

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4436129号
(P4436129)

(45) 発行日 平成22年3月24日 (2010. 3. 24)

(24) 登録日 平成22年1月8日 (2010. 1. 8)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 263/32 (2006. 01)

C O 7 D 263/32

A 6 1 K 31/421 (2006. 01)

A 6 1 K 31/421

A 6 1 K 45/00 (2006. 01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 3/06 (2006. 01)

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 3/10 (2006. 01)

A 6 1 P 3/10

請求項の数 17 (全 50 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-524576 (P2003-524576)
 (86) (22) 出願日 平成14年8月17日 (2002. 8. 17)
 (65) 公表番号 特表2005-525294 (P2005-525294A)
 (43) 公表日 平成17年8月25日 (2005. 8. 25)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/009221
 (87) 国際公開番号 W02003/020269
 (87) 国際公開日 平成15年3月13日 (2003. 3. 13)
 審査請求日 平成17年8月15日 (2005. 8. 15)
 (31) 優先権主張番号 10142734. 4
 (32) 優先日 平成13年8月31日 (2001. 8. 31)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)
 (31) 優先権主張番号 10223273. 3
 (32) 優先日 平成14年5月24日 (2002. 5. 24)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 397056695
 サノフィー・アベンティス・ドイツ・シュタット
 ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク
 テル・ハフツング
 ドイツ連邦共和国デー 6 5 9 2 9 フラン
 クフルト・アム・マイン・ブリュニングシ
 ユトラーセ 5 0
 (74) 代理人 100091731
 弁理士 高木 千嘉
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100105290
 弁理士 三輪 昭次

最終頁に続く

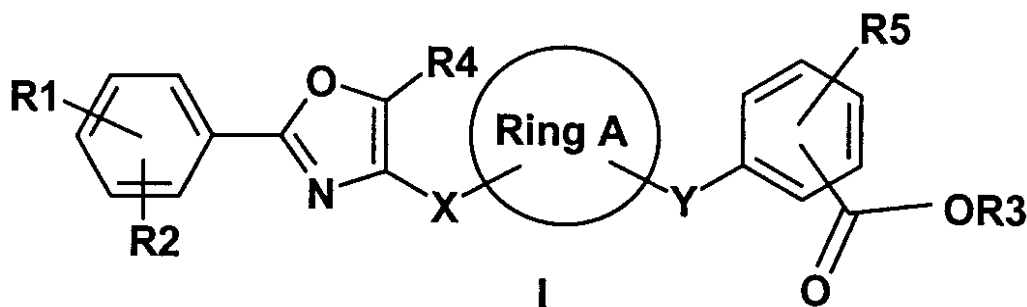
(54) 【発明の名称】 ジアリアルシクロアルキル誘導体、その製造法及び P P A R - 活性剤としてのその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

(式中、

Ring A は、(C₃ - C₈) - シクロアルキル又は (C₃ - C₈) - シクロアルケニルであり、該シクロアルキル又はシクロアルケニル環において 1 またはそれ以上の炭素原子が酸素原子で置き換えられていてもよく；

R 1、R 2、R 4、R 5 は、互いに独立して H、F、Cl、Br、OH、NO₂、CF₃、OCF₃、(C₁ - C₆) - アルキル又は O - (C₁ - C₆) - アルキルであり；

20

R₃ は、H 又は (C₁ - C₆) - アルキルであり；

X は、(C₁ - C₆) - アルキルであり、該アルキル基中で 1 またはそれ以上の炭素原子は酸素原子で置き換えられていてもよく；

Y は、(C₁ - C₆) - アルキルであり、該アルキル基中で 1 またはそれ以上の炭素原子は酸素原子で置き換えられていてもよい）

で表される化合物、及びそれらの生理学的に許容される塩。

【請求項 2】

式 I において、

Ring A が (C₃ - C₈) - シクロアルキル又は (C₃ - C₈) - シクロアルケニルであり、該シクロアルキル又はシクロアルケニル環において 1 またはそれ以上の炭素原子が酸素原子で置き換えられていてもよく；

R₁、R₂、R₄ が、互いに独立して H、F、Cl、Br、OH、NO₂、CF₃、OCF₃、(C₁ - C₆) - アルキル又は O - (C₁ - C₆) - アルキルであり；

R₅ が (C₁ - C₆) - アルキルであり；

R₃ が H 又は (C₁ - C₆) - アルキルであり；

X が (C₁ - C₆) - アルキルであり、該アルキル基中で 1 またはそれ以上の炭素原子は酸素原子で置き換えられ；

Y が (C₁ - C₆) - アルキルであり、該アルキル基中で 1 またはそれ以上の炭素原子は酸素原子で置き換えられていてもよい、

請求項 1 記載の式 I の化合物、及びそれらの生理学的に許容される塩。

【請求項 3】

式 I において、

Ring A が (C₃ - C₈) - シクロアルキル又は (C₃ - C₈) - シクロアルケニルであり；

R₁、R₂ が、互いに独立して H、F、Cl、Br、OH、NO₂、CF₃、OCF₃、(C₁ - C₆) - アルキル又は O - (C₁ - C₆) - アルキルであり；

R₃ が H 又は (C₁ - C₆) - アルキルであり；

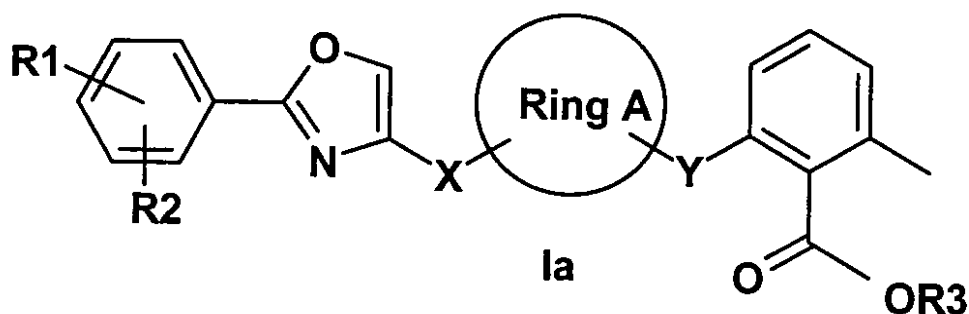
X が (C₁ - C₆) - アルキルであり、該アルキル基中で 1 またはそれ以上の炭素原子は酸素原子で置き換えられ；

Y が (C₁ - C₆) - アルキルであり、該アルキル基中で 1 またはそれ以上の炭素原子は酸素原子で置き換えられている、請求項 1 又は 2 記載の式 I の化合物、及びそれらの生理学的に許容される塩。

【請求項 4】

構造式 Ia：

【化 2】



(式中、

Ring A はシクロヘキシルであり；

R₁、R₂ は互いに独立して H、F、Cl、Br、OH、NO₂、CF₃、OCF₃、(C₁ - C₆) - アルキル又は O - (C₁ - C₆) - アルキルであり；

R₃ は H 又は (C₁ - C₆) - アルキルであり；

X は (C₁ - C₆) - アルキルであり、該アルキル基中で 1 またはそれ以上の炭素原子は

酸素原子で置き換えられ；

Yは(C₁ - C₆) - アルキルであり、該アルキル基中で1またはそれ以上の炭素原子は酸素原子で置き換えられている)

を有する請求項1～3のいずれか1項に記載の式Iの化合物、及びそれらの生理学的に許容される塩。

【請求項5】

請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物を1種またはそれ以上含む医薬。

【請求項6】

請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物を1種またはそれ以上及び脂質 - 又はトリグリセリド - 低下活性化合物を1種またはそれ以上含む薬剤。

10

【請求項7】

請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物の、脂質代謝障害の治療用医薬の製造のための使用。

【請求項8】

請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物の、II型糖尿病の治療用医薬の製造のための使用。

【請求項9】

請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物の、症候群Xの治療用医薬の製造のための使用。

【請求項10】

請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物の、グルコース耐性障害の治療用医薬の製造のための使用。

20

【請求項11】

請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物の、肥満症の治療用医薬の製造のための使用。

【請求項12】

請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物の、アテローム性動脈硬化症の治療用医薬の製造のための使用。

【請求項13】

請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物の、炎症の治療用医薬の製造のための使用。

30

【請求項14】

請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物を少なくとも1種の別の活性化合物と組み合わせたものの、脂質代謝障害の治療用医薬の製造のための使用。

【請求項15】

請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物を少なくとも1種の別の活性化合物と組み合わせたものの、II型糖尿病の治療用医薬の製造のための使用。

【請求項16】

請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物を少なくとも1種の別の活性化合物と組み合わせたものの、症候群Xの治療用医薬の製造のための使用。

40

【請求項17】

活性化合物を薬学的に適した担体と混合し、この混合物を投与に適した形にすることを含み、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物の1種またはそれ以上を含む医薬の製造法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ジアリールシクロアルキル誘導体、その製造法及び薬剤としてのその使用に関する。

本発明は、ジアリールシクロアルキル誘導体、及びそれらの生理学的許容塩及び生理学

50

的機能性誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

類似の構造の化合物は、高脂血症及び糖尿病の治療用に従来技術に既に記載されている（特許文献1）。

【特許文献1】PCT/US00/11490

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

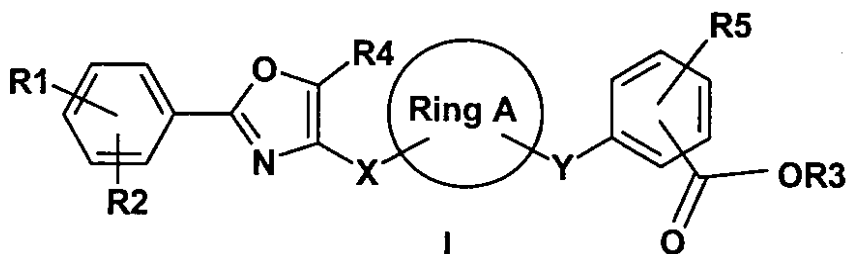
本発明の目的は、治療上利用可能なトリグリセリド低下作用、及び脂質及び炭水化物代謝に好ましい効果、特に異脂血症（dyslipidemias）、II型糖尿病及び代謝性症候群／症候群Xに好ましい効果、を有する化合物を提供することであった。本発明の特別の目的は、PCT/US00/11490の化合物と比べて改良された作用を有する化合物を提供することであった。これは、特にPPARレセプターを活性化することにより達成された。

【課題を解決するための手段】

【0004】

従って、本発明は式I：

【化1】



（式中、

Ring Aは、(C₃ - C₈) - シクロアルキル又は(C₃ - C₈) - シクロアルケニルであり、該シクロアルキル又はシクロアルケニル環において1またはそれ以上の炭素原子が酸素原子で置き換えられていてもよく；

R1、R2、R4、R5は、互いに独立してH、F、Cl、Br、OH、NO₂、CF₃、OCF₃、(C₁ - C₆) - アルキル又はO - (C₁ - C₆) - アルキルであり；

R3は、H又は(C₁ - C₆) - アルキルであり；

Xは、(C₁ - C₆) - アルキルであり、該アルキル基中で1またはそれ以上の炭素原子は酸素原子で置き換えられていてもよく；

Yは、(C₁ - C₆) - アルキルであり、該アルキル基中で1またはそれ以上の炭素原子は酸素原子で置き換えられていてもよい）

で表される化合物、及びそれらの生理学的許容塩に関する。

【0005】

式Iの化合物で好ましいのは、

Ring Aが(C₃ - C₈) - シクロアルキル又は(C₃ - C₈) - シクロアルケニルであり、該シクロアルキル又はシクロアルケニル環において1またはそれ以上の炭素原子が酸素原子で置き換えられていてもよく；

R1、R2、R4が、互いに独立してH、F、Cl、Br、OH、NO₂、CF₃、OCF₃、(C₁ - C₆) - アルキル又はO - (C₁ - C₆) - アルキルであり；

R5が(C₁ - C₆) - アルキルであり；

R3がH又は(C₁ - C₆) - アルキルであり；

Xが(C₁ - C₆) - アルキルであり、該アルキル基中で1またはそれ以上の炭素原子は酸素原子で置き換えられていてもよく；

Y が (C₁ - C₆) - アルキルであり、該アルキル基中で 1 またはそれ以上の炭素原子は酸素原子で置き換えられていてもよい化合物、及びそれらの生理学的許容塩である。

【0006】

式 I の化合物で特に好ましいのは、

Ring A が (C₃ - C₈) - シクロアルキル又は (C₃ - C₈) - シクロアルケニルであり；

R₁、R₂ が、互いに独立して H、F、Cl、Br、OH、NO₂、CF₃、OCF₃、(C₁ - C₆) - アルキル又は O - (C₁ - C₆) - アルキルであり；

R₃ が H 又は (C₁ - C₆) - アルキルであり；

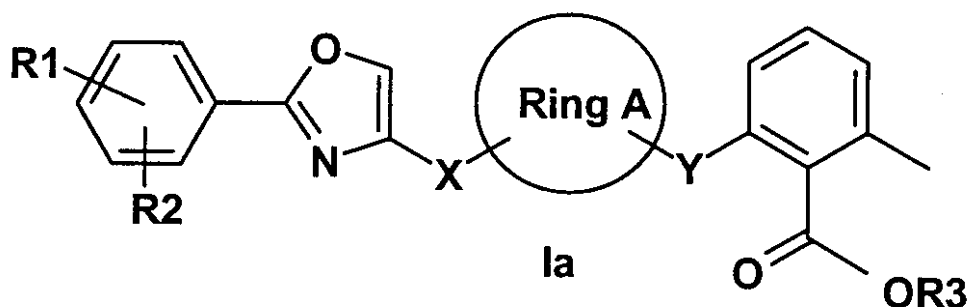
X が (C₁ - C₆) - アルキルであり、該アルキル基中で 1 またはそれ以上の炭素原子は酸素原子で置き換えられていてもよく；

Y が (C₁ - C₆) - アルキルであり、該アルキル基中で 1 またはそれ以上の炭素原子は酸素原子で置き換えられていてもよい化合物、及びそれらの生理学的許容塩である。

【0007】

非常に特別に好ましい式 I の化合物は、下記式 I a：

【化 2】



(式中、

Ring A はシクロヘキシルであり；

R₁、R₂ は互いに独立して H、F、Cl、Br、OH、NO₂、CF₃、OCF₃、(C₁ - C₆) - アルキル又は O - (C₁ - C₆) - アルキルであり；

R₃ は H 又は (C₁ - C₆) - アルキルであり；

X は (C₁ - C₆) - アルキルであり、該アルキル基中で 1 またはそれ以上の炭素原子は酸素原子で置き換えられていてもよく；

Y は (C₁ - C₆) - アルキルであり、該アルキル基中で 1 またはそれ以上の炭素原子は酸素原子で置き換えられていてもよい)

で表される化合物、及びそれらの生理学的許容塩である。

【0008】

本発明は、ラセミ体、ラセミ混合物及び純粋なエナンチオマー、更にまたそれらのジアステレオマー及びそれらの混合物の形態にある式 I の化合物を包含する。

【0009】

置換基 R₁、R₂、R₃、R₄ 及び R₅ 中のアルキル基は直鎖又は分岐鎖であることができる。

【0010】

薬学的許容塩は、出発又は基本化合物と比べて水への溶解度が高いので、医薬用途に特に適する。これらの塩は薬学的に許容されるアニオン又はカチオンを有していなければならない。本発明の適当な薬学的許容酸付加塩は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸及び硫酸のような無機酸の塩、及び、例えば酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グリコール酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、コハク酸、p - トル

10

20

30

40

50

エンスルホン酸及び酒石酸のような有機酸の塩である。適当な薬学的許容塩基性塩はアンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩及びカリウム塩）、及びアルカリ土類金属塩（例えばマグネシウム塩及びカルシウム塩）である。

【0011】

薬学的に許容されないアニオン、例えばトリフルオロアセテートは、薬学的許容塩の製造又は精製に有用な中間体として及び／又は治療用でない適用、例えばインビトロ適用に使用するために、本発明の範囲に属する。

【0012】

本願で使用する“生理学的機能性誘導体”の用語は、本発明の式Ⅰの化合物のあらゆる生理学的に許容される誘導体を云い、例えばヒトのような哺乳類に投与した場合、式Ⅰの化合物又はその活性代謝生成物を（直接又は間接的に）形成することができるエステルを云う。

10

【0013】

生理学的機能性誘導体はまた、例えばH. Okada外、Chem. Pharm. Bull. 11, 1994, 42, 57-61頁に記載されたような、本発明の化合物のプロドラッグを含む。かかるプロドラッグはインビボで代謝されて本発明の化合物になる。これらのプロドラッグはそれら自体が活性を有しても有しなくてもよい。

【0014】

本発明の化合物はいろいろな多形の形態で存在してもよく、例えば無定形及び結晶多形の形態として存在してもよい。全ての多形形態の本発明の化合物は本発明の範囲にあり、そして本発明の別の側面である。

20

【0015】

以後、“式Ⅰの化合物”とは、上記の式Ⅰの化合物、並びに本願に記載したそれらの塩、溶媒和物および生理学的機能性誘導体を云う。

【0016】

所望の生物学的効果を達成するのに必要な式Ⅰの化合物の量は多くの要因に依存し、例えば選択した特定の化合物、意図する用途、投与の態様及び患者の臨床的状态に依存する。1日の用量は一般に、1日当たり且つ体重1kg当たり0.3mg～100mg（典型的には3mg～50mg）の範囲であり、例えば3～10mg/kg/日である。静脈内投与量は、例えば0.3～1.0mg/kgの範囲であり、それは適切にはkg当たり且つ毎分10ng～100ngの注入液として投与することができる。これらの目的のための適当な注入液は、例えば1ミリリットル当たり0.1ng～10mg、典型的には1ng～10mgを含み得る。1回の投与は、例えば1mg～10gの活性化合物を含み得る。従って、注射用アンプルは、例えば1mg～100mg、そして例えばカプセル又は錠剤として経口投与することができる1回用量調合物は、例えば1.0～1000mg、典型的には10～600mgを含み得る。上述の症状の治療には、式Ⅰの化合物はその化合物自体を使用できるが、許容される担体と共に医薬組成物の形態であるのが好ましい。該担体は勿論、該組成物の他の成分と相容性であり且つ患者の健康に有害でないという意味で許容されるものでなければならない。担体は固体又は液体又は両方であってもよく、該化合物と1回用量として、例えば錠剤として調合されるのが好ましく、該錠剤は活性化合物を0.05～95重量%含み得る。式Ⅰの他の化合物を含めて、他の医薬活性物質も同様に存在してもよい。本発明の医薬組成物は公知の薬学的方法の一つにより製造することができ、該方法は成分を薬理学的許容担体及び／又は賦形剤と混合することから本質的になる。

30

40

【0017】

本発明の医薬組成物は経口、直腸、局部的、経口的（例えば舌下）及び非経口（例えば皮下、筋肉内、皮内又は静脈内）投与に適するものであるが、最も適した投与形態は、個々の場合において、治療する症状の性質及び程度、及び各々の場合に使用される式Ⅰの化合物の性質に依存する。被覆製剤及び被覆された放出遅延製剤もまた本発明の枠組みの範囲に属する。酸及び胃液に耐性の製剤が好ましい。胃液に耐性の適当な被覆剤には、酢酸

50

フタル酸セルロース、酢酸フタル酸ポリビニル、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びメタクリル酸とメタクリル酸メチルのアニオン性ポリマーが含まれる。

【0018】

経口投与に適した医薬化合物は、各々が一定量の式 I の化合物を含む分離した単位、例えばカプセル、カシェ剤、吸い込み可能な錠剤 (suckable tablets) 又は錠剤；粉末又は顆粒、水性又は非水性液体中の溶液又は懸濁液；又は水中油型又は油中水型エマルジョンであり得る。これらの組成物は、既に述べたように、活性化合物と担体（1種またはそれ以上の追加の成分から成り得る）を接触させる段階を含むあらゆる適当な製薬方法で調製し得る。該組成物は一般に、活性化合物と液体及び／又は微粉碎固体担体との均一且つ均質な混合により製造され、その後、必要に応じて生成物を成形する。このようにして、例えば錠剤は、該化合物の粉末又は顆粒を適当な場合は1種またはそれ以上の追加の成分と共に圧縮又は成形することにより製造できる。圧縮された錠剤は、例えば粉末又は顆粒のような自由流動性形態の該化合物を、適当な場合は結合剤、滑剤、不活性希釈剤及び／又は1種またはそれ以上の界面活性／分散剤と混合して適当な機械で板状にすることにより製造できる。成形された錠剤は、粉末の形態にあり且つ不活性液体希釈剤で湿らせた化合物を適当な機械で成形することにより製造できる。

10

【0019】

経口的（舌下）投与に適した医薬組成物は、式 I の化合物と風味料（通常スクロース）及びアラビヤゴム又はトラガカントガムを含む吸い込み可能な錠剤、及び該化合物をゼラチン及びグリセリン又はスクロース及びアラビヤゴムのような不活性基剤中に含むトローチを含む。

20

【0020】

非経口投与に適した医薬組成物は、式 I の化合物の殺菌水性製剤が好ましく、該水性製剤は意図したレシipientの血液と等張性であるのが好ましい。これらの製剤は静脈内投与が好ましいが、皮下、筋肉内又は皮内注射によって投与を行ってもよい。これらの製剤は好ましくは、該化合物を水と混合し、得られた溶液を殺菌しそして血液と等張にすることにより製造することができる。本発明の注射可能な組成物は一般に活性化合物を 0.1 ~ 5 重量% 含む。

【0021】

直腸内投与に適した医薬組成物は、1回用量座薬の形態であるのが好ましい。これらは、式 I の化合物を1種またはそれ以上の慣用の固体担体、例えばカカオ脂と混合し、得られた混合物を成形することにより製造することができる。

30

【0022】

皮膚への局部的使用に適した医薬組成物は軟膏、クリーム、ローション、ペースト、スプレー、エアゾール又はオイルの形態であるのが好ましい。使用できる担体はワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、アルコール及びこれらの物質の2種以上の組み合わせである。活性化合物は一般に、組成物の 0.1 ~ 15 重量%、例えば 0.5 ~ 2 重量%の濃度で存在する。

【0023】

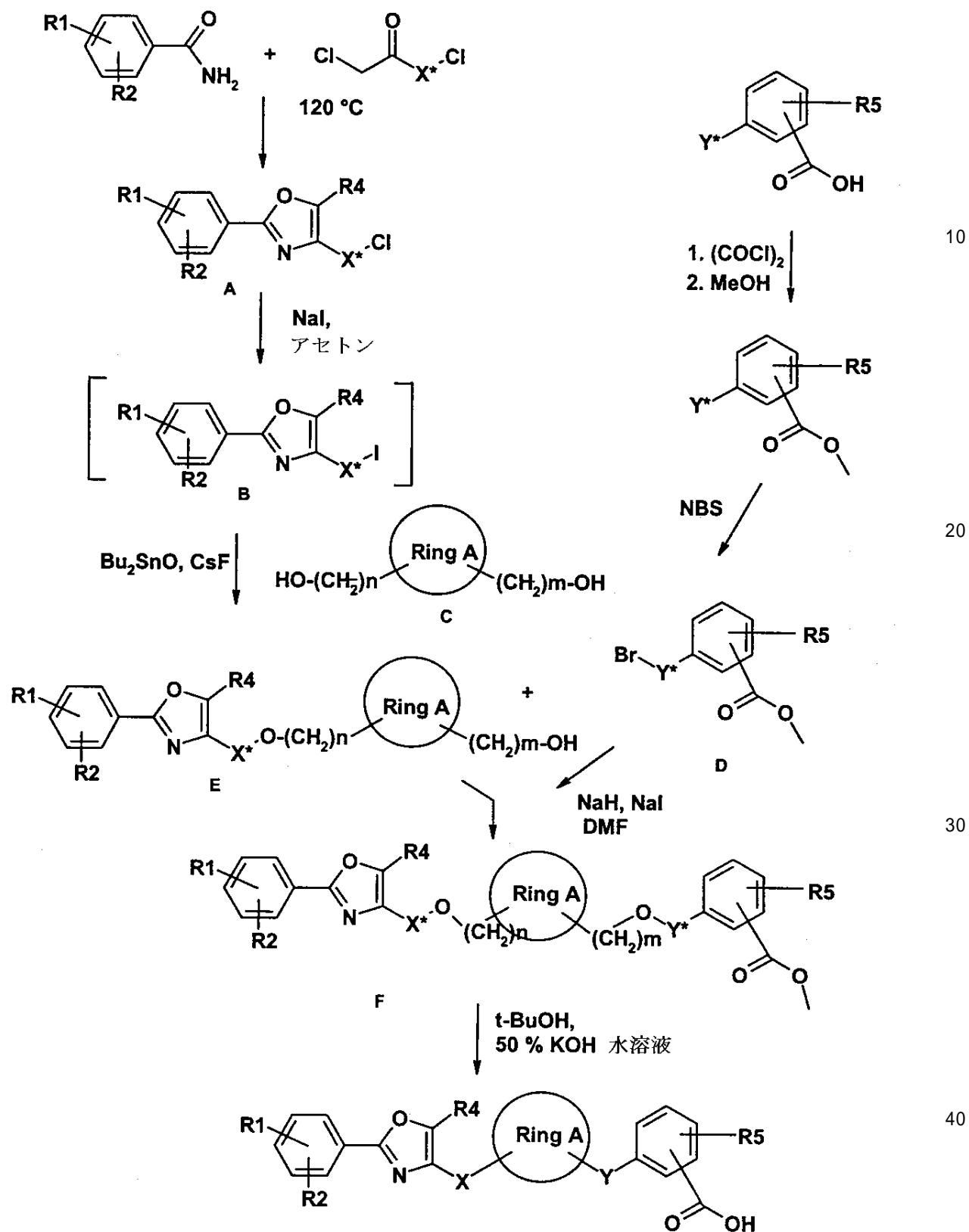
経皮投与も可能である。経皮的使用に適した医薬組成物は、患者の表皮と長期間密接に接触するのに適した片面プラスター（硬膏剤）の形態であることができる。かかるプラスターは水溶液中に活性化合物を含み、該水溶液は適当な場合は緩衝され、接着剤中に溶解及び／又は分散されるか、又はポリマー中に分散されている。適当な活性化合物濃度は約 1 ~ 35 %、好ましくは約 3 ~ 15 % である。特別の可能性は、例えば *Pharmaceutical Research*, 2 (6) : 318 頁 (1986) に記載されたように、活性化合物が電子輸送又はイオン泳動により放出されることである。

40

【0024】

本発明は更に式 I の化合物の製造法を提供し、該方法は以下の反応スキームに従って式 I の化合物を得ることを含む：

【化 3】



【0025】

このために、式 A (式中、 R_1 、 R_2 、 R_4 及び X は前に定義した通りである) の化合物をアセトン中の NaI と、12 ~ 24 時間還流加熱して反応させて、式 B の化合物を得る。

【0026】

式 B の化合物は、 n 及び m がそれぞれ 0 - 5 である式 C の化合物と反応して、 R_1 、 R

2、R 4、m、n 及び X が前に記載の意味を有する式 E の化合物を生成する。ここで、a) C は室温で、ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフランのような不活性溶媒中で、水素化ナトリウムを使用して脱プロトン化し、次に約 70 °C でハロゲン化物と反応させるか、又は b) 化合物 C をまず、水分離器上でトルエン中の酸化ジブチル錫と数時間加熱し、次にジメチルホルムアミド、弗化セシウム及びヨウ化物 B を添加して、室温で数時間攪拌することにより E に変換する。

【0027】

式 E の化合物は、Y が上記の通りである式 D の化合物を用いて、R 1、R 2、R 4、R 5、X 及び Y が上記の意味を有する式 F の化合物に変換する。エーテル結合を形成するために、E を、例えばジメチルホルムアミドとテトラヒドロフランの混合物中で水素化 Na のような強塩基を用いて室温で脱プロトン化し、次に化合物 D を用いて、好ましくはヨウ化 Na を添加してアルキル化する。

10

【0028】

式 F の化合物を、例えばアルコール（エタノール、tert - ブタノール）中の水酸化カリウムと共に加熱してエステル官能基を加水分解し、そして式 I 中のカルボン酸基を酸性化することにより放出させて、式 I の化合物に変換する。このカルボン酸基は通常の方法で式 - (C = O) - OR 3 (R 3 は上記の意味を有する) の基に誘導することができる。

【0029】

式 I の化合物は代謝性障害に好ましく作用する。それらは脂質及び糖の代謝に積極的な効果を有し、そして特にトリグリセリドの濃度を低減し、II 型糖尿病及び動脈硬化の予防及び治療に適する。

20

【0030】

上記化合物は単独で、又は例えば代謝性障害に好ましく作用し、そして抗糖尿病剤、抗脂肪症剤、降圧剤、及び糖尿病により引き起こされる又は糖尿病に関連した合併症を予防及び / 又は治療するための活性化合物から選ばれる別の薬理学的活性物質の 1 種またはそれ以上と組み合わせて投与することができる。

【0031】

特に適した別の薬理学的活性物質は次のものである：

ロートリスト (Rote List) 2001 の 12 章に述べられた全ての抗糖尿病剤。それらは本発明の式 I の化合物と、特に効果の相乗的改良のために組み合わせることができる。活性化合物の組合せの投与は、活性化合物を患者に別々に投与するか、又は複数の活性化合物が一つの製剤に存在する組合せ製品の形態で行われる。以下に掲げる活性化合物の殆どは US P Dictionary of US A N and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001 に開示されている。抗糖尿病剤はインスリン及びインスリン誘導体、例えば Lantus (登録商標) (www.lantus.com 参照) 又は HMR 1964、速効性インスリン (米国特許第 6,221,633 参照)、GLP - 1 誘導体、例えば Novo Nordisk A/S の WO98/08871 に開示されたもの、及び経口活性血糖低下活性化合物を含む。経口活性血糖低下活性化合物は、好ましくはスルホニル尿素、ピグアニジン、メグリチニド、オキサジアゾリジンジオン、チアゾリジンジオン、グリコシターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗薬、GLP - 1 作動薬、カリウムチャンネルオープンナー、例えば Novo Nordisk A/S の WO97/26265 及び WO99/03861 に開示されたもの、インスリン感作物質、糖新生及び / 又はグリコーゲン分解の刺激に関係した肝臓酵素の阻害剤、グルコース摂取の調節物質、脂質代謝を変更する化合物、例えば抗高脂血症活性化合物及び抗脂血症活性化合物、食物の摂取を減少させる化合物、PPAR 及び PXR 作動薬、及びベータ細胞の ATP - 依存性カリウムチャンネルに作用する活性化合物を含む。

30

40

【0032】

本発明の一態様においては、式 I の化合物は、HMG - CoA レダクターゼ阻害剤、例えばシンバスタチン (simvastatin)、フルバスタチン (fluvastatin)

50

in)、プラバスタチン(pravastatin)、ロバスタチン(lovastatin)、アトルバスタチン(atorvastatin)、セリバスタチン(cerivastatin)、ロスバスタチン(rosuvastatin)、と組み合わせて投与される。

【0033】

本発明の一態様においては、式Iの化合物は、コレステロール吸収阻害剤、例えばエゼチミベ(ezetimibe)、チクエシド(tiqueside)、パマクエシド(pamaqueside)と組み合わせて投与される。

本発明の一態様においては、式Iの化合物は、PPARガンマ作動薬、例えばロシグリタゾン(rosiglitazone)、ピオグリタゾン(pioglitazone)、JTT-501、GI 262570と組み合わせて投与される。

10

本発明の一態様においては、式Iの化合物は、PPARアルファ作動薬、例えばGW 9578、GW 7647と組み合わせて投与される。

【0034】

本発明の一態様においては、式Iの化合物は、混合PPARアルファ/ガンマ作動薬、例えばGW 1536、AVE 8042、AVE 8134、AVE 0847、又はPCT/US11833、PCT/US11490、DE10142734.4に記載されたものと組み合わせて投与される。

本発明の一態様においては、式Iの化合物は、フィブレート(fibrate)、例えばフェノフィブレート(fenofibrate)、クロフィブレート(clofibrate)、ベザフィブレート(bezafibrate)と組み合わせて投与される。

20

【0035】

本発明の一態様においては、式Iの化合物は、MTP阻害剤、例えばインプリタピド(implitapide)、BMS-201038、R-103757と組み合わせて投与される。

本発明の一態様においては、式Iの化合物は、胆汁酸吸着阻害剤(例えばUS6,245,744又はUS6,221,897参照)、例えばHMR 1741と組み合わせて投与される。

本発明の一態様においては、式Iの化合物は、CETP阻害剤、例えばJTT-705と組み合わせて投与される。

30

【0036】

本発明の一態様においては、式Iの化合物は、例えばコレステラミン(cholestryamine)、コレセベラム(colesevelam)のようなポリマー性胆汁酸吸着剤と組み合わせて投与される。

本発明の一態様においては、式Iの化合物は、例えばHMR1171、HMR1586のようなLDLレセプター誘発剤(米国特許第6,342,512参照)と組み合わせて投与される。

【0037】

本発明の一態様においては、式Iの化合物は、例えばアバシミベ(avasimibe)のようなACAT阻害剤と組み合わせて投与される。

40

本発明の一態様においては、式Iの化合物は、例えばOPC-14117のような酸化防止剤と組み合わせて投与される。

本発明の一態様においては、式Iの化合物は、例えばNO-1886のようなリボタンパク質リパーゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

本発明の一態様においては、式Iの化合物は、例えばSB-204990のようなATPクエン酸リアーゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

【0038】

本発明の一態様においては、式Iの化合物は、例えばBMS-188494のようなスクアレンシンターゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

本発明の一態様においては、式Iの化合物は、例えばCI-1027のようなリボタン

50

パク質 (a) 拮抗薬と組み合わせて投与される。

本発明の一態様においては、式 I の化合物は、例えばオルリスタット (orlistat) のようなリパーゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

本発明の一態様においては、式 I の化合物は、インスリンと組み合わせて投与される。

【0039】

本発明の一態様においては、式 I の化合物は、例えばトルブタミド (tolbutamide)、グリベンクラミド (glibenclamide)、グリピジド (glipizide)、グリメピリド (glimepiride) のようなスルホニル尿素と組み合わせて投与される。

本発明の一態様においては、式 I の化合物は、例えばメトフォルミン (metformin) のようなビグアニドと組み合わせて投与される。

本発明の別の態様においては、式 I の化合物は、例えばレパグリニド (repaglinide) のようなメグリチニド (meglitinide) と組み合わせて投与される。

【0040】

本発明の一態様においては、式 I の化合物は、例えばトログリタゾン (troglitazone)、シグリタゾン (ciglitazone)、ピオグリタゾン (pioglitazone)、ロシグリタゾン (rosiglitazone) のようなチアゾリジンジオン、又は Dr. Reddy's Research Foundation の WO 97/41097、特に 5 - [[4 - [(3, 4 - ジヒドロ - 3 - メチル - 4 - オキソ - 2 - キナゾリニルメトキシ] フェニル] メチル] - 2, 4 - チアゾリジンジオンと組み合わせて投与される。

【0041】

本発明の一態様においては、式 I の化合物は、例えばミグリトール (miglitol) 又はアカルボーゼ (acarbose) のような α -グルコシダーゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

本発明の一態様においては、式 I の化合物は、例えばトルブタミド (tolbutamide)、グリベンクラミド (glibenclamide)、グリピジド (glipizide)、グリメピリド (glimepiride) 又はレパグリニド (repaglinide) のようなベータ細胞の ATP - 依存性カリウムチャンネルに作用する活性化化合物と組み合わせて投与される。

本発明の一態様においては、式 I の化合物は、前述の化合物の 1 種またはそれ以上と組み合わせて投与され、例えばスルホニル尿素とメトフォルミン、スルホニル尿素とアカルボーゼ、レパグリニドとメトフォルミン、インスリンとスルホニル尿素、インスリンとメトフォルミン、インスリンとトログリタゾン、インスリンとロバスタチンの組み合わせ等で投与される。

【0042】

本発明の別の態様においては、式 I の化合物は CART 調節物質 (" Cocaine - amphetamine - regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice " , Asakawa , A 外、M. : Hormone and Metabolic Research (2001) , 33 (9) , 554 - 558 頁参照) 、NPY 拮抗薬 (例えば N - { 4 - [4 - アミノキナゾリン - 2 - イルアミノ] メチル } - シクロヘキシルメチル } - ナフタレン - 1 - スルホンアミド塩酸塩 (CGP 71683A)) 、MC4 作動薬 (例えば N - [2 - (3a - ベンジル - 2 - メチル - 3 - オキソ - 2, 3, 3a, 4, 6, 7 - ヘキサ - ヒドロピラゾロ - [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 1 - アミノ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - カルボキサミド (WO 01/91752)) 、オレキシン拮抗薬 (例えば 1 - (2 - メチルベンズオキサゾール - 6 - イル) - 3 - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イルウレア塩酸塩 (SB - 334867 - A)) 、H3 作動

薬（例えば 3 - シクロヘキシル - 1 - (4 , 4 - ジメチル - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロイミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 1 - オン シュウ酸塩 (WO 00 / 63208)) ; TNF 作動薬、CRF 拮抗薬（例えば [2 - メチル - 9 - (2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル) - 9 H - 1 , 3 , 9 - トリアザフルオレン - 4 - イル] ジプロピルアミン (WO 00 / 66585))、CRF BP 拮抗薬（例えばウロコルチン (ur o c o r t i n)、ウロコルチン作動薬、3 作動薬（例えば 1 - (4 - クロロ - 3 - メタンスルフォニルメチルフェニル) - 2 - [2 - (2 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) エチルアミノ] エタノール塩酸塩 (WO 01 / 83451))、M S H (メラノサイト刺激ホルモン) 作動薬、CCK - A 作動薬（例えば { 2 - [4 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジメトキシフェニル) - 5 - (2 - シクロヘキシルエチル) - チアゾール - 2 - イルカルバモイル] - 5 , 7 - ジメチルインドール - 1 - イル } 酢酸トリフルオロ酢酸塩 (WO 99 / 15525)) ; セロトニン再摂取阻害剤（例えばデクスフェンフルアミン (d e x f e n f l u r a m i n e))、セロトニン作用性及びノルアドレナリン作用性化合物（例えば WO 00 / 71549)、5 HT 作動薬（例えば 1 - (3 - エチルベンゾフラン - 7 - イル) ピペラジンシュウ酸塩 (WO 01 / 09111))、ボンベシン作動薬、ガラニン拮抗薬、成長ホルモン（例えばヒト成長ホルモン）、成長ホルモン放出性化合物（6 - ベンジルオキシ - 1 - (2 - ジイソプロピルアミノエチルカルバモイル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチル (WO 01 / 85695))、TRH 作動薬（例えば EP 0462884 参照）、脱カップリングタンパク質 2 又は 3 調節物質、レプチン作動薬（例えば Lee , D a n i e l W . ; L e i n u n g , M a t t h e w C . ; R o z h a v s k a y a - A r e n a , M a r i n a ; G r a s s o , P a t r i c i a . L e p t i n s a g o n i s t s a s a p o t e n t i a l a p p r o a c h t o t h e t r e a t m e n t o f o b e s i t y . D r u g s o f t h e F u t u r e (2 0 0 1) , 26 (9) , 873 - 881 参照）、DA 作動薬（プロモクリプチン、ドブレキシ）、リパーゼ / アミラーゼ阻害剤（例えば WO 00 / 40569)、PPAR 調節物質（例えば WO 00 / 78312)、RXR 調節物質又は TR 作動薬と組み合わせて投与される。

【0043】

本発明の一態様においては、その他の活性化合物はレプチンである；例えば “ P e r s p e c t i v e s i n t h e t h e r a p e u t i c u s e o f l e p t i n ” , S a l v a d o r , J a v i e r ; G o m e z - A m b r o s i , J a v i e r ; F r u h b e c k , G e m a , E x p e r t O p i n i o n o n P h a r m a c o t h e r a p y (2 0 0 1) , 2 (1 0) , 1615 - 1622 参照。

【0044】

本発明の一態様においては、その他の活性化合物はデキサメフェタミン又はアンフェタミンである。

本発明の一態様においては、その他の活性化合物はフェンフルアミン又はデクスフェンフルアミンである。

本発明の別一態様においては、その他の活性化合物はシブトラミン (s i b u t r a m i n e) である。

本発明の一態様においては、その他の活性化合物はオルリスタット (o r l i s t a t) である。

本発明の一態様においては、その他の活性化合物はマチンドール又はフェンテルミンである。

【0045】

本発明の一態様においては、式 I の化合物は食物繊維材料、好ましくは不溶性食物繊維材料（例えば、carob / Caromax (登録商標 (Z u n f t H J ; 外、C a r o b p u l p p r e p a r a t i o n f o r t r e a t m e n t o f h y p e r c h o l e s t e r o l e m i a , A D V A N C E S I N T H E R A P Y (2

10

20

30

40

50

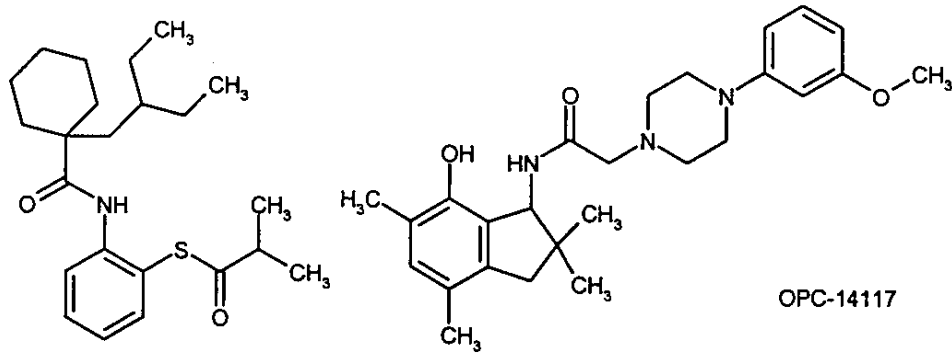
001 9 - 10月)、18(5)、230 - 6頁参照)と組み合わせて投与される。CaromaxはNutrinova、Nutriton Specialties & Food Ingredients GmbH、Industriepark Hoechst、65926 フランクフルト/マインのCarobパルプ含有製品である。一つの製剤でCaromax(登録商標)と組み合わせるか、又は式Iの化合物とCaromax(登録商標)を別々に投与することができる。Caromax(登録商標)は更に、例えばパン・ケーキ製品又はミューズリーバーのような食品の形で投与することができる。

【0046】

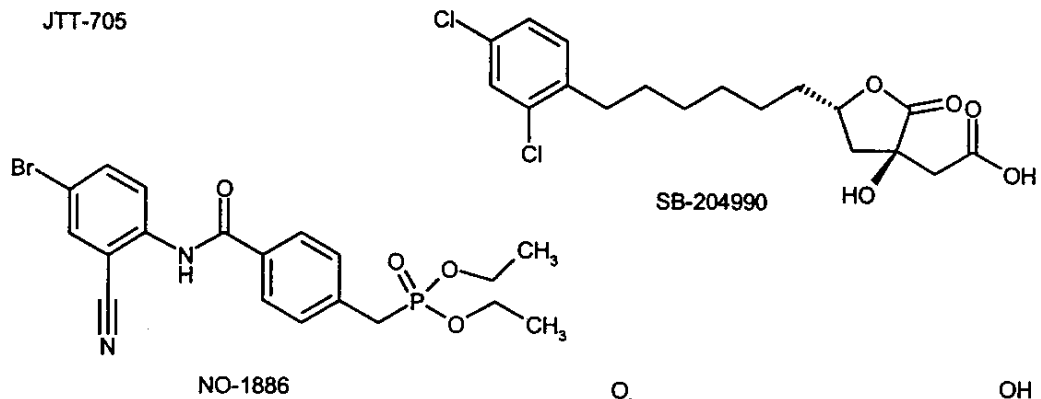
本発明の化合物と前述の化合物の1種またはそれ以上と及び任意に1種またはそれ以上の他の薬学的活性物質のあらゆる適当な組み合わせは本発明の保護の範囲にあるとみなされるのは自明である。

【0047】

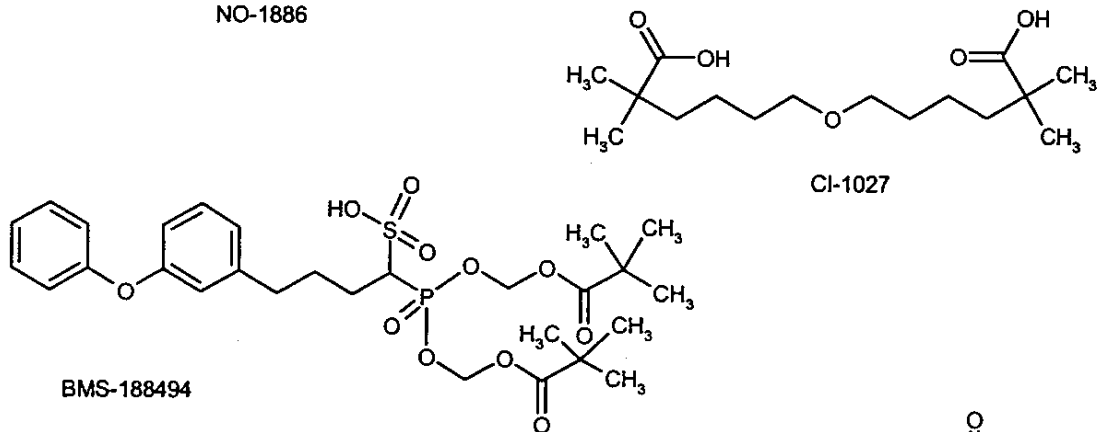
【化 4】



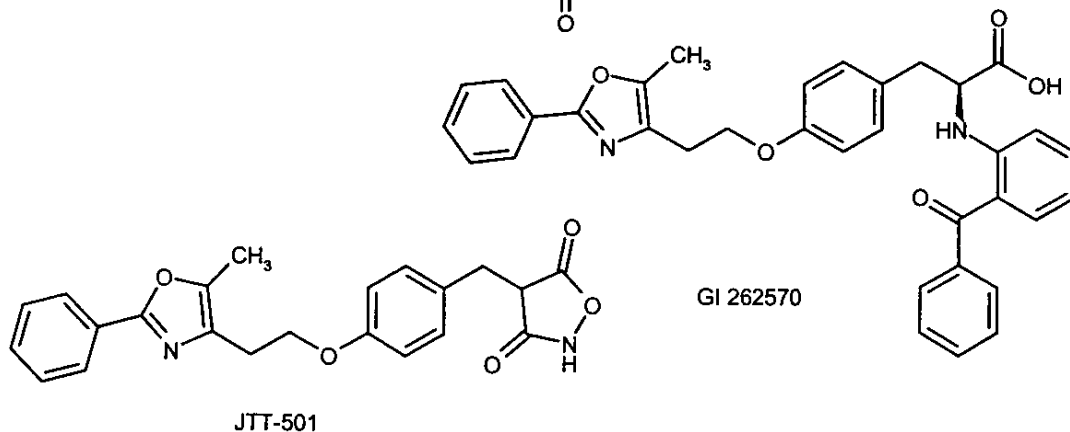
10



20



30



40

【 0 0 4 8 】

本発明は更に式 I の化合物及びそれらの医薬組成物の P P A R リガンドレセプター結合剤としての使用に関する。本発明の P P A R リガンドレセプター結合剤は P P A R レセプターの作動薬又は拮抗薬として使用するのに適する。

【 0 0 4 9 】

ペルオキシソーム - 増殖剤応答性受容体 (P P A R) は 3 種のサブタイプ P P A R 、

50

PPAR 及び PPAR に分類できる。これらは異なる遺伝子によりコードされる (Motojima, Cell Structure and Function, 18: 267 - 277 頁, 1993 年)。更に、PPAR に二つのアイソトープ、PPAR₁ 及び PPAR₂ がある。これらの二つのタンパク質は 30 NH₂-末端アミノ酸が相違し、プロモータおよび異なる mRNA スプライシングの選択的使用の結果である (Vidal-Puig, Jimenez, Linan, Lowell, Hamann, Hu, Spiegelman, Flier, Moller, J. Clin. Invest., 97: 2553 - 2561, 1996)。PPAR で調節された生物学的プロセスは、この特許に記載された PPAR レセプターリガンドに作用するレセプター又はレセプターの組み合わせにより調節されるプロセスである。これらのプロセスは、例えば血漿脂質輸送及び脂肪酸異化作用、低血糖症 / 高インスリン症 (例えば、膵臓ベータ細胞の機能的障害、インスリン分泌性腫瘍及び / 又はインスリンに対する自己抗体による自己免疫性低血糖症により引き起こされる。インスリンレセプター又は自己抗体は膵臓ベータ細胞に対して刺激作用を有する) に関連したインスリン感度及び血糖値の調節、アテローム性動脈硬化症斑点の形成、炎症性反応、発癌、過形成又は脂肪細胞分化を生じるマクロファージ分化を含む。脂肪蓄積は脂肪組織の過剰な蓄積である。この分野の最近の研究で、PPAR は脂肪細胞の発現及び分化に中心的役割を果たすことが示された。過剰な脂肪組織は、例えば非インスリン依存性糖尿病 (NIDDM)、高血圧、冠動脈の障害、高脂血症、脂肪蓄積及びある種の悪性の症候群のような重大な障害の発生に関連する。脂肪細胞は、腫瘍壊死因子 (TNF) 及び他の分子を形成することにより、グルコースホメオスタシスにも影響を及ぼすことができる。インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) 又は II 型糖尿病はより頻繁に起こる糖尿病の形態である。高血糖症患者の約 90 ~ 95 % はこの形態の糖尿病を患っている。NIDDM に存在するものは明らかに、膵臓のベータ細胞の質量の減少、インスリン分泌の多くの色々な障害又は組織のインスリン感度の減少である。この形態の糖尿病の症状には、疲労、頻尿、渇き、ぼやけた視力、傷の頻繁な感染及び遅い回復、糖尿病性神経損傷及び腎臓疾患が含まれる。

【0050】

インスリンの代謝作用に対する抵抗性は、インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) の主な特徴の一つである。インスリン抵抗性は、例えば脂肪細胞及び骨格筋肉のようなインスリン感受性標的器官におけるグルコースの摂取及び変換の減少、及び肝臓の糖新生の阻害の減少により特徴付けられる。機能的インスリンの欠乏及び肝臓の糖新生の抑制がないことは、断食状態での高血糖症を引き起こす。膵臓ベータ細胞は、インスリン分泌の増加によりインスリン抵抗性を補う。しかしながら、ベータ細胞はこの高インスリン放出を維持することができないので、グルコースで誘導されたインスリン分泌は減少し、グルコースホメオスタシスが悪化する結果となり、そしてついに明白な糖尿病の発病となる。高インスリン血症は同様にインスリン抵抗性、高トリグリセリド血症、及び血漿の低密度リポタンパク質濃度の増加に関連する。これらの代謝障害と組み合わせたインスリン抵抗性及び高インスリン血症は“症候群 X”と呼ばれ、高血圧及び冠動脈障害の危険性の増大と強く関係する。メトホルミンはヒトの糖尿病を治療する薬剤として当業者に知られている (米国特許第 3,174,901 号)。メトホルミンの主な作用は肝臓におけるグルコース形成の減少である。知られているように、トログリタゾン (Troglitazone) (登録商標) は、主に骨格筋肉の能力を改良することによりインスリンに作用しそしてグルコースを摂取するように作用する。メトホルミンとトログリタゾンの組み合わせの治療は糖尿病関連障害の治療に使用できることが知られている (DDT 3: 79 - 88, 1998)。

【0051】

PPAR 活性剤、特にトログリタゾンは、脂肪肉腫 (脂肪腫瘍) 中の癌組織を正常細胞に変換することが観察された (PNAS 96: 3951 - 3956, 1999)。更に、PPAR 活性剤は乳癌及び腸癌の治療に有益であることが提案された (PNAS 95: 8806 - 8822, 1998, Nature Medicine 4: 104

10

20

30

40

50

6 - 1052, 1998)。更に、例えばトログリタゾンのようなPPAR 活性剤は多嚢胞卵巣症候群(PCO)の治療にも使用された。婦人に起こるこの症候群は、慢性無排卵と高アンドロゲン症とによって特徴付けられる。この症候群をもつ婦人はまた、インスリン抵抗とインスリン非依存性糖尿病の増大した危険性もこうむる(Dunaif, Scott, Finegood, Quintana, Whitcomb, J. Clin. Endocrinol. Metab., 81:3299, 1996)。更に、PPAR 活性剤はプロゲステロンの形成を増大させ、そして顆粒膜細胞培養物中のステロイド発生を阻害するので、更年期の治療に適していることが最近発見された(米国特許第5,814,647号、Urban外、1998年9月29日; B. Lorker外、Journal of Endocrinology, 159, 429-39, 1998)。更年期は婦人に生殖期の終わりに生じる内分泌、体細胞及び心理的变化の症候群と定義される。

10

【0052】

ペルオキシソームは、多くの基質、例えば過酸化水素、を代謝することにより細胞内のレドックス電位及び酸化ストレスを制御することに関係する細胞小器官である。多くの障害が酸化ストレスに関係している。従って、例えば組織損傷に対する炎症反応、気腫の発生機序、虚血が関連した器官損傷(ショック)、ドキシソルピシン誘発心臓損傷、薬物誘発肝毒性、アテローム性動脈硬化症、及び高酸素症により引き起こされる肺損傷はそれぞれ反応性酸素種の形成及び細胞の還元能力の変化に関係する。従って、PPAR 活性剤は特に細胞内のレドックス電位及び酸化ストレスを調整し、これらの障害を治療するのに有用であろうことが提案された(Poynter外、J. Biol. Chem. 273, 32833-41, 1998)。

20

【0053】

PPAR 作動薬はNFκB-媒介転写を阻害し、従っていろいろな炎症反応、例えば誘導性亜酸化窒素シンターゼ(NOS)及びシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)の酵素経路、を調節し(Pineda-Torra, I.外、1999、Curr. Opinion in Lipidology, 10, 151-9)、従って多くのいろいろな炎症性疾患及びその他の病理的症状における治療的介入に使用できることが見出された(Colville-Nash外、Journal of Immunology, 161, 978-84, 1998; Staelens外、Nature, 393, 790-3, 1998)。ペルオキシソーム増殖剤はPPARを活性化し、それは次に転写因子として作用しそして分化、細胞成長及びペルオキシソームの増殖を引き起こす。PPAR活性剤は増殖及び発癌に役割を果たし、そして例えばげっ歯類動物細胞のような動物細胞の酵素の性質を変更する。しかしながら、これらのPPAR活性剤はヒト細胞には最小の負の効果しか及ぼさないようである(Green, Biochem. Pharm. 43(3):393, 1992)。PPARの活性化はガンマ-グルタミルトランスぺプチダーゼ及び-カタラーゼを急速に増加させる。

30

【0054】

PPAR は多くの中鎖脂肪酸及び長鎖脂肪酸により活性化され、そして肝臓、心臓、骨格筋肉及び褐色脂肪組織のような組織内の脂肪酸の酸化の刺激に関係する(Issermann and Green, ibid.; Beck外、Proc. R. Soc. Lond. 247:83-87, 1992; Gottlicher外、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4653-4657, 1992)。薬理的PPAR 活性剤、例えばフェノフィブレート(fenofibrate)、クロフィブレート(clofibrate)、ゲンフィブロジル(genfibrozil)、及びベザフィブレート(bezafibrate)は、同様に血漿トリグリセリドのかなりの還元及びLDLコレステロールの中程度の還元に関係し、それらは特に高トリグリセリド症、高脂血症及び脂肪蓄積の治療に使用される。PPAR はまた、炎症性障害にも関係することが知られている(Schoonjans, K., Current Opinion in Lipidology, 8, 159-66, 1997)。

40

【0055】

50

ヒト核レセプター PPAR γ はヒト骨肉腫細胞の cDNA ライブラリーからクローン化されており、A. Schmidt 外、Molecular Endocrinology, 6: 1634 - 1641 (1992) に十分に記載されている。この文献の内容を本願特許出願に参照により組み込む。該文献では、PPAR もまた PPAR として及び NUC1 として言及されているが、これらの名称の全ては同じレセプターを示すことを指摘することができる。従って、A. Schmidt 外、Molecular Endocrinology, 6: 1634 - 1641、1992 においては、例えばレセプターは NUC1 として言及されている。PPAR は胎児組織及び成人組織の両方に見出される。このレセプターはいくつかの脂肪固有の遺伝子の発現の制御に関係し、従って脂肪形成のプロセスに役割を果たすことが報告された (Amri, E. 外、J. Biol. Chem. 270, 2367 - 71, 1995)。

10

【0056】

アテローム性動脈硬化症は、例えば高血圧、糖尿病、低濃度の高密度リポタンパク質 (HDL)、及び高濃度の低密度リポタンパク質 (LDL) のような多くの因子により引き起こされることが知られている。血漿脂質の濃度に作用することによる危険性及びその他の危険因子を低減することに加えて、PPAR 作動薬は直接的なアテローム保護 (atheroprotective) 作用を有する (Frick, M. H. 外、1997)、Circulation 96: 2137 - 2143、de Fraire 外、1997、Cardiovasc. Drugs Ther. 11 Suppl. 1: 257 - 63)。

20

【0057】

PPAR 作動薬は HDL レベルを増大させるのに有用であり、従ってアテローム性動脈硬化症を治療するのに適することが最近見出された (Leibowitz 外、WO/9728149)。アテローム性動脈硬化症は脈管障害、冠動脈性心疾患、脳血管障害及び末梢血管の障害を含む。冠動脈性心疾患は冠動脈性心疾患、心筋梗塞及び冠動脈管再生による死を含む。脳血管性疾患は虚血性及び出血性梗塞、並びに一過性虚血性発作を含む。

【0058】

PPAR サブタイプは脂肪細胞分化の活性化に関係し、肝臓におけるペルオキシソーム増殖の刺激には全く役割を果たさない。PPAR の活性化は、脂肪細胞特異性遺伝子の発現を活性化することにより脂肪細胞分化に寄与する (Lehmann, Moore, Smith-Oliver, Wilkinson, Willson, Klierer, J. Biol. Chem., 270: 12953 - 12956, 1995)。PPAR サブタイプの DNA 配列は Elbrecht 外、BBRC 224; 431 - 437 (1996) に記載されている。フィブレート及び脂肪酸を含むペルオキシソーム増殖剤は PPAR の転写活性を活性化するが、アラキドン代謝産物 15 - デオキシ - デルタ¹²、14 - プロスタグランジン J₂ (15d - PGJ₂) のようなプロスタグランジン J₂ 誘導体は、チアゾリジンジオンにも結合する PPAR サブタイプに特異性の天然リガンドとして確認された。このプロスタグランジンは PPAR 依存性脂肪形成を活性化するが、高濃度でのみ PPAR を活性化する (Formann, Tontonoz, Chen, Brun, Spiegelman, Evans, Cell, 83: 803 - 812, 1995; Klierer, Lenhard, Wilson, Patel, Morris, Lehmann, Cell, 83: 813 - 819, 1995)。これは、PPAR 族のサブタイプはリガンドに対する薬理的な反応が相違することの更なる表示である。

30

40

【0059】

このことから、PPAR 又は PPAR 及び PPAR の両方を活性化する化合物は、アテローム性動脈硬化症関連異脂血症 (dyslipidemia)、インスリン非依存性糖尿病、症候群 X (Staels, B. 外、Curr. Pharm. Des., 3 (1), 1 - 4 (1997) 及び家族性結合性高脂血症 (FCH) を治療するのに使用できる有効な低トリグリセリド薬剤であると結論できる。症候群 X は、高インスリン症、異脂

50

血症及びグルコース耐性の減少を引き起こし、過血糖症により特徴付けられるインスリン非依存性糖尿病（II型糖尿病）に進み得る最初のインスリン抵抗段階により特徴付けられる。FCHは同じ患者及び同じ家族での高コレステロール血症及び高トリグリセリド血症により特徴付けられる。

【0060】

本発明は、PPARレセプターを調節するのに適し、多くの他の関連する薬学的応用に適した式Iの化合物に関する。

【0061】

式Iの化合物は特に異脂血症、インスリン抵抗性、I型及びII型糖尿病、妨害されたグルコース耐性、症候群X、肥満、摂食障害、血栓形成、炎症、心筋症（cardiomyopathy）を治療し、ベータ細胞を保護し、脂肪酸化から保護するのに適する（例えば、Jean - Charles Fruchart, Bart Staels及びPatrick Duriez: PPARs, Metabolic Disease and Atherosclerosis, Pharmacological Research, Vol. 44, No. 5, 2001; Sander Kerste, Beatrice Desvergne & Walter Wahli: Roles of PPARs in health and disease, NATURE, VOL 405, 2000年5月25日; Ines Pineda Torra, Giulia Chinetti, Caroline Duval, Jean - Charles Fruchart及びBart Staels: Peroxisome proliferator - activated receptors; from transcriptional control to clinical practice, Curr Opin Lipidol 12: 2001, 245 - 254参照）。

化合物の活性を以下の通りに試験した。

【0062】

ヒトPPAR に結合して、作動薬の方法で活性化する物質の有効性を分析するために、安定な、トランスフェクトしたHEK細胞系（HEK = ヒト胎児腎臓）（ここでは“PPARレセプター細胞系”と云う）を使用する。PPAR作動薬の活性を以下に記載する3日テストで決定する：

PPARレポーター細胞系をDMEM培地（No. 41965 - 039、ライフテクノロジー（Life Technologies））中で下記の添加物を用いて80%コンフルエンスになるまで培養する：10% cs - FCS（胎児牛血清、No. SH - 30068 - 03、Hyclone）、抗生物質（0.5 mg/mlのzeozin [No. R250 - 01, Invitrogen]、0.5 mg/mlのG418 [No. 10131 - 019、ライフテクノロジー]、1%ペニシリンストレプトマイシン溶液 [No. 15140 - 031、ライフテクノロジー]）及び2 mMのL - グルタミン（No. 25030 - 032、ライフテクノロジー）。培養は、細胞培養インキュベータ中の標準的細胞培養ビン（No. 33111、ベクトンディッキンソン（Becton Dickinson））中で、37、5% CO₂で実施する。80%コンフルエント細胞を30 mlのPBS（No. 14190 - 094、ライフテクノロジー）で一度洗い、2 mlのトリプシン溶液（No. 25300 - 054、ライフテクノロジー）で37にて2分間処理し、5 mlの上記の培地に取り出し、そして細胞カウンターで計数する。500,000細胞/mlに希釈した後、透明プラスチック底を有する96穴マイクロタイタープレート（No. 3610、コーニングコスター（Corning Costar））の各穴にそれぞれ100,000細胞を播く。該プレートを細胞インキュベータ中で37、5% CO₂で24時間インキュベートする。

【0063】

テストするPPAR を10 mMの濃度のDMSO中に溶解する。この原液を、5%のcs - FCS（No. SH - 30068 - 03、ハイクローン）、2 mMのL - グルタミン（No. 25030 - 032、ライフテクノロジー）及び“細胞の播種”として既に記

載した抗生物質 (z e o z i n、G 4 1 8、ペニシリン及びストレプトマイシン) を添加した P h e n o l - R e d - f r e e D M E M 培地 (N o . 2 1 0 6 3 - 0 2 9、ライフテクノロジー) 中で希釈する。

【 0 0 6 4 】

テスト物質は通常 1 1 の異なる濃度 (1 0 μ M ; 3 . 3 μ M ; 1 μ M ; 0 . 3 3 μ M ; 0 . 1 μ M ; 0 . 0 3 3 μ M ; 0 . 0 1 μ M ; 0 . 0 0 3 3 μ M ; 0 . 0 0 1 μ M ; 0 . 0 0 0 3 3 μ M 及び 0 . 0 0 0 1 μ M) でテストする。さらに効力のある化合物は 1 μ M から 1 0 p M 又は 1 0 0 n M から 1 p M の範囲の濃度でテストする。各穴から、1 日目にまいた P P A R レポーター細胞系の培地を吸引により完全に除き、直ちに培地中に希釈したテスト物質を細胞に加える。希釈及び該物質の添加はロボット (ベックマン ビオメック (B e c k m a n B i o m e k) 2 0 0 0) を用いて実施できる。培地に希釈したテスト物質の最終容量は 9 6 穴プレートの一穴当たり 1 0 0 μ l である。検定中の D M S O 濃度は、溶媒の細胞毒素の影響を防止するために常に 0 . 1 % v / v である。

10

【 0 0 6 5 】

検定は個々のプレート中で行われていることを示すために、1 1 の異なる濃度に希釈した標準的 P P A R 作動薬を各穴に添加する。テストプレートをインキュベータ中で 3 7、5 % C O₂ で 2 4 時間インキュベートする。

【 0 0 6 6 】

テスト物質で処理した P P A R レセプター細胞をインキュベータから除き、- 2 0 で 1 時間冷凍して細胞溶解を改良する。プレートが解凍した後 (室温で少なくとも 3 0 分間解凍)、バッファ 1 (ルック - スクリーン (L u c - S c r e e n) キット N o . L S 1 0 0 0、P E ビオシステムズ トロピックス (B i o s y s t e m s T r o p i x)) 5 0 μ l を各穴にピペットで入れ、次にプレートを、ピペット装置を備えたルミネッセンス測定装置 (ルミノスキャン アセント (L u m i n o s c a n A s c e n t)、ラブシステム (L a b S y s t e m s)) に移す。測定装置内のルシフェラーゼ反応を、5 0 μ l のバッファ 2 (ルック - スクリーンキット N o . L S 1 0 0 0、P E ビオシステムズ トロピックス) を 9 6 穴プレートの各穴にピペットで入れることにより開始する。各穴へのバッファの添加は、製造者 (ラブシステム) の指示に従って、規定した同じ時間間隔で行う。全てのサンプルを、バッファ 2 の添加から正確に 1 6 分後に測定する。測定時間はサンプル当たり 1 0 秒である。

20

30

【 0 0 6 7 】

ルミネッセンス測定用の装置のおおよそのデータはマイクロソフトエクセル (M i c r o s o f t E x c e l) ファイルに報告されている。用量 - 活性曲線及び E C₅₀ 値は、製造者 (I D B S) の指示に従って、プログラム X L . F i t を用いて計算する。

【 0 0 6 8 】

本発明の式 I の化合物の活性についての結果を下記の表 1 に記載する：

【表 1】

表 1

実施例 No.	EC50 PPAR α [nM]
I	1
II	0.3
IV	0.3
VII	4
X	0.5
XIX	16
XXIV	0.9
XXV	13
XXVIII	14
XXIX	32
XXXII	0.97
XXXIV	0.82
XXXVI	0.62
XXXVIII	0.57
XLI	0.6
XLIII	0.58
XLIV	0.93
XLV	10
XLVI	0.56
XLVII	1.1

【0069】

表 1 から、本発明の式 (I) の化合物は PPAR レセプターを活性化し、臨床的に使用されるフィブレートと同じように、生体のトリグリセリド濃度を下げることが明らかである (例えば、J. - Ch. Fruchard 外: PPARs, Metabolic Disease and Atherosclerosis, Pharmacological Research, Vol. 44, No. 5, 2001 年; S. Kersten 外: Roles of PPARs in health and disease, NATURE, VOL 405, 2000 年 5 月 25 日; Pineda 外: Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice, Curr Opin Lipidol 12: 2001 年、245 - 254 参照)。

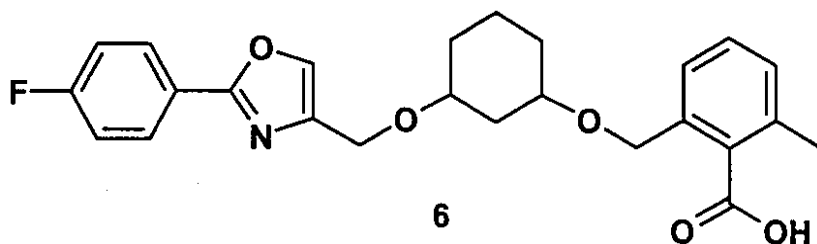
【0070】

下記の実施例は本発明を例示するが、それを限定するものではない。測定した融点又は分解点 (m.p.) は補正されたものでなく、一般に加熱速度に依存する。

【0071】

実施例 I

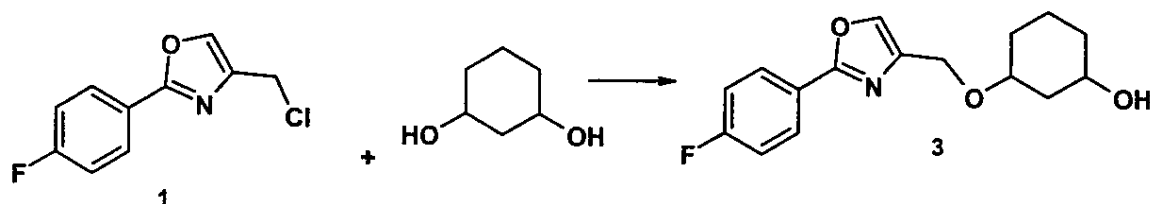
【化5】



【0072】

3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロヘキサノール 3

【化6】

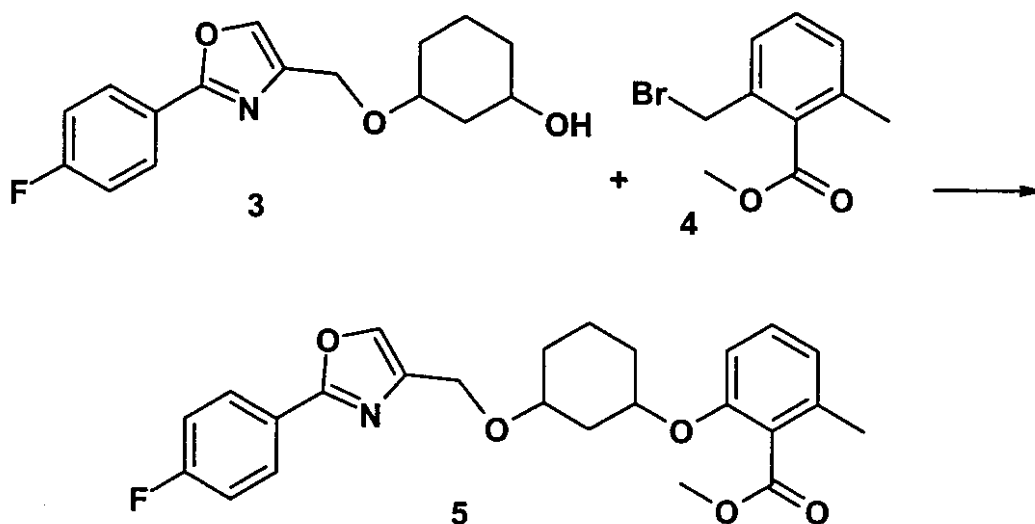


氷冷下で、まず水素化ナトリウムの80%懸濁液2.25g、次に1,3-シクロヘキサノジオール5.8gを、ジメチルホルムアミド50mlとテトラヒドロフラン50mlとの混合物に加える。混合物を約25℃で3時間撹拌する。次に4-クロロメチル-2-(4-フルオロフェニル)オキサゾール(1)10.5gを加え、混合物を70℃に加熱し、反応を薄層クロマトグラフィーで監視する。反応が終わった後、混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機相を分離し、乾燥しそして濃縮し、残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘプタン=1:1)で精製する。これによりアルコール3が油状物として得られる。C₁₆H₁₈FN₂O₃(291.33)MS(ESI):292(M+H⁺)

【0073】

2 - { 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロヘキシルオキシ } - 6 - メチル - 安息香酸メチル 5

【化7】



氷冷下で、水素化ナトリウム懸濁液(80%)0.3gを、ジメチルホルムアミド10mlとテトラヒドロフラン20mlとの混合物に導入する。次にテトラヒドロフラン5ml中の1gのアルコール3を加え、混合物を室温で1時間撹拌する。次に0.8gの臭化

10

20

30

40

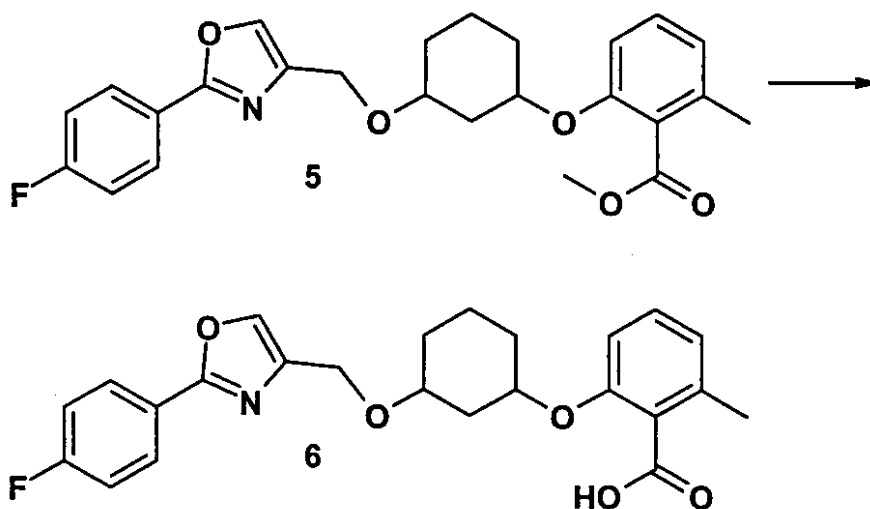
50

物 4 を加え、混合物を室温で、T L C で監視しながら、変換が実質的に完了するまで 3 ~ 5 時間攪拌する。混合物を氷水に注ぎ、そして繰り返し酢酸エチルで抽出し、有機相を少しの水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、そして残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル / n - ヘプタン = 1 : 2 ）で精製する。これによりメチルエステル 5 が油状物として得られる。C₂₆H₂₈FN₂O₅ (4 5 3 . 5 2) M S (E S I) : 4 5 4 (M + H⁺)

【 0 0 7 4 】

2 - { 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロヘキシルオキシ } - 6 - メチル - 安息香酸 6

【 化 8 】

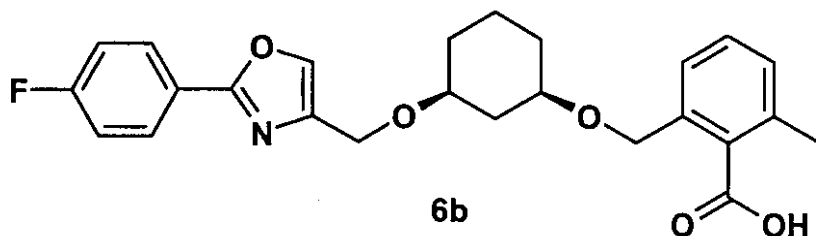


2 g のエステル 5 を、tert - ブタノール 1 5 0 m l と 5 0 % 水酸化カリウム水溶液 2 4 m l の中で 6 時間還流加熱する。ブタノールの 4 / 5 を減圧下で除き、混合物を水で希釈し、氷冷却しながら酸性化する。生成物をジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルを通して濾過することにより (C H₂ C l₂ / M e O H = 2 0 : 1)、酸 6 が得られる。C₂₅H₂₆FN₂O₅ (4 3 2 . 4 2) M S (E S I) : 4 3 3 (M + H⁺)

【 0 0 7 5 】

実施例 I I

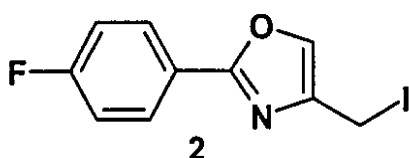
【 化 9 】



【 0 0 7 6 】

2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヨードメチルオキサゾール 2

【 化 1 0 】



1 2 0 で、p - フルオロベンズアミド 3 1 g (1 2 3 ミリモル) と 1 , 3 - ジクロロアセトン 3 3 g (1 2 3 ミリモル) を溶媒なしで 2 時間攪拌する。室温に冷却した後、生

10

20

30

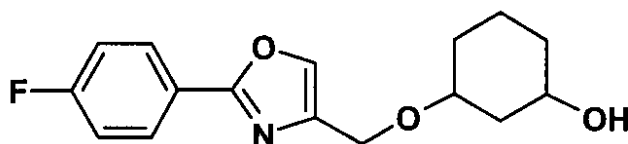
40

50

成物を酢酸エチル 250 ml 中に溶解する。この溶液を n - ヘプタン 400 ml で希釈し、飽和 NaCl 溶液で 3 回洗う。有機相をシリカゲル 250 ml を通して濾過し、次にフィルターパッドを n - ヘプタン / 酢酸エチル (4 : 1) 200 ml で洗う。溶媒を留去して、4 - クロロメチル - 2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール 1 を粗生成物として得る。これをアセトン 650 ml 中に溶解し、次に NaI 90 g を加える。次に混合物を 16 時間還流加熱し、次に溶媒の殆どを除き、固体の残留物を n - ヘプタン / 酢酸エチル (1 : 1) 200 ml に懸濁させ、シリカゲル 200 ml を通して濾過する。沈殿物を n - ヘプタン / 酢酸エチル (1 : 1) 500 ml で洗い、有機相を濃縮する。濃縮により、ヨウ化物 2 が白色結晶として結晶し始める。TLC n - ヘプタン / 酢酸エチル (6 : 1)、2 については $R_f = 0.4$ 、そして 1 については $R_f = 0.35$ 。C₁₀H₇FINO (303.08) MS (ESI) : 304 (M + H⁺)

【0077】

【化11】



3a (シス) および **3b** (トランス)

シス / トランス - 1,3 - シクロヘキサンジオール 10.8 g (93.1 ミリモル) 及び酸化ジブチル錫 15.4 g (61.8 ミリモル) をトルエン 800 ml 中で、水分離器上で 5 時間加熱する。トルエン 400 ml を留去し、次に混合物を室温に冷却し、次に無水 DMF 280 ml、2 を 15 g (49.5 ミリモル) 及び無水 CsF 12.7 g (80.1 ミリモル) を次々に加える。不均質混合物を室温で 20 時間撹拌する (TLC は出発物質を制御する)。酢酸エチル 200 ml を加え、混合物を飽和 NaCl 溶液で 3 回洗う。有機相をシリカゲル 150 ml に通して濾過し、そして濃縮する。n - ヘプタン / 酢酸エチル (6 : 1) の添加後に生成物 3a (シス - エナンチオマーの混合物) が得られる。トランス - エナンチオマー 3b の混合物が濃縮及びクロマトグラフィーの後に母液から得られる。TLC n - ヘプタン / 酢酸エチル (1 : 1)、 R_f 3a (シス) = 0.2、 R_f 3b (トランス) = 0.3。C₁₆H₁₈FINO₃ (291.33) MS (ESI) : 292 (M + H⁺)

【0078】

エナンチオマー 3a の対はキラル HPLC で分離する。右旋性 (+) - エナンチオマー (+) 3a が始めに溶出し、次いで左旋性 (-) - エナンチオマー (-) 3a が溶出する (キラルパック (Chiralpak) AD 250 x 4.6 ; アセトニトリル / メタノール (9 : 1))。

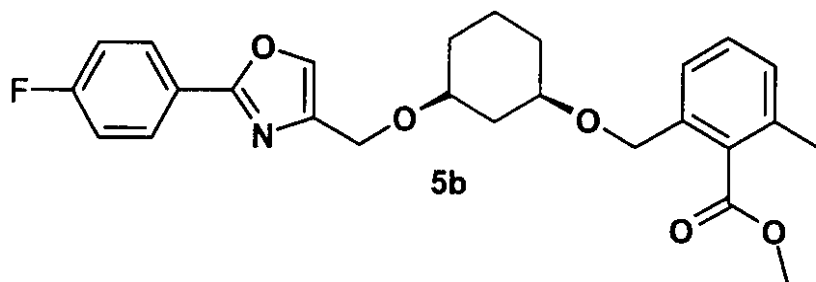
【0079】

絶対立体化学は、離されたジアステレオマー 3 のカンファン酸エステルの X - 線構造解析により与えられる。

【0080】

シス - 2 - (3 - (2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イルメトキシ) シクロヘキシルオキシメチル) - 6 - メチル安息香酸メチル 5b

【化 1 2】

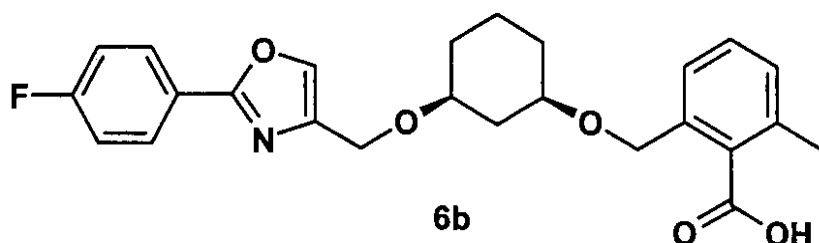


1.05 g (3.6ミリモル)の(-)3a、1.3 g (5.4ミリモル)の4及び130 mgのKIを12 mlの乾燥DMFに溶解する。140 mg (5.7ミリモル)の95% NaHを加え、次ぎに混合物を室温で1時間攪拌する。出発物質(-)3aに対してより良い収量を達成するために、2回以上、同じ量の4とNaHを加え、混合物をそれぞれの場合1時間攪拌する。次ぎに混合物を一晩放置する。反応溶液を150 mlの酢酸エチルで希釈し、50 mlの水に注ぐ。混合物をNaCl溶液で2回以上洗い、次ぎに有機相をシリカゲルに通して濾過しそして濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(n-ヘプタン/酢酸エチル(1:1))で精製する。これにより、5bが無色無定形固体として得られる。TLC n-ヘプタン-酢酸エチル(1:1)。R_f = 0.5。C₂₆H₂₈FN₂O₅ (453.52) MS (ESI): 454 (M+H⁺)。

【0081】

6-メチル安息香酸 6b

【化 1 3】

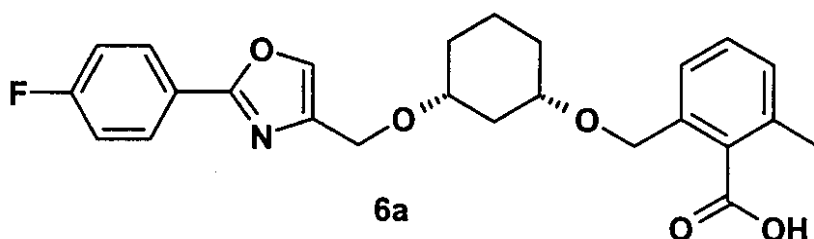


4.2 g (9.2ミリモル)の5bを120 mlのt-BuOHに溶解する。50 mlの50% KOH水溶液を加え、次ぎに混合物を100 で24時間煮沸する。後処理のために、混合物を冷まし、次ぎに100 mlの酢酸エチルで希釈する。水性相を2NのHCl水溶液の添加により僅かに酸性にし、100 mlの酢酸エチルで2回以上抽出する。有機相をMgSO₄で乾燥し、濾過しそして濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール/濃アンモニア、30/5/1)で精製する。これにより6bが白色無定形固体として得られる。TLC (塩化メチレン/メタノール/濃アンモニア、30/5/1)。R_f = 0.3。トルエンから再結晶。C₂₅H₂₆FN₂O₅ (432.42) MS (ESI): 433 (M+H⁺)。

【0082】

実施例 III

【化 1 4】



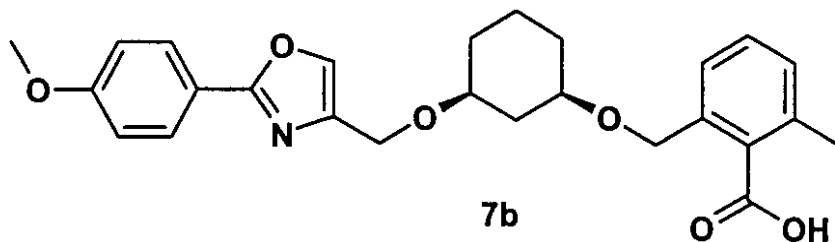
(-)-シス-2-{3-[2-(4-フルオロフェニル)オキサゾール-4-イルメトキシ]シクロヘキシルオキシメチル}-6-メチル-安息香酸 6a

(+) 3a 及び 2 - ブロモメチル - 6 - メチル安息香酸メチル 4 から、実施例 I と同様にして、分子量 432.42 ($C_{25}H_{26}FNO_5$) の生成物 6a が得られる; MS (ESI) : 433 ($M + H^+$)。

【0083】

実施例 IV

【化15】



10

シス - 2 - { 3 - (2 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 4 - イルメトキシ) シクロヘキシルオキシメチル } - 6 - メチル - 安息香酸 7b

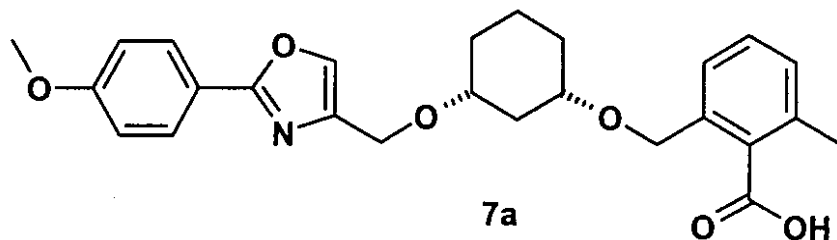
170mg (0.39ミリモル) の 6b を 4ml の 5.6M NaOMe / MeOH 溶液中で油浴温度 120 で 20 時間加熱する。酢酸エチル及び 2N HCl を加え、混合物をつぎに 6b の合成と同じように処理する。これにより 7b が無色固体として得られる。TLC : (塩化メチレン / メタノール / 濃アンモニア、30 / 5 / 1) $R_f \sim 0.3$ 、 $C_{26}H_{29}NO_6$ (451.52) MS (ESI) : 452 ($M + H^+$)。

20

【0084】

同じようにして、6a は立体異性体 7a を与える：

【化16】



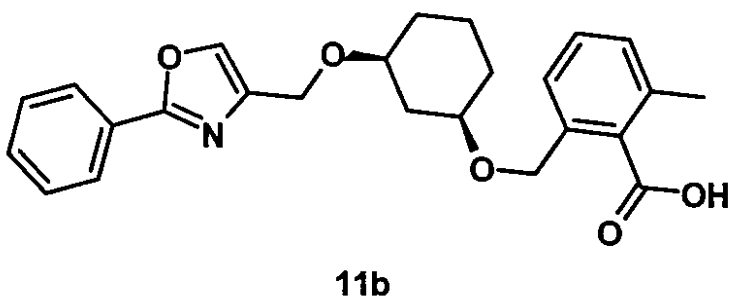
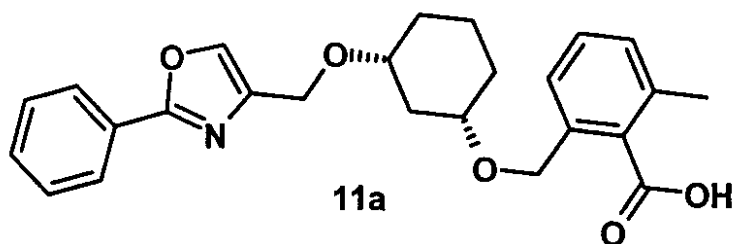
30

TLC : (塩化メチレン / メタノール / 濃アンモニア、30 / 5 / 1) $R_f \sim 0.3$ 、 $C_{26}H_{29}NO_6$ (451.52) MS (ESI) : 452 ($M + H^+$)。

【0085】

実施例 V (11a) 及び実施例 VI (11b)

【化 17】



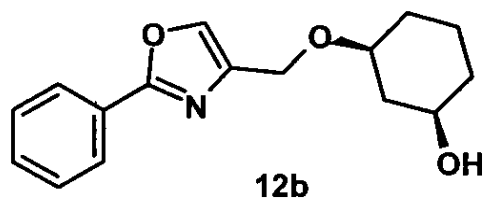
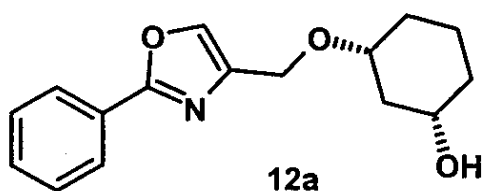
10

【0086】

シス - 3 - (2 - フェニルオキサゾール - 4 - イルメトキシ) シクロヘキサノール 12
a , b

20

【化 18】



1,3 - シクロヘキサノール及び 4 - ヨードメチル - 2 - フェニルオキサゾールは分子
量 273.33 ($C_{16}H_{19}NO_3$) のラセミ体を与える ; MS (ESI) : 274 ($M + H^+$) 。

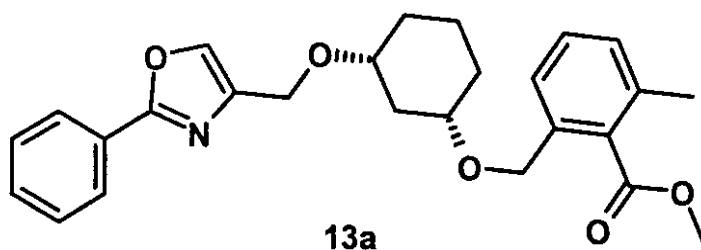
30

エナンチオマーはキラルカラム上の HPLC により分離される。(+) - エナンチオマ
ー 12a がまず溶出し、次いで (-) - エナンチオマー 12b が溶出する (キラルパック
OD 250 × 4.6 ; n - ヘプタン : エタノール : アセトニトリル = 110 : 2 : 1
+ 0.05 % トリフルオロ酢酸) 。

【0087】

シス - 2 - メチル - 6 - [3 - (2 - フェニルオキサゾール - 4 - イルメトキシ) シクロ
ヘキシルオキシメチル] - 安息香酸メチル 13a

【化 19】



40

12a 及び 2 - ブロモメチル - 6 - メチル安息香酸メチルは分子量 435.52 ($C_{26}H_{29}NO_5$) の 13a を与える ; MS (ESI) : 436 ($M + H^+$) 。

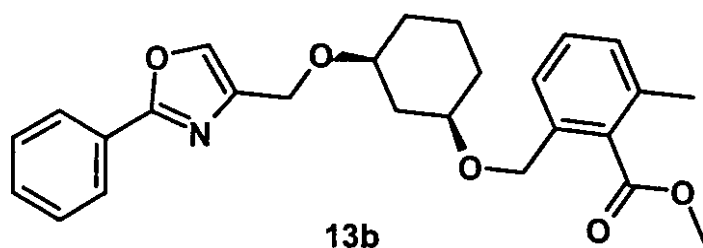
【0088】

シス - 2 - メチル - 6 - [3 - (2 - フェニルオキサゾール - 4 - イルメトキシ) シクロ

50

ヘキシルオキシメチル] - 安息香酸メチル 13b

【化20】



10

12b及び2-ブロモメチル-6-メチル安息香酸メチルは分子量435.52 ($C_{26}H_{29}NO_5$)の13bを与える; MS (ESI): 436 ($M+H^+$)。

【0089】

シス-2-メチル-6-[3-(2-フェニルオキサゾール-4-イルメトキシ)シクロヘキシルオキシメチル]-安息香酸 11a

13aの加水分解により、分子量421.50 ($C_{25}H_{27}NO_5$)の11aが得られる; MS (ESI): 422 ($M+H^+$)。

【0090】

シス-2-メチル-6-[3-(2-フェニルオキサゾール-4-イルメトキシ)シクロヘキシルオキシメチル]-安息香酸 11b

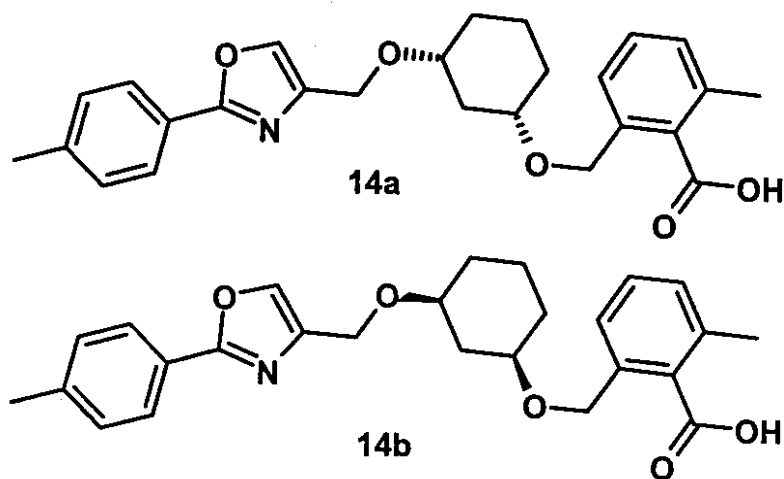
20

同様に、13bから分子量421.50 ($C_{25}H_{27}NO_5$)の11bが得られる; MS (ESI): 422 ($M+H^+$)。

【0091】

実施例VII(14a)及び実施例VIII(14b)

【化21】



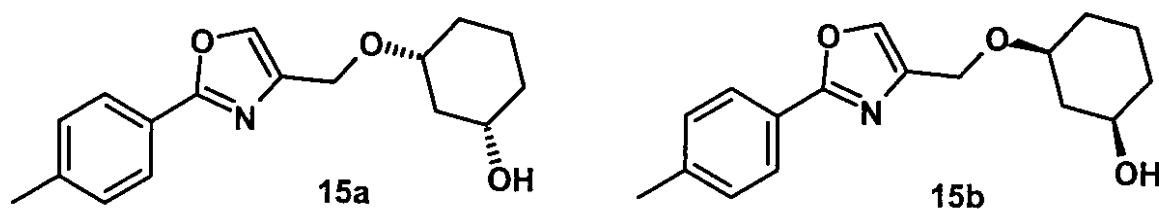
30

【0092】

40

シス-3-(2-p-トリルオキサゾール-4-イルメトキシ)シクロヘキサノール 15a, b

【化22】



50

シクロヘキサンジオール及び4-ヨードメチル-2-p-トリルオキサゾールから、分子量287.36 ($C_{17}H_{21}NO_3$) のラセミ体15が得られる；MS (ESI) : 288 ($M+H^+$)。

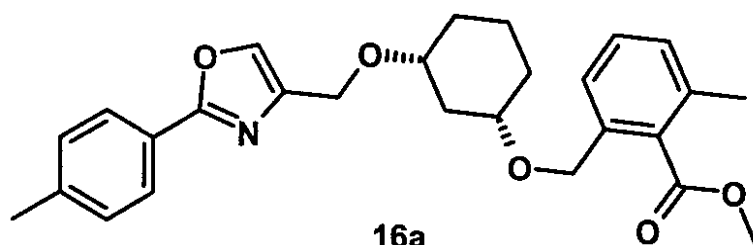
【0093】

エナンチオマーの分離はキラルカラム上のHPLCにより行われる。(+) - エナンチオマー15aがまず溶出し、次いで(-) - エナンチオマー15bが溶出する(キラルパック OD 250 × 4.6 ; n-ヘプタン：エタノール：アセトニトリル = 110 : 5 : 1 + 0.05%トリフルオロ酢酸)。

【0094】

シス-2-メチル-6-[3-(2-p-トリルオキサゾール-4-イルメトキシ)シクロヘキシルオキシメチル]-安息香酸メチル 16a 10

【化23】



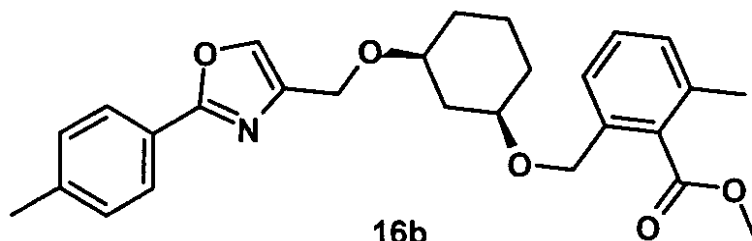
16a

15a及び2-ブロモメチル-6-メチル安息香酸メチルから、分子量449.55 ($C_{27}H_{31}NO_5$) の16aが得られる；MS (ESI) : 450 ($M+H^+$)。 20

【0095】

シス-2-メチル-6-[3-(2-p-トリルオキサゾール-4-イルメトキシ)シクロヘキシルオキシメチル]-安息香酸メチル 16b

【化24】



16b

15b及び2-ブロモメチル-6-メチル安息香酸メチルから、分子量449.55 ($C_{27}H_{31}NO_5$) の16bが得られる；MS (ESI) : 450 ($M+H^+$)。 30

【0096】

シス-2-メチル-6-[3-(2-p-トリルオキサゾール-4-イルメトキシ)シクロヘキシルオキシメチル]-安息香酸 14a

16aから、分子量435.52 ($C_{26}H_{29}NO_5$) の14aが得られる；MS (ESI) : 436 ($M+H^+$)。 40

【0097】

シス-2-メチル-6-[3-(2-p-トリルオキサゾール-4-イルメトキシ)シクロヘキシルオキシメチル]-安息香酸 14b

16bから、分子量435.52 ($C_{26}H_{29}NO_5$) の所望の生成物が得られる；MS (ESI) : 436 ($M+H^+$)。

【0098】

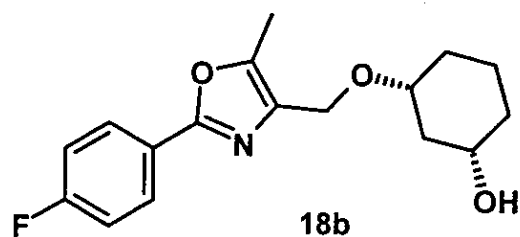
実施例IX (17a) 及び実施例X (17b)

17a

17b

シス - 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロヘキサノール 18 a , b

18a



エナンチオマーはキラルカラム上の HPLC により分離される。(+) - エナンチオマー 18a がまず溶出し、次いで (-) - エナンチオマー 18b が溶出する (キラルパック OD 250 × 4.6 ; n - ヘプタン : エタノール : アセトニトリル = 110 : 2 : 1 + 0.05 % トリフルオロ酢酸)。

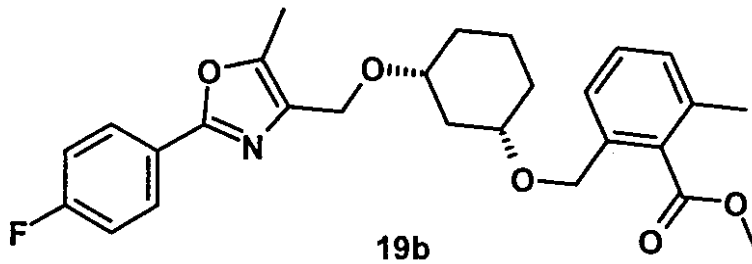
シス - 2 - { 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル
メトキシ] シクロヘキシルオキシメチル } - 6 - メチル安息香酸メチル 19a

Chemical structure of compound 19a is shown. It features a 4-fluorophenyl group attached to the 4-position of a 2-methylisoxazole ring. The 5-position of the isoxazole ring is connected via a methylene bridge to a cyclohexane ring. The cyclohexane ring has two stereocenters: a (1R,2S) configuration, with the (1R) center bearing a ((4-methoxy-3-methylphenyl)methoxy) group and the (2S) center bearing a methylene group connected to the isoxazole ring.

18a及び2-ブロモメチル-6-メチル安息香酸メチルから、分子量467.54($C_{27}H_{30}FNO_5$)の19aが得られる；MS(ESI)：468(M+H⁺)。

【 0 1 0 1 】

シス - 2 - { 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル
メトキシ] シクロヘキシルオキシメチル } - 6 - メチル安息香酸メチル 19b
【化28】



10

18b及び2-プロモメチル-6-メチル安息香酸メチルから、分子量467.54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$)の19bが得られる；MS(ESI)：468 ($M+H^+$)。

【0102】

シス - 2 - { 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル
メトキシ] シクロヘキシルオキシメチル } - 6 - メチル安息香酸 17a

19aの加水分解により、分子量453.52 ($C_{26}H_{28}FNO_5$)の17aが得られる；MS(ESI)：454 ($M+H^+$)。

【0103】

シス - 2 - { 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル
メトキシ] シクロヘキシルオキシメチル } - 6 - メチル安息香酸 17b

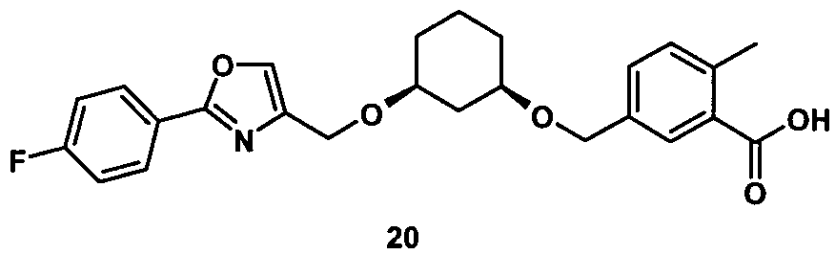
20

同様にして、19bから分子量453.52 ($C_{26}H_{28}FNO_5$)の17bが得られる；MS(ESI)：454 ($M+H^+$)。

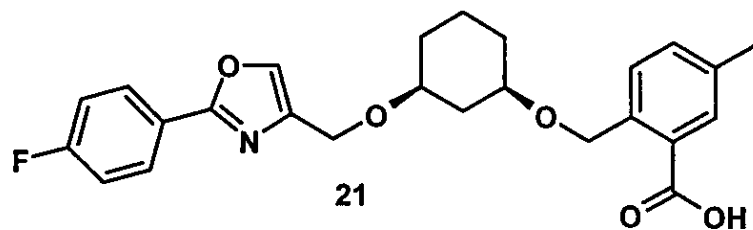
【0104】

実施例XI(20)及び実施例XII(21)

【化29】



30

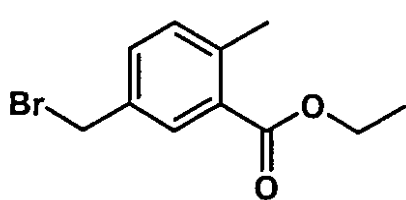


40

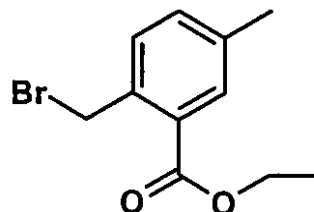
【0105】

5-プロモメチル-2-メチル安息香酸エチル 22及び2-プロモメチル-5-メチル
安息香酸エチル 23

【化 30】



22



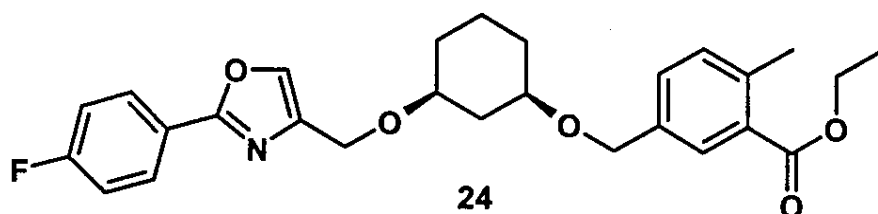
23

3.5 g の 2,5 - ジメチル安息香酸エチル、3.15 g の N - プロモスクシンイミド及び 100 ml の四塩化炭素の溶液を 3 時間、還流加熱しそして 300 ワット光ランプを照射する。得られた沈殿物を濾過し、濃縮したる液をシリカゲル上でクロマトグラフィーを行う。これにより、分子量 257.13 ($C_{11}H_{13}BrO_2$) の位置異性体性 (regioisomeric) 臭化ベンジルの約 2 : 3 (22 : 23) 混合物が得られる。MS (ESI+) : 257 ($M + H^+$)。

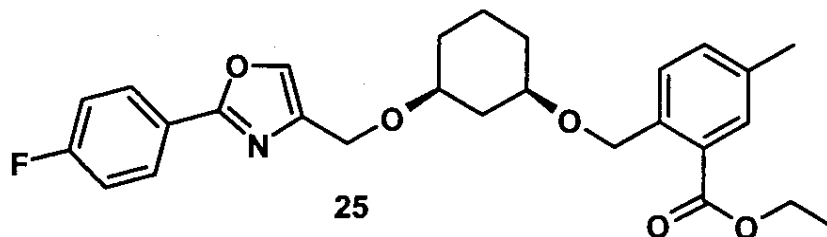
【0106】

rac - シス - 5 - { 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロヘキシルオキシメチル } - 2 - メチル安息香酸エチル 24 及び rac - シス - 2 - { 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロヘキシルオキシメチル } - 5 - メチル安息香酸エチル 25

【化 31】



24



25

0 で、0.5 ml のジメチルホルムアミド中の 150 mg の rac - シス - 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロヘキサノールの溶液を、1 ml のジメチルホルムアミド中の 40 mg の水素化ナトリウム (パラフィン油中 55 - 65 %) の懸濁液に滴加する。ガスの発生が止んだ後、5 - プロモメチル - 2 - メチル安息香酸エチル 22 と 2 - プロモメチル - 5 - メチル安息香酸エチル 23 の 2 : 3 混合物 198 mg を加える。0 で 30 分後、混合物を室温で更に 1 時間反応させる。混合物を塩化アンモニウム溶液に注ぎ、MTBE で 2 回抽出する。抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして回転蒸発器を用いて濃縮し、そして次ぎに生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製する (移動相 : n - ヘプタン / 酢酸エチル 3 : 1)。これにより、速く溶出する生成物である分子量 467.54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$) の rac - シス - 2 - { 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロヘキシルオキシメチル } - 5 - メチル安息香酸エチル 25 が得られる ; MS (ESI+) : 468 ($M + H^+$)。遅く溶出する生成物である分子量 467.54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$) の rac - シス - 5 - { 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロヘキシルオキシメチル } - 2 - メチル安息香酸エチル 24 も分

10

20

30

40

50

離される；MS (ESI+) : 468 (M + H⁺)。

【0107】

rac - シス - 5 - { 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロヘキシルオキシメチル } - 2 - メチル安息香酸 20

47mg の rac - シス - 5 - { 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロヘキシルオキシメチル } - 2 - メチル安息香酸エチル 24、2ml の 1,1 - ジメチルエタノール及び 50% (w/w) 水酸化カリウムの懸濁液を 85 (油浴) に 2 時間加熱する。pH を希塩酸を用いて 3 に調整し、混合物を MTBE で 2 回抽出する。抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、回転蒸発器で濃縮し、そして次ぎに生成物をクロマトグラフィーで精製する。これにより、分子量 439.49 (C₂₅H₂₆FN₂O₅) の生成物 20 が得られる；MS (ESI+) : 440 (M + H⁺)。

10

【0108】

20 と同様にして：

rac - シス - 2 - { 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロヘキシルオキシメチル } - 5 - メチル安息香酸 21

が rac - シス - 2 - { 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロヘキシルオキシメチル } - 5 - メチル安息香酸エチル 25 から製造される。

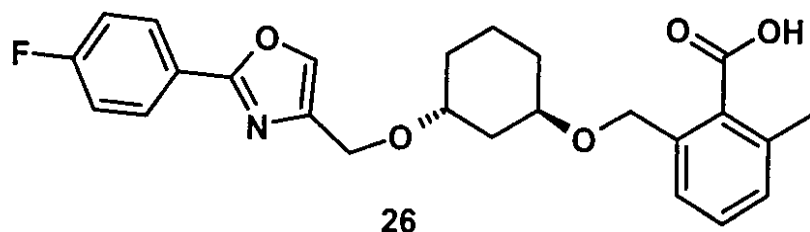
【0109】

実施例 XII I

20

rac - トランス - 2 - { 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロヘキシルオキシメチル } - 6 - メチル安息香酸 26

【化32】



26

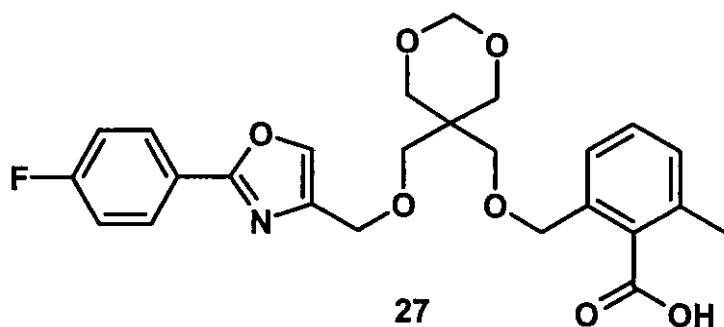
30

rac - トランス 3b 及び 2 - ブロモメチル - 6 - メチル安息香酸メチルから、分子量 439.49 (C₂₅H₂₆FN₂O₅) の生成物 26 が得られる；MS (ESI) : 440 (M + H⁺)。

【0110】

実施例 XIV

【化33】



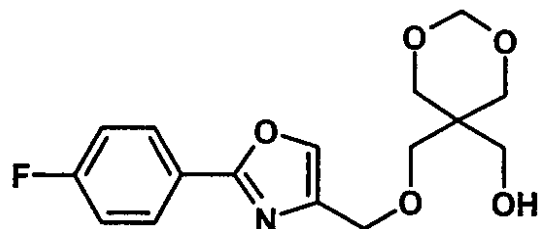
27

40

【0111】

5 - (2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イルメトキシメチル) - 1,3 - ジオキサン - 5 - イルメタノール 28

【化 3 4】

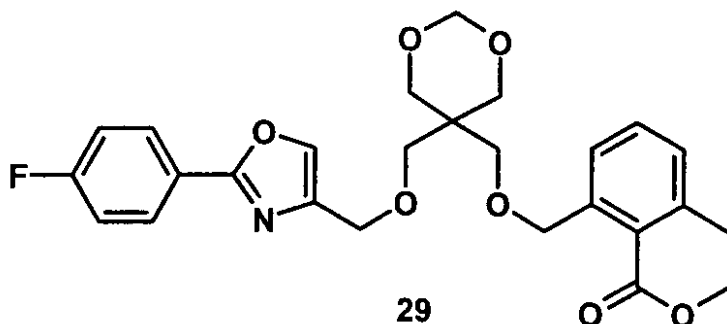
**28**

1.0 g (6.7 ミリモル) の 5 - ヒドロキシメチル - 1,3 - ジオキサン - 5 - イルメタノール及び 0.5 g (16.5 ミリモル) の 2 を 20 ml の乾燥 DMF に溶解する。パラフィン油中の 300 mg の 55 % NaH を加え、次ぎに混合物を室温で 1 時間攪拌する。化合物 5 b の合成と同様にして後処理を実施する。これにより、28 が白色無定形固体として得られる。TLC (n - ヘプタン / 酢酸エチル 1 : 2)。R_f = 0.4。C₁₆H₁₈FN O₅ (323.33) MS 324.2 M + H⁺。

【0112】

2 - { 5 - [2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イルメトキシメチル] - 1,3 - ジオキサン - 5 - イルメトキシメチル } - 6 - メチル安息香酸メチル 29

【化 3 5】

**29**

化合物 29 は 5 b の合成と同様にして 28 及び 4 から製造される。

【0113】

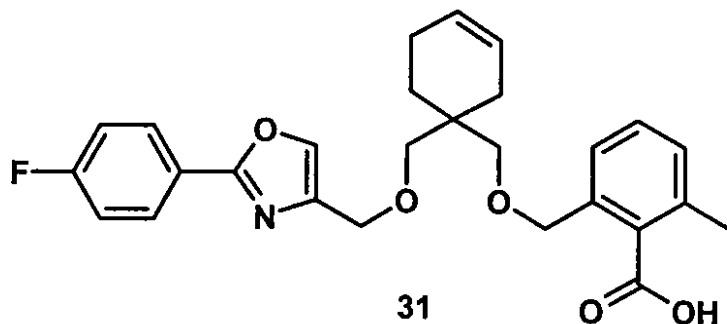
2 - { 5 - [2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イルメトキシメチル] - 1,3 - ジオキサン - 5 - イルメトキシメチル } - 6 - メチル安息香酸 27

化合物 27 は 6 b の合成と同様にして 29 から加水分解により製造される。

【0114】

実施例 XV

【化 3 6】

**31**

2 - { 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イルメトキシメチル] シクロヘキセ - 3 - エニルメトキシメチル } - 6 - メチル安息香酸 31

(1 - ヒドロキシメチル - シクロヘキセ - 3 - エニル) メタノール、ヨウ化物 2 及び臭化物 4 から出発して、27 について記載した手順により分子量 465.53 (C₂₇H₂₈F

10

20

30

40

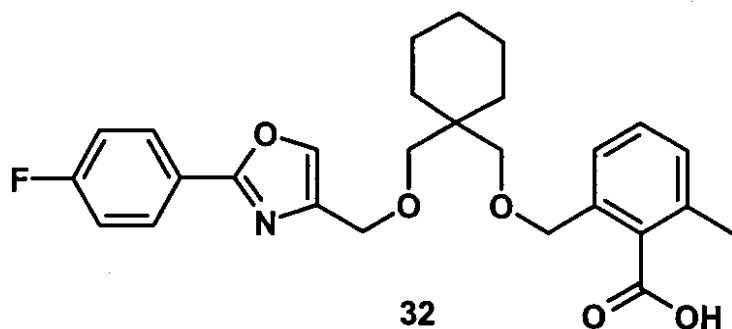
50

NO₅) の生成物 31 が得られる ; MS (ESI) : 466 (M + H⁺)。

【0115】

実施例 XVI

【化37】



10

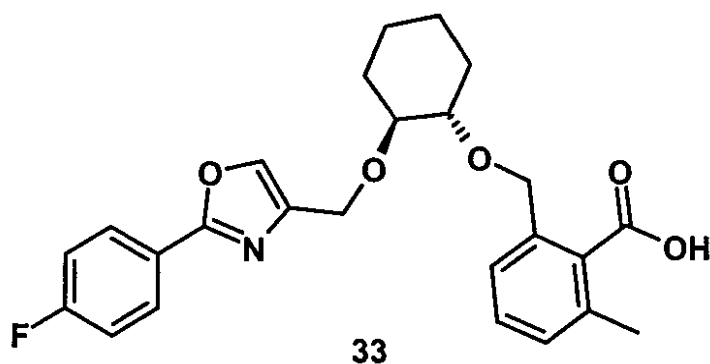
2 - { 1 - [2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イルメトキシメチル] シクロヘキシルメトキシメチル } - 6 - メチル安息香酸 32

(1 - ヒドロキシメチルシクロヘキシル) メタノール、ヨウ化物 2 及び臭化物 4 から出発して、27 について記載した手順により分子量 467.53 (C₂₇H₃₀FN O₅) の生成物 32 が得られる ; MS (ESI) : 468 (M + H⁺)。

【0116】

実施例 XVII

【化38】



30

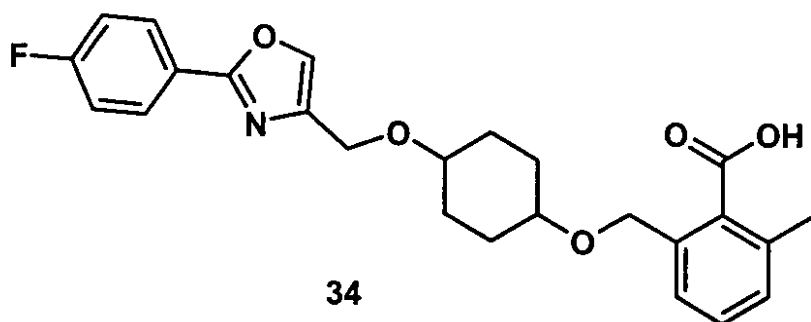
rac - トランス - 2 - { 2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロヘキシルオキシメチル } - 6 - メチル安息香酸 33

トランス - 1,2 - ジヒドロキシシクロヘキサノール、ヨウ化物 2 及び臭化物 4 から、27 と同様にして、分子量 439.49 (C₂₅H₂₆FN O₅) の所望の生成物が得られる ; MS (ESI) : 440 (M + H⁺)。

【0117】

実施例 XVII I

【化39】



40

2 - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロヘキシルオキシメチル } - 6 - メチル安息香酸 34

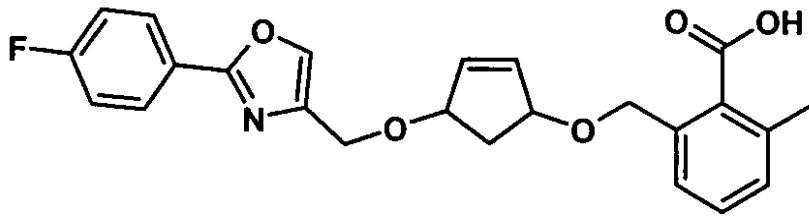
50

1,4-シクロヘキサジオール、ヨウ化物 2 及び臭化物 4 から、分子量 439.49 ($C_{25}H_{26}FNO_5$) の 34 が得られる；MS (ESI) : 440 ($M + H^+$)。

【0118】

実施例 XIX

【化 40】



35

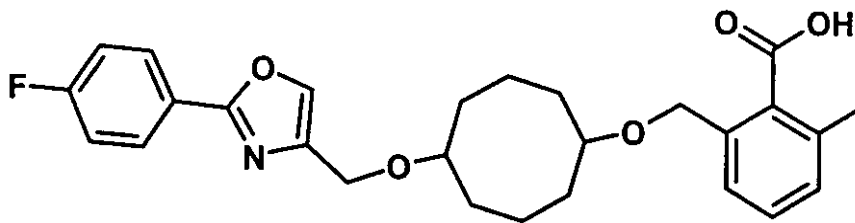
2 - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロペント - 2 - エニルオキシメチル } - 6 - メチル安息香酸 35

シクロペント - 2 - エン - 1,4 - ジオール、ヨウ化物 2 及び臭化物 4 から、分子量 423.45 ($C_{24}H_{22}FNO_5$) の生成物 35 が得られる；MS (ESI) : 424 ($M + H^+$)。

【0119】

実施例 XX

【化 41】



36

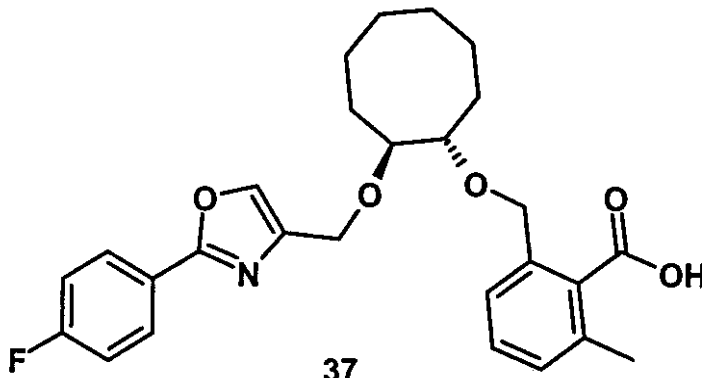
2 - { 5 - [2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イル] メトキシ } シクロオクチルオキシメチル } - 6 - メチル安息香酸 36

1,5-シクロオクタジオール、ヨウ化物 2 及び臭化物 4 から、分子量 467.54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$) の 36 が得られる；MS (ESI) : 468 ($M + H^+$)。

【0120】

実施例 XXI

【化 42】



37

rac - トランス - 2 - { 2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロオクチルオキシメチル } - 6 - メチル安息香酸 37

10

20

30

40

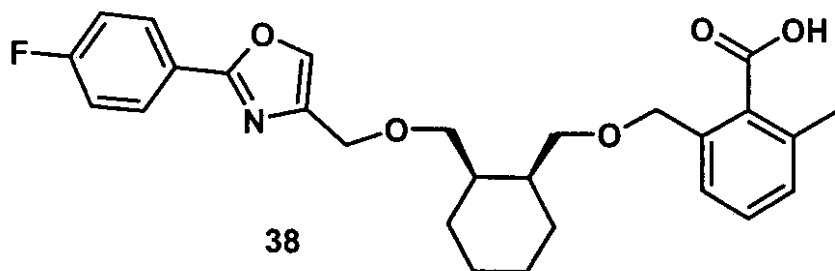
50

トランス - 1, 2 - シクロオクタジオール、ヨウ化物 2 及び臭化物 4 から、分子量 467.54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$) の所望の生成物が得られる；MS (ESI) : 468 ($M + H^+$)。

【0121】

実施例 XXII

【化43】



10

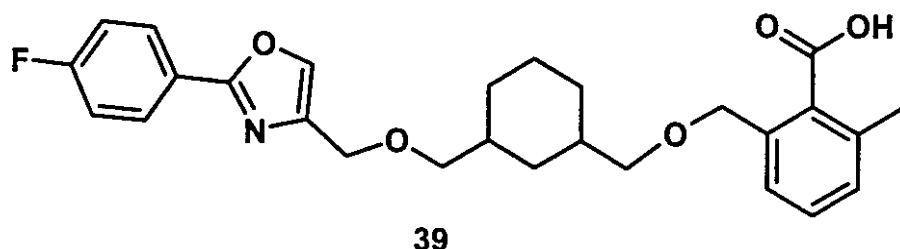
rac - シス - 2 - { 2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イルメトキシ] メチルシクロヘキシルメトキシメチル } - 6 - メチル安息香酸 38

シス - (2 - ヒドロキシメチルシクロヘキシル) メタノール、ヨウ化物 2 及び臭化物 4 から、分子量 467.54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$) の生成物 38 が得られる；MS (ESI) : 468 ($M + H^+$)。

【0122】

実施例 XXIII

【化44】



20

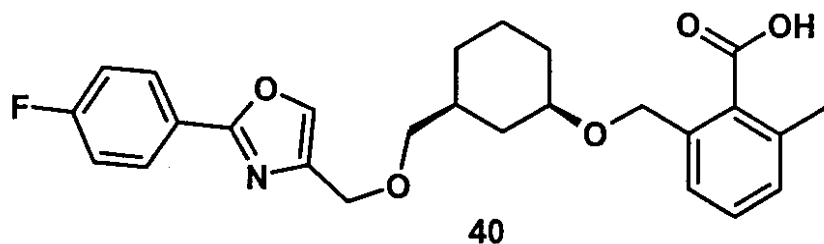
2 - { 2 - [2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イルメトキシ] メチルシクロヘキシルメトキシメチル } - 6 - メチル安息香酸 39

(3 - ヒドロキシメチルシクロヘキシル) メタノール、ヨウ化物 2 及び臭化物 4 から、分子量 467.54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$) の生成物 39 が得られる；MS (ESI) : 468 ($M + H^+$)。

【0123】

実施例 XXIV

【化45】



30

rac - シス - 2 - { 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イルメトキシメチル] シクロヘキシルオキシメチル } - 6 - メチル安息香酸 40

シス - 3 - ヒドロキシメチルシクロヘキサノール、ヨウ化物 2 及び臭化物 4 から、分子量 453.52 ($C_{26}H_{28}FNO_5$) の 40 が得られる；MS (ESI) : 454 ($M + H$

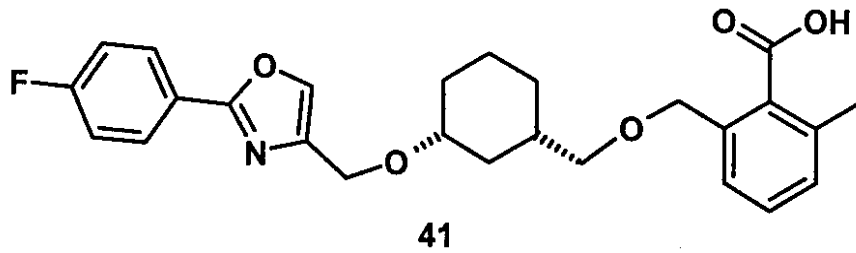
50

⁺)。

【 0 1 2 4 】

実施例 X X V

【 化 4 6 】



10

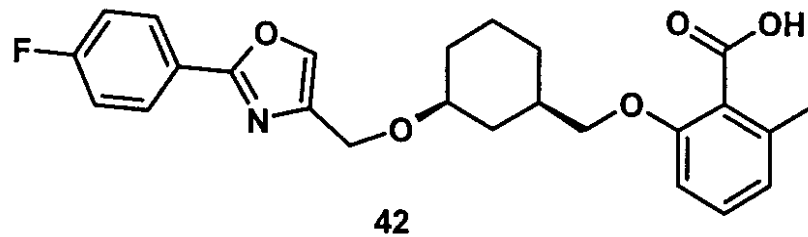
rac - シス - 2 - { 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロヘキシルメトキシメチル } - 6 - メチル安息香酸 4 1

シス - 3 - ヒドロキシメチルシクロヘキサノール、臭化物 4 及びヨウ化物 2 から、分子量 453.52 ($C_{26}H_{28}FNO_5$) の生成物 4 1 が得られる ; MS (ESI) : 454 ($M + H^+$) 。

【 0 1 2 5 】

実施例 X X V I

【 化 4 7 】



20

rac - シス - 2 - { 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロヘキシルメトキシ } - 6 - メチル安息香酸 4 2

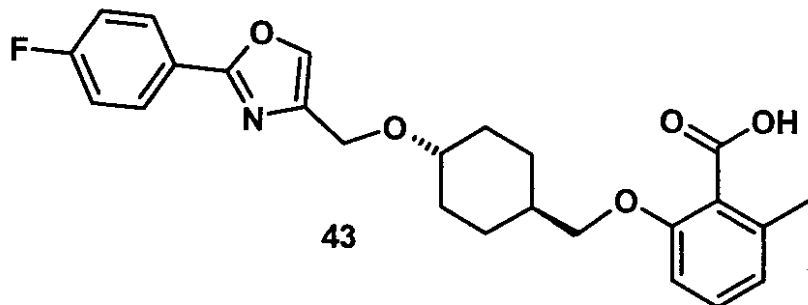
シス - 3 - ヒドロキシメチルシクロヘキサノール、ヨウ化物 2 及び 2 - ヒドロキシ - 6 - メチル安息香酸エチルから、分子量 439.49 ($C_{25}H_{26}FNO_5$) の生成物 4 2 が得られる ; MS (ESI) : 440 ($M + H^+$) 。

30

【 0 1 2 6 】

実施例 X X V I I

【 化 4 8 】



40

rac - トランス - 2 - { 4 - [2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロヘキシルメトキシ } - 6 - メチル安息香酸 4 3

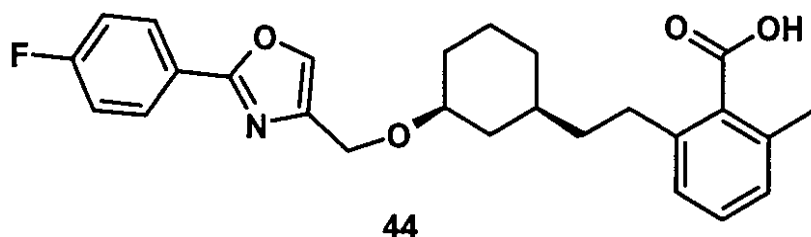
トランス - 4 - ヒドロキシメチルシクロヘキサノール、ヨウ化物 2 及び 2 - ヒドロキシ - 6 - メチル安息香酸エチルから、分子量 439.49 ($C_{25}H_{26}FNO_5$) の生成物 4 3 が得られる ; MS (ESI) : 440 ($M + H^+$) 。

【 0 1 2 7 】

50

実施例 XXVII

【化 49】



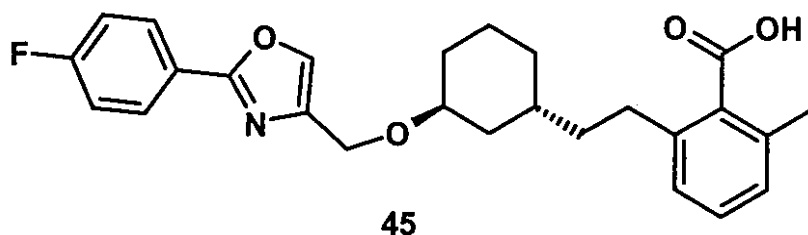
rac - シス - 2 - (2 - { 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イ
ルメトキシ] シクロヘキシル } エチル) - 6 - メチル安息香酸 44 10

シス - 3 - エチニルシクロヘキセ - 2 - エノール、2 - メチル - 6 - トリフルオロメタ
ンスルホンルオキシ安息香酸エチル及びヨウ化物 2 から、分子量 437.52 ($C_{26}H_{28}$
 $FN O_4$) の生成物 44 が得られる ; MS (ESI) : 438 ($M + H^+$) 。

【 0128 】

実施例 XXI

【化 50】



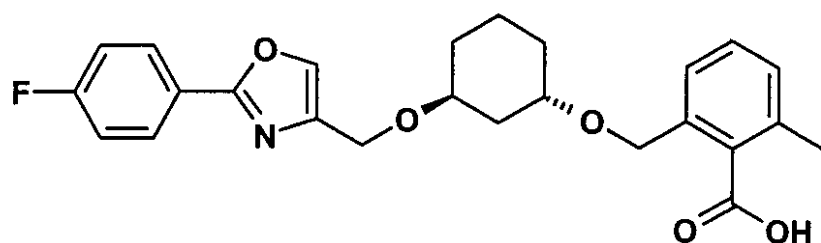
rac - トランス - 2 - (2 - { 3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 -
イルメトキシ] シクロヘキシル } エチル) - 6 - メチル安息香酸 45 20

トランス - 3 - エチニルシクロヘキセ - 2 - エノール、2 - メチル - 6 - トリフルオロ
メタンスルホンルオキシ安息香酸エチル及びヨウ化物 2 から、分子量 437.52 (C_{26}
 $H_{28}FN O_4$) の生成物 45 が得られる ; MS (ESI) : 438 ($M + H^+$) 。

【 0129 】

実施例 XXX

【化 51】



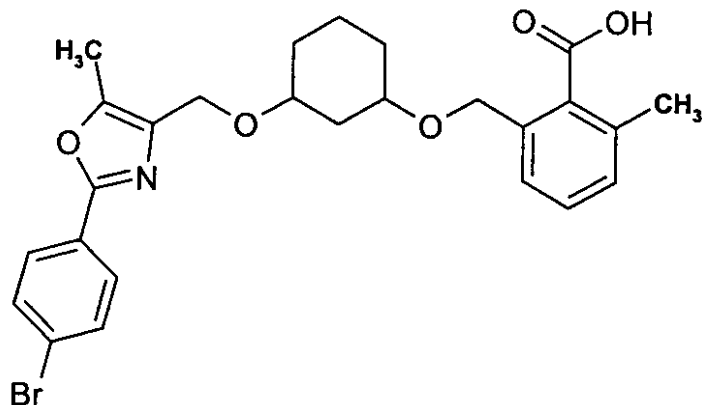
rac - トランス - 2 - (3 - { 2 - (4 - フルオロフェニル) オキサゾール - 4 - イ
ルメトキシ) シクロヘキシルオキシメチル) - 6 - メチル安息香酸 46 40

ラセミ体トランス - エナンチオマー混合物 3b (実施例 I 参照) 及び 2 - プロモメ
チル - 6 - メチル安息香酸メチル 4 から、分子量 439.49 ($C_{25}H_{26}FN O_5$) の所望
の生成物が得られる ; MS (ESI) : 440 ($M + H^+$) 。

【 0130 】

実施例 XXXI

【化52】



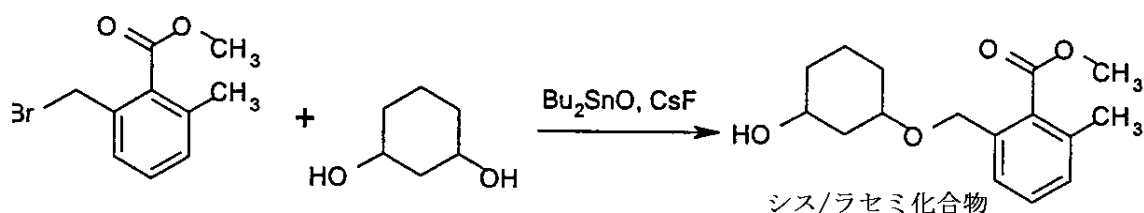
50

10

【0131】

2 - (シス - 3 - ヒドロキシシクロヘキシルオキシメチル) - 6 - メチル安息香酸メチル
47及び2 - (トランス - 3 - ヒドロキシシクロヘキシルオキシメチル) - 6 - メチル
安息香酸メチル 48

【化53】



20

【0132】

8.7 g の 1,3 - シクロヘキンジオール及び 12 g の酸化ジブチル錫を 600 ml のトルエンに溶解し、そして水分離器上で還流下に沸騰するまで加熱する。反応中、反応容量は元の容量の半分に減少する。4 時間後、反応混合物を室温に冷却し、そして 300 ml の DMF、9.0 g の 2 - ブロモメチル - 6 - メチル安息香酸メチル及び 9.4 g の弗化セシウムを加える。混合物を室温で 12 時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルの添加により希釈し、そして飽和 NaCl 溶液で洗う。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーで精製する (n - ヘプタン / 酢酸エチル = 50 : 1 1 : 2)。これにより約 6 g のアルコール 47 (シス - ラセミ化合物) が油状物として得られる。C₁₆H₂₂O₄ (278.35)、MS (ESI) : 279 (M + H⁺)。未反応のトランス - 1,3 - シクロヘキサンジオールもまた、クロマトグラフィーカラムから溶出する。それを実施例 I と同様にして、水素化ナトリウム及び 2 - ブロモメチル - 6 - メチル安息香酸メチルを使用してアルキル化する。シス - ラセミ化合物について記載したと同様の後処理及びクロマトグラフィーの後、トランス - ラセミ化合物 48 が得られる C₁₆H₂₂O₄ (278.35)、MS (ESI) : 279 (M + H⁺)。

30

40

【0133】

ラセミ化合物 47 及び 48 は、キラル相上のクロマトグラフィーにより分離される (キラルパック AD / 2 250 x 4.6 ; n - ヘプタン : エタノール : メタノール = 25 : 1 : 0.5 + 0.1 % トリフルオロ酢酸、R_f (47a) = 8.9 分 ; エナンチオマーの保持時間 : R_f (47b) = 9.9 分 (絶対的保持時間は正確なクロマトグラフィー条件により変わる)。

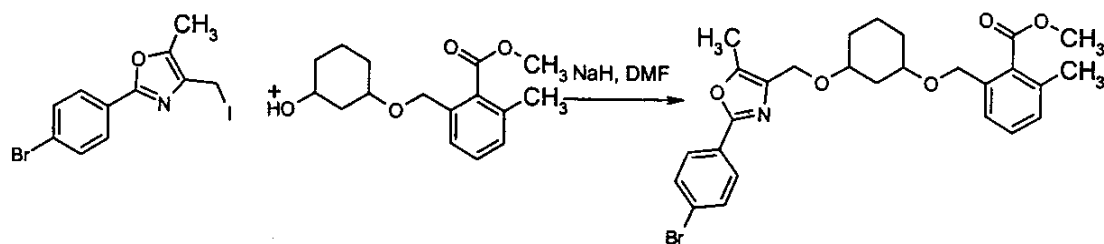
【0134】

下記の反応は純粋な立体異性体及び立体異性体の混合物の両方を用いて実施できる。
2 - { 3 - [2 - (4 - ブロモフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イルメトキシ

50

]シクロヘキシルオキシメチル}-6-メチル安息香酸メチル 49

【化54】



49

10

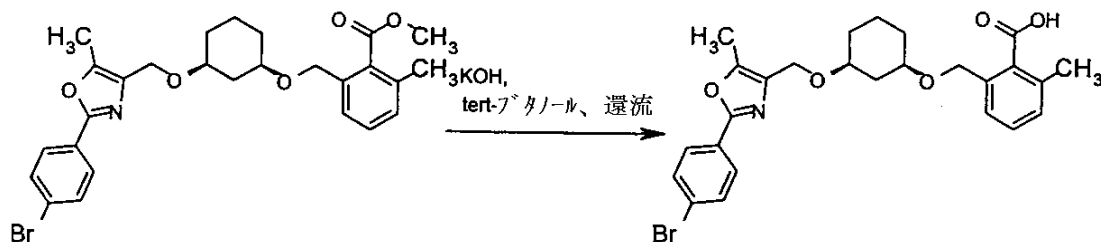
室温で、50 mgの60%水素化ナトリウム懸濁液そして次ぎに408 mgの2-(4-ブロモフェニル)-4-ヨードメチル-5-メチルオキサゾールを、5 mlのジメチルホルムアミド中の200 mgの2-(3-ヒドロキシシクロヘキシルオキシメチル)-6-メチル安息香酸メチルの溶液に加える。1時間後、メチルtert-ブチルエーテルを加え、混合物を水で抽出する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去し、残留物をRP-HPLCで精製する。これにより49が薄黄色油状物として得られる。 $C_{27}H_{30}BrNO_5$ (528.45)、MS (ESI): 528.2, 530.2 ($M + H^+$)。

【0135】

20

2-{3-[2-(4-ブロモフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イルメトキシ]シクロヘキシルオキシメチル}-6-メチル安息香酸 50

【化55】



49

50

30

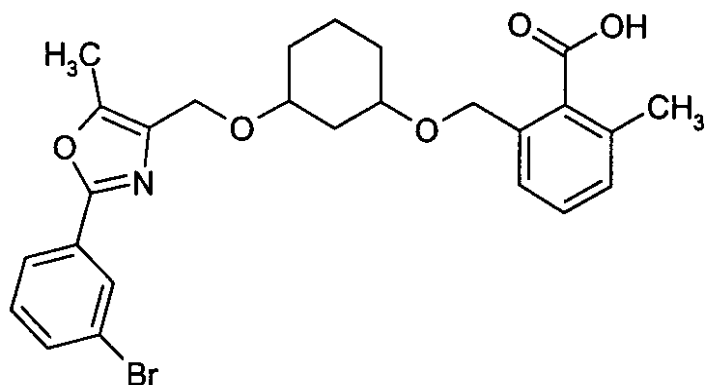
117 mgの49を、10 mlのtert-ブタノールと1 mlの10 N水酸化カリウム水溶液との混合物中で90 で攪拌する。2日後、混合物を塩酸で酸性化し、そして酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去し、そして残留物をRP-HPLCで精製する。これにより50が無定形固体として得られる。 $C_{26}H_{28}BrNO_5$ (514.52)、MS (ESI): 514.29, 516.29 ($M + H^+$)。

【0136】

実施例XXXII

40

【化 5 6】



10

51

2 - { 3 - [2 - (3 - ブロモフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロヘキシルオキシメチル } - 6 - メチル安息香酸 5 1

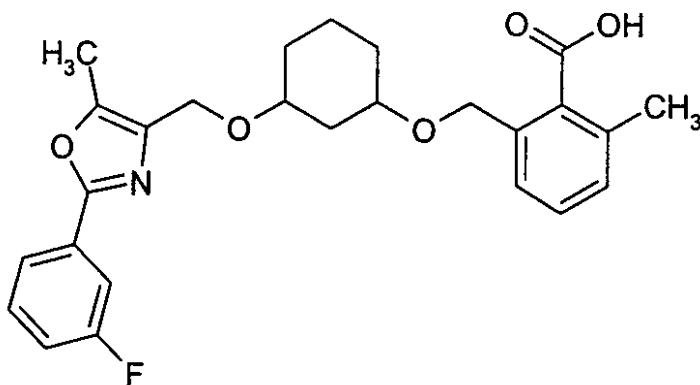
2 - (3 - ヒドロキシシクロヘキシルオキシメチル) - 6 - メチル安息香酸メチル及び 2 - (3 - ブロモフェニル) - 4 - ヨードメチル - 5 - メチルオキサゾールから、実施例 5 0 と同様にして、分子量 5 1 4 . 4 2 ($C_{26}H_{28}BrNO_5$) の生成物 5 1 が得られる。 MS (ESI) : 5 1 4 . 3 0 , 5 1 6 . 3 0 ($M + H^+$) 。

【 0 1 3 7 】

20

実施例 X X X I I I

【化 5 7】



30

52

2 - { 3 - [2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロヘキシルオキシメチル } - 6 - メチル安息香酸 5 2

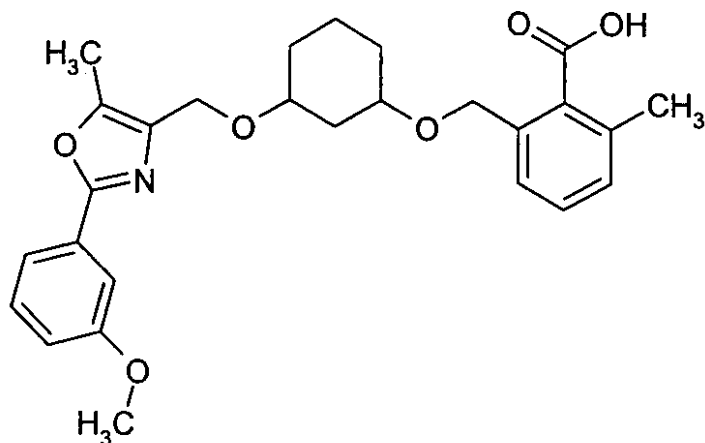
2 - (3 - ヒドロキシシクロヘキシルオキシメチル) - 6 - メチル安息香酸メチル及び 2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヨードメチル - 5 - メチルオキサゾールから、実施例 5 0 と同様にして、分子量 4 5 3 . 5 2 ($C_{26}H_{28}FNO_5$) の生成物 5 2 が得られる。 MS (ESI) : 4 5 4 . 3 5 ($M + H^+$) 。

40

【 0 1 3 8 】

実施例 X X X I V

【化 5 8】

**53**

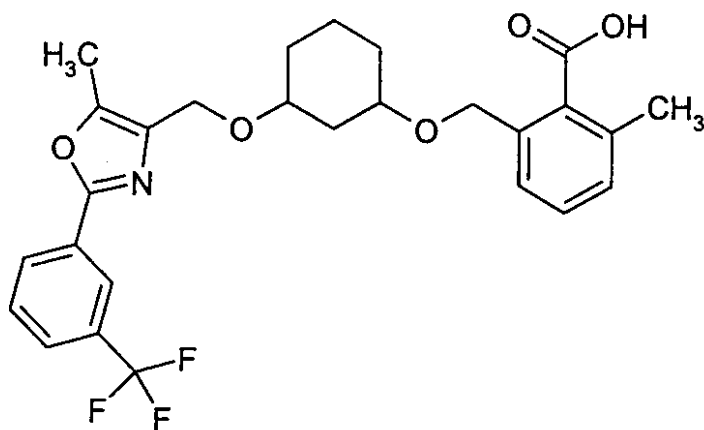
2 - { 3 - [2 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロヘキシルオキシメチル } - 6 - メチル安息香酸 5 3

2 - (3 - ヒドロキシシクロヘキシルオキシメチル) - 6 - メチル安息香酸メチル及び
2 - (3 - メトキシフェニル) - 4 - ヨードメチル - 5 - メチルオキサゾールから、実施
例 5 0 と同様にして、分子量 4 6 5 . 5 5 ($C_{27}H_{31}NO_6$) の生成物 5 3 が得られる。M
S (E S I) : 4 6 6 . 3 7 ($M + H^+$) 。

【 0 1 3 9 】

実施例 X X X V

【化 5 9】

**54**

2 - { 3 - [2 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロヘキシルオキシメチル } - 6 - メチル安息香酸 5 4

2 - (3 - ヒドロキシシクロヘキシルオキシメチル) - 6 - メチル安息香酸メチル及び
2 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - ヨードメチル - 5 - メチルオキサゾール
から、実施例 5 0 と同様にして、分子量 5 0 3 . 5 2 ($C_{27}H_{28}F_3NO_5$) の生成物 5 4
が得られる。M S (E S I) : 5 0 4 . 3 7 ($M + H^+$) 。

【 0 1 4 0 】

実施例 X X X V I

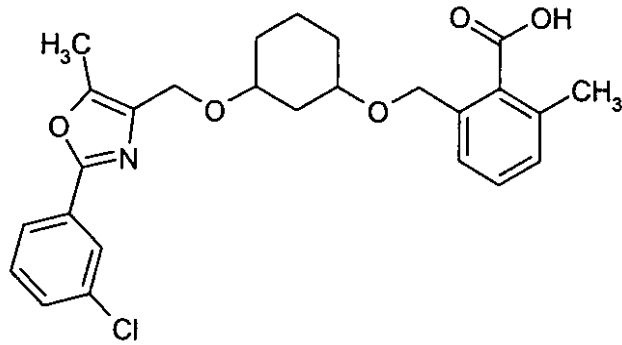
10

20

30

40

【化 6 0】



10

57

2 - { 3 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロヘキシルオキシメチル } - 6 - メチル安息香酸 57

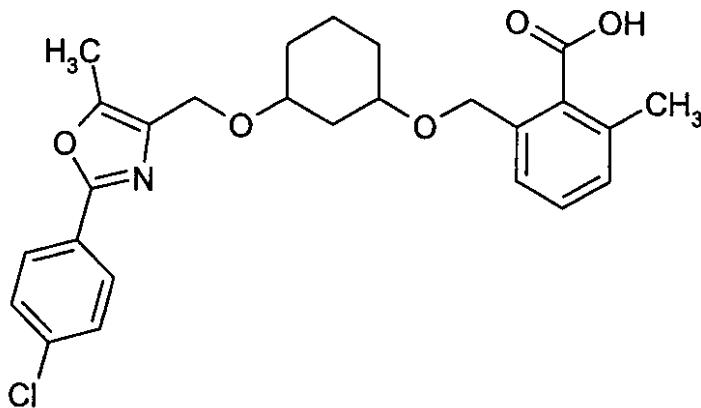
2 - (3 - ヒドロキシシクロヘキシルオキシメチル) - 6 - メチル安息香酸メチル及び
2 - (3 - クロロフェニル) - 4 - ヨードメチル - 5 - メチルオキサゾールから、実施例
50と同様にして、分子量 469.97 ($C_{26}H_{28}ClNO_5$) の生成物 57 が得られる。
MS (ESI) : 470.43 ($M + H^+$)。

【 0 1 4 1】

実施例 XXXVII

20

【化 6 1】



30

58

2 - { 3 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロヘキシルオキシメチル } - 6 - メチル安息香酸 58

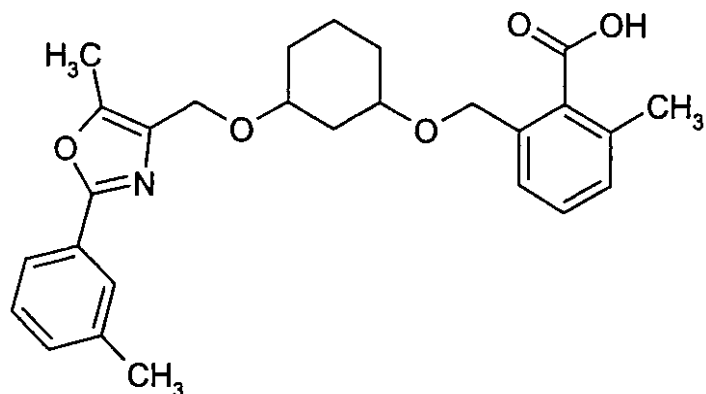
2 - (3 - ヒドロキシシクロヘキシルオキシメチル) - 6 - メチル安息香酸メチル及び
2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヨードメチル - 5 - メチルオキサゾールから、実施例
50と同様にして、分子量 469.97 ($C_{26}H_{28}ClNO_5$) の生成物 58 が得られる。
MS (ESI) : 470.40 ($M + H^+$)。

【 0 1 4 2】

実施例 XXXVIII

40

【化 6 2】

**59**

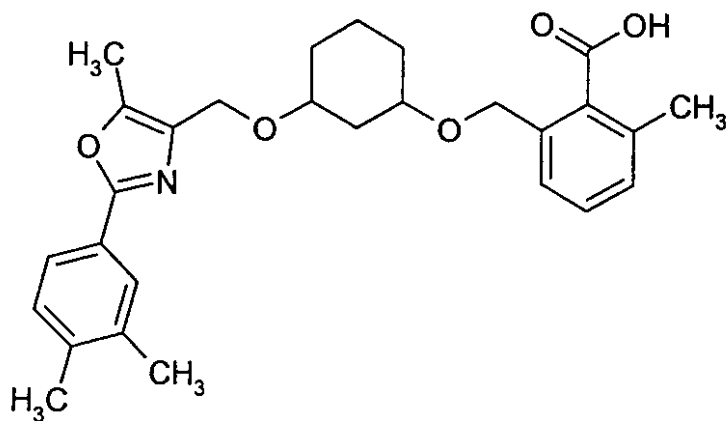
2 - { 3 - [2 - (3 - メチルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロヘキシルオキシメチル } - 6 - メチル安息香酸 59

2 - (3 - ヒドロキシシクロヘキシルオキシメチル) - 6 - メチル安息香酸メチル及び 2 - (3 - メチルフェニル) - 4 - ヨードメチル - 5 - メチルオキサゾールから、実施例 50 と同様にして、分子量 449.55 ($C_{27}H_{31}NO_5$) の生成物 59 が得られる。MS (ESI) : 450.53 ($M + H^+$)。

【 0 1 4 3】

実施例 X X X I X

【化 6 3】

**61**

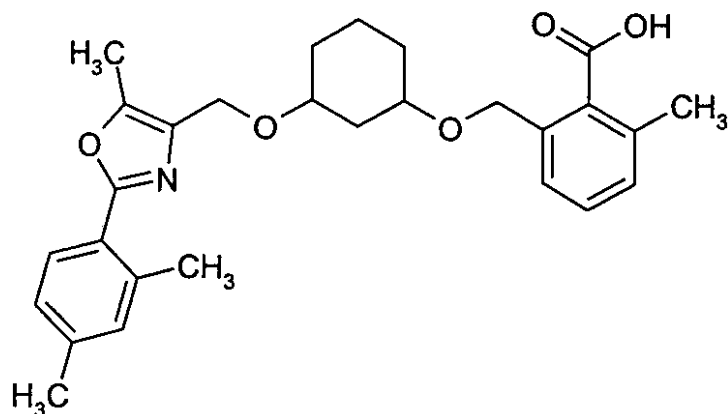
2 - { 3 - [2 - (3,4 - ジメチルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロヘキシルオキシメチル } - 6 - メチル安息香酸 61

2 - (3 - ヒドロキシシクロヘキシルオキシメチル) - 6 - メチル安息香酸メチル及び 2 - (3,4 - ジメチルフェニル) - 4 - ヨードメチル - 5 - メチルオキサゾールから、実施例 50 と同様にして、分子量 463.58 ($C_{28}H_{33}NO_5$) の生成物 61 が得られる。MS (ESI) : 464.22 ($M + H^+$)。

【 0 1 4 4】

実施例 X L

【化 6 4】



10

62

2 - { 3 - [2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロヘキシルオキシメチル } - 6 - メチル安息香酸 62

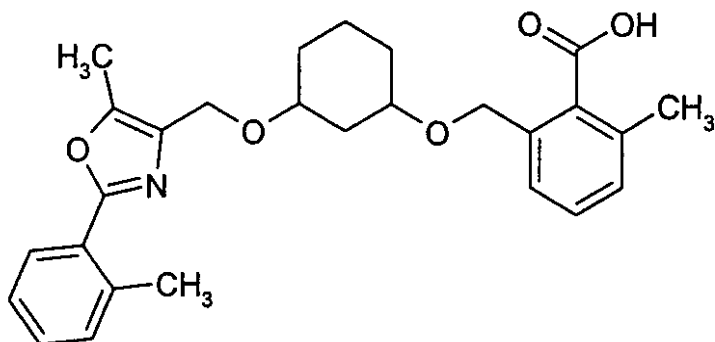
2 - (3 - ヒドロキシシクロヘキシルオキシメチル) - 6 - メチル安息香酸メチル及び
2 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 4 - ヨードメチル - 5 - メチルオキサゾールから、
実施例 50 と同様にして、分子量 463.58 ($C_{28}H_{33}NO_5$) の生成物 62 が得られる。
MS (ESI) : 464.22 ($M + H^+$)。

20

【 0 1 4 5】

実施例 X L I

【化 6 5】



30

63

2 - { 3 - [2 - (2 - メチルフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロヘキシルオキシメチル } - 6 - メチル安息香酸 63

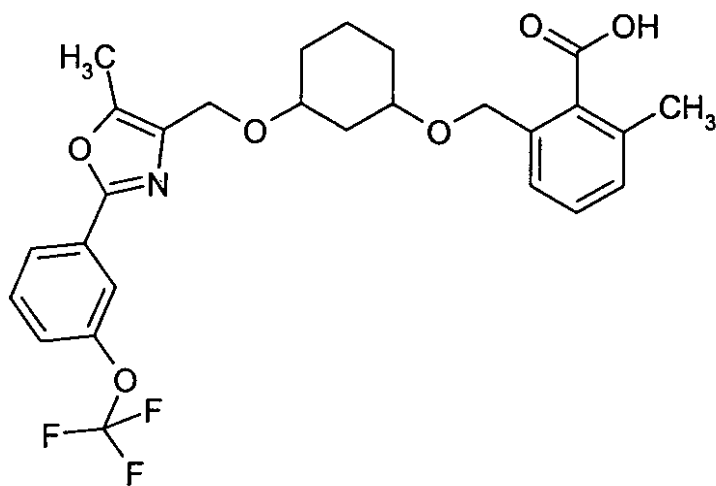
2 - (3 - ヒドロキシシクロヘキシルオキシメチル) - 6 - メチル安息香酸メチル及び
2 - (2 - メチルフェニル) - 4 - ヨードメチル - 5 - メチルオキサゾールから、実施例
50 と同様にして、分子量 449.55 ($C_{27}H_{31}NO_5$) の生成物 63 が得られる。MS
(ESI) : 450.53 ($M + H^+$)。

40

【 0 1 4 6】

実施例 X L I I

【化 6 6】



64

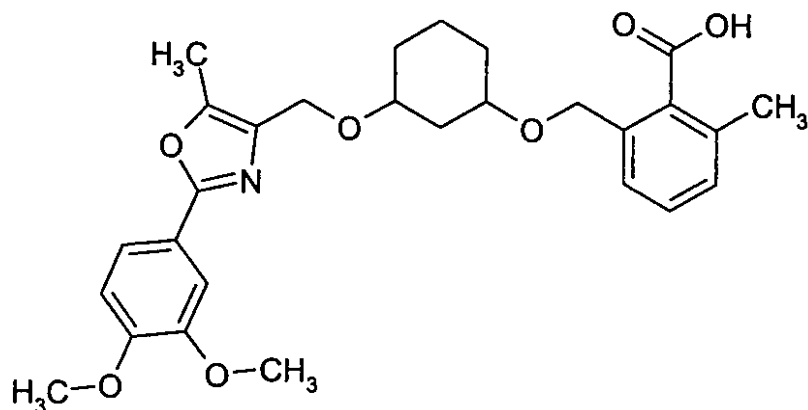
2 - { 3 - [2 - (3 - トリフルオロメトキシフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロヘキシルオキシメチル } - 6 - メチル安息香酸 6 4

2 - (3 - ヒドロキシシクロヘキシルオキシメチル) - 6 - メチル安息香酸メチル及び
2 - (3 - トリフルオロメトキシフェニル) - 4 - ヨードメチル - 5 - メチルオキサゾールから、実施例 5 0 と同様にして、分子量 5 1 9 . 5 2 ($C_{27}H_{28}F_3NO_6$) の生成物 6 4 が得られる。MS (ESI) : 5 2 0 . 2 0 ($M + H^+$) 。

【 0 1 4 7 】

実施例 X L I I I

【化 6 7】



67

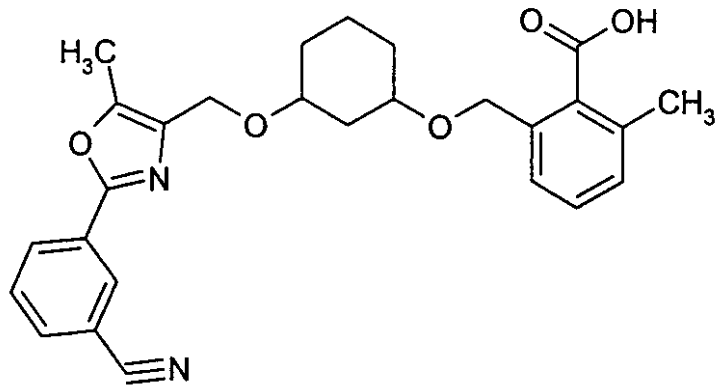
2 - { 3 - [2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロヘキシルオキシメチル } - 6 - メチル安息香酸 6 7

2 - (3 - ヒドロキシシクロヘキシルオキシメチル) - 6 - メチル安息香酸メチル及び
2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - ヨードメチル - 5 - メチルオキサゾールから、実施例 5 0 と同様にして、分子量 4 9 5 . 5 8 ($C_{28}H_{33}NO_7$) の生成物 6 7 が得られる。MS (ESI) : 4 9 6 . 2 0 ($M + H^+$) 。

【 0 1 4 8 】

実施例 X L I V

【化 6 8】

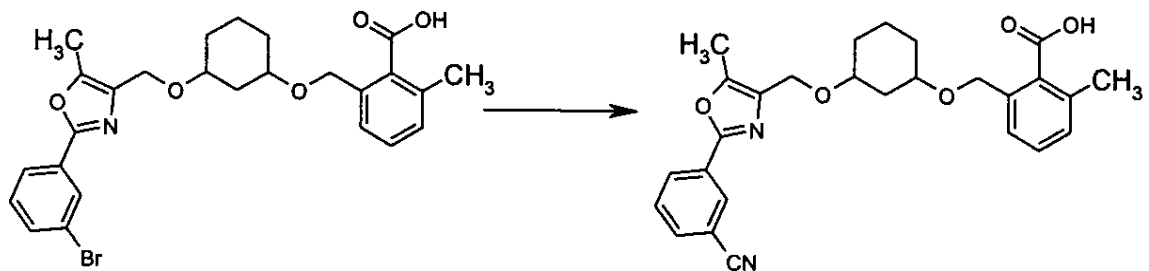
**68**

10

2 - { 3 - [2 - (3 - シアノフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロヘキシルオキシメチル } - 6 - メチル安息香酸 6 8

【 0 1 4 9 】

【化 6 9】

**68**

20

1 3 m g の 2 - { 3 - [2 - (3 - ブロモフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロヘキシルオキシメチル } - 6 - メチル安息香酸及び 2 5 m g のシアン化亜鉛を 5 m l のジメチルホルムアミドに溶解する。反応混合物を脱ガスし、アルゴンを充填し、そして 2 0 m g のテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを加える。混合物を 1 0 0 で 1 2 時間攪拌する。室温に冷却後、水を反応混合物に加え、それを次ぎに酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去し、残留物を R P - H P L C で精製する。これから 6 8 が、無定形薄黄色固体として得られる。C₂₇H₂₈N₂O₅ (4 6 0 . 5 3)、M S (E S I) : 4 6 1 . 2 0 (M + H⁺)

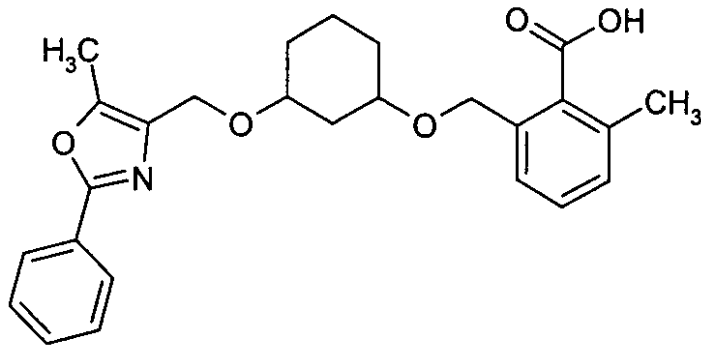
30

【 0 1 5 0 】

実施例 X L V

40

【化 70】

**69**

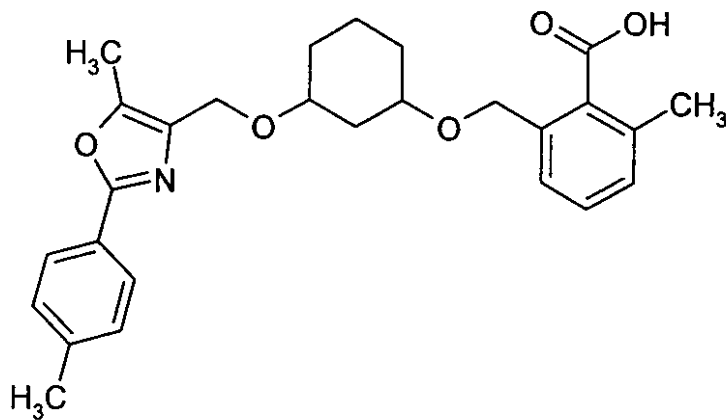
2 - メチル - 6 - [3 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イルメトキシ) シクロヘキシルオキシメチル] 安息香酸 69

2 - (3 - ヒドロキシシクロヘキシルオキシメチル) - 6 - メチル安息香酸メチル及び 2 - フェニル - 4 - ヨードメチル - 5 - メチルオキサゾールから、実施例 50 と同様にし て、分子量 435.52 ($C_{26}H_{29}NO_5$) の生成物 69 が得られる。MS (ESI) : 436.32 ($M + H^+$)。

【 0 1 5 1 】

実施例 XLVI

【化 71】

**70**

2 - メチル - 6 - [3 - (5 - メチル - 2 - p - トリルオキサゾール - 4 - イルメトキシ) シクロヘキシルオキシメチル] 安息香酸 70

2 - (3 - ヒドロキシシクロヘキシルオキシメチル) - 6 - メチル安息香酸メチル及び 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - ヨードメチル - 5 - メチルオキサゾールから、実施例 50 と同様にし て、分子量 449.55 ($C_{27}H_{31}NO_5$) の生成物 70 が得られる。MS (ESI) : 450.36 ($M + H^+$)。

【 0 1 5 2 】

実施例 XLVII

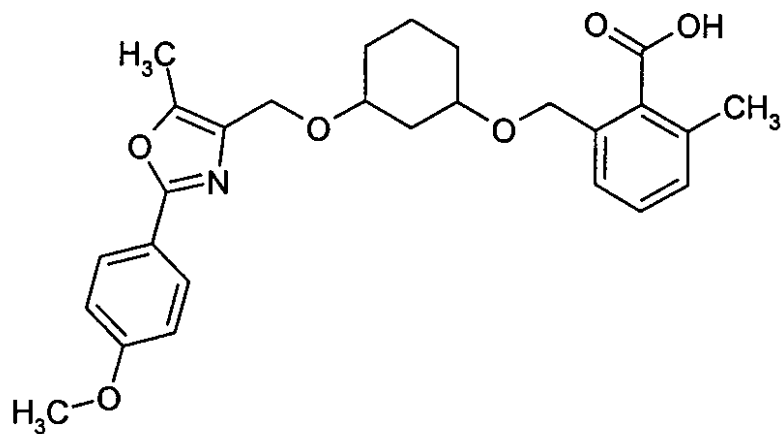
10

20

30

40

【化 7 2】

**71**

2 - { 3 - [2 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イルメトキシ] シクロヘキシルオキシメチル } - 6 - メチル安息香酸 7 1

2 - (3 - ヒドロキシシクロヘキシルオキシメチル) - 6 - メチル安息香酸メチル及び
2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - ヨードメチル - 5 - メチルオキサゾールから、実施
例 5 0 と同様にして、分子量 4 6 5 . 5 5 ($C_{27}H_{31}NO_6$) の生成物 7 1 が得られる。M
S (E S I) : 4 6 6 . 3 7 ($M + H^+$) 。

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 1 0 1

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 ハイナー・グロムビク

ドイツ連邦共和国 6 5 7 1 9 ホーフハイム・アム・ローツェンヴァルト 4 2

(72)発明者 オイゲン・ファルク

ドイツ連邦共和国 6 0 5 2 9 フランクフルト・フェルクリンガーヴェーク 1 5

(72)発明者 ヴェンデリン・フリック

ドイツ連邦共和国 6 5 5 1 0 ヒュンシュテッテン - ボイアーバッハ・ショルンミュールシュトラッセ 3

(72)発明者 シュテファーニエ・カイル

ドイツ連邦共和国 6 5 7 1 9 ホーフハイム・アム・クライスハウス 1 2

(72)発明者 ハンス - ルートヴィヒ・シェーファー

ドイツ連邦共和国 6 5 2 3 9 ホーホハイム・シュタインガセ 7

(72)発明者 ロータール・シュヴィンク

ドイツ連邦共和国 3 5 2 6 0 シュタットアレンドルフ・アム・ヒンタートーア 2

(72)発明者 ヴォルフガング・ヴェントラー

ドイツ連邦共和国 8 1 3 7 5 ミュンヒェン・リングシュトラッセ 2 5

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 国際公開第 0 0 / 0 6 4 8 7 6 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D 263/32

A61K 31/421

A61K 45/00

A61P 1/00-43/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)

JSTPlus(JDreamII)

JMEDPlus(JDreamII)

JST7580(JDreamII)

PubMed