

(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. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 C 323/12 (2006.01)</b>	C O 7 C 323/12 C S P	4 C O 2 3
<b>C O 7 C 69/708 (2006.01)</b>	C O 7 C 69/708 Z	4 C O 8 3
<b>C O 7 C 59/84 (2006.01)</b>	C O 7 C 59/84	4 C O 8 6
<b>C O 7 C 323/22 (2006.01)</b>	C O 7 C 323/22	4 C 2 O 6
<b>C O 7 C 323/17 (2006.01)</b>	C O 7 C 323/17	4 H O O 6
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
(86) (22) 出願日	平成17年1月7日 (2005.1.7)		ジェンフィット
(85) 翻訳文提出日	平成18年9月8日 (2006.9.8)		G E N F I T
(86) 国際出願番号	PCT/FR2005/000040		フランス、エフー59120ルー、アヴニ
(87) 国際公開番号	W02005/073184		ユ・ウージェーヌ・アヴィネ885番、リ
(87) 国際公開日	平成17年8月11日 (2005.8.11)		ール・メトロポール、パルク・ウーロサン
(31) 優先権主張番号	0400123		テ
(32) 優先日	平成16年1月8日 (2004.1.8)	(74) 代理人	100081422
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		弁理士 田中 光雄
(31) 優先権主張番号	0409257	(74) 代理人	100116311
(32) 優先日	平成16年9月1日 (2004.9.1)		弁理士 元山 忠行
(33) 優先権主張国	フランス (FR)	(74) 代理人	100122301
			弁理士 富田 憲史
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 1, 3-ジフェニルプロプ-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】

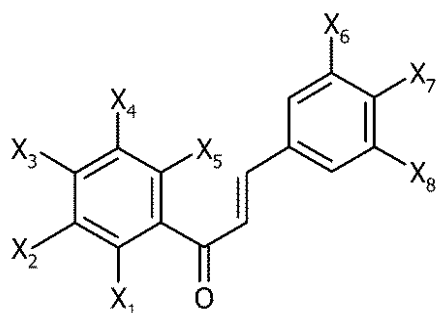
本発明は、置換1, 3-ジフェニルプロプ-2-エン-1-オン誘導体化合物、該化合物を含有する薬学的および/または化粧品組成物、ならびに治療薬および化粧品におけるその適用に関する。本発明はまた、前記誘導体を調製するための方法に関する。

## 【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 - ジフェニルプロブ - 2 - エン - 1 - オンから誘導される化合物：

## 【化 1】



(I)

10

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 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、  
20 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： $-CONR_b$   $R_c$  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、  
40

$X_i$ （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、  
50

・  $X_6$  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  $(G_i - R_i)_n - G'_i - R'_i$ （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。

【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。

40

【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 - シクロヘキシルエチルチオ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - カルボ

50

キシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフエニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;  
 1 - ( 2 , 5 - ジヒドロキシ - 3 , 4 , 6 - トリメチルフエニル ) - 3 - ( 4 - カルボキ  
 シジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフエニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;  
 1 - ( 2 , 5 - ジメトキシ - 3 , 4 , 6 - トリメチルフエニル ) - 3 - ( 4 - カルボキシ  
 ジメチルメトキシ - 3 , 5 - ジメチルフエニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;  
 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 -  
 3 , 5 - ジメチルフエニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;  
 1 - ( 2 , 5 - ジメトキシフェニル ) - 3 - ( 4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3  
 , 5 - ジメチルフエニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;  
 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 10  
 シ - 3 , 5 - ジメチルフエニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;  
 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 - ジメチルフエニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;  
 1 - ( 4 - ( ペンチ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 - ジメチルフエニル) プロブ - 2 - エン - 1  
 - オン ;  
 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 - ジメチルフエニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;  
 1 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフエニル ) - 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 - ジメチルフエニル) プロブ - 2 - エン ( e 20  
 ne ) - 1 - オン ;  
 1 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフエニル ) - 3 - ( 4 - カルボキシジメチルメ  
 チルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフエニル) プロブ - 2 - エン ( ene ) - 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 - 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  
 メチルフエニル) プロブ - 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 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフエニル) プロブ  
 - 2 - エン - 1 - オン ;  
 1 - ( 4 - メチルチオフエニル ) - 3 - ( 4 - tert - ブチルオキシカルボニルジメチ 30  
 ルメチルオキシ - 3 , 5 - ジブロモフェニル) プロブ - 2 - エン ( ene ) - 1 - オン ;  
 1 - ( 4 - メチルチオフエニル ) - 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 ( ene ) - 1 - オン ;  
 1 - ( 4 - シクロヘキシル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 - ジメチルフエニル) 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 - カルボキシジメチルメチ  
 ルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフエニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;  
 1 - ( 4 - メチルチオ - 3 , 5 - ジメチルフエニル ) - 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 - ジメチルフエニル) プロブ - 2 - エン - 1 40  
 - オン ;  
 1 - ( 4 - メチルチオ - 3 , 5 - ジメチルフエニル ) - 3 - ( 4 - カルボキシジメチルメ  
 チルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフエニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;  
 1 - ( 4 - プロピルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフエニル ) - 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 - ジメチルフエニル) プロブ - 2 - エン  
 - 1 - オン ;  
 1 - ( 4 - プロピルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフエニル ) - 3 - ( 4 - カルボキシジメチ  
 ルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフエニル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;  
 1 - ( 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチルフエニル ) - 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 - ジメチルフエニル) プロブ - 2 - エン - 1 - 50

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

50

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 - 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 - 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 ;

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 ;

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 ;

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 ;

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 ;

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 ;

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 ;

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 ;

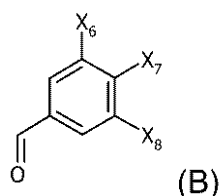
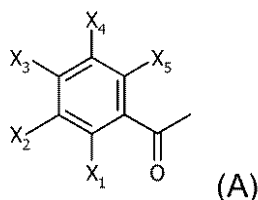
1 - ( 4 - メトキシ - 3 - トリフルオロメチルフェニル ) - 3 - ( 4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロブ - 2 - エン - 1 - オン

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 14】

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 ) プロブ - 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 ) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

10

20

30

40

50

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のおよび / 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可能である。

10

【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。

20

【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戦略の必要性は、世界的な急務となってきている。

【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。

30

【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をもたらされる。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。

40

【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、フィブラート系薬剤のような 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）。フィブラート療法は、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。フィブラート系薬剤はまた、食物

50



摂取およびレプ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、細胞分化に関与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-kB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与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（cardcino genesis）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、しかしまた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産生される。ROSは、ヒドロキシルラジカル（OH<sup>•</sup>）、スーパーオキシドアニオン（O<sub>2</sub><sup>•-</sup>）、過酸化水素（H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>）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、繊維性皮膚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、繊維性皮膚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、繊維性皮膚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、腫瘍壊死因子 (TNF - 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。繊維性皮膚の破裂は閉塞性血栓から生じ得る。

#### 【0021】

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。

#### 【0022】

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) 。

#### 【0023】

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ンネル、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。

#### 【0024】

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。本発明者らは、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 (naive) 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。

#### 【0025】

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。

#### 【0026】

【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. 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

【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

10

20

30

40

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)「PPARgamma 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 (Komuves, 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
- 【非特許文献8】ゴセット, P (Gosset, P)、チャーボニアー 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)、トロテイン 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 (Nencioni A)、グルネバッハ F (Grunebach F)、ゾビーウラスキー A (Zobywlaszki A)、デンスリンガー C (Denzlinger C)、ブルガー W (Brugger W)、ブrossart 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)、カブロン 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 40
- 【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
- 【非特許文献12】メイツ, JM (Mates, JM)、C. ペレス - 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 need for antioxidants that penetrate the blood brain barrier.」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 ischemic 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のおよび / 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化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】

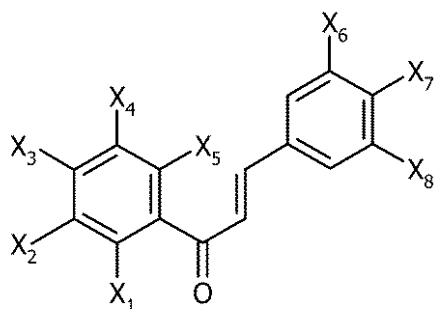
これらおよび他の目的は、特に、以下の一般式(I)によって表される置換1, 3 - ジフェニルプロブ - 2 - エン - 1 - オン誘導体を対象物として有する本発明によって達成される：

10

20

30

## 【化 1】



(I)

10

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、

20

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、

30

$X_i$  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、

40

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

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。

【 0 0 3 3 】

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

【 0 0 3 4 】

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。

【 0 0 3 5 】

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。

【 0 0 3 6 】

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。

20

【 0 0 3 7 】

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。

【 0 0 3 8 】

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（Ⅰe）によって表される化合物に関する。

【 0 0 3 9 】

さらにより好ましくは、一般式（Ⅰe）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。

30

【 0 0 4 0 】

本発明の別の特定の目的は、一般式（Ⅰe）（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。

【 0 0 4 1 】

本発明の別の特定の目的は、一般式（Ⅰe）（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。

【 0 0 4 2 】

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。

40

【 0 0 4 3 】

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。

【 0 0 4 4 】

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。

50

## 【 0 0 4 5 】

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。

## 【 0 0 4 6 】

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。

## 【 0 0 4 7 】

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。

10

## 【 0 0 4 8 】

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。

## 【 0 0 4 9 】

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。

20

## 【 0 0 5 0 】

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、チオフエ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。

30

## 【 0 0 5 1 】

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。

## 【 0 0 5 2 】

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。

## 【 0 0 5 3 】

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）を指す。アルキル鎖については先に規定されている。

## 【 0 0 5 4 】

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。

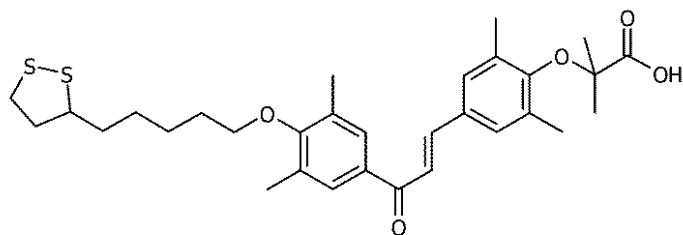
40

## 【 0 0 5 5 】

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：

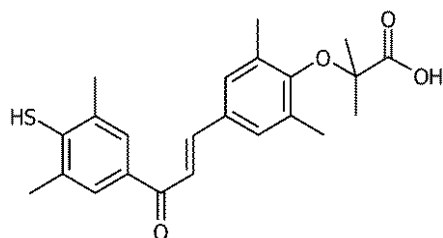
1 - ( 4 - ( ( R , S ) - 5 - [ 1 , 2 ] ジチオラン - 3 - イルペンチルオキシ ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 3 - ( 4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロブ - 2 - エン - 1 - オン :

## 【化 2】



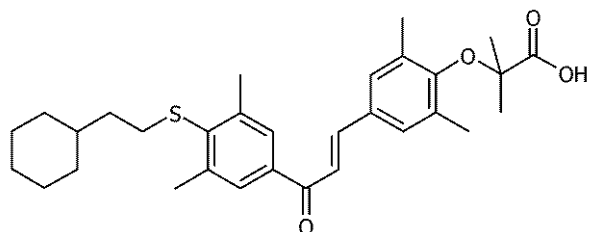
1 - ( 4 - メルカプト - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 3 - ( 4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロパ - 2 - エン - 1 - オン : 10

## 【化 3】



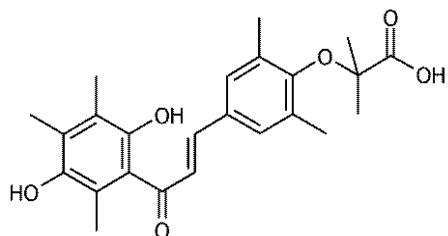
1 - ( 4 - シクロヘキシルエチルチオ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 3 - ( 4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロパ - 2 - エン - 1 - オン : 20

## 【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 ) プロパ - 2 - エン - 1 - オン : 30

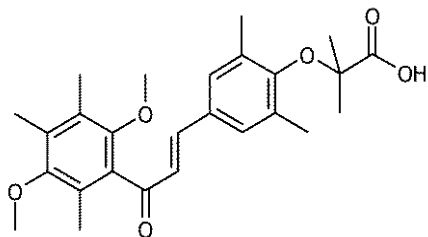
## 【化 5】



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 ) プロパ - 2 - エン - 1 - オン : 40



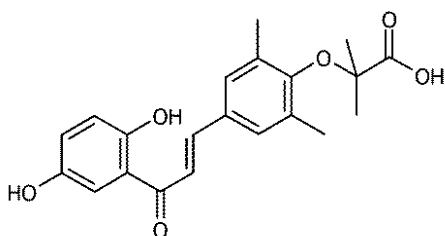
## 【化 6】



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 - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロブ - 2 - エン - 1 - オン :

10

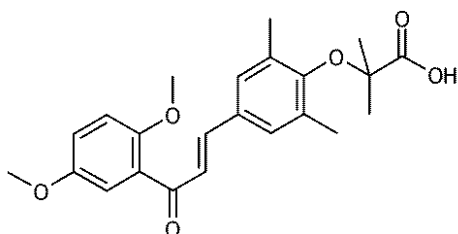
## 【化 7】



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 :

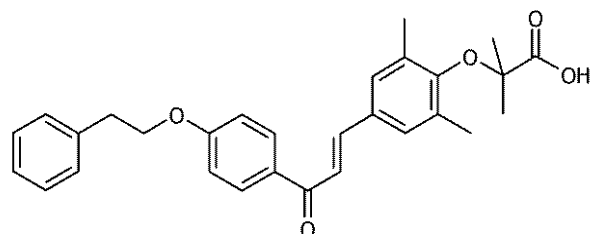
## 【化 8】



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 :

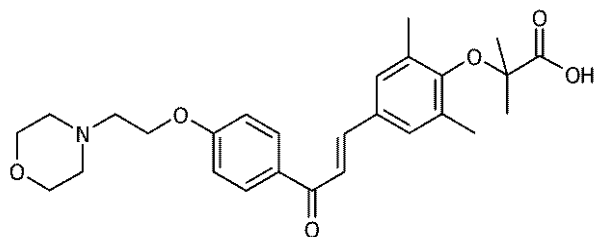
## 【化 9】



40

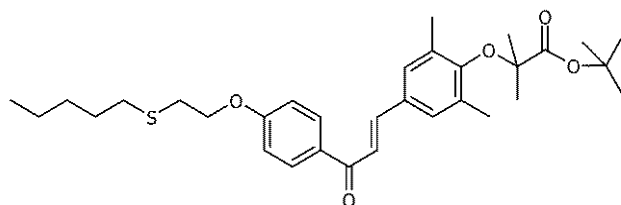
1 - ( 4 - ( モルホリン - 4 - イルエチルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( 4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロブ - 2 - エン - 1 - オン :

## 【化 1 0】



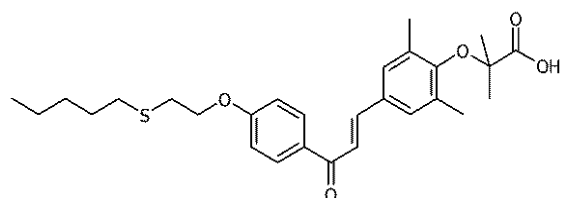
1 - ( 4 - ( ペンチルチオエチルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( 4 - t e r t - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロプ - 2 - エン - 1 - オン :

## 【化 1 1】



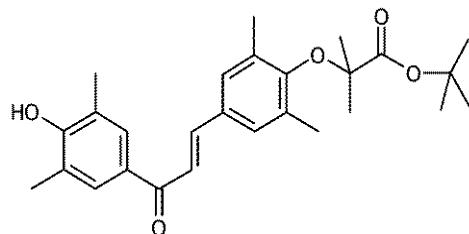
1 - ( 4 - ( ペンチルチオエチルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( 4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロプ - 2 - エン - 1 - オン :

## 【化 1 2】



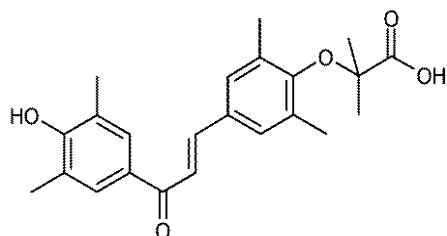
1 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 3 - ( 4 - t e r t - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロプ - 2 - エン ( e n e ) - 1 - オン :

## 【化 1 3】



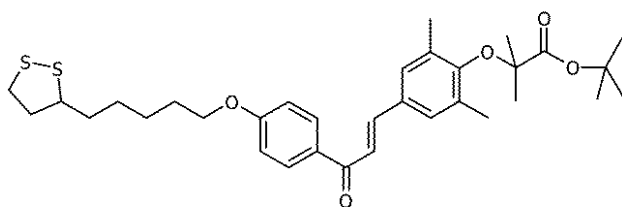
1 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 3 - ( 4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロプ - 2 - エン ( e n e ) - 1 - オン :

## 【化 1 4】



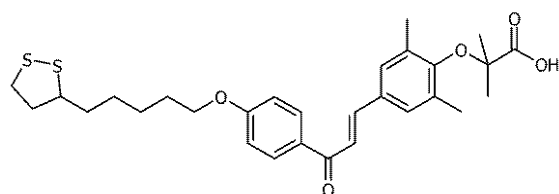
1 - ( 4 - ( ( R , S ) - 5 - [ 1 , 2 ] ジチオラン - 3 - イルペンチルオキシ ) フェニ  
ル ) - 3 - ( 4 - tert - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジ  
メチルフェニル ) プロブ - 2 - エン - 1 - オン :

## 【化 1 5】



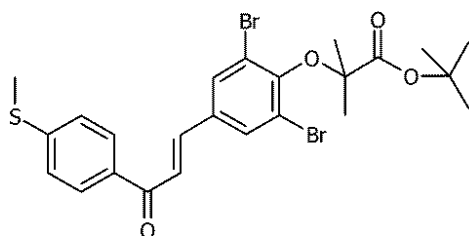
1 - ( 4 - ( ( R , S ) - 5 - [ 1 , 2 ] ジチオラン - 3 - イルペンチルオキシ ) フェニ  
ル ) - 3 - ( 4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロブ  
- 2 - エン - 1 - オン :

## 【化 1 6】



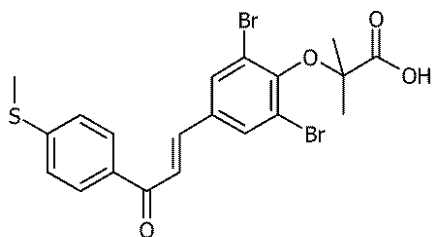
1 - ( 4 - メチルチオフエニル ) - 3 - ( 4 - tert - ブチルオキシカルボニルジメチ  
ルメチルオキシ - 3 , 5 - ジブロモフェニル ) プロブ - 2 - エン ( ene ) - 1 - オン :

## 【化 1 7】



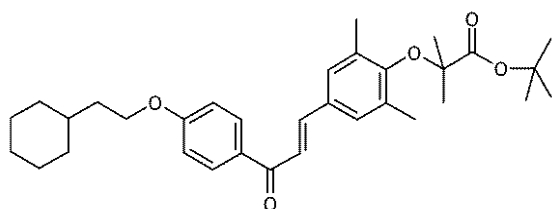
1 - ( 4 - メチルチオフエニル ) - 3 - ( 4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5  
- ジブロモフェニル ) プロブ - 2 - エン ( ene ) - 1 - オン :

## 【化 1 8】



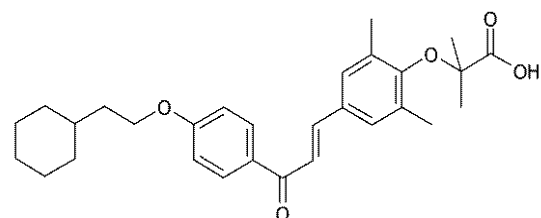
1 - ( 4 - シクロヘキシルエチルオキシフェニル ) - 3 - ( 4 - t e r t - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロプ - 2 - エン - 1 - オン :

## 【化 1 9】



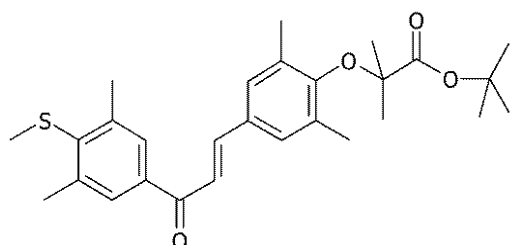
1 - ( 4 - シクロヘキシルエチルオキシフェニル ) - 3 - ( 4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロプ - 2 - エン - 1 - オン :

## 【化 2 0】



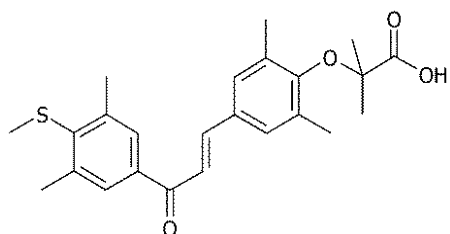
1 - ( 4 - メチルチオ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 3 - ( 4 - t e r t - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロプ - 2 - エン - 1 - オン :

## 【化 2 1】



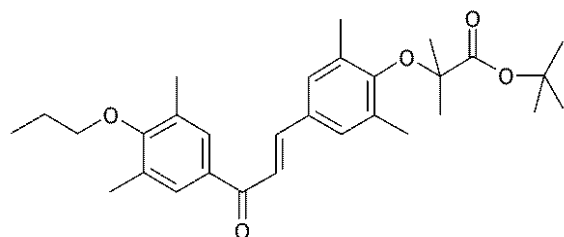
1 - ( 4 - メチルチオ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 3 - ( 4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロプ - 2 - エン - 1 - オン :

## 【化 2 2】



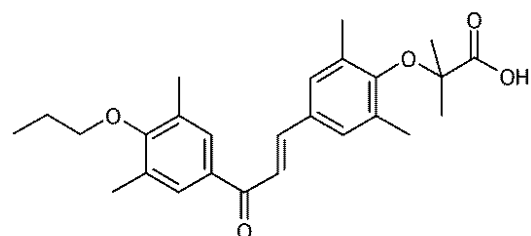
1 - ( 4 - プロピルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 3 - ( 4 - t e r t - ブチル  
オキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロプ - 2 - エン  
- 1 - オン :

## 【化 2 3】



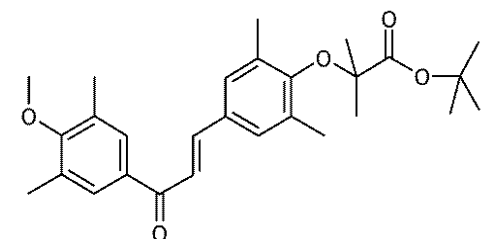
1 - ( 4 - プロピルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 3 - ( 4 - カルボキシジメチ  
ルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロプ - 2 - エン - 1 - オン :

## 【化 2 4】



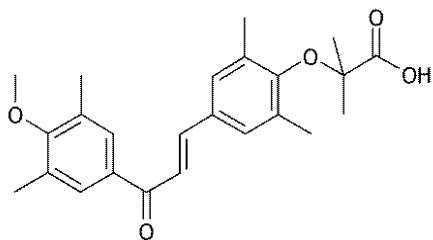
1 - ( 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 3 - ( 4 - t e r t - ブチルオキシ  
カルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロプ - 2 - エン - 1 -  
オン :

## 【化 2 5】



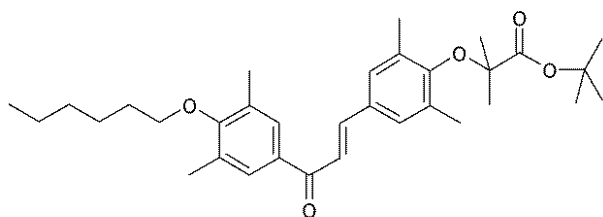
1 - ( 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 3 - ( 4 - カルボキシジメチルメチ  
ルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロプ - 2 - エン - 1 - オン :

## 【化 2 6】



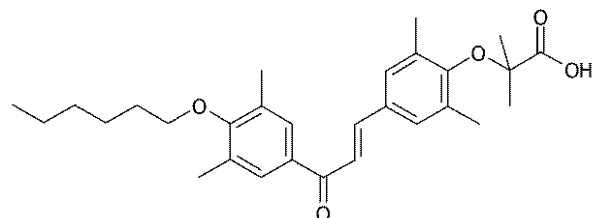
1 - ( 4 - ヘキシルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 3 - ( 4 - t e r t - ブチル  
オキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロプ - 2 - エン  
- 1 - オン :

## 【化 2 7】



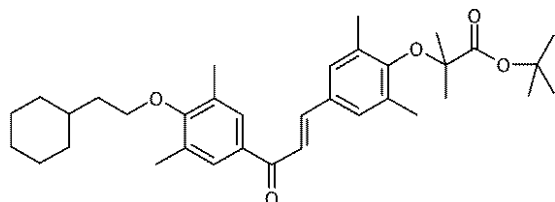
1 - ( 4 - ヘキシルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 3 - ( 4 - カルボキシジメチ  
ルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロプ - 2 - エン - 1 - オン :

## 【化 2 8】



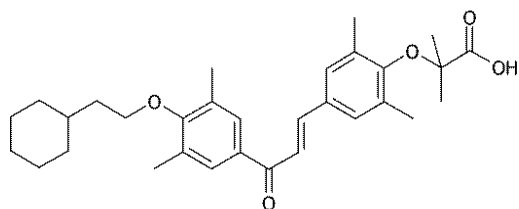
1 - ( 4 - シクロヘキシルエチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 3 - ( 4 - t e  
r t - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロ  
プ - 2 - エン - 1 - オン :

## 【化 2 9】



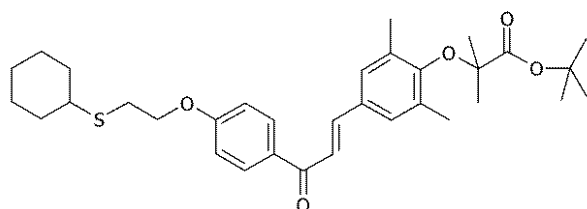
1 - ( 4 - シクロヘキシルエチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 3 - ( 4 - カル  
ボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロプ - 2 - エン - 1 - オン  
:

## 【化 3 0】



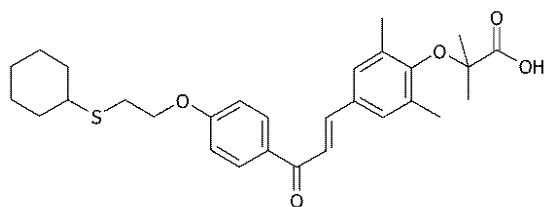
1 - ( 4 - シクロヘキシルチオエチルオキシフェニル ) - 3 - ( 4 - t e r t - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロプ - 2 - エン - 1 - オン : 10

## 【化 3 1】



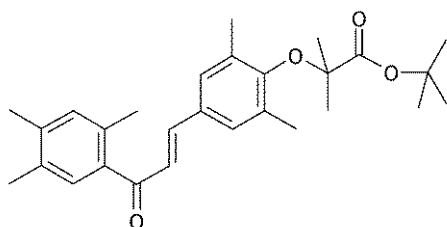
1 - ( 4 - シクロヘキシルチオエチルオキシフェニル ) - 3 - ( 4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロプ - 2 - エン - 1 - オン : 20

## 【化 3 2】



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 ) プロプ - 2 - エン - 1 - オン : 30

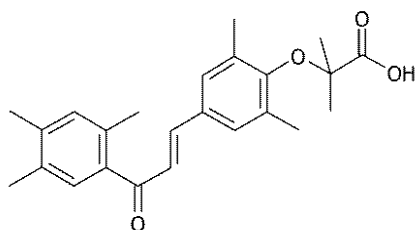
## 【化 3 3】



40

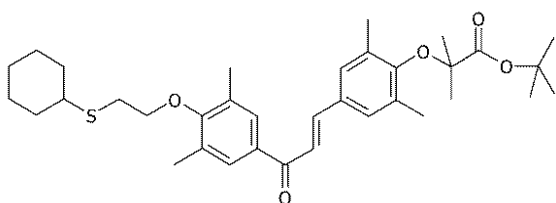
1 - ( 2 , 4 , 5 - トリメチルフェニル ) - 3 - ( 4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロプ - 2 - エン - 1 - オン :

## 【化 3 4】



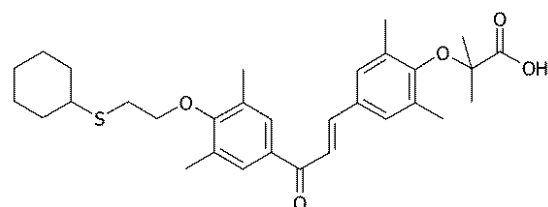
1 - ( 4 - シクロヘキシルチオエチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 3 - ( 4 - tert - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル )  
プロブ - 2 - エン - 1 - オン :

## 【化 3 5】



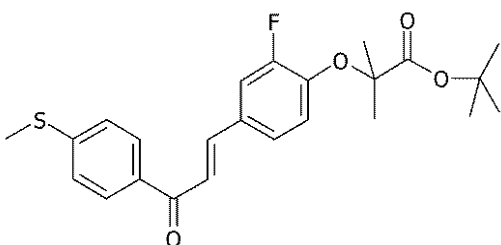
1 - ( 4 - シクロヘキシルチオエチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 3 - ( 4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロブ - 2 - エン - 1 - オン :

## 【化 3 6】



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 :

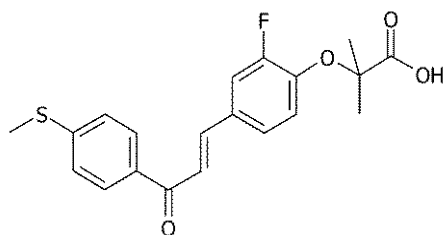
## 【化 3 7】



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 :

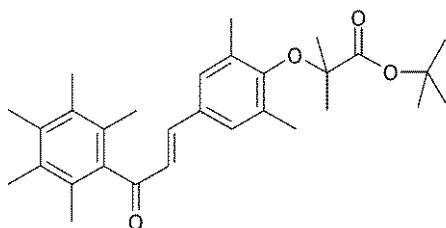


## 【化 3 8】



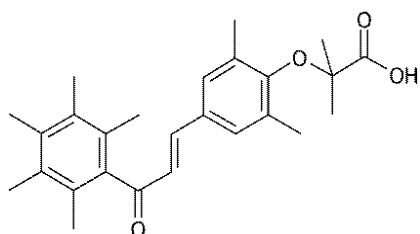
1 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタメチルフェニル ) - 3 - ( 4 - t e r t - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロブ - 2 - エン - 1 - オン :

## 【化 3 9】



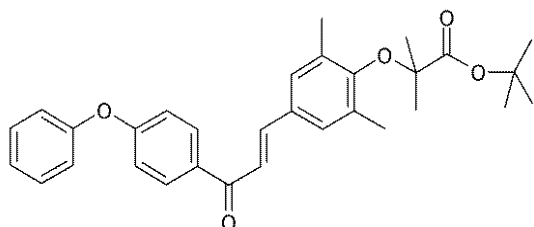
1 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタメチルフェニル ) - 3 - ( 4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロブ - 2 - エン - 1 - オン :

## 【化 4 0】



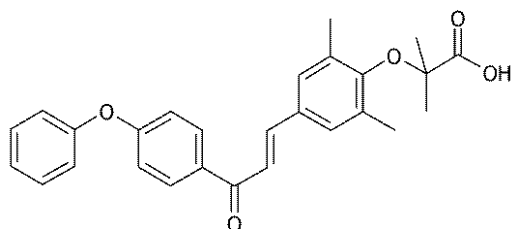
1 - ( 4 - フェニルオキシフェニル ) - 3 - ( 4 - t e r t - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロブ - 2 - エン - 1 - オン :

## 【化 4 1】



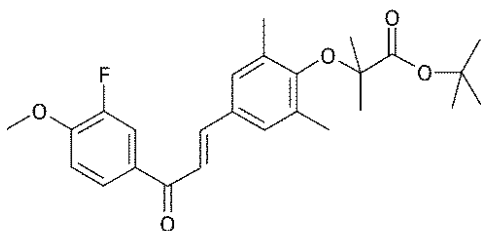
1 - ( 4 - フェニルオキシフェニル ) - 3 - ( 4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロブ - 2 - エン - 1 - オン :

## 【化 4 2】



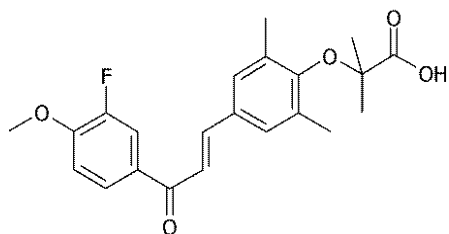
1 - ( 4 - メトキシ - 3 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - t e r t - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロプ - 2 - エン - 1 - オン  
:

## 【化 4 3】



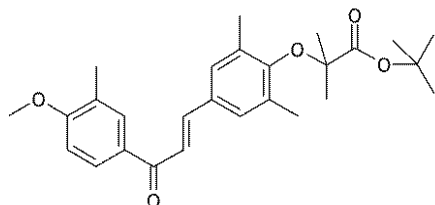
1 - ( 4 - メトキシ - 3 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロプ - 2 - エン - 1 - オン :

## 【化 4 4】



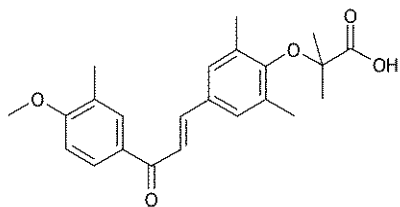
1 - ( 4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル ) - 3 - ( 4 - t e r t - ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロプ - 2 - エン - 1 - オン :

## 【化 4 5】



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 :

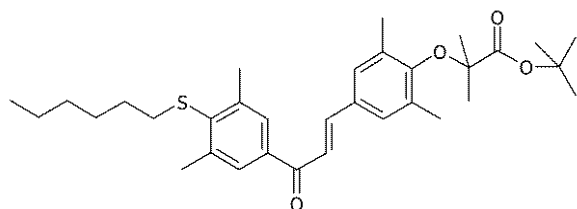
## 【化 4 6】



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 :

10

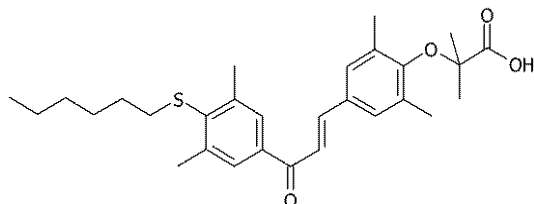
## 【化 4 7】



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 ) プロプ - 2 - エン - 1 - オン :

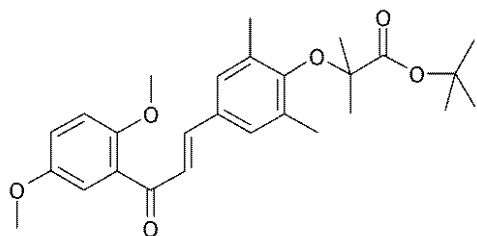
## 【化 4 8】



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 ) プロプ - 2 - エン - 1 - オン :

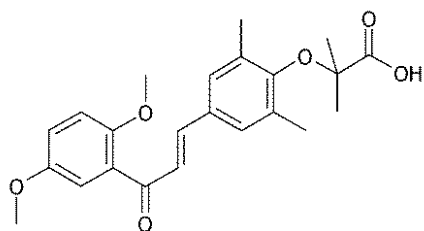
## 【化 4 9】



40

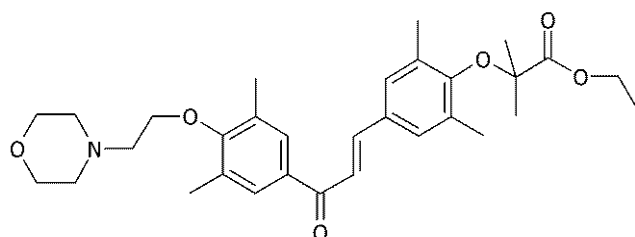
1 - ( 2 , 5 - ジメトキシフェニル ) - 3 - ( 4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロプ - 2 - エン - 1 - オン :

## 【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  
 プ - 2 - エン - 1 - オン塩酸塩 :

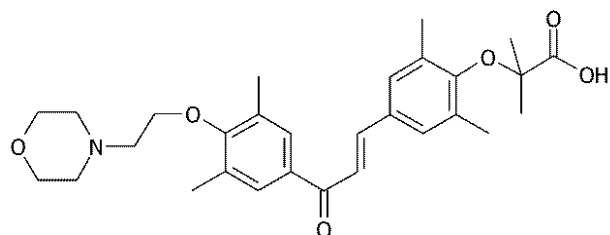
## 【化 5 1】



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 ) プロプ - 2 - エン  
 - 1 - オン :

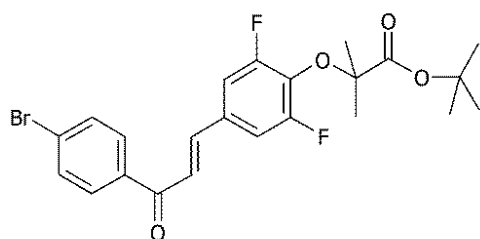
## 【化 5 2】



30

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 ) プロプ - 2 - エン - 1 - オン :

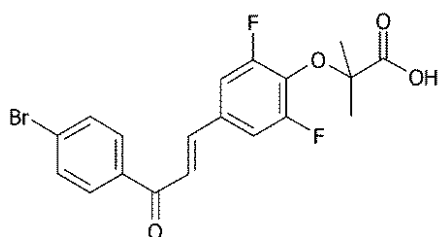
## 【化 5 3】



40

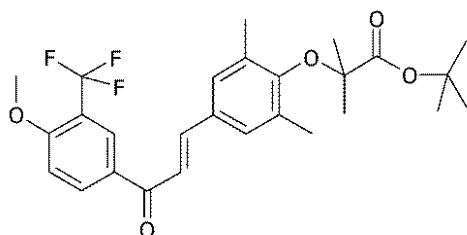
1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - ( 4 - カルボキシジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジ  
 フルオロフェニル ) プロプ - 2 - エン - 1 - オン :

## 【化 5 4】



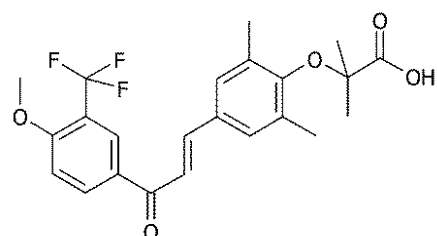
1 - ( 4 - メトキシ - 3 - トリフルオロメチルフェニル ) - 3 - ( 4 - t e r t - ブチル  
オキシカルボニルジメチルメチルオキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) プロプ - 2 - エン  
- 1 - オン :

## 【化 5 5】



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 :

## 【化 5 6】



## 【 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。

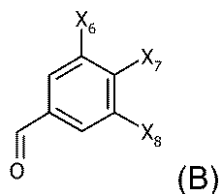
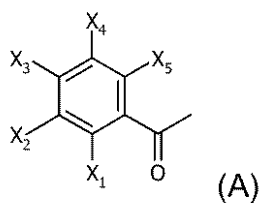
## 【 0 0 5 7 】

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 5 7】



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。

20

## 【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】

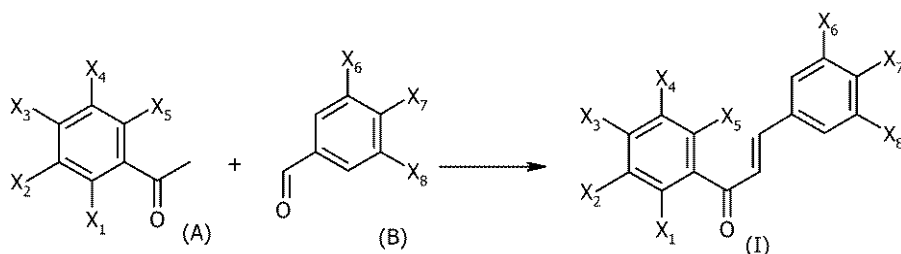
酸性媒体では、反応は、塩酸などの強酸の存在下で好適に行われる。

## 【0062】

反応スキームは、以下の通りに示すことができる。

## 【化 5 8】

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）で撹拌する。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】

反応媒体のエバポレーション後、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-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、減圧エバポ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、シリカゲル上で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 - メチルチオフエニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジブromo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 - メチルチオフエニル) - 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romo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

## 【 0 0 6 8 】

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。

## 【 0 0 6 9 】

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のおよび／または化粧品組成物に関する。

## 【 0 0 7 0 】

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のおよび／または化粧品組成物である。

## 【 0 0 7 1 】

さらに、本発明に従う薬学のおよび／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のおよび／または化粧品組成物である。

## 【 0 0 7 2 】

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のおよび／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。

## 【 0 0 7 3 】

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。

## 【 0 0 7 4 】

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、ヒドロキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリソルベート80、マンニトール、ゼラチン、ラクトース、植物油、アラビアゴム（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。

## 【 0 0 7 5 】

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ような全身経路によって、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1  $\mu$ g ~ 2 g、好ましくは、投与あたり0.1 mg ~ 1 g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、溶媒を減圧エバポ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、シリカゲル上で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】

反応媒体のエバポレーション後、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 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、減圧エバポレーションによって除去した。残渣を、シリカゲル上で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ポ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 e q ) を添加し、混合物を 1 2 時間、室温で撹拌した。

【 0 0 8 4 】

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。

【 0 0 8 5 】

t e r t - ブチルエステルの酸加水分解：

一般的方法 6：

t e r t - ブチルエステル ( 1 e q ) をジクロロメタンに溶解し、トリフルオロ酢酸 ( 1 0 e q ) を添加し、混合物を室温で 1 2 時間、撹拌した。得られる生成物を、シリカゲル上で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

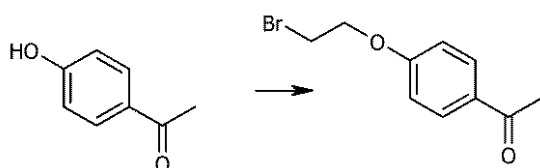
【 0 0 8 6 】

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 5 9 】



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romoエタンから合成した。

【 0 0 8 7 】

それを、シリカゲル上で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 )。

【 0 0 8 8 】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm : 2 . 5 5 ( s , 3 H )、3 . 6 6 ( t , 2 H ,  $J$  = 6 . 5 0 H z )、4 . 3 5 ( t , 2 H ,  $J$  = 6 . 5 0 H z )、6 . 9 4 ( d , 2 H ,  $J$  = 7 . 2 3 H z )、7 . 9 4 ( d , 2 H ,  $J$  = 7 . 2 3 H z )

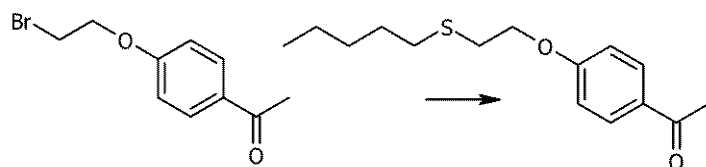
30

【 0 0 8 9 】

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 6 0 】



40

【 0 0 9 0 】

出発物質 1 ( 1 e q ) およびペンタンチオール ( p e n t h a n e t h i o l ) ( 1 e q ) をトリエチルアミン ( 2 e q ) の存在下でメタノールに溶解した。反応媒体を 1 8 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、2 N 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、シリカゲル上での精製後に得た ( 溶出：シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1 )。

【 0 0 9 1 】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm : 0 . 8 5 ( m , 3 H )、1 . 2 4 - 1 . 3 9 ( m

50

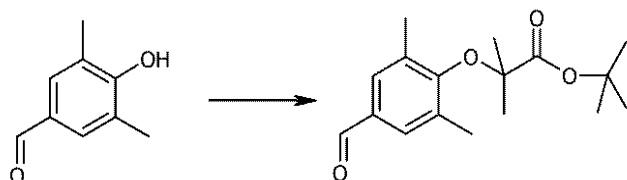
, 4 H)、1.52 - 1.62 (m, 2 H)、2.50 (s, 3 H)、2.64 (t, 2 H, J = 7.2 Hz)、2.94 (t, 2 H, J = 6.8 Hz)、4.14 (t, 2 H, J = 6.8 Hz)、6.88 (d, 2 H, J = 8.7 Hz)、7.89 (d, 2 H, J = 8.7 Hz)

【0092】

出発物質 3:

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

【化 6 1】



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 tert - 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)。

20

【0094】

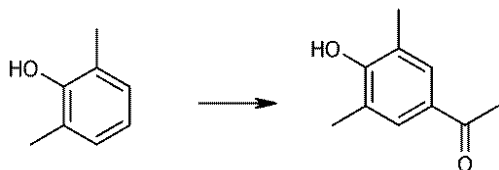
<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> ppm: 1.43 (s, 6 H)、1.49 (s, 9 H)、2.28 (s, 6 H)、7.53 (s, 2 H)、9.88 (s, 1 H)

【0095】

出発物質 4:

4' - ヒドロキシ - 3', 5' - アセトフェノン

【化 6 2】



30

2, 6 - ジメチルフェノール (1 eq) 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 eq) および臭化アセチル (2 eq) 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、溶媒を減圧エバポ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 eq) 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。

40

【0096】

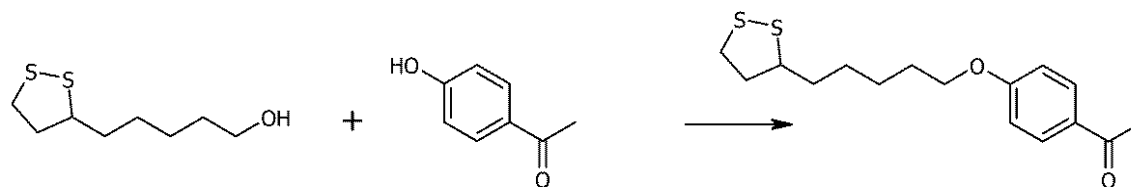
<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> ppm: 2.30 (s, 6 H)、2.54 (s, 3 H)、7.65 (s, 2 H)

【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

【化 6 3】



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。

【 0 0 9 8 】

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）。

【 0 0 9 9 】

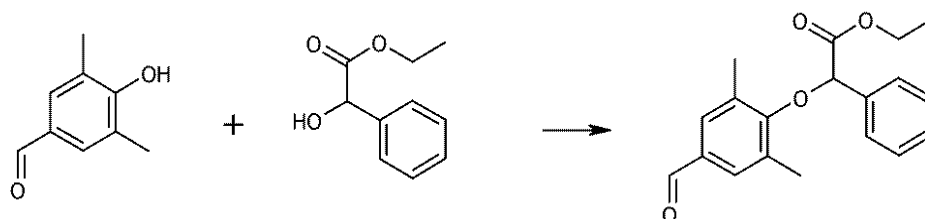
<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> ppm: 1.42 - 1.62 (m, 4H)、1.62 - 1.75 (m, 2H)、1.75 - 1.89 (m, 2H)、1.89 - 1.98 (m, 1H)、2.42 - 2.51 (m, 1H)、2.56 (s, 3H)、3.08 - 3.21 (m, 2H)、3.55 - 3.61 (m, 1H)、4.06 (t, 2H, J = 6.2 Hz)、6.92 (d, 2H, J = 8.7 Hz)、7.93 (d, 2H, J = 8.7 Hz)

【 0 1 0 0 】

出發物質 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 6 4】



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。

【 0 1 0 1 】

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）。

【 0 1 0 2 】

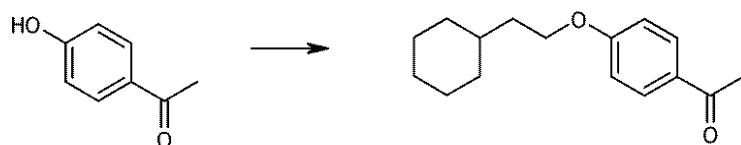
<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> ppm: 1.22 (t, 3H, J = 7.35 Hz)、2.20 (s, 6H)、4.16 - 4.28 (m, 2H)、5.3 (s, 1H)、7.38 - 7.51 (m, 7H)、9.87 (s, 1H)

【 0 1 0 3 】

出發物質 7 :

4' - (シクロヘキシルエチル) アセトフェノン

## 【化 6 5】



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 - シクロヘキシルエタノールから合成した。

## 【0104】

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：シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1）。

## 【0105】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm: 0.90 - 1.80 (m, 13 H)、2.56 (s, 3 H)、4.07 (t, 2 H,  $J = 6.45 \text{ Hz}$ )、6.92 (d, 2 H,  $J = 8.80 \text{ Hz}$ )、7.93 (d, 2 H,  $J = 8.80 \text{ Hz}$ )

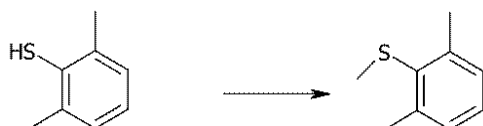
## 【0106】

出発物質 8 :

2, 6 - ジメチルチオアニソール

## 【化 6 6】

20



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）。

30

## 【0108】

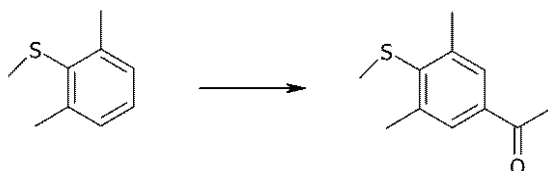
$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm: 2.28 (s, 3 H)、2.62 (s, 6 H)、7.16 (m, 3 H)

## 【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 6 7】



40

出発物質 8 (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 (2.5 eq) および臭化アセチル (2 eq) 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、溶媒を減圧エバポ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 /

50

酢酸エチル 9 : 1 )。

【 0 1 1 1 】

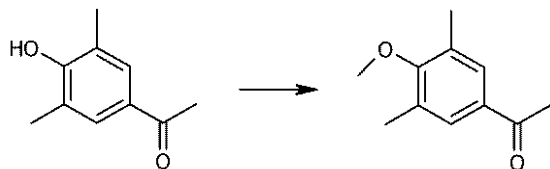
<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> ppm : 2 . 2 3 ( s , 3 H )、2 . 5 4 ( s , 3 H )、  
2 . 5 6 ( s , 6 H )、7 . 6 3 ( s , 2 H )

【 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ポ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 】

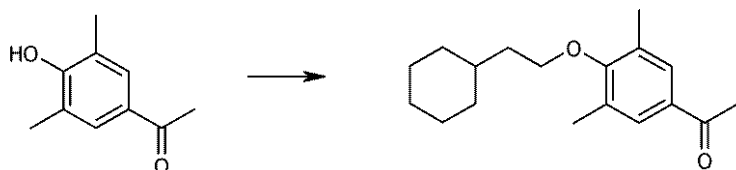
<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> ppm : 2 . 3 1 ( s , 6 H )、2 . 5 4 ( s , 3 H )、  
3 . 7 4 ( s , 3 H )、7 . 6 3 ( s , 2 H )

【 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 5 : 1 5 )。

【 0 1 1 8 】

<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> ppm : 0 . 9 2 - 1 . 8 0 ( m , 1 3 H )、2 . 3 1 ( 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 )

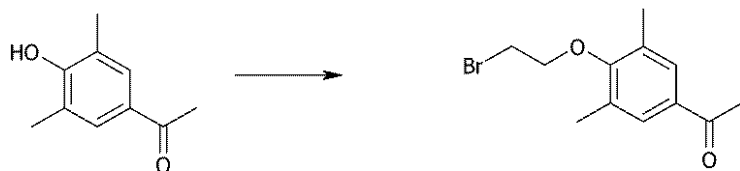
40

【 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 7 0】



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。

## 【 0 1 2 0】

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：シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 5 : 1 5）。

## 【 0 1 2 1】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm : 2.36 (s, 6H)、2.56 (s, 3H)、3.68 (t, 2H,  $J = 6.21 \text{ Hz}$ )、4.14 (t, 2H,  $J = 6.21 \text{ Hz}$ )、7.65 (s, 2H)

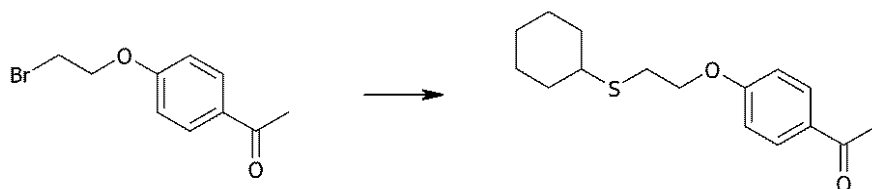
## 【 0 1 2 2】

出発物質 1 3 :

4' - (シクロヘキシルチオエチルオキシ) アセトフェノン

## 【化 7 1】

20



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。

## 【 0 1 2 3】

30

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  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,  $J = 6.96 \text{ Hz}$ )、3.95 (t, 2H,  $J = 6.96 \text{ Hz}$ )、6.68 (d, 2H,  $J = 8.88 \text{ Hz}$ )、7.69 (d, 2H,  $J = 8.88 \text{ Hz}$ )

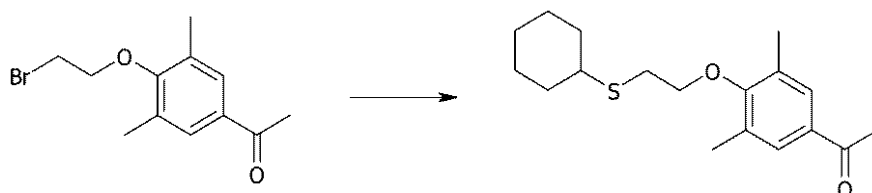
## 【 0 1 2 4】

出発物質 1 4 :

4' - (シクロヘキシルチオエチルオキシ) アセトフェノン

## 【化 7 2】

40



この化合物は、上記の一般的方法 4 に従い、出発物質 1 2 およびシクロヘキサンチオールから合成した。

## 【 0 1 2 5】

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 /

50

酢酸エチル 9 : 1 )。

【 0 1 2 6 】

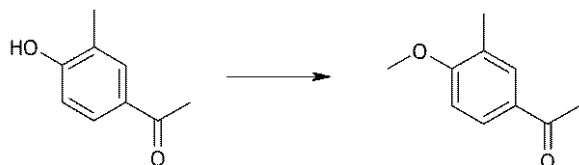
<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> ppm : 1.26 - 1.42 (m, 5H)、1.59 - 1.65 (m, 1H)、1.80 (m, 2H)、2.00 (m, 2H)、2.35 (s, 6H)、2.56 (s, 3H)、2.75 (m, 1H)、2.95 (t, 2H, J = 6.81 Hz)、3.96 (t, 2H, J = 6.81 Hz)、7.64 (s, 2H)

【 0 1 2 7 】

出発物質 15 :

4' - メトキシ - 3' - メチルアセトフェノン

【 化 7 3 】



10

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。

【 0 1 2 8 】

ろ過による炭酸カリウムの除去および減圧エバポ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 2 9 】

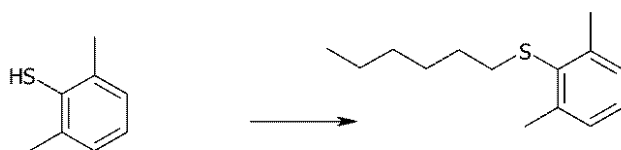
<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> ppm : 2.53 (s, 3H)、2.56 (s, 3H)、3.90 (s, 3H)、6.85 (d, 1H, J = 8.46 Hz)、7.78 (s, 1H)、7.82 (d, 1H, J = 8.46 Hz)

【 0 1 3 0 】

出発物質 16 :

1, 3 - ジメチル - 2 - ヘキシルチオベンゼン

【 化 7 4 】



30

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ルから合成した。

【 0 1 3 1 】

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)。

40

【 0 1 3 2 】

<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> ppm : 0.90 (t, 3H, J = 6.57 Hz)、1.27 - 1.58 (m, 8H)、2.57 (s, 6H)、2.66 (t, 2H, J = 7.11 Hz)、7.12 (m, 3H)

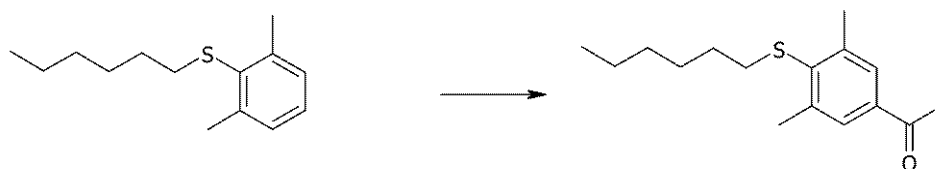
【 0 1 3 3 】

出発物質 17 :

3', 5' - ジメチル - 4' - ヘキシルチオアセトフェノン



## 【化 7 5】



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

10

## 【0 1 3 4】

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)。

## 【0 1 3 5】

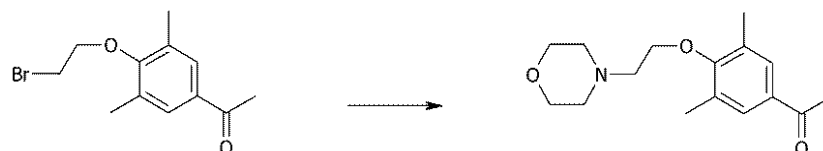
$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm: 0.87 (t, 3H,  $J = 6.72 \text{ Hz}$ )、1.22 - 1.53 (m, 8H)、2.58 (s, 3H)、2.59 (s, 6H)、2.68 (t, 2H,  $J = 7.23 \text{ Hz}$ )、7.66 (s, 2H)

## 【0 1 3 6】

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 7 6】



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、溶媒を減圧エバポ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、溶媒を減圧エバポレーションによって除去した。

30

## 【0 1 3 7】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm: 2.33 (s, 6H)、2.54 (s, 3H)、2.60 (t, 4H,  $J = 4.70 \text{ Hz}$ )、2.81 (t, 2H,  $J = 5.76 \text{ Hz}$ )、3.76 (t, 4H,  $J = 4.70 \text{ Hz}$ ) 3.93 (t, 2H,  $J = 5.76 \text{ Hz}$ )、7.62 (s, 2H)

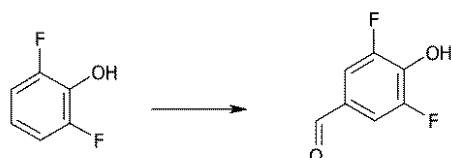
40

## 【0 1 3 8】

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 7 7】



50

2, 6 - ジフルオロフェノール (1 eq) およびヘキサメチレンテトラアミン (2 eq) 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、溶媒を減圧エバポレーションにより除去した。

【0140】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm: 7.35 (dd, 2H,  $J = 6.57 \text{ Hz}$ ,  $J = 2.82 \text{ Hz}$ )、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ンニトリル (1 eq) 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 (1 eq) 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 (1 eq) 添加した後、還流下で1時間、撹拌した。

【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、減圧エバポ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】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm: 2.60 (s, 3H)、3.99 (s, 3H)、7.07 (d, 1H,  $J = 8.79 \text{ Hz}$ )、8.14 (d, 1H,  $J = 8.79 \text{ Hz}$ ,  $J = 1.77 \text{ Hz}$ )、8.19 (s, 1H)

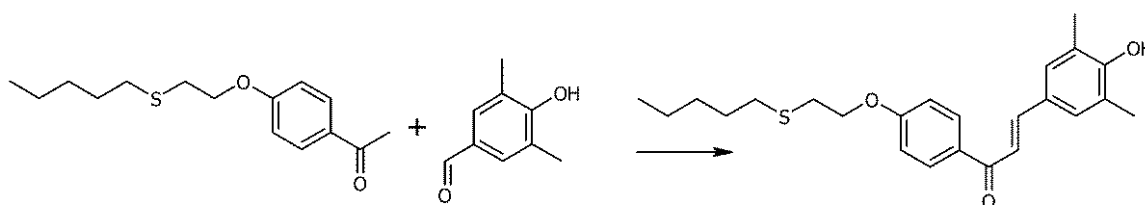
【0145】

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 - 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】

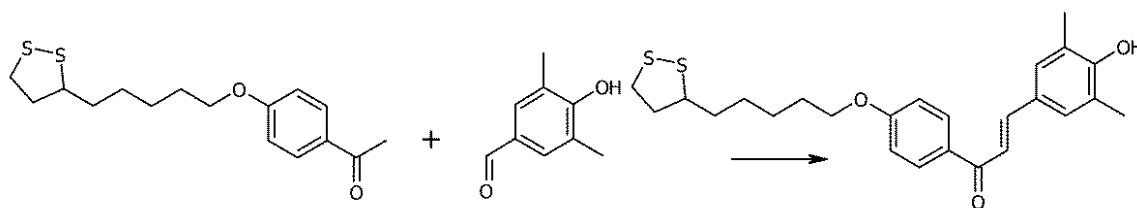
$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm: 0.91 (m, 3H)、1.33 - 1.42 (m, 4H)、1.59 - 1.67 (m, 2H)、2.29 (s, 6H)、2.64 (t, 2H,  $J = 7.60\text{ Hz}$ )、2.96 (t, 2H,  $J = 6.80\text{ Hz}$ )、4.24 (t, 2H,  $J = 6.80\text{ Hz}$ )、6.97 (d, 2H,  $J = 8.70\text{ Hz}$ )、7.31 (s, 2H)、7.37 (d, 1H,  $J = 15.54\text{ Hz}$ )、7.72 (d, 1H,  $J = 15.54\text{ Hz}$ )、8.03 (d, 2H,  $J = 8.70\text{ Hz}$ )

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) プロパ - 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】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  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,  $J = 6.40\text{ Hz}$ )、6.96 (d, 2H,  $J = 8.50\text{ Hz}$ )、7.31 (s, 2H)、7.41 (d, 1H,  $J = 15.40\text{ Hz}$ )、7.73 (d, 1H,  $J = 15.40\text{ Hz}$ )、8.04 (d, 2H,  $J = 8.50\text{ Hz}$ )

30

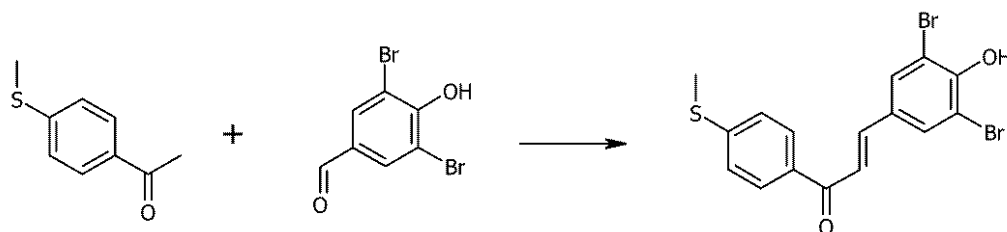
## 【0151】

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romoフェニル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

40

## 【化 81】



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】

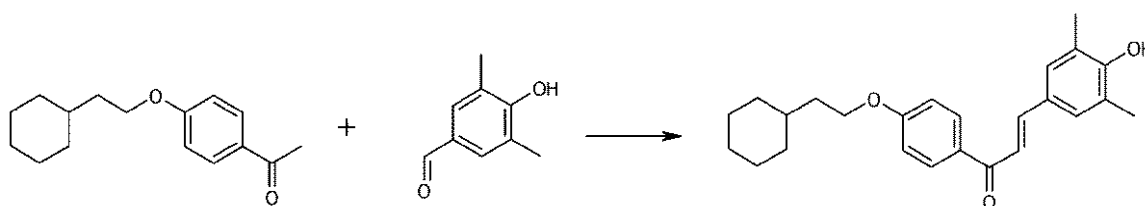
<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> ppm: 2.55 (s, 3H)、6.19 (s, 1H)、7.32 (d, 2H, J = 8.70 Hz)、7.41 (1H, J = 15.40 Hz)、7.63 (d, 1H, J = 15.40 Hz)、7.75 (s, 2H)、7.96 (d, 2H, J = 8.70 Hz)

【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

【化 8 2】



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】

<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> 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)

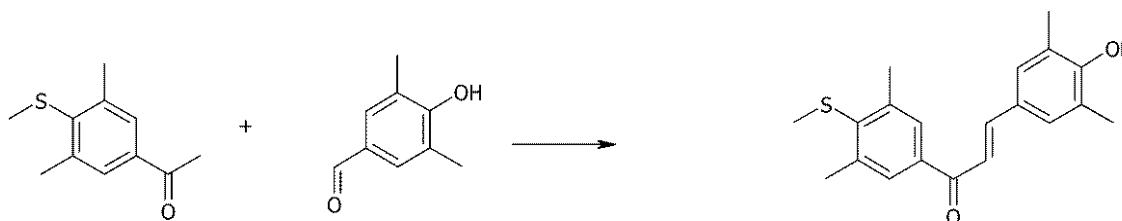
30

【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)プロプ - 2 - エン - 1 - オン

【化 8 3】



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

## 【 0 1 5 9 】

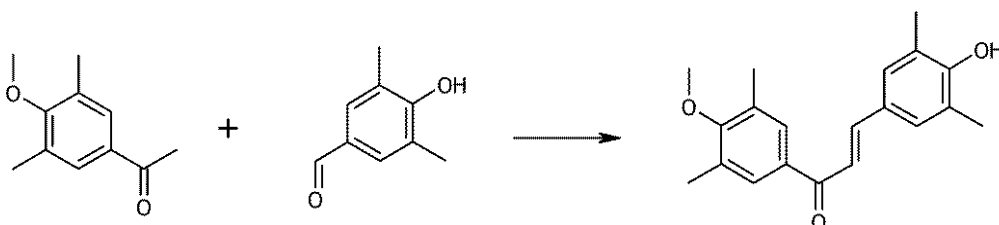
$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm: 2.28 (s, 3H)、2.30 (s, 6H)、2.64 (s, 6H)、7.32 (s, 2H)、7.36 (d, 1H,  $J = 15.76 \text{ Hz}$ )、7.72 (s, 2H)、7.73 (d, 1H,  $J = 15.76 \text{ Hz}$ )

## 【 0 1 6 0 】

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) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

## 【 化 8 4 】



10

この化合物は、上記の一般的方法 1 に従い、出発物質 10 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。

## 【 0 1 6 1 】

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。

20

## 【 0 1 6 2 】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm: 2.28 (s, 6H)、2.35 (s, 6H)、3.77 (s, 3H)、7.30 (s, 2H)、7.35 (d, 1H,  $J = 15.63 \text{ Hz}$ )、7.70 (d, 1H,  $J = 15.63 \text{ Hz}$ )、7.72 (s, 2H)

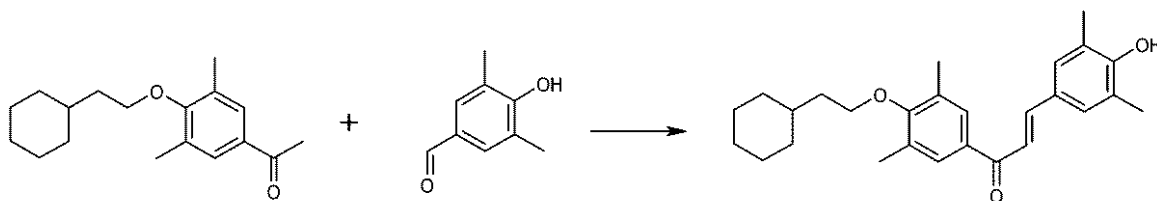
## 【 0 1 6 3 】

中間体化合物 7 :

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) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

30

## 【 化 8 5 】



この化合物は、上記の一般的方法 1 に従い、出発物質 11 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

## 【 0 1 6 4 】

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)。

## 【 0 1 6 5 】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm: 0.94 - 1.05 (m, 2H)、1.16 - 1.31 (m, 4H)、1.57 - 1.82 (m, 7H)、2.30 (s, 6H)、2.35 (s, 6H)、3.86 (t, 2H,  $J = 7.08 \text{ Hz}$ )、7.32 (s, 2H)、7.38 (d, 1H,  $J = 15.81 \text{ Hz}$ )、7.71 (s, 2H)、7.72 (d, 1H,  $J = 15.81 \text{ Hz}$ )

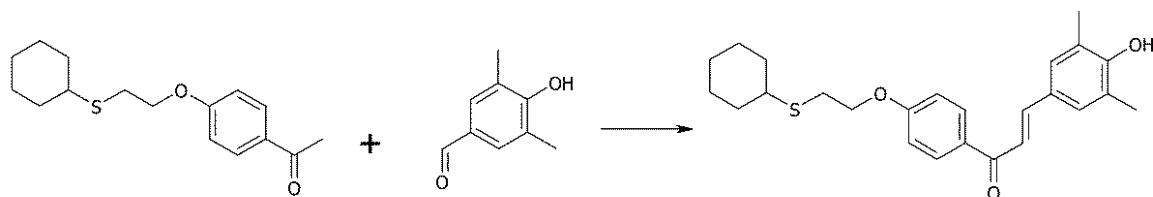
50

## 【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 8 6】



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】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm : 1.23 - 1.42 ( m , 5 H )、1.63 - 1.65 ( m , 1 H )、1.79 - 1.81 ( m , 2 H )、2.01 - 2.08 ( m , 2 H )、2.29 ( s , 6 H )、2.73 - 2.81 ( m , 1 H )、2.96 ( t , 2 H ,  $J = 7.08 \text{ Hz}$  )、4.20 ( t , 2 H ,  $J = 7.08 \text{ Hz}$  )、6.97 ( d , 2 H ,  $J = 8.73 \text{ Hz}$  )、7.30 ( s , 2 H )、7.41 ( d , 1 H ,  $J = 15.53 \text{ Hz}$  )、7.73 ( d , 1 H ,  $J = 15.53 \text{ Hz}$  )、8.04 ( d , 2 H ,  $J = 8.73 \text{ Hz}$  )

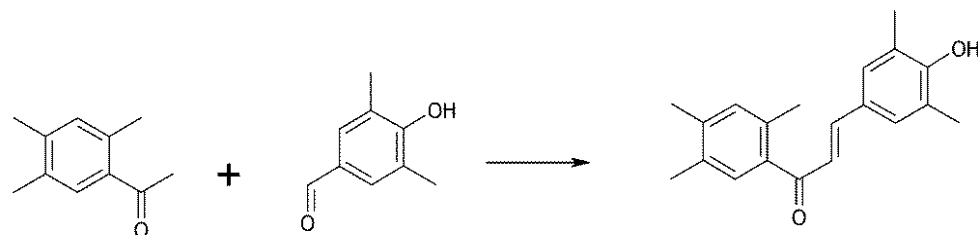
20

## 【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 8 7】



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】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm : 2.27 ( s , 9 H )、2.29 ( s , 3 H )、2.38 ( s , 3 H )、7.00 ( d , 1 H ,  $J = 15.90 \text{ Hz}$  )、7.04 ( s , 1 H )、7.23 ( s , 2 H )、7.27 ( s , 1 H )、7.39 ( d , 1 H ,  $J = 15.90 \text{ Hz}$  )

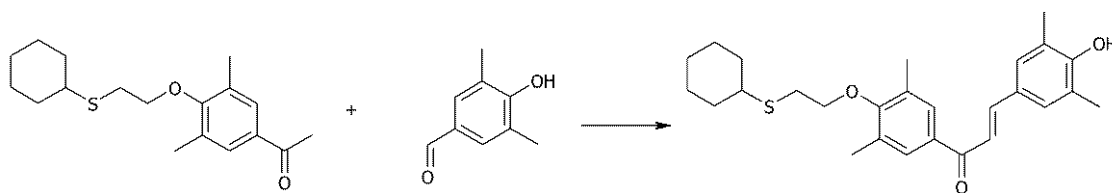
## 【0172】

中間体化合物 10 :

50

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

【化 8 8】



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 1 4 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。

【 0 1 7 3】

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 )。

【 0 1 7 4】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm : 1 . 3 2 ( m , 5 H )、1 . 6 3 ( m , 1 H )、1 . 7 9 ( m , 2 H )、2 . 0 3 ( m , 2 H )、2 . 2 9 ( s , 6 H )、2 . 3 7 ( s , 6 H )、2 . 7 5 ( m , 1 H )、2 . 9 7 ( t , 2 H ,  $J = 7 . 0 5 \text{ Hz}$  )、3 . 9 7 ( t , 2 H ,  $J = 7 . 0 5 \text{ Hz}$  )、7 . 3 0 ( s , 2 H ) 7 . 3 7 ( d , 1 H ,  $J = 1 5 . 7 0 \text{ Hz}$  )、7 . 7 0 ( d , 1 H ,  $J = 1 5 . 7 0 \text{ Hz}$  )、7 . 7 1 ( s , 2 H )

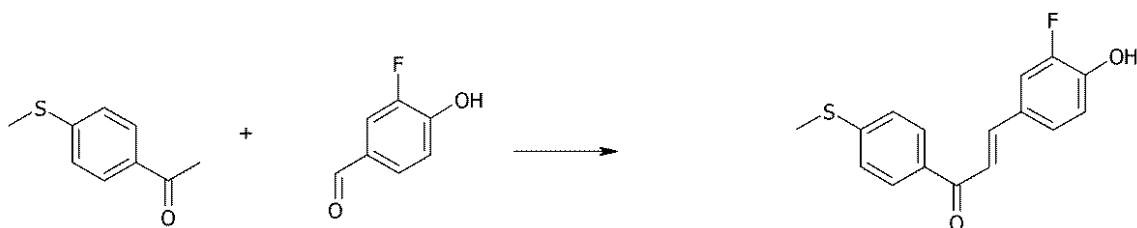
20

【 0 1 7 5】

中間体化合物 1 1 :

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

【化 8 9】



30

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

【 0 1 7 6】

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。

【 0 1 7 7】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm : 2 . 5 5 ( s , 3 H )、7 . 0 4 ( t , 1 H ,  $J = 8 . 3 7 \text{ Hz}$  )、7 . 3 0 - 7 . 4 2 ( m , 5 H )、7 . 7 3 ( d , 1 H ,  $J = 1 5 . 5 4 \text{ Hz}$  )、7 . 9 5 ( d , 2 H ,  $J = 8 . 4 0 \text{ Hz}$  )

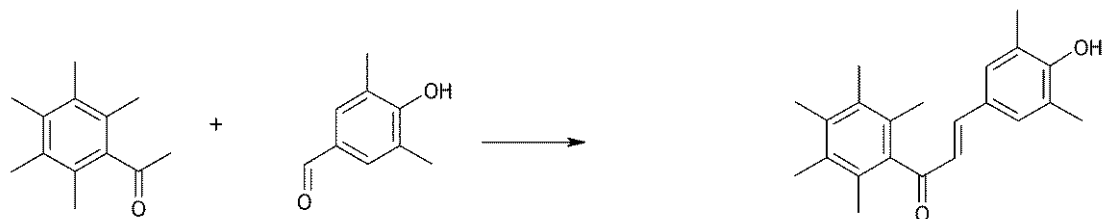
40

【 0 1 7 8】

中間体化合物 1 2 :

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

## 【化 9 0】



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

## 【 0 1 7 9】

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。

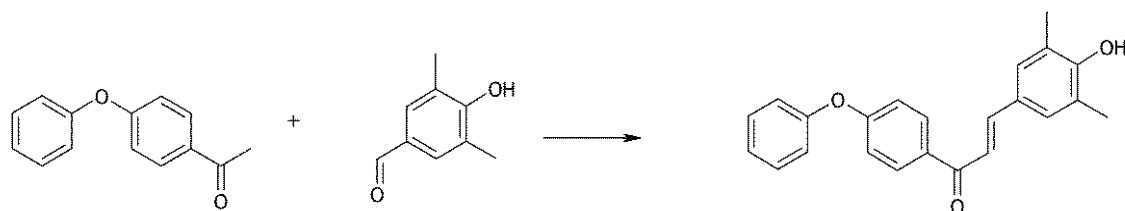
## 【 0 1 8 0】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm: 2.09 (s, 6H)、2.20 (s, 6H)、2.22 (s, 6H)、2.26 (s, 3H)、6.83 (d, 1H,  $J = 16.11 \text{ Hz}$ )、7.05 (d, 1H,  $J = 16.11 \text{ Hz}$ )、7.16 (s, 2H)

## 【 0 1 8 1】

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)プロプ - 2 - エン - 1 - オン 20

## 【化 9 1】



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

## 【 0 1 8 2】

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)。

## 【 0 1 8 3】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm: 2.30 (s, 6H)、7.05 (d, 2H,  $J = 8.67 \text{ Hz}$ )、7.1 (d, 2H,  $J = 8.47 \text{ Hz}$ )、7.21 (t, 1H,  $J = 7.30 \text{ Hz}$ )、7.31 (s, 2H)、7.43 - 7.38 (m, 3H)、7.75 (d, 1H,  $J = 15.36 \text{ Hz}$ )、8.05 (d, 2H,  $J = 8.47 \text{ Hz}$ )

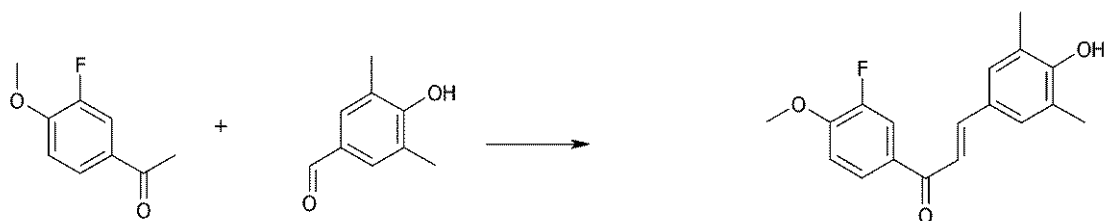
## 【 0 1 8 4】

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)プロプ - 2 - エン - 1 - オン



## 【化 9 2】



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。

## 【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】

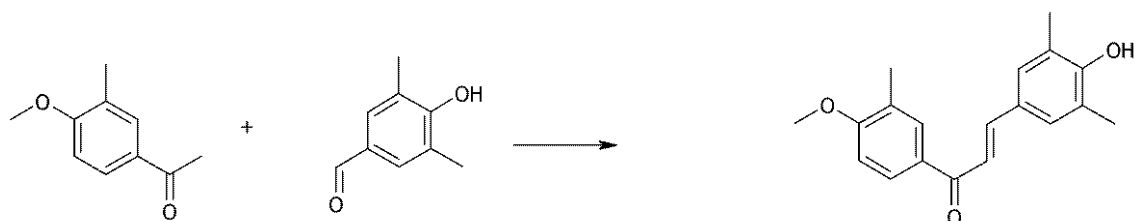
$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm: 2.30 (s, 6H)、3.98 (s, 3H)、  
7.04 (t, 1H,  $J = 8.30\text{ Hz}$ )、7.31 (s, 2H)、7.35 (d, 1H  
,  $J = 15.69\text{ Hz}$ )、7.74 (d, 1H,  $J = 15.69\text{ Hz}$ )、7.79 - 7.  
87 (m, 2H)

## 【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  
シ-3,5-ジメチルフェニル)プロプ-2-エン-1-オン

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 9 3】



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】

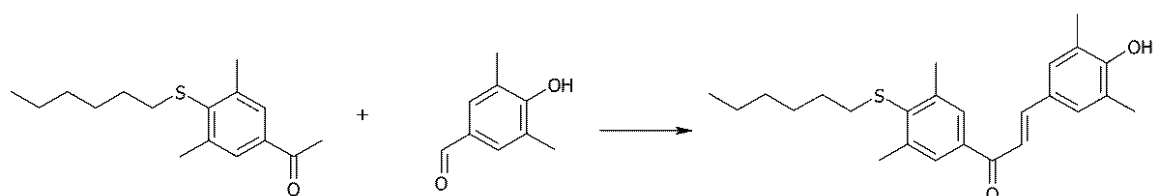
$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm: 2.30 (s, 9H)、3.92 (s, 3H)、  
6.90 (d, 1H,  $J = 8.45\text{ Hz}$ )、7.31 (s, 2H)、7.43 (d, 1H  
,  $J = 15.52\text{ Hz}$ )、7.73 (d, 1H,  $J = 15.52\text{ Hz}$ )、7.88 (s,  
1H)、7.93 (d, 1H,  $J = 8.45\text{ Hz}$ )

## 【0189】

中間体化合物 16:

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

## 【化 9 4】



30

40

50

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】

<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> 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)

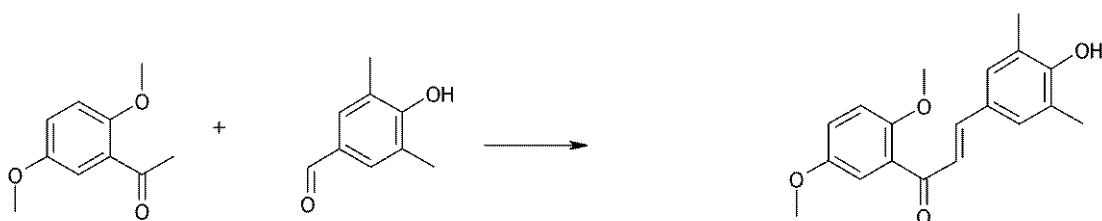
10

【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) プロパ - 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】

<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> 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)

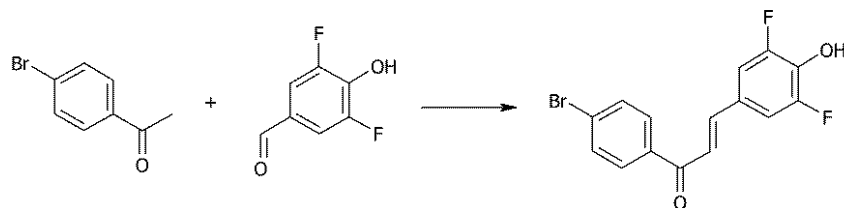
30

【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) プロパ - 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ポ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】

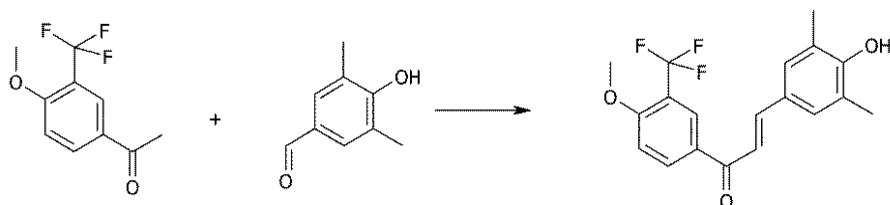
<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> ppm: 5.97 (s, 1H)、7.18 (d, 2H, J = 8.30 Hz)、7.35 (d, 1H, J = 15.36 Hz)、7.65 (m, 3H)、7.89 (d, 2H, J = 8.30 Hz)

## 【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) プロパ - 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ポ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】

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub> ppm: 2.22 (s, 6H)、4.01 (s, 3H)、7.41 (d, 1H, J = 9.00 Hz)、7.52 (s, 2H)、7.64 (d, 1H, J = 15.40 Hz)、8.96 (s, 1H)、7.76 (d, 1H, J = 15.40 Hz)、8.29 (d, 1H, J = 1.60 Hz)、8.49 (dd, 1H, J = 9.00 Hz, J = 1.60 Hz)

## 【0201】

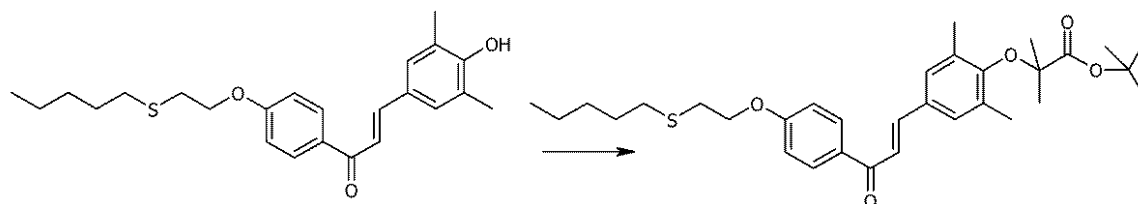
本発明化合物の合成:

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 - 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 - 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 tert - 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】

<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> ppm: 0.91 (t, 3H, J = 7.10 Hz)、1.37 - 1.69 (m, 21H)、2.27 (s, 6H)、2.63 (t, 2H, J = 7.10 Hz)、2.93 (t, 2H, J = 7.10 Hz)、4.21 (t, 2H, J = 7.10 Hz)、6.97 (d, 2H, J = 8.70 Hz)、7.28 (s, 2H)、7.44

50

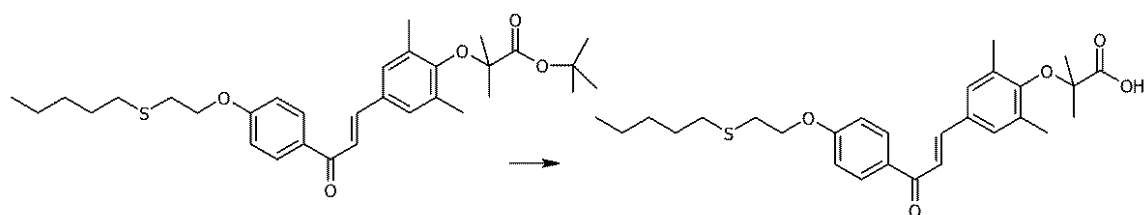
( d , 1 H , J = 15 . 81 H z )、7 . 70 ( d , 1 H , J = 15 . 81 H z )、8 . 03 ( d , 2 H , J = 8 . 70 H z )

【 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 ) プロパ - 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 】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  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 H z )、2 . 90 ( t , 2 H , J = 6 . 20 H z )、4 . 26 ( t , 2 H , J = 6 . 20 H z )、7 . 09 ( d , 2 H , J = 8 . 50 H z )、7 . 57 ( s , 2 H )、7 . 59 ( d , 1 H , J = 15 . 40 H z )、7 . 83 ( d , 1 H , J = 15 . 40 H z )、8 . 15 ( d , 2 H , J = 8 . 50 H z )、12 . 90 ( s , 1 H )

MS ( ES - MS ) : 483 . 2 ( m - 1 )

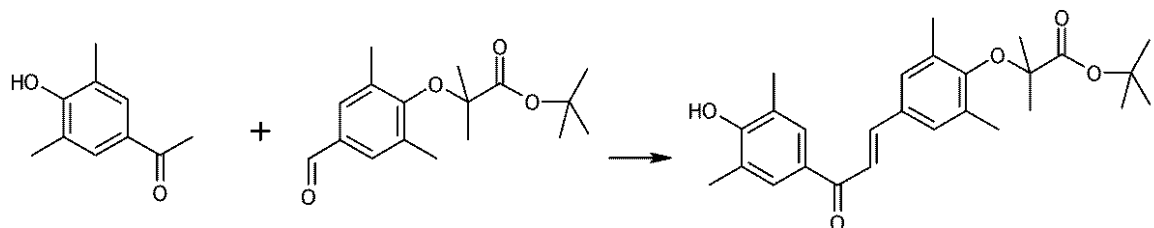
MP = 85 . 2 - 89 . 8

【 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 ) プロパ - 2 - エン ( ene ) - 1 - オン

【 化 100 】



40

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 】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm : 1 . 46 ( s , 6 H )、1 . 53 ( s , 9 H )、

50

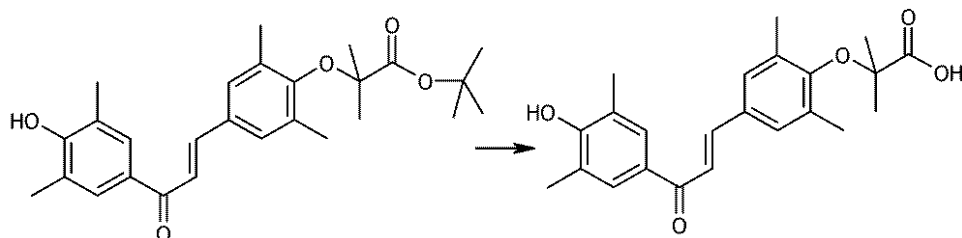
2.27 (s, 6H)、2.33 (s, 6H)、7.28 (s, 2H)、7.43 (d, 1H, J = 15.81 Hz)、7.69 (d, 1H, J = 15.81 Hz)、7.74 (s, 2H)

【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 (ene) - 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】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm: 1.39 (s, 6H)、2.22 (s, 6H)、2.25 (s, 6H)、7.33 (s, 2H)、7.45 (d, 1H, J = 15.5 Hz)、7.69 (d, 1H, J = 15.5 Hz)、7.75 (s, 2H)

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

MP = 199.3 - 199.8

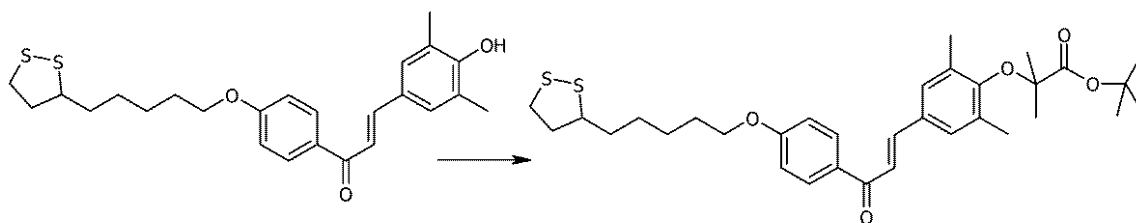
【0213】

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】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm: 1.43 (s, 6H)、1.53 (m, 13H)、1.65 - 1.75 (m, 2H)、1.75 - 1.85 (m, 2H)、1.85 - 1.97 (m, 1H)、2.28 (s, 6H)、1.46 - 1.52 (m, 1H)、3.12 - 3.21 (m, 2H)、3.58 - 3.63 (m, 1H)、4.05 (t, 2H, J = 6.21 Hz)、6.97 (d, 2H, J = 8.30 Hz)、7.29 (s, 2H)、7

50

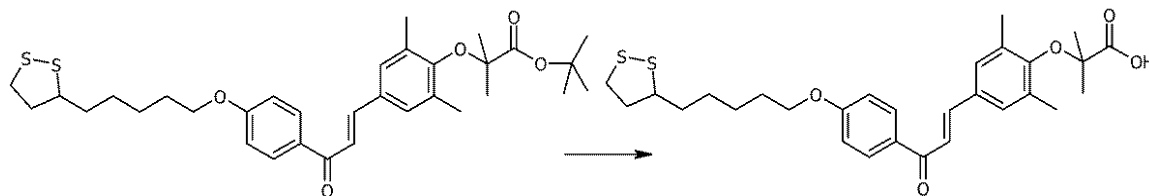
. 4 5 ( d , 1 H , J = 1 5 . 5 0 H z ) 、 7 . 7 0 ( d , 1 H , J = 1 5 . 5 0 H z ) 、 8 . 0 3 ( d , 2 H , J = 8 . 3 0 H z )

【 0 2 1 6 】

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 1 0 3 】



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。

【 0 2 1 7 】

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 : 9 8 : 2 ) 。

【 0 2 1 8 】

<sup>1</sup>H NMR C D C l <sub>3</sub> ppm : 1 . 5 6 ( m , 1 0 H ) 、 1 . 6 7 - 1 . 7 7 ( m , 2 H ) 、 1 . 7 7 - 1 . 9 0 ( m , 2 H ) 、 1 . 9 0 - 1 . 9 7 ( m , 1 H ) 、 2 . 3 0 ( s , 6 H ) 、 2 . 4 3 - 2 . 5 2 ( m , 1 H ) 、 3 . 1 1 - 3 . 2 2 ( m , 2 H ) 、 3 . 5 8 - 3 . 6 3 ( m , 1 H ) 、 4 . 0 5 ( t , 2 H , J = 6 . 2 0 H z ) 、 6 . 9 8 ( d , 2 H , J = 8 . 8 0 H z ) 、 7 . 3 1 ( s , 2 H ) 、 7 . 4 6 ( d , 1 H , J = 1 5 . 8 0 H z ) 、 7 . 7 1 ( d , 1 H , J = 1 5 . 8 0 H z ) 、 8 . 0 3 ( d , 2 H , J = 8 . 8 0 H z )

MS ( E S - M S ) : 5 2 9 . 1 ( M + 1 )

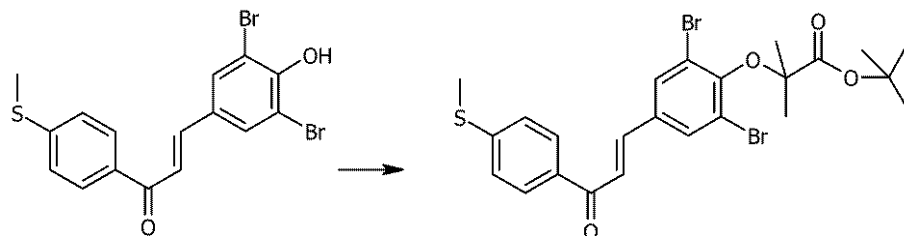
MP : 1 8 2 . 7 - 1 8 6 . 6

【 0 2 1 9 】

本発明化合物 7 :

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romoフェニル ) プロブ - 2 - エン ( e n e ) - 1 - オン

【 化 1 0 4 】



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 3 およびプロモイソ酪酸 t e r t - ブチルから合成した。

【 0 2 2 0 】

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 ( e e l u t i o n ) : シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1 ) 。

【 0 2 2 1 】

<sup>1</sup>H NMR C D C l <sub>3</sub> ppm : 1 . 5 4 ( s , 9 H ) 、 1 . 6 3 ( s , 6 H ) 、 2 . 5 6 ( s , 3 H ) 、 7 . 3 3 ( d , 2 H , J = 8 . 5 0 H z ) 、 7 . 4 4 ( d , 1 H

50

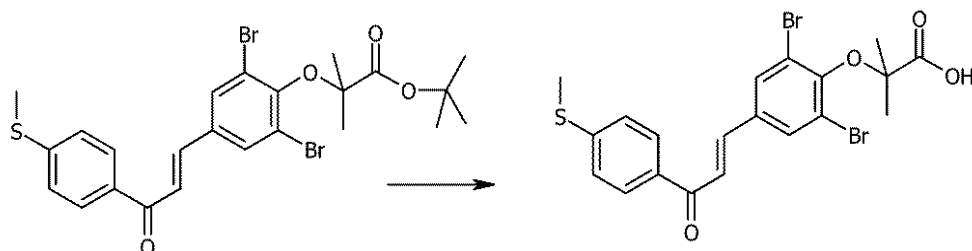
,  $J = 15.70 \text{ Hz}$ ),  $7.62$  (d, 1H,  $J = 15.70 \text{ Hz}$ ),  $7.78$  (s, 2H),  $7.96$  (d, 2H,  $J = 8.50 \text{ Hz}$ )

【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) プロパ - 2 - エン (ene) - 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】

$^1\text{H NMR}$   $\text{CDCl}_3$  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)

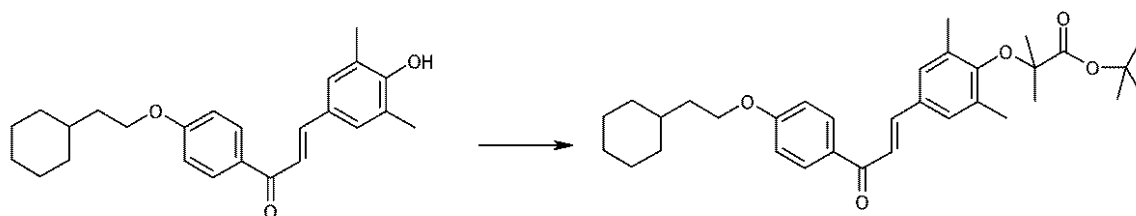
MS (ES-MS):  $513.2$  (m - 1)

【0225】

本発明化合物 10 :

1 - (4 - シクロヘキシル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 - 2 - エン - 1 - オン

【化106】



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 4 およびプロモイソ酪酸 tert - ブチルから合成した。

【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】

$^1\text{H NMR}$   $\text{CDCl}_3$  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,  $J = 8.70 \text{ Hz}$ )

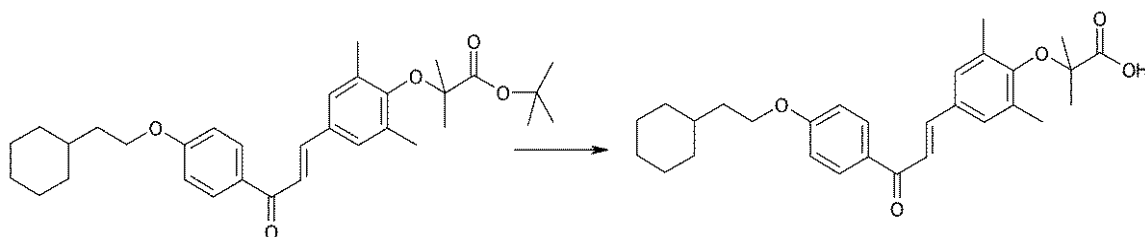
【0228】

40

50

本発明化合物 11 :

1 - ( 4 - シクロヘキシ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 ) プロパ - 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】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm: 0.90 - 1.30 (m, 5H)、1.56 (m, 7H)、1.70 (m, 7H)、2.30 (s, 6H)、4.09 (t, 2H,  $J = 6.57 \text{ Hz}$ )、6.98 (d, 2H,  $J = 9.09 \text{ Hz}$ )、7.32 (s, 2H)、7.4 (d, 1H,  $J = 15.60 \text{ Hz}$ )、7.71 (d, 1H,  $J = 15.60 \text{ Hz}$ )、8.04 (d, 2H,  $J = 9.09 \text{ Hz}$ )

20

MS (ES - MS): 465.3 (m + 1)

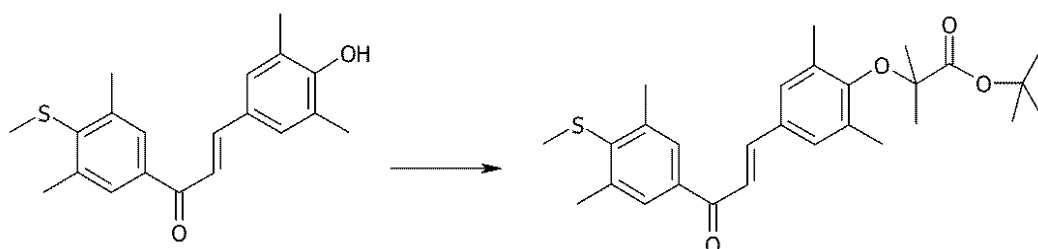
MP : 134.8 - 135.3

【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 - 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 - 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 tert - 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 ) 。

40

【0233】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm: 1.50 (s, 6H)、1.51 (s, 3H)、1.53 (s, 9H)、2.28 (s, 6H)、2.63 (s, 6H)、7.30 (s, 2H)、7.39 (d, 1H,  $J = 15.69 \text{ Hz}$ )、7.69 (d, 1H,  $J = 15.69 \text{ Hz}$ )、7.72 (s, 2H)

【0234】

本発明化合物 13 :

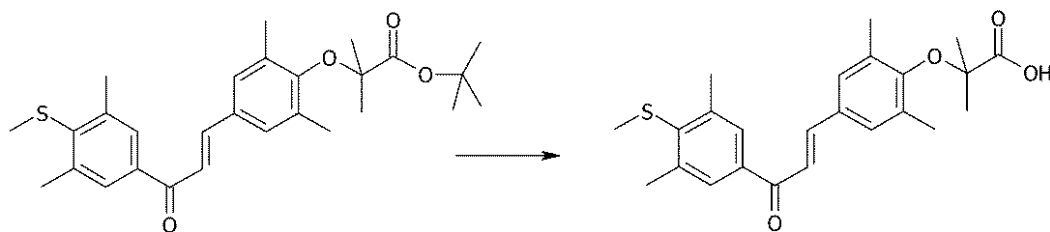
1 - ( 4 - メチルチオ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 3 - ( 4 - カルボキシジメチルメ

50



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

【化 1 0 9】



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 2 から合成した。

【 0 2 3 5】

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 9 8 : 2 ) 。

【 0 2 3 6】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{DMSO-}d_6$  ppm : 1 . 3 9 ( s , 6 H ) 、 2 . 2 2 ( s , 6 H ) 、 2 . 2 8 ( s , 3 H ) 、 2 . 5 9 ( s , 6 H ) 、 7 . 5 6 ( s , 2 H ) 、 7 . 6 2 ( d , 1 H ,  $J = 15 . 37 \text{ Hz}$  ) 、 7 . 7 9 ( d , 1 H ,  $J = 15 . 37 \text{ Hz}$  ) 、 7 . 8 9 ( s , 2 H ) 、 12 . 9 5 ( s , 1 H )

MS ( ES - MS ) : 412 . 9 (  $m + 1$  )

MP : 177 . 0 - 179 . 0

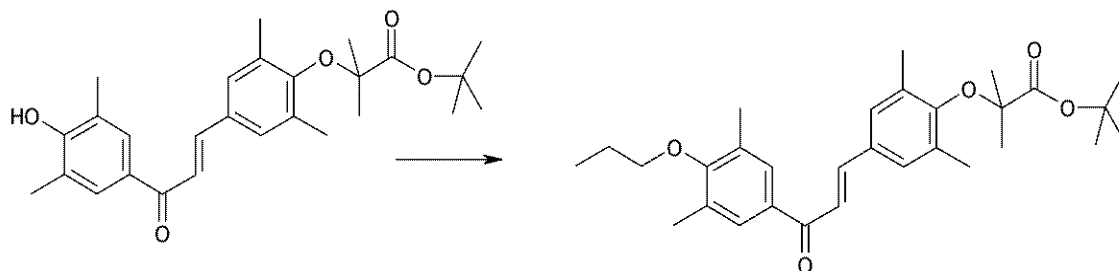
20

【 0 2 3 7】

本発明化合物 1 4 :

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 ) プロブ - 2 - エン - 1 - オン

【化 1 1 0】



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ポ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 1 5 の合成に使用した。

【 0 2 3 8】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm : 1 . 0 9 ( t , 3 H ,  $J = 7 . 41 \text{ Hz}$  ) 、 1 . 4 6 ( s , 6 H ) 、 1 . 5 8 ( s , 9 H ) 、 1 . 8 3 ( m , 2 H ) 、 2 . 2 7 ( s , 6 H ) 、 2 . 3 5 ( s , 6 H ) 、 3 . 7 8 ( t , 2 H ,  $J = 6 . 09 \text{ Hz}$  ) 、 7 . 2 9 ( s , 2 H ) 、 7 . 4 1 ( d , 1 H ,  $J = 15 . 32 \text{ Hz}$  ) 、 7 . 6 8 ( d , 1 H ,  $J = 15 . 32 \text{ Hz}$  ) 、 7 . 7 0 ( s , 2 H )

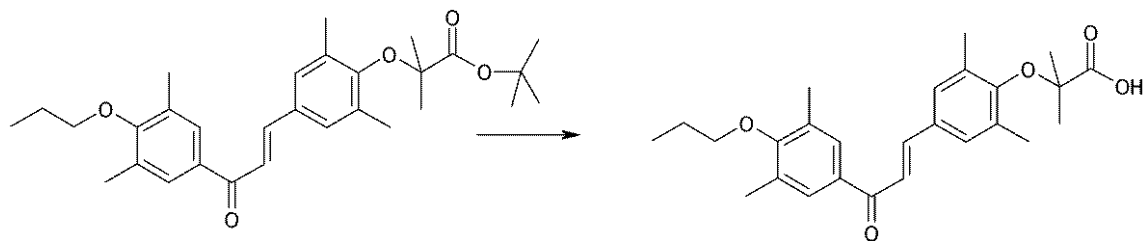
40

【 0 2 3 9】

本発明化合物 1 5 :

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 ) プロブ - 2 - エン - 1 - オン

## 【化 1 1 1】



この化合物は、先に記載の一般的方法 6 に従い、化合物 1 4 から合成した。

10

## 【0 2 4 0】

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 9 5 : 5）。

## 【0 2 4 1】

$^1\text{H NMR}$   $\text{CDCl}_3$  ppm: 1.05 (t, 3H,  $J = 7.29 \text{ Hz}$ )、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,  $J = 16.26 \text{ Hz}$ )、7.80 (d, 1H,  $J = 16.26 \text{ Hz}$ )、7.86 (s, 2H)

MS (ES-MS): 424.9 ( $m + 1$ )

MP : 188.5 - 189.7

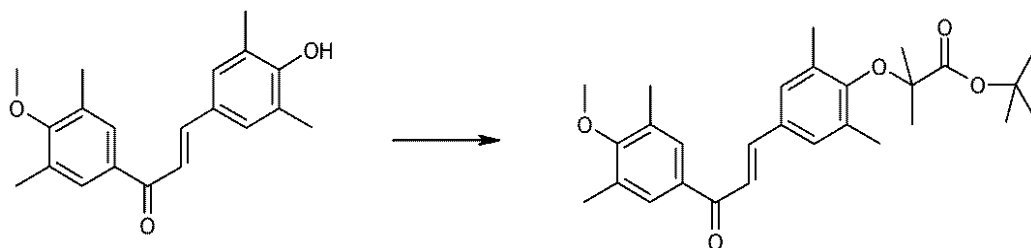
20

## 【0 2 4 2】

本発明化合物 1 6 :

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 - 2 - エン - 1 - オン

## 【化 1 1 2】



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。

## 【0 2 4 3】

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 5 : 5）。

## 【0 2 4 4】

$^1\text{H NMR}$   $\text{CDCl}_3$  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,  $J = 15.50 \text{ Hz}$ )、7.70 (d, 1H,  $J = 15.50 \text{ Hz}$ )、7.71 (s, 2H)

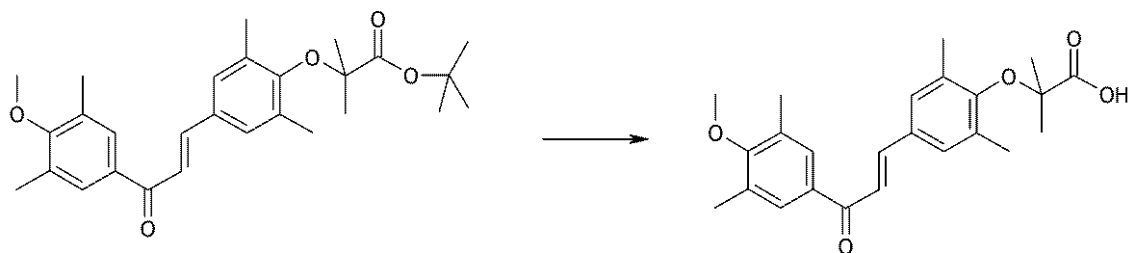
40

## 【0 2 4 5】

本発明化合物 1 7 :

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 - 2 - エン - 1 - オン

## 【化 1 1 3】



この化合物は、先に記載の一般的方法 6 に従い、化合物 1 6 から合成した。

10

## 【0 2 4 6】

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 9 8 : 2）。

## 【0 2 4 7】

$^1\text{H NMR}$   $\text{CDCl}_3$  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,  $J = 15.81 \text{ Hz}$ )、7.71 (d, 1H,  $J = 15.81 \text{ Hz}$ )、7.72 (s, 2H)

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

MP: 166.6 - 168.8

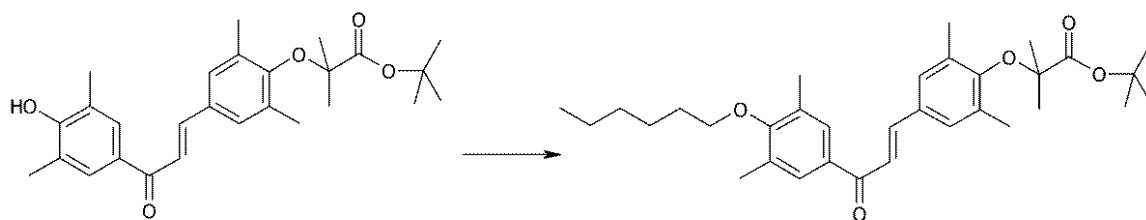
20

## 【0 2 4 8】

本発明化合物 1 8 :

1 - (4 - ヘキシルオキシ - 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) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

## 【化 1 1 4】



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 および臭化ヘキシルから合成した。炭酸カリウムの除去および減圧エバポ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 1 9 の合成に使用した。

## 【0 2 4 9】

$^1\text{H NMR}$   $\text{CDCl}_3$  ppm: 0.93 (t, 3H,  $J = 8.58 \text{ Hz}$ )、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,  $J = 6.54 \text{ Hz}$ )、7.29 (s, 2H)、7.40 (d, 1H,  $J = 15.57 \text{ Hz}$ )、7.70 (d, 1H,  $J = 15.57 \text{ Hz}$ )、7.71 (s, 2H)

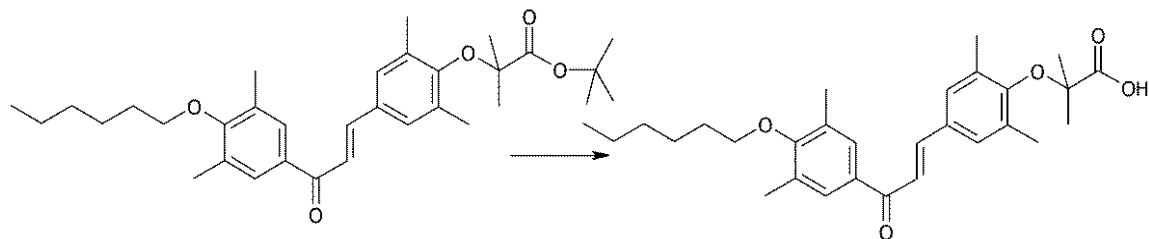
40

## 【0 2 5 0】

本発明化合物 1 9 :

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) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

## 【化 1 1 5】



この化合物は、先に記載の一般的方法 6 に従い、化合物 1 8 から合成した。

10

## 【0 2 5 1】

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 9 5 : 5）。

## 【0 2 5 2】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm: 0.93 (t, 3H,  $J = 7.02\text{ Hz}$ )、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,  $J = 6.57\text{ Hz}$ )、7.32 (s, 2H)、7.42 (d, 1H,  $J = 15.48\text{ Hz}$ )、7.69 (d, 1H,  $J = 15.48\text{ Hz}$ )、7.71 (s, 2H)

MS (ES-MS): 466.9 (m+1)

20

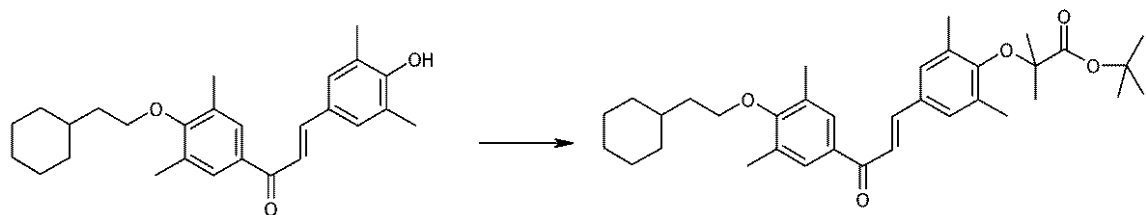
MP : 171.0 - 172.0

## 【0 2 5 3】

本発明化合物 2 0 :

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) プロブ - 2 - エン - 1 - オン

## 【化 1 1 6】



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。

## 【0 2 5 4】

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 5 : 1 5）。

## 【0 2 5 5】

40

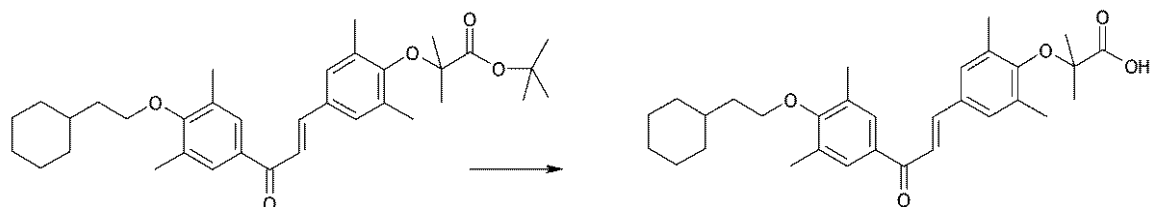
$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm: 0.94 - 1.53 (m, 28H)、2.28 (s, 6H)、2.35 (s, 6H)、3.86 (t, 2H,  $J = 6.75\text{ Hz}$ )、7.29 (s, 2H)、7.41 (d, 1H,  $J = 15.76\text{ Hz}$ )、7.70 (d, 1H,  $J = 15.76\text{ Hz}$ )、7.71 (s, 2H)

## 【0 2 5 6】

本発明化合物 2 1 :

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 1 1 7】



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。

## 【0 2 5 7】

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）。

## 【0 2 5 8】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  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,  $J = 6.60 \text{ Hz}$ )、7.32 (s, 2H)、7.43 (d, 1H,  $J = 15.81 \text{ Hz}$ )、7.70 (d, 1H,  $J = 15.81 \text{ Hz}$ )、7.71 (s, 2H)

MS (ES-MS): 492.9 (m+1)

MP : 166.4 - 167.7

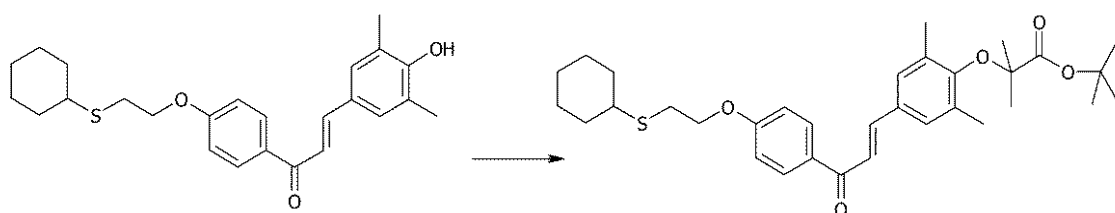
20

## 【0 2 5 9】

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 - 2 - エン - 1 - オン

## 【化 1 1 8】



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。

## 【0 2 6 0】

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）。

## 【0 2 6 1】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  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,  $J = 6.81 \text{ Hz}$ )、4.20 (t, 2H,  $J = 6.81 \text{ Hz}$ )、6.97 (d, 2H,  $J = 9.24 \text{ Hz}$ )、7.28 (s, 2H)、7.43 (d, 1H,  $J = 15.78 \text{ Hz}$ )、7.70 (d, 1H,  $J = 15.78 \text{ Hz}$ )、8.03 (d, 2H,  $J = 9.24 \text{ Hz}$ )

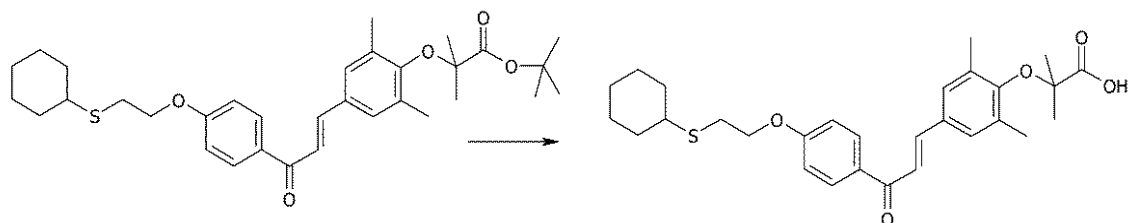
40

## 【0 2 6 2】

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 - 2 - エン - 1 - オン

## 【化 1 1 9】



この化合物は、先に記載の一般的方法 6 に従い、化合物 2 2 から合成した。

10

## 【0 2 6 3】

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 9 8 : 2）。

## 【0 2 6 4】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm: 1.27 - 1.38 (m, 4 H)、1.56 (s, 6 H)、1.63 - 1.66 (m, 2 H)、1.79 - 1.81 (m, 2 H)、2.01 - 2.04 (m, 2 H)、2.30 (s, 6 H)、2.76 - 2.77 (m, 1 H)、2.96 (t, 2 H,  $J = 7.08 \text{ Hz}$ )、4.21 (t, 2 H,  $J = 7.08 \text{ Hz}$ )、6.97 (d, 2 H,  $J = 8.61 \text{ Hz}$ )、7.31 (s, 2 H)、7.41 (d, 1 H,  $J = 15.60 \text{ Hz}$ )、7.73 (d, 1 H,  $J = 15.60 \text{ Hz}$ )、8.04 (d, 2 H,  $J = 8.61 \text{ Hz}$ )

20

MS (Maldi - ToF): 496.67 ( $m + 1$ )

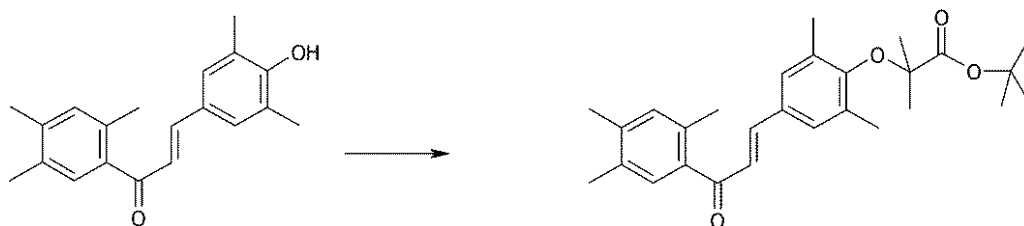
MP : 112.3 - 114

## 【0 2 6 5】

本発明化合物 2 4 :

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) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

## 【化 1 2 0】



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 9 およびプロモイソ酪酸 tert - ブチルから合成した。

## 【0 2 6 6】

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

## 【0 2 6 7】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm: 1.40 - 1.65 (m, 15 H)、2.22 (s, 6 H)、2.25 (s, 3 H)、2.28 (s, 3 H)、2.35 (s, 3 H)、7.00 (s, 1 H)、7.01 (d, 1 H,  $J = 15.70 \text{ Hz}$ )、7.18 (s, 2 H)、7.24 (s, 1 H)、7.35 (d, 1 H,  $J = 15.70 \text{ Hz}$ )

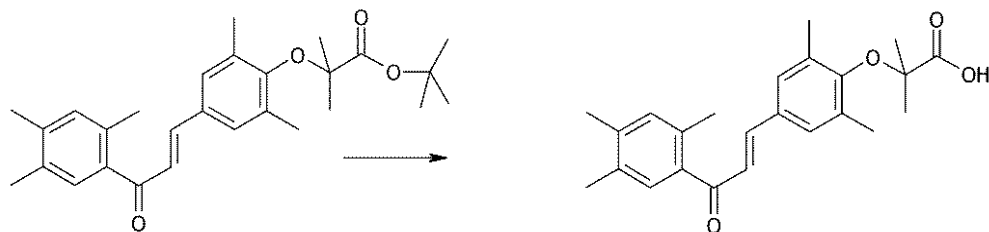
## 【0 2 6 8】

本発明化合物 2 5 :

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) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

50

## 【化 1 2 1】



この化合物は、先に記載の一般的方法 6 に従い、化合物 2 4 から合成した。

10

## 【0 2 6 9】

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 98：2）。

## 【0 2 7 0】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  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,  $J = 15.24 \text{ Hz}$ )、7.24 (s, 2H)、7.28 (s, 1H)、7.4 (d, 1H,  $J = 15.78 \text{ Hz}$ )

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

MP: 168.7 - 173.3

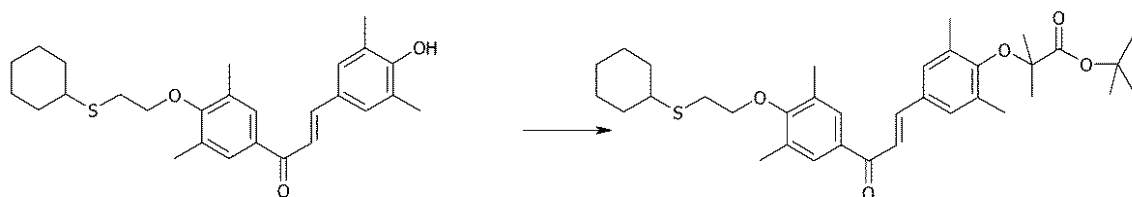
20

## 【0 2 7 1】

本発明化合物 2 6:

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) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

## 【化 1 2 2】



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 1 0 およびプロモイソ酪酸 tert - ブチルから合成した。

## 【0 2 7 2】

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）。

## 【0 2 7 3】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  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,  $J = 6.84 \text{ Hz}$ )、3.98 (t, 2H,  $J = 6.84 \text{ Hz}$ )、7.29 (s, 2H)、7.40 (d, 1H,  $J = 15.63 \text{ Hz}$ )、7.70 (d, 1H,  $J = 15.63 \text{ Hz}$ )、7.71 (s, 2H)

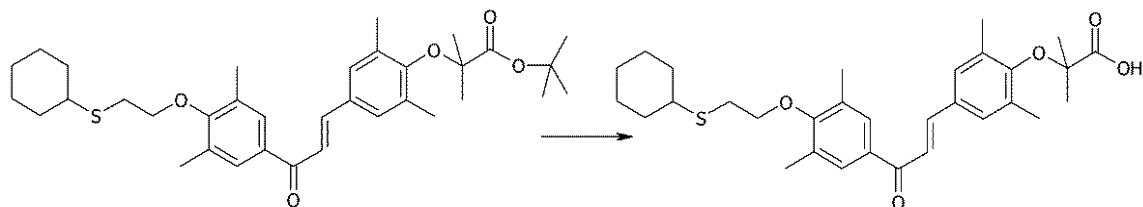
40

## 【0 2 7 4】

本発明化合物 2 7:

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) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

## 【化 1 2 3】



この化合物は、先に記載の一般的方法 6 に従い、化合物 2 6 から合成した。

## 【0 2 7 5】

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 9 8 : 2 ）。

## 【0 2 7 6】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm: 1.26 - 1.42 (m, 5 H)、1.56 (s, 6 H)、1.62 - 1.64 (m, 1 H)、1.79 - 1.81 (m, 2 H)、2.03 - 2.00 (m, 2 H)、2.3 (s, 6 H)、2.38 (s, 6 H)、2.71 - 2.78 (m, 1 H)、2.97 (t, 2 H,  $J = 7.00 \text{ Hz}$ )、3.98 (t, 2 H,  $J = 7.00 \text{ Hz}$ )、7.32 (s, 2 H)、7.43 (d, 1 H,  $J = 15.78 \text{ Hz}$ )、7.7 (d, 1 H,  $J = 15.24 \text{ Hz}$ )、7.71 (s, 2 H)

MS (MALDI-TOF): 524.78 ( $m + 1$ )

20

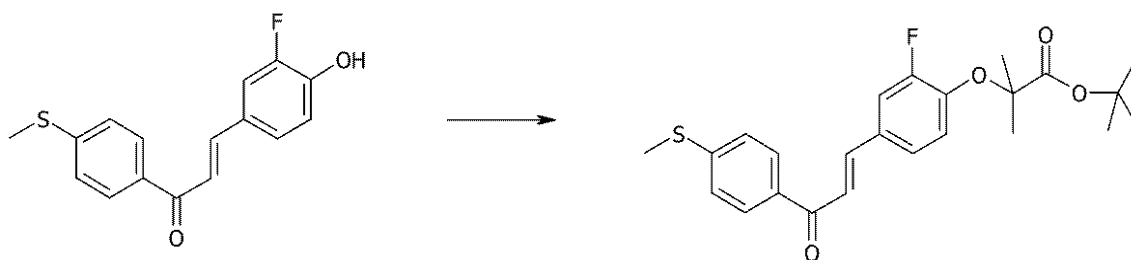
MP : 156.0 - 158.0

## 【0 2 7 7】

本発明化合物 2 8 :

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) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

## 【化 1 2 4】



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 1 1 およびプロモイソ酪酸 tert - ブチルから合成した。

## 【0 2 7 8】

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 ）。

## 【0 2 7 9】

40

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm: 1.43 (s, 9 H)、1.62 (s, 6 H)、2.53 (s, 3 H)、6.95 (t, 1 H,  $J = 8.07 \text{ Hz}$ )、7.32 (d, 2 H,  $J = 8.64 \text{ Hz}$ )、7.39 (m, 3 H)、7.72 (d, 1 H,  $J = 15.50 \text{ Hz}$ )、7.95 (d, 2 H,  $J = 8.64 \text{ Hz}$ )

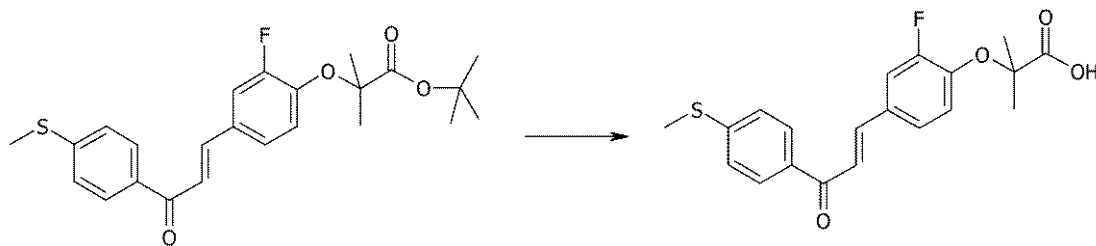
## 【0 2 8 0】

本発明化合物 2 9 :

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) プロパ - 2 - エン - 1 - オン



## 【化 1 2 5】



この化合物は、先に記載の一般的方法 6 に従い、化合物 2 8 から合成した。

10

## 【0 2 8 1】

それは、ジクロロメタン / ヘプタンの 7 0 : 3 0 混合物における沈殿により精製した。

## 【0 2 8 2】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm: 1.67 (s, 6H)、2.56 (s, 3H)、7.09 (t, 1H,  $J = 8.19\text{ Hz}$ )、7.32 (m, 3H)、7.43 (m, 2H)、7.73 (d, 1H,  $J = 15.24\text{ Hz}$ )、8.73 (d, 2H,  $J = 8.73\text{ Hz}$ )

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

MP : 142.2 - 144.6

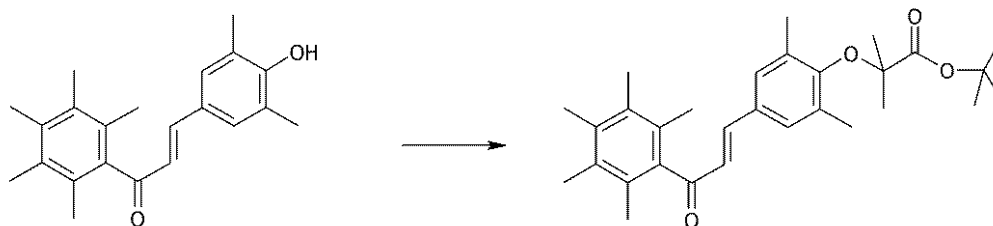
## 【0 2 8 3】

20

本発明化合物 3 0 :

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 - 2 - エン - 1 - オン

## 【化 1 2 6】



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 1 2 およびプロモイソ酪酸 tert - ブチルから合成した。

## 【0 2 8 4】

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 5 : 5)。

## 【0 2 8 5】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  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,  $J = 16.26\text{ Hz}$ )、7.06 (d, 1H,  $J = 16.26\text{ Hz}$ )、7.16 (s, 2H)

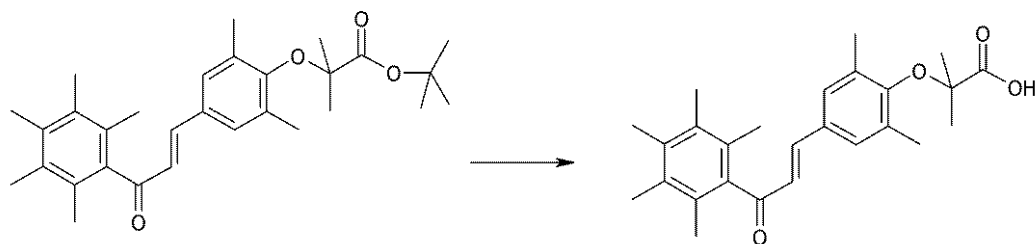
40

## 【0 2 8 6】

本発明化合物 3 1 :

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 - 2 - エン - 1 - オン

## 【化 1 2 7】



この化合物は、先に記載の一般的方法 6 に従い、化合物 3 0 から合成した。

10

## 【0 2 8 7】

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 9 8 : 2）。

## 【0 2 8 8】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  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,  $J = 16.20 \text{ Hz}$ )、7.08 (d, 1H,  $J = 16.20 \text{ Hz}$ )、7.19 (s, 2H)

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

MP: 192.8 - 194.2

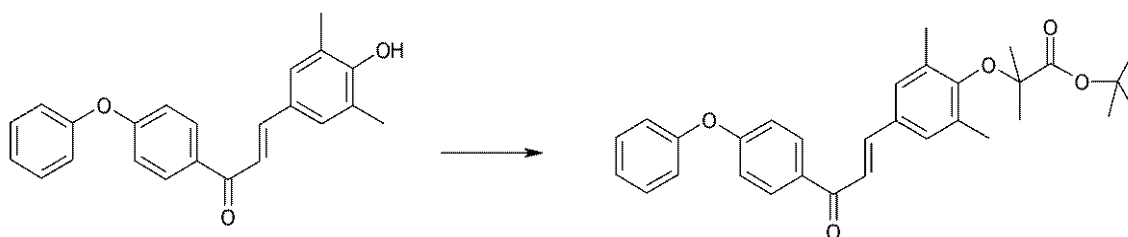
20

## 【0 2 8 9】

本発明化合物 3 2 :

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 - 2 - エン - 1 - オン

## 【化 1 2 8】



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 1 3 およびプロモイソ酪酸 tert - ブチルから合成した。

## 【0 2 9 0】

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）。

## 【0 2 9 1】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm: 1.47 (s, 6H)、1.53 (s, 9H)、2.28 (s, 6H)、7.02 (d, 2H,  $J = 8.70 \text{ Hz}$ )、7.1 (d, 2H,  $J = 7.92 \text{ Hz}$ )、7.21 (t, 1H,  $J = 7.35 \text{ Hz}$ )、7.29 (s, 2H)、7.39 - 7.46 (m, 3H)、7.73 (d, 1H,  $J = 16.20 \text{ Hz}$ )、8.04 (d, 2H,  $J = 8.70 \text{ Hz}$ )

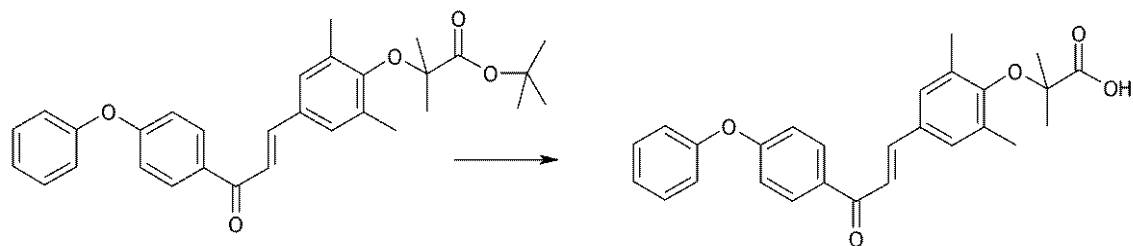
40

## 【0 2 9 2】

本発明化合物 3 3 :

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 - 2 - エン - 1 - オン

## 【化 1 2 9】



この化合物は、先に記載の一般的方法 6 に従い、化合物 3 2 から合成した。

10

## 【0 2 9 3】

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 9 8 : 2）。

## 【0 2 9 4】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{DMSO}-d_6$  ppm: 1.39 (s, 6H)、2.22 (s, 6H)、7.08 (d, 2H,  $J = 8.55\text{ Hz}$ )、7.15 (d, 2H,  $J = 8.01\text{ Hz}$ )、7.25 (t, 1H,  $J = 7.41\text{ Hz}$ )、7.47 (t, 2H,  $J = 7.44\text{ Hz}$ )、7.55 (s, 2H)、7.62 (d, 1H,  $J = 15.70\text{ Hz}$ )、7.82 (d, 1H,  $J = 15.70\text{ Hz}$ )、8.19 (d, 2H,  $J = 8.55\text{ Hz}$ )

MS (ES-MS): 430.9 ( $m+1$ )

20

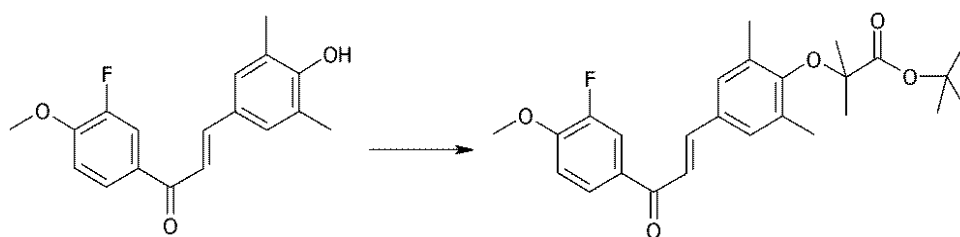
MP : 154.0 - 156.0

## 【0 2 9 5】

本発明化合物 3 4 :

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 - 2 - エン - 1 - オン

## 【化 1 3 0】



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 1 4 およびプロモイソ酪酸 tert - ブチルから合成した。

## 【0 2 9 6】

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）。

## 【0 2 9 7】

40

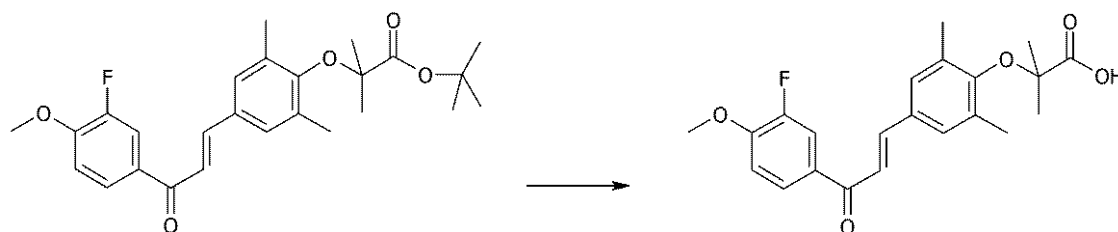
$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm: 1.50 (s, 6H)、1.53 (s, 9H)、2.28 (s, 6H)、3.98 (s, 3H)、7.04 (t, 1H,  $J = 8.07\text{ Hz}$ )、7.29 (s, 2H)、7.39 (d, 1H,  $J = 15.70\text{ Hz}$ )、7.73 (d, 1H,  $J = 15.70\text{ Hz}$ )、7.78 - 7.86 (m, 2H)

## 【0 2 9 8】

本発明化合物 3 5 :

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 - 2 - エン - 1 - オン

## 【化 1 3 1】



この化合物は、先に記載の一般的方法 6 に従い、化合物 3 4 から合成した。

10

## 【 0 2 9 9】

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 9 8 : 2）。

## 【 0 3 0 0】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{DMSO}-d_6$  ppm: 1.39 (s, 6H)、2.22 (s, 6H)、3.95 (s, 3H)、7.31 (t, 1H,  $J = 7.35 \text{ Hz}$ )、7.57 (s, 2H)、7.60 (d, 1H,  $J = 15.78 \text{ Hz}$ )、7.83 (d, 1H,  $J = 15.78 \text{ Hz}$ )、7.99 - 8.06 (m, 2H)

MS (ES-MS): 387.1 ( $m + 1$ )

MP: 167.0 - 169.0

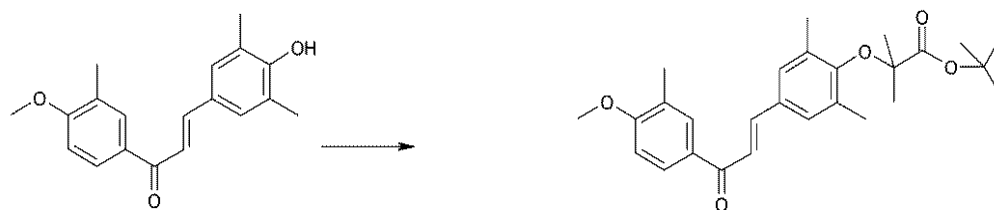
20

## 【 0 3 0 1】

本発明化合物 3 6:

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 - 2 - エン - 1 - オン

## 【化 1 3 2】



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 1 5 およびプロモイソ酪酸 tert - ブチルから合成した。

## 【 0 3 0 2】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm: 1.46 (s, 6H)、1.52 (s, 9H)、2.27 (s, 9H)、3.90 (s, 3H)、6.88 (d, 1H,  $J = 8.73 \text{ Hz}$ )、7.28 (s, 2H)、7.45 (d, 1H,  $J = 16.11 \text{ Hz}$ )、7.70 (d, 1H,  $J = 16.11 \text{ Hz}$ )、7.87 (s, 1H)、7.92 (dd, 1H,  $J = 8.73 \text{ Hz}$ ,  $J = 1.65 \text{ Hz}$ )

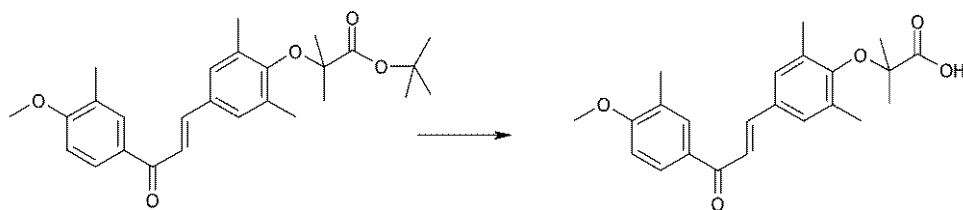
40

## 【 0 3 0 3】

本発明化合物 3 7:

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 - 2 - エン - 1 - オン

## 【化 1 3 3】



この化合物は、先に記載の一般的方法 6 に従い、化合物 3 6 から合成した。

## 【0 3 0 4】

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 9 : 2）、続いて、アセトニトリルにおける再結晶により行った。

## 【0 3 0 5】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm: 1.39 (s, 6H)、2.22 (s, 6H)、2.24 (s, 3H)、3.90 (s, 3H)、7.08 (d, 1H,  $J = 8.55 \text{ Hz}$ )、7.56 (s, 2H)、7.58 (d, 1H,  $J = 16.71 \text{ Hz}$ )、7.82 (d, 1H,  $J = 15.51 \text{ Hz}$ )、7.99 (s, 1H)、8.06 (d, 1H,  $J = 8.55$ )、12.95 (s, 1H)

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

MP : 157.0 - 159.0

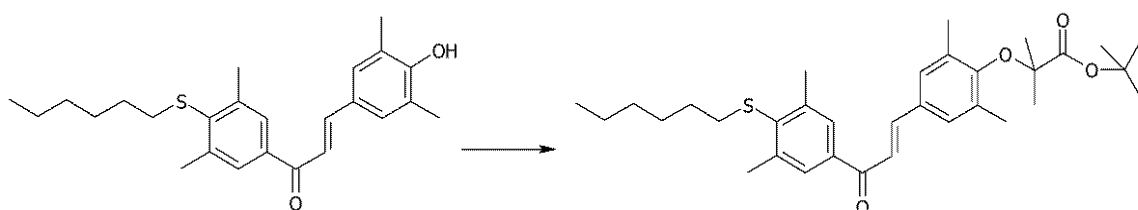
20

## 【0 3 0 6】

本発明化合物 3 8 :

1 - (4 - ヘキシルチオ - 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) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

## 【化 1 3 4】



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 1 6 およびプロモイソ酪酸 tert - ブチルから合成した。

## 【0 3 0 7】

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）。

## 【0 3 0 8】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm: 0.88 (t, 3H,  $J = 6.84 \text{ Hz}$ )、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,  $J = 6.96 \text{ Hz}$ )、7.30 (s, 2H)、7.39 (d, 1H,  $J = 15.90 \text{ Hz}$ )、7.70 (d, 1H,  $J = 15.51 \text{ Hz}$ )、7.71 (s, 2H)

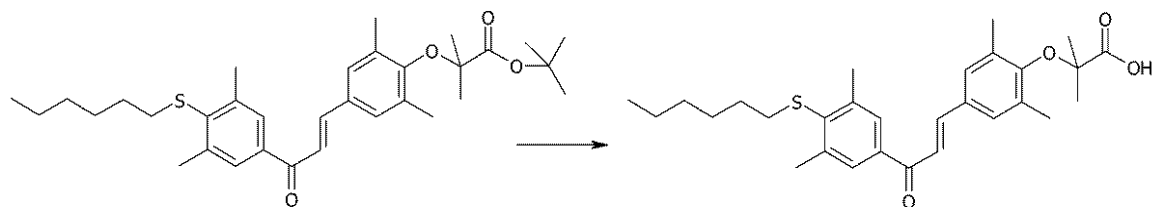
40

## 【0 3 0 9】

本発明化合物 3 9 :

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) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

## 【化 1 3 5】



この化合物は、先に記載の一般的方法 6 に従い、化合物 3 8 から合成した。

10

## 【0 3 1 0】

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 9 8 : 2）。

## 【0 3 1 1】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{DMSO}-d_6$  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,  $J = 6.90 \text{ Hz}$ )、7.57 (s, 2H)、7.63 (d, 1H,  $J = 15.35 \text{ Hz}$ )、7.8 (d, 1H,  $J = 15.35 \text{ Hz}$ )、7.89 (s, 2H) MS (ES-MS): 483.2 (m + 1)

MP : 130.0 - 132.0

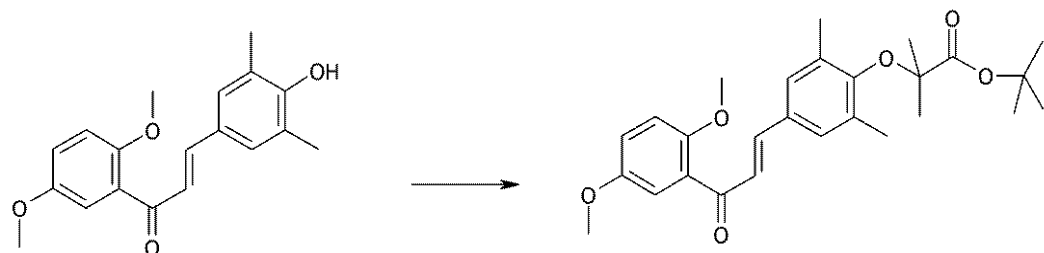
20

## 【0 3 1 2】

本発明化合物 4 0 :

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 - 2 - エン - 1 - オン

## 【化 1 3 6】



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 1 7 およびプロモイソ酪酸 tert - ブチルから合成した。

## 【0 3 1 3】

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）。

## 【0 3 1 4】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  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,  $J = 9.24 \text{ Hz}$ )、7.01 (dd, 1H,  $J = 8.82 \text{ Hz}$ ,  $J = 2.7 \text{ Hz}$ )、7.14 (d, 1H,  $J = 2.8 \text{ Hz}$ )、7.22 (s, 2H)、7.26 (d, 1H,  $J = 15.60 \text{ Hz}$ )、7.52 (d, 1H,  $J = 15.60 \text{ Hz}$ )

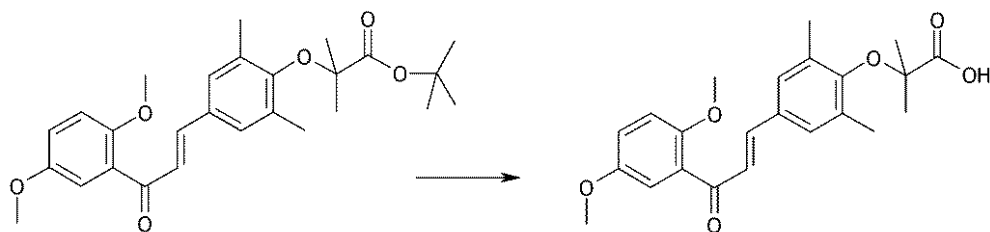
40

## 【0 3 1 5】

本発明化合物 4 1 :

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 - 2 - エン - 1 - オン

## 【化 1 3 7】



この化合物は、先に記載の一般的方法 6 に従い、化合物 4 0 から合成した。

10

## 【0 3 1 6】

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 9 8 : 2）。

## 【0 3 1 7】

$^1\text{H NMR}$   $\text{DMSO}-d_6$  ppm: 1.38 (s, 6H)、2.19 (s, 6H)、3.75 (s, 3H)、3.8 (s, 3H)、7.00 (d, 1H,  $J = 2.16 \text{ Hz}$ )、7.12 (m, 2H)、7.26 (d, 1H,  $J = 16.2 \text{ Hz}$ )、7.37 (d, 1H,  $J = 13.5 \text{ Hz}$ )、7.4 (s, 2H)

MS (ES-MS): 398.3 (m - 1)

MP : 油状生成物

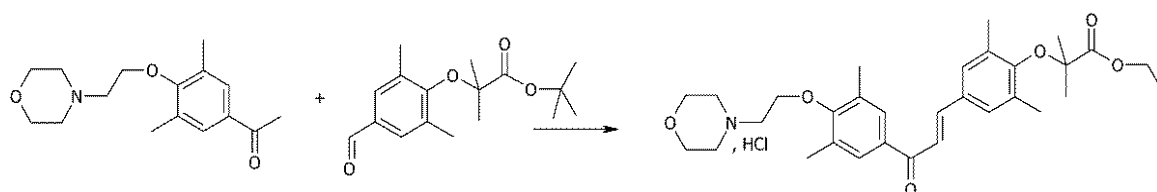
20

## 【0 3 1 8】

本発明化合物 4 2 :

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

## 【化 1 3 8】



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 1 8 および 3 から合成した。減圧エバポ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 4 2 を得た。

## 【0 3 1 9】

$^1\text{H NMR}$   $\text{CDCl}_3$  ppm: 1.36 (t, 3H,  $J = 6.84 \text{ Hz}$ )、1.49 (s, 6H)、2.24 (s, 6H)、2.38 (s, 6H)、3.20 (s, 2H)、3.50 (s, 2H)、3.73 (d, 2H,  $J = 11.04 \text{ Hz}$ )、4.03 (d, 2H,  $J = 11.04 \text{ Hz}$ )、4.30 - 4.45 (m, 6H)、7.36 (d, 1H,  $J = 15.75 \text{ Hz}$ )、7.28 (s, 2H)、7.66 (m, 3H)、13.39 (s, 1H, N-HCl, 交換 / D2O)

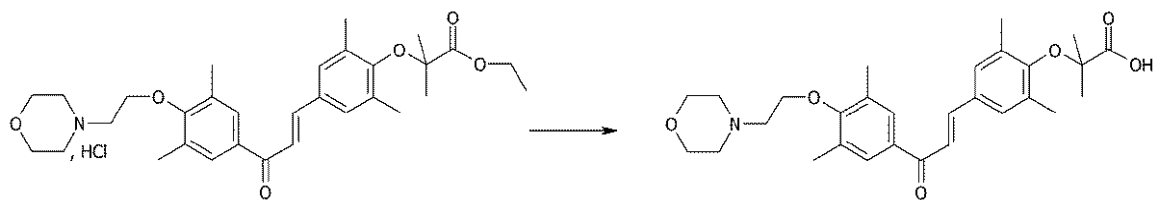
40

## 【0 3 2 0】

本発明化合物 4 3 :

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

## 【化 1 3 9】



化合物 4 2 をエタノールに溶解し、2 M 水酸化ナトリウムを添加した。混合物を、1 8 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

## 【0 3 2 1】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm: 1.50 (s, 6H)、2.28 (s, 6H)、2.36 (s, 6H)、2.89 (m, 4H)、3.06 (t, 2H,  $J = 5.46 \text{ Hz}$ )、3.87 (m, 4H)、4.06 (t, 2H,  $J = 5.46 \text{ Hz}$ )、6.50 (s, 1H)、7.40 (d, 1H,  $J = 15.78 \text{ Hz}$ )、7.27 (s, 2H)、7.68 (m, 3H)。

## 【0 3 2 2】

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

20

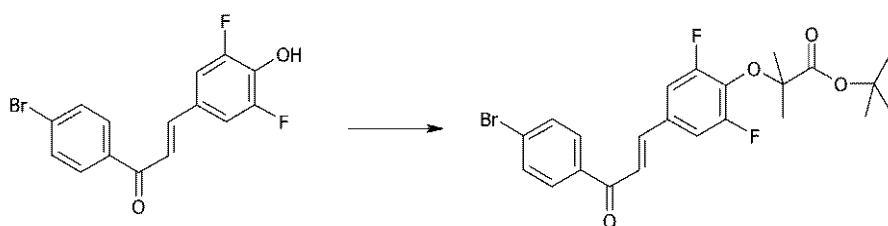
MP : 167 - 169

## 【0 3 2 3】

本発明化合物 4 4 :

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) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

## 【化 1 4 0】



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 1 8 およびプロモイソ酪酸 tert - ブチルから合成した。

## 【0 3 2 4】

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)。

## 【0 3 2 5】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm: 1.50 (s, 9H)、1.57 (s, 6H)、7.38 (d, 2H,  $J = 8.50 \text{ Hz}$ )、7.65 (d, 1H,  $J = 15.78 \text{ Hz}$ )、7.66 (m, 3H)、7.89 (d, 2H,  $J = 8.50 \text{ Hz}$ )

40

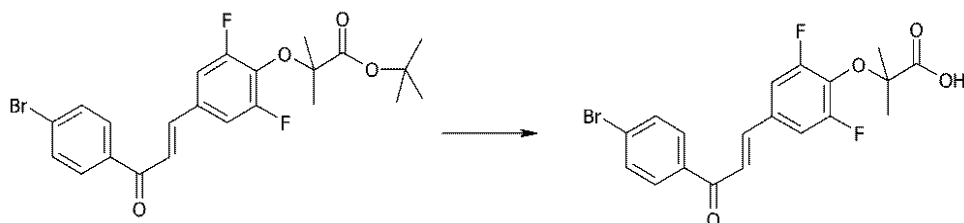
## 【0 3 2 6】

本発明化合物 4 5 :

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) プロパ - 2 - エン - 1 - オン



## 【化 1 4 1】



この化合物は、先に記載の一般的方法 6 に従い、化合物 4 4 から合成した。

10

## 【0 3 2 7】

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。

## 【0 3 2 8】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm: 1.65 (s, 6H)、7.24 (d, 2H,  $J = 8.50 \text{ Hz}$ )、7.41 (d, 1H,  $J = 15.84 \text{ Hz}$ )、7.66 (m, 3H)、7.89 (d, 2H,  $J = 8.50 \text{ Hz}$ )

MS (ES-MS): 425 ( $m+1$ )

MP : 142

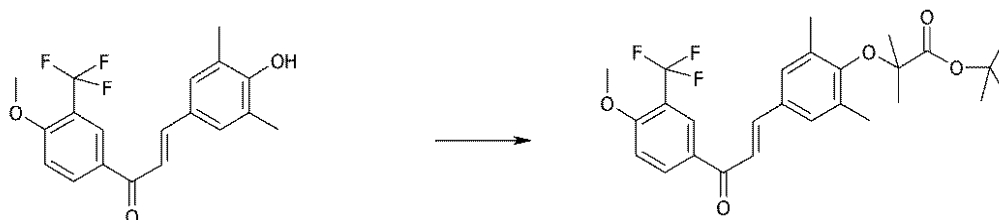
## 【0 3 2 9】

本発明化合物 4 6 :

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) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

20

## 【化 1 4 2】



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 1 9 およびプロモイソ酪酸 tert - ブチルから合成した。

## 【0 3 3 0】

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)。

## 【0 3 3 1】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  ppm: 1.47 (s, 6H)、1.53 (s, 9H)、2.29 (s, 6H)、4.00 (s, 3H)、7.10 (d, 1H,  $J = 8.65 \text{ Hz}$ )、7.30 (s, 2H)、7.40 (d, 1H,  $J = 15.27 \text{ Hz}$ )、7.75 (d, 1H)、8.25 (d, 1H,  $J = 8.65 \text{ Hz}$ )、8.28 (s, 1H)

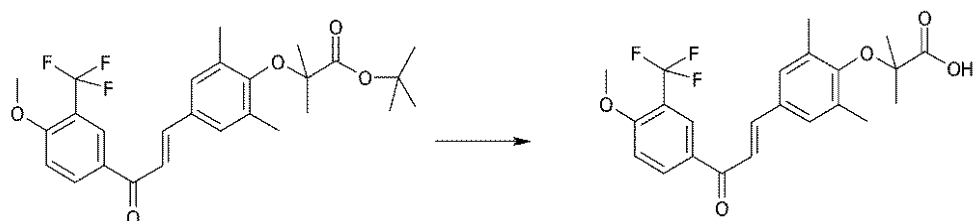
40

## 【0 3 3 2】

本発明化合物 4 7 :

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 - 2 - エン - 1 - オン

## 【化 1 4 3】



この化合物は、先に記載の一般的方法 6 に従い、化合物 4 6 から合成した。減圧エバポレーションによって溶媒を除去した後、純粋な状態の化合物 4 7 が得られた。

10

## 【0 3 3 3】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{DMSO}-d_6$  ppm: 1.40 (s, 6 H)、2.23 (s, 6 H)、4.03 (s, 3 H)、7.43 (d, 1 H,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ )、7.60 (s, 2 H)、7.65 (d, 1 H,  $J = 15.40 \text{ Hz}$ )、7.88 (d, 1 H,  $J = 15.40 \text{ Hz}$ )、8.31 (s, 1 H)、8.51 (d, 1 H,  $J = 8.70 \text{ Hz}$ )、12.80 (s, 1 H)。

## 【0 3 3 4】

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

MP: 182.5

## 【0 3 3 5】

20

実施例 2: 本発明化合物の抗酸化特性の評価

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。

## 【0 3 3 6】

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 (Jurgens)、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。

## 【0 3 3 7】

LDL は、レベアウ (Lebeau) ら (レベアウ (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。

30

## 【0 3 3 8】

試験化合物の溶液を、重炭酸緩衝液 (pH 9) 中  $10^{-2} \text{ M}$  濃度で調製し、PBS で希釈して、0.1 ~ 100  $\mu\text{M}$  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  $\mu\text{L}$  の 16.6  $\mu\text{M}$   $\text{CuSO}_4$  溶液を 160  $\mu\text{L}$  の LDL (125  $\mu\text{g}$  タンパク質 /  $\text{mL}$ ) および 20  $\mu\text{L}$  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、サーモスタット付分光光度計 (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、より長い遅滞期を誘導し、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。

40

## 【0 3 3 9】

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

## 【0 3 4 0】

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、グリーン（Greene）およびティシュラー（Tischler）（グリーン（Greene）およびティシュラー、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（Invitrogen）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  $\mu$ M 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、Absolutely RNA RT-PCR ミニプレップキット（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  $H_2O_2$ （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  $\mu$ M 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%  $CO_2$  雰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産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  $\mu$ l）、90  $\mu$ lのブチル化ヒドロキシトルエンを添加した（モルリーレ（Morlire）、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、Shimadzu 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。

10

【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。

20

【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。

30

【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（epitheloid）またはCOS-7細胞系統において、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、細胞系統において確認した。

40

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ECACC（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、

50

英国)を補充したDME 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℃で、加湿された95%空気/5%CO<sub>2</sub>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 $\alpha$ 、pGal4-hPPAR $\beta$ 、pGal4-hPPAR $\gamma$ およびpGal4- $\beta$ 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 $\alpha$ 、pGal4-hPPAR $\alpha$ およびpGal4-hPPAR $\beta$ 構築物は、ヒトPPAR $\alpha$ 、PPAR $\beta$ およびPPAR $\gamma$ 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- $\beta$ 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5×10<sup>4</sup>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5×10<sup>4</sup>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- $\beta$ 、pGal4-mPPAR $\alpha$ 、pGal4-hPPAR $\alpha$ 、pGal4-hPPAR $\beta$ 、pGal4-hPPAR $\gamma$ (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、英国)、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-Luciferase<sup>TM</sup> 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 $\alpha$  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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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 $\beta$  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 $\beta$ 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 $\beta$ 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 $\gamma$  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 $\gamma$ 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 $\gamma$ 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

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す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】

LPS（リポ多糖）細菌内毒素（大腸菌（*Escherichia coli*）0111:B4）（Sigma、仏国）を、蒸留水中で再構成し、4℃で保存した。細胞を、LPS 1 μg/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。

10

#### 【0364】

TNF-α 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。LPSの増加用量による刺激に対して応答するTNF-α 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、TNF-α をELISA-TNF-α キット（Immunotech、仏国）でアッセイした。サンプルを、標準曲線（チャン（Chang）、ハドソン（Hudson）ら、2000年）の範囲にあるように、50倍希釈した。

#### 【0365】

20

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、LPSを1 μg/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、-80℃で保存した。細胞を溶解し、供給者の指示に従って、Bio-Rad Protein Assayキット（Bio-Rad、Munich、独国）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TNF-α 分泌における減少の測定は、g/ml / μg 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。

30

#### 【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）の発達に關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ラート系薬剤は、PPAR 核内受容体の強力な活性化因子である。後者は、輸送（Apo A I、Apo A IIおよびApo C - IIIのようなアポリポタンパク質、FATのような膜輸送体）または脂質の異化（ACO、CPT - IもしくはCPT - II）に關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、PPAR 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。

40

#### 【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

Apo E2/E2トランスジェニックマウスを、12時間の明/暗サイクル、20 ± 3℃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

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、3000rpm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。

10

#### 【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（Hoffman-La Roche、Basel、瑞国）上のLight Cycler Fast Start DNA Master Sybr Green Iキット（Hoffman-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Apo II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、 $\alpha$ -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、ノーザンブロットまたはドットブロットにより、全RNAを分析した。

20

30

#### 【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、 $20 \pm 3$  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。

40

#### 【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 $37 \pm 0.5$  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

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、中大脳動脈の起点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楽死させた。

【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。

10

【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(Flohe)およびオティング(Otting)1984年); グルタチオンペルオキシダーゼ(パグリア(Paglia)およびバレンティン(Valentine)1967年); グルタチオンリダクターゼ(スポナー(Sponner)、デリデス(Delides)ら、1981年); グルタチオン-S-トランスフェラーゼ(ハビック(Habig)およびジャコビー(Jakoby)1981年); カタラーゼ(アエビ(Aebi)1984年)。

20

【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

30

### 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 $37 \pm 0.5$ 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、中大脳動脈の起点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。

40

【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楽死させた。

【0389】

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、 $20 \pm 3$  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】

20

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。

【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、 $3000 \text{ rpm}$ 、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、 $10 \text{ mM}$  PBS中4% PAFで、 $-4$  で固定化した。次いで、サンプルを $100 \text{ mM}$  PBSで洗浄した。心臓を30%スクロース - Trisに1日間配置し、次いで、減圧下、30分間、OCT (Tissue Tek) 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】

$10 \mu\text{m}$ 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Olympus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、 $\mu\text{M}^2$  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 Francais du Sang)および単球を、抗CD14コンジュゲート磁気ビーズ(Miltenyi Biotec)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- $\alpha$ 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(naive)なCD4<sup>+</sup> 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(naive)なCD4<sup>+</sup> 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(プロモデオキシウリジン)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ボ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実験で分析した。

## 【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を示す。さらに、本発明化合物は、ナイーブ(naive)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 (Staelen B)、カブロン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 (Staelen B)、ウォルフRL (Wolff RL)、パウゲE (Bauge E)、マジユZ (Madj Z)、フルチャートJC (Fruchart JC)、ダロンゲヴィレ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

ダーナグル, U. (Dirnagl, U.)、C. イアデコラ (C. Iadecola) ら (1999年)、「Pathobiology of ischemic 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

フロヘ, L. (Flohe, L.) および F. オティング (F. Otting) (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. Melamed) 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)、チャーボニアー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)、トロテイン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

10

グリーン, LA (Greene, LA) およびASティシラー (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

20

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(Pt1):225-32頁  
International Atherosclerosis Society「Harmonized Clinical Guidelines on Prevention of Atherosclerotic Vascular Disease」2003年

30

ジャーゲンス, G, (Jurgens, G)、HF. ホッフ (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

40

コムベス, LG (Komuves, 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

50

- メイツ, JM (Mates, JM)、C. ペRez - 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)、「UVA - induced lipid peroxidation in cultured human fibroblasts.」Biochim Biophys Acta 1084 (3): 261 - 8 頁
- ネンシオニ A (Nencioni A)、グルネバッハ F (Grunebach F)、ゾビーウラスキー A (Zobywlascki A)、デンズリンガー C (Denzlinger C)、ブルガー W (Brugger W)、ブrossart 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, DE (Paglia, DE) および WN バレンティン (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 VJ. (Ram VJ.) (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, NJ. (Rothwell, NJ.) (1997年)、「Cytokines and acute neurodegeneration.」Mol Psychiatry 2 (2): 120 - 1 頁
- シュビーゲルマン BM. (Spiegelman BM.) (1998年)「PPAR gamma in monocytes: less pain, any gain?」Cell, 93 (2): 153 - 5 頁
- シュビーゲルマン BM. (Spiegelman BM.) (1998年)「PPAR - gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor.」Diabetes 47 (4): 507 - 14 頁レビュー
- スポーナー, RJ (Spoonner, RJ)、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. (Stael, 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 1 a】 $10^{-4}$  M の濃度で試験した本発明化合物 2 (C p d 2) の抗酸化特徴を例示する。図 1 a 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 3 1 4 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、1 2 0 分間であった。

【図 1 b】 $10^{-4}$  M の濃度で試験した本発明化合物 2 (C p d 2) の抗酸化特徴を例示する。図 1 b 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  $1.8 \text{ nmol} / \text{分} / \text{mg LDL}$  であり、化合物 2 が媒体に存在する場合、僅か  $0.1 \text{ nmol} / \text{分} / \text{mg LDL}$  であった。

【図 1 c】 $10^{-4}$  M の濃度で試験した本発明化合物 2 (C p d 2) の抗酸化特徴を例示する。図 1 c は、経時的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  $35 \text{ nmol} / \text{mg}$  (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、 $372 \text{ nmol} / \text{mg}$  の共役ジエンの形成を誘導した。

10

【図 2 a】 $10^{-4}$  M の濃度で試験した本発明化合物 4 (C p d 4)、化合物 6 (C p d 6) および化合物 8 (C p d 8) の抗酸化特徴を例示する。図 2 a 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 4 0 1、2 0 5 および 1 6 9 分間と比較して、LDL を銅単独とインキュベートした場合、1 3 2 分間であった。

【図 2 b】 $10^{-4}$  M の濃度で試験した本発明化合物 4 (C p d 4)、化合物 6 (C p d 6) および化合物 8 (C p d 8) の抗酸化特徴を例示する。図 2 b 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  $2.2 \text{ nmol} / \text{分} / \text{mg LDL}$  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  $0.2 \text{ nmol} / \text{分} / \text{mg}$  までおよび化合物 6 または 8 の存在下で  $1.7 \text{ nmol} / \text{分} / \text{mg}$  まで遅くなった。

20

【図 2 c】 $10^{-4}$  M の濃度で試験した本発明化合物 4 (C p d 4)、化合物 6 (C p d 6) および化合物 8 (C p d 8) の抗酸化特徴を例示する。形成されるジエンの合計量 (図 2 c) は、銅単独の存在下では  $511 \text{ nmol} / \text{mg LDL}$  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 1 3 8、4 4 3 および 4 7 4  $\text{nmol} / \text{mg}$  であった。

【図 3 a】本発明化合物 1 1 (C p d 1 1) の抗酸化特徴を例示する。化合物 1 1 の抗酸化特質を、 $10^{-6}$  M ~  $3.5 \times 10^{-5}$  M の間で含まれる異なる濃度について実証した。化合物 1 1 の非存在下では、遅滞期は 8 7 . 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、1 0 1 . 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、 $3.3 \times 10^{-5}$  M の濃度で 2 1 0 分間の最大値に達した。

30

【図 4 a】 $10^{-4}$  M の濃度で試験した本発明化合物 1 9 (C p d 1 9) および化合物 2 3 (C p d 2 3) の抗酸化特徴を例示する。図 4 a は、共役ジエン形成の動力学を示す。遅滞期は、化合物 1 9 および 2 3 の存在下でのそれぞれ 9 2 . 5 および 9 6 . 4 分間と比較して、銅単独の存在下では 6 1 分間であった。

【図 4 b】 $10^{-4}$  M の濃度で試験した本発明化合物 1 9 (C p d 1 9) および化合物 2 3 (C p d 2 3) の抗酸化特徴を例示する。化合物 1 9 および 2 3 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 1 9 および 2 3 の存在下での  $1.6$  および  $1.3 \text{ nmol} / \text{分} / \text{mg LDL}$  と比較して、 $1.9 \text{ nmol} / \text{分} / \text{mg LDL}$  (図 4 b) であった。

40

【図 4 c】 $10^{-4}$  M の濃度で試験した本発明化合物 1 9 (C p d 1 9) および化合物 2 3 (C p d 2 3) 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、 $370.9 \text{ nmol} / \text{mg LDL}$  (図 4 c) であるのに対し、化合物 1 9 および 2 3 の存在下では  $346.6$  および  $340.3 \text{ nmol} / \text{mg LDL}$  であった。

【図 5 a】 $10^{-4}$  M の濃度で試験した本発明化合物 2 5 (C p d 2 5)、化合物 2 7 (C p d 2 7)、化合物 2 9 (C p d 2 9) および化合物 3 1 (C p d 3 1) の抗酸化特徴を例示する。図 5 a 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

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 5 b】 $10^{-4}$  M の濃度で試験した本発明化合物 25 (Cpd 25)、化合物 27 (Cpd 27)、化合物 29 (Cpd 29) および化合物 31 (Cpd 31) 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 5 b) および形成されるジエンの合計量 (図 5 c) によって例示した。LDL 酸化速度は、化合物の非存在下で  $2 \text{ nmol} / \text{分} / \text{mg LDL}$  であった (図 5 b)。化合物は、化合物 25 の存在下で  $1.6 \text{ nmol} / \text{分} / \text{mg}$  に、および化合物 31 により  $1.4 \text{ nmol} / \text{分} / \text{mg}$  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、 $0.8 \text{ nmol} / \text{分} / \text{mg}$  に到達した。

10

【図 5 c】 $10^{-4}$  M の濃度で試験した本発明化合物 25 (Cpd 25)、化合物 27 (Cpd 27)、化合物 29 (Cpd 29) および化合物 31 (Cpd 31) 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  $386 \text{ nmol} / \text{mg LDL}$  であり (図 5 c)、化合物 27 の存在下で  $374 \text{ nmol} / \text{mg}$  ならびに化合物 25 で  $365 \text{ nmol} / \text{mg}$  および化合物 31 で  $352 \text{ nmol} / \text{mg}$  であった。

【図 6 a】 $10^{-4}$  M の濃度で試験した本発明化合物 37 (Cpd 37) の抗酸化特徴を例示する。図 6 a 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。

20

【図 6 b】 $10^{-4}$  M の濃度で試験した本発明化合物 37 (Cpd 37) 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  $1.8 \text{ nmol} / \text{分} / \text{mg LDL}$  と比較して、 $2 \text{ nmol} / \text{分} / \text{mg LDL}$  であった (図 6 b)。

【図 6 c】 $10^{-4}$  M の濃度で試験した本発明化合物 37 (Cpd 37) 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、 $360.0 \text{ nmol} / \text{mg LDL}$  であった一方、それは、化合物 37 の存在下で僅か  $326.9 \text{ nmol} / \text{mg LDL}$  であった (図 6 c)。

【図 7 a】 $10^{-4}$  M の濃度で試験した本発明化合物 13 (Cpd 13)、化合物 33 (Cpd 33)、化合物 41 (Cpd 41)、化合物 47 (Cpd 47) の抗酸化特徴を例示する。図 7 a 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。

30

【図 7 b】 $10^{-4}$  M の濃度で試験した本発明化合物 13 (Cpd 13)、化合物 33 (Cpd 33)、化合物 41 (Cpd 41)、化合物 47 (Cpd 47) の抗酸化特徴を例示する。図 7 a 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 7 b)、化合物の非存在下での  $2.5 \text{ nmol} / \text{分} / \text{mg LDL}$  から化合物 13 および 33 の存在下でそれぞれ  $1.5$  および  $1.4 \text{ nmol} / \text{分} / \text{mg LDL}$  になった。

40

【図 7 c】 $10^{-4}$  M の濃度で試験した本発明化合物 13 (Cpd 13)、化合物 33 (Cpd 33)、化合物 41 (Cpd 41)、化合物 47 (Cpd 47) の抗酸化特徴を例示する。図 7 a 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 7 c)、化合物 33 および 41 についてのそれぞれ  $399$  および  $403 \text{ nmol} / \text{mg LDL}$  と比較して、化合物の非存在下では  $432.5 \text{ nmol} / \text{mg LDL}$  であった。

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

50

を例示する。LDL酸化の動力学を図8aに示す。化合物の非存在下では、遅滞期は67.3分間であり、化合物43、17および39についてはそれぞれ97、148および133分間に増加した。

【図8b】 $10^{-4}$  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)の抗酸化特徴を例示する。図8bは、LDL酸化の速度を表し、化合物17、39および43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8c】 $10^{-4}$  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)の抗酸化特徴を例示する。図8c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39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432.3 nmol/mgであり、化合物39の存在下では371.2 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9a】RK13細胞においてPPAR $\gamma$ /Gal4およびPPAR $\gamma$ /Gal4トランス活性化系を使用する本発明化合物のPPAR $\gamma$ およびPPAR $\gamma$ アゴニスト特性の評価を示す。RK13細胞を、24時間について0.01~10  $\mu$ 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(induction factor)(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、PPAR $\gamma$ またはPPAR $\gamma$ アゴニスト活性は強力である。図9aは、PPAR $\gamma$ /Gal4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。

【0414】

【表1】

化合物	処置	誘導倍率
Cpd 2	1 $\mu$ M	8.83
	10 $\mu$ M	18.49

化合物2の誘導倍率は10  $\mu$ M濃度で最大であり、18.49の値に到達した。

【図9b】図9bは、PPAR $\gamma$ /Gal4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。

【0415】

【表2】

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

PPAR $\gamma$ /Gal4系では、誘導倍率は1.31~31.00の範囲であり、媒体にお



ける化合物 2 の濃度によって増加する。

【図 10 a】COS-7 細胞の PPAR / Gal 4、PPAR / Gal 4 および PPAR / Gal 4 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 10 a は図 10 b とともに、本発明化合物 4 (Cpd 4)、化合物 6 (Cpd 6) および化合物 8 (Cpd 8) の誘導倍率を示す。図 10 a は、PPAR / Gal 4 トランス活性化系による化合物 4 (Cpd 4)、化合物 6 (Cpd 6) および化合物 8 (Cpd 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。

10

【0416】

【表 3】

化合物	処置	誘導倍率
Cpd 4	1 $\mu$ M	1.67
	10 $\mu$ M	9.92
Cpd 6	1 $\mu$ M	5.48
	10 $\mu$ M	7.01
Cpd 8	1 $\mu$ M	15.67
	10 $\mu$ M	12.66

20

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

【図 10 b】図 10 b は、PPAR / Gal 4 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】

化合物	処置	誘導倍率
Cpd 4	1 $\mu$ M	2.00
	10 $\mu$ M	5.82
Cpd 6	1 $\mu$ M	4.12
	10 $\mu$ M	6.83
Cpd 8	1 $\mu$ M	2.13
	10 $\mu$ M	2.74

30

化合物 4 は 10  $\mu$ M 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  $\mu$ M) について 6.83 および化合物 8 (10  $\mu$ M) について 2.74 であった。

【図 11 a】本発明化合物 13 (Cpd 13) の誘導倍率を例示する。図 11 a は、PPAR / Gal 4 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】

40

【表 5】

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

10

17.05の最大誘導倍率は、1  $\mu$ 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 $\mu$ M	0.99
	0.003 $\mu$ M	1.15
	0.01 $\mu$ M	1.67
	0.03 $\mu$ M	2.18
	0.1 $\mu$ M	3.01
	0.3 $\mu$ M	3.66
	1 $\mu$ M	4.03
	3 $\mu$ M	3.89

20

30

4.03の最大値は、1  $\mu$ 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 $\mu$ M	1.50
	0.03 $\mu$ M	2.17
	0.1 $\mu$ M	3.37
	0.3 $\mu$ M	14.00
	1 $\mu$ M	28.75
	3 $\mu$ M	27.72

40

28.75の最大値は、1  $\mu$ M濃度で認められた。

【図 12a】本発明化合物 23 (Cpd 23) 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 50

率の値を以下の表に示す。

【 0 4 2 1 】

【 表 8 】

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

10

8 . 3 5 の最大値は、 1  $\mu$  M 濃度で認められた。

【 図 1 2 b 】 図 1 2 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 3 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

【 0 4 2 2 】

【 表 9 】

化合物	処置	誘導倍率
C p d 2 3	0 . 0 0 0 3 $\mu$ M	1 . 0 2
	0 . 0 0 1 $\mu$ M	1 . 4 3
	0 . 0 0 3 $\mu$ M	2 . 8 6
	0 . 0 1 $\mu$ M	3 . 4 8
	0 . 0 3 $\mu$ M	5 . 0 4
	0 . 1 $\mu$ M	6 . 1 7
	0 . 3 $\mu$ M	6 . 8 4
	1 $\mu$ M	7 . 2 4
	3 $\mu$ M	6 . 9 8

30

7 . 2 4 の最大値は、 1  $\mu$  M 濃度で認められた。

【 図 1 3 a 】 本発明化合物 2 9 ( C p d 2 9 ) の誘導倍率を例示する。図 1 3 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 9 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

【 0 4 2 3 】

【表 1 0】

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

10

15.75の最大値は、3  $\mu$ M濃度で認められた。

【図 1 3 b】図 1 3 bは、PPAR / Gal 4トランス活性化系による化合物 2 9 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 2 4】

【表 1 1】

20

化合物	処置	誘導倍率
Cpd 29	0.001 $\mu$ M	1.03
	0.003 $\mu$ M	1.07
	0.01 $\mu$ M	1.26
	0.03 $\mu$ M	1.63
	0.1 $\mu$ M	4.07
	0.3 $\mu$ M	11.61
	1 $\mu$ M	33.78
	3 $\mu$ M	60.81
	10 $\mu$ M	87.56

30

87.56の最大値は、10  $\mu$ M濃度で認められた。

【図 1 4 a】本発明化合物 3 1 (Cpd 3 1) の誘導倍率を示す。図 1 4 aは、PPAR / Gal 4トランス活性化系による化合物 3 1 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 2 5】

40

【表 1 2】

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

10

6 . 0 3 の最大値は、1 0  $\mu$  M 濃度で認められた。

【図 1 4 b】図 1 4 b は、P P A R / G a l 4 トランス活性化系による化合物 3 1 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 2 6】

20

【表 1 3】

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

30

7 . 7 9 の最大値は、3  $\mu$  M 濃度で認められた。

【図 1 4 c】図 1 4 c は、P P A R / G a l 4 トランス活性化系による化合物 3 1 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 2 7】

【表 1 4】

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

10

11.70の最大値は、10  $\mu$ M濃度で認められた。

【図 1 5 a】本発明化合物 3 3 (Cpd 3 3) の誘導倍率を例示する。図 1 5 a は、PPAR / Gal 4 トランス活性化系による化合物 3 3 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

【0 4 2 8】

【表 1 5】

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

30

20.82の最大値は、0.3  $\mu$ M濃度で認められた。

【図 1 5 b】図 1 5 b は、PPAR / Gal 4 トランス活性化系による化合物 3 3 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 2 9】

【表 1 6】

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

10

7.99の最大値は、3  $\mu$ M濃度で認められた。

【図 1 5 c】図 1 5 c は、PPAR / Gal 4トランス活性化系による化合物 3 3 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 3 0】

20

【表 1 7】

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

30

90.84の最大値は、3  $\mu$ M濃度で認められた。

【図 1 6 a】本発明化合物 3 5 (Cpd 3 5) の誘導倍率を例示する。図 1 6 a は、PPAR / Gal 4トランス活性化系による化合物 3 5 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 3 1】

40

【表 1 8】

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

10

2 4 . 3 3 の最大値は、1  $\mu$  M 濃度で認められた。

【図 1 7 a】P P A R / G a l 4 トランス活性化系による本発明化合物 3 7 ( C p d 3 7 ) 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 3 2 】

【表 1 9】

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

20

30

1 9 . 7 7 の最大値は、1  $\mu$  M 濃度で認められた。

【図 1 8 a】本発明化合物 3 9 ( C p d 3 9 ) の誘導倍率を示す。図 1 8 a は、P P A R / G a l 4 トランス活性化系による化合物 3 9 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 3 3 】

【表 2 0】

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

40

1 0 . 4 2 の最大値は、1  $\mu$  M 濃度で認められた。

50



【図 18 b】図 18 b は、P P A R / G a l 4 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。

【 0 4 3 4 】

【表 2 1】

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

10

4.86 の最大値は、0.3  $\mu$ M 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 P P A R 、P P A R および / または P P A R 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。

20

【図 19 a】50 mg / kg / 日の用量で化合物を 7 日間、強制経口により処置した A p o E 2 / E 2 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 ( C p d 2 )、化合物 13 ( C p d 13 )、化合物 33 ( C p d 33 ) および化合物 39 ( C p d 39 ) による処置の効果を例示する。図 19 a 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 19 b】50 mg / kg / 日の用量で化合物を 7 日間、強制経口により処置した A p o E 2 / E 2 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 ( C p d 2 )、化合物 13 ( C p d 13 )、化合物 33 ( C p d 33 ) および化合物 39 ( C p d 39 ) による処置の効果を例示する。19 b 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。

30

【図 19 c】図 19 c 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 19 d】19 d 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。

40

【図 20 a】50 mg / kg / 日の用量で化合物を 7 日間、強制経口により処置した A p o E 2 / E 2 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 ( C p d 2 )、化合物 13 ( C p d 13 )、化合物 33 ( C p d 33 ) および化合物 39 ( C p d 39 ) による処置の効果を例示する。図 20 a 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 20 b】50 mg / kg / 日の用量で化合物を 7 日間、強制経口により処置した A p o E 2 / E 2 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 ( C p d 2 )、化合物 13 ( C p d 13 )、化合物 33 ( C p d 33 ) およ

50

び化合物 39 (Cpd 39) による処置の効果を例示する。20b 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 20c】図 20c は、排除クロマトグラフィーによって評価され、化合物 13、33 および 39 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 20d】図 20d は、排除クロマトグラフィーによって評価され、化合物 13、33 および 39 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 21】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 39 ( $10^{-6}$  M) を、単球の樹状細胞への分化の D0 で添加した。分化 (サイトカイン GM-CSF 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 Ab。(黒部分) : FITC (イソチオシアン酸フルオレセイン) - 結合抗 CD1a Ab または PE (フィコエリトリン) - 結合抗 CD86 Ab。

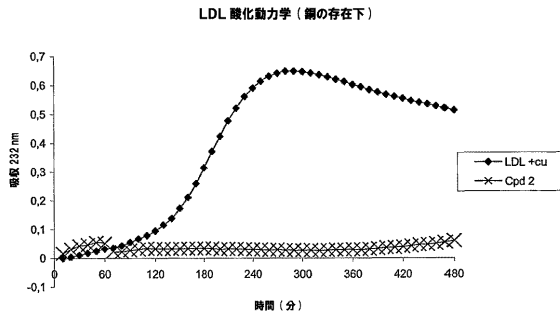
【図 22】樹状細胞の LPS (リポ多糖) 誘導性成熟による本発明化合物の干渉を例示する。樹状細胞を、4 時間、化合物 31、13 または 39 と共にインキュベートし、次いで、LPS で 16 時間、刺激した。CCR7 および ELC 転写物を定量的 RT-PCR によって分析し、サイトカイン TNF を ELISA によって分析した。

【図 23】化合物 31 で処置するかまたは処置せず、ナイーブ (naive) CD4+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 (MLR) を例示する。T 細胞増殖を、BrdU (ブロモデオキシウリジン) の組み入れによって決定した。

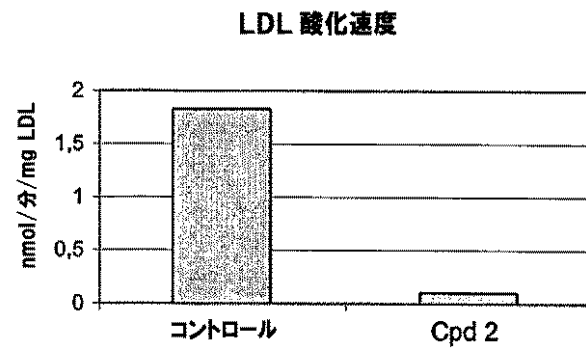
10

20

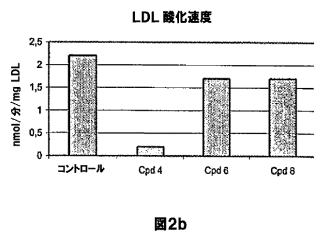
【図 1 a】



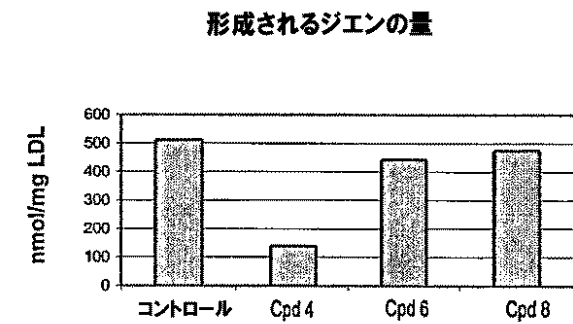
【図 1 b】



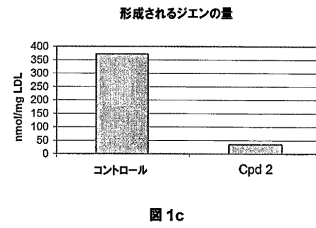
【図 2 b】



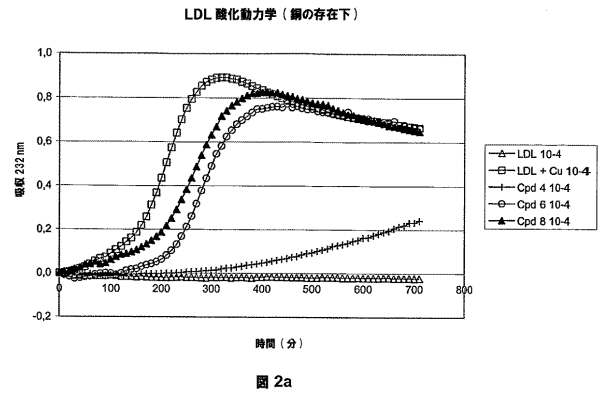
【図 2 c】



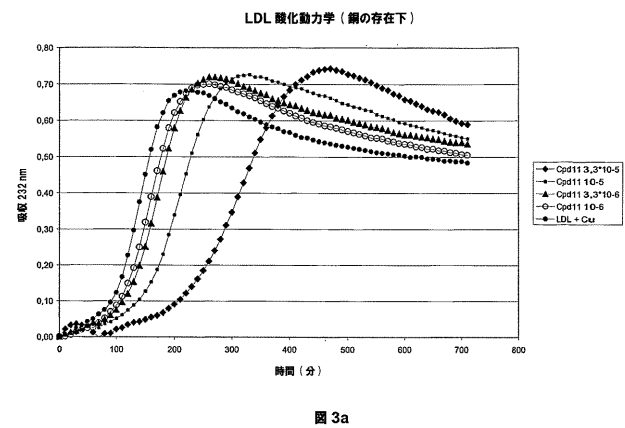
【図 1 c】



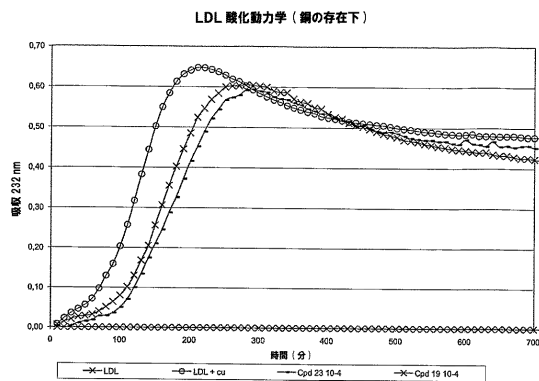
【図 2 a】



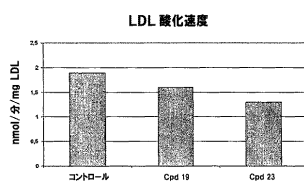
【図 3 a】



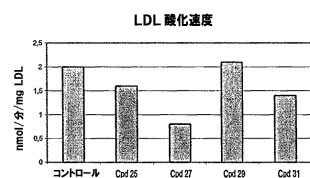
【図 4 a】



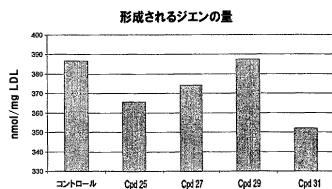
【図 4 b】



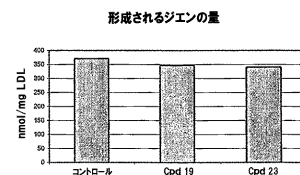
【図 5 b】



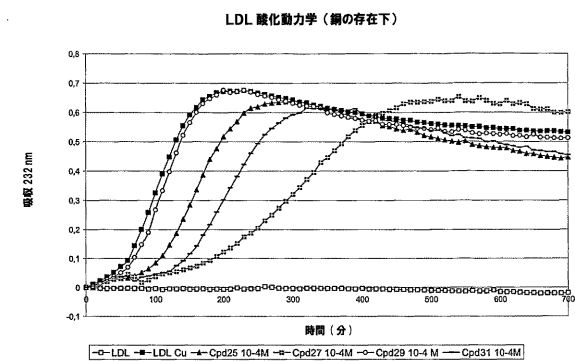
【図 5 c】



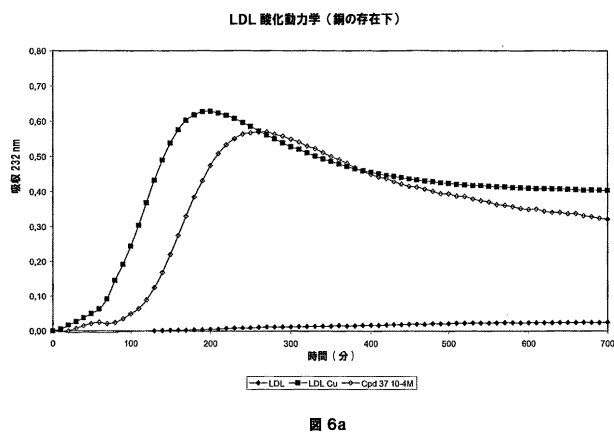
【図 4 c】



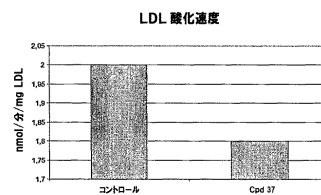
【図 5 a】



【図 6 a】



【図 6 b】



【図 6 c】

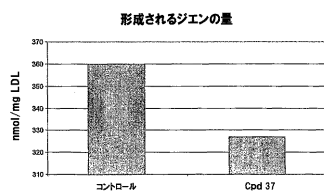


図 6c

【図 7 b】

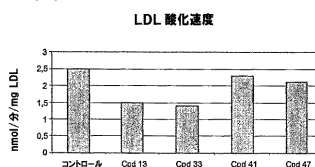


図 7b

【図 7 a】

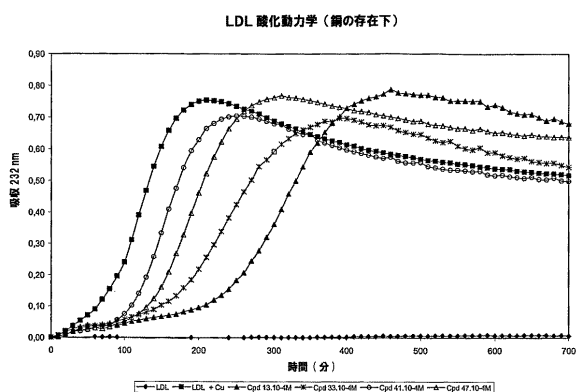


図 7a

【図 7 c】

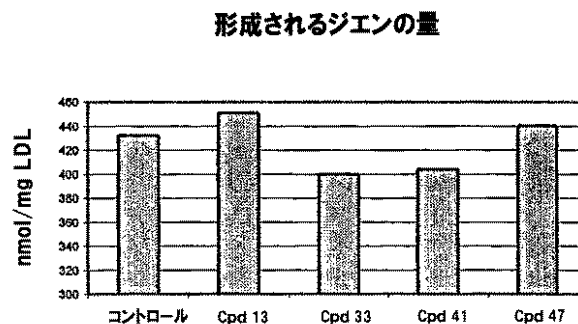


図 7c

【図 8 a】

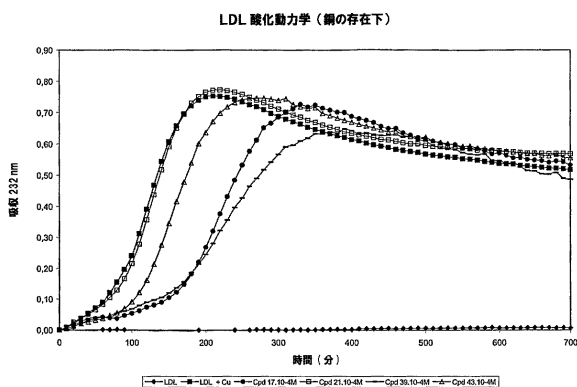


図 8a

【図 8 c】

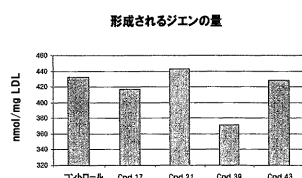


図 8c

【図 8 b】

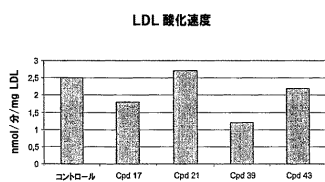


図 8b

【図 9 a】

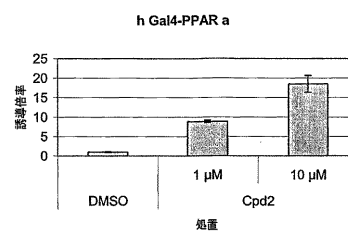
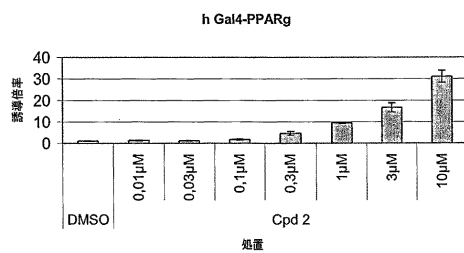
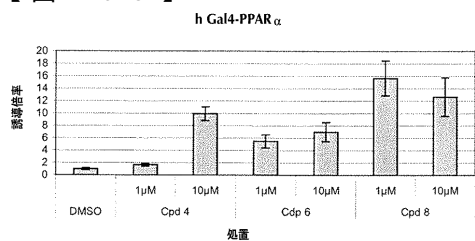


図 9a - PPAR α

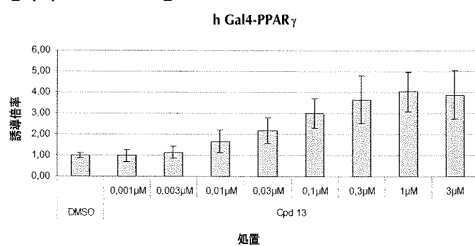
【図 9 b】



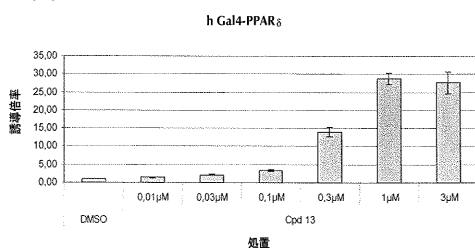
【図 10 a】



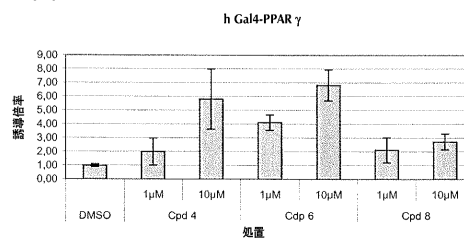
【図 11 b】



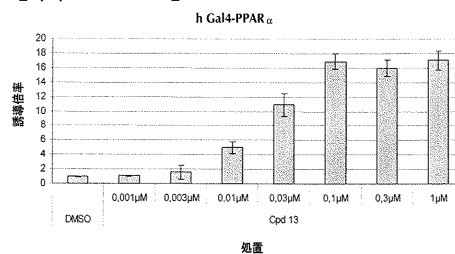
【図 11 c】



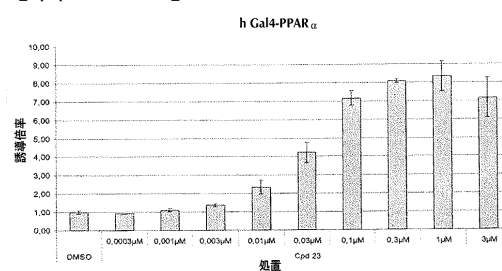
【図 10 b】



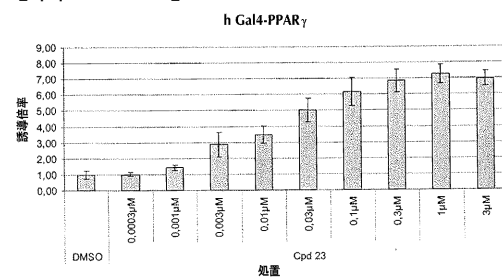
【図 11 a】



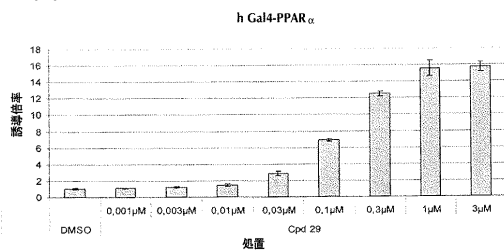
【図 12 a】



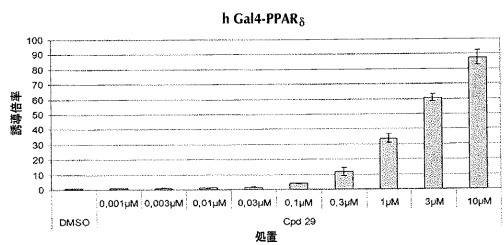
【図 12 b】



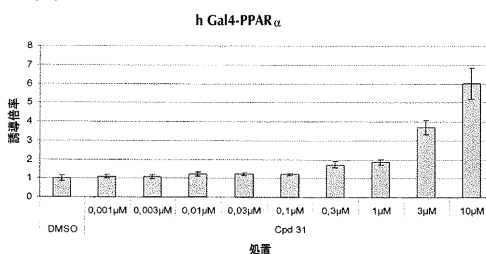
【 図 1 3 a 】

図 13a - PPAR $\alpha$ 

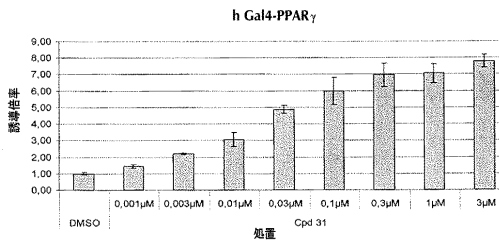
【 図 1 3 b 】

図 13b - PPAR $\delta$ 

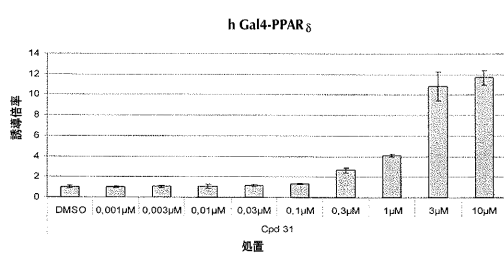
【 図 1 4 a 】

図 14a - PPAR $\alpha$ 

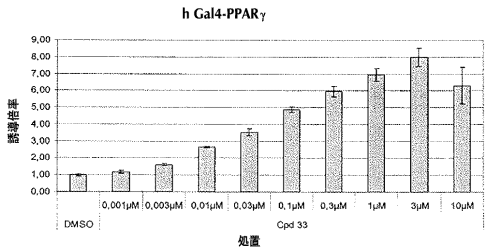
【 図 1 4 b 】

図 14b - PPAR $\gamma$ 

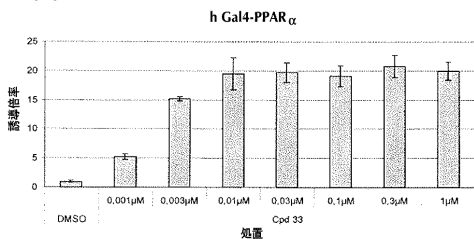
【 図 1 4 c 】

図 14c - PPAR $\delta$ 

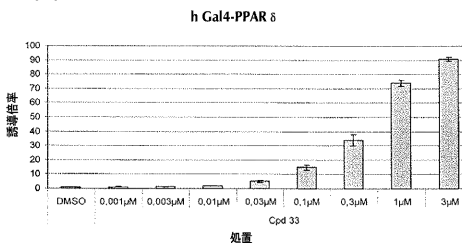
【 図 1 5 b 】

図 15b - PPAR $\gamma$ 

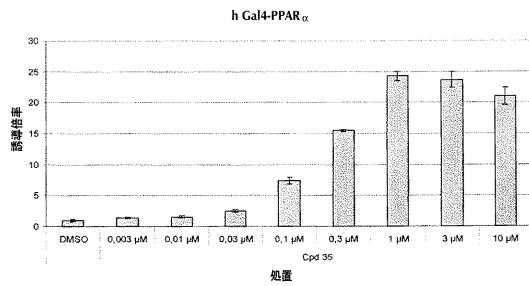
【 図 1 5 a 】

図 15a - PPAR $\alpha$ 

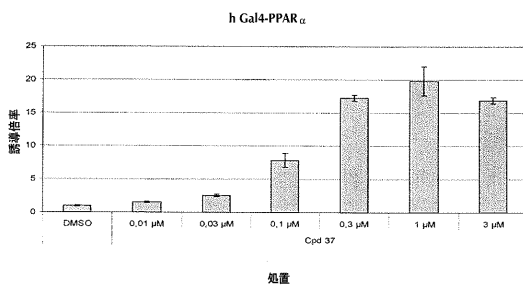
【 図 1 5 c 】

図 15c - PPAR $\delta$

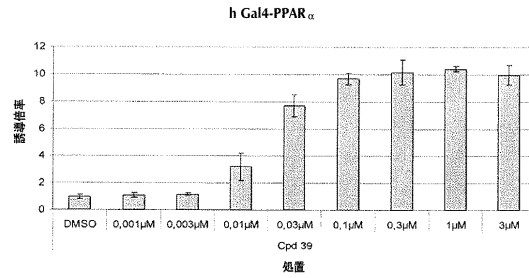
【図 16 a】

図 16a - PPAR $\alpha$ 

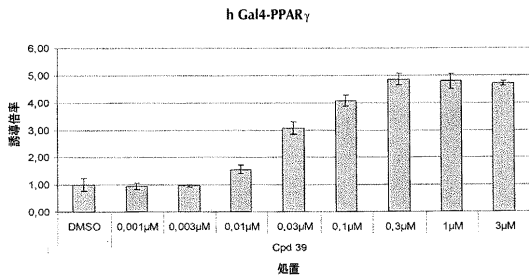
【図 17 a】

図 17a - PPAR $\alpha$ 

【図 18 a】

図 18a - PPAR $\alpha$ 

【図 18 b】

図 18b - PPAR $\gamma$ 

【図 19 a】

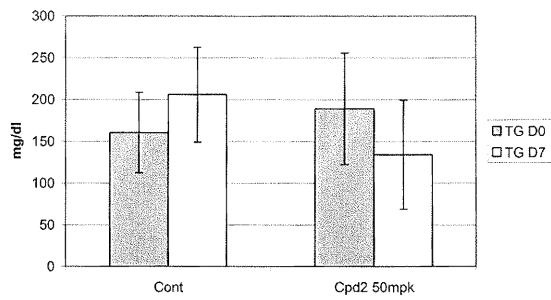


図 19a - 総トリグリセリド

【図 19 c】

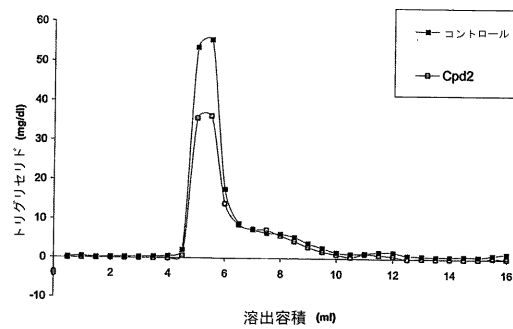


図 19c - トリグリセリド分布

【図 19 b】

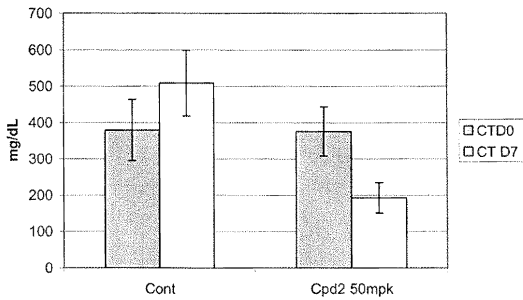


図 19b - 総コレステロール

【図 19 d】

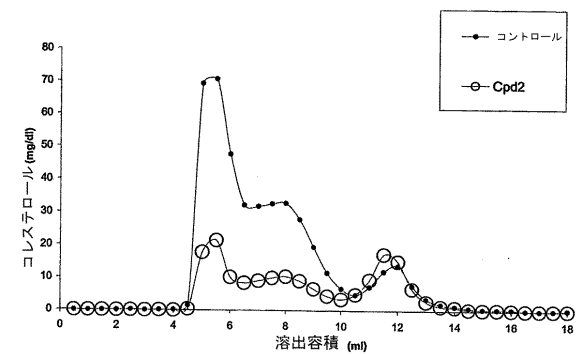


図 19d - コレステロール分布



【図 20 a】

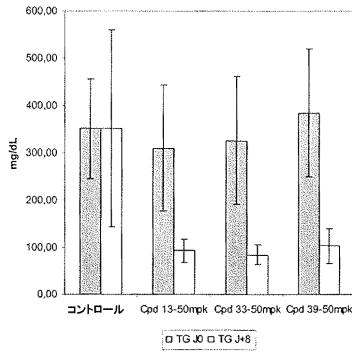


図 20a - 総トリグリセリド

【図 20 c】

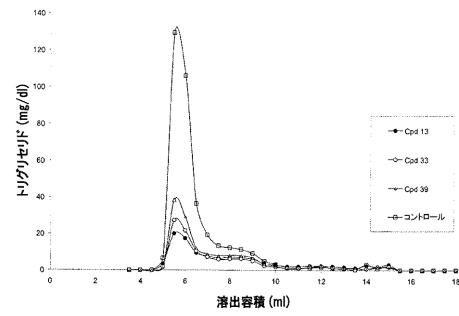


図 20c - トリグリセリド分布

【図 20 b】

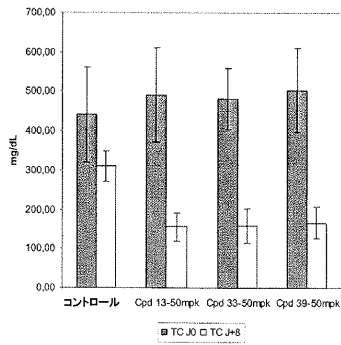


図 20b - 総コレステロール

【図 20 d】

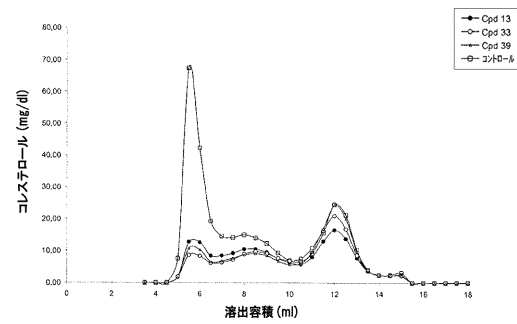


図 20d - コレステロール分布

【図 2 1】

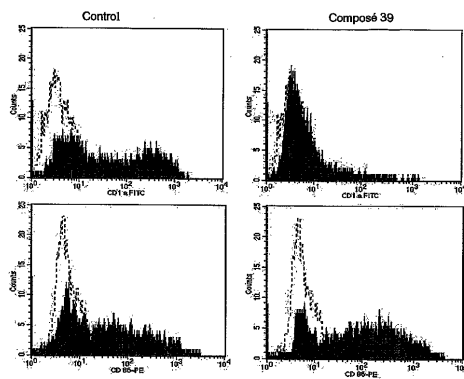


Figure 21

【図 2 2】

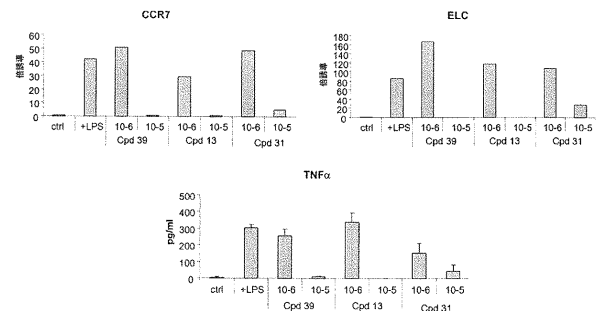


図 22

【 図 2 3 】

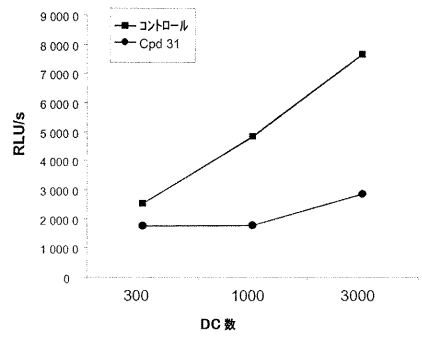


図 23

## 【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

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

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 May 2005

Date of mailing of the international search report

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  $X7 = G7-CRR'-CO_2H$ , 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

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> 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>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> 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		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
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 8-9 revendications	1-18
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> 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 (telle 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. 5318 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 17.2(a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n<sup>os</sup> se rapportant à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
  
2. ☒ Les revendications n<sup>os</sup> 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<sup>os</sup> 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 prêtaient 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<sup>os</sup>
  
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<sup>os</sup>

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  $X7 = 67-CRR'-CO_2H$  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**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale 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)

<b>A 6 1 K</b>	<b>31/192</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>31/192</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/216</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>31/216</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>3/04</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>3/04</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>3/06</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>3/06</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>3/10</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>3/10</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>9/00</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>9/00</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>9/10</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>9/10</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>9/12</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>9/12</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>11/06</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>11/06</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>17/00</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>17/00</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>17/06</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>17/06</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>17/10</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>17/10</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>17/16</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>17/16</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>29/00</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>29/00</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>39/00</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>39/00</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/385</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>31/385</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/5375</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>31/5375</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>8/36</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>8/36</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>8/37</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>8/37</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>8/46</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>8/46</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>8/49</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>8/49</b>
<b>A 6 1 Q</b>	<b>19/08</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 Q</b>	<b>19/08</b>
<b>C 0 7 D</b>	<b>339/04</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>C 0 7 D</b>	<b>339/04</b>
<b>C 0 7 D</b>	<b>295/08</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>C 0 7 D</b>	<b>295/08</b>

(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