(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4003210号
(P4003210)
(45)発行日　平成19年11月7日(2007.11.7)　(24)登録日　平成19年8月31日(2007.8.31)

(51)Int.Cl.		F I	
C07D 213/30	(2006.01)	C07D	213/30
A61K 8/49	(2006.01)	A61K	8/49
A61Q 17/00	(2006.01)	A61Q	17/00
A61K 31/381	(2006.01)	A61K	31/381
A61K 31/44	(2006.01)	A61K	31/44

請求項の数 15　(全 44 頁)　最終頁に続く

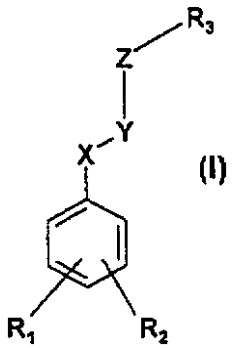
(21)出願番号　特願2001-540083(P2001-540083)
(86)(22)出願日　平成12年11月22日(2000.11.22)
(65)公表番号　特表2004-501059(P2004-501059A)
(43)公表日　平成16年1月15日(2004.1.15)
(86)国際出願番号　PCT/FR2000/003250
(87)国際公開番号　WO2001/038320
(87)国際公開日　平成13年5月31日(2001.5.31)
審査請求日　平成14年5月24日(2002.5.24)
(31)優先権主張番号　99/14783
(32)優先日　平成11年11月24日(1999.11.24)
(33)優先権主張国　フランス(FR)

(73)特許権者　599045604
ガルデルマ・リサーチ・アンド・デヴェロップメント
フランス・０６４１０・ビオ・２４００・ルート・デ・コール・レ・タンプリエール
(74)代理人　100064908
弁理士　志賀　正武
(74)代理人　100108578
弁理士　高橋　詔男
(74)代理人　100089037
弁理士　渡邊　隆
(74)代理人　100101465
弁理士　青山　正和
(74)代理人　100094400
弁理士　鈴木　三義

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ビタミンD類似体

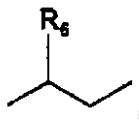
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の一般式（Ｉ）：
【化１】

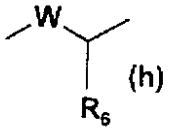


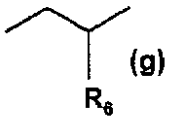
式中：
－ R_1 は、水素原子、CH_3 基、又は、－$(CH_2)_s$－OR_4 基を示し、
－ R_2 は、－$(CH_2)_t$－OR_5 基を示し、
ｓ、ｔ、R_4 及び R_5 は、以下の意味を有し、
－ Ｘ－Ｙは、以下の式（ｂ）、（ｇ）、および（ｈ）の結合基から選択される結合基を

示し、

【化２】



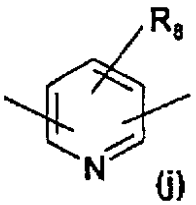


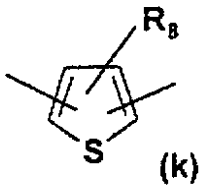


R_6 及びWは、以下の意味を有し、

－ Ｚは、以下の式（ｊ）および（ｋ）の環から選択される環を示し、

【化３】





R_8 は、以下の意味を有し、

－ R_3 は、１以上のヒドロキシル基で置換された４から８の炭素原子を含有するアルキル鎖を示し、該ヒドロキシル基は、アセトキシ、メトキシ又はエトキシ、トリメチルシリルオキシ、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシの形態で保護されていてもよく、及び、任意にまた：

－ １以上の低級アルキル又はシクロアルキル基で置換され、及び／又は

－ １以上のハロゲン原子で置換され、及び／又は

－ １以上の CF_3 基で置換され、及び／又は

－ ここで、鎖の１以上の炭素原子は、酸素、硫黄、または窒素原子で置換され、窒素原子は任意に低級アルキル基で置換されていてもよく、及び／又は

－ ここで、鎖の１以上の単結合は、１以上の二重結合及び／又は三重結合で置換され、

－ R_3 は、結合基Ｘ－Ｙに対してパラまたはメタ位の環上に位置し、

－ ｓ及びｔは、同一でも異なっていても良く、１又は２であり、

－ R_4 及び R_5 は、同一でも異なっていても良く、水素原子、アセチル基、ベンゾイル基、トリメチルシリル基、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基、又はテトラヒドロピラニル基を示し、

－ R_6 は、水素原子、又は低級アルキル基を示し、

－ Ｗは、酸素又は硫黄原子を示し、

－ R_8 は、水素原子、低級アルキル基、又はハロゲン原子を示す、

で表される化合物、または、式（Ｉ）の前記化合物の光学及び幾何異性体、またはそれらの塩。

【請求項２】

無機酸又は有機酸の塩の形態であることを特徴とする、請求項１記載の化合物。

【請求項３】

前記無機酸又は有機酸が、塩酸、硫酸、酢酸、フマル酸、半コハク酸、マレイン酸、又は、マンデル酸であることを特徴とする、請求項２記載の化合物。

【請求項４】
低級アルキル基が、メチル、エチル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、及びヘキシル基から選択されることを特徴とする、請求項１ないし３のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項５】
シクロアルキル基が、シクロプロピル、シクロペンチル、又はシクロヘキシル基であることを特徴とする、請求項１ないし４のいずれか１項記載の化合物。
【請求項６】
ハロゲン原子が、フッ素、塩素、又は臭素原子であることを特徴とする、請求項１ないし５のいずれか１項記載の化合物。
【請求項７】
（Ｅ）－７－［５－（３，４－ビス－ヒドロキシメチル－フェノキシメチル）－２－チエニル］－３－エチルオクト－６－エン－３－オール、
（Ｅ）－７－［４－（３，４－ビス－ヒドロキシメチル－フェノキシメチル）－２－チエニル］－３－エチルオクト－６－エン－３－オール、
（Ｅ）－７－［２－（３，４－ビス－ヒドロキシメチル－フェノキシメチル）－４－チエニル］－３－エチルオクト－６－エン－３－オール、
（Ｅ）－７－［５－（３，４－ビス－ヒドロキシメチル－フェノキシメチル）－３－ピリジル］－３－エチルオクト－６－エン－３－オール、
（Ｅ）－７－［６－（３，４－ビス－ヒドロキシメチル－フェノキシメチル）－２－ピリジル］－３－エチルノン－６－エン－３－オール、
（Ｅ）－７－［５－（３，４－ビス－ヒドロキシメチル－フェノキシメチル）－２－チエニル］－３－エチルノン－６－エン－３－オール、
（４Ｅ，６Ｅ）－７－［５－（３，４－ビス－ヒドロキシメチル－フェノキシメチル）－２－チエニル］－３－エチルノナ－４，６－ジエン－３－オール、
（３Ｅ，５Ｅ）－６－［５－（３，４－ビス－ヒドロキシメチル－フェノキシメチル）－２－チエニル］－１，１，１－トリフルオロ－２－トリフルオロメチルオクタ－３，５－ジエン－２－オール、
（４Ｅ，６Ｅ）－７－［５－（３，４－ビス－ヒドロキシメチル－フェノキシメチル）－２－チエニル］－１，１，１，２，２－ペンタフルオロ－３－ペンタフルオロエチルノナ－４，６－ジエン－３－オール、
（Ｅ）－７－［５－（３，４－ビス－ヒドロキシメチル－フェノキシメチル）－３－チエニル］－３－エチル－４，４－ジメチルノン－６－エン－３－オール、
（Ｅ）－７－｛５－［２－（３，４－ビス－ヒドロキシメチル－フェニル）エチル］－２－チエニル｝－３－エチルノン－６－エン－３－オール、
（４Ｅ，６Ｅ）－７－｛５－［２－（３，４－ビス－ヒドロキシメチル－フェニル）エチル］－２－チエニル｝－３－エチルノナ－４，６－ジエン－３－オール、
（３Ｅ，５Ｅ）－６－｛５－［２－（３，４－ビス－ヒドロキシメチル－フェニル）エチル］－２－チエニル｝－１，１，１－トリフルオロ－２－トリフルオロメチルオクタ－３，５－ジエン－２－オール、
（４Ｅ，６Ｅ）－７－｛５－［２－（３，４－ビス－ヒドロキシメチル－フェニル）エチル］－２－チエニル｝－１，１，１，２，２－ペンタフルオロ－３－ペンタフルオロエチルノナ－４，６－ジエン－３－オール、
（Ｅ）－７－［４－（３，４－ビス－ヒドロキシメチル－フェノキシメチル）－２－チエニル］－３－エチルノン－６－エン－３－オール、
（４Ｅ，６Ｅ）－７－［４－（３，４－ビス－ヒドロキシメチル－フェノキシメチル）－２－チエニル］－３－エチルノナ－４，６－ジエン－３－オール、
（３Ｅ，５Ｅ）－６－［４－（３，４－ビス－ヒドロキシメチル－フェノキシメチル）－２－チエニル］－１，１，１－トリフルオロ－２－トリフルオロメチルオクタ－３，５－ジエン－２－オール、
（Ｅ）－７－｛４－［２－（３，４－ビス－ヒドロキシメチル－フェニル）エチル］－

２－チエニル}－３－エチルノン－６－エン－３－オール、
（４Ｅ，６Ｅ）－７－{４－［２－（３，４－ビス－ヒドロキシメチル－フェニル）エチル］－２－チエニル}－３－エチルノナ－４，６－ジエン－３－オール、
（３Ｅ，５Ｅ）－６－{４－［２－（３，４－ビス－ヒドロキシメチル－フェニル）エチル］－２－チエニル}－１，１，１－トリフルオロ－２－トリフルオロメチルオクタ－３，５－ジエン－２－オール、
（Ｅ）－７－［５－（３，４－ビス－ヒドロキシメチル－フェノキシメチル）－３－チエニル］－３－エチルノン－６－エン－３－オール、
（４Ｅ，６Ｅ）－７－［５－（３，４－ビス－ヒドロキシメチル－フェノキシメチル）－３－チエニル］－３－エチルノナ－４，６－ジエン－３－オール、
（３Ｅ，５Ｅ）－６－［５－（３，４－ビス－ヒドロキシメチル－フェノキシメチル）－３－チエニル］－１，１，１－トリフルオロ－２－トリフルオロメチルオクタ－３，５－ジエン－２－オール、
（Ｅ）－７－{５－［２－（３，４－ビス－ヒドロキシメチル－フェニル）エチル］－３－チエニル}－３－エチルノン－６－エン－３－オール、
（４Ｅ，６Ｅ）－７－{５－［２－（３，４－ビス－ヒドロキシメチル－フェニル）エチル］－３－チエニル}－３－エチルノナ－４，６－ジエン－３－オール、及び
（３Ｅ，５Ｅ）－６－{５－［２－（３，４－ビス－ヒドロキシメチル－フェニル）エチル］－３－チエニル}－１，１，１－トリフルオロ－２－トリフルオロメチルオクタ－３，５－ジエン－２－オールからなる群から、単独及び／又は混合物として選択されることを特徴とする請求項１記載の化合物。

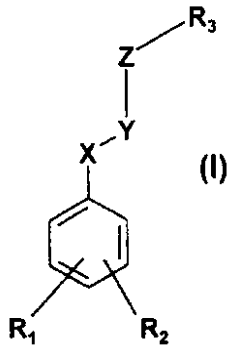
【請求項８】
少なくとも１つの、以下の特徴：
－ R_1 は、－CH_3 又は－$(CH_2)_s$ ＯＨ基を示す、
－ R_2 は、－$(CH_2)_t$ ＯＨ基を示す、
－ Ｘ－Ｙは、式（ｂ）、（ｈ）又は（ｇ）の結合基を示す、
R_3 は、
－　少なくとも１つのヒドロキシル基及び少なくとも１つの低級アルキル基で置換された４から８の炭素原子のアルキルまたはアルケニル鎖、
－　又は、少なくとも１つのヒドロキシル基、少なくとも１つの低級アルキル基、及び少なくとも１つのCF_3 基で置換された４から８のアルキルまたはアルケニル鎖
から選択される、
を有することを特徴とする請求項１記載の化合物。

【請求項９】
全ての、以下の特徴：
－ R_1 は、－CH_3 又は－$(CH_2)_s$ ＯＨ基を示す、
－ R_2 は、－$(CH_2)_t$ ＯＨ基を示す、
－ Ｘ－Ｙは、式（ｂ）、（ｈ）又は（ｇ）の結合基を示す、
R_3 は、
－　少なくとも１つのヒドロキシル基及び少なくとも１つの低級アルキル基で置換された４から８の炭素原子のアルキルまたはアルケニル鎖、
－　又は、少なくとも１つのヒドロキシル基、少なくとも１つの低級アルキル基、及び少なくとも１つのCF_3 基で置換された４から８のアルキルまたはアルケニル鎖
から選択される、
を有することを特徴とする請求項８記載の化合物。

【請求項１０】
請求項１ないし９のいずれか１項に記載の化合物の、医薬品の製造用への使用。

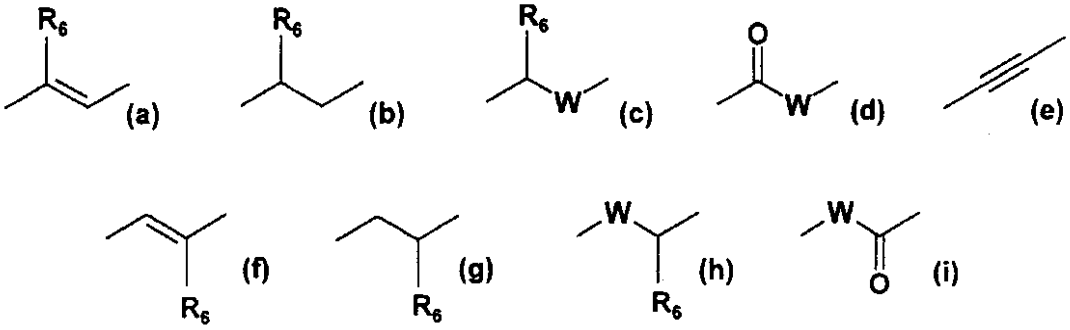
【請求項１１】
請求項１から９のいずれか１項で定義した少なくとも１つの化合物を、薬理学的に許容される媒体中に含有することを特徴とする、薬理学的組成物。

【請求項１２】
請求項１から９のいずれか１項で定義した化合物の濃度が、組成物の全重量に対して、０．０００１％から５重量％までの間であることを特徴とする、請求項１１記載の組成物。
【請求項１３】
請求項１から９のいずれか１項で定義した少なくとも１つの化合物を、化粧品として許容される媒体中に含有することを特徴とする、化粧品組成物。
【請求項１４】
化合物の濃度が、組成物の全重量に対して、０．００１％から３重量％までの間であることを特徴とする、請求項１３記載の組成物。
【請求項１５】
請求項１３又は１４で定義した化粧品組成物の、身体用又は毛髪用衛生品の製造のための使用。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【発明の属する技術分野】
本発明は、新規で有用な産業製品としての、ビタミンＤ類似体である二芳香族化合物に関する。本発明はまた、それらの製造方法、及び、ヒト又は獣医薬品用の薬理学的組成物へのそれらの使用、又は、化粧品組成物への使用に関する。
本発明による化合物は、細胞分化及び細胞増殖の分野で顕著な活性を有しており、更に詳細には、ケラチン化疾患に関連した皮膚科学的（又は他の）病訴、炎症成分及び／又は免疫アレルギー成分による病訴、並びに良性か又は悪性のどちらかの、外胚葉起源（皮膚又は表皮等）の組織の過増殖の局所及び全身治療に適用される。これら化合物はまた、光線誘発性老化又は年代的老化のどちらの皮膚老化と闘うために、また、瘢痕形成疾患の治療用にも使用可能である。
本発明による化合物はまた、身体及び毛髪衛生学用の化粧品組成物にも使用可能である。
【０００２】
【従来の技術】
ビタミンDは、軟骨（くる病）および骨（骨軟化症）のミネラル欠乏症及びある種の形態の初老の人の骨そしょう症でのミネラル欠乏症の予防及び治療用の必須ビタミンである。しかしながら、その機能は、骨の代謝及びカルシウムホメオスタシスを調節する以上に、広範囲なものである。これらの機能の中で、細胞増殖及び分化に対する作用、及び免疫不全症の制御が挙げられる。これらの発見は、皮膚科学、癌科学、及び自己免疫疾患及び器官又は組織移植分野において、新規な治療アプローチへの道を開くものである。
有効な治療への供給は、該ビタミンの毒性により、長年制限されていた（時に、胎児カルシウム血症が起きる）。ビタミンＤの構造類似体が、近年合成され、そのいくつかは分化特性のみを保持しているが、カルシウム代謝には何ら作用しない。
【０００３】
【発明が解決しようとする課題】
本発明の目的の１つは、ビタミンＤ構造類似体であり、カルシウム血症性を示すことなく、細胞増殖及び分化に選択的活性を示す、新規化合物を提供することである。
本発明の他の目的は、ビタミンＤ類似体であり、これまで知られているものよりも、より容易に合成され、従ってより経済的である、新規化合物を提供することである。
【０００４】
【課題を解決するための手段】
従って、本発明は、以下の一般式(I):
【０００５】
【化４】

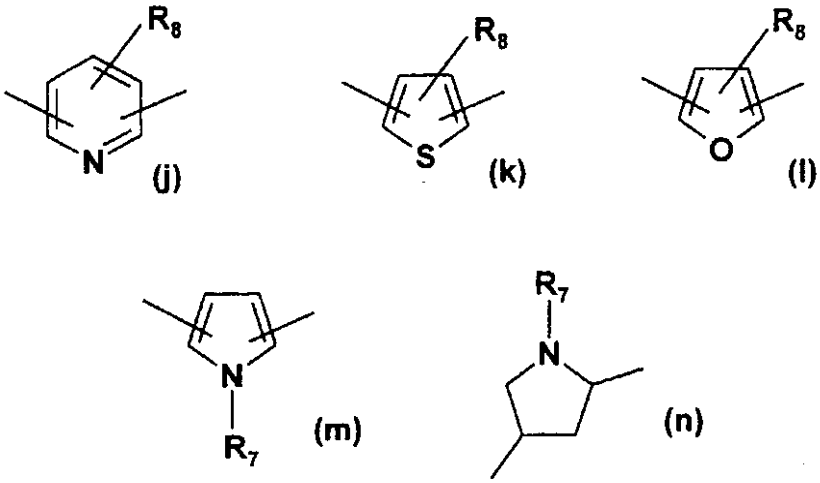


(I)

【０００６】
式中:
- R_1は、水素原子、CH_3基、又は、$-(CH_2)_s-OR_4$基を示し、
- R_2は、$-(CH_2)_t-OR_5$基を示し、
s、t、R_4及びR_5は、以下の意味を有し、
- X－Yは、以下の式(a)から(i)の結合基から選択される結合基を示し、
【０００７】
【化５】



【０００８】
R_6及びWは、以下の意味を有し、
- Zは、以下の式(j)から(n)の環から選択される環を示し、
【化６】



R_7及びR_8は、以下の意味を有し、
Zが式(k)、(l)又は(m)の環を示す場合、X－Yは、式(c)又は(d)の結合基を示さないと理解され、
Zが式(n)の環を示す場合、X－Yは好ましくは式(c)又は(d)の結合基を示すと理解され、

- R_3は、１以上のヒドロキシル基で置換された4から8の炭素原子を含有するアルキル鎖を示し、該ヒドロキシル基は、アセトキシ、メトキシ又はエトキシ、トリメチルシリルオキシ、tert-ブチルジメチルシリルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシの形態で保護されていてもよく、及び、任意にまた:
- １以上の低級アルキル又はシクロアルキル基で置換され、及び/又は
- １以上のハロゲン原子で置換され、及び/又は
- １以上のCF_3基で置換され、及び/又は
- ここで、鎖の１以上の炭素原子は、酸素、硫黄、または窒素原子で置換され、窒素原子は任意に低級アルキル基で置換されていてもよく、及び/又は
- ここで、鎖の１以上の単結合は、１以上の二重結合及び/又は三重結合で置換され、
- R_3は、結合基X－Yに対してパラまたはメタ位の環上に位置し、
- s及びtは、同一でも異なっていても良く、1又は2であり、
- R_4及びR_5は、同一でも異なっていても良く、水素原子、アセチル基、ベンゾイル基、トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、又はテトラヒドロピラニル基を示し、
- R_6は、水素原子、又は低級アルキル基を示し、
- Wは、酸素又は硫黄原子、又は、低級アルキル基で任意に置換されてもよい－NH－基を示し、
- R_7は、水素原子又は低級アルキル基を示し、
- R_8は、水素原子、低級アルキル基、又はハロゲン原子を示す、

で表される化合物に関する。

【０００９】

本発明はまた、X－Yが式(c)及び(h)の結合基を示し、Wが、任意に低級アルキル基で置換された－NH－基を示す場合、式(I)の前記化合物の光学及び幾何異性体、並びにそれらの塩に関する。

【００１０】

【発明の実施の形態】

本発明による化合物が塩の形態である場合、それらは、無機酸または有機酸、特に塩酸、硫酸、酢酸、フマル酸、半コハク酸、マレイン酸又はマンデル酸を添加することによって得られた、薬理学的にまたは化粧品として許容される塩である。

【００１１】

本発明によれば、“低級アルキル基”なる表現は、１から６までの炭素原子を有する直鎖または分枝の基、好ましくはメチル、エチル、イソプロピル、tert－ブチル、及びヘキシル基を意味する。

“シクロアルキル基”なる表現は、３から１０までの炭素原子を有する環状または多環状アルカン基を意味する。シクロアルキル基は好ましくは、シクロプロピル、シクロペンチル、又はシクロヘキシル基である。

“ハロゲン原子”なる表現は、好ましくはフッ素、塩素、または臭素原子を意味する。

【００１２】

本発明の範囲内の式(I)の化合物としては、特に以下のものが挙げられる： (E)-7-[5-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-2-チエニル]-3-エチルオクト-6-エン-3-オール；

(E)-7-[4-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-2-チエニル]-3-エチルオクト-6-エン-3-オール；

(E)-7-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-4-チエニル]-3-エチルオクト-6-エン-3-オール；

(E)-7-[5-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-3-ピリジル]-3-エチルオクト-6-エン-3-オール；

(E)-7-[6-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-2-ピリジル)-3-エチルノン-6-エン-3-オール；

(E)-7-[5-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-2-チエニル]-3-エチルノン-6-エン-3-オール；
(4E,6E)-7-[5-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-2-チエニル]-3-エチルノナ-4,6-ジエン-3-オール；
(3E,5E)-6-[5-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-2-チエニル]-1,1,1-トリフルオロ-2-トリフルオロメチルオクタ-3,5-ジエン-2-オール；
(4E,6E)-7-[5-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-2-チエニル]-1,1,1,2,2-ペンタフルオロ-3-ペンタフルオロエチルノナ-4,6-ジエン-3-オール；
(E)-7-[5-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-3-チエニル]-3-エチル-4,4-ジメチルノン-6-エン-3-オール；
(E)-7-{5-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)エチル]-2-チエニル}-3-エチルノン-6-エン-3-オール；
(4E,6E)-7-{5-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)エチル]-2-チエニル}-3-エチルノナ-4,6-ジエン-3-オール；
(3E,5E)-6-{5-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)エチル]-2-チエニル}-1,1,1-トリフルオロ-2-トリフルオロメチルオクタ-3,5-ジエン-2-オール；
((4E,6E)-7-{5-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)エチル]-2-チエニル}-1,1,1,2,2-ペンタフルオロ-3-ペンタフルオロエチルノナ-4,6-ジエン-3-オール；
(4E,6E)-7-[5-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-ベンジルアミノ)-2-チエニル]-3-エチルノナ-4,6-ジエン-3-オール；
(4E,6E)-7-{5-[(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-ベンジル)メチルアミノ]-2-チエニル}-3-エチルノナ-4,6-ジエン-3-オール；
(4E,6E)-7-{5-[(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-ベンジル)プロピルアミノ]-2-チエニル}-3-エチルノナ-4,6-ジエン-3-オール；
(E)-7-[4-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-2-チエニル]-3-エチルノン-6-エン-3-オール；
(4E,6E)-7-[4-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-2-チエニル]-3-エチルノナ-4,6-ジエン-3-オール；
(3E,5E)-6-[4-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-2-チエニル]-1,1,1-トリフルオロ-2-トリフルオロメチルオクタ-3,5-ジエン-2-オール；
(E)-7-{4-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)エチル]-2-チエニル}-3-エチルノン-6-エン-3-オール；
(4E,6E)-7-{4-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)エチル]-2-チエニル}-3-エチルノナ-4,6-ジエン-3-オール；
(3E,5E)-6-{4-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)エチル]-2-チエニル}-1,1,1-トリフルオロ-2-トリフルオロメチルオクタ-3,5-ジエン-2-オール；
(E)-7-[5-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-3-チエニル]-3-エチルノン-6-エン-3-オール；
(4E,6E)-7-[5-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-3-チエニル]-3-エチルノナ-4,6-ジエン-3-オール；
(3E,5E)-6-[5-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-3-チエニル]-1,1,1-トリフルオロ-2-トリフルオロメチルオクタ-3,5-ジエン-2-オール；
(E)-7-{5-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)エチル]-3-チエニル}-3-エチルノン-6-エン-3-オール；
(4E,6E)-7-{5-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)エチル]-3-チエニル}-3-エチルノナ-4,6-ジエン-3-オール；
(3E,5E)-6-{5-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)エチル]-3-チエニル}-1,1,1-トリフルオロ-2-トリフルオロメチルオクタ-3,5-ジエン-2-オール。

【００１３】

本発明によれば、式(I)の化合物は、少なくとも１つの、 好ましくは全ての以下の条件を

満たすものが特に好ましい：
- R_1は、－CH_3又は－$(CH_2)_sOH$基を示す、
- R_2は、－$(CH_2)_tOH$基を示す、
- X－Yは、式(b)、(c)、(h)又は(g)の結合基を示す、

R_3は、
- 少なくとも１つのヒドロキシル基及び少なくとも１つの低級アルキル基で置換された4から8の炭素原子のアルキルまたはアルケニル鎖、
- 又は、少なくとも１つのヒドロキシル基、少なくとも１つの低級アルキル基、及び少なくとも１つのCF_3基で置換された4から8のアルキルまたはアルケニル鎖

から選択される。

【００１４】
本発明の主題はまた、式(I)の化合物の製造方法である。
図1ないし6は、本発明による化合物を調製するために使用可能な反応式を示す。

【００１５】
即ち、式I(a)の化合物は、ハロ化合物、好ましくはブロモ化合物(1)を、フェノール(Y=OH)、チオフェノール(Y=SH)、又はアニリン(Y=NH－COO-tert-ブチル)誘導体(3)と、アセトン又はメチルエチルケトン等の溶媒中、K_2CO_3等の塩基の存在下、反応させることにより得られる(図1)。
式I(a)の化合物はまた、ハロ化合物、好ましくはブロモ化合物(1)を、フェノール(Y=OH)、チオフェノール(Y=SH)、又はアニリン(Y=NH－COO-tert-ブチル)誘導体(3)のナトリウム又はカリウム塩と、ジメチルホルムアミド(DMF)等の溶媒中、反応させることにより得られる(図1)。

【００１６】
式I(b)の化合物は、安息香酸誘導体(2)を、フェノール(Y=OH)、チオフェノール(Y=SH)、又はアニリン(Y=NH_2)誘導体(3)と、ジクロロメタン又はテトラヒドロフラン(THF)等の溶媒中、カルボニルジイミダゾール又はジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下、反応させることにより得られる(図1)。
式I(b)の化合物はまた、塩化ベンゾイル（安息香酸誘導体(2) をチオニルクロリド又はオキサリルクロリドと反応させることにより得られる）を、フェノール(Y=OH)、チオフェノール(Y=SH)、又はアニリン(Y=NH_2)誘導体(3)と、ジクロロメタン又はテトラヒドロフラン(THF)等の溶媒中、トリエチルアミン等の塩基の存在下、反応させることにより得られる(図1)。

【００１７】
化合物(1)及び(2)は、図2及び3に示す反応式に従って得られる。化合物(1)及び(2)のこれら調製方法は、調製工程の数を制限する優位点を有する。

【００１８】
図2において、(a)は、ジオキサン中、BF_3との反応を示し、(b)は、ジメチルホルムアミド溶媒中、水素化ナトリウムの存在下、CH_3OCH_2Clとの反応を示し、(c)は、テトラヒドロフラン等の溶媒中、二酸化炭素の存在下、n－ブチルリチウムとの反応を示し、(d)は、テトラヒドロフラン中、n－ブチルリチウムとの反応、それに次ぐジメチルホルムアミドとの反応を示し、(e)は、メタノール-テトラヒドロフラン溶媒中、水素化ホウ素ナトリウムとの還元反応を示し、(f)は、ジクロロメタン溶媒中、トリフェニルホスフィンの存在下、四臭化炭素との反応を示す。

【００１９】
図3において、(a)は、ジオキサン中、BF_3との反応を示し、(b)は、硫酸の存在下、メタノールとの反応を示し、(c)は、ジメチルホルムアミド溶媒中、イミダゾールの存在下、t－$C_4H_9(CH_3)_2SiC$との反応を示し、(d)は、エーテル中、$LiAlH_4$との反応を示し、(e)は、トリエチルアミンの存在下、テトラヒドロフラン等の溶媒中、塩化ベンゾイルとの反応を示し、(f)は、テトラヒドロフラン等の溶媒中、$(C_4H_9)_4NF$との反応を示し、(g)は、トリフェニルホスフィンの存在下、ジクロロメタン溶媒中、四臭化炭素との反応を示す。

【００２０】
式I(c)の化合物は、ホスホナート誘導体(7) (Arbuzov反応により相当する臭化ベンジルから得られる)とアルデヒド誘導体(6)とのHorner-Emmons反応によって得られる(図 4)。誘導体(6)は、ブロモケトン誘導体(4)から、まず、ジオキソラン(5)形態のケトン官能基を保護し、次いで、リチウム誘導体を形成し、ジメチルホルムアミドを反応させて得られる。
【００２１】
式I(d)の化合物は、化合物(8)から、木炭に担持したパラジウムの存在下、二重結合を水素化することにより得られる。
式I(c) の化合物は、$Pd(Cl)_2(PPh_3)_2$等の遷移金属触媒の存在下、トリエチルアミン等の溶媒中、エチレン誘導体(13)(ベンズアルデヒド(12)と臭化メチルトリフェニルホスホニウムとの反応により得られる)とトリフラート(X = OSO_2CF_3)又はヨード(X=I) 誘導体(15)とのHeck反応により得られる(図5)。
【００２２】
式I(e)の化合物は、トリエチルアミン等の溶媒中、CuI及び$Pd(Cl)_2(PPh_3)_2$等の遷移金属触媒の存在下、アセチレン誘導体(14)(ベンズアルデヒド(12)からCorey-Fuchs反応により得られる)とトリフラート誘導体(X=OSO_2CF_3)又はヨード誘導体(X=I)(15)との Sonogashira反応により得られる(図5)。
R_3鎖は、たとえば、文献：Medicinal Research Reviews, Vol.7, No.2, 147-171 (1987) T.KAMETANI & H.FURUYAMA、文献：Chem. Rev. Vol.78, No.3, 199-241 (1978) D.M.PIATAK & J.WICHA、又は文献：Chem. Rev. Vol.95, No.6, 1877-1952 (1995) G.ZHU & W.H.OKAMURAに記載された方法を用いて製造可能である。
【００２３】
即ち、例えば、幾つかの要約した方法を図6に示す。ここで、(a)は、テトラヒドロフラン等の溶媒中、$MgBr-CH_2-(CH_2)_n-C(CH_3)_2-O-$テトラヒドロピランとの反応を示し、(b)は、パラ-トルエンスルホン酸又は硫酸の存在下での反応を示し、(c)は、木炭に担持したパラジウム等の触媒の存在下、水素化反応を示し、(d)は、メタノール-テトラヒドロフラン溶媒中、水素化ホウ素ナトリウムとの還元反応を示し、(e)は、ジメチルホルムアミド溶媒中、水素化カリウムの存在下、$Br-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-COOR$との反応を示し、(f)は、テトラヒドロフラン等の溶媒中、MgXアルキル（式中、Xは、ハロゲン原子を示す）との反応を示し、(g)は、水素化ナトリウムの存在下、テトラヒドロフラン等の溶媒中、$NC-CH_2-P(O)(OC_2H_5)_2$との反応を示し、(h)は、テトラヒドロフラン等の溶媒中、水素化ジイソブチルアルミニウムとの反応を示し、(i)は、トリフェニルホスフィンの存在下、テトラヒドロフラン等の溶媒中、四臭化炭素との反応、それに次ぐn−ブチルリチウムとの反応を示し、(j)は、テトラヒドロフラン等の溶媒中、n−ブチルリチウムとの反応を示し、(k)は、クロロホルミル化アルキル、$Cl-COOR$との反応を示し、(l)は、テトラヒドロフラン等の溶媒中、MgXアルキル（Xはハロゲン原子を示す）との反応を示し、(m)は、テトラヒドロフラン等の溶媒中、n−ブチルリチウムとの反応を示し、(n)は、$CF_3-CO-CF_3$との反応を示し、(o)は、カリウムtert-ブトキシドの存在下、テトラヒドロフラン等の溶媒中、$HOOC-(CH_2)_3-P(C_6H_5)_3Br$との反応を示し、(p)は、硫酸の存在下、エタノールとの反応を示し、(q)は、テトラヒドロフラン等の溶媒中、MgXアルキル（Xはハロゲン原子を示す）との反応を示し、(r)は、ジイソプロピルアミドリチウムの存在下、テトラヒドロフラン等の溶媒中、$ROOC-CH=CH-CH_2-P(O)(OC_2H_5)_2$との反応を示し、及び、(s)は、テトラヒドロフラン等の溶媒中、アルキルリチウム誘導体との反応を示す。
【００２４】
一般式(I)の化合物は、ビタミンDの特性に類似した生物学的特性、特に、ビタミンDレスポンスエレメント(VDRE)の相互活性化特性、たとえば、ビタミンD又はそれらの誘導体のレセプターに対するアゴニスト又はアンタゴニスト活性を有する。“ビタミンD又はそれらの誘導体”なる表現は、例えば、ビタミンD_2又はD_3の誘導体、特に1,25−ジヒドロキシビタミンD_3(カルシトリオール)を意味する。

ビタミンD又はそれらの誘導体のレセプターに対するアゴニスト活性は、遺伝子転写の研究分野で知られている方法により、イン・ビトロで例証可能である(文献：Hansen et al., The Society for Investigative Dermatology, vol.1, No.1, April 1996)。

【００２５】

例を挙げると、VDRアゴニスト活性は、HeLa細胞系で、ラット24－ヒドロキシラーゼプロモータの－1399から+76領域、クロラムフェニコール-アセチル-トランスフェラーゼ(CAT)遺伝子をコード化する枠のクローン化上流を含有するレポータープラスミドp240Hase-CAT及びヒトVDRレセプター用表現ベクターを用いたコトランスフェクションにより、試験可能である。コトランスフェクションの１８時間後、試験生成物を媒体に添加する。18時間の処理後、細胞溶解産物におけるCAT活性のアッセイを、ELISA試験により行う。結果は、10^{-7}Mカルシトリオールで通常に観察された効果のパーセンテージとして表される。

アゴニスト活性はまた、コトランスフェクション系で、生成物の最大活性の５０％に達するのに必要な投与量(AC50)を定めることにより、特徴づけられる。

【００２６】

ビタミンＤ類似体の生物学的特性はまた、通常のヒトケラチノシト（培養中のNHK）の増殖を阻害する生成物の許容量により測定可能である。生成物を、増殖状態を促進する条件下、培養されたNHKに添加する。生成物を５日間、細胞に接触させておく。増殖細胞の数を、ブロモデオキシウリジン(BRdU)をDNAに組み入れることによって測定する。

本発明の化合物のビタミンDレセプターアゴニスト活性は、SKHマウスにおける24－ヒドロキシラーゼの誘発により、“イン・ビトロ”で評価可能である（文献：Voorhees et al., 1997.108: 513－518)。

【００２７】

本発明の主題はまた、医薬品としての上記式(I)の化合物である。

本発明による化合物は、以下の分野の治療に特に適している：

１）分化及び増殖と関係のあるケラチン化疾患に関連した皮膚科学的病訴の治療用、特に尋常性アクネ、面皰、多形核白血球、酒さ性アクネ、結節嚢胞性アクネ、集族性アクネ、老人性アクネ及び続発性アクネ、例えば、太陽、医薬品投与関連又は職業的アクネの治療用；

２）他のタイプのケラチン化疾患、特に魚鱗癬、魚鱗癬様状態、ダリエ病、掌蹠角皮症、白斑症及び白斑症様状態、並びに皮膚又は粘膜（口腔）苔癬の治療用；

３）細胞増殖を伴う又は伴わない炎症成分及び／又は免疫アレルギー成分を伴う他の皮膚科学的病訴、特に、皮膚乾癬であれ粘膜乾癬であれ又は爪乾癬であれ、全ての形態の乾癬、更には乾癬性リウマチ、或いは皮膚アトピー、例えば湿疹又は呼吸器アトピー、或いは歯肉肥大の治療用；

４）良性であれ悪性であれ、ウイルス起源であれ他の起源であれ、全ての皮膚又は表皮増殖、例えば、尋常性疣贅、扁平疣贅及び疣贅状表皮異形成の治療用、口又は開花性乳頭腫、特に基底細胞及び有棘細胞上皮腫の場合には、紫外線照射によって誘導される増殖及びＴリンパ腫、並びに、前癌性皮膚病変、例えば角化棘細胞腫の治療用；

【００２８】

５）他の皮膚科学的疾患、例えば免疫性皮膚病、例えばエリテマトーデス、免疫性水疱症、及び膠原病、例えば強皮症の治療用；

６）疫学的成分を有する皮膚科学的または一般的病訴の治療用；

７）皮脂機能疾患、例えばアクネの過脂漏症又は単純性脂漏症への対抗用；

８）紫外線照射による皮膚疾患、光線誘発性であれ年代的老化であれ、皮膚老化、又は紫外線角化症及び色素沈着、又は年代的若しくは紫外線老化に関連した何らかの病理の治療用；

９）瘢痕形成疾患の予防または治療用又は皮膚線条の予防または治療用；

１０）炎症性病訴、例えば関節炎の治療用；

【００２９】

１１）ウイルス起源の任意の全身的又は皮膚病訴、例えばカポチ症候群の治療用；

１２）眼科疾患、特に角膜疾病の治療用；
１３）ビタミンＤレセプターにより誘発される可能性のある癌の癌又は前癌状態、例えば、これらに限定されるわけではないが、胸部癌、白血病、脊髄形成異常症候群及びリンパ腫、マルピギの上皮細胞癌腫、及び胃腸癌、メラノーマ、及び骨肉腫の予防治療用；
１４）種々の起源の脱毛症、特に化学線治療または照射による脱毛症の予防または治療用；
１５）免疫系病訴、例えば自己免疫疾患、例えばタイプ１糖尿病蜜剤症、多発性硬化症、狼瘡及び狼瘡タイプの病訴、喘息、糸球体腎炎、免疫システムの選択的機能不全、例えば、AIDSの治療用、または、例えば腎臓、腎臓、骨髄、肝臓、ランゲルハンス島、膵臓、又は皮膚の移植拒絶の免疫拒絶の治療用、又は、移植片対宿主疾患の予防用；

【００３０】
１６）ビタミンＤ類似体がホルモン分泌を変性可能である、例えば、インスリン分泌を増加させたり、例えば、慢性腎不全及び二次上皮小体亢進症において、選択的に甲状腺ホルモンの分泌を抑制したりすると仮定した、内分泌病訴の治療用；
１７）細胞内カルシウムの異常処理に特徴づけられる病訴の治療用、及びカルシウム代謝が関与する病理、例えば筋肉虚血（心筋梗塞形成）の治療又は防止用；
１８）ビタミンD欠乏症及び血漿及び骨における他のミネラルホメオスタシス病訴、例えばくる病、骨軟化症、特に閉経期の女性の場合、骨そしょう症、腎性骨形成異常症、及び甲状腺機能疾患の予防又は治療用；
１９）心血管系の病訴、例えば動脈硬化症又は高血圧、並びに非インスリン依存性糖尿病の治療用。

【００３１】
上記治療分野では、本発明による化合物は、優位には、レチノイドと組み合わせて、コルチコステロイドまたはエストロゲンと組み合わせて、酸化防止剤と組み合わせて、α-ヒドロキシ又はα-ケト酸又はそれらの誘導体と組み合わせて、カリウム-チャンネルブロッカーと組み合わせて、又は、免疫系を抵触するとして知られている他の医薬品（例えば、シクロスポリン、FK 506、グルココルチコイド、モノクローナル抗体、サイトカイン、又は成長因子等）と組み合わせて、使用可能である。

【００３２】
“レチノイド”なる用語は、天然又は合成のRAR－又はRXR－レセプター又はリガンドを意味する。
“フリーラジカルスカベンジャ”なる表現は、例えば、α－トコフェロール、スーパーオキシドジスムターゼ、ユビキノール、又はある種の金属キレート剤を意味する。
“α－ヒドロキシ又はα－ケト酸又はそれらの誘導体”なる表現は、たとえば、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、グリコール酸、マンデル酸、酒石酸、グリセリン酸、アスコルビン酸、及びサリチル酸誘導体、並びに、それらの塩、アミド、又はエステルを意味する。
“カリウム-チャンネルブロッカー”なる表現は、たとえば、ミノキシジル(2,4-ジアミノ-6-ピペリジノピリミジン 3-オキシド)及びその誘導体を意味する。

【００３３】
本発明の主題はまた、上記定義した式(I)の少なくとも１つの化合物を含有する薬理学的組成物である。
本発明の主題は従って、特に上記病訴を治療することを意図した薬理学的組成物である。

【００３４】
本発明による化合物は、経腸的に、非経口的に、局所的に又は眼に投与することができる。
腸経路では、薬理学的組成物は、錠剤、ゲルカプセル、糖衣錠、シロップ、懸濁液、溶液、粉末、顆粒、エマルション、微小球体若しくは極小球体又は放出制御を可能にするポリマー若しくは脂質小胞の形態であることができる。非経口経路では、組成物は、注入又は注射用溶液又は懸濁液の形態であることが可能である。本発明による化合物は一般的には、約0.001μg／体重kgから1000μg／体重kg、好ましくは約0.01μg／体重kgから100μg／

体重kgの１日投与量を１日１～３回で投与する。

【００３５】

局所経路では、本発明による化合物に基づく薬理学的組成物は、皮膚及び粘膜の治療用に意図されており、軟膏、クリーム、乳剤、ロウ膏、粉末、浸潤パッド、溶液、ゲル、スプレー、ローション又は懸濁液の形態である。これらはまた、微小球体若しくは極小球体又は放出制御を可能にするポリマー若しくは脂質小胞又はポリマーパッチ及びヒドロゲルの形態であることもできる。これらの局所経路組成物は、臨床徴候に依存して、無水形態か又は水性形態であることも可能である。

眼科経路では、それらは主として点眼剤である。

【００３６】

これらの局所又は眼科経路組成物は、上記で定義した式(I)の少なくとも１つ化合物を、組成物の総重量に対して、好ましくは0.0001重量％から5重量％の間、好ましくは0.001重量％から1重量％の間の濃度で含有する。

【００３７】

本発明による式(I)の化合物は、化粧品分野、特に身体及び毛髪衛生学分野、特にアクネになる傾向を有する皮膚タイプの治療用、毛髪の再成長促進用、毛抜け防止用、皮膚又は毛髪の脂ぎった外観の制御用、日光の有害な影響に対する保護用、或いは生理学的乾燥皮膚タイプの治療において、光線誘発性又は年代的老化の予防及び／又は闘うためへの適用も見い出されている。

化粧品分野では、本発明による化合物は有利には、レチノイド、コルチコステロイド、フリーラジカルスカベンジャー、α－ヒドロキシ若しくはα－ケト酸又はそれらの誘導体、或いはイオンチャンネンル遮断剤と組み合わせて使用可能であり、本発明の化合物と組み合わされた種々の製品は、上記のようなものである。

【００３８】

本発明はまた、化粧品として許容されるサポート中に、上記で定義した式(I)の化合物の少なくとも１つを含む化粧品組成物に関する。該化粧品組成物は特に、クリーム、乳液、ローション、ゲル、微小球体若しくは極小球体又はポリマー若しくは脂質小胞、石鹸又はシャンプーの形態であってもよい。

本発明による化粧品組成物中の式(I)の化合物の濃度は有利には、組成物全重量に対して0.001重量％から3重量％の間である。

【００３９】

本発明による薬理学的組成物及び化粧品組成物はまた、不活性添加物又は更には薬力学的若しくは化粧品的に活性の添加物又はこれら添加物の組合せ物、特に、湿潤化剤；色素脱失剤、例えば、ヒドロキノン、アゼライン酸、カフェイン酸又はコウジ酸；皮膚軟化剤；保湿剤、例えばグリセリン、PEG400、チアモルホリノン及びそれらの誘導体、或いは尿素；抗脂漏症又は抗アクネ剤、例えばＳ－カルボキシメチルシステイン、Ｓ－ベンジルシステアミン、それらの塩及び誘導体、又はベンゾイルペルオキシド；抗生物質、例えばエリスロマイシン及びそのエステル、ネオマイシン、クリンダマイシン及びそれらのエステル、並びにテトラサイクリン類；抗真菌剤、例えば、ケトコナゾール又はポリ-4,5-メチレン-3-イソチアゾリノン類；毛髪の再成長促進剤、例えば、ミノキシジル（2,4-ジアミノ-6-ピペリジノピリミジン 3-オキシド）及びその誘導体並びにジアゾキシド（7-クロロ-3-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアジン 1,1-ジオキシド）及びフェニトイン（5,4-ジフェニルイミダゾリジン-2,4-ジオン）；非ステロイド抗炎症剤；カロテノイド、特に、β－カロテン；抗乾癬剤、例えばアントラリン及びその誘導体、最後に、エイコサ-5,8,11,14-テトライノン酸及びエイコサ-5,8,11-トリイノン酸、それらのエステル及びアミドを含有することもできる。

【００４０】

本発明による組成物はまた、芳香強化剤、パラヒドロキシ安息香酸エステル等の保存剤、安定化剤、水分調整剤、pH調整剤、浸透圧修正剤、乳化剤、UV-A及びUV-B遮蔽剤並びにα－トコフェロール、ブチル化ヒドロキシアニソール又はブチル化ヒドロキシトルエン等の

抗酸化剤を含有することもできる。

【００４１】

本発明による式(I)の活性化合物の調製例、並びにこのような化合物に基づく種々の具体的な製剤の実施例、及び本発明による式(I)の化合物の生物学的活性を評価するための試験例を、説明のために示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【００４２】

実施例1

(E)-7-[5-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-2-チエニル]-3-エチルオクト-6-エン-3-オール

a) 4-アミノフタル酸

1g (4.73mmol)の4-ニトロフタル酸を、10mLの無水エタノールに溶解する。該溶液を室温で攪拌し、アルゴン下脱気する。50mgのパラジウム/木炭(5%)を一度に添加し、水素を溶液に吹き込む。3時間後、溶液をセライトを通過させて濾過し、次いで濃縮する。オレンジ色のオイル。m=820mg。Y=96%。

【００４３】

^{1}H NMR (DMSO): 3.32 (1H, s), 5.95 (1H, s), 6.49-6.53 (2H, m), 7.46-7.50 (1H, d, J=8.8Hz), 12.33 (2H, COOH, s).

【００４４】

b) メチル＝4-ヒドロキシフタラート

50mLの硫酸(1M)中の5g (27.6mmol)の4-アミノフタル酸の溶液を、0℃に冷却する。6mLの水中の2.27gの亜硝酸ナトリウム溶液をゆっくり添加する。0℃で15分間後、15mLの濃硫酸を添加し、混合物を激しく攪拌しながら100℃で１時間保持する。室温で、反応媒体を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄する。静置して相分離した後、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮する。残さをシリカのカラム(80 ジクロロメタン/20 メタノール)で精製する。これを次いで、100mLのメタノールに溶解し、2mLの硫酸を用いて還流する。二酸の消失後、メタノールを濃縮除去し、生成物を酢酸エチルに取り込んで、水で洗浄する。有機相を、静置後、分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮する。

M=5.2 g。 Y=90%。

【００４５】

^{1}H NMR (DMSO): 3.64 (3H, s), 3.67 (3H, s), 6.79-6.86 (2H, m), 7.56-7.60 (1H, d, J=8.4Hz), 10.51 (1H, OH, s).

【００４６】

c) エチル＝(E)-5-(ブロモ-2-チエニル)-4-ヘキセノアート

22.2g (51.7mmol)の臭化(3-カルボキシプロピル)トリフェニルホスホニウムを、真空下、1時間、130℃に加熱して乾燥し、次いで室温まで冷却し、200mLの無水THF に溶解する。100mLのTHF 中の11.5g (102.5mmol)のカリウムtert-ブトキシドをゆっくり添加し、その後、オレンジ-赤色の混合物を 15分間攪拌する。100mLのTHF中の7g (34mmol)の1-(5-ブロモ-2-チエニル)エタノンの溶液を次いで滴下し、反応媒体を15時間攪拌する。飽和塩化アンモニウム溶液で処理後、酢酸エチルで抽出し、乾燥し、有機相から溶媒を蒸発させ、得られた残さを、シリカのカラムクロマトグラフィーで精製する。黄土色の固体が得られる(m.p.:62－64℃, m=5.8g; Y=62%)。該生成物を次いで、100mLのエタノールに溶解し、2mLの硫酸を添加する。反応媒体を還流し、2時間攪拌する。水で処理後、媒体を酢酸エチルで抽出し、有機相を次いで合わせて、乾燥し、減圧下、濃縮する。得られた残さを、シリカのカラムクロマトグラフィーで精製(溶出液: 95 ヘプタン/5 酢酸エチル)すると、trans異性体が黄色のオイル形態で得られる(m=3.4g; Y=77%)。

【００４７】

d) (E)-7-(5-ブロモ-2-チエニル)-3-エチルオクト-6-エン-3-オール

3.3gのエチル＝(E)-5-(5-ブロモ-2-チエニル)-4-ヘキセノアート (10.9mmol)を、50mLのエチルエーテルに溶解する。22mLの2.0M塩化エチルマグネシウム溶液 (44mmol)を滴下し、反応媒体を室温で30分間攪拌する。飽和塩化アンモニウム溶液で処理後、エチルエーテ

ルで抽出し、次いで乾燥して、有機相から溶媒を蒸発させ、得られた残さをシリカのカラムクロマトグラフィーで精製する。無色のオイルが得られる(m=2.4g; Y=70%)。

【００４８】

e) [(E)-5-(5-ブロモ-2-チエニル)-1,1-ジエチルヘキサ-4-エニルオキシ]トリエチルシラン

2.2g (6.9mmol)の(E)-7-(5-ブロモ-2-チエニル)-3-エチルオクト-6-エン-3-オールを、50mLのジクロロメタンに溶解する。25mg (0.2mmol)の4-ジメチルアミノピリジン及び4.8mLのトリエチルアミン (34.8mmol)を添加し、反応媒体を0℃に冷却する。3.9mL (17.4mmol)のトリエチルシリル＝トリフルオロメタンスルホナートを滴下する。添加後、反応媒体を室温まで昇温し、次いで水で処理して、ジクロロメタンで抽出する。静置して相分離した後、乾燥し、有機相を減圧下に濃縮し、得られた残さをシリカのカラムクロマトグラフィーで精製する。黄色のオイルが得られる(m=2.3g; Y=97%)。

【００４９】

f) [5-((E)-5-エチル-1-メチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)-2-チエニル]メタノール

2.8g (6.5mmol)の[(E)-5-(5-ブロモ-2-チエニル)-1,1-ジエチルヘキサ-4-エニルオキシ]トリエチルシランを、50mLの無水THF に溶解し、次いで該混合物を－78℃まで冷却する。2.9mL (7.1mmol)の2.5M ブチルリチウム溶液を次いで添加し、その後、反応媒体を15分間攪拌する。0.55mLの無水DMFを次いで添加し、その後、反応媒体を室温まで昇温し、１時間攪拌する。飽和塩化アンモニウム溶液で処理し、次いで酢酸エチルで抽出後、有機相を合わせて乾燥し、減圧下、濃縮する。所望の5-((E)-5-エチル-1-メチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)チオフェン-2-カルバルデヒドを含有する残さを、次いで50mLの無水メタノールに溶解し、その後、150mg (3.9mmol)の水素化ホウ素ナトリウムを２回にわけて添加する。１０分間攪拌後、媒体を塩化アンモニウム溶液で処理し、エチルエーテルで抽出する。有機相を合わせて乾燥し、減圧下、濃縮する。シリカのカラムクロマトグラフィーにより精製後、黄色のオイルが得られる(m=1.76g; Y=71%)。

【００５０】

g) ジメチル＝4-[5-((E)-5-エチル-1-メチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)-2-チエニルメトキシ]フタラート

1g (2.6mmol)の[5-((E)-5-エチル-1-メチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)-2-チエニル]メタノールを50mLのジクロロメタンに溶解し、０℃に冷却する。0.55mL (3.9mmol)のトリエチルアミンを添加し、次いで、220mLのメチルスルホニルクロリド(2.9mmol)を添加する。２０分間攪拌後、反応媒体を塩化アンモニウム溶液で処理し、ジクロロメタンで抽出する。有機相を合わせて乾燥し、減圧下、濃縮する。得られた残さを、シリカのカラムクロマトグラフィーで精製すると、所望の生成物が得られる。

【００５１】

h) ジメチル＝4-[5-((E)-5-エチル-5-ヒドロキシ-1-メチルヘプト-1-エニル)-2-チエニルメトキシ]フタラート

750mg (1.3mmol)のジメチル＝4-[5-((E)-5-エチル-1-メチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)-2-チエニルメトキシ]フタラートを、30mLのTHF に溶解する。2.6mL (2.6mmol)の1.0M フッ化テトラブチルアンモニウム溶液を添加し、反応媒体を60℃で3時間攪拌する。塩化アンモニウム溶液で処理し、酢酸エチルで抽出後、有機相を合わせて乾燥し、減圧下、濃縮する。残さをシリカのカラムクロマトグラフィーで精製する。黄色のオイルが得られる(m=355mg; Y=59%)。

【００５２】

i) (E)-7-[5-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-2-チエニル]-3-エチルオクト-6-エン-3-オール

350mg (0.76mmol)のジメチル＝4-[5-((E)-5-エチル-5-ヒドロキシ-1-メチルヘプト-1-エニル)-2-チエニルメトキシ]フタラートを、20mLの無水エチルエーテルに溶解する。70mg (1.8mmol)の水素化アルミニウムリチウムを添加し、反応媒体を室温で３０分間攪拌する

。400mLの水を次いでゆっくりと添加し、媒体を濾過する。濾液を減圧下、濃縮し、得られた残さを次いで、シリカのカラムクロマトグラフィーで精製する(溶出液: 70 酢酸エチル/30 ヘプタン)。白色固体(m.p.:100－102℃)が得られる(m=175mg; Y=58%)。

【００５３】

^{1}HNMR (DMSO): 0.82 (t, 6H, J=7.3Hz), 1.42 (q, 4H, J=7.4Hz), 2.03 (s, 3H), 2.1-2.25 (m, 2H), 3.97 (s, 1H), 4.49 (d, 2H, J=5.3Hz), 4.58 (d, 2H, J=5.3Hz), 5.00 (t, 1H), 5.17 (t, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.92 (t, 1H), 6.90-6.97 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.3 (m, 2H).

【００５４】

実施例2

(E)-7-[4-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-2-チエニル]-3-エチルオクト-6-エン-3-オール

a) エチル＝(E)-5-(4-ブロモ-2-チエニル)-4-ヘキセノアート

実施例1(c)と同様に、18.8g (43.9mmol)の臭化(3-カルボキシプロピル)トリフェニルホスホニウムを、6g (29.2mmol)の1-(4-ブロモ-2-チエニル)エタノンと反応させることにより、6g (75%)の(E)-5-(4-ブロモ-2-チエニル)-4-ヘキセン酸が得られる。該生成物は、5.8g (88%)のエチル＝(E)-5-(4-ブロモ-2-チエニル)-4-ヘキセノアートに変換される。

【００５５】

b) (E)-7-(4-ブロモ-2-チエニル)-3-エチルオクト-6-エン-3-オール

実施例1(d)と同様の方法で、6.3gのエチル＝(E)-5-(4-ブロモ-2-チエニル)-4-ヘキセノアート(10.9mmol)から出発して、6.6g (100%)の所望のアルコールが、オレンジ色のオイルの形態で得られる。

【００５６】

c) [(E)-5-(4-ブロモ-2-チエニル)-1,1-ジエチルヘキサ-4-エニルオキシ]トリエチルシラン

実施例1(e)と同様の方法で、6.6g (20.3mmol)の上記アルコールから出発すると、6.6g (73%)の[(E)-5-(4-ブロモ-2-チエニル)-1,1-ジエチルヘキサ-4-エニルオキシ]トリエチルシランが、無色のオイル形態で得られる。

【００５７】

d) [2-((E)-5-エチル-1-メチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)-4-チエニル]メタノール

実施例1(f)と同様の方法で、6.2g (14.3mmol)の[(E)-5-(4-ブロモ-2-チエニル)-1,1-ジエチルヘキサ-4-エニルオキシ]トリエチルシランから出発すると、1.7g (29%)の[4-((E)-5-エチル-1-メチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)-2-チエニル]カルバルデヒドが得られ、該生成物は、$NaBH_4$の存在下、還元すると、1.58g (92%)の[4-((E)-5-エチル-1-メチル5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)-2-チエニル]メタノールが得られる。

【００５８】

e) ジメチル＝4-[2-((E)-5-エチル-1-メチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)-4-チエニルメトキシ]フタラート

実施例1(g)と同様の方法で、500mgの上記アルコールから出発すると、220mg (30%)のジメチル＝4-[2-((E)-5-エチル1-メチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)-4-チエニルメトキシ]フタラートが、黄色のオイル形態で得られる。

【００５９】

f) ジメチル＝4-[2-((E)-5-エチル-5-ヒドロキシ-1-メチルヘプト-1-エニル)-4-チエニルメトキシ]フタラート

実施例1(h)と同様の方法で、210mg (0.36mmol)のジメチル＝4-[2-((E)-5-エチル-1-メチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)-4-チエニルメトキシ]フタラートから出発すると、90mg (53%)のジメチル＝4-[2-((E)-5-エチル-5-ヒドロキシ-1-メチルヘプト-1-エニル)-4-チエニルメトキシ]フタラートが得られる。

【００６０】
g) (E)-7-[4-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-2-チエニル]-3-エチルオクト-6-エン-3-オール
実施例1(i)と同様の方法で、ジメチル＝4-[4-((E)-5-エチル-5-ヒドロキシ-1-メチルヘプト-1-エニル)-2-チエニルメトキシ]フタラート(61mg; 0.13mmol)を、20mgの水素化アルミニウムリチウムで処理することにより、シリカのカラムクロマトグラフィーによる精製後、白色固体(m.p.:95－97℃)が得られる(m=39mg; Y=73%)。
【００６１】
^{1}HNMR (DMSO): 0.77 (t, 6H, J=7.3Hz), 1.36 (q, 4H, J=7.3Hz), 1.94 (s, 3H), 2.0－2.15 (m, 2H), 3.89 (s, 1H), 4.41 (d, 2H, J=5.3Hz), 4.50 (d, 2H, J=5.3Hz), 4.92 (t, 1H), 5.08 (t, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.85 (t, 1H), 6.80-6.88 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.2 (m, 2H).
【００６２】
実施例3
(E)-7-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-4-チエニル]-3-エチルオクト-6-エン-3-オール
a) エチル＝(E)-5-(2-ブロモ-4-チエニル)-4-ヘキセノアート
実施例1(c)と同様の方法で、19.1g (44.6mmol)の臭化(3-カルボキシプロピル)トリフェニルホスホニウムを6.1g (29.7mmol)の1-(2-ブロモ-4-チエニル)エタノンと反応させることにより、5.9g (72%)の(E)-5-(2-ブロモ-4-チエニル)-4-ヘキセン酸が得られ、該生成物は、4.1g (63%)のエチル＝(E)-5-(2-ブロモ-4-チエニル)-4-ヘキセノアートに変換される。
【００６３】
b) (E)-7-(2-ブロモ-4-チエニル)-3-エチルオクト-6-エン-3-オール
実施例1(d)と同様の方法で、4.1gのエチル＝(E)-5-(2-ブロモ-4-チエニル)-4-ヘキセノアート(13.5mmol)から出発すると、3.2g (75%)の所望のアルコールが、オレンジ色のオイルの形態で得られる。
【００６４】
c) [(E)-5-(2-ブロモ-4-チエニル)-1,1-ジエチルヘキサ-4-エニルオキシ]トリエチルシラン
実施例1(e)と同様の方法で、3.2g (11mmol)の上記アルコールから出発すると、4.2g (96%)の[(E)-5-(2-ブロモ-4-チエニル)-1,1-ジエチルヘキサ-4-エニルオキシ]トリエチルシランが、無色のオイル形態で得られる。
【００６５】
d) [4-((E)-5-エチル-1-メチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)-2-チエニル]メタノール
実施例1(f)と同様の方法で、4.1g (9.5mmol)の[(E)-5-(2-ブロモ-4-チエニル)-1,1-ジエチルヘキサ-4-エニルオキシ]トリエチルシランから出発すると、2g (55%)の[4-((E)-5-エチル-1-メチル-５-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)-2-チエニル]カルバルデヒドが得られ、該生成物は、$NaBH_4$の存在下、還元すると、2g (99%)の[4-((E)-5-エチル-1-メチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)-2-チエニル]メタノールが得られる。
【００６６】
e) ジメチル＝4-[4-((E)-5-エチル-1-メチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)-2-チエニルメトキシ]フタラート
実施例1(g)と同様の方法で、1g (2.6mmol)の上記アルコールから出発すると、400mg (27%)のジメチル＝4-[4-((E)-5-エチル-1-メチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)-2-チエニルメトキシ]フタラートが黄色のオイル形態で得られる。
【００６７】
f) ジメチル＝4-[4-((E)-5-エチル-5-ヒドロキシ-1-メチルヘプト-1-エニル)-2-チエニルメトキシ]フタラート

実施例1(h)と同様の方法で、350mg (0.6mmol)のジメチル＝4-[4-((E)-5-エチル-1-メチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)-2-チエニルメトキシ]フタラートから出発すると、190mg (68%)のジメチル＝4-[4-((E)-5-エチル-5-ヒドロキシ-1-メチルヘプト-1-エニル)-2-チエニルメトキシ]フタラートが得られる。

【００６８】

g) (E)-7-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-4-チエニル]-3-エチルオクト-6-エン-3-オール

実施例1(i)と同様の方法で、ジメチル＝4-[5-((E)-5-エチル-5-ヒドロキシ-1-メチルヘプト-1-エニル)-3-チエニルメトキシ]フタラート(180mg; 0.39mmol)を、36mgの水素化アルミニウムリチウム(0.9mmol)で処理することにより、シリカのカラムクロマトグラフィーによる精製後、無色のオイルが得られる(m=115mg; Y=73%)。

【００６９】

^{1}HNMR (DMSO): 0.85 (t, 6H, J=7.3Hz), 1.43 (q, 4H, J=7.4Hz), 1.98 (s, 3H), 2.13-2.20 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 4.49 (d, 2H, J=5.3Hz), 4.58 (d, 2H, J=5.3Hz), 5.00 (t, 1H, J=5.4Hz), 5.16 (t, 1H, J=5.5Hz), 5.27 (s, 2H), 5.98 (t, 1H), 6.92 (dd, 1H, J_1=2.6Hz, J_2=8.3Hz), 7.10 (d, 1H, J=2.5Hz), 7.28-7.35 (m, 2H), 7.44 (s, 1H).

【００７０】

実施例4

(E)-7-[6-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-2-ピリジル]-3-エチルノン-6-エン-3-オール

a) エチル＝(E)-5-(6-ブロモ-2-ピリジル)-4-ヘプテノアート

実施例1(c)と同様の方法で、29.8g (69.3mmol)の臭化(3-カルボキシプロピル)トリフェニルホスホニウムを、9.9g (46.2mmol)の1-(6-ブロモ-2-ピリジル)プロパノンと反応させると、8.9g (68%)の(E)-5-(6-ブロモ-2-ピリジル)-4-ヘプテン酸が得られ、該生成物は、7.8g (80%)のエチル＝(E)-5-(6-ブロモ-2-ピリジル)-4-ヘプテノアートに変換される。

【００７１】

b) (E)-7-(6-ブロモ-2-ピリジル)-3-エチルノン-6-エン-3-オール

実施例1(d)と同様の方法で、7.4gのエチル＝(E)-5-(6-ブロモ-2-ピリジル)-4-ヘプテノアート(23.7mmol)から出発すると、7.3g (94%)の所望のアルコールがオレンジ色のオイルの形態で得られる。

【００７２】

c) [(E)-5-(6-ブロモ-2-ピリジル)-1,1-ジエチルヘプト-4-エニルオキシ]トリエチルシラン

実施例1(e)と同様の方法で、7.5g (23mmol)の上記アルコールから出発すると、9.8g (97%)の[(E)-5-(6-ブロモ-2-ピリジル)-1,1-ジエチルヘプト-4-エニルオキシ]トリエチルシランが、無色のオイル形態で得られる。

【００７３】

d) [6-((E)-1,5-ジエチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)-2-ピリジル]メタノール

実施例1(f)と同様の方法で、8.8g (20mmol)の[(E)-5-(6-ブロモ-2-ピリジル)-1,1-ジエチルヘプト-4-エニルオキシ]トリエチルシランから出発すると、5.8g (75%)の[6-((E)-1,5-ジエチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)-2-ピリジル]カルバルデヒドが得られ、該生成物を$NaBH_4$の存在下、還元すると、5.8g (99%)の[6-((E)-1,5-ジエチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)-2-ピリジル]メタノールが得られる。

【００７４】

e) ジメチル＝4-[6-((E)-1,5-ジエチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)-2-ピリジルメトキシ]フタラート

実施例1(g)と同様の方法で、1g (2.55mmol)の上記アルコールから出発すると、1.2g (81%)のジメチル＝4-[6-((E)-1,5-ジエチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)-2

-ピリジルメトキシ]フタラートが黄色のオイル形態で得られる。

【００７５】

f) ジメチル＝4-[6-((E)-1,5-ジエチル-5-ヒドロキシヘプト-1-エニル)-2-ピリジルメトキシ]フタラート

実施例1(h)と同様の方法で、1.1g (1.88mmol)のジメチル＝4-[6-((E)-1,5-ジエチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)-2-ピリジルメトキシ]フタラートから出発すると、740mg (84%)のジメチル＝4-[6-((E)-1,5-ジエチル5-ヒドロキシヘプト-1-エニル)-2-ピリジルメトキシ]フタラートが得られる。

【００７６】

g) (E)-7-[6-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-2-ピリジル]-3-エチルノン-6-エン-3-オール]-3-エチルオクト-6-エン-3-オール

実施例1(i)と同様の方法で、ジメチル＝4-[6-((E)-1,5-ジエチル-5-ヒドロキシヘプト-1-エニル)-2-ピリジルメトキシ]フタラート(740mg; 1.57mmol)を、145mgの水素化アルミニウムリチウム(3.8mmol)で処理することにより、シリカのカラムクロマトグラフィーによる精製後、無色のオイルが得られる(m=515mg; Y=79%)。

【００７７】

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 0.88 (t, 6H, J=7.4Hz), 1.04 (t, 3H, J=7.5Hz), 1.48-1.64 (m, 6H), 1.7 (bs, 1H), 2.24-2.33 (m, 2H), 2.65 (q, 2H, J=7.5Hz), 3.1 (bs, 1H), 3.3 (bs, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.24 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 6.88 (dd, 1H, J_1=2.6Hz, J_2=8.3Hz), 7.03 (d, 1H, J=2.6Hz), 7.20-7.32 (m, 3H), 7.62 (t, 1H, J=7.8Hz).

【００７８】

実施例5

(E)-7-[5-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェン(オキシメチル)-3-ピリジル]-3-エチルノン-6-エン-3-オール

a) 5-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルニコチンアミド

40g (198mmol)の5-ブロモニコチン酸を、300mLのTHFに溶解し、19mLの塩化オキサリルで0℃にて処理する。66mL (475mmol)のトリエチルアミンを次いで添加し、次いで23.2g (237mmol)のN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩を添加する。室温で4時間攪拌後、反応媒体を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機相を静置後、分離して硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮する。45.1g (93%)の所望の生成物が、明茶色のオイルの形態で得られる。

【００７９】

b) 1-(5-ブロモ-3-ピリジル)プロパノン

44g (180mmol)の5-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルニコチンアミドを200mLのTHFに溶解し、60mL (180mmol)の塩化エチルマグネシウム溶液 (3M エチルエーテル中)を滴下する。反応媒体を室温で１時間攪拌し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機相を静置後、分離し、硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮する。得られた残さをシリカのカラムクロマトグラフィーで、ヘプタン及び酢酸エチル(70/30)の混合物で溶出して精製する。4g (11%)の1-(5-ブロモ-3-ピリジル)プロパノンが回収される。

【００８０】

c) エチル＝(E)-5-(5-ブロモ-3-ピリジル)-4-ヘプテノアート

実施例1(c)と同様の方法で、12g (28mmol)の臭化(3-カルボキシプロピル)トリフェニルホスホニウムを、4g (18.6mmol)の1-(5-ブロモ-3-ピリジル)プロパノンと反応させることにより、4.45g (84%)の(E)-5-(5-ブロモ-3-ピリジル)-4-ヘプテン酸が得られ、該生成物は、3.6g (74%)のエチル＝(E)-5-(5-ブロモ-3-ピリジル)-4-ヘプテノアートに変換される。

【００８１】

d) (E)-7-(5-ブロモ-3-ピリジル)-3-エチルノン-6-エン-3-オール

実施例1(d)と同様の方法で、2.6gのエチル＝(E)-5-(5-ブロモ-3-ピリジル)-4-ヘプテノアート(8.3mmol)から出発すると、2.3g (85%)の所望のアルコールが、オレンジ色のオイルの形態で得られる。

【００８２】
e) [(E)-5-(5-ブロモ-3-ピリジル)-1,1-ジエチルヘプト-4-エニルオキシ]トリエチルシラン
実施例1(e)と同様の方法で、2.3g (7mmol)の上記アルコールから出発すると、2.9g (93%)の[(E)-5-(5-ブロモ-3-ピリジル)-1,1-ジエチルヘプト-4-エニルオキシ]トリエチルシランが無色のオイル形態で得られる。
【００８３】
f) [5-((E)-1,5-ジエチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)-3-ピリジル]メタノール
実施例1(f)と同様の方法で、2.9g (6.6mmol)の[(E)-5-(5-ブロモ-3-ピリジル)-1,1-ジエチルヘプト-4-エニルオキシ]トリエチルシランから出発すると、775mg (30%)の[5-((E)-1,5-ジエチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)-3-ピリジル]カルバルデヒドが得られ、該生成物は、$NaBH_4$の存在下、還元すると、774mg (99%)の[5-((E)-1,5-ジエチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)-3-ピリジル]メタノールが得られる。
【００８４】
g) ジメチル＝4-[5-((E)-1,5-ジエチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)-3-ピリジルメトキシ]フタラート
実施例1(g)と同様の方法で、750mg (1.9mmol)の上記アルコールから出発すると、140mg (13%)のジメチル＝4-[5-((E)-1,5-ジエチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)-3-ピリジルメトキシ]フタラートが黄色のオイル形態で得られる。
【００８５】
h) ジメチル＝4-[5-((E)-1,5-ジエチル-5-ヒドロキシヘプト-1-エニル)-3-ピリジルメトキシ]フタラート
実施例1(h)と同様の方法で、100mg (0.17mmol)のジメチル＝4-[5-((E)-1,5-ジエチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)-3-ピリジルメトキシ]フタラートから出発すると、66mg (82%)のジメチル＝4-[5-((E)-1,5-ジエチル-5-ヒドロキシヘプト-1-エニル)-3-ピリジルメトキシ]フタラートが得られる。
【００８６】
i) (E)-7-[5-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-3-ピリジル]-3-エチルノン-6-エン-3-オール
実施例1(i)と同様の方法で、60mg (0.13mmol)のジメチル＝4-[5-((E)-1,5-ジエチル-5-ヒドロキシヘプト-1-エニル)-3-ピリジルメトキシ]フタラートを、12mgの水素化アルミニウムリチウムで処理することにより、シリカのカラムクロマトグラフィーによる精製後、無色のオイルが得られる(m=25mg; Y=47%)。
【００８７】
^{1}HNMR ($CDCl_3$): 0.90 (t, 6H, J=7.4Hz), 0.98 (t, 3H, J=7.4Hz), 1.48-1.60 (m, 6H), 2.20-2.26 (m, 2H), 2.52 (q, 2H, J=7.4Hz), 4.69 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 5.69 (t, 1H, J=7.3Hz), 6.87 (dd, 1H, J_1=2.7Hz, J_2=8.3Hz), 7.02, (d, 1H, J=2.6Hz), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 8.4 (bs, 1H), 8.5 (bs, 1H).
【００８８】
実施例6
(E)-7-[5-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-2-チエニル]-3-エチルノン-6-エン-3-オール
a) 2-エチル-2-2-チエニル-[1,3]ジオキソラン
30g (214.3mmol)の1-2-チエニル-1-プロパノンを、120mLのエチレングリコールに溶解する。93g (856mmol)のトリメチルシリルクロリドを次いで添加する。反応媒体を室温で24時間攪拌する。水で処理した後、媒体を酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせて乾燥し、減圧下、濃縮する。得られた残さを シリカのカラムクロマトグラフィーで精製する(溶出液: 90 ヘプタン/10 酢酸エチル)。黄色のオイルが得られる(m=15g; Y=38%)。

【００８９】
b) 5-(2-エチル-[1,3]ジオキソラン-2-イル)チオフェン-2-カルバルデヒド
15g (81.4mmol)の 2-エチル-2-2-チエニル-[1,3]ジオキソランを、300mLの無水THFに溶解し、混合物を－78℃に冷却した。53mL (89mmol)の1.7M tert-ブチルリチウム溶液を次いで添加し、その後、反応媒体を１時間攪拌する。10mL (120mmol)の無水DMFを次いで添加し、媒体を1時間攪拌する。反応媒体を－78℃にて、1N塩酸溶液で処理し、次いで酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせて乾燥し、減圧下、濃縮する。得られた残さをシリカのカラムクロマトグラフィーで精製する。黄色のオイルが得られる(m=19g; Y=100%)。
【００９０】
c) [5-(2-エチル-[1,3]ジオキソラン-2-イル)-2-チエニル]メタノール
9.5g (44.7mmol)の5-(2-エチル-[1,3]ジオキソラン-2-イル)チオフェン-2-カルバルデヒドを、100mLの無水メタノールに溶解し、混合物を0℃に冷却する。
2.2g (58.1mmol)の水素化ホウ素ナトリウムを次いで、少量ずつ添加する。１時間攪拌後、媒体を塩化アンモニウム溶液で処理し、酢酸エチルで抽出する。有機相を合わせて乾燥し、減圧下、濃縮する。シリカのカラムクロマトグラフィーによる精製後、黄色のオイルが得られる(m=9.25; Y=96%)。
【００９１】
d) 5-(2-エチル-[1,3]ジオキソラン-2-イル)-2-チエニルメチル＝メタンスルホナート
9.25g (43.2mmol)の[5-(2-エチル-[1,3]ジオキソラン-2-イル)-2-チエニル]メタノールを、500mLのジクロロメタンに溶解し、0℃に冷却する。9.0mL (64.7mmol)のトリエチルアミンを添加し、次いで、3.5mLのメチルスルホニルクロリド(45.3mmol)を添加する。１時間攪拌後、反応媒体を塩化アンモニウム溶液で処理し、ジクロロメタンで抽出する。有機相を合わせて乾燥し、減圧下、濃縮する。茶色のオイルが得られる(m=9.28g; Y=75%)。
【００９２】
e) ジメチル＝4-[5-(2-エチル- [1,3]ジオキソラン-2-イル)-2-チエニルメトキシ]フタラート
9.25g (43.2mmol)の5-(2-エチル- [1,3]ジオキソラン-2-イル)-2-チエニルメチル＝メタンスルホナートを、100mLの2-ブタノンに溶解し、 9.07g (43.2mmol)のジメチル＝4-ヒドロキシフタラート(実施例1(b)で調製)、6gの炭酸カリウム(43.2mmol)、及び20mgのヨウ化ナトリウムを添加する。混合物を１２時間攪拌し、冷却して濾過する。濾液を減圧下、濃縮し、次いでシリカのカラムクロマトグラフィーで精製する。黄色のオイルが得られる(m=12.70g; Y=73%)。
【００９３】
f) {5-[5-(2-エチル-[1,3]ジオキソラン-2-イル)-2-チエニルメトキシ]-2-ヒドロキシメチルフェニル}メタノール
12.7g (31.5mmol)のジメチル＝4-[5-(2-エチル- [1,3]ジオキソラン-2-イル)-2-チエニルメトキシ]フタラートを、500mLの無水エチルエーテルに溶解する。2.87g (75.7mmol)の水素化アルミニウムリチウムを添加し、反応媒体を0℃で１時間攪拌する。2.9mLの水を次いでゆっくり添加し、次いで、 2.9mLの15%水酸化ナトリウム水溶液を添加し、次いで8.7mLの水をゆっくり添加する。20分間攪拌後、媒体を濾過する。濾液を減圧下、濃縮し、得られた残さを次いでシリカのカラムクロマトグラフィーで精製する。白色固体(m.p.:78－80℃) が得られる(m=8g; Y=72%)。
【００９４】
g) 1-[5-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-2-チエニル]-1-プロパノン
8g (22.8mmol)の {5-[5-(2-エチル- [1,3]ジオキソラン-2-イル)-2-チエニルメトキシ]-2-ヒドロキシメチルフェニル}メタノールを、75mLの水及び75mLのアセトンに溶解する。1gのパラ-トルエンスルホン酸を次いで添加し、反応媒体を１時間還流する。反応媒体を炭酸水素ナトリウム溶液で処理し、酢酸エチルで抽出する。有機相を合わせて水で洗浄し、乾燥して、減圧下、濃縮する。白色粉末(m.p.=23℃)が得られる(m=6.9g; Y=100%)。
【００９５】

h) 1-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-2-チエニル}-1-プロパノン
6.9g (22.8mmol)の1-[5-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-2-チエニル]-1-プロパノンを70mLの無水DMFに溶解する。4.3g (63.8mmol)のイミダゾール及び7.5g (50mmol)の tert-ブチルジメチルクロロシランを次いで少量ずつ添加する。反応媒体を室温で１２時間攪拌する。得られた混合物を水で処理して、酢酸エチルで抽出する。有機相を合わせて乾燥し、減圧下、濃縮し、得られた残さを次いで、シリカのカラムクロマトグラフィーで精製する。無色のオイルが得られる(m=11.5g; Y=100%)。

【００９６】

i) (E)-5-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-2-チエニル}-4-ヘプテン酸
6.7g (15.6mmol)の(3-カルボキシプロピル)トリフェニルホスホニウムブロミドを、真空下、１時間、130℃で乾燥し、次いで室温まで冷却し、70mLの無水THF中に溶解する。3.5g (31.2mmol)のカリウムtert-ブトキシドを次いでゆっくり添加し、オレンジ-赤色の混合物を次いで15分間攪拌する。70mLのTHF中の5.7g (10.4mmol)の1-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-2-チエニル}-1-プロパノンの溶液を次いで滴下し、反応媒体を4時間攪拌する。飽和塩化アンモニウム溶液で処理後、酢酸エチルで抽出して乾燥し、有機相から溶媒を蒸発させ、得られた残さをシリカのカラムクロマトグラフィーで精製する。黄色のオイルが得られる(m=4.3g; Y=66%)。

【００９７】

j) メチル＝(E)-5-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-2-チエニル}-4-ヘプテノアート
4.3g (7.1mmol)の(E)-5-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-2-チエニル}-4-ヘプテン酸を、70mLの2-ブタノンに溶解し、1.1gの炭酸カリウム(7.8mmol)及び2.2mLのヨードメタン(35mmol)を添加する。媒体を12時間還流し、冷却して濾過する。濾液を、減圧下、濃縮し、次いでシリカのカラムクロマトグラフィーで精製する。黄色のオイルが得られる(m=4.34g; Y=98%)。

【００９８】

k) (E)-7-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-2-チエニル}-3-エチルノン-6-エン-3-オール
1.3g (2.3mmol)の メチル＝(E)-5-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-2-チエニル}-4-ヘプテノアートを20mLのエチルエーテルに溶解する。2.2mLの3.0M臭化エチルマグネシウム溶液(6.5mmol)を次いで滴下し、反応媒体を室温で２時間攪拌する。飽和塩化アンモニウム溶液で処理後、酢酸エチルで抽出し、次いで乾燥して、有機相から溶媒を蒸発させ、得られた残さをシリカのカラムクロマトグラフィーで精製する。Z異性体をE異性体から分離後、無色のオイルが得られる(m=440mg; Y=29%)。

【００９９】

l) (E)-7-[5-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-2-チエニル]-3-エチルノン-6-エン-3-オール
440mg (0.7mmol)の(E)-7-{4-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]シクロペンタ-1,3-ジエニル}-3-エチルノン-6-エン-3-オールを20mLのTHFに溶解する。2.0mL (2.0mmol)の1.0Mフッ化テトラブチルアンモニウム溶液を添加し、反応媒体を室温で１時間攪拌する。塩化アンモニウム溶液で処理して酢酸エチルで抽出後、有機相を合わせて乾燥し、減圧下、濃縮する。残さをシリカのカラムクロマトグラフィーで精製する(溶出液:80 酢酸エチル/20 ヘプタン)。白色粉末(m.p.:82℃)が得られる(m=248mg; Y=89%)。

【０１００】

^{1}HNMR (DMSO): 0.82 (t, 6H, J=7.5Hz); 1.07 (t, 3H, J=7.4Hz); 1.36-1.46 (m, 6H); 2.03 (s, 1H); 2.10-2.20 (m, 2H); 2.42-2.51 (m, 2H); 4.47 (d, 2H, J=4.9Hz); 4.56 (d, 2H, J=4.9Hz); 4.99 (t, 1H, J=4.9Hz); 5.15 (t, 1H, J=4.9Hz); 5.23 (s, 2H); 5.82 (t, 1H, J=7.3Hz); 6.87-6.96 (m, 2H); 7.08 (d, 2H, J=2.8Hz); 7.28 (d, 1H, 8.3Hz).

【０１０１】

実施例7

(4E,6E)-7-[5-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-2-チエニル]-3-エチルノナ-4,6-ジエン-3-オール

a) エチル＝(E)-3-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-2-チエニル}-2-ペンテノアート

4.1mL (20mmol)のトリエチル＝ホスホノアセタートを100mLの無水THFに溶解し、NaH(0.8g, 20mmol)を次いで少量ずつ添加する。30分間攪拌後、5.75g (10.4mmol)の1-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-2-チエニル}-1-プロパノン(実施例6(h)で調製)の50mLの無水THF中の溶液を滴下し、反応媒体を14時間、50℃で加熱する。通常の処理及びシリカゲルのクロマトグラフィー(溶出液: 90 ヘプタン/10 酢酸エチル)後、所望の生成物が、そのZ異性体から分離されて、無色のオイル形態で得られる(m=3.18g; Y=50%)。

【０１０２】

b) (E)-3-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-2-チエニル}ペント-2-エン-1-オール

20mLのエチルエーテルに溶解した3.18g (5.2mmol)のエチル＝(E)-3-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-2-チエニル}-2-ペンテノアートを、水素化アルミニウムリチウム(0.24g, 6.3mmol)の50 mLのエーテル中の懸濁液に滴下する。媒体を室温で２時間攪拌し、次いで、240μLの水、240μLの15%水酸化ナトリウム、及び 720μLの水で、順次処理する。媒体を濾過し、濾液を 減圧下、濃縮する。所望の生成物(m=2.92g; Y=93%)が無色のオイル形態で得られる。

【０１０３】

c) (E)-3-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-2-チエニル}ペント-2-エナール

2.74g (5.1mmol)の(E)-3-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-2-チエニル}ペント-2-エン-1-オールを80mLのジクロロメタンに溶解し、窒素雰囲気下に置く。4.45g (51mmol) の二酸化マンガンを次いで添加し、媒体を14時間攪拌する。濾過及びそれに次ぐ濃縮後、黄色のオイルが得られる。粗生成物(2.9g)は、所望のアルデヒドであり、定量的収率で得られる。

【０１０４】

d) エチル＝(2E,4E)-5-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-2-チエニル}ヘプタ-2,4-ジエノアート

実施例7(a)と同様の方法で、2.9g (5.1mmol)の(E)-3-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-2-チエニル}ペント-2-エナールを、1.5mL (7.6mmol)のトリエチル＝ホスホノアセタートと反応させることにより、単一の異性体が得られる。エチル＝(2E,4E)-5-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-2-チエニル}ヘプタ-2,4-ジエノアートを、黄色のオイル形態で単離する (m=2.17g; Y=67%)。

【０１０５】

e) (4E,6E)-7-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-2-チエニル}-3-エチルノナ-4,6-ジエン-3-オール

エチルリチウム溶液(1.5M)を、臭化エチル(11.2mL, 150mmol)の50mLのペンタン中の溶液を、リチウム(2.75g, 400mmol)の50mLのペンタン懸濁液中に、40℃でゆっくり添加し、次いで40℃で12時間攪拌することにより調製する。室温まで冷却後、23mL (34mmol)の該溶

液を、エチル＝(2E,4E)-5-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-2-チエニル}ヘプタ-2,4-ジエノアートの50mLのTHF中の溶液に０℃で滴下する。媒体が赤色に変わり、０℃で２時間攪拌し、次いで、飽和塩化アンモニウム溶液を添加することにより処理する。通常の処理後、残さをシリカゲルクロマトグラフィーで精製する(溶出液: 95 ヘプタン/5 酢酸エチル)。所望の生成物が黄色のオイル形態で得られる(m=0.85g, Y=38%)。

【０１０６】

f) (4E,6E)-7-[5-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-2-チエニル]-3-エチルノナ-4,6-ジエン-3-オール

850mg (1.3mmol)の(4E,6E)-7-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-2-チエニル}-3-エチルノナ-4,6-ジエン-3-オールを、20mLの無水THF中に溶解する。3.9mL (3.9mmol)の1M フッ化テトラブチルアンモニウム溶液を次いで添加し、媒体を4時間攪拌する。通常の処理後、残さをシリカゲルクロマトグラフィーで精製する(溶出液: 2 ヘプタン/8 酢酸エチル)。(4E,6E)-7-[5-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-2-チエニル]-3-エチルノナ-4,6-ジエン-3-オールが黄色のオイル形態で得られる(m=340mg; Y=63%)。

【０１０７】

^{1}HNMR (DMSO): 0.74 (t, 6H, J=7.5Hz); 1.13 (t, 3H, J=7.4Hz); 1.36-1.45 (m, 4H); 2.26 (t, 1H, J=6.9Hz); 2.46-2.53 (m, 2H); 4.38 (d, 2H, J=4.8Hz); 4.47 (d, 2H, J=4.8Hz); 4.90 (t, 1H, J=4.8Hz); 5.05 (t, 1H, J=4.8Hz); 5.16 (s, 2H); 5.76 (d, 1H, J=13.8Hz); 6.36-6.47 (m, 2H); 6.79-6.83 (m, 1H); 6.98-7.04 (m, 3H); 7.20 (d, 1H, J=8.3Hz).

【０１０８】

実施例8

(E)-7-{5-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)エチル]-2-チエニル}-3-エチルノン-6-エン-3-オール

a) ジメチル＝4-{(E)-2-[5-(2-エチル- [1,3]ジオキソラン-2-イル)-2-チエニル]ビニル}フタラート

18.5g(53.7mmol)のジメチル＝4-(ジエトキシホスホリルメチル)フタラート及び9.5g (44.7mmol)の5-(2-エチル- [1,3]ジオキソラン-2-イル)チオフェン-2-カルバルデヒド(実施例6(b)で調製)を、200mLの無水THFに溶解する。6.02g (53.7mmol)のカリウムtert-ブトキシドを添加し、混合物を24時間攪拌する。通常の処理及びシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液: 8 ヘプタン/2 酢酸エチル)後、所望の生成物が、黄色のオイル形態で得られる(m=9.53g, Y=53%)。

【０１０９】

b) ジメチル＝4-{2-[5-(2-エチル- [1,3]ジオキソラン-2-イル)-2-チエニル]エチル}フタラート

9.3g (23mmol)のジメチル＝4-{(E)-2-[5-(2-エチル- [1,3]ジオキソラン-2-イル)-2-チエニル]ビニル}フタラートを、150mLのジオキサンに溶解し、１mLのトリエチルアミンを次いで添加する。混合物を、窒素気流を用いて脱気し、9.3gの5%木炭担持パラジウムを次いで反応媒体に添加する。水素の正圧を、80℃に加熱しながら、反応媒体中、5時間保持する。冷却し、次いでセライトを通過させて濾過し、濃縮すると、所望の生成物が黄色のオイル形態で得られる(m=9.4g; Y=100%)。

【０１１０】

c) 4-{2-[5-(2-エチル-[1,3]ジオキソラン-2-イル)-2-チエニル]エチル}-2-ヒドロキシメチルフェニル)メタノール

実施例6(f)と同様の方法で、9.3g (23mmol)のジメチル＝4-{2-[5-(2-エチル- [1,3]ジオキソラン-2-イル)-2-チエニル]エチル}フタラートを 2.2g (58mmol)の水素化アルミニウムリチウムと反応させることにより、所望の生成物が無色のオイル形態で得られる(m=8.7g; Y=100%)。

【０１１１】
d) 1-{5-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)エチル]-2-チエニル}-1-プロパノン
実施例6(g)と同様の方法で、8.7g (23mmol)の(4-{2-[5-(2-エチル- [1,3]ジオキソラン-2-イル)-2-チエニル]エチル}-2-ヒドロキシメチルフェニル)メタノールを、パラ-トルエンスルホン酸のアセトン/水混合物中の溶液と反応させることにより、所望の生成物が白色粉末の形態で得られる(m=5.41g; Y=71%)。
【０１１２】
e) 1-{5-[2-(3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル)エチル]-2-チエニル}-1-プロパノン
実施例6(h)と同様の方法で、5.4g (17.7mmol)の1-{5-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)エチル]-2-チエニル}-1-プロパノンを 3.37g (49mmol)のイミダゾール及び5.86g (39mmol)のtert-ブチルジメチルクロロシランと反応させることにより、所望の生成物が無色のオイル形態で得られる(m=9.4g; Y=100%)。
【０１１３】
f) (E)-5-{5-[2-(3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル)エチル]-2-チエニル}-4-ヘプテン酸
実施例6(i)と同様の方法で、5.08g (9.5mmol)の1-{5-[2-(3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル)エチル]-2-チエニル}-1-プロパノンを、6.1g (14mmol)の(3-カルボキシプロピル)トリフェニルホスホニウムブロミド及び3.1g (28mmol)のカリウムtert-ブトキシドと反応させることにより、所望の生成物が黄色のオイル形態で得られる(m=2.7g; Y=48%)。
【０１１４】
g) メチル＝(E)-5-{5-[2-(3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル)エチル]-2-チエニル}-4-ヘプテノアート
実施例6(j)と同様の方法で、2.7g (4.5mmol)の(E)-5-{5-[2-(3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル)エチル]-2-チエニル}-4-ヘプテン酸を、680mg (4.9mmol)の炭酸カリウム及び1.38mL (22.6mmol)のヨウ化メチルと反応させることにより、所望の生成物が黄色のオイル形態で得られる(m=1.79g; Y=64%)。
【０１１５】
h) (E)-7-{5-[2-(3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル)エチル]-2-チエニル}-3-エチルノン-6-エン-3-オール
実施例6(k)と同様の方法で、1.79g (2.9mmol)のメチル＝(E)-5-{5-[2-(3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル)エチル]-2-チエニル}-4-ヘプテノアートを2.9mL (8.7mmol)の 3.0M臭化エチルマグネシウムと反応させることにより、所望の生成物が無色のオイル形態で得られる(m=710mg; Y=38%)。
【０１１６】
i) (E)-7-{5-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)エチル]-2-チエニル}-3-エチルノン-6-エン-3-オール
実施例6(l)と同様の方法で、710mg (1.1mmol)の(E)-7-{5-[2-(3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル)エチル]-2-チエニル}-3-エチルノン-6-エン-3-オールを3.3mL (3.3mmol)の1.0M フッ化テトラブチルアンモニウム溶液と反応させることにより、所望の生成物が白色粉末の形態で得られる(m.p.=77℃; m=380mg; Y=83%)。
【０１１７】
^{1}H NMR (DMSO): 0.74 (t, 6H, J=7.5Hz); 0.97 (t, 3H, J=7.4Hz); 1.26-1.35 (m, 6H); 1.99-2.09 (m, 2H); 2.34 (q, 2H, J=7.4Hz); 2.80-2.86 (m, 2H); 2.92-2.98 (m, 2H); 3.86 (s, 1H); 4.43-4.47 (m, 4H); 4.95 (t, 1H, J=4.7Hz); 5.00 (t, 1H, J=4.7Hz); 5.63 (t, 1H, J=7.3Hz); 6.65 (d, 1H, J=3.4Hz); 6.75 (d, 1H, J=3.4Hz); 7.04 (d, 1H, J=7.65Hz); 7.20-7.22 (m, 2H).
【０１１８】
実施例9

(E)-7-[4-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-2-チエニル]-3-エチルノン-6-エン-3-オール

a) 1-(4-ブロモ-2-チエニル)-1-プロパノール

30g (157mmol)の4-ブロモ-2-チオフェンカルボキサルデヒドを200mLの無水THFに溶解する。104mL (312mmol)の 3.0M臭化メチルマグネシウムをゆっくり添加し、媒体を室温で2時間攪拌する。通常の処理後、オレンジ色のオイルが得られる(m=33.5g; Y=96%)。

【０１１９】

b) 1-(4-ブロモ-2-チエニル)-1-プロパノン

33.5g (151mmol)の1-(4-ブロモ-2-チエニル)-1-プロパノールを400mLのジクロロメタンに溶解する。130g (1.5mol)の二酸化マンガンを次いで少量ずつ添加し、媒体を室温で24時間攪拌する。セライトで濾過し、次いで濃縮してシリカゲルのクロマトグラフィー(溶出液: 9 ヘプタン/1 酢酸エチル)で精製後、所望の生成物が白色結晶の形態で得られる(m=26.6g; Y=80%)。

【０１２０】

c) (E)-5-(4-ブロモ-2-チエニル)-4-ヘプテン酸

実施例6(i)と同様の方法で、16g (73mmol)の1-(4-ブロモ-2-チエニル)-1-プロパノンを、47g (109mmol)の臭化(3-カルボキシプロピル)トリフェニルホスホニウム及び24.6g (219mmol)のカリウムtert-ブトキシドと反応させることにより、所望の生成物が、オレンジ色の固体形態で得られる(m=16.7g; Y=80%)。

【０１２１】

d) エチル＝(E)-5-(4-ブロモ-2-チエニル)-4-ヘプテノアート

16.6g (57mmol)の(E)-5-(4-ブロモ-2-チエニル)-4-ヘプテン酸を150mLの無水エタノールに溶解し、1mLの濃硫酸を添加する。該混合物を2時間還流し、次いで冷却する。通常の処理及びシリカゲルのカラムクロマトグラフィーの後、所望の生成物が黄色のオイル形態で得られる(m=14.1g; Y=77%)。

【０１２２】

e) (E)-7-(4-ブロモ-2-チエニル)-3-エチルノン-6-エン-3-オール

実施例6(k)と同様の方法で、14.1g (44.4mmol)のエチル＝(E)-5-(4-ブロモ-2-チエニル)-4-ヘプテノアートを60mL (180mmol)の3.0M臭化エチルマグネシウムと反応させることにより、所望の生成物が黄色のオイル形態で得られる(m=12.8mg; Y=87%)。

【０１２３】

f) [(E)-5-(4-ブロモ-2-チエニル)-1,1-ジエチルヘプト-4-エニルオキシ]トリエチルシラン

11.8g (35.6mmol)の(E)-7-(4-ブロモ-2-チエニル)-3-エチルノン-6-エン-3-オールを150mLのジクロロメタンに溶解する。130mg (1.1mmol)のジメチルアミノピリジン及び14.9mL (107mmol)のトリエチルアミンを添加する。反応媒体を0℃に冷却し、12.1mL (53.4mmol)のトリエチルシリル＝トリフルオロメタンスルホナートを滴下する。媒体を室温まで昇温し、15分間攪拌し、その後、150mLの水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出する。シリカゲルのクロマトグラフィー(溶出液: ヘプタン)後、所望の生成物が無色のオイル形態で得られる(m=15g; Y=100%)。

【０１２４】

g) 5-((E)-1,5-ジエチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)チオフェン-3-カルバルデヒド

11g (24.7mmol)の[(E)-5-(4-ブロモ-2-チエニル)-1,1-ジエチルヘプト-4-エニルオキシ]トリエチルシランを100mLの無水THFに溶解し、該混合物を－78℃に冷却する。10.9mL (27mmol)の2.5Mブチルリチウムをゆっくり添加し、該混合物を15分間攪拌する。2.1mL (27mmol)のジメチルホルムアミドを次いで添加し、媒体を30分間攪拌し、次いで塩化アンモニウム水溶液に注ぐ。酢酸エチルを用いた抽出及びシリカゲルのクロマトグラフィー(溶出液: 9 ヘプタン/1 酢酸エチル)の後、生成物が無色のオイル形態で得られる(m=4g; Y=41%)。

【０１２５】
h) [5-((E)-1,5-ジエチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)-3-チエニル]メタノール
4g (9.9mmol)の5-((E)-1,5-ジエチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)チオフェン-3-カルバルデヒドを、50mLのTHF及び50mLのメタノールに溶解する。1g (26mmol)の水素化ホウ素ナトリウムを次いで、少量ずつ添加する。反応媒体を1時間攪拌し、100mLの水に注ぐ。シリカゲルのクロマトグラフィーで精製後、所望の生成物が無色のオイル形態で得られる(m=4g; Y=100%).
【０１２６】
i) ジメチル＝4-[5-((E)-1,5-ジエチル5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)-3-チエニルメトキシ]フタラート
3.9g (9.8mmol)の[5-((E)-1,5-ジエチル5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)-3-チエニル]メタノールを100mLのジクロロメタンに溶解し、該混合物を0℃に冷却する。2mL (15mmol)のトリエチルアミンを添加し、次いで840μL (10.7mmol)のメタンスルホニルクロリドを添加する。30分間攪拌後、媒体を塩化アンモニウム溶液で処理する。得られた残さを次いで100mLの2-ブタノンに溶解する。100mg (0.7mmol)のヨウ化ナトリウム、1.6g (11.6mmol)の炭酸カリウム、及び2g (10mmol)のジメチル＝4-ヒドロキシフタラートを該溶液に添加する。反応媒体を15時間還流し、次いで冷却して、セライトを通過させて濾過する。得られた残さをシリカのカラムクロマトグラフィーで精製する(溶出液: 93 ヘプタン/7 酢酸エチル)。所望の生成物が無色のオイル形態で得られる(m=1.7g; Y=30%)。
【０１２７】
j) ジメチル＝4-[5-((E)-1,5-ジエチル-5-ヒドロキシヘプト-1-エニル)-3-チエニルメトキシ]フタラート
1.7g (2.9mmol)のジメチル＝4-[5-((E)-1,5-ジエチル-5-トリエチルシラニルオキシヘプト-1-エニル)-3-チエニルメトキシ]フタラートを50mLの無水THFに溶解する。3.5mL (3.5mmol)のテトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0M、THF中) を添加し、媒体を60℃で3時間攪拌する。通常の処理及びシリカゲルでの精製(溶出液: 70 ヘプタン/30 酢酸エチル)後、所望の生成物が黄色のオイル形態で得られる(m=710mg; Y=51%)。
【０１２８】
k) (E)-7-[4-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)2-チエニル]-3-エチルノン-6-エン-3-オール
480mg (1.1mmol)のジメチル＝4-[5-((E)-1,5-ジエチル-5-ヒドロキシヘプト-1-エニル)-3-チエニルメトキシ]フタラートを10mLのエチルエーテルに溶解する。該溶液を130mg (3.4mmol)の水素化アルミニウムリチウムの懸濁液に添加し、反応媒体を15分間攪拌する。反応媒体に次いで、130μLの水、130μLの15%水酸化ナトリウム、及び400μLの水を順次添加する。濾過及びシリカゲルのクロマトグラフィー(溶出液: 2 ヘプタン/8 酢酸エチル)後、所望の生成物が白色結晶の形態で得られる(m.p.=63-64℃; m=380mg; Y=90%)。
【０１２９】
^{1}HNMR (DMSO): 0.63 (t, 6H, J=7.5Hz); 0.87 (t, 3H, J=7.4Hz); 1.16-1.24 (m, 6H); 1.90-2.00 (m, 2H); 2.26 (q, 2H, J=7.4Hz); 3.76 (s, 1H); 4.27 (d, 2H, J=5.3Hz); 4.36 (d, 2H, J=5.3Hz); 4.77 (t, 1H, J=5.3Hz); 4.94 (t, 1H, J=5.3Hz); 5.03 (s, 2H); 5.62 (t, 1H, J=7.3Hz); 6.67-6.76 (m, 2H); 6.88 (d, 2H, J=2.5Hz); 7.12 (d, 1H, J=13.8Hz).
【０１３０】
実施例10
(E)-7-{4-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)エチル]-2-チエニル}-3-エチルノン-6-エン-3-オール
a) 2-(4-ブロモ-2-チエニル)-2-エチル- [1,3]ジオキソラン
10.5g (48mmol)の1-(4-ブロモ-2-チエニル)-1-プロパノン(実施例9(b)に記載)を150mLのトルエンに溶解する。13.4mL (239mmol)のエチレングリコール及び450mg (2.4mmol)のパ

ラ-トルエンスルホン酸を添加する。反応装置にディーンスターク蒸留装置を装備し、反応媒体を130℃に加熱する。24時間還流後、混合物を重炭酸ナトリウム溶液で処理し、酢酸エチルで抽出する。得られた粗生成物は、所望の生成物である(m=12.2g; Y=100%)。

【０１３１】

b) 2-(2-エチル-[1,3]ジオキソラン-2-イル)チオフェン-4-カルバルデヒド

実施例9(g)と同様の方法で、12g (45.6mmol)の2-(4-ブロモ-2-チエニル)-2-エチル- [1,3]ジオキソランを、20mL (50mmol)の2.5Mブチルリチウム及び3.9mL (50mmol)のジメチルホルムアミドと反応させることにより、所望の生成物が黄色のオイル形態で得られる(m=4.6g, Y=48%)。

【０１３２】

c) ジメチル＝4-{(E)-2-[2-(2-エチル- [1,3]ジオキソラン-2-イル)-4-チエニル]ビニル}フタラート

実施例8(a)と同様の方法で、4.6g (21.6mmol)の2-(2-エチル- [1,3]ジオキソラン-2-イル)チオフェン-4-カルバルデヒドを、8.9g (26mmol)のジメチル＝4-(ジエトキシホスホリルメチル)フタラート及び2.9g (26mmol)のカリウムtert-ブトキシドと反応させることにより、所望の生成物が黄色のオイル形態で得られる(m=7g; Y=87%)。

【０１３３】

d) ジメチル＝4-{2-[2-(2-エチル- [1,3]ジオキソラン-2-イル)-4-チエニル]エチル}フタラート

実施例8(b)と同様の方法で、7g (19mmol)のジメチル＝4-{(E)-2-[2-(2-エチル- [1,3]ジオキソラン-4-イル)-3-チエニル]ビニル}フタラートを、7gの5%木炭担持パラジウムと反応させることにより、所望の生成物が無色のオイル形態で得られる(m=6.7g; Y=95%)。

【０１３４】

e) (4-{2-[2-(2-エチル-[1,3]ジオキソラン-2-イル)-4-チエニル]エチル}-2-ヒドロキシメチルフェニル)メタノール

実施例6(f)と同様の方法で、6.7g (18mmol)のジメチル＝4-{2-[2-(2-エチル- [1,3]ジオキソラン-2-イル)-4-チエニル]エチル}フタラートを、1.6g (43mmol)の水素化アルミニウムリチウムと反応させることにより、所望の生成物が無色のオイル形態で得られる(m=5.3g; Y=85%)。

【０１３５】

f) 1-{4-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)エチル]-2-チエニル}-1-プロパノン

実施例6(g)と同様の方法で、5.3g (15mmol)の(4-{2-[2-(2-エチル-[1,3]ジオキソラン-2-イル)-4-チエニル]エチル}-2-ヒドロキシメチルフェニル)メタノールを、アセトン/水混合物中のパラ-トルエンスルホン酸溶液と反応させることにより、所望の生成物が白色粉末の形態で得られる(m=4g; Y=86%)。

【０１３６】

g) 1-{4-[2-(3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル)エチル]-2-チエニル}-1-プロパノン

実施例6(h)と同様の方法で、3.8g (12mmol)の1-{4-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)エチル]-2-チエニル}-1-プロパノンを、2.1g (31mmol)のイミダゾール及び4.1g (27.5mmol)のtert-ブチルジメチルクロロシランと反応させることにより、所望の生成物が無色のオイル形態で得られる(m=6.8g; Y=100%)。

【０１３７】

h) (E)-5-{4-[2-(3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル)エチル]-2-チエニル}-4-ヘプテン酸

実施例6(i)と同様の方法で、3g (5.6mmol)の1-{4-[2-(3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル)エチル]-2-チエニル}-1-プロパノンを、3.6g (8.4mmol)の臭化(3-カルボキシプロピル)トリフェニルホスホニウム及び1.9g (17mmol)のカリウムtert-ブトキシドと反応させることにより、所望の生成物が黄色のオイル形態で得られる(m=1.7g, Y=50%)。

【０１３８】
i) メチル＝(E)-5-{4-[2-(3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル)エチル]-2-チエニル}-4-ヘプテノアート
実施例6(j)と同様の方法で、1.6g (2.6mmol)の(E)-5-{4-[2-(3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル)エチル]-2-チエニル}-4-ヘプテン酸を、400mg (2.9mmol)の炭酸カリウム及び810μL (13mmol)のヨウ化メチルと反応させることにより、所望の生成物が黄色のオイル形態で得られる(m=1.4g; Y=86%)。
【０１３９】
j) (E)-7-{4-[2-(3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル)エチル]-2-チエニル}-3-エチルノン-6-エン-3-オール
実施例6(k)と同様の方法で、1.4g (2.3mmol)のメチル＝(E)-5-{4-[2-(3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル)エチル]-2-チエニル}-4-ヘプテノアートを、3mL (9mmol)の3.0M臭化エチルマグネシウムと反応させることにより、所望の生成物が無色のオイル形態で得られる(m=1g, Y=69%)。
【０１４０】
k) (E)-7-{4-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)エチル]-2-チエニル}-3-エチルノン-6-エン-3-オール
実施例6(l)と同様の方法で、1g (1.55mmol)の(E)-7-{4-[2-(3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル)エチル]-2-チエニル}-3-エチルノン-6-エン-3-オールを、3.7mL (3.7mmol)の1.0Mフッ化テトラブチルアンモニウム溶液と反応させることにより、所望の生成物が白色結晶の形態で得られる(m.p.=85-86℃; m=580mg; Y=90%)。
【０１４１】
^{1}HNMR (DMSO): 0.89 (t, 6H, J=7.6Hz); 1.12 (t, 3H, J=7.4Hz); 1.42-1.51 (m, 6H); 2.15-2.24 (m, 2H); 2.50 (q, 2H, J=7.4Hz); 2.96-3.01 (m, 2H); 3.08-3.14 (m, 2H); 4.00 (s, 1H); 4.58-4.62 (m, 4H); 5.11 (t, 1H, J=4.7Hz); 5.15 (t, 1H, J=4.8Hz); 5.79 (t, 1H, J=7.4Hz); 6.81 (d, 1H, J=3.5Hz); 6.90 (d, 1H, J=3.5Hz); 7.20 (d, 1H, J=7.7Hz); 7.35-7.38 (m, 2H).
【０１４２】
実施例11
(E)-7-[5-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-3-チエニル]-3-エチル4,4-ジメチルノン-6-エン-3-オール
a) (3-ブロモ-5-チエニル)メタノール
実施例9(h)と同様の方法で、20.5g (107mmol)の 3-ブロモチオフェン-3-カルボキサルデヒドを4g (110mmol)の水素化ホウ素ナトリウムと反応させることにより、所望の生成物が黄色のオイル形態で得られる(m=20g; Y=100%)。
【０１４３】
b) ジメチル＝3-(3-ブロモ-5-チエニルメトキシ)フタラート
実施例9(i)と同様の方法で、20g (103mmol)の(3-ブロモ-5-チエニル)メタノールを、21.6mL (155mmol)のトリエチルアミン及び8.8mL (114mmol)のメタンスルホニルクロリド、次いで500mg (3.5mmol)のヨウ化ナトリウム、14.3g (103mmol)の炭酸カリウム及び21.7g (103mmol)のジメチル＝4-ヒドロキシフタラートと反応させることにより、所望の生成物がオレンジ色の結晶形態で得られる(m.p.=65℃; m=27g; Y=74%)。
【０１４４】
c) [5-(3-ブロモ-5-チエニルメトキシ)-2-ヒドロキシメチルフェニル]メタノール
27g (76mmol)のジメチル＝4-(3-ブロモ-5-チエニルメトキシ)フタラートを200mLの無水THFに溶解する。該溶液を、4g (183mmol)の水素化ホウ素リチウムの50mLのTHF懸濁液に滴下する。反応媒体を24時間還流し、次いで冷却して、200gの氷に注ぐ。エーテルで抽出し、次いでシリカのカラムクロマトグラフィーで精製(溶出液: 5 ヘプタン/5 酢酸エチル)すると、所望の生成物が黄色のオイル形態で得られる(m=22.1g; Y=88%)。
【０１４５】

d) 5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-3-ブロモチオフェン
実施例6(h)と同様の方法で、22g (67mmol)の[5-(3-ブロモ-5-チエニルメトキシ)-2-ヒドロキシメチルフェニル]メタノールを、11.4g (167mmol)のイミダゾール及び22g (147mmol)のtert-ブチルジメチルクロロシランと反応させることにより、所望の生成物が無色のオイル形態で得られる(m=34g, Y=91%)。

【０１４６】

e) 5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]チオフェン-3-カルバルデヒド
実施例9(g)と同様の方法で、34g (61mmol)の5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-3-ブロモチオフェンを、27mL (67mmol)の2.5Mブチルリチウム及び5.2mL (67mmol)のジメチルホルムアミドと反応させると、得られた粗生成物(33.8g; Y=99%)は、茶色のオイル形態である。

【０１４７】

f) 1{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-3-チエニル}-1-プロパノール
実施例9(a)と同様の方法で、33g (65mmol)の5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]チオフェン-3-カルバルデヒドを、44mL (130mmol)の臭化エチルマグネシウムと反応させることにより、生成物が黄色のオイル形態で得られる(m=28.4g; Y=88%)。

【０１４８】

g) 1-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-3-チエニル}-1-プロパノン
実施例9(b)と同様の方法で、28g (52mmol)の1{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-3-チエニル}-1-プロパノールを、45g (520mmol)の二酸化マンガンと反応させることにより、所望の生成物がオレンジ色のオイルの形態で得られる(m=26g; Y=93%)。

【０１４９】

h) (E)-5-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-3-チエニル}-4-ヘプテン酸
実施例6(i)と同様の方法で、10g (18.7mmol)の1-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-3-チエニル}-1-プロパノンを、12g (28mmol)の臭化3-カルボキシプロピル)トリフェニルホスホニウム及び6.3g (56mmol)のカリウムtert-ブトキシドと反応させることにより、所望の生成物が茶色のオイル形態で得られる(m=5.4g; Y=48%)。

【０１５０】

i) メチル＝(E)-5-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-3-チエニル}-4-ヘプテノアート
実施例6(j)と同様の方法で、5.4g (8.9mmol)の(E)-5-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-3-チエニル}-4-ヘプテン酸を、1.3g (9.4mmol)の炭酸カリウム及び2.7mL (44mmol)のヨウ化メチルと反応させることにより、所望の生成物が無色のオイル形態で得られる(m=3g; Y=54%)。

【０１５１】

j) メチル＝(E)-5-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-3-チエニル}-2,2-ジメチル-4-ヘプテノアート
1.3g (2.1mmol)の メチル＝(E)-5-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-3-チエニル}-4-ヘプテノアートを20mLのTHFに溶解する。該溶液を、3.2mmolのジイソプロピルアミドリチウムの10mLのTHF中の溶液に－78℃で添加する。10分後、390μL (6.2mmol)のヨウ化メチルを添加し、反応媒体を室温まで昇温し、次いで12時間攪拌する。通常の処理後、得られた残さを再度、同操作で処理する。シリカゲルの

クロマトグラフィー(溶出液: 97 ヘプタン/3 酢酸エチル)後、所望の生成物が無色のオイル形態で得られる(m=680mg; Y=50%)。

【０１５２】

k) (E)-7-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-3-チエニル}-3-エチル-4,4-ジメチルノン-6-エン-3-オール

実施例6(k)と同様の方法で、670mg (1mmol)のメチル＝(E)-5-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-3-チエニル}-2,2-ジメチル-4-ヘプテノアートを、1.4mL (4.2mmol)の臭化エチルマグネシウムと反応させることにより、所望の生成物が無色のオイル形態で得られる(m=310mg; Y=44%)。

【０１５３】

l) (E)-7-[5-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-3-チエニル]-3-エチル-4,4-ジメチルノン-6-エン-3-オール

実施例6(l)と同様の方法で、310mg (0.46mmol)の(E)-7-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-3-チエニル}-3-エチル-4,4-ジメチルノン-6-エン-3-オールを、1.1mL (1.1mmol)の1.0M臭化テトラブチルアンモニウムと反応させることにより、所望の生成物が無色のオイル形態で得られる(m=200mg; Y=98%)。

【０１５４】

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 0.93-1.08 (m, 12H); 1.22 (t, 3H, J=8.6Hz); 1.62 (q, 4H, J=8.5Hz); 2.29 (d, 2H, J=9.6Hz); 2.48 (q, 2H, J=8.6Hz); 4.71 (s, 2H); 4.73 (s, 2H); 5.20 (s, 2H); 5.94 (t, 1H, J=9.6Hz); 6.90-6.95 (m, 1H); 7.04 (d, 1H, J=3.9Hz); 7.09 (d, 1H, J=3.8Hz); 7.22-7.31 (m, 2H).

【０１５５】

実施例12

(E)-7-[5-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-3-チエニル]-3-エチルノン-6-エン-3-オール

a) (E)-7-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-3-チエニル}-3-エチルノン-6-エン-3-オール

実施例6(k)と同様の方法で、1g (1.6mmol)のメチル＝(E)-5-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-3-チエニル}-4-ヘプテノアート(実施例11(i)に記載)を、2.1mL (6.3mmol)の 3.0M臭化エチルマグネシウムと反応させることにより、所望の生成物が無色のオイル形態で得られる(m=1g; Y=96%)。

【０１５６】

b) (E)-7-[5-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-3-チエニル]-3-エチルノン-6-エン-3-オール

実施例6(l)と同様の方法で、1g (1.5mmol)の(E)-7-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-3-チエニル}-3-エチルノン-6-エン-3-オールを、3.7mL (3.7mmol)の1.0M臭化テトラブチルアンモニウムと反応させることにより、所望の生成物が白色結晶の形態で得られる(m.p.=73-74℃; m=480mg; Y=74%)。

【０１５７】

^{1}HNMR (DMSO): 0.65 (t, 6H, J=7.6Hz); 0.84 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.18-1.28 (m, 6H); 1.91-2.00 (m, 2H); 2.25 (q, 2H, J=7.4Hz); 3.76 (s, 1H); 4.28 (d, 2H, J=4.9Hz); 4.37 (d, 2H, J=4.9Hz); 4.79 (t, 1H, J=5.0Hz); 4.96 (t, 1H, J=5.0Hz); 5.06 (s, 2H); 5.67 (t, 1H, J=7.3Hz); 6.69-6.74 (m, 1H); 6.90 (d, 1H, J=2.4Hz); 7.10 (d, 1H, J=8.3Hz); 7.17-7.20 (m, 2H).

【０１５８】

実施例13

(3E,5E)-6-[5-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-2-チエニル]-1,1,1-トリフルオロ-2-トリフルオロメチルオクタ-3,5-ジエン-2-オール

a) 2-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-5-((E)-4,4-ジブロモ-1-エチルブタ-1,3-ジエニル)チオフェン

770mg (11.7mmol)の亜鉛、3.09g (11.7mmol)のトリフェニルホスフィン、及び3.9 g (11.7 mmol)の四臭化炭素を、30分間室温で、150molのジクロロメタン中、攪拌する。30mLのジクロロメタン中の3.3g (5.9mmol)の(E)-3-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-2-チエニル}ペント-2-エナール(実施例7(c)に記載)の溶液を次いで滴下する。室温で１時間攪拌後、反応媒体を水で処理し、ジクロロメタンで抽出する。シリカゲルで精製(溶出液: 95 ヘプタン/5 酢酸エチル)すると、所望の生成物が茶色のオイル形態で得られる(m=3.9g; Y=93%)。

【０１５９】

b) 2-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-5-((E)-1-エチルブト-1-エン-3-イニル)チオフェン

3.9 g (5.4 mmol)の2-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-5-((E)-4,4-ジブロモ-1-エチルブタ-1,3-ジエニル)チオフェンを100mLのTHFに溶解し、該混合物を－78℃に冷却する。4.4mL (11mmol)の2.5M ブチルリチウムをゆっくり添加し、反応媒体を同温で１時間攪拌する。通常の処理、及びシリカゲルのクロマトグラフィー(溶出液: 96 ヘプタン/4 酢酸エチル)の後、所望の生成物が茶色のオイル形態で得られる。

【０１６０】

c) (E)-6-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-2-チエニル}-1,1,1-トリフルオロ-2-トリフルオロメチルオクト-5-エン-3-イン-2-オール

1.7g (3mmol)の2-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-5-((E)-1-エチルブト-1-エン-3-イニル)チオフェンを、50mLのTHFに溶解し、該混合物を－78℃に冷却する。1.3mL (3.3mmol)の2.5Mブチルリチウムを次いで添加する。15分間、同温で攪拌後、ヘキサフルオロアセトン(ガス)の穏やかな気流を反応媒体に導入する。20分間、－78℃で反応させた後、ガス気流を止め、反応媒体を通常に処理する。得られた残さをシリカゲルのクロマトグラフィーで精製する。所望の生成物が黄色のオイル形態で得られる(1g)。

【０１６１】

d) (3E,5E)-6-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-2-チエニル}-1,1,1-トリフルオロ-2-トリフルオロメチルオクタ-3,5-ジエン-2-オール

1 g (1.3 mmol)の(E)-6-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-2-チエニル}-1,1,1-トリフルオロ-2-トリフルオロメチルオクト-5-エン-3-イン-2-オールを10mLのTHFに溶解し、次いで、160 mg (4.2 mmol)の水素化アルミニウムリチウム及び450 mg (8.4 mmol)のナトリウムメトキシドの20mLのTHF中懸濁液に添加する。2時間攪拌還流後、媒体を冷却し、次いで200μLの水、200μLの15%水酸化ナトリウム、及び600μLの水で処理する。濾過後、残さをシリカゲルクロマトグラフィーで精製する(溶出液: 95 ヘプタン/5 酢酸エチル)。所望の生成物が黄色のオイル形態で得られる(210 mg)。

【０１６２】

e) (3E,5E)-6-[5-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-2-チエニル]-1,1,1-トリフルオロ-2-トリフルオロメチルオクタ-3,5-ジエン-2-オール

実施例6(l)と同様の方法で、200 mgの(3E,5E)-6-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-2-チエニル}-1,1,1-トリフルオロ-2-トリフルオロメチルオクタ-3,5-ジエン-2-オールを、700μL (0.7 mmol)の1.0M 臭化テトラブチルアンモニウムと反応させることにより、所望の生成物が白色結晶の形態で得られる(m.p.=113-114℃; m= 70mg)。

【０１６３】

^{1}H NMR (DMSO): 1.12 (t, 3H, J=7.5Hz); 2.71 (q, 2H, J=7.5Hz); 4.48 (d, 2H, J=5.1Hz); 4.57 (d, 2H, J=5.1Hz); 4.99 (t, 1H, J=5.1Hz); 5.15 (t, 1H, J=5.1Hz); 5.29 (s

, 2H); 5.53 (d, 1H, J=11.6Hz); 6.89-7.04 (m, 2H); 7.10-7.35 (m, 5H); 8.50 (s, 1H).

【０１６４】

実施例14

(4E,6E)-7-[5-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-3-チエニル]-3-エチルノナ-4,6-ジエン-3-オール

a) エチル＝(E)-3-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-3-チエニル}-2-ペンテノアート

実施例7(a)と同様の方法で、6 g (11.2 mmol)の1-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-3-チエニル}-1-プロパノン(実施例11(g)に記載)を、4.4mL (22.4mol)のトリエチル＝ホスホノアセタート及び0.9g (22.4mmol)の水素化ナトリウムと反応させることにより、所望の生成物が、Z異性体から分離して、無色のオイル形態で得られる(m= 5.3 g; Y= 78%)。

【０１６５】

b) (E)-3-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-3-チエニル}ペント-2-エン-1-オール

実施例7(b)と同様の方法で、2.3 g (3.8 mmol)のエチル＝(E)-3-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-3-チエニル}-2-ペンテノアートを、180 mg (4.7 mmol)の水素化アルミニウムリチウムと反応させることにより、所望の生成物(m= 2.1 g; Y= 100%)が無色のオイル形態で得られる。

【０１６６】

c) (E)-3-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-3-チエニル}ペント-2-エナール

実施例7(c)と同様の方法で、2.1 g (3.7 mmol)の(E)-3-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-3-チエニル}ペント-2-エン-1-オールを、4.9g (56mmol)の二酸化マンガンと反応させると、粗生成物(1.8g)は所望のアルデヒドであり、86%の収率で得られる。

【０１６７】

d) エチル＝(2E,4E)-5-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-3-チエニル}ヘプタ-2,4-ジエノアート

実施例7(a)と同様の方法で、1.8 g (3.2 mmol)の(E)-3-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-3-チエニル}ペント-2-エナールを、0.96 mL (4.8mmol)のトリエチル＝ホスホノアセタートと反応させることにより、単一の異性体が得られる: エチル＝(2E,4E)-5-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-3-チエニル}ヘプタ-2,4-ジエノアートは、黄色のオイル形態で単離される(m=2g; Y=100%)。

【０１６８】

e) (4E,6E)-7-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-3-チエニル}-3-エチルノナ-4,6-ジエン-3-オール

実施例7(e)と同様の方法で、1.6 g (2.5 mmol)のエチル＝(2E,4E)-5-{5-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル]-3-チエニル}ヘプタ-2,4-ジエノアートを、17 mLのエチルリチウム溶液(1.5 M)と反応させることにより、所望の生成物が黄色のオイル形態で得られる(m= 160 mg, Y= 10%)。

【０１６９】

f) (4E,6E)-7-[5-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-3-チエニル]-3-エチルノナ-4,6-ジエン-3-オール

実施例7(f)と同様の方法で、155 mg (0.24 mmol)の(4E,6E)-7-{5-(3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェノキシメチル)-3-チエニル}-3-エチルノナ-4,6-ジエン-3-オールを、0.58 mL (0.58mmol)の1 M フッ化テトラブチルアンモニウム溶液と反応させることにより、(4E,6E)-7-[5-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-3-チ

エニル]-3-エチルノナ-4,6-ジエン-3-オールが、黄色のオイル形態で得られる(m= 80 mg; Y= 80%)。

【０１７０】

^{1}H NMR (DMSO): 0.83 (t, J= 7.5 Hz, 6H); 1.08 (t, J=7.6Hz, 3H); 1.50 (q, J= 7.5 Hz, 4H); 2.54-2.60 (m, 2H); 4.33 (s, 1H); 4.48 (d, J= 5 Hz, 2H); 4.57 (d,J=5Hz, 2H); 4.98 (t, J= 5 Hz, 1H); 5.15 (t, J=5Hz, 1H); 5.27 (s, 2H); 5.80-5.84 (m, 1H); 6.55-6.59 (m, 2H); 6.91 (dd, J_1 = 2.6 Hz, J_2 = 8.3 Hz, 1H); 7.10 (d, J= 2.6 Hz, 1H); 7.29 (d, J= 8.2 Hz, 1H); 7.49 (s, 2H).

【０１７１】

実施例15

(4E,6E)-7-{4-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)エチル]チオペン-2-イル}-3-エチルノナ-4,6-ジエン-3-オール

a) エチル＝(E)-3-(4-{2-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル]エチル}-2-チエニル)-2-ペンテノアート

実施例7(a)と同様の方法で、3.6 g (6.7 mmol)の(E)-1-{4-[2-(3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル)エチル]-2-チエニル}-1-プロパノン(実施例10(g)で調製)を、2.7 mL (13.5 mmol)のトリエチル＝ホスホノアセタート及び540 mg (13.5 mmol)の水素化ナトリウムと反応させることにより、所望の生成物が、Z異性体から分離して、無色のオイル形態で得られる(m= 3.5 g; Y= 86%)。

【０１７２】

b) (E)-3-(4-{2-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル]エチル}-2-チエニル)ペント-2-エン-1-オール

実施例7(b)と同様の方法で、2.3 g (3.8 mmol)のエチル＝(E)-3-(4-{2-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル]エチル}-2-チエニル)-2-ペンテノアートを、180 mg (4.7mmol)の水素化アルミニウムリチウムと反応させることにより、所望の生成物 (m= 2.1 g; Y= 100%) が無色のオイル形態で得られる。

【０１７３】

c) (E)-3-(4-{2-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル]エチル}-2-チエニル)ペント-2-エナール

実施例7(c)と同様の方法で、2.0 g (3.6 mmol)の(E)-3-(4-{2-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル]エチル}-2-チエニル)ペント-2-エン-1-オールを、4.9 g (56 mmol)の二酸化マンガンと反応させることにより、粗生成物(2.0 g)は所望のアルデヒドであり、定量的収率で得られる。

【０１７４】

d) エチル＝(2E,4E)-5-(4-{2-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル]エチル}-2-チエニル)ヘプタ-2,4-ジエノアート

実施例7(d)と同様の方法で、2 g (3.6 mmol)の(E)-3-(4-{2-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル]エチル}-2-チエニル)ペント-2-エナールを、1.1 mL (5.4 mmol)のトリエチル＝ホスホノアセタートと反応させることにより、単一の異性体が得られる: エチル＝(2E,4E)-5-(4-{2-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル]エチル}-2-チエニル)ヘプタ-2,4-ジエノアートは、黄色のオイル形態で単離される(m=1.9 g; Y= 85%)。

【０１７５】

e) (4E,6E)-7-(4-{2-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル]エチル}-2-チエニル)-3-エチルノナ-4,6-ジエン-3-オール

実施例7(e)と同様の方法で、1.9 g (3 mmol)のエチル＝(2E,4E)-5-(4-{2-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル]エチル}-2-チエニル)ヘプタ-2,4-ジエノアートを、20mLのエチルリチウム溶液(1.5 M)と反応させることにより、所望の生成物が黄色のオイル形態で得られる(m= 448 mg, Y= 24%)。

【０１７６】

f) (4E,6E)-7-(4-{2-[3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル]エチル}-2-チエニル)-3-エチルノナ-4,6-ジエン-3-オール
実施例7(f)と同様の方法で、440 mg (0.68 mmol)の(4E,6E)-7-(4-{2-[3,4-ビス(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)フェニル]エチル}-2-チエニル)-3-エチルノナ-4,6-ジエン-3-オールを、1.5mL (1.5mmol)の1 M フッ化テトラブチルアンモニウム溶液と反応させることにより、(4E,6E)-7-(4-{2-[3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル]エチル}-2-チエニル)-3-エチルノナ-4,6-ジエン-3-オールが黄色のオイル形態で得られる(m= 200 mg ; Y= 71%)。

【０１７７】

^{1}H NMR (DMSO): 0.57 (t,J=7.5Hz, 6H); 0.88 (t,J=7.6 Hz, 3H); 1.24 (q, J= 7.5 Hz, 6H); 2.29-2.34 (m, 2H); 2.66-2.72 (m, 2H); 2.79-2.85 (m, 2H); 4.07 (s,1H); 4.27-4.31 (m, 4H); 4.79 (t, J= 5 Hz, 1H); 4.83 (t, J= 5 Hz, 1H); 5.54 (d, J= 14.7 Hz, 1H); 6.13 (d, J= 11.1 Hz, 1H); 6.28 (dd, J_1 = 11.1 Hz, J_2 = 14.7 Hz, 1H); 6.54 (d, J=3.6 Hz, 1H); 6.72 (d, J= 3.6 Hz, 1H); 6.88 (dd, J_1=1.4 Hz, J_2 =6.3 Hz, 1H); 7.05-7.07 (m, 2H).

【０１７８】

実施例16: 製剤例
1) 経口経路
(a) 以下の組成物を、0.2 g 錠剤形態で調製する:

実施例1の化合物	0.005 g
予めゲル化した澱粉	0.065 g
微結晶セルロース	0.075 g
ラクトース	0.050 g
ステアリン酸マグネシウム	0.005 g

魚鱗癬の治療には、治療する患者の症状に応じて、１から１２ヶ月間、１日１から３錠、成人に投与する。

【０１７９】

(b) 5mLのアンプル用、飲料可能な懸濁液を調製する:

実施例2の化合物	0.050 mg
グリセリン	0.500 g
70% ソルビトール	0.500 g
サッカリン酸ナトリウム	0.010 g
パラ-ヒドロキシ安息香酸メチル	0.040 g
香料 全体として、	
純水 全体として	5mL

アクネの治療には、治療する患者の症状に応じて、１から１２ヶ月間、１日１アンプル、成人に投与する。

【０１８０】

(c) ゲルカプセル用の以下の製剤を調製する:

実施例4の化合物	0.0001 mg
コーンスターチ	0.060 g
ラクトース 全体として	0.300 g

使用したゲルカプセルは、ゼラチン、酸化チタン、及び防腐剤からなる。 乾癬の治療には、１から１２ヶ月間、１日１ゲルカプセル、成人に投与する。

【０１８１】

(d) ゲルカプセル用の以下の製剤を調製する:

実施例5の化合物	0.02 mg
シクロスポリン	0.050 g
コーンスターチ	0.060 g
ラクトース 全体として	0.300 g

使用したゲルカプセルは、ゼラチン、酸化チタン、及び防腐剤からなる。　乾癬の治療には、１から１２ヶ月間、１日１ゲルカプセル、成人に投与する。

【０１８２】

2) 局所経路

(a) 以下の油中水型クリームを調製する:

実施例10の化合物　0.100 g

BDF社から“Anhydrous eucerin”の名称で販売されている、ラノリンアルコール、ワックス、および精製油の乳化混合物　39.900 g

パラ-ヒドロキシ安息香酸メチル　0.075 g

パラ-ヒドロキシ安息香酸プロピル　0.075 g

滅菌脱ミネラル水 全体として　100.000 g

該クリームは、乾癬に悩む皮膚に、１から１２ヶ月間、１日１から２回適用される。

【０１８３】

(b) 以下の製剤を調製することにより、ゲルを調製する:

実施例15の化合物　0.001 g

エリスロマイシンベース　4.000 g

ブチルヒドロキシトルエン　0.050 g

“Klucel HF”の名称で販売されているヒドロキシプロピルセルロース　2.000 g

エタノール(95°)全体として100.000 g

該ゲルは、皮膚炎またはアクネに悩む皮膚に、治療する患者の症状に応じて、６から１２ヶ月間、１日１から３回適用される。

【０１８４】

(c) 以下の成分を共に混合することにより、抗脂漏症ローションを調製する:

実施例12の化合物　0.030 g

プロピレングリコール　5.000 g

ブチルヒドロキシトルエン　0.100 g

エタノール(95°)全体として100.000 g

該ローションを、脂漏症頭皮に１日２回適用すると、２から６週間内に改善が認められる。

【０１８５】

(d) 以下の成分を共に混合することにより、太陽光線の害に対抗する化粧品組成物を調製する:

実施例8の化合物　1.000 g

ベンジリデンカンファー　4.000 g

脂肪酸トリグリセリド　31.000 g

モノステアリン酸グリセリル　6.000 g

ステアリン酸　2.000 g

セチルアルコール　1.200 g

ラノリン　4.000 g

保存剤　0.300 g

プロピレングリコール　2.000 g

トリエタノールアミン　0.500 g

香料　0.400 g

脱ミネラル水 全体として　100.000 g

該組成物を毎日適用すると、光誘発性老化に対抗するのに役立つ。

【０１８６】

(e)以下の非イオン性水中油型クリームを調製する:

実施例7の化合物　0.500 g

レチン酸　0.020 g

セチルアルコール 4.000 g
モノステアリン酸グリセリル 2.500 g
PEG-50 ステアラート 2.500 g
カリテバター 9.200 g
プロピレングリコール 2.000 g
パラ-ヒドロキシ安息香酸メチル 0.075 g
パラ-ヒドロキシ安息香酸プロピル 0.075 g
滅菌脱ミネラル水 全体として 100.000 g
該クリームは、発作治療用に、及び不定に維持的なトリートメント用に、乾癬に悩む皮膚に、３０日間、１日１から２回適用される。

【０１８７】
(f) 以下の成分を共に混合することにより、局所ゲルを調製する:
実施例11の化合物 0.050 g
エタノール 43.000 g
α－トコフェロール 0.050 g
“Goodrich”社から“Carbopol 941”の名称で販売されているカルボキシビニルポリマー 0.500 g
20重量%の水溶液としてのトリエタノールアミン 3.800 g
水 9.300 g
プロピレングリコール 全体として 100.000 g
該ゲルは、治療する患者の症状に応じて、６から１２週間、１日１から３回、アクネの治療に適用する。

【０１８８】
(g) 髪抜け防止用及び髪再生促進用ローションを、以下の成分を共に混合することにより調製する:
実施例14の化合物 0.05 g
“ミノキシジル”の名称で販売されている化合物 1.00 g
プロピレングリコール 20.00 g
エタノール 34.92 g
ポリエチレングリコール(分子量 = 400) 40.00 g
ブチルヒドロキシアニソール 0.01 g
ブチルヒドロキシトルエン 0.02 g
水 全体として 100.00 g
該ローションは、髪抜け症状の頭皮に、及び、不定に維持トリートメント用に、３ヶ月間、１日１から２回、適用する。

【０１８９】
(h) 抗アクネクリームを、以下の成分を共に混合することにより調製する:
実施例5の化合物 0.050 g
レチン酸 0.010 g
“Gattefosse”社から“Gelot64”の商品名で販売されているグリセリル＝ステアラート及びポリエチレングリコール＝ステアラート(75mol)の混合物 15.000 g
“Gattefosse”社から“Labrafil M2130 CS”の商品名で販売されている6 molのエチレンオキシドを含有するポリオキシエチレン化仁油 8.000 g
ペルヒドロスクワレン 10.000 g
保存剤 適量ポリエチレングリコール(分子量 = 400) 8.000 g
エチレンジアミンテトラ酢酸の二ナトリウム塩 0.050 g
精製水 全体として 100.000 g
該クリームは、６から１２週間、１日１回から３回、皮膚炎又はアクネに悩む皮膚に適用

する。

【０１９０】

(i) 以下の製剤を調製することにより、水中油型クリームを調製する:

実施例4の化合物 0.020 g

ベタメタソン 17-バレラート 0.050 g

S-カルボキシメチルシステイン 3.000 g

“Atlas”社から“Myrj 52”の名称で販売されている

ポリオキシエチレン＝ステアラート(40molのエチレンオキシド)

4.000 g

“Atlas”社から“Tween 20”の名称で販売されている20 molのエチレンオキシドでポリオキシエチレン化したソルビタン＝モノラウラート

1.800 g

“Gattefosse”社から“Geleol”の名称で販売されているグリセリル＝モノ－及びジステアラートの混合物

4.200 g

プロピレングリコール 10.000 g

ブチルヒドロキシアニソール 0.010 g

ブチルヒドロキシトルエン 0.020 g

セトステアリルアルコール 6.200 g

保存剤 適量

ペルヒドロスクワレン 18.000 g

“Dynamit Nobel”社から“Miglyol 812”の名称で販売されているカプリル/カプリン酸トリグリセリドの混合物 4.000 g

トリエタノールアミン(99重量%)2.500 g

水 全体として 100.000 g

該クリームは、３０日間、炎症性皮膚炎に悩む皮膚に１日２回適用される。

【０１９１】

(j) 以下の水中油型クリームを調製する:

乳酸 5.000 g

実施例1の化合物 0.020 g

“Atlas”社から“Myrj 52”の名称で販売されているポリオキシエチレン＝ステアラート(40 molのエチレンオキシド) 4.000 g

“Atlas”社から“Tween 20”の名称で販売されている20 molのエチレンオキシドでポリオキシエチレン化したソルビタン＝モノラウラート

1.800 g

“Gattefosse”社から“Geleol”の名称で販売されているグリセリル＝モノ－及びジステアラートの混合物 4.200 g

プロピレングリコール 10.000 g

ブチルヒドロキシアニソール 0.010 g

ブチルヒドロキシトルエン 0.020 g

セトステアリルアルコール 6.200 g

保存剤 適量

ペルヒドロスクワレン 18.000 g

“Dynamit Nobel”社から“Miglyol 812”の名称で販売されている、カプリル/カプリン酸トリグリセリドの混合物 4.000 g

水 全体として 100.000 g

該クリームは、１日１回適用され、光誘発性又は年代性のいずれの老化にも対抗するのに役立つ。

【０１９２】

(k) 以下の無水軟膏を調製する:

実施例1の化合物 5.000 g
液状鉱油 50.00 g
ブチルヒドロキシトルエン 0.050 g
白色鉱油　全体として 100 g
該軟膏は、１日２回、３０日間、鱗状皮膚炎に悩む皮膚に適用する。
【０１９３】
3)　病変内経路
(a) 以下の組成物を調製する:
実施例2の化合物 0.002 g
オレイン酸エチル　全体として 10 g
悪性黒色腫の治療に、該組成物を、１から１２ヶ月間、１週間に１から７回の頻度で、成人に注射する。
【０１９４】
(b) 以下の組成物を調製する:
実施例1の化合物 0.050 g
オリーブオイル　全体として 2 g
基底細胞癌の治療に、該組成物を、１から１２ヶ月間、１週間に１から７回の頻度で、成人に注射する。
【０１９５】
(c) 以下の組成物を調製する:
実施例3の化合物 0.1 mg
ゴマ油　全体として 2 g
有棘細胞癌の治療に、該組成物を、１から１２ヶ月間、１週間に１から７回の頻度で、成人に注射する。
【０１９６】
(d) 以下の組成物を調製する:
実施例4の化合物 0.001 mg
安息香酸メチル　全体として 10 g
結腸癌の治療に、該組成物を、１から１２ヶ月間、１週間に１から７回の頻度で、成人に注射する。
【０１９７】
4)　静脈内経路
(a) 以下の注射可能な液状エマルションを調製する:
実施例4の化合物 0.001 mg
ダイズ油 10.000 g
卵リン脂質 1.200 g
グリセリン 2.500 g
注射用水　全体として 100.000 g
乾癬の治療に、該組成物を、１から１２ヶ月間、１週間に１から７回の頻度で、成人に注射する。
【０１９８】
(b) 以下の注射可能な液状エマルションを調製する:
実施例3の化合物 0.010 g
綿油 10.000 g
ダイズレシチン 0.750 g
ソルビトール 5.000 g
D,L-α-トコフェロール 0.100 g
注射用水　全体として 100.000 g
魚鱗癬の治療に、該組成物を、１から１２ヶ月間、１週間に１から７回の頻度で、成人に注射する。

【０１９９】
(c) 以下の注射可能な液状エマルションを調製する:
実施例2の化合物 0.001 g
ダイズ油 15.000 g
アセチル化モノグリセリド 10.000 g
プルロニック（Pluronic）F-1081.000 g
グリセリン 2.500 g
注射用水　全体として 100.000 g
白血病の治療に、該組成物を、１から１２ヶ月間、１週間に１から７回の頻度で、成人に注射する。
【０２００】
(d) 以下の混合ミセル組成物を調製する:
実施例2の化合物 0.001 g
レシチン 16.930 g
グリココール酸 8.850 g
注射用水　全体として 100.000 g
悪性黒色腫の治療に、該組成物を、１から１２ヶ月間、１週間に１から７回の頻度で、成人に注射する。
【０２０１】
(e) 以下のシクロデキストリン組成物を調製する:
実施例1の化合物 0.1 mg
β-シクロデキストリン 0.100 g
注射用水　全体として 10.000 g
移植拒絶の治療に、該組成物を、１から１２ヶ月間、１週間に１から７回の頻度で、成人に注射する。
【０２０２】
(f) 以下のシクロデキストリン組成物を調製する:
実施例4の化合物 0.010 g
2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン 0.100 g
注射用水　全体として 10.000 g
腎臓癌の治療に、該組成物を、１から１２ヶ月間、１週間に１から７回の頻度で、成人に注射する。
【０２０３】
実施例17:　本発明の化合物の生物学的活性を評価するための試験例
VDRアゴニスト活性を、ラット24-ヒドロキシラーゼプロモータの－1399から+76領域、クロラムフェニコール-アセチル-トランスフェラーゼ(CAT)遺伝子をコード化する枠のクローン化上流を含有するレポータープラスミドp240Hase-CATの、及びヒトVDRレセプターの表現ベクターを用いたコトランスフェクションにより、HeLa細胞系で試験した。コトランスフェクションの18時間後、試験生成物を媒体に添加する。18時間の処理後、細胞溶解産物のCAT活性を、ELISA試験によりアッセイする。結果は、10^{-7}Mカルシトリオールで通常に観察された効果のパーセンテージとして表される。
アゴニスト活性は、該コトランスフェクション系で、生成物の最大活性の５０％に達するのに必要な投与量(AC50)を定めることにより、特徴づけられる。
【０２０４】
【表１】

試験化合物	AC 50 (nM)
実施例１	192
実施例２	267
実施例４	294
実施例６	61
実施例７	17
実施例８	29
実施例１０	23
実施例１２	655
実施例１３	78

【図面の簡単な説明】
【図１】本発明による化合物を調製するために使用可能な反応式を示す。
【図２】本発明による化合物を調製するために使用可能な反応式を示す。
【図３】本発明による化合物を調製するために使用可能な反応式を示す。
【図４】本発明による化合物を調製するために使用可能な反応式を示す。
【図５】本発明による化合物を調製するために使用可能な反応式を示す。
【図６】本発明による化合物を調製するために使用可能な反応式を示す。

【図１】

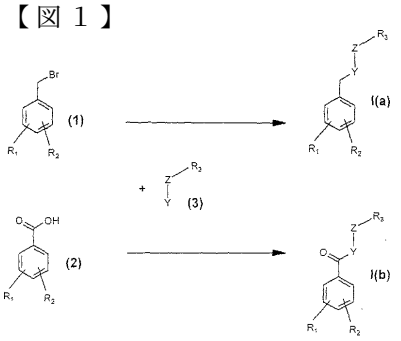
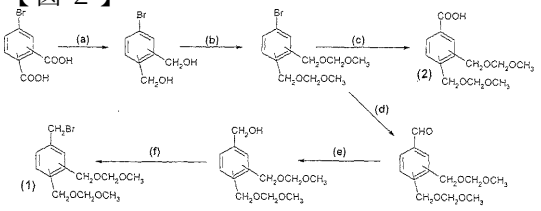


FIGURE 1

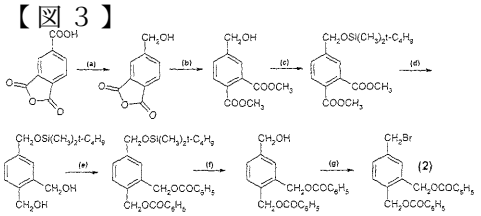
【図２】



(a) BH_3 - Dioxanne (b) CH_3OCH_2Cl - NaH - DMF (c) n-BuLi - THF- CO_2 (d) n-BuLi - THF - DMF
(e) $NaBH_4$ - CH_3OH - THF (f) CBr_4 - $P(C_6H_5)_3$ - CH_2Cl_2

FIGURE 2

【図３】



(a) BH_3 - Dioxanne (b) H_2SO_4 - CH_3OH (c) t-$C_4H_9(CH_3)_2SiCl$ - imidazole - DMF (d) $LiAlH_4$ - $(C_2H_5)_2O$
(e) C_6H_5COCl - $(C_2H_5)_3N$ -THF (f) $(C_4H_9)_4NF$ - THF (g) CBr_4 - $P(C_6H_5)_3$ - CH_2Cl_2

FIGURE 3

【図４】

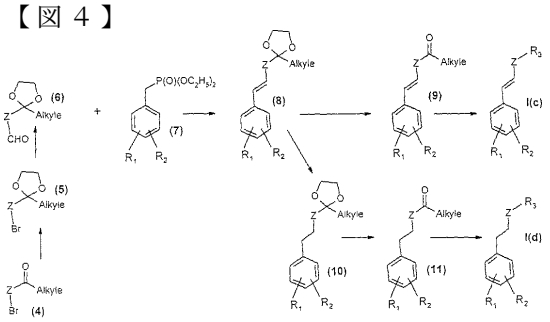


FIGURE 4

【図５】

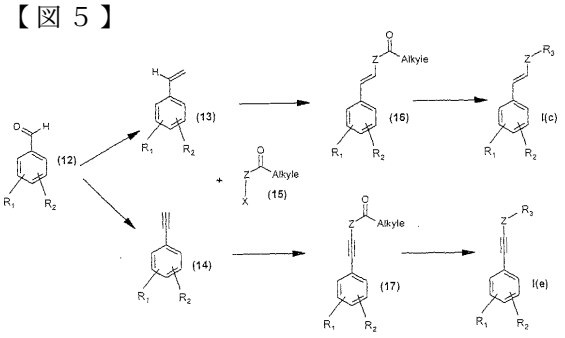


FIGURE 5

【図６】

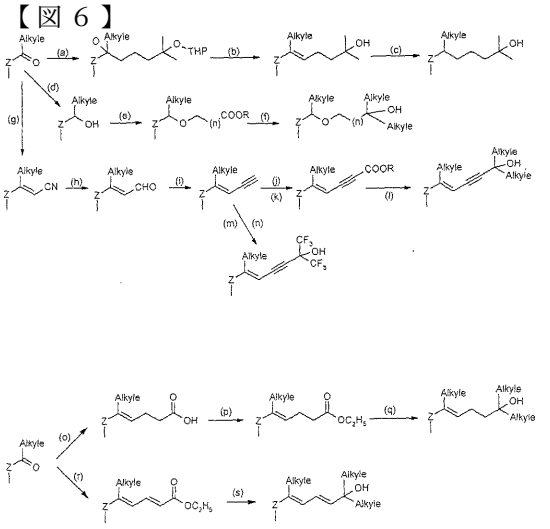


FIGURE 6

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
A61P	*1/02*	*(2006.01)*	A61P	1/02	
A61P	*3/02*	*(2006.01)*	A61P	3/02	102
A61P	*3/10*	*(2006.01)*	A61P	3/10	
A61P	*3/14*	*(2006.01)*	A61P	3/14	
A61P	*5/00*	*(2006.01)*	A61P	5/00	
A61P	*5/14*	*(2006.01)*	A61P	5/14	
A61P	*9/10*	*(2006.01)*	A61P	9/10	101
A61P	*11/06*	*(2006.01)*	A61P	11/06	
A61P	*13/12*	*(2006.01)*	A61P	13/12	
A61P	*17/00*	*(2006.01)*	A61P	17/00	
A61P	*17/06*	*(2006.01)*	A61P	17/06	
A61P	*17/08*	*(2006.01)*	A61P	17/08	
A61P	*17/10*	*(2006.01)*	A61P	17/10	
A61P	*17/14*	*(2006.01)*	A61P	17/14	
A61P	*19/02*	*(2006.01)*	A61P	19/02	
A61P	*19/08*	*(2006.01)*	A61P	19/08	
A61P	*19/10*	*(2006.01)*	A61P	19/10	
A61P	*21/00*	*(2006.01)*	A61P	21/00	
A61P	*25/00*	*(2006.01)*	A61P	25/00	
A61P	*27/02*	*(2006.01)*	A61P	27/02	
A61P	*29/00*	*(2006.01)*	A61P	29/00	
A61P	*31/18*	*(2006.01)*	A61P	31/18	
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	35/00	
A61P	*35/02*	*(2006.01)*	A61P	35/02	
A61P	*37/00*	*(2006.01)*	A61P	37/00	
A61P	*37/02*	*(2006.01)*	A61P	37/02	
C07D	*333/16*	*(2006.01)*	C07D	333/16	

(74)代理人 100107836
弁理士 西 和哉
(74)代理人 100108453
弁理士 村山 靖彦
(74)代理人 100110364
弁理士 実広 信哉
(72)発明者 ジャン－ミシェル・ベルナルドン
フランス・Ｆ－０６６５０・ル・ルーレ・シュマン・プラン・ベルジエ・２１

審査官 新留 素子

(56)参考文献 特開平１０－２２６６６７（ＪＰ，Ａ）
特開平０９－２０２７４４（ＪＰ，Ａ）
特表平１１－５０７９６０（ＪＰ，Ａ）
特表平１０－５１０８４９（ＪＰ，Ａ）
特表平１０－５０９９８７（ＪＰ，Ａ）
特開平０５－０７０４１４（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)

C07D 213/30
A61K 8/49
A61K 31/381
A61K 31/44
A61P 1/02
A61P 3/02
A61P 3/10
A61P 3/14
A61P 5/00
A61P 5/14
A61P 9/10
A61P 11/06
A61P 13/12
A61P 17/00
A61P 17/06
A61P 17/08
A61P 17/10
A61P 17/14
A61P 19/02
A61P 19/08
A61P 19/10
A61P 21/00
A61P 25/00
A61P 27/02
A61P 29/00
A61P 31/18
A61P 35/00
A61P 35/02
A61P 37/00
A61P 37/02
A61Q 17/00
C07D 333/16
CAplus(STN)
CAOLD(STN)
REGISTRY(STN)