)、 1 . 5 2 - 1 . 6 2 (m , 2 H)、 2 . 5 0 (s , 3 H)、 2 . 6 4 (t , 2 H , J = 7 . 2 Hz)、 2 . 9 4 (t , 2 H , J = 6 . 8 Hz)、 4 . 1 4 (t , 2 H , J = 6 . 8 Hz)、 6 . 8 8 (d , 2 H , J = 8 . 7 Hz)、 7 . 8 9 (d , 2 H , J = 8 . 7 Hz)

【0092】

出発物質3:

3 , 5 - ジメチル - 4 - t e r t - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシベンズアルデヒド

【化61】



10

この化合物は、一般的方法4に従い、4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルベンズアルデヒドおよびプロモイソ酪酸 t e r t - ブチルから合成した。

【0093】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 : 2 ）。

【0094】

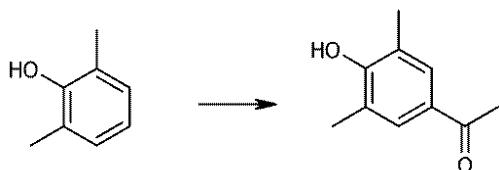
1 H N M R C D C l ₃ p p m : 1 . 4 3 (s , 6 H)、 1 . 4 9 (s , 9 H)、 2 . 2 8 (s , 6 H)、 7 . 5 3 (s , 2 H)、 9 . 8 8 (s , 1 H)

【0095】

出発物質4:

4 ' - ヒドロキシ - 3 ' , 5 ' - アセトフェノン

【化62】



30

2 , 6 - ジメチルフェノール (1 e q) を塩化メチレンに溶解し、溶液を 0 に冷却した。次いで、塩化アルミニウム (3 e q) および臭化アセチル (2 e q) を添加した。混合物を、3時間、室温で攪拌し、次いで、氷上に注いだ。水相をジクロロメタンで抽出し、有機相を中性まで水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、溶媒を減圧エバボレーションにより除去した。得られた中間体エステルをシリカゲルクロマトグラフィー（溶出：シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1 ）によって精製し、次いで、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 . 5 e q) 中に採取した。混合物を 48 時間、室温で攪拌し、次いで、希塩酸で酸性にした。沈殿物を、洗浄水が中性の pH に達するまで、水で洗浄した。

【0096】

1 H N M R C D C l ₃ p p m : 2 . 3 0 (s , 6 H)、 2 . 5 4 (s , 3 H)、 7 . 6 5 (s , 2 H)

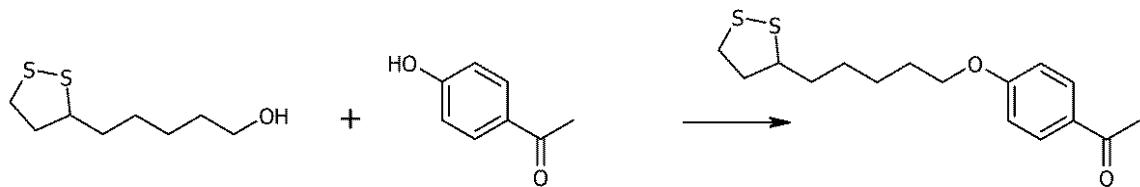
【0097】

出発物質5:

4 ' - ((R , S) - 5 - [1 , 2] ジチオラン - 3 - イルペンチルオキシ) アセトフェノン

40

【化63】



この化合物は、先に記載の一般的方法5に従い、4' - ヒドロキシアセトフェノンおよび(R, S) - 5 - [1, 2]ジチオラン - 3 - イルペンタノールから合成した。

10

【0098】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン / 酢酸エチル95 : 5）。

【0099】

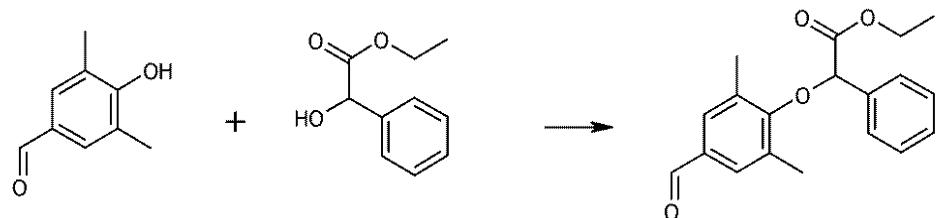
1H NMR CDCl₃ ppm: 1.42 - 1.62 (m, 4H)、1.62 - 1.75 (m, 2H)、1.75 - 1.89 (m, 2H)、1.89 - 1.98 (m, 1H)、2.42 - 2.51 (m, 1H)、2.56 (s, 3H)、3.08 - 3.21 (m, 2H)、3.55 - 3.61 (m, 1H)、4.06 (t, 2H, J = 6.2 Hz)、6.92 (d, 2H, J = 8.7 Hz)、7.93 (d, 2H, J = 8.7 Hz)

【0100】

出発物質6：

酢酸(R, S) - 2 - フェニル - 2 - (4 - ホルミル - 1, 6 - ジメチルフェニルオキシ)エチル

【化64】



20

30

この化合物は、一般的方法5に従い、4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメチルベンズアルデヒドおよび酢酸2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルから合成した。

【0101】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン / 酢酸エチル9 : 1）。

【0102】

1H NMR CDCl₃ ppm: 1.22 (t, 3H, J = 7.35 Hz)、2.0 (s, 6H)、4.16 - 4.28 (m, 2H)、5.3 (s, 1H)、7.38 - 7.51 (m, 7H)、9.87 (s, 1H)

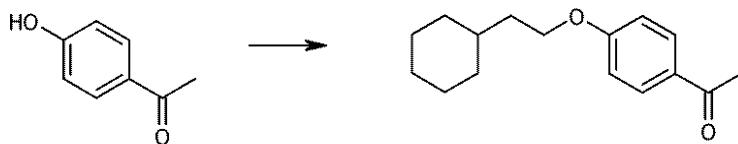
40

【0103】

出発物質7：

4' - (シクロヘキシリルエチル)アセトフェノン

【化65】



この化合物は、先に記載の一般的方法5に従い、4'-ヒドロキシアセトフェノンおよび2-シクロヘキシリエタノールから合成した。

【0104】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン／酢酸エチル9：1）。

【0105】

1H NMR CDCl₃ ppm: 0.90 - 1.80 (m, 13H)、2.56 (s, 3H)、4.07 (t, 2H, J = 6.45 Hz)、6.92 (d, 2H, J = 8.80 Hz)、7.93 (d, 2H, J = 8.80 Hz)

【0106】

出発物質8：

2,6-ジメチルチオアニソール

【化66】



この化合物は、先に記載の一般的方法4に従い、2',6'-ジメチルチオフェノールおよびヨウ化メチルから合成した。

【0107】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン／酢酸エチル9：1）。

【0108】

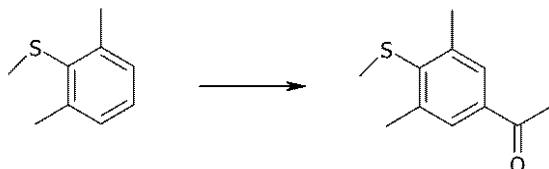
1H NMR CDCl₃ ppm: 2.28 (s, 3H)、2.62 (s, 6H)、7.16 (m, 3H)

【0109】

出発物質9：

3',5'-ジメチル-4'-メチルチオアセトフェノン

【化67】



出発物質8(1eq)を塩化メチレンに溶解し、溶液を0に冷却し、次いで、塩化アルミニウム(2.5eq)および臭化アセチル(2eq)を添加した。混合物を、72時間、室温で攪拌し、次いで、氷上に注いだ。水相をジクロロメタンで抽出し、有機相を中性まで水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、溶媒を減圧エバボレーションにより除去した。

【0110】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン／

10

20

30

40

50

酢酸エチル 9 : 1) 。

【 0 1 1 1 】

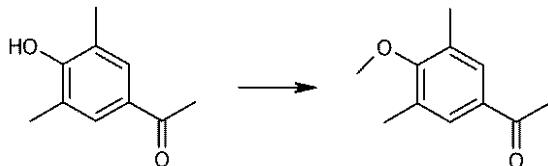
1 H N M R C D C 1 3 p p m : 2 . 2 3 (s , 3 H) 、 2 . 5 4 (s , 3 H) 、
2 . 5 6 (s , 6 H) 、 7 . 6 3 (s , 2 H)

【 0 1 1 2 】

出発物質 1 0 :

4 ' - メトキシ - 3 ' , 5 ' - ジメチルアセトフェノン

【 化 6 8 】



10

【 0 1 1 3 】

この化合物は、先に記載の一般的方法 4 に従い、出発物質 4 およびヨウ化メチルから合成した。

【 0 1 1 4 】

ろ過による炭酸カリウムの除去および減圧エバボレーションによる溶液の除去後に得られる粗生成物を、対応する中間体化合物の合成に使用した。

20

【 0 1 1 5 】

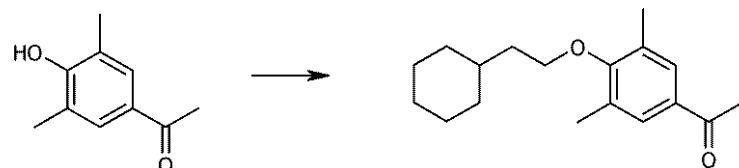
1 H N M R C D C 1 3 p p m : 2 . 3 1 (s , 6 H) 、 2 . 5 4 (s , 3 H) 、
3 . 7 4 (s , 3 H) 、 7 . 6 3 (s , 2 H)

【 0 1 1 6 】

出発物質 1 1 :

4 ' - シクロヘキシルエチル - 3 ' , 5 ' - ジメチルアセトフェノン

【 化 6 9 】



30

この化合物は、先に記載の一般的方法 5 に従い、出発物質 4 および 2 - シクロヘキシルエタノールから合成した。

【 0 1 1 7 】

精製は、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン / 酢酸エチル 85 : 15 ）。

【 0 1 1 8 】

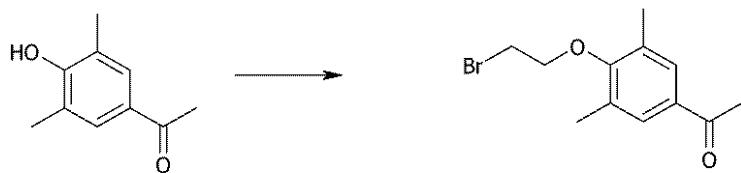
1 H N M R C D C 1 3 p p m : 0 . 9 2 - 1 . 8 0 (m , 1 3 H) 、 2 . 3 1 (40
s , 6 H) 、 2 . 5 5 (s , 3 H) 、 3 . 8 6 (t , 2 H , J = 7 . 0 5 H z) 、 7 . 6
3 (s , 2 H)

【 0 1 1 9 】

出発物質 1 2 :

4 ' - (プロモメチルオキシ) - 3 ' , 5 ' - ジメチルアセトフェノン

【化70】



この化合物は、上記の一般的方法4に従い、出発物質4およびジブロモエタンから合成した。

【0120】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン／酢酸エチル85:15）。

【0121】

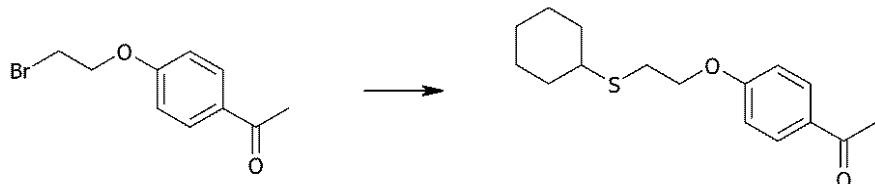
1H NMR CDCl₃ ppm : 2.36 (s, 6H)、2.56 (s, 3H)、3.68 (t, 2H, J = 6.21 Hz)、4.14 (t, 2H, J = 6.21 Hz)、7.65 (s, 2H)

【0122】

出発物質13：

4'--(シクロヘキシリチオエチルオキシ)アセトフェノン

【化71】



この化合物は、上記の一般的方法4に従い、出発物質1およびシクロヘキサンチオールから合成した。

【0123】

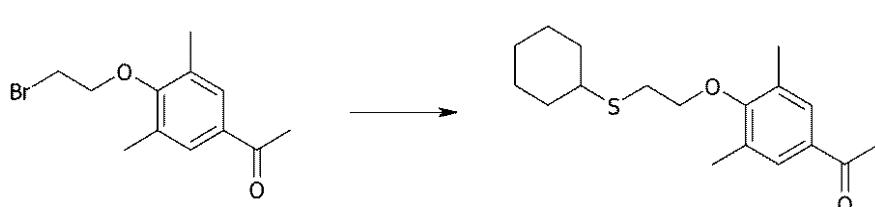
1H NMR CDCl₃ ppm : 1.08 (m, 5H)、1.40 (m, 1H)、1.56 (m, 2H)、1.80 (m, 2H)、2.30 (s, 3H)、2.53 (m, 1H)、2.69 (t, 2H, J = 6.96 Hz)、3.95 (t, 2H, J = 6.96 Hz)、6.68 (d, 2H, J = 8.88 Hz)、7.69 (d, 2H, J = 8.88 Hz)

【0124】

出発物質14：

4'--(シクロヘキシリチオエチルオキシ)アセトフェノン

【化72】



この化合物は、上記の一般的方法4に従い、出発物質12およびシクロヘキサンチオールから合成した。

【0125】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン／

10

20

30

40

50

酢酸エチル 9 : 1)。

【0126】

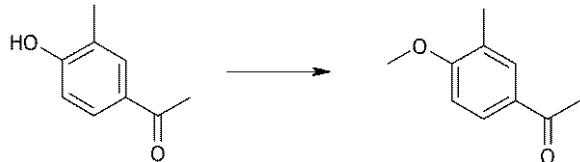
1 H NMR CDCl₃ ppm: 1.26 - 1.42 (m, 5 H)、1.59 - 1.65 (m, 1 H)、1.80 (m, 2 H)、2.00 (m, 2 H)、2.35 (s, 6 H)、2.56 (s, 3 H)、2.75 (m, 1 H)、2.95 (t, 2 H, J = 6.8 Hz)、3.96 (t, 2 H, J = 6.8 Hz)、7.64 (s, 2 H)

【0127】

出発物質 15 :

4' - メトキシ - 3' - メチルアセトフェノン

【化73】



この化合物は、上記の一般的方法 4 に従い、4' - ヒドロキシ - 3 - メチルアセトフェノンおよびヨウ化メチルから合成した。

【0128】

ろ過による炭酸カリウムの除去および減圧エバボレーションによる溶液の除去後に得られる粗生成物を、対応する中間体化合物の合成に使用した。

【0129】

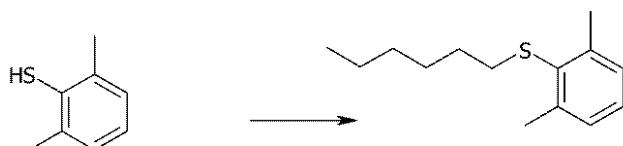
1 H NMR CDCl₃ ppm: 2.53 (s, 3 H)、2.56 (s, 3 H)、3.90 (s, 3 H)、6.85 (d, 1 H, J = 8.46 Hz)、7.78 (s, 1 H)、7.82 (d, 1 H, J = 8.46 Hz)

【0130】

出発物質 16 :

1,3 - ジメチル - 2 - ヘキシリチオベンゼン

【化74】



この化合物は、上記の一般的方法 4 に従い、2,6 - ジメチルチオフェノールおよび臭化ヘキシリルから合成した。

【0131】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン）。

【0132】

1 H NMR CDCl₃ ppm: 0.90 (t, 3 H, J = 6.57 Hz)、1.27 - 1.58 (m, 8 H)、2.57 (s, 6 H)、2.66 (t, 2 H, J = 7.1 Hz)、7.12 (m, 3 H)

【0133】

出発物質 17 :

3',5' - ジメチル - 4' - ヘキシリチオアセトフェノン

【化75】



出発物質 16 (1 eq) を塩化メチレンに溶解し、溶液を 0 に冷却し、次いで、塩化アルミニウム (1 eq) および臭化アセチル (1 eq) を添加した。混合物を、2 時間、室温で攪拌し、次いで、氷上に注いだ。水相をジクロロメタンで抽出し、有機相を中性まで水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、溶媒を減圧エバボレーションにより除去した。

10

【0134】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン）。

【0135】

1 H NMR CDCl₃ ppm: 0.87 (t, 3 H, J = 6.72 Hz)、1.22-1.53 (m, 8 H)、2.58 (s, 3 H)、2.59 (s, 6 H)、2.68 (t, 2 H, J = 7.23 Hz)、7.66 (s, 2 H)

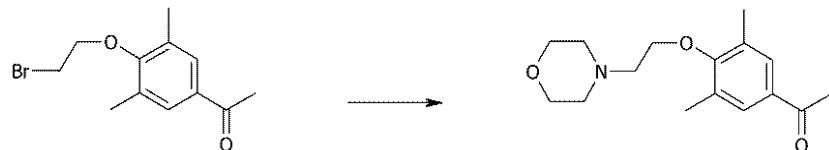
20

【0136】

出発物質 18 :

3',5'-ジメチル-4'--(モルホリン-4-イルエチルオキシ)アセトフェノン

【化76】



出発物質 12 (1 eq) およびモルホリン (0.7 eq) をアセトンに溶解し、炭酸カリウム (1 eq) を添加した。混合物を 72 時間、再還流した。炭酸カリウムをろ過により除去し、溶媒を減圧エバボレーションにより除去した。残渣オイルを 1 N 塩酸水溶液中に採取し、酢酸エチルで洗浄した。水相を、炭酸カリウムの添加により塩基性 (pH 9) にし、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、溶媒を減圧エバボレーションによって除去した。

30

【0137】

1 H NMR CDCl₃ ppm: 2.33 (s, 6 H)、2.54 (s, 3 H)、2.60 (t, 4 H, J = 4.70 Hz)、2.81 (t, 2 H, J = 5.76 Hz)、3.76 (t, 4 H, J = 4.70 Hz)、3.93 (t, 2 H, J = 5.76 Hz)、7.62 (s, 2 H)

40

【0138】

出発物質 19 :

3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド

【化77】



50

2,6-ジフルオロフェノール(1eq)およびヘキサメチレンテトラアミン(2eq)を水/酢酸混合物(10:90)に溶解した。反応混合物を18時間、再還流し、次いで、室温に冷却した。

【0139】

反応混合物をジクロロメタンを抽出し、有機相をプールし、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、溶媒を減圧エバボレーションにより除去した。

【0140】

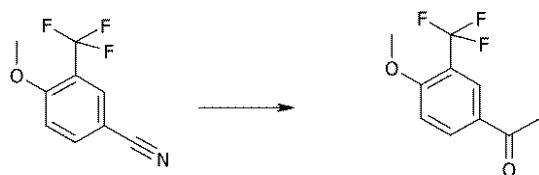
1H NMR CDCl₃ ppm: 7.35 (dd, 2H, J = 6.57 Hz, J = 2.82 Hz)、9.67 (s, 1H)

【0141】

出発物質20:

4'-メトキシ-3'-トリフルオロメチルアセトフェノン

【化78】



4-メトキシ-3-トリフルオロメチルベンゼゾニトリル(1eq)を、THF水溶液に溶解した。塩化メチルマグネシウムのTHF溶液(1eq)を添加し、反応混合物を16時間、室温で、次いで、さらに塩化メチルマグネシウム(1eq)添加した後、還流下で1時間、攪拌した。

【0142】

反応混合物を1N塩酸水溶液上に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機相を重炭酸カリウム水溶液で中和し、次いで、水で中和し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を、減圧エバボレーションによって除去した。

【0143】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った(溶出:シクロヘキサン/酢酸エチル9:1)。

【0144】

1H NMR CDCl₃ ppm: 2.60 (s, 3H)、3.99 (s, 3H)、7.07 (d, 1H, J = 8.79 Hz)、8.14 (d, 1H, J = 8.79 Hz, J = 1.77 Hz)、8.19 (s, 1H)

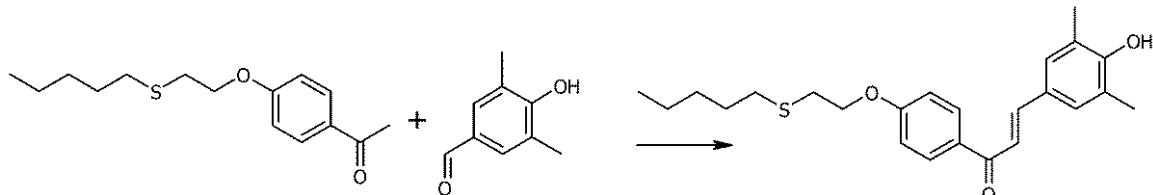
【0145】

本発明化合物を合成するために使用される中間体化合物の合成:

中間体化合物1:

1-(4-(ペンチルチオエチルオキシ)フェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロパン-2-エン-1-オン

【化79】



この化合物は、上記の一般的方法1に従い、出発物質2および4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルベンズアルデヒドから合成した。

10

20

30

40

50

【0146】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン／酢酸エチル85:15）。

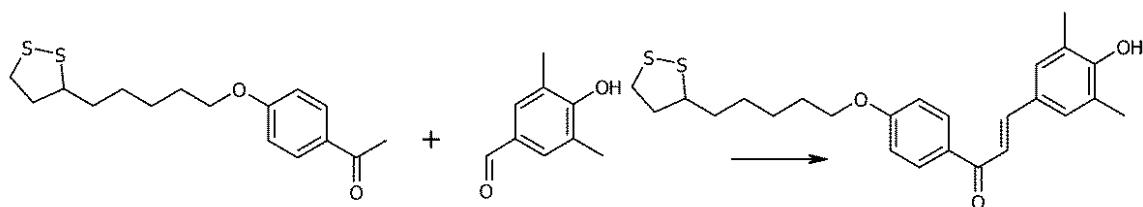
【0147】

1 H NMR CDCl₃ ppm: 0.91 (m, 3H)、1.33-1.42 (m, 4H)、1.59-1.67 (m, 2H)、2.29 (s, 6H)、2.64 (t, 2H, J = 7.60 Hz)、2.96 (t, 2H, J = 6.80 Hz)、4.24 (t, 2H, J = 6.80 Hz)、6.97 (d, 2H, J = 8.70 Hz)、7.31 (s, 2H)、7.37 (d, 1H, J = 15.54 Hz)、7.72 (d, 1H, J = 15.54 Hz)、8.03 (d, 2H, J = 8.70 Hz) 10

【0148】

中間体化合物2：

1-(4-((R,S)-5-[1,2]ジチオラン-3-イルペンチルオキシ)フェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロブ-2-エン-1-オン
【化80】



20

この化合物は、上記の一般的方法1に従い、出発物質5および4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルベンズアルデヒドから合成した。

【0149】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン／酢酸エチル8:2）。

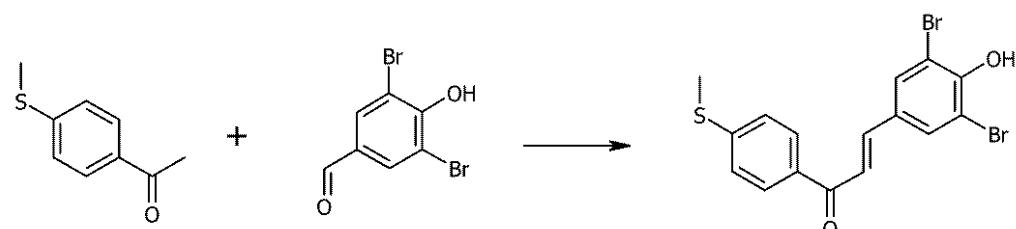
【0150】

1 H NMR CDCl₃ ppm: 1.45-1.65 (m, 4H)、1.65-1.77 (m, 2H)、1.77-1.87 (m, 2H)、1.87-2.0 (m, 1H)、2.30 (s, 6H)、2.43-2.51 (m, 1H)、3.09-3.22 (m, 2H)、3.56-3.62 (m, 1H)、4.04 (t, 2H, J = 6.40 Hz)、6.96 (d, 2H, J = 8.50 Hz)、7.31 (s, 2H)、7.41 (d, 1H, J = 15.40 Hz)、7.73 (d, 1H, J = 15.40 Hz)、8.04 (d, 2H, J = 8.50 Hz) 30

【0151】

中間体化合物3：

1-(4-メチルチオフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジブロモフェニル)プロブ-2-エン-1-オン
【化81】 40



40

この化合物は、上記の一般的方法1に従い、4'-メチルチオアセトフェノンおよび3

50

, 5 - ジブロモ - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒドから合成した。

【0152】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 : 2）。

【0153】

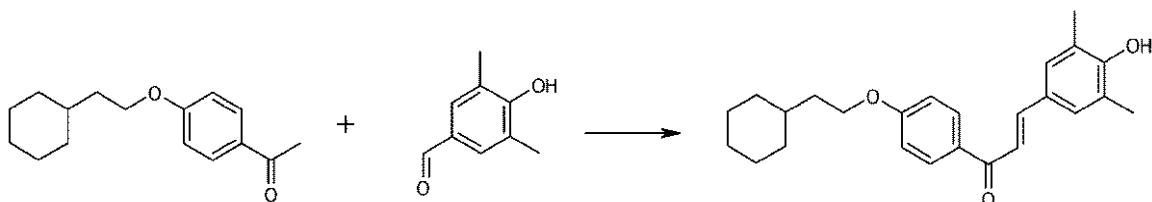
1 H NMR CDCl₃ ppm : 2.55 (s, 3H)、6.19 (s, 1H)、7.32 (d, 2H, J = 8.70 Hz)、7.41 (1H, J = 15.40 Hz)、7.63 (d, 1H, J = 15.40 Hz)、7.75 (s, 2H)、7.96 (d, 2H, J = 8.70 Hz)

【0154】

中間体化合物 4 :

1 - (4 - (シクロヘキシリルエチルオキシ)フェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメチルフェニル)プロブ - 2 - エン - 1 - オン

【化82】



10

20

この化合物は、上記の一般的方法 1 に従い、出発物質 7 および 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒドから合成した。

【0155】

生成物を反応媒体において結晶化し、排液し、予め 0 に冷却したタノールで洗浄し、減圧乾燥した。

【0156】

1 H NMR CDCl₃ ppm : 0.90 - 1.80 (m, 13H)、2.30 (s, 6H)、4.08 (t, 2H, J = 6.54 Hz)、6.97 (d, 2H, J = 9.00 Hz)、7.30 (s, 2H)、7.42 (d, 1H, J = 15.50 Hz)、7.73 (d, 1H, J = 15.50 Hz)、8.03 (d, 2H, J = 9.00 Hz)

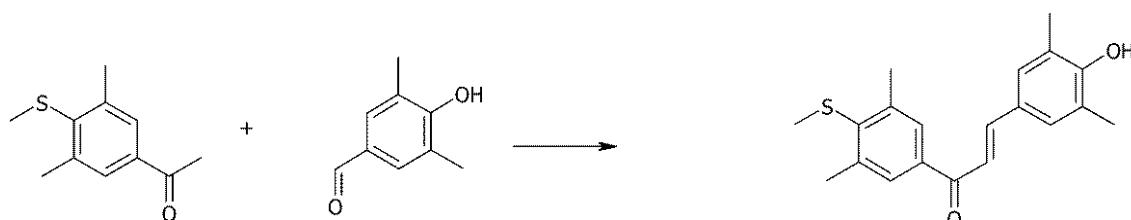
30

【0157】

中間体化合物 5 :

1 - (4 - メチルチオ - 3, 5 - ジメチル - フェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメチルフェニル)プロブ - 2 - エン - 1 - オン

【化83】



40

この化合物は、上記の一般的方法 1 に従い、出発物質 9 および 3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒドから合成した。

【0158】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 : 2）。

50

【0159】

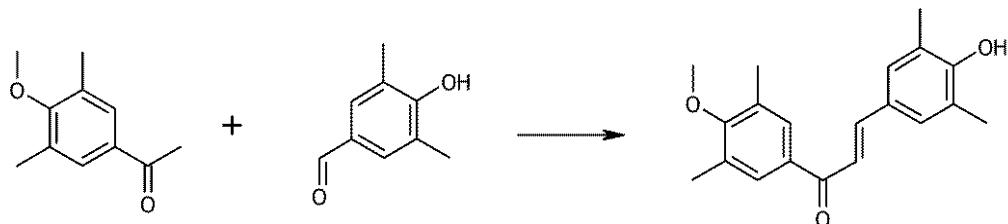
1 H N M R C D C 1₃ p p m : 2 . 2 8 (s , 3 H) , 2 . 3 0 (s , 6 H) , 2 . 6 4 (s , 6 H) , 7 . 3 2 (s , 2 H) , 7 . 3 6 (d , 1 H , J = 1 5 . 7 6 H z) , 7 . 7 2 (s , 2 H) , 7 . 7 3 (d , 1 H , J = 1 5 . 7 6 H z)

【0160】

中間体化合物 6 :

1 - (4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン

【化84】



この化合物は、上記の一般的方法 1 に従い、出発物質 1 0 および 3 , 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒドから合成した。

【0161】

生成物を反応媒体において結晶化し、排液し、予め 0 に冷却したタノールで洗浄し、減圧乾燥した。

【0162】

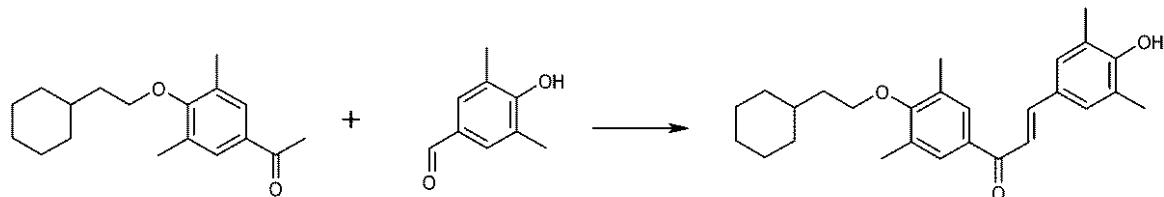
1 H N M R C D C 1₃ p p m : 2 . 2 8 (s , 6 H) , 2 . 3 5 (s , 6 H) , 3 . 7 7 (s , 3 H) , 7 . 3 0 (s , 2 H) , 7 . 3 5 (d , 1 H , J = 1 5 . 6 3 H z) , 7 . 7 0 (d , 1 H , J = 1 5 . 6 3 H z) , 7 . 7 2 (s , 2 H)

【0163】

中間体化合物 7 :

1 - (4 - (シクロヘキシリルエチルオキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン

【化85】



この化合物は、上記の一般的方法 1 に従い、出発物質 1 1 および 3 , 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒドから合成した。

【0164】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 : 2 ）。

【0165】

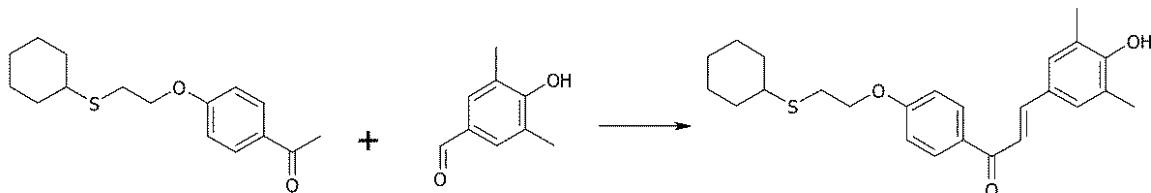
1 H N M R C D C 1₃ p p m : 0 . 9 4 - 1 . 0 5 (m , 2 H) , 1 . 1 6 - 1 . 3 1 (m , 4 H) , 1 . 5 7 - 1 . 8 2 (m , 7 H) , 2 . 3 0 (s , 6 H) , 2 . 3 5 (s , 6 H) , 3 . 8 6 (t , 2 H , J = 7 . 0 8 H z) , 7 . 3 2 (s , 2 H) , 7 . 3 8 (d , 1 H , J = 1 5 . 8 1 H z) , 7 . 7 1 (s , 2 H) , 7 . 7 2 (d , 1 H , J = 1 5 . 8 1 H z)

【0166】

中間体化合物8：

1-(4-(シクロヘキシルチオエチルオキシ)フェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロブ-2-エン-1-オン

【化86】



10

この化合物は、上記の一般的方法1に従い、出発物質13および3,5-ジメチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドから合成した。

【0167】

生成物を反応媒体において結晶化し、排液し、予め0に冷却したタノールで洗浄した。

【0168】

1 H NMR CDCl₃ ppm: 1.23-1.42 (m, 5H)、1.63-1.65 (m, 1H)、1.79-1.81 (m, 2H)、2.01-2.08 (m, 2H)、2.29 (s, 6H)、2.73-2.81 (m, 1H)、2.96 (t, 2H, J = 7.08 Hz)、4.20 (t, 2H, J = 7.08 Hz)、6.97 (d, 2H, J = 8.73 Hz)、7.30 (s, 2H)、7.41 (d, 1H, J = 15.53 Hz)、7.73 (d, 1H, J = 15.53 Hz)、8.04 (d, 2H, J = 8.73 Hz)

20

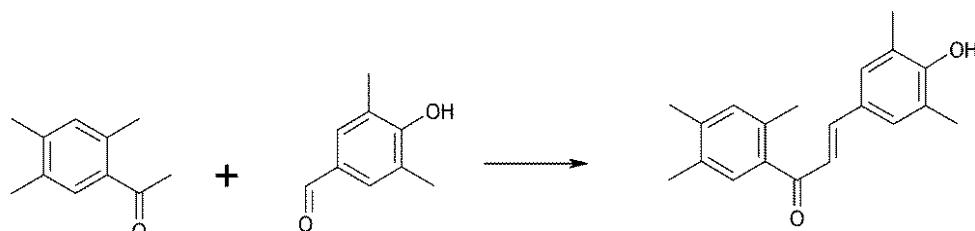
【0169】

中間体化合物9：

1-(2,4,5-トリメチルフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロブ-2-エン-1-オン

【化87】

30



この化合物は、先に記載の一般的方法1に従い、2',4',5'-トリメチルアセトフェノンおよび3,5-ジメチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドから合成した。

40

【0170】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン/酢酸エチル7:3）。

【0171】

1 H NMR CDCl₃ ppm: 2.27 (s, 9H)、2.29 (s, 3H)、2.38 (s, 3H)、7.00 (d, 1H, J = 15.90 Hz)、7.04 (s, 1H)、7.23 (s, 2H)、7.27 (s, 1H)、7.39 (d, 1H, J = 15.90 Hz)

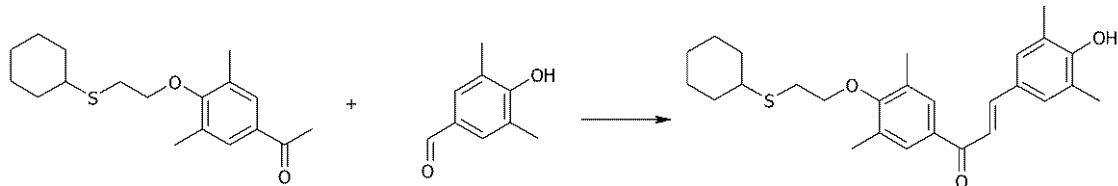
【0172】

中間体化合物10：

50

1 - (4 - (シクロヘキシリオエチルオキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン

【化 8 8】



10

この化合物は、先に記載の一般的な方法 1 に従い、出発物質 14 および 3 , 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒドから合成した。

【0173】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン / 酢酸エチル 7 : 3）。

【0174】

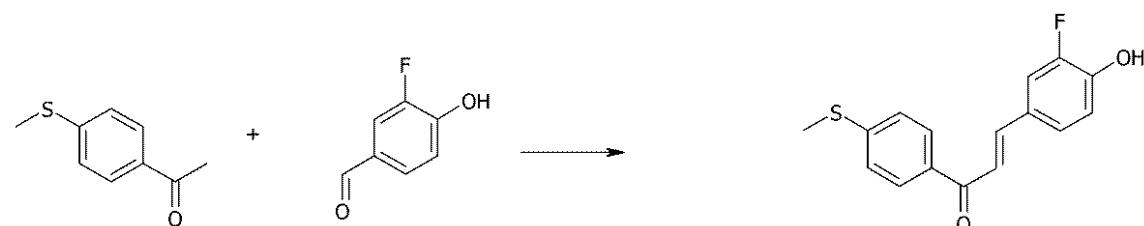
1 H NMR CDCl₃ ppm : 1.32 (m, 5 H)、1.63 (m, 1 H)、1.79 (m, 2 H)、2.03 (m, 2 H)、2.29 (s, 6 H)、2.37 (s, 6 H)、2.75 (m, 1 H)、2.97 (t, 2 H, J = 7.05 Hz)、3.97 (t, 2 H, J = 7.05 Hz)、7.30 (s, 2 H) 7.37 (d, 1 H, J = 15.70 Hz)、7.70 (d, 1 H, J = 15.70 Hz)、7.71 (s, 2 H) 20

【0175】

中間体化合物 11 :

1 - (4 - メチルチオフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - フルオロフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン

【化 8 9】



30

この化合物は、先に記載の一般的な方法 1 に従い、4' - メチルチオアセトフェノンおよび 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒドから合成した。

【0176】

生成物を反応媒体において結晶化し、排液し、減圧乾燥した。

【0177】

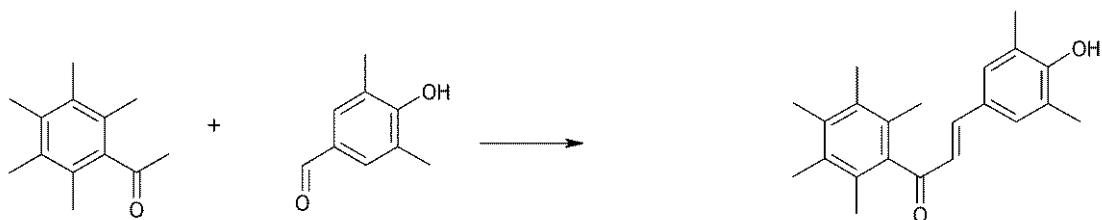
1 H NMR CDCl₃ ppm : 2.55 (s, 3 H)、7.04 (t, 1 H, J = 8.37 Hz)、7.30 - 7.42 (m, 5 H)、7.73 (d, 1 H, J = 15.54 Hz)、7.95 (d, 2 H, J = 8.40 Hz) 40

【0178】

中間体化合物 12 :

1 - (2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタメチルフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン

【化90】



この化合物は、先に記載の一般的方法1に従い、ペンタメチルアセトフェノンおよび3,5-ジメチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドから合成した。 10

【0179】

生成物を反応媒体において結晶化し、排液し、エタノールにおける再結晶によって精製した。

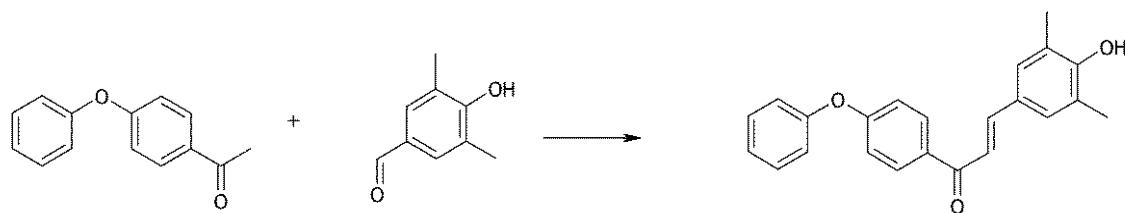
【0180】

1H NMR C D C 1₃ ppm: 2.09 (s, 6H)、2.20 (s, 6H)、
2.22 (s, 6H)、2.26 (s, 3H)、6.83 (d, 1H, J = 16.11 Hz)、
7.05 (d, 1H, J = 16.11 Hz)、7.16 (s, 2H)

【0181】

中間体化合物13：1-(4-フェノキシフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロピ-2-エン-1-オン 20

【化91】



この化合物は、先に記載の一般的方法1に従い、4'-フェノキシアセトフェノンおよび3,5-ジメチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドから合成した。 30

【0182】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン/酢酸エチル7:3）。

【0183】

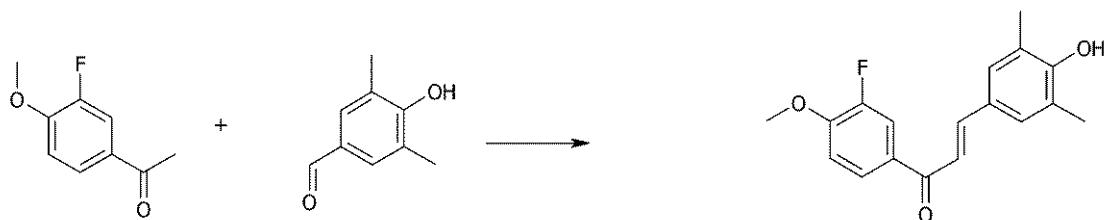
1H NMR C D C 1₃ ppm: 2.30 (s, 6H)、7.05 (d, 2H, J = 8.67 Hz)、7.1 (d, 2H, J = 8.47 Hz)、7.21 (t, 1H, J = 7.30 Hz)、7.31 (s, 2H)、7.43-7.38 (m, 3H)、7.75 (d, 1H, J = 15.36 Hz)、8.05 (d, 2H, J = 8.47 Hz)

【0184】

中間体化合物14：

1-(4-メトキシ-3-フルオロフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロピ-2-エン-1-オン 40

【化92】



この化合物は、先に記載の一般的方法1に従い、4'-メトキシ-3'-フルオロアセトフェノンおよび'3,5-ジメチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドから合成した。 10

【0185】

生成物を反応媒体において結晶化し、排液し、次いで、ヘプタンで洗浄した。

【0186】

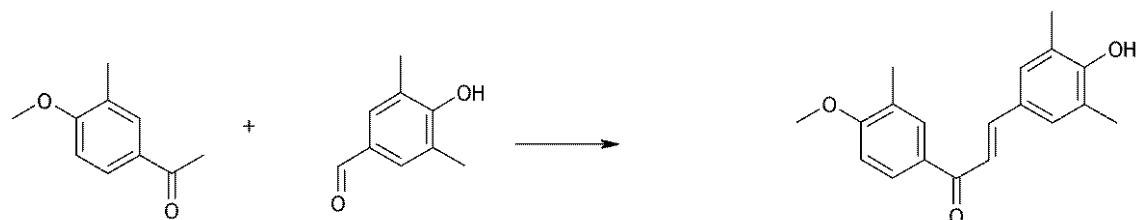
1 H NMR CDCl₃ ppm: 2.30 (s, 6H)、3.98 (s, 3H)、
7.04 (t, 1H, J = 8.30 Hz)、7.31 (s, 2H)、7.35 (d, 1H,
J = 15.69 Hz)、7.74 (d, 1H, J = 15.69 Hz)、7.79 - 7.
87 (m, 2H)

【0187】

中間体化合物15: 1-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロブ-2-エン-1-オン 20

この化合物は、先に記載の一般的方法1に従い、出発物質15および3,5-ジメチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドから合成した。

【化93】



生成物を反応媒体において結晶化し、排液し、次いで、ヘプタンで洗浄した。

【0188】

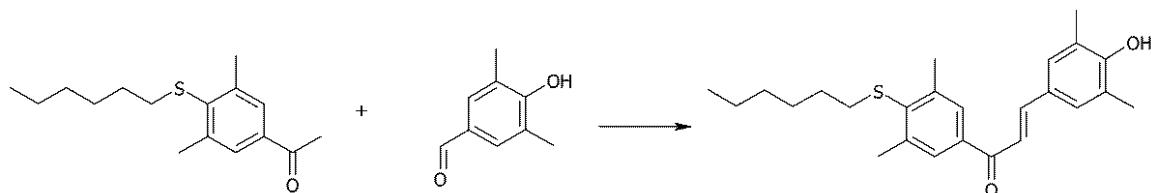
1 H NMR CDCl₃ ppm: 2.30 (s, 9H)、3.92 (s, 3H)、
6.90 (d, 1H, J = 8.45 Hz)、7.31 (s, 2H)、7.43 (d, 1H,
J = 15.52 Hz)、7.73 (d, 1H, J = 15.52 Hz)、7.88 (s,
1H)、7.93 (d, 1H, J = 8.45 Hz)

【0189】

中間体化合物16:

1-(4-ヘキシリチオ-3,5-ジメチルフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロブ-2-エン-1-オン 40

【化94】



この化合物は、先に記載の一般的方法1に従い、出発物質17および3,5-ジメチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドから合成した。

【0190】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン／酢酸エチル8:2）。

【0191】

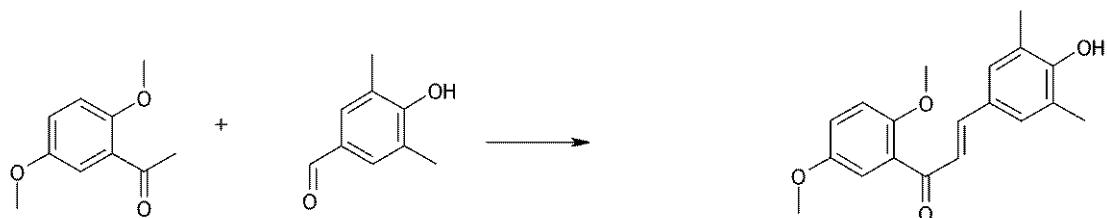
1H NMR CDCl₃ ppm: 0.88 (t, 3H, J = 6.90 Hz)、1.20-1.50 (m, 8H)、2.30 (s, 6H)、2.63 (s, 6H)、2.70 (t, 2H, J = 6.9 Hz)、7.32 (s, 2H)、7.36 (d, 1H, J = 15.51 Hz)、7.72 (s, 2H)、7.73 (d, 1H, J = 15.51 Hz) 10

【0192】

中間体化合物17：

1-(2,5-ジメトキシフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロピ-2-エン-1-オン

【化95】



20

この化合物は、先に記載の一般的方法1に従い、2',5'-ジメトキシアセトフェノンおよび3,5-ジメチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドから合成した。

【0193】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン／酢酸エチル7:3）。

【0194】

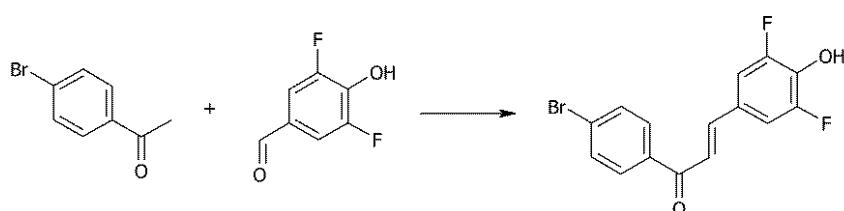
1H NMR CDCl₃ ppm: 2.27 (s, 6H)、3.74 (s, 3H)、3.82 (s, 3H)、6.93 (d, 1H, J = 8.73 Hz)、7.02 (dd, 1H, J = 8.73 Hz, J = 3.27 Hz)、7.14 (d, 1H, J = 3.27 Hz)、7.22 (d, 1H, J = 15.81 Hz)、7.25 (s, 2H)、7.53 (d, 1H, J = 15.81 Hz) 30

【0195】

中間体化合物18：

1-(4-ブロモフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジフルオロフェニル)プロピ-2-エン-1-オン

【化96】



40

この化合物は、先に記載の一般的方法1に従い、4'-ブロモアセトフェノンおよび出発物質19から合成した。

【0196】

エタノールを減圧エバボレーションにより除去し、固体を無水エタノールで洗浄した。

50

【0197】

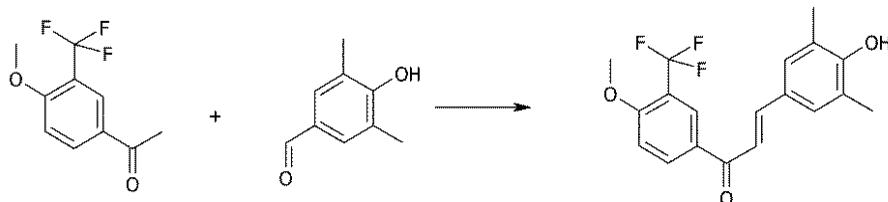
1 H N M R C D C 1₃ p p m : 5 . 9 7 (s , 1 H) , 7 . 1 8 (d , 2 H , J = 8 . 3 0 H z) , 7 . 3 5 (d , 1 H , J = 1 5 . 3 6 H z) , 7 . 6 5 (m , 3 H) , 7 . 8 9 (d , 2 H , J = 8 . 3 0 H z)

【0198】

中間体化合物 19 :

1 - (4 - メトキシ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン

【化97】



10

この化合物は、先に記載の一般的方法 1 に従い、出発物質 20 および 3 , 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒドから合成した。

【0199】

エタノールを減圧エバボレーションにより除去し、固体を無水エタノールで洗浄した。

20

【0200】

1 H N M R D M S O d₆ p p m : 2 . 2 2 (s , 6 H) , 4 . 0 1 (s , 3 H) , 7 . 4 1 (d , 1 H , J = 9 . 0 0 H z) , 7 . 5 2 (s , 2 H) , 7 . 6 4 (d , 1 H , J = 1 5 . 4 0 H z) , 8 . 9 6 (s , 1 H) , 7 . 7 6 (d , 1 H , J = 1 5 . 4 0 H z) , 8 . 2 9 (d , 1 H , J = 1 . 6 0 H z) , 8 . 4 9 (d d , 1 H , J = 9 . 0 0 H z , J = 1 . 6 0 H z)

【0201】

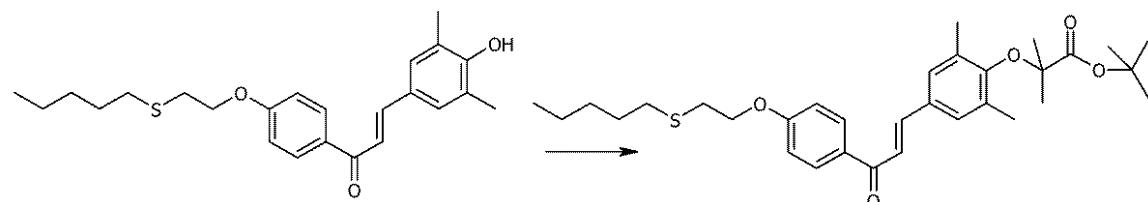
本発明化合物の合成 :

本発明化合物 1 :

1 - (4 - (ペンチルチオエチルオキシ) フェニル) - 3 - (4 - t e r t - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン

30

【化98】



40

この化合物は、先に記載の一般的方法 4 に従い、中間体化合物 1 およびプロモイソ酪酸 t e r t - ブチルから合成した。

【0202】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1 ）。

【0203】

1 H N M R C D C 1₃ p p m : 0 . 9 1 (t , 3 H , J = 7 . 1 0 H z) , 1 . 3 7 - 1 . 6 9 (m , 2 1 H) 2 . 2 7 (s , 6 H) , 2 . 6 3 (t , 2 H , J = 7 . 1 0 H z) , 2 . 9 3 (t , 2 H , J = 7 . 1 0 H z) , 4 . 2 1 (t , 2 H , J = 7 . 1 0 H z) , 6 . 9 7 (d , 2 H , J = 8 . 7 0 H z) , 7 . 2 8 (s , 2 H) , 7 . 4 4

50

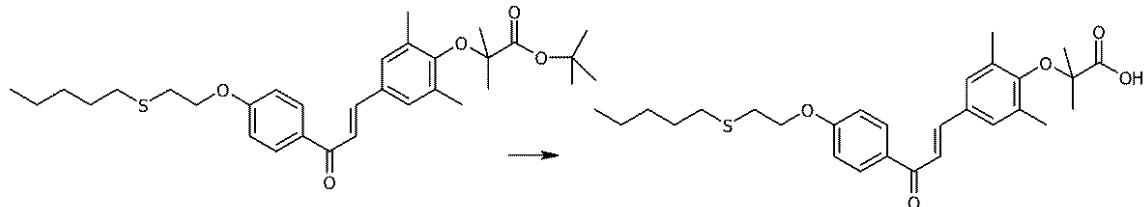
(d, 1 H, J = 15.81 Hz)、7.70 (d, 1 H, J = 15.81 Hz)、8.03 (d, 2 H, J = 8.70 Hz)

【0204】

本発明化合物2：

1-(4-(ペンチルチオエチルオキシ)フェニル)-3-(4-カルボキシジメチルメチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロブ-2-エン-1-オン

【化99】



10

この化合物は、先に記載の一般的方法6に従い、化合物1から合成した。

【0205】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：ジクロロメタン-メタノール：98:2）。

【0206】

1H NMR CDCl₃ ppm: 0.84-0.89 (m, 3 H)、1.39-1.24 (m, 4 H)、1.39 (s, 6 H)、1.50-1.57 (m, 2 H)、2.22 (s, 6 H)、2.61 (t, 2 H, J = 7.40 Hz)、2.90 (t, 2 H, J = 6.20 Hz)、4.26 (t, 2 H, J = 6.20 Hz)、7.09 (d, 2 H, J = 8.50 Hz)、7.57 (s, 2 H)、7.59 (d, 1 H, J = 15.40 Hz)、7.83 (d, 1 H, J = 15.40 Hz)、8.15 (d, 2 H, J = 8.50 Hz)、12.90 (s, 1 H)

MS (ES-MS) : 483.2 (m-1)

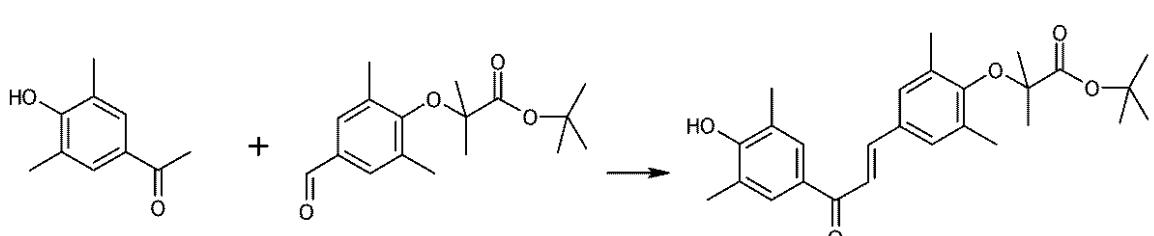
MP = 85.2-89.8

【0207】

本発明化合物3：

1-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-3-(4-tert-ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロブ-2-エン(en)-1-オン

【化100】



30

この化合物は、先に記載の一般的方法1に従い、出発物質3および出発物質4から合成した。

【0208】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：ジクロロメタン(dichloromethane)/メタノール：95:5）。

【0209】

1H NMR CDCl₃ ppm: 1.46 (s, 6 H)、1.53 (s, 9 H)、

40

50

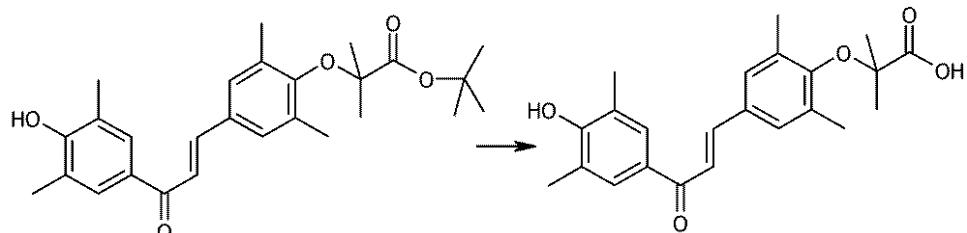
2.27 (s, 6 H)、2.33 (s, 6 H)、7.28 (s, 2 H)、7.43 (d, 1 H, J = 15.81 Hz)、7.69 (d, 1 H, J = 15.81 Hz)、7.74 (s, 2 H)

【0210】

本発明化合物4：

1-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-3-(4-カルボキシジメチルメチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロブ-2-エン(enone)-1-オン

【化101】



10

この化合物は、先に記載の一般的方法6に従い、化合物3から合成した。

【0211】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：ジクロロメタン/メタノール：98:2）。

20

【0212】

1H NMR CDCl₃ ppm: 1.39 (s, 6 H)、2.22 (s, 6 H)、2.25 (s, 6 H)、7.33 (s, 2 H)、7.45 (d, 1 H, J = 15.5 Hz)、7.69 (d, 1 H, J = 15.5 Hz)、7.75 (s, 2 H)

MS (ES-MS) : 381.3 (m-1)

MP = 199.3 - 199.8

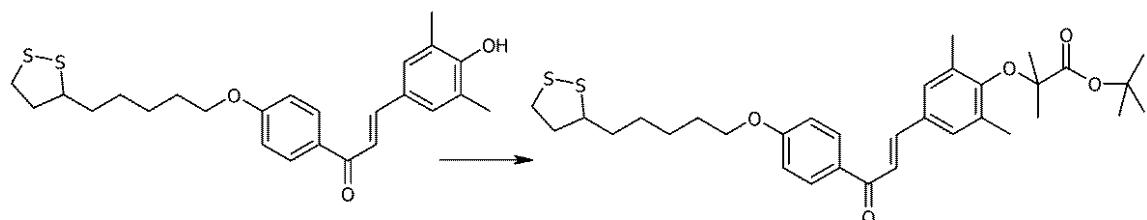
【0213】

本発明化合物5：

1-(4-((R,S)-5-[1,2]ジチオラン-3-イルペンチルオキシ)フェニル)-3-(4-tert-ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロブ-2-エン-1-オン

30

【化102】



この化合物は、先に記載の一般的方法4に従い、中間体化合物2およびプロモイソ酪酸tert-ブチルから合成した。

40

【0214】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン/酢酸エチル85:15）。

【0215】

1H NMR CDCl₃ ppm: 1.43 (s, 6 H)、1.53 (m, 13 H)、1.65 - 1.75 (m, 2 H)、1.75 - 1.85 (m, 2 H)、1.85 - 1.97 (m, 1 H)、2.28 (s, 6 H)、1.46 - 1.52 (m, 1 H)、3.12 - 3.21 (m, 2 H)、3.58 - 3.63 (m, 1 H)、4.05 (t, 2 H, J = 6.21 Hz)、6.97 (d, 2 H, J = 8.30 Hz)、7.29 (s, 2 H)、7

50

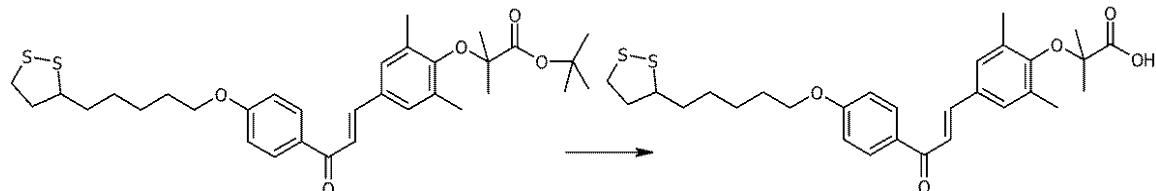
.45 (d, 1H, J = 15.50 Hz)、7.70 (d, 1H, J = 15.50 Hz)
、8.03 (d, 2H, J = 8.30 Hz)

【0216】

本発明化合物6：

1-(4-((R,S)-5-[1,2]-ジチオラン-3-イルペンチルオキシ)フェニル)-3-(4-カルボキシジメチルメチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロブ-2-エン-1-オン

【化103】



10

この化合物は、先に記載の一般的方法6に従い、化合物5から合成した。

【0217】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：ジクロロメタン/メタノール：98:2）。

【0218】

1H NMR CDCl₃ ppm: 1.56 (m, 10H)、1.67-1.77 (m, 2H)、1.77-1.90 (m, 2H)、1.90-1.97 (m, 1H)、2.30 (s, 6H)、2.43-2.52 (m, 1H)、3.11-3.22 (m, 2H)、3.58-3.63 (m, 1H)、4.05 (t, 2H, J = 6.20 Hz)、6.98 (d, 2H, J = 8.80 Hz)、7.31 (s, 2H)、7.46 (d, 1H, J = 15.80 Hz)、7.71 (d, 1H, J = 15.80 Hz)、8.03 (d, 2H, J = 8.80 Hz)

MS (ES-MS) : 529.1 (M + 1)

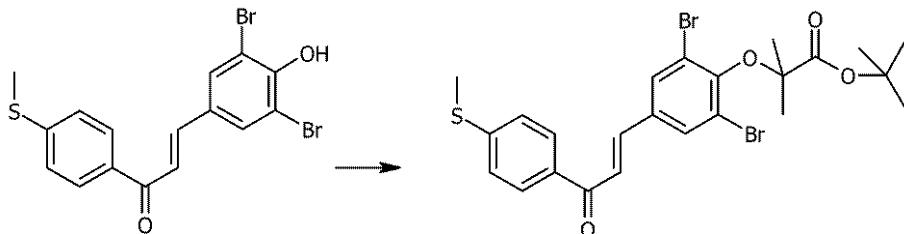
MP : 182.7-186.6

【0219】

本発明化合物7：

1-(4-メチルチオフェニル)-3-(4-tert-ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ-3,5-ジブロモフェニル)プロブ-2-エン(enone)-1-オン

【化104】



30

この化合物は、先に記載の一般的方法4に従い、中間体化合物3およびブロモイソ酪酸tert-ブチルから合成した。

【0220】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出（elution）：シクロヘキサン/酢酸エチル9:1）。

【0221】

1H NMR CDCl₃ ppm: 1.54 (s, 9H)、1.63 (s, 6H)、2.56 (s, 3H)、7.33 (d, 2H, J = 8.50 Hz)、7.44 (d, 1H

40

50

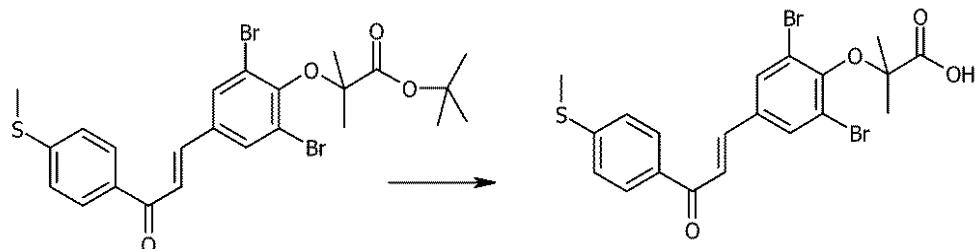
, $J = 15.70\text{ Hz}$)、7.62 (d, 1H, $J = 15.70\text{ Hz}$)、7.78 (s, 2H)、7.96 (d, 2H, $J = 8.50\text{ Hz}$)

【0222】

本発明化合物8：

1-(4-メチルチオフェニル)-3-(4-カルボキシジメチルメチルオキシ-3,5-ジブロモフェニル)プロブ-2-エン(enone)-1-オン

【化105】



10

この化合物は、先に記載の一般的方法6に従い、化合物7から合成した。

【0223】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：ジクロロメタン/メタノール：98:2）。

【0224】

$^1\text{H NMR}$ CDCl₃ ppm: 1.54 (s, 6H)、2.51 (s, 3H)、7.41 (d, 2H, $J = 8.5\text{ Hz}$)、7.64 (d, 1H, $J = 15.4\text{ Hz}$)、8.04 (d, 1H, $J = 15.4\text{ Hz}$)、8.15 (d, 2H, $J = 8.5\text{ Hz}$)、8.29 (s, 2H)、12.93 (s, 1H)
 MS (ES-MS) : 513.2 (m-1)

20

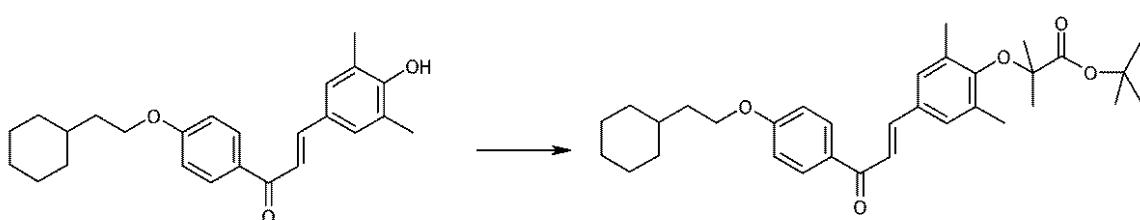
【0225】

本発明化合物10：

1-(4-シクロヘキシリエチルオキシフェニル)-3-(4-tert-ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロブ-2-エン-1-オン

30

【化106】



この化合物は、先に記載の一般的方法4に従い、中間体化合物4およびプロモイソ酪酸tert-ブチルから合成した。

40

【0226】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：ジクロロメタン/シクロヘキサン：7:3）。

【0227】

$^1\text{H NMR}$ CDCl₃ ppm: 0.90-1.30 (m, 5H)、1.50 (m, 16H)、1.73 (m, 7H)、2.28 (s, 6H)、4.08 (t, 2H, $J = 6.54\text{ Hz}$)、6.97 (d, 2H, $J = 8.70\text{ Hz}$)、7.29 (s, 2H)、7.45 (d, 1H, $J = 15.75\text{ Hz}$)、7.70 (d, 1H, $J = 15.75\text{ Hz}$)、8.03 (d, 2H, $J = 8.70\text{ Hz}$)

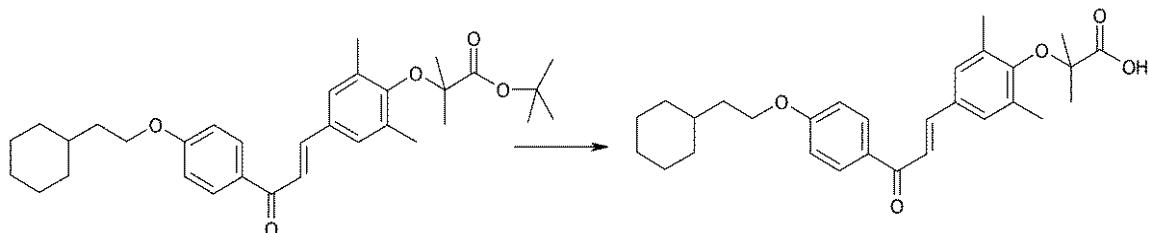
【0228】

50

本発明化合物 11 :

1 - (4 - シクロヘキシリルエチルオキシフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン

【化 107】



10

この化合物は、先に記載の一般的方法 6 に従い、化合物 10 から合成した。

【0229】

精製は、ジクロロメタン / ヘプタンの混合物における沈殿により行った。

【0230】

1 H NMR CDCl₃ ppm : 0.90 - 1.30 (m, 5 H)、1.56 (m, 7 H)、1.70 (m, 7 H)、2.30 (s, 6 H)、4.09 (t, 2 H, J = 6.57 Hz)、6.98 (d, 2 H, J = 9.09 Hz)、7.32 (s, 2 H)、7.4 (d, 1 H, J = 15.60 Hz)、7.71 (d, 1 H, J = 15.60 Hz)、8.04 (d, 2 H, J = 9.09 Hz)
MS (ES-MS) : 465.3 (m + 1)
MP : 134.8 - 135.3

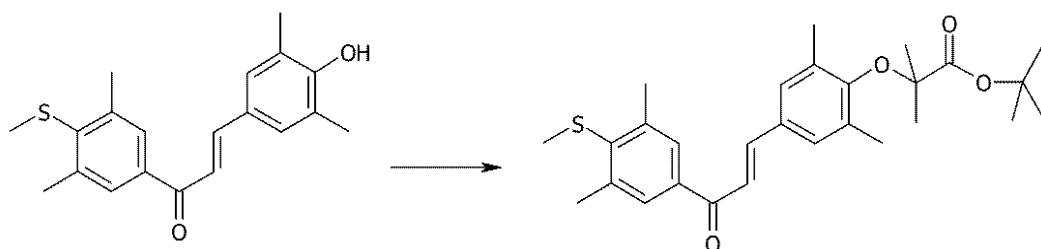
20

【0231】

本発明化合物 12 :

1 - (4 - メチルチオ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - t e r t - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン

【化 108】



30

この化合物は、先に記載の一般的方法 4 に従い、中間体化合物 5 およびプロモイソ酪酸 t e r t - ブチルから合成した。

【0232】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 : 2）。

【0233】

1 H NMR CDCl₃ ppm : 1.50 (s, 6 H)、1.51 (s, 3 H)、1.53 (s, 9 H)、2.28 (s, 6 H)、2.63 (s, 6 H)、7.30 (s, 2 H)、7.39 (d, 1 H, J = 15.69 Hz)、7.69 (d, 1 H, J = 15.69 Hz)、7.72 (s, 2 H)

40

【0234】

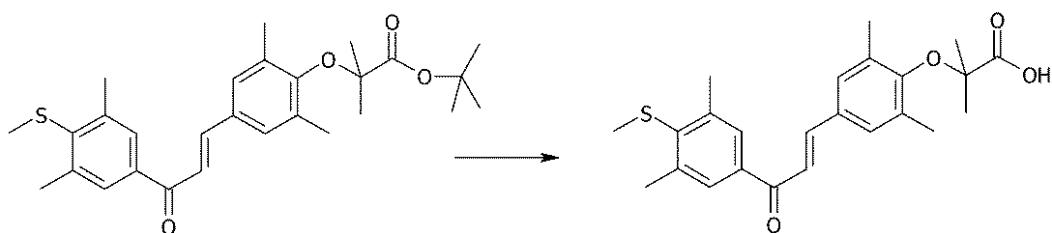
本発明化合物 13 :

1 - (4 - メチルチオ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメ

50

チルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン

【化 109】



10

この化合物は、先に記載の一般的方法 6 に従い、化合物 12 から合成した。

【0235】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：ジクロロメタン / メタノール 98 : 2）。

【0236】

1 H NMR DMSO-d₆ ppm : 1.39 (s, 6 H)、2.22 (s, 6 H)、2.28 (s, 3 H)、2.59 (s, 6 H)、7.56 (s, 2 H)、7.62 (d, 1 H, J = 15.37 Hz)、7.79 (d, 1 H, J = 15.37 Hz)、7.89 (s, 2 H)、12.95 (s, 1 H)
MS (ES-MS) : 412.9 (m + 1)
MP : 177.0 - 179.0

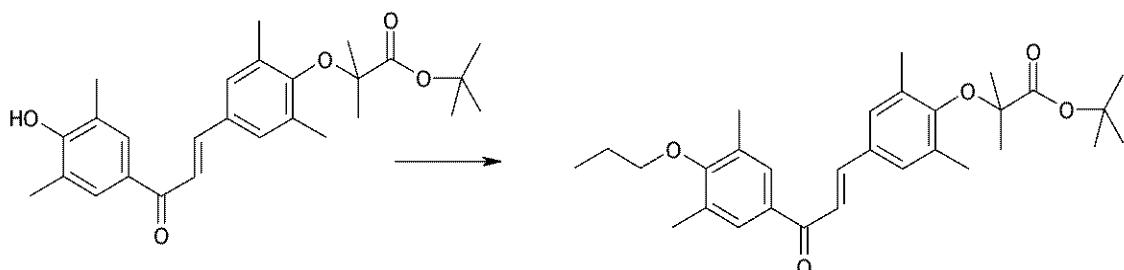
20

【0237】

本発明化合物 14 :

1 - (4 - プロピルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - tert - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン

【化 110】



30

この化合物は、先に記載の一般的方法 4 に従い、化合物 3 および臭化プロピルから合成した。炭酸カリウムの除去および減圧エバボレーションによる溶液の除去後に得られる粗生成物を、化合物 15 の合成に使用した。

【0238】

1 H NMR CDCl₃ ppm : 1.09 (t, 3 H, J = 7.41 Hz)、1.46 (s, 6 H)、1.58 (s, 9 H)、1.83 (m, 2 H)、2.27 (s, 6 H)、2.35 (s, 6 H)、3.78 (t, 2 H, J = 6.09 Hz)、7.29 (s, 2 H)、7.41 (d, 1 H, J = 15.32 Hz)、7.68 (d, 1 H, J = 15.32 Hz)、7.70 (s, 2 H)

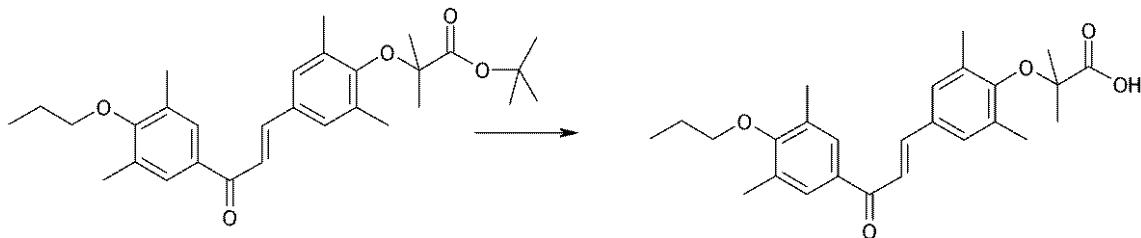
40

【0239】

本発明化合物 15 :

1 - (4 - プロピルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン

【化111】



この化合物は、先に記載の一般的方法6に従い、化合物14から合成した。

10

【0240】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：ジクロロメタン/メタノール95:5）。

【0241】

1H NMR CDCl₃ ppm: 1.05 (t, 3H, J = 7.29 Hz)、1.39 (s, 6H)、1.78 (m, 2H)、2.23 (s, 6H)、2.32 (s, 6H)、3.78 (m, 2H)、7.56 (s, 2H)、7.58 (d, 1H, J = 16.26 Hz)、7.80 (d, 1H, J = 16.26 Hz)、7.86 (s, 2H)
MS (ES-MS) : 424.9 (m+1)
MP : 188.5 - 189.7

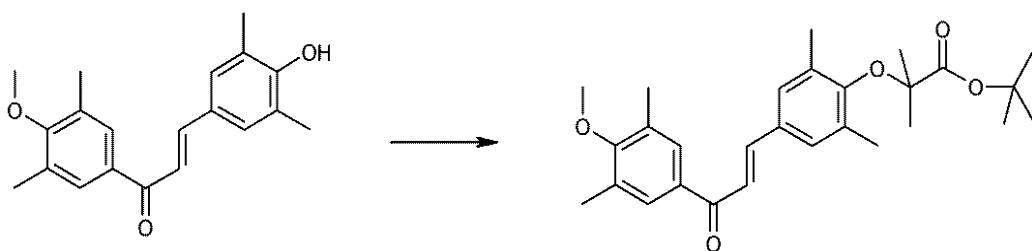
20

【0242】

本発明化合物16：

1-(4-メトキシ-3,5-ジメチルフェニル)-3-(4-tert-ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロパン-1-オン

【化112】



30

この化合物は、先に記載の一般的方法4に従い、中間体化合物6およびプロモイソ酪酸tert-ブチルから合成した。

【0243】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン/酢酸エチル95:5）。

【0244】

1H NMR CDCl₃ ppm: 1.47 (s, 9H)、1.53 (s, 6H)、2.29 (s, 6H)、2.31 (s, 6H)、3.79 (s, 3H)、7.30 (s, 2H)、7.40 (d, 1H, J = 15.50 Hz)、7.70 (d, 1H, J = 15.50 Hz)、7.71 (s, 2H)

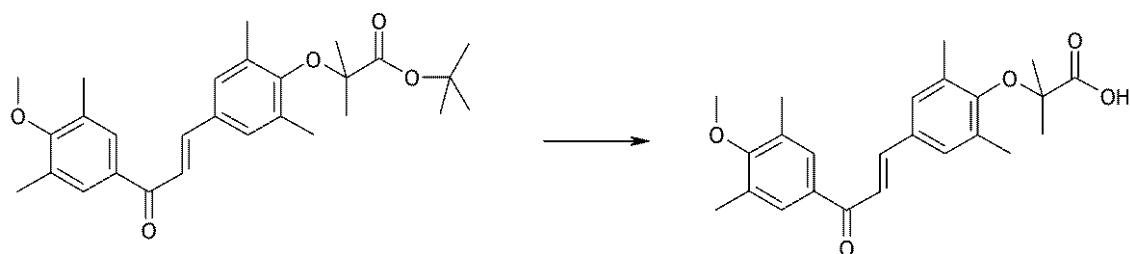
40

【0245】

本発明化合物17：

1-(4-メトキシ-3,5-ジメチルフェニル)-3-(4-カルボキシジメチルメチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロパン-1-オン

【化113】



この化合物は、先に記載の一般的方法6に従い、化合物16から合成した。

10

【0246】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：ジクロロメタン/メタノール98:2）。

【0247】

1H NMR CDCl₃ ppm: 1.57 (s, 6H), 2.31 (s, 6H), 2.38 (s, 6H), 3.79 (s, 3H), 7.33 (s, 2H), 7.43 (d, 1H, J = 15.81 Hz), 7.71 (d, 1H, J = 15.81 Hz), 7.72 (s, 2H)

MS (ES-MS) : 396.9 (m+1)

MP : 166.6 - 168.8

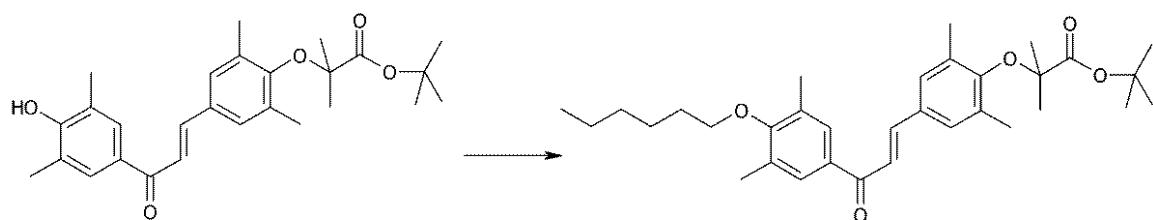
20

【0248】

本発明化合物18：

1-(4-ヘキシリオキシ-3,5-ジメチルフェニル)-3-(4-tert-ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロピ-2-エン-1-オン

【化114】



30

この化合物は、先に記載の一般的方法4に従い、化合物3および臭化ヘキシリから合成した。炭酸カリウムの除去および減圧エバボレーションによる溶液の除去後に得られる粗生成物を、化合物19の合成に使用した。

【0249】

1H NMR CDCl₃ ppm: 0.93 (t, 3H, J = 8.58 Hz), 1.37 (m, 4H), 1.47 (s, 6H), 1.53 (m, 11H), 1.83 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.36 (s, 6H), 3.82 (t, 2H, J = 6.54 Hz), 7.29 (s, 2H), 7.40 (d, 1H, J = 15.57 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 15.57 Hz), 7.71 (s, 2H)

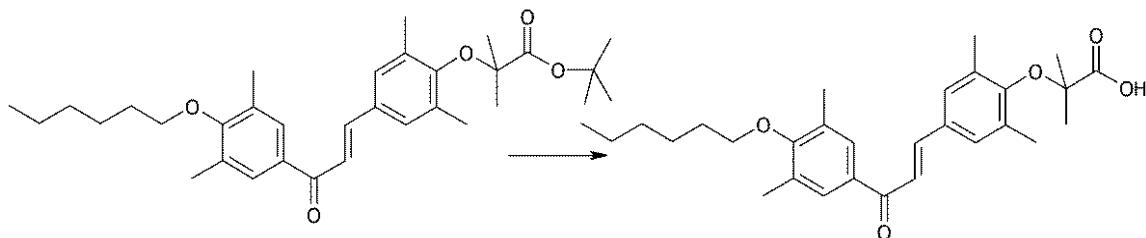
40

【0250】

本発明化合物19：

1-(4-ヘキシリオキシ-3,5-ジメチルフェニル)-3-(4-カルボキシジメチルメチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロピ-2-エン-1-オン

【化115】



この化合物は、先に記載の一般的方法6に従い、化合物18から合成した。

10

【0251】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：ジクロロメタン/メタノール95:5）。

【0252】

1H NMR CDCl₃ ppm: 0.93 (t, 3H, J = 7.02 Hz)、1.37 (m, 4H)、1.50 (m, 2H)、1.56 (s, 6H)、1.83 (m, 2H)、2.30 (s, 6H)、2.34 (s, 6H)、3.82 (t, 2H, J = 6.57 Hz)、7.32 (s, 2H)、7.42 (d, 1H, J = 15.48 Hz)、7.69 (d, 1H, J = 15.48 Hz)、7.71 (s, 2H)
MS (ES-MS) : 466.9 (m+1)
MP : 171.0 - 172.0

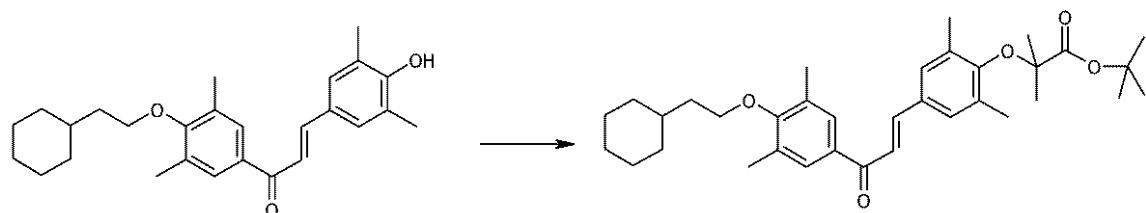
20

【0253】

本発明化合物20：

1-(4-シクロヘキシルエチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)-3-(4-tert-ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロピ-2-エン-1-オン

【化116】



30

この化合物は、先に記載の一般的方法4に従い、中間体化合物7およびプロモイソ酪酸tert-ブチルから合成した。

【0254】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン/酢酸エチル85:15）。

【0255】

1H NMR CDCl₃ ppm: 0.94 - 1.53 (m, 28H)、2.28 (s, 6H)、2.35 (s, 6H)、3.86 (t, 2H, J = 6.75 Hz)、7.29 (s, 2H)、7.41 (d, 1H, J = 15.76 Hz)、7.70 (d, 1H, J = 15.76 Hz)、7.71 (s, 2H)

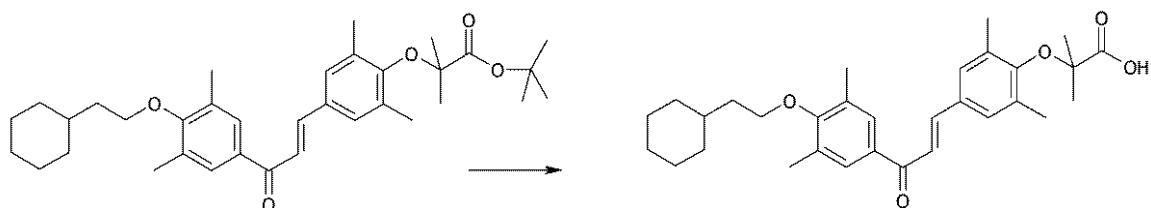
40

【0256】

本発明化合物21：

1-(4-シクロヘキシルエチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)-3-(4-カルボキシジメチルメチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロピ-2-エン-1-オン

【化117】



この化合物は、先に記載の一般的方法6に従い、化合物20から合成した。

【0257】

10

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：ジクロロメタン／メタノール98:2）。

【0258】

1H NMR CDCl₃ ppm: 0.97 - 1.04 (m, 2H)、1.16 - 1.34 (m, 4H)、1.56 (s, 6H)、1.63 - 1.82 (m, 7H)、2.30 (s, 6H)、2.35 (s, 6H)、3.86 (t, 2H, J = 6.60 Hz)、7.32 (s, 2H)、7.43 (d, 1H, J = 15.81 Hz)、7.70 (d, 1H, J = 15.81 Hz)、7.71 (s, 2H)
MS (ES-MS): 492.9 (m+1)
MP: 166.4 - 167.7

20

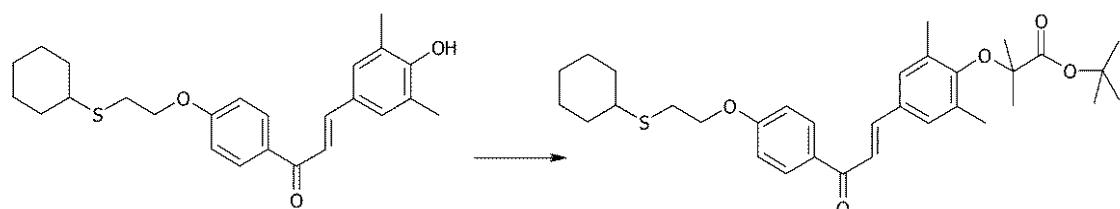
【0259】

本発明化合物22：

1-(4-シクロヘキシルチオエチルオキシフェニル)-3-(4-tert-ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロパン-1-オン

【化118】

30



この化合物は、先に記載の一般的方法4に従い、中間体化合物8およびプロモイソ酪酸tert-ブチルから合成した。

【0260】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン／酢酸エチル7:3）。

【0261】

1H NMR CDCl₃ ppm: 1.29 (m, 5H)、1.46 (s, 6H)、1.53 (s, 9H)、1.62 (m, 1H)、1.80 (m, 2H)、2.03 (m, 2H)、2.27 (s, 6H)、2.75 (m, 1H)、2.95 (t, 2H, J = 6.81 Hz)、4.20 (t, 2H, J = 6.81 Hz)、6.97 (d, 2H, J = 9.24 Hz)、7.28 (s, 2H)、7.43 (d, 1H, J = 15.78 Hz)、7.70 (d, 1H, J = 15.78 Hz)、8.03 (d, 2H, J = 9.24 Hz)

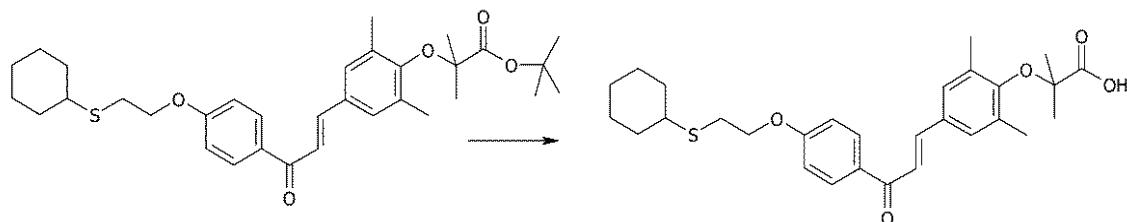
40

【0262】

本発明化合物23：

1-(4-シクロヘキシルチオエチルオキシフェニル)-3-(4-カルボキシジメチルメチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロパン-1-オン

【化119】



この化合物は、先に記載の一般的方法6に従い、化合物22から合成した。

10

【0263】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：ジクロロメタン/メタノール98:2）。

【0264】

1H NMR CDCl₃ ppm: 1.27 - 1.38 (m, 4H)、1.56 (s, 6H)、1.63 - 1.66 (m, 2H)、1.79 - 1.81 (m, 2H)、2.01 - 2.04 (m, 2H)、2.30 (s, 6H)、2.76 - 2.77 (m, 1H)、2.96 (t, 2H, J = 7.08 Hz)、4.21 (t, 2H, J = 7.08 Hz)、6.97 (d, 2H, J = 8.61 Hz)、7.31 (s, 2H)、7.41 (d, 1H, J = 15.60 Hz)、7.73 (d, 1H, J = 15.60 Hz)、8.04 (d, 2H, J = 8.61 Hz)
MS (Malaldi-Tof): 496.67 (m + 1)
MP: 112.3 - 114

20

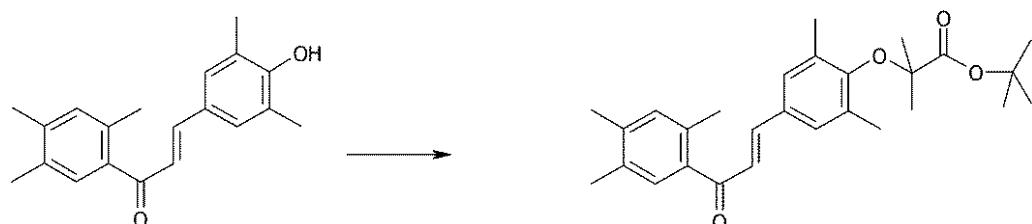
【0265】

本発明化合物24：

1-(2,4,5-トリメチルフェニル)-3-(4-tert-ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロブ-2-エン-1-オン

30

【化120】



この化合物は、先に記載の一般的方法4に従い、中間体化合物9およびブロモイソ酪酸tert-ブチルから合成した。

【0266】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン/酢酸エチル8:2）。

40

【0267】

1H NMR CDCl₃ ppm: 1.40 - 1.65 (m, 15H)、2.22 (s, 6H)、2.25 (s, 3H)、2.28 (s, 3H)、2.35 (s, 3H)、7.00 (s, 1H)、7.01 (d, 1H, J = 15.70 Hz)、7.18 (s, 2H)、7.24 (s, 1H)、7.35 (d, 1H, 15.70 Hz)

50

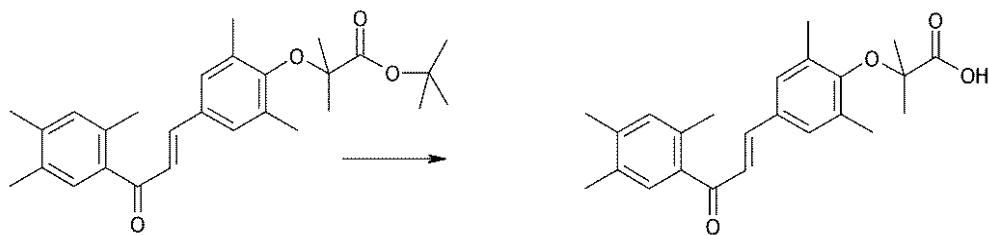
【0268】

本発明化合物25：

1-(2,4,5-トリメチルフェニル)-3-(4-カルボキシジメチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロブ-2-エン-1-オン

50

【化121】



この化合物は、先に記載の一般的方法6に従い、化合物24から合成した。

10

【0269】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：ジクロロメタン（dichlororomethane）/メタノール98:2）。

【0270】

1H NMR CDCl₃ ppm: 1.55 (s, 6H)、2.27 (s, 6H)、2.27-2.30 (m, 6H)、2.39 (s, 3H)、7.05 (s, 1H)、7.07 (d, 1H, J = 15.24 Hz)、7.24 (s, 2H)、7.28 (s, 1H)、7.4 (d, 1H, J = 15.78 Hz)

MS (ES-MS) : 381.2 (m+1)

MP : 168.7-173.3

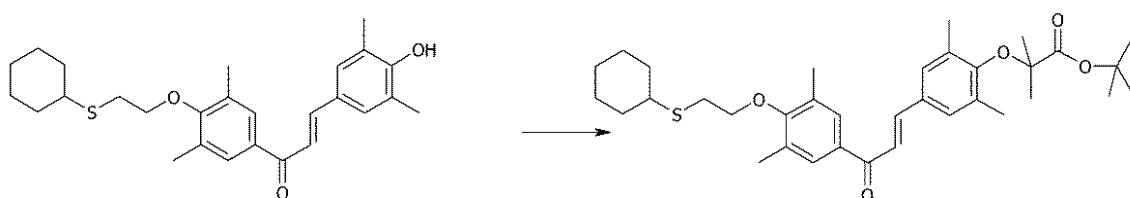
20

【0271】

本発明化合物26：

1-(4-シクロヘキシルチオエチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)-3-(4-tert-ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロピ-2-エン-1-オン

【化122】



30

この化合物は、先に記載の一般的方法4に従い、中間体化合物10およびプロモイソ酪酸tert-ブチルから合成した。

【0272】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン/酢酸エチル95:5）。

【0273】

1H NMR CDCl₃ ppm: 1.27-2.04 (m, 10H)、1.47 (s, 6H)、1.53 (s, 9H)、2.29 (s, 6H)、2.38 (s, 6H)、2.75 (m, 1H)、2.98 (t, 2H, J = 6.84 Hz)、3.98 (t, 2H, J = 6.84 Hz)、7.29 (s, 2H)、7.40 (d, 1H, J = 15.63 Hz)、7.70 (d, 1H, J = 15.63 Hz)、7.71 (s, 2H)

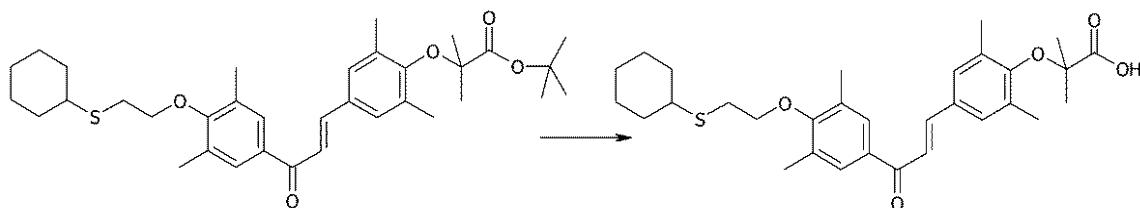
40

【0274】

本発明化合物27：

1-(4-シクロヘキシルチオエチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)-3-(4-カルボキシジメチルメチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロピ-2-エン-1-オン

【化123】



この化合物は、先に記載の一般的方法6に従い、化合物26から合成した。

【0275】

10

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：ジクロロメタン/メタノール98:2）。

【0276】

1H NMR CDCl₃ ppm: 1.26 - 1.42 (m, 5H)、1.56 (s, 6H)、1.62 - 1.64 (m, 1H)、1.79 - 1.81 (m, 2H)、2.03 - 2.00 (m, 2H)、2.3 (s, 6H)、2.38 (s, 6H)、2.71 - 2.78 (m, 1H)、2.97 (t, 2H, J = 7.00 Hz)、3.98 (t, 2H, J = 7.00 Hz)、7.32 (s, 2H)、7.43 (d, 1H, J = 15.78 Hz)、7.7 (d, 1H, J = 15.24 Hz)、7.71 (s, 2H)
MS (MALDI-TOF): 524.78 (m + 1)
MP: 156.0 - 158.0

20

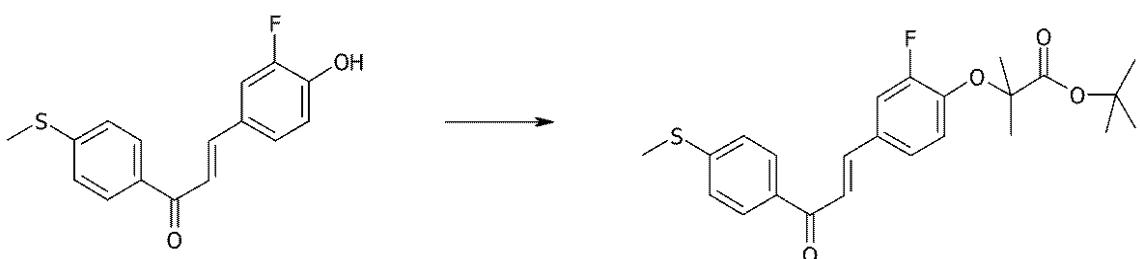
【0277】

本発明化合物28：

1-(4-メチルチオフェニル)-3-(4-tert-ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ-3-フルオロフェニル)プロプ-2-エン-1-オン

【化124】

30



この化合物は、先に記載の一般的方法4に従い、中間体化合物11およびプロモイソ酪酸tert-ブチルから合成した。

【0278】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン/酢酸エチル8:2）。

40

【0279】

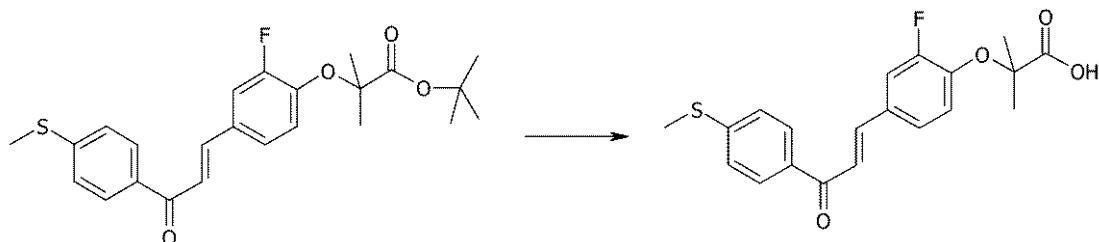
1H NMR CDCl₃ ppm: 1.43 (s, 9H)、1.62 (s, 6H)、2.53 (s, 3H)、6.95 (t, 1H, J = 8.07 Hz)、7.32 (d, 2H, J = 8.64 Hz)、7.39 (m, 3H)、7.72 (d, 1H, J = 15.50 Hz)、7.95 (d, 2H, J = 8.64 Hz)

【0280】

本発明化合物29：

1-(4-メチルチオフェニル)-3-(4-カルボキシジメチルオキシ-3-フルオロフェニル)プロプ-2-エン-1-オン

【化125】



この化合物は、先に記載の一般的方法6に従い、化合物28から合成した。

10

【0281】

それは、ジクロロメタン/ヘプタンの70:30混合物における沈殿により精製した。

【0282】

1H NMR CDCl₃ ppm: 1.67 (s, 6H), 2.56 (s, 3H), 7.09 (t, 1H, J = 8.19 Hz), 7.32 (m, 3H), 7.43 (m, 2H), 7.73 (d, 1H, J = 15.24 Hz), 8.73 (d, 2H, J = 8.73 Hz)

MS (ES-MS): 375.1 (m+1)

MP: 142.2 - 144.6

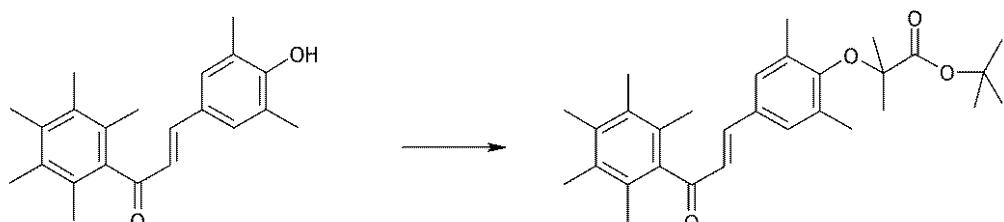
【0283】

本発明化合物30:

1-(2,3,4,5,6-ペンタメチルフェニル)-3-(4-tert-ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロパン-2-エン-1-オン

20

【化126】



30

この化合物は、先に記載の一般的方法4に従い、中間体化合物12およびプロモイソ酪酸tert-ブチルから合成した。

【0284】

精製は、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン/酢酸エチル95:5）。

【0285】

1H NMR CDCl₃ ppm: 1.44 (s, 6H), 1.53 (s, 9H), 2.11 (s, 6H), 2.22 (s, 6H), 2.23 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 6.84 (d, 1H, J = 16.26 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 16.26 Hz), 7.16 (s, 2H)

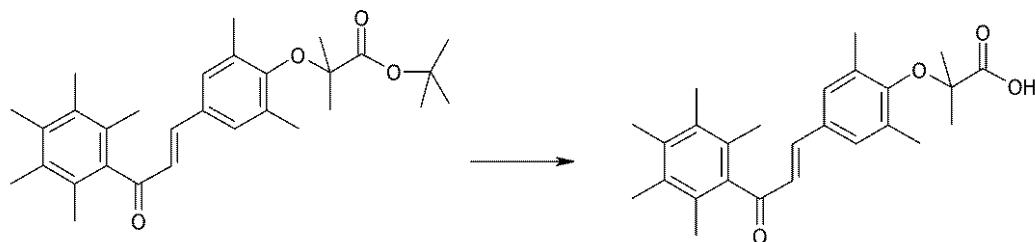
40

【0286】

本発明化合物31:

1-(2,3,4,5,6-ペンタメチルフェニル)-3-(4-カルボキシジメチルメチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロパン-2-エン-1-オン

【化127】



この化合物は、先に記載の一般的方法6に従い、化合物30から合成した。

10

【0287】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：ジクロロメタン/メタノール98:2）。

【0288】

1H NMR CDCl₃ ppm: 1.53 (s, 6H), 2.11 (s, 6H), 2.22 (s, 6H), 2.24 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 6.87 (d, 1H, J = 16.20 Hz), 7.08 (d, 1H, J = 16.20 Hz), 7.19 (s, 2H)

MS (ES-MS) : 409.1 (m+1)

MP : 192.8 - 194.2

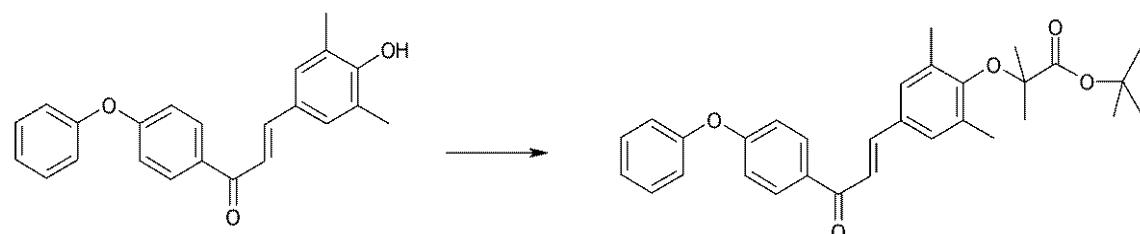
20

【0289】

本発明化合物32：

1-(4-フェニルオキシフェニル)-3-(4-tert-ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロパン-2-エン-1-オン

【化128】



30

この化合物は、先に記載の一般的方法4に従い、中間体化合物13およびプロモイソ酪酸tert-ブチルから合成した。

【0290】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン/酢酸エチル7:3）。

【0291】

1H NMR CDCl₃ ppm: 1.47 (s, 6H), 1.53 (s, 9H), 2.28 (s, 6H), 7.02 (d, 2H, J = 8.70 Hz), 7.1 (d, 2H, J = 7.92 Hz), 7.21 (t, 1H, J = 7.35 Hz), 7.29 (s, 2H), 7.39 - 7.46 (m, 3H), 7.73 (d, 1H, J = 16.20 Hz), 8.04 (d, 2H, J = 8.70 Hz)

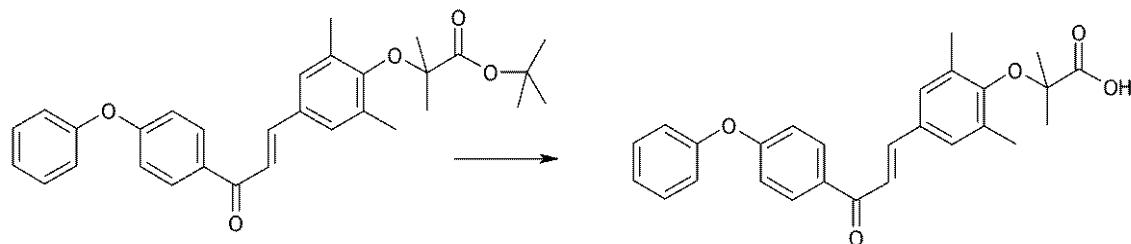
40

【0292】

本発明化合物33：

1-(4-フェニルオキシフェニル)-3-(4-カルボキシジメチルメチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロパン-2-エン-1-オン

【化129】



この化合物は、先に記載の一般的方法6に従い、化合物32から合成した。

10

【0293】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：ジクロロメタン/メタノール98:2）。

【0294】

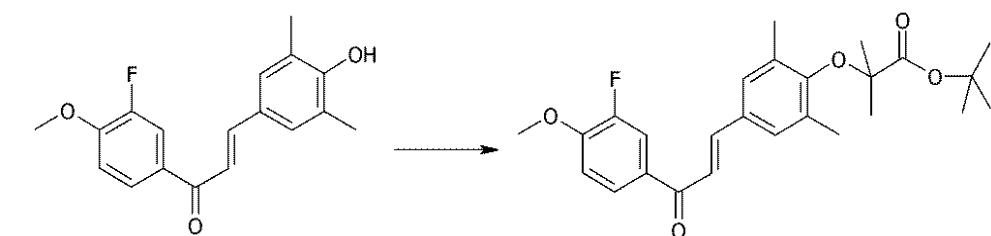
1H NMR DMSO-d₆ ppm: 1.39 (s, 6H)、2.22 (s, 6H)、7.08 (d, 2H, J = 8.55 Hz)、7.15 (d, 2H, J = 8.01 Hz)、7.25 (t, 1H, J = 7.41 Hz)、7.47 (t, 2H, J = 7.44 Hz)、7.55 (s, 2H)、7.62 (d, 1H, J = 15.70 Hz)、7.82 (d, 1H, J = 15.70 Hz)、8.19 (d, 2H, J = 8.55 Hz)
MS (ES-MS) : 430.9 (m+1)
MP : 154.0 - 156.0

20

【0295】

本発明化合物34：

1-(4-メトキシ-3-フルオロフェニル)-3-(4-tert-ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロパン-2-エン-1-オン
【化130】



30

この化合物は、先に記載の一般的方法4に従い、中間体化合物14およびプロモイソ酪酸tert-ブチルから合成した。

【0296】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン/酢酸エチル8:2）。

【0297】

1H NMR CDCl₃ ppm: 1.50 (s, 6H)、1.53 (s, 9H)、2.28 (s, 6H)、3.98 (s, 3H)、7.04 (t, 1H, J = 8.07 Hz)、7.29 (s, 2H)、7.39 (d, 1H, J = 15.70 Hz)、7.73 (d, 1H, J = 15.70 Hz)、7.78 - 7.86 (m, 2H)

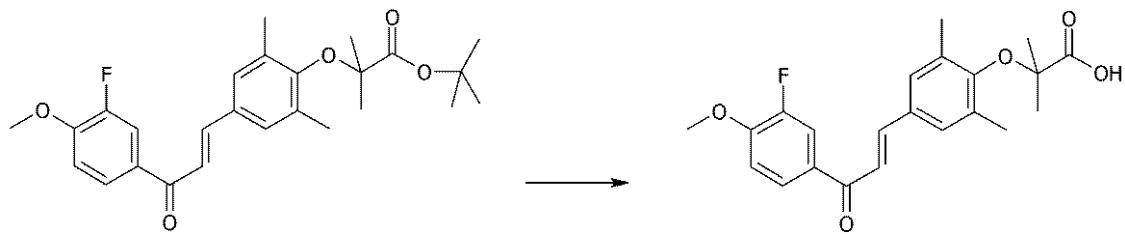
40

【0298】

本発明化合物35：

1-(4-メトキシ-3-フルオロフェニル)-3-(4-カルボキシジメチルメチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロパン-2-エン-1-オン

【化131】



この化合物は、先に記載の一般的方法6に従い、化合物34から合成した。

10

【0299】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：ジクロロメタン/メタノール98:2）。

【0300】

1H NMR DMSO-d₆ ppm: 1.39 (s, 6H)、2.22 (s, 6H)、3.95 (s, 3H)、7.31 (t, 1H, J = 7.35 Hz)、7.57 (s, 2H)、7.60 (d, 1H, J = 15.78 Hz)、7.83 (d, 1H, J = 15.78 Hz)、7.99 - 8.06 (m, 2H)
 MS (ES-MS) : 387.1 (m + 1)
 MP : 167.0 - 169.0

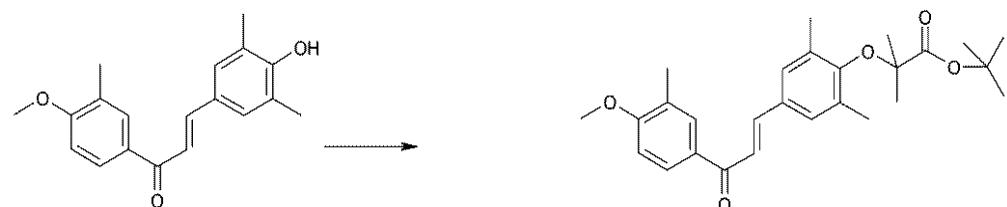
20

【0301】

本発明化合物36：

1-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)-3-(4-tert-ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロパン-2-エン-1-オン

【化132】



30

この化合物は、先に記載の一般的方法4に従い、中間体化合物15およびプロモイソ酪酸tert-ブチルから合成した。

【0302】

1H NMR CDCl₃ ppm: 1.46 (s, 6H)、1.52 (s, 9H)、2.27 (s, 9H)、3.90 (s, 3H)、6.88 (d, 1H, J = 8.73 Hz)、7.28 (s, 2H)、7.45 (d, 1H, J = 16.11 Hz)、7.70 (d, 1H, J = 16.11 Hz)、7.87 (s, 1H)、7.92 (dd, 1H, J = 8.73 Hz, J = 1.65 Hz)

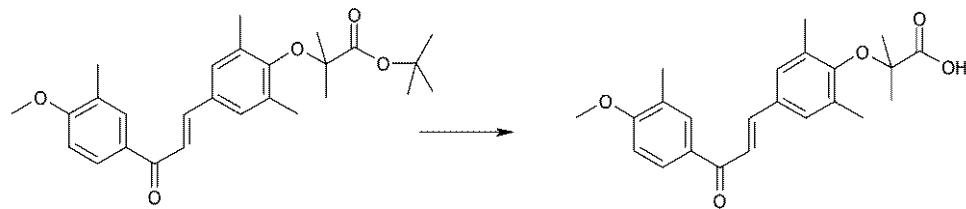
40

【0303】

本発明化合物37：

1-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)-3-(4-カルボキシジメチルメチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロパン-2-エン-1-オン

【化133】



この化合物は、先に記載の一般的方法6に従い、化合物36から合成した。

【0304】

10

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィー（溶出：ジクロロメタン/メタノール98:2）、続いて、アセトニトリルにおける再結晶により行った。

【0305】

11

1H NMR CDCl₃ ppm: 1.39 (s, 6H), 2.22 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.08 (d, 1H, J = 8.55 Hz), 7.56 (s, 2H), 7.58 (d, 1H, J = 16.71 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 15.51 Hz), 7.99 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, 8.55), 12.95 (s, 1H)

MS (ES-MS) : 383.2 (m+1)

MP : 157.0 - 159.0

20

【0306】

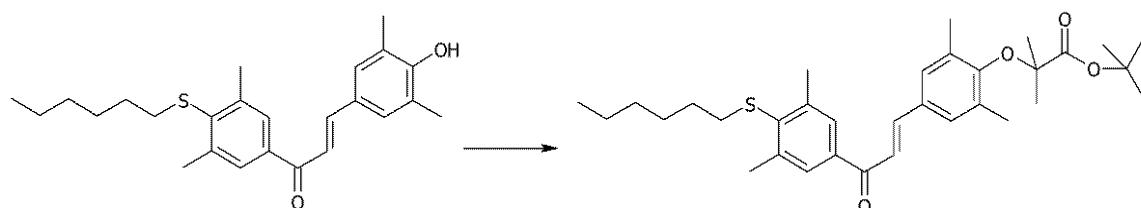
21

本発明化合物38：

1-(4-ヘキシリチオ-3,5-ジメチルフェニル)-3-(4-tert-ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロブ-2-エン-1-オン

【化134】

22



23

この化合物は、先に記載の一般的方法4に従い、中間体化合物16およびプロモイソ酪酸tert-ブチルから合成した。

【0307】

24

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン/酢酸エチル9:1）。

【0308】

25

1H NMR CDCl₃ ppm: 0.88 (t, 3H, J = 6.84 Hz), 1.25 - 1.62 (m, 8H), 1.47 (s, 6H), 1.53 (s, 9H), 2.29 (s, 6H), 2.62 (s, 6H), 2.70 (t, 2H, J = 6.96 Hz), 7.30 (s, 2H), 7.39 (d, 1H, J = 15.90 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 15.51 Hz), 7.71 (s, 2H)

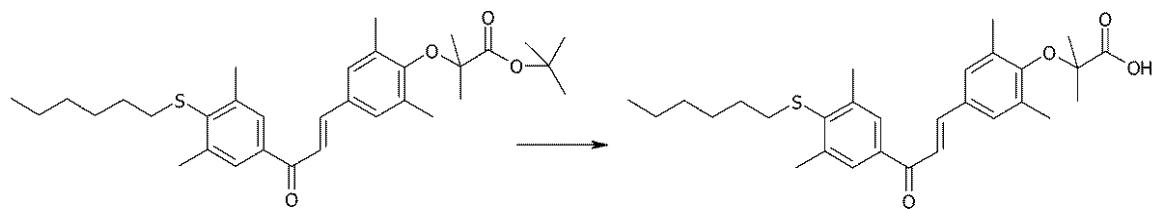
【0309】

26

本発明化合物39：

1-(4-ヘキシリチオ-3,5-ジメチルフェニル)-3-(4-カルボキシジメチルメチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロブ-2-エン-1-オン

【化135】



この化合物は、先に記載の一般的方法6に従い、化合物38から合成した。

10

【0310】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：ジクロロメタン/メタノール98:2）。

【0311】

1H NMR DMSO-d₆ ppm: 0.84 (m, 3H)、1.22-1.40 (m, 8H)、2.08 (s, 6H)、2.22 (s, 6H)、2.58 (s, 6H)、2.73 (t, 2H, J = 6.90 Hz)、7.57 (s, 2H)、7.63 (d, 1H, J = 15.35 Hz)、7.8 (d, 1H, J = 15.35 Hz)、7.89 (s, 2H) MS (ES-MS) : 483.2 (m+1)
MP : 130.0-132.0

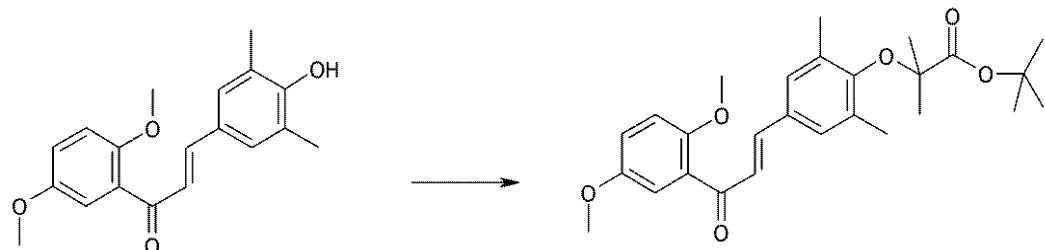
20

【0312】

本発明化合物40：

1-(2,5-ジメトキシフェニル)-3-(4-tert-ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロパン-2-エン-1-オン

【化136】



30

この化合物は、先に記載の一般的方法4に従い、中間体化合物17およびプロモイソ酪酸tert-ブチルから合成した。

【0313】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン/酢酸エチル7:3）。

【0314】

1H NMR CDCl₃ ppm: 1.45 (s, 6H)、1.52 (s, 9H)、2.25 (s, 6H)、3.81 (s, 3H)、3.86 (s, 3H)、6.93 (d, 1H, J = 9.24 Hz)、7.01 (dd, 1H, J = 8.82 Hz, J = 2.7 Hz)、7.14 (d, 1H, J = 2.8 Hz)、7.22 (s, 2H)、7.26 (d, 1H, J = 15.60 Hz)、7.52 (d, 1H, J = 15.60 Hz)

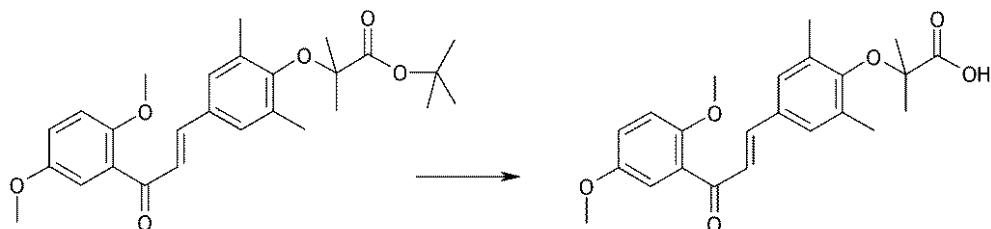
40

【0315】

本発明化合物41：

1-(2,5-ジメトキシフェニル)-3-(4-カルボキシジメチルメチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロパン-2-エン-1-オン

【化137】



この化合物は、先に記載の一般的方法6に従い、化合物40から合成した。

10

【0316】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：ジクロロメタン/メタノール98:2）。

【0317】

1H NMR DMSO-d₆ ppm: 1.38 (s, 6H), 2.19 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 7.00 (d, 1H, J = 2.16 Hz), 7.12 (m, 2H), 7.26 (d, 1H, J = 16.2 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 7.4 (s, 2H)
MS (ES-MS) : 398.3 (m-1)

MP : 油状生成物

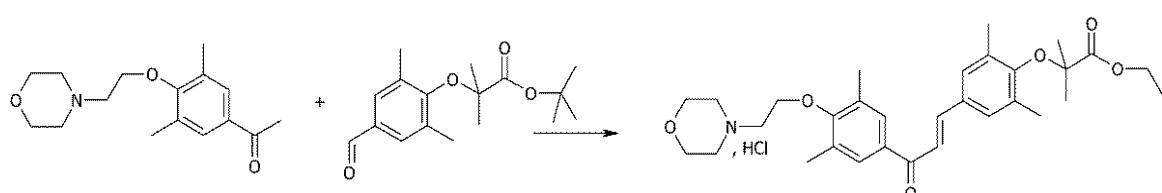
20

【0318】

本発明化合物42：

1-(3,5-ジメチル-4-(モルホリン-4-イルエチルオキシ)フェニル)-3-(4-エチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロピ-2-エン-1-オン塩酸塩

【化138】



30

この化合物は、先に記載の一般的方法1に従い、出発物質18および3から合成した。減圧エバボレーションによるエタノールの除去後、ジエチルエーテル中の残渣オイルの粉碎後に化合物42を得た。

【0319】

1H NMR CDCl₃ ppm: 1.36 (t, 3H, J = 6.84 Hz), 1.49 (s, 6H), 2.24 (s, 6H), 2.38 (s, 6H), 3.20 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.73 (d, 2H, J = 11.04 Hz), 4.03 (d, 2H, J = 11.04 Hz), 4.30-4.45 (m, 6H), 7.36 (d, 1H, J = 15.75 Hz), 7.28 (s, 2H), 7.66 (m, 3H), 13.39 (s, 1H, N. HCl, 交換/D₂O)

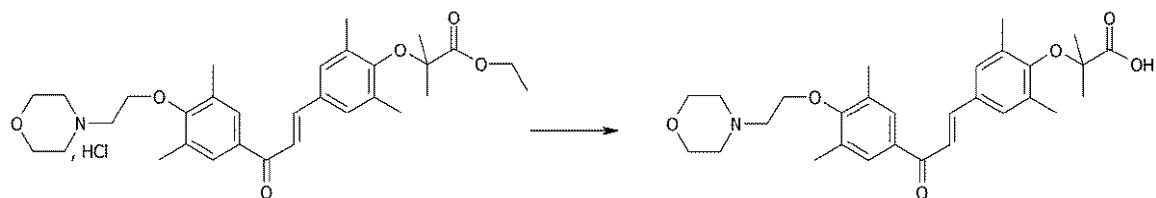
40

【0320】

本発明化合物43：

1-(3,5-ジメチル-4-(モルホリン-4-イルエチルオキシ)フェニル)-3-(4-カルボキシジメチルメチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロピ-2-エン-1-オン

【化139】



化合物42をエタノールに溶解し、2M水酸化ナトリウムを添加した。混合物を、18時間、室温で攪拌し、次いで、水中に注いだ。水相を酢酸エチルで洗浄し、酢酸の添加により中和し、次いで、ジエチルエーテルで抽出した。エーテル相において形成される沈殿を排液し、無水エタノールにおいて再結晶した。

10

【0321】

1H NMR CDCl₃ ppm: 1.50 (s, 6H)、2.28 (s, 6H)、2.36 (s, 6H)、2.89 (m, 4H)、3.06 (t, 2H, J = 5.46 Hz)、3.87 (m, 4H)、4.06 (t, 2H, J = 5.46 Hz)、6.50 (s, 1H)、7.40 (d, 1H, J = 15.78 Hz)、7.27 (s, 2H)、7.68 (m, 3H)。

20

【0322】

MS (MALDI - TOF): 496 (m + 1)

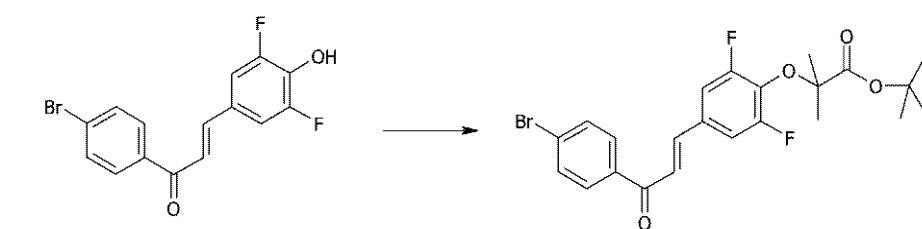
MP: 167 - 169

【0323】

本発明化合物44:

1-(4-ブロモフェニル)-3-(4-tert-ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ-3,5-ジフルオロフェニル)プロブ-2-エン-1-オン

30



この化合物は、先に記載の一般的方法4に従い、中間体化合物18およびブロモイソ酪酸tert-ブチルから合成した。

40

【0324】

精製は、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより行った（溶出：シクロヘキサン / 酢酸エチル95:5）。

【0325】

1H NMR CDCl₃ ppm: 1.50 (s, 9H)、1.57 (s, 6H)、7.38 (d, 2H, J = 8.50 Hz)、7.65 (d, 1H, J = 15.78 Hz)、7.66 (m, 3H)、7.89 (d, 2H, J = 8.50 Hz)

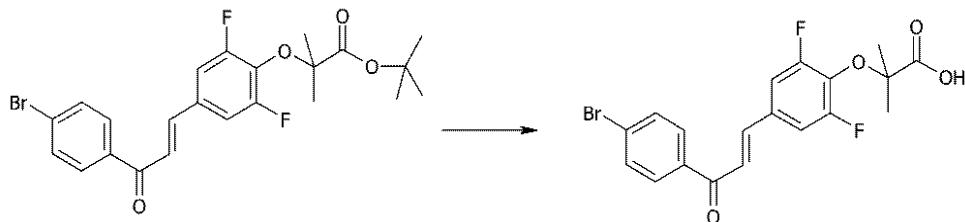
40

【0326】

本発明化合物45:

1-(4-ブロモフェニル)-3-(4-カルボキシジメチルメチルオキシ-3,5-ジフルオロフェニル)プロブ-2-エン-1-オン

【化141】



この化合物は、先に記載の一般的方法6に従い、化合物44から合成した。

10

【0327】

精製は、ジイソプロピルエーテルにおける再結晶により行った。

【0328】

1 H NMR CDCl₃ ppm: 1.65 (s, 6H), 7.24 (d, 2H, J = 8.50 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 15.84 Hz), 7.66 (m, 3H), 7.89 (d, 2H, J = 8.50 Hz)
 MS (ES-MS): 425 (m + 1)
 MP: 142

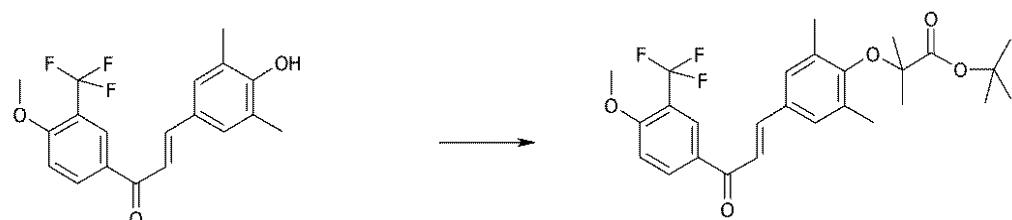
【0329】

本発明化合物46:

20

1-(4-メトキシ-3-トリフルオロメチルフェニル)-3-(4-tert-ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロピ-2-エン-1-オン

【化142】



30

この化合物は、先に記載の一般的方法4に従い、中間体化合物19およびプロモイソ酪酸tert-ブチルから合成した。

【0330】

精製は、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより行った(溶出:シクロヘキサン/酢酸エチル9:1)。

【0331】

1 H NMR CDCl₃ ppm: 1.47 (s, 6H), 1.53 (s, 9H), 2.29 (s, 6H), 4.00 (s, 3H), 7.10 (d, 1H, J = 8.65 Hz), 7.30 (s, 2H), 7.40 (d, 1H, J = 15.27 Hz), 7.75 (d, 1H), 8.25 (d, 1H, J = 8.65 Hz), 8.28 (s, 1H)

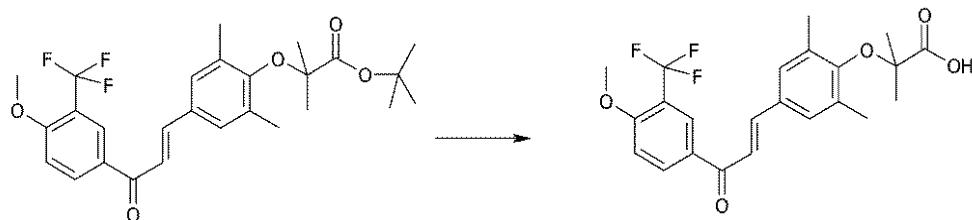
40

【0332】

本発明化合物47:

1-(4-メトキシ-3-トリフルオロメチルフェニル)-3-(4-カルボキシジメチルメチルオキシ-3,5-ジメチルフェニル)プロピ-2-エン-1-オン

【化143】



この化合物は、先に記載の一般的な方法6に従い、化合物46から合成した。減圧エバボレーショントによって溶媒を除去した後、純粋な状態の化合物47が得られた。

10

【0333】

1H NMR DMSO-d₆ ppm: 1.40 (s, 6H)、2.23 (s, 6H)、4.03 (s, 3H)、7.43 (d, 1H, J = 8.7 Hz)、7.60 (s, 2H)、7.65 (d, 1H, J = 15.40 Hz)、7.88 (d, 1H, J = 15.40 Hz)、8.31 (s, 1H)、8.51 (d, 1H, J = 8.70 Hz)、12.80 (s, 1H)。

【0334】

MS (ES-MS) : 437.3 (m+1)

MP : 182.5

【0335】

実施例2：本発明化合物の抗酸化特性の評価

20

銅によるLDL酸化に対する保護

試験した本発明化合物は、その調製が上記の実施例に記載されている化合物である。

【0336】

LDL酸化は、重要な変更であり、動脈硬化の確立および発達において顕著な役割を果たしている（ジャーゲンス（Jürgens）、ホッフ（Hoff）ら、1987年）。以下のプロトコルにより、化合物の抗酸化特性を実証することが可能である。他で示さない限り、試薬はSigma（St Quentin、仏国）由来であった。

【0337】

LDLは、レベアウ（Lebeau）ら（Lebeau）、ファーマン（Furman）ら、2000年）により記載された方法に従って調製した。

【0338】

試験化合物の溶液を、重炭酸緩衝液（pH9）中10⁻² M濃度で調製し、PBSで希釈して、0.1~100 μMの範囲の最終濃度を得た。

酸化の前に、透析によって、LDL調整物からEDTAを取り出した。次いで、100 μlの16.6 μM CuSO₄溶液を160 μLのLDL（125 μgタンパク質/ml）および20 μlの試験化合物溶液に添加することによって、30で酸化を生じさせた。ジエン（観察対象の種）の形成に続いて、銅の存在または非存在下で化合物で処置したサンプルにおける232 nmでの光学密度を測定した。232 nmでの光学密度は、サーモスタート付分光光度計（Tecan Ultra 380）において10分間ごとに8時間測定した。分析は3回繰り返して実施した。化合物が、コントロールサンプルと比較して、より長い停滞期を誘導し、酸化の速度および形成されるジエンの量を減少する場合、化合物は抗酸化活性を有するとみなした。本発明者らは、本発明化合物が少なくとも1つの上記の抗酸化特性を有することを実証するが、これは、本発明化合物が本質的な抗酸化活性を有することを示している。

【0339】

典型的な結果を図1a、1b、1c、2a、2b、2c、3a、4a、4b、4c、5a、5b、5c、6a、6b、6c、7a、7b、7c、8a、8b、8cに示し、本発明に従う化合物の抗酸化特性を例示する。

【0340】

40

50

実施例3：細胞培養物に対する本発明化合物の抗酸化特性の測定：

培養プロトコル：

ニューロン、神経芽細胞腫（ヒト）およびPC12細胞（ラット）は、このタイプの研究のために使用される細胞系統であった。PC12細胞はラット褐色細胞種から調製されたものであり、グリーネ（Greene）およびティシェラー（Tischler）（グリーネ（Greene）およびティシェラー、1976年）によって特徴付けられている。これらの細胞は、ニューロンの分化、シグナル伝達およびニューロン死の研究において一般に使用される。PC12細胞を、10%ウマ血清および5%ウシ胎児血清を補充した完全 RPMI培地（In vitro）において、先に記載（ファリネリ（Farinelli）、パーク（Park）ら、1996年）の通りに増殖させた。

10

【0341】

内皮および平滑筋細胞の（初代）培養物も使用した。細胞は、Promocell（Promocell GmbH、ハイデルベルグ）から入手し、供給者の指示に従って培養した。

【0342】

細胞を、5～300 μMの範囲の異なる用量の化合物で、24時間、処置した。次いで、細胞を回収し、標的遺伝子の発現の増加を定量PCRによって評価した。

【0343】

mRNA測定：

mRNAを、本発明化合物で処置したかまたは処置しなかった培養細胞から抽出した。抽出は、供給者による指示通りに、Absolute RNA RT-PCRミニプレッピングキット（Stratagene、仏国）の試薬により行った。次いで、mRNAを分光光度計によってアッセイし、Light Cycler System（Roche、仏国）上にLight Cycler Fast Start DNA Master Sybr Green Iキット（Roche）を伴う定量RT-PCRによって、定量した。抗酸化酵素、スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）、カタラーゼおよびグルタチオンペルオキシダーゼ（GPx）をコードする遺伝子に特異的なプライマー対をプローブとして使用した。-アクチンおよびシクロフィリン遺伝子に特異的なプライマー対を、コントロールプローブとして使用した。

20

【0344】

細胞を本発明化合物で処置する場合、定量RT-PCRによって測定される抗酸化酵素遺伝子のmRNA発現の増加を、使用した異なる細胞タイプにおいて実証した。

30

【0345】

酸化ストレスのコントロール：

培養細胞における酸化性種の測定：

化合物の抗酸化特性もまた、蛍光タグ（その酸化に続いて、蛍光シグナルの出現が認められる）によって評価した。放射される蛍光シグナルの強度の減少は、以下の様式で化合物で処置された細胞において決定される：先に記載の通りに培養したPC12細胞（黒色96ウェルプレート、透明底、Falcon）を、無血清培地中増加用量のH₂O₂（0.25 mM～1 mM）と共に、2および24時間、インキュベートした。インキュベーション後、培地を取り出し、細胞を、PBS中10 μMジクロロジヒドロフルオレセイン二酢酸溶液（DCFDA、Molecular Probes, Eugene、米国）と共に、30分間、37℃、5%CO₂霧囲気中でインキュベートした。次いで、細胞をPBSで濯いだ。酸化タグによって放射された蛍光を、蛍光計（Tecan Ultra 384）上、495 nmの励起波長および535 nmの発光波長で測定した。結果を酸化型コントロールに対する保護の百分率として表す。

40

【0346】

蛍光強度は、非処置の細胞よりも本発明化合物と共にインキュベートした細胞の方が低かった。これらの所見は、本発明化合物が、酸化ストレスに供された細胞における酸化種の產生の阻害を促進することを示す。先に記載の抗酸化特性もまた、培養細胞において抗

50

ラジカル保護を誘導するのに有効である。

【0347】

脂質過酸化の測定：

培養細胞（上記の細胞モデル）における脂質過酸化に対する化合物の保護効果を、以下の通りに決定した：異なる細胞系統および初代細胞培養物を先に記載の通りに処置し、細胞上清を処置後に取り出し、細胞を溶解し、タンパク質濃度の決定のために取り出した。脂質過酸化は以下の通りに検出した：

【0348】

脂質過酸化は、マロンジアルデヒド（MDA）のようなアルデヒドの脂質過酸化と反応するチオバルビツール酸（TBA）を使用して測定した。処置後、細胞上清を回収し（900 μl）、90 μl のブチル化ヒドロキシトルエンを添加した（モルリーレ（Moriere）、モイサン（Moysan）ら、1991年）。15%トリクロロ酢酸を含有する0.25M HClにおける0.375%TBA溶液の1ミリリットルも反応媒体に添加した。混合物を80°で15分間、加熱し、氷上で冷却し、有機相をブタノールで抽出した。有機相を、Shimazu 1501分光蛍光計（Shimadzu Corporation、京都、日本）上での分光蛍光分析（exc = 515 nm および em = 550 nm）によって分析した。TBARSを、標準としてテトラ-エトキシプロパンを使用するMDA等価物として表す。結果を、タンパク質濃度について正規化した。

【0349】

本発明化合物で処置した細胞において観察された脂質過酸化の減少から、先の結果が確認される。

【0350】

本発明化合物は、酸化ストレスの効果を遅らせるおよび／または阻害することを可能にする本質的な抗酸化特性を有利に示す。本発明者らはまた、本発明化合物が抗酸化酵素をコードする遺伝子の発現を誘導することが可能であることを示す。本発明化合物のこれらの特定の特徴により、細胞は酸化ストレスに対してより効果的に攻撃し、従って、フリーラジカル誘導性損傷に対して保護される。

【0351】

実施例4：本発明化合物によるインビトロでのPPAR活性化の評価

試験した本発明化合物は、その調製が上記の実施例に記載されているカルボン酸官能基を有する化合物である。

【0352】

異脂肪血症および糖尿病の処置のために臨床において広範に使用される2つの主な製薬クラス（フィブラーント系薬剤およびグリタゾン系薬剤）によって活性化されるPPARサブファミリーの核内受容体は、脂質およびグルコースホメオスタシスにおいて有用な役割を果たす。以下の実験データは、本発明化合物がPPAR、PPAR およびPPARをインビトロで活性化することを示す。

【0353】

PPAR活性化を、酵母gal4転写因子のDNA結合ドメインおよび異なるPPARのリガンド結合ドメインからなるキメラの転写活性を測定することによって、RK13類上皮（epithelial）またはCOS-7細胞系において、インビトロで試験した。次いで、これらの後者の結果を、以下のプロトコルに従って、細胞系において確認した。

RK13細胞およびCOS-7細胞についての実施例を示す。

【0354】

培養プロトコル：

RK13細胞はECCACC（Porton Down、英国）由来であり、COS-7細胞はATCC（American Type Culture Collection）由来であり、10%（V/V）ウシ胎児血清、100 U/mlペニシリン（Gibco、Paisley、英国）および2 mM Lグルタミン（Gibco、Paisley、

10

20

30

40

50

英國)を補充したD M E M 培地において増殖させた。培養培地を2日ごとに交換した。細胞を、37度で、加湿された95%空気/5%CO₂雰囲気中に保持した。

【0355】

トランスフェクションのために使用されるプラスミドの説明

プラスミドpG5Tk pGL3、pRL-CMV、pGal4-hPPAR、pGal4-hPPAR、pGal4-hPPARおよびpGal4-¹⁰については、ラスペ(Raspe)、マドセン(Madsen)ら、(1999年)により記載されている。pGal4-mPPAR、pGal4-hPPARおよびpGal4-hPPAR構築物は、ヒトPPAR、PPARおよびPPAR核内受容体のDEFドメインに対応するPCR増幅DNAフラグメントのpGal4-ベクターにクローニングすることによって得た。

【0356】

トランスフェクション

RK13細胞を24ウェル培養ディッシュに5×10⁴細胞/ウェルで播種し、COS-7細胞を96ウェル培養ディッシュに5×10⁴細胞/ウェルで播種し、レポータープラスミドpG5Tk pGL3(50ng/ウェル)で2時間、トランスフェクトし、次いで、発現ベクターpGal4-²⁰、pGal4-mPPAR、pGal4-hPPAR、pGal4-hPPAR、pGal4-hPPAR、pGal4-hPPAR(100ng/ウェル)および先に記載のプロトコル(ラスペ(Raspe)、マドセン(Madsen)ら、1999年)に従うトランスフェクション効率コントロールベクターpRL-CMV(1ng/ウェル)を、36時間、試験化合物と共にインキュベートした。実験の最後に、細胞を溶解し(Gibco、Paisley、英國)、先に記載のように供給者の指示に従って、RK13細胞についてはDual-LuciferaseTM Reporter Assay Systemキット(Promega、Madison、ウィスコンシン州、米国)で、COS-7細胞についてはSteady Glow Luciferase(Promega)で、ルシフェラーゼ活性を決定した。次いで、細胞抽出物のタンパク質含有量を、供給者により記載の通り、Bio-Rad Protein Assay(Bio-Rad、Munich、独国)により測定した。

【0357】

本発明者らは、本発明化合物で処置し、pGal4-hPPARプラスミドでトランスフェクトした細胞のルシフェラーゼ活性の増加を実証する。ルシフェラーゼ活性の前記誘導は、本発明化合物がPPARの活性化因子であることを示す。結果を図9a、10a、11a、12a、13a、14a、15a、16a、17aおよび18aに示し、本発明化合物のPPAR活性化因子特性を例示する。

【0358】

本発明者らは、本発明化合物で処置し、pGal4-hPPARプラスミドでトランスフェクトした細胞のルシフェラーゼ活性の増加を実証する。ルシフェラーゼ活性の前記誘導は、本発明化合物がPPARの活性化因子であることを示す。結果を図9b、10b、11b、12b、14b、15bおよび18bに示し、本発明化合物のPPAR活性化因子特性を例示する。

【0359】

本発明者らは、本発明化合物で処置し、pGal4-hPPARプラスミドでトランスフェクトした細胞のルシフェラーゼ活性の増加を実証する。ルシフェラーゼ活性の前記誘導は、本発明化合物がPPARの活性化因子であることを示す。

【0360】

結果を図11c、13b、14cおよび15cに示し、本発明化合物のPPAR活性化因子特性を例示する。

【0361】

実施例5：本発明化合物の抗炎症特性の評価

炎症反応は、多発性硬化症、アルツハイマー病およびパーキンソン病、脳虚血ならびに

10

20

30

40

50

頭部外傷を含む多くの神経障害において観察され、炎症もまた、神経変性において重要な因子である。脳卒中では、グリア細胞の第1の反応の1つは、サイトカインおよびフリーラジカルを放出することである。サイトカインおよびフリーラジカルのこのような放出は、ニューロン死をもたらし得る脳における炎症反応を生じる（ロスウェル（R o t h w e l l）、1997年）。

【0362】

細胞系統および初代細胞を、上記のように培養した。

【0363】

L P S（リポ多糖）細菌内毒素（大腸菌（E s c h e r i c h i a c o l i）0111 : B 4）（Sigma、仏国）を、蒸留水中で再構成し、4¹⁰で保存した。細胞を、L P S 1 μ g / mlで24時間、処置した。他の因子からの干渉を回避するために、培養培地を完全に交換した。

【0364】

T N F - は、ストレス（例えば、酸化ストレス）に対する炎症反応における重要な因子である。L P Sの増加用量による刺激に対して応答するT N F - 分泌を評価するために、刺激された細胞の培養培地を取り出し、T N F - をE L I S A - T N F - キット（Immuno tech、仏国）でアッセイした。サンプルを、標準曲線（チャン（C h a n g）、ハドソン（H u d s o n）ら、2000年）の範囲にあるように、50倍希釈した。

【0365】

化合物の抗炎症特性を、以下のように特徴付けた：細胞培養培地を完全に交換し、細胞を試験化合物と共に、2時間、インキュベートし、その後、L P Sを1 μ g / mlの最終濃度で培養培地に添加した。24時間のインキュベーション後、細胞上清を回収し、直接処置しない場合、-80²⁰で保存した。細胞を溶解し、供給者の指示に従って、B i o - R a d P r o t e i n A s s a y キット（B i o - R a d、M u n i c h、德国）でタンパク質を定量した。

【0366】

試験化合物による処置によって誘導されるT N F - 分泌における減少の測定は、g / ml / μ gタンパク質およびコントロールに対する百分率として表される。これらの結果は、本発明化合物が抗炎症特性を有することを示す。

【0367】

実施例6：インビボでの脂質代謝に対する効果の評価

試験した本発明化合物は、その調製が上記の実施例に記載されている化合物である。

【0368】

動脈硬化（先進国における罹患率および死亡率の原因の上位の1つ）の発達に関与する異脂肪血症の処置のためのヒト医学において広範に使用されているフィブロート系薬剤は、P P A R 核内受容体の強力な活性化因子である。後者は、輸送（A p o A I、A p o A I I およびA p o C - I I I のようなアポリボタンパク質、F A T のような膜輸送体）または脂質の異化（A C O、C P T - I もしくはC P T - I I ）に関与する遺伝子の発現を調節する。従って、げっ歯類およびヒトでは、P P A R 活性化因子による処置は、血漿コレステロールおよびトリグリセリドレベルの減少をもたらす。

【0369】

循環トリグリセリドおよびコレステロールレベルの減少を実証し、また、循環器系疾患を防止するおよび/または処置するための本発明化合物の興味を強調するために、以下のプロトコルを設計した。

【0370】

動物の処置

A p o E 2 / E 2 トランスジェニックマウスを、12時間の明 / 暗サイクル、20 ± 3⁴⁰の一定温度で収容した。1週間の順応期間後、マウスを秤量し、体重の分布が均質となるように選択された6匹の動物からなる群に分けた。試験化合物をカルボキシメチルセ

10

20

30

40

50

ルロースに懸濁し、胃洗浄により、示された用量を、7日間、1日1回投与した。動物は自由に食物および水を摂取した。実験の終了時に、動物を秤量し、麻酔下で屠殺した。血液をEDTA上に回収した。血漿を、3000 rpmで20分間の遠心分離により単離した。肝臓サンプルを取り出し、後の分析のために液体窒素において凍結保存した。

【0371】

血清脂質およびアポリポタンパク質の決定

血漿中脂質濃度（総コレステロールおよび遊離コレステロール、トリグリセリドおよびリン脂質）を、供給者の指示に従い、比色アッセイ（Boehringer Mannheim、独国）によって決定した。アポリポタンパク質AI、AIIおよびCIIIの血漿濃度を、先に記載（ラスペ（Raspe）ら、1999年、アセットG（Asset G）ら、Lipids、1999年）の通りに決定した。

【0372】

図19a、19b、19cおよび19dに結果の一例を示すが、ここで、トリグリセリドおよびコレステロール代謝に対する化合物2の活性を例示する。

【0373】

図20a、20b、20cおよび20dは、トリグリセリドおよびコレステロール代謝に対する化合物13、33および39の活性を例示する。

【0374】

RNA分析

先に記載（ラスペ（Raspe）ら、1999年）のように、全RNAを、チオシアン酸グアニジン／フェノール酸／クロロホルムの混合物での抽出により、肝臓断片から単離した。メッセンジャーRNAを、Light Cycler System（Hoffmann-La Roche、Basel、瑞国）上のLight Cycler Fast Start DNA Master Sybr Green Iキット（Hoffmann-La Roche、Basel、瑞国）を伴う半定量または定量RT-PCRによって、定量した。ACO、Apo CIIIおよびApoII遺伝子に特異的なプライマー対をプローブとして使用した。36B4、-アクチンおよびシクロフィリン遺伝子に特異的なプライマー対を、コントロールプローブとして使用した。あるいは、先に記載のプロトコル（ラスペ（Raspe）ら、1999年）に従って、ノーザンプロットまたはドットプロットにより、全RNAを分析した。

【0375】

実施例7：脳虚血-再灌流モデルにおける本発明化合物の神経保護効果の評価

予防モデル：

1. 動物の処置

1.1 動物および化合物の投与

C57bl/6マウス（野生型）をこの実験のために使用した。

【0376】

動物を、12時間の明-暗サイクル、20±3の温度で維持した。水および食物は自由に摂取させた。食物摂取および増加重量を記録した。

【0377】

中大脳動脈における虚血誘導前の14日間、強制経口により、本発明化合物またはビヒクル（0.5%カルボキシセルロース）を、動物に投与した。

【0378】

1.2 中大脳動脈の内管閉塞による虚血誘導-再灌流：

300mg/kg抱水クロラールの腹腔内注入により、動物を麻酔した。直腸プローブを挿入し、体温を37±0.5に維持した。血圧を、実験全体を通してモニターした。

【0379】

手術用顕微鏡下、頸部の正中切開によって右頸動脈を暴露した。翼口蓋動脈をその器官で結紮し、ナイロンモノフィラメントを挿入するために、外頸動脈において動脈開切部を

10

20

30

40

50

形成し、該ナイロンフィラメントを緩徐に総頸動脈に進行させ、次いで、中大脳動脈の起點を閉塞するために内頸動脈に到達させた。フィラメントを1時間後に引き出して、再灌流を可能にした。

【0380】

2. 脳梗塞部容積の測定：

再灌流24時間後、化合物で予め処置したまたは処置しなかった動物をペントバルビタールの過剰投与で安樂死させた。

【0381】

脳を迅速に凍結し、薄切りした。切片をクレシルバイオレットで染色した。脳切片の非染色域を、梗塞によって損傷を受けたものとみなした。脳浮腫について補正するために、面積を測定し、梗塞および2つの半球の容積を次の式：(修正された梗塞の容積 = 梗塞の容積 - (右半球の容積 - 左半球の容積))によって算出した。

【0382】

処置した動物由来の脳切片の分析から、非処置動物と比較して、梗塞容積の著しい減少が示された。本発明化合物を虚血前に動物に投与する場合(予防効果)、それらは神経保護を誘導することが可能である。

【0383】

3. 抗酸化活性の測定：

マウス脳を凍結し、粉碎し、粉体状にまで細かくし、次いで、食塩溶液に再懸濁した。次いで、異なる酵素活性を、以下の著者らに記載されるように、測定した：スーパー・オキシドジスムターゼ(フロー・ヘ(F l o h e)およびオティング(O t t i n g)1984年)；グルタチオンペルオキシダーゼ(パグリア(P a g l i a)およびバレンタイン(Valentine)1967年)；グルタチオンリダクターゼ(スポナー(S p o o n e r)、デリデス(D e l i d e s)ら、1981年)；グルタチオン-S-トランスフェラーゼ(ハビック(H a b i g)およびジャコビー(J a k o b y)1981年)；カタラーゼ(アエビ(A e b i)1984年)。

【0384】

前記異なる酵素活性は、本発明化合物で処置した動物由来の脳調製物において増加した。

【0385】

治療または急性期処置モデル

1. 中大脳動脈の内管閉塞による虚血誘導/再灌流：

先に記載の動物のような動物をこの実験に使用した。300mg/kg抱水クロラールの腹腔内注入により、動物を麻酔した。直腸プローブを挿入し、体温を37±0.5に維持した。血圧を、実験全体を通してモニターした。

【0386】

手術用顕微鏡下、頸部の正中切開によって右頸動脈を暴露した。翼口蓋動脈をその器官で結紮し、ナイロンモノフィラメントを挿入するために、外頸動脈において動脈開切部を形成し、該ナイロンフィラメントを緩徐に総頸動脈に進行させ、次いで、中大脳動脈の起點を閉塞するために内頸動脈に到達させた。フィラメントを1時間後に引き出して、再灌流を可能にした。

【0387】

2. 動物の処置：

最初に虚血-再灌流に供した動物を、経口経路(強制経口)により、24または72時間、1日2回、本発明化合物で処置した。

【0388】

3. 脳梗塞部容積の測定

再灌流24または72時間後、化合物で予め処置したまたは処置しなかった動物を、ペントバルビタールの過剰投与で安樂死させた。

【0389】

10

20

30

40

50

脳を迅速に凍結し、薄切りした。切片をクレシルバイオレットで染色した。脳切片の非染色域を、梗塞によって損傷を受けたものとみなした。脳浮腫について補正するために、面積を測定し、梗塞および2つの半球の容積を次の式：(修正された梗塞の容積 = 梗塞の容積 - (右半球の容積 - 左半球の容積))によって算出した。

【0390】

治療処置(急性期の処置)の場合、本発明化合物で処置した動物は、非処置動物よりも少ない脳病巣を有した。事実、虚血-再灌流後に本発明化合物を1回もしくはそれ以上投与した場合、梗塞部容積はより小さかった。

【0391】

実施例8：動脈硬化の動物モデルにおける本発明化合物の保護効果の評価

10

それらのPPAR活性化因子および抗酸化特性により、本発明化合物は、アテローム斑の進行に対して有益な効果を有する。

【0392】

1. 動物の処置

約2箇月齢の雌性APOE2/E2トランスジェニックマウスを、順応期間および実験全体を通して、12時間の明-暗サイクル、20 ± 3 の一定温度で維持した。

【0393】

1週間の順応期間後、マウスを秤量し、体重の分布が均質となるように選択された8匹の動物からなる群に分けた。

【0394】

動物は自由に食物および水を摂取した。それらは、21%脂肪および0.15%コレステロールを含有する西欧スタイルの食餌を、処置前に2週間、摂取した。

20

【0395】

この期間の後、試験化合物を示された用量で飼料に添加した。処置期間は6週間であった。

【0396】

動物を秤量し、麻酔下、頸椎脱臼により屠殺した。

【0397】

・心臓をインサイチュで灌流し、次いで、組織学的研究のために調製し、針を右心室に導入して、腹部大動脈を切開した。

30

【0398】

・実験開始前、次いで、1週間に1回、実験終了時に血液サンプルを採取した。血液をEDTA上に回収した。血漿を、3000 rpm、20分間の遠心分離により調製した(血漿コレステロールおよびトリグリセリドの決定)。

【0399】

2/組織学的研究のためのスライスの調製

クレブスリングル溶液を10分間添加した。組織を、1晩、10 mM PBS中4%PAPFで、-4で固定化した。次いで、サンプルを100 mM PBSで洗浄した。心臓を30%スクロース-Triisに1日間配置し、次いで、減圧下、30分間、OCT(TissueTec)に、次いで、OCTを含有するモールドに浸漬し、イソペンタンに浸漬し、液体窒素において冷却した。サンプルを-80で保存した。

40

【0400】

10 μm厚の凍結切片を、大動脈弓から、弁が認められなくなるまで切断し、ゼラチン被覆スライド上に回収した。

【0401】

3. 組織学的分析

中膜と脈管内膜とを識別するために、スライドをレッドオイルおよびヘマトキシリンで染色した。異なる形態パラメータを0.1 ym puls顕微鏡および画像解析システムに具備されたカラーカメラの援助で決定した。損傷領域を、同じコンピュータシステムに具備された図示パネルで手動で定量した。

50

【0402】

アテローム病巣の全体の面積を、 μm^2 で表し、コントロールと比較した。試験した本発明化合物は、病巣面積の顕著な減少を誘導し、病巣進行の低下を反映した。

【0403】

実施例9：樹状細胞分化および成熟に対するインビトロでの本発明化合物の効果

化合物39を、（樹状細胞表現型の獲得をモニターすることによって）単球由来樹状細胞の分化に対するその効果について試験した。

【0404】

これらの実験のために、志願供与者由来の血液サンプル (Etablissement Français du Sang) および単球を、抗CD14コンジュゲート磁気ビーズ (Miltenyi Biotech) を使用する標準的なプロトコルによって、単離した。次いで、この様式で単離される単球を、サイトカインGM-CSFおよびIL-4 (各サイトカインについて20ng/ml) の混合物を含有する培養培地における6日間のインキュベーションによって、誘導して、分化させた。

【0405】

化合物39を $t = 0$ で添加すると、樹状細胞表現型の獲得に続いて、細胞表面マーカーCD1aの発現が認められた。従って、本発明者らは、細胞表面でのCD1aの発現をほぼ全体的に阻害することによって、樹状細胞への分化を著しく干渉することを示す（図21）。共刺激分子CD80の発現も若干の程度減少した一方、CD86発現は僅かに増加した（データ示さず）。類似の結果が、本発明化合物13および31で得られた。これらの所見は、本発明化合物が樹状細胞の分化を干渉し、かつ異型の表現型の獲得に対して樹状細胞を刺激することを示唆する。

【0406】

次いで、前記化合物の効果を、LPS（リポ多糖）によって誘導される樹状細胞成熟について研究した。これらの実験について、分化のD6で得られた単球由来樹状細胞を本発明化合物で4時間、プレ処置し、次いで、LPSで16時間、刺激した。この様式では、化合物は、CCR7受容体およびそのELCリガンドのLPS誘導性転写を顕著に干渉することが示された（図22）。図22はまた、炎症性サイトカインTNF-のLPS誘導性分泌が顕著に減少したことを示す。

【0407】

ELCおよびCCR7（樹状細胞運動性における重要な遺伝子）の発現の減少は、本発明化合物が樹状細胞の二次リンパ器官への移動を阻害し、従って、前記細胞によって誘発される免疫応答の開始を干渉することを示唆する。

【0408】

従って、本発明者らは、化合物31で処置した単球由来樹状細胞は、混合リンパ球反応 (MLR) によりナイーブ (naïve) なCD4+T細胞の増殖を誘導する能力がより低かったことを実証する（図23）。この実験のために、増加量の成熟樹状細胞（化合物で処置したまたは処置していない）を、別のドナー由来の固定量のナイーブ (naïve) なCD4+T細胞と共にインキュベートした。5日間のインキュベーション後、BrdU（プロモデオキシリジン）を24時間添加し、T細胞におけるその組み入れを、化学発光タグに結合した抗BrdU抗体を伴うELISAによって決定した。

【0409】

実施例10：オボアルブミン(OVA)誘導性アレルギー性喘息のマウスモデルにおけるインビトロでの本発明化合物の効果

次いで、オボアルブミン(OVA)誘導性アレルギー性喘息のマウスモデルにおいて、本発明化合物の効果をインビトロで分析した。

【0410】

これらの実験のために、マウスを、実験のD0およびD10に、水酸化アルミニウムの存在下で、オボアルブミンの腹腔内注入によって、感作した。D18からD22まで、強制経口により、連日、マウスに本発明化合物（50mg/kg～200mg/kg）を与

10

20

30

40

50

えた。エアゾル形態でのオボアルブミンの3連続投与を、D20、D21およびD22に与えた。化合物は、各投与の約1時間前に投与した。マウスをD24に屠殺し、気管支肺胞洗浄液(BAL)を回収して、細胞性(マクロファージ、好酸球、リンパ球、好中球)を決定し、サイトカインIL-5、IL-13、IL-4を測定した。

【0411】

結果は、本発明化合物が樹状細胞の分化および成熟を干渉し、前記細胞の二次リンパ器官への移動を阻害したこと示す。さらに、本発明化合物は、ナイーブ(naïve)なCD4+T細胞の増殖を誘導する能力がより低かった。従って、本発明化合物は、免疫応答の開始を干渉し、従って、喘息の処置のための有利なツールを提示する。

【0412】

参考文献

- アエビ, H. (Aebi, H.) (1984年)、「Catalase in vitro.」*Methods Enzymol* 105: 121-6頁
 アンゲリV (Angeli V)、ハマンドH (Hammad H)、スタエルスB (Stael B)、カプロンM (Capron M)、ランブレヒトBN (Lambrecht BN)、トロテインF (Trottein F)、(2003年)「Peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibits the migration of dendritic cells: consequences for the immune response.」*J Immunol.* 170(10): 5295-301頁
 アセットG (Asset G)、スタエルスB (Stael B)、ウォルフRL (Wolf RL)、バウゲE (Bauge E)、マジュZ (Madj Z)、フルチャートJC (Fruchart JC)、ダロングヴィレJ (Dallongeville J)、(1999年)、「Effects of *Pinus pinaster* and *Pinus koraiensis* seed oil supplementation on lipoprotein metabolism in the rat.」*Lipids* 34(1): 39-44頁
 チャン, RC (Chang, RC)、P.ハドソン (P. Hudson)ら(2000年)、「Influence of neurons on lipopolysaccharide-stimulated production of nitric oxide and tumor necrosis factor-alpha by cultured glia.」*Brain Res* 853(2): 236-44頁
 デスペルゲン, B. (Desvergne, B.) およびW.ホーリ (W. Wahli) (1999年)、「Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism.」*Endocr Rev* 20(5): 649-88頁
 ダーナグル, U. (Dirnagl, U.)、C.イアデコラ (C. Iadecola)ら(1999年)、「Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view.」*Trends Neurosci* 22(9): 391-7頁
 ファリネリ, SE (Farinelli, SE)、DSパーク (DS Park)ら(1996年)、「Nitric oxide delays the death of trophic factor-deprived PC12 cells and sympathetic neurons by a cGMP-mediated mechanism.」*J Neurosci* 16(7): 2325-34頁
 フローへ, L. (Flohe, L.) およびF.オッティング (F. Ottинг) (1984年)、「Superoxide dismutase assays.」*Methods Enzymol* 105: 93-104頁
 ギルグン-シェルキ, Y (Gilgun-Sherki, Y)、E.メラメド (E. Mamelund)ら(2001年)、「Oxidative stress induced 10 20 30 40 50

- neurodegenerative diseases: the need for antioxidants that penetrate the blood brain barrier.」*Neuropharmacology* 40 (8) : 959 - 75 頁

ゴセット, P (Gosset, P)、チャーボニエ-AS (Charbonnier AS)、デレリベP (Delerive P)、フォンタイネJ (Fontaine J)、スタエルスB (Staelens B)、ペステルJ (Pestel J)、トンネルAB (Tonnel AB)、トロティンF (Trottein F)、(2001年)、「Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators affect the maturation of human monocyte-derived dendritic cells」*Eur J Immunol* 10 : 2857 - 65 頁

グリーネ, LA (Greene, LA) およびASティシェラー (AS Tischler) (1976年)、「Establishment of a noradrenergic clonal line of rat adrenal pheochromocytoma cells which respond to nerve growth factor.」*Proc Natl Acad Sci USA* 73 (7) : 2424 - 8 頁

グエレ-ミロ, M (Guerre-Millo, M)、P. ゲルボイス (P. Gervois) ら (2000年)、「Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activators improve insulin sensitivity and reduce adiposity.」*J Biol Chem* 275 (22) : 16638 - 42 頁

ハビック, WH (Habig, WH) およびWBジャコビー (WB Jakoby) (1981年)、「Assays for differentiation of glutathione S-transferases.」*Methods Enzymol* 77 : 398 - 405 頁

ハートン, D (Hourton, D)、P. デレリベ (P. Delerive) ら (2001年)、「Oxidized low-density lipoprotein and peroxisome-proliferator-activated receptor alpha down-regulate platelet-activating-factor receptor expression in human macrophages.」*Biochem J* 354 (Pt 1) : 225 - 32 頁
International Atherosclerosis Society 「Harmonized Clinical Guidelines on Prevention of Atherosclerotic Vascular Disease」 2003 年

ジャーゲンス, G, (Jurgens, G)、HF. ホップ (HF. Hoff) ら (1987年)、「Modification of human serum low density lipoprotein by oxidation - characterization and pathophysiological implications.」*Chem Phys Lipids* 45 (2 - 4) : 315 - 36 頁

コムベス, LG (Komubes, LG)、K. ハンレイ (K. Hanley) ら (2000年)、「Stimulation of PPARalpha promotes epidermal keratinocyte differentiation in vivo.」*J Invest Dermatol* 115 (3) : 353 - 60 頁

レベアウ, J (Lebeau, J)、C. ファーマン (C. Furman) ら (2000年)、「Antioxidant properties of di-tert-butylhydroxylated flavonoids.」*Free Radic Biol Med* 29 (9) : 900 - 12 頁

- メイツ, J M (Mates, J M)、C.ペレズ-ゴメス (C. Perez-Gomez) ら (1999年)、「Antioxidant enzymes and human diseases.」*Clin Biochem* 32 (8) : 595 - 603 頁
- モルリーレ, P (Morliere, P)、A.モイサン (A. Moysan) ら (1991年)、「UV A-induced lipid peroxidation in cultured human fibroblasts.」*Biochim Biophys Acta* 1084 (3) : 261 - 8 頁
- ネンシオニ A (Nencion A)、グルネバッハ F (Grunebach F)、ゾビーウラスキ A (Zobylaski A)、デンズリンガー C (Denzlinger C)、ブルガー W (Brugger W)、ブロサルト P (Brossart P)、(2002年)「Dendritic cell immunogenicity is regulated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma」*J Immunol* 169 (3) : 1228 - 35 頁
- パグリア, D E (Paglia, D E) および WN バレンタイン (WN Valentine) (1967年)、「Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase.」*J Lab Clin Med* 70 (1) : 158 - 69 頁
- ラム V J. (Ram V J.) (2003年)、「Therapeutic role of peroxisome proliferator-activated receptors in obesity, diabetes and inflammation.」*Prog Drug Res* 60 : 93 - 132 頁
- ラスペ, E (Raspe, E)、L.マドセン (L. Madsen) ら (1999年)、「Modulation of rat liver apolipoprotein gene expression and serum lipid levels by tetradecylthioacetic acid (TTA) via PPAR alpha activation.」*J Lipid Res* 40 (11) : 2099 - 110 頁
- ロスウェル, N J. (Rothwell, N J.) (1997年)、「Cytokines and acute neurodegeneration.」*Mol Psychiatry* 2 (2) : 120 - 1 頁
- シュピーゲルマン BM. (Spiegelman BM.) (1998年)「PPAR gamma in monocytes: less pain, any gain?」*Cell* 93 (2) : 153 - 5 頁
- シュピーゲルマン BM. (Spiegelman BM.) (1998年)「PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor.」*Diabetes* 47 (4) : 507 - 14 頁 レビュー
- スプーナー, R J (Spooner, R J)、A.デリデス (A. Delides) ら (1981年)、「Heat stability and kinetic properties of human serum glutathione reductase activity in various disease states.」*Biochem Med* 26 (2) : 239 - 48 頁
- スタエルス, B. (Staelens, B.) および J. アウウェルクス (J. Auwerx) (1998年)、「Regulation of apo A-I gene expression by fibrates.」*Atherosclerosis* 137 補遺 : S19 - 23 頁
- 【図面の簡単な説明】
- 【0413】

【図1a】 10^{-4} Mの濃度で試験した本発明化合物2(Cpd2)の抗酸化特徴を例示する。図1aは、経時的な共役ジエン形成の動力学を示す。遅滞期は、媒体が化合物2をも含有する場合に314分間であったのに比較して、LDLを銅単独とインキュベートした場合、120分間であった。

【図1b】 10^{-4} Mの濃度で試験した本発明化合物2(Cpd2)の抗酸化特徴を例示する。図1bは、ジエン形成の速度を例示し、該速度は、銅単独の存在下では1.8 nmol /分 / mg LDLであり、化合物2が媒体に存在する場合、僅か0.1 nmol /分 / mg LDLであった。

【図1c】 10^{-4} Mの濃度で試験した本発明化合物2(Cpd2)の抗酸化特徴を例示する。図1cは、経時に形成される共役ジエンの最大量を例示する。銅単独は、媒体が化合物2をも含有する場合の35 nmol / mg (これは、形成される共役ジエンの量の90%減少に対応する)と比較して、372 nmol / mg の共役ジエンの形成を誘導した。

【図2a】 10^{-4} Mの濃度で試験した本発明化合物4(Cpd4)、化合物6(Cpd6)および化合物8(Cpd8)の抗酸化特徴を例示する。図2aは、共役ジエン形成の動力学を示す。遅滞期は、化合物4、6および8の存在下でのそれぞれ401、205および169分間と比較して、LDLを銅単独とインキュベートした場合、132分間であった。

【図2b】 10^{-4} Mの濃度で試験した本発明化合物4(Cpd4)、化合物6(Cpd6)および化合物8(Cpd8)の抗酸化特徴を例示する。図2bは、ジエン形成の速度を例示し、該速度は、銅単独の存在下で2.2 nmol /分 / mg LDLであった。化合物4、6および8が存在する場合、ジエン酸化反応の速度は、化合物4の存在下で0.2 nmol /分 / mg までおよび化合物6または8の存在下で1.7 nmol /分 / mg まで遅くなった。

【図2c】 10^{-4} Mの濃度で試験した本発明化合物4(Cpd4)、化合物6(Cpd6)および化合物8(Cpd8)の抗酸化特徴を例示する。形成されるジエンの合計量(図2c)は、銅単独の存在下では511 nmol / mg LDLであるのに対し、化合物4、6および8の存在下でそれぞれ138、443および474 nmol / mg であった。

【図3a】本発明化合物11(Cpd11)の抗酸化特徴を例示する。化合物11の抗酸化特質を、 10^{-6} M~ 3.5×10^{-5} Mの間で含まれる異なる濃度について実証した。化合物11の非存在下では、遅滞期は87.2分間であった。 10^{-6} M濃度で開始して、遅滞期は、コントロールに対し、101.5分間に増加した。遅滞期は、用量に関連する様式で増加し、 3.3×10^{-5} Mの濃度で210分間の最大値に達した。

【図4a】 10^{-4} Mの濃度で試験した本発明化合物19(Cpd19)および化合物23(Cpd23)の抗酸化特徴を例示する。図4aは、共役ジエン形成の動力学を示す。遅滞期は、化合物19および23の存在下でのそれぞれ92.5および96.4分間と比較して、銅単独の存在下では61分間であった。

【図4b】 10^{-4} Mの濃度で試験した本発明化合物19(Cpd19)および化合物23(Cpd23)の抗酸化特徴を例示する。化合物19および23の抗酸化特質もまた、ジエン形成の速度の減少として、および形成されるジエンの合計量の減少によって明らかにされた。化合物の非存在下では、ジエン形成速度は、化合物19および23の存在下での1.6および1.3 nmol /分 / mg LDLと比較して、1.9 nmol /分 / mg LDL(図4b)であった。

【図4c】 10^{-4} Mの濃度で試験した本発明化合物19(Cpd19)および化合物23(Cpd23)の抗酸化特徴を例示する。化合物の非存在下では、形成されるジエンの合計量は、370.9 nmol / mg LDL(図4c)であるのに対し、化合物19および23の存在下では346.6および340.3 nmol / mg LDLであった。

【図5a】 10^{-4} Mの濃度で試験した本発明化合物25(Cpd25)、化合物27(Cpd27)、化合物29(Cpd29)および化合物31(Cpd31)の抗酸化特徴を例示する。図5aは、異なる化合物の存在下におけるLDL酸化の動力学を示し、異な

10

20

30

40

50

る抗酸化化合物の存在下で増加した。それは、化合物29の存在下で54.9分間であり、化合物25では87.6分間、化合物31では124.5分間に増加し、化合物27の存在下で170.8分間に達した。

【図5b】 10^{-4} Mの濃度で試験した本発明化合物25(Cpd25)、化合物27(Cpd27)、化合物29(Cpd29)および化合物31(Cpd31)の抗酸化特徴を例示する。前記化合物の抗酸化特質もまた、LDL酸化速度(図5b)および形成されるジエンの合計量(図5c)によって例示した。LDL酸化速度は、化合物の非存在下で2nmol/分/mg LDLであった(図5b)。化合物は、化合物25の存在下で1.6nmol/分/mgに、および化合物31により1.4nmol/分/mgに酸化の速度の減少を誘導した。酸化速度は化合物27で最小であり、0.8nmol/分/mgに到達した。

【図5c】 10^{-4} Mの濃度で試験した本発明化合物25(Cpd25)、化合物27(Cpd27)、化合物29(Cpd29)および化合物31(Cpd31)の抗酸化特徴を例示する。形成されるジエンの合計量は、化合物の非存在下で386nmol/mg LDLであり(図5c)、化合物27の存在下で374nmol/mgならびに化合物25で365nmol/mgおよび化合物31で352nmol/mgであった。

【図6a】 10^{-4} Mの濃度で試験した本発明化合物37(Cpd37)の抗酸化特徴を例示する。図6aはLDL酸化の動力学を示す。媒体における化合物の存在は、遅滞期の増加を誘導し、化合物37の存在下で106分間に到達した一方、前記化合物の非存在下では、それは僅か56分間であった。

【図6b】 10^{-4} Mの濃度で試験した本発明化合物37(Cpd37)の抗酸化特徴を例示する。LDL酸化の速度の減少および形成されるジエンの量の減少もまた、試験化合物の抗酸化特質を例示する。化合物の非存在下では、酸化速度は、化合物が存在する場合の1.8nmol/分/mg LDLと比較して、2nmol/分/mg LDLであった(図6b)。

【図6c】 10^{-4} Mの濃度で試験した本発明化合物37(Cpd37)の抗酸化特徴を例示する。化合物の非存在下では、形成されるジエンの合計量は、360.0nmol/mg LDLであった一方、それは、化合物37の存在下で僅か326.9nmol/mg LDLであった(図6c)。

【図7a】 10^{-4} Mの濃度で試験した本発明化合物13(Cpd13)、化合物33(Cpd33)、化合物41(Cpd41)、化合物47(Cpd47)の抗酸化特徴を例示する。図7aはLDL酸化の動力学を示す。抗酸化化合物の非存在下では、遅滞期は67.3分間であったが、異なる化合物の存在下で増加し、化合物41の存在下で100分間の値、化合物47では126.5分間、化合物33では148分間および化合物13では219分間になった。

【図7b】 10^{-4} Mの濃度で試験した本発明化合物13(Cpd13)、化合物33(Cpd33)、化合物41(Cpd41)、化合物47(Cpd47)の抗酸化特徴を例示する。図7aはLDL酸化の動力学を示す。媒体における化合物の存在はまた、LDL酸化速度および形成されるジエンの合計量に対する効果を有した。化合物13および33は、ジエン酸化速度の著しい減少を誘導し(図7b)、化合物の非存在下での2.5nmol/分/mg LDLから化合物13および33の存在下でそれぞれ1.5および1.4nmol/分/mg LDLになった。

【図7c】 10^{-4} Mの濃度で試験した本発明化合物13(Cpd13)、化合物33(Cpd33)、化合物41(Cpd41)、化合物47(Cpd47)の抗酸化特徴を例示する。図7aはLDL酸化の動力学を示す。唯一化合物33および41は形成されるジエンの合計量の減少を誘導し(図7c)、化合物33および41についてのそれぞれ399および403nmol/mg LDLと比較して、化合物の非存在下では432.5nmol/mg LDLであった。

【図8a】 10^{-4} Mの濃度で試験した本発明化合物17(Cpd17)、化合物21(Cpd21)、化合物39(Cpd39)および化合物43(Cpd43)の抗酸化特徴

10

20

30

40

50

を例示する。L D L 酸化の動力学を図 8 a に示す。化合物の非存在下では、遅滞期は 6 7 . 3 分間であり、化合物 4 3 、 1 7 および 3 9 についてはそれぞれ 9 7 、 1 4 8 および 1 3 3 分間に増加した。

【図 8 b】 10^{-4} M の濃度で試験した本発明化合物 1 7 (C p d 1 7) 、化合物 2 1 (C p d 2 1) 、化合物 3 9 (C p d 3 9) および化合物 4 3 (C p d 4 3) の抗酸化特徴を例示する。図 8 b は、L D L 酸化の速度を表し、化合物 1 7 、 3 9 および 4 3 の存在下でのそれぞれの 1 . 8 、 1 . 2 および 2 . 2 nmol / 分 / mg と比較して、化合物の非存在下では 2 . 5 nmol / 分 / mg であった。

【図 8 c】 10^{-4} M の濃度で試験した本発明化合物 1 7 (C p d 1 7) 、化合物 2 1 (C p d 2 1) 、化合物 3 9 (C p d 3 9) および化合物 4 3 (C p d 4 3) の抗酸化特徴を例示する。図 8 c は酸化中に形成されるジエンの合計量を示す。唯一化合物 3 9 は形成されるジエンの合計量の顕著な減少を誘導し、化合物の非存在下では 4 3 2 . 3 nmol / mg であり、化合物 3 9 の存在下では 3 7 1 . 2 nmol / mg であった。共役ジエン形成のより長い遅滞期、ジエン形成の速度の低下および形成されるジエンの合計量の減少は、本発明化合物の抗酸化特徴を確認する 3 種のパラメータである。

【図 9 a】R K 1 3 細胞において P P A R / G a l 4 および P P A R / G a l 4 トランス活性化系を使用する本発明化合物の P P A R および P P A R アゴニスト特性の評価を示す。R K 1 3 細胞を、2 4 時間にについて 0 . 0 1 ~ 1 0 μ M の間に含まれる濃度で、化合物 2 と共にインキュベートした。結果を、異なる処置後の誘導倍率 (i n d u c t i o n f a c t o r) (化合物を伴って得られる発光シグナルと化合物を伴わずに得られる発光シグナルの比) として表す。誘導倍率が高いほど、P P A R または P P A R アゴニスト活性は強力である。図 9 a は、P P A R / G a l 4 トランス活性化系による化合物 2 の誘導倍率を示す。これらの誘導倍率の値を以下の表に示す。

【 0 4 1 4 】

【表 1】

化合物	処置	誘導倍率
Cpd 2	1 μ M	8.83
	10 μ M	18.49

化合物 2 の誘導倍率は 1 0 μ M 濃度で最大であり、 1 8 . 4 9 の値に到達した。

【図 9 b】図 9 b は、P P A R / G a l 4 トランス活性化系による化合物 2 の誘導倍率を示す。これらの誘導倍率の値を以下の表に示す。

【 0 4 1 5 】

【表 2】

化合物	処置	誘導倍率
Cpd 2	0.01 μ M	1.31
	0.03 μ M	1.18
	0.1 μ M	1.73
	0.3 μ M	4.58
	1 μ M	9.50
	3 μ M	16.64
	10 μ M	31.00

P P A R / G a l 4 系では、誘導倍率は 1 . 3 1 ~ 3 1 . 0 0 の範囲であり、媒体にお

10

20

30

40

50

ける化合物2の濃度によって増加する。

【図10a】COS-7細胞のPPAR/Gα14、PPAR/Gα14およびPPAR/Gα14トランス活性化系における本発明化合物のPPAR、PPARおよびPPARアゴニスト特性の評価を示す。COS-7細胞を、異なる濃度の本発明化合物と共に24時間、インキュベートした。結果を、異なる処置後の誘導倍率（化合物を伴って得られる発光シグナルと化合物を伴わずに得られる発光シグナルの比）として表す。図10aは図10bとともに、本発明化合物4(Cpd4)、化合物6(Cpd6)および化合物8(Cpd8)の誘導倍率を示す。図10aは、PPAR/Gα14トランス活性化系による化合物4(Cpd4)、化合物6(Cpd6)および化合物8(Cpd8)の誘導倍率を示す。これらの誘導倍率の値を以下の表に示す。

10

【0416】

【表3】

化合物	処置	誘導倍率
Cpd 4	1 μM	1.67
	10 μM	9.92
Cpd 6	1 μM	5.48
	10 μM	7.01
Cpd 8	1 μM	15.67
	10 μM	12.66

20

最大誘導倍率は、10 μMの濃度で化合物4について9.92、化合物6(10 μM)について7.01および化合物8(1 μM)について15.67であった。

【図10b】図10bは、PPAR/Gα14トランス活性化系による化合物4、化合物6および化合物8の誘導倍率を示す。これらの誘導倍率の値を以下の表に示す。

【0417】

【表4】

30

化合物	処置	誘導倍率
Cpd 4	1 μM	2.00
	10 μM	5.82
Cpd 6	1 μM	4.12
	10 μM	6.83
Cpd 8	1 μM	2.13
	10 μM	2.74

40

化合物4は10 μM濃度で5.82の最大誘導倍率を有した。最大誘導倍率は、化合物6(10 μM)について6.83および化合物8(10 μM)について2.74であった。

【図11a】本発明化合物13(Cpd13)の誘導倍率を例示する。図11aは、PPAR/Gα14トランス活性化系による化合物13の誘導倍率を示す。これらの誘導倍率の値を以下の表に示す。

【0418】

【表5】

化合物	処置	誘導倍率
Cpd 13	0.001 μ M	1.10
	0.003 μ M	1.58
	0.01 μ M	4.99
	0.03 μ M	10.89
	0.1 μ M	16.87
	0.3 μ M	15.95
	1 μ M	17.05

10

20

30

17.05 の最大誘導倍率は、1 μ M の濃度で観察された。

【図11b】図11bは、PPAR / Gal4トランス活性化系による化合物13の誘導倍率を示す。これらの誘導倍率の値を以下の表に示す。

【0419】

【表6】

化合物	処置	誘導倍率
Cpd 13	0.001 μ M	0.99
	0.003 μ M	1.15
	0.01 μ M	1.67
	0.03 μ M	2.18
	0.1 μ M	3.01
	0.3 μ M	3.66
	1 μ M	4.03
	3 μ M	3.89

4.03 の最大値は、1 μ M 濃度で認められた。

【図11c】図11cは、PPAR / Gal4トランス活性化系による化合物13の誘導倍率を示す。これらの誘導倍率の値を以下の表に示す。

【0420】

【表7】

化合物	処置	誘導倍率
Cpd 13	0.01 μ M	1.50
	0.03 μ M	2.17
	0.1 μ M	3.37
	0.3 μ M	14.00
	1 μ M	28.75
	3 μ M	27.72

40

28.75 の最大値は、1 μ M 濃度で認められた。

【図12a】本発明化合物23(Cpd23)の誘導倍率を例示する。図12aは、PPAR / Gal4トランス活性化系による化合物23の誘導倍率を示す。これらの誘導倍率を示す。

50

率の値を以下の表に示す。

【0421】

【表8】

化合物	処置	誘導倍率
Cpd 23	0.0003 μM	0.92
	0.001 μM	1.11
	0.003 μM	1.33
	0.01 μM	2.35
	0.03 μM	4.22
	0.1 μM	7.16
	0.3 μM	8.08
	1 μM	8.35
	3 μM	7.15

10

8.35 の最大値は、1 μM 濃度で認められた。

【図12b】図12bは、PPAR / Gal4トランス活性化系による化合物23の誘導倍率を示す。これらの誘導倍率の値を以下の表に示す。 20

【0422】

【表9】

化合物	処置	誘導倍率
Cpd 23	0.0003 μM	1.02
	0.001 μM	1.43
	0.003 μM	2.86
	0.01 μM	3.48
	0.03 μM	5.04
	0.1 μM	6.17
	0.3 μM	6.84
	1 μM	7.24
	3 μM	6.98

30

7.24 の最大値は、1 μM 濃度で認められた。

【図13a】本発明化合物29(Cpd29)の誘導倍率を例示する。図13aは、PPAR / Gal4トランス活性化系による化合物29の誘導倍率を示す。これらの誘導倍率の値を以下の表に示す。 40

【0423】

【表10】

化合物	処置	誘導倍率
Cpd 29	0.001 μ M	1.09
	0.003 μ M	1.20
	0.01 μ M	1.49
	0.03 μ M	2.85
	0.1 μ M	6.93
	0.3 μ M	12.51
	1 μ M	15.56
	3 μ M	15.75

10

15.75 の最大値は、3 μ M 濃度で認められた。

【図13b】図13bは、PPAR / Gal4トランス活性化系による化合物29の誘導倍率を示す。これらの誘導倍率の値を以下の表に示す。

【0424】

20

【表11】

化合物	処置	誘導倍率
Cpd 29	0.001 μ M	1.03
	0.003 μ M	1.07
	0.01 μ M	1.26
	0.03 μ M	1.63
	0.1 μ M	4.07
	0.3 μ M	11.61
	1 μ M	33.78
	3 μ M	60.81

30

87.56 の最大値は、10 μ M 濃度で認められた。

【図14a】本発明化合物31(Cpd31)の誘導倍率を示す。図14aは、PPAR / Gal4トランス活性化系による化合物31の誘導倍率を示す。これらの誘導倍率の値を以下の表に示す。

【0425】

40

【表12】

化合物	処置	誘導倍率
Cpd 31	0.001 μ M	1.10
	0.003 μ M	1.09
	0.01 μ M	1.23
	0.03 μ M	1.23
	0.1 μ M	1.23
	0.3 μ M	1.73
	1 μ M	1.88
	3 μ M	3.69
	10 μ M	6.03

10

6.03の最大値は、10 μ M濃度で認められた。

【図14b】図14bは、PPAR/Gα14トランス活性化系による化合物31の誘導倍率を示す。これらの誘導倍率の値を以下の表に示す。

20

【0426】

【表13】

化合物	処置	誘導倍率
Cpd 31	0.001 μ M	1.44
	0.003 μ M	2.19
	0.01 μ M	3.06
	0.03 μ M	4.87
	0.1 μ M	5.99
	0.3 μ M	6.96
	1 μ M	7.05
	3 μ M	7.79

30

7.79の最大値は、3 μ M濃度で認められた。

【図14c】図14cは、PPAR/Gα14トランス活性化系による化合物31の誘導倍率を示す。これらの誘導倍率の値を以下の表に示す。

【0427】

【表14】

化合物	処置	誘導倍率
Cpd 31	0.001 μ M	1.00
	0.003 μ M	1.05
	0.01 μ M	1.09
	0.03 μ M	1.16
	0.1 μ M	1.35
	0.3 μ M	2.67
	1 μ M	4.12
	3 μ M	10.82
	10 μ M	11.70

10

20

30

11.70 の最大値は、10 μ M 濃度で認められた。

【図15a】本発明化合物33（Cpd 33）の誘導倍率を例示する。図15aは、PPAR / Gα14トランス活性化系による化合物33の誘導倍率を示す。これらの誘導倍率の値を以下の表に示す。

【0428】

【表15】

化合物	処置	誘導倍率
Cpd 33	0.001 μ M	5.23
	0.003 μ M	15.18
	0.01 μ M	19.53
	0.03 μ M	19.71
	0.1 μ M	19.17
	0.3 μ M	20.82
	1 μ M	19.97

20.82 の最大値は、0.3 μ M 濃度で認められた。

【図15b】図15bは、PPAR / Gα14トランス活性化系による化合物33の誘導倍率を示す。これらの誘導倍率の値を以下の表に示す。

【0429】

【表16】

化合物	処置	誘導倍率
Cpd 33	0.001 μ M	1.18
	0.003 μ M	1.61
	0.01 μ M	2.65
	0.03 μ M	3.54
	0.1 μ M	4.88
	0.3 μ M	5.95
	1 μ M	6.93
	3 μ M	7.99
	10 μ M	6.30

10

7.99の最大値は、3 μ M濃度で認められた。

【図15c】図15cは、PPAR / Gal4トランス活性化系による化合物33の誘導倍率を示す。これらの誘導倍率の値を以下の表に示す。

【0430】

20

【表17】

化合物	処置	誘導倍率
Cpd 33	0.001 μ M	1.17
	0.003 μ M	1.23
	0.01 μ M	1.87
	0.03 μ M	5.29
	0.1 μ M	15.01
	0.3 μ M	33.89
	1 μ M	74.09
	3 μ M	90.84

30

90.84の最大値は、3 μ M濃度で認められた。

【図16a】本発明化合物35(Cpd35)の誘導倍率を例示する。図16aは、PPAR / Gal4トランス活性化系による化合物35の誘導倍率を示す。これらの誘導倍率の値を以下の表に示す。

【0431】

40

【表18】

化合物	処置	誘導倍率
Cpd 35	0.003 μM	1.41
	0.01 μM	1.54
	0.03 μM	2.53
	0.1 μM	7.47
	0.3 μM	15.51
	1 μM	24.33
	3 μM	23.70
	10 μM	21.03

10

24.33 の最大値は、1 μM 濃度で認められた。

【図17a】PPAR / Gal4トランス活性化系による本発明化合物37(Cpd 37)の誘導倍率を示す。これらの誘導倍率の値を以下の表に示す。

【0432】

【表19】

化合物	処置	誘導倍率
Cpd 37	0.01 μM	1.54
	0.03 μM	2.54
	0.1 μM	7.89
	0.3 μM	17.25
	1 μM	19.77
	3 μM	16.89

20

19.77 の最大値は、1 μM 濃度で認められた。

【図18a】本発明化合物39(Cpd 39)の誘導倍率を示す。図18aは、PPAR / Gal4トランス活性化系による化合物39の誘導倍率を示す。これらの誘導倍率の値を以下の表に示す。

【0433】

【表20】

化合物	処置	誘導倍率
Cpd 39	0.001 μM	1.08
	0.003 μM	1.17
	0.01 μM	3.19
	0.03 μM	7.69
	0.1 μM	9.68
	0.3 μM	10.16
	1 μM	10.42
	3 μM	9.96

40

10.42 の最大値は、1 μM 濃度で認められた。

50

【図18b】図18bは、PPAR / Gal4トランス活性化系による化合物39の誘導倍率を示す。これらの誘導倍率の値を以下の表に示す。

【0434】

【表21】

化合物	処置	誘導倍率
Cpd 39	0.001 μM	0.95
	0.003 μM	0.96
	0.01 μM	1.56
	0.03 μM	3.06
	0.1 μM	4.08
	0.3 μM	4.86
	1 μM	4.78
	3 μM	4.72

10

20

30

40

50

4.86の最大値は、0.3 μM濃度で認められた。図に示されるこれらの結果は、試験した本発明化合物がPPAR、PPARおよび/またはPPARリガンド活性を示し、従って、これらの核受容体の転写活性化を可能にすることを実証する。

【図19a】50mg/kg/日の用量で化合物を7日間、強制経口により処置したApoE2/E2トランスジェニックマウスのトリグリセリドおよびコレステロール代謝に対する化合物2(Cpd2)、化合物13(Cpd13)、化合物33(Cpd33)および化合物39(Cpd39)による処置の効果を例示する。図19aは、化合物2によって誘導される血漿トリグリセリドおよびコレステロールの減少を例示する。

【図19b】50mg/kg/日の用量で化合物を7日間、強制経口により処置したApoE2/E2トランスジェニックマウスのトリグリセリドおよびコレステロール代謝に対する化合物2(Cpd2)、化合物13(Cpd13)、化合物33(Cpd33)および化合物39(Cpd39)による処置の効果を例示する。19bは、化合物2によって誘導される血漿トリグリセリドおよびコレステロールの減少を例示する。

【図19c】図19cは、排除クロマトグラフィーによって評価され、化合物2による処置によって誘導されるリポ粒子中のトリグリセリドおよびコレステロールの分布を例示する。本来的に大きなリポ粒子におけるトリグリセリドおよびコレステロールの典型的な分布が観察された。このリポ粒子クラスにおけるトリグリセリドおよびコレステロールの減少は、異なる試験化合物による処置の後に認められた。

【図19d】19dは、排除クロマトグラフィーによって評価され、化合物2による処置によって誘導されるリポ粒子中のトリグリセリドおよびコレステロールの分布を例示する。本来的に大きなリポ粒子におけるトリグリセリドおよびコレステロールの典型的な分布が観察された。このリポ粒子クラスにおけるトリグリセリドおよびコレステロールの減少は、異なる試験化合物による処置の後に認められた。

【図20a】50mg/kg/日の用量で化合物を7日間、強制経口により処置したApoE2/E2トランスジェニックマウスのトリグリセリドおよびコレステロール代謝に対する化合物2(Cpd2)、化合物13(Cpd13)、化合物33(Cpd33)および化合物39(Cpd39)による処置の効果を例示する。図20aは、化合物13、33および39によって誘導される血漿トリグリセリドおよびコレステロールの減少を例示する。

【図20b】50mg/kg/日の用量で化合物を7日間、強制経口により処置したApoE2/E2トランスジェニックマウスのトリグリセリドおよびコレステロール代謝に対する化合物2(Cpd2)、化合物13(Cpd13)、化合物33(Cpd33)およ

び化合物 3 9 (C p d 3 9) による処置の効果を例示する。 2 0 b は、 化合物 1 3 、 3 3 および 3 9 によって誘導される血漿トリグリセリドおよびコレステロールの減少を例示する。

【図 2 0 c】図 2 0 c は、 排除クロマトグラフィーによって評価され、 化合物 1 3 、 3 3 および 3 9 による処置によって誘導されるリポ粒子中のトリグリセリドおよびコレステロールの分布を例示する。 本的に大きなリポ粒子におけるトリグリセリドおよびコレステロールの典型的な分布が観察された。 このリポ粒子クラスにおけるトリグリセリドおよびコレステロールの減少は、 異なる試験化合物による処置の後に認められた。

【図 2 0 d】図 2 0 d は、 排除クロマトグラフィーによって評価され、 化合物 1 3 、 3 3 および 3 9 による処置によって誘導されるリポ粒子中のトリグリセリドおよびコレステロールの分布を例示する。 本的に大きなリポ粒子におけるトリグリセリドおよびコレステロールの典型的な分布が観察された。 このリポ粒子クラスにおけるトリグリセリドおよびコレステロールの減少は、 異なる試験化合物による処置の後に認められた。

【図 2 1】樹状細胞分化による本発明化合物の干渉を例示する。 化合物 3 9 (10^{-6} M) を、 単球の樹状細胞への分化の D 0 で添加した。 分化 (サイトカイン GM - C S F および IL - 4 の存在下) の 6 日後、 樹状細胞をフローサイトメトリーにより分析した。 (- -) : コントロールのアイソタイプを伴う蛍光色素 - 結合 A b 。 (黒部分) : FITC (イソチオシアニン酸フルオレセイン) - 結合抗 CD 1 a A b または PE (フィコエリトリン) - 結合抗 CD 8 6 A b 。

【図 2 2】樹状細胞の L P S (リポ多糖) 誘導性成熟による本発明化合物の干渉を例示する。 樹状細胞を、 4 時間、 化合物 3 1 、 1 3 または 3 9 と共にインキュベートし、 次いで、 L P S で 1 6 時間、 刺激した。 C C R 7 および E L C 転写物を定量的 R T - P C R によって分析し、 サイトカイン T N F を E L I S A によって分析した。

【図 2 3】化合物 3 1 で処置するかまたは処置せず、 ナイーブ (n a i v e) C D 4 + T 細胞と共に 7 日間インキュベートした増加量の樹状細胞の存在下で行った混合リンパ球反応 (M L R) を例示する。 T 細胞増殖を、 B r d U (プロモデオキシウリジン) の組み入れによって決定した。

【図1a】

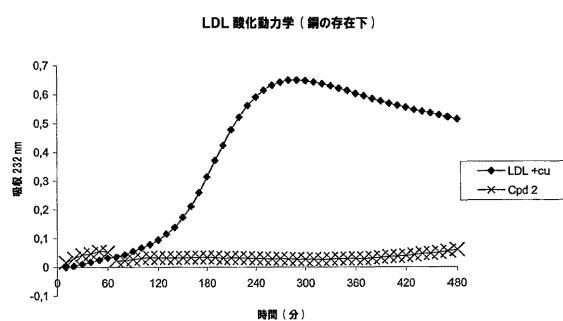


図1a

【図1b】

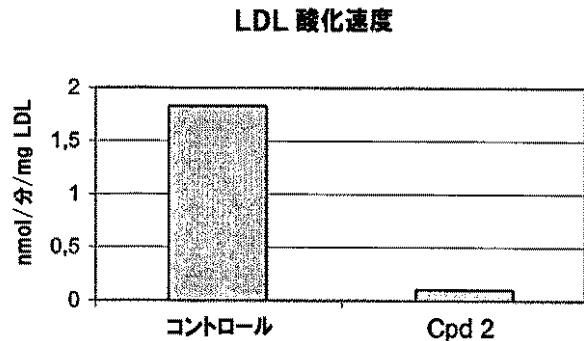


図1b

【図1c】

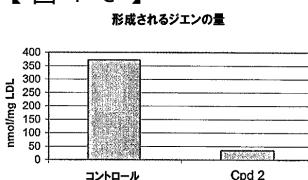


図1c

【図2a】

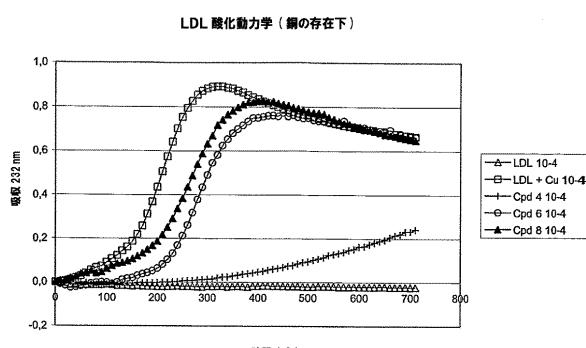


図2a

【図2b】

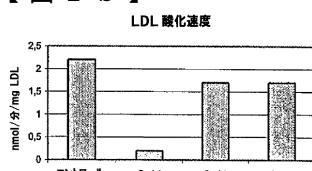


図2b

【図2c】

形成されるジエンの量

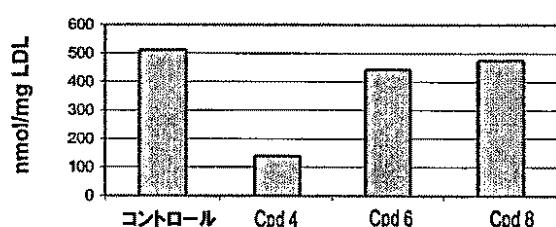


図2c

【図3a】

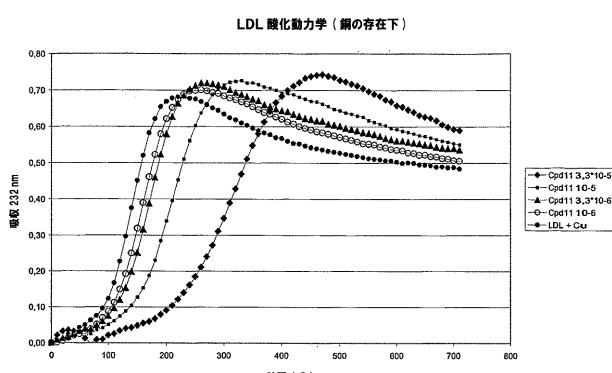


図3a

【図4a】

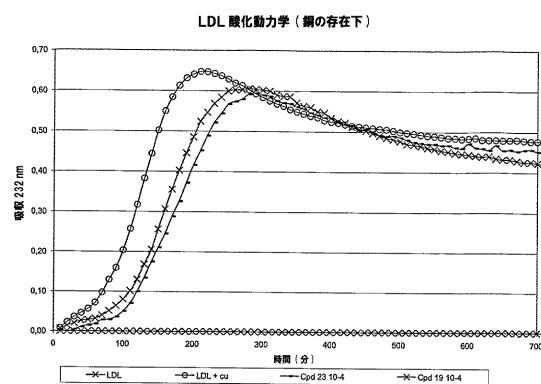


図4a

【図4b】

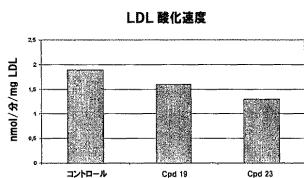


図4b

【図4c】

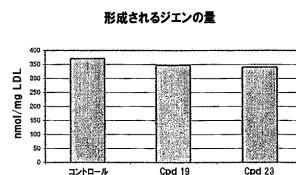


図4c

【図5a】

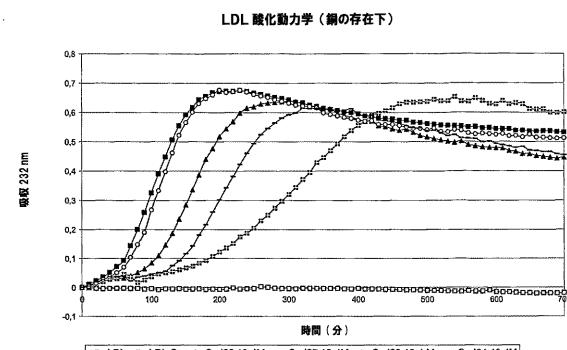


図5a

【図5b】

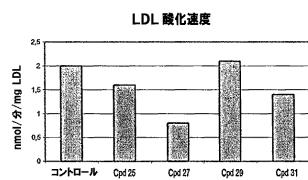


図5b

【図5c】

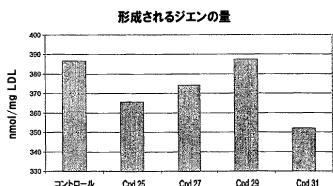


図5c

【図6a】

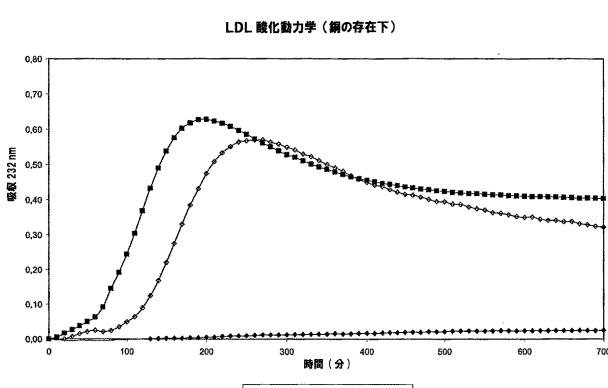


図6a

【図6b】

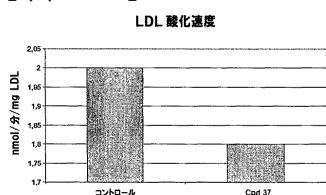


図6b

【図 6 c】

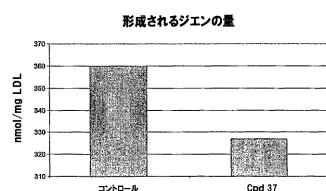


図 6c

【図 7 a】

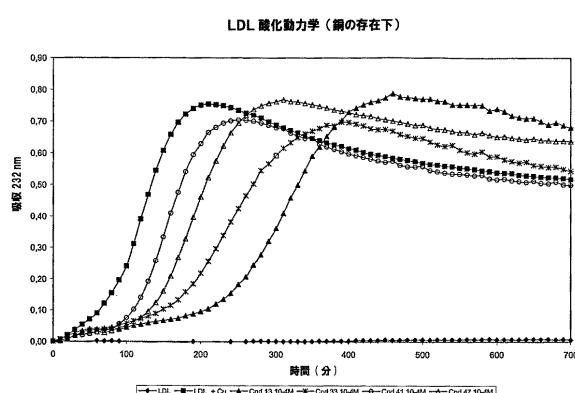


図 7a

【図 7 b】

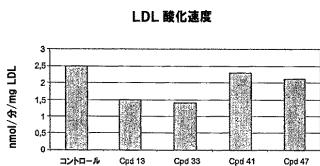


図 7b

【図 7 c】

形成されるジエンの量

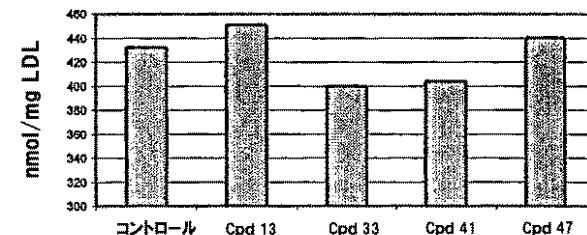


図 7c

【図 8 a】

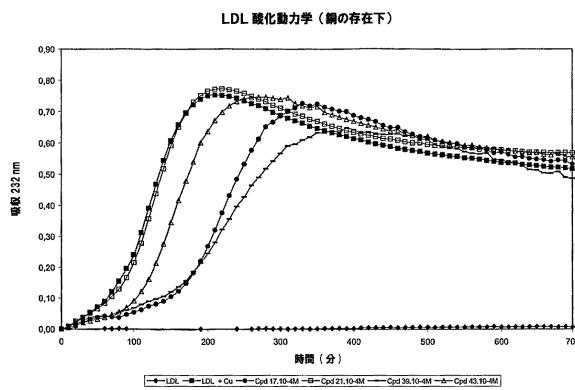


図 8a

【図 8 b】

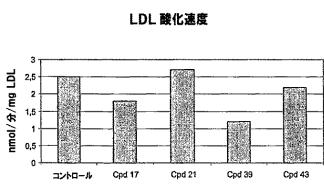


図 8b

【図 8 c】

形成されるジエンの量

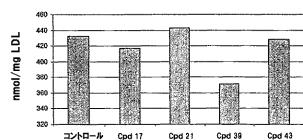
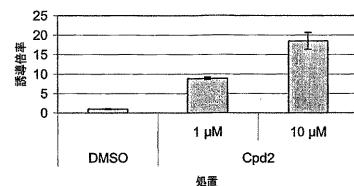
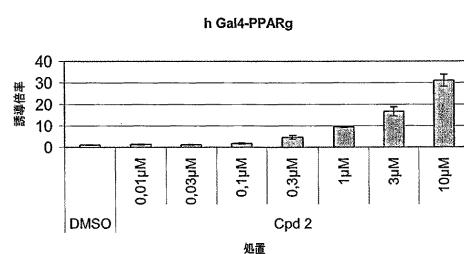


図 8c

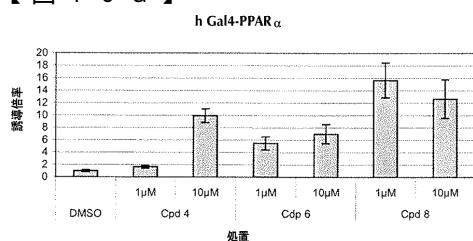
【図 9 a】

h Gal4-PPAR α 図 9a - PPAR α

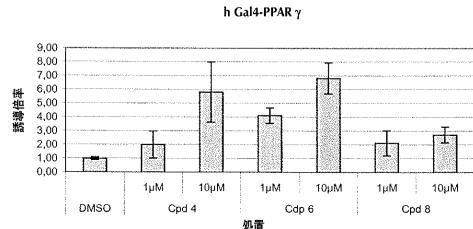
【図 9 b】

図 9b - PPAR γ

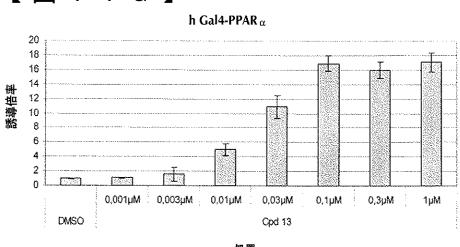
【図 10 a】

図 10a - PPAR α

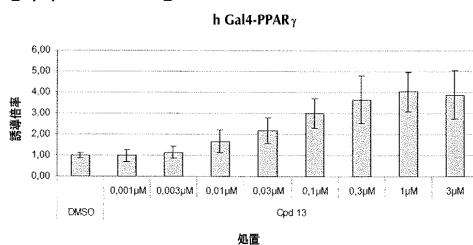
【図 10 b】

図 10b - PPAR γ

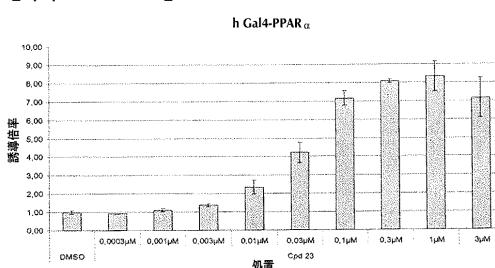
【図 11 a】

図 11a - PPAR α

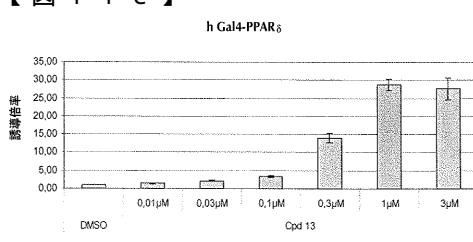
【図 11 b】

図 11b - PPAR γ

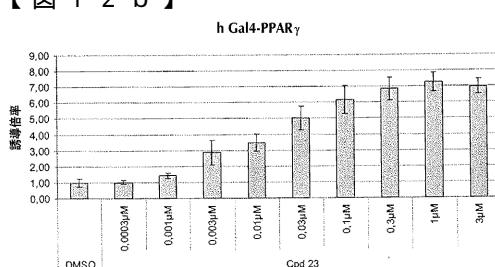
【図 12 a】

図 12a - PPAR α

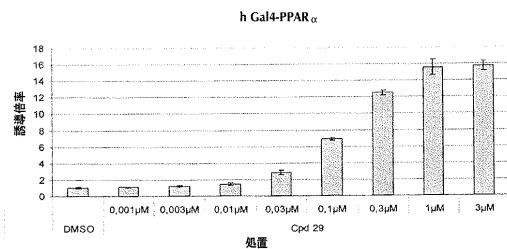
【図 11 c】

図 11c - PPAR δ

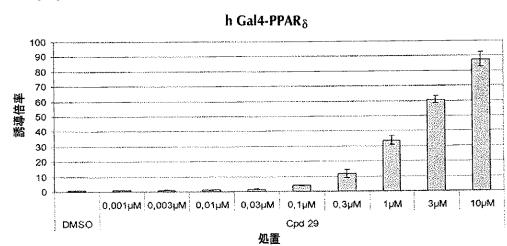
【図 12 b】

図 12b - PPAR γ

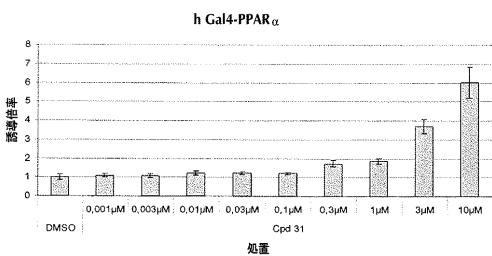
【図 13 a】

図 13a - PPAR α

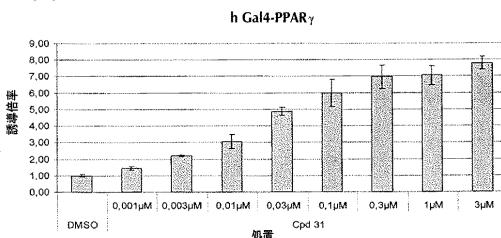
【図 13 b】

図 13b - PPAR δ

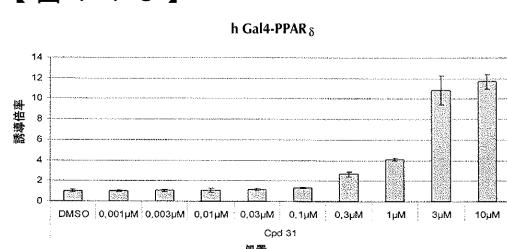
【図 14 a】

図 14a - PPAR α

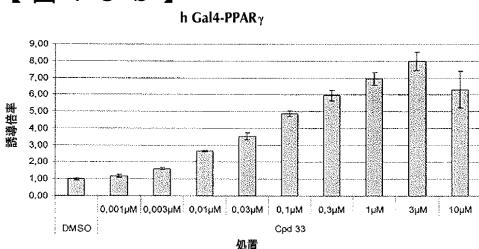
【図 14 b】

図 14b - PPAR γ

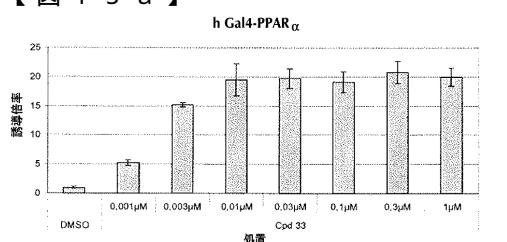
【図 14 c】

図 14c - PPAR δ

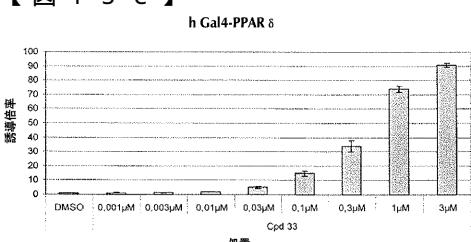
【図 15 b】

図 15b - PPAR γ

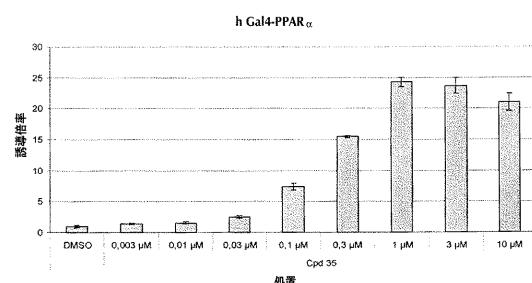
【図 15 a】

図 15a - PPAR α

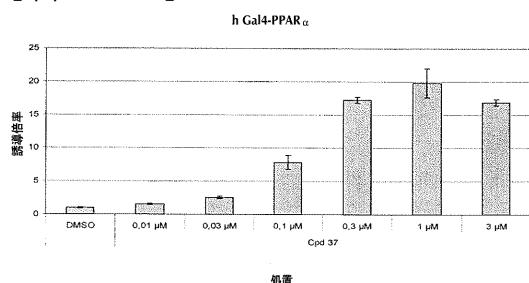
【図 15 c】

図 15c - PPAR δ

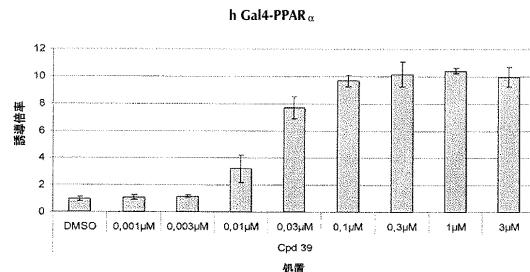
【図 16 a】

図 16a - PPAR α

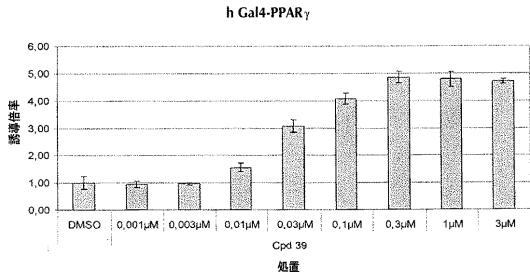
【図 17 a】

図 17a - PPAR α

【図 18 a】

図 18a - PPAR α

【図 18 b】

図 18b - PPAR γ

【図 19 a】

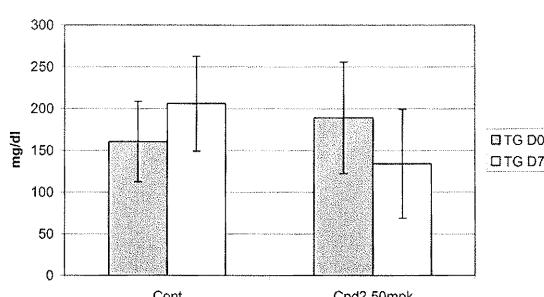


図 19a - 総トリグリセリド

【図 19 c】

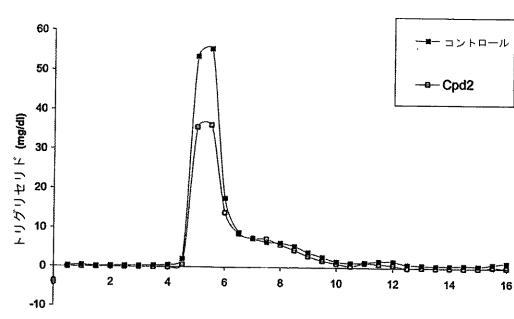


図 19 c - トリグリセリド分布

【図 19 b】

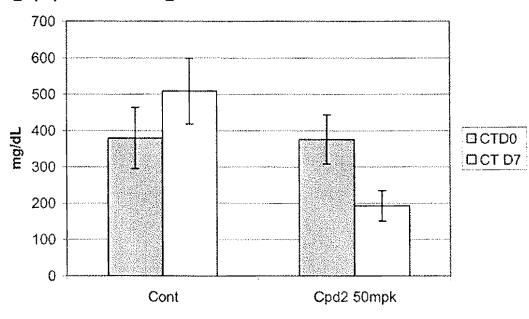


図 19b - 総コレステロール

【図 19 d】

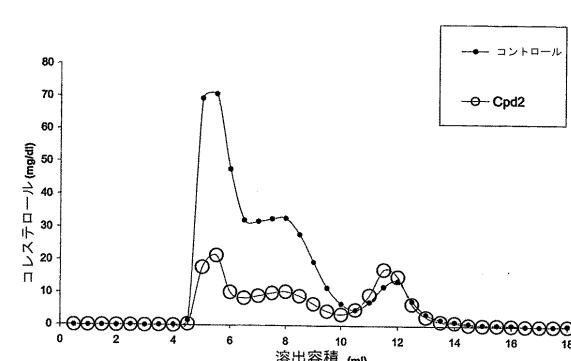


図 19 d - コレステロール分布

【図 20 a】

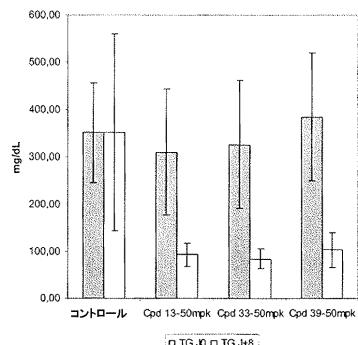


図 20a - 総トリグリセリド

【図 20 c】

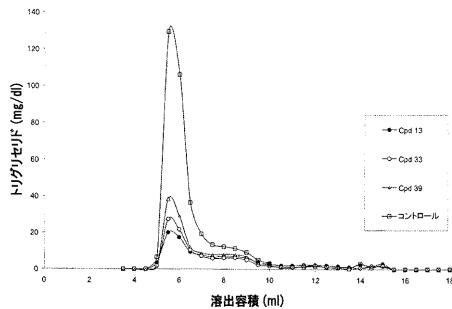


図 20c - トリグリセリド分布

【図 20 b】

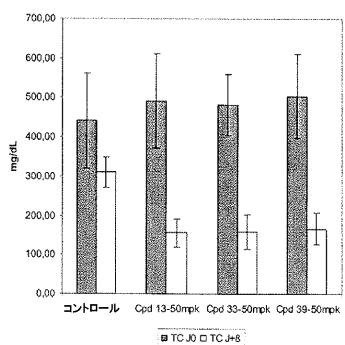


図 20b - 総コレステロール

【図 20 d】

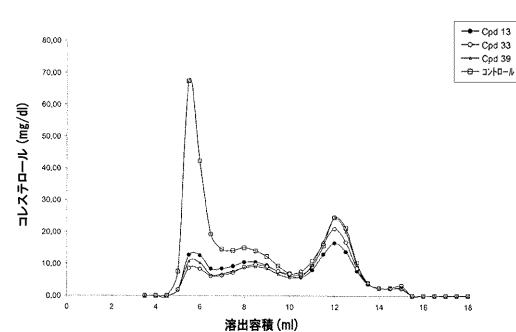


図 20d - コレステロール分布

【図 21】

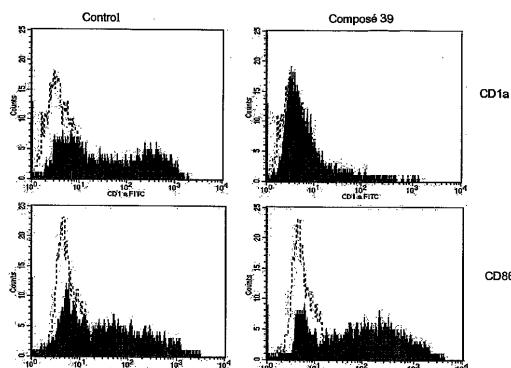


Figure 21

【図 22】

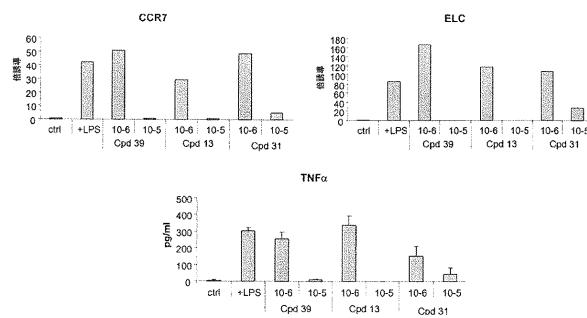


図 22

【図23】

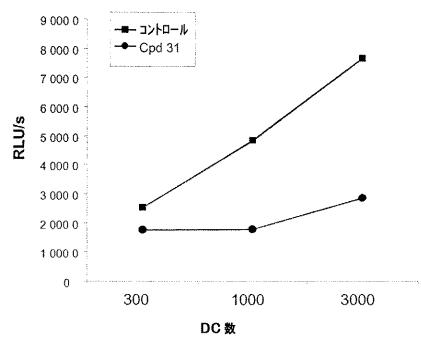


図23

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/FR2005/000040												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07C323/56 C07C59/90 C07D339/04 A61K31/192 A61K31/381 C07C323/62 C07C323/61														
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07C C07D A61K														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched														
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, INSPEC, COMPENDEX, CHEM ABS Data														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category *</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">US 5 523 302 A (CAIN GARY A ET AL) 4 June 1996 (1996-06-04) claims; tables 1,2</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-18</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">EP 0 659 743 A (HOECHST AG) 28 June 1995 (1995-06-28) page 5, line 35 – line 50; claims; table 1</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-18</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">DE 43 27 365 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 16 February 1995 (1995-02-16) composés 33-37, 57-58 et 70, pages 8-9claims</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-18</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	US 5 523 302 A (CAIN GARY A ET AL) 4 June 1996 (1996-06-04) claims; tables 1,2	1-18	Y	EP 0 659 743 A (HOECHST AG) 28 June 1995 (1995-06-28) page 5, line 35 – line 50; claims; table 1	1-18	Y	DE 43 27 365 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 16 February 1995 (1995-02-16) composés 33-37, 57-58 et 70, pages 8-9claims	1-18
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
Y	US 5 523 302 A (CAIN GARY A ET AL) 4 June 1996 (1996-06-04) claims; tables 1,2	1-18												
Y	EP 0 659 743 A (HOECHST AG) 28 June 1995 (1995-06-28) page 5, line 35 – line 50; claims; table 1	1-18												
Y	DE 43 27 365 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 16 February 1995 (1995-02-16) composés 33-37, 57-58 et 70, pages 8-9claims	1-18												
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.												
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the International filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed														
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the International search report												
20 May 2005		31/05/2005												
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Seelmann, M												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR2005/000040

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See Supplemental Sheet PCT/ISA/210

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR2005/000040

Continuation of Box II.2

The current claims 1-12, 14 and 16-18 relate to a very large number of compounds, the preparation thereof and medical uses. However, the requisite support (PCT Article 6) and/or disclosure (PCT Article 5) can be found only for a very small number of these claimed compounds (compounds 2, 4, 6 and 8 are in fact the only ones). In the present case the claims lack the proper support and the invention lacks the requisite disclosure in the description to such an extent that it is not possible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. The search was therefore limited to the parts of the claims that are supported and disclosed, namely the parts treating compounds of the general formula (I) such as $X_7 = G_7-CR_1-CO_2H$, where R and R' can be any substituent.

The applicant is advised that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II. After entry into the regional phase before the EPO, however, an additional search can be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, C-VI, 8.5) if the defects that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been remedied.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR2005/000040

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 5523302	A	04-06-1996	US	5739163 A		14-04-1998
EP 0659743	A	28-06-1995	EP	0659743 A1		28-06-1995
DE 4327365	A	16-02-1995	DE	4327365 A1		16-02-1995
			AU	7653394 A		14-03-1995
			CA	2169187 A1		23-02-1995
			WO	9505358 A1		23-02-1995
			EP	0712388 A1		22-05-1996
			JP	9501670 T		18-02-1997

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR2005/000040

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
 CIB 7 C07C323/56 C07C59/90 C07D339/04 A61K31/192 A61K31/381
 C07C323/62 C07C323/61

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
 CIB 7 C07C C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, INSPEC, COMPENDEX, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 5 523 302 A (CAIN GARY A ET AL) 4 juin 1996 (1996-06-04) revendications; tableaux 1,2	1-18
Y	EP 0 659 743 A (HOECHST AG) 28 juin 1995 (1995-06-28) page 5, ligne 35 - ligne 50; revendications; tableau 1	1-18
Y	DE 43 27 365 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 16 février 1995 (1995-02-16) composés 33-37, 57-58 et 70, pages 8-9revendications	1-18

 Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (elle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

& document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20 mai 2005

31/05/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Seelmann, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2005/000040

Cadre II Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. Les revendications n°^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. Les revendications n°^{os} se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
voir FEUILLE ANNEXÉE PCT/ISA/210
3. Les revendications n°^{os} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre III Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y réfèrent ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°^{os}
4. Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°^{os}

Remarque quant à la réserve

- Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

Demande internationale No. PCT/FR2005 /000040

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre II.2

Les revendications 1-12, 14, 16-18 présentes ont trait à une très grande variété de composés, leur préparation et applications médicales. Un fondement au sens de l'Article 6 PCT et/ou un exposé au sens de l'Article 5 PCT ne peut cependant être trouvé que pour un nombre très restreint de ces composés revendiqués (composés 2, 4, 6 et 8 sont en effet les seuls exemplifiés). Dans le cas présent, les revendications manquent à un tel point de fondement et l'exposé de l'invention dans la description est si limité qu'une recherche significative couvrant tout le spectre revendiqué est impossible. Par conséquent, la recherche a été limitée aux parties des revendications qui présentent un fondement et un exposé, c'est à dire les parties ayant trait aux composés de formule générale (I) tels que $X7 = G7-CRR'-CO2H$ avec R et R' pouvant être n'importe quel substituant.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II. Si la demande devait être poursuivie dans la phase régionale devant l'OEB, il est rappelé au déposant qu'une recherche pourrait être effectuée durant la procédure d'examen devant l'OEB (voir Directive OEB C-VI, 8.5) à condition que les problèmes ayant conduit à la déclaration conformément à l'Article 17(2) PCT aient été résolus.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Informations relatives aux membres de familles de brevets

Document International No
PCT/FR2005/000040

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
US 5523302	A	04-06-1996	US	5739163 A		14-04-1998
EP 0659743	A	28-06-1995	EP	0659743 A1		28-06-1995
DE 4327365	A	16-02-1995	DE	4327365 A1		16-02-1995
			AU	7653394 A		14-03-1995
			CA	2169187 A1		23-02-1995
			WO	9505358 A1		23-02-1995
			EP	0712388 A1		22-05-1996
			JP	9501670 T		18-02-1997

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	
A 6 1 K 31/216 (2006.01)	A 6 1 K 31/216	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/10 (2006.01)	A 6 1 P 17/10	
A 6 1 P 17/16 (2006.01)	A 6 1 P 17/16	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 39/00 (2006.01)	A 6 1 P 39/00	
A 6 1 K 31/385 (2006.01)	A 6 1 K 31/385	
A 6 1 K 31/5375 (2006.01)	A 6 1 K 31/5375	
A 6 1 K 8/36 (2006.01)	A 6 1 K 8/36	
A 6 1 K 8/37 (2006.01)	A 6 1 K 8/37	
A 6 1 K 8/46 (2006.01)	A 6 1 K 8/46	
A 6 1 K 8/49 (2006.01)	A 6 1 K 8/49	
A 6 1 Q 19/08 (2006.01)	A 6 1 Q 19/08	
C 0 7 D 339/04 (2006.01)	C 0 7 D 339/04	
C 0 7 D 295/08 (2006.01)	C 0 7 D 295/08	

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

(72)発明者 カリーヌ・コーモン - ベルトラン

フランス、エフ - 5 9 2 3 6 フレランジアン、リュ・デュ・ポン・ルージュ 3 9 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 1 4 4 アク、ル・ボワ・デュ・ペロワ 2 番

F ターム(参考) 4C023 MA01

4C083 AC231 AC341 AC761 AC861 CC02 EE05 EE12 EE13 EE14 FF01
 4C086 AA01 AA02 BB04 BC73 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA42 ZA59
 ZA70 ZA89 ZB11 ZC33 ZC35 ZC52 ZC80
 4C206 AA01 AA02 AA03 DA30 DB25 DB43 JA22 JA32 KA01 MA01
 MA04 NA14 ZA36 ZA42 ZA59 ZA70 ZA89 ZB11 ZC33 ZC35
 ZC52 ZC80
 4H006 AA01 AA03 AB12 AB20 AB23 AB27