

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-514101

(P2006-514101A)

(43) 公表日 平成18年4月27日(2006.4.27)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/085 (2006.01)	A 6 1 K 31/085	4 C 0 5 5
A 6 1 K 31/121 (2006.01)	A 6 1 K 31/121	4 C 0 6 9
A 6 1 K 31/366 (2006.01)	A 6 1 K 31/366	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/167 (2006.01)	A 6 1 K 31/167	4 C 2 0 4

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 109 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2005-502095 (P2005-502095)
 (86) (22) 出願日 平成15年10月31日 (2003.10.31)
 (85) 翻訳文提出日 平成17年7月11日 (2005.7.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/DK2003/000742
 (87) 国際公開番号 W02004/041256
 (87) 国際公開日 平成16年5月21日 (2004.5.21)
 (31) 優先権主張番号 PA200201719
 (32) 優先日 平成14年11月8日 (2002.11.8)
 (33) 優先権主張国 デンマーク (DK)
 (31) 優先権主張番号 PA200300734
 (32) 優先日 平成15年5月14日 (2003.5.14)
 (33) 優先権主張国 デンマーク (DK)
 (31) 優先権主張番号 PA200300827
 (32) 優先日 平成15年6月4日 (2003.6.4)
 (33) 優先権主張国 デンマーク (DK)

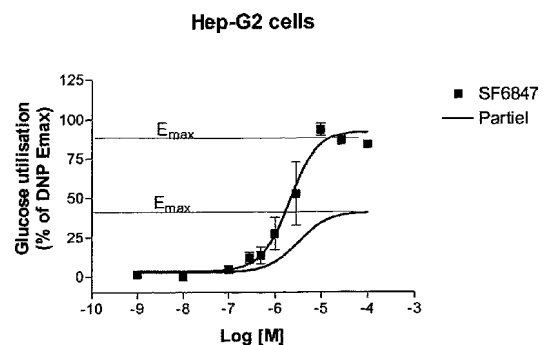
(71) 出願人 596113096
 ノボ・ノルディスク・エー/エス
 デンマーク国, バッグスヴァエルト ディ
 ーケー 2880, ノボ アレー
 (74) 代理人 100109726
 弁理士 園田 吉隆
 (74) 代理人 100101199
 弁理士 小林 義教
 (72) 発明者 ハンセン, ビリット, セヘステッド
 デンマーク国 ディーケー 3660 ス
 テンレス, ガンレス, グリムスカル
 1

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 肥満症の治療のための安全な化学的脱共役剤

(57) 【要約】

この発明は、肥満症の治療、従って肥満関連疾患及び症状、例えばアテローム性動脈硬化症、高血圧、糖尿病、特に2型糖尿病（NIDDM（インスリン非依存性糖尿病））、糖尿病性微小血管疾患、耐糖能異常、異常脂質血症、冠状動脈性心臓病、胆嚢疾患、変形性関節症及び子宮内膜、乳房、前立腺及び大腸癌等の様々な癌及び若年死亡のリスク、並びに症状がミトコンドリアの呼吸の増大によって改善される疾病や疾患等の他の症状の治療に使用することを更に興味あるものにする広い安全な範囲を有する化学的脱共役剤に関する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式

$$X^n = (Y_2 - Y_0) / (Y_1 - Y_0)$$

(ここで、

Y_0 は試験化合物を添加しないコントロール試料を用いてアッセイ (I) でカウント毎分 (c p m) として測定された刺激度であり、

かつ

Y_1 は $EC_{50} / 2$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で c p m として測定された刺激度で、

10

Y_2 は $2 \times EC_{50}$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で c p m として測定された刺激度であり、

X は 2 であるか、

あるいは

Y_1 は $EC_{50} / 3$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で c p m として測定された刺激度で、

Y_2 は $3 \times EC_{50}$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で c p m として測定された刺激度であり、

X は 3 であり、

かつ

20

n は傾きである)

から計算した傾きが、アッセイ (I) で試験化合物としてカルボニルシアニド p -トリフルオロメトキシ-フェニルヒドラゾンを用いて上式から計算した傾きの値より少ない値である化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、ミトコンドリアの呼吸を増大させるための使用。

【請求項 2】

式

$$X^n = (Y_2 - Y_0) / (Y_1 - Y_0)$$

(ここで、

Y_0 は試験化合物を添加しないコントロール試料を用いてアッセイ (I) でカウント毎分 (c p m) として測定された刺激度であり、

30

かつ

Y_1 は $EC_{50} / 2$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で c p m として測定された刺激度で、

Y_2 は $2 \times EC_{50}$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で c p m として測定された刺激度であり、

X は 2 であるか、

あるいは

Y_1 は $EC_{50} / 3$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で c p m として測定された刺激度で、

40

Y_2 は $3 \times EC_{50}$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で c p m として測定された刺激度であり、

X は 3 であり、

かつ

n は傾きである)

から計算した傾きが、アッセイ (I) で試験化合物としてカルボニルシアニド p -トリフルオロメトキシ-フェニルヒドラゾンを用いて上式から計算した傾きの値より少ない値である化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、治療を必要とする患者においてミトコンドリアの呼吸の増大から利益を受ける症状を治療するための使用。

50

【請求項 3】

式

$$X^n = (Y_2 - Y_0) / (Y_1 - Y_0) = X^n$$

(ここで、

Y_0 は試験化合物を添加しないコントロール試料を用いてアッセイ (I) でカウント毎分 (cpm) として測定された刺激度であり、

かつ

Y_1 は $EC_{50} / 2$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で cpm として測定された刺激度で、

Y_2 は $2 \times EC_{50}$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で cpm として測定された刺激度であり、 10

X は 2 であるか、

あるいは

Y_1 は $EC_{50} / 3$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で cpm として測定された刺激度で、

Y_2 は $3 \times EC_{50}$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で cpm として測定された刺激度であり、

X は 3 であり、

かつ

n は傾きである) 20

から計算した傾きが、アッセイ (I) で試験化合物としてカルボニルシアニド *p*-トリフルオロメトキシ-フェニルヒドラゾンを用いて上式から計算した傾きの値より少ない値である化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、治療を必要とする患者においてミトコンドリアの呼吸の増大から利益を受ける症状を治療するための医薬組成物の調製のための使用。

【請求項 4】

治療されるべき症状が、肥満症、アテローム性動脈硬化症、高血圧、糖尿病、2型糖尿病、耐糖能異常、異常脂質血症、冠状動脈性心臓病、胆嚢疾患、変形性関節症、及び子宮内膜、乳房、前立腺及び大腸癌等の癌、又は体重減少維持から選択される症状である、請求項 2 又は 3 に記載の使用。 30

【請求項 5】

症状が肥満症である、請求項 4 に記載の使用。

【請求項 6】

疾患が 2 型糖尿病である、請求項 4 に記載の使用。

【請求項 7】

治療を必要とする患者が肥満である、請求項 6 に記載の使用。

【請求項 8】

疾患が異常脂質血症である、請求項 4 に記載の使用。

【請求項 9】

治療を必要とする患者が肥満である、請求項 8 に記載の使用。 40

【請求項 10】

式

$$X^n = (Y_2 - Y_0) / (Y_1 - Y_0) = X^n$$

(ここで、

Y_0 は試験化合物を添加しないコントロール試料を用いてアッセイ (I) でカウント毎分 (cpm) として測定された刺激度であり、

かつ

Y_1 は $EC_{50} / 2$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で cpm として測定された刺激度で、

Y_2 は $2 \times EC_{50}$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で cpm として測定 50

された刺激度であり、

Xは2であるか、

あるいは

Y_1 は $EC_{50} / 3$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で c p m として測定された刺激度で、

Y_2 は $3 \times EC_{50}$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で c p m として測定された刺激度であり、

Xは3であり、

かつ

nは傾きである)

から計算した傾きが、アッセイ (I) で試験化合物としてカルボニルシアニド p-トリフルオロメトキシ-フェニルヒドラゾンを用いて上式から計算した傾きの値より少ない値である化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、反応性酸化種を減少させるための使用。

10

【請求項11】

式

$$X^n = (Y_2 - Y_0) / (Y_1 - Y_0)$$

(ここで、

Y_0 は試験化合物を添加しないコントロール試料を用いてアッセイ (I) でカウント毎分 (c p m) として測定された刺激度であり、

20

かつ

Y_1 は $EC_{50} / 2$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で c p m として測定された刺激度で、

Y_2 は $2 \times EC_{50}$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で c p m として測定された刺激度であり、

Xは2であるか、

あるいは

Y_1 は $EC_{50} / 3$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で c p m として測定された刺激度で、

Y_2 は $3 \times EC_{50}$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で c p m として測定された刺激度であり、

30

Xは3であり、

かつ

nは傾きである)

から計算した傾きが、アッセイ (I) で試験化合物としてカルボニルシアニド p-トリフルオロメトキシ-フェニルヒドラゾンを用いて上式から計算した傾きの値より少ない値である化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、治療を必要とする患者において反応性酸化種の減少から利益を受ける症状を治療するための使用。

【請求項12】

式

$$X^n = (Y_2 - Y_0) / (Y_1 - Y_0)$$

(ここで、

Y_0 は試験化合物を添加しないコントロール試料を用いてアッセイ (I) でカウント毎分 (c p m) として測定された刺激度であり、

40

かつ

Y_1 は $EC_{50} / 2$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で c p m として測定された刺激度で、

Y_2 は $2 \times EC_{50}$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で c p m として測定された刺激度であり、

Xは2であるか、

50

あるいは

Y_1 は $EC_{50} / 3$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で cpm として測定された刺激度で、

Y_2 は $3 \times EC_{50}$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で cpm として測定された刺激度であり、

X は 3 であり、

かつ

n は傾きである)

から計算した傾きが、アッセイ (I) で試験化合物としてカルボニルシアニド p -トリフルオロメトキシ-フェニルヒドラゾンを用いて上式から計算した傾きの値より少ない値である化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、治療を必要とする患者において反応性酸化種の減少から利益を受ける症状を治療するための医薬組成物の調製のための使用。

10

【請求項 13】

治療されるべき症状が、加齢過程、心臓組織の損傷、内皮細胞の損傷、神経細胞組織の損傷、アルツハイマー病、癌、白内障、網膜の糖尿病性微小血管疾患、腎系球体及び末梢神経細胞アポトーシスである、請求項 11 又は 12 に記載の使用。

【請求項 14】

化合物が明細書に記載のアッセイ (II) に定義された化学的脱共役剤である、請求項 1 ないし 13 の何れか一項に記載の使用。

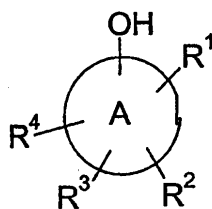
20

【請求項 15】

化合物がカチオンである、請求項 1 ないし 14 の何れか一項に記載の使用。

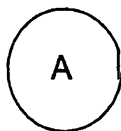
【請求項 16】

化合物が一般式 (I)



30

(上式中、



はアリール又はヘテロアリールであり、

40

R^1 は、ハロゲン、 $-CHO$ 、 $-CO_2 R^{32}$ 、 $-COR^{32}$ 、 $-SO_3 H$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CH=CH-R^{33}$ 、 $-C(R^{33})(R^{34})$ 、 $-SOR^{32}$ 、 $-SO_2 R^{32}$ 、又はハロゲン、 $-CHO$ 、 $-CO_2 R^{32}$ 、 $-COR^{32}$ 、 $-SO_3 H$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CH=CH-R^{33}$ 、 $-C(R^{33})(R^{34})$ 、 $-SOR^{32}$ 、 $-SO_2 R^{32}$ から選択される 1 ないし 5 の置換基で置換されたアリールであり、ここで、

R^{32} は水素、アルキル、アリール又はヘテロアリールであり；

R^{33} 及び R^{34} は互いに独立してハロゲン、 $-CHO$ 、 $-CO_2 R^{35}$ 、 $-COR^{35}$ 、 $-SO_3 H$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SOR^{35}$ 、 $-SO_2 R^{35}$ であり、ここで

50

R^{35} は水素又はアルキルであり；

ヒドロキシル基が結合している炭素原子に隣接した炭素原子に結合しており；

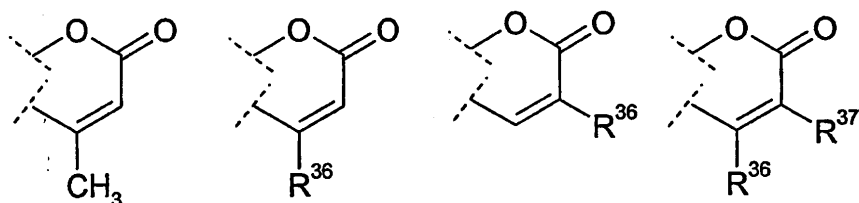
R^2 は、 $C(X)_3$ 、 $-NO_2$ 、アルキル、ニトロ、ハロゲン、アルキル-O-、アルキル-C(O)-、アルキル-C(O)-O-、又はアリールであり、ここで

X はハロゲンであり；

R^3 及び R^4 は、互いに独立して水素、アルキル、ニトロ、ハロゲン、アルキル-O-、アルキル-C(O)-、アルキル-C(O)-O-、又はアリールであり；

又は

R^2 及び R^3 は、共同してジラジカル



10

の一つを形成し、ここで、

R^{36} 及び R^{37} は互いに独立して水素、ハロゲン、 $C(X)_3$ 、ニトロ、シアノ、アルキル、アルキル-O-、アルキル-C(O)-、又はアリールであり、ここで

X はハロゲンであり；

ここで、2つの連結原子は隣接する炭素原子に結合しており；

20

R^4 は水素、ハロゲン、 $C(X)_3$ 、ニトロ、シアノ、アルキル、アルキル-O-、アルキル-C(O)-、又はアリールである）

のものであるか、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグである、請求項1ないし14の何れか一項に記載の使用。

【請求項17】

化合物が、

4-メトキシ-2-ニトロフェノール、

4-ヒドロキシ-3-ニトロアセトフェノン、又は

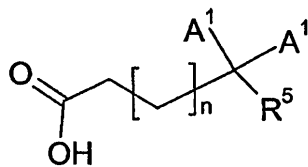
7-ヒドロキシ-4-メチル-8-ニトロ-クロメン-2-オン

である、請求項16に記載の使用。

30

【請求項18】

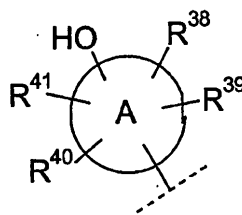
化合物が、一般式(II)



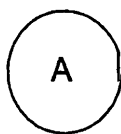
(II)

40

(上式中、 A^1 は



であり、ここで



はアリール又はヘテロアリールであり、

$R^{3\ 8}$ は、ハロゲン、 $-CHO$ 、 $-CO_2 R^{4\ 2}$ 、 $-COR^{4\ 2}$ 、 $-SO_3 H$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SOR^{4\ 2}$ 、又は $-SO_2 R^{4\ 2}$ であり、ここで、 $R^{4\ 2}$ は水素又はアルキルであり；

ヒドロキシル基が結合している炭素原子に隣接した炭素原子に結合しており；

$R^{3\ 9}$ 、 $R^{4\ 0}$ 及び $R^{4\ 1}$ は互いに独立して水素、アルキル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、アルキル-O-、アルキル-C(O)-、アルキル-C(O)-O-、又はアリールであり；

R^5 は水素又はアルキルであり；

n は 0 から 10 の整数である）

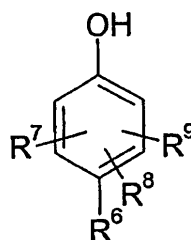
のもの又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグである、請求項 1 ないし 14 の何れか一項に記載の使用。

【請求項 19】

化合物は、4,4-ビス-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)-吉草酸である、請求項 18 に記載の使用。

【請求項 20】

化合物が、一般式 (III)



(III)

(上式中、

R^6 は、ハロゲン、 $-CHO$ 、 $-CO_2 R^{4\ 3}$ 、 $-COR^{4\ 3}$ 、 $-SO_3 H$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CH=CH-R^{4\ 4}$ 、 $-C(R^{4\ 4})(R^{4\ 5})$ 、 $-SOR^{4\ 3}$ 、 $-SO_2 R^{4\ 3}$ 、又はハロゲン、 $-CHO$ 、 $-CO_2 R^{4\ 3}$ 、 $-COR^{4\ 3}$ 、 $-SO_3 H$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CH=CH-R^{4\ 4}$ 、 $-C(R^{4\ 4})(R^{4\ 5})$ 、 $-SOR^{4\ 3}$ 、 $-SO_2 R^{4\ 3}$ から選択される 1 ないし 5 の置換基で置換されたアリールであり、ここで、

$R^{4\ 3}$ は水素又はアルキルであり；

$R^{4\ 4}$ 及び $R^{4\ 5}$ は互いに独立してハロゲン、 $-CHO$ 、 $-CO_2 R^{4\ 6}$ 、 $-COR^{4\ 6}$ 、 $-SO_3 H$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SOR^{4\ 6}$ 、 $-SO_2 R^{4\ 6}$ であり、ここで

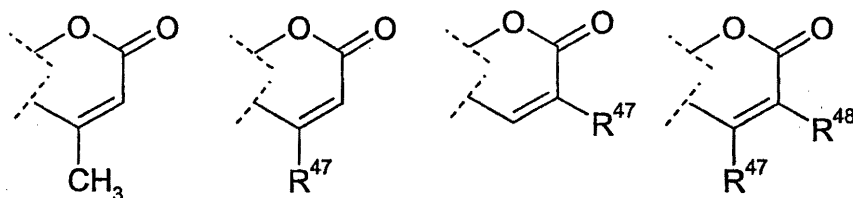
$R^{4\ 6}$ は水素、アルキル又はアリールであり；

R^7 は、アルキル、ニトロ、ハロゲン、アルキル-O-、アルキル-C(O)-、アルキル-C(O)-O-であり；

R^8 及び R^9 は互いに独立して、水素、アルキル、ニトロ、ハロゲン、アルキル-O-、アルキル-C(O)-、アルキル-C(O)-O-、又はアリールであり；

又は

R^7 及び R^8 は、共同してジラジカル



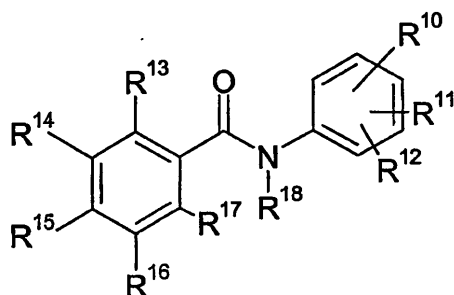
を形成し、ここで、 R^{47} 及び R^{48} は互いに独立して水素、アルキル、ニトロ、ハロゲン、アルキル-O-、アルキル-C(O)-、又はアルキル-C(O)-O-であり、
 ここで2個の原子は隣接する炭素原子に結合しており；
 R^9 は水素、アルキル、ニトロ、ハロゲン、アルキル-O-、又はアルキル-C(O)-である

10

のものであるか、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグである、請求項1ないし14の何れか一項に記載の使用。

【請求項21】

化合物が、一般式(IV)



20

(IV)

(上式中、

R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は互いに独立して、水素、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、アルキル-S-、 $R^{49}SO_y-$ 、 $R^{49}-O-$ 、 $N(R^{50})(R^{51})-$ 、アルキル、ハロゲン、又はアリール-S-であり、ここで、

30

y は1又は2の整数であり；

R^{49} 、 R^{50} 及び R^{51} は互いに独立して水素又はアルキルであり；

ここで R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} の少なくとも一つは水素とは異なり；

R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} は互いに独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、又はアルキル、アリール、アリール-S-、又はヘテロアリールで、ハロゲンで置換されていてもよいものであり；

又は

R^{13} 及び R^{14} は共同して、ヒドロキシ、メチル、ハロゲン、 CF_3 、アルキル-O-、ニトロ、及びシアノからなる群から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい縮合芳香環系をベンゼン環と共に形成する共役アルケニレンを形成し；

40

R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} は互いに独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロゲン、又はハロゲンで置換されていてもよいアルキルであり、

又は

R^{14} 及び R^{15} は共同して、ヒドロキシ、メチル、ハロゲン、 CF_3 、アルキル-O-、ニトロ、及びシアノからなる群から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい縮合芳香環系をベンゼン環と共に形成する共役アルケニレンを形成し；

R^{13} 、 R^{16} 及び R^{17} は互いに独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロゲン、又はハロゲンで置換されていてもよいアルキル、アリール又はヘテロアリールであり；
 R^{18} は水素である)

のものであるか、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグである、請

50

求項 1 ないし 1 4 の何れか一項に記載の使用。

【請求項 2 2】

化合物は、

tert-ブチル-5-クロロ-N-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-2-ヒドロキシ-6-メチルベンズアミド、

N-1-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3,5-ジ(トリフルオロメチル)ベンズアミド、

N-(4-シアノフェニル)ベンズアミド、

2'-クロロ-1-ヒドロキシ-4'-ニトロ-2-ナフタニリド、

N-(2-クロロ-4-プロモフェニル)-5-プロモサリチルアニリド、

N-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-3-tert-ブチル-6-メチルサリチルアニリド、

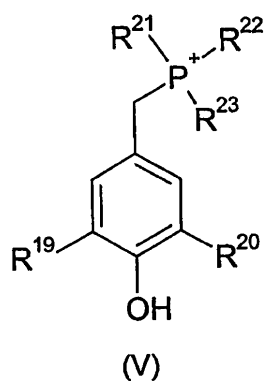
3,6-ジニトロカルバゾール、又は

N-(3-シアノ-4-フェニルスルファニル-フェニル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

である、請求項 2 1 に記載の使用。

【請求項 2 3】

化合物が、一般式 (V)



(上式中、 R^{19} 及び R^{20} は互いに独立してアルキルであり；

R^{21} 、 R^{22} 及び R^{23} は互いに独立して、アルキル、シクロアルキル、又はアリールである)

のものであるか、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグである、請求項 1 ないし 1 4 の何れか一項に記載の使用。

【請求項 2 4】

化合物が、

臭化(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジル)トリフェニルホスホニウム、

臭化(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジル)トリシクロヘキシルホスホニウム

臭化(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジル)トリブチルホスホニウム、又は

臭化(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジル)トリオクチルホスホニウム

である、請求項 2 3 に記載の使用。

【請求項 2 5】

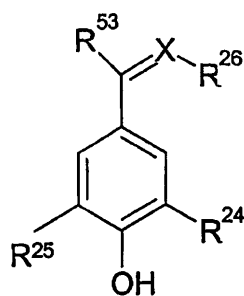
化合物が、一般式 (VI)

10

20

30

40



(VI)

10

(上式中、

R^{24} 及び R^{25} は互いに独立してアルキル又はシクロアルキルであり；

X は、 $=C(R^{52})-$ であり、ここで、

R^{52} は水素、シアノ、ニトロ、アルキル- $S(O)_2-$ 、テトラゾール、アルキル- $S-$ 、アルキル- $C(O)-$ 、又はアルキル- $O-C(O)-$ 、ハロゲン、ハロアルキル、 $(R^{53})_2-N-C(O)-$ 、 $-P(O)(O-R^{53})_2$ 、アリール、ヘテロアリールであり、ここで上記アリール及びヘテロアリールはニトロ、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、 $-C(O)-R^{53}$ 、 $-C(O)-O-R^{53}$ 、 $-C(O)-N-(R^{53})_2$ 、 $-S(O)_2-O-R^{53}$ 、 $-S(O)-R^{53}$ 、 $-S(O)_2-R^{53}$ 、 $-S(O)_2-N-(R^{53})_2$ 、又は $-O-R^{53}$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく、ここで

R^{53} は水素、又はハロゲンで置換されていてもよいアルキル又はフェニルであり；

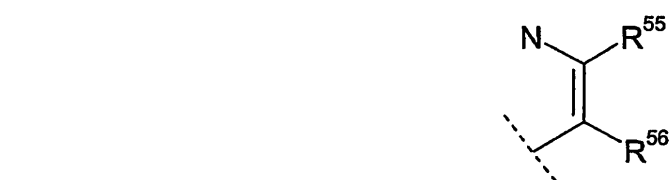
R^{26} はシアノ、ニトロ、 $R^{54}-S(O)_2-$ 、テトラゾール、アルキル- $C(O)-$ 、又はアルキル- $O-C(O)-$ 、ハロアルキル、 $-S(O)-$ アルキル、 $-S(O)_2-O-$ アルキル、 $-S(O)_2-N-(R^{54})_2$ 、 $-C(O)-N(R^{54})_2$ であり、ここで

R^{54} は水素、又はハロゲンで置換されていてもよいアルキル又はフェニルであり；

又は

X は $=N-$ であり、

R^{26} はシアノ、ニトロ、 $R^{54}-S(O)_2-$ 、アルキル- $C(O)-$ 、アルキル- $O-C(O)-$ 、又は



であり、ここで、

R^{54} は、水素、又はハロゲンで置換されていてもよいアルキル又はフェニルであり；

R^{55} 及び R^{56} は、互いに独立してシアノ、ニトロ、 $R^{57}-S(O)_2-$ 、アルキル- $C(O)-$ 、又はアルキル- $O-C(O)-$ であり、

R^{57} は水素、又はハロゲンで置換されていてもよいアルキル又はフェニルである

のものであるか、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグである、請求項 1 ないし 14 の何れか一項に記載の使用。

【請求項 26】

化合物は、

2-シアノ-3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-アクリル酸エチルエステル、

2-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-マロン酸ジエチルエステル、

2-アミノ-S-[(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジリドン)-アミノ]-ブタ-2-

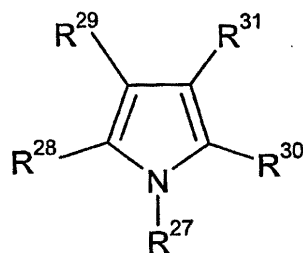
50

エンジニトリル、又は

2-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-インダン-1,3-ジオン
である、請求項25に記載の使用。

【請求項27】

化合物が、一般式(VII)



(VII)

10

(上式中、

R^{27} は水素又はアルキル- $O-CH_2-$ であり；

R^{28} 及び R^{29} は互いに独立して、水素、ハロゲン、ジシアノビニル、シアノ、ニトロ、ジニトロビニル、ハロゲンで置換されていてもよいアルキル、又はハロゲン、ジシアノビニル、シアノ、ニトロ、及びジニトロビニルからなる群から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいアリールであり、

20

又は

R^{28} 及び R^{29} は共同して、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、ジシアノビニル、シアノ、ニトロ、及びジニトロビニルからなる群から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいベンゼン環を形成し；

かつ

R^{30} は、ハロゲン、ジシアノビニル、シアノ、ニトロ、ジニトロビニル、ハロゲンで置換されていてもよいアルキル、又はハロゲン、ジシアノビニル、シアノ、ニトロ、及びジニトロビニルからなる群から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいアリールであり；

30

R^{31} は、水素、ハロゲン、ジシアノビニル、シアノ、ニトロ、ジニトロビニル、ハロゲンで置換されていてもよいアルキル、又はハロゲン、ジシアノビニル、シアノ、ニトロ、及びジニトロビニルからなる群から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいアリールであり；

又は

R^{30} 及び R^{31} は共同して、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、ジシアノビニル、シアノ、ニトロ、及びジニトロビニルからなる群から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいベンゼン環を形成する)

のものであるか、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグである、請求項1ないし14の何れか一項に記載の使用。

40

【請求項28】

化合物が、

2-[[2-(4-クロロフェニル)-1H-インドール-3-イル]メチレン]マロニトリル、

2-(4-クロロフェニル)-インドール、

2,3-ジメチル-5-シアノ-7-エチルインドール、又は

4-プロモ-2-(4-クロロフェニル)-1-エトキシメチル-5-トリフルオロメチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル

である、請求項27に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【発明の開示】

50

【 0 0 0 1 】

発明の分野

本発明は、肥満症の治療、従って肥満関連疾患及び症状、例えばアテローム性動脈硬化症、高血圧、糖尿病、特に2型糖尿病（N I D D M（インスリン非依存性糖尿病））、糖尿病性微小血管疾患、耐糖能異常、異常脂質血症、冠状動脈性心臓病、胆嚢疾患、変形性関節症及び子宮内膜、乳房、前立腺及び大腸癌等の様々な癌及び若年死亡のリスク、並びに症状がミトコンドリアの呼吸の増大によって改善される疾病や疾患等の他の症状の治療に使用することを更に興味あるものにする広い安全な範囲を有する化学的脱共役剤に関する。

【 0 0 0 2 】

発明の背景

肥満は、アテローム性動脈硬化症、高血圧、2型糖尿病（インスリン非依存性糖尿病（N I D D M））、異常脂質血症、冠状動脈性心臓病、及び変形性関節症及び様々な悪性腫瘍などの非常に一般的で多い疾患の発症に対する良く知られている危険因子である。肥満は運動性減少と生活の質の低下を通してかなりの問題を引き起こす。肥満の人々、したがってこれらの疾患の発生率は、工業世界全体で上昇している。

肥満という用語は脂肪組織の過剰を意味している。この文脈では、肥満は第一には、健康にリスクをもたらすあらゆる度合いの過剰な脂肪症と見るのが最も適している。正常な個体と肥満している個体との区分は、概算されているに過ぎないが、肥満によりもたらされる健康への危険はおそらく脂肪の増大に連続している。本発明の意味において、25を越える肥満指数（B M I = 体重（k g）÷身長（m）の二乗）の個体が肥満とみなされることになる。

【 0 0 0 3 】

若干の肥満でさえも、若年死亡及び糖尿病、異常脂質血症、高血圧、アテローム性動脈硬化症、胆嚢疾患及びある種の癌に対する危険性を増加させる。工業化した西側世界では、肥満の一般化が、最近数十年の間に著しく拡大している。肥満の広い一般化及びその健康結果により、その予防と治療は、公衆衛生において高い優先順位であるべきである。

非常に多くの患者では実行できない運動、ダイエット及び食事制限を除くと、体重を効果的かつ許容可能に減少させる納得のいく治療法は現在は存在していない。しかしながら、上述の肥満に直接関連しているかなりの問題に鑑みてだけでなく、深刻で命にさえ関 30
わる一般的な疾患における危険因子としての肥満の重要な作用のために、肥満症の予防及び/又は治療に有用な医薬化合物を見出すことは重要である。

【 0 0 0 4 】

エネルギー摂取量が消費量を上回ると、過剰なカロリーが主として脂肪組織に貯蔵され、この正味のプラス収支が持続すると、肥満が生じる。すなわち、体重バランスには2つの要素が存在し、何れかの側（摂取量又は消費量）の異常が肥満をもたらす。このプロセスはエネルギーを増加させるか（例えば運動によって）又はエネルギー摂取を減少させる（例えばダイエットによって）ことによって是正することができる。現在までに利用できる薬理的治療法は、シブトラミン（セロトニン作動機序により作用、Abbott）及びオーリスタット（消化管からの脂肪摂取を低減、Roche Pharm）だけからなり、何れも体 40
重を効果的に減少させるものでも許容可能に減少させるものでもない。従って、例えばエネルギー消費を増大させるかエネルギー摂取を減少させることによって、肥満症の予防及び/又は治療に有用である可能性のある医薬化合物が必要とされている。

【 0 0 0 5 】

エネルギー消費を増加させる一方法は代謝速度を増加させることによる。ミトコンドリアの酸化リン酸化、グルコース代謝からのエネルギー及び遊離脂肪酸酸化がA D PのA T Pへのリン酸化を推進するのに利用される。T C Aサイクルで生成されるN A D H及びF A D H₂が酸化されてそれぞれN A D⁺及びF A Dに戻ると、プロトンがミトコンドリア基質から放出される。その結果生じるミトコンドリア内膜にわたるp H勾配（基質p H ~ 8及び外側p H ~ 7）と電位（~ - 170 m V、内側負）が電気化学プロトン勾配を構 50

10

20

30

40

50

成する。一単位の pH 差の作用は 61.5 mV の電位に相当するので、電気化学プロトン勾配がおよそ -230 mV のプロトン推進力を作用させ、これがミトコンドリアの ATP 合成の推進力となる。

【0006】

ATP 消費がこのようにして増加すると、ATP 合成を増大させ、従って ATP 合成に関与する酵素である ATP シンターゼを通してのプロトンの内向きへの流束を増加させることによって細胞が応答し、代謝速度が増加する。化学的脱共役剤は、膜を通してプロトンを輸送することができる化合物であり、プロトンがミトコンドリア内膜を通して輸送されると、ATP 合成が迂回される。(アルカリ性の)基質側でプロトンが放出され、脱プロトン化された脱共役剤が膜間空間に戻り、そこで別のプロトンを獲得する。脱共役剤(又は ATP 合成)とその結果のプロトン輸送のサイクルが呼吸連鎖による NADH 及び FADH_2 の酸化の増大を通じてのプロトン放出を増大させる。従って、基質中の NADH 濃度が低下する。NADH のフィードバックは TCA サイクルの 3 つの工程を阻害するので(NADH が TCA サイクルの主要な調節因子である)、TCA サイクルを通しての流束が増加する。よって、代謝速度が増加する。

10

【0007】

従って、代謝速度を増加させることにより作用する化学的脱共役剤のような化合物は、肥満症の治療だけでなく、他の疾患、例えばアテローム性動脈硬化症、高血圧、糖尿病、特に 2 型糖尿病(NIDDM(インスリン非依存性糖尿病))、異常脂質血症、冠状動脈性心臓病、胆嚢疾患、変形性関節症及び子宮内膜、乳房、前立腺及び大腸癌等の様々な癌及び若年死亡のリスク、並びに症状がミトコンドリアの電位の減少によって改善される疾病や疾患を治療するのに有用であろう。

20

更に、化学的脱共役剤は加齢過程、心臓組織並びに神経細胞組織の損傷に関与していると思われる(De Grey等, Eur J. Biochem 269, 1995 ff(2002))反応性酸化種(ROS)を減少させうる。従って、ROS によって影響を受ける症状を、化学的脱共役剤による介入によって逆転させ又は停止させることがまた可能である。そのような症状の例には、網膜、腎系球体及び末梢神経細胞における糖尿病性微小血管疾患が含まれる。

【0008】

最良の既知の脱共役剤は 2,4-ジニトロフェノール(DNP)であり、これはヒト並びに動物においてエネルギー消費を増大させることが示されている。高用量での副作用には、呼吸増加、血管拡張、皮膚発疹、白内障、神経炎、それに死亡が含まれる。DNP で治療した最初の 10000 人のうち 2 人の死亡者が出たことと、致死量でありうる最低の用量は他の因子と併用して非常に狭い安全な範囲を与える基礎代謝率の 50% の所望される増加をもたらす平均用量の二倍にすぎなかったという事実は市場から DNP を排除した。それ以来、肥満症の治療用の脱共役剤を開発し又は市販する試みは誰も行っていない。

30

DNP は最良の既知の脱共役剤であるが、多くの他の化合物が脱共役を誘導することが知られている。DNA 誘導體、例えば 4,6-ジニトロ-o-クレゾール(ピクトリア・イエロー)及び 2,4-ジニトロ-1-ナフトール(マルチウス・イエロー)並びに構造的に関連のない化合物、例えば 2,6-ジ-t-ブチル-4-(2',2'-ジシアノビニル)フェノール(SF6847)(2-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジリデン)-マロノニトリルとしても知られている)、カルボニルシアニド m-クロロフェニルヒドラゾン(CCCP)及びカルボニルシアニド p-トリフルオロメトキシ-フェニルヒドラゾン(FCCP)(Miyoshi H等 Quantitative relationship between protonophoric and uncoupling activities of analogs of SF6847 (2,6-di-t-butyl-4-(2',2'-dicyanovinyl)phenol), Biochimica et Biophysica Acta 891, 293-299 (1987))は脱共役剤である。

40

【0009】

化学的脱共役剤の他のクラスはサリチルアニリド類であり、その S-13 がこれまでに発見された中で最も強力な化合物である(Terada H等 Structural Requirements of Salicylanilides for Uncoupling Activity in Mitochondria Quantitative Analysis of Structure-Uncoupling Relationships, Biochimica et Biophysica Acta 936, 504-512 (1987))

50

8))。

Goto等, Chem. Pharm. Bull. 44(3), 547-551 (1996)はL P L活性化因子として使用される4-[(4-プロモ-2-シアノフェニル)カルバモイル]-ベンジルホスホン酸ジエチルを記載している。

T. Shimokawa等, Drug Development Research 51(1), 43-48 (2000)はグルコース取り込み刺激剤として使用される5-クロロ-N-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアミドを記載している。

Texas Pharmaceuticals Inc.の国際公開第00/06143号は2,4-ジニトロフェノールのようなミトコンドリア脱共役剤を投与する工程を含む細胞内高熱症を誘発する方法に関する。

Bachynskyの米国特許第4673691号は肥満症を治療するための2,4-ジニトロフェノールの使用に関する。

【0010】

発明の概要

本発明は、ミトコンドリアの呼吸を増大させるための化学的脱共役剤の使用であって、肥満症、アテローム性動脈硬化症、高血圧、糖尿病、特に2型糖尿病(NIDDM(インスリン非依存性糖尿病))、異常脂質血症、冠状動脈性心臓病、胆嚢疾患、変形性関節症及び子宮内膜、乳房、前立腺及び大腸癌等の様々な癌及び若年死亡のリスク、並びに症状が脱共役の飽和とそれによる代謝の増大のためにミトコンドリアの電位の低減によって改善される疾病や疾患等の他の症状の治療に有用なものとする許容可能な広い安全な範囲を有する化学的脱共役剤を提供する。

【0011】

定義

単独で又は組み合わせられてここで使用される場合の「アルキル」なる用語は、例えば1から12の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖の飽和一価炭化水素基を意味し、 C_{1-12} -アルキルとも標記される。典型的なアルキル基は1から8又は1から6の炭素原子を有するアルキル基で、それぞれ C_{1-8} -アルキル及び C_{1-6} -アルキルとも標記される。典型的な C_{1-6} -アルキル基には、これらに限られないが、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、4-メチルペンチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル(ネオペンチル)、1,2,2-トリメチルプロピルなどが含まれる一方、典型的な C_{1-8} -アルキル基には、同じ基並びに7又は8の炭素原子を有するアルキル基、例えばヘプチル、オクチル、2,2-ジメチルヘキシル等々が含まれる。またここで使用される場合の「 C_{1-6} -アルキル」なる用語には、2級 C_{3-6} -アルキル及び3級 C_{4-6} -アルキルが含まれる。またここで使用される場合の「 C_{1-8} -アルキル」なる用語には、2級 C_{3-8} -アルキル及び3級 C_{4-8} -アルキルが含まれる。またここで使用される場合の「 C_{1-12} -アルキル」なる用語には、2級 C_{3-12} -アルキル及び3級 C_{4-12} -アルキルが含まれる。

【0012】

単独で又は組み合わせられてここで使用される場合の「アルケニレン」なる用語は、2から6の炭素原子と少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を有する直鎖又は分枝鎖の二価炭化水素基、例えば、 $C_{(3-5)}$ アルケニレンを意味する。典型的な $C_{(3-5)}$ アルケニレン基には、これらに限られないが、プロペン-1,3-ジイル、1,3ブタジエン-1,4-ジイルなどが含まれる。単独で又は組み合わせられてここで使用される場合の「共役アルケニレン」なる用語は連続する二重結合を有するアルケニレン、例えば1,3ブタジエン-1,4-ジイルを意味する。

単独で又は組み合わせられてここで使用される場合の「シクロアルキル」なる用語は、3から12の炭素原子を有する非芳香族炭素環の一価炭化水素基、例えば、 C_{3-8} -シクロアルキルを意味する。かかる環は場合によっては一又は複数の他のシクロアルキル環に

10

20

30

40

50

縮合していてもよい。典型的なC₃ - 8 -シクロアルキル基には、これらに限られないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが含まれる。

【0013】

単独で又は組み合わせられてここで使用される場合の「アリアル」なる用語は、炭素環芳香族環基又は少なくとも一の芳香族環を含む縮合芳香族環系基を意味する。典型的なアリアル基には、限定されるものではないが、例えばフェニル、ビフェニル、ナフチルなどが含まれる。

単独で又は組み合わせられてここで使用される場合の「ヘテロアリアル」なる用語は、窒素、酸素又はイオウヘテロ原子から選択される一又は複数のヘテロ原子を含む例えば7から18員の原子を有する少なくとも一の複素芳香環を含む縮合芳香族環系基、又は例えば5から7員の原子を有する芳香環基を意味し、ここで、N-オキシド及びイオウモノオキシド及びイオウジオキシドが許容できる複素芳香族置換基であり、例えば、フラニル、チエニル、チオフェニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル及びインダゾリルなどである。

【0014】

「アリアル」及び「ヘテロアリアル」の例には、これらに限られないが、フェニル、ビフェニル、インデニル、フルオレン、ナフチル(1-ナフチル、2-ナフチル)、アントラセニル(1-アントラセニル、2-アントラセニル、3-アントラセニル)、チエニル(2-チエニル、3-チエニル)、フラニル(2-フラニル、3-フラニル)、インドリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサトリアゾリル、チアトリアゾリル、キナゾリニル、フルオレニル、キサンテニル、イソインダニル、ベンズヒドリル、アクリジニル、チアゾリル、ピロリル(1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、ピラゾリル(1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、5-ピラゾリル)、イミダゾリル(1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル)、トリアゾリル(1,2,3-トリアゾール-1-イル、1,2,3-トリアゾール-4-イル、1,2,3-トリアゾール-5-イル、1,2,4-トリアゾール-3-イル、1,2,4-トリアゾール-5-イル)、オキサゾリル(2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、イソオキサゾリル(イソオキサゾ-3-イル、イソオキサゾ-4-イル、イソオキサゾ-5-イル)、イソチアゾリル(イソチアゾ-3-イル、イソチアゾ-4-イル、イソチアジ-5-イル)チアゾリル(2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、ピリジニル(2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル)、ピリミジニル(2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル)、ピラジニル、ピリダジニル(3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、5-ピリダジニル)、キノリニル(2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル、5-キノリニル、6-キノリニル、7-キノリニル、8-キノリニル)、イソキノリニル(1-イソキノリニル、3-イソキノリニル、4-イソキノリニル、5-イソキノリニル、6-イソキノリニル、7-イソキノリニル、8-イソキノリニル)、ベンゾ[b]フラニル(2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル、4-ベンゾ[b]フラニル、5-ベンゾ[b]フラニル、6-ベンゾ[b]フラニル、7-ベンゾ[b]フラニル)、2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラニル(2-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]フラニル)、3-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]フラニル)、4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]フラニル)、5-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]フラニル)、6-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]フラニル)、7-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]フラニル))、ベンゾ[b]チオフェニル(ベンゾ[b]チオフエン-2-イル、ベンゾ[b]チオフエン-3-イル、ベンゾ[b]チオフエン-4-イル、ベンゾ[b]チオフエン-5-イル、ベンゾ[b]チオフエン-6-イル、ベンゾ[b]チオフエン-7-イル)、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]チオフェニル(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]チオフエン-2-イル、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]チオフエン-3-イル、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]チオフエン-4-イル、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]チオフ

10

20

30

40

50

エン-5-イル、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]チオフェン-6-イル、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)、インドリル(1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル)、インダゾリル(1-インダゾリル、3-インダゾリル、4-インダゾリル、5-インダゾリル、6-インダゾリル、7-インダゾリル)、ベンズイミダゾリル(1-ベンズイミダゾリル、2-ベンズイミダゾリル、4-ベンズイミダゾリル、5-ベンズイミダゾリル、6-ベンズイミダゾリル、7-ベンズイミダゾリル、8-ベンズイミダゾリル)、ベンゾオキサゾリル(2-ベンゾオキサゾリル、3-ベンゾオキサゾリル、4-ベンゾオキサゾリル、5-ベンゾオキサゾリル、6-ベンゾオキサゾリル、7-ベンゾオキサゾリル)、ベンゾチアゾリル(2-ベンゾチアゾリル、4-ベンゾチアゾリル、5-ベンゾチアゾリル、6-ベンゾチアゾリル、7-ベンゾチアゾリル)、カルバゾリル(1-カルバゾリル、2-カルバゾリル、3-カルバゾリル、4-カルバゾリル)、5H-ジベンズ[b,f]アゼピニル(5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-1-イル、5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-2-イル、5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-3-イル、5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-4-イル、5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-5-イル)、10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピニル(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-1-イル、10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-2-イル、10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-3-イル、10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-4-イル、10,11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-5-イル)、ベンゾ[1,3]ジオキソール(2-ベンゾ[1,3]ジオキソール、4-ベンゾ[1,3]ジオキソール、5-ベンゾ[1,3]ジオキソール、6-ベンゾ[1,3]ジオキソール、7-ベンゾ[1,3]ジオキソール)、及びテトラゾリル(5-テトラゾリル、N-テトラゾリル)並びに上述の環系の部分的又は完全な飽和類似体が含まれる。

【0015】

単独で又は組み合わせられてここで使用される場合の「縮合芳香族環系」なる用語は、他の炭素環基に縮合した炭素環芳香族環基で、二つの基が共通の2の原子を有するものを意味する。典型的な縮合芳香族環系には、限定されるものではないが、ナフタレン、キノリン、イソキノリン、インドール、及びイソインドールが含まれる。

$C_x - y$ -シクロアルキル- $C_a - b$ -アルキル-のような基は、基の結合点が最後に記載した基の一部にあることを標記する。

ここで使用される場合、「場合によって」なる用語は、その後に記載される事象が、起こっても起こらなくてもよく、起こる事象と起こらない事象との両方を含むことを意味する。

ここで使用される場合、「置換されている」なる用語は、挙げられている一又は複数の置換基での置換を意味し、特に記載のない限り、複数回の置換が可能である。

上に定義した用語のあるものは与えられた構造式において一回を越えて生じる場合があり、そのような場合には各用語は互いに独立して定義されるものである。

【0016】

「ニトロ」なる用語は-NO₂基を意味する。

「シアノ」なる用語は-CN基を意味する。

「ハロゲン」なる用語は、-Cl、-F、-Br又は-Iを意味する。

ここで使用される場合、「溶媒和物」なる用語は、溶質(この場合は、本発明に係る化合物)と溶媒により生じる様々な化学量論比の複合体である。本発明の目的ではこのような溶媒は、溶質の生物学的活性を邪魔してはならない。溶媒は、例示すると、水、エタノール又は酢酸であってよい。

ここで使用される場合、「プロドラッグ」なる用語には、生加水分解性アミド及び生加水分解性エステルが含まれ、またa)このようなプロドラッグ中の生加水分解性官能基が本発明に係る化合物に包含されている化合物及びb)所定の官能基において生物学的に酸化又は還元されて、本発明に係る薬剤物質を生じうる化合物が包含される。これらの官能基の例には、これらに限られないが、1,4-ジヒドロピリジン、N-アルキルカルボニル-1,4-ジヒドロピリジン、1,4-シクロヘキサジエン、tert-ブチルなどが含まれる。

【0017】

ここで使用されるところの化合物の「治療的有効量」は、与えられた疾患とその合併症の臨床症状を治癒し、軽減し又は部分的に抑止するのに十分な量を意味する。これを達成するのに十分な量は「治療的有効量」として定義される。各目的のための有効量は疾患又は傷害の重症度並びに患者の体重と一般的状態に依存する。適した用量の決定は常套的な実験を使用し、値のマトリックスを構築しマトリックス中の異なった点を試験することによりなすことができることが理解される。

ここで使用される「治療」及び「治療すること」なる用語は、疾病又は疾患のような症状と闘う目的のための患者の管理及びケアを意味する。該用語には、疾患、障害又は症状の進行の遅延化、症状及び合併症の緩和又は軽減、及び/又は疾患、障害又は症状の治癒又は除去並びに症状の予防のための、症状及び合併症を緩和又は軽減する活性化合物の投与など、患者が患っている所定の症状のためのあらゆる範囲の治療が含まれることが意図され、ここで予防とは、疾病、症状又は疾患と闘う目的で患者の管理と手当てをすることと理解され、徴候又は合併症の発症を防ぐための活性化合物の投与を含む。治療される患者は好ましくは哺乳動物、特にヒトである。

10

ここで使用される「部分的化合物」なる用語は F C C P のその 75% 未満、例えば 70% 未満、例えば 65% 未満、例えば 60% 未満、例えば 55% 未満、例えば 50% 未満、例えば 45% 未満、例えば 40% 未満、例えば 35% 未満、例えば 30% 未満、例えば 25% 未満、例えば 20% 未満、例えば 15% 未満、例えば 10% 未満の E_{max} で定義した E_{max} を持つ化合物を示すことを意図している。

20

【0018】

発明の説明

本発明はミトコンドリアの呼吸を高める化学的脱共役剤の使用を提供し、その化学的脱共役剤は許容可能な広い安全な範囲を有している。

より詳細には、本発明は、アッセイ (I) でカルボニルシアニド p-トリフルオロメトキシ-フェニルヒドラゾンの E_{max} の 75% 未満の明細書記載のアッセイ (I) の E_{max} を持つ化学的化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、ミトコンドリアの呼吸を増大させるための使用を提供する。

更なる実施態様では、本発明は、アッセイ (I) でカルボニルシアニド p-トリフルオロメトキシ-フェニルヒドラゾンの E_{max} の 70% 未満、例えば 65% 未満、例えば 60% 未満、例えば 55% 未満、例えば 50% 未満、例えば 45% 未満、例えば 40% 未満、例えば 35% 未満、例えば 30% 未満、例えば 25% 未満、例えば 20% 未満、例えば 15% 未満、例えば 10% 未満の明細書記載のアッセイ (I) の E_{max} を持つ化学的化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、ミトコンドリアの呼吸を増大させるための使用を提供する。

30

【0019】

本発明はまたアッセイ (I) で 2,4-ジニトロフェノール (DNP) の E_{max} の 75% 未満の明細書記載のアッセイ (I) の E_{max} を持つ化学的化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、ミトコンドリアの呼吸を増大させるための使用を提供する。

40

更なる実施態様では、本発明はアッセイ (I) で 2,4-ジニトロフェノールの E_{max} の 70% 未満、例えば 65% 未満、例えば 60% 未満、例えば 55% 未満、例えば 50% 未満、例えば 45% 未満、例えば 40% 未満、例えば 35% 未満、例えば 30% 未満、例えば 25% 未満、例えば 20% 未満、例えば 15% 未満、例えば 10% 未満の明細書記載のアッセイ (I) の E_{max} を持つ化学的化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、ミトコンドリアの呼吸を増大させるための使用を提供する。

【0020】

化合物、F C C P 及び D N P の E_{max} は「アッセイ (I) : ヒト肝細胞細胞株 (H E P - G 2 細胞) におけるグルコース利用」との見出しで以下に記載するようにして計算される。

50

本発明はまた式

$$X^n = (Y_2 - Y_0) / (Y_1 - Y_0)$$

(ここで、

Y_0 は試験化合物を添加しないコントロール試料を用いてアッセイ (I) でカウント毎分 (cpm) として測定された刺激度であり、

Y_1 は $EC_{50} / 2$ 又は $EC_{50} / 3$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で cpm として測定された刺激度で、

Y_2 は $2 \times EC_{50}$ 又は $3 \times EC_{50}$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で cpm として測定された刺激度であり、

X は Y_1 及び Y_2 のどの濃度が使用されるかに応じて 2 又は 3 であり、

n は傾きである)

から計算した傾きが、アッセイ (I) で試験化合物として FCCP を用いて上式から計算した傾きの値に等しいか少ない値である化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、ミトコンドリアの呼吸を増大させるための使用を提供する。更なる実施態様では、上記化合物に対する上記傾きは、FCCP に対して計算した上記傾きの値の 95% 未満、例えば 90% 未満、例えば 80% 未満、例えば 70% 未満、例えば 50% 未満、例えば 40% 未満、例えば 20% 未満の値を有している。

【0021】

式は、 Y_1 が $EC_{50} / 2$ の濃度で試験化合物を添加した刺激度である場合、 Y_2 は $2 \times EC_{50}$ の濃度で試験化合物を添加した刺激度で、かつ X が 2 であり、また Y_1 が $EC_{50} / 3$ の濃度で試験化合物を添加した刺激度である場合、 Y_2 は $3 \times EC_{50}$ の濃度で試験化合物を添加した刺激度で、かつ X が 3 であるようなものであると理解されなければならない。

式に使用される値は「アッセイ (I) : ヒト肝細胞細胞株 (HEP-G2 細胞) におけるグルコース利用」との見出しで以下に記載するようにして計算される。

更なる実施態様では、傾きはコンピュータソフトウェア GraphPad Prism 3.0 (GraphPad software, Inc.) の使用によって計算される。

更なる実施態様では、式

$$X^n = (Y_2 - Y_0) / (Y_1 - Y_0)$$

から計算した傾きの値はアッセイ (I) で試験化合物として FCCP を用いて計算した傾きの値よりも有意に少ない。

【0022】

本発明はまた FCCP に対して計算したヒルの傾き以下であるここに記載のアッセイ IV に記載のようにして計算したヒルの傾き n を持つ化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、ミトコンドリアの呼吸を増大させるための使用を提供する。更なる実施態様では、上記化合物に対する上記ヒルの傾きは、FCCP に対して計算した上記ヒルの傾きの値の 95% 未満、例えば 90% 未満、例えば 80% 未満、例えば 70% 未満、例えば 50% 未満、例えば 40% 未満、例えば 20% 未満の値を有する。

本発明はまたアッセイ (I) において CE_{max} から CE_{max} の 10 倍の濃度で化合物によって引き起こされるグルコース利用の値がアッセイ (I) における化合物の E_{max} の値以下に有意にはならない化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、ミトコンドリアの呼吸を増大させるための使用を提供する。 CE_{max} は「アッセイ (I) : ヒト肝細胞細胞株 (HEP-G2 細胞) におけるグルコース利用」との見出しで以下に記載するようにして計算される。

上述のようなミトコンドリアの呼吸の増大は、例えばアッセイ又は患者において、インビトロ又はインビボで起こりうる。

【0023】

本発明はまたアッセイ (I) でカルボニルシアニド p-トリフルオロメトキシ-フェニルヒドラゾンの E_{max} の 75% 未満の明細書記載のアッセイ (I) の E_{max} を持つ化学的化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、治療を必要と

10

20

30

40

50

する患者におけるミトコンドリアの呼吸の増大から利益を受ける症状を治療するための使用を提供する。

更なる実施態様では、本発明はアッセイ (I) でカルボニルシアニド p-トリフルオロメトキシ-フェニルヒドラゾンの $E_{m a x}$ の 70% 未満、例えば 65% 未満、例えば 60% 未満、例えば 55% 未満、例えば 50% 未満、例えば 45% 未満、例えば 40% 未満の明細書記載のアッセイ (I) の $E_{m a x}$ を持つ化学的化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、治療を必要とする患者におけるミトコンドリアの呼吸の増大から利益を受ける症状を治療するための使用を提供する。

本発明はまたアッセイ (I) で 2,4-ジニトロフェノールの $E_{m a x}$ の 75% 未満の明細書記載のアッセイ (I) の $E_{m a x}$ を持つ化学的化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、治療を必要とする患者におけるミトコンドリアの呼吸の増大から利益を受ける症状を治療するための使用を提供する。

更なる実施態様では、本発明はアッセイ (I) で 2,4-ジニトロフェノールの $E_{m a x}$ の 70% 未満、例えば 65% 未満、例えば 60% 未満、例えば 55% 未満、例えば 50% 未満、例えば 45% 未満、例えば 40% 未満の明細書記載のアッセイ (I) の $E_{m a x}$ を持つ化学的化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、治療を必要とする患者におけるミトコンドリアの呼吸の増大から利益を受ける症状を治療するための使用を提供する。

【0024】

化合物、FCCP及びDNPの $E_{m a x}$ は上述のようにして計算される。

本発明はまた式

$$X^n = (Y_2 - Y_0) / (Y_1 - Y_0)$$

(ここで、

Y_0 は試験化合物を添加しないコントロール試料を用いてアッセイ (I) でカウント毎分 (cpm) として測定された刺激度であり、

Y_1 は $EC_{50} / 2$ 又は $EC_{50} / 3$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で cpm として測定された刺激度で、

Y_2 は $2 \times EC_{50}$ 又は $3 \times EC_{50}$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で cpm として測定された刺激度であり、

X は Y_1 及び Y_2 のどの濃度が使用されるかに応じて 2 又は 3 であり、

n は傾きである)

から計算した傾きが、アッセイ (I) で試験化合物として FCCP を用いて上式から計算した傾きの値に等しいか少ない値である化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、治療を必要とする患者におけるミトコンドリアの呼吸の増大から利益を受ける症状を治療するための使用を提供する。更なる実施態様では、上記化合物に対する上記傾きは、FCCP に対して計算した上記傾きの値の 95% 未満、例えば 90% 未満、例えば 80% 未満、例えば 70% 未満、例えば 50% 未満、例えば 40% 未満、例えば 20% 未満の値を有している。

【0025】

式は、 Y_1 が $EC_{50} / 2$ の濃度で試験化合物を添加した刺激度である場合、 Y_2 は $2 \times EC_{50}$ の濃度で試験化合物を添加した刺激度で、かつ X が 2 であり、また Y_1 が $EC_{50} / 3$ の濃度で試験化合物を添加した刺激度である場合、 Y_2 は $3 \times EC_{50}$ の濃度で試験化合物を添加した刺激度で、かつ X が 3 であるようなものであると理解されなければならない。

式に使用される値は「アッセイ (I) : ヒト肝細胞細胞株 (HEP-G2 細胞) におけるグルコース利用」との見出しで以下に記載するようにして計算される。

更なる実施態様では、傾きはコンピュータソフトウェア GraphPad Prism 3.0 (GraphPad software, Inc.) の使用によって計算される。

更なる実施態様では、式

$$X^n = (Y_2 - Y_0) / (Y_1 - Y_0)$$

10

20

30

40

50

から計算した傾きの値はアッセイ (I) で試験化合物として F C C P を用いて計算した傾きの値よりも有意に少ない。

【 0 0 2 6 】

本発明はまた F C C P に対して計算したヒルの傾き以下であるここに記載のアッセイ I V に記載のようにして計算したヒルの傾き n を持つ化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、治療を必要とする患者におけるミトコンドリアの呼吸の増大から利益を受ける症状を治療するための使用を提供する。更なる実施態様では、上記化合物に対する上記ヒルの傾きは、F C C P に対して計算した上記ヒルの傾きの値の 9 5 % 未満、例えば 9 0 % 未満、例えば 8 0 % 未満、例えば 7 0 % 未満、例えば 5 0 % 未満、例えば 4 0 % 未満、例えば 2 0 % 未満の値を有する。

10

本発明はまたアッセイ (I) において $C E_{m a x}$ から $C E_{m a x}$ の 1 0 倍の濃度で化合物によって引き起こされるグルコース利用の値がアッセイ (I) における化合物の $E_{m a x}$ の値以下に有意にはならない化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、治療を必要とする患者におけるミトコンドリアの呼吸の増大から利益を受ける症状を治療するための使用を提供する。 $C E_{m a x}$ は「アッセイ (I) : ヒト肝細胞細胞株 (H E P - G 2 細胞) におけるグルコース利用」との見出しで以下に記載するようにして計算される。

【 0 0 2 7 】

本発明はまたアッセイ (I) でカルボニルシアニド p - トリフルオロメトキシ - フェニルヒドラゾンの $E_{m a x}$ の 7 5 % 未満の明細書記載のアッセイ (I) の $E_{m a x}$ を持つ化学的化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、治療を必要とする患者におけるミトコンドリアの呼吸の増大から利益を受ける症状を治療するための医薬組成物の調製における使用を提供する。

20

更なる実施態様では、本発明はアッセイ (I) でカルボニルシアニド p - トリフルオロメトキシ - フェニルヒドラゾンの $E_{m a x}$ の 7 0 % 未満、例えば 6 5 % 未満、例えば 6 0 % 未満、例えば 5 5 % 未満、例えば 5 0 % 未満、例えば 4 5 % 未満、例えば 4 0 % 未満の明細書記載のアッセイ (I) の $E_{m a x}$ を持つ化学的化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、治療を必要とする患者におけるミトコンドリアの呼吸の増大から利益を受ける症状を治療するための医薬組成物の調製における使用を提供する。

30

本発明はまたアッセイ (I) で 2 , 4 - ジニトロフェノールの $E_{m a x}$ の 7 5 % 未満の明細書記載のアッセイ (I) の $E_{m a x}$ を持つ化学的化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、治療を必要とする患者におけるミトコンドリアの呼吸の増大から利益を受ける症状を治療するための医薬組成物の調製における使用を提供する。

更なる実施態様では、本発明はアッセイ (I) で 2 , 4 - ジニトロフェノールの $E_{m a x}$ の 7 0 % 未満、例えば 6 5 % 未満、例えば 6 0 % 未満、例えば 5 5 % 未満、例えば 5 0 % 未満、例えば 4 5 % 未満、例えば 4 0 % 未満の明細書記載のアッセイ (I) の $E_{m a x}$ を持つ化学的化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、治療を必要とする患者におけるミトコンドリアの呼吸の増大から利益を受ける症状を治療するための医薬組成物の調製における使用を提供する。

40

【 0 0 2 8 】

化合物、F C C P 及び D N P の $E_{m a x}$ は上述のようにして計算される。

本発明はまた式

$$X^n = (Y_2 - Y_0) / (Y_1 - Y_0)$$

(ここで、

Y_0 は試験化合物を添加しないコントロール試料を用いてアッセイ (I) でカウント毎分 (c p m) として測定された刺激度であり、

Y_1 は $E C_{50} / 2$ 又は $E C_{50} / 3$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で c p m として測定された刺激度で、

50

Y_2 は $2 \times EC_{50}$ 又は $3 \times EC_{50}$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で cpm として測定された刺激度であり、

X は Y_1 及び Y_2 のどの濃度が使用されるかに応じて 2 又は 3 であり、

n は傾きである)

から計算した傾きが、アッセイ (I) で試験化合物として FCCP を用いて上式から計算した傾きの値に等しいか少ない値である化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、治療を必要とする患者におけるミトコンドリアの呼吸の増大から利益を受ける症状を治療するための医薬組成物の調製における使用を提供する。更なる実施態様では、上記化合物に対する上記傾きは、FCCP に対して計算した上記傾きの値の 95% 未満、例えば 90% 未満、例えば 80% 未満、例えば 70% 未満、例えば 50% 未満、例えば 40% 未満、例えば 20% 未満の値を有している。

10

【0029】

式は、 Y_1 が $EC_{50} / 2$ の濃度で試験化合物を添加した刺激度である場合、 Y_2 は $2 \times EC_{50}$ の濃度で試験化合物を添加した刺激度で、かつ X が 2 であり、また Y_1 が $EC_{50} / 3$ の濃度で試験化合物を添加した刺激度である場合、 Y_2 は $3 \times EC_{50}$ の濃度で試験化合物を添加した刺激度で、かつ X が 3 であるようなものであると理解されなければならない。

式に使用される値は「アッセイ (I) : ヒト肝細胞細胞株 (HEP-G2 細胞) におけるグルコース利用」との見出しで以下に記載するようにして計算される。

更なる実施態様では、傾きはコンピュータソフトウェア GraphPad Prism 3.0 (GraphPad software, Inc.) の使用によって計算される。

20

更なる実施態様では、式

$$X^n = (Y_2 - Y_0) / (Y_1 - Y_0)$$

から計算した傾きの値はアッセイ (I) で試験化合物として FCCP を用いて計算した傾きの値よりも有意に少ない。

本発明はまた FCCP に対して計算したヒルの傾き以下であるここに記載のアッセイ IV に記載のようにして計算したヒルの傾き n を持つ化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、治療を必要とする患者におけるミトコンドリアの呼吸の増大から利益を受ける症状を治療するための医薬組成物の調製における使用を提供する。更なる実施態様では、上記化合物に対する上記ヒルの傾きは、FCCP に対して計算した上記ヒルの傾きの値の 95% 未満、例えば 90% 未満、例えば 80% 未満、例えば 70% 未満、例えば 50% 未満、例えば 40% 未満、例えば 20% 未満の値を有する。

30

本発明はまたアッセイ (I) において CE_{max} から CE_{max} の 10 倍の濃度で化合物によって引き起こされるグルコース利用の値がアッセイ (I) における化合物の E_{max} の値以下に有意にはならない化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、治療を必要とする患者におけるミトコンドリアの呼吸の増大から利益を受ける症状を治療するための医薬組成物の調製における使用を提供する。 CE_{max} は「アッセイ (I) : ヒト肝細胞細胞株 (HEP-G2 細胞) におけるグルコース利用」との見出しで以下に記載するようにして計算される。

【0030】

40

本発明はまたアッセイ (I) でカルボニルシアニド *p*-トリフルオロメトキシ-フェニルヒドラゾンの E_{max} の 75% 未満の明細書記載のアッセイ (I) の E_{max} を持つ化学的化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの治療的有効量を、治療を必要とする患者に投与することを含む、ミトコンドリアの呼吸の増大から利益を受ける症状を治療する方法を提供する。

一実施態様では、本発明はアッセイ (I) でカルボニルシアニド *p*-トリフルオロメトキシ-フェニルヒドラゾンの E_{max} の 70% 未満、例えば 65% 未満、例えば 60% 未満、例えば 55% 未満、例えば 50% 未満、例えば 45% 未満、例えば 40% 未満、例えば 35% 未満、例えば 30% 未満、例えば 25% 未満、例えば 20% 未満、例えば 15% 未満、例えば 10% 未満の明細書記載のアッセイ (I) の E_{max} を持つ化学的化合物、

50

又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの治療的有効量を、治療を必要とする患者に投与することを含む、ミトコンドリアの呼吸の増大から利益を受ける症状を治療する方法を提供する。

一実施態様では、本発明はまたアッセイ (I) で 2,4-ジニトロフェノール (DNP) の E_{max} の 75% 未満の明細書記載のアッセイ (I) の E_{max} を持つ化学的化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの治療的有効量を、治療を必要とする患者に投与することを含む、ミトコンドリアの呼吸の増大から利益を受ける症状を治療する方法を提供する。

一実施態様では、本発明はアッセイ (I) で 2,4-ジニトロフェノール (DNP) の E_{max} の 70% 未満、例えば 65% 未満、例えば 60% 未満、例えば 55% 未満、例えば 50% 未満、例えば 45% 未満、例えば 40% 未満、例えば 35% 未満、例えば 30% 未満、例えば 25% 未満、例えば 20% 未満、例えば 15% 未満、例えば 10% 未満の明細書記載のアッセイ (I) の E_{max} を持つ化学的化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの治療的有効量を、治療を必要とする患者に投与することを含む、ミトコンドリアの呼吸の増大から利益を受ける症状を治療する方法を提供する。

10

【0031】

化合物、FCCP及びDNPの E_{max} は「アッセイ (I) : ヒト肝細胞細胞株 (HEP-G2細胞) におけるグルコース利用」との見出しで以下に記載されるようにして計算される。

一実施態様では、本発明は式

$$X^n = (Y_2 - Y_0) / (Y_1 - Y_0)$$

20

(ここで、

Y_0 は試験化合物を添加しないコントロール試料を用いてアッセイ (I) でカウント毎分 (cpm) として測定された刺激度であり、

Y_1 は $EC_{50} / 2$ 又は $EC_{50} / 3$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で cpm として測定された刺激度で、

Y_2 は $2 \times EC_{50}$ 又は $3 \times EC_{50}$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で cpm として測定された刺激度であり、

X は Y_1 及び Y_2 のどの濃度が使用されるかに応じて 2 又は 3 であり、

n は傾きである)

30

から計算した傾きが、アッセイ (I) で試験化合物として FCCP を用いて上式から計算した傾きの値に等しいか少ない値である化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの治療的有効量を、治療を必要とする患者に投与することを含む、ミトコンドリアの呼吸の増大から利益を受ける症状を治療する方法を提供する。更なる実施態様では、上記化合物に対する上記傾きは、FCCP に対して計算した上記傾きの値の 95% 未満、例えば 90% 未満、例えば 80% 未満、例えば 70% 未満、例えば 50% 未満、例えば 40% 未満、例えば 20% 未満の値を有している。

【0032】

式は、 Y_1 が $EC_{50} / 2$ の濃度で試験化合物を添加した刺激度である場合、 Y_2 は $2 \times EC_{50}$ の濃度で試験化合物を添加した刺激度で、かつ X が 2 であり、また Y_1 が $EC_{50} / 3$ の濃度で試験化合物を添加した刺激度である場合、 Y_2 は $3 \times EC_{50}$ の濃度で試験化合物を添加した刺激度で、かつ X が 3 であるようなものであると理解されなければならない。

40

式に使用される値は「アッセイ (I) : ヒト肝細胞細胞株 (HEP-G2細胞) におけるグルコース利用」との見出しで以下に記載するようにして計算される。

更なる実施態様では、傾きはコンピュータソフトウェア GraphPad Prism 3.0 (GraphPad software, Inc.) の使用によって計算される。

更なる実施態様では、式

$$X^n = (Y_2 - Y_0) / (Y_1 - Y_0)$$

から計算した傾きの値はアッセイ (I) で試験化合物として FCCP を用いて計算した傾

50

きの値よりも有意に少ない。

本発明はまた F C C P に対して計算したヒルの傾き以下であるここに記載のアッセイ I V に記載のようにして計算したヒルの傾き n を持つ化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの治療的有効量を、治療を必要とする患者に投与することを含む、ミトコンドリアの呼吸の増大から利益を受ける症状を治療する方法を提供する。更なる実施態様では、上記化合物に対する上記ヒルの傾きは、F C C P に対して計算した上記ヒルの傾きの値の 95% 未満、例えば 90% 未満、例えば 80% 未満、例えば 70% 未満、例えば 50% 未満、例えば 40% 未満、例えば 20% 未満の値を有する。

一実施態様では、本発明はアッセイ (I) において $C E_{m a x}$ から $C E_{m a x}$ の 10 倍の濃度で化合物によって引き起こされるグルコース利用の値がアッセイ (I) における化合物の $E_{m a x}$ の値以下に有意にはならない化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの治療的有効量を、治療を必要とする患者に投与することを含む、ミトコンドリアの呼吸の増大から利益を受ける症状を治療する方法を提供する。 $C E_{m a x}$ は「アッセイ (I) : ヒト肝細胞細胞株 (H E P - G 2 細胞) におけるグルコース利用」との見出しで以下に記載するようにして計算される。

10

【 0 0 3 3 】

ミトコンドリアの呼吸の増大から利益を受ける症状であるとして上で言及される症状とは、代謝症候群、インスリン抵抗性、異常脂質血症、高血圧、肥満症、2 型糖尿病、1 型糖尿病、循環器病を含む糖尿病後期合併症、循環器疾患、脂質代謝の疾患、神経変性及び精神疾患、緑内障を含む眼圧の異常調節、アテローム性動脈硬化症、高血圧、冠状動脈性心臓病、胆嚢疾患、変形性関節症及び癌のような症状でありうる。

20

より詳細には、かかる症状には、代謝症候群、2 型糖尿病 (特に肥満の患者)、肥満の結果としての糖尿病、インスリン抵抗性、高血糖、食事の高血糖、高インスリン血、耐糖能異常 (I G T)、空腹時糖異常 (I F G)、肝臓でのグルコース産生の増加、1 型糖尿病、L A D A、小児糖尿病、異常脂質血症 (特に肥満患者)、糖尿病性異常脂質血症、高脂質血症、高トリグリセリド血症、高リポタンパク血症、微量 / マクロアルブミン尿、腎症、網膜症、ニューロパシー、糖尿病性潰瘍、循環器疾患、動脈硬化、冠動脈疾患、心臓肥大、心筋虚血、心不全、鬱血性心不全、発作、心筋梗塞、不整脈、血行低下、勃起障害 (男性又は女性)、筋障害、筋組織の消失、筋肉消耗、筋肉異化代謝、骨粗鬆症、線形成長低下、神経変性及び精神疾患、アルツハイマー病、神経細胞の死、認知機能障害、鬱病、不安症、摂食障害、食欲調節、片頭痛、癲癇、化学物質中毒、眼圧疾患、細菌感染、マイコバクテリア感染が含まれる。本発明の内容では、癌は、血液の癌、例えば白血病、骨髄性白血病、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄異形成、多発性骨髄腫、ホジキン病のような形態、又は充実性腫瘍、例えば線維肉腫、小細胞又は非小細胞肺癌、胃、腸又は結腸直腸癌、前立腺、子宮内膜、卵巣又は乳癌、脳、頭部又は頸部癌、尿路の癌、例えば腎臓又は膀胱癌、悪性黒色腫、肝癌、子宮及び膵臓癌を含むことが意図される。

30

【 0 0 3 4 】

他の実施態様では、本発明は本発明に係る化学的脱共役剤の体重減少を維持するための使用に関する。

脱共役剤はまた 細胞からのインスリン放出を減少させ、よって 細胞に休止をもたらすのに有用である。細胞の休止の誘導は 細胞移植に関連して有用であり、細胞の休止の誘導は糖尿病を防止するのに有用であることがまた記載されている。

40

患者は、ミトコンドリアの呼吸の増大から恩恵を受ける症状に罹っている任意の哺乳動物でありうる。そのような哺乳動物には、例えばウマ、ウシ、ヒツジ、ブタ、マウス、ラット、イヌ、ネコ、霊長類、例えばチンパンジー、ゴリラ、アカゲザル、最も好ましくはヒトが含まれる。

肥満症の治療における本発明に係る化合物の使用は、D N P や狭い安全な範囲の他の化学的脱共役剤を用いての肥満の治療の場合に知られている皮膚の痒み、緑内障等の副作用を低減し又は除去する可能性が非常に高い。

【 0 0 3 5 】

50

本発明はまたアッセイ (I) でカルボニルシアニド p -トリフルオロメトキシ -フェニルヒドラゾンの $E_{m a x}$ の 75 % 未満の明細書記載のアッセイ (I) の $E_{m a x}$ を持つ化学的化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、反応性酸素種の低減のための使用を提供する。

更なる実施態様では、本発明はアッセイ (I) でカルボニルシアニド p -トリフルオロメトキシ -フェニルヒドラゾンの $E_{m a x}$ の 70 % 未満、例えば 65 % 未満、例えば 60 % 未満、例えば 55 % 未満、例えば 50 % 未満、例えば 45 % 未満、例えば 40 % 未満、例えば 35 % 未満、例えば 30 % 未満、例えば 25 % 未満、例えば 20 % 未満、例えば 15 % 未満、例えば 10 % 未満の明細書記載のアッセイ (I) の $E_{m a x}$ を持つ化学的化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、反応性酸素種の低減のための使用を提供する。

10

本発明はまたアッセイ (I) で 2,4 -ジニトロフェノール (D N P) の $E_{m a x}$ の 75 % 未満の明細書記載のアッセイ (I) の $E_{m a x}$ を持つ化学的化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、反応性酸素種の低減のための使用を提供する。

更なる実施態様では、本発明はアッセイ (I) で 2,4 -ジニトロフェノールの $E_{m a x}$ の 70 % 未満、例えば 65 % 未満、例えば 60 % 未満、例えば 55 % 未満、例えば 50 % 未満、例えば 45 % 未満、例えば 40 % 未満、例えば 35 % 未満、例えば 30 % 未満、例えば 25 % 未満、例えば 20 % 未満、例えば 15 % 未満、例えば 10 % 未満の明細書記載のアッセイ (I) の $E_{m a x}$ を持つ化学的化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、反応性酸素種の低減のための使用を提供する。

20

【 0 0 3 6 】

化合物、 F C C P 及び D N P の $E_{m a x}$ は「アッセイ (I) : ヒト肝細胞細胞株 (H E P - G 2 細胞) におけるグルコース利用」との見出しで以下に記載されるようにして計算される。

本発明は、また、式

$$X^n = (Y_2 - Y_0) / (Y_1 - Y_0)$$

(ここで、

Y_0 は試験化合物を添加しないコントロール試料を用いてアッセイ (I) でカウント毎分 (c p m) として測定された刺激度であり、

30

Y_1 は $E C_{50} / 2$ 又は $E C_{50} / 3$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で c p m として測定された刺激度で、

Y_2 は $2 \times E C_{50}$ 又は $3 \times E C_{50}$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で c p m として測定された刺激度であり、

X は Y_1 及び Y_2 のどの濃度が使用されるかに応じて 2 又は 3 であり、

n は傾きである)

から計算した傾きが、アッセイ (I) で試験化合物として F C C P を用いて上式から計算した傾きの値に等しいか少ない値である化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、反応性酸素種の低減のための使用を提供する。更なる実施態様では、上記化合物に対する上記傾きは、 F C C P に対して計算した上記傾きの値の 95 % 未満、例えば 90 % 未満、例えば 80 % 未満、例えば 70 % 未満、例えば 50 % 未満、例えば 40 % 未満、例えば 20 % 未満の値を有している。

40

【 0 0 3 7 】

式は、 Y_1 が $E C_{50} / 2$ の濃度で試験化合物を添加した刺激度である場合、 Y_2 は $2 \times E C_{50}$ の濃度で試験化合物を添加した刺激度で、かつ X が 2 であり、また Y_1 が $E C_{50} / 3$ の濃度で試験化合物を添加した刺激度である場合、 Y_2 は $3 \times E C_{50}$ の濃度で試験化合物を添加した刺激度で、かつ X が 3 であるようなものであると理解されなければならない。

式に使用される値は「アッセイ (I) : ヒト肝細胞細胞株 (H E P - G 2 細胞) におけるグルコース利用」との見出しで以下に記載するようにして計算される。

50

更なる実施態様では、傾きはコンピュータソフトウェア Graph Pad Prism 3.0 (GraphPad software, Inc.) の使用によって計算される。

更なる実施態様では、式

$$X^n = (Y_2 - Y_0) / (Y_1 - Y_0)$$

から計算した傾きの値はアッセイ (I) で試験化合物として FCCP を用いて計算した傾きの値よりも有意に少ない。

本発明はまた FCCP に対して計算したヒルの傾き以下であるここに記載のアッセイ I V に記載のようにして計算したヒルの傾き n を持つ化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、反応性酸素種の低減のための使用を提供する。更なる実施態様では、上記化合物に対する上記ヒルの傾きは、FCCP に対して計算した上記ヒルの傾きの値の 95% 未満、例えば 90% 未満、例えば 80% 未満、例えば 70% 未満、例えば 50% 未満、例えば 40% 未満、例えば 20% 未満の値を有する。

10

本発明はまたアッセイ (I) において CE_{max} から CE_{max} の 10 倍の濃度で化合物によって引き起こされるグルコース利用の値がアッセイ (I) における化合物の E_{max} の値以下に有意にはならない化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、反応性酸素種の低減のための使用を提供する。 CE_{max} は「アッセイ (I) : ヒト肝細胞細胞株 (HEP-G2 細胞) におけるグルコース利用」との見出しで以下に記載するようにして計算される。

上述のような反応性酸素種の低減は、例えばアッセイ又は患者において、インビトロ又はインビボで起こりうる。

20

【0038】

本発明はまたアッセイ (I) でカルボニルシアニド p-トリフルオロメトキシ-フェニルヒドラゾンの E_{max} の 75% 未満の明細書記載のアッセイ (I) の E_{max} を持つ化学的化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、治療を必要とする患者における反応性酸素種の低減から利益を受ける症状を治療するための使用を提供する。

更なる実施態様では、本発明はアッセイ (I) でカルボニルシアニド p-トリフルオロメトキシ-フェニルヒドラゾンの E_{max} の 70% 未満、例えば 65% 未満、例えば 60% 未満、例えば 55% 未満、例えば 50% 未満、例えば 45% 未満、例えば 40% 未満、例えば 35% 未満、例えば 30% 未満、例えば 25% 未満、例えば 20% 未満、例えば 15% 未満、例えば 10% 未満の明細書記載のアッセイ (I) の E_{max} を持つ化学的化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、治療を必要とする患者における反応性酸素種の低減から利益を受ける症状を治療するための使用を提供する。

30

本発明はまたアッセイ (I) で 2,4-ジニトロフェノールの E_{max} の 75% 未満の明細書記載のアッセイ (I) の E_{max} を持つ化学的化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、治療を必要とする患者における反応性酸素種の低減から利益を受ける症状を治療するための使用を提供する。

更なる実施態様では、本発明はアッセイ (I) で 2,4-ジニトロフェノールの E_{max} の 70% 未満、例えば 65% 未満、例えば 60% 未満、例えば 55% 未満、例えば 50% 未満、例えば 45% 未満、例えば 40% 未満、例えば 35% 未満、例えば 30% 未満、例えば 25% 未満、例えば 20% 未満、例えば 15% 未満、例えば 10% 未満の明細書記載のアッセイ (I) の E_{max} を持つ化学的化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、治療を必要とする患者における反応性酸素種の低減から利益を受ける症状を治療するための使用を提供する。

40

【0039】

化合物、FCCP 及び DNP の E_{max} は上述のようにして計算される。

本発明はまた式

$$X^n = (Y_2 - Y_0) / (Y_1 - Y_0)$$

(ここで、

Y_0 は試験化合物を添加しないコントロール試料を用いてアッセイ (I) でカウント毎

50

分 (c p m) として測定された刺激度であり、

Y_1 は $EC_{50} / 2$ 又は $EC_{50} / 3$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で c p m として測定された刺激度で、

Y_2 は $2 \times EC_{50}$ 又は $3 \times EC_{50}$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で c p m として測定された刺激度であり、

X は Y_1 及び Y_2 のどの濃度が使用されるかに応じて 2 又は 3 であり、

n は傾きである)

から計算した傾きが、アッセイ (I) で試験化合物として FCCP を用いて上式から計算した傾きの値に等しいか少ない値である化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、治療を必要とする患者における反応性酸素種の低減から利益を受ける症状を治療するための使用を提供する。更なる実施態様では、上記化合物に対する上記傾きは、FCCP に対して計算した上記傾きの値の 95% 未満、例えば 90% 未満、例えば 80% 未満、例えば 70% 未満、例えば 50% 未満、例えば 40% 未満、例えば 20% 未満の値を有している。

10

【0040】

式は、 Y_1 が $EC_{50} / 2$ の濃度で試験化合物を添加した刺激度である場合、 Y_2 は $2 \times EC_{50}$ の濃度で試験化合物を添加した刺激度で、かつ X が 2 であり、また Y_1 が $EC_{50} / 3$ の濃度で試験化合物を添加した刺激度である場合、 Y_2 は $3 \times EC_{50}$ の濃度で試験化合物を添加した刺激度で、かつ X が 3 であるようなものであると理解されなければならない。

20

式に使用される値は「アッセイ (I) : ヒト肝細胞細胞株 (HEP-G2 細胞) におけるグルコース利用」との見出しで以下に記載するようにして計算される。

更なる実施態様では、傾きはコンピュータソフトウェア GraphPad Prism 3.0 (GraphPad software, Inc.) の使用によって計算される。

更なる実施態様では、式

$$X^n = (Y_2 - Y_0) / (Y_1 - Y_0)$$

から計算した傾きの値はアッセイ (I) で試験化合物として FCCP を用いて計算した傾きの値よりも有意に少ない。

【0041】

本発明はまた FCCP に対して計算したヒルの傾き以下であるここに記載のアッセイ I V に記載のようにして計算したヒルの傾き n を持つ化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、治療を必要とする患者における反応性酸素種の低減から利益を受ける症状を治療するための使用を提供する。更なる実施態様では、上記化合物に対する上記ヒルの傾きは、FCCP に対して計算した上記ヒルの傾きの値の 95% 未満、例えば 90% 未満、例えば 80% 未満、例えば 70% 未満、例えば 50% 未満、例えば 40% 未満、例えば 20% 未満の値を有する。

30

本発明はまたアッセイ (I) において CE_{max} から CE_{max} の 10 倍の濃度で化合物によって引き起こされるグルコース利用の値がアッセイ (I) における化合物の E_{max} の値以下に有意にはならない化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、治療を必要とする患者における反応性酸素種の低減から利益を受ける症状を治療するための使用を提供する。 CE_{max} は「アッセイ (I) : ヒト肝細胞細胞株 (HEP-G2 細胞) におけるグルコース利用」との見出しで以下に記載するようにして計算される。

40

【0042】

本発明はまたアッセイ (I) でカルボニルシアニド p-トリフルオロメトキシ-フェニルヒドラゾンの E_{max} の 75% 未満の明細書記載のアッセイ (I) の E_{max} を持つ化学的化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、治療を必要とする患者における反応性酸素種の低減から利益を受ける症状を治療するための医薬組成物の調製における使用を提供する。

更なる実施態様では、本発明はアッセイ (I) でカルボニルシアニド p-トリフルオロ

50

メトキシ-フェニルヒドラゾンの $E_{m a x}$ の 70%未満、例えば 65%未満、例えば 60%未満、例えば 55%未満、例えば 50%未満、例えば 45%未満、例えば 40%未満、例えば 35%未満、例えば 30%未満、例えば 25%未満、例えば 20%未満、例えば 15%未満、例えば 10%未満の明細書記載のアッセイ (I) の $E_{m a x}$ を持つ化学的化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、治療を必要とする患者における反応性酸素種の低減から利益を受ける症状を治療するための医薬組成物の調製における使用を提供する。

本発明はまたアッセイ (I) で 2,4-ジニトロフェノールの $E_{m a x}$ の 75%未満の明細書記載のアッセイ (I) の $E_{m a x}$ を持つ化学的化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、治療を必要とする患者における反応性酸素種の低減から利益を受ける症状を治療するための医薬組成物の調製における使用を提供する。

10

更なる実施態様では、本発明はアッセイ (I) で 2,4-ジニトロフェノールの $E_{m a x}$ の 70%未満、例えば 65%未満、例えば 60%未満、例えば 55%未満、例えば 50%未満、例えば 45%未満、例えば 40%未満、例えば 35%未満、例えば 30%未満、例えば 25%未満、例えば 20%未満、例えば 15%未満、例えば 10%未満の明細書記載のアッセイ (I) の $E_{m a x}$ を持つ化学的化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、治療を必要とする患者における反応性酸素種の低減から利益を受ける症状を治療するための医薬組成物の調製における使用を提供する。

【0043】

化合物、FCCP及びDNPの $E_{m a x}$ は上述のようにして計算される。

20

本発明はまた式

$$X^n = (Y_2 - Y_0) / (Y_1 - Y_0)$$

(ここで、

Y_0 は試験化合物を添加しないコントロール試料を用いてアッセイ (I) でカウント毎分 (cpm) として測定された刺激度であり、

Y_1 は $EC_{50} / 2$ 又は $EC_{50} / 3$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で cpm として測定された刺激度で、

Y_2 は $2 \times EC_{50}$ 又は $3 \times EC_{50}$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で cpm として測定された刺激度であり、

X は Y_1 及び Y_2 のどの濃度が使用されるかに応じて 2 又は 3 であり、

30

n は傾きである)

から計算した傾きが、アッセイ (I) で試験化合物として FCCP を用いて上式から計算した傾きの値に等しいか少ない値である化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、治療を必要とする患者における反応性酸素種の低減から利益を受ける症状を治療するための医薬組成物の調製における使用を提供する。更なる実施態様では、上記化合物に対する上記傾きは、FCCP に対して計算した上記傾きの値の 95%未満、例えば 90%未満、例えば 80%未満、例えば 70%未満、例えば 50%未満、例えば 40%未満、例えば 20%未満の値を有している。

【0044】

式は、 Y_1 が $EC_{50} / 2$ の濃度で試験化合物を添加した刺激度である場合、 Y_2 は $2 \times EC_{50}$ の濃度で試験化合物を添加した刺激度で、かつ X が 2 であり、また Y_1 が $EC_{50} / 3$ の濃度で試験化合物を添加した刺激度である場合、 Y_2 は $3 \times EC_{50}$ の濃度で試験化合物を添加した刺激度で、かつ X が 3 であるようなものであると理解されなければならない。

40

式に使用される値は「アッセイ (I) : ヒト肝細胞細胞株 (HEP-G2細胞) におけるグルコース利用」との見出しで以下に記載するようにして計算される。

更なる実施態様では、傾きはコンピュータソフトウェア GraphPad Prism 3.0 (GraphPad software, Inc.) の使用によって計算される。

更なる実施態様では、式

$$X^n = (Y_2 - Y_0) / (Y_1 - Y_0)$$

50

から計算した傾きの値はアッセイ (I) で試験化合物として F C C P を用いて計算した傾きの値よりも有意に少ない。

本発明はまた F C C P に対して計算したヒルの傾き以下であるここに記載のアッセイ I V に記載のようにして計算したヒルの傾き n を持つ化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、治療を必要とする患者における反応性酸素種の低減から利益を受ける症状を治療するための医薬組成物の調製における使用を提供する。更なる実施態様では、上記化合物に対する上記ヒルの傾きは、F C C P に対して計算した上記ヒルの傾きの値の 95 % 未満、例えば 90 % 未満、例えば 80 % 未満、例えば 70 % 未満、例えば 50 % 未満、例えば 40 % 未満、例えば 20 % 未満の値を有する。

本発明はまたアッセイ (I) において $C E_{m a x}$ から $C E_{m a x}$ の 10 倍の濃度で化合物によって引き起こされるグルコース利用の値がアッセイ (I) における化合物の $E_{m a x}$ の値以下に有意にはならない化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの、治療を必要とする患者における反応性酸素種の低減から利益を受ける症状を治療するための医薬組成物の調製における使用を提供する。 $C E_{m a x}$ は「アッセイ (I) : ヒト肝細胞細胞株 (H E P - G 2 細胞) におけるグルコース利用」との見出しで以下に記載するようにして計算される。

【 0 0 4 5 】

本発明はまたアッセイ (I) でカルボニルシアニド p - トリフルオロメトキシ - フェニルヒドラゾンの $E_{m a x}$ の 75 % 未満の明細書記載のアッセイ (I) の $E_{m a x}$ を持つ化学的化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの治療的有効量を、治療を必要とする患者に投与することを含む、反応性酸素種の低減から利益を受ける症状を治療する方法を提供する。

一実施態様では、本発明はアッセイ (I) でカルボニルシアニド p - トリフルオロメトキシ - フェニルヒドラゾンの $E_{m a x}$ の 70 % 未満、例えば 65 % 未満、例えば 60 % 未満、例えば 55 % 未満、例えば 50 % 未満、例えば 45 % 未満、例えば 40 % 未満、例えば 35 % 未満、例えば 30 % 未満、例えば 25 % 未満、例えば 20 % 未満、例えば 15 % 未満、例えば 10 % 未満の明細書記載のアッセイ (I) の $E_{m a x}$ を持つ化学的化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの治療的有効量を、治療を必要とする患者に投与することを含む、反応性酸素種の低減から利益を受ける症状を治療する方法を提供する。

一実施態様では、本発明はまたアッセイ (I) で 2 , 4 - ジニトロフェノール (D N P) の $E_{m a x}$ の 75 % 未満の明細書記載のアッセイ (I) の $E_{m a x}$ を持つ化学的化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの治療的有効量を、治療を必要とする患者に投与することを含む、反応性酸素種の低減から利益を受ける症状を治療する方法を提供する。

一実施態様では、本発明はアッセイ (I) で 2 , 4 - ジニトロフェノール (D N P) の $E_{m a x}$ の 70 % 未満、例えば 65 % 未満、例えば 60 % 未満、例えば 55 % 未満、例えば 50 % 未満、例えば 45 % 未満、例えば 40 % 未満、例えば 35 % 未満、例えば 30 % 未満、例えば 25 % 未満、例えば 20 % 未満、例えば 15 % 未満、例えば 10 % 未満の明細書記載のアッセイ (I) の $E_{m a x}$ を持つ化学的化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの治療的有効量を、治療を必要とする患者に投与することを含む、反応性酸素種の低減から利益を受ける症状を治療する方法を提供する。

【 0 0 4 6 】

化合物、F C C P 及び D N P の $E_{m a x}$ は「アッセイ (I) : ヒト肝細胞細胞株 (H E P - G 2 細胞) におけるグルコース利用」との見出しで以下に記載されるようにして計算される。

一実施態様では、本発明は式

$$X^n = (Y_2 - Y_0) / (Y_1 - Y_0)$$

(ここで、

Y_0 は試験化合物を添加しないコントロール試料を用いてアッセイ (I) でカウント毎

10

20

30

40

50

分 (c p m) として測定された刺激度であり、

Y_1 は $EC_{50} / 2$ 又は $EC_{50} / 3$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で c p m として測定された刺激度で、

Y_2 は $2 \times EC_{50}$ 又は $3 \times EC_{50}$ の濃度で試験化合物を添加したアッセイ (I) で c p m として測定された刺激度であり、

X は Y_1 及び Y_2 のどの濃度が使用されるかに応じて 2 又は 3 であり、

n は傾きである)

から計算した傾きが、アッセイ (I) で試験化合物として FCCP を用いて上式から計算した傾きの値に等しいか少ない値である化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの治療的有効量を、治療を必要とする患者に投与することを含む、反応性酸素種の低減から利益を受ける症状を治療する方法を提供する。更なる実施態様では、上記化合物に対する上記傾きは、FCCP に対して計算した上記傾きの値の 95% 未満、例えば 90% 未満、例えば 80% 未満、例えば 70% 未満、例えば 50% 未満、例えば 40% 未満、例えば 20% 未満の値を有している。

10

【0047】

式は、 Y_1 が $EC_{50} / 2$ の濃度で試験化合物を添加した刺激度である場合、 Y_2 は $2 \times EC_{50}$ の濃度で試験化合物を添加した刺激度で、かつ X が 2 であり、また Y_1 が $EC_{50} / 3$ の濃度で試験化合物を添加した刺激度である場合、 Y_2 は $3 \times EC_{50}$ の濃度で試験化合物を添加した刺激度で、かつ X が 3 であるようなものであると理解されなければならない。

20

式に使用される値は「アッセイ (I) : ヒト肝細胞細胞株 (HEP-G2 細胞) におけるグルコース利用」との見出しで以下に記載するようにして計算される。

更なる実施態様では、傾きはコンピュータソフトウェア GraphPad Prism 3.0 (GraphPad software, Inc.) の使用によって計算される。

更なる実施態様では、式

$$X^n = (Y_2 - Y_0) / (Y_1 - Y_0)$$

から計算した傾きの値はアッセイ (I) で試験化合物として FCCP を用いて計算した傾きの値よりも有意に少ない。

本発明はまた FCCP に対して計算したヒルの傾き以下であるここに記載のアッセイ IV に記載のようにして計算したヒルの傾き n を持つ化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの治療的有効量を、治療を必要とする患者に投与することを含む、反応性酸素種の低減から利益を受ける症状を治療する方法を提供する。更なる実施態様では、上記化合物に対する上記ヒルの傾きは、FCCP に対して計算した上記ヒルの傾きの値の 95% 未満、例えば 90% 未満、例えば 80% 未満、例えば 70% 未満、例えば 50% 未満、例えば 40% 未満、例えば 20% 未満の値を有する。

30

一実施態様では、本発明はアッセイ (I) において CE_{max} から CE_{max} の 10 倍の濃度で化合物によって引き起こされるグルコース利用の値がアッセイ (I) における化合物の E_{max} の値以下に有意にはならない化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグの治療的有効量を、治療を必要とする患者に投与することを含む、反応性酸素種の低減から利益を受ける症状を治療する方法を提供する。 CE_{max} は「アッセイ (I) : ヒト肝細胞細胞株 (HEP-G2 細胞) におけるグルコース利用」との見出しで以下に記載するようにして計算される。

40

【0048】

反応性酸素種の低減から利益を得る症状として上で言及した症状は、加齢過程、心臓組織、内皮細胞の損傷、並びに神経細胞組織の損傷のような症状でありうる。

患者は、反応性酸素種の低減から恩恵を受ける症状に罹っている任意の哺乳動物でありうる。そのような哺乳動物には、例えばウマ、ウシ、ヒツジ、ブタ、マウス、イヌ、ネコ、霊長類、例えばチンパンジー、ゴリラ、アカゲザル、最も好ましくはヒトが含まれる。

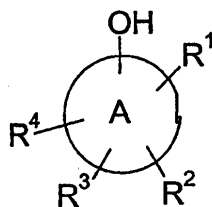
昆虫及び寄生虫と闘うために使用される多くの化合物、つまり殺虫剤、殺寄生虫薬は化学的脱共役剤であることはよく知られている。そのような化合物で治療された動物又はヒ

50

ト又はそのような化合物にさらされた患者にしばしば観察される副作用の幾つかは、これらの化合物が安全な化学的脱共役剤ではないという事実によって引き起こされている場合があると推測される。よって、本発明に係る脱共役剤は化合物で治療され又は化合物にさらされた患者に対して危険性の少ない殺虫剤又は殺寄生虫薬として使用することができると思われる。

【0049】

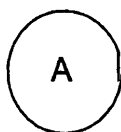
一実施態様では、使用される本発明の化合物は一般式(I)



(I)

10

(上式中、



20

はアリール又はヘテロアリールであり、

R^1 は、ハロゲン、 $-CHO$ 、 $-CO_2 R^{32}$ 、 $-COR^{32}$ 、 $-SO_3 H$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CH=CH-R^{33}$ 、 $-C(R^{33})(R^{34})$ 、 $-SOR^{32}$ 、 $-SO_2 R^{32}$ 、又はハロゲン、 $-CHO$ 、 $-CO_2 R^{32}$ 、 $-COR^{32}$ 、 $-SO_3 H$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CH=CH-R^{33}$ 、 $-C(R^{33})(R^{34})$ 、 $-SOR^{32}$ 、 $-SO_2 R^{32}$ から選択される1ないし5の置換基で置換されたアリールであり、ここで、

R^{32} は水素、アルキル、アリール又はヘテロアリールであり；

30

R^{33} 及び R^{34} は互いに独立してハロゲン、 $-CHO$ 、 $-CO_2 R^{35}$ 、 $-COR^{35}$ 、 $-SO_3 H$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SOR^{35}$ 、 $-SO_2 R^{35}$ であり、ここで

R^{35} は水素又はアルキルであり；

ヒドロキシル基が結合している炭素原子に隣接した炭素原子に結合しており；

R^2 は、 $C(X)_3$ 、 $-NO_2$ 、アルキル、ニトロ、ハロゲン、アルキル-O-、アルキル-C(O)-、アルキル-C(O)-O-、又はアリールであり、ここで

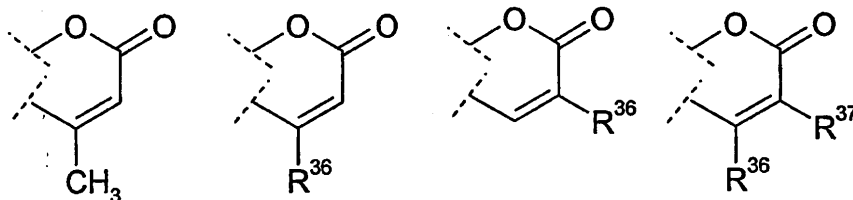
Xはハロゲンであり；

R^3 及び R^4 は、互いに独立して水素、アルキル、ニトロ、ハロゲン、アルキル-O-、アルキル-C(O)-、アルキル-C(O)-O-、又はアリールであり；

40

又は

R^2 及び R^3 は、共同してジラジカル



の一つを形成し、ここで、

R^{36} 及び R^{37} は互いに独立して水素、ハロゲン、 $C(X)_3$ 、ニトロ、シアノ、アル

50

キル、アルキル-O-、アルキル-C(O)-、又はアリールであり、ここで

Xはハロゲンであり；

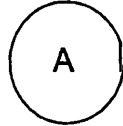
ここで、2つの連結原子は隣接する炭素原子に結合しており；

R⁴は水素、ハロゲン、C(X)₃、ニトロ、シアノ、アルキル、アルキル-O-、アルキル-C(O)-、又はアリールである）

のものであるか、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグである。

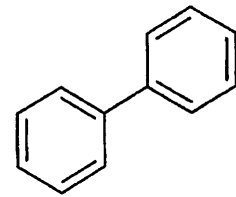
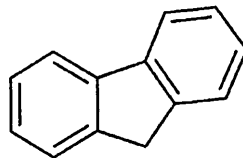
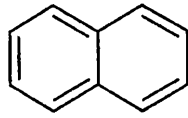
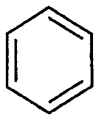
【0050】

－実施態様では、



10

はアリールであり、特に

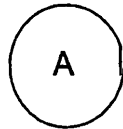


,又は

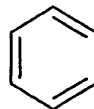
20

から選択されるアリールである。

特に挙げることができる実施態様は、



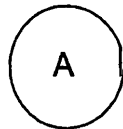
が



30

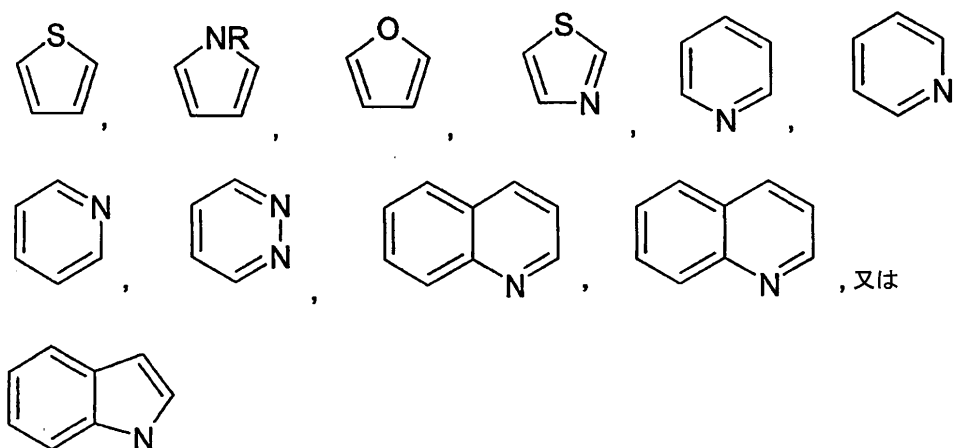
であるものである。

他の実施態様では、



40

はヘテロアリールであり、特に



10

から選択されるヘテロアリアルである。

式 I の化合物に関連する上述の実施態様の任意のものにおいて、 R^1 は、ハロゲン、 $-CHO$ 、 $-CO_2R^{32}$ 、 $-COR^{32}$ 、 $-SO_3H$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CH=CH-R^{33}$ 、 $-CH(R^{33})(R^{34})$ 、 $-SOR^{32}$ 、 $-SO_2R^{32}$ であり、ここで R^{32} 、 R^{33} 及び R^{34} は上述の通りである。特に R^1 はニトロを表しうる。特に、 R^{32} は水素を表しうる。

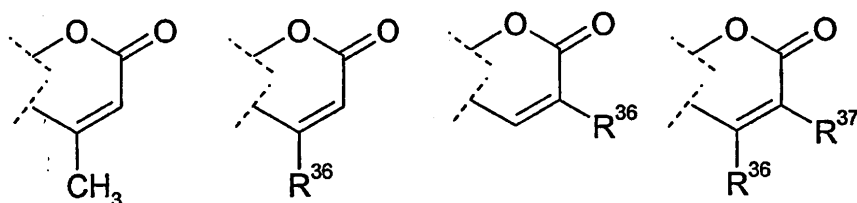
20

【0051】

式 I の化合物に関連する上述の実施態様の任意のものにおいて、 R^{33} 及び R^{34} は互いに独立してハロゲン、 $-CHO$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SOH$ 、 $-SO_2H$ を表す。

式 I の化合物に関連する上述の実施態様の任意のものにおいて、 R^2 は、 $C(X)_3$ 、アルキル、ニトロ、ハロゲン、アルキル-O-、又はアルキル-C(O)-を表し、ここで X はハロゲンである。特に、 R^2 は、アルキル、例えば C_{1-6} -アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル及びヘキシル、特にメチルを表しうる。 R^2 は、またアルキル-O-、例えば C_{1-6} -アルキル-O-、例えばアルキルがメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル及びヘキシル、特にメチルから選択されるものを表しうる。 R^2 は、またアルキル-C(O)-、例えば C_{1-6} -アルキル-C(O)-、例えばアルキルがメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル及びヘキシル、特にメチルから選択されるものを表しうる。 R^2 は、またアルキル-C(O)-O-、例えば C_{1-6} -アルキル-C(O)-O-、例えばアルキルがメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル及びヘキシル、特にメチルから選択されるものを表しうる。 R^2 はまた $C(X)_3$ を表し、ここで X はハロゲン、例えばクロロ又はフルオロである。 R^2 及び R^3 は、共同してジラジカル

30



40

を形成し、ここで、 R^{36} 及び R^{37} は互いに独立して水素、ハロゲン、 $C(X)_3$ 、ニトロ、シアノ、アルキル、アルキル-O-、アルキル-C(O)-、又はアリアルであり、ここで X はハロゲンである。特に、 R^{36} 及び / 又は R^{37} は水素を表しうる。

【0052】

式 I の化合物に関連する上述の実施態様の任意のものにおいて、 R^2 及び R^3 が共同してジラジカルを形成する実施態様を除いて、 R^3 は水素を表しうる。

50

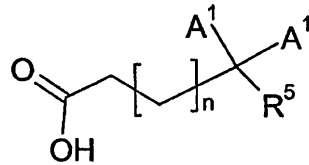
式 I の化合物に関連する上述の実施態様の任意のものにおいて、 R^4 は水素を表しうる。

特に、式 I の化合物は

4-メトキシ-2-ニトロフェノール、
4-ヒドロキシ-3-ニトロアセトフェノン、又は
7-ヒドロキシ-4-メチル-8-ニトロ-クロメン-2-オン
を含んでなるリストから選択することができる。

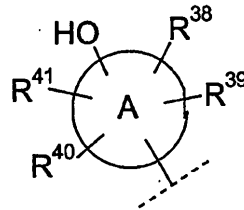
【0053】

本発明の一実施態様では、化合物は、一般式 (II)

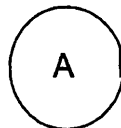


(II)

(上式中、 A^1 は



であり、ここで



はアリール又はヘテロアリールであり、

R^{38} は、ハロゲン、 $-CHO$ 、 $-CO_2R^{42}$ 、 $-COR^{42}$ 、 $-SO_3H$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SOR^{42}$ 、又は $-SO_2R^{42}$ であり、ここで、 R^{42} は水素又はアルキルであり； R^{38} はヒドロキシル基が結合している炭素原子に隣接した炭素原子に結合しており；

R^{39} 、 R^{40} 及び R^{41} は互いに独立して水素、アルキル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、アルキル-O-、アルキル-C(O)-、アルキル-C(O)-O-、又はアリールであり；

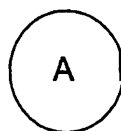
R^5 は水素又はアルキルであり；

n は 0 から 10 の整数である)

のもの又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグである。

【0054】

式 I に関する発明の一実施態様では、



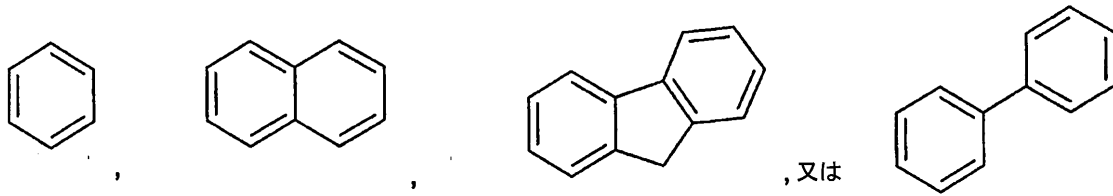
はアリール、例えば

10

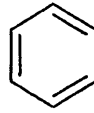
20

30

40



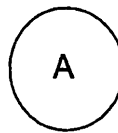
であり、特に



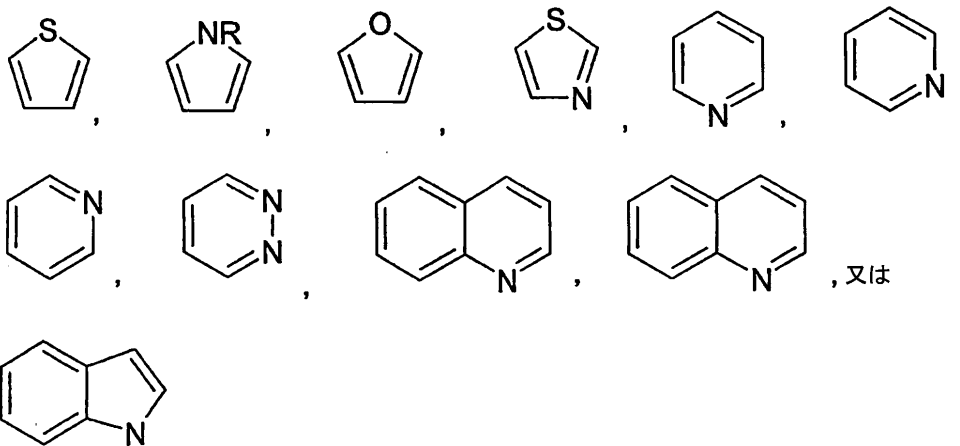
10

である。

式 I I の化合物に関する発明の他の実施態様では、



はヘテロアリール、例えば



20

30

を表す。

【0055】

式 I I の化合物に関連する上述の実施態様の任意のものにおいて、 R^{38} は、ハロゲン、 $-CHO$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SOH$ 、又は $-SO_2H$ 、特にニトロを表しうる。

式 I I の化合物に関連する上述の実施態様の任意のものにおいて、 R^{39} 、 R^{40} 及び R^{41} の少なくとも一つ、又は少なくとも二つ、又は全てが水素を表す。

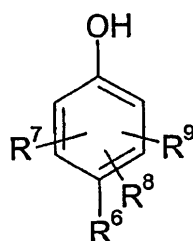
40

式 I I の化合物に関連する上述の実施態様の任意のものにおいて、 n は 0 から 6 の整数、例えば 0 から 2 の整数、例えば 1 又は 2、特に 1 を表しうる。

特に、式 I I の化合物は、4,4-ビス-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)-吉草酸からなるリストから選択されうる。

【0056】

本発明の一実施態様では、使用される化合物は、一般式 (I I I)



(III)

10

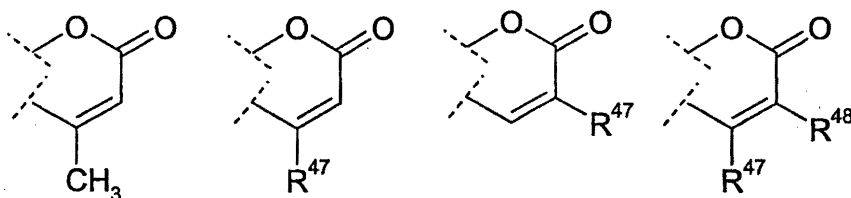
(上式中、

R^6 は、ハロゲン、 $-CHO$ 、 $-CO_2 R^{43}$ 、 $-COR^{43}$ 、 $-SO_3 H$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CH=CH-R^{44}$ 、 $-C(R^{44})(R^{45})$ 、 $-SOR^{43}$ 、 $-SO_2 R^{43}$ 、又はハロゲン、 $-CHO$ 、 $-CO_2 R^{43}$ 、 $-COR^{43}$ 、 $-SO_3 H$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CH=CH-R^{44}$ 、 $-C(R^{44})(R^{45})$ 、 $-SOR^{43}$ 、 $-SO_2 R^{43}$ から選択される1ないし5の置換基で置換されたアリールであり、ここで、 R^{43} は水素又はアルキルであり； R^{44} 及び R^{45} は互いに独立してハロゲン、 $-CHO$ 、 $-CO_2 R^{46}$ 、 $-COR^{46}$ 、 $-SO_3 H$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SOR^{46}$ 、 $-SO_2 R^{46}$ であり、ここで R^{46} は水素、アルキル又はアリールであり；

20

R^7 は、アルキル、ニトロ、ハロゲン、アルキル-O-、アルキル-C(O)-、又はアルキル-C(O)-O-であり； R^8 及び R^9 は互いに独立して、水素、アルキル、ニトロ、ハロゲン、アルキル-O-、アルキル-C(O)-、アルキル-C(O)-O-、又はアリールであり；
又は

R^7 及び R^8 は、共同してジラジカル



30

を形成し、ここで、 R^{47} 及び R^{48} は互いに独立して水素、アルキル、ニトロ、ハロゲン、アルキル-O-、アルキル-C(O)-、又はアルキル-C(O)-O-であり、ここで2個の原子は隣接する炭素原子に結合しており；

R^9 は水素、アルキル、ニトロ、ハロゲン、アルキル-O-、又はアルキル-C(O)-である)

のものであるか、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグである。

【0057】

式IIIの化合物に関する本発明の一実施態様において、 R^6 は、ハロゲン、 $-CHO$ 、 $-CO_2 R^{43}$ 、 $-COR^{43}$ 、 $-SO_3 H$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CH=CH-R^{44}$ 、 $-C(R^{44})(R^{45})$ 、 $-SOR^{43}$ 、 $-SO_2 R^{43}$ を表す。特に、 R^{43} は水素を表し得、又は R^{44} 及び R^{45} は互いに独立してハロゲン、 $-CHO$ 、 $-CO_2 H$ 、 $-COH$ 、 $-SO_3 H$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SOH$ 、 $-SO_2 H$ を表しうる。

40

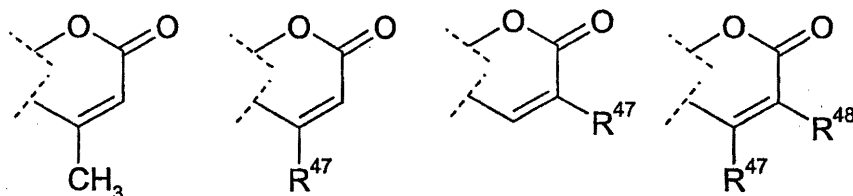
式IIIの化合物に関連する上述の実施態様の任意のものにおいて、 R^6 はシアノ又はニトロを表し得、特にニトロである。

式IIIの化合物に関連する上述の実施態様の任意のものにおいて、 R^7 は、アルキル、ニトロ、ハロゲン、アルキル-O-、又はアルキル-C(O)-を表しうる。特に、 R^7 は、アルキル、例えば C_{1-6} -アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル

50

、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、又は1,1-ジメチルプロピル、特にメチルを表しうる。特に、 R^7 は、またアルキル-O-、例えば C_{1-6} -アルキル-O-、例えばアルキルがメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル及びヘキシル、特にメチルから選択されるものを表しうる。特に、 R^7 は、またアルキル-C(O)-、例えば C_{1-6} -アルキル-C(O)-、例えばアルキルがメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル及びヘキシル、特にメチルから選択されるものを表しうる。特に、 R^7 は、またアルキル-C(O)-O-、例えば C_{1-6} -アルキル-C(O)-O-、例えばアルキルがメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル及びヘキシル、特にメチルから選択されるものを表しうる。 R^7 及び R^8 は、共同してジラジカル

10



を形成し得、ここで、 R^{47} 及び R^{48} は互いに独立して水素、アルキル、ニトロ、ハロゲン、アルキル-O-、アルキル-C(O)-、又はアルキル-C(O)-O-である。特に、 R^{47} 及び R^{48} は水素を表しうる。

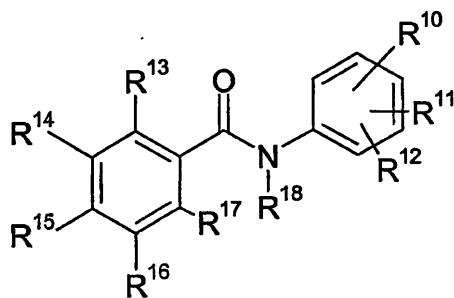
20

式IIIの化合物に関する一実施態様では、 R^8 は水素を表しうる。

式IIIの化合物に関連する上述の実施態様の任意のものにおいて、 R^9 は水素を表しうる。

【0058】

本発明の一実施態様では、使用される化合物は、式(IV)



(IV)

30

(上式中、

R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は互いに独立して、水素、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、アルキル-S-、 SO_y -、 R^{49} -O-、 $N(R^{50})(R^{51})$ -、アルキル、ハロゲン、又はアリーール-S-であり、ここで、

y は1又は2の整数であり；

40

R^{49} 、 R^{50} 及び R^{51} は互いに独立して水素又はアルキルであり；

ここで R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} の少なくとも一つは水素とは異なり；

かつ

R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} は互いに独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、又はアルキル、アリーール、アリーール-S-、又はヘテロアリーールで、ハロゲンで置換されていてもよいものであり；

又は

R^{13} 及び R^{14} は共同して、ヒドロキシ、メチル、ハロゲン、 CF_3 、アルキル-O-、ニトロ、及びシアノからなる群から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい縮合芳香環系をベンゼン環と共に形成する共役アルケニレンを形成し；

50

R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} は互いに独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロゲン、又はハロゲンで置換されていてもよいアルキルであり、

又は

R^{14} 及び R^{15} は共同して、ヒドロキシ、メチル、ハロゲン、 CF_3 、アルキル-O-、ニトロ、及びシアノからなる群から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい縮合芳香環系をベンゼン環と共に形成する共役アルケニレンを形成し；

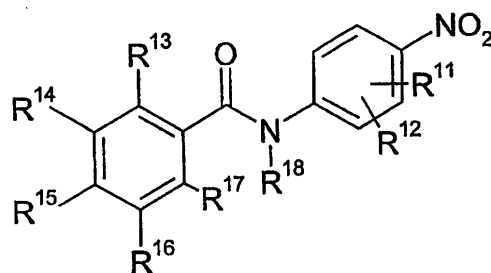
R^{13} 、 R^{16} 及び R^{17} は互いに独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロゲン、又はハロゲンで置換されていてもよいアルキル、アリール又はヘテロアリールであり； R^{18} は水素である)

のものであるか、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグである。特に R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} の少なくとも2つが水素とは異なる。特に、 R^{10} はニトロを表す。

10

【0059】

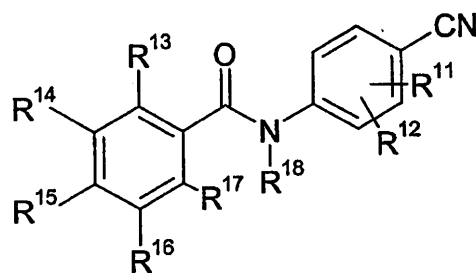
式IVの化合物に関連する上述の実施態様の任意のものにおいて、 R^{10} はニトロを表しうる。特に化合物は式IVa



(IVa)

20

(上式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 及び R^{18} は上述の通りである)のものでありうる。 R^{10} はまたシアノを表すことができ、特に化合物は式IVb



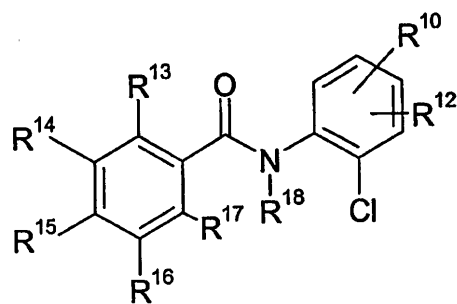
(IVb)

30

(上式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 及び R^{18} は上述の通りである)のものでありうる。

40

式IVの化合物に関連する上述の請求項の任意のものにおいて、 R^{11} はハロゲン、例えばクロロを表すことができ、特に化合物は式IVc



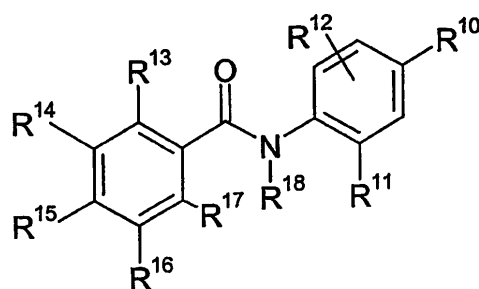
(IVc)

10

(上式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 及び R^{18} は上述の通りである)のものでありうる。

【0060】

他の実施態様では、式IVの化合物は式IVd



(IVd)

20

(上式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 及び R^{18} は上述の通りであるが、但し R^{10} と R^{11} は水素とは異なる)のものでありうる。特に、 R^{10} はニトロ又はシアノを表すことができる。特に、 R^{11} はハロゲン、例えばクロロを表しうる。特に、 R^{12} は水素を表しうる。

式IVの化合物に関連する上述の実施態様の任意のものにおいて、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} の少なくとも一つ、例えば少なくとも二つは水素とは異なりうる。特に、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} の少なくとも一つはヒドロキシである。特に、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} の少なくとも一つはアルキル、例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えばネオペンチル、アダマンチル、tert-ブチル、1-メチルシクロペンチル、シクロプロイル、シクロブチル、イソプロピル、又は1,1-ジメチルプロピル、特にメチルを表しうる。特に、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} の少なくとも一つはハロゲンで置換されたアルキル、例えば R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} の少なくとも一つ、例えば少なくとも二つはトリフルオロメチルである。特に、 R^{17} は、アルキル、例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えばネオペンチル、アダマンチル、tert-ブチル、イソプロピル、又は1,1-ジメチルプロピル、特にイソプロピル、tert-ブチル又はメチルである。特に、 R^{13} はヒドロキシである。特に、 R^{14} はアルキル、例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えばネオペンチル、アダマンチル、tert-ブチル、イソプロピル、又は1,1-ジメチルプロピル、特にイソプロピル、tert-ブチル又はメチルである。特に、 R^{14} はアリール-S-、例えばフェニル-S-である。特に、 R^{14} はトリフルオロメチルである。特に、 R^{14} 及び R^{16} はトリフルオロメチルである。

30

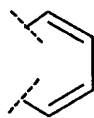
40

【0061】

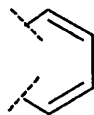
式IVの化合物に関連する他の実施態様において、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} の少なくとも二つは水素とは異なりうる。特に、 R^{13} 及び R^{14} は共同して、ヒドロキシ、メチル、ハロゲン、 CF_3 、アルキル-O-、ニトロ、及びシアノからなる群から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい縮合芳香環系をベンゼン環と

50

共に形成する共役 C_{3-5} -アルケニレンを形成する。特に、 R^{13} と R^{14} は共同して、ヒドロキシ、メチル、ハロゲン、 CF_3 、アルキル-O-、ニトロ、及びシアノからなる群から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい



を形成する。特に、 R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} は全て水素である。特に、 R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} の少なくとも一つ、例えば少なくとも二つは水素と異なり、例えば R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} の少なくとも一つはヒドロキシである。特に、 R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} の少なくとも一つはアルキル、例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えばネオペンチル、アダマンチル、tert-ブチル、イソプロピル、又は1,1-ジメチルプロピル、アリール又はヘテロアリールでハロゲンで置換されていてもよいものである。特に、 R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} の少なくとも一つ、例えば少なくとも二つは、ハロゲンで置換された C_{1-6} -アルキル、例えばトリフルオロメチルである。特に、 R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} の少なくとも一つはメチルである。特に、 R^{17} はアルキル、例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えばネオペンチル、アダマンチル、tert-ブチル、イソプロピル、又は1,1-ジメチルプロピル、特にイソプロピル、tert-ブチル又はメチルである。特に、 R^{14} 及び R^{15} は、共同して、ヒドロキシ、メチル、ハロゲン、 CF_3 、アルキル-O-、ニトロ、及びシアノからなる群から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい縮合芳香環系をベンゼン環と共に形成する共役 C_{3-5} -アルケニレンを形成し、その例には、 R^{14} 及び R^{15} は、ヒドロキシ、メチル、ハロゲン、 CF_3 、アルキル-O-、ニトロ、及びシアノからなる群から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい



を形成する化合物が含まれる。特に、 R^{13} 、 R^{16} 及び R^{17} は全て水素である。特に、 R^{13} 、 R^{16} 及び R^{17} の少なくとも一つ、例えば少なくとも二つは水素とは異なる。特に、 R^{13} 、 R^{16} 及び R^{17} の少なくとも一つはヒドロキシルであるか、又は R^{13} 、 R^{16} 及び R^{17} の少なくとも一つはアルキル、例えば C_{1-6} -アルキル、アリール又はヘテロアリールで、ハロゲンで置換されていてもよいものである。上記アルキルに含まれる特定の例は、ネオペンチル、アダマンチル、tert-ブチル、イソプロピル、又は1,1-ジメチルプロピル、又はハロゲンで置換された C_{1-6} -アルキル、例えばトリフルオロメチルである。特に、 R^{13} 、 R^{16} 及び R^{17} の少なくとも二つはトリフルオロメチルである。特に、 R^{13} 、 R^{16} 及び R^{17} の少なくとも一つはメチルである。特に、 R^{17} はアルキル、例えば C_{1-6} -アルキル、例えばネオペンチル、アダマンチル、tert-ブチル、イソプロピル、又は1,1-ジメチルプロピル、特にイソプロピル、tert-ブチル又はメチルである。特に、 R^{13} はヒドロキシである。

【0062】

式IVの化合物に関連する上述の実施態様の任意のものにおいて、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} は全て水素でありうる。

式IV21の化合物に関連する上述の実施態様の任意のものにおいて、 R^{18} は水素を表しうるか、又は R^{18} はアルキル、例えば C_{1-6} -アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル及びヘキシル、特にメチルを表しうる。

式IVに係る化合物の特定の例には、

tert-ブチル-5-クロロ-N-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-2-ヒドロキシ-6-メチルベンズアミド、

N-1-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3,5-ジ(トリフルオロメチル)ベ

ンズアミド、

N-(4-シアノフェニル)ベンズアミド、

2'-クロロ-1-ヒドロキシ-4'-ニトロ-2-ナフタニリド、

N-(2-クロロ-4-プロモフェニル)-5-プロモサリチルアニリド、

N-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-3-tert-ブチル-6-メチルサリチルアニリド、

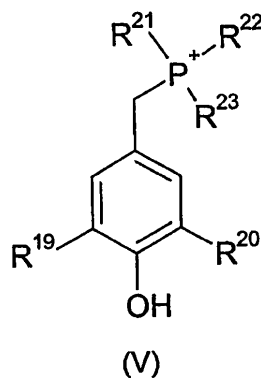
3,6-ジニトロカルバゾール、又は

N-(3-シアノ-4-フェニルスルファニル-フェニル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

が含まれる。

【0063】

本発明の一実施態様では、使用される化合物は、式(V)



(上式中、 R^{19} 及び R^{20} は互いに独立してアルキルであり；

R^{21} 、 R^{22} 及び R^{23} は互いに独立して、アルキル、シクロアルキル、又はアリールである)

のものであるか、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグである。

式Vの化合物に関連する一実施態様では、 R^{19} 及び R^{20} は互いに独立して C_{1-6} -アルキル、例えばネオペンチル、アダマンチル、tert-ブチル、イソプロピル、又は1,1-ジメチルプロピル、特にイソプロピル又はtert-ブチルである。

式Vの化合物に関連する本発明の上記実施態様の任意のものにおいて、 R^{21} 、 R^{22} 及び R^{23} は互いに独立して、 C_{1-12} -アルキル、 C_{3-8} -シクロアルキル、又はアリール、特にアリールを表しうる。特に、 R^{21} 、 R^{22} 及び R^{23} の少なくとも一つ、例えば全てがフェニルである。 R^{21} 、 R^{22} 及び R^{23} はまた互いに独立してシクロアルキル、例えば C_{3-8} -シクロアルキルを表しうる。特に、 R^{21} 、 R^{22} 及び R^{23} の少なくとも一つ、例えば全てはシクロヘキシルを表す。 R^{21} 、 R^{22} 及び R^{23} はまた互いに独立してアルキル、例えば C_{1-12} -アルキル、例えば C_{1-8} -アルキル、例えば C_{1-6} -アルキルを表しうる。特に、 R^{21} 、 R^{22} 及び R^{23} の少なくとも一つ、例えば全てはヘプチル又はオクチルを表す。

式Vに係る化合物の特定の例には、

臭化(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジル)トリフェニルホスホニウム、

臭化(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジル)トリシクロヘキシルホスホニウム

臭化(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジル)トリブチルホスホニウム、又は

臭化(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジル)トリオクチルホスホニウム

が含まれる。

【0064】

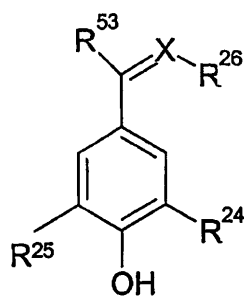
本発明の一実施態様では、使用される化合物は、式(VI)

10

20

30

40



(VI)

10

(上式中、

R^{24} 及び R^{25} は互いに独立してアルキル又はシクロアルキルであり；

X は、 $=C(R^{52})-$ であり、ここで、

R^{52} は水素、シアノ、ニトロ、アルキル- $S(O)_2-$ 、テトラゾール、アルキル- $S-$ 、アルキル- $C(O)-$ 、又はアルキル- $O-C(O)-$ 、ハロゲン、ハロアルキル、 $(R^{53})_2-N-C(O)-$ 、 $-P(O)(O-R^{53})_2$ 、アリール、ヘテロアリールであり、ここで上記アリール及びヘテロアリールはニトロ、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、 $-C(O)-R^{53}$ 、 $-C(O)-O-R^{53}$ 、 $-C(O)-N-(R^{53})_2$ 、 $-S(O)_2-O-R^{53}$ 、 $-S(O)-R^{53}$ 、 $-S(O)_2-R^{53}$ 、 $-S(O)_2-N-(R^{53})_2$ 、又は $-O-R^{53}$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく、ここで

R^{53} は水素、又はハロゲンで置換されていてもよいアルキル又はフェニルであり；

R^{26} はシアノ、ニトロ、 $R^{54}-S(O)_2-$ 、テトラゾール、アルキル- $C(O)-$ 、又はアルキル- $O-C(O)-$ 、ハロアルキル、 $-S(O)-$ アルキル、 $-S(O)_2-O-$ アルキル、 $-S(O)_2-N-(R^{54})_2$ 、 $-C(O)-N(R^{54})_2$ であり、ここで

R^{54} は水素、又はハロゲンで置換されていてもよいアルキル又はフェニルであり；

又は

X は $=N-$ であり、

R^{26} はシアノ、ニトロ、 $R^{54}-S(O)_2-$ 、アルキル- $C(O)-$ 、アルキル- $O-C(O)-$ 、又は



であり、ここで、

R^{54} は、水素、又はハロゲンで置換されていてもよいアルキル又はフェニルであり

；

R^{55} 及び R^{56} は、互いに独立してシアノ、ニトロ、 $R^{57}-S(O)_2-$ 、アルキル- $C(O)-$ 、又はアルキル- $O-C(O)-$ であり、

R^{57} は水素、又はハロゲンで置換されていてもよいアルキル又はフェニルである

)

のものであるか、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグである。

【0065】

式VIの化合物に関する一実施態様では、 R^{24} 及び R^{25} は互いに独立してアルキル、例えば C_{1-6} -アルキル、例えばネオペンチル、アダマンチル、tert-ブチル、イソプロピル、又は1,1-ジメチルプロピル、特にtert-ブチル、イソプロピル又はシクロアルキルを表す。 R^{24} 及び R^{25} はまた互いに独立して C_{3-8} -シクロアルキルを表しうる。

50

式 V I の化合物の特定の例には、

2-シアノ-3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-アクリル酸エチルエステル、

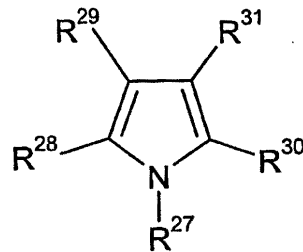
2-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-マロン酸ジエチルエステル、

2-アミノ-S-[(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジリドン)-アミノ]-ブタ-2-エンジニトリル、又は

2-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-インダン-1,3-ジオンが含まれる。

【0066】

本発明の他の実施態様では、使用される化合物は、一般式 (VII)



(VII)

(上式中、

R^{27} は水素又はアルキル-O-CH₂-であり；

R^{28} 及び R^{29} は互いに独立して、水素、ハロゲン、ジシアノビニル、シアノ、ニトロ、ジニトロビニル、ハロゲンで置換されていてもよいアルキル、又はハロゲン、ジシアノビニル、シアノ、ニトロ、及びジニトロビニルからなる群から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいアリールであり、

又は

R^{28} 及び R^{29} は共同して、ハロゲン、C₁₋₆-アルキル、ジシアノビニル、シアノ、ニトロ、及びジニトロビニルからなる群から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいベンゼン環を形成し；

かつ

R^{30} は、ハロゲン、ジシアノビニル、シアノ、ニトロ、ジニトロビニル、ハロゲンで置換されていてもよいアルキル、又はハロゲン、ジシアノビニル、シアノ、ニトロ、及びジニトロビニルからなる群から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいアリールであり；

R^{31} は、水素、ハロゲン、ジシアノビニル、シアノ、ニトロ、ジニトロビニル、ハロゲンで置換されていてもよいアルキル、又はハロゲン、ジシアノビニル、シアノ、ニトロ、及びジニトロビニルからなる群から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいアリールであり；

又は

R^{30} 及び R^{31} は共同して、ハロゲン、C₁₋₆-アルキル、ジシアノビニル、シアノ、ニトロ、及びジニトロビニルからなる群から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいベンゼン環を形成する)

のものであるか、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はプロドラッグである。

【0067】

式 VII の化合物に関する一実施態様では、 R^{27} は水素又は C₁₋₆-アルキル-O-CH₂-、例えば H₃C-CH₂-O-CH₂-である。特に、 R^{27} は水素を表しうる。特に、 R^{27} は C₁₋₆-アルキル-O-CH₂-を表しうる。

式 VII の化合物に関連する上記実施態様の任意のものにおいて、 R^{28} 及び R^{29} は互いに独立して水素、ハロゲン、ジシアノビニル、シアノ、ニトロ、ジニトロビニル、ハ

10

20

30

40

50

ロゲンで置換されていてもよいアルキル、又はハロゲン、ジシアノビニル、シアノ、ニトロ、及びジニトロビニルからなる群から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいアリールを表しうる。特に、 $R^{2,8}$ 及び $R^{2,9}$ は互いに独立してハロゲン、シアノ、ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} -アルキル、又はハロゲン、ジシアノビニル、シアノ、ニトロ、及びジニトロビニルからなる群から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいアリールを表しうる。特に、 $R^{2,8}$ 及び $R^{2,9}$ の少なくとも一つはハロゲンで置換された C_{1-6} -アルキル、例えばトリフルオロメチルである。特に、 $R^{2,8}$ 及び $R^{2,9}$ の少なくとも一つは C_{1-6} -アルキル、例えばエチル又はメチルである。特に、 $R^{2,8}$ 及び $R^{2,9}$ の少なくとも一つはハロゲン又はシアノである。特に、 $R^{2,8}$ 及び $R^{2,9}$ の少なくとも一つはアリール、例えばハロゲン、ジシアノビニル、シアノ、ニトロ、及びジニトロビニルからなる群から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいフェニルである。 $R^{2,8}$ 及び $R^{2,9}$ はまた共同して、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、ジシアノビニル、シアノ、ニトロ、及びジニトロビニルからなる群から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいベンゼン環を形成し、特に該ベンゼン環は未置換か置換されている。 $R^{3,0}$ 及び $R^{3,1}$ はまた共同して、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、ジシアノビニル、シアノ、ニトロ、及びジニトロビニルからなる群から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいベンゼン環を形成し、特に該ベンゼン環は置換か未置換である。 $R^{3,0}$ は、また、ハロゲンで置換されていてもよいアルキル、又はハロゲン、ジシアノビニル、シアノ、ニトロ、及びジニトロビニルからなる群から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいアリールを表し得、特に置換基はハロゲンである。特に、 $R^{3,0}$ はアルキル、例えばハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} -アルキル、例えばメチル又はトリフルオロメチルである。 $R^{3,0}$ はまたアリール、例えば、ハロゲン、ジシアノビニル、シアノ、ニトロ、及びジニトロビニルからなる群から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいフェニルを表しうる。特に、 $R^{3,1}$ は水素、ジシアノビニル、シアノ、ジニトロビニル、又はアリール、例えばハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} -アルキルである。 $R^{3,1}$ の特定の例には水素、ジシアノビニル、シアノ、ジニトロビニル又はメチルが含まれる。

10

20

【0068】

式VIIに係る化合物の特定の例には、

2-[[2-(4-クロロフェニル)-1H-インドール-3-イル]メチレン]マロノニトリル、
 2-(4-クロロフェニル)-インドール、
 2,3-ジメチル-5-シアノ-7-エチルインドール、又は
 4-ブromo-2-(4-クロロフェニル)-1-エトキシメチル-5-トリフルオロメチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル
 が含まれる。

30

一実施態様では、本発明は式I-VIIの任意のものに係る化合物を提供する。

本発明に係る使用又は方法では、化合物はまた任意の好適な比率で一又は複数の更なる活性物質と組み合わせて投与することができる。そのような更なる活性剤は、抗糖尿病薬、抗脂質血症薬、抗肥満薬、抗高血圧薬、及び糖尿病により生じるか、それに伴う合併症を治療するための薬剤から選択することができる。

40

【0069】

適切な抗糖尿病薬には、インスリン、出典明示によりここに取り込まれる国際公開第98/08871号(ノボ・ノルディスク・エー/エス)に開示されているものなどのGLP-1(グルカゴン様ペプチド-1)誘導体、並びに経口活性な低血糖薬が含まれる。

適切な経口活性な低血糖薬には、好ましくは、イミダゾリン、スルホニル尿素、ピグアニド、メグリチニド、オキサジアゾリジンジオン、チアゾリジンジオン、インスリン増感剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤、膵臓細胞のATP依存カリウムチャンネルに作用する薬剤、例えば出典明示によりここに取り込まれる国際公開第97/26265号、国際公開第99/03861号及び国際公開第00/37474号(ノボ・ノルディスク・エー/エス)に開示されているものなどのカリウムチャンネルオープナー、オルミチグリニド

50

などのカリウムチャンネルオープナー、ナテグリニド又はB T S - 6 7 5 8 2などのカリウムチャンネルブロッカー、全てが出典明示によりここに取り込まれる国際公開第99/01423号及び国際公開第00/39088号(ノボ・ノルディスク・エー/エス及びAgouron Pharmaceuticals, Inc)に開示されているものなどのグルカゴンアンタゴニスト、出典明示によりここに取り込まれる国際公開第00/42026号(ノボ・ノルディスク・エー/エス及びAgouron Pharmaceuticals, Inc)に開示されているものなどのGLP-1アゴニスト、DPP-IV(ジペプチジルペプチダーゼ-IV)阻害剤、PTPアーゼ(タンパク質チロシンホスファターゼ)阻害剤、グルコキナーゼ活性化因子、例えばホフマン・ラ・ロシュの国際公開第02/08209号に記載されたもの、糖新生及び/又は糖原分解の刺激に関する肝臓酵素の阻害剤、グルコース取り込み調節剤、GSK-3(グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3)阻害剤、抗高脂質血症薬及び抗脂質血症薬などの脂質代謝を調節する化合物、食物摂取を低下させる化合物及びPPAR(ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体)及びALRT-268、LG-1268又はLG-1069などのRXR(レチノイドX受容体)アゴニストが含まれる。

【0070】

本発明の使用と方法の一実施態様では、当該化合物は、インスリン又はインスリン類似体と組み合わせて投与されうる。

本発明の使用と方法の一実施態様では、当該化合物は、スルホニル尿素、例えばトルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、グリベンクラミド、グリピジド、グリメピリド、グリカジド又はグリブリドと組み合わせて投与されうる。

本発明の使用と方法の一実施態様では、当該化合物は、ビグアニド、例えばメトホルミンと組み合わせて投与されうる。

本発明の使用と方法の一実施態様では、当該化合物は、メグリチニド、例えばレパグリニド又はセナグリニド/ナテグリニドと組み合わせて投与されうる。

本発明の使用と方法の一実施態様では、当該化合物は、チアゾリジンジオンインスリン増感剤、例えばトログリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、イサグリタゾン、ダルグリタゾン、エングリタゾン、CS-011/CI-1037もしくはT174又は出典明示によりここに取り込まれる国際公開第97/41097号(DRF-2344)、国際公開第97/41119号、国際公開第97/41120号、国際公開第00/41121号及び国際公開第98/45292号(Dr. Reddy's Research Foundation)に開示されている化合物と組み合わせて投与されうる。

【0071】

本発明の使用と方法の一実施態様では、当該化合物は、インスリン増感剤、例えばGI262570、YM-440、MCC-555、JTT-501、AR-H039242、KRP-297、GW-409544、CRE-16336、AR-H049020、LY510929、MBX-102、CLX-0940、GW-501516、又は出典明示によりここに取り込まれる国際公開第99/19313号(NN622/DRF-2725)、国際公開第00/50414号、国際公開第00/63191号、国際公開第00/63192号、国際公開第00/63193号(Dr. Reddy's Research Foundation)及び国際公開第00/23425号、国際公開第00/23415号、国際公開第00/23451号、国際公開第00/23445号、国際公開第00/23417号、国際公開第00/23416号、国際公開第00/63153号、国際公開第00/63196号、国際公開第00/63209号、国際公開第00/63190号及び国際公開第00/63189号(ノボ・ノルディスク・エー/エス)に開示されている化合物と組み合わせて投与されうる。

【0072】

本発明の使用と方法の一実施態様では、当該化合物は、-グルコシダーゼ阻害剤、例えばヴォグリボーズ(voglibose)、エミグリテート(emigliate)

、ミグリトール又はアカルボースと組み合わせて投与されうる。

本発明の使用と方法の一実施態様では、当該化合物は、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、例えば国際公開第97/09040号(ノボ・ノルディスク・エー/エス)に記載されている化合物と組み合わせて投与されうる。

本発明の使用と方法の一実施態様では、当該化合物は、グルコキナーゼ活性化因子と組み合わせて投与されうる。

本発明の使用と方法の一実施態様では、当該化合物は、膵臓細胞のATP依存性カリウムチャンネルに作用する薬剤、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリピジド、グリカジド、BTS-67582又はレパグリニドと組み合わせて投与されうる。

本発明の使用と方法の一実施態様では、当該化合物は、ナテグリニドと組み合わせて投与されうる。 10

【0073】

本発明の使用と方法の一実施態様では、当該化合物は、抗高脂質血症薬又は抗脂質血症薬、例えばコレステラミン、コレステポール、クロフィブラート、ゲムフィブロジル、ロバスタチン、プラバスタチン、シムバスタチン、プロブコール又はデキストロチロキシソと組み合わせて投与されうる。

本発明の使用と方法の一実施態様では、当該化合物は、一を越える上述の化合物と組み合わせて投与されうる。例えばメトホルミンとグリブライドなどのスルホニル尿素；スルホニル尿素とアカルボース；ナテグリニドとメトホルミン；アカルボースとメトホルミン；スルホニル尿素、メトホルミン及びトログリタゾン；インスリンとスルホニル尿素；インスリンとメトホルミン；インスリン、メトホルミン及びスルホニル尿素；インスリンとトログリタゾン；インスリンとロバスタチン等々である。 20

本発明の使用と方法の一実施態様では、当該化合物は、一又は複数の抗肥満薬又は食欲調節剤と組み合わせて投与されうる。

【0074】

このような薬剤は、CART(コカインアンフェタミン調節転写産物)アゴニスト、NPY(神経ペプチドY)アンタゴニスト、MC3(メラノコルチン3)アゴニスト、MC4(メラノコルチン4)アゴニスト、オレキシンアンタゴニスト、TNF(腫瘍壊死因子)アゴニスト、CRF(副腎皮質刺激ホルモン放出因子)アゴニスト、CRFBP(副腎皮質刺激ホルモン放出因子結合タンパク質)アンタゴニスト、ウロコルチンアゴニスト、CL-316243、AJ-9677、GW-0604、LY362884、LY377267又はAZ-40140などの3アドレナリン作動性アゴニスト、MSH(メラニン細胞刺激ホルモン)アゴニスト、MCH(メラニン細胞濃縮ホルモン)アンタゴニスト、CCK(コレシストキニン)アゴニスト、セロトニン再取り込み阻害剤(フルオキセチン、セロキサート又はシタロプラム)、セロトニン及びノルエピネフリン再取り込み阻害剤、5HT(セロトニン)アゴニスト、ボンベシンアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、成長ホルモン、プロラクチン又は胎盤性ラクトゲンなどの成長因子、成長ホルモン放出化合物、TRH(サイレオトロピン(thyreotropin)放出ホルモン)アゴニスト、UCP2又は3(脱共役タンパク質2又は3)調節剤、レプチンアゴニスト、DA(ドーパミン)アゴニスト(プロモクリプチン、ドブレキシソ)、リパーゼ/アミラーゼ阻害剤、PPAR調節剤、RXR調節剤、TRアゴニスト、アドレナリン作動性CNS刺激剤、AGRP(アグーチ関連タンパク質)阻害剤、出典明示によりここに取り込まれる国際公開第00/42023号、国際公開第00/63208号及び第00/64884号に開示されているものなどのH3ヒスタミンアンタゴニスト、エキセンジン(exendin)-4、GLP-1アゴニスト及び毛様体神経栄養因子からなる群から選択することができる。更なる抗肥満薬は、プロピオン(抗うつ薬)、トピラメート(向精神薬)、エコピパム(ドーパミンD1/D5アンタゴニスト)、ナルトレキソン(オピオイドアンタゴニスト)、及びペプチドYY₃₋₃₆(Batterham等 Nature 418, 650-654 (2002))である。 30 40

【0075】

一実施態様では、抗肥満薬はレプチンである。 50

一実施態様では、抗肥満薬はペプチド YY_{3-36} である。

一実施態様では、抗肥満薬は、セロトニン及びノルエピネフリン再取り込み阻害剤、例えば、シブトラミンである。

一実施態様では、抗肥満薬は、リパーゼ阻害剤、例えばオルリスタットである。

一実施態様では、抗肥満薬は、アドレナリン作動性CNS刺激薬、例えばデキサメフェタミン(dexamphetamine)、アンフェタミン、フェンテルミン、マチンドールフェンジメトラジン、ジエチルプロピオン、フェンフルラミン又はデキスフェンフルラミンである。

更に、本発明の使用と方法の一実施態様では、当該化合物は、一又は複数の抗高血圧薬と組み合わせて投与されうる。抗高血圧薬の例は、アルプレノロール、アテノロール、チモロール、ピンドロール、プロプラノロール及びメトプロロールなどのブロッカー、ベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプリル(fosinopril)、リシノプリル、キナプリル及びラミプリルなどのACE(アンギオテンシン転換酵素)阻害剤、ニフェジピン、フェロジピン、ニカルジピン、イスラジピン(isradipine)、ニモジピン、ジルチアゼム及びベラパミルなどのカルシウムチャンネルブロッカー、及びドキサゾシン、ウラピジル、プラゾシン及びテラゾシンなどのブロッカーである。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19版, Gennaro編, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995を更に参照することができる。

10

【0076】

ダイエット及び/又は運動と共に本発明に係る化合物と、上述の化合物の一又は複数と、場合によっては一又は複数の活性物質の任意の適切な組合せも本発明の範囲内と考えられると、理解されるべきである。

20

本発明はまた一又は複数の薬学的に許容可能な担体又は賦形剤と共に、本発明に係る使用の任意のものに適した少なくとも一の化合物を活性成分として、好ましくは薬理的に有効な量、より好ましくは治療的に有効な量で含有する医薬組成物を提供する。

医薬組成物は、好ましくは、上述の使用の何れかに適した化合物を、約0.005mgから約1000mg、好ましくは約0.1mgから約500mg、特に好ましくは約0.5mgから約200mg含有する単位投薬形態である。

【0077】

医薬組成物

本発明に使用される化合物は、単独で又は薬学的に許容できる担体又は賦形剤と組み合わせて、一回用量又は複数回用量で投与することができる。本発明による医薬組成物は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20版 Gennaro編, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995に開示されているものなどの常套的技術に従って、薬学的に許容できる担体又は希釈剤並びに任意の他の既知のアジュバント及び賦形剤を用いて処方することができる。

30

医薬組成物は、特に、経口、直腸、鼻、肺、局所(口腔及び舌下を含む)、経皮、嚢内、腹腔内、膈及び非経口(皮下、筋肉内、くも膜下、静脈内及び皮内)経路などの任意の適切な経路による投与用に製剤化することができ、経口経路が好ましい。好ましい経路は、治療される患者の全般の状態及び年齢、治療される症状の性質及び選択された活性成分に依存することは理解されるであろう。

40

【0078】

経口投与のための医薬組成物には、硬質又は軟質カプセル、錠剤、トローチ、糖衣錠、丸薬、ロゼンジ、粉末及び顆粒などの固形剤形が含まれる。適切ならば、これらは、腸溶コーティングなどのコーティングを用いて調製することもできるし、当該分野でよく知られている方法に従って徐放又は持続放出などの活性成分の制御放出をもたらすように製剤化することもできる。

経口投与のための液体剤形には、溶液、エマルション、水性又は油性懸濁液、シロップ及びエリキシルが含まれる。

非経口投与のための医薬組成物には、無菌水性及び非水性の注射可能な溶液、分散液、懸濁液又はエマルション並びに使用前に無菌の注射可能な溶液又は分散液に再構成される

50

無菌粉末が含まれる。デポー注入可能な製剤もまた本発明の範囲内であると考えられる。

他の適切な投与形態には、座薬、スプレー、軟膏、クリーム、ゲル、吸入薬、皮膚パッチ、インプラントなどが含まれる。

【0079】

典型的な経口用量は、1日当り約0.001から100mg/体重kg、好ましくは、1日当り約0.01から約50mg/体重kg、更に好ましくは、1日当り約0.05から約10mg/体重kgの範囲内であり、1から3回用量などの一又は複数回の用量で投与される。正確な用量は、投与の頻度及び方法、治療される患者の性別、年齢、体重及び全身状態、治療される状態の性質及び重症度並びに治療される随伴疾患及び当業者には明らかな他の因子に依存している。

10

製剤は、簡便には、当業者によく知られている単位剤形で提供することができる。1日に1から3回などの1日に一又は複数回経口投与するための通常の単位剤形は、0.05から約1000mg、好ましくは約0.1から約500mg、更に好ましくは約0.5mgから約200mgを含有しうる。

静脈内、くも膜下、筋肉内及び同様の投与などの非経口経路では、通常、用量は、経口投与で使用される用量の約半分程度である。

【0080】

本発明はまた例えば本発明に係る使用に適した化合物の薬学的に許容可能な塩を包含する。そのような塩には、薬学的に許容可能な酸付加塩、薬学的に許容可能な金属塩、アンモニウム塩及びアルキル化アンモニウム塩が含まれる。酸付加塩には、無機酸並びに有機酸の塩が含まれる。適切な無機酸の代表例には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硫酸、硝酸等が含まれる。適切な有機酸の代表例には、ギ酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、安息香酸、ケイ皮酸、クエン酸、フマル酸、グリコール酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、シュウ酸、ピクリン酸、ピルビン酸、サリチル酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、酒石酸、アスコルビン酸、パモン酸、ビスメチレンサリチル酸、エタンジスルホン酸、グルコン酸、シトラコン酸、アスパラギン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、EDTA、グリコール酸、p-アミノ安息香酸、グルタミン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等が含まれる。更に、薬学的に許容可能な無機又は有機酸の付加塩の例には、出典明示によりここに取り込まれるJ. Pharm. Sci. 1977, 66, 2に列挙された薬学的に許容可能な塩が含まれる。金属塩の例には、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウムの塩等が含まれる。アンモニウム及びアルキル化アンモニウム塩の例には、アンモニウム、メチルアンモニウム、ジメチルアンモニウム、トリメチルアンモニウム、エチルアンモニウム、ヒドロキシエチルアンモニウム、ジエチルアンモニウム、ブチルアンモニウム、テトラメチルアンモニウムの塩等が含まれる。

20

30

薬学的に許容可能な酸付加塩としてまた意図されているものは本化合物が形成可能な水和物である。

【0081】

本発明に使用される化合物は一般に遊離物質として又は薬学的に許容できるその塩として利用される。例は、遊離塩基を利用する化合物の酸付加塩及び遊離酸を利用する化合物の塩基付加塩である。「薬学的に許容できる塩」という用語は、遊離塩基を適切な有機又は無機酸と反応させるか、又は酸を適切な有機又は無機塩基と反応させることにより一般に調製される本発明に使用される化合物の非毒性塩を意味する。本発明に使用される化合物が遊離塩基を含む場合、そのような塩は、化合物の溶液又は懸濁液を化学当量の薬学的に許容できる酸で処理することによる常套的な方法で調製される。本発明に使用される化合物が、遊離酸を含む場合、そのような塩は、化合物の溶液又は懸濁液を化学当量の薬学的に許容できる塩基で処理することによる常套的な方法で調製される。ヒドロキシ基を有する化合物の生理学的に許容できる塩には、ナトリウム又はアンモニウムイオンなどの適切なカチオンと組合された上記化合物のアニオンが含まれる。薬学的に許容できない他の塩を、本発明の化合物を調製する際に使用することもでき、これらは、本発明の他の態様

40

50

を構成する。

非経口投与では、無菌水性溶液、水性プロピレングリコール又はゴマ又はピーナッツ油中の本発明に使用される化合物の溶液を使用することができる。そのような水溶液は、必要ならば適切に緩衝されるべきであり、液体希釈剤は、十分な生理食塩水又はグルコースで最初に等張にされるべきである。水性溶液が、静脈内、筋肉内、皮下及び腹腔内投与に特に適している。使用される無菌水性媒体は全て当業者に知られている標準的な技術により容易に入手することができる。

【0082】

適切な薬剤担体には、不活性な固体希釈剤又は充填剤、無菌水性溶液及び様々な有機溶媒が含まれる。固体担体の例は、ラクトース、石膏、スクロース、シクロデキストリン、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸及びセルロースの低級アルキルエーテルである。液体担体の例は、シロップ、ピーナッツ油、オリーブ油、リン脂質、脂肪酸、脂肪酸アミン、ポリオキシエチレン及び水である。同様に、担体又は希釈剤には、単独か、ロウと混合されて、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの当該分野で知られている任意の徐放性物質が含まれる。本発明に使用される化合物と薬学的に許容できる担体とを組み合わせることにより生成した医薬組成物はついで開示された投与経路に適した様々な剤形で容易に投与することができる。製剤は簡便には薬学分野で知られている方法により単位剤形の形態で提供される。

経口投与に適した本発明の製剤は、カプセル又は錠剤などの散剤単位として提供することができる。これらはそれぞれ、予め定まった量の活性成分を含有し、適切な賦形剤を含有してもよい。更に、経口利用可能な製剤は、粉末もしくは顆粒、水性もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液又は水中油型又は油中水型液体エマルジョンの形態であってもよい。

【0083】

経口使用が意図されている組成物は、任意の既知の方法により調製することができ、このような組成物は、薬学的に優れていて、快い製剤をもたらすための甘味剤、着香剤、着色剤及び防腐剤からなる群から選択される一又は複数の薬剤を含有してもよい。錠剤は、錠剤の製造に適している非毒性の薬学的に許容できる賦形剤と混合された形態で活性成分を含有してもよい。これらの賦形剤は例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；造粒剤及び崩壊剤、例えば、コーンスターチ又はアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン又はアラビアゴム；ならびに滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクであってもよい。錠剤は、コーティングされていなくてもよいが、胃腸管での崩壊及び吸収を遅らせるために知られている技術によりコーティングされていて、超期間にわたる除毒性作用をもたらしてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延物質を使用することができる。これらはさらに、出典明示によりここに取り込まれる米国特許第4356108号；同第4166452号及び同第4265874号明細書に記載されている技術によりコーティングされて、制御放出のための浸透治療錠剤を形成してもよい。

【0084】

経口使用のための製剤は、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリンと混合されている硬質ゼラチンカプセルとして、又は活性成分が水又は油媒体、例えば、落花生油、流動パラフィン又はオリーブ油と混合されている軟質ゼラチンカプセルとして提供することもできる。

水性懸濁液は、水性懸濁液を製造するために適した賦形剤と混合されて、本発明に使用される化合物を含有してもよい。このような賦形剤は、懸濁剤、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアラビアゴムであり；分散剤又は湿潤剤は、レシチンなどの天然に生じるリン脂質又は酸化アルキレンと脂肪

10

20

30

40

50

酸との縮合生成物、例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン、又は酸化エチレンと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えば、ヘプタデカエチル-エネオキシセタノール、又は酸化エチレンと脂肪酸に由来する部分エステル及びヘキシトールとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、又は酸化エチレンと脂肪酸に由来する部分エステル及びヘキシトール無水物との縮合生成物、例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレエートであってもよい。水性懸濁液はさらに、一又は複数の着色剤、一又は複数の着香剤及びスクロース又はサッカリンなどの一又は複数の甘味剤を含有してもよい。

【0085】

油性懸濁液は、活性成分を植物油、例えば、ピーナッツ油、オリーブ油、ゴマ油又はココナッツ油中に、又は流動パラフィンなどの鉱油に懸濁させることにより処方することができる。油性懸濁液は、増粘剤、例えば、ミツロウ、固形パラフィン又はセチルアルコールを含有してもよい。前記のような甘味剤及び着香剤を加えて、快い経口製剤を提供することもできる。これらの組成物は、アスコルビン酸などの酸化防止剤を加えることにより保存することもできる。

10

水に加えることにより水性分散液を調製するために適している分散性粉末及び顆粒は、分散剤又は湿潤剤、懸濁剤及び一又は複数の防腐剤と混合されている活性化合物をもたらす。適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤は、既に前記したもので例示される。他の賦形剤、例えば、甘味剤、着香剤及び着色剤が存在してもよい。

本発明の医薬組成物は、水中油型エマルジョンの形態であってもよい。油相は、植物油、例えば、オリーブ油もしくはピーナッツ油又は鉱油、例えば、流動パラフィン又はこれらの混合物であってもよい。適切な乳化剤は、天然に生じるゴム、例えば、アラビアゴム又はトラガカントゴム、天然に生じるリン脂質、例えば、大豆、レシチンならびに脂肪酸及びヘキシトール無水物に由来するエステル又は部分エステル、例えば、モノオレイン酸ソルビタン及び前記の部分エステルと酸化エチレンとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであってもよい。エマルジョンはさらに、甘味剤及び着香剤を含有してもよい。

20

【0086】

シロップ及びエリキシルを、甘味剤、例えば、グリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール又はスクロースを用いて処方することができる。このような製剤は、粘滑薬、防腐剤及び着香剤及び着色剤を含有してもよい。医薬組成物は、無菌の注射可能な水性又は油性懸濁液の形態であってもよい。懸濁液は、前記の適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を使用する知られている方法に従って処方することができる。無菌の注入可能な製剤は、非毒性の非経口許容可能な希釈剤又は溶媒中の無菌の注入可能な溶液又は懸濁液、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液としてであってもよい。使用することができる許容可能なビヒクル及び溶媒は特に、水、リンガー液及び等張性塩化ナトリウム溶液である。加えて、無菌の不揮発性油が、溶媒又は懸濁媒体として慣用的に使用されている。このためには、合成モノ又はジグリセリドを使用する無刺激性の不揮発性油を使用することができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸を、注入可能な製剤を調製する際に使用することができる。

30

40

組成物は、本発明の化合物を直腸投与するために座薬の形態であってもよい。これらの組成物は、薬物と、通常温度では固体であるが、直腸温度では液体であり、したがって、直腸で溶けて薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤とを混合することにより調製することができる。このような物質には例えば、カカオバター及びポリエチレングリコールが含まれる。

【0087】

局所使用では、本発明の化合物を含有するクリーム、軟膏、ゼリー、溶液又は懸濁液が考えられる。この外用薬では、局所外用薬に、口内洗剤及びうがい薬も含まれる。

本発明の化合物は、小さいユニラメラベシクル、大きなユニラメラベシクル及びマルチラメラベシクルなどのリポソーム輸送系の形態で投与することもできる。リポソームは、

50

コレステロール、ステアリルアミン又はホスファチジルコリンなどの様々なリン脂質から生じさせることができる。

加えて、本発明の化合物のうちの幾つかは、水又は一般的な有機溶媒と共に溶媒和物を形成しうる。このような溶媒和物も、本発明の範囲内に包含される。

従って、更なる実施態様では、本発明に使用される化合物又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ及び一又は複数の薬学的に許容できる担体、賦形剤又は希釈剤を含有する医薬組成物が提供される。

固体担体を経口投与のために使用する場合には、製剤を造粒し、粉末又はペレット形で硬質ゼラチンカプセル中に入れることができるか、トローチ又はロゼンジの形態であってよい。固体担体の量は、幅広く変動するが、通常は、約 25 mg から約 1 g である。液体担体を使用する場合には、製剤は、シロップ、エマルジョン、軟質ゼラチンカプセル又は水性又は非水性液体分散液又は溶液などの無菌の注入可能な液体の形態であってよい。

10

【0088】

常套的な造粒技術により調製することができる典型的な錠剤は、次のものを含みうる：

コア：

実施例 19	5 . 0 m g
Lactosum Ph.Eur	6 7 . 8 m g
微結晶性セルロース (Avicel)	3 1 . 4 m g
Amberlite(登録商標)IRP88*	1 . 0 m g
Magnesii stearas Ph.Eur.	適量

20

コーティング：

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	約 9 m g
Mywacett 9-40 T**	約 0 . 9 m g

*Polacrillin potassium NF, 錠剤崩壊剤, Rohm and Haas

**フィルムコーティングのための可塑剤として使用されるアシル化モノグリセリド

【0089】

所望される場合には、本発明に使用される化合物を含有する医薬組成物は、前述したもののような更なる活性物質と組み合わせて本発明に使用される化合物を含有しうる。

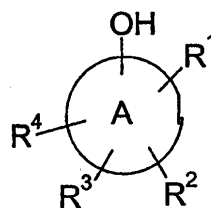
本発明はまた本発明に使用される化合物の調製方法を提供する。該化合物は、直ぐに入手できる出発物質、試薬及び一般的な合成手順を使用して、次の一般手順（特に特定しない場合は全ての変数は前に定義した通りである）に従って直ぐに調製することができる。これらの反応では、それ自身当業者に知られているが詳しくは説明しない変形例を利用することも可能である。

30

【0090】

一般手順

一般手順 (A) : 一般式 I の化合物の調製



40

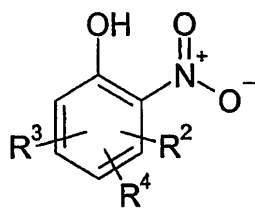
一般式 (I) の化合物 (式中、A、R¹、R²、R³、及び R⁴ は上述の通りである) は、式 (I) の化合物を対応する未置換のフェノール性アリール又はヘテロアリールよりも酸性にする電子求引基を持つアリール又はヘテロアリール誘導体である。

式 (I) の化合物は、例えば対応するフェノールのニトロ化によって、対応するフェノール性アリール又はヘテロアリールから調製することができる。得られたニトロフェノール

50

ルはアニリンへの転換、ジアゾ化又は当業者に知られている他の方法によって多くのハロゲン化誘導体に転換することができる。フェノール性アリール及びヘテロアリールを R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のような置換基で置換する他の方法は当業者に知られている。

【0091】



(Ia)

10

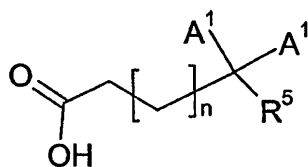
一般式 (I) の化合物の下位グループの一般式 (Ia) の化合物 (式中、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は上述の通りである) は、式 (Ia) の化合物をフェノールよりも酸性にする電子求引基を持つフェノール誘導体である。

式 (Ia) の化合物は、当業者に知られ、Vogels Textbook of practical organic chemistry (5版 Longman Scientific and Technical, 1989) に記載された方法によって、硫酸と硝酸の混合物で処理することによって対応するフェノールから調製することができる。

【0092】

20

一般手順 (B)



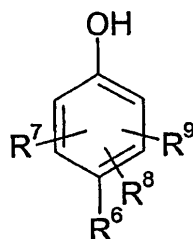
(II)

一般式 (II) の化合物 (式中、 A^1 、 A^2 、 R^5 及び n は上述の通りである) は、ニトロ化によってビスフェノール性アリール又はヘテロアリールから調製することができる。ビスフェノール性アリール又はヘテロアリールは、ケトン、アルデヒド又はエステルで処理したグリニャール試薬での保護形態で又は適切な触媒の存在下でのフェノールでのアルデヒド、ケトン又はアルケンの処理を含む多くの経路によって入手できる。

30

【0093】

一般手順 (C)



(III)

40

一般式 (III) の化合物 (式中、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 は上述の通りである) は、式 (Ia) の化合物をフェノールよりも酸性にする電子求引基を持つフェノール誘導体である。

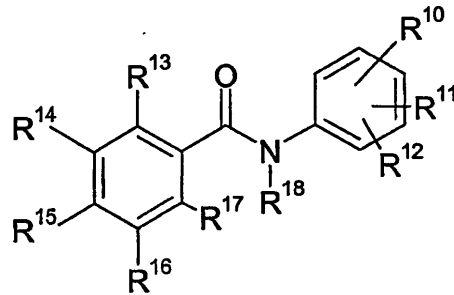
式 (III) の化合物は、当業者に知られ、Vogels Textbook of practical organic c

50

hemistry に記載された方法によって、硫酸と硝酸の混合物で処理することによって対応するフェノールから調製することができる。

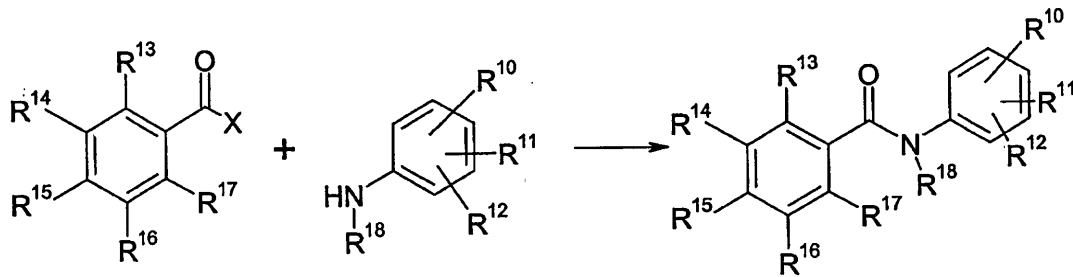
【0094】

一般手順(D)



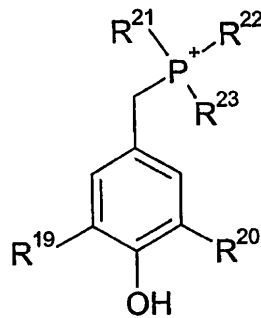
(IV)

一般式(IV)の化合物(式中、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、及び R^{18} は上述の通りである)は、置換された安息香酸($X = OH$)又は塩化ベンゾイル($X = Cl$)から調製することができる。前者の場合、三塩化リン、五塩化リン、三臭化リン又は塩化オキサリルのような試薬が用いられ、コリジン、クロロベンゼン又はトルエンのような溶媒が用いられる。方法は例えばBrown等(J. Med. Chem. 1985, 143-146)に記載されている。



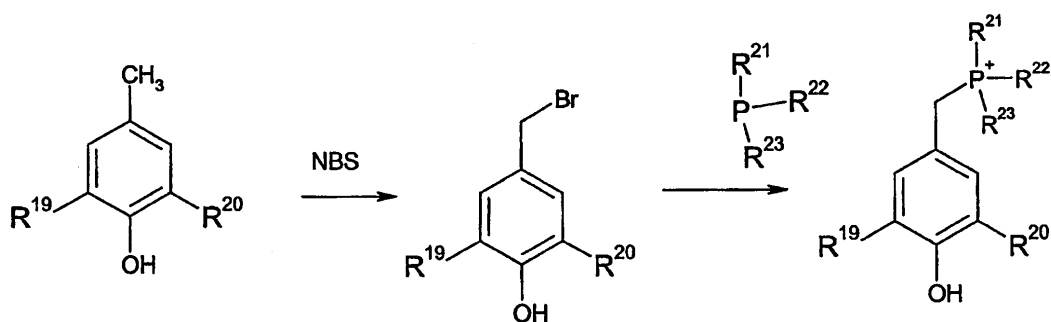
【0095】

一般手順(E)



(V)

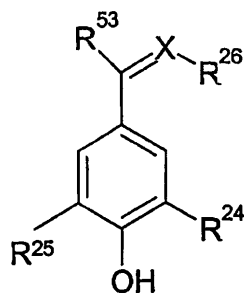
一般式(V)の化合物(式中、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、及び R^{23} は上述の通りである)は、市販の4-メチルフェノールを、四塩化炭素のような溶媒中で1から24時間還流しながら過酸化ベンゾイルのようなラジカル開始剤とN-プロモスクシンイミドで処理することによって調製される。このようにして製造された4-プロモメチルフェノールは、テトラヒドロフラン又はアセトンのような溶媒中においてトリプロピルホスフィンのようなトリアルキルホスフィン、又はトリフェニルホスフィンのようなトリアルキルホスフィンで処理される。最終的に、塩を、ジエチルエーテル又はヘキサンのような溶媒を用いて沈殿させることができる。



【 0 0 9 6 】

一般手順 (F)

10

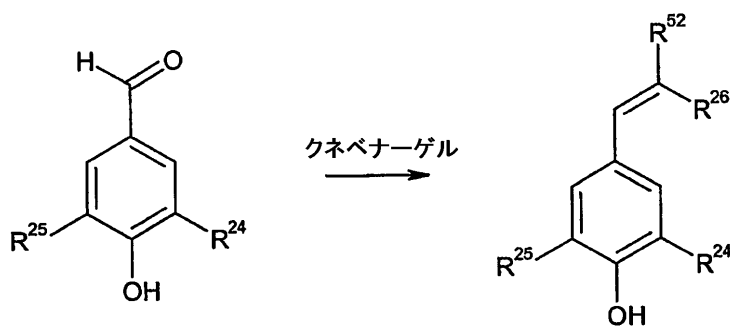


(VI)

20

一般式 (V I) の化合物 (式中、 R^{24} 、 R^{25} 、及び R^{26} は上述の通りであり、 X は $=C(R^{52})-$ であり、 R^{52} は上述の通りである) は、商業的に入手できる (例えば 3, 5 - ジ - tert - ブチル - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒド) 又は Vogel's 「Textbook of organic chemistry」に例証されたように当業者に既知の反応によって作製することができる対応するアルデヒドから調製することができ、そのアルデヒドはマロノジニトリルのような適切な基質との Knoevenagel 反応によって反応させ、トルエン又はベンゼンのような溶媒中で触媒としての酢酸アンモニウムと共に加熱して一般式 (V I) の化合物を生成し、当業者に既知の方法によって分離することができる。

30

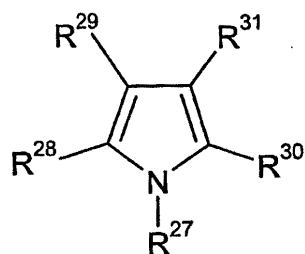


40

一般式 (V I) の化合物 (式中、 R^{24} 、 R^{25} 、及び R^{26} は上述の通りであり、 X は $=N-$ である) は、対応するアルデヒドと商業的に入手できる第 1 級アミンから Vogel's 「Textbook of organic chemistry」に例証されたようにして、調製することができる。

【 0 0 9 7 】

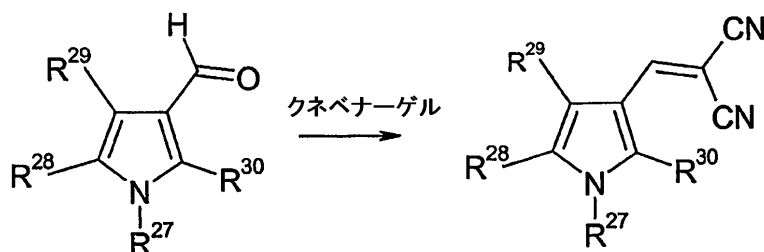
一般手順 (G)



(VII)

一般式 (VII) の化合物 (式中、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、及び R^{31} は上述の通りである) は、商業的に入手できる (例えばインドール-3-カルボキシアリド) 又は Vogels 「Textbook of practical organic chemistry」 に例証されたように当業者に既知の反応によって作製することができる対応するアリドから調製することができる、そのアリドはマロノジニトリルのような適切な基質との Knoevenagel 反応によって反応させ、トルエン又はベンゼンのような溶媒中で触媒としての酢酸アンモニウムと共に加熱して式 (VII) の化合物を生成し、当業者に既知の方法によって分離することができる。あるいは、電子求引基 R^{31} は Eicher 等、「The chemistry of heterocycles」 (Thieme, 1995, 1版) 及びその文献に記載された方法を使用して環形成工程に存在する。

【0098】



そのような化合物はまた Hantzsch 及び Knorr 法 (「The chemistry of Heterocycles」 Eicher 等, Thieme) のような古典的なピロール合成法又は Kuhn 等, Phytochemicals for Pest Control, ACS Symposium Series 658, 194-205 (1997) 及び Kuhn 等, Pesticide Science 41, 279-286 (1994) に記載された方法によっても調製することができる。

次の実施例はここに記載した化学的脱共役剤として使用される化合物を示し、また比較例は比較化合物を示す。

【0099】

HPLC-MS (方法 A)

次の機器を使用する:

- ・ヒューレットパカードシリーズ 1100 G1312A ピンポンプ
- ・ヒューレットパカードシリーズ 1100 カラム室
- ・ヒューレットパカードシリーズ 1100 G1315A DAD ダイオードアレイ検

出器

- ・ヒューレットパカードシリーズ 1100 MSD
 - ・Sedere 75 Evaporative Light Scattering デテクター
- 機器は HPLC Chemstation ソフトウェアによって制御する。

HPLC ポンプは、

A: 水中 0.01% TFA

B: アセトニトリル中 0.01% TFA

を含む 2 つの溶離液槽に連結されている。

分析は、アセトニトリルの勾配で溶離されるカラム上に適切な容積の試料 (好ましくは $1 \mu\text{l}$) を注入することによって 40 で実施される。

10

20

30

40

50

使用される H P L C 条件、検出器設定及び質量分析計設定は次表にまとめる。

カラム：水Xterra MS C-18 x 3 mm 内径 5 m

勾配：1.5 ml / 分で 7.5 分の間、5% - 100% アセトニトリル線形

検出：210 nm (DAD (ダイオードアレイ検出器)からのアナログ出力)

E L S (E L S からのアナログ出力)

M S イオン化モード A P I - E S

スキャン 100 - 1000 amu ステップ 0.1 amu

D A D 後、流れは分岐され、E L S におよそ 1 ml / 分を、M S に 0.5 ml / 分を生じる。

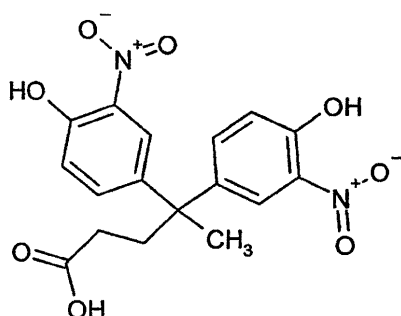
【実施例】

10

【0100】

実施例 1 (一般手順 (B))

4,4-ビス-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)-吉草酸



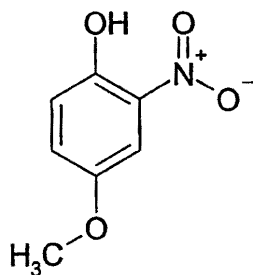
20

表題化合物は一般手順 B に従って調製するか、又はアルドリッチ・ケミカル・カンパニー・インクから購入することができる (カタログ番号 F 2 0 9 2 1 6)。

【0101】

実施例 2 (一般手順 (A))

4-メトキシ-2-ニトロフェノール



30

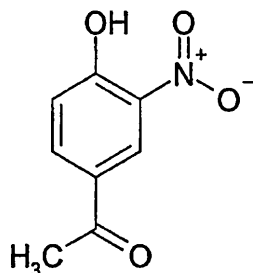
表題化合物は一般手順 A に従って調製するか、又はアルドリッチ・ケミカル・カンパニー・インクから購入することができる (カタログ番号 1 5 6 8 - 7 0 - 3)。

【0102】

実施例 3 (一般手順 (A))

4-ヒドロキシ-3-ニトロアセトフェノン

40



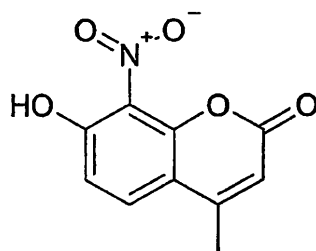
表題化合物は一般手順 A に従って調製するか、又はアルドリッチ・ケミカル・カンパニー・インクから購入することができる (カタログ番号 6 6 2 2 - 5 6 - 1)。

50

【0103】

実施例4 (一般手順(A))

7-ヒドロキシ-4-メチル-8-ニトロ-クロメン-2-オン



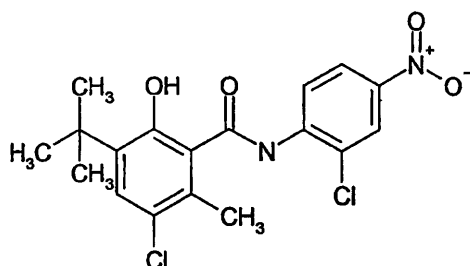
10

表題化合物は一般手順Aに従って調製するか、又はLancaster Synthesis Ltd. から購入することができる(カタログ番号F7896)。

【0104】

実施例5 (一般手順(D))

3-tert-ブチル-5-クロロ-N-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-2-ヒドロキシ-6-メチル-ベンズアミド



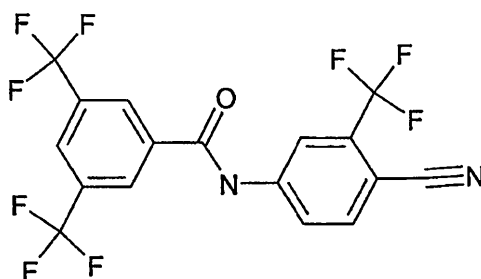
20

表題化合物は一般手順Dに従って調製するか、又はシグマ-アルドリッチ・ケミー・ゲーエムベーハーから購入することができる(カタログ番号R548758)。

【0105】

実施例6 (一般手順(D))

N-1-[4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3,5-ジ(トリフルオロメチル)ベンズアミド



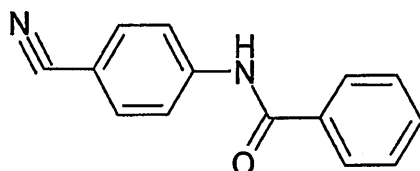
40

表題化合物は一般手順Dに従って調製するか、メイブリッジ株式会社から購入することができる(カタログ番号RDR03708)。

【0106】

実施例7 (一般手順(D))

N-(4-シアノフェニル)ベンズアミド



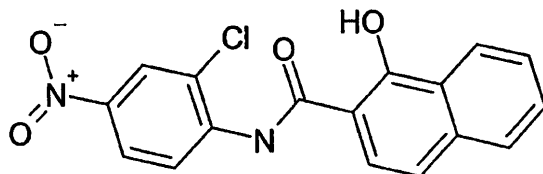
50

表題化合物は一般手順Dに従って調製するか、又はメイブリッジ株式会社から購入することができる(カタログ番号HTS05127)。

【0107】

実施例8(一般手順(D))

2'-クロロ-1-ヒドロキシ-4'-ニトロ-2-ナフタニリド



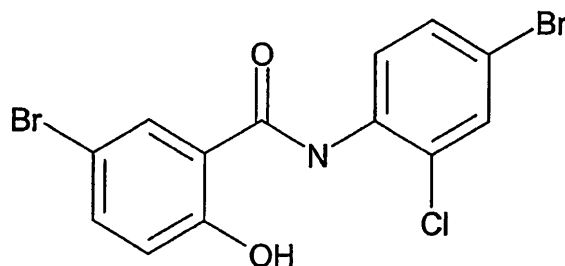
10

表題化合物は一般手順Dに従って調製するか、又はアルドリッチ・ケミカル・カンパニー・イंकから購入することができる(カタログ番号S62938-3)。

【0108】

実施例9(一般手順(D))

N-(2-クロロ-4-ブロモフェニル)-5-ブロモサリチルアニリド



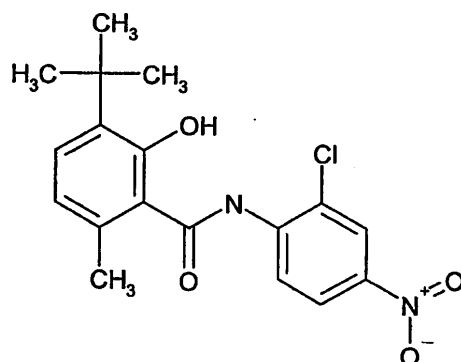
20

表題化合物は一般手順Dに従って調製するか、又はメイブリッジ株式会社から購入することができる(カタログ番号BTB12821)。

【0109】

実施例10(一般手順(D))

N-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-3-tert-ブチル-6-メチルサリチルアニリド



30

3-tert-ブチル-6-メチルサリチル酸(5.0g, 24mmol)と2-クロロ-4-ニトロアニリン(4.1g; 24mmol)をクロロベンゼン(140ml)に溶解させた。オキシ塩化リン(0.63ml)を添加し、混合物を窒素雰囲気下で4.5時間、還流させた。溶媒を真空除去し、残渣を酢酸から結晶化させ、6.3gの表題化合物を得た。

40

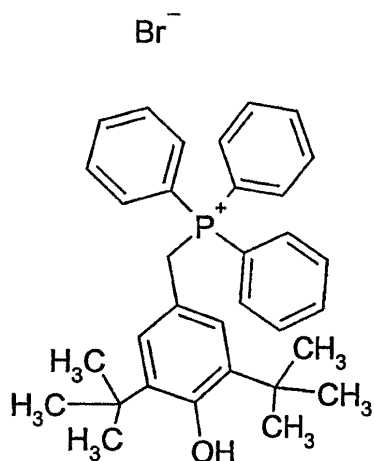
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl₃, 400MHz): 1.43(s, 9H); 2.65(s, 3H); 6.76(d, 1H); 7.34(d, 1H); 8.22(dd, 1H); 8.42(d, 1H); 8.47(s(br), 1H); 8.86(d, 1H); 10.3(s(br), 1H)。

【0110】

実施例11(一般手順(E))

臭化(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジル)トリフェニルホスホニウム

50



10

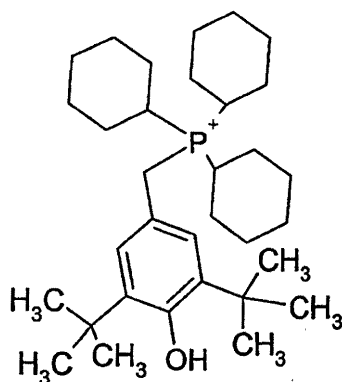
表題化合物は一般手順 E に従って調製するか、又はシグマ-アルドリッチ・ケミー・ゲーエムベーハーから購入することができる（カタログ番号 S 5 4 5 8 1 3）。

【 0 1 1 1 】

実施例 1 2（一般手順（E））

臭化（3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジル）トリシクロヘキシルホスホニウム

20



30

表題化合物は一般手順 E に従って調製することができる。2, 6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノールを、0.1 当量の過酸化ベンゾイルの存在下で 1 時間、還流させて、テトラクロロメタン中 1 当量の N-プロモ-スクシンイミドで処理する。溶媒の蒸発後、溶出剤としてヘプタン / 塩化メチレンを用いたシリカゲルでの勾配溶出法を使用して 2, 6-ジ-tert-ブチル-4-プロモメチルフェノールを分離する。粗 2, 6-ジ-tert-ブチル-4-プロモメチルフェノール（1 当量）をドライジエチルエーテル（10% 溶液）に溶解させ、トリアルキル又はトリアリールホスフィン（10% ジエチルエーテル溶液）で処理する。1 時間の攪拌後、結晶物質が濾過される。

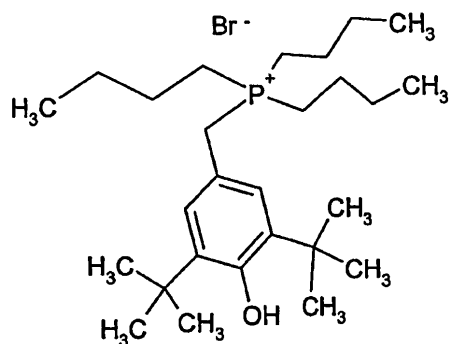
LCMS m/z : 499.5 (M+H)⁺

【 0 1 1 2 】

実施例 1 3（一般手順（E））

臭化（3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジル）トリブチルホスホニウム

40



10

表題化合物は一般手順 E に従って調製することができる。2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノールを、0.1当量の過酸化ベンゾイルの存在下で1時間、還流させて、テトラクロロメタン中1当量のN-プロモ-スクシンイミドで処理する。溶媒の蒸発後、溶出剤としてヘプタン/塩化メチレンを用いたシリカゲルでの勾配溶出法を使用して2,6-ジ-tert-ブチル-4-プロモメチルフェノールを分離する。粗2,6-ジ-tert-ブチル-4-プロモメチルフェノール(1当量)をドライジエチルエーテル(10%溶液)に溶解させ、トリブチルホスフィンの10%ジエチルエーテル溶液で処理する。1時間の攪拌後、結晶物質が濾過される。

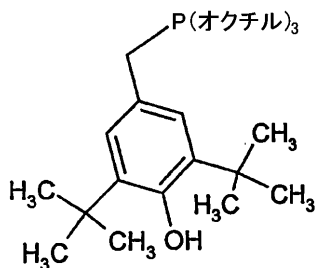
LCMS m/z : 421.3 (M+H)⁺

【0113】

20

実施例 14 (一般手順 (E))

臭化(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジル)トリオクチルホスホニウム



30

表題化合物は一般手順 E に従って調製することができる。2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノールを、0.1当量の過酸化ベンゾイルの存在下で1時間、還流させて、テトラクロロメタン中1当量のN-プロモ-スクシンイミドで処理する。溶媒の蒸発後、溶出剤としてヘプタン/塩化メチレンを用いたシリカゲルでの勾配溶出法を使用して2,6-ジ-tert-ブチル-4-プロモメチルフェノールを分離する。粗2,6-ジ-tert-ブチル-4-プロモメチルフェノール(1当量)をドライジエチルエーテル(10%溶液)に溶解させ、トリオクチルホスフィンの10%ジエチルエーテル溶液で処理する。1時間の攪拌後、エーテルをデカント除去し、油をエーテルで粉末化して、残留した油を真空乾燥させる。

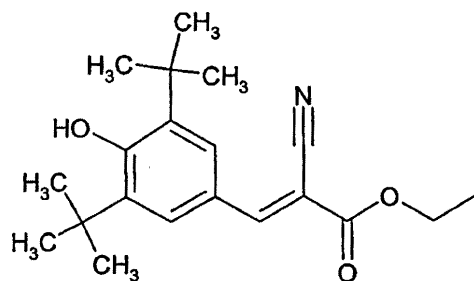
LCMS m/z : 591.0 (M+H)⁺

【0114】

40

実施例 15 (一般手順 (F))

2-シアノ-3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-アクリル酸エチルエステル



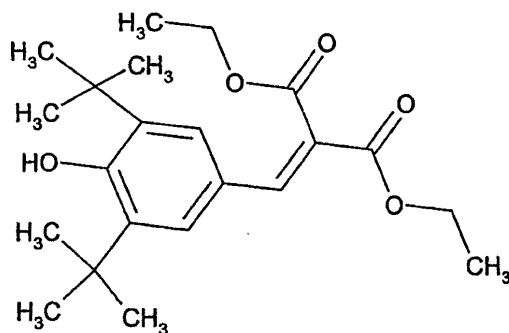
表題化合物は一般手順 F に従って調製するか、又はシグマ-アルドリッチ・ケミー・ゲ-エムベ-ハ-から購入することができる(カタログ番号 S 4 8 2 1 0 2)。

10

【 0 1 1 5 】

実施例 1 6 (一般手順 (F))

2-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-マロン酸ジエチルエステル



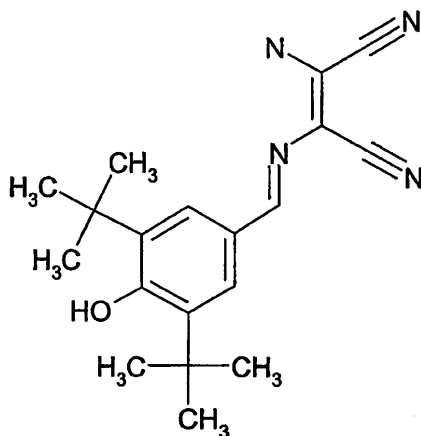
20

表題化合物は一般手順 F に従って調製するか、又はシグマ-アルドリッチ・ケミー・ゲ-エムベ-ハ-から購入することができる(カタログ番号 S 4 8 2 1 9 6)。

【 0 1 1 6 】

実施例 1 7 (一般手順 (F))

2-アミノ-S-[(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジリドン)-アミノ]-ブタ-2-エンジニトリル



30

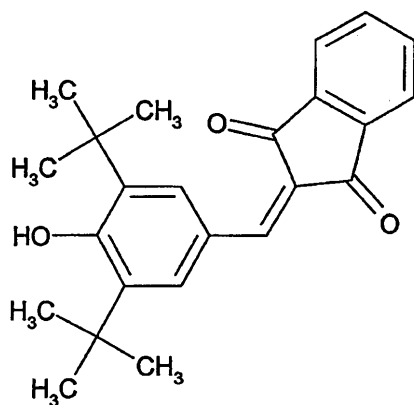
40

表題化合物はメナイ (Menai) から購入することができる(カタログ番号 DW 1 5 0)。

【 0 1 1 7 】

実施例 1 8 (一般手順 (F))

2-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-インダン-1,3-ジオン



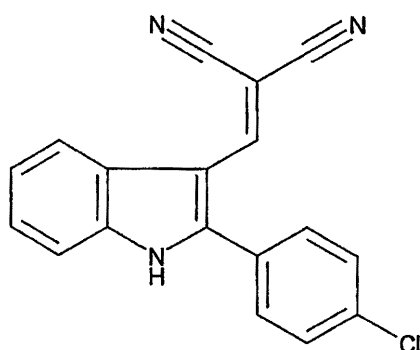
10

表題化合物は一般手順 F に従って調製するか、又はメイブリッジ株式会社から購入することができる（カタログ番号 L J 9 0 2 ）。

【 0 1 1 8 】

実施例 1 9 （一般手順（ G ））

2 - [[2 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - インドール - 3 - イル] メチレン] マロノニトリル



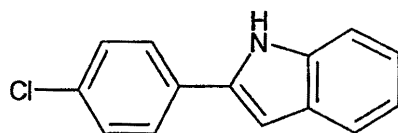
20

表題化合物は一般手順 G に従って調製するか、又はメイブリッジ株式会社から購入することができる（カタログ番号 S E W 0 3 0 4 1 ）。

【 0 1 1 9 】

実施例 2 0 （一般手順（ G ））

2 - (4 - クロロフェニル) - インドール



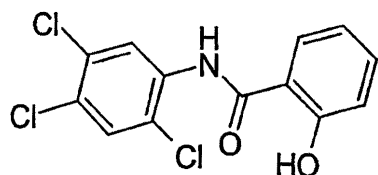
30

表題化合物は一般手順 G に従って調製するか、又はメイブリッジ株式会社から購入することができる（カタログ番号 R D R 0 1 1 5 4 ）。

【 0 1 2 0 】

実施例 2 1

N - (2 , 4 , 5 - トリクロロフェニル) サリチルアニリド



40

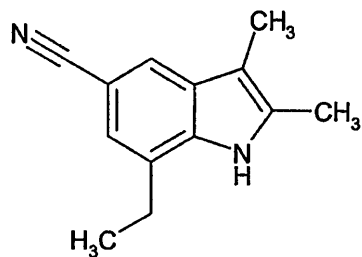
表題化合物は、メイブリッジ株式会社から購入することができる（カタログ番号 R D R 0 1 3 9 8 ）。

50

【 0 1 2 1 】

実施例 2 2 (一般手順 (G))

2,3-ジメチル-5-シアノ-7-エチルインドール



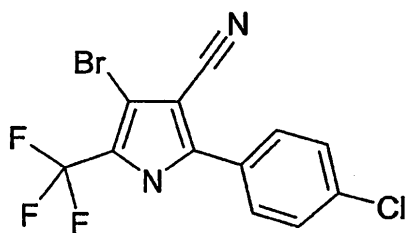
10

表題化合物は、アルドリッチ・ケミカル・カンパニー・インクから購入することができる(カタログ番号 30205-8)。

【 0 1 2 2 】

実施例 2 3 (一般手順 (G))

4-ブロモ-2-(4-クロロフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル



20

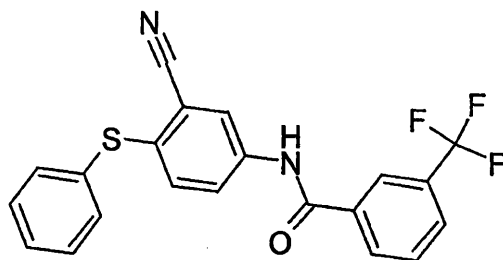
この化合物は、Kameshwaran, Synthesis 5,530 (1997)に記載されているようにして調製した。

【 0 1 2 3 】

実施例 2 4

N-(3-シアノ-4-フェニルスルファニル-フェニル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

30



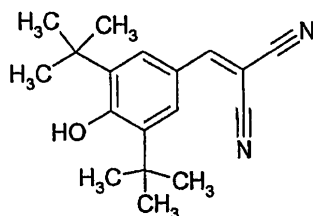
この化合物はバイオネットから商業的に入手できる(カタログ番号 11K-627S)

40

【 0 1 2 4 】

実施例 2 5

2,6-ジ-t-ブチル-4-(2',2'-ジシアノビニル)フェノール



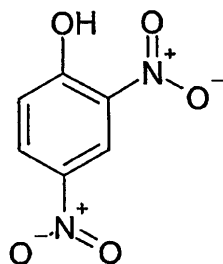
表題化合物は一般手順 F に従って調製するか、又はバイオモール・リサーチ。ラボラトリーズ・インクから購入することができる（カタログ番号 E I - 2 1 5 ）。

【 0 1 2 5 】

10

比較実施例 2 6

2, 4 - ジニトロフェノール



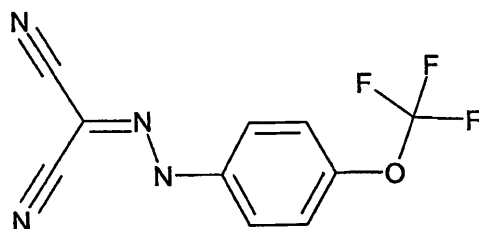
20

シグマ-アルドリッチ・ケミー・ゲーエムベーハーから入手可能、カタログ番号 D - 7 0 0 4 。

【 0 1 2 6 】

比較実施例 2 7

カルボニルシアニド p - トリフルオロメトキシ - フェニルヒドラゾン



30

シグマ-アルドリッチ・ケミー・ゲーエムベーハーから入手可能、カタログ番号 F - 8 6 1 8 4 - 7 。

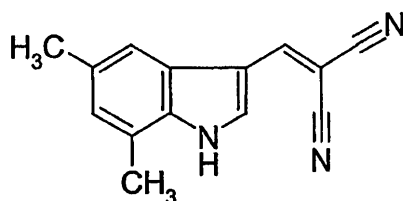
特許 6 4 3 3 . 0 0 0 0 の新しい実施例。

【 0 1 2 7 】

実施例 2 8 。 (一般手順 (G))

2 - (5 , 7 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イルメチレン) - マロノニトリル

40



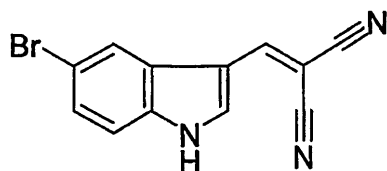
この化合物はセイラー (Salor) から入手可能である (R 4 3 7 6 3 - 8) 。

【 0 1 2 8 】

実施例 2 9 。 (一般手順 (G))

2 - (5 - プロモ - 1 H - インドール - 3 - イルメチレン) - マロノニトリル

50



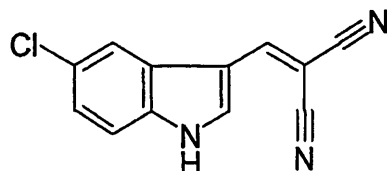
この化合物はセイラーから入手可能である (R 5 5 0 0 4 - 3) 。

【 0 1 2 9 】

実施例 3 0 。 (一般手順 (G))

2 - ((5 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル) メチレン) マロノニトリル

10



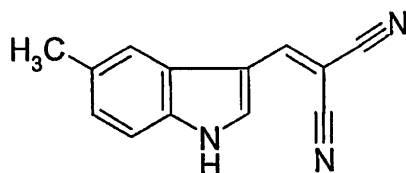
この化合物はセイラーから入手可能である (R 9 4 7 9 3 - 8) 。

【 0 1 3 0 】

実施例 3 1 。 (一般手順 (G))

2 - ((5 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) メチレン) マロノニトリル

20



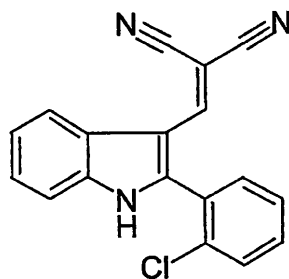
この化合物はセイラーから入手可能である (R 9 4 8 1 6 - 0) 。

【 0 1 3 1 】

実施例 3 2 。 (一般手順 (G))

2 - ((5 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) メチレン) マロノニトリル

30



この化合物は、メイブリッジから入手可能である (カタログ番号 : R D R 0 1 1 7 8)

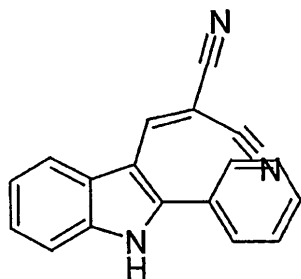
。

40

【 0 1 3 2 】

実施例 3 3 (一般手順 (G))

2 - ((2 - フェニル - 3 - インドリルメチレン) - マロノニトリル



この表題化合物は触媒量のピペリジンを使用して、エタノール中、2-フェニル-3-ホルミルインドール及びマロニトリルから調製した。

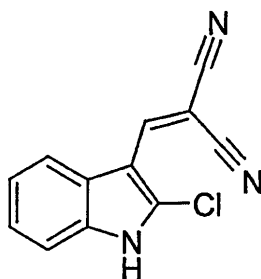
10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-D) : ppm 7.40 (m, 2H) 7.49 (m, 3H) 7.60 (m, 3H) 7.81 (s, 1H) 8.25 (m, 1H) 9.02 (s, 1H); HPLC-MS (方法A) : $m/z = 270$ (M+1); Rt = 4.72分。

【0133】

実施例34 (一般手順(G))

2-(2-クロロ-1H-インドール-3-イルメチレン)-マロニトリル



20

表題化合物は触媒量のピペリジンを使用して、エタノール中、2-クロロ-3-ホルミルインドール及びマロニトリルから調製した。

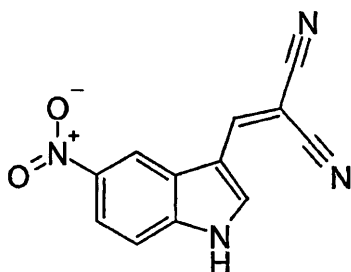
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : ppm 7.33 (m, 2H) 7.48 (d, 1H) 8.07 (d, 1H) 8.19 (s, 1H) 13.75 (s, 1H); HPLC-MS (方法A) : $m/z = 228, 230$ (M+1); Rt = 3.41分。

30

【0134】

実施例35 (一般手順(G))

2-(5-ニトロ-1H-インドール-3-イルメチレン)-マロニトリル



40

表題化合物は、触媒量のピペリジンを使用して、エタノール中、5-ニトロ-3-ホルミルインドール及びマロニトリルから調製した。

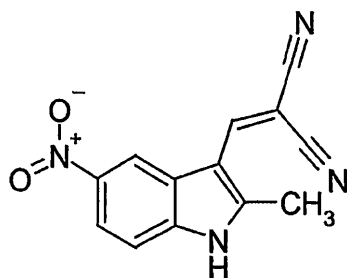
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : ppm 7.77 (d, $J = 8.67$ Hz, 1H) 8.17 (dd, $J = 8.67, 2.26$ Hz, 1H) 8.72 (s, 1H) 9.01 (s, 1H) 9.14 (d, $J = 2.26$ Hz, 1H) 13.02 (m, 1H); HPLC-MS (方法A) : $m/z = 239$ (M+1); Rt = 3.51分。

【0135】

実施例36 (一般手順(G))

50

2-(2-メチル-5-ニトロ-1H-インドール-3-イルメチレン)-マロノニトリル



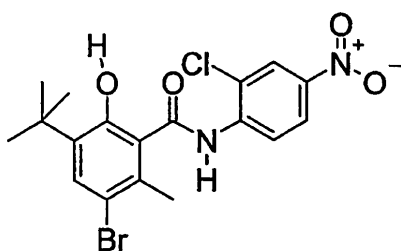
表題化合物は、触媒量のピペリジンを使用して、エタノール中、2-メチル-5-ニトロ-10
3-ホルミルインドール及びマロニトリルから調製した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : ppm 7.63 (d, $J = 9.04\text{ Hz}$, 1H) 8.14 (dd, $J = 9.04$, 2.26 Hz, 1H) 8.48 (s, 1H) 9.05 (d, $J = 2.26\text{ Hz}$, 1H) 13.17 (m, 1H); HPLC-MS (方法A) : $m/z = 253$ ($M+1$); $Rt = 3.51$ 分。

【0136】

実施例37 (一般手順(D))

3-ブromo-5-tert-ブチル-N-(2-クロロ-4-ニトロ-フェニル)-6-ヒドロキシ-2-メチル-ベンズアミド。



20

表題化合物は、5-ブromo-3-tert-ブチル-6-メチルサリチル酸及び2-クロロ-4-ニ
トロアニリンから調製した。

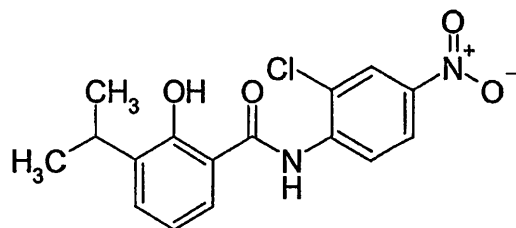
$^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$, 400 MHz) : ppm 1.41 (m, 9H) 2.64 (s, 3H) 7.58 (s, 1H) 8.25 (dd, $J = 9.10$, 2.53 Hz, 1H) 8.32 (s, 1H) 8.35 (d, $J = 2.53\text{ Hz}$, 1H) 8.85 (d, $J = 9.10\text{ Hz}$, 1H) 9.47 (s, 1H); HPLC-MS (方法A) : $m/z = 443$ ($M+1$); $Rt = 5.57$ 分。

30

【0137】

実施例38 (一般手順(D))

N-(2-クロロ-4-ニトロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-3-イソプロピル-ベンズアミド。



40

表題化合物は、3-イソプロピルサリチル酸と2-クロロ-4-ニトロアニリンから調製した。

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl $_3$, 400 MHz) : ppm 1.26 (d, 6H) 6.93 (t, $J = 7.36\text{ Hz}$, 1H) 7.42 (dd, $J = 18.4\text{ Hz}$, $J = 7.36\text{ Hz}$, 2H) 8.20 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 1H) 8.35 (s, 1H) 8.75 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 1H) 8.82 (s, 1H) 11.77 (s, 1H); HPLC-MS (

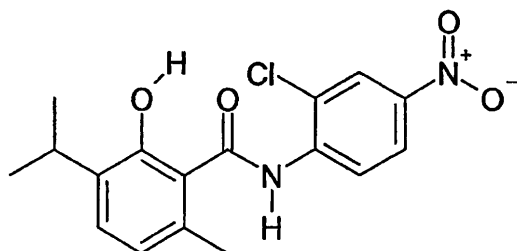
50

方法 A) : $m/z = 335, 337 (M+1)$; $R_t = 5.18$ 分。

【0138】

実施例 39 (一般手順 (D))

N-(2-クロロ-4-ニトロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-3-イソプロピル-6-メチル-ベンズアミド。



10

表題化合物は、3-イソプロピル-6-メチルサリチル酸と2-クロロ-4-ニトロアニリンから調製した。

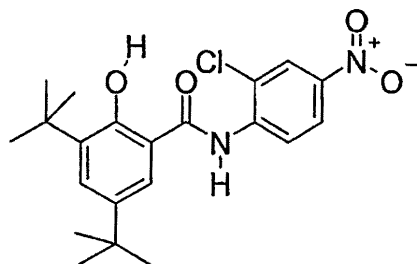
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl₃, 400 MHz): ppm 1.24 (d, 6H) 2.68 (s, 3H) 6.79 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H) 7.25 (s, 1H) 8.24 (dd, 1H) 8.36 (s, 1H) 8.54 (s, 1H) 8.85 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H) 10.25 (s, 1H); HPLC-MS (方法 A): $m/z = 349, 351 (M+1)$; $R_t = 4.87$ 分。

20

【0139】

実施例 40 (一般手順 (D))

3,5-ジ-tert-ブチル-N-(2-クロロ-4-ニトロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-ベンズアミド。



30

表題化合物は、3,5-ジ-tert-ブチルサリチル酸と2-クロロ-4-ニトロアニリンから調製した。

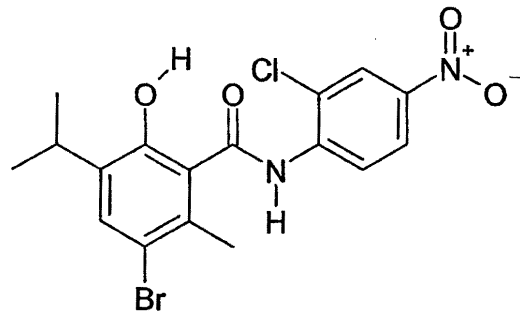
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl₃, 400 MHz): ppm 1.36 (s, 9H) 1.44 (s, 9H) 7.39 (s, 1H) 7.58 (s, 1H) 8.23 (m, Hz, 1H) 8.35 (m, 1H) 8.76 (m, 1H) 8.86 (s, 1H) 11.89 (s, 1H)。

【0140】

実施例 41 (一般手順 (D))

3-ブromo-N-(2-クロロ-4-ニトロ-フェニル)-6-ヒドロキシ-5-イソプロピル-2-メチル-ベンズアミド。

40



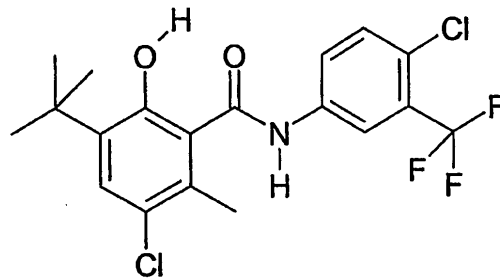
表題化合物は、5-ブromo-3-イソプロピル-6-メチルサリチル酸と2-クロロ-4-ニトロアニリンから調製した。 10

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl₃, 400 MHz) : ppm 1.25 (d, 6H) 2.67 (m, 3H) 7.50 (s, 1H) 8.25 (m, 1H) 8.35 (m, 1H) 8.87 (m, 1H)。

【0141】

実施例42 (一般手順(D))

3-tert-ブチル-5-クロロ-N-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2-ヒドロキシ-6-メチル-ベンズアミド。



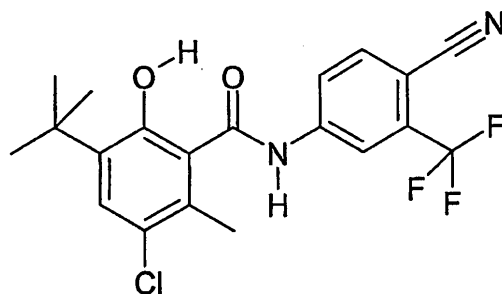
表題化合物は、5-クロロ-3-tert-ブチル-6-メチルサリチル酸と3-トリフルオロメチル-4-クロロアニリンから調製した。 20

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl₃, 400 MHz) : ppm 1.40 (s, 9H) 2.52 (s, 3H) 7.39 (s, 1H) 7.60 (m, 1H) 7.66 (m, 1H) 7.73 (s, 1H) 8.37 (d, J = 9.2, 1H); HPLC-MS (方法A) : m/z = 420, 422 (M+1); Rt = 5.63分。 30

【0142】

実施例43 (一般手順(D))

3-tert-ブチル-5-クロロ-N-(4-シアノ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2-ヒドロキシ-6-メチル-ベンズアミド。



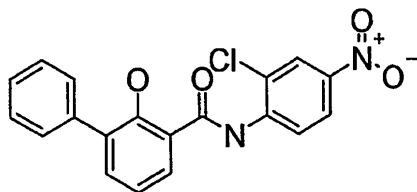
表題化合物は、5-クロロ-3-tert-ブチル-6-メチルサリチル酸と4-シアノ-3-トリフルオロメチルアニリンから調製した。 40

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl₃, 400 MHz) : ppm 1.40 (s, 9H) 2.53 (s, 3H) 7.39 (s, 1H) 7.66 (s, 1H) 7.86 (d, J = 8, 3 Hz, 1H) 8.97 (d, J = 8, 3 Hz, 1H) 8.05 (s, 1H) 9.05 (s, 1H)。

【0143】

実施例44 (一般手順(D))

2-ヒドロキシ-ビフェニル-3-カルボン酸(2-クロロ-4-ニトロ-フェニル)-アミド。



表題化合物は、3-フェニルサリチル酸と2-クロロ-4-ニトロアニリンから調製した。

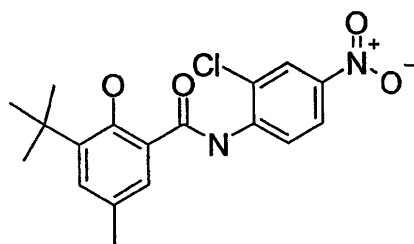
10

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl₃, 400 MHz) : ppm 7.07 (m, 1H) 7.40 (m, 1H) 7.48 (m, 2H) 7.58 (m, 3H) 7.69 (m, 1H) 8.22 (m, 1H) 8.35 (s, 1H) 8.79 (m, 1H) 9.13 (m, 1H) 11.20 (s, 1H); HPLC-MS (方法A) : m/z = 369, 371 (M+1); Rt = 5.05分。

【0144】

実施例45 (一般手順(D))

3-tert-ブチル-N-(2-クロロ-4-ニトロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-5-メチル-ベンズアミド。



20

表題化合物は、3-tert-ブチル-5-メチルサリチル酸と2-クロロ-4-ニトロアニリンから調製した。

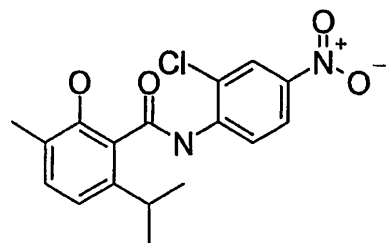
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl₃, 400 MHz) : ppm 1.42 (s, 9H) 2.36 (s, 3H) 7.19 (s, 1H) 7.32 (s, 1H) 8.22 (m, 1H) 8.37 (m, 1H) 8.74 (m, 1H) 8.78 (s, 1H) 11.82 (s, 1H)。

30

【0145】

実施例46 (一般手順(D))

N-(2-クロロ-4-ニトロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-6-イソプロピル-3-メチル-ベンズアミド。



40

表題化合物は、3-メチル-6-イソプロピルサリチル酸と2-クロロ-4-ニトロアニリンから調製した。

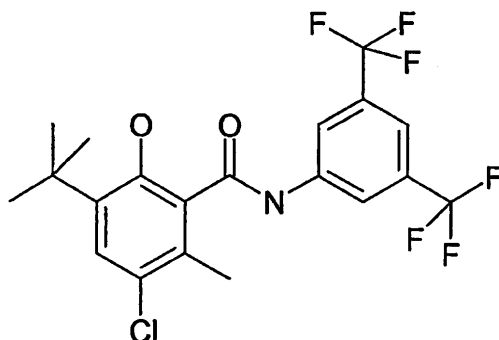
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl₃, 400 MHz) : ppm 1.33 (d, 6H) 2.25 (s, 3H) 3.28 (m, 1H) 6.90 (d, J = 7.4 Hz, 1H) 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H) 7.82 (s, 1H) 8.22 (m, 2H) 8.33 (s, 1H) 8.85 (m, 1H); HPLC-MS (方法A) : m/z = 349, 351 (M+1); Rt = 4.85分。

【0146】

50

実施例 47 (一般手順 (D))

N-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-3-tert-ブチル-5-クロロ-2-ヒドロキシ-6-メチル-ベンズアミド。



10

表題化合物は、3-tert-ブチル-5-クロロ-6-メチルサリチル酸と3,5-ビス-トリフルオロメチルアニリンから調製した。

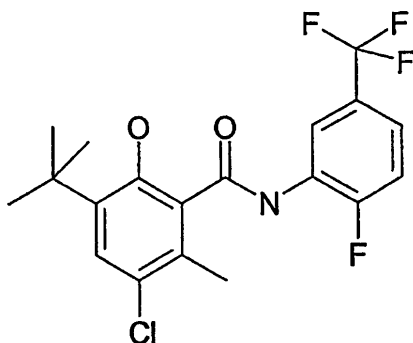
¹H-NMR : (CDCl₃, 400 MHz) : ppm 1.40 (s, 9H) 2.56 (s, 3H) 7.39 (s, 1H) 7.69 (s, 1H) 7.70 (m, 1H) 8.10 (m, 2H); HPLC-MS (方法A) : m/z = 397 (M+1); Rt = 4.75分。

【0147】

20

実施例 48 (一般手順 (D))

3-tert-ブチル-5-クロロ-N-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-2-ヒドロキシ-6-メチル-ベンズアミド。



30

表題化合物は、3-tert-ブチル-5-クロロ-6-メチルサリチル酸と2-フルオロ-5-トリフルオロメチルアニリンから調製した。

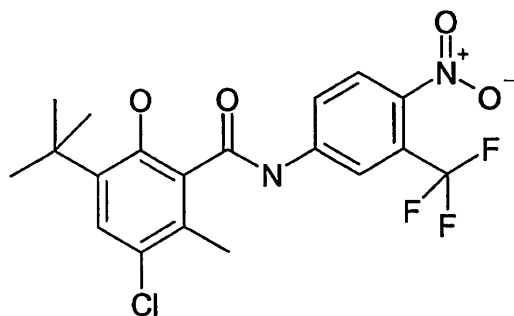
¹H-NMR : (CDCl₃, 400 MHz) : ppm 1.40 (s, 9H) 2.57 (s, 3H) 7.38 (s, 1H) 7.45 (m, 1H) 7.78 (m, 1H) 8.82 (m, 1H)。

【0148】

実施例 49 (一般手順 (D))

40

3-tert-ブチル-5-クロロ-2-ヒドロキシ-6-メチル-N-(4-ニトロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-ベンズアミド。



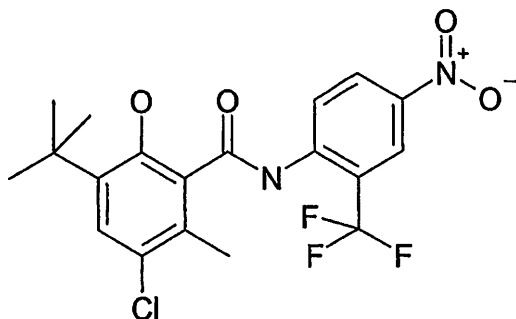
表題化合物は、3-tert-ブチル-5-クロロ-6-メチルサリチル酸と4-ニトロ-3-トリフルオロメチルアニリンから調製した。 10

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl₃, 400 MHz) : ppm 1.40 (s, 9H) 2.53 (s, 3H) 7.39 (s, 1H) 7.70 (m, 1H) 8.04 (m, 2H) 9.03 (s, 1H). HPLC-MS (方法A) : m/z = 431, 433 (M+1); Rt = 5.4分。

【0149】

実施例50 (一般手順(D))

3-tert-ブチル-5-クロロ-2-ヒドロキシ-6-メチル-N-(4-ニトロ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-ベンズアミド。



20

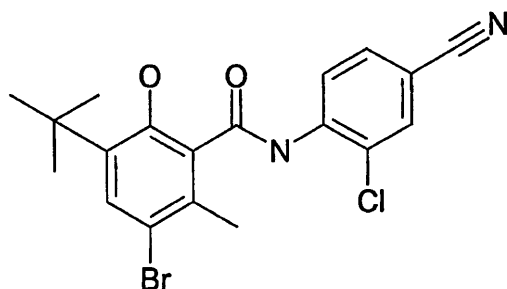
表題化合物は、3-tert-ブチル-5-クロロ-6-メチルサリチル酸と4-ニトロ-2-トリフルオロメチルアニリンから調製した。 30

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl₃, 400 MHz) : ppm 1.41 (s, 9H) 2.53 (s, 3H) 7.42 (s, 1H) 8.03 (s, 1H) 8.51 (m, 1H) 8.59 (m, 1H) 8.89 (m, 1H) 9.30 (s, 1H); HPLC-MS (方法A) : m/z = 431, 433 (M+1); Rt = 5.4分。

【0150】

実施例51 (一般手順(D))

3-ブromo-5-tert-ブチル-N-(2-クロロ-4-シアノ-フェニル)-6-ヒドロキシ-2-メチル-ベンズアミド。



40

表題化合物は、3-tert-ブチル-5-ブromo-6-メチルサリチル酸と2-クロロ-4-シアノアニリンから調製した。

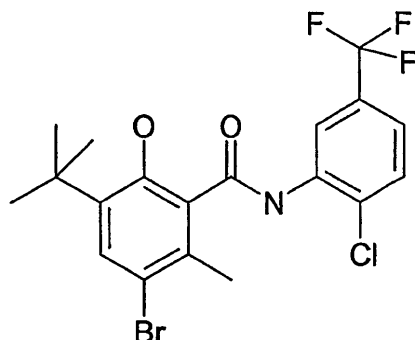
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl₃, 400 MHz) : ppm 1.41 (s, 9H) 2.61 (s, 3H) 7.57 (s, 1H) 7.68 (m, 1H) 7.74 (m, 1H) 8.2 50

3 (s , 1 H) 8 . 7 8 (m , 1 H) 9 . 4 8 (s , 1 H) .) ; H P L C - M S (方法 A) : m / z = 4 3 0 , 4 3 2 , 4 3 4 (M + 1) ; R t = 5 . 9 分。

【 0 1 5 1 】

実施例 5 2 (一般手順 (D))

3 - ブロモ - 5 - tert - ブチル - N - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 6 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ベンズアミド。



10

表題化合物は、3-tert-ブチル-5-ブロモ-6-メチルサリチル酸と2-クロロ-5-トリフルオロメチルアニリンから調製した。

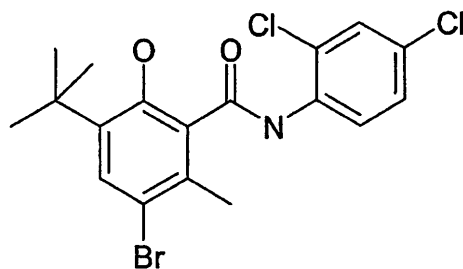
¹H-NMR : (C D C l 3 , 4 0 0 M H z) : p p m 1 . 4 1 (s , 9 H) 2 . 6 3 (s , 3 H) 7 . 4 (m , 1 H) 7 . 5 4 (m , 2 H) 8 . 1 3 (s , 1 H) 8 . 9 0 (s , 1 H) 9 . 5 7 (s , 1 H) .

20

【 0 1 5 2 】

実施例 5 3 (一般手順 (D))

3 - ブロモ - 5 - tert - ブチル - N - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ベンズアミド。



30

表題化合物は、3-tert-ブチル-5-ブロモ-6-メチルサリチル酸と2,4-ジクロロアニリンから調製した。

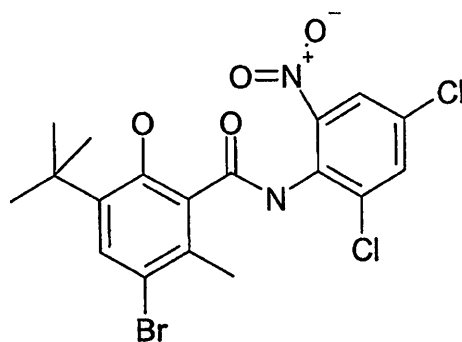
¹H-NMR : (C D C l 3 , 4 0 0 M H z) : p p m 1 . 4 (s , 9 H) 2 . 6 1 (s , 3 H) 7 . 3 3 (m , 1 H) 7 . 4 6 (m , 1 H) 7 . 5 5 (s , 1 H) 8 . 0 0 (s , 1 H) 8 . 5 0 (m , 1 H) 9 . 6 0 (s , 1 H) .) ; H P L C - M S (方法 A) : m / z = 4 3 0 , 4 3 2 , 4 3 4 (M + 1) ; R t = 5 . 9 分。

40

【 0 1 5 3 】

実施例 5 4 (一般手順 (D))

3 - ブロモ - 5 - tert - ブチル - N - (2 , 4 - ジクロロ - 6 - ニトロ - フェニル) - 6 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ベンズアミド。



10

表題化合物は、3-tert-ブチル-5-ブロモ-6-メチルサリチル酸と2,4-ジクロロ-6-ニトロアニリンから調製した。

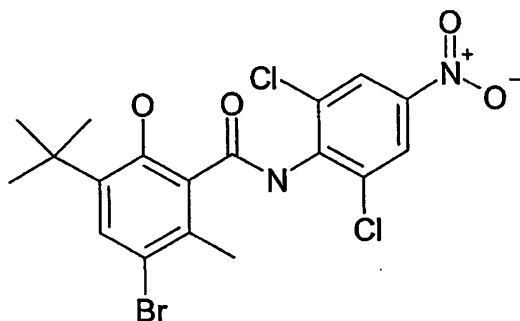
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl₃, 400 MHz) : ppm 1.40 (s, 9H) 2.69 (s, 3H) 7.56 (s, 1H) 7.78 (m, 1H) 7.97 (m, 2H) 9.40 (s, 1H) . . ; HPLC-MS (方法A) : m/z = 497, 499, 501 (M+1) ; R_t = 5.9分。

【0154】

実施例55 (一般手順(D))

3-ブロモ-5-tert-ブチル-N-(2,6-ジクロロ-4-ニトロ-フェニル)-6-ヒドロキシ-2-メチル-ベンズアミド。

20



表題化合物は、3-tert-ブチル-5-ブロモ-6-メチルサリチル酸と2,6-ジクロロ-4-ニトロアニリンから調製した。

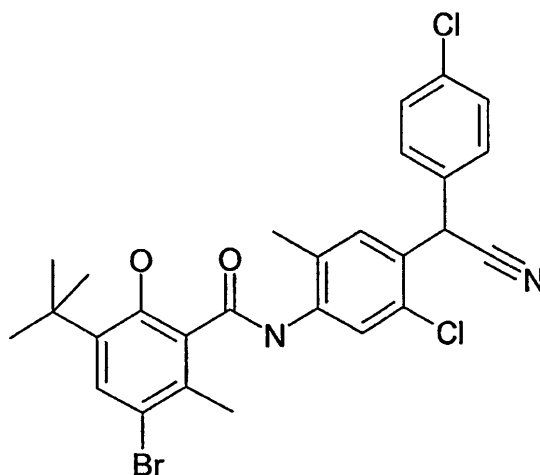
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl₃, 400 MHz) : ppm 1.41 (s, 9H) 2.71 (s, 3H) 7.35 (s, 1H) 7.58 (s, 1H) 8.32 (m, 2H) 9.40 (s, 1H) . . ; HPLC-MS (方法A) : m/z = 475, 477, 479 (M+1) ; R_t = 5.6分。

【0155】

実施例56 (一般手順(D))

3-ブロモ-5-tert-ブチル-N-{5-クロロ-4-[(4-クロロ-フェニル)-シアノ-メチル]-2-メチル-フェニル}-6-ヒドロキシ-2-メチル-ベンズアミド。

30



10

表題化合物は、3-tert-ブチル-5-ブロモ-6-メチルサリチル酸と5-クロロ-4-[(4-クロロ-フェニル)-シアノ-メチル]-2-メチルアニリンから調製した。

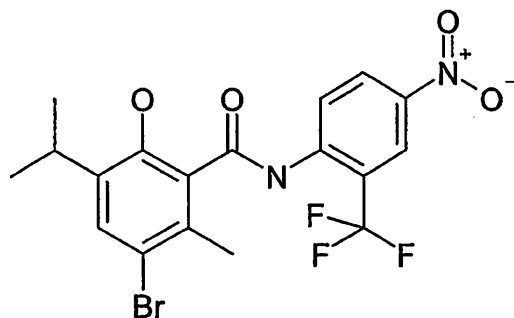
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl₃, 400 MHz): ppm 1.41 (s, 9H) 2.31 (s, 3H) 2.60 (s, 3H) 7.33 (m, 6H) 7.54 (s, 1H) 8.29 (s, 1H) 9.40 (s, 1H); HPLC-MS (方法A): m/z = 559, 561, 563 (M+1); R_t = 5.92分。

20

【0156】

実施例57 (一般手順(D))

3-ブロモ-6-ヒドロキシ-5-イソプロピル-2-メチル-N-(4-ニトロ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-ベンズアミド。



30

表題化合物は、3-イソプロピル-5-ブロモ-6-メチルサリチル酸と4-ニトロ-2-トリフルオロメチルアニリンから調製した。

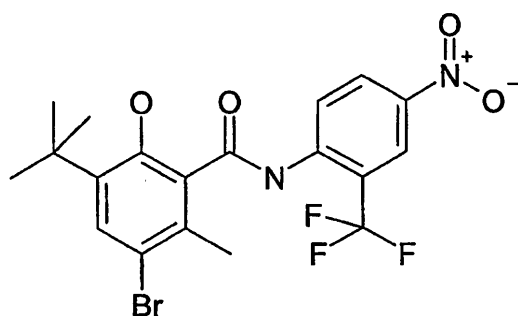
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl₃, 400 MHz): ppm 1.25 (d, 6H) 2.56 (s, 3H) 7.52 (s, 1H) 8.04 (s, 1H) 8.51 (m, 1H) 8.59 (m, 1H) 8.86 (m, 1H); HPLC-MS (方法A): m/z = 461, 463 (M+1); R_t = 4.9分。

【0157】

実施例58 (一般手順(D))

3-ブロモ-5-tert-ブチル-6-ヒドロキシ-2-メチル-N-(4-ニトロ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-ベンズアミド。

40



表題化合物は、3-tert-ブチル-5-ブロモ-6-メチルサリチル酸と4-ニトロ-2-トリフルオロメチルアニリンから調製した。

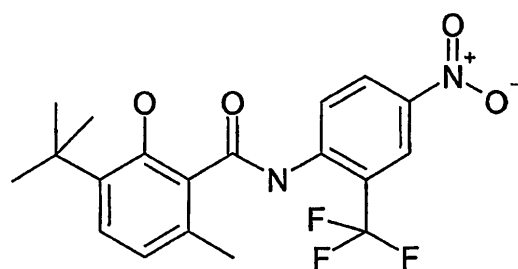
10

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl₃, 400 MHz): ppm 1.41 (s, 9H) 2.53 (s, 3H) 7.58 (s, 1H) 8.02 (s, 1H) 8.52 (m, 1H) 8.59 (m, 1H) 8.89 (m, 1H) 9.20 (s, 1H); HPLC-MS (方法A): m/z = 475, 477 (M+1); Rt = 5.5分。

【0158】

実施例59 (一般手順(D))

3-tert-ブチル-2-ヒドロキシ-6-メチル-N-(4-ニトロ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-ベンズアミド。



20

表題化合物は、3-tert-ブチル-6-メチルサリチル酸と4-ニトロ-2-トリフルオロメチルアニリンから調製した。

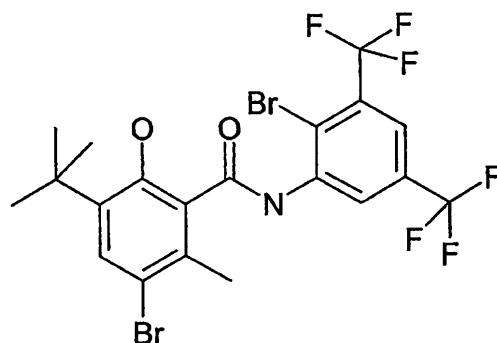
$^1\text{H-NMR}$: (CDCl₃, 400 MHz): ppm 1.43 (s, 9H) 2.57 (s, 3H) 6.75 (d, J = 7.36 Hz, 1H) 7.34 (d, J = 7.36 Hz, 1H) 8.18 (s, 1H) 8.51 (m, 1H) 8.59 (m, 1H) 8.83 (m, 1H) 10.24 (s, 1H)。

30

【0159】

実施例60 (一般手順(D))

3-ブロモ-N-(2-ブロモ-3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-5-tert-ブチル-6-ヒドロキシ-2-メチル-ベンズアミド。



40

表題化合物は、3-tert-ブチル-5-ブロモ-6-メチルサリチル酸と2-ブロモ-3,5-ビス-トリフルオロメチルアニリンから調製した。

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl₃, 400 MHz): ppm 1.41 (s, 9H) 2.6

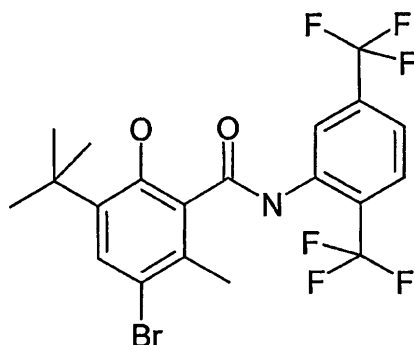
50

5 (s, 3H) 7.56 (s, 1H) 7.35 (m, 1H) 8.40 (s, 1H) 9.13 (s, 1H) 9.35 (s, 1H); HPLC-MS (方法A): m/z = 576, 578, 580 (M+1); Rt = 6.1分。

【0160】

実施例61 (一般手順(D))

N-(2,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-3-ブromo-5-tert-ブチル-6-ヒドロキシ-2-メチル-ベンズアミド。



10

表題化合物は、3-tert-ブチル-5-ブromo-6-メチルサリチル酸と2,5-ビス-トリフルオロメチルアニリンから調製した。

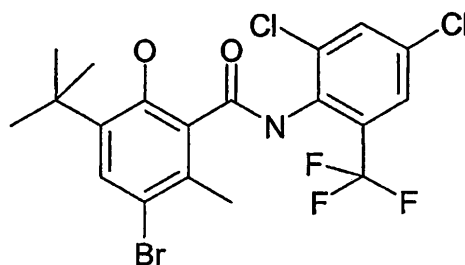
¹H-NMR: (CDCl₃, 400MHz): ppm 1.40 (s, 9H) 2.56 (s, 3H) 7.57 (m, 2H) 7.83 (m, 2H) 8.82 (s, 1H) 9.35 (s, 1H); HPLC-MS (方法A): m/z = 430, 432, 434 (M+1); Rt = 5.9分); HPLC-MS (方法A): m/z = 498, 500 (M+1); Rt = 5.8分。

20

【0161】

実施例62 (一般手順(D))

3-ブromo-5-tert-ブチル-N-(2,4-ジクロロ-6-トリフルオロメチル-フェニル)-6-ヒドロキシ-2-メチル-ベンズアミド。



30

表題化合物は、3-tert-ブチル-5-ブromo-6-メチルサリチル酸と2,4-ジクロロ-6-トリフルオロメチルアニリンから調製した。

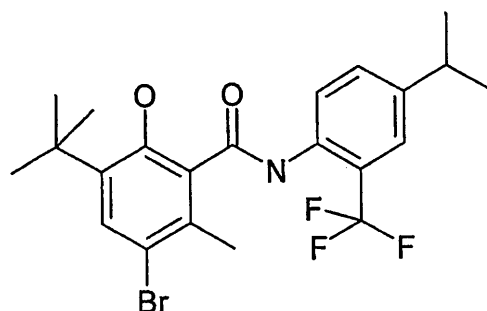
¹H-NMR: (CDCl₃, 400MHz): ppm 1.40 (s, 9H) 2.69 (s, 3H) 7.15 (s, 1H) 7.56 (s, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.76 (s, 1H) 9.50 (s, 1H); HPLC-MS (方法A): m/z = 498, 500, 502 (M+1); Rt = 5.9分。

40

【0162】

実施例63 (一般手順(D))

3-ブromo-5-tert-ブチル-6-ヒドロキシ-N-(4-イソプロピル-2-トリフルオロメチル-フェニル)-2-メチル-ベンズアミド。



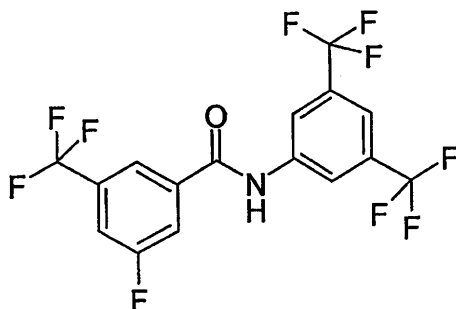
表題化合物は、3-tert-ブチル-5-ブロモ-6-メチルサリチル酸と4-イソプロピル-6-トリフルオロメチルアニリンから調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): ppm 1.27 (d, 6H) 1.41 (s, 9H) 7.50 (m, 3H) 7.68 (s, 1H) 8.20 (m, 1H) 9.50 (s, 1H)。

【0163】

実施例64 (一般手順(D))

N-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド。



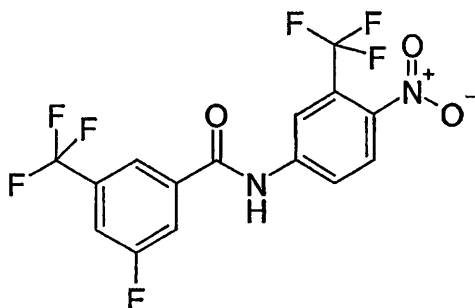
表題化合物を、3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-安息香酸と3,5-ビス-トリフルオロメチルアニリンから調製した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆): ppm 7.88 (m, 1H) 8.04 (d, 1H) 8.15 (d, 1H) 8.22 (m, 1H) 8.48 (m, 2H) 11.04 (s, 1H); HPLC-MS (方法A): m/z = 420 (M+1); Rt = 5.5分。

【0164】

実施例65 (一般手順(D))

3-フルオロ-N-(4-ニトロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド。



表題化合物は、3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-安息香酸と4-ニトロ-3-トリフルオロメチルアニリンから調製した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆): ppm 8.05 (d, 1H) 8.16 (d, 1H) 8.21 (s, 1H) 8.32 (m, 2H) 8.43 (d, J = 1.88 Hz, 1H) 11.18 (s, 1H); HPLC-MS (方法A): m/z = 397 (M+1); Rt

10

20

30

40

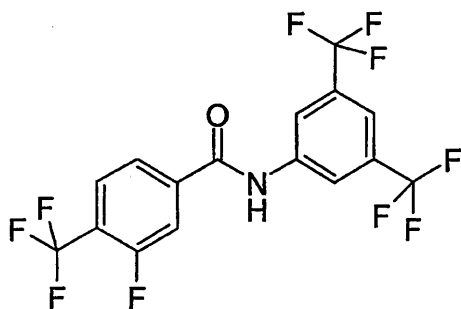
50

= 5 . 0 分。

【 0 1 6 5 】

実施例 6 6 (一般手順 (D))

N-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンズアミド。



10

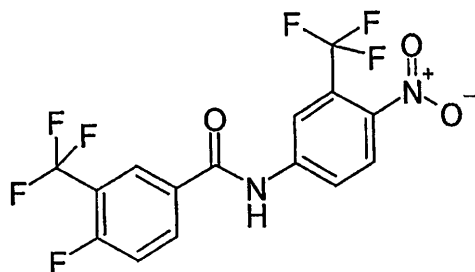
表題化合物は、3-フルオロ-4-トリフルオロメチル安息香酸と3,5-ビス-トリフルオロメチルアニリンから調製した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : ppm 7.77 (m, 1H) 7.87 (m, 1H) 8.29 (m, 2H) 8.49 (m, 2H) 11.02 (s, 1H); HPLC-MS (方法A) : m/z = 420 (M+1); Rt = 5.4分。

【 0 1 6 6 】

実施例 6 7 (一般手順 (D))

4-フルオロ-N-(4-ニトロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド。



30

表題化合物は、4-フルオロ-3-トリフルオロメチル安息香酸と4-ニトロ-3-トリフルオロメチルアニリンから調製した。

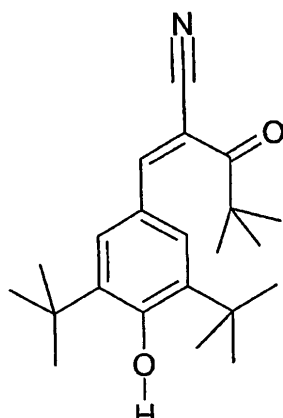
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : ppm 7.77 (m, 1H) 8.29 (s, 1H) 8.31 (d, J = 2.26 Hz, 1H) 8.39 (m, 3H) 11.15 (m, 1H); HPLC-MS (方法A) : m/z = 397 (M+1); Rt = 4.9分。

【 0 1 6 7 】

実施例 6 8 (一般手順 (F))

3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-アクリロニトリル

40



10

表題化合物は、触媒量のピペリジンを使用してエタノール中で2-フェニル-3-ホルミルインドールとマロニトリルから調製した。

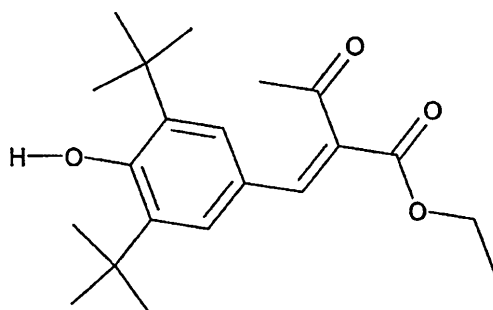
¹H-NMR : (CDCl₃, 300 MHz) : ppm 1.42 (s, 9H) 1.47 (s, 18H) 5.90 (s, 1H) 7.94 (s, 2H) 8.20 (s, 1H); HPLC-MS (方法A) : m/z = 342 (M+1); Rt = 6.0分。

【0168】

実施例69 (一般手順(F))

2-アセチル-3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-アクリル酸エチルエステル。

20



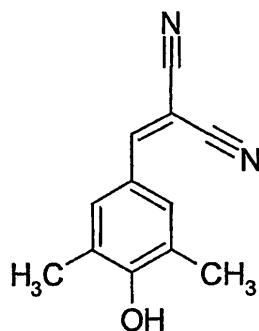
この化合物はシグマから入手可能である(カタログ番号; S482102)。

30

【0169】

実施例70 (一般手順(F))

2-(3,5-ジメチル-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-マロニトリル。



40

表題化合物は、触媒量のピペリジンを使用してエタノール中で3,5-ジメチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドとシアノアセトニトリルから調製した。

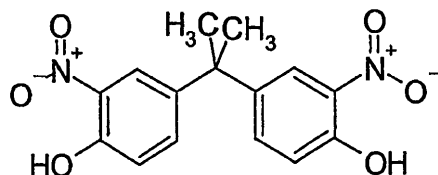
¹H-NMR : (CDCl₃, 300 MHz) : ppm 2.30 (s, 6H) 7.57 (s, 1H) 7.61 (s, 2H); HPLC-MS (方法A) : m/z = 199 (M+1); Rt = 3.51分。

【0170】

実施例71 (一般手順(A))

50

2-(3,5-ジメチル-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-マロノニトリル



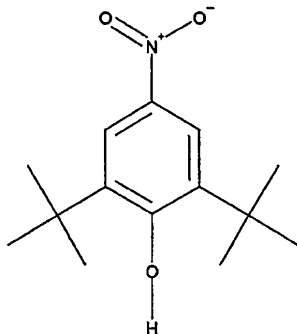
この化合物はセイラーから入手可能である(カタログ番号S 1 3 5 8 6 - 0)。

【0171】

実施例72(一般手順(A))

10

2,6-ジ-tert-ブチル-4-ニトロ-フェノール。



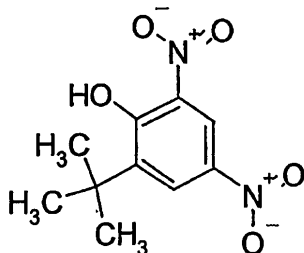
20

この化合物はバイオネットから入手可能である(カタログ番号: 7 L - 8 5 0)。

【0172】

実施例73(一般手順(A))

2-tert-ブチル-4,6-ジニトロ-フェノール。



30

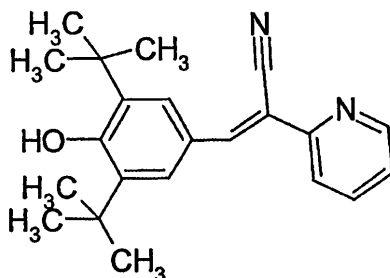
この化合物は、リーデル-ドゥ-ヘーン(Riedel-de-Haen)から入手できる(カタログ番号3 6 7 7 5)。

【0173】

実施例74(一般手順(F))

3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-ピリジン-2-イル-アクリロニトリル。

40



表題化合物を3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドと2-ピリジルアセトニトリルから35%の収率で調製した。

¹H NMR(DMSO-d₆): ppm 1.43(s, 18H) 7.39(dd, J

50

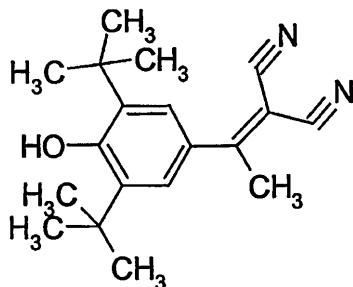
= 6.41, 4.90 Hz, 1H) 7.82 (m, J = 8.67, 8.67 Hz, 2H) 7.92 (s, 2H) 8.39 (s, 1H) 8.64 (d, J = 4.14 Hz, 1H); HPLC-MS (方法A): m/z = 335 (M+1); Rt = 5.48分。

【0174】

実施例75 (一般手順(F))

2-[1-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-エチリデン]-マロノニトリル

。



10

表題化合物を、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシアセトフェノンとマロノニトリルから10%の収率で調製した。

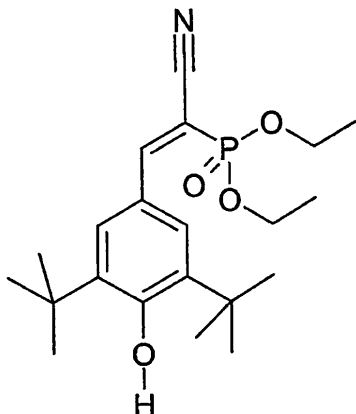
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): ppm 1.45 (s, 18H) 2.62 (s, 3H) 5.79 (s, 1H) 7.50 (s, 2H); HPLC-MS (方法A) : m/z = 297 (M+1); Rt = 5.12分。

20

【0175】

実施例76 (一般手順(F))

3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジリデン)-2-(ジエチルホスホネート)-プロペンニトリル。



30

表題化合物を、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドとジエチルシアノメチルホスホネートから7%の収率で調製した。

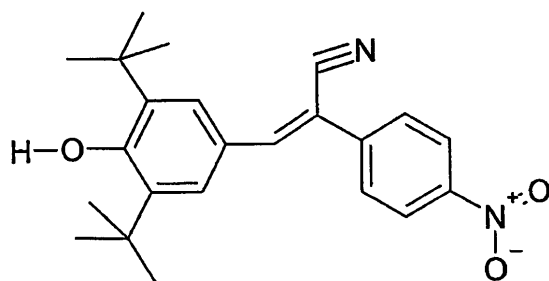
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): ppm 1.40 (t, J = 7.07 Hz, 6H) 1.47 (s, 18H) 4.20 (m, 4H) 5.88 (s, 1H) 7.90 (s, 2H) 7.96 (s, 1H); HPLC-MS (方法A): m/z = 394 (M+1); Rt = 3.8分。

40

【0176】

実施例77 (一般手順(F))

3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(4-ニトロ-フェニル)-アクリロニトリル。



表題化合物を、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドと4-ニトロフェニルアセトニトリルから62%の収率で調製した。

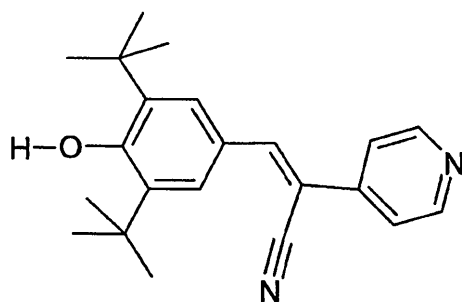
10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): ppm 1.43 (s, 18H) 7.91 (s, 1H) 7.95 (s, 2H) 8.00 (d, $J = 8.67\text{ Hz}$, 2H) 8.24 (s, 1H) 8.33 (d, $J = 8.67\text{ Hz}$, 2H); HPLC-MS (方法A): $m/z = 379$ ($M+1$); $R_t = 5.7$ 分。

【0177】

実施例78 (一般手順(F))

3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-ピリジン-4-イル-アクリロニトリル。



20

表題化合物を、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドと2-ピリジルアセトニトリルから75%の収率で調製した。

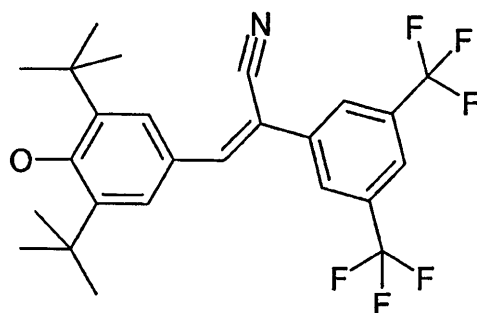
30

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): ppm 1.43 (s, 18H) 7.71 (d, $J = 6.03\text{ Hz}$, 2H) 8.27 (s, 1H) 8.65 (d, $J = 6.03\text{ Hz}$, 2H); HPLC-MS (方法A): $m/z = 335$ ($M+1$); $R_t = 3.7$ 分。

【0178】

実施例79 (一般手順(F))

2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-アクリロニトリル。



40

表題化合物は、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドと3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニルアセトニトリルから20%の収率で調製した。

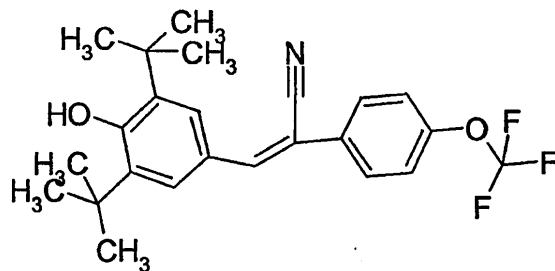
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): ppm 1.51 (m, 18H) 5.78 (s, 1H) 7.57 (s, 1H) 7.85 (s, 1H) 7.86 (s, 2H) 8.07 (s, 1H)

50

【 0 1 7 9 】

実施例 8 0 (一般手順 (F))

3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-アクリロニトリル。



10

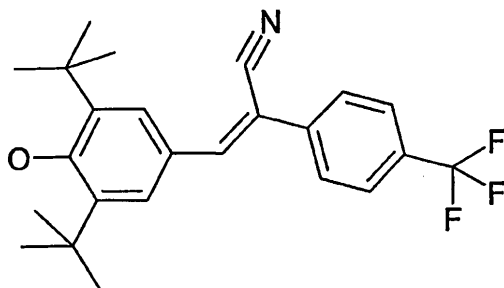
表題化合物は、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドと4-トリフルオロメトキシ-フェニルアセトニトリルから10%の収率で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): ppm 1.49 (s, 18H) 5.68 (s, 1H) 7.27 (d, 2H) 7.45 (s, 1H) 7.68 (d, $J = 9.04\text{ Hz}$, 2H) 7.81 (s, 2H); HPLC-MS (方法A): $m/z = 418 (M+1)$; $R_t = 6.2$ 分。

【 0 1 8 0 】

実施例 8 1 (一般手順 (F))

3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-アクリロニトリル。



20

30

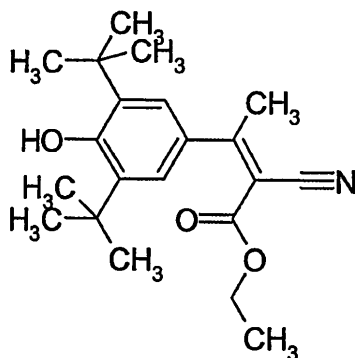
表題化合物は、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドと4-トリフルオロメチル-フェニルアセトニトリルから31%の収率で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): ppm 1.43 (s, 18H) 7.85 (d, $J = 8.29\text{ Hz}$, 2H) 7.92 (s, 2H) 7.94 (d, 2H) 8.15 (s, 1H)。

【 0 1 8 1 】

実施例 8 2 (一般手順 (F))

2-シアノ-3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-ブタ-2-エン酸エチルエステル。



40

表題化合物は、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシアセトフェノンとシアノ酢酸エチル

50

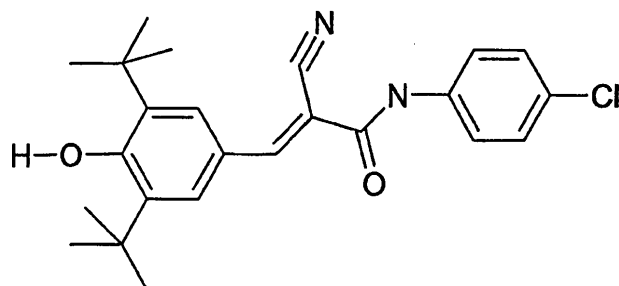
ルから 19% の収率で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : ppm 1.27 (t, 3H) 1.39 (s, 18H) 2.62 (s, 3H) 4.24 (q, 2H) 7.37 (s, 2H) 7.62 (s, 1H) ; HPLC-MS (方法 A) : $m/z = 344$ (M+1) ; Rt = 5.4 分。

【0182】

実施例 83 (一般手順 (F))

N-(4-クロロ-フェニル)-2-シアノ-3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-アクリルアミド。



10

表題化合物は、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドと4'-クロロ-2-シアノアセトアニリドから 53% の収率で調製した。

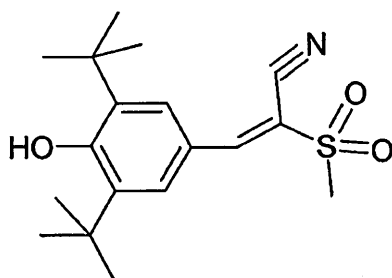
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : ppm 1.42 (s, 18H) 7.42 (d, J = 9.04 Hz, 2H) 7.70 (d, J = 8.67 Hz, 2H) 7.91 (s, 2H) 8.09 (s, 1H) 8.21 (s, 1H) 10.32 (s, 1H) ; HPLC-MS (方法 A) : $m/z = 412$ (M+1) ; Rt = 5.1 分。

20

【0183】

実施例 84 (一般手順 (F))

(E)-3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-メタンスルホニル-アクリロニトリル



30

工程 A : 表題化合物を 3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドとメタンスルホニルアセトニトリルから 35% の収率で調製した。

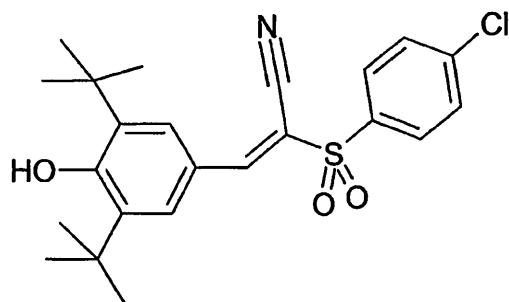
$^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$) : 1.47 (s, 18H) 3.18 (s, 3H) 6.03 (s, 1H) 7.86 (s, 2H) 8.04 (s, 1H) ; HPLC-MS (方法 A) : $m/z = 358$ (M+Na) ; Rt = 4.79 分。

40

【0184】

実施例 85 (一般手順 (F))

(E)-2-(4-クロロ-ベンゼンスルホニル)-3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-アクリロニトリル



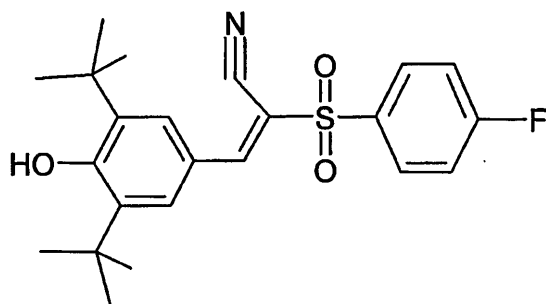
工程 A : 表題化合物を、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドと4-クロロフェニルスルホニルアセトニトリルから72%の収率で調製した。 10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.45 (s, 18H) 6.01 (s, 1H) 7.56 (d, $J = 8.59\text{ Hz}$, 2H) 7.83 (s, 2H) 7.94 (d, $J = 8.59\text{ Hz}$, 2H) 8.12 (s, 1H); HPLC-MS (方法A) : $m/z = 432$ ($M+1$); $R_t = 4.88$ 分。

【0185】

実施例86 (一般手順(F))

(E)-3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(4-フルオロ-ベンゼンスルホニル)-アクリロニトリル



20

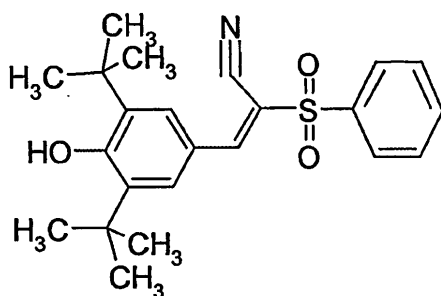
工程 A : 表題化合物を、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドと4-フルオロニトロフェニルスルホニルアセトニトリルから37%の収率で調製した。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : ppm 1.39 (m, 18H) 7.58 (dd, $J = 8.84\text{ Hz}$, 2H) 7.95 (s, 2H) 8.08 (dd, $J = 9.10, 5.05\text{ Hz}$, 2H) 8.44 (s, 1H) 8.46 (s, 1H)。 30

【0186】

実施例87 (一般手順(F))

(E)-2-ベンゼンスルホニル-3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-アクリロニトリル



40

工程 A : 表題化合物を、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドとフェニルスルホニルアセトニトリルから61%の収率で調製した。

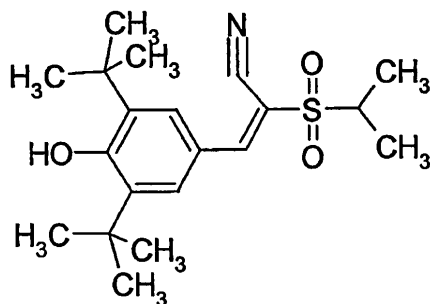
$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : ppm 1.39 (s, 18H) 7.76 (m, 3H) 7.95 (s, 2H) 8.00 (d, $J = 7.16\text{ Hz}$, 2H) 8.44 (s, 2H); HPLC-MS (方法#) : $m/z = 399$ ($M+1$); $R_t = 5.5$ 分。

【0187】

50

実施例 88 (一般手順 (F))

(E)-3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(プロパン-2-スルホニル)-アクリロニトリル



10

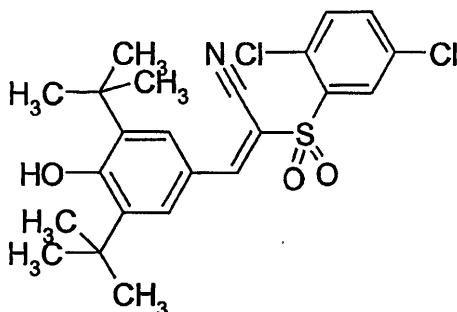
工程 A : 表題化合物を、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドとプロパン-2-スルホニルアセトニトリルから34%の収率で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : ppm 1.32 (d, $J = 6.78\text{ Hz}$, 6H) 1.41 (s, 18H) 3.56 (m, 1H) 7.98 (s, 2H) 8.16 (s, 1H) 8.41 (s, 1H); HPLC-MS (方法 A) : $m/z = 464$ ($M+1$); $R_t = 5.0$ 分。

【0188】

実施例 89 (一般手順 (F))

3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(2,5-ジクロロ-ベンゼンスルホニル)-アクリロニトリル



20

30

工程 A : 表題化合物を、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドと2,5-ジクロロフェニルスルホニルアセトニトリルから68%の収率で調製した。

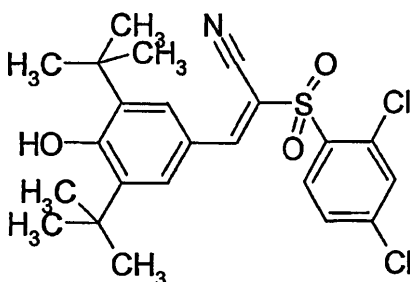
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : ppm 1.39 (s, 18H) 7.82 (d, $J = 8.29\text{ Hz}$, 1H) 7.93 (dd, 1H) 8.00 (s, 2H) 8.16 (d, $J = 2.26\text{ Hz}$, 1H) 8.50 (s, 1H) 8.58 (m, 1H); HPLC-MS (方法 A) : $m/z = 465, 467$ ($M+1$); $R_t = 6.0$ 分。

【0189】

実施例 90 (一般手順 (F))

3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(2,4-ジクロロ-ベンゼンスルホニル)-アクリロニトリル

40



工程 A : 表題化合物を、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドと3,

50

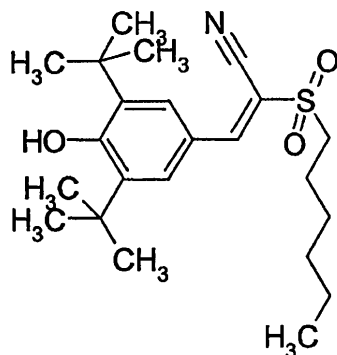
5-ジクロロフェニルスルホニルアセトニトリルから68%の収率で調製した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): ppm 1.39 (s, 18H) 7.82 (dd, $J = 8.48, 2.07\text{ Hz}$, 1H) 8.01 (m, 3H) 8.21 (d, $J = 8.67\text{ Hz}$, 1H) 8.48 (s, 1H) 8.55 (s, 1H); HPLC-MS (方法A): $m/z = 467$ ($M+1$); $R_t = 6.1$ 分。

【0190】

実施例91 (一般手順(F))

3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-2-(ヘキサン-1-スルホニル)-アクリロニトリル。



10

工程A: 表題化合物を、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドとヘキサン-1-スルホニルアセトニトリルから68%の収率で調製した。

20

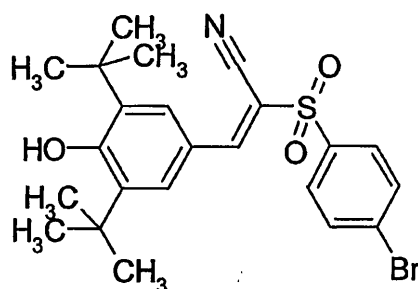
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): ppm 0.85 (m, 3H) 1.26 (m, 4H) 1.40 (m, 2H) 1.40 (s, 18H) 1.69 (m, 2H) 3.40 (m, 2H) 7.95 (s, 2H) 8.17 (s, 1H) 8.40 (s, 1H); HPLC-MS (方法A): $m/z = 407$ ($M+1$); $R_t = 6.4$ 分。

【0191】

実施例92 (一般手順(F))

2-(4-ブロモ-ベンゼンスルホニル)-3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-アクリロニトリル

30



工程A: 表題化合物を、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドと4-ブロモフェニルスルホニルアセトニトリルから53%の収率で調製した。

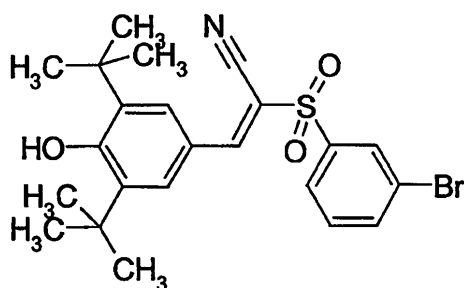
40

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): ppm 1.38 (s, 18H) 7.93 (d, $J = 4.52\text{ Hz}$, 6H) 8.41 (s, 1H) 8.46 (m, 1H); HPLC-MS (方法A): $m/z = 475, 477$ ($M+1$); $R_t = 5.7$ 分。

【0192】

実施例93 (一般手順(F))

2-(3-ブロモ-ベンゼンスルホニル)-3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-アクリロニトリル



工程 A : 表題化合物を、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドと3-
プロモフェニルスルホニルアセトニトリルから53%の収率で調製した。

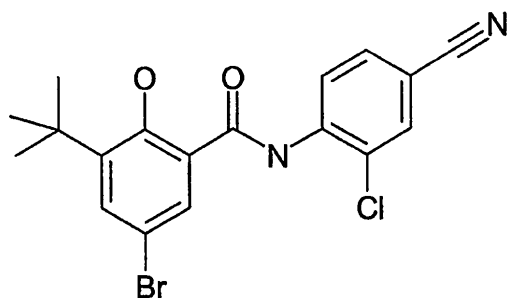
10

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : ppm 1.39 (s, 18H) 7.69 (t, $J = 7.91\text{ Hz}$, 1H) 7.96 (s, 2H) 8.02 (t, $J = 6.97\text{ Hz}$, 2H) 8.15 (d, $J = 1.88\text{ Hz}$, 1H) 8.47 (s, 1H) 8.53 (s, 1H); HPLC-MS (方法A) : $m/z = 475, 477$ ($M+1$); $Rt = 5.7$ 分。

【0193】

実施例94 (一般手順(D))

5-プロモ-3-tert-ブチル-N-(2-クロロ-4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミド。



20

表題化合物を、5-プロモ-3-tert-ブチル-2-ヒドロキシ安息香酸と2-クロロ-4-シアノアニリンから調製した。

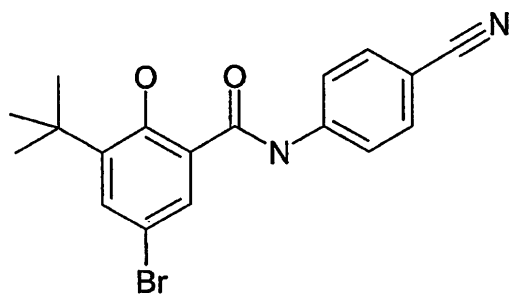
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : ppm 1.48 (s, 9H) 7.51 (d, 1H) 7.78 (d, 1H) 7.92 (dd, 1H) 8.19 (d, 1H) 8.22 (d, 1H) 10.88 (s, 1H) 12.95 (s, 1H); HPLC-MS (方法A) : $m/z = 408$ ($M+$); $Rt = 5.8$ 分。

30

【0194】

実施例95 (一般手順(D))

5-プロモ-3-tert-ブチル-N-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミド。



40

表題化合物を、5-プロモ-3-tert-ブチル-2-ヒドロキシ安息香酸と4-シアノアニリンから調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : ppm 1.39 (s, 9H) 7.49 (d, 1H) 7.89 (m, 4H) 8.19 (d, 1H) 10.80 (s, 1H) 12.83 (s, 1H); HPLC-MS (方法A) : $m/z = 374$ ($M+1$); $Rt = 5.$

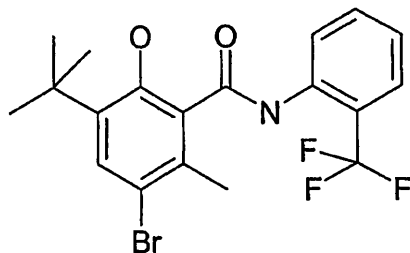
50

7分。

【0195】

実施例96(一般手順(D))

3-ブromo-5-tert-ブチル-6-ヒドロキシ-2-メチル-N-(2-トリフルオロメチルフェニル)ベンズアミド。



10

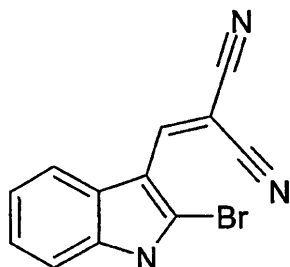
表題化合物を、5-ブromo-3-tert-ブチル-6-メチルサリチル酸と2-トリフルオロメチルアニリンから調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): ppm 1.40 (s, 9H) 2.57 (s, 3H) 7.33 (dd, 1H) 7.55 (s, 1H) 7.65 (dd, 1H) 7.69 (d, 1H) 7.76 (br. s, 1H), 8.38 (d, 1H) 9.45 (br. s, 1H)。

【0196】

実施例97(一般手順(G))

2-(2-ブromo-1H-インドール-3-イルメチレン)マロノニトリル



30

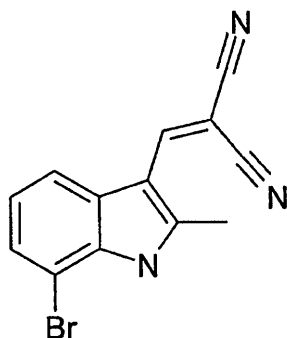
表題化合物は、触媒量のピペリジンを使用してエタノール中で2-ブromo-3-ホルミルインドールとマロニトリルから調製した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆): ppm 7.32 (m, 2H) 7.49 (d, 1H) 8.07 (m, 2H) 13.75 (s, 1H); HPLC-MS (方法A): m/z = 273 (M+1); Rt = 3.60分。

【0197】

実施例98(一般手順(G))

2-(7-ブromo-2-メチル-1H-インドール-3-イルメチレン)マロノニトリル



40

表題化合物を、触媒量のピペリジンを使用してエタノール中で7-ブromo-2-メチル-3-ホルミルインドールとマロニトリルから調製した。

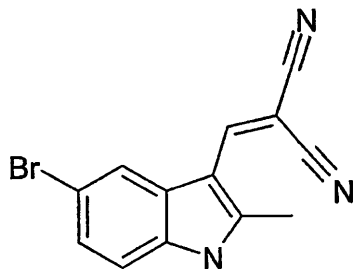
50

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : ppm 2.66 (s, 3H) 7.18 (dd, 1H) 7.48 (d, 1H) 8.02 (d, 1H) 8.37 (s, 1H) 12.73 (br. s, 1H)

【0198】

実施例 99 (一般手順 (G))

2-(5-ブロモ-2-メチル-1H-インドール-3-イルメチレン)マロニトリル



10

表題化合物を、触媒量のピペリジンを使用してエタノール中で5-ブロモ-2-メチル-3-ホルミルインドールとマロニトリルから調製した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : ppm 2.62 (s, 3H) 7.60 (m, 2H) 8.28 (s, 1H) 8.31 (s, 1H) 12.90 (br. s, 1H)。

【0199】

薬理学的方法

20

アッセイ (I) : ヒト肝細胞細胞株 (HEP-G2細胞) 中でのグルコースの利用

アッセイの説明 :

該アッセイはD-(3- ^3H (N))-グルコースを使用することによってHEP-G2細胞中の呼吸連鎖の活性を間接的に測定する。 ^3H -プロトンはグルコースの代謝中に最初に放出され、そこで水中に取り込まれる。その後、水は蒸発によってD-(3- ^3H (N))-グルコースから分離される。最後に、水中の放射能がトップカウンター (Topcounter) を使用して決定される。

【0200】

方法 :

ATCC (Maryland, USA) から取得したHEP-G2細胞を、1x非必須アミノ酸 (M 7145, 2mMグルタミン)、100単位/mlペニシリン及びストレプトマイシン、0.0075%重炭酸ナトリウム、1mMピロビン酸ナトリウム及び0.5%BSA (ウシ血清アルブミン, Sigma Missouri, USA) を添加したアッセイ培地 (MEM培地) 中で37、5%CO₂ 中で培養する。特に記載しない限り、培地は全てギブコ (Life Technologies, Maryland, USA) から取得したものである。

30

ゼロ日目に、トリプシン-EDTAを使用して細胞を収集し、遠心分離を使用してアッセイ培地で洗浄する。細胞を、24ウェルプレート (Corning B.V. Life Sciences, The Netherlands) 中に配した単一のStripPlate (Corning B.V. Life Sciences, The Netherlands) 中に、 2×10^4 細胞 / 100 μl / ウェルの濃度で播く。ついで、細胞を一晩かけて37、5%CO₂ 中でインキュベートする。

40

【0201】

次の日に、試験される化合物をDMSO (Sigma, Missouri, USA) で100倍の最終濃度まで希釈する。それをついで10 $\mu\text{Ci/ml}$ のD-(3- ^3H (N))-グルコースを含むアッセイ培地 (PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, USA) で最終濃度まで希釈する。培地を細胞から取り除き、200 μl の化合物希釈物を2組加える。ついで、細胞を37、5%CO₂ 中で更に3時間インキュベートする。最後に、50 μl の10%TCA (トリクロロ酢酸) を添加することによって細胞を溶解する。ついで、300 μl の滅菌水を、StripPlateウェルを囲む24ウェルに添加する。プレートをトップシールテープ (Packard, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, USA) でシールし、プレートを、50 で加熱棚でインキュベートし、呼吸連鎖中に形成される放射性水を24ウェルプレ

50

ートの水中に蒸発により平衡化させる。プレートに8時間インキュベートしたところで、加熱棚をオフにする。試料が室温に達したところでトップシールを除去する。1 mlのシンチレーション液 (Packard Microscient, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, USA) を全ての試料に添加し、トップカウンター (Packard, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, USA) を使用して放射能を決定する。非特異的活性を、D-(3-³H(N))-グルコースを含む200 µlの希釈培地を300 µlの滅菌水中に蒸発させることによって決定し、10 µCi/mlのD-(3-³H(N))-グルコースを含む5 µlアッセイ培地をカウントすることによって全放射能を決定する。

【0202】

計算：

D-(3-³H(N))-グルコース中の非特異的放射能を表すcpm(カウント毎分)を全てのインキュベート値から減じる。ついで、平均基底値(化合物を何も添加しない試料)を全ての刺激された試料(異なった濃度の異なった試験化合物を添加した試料)の値から減じる。全てのこれらの計算はGraphPad・Prism 3.0(GraphPad software, Inc.)を使用して行う。試験化合物によって引き起こされる最大刺激はDNPかFCCPの何れかによって引き起こされる最大刺激パーセントとして計算される。試験化合物が、最大DNP/FCCP刺激の75%より少ない飽和最大刺激を表す場合、つまり、アッセイ(I)において試験化合物の E_{max} がDNP又はFCCPの E_{max} の75%より少ない場合、それは部分的な刺激剤と考えられ(図1参照)、SF6847の曲線が本発明に係る部分的刺激剤の曲線と比較される。DNP又はFCCPの E_{max} の75%より少ない E_{max} は、脱共役過程の飽和が起こっていることを表している可能性が高い。

【0203】

濃度-応答曲線を計算する場合、FCCP又はDNPによって刺激される最大グルコース利用(減じられた非特異的基底値)が100%まで転換され、全ての他の値がこの値のパーセントとして表される。これらのパーセント値と化合物濃度を使用して、濃度-応答曲線を、シグモイド用量-応答(可変傾き)式を使用して計算する(全ての計算はGraphPad・Prism 3.0(GraphPad software, Inc.)を使用してなされる)。

式1：

$$Y = \text{ボトム} + (\text{トップ} - \text{ボトム}) / (1 + 10^{((\text{Log EC}_{50} - X) * \text{傾き}))}$$

Xは試験化合物のモル濃度の対数である。

YはFCCP又はDNPによって達成される最大刺激パーセントとして測定された化合物によって引き起こされる刺激度である。

Yは試験化合物の最も低い濃度によって引き起こされる刺激の値であるボトムでスタートし、試験化合物の最も高い濃度によって引き起こされる刺激の値であるトップまで行き、Xの関数としてのYの曲線はシグモイド形を有している。50%でグルコース利用を刺激する試験化合物の濃度は EC_{50} と定義される。計算された EC_{50} 値から、 $3 \times EC_{50}$ 、 $2 \times EC_{50}$ 、 $EC_{50} / 2$ 、 $EC_{50} / 3$ 及びコントロールに対応する化合物の新しい濃度がアッセイ(I)において試験される。これらの濃度で達成される結果は次の式を使用してこの領域の傾きを決定するために使用される：

式2：

$$(Y_2 - Y_0)(Y_1 - Y_0) = X^n$$

ここで、 Y_0 は試験化合物を添加しないコントロール試料においてアッセイ(I)でカウント毎分(cpm)として測定される刺激度であり、 Y_1 は試験化合物を $EC_{50} / 2$ 又は $EC_{50} / 3$ の何れかの濃度で添加したアッセイ(I)でcpmとして測定される刺激度であり、 Y_2 は試験化合物を $2 \times EC_{50}$ 又は $3 \times EC_{50}$ の何れかの濃度で添加し、

10

20

30

40

50

X が 2 又は 3、n が傾きであるアッセイ (I) で c p m として測定される刺激度である。

【 0 2 0 4 】

上記の式は、Y₁ が試験化合物を E C₅₀ / 2 の濃度で添加した刺激度であるとき、Y₂ が試験化合物を 2 x E C₅₀ の濃度で添加し、X が 2 である場合の刺激度であり、Y₁ が試験化合物を E C₅₀ / 3 の濃度で添加した刺激度であるとき、Y₂ が試験化合物を 3 x E C₅₀ の濃度で添加し、X が 3 である場合の刺激度である。

この式によって計算される傾きは化合物の E C₅₀ 値の回りの試験化合物濃度の変化で割った応答の変化として定義される。この式が高い場合、D N P 又は F C C P を使用する場合と同様に、試験化合物濃度の小さな変化により応答の大きな変化が生じる。傾きが 1 に近い場合、試験化合物濃度の小さな変化により応答の小さな変化が生じるが、これは試験化合物が D N P 又は F C C P よりも広い安全な範囲を有していることを決定するために使用できる関係である。よって、この傾きは本発明に係る使用のための安全な化学的脱共役剤を記述するために使用することができる (図 2 参照) 。

10

【 0 2 0 5 】

安全な化学的脱共役剤を記述する他の方法は、(アッセイ (I) におけるグルコース利用の有意な低下として定義される) 毒性の無徴候が E_{m a x} を達成するのに必要とされる化合物濃度の 10 倍の増加内で生じることである。本願の目的においてこの特性は「L o n g E_{m a x}」と称し、L o n g E_{m a x} の化合物では、E_{m a x} を達成するのに必要とされる化合物濃度から該濃度の 10 倍までの範囲の濃度に対してグルコース利用が減少しないことを意味する。L o n g E_{m a x} の化合物は安全な化学的脱共役剤と見なされ

20

【 0 2 0 6 】

式 1 :

$$Y = \text{ボトム} + (\text{トップ} - \text{ボトム}) / (1 + 10^{((\text{L o g E C}_{50} - X) * \text{傾き}))}$$

X は試験化合物のモル濃度の対数である。

Y は F C C P 又は D N P によって達成される最大刺激パーセントとして測定された化合物によって引き起こされる刺激度である。

Y は試験化合物の最も低い濃度によって引き起こされる刺激の値であるボトムでスタートし、試験化合物の最も高い濃度によって引き起こされる刺激の値であるトップまで行き、X の関数としての Y の曲線はシグモイド形を有している。50% でグルコース利用を刺激する試験化合物の濃度は E C₅₀ と定義される。計算された E C₅₀ 値から、3 x E C₅₀、2 x E C₅₀、E C₅₀ / 2、E C₅₀ / 3 及びコントロールに対応する化合物の新しい濃度がアッセイ (I) において試験される。これらの濃度で達成される結果は次の式を使用してこの領域の傾きを決定するために使用される :

30

式 2 :

$$(Y_2 - Y_0)(Y_1 - Y_0) = X^n$$

ここで、Y₀ は試験化合物を添加しないコントロール試料においてアッセイ (I) でカウント毎分 (c p m) として測定される刺激度であり、Y₁ は試験化合物を E C₅₀ / 2 又は E C₅₀ / 3 の何れかの濃度で添加したアッセイ (I) で c p m として測定される刺激度であり、Y₂ は試験化合物を 2 x E C₅₀ 又は 3 x E C₅₀ の何れかの濃度で添加し、X が 2 又は 3、n が傾きであるアッセイ (I) で c p m として測定される刺激度である。

40

【 0 2 0 7 】

上記の式は、Y₁ が試験化合物を E C₅₀ / 2 の濃度で添加した刺激度であるとき、Y₂ が試験化合物を 2 x E C₅₀ の濃度で添加し、X が 2 である場合の刺激度であり、Y₁ が試験化合物を E C₅₀ / 3 の濃度で添加した刺激度であるとき、Y₂ が試験化合物を 3 x E C₅₀ の濃度で添加し、X が 3 である場合の刺激度である。

50

この式によって計算される傾きは化合物の EC_{50} 値の回りの試験化合物濃度の変化で割った応答の変化として定義される。この式が高い場合、DNP又はFCCPを使用する場合と同様に、試験化合物濃度の小さな変化により応答の大きな変化が生じる。傾きがーに近い場合、試験化合物濃度の小さな変化により応答の小さな変化が生じるが、これは試験化合物がDNP又はFCCPよりも広い安全な範囲を有していることを決定するために使用できる関係である。よって、この傾きは本発明に係る使用のための安全な化学的脱共役剤を記述するために使用することができる(図2参照)。

【0208】

安全な化学的脱共役剤を記述する他の方法は、(アッセイ(I)におけるグルコース利用の有意な低下として定義される)毒性の無徴候が E_{max} を達成するのに必要とされる化合物濃度の10倍の増加内で生じることである。本願の目的においてこの特性は「Long E_{max} 」と称し、Long E_{max} の化合物では、 E_{max} を達成するのに必要とされる化合物濃度から該濃度の10倍までの範囲の濃度に対してグルコース利用が減少しないことを意味する。Long E_{max} の化合物は安全な化学的脱共役剤と見なされる。次の表1は実施例の化合物に対するアッセイ(I)のデータを示している。

【0209】

実施例番号	FSK4 EC_{50} (μ M)	FSK4 E_{max} (FCCP%)	FSK4 傾き (FCCP%)	Mito State-4	HEP-G2 EC_{50} (μ M)	HEP-G2 E_{max} (FCCP%)	HEP-G2 E_{max} (μ M)	HEP-G2	HEP-G2 Long E_{max} / Tox
1				Ok	40	45	100	1.5	
2				-	290	35	1000		
3				-	270	75	1000		
4				-	150	70	1000	1.4	
5	0.1	100	115	-	0.06	95	0.3	1.7	Long E_{max}
6				-	1.6	95	10		Tox 0.1 mM
7									
8				-	12	80	100		
9				-	2.3	100	10	3.1	Long E_{max}
10	0.3	80	95	-	0.37	100	3	1.7	Long E_{max}
11	0.3	90	105	-	0.7	75	3		Tox 0.03 mM
12	0.3	85	170	-	1.2	70	10		Tox 0.03 mM
13	1	85		-	2.9	70	10		Tox 0.03 mM
14	0.2	100	135	-	1.1	100	10		Tox 0.01 mM
15	2	65	60	-	0.7	100	3		Long E_{max}
16	30	45		-	11	100	100	2.3	
17				-	6	45	30		Tox 0.1 mM
18	6	100	50	-	0.6	80	3		Long E_{max}
19	1.1	55		-	7	100	100	1.5	
20	26	90	80	-	50	55	300	1	
21									
22				-	91	100	1000		
23				-	1.75	117	30		Long E_{max}
24				-	42	65	100	2.3	Long E_{max}
25	0.01	110	120	Ok	0.48	100	10	1.3	Long E_{max}
26	90	95	120	Ok	225	100	500	3	
27	1	100	100	Ok	3	100	30	2.2	Long E_{max}
28				-	35.5	35	300		
29				-	13	65	30		Long E_{max}
30	50	100	85	Ok	19.5	60	100		Long E_{max}
31				-	300	0			
32	>100	>15		-	7	60	100		
33									
34	0.4	90	95	Ok	1.4	80	10		Long E_{max}

実施例 番号	FSK4 EC ₅₀ (μ M)	FSK4 E _{max} (FCCP%)	FSK4 傾き (FCCP%)	Mito State- 4	HEP- G2 EC ₅₀ (μ M)	HEP- G2 E _{max} (FCCP%)	HEP- G2 E _{max} (μ M)	HEP- G2 傾き	HEP-G2 Long E _{max} / Tox
35	5	50	90	-					
36	6.35	76	65	-					
37	0.03	110	95	Ok	0.035	100	1		Long E _{max}
38				-	3.35	105	30		Long E _{max}
39				-	6	55	10		Long E _{max}
40				Ok	0.58	105	3		Long E _{max}
41				-	4	103	30		Long E _{max}
42	1.1	75	120	-	3.3	89	10		Long E _{max}
43	0.3	80	75	-	0.85	95	3		Long E _{max}
44				-	2	94	30		Long E _{max}
44	3.6	90	55	-	1.4	95	10		Long E _{max}
45				-	0.6	96	3		Long E _{max}
46				-	3	103	10		Long E _{max}
47	1	90	95	-	0.7	75	10		Tox 0.1 mM
48	2.8	85	90	-	3.5	95	10		Long E _{max} Tox 0.1mM
49	0.3	95	95	-	0.95	105	3		Long E _{max}
50	< 0.03	75	90	Ok	0.03	82	0.1		Long E _{max}
51	0.3	105	90	-	0.4	100	3		Long E _{max}
52	2.5	75	120	-	2.4	95	10		Long E _{max}
53	15	95	70	-	4.15	90	10		Long E _{max}
54	0.3	80	95	-	0.52	90	3		Long E _{max}
55	0.3	100	85	-	0.36	99	1		Long E _{max}
56	8	105	90	Ok	6.6	100	100		
57				-	0.31	90	10		Long E _{max}
58	< 0.03	100	105	Ok	0.03	100	0.1		Long E _{max}
59	0.03	100	125	-	0.11	110	10		Long E _{max}
60	0.3	105	120	-	0.07	90	0.3		Long E _{max}
61	1.1	105	115	-	0.87	105	10		Long E _{max}
62	1.2	85	130	-	2.3	115	30		Long E _{max}
63	19	55	90	-	14	90	100		
64				-	2.6	105	10		Long E _{max}
65				-	5.3	100	10		Long E _{max}
66				-	4.3	95	10		Long E _{max}
67				-	5.9	85	30		Long E _{max}
69	9	40	110	-	100	58	300		Tox 1 mM
70	7	180	85	-	32	112	300		
71				-	75	105	1000		
72				Ok	13	100	100		
73	7	100	170	-	7.3	70	300		
74	15	120	90	-	16	80	100		
75	0.7	75	90	Ok	0.36	120	30		Tox 0.3 mM
76	3.2	150	85	-	11	90	30		
77	1	110	70	Ok	0.31	100	3		Long E _{max}
78				-	2.9	80	10		Long E _{max}
79				-	1	80	3		Long E _{max} Tox

10

20

30

40

実施例 番号	FSK4 EC ₅₀ (μ M)	FSK4 E _{max} (FCGP%)	FSK4 傾き (FCGP%)	Mito State- 4	HEP- G2 EC ₅₀ (μ M)	HEP- G2 E _{max} (FCGP%)	HEP- G2 E _{max} (μ M)	HEP- G2 傾き	HEP-G2 Long E _{max} / Tox
									0.3 mM
80	18	100	70	-	8	80	100		Tox 0.3 mM
81	7	140	75	-	7	130	100		
82	11	90	90	-	10	100	30		Long E _{max}
83	1.1	120	85	-					
84	1.4		100						
85	0.8		49						
86	1.0		31						
87	0.7		41						
88	0.5		103						
89	0.5		84						
90	0.6		86						
91	3.8		47						
92	1		48						
93	0.1								
94	0.1	90	85	-	-	-	-		
95	-	-	-	-	-	-	-		
96	20	40	-	-	-	-	-		
97	1.5	55	45	-	-	-	-		
98	6.6	105	65	-	-	-	-		
99	1.7	40	-	-	-	-	-		

10

20

40

50

【0210】

アッセイ (I I) - 単離されたミトコンドリアを使用する際のミトコンドリアの呼吸に対する化学的脱共役剤の効果

アッセイの説明：

このアッセイは、グルコース利用アッセイで観察された試験化合物によって引き起こされるグルコース利用の増大がミトコンドリアの呼吸の増加によるものであるかどうかを調べるために使用される。これは、単離されたミトコンドリアにおける酸素消費を測定することによってなされる。

クラーク酸素電極を用いて酸素消費を決定する。単離されたミトコンドリアを酸素と栄養分（例えばスクシネート）を含む培地に添加し、酸素消費速度を測定し、安定したところで、少量の A D P を添加して呼吸を増大させ、酸素消費速度の増加を測定する。酸素消費速度が再び安定したところで、試験化合物を加えると、酸素消費の更なる増加が見られる。この実験は A T P シンターゼの阻害剤であるオリゴマイシンを添加した場合と添加しない場合で行う。最後に、A D P を添加しないで試験化合物を調べる。試験化合物があらゆる設定条件で酸素消費速度を刺激する場合、それは化学的脱共役剤とみなされる。

【0211】

アッセイ (I I I) : エネルギー消費をインビボで増加させる化学的脱共役剤（完全又は部分的化学的脱共役剤）の同定

インビボでのエネルギー消費（酸素消費）に対する化学的脱共役剤（完全又は部分的アゴニスト）の効果を間接的熱量測定法によって決定する。簡単に述べると、動物を気密チャンパー内に配する。空気はチャンパーに対して連続的に流出入させる。チャンパーに流出入させる空気中の酸素（O₂）と二酸化炭素（CO₂）のガス濃度を記録し、O₂の消費とCO₂の生成を計算する。消費されたO₂と生成されたCO₂の量に基づいて、エネルギー消費を計算する。与えられた用量で明らかな悪影響を及ぼさず全身のエネルギー消費を増大させる化合物は、エネルギー消費を増大させる化学的脱共役剤であると考えられる。

【0212】

インビトロの傾きとインビボの安全性の間の相関

我々は更に、アッセイ (I) の式 2 でインビトロで好適な傾きを示す化合物が、また、DNP と比較してインビボ E E アッセイ (アッセイ I I I) において用量応答曲線の線形部分に対応する低い傾きを有していることを実証した。

更に、化合物に対して最大耐用量 (MTD) を決定したとき、次の関係が存在する；低いインビトロでの傾きを持つ化合物は高い安全な範囲 (インビボでの E E の 20% 増加を活性化する MTD / 用量として定義される) を持つ。

【0213】

アッセイ (IV) : FSK-4 細胞中でのグルコース利用

10

アッセイの説明：

該アッセイは D-(6-³H(N))-グルコースを使用することによって FSK-4 細胞中の呼吸連鎖の活性を間接的に測定する。³H-プロトンは TCA サイクルにおいて最初に放出され、呼吸連鎖まで輸送されて、そこで水中に取り込まれる。その後、水は蒸発によって D-(6-³H(N))-グルコースから分離される。最後に、水中の放射能がトップカウンターを使用して決定される。

【0214】

方法：

ATCC (Maryland, USA) から取得した FSK-4 細胞を、成長培地 (100 単位 / ml ペニシリン及びストレプトマイシン及び 10% FCS (仔ウシ血清) を添加したマッコイ培地) 中、37、5% CO₂ で培養する。特に記載しない限り、培地は全てギブコ (Life Technologies, Maryland, USA) から取得したものである。

20

ゼロ日目に、トリプシン-EDTA を使用して細胞を収集し、遠心分離を使用してアッセイ培地 (1x 非必須アミノ酸 (M7145, 2 mM グルタミン、100 単位 / ml ペニシリン及びストレプトマイシン、0.0075% 重炭酸ナトリウム、1 mM ピロビン酸ナトリウム及び 2% ウマ血清) を添加した MEM 培地) で洗浄する。細胞を、24 ウェルプレート (Corning B.V. Life Sciences, The Netherlands) 中に配した単一の StripPlate (Corning B.V. Life Sciences, The Netherlands) 中に、1.5 x 10⁴ 細胞 / 100 μl アッセイ培地 / ウェルの濃度で播く。ついで、細胞を一晩かけて 37、5% CO₂ 中でインキュベートする。

30

【0215】

次の日に、試験される化合物を DMSO (Sigma, Missouri, USA) で 100 倍の最終濃度まで希釈する。それをついで 10 μCi / ml の D-(6-³H(N))-グルコースを含むアッセイ培地 (PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, USA) で最終濃度まで希釈する。培地を細胞から取り除き、200 μl の化合物希釈物を 2 組加える。ついで、細胞を 37、5% CO₂ 中で更に 24 時間インキュベートする。最後に、50 μl の 10% TCA (トリクロロ酢酸) を添加することによって細胞を溶解する。ついで、300 μl の滅菌水を、StripPlate ウェルを囲む 24 ウェルに添加する。プレートをトップシールテープ (Packard, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, USA) でシールし、プレートを、50 で加熱棚でインキュベートし、呼吸連鎖中に形成される放射性水を 24 ウェルプレートの中に蒸発により平衡化させる。プレートを 8 時間インキュベートしたところで、加熱棚をオフにする。試料が室温に達したところでトップシールを除去する。1 ml のシンチレーション液 (Packard Microscient, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, USA) を全ての試料に添加し、トップカウンター (Packard, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, USA) を使用して放射能を決定する。非特異的活性を、D-(6-³H(N))-グルコースを含む 200 μl の希釈培地を 300 μl の滅菌水中に蒸発させることによって決定し、10 μCi / ml の D-(6-³H(N))-グルコースを含む 5 μl アッセイ培地をカウントすることによって全放射能を決定する。

40

【0216】

計算：

50

全ての計算は GraphPad・Prism 3.0 (GraphPad software, Inc.) を使用して行う。濃度-応答曲線から、最大半減濃度 (EC₅₀) 及び最大効果 (E_{max}) を、式 1 を使用して計算する。

式 1 :

$$Y = \text{ボトム} + (\text{トップ} - \text{ボトム}) / (1 + 10^{((\text{Log EC}_{50} - X) * \text{傾き}))})$$

X は試験化合物のモル濃度の対数である。

Y は基底刺激パーセントとして測定された化合物によって引き起こされる刺激度である。

Y は試験化合物の最も低い濃度によって引き起こされる刺激の値であるボトムでスタートし、試験化合物の最も高い濃度によって引き起こされる刺激の値であるトップまで行き、X の関数としての Y の曲線はシグモイド形を有している。 10

ついで、計算された EC₅₀ 値を用いて、実験で使用される濃度を決定し、そこでヒルの傾きが計算される。ヒルの傾きの実験では、EC₅₀ の 0.05 から 10 倍の濃度が使用される。

グルコース利用増加と化合物濃度の二重の対数プロットからヒルの傾きを式 2 に従って計算する。

式 2:

$$\begin{aligned} \frac{V}{V_{\max}} &= \frac{[X]^n}{K_H + [X]^n} \iff \\ \frac{V_{\max}}{V} &= \frac{K_H}{V} + 1 \iff \\ \frac{V_{\max} - V}{V} &= \frac{K_H}{[X]^n} \iff \end{aligned}$$

$$\text{Log } V_{\max} - \text{Log } V = \text{Log } K_H - n * \text{Log } [X] \iff$$

$$\text{Log } V = \text{Log } V_{\max} - \text{Log } K_H + n * \text{Log } [X]$$

X は試験化合物のモル濃度である。

V はグルコース利用の増加である。

V_{max} はグルコース利用の理論的に最大の非限定的増加である。

K_H はヒルの式の定数である。

n はヒルの傾きである。

【0217】

(FSK-4 グルコース利用アッセイで測定した) グルコース利用の最大増加は代謝能力によって制限されると思われる。更に、代謝が限定要因ではなかったならば、グルコース利用はより高い刺激度に達していたであろう (代謝が限定要因ではなかった場合には FSK-4 グルコース利用の理論的的最大刺激は上記の式で V_{max} と示される)。従って、V_{max} - V / V_{max} であり、ここで、V は FSK-4 グルコース利用の測定した増加である。最後に、Log V_{max} - Log K_H は定数であると仮定される。 40

【図面の簡単な説明】

【0218】

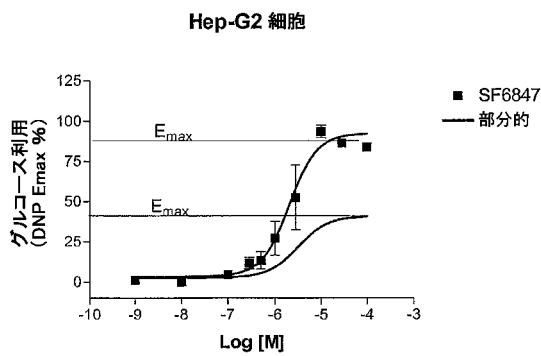
【図 1】図は、アッセイ (I) による DNP によって引き起こされるグルコース利用の刺激パーセントとして計算された SF6847 によって引き起こされたグルコース利用の刺激に対する曲線と、曲線が本発明に係る部分的化合物を如何にして探すかを示す。E_{max} 50

x は D N P によって達成される最も高い刺激レベルパーセントで測定された試験化合物の使用によって達成することができる最も高い刺激レベルである。M は試験化合物のモル濃度である。

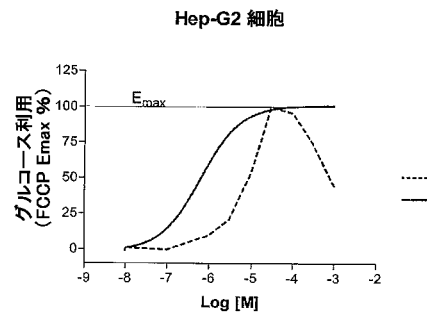
【図 2】図は、アッセイ (I) における $E C_{50}$ の計算が如何にして実施されるかを、D N P 及び本発明に係る試験化合物によって例証して示す。 $E_{m a x}$ は試験化合物によって達成されるグルコース利用の最も高い刺激度であり、 $E C_{50}$ は 50 % の刺激を与える試験化合物の濃度である。

【図 3】図は、 1) $E_{m a x}$ が達成される濃度 ($C E_{m a x}$) を僅かに越える濃度で効能の低下がある化合物に対して、及び 2) $E_{m a x}$ が達成される濃度 ($C E_{m a x}$) の範囲の濃度でグルコース利用に低下がない化合物に対してグルコース利用が化合物の濃度に如何にして依存するかを示す。表 1 参照。

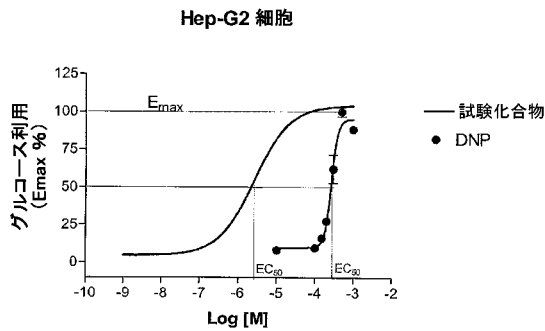
【 図 1 】



【 図 3 】



【 図 2 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No PCT/DK 03/00742
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/04 A61K31/06 C12Q1/00 C07C205/12 G01N33/50 C12N5/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K C12Q C07C G01N C12N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, MEDLINE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ROBERT M. DRUMMOND ET AL: "Release of Ca ²⁺ from the sarcoplasmic reticulum increases mitochondrial (Ca ²⁺) in rat pulmonary artery smooth muscle cells" JOURNAL OF PHYSIOLOGY, vol. 516, no. 1, 1999, pages 139-147, XP002271195 Results, figures 2-4 ---	1-17,20
X	ROLF ALTENBURGER ET AL: "Predictability of the toxicity of multiple chemical mixtures to vibrio fischeri: mixtures composed of similarly acting chemicals" ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY AND CHEMISTRY, vol. 19, no. 9, 2000, pages 2341-2347, XP002271196 figures 1-4; tables 1-3 ---	1-17,20
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of box C.	<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
° Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date		"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 22 March 2004		Date of mailing of the international search report 16 JUL 2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fernando Farieta

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/DK 03/00742

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/06143 A (ROY WOODIE ;TEXAS PHARM INC (US); BACHYNSKY NICHOLAS (US)) 10 February 2000 (2000-02-10) claims 1-54	1-17,20
X	WO 01/51923 A (MITOKOR ;MURPHY ANNE N (US); STOUT AMY K (US)) 19 July 2001 (2001-07-19) claims 1-96	1-17,20
X	WOO L W ET AL: "Steroidal and nonsteroidal sulfamates as potent inhibitors of steroid sulfatase." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. UNITED STATES 26 MAR 1998, vol. 41, no. 7, 26 March 1998 (1998-03-26), pages 1068-1083, XP002271197 ISSN: 0022-2623 figures 5,6	1-17,20
X	US 5 240 962 A (NAKATSU TETSUO ET AL) 31 August 1993 (1993-08-31) Formula I	1-17,20
X	GB 2 284 153 A (RADOPATH LTD) 31 May 1995 (1995-05-31) claims 1-33	1-17,20
X	GB 2 312 375 A (RADOPATH LTD) 29 October 1997 (1997-10-29) claims 1-33	1-17,20
X	US 4 673 691 A (BACHYNSKY NICHOLAS) 16 June 1987 (1987-06-16) claims 1-8	1-17,20
Y	HUANG SHU-GUI: "Development of a high throughput screening assay for mitochondrial membrane potential in living cells." JOURNAL OF BIOMOLECULAR SCREENING: THE OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY FOR BIOMOLECULAR SCREENING. UNITED STATES AUG 2002, vol. 7, no. 4, August 2002 (2002-08), pages 383-389, XP002271198 ISSN: 1087-0571 page 388 second column	1-17,20
Y	US 2001/046664 A1 (MURPHY ANNE N ET AL) 29 November 2001 (2001-11-29) claims 1-96	1-17,20

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DK 03/00742

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>TERADA H ET AL: "Structural requirements of salicylanilides for uncoupling activity in mitochondria: quantitative analysis of structure-uncoupling relationships." BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA. NETHERLANDS 7 DEC 1988, vol. 936, no. 3, 7 December 1988 (1988-12-07), pages 504-512, XP002271199 ISSN: 0006-3002 tables I,II</p>	1-17,20
P,A	<p>SABU KURUVILLA ET AL: "Effects of Minimally Toxic Levels of Carbonyl Cyanide P-(Trifluoromethoxy) Phenylhydrazone (FCCP), Elucidated through differential Gene Expression with Biochemical and Morphological Correlations" TOXICOLOGICAL SCIENCES, vol. 73, 2003, pages 348-361, XP002271200 figure 10</p>	1-17,20
A	<p>US 6 183 948 B1 (MARBAN EDUARDO ET AL) 6 February 2001 (2001-02-06) claims 1-31; example 1</p>	1-17,20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK 03/00742**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(e) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 1-11
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. Claims Nos.: 12-15
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. Claims Nos.: _____
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
17 and 20 and part of claims 1-16

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/ DK 03/00742

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Claims Nos.: 1-11

Claims 1-11 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy or diagnostic methods practised on the human or animal body (PCT Rule 39.1(iv)). Nevertheless, a search has been executed for those claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds or medicaments.

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 12-15

Carbonyl-cyanide p-trifluoromethoxy-phenylhydrazone (FCCP) is a lipid-soluble weak acid which is a very powerful mitochondrial uncoupling agent related to CCCP and DNP according to the closest prior art in documents WO 01/51923A2 and WO 00/06143A1. FCCP belongs to the group of uncouplers used in screen methods to detect agents (compounds) that bind to mitochondrial calcium uniporter and may also detect modulators of mitochondrial respiration.

Present claims 12-15 relate to a method of screening for compounds, wherein a mitochondrial uncoupling agent is used as a reference. The method is only defined by reference to the following equation:

$$P1: Xn = (Y2-Y0)/(Y1-Y0)$$

The use of these parameters in the present context is considered to lead to a lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT. It is impossible to compare the parameters the applicant has chosen to employ with what is set out in the prior art. Methods of screening in similar manners are described in WO 01/51923A2, WO 00/06143A1, Drummond et al (Journal of Physiology(1999),516.1 pp139-147) and Altenburger et al (Environmental Toxicology and Chemistry, Vol19 No9 pp2341-2347 (2000)).

The lack of clarity is such as to render a meaningful complete search impossible. Consequently, the search has been restricted to: The parts relating to the compounds mentioned in the description on pages 110-112 (Table 1).

Claim 16

Present claim 16 relates to an extremely large number of possible variations. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the variations claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

International Application No. PCT/ DK 03/ 00742

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Consequently, the search has been restricted to:
The parts relating to the compounds mentioned in the description on pages 110-112 (Table 1).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

International Application No. PCT/ DK 03/00742

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 17 and 20 and part of claims 1-16

Use of a compound of the general formula III according to claims 17 and 20 and part of claims 1-16.

2. Claims: 18-19 and part of claims 1-16

Use of a compound of the general formula II according to claims 18-19 and part of claims 1-16.

3. Claims: 21-22 and part of claims 1-16

Use of a compound of the general formula IV according to claims 21-22 and part of claims 1-16.

4. Claims: 23-24 and part of claims 1-16

Use of a compound of the general formula V according to claims 23-24 and part of claims 1-16.

5. Claims: 25-26 and part of claims 1-16

Use of a compound of the general formula VI according to claims 25-26 and part of claims 1-16.

6. Claims: 27-28 and part of claims 1-16

Use of a compound of the general formula VII according to claims 27-28 and part of claims 1-16.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DK 03/00742

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0006143	A	10-02-2000	AU 750313 B2	18-07-2002
			AU 5131899 A	21-02-2000
			CA 2337690 A1	10-02-2000
			EP 1098641 A1	16-05-2001
			WO 0006143 A1	10-02-2000
WO 0151923	A	19-07-2001	AU 4142001 A	24-07-2001
			EP 1247093 A2	09-10-2002
			WO 0151923 A2	19-07-2001
			US 2001046664 A1	29-11-2001
US 5240962	A	31-08-1993	JP 2842041 B2	24-12-1998
			JP 5170645 A	09-07-1993
GB 2284153	A	31-05-1995	GB 2312375 A ,B	29-10-1997
			AU 6729794 A	20-12-1994
			BG 100242 A	31-07-1996
			BR 9406548 A	02-01-1996
			CA 2163459 A1	08-12-1994
			CN 1124012 A	05-06-1996
			CZ 9503073 A3	12-06-1996
			EP 0700287 A1	13-03-1996
			EP 1016405 A2	05-07-2000
			FI 955605 A	22-01-1996
			WO 9427584 A2	08-12-1994
			HU 77764 A2	28-08-1998
			JP 8510468 T	05-11-1996
			LT 1943 A ,B	27-12-1994
			MA 23202 A1	31-12-1994
			NO 954702 A	22-01-1996
			OA 10196 A	18-12-1996
			SK 145795 A3	01-10-1996
			ZA 9403489 A	23-01-1995
			AP 575 A	31-01-1997
			AT 198273 T	15-01-2001
			AU 1900195 A	03-10-1995
			BR 9507128 A	30-09-1997
			CA 2185817 A1	21-09-1995
			DE 69519722 D1	01-02-2001
			EP 0677292 A1	18-10-1995
			EP 0751768 A1	08-01-1997
WO 9524897 A1	21-09-1995			
GB 2288333 A	18-10-1995			
GB 2303790 A	05-03-1997			
OA 10311 A	07-10-1997			
ZA 9502191 A	13-12-1995			
GB 2312375	A	29-10-1997	GB 2284153 A ,B	31-05-1995
			AU 6729794 A	20-12-1994
			BG 100242 A	31-07-1996
			BR 9406548 A	02-01-1996
			CA 2163459 A1	08-12-1994
			CN 1124012 A	05-06-1996
			CZ 9503073 A3	12-06-1996
			EP 0700287 A1	13-03-1996
			EP 1016405 A2	05-07-2000
			FI 955605 A	22-01-1996
			WO 9427584 A2	08-12-1994

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DK 03/00742

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
GB 2312375	A	HU 77764 A2	28-08-1998	
		JP 8510468 T	05-11-1996	
		LT 1943 A ,B	27-12-1994	
		MA 23202 A1	31-12-1994	
		NO 954702 A	22-01-1996	
		OA 10196 A	18-12-1996	
		SK 145795 A3	01-10-1996	
		ZA 9403489 A	23-01-1995	
		AP 575 A	31-01-1997	
		AT 198273 T	15-01-2001	
		AU 1900195 A	03-10-1995	
		BR 9507128 A	30-09-1997	
		CA 2185817 A1	21-09-1995	
		DE 69519722 D1	01-02-2001	
		EP 0677292 A1	18-10-1995	
		EP 0751768 A1	08-01-1997	
		WO 9524897 A1	21-09-1995	
		GB 2288333 A	18-10-1995	
		GB 2303790 A	05-03-1997	
		OA 10311 A	07-10-1997	
ZA 9502191 A	13-12-1995			

US 4673691	A	16-06-1987	NONE	

US 2001046664	A1	29-11-2001	AU 4142001 A	24-07-2001
			EP 1247093 A2	09-10-2002
			WO 0151923 A2	19-07-2001

US 6183948	B1	06-02-2001	AU 3559299 A	01-11-1999
			WO 9953024 A1	21-10-1999
			US 6586241 B1	01-07-2003

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/66 (2006.01)	A 6 1 K 31/66	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/403 (2006.01)	A 6 1 K 31/403	
A 6 1 K 31/216 (2006.01)	A 6 1 K 31/216	
A 6 1 K 31/277 (2006.01)	A 6 1 K 31/277	
A 6 1 K 31/122 (2006.01)	A 6 1 K 31/122	
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 31/4402 (2006.01)	A 6 1 K 31/4402	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/12 (2006.01)	A 6 1 P 27/12	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 39/06 (2006.01)	A 6 1 P 39/06	
A 6 1 P 39/04 (2006.01)	A 6 1 P 39/04	
A 6 1 K 31/06 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 209/18 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 7
C 0 7 D 209/10 (2006.01)	A 6 1 K 31/06	
C 0 7 D 209/08 (2006.01)	C 0 7 D 209/18	
C 0 7 D 207/34 (2006.01)	C 0 7 D 209/10	
C 0 7 D 209/30 (2006.01)	C 0 7 D 209/08	
C 0 7 D 213/57 (2006.01)	C 0 7 D 207/34	
	C 0 7 D 209/30	
	C 0 7 D 213/57	

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

(72) 発明者 トゥリン, セレン
 デンマーク国 ディーケー - 2 8 6 0 セボル, カール ギエレラップ アレ 1 8
 (72) 発明者 ハンセン, トマス, クルゼ

デンマーク国 ディーケー - 2 7 3 0 ヘルレヴ, ティベヴァーイエン 7 8
 (72)発明者 コールディン - イェルゲンセン, モーテン
 デンマーク国 ディーケー - 2 8 2 0 ゲントフテ, ラナンケルヴェイ 5
 F ターム(参考) 4C055 AA01 BA01 BA02 BA35 CA01 DA01 DA35
 4C069 AC08 BB08 BB12 BD09
 4C084 AA17 NA14 ZA022 ZA162 ZA202 ZA332 ZA422 ZA452 ZA702 ZA752
 ZA812 ZA962 ZB262 ZB332 ZB352
 4C086 AA01 AA02 BA19 BC05 BC13 BC17 DA34 MA01 MA04 NA14
 ZA02 ZA16 ZA20 ZA33 ZA42 ZA45 ZA70 ZA75 ZA81 ZA96
 ZB26 ZB33 ZB35
 4C204 BB01 BB09 CB03 DB23 DB28 EB02 EB03 FB01 GB01 GB03
 GB24
 4C206 AA01 AA02 CB24 DB29 DB43 EA03 GA07 GA08 GA31 HA12
 HA13 HA14 JA19 JA46 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA16 ZA20
 ZA33 ZA42 ZA45 ZA70 ZA75 ZA81 ZA96 ZB22 ZB26 ZB33
 ZB35