

(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2008-501027

(P2008-501027A)

(43) 公表日 平成20年1月17日(2008.1.17)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 413/10 (2006.01)</b>	C07D 413/10	4C063
<b>C07D 413/14 (2006.01)</b>	C07D 413/14 CSP	4C084
<b>A61K 31/423 (2006.01)</b>	A61K 31/423	4C086
<b>A61K 31/422 (2006.01)</b>	A61K 31/422	
<b>C07D 417/14 (2006.01)</b>	C07D 417/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 49 頁) 最終頁に続く

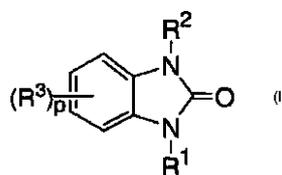
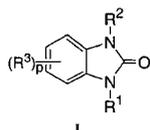
(21) 出願番号	特願2007-515386 (P2007-515386)	(71) 出願人	390023526 メルク エンド カムパニー インコーポ レーテッド MERCK & COMPANY INC OPERATED アメリカ合衆国、ニュージャージー、ロー ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ ュー 126
(86) (22) 出願日	平成17年5月26日 (2005. 5. 26)	(74) 代理人	100062007 弁理士 川口 義雄
(85) 翻訳文提出日	平成19年1月24日 (2007. 1. 24)	(74) 代理人	100114188 弁理士 小野 誠
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/018721	(74) 代理人	100140523 弁理士 渡邊 千尋
(87) 国際公開番号	W02006/022954		
(87) 国際公開日	平成18年3月2日 (2006. 3. 2)		
(31) 優先権主張番号	60/575, 144		
(32) 優先日	平成16年5月28日 (2004. 5. 28)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗糖尿病活性をもつベンゾ尿素

## (57) 【要約】

ベンゾ尿素環のN原子の1つにアリール - (CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub> - オキサゾリジンジオン又はアリール - (CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub> - チアゾリジンジオン置換基 (式中、xは0又は1である) をもつ式 I :



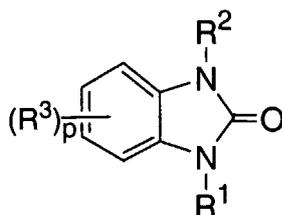
のベンゾ尿素化合物はPPAR アゴニスト又は部分アゴニストであり、高血糖症や2型糖尿病に併発することが多い他の症状 (例えば異脂肪血症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、及び肥満症) を含めた2型糖尿病の治療と抑制に有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :

## 【化 1】



I

10

[ 式中、

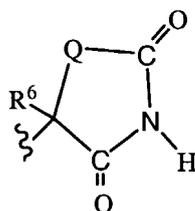
$R^1$  は - X - アリール - Y - Z であり、前記アリールは場合により A から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で置換されており；

アリールはフェニル又はナフチルであり；

X 及び Y は各々独立して結合及び - C R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> - から構成される群から選択され；

Z は

## 【化 2】



20

であり、

Q は S 及び O から構成される群から選択され；

A は C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニル、- O C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、及びハロゲンから構成される群から選択され、前記アルキル、アルケニル、及び - O アルキルは各々場合により 1 ~ 5 個のハロゲンで置換されており；

30

$R^2$  は

( a ) ベンズイソキサゾリル、

( b ) アリール、

( c ) - ( C H<sub>2</sub> ) アリール、

( d ) - ( C = O ) アリール、及び

( e ) ベンゾチアゾリルから構成される群から選択され、

$R^2$  は場合によりハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル、及び - O C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキルから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており、前記 C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル及び - O C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキルは場合により 1 ~ 5 個のハロゲンで置換されており；

40

$R^3$  はハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル、及び - O C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキルから構成される群から選択され、前記 C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル及び - O C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキルは場合により 1 ~ 5 個のハロゲンで置換されており；

$R^4$  及び  $R^5$  は水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル、及び - O C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキルから構成される群から各々独立して選択され、前記 C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル及び - O C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキルは場合により 1 ~ 5 個のハロゲンで置換されており；

$R^6$  は H、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル、及びハロゲンから構成される群から選択され、前記 C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキルは場合により 1 ~ 3 個の F で置換されており；

p は 0 ~ 4 の整数である ] の化合物又は医薬的に許容可能なその塩。

## 【請求項 2】

50

$R^1$  が - X - フェニル - Y Z である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

X 及び Y が各々独立して結合及び - CH<sub>2</sub> - から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

アリールが場合によりハロゲン、- CF<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub>、- CH<sub>3</sub>、及び - OCH<sub>3</sub> から構成される群から独立して選択される 1 ~ 2 個の基で置換されている請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

$R^3$  が - CH<sub>3</sub>、- OCH<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub>、及び - CF<sub>3</sub> から構成される群から選択され；

10

$R^6$  が H、CH<sub>3</sub>、及び CF<sub>3</sub> から選択され；

p が 0 又は 1 である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

$R^1$  が - X - フェニル - Y Z であり、前記フェニルが場合により A から独立して選択される 1 ~ 2 個の基で置換されており；

X 及び Y が各々独立して結合及び - CH<sub>2</sub> - から選択され；

A がハロゲン、- CF<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub>、- CH<sub>3</sub>、及び - OCH<sub>3</sub> から構成される群から選択され；

$R^3$  が - CF<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub>、- CH<sub>3</sub>、及び - OCH<sub>3</sub> から構成される群から選択され；

20

$R^6$  が H、- CH<sub>3</sub>、及び - CF<sub>3</sub> から構成される群から選択され；

p が 0 又は 1 である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

$R^2$  が場合によりハロゲン、- OCH<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、及び CF<sub>3</sub> から独立して選択される 1 ~ 2 個の基で置換された 3 - ベンズイソキサゾリルである請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

Q が O であり、X が結合であり、Y が - CH<sub>2</sub> - である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

Q が O であり、X が - CH<sub>2</sub> - であり、Y が結合である請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 10】

Q が O であり、X 及び Y が各々 - CH<sub>2</sub> - である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

Q が O であり、X 及び Y が各々結合である請求項 1 に記載の化合物。

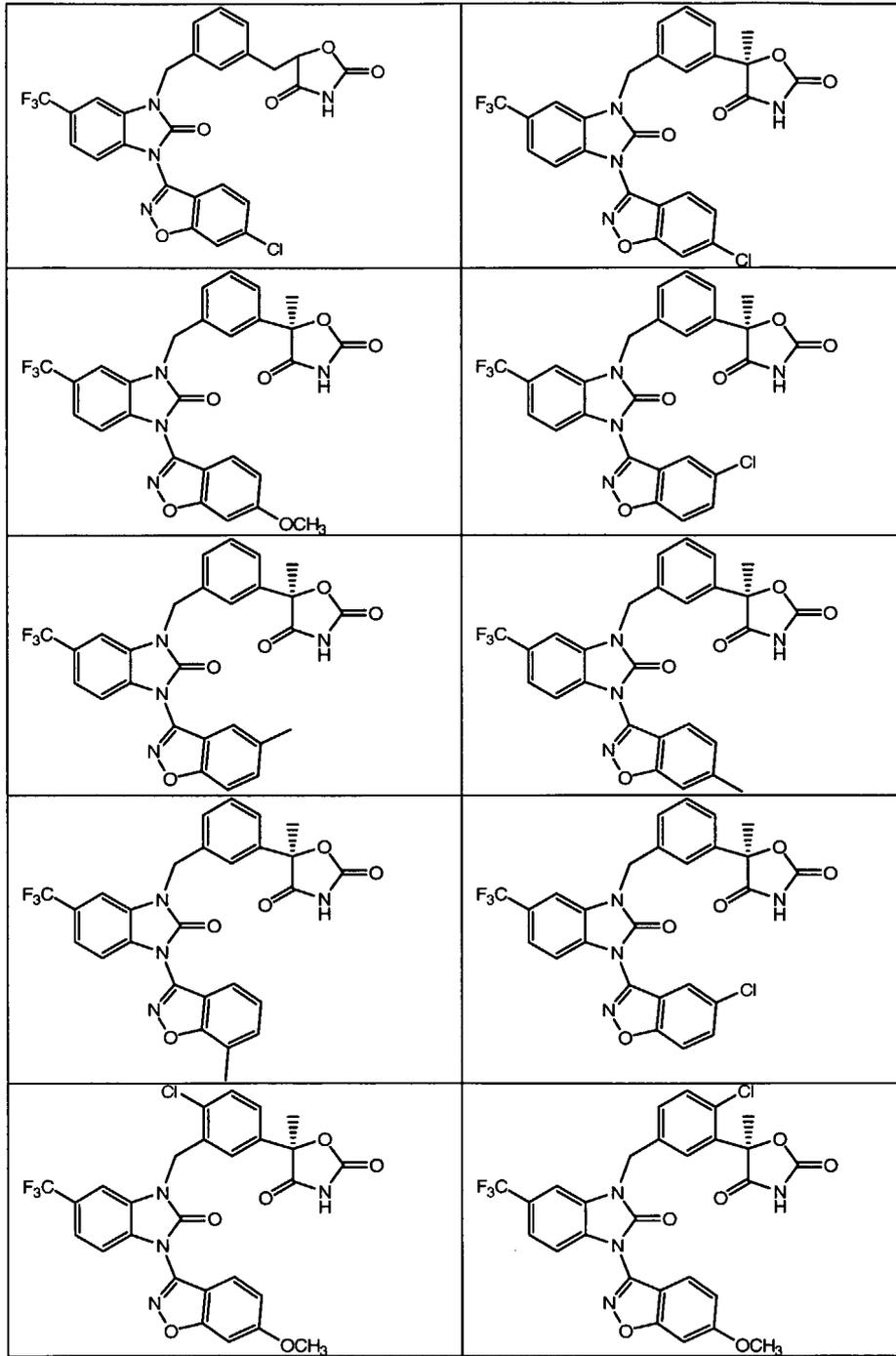
【請求項 12】

Q が S である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

下記構造：

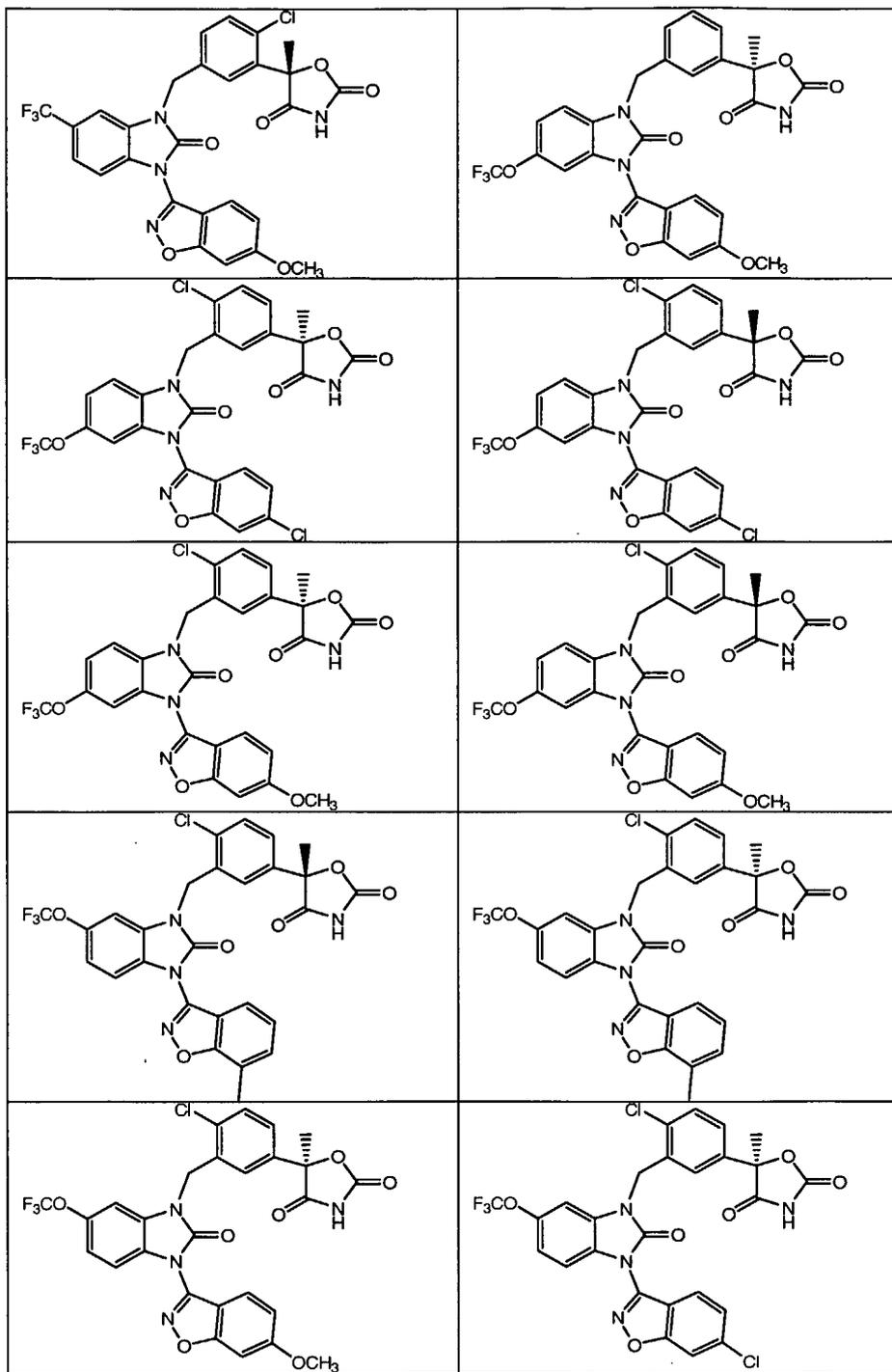
【表 1】



10

20

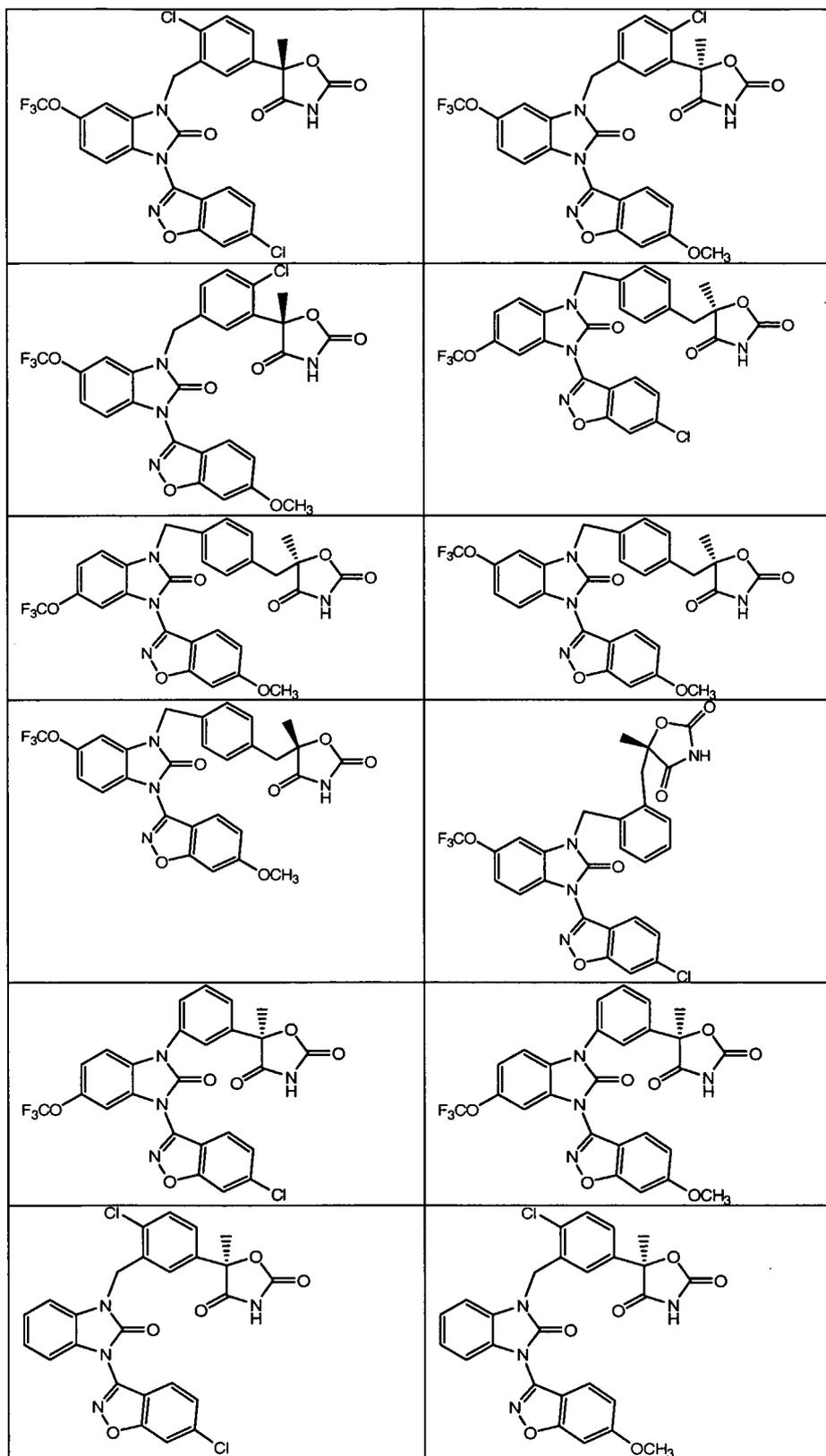
30



10

20

30

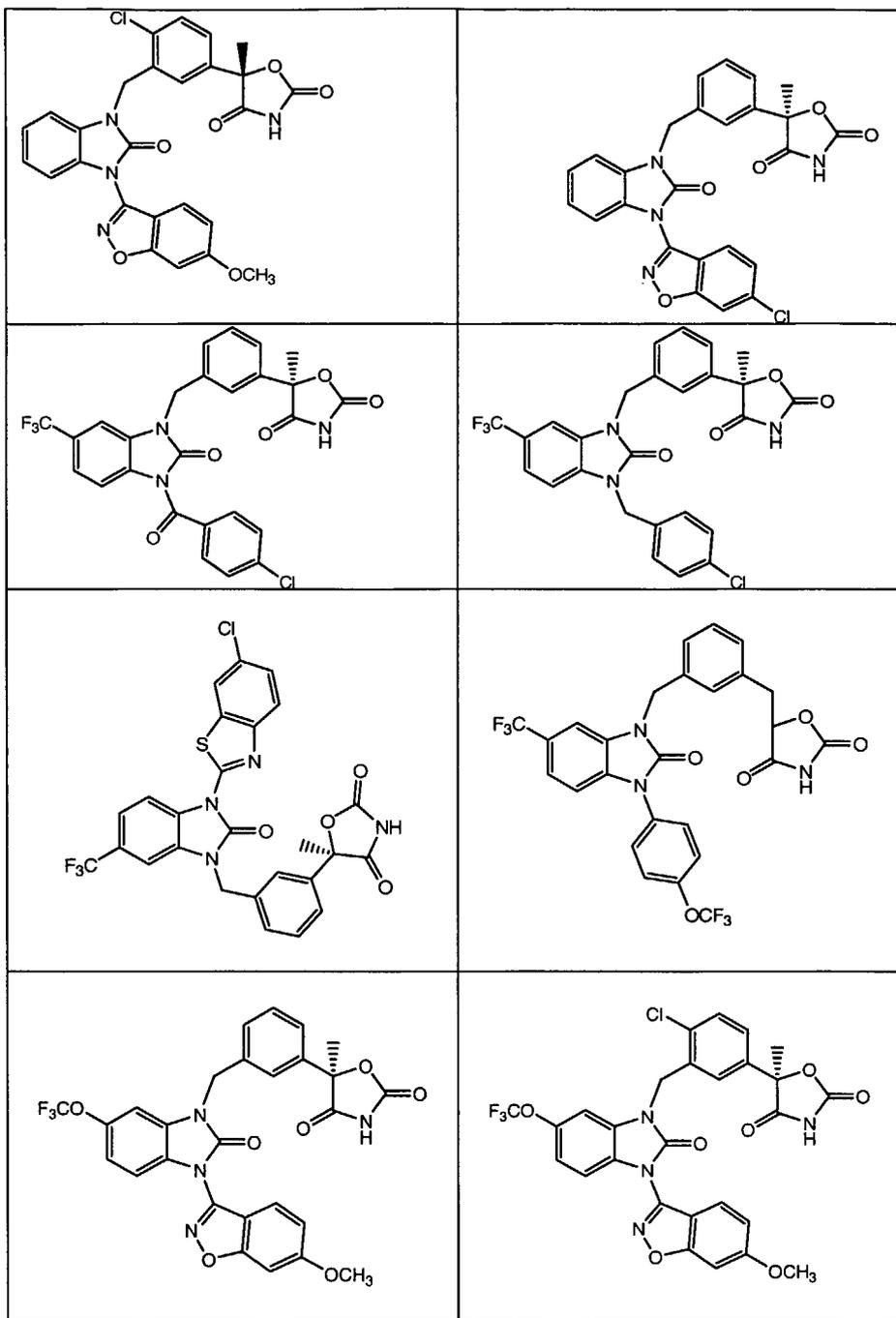


10

20

30

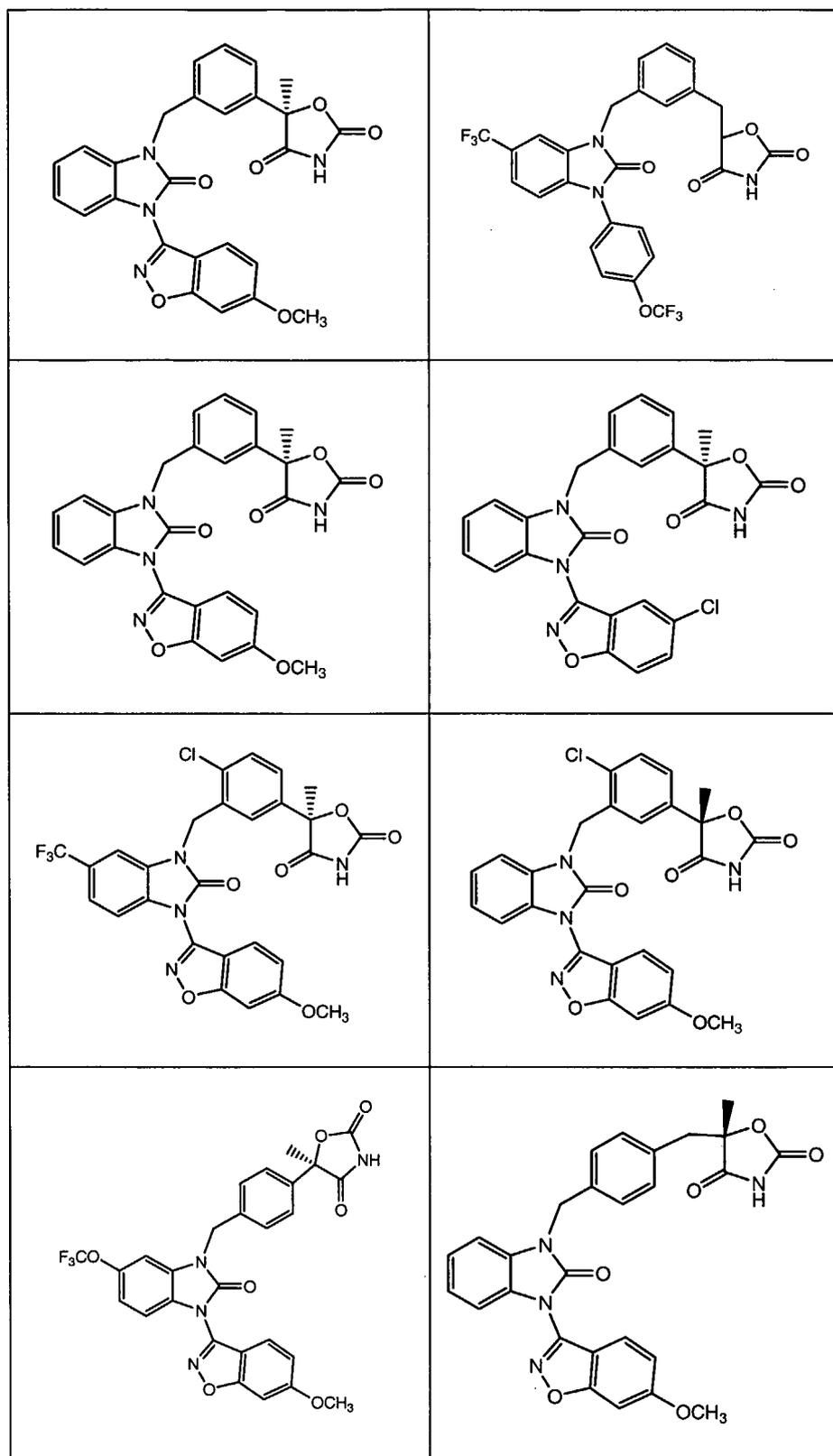
40



10

20

30



から構成される群から選択される構造をもつ請求項 1 に記載の化合物、又は医薬的に許容可能なその塩。

【請求項 1 4】

請求項 1 に記載の化合物又は医薬的に許容可能なその塩と医薬的に許容可能なキャリアーを含有する医薬組成物。

【請求項 1 5】

2 型糖尿病の治療用医薬の製造における請求項 1 に記載の化合物又は医薬的に許容可能

なその塩の使用。

【請求項 16】

(1) 非インスリン依存性糖尿病 (NIDDM)、(2) 高血糖症、(3) 低グルコース耐性、(4) インスリン抵抗性、(5) 肥満症、(6) 脂質代謝障害、(7) 異脂肪血症 (dyslipidemia)、(8) 高脂血症、(9) 高トリグリセリド血症、(10) 高コレステロール血症、(11) 低HDL値、(12) 高LDL値、(13) アテローム性動脈硬化症とその後遺症、(14) 血管再狭窄、(15) 過敏性腸症候群、(16) 炎症性腸疾患、(17) クロウン病、(18) 潰瘍性大腸炎、(19) 腹部肥満、(20) 網膜症、(21) 乾癬、(22) 高血圧、(23) 代謝症候群、(24) 卵巣高アンドロゲン血症 (多嚢胞性卵巣症候群)、及びインスリン抵抗性を伴う他の疾患、障害、又は症状から構成される群から選択される1種以上の疾患、障害、又は症状の治療方法であって、有効量の請求項1に記載の化合物又は医薬的に許容可能なその塩を投与することを含む前記方法。

10

【請求項 17】

治療を必要とする患者における非インスリン依存性(2型)糖尿病の治療方法であって、治療有効量の請求項1に記載の化合物又は医薬的に許容可能なその塩を前記患者に投与することを含む前記方法。

【請求項 18】

治療を必要とする患者における糖尿病性異脂肪血症の治療方法であって、治療有効量の請求項1に記載の化合物又は医薬的に許容可能なその塩を前記患者に投与することを含む前記方法。

20

【請求項 19】

(1) 請求項1に記載の化合物又は医薬的に許容可能なその塩と；

(2) (a) PPAR アゴニスト及び部分アゴニスト；

(b) ビグアニド；

(c) 蛋白質チロシンホスファターゼ-1B (PTP-1B) 阻害剤；

(d) ジペプチジルペプチダーゼIV (DP-IV) 阻害剤；

(e) インスリン又はインスリンミメティクス；

(f) スルホニル尿素；

(g) グルコシダーゼ阻害剤；

30

(h) (i) HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、(ii) 胆汁酸溶解剤、(iii) ニコチルアルコール、ニコチン酸又はその塩、(iv) ナイアシン受容体アゴニスト、(v) PPAR アゴニスト、(vi) コレステロール吸収阻害剤、(vii) アシルCoA:コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT) 阻害剤、(viii) CETP阻害剤、及びフェノール性抗酸化剤から構成される群から選択される物質；

(i) PPAR / デュアルアゴニスト；

(j) PPAR アゴニスト；

(k) 抗肥満化合物；

(l) 回腸胆汁酸トランスポーター阻害剤；

(m) 抗炎症薬；

40

(n) グルカゴン受容体アンタゴニスト；

(o) GLP-1；

(p) GIP-1；及び

(q) GLP-1アナログから構成される群から選択される1種以上の化合物と；

(3) 医薬的に許容可能なキャリアーを含有する医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は特に2型糖尿病とこの疾患に併発することが多い症状(例えば肥満症や脂質代謝障害)の治療において治療用化合物として有用なベンゾ尿素と医薬的に許容可能なその

50

塩及びプロドラッグに関する。

【背景技術】

【0002】

糖尿病は複数の原因因子に起因する疾患であり、絶食状態又は経口グルコース負荷試験時のグルコース投与後の血漿グルコース値の上昇（高血糖症）を特徴とする。糖尿病には一般に2種類の型が認められている。1型糖尿病ないしインスリン依存性糖尿病（IDDM）では、患者はグルコース利用を調節するホルモンであるインスリンを殆ど又は全く生産しない。2型糖尿病ないし非インスリン依存性糖尿病（NIDDM）では、まだ体内でインスリンが生産されている。2型糖尿病患者はインスリン過剰症（血漿インスリン値上昇）を伴うことが多いが、これらの患者はインスリン抵抗性であり、即ち、筋肉、肝臓及び脂肪組織である主要インスリン感受性組織でグルコース及び脂質代謝を刺激するインスリンの効果に抵抗性をもつ。インスリン抵抗性であるが、糖尿病ではない患者は多量のインスリンを分泌することによりインスリン抵抗性を補償するので、血清グルコース値は2型糖尿病の基準を満たすほど上昇しない。2型糖尿病患者では、血漿インスリン値が上昇するが、著しく高いインスリン抵抗性を補償するには不十分である。

10

【0003】

糖尿病に併発する持続性又は無制御な高血糖症は罹患率と死亡率の増加と早発に結び付けられる。多くの場合にグルコース恒常性異常は肥満、高血圧、脂質、リポ蛋白質及びアポリポ蛋白質代謝の変化や他の代謝及び血流疾患に直接及び間接的に結び付けられる。2型糖尿病患者はアテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心臓病、脳卒中、末梢血管疾患、高血圧、腎症、神経症、及び網膜症等の大血管及び微小血管合併症の危険が非常に大きい。従って、糖尿病の臨床管理及び治療にはグルコース恒常性、脂質代謝、肥満、及び高血圧の治療抑制が極めて重要である。

20

【0004】

多くのインスリン抵抗性又は2型糖尿病患者はX症候群又は代謝症候群と呼ばれる数種の症状をもつことが多い。この症候群の患者は以下の5種の症状から構成される群から選択される3種以上の症状をもつことを特徴とする。(1)腹部肥満；(2)高トリグリセリド血症；(3)高密度リポ蛋白質コレステロール(HDL)低下；(4)高血圧；及び(5)空腹時血糖値上昇（患者が糖尿病でもある場合には2型糖尿病の特徴的範囲をとり得る）。これらの症状の各々は最近発表されたThird Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III), National Institutes of Health, 2001, NIH Publication No. 01-3670に定義されている。顕在的糖尿病を発症しているか否かに拘わらず、代謝症候群患者は2型糖尿病に併発する上記大血管及び微細血管合併症（例えばアテローム性動脈硬化症や冠動脈性心臓病）を発症する危険が大きい。

30

【0005】

インスリン抵抗性は主にインスリン受容体数の減少に起因するのではなく、まだ完全に解明されていないインスリン受容体結合後の欠陥に起因する。このインスリンに対する応答の欠如の結果、筋肉ではインスリンによるグルコース取込み、酸化及び貯蔵の活性化が不十分になり、また、脂肪組織における脂肪分解と肝臓におけるグルコース生産及び分泌がインスリンにより十分に抑制されなくなる。

40

【0006】

2型糖尿病には数種の治療法を利用できるが、各々固有の欠点と潜在的危険がある。運動と食物摂取カロリーの抑制は糖尿病症状を劇的に改善することが多く、2型糖尿病の最良の最前線治療法である。しかし、座りがちな生活習慣と特に脂肪含量の高い食物の過剰な消費が定着しているため、この治療のコンプライアンスは非常に低い。広く使用されて

50

いる薬剤治療はインスリン分泌促進薬であるメグリチニドやスルホニル尿素（例えばトルブタミドやグリピジド）の投与である。これらの薬剤はインスリン分泌を促進するように膵臓細胞を刺激することにより血漿インスリン値を上昇させる。スルホニル尿素やメグリチニドの投与が効かない場合には、インスリン抵抗性組織をも刺激するに十分に高いインスリン濃度となるようにインスリン注射により体内インスリン量を補充することができる。しかし、インスリン及び/又はインスリン分泌促進薬の投与の結果として血漿グルコース値が危険なほど低レベルになったり、血漿インスリン値の上昇によりインスリン抵抗性レベルが増加する恐れがある。

【0007】

ビグアニドは2型糖尿病を治療するために広く使用されている別の類の薬剤である。フェンホルミンとメトホルミンの2種のビグアニドが最もよく知られており、低血糖症を生じる危険なしに高血糖症をある程度改善する。ビグアニドは低血糖症の危険を増すことなしにインスリン又はインスリン分泌促進薬と併用することができる。しかし、フェンホルミンとメトホルミンは乳酸アシドーシスや悪心/下痢を誘発する恐れがある。メトホルミンはフェンホルミンよりも副作用の危険が少なく、2型糖尿病の治療に広く処方されている。

10

【0008】

グリタゾン（即ち5-ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン）は高血糖症と2型糖尿病の他の症状を緩和することができる新規類の化合物である。これらの薬剤は数種の2型糖尿病動物モデルで筋肉、肝臓及び脂肪組織におけるインスリン感受性を実質的に増加し、その結果、低血糖症を生じずに血漿グルコース値の上昇を部分的又は完全に補正している。現在市販されているグリタゾン（ロシグリタゾンとピオグリタゾン）はペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）サブタイプのアゴニストである。PPARアゴニズムは一般にグリタゾンで観察されるインスリン増感の改善に関与すると考えられている。2型糖尿病及び/又は異脂肪血症の治療用に新規PPARアゴニストが開発中である。新規PPAR化合物の多くはPPAR<sub>α</sub>及びサブタイプの1種以上のアゴニストである。PPAR<sub>α</sub>及びPPAR<sub>β</sub>サブタイプの両者のアゴニスト（PPAR<sub>α/β</sub>デュアルアゴニスト）である化合物は高血糖症を抑制すると共に脂質代謝を改善するので有望である。

20

【0009】

PPARアゴニスト、特にグリタゾンはこれまでその魅力を減じる欠点があった。所定の化合物、特にトログリタゾンは肝毒性を示している。トログリタゾンは結局、肝毒性により市場から撤退している。現在市販されているPPARアゴニストの別の欠点は2型糖尿病の単独療法では効力が弱く、平均血漿グルコース低下は約20%であり、ヘモグロビンA1Cの低下は約9.0%から約8.0%に過ぎない。現在使用されている化合物は脂質代謝もさほど改善せず、実際に脂質プロファイルに負の効果をもつ場合もある。これらの欠点に鑑み、同様の作用メカニズムにより機能する2型糖尿病のより良好なインスリン増感剤の開発に拍車がかかっている。

30

【0010】

最近、PPARアンタゴニスト又は部分アゴニストである化合物が報告されている。WO01/30343は肥満症と2型糖尿病の治療に有用なPPAR部分アゴニスト/アンタゴニストである特定化合物を記載している。WO02/08188、WO2004/020408、WO2004/020409、及びWO2004/019869は2型糖尿病の治療に有用であり、体重及び心臓重量増加に関する副作用の少ないインドール誘導体であるPPARアゴニスト及び部分アゴニストの類を開示している。抗糖尿病活性をもつものとしてベンゾ尿素はまだ開示されていない。

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本明細書に記載する類の化合物は新規類のPPARアゴニスト及び部分アゴニストで

50

ある。これらの化合物は P P A R 核受容体の強力なリガンドである。この類の化合物には P P A R 部分アゴニストである多くの化合物だけでなく、P P A R 完全アゴニスト及び/又は P P A R アンタゴニストも含まれる。化合物によっては P P A R 活性に加えて P P A R 活性をもつものもある。これらの化合物は高血糖症とインスリン抵抗性の治療及び抑制に有用である。これらの化合物はヒト及び他の哺乳動物患者における非インスリン依存性糖尿病 (N I D D M) の治療、特に高血糖症の治療と、N I D D M に併発する症状 (例えば高脂血症、異脂肪血症、肥満症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症、血管再狭窄、炎症症状、並びに P P A R に媒介される他の疾患、障害及び症状) の治療に有効であると期待される。

## 【 0 0 1 2 】

10

上記化合物は混合又は糖尿病性異脂肪血症、L D L - C 及び/又は非 H D L - C 上昇により発現し得る孤立性高コレステロール血症、高アポ B リポ蛋白血症、トリグリセリド濃度の高いリポ蛋白の増加である高トリグリセリド血症、並びに H D L コレステロール濃度低下等の 1 種以上の脂質代謝障害の治療にも有用であると思われる。上記化合物はアテローム性動脈硬化症、肥満症、血管再狭窄、炎症症状、乾癬、多嚢胞性卵巣症候群、並びに P P A R に媒介される他の疾患、障害及び症状の治療又は改善にも有用であると思われる。

## 【 課題を解決するための手段 】

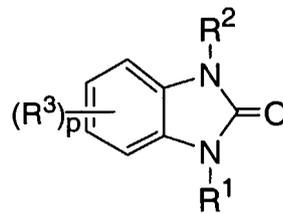
## 【 0 0 1 3 】

本発明は式 I :

20

## 【 0 0 1 4 】

## 【 化 3 】



I

30

[ 式中、

R<sup>1</sup> は - X - アリール - Y - Z であり、アリールは場合により A から独立して選択される 1 ~ 3 個の基で置換されており ;

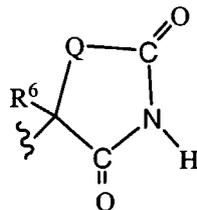
アリールはフェニル又はナフチルであり ;

X 及び Y は各々独立して結合及び - C R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> - から選択され ;

Z は

## 【 0 0 1 5 】

## 【 化 4 】



40

であり、

Q は S 及び O から選択され ;

A は C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニル、- O C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、及びハロゲンから選択され、前記アルキル、アルケニル、及び - O アルキルは各々場合により 1 ~ 5

50

個のハロゲンで置換されており；

$R^2$  は

- (a) ベンズイソキサゾリル、
- (b) アリール、
- (c) - (CH<sub>2</sub>) アリール、
- (d) - (C=O) アリール、及び
- (e) ベンゾチアゾリルから選択され、

$R^2$  は場合によりハロゲン、 $C_1 - C_3$  アルキル、及び - OC<sub>1 - C<sub>3</sub></sub> アルキルから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており、前記  $C_1 - C_3$  アルキル及び - OC<sub>1 - C<sub>3</sub></sub> アルキルは場合により 1 ~ 5 個のハロゲンで置換されており；

$R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は水素、ハロゲン、 $C_1 - C_3$  アルキル、及び - OC<sub>1 - C<sub>3</sub></sub> アルキルから各々独立して選択され、前記  $C_1 - C_3$  アルキル及び - OC<sub>1 - C<sub>3</sub></sub> アルキルは場合により 1 ~ 5 個のハロゲンで置換されており；

$R^6$  は H、 $C_1 - C_3$  アルキル、及びハロゲンから選択され、前記  $C_1 - C_3$  アルキルは場合により 1 ~ 3 個の F で置換されており；

p は 0 ~ 4 の整数である ] の化合物と医薬的に許容可能なその塩及びプロドラッグに関する。

【0016】

上記定義及び下記定義において、アルキル基は特に指定しない限り直鎖でも分岐鎖でもよい。

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

本発明は以下に記載するように多数の態様がある。全態様は明示する化合物の医薬的に許容可能な塩も含む。

【0018】

他の態様としては、 $R^1$  が - X - フェニル - YZ である式 I の化合物が挙げられる。

【0019】

式 I の化合物の他の態様において、X 及び Y は各々独立して結合又は - CH<sub>2</sub> - とすることができる。

【0020】

式 I の化合物の他の態様において、アリールは場合により 1 ~ 2 個の A 基で置換されており、各 A 基はハロゲン、- CF<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub>、- CH<sub>3</sub>、又は - OCH<sub>3</sub> とすることができる。

【0021】

式 I の化合物の他の態様において、 $R^3$  は - CH<sub>3</sub>、- OCH<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub>、又は - CF<sub>3</sub> である。

【0022】

他の態様において、 $R^6$  は H、CH<sub>3</sub>、又は CF<sub>3</sub> である。

【0023】

他の態様において、p は 0 又は 1 である。

【0024】

式 I の化合物の他の態様において、 $R^2$  は場合によりハロゲン、- OCH<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、及び CF<sub>3</sub> から独立して選択される 1 ~ 2 個の基で置換された 3 - ベンズイソキサゾリルである。

【0025】

式 I の化合物の他の態様において、 $R^2$  は場合によりハロゲン、- OCH<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、及び CF<sub>3</sub> から独立して選択される 1 ~ 2 個の基で置換された 2 - ベンゾチアゾリルである。

【0026】

式 I の化合物の他の態様において、

10

20

30

40

50

$R^1$  は - X - フェニル - Y Z であり、前記フェニルは場合により A から独立して選択される 1 ~ 2 個の基で置換されており；

X 及び Y は各々独立して結合及び - C H<sub>2</sub> - から選択され；

A はハロゲン、- C F<sub>3</sub>、- O C F<sub>3</sub>、- C H<sub>3</sub>、及び - O C H<sub>3</sub> から選択され；

$R^3$  は - C F<sub>3</sub>、- O C F<sub>3</sub>、- C H<sub>3</sub>、及び - O C H<sub>3</sub> から選択され；

$R^6$  は H、- C H<sub>3</sub>、及び - C F<sub>3</sub> から選択され；

p は 0 又は 1 である。

【0027】

式 I の化合物、又は任意上記態様のサブセットは Q が 0 であり、X が結合であり、Y が - C H<sub>2</sub> - である化合物を含む。

10

【0028】

式 I の化合物、又は任意上記態様の別のサブセットは Q が 0 であり、X が - C H<sub>2</sub> - であり、Y が結合である化合物を含む。

【0029】

式 I の化合物、又は任意上記態様の別のサブセットは Q が 0 であり、X 及び Y が各々 - C H<sub>2</sub> - である化合物を含む。

【0030】

式 I の化合物、又は任意上記態様の別のサブセットは Q が 0 であり、X 及び Y が各々結合である化合物を含む。

【0031】

式 I の化合物、又は任意上記態様の他のサブセットは Q が S である化合物を含む。

20

【0032】

本発明は式 I の化合物に加え、これらの化合物の医薬的に許容可能な塩、これらの化合物のプロドラッグ、及びこれらの化合物と医薬的に許容可能なキャリアーを含有する医薬組成物を含む。

【0033】

特定化合物の構造を実施例と表 1 に開示する。特定化合物の合成についても下記実施例に記載する。

【0034】

本発明の化合物はこの化合物又は医薬的に許容可能なその塩と医薬的に許容可能なキャリアーを含有する医薬組成物で使用することができる。本発明の化合物は式 I の化合物又は医薬的に許容可能なその塩を唯一の活性成分とする医薬組成物で使用することもできる。

30

【0035】

本発明の化合物と医薬的に許容可能なその塩はヒト又は他の哺乳動物患者における 2 型糖尿病の治療用医薬の製造と、前記化合物により治療される本明細書に記載する他の疾患の治療用医薬の製造に使用することができる。

【0036】

上記化合物は治療有効量の式 I の化合物を患者に投与することにより、哺乳動物患者、特にヒトにおける以下の疾患の治療又は抑制方法及びその他の疾患の治療方法のいずれかで使用する事ができる：

40

(1) 非インスリン依存性糖尿病 (2 型糖尿病)；

(2) 高血糖症；

(3) 代謝症候群；

(4) 肥満症；

(5) 高コレステロール血症；

(6) 高トリグリセリド血症；及び / 又は

(7) 混合又は糖尿病性異脂肪血症、低 H D L コレステロール、高 L D L コレステロール、高脂血症、高コレステロール血症、及び高トリグリセリド血症等の 1 種以上の脂質代謝障害。

50

## 【0037】

本発明の化合物は治療を必要とするヒト又は他の哺乳動物患者において代謝症候群に伴う後遺症の危険を低減するための方法で使用することもでき、治療有効量の式 I の化合物を患者に投与する。

## 【0038】

前記化合物はアテローム性動脈硬化症の治療を必要とするか又はアテローム性動脈硬化症もしくはアテローム性動脈硬化症の後遺症を発症する危険のあるヒト又は他の哺乳動物患者においてアテローム性動脈硬化症を治療するため、アテローム性動脈硬化症の発症の危険を低減するため、アテローム性動脈硬化症の発症を遅らせるため、及び/又はアテローム性動脈硬化症の後遺症の危険を低減するための方法で使用することもでき、治療有効量の式 I の化合物を患者に投与する。アテローム性動脈硬化症の後遺症としては例えば狭心症、跛行、心臓発作、脳卒中等が挙げられる。

10

## 【0039】

本化合物は治療を必要とする患者に治療有効量の式 I の化合物を投与することにより、特に以下の疾患：

- (1) 2型糖尿病、特に2型糖尿病に起因する高血糖症；
- (2) 代謝症候群；
- (3) 肥満症；及び
- (4) 高コレステロール血症の治療に有用である。

## 【0040】

定義

「Ac」は  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$  であるアセチルである。

20

## 【0041】

「アルキル」とは特に定義しない限り、直鎖でも分岐鎖でもその組合せでもよい飽和炭素鎖を意味する。「アル」で始まる他の基（例えばアルコキシ及びアルカノイル）も特に定義しない限り、直鎖でも分岐鎖でもその組合せでもよい。アルキル基の例としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-及びtert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル等が挙げられる。

## 【0042】

「アルケニル」とは少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含み、直鎖でも分岐鎖でもその組合せでもよい炭素鎖を意味する。アルケニルの例としてはビニル、アリル、イソプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、1-プロペニル、2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル等が挙げられる。

30

## 【0043】

「アルキニル」とは少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含み、直鎖でも分岐鎖でもその組合せでもよい炭素鎖を意味する。アルキニルの例としてはエチニル、プロパルジル、3-メチル-1-ペンチニル、2-ヘプチニル等が挙げられる。

## 【0044】

「シクロアルキル」とは特に指定しない限り、各々炭素原子数3~10の単環又は二環式飽和又は部分不飽和炭素環を意味する。この用語はアリアル基に融合した単環も含む。シクロアルキルの例としてはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

40

## 【0045】

シクロアルキリデン基は2つの結合が同一炭素にある2価シクロアルカン基である。例えば、1,1-ジメチルシクロプロパンのシクロプロピル基はシクロプロピリデン基である。

## 【0046】

ある構造中の置換基又は基を表すために使用する場合に「アリアル」（及び「アリーレン」）とは全環が芳香族であり、炭素環原子がただ1つである単環又は二環式化合物を意味する。「アリアル」なる用語はシクロアルキル又は複素環に融合したアリアル基を意味

50

する場合もある。「ヘテロシクリル」、「複素環」、及び「複素環式」とはN、S及びOから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含む3～8員環の完全又は部分飽和単環又は二環式環系を意味する。アリール置換基の例としてはフェニルとナフチルが挙げられる。シクロアルキルに融合したアリール環としてはインダニル、インデニル、及びテトラヒドロナフチルが挙げられる。複素環基に融合したアリールの例としては2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾピラニル等が挙げられる。複素環の例としてはテトラヒドロフラン、ピペラジン、及びモルホリンが挙げられる。好ましいアリール基はフェニルとナフチルである。一般にフェニルが最も好ましい。

## 【0047】

「ヘテロアリール」（及びヘテロアリーレン）とはN、O及びS（-S(O)-及び-S(O)<sub>2</sub>-を含む）から選択される1～4個のヘテロ原子を含む5～6員単環又は二環式芳香族環系を意味する。ヘテロアリールの例としてはピロリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、トリアジニル、チエニル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル（S-オキシドとジオキシドを含む）、フロ（2,3-b）ピリジル、キノリル、インドリル、イソキノリル等が挙げられる。好ましいヘテロアリール基としてはピリジル（2-、3-、及び4-ピリジル）とキノリルが挙げられる。

10

## 【0048】

「ハロゲン」はフッ素、塩素、臭素及びヨウ素を含む。

20

## 【0049】

「Me」はメチルを表す。

## 【0050】

医薬組成物等における「組成物」なる用語は活性成分とキャリアーを構成する不活性成分を含有する製剤と、成分の任意2種以上の配合、錯化もしくは凝集、又は成分の1種以上の解離、又は成分の1種以上の他の型の反応もしくは相互作用により直接又は間接的に得られる任意製剤を含むものとする。従って、本発明の医薬組成物は本発明の化合物と医薬的に許容可能なキャリアーを混合することにより製造される任意組成物を含む。

## 【0051】

置換基「テトラゾール」とは2H-テトラゾール-5-イル置換基とその互変異性体を意味する。

30

## 【0052】

光学異性体-ジアステレオマー-幾何異性体-互変異性体

式Iの化合物は1個以上の不斉中心を含むことができ、従ってラセミ化合物、ラセミ混合物、単一エナンチオマー、ジアステレオマー混合物及び個々のジアステレオマーとして存在することができる。本発明は式Iの化合物のこのような全異性形を包含するものである。

## 【0053】

本明細書に記載する化合物にはオレフィン二重結合を含むものもあり、特に指定しない限り、E及びZ両者の幾何異性体を含むものとする。

40

## 【0054】

本明細書に記載する化合物には異なる水素結合点と共に存在するものもある（互変異性体と言う）。1例はケトンとそのエノール形である（ケト-エノール互変異性体と言う）。個々の互変異性体とその混合物が式Iの化合物に含まれる。

## 【0055】

1個以上の不斉中心をもつ式Iの化合物は当分野で周知の方法によりジアステレオマー、エナンチオマー等に分離することができる。

## 【0056】

あるいは、光学的に純粋な出発材料及び/又は公知構造の試薬を使用して立体特異的合

50

成によりエナンチオマー及びキラル中心をもつ他の化合物を合成することもできる。

【0057】

塩

「医薬的に許容可能な塩」なる用語は無機又は有機塩基と無機又は有機酸を含む医薬的に許容可能な非毒性塩基又は酸から製造される塩を意味する。無機塩基から誘導される塩としては、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、三価鉄、二価鉄、リチウム、マグネシウム、三価マンガン、二価マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛塩等が挙げられる。アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム、及びナトリウム塩が特に好ましい。固体形態の塩は2種以上の結晶構造で存在することもできるし、水和物形態でもよい。医薬的に許容可能な非毒性有機塩基から誘導される塩としては第一、第二、及び第三アミン、置換アミン（天然置換アミンを含む）、環状アミン、並びに塩基性イオン交換樹脂（例えばアルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチルモルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミン等）の塩が挙げられる。

10

【0058】

本発明の化合物が塩基性である場合には、無機及び有機酸等の医薬的に許容可能な非毒性酸から塩を製造することができる。このような酸としては、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、樟脳スルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、p - トルエンスルホン酸等が挙げられる。クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸、及び酒石酸が特に好ましい。

20

【0059】

当然のことながら、本明細書で式 I の化合物という場合には医薬的に許容可能な塩も含むものとする。

【0060】

用途

本発明の化合物は各種ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体サブタイプの1種以上、特にPPAR<sub>α</sub> に対してアゴニスト、部分アゴニスト又はアンタゴニスト活性をもつ強力なリガンドである。これらの化合物はPPAR<sub>α</sub> サブタイプとPPAR<sub>β</sub> のリガンドないしアゴニスト、部分アゴニスト又はアンタゴニストでもよく、その結果、混合PPAR<sub>α/β</sub> アゴニズムが得られる。（一般にあまり好ましくないが）化合物によってはPPAR<sub>α</sub> リガンドでもよく、他のPPAR活性に加え、PPAR<sub>β</sub> 活性をもつことができる。本発明の化合物は個々のPPARサブタイプ（例えば又は）又はPPARサブタイプの組み合わせ（例えば / ）の1種以上のリガンドにより媒介される疾患、障害又は症状の治療又は抑制に有用である。本発明の1側面はPPAR<sub>α</sub>アゴニスト又は部分アゴニスト、特にPPAR<sub>α</sub>アゴニスト又は部分アゴニストの投与により調節することができる疾患（たとえば2型糖尿病）の治療及び抑制方法を提供する。本発明の1側面は哺乳動物におけるこのような疾患、障害又は症状の治療及び抑制方法として、治療有効量の式 I の化合物を前記哺乳動物に投与する方法を提供する。本発明の化合物はPPARに媒介される多数の疾患及び症状の治療又は抑制に有用であると考えられ、限定されないが、（1）糖尿病、特に非インスリン依存性糖尿病（NIDDM）、（2）高血糖症、（3）低グルコース耐性、（4）インスリン抵抗性、（5）肥満症、（6）脂質代謝障害、（7）異脂肪血症、（8）高脂血症、（9）高トリグリセリド血症、（10）高コレステロール血症、（11）低HDL値、（12）高LDL値、（13）アテローム性動脈硬化症とその後遺症、（14）血管再狭窄、（15）過敏性腸症候群、（16）クローン病や潰瘍性大腸炎等

30

40

50

の炎症性腸疾患、(17)他の炎症症状、(18)肺炎、(19)腹部肥満、(20)神経変性疾患、(21)網膜症、(22)乾癬、(23)代謝症候群、(24)卵巣高アンドロゲン血症(多嚢胞性卵巣症候群)、及びインスリン抵抗性を伴う他の障害が挙げられる。本発明の化合物は高血圧、腫瘍症状、脂肪細胞腫瘍、脂肪細胞癌(例えば脂肪肉腫)、前立腺癌及び他の癌(例えば胃癌、乳癌、膀胱癌及び結腸癌)、血管新生、及びアルツハイマー病の治療にも有用であると考えられる。

【0061】

本発明はグルコース耐性が低下しているか及び/又はプレ糖尿病状態にある非糖尿病患者でグルコース、脂質及びインスリンを低下させるために使用することができる。

【0062】

本発明は治療有効量の式Iの化合物を患者に投与することにより治療を必要とする患者における肥満症を治療するために使用することができる。

【0063】

本発明は治療有効量の式Iの化合物を患者に投与することにより治療を必要とする患者におけるアテローム性動脈硬化症を治療するため又は発症の危険を低減するために使用することができる。

【0064】

本発明は治療有効量の式Iの化合物を患者に投与することにより治療を必要とする糖尿病患者における高血糖症を治療又は緩和するために使用することができる。

【0065】

本発明の化合物は骨粗鬆症の治療にも有用であると考えられる。本発明の化合物は骨粗鬆症をもつか又は骨粗鬆症を発症する危険のある患者における骨密度低下を遅延又は停止させることにより骨粗鬆症を治療するか又は骨粗鬆症の発症の危険を低減することができる。本発明の化合物は既に骨量が低下し始めている患者における骨量低下を逆行させることもできる。

【0066】

本発明の1側面は混合又は糖尿病性異脂肪血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、低HDL値、高LDL値、高脂血症、及び/又は高トリグリセリド血症の治療及び抑制方法として、治療を必要とする患者に治療有効量の式Iの化合物を投与する方法を提供する。化合物は単独で使用してもよいが、コレステロール生合成阻害剤、特にロバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、リバスタチン、イタバスタチン、又はZD-4522等のHMG-CoAレダクターゼ阻害剤と併用投与すると有利である。化合物はコレステロール吸収阻害剤(例えばスタノールエステル、チクエシド等のステロールグリコシド、及びエゼチミブ等のアゼチジノン)、ACAT阻害剤(例えばアバシミブ)、CETP阻害剤、ナイアシン、ナイアシン受容体アゴニスト、胆汁酸溶解剤、ミクロソームトリグリセリド輸送阻害剤、及び胆汁酸再取り込み阻害剤等の他の脂質低下剤と併用しても有利である。これらの併用治療は高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、高脂血症、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、高LDL、及び低HDLから構成される群から選択される1種以上の関連症状の治療又は抑制にも有効であると考えられる。

【0067】

本発明の別の側面は治療を必要とする患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することにより、炎症性腸疾患、クローン病及び潰瘍性大腸炎等の炎症症状を治療する方法を提供する。本発明により治療することができる他の炎症性疾患としては痛風、関節リウマチ、変形性関節症、多発性硬化症、喘息、ARDS、乾癬、血管炎、虚血/再灌流傷害、凍傷、及び関連疾患が挙げられる。

【0068】

投与と用量範囲

哺乳動物、特にヒトに有効用量の本発明の化合物を投与するのに適した任意投与経路を使用することができる。例えば、経口、直腸、局所、非経口、眼内、肺、鼻腔内等の経路

10

20

30

40

50

を使用することができる。剤形としてはタブレット、トローチ、分散液、懸濁液、溶液、カプセル、クリーム、軟膏、エアゾール等が挙げられる。式 I の化合物は経口投与することが好ましい。

#### 【0069】

使用される活性成分の有効用量は使用する特定化合物、投与方式、治療する症状及び治療する症状の重篤度によって異なる。このような用量は当業者が容易に確認することができる。

#### 【0070】

糖尿病及び/又は高血糖症又は高トリグリセリド血症又は式 I の化合物の適応症である他の疾患を治療又は抑制する場合には、約 0.1 mg ~ 約 100 mg / kg 動物体重の 1 日用量で本発明の化合物を投与すると一般に満足な結果が得られ、1 日用量を一度に投与するか又は 1 日 2 ~ 6 回に分けるか又は徐放形態で投与することが好ましい。ヒト(例えば体重 70 kg の成人)を含む大半の大型哺乳動物では、総 1 日用量は約 1.0 mg ~ 約 1000 mg であり、約 0.5 mg ~ 約 350 mg の可能性が高く、約 1 mg ~ 約 50 mg のことが多い。特に強力な化合物では、成人の用量は 0.1 mg 程度まで減らすことができる。体重 70 kg の成人の 1 日用量の例は 0.1 mg、0.5 mg、1 mg、2 mg、5 mg、10 mg、25 mg、50 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、350 mg、及び 500 mg / 日である。1 日用量レジメンは最適治療応答が得られるように上記範囲内又はこれらの範囲外で調節することができる。

10

#### 【0071】

一般にタブレットを使用して経口投与する。1 日 1 回又は 1 日 2 回以上(例えば 1 日 2 回、3 回、又は(例外的に) 4 回以上)投与することができるタブレットの用量の例は 0.1 mg、0.5 mg、1 mg、2 mg、5 mg、10 mg、25 mg、50 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、350 mg、及び 500 mg である。他の経口剤形(例えばカプセル又は懸濁液)も同様の用量で投与することができる。

20

#### 【0072】

##### 医薬組成物

本発明の別の側面は式 I の化合物と医薬的に許容可能なキャリアーを含有する医薬組成物を提供する。本発明の医薬組成物は式 I の化合物又は医薬的に許容可能な塩を活性成分として含有しており、更に医薬的に許容可能なキャリアーと場合により他の治療成分を含有する。「医薬的に許容可能な塩」なる用語は無機塩基又は無機酸と有機塩基又は有機酸を含む医薬的に許容可能な非毒性塩基又は酸から製造される塩を意味する。プロドラッグを投与する場合には、医薬組成物は更にプロドラッグ、又は医薬的に許容可能なその塩を含むことができる。

30

#### 【0073】

組成物としては経口、直腸、局所、非経口(例えば皮下、筋肉内及び静脈内)、眼内(眼科薬)、肺(鼻腔内又は口腔吸入)、又は鼻腔内投与に適した組成物が挙げられるが、任意所与症例に最適な経路は治療する症状の種類と重篤度及び活性成分の種類により異なる。組成物は単位剤形とすると簡便であり、製薬分野で周知の任意方法により製造することができる。一般に、経口投与に適した組成物が好ましい。

40

#### 【0074】

実地使用では、式 I の化合物を活性成分として慣用薬剤配合技術に従って医薬キャリアーと混和することができる。キャリアーは投与に所望される製剤形態、例えば経口か非経口(例えば静脈内)かに応じて多様な形態をとることができる。経口剤形用組成物を製造する場合には、通常医薬媒体の任意のものを使用することができ、例えば懸濁液、エリキシル剤及び溶液等の経口液体製剤の場合には例えば水、グリコール、油、アルコール、香味剤、防腐剤、着色剤等を使用することができ、例えば散剤、ハードカプセル、ソフトカプセル、及びタブレット等の経口固体製剤の場合には澱粉、糖類、微結晶セルロース、希釈剤、顆粒化剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等のキャリアーを使用することができ、固体経口製剤のほうが液体製剤よりも好ましい。

50

## 【0075】

投与し易いという理由からタブレットとカプセルが最も有利な経口単位剤形であり、その場合には固体医薬キャリアーを使用する。所望により、標準水性又は非水性技術によりタブレットにコーティングしてもよい。このような組成物及び製剤は少なくとも0.1%の活性化合物を含有すべきである。これらの組成物における活性化合物の百分率は当然のことながら変えることができ、単位重量の約2%～約60%とすると好都合である。このような治療的に有用な組成物における活性化合物の量は有効用量が得られるような量である。活性化合物は例えば滴剤又はスプレーとして鼻腔内投与することもできる。

## 【0076】

タブレット、ピル、カプセル等は更に結合剤（例えばトラガカントガム、アラビアガム、コーンスターチ又はゼラチン）；賦形剤（リン酸2カルシウム）；崩壊剤（例えばコーンスターチ、ジャガイモ澱粉、アルギン酸）；滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウム）；及び甘味料（例えばスクロース、ラクトース又はサッカリン）を添加することができる。単位剤形がカプセルである場合には、上記型の材料に加え、脂肪油等の液体キャリアーを添加することができる。

## 【0077】

コーティングとして又は用量単位の物理的形狀を変化させるために他の種々の材料を使用してもよい。例えば、タブレットはシェラック、糖又はその両方でコーティングすることができる。シロップ又はエリキシル剤は活性成分に加え、甘味剤としてスクロース、防腐剤としてメチル及びプロピルパラベン、色素及びフレーバー（例えばチェリー又はオレンジフレーバー）を添加することができる。

## 【0078】

式Iの化合物は非経口投与することもできる。水中でこれらの活性化合物の溶液又は懸濁液を製造することができ、ヒドロキシプロピルセルロース等の界面活性剤と混合すると適切である。グリセロール、液体ポリエチレングリコール及びその油中混合物中で分散液を製造することもできる。通常の保存及び使用条件下で、これらの製剤は微生物増殖を防ぐために防腐剤を添加することができる。

## 【0079】

注射用に適した医薬形態としては滅菌水溶液又は分散液と、滅菌注射溶液又は分散液の即時調製用滅菌粉末が挙げられる。いずれの場合も、剤形は無菌でなければならず、注射針を容易に通過する程度まで流動性でなければならず、更に、製造及び保存条件下で安定でなければならず、細菌や真菌等の微生物の汚染作用から保護しなければならない。キャリアーは例えば水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール及び液体ポリエチレングリコール）、適切なその混合物、及び植物油を含む溶媒又は分散媒とすることができる。

## 【0080】

## 併用療法

式Iの化合物は式Iの化合物が有用である疾患又は症状の治療又は改善に同様に有用であると考えられる他の薬剤と併用することができる。このような他の薬剤はこのような薬剤に通常使用されている経路と量で式Iの化合物と同時又は順次投与することができる。式Iの化合物を1種以上の他の薬剤と同時に使用する場合には、このような他の薬剤と式Iの化合物を含有する単位剤形の医薬組成物が好ましい。しかし、併用療法は式Iの化合物と1種以上の他の薬剤を別個のオーバーラップするスケジュールで投与する療法も含む。1種以上の他の活性成分と併用する場合には、本発明の化合物と他の活性成分を各々単独使用する場合よりも低用量で使用できるとも考えられる。従って、本発明の医薬組成物は式Iの化合物に加えて1種以上の他の活性成分を含有するものを含む。

## 【0081】

別々又は同一医薬組成物として式Iの化合物と併用投与することができる他の活性成分の例としては限定されないが、以下のものが挙げられる。

(a) (i) グリタゾン（例えばトログリタゾン、ピオグリタゾン、エングリタゾン、M

10

20

30

40

50

- CC - 555、ロシグリタゾン、バラグリタゾン、ネットグリタゾン等)や、グリタゾン構造をもたないPPAR アゴニスト及び部分アゴニスト等の他のPPAR アゴニスト及び部分アゴニスト；
- (b) メトホルミンやフェンホルミン等のピグアニド；
- (c) 蛋白質チロシンホスファターゼ - 1B (PTP - 1B) 阻害剤；
- (d) ジペプチジルペプチダーゼIV (DP - IV) 阻害剤 (例えばMK - 0431、LAF - 237、BMS - 477118、PSN - 9301、及びGSK - 823093)；
- (e) インスリン又はインスリンミメティクス；
- (f) スルホニル尿素 (例えばトルブタミドやグリピジド)、又は関連物質； 10
- (g) グルコシダーゼ阻害剤 (例えばアカルボース)；
- (h) 患者の脂質プロファイルを改善する物質、例えば (i) HMG - CoAレダクターゼ阻害剤 (ロバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、リバスタチン、イタバスタチン、ZD - 4522及び他のスタチン類)、 (ii) 胆汁酸溶解剤 (コレスチラミン、コレスチポール、及び架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体)、 (iii) ニコチルアルコール、ニコチン酸又はその塩、 (iv) ナイアシン受容体アゴニスト、 (v) フェノフィブリン酸誘導体 (ゲムフィプロジル、クロフィブレート、フェノフィブレート及びベンザフィブレート)等のPPAR アゴニスト、 (vi) コレステロール吸収阻害剤 (例えばエゼチミブ)、 (vii) アシルCoA : コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT) 阻害剤 20 (例えばアバシミブ)、 (viii) CETP阻害剤、及び (ix) フェノール性抗酸化剤 (例えばプロブコール)；
- (i) PPAR / デュアルアゴニスト (例えばKRP - 297、ムラグリタザール、テサグリタザール、LY - 818等)；
- (j) PPAR アゴニスト (例えばWO97 / 28149に開示されているもの)；
- (k) 抗肥満化合物 (例えばフェンフルラミン、デクスフェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、オルリスタット、ニューロペプチドY<sub>5</sub>阻害薬、Mc4rアゴニスト、カンナビノイド受容体1 (CB - 1)アンタゴニスト/逆アゴニスト、及び<sub>3</sub>アドレナリン作用性受容体アゴニスト)；
- (l) 回腸胆汁酸トランスポーター阻害剤； 30
- (m) 炎症症状用薬剤 (例えばアスピリン、非ステロイド系抗炎症薬、グルココルチコイド、アザルフィジン、及び選択的シクロオキシゲナーゼ - 2阻害剤)；
- (n) グルカゴン受容体アンタゴニスト；
- (o) GLP - 1、
- (p) GIP - 1、及び
- (q) GLP - 1アナログ (例えばエキセンディン)。

#### 【0082】

上記併用は本発明の化合物と他の1種の活性化合物との併用のみならず、2種以上の他の活性化合物との併用も含む。非限定的な例としては式Iの化合物とピグアニド、スルホニル尿素、HMG - CoAレダクターゼ阻害剤、他のPPARアゴニスト、PTP - 1B 40 阻害剤、DP - IV阻害剤、及び抗肥満化合物から選択される2種以上の活性化合物との併用が挙げられる。

#### 【0083】

本発明の化合物 (即ち式Iの化合物) は治療を必要とする患者に治療有効量の請求項1に記載の化合物をHMG - CoAレダクターゼ阻害剤と併用投与することにより高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、低HDL値、高LDL値、高脂血症、高トリグリセリド血症、及び異脂肪血症から選択される1種以上の疾患又は症状を治療するために使用することができる。この併用療法に好ましいHMG - CoAレダクターゼ阻害剤はスタチンである。好ましいスタチンとしてはロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、イタバスタチン、ZD - 4522、リバスタチ 50

ン、及びロスバスタチンが挙げられる。この併用療法はアテローム性動脈硬化症を治療又はその発症の危険を低減するために特に望ましいと思われる。

【0084】

生物学的アッセイ

A) PPAR結合アッセイ

組換えヒトPPAR<sub>2</sub>、PPAR<sub>1</sub>、及びPPAR<sub>α</sub>を作製するために、ヒトPPAR<sub>2</sub>、ヒトPPAR<sub>1</sub>及びヒトPPAR<sub>α</sub>をgst融合蛋白として大腸菌中で発現させた。PPAR<sub>2</sub>の全長ヒトcDNAをpGEX-2T発現ベクター(Pharmacia)にサブクローニングした。PPAR<sub>1</sub>とPPAR<sub>α</sub>の全長ヒトcDNAをpGEX-KT発現ベクター(Pharmacia)にサブクローニングした。各プラスミドを導入した大腸菌を増殖させ、誘導し、遠心により回収した。再懸濁したペレットをフレンチプレスで破碎し、破片を12,000×gで遠心により除去した。組換えヒトPPAR受容体をグルタチオンセファロースでアフィニティークロマトグラフィーにより精製した。カラムに塗布し、1回洗浄した後に受容体をグルタチオンで溶出した。グリセロール(10%)を加えて受容体を安定化し、アリコートをして-80℃で保存した。

10

【0085】

PPARと結合させるために、Bergerら(Novel peroxisome proliferator-activated receptor(PPAR) and PPAR ligands produce distinct biological effects. J. Biol. Chem. (1999), 274:6718-6725)に記載されているようにTEGM(10mM Tris, pH7.2, 1mM EDTA, 10%グリセロール, 7μL/100mL β-メルカプトエタノール, 10mMモリブデン酸Na, 1mMジチオスレイトール、5μg/mLアプロチニン, 2μg/mLロイペプチン, 2μg/mLベンズアミジン及び0.5mM PMSF)に0.1%脱脂粉乳と10nM [<sup>3</sup>H<sub>2</sub>]AD5075(21Ci/mmol)を加え、この中で±試験化合物下に受容体アリコートをインキュベートした。最終容量150μLとなるようにアッセイを~16時間4℃でインキュベートした。デキストラン/ゼラチン被覆活性炭100μLと共に氷上で~10分間インキュベートすることにより未結合リガンドを除去した。3000rpmで10分間4℃にて遠心後、上清画分50μLをトップカウントでカウントした。

20

30

【0086】

PPARと結合させるために、Bergerら(Novel peroxisome proliferator-activated receptor(PPAR) and PPAR ligands produce distinct biological effects. 1999 J Biol Chem 274:6718-6725)に記載されているようにTEGM(10mM Tris, pH7.2, 1mM EDTA, 10%グリセロール, 7μL/100mL β-メルカプトエタノール, 10mMモリブデン酸Na, 1mMジチオスレイトール、5μg/mLアプロチニン, 2μg/mLロイペプチン, 2μg/mLベンズアミド及び0.5mM PMSF)に0.1%脱脂粉乳と2.5nM [<sup>3</sup>H<sub>2</sub>]L-783483(17Ci/mmol)を加え、この中で±試験化合物下に受容体アリコートをインキュベートした。(L-783483はWO97/28137の実施例20に記載されている3-クロロ-4-(3-(7-プロピル-3-トリフルオロメチル-6-ベンズ-[4,5]-イソキサゾールオキシ)プロピルチオ)フェニル酢酸である)。最終容量150μLとなるようにアッセイを~16時間4℃でインキュベートした。デキストラン/ゼラチン被覆活性炭100μLと共に氷上で~10分間インキュベートすることにより未結合リガンドを除去した。3000rpmで10分間4℃にて遠心後、上清画分50μLをトップカウントでカウントした。

40

【0087】

PPARと結合させるために、TEGM(10mM Tris, pH7.2, 1mM EDTA, 10%グリセロール, 7μL/100mL β-メルカプトエタノール, 10

50

mMモリブデン酸Na, 1mMジチオスレイトール、5 $\mu$ g/mLアプロチニン、2 $\mu$ g/mLロイペプチン、2 $\mu$ g/mLベンズアミド及び0.5mM PMSF)に0.1%脱脂粉乳と5.0nM [ $^3$ H<sub>2</sub>]L-797773 (34Ci/mmol)を加え、この中で $\pm$ 試験化合物下に受容体アリコートインキュベートした。(L-797773はWO97/28137の実施例62に記載されている(3-(4-(3-フェニル-7-プロピル-6-ベンズ-[4,5]-イソキサゾールオキシ)ブチルオキシ))フェニル酢酸である)。最終容量150 $\mu$ Lとなるようにアッセイを~16時間4でインキュベートした。デキストラン/ゼラチン被覆活性炭100 $\mu$ Lと共に氷上で~10分間インキュベートすることにより未結合リガンドを除去した。3000rpmで10分間4にて遠心後、上清画分50 $\mu$ Lをトップカウントでカウントした。

10

## 【0088】

## B) Gal-4hPPARトランス活性化アッセイ

夫々hPPAR、hPPAR、hPPARのリガンド結合ドメイン(LBD)に隣接するように酵母GAL4転写因子DBDを挿入することによりキメラ受容体発現構築物pcDNA3-hPPAR/GAL4、pcDNA3-hPPAR/GAL4、pcDNA3-hPPAR/GAL4を作製した。ヘルペスウイルス最小チミジンキナーゼプロモーターとルシフェラーゼレポーター遺伝子の上流にGAL4応答エレメント5コピーを挿入することによりレポーター構築物pUAS(5X)-tk-lucを作製した。pCMV-lacZはサイトメガロウイルスプロモーターの制御下にガラクトシダーゼZ遺伝子を含む。活性炭に吸着させた10%ウシ胎仔血清(Gemini Bio-Products, Calabasas, CA)、非必須アミノ酸、ペニシリンG100単位/ml及び硫酸ストレプトマイシン100mg/mlを加えた高グルコースダルベッコ変法イーグル培地(DMEM)を96ウェル細胞培養プレートに加え、10%CO<sub>2</sub>の加湿雰囲気下に37でCOS-1細胞12 $\times$ 10<sup>3</sup>個/ウェルを播種した。24時間後にLipofectamine(GIBCO BRL, Gaithersburg, MD)を製造業者の指示に従って使用してトランスフェクションを実施した。要約すると、Lipofectamine 0.48 $\mu$ l、pcDNA3-PPAR/GAL4発現ベクター0.00075 $\mu$ g、pUAS(5X)-tk-lucレポーターベクター0.045 $\mu$ g及びトランス活性化効率の内部対照としてpCMV-lacZ 0.0002 $\mu$ gから各ウェルのトランスフェクション混合物を構成した。細胞を10%CO<sub>2</sub>の雰囲気下に37で5時間トランスフェクション混合物中にてインキュベートした。次に活性炭に吸着させた5%ウシ胎仔血清、非必須アミノ酸、ペニシリンG100単位/ml及び硫酸ストレプトマイシン100mg/mlを加えた高グルコースDMEMに交換し、 $\pm$ 漸増濃度の試験化合物下に細胞を~48時間インキュベートした。化合物をDMSOで可溶化したので、対照細胞を等濃度のDMSOと共にインキュベートし、最終DMSO濃度はトランス活性化活性を生じないことが分かっている濃度である0.1%とした。レポーター溶解緩衝液(Promega, Madison, WI)を製造業者の指示に従って使用して細胞溶解液を作製した。ルシフェラーゼアッセイ緩衝液(Promega, Madison, WI)を使用してML3000ルミノメーター(Dynatech Laboratories, Chantilly, VA)で細胞抽出液中のルシフェラーゼ活性を測定した。-D-ガラクトピラノシド(Calbiochem, San Diego, CA)を使用して-D-ガラクトシダーゼ活性を測定した。

20

30

40

## 【0089】

最大トランス活性化活性をロシグリタゾン等の完全PPARアゴニストと比較することによりアゴニズムを判定する。一般に、トランス活性化の最大刺激が完全アゴニストで観察される効果の50%未満である場合に化合物は部分アゴニストであると言う。トランス活性化の最大刺激が完全アゴニストで観察される効果の50%を上回る場合に化合物は完全アゴニストであると言う。本発明の化合物は一般に1nM~3000nMのEC50値をもつ。

## 【0090】

50

## C) In Vivo 試験

雄性 db / db マウス (10 ~ 11 週齢 C57Bl / KfJ, Jackson Labs, Bar Harbor, ME) を 5 頭ずつケージに入れ、粉末 Purina 齧歯類飼料と水を自由に摂取させる。動物とその飼料を 2 日おきに計量し、ピークル (0.5% カルボキシメチルセルロース) ± 指定用量の試験化合物を強制給餌により毎日投与する。薬剤懸濁液を毎日調製する。試験期間中に 3 ~ 5 日間隔で尾から採血し、血漿グルコース及びトリグリセリド濃度を測定する。グルコース及びトリグリセリド測定は生理食塩水で 6 倍 (v / v) に希釈したヘパリン処理血漿を使用して Boehringer Mannheim Hitachi 911 自動アナライザー (Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) で実施する。痩せ型動物は同様に飼育した年齢一致ヘテロ接合マウスである。 10

## 【0091】

(実施例)

下記スキーム及び実施例は本発明の例証を目的とし、本発明を限定するものではない。本発明の範囲は特許請求の範囲により明示される。

## 【0092】

表 1 の構造は更に本明細書に開示する方法を使用して製造したか又は製造することができる本発明の化合物を例証する。

## 【0093】

合成した表 1 の化合物はタンデム高圧液体クロマトグラフィー - 質量分析 (LC - MS) 及び / 又はプロトン NMR を使用して分析した。LC - MS 試料は Agilent 1100 Series 高圧液体クロマトグラフィーと Waters Micromass ZQ 質量分析計の組合せを使用して分析した。使用したカラムは Waters XTerra であり、流速 2.5 mL / 分; 溶媒 A : 0.06% トリフルオロ酢酸を含有する水; 溶媒 B : 0.05% トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリルとし、勾配溶離プログラム (10% B 100% B, 4.5 分) を使用して化合物を溶離した。保持時間は分で示す。 20

方法 A : XTerra MS - C18, 4.5 x 50 mm, 10 100% B, 4.5 分, 流速 2.5 ml / 分。

方法 B : XTerra C18, 3 x 50 mm, 10 98%、3.75 分、次いで 98%、1 分、流速 1 ml / 分。 30

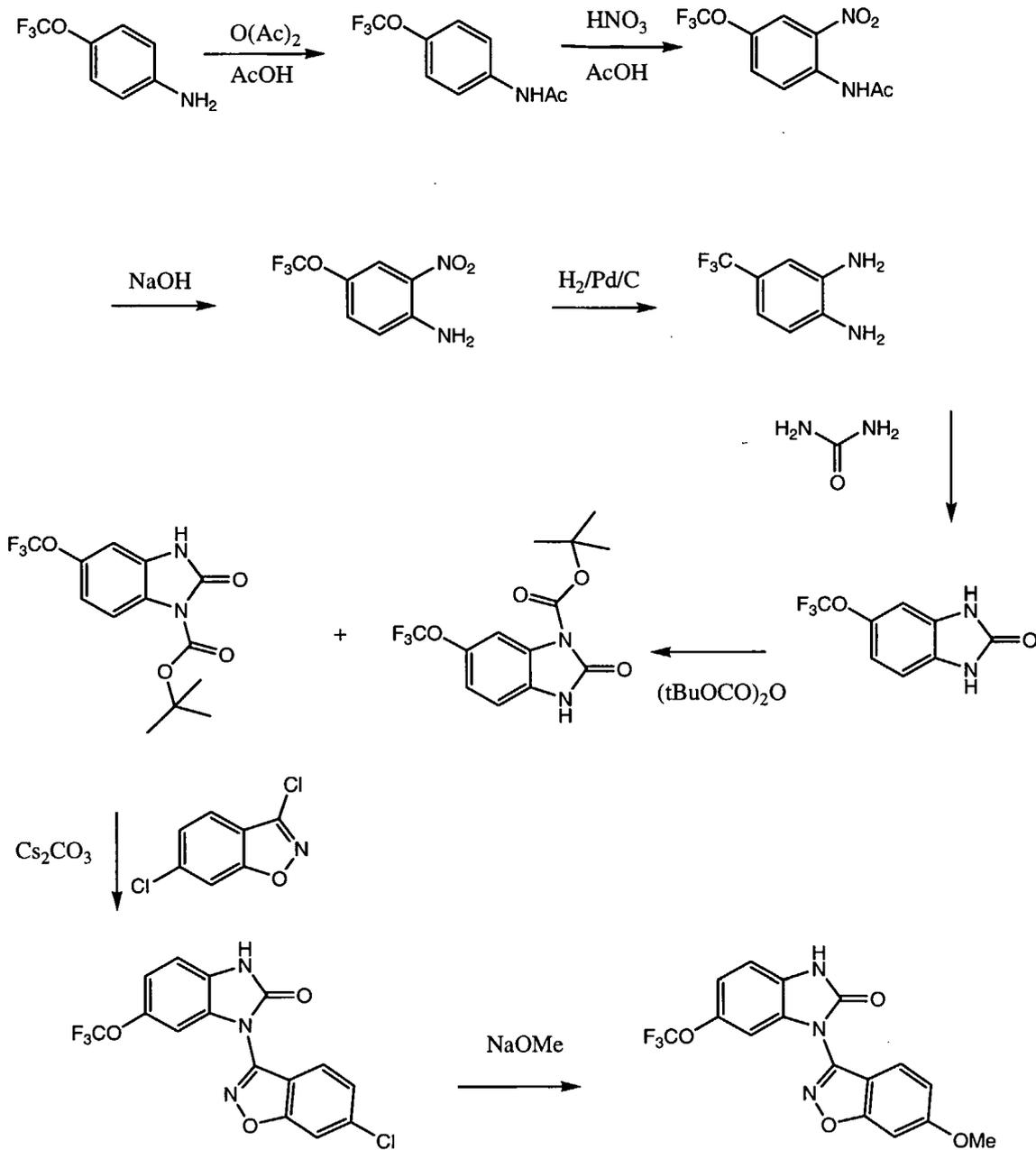
## 【0094】

本発明の化合物と合成中間体の一般及び特定製造手順を以下に要約する。医学及び / 又は合成有機化学の当業者であれば本明細書に開示する手順を特定化合物に応用することにより本発明の他の化合物も容易に製造することができる。

## 【0095】

【化5】

图式1



10

20

30

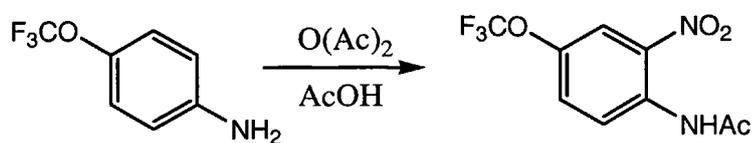
【0096】

実験手順：

40

【0097】

【化6】



【0098】

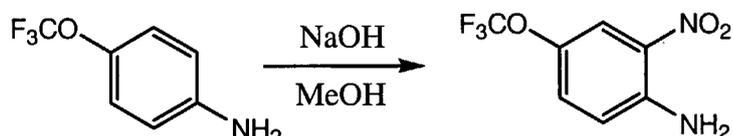
50

2 - ニトロ - 4 - トリフルオロメトキシアセチルアニリン :

4 - トリフルオロメトキシアニリン ( 35 g , 200 mmol ) の 0 ~ 10 酢酸 ( 35 mL ) 溶液に無水酢酸 ( 75 mL ) を加えた。反応混合物を 10 ~ 30 で 30 分間攪拌した。氷浴で冷却しながら  $H_2SO_4$  ( 96% , 1.5 mL , 26 mmol ) を加えた後に  $HNO_3$  ( 90% , 9.4 mL , 200 mmol ) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、水 ( 300 mL ) で希釈した。得られたスラリーを氷浴中で 30 分間攪拌し、濾過した。固形分を水洗し、風乾すると、黄色固体が得られた。LC - MS  $^1H$  NMR (  $CDCl_3$  , 500 MHz ) 。

【 0099 】

【 化 7 】



10

【 0100 】

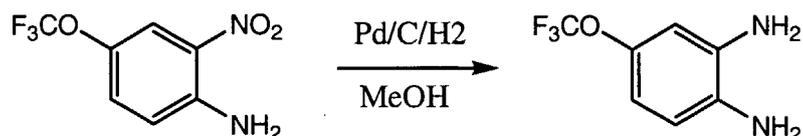
2 - ニトロ - 4 - トリフルオロメトキシアセチルアニリン :

2 - ニトロ - 4 - トリフルオロメトキシアセチルアニリン ( 45 g , 170 mmol ) の 0 ~ 10 メタノール ( 200 mL ) 溶液に水酸化ナトリウム溶液 ( 水 45 mL 中  $NaOH$  8.5 g , 220 mmol ) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、水 300 mL で希釈した。スラリーを氷浴中で 2 時間攪拌し、濾過した。黄色固形分をメタノール : 水 ( 1 : 2 ) 50 mL で洗浄し、減圧乾燥すると、黄色固体が得られた。

20

【 0101 】

【 化 8 】



30

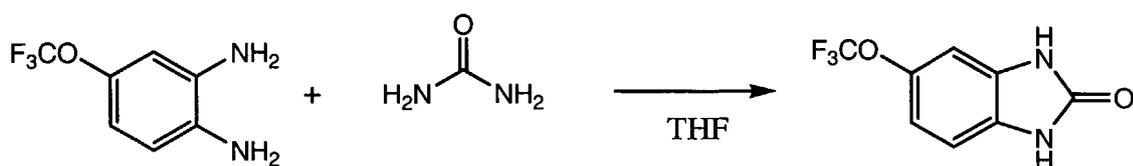
【 0102 】

1, 2 - ジアミノ - 4 - トリフルオロメトキシベンゼン :

2 - ニトロ - 4 - トリフルオロメトキシアセチルアニリン ( 40 g , 180 mmol ) のメタノール ( 250 mL ) 溶液に炭素担持 10% パラジウム (  $Pd/C$  , 10% wt / wt , 500 mg ) を加えた。懸濁液を Parr びんで 45 psi 水素下に 4 時間振盪した後、セライトで濾過した。濾液を濃縮乾涸すると、薄灰色固体が得られた。

【 0103 】

【 化 9 】



40

【 0104 】

5 - トリフルオロメトキシベンズイミダゾール - 2 - オン :

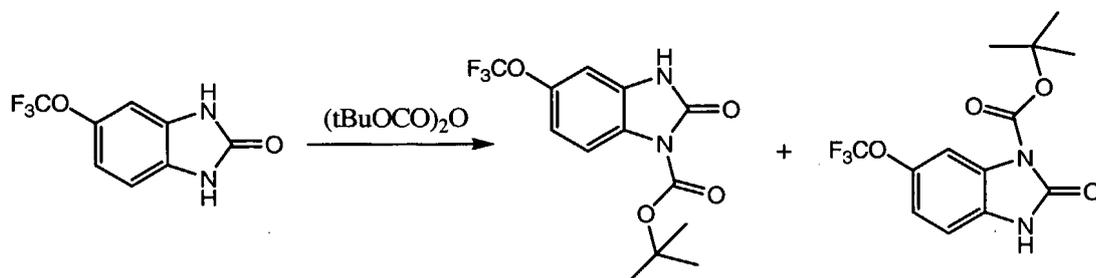
1, 2 - ジアミノ - 4 - トリフルオロメトキシベンゼン ( 35 g , 180 mmol ) のテトラヒドロフラン ( 350 mL ) 溶液に尿素 ( 32 g , 180 mmol ) を加えた。溶

50

液を70 で一晚還流し、容量約100 mLまで減圧濃縮し、水(500 mL)で希釈した。懸濁液を室温で一晩攪拌し、濾過した。固形分を水洗し、減圧乾燥すると、白色結晶質固体が得られた。LC-MS:  $m/e (M+1) = 219$ 。 $^1H$  NMR (DMSO, 500 MHz) 10.85 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 6.97 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 11$  Hz, 2H)。

【0105】

【化10】



10

【0106】

1-Boc-5-トリフルオロメトキシベンズイミダゾール-2-オン及び1-Boc-6-トリフルオロメトキシベンズイミダゾール-2-オン:

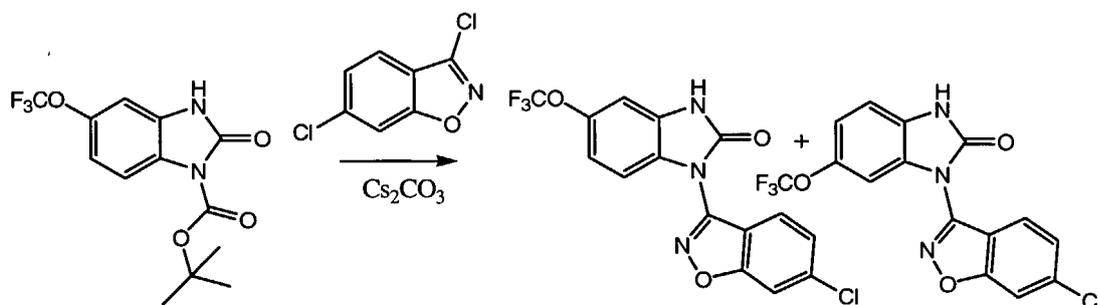
5-トリフルオロメトキシベンズイミダゾール-2-オン(35 g, 160 mmol)のDMF(150 mL)溶液にNaH(95%, 4.9 g, 190 mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した後に二炭酸ジ-tert-ブチル(35 g, 160 mmol)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、水(400 mL)で希釈し、酢酸エチル(2 x 150 mL)で抽出した。有機抽出液を水(2 x 100 mL)とブライン(100 mL)で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル(3:1)を溶媒系として残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付すと、1-Boc-5-トリフルオロメトキシベンズイミダゾール-2-オンが初期溶出物として得られた。後期溶出物を含む画分を合わせて濃縮乾涸すると、1-Boc-5-トリフルオロメトキシベンズイミダゾール-2-オンが得られた。LC-MS ( $M+1$ ) = 319。 $^1H$  NMR (DMSO, 500 MHz) 11.21 (brs, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.12 (d,  $J = 7$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 7$  Hz, 1H), 1.57 (s, 9H)。

20

30

【0107】

【化11】



40

【0108】

1-[(6-クロロ)-ベンズイソキサゾール-3-イル]-5-トリフルオロメトキシベンズイミダゾール-2-オン及び1-[(6-クロロ)-ベンズイソキサゾール-3-イル]-6-トリフルオロメトキシベンズイミダゾール-2-オン:

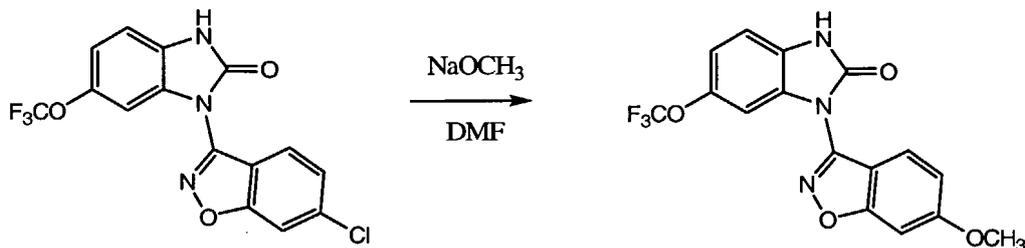
1-Boc-5-トリフルオロメトキシベンズイミダゾール-2-オン(5 g, 15.7 mmol)のDMF(20 mL)溶液に3,6-ジクロロベンゾイソキサゾール(3.5

50

0 g, 15.7 mmol) と  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (11 g, 31.4 mmol) を加えた。懸濁液を油浴中で 150 まで加熱し、一晚攪拌した。次に混合物を室温まで冷却し、水 (30 ml) で希釈し、酢酸エチル (2 × 20 ml) で抽出した。有機抽出液を合わせて無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濃縮乾涸した。ヘキサン/酢酸エチル (4 : 1) を溶媒系として残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。初期溶出物を含む画分を合わせて濃縮すると、1 - [3 - (6 - クロロ) - ベンズイソキサゾール] - 5 - トリフルオロメトキシルベンズイミダゾール - 2 - オンが白色固体として得られた。 $^1\text{H NMR}$  (DMSO, 500 MHz) 8.28 (d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ , 1H), 8.12 (s, 1H), 7.74 (d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ , 1H), 7.54 (d,  $J = 8.5$ , 1H), 7.14 (d,  $J = 8.5$ , 1H), 7.13 (s, 1H)。後期溶出物を含む画分を合わせて濃縮すると、1 - [3 - (6 - クロロ) - ベンズイソキサゾール] - 6 - トリフルオロメトキシルベンズイミダゾール - 2 - オンが白色固体として得られた。 $^1\text{H NMR}$  (DMSO, 500 MHz) 8.28 (d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ , 1H), 8.12 (s, 1H), 7.74 (d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ , 1H), 7.66 (brs, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.5$ , 1H), 7.13 (brs, 1H)。

【0109】

【化12】



20

【0110】

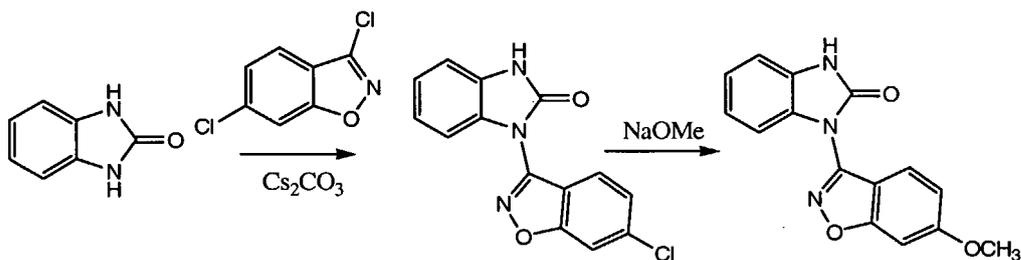
1 - [(6 - メトキシ) - ベンズイソキサゾール - 3 - イル] - 6 - トリフルオロメトキシルベンズイミダゾール - 2 - オン :

1 - [3 - (6 - クロロ) - ベンズイソキサゾール] - 6 - トリフルオロメトキシルベンズイミダゾール - 2 - オン (1.2 g, 3.25 mmol) の DMF (5 ml) 溶液に NaOMe のメタノール溶液 (30% wt/wt, 20 ml) を加えた。混合物を減圧下に 80 まで加熱し、残留メタノールを除去した後、110 で窒素下に一晚攪拌した。次に混合物を室温まで冷却し、水 (50 ml) で希釈し、10% HCl 水溶液で pH 6 に調整した。得られた懸濁液を氷浴中で 2 時間攪拌し、濾過した。固形分を水洗し、オーブン (90) で 2 時間、次いで高減圧下に室温で 3 時間乾燥すると、薄黄色固体が得られた。LC-MS m/e : (M + 1) = 366。

30

【0111】

【化13】



40

【0112】

1 - (6 - クロロベンズイソキサゾール - 3 - イル) ベンズイミダゾール - 2 - オン及

50

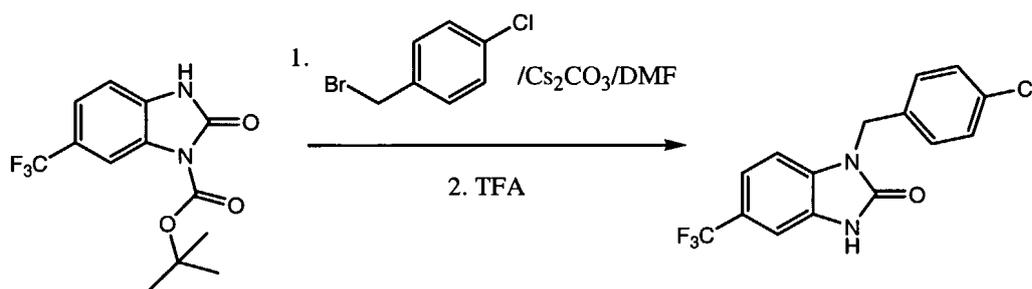
び 1 - ( 6 - メトキシベンズイソキサゾール - 3 - イル ) ベンズイミダゾール - 2 - オン  
:

ベンズイミダゾール - 2 - オン ( Aldrich , 1 . 1 g , 7 . 5 m m o l ) の DMF ( 2 0 m l ) 溶液に 3 , 6 - ジクロロベンゾイソキサゾール ( 1 . 5 g , 7 . 5 m m o l ) と  $Cs_2CO_3$  ( 4 . 8 g , 1 5 m m o l ) を加えた。懸濁液を油浴中で 1 5 0 まで加熱し、一晩攪拌した。次に混合物を室温まで冷却し、水 ( 3 0 m l ) で希釈し、氷浴中で 2 時間攪拌した。次に混合物を濾過した。固形分を水洗し、高減圧下に乾燥すると、1 - ( 6 - クロロベンズイソキサゾール - 3 - イル ) ベンズイミダゾール - 2 - オン 2 . 0 g ( 9 3 % ) が黄色固体として得られた。上記生成物 ( 1 . 0 g , 3 . 5 m m o l ) の DMF ( 1 5 m l ) 溶液に NaOMe のメタノール溶液 ( 3 0 % w t / w t , 1 0 m l ) を加えた。混合物を減圧下に 8 0 まで加熱し、残留メタノールを除去した後、1 1 0 で窒素下に一晩攪拌した。次に混合物を室温まで冷却し、水 ( 5 0 m l ) で希釈し、1 0 % HCl 水溶液で pH 6 に調整した。得られた懸濁液を氷浴中で 2 時間攪拌し、濾過した。固形分を水洗し、オーブン ( 9 0 ) で 2 時間、次いで高減圧下に室温で 3 時間乾燥すると、薄黄色固体が得られた。LC - MS m / e : ( M + 1 ) = 2 8 2 。

10

【 0 1 1 3 】

【 化 1 4 】



20

【 0 1 1 4 】

1 - ( 4 - クロロベンジル ) - 5 - トリフルオロメチルベンズイミダゾール - 2 - オン  
:

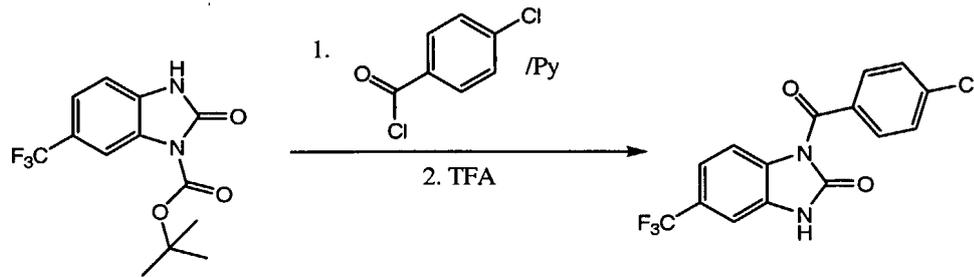
1 - Boc - 5 - トリフルオロメチルベンズイミダゾール - 2 - オン ( 1 0 0 m g , 0 . 3 3 m m o l ) の DMF ( 2 m l ) 溶液に臭化 4 - クロロベンジル ( 8 1 m g , 0 . 3 9 m m o l ) と  $Cs_2CO_3$  ( 3 0 0 m g , 0 . 9 2 m m o l ) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、水 ( 4 m l ) で希釈し、酢酸エチル ( 2 x 3 m l ) で抽出した。有機抽出液を合わせて濃縮すると、固形分が得られた。固形分を TFA ( 1 . 5 m l ) に溶かし、室温で 2 時間攪拌し、濃縮乾涸した。ヘキサン / 酢酸エチル ( 4 : 1 ) を溶媒系として残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、白色固体が得られた。 $^1H$  NMR ( DMSO , 5 0 0 M H z ) 9 . 3 5 ( b r s , 1 H ) , 7 . 3 8 ( s , 1 H ) , 7 . 3 4 ( d , 2 H ) , 7 . 2 8 ( d , 2 H ) , 7 . 2 7 ( d , 1 H ) , 6 . 9 3 ( d , 1 H ) , 5 . 1 0 ( s , 2 H ) 。

30

【 0 1 1 5 】

40

## 【化15】



10

## 【0116】

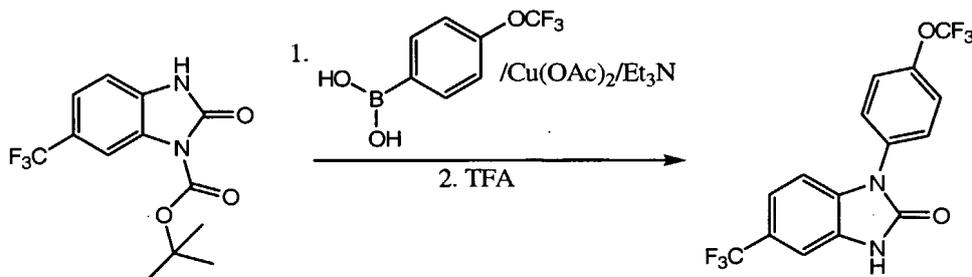
1-(4-クロロベンゾイル)-5-トリフルオロメチルベンズイミダゾール-2-オン:

1-Boc-5-トリフルオロメチルベンズイミダゾール-2-オン (200 mg, 0.66 mmol) の無水ピリジン (4 ml) 溶液に塩化4-クロロベンゾイル (115 mg, 0.66 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮乾涸した。残渣をTFA (2 ml) に溶かし、室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮乾涸し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製すると、固体が得られた。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 500 MHz) 7.92 (d, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.66 (brs, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.32 (brs, 1H)。

20

## 【0117】

## 【化16】



30

## 【0118】

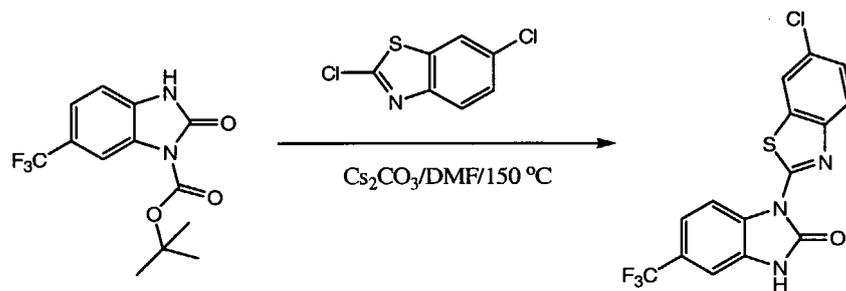
1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-5-トリフルオロメチルベンズイミダゾール-2-オン:

1-Boc-5-トリフルオロメチルベンズイミダゾール-2-オン (870 mg, 2.88 mmol) の塩化メチレン (100 ml) 溶液に Cu(OAc)<sub>2</sub> (521 mg, 2.88 mmol)、トリエチルアミン (0.94 ml, 14 mmol)、及びモレキュラーシーブ (200 mg) を加えた。混合物を室温で開放空気下一晩攪拌し、濾過した。濾液を濃縮乾涸した。残渣をTFA (5 ml) に溶かし、室温で3時間攪拌し、濃縮乾涸した。残渣を酢酸エチル (5 ml) に溶かし、シリカゲルパッドに通し、ヘキサン/酢酸エチル (3:1) (100 ml) で洗浄した。濾液を濃縮すると、固体が得られた。LC-MS m/e (M+1) = 363。

40

## 【0119】

## 【化 17】



10

## 【0120】

1 - [ ( 6 - クロロ ) ベンゾチアゾール - 2 - イル ] - 5 - トリフルオロメチルベンズイミダゾール - 2 - オン :

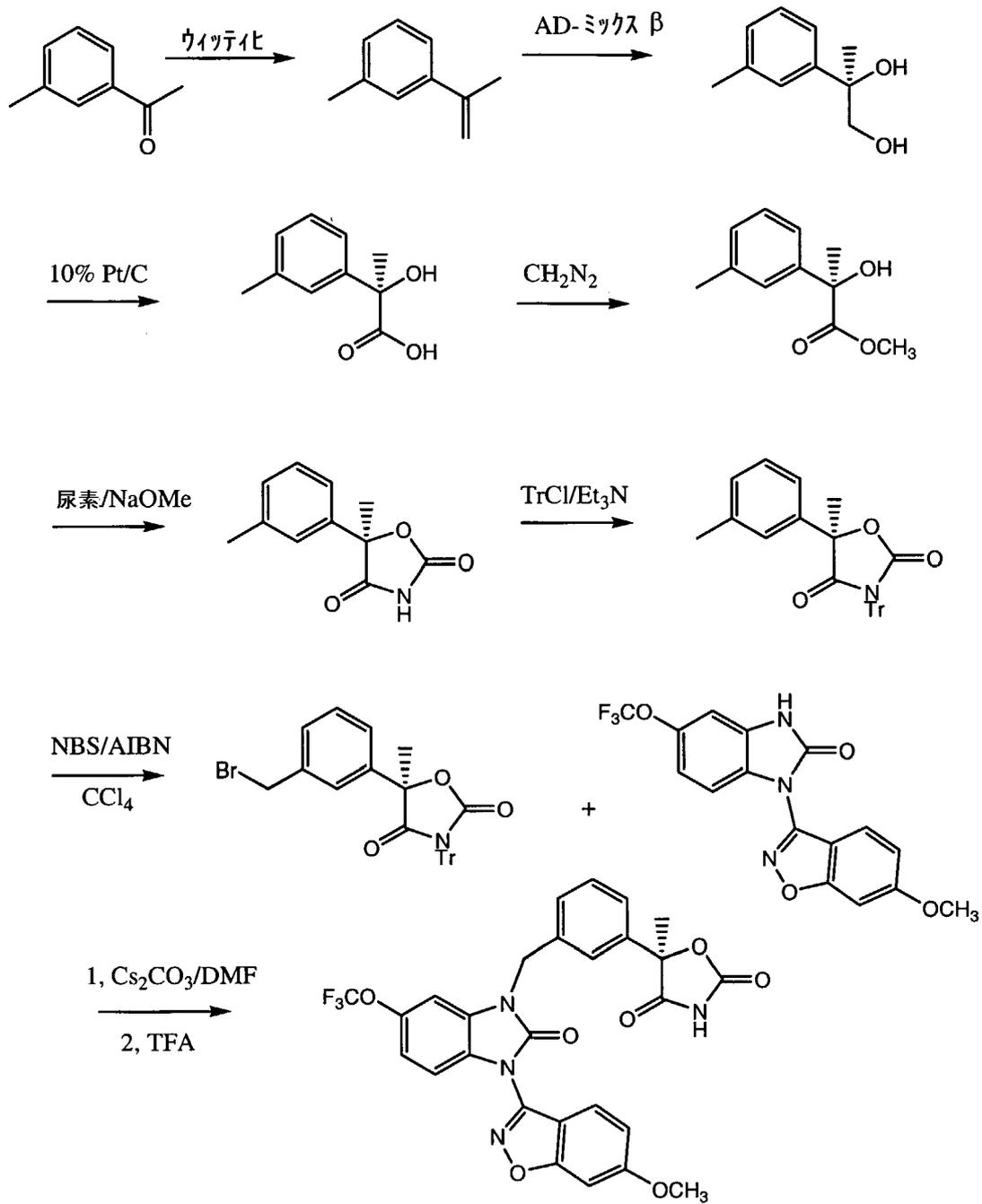
1 - Boc - 5 - トリフルオロメチルベンズイミダゾール - 2 - オン ( 500 mg , 1 . 65 mmol ) の DMF ( 5 ml ) 溶液に 2 , 6 - ジクロロベンゾチアゾール ( 336 mg , 1 . 65 mmol ) と  $Cs_2CO_3$  ( 1 . 2 g , 3 . 68 mmol ) を加えた。混合物を油浴中で 150 まで加熱し、一晩攪拌した。次に反応混合物を室温まで冷却し、水 ( 50 ml ) で希釈し、酢酸エチル ( 2 × 20 ml ) で抽出した。有機抽出液を合わせて濃縮乾涸し、ヘキサン / 酢酸エチル ( 3 : 1 ) を溶媒系としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製すると、白色粉末が得られた。LC - MS  $m/e$  (  $M + 1$  ) = 372。

20

## 【0121】

【化18】

図式2



10

20

30

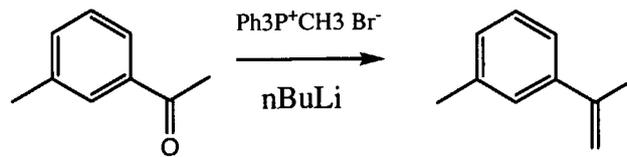
40

【0122】

実験手順:

【0123】

## 【化19】



## 【0124】

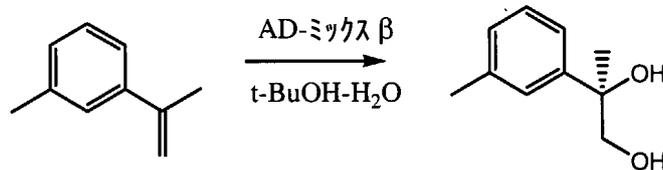
2-(3-メチルフェニル)プロペン：

臭化メチルトリフェニルホスホニウム (33.2 g, 92.9 mmol) の室温のジエチルエーテル (200 mL) 懸濁液に nBuLi (ヘキサン 37 mL 中 2.5 M) をゆっくりと加えた。得られた黄色溶液を 30 分間攪拌した後、3-メチルアセトフェノン (12 mL, 90 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。沈殿を濾去した。溶媒を減圧除去した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、2-(3-メチルフェニル)プロペン生成物が得られた。

10

## 【0125】

## 【化20】



20

## 【0126】

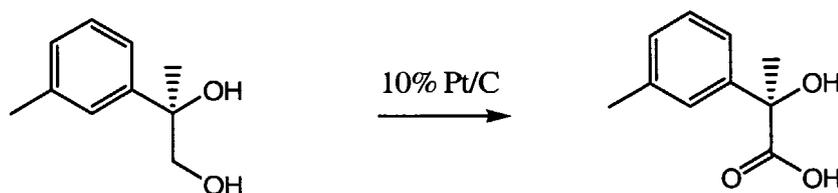
2(R)-2-(3-メチルフェニル)-1,2-プロパンジオール：

AD-Mix B (7 g) の 0 H<sub>2</sub>O / tBuOH (25 mL / 25 mL) 懸濁液に 2-(3-メチルフェニル)プロペン (0.66 g, 5 mmol) を加えた。反応混合物を 0 で一晩攪拌した。Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (7.5 g) を加えた。室温で 1 時間後、混合物を EtOAc (3 ×) で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、2(R)-2-(3-メチルフェニル)-1,2-プロパンジオールが得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.30 (オーバーラップシグナル, 2H), 7.12 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 11.2 Hz), 3.66 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.55 (s, 3H)。

30

## 【0127】

## 【化21】



40

## 【0128】

2(R)-2-(3-メチルフェニル)乳酸：

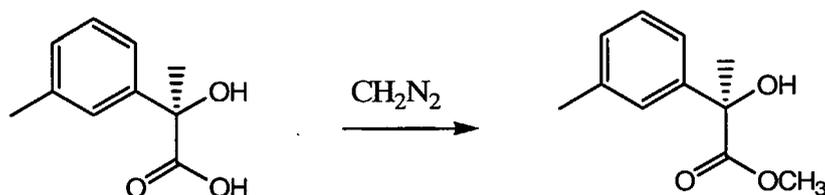
2(R)-2-(3-メチルフェニル)-1,2-プロパンジオール (0.7 g) の水 (

50

50 mL) 溶液に  $\text{NaHCO}_3$  (0.4 g) と 10% Pt/C (0.7 g) を加えた。反応混合物に 70 で一晩ガスディスペンサーにより空気をバブリングした。反応混合物を室温まで冷却した後にセライトで濾過した。濾液を  $\text{H}_2\text{SO}_4$  水溶液 (1.0 N) で pH 2 まで酸性化した後に EtOAc (3 x) で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、減圧濃縮すると、酸が得られた。 $^1\text{H NMR}$  (600 MHz, DMSO) (ppm): 7.32 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.59 (s, 3H)。

【0129】

【化22】



10

【0130】

2 (R) - (3 - メチルフェニル) 乳酸メチル

20

2 (R) - (3 - メチルフェニル) 乳酸 (3.64 g, 20.2 mmol) の無水ジエチルエーテル (100 mL) 溶液に薄黄色になるまで又は起泡しなくなるまでジアゾメタンエーテル溶液 (Aldrich Technical Bulletin AL-180 の手順に従って新たに調製) を加えた。次に溶液を濃縮乾涸すると、白色固体が得られた。 $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 7.39 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.80 (s, 3H)。

【0131】

【化23】



30

【0132】

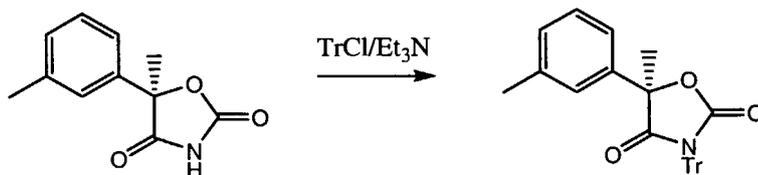
(R) - 5 - メチル - 5 - (3 - メチルフェニル) オキサゾリジンジオン :

40

2 (R) - (3 - メチルフェニル) 乳酸メチル (3.9 g, 20.1 mmol) の無水エタノール (50 mL) 溶液に NaOEt のエタノール溶液 (21% wt/wt, 9.8 mL, 30 mmol) と尿素 (1.5 g, 24.2 mmol) を加えた。混合物を 95 まで加熱し、一晩還流した。次に溶液を室温まで冷却し、1 N HCl で酸性化し、小容量まで濃縮し、水 (100 mL) で希釈した。水性混合物を酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせてブラインで洗浄し、無水  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濃縮乾涸すると油状物が得られ、それ以上精製せずに次段階で使用した。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.70 (s, 広幅, 1H), 7.4 - 7.2 (オーバーラップシグナル, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。

【0133】

## 【化 2 4】



## 【0134】

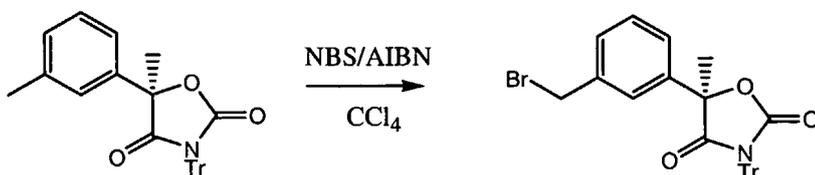
(R)-5-メチル-5-(3-メチルフェニル)-N-トリチルオキサゾリジンジオン 10

(R)-5-メチル-5-(3-メチルフェニル)オキサゾリジンジオン(4.3g, 20.9mmol)の無水塩化メチレン(50ml)溶液にトリエチルアミン(2.1g, 23mmol)と塩化トリチル(6.4g, 23mmol)を加えた。混合物を窒素下に室温で1時間攪拌し、水(20ml)、ブライン(20ml)で洗浄し、無水Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮乾涸すると、固体が得られた。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.40-7.20(多重オーバーラップシグナル, 19H), 2.40(s, 3H), 1.76(s, 3H)。

## 【0135】

## 【化 2 5】

20



## 【0136】

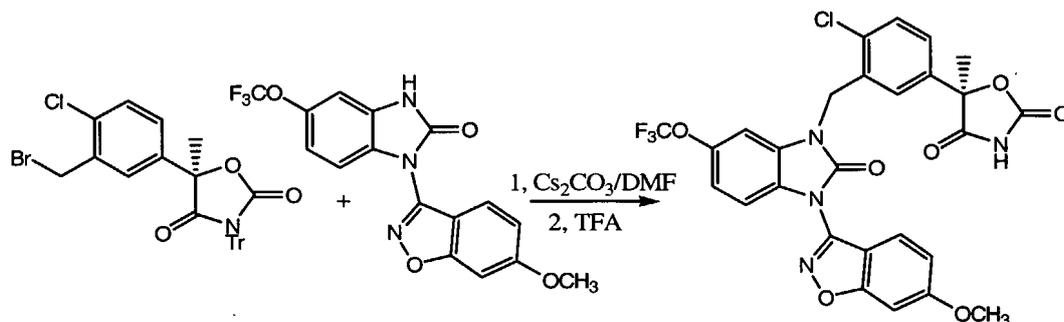
(R)-5-ブロモメチル-5-(3-メチルフェニル)-N-トリチルオキサゾリジンジオン: 30

(R)-5-メチル-5-(3-メチルフェニル)-N-トリチルオキサゾリジンジオン(3.0g, 6.7mmol)の四塩化炭素(100ml)溶液にN-ブロモスクシンアミド(1.1g, 6.7mmol)とAIBN(触媒)を加えた。混合物を80℃まで加熱し、一晚還流した。次に溶液を室温まで冷却し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(20ml)、水(20ml)、及びブライン(20ml)で洗浄し、濃縮乾涸した。ヘキサン/酢酸エチル(9:10)を溶媒として残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製すると、白色固体が得られた。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.5-7.2(多重オーバーラップシグナル, 19H), 4.56(s, 2H), 1.76(s, 3H)。

## 【0137】

40

## 【化26】



10

## 【0138】

(5R)-5-(4-クロロ-3-{[3-(6-メトキシ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)-2-オキソ-6-(トリフルオロメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メチル}フェニル)-5-メチル-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン:

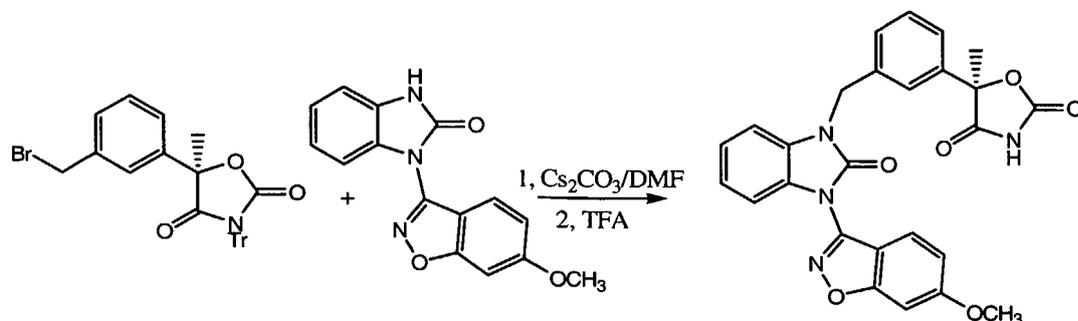
1-[3-(6-メトキシ)-ベンズイソキサゾイル]-5-トリフルオロメトキシルベンズイミダゾール-2-オン(700mg, 1.92mmol)のDMF(20ml)溶液に(R)-5-メチル-5-(3-プロモメチル-4-クロロフェニル)-N-トリチルオキサゾリジンジオン(1.1g, 1.93mmol)とCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.25g, 3.8mmol)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、水(30ml)で希釈し、酢酸エチル(2×30ml)で抽出した。有機抽出液を合わせて無水Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮すると、固形分1.5g(92%)が得られた。固形分をニートリフルオロメタンスルホン酸(5ml)に溶かし、室温で6時間攪拌した。次に混合物を減圧濃縮乾涸し、ヘキサン/酢酸エチル/TFA(3/1/0.01)を溶媒系としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製すると、白色固体が得られた。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.59(brs, 1H), 8.14(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.62(s, 1H), 7.56(s, 2H), 7.03(m, 3H), 6.91(s, 1H), 5.34(s, 2H), 3.98(s, 3H), 1.84(s, 3H)。

20

30

## 【0139】

## 【化27】



40

## 【0140】

(5R)-5-(3-{[3-(6-メトキシ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メチル}フェニル)-5-メチル-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン:

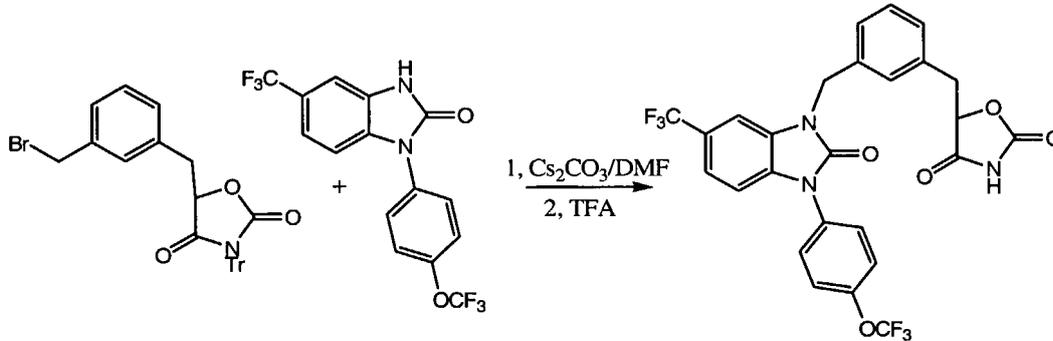
1-[3-(6-メトキシ)-ベンズイソキサゾイル]ベンズイミダゾール-2-オン(266mg, 0.95mmol)のDMF(3ml)溶液に(R)-5-メチル-5-(3-プロモメチルフェニル)-N-トリチルオキサゾリジンジオン(500mg, 0.95mmol)とCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(620mg, 1.9mmol)を加えた。混合物を室温

50

で一晩攪拌し、水(10 ml)で希釈し、酢酸エチル(2 × 10 ml)で抽出した。有機抽出液を合わせて無水Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮すると、固形分が得られた。固形分をニートリフルオロメタンスルホン酸(5 ml)に溶かし、室温で6時間攪拌した。次に混合物を減圧濃縮乾涸し、ヘキサン/酢酸エチル/TFA(3/1/0.01)を溶媒系としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製すると、白色固体が得られた。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.18(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.71(s, 1H), 7.56(brs, 1H), 7.43(brs, 2H), 7.23(m, 2H), 7.08(s, 1H), 7.02(m, 2H), 5.28(dd, 2H), 3.98(s, 3H), 1.99(s, 3H)。

【0141】

【化28】



10

20

【0142】

5-(3-{[2-オキソ-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メチル}ベンジル)-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン:

1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-5-トリフルオロメチルベンズイミダゾール-2-オン(362 mg, 1 mmol)のDMF(4 ml)溶液に5-(3-プロモメチルベンジル)-N-トリチルオキサゾリジンジオン(525 mg, 1.0 mmol)とCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(620 mg, 1.9 mmol)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、水(10 ml)で希釈し、酢酸エチル(2 × 10 ml)で抽出した。有機抽出液を合わせて無水Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮すると、固形分が得られた。固形分をニートリフルオロメタンスルホン酸(2 ml)に溶かし、室温で4時間攪拌した。次に混合物を減圧濃縮乾涸し、ヘキサン/酢酸エチル/TFA(3/1/0.01)を溶媒系としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製すると、白色固体が得られた。LC-MS m/e: (M+1) = 565。

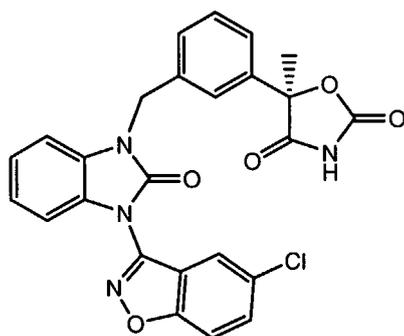
30

(実施例)

【実施例1】

【0143】

## 【化 2 9】



10

## 【0144】

(5R)-5-(3-{[3-(5-chloro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-2-oxiso-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl]methyl}phenyl)-5-methyl-1,3-oxisazolidin-2,4-dione:

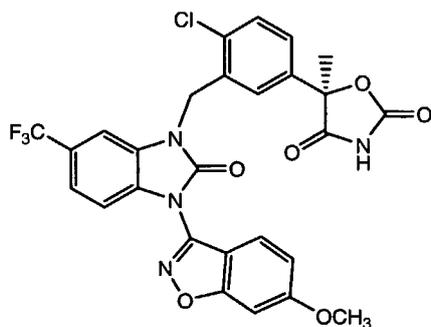
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.39 (s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.02 (d, 1H), 5.23 (dd, 2H), 1.99 (s, 3H).

20

## 【実施例 2】

## 【0145】

## 【化 3 0】



30

## 【0146】

(5R)-5-(4-chloro-3-{[3-(6-methoxy-1,2-benzisoxazol-3-yl)-2-oxiso-6-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl]methyl}phenyl)-5-methyl-1,3-oxisazolidin-2,4-dione:

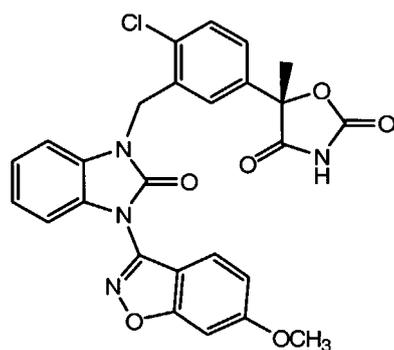
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.14 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.83 (s, 3H).

40

## 【実施例 3】

## 【0147】

## 【化 3 1】



10

## 【 0 1 4 8 】

(5S) - 5 - ( 4 - クロロ - 3 - { [ 3 - ( 6 - メトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル ) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル ] メチル } フェニル ) - 5 - メチル - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 , 4 - ジオン :

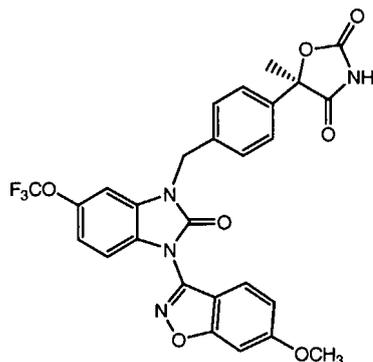
$^1\text{H NMR}$  ( 500 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) 9 . 30 ( b r s , 1 H ) , 8 . 09 ( d , 1 H ) , 7 . 88 ( d , 1 H ) , 7 . 61 ( s , 1 H ) , 7 . 42 ( s , 2 H ) , 7 . 21 ( m , 2 H ) , 7 . 01 ( m , 3 H ) , 5 . 32 ( s , 2 H ) , 3 . 98 ( s , 3 H ) , 1 . 76 ( s , 3 H ) 。

20

## 【 実施例 4 】

## 【 0 1 4 9 】

## 【 化 3 2 】



30

## 【 0 1 5 0 】

(5R) - 5 - ( 4 - { [ 3 - ( 6 - メトキシ - 1 , 2 - ベンズイソキサゾール - 3 - イル ) - 2 - オキソ - 6 - ( トリフルオロメトキシ ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル ] メチル } フェニル ) - 5 - メチル - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 , 4 - ジオン :

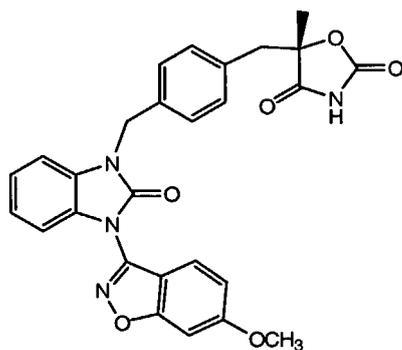
40

$^1\text{H NMR}$  ( 500 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) 8 . 19 ( d , 1 H ) , 7 . 98 ( d , 1 H ) , 7 . 65 ( d , 2 H ) , 7 . 52 ( d , 2 H ) , 7 . 13 ( d , 1 H ) , 7 . 11 ( s , 1 H ) , 7 . 02 ( d , 1 H ) , 6 . 83 ( s , 1 H ) , 5 . 20 ( s , 2 H ) , 3 . 98 ( s , 3 H ) , 1 . 99 ( s , 3 H ) 。

## 【 実施例 5 】

## 【 0 1 5 1 】

## 【化 3 3】



10

## 【0152】

(5S)-5-(4-{[3-(6-メトキシ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メチル}ベンジル)-5-メチル-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン:

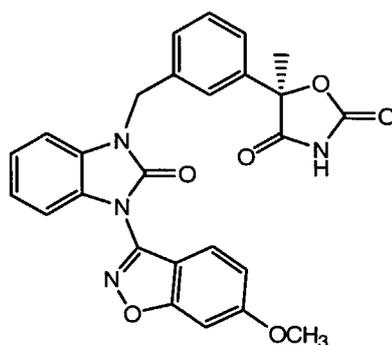
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.19 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 5.19 (dd, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.18 (dd, 2H), 1.64 (s, 3H)。

20

## 【実施例 6】

## 【0153】

## 【化 3 4】



30

## 【0154】

(5R)-5-(3-{[3-(6-メトキシ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メチル}フェニル)-5-メチル-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン:

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.18 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56 (brs, 1H), 7.43 (brs, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (m, 2H), 5.28 (dd, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)。

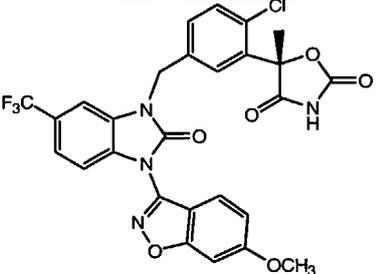
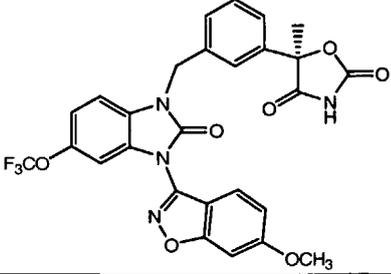
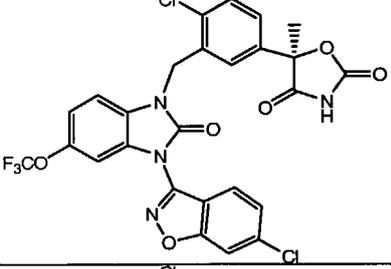
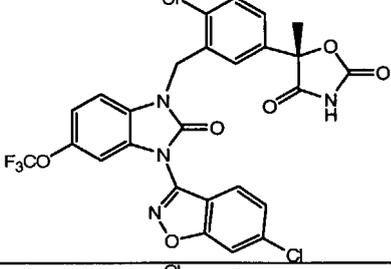
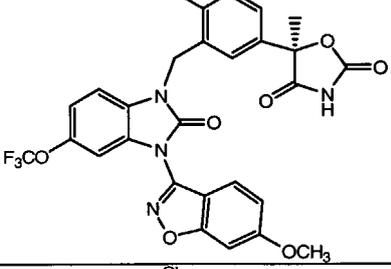
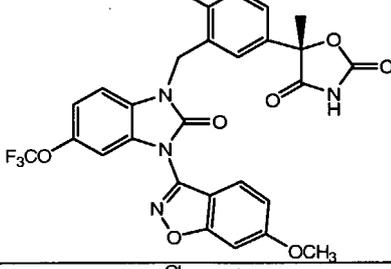
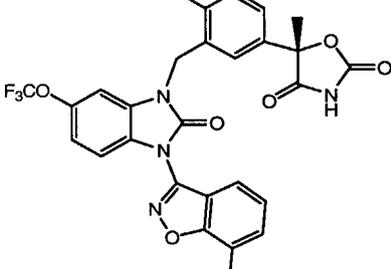
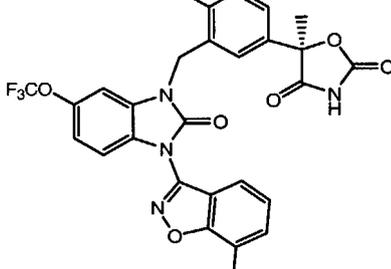
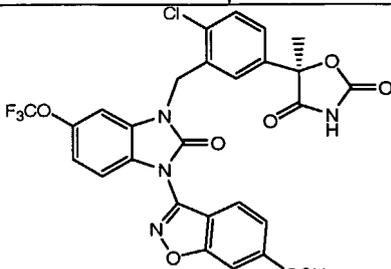
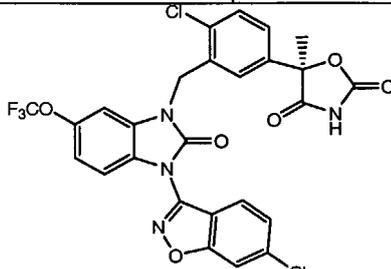
40

## 【0155】

本発明の他の化合物の例を表 1 に示す。これらの化合物は本明細書に開示する手順を使用して製造したか又は製造することができる。

## 【0156】

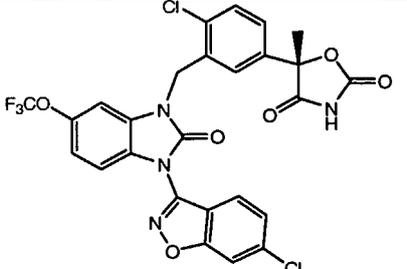
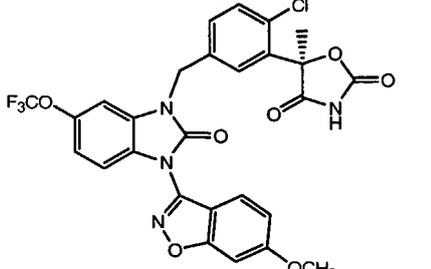
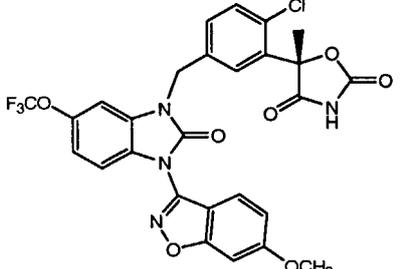
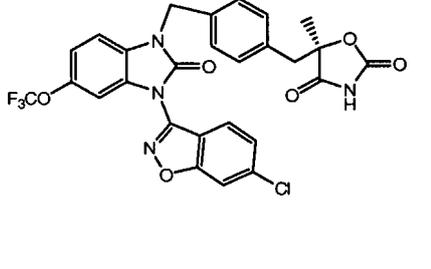
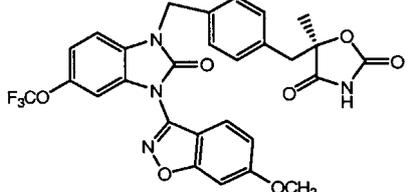
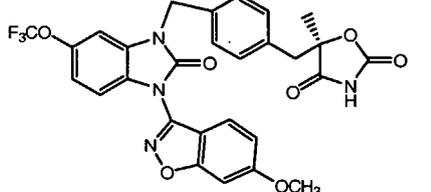
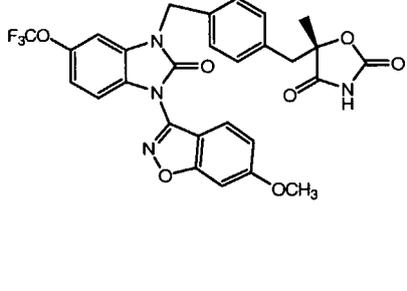
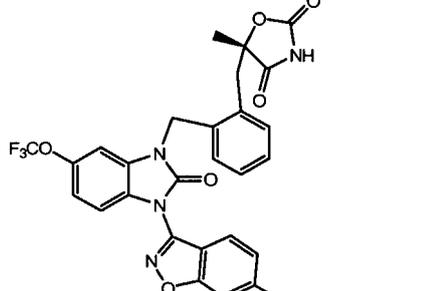
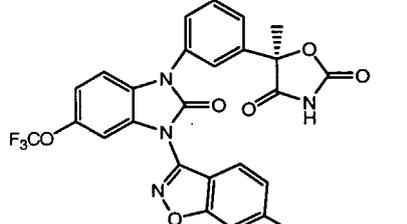
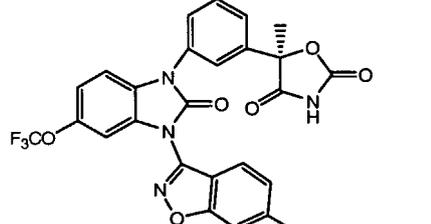
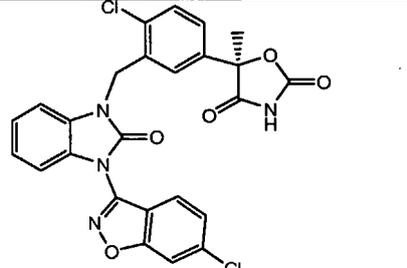
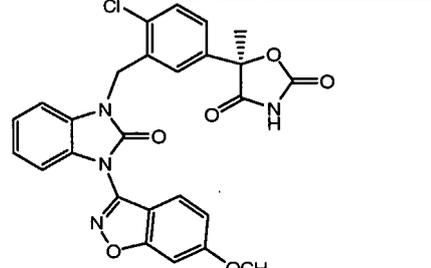


	587		569
	607		607
	603		603
	587		587
	603		607

10

20

30

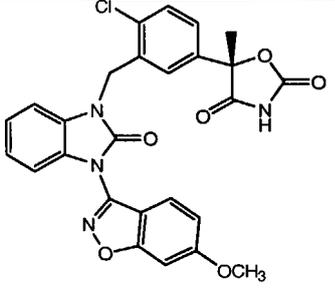
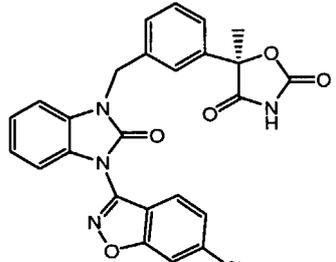
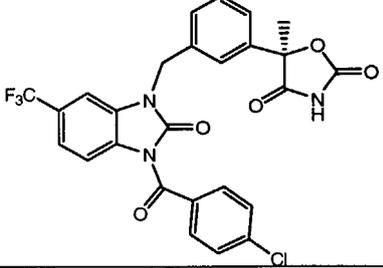
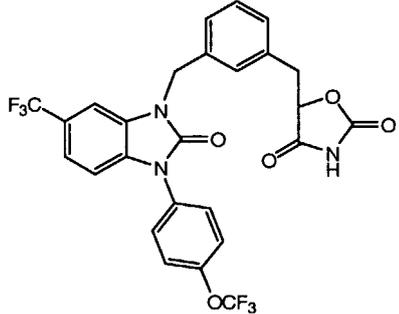
	607		603
	603		587
	583		583
	583		587
	559		555
	523		519

10

20

30

40

	519		
			489
			
			566

10

20

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US05/18721
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8): A61K 31/42( 2006.01);C07D 413/04( 2006.01)  USPC: 548/215;514/378 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>  Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 548/215; 514/378  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 practicable, search terms used) STN CAS ON LINE; EAST		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6,653,478 B2 (URBANSKI et al) 25 November 2003 (25.11.2003) entire document	13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> 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	"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 application or patent 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 05 August 2006 (05.08.2006)		Date of mailing of the international search report 22 AUG 2006
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer Kamal A. Saecid Telephone No. (571) 272 1600

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/18721

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.: 1-12 and 14-19  
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:  
Please See Continuation Sheet
  
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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

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

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 additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
  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.:
- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International application No.  
PCT/US05/18721**Continuation of Box II Reason 2:**

In these claims, the numerous variables (e.g. X,Y,Z,R1;R2, etc. . .) and their voluminous complex meanings and their many permutations and combinations, make it difficult to determine the full scope and complete meaning of the claimed subject matter. As presented, the claimed subject matter cannot be regarded as being a clear and concise description for which protection is sought and as such the listed claims do not comply with the requirements of PCT article 6. Thus, a meaningful search cannot be carried out on the same. A search was made on the first discernable invention, which is claim 13.

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 K 31/428 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/428	
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	
<b>A 6 1 P 3/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/10	
<b>A 6 1 P 3/08 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/08	
<b>A 6 1 P 5/50 (2006.01)</b>	A 6 1 P 5/50	
<b>A 6 1 P 3/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/04	
<b>A 6 1 P 3/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/06	
<b>A 6 1 P 9/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10	1 0 1
<b>A 6 1 P 1/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10	
<b>A 6 1 P 27/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/04	
<b>A 6 1 P 17/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 27/02	
<b>A 6 1 P 9/12 (2006.01)</b>	A 6 1 P 17/06	
<b>A 6 1 P 3/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/12	
<b>A 6 1 P 5/28 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/00	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 5/28	
<b>A 6 1 P 29/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 2 1
<b>A 6 1 P 15/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00	
<b>A 6 1 P 9/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 15/00	
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/02	
<b>A 6 1 P 9/14 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	
<b>A 6 1 P 25/28 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/14	
<b>A 6 1 P 19/08 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/28	
	A 6 1 P 19/08	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, 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, BW, 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, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100119253  
弁理士 金山 賢教

(74) 代理人 100103920  
弁理士 大崎 勝真

(74) 代理人 100124855  
弁理士 坪倉 道明

(72) 発明者 リウ, ウエイクオ  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72) 発明者 ウッド, ハロルド・ビー  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72) 発明者 ラウ・プア, フィオナ・ワイ・ユイ  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB02 BB06 CC52 CC62 DD25 EE01

4C084	AA19	MA02	NA14	ZA01	ZA02	ZA16	ZA33	ZA36	ZA40	ZA42
	ZA44	ZA45	ZA68	ZA70	ZA81	ZA89	ZA96	ZB11	ZB26	ZC02
	ZC11	ZC21	ZC33	ZC35	ZC42	ZC75				
4C086	AA01	AA02	AA03	BC69	BC84	GA07	GA09	GA10	GA16	MA01
	MA02	MA04	NA14	ZA01	ZA02	ZA16	ZA33	ZA36	ZA40	ZA42
	ZA44	ZA45	ZA68	ZA70	ZA81	ZA89	ZA96	ZB11	ZB26	ZC02
	ZC11	ZC21	ZC33	ZC35	ZC42	ZC75				