

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4620472号
(P4620472)

(45) 発行日 平成23年1月26日(2011.1.26)

(24) 登録日 平成22年11月5日(2010.11.5)

(51) Int. Cl.		F I	
C07C	43/23	(2006.01)	C O 7 C 43/23 C S P C
A61K	31/047	(2006.01)	A 6 1 K 31/047
A61K	31/085	(2006.01)	A 6 1 K 31/085
A61P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A61P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00

請求項の数 11 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-569716 (P2004-569716)	(73) 特許権者	599045604
(86) (22) 出願日	平成15年8月25日(2003.8.25)		ガルデルマ・リサーチ・アンド・デヴェロ ップメント
(65) 公表番号	特表2006-514673 (P2006-514673A)		フランス・O6410・ピオ・2400・ ルート・デ・コール・レ・タンプリエール
(43) 公表日	平成18年5月11日(2006.5.11)	(74) 代理人	100064908
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/010159		弁理士 志賀 正武
(87) 国際公開番号	W02004/020379	(74) 代理人	100089037
(87) 国際公開日	平成16年3月11日(2004.3.11)		弁理士 渡邊 隆
審査請求日	平成18年8月25日(2006.8.25)	(74) 代理人	100108453
(31) 優先権主張番号	0210620		弁理士 村山 靖彦
(32) 優先日	平成14年8月27日(2002.8.27)	(74) 代理人	100110364
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		弁理士 実広 信哉
(31) 優先権主張番号	60/407,716		
(32) 優先日	平成14年9月4日(2002.9.4)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ビタミンDの類似体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

- 1-{4-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-プロピル]-2-エチル-フェノキシ}-
3,3-ジメチル-ブタン-2-オール;

- 1-{4-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-プロピル]-2-メチル-フェノキシ}-
3,3-ジメチル-ブタン-2-オール;

- (4-{3-[3-エチル-4-(2-エチル-2-ヒドロキシ-プトキシ)-フェニル]-プロピル}-2-ヒ
ドロキシメチル-フェニル)-メタノール;

- (4-{3-[4-(2-エチル-2-ヒドロキシ-プトキシ)-3-メチル-フェニル]-プロピル}-2-ヒ
ドロキシメチル-フェニル)-メタノール;

からなる群から選択される化合物、ならびにそれらの塩。

【請求項2】

医薬としての請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

- ケラチノサイトまたはセボサイトの分化または増殖異常に関連する皮膚状態、
- 角質化障害、
- 炎症性および/または免疫アレルギー成分を伴う角質化障害に関連する皮膚状態、
- 角質化障害を示さない皮膚炎症性状態、
- 皮膚または表皮増殖、
- 水痘性皮膚疾患および膠原病などの皮膚障害、

- 光誘発性または経時性の皮膚老化の徴候、あるいは色素沈着および光線角化症、あるいは経時または光線老化に関連する任意の皮膚症状の軽減、
- 癬痕化障害および皮膚萎縮線条、
- 挫瘡の脂漏過多、単純脂漏症、または脂漏性湿疹などの皮脂機能の障害、
- 免疫性成分を伴う皮膚状態

を治療する製薬組成物を製造するための、請求項 1 に記載の1種または複数の化合物の使用。

【請求項 4】

ケラチノサイトまたはセボサイトの分化または増殖異常に関連する皮膚状態が、尋常性挫瘡、コメド型挫瘡、多形性挫瘡、しゅさ性挫瘡、結節囊腫性挫瘡、集簇性挫瘡、老人性挫瘡、続発性挫瘡、たとえば日光挫瘡、薬物性挫瘡、または職業性挫瘡などに関することを特徴とする請求項 3 に記載の使用。

10

【請求項 5】

角質化障害が、魚鱗癬、魚鱗癬様状態、ダリエ病、掌蹠角皮症、白斑形成、白斑形成様状態、皮膚または粘膜(口腔内)苔癬に関することを特徴とする請求項 3 に記載の使用。

【請求項 6】

炎症性および/または免疫アレルギー性成分を伴う角質化障害に関連する皮膚状態が、皮膚、粘膜、または爪のあらゆる形態の乾癬、乾癬性リウマチ、および皮膚アトピー、たとえば湿疹または呼吸性アトピー、または歯肉肥大に関することを特徴とする請求項 3 に記載の使用。

20

【請求項 7】

皮膚または表皮増殖が、非ウイルス性またはウイルス性の良性または悪性増殖、たとえば尋常性ゆうぜい、扁平ゆうぜい、およびゆうぜい状表皮発育異常症、口腔または葉状乳頭腫症などであることができ、増殖が、特に基底細胞および棘細胞上皮腫の場合に紫外線によって誘発され得ることを特徴とする請求項 3 に記載の使用。

【請求項 8】

薬剤として許容される担体中に、請求項 1 に記載の少なくとも1種の化合物を含むことを特徴とする製薬組成物。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の化合物(複数可)の濃度が、組成物の全重量に対して0.001重量%から5重量%であることを特徴とする請求項 8 に記載の組成物。

30

【請求項 10】

化粧品として許容される担体中に、請求項 1 に記載の少なくとも1種の化合物を含むことを特徴とする化粧品組成物。

【請求項 11】

化合物(複数可)の濃度が、組成物の全重量に対して0.001重量%から3重量%であることを特徴とする請求項 10 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規かつ有用な工業製品としての、ビタミンDの類似体である二芳香族化合物に関する。

40

【0002】

本発明はさらに、それらを調製する方法、およびヒトまたは獣医薬に用いるための製薬組成物、あるいは化粧品組成物におけるそれらの使用に関する。

【0003】

本発明による新しい化合物群には、細胞分化および増殖の分野で著しい活性を有し、より詳細には、角質化障害に関連する皮膚状態(など)、炎症性および/または免疫アレルギー性成分を伴う状態、ならびに良性または悪性の外胚葉由来組織(皮膚、上皮など)の過剰増殖の局所的または全身的治療において有用である化合物が含まれる。これらの化合物は

50

さらに、光誘発性または経時性の皮膚老化に対抗するため、および瘢痕化障害を治療するために用いることができる。

【0004】

本発明による化合物は、身体および毛髪のための化粧品組成物に用いることもできる。

【背景技術】

【0005】

ビタミンDは、軟骨の鉱化作用の欠損(くる病)、および骨の鉱化作用の欠損(骨軟化症)、さらには高齢対象におけるある種の形態の骨粗鬆症の予防および治療において必須のビタミンである。しかしながら、現在では、それらの機能が骨代謝およびカルシウム恒常性の調整にとどまらないことが認められている。とりわけ、細胞分化および増殖における作用、ならびに免疫防御の制御が挙げられる。これらの発見は、皮膚科学、癌腫学、ならびに自己免疫疾患の分野、器官および組織移植の分野における新しい治療アプローチに道を開いた。

10

【0006】

有効な治療への応用は、このビタミンの毒性により長い間妨げられてきた(ときに致死である高カルシウム血症)。現在では、ビタミンDの構造的類似体が合成されており、そのいくつかは分化に関する特性のみを保持し、カルシウム代謝には作用しない。

【0007】

特許出願WO 00/10958は、VDR受容体のリガンドである、ビタミンD3擬似体非セコステロイド二芳香族化合物を記載している。これらの化合物は、カルシウム代謝の脱制御に関連する疾病の治療に有用である。しかしながら、これらの化合物の一般構造は、本発明の化合物の一般構造とは異なり、実際に文献WO 00/10958に記載されている化合物の2つの芳香環は、1つの炭素原子によって互いに結合しているのに対して、本発明の化合物の場合、2つの芳香環は3つの原子を含む鎖によって結合している。

20

【0008】

同様に、特許出願WO 00/26167およびWO 01/38320は、ビタミンDの類似体である二環式化合物を提示しており、特許出願WO 01/38303は、同様にビタミンDの類似体である三芳香族化合物を記載している。この場合にも、これらの3群の化合物は、本発明の化合物の化学構造とはまったく異なる化学構造を示す。

30

【特許文献1】WO 00/10958

【特許文献2】WO 00/26167

【特許文献3】WO 01/38320

【特許文献4】WO 01/38303

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

したがって、本出願人は、ビタミンDの類似体であり、特にHL60細胞の分化およびヒトケラチノサイトの増殖に対する活性試験、ならびにVDRアゴニスト活性試験において著しい生物活性を示す新しい化合物群を同定した。

40

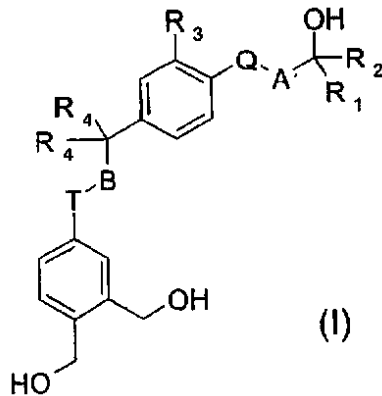
【課題を解決するための手段】

【0010】

したがって、本発明は、以下の一般式(I)の化合物であり、

【0011】

【化1】



10

【0012】

[式中、

- A-Qは、非置換アルキンまたはアルケン結合、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、または $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 結合を表し、

- B-Tは、非置換アルキンまたはアルケン結合、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}_2-\text{NR}_6-$ 結合を表し、

R_6 は、下記の意味を有し、

- R_1 および R_2 は、同一または異なっており、水素原子、1から5個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキル基、あるいは基 $-\text{CF}_2\text{R}_5$ を表し、

20

- R_3 は、1から5個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキル基、あるいは基 CF_2R_5 を表し、

R_5 は、下記の意味を有し、

- 基 R_4 は、同一であり、水素原子、1から6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキル基、基 $-\text{CF}_2\text{R}_5$ を表し、2つの基は、4から7個の炭素原子を有する飽和環、飽和複素環、たとえばフラン、ピラン、窒素において基 R_7 で置換されたピロリジン、また窒素において基 R_7 で置換されたピペリジンなどを形成することもでき、

R_7 は、下記の意味を有し、

- R_5 は、フッ素原子、水素原子、または基 $-\text{CF}_3$ を表し、

30

- R_6 は、水素原子、1から6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキル基、あるいは基 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_8$ を表し、

R_8 は、下記の意味を有し、

- R_7 および R_8 は、同一または異なっており、水素原子、あるいは1から6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキル基を表す]化合物、ならびにそれらの光学および幾何異性体、ならびにそれらの塩に関する。

【0013】

本発明は、ラセミ混合物を含む、光学異性体および幾何異性体の混合物を包含する。

【0014】

窒素原子を含む上述の化合物に関しては、本発明はさらに、化合物が無機または有機酸、特に塩酸、硫酸、酢酸、フマル酸、ヘミコハク酸、マレイン酸、およびマンデル酸の塩などの化粧品または薬剤として許容される塩の形態であるそれらの化合物に関する。

40

【0015】

1から5個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキル基という表現は、好ましくは、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、1-メチルブチル、3-メチルブチル、または2,2-ジメチルブチル基を意味するものとして理解される。

【0016】

1から6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキル基という表現は、好ましくは、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル

50

、1-メチルブチル、3-メチルブチル、2,2-ジメチルプロピル、n-ヘキシル、4-メチルペンチル、または3,3-ジメチルブチル基を意味するものとして理解される。

【0017】

4から7個の炭素原子を有する飽和環という表現は、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルを意味するものとして理解される。

【0018】

本発明の範囲に含まれる式(1)の化合物のなかで、特に以下を挙げることができる。

- 1: 1-{4-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-プロピル]-2-エチル-フェノキシ}-3,3-ジメチル-ブタン-2-オール;
- 2: 1-{4-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-プロピル]-2-メチル-フェノキシ}-3,3-ジメチル-ブタン-2-オール;
- 3: (4-{3-[3-エチル-4-(2-エチル-2-ヒドロキシ-プトキシ)-フェニル]-プロピル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 4: (4-{3-[4-(2-エチル-2-ヒドロキシ-プトキシ)-3-メチル-フェニル]-プロピル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 5: (2-ヒドロキシメチル-4-{3-[4-(2-ヒドロキシ-3-メチル-プトキシ)-3-メチル-フェニル]-プロピル}-フェニル)-メタノール;
- 6: (4-{3-[3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-3-メチル-プトキシ)-フェニル]-プロピル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 7: (2-ヒドロキシメチル-4-{3-[4-(2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチルスルファニル)-3-メチル-フェニル]-プロピル}-フェニル)-メタノール;
- 8: (4-{3-[3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチルスルファニル)-フェニル]-プロピル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 9: (2-ヒドロキシメチル-4-{3-[4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-3-メチル-フェニル]-プロピル}-フェニル)-メタノール;
- 10: (4-{3-[3-エチル-4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-フェニル]-プロピル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 11: (E)-1-{4-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-プロピル]-2-メチル-フェニル}-4-メチル-ペント-1-エン-3-オール;
- 12: (E)-1-{4-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-プロピル]-2-エチル-フェニル}-4-メチル-ペント-1-エン-3-オール;
- 13: (4-{3-[4-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルスルファニル)-3-メチル-フェニル]-プロピル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 14: (4-{3-[3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルスルファニル)-フェニル]-プロピル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 15: (4-{3-[4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-3-メチル-フェニル]-プロピル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 16: (4-{3-[3-エチル-4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-フェニル]-プロピル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 17: (E)-1-{4-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-プロピル]-2-メチル-フェニル}-4,4-ジメチル-ペント-1-エン-3-オール;
- 18: (E)-1-{4-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-プロピル]-2-エチル-フェニル}-4,4-ジメチル-ペント-1-エン-3-オール;
- 19: (2-ヒドロキシメチル-4-{3-[3-メチル-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-プロピル}-フェニル)-メタノール;
- 20: (4-{3-[3-エチル-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-プロピル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 21: (2-ヒドロキシメチル-4-{3-[3-メチル-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-プロピルスルファニル)-フェニル]-プロピル}-フェニル)-メタノール;
- 22: (4-{3-[3-エチル-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-プロピルスルファニル)-フェ

- ニル}-プロピル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 23: (2-ヒドロキシメチル-4-{3-[3-メチル-4-(4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-ブチル)-フェニル]-プロピル}-フェニル)-メタノール;
- 24: (4-{3-[3-エチル-4-(4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-ブチル)-フェニル]-プロピル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 25: (2-ヒドロキシメチル-4-{3-[3-メチル-4-((E)-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-ブト-1-エニル)-フェニル]-プロピル}-フェニル)-メタノール;
- 26: (4-{3-[3-エチル-4-((E)-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-ブト-1-エニル)-フェニル]-プロピル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 27: (2-ヒドロキシメチル-4-{3-[3-メチル-4-(4,4,4-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-ブトキシ)-フェニル]-プロピル}-フェニル)-メタノール; 10
- 28: (4-{3-[3-エチル-4-(4,4,4-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-ブトキシ)-フェニル]-プロピル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 29: (2-ヒドロキシメチル-4-{3-[3-メチル-4-(4,4,4-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-ブチルスルファニル)-フェニル]-プロピル}-フェニル)-メタノール;
- 30: (4-{3-[3-エチル-4-(4,4,4-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-ブチルスルファニル)-フェニル]-プロピル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 31: (2-ヒドロキシメチル-4-{3-[メチル-(5,5,5-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-4-トリフルオロメチル-ペンチル)-フェニル]-プロピル}-フェニル)-メタノール;
- 32: (4-{3-[エチル-(5,5,5-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-4-トリフルオロメチル-ペンチル)-フェニル]-プロピル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール; 20
- 33: (E)-{4-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-プロピル]-2-メチル-フェニル}-5,5,5-トリフルオロ-4-トリフルオロメチル-ペント-1-エン-3-オール;
- 34: (E)-{4-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-プロピル]-2-エチル-フェニル}-5,5,5-トリフルオロ-4-トリフルオロメチル-ペント-1-エン-3-オール;
- 35: (2-ヒドロキシメチル-4-{3-[4-(2-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ)-3-メチル-フェニル]-3-メチル-ブチル}-フェニル)-メタノール;
- 36: (4-{3-[3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ)-フェニル]-3-メチル-ブチル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 37: (2-ヒドロキシメチル-4-{3-[4-(2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチルスルファニル)-3-メチル-フェニル]-3-メチル-ブチル}-フェニル)-メタノール; 30
- 38: (4-{3-[3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチルスルファニル)-フェニル]-3-メチル-ブチル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 39: (2-ヒドロキシメチル-4-{3-[4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-3-メチル-フェニル]-3-メチル-ブチル}-フェニル)-メタノール;
- 40: (4-{3-[3-エチル-4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-フェニル]-3-メチル-ブチル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 41: (E)-1-{4-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-1,1-ジメチル-プロピル]-2-メチル-フェニル}-4-メチル-ペント-1-エン-3-オール;
- 42: (E)-1-{4-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-1,1-ジメチル-プロピル]-2-エチル-フェニル}-4-メチル-ペント-1-エン-3-オール; 40
- 43: (4-{3-[4-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブトキシ)-3-メチル-フェニル]-3-メチル-ブチル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 44: (4-{3-[3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブトキシ)-フェニル]-3-メチル-ブチル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 45: (4-{3-[4-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルスルファニル)-3-メチル-フェニル]-3-メチル-ブチル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 46: (4-{3-[3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルスルファニル)-フェニル]-3-メチル-ブチル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 47: (4-{3-[4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-3-メチル-フェニル]-3-メチル-ブ 50

- チル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
 48: (4-{3-[3-エチル-4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-フェニル]-3-メチル-ブチル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
 49: (E)-1-{4-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-1,1-ジメチル-プロピル]-2-メチル-フェニル}-4,4-ジメチル-ペント-1-エン-3-オール;
 50: (E)-1-{4-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-1,1-ジメチル-プロピル]-2-エチル-フェニル}-4,4-ジメチル-ペント-1-エン-3-オール;
 51: (4-{3-エチル-3-[4-(2-ヒドロキシ-3-メチル-プトキシ)-3-メチル-フェニル]-ペンチル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
 52: (4-{3-エチル-3-[3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-3-メチル-プトキシ)-フェニル]-ペンチル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール; 10
 53: (4-{3-エチル-3-[4-(2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチルスルファニル)-3-メチル-フェニル]-ペンチル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
 54: (4-{3-エチル-3-[3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチルスルファニル)-フェニル]-ペンチル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
 55: (4-{3-エチル-3-[4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-3-メチル-フェニル]-ペンチル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
 56: (4-{3-エチル-3-[3-エチル-4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-フェニル]-ペンチル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
 57: (E)-1-{4-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-1,1-ジエチル-プロピル]-2-メチル-フェニル}-4-メチル-ペント-1-エン-3-オール; 20
 58: (E)-1-{4-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-1,1-ジエチル-プロピル]-2-エチル-フェニル}-4-メチル-ペント-1-エン-3-オール;
 59: (4-{3-エチル-3-[4-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-プトキシ)-3-メチル-フェニル]-ペンチル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
 60: (4-{3-エチル-3-[3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-プトキシ)-フェニル]-ペンチル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
 61: (4-{3-エチル-3-[4-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルスルファニル)-3-メチル-フェニル]-ペンチル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
 62: (4-{3-エチル-3-[3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルスルファニル)-フェニル]-ペンチル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール; 30
 63: (4-{3-エチル-3-[4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-3-メチル-フェニル]-ペンチル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
 64: (4-{3-エチル-3-[3-エチル-4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-フェニル]-ペンチル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
 65: (E)-1-{4-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-1,1-ジエチル-プロピル]-2-メチル-フェニル}-4,4-ジメチル-ペント-1-エン-3-オール;
 66: (E)-1-{4-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-1,1-ジエチル-プロピル]-2-エチル-フェニル}-4,4-ジメチル-ペント-1-エン-3-オール;
 67: [2-ヒドロキシメチル-4-(2-{1-[4-(2-ヒドロキシ-3-メチル-プトキシ)-3-メチル-フェニル]-シクロペンチル}-エチル)-フェニル]-メタノール; 40
 68: [4-(2-{1-[3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-3-メチル-プトキシ)-フェニル]-シクロペンチル}-エチル)-2-ヒドロキシメチル-フェニル]-メタノール;
 69: [2-ヒドロキシメチル-4-(2-{1-[4-(2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチルスルファニル)-3-メチル-フェニル]-シクロペンチル}-エチル)-フェニル]-メタノール;
 70: [4-(2-{1-[3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチルスルファニル)-フェニル]-シクロペンチル}-エチル)-2-ヒドロキシメチル-フェニル]-メタノール;
 71: [2-ヒドロキシメチル-4-(2-{1-[4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-3-メチル-フェニル]-シクロペンチル}-エチル)-フェニル]-メタノール;
 72: [4-(2-{1-[3-エチル-4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-フェニル]-シクロペンチル}-エチル)-2-ヒドロキシメチル-フェニル]-メタノール; 50

- ル}-エチル)-2-ヒドロキシメチル-フェニル]-メタノール;
- 73: (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-シクロペンチル}-2-メチル-フェニル)-4-メチル-ペンタ-1-エン-3-オール;
- 74: (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-シクロペンチル}-2-エチル-フェニル)-4-メチル-ペンタ-1-エン-3-オール;
- 75: [4-(2-{1-[4-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブトキシ)-3-メチル-フェニル]-シクロペンチル}-エチル)-2-ヒドロキシメチル-フェニル]-メタノール;
- 76: [4-(2-{1-[3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブトキシ)-フェニル]-シクロペンチル}-エチル)-2-ヒドロキシメチル-フェニル]-メタノール;
- 77: [4-(2-{1-[4-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルスルファニル)-3-メチル-フェニル]-シクロペンチル}-エチル)-2-ヒドロキシメチル-フェニル]-メタノール; 10
- 78: [4-(2-{1-[3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルスルファニル)-フェニル]-シクロペンチル}-エチル)-2-ヒドロキシメチル-フェニル]-メタノール;
- 79: [4-(2-{1-[4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-3-メチル-フェニル]-シクロペンチル}-エチル)-2-ヒドロキシメチル-フェニル]-メタノール;
- 80: [4-(2-{1-[3-エチル-4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-フェニル]-シクロペンチル}-エチル)-2-ヒドロキシメチル-フェニル]-メタノール;
- 81: (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-シクロペンチル}-2-メチル-フェニル)-4,4-ジメチル-ペンタ-1-エン-3-オール;
- 82: (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-シクロペンチル}-2-エチル-フェニル)-4,4-ジメチル-ペンタ-1-エン-3-オール; 20
- 83: [2-ヒドロキシメチル-4-(2-{1-[4-(2-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ)-3-メチル-フェニル]-シクロヘキシル}-エチル)-フェニル]-メタノール;
- 84: [4-(2-{1-[3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-3-メチル-ブトキシ)-フェニル]-シクロヘキシル}-エチル)-2-ヒドロキシメチル-フェニル]-メタノール;
- 85: [2-ヒドロキシメチル-4-(2-{1-[4-(2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチルスルファニル)-3-メチル-フェニル]-シクロヘキシル}-エチル)-フェニル]-メタノール;
- 86: [4-(2-{1-[3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチルスルファニル)-フェニル]-シクロヘキシル}-エチル)-2-ヒドロキシメチル-フェニル]-メタノール;
- 87: [2-ヒドロキシメチル-4-(2-{1-[4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-3-メチル-フェニル]-シクロヘキシル}-エチル)-フェニル]-メタノール; 30
- 88: [4-(2-{1-[3-エチル-4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-フェニル]-シクロヘキシル}-エチル)-2-ヒドロキシメチル-フェニル]-メタノール;
- 89: (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-シクロヘキシル}-2-メチル-フェニル)-4-メチル-ペンタ-1-エン-3-オール;
- 90: (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-シクロヘキシル}-2-エチル-フェニル)-4-メチル-ペンタ-1-エン-3-オール;
- 91: [4-(2-{1-[4-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブトキシ)-3-メチル-フェニル]-シクロヘキシル}-エチル)-2-ヒドロキシメチル-フェニル]-メタノール;
- 92: [4-(2-{1-[3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブトキシ)-フェニル]-シクロヘキシル}-エチル)-2-ヒドロキシメチル-フェニル]-メタノール; 40
- 93: [4-(2-{1-[4-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルスルファニル)-3-メチル-フェニル]-シクロヘキシル}-エチル)-2-ヒドロキシメチル-フェニル]-メタノール;
- 94: [4-(2-{1-[3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルスルファニル)-フェニル]-シクロヘキシル}-エチル)-2-ヒドロキシメチル-フェニル]-メタノール;
- 95: [4-(2-{1-[4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-3-メチル-フェニル]-シクロヘキシル}-エチル)-2-ヒドロキシメチル-フェニル]-メタノール;
- 96: [4-(2-{1-[3-エチル-4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-フェニル]-シクロヘキシル}-エチル)-2-ヒドロキシメチル-フェニル]-メタノール;
- 97: (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-シクロヘキシル}-2 50

- メチル-フェニル)-4,4-ジメチル-ペント-1-エン-3-オール;
- 98: (E)-1-(4-{1-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-シクロヘキシル}-2-エチル-フェニル)-4,4-ジメチル-ペント-1-エン-3-オール;
- 99: (4-{2-エチル-2-[4-(2-ヒドロキシ-3-メチル-プトキシ)-3-メチル-フェニル]-プトキシ}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 100: (4-{2-エチル-2-[3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-3-メチル-プトキシ)-フェニル]-プトキシ}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 101: (4-{2-エチル-2-[4-(2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチルスルファニル)-3-メチル-フェニル]-プトキシ}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 102: (4-{2-エチル-2-[3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチルスルファニル)-フェニル]-プトキシ}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール; 10
- 103: (4-{2-エチル-2-[4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-3-メチル-フェニル]-プトキシ}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 104: (4-{2-エチル-2-[3-エチル-4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-フェニル]-プトキシ}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 105: (E)-1-{4-[1-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-1-エチル-プロピル]-2-メチル-フェニル}-4-メチル-ペント-1-エン-3-オール;
- 106: (E)-1-{4-[1-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-1-エチル-プロピル]-2-エチル-フェニル}-4-メチル-ペント-1-エン-3-オール;
- 107: (4-{2-エチル-2-[4-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-プトキシ)-3-メチル-フェニル]-プトキシ}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール; 20
- 108: (4-{2-エチル-2-[3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-プトキシ)-フェニル]-プトキシ}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 109: (4-{2-エチル-2-[4-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルスルファニル)-3-メチル-フェニル]-プトキシ}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 110: (4-{2-エチル-2-[3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルスルファニル)-フェニル]-プトキシ}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 111: (4-{2-エチル-2-[4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-3-メチル-フェニル]-プトキシ}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 112: (4-{2-エチル-2-[3-エチル-4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-フェニル]-プトキシ}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール; 30
- 113: (E)-1-{4-[1-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-1-エチル-プロピル]-2-メチル-フェニル}-4,4-ジメチル-ペント-1-エン-3-オール;
- 114: (E)-1-{4-[1-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-1-エチル-プロピル]-2-エチル-フェニル}-4,4-ジメチル-ペント-1-エン-3-オール;
- 115: (4-{(E)-3-エチル-3-[4-2-ヒドロキシ-3-メチル-プトキシ]-3-メチル-フェニル}-ペント-1-エニル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 116: (4-{(E)-3-エチル-3-[3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-3-メチル-プトキシ)-フェニル]-ペント-1-エニル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 117: (4-{(E)-3-エチル-3-[4-(2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチルスルファニル)-3-メチル-フェニル]-ペント-1-エニル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール; 40
- 118: (4-{(E)-3-エチル-3-[3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチルスルファニル)-フェニル]-ペント-1-エニル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 119: (4-{(E)-3-エチル-3-[4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-3-メチル-フェニル]-ペント-1-エニル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 120: (4-{(E)-3-エチル-3-[3-エチル-4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-フェニル]-ペント-1-エニル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 121: (E)-1-{4-[(E)-3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-1,1-ジエチル-アリル]-2-メチル-フェニル}-4-メチル-ペント-1-エン-3-オール;
- 122: (E)-1-{4-[(E)-3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-1,1-ジエチル-アリル]-2- 50

- エチル-フェニル}-4-メチル-ペン-1-エン-3-オール;
- 123: (4-{(E)-3-エチル-3-[4-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブトキシ)-3-メチル-フェニル]-ペン-1-エン-1-エニル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 124: (4-{(E)-3-エチル-3-[3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブトキシ)-フェニル]-ペン-1-エン-1-エニル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 125: (4-{(E)-3-エチル-3-[4-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルスルファニル)-3-メチル-フェニル]-ペン-1-エン-1-エニル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 126: (4-{(E)-3-エチル-3-[3-エチル-4-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルスルファニル)-フェニル]-ペン-1-エン-1-エニル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 127: (4-{(E)-3-エチル-3-[4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-3-メチル-フェニル]-ペン-1-エン-1-エニル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール; 10
- 128: (4-{(E)-3-エチル-3-[3-エチル-4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンチル)-フェニル]-ペン-1-エン-1-エニル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 129: (E)-1-{4-[(E)-3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-1,1-ジエチル-アリル]-2-メチル-フェニル}-4,4-ジメチル-ペン-1-エン-3-オール;
- 130: (E)-1-{4-[(E)-3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-1,1-ジエチル-アリル]-2-エチル-フェニル}-4,4-ジメチル-ペン-1-エン-3-オール;
- 131: (4-{3-[3-エチル-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-3-メチル-ブチル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 132: (4-{3-[3-エチル-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-プロピルスルファニル)-フェニル]-3-メチル-ブチル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール; 20
- 133: (4-{3-[3-エチル-4-(4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-ブチル)-フェニル]-3-メチル-ブチル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 134: (4-{3-[3-エチル-4-((E)-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-ブ-1-エニル)-フェニル]-3-メチル-ブチル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 135: (4-{3-[3-エチル-4-(4,4,4-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-ブトキシ)-フェニル]-3-メチル-ブチル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 136: (4-{3-[3-エチル-4-(4,4,4-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-ブチルスルファニル)-フェニル]-3-メチル-ブチル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール; 30
- 137: (4-{[エチル-(5,5,5-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-4-トリフルオロメチル-ペンチル)-フェニル]-メチル-ブチル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 138: (E)-{4-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-1,1-ジメチル-プロピル]-2-エチル-フェニル}-5,5,5-トリフルオロ-4-トリフルオロメチル-ペン-1-エン-3-オール;
- 139: (4-{3-エチル-3-[3-エチル-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-ペンチル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 140: (4-{3-エチル-3-[3-エチル-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-プロピルスルファニル)-フェニル]-ペンチル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 141: (4-{3-エチル-3-[3-エチル-4-(4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-ブチル)-フェニル]-ペンチル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール; 40
- 142: (4-{3-エチル-3-[3-エチル-4-((E)-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-ブ-1-エニル)-フェニル]-ペンチル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 143: (4-{3-エチル-3-[3-エチル-4-(4,4,4-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-ブトキシ)-フェニル]-ペンチル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 144: (4-{3-エチル-3-[3-エチル-4-(4,4,4-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-ブチルスルファニル)-フェニル]-ペンチル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 145: (4-{エチル-[エチル-(5,5,5-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-4-トリフルオロメチル-ペンチル)-フェニル]-ペンチル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
- 146: (E)-{4-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-1,1-ジエチル-プロピル]-2-エチ

- ル-フェニル}-5,5,5-トリフルオロ-4-トリフルオロメチル-ペンタ-1-エン-3-オール;
 147: [4-(2-{1-[3-エチル-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-シクロヘキシル}-エチル)-2-ヒドロキシメチル-フェニル]-メタノール;
 148: [4-(2-{1-[3-エチル-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-プロピルスルファニル)-フェニル]-シクロヘキシル}-エチル)-2-ヒドロキシメチル-フェニル]-メタノール;
 149: [4-(2-{1-[3-エチル-4-(4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-ブチル)-フェニル]-シクロヘキシル}-エチル)-2-ヒドロキシメチル-フェニル]-メタノール;
 150: [4-(2-{1-[3-エチル-4-((E)-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-ブト-1-エニル)-フェニル]-シクロヘキシル}-エチル)-2-ヒドロキシメチル-フェニル]-メタノール;
 151: [4-(2-{1-[3-エチル-4-(4,4,4-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-ブトキシ)-フェニル]-シクロヘキシル}-エチル)-2-ヒドロキシメチル-フェニル]-メタノール;
 152: [4-(2-{1-[3-エチル-4-(4,4,4-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-ブチルスルファニル)-フェニル]-シクロヘキシル}-エチル)-2-ヒドロキシメチル-フェニル]-メタノール;
 153: [4-(2-{1-[エチル-(5,5,5-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-4-トリフルオロメチル-ペンチル)-フェニル]-シクロヘキシル}-エチル)-2-ヒドロキシメチル-フェニル]-メタノール;
 154: (E)-(4-{1-[2-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチル]-シクロヘキシル}-2-エチル-フェニル)-5,5,5-トリフルオロ-4-トリフルオロメチル-ペンタ-1-エン-3-オール;
 155: (4-{2-エチル-2-[3-エチル-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-フェニル]-ブトキシ}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
 156: (4-{2-エチル-2-[3-エチル-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-プロピルスルファニル)-フェニル]-ブトキシ}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
 157: (4-{2-エチル-2-[3-エチル-4-(4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-ブチル)-フェニル]-ブトキシ}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
 158: (4-{2-エチル-2-[3-エチル-4-((E)-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-ブト-1-エニル)-フェニル]-ブトキシ}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
 159: (4-{2-エチル-2-[3-エチル-4-(4,4,4-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-ブトキシ)-フェニル]-ブトキシ}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
 160: (4-{2-エチル-2-[3-エチル-4-(4,4,4-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-ブチルスルファニル)-フェニル]-ブトキシ}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
 161: (4-{エチル-[エチル-(5,5,5-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-4-トリフルオロメチル-ペンチル)-フェニル]-ブトキシ}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール;
 162: (E)-{4-[1-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェノキシメチル)-1-エチル-プロピル]-2-エチル-フェニル}-5,5,5-トリフルオロ-4-トリフルオロメチル-ペンタ-1-エン-3-オール。

【 0 0 1 9 】

上述の化合物は、混合物の形態で用いることもできる。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 2 0 】

一般式(1)の化合物は、図1に関する以下の合成スキームから調製することができる。

【 0 0 2 1 】

化合物2は、選択的臭素化、それに続くフェノール官能基の保護(P)によって化合物1から調製することができる。構造3を有する化合物は、適切な有機スズ反応剤、たとえばアリルトリブチルスズ、またはシアノメチルトリブチルスズとのStille型カップリングによって、化合物2から得ることができる。

【 0 0 2 2 】

構造4を有する化合物は、

- B-T = CH₂-CH₂の場合、オレフィン官能基のヒドロホウ素化、それに続くジメチル4-ト

リフルオロメタンスルホニルオキシフタレート型のトリフレート反応対とのSuzuki型カップリングによって、

- B-T = CH=CHの場合、オレフィンのオゾン分解、それに続くたとえばジメチル4-(ジエトキシホスホリルメチル)フタレート型のリン含有反応対とのWittigまたはHorner-Emmons型反応後に、

- B-T = CH₂-O、CH₂-S、またはCH₂-NH-の場合、オレフィン官能基の還元オゾン分解、それに続くジメチル4-ヒドロキシ(あるいはメルカプトまたはアミノ)フタレート型のフェノールまたはチオフェノールまたはアニリン反応対とのMitsunobu型反応、それに続くフェノール官能基の脱保護後に、3aから得ることができる。

【0023】

10

次いで、構造5を有する化合物を、以下の方法で得ることができる。フェノール官能基を、-プロモケトンで置換することができる。次いで、得られた化合物を、たとえば水素化アルミニウムリチウムなどの水素化物の付加によって最終化合物5(R₂=H)に還元することができる、あるいは、ケトンに有機亜鉛試薬などの選択的試薬によってアルキル化し、次いで、最終化合物5(Hとは異なるR₂)を得るために、エステル官能基を水素化物で還元することができる。

【0024】

構造6を有する化合物は、たとえばハロゲン化アルキルR₄-Xおよびリチウムジイソプロピルアミドの存在下、ベンジル位の2重アルキル化、それに続くニトリル官能基のアルデヒドへの還元によって、3b型の化合物から得ることができる。

20

【0025】

その後、構造7を有する化合物は、

- B-T = CH=CHの場合、たとえばジメチル4-(ジエトキシホスホリルメチル)フタレート型のリン含有反応対とのWittigまたはHorner-Emmons型反応後、

- B-T = CH₂-CH₂の場合、B-T = CH=CHから得られたオレフィン官能基の水素添加によって、

- 最後にB-T = CH₂-O、CH₂-S、またはCH₂-NH-の場合、アルデヒド官能基のアルコールへの還元、それに続くジメチル4-ヒドロキシ(あるいはメルカプトまたはアミノ)フタレート型のフェノールまたはチオフェノールまたはアニリン反応対とのMitsunobu型反応、それに続くフェノール官能基の脱保護後に、6から得ることができる。

30

【0026】

次いで、構造8を有する化合物を、以下の方法で得ることができる。フェノール官能基を、-プロモケトンで置換することができる。次いで、得られた化合物を、たとえば水素化アルミニウムリチウムなどの水素化物の付加によって最終化合物8(R₂=H)に還元することができる、あるいは、ケトンに有機亜鉛試薬などの選択的試薬によってアルキル化し、次いで、最終化合物8(Hとは異なるR₂)を得るために、エステル官能基を水素化物で還元することができる。

【0027】

構造9を有する化合物は、7型の化合物のフェノール官能基をトリフルオロメタンスルホネートに転換した後に得ることができる、

40

- Q-A = CH=CHのとき、得られた中間体を、CH₂=CHC(O)R₁型の対応するビニルケトンとのHeck型反応後に転換することができる、

- Q-A = CH₂-CH₂のとき、化合物はその後、Q-A = CH=CHである化合物9のオレフィン官能基の水素添加後に得ることができる、

- Q-A = エチニルのとき、化合物は、真アルキン官能基と上述の7から誘導されたトリフルオロメタンスルホネートとのSonogashira型カップリング後に得られる。

【0028】

得られた化合物9は、たとえば水素化アルミニウムリチウムなどの水素化物の付加によって最終化合物10(R₂=H)に還元することができる、あるいは、ケトンに有機亜鉛試薬などの選択的試薬によってアルキル化し、次いで、最終化合物10(Hとは異なるR₂)を得るために

50

、エステル官能基を水素化物で還元することができる。

【0029】

一般式(1)の化合物は、ビタミンDに類似の生物学的特性、特にビタミンDまたはその誘導体の受容体に対するアゴニストまたはアンタゴニスト活性など、ビタミンD応答エレメント(VDRE)トランス活性化特性を示す。ビタミンDまたはその誘導体は、たとえば、ビタミンD₂またはD₃の誘導体、特に1,25-ジヒドロキシビタミンD₃(カルシトリオール)を意味するものとして理解される。

【0030】

このビタミンDまたはその誘導体の受容体に対するアゴニスト活性は、遺伝子転写の研究分野で認められている方法によって、*in vitro*で実証することができる(Hansen等、The Society for Investigative Dermatology、vol.1、No.1、1996年4月)。

10

【0031】

ビタミンDに類似の生物学的特性は、前骨髄球性白血病細胞HL60の分化を誘発する生成物の能力によって測定することもできる。このプロトコル、および本発明による化合物を用いて得られた結果を、本出願の実施例6に記載する。

【0032】

例として、VDRアゴニスト活性は、ヒトVDR受容体発現ベクターおよびレポータープラスミドp240Hase-CATをコトランスフェクトすることによって、HeLa細胞系で試験することができる。アゴニスト活性は、生成物の最大活性の50%に達するために必要とされる用量(AC50)を求めることによって、このコトランスフェクション系において特徴づけることもできる。この試験のプロトコルの詳細、および本発明による化合物を用いて得られた結果を、本出願の実施例7に記載する。

20

【0033】

ビタミンDに類似の生物学的特性は、正常なヒトケラチノサイトの増殖を阻害する生成物の能力(培養中NHK)によって測定することもできる。増殖状態を促進する条件下で培養したNHKに生成物を添加する。生成物を細胞に5日間接触させる。プロモデオキシウリジン(BRdU)をDNAに取り込むことによって、増殖細胞数を測定する。この試験のプロトコル、および本発明による化合物を用いて得られた結果を、本出願の実施例8に記載する。

【0034】

本発明はさらに、医薬としての上述の化合物を主題とする。

30

【0035】

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)ケラチノサイトまたはセボサイトの分化または増殖異常に関連する皮膚状態の治療、特に尋常性挫瘡、コメド型挫瘡、多形性挫瘡、しゅさ性挫瘡、結節囊腫性挫瘡、集簇性挫瘡、老人性挫瘡、続発性挫瘡、たとえば日光挫瘡、薬物性挫瘡、または職業性挫瘡などの治療、
- 2)他の型の角質化障害、特に魚鱗癬、魚鱗癬様状態、ダリエ病、掌蹠角皮症、白斑形成、白斑形成様状態、皮膚または粘膜(口腔内)苔癬の治療、
- 3)炎症性および/または免疫アレルギー性成分を伴う角質化障害に関連する他の皮膚状態、特に皮膚、粘膜、または爪のあらゆる形態の乾癬、さらには乾癬性リウマチまたは皮膚アトピー、たとえば湿疹または呼吸性アトピーなど、あるいは歯肉肥大の治療、
- 4)角質化障害を示さないある種の皮膚炎症性状態、たとえばアトピー性湿疹および接触アレルギーなどの治療、
- 5)良性または悪性、ウイルス性または非ウイルス性の任意の皮膚または表皮増殖、たとえば尋常性ゆうぜい、扁平ゆうぜい、およびゆうぜい状表皮発育異常症、口腔または葉状乳頭腫症、ならびに特に基底細胞および棘細胞上皮腫の場合に紫外線によって誘発されることのできる増殖の治療、
- 6)他の皮膚障害、たとえば水痘性皮膚疾患および膠原病などの治療、
- 7)光誘発性または経時性皮膚老化の予防または治療、あるいは色素沈着および光線角化症、経時または光線老化に関連する任意の皮膚症状の軽減、

40

50

- 8) 癬痕化障害の予防または治療、あるいは皮膚萎縮線条の予防または修復、
- 9) 皮脂機能の障害、たとえば挫瘡の脂漏過多、単純脂漏症、または脂漏性湿疹などへの対抗、
- 10) ある種の眼科障害、特に角膜症の治療、
- 11) これに限定されるものではないが、乳癌、白血病、骨髄異形成症候群およびリンパ腫、マルピーギ上皮細胞の癌腫、および胃腸癌、黒色腫および骨肉種などのビタミンD受容体を提示する、または誘発されて提示することのできる皮膚または非皮膚癌の癌性または前癌性状態の治療または予防、
- 12) 関節炎または関節リウマチなどの炎症性状態の治療、
- 13) 皮膚レベルまたは全身のウイルス性の任意の状態の治療、
- 14) 様々な原因による脱毛症、特に化学療法または放射線による脱毛症の予防または治療、
- 15) 免疫性成分を伴う皮膚または全身状態の治療、
- 16) 免疫状態、たとえば自己免疫疾患(これに限定されるものではないが、I型糖尿病、多発性硬化症、狼瘡および狼瘡型状態、喘息、糸球体腎炎など)、免疫系の選択的機能不全(たとえばAIDS)の治療、および移植片の拒絶(たとえば腎臓、心臓、骨髄、肝臓、ランゲルハンス島または膵臓全体、皮膚など)などの免疫性拒絶の予防、または移植片対宿主病の予防、
- 17) インスリンの分泌を増大する、または副甲状腺ホルモンの分泌を選択的に抑制することなどによって、ホルモンの分泌を有利に調節するものなどビタミンD類似体で治療することのできる内分泌状態の治療(たとえば慢性腎不全、および続発性上皮小体機能亢進症)、
- 18) 細胞内カルシウムの制御の異常を特徴とする状態の治療、ならびに
- 19) ビタミンD欠乏および、血漿および骨におけるミネラル恒常性に関する他の状態、たとえばくる病、骨軟化症、骨粗鬆症、特に閉経期の女性、腎性骨形成異常症、上皮小体機能障害などの治療および/または予防である。

【0036】

本発明はさらに、薬剤として許容される担体中に上述の少なくとも1種の化合物を含む製薬組成物を主題とする。

【0037】

本発明による化合物の投与は、経腸、非経口、局所、または経眼経路によって行うことができる。

【0038】

経腸経路の場合、製薬組成物は、錠剤、ゼラチンカプセル剤、糖衣錠剤、シロップ剤、懸濁剤、液剤、粉剤、顆粒剤、エマルジョン、制御放出を可能にする脂質またはポリマー性ミクロスフェアまたはナノスフェア、あるいは小胞の形態で提供することができる。

【0039】

非経口経路の場合、組成物は、注入または注射用の液剤または懸濁剤の形態で提供することができる。

【0040】

本発明による化合物は、一般的に1回から3回投与で、体重当たり1日量、約0.001 $\mu\text{g}/\text{kg}$ から1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、好ましくは約0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ から100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で投与される。

【0041】

局所経路の場合、本発明による化合物をベースとする製薬組成物は、皮膚、頭皮、および粘膜を治療するためのものであり、軟膏剤(salve)、クリーム、乳剤、軟膏剤(ointment)、粉剤、含浸パッド、液剤、ゲル、スプレー、ローション、または懸濁剤の形態で提供される。製薬組成物は、制御放出を可能にする、脂質またはポリマー性ミクロスフェアまたはナノスフェア、あるいは小胞の形態、あるいはポリマーパッチおよびヒドロゲルの形態で提供することができる。これらの局所経路用の組成物は、臨床上の適応に応じて、無水形態または水性形態で提供することができる。

10

20

30

40

50

【0042】

経眼経路の場合、製薬組成物は主として洗眼薬である。

【0043】

これらの局所または経眼経路用の組成物は、本発明による少なくとも1種の化合物を、好ましくは組成物の全重量に対して0.0001から5%、好ましくは0.001から1%の濃度で含有する。

【0044】

本発明による化合物は、化粧品分野、特にボディケアおよびヘアケアにおいて、特に挫瘡傾向を有する皮膚を処理するため、毛髪の再生のため、脱毛に対して、皮膚または毛髪の脂性の外観に対抗するため、日光の有害作用からの防御において、乾燥肌の治療において、光誘発性または経時性老化を予防および/または処理するために有用である。

10

【0045】

したがって、本発明はさらに、化粧品として許容される担体中に上述の少なくとも1種の化合物を含有する化粧品組成物を主題とする。

【0046】

この化粧品組成物は、特にクリーム、乳剤、ローション、ゲル、脂質またはポリマー性ミクロスフェアまたはナノスフェアまたは小胞の懸濁剤、石鹸またはシャンプーの形態で提供することができる。

【0047】

本発明による化粧品組成物中の一般式(1)の化合物の濃度は、組成物の全重量に対して、0.001から3重量%であることができる。

20

【0048】

製薬および化粧品分野において、本発明による化合物は、不活性添加剤、あるいは薬理的にまたは化粧品として活性な添加剤、あるいはそれらの添加剤の組み合わせと組み合わせで有利に用いることができ、特に

- 湿潤剤、
- 風味改善剤、
- パラヒドロキシ安息香酸エステルなどの保存剤、
- 安定化剤、
- 湿分調整剤、
- pH調製剤、
- 浸透圧調節剤、
- 乳化剤、
- UV-AおよびUV-B遮断剤、
- α -トコフェロール、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、スーパーオキシドジスムターゼ、ユビキノール、またはいくつかの金属キレート剤などの抗酸化剤、
- ヒドロキノン、アゼライン酸、コーヒー酸、またはコウジ酸などの脱色剤、
- 皮膚軟化剤、
- グリセロール、PEG400、チアモルホリノン(thiamorpholinone)およびその誘導体、または尿素などの保湿剤、
- 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、それらの塩および誘導体、または過酸化ベンゾイルなどの抗脂漏剤または抗挫瘡剤、
- エリスロマイシンおよびそのエステル、ネオマイシン、クリンダマイシンおよびそのエステル、テトラサイクリンなどの抗生物質、
- ケトコナゾール、または4,5-ポリメチレン-3-イソチアゾリノンなどの抗真菌剤、
- 「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)およびその誘導体、「ジアゾキシド」(7-クロロ-3-メチル-1,2,4-ベンゾチアジン1,1-ジオキシド)、ならびに「フェニトイン」(5,4-ジフェニル-2,4-イミダゾリジンジオン)などの脱毛を抑える薬剤、

30

40

50

- 非ステロイド性抗炎症剤
- カロチノイド、特に -カロチン
- アントラリンおよびその誘導体などの抗乾癬剤、
- 5,8,11,14-エイコサテトライン酸および5,8,11-エイコサトリイン酸、それらのエステルおよびアミド、
- レチノイド、すなわち天然または合成であることのできるRARまたはRXR受容体のリガンド、
- コルチコステロイドまたはエストロゲン、
- -ヒドロキシ酸および -ケト酸、またはそれらの誘導体、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、およびアスコルビン酸、
- ナらびにそれらの塩、アミド、またはエステル、あるいは -ヒドロキシ酸、またはそれらの誘導体、たとえばサリチル酸、その塩、アミド、またはエステル、
- カリウムチャンネルなどのイオンチャンネル遮断剤、
- あるいは、製薬組成物の場合、より詳細には、免疫系を妨げることが知られている薬剤(たとえばシクロスポリン、FK506、グルココルチコイド、モノクローナル抗体、サイトカイン、または成長因子など)との組み合わせである。

10

【0049】

当然ながら、当業者は、想定される添加によって本発明の化合物の有利な特性が損なわれない、または実質的に損なわれないように、これらの組成物に添加され得る化合物を慎重に選択するであろう。

20

【0050】

本発明の主題は最後に、身体および毛髪の衛生のための、上に定義した化粧品組成物の化粧品としての使用に関する。

【0051】

本発明の主題はさらに、光誘発性または経時性皮膚老化を予防および/または処理するための、定義した化粧品組成物の化粧品としての使用に関する。

【0052】

本発明による一般式(1)の活性化化合物の生成実施例、そのような化合物をベースとする種々の具体的な製剤、および本発明による化合物の生物活性を評価するための試験を非限定的な例として以下に示す。

30

【実施例1】

【0053】

1-{4-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)プロピル]-2-エチル-フェノキシ}-3,3-ジメチル-ブタン-2-オール

a. 4-プロモ-2-エチルフェノール

2-エチルフェノール15g(123mmol)をクロロホルム150mlに溶解する。三臭化テトラブチルアンモニウム59g(123mmol)を10gずつ添加し、この反応媒体を20分間攪拌する。次いで、媒体を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液に注加し、その後、pHを7に調整する。この混合物をジクロロメタンで抽出する。乾燥および濃縮後、得られた残渣を、シリカカラムのクロマトグラフィーで精製する(溶離剤 酢酸エチル10/ヘプタン90)。黄色の油を得る(m=24.5g、y=99%)。

40

【0054】

b. 4-プロモ-1-エトキシメトキシ-2-エチルベンゼン

4-プロモ-2-エチルフェノール24.5g(121mmol)をDMF150mlに溶解し、この溶液を、水素化ナトリウム5.3g(133mmol)のDMF50ml懸濁液にゆっくり添加する。この媒体を30分間攪拌し、その後、塩化エトキシメチル12.4ml(133mmol)を加える。この反応媒体を室温で4時間攪拌し、その後、水に注加し、酢酸エチルで抽出する。有機相を水で洗浄し、乾燥および濃縮後に得られた残渣を、シリカカラムのクロマトグラフィーで精製する(溶離剤 酢酸エチル10/ヘプタン90)。黄色の油を得る(m=25g、y=80%)。

【0055】

50

c. 4-アリル-1-エトキシメトキシ-2-エチルベンゼン

4-プロモ-1-エトキシメトキシ-2-エチルベンゼン15g(58mmol)をDMF150mlに溶解する。アリルトリブチルスズ26.9ml(87mmol)を添加し、その後、混合物を窒素流で脱気する。ジクロロビス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム1.2g(1.8mmol)を添加し、媒体を10時間、120 で加熱する。反応媒体を水に注加し、その後、酢酸エチルで抽出する。乾燥および濃縮後に得られた残渣を、シリカカラムのクロマトグラフィーで精製する(溶離剤 ヘプタン、次いでヘプタン95/酢酸エチル5)。黄色の油を得る(m=13.6g、y=100%)。

【 0 0 5 6 】

d. ジメチル4-トリフルオロメタンスルホニルオキシフタレート

ジメチル4-ヒドロキシフタレート21g(100mmol)をジクロロメタン500mlに溶解する。この反応媒体を0 に冷却し、トリエチルアミン21ml(155mmol)を添加する。無水トリフリンク酸30g(105mmol)をゆっくり添加し、反応媒体をゆっくり室温に戻し、その後、水で処理し、ジクロロメタンで抽出する。有機相を希釈炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、その後、乾燥、濃縮する。残渣をシリカカラムのクロマトグラフィーで精製する(溶離剤 酢酸エチル30/ヘプタン70)。黄色の油を得る(m=27g、y=79%)。

【 0 0 5 7 】

e. ジメチル4-[3-(4-エトキシメトキシ-3-エチルフェニル)プロピル]フタレート

4-アリル-1-エトキシメトキシ-2-エチルベンゼン5g(22.7mmol)を無水THF100mlに溶解し、この媒体を0 に冷却する。9-BBN6.6g(27mmol)を添加し、媒体を室温に戻し、その後、12時間攪拌する。ジメチル4-トリフルオロメタンスルホニルオキシフタレート7.8g(22.6mmol)のDMF100ml溶液を加え、同様に炭酸カリウム6.2g(44.8mmol)を添加する。この反応媒体を窒素流で脱気し、その後、ジクロロパラジウムジホスフィノフェロセン930mg(1.1mmol)を添加する。媒体を3時間、50 で加熱し、その後、塩化アンモニウム溶液に注加し、酢酸エチルで抽出する。乾燥および濃縮後に得られた残渣を、シリカカラムのクロマトグラフィーで精製する(溶離剤 ヘプタン、次いでヘプタン85/酢酸エチル15)。黄色の油を得る(m=6.9g、y=73%)。

【 0 0 5 8 】

f. ジメチル4-[3-(3-エチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]フタレート

ジメチル4-[3-(4-エトキシメトキシ-3-エチルフェニル)プロピル]フタレート6.9g(16.6mmol)をメタノール100mlに溶解する。濃硫酸3mlを1滴ずつ添加し、媒体を1時間攪拌、その後、水に注加し、ジクロロメタンで抽出する。有機相を乾燥、濃縮する。得られた残渣を、シリカカラムのクロマトグラフィーで精製する(溶離剤 ヘプタン80/酢酸エチル20)。無色の油を得る(m=5g、y=84%)。

【 0 0 5 9 】

g. ジメチル4-{3-[4-(3,3-ジメチル-2-オキソプロトキシ)-3-エチルフェニル]プロピル}フタレート

ジメチル4-[3-(3-エチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]フタレート800mg(2.2mmol)を2-ブタノン40mlに溶解する。炭酸カリウム340mg(2.5mmol)および1-プロモピナコロン330 μ l(2.5mmol)を添加する。この反応媒体を8時間還流下で加熱し、その後、セライトで濾過する。得られた残渣を、シリカカラムのクロマトグラフィーで精製する(溶離剤 酢酸エチル20/ヘプタン80)。無色の油を得る(m=920mg、y=90%)。

【 0 0 6 0 】

h. 1-{4-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-プロピル]-2-エチル-フェノキシ}-3,3-ジメチル-ブタン-2-オール

ジメチル4-{3-[4-(3,3-ジメチル-2-オキソプロトキシ)-3-エチルフェニル]プロピル}フタレート900mg(2mmol)をTHF20mlに溶解し、水素化アルミニウムリチウム375mg(10mmol)の懸濁液にゆっくり添加する。この反応媒体を室温で30分間攪拌し、その後、水400 μ l、15%水酸化ナトリウム400 μ l、および水1mlを順にゆっくり添加して処理する。反応媒体を1%塩酸溶液に注加し、その後、エチルエーテルで抽出する。乾燥および濃縮後に得られた残渣を、シリカカラムのクロマトグラフィーで精製する。濃厚な無色の油を得る(m=760mg、

10

20

30

40

50

y=95%)。

¹H NMR (CDCl₃): 1.01 (s, 9H); 1.19 (t, J=7.4Hz, 3H); 1.92 (m, 2H); 2.0 (bs, 3H); 2.56 ~ 2.66 (m, 6H); 3.71 (dd, J1=2.5Hz, J2=8.7Hz, 1H); 3.86 (t, 1H, J=8.7Hz); 4.09 (dd, J1=8.7Hz, J2=2.5Hz, 1H); 4.73 (s, 4H), 6.75 (d, J=8Hz, 1H); 6.94 ~ 6.97 (m, 2H); 7.14 (d, J=7.6Hz, 1H); 7.19 (s, 1H); 7.28 (s, 1H)。

【実施例2】

【0061】

1-{4-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)プロピル]-2-メチル-フェノキシ}-3,3-ジメチル-ブタン-2-オール

a. 4-プロモ-2-メチルフェノール

10

実施例1aと同様の方法で、2-メチルフェノール10g(91mmol)を三臭化テトラブチルアンモニウム44g(91mmol)と反応させることによる。黄色の油を得る(m=16.3g、y=95%)。

【0062】

b. 4-プロモ-1-メトキシメトキシ-2-エチルベンゼン

実施例1bと同様の方法で、4-プロモ-2-メチルフェノール15g(79mmol)を、水素化ナトリウム3.5g(87mmol)および塩化エトキシメチル8.1ml(87mmol)と反応させることによる。黄色の油を得る(m=16.4g、y=84%)。

【0063】

c. 4-アリル-1-エトキシメトキシ-2-メチルベンゼン

実施例1cと同様の方法で、4-プロモ-1-エトキシメトキシ-2-メチルベンゼン16g(65mmol)を、アリルトリブチルスズ30ml(97mmol)およびジクロロピス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム1.35g(2mmol)と反応させることによる。黄色の油を得る(m=12.1g、y=89%)。

20

【0064】

d. ジメチル4-[3-(4-メトキシメトキシ-3-メチルフェニル)プロピル]フタレート

実施例1eと同様の方法で、4-アリル-1-エトキシメトキシ-2-メチルベンゼン4.5g(21.6mmol)を、9-BBN6.3g(25.7mmol)、ジメチル4-トリフルオロメタンスルホニルオキシフタレート7.4g(21.6mmol)、炭酸カリウム5.9g(42.6mmol)、およびジクロロパラジウムジホスフィノフェロセン880mg(1.05mmol)と反応させることによる。黄色の油を得る(m=7g、y=80%)。

【0065】

e. ジメチル4-[3-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]フタレート

実施例1fと同様の方法で、メタノール100ml中のジメチル4-[3-(4-エトキシメトキシ-3-メチルフェニル)プロピル]フタレート6.9g(17.2mmol)を濃硫酸3mlと反応させることによる。無色の油を得る(m=5.2g、y=88%)。

30

【0066】

f. ジメチル4-{3-[4-(3,3-ジメチル-2-オキソプロトキシ)-3-メチルフェニル]プロピル}フタレート

実施例1gと同様の方法で、ジメチル4-[3-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]フタレート900mg(2.6mmol)を、炭酸カリウム400mg(2.9mmol)および1-プロモピナロン390μl(2.9mmol)と反応させることによる。無色の油を得る(m=910mg、y=79%)。

40

【0067】

g. 1-{4-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-プロピル]-2-メチル-フェノキシ}-3,3-ジメチル-ブタン-2-オール

実施例1hと同様の方法で、ジメチル4-{3-[4-(3,3-ジメチル-2-オキソプロトキシ)-3-メチルフェニル]プロピル}フタレート900mg(2.1mmol)を水素化アルミニウムリチウム375mg(10mmol)と反応させることによる。濃厚な無色の油を得る(m=780mg、y=96%)。

¹H NMR (DMSO): 0.78 (s, 9H); 1.65 ~ 1.72 (m, 2H); 2.0 (s, 3H); 2.32 ~ 2.44 (m, 4H); 3.30 (m, 1H); 3.61 (dd, 1H, J1=8.4Hz, J2=2.3Hz); 3.86 (dd, J1=8.4Hz, J2=2.3Hz, 1H); 4.36 (t, J=6Hz, 4H), 4.64 (d, J=5.3Hz, 1H); 4.82 ~ 4.91 (m, 2H); 6.68 (d, J=8Hz, 1H); 6.78 ~ 6.91 (m, 3H); 7.06 ~ 7.14 (m, 2H)。

50

【実施例3】

【0068】

(4-{3-[3-エチル-4-(2-エチル-2-ヒドロキシ-プトキシ)フェニル]プロピル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール

a. 4-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-プロピル]-2-エチルフェノール

ジメチル4-[3-(3-エチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]フタレート(実施例1f)1.7g(4.8mmol)をエチルエーテル50mlに溶解し、この溶液を水素化アルミニウムリチウム435mg(11.4mmol)の懸濁液にゆっくり添加する。この媒体を30分間攪拌し、その後、水450 μ l、15%水酸化ナトリウム450 μ l、および水1.5mlで順に処理する。反応媒体を1Nの塩酸溶液に注加し、エチルエーテルで抽出する。白色の固体を得る(m=1.2g、m.p.=82、y=84%)。 10

【0069】

b. エチル{4-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-プロピル]-2-エチル-フェノキシ}-アセテート

実施例1gと同様の方法で、4-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-プロピル]-2-エチル-フェノール1.1g(3.7mmol)を、炭酸カリウム560mg(4mmol)およびプロモ酢酸エチル450 μ lと反応させることによる。無色の油を得る(m=680mg、y=48%)。

【0070】

c. (4-{3-[3-エチル-4-(2-エチル-2-ヒドロキシ-プトキシ)-フェニル]-プロピル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール

エチル{4-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-プロピル]-2-エチル-フェノキシ}-アセテート640mg(1.65mmol)をTHF30mlに溶解する。3Mの臭化エチルマグネシウム溶液2.2ml(6.6mmol)を1滴ずつ添加する。この反応媒体を30分間攪拌し、その後、飽和塩化アンモニウム溶液で処理する。抽出および濃縮後に得られた残渣を、シリカカラムのクロマトグラフィーで精製する。無色の油を得る(m=510mg、y=77%)。 20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.94 (t, J=7.6Hz, 6H); 1.19 (t, J=7.4Hz, 3H); 1.67 (q, J=7.6Hz, 4H); 1.92 (m, 2H); 2.15 (bs, 3H); 2.56~2.66 (m, 6H); 3.80 (s, 2H); 4.72 (s, 4H), 6.75 (d, J=8Hz, 1H); 6.94~6.96 (m, 2H); 7.13 (d, J=7.6Hz, 1H); 7.18 (s, 1H); 7.27 (s, 1H)。

【実施例4】

【0071】

(4-{3-[4-(2-エチル-2-ヒドロキシ-プトキシ)-3-メチル-フェニル]-プロピル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール

a. 4-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-プロピル]-2-メチル-フェノール

実施例3aと同様の方法で、ジメチル4-[3-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピル]フタレート(実施例2e)1g(2.9mmol)を水素化アルミニウムリチウム260mg(7mmol)と反応させることによる。白色固体を得る(m=740mg、m.p.=92、y=89%)。 30

【0072】

b. エチル{4-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-プロピル]-2-メチル-フェノキシ}-アセテート

実施例3bと同様の方法で、720mg(2.5mmol)を、炭酸カリウム380mg(2.7mmol)およびプロモ酢酸エチル310 μ l(2.7mmol)と反応させることによる。無色の油を得る(m=540mg、y=58%)。 40

【0073】

c. (4-{3-[4-(2-エチル-2-ヒドロキシ-プトキシ)-3-メチルフェニル]プロピル}-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-メタノール

実施例3cと同様の方法で、エチル{4-[3-(3,4-ビス-ヒドロキシメチル-フェニル)-プロピル]-2-メチル-フェノキシ}-アセテート530mg(1.42mmol)を3Mの臭化エチルマグネシウム溶液2.4ml(7mmol)と反応させることによる。無色の油を得る(m=410mg、y=75%)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO): 0.64 (t, J=7.6Hz, 6H); 1.33 (q, J=7.4Hz, 4H); 1.59~1.62 (m, 2H); 1.92 (s, 3H); 2.26~2.37 (m, 4H); 3.30 (m, 1H); 3.46 (s, 2H); 4.08 (s, 1H); 4.2 50

7 ~ 4.31 (m, 4H), 4.77 (t, J=5.3Hz, 1H); 4.82 (t, J=5.3Hz, 1H); 6.58 (d, J=8Hz, 1H); 6.72 ~ 6.74 (m, 2H); 6.82 ~ 6.84 (m, 1H); 7.00 (s, 1H); 7.05 (d, J=7.7Hz, 1H)

。

【実施例5】

【0074】

製剤

1) 経口経路

(a) 以下の組成物を0.2gの錠剤の形態で調製する。

実施例2の化合物 0.005g

ゲル化デンプン 0.065g

微結晶性セルロース 0.075g

ラクトース 0.050g

ステアリン酸マグネシウム 0.005g

【0075】

魚鱗癬の治療のために、治療する症例の重篤度に応じて、1から12カ月間、1日当たり1から3個の錠剤を成人個体に投与する。

【0076】

(b) 5mlのバイアルに詰めることを意図する経口懸濁剤を調製する。

実施例3の化合物 0.050mg

グリセリン 0.500g

70%ソルビトール 0.500g

サッカリン酸ナトリウム 0.010g

パラヒドロキシ安息香酸メチル 0.040g

風味剤 適量

精製水 5mlまでの残部

【0077】

挫瘡の治療のために、治療する症例の重篤度に応じて、1から12カ月間、1日当たり1バイアルを成人個体に投与する。

【0078】

(c) ゼラチンカプセルに詰めることを意図する以下の製剤を調製する。

実施例4の化合物 0.0001mg

コーンスターチ 0.060g

ラクトース 0.300gまでの残部

【0079】

用いるゼラチンカプセルは、ゼラチン、酸化チタン、および保存剤からなる。

【0080】

乾癬の治療において、1から12カ月間、1日当たり1個のゼラチンカプセルを成人個体に投与する。

【0081】

(d) ゼラチンカプセルに詰めることを意図する以下の製剤を調製する。

実施例1の化合物 0.01mg

実施例3の化合物 0.01mg

シクロスポリン 0.050g

コーンスターチ 0.060g

ラクトース 0.300gまでの残部

【0082】

用いるゼラチンカプセルは、ゼラチン、酸化チタン、および保存剤からなる。

【0083】

乾癬の治療において、1から12カ月間、1日当たり1個のゼラチンカプセルを成人個体に投与する。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 4 】

2)局所経路

(a)以下の非イオン性油中水型クリームを調製する。

実施例3の化合物 0.100g

Beiersdorf社から「Eucerine anhydre」の名称で販売されている、乳剤性ラノリンアルコール、ワックス、および精製油の混合物 39.900g

パラヒドロキシ安息香酸メチル 0.075g

パラヒドロキシ安息香酸プロピル 0.075g

滅菌脱塩水 100.000gまでの残部

【 0 0 8 5 】

このクリームを、1から12カ月間、1日当たり1または2回、乾癬皮膚に適用する。

10

【 0 0 8 6 】

(b)以下の製剤を生産することによって、ゲルを調製する。

実施例2の化合物 0.001g

エリスロマイシン塩基 4.000g

ブチル化ヒドロキシトルエン 0.050g

Hercules社から「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 2.000g

エタノール(95%) 100.000gまでの残部

【 0 0 8 7 】

このゲルを、治療する症例の重篤度に応じて、6から12週間、1日当たり1から3回、皮膚病に罹患している皮膚、または挫瘡を有する皮膚に適用する。

20

【 0 0 8 8 】

(c)以下の成分を混合することによって、抗脂漏ローションを調製する。

実施例1の化合物 0.030g

プロピレングリコール 5.000g

ブチル化ヒドロキシトルエン 0.100g

エタノール(95%) 100.000gまでの残部

【 0 0 8 9 】

このローションを、1日当たり2回、脂漏性頭皮に適用して、2から6週の期間内、著しい改善を観察する。

30

【 0 0 9 0 】

(d)以下の成分を混合することによって、日光の有害作用に対抗する化粧品組成物を調製する。

実施例3の化合物 0.500g

実施例4の化合物 0.500g

ベンジリデンカンファー 4.000g

脂肪酸トリグリセリド 31.000g

グリセロールモノステアレート 6.000g

ステアリン酸 2.000g

セチルアルコール 1.200g

ラノリン 4.000g

保存剤 0.300g

プロピレングリコール 2.000g

トリエタノールアミン 0.500g

香料 0.400g

脱塩水 100.000gまでの残部

40

【 0 0 9 1 】

この組成物を毎日適用する。この組成物は光誘発性の老化に対抗することを可能にする。

50

【 0 0 9 2 】

(e)以下の水中油型クリームを調製する。

実施例4の化合物 0.500g
 レチノイン酸 0.020g
 セチルアルコール 4.000g
 グリセロールモノステアレート 2.500g
 PEG50ステアレート 2.500g
 シアバター 9.200g
 プロピレングリコール 2.000g
 パラヒドロキシ安息香酸メチル 0.075g
 パラヒドロキシ安息香酸プロピル 0.075g
 滅菌脱塩水 100.000gまでの残部

10

【 0 0 9 3 】

このクリームを、集中治療のために30日間、維持のために無期限に、1日当たり1回または2回、乾癬皮膚に適用する。

【 0 0 9 4 】

(f)以下の成分を混合することによって、局所用ゲルを調製する。

実施例2の化合物 0.050g
 エタノール 43.000g
 -トコフェロール 0.050g
 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 0.500g
 20重量%のトリエタノールアミン水溶液 3.800g
 水 9.300g
 プロピレングリコール 100.000gまでの残部

20

【 0 0 9 5 】

このゲルを、治療する症例の重篤度に応じて、6から12週間、1日当たり1から3回、挫瘡の治療において適用する。

【 0 0 9 6 】

(g)以下の成分を混合することによって、毛髪の喪失に対抗し、毛髪を再生するためのヘアローションを調製する。

実施例4の化合物 0.05g
 「Minoxidil」の名称で販売されている化合物 1.00g
 プロピレングリコール 20.00g
 エタノール 34.92g
 ポリエチレングリコール(分子量=400) 40.00g
 ブチル化ヒドロキシアニソール 0.01g
 ブチル化ヒドロキシトルエン 0.02g
 水 100.00gまでの残部

30

【 0 0 9 7 】

このローションを、毛髪が喪失している頭皮に3カ月間、処置状態維持のために無期限に、1日当たり1回または2回適用する。

【 0 0 9 8 】

(h)以下の成分を混合することによって、抗挫瘡クリームを調製する。

実施例1の化合物 0.050g
 レチノイン酸 0.010g
 GATTEFOSSE社から「Gelot 64」の名称で販売されている、グリセロールステアレートおよびポリエチレングリコール(75mol)の混合物 15.000g
 GATTEFOSSE社から「Labrafil M2130 CS」の名称で販売されている、6molのエチレンオキシドを含有するポリオキシエチレン化石油 8.000g

40

50

ペルヒドロスクアレン 10.000g
 保存剤 適量
 ポリエチレングリコール(分子量=400) 8.000g
 エチレンジアミン四酢酸の二ナトリウム塩 0.050g
 精製水 100.000gまでの残部

【0099】

このクリームを、6から12週間、1日当たり1から3回、皮膚病に罹患している皮膚、または挫瘡を有する皮膚に適用する。

【0100】

(i)以下の製剤を生産することによって、水中油型クリームを調製する。

実施例2の化合物 0.020g
 17-吉草酸ベタメタゾン 0.050g
 S-カルボキシメチルシステイン 3.000g
 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レート(エチレンオキシド40mol) 4.000g
 ATLAS社から「Tween 20」の名称で販売されている、20molのエチレンオキシドを含有するポリオキシエチレン、モノラウリン酸ソルビタン 1.800g
 GATTEFOSSE社から「Geleol」の名称で販売されている、グリセロールモノステアレートおよびジステアレートの混合物 4.200g
 プロピレングリコール 10.000g
 ブチル化ヒドロキシアニソール 0.010g
 ブチル化ヒドロキシルエン 0.020g
 セチルステアリルアルコール 6.200g

保存剤 適量

ペルヒドロスクアレン 18.000g
 DYNAMIT NOBEL社から「Miglyol 812」の名称で販売されている、カプリル酸-カプリン酸トリグリセリドの混合物 4.000g
 トリエタノールアミン(99重量%) 2.500g
 水 100.000gまでの残部

【0101】

このクリームを、30日間、1日当たり2回、炎症性皮膚病に罹患している皮膚に適用する。

【0102】

(j)以下の水中油型クリームを調製する。

乳酸 5.000g
 実施例1の化合物 0.020g
 S-カルボキシメチルシステイン 3.000g
 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レート(エチレンオキシド40mol) 4.000g
 ATLAS社から「Tween 20」の名称で販売されている、20molのエチレンオキシドを含有するポリオキシエチレン化モノラウリン酸ソルビタン 1.800g
 GATTEFOSSE社から「Geleol」の名称で販売されている、グリセロールモノステアレートおよびジステアレートの混合物 4.200g
 プロピレングリコール 10.000g
 ブチル化ヒドロキシアニソール 0.010g
 ブチル化ヒドロキシルエン 0.020g
 セチルステアリルアルコール 6.200g

保存剤 適量

ペルヒドロスクアレン 18.000g
 DYNAMIT NOBEL社から「Miglyol 812」の名称で販売されている、カプリル酸-カプリン酸

10

20

30

40

50

トリグリセリドの混合物 4.000g
水 100.000gまでの残部

【0103】

このクリームを、1日当たり1回適用する。このクリームは、光誘発性または経時性の老化に対抗するのに有用である。

【0104】

(k)以下の無水軟膏を調製する。

実施例3の化合物 5.000g
流動パラフィン 50.00g
ブチル化ヒドロキシトルエン 0.050g
ワセリン 100gとなる適量

10

【0105】

この軟膏を、30日間、1日当たり2回、鱗皮膚病に罹患している皮膚に適用する。

【0106】

3)病変内経路

(a)以下の組成物を調製する。

実施例1の化合物 0.002g
オレイン酸エチル 10gとなる適量

【0107】

悪性黒色腫の治療において、1から12カ月間、1週当たり1から7回の頻度でこの組成物を成人個体に注射する。

20

【0108】

(b)以下の組成物を調製する。

実施例2の化合物 0.050g
オリーブ油 2gとなる適量

【0109】

基底細胞癌の治療において、1から12カ月間、1週当たり1から7回の頻度でこの組成物を成人個体に注射する。

【0110】

(c)以下の組成物を調製する。

実施例3の化合物 0.1mg
ゴマ油 2gとなる適量

【0111】

棘細胞癌の治療において、1から12カ月間、1週当たり1から7回の頻度でこの組成物を成人個体に注射する。

30

【0112】

(d)以下の組成物を調製する。

実施例4の化合物 0.001mg
安息香酸メチル 10gとなる適量

【0113】

結腸癌の治療において、1から12カ月間、1週当たり1から7回の頻度でこの組成物を成人個体に注射する。

40

【0114】

(e)以下の組成物を調製する。

実施例2の化合物 0.001g
実施例4の化合物 0.001g
オレイン酸エチル 10gとなる適量

【0115】

悪性黒色腫の治療において、1から12カ月間、1週当たり1から7回の頻度でこの組成物を成人個体に注射する。

50

【 0 1 1 6 】

4) 静脈内経路

(a) 以下の注射可能な脂質エマルジョンを調製する。

実施例1の化合物 0.001mg
 ダイズ油 10.000g
 卵リン脂質 1.200g
 グリセリン 2.500g
 注射用水 100.000gまでの残部

【 0 1 1 7 】

乾癬の治療において、1から12カ月間、1週当たり1から7回の頻度でこの組成物を成人個体に注射する。 10

【 0 1 1 8 】

(b) 以下の注射可能な脂質エマルジョンを調製する。

実施例3の化合物 0.010g
 綿実油 10.000g
 ダイズレシチン 0.750g
 ソルビトール 5.000g
 (DL)- α -トコフェロール 0.100g
 注射用水 100.000gまでの残部

【 0 1 1 9 】

魚鱗癬の治療において、1から12カ月間、1週当たり1から7回の頻度でこの組成物を成人個体に注射する。 20

【 0 1 2 0 】

(c) 以下の注射可能な脂質エマルジョンを調製する。

実施例1の化合物 0.001g
 ダイズ油 15.000g
 アセチル化モノグリセリド 10.000g
 Pluronic F-108 1.000g
 グリセロール 2.500g
 注射用水 100.000gまでの残部

【 0 1 2 1 】

白血病の治療において、1から12カ月間、1週当たり1から7回の頻度でこの組成物を成人個体に注射する。 30

【 0 1 2 2 】

(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 0.001g
 レシチン 16.930g
 グリココール酸 8.850g
 注射用水 100.000gまでの残部

【 0 1 2 3 】

悪性黒色腫の治療において、1から12カ月間、1週当たり1から7回の頻度でこの組成物を成人個体に注射する。 40

【 0 1 2 4 】

(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 0.05mg
 実施例2の化合物 0.05mg
 -シクロデキストリン 0.100g
 注射用水 10.000gまでの残部

【 0 1 2 5 】

移植片拒絶の治療において、1から12カ月間、1週当たり1から7回の頻度でこの組成物を 50

成人個体に注射する。

【0126】

(f)以下のシクロデキストリン組成物を調製する。

実施例3の化合物 0.010g

2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン 0.100g

注射用水 10.000gまでの残部

【0127】

腎臓癌の治療において、1から12カ月間、1週当たり1から7回の頻度でこの組成物を成人個体に注射する。

【実施例6】

【0128】

本発明による化合物の生物活性の評価試験-HL60細胞の分化に対する活性

カルシトリオールは、前骨髄球性白血病細胞(HL60)の単球/マクロファージへの分化を誘発する。この分化誘発作用は、細胞ビタミンDの十分に特徴的なマーカーである。もっとも重要なマクロファージの抗菌生成物の1つは過酸化水素であり、これはNBT(ニトロブルーテトラゾリウム)の還元によって実験的に分析することができる。

【0129】

用いる方法は以下のとおりである。HL60細胞を6ウェルプレートに接種し、その後すぐに試験化合物で処理する。培養4日後、細胞をホルボールTPAエステルおよびNBTと共に短期間インキュベートし、分化した細胞、すなわちNBTに陽性である細胞をカウントする。

【0130】

本発明による化合物および参照化合物カルシトリオールのHL60細胞に対する分化誘発作用を表Iに示す。

【0131】

これらの結果は、実施例1および2の化合物がカルシトリオールより弱いHL60細胞に対する分化誘発活性を有することを示している。しかしながら、これらのAC50値は顕著であり、HL60細胞の分化に対する本発明による化合物、特に実施例1の化合物の著しい活性を示している。

【0132】

【表1】

試験化合物	AC50-HL60 (nM)
カルシトリオール	10.7
実施例1の化合物	312
実施例2の化合物	2500

表I

【実施例7】

【0133】

本発明による化合物の生物活性の評価試験-VDRアゴニスト活性の測定(AC50 hVDR)

本発明の化合物のVDRアゴニスト活性は、ヒトVDR受容体発現ベクターと、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ(CAT)遺伝子のコードフレームの上流にクローニングされたラット24-ヒドロキシラーゼプロモーターの-1399から+76領域を含有するレポータープラスミドp240Hase-CATとのコトランスフェクションによって、HeLa細胞株で試験することができる。コトランスフェクション18時間後、試験化合物を培地に加える。処理18時間後、細胞溶解産物のCAT活性のアッセイを、ELISA試験(Roche Molecular Biochemicalsから市販されている酵素免疫測定法)によって行う。アゴニスト活性は、試験化合物の最大活性の50%に達するために必要とされる用量(AC50)を求めることによって、このコトランスフェクション系において特徴づけることができる。

【0134】

本発明による化合物のVDRアゴニスト活性、および参照化合物カルシトリオールのVDRアゴニスト活性の測定を表IIに示す。

【0135】

実施例6と同様に、これらの結果は、本発明による化合物が、カルシトリオールより弱いが顕著な活性を有することを示している。

【0136】

【表2】

試験化合物	AC50-hVDR (nM)
カルシトリオール	2.5
実施例1の化合物	40
実施例2の化合物	172
実施例3の化合物	1211
実施例4の化合物	> 3000

10

表II

【実施例8】

【0137】

本発明による化合物の生物活性の評価試験-ヒトケラチノサイトの増殖に対する活性
カルシトリオールと呼ばれ、天然ビタミンDに相当する1,25-ジヒドロキシビタミンD3は、培養においてヒトケラチノサイトの増殖を阻害することが知られている。

20

【0138】

用いる方法は以下のとおりである。正常なヒトケラチノサイトを低密度で24ウェルプレートに接種する。4時間後、試験化合物を培地に加える。培養5日後、DNAへの5-プロモ-2'-デオキシウリジン(BrdU)の取り込みによって、ケラチノサイトの増殖を決定する。次いで、取り込まれたBrdUの量を、ELISA試験(Roche Molecular Biochemicalsから市販されている酵素免疫測定法)を用いて測定する。

【0139】

本発明による化合物のケラチノサイトの増殖に対する阻害作用、および参照化合物として用いたカルシトリオールの阻害作用を表IIIに要約する。

30

【0140】

IC50値は、その化合物がケラチノサイトの増殖を50%阻害する、試験化合物の濃度を示す。

【0141】

これらの結果は、本発明の化合物がカルシトリオールより低いケラチノサイト増殖に対する阻害活性を有することを示している。しかしながら、これらの化合物は、現況技術の化合物と比べて依然として関心の対象となるものである。

【0142】

【表3】

活性測定	IC50-KHNの増殖 (nM)
カルシトリオール	15.3
実施例1の化合物	150
実施例2の化合物	140

40

表III

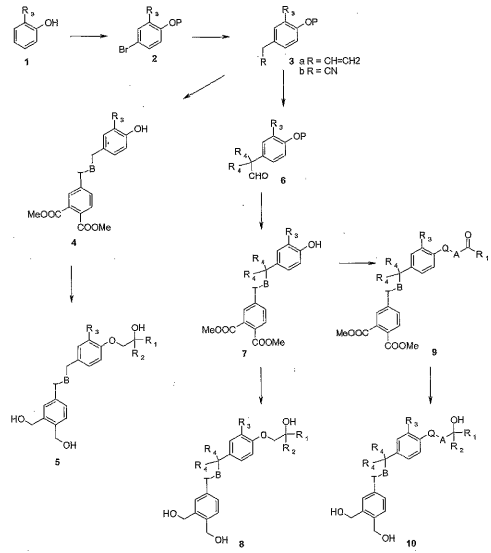
【図面の簡単な説明】

【0143】

【図1】一般式(I)の化合物の合成スキームの説明図である。

50

【 1 】



フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 P 31/22	(2006.01)	A 6 1 P 31/22
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08

(72)発明者 ティボー・ピアダッティ
フランス・F - 0 6 6 5 0 ・オピオ・シュマン・デュ・ボワ・ドピオ・1 0 ・ビス

(72)発明者 エティエンヌ・トロ
フランス・F - 0 6 4 6 0 ・サン・ヴァリエ・ドゥ・ティー・アレー・サン・ボン・8

(72)発明者 ヨハネス・ボジェル
フランス・F - 0 6 7 4 0 ・シャトーヌフ/グラス・シュマン・デ・コリーヌ・1 9 5 - 4

(72)発明者 アンドレ・ジョマール
フランス・F - 0 6 4 6 0 ・サン・ヴァリエ・ドゥ・ティー・アヴニュー・フランソワ・ゴビー・2
0 ・ビス

審査官 宮田 和彦

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

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07C
A61K 31/00
A61P
CA/REGISTRY(STN)