

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5350231号
(P5350231)

(45) 発行日 平成25年11月27日 (2013.11.27)

(24) 登録日 平成25年8月30日 (2013.8.30)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 59/68 (2006.01) C O 7 C 59/68 C S P
C O 7 C 323/22 (2006.01) C O 7 C 323/22
C O 7 C 323/52 (2006.01) C O 7 C 323/52
C O 7 C 323/19 (2006.01) C O 7 C 323/19
C O 7 C 235/20 (2006.01) C O 7 C 235/20 Z

請求項の数 10 (全 51 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-515889 (P2009-515889)
 (86) (22) 出願日 平成19年6月21日 (2007.6.21)
 (65) 公表番号 特表2009-541270 (P2009-541270A)
 (43) 公表日 平成21年11月26日 (2009.11.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2007/056225
 (87) 国際公開番号 W02007/147880
 (87) 国際公開日 平成19年12月27日 (2007.12.27)
 審査請求日 平成22年5月27日 (2010.5.27)
 (31) 優先権主張番号 06/05540
 (32) 優先日 平成18年6月21日 (2006.6.21)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 503067111
 ジェンフィ
 G E N F I T
 フランス国、エフー５９１２０ ルー、ア
 ヴニユー・ユーゲン・アヴィネ ８８５、
 リル・メトロポール、パルク・ユーラサン
 テ
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100113653
 弁理士 東田 幸四郎
 (74) 代理人 100116919
 弁理士 齋藤 房幸

最終頁に続く

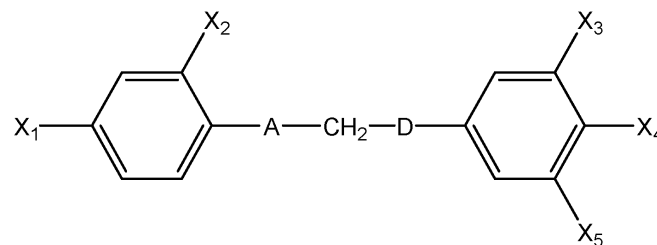
(54) 【発明の名称】 置換された 1, 3-ジフェニルプロパン誘導体、その製造および使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) :

【化 5 4】



(I)

(式中、

X 1 は、ハロゲン原子、R 1 または G 1 - R 1 基を表し；

X 2 は、ハロゲン原子または水素原子を表し；

X 3 は、R 3 基を表し；

X 4 は、G 4 - R 4 基を表し、ここで、R 4 は、1 つ又は複数の 下記に定義された基 1 により置換されている 1 ~ 10 個の炭素原子を含むアルキル基を表し；

X 5 は、R 5 基を表し；

R 1 は、ハロゲン化された 1 ~ 10 個の炭素原子を含むアルキル基を表し；

R 3 および R 5 は、同一であるかまたは相異なり、置換されていない 1 ~ 4 個の炭素原子を含むアルキル基を表し；

G 1 および G 4 は、同一であるかまたは相異なり、酸素原子または硫黄原子を表し；

A は、

(i) - C R 6 R 7 基 (式中、R 6 は水素原子を表し、そして R 7 はヒドロキシ基または - O R 8 基を表し、R 8 は下記するとおりである) ；

(i i) カルボニル基 (C O) 、

(i i i) オキシム基 (C = N - O - H) またはオキシムエーテル (C = N - O - R 8) 、

(R 8 は、アリールまたはシクロアルキル基により置換されているかまたは置換されていない 1 ~ 6 個の炭素原子を含むアルキル基を表す)

を表し；

D は、

(i) 2 つの水素原子に連結された炭素原子 (C H ₂) を表し；

基 1 は - C O O R 9 および - C O N R 9 R 10 の中から選ばれ；

R 9 および R 10 は、同一であるかまたは相異なり、水素原子を表すかまたは置換されていない 1 ~ 10 個の炭素原子を含むアルキル基を表す)

を有する化合物、それらの純粋なもしくは混合した立体異性体 (ジアステレオアイソマー、エナンチオマー) 、ラセミ混合物、幾何異性体、互変異性体、塩、水和物、溶媒和物、または固体形態。

【請求項 2】

A がカルボニル基 (C O) を表すことを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

G 4 が酸素原子を表すことを特徴とする、請求項 1 または 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4】

X 1 が R 1 または G 1 R 1 基を表し、G 1 が請求項 1 に定義されたとおりであり、そして R 1 がハロゲン化されたアルキル基を表すことを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

X 2 が水素原子を表すことを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

前記化合物が、

2 - [2 , 6 - ジメチル - 4 - [3 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - オキソ - プロピル] フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸、

2 - [2 , 6 - ジメチル - 4 - [3 - [4 - (トリフルオロメチルチオ) フェニル] - 3 - オキソ - プロピル] フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸、

2 - [2 , 6 - ジメチル - 4 - [3 - [4 - プロモフェニル] - 3 - オキソ - プロピル] フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸、

2 - [2 , 6 - ジメチル - 4 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - オキソ - プロピル] フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸、

2 - [2 , 6 - ジメチル - 4 - [3 - ヒドロキシ - 3 - [4 - (トリフルオロメチルチオ) フェニル] プロピル] フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸、

2 - [2 , 6 - ジメチル - 4 - (3 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) - 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] プロピル] フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸、

2 - [4 - (3 - (4 - ヨードベンジルオキシ) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロピル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸、

2 - [4 - (3 - (4 - メトキシ) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロピル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸、

2 - [2 , 6 - ジメチル - 4 - [3 - [4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピルオキシ) フェニル] - 3 - オキソ - プロピル] フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸、

2 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - (3 - オキソ - 3 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) プロピル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸、

2 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - (3 - オキソ - 3 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルチオ) フェニル) プロピル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸、

2 - (4 - (3 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - オキソ - プロピル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸、

2 - (4 - (3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) - 3 - オキソ - プロピル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸、

2 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - (3 - オキソ - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロピル) フェノキシ) プロパン酸、

2 - [4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロピル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸、

2 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - (3 - オキソ - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロピル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパンアミド、

2 - (4 - (3 - ヒドロキシイミノ - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロピル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸、

2 - (4 - (3 - メトキシイミノ - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロピル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸、

4 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - (3 - オキソ - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロピル) フェノキシ) - 2 , 2 - ジメチル酪酸、

2 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - (3 - オキソ - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロピル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸テルチオブチルエステル、

2 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - (3 - オキソ - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロピル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸イソプロピルエステル、

2 , 2 - ジフルオロ - 2 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - (3 - オキソ - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロピル) フェノキシ) 酢酸

の中から選ばれ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。

【請求項 7】

場合により 1 つまたは複数の他の治療的有効成分および / または化粧品有効成分とともに、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物の少なくとも 1 つを、薬学的に許容される支持体中に含む医薬組成物。

【請求項 8】

メタボリック症候群と関連した合併症、インスリン抵抗性、糖尿病、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、肥満、高血圧、炎症性疾患、神経変性病理または癌の処置のための、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

異脂肪血症の処置のための、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

脂質および / または糖質代謝の調節異常に関する心臓血管リスク因子を処置するための、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、置換された 1 , 3 - ジフェニルプロパン誘導体、それらを含む医薬組成物、および特にヒトおよび動物の健康の分野におけるその治療的使用に関する。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 2 】

本発明者等は、驚くべきことに、本発明に従う化合物が固有の P P A R アゴニストの性質を有することを示した。

【 0 0 0 3 】

したがって、本発明に記載の分子は、特に、メタボリック症候群合併症、インスリン抵抗性、糖尿病、異脂肪血症 (dyslipidemias)、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、肥満、高血圧、炎症性疾患 (喘息等)、神経変性疾患 (アルツハイマー病等)、癌等の処置ならびに全体的リスクを減少させることにおいて特に関心がある。本発明に従う化合物は、好ましくは異脂肪血症を処置するために使用されるべきである。

【 0 0 0 4 】

糖尿病、肥満および異脂肪血症 (高い血漿 L D L コレステロールおよびトリグリセリドレベルおよび低い H D L コレステロールレベル等) は、人に心臓血管疾患を発生させやすくしうる明白に同定された心臓血管リスク因子のいくつかである (Mensah M, 2004)。タバコの使用、座りがちなライフスタイルおよび偏食などのライフスタイルリスク因子も考慮されるべきである。これらの因子は、相乗的効果を有する：即ち、これらの機能のいくつかの同時の存在は、心臓血管のリスクを劇的に増加させる。したがって、心臓血管疾患の全体的リスクは対処されるべき価値がある。2004年に、異脂肪血症の有病率は先進国の人口の43.6%に達した。糖尿病の急な増加は、現在糖尿病を心臓血管疾患の疫学において引き続き重要な因子にしている：2010年までに人口の7.6%が糖尿病になるであろうと評価されている (Fox-Tucker J, 2005)。

【 0 0 0 5 】

国際アテローム性動脈硬化症学会 (Internationaal Atherosclerosis Society, 2003) によれば、心臓血管疾患は、先進国における主要な死亡原因でありそして常に発展途上国においた常に広がりつつある。主要な心臓血管疾患は、心臓疾患、脳虚血および末梢動脈疾患である。

【 0 0 0 6 】

したがって、これらのデータは、心臓血管罹患率および死亡率を有意に減少させるために効果の強烈な手段を取ることを正当化しそしてライフスタイル改変と共に有効な処置を見出す必要を示す。心臓血管疾患およびその結果に対するリスク因子を考慮すると、これは世界的な急を要する事態である。

【 0 0 0 7 】

本発明に従う化合物は、それらの P P A R アゴニスト性の故に、糖尿病、肥満、異脂肪血症または炎症などの脂質および/または糖質代謝の調節異常 (deregulations) に関係する病理の処置のためならびに全体的な心臓血管リスクを減少させるために特に興味深い。

【 0 0 0 8 】

P P A R s (、 および) は、このタイプの病理に関与していることが知られている (Kota BP et al., 2005)：したがってこれらの病理のためのリガンドおよびレセプターが市販されており (Lefebvre P et al., 2006)、そして選択的または非選択的な種々の P P A R モデュレーター、アゴニストまたはアンタゴニストが最近高度に開発されている。インスリン抵抗性、肥満、異脂肪血症、高血圧および/または炎症に対する有利な効果を有する P P A R モデュレーターを、メタボリック症候群 (症候群 X) の処置に使用することができる (Liu Y and Miller A, 2005)。

【 0 0 0 9 】

P P A R s のファミリーは、 、 および として知られた (としても知られた) 3つのアイソフォームを含み、各々は異なる遺伝子によりコードされている。これらのレセプターは、ある種の脂肪酸および/またはそれらの脂質代謝物と接触すると活性化される核内レセプターおよび転写因子スーパーファミリーに属する。活性化された P P A R s は 9 - シスレチノイン酸レセプター (R X R または レチノイド X レセプター) とヘテロダイマーを形成しそしてターゲット遺伝子のプロモーターの特異的応答エレメント (P P R E

10

20

30

40

50

またはペルオキシソーム増殖因子応答エレメント)に結合し、かくして、転写のコントロールを可能とする。

【0010】

P P A R は脂質代謝(肝臓および筋肉)およびグルコースのホメオスタシスをコントロールし、脂質ホメオスタシスに関与するタンパク質をコードする遺伝子の転写を直接コントロールすることにより脂質および糖質の細胞内代謝に影響を与え、抗炎症性効果および抗増殖効果を有し、そしてコレステロール流出(efflux)を刺激することによりマクロファージにおけるコレステロールの蓄積のアテローム発生促進効果を阻止する(Lefebvre P, Chinetti G, Fruchart JC and Staales B, 2006)。P P A R を介して、フィブラート(フェノフィブラート、ベンザフィブラート、シプロフィブラート、ゲムフィプロジル)を臨床医療で使用して、トリグリセリドレベルを低下させそしてH D L(高密度リポタンパク質)レベルを上昇させることによりある種の異脂肪血症を処置する。

10

【0011】

P P A R は、脂質生成の重要な調節因子である。更に、それは成熟脂肪細胞の脂質代謝、グルコースホメオスタシス、特にインスリン抵抗性、炎症、マクロファージコレステロール蓄積および細胞増殖に関与している(Lehrke M and Lazar MA, 2005)。したがって、P P A R は、肥満、インスリン抵抗性および糖尿病の発病における役割を演じる。チアゾリジンジオン(ロシグリタゾン、トログリタゾン等)は、2型糖尿病の処置に使用されるP P A R リガンドである。

【0012】

20

P P A R リガンド(最近臨床開発中のL - 165041、GW501516)があるが、P P A R リガンドは薬物として現在使用されていない。しかしながら、このレセプターは、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、肥満およびインスリン抵抗性の処置用の使用可能な薬物の開発のための魅力的な目標である:P P A R は、事実、脂質および炭水化物代謝コントロール、エネルギーバランス、神経変性、肥満、マクロファージフォーム細胞の形成および炎症に関与している(Gross B et al., 2005)。

【0013】

脂質および糖質代謝の調節においてP P A Rリガンドが演じる直接の役割以外に、これらの分子は、P P A Rターゲット遺伝子の大きな多様性による多面性作用スペクトルを有する。これらの多数の性質は、P P A R sを、アテローム性動脈硬化症、脳虚血、高血圧、血管新生に関連した疾患(網膜症、糖尿病等)、炎症性疾患および自己免疫疾患(クローン病、乾癬、多発性硬化症、喘息等)、腫瘍疾患(発癌等)、神経変性疾患、メタボリック症候群と関連した合併症、インスリン抵抗性、糖尿病、異脂肪血症、心臓血管疾患、肥満等などの疾患の処置に関する興味ある治療ターゲットおよび全体的リスクを減少させるための興味ある治療ターゲットにする。

30

【0014】

本発明に従う化合物は、それらのP P A Rアゴニスト性故に、脂質および/または糖質代謝、特に異脂肪血症の調節異常に関係する病理の処置を改善するためならびに全体的心臓血管のリスクを減少させるための有利な治療ツールである。

【0015】

40

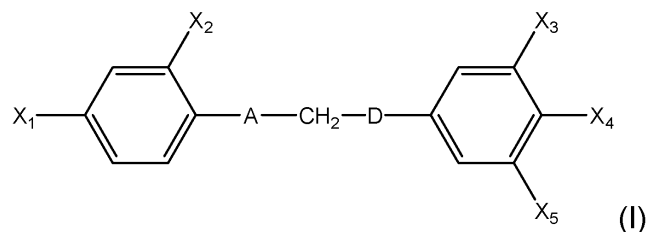
更に一般的には、いくつかの調節プロセスに同時に作用することにより、本発明に従う化合物は、メタボリック症候群(その特徴は、肥満、特に異常な肥満、異常な濃度の血中脂質(高いトリグリセリドレベルおよび/または低いH D Lコレステロールレベル(異脂肪血症))、高血糖症および/またはインスリン抵抗性および高血圧である)と関連した合併症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、インスリン抵抗性、肥満、高血圧、糖尿病、異脂肪血症、心臓血管疾患、炎症性疾患、(喘息等)、神経変性病理(アルツハイマー病等)、癌等の処置のため並びに全体的リスクを減少させるための有利な治療手段である。

【0016】

本発明は、下記一般式:

50

【化 1】



(式中、

X 1 は、ハロゲン原子、R 1 または G 1 - R 1 基を表し；

X 2 は、ハロゲン原子、R 2 または G 2 - R 2 基を表し；

X 3 は、R 3 または G 3 - R 3 基を表し；

X 4 は、ハロゲン原子、R 4 または G 4 - R 4 基を表し；

X 5 は、R 5 または G 5 - R 5 基を表し；

R 1 は、ハロゲン化されたアルキル基を表し；

R 2 は、水素原子またはハロゲン化されていないアルキル基を表し；

R 3、R 4 および R 5 は、同一であるかまたは相異なり、水素原子を表すかまたは、1 つまたは複数の基 1 または基 2 置換基により置換されているアルキル基または置換されていないアルキル基を表し；

G 1、G 2、G 3、G 4 および G 5 は、同一であるかまたは相異なり、酸素原子または硫黄原子を表し；

但し、X 3、X 4 または X 5 の中の少なくとも 1 つの基は、R 3、G 3 R 3、R 4、G 4 R 4、R 5 または G 5 R 5 式

(式中、G 3、G 4 および G 5 は前記したとおりであり、そして

R 3、R 4 および R 5 は、同一であるかまたは相異なり、1 つまたは複数の基 1 または基 2 置換基により置換されているアルキル基を表す) に相当し；

A は、

(i) - C R 6 R 7 基 (式中、R 6 は水素原子、アルキル基または - O R 8 基を表し、そして R 7 はアルキル基、ヒドロキシル基または - O R 8 基を表し、R 8 は下記するとおりである) ；

(i i) カルボニル基 (C O)、

(i i i) オキシム基 (C = N - O - H) またはオキシムエーテル (C = N - O - R 8)、

(R 8 は、同一であるかまたは相異なり、アリアルまたはシクロアルキル基により置換されているアルキル基または置換されていないアルキル基を表す) を表し；

D は、

(i) 2 つの水素原子に連結された炭素原子 (C H 2)、

(i i) 酸素化または硫黄化された複素環を形成するように、水素原子に連結されそして G 2 に連結された炭素原子、

を表し；

基 1 の置換基は - C O O R 9 および - C O N R 9 R 1 0 の中から選ばれ；

基 2 の置換基は、- S O 3 H および - S O 2 N R 9 R 1 0 の中から選ばれ；

R 9 および R 1 0 は、同一であるかまたは相異なり、水素原子を表すかまたは、少なくとも 1 つの基 1 または基 2 置換基により置換されているアルキル基または置換されていないアルキル基を表す)

を有する 1, 3 - ジフェニルプロパンに由来する化合物、それらの純粋なまたは混合した立体異性体 (ジアステレオアイソマー、エナンチオマー)、ラセミ混合物 (racemic mixt

10

20

30

40

50

ures)、幾何異性体、互変異性体、塩、水和物、溶媒和物、固体形態およびそれらの混合物を指向する。

【0017】

本発明に関して、用語「アルキル」は、飽和した線状もしくは分岐状または環状の、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、特に1~24個の炭素原子、好ましくは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個の炭素原子を有する炭化水素基、例えば、メチル、トリフルオロメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、テルチオ(tertio)ブチル、sec-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を示す。

【0018】

用語「シクロアルキル」は、上記したアルキル基を示しそして少なくとも1つの環を形成する(例えば、3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル基：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチル)。

【0019】

用語「アルキルオキシ」は、酸素原子(エーテル結合)により分子に連結されたアルキル鎖を指す。このアルキル鎖は、前記した定義に相当する。メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、テルチオ(tertio)-ブトキシ、sec-ブトキシまたはヘキシルオキシを例として挙げる事ができる。

【0020】

用語「アリール」は、好ましくは5~14個、有利には6~14個の炭素原子を含む芳香族基であって、N、O、SまたはPの中から選ばれる1つまたは複数のヘテロ原子によって場合により中断されていてもよい芳香族基(更に詳しくは、「ヘテロアリール」と呼ばれる)を指す。それらは、一般に、単環式もしくは二環式でありそして有利には6~14個の炭素原子を含み、例えばフェニル、-ナフチル、-ナフチル、アントラセニルまたはフルオレニルである。

【0021】

用語「酸素化された複素環または硫黄化された複素環」は、OおよびSの中から選ばれる1つまたは複数のヘテロ原子により中断されている上記したシクロアルキル基を示す。チオピランまたはピランを例として挙げる事ができる。

【0022】

ハロゲン原子とは、臭素、塩素、フッ素またはヨウ素と理解される。

【0023】

ハロゲン化されたアルキル基は、少なくとも1個のハロゲン原子を含むかまたは完全にハロゲン化されている(過ハロゲン化されている)上記したアルキル基である。

【0024】

したがって、R₃、G₃R₃、R₄、G₄R₄、R₅またはG₅R₅式(式中、G₃、G₄およびG₅は前記したとおりであり、そして

R₃、R₄およびR₅は、同一であるかまたは相異なり、1つまたは複数の基1または基2置換基により置換されているアルキル基を表す)

に相当する基X₃、X₄またはX₅の少なくとも1つを与える一般式(I)の化合物は、それゆえ、それぞれ1つまたは複数の基1または基2置換基により置換されているアルキル基を表すX₃、X₄またはX₅の基R₃、R₄およびR₅の少なくとも1つを有する。

【0025】

本発明の1つの特定の局面は、Aがカルボニル基(CO)を表す一般式(I)の化合物に関する。

【0026】

本発明の他の特定の局面は、Aがオキシム基(C=N-O-H)またはオキシムエーテル(C=N-O-R₈)を表し、R₈はアリールまたはシクロアルキル基により置換されているアルキル基または置換されていないアルキル基を表す、一般式(I)の化合物に関

10

20

30

40

50

する。好ましくは、R 8 はメチル基を表す。

【 0 0 2 7 】

本発明の他の特定の局面は、A が - C R 6 R 7 基を表し、R 6 は水素原子を表しそして R 7 はヒドロキシル基、アルキル基または - O R 8 基を表し、R 8 はアリールもしくはシクロアルキルにより置換されているアルキル基または置換されていないアルキル基を表す一般式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 2 8 】

好ましくは、本発明は、A が - C R 6 R 7 基を表し、R 6 は水素原子を表しそして R 7 はヒドロキシル基を表す一般式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 2 9 】

本発明の他の好ましい局面は、A が - C R 6 R 7 基を表し、R 6 は水素原子を表しそして R 7 は - O R 8 基を表し、R 8 は上記のとおりである、一般式 (I) の化合物に関する。特に、R 8 は、優先的には 1、2、3 または 4 個の炭素原子を含むアルキル基を表す。なお更に好ましくは、R 8 はアリールまたはシクロアルキルにより置換されているアルキル基を表し、該アリールまたはシクロアルキル基は特に 6 個の炭素原子を含む。

【 0 0 3 0 】

本発明の他の特定の局面は、A が - C R 6 R 7 基を表し、R 6 がアルキル基または - O R 8 基を表しそして R 7 がヒドロキシ基、アルキル基または - O R 8 基を表し、R 8 がアリールまたはシクロアルキル基により置換されているアルキル基または置換されていないアルキル基を表す一般式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 3 1 】

本発明他の特定の主題は、X 3 および X 5 が、同一であるかまたは相異なり、それぞれ R 3 および R 5 基を表し、特定的には R 3 および R 5 は水素原子を表す、一般式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 3 2 】

本発明の他の特定の主題は、一般式 (I) の X 3 または X 5 が、同一であるかまたは相異なり、それぞれ R 3 および R 5 基を表し、R 3 および R 5 は、同一であるかまたは相異なり、前記したとおりの、1 つまたは複数の基 1 または基 2 置換基により置換されているアルキル基または置換されていないアルキル基を表す、一般式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 3 3 】

好ましくは、X 3 および X 5 が、同一であるかまたは相異なり、それぞれ R 3 および R 5 基を表し、R 3 および R 5 は、同一であるかまたは相異なり、好ましくは 1、2、3 または 4 個の炭素原子を含む置換されていないアルキル基を表す。なお更に好ましくは、X 3 および X 5 は、同一であるかまたは相異なり、それぞれメチル基を表す。

【 0 0 3 4 】

本発明の他の特定の局面は、X 3 および X 5 が、同一であるかまたは相異なり、それぞれ G 3 R 3 および G 5 R 5 基を表し、

G 3 および G 5 は前記したとおりであり、そして

R 3 および R 5 は水素原子を表す、一般式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 3 5 】

本発明の他の特定の局面は、X 3 および X 5 が、同一であるかまたは相異なり、それぞれ G 3 R 3 および G 5 R 5 基を表し、

G 3 および G 5 が前記したとおりであり、そして

R 3 および R 5 が、前記したとおりの、1 つまたは複数の基 1 または基 2 置換基により置換されているアルキル基または置換されていないアルキル基を表す、一般式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 3 6 】

本発明の他の特定の局面は、X 3 および X 5 が、同一であるかまたは相異なり、それぞれ G 3 R 3 および G 5 R 5 基を表し、

G 3 および G 5 が前記したとおりであり、そして

R 3 および R 5 が、同一であるかまたは相異なり、前記したとおりの、1 つまたは複数の基 1 または基 2 置換基により置換されているアルキル基または置換されていないアルキル基を表す、一般式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 3 7 】

本発明の他の特定の局面は、X 4 がハロゲン（臭素、塩素、フッ素、ヨウ素）を表す一般式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 3 8 】

本発明の他の特定の局面は、X 4 が R 4 または G 4 - R 4 基を表し、
G 4 が前記したとおりであり、そして
R 4 が水素原子を表す、
一般式 (I) の化合物に関する。

10

【 0 0 3 9 】

本発明の他の特定の局面は、X 4 が R 4 または G 4 - R 4 基を表し、
G 4 が前記したとおりであり、そして
R 4 が前記したとおりの、1 つまたは複数の基 1 または基 2 置換基により置換されているアルキル基または置換されていないアルキル基を表す、
一般式 (I) の化合物に関する

【 0 0 4 0 】

本発明の他の特定の局面は、
X 4 が R 4 または G 4 - R 4 基を表し、
G 4 が前記したとおりであり、そして
R 4 が 1 つまたは複数の基 1 または基 2 置換基により置換されているアルキル基を表す、
一般式 (I) の化合物に関する。好ましくは、G 4 は酸素原子を表しおよび / または R 4 は基 1 置換基、特に C O O H により置換されているアルキル基を表す。なお更に好ましくは、X 4 は - O C (C H ₃)₂ C O O H、- O C H ₂ C O O H または - S C (C H ₃)₂ C O O H 基を表す。

20

【 0 0 4 1 】

本発明の他の特定の主題は、X 3、X 4 および X 5 基の 1 つのみが R 3、R 4、R 5、G 3 R 3、G 4 R 4、または G 5 R 5 基を表し、
G 3、G 4 および G 5 は前記したとおりであり、そして
R 3、R 4 および R 5 は、同一であるかまたは相異なり、前記したとおりの、1 つまたは複数の基 1 または基 2 置換基により置換されているアルキル基を表す、一般式 (I) の化合物に関する。

30

【 0 0 4 2 】

本発明の他の特定の主題は、X 3、X 4 および X 5 基の X 4 のみが、R 4 または G 4 R 4 を表し、
G 4 は前記したとおりであり、そして
R 4 は、前記したとおりの、1 つまたは複数の基 1 または基 2 置換基により置換されているアルキル基を表す、一般式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 4 3 】

本発明の他の特定の主題は、X 3、X 4 および X 5 基の 2 つまたは 3 つが R 3、R 4、R 5、G 3 R 3、G 4 R 4、または G 5 R 5 基を表し、
G 3、G 4 および G 5 は前記したとおりであり、そして
R 3、R 4 および R 5 は、同一であるかまたは相異なり、前記したとおりの、1 つまたは複数の基 1 または基 2 置換基により置換されているアルキル基を表す、一般式 (I) の化合物に関する。

40

【 0 0 4 4 】

本発明の他の特定の局面は、G 3、G 4 および / または G 5 が酸素原子を表す一般式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 4 5 】

50

優先的には、本発明は、X 3、X 4またはX 5の1つのみがG 3 R 3、G 4 R 4、またはG 5 R 5式に相当し、

G 3、G 4およびG 5は酸素原子を表し、そして

R 3、R 4またはR 5は、同一であるかまたは相異なり、前記したとおりの、1つまたは複数の基1または基2置換基により置換されているアルキル基を表す、一般式(I)の化合物に関する。

【0046】

なお更に優先的には、本発明は、X 3、X 4およびX 5のX 4のみがG 4 R 4式に相当し、

G 4は水素原子を表し、そして

R 4は、前記したとおりの、1つまたは複数の基1または基2置換基により置換されているアルキル基を表す、一般式(I)の化合物に関する。

【0047】

本発明の他の優先的な局面は、X 3、X 4またはX 5基の2つまたは3つがG 3 R 3、G 4 R 4、またはG 5 R 5式に相当し、

G 3、G 4およびG 5が酸素原子を表し、そして

R 3、R 4およびR 5が、前記したとおりの、1つまたは複数の基1または基2置換基により置換されているアルキル基を表す、一般式(I)の化合物に関する。

【0048】

本発明の特定の局面は、置換基が基1置換基の中から選ばれる一般式(I)の化合物に関する。優先的には、基1置換基は-C O O R 9型であり、R 9は前記したとおりでありそして好ましくは水素原子または1、2、3、4、5または6個の炭素原子を含むアルキル基を表す。

【0049】

本発明の特定の局面は、X 3、X 4またはX 5基の1つのみが式-O C (C H 3) 2 C O O R 9に相当し、R 9は前記したとおりでありそして優先的には水素原子または1、2、3、4、5または6個の炭素原子を含むアルキル基を表す、一般式(I)の化合物に関する。

【0050】

なお更に優先的には、X 4は-O C (C H 3) 2 C O O R 9 g 1を表し、R 9は前記したとおりでありそして優先的には水素原子または1、2、3、4、5または6個の炭素原子を含むアルキル基を表す。

【0051】

本発明の1つの特定の局面は、X 1がR 1またはG 1 R 1カルボニル基を表し、

G 1が前記したとおりであり、そして

R 1がハロゲン化されたアルキル基を表す、一般式(I)の化合物に関する。

【0052】

優先的には、R 1は1、2または3個の炭素原子を含むハロゲン化されたアルキル基を表す。

【0053】

なお更に優先的には、X 1は-C F 3、- O C F 3、- S C F 3、- O R C F 3基を表し、Rは上記したアルキル基を表す。

【0054】

本発明の特定の局面は、X 1がハロゲン原子(臭素、塩素、フッ素、ヨウ素)を表す一般式(I)の化合物に関する。好ましくは、X 1は塩素または臭素の原子を表す。

【0055】

本発明の特定の局面は、X 2が水素原子を表す一般式(I)の化合物に関する。

【0056】

本発明の特定の局面は、X 2がハロゲン原子(臭素、塩素、フッ素、ヨウ素)を表す一般式(I)の化合物に関する。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 7 】

本発明の特定の主題は、 X_2 が R_2 または $G_2 R_2$ 基を表し、 R_2 および G_2 が前記したとおりである、一般式 (I) の化合物に関する。優先的には、 R_2 は水素原子、 $-CF_3$ 基または 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個の炭素原子を含むアルキル基を表す。なお更に優先的には、 X_2 は $-OR'$ 基を表し、 R' はアルキル基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ を表す。

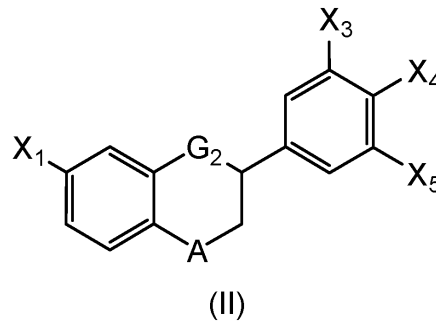
【 0 0 5 8 】

本発明の特定の局面は、 D が CH_2 基を表す、一般式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 5 9 】

本発明の他の特定の主題は、 G_2 および D が酸素化されたまたは硫黄化された複素環を形成して下記式 (II)

【化 2】



を有する化合物を形成する、一般式 (I) の化合物に関する。好ましくは、 G_2 は一般式 (II) において硫黄原子を表す。

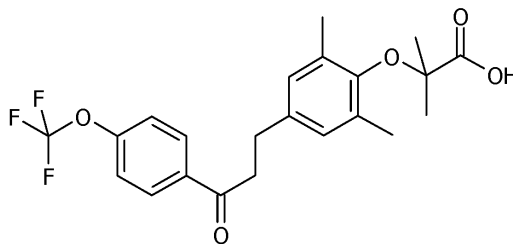
【 0 0 6 0 】

本発明の特定の態様に従えば、好ましい化合物を下記に示す。

【 0 0 6 1 】

化合物 1 : 2 - [2 , 6 - ジメチル - 4 - [3 - [4 - (トリフルオロメチルオキシ) フェニル] - 3 - オキソ - プロピル] フェノキシ] - 2 - メチル - プロパン酸

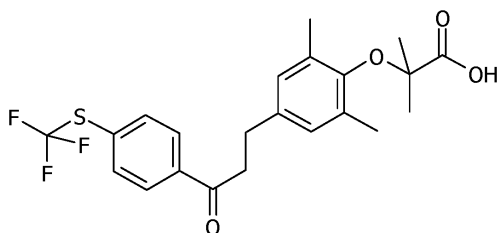
【化 3】



【 0 0 6 2 】

化合物 2 : 2 - [2 , 6 - ジメチル - 4 - [3 - [4 - (トリフルオロメチルチオ) フェニル] - 3 - オキソ - プロピル] フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸

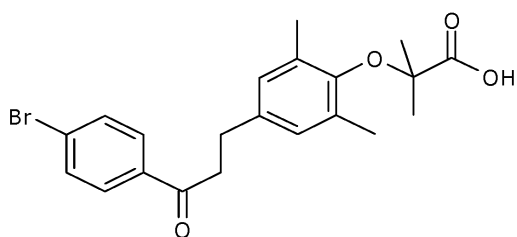
【化 4】



【 0 0 6 3 】

化合物 3 : 2 - [2 , 6 - ジメチル - 4 - [3 - [4 - ブロモフェニル] - 3 - オキソ -

プロピル]フェノキシ]-2-メチルプロパン酸
【化5】

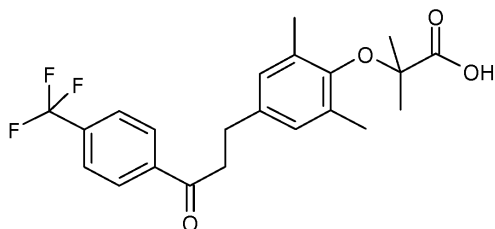


【0064】

10

化合物4：2-[2,6-ジメチル-4-[3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-プロピル]フェノキシ]-2-メチルプロパン酸

【化6】

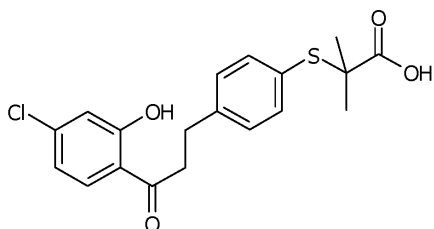


20

【0065】

化合物5：2-[4-[3-[4-クロロ-2-ヒドロキシフェニル]-3-オキソ-プロピル]フェニルチオ]-2-メチルプロパン酸

【化7】

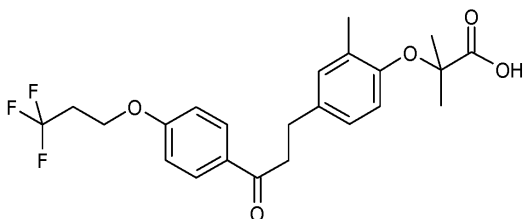


30

【0066】

化合物6：2-[2-メチル-4-[3-[4-(3,3,3-トリフルオロプロピルオキシ)フェニル]-3-オキソ-プロピル]フェノキシ]-2-メチルプロパン酸

【化8】

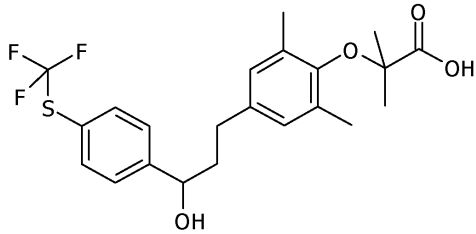


40

【0067】

化合物7：2-[2,6-ジメチル-4-[3-ヒドロキシ-3-[4-(トリフルオロメチルチオ)フェニル]プロピル]フェノキシ]-2-メチルプロパン酸

【化 9】

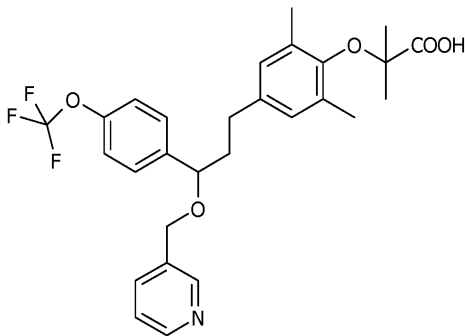


【 0 0 6 8 】

化合物 8 : 2 - [2 , 6 - ジメチル - 4 - (3 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) - 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] プロピル] フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸

10

【化 1 0】

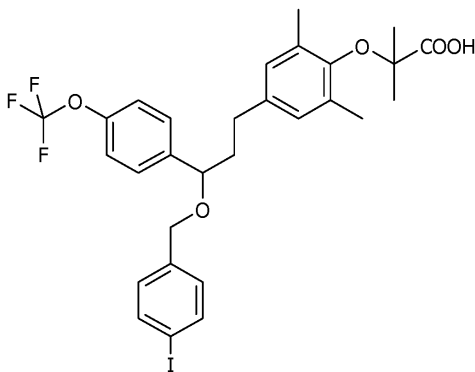


20

【 0 0 6 9 】

化合物 9 : 2 - [4 - (3 - (4 - ヨードベンジルオキシ) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロピル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸

【化 1 1】



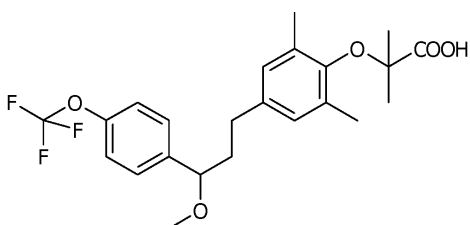
30

【 0 0 7 0 】

化合物 1 0 : 2 - [4 - (3 - メトキシ - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロピル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸

40

【化 1 2】

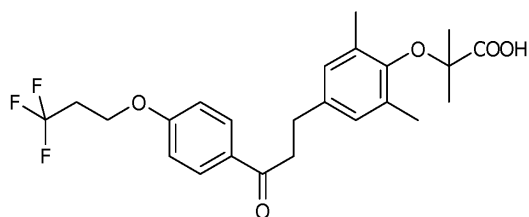


50

【 0 0 7 1 】

化合物 1 1 : 2 - [2 , 6 - ジメチル - 4 - [3 - [4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピルオキシ) フェニル] - 3 - オキソ - プロピル] フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸

【 化 1 3 】

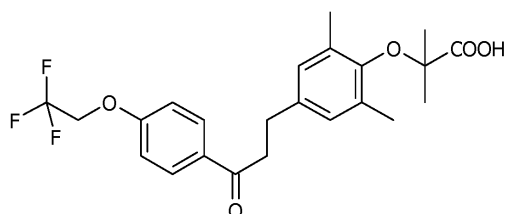


10

【 0 0 7 2 】

化合物 1 2 : 2 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - (3 - オキソ - 3 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) プロピル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸

【 化 1 4 】

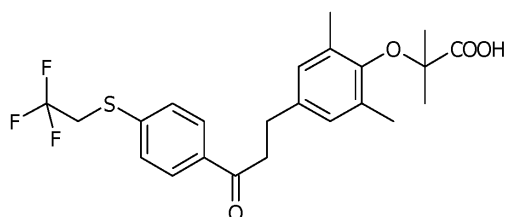


20

【 0 0 7 3 】

化合物 1 3 : 2 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - (3 - オキソ - 3 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルチオ) フェニル) プロピル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸

【 化 1 5 】

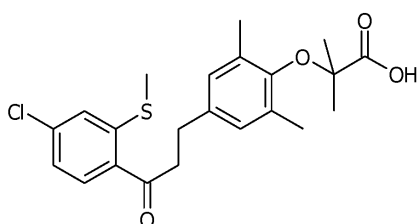


30

【 0 0 7 4 】

化合物 1 4 : 2 - (4 - (3 - (4 - クロロ - 2 - (メチルチオ) フェニル) - 3 - オキソ - プロピル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸

【 化 1 6 】

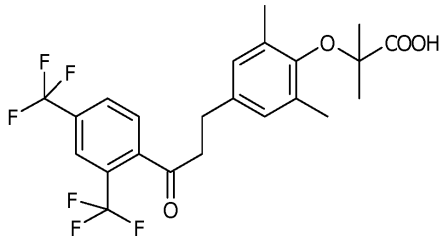


40

【 0 0 7 5 】

化合物 1 5 : 2 - (4 - (3 - (2 , 4 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - オキソ - プロピル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸

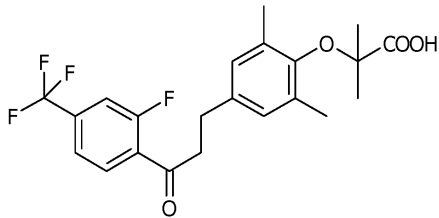
【化 17】



【0076】

化合物 16 : 2 - (4 - (3 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル)
- 3 - オキソ - プロピル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸

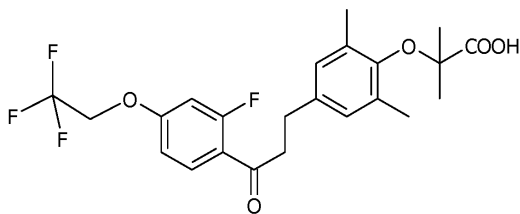
【化 18】



【0077】

化合物 17 : 2 - (4 - (3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ)
フェニル) - 3 - オキソ - プロピル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチル
プロパン酸

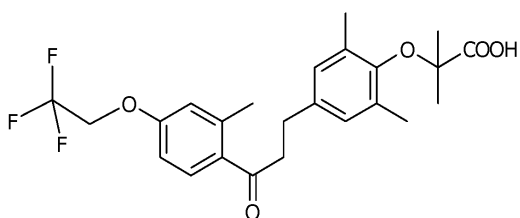
【化 19】



【0078】

化合物 18 : 2 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - (3 - (2 - メチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリ
フルオロエトキシ) フェニル) - 3 - オキソ - プロピル) フェノキシ) - 2 - メチル
プロパン酸

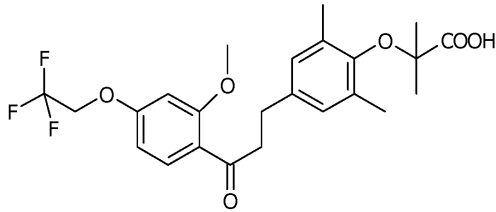
【化 20】



【0079】

化合物 19 : 2 - (4 - (3 - (2 - メトキシ - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ)
フェニル) - 3 - オキソ - プロピル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチル
プロパン酸

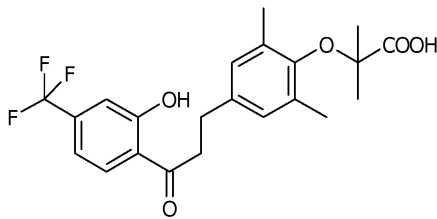
【化 2 1】



【 0 0 8 0】

化合物 20 : 2 - (4 - (3 - (2 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - オキソ - プロピル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸 10

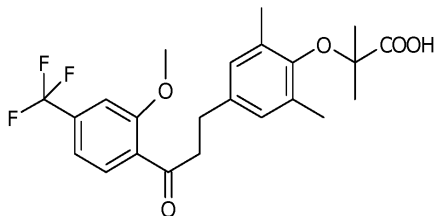
【化 2 2】



【 0 0 8 1】

化合物 21 : 2 - (4 - (3 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - オキソ - プロピル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸 20

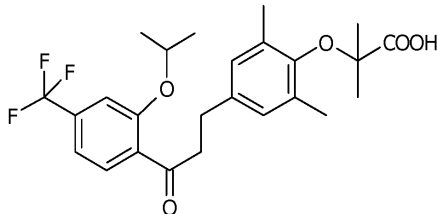
【化 2 3】



【 0 0 8 2】

化合物 22 : 2 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - (3 - (2 - イソプロピルオキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - オキソ - プロピル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸 30

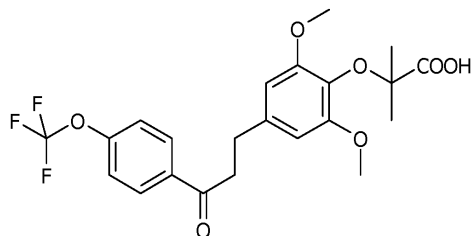
【化 2 4】



【 0 0 8 3】

化合物 23 : 2 - (2 , 6 - ジメトキシ - 4 - (3 - オキソ - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロピル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸 40

【化 2 5】

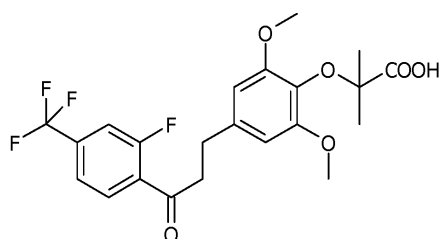


【 0 0 8 4】

化合物 2 4 : 2 - (4 - (3 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル)
- 3 - オキソ - プロピル) - 2 , 6 - ジメトキシフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸

10

【化 2 6】

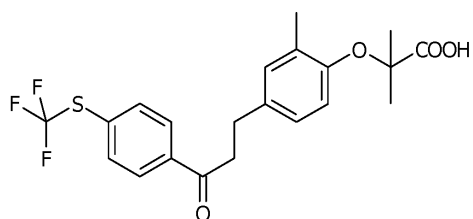


【 0 0 8 5】

化合物 2 5 : 2 - メチル - 2 - (2 - メチル - 4 - (3 - オキソ - 3 - (4 - (トリフル
オロメチルチオ) フェニル) プロピル) フェノキシ) プロパン酸

20

【化 2 7】

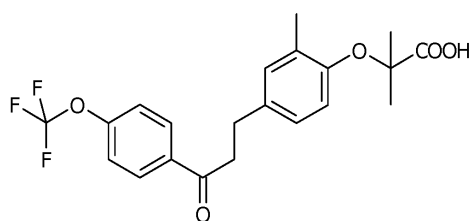


30

【 0 0 8 6】

化合物 2 6 : 2 - メチル - 2 - (2 - メチル - 4 - (3 - オキソ - 3 - (4 - (トリフル
オロメトキシ) フェニル) プロピル) フェノキシ) プロパン酸

【化 2 8】

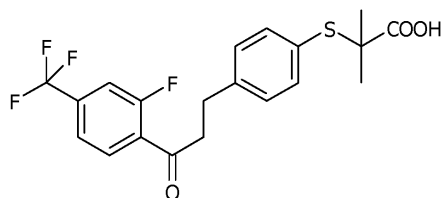


40

【 0 0 8 7】

化合物 2 7 : 2 - (4 - (3 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル)
- 3 - オキソ - プロピル) フェニルチオ) - 2 - メチルプロパン酸

【化 2 9】

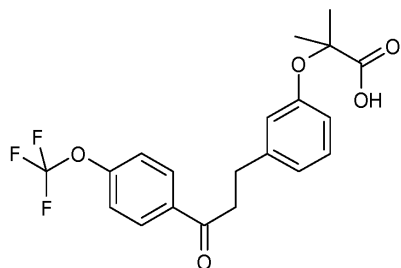


【 0 0 8 8】

化合物 28 : 2 - メチル - 2 - (3 - (3 - オキソ - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロピル) フェノキシ) プロパン酸

10

【化 3 0】

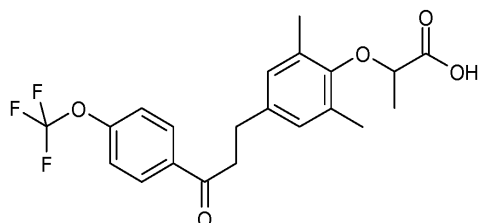


【 0 0 8 9】

20

化合物 29 : 2 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - (3 - オキソ - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロピル) フェノキシ) プロパン酸

【化 3 1】

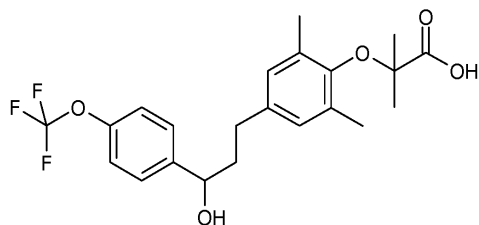


30

【 0 0 9 0】

化合物 30 : 2 - [4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロピル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸

【化 3 2】

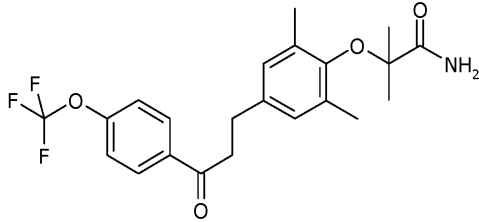


40

【 0 0 9 1】

化合物 31 : 2 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - (3 - オキソ - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロピル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパンアミド

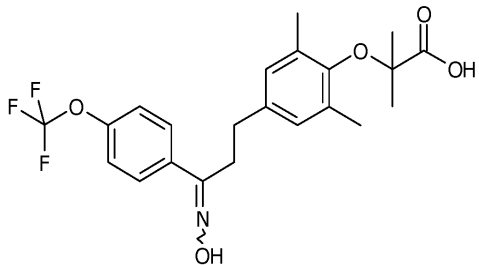
【化 3 3】



【 0 0 9 2】

化合物 3 2 : 2 - (4 - (3 - ヒドロキシイミノ - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロピル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸 10

【化 3 4】

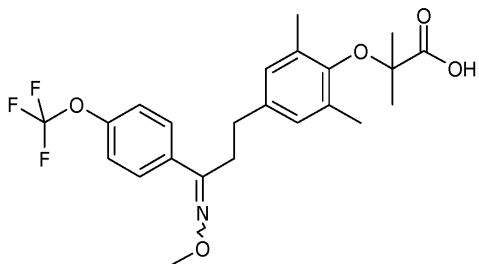


20

【 0 0 9 3】

化合物 3 3 : 2 - (4 - (3 - メトキシイミノ - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロピル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸

【化 3 5】

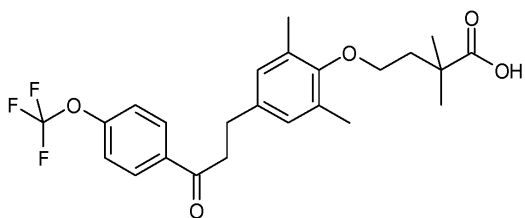


30

【 0 0 9 4】

化合物 3 4 : 4 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - (3 - オキソ - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロピル) フェノキシ) - 2 , 2 - ジメチル酪酸

【化 3 6】

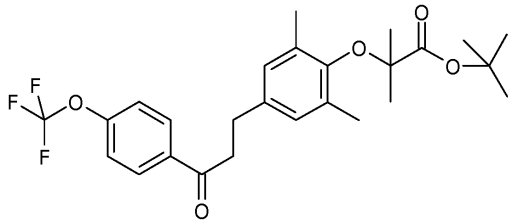


40

【 0 0 9 5】

化合物 3 5 : 2 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - (3 - オキソ - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロピル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸テルチオブチルエステル

【化 3 7】

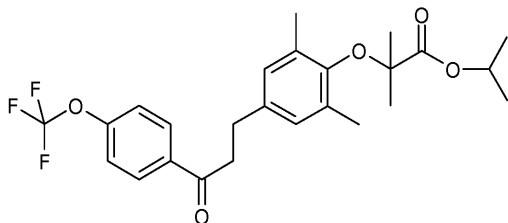


【0096】

化合物 36：2 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - (3 - オキソ - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸イソプロピル エステル

10

【化 3 8】

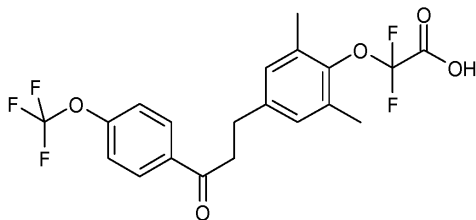


20

【0097】

化合物 37：2 , 2 - ジフルオロ - 2 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - (3 - オキソ - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)フェノキシ)酢酸

【化 3 9】

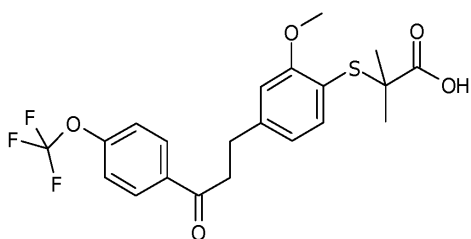


30

【0098】

化合物 38：2 - (2 - メトキシ - 4 - (3 - オキソ - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピル)フェニルチオ) - 2 - メチルプロパン酸

【化 4 0】



40

【0099】

本発明は、より好ましくは以下の化合物に関する：

化合物 1：2 - [2 , 6 - ジメチル - 4 - [3 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - オキソ - プロピル]フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸；

化合物 2：2 - [2 , 6 - ジメチル - 4 - [3 - [4 - (トリフルオロメチルチオ)フェニル] - 3 - オキソ - プロピル]フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸；

化合物 3：2 - [2 , 6 - ジメチル - 4 - [3 - [4 - ブロモフェニル] - 3 - オキソ - プロピル]フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸；

50

化合物 4 : 2 - [2 , 6 - ジメチル - 4 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - オキソ - プロピル] フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸

化合物 6 : 2 - [2 - メチル - 4 - [3 - [4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピルオキシ) フェニル] - 3 - オキソ - プロピル] フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸

化合物 11 : 2 - [2 , 6 - ジメチル - 4 - [3 - [4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピルオキシ) フェニル] - 3 - オキソ - プロピル] フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸

化合物 26 : 2 - メチル - 2 - (2 - メチル - 4 - (3 - オキソ - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロピル) フェノキシ) プロパン酸

化合物 36 : 2 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - (3 - オキソ - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロピル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸イソプロピルエステル

10

【 0 1 0 0 】

本発明の化合物は、それらの純粋なまたは混合した立体異性体（ジアステレオアイソマー、エナンチオマー）、ラセミ形態、それらの幾何異性体、それらの互変異性体、それらの塩、それらの水和物、それらの溶媒和物、それらの固体形態、およびそれらの混合物を含む。

【 0 1 0 1 】

本発明に従う化合物は、1個または複数の不斉中心を含むことができる。本発明は、純粋なまたは混合した立体異性体（ジアステレオアイソマー、エナンチオマー）ならびにラセミ形態および幾何異性体を含む。エナンチオマー的に純粋な（*enantiomerically pure*）（または濃縮された）混合物が所望されるときは、それは、最終製品もしくはキラル中間体の精製によりまたは当業者により知られている方法（例えば、試薬およびキラル触媒を使用して）に従う不斉合成により得ることができる。本発明に従ういくつかの化合物は、異なる安定なそれらの互変異性形態を有することができ、そしてすべてのこれらの形態およびそれらの混合物は本発明に含まれる。

20

【 0 1 0 2 】

本発明は、本発明に従う化合物の「薬学的に許容されうる」塩にも関する。一般に、この用語は、有機または無機塩基または酸から得られるわずかに毒性または無毒性の塩を示す。これらの塩は、本発明に従う化合物の最終精製工程期間中に得ることができ、または精製された化合物に塩を取り込ませることにより得ることができる。

30

【 0 1 0 3 】

本発明に従ういくつかの化合物およびそれらの塩は、いくつかの固体形態で安定であることができる。本発明は、無定形、多形、単結晶形態および多結晶形態を含む本発明に従う化合物のすべての固体形態を含む。

【 0 1 0 4 】

本発明に従う化合物は、非溶媒形態または、例えば水（水和物）またはエタノールなどの薬学的に許容されうる溶媒との溶媒和形態で存在することができる。

【 0 1 0 5 】

1つ以上の同位元素で標識された本発明に従う化合物も本発明に含まれる：これらの化合物は、構造的には同一であるが、構造の少なくとも1つの原子が同位元素（放射性または放射性ではない）により置換されているということにより異なる。本発明に従う化合物の構造に含まれる同位元素の例は、それぞれ²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁸O、¹⁷O、³⁵Sなどの水素、炭素、酸素および硫黄の中から選ばれうる。放射性同位元素は、特に好ましい。なぜならばそれらは製造することが容易でありそして物質の*in vivo* バイオアベイラビリティ研究の範囲内で検出することが容易であるからである。重同位元素（²Hなど）は、分析研究における内部標準としてのその使用の故に特に好ましい。

40

【 0 1 0 6 】

本発明は、前記した一般式（I）の化合物の合成方法にも関する。

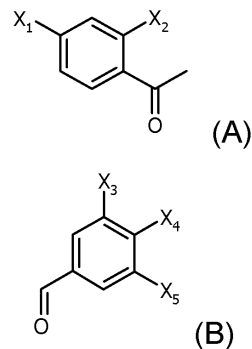
50

【 0 1 0 7 】

本発明の方法は、

(i) 式 (A) の少なくとも 1 つの化合物を、式 (B)

【 化 4 1 】



10

(式中、X 1、X 2、X 3、X 4 および X 5 は前記した定義を有する)
 の少なくとも 1 つの化合物と塩基性または酸性媒体中で混合する工程、

(i i) 得られる化合物を還元する工程、および最後に

(i i i) 官能基の連結を可能とする工程、

を含む。

20

【 0 1 0 8 】

酸性または塩基性媒体中の工程 (i) および工程 (i i) のための実験条件は、当業者
 が実行するのに容易であり、そして大きく変わることができる。合成方法は、特に本発明
 の「実施例」に述べた合成方法であることができる。

【 0 1 0 9 】

2 つの化合物の混合は、有利には化学量論的に行われる。これは、好ましくは室温 (約
 1 8 ~ 2 5) および常圧で行われる。

【 0 1 1 0 】

塩基性媒体においては、反応は、好ましくは、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属
 水酸化物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
 存在下に行われる。

30

【 0 1 1 1 】

酸性媒体においては、反応は、好ましくは、塩酸などの強酸の存在下に行われる。

【 0 1 1 2 】

得られる化合物は、当業者の古典的な方法により単離されうる。次いでそれらは例えば
 医薬または化粧品として使用されうる。

【 0 1 1 3 】

本発明は、医薬として上記したような化合物も指向する。

【 0 1 1 4 】

本発明の他の主題は、薬学的に許容されうる支持体中に、場合により 1 つまたは複数の
 他の治療有効成分および / または化粧品有効成分とともに、前記した少なくとも 1 つの化
 合物を含む医薬組成物にも関する。

40

【 0 1 1 5 】

本発明は、好ましくは、メタボリック症候群と関連した合併症、インスリン抵抗性、糖
 尿病、異脂肪血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、肥満、高血圧、炎症性疾患
 (喘息等)、神経変性病理 (アルツハイマー病等) または癌等の処置のための医薬組成物
 に関する。本発明に従う医薬組成物は、好ましくは異脂肪血症を処置するために使用され
 る。

【 0 1 1 6 】

本発明は、好ましくは、全体的リスクを減少させることにより、脂質および / または

50

糖質代謝障害（高脂血症、二型糖尿病、肥満等）の調節異常に関係した心臓血管リスク因子を処置するための医薬組成物である。

【 0 1 1 7 】

本発明の他の主題は、上記した少なくとも 1 つの化合物を含む栄養組成物に関する。

【 0 1 1 8 】

本発明の他の主題は、多発性病理、特に代謝障害に関係した多発性病理（例えば、異脂血症）を処置することを意図した医薬組成物の製造のための前記した少なくとも 1 つの化合物の使用に関する。更に一般的には、本発明の主題は、全体的リスクを減少させるための、脂質および/または糖質代謝障害に関係した心臓血管リスク因子を処置することを意図した医薬組成物の製造のための前記した少なくとも 1 つの化合物の使用に関する。

10

【 0 1 1 9 】

例えば（しかし限定的にではなく）本発明に従う化合物は、理想的には、

- 抗糖尿病薬：分泌促進薬（スルホニル尿素、（グリベンクラミド、グリメピリド、グリクラジド等）およびグリニド（glinides）（レバグリニド、ナテグリニド等））、
- グルコシダーゼ阻害剤、P P A R アゴニスト（チアゾリジンジオン、例えばロシグリタゾン、ピオグリタゾン）混合 P P A R / アゴニスト（テサグリタザール）、ムラグリタザール）、p a n - P P A R s（3 つの P P A R アイソフォームを同時に活性化する化合物）、ビグアニド（メトホルミン）、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤（M K - 4 3 1、ビルダグリプチン）、グルカゴン様ペプチド - 1（G L P - 1）アゴニスト（エキセナチド）等、

20

- インスリン、
- i p i d 低下分子および/またはコレステロール低下分子：フィブラート（フェノフィブラート、ゲムフィプロジル）、H M G C o A レダクターゼインヒビターもしくはヒドロキシメチルグルタリル補酵素 A レダクターゼ（スタチン、例えばアトルバスタチン、シムバスタチン、フルバスタチン）、コレステロール吸収阻害剤（エゼチミブ、フィステロール）、C E T P 阻害剤またはコレステロールエステル輸送タンパク質阻害剤（トルセトラピブ）、A C A T もしくはアシルコエンザイム A コレステロールアシルトランスフェラーゼ（アバシミブ、エフルシミブ）、M T P（ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質）阻害剤、胆汁酸、金属イオン封鎖剤（コレステラミン）、ビタミン E、ポリ不飽和脂肪酸、
- 3 脂肪酸、ニコチン酸型誘導体（ナイアシン）等、

30

- 抗高血圧剤および抗低血圧剤：A C E（アンギオテンシン転換酵素）阻害剤（カプトプリル、エナラプリル、ラミプリルまたはキナプリル）、アンギオテンシン I I レセプターアンタゴニスト（ロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、エボサルタン、イルベサルタン等）、
- ブロッカー（アテノロール、メトプロロール、ラベタロール、プロプラノロール）、チアジドおよび非チアジド利尿薬（フロセミド、インダパミド、ヒドロクロロチアジド、抗アルドステロン）、血管拡張剤、カルシウムチャンネルブロッカー（ニフェジピン、フェロジピンもしくはアムロジピン、ジルチアゼムまたはベラパミル）等、

- 抗血小板剤：アスピリン、チクロピジン、ジピリダモール、クロピドグレル、フルルビプロフェン等、

- 抗肥満剤：シブトラミン、リパーゼ阻害剤（オルリスタット）、P P A R 、カンナビノイド C B 1 レセプターアンタゴニスト（リモナバント）等、

40

- 抗炎症剤：例えば、コルチコイド（プレドニゾン、メタゾン、デキサメタゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾン等）、インドールに由来する N S A I D s または非ステロイド抗炎症薬（インドメタシン、スリンダック）、アリールカルボン酸基の N S A I D s（チアプロフェン酸、ジクロフェナック、エトドラック、フルルビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ナブメトン、アルミノプロフェン）、オキシカムに由来する N S A I D s（メロキシカム、ピロキシカム、テノキシカム）、フェナメート基に由来する N S A I D s、C O X 2 選択性阻害剤（セレコキシブ、ロフェコキシブ）等、

- 酸化防止剤：例えばプロブコ - ル等、

50

- 心不全の処置に使用される作用物質：チアジドおよび非チアジド利尿薬（フロセミド、インダパミド、ヒドロクロルチアジド、抗アルドステロン）、ACE阻害剤（カプトプリル、エナラプリル、ラミプリルまたはキナプリル）、ジギタリス薬物（ジゴキシン、ジギトキシン）、ブロッカー（アテノロール、メトプロロール、ラベタロール、プロプラノロール）、ホスホジエステラーゼ阻害剤（エノキシモン、ミルリノン）等、

- 冠不全の処置に使用される作用物質：ブロッカー（アテノロール、メトプロロール、ラベタロール、プロプラノロール）、カルシウムチャンネルブロッカー（ニフェジピン、フェロジピンもしくはアムロジピン、ベプリジル、ジルチアゼムまたはベラパミル）等、NO（酸化窒素）ドナー（トリニトリン、イソソルビドジナイトレート、モルシドミン）、アミオダロン等、

- 抗癌薬：細胞毒性剤（DNA（デオキシリボ核酸）と相互作用する作用物質）、アルキル化剤、シスプラチンおよび誘導体）、細胞分裂抑制剤（GnRH（性腺刺激ホルモン放出ホルモン）アナログ、ソマトスタチンアナログ、プロゲスチン、抗エストロゲン薬物、アロマターゼ阻害剤等）、免疫応答モデュレーター（インターフェロン、IL2等）、

- 抗喘息薬、例えば気管支拡張剤（2レセプターアゴニスト）、コルチコイド、クロモグリケート、ロイコトリエンレセプターアンタゴニスト（モンテルカスト）等、

- 乾癬および皮膚炎などの皮膚病理の処置に使用されるコルチコイド、

- 血管拡張薬および/または抗虚血薬、（ブフロメディル、イチョウエキス、ナフチドロフリル、ペントキシフィリン、ピルベディル）等、

などの現在市販されているか開発中の他の治療剤および/または化粧品剤と組み合わせて有利に投与することができる。

10

20

【0120】

本発明は、被検体、特にヒトに有効量の上記した化合物または医薬組成物を投与することを含む脂質および/または糖質代謝に関係する病理を処置するための方法にも関する。本発明の文脈内では、用語「有効量」は、所望の生物学的結果を生じるのに十分な化合物の量を指す。本発明の文脈内では、用語「被検体」は、哺乳動物、更に特定のにはヒトを意味する。

【0121】

用語「処置」は、治癒的処置、症状の処置または予防処置を示す。したがって、本発明の化合物は、宣告された疾患を有する被検体（哺乳動物、特にヒトなどの）に使用することができる。本発明の化合物は、疾患の進行を遅延させるかまたは遅くするためまたは疾患の更なる進行を予防するのに使用することもでき、かくして被検体の状態を改善する。したがって、本発明の化合物は、結局、普通に疾患を発生するかもしれない健康な被検体または疾患を発生する有意なリスクを有する健康な被検体に投与されうる。

30

【0122】

本発明に従う医薬組成物は、有利には、薬学的文脈内で（例えば、薬学的使用に適合しそして当業者に周知の食塩溶液、生理学的溶液、等張性溶液等）許容されうる1種または複数の賦形剤またはビヒクルを含む。組成物は、分散剤、可溶化剤、安定剤、保存剤等の中から選ばれる1つまたは複数の作用物質またはビヒクルを含むことができる。これらの処方（液体および/または注射可能なおよび/または固体）のために有用な作用物質またはビヒクルは、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、アカシア、リボソーム等である。組成物は、結局長期の放出および/または徐放を確実にするガレヌス形態または装置によって、注射懸濁剤、ゲル剤、油剤、丸剤、坐剤、散剤、ジェルキャップ剤、カプセル剤、エアゾル剤等の形態で処方されうる。この種の処方のために、セルロース、カーボネートまたはデンプンなどの作用物質を有利に使用することができる。

40

【0123】

本発明に従う化合物または組成物は、種々の方法および種々の形態で投与することができる。したがって、例えば、それらは、系統的方法で、経口で、非経口的に、吸入により

50

または注射により、例えば静脈内に、筋肉内経路により、皮下経路により、経皮経路により、動脈内経路等により投与されうる。注射用には、化合物は、例えば、注射器または灌流を使用して注射されうる液体懸濁剤の形態で一般に調節される。

【0124】

注射に関する速度および用量は、患者、病理、投与の形態等の関数として当業者により適合させることができる。典型的には、化合物は、投与当たり $1 \mu\text{g} \sim 2\text{g}$ 、優先的には投与当たり $0.1\text{mg} \sim 1\text{g}$ の範囲で変わる用量で投与される。投与は、1日毎にまたは必要ならば、1日に数回すら行うことができる。更に、本発明に従う組成物は、他の作用物質または有効成分を含むことができる。

【図面の簡単な説明】

10

【0125】

以下の図において使用される略号：

C p d = 化合物

C t r l = コントロール

mpk = $\text{mg} / \text{kg} / \text{日}$

L D L コレステロール = 低密度リポタンパク質コレステロール

H D L コレステロール = 高密度リポタンパク質コレステロール

V L D L コレステロール = 超低密度リポタンパク質コレステロール

【0126】

図1 - 1 ~ 図1 - 18 : 用量に従う本発明の化合物の P P A R 活性化性の *in-vitro* 評価

20

P P A R s の活性化は、酵母の G a l 4 転写因子の D N A 結合ドメインおよび異なる P P A R s のリガンドへの結合ドメインから構成されるキメラの転写活性を測定することにより、サル腎臓繊維芽細胞系 (C O S - 7) を使用して *in vitro* で評価される。

【0127】

化合物は、G a l 4 - P P A R 、 および キメラに関して $10^{-7} \sim 100 \mu\text{M}$ の用量で試験される。誘導係数、即ち、化合物により誘導される発光とコントロールにより誘導される発光との比を、各条件について測定する。誘導係数が高ければ高い程、化合物はより高い P P A R 活性化性を有する。

【図1 - 1】化合物1の P P A R 、 、 活性化性の *in vitro* 評価。

30

【図1 - 2】化合物1の P P A R 、 、 活性化性の *in vitro* 評価。

【図1 - 3】化合物1の P P A R 、 、 活性化性の *in vitro* 評価。

【図1 - 4】化合物2の P P A R 、 、 活性化性の *in vitro* 評価。

【図1 - 5】化合物2の P P A R 、 、 活性化性の *in vitro* 評価。

【図1 - 6】化合物2の P P A R 、 、 活性化性の *in vitro* 評価。

【図1 - 7】化合物3の P P A R 、 、 活性化性の *in vitro* 評価。

【図1 - 8】化合物3の P P A R 、 、 活性化性の *in vitro* 評価。

【図1 - 9】化合物3の P P A R 、 、 活性化性の *in vitro* 評価。

【図1 - 10】化合物4の P P A R 、 、 活性化性の *in vitro* 評価。

【図1 - 11】化合物4の P P A R 、 、 活性化性の *in vitro* 評価。

40

【図1 - 12】化合物4の P P A R 、 、 活性化性の *in vitro* 評価。

【図1 - 13】化合物5の P P A R 、 、 活性化性の *in vitro* 評価。

【図1 - 14】化合物5の P P A R 、 、 活性化性の *in vitro* 評価。

【図1 - 15】化合物5の P P A R 、 、 活性化性の *in vitro* 評価。

【図1 - 16】化合物7の P P A R 、 、 活性化性の *in vitro* 評価。

【図1 - 17】化合物7の P P A R 、 、 活性化性の *in vitro* 評価。

【図1 - 18】化合物7の P P A R 、 、 活性化性の *in vitro* 評価。

【0128】

図2 - 1 ~ 2 - 7 : 本発明に従う化合物の体重性、低脂血症性および H D L コレステロールの合成を刺激する性質の A p o E 2 / E 2 マウスでの *in-vivo* 評価

50

本発明に従う化合物の効果を、E2アイソフォームアポリポタンパク質Eによりヒト化されたマウス(E2/E2)で*in vivo*で評価する。

異脂肪血症E2/E2マウスの体重、全コレステロールの比、トリグリセリドの比および血漿遊離脂肪酸の比を、本発明に従う化合物による経口処置の8日後に測定する。これらのパラメーターを、コントロール動物(本発明に従う化合物で処理されていない動物)から得られるパラメーターと比較する:測定された差は、本発明に従う化合物の体重に対する効果および低脂肪血症効果を示す。

【図2-1】5、10および50mpkで投与される化合物1による処理の8日後の体重増加。

【図2-2】5、10および50mpkで投与される化合物1による処理の8日後の血漿コレステロールレベル。

10

【図2-3】5、10および50mpkで投与される化合物1による処理の8日後の血漿HDLコレステロールレベル。

【図2-4】5、10および50mpkで投与される化合物1による処理の8日後の血漿トリグリセリドレベル。

【図2-5】5、10および50mpkで投与される化合物1による処理の8日後の血漿遊離脂肪酸レベル。

【0129】

本発明に従う化合物の有効性は、肝臓組織において、脂質および/または糖質代謝およびエネルギー消費に關与する遺伝子の発現を測定することによっても評価される。遺伝子発現の各レベルは、参照遺伝子36B4の発現レベルに関して正規化される。誘導係数、即ち、相対的シグナル(本発明に従う化合物により誘導される)とコントロール群で得られた相対的値の平均との比を次いで計算する。誘導係数が高ければ高い程、化合物は肝臓での遺伝子発現をより大きく促進する。最終結果は、各実験グループで得られた誘導値の平均として表わされる。

20

【図2-6】5、10および50mpkで投与される化合物1による処理の8日後の、E2/E2マウスの肝臓組織におけるPDK4(ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ、アイソフォーム4)の発現。

【図2-7】5、10および50mpkで投与される化合物1による処理の8日後の、E2/E2マウスの肝臓組織におけるApocIII(アポリポタンパク質C3)の発現。

30

【0130】

図3-1~3-5:本発明に従う化合物の、体重性、低脂血症およびHDLコレステロールの合成を刺激する性質のC57B16マウスでの*in vivo*評価

本発明に従う化合物の効果を、本発明に従う化合物による経口処理の14日後の、体重進展、血漿HDLコレステロールおよびトリグリセリドレベルを測定することによりC57B16マウスで*in vivo*で評価する。これらのパラメーターをコントロール動物(本発明に従う化合物で処理されていない動物)で得られたパラメーターと比較する:測定された差は、本発明に従う化合物が体重に対して有する効果を示し、そしてそれらの低脂血症効果を示す。

【図3-1】3、10および30mpkで投与された化合物1による処理の14日後の体重

40

【図3-2】3、10および30mpkで投与された化合物1による処理の14日後の血漿HDLコレステロールレベル

【図3-3】3、10および30mpkで投与された化合物1による処理の14日後の血漿トリグリセリドレベル。

【0131】

本発明に従う化合物の有効性は、肝臓組織において、脂質代謝に關与する遺伝子の発現を測定することによっても評価される。遺伝子発現の各レベルを、参照遺伝子36B4の発現レベルに関して正規化する。次いで誘導係数を計算する。誘導係数が高ければ高い程、化合物は、肝臓での遺伝子発現をより大きく促進する。最終結果は、各実験グループで得られた誘導値の平均として表わされる。

50

【図3-4】3、10および30mpkで投与された化合物1による処理の14日後の、C57B16マウスの肝臓組織におけるPDK4の発現

【図3-5】3、10および30mpkで投与された化合物1による処理の14日後の、C57B16マウスの肝臓組織におけるApoCIIIの発現。

【0132】

図4-1~4-9：本発明に従う化合物の、体重性、抗糖尿病性、低脂血症性およびHDLコレステロールの合成を刺激する性質の、db/dbマウスでのin vivo評価

本発明に従う化合物の効果を、本発明に従う化合物による経口処理の28日後の、体重進展、グルコースレベル、インスリンレベル、血漿全コレステロールおよびトリグリセリドレベルを測定することにより、および異なる血漿リポタンパク質画分におけるコレステロールの分布を解析することにより、db/dbマウスでin vivoで評価する。これらのパラメーターをコントロール動物（本発明に従う化合物で処理されていない動物）で得られたパラメーターと比較する：測定された差は、本発明に従う化合物が体重、インスリン抵抗性に対して有する効果を示しそしてそれらの低脂血症効果を示す。

【図4-1】50mpkで投与された化合物1による処理の28日後の体重増加。

【図4-2】50mpkで投与された化合物1による処理の28日後の血糖症。

【図4-3】50mpkで投与された化合物1による処理の28日後のインスリン血症。

【図4-4】50mpkで投与された化合物1および化合物3による処理の14日後の血漿コレステロールレベル。

【図4-5】50mpkで投与された化合物1および化合物3による処理の28日後の異なる血漿リポタンパク質画分間のコレステロールの分布。

【図4-6】50mpkで投与された化合物1および化合物3による処理の28日後の血漿トリグリセリドレベル。

【図4-7】50mpkで投与された化合物1および化合物3による処理の28日後の血漿遊離脂肪酸レベル。

【0133】

本発明に従う化合物の有効性を、肝臓および筋肉（骨格）組織において、脂質および/または糖質代謝およびエネルギー散逸に関連する遺伝子の発現を測定することによっても評価する。遺伝子発現の各レベルを、肝臓組織における参照遺伝子36B4の発現レベルに関して正規化し、または腓腹筋骨格筋（gastrocnemius skeletal muscle）における参照遺伝子18Sの発現レベルに関して正規化する。誘導係数、即ち、相対的シグナル（本発明に従う化合物により誘導される）とコントロールグループで得られた相対的値の平均との比を次いで計算する。誘導係数が高ければ高い程、化合物は遺伝子発現をより大きく促進する。最終結果は、各実験グループで得られた誘導値の平均として表わされる。

【図4-8】50mpkで投与された化合物1および化合物3による処理の28日後のdb/dbマウスの肝臓組織におけるPDK4の発現。

【図4-9】50mpkで投与された化合物1および化合物3による処理の28日後のdb/dbマウスの骨格筋組織におけるUCP2（脱共役タンパク質2）の発現。

【図5】本発明に従う化合物で処理されそしてPMAで刺激された単球によるMCP1の分泌を測定することによる本発明に従う化合物の抗炎症性のin vivo評価。

【0134】

本発明に従う化合物の抗炎症性効果を、本発明に従う化合物で24時間処理されそしてPMA（細胞における炎症性応答およびマクロファージへのそれらの分化を促進するホルボール12-ミリスレート13-アセート）で同時に刺激されたTHP1単球によるMCP1（単球走化性タンパク質1）の分泌を測定することにより評価する。MCP-1が少なく分泌されればされる程、本発明に従う化合物は炎症性反応をより大きく阻害する。

【0135】

統計的解析

統計的検定は、スチューデントのt検定（°/°°/°°°）および/または単変量ANOVA分散分析、続くテューキー検定（*/**/**）からなる。結果をパラメーターpの値

10

20

30

40

50

: ° / * : $p < 0.05$; ° ° / ** : $p < 0.01$; ° ° ° / *** : $p < 0.001$ に従って
コントロールグループと比較する。

【 0 1 3 6 】

実施例

古典的試薬および触媒は市販されている (Aldrich, Alfa Aesar, Acros, FlukaまたはLancaster)。

【 0 1 3 7 】

プロトンの核磁気共鳴スペクトル (^1H NMR) は、Bruker AC300P分光計で測定された。化学シフトは ppm (百万当りの部) で表されそして NMR シグナルの分裂は通常の略号により表された。

【 0 1 3 8 】

実施例 1 : 本発明に従う化合物の合成のための一般的方法

本発明に従う化合物の大部分は、US 2005 176808 特許に請求されおよび / または記載された化合物を使用して、下記する方法の 1 つに従って、特に還元により得られた。

他の化合物は、当業者が利用可能な類似した周知の製造方法に従って容易に得られた。

【 0 1 3 9 】

一般的方法 A : トリエチルシランによるジフェニルプロペン - 2 - オンの還元

ジクロロメタン中のジフェニルプロパン - 2 - オンの溶液に、トリエチルシランを加え、次いでトリフルオロ酢酸を 1 滴ずつ (7.5 当量) 加えた。反応混合物を室温で攪拌しそして薄層クロマトグラフィーにより反応追跡を行った。反応混合物を水で洗浄し水性層をジクロロメタンで抽出した。一緒にした有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥しそして真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにかけた (分取 HPLC、Lichrospher(Merck) RP 18 12 μm 100、カラム : 25*250mm)。

【 0 1 4 0 】

一般的方法 B : テトラクロロシランによるジフェニルプロペン - 2 - オンの還元

アセトニトリル中のジフェニルプロパン - 2 - オンの溶液に、ヨウ化ナトリウムを加え、次いでテトラクロロシランを 1 滴ずつ加えた。反応混合物を室温で攪拌しそして薄層クロマトグラフィーにより反応追跡を行った。30分~2時間後に、混合物をクロロホルムと水とに分配した。水性層クロロホルムで抽出した。一緒にした有機相を亜硫酸ナトリウム上で乾燥し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥しそして真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにかけた (分取 HPLC、Lichrospher(Merck) RP 18 12 μm 100、カラム : 25*250mm)。

【 0 1 4 1 】

一般的方法 C : 炭素上のパラジウムによるジフェニルプロペン - 2 - オンの還元

エタノール中のジフェニルプロペン - 2 - オンの溶液に、触媒量の炭素上のパラジウム (10%) を加えた。反応混合物を常圧で水素下に室温で攪拌する。触媒をろ過し、ろ液を真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにかけた。

【 0 1 4 2 】

一般的方法 D : アルコール合成

エタノール中のジフェニルプロパン - 3 - オンの溶液に、水素化ホウ素ナトリウムを加えた。反応混合物を 50 (122 °F) で 16 時間攪拌した。冷却した後に、反応混合物を加水分解しそして真空中で濃縮した。残留物をジクロロメタンと希塩酸溶液とに分配した。有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥しそして真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにかけた (分取 HPLC、Lichrospher(Merck) RP 18 12 μm 100、カラム : 25*250mm)。

【 0 1 4 3 】

一般的方法 E : エーテル合成

触媒量のトリフルオロ酢酸の存在下に 1 / 3 : 2 / 3 水 / アルコール混合物中のジフェニルプロパン - 3 - オールの溶液を 60 で 16 時間攪拌した。次いで反応混合物を真空中で

10

20

30

40

50

濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにかけた（分取 H P L C、Iichrospher (Merck) R P 1 8 1 2 μ m100、カラム：25*250mm）。

【 0 1 4 4 】

一般的方法 F：オキシムおよびオキシムエーテルを使用する合成

ピリジン中のジフェニルプロパン - 3 - オンの溶液に、O - アルキルヒドロキシルアミン塩酸塩を加えた。16時間の還流後に、反応混合物を真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにかけた。

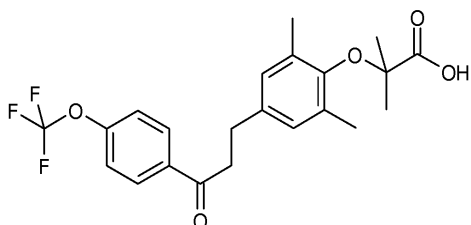
【 0 1 4 5 】

実施例 2：本発明に従う化合物の合成

化合物 1：2 - [2 , 6 - ジメチル - 4 - [3 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - オキソ - プロピル] フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸

10

【化 4 2】



20

この化合物を、2 - [2 , 6 - ジメチル - 4 - [3 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - オキソ - プロパ - 2 - エニル] フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸、15当量のヨウ化ナトリウムおよび15当量のテトラクロロシランを使用して、一般的方法 B に従って製造した。

外観：白色固体；F = 64 ~ 66

【表 1】

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.52 (s, 6H), 2.22 (s, 6H), 2.96 (t, 2H, J=7.51 Hz), 3.26 (t, 2H, J=7.51Hz), 6.87 (s, 2H), 7.28 (d, 2H, J=8.61Hz), 8.01 (d, 2H, J=8.61Hz).

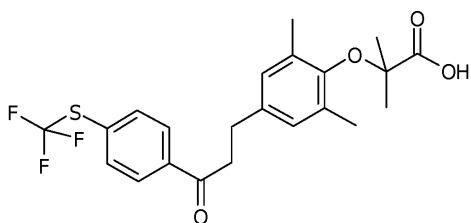
30

MS(ES-MS): 423.3 (M-1).

【 0 1 4 6 】

化合物 2：2 - [2 , 6 - ジメチル - 4 - [3 - [4 - (トリフルオロメチルチオ) フェニル] - 3 - オキソ - プロピル] フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸

【化 4 3】



40

この化合物を、2 - [2 , 6 - ジメチル - 4 - [3 - [4 - (トリフルオロメチルチオ) フェニル] - 3 - オキソ - プロパ - 2 - エニル] フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸および1当量のトリエチルシランを使用して一般的方法 A に従って製造した。

外観：白色固体；F = 83 ~ 85。

【表 2】

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.52 (s, 6H), 2.23 (s, 6H), 2.97 (t, 2H, $J=7.59\text{Hz}$), 3.29 (t, 2H, $J=7.59\text{Hz}$), 6.88 (s, 2H), 7.74 (d, 2H, $J=8.46\text{Hz}$), 7.99 (d, 2H, $J=8.46\text{Hz}$).

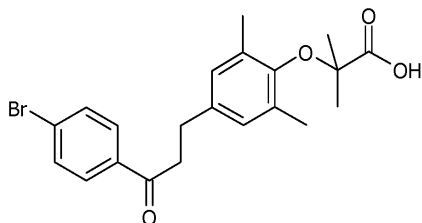
MS(ES-MS): 439.2 (M-1).

【 0 1 4 7 】

化合物 3 : 2 - [2 , 6 - ジメチル - 4 - [3 - [4 - ブロモフェニル] - 3 - オキシ - プロピル] フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸

10

【化 4 4】



この化合物を、2 - [2 , 6 - ジメチル - 4 - [3 - [4 - ブロモフェニル] - 3 - オキシ - プロピル] フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸および 1 当量のトリエチルシランを使用して、一般的方法 A に従って製造した。

20

外観：白色粘性油

【表 3】

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.52 (s, 6H), 2.23 (s, 6H), 2.96 (t, 2H, $J=7.60\text{Hz}$), 3.24 (t, 2H, $J=7.02\text{Hz}$), 6.89 (s, 2H), 7.61 (d, 2H, $J=8.46\text{ Hz}$), 7.83 (d, 2H, $J=8.46\text{Hz}$).

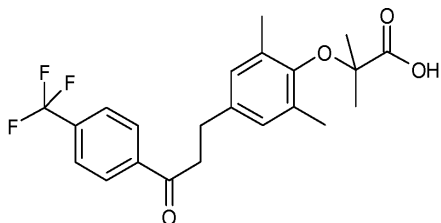
MS(ES-MS): 417.2 (M-1) ^{79}Br および 419.2(M-1) ^{81}Br .

30

【 0 1 4 8 】

化合物 4 : 2 - [2 , 6 - ジメチル - 4 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - オキシ - プロピル] フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸

【化 4 5】



40

この化合物を、2 - [2 , 6 - ジメチル - 4 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - オキシ - プロピル] フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸および 1 当量のトリエチルシランを使用して一般的方法 A に従って製造した。

外観：黄色がかった粘性油。

【表 4】

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.52 (s, 6H), 2.23 (s, 6H), 2.98 (t, 2H, $J=7.29\text{Hz}$), 3.30 (t, 2H, $J=7.29\text{Hz}$), 6.88 (s, 2H), 7.72 (d, 2H, $J=8.17\text{Hz}$), 8.06 (d, 2H, $J=8.17\text{Hz}$).

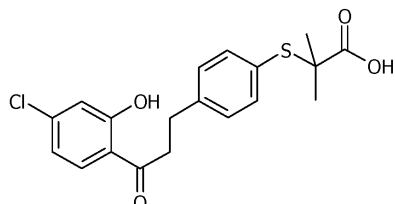
MS(ES-MS): 407.4 (M-1).

【0149】

化合物 5 : 2 - [4 - [3 - [4 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル] - 3 - オキソ - プロピル] フェニルチオ] - 2 - メチルプロパン酸

10

【化 4 6】



この化合物を、2 - [4 - [3 - [4 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル] - 3 - オキソ - プロピル - 2 - エニル] フェニルチオ] - 2 - メチルプロパン酸および 5 当量のヨウ化ナトリウムおよび 5 当量のテトラクロロシランを使用して一般的方法 B に従って製造した。

20

外観：白色固体；F = 136 ~ 137。

【表 5】

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.52 (s, 6H), 3.08 (t, 2H, $J=7.59\text{Hz}$), 3.30 (t, 2H, $J=7.59\text{Hz}$), 6.87 (dd, 1H, $J=1.89\text{ Hz}$, $J=8.79\text{Hz}$), 7.02 (d, 1H, $J=1.89\text{Hz}$), 7.22 (d, 2H, $J=7.89\text{Hz}$), 7.47 (d, 2H, $J=8.19\text{Hz}$), 7.66 (d, 1H, $J=8.46\text{Hz}$), 12.38 (s, 1H).

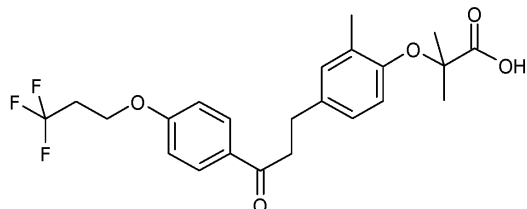
MS(ES-MS): 377.01 (M-1).

【0150】

30

化合物 6 : 2 - [2 - メチル - 4 - [3 - [4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピルオキシ) フェニル] - 3 - オキソ - プロピル] フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸

【化 4 7】



この化合物を、2 - (4 - (3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - オキソ - プロピル - 1 - エニル) - 2 - メチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸テルチオブチルエステルを使用して一般的方法 C に従う還元、次いで US 2005 / 176808 に記載の方法に従うこのフェノールの O - アルキル化およびテルチオブチルエステルの酸加水分解により製造した。

40

外観：無色の粘性油

【表 6】

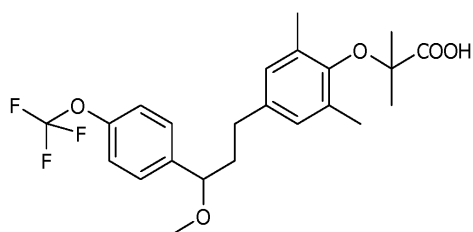
NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.60 (s, 6H); 2.23 (s, 3H); 2.61-2.70 (m, 2H); 2.95-2.99 (m, 2H); 3.19-3.24 (m, 2H); 4.26 (t, 2H, $J=6.5\text{Hz}$); 6.77 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$); 6.93 (d, 2H, $J=8.9\text{Hz}$); 6.93-6.98 (m, 1H); 7.06 (d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$); 7.95 (d, 2H, $J=8.9\text{Hz}$).

MS(ES-MS): 437.3 (M-1).

【0151】

化合物 10 : 2 - [4 - (3 - メトキシ - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロピル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸

【化 48】



この化合物を、水 / メタノールの 1 / 3 : 2 / 3 混合物中の 2 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロピル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸の溶液を使用して一般的方法 E に従って製造した。

外観 : 無色粘性油

【表 7】

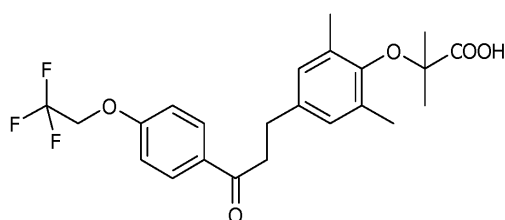
NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.46 (s, 6H); 1.91-2.21 (m, 2H); 2.15 (s, 6H); 2.49-2.69 (m, 2H); 3.83 (s, 3H); 4.69 (dd, 1H, $J=7.7\text{Hz}$, $J=5.1\text{Hz}$); 6.78 (s, 2H); 7.19 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$); 7.36 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$).

MS(ES-MS): 458.3 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 463.2 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 479.2 ($\text{M}+\text{K}^+$).

【0152】

化合物 12 : 2 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - (3 - オキソ - 3 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) プロピル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸

【化 49】



この化合物を、2 - (4 - (3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - オキソ - プロブ - 1 - エニル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸テルチオブチルエステルを使用する一般的方法 C に従う還元、次いで US 2005176808 に従うこのフェノールの O - アルキル化およびテルチオブチルエステルの酸加水分解により製造した。

外観 : 白色固体 ; F = 98 ~ 99 。

【表 8】

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.45 (s, 6H); 2.17 (s, 6H); 2.89 (m, 2H); 3.18 (m, 2H); 4.40 (q, 2H, $J=8.1\text{Hz}$); 6.82 (s, 2H); 6.95 (d, 2H, $J=9.1\text{Hz}$); 7.93 (d, 2H, $J=9.1\text{Hz}$).

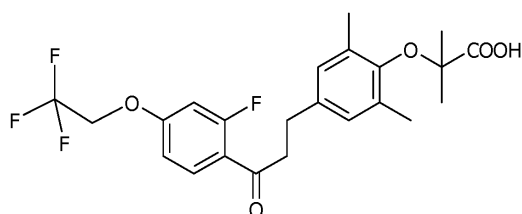
MS(ES-MS): 437.4 (M-1).

【 0 1 5 3 】

化合物 17 : 2 - (4 - (3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) - 3 - オキソ - プロピル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸

10

【化 5 0】



この化合物を、2 - (4 - (3 - (2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - オキソ - プロピル - 1 - エニル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸テルチオブチルエステルを使用する一般的方法 C に従う還元、次いで特許 US 2 0 0 5 1 7 6 8 0 8 に従うこのフェノールの O - アルキル化およびテルチオブチルエステルの酸加水分解により製造した。

20

外観：無色粘性油

【表 9】

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.51 (s, 6H); 2.21 (s, 6H); 2.92 (t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$); 3.23 (td, 2H, $J=7.6\text{Hz}$ $J=3.1\text{Hz}$); 6.70 (dd, $J=8.7\text{Hz}$ $J=2.3\text{Hz}$); 6.81 (dd, $J=12.6\text{Hz}$ $J=2.3\text{Hz}$); 6.86 (s); 7.91 (t, 1H, $J=8.7\text{Hz}$).

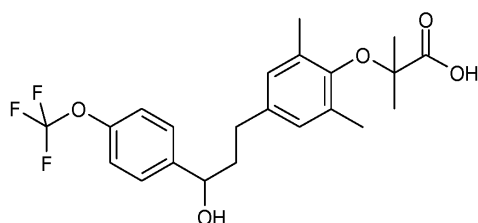
30

MS(MALDI-TOF) : 479 (M+Na $^+$).

【 0 1 5 4 】

化合物 30 : 2 - [4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロピル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸

【化 5 1】



40

この化合物を、2 - [2 , 6 - ジメチル - 4 - [3 - [4 - (トリフルオロメチルオキシ) フェニル] - 3 - オキソ - プロピル] フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸および 4 当量の水素化ホウ素ナトリウムを使用して一般的方法 D に従って製造した。

外観：無色粘性油

【表 10】

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.46 (s, 6H); 1.94-2.10 (m, 2H); 2.17 (s, 6H); 2.46-2.66 (m, 2H); 4.69 (dd, 1H, $J=7.6\text{Hz}$ $J=5.5\text{Hz}$); 6.78 (s, 2H); 7.17 (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$); 7.34 (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$).

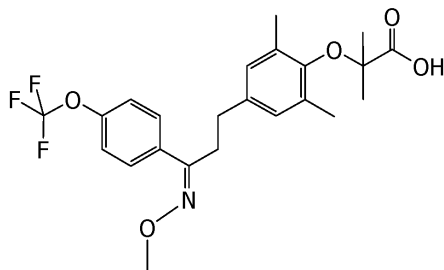
MS(ES-MS): 425.3 (M-1).

【0155】

化合物 33 : 2 - (4 - (3 - (メトキシイミノ) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロピル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸

10

【化 52】



20

この化合物を、2 - [2 , 6 - ジメチル - 4 - [3 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - オキソ - プロピル] フェノキシ] - 2 - メチルプロパン酸を使用して一般的方法 F に従って製造した。

外観：黄色がかった粘性油

【表 11】

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 1.49 (s, 6H), 2.21 (s, 6H), 2.71-2.77 (m, 2H), 2.95-3.01 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 6.82 (s, 2H), 7.17 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.59 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$).

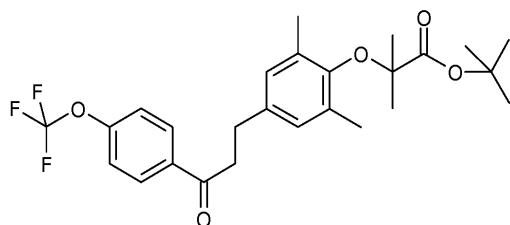
MS(ES-QTOF): 476 (M+Na $^+$).

30

【0156】

化合物 35 : 2 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - (3 - オキソ - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロピル) フェノキシ) - 2 - メチルプロパン酸テルチオブチルエステル

【化 53】



40

この化合物を、3 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 1 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロパン - 1 - オンを使用する一般的方法 C に従う還元、次いで特許 US 2005 176808 に従うこのフェノールの O - アルキル化およびテルチオブチルエステルの酸加水分解により製造した。

外観：無色粘性油

【表 1 2】

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.42 (s, 6H); 1.51 (s, 9H); 2.21 (s, 6H); 2.94 (t, 2H, $J=7.9\text{Hz}$); 3.25 (t, 2H, $J=7.9\text{Hz}$); 6.82 (s, 2H); 7.28 (d, 2H, $J=9.1\text{Hz}$); 8.01 (d, 2H, $J=9.1\text{Hz}$).

他の化合物は、方法 A ~ F と同様なそして当業者が実施するのが容易な方法にしたがって得られた。

【0157】

10

実施例 3：本発明に従う化合物の PPAR 活性化性の *in vitro* 評価

本発明に従う化合物の PPAR 活性化性を *in vitro* で評価する。

原理

酵母の Gal4 転写因子の DNA 結合ドメインおよび異なる PPARs のリガンドへの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り、サル腎臓繊維芽細胞系 (COS-7) を使用して PPARs の活性化を *in vitro* で評価する。化合物を、Gal4-PPAR、およびキメラに対して $10^{-7} \sim 100 \mu\text{M}$ の用量で試験する。

【0158】

20

プロトコール

細胞の培養

COS-7 細胞は、ATCC (American type culture collection) から得られそしてウシ胎仔血清 10% (容積 / 容積)、ペニシリン 100 U/ml (Gibco, Paisley, UK) および L-グルタミン 2 mM (Gibco, Paisley, UK) を補充された DMEM (ダルベッコの改変イーグル培地) 培地中で培養される。細胞を、5% CO_2 を含有する湿った雰囲気中で 37 にてインキュベーションする。

【0159】

トランスフェクションで使用されるプラスミドの説明

プラスミド Gal4(RE)_TkpGL3、pGal4-hPPAR、pGal4-hPPAR、pGal4-hPPAR および pGal4- は、文献に記載されている (Raspe E et al., 1999)。構築物 pGal4-hPPAR、pGal4-hPPAR、pGal4-hPPAR は、PCR により増幅されそしてヒト PPAR、PPAR および PPAR 核内レセプターの DEF ドメインに相当する DNA フラグメントの pGal4-ベクターにおけるクローニングにより得られた。

30

【0160】

トランスフェクション

懸濁液中の COS-7 細胞を、10% ウシ胎仔血清の存在下に 1 / 10 の pGal4-PPAR / Gal4(RE)_TkpGL3 比で、ウエル当たり DNA 150 ng でトランスフェクションする。細胞を 96 ウエルプレート (4×10^4 細胞 / ウエル) においてプレートし、次いで 37 で 24 時間インキュベーションする。試験化合物による活性化を血清なしの培地中で 37 で 24 時間行う。実験の終りに、細胞を溶解させそしてルシフェラーゼ活性を、Steady-Lite (商標) HTS (Perkin Elmer) または Steady Glow Luciferase (Promega) を使用して供給者の推奨に従って決定する。

40

【0161】

結果

本発明に従う化合物を、3つの PPAR アイソフォームに関して試験した。化合物 1、2、3、4、5 および 7 で得られる結果は、図 (1-1) ~ (1-8) に詳しく述べられている。

本発明者等は、プラスミド pGal4-hPPAR でトランスフェクションされそして本発明に従う化合物で処理された細胞におけるルシフェラーゼ活性の有意なかつ用量依存性の増加を示した。

50

意外にも、提示された実験データは、*in vitro*で、本発明に従う化合物は*in vitro*でPPARsに結合しそして転写活性の活性化を誘導することを示す。

【0162】

実施例4：本発明に従う化合物の、体重性、低脂血症性およびHDLコレステロールの合成を刺激する性質の、ApoE2/E2マウスでの*in-vivo*評価

原理

本発明に従う化合物の、体重および低脂血症性をもたらす性質を、本発明に従う化合物による異脂肪血症E2/E2マウスの処理後に体重および血漿脂質を測定することにより、そしてPPARsの遺伝子ターゲットの遺伝子発現を解析することにより*in vivo*で評価する。

10

【0163】

使用されたマウスモデルは、ApoE2/E2マウス、即ち、ヒトアポリポタンパク質EアイソフォームE2を有するトランスジェニックマウス(Sullivan PM et al., 1998)である。ヒトでは、このアポリポタンパク質、低密度リポタンパク質および超低密度リポタンパク質(LDL-VLDL)の構成成分は、3つのアイソフォームE2、E3およびE4において存在する。E2形態は位置158のアミノ酸に影響を与える突然変異を与え、これはレセプターのためのこのタンパク質のLDLレセプターへのアフィニティを相等弱くする。したがって、VLDLクリアランスは、殆ど存在しない。次いで低密度リポタンパク質の蓄積が、タイプIIIとして知られた混合高脂血症(高いコレステロールおよびトリグリセリド比)と共に起こる。

20

【0164】

PPARは、脂質の輸送(APOA1、APOA11およびApoCIIIなどのアポリポタンパク質、FATなどの膜輸送体)および脂質の異化作用(ACO、CPT-IまたはCPT-II、脂肪酸酸化酵素)に関与する遺伝子の発現を調節する。従って、ヒトおよびげっ歯類におけるPPARアクチベーターによる処理は、循環しているトリグリセリドレベルの減少をもたらす。本発明に従う化合物による処理後に血漿脂質比を測定することは、本発明に従う化合物のPPARアゴニスト性および低脂血症効果を評価することを可能とする。

【0165】

げっ歯類におけると同じくヒトにおけるPPARアクチベーターによる処理は、時には血漿HDLコレステロール比の上昇をもたらす。したがって、血漿HDLコレステロール比を測定することは、HDLコレステロール合成に対する本発明に従う化合物の刺激効果を示すことを可能とする。

30

【0166】

*in vitro*で先に測定されたPPARのアゴニスト性は、肝臓において、直接PPARのコントロール下にターゲット遺伝子の過発現をもたらすであろう。この実健で本発明者等が研究した遺伝子は、ApoCIII(脂質代謝に関与するアポリポタンパク質)およびPDK-4(糖質代謝酵素に関与する酵素)である。したがって、本発明に従う化合物による処理後に、PPARターゲット遺伝子の転写活性を測定することは、本発明に従う化合物の低脂血症性を評価することを可能とする。

40

【0167】

プロトコール

動物の処理

ApoE2/E2トランスジェニックマウスを 20 ± 3 の定温で12時間/12時間明/暗サイクルに保った。1週間の順応期間後に、マウスを体重測定しそして、実験前に決定された体重および血漿脂質比の分布を均一にするように選ばれた6匹の動物のグループに分けた。試験された化合物をカルボキシメチルセルロース(Sigma C4888)中に懸濁させそして選ばれた投薬量で8日間1日1回、胃内管供給により投与する。動物は、食物および水(標準食餌)への自由な接近を有していた。食物の摂取および体重増加を実験全体にわたり記録する。実験の終りに、動物を4時間絶食後に麻酔し、(EDTA)抗凝固薬

50

を使用して血液サンプルを採取した、次いでマウスを体重測定しそして安楽死させた。3000回転/分での20分間の遠心により血漿を調製した。サンプルを+4℃に保った。

肝臓サンプルを取り出し、液体窒素中で凍結させ、次いでその後の解析のために-80℃に保った。

【0168】

血漿脂質の測定

血漿脂質濃度（全コレステロールおよびトリグリセリド）は、供給者の推奨に従って酵素投薬量（enzymatic dosages）（bioMerieux-Lyon-France）により測定する。

血漿コレステロールおよびトリグリセリド比を、本発明に従う化合物による経口処理の8日後に測定する。これらの比を、コントロール動物（本発明に従う化合物で処理されていない）で得られる比と比較する。測定された差は、本発明に従う化合物の低脂血症効果を示す。

10

【0169】

HDLコレステロールの測定

低密度リポタンパク質（VLDLおよびLDL）を、リンタングステン酸塩により沈澱させる。沈澱を、遠心により除去する。上清中に存在するHDLコレステロールは、供給者の推奨に従って酵素投薬量（bioMerieux-Lyon-France）により測定する。

【0170】

定量的RT-PCRによる遺伝子発現解析

全RNAを、製造者の指示に従ってNucleoSpin（登録商標）96 RNAキット（Macherey Nagel, Hoerd, France）を使用することにより肝臓断片から抽出する。

20

【0171】

次いで、全RNA 1 µg（Ribogreen RNA 定量キット（Molecular Probes）を使用することにより定量された）を、1Xバッファー（Sigma）、DTT 1.5 mM、dNTPs（Promega）0.18 mM、pD6（Amersham）200 ng、RNase阻害剤（Sigma）30 UおよびMMLV-RT（Sigma）1 µlを含有する20 µlの全容積において37℃で1時間の反応によって相補性DNAに逆転写する。

【0172】

MyiQ単色リアルタイムPCR検出システム（Biorad, Marnes-la-Coquette, France）を使用してPCR定量実験を行い、そして製造者の推奨に従ってiQ SYBR Green Super mixキットを使用して、96ウェルプレートにおいて希釈した逆転写溶液5 µlにおいて55℃のハイブリダイゼーション温度で行なった。研究された遺伝子の特定のプライマー対を使用した：

30

【表13】

- PDK4: センスプライマー: 5'- TACTCCACTGCTCCAACACCTG-3' (配列番号 1) 及びアンチセンスプライマー 5'- GTTCTTCGGTTCCTGCTTG-3' (配列番号 2))
- ApoCIII: センスプライマー: 5'- CTCTTGGCTCTCCTGGCATC-3' (配列番号 3) 及びアンチセンスプライマー 5'- GCATCCTGGACCGTCTTGGA-3' (配列番号 4).

40

【0173】

放射された蛍光の量は、反応の開始時に存在しそしてPCR期間中増幅されたcDNAの量に直接比例している。研究された各ターゲットについて、ある範囲の溶液が、数µlの異なる逆転写溶液からなる混合物の逐次希釈により行われる。かくして、各ターゲットの相対的発現レベルは、PCR溶液の範囲に対して点で得られた有効性曲線を使用するこ

50

とにより決定される。

次いで、関心のある遺伝子の発現レベルを参照遺伝子 3 6 B 4 (その特異的プライマーは、

【表 1 5】

センスプライマー: 5'-CATGCTCAACATCTCCCCCTTCTCC-3' (配列番号 7) 及びアンチ

センスプライマー: 5'-GGGAAGGTGTAATCCGTCTCCACAG-3' (配列番号 8))

である)

10

の 1 つに関して正規化する。

誘導係数：即ち、相対的シグナル（本発明に従う化合物により誘導された）とコントロールグループで得られた相対的値の平均との比を、次いで各サンプルについて計算する。誘導係数が高ければ高い程、化合物は遺伝子発現をより大きく促進する。最終結果は、各実験グループで得られた誘導値の平均として表わされる。

【 0 1 7 4】

結果

体重

図 2 ~ 1 は、5、10 および 50 mpk で投与された化合物 1 による処理の 8 日後に動物の重量増加をコントロール動物の体重の増加と比較する。意外にも、化合物 1 で処理された動物において重量損失が測定された。

20

血漿脂質の測定

図 2 - 2 および 2 - 3 は、5、10 および 50 mpk で化合物 1 による処理の 8 日後に、血漿全コレステロールおよび HDL コレステロール比を、コントロール動物で得られた比と比較する。意外にも、循環している全コレステロール比は有意に減少しそして HDL コレステロール比は処理により有意に増加した。

【 0 1 7 5】

図 2 ~ 4 および 2 ~ 5 は、5、10 および 50 mpk で投与された化合物 1 による処理の 8 日後に血漿トリグリセリドおよび遊離脂肪酸比をコントロール動物で得られた比と比較する。意外にも、循環しているトリグリセリドおよび遊離脂肪酸の比は処理により極めて有意に減少した。

30

【 0 1 7 6】

定量 RT - PCR による遺伝子発現解析

本発明者等は、本発明に従う化合物が、*in vivo* で、PPARs ターゲット遺伝子発現のレギュレーターであることを示した。図 2 ~ 6 および 2 ~ 7 に提示された結果は、E2/E2 マウスに 8 日間 5、10 および 50 mpk で投与された化合物 1 が PDK4 をコードする遺伝子の肝臓での発現の有意な増加を誘導し（図 2 ~ 6）そして ApocIII をコードする遺伝子の肝臓での発現の減少を誘導する（図 2 ~ 7）ことを示す。脂質および糖質代謝に特異的に関与する酵素のためのすべてのコード遺伝子およびその発現が本発明に従う化合物によりモデュレーションされるという事実は、これらの化合物がメタボリック病理の処置のための大きな潜在力を与えるという考えを強化する。

40

【 0 1 7 7】

結論

意外にも、提示された実験データは、本発明に従う化合物が、*in vivo* で、体重損失を誘導しそして HDL コレステロール合成および低脂血症効果（トリグリセリドおよび遊離脂肪酸の血漿レベルの減少）を刺激することを示す。更に、提示された実験データは、本発明に従う化合物が、脂質および糖質代謝に特異的に関与する酵素をコードする PPARs の活性化により調節される遺伝子の発現をモデュレーションすることを示す。

【 0 1 7 8】

実施例 5：本発明に従う化合物の、体重性、低脂血症性、および HDL コレステロール

50

の合成を刺激する性質の、C57B16マウスでの*in vivo*評価
原理

本発明に従う化合物の体重に対する効果およびそれらの低脂血症性を、本発明に従う化合物で異脂肪血症C57B16マウス処理後に、体重および血漿脂質を測定することによりおよびPPAR σ ターゲット遺伝子の遺伝子発現を解析することにより、*in vivo*で評価する。

【0179】

プロトコール

動物の処理

雌C57B16マウスを 20 ± 3 の定温で12時間/12時間明/暗サイクルに保った。1週間の順応期間の後に、マウスを、実験の前に決定された体重および血漿脂質の分布が均一であるように選ばれた6匹の動物のグループに分けた。試験される化合物をカルボキシメチルセルロース (Sigma C4888) 中に懸濁させそして選ばれた用量で14日間1日1回、胃ガバージュにより動物に投与する。動物は、食物および水 (標準食餌) への自由な接近を有していた。食物の摂取および体重増加を実験全体にわたり記録する。実験の終りに、4時間絶食後に動物を麻酔し、抗凝固薬 (EDTA) に基づいて血液サンプルを採取した。次いでマウスを体重測定しそして安楽死させた。3000回転/分での20分間の遠心により血漿を分離した。サンプルを+4 に保った。

肝臓組織サンプルを取り出し、液体窒素中に凍結し、次いで後の解析のために-80 に保った。

【0180】

HDLコレステロールの測定

低密度リポタンパク質 (VLDLおよびLDL) を、リタングステン酸塩により沈澱させる。沈澱を、遠心により除去する。上清中に存在するHDLコレステロールは、供給者の推奨に従って酵素アッセイ (bioMerieux-Lyon-France) により測定する。

【0181】

血漿トリグリセリドの測定

供給者の推奨に従って酵素アッセイ (bioMerieux-Lyon-France) により、血漿トリグリセリド濃度を測定した。

【0182】

定量的RT-PCRによる遺伝子発現解析

全RNAを、製造者の指示に従ってNucleoSpin (登録商標) 96 RNAキット (Macherey Nagel, Hoerd, France) を使用することにより肝臓断片から抽出する。

【0183】

次いで、全RNA 1 μ g (分光光度法により定量された) を、1Xバッファー (Sigma)、DTT 1.5 mM、dNTPs (Promega) 0.18 mM、pDN6 (Amersham) 200 ng、RNase阻害剤 (Sigma) 30 UおよびMMLV-RT (Sigma) 1 μ lを含有する20 μ lの全容積において37 で1時間の反応によってcDNAに逆転写する。

【0184】

PCR定量実験を、MyiQ単色リアルタイムPCR検出システム (Biorad, Marnes-la-Coquette, France) を使用して行いそして供給者の推奨に従ってiQ SYBR Green Super mixキットを使用して、96ウェルプレートで希釈した逆転写溶液5 μ lにおいて55 のハイブリダイゼーション温度で行なった。研究された遺伝子の特異的プライマー対を使用した：

【表16】

- PDK4: センスプライマー: 5'-TACTCCACTGCTCCAACACCTG-3' (配列番号 1) 及びアンチセンスプライマー 5'- GTTCTTCGGTTCCTGCTTG-3' (配列番号 2))

10

20

30

40

50

【表 17】

- ApoCIII: センスプライマー: 5'-CTCTTGGCTCTCCTGGCATC-3' (配列番号 3) 及びアンチセンスプライマー 5'-GCATCCTGGACCGTCTTGGA-3' (配列番号 4).

【0185】

放射された蛍光の量は、反応の開始時に存在しそしてPCR期間中増幅されたcDNAの量に直接比例している。研究された各ターゲットについて、ある範囲の溶液が、数μlの異なる逆転写溶液からなる混合物の逐次希釈により行われる。かくして、各ターゲットの発現の相対的レベルは、上記範囲に対して点で得られた有効性曲線を使用することにより決定される。

10

次いで、関心のある遺伝子の発現レベルを参照遺伝子36B4（その特異的プライマーは、

【表 18】

センスプライマー: 5'-CATGCTCAACATCTCCCCCTTCTCC-3' (配列番号 7) 及びアンチセンスプライマー: 5'-GGGAAGGTGTAATCCGTCTCCACAG-3' (配列番号 8))

20

である)

の発現レベルに関して正規化した。

次いで各サンプルに対する誘導係数を計算した。誘導係数が高ければ高い程、化合物は遺伝子発現をより大きく促進する。最終結果は、各実験グループで得られた誘導値の平均として表わされる。

【0186】

結果

体重

図3-1は、3、10および30mpkで投与された化合物1による処理の14日後に動物の重量増加をコントロール動物の体重の増加と比較する。意外にも、重量損失を化合物1で処理された動物において測定した。

30

【0187】

血漿脂質の測定

図3-2は、3、10および30mpkで投与された化合物1による処理の14日後に、血漿HDLコレステロール比を、コントロール動物で得られた比と比較する。意外にも、循環しているHDLコレステロールの比は処理により極めて有意に増加した。

【0188】

図3-3は、3、10および30mpkで投与された化合物1による処理の14日後に、血漿トリグリセリド比を、コントロールで得られた比と比較する。意外にも、循環しているトリグリセリド比は処理により極めて有意に減少した。

40

【0189】

定量RT-PCRによる遺伝子発現解析

本発明者等は、本発明に従う化合物が、*in vivo*で、PPARsターゲット遺伝子発現のレギュレーターであることも示した。図3-4および3-5に提示された結果は、C57B16マウスに14日間3、10および30mpkで投与された化合物1がPDK4をコードする遺伝子の肝臓での発現の有意な増加を誘導し(図3-4)そしてApoCIIIをコードする遺伝子の肝臓での発現の減少を誘導する(図3-5)ことを示す。脂質および糖質代謝に特異的に関与する酵素をコードするすべての遺伝子およびそれらの発現が本発明に従う化合物によりモデュレーションされるという事実は、これらの化合物がメタボリック病理の処置のための大きな潜在力を有するという考えを強化する。

50

【 0 1 9 0 】

結論

意外にも、提示された実験データは、本発明に従う化合物が、*in vivo*で、体重損失を誘導し、HDLコレステロール合成を刺激し、低脂血症効果（トリグリセリドの血漿レベルの減少）を有することを示す。更に、提示された実験データは、本発明に従う化合物が、脂質および炭水化物代謝に特異的に関与する酵素をコードするPPARsの活性化により調節される遺伝子の発現をモデュレーションすることを示す。

【 0 1 9 1 】

実施例6：本発明に従う化合物の、体重性、抗糖尿病性、低脂血症性およびHDLコレステロールの合成を刺激する性質の、db/dbマウスでの*in vivo*評価

10

原理

本発明に従う化合物の体重、インスリン抵抗性に対する効果およびそれらの低脂血症性を、本発明に従う化合物によるdb/dbマウスの経口処理後に、体重および血漿グルコースおよびインスリンの比、血漿脂質の比を測定することにより、そして異なる血漿リポタンパク質画分におけるコレステロールの分布およびPPARsターゲット遺伝子の遺伝子発現の分布を解析することにより、*in vivo*で評価する。

【 0 1 9 2 】

プロトコール

動物の処理

雌db/dbマウスを 20 ± 3 の定温で12時間/12時間明/暗サイクルに保った。1週間の順応期間の後に、マウスを、体重測定し、そして実験の前に決定されたマウスの体重および血漿脂質比の分布を均一にするように選ばれた8匹の動物のグループに分けた。試験される化合物をカルボキシメチルセルロース（Sigma C4888）中に懸濁させそして選ばれた用量で28日間1日1回、胃内管供給により投与する。動物は、食物および水（標準食餌）に自由に接近できた。食物の摂取および体重増加を実験全体にわたり記録する。実験の終りに、4時間絶食後に動物を麻酔し、抗凝固薬（EDTA）を使用して血液サンプルを採取し、次いでマウスを体重測定しそして安楽死させた。3000回転/分での20分間の遠心により血漿を分離した。サンプルを+4 に保った。

20

肝臓組織および骨格筋組織サンプルを採取し、液体窒素中に直ちに凍結し、次いで後の解析のために-80 で保存した。

30

【 0 1 9 3 】

血漿血糖症およびインスリン血症の測定

グルコースRTUキット（Biomerieux）を使用する酵素比色法に従ってマウス血漿グルコースを測定する。グルコースを、グルコースオキシダーゼの作用下にグルコン酸に転換し；この反応は過酸化水素を放出する。ペルオキシダーゼの作用下に、かつフェノールとアミノ-4-アンチピリンの存在下に水と着色生成物、キノンイミンを生成するトリンダー反応に従って過酸化水素を測定する。キノンイミンによる色強度は、サンプル中に存在するグルコースの量に比例する。

【 0 1 9 4 】

ELISA法（供給者Crystal chemからのINSKR020キットを使用して）を使用してマウスインスリンを測定する。マイクロプレートにマウス抗インスリン抗体でコーティングする。次いで、インスリンについてアッセイされるべき血清をプレート上に置く。モルモット抗インスリン抗体を使用して、マウスインスリンと抗インスリンモノクローナル抗体により形成された複合体を認識する。最後に、ペルオキシダーゼで標識された抗モルモット抗体を加えそしてモルモット抗インスリン抗体に結合させる。OPD（オルトフェニルジアミン）酵素基質を加えることにより比色反応を行う。色の強度はサンプル中に存在するインスリンの量に比例する。

40

【 0 1 9 5 】

血漿脂質の測定

供給者の推奨に従って酵素アッセイ（bioMerieux-Lyon-France）により、血漿脂質濃度

50

(全コレステロールおよびトリグリセリド)を測定する。

【0196】

血漿リポタンパク質画分へのコレステロールの分布の解析

血漿中の異なる脂質画分(VLDL、LDL、HDL)を、ゲルろ過クロマトグラフィーを使用して分離した。次いでコレステロール濃度を、供給者の推奨に従う酵素アッセイ(bioMerieux-Lyon-France)により各画分について測定した。

【0197】

定量的RT-PCRによる遺伝子発現解析

肝臓組織

全RNAを、製造者の指示に従ってNucleoSpin(登録商標)96 RNAキット(Macherey Nagel, Hoerd, France)を使用することにより肝臓断片から抽出する。

10

【0198】

骨格組織

全RNAを、製造者の指示に従ってRNeasy(登録商標)Fibrous Tissue kit(Qiagen)を使用する腓腹筋骨格筋画分から抽出した。

【0199】

次いで、全RNA(分光光度法により定量された)1 µgを、1Xバッファー(Sigma)、DTT 1.5 mM、dNTPs(Promega)0.18 mM、pDN6(Amersham)200 ng、RNase阻害剤(Sigma)30 UおよびMMLV-RT(sigma)1 µlを含有する20 µlの全容積において37 °Cで1時間の反応によって相補性DNAに逆転写した。

20

【0200】

PCR定量実験を、MyiQ単色リアルタイムPCR検出システム(Biorad, Marnes-la-Coquette, France)を使用して行いそして製造者の推奨に従ってiQ SYBR Green Supermixキットを使用して、96ウェルプレートにおいて希釈された逆転写溶液5 µl中で55 °Cのハイブリダイゼーション温度で行なった。研究されるべき遺伝子の特異的プライマー対を使用した：

【表19】

- PDK4: センスプライマー: 5'-TACTCCACTGCTCCAACACCTG-3' (配列番号 1) 及びアンチセンスプライマー 5'- GTTCTTCGGTTCCTGCTTG-3' (配列番号 2))

30

【表20】

- UCP2: センスプライマー: 5'-GTCGGAGATACCAGAGCACTGTCTG-3' (配列番号 5) 及びアンチセンスプライマー 5'-CACATCAACAGGGGAGGCGA-3' (配列番号 6)

【0201】

放射された蛍光の量は、反応の開始時に存在しそしてPCR期間中増幅された相補性DNAの量に直接比例している。研究された各ターゲットについて、ある範囲の溶液が、数µlの異なる逆転写溶液の混合物の逐次希釈により行われる。かくして、各ターゲットの相対的発現レベルは、PCR溶液の範囲に対して点で得られた有効性曲線を使用することにより決定される。

40

【0202】

次いで、関心のある遺伝子の発現レベルを、肝臓において、参照遺伝子36B4(その特異的プライマーは、

【表 2 1】

センスプライマー: 5'-CATGCTCAACATCTCCCCCTTCTCC-3' (配列番号 7) 及びアンチ
 センスプライマー: 5'-GGGAAGGTGTAATCCGTCTCCACAG-3' (配列番号 8))

である)の発現レベルに関して正規化し、そして骨格筋組織において、参照遺伝子 3 6 B
 4 (その特異的プライマーは、

【表 2 2】

センスプライマー: 5'-CGGACACGGACAGGATTGACAG-3' (配列番号 9) 及びアンチ
 センスプライマー: 5'-AATCTCGGGTGGCTGAACGC-3' (配列番号 10))

10

である)の発現レベルに関して正規化する。次いで各サンプルに対する誘導係数を計算し
 た。誘導係数が高ければ高い程、化合物は遺伝子発現をより多く促進する。最終結果は、
 各実験グループ内の誘導値の平均として表わされる。

【0 2 0 3】

結果
 体重

図 4 - 1 は、5 0 mpkで投与された化合物 1 による処理の 2 8 日後に動物の重量増加を
 コントロール動物の重量増加と比較する。意外にも、重量損失が化合物 1 で処理された動
 物において認められた。

20

【0 2 0 4】

血糖症およびインスリン血症の測定

図 4 - 2 および 4 - 3 は、5 0 mpkで投与された化合物 1 による処理の 2 8 日後の血漿グ
 ルコースおよびインスリンレベルを比較する。意外にも、血糖症およびインスリン血症は
 、処理により有意に減少する。

【0 2 0 5】

血漿脂質の測定

図 4 - 4 は、5 0 mpkで投与された化合物 1 および 3 による処理の 2 8 日後に、全血漿
 コレステロール比を、コントロール動物で得られた比と比較する。意外にも、全コレステ
 ロール比は有意に増加した。

30

図 4 - 5 は、全血漿コレステロールのこの増加は、5 0 mpkで投与された化合物 1 およ
 び 3 による動物の処理により誘導された H D L コレステロール画分の有意な増加に相当す
 ることを示す。

図 4 - 6 および 4 7 は、5 0 mpkで投与された化合物 1 および 3 による処理の 2 8 日後
 に血漿トリグリセリドおよび遊離脂肪酸比を、コントロール動物から得られた比と比較す
 る。以外にも、循環しているトリグリセリドおよび遊離脂肪酸比は処理により極めて有意
 に減少した。

【0 2 0 6】

定量 R T - P C R による遺伝子発現解析

40

本発明者等は、本発明に従う化合物が、*i n v i v o*で、P P A R s ターゲット遺伝
 子発現のレギュレーターであることも示した。図 4 - 8 および 4 - 9 に提示された結果は
 、*d b / d b* マウスに 2 8 日間 5 0 mpkで投与された化合物 1 および 3 が P D K 4 をコー
 ドする遺伝子の肝臓での発現の有意な増加を誘導し(図 4 - 8)、そして骨格筋において
 U C P 2 をコードする遺伝子の発現の減少を誘導する(図 4 - 9)ことを示す。脂質およ
 び糖質代謝ならびにエネルギー消費に特異的に関与する酵素をコードするすべての遺伝子
 、およびそれらの発現が本発明に従う化合物によりモデュレーションされるという事実は
 、これらの化合物がメタボリック病理の処置のための大きな潜在力を有するという考えを
 強化する。

【0 2 0 7】

50

結論

意外にも、提示された実験データは、本発明に従う化合物が、*in vivo*で、体重損失およびインスリン感受性の改善を誘導し、そしてHDLコレステロール合成を刺激しそして低脂血症効果を有する（血漿トリグリセリド比の減少をもたらす）ことを示す。更に、提示された実験データは、本発明に従う化合物が、PPARsの活性化により調節されそして脂質および糖質代謝ならびにエネルギー消費に特異的に関与する酵素をコードする遺伝子の発現をモデュレーションすることを示す。

【0208】

実施例7：本発明に従う化合物の抗炎症性の*in vitro*評価
原理

10

本発明に従う化合物の抗炎症性効果は、本発明に従う化合物で24時間処理されそしてPMA（細胞における炎症性応答およびマクロファージへの細胞の分化を促進するホルボール12-ミリスレート13-アセテート）により同時に刺激された単球によるMCP-1（単球化学走化性タンパク質1）の分泌を測定することにより評価された。MCP-1の分泌が少なければ少ない程、本発明に従う化合物による炎症性反応の障害はより大きい。

【0209】

プロトコール

THP-1細胞の培養および処理

THP-1ヒト単球系（ATCCソース）を、25mM Hepes（Gibco; 42401-018）、1%グルタミン（Gibco; 25030-24）、1%ペニシリン/ストربتマイシン（Biochrom AG; A2213）および補充されていない（decomplemented）10%ウシ胎仔血清（SVF, Gibco; 26050-088）を有するRPMI 1640培地中で培養する。

20

【0210】

細胞を、870,000細胞/ウエルの密度で24ウエルプレート（Primaria BD Falcon）でプレートし、次いで、ホルボール12-ミリスレート13-アセテート（PMA）5ng/mlおよび本発明に従う化合物3、1μM、の存在下に0.2%ウシ胎仔血清を含有する培養培地中で24時間37℃および5%CO₂でインキュベーションした。本発明に従う化合物をジメチルスルホキシド（DMSO, Fluka; 41640）中に溶解する。本発明に従う化合物の効果をDMSOのみの効果と比較する。

【0211】

MCP-1の分泌の測定

処理培地を回収しそしてMCP-1濃度を、製造者の推奨に従ってELISAキット Human MCP-1 ELISA Set（BD OptEIA; 555179）を使用して測定する。

30

【0212】

MCP-1をプレート上に置きそして抗MCP-1特異的抗体により認識される。この特異的抗体は、ペルオキシダーゼ酵素とカップリングされた第2抗体によりそれ自体特異的に認識される。酵素活性から生じる着色は、固定されたMCP-1の量に比例しそして分光光測により測定されうる。範囲は既知の濃度を表わす点から行われ、そしてそれから各サンプルのMCP-1濃度が計算される。

【0213】

次いで、誘導係数、即ち、本発明に従う化合物により誘導されるシグナルとコントロールグループにより誘導されるシグナルとの比を計算する。この係数が弱ければ弱い程、化合物はMCP-1の分泌をより大きく阻害する。最終結果は、各実験グループで得られた誘導値の平均として表わされる。

40

【0214】

結果

本発明者等は、*in vitro*単球で、本発明に従う化合物が抗炎症性効果を有することを示した。図5に提示された結果は、本発明に従う化合物3が、1μMで、単球により分泌されるMCP-1の有意な減少を誘導することを示す。

【0215】

50

結論

意外にも、開示された実験データは、本発明に従う化合物がPMAにより刺激された単球に対する抗炎症性効果を有することを示す。

【0216】

一般的結論

本発明者等は、本発明に従う化合物が、体重損失をもたらし、低脂血症性を有し、コレステロールおよび血漿トリグリセリドのレベルを減少させ、HDLコレステロール合成を刺激し、そして抗糖尿病性を有することを示した。更に、本発明者等は、本発明に従う化合物が、脂質および糖質代謝並びにエネルギー消費に特異的に関与する酵素をコードする遺伝子の発現の調節を可能とすることを示した。

10

【0217】

本発明者等は、本発明に従う化合物が抗炎症性を有することも示した。

【0218】

*in vitro*および*in vivo*で得られたこれらの結果は、異脂肪血症、二型糖尿病および肥満などの主要な病理を処置するための本発明に従う化合物の治療的潜在力を証明する。

【0219】

【表 2 3】

参考文献

Fox-Tucker J, *The Cardiovascular Market Outlook to 2010*, BUSINESS INSIGHTS REPORTS, 2005, 1-174

Gross B, et al., *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor b/d: A novel target for the reduction of atherosclerosis*, DRUG DISCOVERY TODAY: THERAPEUTIC STRATEGIES, 2005, 2 (3), 237-243

10

International Atherosclerosis Society, *Harmonised Clinical. Guidelines on Prevention of Atherosclerotic Vascular Disease*, 2003,

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

20

Lefebvre P, et al., *Sorting out the roles of PPARalpha in energy metabolism and vascular homeostasis*, J Clin Invest, 2006, 116 (3), 571-580

Lehrke M and Lazar MA, *The many faces of PPARgamma*, Cell, 2005, 123 (6), 993-9

Liu Y and Miller A, *Ligands to peroxisome proliferator-activated receptors as therapeutic options for metabolic syndrome*, DRUG DISCOVERY TODAY: THERAPEUTIC STRATEGIES, 2005, 2 (3), 165-169

30

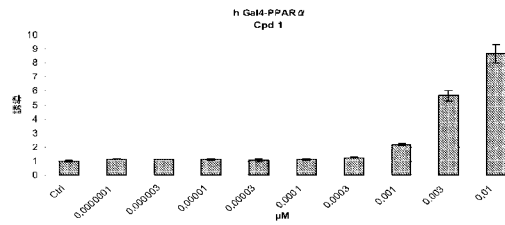
Mensah M, *The Atlas of Heart Disease and Stroke*, 2004,

Raspe E, et al., *Modulation of rat liver apolipoprotein gene expression and serum lipid levels by tetradecylthioacetic acid (TTA) via PPAR{alpha} activation*, J. Lipid Res., 1999, 40 (11), 2099-2110

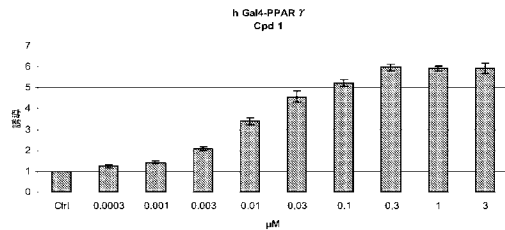
40

Sullivan PM, et al., *Type III hyperlipoproteinemia and spontaneous atherosclerosis in mice resulting from gene replacement of mouse Apoe with human Apoe*2*, J Clin Invest, 1998, 102 (1), 130-5.

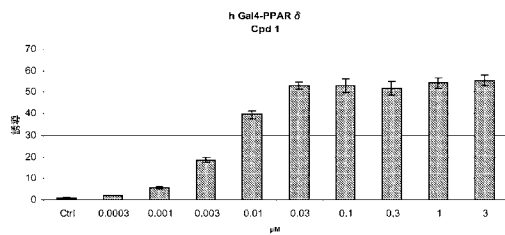
【図 1 - 1】



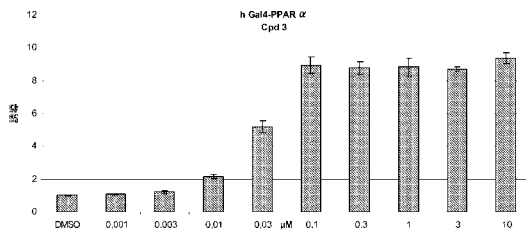
【図 1 - 2】



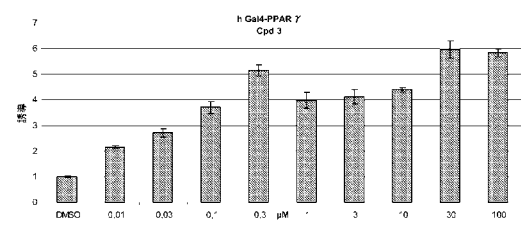
【図 1 - 3】



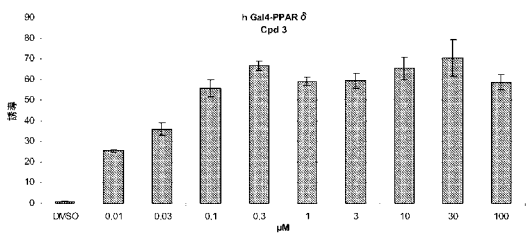
【図 1 - 7】



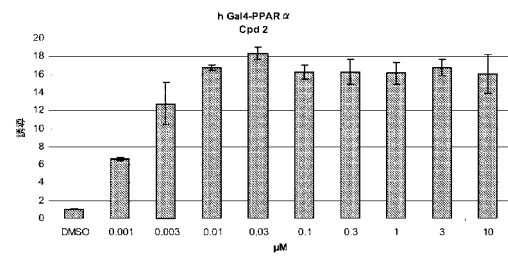
【図 1 - 8】



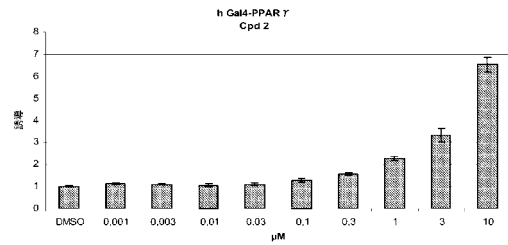
【図 1 - 9】



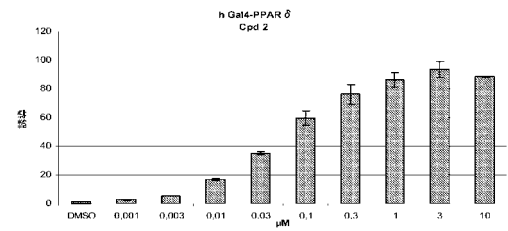
【図 1 - 4】



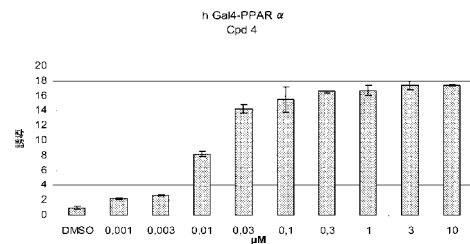
【図 1 - 5】



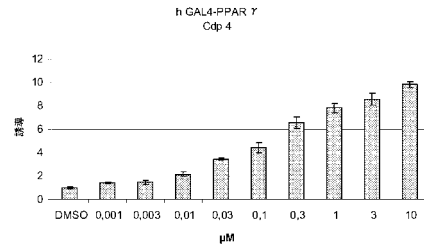
【図 1 - 6】



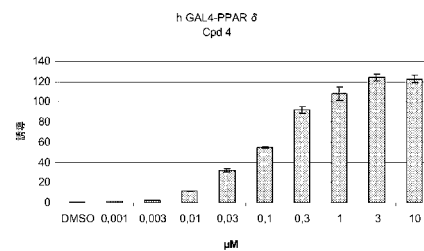
【図 1 - 10】



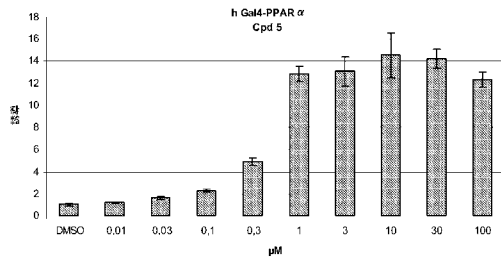
【図 1 - 11】



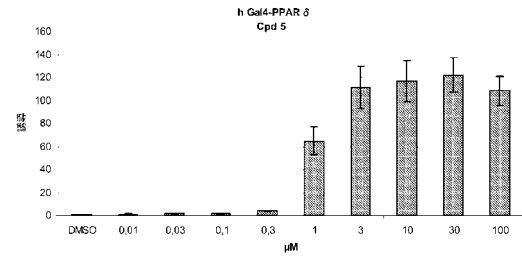
【図 1 - 12】



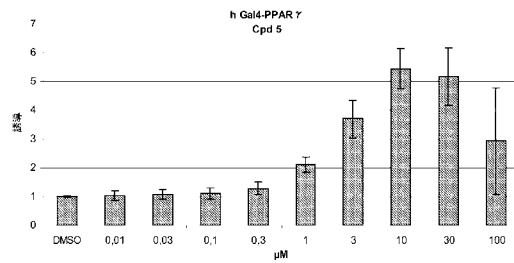
【図 1 - 13】



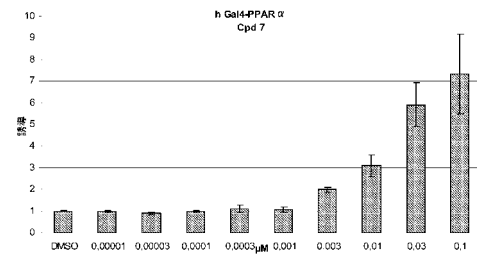
【図 1 - 15】



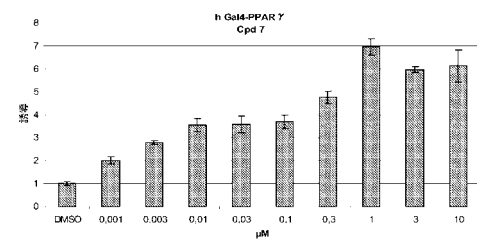
【図 1 - 14】



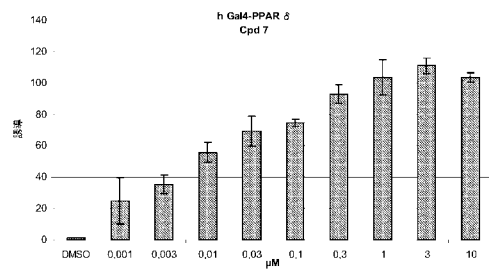
【図 1 - 16】



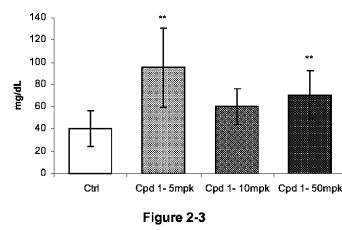
【図 1 - 17】



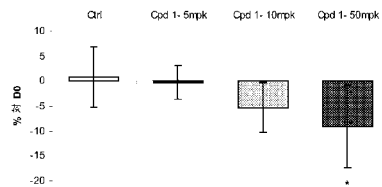
【図 1 - 18】



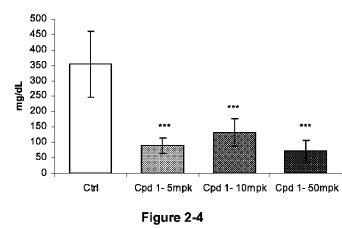
【図 2 - 3】



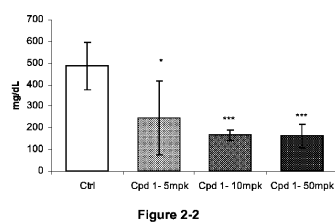
【図 2 - 1】



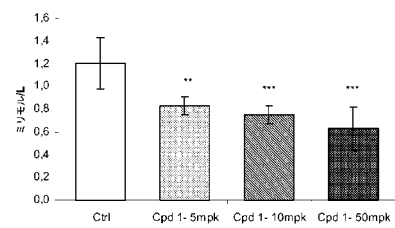
【図 2 - 4】



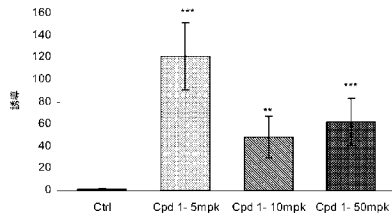
【図 2 - 2】



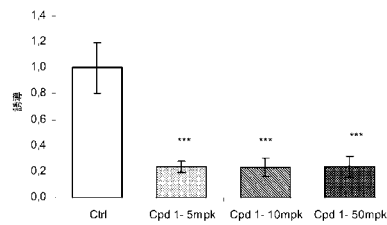
【図 2 - 5】



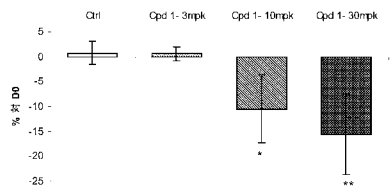
【図 2 - 6】



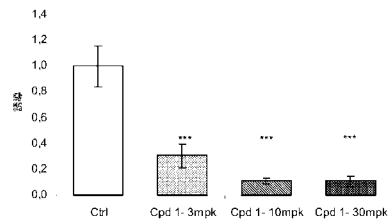
【図 2 - 7】



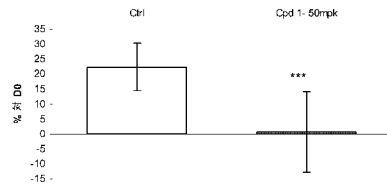
【図 3 - 1】



【図 3 - 5】



【図 4 - 1】



【図 4 - 2】

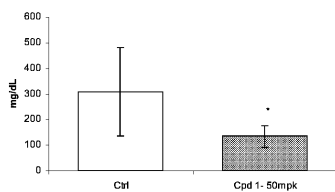


Figure 4-2

【図 3 - 2】

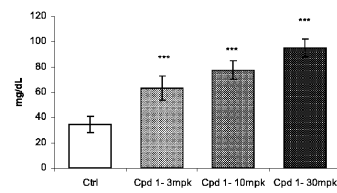


Figure 3-2

【図 3 - 3】

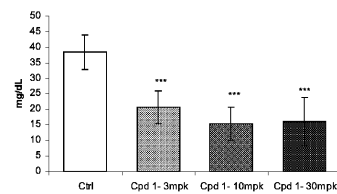
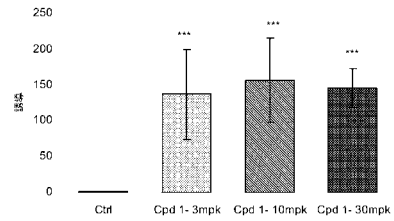


Figure 3-3

【図 3 - 4】



【図 4 - 3】

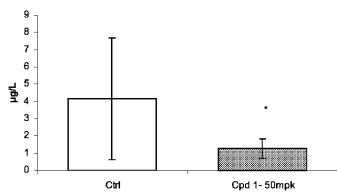


Figure 4-3

【図 4 - 4】

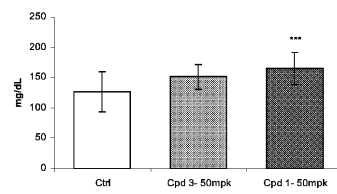
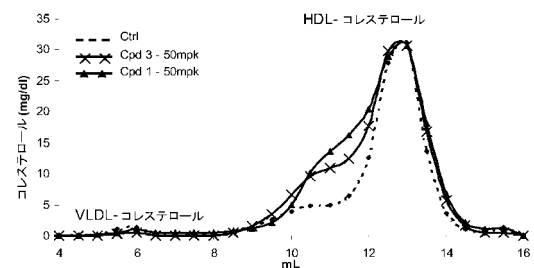


Figure 4-4

【図 4 - 5】



【図 4 - 6】

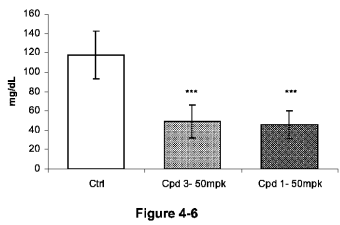
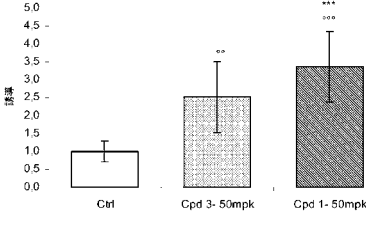
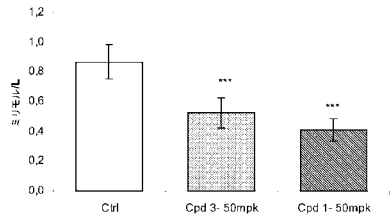


Figure 4-6

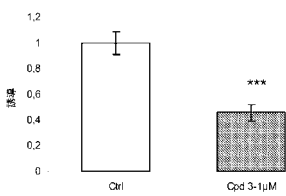
【図 4 - 9】



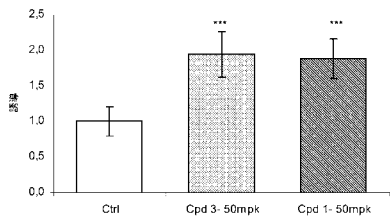
【図 4 - 7】



【図 5】



【図 4 - 8】



【配列表】

0005350231000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

| | | | |
|----------------|-----------|----------------|---|
| C 0 7 C 251/40 | (2006.01) | C 0 7 C 251/40 | |
| C 0 7 C 69/712 | (2006.01) | C 0 7 C 69/712 | Z |
| A 6 1 K 31/192 | (2006.01) | A 6 1 K 31/192 | |
| A 6 1 P 3/06 | (2006.01) | A 6 1 P 3/06 | |
| A 6 1 P 3/10 | (2006.01) | A 6 1 P 3/10 | |
| A 6 1 P 9/10 | (2006.01) | A 6 1 P 9/10 | |
| A 6 1 P 9/00 | (2006.01) | A 6 1 P 9/00 | |
| A 6 1 P 3/04 | (2006.01) | A 6 1 P 3/04 | |
| A 6 1 P 9/12 | (2006.01) | A 6 1 P 9/12 | |
| A 6 1 P 29/00 | (2006.01) | A 6 1 P 29/00 | |
| A 6 1 P 25/28 | (2006.01) | A 6 1 P 25/28 | |
| A 6 1 P 35/00 | (2006.01) | A 6 1 P 35/00 | |

(72)発明者 デルオメル, ジャン - フランソワ

フランス国、エフ - 6 2 1 4 4 アセキュー、ル・ボワ・デュ・ペロイ 2

(72)発明者 アンフ, レミィ

フランス国、5 9 0 0 0 リール、リュ・サン・アンドレ 1 0

(72)発明者 コモン - ベルトラン, カリーヌ

フランス国、エフ - 5 9 2 3 6 フレランギアン、リュ・デュ・ポン・ルージュ 3 9

審査官 前田 恵彦

(56)参考文献 特表平09 - 501670 (JP, A)

独国特許出願公開第04121849 (DE, A1)

国際公開第2006 / 032023 (WO, A1)

国際公開第2005 / 040104 (WO, A1)

特表2002 - 543073 (JP, A)

Journal of Medicinal Chemistry, 1988年, 31(6), p.1205-1209

Journal of Medicinal Chemistry, 1992年, 35(17), p.3156-3169

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 C 5 9 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 0 0

C 0 7 C 6 9 / 0 0

C 0 7 C 2 3 5 / 0 0

C 0 7 C 2 5 1 / 0 0

C 0 7 C 3 2 3 / 0 0

CAplus / REGISTRY (STN)