

(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2005-522476

(P2005-522476A)

(43) 公表日 平成17年7月28日(2005.7.28)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>C07C 59/72</b>	C O 7 C 59/72 C S P	4 C O 5 5
<b>A61K 31/192</b>	A 6 1 K 31/192	4 C O 5 6
<b>A61K 31/42</b>	A 6 1 K 31/42	4 C O 6 3
<b>A61K 31/421</b>	A 6 1 K 31/421	4 C O 8 6
<b>A61K 31/4245</b>	A 6 1 K 31/4245	4 C 2 O 6
	審査請求 未請求 予備審査請求 有	(全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-582114 (P2003-582114)  
 (86) (22) 出願日 平成15年2月10日 (2003. 2. 10)  
 (85) 翻訳文提出日 平成16年12月10日 (2004. 12. 10)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2003/001304  
 (87) 国際公開番号 W02003/084915  
 (87) 国際公開日 平成15年10月16日 (2003. 10. 16)  
 (31) 優先権主張番号 0208384.8  
 (32) 優先日 平成14年4月11日 (2002. 4. 11)  
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

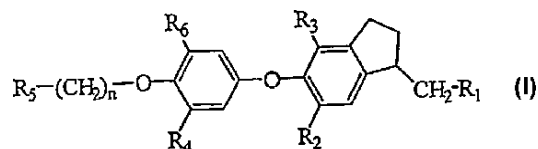
(71) 出願人 500561610  
 カロ バイオ アクチェブラーグ  
 スウェーデン フディング エスー 1 4 1  
 5 7 ノヴム  
 (74) 代理人 100100549  
 弁理士 川口 嘉之  
 (74) 代理人 100090516  
 弁理士 松倉 秀実  
 (74) 代理人 100098268  
 弁理士 永田 豊  
 (74) 代理人 100089244  
 弁理士 遠山 勉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規甲状腺受容体リガンド

## (57) 【要約】

本発明は、一般式に記載の新規化合物に関し、これは甲状腺受容体リガンド、好ましくは、アンタゴニスト、部分アンタゴニスト、または部分アゴニストであり、また心不整脈、甲状腺中毒症、無症状性甲状腺機能亢進症 (hyperthyroidism) および肝疾患のような心臓障害および代謝障害の治療におけるそのような化合物の使用法に関する。

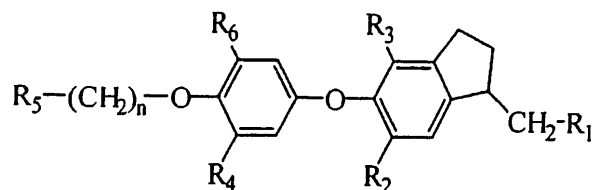


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記一般式、

## 【化 1】



10

式中、

$R_1$  は独立して、カルボン酸 ( $-\text{CO}_2\text{H}$ )、ホスホン酸 ( $-\text{PO}(\text{OH})_2$ )、ホスファミン酸 ( $-\text{PO}(\text{OH})\text{NH}_2$ )、スルホン酸 ( $-\text{SO}_2\text{OH}$ )、ヒドロキサム酸 ( $-\text{CONHOH}$ )、オキサミド酸 ( $-\text{NHCOCO}_2\text{H}$ )、およびマロンアミド酸 ( $-\text{NHCOCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ )、または該上記基の任意の他の可能な生物学的等価体から選択され、

$R_2$  および  $R_3$  は、同じであるか異なっていて、かつ独立して、塩素、臭素、ヨウ素 (iodide)、 $C_1 \sim 4$  アルキル、同じもしくは異なっていてもよい 0 個、1 個、2 個もしくは 3 個の  $R^a$  基で随意に置換された、該アルキル又は生物学的等価体から選択され、

$R_4$  および  $R_6$  は、同じもしくは異なっていて、かつ独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$  アルキル、又は同じもしくは異なっていてもよい 0 個、1 個、2 個または 3 個の  $R^a$  基で随意に置換された生物学的等価体から選択され、

20

$R_5$  は、 $C_6 \sim 10$  アリール、 $C_1 \sim 9$  ヘテロアリール、同じまたは異なっていてもよい 0 個、1 個、2 個または 3 個の  $R^b$  基で随意に置換された、該アリールおよび該ヘテロアリールから選択され、

$R^a$  は、フッ素または塩素を表し、

$R^b$  は、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_2 \sim 4$  アルケニル、 $C_2 \sim 4$  アルキニル、 $C_1 \sim 4$  アルコキシ、 $C_2 \sim 4$  アルケノキシ、 $C_2 \sim 4$  アルキノキシ、 $C_1 \sim 4$  アルキルチオ、 $C_2 \sim 4$  アルケニルチオ、 $C_2 \sim 4$  アルキニルチオ、 $C_6$  アリール、 $C_1 \sim 5$  ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$  シクロアルキル、 $-\text{NH}$  ( $C_1 \sim 4$ )、 $-\text{N}$  ( $C_1 \sim 4$ ) $_2$ 、 $-\text{NH}$  ( $C_6$  アリール)、 $-\text{N}$  ( $C_6$  アリール) $_2$ 、 $-\text{NH}$  ( $C_1 \sim 5$  ヘテロアリール)、および  $-\text{N}$  ( $C_1 \sim 5$  ヘテロアリール) $_2$ 、または生物学的等価体からなる群より選択されるメンバーを表し、

30

$n$  は、1、2 または 3 の整数であり、

上記の可変物に含まれるものは、それらの可能な立体異性体、それらのプロドラッグエステル型、およびそれらの放射活性型の全てである、化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項 2】

$R_1$  はカルボン酸 ( $-\text{CO}_2\text{H}$ ) である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

$R_2$  および  $R_3$  は、臭素または塩素である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

40

## 【請求項 4】

$R_4$  はイソプロピルであり、かつ  $R_6$  は水素である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 5】

$R_2$  および  $R_3$  は、臭素である、請求項 1、2、または 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 6】

以下、

{ 4, 6 - ジブロモ - 5 - [ 3 - イソプロピル - 4 - (ナフタレン - 2 - イル - メトキ

50

シ) フェノキシ] イندان - 1 - イル} - 酢酸、

{ 4 , 6 - ジブロモ - 5 - [ 4 - ( 4 - フルオロベンジルオキシ ) - 3 - イソプロピル  
フェノキシ] イندان - 1 - イル} 酢酸、

{ 4 , 6 - ジブロモ - 5 - [ 3 - イソプロピル - 4 - ( 5 - メチルイソキサゾール - 3  
- イルメトキシ) フェノキシ] イندان - 1 - イル} 酢酸、

{ 4 , 6 - ジブロモ - 5 - [ 3 - イソプロピル - 4 - ( ピリジン - 2 - イル - メトキシ  
) フェノキシ] イندان - 1 - イル} 酢酸、

4 , 6 - ジブロモ - 5 - [ 3 - イソプロピル - 4 - ( 5 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] オ  
キサジアゾール - 3 - イルメトキシ) フェノキシ] - イندان - 1 - イル} 酢酸、

4 - [ 4 - ( 4 , 6 - ジブロモ - 1 - カルボキシメチル - イندان - 5 - イルオキシ )  
- 2 - イソプロピルフェノキシメチル ] 安息香酸、 10

( 4 , 6 - ジブロモ - 5 - 4 - [ 2 - ( 1H - インドール - 2 - イル ) エトキシ ] - 3  
- イソプロピルフェノキシ} イندان - 1 - イル) 酢酸、

( 4 , 6 - ジブロモ - 5 - [ 3 - イソプロピル - 4 - ( 5 - チオフェン - 3 - イル - [ 1 , 2 , 4 ]  
オキサジアゾール - 3 - イル - メトキシ ) - フェノキシ] イندان - 1 - イル } 酢酸、

{ 5 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 6 - フェニルアミノ [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 2 - イル  
メトキシ ) - 3 - イソプロピルフェノキシ ] - 4 , 6 - ジブロモイندان - 1 - イル } 酢  
酸、

{ 4 , 6 - ジブロモ - 5 - [ 3 - イソプロピル - 4 - ( 5 - メチル - 2 - フェニルオキ  
サゾール - 4 - イルメトキシ ) フェノキシ ] - イندان - 1 - イル } 酢酸、 20

{ 4 , 6 - ジブロモ - 5 - [ 4 - ( 3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イルメトキシ  
シ ) - 3 - イソプロピルフェノキシ ] - イندان - 1 - イル } 酢酸、

ならびにその薬学的に許容可能な塩およびその立体異性体である、請求項 1 ~ 5 のい  
ずれか 1 項に記載の化合物。

#### 【請求項 7】

1 つまたは複数の不斉中心を有し、かつ全ての可能な異性体で、ラセミ体、単一および  
複数の鏡像異性体の形態で、又は個別のジアステレオマーとして、およびそれらの混合物  
として存在しうる、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

#### 【請求項 8】

30

医薬治療に使用する、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

#### 【請求項 9】

有効量の、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に有効なその塩を  
、薬学的に許容可能なキャリアと共に含む薬学的組成物。

#### 【請求項 10】

治療を必要としている患者に、治療上有効量の請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化  
合物を投与することを含む、T<sub>3</sub> 調節遺伝子の発現に依存するかまたは代謝機能障害に伴  
う疾患の、予防、阻害、または処置の方法。

#### 【請求項 11】

前記疾患は、心不整脈、甲状腺中毒症、無症状性甲状腺機能亢進症 (hyperthyroidis)  
、特定の皮膚障害、および特定の肝疾患から選択される、請求項 10 に記載の方法。 40

#### 【請求項 12】

前記疾患は、皮膚障害または皮膚疾患である、請求項 11 に記載の方法。

#### 【請求項 13】

前記皮膚障害または皮膚疾患は、ケロイド、扁平苔癬、魚鱗癬 (ichthyosis)、ざ瘡、  
乾癬、デルニア症 (Dernier's disease)、湿疹、アトピー性皮膚炎、塩素座瘡、秕糠疹  
、および多毛症 (hirsutism) から選択される、請求項 12 に記載の方法。

#### 【請求項 14】

前記疾患は、肝臓障害または肝疾患である、請求項 11 に記載の方法。

#### 【請求項 15】

50

前記肝臓障害または肝疾患は、慢性アルコール依存症、急性肝炎、慢性肝炎、C型肝炎誘導肝硬変、および肝線維症から選択される、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物をレチノイド (retoid) またはビタミンDアナログと組み合わせて使用することによる、特定の皮膚障害または皮膚疾患の治療法。

【請求項17】

前記T<sub>3</sub>調節遺伝子の発現に依存する疾患または障害の前記治療用薬物の調製における、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項18】

前記疾患または障害は、循環器障害、甲状腺中毒症、無症状性甲状腺機能亢進症 (hyperthyroidism)、特定の皮膚障害、および特定の肝疾患である、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

前記疾患または障害は、心房細動、心室頻脈、および心室細動から選択される、請求項17に記載の方法。

【請求項20】

前記疾患または障害は、甲状腺中毒症、無症状性甲状腺機能亢進症 (hyperthyroidism)、および甲状腺ホルモンに関連した他の関連する内分泌障害から選択される、請求項17に記載の方法。

【請求項21】

前記疾患は、肝臓障害または肝疾患である、請求項17に記載の方法。

【請求項22】

前記肝臓障害または肝疾患は、慢性アルコール依存症、急性肝炎、慢性肝炎、C型肝炎誘導肝硬変、および肝線維症から選択される、請求項21に記載の方法。

【請求項23】

無酸素組織損傷の治療用薬物の調製における、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項24】

診断薬としての、請求項1～7のいずれか1項に記載の標識化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

〔発明の分野〕

本発明は、甲状腺受容体リガンド、好ましくはアンタゴニストである新規化合物、ならびに、例えば心不整脈、甲状腺中毒症、無症状性甲状腺機能亢進症 (hyperthyroidism) および肝疾患などの心臓障害および代謝障害の治療にそのような化合物を使用する方法に関する。

【0002】

〔発明の背景〕

核内ホルモン受容体は、主にリガンド調節される、細胞内転写因子のクラスを構成し、これには甲状腺ホルモンの受容体が含まれる。甲状腺ホルモンは哺乳類の成長、発達、および恒常性に大きな影響を及ぼす。それらは、腸筋、骨格筋、および心筋、肝臓、ならびに中枢神経系の重要な遺伝子を調節し、かつ全体の代謝速度、コレステロールおよびトリグリセリドレベル、心拍数に影響し、かつ気分および充足感の全体的な感覚に影響を及ぼす。

【0003】

甲状腺ホルモン受容体には2種の主要なサブタイプ、TR<sub>α</sub> およびTR<sub>β</sub> が存在し、2種の異なる遺伝子から発現される。異なるRNAプロセッシングは、それぞれの遺伝子から少なくとも2種のアイソフォームの形成をもたらす。TR<sub>α1</sub>、TR<sub>α2</sub>、およびTR<sub>β1</sub> アイソフォームは、甲状腺ホルモンに結合してリガンド調節転写因子として作用する。TR<sub>β2</sub> アイソフォームは、下垂体および中枢神経系の他の部分で一般的であるが、甲状

10

20

30

40

50

腺ホルモンには結合せず、多くの状況で転写リプレッサーとして作用する。成体では、 $TR_1$  アイソフォームが、ほとんどの組織で、特に肝臓および筋肉で、最も一般的な型である。 $TR_1$  アイソフォームもまた広く分布しているが、もっともそのレベルは一般に  $TR_1$  アイソフォームのものより低い。増大するデータ群より、心臓、特に心拍数および心拍リズムにおける甲状腺ホルモンの作用の多くまたはほとんどが  $TR_1$  アイソフォームを通じて媒介され、一方肝臓、筋肉、および他の組織におけるホルモンの作用のほとんどが受容体の  $\beta$ -型を通じてより媒介されることが示唆される。以下の理由から、受容体の  $\beta$ -アイソフォームが主に心拍数を駆動すると思われる。(i) 頻脈は、欠陥のある  $TR_1$ -アイソフォームが存在し、その結果  $T_4$  および  $T_3$  の循環レベルが高くなっている甲状腺ホルモンに対して全般的耐性を示すという症候群において非常によくみられる、(ii) 頻脈は、唯一記録された、 $TR_1$  遺伝子の二重欠失を有する患者で観測された (Takeda et al, J. Clin. Endocrinol. & Metab. 1992, 74, 49)、(iii) マウスにおける二重ノックアウト  $TR_1$  遺伝子 (しかし、 $TR_2$  遺伝子はノックアウトしていない) は、対照マウスと比較して、徐脈および活動電位延長を示した (マウスにおける甲状腺ホルモン受容体の機能 (Functions of Thyroid Hormone Receptors in Mice): D. Forrest and B. Vennstrom, Thyroid, 2000, 10, 41-52)、(iv) ヒト心筋  $TR$  のウェスタンブロット分析は、 $TR_1$ 、 $TR_2$  および  $TR_2$  タンパク質の存在を示すが、 $TR_1$  タンパク質の存在を示さない。

#### 【0004】

上記の示唆が正しいとするならば、心臓と選択的に相互作用する 選択的甲状腺ホルモン受容体アンタゴニストは、心房性不整脈および心室性不整脈のような心臓関連疾患の魅力的な代替治療を提供するだろう。

#### 【0005】

心房細動 (AF) は、初期治療の実施で遭遇する持続性不整脈のなかで最も一般的な型であり、また高齢の患者で顕著により一般的になるので、AF の閾値が年齢とともに減少することを反映している。AF の薬理学的治療には、ボーン・ウィリアムス (Vaughan-Williams) 分類による以下の型の抗不整脈薬が含まれる: (i) ジソピラミドおよびフレカイニドのようなクラス I のもの (ナトリウムチャンネル遮断薬); (ii) アミオダロンのようなクラス II のもの (カリウムチャンネル遮断薬、再分極の延長); (iii) ベラパミルおよびジルチアゼム (diltiazem) のようなクラス IV のもの (カルシウムチャンネル遮断薬)。多くの患者はまた、心房細動を洞性リズムに変換するために、電気除細動にかけられる。現在の治療が不整脈の危険性を伴い、かつ抗不整脈薬が、副作用により有効量を制限されるために、しばしば部分的に不十分な有効性しか有さないことが注目されるべきである。

#### 【0006】

心室性不整脈、特に持続性心室頻脈 (VT) および心室細動 (VF) は、心臓発作に伴う死亡の主な原因である。歴史的に、3 種の型の抗不整脈薬、クラス I 薬、 $\beta$ -アドレナリン遮断薬 (クラス II)、アミオダロンおよびソタロールが、VT / VF の発生を防ぐことにより心臓疾患の患者の死亡率を減少させる最善の範囲を提供するために出現した。

#### 【0007】

C A S T (心不整脈抑制試験 (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial), N. Engl. J. MED., 321 (1989) 406-412) の結果およびその後継の S W O R D (経口 D - ソタロールでの生存試験 (Survival With Oral D-sotalol trial), 1994) は、クラス I 薬およびソタロールの可能性に関し多くの懸念を生み出した。クラス I 薬は、突然の心臓死の危険性において患者群の死亡率を減少させなかったことが見いだされた。患者のサブセットの中には、クラス I 薬が死亡率を増加させることを証明したものさえあった。S W O R D 試験は、偽薬と比較してソタロールが患者の死亡率をより高めることを証明した時点で、止められた。これらの結果の結論として、移植可能な除細動器の使用および外科切除が増加し、そして産業界の傾向が高度に特異的なクラス III 薬の開発に変わってきた。これらのチャンネル遮断薬には、不整脈効果のために臨床開発から回収されたものもあり、そし

10

20

30

40

50

て問題は激しい論争中にあるままである。この前後関係の中で、現在大勢が、アミオダロンを、その複雑な薬物動態学、作用様式（アミオダロンは純粋なクラスⅠⅠⅠ薬としてはみなされない）、および多数の副作用にも関わらず、心房性不整脈および心室性不整脈の両方の制御にもっとも効果的な薬剤であるとみなしていることが注目されるべきである。

#### 【0008】

甲状腺中毒症は、循環甲状腺ホルモン、チロキシン（ $3, 5, 3', 5'$ -テトラヨード-L-チロニン、すなわち $T_4$ ）およびトリヨードチロニン（ $3, 5, 3'$ -トリヨード-L-チロニン、すなわち $T_3$ ）のレベル上昇に組織が曝される時に引き起こされる臨床症候である。臨床的には、この状態は、しばしば、体重減少、代謝亢進、血清LDLレベルの低減、心不整脈、心不全、筋肉虚弱、閉経後の女性における骨減少、および不安として現れる。ほとんどの例において、甲状腺中毒症は甲状腺機能亢進症によるものであり、この用語は甲状腺による甲状腺ホルモンの過剰産生により特徴付けられる疾患に用いられる。甲状腺機能亢進症の理想的な治療は、その原因の除去であるだろう。しかしながら、甲状腺分泌過多をもたらすより一般的な疾患においてこれは不可能である。現在、甲状腺機能亢進症の治療は、甲状腺ホルモン合成もしくは放出を阻害することによる、または外科手術もしくは放射性ヨウ素で甲状腺組織を切除することによる、甲状腺ホルモンの過剰産生の減少に向けられている。

10

#### 【0009】

甲状腺ホルモン合成、放出、または $T_4$ から $T_3$ への末梢変換を阻害する薬物として、抗甲状腺薬（チオナミド）、ヨード、ヨウ素化造影剤、過塩素酸カリウム、および糖質コルチコイドが挙げられる。メチマゾール（MMI）、カルビマゾール、およびプロピルチオウラシル（PTU）のような抗甲状腺薬の主な作用は、ヨードの有機化およびヨードチロシンのカップリングを阻害し、したがって甲状腺ホルモンの合成を遮断するものである。それらはヨード輸送の阻害も貯蔵された甲状腺ホルモンの放出の遮断もしないので、甲状腺機能亢進症の制御は、ただちにではなく、ほとんどの場合2～6週間を必要とする。正常甲状腺機能が回復する速度を決定する要因として、疾患活性、循環甲状腺ホルモンの初期レベル、および甲状腺内（intrathyroidal）ホルモン貯蔵が挙げられる。重篤な副作用は、抗甲状腺薬にはあまりない。無顆粒球症がもっとも心配される問題であり、またMMIまたはPTU治療の両方で観察されてきた。高齢者はこの副作用をより受けやすい可能性があるが、頻度が低いといっても、どの年齢群でも無顆粒球症は発生し得る。薬理学的用量で与えられた無機ヨード（ルゴール液として、またはヨウ化カリウム、SSKIの飽和溶液として）は、甲状腺内へのそれ自身の輸送を減少させ、したがってヨードの有機化を阻害し（ウォルフ-チャイコフ（Wolff-Chaikoff）効果）、そして甲状腺からの $T_4$ および $T_3$ 放出を急速に阻害する。しかしながら、数日～数週間後、その抗甲状腺作用は消失して、甲状腺中毒症は再発するかまたは悪化する可能性がある。短期間ヨード治療は、患者を手術に備えさせるために、通常はチオナミド薬物と組み合わせて用いられる。ヨードはまた、その急性的に甲状腺ホルモン放出を阻害する能力から、重篤な甲状腺クリーゼ（thyroid storm）の管理にも用いられる。過塩素酸塩は、甲状腺によるヨードの蓄積を妨げる。胃の不快感および毒性反応が、甲状腺機能亢進症の管理における過塩素酸塩の長期使用を制限している。高用量の糖質コルチコイドは、 $T_4$ から $T_3$ への末梢変換を阻害する。 그레이ブス甲状腺機能亢進症では、糖質コルチコイドは甲状腺による $T_4$ 分泌を減少させるらしいが、この効果の有効性および期間は未知である。甲状腺機能亢進症の外科治療または放射性ヨウ素治療の目的は、甲状腺組織の除去または破壊により甲状腺ホルモンの過剰分泌を減少させることである。亜全または全（near-total）甲状腺摘除は、 그레이ブス病および毒性多結節性甲状腺腫で行われる。手術前の正常甲状腺機能の回復は必須である。古典的アプローチは、一連の正常甲状腺機能の回復および維持のためのチオナミド処置、および甲状腺の退行を誘導するために約10日間のヨード手術前投与を組合せる。プロプラノロールおよび他の $\beta$ -アドレナリン作動性アンタゴニスト薬物が、頻脈および交感神経活性化の他の症状を制御するのに有用である。

20

30

40

#### 【0010】

50

高親和性 T h R アントゴニストは、その作用が T h R 受容体と競合することを考慮すると、原則として、上記の薬剤のいずれよりも速く正常甲状腺機能 (euthyrodism) を回復させる能力を有するだろう。そのような薬剤は、単独または上記薬物と組み合わせてのいずれかで、あるいは切除処置の前に使用され得る。これはまた、無顆粒球症の危険性が高い高齢の患者で特に、抗甲状腺薬のより安全な置換物として働く可能性がある。そのうえさらに、甲状腺機能亢進症 (hyperthyrodism) は、あらかじめ存在する心疾患を悪化させ得、また心房細動 (A F)、うっ血性心不全、または狭心症の悪化も導き得る。高齢の患者では、しばしば、穏やかであるが、血漿甲状腺ホルモンの長期の上昇、心不全の症状および徴候ならびに併発する A F が臨床像を支配して疾患のより古典的な内分泌徴候を覆い隠す。

10

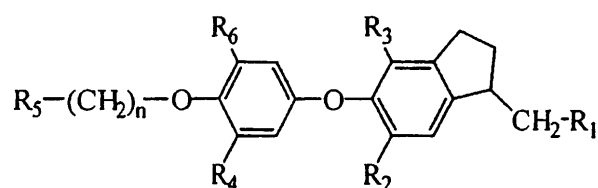
【 0 0 1 1 】

[ 発明の説明 ]

本発明によれば、下記一般式、

【 0 0 1 2 】

【 化 2 】



20

【 0 0 1 3 】

式中、

R<sub>1</sub> は独立して、カルボン酸 ( - C O<sub>2</sub> H )、ホスホン酸 ( - P O ( O H )<sub>2</sub> )、ホスファミン酸 ( - P O ( O H ) N H<sub>2</sub> )、スルホン酸 ( - S O<sub>2</sub> O H )、ヒドロキサム酸 ( - C O N H O H )、オキサミド酸 ( - N H C O C O<sub>2</sub> H )、およびマロンアミド酸 ( - N H C O C H<sub>2</sub> C O<sub>2</sub> H )、または該上記基の任意の他の可能な生物学的等価体から選択され、

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は、同じであるか異なっていて、かつ独立して、塩素、臭素、ヨウ素 ( iodide )、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、同じもしくは異なっていてよい 0 個、1 個、2 個もしくは 3 個の R<sup>a</sup> 基で随意に置換された、該アルキル又は生物学的等価体から選択され、

30

R<sub>4</sub> および R<sub>6</sub> は、同じもしくは異なっていて、かつ独立して、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、又は同じもしくは異なっていてよい 0 個、1 個、2 個もしくは 3 個の R<sup>a</sup> 基で随意に置換された生物学的等価体から選択され、

R<sub>5</sub> は、C<sub>6</sub> ~ 10 アリール、C<sub>1</sub> ~ 9 ヘテロアリール、同じまたは異なっていてよい 0 個、1 個、2 個または 3 個の R<sup>b</sup> 基で随意に置換された、該アリールおよび該ヘテロアリールから選択され、

R<sup>a</sup> は、フッ素または塩素を表し、

R<sup>b</sup> は、ハロゲン、- C N、- C O<sub>2</sub> H、- C H O、- N H<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 4 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 4 アルキニル、C<sub>1</sub> ~ 4 アルコキシ、C<sub>2</sub> ~ 4 アルケノキシ、C<sub>2</sub> ~ 4 アルキノキシ、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルチオ、C<sub>2</sub> ~ 4 アルケニルチオ、C<sub>2</sub> ~ 4 アルキニルチオ、C<sub>6</sub> アリール、C<sub>1</sub> ~ 5 ヘテロアリール、C<sub>3</sub> ~ 6 シクロアルキル、- N H ( C<sub>1</sub> ~ 4 )、- N ( C<sub>1</sub> ~ 4 )<sub>2</sub>、- N H ( C<sub>6</sub> アリール )、- N ( C<sub>6</sub> アリール )<sub>2</sub>、- N H ( C<sub>1</sub> ~ 5 ヘテロアリール )、および - N ( C<sub>1</sub> ~ 5 ヘテロアリール )<sub>2</sub>、または生物学的等価体からなる群より選択されるメンバーを表し、

40

n は、1、2 または 3 の整数であり、

上記の変換物に含まれるものは、それらの可能な立体異性体、それらのプロドラッグエステル型、およびそれらの放射活性型の全てである、化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩であり、甲状腺受容体リガンドである化合物が提供される。

【 0 0 1 4 】

50

## 〔 発明の詳細な説明 〕

以下の定義は、本明細書全体を通じて使用される場合、具体例で他に制限されない限り、用語に適用される。本明細書中使用される場合、「甲状腺受容体リガンド」という用語は、甲状腺受容体に結合する任意の化学物質を網羅することを意図する。リガンドは、アンタゴニスト、部分アンタゴニスト、または部分アゴニストとして作用してもよい。

## 【 0 0 1 5 】

単独または別の基の一部で本明細書中使用される場合、「アルキル」という用語は、直鎖ラジカルにメチル、エチル、プロピル、およびブチルのような1個、2個、3個、または4個の炭素を含む非環式の直鎖または分岐鎖ラジカルを示す。アルキルはまた、利用可能な炭素を通じて1個、2個、または3個の水素がハロゲンで置換され得るラジカルも示す。R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> がアルキルから選択されてハロゲンで置換される場合、好適なラジカルは、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、および-CH<sub>2</sub>Fである。

10

## 【 0 0 1 6 】

それ自身でまたは別の基の一部として本明細書中使用される場合、「アルケニル」という用語は、2個、3個、または4個の炭素および少なくとも1つの炭素間の二重結合を有する直鎖または分岐鎖ラジカルを示す。好ましくは1つの炭素間の二重結合が存在する。鎖状ラジカルの例は、エテニル、プロベニル、2-メチルプロベニル、ブテニルなどである。「アルキル」に関して上記で記載したように、アルケニル基の直線または分岐部分はハロゲンで置換されてもよい。

## 【 0 0 1 7 】

それ自身でまたは別の基の一部として本明細書中使用される場合、「アルキニル」という用語は、2個～4個の炭素および少なくとも1つの炭素間の三重結合を有する直鎖または分岐鎖ラジカルを示す。好ましくは1つの炭素間の三重結合が存在する。鎖状ラジカルの例は、エチニル、プロピニル、ブチニルである。「アルキル」に関して上記で記載したように、置換アルキニル基が提供される場合、アルケニル基の直線または分岐部分はハロゲンで置換されてもよい。

20

## 【 0 0 1 8 】

単独でまたは別の基の一部として本明細書中使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、飽和環式炭化水素基、あるいは独立して1個～2個の炭素間の二重結合または炭素間の三重結合を含む部分的に飽和な環式炭化水素基を示す。環式炭化水素は、3個、4個、5個、または6個の炭素を含有し、縮合環を含む。好適なシクロアルキル基は、シクロペンチルおよびシクロヘキシルのように5個または6個の炭素を含有する。本発明は、環中の1個または2個の炭素が-O-、-S-、または-N-のいずれかで置換され、したがって飽和または部分的に飽和な複素環を形成するシクロアルキル環も含むことも理解されるべきである。そのような環の例は、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェンなどである。好適な複素環の環は、「アリアル」および「ヘテロアリアル」の場合のように、利用可能な炭素を通じて随意に置換されてもよい五員環または六員環である。

30

## 【 0 0 1 9 】

単独でまたは別の基の一部として本明細書中使用される場合、「アリアル」という用語は、環部分が6個、7個、8個、9個、または10個の炭素からなる単環式または二環式芳香環を示し、インダニルおよびテトラヒドロナフチルのような部分的飽和環を含む。好適なアリアル基は、フェニルおよびナフタレンであり、これらは、同じまたは異なってもよい、R<sup>b</sup> 基から選択される0個、1個、2個、または3個の基で置換されてもよい。R<sup>b</sup> がC<sub>6</sub> アリアルから選択される場合、フェニルが好適な基である。

40

## 【 0 0 2 0 】

本明細書中使用される場合、「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を示す。ハロゲンがR<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> から選択される場合、好適なハロゲン基は、臭素または塩素である。

50



## 【 0 0 2 1 】

「アルコキシ」、「アルケノキシ」、および「アルキノキシ」という用語は、酸素結合を通じて結合された直鎖または分岐形状いずれかの一定の炭素長を有する基を示し、2個またはそれより多い炭素長の場合、それらは二重結合または三重結合を含んでもよい。そのようなアルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、アリルオキシ、プロパルギルオキシ、ブトキシ、tert-ブトキシなどである。アルコキシはまた、利用可能な炭素を通じて1個、2個、または3個の水素がフッ素 (flourine) で置換され得るラジカルも示す。アルコキシが (and) ハロゲンで置換される場合、好適なラジカルは、 $-O-CF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、および  $-OCH_2F$  である。

## 【 0 0 2 2 】

「アルキルチオ」のように、別の基の一部として、本明細書中で使用される場合、「チオ」という用語は、炭素-硫黄-炭素結合を示し、2個またはそれより多い炭素長の場合、それらは二重結合または三重結合を含んでもよい。「チオ」という用語は、スルホキシド- $SO$ -およびスルホン- $SO_2$ -のようなより高酸化状態の硫黄も含み得る。「アルキルチオ」はまた、利用可能な炭素を通じて1個から3個の水素がハロゲンで置換され得るラジカルも示す。アルキルチオがハロゲンで置換される場合、好適なラジカルは、 $-SCF_3$ 、 $-SCHF_2$ 、および  $-SCH_2F$  である。

## 【 0 0 2 3 】

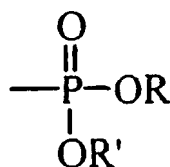
単独でまたは別の基の一部として本明細書中使用される場合、「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」という用語は、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、または9個の炭素原子を含有する基を示し、ここで芳香環には、窒素、酸素、または硫黄のような1個~4個のヘテロ原子が含まれる。そのような環は、別のアリールまたはヘテロアリール環に縮合されてもよく、そして可能なN-オキシドを含む。 $R_5$  がヘテロアリール基から選択される場合、それは、同じでも異なってもよい1個~3個の $R^b$ 置換基を有する利用可能な炭素で随意に置換されてもよい。

## 【 0 0 2 4 】

「ホスホン酸」および「ホスファミン酸」という用語は、以下の構造を有するリン酸含有基を示し、

## 【 0 0 2 5 】

## 【 化 3 】

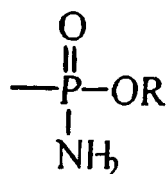


## 【 0 0 2 6 】

および

## 【 0 0 2 7 】

## 【 化 4 】



## 【 0 0 2 8 】

式中、R および R' は独立して、水素、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 4 アルケニル、または C<sub>2</sub> ~ 4 アルキニルから選択される。

【0029】

ラジカル「-N(C<sub>1</sub> ~ 4)<sub>2</sub>」および「-NH(C<sub>1</sub> ~ 4)」という用語は、第二級または第三級アミンを示し、ここで「C」は、分岐鎖または直鎖の1個、2個、3個、または4個の炭素である。上記定義により包含されるラジカルは、-N(C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル)<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル)、-N(C<sub>2</sub> ~ 4 アルケニル)<sub>2</sub>、-NH(C<sub>2</sub> ~ 4 アルケニル)、-N(C<sub>2</sub> ~ 4 アルキニル)<sub>2</sub>、-NH(C<sub>2</sub> ~ 4 アルキニル)、-N(C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル)(C<sub>2</sub> ~ 4 アルケニル)、-N(C<sub>2</sub> ~ 4 アルキル)(C<sub>2</sub> ~ 4 アルキニル)、および -N(C<sub>2</sub> ~ 4 アルケニル)(C<sub>2</sub> ~ 4 アルキニル)である。

10

【0030】

ラジカル「-NH(C<sub>6</sub> アリール)」、「-N(C<sub>6</sub> アリール)<sub>2</sub>」、「-NH(C<sub>1</sub> ~ 5 ヘテロアリール)」および「-N(C<sub>1</sub> ~ 5 ヘテロアリール)<sub>2</sub>」という用語は、第二級または第三級アミンを示し、ここで「C」は、芳香環または複素芳香環の所定数の炭素である。「複素芳香環」という用語は上記のとおりに定義される。

【0031】

「生物学的等価体」という用語は、ほぼ等しい分子形状および体積、ほぼ同じ電子分布を有し、かつ類似した物理的および生物学的特性を示す化合物または基を示す。そのような等価体の例は、(i) フッ素対水素、(ii) オキソ対チア、(iii) ヒドロキシル対アミド、(iv) カルボニル対オキシム、(v) カルボキシレート対テトラゾールである。そのような生物学的置換の例は、文献中に見いだすことが可能であり、そのような例として、(i) Burger A, 「化学構造と生物活性の関係 (Relation of chemical structure and biological activity)」; in Medicinal Chemistry Third ed., Burger A, ed.; Wiley-Interscience: New York, 1970, 64-80、(ii) Burger, A., 「薬剤設計におけるイソステリズムおよびバイオイソステリズム (Isosterism and bioisosterism in drug design)」; Prog. Drug Res. 1991, 37, 287-371、(iii) Burger A, 「薬物設計におけるイソステアリズムおよびバイオアナロジー (Isosterism and bioanalogy in drug design)」, Med. Chem. Res. 1994, 4, 89-92、(iv) Clark R D, Ferguson A M, Cramer R D, 「バイオイソステリズムおよび分子多様性 (Bioisosterism and molecular diversity)」, Perspect. Drug Discovery Des. 1998, 9/10/11, 213-224、(v) Koyanagi T, Haga T, 「農業用化学物質におけるバイソステリズム (Bioisosterism in agrochemicals)」, ACS Symp. Ser. 1995, 584, 15-24、(vi) Kubinyi H, 「分子類似性。パート 1。化学構造および生物活性 (Molecular similarities. Part 1. Chemical structure and biological activity)」, Pharm. Unserer Zeit 1998, 27, 92-106、(vii) Lipinski C A., 「薬物設計におけるバイオイソステリズム (Bioisosterism in drug design)」; Annu. Rep. Med Chem. 1986, 21, 283-91、(viii) Patani G A, LaVoie E J, 「バイソステリズム：薬物設計における合理的アプローチ (Bioisosterism: A rational approach in drug design)」, Chem. Rev. (Washington, D. C.) 1996, 96, 3147-3176、(ix) Soskic V, Joksimovic J, 「新規ドーパミン作動性/セロトニン作動性リガンドの設計における生物学的等価性アプローチ (Bioisosteric approach in the design of new dopaminergic/serotonergic ligands)」, Curr. Med. Chem. 1998, 5, 493-512、(x) Thornber C W, 「薬物設計におけるイソステアリズムおよび分子修飾 (Isosterism and molecular modification in drug design)」, Chem. Soc. Rev. 1979, 8, 563-80がある。

20

30

40

【0032】

式 I を有する化合物は、塩、特に「薬学的に許容可能な塩」として存在し得る。少なくとも1つの酸性基 (例えば、-COOH) を有する化合物は、塩基とともに塩を形成し得る。塩基との適切な塩は、例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩 (例えば、ナトリウム、カリウム、またはマグネシウム塩) のような金属塩、あるいはモルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピロリジン、モノ、ジもしくはトリ低級アルキルアミン (例

50

えば、エチル、*tert*ブチル、ジエチル、ジイソプロピル、トリエチル、トリブチル、またはジメチル-プロピルアミン)またはモノ、ジもしくはトリヒドロキシ低級アルキルアミン(例えば、モノ、ジまたはトリエタノールアミン)のようなアンモニアまたは有機アミンとの塩である。さらに、相当する内部塩が形成されてもよい。薬学的使用に適さないが、例えば遊離した化合物 I またはそれらの薬学的に許容可能な塩の単離もしくは精製のために用いられ得る塩もまた含まれる。酸性基を含む式 I の化合物の好適な塩としては、ナトリウム、カリウム、およびマグネシウム塩、ならびに薬学的に許容可能な有機アミンが挙げられる。

#### 【0033】

少なくとも1つの塩基部位(例えば、ピペリジン中の-NH-)を有する式 I を有する化合物はまた、酸付加塩を形成し得る。これらは、例えば、鉱酸(例えば、硫酸、リン酸、またはハロゲン化水素酸(hydrohalic acid))のような強無機酸で、あるいは無置換または例えばハロゲンにより置換された1~4個の炭素原子を有するアルカンカルボン酸(例えば、酢酸)、飽和または不飽和ジカルボン酸(例えば、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、フタル酸、またはテレフタル酸)、ヒドロキシカルボン酸(例えば、アスコルビン酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、またはクエン酸)、アミノ酸(例えば、アスパラギン酸もしくはグルタミン酸、またはリシンもしくはアルギニン)または安息香酸のような強有機カルボン酸で、あるいは無置換もしくは例えばハロゲンにより置換された( $C_1 \sim C_4$ )アルキルまたはアリールスルホン酸(例えば、メチルスルホン酸または

-トルエンスルホン酸)のような有機スルホン酸で形成される。所望であれば、さらに存在する塩基中心を有する相当する酸付加塩もまた形成され得る。薬学的使用に適さないが、例えば遊離した化合物 I またはそれらの薬学的に許容可能な塩の単離もしくは精製のために用いられ得る塩もまた含まれる。塩基性基を含む式 I の化合物の好適な塩として、一塩酸塩、硫酸水素塩、メタンスルホン酸塩、リン酸塩、または硝酸塩が挙げられる。

#### 【0034】

式 I の酸性部位(例えば、-COOH)部は、ピバロイルオキシメチルまたはジオキソレニルメチルのような当該技術分野で既知の「プロドラッグエステル体」を形成し得る。そのようなプロドラッグエステルは、「医薬品化学の実践(The Practice of Medicinal Chemistry) ed. C. G. Wermuth, Academic Press, 1996で、Camille G. Wermuth et al.により記述された第31章(およびそこに含まれる参考文献)のような標準的な参考文献に記載されている。

#### 【0035】

本発明の化合物は、「立体異性体」であり得、それらは、1つまたは複数の不斉中心を有し、かつすべての可能な異性体で、ラセミ体、単一鏡像異性体の形態で、又は別個のジアステレオマーとして、およびそれらの混合物で存在し得、その全てが、本発明の範囲内である。

#### 【0036】

本発明の一実施形態において、 $R_5$ はカルボン酸(-CO<sub>2</sub>H)である、式 I に記載の化合物が提供される。

#### 【0037】

本発明の別の実施形態において、 $R_2$ および $R_3$ は、臭素または塩素である、式 I または上記に記載の化合物が提供される。

#### 【0038】

本発明のさらに別の実施形態において、 $R_4$ はイソプロピルであり、かつ $R_6$ は水素である、式 I に記載の化合物が提供される。

#### 【0039】

本発明のさらに別の実施形態において、 $R_1$ はカルボン酸(-CO<sub>2</sub>H)であり、 $R_4$ はイソプロピルであり、かつ $R_6$ は水素であり、 $R_2$ および $R_3$ は、臭素である、式 I に記載の化合物が提供される。

10

20

30

40

50

## 【0040】

本発明の特に好ましい実施形態において、  
以下、

{ 4 , 6 - ジブロモ - 5 - [ 3 - イソプロピル - 4 - ( ナフタレン - 2 - イル - メトキシ ) フェノキシ ] インダン - 1 - イル } - 酢酸、

{ 4 , 6 - ジブロモ - 5 - [ 4 - ( 4 - フルオロベンジルオキシ ) - 3 - イソプロピルフェノキシ ] インダン - 1 - イル } 酢酸、

{ 4 , 6 - ジブロモ - 5 - [ 3 - イソプロピル - 4 - ( 5 - メチルイソキサゾール - 3 - イルメトキシ ) フェノキシ ] インダン - 1 - イル } 酢酸、

{ 4 , 6 - ジブロモ - 5 - [ 3 - イソプロピル - 4 - ( ピリジン - 2 - イル - メトキシ ) フェノキシ ] インダン - 1 - イル } 酢酸、 10

{ 4 , 6 - ジブロモ - 5 - [ 3 - イソプロピル - 4 - ( 5 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - イルメトキシ ) フェノキシ ] インダン - 1 - イル } 酢酸、

4 - [ 4 - ( 4 , 6 - ジブロモ - 1 - カルボキシメチル - インダン - 5 - イルオキシ ) - 2 - イソプロピルフェノキシメチル ] 安息香酸、

( 4 , 6 - ジブロモ - 5 - { 4 - [ 2 - ( 1 H - インドール - 2 - イル ) エトキシ ] - 3 - イソプロピルフェノキシ } インダン - 1 - イル ) 酢酸、

( 4 , 6 - ジブロモ - 5 - [ 3 - イソプロピル - 4 - ( 5 - チオフェン - 3 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - イル - メトキシ ) フェノキシ ] インダン - 1 - イル } 酢酸、 20

{ 5 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 6 - フェニルアミノ [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 2 - イルメトキシ ) - 3 - イソプロピルフェノキシ ] - 4 , 6 - ジブロモインダン - 1 - イル } 酢酸、

{ 4 , 6 - ジブロモ - 5 - [ 3 - イソプロピル - 4 - ( 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イルメトキシ ) フェノキシ ] インダン - 1 - イル } 酢酸、

{ 4 , 6 - ジブロモ - 5 - [ 4 - ( 3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イルメトキシ ) - 3 - イソプロピルフェノキシ ] インダン - 1 - イル } 酢酸、

ならびにその薬学的に許容可能な塩およびその立体異性体である、式 I に記載の化合物が提供される。

## 【0041】

本発明の化合物は、アンタゴニスト、部分アンタゴニスト、または部分アゴニストで、好ましくは - 選択性である。そうであれば、それらは医薬治療に有用である。そのうえさらに、それらは、 $T_3$  調節遺伝子の発現に依存するかまたは代謝機能障害に伴う疾患の、予防、阻害、または処置に有用である。そのような疾患の例は、心不整脈 (arrhythmias) (心房性不整脈および心室性不整脈)、特に心房細動および心室頻脈ならびに細動のような心臓関連障害である。本発明の化合物はまた、甲状腺中毒症、特に高齢の患者の治療での、無症状性甲状腺機能亢進症、および他の関連する甲状腺ホルモンに関連した内分泌障害の治療に有用な可能性がある。

## 【0042】

本発明の化合物は、優先的な肝活性を有する  $T_3$  アンタゴニストであってもよく、また 40  
様々な肝疾患 (例えば、アルコール性肝疾患、ウイルス性 (A 型、B 型、C 型、D 型、E 型肝炎) 肝疾患、および免疫学的肝疾患) の臨床経過を改善する医薬治療に使用されてもよい。 $T_3$  アンタゴニストは、肝臓で主活性を有し、したがって身体 of その他では最小限の活性を持ちながら優先的な肝活性を有するので治療に伴う副作用を減少させる可能性がある。循環甲状腺ホルモンの異常な低レベルを伴う状態 (甲状腺機能低下症) の誘導は、肝硬変 / 線維症などの肝疾患の実りある治療であることが既知である。それにもかかわらず、甲状腺機能低下症の誘導は、肝疾患に容認された治療ではない。主な理由は、甲状腺の  $T_4$  産生が遮断されるために、甲状腺機能低下症を誘導する現在利用可能な方法が、全身性甲状腺機能低下状態を必然的に導くからである。一般に、全身性甲状腺機能低下症は、粘液水腫、抑鬱、便秘などのような多数の許容不可能な臨床症状を引き起こす。また、 50

治療の開始から甲状腺機能低下症が現れるまでの開始時間はかなり長く、典型的には数カ月である。 $T_3$  - 受容体アンタゴニストもまた、甲状腺機能低下症を、標準的な治療よりもずっと速く誘導する。肝臓に主に蓄積する $T_3$  - 受容体アンタゴニストは、身体に全身性甲状腺機能低下症の有害な衝撃が及ばないようにする。したがって、本発明の化合物は、慢性アルコール依存症、急性肝炎、慢性肝炎、C型肝炎誘導肝硬変、および肝線維症のような特定の肝疾患を治療するのに使用され得る。

【0043】

本発明の化合物はまた、ケロイド、粗面皮膚、扁平苔癬、魚鱗癬 (ichthyosis)、ざ瘡、乾癬、デルニア症、湿疹、塩素座瘡、アトピー性皮膚炎、秕糠疹、多毛症 (hirsutism)、および皮膚瘢痕のような特定の皮膚障害または疾患を治療するのに使用され得る。上記に記載されるような皮膚障害または疾患の治療において、本発明の化合物は、レチノイドまたはビタミンD類似体と組み合わせて使用されてもよい。

10

【0044】

本発明を例示するものは、上記に記載される化合物のいずれかおよび薬学的に許容可能なキャリアを含む薬学的組成物である。また、本発明を例示するものは、上記に記載される化合物のいずれかおよび薬学的に許容可能なキャリアを組み合わせることにより作られる薬学的組成物である。本発明の例示として、上記に記載される化合物のいずれかおよび薬学的に許容可能なキャリアを組み合わせることを含む、薬学的組成物の作成プロセスがある。

【0045】

本発明の別の実施形態は、治療上有効量の上記に記載される化合物または薬学的組成物のいずれかを哺乳類に投与することによる、それを必要としている哺乳類の、 $T_3$ 調節遺伝子の発現に依存するか、または代謝機能障害に伴う疾患の、治療、阻害、または予防法である。該疾患は、心不整脈 (arrhythmias) (心房性不整脈および心室性不整脈)、特に心房細動および心室頻脈ならびに細動のような心臓関連障害、特に高齢の患者の治療での、無症状性甲状腺機能亢進症、および他の関連する甲状腺ホルモンに関連した内分泌障害であってもよい。

20

【0046】

本発明のさらに別の実施形態は、ケロイド、粗面皮膚、扁平苔癬、魚鱗癬 (ichthyosis)、ざ瘡、乾癬、デルニア症、湿疹、塩素座瘡、アトピー性皮膚炎、秕糠疹、多毛症 (hirsutism)、および皮膚瘢痕のような特定の皮膚障害または疾患の、治療、阻害、または予防法である。上記に記載されるような皮膚障害または疾患の治療において、本発明の化合物は、レチノイドまたはビタミンD類似体と組み合わせて使用されてもよい。

30

【0047】

さらに本発明を例示するものは、 $T_3$ 調節遺伝子の発現に依存するか、または代謝機能障害に伴う疾患の、治療、阻害、または予防用医薬の調製における、上記に記載される化合物のいずれかの使用である。なおさらに本発明を例示するものは、心不整脈 (心房性不整脈および心室性不整脈)、特に心房細動および心室頻脈ならびに細動のような心臓関連障害、特に高齢の患者の治療での、無症状性甲状腺機能亢進症、および他の関連する甲状腺ホルモンに関連した内分泌障害の治療および/または予防用医薬の調製における、上記に記載される化合物のいずれかの使用である。

40

【0048】

さらに本発明を例示するものは、ケロイド、粗面皮膚、扁平苔癬、魚鱗癬 (ichthyosis)、ざ瘡、乾癬、デルニア症、湿疹、塩素座瘡、アトピー性皮膚炎、秕糠疹、多毛症 (hirsutism)、および皮膚瘢痕のような特定の皮膚障害または疾患の、治療、阻害、または予防用医薬の調製における、上記に記載される化合物のいずれかの使用である。上記に記載されるような皮膚障害または疾患の治療において、本発明の化合物は、レチノイドまたはビタミンD類似体と組み合わせて使用されてもよい。

【0049】

本発明の化合物は、錠剤、カプセル剤 (そのそれぞれが、徐放性または時限放出性配合

50

物を含む)、丸剤、粉末、顆粒、エリキシル剤、チンキ、懸濁液、シロップ、および乳濁液のような経口剤形で投与され得る。同様に、それらはまた、静脈内(ボラスまたは輸液)、腹腔内、局所的(例えば、眼球点眼)、皮下、筋肉内、または経皮(例えば、パッチ)形態、薬学分野で当業者に既知の全ての使用形態で投与されてもよい。

#### 【0050】

本発明の化合物を利用する投薬レジメンは、患者の型、種、年齢、体重、性別、および医学的状态、処置されるべき状態の重篤度、投与経路、患者の腎機能および肝機能、ならびに用いられる具体的な化合物またはその塩を含む、様々な要因に従って選択される。当該分野の医師、獣医師、または臨床医は、状態の進行を予防、対抗、または抑止するのに必要な薬物の有効量を、容易に決定および処方し得る。

10

#### 【0051】

本発明の経口投薬は、提示される効果で用いられる場合、1日当たり体重1kg当たり約0.01mg(mg/kg/日)~約100mg/kg/日の間、好ましくは1日当たり体重1kg当たり0.01mg(mg/kg/日)~10mg/kg/日、そして最も好ましくは0.1~5.0mg/kg/日の範囲だろう。経口投与について、組成物は、治療されるべき患者に対して投薬量を症候により調節するために、好ましくは、0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、および500ミリグラムの活性成分を含有する錠剤の形態で提供される。薬物は、代表的には、約0.01mg~約500mgの活性成分を、好ましくは約1mg~約100mgの活性成分を含有する。静脈内では、最も好的な投薬は、定速輸液の間、約0.1~約10mg/kg/分の範囲だろう。有利なことに、本発明の化合物は、1回の一日量で投与されてもよく、または合計の一日投薬量が毎日2回、3回、または4回に分けて投与されてもよい。そのうえさらに、本発明に好的な化合物は、適した鼻内ビヒクルの局所的使用を介して鼻内形態で、または当業者に既知の経皮パッチの形態を用いて、経皮経路を介して、投与され得る。経皮送達系の形態で投与されるために、投薬量の投与は、もちろん、投薬レジメン全体を通じて断続的ではなく連続的であるだろう。

20

#### 【0052】

本発明の方法において、本明細書中詳細に記載される化合物は、活性成分を形成し得、そして投与の意図される形態に関して適切に選択され、かつ通常薬務と一致する、適した薬学的希釈剤、賦形剤(exipients)、またはキャリア(本明細書中まとめて「キャリア」材料と示す)、すなわち、経口錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、シロップなどと混合して投与される。

30

#### 【0053】

例えば、錠剤またはカプセル剤の形態での経口投与には、活性薬成分は、ラクトース、デンプン、スクロース、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトールなどのような、経口、無毒性の薬学的に許容可能な不活性キャリアと組合せられ得、液体形態での経口投与には、経口薬成分は、エタノール、グリセロール、水などのような、経口、無毒性の薬学的に許容可能な不活性キャリアと組合せられ得る。さらに、所望または必要であれば、適した結合剤、潤滑剤、崩壊剤、および着色剤もまた、混合物中に組込まれ得る。適した結合剤として、デンプン、ゼラチン、天然糖類(グルコースまたはラクトースなど)、コーン甘味料、天然および合成ゴム(アカシア、トラガカント、またはアルギン酸ナトリウムなど)、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ロウなどが挙げられる。これらの投薬形態で使用される潤滑剤として、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤として、制限なしに、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどが挙げられる。

40

#### 【0054】

本発明の化合物はまた、小単層小胞、大単層小胞、および多重膜小胞のような、リポソーム送達系の形態で投与され得る。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミン、

50

またはホスファチジルコリンのような様々なリン脂質で形成され得る。

【0055】

本発明は、その範囲に本発明の化合物のプロドラッグを包含する。一般に、そのようなプロドラッグは、*in vivo*で必要とされる化合物に容易に転換可能である、本発明の化合物の官能性誘導体であるだろう。したがって、本発明の治療法において、「投与する」という用語は、明細書に開示される化合物で、または明細書には開示されないかもしれないが、患者への投与後 *in vivo*で明細書化合物へ転換する化合物で記載される、様々な状態の治療を包含するはずである。適したプロドラッグ誘導体の選択および調製についての従来手順は、例えば、「プロドラッグの設計 (Design of Prodrugs)」ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985に記載され、これはその全体で本明細書中に参照として援用される。化合物の代謝産物として、生物学的環境中への本発明の化合物の導入に際して産生される活性種が挙げられる。

10

【実施例】

【0056】

以下の実施例は、本発明の好適な実施形態を表す。しかしながら、それらはいかなる方法でも本発明を制限するとして解釈されるべきではない。<sup>1</sup>H NMRスペクトルは全て、実施例の指定された構造に一致した。

<実施例1>

【0057】

{ 4, 6 - ジブロモ - 5 - [ 3 - イソプロピル - 4 - (ナフタレン - 2 - イル - メトキシ)フェノキシ]インダン - 1 - イル } 酢酸

20

(a) 5 - ヒドロキシ - 1 - インダノン (5.6 g, 38 mmol)、酢酸 (260 mL)、および 4 ~ 5 滴の水の混合物に、酢酸ナトリウム (7.0 g, 83 mmol) を加え、続いて酢酸 (60 mL) 中の臭素 (13.3 g, 83 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、得られる沈殿物を、濾過し、乾燥し、そして収集した。これにより、8.4 g (72%) の 4, 6 - ジブロモ - 5 - ヒドロキシ - 1 - インダノンを白色固体として得、これをさらに精製することなく次の工程に直接用いた。

【0058】

(c) 窒素下、室温で、テトラフルオロホウ酸ビス - (3 - イソプロピル - 4 - メトキシフェニル) ヨードニウム (6.25 g, 12.2 mmol)、銅ブロンズ (copper bronze) (1.02 g)、およびジクロロメタン (25 mL) からなる懸濁液を攪拌しながら、これに、4, 6 - ジブロモ - 5 - ヒドロキシ - 1 - インダノン (2.50 g, 8.17 mmol) およびトリエチルアミン (1.00 g, 8.99 mmol) を含むジクロロメタン (25 mL) 溶液を加えた。反応混合物を、暗中で 48 時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、濾液を濃縮して残渣をカラム (シリカゲル、n - ヘプタン / 酢酸エチル、100% から 94% への N - ヘプタンの勾配溶出) で精製した。これにより、2.5 g (67%) の 3, 5 - ジブロモ - 4 - (3 - イソプロピル - 4 - メトキシフェノキシ) - 1 - インダノンを得た。

30

【0059】

(c) 乾燥トルエン (35 mL) に溶解した 3, 5 - ジブロモ - 4 - (3 - イソプロピル - 4 - メトキシフェノキシ) - 1 - インダノン (2.00 mg, 4.4 mmol) の溶液に、亜鉛粉末 (0.40 g, 5.9 mmol) を加え、続いてプロモ酢酸エチル (0.50 g, 2.9 mmol) を加えた。反応混合物を 130 に加熱して、20 分後に第二弾の亜鉛粉末 (0.40 g, 5.9 mmol) およびプロモ酢酸エチル (0.5 g, 2.9 mmol) を加えた。15 分後に第三弾の亜鉛粉末 (0.40 g, 5.9 mmol) およびプロモ酢酸エチル (0.5 g, 2.9 mmol) を加えた。10 分後、反応混合物を 0 に冷却し、水 (75 mL) 続いて塩酸 (75 mL, 1 N) を加えた。水相を酢酸エチルで抽出し、そして集めた有機相を水で 3 回洗った。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮し、そしてカラム (シリカゲル、n - ヘプタン / 酢酸エチル、100% から 80% への n - ヘプタン勾配溶出) にかけた。これにより、1.4 (72%) の [ 4, 6 - ジ

40

50

ブロモ - 1 - ヒドロキシ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 4 - メトキシフェノキシ ) インダン - 1 - イル ] 酢酸エチルを得た。

【 0 0 6 0 】

( d ) トリエチルシラン ( 1 . 7 g 、 1 5 m m o l ) 続いてトリフルオロ酢酸 ( 4 0 m L ) を、 [ 4 , 6 - ジブロモ - 1 - ヒドロキシ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 4 - メトキシフェノキシ ) インダン - 1 - イル ] 酢酸エチル ( 2 . 0 g 、 3 . 7 m m o l ) に加えた。窒素雰囲気中、室温で 5 時間、反応混合物を攪拌した。反応混合物を濃縮して、カラム ( シリカゲル、n - ヘプタン / 酢酸エチル、1 0 0 % から 9 2 % への n - ヘプタン勾配溶出 ) で精製し、1 . 6 g ( 8 2 % ) の [ 4 , 6 - ジブロモ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 4 - メトキシフェノキシ ) インダン - 1 - イル ] 酢酸エチルを得た。

10

【 0 0 6 1 】

( e ) [ 4 , 6 - ジブロモ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 4 - メトキシフェノキシ ) インダン - 1 - イル ] 酢酸エチル ( 2 . 0 g 、 3 . 8 m m o l ) のジクロロメタン ( 1 5 0 m L ) 溶液に、0 で三フッ化ホウ素 - ジメチルスルフィド錯塩 ( 2 3 m L ) を加えた。得られる反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で攪拌した。1 6 時間後、反応混合物をブラインで 2 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、1 . 6 2 g ( 8 3 % ) の [ 4 , 6 - ジブロモ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 4 - ヒドロキシフェノキシ ) インダン - 1 - イル ] 酢酸エチルを得た。

【 0 0 6 2 】

( f ) [ 4 , 6 - ジブロモ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 4 - ヒドロキシフェノキシ ) インダン - 1 - イル ] 酢酸エチル ( 2 0 m g 、 0 . 0 3 9 m m o l ) 、炭酸カリウム ( 1 1 m g 、 0 . 0 8 0 m m o l ) 、およびアセトニトリル ( 0 . 7 5 m L ) の混合物を、室温で 3 0 分間攪拌した。アセトニトリル ( 0 . 2 5 m L ) 中の 2 - ブロモメチルナフタレン ( 1 8 m g 、 0 . 0 8 1 m m o l ) を加え、そして反応混合物を 8 0 で 1 6 時間攪拌した。反応混合物をショートカラム ( S P E - シリカ、1 g / 6 m L 、n - ヘプタン / 酢酸エチル 6 5 : 3 5 ) で精製し、濾液を濃縮して、得られる残渣を、テトラヒドロフラン ( 0 . 5 0 m L ) および水酸化リチウム ( 0 . 5 m L 、1 N ) とともに、室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を S C X - カラム ( 強陽イオン交換体 : ペンゼンスルホン酸シラン、1 g / 3 m L 、溶出剤としてメタノール ) に通して濾過し、そして濾液を濃縮した。残渣を最小可能量のジクロロメタンに溶解させて、2 つの連続 ( consecutive ) ショートカラム ( S P E - シリカ、1 g / 6 m L 、n - ヘプタン / 酢酸エチル 9 : 1 、およびジクロロ - メタン / メタノール 9 : 1 ) で精製した。これにより、4 . 2 m g ( 1 7 % ) の { 4 , 6 - ジブロモ - 5 - [ 3 - イソプロピル - 4 - ( ナフタレン - 2 - イル - メトキシ ) フェノキシ ] インダン - 1 - イル } 酢酸を得た。LC - MS ( E S ) m / z 6 2 3 ( M - 1 ) 。

20

30

< 実施例 2 >

【 0 0 6 3 】

{ 4 , 6 - ジブロモ - 5 - [ 4 - ( 4 - フルオロベンジルオキシ ) - 3 - イソプロピルフェノキシ ] インダン - 1 - イル } - 酢酸

実施例 1 に記載されるとおりの手順を用いて、4 - フルオロベンジルブロミド ( 1 5 m g 、 0 . 0 8 0 m m o l ) を [ 4 , 6 - ジブロモ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 4 - ヒドロキシフェノキシ ) インダン - 1 - イル ] 酢酸エチル ( 2 0 m g 、 0 . 0 3 9 m m o l ) とカップリングさせ、引き続き脱保護した。これにより、5 . 3 m g ( 2 3 % ) の { 4 , 6 - ジブロモ - 5 - [ 4 - ( 4 - フルオロベンジルオキシ ) - 3 - イソプロピルフェノキシ ] インダン - 1 - イル } 酢酸を得た。LC - MS ( E S ) m / z 5 9 1 ( M - 1 ) 。

40

< 実施例 3 >

【 0 0 6 4 】

{ 4 , 6 - ジブロモ - 5 - [ 3 - イソプロピル - 4 - ( 5 - メチルイソキサゾール - 3 - イルメトキシ ) フェノキシ ] - インダン - 1 - イル } 酢酸

[ 4 , 6 - ジブロモ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 4 - ヒドロキシフェノキシ ) インダン

50



- 1 - イル] 酢酸エチル (20 mg、0.039 mmol)、炭酸カリウム (11 mg、0.080 mmol)、およびアセトニトリル (0.75 mL) の混合物を、室温で30分間攪拌した。3 - クロロメチル - 5 - メチルイソキサゾール (10.5 mg、0.080 mmol) およびアセトニトリル (0.25 mL) 中触媒量のヨウ化カリウムを加え、そして反応混合物を80 で攪拌した。16時間後、反応混合物をショートカラム (SPE - シリカ、1 g / 6 mL、n - ヘプタン / 酢酸エチル 65 : 35) で精製し、得られる濾液を濃縮して得られる残渣を、テトラヒドロフラン (0.50 mL) および水酸化リチウム (0.5 mL、1 N) とともに、室温で16時間攪拌した。反応混合物をSCX - カラム (強陽イオン交換体: ベンゼンスルホン酸シラン、1 g / 3 mL、溶出剤としてメタノール) に通して濾過し、そして濾液を濃縮した。残渣を最小可能量のジクロロメタンに溶解させて、2つの連続 (consecutive) ショートカラム (SPE - シリカ、1 g / 6 mL、n - ヘプタン / 酢酸エチル 9 : 1、およびジクロロメタン / メタノール 9 : 1) で精製した。これにより、7.0 mg (31%) の { 4 , 6 - ジブromo - 5 - [ 3 - イソプロピル - 4 - ( 5 - メチルイソキサゾール - 3 - イルメトキシ ) - フェノキシ ] インダン - 1 - イル } 酢酸を得た。LC - MS (ES) m / z 578 (M - 1)。

10

#### < 実施例 4 >

##### 【 0065 】

{ 4 , 6 - ジブromo - 5 - [ 3 - イソプロピル - 4 - ( ピリジン - 2 - イル - メトキシ ) フェノキシ ] インダン - 1 - イル } 酢酸

実施例 3 に記載されるとおりの手順を用いて、塩化 2 - ピコリル (10.2 mg、0.080 mmol) を [ 4 , 6 - ジブromo - 5 - ( 3 - イソプロピル - 4 - ヒドロキシフェノキシ ) インダン - 1 - イル ] 酢酸エチル (20 mg、0.039 mmol) とカップリングさせ、引き続き脱保護した。これにより、5.0 mg (22%) の { 4 , 6 - ジブromo - 5 - [ 3 - イソプロピル - 4 - ( ピリジン - 2 - イル - メトキシ ) フェノキシ ] インダン - 1 - イル } 酢酸を得た。LC - MS (ES) m / z 574 (M - 1)。

20

#### < 実施例 5 >

##### 【 0066 】

{ 4 , 6 - ジブromo - 5 - [ 3 - イソプロピル - 4 - ( 5 - フェニル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - イルメトキシ ) - フェノキシ ] インダン - 1 - イル } 酢酸

実施例 3 に記載されるとおりの手順を用いて、3 - クロロメチル - 5 - フェニル [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール (15.6 mg、0.080 mmol) を [ 4 , 6 - ジブromo - 5 - ( 3 - イソプロピル - 4 - ヒドロキシフェノキシ ) インダン - 1 - イル ] 酢酸エチルとカップリングさせ、引き続き脱保護した。これにより、11 mg (44%) の { 4 , 6 - ジブromo - 5 - [ 3 - イソプロピル - 4 - ( 5 - フェニル [ 1 , 2 , 4 ] - オキサジアゾール - 3 - イルメトキシ ) フェノキシ ] インダン - 1 - イル } 酢酸を得た。LC - MS (ES) m / z 641 (M - 1)。

30

#### < 実施例 6 >

##### 【 0067 】

4 - [ 4 - ( 4 , 6 - ジブromo - 1 - カルボキシメチル - インダン - 5 - イルオキシ ) - 2 - イソプロピルフェノキシメチル ] 安息香酸

40

[ 4 , 6 - ジブromo - 5 - ( 3 - イソプロピル - 4 - ヒドロキシフェノキシ ) インダン - 1 - イル ] 酢酸エチル (20 mg、0.039 mmol)、炭酸カリウム (11 mg、0.080 mmol)、およびアセトニトリル (0.75 mL) の混合物を室温で30分間攪拌した。アセトニトリル (0.25 mL) 中の 4 - ( ブromoメチル ) 安息香酸メチル (20 mg、0.080 mmol) を加え、そして反応混合物を80 で48時間攪拌した。反応混合物をショートカラム (SPE - シリカ、1 g / 6 mL、n - ヘプタン / 酢酸エチル 65 : 35) で精製し、濾液を濃縮して、得られる残渣を、テトラヒドロフラン (0.50 mL) および水酸化リチウム (0.5 mL、1 N) とともに、室温で16時間攪拌した。反応混合物をSCX - カラム (強陽イオン交換体: ベンゼンスルホン酸シラン、1 g / 3 mL、メタノール / 水、0% から50% へのメタノール勾配) に通して濾過し、

50

そして濾液を濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解させ、そして2つの連続 (consecutive) ショートカラム (SPE - シリカ、1 g / 6 mL、n - ヘプタン / 酢酸エチル 9 : 1、およびジクロロメタン / メタノール 9 : 1) で精製した。これにより、8.0 mg (33%) の 4 - [ 4 - ( 4 , 6 - ジブロモ - 1 - カルボキシ - メチルインダン - 5 - イルオキシ ) - 2 - イソプロピルフェノキシメチル ] 安息香酸を得た。LC - MS (ES) m / z 617 (M - 1)。

#### < 実施例 7 >

##### 【 0 0 6 8 】

( 4 , 6 - ジブロモ - 5 - { 4 - [ 2 - ( 1 H - インドール - 2 - イル ) エトキシ ] - 3 - イソプロピルフェノキシ } インダン - 1 - イル ) 酢酸

10

実施例 6 に記載されるとおりの手順を用いて、3 - ( 2 - ブロモエチル ) インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 0 . 0 8 0 mmol ) を [ 4 , 6 - ジブロモ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 4 - ヒドロキシフェノキシ ) インダン - 1 - イル ] 酢酸エチル ( 2 0 mg 、 0 . 0 3 9 mmol ) とカップリングさせ、引き続き脱保護した。これにより、11 mg ( 4 5 % ) の ( 4 , 6 - ジブロモ - 5 - { 4 - [ 2 - ( 1 H - インドール - 2 - イル ) エトキシ ] - 3 - イソプロピルフェノキシ } - インダン - 1 - イル ) 酢酸を得た。LC - MS (ES) m / z 626 (M - 1)。

#### < 実施例 8 >

##### 【 0 0 6 9 】

( 4 , 6 - ジブロモ - 5 - [ 3 - イソプロピル - 4 - ( 5 - チオフェン - 3 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - イル - メトキシ ) フェノキシ ] インダン - 1 - イル ) 酢酸

20

[ 4 , 6 - ジブロモ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 4 - ヒドロキシフェノキシ ) インダン - 1 - イル ] 酢酸エチル ( 2 0 mg 、 0 . 0 3 9 mmol ) 、炭酸カリウム ( 2 0 mg 、 0 . 1 4 mmol ) 、およびアセトニトリル ( 0 . 7 5 mL ) の混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。3 - クロロメチル - 5 - チオフェン - 3 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] - オキサジアゾール ( 1 6 mg 、 0 . 0 8 0 mmol ) およびアセトニトリル ( 0 . 2 5 mL ) 中触媒量のヨウ化カリウムを加え、そして反応混合物を 8 0 で攪拌した。16 時間後、反応混合物をショートカラム (SPE - シリカ、1 g / 6 mL、n - ヘプタン / 酢酸エチル 6 5 : 3 5) で精製し、得られる濾液を濃縮して得られる残渣を、テトラヒドロフラン ( 0 . 5 0 mL ) および水酸化リチウム ( 0 . 5 mL 、 1 N ) とともに、室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を SCX - カラム ( 強陽イオン交換体 : ペンゼンスルホン酸シラン、1 g / 3 mL 、溶出剤としてメタノール ) に通して濾過し、そして濾液を濃縮した。残渣を hplc ( ZorBax SBC 8 、アセトニトリル / 水 / ギ酸、15 分間で 5 : 9 5 : 0 . 1 から開始して 1 0 0 : 0 : 0 . 1 で終了する勾配溶出、 $\lambda = 254 \text{ nm}$  ) で精製し、0.8 mg ( 3 . 2 % ) の ( 4 , 6 - ジブロモ - 5 - [ 3 - イソプロピル - 4 - ( 5 - チオフェン - 3 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - イル - メトキシ ) フェノキシ ] インダン - 1 - イル ) 酢酸を得た。LC - MS (ES) m / z 647 (M - 1)。

30

#### < 実施例 9 >

##### 【 0 0 7 0 】

{ 5 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 6 - フェニルアミノ [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 2 - イルメトキシ ) - 3 - イソプロピルフェノキシ ] - 4 , 6 - ジブロモインダン - 1 - イル } 酢酸

40

実施例 8 に記載されるとおりの手順を用いて、6 - クロロメチル - N - フェニル [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 2 、 4 - ジアミン ( 1 9 mg 、 0 . 0 8 0 mmol ) を [ 4 , 6 - ジブロモ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 4 - ヒドロキシフェノキシ ) インダン - 1 - イル ] 酢酸エチル ( 2 0 mg 、 0 . 0 3 9 mmol ) とカップリングさせ、引き続き脱保護した。これにより、13 mg ( 5 0 % ) の { 5 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 6 - フェニルアミノ [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 2 - イルメトキシ ) - 3 - イソプロピルフェノキシ ] - 4 , 6 - ジブロモインダン - 1 - イル } 酢酸を得た。LC - MS (ES) m / z 682 (M - 1

50

）。

< 実施例 10 >

【 0 0 7 1 】

{ 4 , 6 - ジブロモ - 5 - [ 3 - イソプロピル - 4 - ( 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イルメトキシ ) フェノキシ ] インダン - 1 - イル } 酢酸

[ 4 , 6 - ジブロモ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 4 - ヒドロキシフェノキシ ) インダン - 1 - イル ] 酢酸エチル ( 2 0 m g 、 0 . 0 3 9 m m o l ) 、炭酸カリウム ( 2 0 m g 、 0 . 1 4 m m o l ) 、およびアセトニトリル ( 0 . 7 5 m L ) の混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。4 - クロロメチル - 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール ( 1 6 m g 、 0 . 0 8 0 m m o l ) およびアセトニトリル ( 0 . 2 5 m L ) 中触媒量のヨウ化カリウムを加え、そして反応混合物を室温で 6 0 時間攪拌した。反応混合物をショートカラム ( S P E - シリカ、1 g / 6 m L 、 n - ヘプタン / 酢酸エチル 6 5 : 3 5 ) で精製し、得られる濾液を濃縮して得られる残渣を、テトラヒドロフラン ( 0 . 5 0 m L ) および水酸化リチウム ( 0 . 5 m L 、 1 N ) とともに、室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を S C X - カラム ( 強陽イオン交換体 : ベンゼンスルホン酸シラン、1 g / 3 m L 、溶出剤としてメタノール ) に通して濾過し、そして濾液を濃縮した。残渣を h p l c ( Z o r B a x S B C 8 、アセトニトリル / 水 / ギ酸、1 5 分間で 5 : 9 5 : 0 . 1 から開始して 1 0 0 : 0 : 0 . 1 で終了する勾配溶出、 $\lambda = 2 5 4 \text{ nm}$  ) で精製し、1 8 m g ( 7 0 % ) の ( 4 , 6 - ジブロモ - 5 - [ 3 - イソプロピル - 4 - ( 5 - チオフェン - 3 - イル - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - イル - メトキシ ) フェノキシ ] - インダン - 1 - イル } 酢酸を得た。LC - MS ( E S ) m / z 6 5 4 ( M - 1 ) 。

< 実施例 11 >

【 0 0 7 2 】

{ 4 , 6 - ジブロモ - 5 - [ 4 - ( 3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イルメトキシ ) - 3 - イソプロピルフェノキシ ] インダン - 1 - イル } 酢酸

実施例 10 に記載されるとおりの手順を用いて、4 - クロロメチル - 3 , 5 - ジメチルイソキサゾール ( 1 2 m g 、 0 . 0 8 0 m m o l ) を [ 4 , 6 - ジブロモ - 5 - ( 3 - イソプロピル - 4 - ヒドロキシフェノキシ ) インダン - 1 - イル ] 酢酸エチル ( 2 0 m g 、 0 . 0 3 9 m m o l ) とカップリングさせ、引き続き脱保護した。これにより、1 4 m g ( 6 0 % ) の { 5 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 6 - フェニルアミノ [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 2 - イルメトキシ ) - 3 - イソプロピルフェノキシ ] - 4 , 6 - ジブロモインダン - 1 - イル } 酢酸を得た。LC - MS ( E S ) m / z 5 9 2 ( M - 1 ) 。

【 0 0 7 3 】

本発明の化合物は、1 0 0 ~ 5 0 0 n M の範囲で T h R 受容体への結合親和性を示す。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 03/01304

IPC 7	C07C59/215	C07D261/06	C07D213/04	C07D209/04	C07D271/06
	C07D251/12	C07D413/02	C07D263/30	A61K31/085	A61K31/33
	A61K51/00	A61P5/14	A61P9/06	A61P17/00	

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

### C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 02 092550 A (GORDON SANDRA ; BRANDT PETER (SE); EDVINSSON KARIN (SE); ERICSSON T) 21 November 2002 (2002-11-21) the whole document ---	1-24
A	WO 00 39077 A (GARG NEERAJ ; LI YI LIN (SE); KAROBIO AB (SE); KOEHLER KONRAD (SE);) 6 July 2000 (2000-07-06) the whole document ---	1-24
A	WO 99 00353 A (HEDFORS ASA ; LI YI LIN (SE); KAROBIO AB (SE); LIU YE (SE); MALM JO) 7 January 1999 (1999-01-07) the whole document ---	1-24
	---	
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

<sup>a</sup> 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 document 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

\* 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

☒ 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

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

28 May 2003

Date of mailing of the International search report

08. 07 2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer \_\_\_\_\_

GERD STRANDELL /EÖ

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/01304

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 98256 A (GARG NEERAJ ;YI LIN LI (SE); KAROBIO AB (SE); LITTEN CHRIS (SE); M) 27 December 2001 (2001-12-27) the whole document ---	1-24
A	WO 01 60784 A (BRISTOL MYERS SQUIBB CO ;RYONO DENNIS E (US); ZHANG MINSHENG (US);) 23 August 2001 (2001-08-23) the whole document ---	1-24
A	WO 01 36365 A (APELQVIST THERESA ;GORDON SANDRA (SE); HEDFORS ASA (SE); BRANDT PE) 25 May 2001 (2001-05-25) the whole document -----	1-24

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP 03/01304

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

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

1. ☒ Claims Nos.: 10-16, 24  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☒ Claims Nos.: 10, 17 all in part  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

**Remark on Protest**

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

International Application No. PCT/EP 03/01304

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

Continuation of Box I.1

Claims Nos.: 10-16,24

Claims 10-16 and 24 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy or diagnostic methods practised on the human or animal body (Rule 39.1(iv)). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds or compositions. These alleged effects must be well defined diseases or conditions.

-----

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 10,17 all in part

The expressions "a disease which is dependent on the expression of a T 3 regulated gene or associated with metabolic dysfunction" and "a disease or disorder which is dependent on the expression of a T 3 regulated gene" in claims 10 and 17 may relate to a number of different disorders and conditions, which can not be clearly defined by these expressions. Thus, the search has mainly been restricted to the diseases mentioned in claims 11-16 and 18-23, respectively.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/01304

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02092550	A	21-11-2002	WO 02092550 A1	21-11-2002
WO 0039077	A	06-07-2000	AU 1885500 A	31-07-2000
			BR 9916851 A	16-10-2001
			CA 2356319 A1	06-07-2000
			CN 1337953 T	27-02-2002
			CZ 20012204 A3	14-11-2001
			EP 1144370 A2	17-10-2001
			HU 0104666 A2	28-03-2002
			WO 0039077 A2	06-07-2000
			JP 2002533432 T	08-10-2002
			NO 20012931 A	21-08-2001
			TR 200101834 T2	21-12-2001
WO 9900353	A	07-01-1999	AU 735525 B2	12-07-2001
			AU 8440598 A	19-01-1999
			WO 9900353 A1	07-01-1999
			EP 1000008 A1	17-05-2000
			JP 2002513422 T	08-05-2002
			US 6465687 B1	15-10-2002
WO 0198256	A	27-12-2001	AU 7248401 A	02-01-2002
			WO 0198256 A1	27-12-2001
			EP 1296936 A1	02-04-2003
WO 0160784	A	23-08-2001	AU 3092901 A	27-08-2001
			CA 2400486 A1	23-08-2001
			EP 1257526 A1	20-11-2002
			NO 20023895 A	16-10-2002
			WO 0160784 A1	23-08-2001
WO 0136365	A	25-05-2001	AU 2666901 A	30-05-2001
			WO 0136365 A2	25-05-2001



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4402	A 6 1 K 31/4402	4 H 0 0 6
A 6 1 K 31/53	A 6 1 K 31/53	
A 6 1 K 31/59	A 6 1 K 31/59	
A 6 1 P 1/16	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 3/00	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 5/14	A 6 1 P 5/14	
A 6 1 P 5/16	A 6 1 P 5/16	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/04	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/06	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/02	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/14	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 25/32	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 31/14	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 0 5
C 0 7 C 65/26	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 213/30	A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 0 7 D 251/18	C 0 7 C 65/26	
C 0 7 D 261/08	C 0 7 D 213/30	
C 0 7 D 263/32	C 0 7 D 251/18	D
C 0 7 D 271/06	C 0 7 D 261/08	
C 0 7 D 413/04	C 0 7 D 263/32	
	C 0 7 D 271/06	
	C 0 7 D 413/04	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN, GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC, EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,M X,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ラヒミ - グハディム, マフムド

スウェーデン ストックホルム エス - 1 1 7 6 9 5 トラップル グロンダルスバ 1 7 0

(72)発明者 ガルグ, ニーラジ

スウェーデン ツンバ エス - 1 4 7 5 2 バルクバゲン 1 5

(72)発明者 マルム, ジョアン

スウェーデン トラングスンド エス - 1 4 2 6 6 ブリドゲバゲン 9 ビー

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA06 BA16 BB04 BB08 CA01 DA01  
 4C056 AA01 AB01 AB02 AC01 AC02 AC05 AD01 AE03 BA03 BA08  
 BB01 BC01 FA04 FA11 FB01 FC01  
 4C063 AA01 BB01 CC92 DD58 EE01  
 4C086 AA01 AA03 BC17 BC64 BC67 BC69 BC71 GA04 GA09 MA01  
 MA02 MA04 MA05 NA14 ZA12 ZA36 ZA72 ZA75 ZA89 ZA92  
 ZB07 ZB21 ZB33 ZC06 ZC21 ZC23 ZC39 ZC41 ZC52 ZC75  
 ZC78

4C206	AA01	AA03	DA22	KA04	MA01	MA02	MA04	MA05	NA14	ZA12
	ZA36	ZA72	ZA75	ZA89	ZA92	ZB07	ZB21	ZB33	ZC06	ZC21
	ZC23	ZC39	ZC41	ZC52	ZC75	ZC78				
4H006	AA01	AA03	AB20	AB23	AB26	AB27	BJ50	BM30	BM72	BM73
	BP30	BP60	BS10							