

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B1)

(11) 特許番号

特許第3836498号  
(P3836498)

(45) 発行日 平成18年10月25日(2006.10.25)

(24) 登録日 平成18年8月4日(2006.8.4)

(51) Int.Cl.

F I

**C O 7 C 235/20 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/192 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/554 (2006.01)**  
**A 6 1 K 45/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 3/06 (2006.01)**

C O 7 C 235/20 Z  
A 6 1 K 31/192  
A 6 1 K 31/554  
A 6 1 K 45/00  
A 6 1 P 3/06

請求項の数 9 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-517040 (P2006-517040)  
(86) (22) 出願日 平成16年6月16日(2004.6.16)  
(86) 国際出願番号 PCT/SE2004/000965  
(87) 国際公開番号 W02004/110985  
(87) 国際公開日 平成16年12月23日(2004.12.23)  
審査請求日 平成18年3月28日(2006.3.28)  
(31) 優先権主張番号 0314136.3  
(32) 優先日 平成15年6月18日(2003.6.18)  
(33) 優先権主張国 英国(GB)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 300022641  
アストラゼネカ アクチボラグ  
スウェーデン国 1 5 1 8 5 セーデル  
テルイエ (無番地)  
(74) 代理人 100089705  
弁理士 社本 一夫  
(74) 代理人 100140109  
弁理士 小野 新次郎  
(74) 代理人 100075270  
弁理士 小林 泰  
(74) 代理人 100080137  
弁理士 千葉 昭男  
(74) 代理人 100096013  
弁理士 富田 博行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬として有用なカルボン酸誘導体の塩類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-[ヘキシル(2-フェニルエチル)-アミノ]-2-オキシエトキシ}フェニル)プロパン酸のカルシウム塩またはマグネシウム塩。

【請求項 2】

(2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-[ヘキシル(2-フェニルエチル)アミノ]-2-オキシエトキシ}フェニル)プロパン酸のカルシウム塩。

【請求項 3】

溶媒和物、水和物、混合溶媒和物/水和物、非溶媒和物または非水和物であってもよい、請求項 1 または 2 に記載の塩。

【請求項 4】

結晶性または部分結晶性の形態である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の塩。

【請求項 5】

医薬的に不活性な対イオンを含む混合塩の形である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の塩。

【請求項 6】

医薬的に不活性な対イオンが[CaCl]<sup>+</sup>である、請求項 2 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の塩。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の塩を医薬的に許容できる佐剤、希釈剤および/ま

たはキャリアーとの混合物として含む、医薬配合物。

【請求項 8】

インスリン抵抗性関連または非関連の脂質障害（異脂肪血症）を処置するための医薬の製造における、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の塩の使用。

【請求項 9】

請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の塩を、高血圧症、高脂血症、異脂肪血症、糖尿病および肥満症などアテローム硬化症の発症および進行に関連する障害の処置に有用な他の療法薬と組み合わせた、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

10

【0001】

発明の分野

本発明は、(2S)-3-(4-{2-[アミノ]-2-オキシエトキシ}フェニル)-2-エトキシプロパン酸誘導体の特定の新規な塩類、それらの化合物を製造する方法、インスリン抵抗性関連または非関連の脂質障害（異脂肪血症）および他のメタボリックシンドローム（代謝症候群）発現を含めた臨床状態の処置におけるそれらの使用、療法におけるそれらの使用方法、ならびにそれらを含む医薬組成物に関する。

【0002】

発明の背景

2 型糖尿病を含めたメタボリックシンドロームとは、下記を含む一群の症状発現を表わす：高インスリン血症を伴うインスリン抵抗性、場合により 2 型糖尿病、動脈性高血圧症、中心性（内臓性）肥満症、異脂肪血症（一般に VLDL（超低密度リポタンパク質）濃度上昇、緻密な LDL 小粒子、および HDL（高密度リポタンパク質）濃度低下を特色とするリポタンパク質濃度異常ならびにフィブリン溶解の低下としてみられる）。

20

【0003】

最近の疫学研究で、インスリン抵抗性をもつ個体は、特に心筋梗塞および発作を伴う心血管疾患の罹患およびそれによる死亡のリスクが大幅に増大することが証明された。2 型糖尿病の場合、アテローム硬化症関連状態が死亡全体の原因の 80% に及ぶ。

【0004】

臨床医療において、メタボリックシンドロームを伴う患者のインスリン感受性を高め、これによりアテローム硬化症の進行促進の原因と考えられる異脂肪血症を補正する必要性が認識されている。しかし現在は、十分に確定した薬物療法指標をもつ全般的に受け入れられる診断法がない。

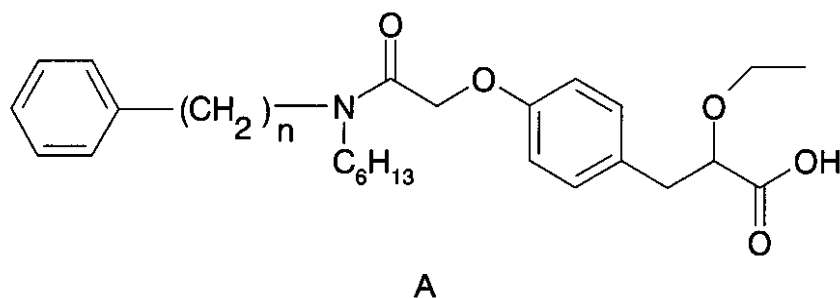
30

【0005】

出願中の PCT 出願 No. PCT/GB02/05743 に、式 A の化合物：

【0006】

【化 1】



40

【0007】

（n は、1 または 2 である）ならびにその医薬的に許容できる塩類、溶媒和物、結晶性形態およびプロドラッグはきわめて有効な PPAR 調節薬であることが開示されている。PPAR は、短かいペルオキシソーム増殖剤応答性受容体である（PPAR の概説については、T. M. Wi

50

Ilson et al, J Med Chem 2000, Vol 43, 527を参照)。これらの化合物は、インスリン抵抗性関連の状態を処置するのに有効である。式Aの化合物の医薬的に許容できる具体的な塩類は、PCT/GB02/05743に開示されていない。さらに、式Aの化合物の結晶性形態および特にその塩類をどのようにして製造できるかに関しては、情報が提示されていない。nが2である化合物は、この出願では遊離酸として製造されている。しかしこの化合物はシロップであり、医薬配合物中に使用するのには適さない。したがって、医薬配合物中に使用するのに適した物理的および化学的特性をもつ、この化合物の誘導体が求められている。多様な異なる対イオンを含む塩類を製造する試みがなされた。しかし大部分は以下のいずれかの理由で不満足であった。すなわち固体状態の塩を形成できず、あるいは形成されたとしてもその塩は低いガラス転移温度をもち、非晶質であった。

10

#### 【0008】

薬物組成物を配合する際には、その薬物が取り扱いおよび加工しやすい形態であることが重要である。これは、商業的に利用できる製造方法を得るという観点からだけでなく、有効化合物を含む医薬配合物をその後調製するという観点からも重要である。

#### 【0009】

さらに、薬物組成物を調製する際には、患者に投与した後、信頼できる再現性のある一定の薬物血漿濃度プロファイルが得られることが重要である。

有効成分の化学的安定性、固態安定性、および”貯蔵寿命”も、きわめて重要な要素である。薬物、およびそれを含有する組成物は、好ましくはかなりの期間にわたって、有効成分の物理化学的特性（たとえばその化学組成、密度、吸湿性および溶解度）が有意に変化することなく効率的に貯蔵できなければならない。

20

#### 【0010】

さらに、可能な限り化学的に純粋な形の薬物を提供しうること重要である。

一般に、安定な形、たとえば安定な結晶性形態で容易に薬物を得ることができれば、取り扱いやすさ、適切な医薬配合物の調製しやすさ、およびより信頼性の高い溶解度プロファイルに関して有利なことは、当業者には自明であろう。

#### 【0011】

##### 発明の記述

本発明は、(2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-[ヘキシル(2-フェニルエチル)アミノ]-2-オキシエトキシ}フェニル)プロパン酸のカルシウム塩またはマグネシウム塩を提供する。

30

#### 【0012】

本発明者らは、特定の本発明化合物が結晶性形態で製造できる利点をもつことを見いだした。

本発明の他の態様によれば、実質的に結晶性形態の本発明化合物が提供される。

#### 【0013】

本発明化合物を80%を超える結晶性形態で製造できることが見いだされたが、”実質的に結晶性”には、20%を超える、好ましくは30%を超える、より好ましくは40%（たとえば50、60、70、80または90%）を超える結晶性が含まれる。

#### 【0014】

本発明の他の態様によれば、部分的に結晶性形態の本発明化合物も提供される。”部分的に結晶性”には、5%または5~20%結晶性が含まれる。

40

結晶化度(%)は、当業者がX線粉末回折(XRPD)により測定することができる。他の方法、たとえば固体NMR、FT-IR、ラマン分光法、示差走査熱量測定(DSC)および微量熱量測定も使用できる。

#### 【0015】

本発明化合物、特に結晶性の本発明化合物は、PCT/GB02/05743に開示された化合物と比較して改善された安定性をもつことができる。

本明細書に定める用語”安定性”には、化学的安定性および固態安定性が含まれる。

#### 【0016】

”化学的安定性”には、本発明化合物を単離した形で、またはそれを医薬的に許容でき

50

るキャリアー、希釈剤もしくは佐剤と混合した配合物の形で（たとえば、錠剤、カプセル剤などの経口剤形で）、普通の貯蔵条件下に、有意程度の化学的劣化または分解なしに貯蔵できることが含まれる。

【0017】

“固態安定性”には、本発明化合物を単離した固体の形態で、またはそれを医薬的に許容できるキャリアー、希釈剤もしくは佐剤と混合した固体配合物の形で（たとえば、錠剤、カプセル剤などの経口剤形で）、普通の貯蔵条件下に、有意程度の固態変換（たとえば結晶化、再結晶、固態相転移、水和、脱水、溶媒和または脱溶媒和）なしに貯蔵できることが含まれる。

【0018】

“普通の貯蔵条件”の例には、長期間（すなわち6カ月以上）の、 $-80 \sim +50$ （好ましくは $0 \sim 40$ 、より好ましくは室温、たとえば $15 \sim 30$ ）の温度、および $0.1 \sim 2$ バール（好ましくは大気圧）の圧力、 $5 \sim 95\%$ （好ましくは $10 \sim 60\%$ ）の相対湿度、および/または460ルクスのUV/可視光線への露光が含まれる。そのような条件下で本発明化合物の化学的劣化/分解、または固態変換は、15%未満、より好ましくは10%未満、特に5%未満であることが認められる。前記の温度、圧力および相対湿度の上限および下限は普通の貯蔵条件の極限であって、普通の貯蔵中にこれらの極限の特定の組み合わせ（たとえば $50$ の温度と $0.1$ バールの圧力）を受けないであろうということは当業者に自明であろう。

【0019】

本発明化合物の塩類は、溶媒系の存在下でも不存在下でも結晶化させることができる（たとえば、結晶化を熔融物から超臨界条件下で行うか、または昇華により達成することができる）。しかし、適切な溶媒系から結晶化を行う方が好ましい。

【0020】

本発明の他の態様によれば、本発明化合物を適切な溶媒系から結晶化することを含む、本発明の結晶性化合物の製造方法が提供される。

結晶化温度および結晶化時間は、結晶化すべき塩、溶液中のその塩の濃度、および使用する溶媒系に依存する。

【0021】

結晶化は標準法により、たとえば本発明の適切な結晶性化合物の結晶を播種して、または播種せずに、開始および/または実施することもできる。

本発明化合物の種々の結晶性形態は、たとえば後記のように、X線粉末回折（XRPD）法を用いて容易に解明できる。

【0022】

他の結晶性形態が存在しない特定の結晶性形態を確実に製造するために、他の結晶性形態の核および/または種晶が実質的に全く存在しない状態で、目的とする結晶性形態の核および/または種晶を播種することにより結晶化を行うことが好ましい。適切な化合物の種晶は、たとえば適切な塩の溶液の一部から溶媒を徐々に蒸発させることにより作製できる。

【0023】

本発明化合物は、当業者に周知の方法、たとえばデカンテーション、濾過または遠心分離により単離できる。

本発明化合物は、標準法により乾燥させることができる。

【0024】

当業者に周知の方法により、さらに本発明化合物の精製を行うことができる。たとえば適切な溶媒系からの再結晶により、不純物を除去することができる。再結晶に適切な温度および時間は、溶液中のその塩の濃度、および使用する溶媒系に依存する。

【0025】

本発明化合物を本明細書の記載に従って結晶化または再結晶すると、得られる塩は前記のように改善された化学的安定性および/または固態安定性をもつ形態をとることができる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 2 6 】

本発明化合物は、当技術分野で既知の化合物よりも、有効であり、毒性が低く、作用時間が長く、広い範囲の有効性をもち、強力であり、生じる副作用が低く、容易に吸収され、および/または良好な薬物動態プロファイル（たとえばより高い経口 - 生物学的利用能および/またはより短かいクリアランス）をもち、および/または他の有用な薬理学的、物理的もしくは化学的特性をもつという利点を備えている。本発明化合物は、当技術分野で既知の化合物より低い頻度で投与できるという他の利点をもつことができる。

## 【 0 0 2 7 】

本発明化合物は、改善された取扱いやすさを備えた形態であるという利点をもつこともできる。さらに本発明化合物は、改善された化学的安定性および/または固態安定性（たとえばより低い吸湿性によるものを含む）をもつ形態で製造できるという利点を備えている。したがってそのような本発明は、長期間にわたる貯蔵に際して安定であろう。

## 【 0 0 2 8 】

他の態様において本発明は、塩基：遊離酸の適切な化学量論的比率が0.25:1.5～3.0:1、たとえば0.45:1.25～1.25:1、0.50:1～1:1である本発明の塩類を提供する。

本発明化合物は、良好な収率で、高純度で、速やかに、簡便に、かつ低コストで結晶化できるという利点をもつこともできる。

## 【 0 0 2 9 】

本発明化合物は医薬としての有効性をもつ。特に、本発明化合物は有効性の高いPPAR アゴニストである。さらに、本発明化合物はPPAR のアゴニストでもある。本明細書中で用いる用語アゴニストには、部分アゴニストが含まれる。

## 【 0 0 3 0 】

本発明化合物は、混合塩、たとえば(2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-[ヘキシル(2-フェニルエチル)アミノ]}-2-オキシエトキシ}フェニル)プロパン酸塩化カルシウム・2水和物の形であってもよい。本発明の特定の結晶性化合物が溶媒和形、たとえば水和形でも、非溶媒和形でも存在しうることは理解されるであろう。本発明はそのような溶媒和形をすべて含むと理解すべきである。

## 【 0 0 3 1 】

本発明の具体的な化合物は下記のものである：

(2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-[ヘキシル(2-フェニルエチル)アミノ]}-2-オキシエトキシ}フェニル)プロパン酸マグネシウム塩；および

(2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-[ヘキシル(2-フェニルエチル)アミノ]}-2-オキシエトキシ}フェニル)プロパン酸塩化カルシウム・2水和物。

## 【 0 0 3 2 】

本発明は、下記の態様をも提供する：

31.1、10.5、7.7および4.63 にd-値をもつピークを特色とするX線粉末回折パターンを特徴とする(2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-[ヘキシル(2-フェニルエチル)アミノ]}-2-オキシエトキシ}フェニル)プロパン酸のカルシウム塩；

実質的に図Aに示すXRPDパターンをもつ(2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-[ヘキシル(2-フェニルエチル)アミノ]}-2-オキシエトキシ}フェニル)プロパン酸のカルシウム塩；

30.5および10.2 にd-値をもつピークを特色とするX線粉末回折パターンを特徴とする(2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-[ヘキシル(2-フェニルエチル)アミノ]}-2-オキシエトキシ}フェニル)プロパン酸のマグネシウム塩；

実質的に図Bに示すXRPDパターンをもつ(2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-[ヘキシル(2-フェニルエチル)アミノ]}-2-オキシエトキシ}フェニル)プロパン酸Aのマグネシウム塩。

## 【 0 0 3 3 】

製造方法

本発明化合物は、(2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-[ヘキシル(2-フェニルエチル)アミノ]}-2-オキシエトキシ}フェニル)プロパン酸と水酸化ナトリウムを不活性溶媒中において0～100の温度で反応させ、次いで水、続いて水溶性のカルシウム塩またはマグネシウム塩、た

10

20

30

40

50

例えば塩化カルシウムもしくは塩化マグネシウムまたは酢酸マグネシウムを添加し、固体塩を単離することにより製造できる。本発明の塩は、反応溶液を冷却し、所望により目的生成物を溶液に播種し、および/または溶液を濃縮することによって単離できる。所望により、不活性溶媒中の生成物溶液に反溶媒 ( a n t i s o l v e n t ) を添加することにより生成物を単離できる。適切な溶媒には、イソプロパノール、エタノールまたは酢酸イソプロピルが含まれる。適切な反溶媒には、イソオクタンおよびジイソプロピルエーテルが含まれる。当業者に既知の方法、たとえば濾過または遠心分離により固体を採集できる。

#### 【 0 0 3 4 】

他の態様において本発明は、(2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-[ヘキシル(2-フェニルエチル)アミノ]-2-オキソエトキシ}フェニル)プロパン酸と水酸化ナトリウムを反応させて不活性溶媒中の溶液を調製し、塩化カルシウムを添加し、次いで生成物を単離することにより得ることができる化合物を提供する。

#### 【 0 0 3 5 】

##### 医薬製剤

本発明化合物は、普通は経口、非経口、静脈内、筋肉内、皮下、または他の注入法、口腔、直腸、膣、経皮および/または鼻腔経路で、および/または吸入により、医薬的に許容できる剤形の医薬製剤の形で投与されるであろう。処置される障害および患者ならびに投与経路に応じて、本発明組成物を多様な用量で投与できる。

#### 【 0 0 3 6 】

ヒトの療法処置における本発明化合物の適切な1日量は、0.0001~100 mg/kg体重、好ましくは0.001~10 mg/kg体重である。

経口配合物、特に錠剤またはカプセル剤が好ましく、当業者に既知の方法で、0.5~500 mg、たとえば1mg、3mg、5mg、10mg、25mg、50mg、100mgおよび250mgの有効化合物量が得られるようにそれらを配合することができる。

#### 【 0 0 3 7 】

したがって本発明の他の態様によれば、本発明化合物を医薬的に許容できる佐剤、希釈剤および/またはキャリアーとの混合物として含む医薬配合物が提供される。

##### 薬理学的特性

本発明化合物は、遺伝性または誘発性のインスリン感受性低下に関連する臨床状態ならびに関連の代謝障害(メタボリックシンドロームとしても知られる)の予防および/または治療に有用である。これらの臨床状態には、特徴的にインスリン抵抗性を伴って発症する全身性肥満症、腹部肥満症、動脈性高血圧症、高インスリン血症、高血糖症、2型糖尿病および異脂肪血症が含まれるが、これらに限定されない。アテローム形成性リポタンパク質プロファイルとしても知られるこの異脂肪血症は、非エステル化脂肪酸の中等度の増加、超低密度リポタンパク質(VLDL)トリグリセリドに富む粒子の増加、アポB濃度の上昇、アポAI粒子濃度低下に関連する高密度リポタンパク質(HDL)濃度の低下、および緻密な低密度リポタンパク質(LDL)小粒子の存在下でのアポB濃度の上昇、表現型B、を特色とする。

#### 【 0 0 3 8 】

本発明化合物は、複合型もしくは混合型の高脂血症、またはさまざまな程度の高トリグリセリド血症、および食後の異脂肪血症(他のメタボリックシンドローム発現を伴うもの、または伴わないもの)を伴う患者の処置に有用であると期待される。

#### 【 0 0 3 9 】

本発明化合物による処置は、本発明化合物の抗異脂肪血症特性および抗炎症特性により、アテローム硬化症に関連する心血管疾患の罹患率および死亡率を低下させると期待される。心血管疾患症状にはさまざまな内臓の大血管障害が含まれ、これらは心筋梗塞、うっ血性心不全、脳血管疾患、および下肢の末梢動脈不全の原因となる。本発明化合物は、それらのインスリン増感効果のため、メタボリックシンドロームおよび妊娠糖尿病から2型糖尿病を発症するのを阻止または遅延させることも期待される。したがって、糖尿病にお

10

20

30

40

50

ける慢性高血糖症に関連する長期合併症の発症、たとえば腎疾患、網膜損傷、および下肢の末梢血管疾患の原因となる微小血管障害の発症が遅延すると期待される。さらに本発明化合物は、心血管系以外のインスリン抵抗性関連または非関連の多様な状態、たとえば下記の処置に有用となりうる：多嚢胞卵巣症候群、肥満症、癌、ならびに炎症性疾患状態：神経変性障害、たとえば軽度の認知障害、アルツハイマー病、パーキンソン病および多発硬化症を含む。

#### 【0040】

本発明化合物は、2型糖尿病を伴う患者の血糖値の制御に有用であると期待される。

本発明は、異脂肪血症、インスリン抵抗性症候群および/または代謝障害（前記に定めたもの）を治療または予防する方法であって、その必要がある哺乳動物（特にヒト）に本発明化合物を投与することを含む方法を提供する。

10

#### 【0041】

本発明は、2型糖尿病を治療または予防する方法であって、その必要がある哺乳動物（特にヒト）に、有効量の本発明化合物を投与することを含む方法を提供する。

さらに他の態様において本発明は、医薬としての本発明化合物の使用を提供する。

#### 【0042】

さらに他の態様において本発明は、インスリン抵抗性および/または代謝障害を処置するための医薬の製造における本発明化合物の使用を提供する。

#### 併用療法

本発明化合物は、アテローム硬化症の発症および進行に関連する障害、たとえば高血圧症、高脂血症、異脂肪血症、糖尿病および肥満症の処置に有用な他の療法薬と併用できる。本発明化合物は、LDL：HDLの比率を低下させる他の療法薬、またはLDL-コレステロールの循環濃度を低下させる薬剤と併用できる。糖尿病を伴う患者の場合、本発明化合物は微小血管障害に関連する合併症の処置に用いられる療法薬とも併用できる。

20

#### 【0043】

本発明化合物は、メタボリックシンドロームまたは2型糖尿病およびその関連合併症の処置のための他の療法薬と併用でき、これらには下記のものが含まれる：ビッグアニド系薬物、たとえばメトホルミン（metformin）、フェンホルミン（phenformin）およびブホルミン（buformin）、インスリン（合成インスリン類似体アミリン（amylin）を含む）ならびに経口抗高血糖症薬（これらは食後グルコース調節薬とアルファ-グルコシダーゼ阻害薬に分類される）。アルファ-グルコシダーゼ阻害薬の例は、アカロボース（acarbose）またはボグリボース（voglibose）またはミグリトール（miglitol）である。食後グルコース調節薬の例は、レパグリニド（repaglinide）またはナテグリニド（nateglinide）である。

30

#### 【0044】

本発明の他の態様においては、式Iの化合物またはその医薬的に許容できる塩をPPAR調節薬と併用投与できる。PPAR調節薬にはPPARアルファおよび/またはガンマおよび/またはデルタアゴニスト、あるいはその医薬的に許容できる塩類、溶媒和物、塩類の溶媒和物、またはプロドラッグが含まれるが、これらに限定されない。適切なPPARアルファおよび/またはガンマアゴニスト、あるいはその医薬的に許容できる塩類、溶媒和物、塩類の溶媒和物、またはプロドラッグは、当技術分野で周知である。これらには下記に記載される化合物が含まれる：WO 01/12187、WO 01/12612、WO 99/62870、WO 99/62872、WO 99/62871、WO 98/57941、WO 01/40170、WO 04/000790、WO 04/000295、WO 04/000294 WO 03/051822、WO 03/051821、WO 02/096863、WO 03/051826、WO 02/085844、WO 01/040172、J Med Chem, 1996, 39, 665, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 10 (5), 623-634（特に634頁に挙げられた特許出願に記載される化合物）およびJ Med Chem, 2000, 43, 527；これらすべてを本明細書に援用する。PPARアルファおよび/またはガンマおよび/またはデルタアゴニストは、特に下記のものを表わす：ムラグリタザール（muraglitazar）（BMS 298585）、リボグリタゾン（rivoglitazone）（CS-011）、ネトグリタゾン（netoglitazone）（MCC-555）、バラグリタゾン（balaglitazone）（DRF-2593、NN-2344）、クロフィブラ

40

50

ート (clofibrate)、フェノフィブラート (fenofibrate)、ベザフィブラート (bezafibrate)、ゲムフィブロジル (gemfibrozil)、シプロフィブラート (ciprofibrate)、ピオグリタゾン (pioglitazone)、ロシグリタゾン (rosiglitazone)、AVE-0847、AVE-8134、CLX-0921、DRF-10945、DRF-4832、LY-518674、LY-818、LY-929、641597、GW-590735、GW-677954、GW-501516、MBX-102、ONO-5129、KRP-101、R-483 (BM131258)、TAK-559またはTAK-654。PPARアルファおよび/またはガンマおよび/またはデルタアゴニストは、特にテサグリタザール (tesaglitazar) ((S)-2-エトキシ-3-[4-(2-{4-メタンスルホニル-オキシフェニル}エトキシ)フェニル]プロパン酸) およびその医薬的に許容できる塩類を表わす。

#### 【0045】

さらに本発明化合物は、たとえば下記のスルホニル尿素と併用できる：グリメピリド (glimepiride)、グリベンクラミド (glibenclamide) (グリブリド (glyburide))、グリクラジド (gliclazide)、グリピジド (glipizide)、グリキドン (gliquidone)、クロロプロバミド (chloropropamide)、トルブタミド (tolbutamide)、アセトヘキサミド (acetohexamide)、グリコピラミド (glycopyramide)、カルブタミド (carbutamide)、グリボヌリド (glibonuride)、グリソキセピド (glisoxepid)、グリブチアゾール (glybuthiazole)、グリブゾール (glibuzole)、グリヘキサミド (glyhexamide)、グリミジン (glymidine)、グリピナミド (glypinamide)、フェンブタミド (phenbutamide)、トルシラミド (tolcylamide) およびトラザミド (tolazamide)。好ましくは、スルホニル尿素はグリメピリドまたはグリベンクラミド (グリブリド) である。より好ましくは、スルホニル尿素はグリメピリドである。本発明には、本発明化合物をこの併用セクションに記載した既存の療法薬 1 種類または 2 種類以上と組み合わせて投与することが含まれる。

2 型糖尿病およびその関連合併症の処置のための他の既存療法薬の用量は、当技術分野で既知であり、規制当局、たとえばFDAが使用許可し、FDAが公開したオレンジブック (Orange Book) にある量である。あるいは併用から得られる益の結果として、より少量を使用できる。本発明には、コレステロール低下薬と併用する本発明化合物も含まれる。本明細書中で述べるコレステロール低下薬にはHMG-CoAレダクターゼ (3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素Aレダクターゼ) の阻害薬が含まれるが、これらに限定されない。適切なHMG-CoAレダクターゼ阻害薬は、下記よりなる群から選択されるスタチン類である：アトルバスタチン (atorvastatin)、ベルバスタチン (bervastatin)、セリバスタチン (cerivastatin)、ダルバスタチン (dalvastatin)、フルバスタチン (fluvastatin)、イタバスタチン (itavastatin)、ロバスタチン (lovastatin)、メバスタチン (mevastatin)、ニコスタチン (nicostatin)、ニバスタチン (nivastatin)、プラバスタチン (pravastatin) およびシンバスタチン (simvastatin)、あるいはその医薬的に許容できる塩、特にナトリウム塩もしくはカルシウム塩、またはその溶媒和物、または塩類の溶媒和物。特に、スタチン類はアトルバスタチン、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物、塩類の溶媒和物もしくはプロドラッグである。さらに、スタチン類は特にアトルバスタチンカルシウム塩である。しかし、特に好ましいスタチン類は化学名(E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-[メチル(メチルスルホニル)-アミノ]-ピリミジン-5-イル](3R,5S)-3,5-ジヒドロキシヘプタ-6-エン酸 [(E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-[N-メチル-N-(メチルスルホニル)-アミノ]ピリミジン-5-イル](3R,5S)-3,5-ジヒドロキシヘプタ-6-エン酸としても知られる]、あるいはその医薬的に許容できる塩もしくは溶媒和物、または塩類の溶媒和物である。化合物(E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-[メチル(メチルスルホニル)-アミノ]-ピリミジン-5-イル](3R,5S)-3,5-ジヒドロキシヘプタ-6-エン酸、ならびにそのカルシウム塩およびナトリウム塩は、欧州特許出願公開No. EP-A-0521471、およびBioorganic and Medicinal Chemistry, (1997), 5(2), 437-444に開示されている。この後者のスタチンは現在その一般名ロスバスタチン (rosuvastatin) で知られている。

#### 【0046】

本発明において、用語 "コレステロール低下薬" には、活性または不活性にかかわらず

10

20

30

40

50



、HMG-CoAレダクターゼ阻害薬の化学修飾体、たとえばエステル、プロドラッグおよび代謝産物も含まれる。

【 0 0 4 7 】

本発明には、胆汁酸封鎖薬、たとえばコレステポール (colestipol) またはコレスチラミン (cholestyramine) またはコレスタゲル (cholestagel) と併用する本発明化合物も含まれる。

【 0 0 4 8 】

本発明には、回腸胆汁酸輸送系の阻害薬 (IBAT阻害薬) と併用する本発明化合物も含まれる。

IBAT阻害活性をもつ適切な化合物は記載されている。たとえば下記に記載の化合物を参照：WO 93/16055、WO 94/18183、WO 94/18184、WO 96/05188、WO 96/08484、WO 96/16051、WO 97/33882、WO 98/07449、WO 98/03818、WO 98/38182、WO 99/32478、WO 99/35135、WO 98/40375、WO 99/35153、WO 99/64409、WO 99/64410、WO 00/01687、WO 00/47568、WO 00/61568、WO 00/62810、WO 01/68906、DE 19825804、WO 00/38725、WO 00/38726、WO 00/38727、WO 00/38728、WO 00/38729、WO 01/68906、WO 01/66533、WO 02/32428、WO 02/50051、EP 864582、EP489423、EP549967、EP573848、EP624593、EP624594、EP624595およびEP624596；これらの特許出願の内容を本明細書に援用する。IBAT阻害活性をもつ他の適切な化合物が下記に記載されている：WO 94/24087、WO 98/56757、WO 00/20392、WO 00/20393、WO 00/20410、WO 00/20437、WO 01/34570、WO 00/35889、WO 01/68637、WO 02/08211、WO 03/020710、WO 03/022825、WO 03/022830、WO 03/022286、WO 03/091232、WO 03/106482、JP 10072371、US 5070103、EP 251315、EP 417725、EP 869121、EP 1070703およびEP 597107；これらの特許出願の内容を本明細書に援用する。

【 0 0 4 9 】

本発明に使用するのに適したIBAT阻害薬のクラスは特にベンゾチエピン類であり、WO 00/01687、WO 96/08484およびWO 97/33882のクレーム、特にクレーム 1 に記載の化合物を本明細書に援用する。他の適切なクラスのIBAT阻害薬は、1,2-ベンゾチアゼピン類、1,4-ベンゾチアゼピン類および1,5-ベンゾチアゼピン類である。他の適切なクラスのIBAT阻害薬は、1,2,5-ベンゾチアジアゼピン類である。

【 0 0 5 0 】

IBAT阻害活性をもつ特に適切な化合物は、(3R,5R)-3-ブチル-3-エチル-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン-8-イル -D-グルコピラノシドウロン酸 (EP 864582) である。他の適切なIBAT阻害薬には、下記のいずれかが含まれる：

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-1'-フェニル-1'-[N'-(カルボキシメチル)カルバモイル]メチル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン；

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-[N'-(カルボキシメチル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン；

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-1'-フェニル-1'-[N'-(2-スルホエチル)カルバモイル]メチル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン；

1,1-ジオキソ-3-ブチル-3-エチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-1'-フェニル-1'-[N'-(2-スルホエチル)カルバモイル]メチル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン；

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-[N'-(2-スルホエチル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン；

1,1-ジオキソ-3-ブチル-3-エチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-[N'-(2-スルホエチル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テ

ラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン；

1,1-ジオキソ-3-ブチル-3-エチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)- -[N'-(2-カルボキシエチル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン；

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)- -[N'-(2-カルボキシエチル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン；

1,1-ジオキソ-3-ブチル-3-エチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)- -[N'-(5-カルボキシペンチル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン；

10

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)- -[N'-(2-カルボキシエチル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン；

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{ -[N'-(2-スルホエチル)カルバモイル]-2-フルオロベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン；

1,1-ジオキソ-3-ブチル-3-エチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)- -[N'-(R)-(2-ヒドロキシ-1-カルボキシエチル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン；

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)- -[N'-(R)-(2-ヒドロキシ-1-カルボキシエチル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン；

20

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-{N-[(R)- -[N'-(R)-(2-ヒドロキシ-1-カルボキシエチル)カルバモイル]-2-ヒドロキシエチル}カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン；

1,1-ジオキソ-3-ブチル-3-エチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{ -[N'-(カルボキシメチル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン；

1,1-ジオキソ-3-ブチル-3-エチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{ -[N'-(エトキシ)(メチル)ホスホリル-メチル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン；

30

1,1-ジオキソ-3-ブチル-3-エチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-{N-[(R)- -[N'-(2-[(ヒドロキシ)(メチル)ホスホリル]エチル}カルバモイル)ベンジル]カルバモイルメトキシ}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン；

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)- -[N'-(2-メチルチオ-1-カルボキシエチル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン；

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-{N-[(R)- -[N'-(2-[(メチル)(エチル)ホスホリル]エチル}カルバモイル)-4-ヒドロキシベンジル]カルバモイルメトキシ}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン；

40

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-{N-[(R)- -[N'-(2-[(メチル)(ヒドロキシ)ホスホリル]エチル}カルバモイル)-4-ヒドロキシベンジル]カルバモイルメトキシ}-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン；

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)- -[(R)-N'-(2-メチルスルフィニル-1-カルボキシエチル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン；

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メトキシ-8-[N-{(R)- -[N'-(2-スルホエチル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン；

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)- -[N'-(R)-1-カル

50

ボキシ-2-メチルチオ-エチル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン ;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-}-[N-((S)-1-カルボキシ-2-(R)-ヒドロキシプロピル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン ;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-}-[N-((S)-1-カルボキシ-2-メチルプロピル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン ;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-}-[N-((S)-1-カルボキシブチル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テ  
10  
トラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン ;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-}-[N-((S)-1-カルボキシプロピル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン ;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-}-[N-((S)-1-カルボキシエチル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン ;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-}-[N-((S)-1-カルボキシ-2-(R)-ヒドロキシプロピル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン ;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-}-[N-(2-スルホエチル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン ;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-}-[N-((S)-1-カルボキシエチル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テ  
20  
トラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン ;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-}-[N-((R)-1-カルボキシ-2-メチルチオエチル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テ  
30  
トラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン ;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-}-[N-((S)-1-[N-((S)-2-ヒドロキシ-1-カルボキシエチル)カルバモイル]プロピル}カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン ;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-}-[N-((S)-1-カルボキシ-2-メチルプロピル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テ  
40  
トラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン ;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-}-[N-((S)-1-カルボキシプロピル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テ  
50  
トラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン ;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-[N-((R/S)-)-[N-[1-(R)-2-(S)-1-ヒドロキシ-1-(3,4-ジヒドロキシフェニル)プロパ-2-イル]カルバモイル]-4-ヒドロ  
キシベンジル)カルバモイルメトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン ;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-}-[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベン  
ジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン ; および

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-}-[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル)カルバモイル]ベンジル}カルバモ  
イルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン ;

またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物、塩類の溶媒和物もしくはプロドラッグ。

【 0 0 5 1 】

本発明の他の態様によれば、有効量の本発明の式 A の化合物（所望により医薬的に許容できる希釈剤またはキャリアーと共に）を、下記のものから選択される 1 種類以上の薬剤（所望により医薬的に許容できる希釈剤またはキャリアーと共に）と同時、逐次または別個に、その療法処置を必要とする温血動物、たとえばヒトに投与することを含む、併用療法が提供される：

CETP（コレステリルエステル輸送タンパク質）阻害薬、たとえば WO 00/38725、7 頁 22 行～10 頁 17 行に参照および記載されたもの；これらを本明細書に援用する；

コレステロール吸収アンタゴニスト、たとえばアゼチジノン類、たとえば SCH 58235、および US 5,767,115 に記載されたもの；これらを本明細書に援用する；

MTP（ミクロソーム輸送タンパク質）阻害薬、たとえば Science, 282, 751-54, 1998 に記載されたもの；これらを本明細書に援用する； 10

ニコチン酸誘導体（徐放性製剤および組合わせ製剤を含む）、たとえばニコチン酸（ナイアシン）、アシピモックス（acipimox）およびニセリトール（niceritrol）；

フィトステロール化合物、たとえばスタノール類；

プロブコール（probucol）；

オメガ-3 脂肪酸、たとえばオマコル（Omacor、商標）；

抗肥満症化合物、たとえばオルリスタト（orlistat）（EP 129,748）およびシブトラミン（sibutramine）（GB 2,184,122 および US 4,929,629）；

抗高血圧症化合物、たとえばアンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、アンギオテンシン II 受容体アンタゴニスト、アドレナリン遮断薬、アルファアドレナリン遮断薬、ベータアドレナリン遮断薬、たとえばメトプロロール（metoprolol）、混合アルファ/ベータアドレナリン遮断薬、アドレナリン刺激薬、カルシウムチャンネル遮断薬、AT-1 遮断薬、塩排泄利尿薬、利尿薬もしくは血管拡張薬； 20

CB1 アンタゴニストもしくはインバースアゴニスト、たとえば WO 01/70700 および EP 656 35 に記載のもの；

アスピリン；

メラニン凝集ホルモン（MCH）アンタゴニスト；

PDK 阻害薬；または

核内受容体の調節薬、たとえば LXR、FXR、RXR、および ROR アルファ；

あるいはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物、塩類の溶媒和物またはプロドラッグ。 30

【 0 0 5 2 】

本発明化合物と併用できる具体的な ACE 阻害薬、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物、塩類の溶媒和物もしくはプロドラッグ（活性代謝産物を含む）には下記のものに含まれるが、これらに限定されない：アラセプリル（alacepril）、アラトリオプリル（alatriopril）、アルチオプリルカルシウム（altiopril calcium）、アンコベニン（ancovenin）、ベナゼプリル（benazepril）、塩酸ベナゼプリル、ベナゼプリラート（benazeprilat）、ベンゾイルカプトプリル（benzoylcaptopril）、カプトプリル（captopril）、カプトプリル-システイン、カプトプリル-グルタチオン、セラナプリル（ceranapril）、セラノプリル（ceranopril）、セロナプリル（ceronapril）、シラザプリル（cilazapril）、シラザプリラート（cilazaprilat）、デラプリル（delapril）、デラプリル-ジ酸、エナラプリル（enalapril）、エナラプリラート（enalaprilat）、エナプリル（enapril）、エピカプトプリル（epicaptopril）、フォロキシミチン（foroxymithine）、ホスフェノプリル（fosfenopril）、ホセノプリル（fosenopril）、ホセノプリルナトリウム、ホシノプリル（fosinopril）、ホシノプリルナトリウム、ホシノプリラート（fosinoprilat）、ホシノプリル酸（fosinoprilic acid）、グリコプリル（glycopril）、ヘモルフィン-4（hemorphan-4）、イドラプリル（idrapihl）、イミダプリル（imidapril）、インドラプリル（indolapril）、インドラプリラート（indolaprilat）、リベンザプリル（libenzapril）、リシノプリル（lisinopril）、リシウミン（lyciumin）A、リシウミン B、ミキサンプリル（mixanapril）、モエキシプリル（moexipril）、モエキシプリラート（moexiprilat）、モベルチプリル（movelteipril）、ムラセイン（muracein）A、ムラセイン B、 40 50

ムラセインC、ペントプリル (pentopril)、ペリンドプリル (perindopril)、ペリンドプリラート (perindoprilat)、ピバロプリル (pivalopril)、ピボプリル (pivopril)、キナプリル (quinapril)、塩酸キナプリル、キナプリラート (quinaprilat)、ラミプリル (ramipril)、ラミプリラート (ramiprilat)、スピラプリル (spirapril)、塩酸スピラプリル、スピラプリラート (spiraprilat)、スピロプリル (spiropril)、塩酸スピロプリル、テモカプリル (temocapril)、塩酸テモカプリル、テプロチド (teprotide)、トランドラプリル (trandolapril)、トランドラプリラート (trandolaprilat)、ウチバプリル (utibapril)、ザビシプリル (zabicipril)、ザビシプリラート (zabiciprilat)、ゾフェノプリル (zofenopril) およびゾフェノプリラート (zofenoprilat)。本発明に使用するための好ましいACE阻害薬は、ラミプリル、ラミプリラート、リシノプリル、エナラプリルおよびエナラプリラートである。本発明に使用するためのより好ましいACE阻害薬は、ラミプリルおよびラミプリラートである。

10

**【0053】**

本発明化合物と併用するための好ましいアンギオテンシンIIアンタゴニスト、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物、塩類の溶媒和物もしくはプロドラッグには、カンデサルタン (candesartan)、カンデサルタンシレキセチル (candesartan cilexetil)、ロサルタン (losartan)、バルサルタン (valsartan)、イルベサルタン (irbesartan)、タソサルタン (tasosartan)、テルミサルタン (telmisartan) およびエプロサルタン (eprosartan) が含まれるが、これらに限定されない。特に好ましいアンギオテンシンIIアンタゴニスト、またはその医薬的に許容できる誘導体は、カンデサルタンおよびカンデサルタンシレキセチルである。

20

**【0054】**

したがって本発明の他の態様においては、その療法処置を必要とする温血動物、たとえばヒトにおいて2型糖尿病およびその関連合併症を処置する方法であって、有効量の本発明化合物を、有効量のこの併用セクションに記載される他のいずれかの化合物、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物、塩類の溶媒和物もしくはプロドラッグと同時に、逐次または別個に動物に投与することを含む方法が提供される。

**【0055】**

したがって本発明の他の態様においては、その療法処置を必要とする温血動物、たとえばヒトにおいて高脂血症状態を処置する方法であって、有効量の本発明化合物を、有効量のこの併用セクションに記載される他のいずれかの化合物、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物、塩類の溶媒和物もしくはプロドラッグと同時に、逐次または別個に動物に投与することを含む方法が提供される。

30

**【0056】**

本発明の他の態様によれば、本発明化合物、およびこの併用セクションに記載される他のいずれかの化合物、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物、塩類の溶媒和物もしくはプロドラッグを、医薬的に許容できる希釈剤またはキャリアーと共に含む、医薬組成物が提供される。

**【0057】**

本発明の他の態様によれば、本発明化合物、およびこの併用セクションに記載される他のいずれかの化合物、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物、塩類の溶媒和物もしくはプロドラッグを含む、キットが提供される。

40

**【0058】**

本発明の他の態様によれば、下記のものを含むキットが提供される：

- a) 第1単位剤形の、本発明化合物；
- b) 第2単位剤形の、この併用セクションに記載される他のいずれかの化合物、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物、塩類の溶媒和物もしくはプロドラッグ；ならびに
- c) 第1単位剤形および第2単位剤形を収容するための容器部材。

**【0059】**

本発明の他の態様によれば、下記のものを含むキットが提供される：

50

- a)第1単位剤形の、本発明化合物および医薬的に許容できる希釈剤またはキャリアー；  
b)第2単位剤形の、この併用セクションに記載される他のいずれかの化合物、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物、塩類の溶媒和物もしくはプロドラッグ；ならびに  
c)第1単位剤形および第2単位剤形を収容するための容器部材。

【0060】

本発明の他の態様によれば、温血動物、たとえばヒトにおいてメタボリックシンドロームまたは2型糖尿病およびその関連合併症を処置する際に使用するための医薬の製造における、本発明化合物、およびこの併用セクションに記載される他のいずれかの化合物、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物、塩類の溶媒和物もしくはプロドラッグの使用が提供される。

10

【0061】

本発明の他の態様によれば、温血動物、たとえばヒトにおいて高脂血症状態を処置する際に使用するための医薬の製造における、本発明化合物、およびこの併用セクションに記載される他のいずれかの化合物、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物、塩類の溶媒和物もしくはプロドラッグの使用が提供される。

【0062】

本発明の他の態様によれば、有効量の本発明化合物（所望により医薬的に許容できる希釈剤またはキャリアーと共に）を、有効量のこの併用セクションに記載される他のいずれかの化合物、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物、塩類の溶媒和物もしくはプロドラッグ（所望により医薬的に許容できる希釈剤またはキャリアーと共に）と同時、逐次または別個に、その療法処置を必要とする温血動物、たとえばヒトに投与することを含む、併用療法が提供される。

20

【0063】

“不活性溶媒”という表現は、目的生成物の収率に不都合な影響を及ぼす様式で出発物質、試薬、中間体または生成物と反応することのない溶媒を表わす。

実験

$^1\text{H}$  NMRおよび $^{13}\text{C}$  NMR測定は、Varian Mercury 300またはVarian UNITY plus 400、500もしくは600分光計を用いて実施された；それぞれ $^1\text{H}$ 周波数300、400、500および600 MHz、ならびに $^{13}\text{C}$ 周波数75、100、125および150 MHzで作動。測定をデルタ目盛(d)で行った。

30

【0064】

別途記載しない限り、内標準としての溶媒に対するppmで化学シフトを示す。

X線粉末回折分析(XRPD)は、標準法に従って調製した試料について可変スリットを用い、内標準を使用して、および/または使用せずに実施された。標準法は、たとえば下記に記載されている：Giacovazzo, C. et al (1995), Fundamentals of Crystallography, Oxford University Press；Jenkins, R. and Snyder, R. L. (1996), Introduction to X-Ray Powder Diffractometry, John Wiley & Sons, ニューヨーク；Bunn, C. W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, ロンドン；またはKlug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-ray Diffraction Procedures, John Wiley and Sons, ニューヨーク。X線分析は、Cu-線Siemens D5000回折計またはPhilips X'Pert MPDを用いて実施された。図のX-軸は2-θであり、Y-軸は強度である。

40

【0065】

示差走査熱量測定(DSC)は、Mettler DSC820、Mettler DSC820EまたはPerkin Elmer DSC 7計測器を用い、標準法、たとえばHoehne, G. W. H. et al (1996), Differential Scanning Calorimetry, Springer (ベルリン)に記載の方法に従って実施された。

【0066】

熱重量測定分析(TGA)は、Mettler Toledo TGA850、Mettler Toledo TG851またはPerkin Elmer TGA 7計測器を用いて実施された。

結晶性形態の本発明化合物が本明細書に記載の方法と同様にして、および/または下記の実施例に従って製造でき、本明細書に開示するものと本質的に同じXRPD回折パターンお

50

よび／またはDSCおよび／またはTGAサーモグラムを示すであろうということは、当業者に認識されるであろう。”本質的に同じ”XRPD回折パターンおよび／またはDSCおよび／またはTGAサーモグラムは、本質的に同じ結晶性形態が形成されたことが当該パターンおよび／またはサーモグラムから（実験誤差を考慮して）明らかである場合を含むものとする。DSC開始温度を提示した場合、それは $\pm 5$ （たとえば $\pm 2$ ）の範囲で変動する可能性があり、XRPD距離値は小数点以下の最終位置において $\pm 2$ の範囲で変動する可能性がある。本質的に同じ結晶性形態について測定した場合に、たとえば優先配向を含めたさまざまな理由でXRPD強度が変動する可能性があることは、当業者に認識されるであろう。

#### 【0067】

##### 略号

DMSO ジメチルスルホキシド

THF テトラヒドロフラン

Pd/C カーボン上パラジウム

DMAP ジメチルアミノピリジン

t 三重線

s 一重線

d 二重線

q 四重線

m 多重線

bs 幅広い一重線

dm 二重の多重線

bt 幅広い三重線

dd 二重の二重線

XRPD X線粉末回折

TGA 熱重量測定分析

DSC 示差走査熱量測定

##### 実施例

##### 出発物質の製造

##### 方法 1

(2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-[ヘキシル(2-フェニルエチル)アミノ]-2-オキシエトキシ}フェニル)プロパン酸 30

(i) (2S)-3-{4-[2-(ベンジルオキシ)-2-オキシエトキシ]フェニル}-2-エトキシプロパン酸エチル

(2S)-2-エトキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチル(23.8 g, 100 mmol, WO 99/62872の記載に従って製造)の、アセトニトリル(200 mL)中における溶液に、無水炭酸カリウム(31.9 g, 231 mmol)、続いてブromo酢酸ベンジル(17.4 mL, 110 mmol)を添加し、反応混合物を一夜還流した。反応混合物を室温に放冷し、不溶性塩類を濾去し、溶液を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル(300 mL)に溶解し、有機相をNaHCO<sub>3</sub>水溶液(3回, 100 mL)およびブライン(100 mL)で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲル上で塩化メチレンを溶離剤として用いて精製し、純粋な画分を採集して、22.4 g (58%)の黄色の油を得た；

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.16 (t, 3H), 1.22 (t, 3H), 2.93-2.97 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 4.64 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.82 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.32-7.39 (m, 5H)；

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.3, 15.2, 38.6, 60.9, 65.6, 66.3, 67.0, 80.4, 114.6, 128.5, 128.6, 128.7, 130.6, 135.3, 156.7, 169.0, 172.6。

#### 【0068】

(ii) {4-[(2S)-2,3-ジエトキシ-3-オキシプロピル]フェノキシ}酢酸

(2S)-3-{4-[2-(ベンジルオキシ)-2-オキシエトキシ]フェニル}-2-エトキシプロパン酸エチル(22.33 g, 57.8 mmol)の、蒸留したばかりのTHF (290 mL)中における溶液に、Pd/ 50

C (10%, 3.1 g)を添加し、反応混合物を大気圧下に室温で一夜、水素化した。混合物をセライト (Celite) のプラグにより濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、16.6 g (97%)の淡黄色の油を得た；

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.15 (t, 3H), 1.21 (t, 3H), 2.93-2.98 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.84 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 8.48 (bs, 1H)；

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14.3, 15.1, 38.5, 61.0, 65.1, 66.4, 80.3, 114.6, 130.7, 130.9, 156.4, 172.7, 173.7。

【0069】

(iii) (2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-[ヘキシル(2-フェニルエチル)アミノ]}-2-オキシエトキシ}フェニル)プロパン酸エチル

{4-[(2S)-2,3-ジエトキシ-3-オキソプロピル]フェノキシ}酢酸(0.110 g, 0.37 mmol)の、塩化メチレン(3.7 mL)中における溶液に、ヘキシル(2-フェニルエチル)アミン(0.080 g, 0.39 mmol)およびDMAP (0.045 g, 0.37 mmol)、続いて1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.071 g, 0.37 mmol)を添加し、反応混合物を室温で一夜攪拌した。混合物を塩化メチレン(25 mL)で希釈し、有機相を5% HCl (3回, 25 mL)、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(25 mL)およびブライン(25 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。充填済みシリカゲルカラム(Isolute(登録商標) SPE Column, 5 g Si/25 mL)上で塩化メチレン中のメタノール(0-1% 勾配)を溶離剤として用いて精製し、0.125 g (70%) の無色の油を得た；

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.82-0.92 (m, 3H), 1.16 (t, 3H), 1.19-1.33 (m, 9H), 1.45-1.65 (m, 2H), 2.82-2.90 (m, 2H), 2.91-2.98 (m, 2H), 3.12-3.21および3.29-3.42 (2m, 3H, 回転異性体) 3.50-3.65 (m, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 4.39および4.65 (2s, 2H, 回転異性体), 6.75および6.86 (2d, 2H, 回転異性体), 7.10-7.34 (m, 7H)；

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14.0, 14.1, 14.3, 15.1, 22.6, 26.5, 26.7, 27.4, 29.0, 31.5, 31.6, 33.9, 35.3, 38.5, 45.9, 48.1, 48.3, 48.9, 60.8, 66.2, 67.5, 80.4, 114.5, 126.4, 126.9, 128.5, 128.9, 130.1, 130.2, 130.5, 130.5, 138.3, 139.2, 156.9, 157.0, 167.6, 167.8, 172.5 (ピーク数が炭素数より多いのは回転異性体のためである)。

【0070】

(iv) (2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-[ヘキシル(2-フェニルエチル)アミノ]}-2-オキシエトキシ}フェニル)プロパン酸

(2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-[ヘキシル(2-フェニルエチル)アミノ]}-2-オキシエトキシ}フェニル)プロパン酸エチル(0.081 g, 0.17 mmol)の、THF (8.6 mL)中における溶液に、4.3 mLの0.10 M LiOH溶液を添加し、反応混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物を2M HClで酸性にし、酢酸エチル(3回, 25mL)で抽出した。有機相を合わせてブライン(25 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮して、0.073 g (96%)の無色の油を得た；

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.82-0.93 (m, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.20-1.35 (m, 6H), 1.47-1.62 (m, 2H), 2.80-2.99 (m, 3H), 3.00-3.09 (m, 1H), 3.11-3.21および3.31-3.44 (2m, 3H, 回転異性体), 3.50-3.67 (m, 3H), 4.01 (m, 1H), 4.40および4.66 (2s, 2H, 回転異性体), 6.75および6.85 (2d, 2H, 回転異性体), 7.10-7.35 (m, 7H), 8.86 (bs, 1H)；

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 14.0, 14.1, 15.1, 22.6, 22.6, 26.6, 26.7, 27.3, 28.9, 31.5, 31.6, 33.8, 35.2, 38.1, 46.1, 48.3, 48.4, 49.0, 66.7, 67.4, 79.9, 114.6, 126.4, 127.0, 128.6, 128.9, 130.0, 130.1, 130.6, 130.7, 138.2, 139.1, 156.9, 157.0, 168.1, 168.2, 175.6 (ピーク数が炭素数より多いのは回転異性体のためである)。

【0071】

方法 2



(2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-[ヘキシル(2-フェニルエチル)アミノ]-2-オキソエトキシ}フェニル)プロパン酸

a) フェネチルアミン(30.0g)を、トルエン(100 ml)中の6M水酸化ナトリウム水溶液(61.5 ml)で処理した。トルエン(50 ml)中のクロロアセチルクロリド(28.0g)溶液を、温度調節下で添加した。反応の完了後、完全な溶液が得られるまで反応スラリーを加温し、水相を除去した。有機相を塩化水素水溶液および水で洗浄した。得られたトルエン相を蒸発により減少させ、ジイソプロピルエーテルをトルエン溶液に添加した。溶液を冷却し、1-クロロ-N-フェネチルアセトアミド(42.3g)を濾過により採集し、洗浄し、乾燥させた。生成物をLC(99.8面積%)およびNMRにより分析した；

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.88 (t, 2H), 3.60 (dd, 2H), 4.05 (s, 2H), 6.62 (bs, 1H), 7.19-7.58 (m, 5H)。 10

【0072】

b) 炭酸カリウム(31.5g)、1-クロロ-N-フェネチルアセトアミド(15.0g)、(2S)-2-エトキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸エチル(18.1g) (WO 99/62871参照) およびアセトニトリル(150 ml)の混合物を攪拌し、還流下で沸騰させた。反応の完了後、混合物を冷却し、無機塩類を濾去し、アセトニトリルで洗浄した。残留溶液を蒸留により減少させ、生成物を酢酸エチルおよびヘキサンから結晶化させた。(2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-オキソ-2-[(2-フェニルエチル)アミノ]エトキシ}フェニル)プロパン酸エチル(24.5g)を濾過により採集し、洗浄し、乾燥させた。生成物をLC(98.6面積%)およびNMRにより分析した；

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.18 (t, 3H), 1.26 (t, 3H), 2.86 (t, 2H), 2.96-3.01 (m, 2H), 3.37 (dq, 1H), 3.58-3.68 (m, 3H), 4.00 (dd, 1H), 4.20 (q, 2H), 4.47 (s, 2H), 6.65 (bs, 1H), 6.79 (dm, 2H), 7.14-7.36 (m, 7H)。 20

【0073】

c) (2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-オキソ-2-[(2-フェニルエチル)アミノ]エトキシ}フェニル)プロパン酸エチル(36.0g)の、THF (270 ml)中における溶液を、水(360 ml)に溶解した水酸化リチウム(6.51g)の溶液に添加した。混合物を室温で攪拌した。反応の完了後、混合物を減圧下で蒸発させてTHFを除去した。蒸発の後、反応混合物を室温に冷却し、塩酸で酸性にした。酸性にした生成物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を水で洗浄し、蒸発させて体積を減少させた。生成物を酢酸エチルおよびジイソプロピルエーテルから結晶化させた。(2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-オキソ-2-[(2-フェニルエチル)アミノ]エトキシ}フェニル)プロパン酸(28.0g)を濾別し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、真空乾燥した；

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.20 (t, 3H), 2.85 (t, 2H), 3.00 (dd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 3.46 (dq, 1H), 3.56-3.71 (m, 3H), 4.07 (dd, 1H), 4.45 (s, 2H), 6.68 (bs, 1H), 6.78 (dm, 2H), 7.10-7.38 (m, 7H)。 30

【0074】

d) ジメチルスルホキシド(DMSO)(2750 mL)、水酸化カリウム粉末(244g)および(2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-オキソ-2-[(2-フェニルエチル)アミノ]エトキシ}フェニル)プロパン酸(250g)を、約18 で約20分間攪拌した。1-ブromoヘキサン(344g = 292 mL)を2.5時間かけて添加した。反応混合物を約10分間攪拌した。ジイソプロピルエーテル(1000 mL)を添加し、続いて混合物を濾過、抽出および分離した。DMSO層をさらにジイソプロピルエーテル(2回, 1000 mL)で抽出した。DMSO層を4M HCl(水溶液)(950 mL)で酸性にした。ジイソプロピルエーテル(3000 mL)および水(2500 mL)を添加し、続いて抽出した。層を分離し(水層のpHは約2)、ジイソプロピルエーテル層を水(2500 mL)で洗浄した。ジイソプロピルエーテル層を減圧下で濃縮すると、透明な、きわめて粘稠な油になった。収量317g、アッセイ収率88.1%、補正収率91.1%。LC純度97.2%、e.e.97.8%。LC純度およびキラルLCは標準試料による；

$^1\text{H NMR}$   $_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.75-0.85 (m, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.14-1.29 (m, 6H), 1.40-1.55 (m, 2H), 2.76-2.93 (m, 3H), 2.97-3.06 (m, 1H), 3.06-3.14および3.28-3.43 (2m, 3H, 回転異性体), 3.45-3.58 (m, 3H), 3.98 (m, 1H), 4.32および4.59 (2s, 2 40 50

H, 回転異性体), 6.68および6.80 (2dm, 2H, 回転異性体), 7.02-7.31 (m, 8H)。

【0075】

(2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-[ヘキシル(2-フェニルエチル)アミノ]}-2-オキシエトキシ}フェニル)プロパン酸のカルシウム塩

実施例 1

(2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-[ヘキシル(2-フェニルエチル)アミノ]}-2-オキシエトキシ}フェニル)プロパン酸(0.52g)をイソプロパノール(23 ml/g)に溶解し、NaOH (0.94 モル当量)を水(0.5 ml/g)と共に添加し、続いてCaCl<sub>2</sub> (0.95モル当量)を添加した。この溶液を40 で攪拌するとNaClが生成した。次いでNaClを濾去し、濾液中の過剰の水をIPAと水の共沸により蒸発させた。溶液を濃縮して5 ml/gにし、次いで反溶媒である酢酸イソプロピルとイソオクタンの50/50混合物(23 ml/g)を添加した。生成物(0.48 g)を濾過により採集した；

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d-6): 7.4-7.1 (6H, m), 7.05 (1H, d), 6.7 (1H, d), 6.5 (1H, d), 4.7 (1H, s), 4.3 (1H, s), 3.65 (1H, m), 3.55-3.35 (3H, m), 3.25 (1H, t), 3.15 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.75 (1H, t), 2.6 (1H, m), 1.45 (2H, br s), 1.2 6H, br s), 0.95 (3H, m), 0.8 (3H, m)。

【0076】

実施例 2

(2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-[ヘキシル(2-フェニルエチル)アミノ]}-2-オキシエトキシ}フェニル)プロパン酸(5.27g)を酢酸イソプロピル(10 ml/g)に溶解し、次いでNaOH (2.3 モル当量)、続いて水(5 ml/g)を添加し、CaCl<sub>2</sub> (1 モル当量)を添加した。この溶液を室温で攪拌し、水相を廃棄した。有機相をIPA (10 ml/g)と共に蒸発させ、次いで水(0.5 ml/g)に溶解したCaCl<sub>2</sub>を、高い温度(50 )で再度添加し、反溶媒ジイソプロピルエーテル(10 ml/g)を添加した。このスラリーを0 に冷却し、次いで生成物(3.48 g)を濾別し、(2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-[ヘキシル(2-フェニルエチル)アミノ]}-2-オキシエトキシ}フェニル)プロパン酸塩化カルシウム・2水和物と同定した；

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d-6): 7.4-7.0 (7H, m), 6.7 (1H, d), 6.6 (1H, d), 4.7 (1H, s), 4.5 (1H, s), 3.7 (1H, m), 3.5 (2H, m), 3.3 (2H, t), 3.2 (2H, m), 2.9 (2H, m), 2.7 (2H, m), 1.5 (2H, br m), 1.2 (6H, br s), 1.0 (3H, t), 0.9 (3H, m)。

【0077】

(2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-[ヘキシル(2-フェニルエチル)アミノ]}-2-オキシエトキシ}フェニル)プロパン酸のマグネシウム塩

実施例 3

(2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-[ヘキシル(2-フェニルエチル)アミノ]}-2-オキシエトキシ}フェニル)プロパン酸を95%エタノールに溶解し、続いてMg(OAc)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O (1 モル当量)を添加した。この溶液を室温で攪拌し、続いて蒸発乾固し、イソオクタン(10 ml/g)を添加した。このスラリーを室温で攪拌し、生成物を濾過により採集すると、(2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-[ヘキシル(2-フェニルエチル)アミノ]}-2-オキシエトキシ}フェニル)プロパン酸マグネシウム塩が得られ、これをXRPDにより分析した。

【0078】

実施例 4

(2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-[ヘキシル(2-フェニルエチル)アミノ]}-2-オキシエトキシ}フェニル)プロパン酸(0.10 g)をイソプロパノール(19 ml/g)に溶解し、NaOH (1 モル当量)を水(19 ml/g)と共に添加し、続いてMgCl<sub>2</sub> (1.1 モル当量)を添加した。この溶液を40 で一夜攪拌した。次いで溶液を濾過で澄明にし、濾液を蒸発乾固し、続いてヘキサン(11 ml/g)および IPA (2 ml/g)を添加し、このスラリーを周囲温度で攪拌した。(2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-[ヘキシル(2-フェニルエチル)アミノ]}-2-オキシエトキシ}フェニル)プロパン酸マグネシウム(0.099g)を濾過により採集した。

【0079】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): 7.4-7.1 (7H, m), 6.8 (1H, d), 6.6 (1H, d), 4.7 (1H, s

10

20

30

40

50

), 4.4 (1H, s), 3.8 (1H, m), 3.5 (3H, m), 3.35 (1H, m), 3.2 (2H, m), 2.9 (2H, m), 2.7 (2H, m), 1.5 (2H, m), 1.3 (6H, br s), 1.0 (3H, t), 0.85 (3H, br s)。

【 0 0 8 0 】

#### 特性

1) (2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-[ヘキシル(2-フェニルエチル)アミノ]-2-オキソエトキシ}フェニル)プロパン酸塩化カルシウム塩・2水和物の特性の例

DSCは吸熱を示した；外挿した開始温度80 。TGAは、24～150 で7.8 % w/wの重量減少を示した。より高純度の試料についてDSC分析を繰り返すと、より高い融点を示す可能性がある。(2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-[ヘキシル(2-フェニルエチル)アミノ]-2-オキソエトキシ}フェニル)プロパン酸塩化カルシウム塩の結晶（前記実施例により、および/または 10 10  
他の方法で得たもの）をXRPDにより分析し、結果を次表にまとめ、図 A に示す。

【 0 0 8 1 】

【表 1】

カウント/秒

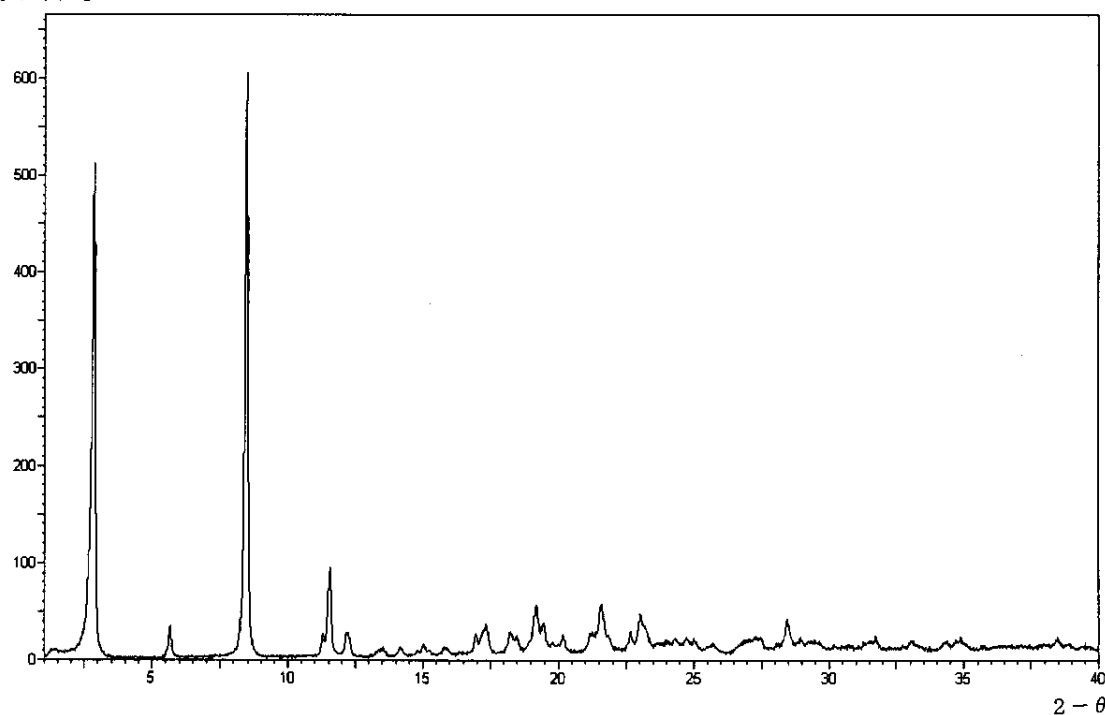


Fig. A

(2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-[ヘキシル(2-フェニルエチル)アミノ]-2-オキソエトキシ}フェニル)プロパン酸塩化カルシウム塩の XRPD パターン

【 0 0 8 2 】

【表 2】

d-値 (Å)	強度 (相対)
31.1	vs
15.6	m
10.5	vs
7.8	w
7.7	m
7.3	w
7.2	w
5.2	w
5.1	w
4.9	w
4.8	w
4.63	m
4.56	w
4.19	w
4.12	m
3.92	w
3.86	w
3.14	w

10

20

30

## 【0083】

2) (2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-[ヘキシル(2-フェニルエチル)アミノ]-2-オキソエトキシ}フェニル)プロパン酸マグネシウム塩の特性の例

DSCは吸熱を示した；外挿した開始温度131℃。TGAは、24～70℃で1.8 % w/w、70～110℃で2.6 % w/w、110～160℃で3.3 % w/wの重量減少を示した。より高純度の試料についてDSC分析を繰り返すと、より高い融点を示す可能性がある。(2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-[ヘキシル(2-フェニルエチル)アミノ]-2-オキソエトキシ}フェニル)プロパン酸マグネシウム塩の結晶（前記実施例により、および/または他の方法で得たもの）をXRPDにより分析し、結果を次表にまとめ、図Bに示す。

40

## 【0084】

【表 3】

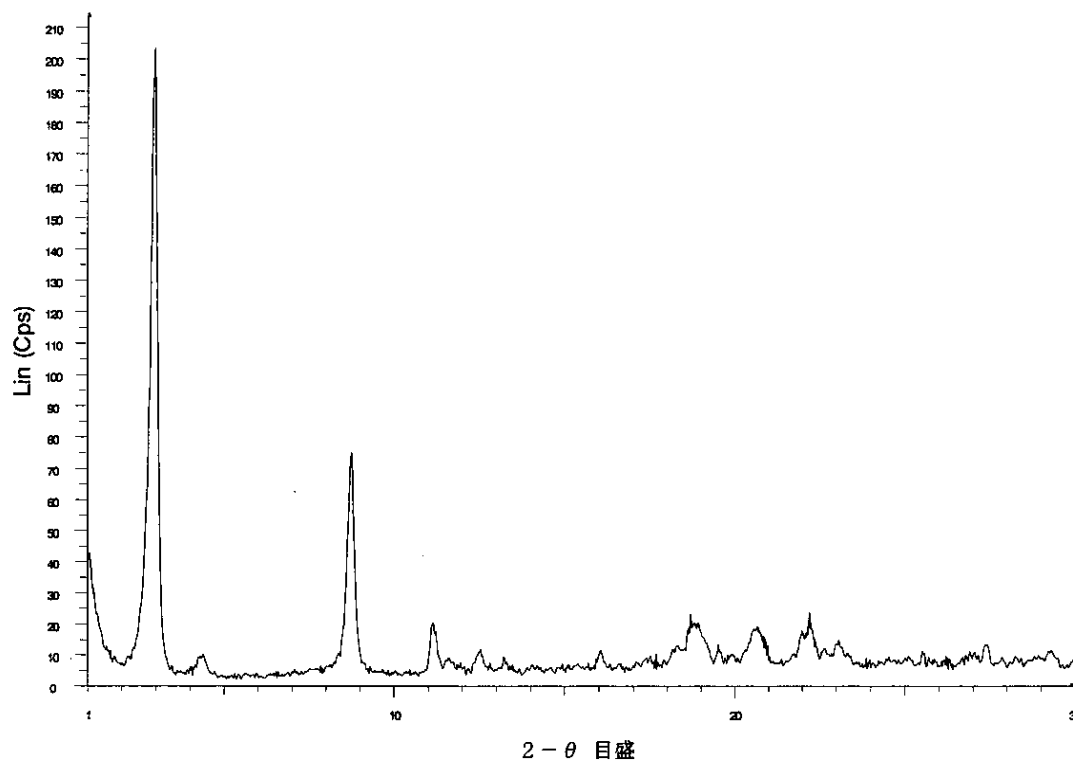


Fig. B

(2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-[ヘキシル(2-フェニルエチル)アミノ]-2-オキシエトキシ}フェニル)プロパン酸マグネシウム塩の XRPD パターン

【 0 0 8 5 】

【表 4】

d-値 (Å)	強度 (相対)
30.5	vs
20.5	w
10.2	m
7.9	w
4.73	w
4.30	w
4.00	w

【 0 0 8 6 】

## 生物活性

化合物 A を W0 03/051821 に記載のアッセイ法で試験した。

本発明化合物は、PPAR に対して  $0.5 \mu\text{mol/l}$  未満の  $\text{EC}_{50}$  をもつ。本発明化合物は、PPAR に対するより PPAR に対して、より有効である。この関係は、本発明化合物の薬理活性およびそれらの療法プロファイルに関して重要であると考えられる。

## 【 0 0 8 7 】

さらに、本発明化合物は改善されたDMPK（薬物代謝および薬物動態）特性を示す。たとえばそれらは改善されたインビトロ代謝安定性を示し、かつ好ましいインビボ用量応答曲線を示す。本発明化合物は、有望な毒性プロファイルをも備えている。

## 【要約】

(2S)-2-エトキシ-3-(4-{2-[ヘキシル(2-フェニルエチル)アミノ]-2-オキシエトキシ}フェニル)プロパン酸のカルシウム塩またはマグネシウム塩。

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I  
A 6 1 P 3/10 (2006.01) A 6 1 P 3/10

(72)発明者 ラグナー,ラルフ  
スウェーデン国エス - 4 3 1 8 3 メルンダル, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・メルンダル

(72)発明者 スターレ, エリカ  
スウェーデン国エス - 1 5 1 8 5 セーデルテルイエ, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・セーデルテルイエ

審査官 近藤 政克

(56)参考文献 特表2005-526011(JP,A)  
特表2005-526704(JP,A)  
International Journal of Pharmaceutics, 1994年, 105(3), p.209-217

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C235/20  
A61K 31/192  
A61K 31/554  
A61K 45/00  
A61P 3/06  
A61P 3/10  
CAplus(STN)  
REGISTRY(STN)  
JST7580(JDream2)  
JSTPlus(JDream2)  
PubMed