

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2022年2月17日(17.02.2022)



(10) 国際公開番号
WO 2022/034664 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 45/00 (2006.01) *A61K 31/20* (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01) *A61K 31/201* (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01) *A61K 31/202* (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) *A61K 31/343* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2020/030736

(22) 国際出願日: 2020年8月12日(12.08.2020)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(71) 出願人: 株式会社ジェクスヴァル(**GEXVAL INC.**) [JP/JP]; 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地の1 湘南ヘルスイノベーションパーク Kanagawa (JP).

(72) 発明者: 加藤 珠蘭(**KATO Juran**); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地の1 湘南ヘルスイノベーションパーク 株式会社ジェクスヴァル内 Kanagawa (JP). 内藤 貴子(**NAITO Takako**); 〒2510012 神奈川県藤沢市村岡東二丁

目26番地の1 湘南ヘルスイノベーションパーク 株式会社ジェクスヴァル内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 大野 聖二, 外 (**OHNO Seiji et al.**); 〒1000005 東京都千代田区丸の内一丁目6番5号 丸の内北口ビル21階 大野総合法律事務所 Tokyo (JP).

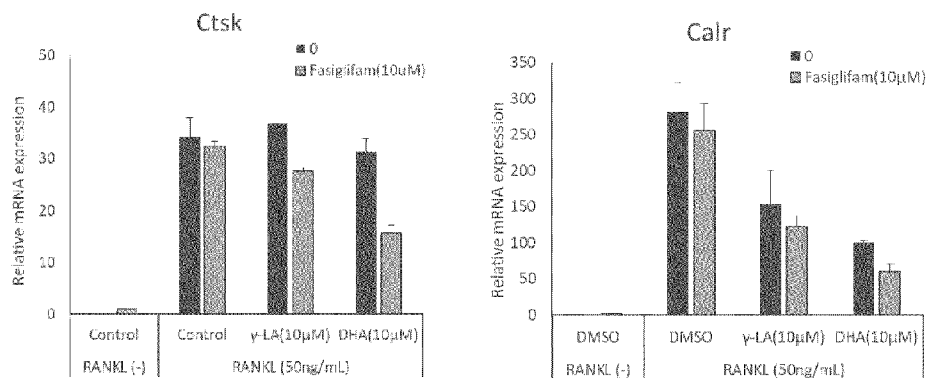
(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS,

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING BONE DISEASES

(54) 発明の名称: 骨疾患の予防または治療用の医薬組成物

[図1]



(57) Abstract: The present invention provides a pharmaceutical composition that is useful for preventing or treating bone diseases relating to abnormality in the balance of osteoclasts and osteoblasts, in particular, bone diseases associated with inflammation such as periodontal disease. This pharmaceutical composition for preventing or treating bone diseases comprises a GPR40 agonist and a free fatty acid that is an endogenous ligand of GPR40.

(57) 要約: 本発明は、破骨細胞および骨芽細胞のバランス異常が関係している骨疾患、特に歯周病のように炎症を伴う骨疾患の、予防または治療にとって有用な医薬組成物を提供する。本発明に係る骨疾患の予防または治療用の医薬組成物は、GPR40アゴニストと、GPR40の内因性リガンドである遊離脂肪酸とを含有する。



WO 2022/034664 A1

MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

- 一 国際調査報告（条約第21条(3)）

明 細 書

発明の名称：骨疾患の予防または治療用の医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、骨疾患の予防または治療用の医薬組成物に関する。また本発明は、GPR40アゴニストの用途に関する。

背景技術

[0002] GPR40 (FFAR1 (free fatty acid receptor 1) と呼ばれることもある。) は、膵β細胞、骨関連細胞 (破骨細胞、骨芽細胞およびそれらの前駆細胞等) に発現している、遊離脂肪酸を内因性リガンドとするGタンパク質共役受容体であり、GPR40への遊離脂肪酸の結合によって、当該受容体を発現する細胞の活性は調節されうる。例えば、膵β細胞は、GPR40への遊離脂肪酸の結合によって活性化され、インスリンの分泌が誘導される。

[0003] 一方で、GPR40に結合しうる遊離脂肪酸以外の化合物であって、GPR40発現細胞の活性を調節することのできる、様々なGPR40アゴニスト (作動薬) も知られている。例えば、特許文献1には、GPR40アゴニストとして特定の構造式で表される縮合環化合物が記載されており、実施例ではさらに、膵β細胞からのインスリンの分泌において当該化合物は遊離脂肪酸 (γ-リノレン酸) と同程度の活性を有すること、したがって糖尿病の予防または治療のために使用できる可能性があることも記載されている。非特許文献1には、GPR40アゴニストとなる様々な化合物のリストが記載されている。

[0004] 特許文献1に記載されている縮合環化合物の一つに、Fasiglifam (ファシグリファミ、開発コード：TAK-875) と呼ばれる化合物、[(3S)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸がある。非特許文献2には、アゴニストであるFasiglifamは内因性リガンドで

ある遊離脂肪酸とはGPR40の異なる部位（アロステリック部位）に結合すること、Fasiglifamと遊離脂肪酸が同時にGPR40に作用することにより、それぞれ単独で作用した場合と比べて膵β細胞からのインスリンの分泌が増強されることなどが記載されている。

[0005] 非特許文献3では、リノレン酸、Fasiglifam（TAK-875）およびその他のGPR40アゴニスト（GW9508、TUG-770、AMG 837、AM 8182、AM 1638）のGPR40に対する結合様式を分子構造モデルにより解析している。非特許文献4にも、Fasiglifam（TAK-875）のGPR40に対する結合様式が分子構造モデルにより詳細に記載されている。非特許文献9、非特許文献10には、GPR40アゴニストについて総説されており、GPR40アゴニストとしてさらにTUG-469、AM-5262、LY2881835などが挙げられている。

[0006] また、非特許文献5では、破骨細胞に発現するGPR40および骨芽細胞に発現するGPR120に対する、各種の遊離脂肪酸、GPR40/GPR120アゴニスト（GW9508）それぞれ単独の作用が研究されており、それらの遊離脂肪酸およびアゴニストが、破骨細胞（RANK）が骨芽細胞（RANKL）と相互作用によって起きる破骨細胞の形成（破骨細胞への分化および成熟）を抑制する作用を有することなどが報告されている。非特許文献6にも、GPR40/GPR120アゴニスト（GW9508）を用いた研究を通じて、GW9508のGPR40に対する作用により破骨細胞への分化が抑制されること、それにより卵巣摘出による骨の減少を予防できることなどが記載されている。

[0007] 非特許文献7では、骨吸収と骨破壊による骨代謝と免疫反応は深い関係があることが示され、免疫反応と骨疾患、特に細菌感染による炎症がおりやすい口腔内の骨疾患との関連性が記載されている。また、非特許文献8では、GPR40の欠損動物で炎症性メディエーターが上昇し関節破壊が増悪することから、GPR40の活性化が変形性関節症を予防できる可能性が記載

されている。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1 : WO 2008 / 001931

非特許文献

[0009] 非特許文献1 : Yonezawa et al. Free Fatty Acids-Sensing GProtein-Coupled Receptors in Drug Targeting and Therapeutics. Current Medicinal Chemistry, 2013, Vol.20, No.31:3855-3871

非特許文献2 : Yabuki C, Komatsu H, Tsujihata Y, Maeda R, Ito R, et al. (2013) A Novel Antidiabetic Drug, Fasiglifam/TAK-875, Acts as an Allosteric Modulator of FFAR1. PLoS ONE 8(10): e76280. doi:10.1371/journal.pone.0076280

非特許文献3 : Irina G. Tikhonova and Elena Poerio. Free fatty acid receptors: structural models and elucidation of ligand binding interactions. BMC Structural Biology(2015) 15:16. DOI 10.1186/s12900-015-0044-2

非特許文献4 : Srivastava et al. High-resolution structure of the human GPR40 receptor bound to allosteric agonist TAK-875. Nature VOL. 513, pp. 124-127, September 4, 2014. doi:10.1038/nature13494

非特許文献5 : Cornish et al. Fatty Acids Modulate Osteoclastogenesis. Endocrinology, November 2008, 149(11):5688-5695

非特許文献6 : Wauquier et al. The Free Fatty Acid Receptor G Protein-coupled Receptor 40 (GPR40) Protects from Bone Loss through Inhibition of Osteoclast Differentiation. THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY VOL. 288, NO. 9, pp. 6542-6551, March 1, 2013.

非特許文献7 : Alvarez et al. Osteoimmunology of Oral and Maxillofacial Diseases: Translational Applications Based on Biological Mechanisms. Frontiers Immunology 2019 Jul 18;10:1664. doi: 10.3389/fimmu.2019.01664.

非特許文献8 : Monfoulet et al. Deficiency of G-protein coupled receptor 40, a lipid-activated receptor, heightens in vitro- and in vivo-induced murine osteoarthritis. *Experimental Biology and Medicine* 2015; 240: 854-866. doi:10.1177/1535370214565078

非特許文献9 : Milligan et al. Characterizing pharmacological ligands to study the long-chain fatty acid receptors GPR40/FFA1 and GPR120/FFA4. *British Journal of Pharmacology* (2015) 172 3254-3265. DOI:10.1111/bph.12879

非特許文献10 : Watters et al. Treatment of type 2 diabetes by free fatty acid receptor agonists. *Frontiers in Endocrinology*. 2014. Volume 5 | Article 13. doi:10.3389/fendo.2014.00137

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] 破骨細胞は、骨芽細胞および骨細胞とともに骨を構成しており、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成によって骨は再構築（骨リモデリング）されている。破骨細胞および骨芽細胞の活性のバランスが崩れると、骨粗鬆症、関節リウマチなどの各種の骨疾患の原因となる。

[0011] また、歯周病原菌によって引き起こされる歯周病は、歯周組織における炎症の増大と慢性化に伴い、骨組織（歯槽骨）の破壊が引き起こされるが、その破壊にも破骨細胞が関係している。しかしながら、骨粗鬆症治療薬として用いられている、破骨細胞にアポトーシスを誘導し、骨吸収を抑制することにより骨量を増加させるビスホスフォネートは、歯周病の治療においてはビスホスフォネート関連顎骨壊死（BRONJ）を引き起こしてしまうこと、破骨細胞の形成・分化に必須なRANKLの働きを阻害する次世代の骨粗鬆症治療薬である抗RANKL抗体（denosumab：デノスマブ）を使用した場合も顎骨壊死が1～2%で生じることなども報告されている。歯周病の予防または治療のためには、細菌の感染により免疫のバランスが崩れ、炎症が起きやすい口腔内という特殊な環境において歯槽骨（顎骨）の破

壊を抑制する必要がある、上記のような公知の骨粗鬆症治療薬等をそのまま使用するのではなく、新たな解決策を講じることが求められている。

[0012] 本発明は、破骨細胞および骨芽細胞のバランス異常が関係している骨疾患、特に歯周病のように炎症を伴う骨疾患の、予防または治療にとって有用な医薬組成物を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0013] 本発明者らは、骨髄間葉系幹細胞の培養系において、GPR40アゴニストと遊離脂肪酸の併用が、造血幹細胞から破骨細胞への分化を抑制すること、間葉系幹細胞から骨芽細胞への分化を促進すること、骨代謝および炎症との関連性の高い遺伝子の発現量を変動（増加または減少）させることなどを明らかにし、これらが歯周病等の骨疾患の予防または治療用の医薬組成物として優れた有効成分となり得ることを見出した。

[0014] すなわち、本発明は下記の事項を包含する。

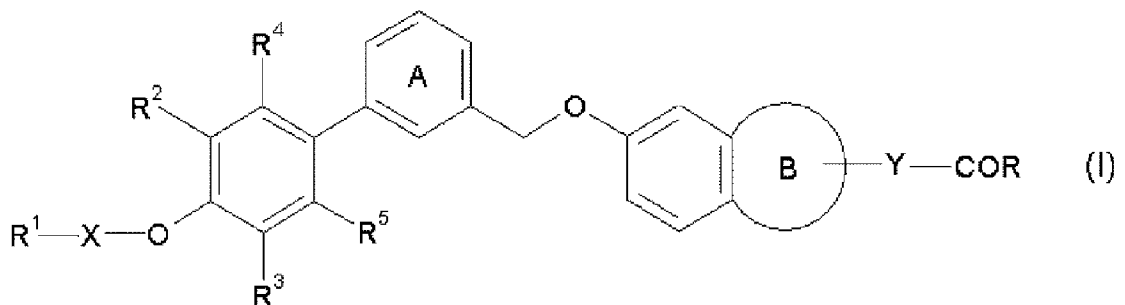
[項1]

GPR40アゴニストと、GPR40の内因性リガンドである遊離脂肪酸とを含有する、骨疾患の予防または治療用の医薬組成物。

[項2]

前記GPR40アゴニストが、式(1)で表される化合物もしくはその塩、または式(1)で表される化合物のプロドラッグである、項1に記載の医薬組成物。

[化1]



[式(1)中、

R¹は、R⁶-SO₂- (R⁶は置換基を表す。) または置換されていてもよ

い1, 1-ジオキソテトラヒドロチオピラニル基を表し；

Xは、結合手または2価の炭化水素基を表し；

R²およびR³はそれぞれ、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいヒドロキシ基を表し、同一であっても異なってもよく；

R⁴およびR⁵はそれぞれ、ヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を表し、同一であっても異なってもよく；

環Aは、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基および置換されていてもよいアミノ基からなる群より選ばれる置換基をさらに有していてもよい、ベンゼン環を表し；

環Bは、5ないし7員環を表し；

Yは、結合手またはCH₂を表し；

Rは、置換されていてもよいヒドロキシ基を表す。]

[項3]

前記GPR40の内因性リガンドである遊離脂肪酸が、1種または2種以上の、炭素原子数が6~22の飽和もしくは不飽和脂肪酸である、項1に記載の医薬組成物。

[項4]

前記骨疾患が炎症を伴う骨疾患である、項1に記載の医薬組成物。

[項5]

前記炎症を伴う骨疾患が、歯周病における歯槽骨吸収、抜歯後の歯槽骨吸収、歯槽骨造成術後の骨吸収またはその他の歯槽骨吸収を伴う疾患、症状または状態である、項4に記載の医薬組成物。

[項6]

前記骨疾患が、骨または骨と関連した組織における、骨症状もしくは骨と関連した組織の病態もしくは血球の病態を有する、難治・希少疾患である、項1に記載の医薬組成物。

[項7]

GPR40アゴニストの有効量と、GPR40の内因性リガンドである遊離脂肪酸の有効量とを哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物における骨疾患の予防または治療の方法。

[項8]

骨疾患の予防または治療用の医薬組成物を製造するための、GPR40アゴニストと、GPR40の内因性リガンドである遊離脂肪酸との使用。

発明の効果

[0015] 本発明により、従来よりも予防または治療の効果の高い骨疾患用の医薬組成物が提供される。例えば、GPR40アゴニスト単独、またはGPR40のリガンドである遊離脂肪酸単独では十分な破骨細胞への分化抑制効果が奏されない場合であっても、GPR40アゴニストおよび遊離脂肪酸を併用することによって十分な効果が奏されるようになる場合がある。また、骨代謝および炎症との関連性の高いいくつかの遺伝子は、GPR40アゴニスト単独、またはGPR40のリガンドである遊離脂肪酸単独では発現量が変動しなくても、GPR40アゴニストおよび遊離脂肪酸を併用することによって発現量が変動する。したがって、上記2種類の成分の併用は、骨疾患、特に歯周病のように炎症を伴う骨疾患の、予防または治療用の医薬組成物の有効成分として顕著な作用効果を奏するといえる。上記2種類の成分を含む本発明の医薬組成物により、これまで困難であった歯周病等による歯槽骨の消失を効果的に予防または治療することが可能となる。

図面の簡単な説明

[0016] [図1]図1は、試験例1において測定した、破骨細胞のマーカー遺伝子 (Ctsk, Calcr) の発現量の結果を示すグラフである。

[図2]図2は、試験例1において観察した、破骨細胞のマーカー、酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ (TRAP) の染色像である。

[図3]図3は、試験例2において測定した、6個の遺伝子 (Ang, Serpinb2, Il-1 β , Tnfsf15, Ccl7, Cxcl2) の発現量の結果を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0017] ー医薬組成物ー

本発明の医薬組成物は、第1の成分としてGPR40アゴニストと、第2の成分としてGPR40の内因性リガンドである遊離脂肪酸とを含有する、骨疾患の予防または治療のために使用されるものである。

[0018] ・第1成分：GPR40アゴニスト

「GPR40アゴニスト」としては様々な化合物が知られている。例えば、前掲特許文献1に記載されている化合物や、その背景技術に示されている、WO2004/041266に記載の化合物、WO2004/106276に記載の化合物、WO2005/063729に記載の化合物、また前掲非特許文献3、非特許文献9、非特許文献10に記載されているGW9508、TUG-770、TUG-469、AMG 837、AM 8182、AM 1638、AM-5262、LY2881835などが「GPR40アゴニスト」として挙げられる。前掲非特許文献1に記載のリストも参照することができる。本発明の医薬組成物の第1成分として用いることのできる「GPR40アゴニスト」は特に限定されるものではなく、本発明の作用効果を考慮しながら選択することができ、GPR40アゴニストのいずれか1種を単独で用いてもよいし、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

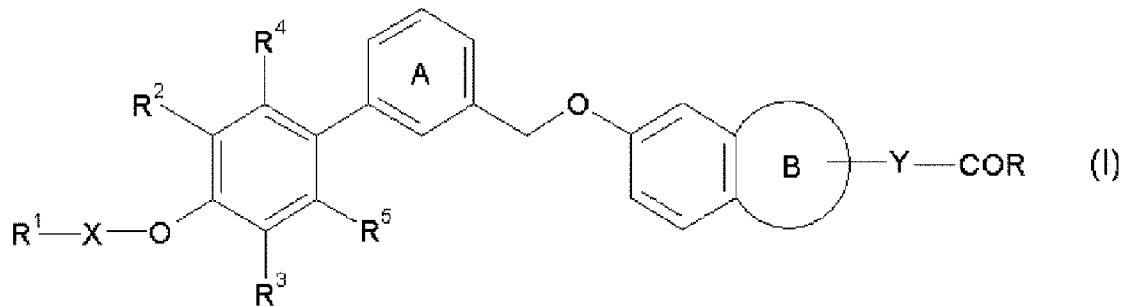
[0019] GPR40アゴニストには、GPR40において遊離脂肪酸と同じ部位（オルソステリック部位）に結合するものと、遊離脂肪酸とは異なる部位（アロステリック部位）に結合するものがあるが、本発明で用いるGPR40アゴニストは後者の方が好ましい。

[0020] また、GPR40アゴニストの内因性リガンドである中鎖または長鎖の遊離脂肪酸は、GPR40以外にもGPR120（FFAR4）の内因性リガンドでもある。本発明で用いるGPR40アゴニストは、GPR120のアゴニストとしても作用する（GPR40およびGPR120の両方のアゴニストとして作用する）非選択的アゴニスト（デュアルアゴニスト）であってもよいし、GPR120のアゴニストとしては作用しない（GPR40のアゴニストとしてのみ作用する）選択的アゴニストであってもよい。例えば、

Fasiglifam (TAK-875) はGPR40に対する選択的アゴニストであり、GW9508はGPR40およびGPR120に対するデュアルアゴニストである。

[0021] 本発明の好ましい一実施形態において、本発明の医薬組成物の第1成分として用いられるGPR40アゴニストは、前掲特許文献1に記載されている、式(1)で表される化合物(本明細書において「化合物(1)」と呼ぶ。)もしくはその塩、または化合物(1)のプロドラッグである。Fasiglifam (TAK-875)は、化合物(1)の代表例であり、GPR40の選択的アゴニストとして好適な化合物である。

[0022] [化2]



[0023] 式(1)中、

R¹は、R⁶-SO₂- (R⁶は置換基を表す。)または置換されていてもよい1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラニル基を表し；

Xは、結合手または2価の炭化水素基を表し；

R²およびR³はそれぞれ、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいヒドロキシ基を表し、同一であっても異なってもよく；

R⁴およびR⁵はそれぞれ、ヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を表し、同一であっても異なってもよく；

環Aは、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基および置換されていてもよいアミノ基からなる群より選ばれる置換基をさらに有していてもよい、ベンゼン環を表し；

環Bは、5ないし7員環を表し；

Yは、結合手または CH_2 を表し；

Rは、置換されていてもよいヒドロキシ基を表す。

- [0024] 本明細書中の「ハロゲン原子」としては、特に断りのない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。
- [0025] 本明細書中の「置換されていてもよい炭化水素基」としては、特に断りのない限り、例えば、「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」、「置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基」、「置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基」、「置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基」、「置換されていてもよい C_{6-14} アリール基」、「置換されていてもよい C_{7-16} アラルキル基」などが挙げられる。
- [0026] 本明細書中の「 C_{1-6} アルキル基」としては、特に断りのない限り、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。
- [0027] 本明細書中の「 C_{2-6} アルケニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イルなどが挙げられる。
- [0028] 本明細書中の「 C_{2-6} アルキニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、2-ブチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシン-1-イルなどが挙げられる。
- [0029] 本明細書中の「 C_{3-8} シクロアルキル基」としては、特に断りのない限り、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。
- [0030] 本明細書中の「 C_{6-14} アリール基」としては、特に断りのない限り、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリルなどが挙げられる。該 C_{6-14} アリールは、部分的に飽和されていてもよく、部分的に飽和された C_{6-14} アリールとしては、例えば、テトラヒドロナフチルなどが挙げられる。

- [0031] 本明細書中の「C₇₋₁₆アラルキル基」としては、特に断りのない限り、例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、2-ビフェニルメチル、3-ビフェニルメチル、4-ビフェニルメチルなどが挙げられる。
- [0032] 本明細書中の「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、特に断りのない限り、例えば、「ヒドロキシ基」、「置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基」、「置換されていてもよい複素環オキシ基」、「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ基」、「置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキルオキシ基」などが挙げられる。
- [0033] 本明細書中の「C₁₋₆アルコキシ基」としては、特に断りのない限り、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。
- [0034] 本明細書中の「C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルコキシ基」としては、特に断りのない限り、例えば、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシメトキシ、エトキシエトキシなどが挙げられる。
- [0035] 本明細書中の「複素環オキシ基」としては、後述の「複素環基」で置換されたヒドロキシ基が挙げられる。該複素環オキシ基の好適な例としては、テトラヒドロピラニルオキシ、チアゾリルオキシ、ピリジルオキシ、ピラゾリルオキシ、オキサゾリルオキシ、チエニルオキシ、フリルオキシなどが挙げられる。
- [0036] 本明細書中の「C₆₋₁₄アリールオキシ基」としては、特に断りのない限り、例えば、フェノキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシなどが挙げられる。
- [0037] 本明細書中の「C₇₋₁₆アラルキルオキシ基」としては、特に断りのない限り、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなどが挙げられる。
- [0038] 本明細書中の「置換されていてもよいメルカプト基」としては、特に断り

のない限り、例えば、「メルカプト基」、「置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基」、「置換されていてもよい複素環チオ基」、「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールチオ基」、「置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキルチオ基」などが挙げられる。

[0039] 本明細書中の「C₁₋₆アルキルチオ基」としては、特に断りのない限り、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなどが挙げられる。

[0040] 本明細書中の「複素環チオ基」としては、後述の「複素環基」で置換されたメルカプト基が挙げられる。該複素環チオ基の好適な例としては、テトラヒドロピラニルチオ、チアゾリルチオ、ピリジルチオ、ピラゾリルチオ、オキサゾリルチオ、チエニルチオ、フリルチオなどが挙げられる。

[0041] 本明細書中の「C₆₋₁₄アリールチオ基」としては、特に断りのない限り、例えば、フェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオなどが挙げられる。

[0042] 本明細書中の「C₇₋₁₆アラルキルチオ基」としては、特に断りのない限り、例えば、ベンジルチオ、フェネチルチオなどが挙げられる。

[0043] 本明細書中の「複素環基」としては、特に断りのない限り、例えば、環構成原子として、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員（単環、2環又は3環式）複素環基、好ましくは(i) 5ないし14員（好ましくは5ないし10員）芳香族複素環基、(ii) 5ないし10員非芳香族複素環基などが挙げられる。なかでも5または6員芳香族複素環基が好ましい。具体的には、例えば、チエニル（例：2-チエニル、3-チエニル）、フリル（例：2-フリル、3-フリル）、ピリジル（例：2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、チアゾリル（例：2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、オキサゾリル（例：2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、ピラジニル、ピリミジニル（例：2-ピリミジニル、4-ピリミジニル）、ピロリル（例：1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピ

ロリル)、イミダゾリル(例:1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル)、ピラゾリル(例:1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、トリアゾリル(例:1-トリアゾリル、2-トリアゾリル)、テトラゾリル、ピリダジニル(例:3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、イソチアゾリル(例:3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル)、イソキサゾリル(例:3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル)、インドリル(例:1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル)、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンズオキサゾリル、ベンズイミダゾリル(例:1-ベンズイミダゾリル、2-ベンズイミダゾリル)、ベンゾ[b]チエニル(例:2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル)、ベンゾ[b]フラニル(例:2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル)、キノリル(例:2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル)、イソキノリル(例:1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル)などの芳香族複素環基;

例えば、ピロリジニル(例:1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル)、オキサゾリジニル(例:2-オキサゾリジニル)、イミダゾリニル(例:1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル)、ピペリジニル(例:ピペリジノ、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル)、ピペラジニル(例:1-ピペラジニル、2-ピペラジニル)、モルホリニル(例:2-モルホリニル、3-モルホリニル、モルホリノ)、チオモルホリニル(例:2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル、チオモルホリノ)、テトラヒドロピラニルなどの非芳香族複素環基などが挙げられる。

[0044] 本明細書中の「C₁₋₆アルキル-カルボニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、アセチル、イソブタノイル、イソペンタノイルなどが挙げられる。

[0045] 本明細書中の「C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基」としては、特に断りのな

い限り、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなどが挙げられる。

[0046] 本明細書中の「C₃₋₈シクロアルキル-カルボニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルなどが挙げられる。

[0047] 本明細書中の「C₆₋₁₄アリール-カルボニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどが挙げられる。

[0048] 本明細書中の「C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、フェニルアセチル、2-フェニルプロパノイルなどが挙げられる。

[0049] 本明細書中の「C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、フェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニルなどが挙げられる。

[0050] 本明細書中の「C₇₋₁₆アラルキルオキシ-カルボニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなどが挙げられる。

[0051] 本明細書中の「含窒素複素環-カルボニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニルなどが挙げられる。

[0052] 本明細書中の「C₁₋₆アルキルスルホニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどが挙げられる。

[0053] 本明細書中の「C₆₋₁₄アリールスルホニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなどが挙げられる。

[0054] 本明細書中の「C₁₋₆アルキルスルフィニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルなどが挙げられる。
。

- [0055] 本明細書中の「 C_{6-14} アリアルスルフィニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニルなどが挙げられる。
- [0056] 本明細書中の「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、特に断りのない限り、例えば、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{6-14} アリアルオキシカルボニル基、 C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル基などが挙げられる。
- [0057] 本明細書中の「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基」としては、特に断りのない限り、1ないし5個の上記「ハロゲン原子」で置換されていてもよい上記「 C_{1-6} アルキル基」が挙げられる。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、イソブチル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。
- [0058] 本明細書中の「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」としては、特に断りのない限り、1ないし5個の上記「ハロゲン原子」で置換されていてもよい上記「 C_{1-6} アルコキシ基」が挙げられる。例えば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ、トリフルオロメトキシなどが挙げられる。
- [0059] 本明細書中の「モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{1-6} アルキル基」でモノー又はジ-置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどが挙げられる。
- [0060] 本明細書中の「モノー又はジ- C_{6-14} アリアル-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{6-14} アリアル基」でモノー又はジ-置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、フェニルアミノ、ジフェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノなどが挙げられる。
- [0061] 本明細書中の「モノー又はジ- C_{7-16} アラルキル-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{7-16} アラルキル基」でモノー又はジ-置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、ベンジルアミノ、フェネチルアミノな

どが挙げられる。

- [0062] 本明細書中の「N-C₁₋₆アルキル-N-C₆₋₁₄アリール-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「C₁₋₆アルキル基」及び上記「C₆₋₁₄アリール基」で置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、N-メチル-N-フェニルアミノ、N-エチル-N-フェニルアミノなどが挙げられる。
- [0063] 本明細書中の「N-C₁₋₆アルキル-N-C₇₋₁₆アラルキル-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「C₁₋₆アルキル基」及び上記「C₇₋₁₆アラルキル基」で置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、N-メチル-N-ベンジルアミノ、N-エチル-N-ベンジルアミノなどが挙げられる。
- [0064] 本明細書中の「モノ-又はジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「C₁₋₆アルキル基」でモノ-又はジ-置換されたカルバモイル基が挙げられる。例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなどが挙げられる。
- [0065] 本明細書中の「モノ-又はジ-C₆₋₁₄アリール-カルバモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「C₆₋₁₄アリール基」でモノ-又はジ-置換されたカルバモイル基が挙げられる。例えば、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイルなどが挙げられる。
- [0066] 本明細書中の「モノ-又はジ-C₃₋₈シクロアルキル-カルバモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「C₃₋₈シクロアルキル基」でモノ-又はジ-置換されたカルバモイル基が挙げられる。例えば、シクロプロピルカルバモイルなどが挙げられる。
- [0067] 本明細書中の「モノ-又はジ-C₇₋₁₆アラルキル-カルバモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「C₇₋₁₆アラルキル基」でモノ-又はジ-置換されたカルバモイル基が挙げられる。例えば、ベンジルカルバモイルなどが挙げられる。
- [0068] 本明細書中の「モノ-又はジ-5ないし7員複素環-カルバモイル基」としては、特に断りのない限り、5ないし7員複素環基でモノ-又はジ-置換

されたカルバモイル基が挙げられる。ここで、5ないし7員複素環基としては、環構成原子として、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む複素環基が挙げられる。「モノー又はジ-5ないし7員複素環-カルバモイル基」の好適な例としては、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイルなどが挙げられる。

[0069] 本明細書中の「モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{1-6} アルキル基」でモノー又はジ-置換されたスルファモイル基が用いられ、例えば、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイルなどが挙げられる。

[0070] 本明細書中の「モノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{6-14} アリール基」でモノー又はジ-置換されたスルファモイル基が用いられ、例えば、フェニルスルファモイル、ジフェニルスルファモイル、1-ナフチルスルファモイル、2-ナフチルスルファモイルなどが挙げられる。

[0071] 本明細書中の「モノー又はジ- C_{7-16} アラルキル-スルファモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{7-16} アラルキル基」でモノー又はジ-置換されたスルファモイル基が挙げられる。例えば、ベンジルスルファモイルなどが挙げられる。

[0072] 本明細書中の「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」、「置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基」、「置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基」、「置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」および「置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基」としては、例えば、

- (1) ハロゲン原子；
- (2) ヒドロキシ基；
- (3) アミノ基；

- (4) ニトロ基；
- (5) シアノ基；
- (6) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、 C_{6-14} アリール基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基及びモノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環基（好ましくはフリル、ピリジル、チエニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル）；
- (7) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基；
- (8) モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基；
- (9) モノー又はジ- C_{7-16} アラルキル-アミノ基；
- (10) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{6-14}$ アリール-アミノ基；
- (11) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{7-16}$ アラルキル-アミノ基；
- (12) C_{3-8} シクロアルキル基；
- (13) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；
- (14) C_{1-6} アルキルチオ基；
- (15) C_{1-6} アルキルスルフィニル基；
- (16) C_{1-6} アルキルスルホニル基；
- (17) エステル化されていてもよいカルボキシル基；
- (18) C_{1-6} アルキル-カルボニル基；
- (19) C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル基；
- (20) C_{6-14} アリール-カルボニル基；

- (21) カルバモイル基；
- (22) チオカルバモイル基；
- (23) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基；
- (24) モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基；
- (25) モノー又はジ-5ないし7員複素環-カルバモイル基；
- (26) カルボキシル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（例：アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）；
- (27) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、 C_{6-14} アリール基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基及びモノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基；
- (28) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、 C_{6-14} アリール基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基及びモノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換

されていてもよい C_{6-14} アリアル基；

(29) 複素環オキシ基；

(30) スルファモイル基；

(31) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基；

(32) モノー又はジ- C_{6-14} アリアル-スルファモイル基；

(33) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、 C_{6-14} アリアル基、モノー又はジ- C_{6-14} アリアル-アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- C_{6-14} アリアル-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基及びモノー又はジ- C_{6-14} アリアル-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ基；

などから選ばれる1ないし5個の置換基をそれぞれ置換可能な位置に有してもよい、「 C_{1-6} アルキル基」、「 C_{2-6} アルケニル基」、「 C_{2-6} アルキニル基」、「 C_{1-6} アルコキシ基」および「 C_{1-6} アルキルチオ基」が挙げられる。

[0073] 本明細書中の「置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基」、「置換されていてもよい C_{6-14} アリアル基」、「置換されていてもよい C_{7-16} アラルキル基」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよい複素環オキシ基」、「置換されていてもよい C_{6-14} アリアルオキシ基」、「置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ基」、「置換されていてもよい複素環チオ基」、「置換されていてもよい C_{6-14} アリアルチオ基」および「置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルチオ基」としては、例えば、

(1) ハロゲン原子；

- (2) ヒドロキシ基；
- (3) アミノ基；
- (4) ニトロ基；
- (5) シアノ基；
- (6) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基；
- (7) 置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基；
- (8) 置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基；
- (9) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、モノー又はジ- C₁₋₆アルキル-アミノ基、C₆₋₁₄アリール基、モノー又はジ- C₆₋₁₄アリール-アミノ基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルスルフィニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- C₁₋₆アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- C₆₋₁₄アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- C₁₋₆アルキル-スルファモイル基及びモノー又はジ- C₆₋₁₄アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基；
- (10) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、モノー又はジ- C₁₋₆アルキル-アミノ基、C₆₋₁₄アリール基、モノー又はジ- C₆₋₁₄アリール-アミノ基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルスルフィニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- C₁₋₆アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- C₆₋₁₄アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- C₁₋₆アルキル-スルファモイル基及びモノー又はジ- C₆₋₁₄アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換

されていてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ基；

(11) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、モノー又はジ- C₁₋₆アルキル-アミノ基、C₆₋₁₄アリール基、モノー又はジ- C₆₋₁₄アリール-アミノ基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルスルフィニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- C₁₋₆アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- C₆₋₁₄アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- C₁₋₆アルキル-スルファモイル基及びモノー又はジ- C₆₋₁₄アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキルオキシ基；

(12) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、モノー又はジ- C₁₋₆アルキル-アミノ基、C₆₋₁₄アリール基、モノー又はジ- C₆₋₁₄アリール-アミノ基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルスルフィニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- C₁₋₆アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- C₆₋₁₄アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- C₁₋₆アルキル-スルファモイル基及びモノー又はジ- C₆₋₁₄アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環基（好ましくはフリル、ピリジル、チエニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル）；

(13) モノー又はジ- C₁₋₆アルキル-アミノ基；

(14) モノー又はジ- C₆₋₁₄アリール-アミノ基；

(15) モノー又はジ- C₇₋₁₆アラルキル-アミノ基；

(16) N-C₁₋₆アルキル-N-C₆₋₁₄アリール-アミノ基；

- (17) N-C₁₋₆アルキル-N-C₇₋₁₆アラルキル-アミノ基；
- (18) C₃₋₈シクロアルキル基；
- (19) 置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基；
- (20) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基；
- (21) C₁₋₆アルキルスルフィニル基；
- (22) C₁₋₆アルキルスルホニル基；
- (23) エステル化されていてもよいカルボキシル基；
- (24) C₁₋₆アルキル-カルボニル基；
- (25) C₃₋₈シクロアルキル-カルボニル基；
- (26) C₆₋₁₄アリール-カルボニル基；
- (27) カルバモイル基；
- (28) チオカルバモイル基；
- (29) モノ-又はジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基；
- (30) モノ-又はジ-C₆₋₁₄アリール-カルバモイル基；
- (31) モノ-又はジ-5ないし7員複素環-カルバモイル基；
- (32) スルファモイル基；
- (33) モノ-又はジ-C₁₋₆アルキル-スルファモイル基；
- (34) モノ-又はジ-C₆₋₁₄アリール-スルファモイル基；
- (35) カルボキシル基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基（例：アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）；
- (36) 複素環オキシ基；

などから選ばれる1ないし5個の置換基をそれぞれ置換可能な位置に有していてもよい、「C₃₋₈シクロアルキル基」、「C₆₋₁₄アリール基」、「C₇₋₁₆アラルキル基」、「複素環基」、「複素環オキシ基」、「C₆₋₁₄アリールオキシ基」、「C₇₋₁₆アラルキルオキシ基」、「複素環チオ基」、「C₆₋₁₄アリールチオ基」および「C₇₋₁₆アラルキルチオ基」が挙げられる。

[0074] 本明細書中の「置換されていてもよいアミノ基」としては、特に断りのない限り、

- (1) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基；
- (2) 置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基；
- (3) 置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基；
- (4) 置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基；
- (5) 置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基；
- (6) 置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基；
- (7) 置換されていてもよいアシル基；
- (8) 置換されていてもよい複素環基（好ましくはフリル、ピリジル、チエニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル）；
- (9) スルファモイル基；
- (10) モノー又はジーC₁₋₆アルキルースルファモイル基；
- (11) モノー又はジーC₆₋₁₄アリールースルファモイル基；

などから選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。また、「置換されていてもよいアミノ基」が2個の置換基で置換されたアミノ基である場合、これらの置換基は、隣接する窒素原子とともに、含窒素複素環を形成していてもよい。該「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有していてもよい5ないし7員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チアゾリジン、オキサゾリジンなどが挙げられる。

[0075] 本明細書中の「置換されていてもよいアシル基」としては、特に断りのない限り、式： $-COR_7$ 、 $-CO-OR_7$ 、 $-SO_2R_7$ 、 $-SOR_7$ 、 $-PO(OR_7)(OR_8)$ 、 $-CO-NR_{7a}R_{8a}$ 及び $-CS-NR_{7a}R_{8a}$ [式中、 R_7 および R_8 は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 R_{7a} および R_{8a} は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換

されていてもよい複素環基を示すか、 R_{7a} および R_{8a} は、隣接する窒素原子とともに、置換されていてもよい含窒素複素環を形成していてもよい]で表される基などが挙げられる。

[0076] R_{7a} および R_{8a} が隣接する窒素原子とともに形成する「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含有していてもよい5ないし7員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チアゾリジン、オキサゾリジンなどが挙げられる。

[0077] 該含窒素複素環は、置換可能な位置に1ないし2個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、ヒドロキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基などが挙げられる。

[0078] 「置換されていてもよいアシル基」の好適な例としては、

ホルミル基；

カルボキシル基；

カルバモイル基；

C_{1-6} アルキル-カルボニル基；

C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基；

C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル基；

C_{6-14} アリール-カルボニル基；

C_{7-16} アラルキル-カルボニル基；

C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル基；

C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル基；

モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基；

モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基；

モノー又はジ- C_{3-8} シクロアルキル-カルバモイル基；
モノー又はジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基；
 C_{1-6} アルキルスルホニル基；
ニトロ基で置換されていてもよい C_{6-14} アリアルスルホニル基；
含窒素複素環-カルボニル基；
 C_{1-6} アルキルスルフィニル基；
 C_{6-14} アリアルスルフィニル基；
チオカルバモイル基；
スルファモイル基；
モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基；
モノー又はジ- C_{6-14} アリアル-スルファモイル基；
モノー又はジ- C_{7-16} アラルキル-スルファモイル基；
などが挙げられる。

[0079] 以下に、式(1)中の各記号の定義について詳述する。

[0080] R_1 は、 R_6-SO_2- (R_6 は置換基を示す) または置換されていてもよい1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル基を示す。

[0081] ここで、 R_6 で示される「置換基」としては、「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいメルカプト基」、「シアノ基」、「置換されていてもよいアシル基」、「ハロゲン原子」などが挙げられる。

[0082] R_6 は、好ましくは置換されていてもよい炭化水素基であり、より好ましくは C_{1-6} アルキル基(好ましくはメチル、エチル)である。

[0083] R_1 で示される「置換されていてもよい1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル基」における「1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル基」は、置換可能な位置に置換基を、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。該「置換基」としては、前記「置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基」における置換基として例示したものが用いら

れる。「1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル基」が置換基を2個以上有する場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

[0084] 該「置換基」は、好ましくは、ヒドロキシ基などである。

[0085] R_1 は、好ましくは、ヒドロキシ基などから選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキルスルホニル基（好ましくは、メチルスルホニル、エチルスルホニル）、または1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル基であり、より好ましくは、 C_{1-6} アルキルスルホニル基（好ましくは、メチルスルホニル、エチルスルホニル）、またはヒドロキシ基で置換されていてもよい1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル基である。

[0086] 別の態様として、 R_1 は、好ましくは、 R_6-SO_2- （ R_6 は置換基を示す）であり、より好ましくは、 C_{1-6} アルキルスルホニル基（好ましくは、メチルスルホニル、エチルスルホニル）である。

[0087] X は、結合手または2価の炭化水素基を示す。

[0088] X で示される「2価の炭化水素基」としては、例えば、2価の鎖状炭化水素基、2価の環状炭化水素基、2価の鎖状-環状炭化水素基が挙げられ、具体的には、

(1) C_{1-10} アルキレン基（例、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ ）；

(2) C_{2-10} アルケニレン基（例、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ ）；

(3) C_{2-10} アルキニレン基（例、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ ）；

(4) C_{3-8} シクロアルキレン基 (例、1, 2-シクロプロピレン、1, 3-シクロブチレン、1, 3-シクロペンチレン、1, 3-シクロヘキシレン、1, 4-シクロヘキシレン、1, 4-シクロヘプチレン、1, 5-シクロオクチレン) ;

(5) C_{6-14} アリーレン基 (例、フェニレン (例、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレン)、ナフチレン (例、1, 2-ナフチレン、1, 3-ナフチレン、1, 4-ナフチレン、1, 5-ナフチレン、1, 6-ナフチレン、1, 7-ナフチレン、1, 8-ナフチレン、2, 3-ナフチレン、2, 6-ナフチレン、2, 7-ナフチレン)、ビフェニレン (例、2, 2'-ビフェニレン、3, 3'-ビフェニレン、4, 4'-ビフェニレン) など。該 C_{6-14} アリーレンは、部分的に飽和されていてもよく、部分的に飽和された C_{6-14} アリーレンとしては、例えば、テトラヒドロナフチレンなどが挙げられる。) ;

(6) 上記 (1) ないし (5) から選ばれる任意の2種の組み合わせ (例、メチレン-フェニレン、フェニレン-メチレン、エチレン-フェニレン、フェニレン-エチレン、メチレン-シクロヘキシレン、シクロヘキシレン-メチレン、メチレン-ナフチレン、ナフチレン-メチレン) ;

などが挙げられる。

[0089] Xは、好ましくは、結合手または C_{1-10} アルキレン基 (好ましくは、 C_{1-6} アルキレン基であり、より好ましくは、直鎖 C_{1-3} アルキレン基である。) であり、より好ましくは、 C_{1-6} アルキレン基 (好ましくは、直鎖 C_{1-3} アルキレン基、より好ましくは $-(CH_2)_3-$) である。

[0090] R_2 および R_3 は、同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいヒドロキシ基を示す。

[0091] R_2 および R_3 は、好ましくは、同一または異なって、それぞれ水素原子 ;
ハロゲン原子 ; または

C₁₋₆アルキル基（好ましくは、メチル）

であり、より好ましくは共に水素原子である。

[0092] R₄およびR₅は、同一または異なって、それぞれヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示す。

R₄およびR₅は、好ましくは、同一または異なって、それぞれC₁₋₆アルキル基であり、より好ましくは共にメチルである。

[0093] 環Aは、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基および置換されていてもよいアミノ基から選ばれる置換基をさらに有していてもよいベンゼン環を示す。

[0094] 環Aは、好ましくは、

ハロゲン原子；

1ないし3個のC₆₋₁₄アリールオキシ基（好ましくは、フェノキシ）で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基；

1ないし3個のC₆₋₁₄アリール基（好ましくは、フェニル）で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基；および

C₆₋₁₄アリールオキシ基（好ましくは、フェノキシ）

から選ばれる置換基を1ないし3個さらに有していてもよいベンゼン環であり、より好ましくは、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基から選ばれる置換基を1ないし3個さらに有していてもよいベンゼン環であり、特に好ましくは、無置換のベンゼン環である。

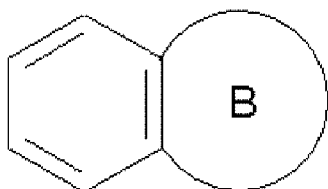
[0095] 環Bは、5ないし7員環を示す。

[0096] 環Bで示される「5ないし7員環」としては、例えば、ベンゼン環、5ないし7員の芳香族複素環などの5ないし7員の芳香環や、5ないし7員の脂環式炭化水素、5ないし7員の非芳香族複素環などの5ないし7員の非芳香環が挙げられる。

[0097] 5ないし7員の芳香族複素環としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員の単環式芳香族複素環が挙げられる。

- [0098] 該単環式芳香族複素環の好適な例としては、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、オキサゾール、チアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、トリアジンなどが挙げられる。
- [0099] 5ないし7員の脂環式炭化水素としては、炭素数5ないし7の飽和または不飽和の脂環式炭化水素、例えば、 C_{5-7} シクロアルカン、 C_{5-7} シクロアルケンなどが挙げられる。
- [0100] C_{5-7} シクロアルカンの好適な例としては、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンなどが挙げられる。
- [0101] C_{5-7} シクロアルケンの好適な例としては、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテンなどが挙げられる。
- [0102] 5ないし7員の非芳香族複素環としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員の単環式非芳香族複素環が挙げられる。
- [0103] 該単環式非芳香族複素環の好適な例としては、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ピロリジン、ピロリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ヘキサメチレンイミン、オキサゾリジン、オキサゾリン、チアゾリジン、チアゾリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、アゼパン、オキセパン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジンなどが挙げられる。
- [0104] 環Bは、好ましくは、5ないし7員の単環式非芳香族複素環であり、さらに好ましくは、テトラヒドロフランである。即ち、

[0105] [化3]



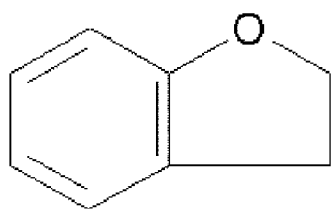
[0106] で示される環が、

[0107] [化4]



[0108] であり、特に好ましくは、

[0109] [化5]



[0110] である。

[0111] Yは、結合手または CH_2 を示す。

Yは、好ましくは CH_2 である。

[0112] Rは、置換されていてもよいヒドロキシ基を示す。

ここで、「置換されていてもよいヒドロキシ基」が有していてもよい「置換基」は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基である。

[0113] Rは、好ましくは、

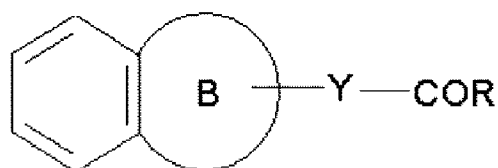
ヒドロキシ基；または

C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）

であり、より好ましくは、ヒドロキシ基である。

式(1)中、部分構造式：

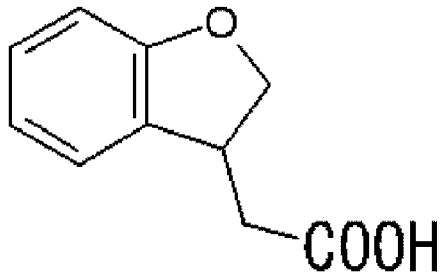
[0114] [化6]



[0115] は、好ましくは、(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル) 酢酸

、すなわち、

[0116] [化7]



[0117] である。とりわけ、((3S)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸の部分構造を有する化合物(1)は、優れたGPR40受容体アゴニスト活性を有するため、好ましい。

[0118] 化合物(1)の好適な例としては、以下の化合物A~Cが挙げられる。特に、化合物Cの一つである[(3S)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸(ファシグリファミン)は、本発明におけるGPR40アゴニストとして好ましい。

[0119] [化合物A]

R¹が、

ヒドロキシ基などから選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

C₁₋₆アルキルスルホニル基(好ましくは、メチルスルホニル、エチルスルホニル)、または1,1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル基であり

[R¹は、好ましくは、C₁₋₆アルキルスルホニル基(好ましくは、メチルスルホニル、エチルスルホニル)、またはヒドロキシ基で置換されていてもよい1,1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル基である。];

Xが、結合手またはC₁₋₆アルキレン基(好ましくは、直鎖C₁₋₃アルキレン基)であり;

R²およびR³が、同一または異なって、それぞれ

水素原子;

ハロゲン原子；または

C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）であり；

R^4 および R^5 が、同一または異なって、それぞれ C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）であり；

環Aが、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる置換基を1ないし3個さらに有していてもよいベンゼン環（好ましくは、無置換のベンゼン環）であり；

環Bが、5ないし7員の単環式非芳香族複素環（好ましくは、テトラヒドロフラン）であり；

Yが、 CH_2 であり；かつ

Rが、ヒドロキシ基または C_{1-6} アルコキシ基である

[Rは、好ましくは、ヒドロキシ基である。]；

化合物（I）。

[0120] [化合物B]

R^1 が、

ヒドロキシ基などから選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

C_{1-6} アルキルスルホニル基（好ましくは、メチルスルホニル、エチルスルホニル）、または1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル基であり

[R^1 は、好ましくは、 C_{1-6} アルキルスルホニル基（好ましくは、メチルスルホニル、エチルスルホニル）、またはヒドロキシ基で置換されていてもよい1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル基である。]；

Xが、結合手または C_{1-6} アルキレン基（好ましくは、直鎖 C_{1-3} アルキレン基）であり；

R^2 および R^3 が、同一または異なって、それぞれ水素原子；

ハロゲン原子；または

C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）であり；

R⁴およびR⁵が、同一または異なって、それぞれヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（好ましくは、メチル、エチル）であり

[R⁴およびR⁵は、好ましくは、同一または異なって、それぞれC₁₋₆アルキル基（好ましくは、メチル）であり]；

環Aが、

ハロゲン原子；

1ないし3個のC₆₋₁₄アリールオキシ基（好ましくは、フェノキシ）で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基；

1ないし3個のC₆₋₁₄アリール基（好ましくは、フェニル）で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基；および

C₆₋₁₄アリールオキシ基（好ましくは、フェノキシ）

から選ばれる置換基を1ないし3個さらに有していてもよいベンゼン環であり [環Aは、好ましくは、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基から選ばれる置換基を1ないし3個さらに有していてもよいベンゼン環であり、特に好ましくは、無置換のベンゼン環である。]；

環Bが、5ないし7員の単環式非芳香族複素環（好ましくは、テトラヒドロフラン）であり；

Yが、CH₂であり；かつ

Rが、ヒドロキシ基またはC₁₋₆アルコキシ基である

[Rは、好ましくは、ヒドロキシ基である。]；

化合物（1）。

[0121] [化合物C]

[(3S)-6-({4'-[(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メトキシ]-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸、

[(3S)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸、

[(3S)-6-({3'-フルオロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポ

キシ]ビフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸、

[(3S)-6-({3'-クロロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸、

[(3S)-6-({3',5'-ジクロロ-2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸、および

[(3S)-6-({2',6'-ジエチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸から選ばれる化合物(1)。

[0122] 化合物(1)の塩としては、例えば、金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

[0123] 金属塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。

[0124] 有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2,6-ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

[0125] 無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

[0126] 有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンサルホン酸、ベンゼンサルホン酸、p-トルエンサルホン酸などとの塩が挙げられる。

- [0127] 塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。
- [0128] 上記した塩のなかでも、薬学的に許容し得る塩が好ましい。
- [0129] 化合物（1）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸などによる反応により化合物（1）に変換される化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解などを起こして化合物（1）に変化する化合物、胃酸などにより加水分解などを起こして化合物（1）に変化する化合物をいう。
- [0130] 化合物（1）のプロドラッグとしては、化合物（1）のアミノ基がアシル化、アルキル化またはリン酸化された化合物（例えば、化合物（1）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化またはtert-ブチル化された化合物）；化合物（1）の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化またはホウ酸化された化合物（例えば、化合物（1）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化またはジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物）；化合物（1）のカルボキシ基がエステル化またはアミド化された化合物（例えば、化合物（1）のカルボキシ基がC₁₋₆アルキルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化またはメチルアミド化された化合物）；などが挙げられ、なかでも化合物（1）のカルボキシ基がメチル、エチル、tert-ブチルなどのC₁₋₆アルキル基でエステル化された化合物が好ましく用いられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（1）から製造することができる。

- [0131] また、化合物（I）のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような生理的条件下で本発明化合物に変化するものであってもよい。
- [0132] 化合物（I）に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合及びそれらの混合物の場合も本発明に含まれる。
- [0133] また、化合物（I）は、水和物又は非水和物であってもよい。化合物（I）の水和物は、通常、保存安定性に優れる。
- [0134] 化合物（I）は同位元素（例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S ）などで標識されていてもよい。
- [0135] 化合物（I）もしくはその塩、または化合物（I）のプロドラッグは、毒性（例、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、MCH、MCHC、MCV、血小板数、白血球数、血中網状赤血球数、白血球分類などの血液学的パラメータ；総蛋白、アルブミン、A/G比、グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、CK、Na、K、Cl、カルシウム、無機リン、レチノール（ビタミンA）などの血液生化学的パラメータに対する影響）が低く、かつ副作用（例：急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、薬物相互作用、癌原性）も少ないため、本発明の医薬組成物の第1成分であるGPR40のアゴニストとして使用する上で好適である。
- [0136] ・第2成分：GPR40の内因性リガンドである遊離脂肪酸
- 「GPR40の内因性リガンドである遊離脂肪酸」としては様々な脂肪酸が知られている。本発明の医薬組成物の第2成分として用いることのできる「GPR40の内因性リガンドである遊離脂肪酸」は特に限定されるものではなく、本発明の作用効果を考慮しながら、公知のものの中から選択することができるが、一般的には、中鎖または長鎖の（炭素原子数が6～22程度の）飽和もしくは不飽和脂肪酸、例えば炭素原子数が12～16の飽和脂肪酸および炭素原子数が18～20の不飽和脂肪酸である。本発明の一実施形態において、第2成分は、 γ -リノレン酸、ドコサヘキサエン酸などの炭素

原子数が18~20の不飽和脂肪酸が好ましい。不飽和脂肪酸における不飽和結合(二重結合)の位置は、 $n-3$ ($\omega 3$)、 $n-6$ ($\omega 6$)、 $n-9$ ($\omega 9$)またはそれ以外のいずれであってもよく、不飽和結合(二重結合)の数は、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つのいずれであってもよい。第2成分として、GPR40の内因性リガンドである遊離脂肪酸のいずれか1種を単独で用いてもよいし、2種以上の遊離脂肪酸を組み合わせ用いてもよい。

[0137] 中鎖または長鎖の飽和脂肪酸の具体例としては、カプロン酸(ヘキサン酸、6:0)、カプリル酸(オクタン酸、8:0)、ペラルゴン酸(ノナン酸、9:0)、カプリン酸(デカン酸、10:0)、ラウリン酸(ドデカン酸、12:0)、ミリスチン酸(テトラデカン酸、14:0)、ペンタデシル酸(ペンタデカン酸、15:0)、パルミチン酸(ヘキサデカン酸、16:0)、マルガリン酸(ヘプタデカン酸、17:0)、ステアリン酸(オクタデカン酸、18:0)、アラキジン酸(イコサン酸、20:0)、ヘンイコシル酸(21:0)、ベヘン酸(ドコサン酸、22:0)が挙げられる。

[0138] 中鎖または長鎖の不飽和脂肪酸の具体例としては、ミリストレイン酸(14:1, $n-5$)、パルミトレイン酸(16:1, $n-7$)、サビエン酸(16:1, $n-10$)、オレイン酸(18:1, $n-9$, cis)、エライジン酸(18:1, $n-9$, trans)、バクセン酸(18:1, $n-7$)、ガドレイン酸(20:1, $n-11$)、エイコセン酸(20:1, $n-9$)、エルカ酸(22:1, $n-9$) ; リノール酸(18:2, $n-6$)、エイコサジエン酸(20:2, $n-6$)、ドコサジエン酸(22:2, $n-6$) ; α -リノレン酸(18:3, $n-3$)、 γ -リノレン酸(18:3, $n-6$)、ピノレン酸(18:3, $n-6$)、 α -エレオステアリン酸(18:3, $n-5$)、 β -エレオステアリン酸(18:3, $n-5$)、ミード酸(20:3, $n-9$)、ジホモ γ -リノレン酸(20:3, $n-6$)、エイコサトリ塩酸(20:3, $n-3$) ; ステアリドン酸(18:4, $n-3$)、アラキドン酸(20:4, $n-6$)、エイコサテトラエン酸(20:4, $n-6$)、アドレン酸(22:4, $n-6$) ; ボセオペンタエン酸(18:5, $n-4$)、エイコサペンタエン酸(20:5, $n-3$)、オズボンド酸(22:5, $n-6$)、イワシ酸(22:5, $n-3$) ; ドコサヘキサエン酸(2

2:6, n-3) が挙げられる。

[0139] ・医薬組成物の用途（骨疾患の予防または治療用の医薬組成物）

本発明の医薬組成物は、骨疾患の予防または治療のために使用することができる。「骨疾患」は、より具体的には、破骨細胞の活性または形成（分化）の亢進により、骨吸収が骨形成を上回ることに起因する（少なくとも一因となる）疾患であって、その亢進を抑制することによって予防または治療することのできるものである。そのような骨疾患としては、例えば、骨粗鬆症（閉経後骨粗鬆症、老人性骨粗鬆症、ステロイドやホルモン療法等の治療用薬剤の使用による続発性骨粗鬆症、関節リウマチに伴う骨粗鬆症）、関節リウマチに伴う骨破壊、癌性高カルシウム血症、多発性骨髄腫や癌の骨転移に伴う骨破壊、巨細胞腫、骨減少症、人工関節周囲の骨融解、慢性骨髄炎における骨破壊、骨ページェット病、腎性骨異常栄養症、骨形成不全症、乾癬性関節炎、種々の膠原病に続発する多発性関節炎、歯周病（歯根膜炎等の歯周疾患）による歯槽骨吸収、抜歯後の歯槽骨吸収、歯槽骨造成術後の骨吸収、早期発症型侵襲性歯周炎／侵襲性歯周炎／若年性歯周炎、マルファン症候群および類縁患者、ロイスディーツ症候群、ビールス症候群、プラーク性慢性歯周炎などの疾患、症状または状態、外傷性骨壊死（骨折および脱臼等）または非外傷性骨壊死（アルコール、血液凝固障害、化学療法、コルチコステロイド、クッシング症候群、減圧症、ゴーシェ病、血中脂質濃度の高値（高脂血症）、肝疾患、全身エリテマトーデスやその他の自己免疫結合組織疾患、その他の状態（慢性腎臓病や、まれな遺伝子突然変異など）、臓器移植、膵炎、放射線、鎌状赤血球症、喫煙、腫瘍等）に関連する骨病変、その他にも下記の「難治・希少疾患」に該当する骨疾患などが挙げられる。

[0140] 本発明の一実施形態において、医薬組成物は、炎症を伴う骨疾患の予防または治療のために使用することが好ましい。炎症を伴う骨疾患のうち、口腔内におけるものとしては、例えば、歯周病（歯根膜炎等の歯周疾患）による歯槽骨吸収、抜歯後の歯槽骨吸収、歯槽骨造成術後の骨吸収、早期発症型侵襲性歯周炎／侵襲性歯周炎／若年性歯周炎、マルファン症候群および類縁患

者、ロイスディーツ症候群、ビールス症候群、プラーク性慢性歯周炎、その他の歯槽骨吸収を伴う疾患、症状または状態（本明細書において「歯槽骨吸収関連疾患等」と呼ぶ。）が挙げられる。炎症を伴う骨疾患のうち、口腔内以外におけるものとしては、例えば、関節リウマチに伴う骨破壊、多発性骨髄種に伴う骨破壊、乾癬性関節炎、種々の膠原病に続発する多発性関節炎などの全身性の骨疾患が挙げられる。

[0141] 本発明の一実施形態において、医薬組成物は、骨または骨と関連した組織（例：骨髄）における、骨症状もしくは骨と関連した組織の病態もしくは血球の病態を有する、難治・希少疾患の予防または治療のために使用することが好ましい。そのような難治・希少疾患としては、例えば、次のものが挙げられる：

(a1) 黄色靭帯骨化症、(a2) 後縦靭帯骨化症、(a3) 広範脊柱管狭窄症、(a4) 特発性大腿骨頭壊死症、(a5) 低ホスファターゼ症、(a6) ビタミンD抵抗性くる病／骨軟化症、(a7) 慢性再発性多発性骨髄炎、(a8) 強直性脊椎炎、(a9) 進行性骨化性線維異形成症、(a10) 肋骨異常を伴う先天性側弯症、(a11) 骨形成不全症、(a12) タナトフォリック骨異形成症、(a13) 軟骨無形成症；

(b1) Gorham-Stout disease、(b2) Paget's disease、(b3) Warner syndrome、(b4) Aplastic Anemia -immune aplastic anemiaなど（または種々の血球の分化異常を伴うanemia）、(b5) Angioimmunoblastic T-Cell Lymphomaなど（または種々の免疫細胞の分化異常を伴うlymphoma）、(b6) adult Still's disease/ AOSD/ Wissler-Fanconi syndrome-全身性炎症性, joint pain, inflammation (arthritis)、(b7) Aspergillosis、(b8) Autosomal Recessive Hyper IgE Syndrome、(b9) Bartonellosis/ Carrion's disease/ cat scratch disease/ trench fever、(b10) Camurati-Engelmann Disease/ diaphyseal dysplasia/ Engelmann's disease、(b11) Chordoma、(b12) Congenital Disorders of Glycosylation、(b13) Cushing Syndrome、(b14) Cystinosis、(b15) Diffuse Pulmonary Lymphangiomas、(b16) LAM

、 (b17) Graves' Disease/ Basedow disease / exophthalmic goiter / Parry disease -osteoporosis、 (b18) Hepatoerythropoietic Porphyria/HEP/ autosomal recessive PCT-bone loss、 (b19) Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy Type IV/ congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA)/familial dysautonomia, Type II/hereditary sensory neuropathy Type IV/HSAN IV/HSNAN4-bone loss、 (b20) Hyper IgM Syndromes、 (b21) Immune Thrombocytopenia-Bone marrow、 (b22) Infantile Myofibromatosis/ congenital generalized fibromatosis/ IM/ juvenile myofibromatosis、 (b23) Kohler Disease/ navicular osteochondrosis、 (b24) Leprosy、 (b25) Tuberculoid Leprosy、 (b26) Leukodystrophy、 (b27) Mantle Cell Lymphoma、 (b28) McCune Albright Syndrome/ Albright syndrome/MAS /osteitis fibrosa disseminate/PFD/POFD/polyostotic, fibrous dysplasia、 (b29) Osteomyelitis-bone inflammation、 (b30) Osteonecrosis/ aseptic necrosis/avascular necrosis of bone/ischemic necrosis of bone、 (b31) Osteoporosis/marble bone disease、 (b32) Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria、 (b33) Progressive Multifocal Leukoencephalopathy、 (b34) Pyruvate Kinase Deficiency、 (b35) Rocky Mountain Spotted Fever/ Sao Paulo Typhus/Tickborne Typhus Fever、 (b36) Schnitzler Syndrome、 (b37) Severe Chronic Neutropenia、 (b38) Beta Thalassemia/ Mediterranean anemia、 (b39) Triosephosphate Isomerase Deficiency、 (b40) Wiskott Aldrich syndrome/X-linked congenital neutropenia / X-linked thrombocytopenia /WAS Related Disorders、 (b41) WHIM Syndrome/warts, hypogammaglobulinemia/infections and myelokathexis syndrome、 (b42) Leishmaniasis、 (b43) Autoimmune Hepatitis/lupoid hepatitis、 (b44) Alpha Thalassemia、 (b45) Hemophagocytic Lymphohistiocytosis、 (b46) Primary Central Nervous System Lymphoma ;

(c1) Acroosteolysis、 (c2) Acute disease of bone、 (c3) Adult osteochondrosis of spine、 (c4) Adynamic bone disease、 (c5) Aluminum bon

e disease, (c6) Apophyseal sclerosis, (c7) Astronaut-bone demineralization syndrome, (c8) Benign cortical defect of bone, (c9) Bone abscess, (c10) Bone cyst, (c11) Bone fixation device failure, (c12) Bone fixation device loosening, (c13) Bone fixation device protrusion, (c14) Bone inflammatory disease, (c15) Bone injury, (c16) Bone necrosis, (c17) Bone sequestrum, (c18) Bone turnover rate disorder, (c19) Bone widening at ends, (c20) Bony weight bearing disorder, (c21) Closed anterior dislocation of proximal end of tibia, (c22) Closed fracture dislocation of sternum, (c23) Closed lateral dislocation of proximal end of tibia, (c24) Closed medial dislocation of proximal end of tibia, (c25) Closed posterior dislocation of distal end of femur, (c26) Closed posterior dislocation of proximal end of tibia, (c27) Closed traumatic dislocation, head of fibula, (c28) Complete ankylosis of the spine, (c29) Congenital abnormal shape of arch of cervical vertebra, (c30) Congenital dysplasia of left hip, (c31) Congenital dysplasia of right hip, (c32) Congenital elevation of right scapula, (c33) Congenital glenoid dysplasia, (c34) Congenital vertical talus of left foot, (c35) Congenital vertical talus of right foot, (c36) Coracoid impingement, (c37) Craniomandibular osteopathy, (c38) Cystic dermoid choristoma of vertebra, (c39) Defect of vertebral endplate, (c40) Defect of vertebral segmentation, (c41) Deformity of bone, (c42) Degenerative disorder of bone, (c43) Dislocation of fibula, distal end, (c44) Dislocation of radius - distal, (c45) Dislocation of talus, (c46) Disorder characterized by multiple exostoses, (c47) Disorder of bone development, (c48) Disorder of bone graft, (c49) Disorder of coccyx, (c50) Disorder of continuity of bone, (c51) Disorder of epiphysis, (c52) Disorder of facial bone, (c53) Disorder of hyoid bone, (c54) Disorder of ilium, (c55) Disorder

der of patella, (c56) Disorder of sacrum, (c57) Disorder of sesamoid bone of foot, (c58) Disorder of skull, (c59) Disorder of vertebra, (c60) Disproportion between fetal head and pelvis, (c61) Dysplasia with increased bone density, (c62) Enostosis of right talus, (c63) Enthesopathy of wrist and hand, (c64) Exostosis, (c65) Femoral trochlear dysplasia, (c66) Fibular ankle impingement, (c67) Foreign body in bone, (c68) Functional bone disorder, (c69) Hemangioma of bone, (c70) Hyperplasia of bone, (c71) Hypertrophic osteoarthropathy, (c72) Hypertrophy of bone, (c73) Hypoplasia of radius, (c74) Infection of bone, (c75) Intrapelvic protrusion of acetabulum, (c76) Intrapelvic protrusion of left acetabulum, (c77) Intrapelvic protrusion of right acetabulum, (c78) Kienbock's dislocation, (c79) Kissing spine, (c80) Late effect of fracture of cervical vertebra, (c81) Late effect of fracture of lumbar vertebra, (c82) Late effect of fracture of skull AND/OR face bones, (c83) Late effect of fracture of thoracic vertebra, (c84) Late effect of rickets, (c85) Lesion of bone in left ankle and/or foot, (c86) Lesion of bone of left hand, (c87) Lesion of bone of left radius and/or ulna, (c88) Lesion of bone of left shoulder, (c89) Lesion of bone of right hand, (c90) Lesion of bone of right radius and/or ulna, (c91) Lesion of bone of right shoulder, (c92) Lesion of left lower leg bone, (c93) Lesion of left thigh bone, (c94) Lesion of left upper arm bone, (c95) Lesion of right lower leg bone, (c96) Lesion of right thigh bone, (c97) Lesion of right upper arm bone, (c98) Lipoma co-occurrent with spina bifida, (c99) Mass of tibia, (c100) Mechanical complication of internal nail fixing device, (c101) Mechanical complication of internal plate fixing device, (c102) Mechanical complication of internal rod fixation device, (c103) Metabolic bone disease, (c104) Mis-shapen sternum,

(c105) Multiple bony abnormalities、 (c106) Myelocoele、 (c107) Navicular disease、 (c108) Nelaton's dislocation、 (c109) Neoplasm of bone、 (c110) O/E - bone abnormal、 (c111) Obstruction by bony pelvis、 (c112) Open posterior dislocation of proximal end of tibia、 (c113) Os acromiale、 (c114) Os trigonum impingement、 (c115) Osteitis condensans、 (c116) Osteitis deformans、 (c117) Osteochondritis dissecans、 (c118) Osteochondropathy、 (c119) Osteoclasia、 (c120) Osteopathy from poliomyelitis、 (c121) Osteoporosis、 (c122) Painful os peroneum syndrome、 (c123) Partial defect of ulna、 (c124) Pelvic disproportion、 (c125) Pelvic obliquity、 (c126) Posterior ankle impingement、 (c127) Resorption of long process of incus、 (c128) Retrolisthesis、 (c129) Riley-Shwachman syndrome、 (c130) Separation of symphysis pubis during delivery、 (c131) Snapping shoulder、 (c132) Spinal hydromeningocele、 (c133) Spondylolisthesis、 (c134) Spondylolysis、 (c135) Stenosis of intervertebral foramina、 (c136) Stenosis of vertebral foramen、 (c137) Subacromial impingement、 (c138) Subcoracoid impingement of right shoulder region、 (c139) Subperiosteal hemorrhage、 (c140) Tarsus enthesopathy、 (c141) Total loss of ossicle、 (c142) Vertebral column syndromes、 (c143) Wedging of vertebra、 (c144) Xiphoidalgia syndrome ;

(d1) レット症候群、 (d2) 側弯症。

[0142] なお、当業者であれば、どのような疾患等が「骨疾患」、口腔内もしくは口腔内以外における「炎症を伴う骨疾患」、「骨関連の、または骨症状もしくは骨の病態を有する、難治・希少疾患」に該当するかを理解することができる。例えば、「難治・希少疾患」は、難病センター (<https://www.nanbyou.or.jp/>)、NORD (<https://rarediseases.org/>)、Orphanet (<https://www.orpha.net/>) SNOMED (<https://www.findacode.com/snomed/>) などのデータベースにおいて、適切なキーワード (例: bone、bone destruction) を用いて

検索することが可能である。当業者であれば、本明細書に具体的に例示されているもののみならず、本明細書に例示されていないものも含めた疾患等の中から、本発明による作用効果等を考慮しながら、本発明の医薬組成物を予防または治療のために使用する疾患等を選択することができる。

[0143] 本明細書中、「治療」とは、病態を完全に治癒させることその他、完全に治癒しなくても症状の進展及び／又は悪化を抑制し、病態の進行をとどめること、又は病態の一部若しくは全部を改善して治癒の方向へ導くことを意味し、「予防」とは、病態の発症を防ぐこと、抑制すること又は遅延させることを意味する。

[0144] 本発明の医薬組成物 [a pharmaceutical composition] は、各国の法制度に従って、上記のような治療または予防の効果を標榜した製品、例えば医薬品 [a drug]、または医薬品と化粧品 [a cosmetic] の中間的な位置づけである医薬部外品 [a quasi-drug] (薬用化粧品) などの分類に従った製品とすることができる。

[0145] 本発明の医薬組成物は、公知ないし周知慣用の技術に従って、予防または治療の対象とする骨疾患に応じて、適切な剤型に製剤化される。本発明の医薬組成物の剤型としては、例えば、錠剤 (舌下錠、口腔内崩壊錠を含む)、カプセル剤 (ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む)、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤；および注射剤 (例：皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤)、外用剤 (例：経皮製剤、外用固形剤、外用液剤、スプレー剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、貼付剤)、坐剤 (例：直腸坐剤、膣坐剤)、ペレット、経鼻剤、経肺剤 (吸入剤)、点眼剤などの非経口剤が挙げられる。これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤などの放出制御製剤 (例：徐放性マイクロカプセル) であってもよい。

[0146] 本発明の好ましい一実施形態において、本発明の医薬組成物は、歯周病等の歯槽骨吸収関連疾患を予防または治療するためのものとして製剤化される。そのような医薬組成物は、口腔内の歯槽骨吸収関連疾患が起きている、ま

たは起こりえる部位への局所的な投与に適した剤型、例えば外用剤（マウスウォッシュ、練り歯磨き、歯磨き粉等を含む。）、錠剤、トローチ剤、注射剤として調製することが好ましい。例えば、本発明の医薬組成物を外用剤として調製する場合は、アパタイトなどを基剤（マトリックス）とし、そこに各有効成分を混合してペースト状となるように製剤化したり、ヒドロキシプロピルセルロースなどの高分子化合物を基剤とし、そこに各有効成分を混合して粘稠性を有する外用液剤としたりすることができる。本発明による、歯周病等の歯槽骨吸収関連疾患を予防または治療するための医薬組成物は、市販品として販売されるものであってもよいし、歯周病に関連する手術や処置（歯周組織再生療法、光殺菌治療、メンテナンスなど）において医療機関等で使用されるものであってもよい。

[0147] 本発明の医薬組成物は、哺乳動物における骨疾患を対象とすることができる。哺乳動物には、ヒトおよびヒト以外の哺乳動物（非ヒト哺乳動物）、例えばマウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サルなどが包含される。

[0148] 本発明の医薬組成物は、必要に応じて、第1成分および第2成分以外の、骨疾患の予防または治療にとって有効なさらなる成分を含有していてもよい。換言すれば、本発明の医薬組成物において、第1成分および第2成分は、公知の骨疾患治療薬（成分）と併用することができる。

[0149] 公知の骨疾患治療薬としては、例えば、ビスホスフォネート（例：alemdronate、etidronate、ibandronate、incadronate、pamidronate、risedronate、zoledronate）、活性型ビタミンD3、カルシトニンおよびその誘導体、エストラジオール等のホルモン、SERMs（selective estrogen receptor modulators）、イプリフラボン、ビタミンK2（メナテトレノン）、カルシウム製剤、PTH（parathyroid hormone）、非ステロイド性抗炎症剤（例：celecoxib、rofecoxib）、可溶性TNFレセプター（etanercept等）、抗TNF α 抗体または該抗体の抗原結合

断片（例：i n f l i x i m a b）、抗PTHrP（parathyroid hormone related protein）抗体または該抗体の特原結合断片、IL-1レセプターアンタゴニスト（例：a n a k i n r a）、抗IL-6レセプター抗体または該抗体の特原結合断片（例：t o c i l i z u m a b）、抗RANKL抗体または該抗体の特原結合断片（例：d e n o s u m a b）、およびOCIF（osteoclastogenesis inhibitory factor）等を挙げることができる。

[0150] 例えは、本発明の医薬組成物が歯槽骨吸収関連疾患の予防または治療用の医薬組成物として調製される場合は、前記さらなる成分として、歯周病等の予防または治療にとって有効な公知の成分（歯周病治療剤）を、本発明の第1成分および第2成分と併用することが可能である。歯周病治療剤としては、例えは、抗菌剤（アモキシシリン、オーグメンチン、テトラサイクリン、ミノサイクリン、クラリスロマイシン、レボフロキサシン、クリンダマイシン、メトロニダゾールなど）、抗炎症剤（トラネキサム酸、イプシロン-アミノカプロン酸、アズレン、アラトイン、アラントインクロールヒドロキシアルミニウム、アラントインジヒドロキシアルミニウム、グリチルレチン塩類、グリチルレチン酸類、ジヒドロコレステロール、ヒドロコレステロールなど）、殺菌剤（塩化セチルピリジニウム、イソプロピルメチルフェノール、次亜塩素酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、ラウロイルサルコシン塩、ヒノキチオールなど）、血行促進剤（ニコチン酸トコフェロール、塩酸ビリドキシン、酢酸トコフェロールなど）、歯周組織再生剤（トラフェルミン製剤）「リグロス」（登録商標、科研製薬株式会社）、光感光性ジェルなどが挙げられる。

[0151] 本発明の医薬組成物は通常、公知ないし周知慣用の技術に従って、第1成分および第2成分（さらに必要に応じてそれ以外の有効成分）と、薬理学的に許容される基剤（担体、マトリックス）および必要に応じてその他の添加剤とを含有する医薬組成物（製剤）として調製される。各種の基材および添加剤の医薬組成物中の配合量は、従来の公知ないし周知慣用の医薬組成物に準じて、本発明においても適宜調節することができる。

- [0152] 薬理的に供される基剤は、各種の剤型の医薬組成物において一般的に用いられているものを本発明においても用いることができ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤、ペースト状製剤における研磨剤、湿潤剤、粘結剤、界面活性剤などが挙げられる。
- [0153] 賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。
- [0154] 滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。
- [0155] 結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。
- [0156] 崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。
- [0157] 溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油などが挙げられる。
- [0158] 溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。
- [0159] 懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親

水性高分子などが挙げられる。

- [0160] 等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。
- [0161] 緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。
- [0162] 無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。
- [0163] 研磨剤としては、例えば、沈降性シリカ、シリカゲル、アルミノシリケート、ゼオライト、ジルコノシリケート、第2リン酸カルシウム・2水和物及び無水物、ピロリン酸カルシウム、炭酸カルシウム、水酸化アルミニウム、アルミナ、炭酸マグネシウム、第3リン酸マグネシウム、不溶性メタリン酸ナトリウム、不溶性メタリン酸カリウム、酸化チタン、ハイドロキシアパタイト、合成樹脂系研磨剤などが挙げられる。
- [0164] 湿潤剤としては、例えば、グリセリン、ソルビトール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、1,3-ブチレングリコール、キシリット、マルチット、ラクチット、トレハロース、トルナーレなどが挙げられる。
- [0165] 粘結剤としては、例えば、カラギーナン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸ナトリウム、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、キサンタンガム、タラガム、グアガム、ローカストビーンガム、ジェランガム、ゼラチン、カードラン、アラビアガム、寒天、ペクチンなどが挙げられる。
- [0166] 界面活性剤としては、アニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、両性界面活性剤および非イオン性界面活性剤が挙げられる。アニオン性界面活性剤としては、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウロイルサルコシナトリウム、ラウロイルメチルタウリン、アシルアミノ酸塩、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、 α -スルホ脂肪酸アルキルエステル・ナトリウム、アルキルリン酸エステル塩等が挙げられる。カチオン性界面活性剤としては、例えば、アルキルアンモニウム、アルキルベンジルアンモニウム塩などが挙げられる。両性界面活性剤としては、例えば、アルキルジメチルアミノ

酢酸ベタイン、脂肪酸アミドプロピルジメチルアミノ酢酸ベタインなどの酢酸ベタイン型両性界面活性剤、N-脂肪酸アシル-N-カルボキシメチル-N-ヒドロキシエチレンエチレンジアミン塩などのイミダゾリン型両性界面活性剤、N-脂肪酸アシル-L-アルギネート塩等のアミノ酸型界面活性剤などが挙げられる。非イオン性界面活性剤としては、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー型活性剤、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、脂肪酸モノグリセライドなどが挙げられる。

[0167] 必要に応じて用いられる添加剤も、各種の剤型の医薬組成物において一般的に用いられているものを本発明においても用いることができ、例えば、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤が挙げられる。

[0168] 防腐剤としては、例えば、パラヒドロキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

[0169] 抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロールなどが挙げられる。

[0170] 着色剤としては、例えば、水溶性食用タール色素（例：食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素）、水不溶性レーキ色素（例：前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例： β -カロチン、クロロフィル、ベンガラ）などが挙げられる。

[0171] 甘味剤としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

[0172] 本発明の医薬組成物（第1成分、第2成分および必要に応じて用いられるその他の有効成分それぞれ）の一日投与量は、骨疾患の種類、症状の程度；投与対象の動物種、年齢、性別、体重、感受性差；投与の方法、経路、時期

、間隔、医薬組成物の剤型；有効成分の種類などによって異なり、特に限定されない。例えば、本発明の医薬組成物をヒトにおける骨疾患の予防または治療用のものとして調製する場合、当業者であれば過度の試行錯誤を要することなく、その骨疾患のモデル動物を用いた実験やヒトに対する臨床試験などを通じて、ヒトに投与する場合の適切な投与方法や一日投与量を決定したり、予防または治療の有効性や安全性を評価したりすることが可能である。

[0173] 本発明の一側面において、本発明の医薬組成物は、*in vitro*または*in vivo*において、造血幹細胞から破骨細胞への分化を抑制する作用効果を奏する。破骨細胞への分化の抑制は、例えば、培養後の細胞における破骨細胞マーカー遺伝子（*Ctsk*, *Calcr*, *TRAP*等の少なくとも1つ）の発現量の低下によって確認することができる。

[0174] 本発明の一側面において、本発明の医薬組成物は、*in vitro*または*in vivo*において、骨疾患の病態に重要な遺伝子、例えば炎症に関係する遺伝子の、発現量を変動させる（増加または減少させる）作用効果を奏する。「炎症に関係する遺伝子」のうち、本発明の医薬組成物により発現量が減少する遺伝子としては、例えば、血管新生関連因子（*Ang*, *Serp1b2*など）、サイトカイン（*Il-1 β* , *Tnfsf15*など）、ケモカイン（*Ccl7*, *Cxcl2*など）が挙げられる。一例として、*Ang*は、第1成分（GPR40アゴニスト）単独または第2成分（GPR40の内因性リガンドである遊離脂肪酸）単独に比べて、第1成分および第2成分の併用によって著しく発現量が減少する。

[0175] 本発明の一側面において、本発明の医薬組成物は、*in vitro*または*in vivo*において、骨代謝および／または炎症と関連するパスウェイに含まれる遺伝子の発現量を変動させる（増加または減少させる）作用効果を奏する。「骨代謝および／または炎症と関連するパスウェイ」としては、例えば、(A) NOD receptor signaling、(B) Toll-like receptor signaling、(C) Beta-catenin signaling、(D) MAPK signaling、(E) VEGF signaling、(F) Cytokine signaling、(G) Interferon signaling、(H) IGF-1 signaling、(I) NF- κ B signaling、(J) Osteoclast signaling、(K) T-cell

receptor signaling、(L) C-type lectin receptor signaling、(M) DAP-12 signaling、(N) Sphingolipid signaling、(O) Neutrophil degranulation、(P) EGFR signaling、(Q) Interleukin signaling、(R) TNF signalingが挙げられる。また、これらのパスウェイに含まれる遺伝子、特に第1成分(GPR40アゴニスト)単独または第2成分(GPR40の内因性リガンドである遊離脂肪酸)単独では発現量が変動せず、第1成分および第2成分の併用によって発現量が変動する遺伝子としては、例えば、AAAS(増加)、BCL2L1(減少)、C3AR1(減少)、CCL2(減少)、CCL3(減少)、CCL4(減少)、CD36(減少)、CSF1R(増加)、CSF3(減少)、DUSP5(減少)、EIF4B(増加)、EIF4G2(減少)、GBP7(減少)、GRIN1(増加)、IL7R(減少)、IP6K2(減少)、LYN(減少)、NF1(増加)、NOS2(減少)、PIK3CD(増加)、PIM1(減少)、PIP5K1C(増加)、PLAUR(減少)、PLEKH02(減少)、PPP2CA(減少)、PSMA6(減少)、PSMAY(減少)、PSMG2(減少)、PSMD13(減少)、PYGB(増加)、RASGRP3(増加)、SDCBP(減少)、SMPD1(減少)、SUM01(減少)、TNF(減少)、TNFRSF1B(減少)、TNFSF8(減少)、TNRC6B(増加)が挙げられる(上記括弧内は、無処理時と比較して、上記2種類の成分の併用時に発現量が増加するか減少するかを表す)。

[0176] なお、上に例示した各種の遺伝子は、例えば、本発明の医薬組成物の用途に関するバイオマーカー(患者層別化、診断薬、診断キット、治験での効果を測るPDマーカーなど)として活用することもできる。

[0177] 上記の各側面において、第1成分(GPR40アゴニスト)の培地中の濃度は、例えば0.1~100 μ Mの範囲とすることができ、第2成分の培地中の濃度は、例えば0.1~1000 μ Mの範囲とすることができる。本発明の医薬組成物を製剤化する際は、上記のような各側面を考慮して、例えば培地中の濃度を参酌して、医薬組成物中の第1成分および第2成分の含有量や、一日投与量を調節することもできる。

[0178] 本発明の医薬組成物は、少なくとも第1成分および第2成分を含有し、必要に応じてさらにその他の有効成分を含有することもできるが、これらの成

分は単一の製剤中に含有されていてもよいし、別個の（2つ以上の）製剤中に含有されていてもよい。すなわち、本発明の医薬組成物は、（i）各有効成分が単一の製剤によって同一の投与経路で同時に投与されるもの、（ii）各有効成分が複数の製剤によって同一の投与経路で同時に投与されるもの、（iii）各有効成分が複数の製剤によって同一の投与経路で時間差をおいて投与されるもの、（iv）各有効成分が複数の製剤によって複数の投与経路で同時に投与されるもの、（v）各有効成分が複数の製剤によって複数の投与経路で時間差をおいて投与されるもの、のいずれであってもよい。

[0179] ー方法および使用ー

本発明の、哺乳動物における骨疾患の予防または治療の方法は、GPR40アゴニストの有効量と、GPR40の内因性リガンドである遊離脂肪酸の有効量とを哺乳動物に投与することを含む。

[0180] 本発明の、GPR40アゴニストと、GPR40の内因性リガンドである遊離脂肪酸との使用は、骨疾患の予防または治療用の医薬組成物を製造するためのものである。

[0181] 本明細書において、本発明の医薬組成物との関係で記載した技術的事項は、上記の本発明による方法および使用との関係においても同様に適用することができる。

[0182] 本発明の医薬組成物、方法および使用は、本明細書における記載に基づいて、さらに他の側面の発明に変換することもできる。例えば、本発明は一側面において、GPR40アゴニストと、GPR40の内因性リガンドである遊離脂肪酸とを使用する（例えば、*in vivo*または*in vitro*において細胞と接触させる工程を含む）、破骨細胞への分化の抑制方法および／または骨芽細胞への分化の促進方法を提供する。

実施例

[0183] 以下の実施例において、Fasiglifam (TAK-875) は前掲特許文献1 (WO 2008/001931) に記載の方法で調製したものをを用いた。

[0184] [試験例1] マウスマクロファージ由来細胞の破骨細胞分化に対する抑制

効果

破骨細胞は、破骨前駆細胞が骨芽細胞などから産生されるRANKL (receptor activation of nuclear factor- κ B ligand) の刺激を受けることにより分化誘導される。破骨前駆細胞であるマクロファージ系細胞において、RANKL存在下で化合物を処置した時の破骨細胞分化に対する抑制効果を検討した。

[0185] 試験にはケー・エー・シー・社より購入したR264.7細胞を用いた。細胞を10% 血清を含むDMEMに懸濁し、6000 cells/wellの濃度で96ウェルプレートに播種して37°C、5%CO₂条件下で培養した。一夜培養後、分化培地 (50ng/mL RANKL、10% 血清を含むDMEM) に交換し、同時に、10 μ Mの遊離脂肪酸および10 μ MのFasiglifamを単独もしくは併用で添加した。遊離脂肪酸には γ -リノレン酸 (SIGMA) またはドコサヘキサエン酸 (SIGMA) を用いた。1日置きに培地交換および化合物添加を行い、分化培地で培養3日目に培地を除去し、細胞溶解液 (buffer RLT, RNeasy, QIAGEN) を添加して5分間混合し、PCR用サンプルを回収した。各サンプルからRNeasy 96 kit (QIAGEN) を使用してRNAを抽出し、DNase処理後にtotal RNAを得た。得られたtotal RNAはSuperScript IV (Thermo Fisher) を使用してcDNAに逆転写した後、破骨細胞のマーカー遺伝子 (Ctsk, Calcr) の発現を定量的PCR (ViiA7, Applied Biosystems) により測定した。PCR bufferにはTaqMan Fast Advanced Master Mix (Applied Biosystems) を、各遺伝子に相補的なprimerおよびprobeはTaqMan Gene Expression Assays (Applied Biosystems) を使用した。各遺伝子の発現量は β -actinの発現量で補正し、RANKL非添加群の発現量を1.0とした時の相対値で示した。一部の細胞は分化培地で5日間培養を継続し、5日目に細胞をホルマリン固定した後、破骨細胞マーカーである酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ (TRAP) 染色を行い、破骨細胞の割合を調べた。

[0186] 結果は図1および図2に示される通りであった。飽和脂肪酸またはFasiglifamの単独処置に比べ、飽和脂肪酸とFasiglifamを併用することにより、破骨細胞分化に対する抑制作用の増強が認められた。

[0187] [試験例2] LPS刺激マウスマクロファージ由来細胞における化合物の併用

効果

マクロファージ系細胞を細菌由来の lipopolysaccharide (LPS) で刺激した時の変化に対する化合物の併用効果を、RNA次世代シーケンシングを用いた網羅的遺伝子発現解析により検討した。

[0188] [方法]

試験にはケー・エー・シー・社より購入したR264.7細胞を用いた。細胞を10% 血清を含むDMEMに懸濁し、 1.6×10^5 cells/wellの濃度で24ウェルプレートに播種して37°C、5%CO₂条件下で培養した。LPS添加30分前に、10 μMの遊離脂肪酸および10 μMのFasiglifamを単独もしくは併用で添加した。遊離脂肪酸にはステアリン酸を用いた。化合物添加から30分培養後、LPSを100 ng/mLの濃度で各wellに添加した。無刺激コントロール群にはLPSと同量のPBSを添加した。LPS添加24時間培養後に培地を除去し、RNeasy (QIAGEN) を用いてtotal RNAを抽出した。total RNAからmRNAを回収してライブラリ調整を行い、RNAシーケンシング (Illumina HiSeq) を実施した。下記5群のサンプルについてシーケンシングを行い、得られたリードカウントデータから各遺伝子の発現量を見積もった。各群の遺伝子発現量を決定後、対象群(2)と化合物処理群 (3, 4, 5) の発現量を比較し、化合物処理群で有意に発現量が増加または減少した遺伝子 (発現変動遺伝子) を検出した。さらに、これら発現変動遺伝子のパスウェイ解析を行い、疾患との関連性について検討した。

- 1) Control
- 2) LPS
- 3) LPS+遊離脂肪酸
- 4) LPS+Fasiglifam
- 5) LPS+遊離脂肪酸+Fasiglifam

[0189] [結果]

2)のLPS群と、3)~5)の化合物処理群の比較において、572の発現変動遺伝子が検出された。その中で、血管新生関連因子 (Ang, Serpinb2など)、サイトカイン (Il-1β, Tnfsf15など)、ケモカイン (Ccl7, Cxcl2など) などの

遺伝子においては、遊離脂肪酸またはFasiglifamの単独処置に比べ両者を併用した場合に明らかな発現量の低下が認められた（図3）。さらに、これらの遺伝子についてパスウェイ解析を行ったところ、204パスウェイと関連があり、そのうち18パスウェイ（表1）は骨代謝および炎症との高い関連性が示唆された。18パスウェイに含まれる発現変動遺伝子の一部は、遊離脂肪酸またはFasiglifamの単独処置では変化せず、遊離脂肪酸とFasiglifamの併用でのみ変化が認められた（表2）。これらの結果から、遊離脂肪酸とFasiglifamを併用した時には、各化合物の単独処理では認められない骨・炎症関連遺伝子の変動が誘導されることが示された。

[0190] [表1]

	Pathway	Induce proliferative phenotype	Gene overlap	p-value
A	NOD receptor signaling	Neutrophil recruitment and bone resorption	17	1.37E-05
B	Toll-like receptor signaling	Innate immune response-cytokine expression	11	0.000235
C	Beta-catenin signaling	Induces proliferative phenotype	14	2.04E-07
D	MAPK signaling	Osteoclastogenesis and bone resorption	25	2.54E-06
E	VEGF signaling	Neovascularization inducing swelling and edema	30	7.47E-08
F	Cytokine signaling	Osteoclastogenesis and destruction of periodontal tissue	69	1.54E-17
G	Interferon signaling	Alveolar bone loss	17	3.70E-05
H	IGF-1 signaling	Osteoclastogenesis	27	3.99E-07
I	NF-kB signaling	Osteoclast activation	11	1.24E-04
J	Osteoclast signaling	Osteoclastogenesis	12	0.000528
K	T-cell receptor signaling	Osteoclastogenesis	15	4.37E-06
L	C-type lectin receptor signaling	Macrophage activation and osteoclast differentiation	17	1.90E-06
M	DAP-12 signaling	Pro-inflammatory cytokine production	29	1.22E-06
N	Sphingolipid signaling	Osteoclastogenesis	10	2.86E-03
O	Neutrophil degranulation	Bone resorption	32	3.20E-05
P	EGFR signaling	Periodontal inflammation	30	6.17E-07
Q	Interleukin signaling	Osteoclastogenesis	27	5.48E-08
R	TNF signaling	Osteoclastogenesis	15	7.42E-07

[0191]

[表2]

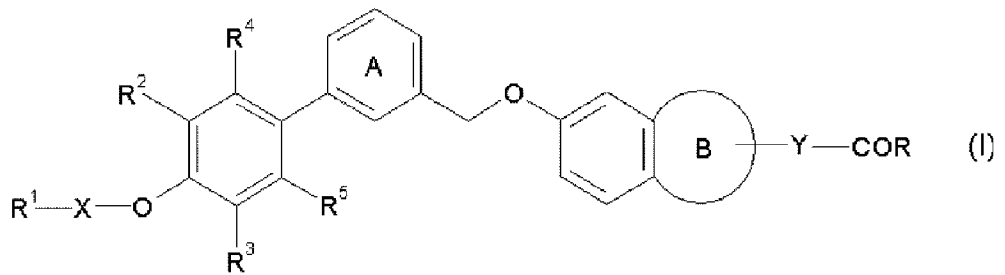
Genes	LPS treatment	Fatty acid treatment	Fasiglifam treatment	Combination treatment	Pathway
AAAS	0.91051339	0	0	1.10109290	Cytokine, Interferon
BCL2L1	2.28538949	0	0	0.91988323	NOD, Cytokine, NF-kB
C3AR1	1.52137240	0	0	0.89522579	Neutrophil degranulation
CCL2	15.8888059	0	0	0.80267925	NOD, Cytokine, TNF
CCL3	13.4952923	0	0	0.86848961	Cytokine, TLR
CCL4	22.0403048	0	0	0.82527531	Cytokine, NF-kB, TLR,
CD36	1.06591723	0	0	0.94937278	Cytokine, Neutrophil degranulation
CSF1R	0.71077521	0	0	1.04414778	Cytokine, Osteoclast differentiation
CSF3	295.164867	0	0	0.80478026	Cytokine
DUSP5	8.78447303	0	0	0.90381017	Cytokine, MAPK, VEGF, IGF-1, DAP12, EGFR, Interleukin
EIF4B	0.92415586	0	0	1.03108239	IGF-1
EIF4G2	1.16455949	0	0	0.97871647	Cytokine, Interferon
GBP7	1.73346819	0	0	0.79231384	NOD, Cytokine, Interferon
GRIN1	0.45177902	0	0	1.64844117	Cytokine, MAPK, VEGF, IGF-1, DAP12, EGFR, Interleukin
IL7R	3.94748165	0	0	0.72620574	Cytokine
IP6K2	1.59386712	0	0	0.61803332	Cytokine, Interferon
LYN	1.21232378	0	0	0.95447426	Cytokine, NF-kB, C-type lectin, Interleukin
NF1	0.89894452	0	0	1.12183014	Cytokine, MAPK, VEGF, IGF-1, DAP12, EGFR, Interleukin
NOS2	234.674371	0	0	0.88766233	Cytokine
PIK3CD	0.90336769	0	0	1.06184540	Cytokine, IGF-1, Osteoclast differentiation, DAP12, Sphingolipid, EGFR, Interleukin, TNF
PIM1	2.02920009	0	0	0.87936012	Cytokine
PIP5K1C	0.79240956	0	0	1.06669691	DAP12, EGFR
PLAUR	2.38615864	0	0	0.93205035	Neutrophil degranulation
PLEKHO2	1.53766462	0	0	0.96322180	Neutrophil degranulation
PPP2CA	1.07632334	0	0	0.95968541	Cytokine, MAPK, VEGF, IGF-1, DAP12, EGFR, Interleukin, Sphingolipid, Beta-catenin
PSMA6	1.24278684	0	0	0.95409855	Cytokine, MAPK, VEGF, IGF-1, DAP12, EGFR, Interleukin, Beta-catenin, TCR
PSMA7	1.09796919	0	0	0.95629813	Cytokine, MAPK, VEGF, IGF-1, DAP12, EGFR, Interleukin, C-type lectin, Beta-catenin, TCR
PSMC2	1.14836151	0	0	0.95550943	Cytokine, MAPK, VEGF, IGF-1, DAP12, EGFR, Interleukin, C-type lectin, Neutrophil degradation, Beta-catenin, TCR
PSMD13	1.05644147	0	0	0.92466714	Cytokine, MAPK, VEGF, IGF-1, DAP12, EGFR, Interleukin, C-type lectin, Neutrophil degradation, Beta-catenin, TCR
PYGB	0.79384993	0	0	1.08740277	Neutrophil degranulation
RASGRP3	0.84962179	0	0	1.05340599	Cytokine, MAPK, VEGF, IGF-1, DAP12, EGFR, Interleukin
SDCBP	1.03570411	0	0	0.95192083	Neutrophil degranulation
SMPD1	1.30452383	0	0	0.87738550	Sphingolipid
SUMO1	1.12699229	0	0	0.90997683	Cytokine, Interferon
TNF	7.70351876	0	0	0.94509444	NOD, Cytokine, NF-kB, TNF, Osteoclast differentiation, TLR, Sphingolipid
TNFRSF1B	3.47453515	0	0	0.84951314	Cytokine, Neutrophil degranulation, TNF
TNFSF8	3.11389617	0	0	0.75699821	Cytokine
TNRC6B	0.84096564	0	0	1.07879247	MAPK, DAP12, EGFR

請求の範囲

[請求項1] GPR40アゴニストと、GPR40の内因性リガンドである遊離脂肪酸とを含有する、骨疾患の予防または治療用の医薬組成物。

[請求項2] 前記GPR40アゴニストが、式(1)で表される化合物もしくはその塩、または式(1)で表される化合物のプロドラッグである、請求項1に記載の医薬組成物。

[化1]



[式(1)中、

R¹は、R⁶-SO₂- (R⁶は置換基を表す。) または置換されていてもよい1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル基を表し；

Xは、結合手または2価の炭化水素基を表し；

R²およびR³はそれぞれ、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいヒドロキシ基を表し、同一であっても異なってもよく；

R⁴およびR⁵はそれぞれ、ヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を表し、同一であっても異なってもよく；

環Aは、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基および置換されていてもよいアミノ基からなる群より選ばれる置換基をさらに有していてもよい、ベンゼン環を表し；

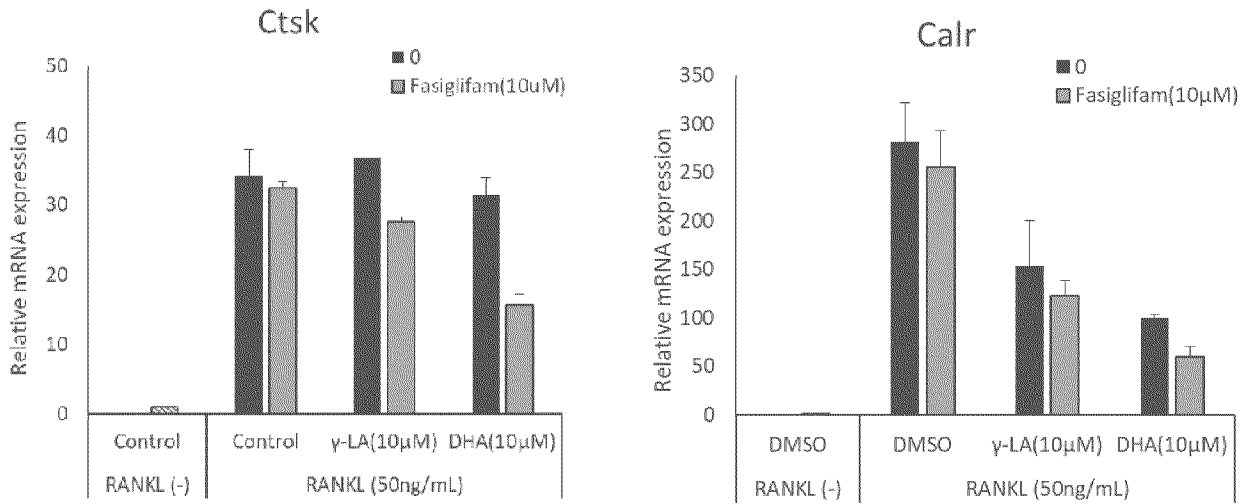
環Bは、5ないし7員環を表し；

Yは、結合手またはCH₂を表し；

Rは、置換されていてもよいヒドロキシ基を表す。]

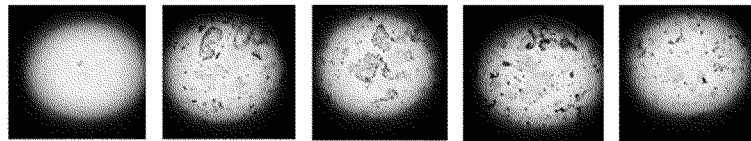
- [請求項3] 前記GPR40の内因性リガンドである遊離脂肪酸が、1種または2種以上の、炭素原子数が6～22の飽和もしくは不飽和脂肪酸である、請求項1に記載の医薬組成物。
- [請求項4] 前記骨疾患が炎症を伴う骨疾患である、請求項1に記載の医薬組成物。
- [請求項5] 前記炎症を伴う骨疾患が、歯周病における歯槽骨吸収、抜歯後の歯槽骨吸収、歯槽骨造成術後の骨吸収またはその他の歯槽骨吸収を伴う疾患、症状または状態である、請求項4に記載の医薬組成物。
- [請求項6] 前記骨疾患が、骨または骨に関連した組織における、骨症状もしくは骨に関連した組織の病態もしくは血球の病態を有する、難治・希少疾患である、請求項1に記載の医薬組成物。
- [請求項7] GPR40アゴニストの有効量と、GPR40の内因性リガンドである遊離脂肪酸の有効量とを哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物における骨疾患の予防または治療の方法。
- [請求項8] 骨疾患の予防または治療用の医薬組成物を製造するための、GPR40アゴニストと、GPR40の内因性リガンドである遊離脂肪酸との使用。

[図1]



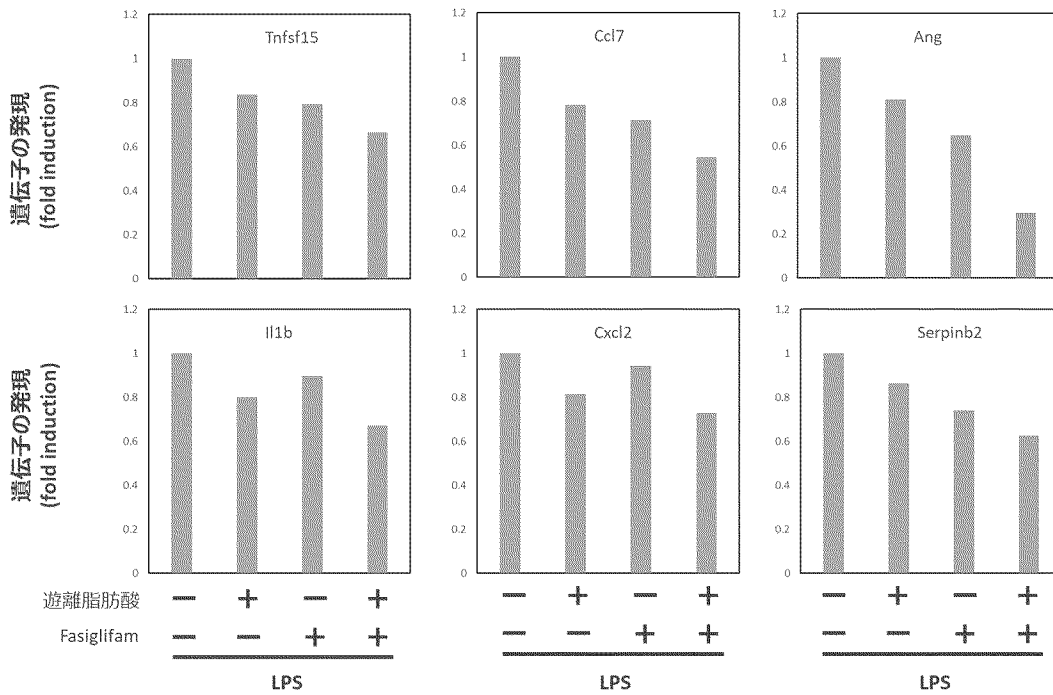
[図2]

TRAP染色



遊離脂肪酸 (μM)	-	-	-	10	10
Fasiglifam (μM)	-	-	10	-	10
-			RANKL(+)		

[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/030736

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. A61K45/00(2006.01)i, A61P1/02(2006.01)i, A61P19/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, A61K31/20(2006.01)i, A61K31/201(2006.01)i, A61K31/202(2006.01)i, A61K31/343(2006.01)i
 FI: A61K31/20, A61K31/201, A61K31/202, A61K45/00, A61K31/343, A61P1/02, A61P19/00, A61P43/00 121

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)

Int. Cl. A61K45/00, A61P1/02, A61P19/00, A61P43/00, A61K31/20, A61K31/201, A61K31/202, A61K31/343

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2020
 Registered utility model specifications of Japan 1996-2020
 Published registered utility model applications of Japan 1994-2020

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTplus/JMEDplus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WAUQUIER, F. et al. The Free Fatty Acid Receptor G Protein-coupled Receptor 40 (GPR40) Protects from Bone Loss through Inhibition of Osteoclast Differentiation. The Journal of Biological Chemistry, 2013, 288 (9), pp. 6542-6551, p. 6542, left column, line 1 to right column, 4, p. 6546, right column, paragraph 2 to p. 6548, left column, last line	1-8
Y	PHILIPPE, C. et al. GPR40 mediates potential positive effects of a saturated fatty acid enriched diet on bone. Mol. Nutr. Food Res., 2017, 61 (2), 1600219, summary, p. 4, 3.2, p. 6, 3.8, pp. 7-9, 4 Discussion/conclusion, tables 3, 5, 3.6	1-8

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search
13.10.2020

Date of mailing of the international search report
27.10.2020

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2020/030736

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2009-542580 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 03 December 2009, claims, examples, in particular, example 10, experimental example 1	1-8
Y	BOEYENS, Jan C. A. et al. Effects of omega3- and omega6-Polyunsaturated Fatty Acids on RANKL-Induced Osteoclast Differentiation of RAW264.7 Cells: A Comparative in Vitro Study. <i>Nutrients</i> , 2014, 6, pp. 2584-2601, summary, fig. 1	1-8
Y	原実生, 細菌由来のメタボライトは GPR40 シグナリングを介して歯周病原細菌に誘導される歯肉上皮バリア機能の低下を抑制する, 新潟歯学会誌, 2019, 49(2), pp. 69-70, "Conclusion". (HARA, Miki. A bacterial metabolite ameliorates periodontal pathogen-induced gingival epithelial barrier disruption via GPR40 signaling. <i>Niigata Dental Society</i> .)	1-8
E, X E, A	WO 2020/166662 A1 (GEXVAL INC.) 20 August 2020, claims, examples	1-5, 7-8 6
A	CORNISH, J. et al. Modulation of Osteoclastogenesis by Fatty Acids. <i>Endocrinology</i> , 2008, 149 (11), pp. 5688-5695, summary, pp. 5691-5693	1-8
A	MONFOULET, L.-E. et al. Deficiency of G-protein coupled receptor 40. a lipid-activated receptor. heightens in vitro- and in vivo-induced murine osteoarthritis. <i>Experimental Biology and Medicine</i> . 2015, 240, pp. 854-866, summary	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2020/030736

Patent Documents referred to in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
JP 2009-542580 A	03.12.2009	WO 2008/001931 A2 claims, examples, in particular, example 10, experimental examples US 2010/0004312 A1 CN 101616913 A KR 10-2009-0027743 A	
WO 2020/166662 A1	20.08.2020	(Family: none)	

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K 45/00(2006.01)i; A61P 1/02(2006.01)i; A61P 19/00(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; A61K 31/20(2006.01)i; A61K 31/201(2006.01)i; A61K 31/202(2006.01)i; A61K 31/343(2006.01)i FI: A61K31/20; A61K31/201; A61K31/202; A61K45/00; A61K31/343; A61P1/02; A61P19/00; A61P43/00 121</p>																													
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K45/00; A61P1/02; A61P19/00; A61P43/00; A61K31/20; A61K31/201; A61K31/202; A61K31/343</p> <p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2020年</td> </tr> </table> <p>国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）</p> <p>JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOISIS/WPIDS (STN)</p>			日本国実用新案公報	1922 - 1996年	日本国公開実用新案公報	1971 - 2020年	日本国実用新案登録公報	1996 - 2020年	日本国登録実用新案公報	1994 - 2020年																			
日本国実用新案公報	1922 - 1996年																												
日本国公開実用新案公報	1971 - 2020年																												
日本国実用新案登録公報	1996 - 2020年																												
日本国登録実用新案公報	1994 - 2020年																												
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>WAUQUIER, F. et al., The Free Fatty Acid Receptor G Protein-coupled Receptor 40 (GPR40) Protects from Bone Loss through Inhibition of Osteoclast Differentiation, The Journal of Biological Chemistry, 2013, 288 (9), p.6542-6551 6542頁左欄1行～右欄4行、6546頁右欄2段落～6548頁左欄最終行</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>PHILIPPE, C. et al., GPR40 mediates potential positive effects of a saturated fatty acid enriched diet on bone, Mol. Nutr. Food Res., 2017, 61 (2), 1600219 要旨、4頁目の3.2、6頁目の3.8、7～9頁目の「4 Discussion/conclusion」、表3、5頁目の3.6</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>JP 2009-542580 A（武田薬品工業株式会社）03.12.2009（2009-12-03） 特許請求の範囲、実施例、特に、実施例10、実施例1</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>BOEYENS, Jan C. A. et al., Effects of omega3- and omega6-Polyunsaturated Fatty Acids on RANKL-Induced Osteoclast Differentiation of RAW264.7 Cells: A Comparative in Vitro Study, Nutrients, 2014, 6, p.2584-2601 要旨、図1</td> <td>1-8</td> </tr> </tbody> </table> <p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p> <table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリー</td> <td>“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</td> <td>“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</td> <td>“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）</td> <td>“&” 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</td> <td></td> </tr> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	Y	WAUQUIER, F. et al., The Free Fatty Acid Receptor G Protein-coupled Receptor 40 (GPR40) Protects from Bone Loss through Inhibition of Osteoclast Differentiation, The Journal of Biological Chemistry, 2013, 288 (9), p.6542-6551 6542頁左欄1行～右欄4行、6546頁右欄2段落～6548頁左欄最終行	1-8	Y	PHILIPPE, C. et al., GPR40 mediates potential positive effects of a saturated fatty acid enriched diet on bone, Mol. Nutr. Food Res., 2017, 61 (2), 1600219 要旨、4頁目の3.2、6頁目の3.8、7～9頁目の「4 Discussion/conclusion」、表3、5頁目の3.6	1-8	Y	JP 2009-542580 A（武田薬品工業株式会社）03.12.2009（2009-12-03） 特許請求の範囲、実施例、特に、実施例10、実施例1	1-8	Y	BOEYENS, Jan C. A. et al., Effects of omega3- and omega6-Polyunsaturated Fatty Acids on RANKL-Induced Osteoclast Differentiation of RAW264.7 Cells: A Comparative in Vitro Study, Nutrients, 2014, 6, p.2584-2601 要旨、図1	1-8	* 引用文献のカテゴリー	“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）	“&” 同一パテントファミリー文献	“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献	
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号																											
Y	WAUQUIER, F. et al., The Free Fatty Acid Receptor G Protein-coupled Receptor 40 (GPR40) Protects from Bone Loss through Inhibition of Osteoclast Differentiation, The Journal of Biological Chemistry, 2013, 288 (9), p.6542-6551 6542頁左欄1行～右欄4行、6546頁右欄2段落～6548頁左欄最終行	1-8																											
Y	PHILIPPE, C. et al., GPR40 mediates potential positive effects of a saturated fatty acid enriched diet on bone, Mol. Nutr. Food Res., 2017, 61 (2), 1600219 要旨、4頁目の3.2、6頁目の3.8、7～9頁目の「4 Discussion/conclusion」、表3、5頁目の3.6	1-8																											
Y	JP 2009-542580 A（武田薬品工業株式会社）03.12.2009（2009-12-03） 特許請求の範囲、実施例、特に、実施例10、実施例1	1-8																											
Y	BOEYENS, Jan C. A. et al., Effects of omega3- and omega6-Polyunsaturated Fatty Acids on RANKL-Induced Osteoclast Differentiation of RAW264.7 Cells: A Comparative in Vitro Study, Nutrients, 2014, 6, p.2584-2601 要旨、図1	1-8																											
* 引用文献のカテゴリー	“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの																												
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの																												
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの																												
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）	“&” 同一パテントファミリー文献																												
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献																													
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献																													
<p>国際調査を完了した日</p> <p>13.10.2020</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>27.10.2020</p>																												
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>吉田 知美 4C 3335</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>																												

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	原実生, 細菌由来のメタボライトは GPR40 シグナリングを介して歯周病原細菌に誘導される歯肉上皮バリア機能の低下を抑制する, 新潟歯学会誌, 2019, 49 (2), p.69-70 69～70頁の「結果」	1-8
E, X	WO 2020/166662 A1 (株式会社ジェクスヴァル) 20.08.2020 (2020-08-20) 特許請求の範囲、実施例	1-5, 7-8
E, A		6
A	CORNISH, J. et al., Modulation of Osteoclastogenesis by Fatty Acids, Endocrinology, 2008, 149 (11), p.5688-5695 要旨、5691～5693頁	1-8
A	MONFOULET, L.-E. et al., Deficiency of G-protein coupled receptor 40, a lipid-activated receptor, heightens in vitro- and in vivo-induced murine osteoarthritis, Experimental Biology and Medicine, 2015, 240, p.854-866 要旨	1-8

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2020/030736

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
JP	2009-542580	A	03.12.2009	WO	2008/001931	A2	特許請求の範囲、 実施例、 特に、実施例 10、実験例 1
				US	2010/0004312	A1	
				CN	101616913	A	
				KR	10-2009-0027743	A	

WO	2020/166662	A1	20.08.2020	(ファミリーなし)			
