

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-517100

(P2004-517100A)

(43) 公表日 平成16年6月10日(2004.6.10)

(51) Int. Cl.⁷

C07D 277/24
A61K 31/426
A61P 1/14
A61P 3/04
A61P 3/06

F I

C O 7 D 277/24
 A 6 1 K 31/426
 A 6 1 P 1/14
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 3/06

テーマコード (参考)

4 C O 3 3
 4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 73 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-551544 (P2002-551544)
 (86) (22) 出願日 平成13年12月18日 (2001.12.18)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年6月17日 (2003.6.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2001/014886
 (87) 国際公開番号 W02002/050047
 (87) 国際公開日 平成14年6月27日 (2002.6.27)
 (31) 優先権主張番号 60/257,070
 (32) 優先日 平成12年12月20日 (2000.12.20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 397009934
 グラクソ グループ リミテッド
 GLAXO GROUP LIMITED
 イギリス ミドルセックス ユービー6
 Oエヌエヌ グリーンフォード パークレ
 ー アベニュー グラクソ ウェルカム
 ハウス (番地なし)
 Glaxo Wellcome Hous
 e, Berkeley Avenue G
 reenford, Middlesex
 UB6 ONN, Great Brita
 in
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 h P P A R アルファアゴニストとしての置換オキサゾールおよびチアゾール

(57) 【要約】

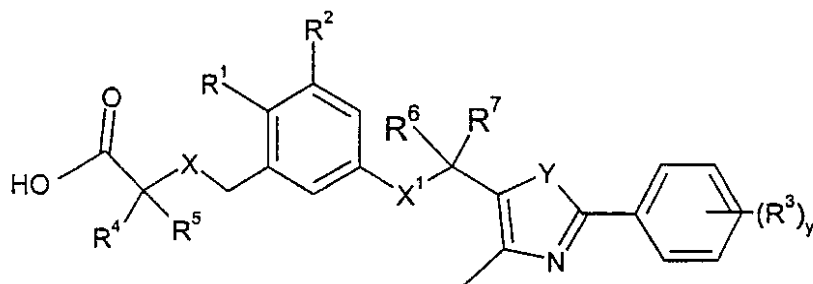
式 (I) の化合物ならびにその医薬的に許容される塩、溶媒和物および加水分解可能エステル [式中 : X は O または S であり ; X¹ は O または S であり ; Y は S または O であり ; R¹ および R² は独立に H、メチル、またはハロゲンであり ; R⁴ および R⁵ は独立に H または C₁₋₃ アルキルであるか、あるいは R⁴ および R⁵ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって 3 ~ 5 員シクロアルキル環を形成していてもよく ; R⁶ および R⁷ は独立に H、C₁₋₃ アルキル、またはアリルであり ; 各 R³ は独立にハロゲン、C₁₋₆ 直鎖もしくは分岐鎖アルキル、または C F₃ であり ; そして y は 0、1、2、3、4、または 5 である] は h P P A R アルファアゴニストとして作用する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

[ここで :

X は O または S であり ;

 X^1 は O または S であり ;

Y は S または O であり ;

 R^1 および R^2 は独立に H、メチル、またはハロゲンであり ;

R^4 および R^5 は独立に H または C_{1-3} アルキルであるか、あるいは R^4 および R^5 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって 3 ~ 5 員のシクロアルキル環を形成していてもよく ;

 R^6 および R^7 は独立に H、 C_{1-3} アルキル、またはアリルであり ;

それぞれの R^3 は独立にハロゲン、 C_{1-6} 直鎖もしくは分岐鎖アルキル、または CF_3 であり ; ならびに

y は 0、1、2、3、4、または 5 である]

の化合物ならびにその医薬的に許容される塩、溶媒和物および加水分解可能エステル。

【請求項 2】

h P P A R アルファアゴニストである式 (I) の化合物。

【請求項 3】

選択的 h P P A R アルファアゴニストである請求項 2 に記載の化合物。

30

【請求項 4】

X が O である請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

 X^1 が O である請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

R^1 および R^2 の内の少なくとも 1 つが H である請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

 R^1 および R^2 のいずれもが H である請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

 R^6 および R^7 のいずれもが H である請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の化合物。

40

【請求項 9】

Y が S である請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 10】

R^4 および R^5 のいずれもが H であるか、または R^4 および R^5 のいずれもが CH_3 である請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 11】

 R^4 および R^5 のいずれもが CH_3 である請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

y が 1 または 2 である請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の化合物。

50

【請求項 13】

y が 2 である請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

R³ 置換基の内の 1 つがハロゲンである請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

前記 R³ 置換基の内の 1 つがハロゲンであり、もう 1 つが C F₃ である請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

y が 1 である請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 17】

前記 R³ 置換基がパラの位置にある請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

R³ が C F₃ である請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

2 メチル 2 { (3 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチルフェニル) チア
ゾール 5 イル] メトキシ) ベンジルオキシ } プロピオン酸エチルエステル ;

2 メチル 2 { (3 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチルフェニル) チア
ゾール 5 イル] メトキシ) ベンジルオキシ } プロピオン酸 ;

2 { [(3 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチルフェニル) チアゾール 5
イル] メトキシ) ベンジル] チオ } 酢酸メチルエステル ;

2 { [(3 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチルフェニル) チアゾール 5
イル] メトキシ) ベンジル] チオ } 酢酸 ;

2 { (3 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチルフェニル) チアゾール 5
イル] メトキシ) ベンジルオキシ } 酢酸エチルエステル ;

2 { (3 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチルフェニル) チアゾール 5
イル] メトキシ) ベンジルオキシ } 酢酸 ;

2 メチル 2 [3 { 1 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチルフェニル)
チアゾール 5 イル] エトキシ } ベンジルオキシ] プロピオン酸エチルエステル ;

2 メチル 2 [3 { 1 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチルフェニル)
チアゾール 5 イル] エトキシ } ベンジルオキシ] プロピオン酸 ;

2 メチル 2 [3 { 1 メチル 1 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチ
ルフェニル) チアゾール 5 イル] エトキシ } ベンジルオキシ] プロピオン酸エチルエ
ステル ;

2 メチル 2 [3 { 1 メチル 1 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチ
ルフェニル) チアゾール 5 イル] エトキシ } ベンジルオキシ] プロピオン酸 ;

2 メチル 2 [3 { 1 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチルフェニル)
チアゾール 5 イル] プロピルオキシ } ベンジルオキシ] プロピオン酸エチル ;

2 メチル 2 [3 { 1 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチルフェニル)
チアゾール 5 イル] プロピルオキシ } ベンジルオキシ] プロピオン酸 ;

から選択される式 (I) の化合物。

【請求項 20】

治療用の請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 21】

請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 22】

医薬的に許容される希釈剤または担体をさらに含む請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

h P P A R 介在疾患または病状の治療用医薬を製造するための請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 24】

10

20

30

40

50

前記 h P P A R 介在疾患または病状が、異常脂血症、シンドローム X、心不全、高コレステロール血症、心臓血管疾患、I I 型糖尿病、I 型糖尿病、インスリン抵抗、高脂血症、肥満症、神経性過食症および拒食症、ならびに炎症である請求項 2 3 に記載の使用。

【請求項 2 5】

請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療的に有効な量を投与する段階を有する、患者の h P P A R 介在疾患または病状の治療方法。

【請求項 2 6】

前記 h P P A R 介在疾患または病状が、異常脂血症、シンドローム X、心不全、高コレステロール血症、心臓血管疾患、I I 型糖尿病、I 型糖尿病、インスリン抵抗、高脂血症、肥満症、神経性過食症および拒食症、ならびに炎症である請求項 2 5 に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明はある種の新規な化合物に関するものである。詳細には、本発明はヒトペルオキシソーム増殖薬活性化受容体のアルファサブタイプ (h P P A R アルファ) を活性化する化合物に関するものである。本発明はまた、この化合物の製造方法、医療におけるその使用、それを含む医薬組成物ならびに P P A R 介在疾患又は病状の予防または治療方法にも関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

心臓血管疾患には複数の独立したリスクファクター [危険因子] が関係していることが明らかになっている。それらには高血圧、高フィブリノーゲンレベル、高トリグリセリドレベル、高 L D L コレステロールレベル、高総コレステロールレベル、低 H D L コレステロールレベルなどが挙げられる。H M G C o A レダクターゼ阻害薬 (「スタチン」) は高 L D L c レベルに特徴づけられる病状の治療に有用である。一部の患者、特に正常な L D L c レベルの患者においては L D L c を下げるだけでは心臓血管疾患のリスクを減らすのには十分でないことが示されている。この集団プールは独立のリスクファクターである低 H D L c により識別される。薬物療法によるこの低 H D L c レベルと関係する心臓血管疾患の高められたリスクへの取り組みは未だ成功していない (すなわち、H D L c > 4 0 % に高めるのに有用である市販の薬物は現時点ではない)。(B i s g a i e r , C . L . ; P a p e , M . E . C u r r . P h a r m . D e s . 1 9 9 8 , 4 , 5 3 7 0)。

20

30

【0 0 0 3】

シンドローム X (代謝シンドロームを含む) は：高インスリン血症；肥満症；高レベルのトリグリセリド、尿酸、フィブリノーゲン、小密集 L D L c 粒子、およびプラスミノーゲン活性化阻害因子 1 (P A I 1)；ならびに低 H D L c レベル；などの異常の集合として曖昧に定義されている。

【0 0 0 4】

N I D D M はインスリン抵抗と言われ、次々に、異常グルコース生産と骨格筋によるグルコースの取り込みの低下を引き起こす。これらのファクターはいずれ耐糖能異常 (I G T) および高インスリン血症を引き起こす。

40

【0 0 0 5】

ペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 (P P A R) はリガンド活性化転写調節因子のステロイド/レチノイド受容体スーパーファミリーに属するオーファン受容体である。例えば、W i l l s o n , T . M . a n d W a h l i , W . , C u r r . O p i n . C h e m . B i o l . , (1 9 9 7) , V o l . 1 , p p 2 3 5 2 4 1 を参照されたい。

【0 0 0 6】

三つの哺乳動物ペルオキシソーム増殖薬活性化受容体が明らかにされ P P A R アルファ、P P A R ガンマ、P P A R デルタ (N U C 1 または P P A R ベータとしても知られる) と名づけられた。これらの P P A R は、P P A R 応答エレメント (P P R E) と呼

50

ばれるDNA配列エレメントに結合することにより標的遺伝子の発現を調節する。現在までに、脂質代謝を調節するタンパク質をコードする多数の遺伝子のエンハンサー中にPPREが確認されており、これは脂質合成の情報伝達の流れおよび脂質の恒常性においてPPARが極めて重要な役割を演じていることを示唆するものである(H. Kellera and W. Wahli, Trends Endocrin. Met 291 296, 4 (1993))。

【0007】

1個以上のPPARを活性化する、さもないとそれと相互作用するいくつかの化合物が、動物実験においてトリグリセリドレベルおよびコレステロールレベルの調節に関係していることが示されている。例えば、U. S. Patents 5, 847, 008 (Doe bber et al.) and 5, 859, 051 (Adam set al.) およびPCT公報WO97/28149 (Leibowitz et al.), WO99/04815 (Shimokawa et al.), WO00/08002 (Collins et al.), and WO99/46232 (Tajima et al.) を参照されたい。

10

【0008】

フィブラートは、血清トリグリセリドを20 50%下げ、LDL cを10 15%下げ、LDL粒子径をよりアテローム形成性の小密集LDL cからそうでない正常密集LDL cに転化し、HDL cを10 15%増やすクラスの医薬である。血清脂質に対するフィブラートの効果はPPARアルファの活性化が介在していることが実験事実により示されている。例えば、B. Stael set al., Curr. Pharm. Des., 1 14, 3 (1), (1997) を参照されたい。PPARアルファの活性化は、肝臓における脂肪酸の異化を増大させまた非ノボ脂肪酸合成を低下させる酵素の転写を引き起こし、その結果トリグリセリド合成およびVLDL c生成/分泌が下がる。加えて、PPARアルファの活性化はアポC IIIの生成を減らす。LPL活性の阻害因子であるアポC IIIの低下はVLDL cのクリアランスを増大する。例えば、J. Auwerx et al., Atherosclerosis, (Shannon, Irel.), S29 S37, 124 (Suppl), (1996) を参照されたい。PPARアルファのリガンドは異常脂血症および心臓血管疾患の治療に有用である可能性があり、Fruchart, J. C., Duriez, P., and Stael s, B., Curr. Opin. Lipidol. (1999), Vol 10, pp 245 257 を参照されたい。

20

30

【0009】

WO99/46232 (Ono Pharmaceutical Co Ltd) は、例えば血糖低下薬や脂質低下薬として有用であるPPAR調節物質としてカルボン酸誘導体を開示している。

【発明の開示】

【0010】

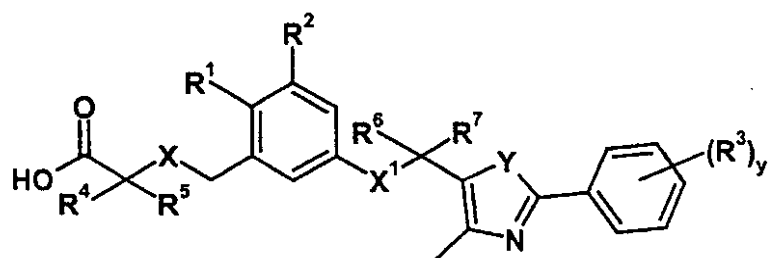
本発明者等は、WO99/46232に開示されている化合物のサブグループがPPARサブタイプアルファの有力な活性化因子であることを見出した。

【0011】

本発明の第1の態様では、式(I)の化合物ならびにその医薬的に許容される塩、溶媒和物および加水分解可能エステルが提供される：

【化1】

40



[ここで :

X は O または S であり ;

X¹ は O または S であり ;

Y は S または O であり ;

R¹ および R² は独立に H、メチル、またはハロゲンであり ;

R⁴ および R⁵ は独立に H または C₁₋₃ アルキルであるか、あるいは R⁴ および R⁵ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって 3 ~ 5 員のシクロアルキル環を形成している ;

R⁶ および R⁷ は独立に H、C₁₋₃ アルキル、アリルであり ;

それぞれの R³ は独立にハロゲン、C₁₋₆ 直鎖もしくは分岐鎖アルキル、または CF₃ であり ; ならびに

y は 0、1、2、3、4、または 5 である]。

【 0 0 1 2 】

もう 1 つの態様では、本発明は、本発明の化合物の治療的に有効な量を投与する段階を有してなる、1 つ以上のヒト P P A R アルファ、ガンマまたはデルタ (「 h P P A R 」) が介在する疾患または病状の予防または治療方法を開示する。h P P A R が介在する疾患または病状としては : 関連糖尿病性異常脂血症および混合型異常脂血症などの異常脂血症 ; シンドローム X (本明細書中で規定されるようにこれは代謝シンドロームを包含する) ; 心不全 ; 高コレステロール血症 ; アテローム性動脈硬化症、それ以外の動脈硬化症などの心臓血管疾患 ; 高トリグリセリド血症 ; I I 型糖尿病 ; I 型糖尿病 ; インスリン抵抗 ; 高脂血症 ; 炎症 ; 湿疹および乾癬などの上皮性高増殖疾患 ; ならびに、肥満症、神経性過食症、神経性拒食症などの障害を病む被験者の食欲と食物摂取量の調節に係る病状 ; などが挙げられる。特に、本発明の化合物は、糖尿病ならびにアテローム性動脈硬化症、それ以外の動脈硬化症などの心臓血管疾患および病状、高トリグリセリド血症、および混合型異常脂血症の治療および予防に有用である。

【 0 0 1 3 】

もう 1 つの態様では、本発明は、本発明の化合物を、好ましくは医薬的に許容される希釈剤または担体と組み合わせて含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 1 4 】

もう 1 つの態様では、本発明は、治療における、そして特にヒトの医療における使用のための、本発明の化合物を提供する。

【 0 0 1 5 】

もう 1 つの態様では、本発明は、h P P A R 介在疾患または病状を治療するための医薬の製造のための、本発明の化合物の使用を提供する。

【 0 0 1 6 】

もう 1 つの態様では、本発明は、本発明の化合物の治療的に有効な量を投与する段階を有してなる、h P P A R 介在疾患または病状に病む患者の治療方法を提供する。

【 0 0 1 7 】

本明細書で用いる場合、「本発明の化合物」とは式 (I) の化合物あるいはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、または加水分解可能なエステルを意味する。

【 0 0 1 8 】

加水分解可能なエステルが本発明の範囲に含まれているが、エステルは有用な化合物では

10

20

30

40

50

あるものの、活性な化合物であるのは実際にはエステルが加水分解してできる酸であることがデータで示されているので、酸の方が好ましい。直ぐに加水分解するエステルはアッセイの条件またはインビボにおいてカルボン酸を生成することができる。一般にカルボン酸はバインディングアッセイ [結合試験] およびトランジエント [t r a n s i e n t] トランスフェクションアッセイの両方において活性であり、エステルは通常うまく結合しないが恐らく加水分解のためトランジエントトランスフェクションアッセイにおいては活性である。好ましい加水分解可能エステルは、アルキル基が直鎖または分岐鎖である C_{1-6} アルキルエステルである。メチルまたはエチルエステルがさらに好ましい。

【 0 0 1 9 】

好ましくは X は O である。

10

【 0 0 2 0 】

好ましくは X^1 は O である。

【 0 0 2 1 】

好ましくは R^1 および R^2 のうちの少なくとも 1 つは H である。最も好ましくは、 R^1 および R^2 はいずれも H である。

【 0 0 2 2 】

好ましくは R^6 および R^7 はいずれも H である。

【 0 0 2 3 】

好ましくは Y は S である。

【 0 0 2 4 】

好ましくは R^4 および R^5 はいずれも CH_3 であるか、またはいずれも水素であり、 R^4 および R^5 のいずれもが CH_3 であるのが特に好ましい。

20

【 0 0 2 5 】

好ましくは y は 1 または 2 である。y が 2 である場合、好ましくは置換基の 1 つはハロゲンであり；さらに好ましいのは 1 つはハロゲンであり、もう 1 つは CF_3 である。最も好ましくは y は 1 である。y が 1 である場合、好ましくはその置換基はその環のパラの位置にあり、そしてさらに好ましくはそれは CF_3 である。

【 0 0 2 6 】

それぞれの変数に対する好ましい基を各変数に対して別々に上記に掲載したが、本発明の好ましい化合物は、式 (I) におけるいくつかのまたはそれぞれの変数が、各変数に対する好ましい基、さらに好ましい基、あるいは最も好ましい基から選択されるものを包含する。従って、本発明では、好ましい基、さらに好ましい基、ならびに最も好ましい基のすべての組み合わせが包含される。

30

【 0 0 2 7 】

式 (I) の h P P A R アゴニストは、1 つだけのタイプのアゴニスト (「選択的アゴニスト」) 、2 つの P P A R サブタイプのアゴニスト (「デュアルアゴニスト」) 、あるいは全 3 つのサブタイプのアゴニスト (「パン [汎] アゴニスト」) であり得る。本明細書で用いる場合、 「アゴニスト」 、あるいは 「活性化化合物」 、あるいは 「活性化因子」 、あるいは類似の表現は、後に記載される結合アッセイにおいて、例えば h P P A R アルファなどの関係する P P A R に対して少なくとも 6 . 0 、好ましくは少なくとも 7 . 0 の pK_i を有し、且つ後に記載されるトランスフェクションアッセイにおいて、濃度 10^{-5} M 以下で、明示した適当な正の対照と比較して関係する P P A R の活性化の少なくとも 50 % を達成する化合物を意味する。さらに好ましくは、本発明のアゴニストは、関係するトランスフェクションアッセイにおいて濃度 10^{-6} M 以下で少なくとも 1 つのヒト P P A R の 50 % 活性化を達成する。好ましくは、式 (I) の化合物は h P P A R アゴニストである。さらに好ましくは上記化合物は h P P A R アルファアゴニストである。

40

【 0 0 2 8 】

最も好ましくは、式 (I) の化合物は選択的 h P P A R アルファアゴニストである。本明細書で用いる場合、 「選択的 h P P A R アルファアゴニスト」 は、その P P A R アルファに対する EC_{50} がその P P A R ガンマおよび P P A R デルタに対する EC_{50} よりも少

50

なくとも 10 倍低い h P P A R アルファアゴニストである。そのような選択的化合物は、「10 倍選択的」と呼ばれる。E C₅₀ は、後に記載されるトランスフェクションアッセイで定義されており、化合物がその最大活性の 50 % を達成する濃度である。最も好ましい化合物は、100 倍よりも大きい選択的 h P P A R アルファアゴニストである（表 1 を参照されたい）。

【0029】

表 1 選択された化合物に対する P P A R 転写促進活性

実施例番号	ヒト E C ₅₀ μ M	ヒト E C ₅₀ μ M	ヒト E C ₅₀ μ M
2	0.002	3.200	2.600
4	0.010	1.600	3.600

10

本発明の好ましい化合物としては以下が挙げられる：

2 メチル 2 { (3 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチルフェニル) チア
ゾール 5 イル] メトキシ) ベンジルオキシ } プロピオン酸エチルエステル；
2 メチル 2 { (3 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチルフェニル) チア
ゾール 5 イル] メトキシ) ベンジルオキシ } プロピオン酸；
2 { [(3 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチルフェニル) チアゾール 5
イル] メトキシ) ベンジル] チオ } 酢酸メチルエステル；
2 { [(3 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチルフェニル) チアゾール 5
イル] メトキシ) ベンジル] チオ } 酢酸；
2 { (3 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチルフェニル) チアゾール 5
イル] メトキシ) ベンジルオキシ } 酢酸エチルエステル；
2 { (3 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチルフェニル) チアゾール 5
イル] メトキシ) ベンジルオキシ } 酢酸；
2 メチル 2 [3 { 1 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチルフェニル)
チアゾール 5 イル] エトキシ } ベンジルオキシ } プロピオン酸エチルエステル；
2 メチル 2 [3 { 1 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチルフェニル)
チアゾール 5 イル] エトキシ } ベンジルオキシ } プロピオン酸；
2 メチル 2 [3 { 1 メチル 1 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチ
ルフェニル) チアゾール 5 イル] エトキシ } ベンジルオキシ } プロピオン酸エチルエ
ステル；
2 メチル 2 [3 { 1 メチル 1 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチ
ルフェニル) チアゾール 5 イル] エトキシ } ベンジルオキシ } プロピオン酸；
2 メチル 2 [3 { 1 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチルフェニル)
チアゾール 5 イル] プロピルオキシ } ベンジルオキシ } プロピオン酸エチルエステル
；
2 メチル 2 [3 { 1 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチルフェニル)
チアゾール 5 イル] プロピルオキシ } ベンジルオキシ } プロピオン酸；

20

30

【0030】

これらの好ましい化合物のすべては h P P A R アルファアゴニストである。

40

【0031】

特に好ましい本発明の化合物は：

2 メチル 2 { [(3 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチルフェニル) チ
アゾール 5 イル] メトキシ) フェニル] メトキシ } プロピオン酸である。

【0032】

この特に好ましい化合物は選択的 h P P A R アルファアゴニストである。

【0033】

式 (I) の化合物には立体中心が存在することは当業者なら認識するところである。従って、本発明はすべての考えられうる式 (I) の立体異性体および幾何異性体を包含し、また本発明はラセミ化合物のみならず、これら異性体のラセミ形態、濃縮形態、あるいは純

50

粋形態にあるものすべてを包含する。単一の光学異性体として式 (I) の化合物が望まれている場合は、最終生成物の異性体分離により、あるいは、光学的に活性な触媒または、光学的に活性な配位子もしくは異性体的に純粋な出発原料または都合の良い中間体を用いる触媒系、を用いる立体特異的合成により、得ることができる。最終生成物、中間体、あるいは出発原料の異性体分離は当技術分野で知られている適当な方法により行うことができる。例えば、Stereochemistry of Carbon Compounds by E. L. Eliel (McGraw Hill, 1962) および Tables of Resolving Agents by S. H. Wilen を参照されたい。加えて、式 (I) の化合物の互変異性体が考えられる場合は、本発明には本化合物のすべての互変異性体の形態が包含される。特に、本発明の多くの好ましい化合物においては R^6 および R^7 が結合している炭素原子はキラルである。これらキラル化合物のいくつかでは、各種の PPAR 受容体におけるその活性が S 異性体と R 異性体の間で異なる。これらの異性体の内どの異性体が好ましいかは、その化合物の特定の目的とする用途に依存する。言い換えれば、同一の化合物であっても、ある用途には S 異性体が好ましいが、他の用途には R 異性体が好ましいということが十分ありうる。

10

【0034】

また本発明の化合物はその医薬的に許容される塩または溶媒和物の形態で用いることも可能であることは当業者には理解されるところである。式 (I) の化合物の生理学的に許容される塩としては、医薬的に許容される無機または有機の酸または塩基ならびに四級アンモニウム酸付加塩が挙げられる。好適な酸性塩のさらに具体的な例としては、塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、蟻酸、乳酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、パルミチン酸、マロン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ヒドロキシナフトエ酸、ヨウ化水素酸、リンゴ酸、ステロイド酸、タンニン酸などの塩が挙げられる。シュウ酸などの他の酸は、それ自体は医薬的に許容されないが、本発明の化合物ならびにその医薬的に許容される塩を得るのに中間体として使用できる塩の製造に有用であり得る。好適な塩基性塩のさらに具体的な例としては、ナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩、カルシウム塩、亜鉛塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、コリン塩、ジエタノールアミン塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩およびプロカイン塩が挙げられる。多くの有機化合物がそれらの反応が行われるあるいはそれらの析出または結晶化が行なわれる溶媒と複合体を形成することは有機化学の当業者なら理解するところである。このような複合体は「溶媒和物」として知られる。例えば、水との複合体は「水和物」として知られる。式 (I) の化合物の溶媒和物は本発明の範囲内にある。これ以降本発明に従う化合物を引用するときは式 (I) の化合物ならびにその医薬的に許容される塩および溶媒和物の両方を含む。

20

30

【0035】

本発明の化合物およびその医薬的に許容される誘導体は医薬組成物の形態で都合良く投与される。そのような組成物は1つ以上の生理学的に許容される担体または賦形剤との混合物の形で通常の方法により使用のために適宜提供される。

40

【0036】

本発明の化合物をそのままの化学物質として治療目的に投与することも可能ではあるが、本活性成分を医薬製剤として提供の方が好ましい。前記担体は、製剤中の他の成分と相溶性があるということと受容者に有害でないという意味において「許容される」ものでなければならない。

【0037】

従って、本発明は、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を、1以上の医薬的に許容されるその担体および、場合によっては他の治療目的および/または予防目的の成分と一緒に含む医薬製剤をさらに提供する。

50

【0038】

上記製剤としては、経口、非経口（例えば：注射によるあるいはデポー〔貯留〕タブレットによる皮下；皮内；鞘内；例えばデポーや静注による筋内；など）、直腸および局所（皮膚、口内、舌下など）投与に好適なものが挙げられるが、最も適切な投与経路は例えば被験者の病状や疾患によって決められるものである。上記製剤は単位用量の形態で適宜提供してもよく、また薬学の技術分野で周知のどのような方法でも調製できる。すべての方法において本化合物（「活性成分」）と、1以上の補助成分からなる担体を組み合わせる段階が含まれる。一般に製剤は活性成分を液体担体または微細化された固体担体あるいはその両者と均一に且つ十分に混じり合わせるにより調製され、そのあと、必要な場合はその製品を所望の製剤に成形する。

10

【0039】

経口投与に好適な製剤は：一つ一つが本活性成分の所定量を含有しているカプセル、カシエイまたはタブレット（例えば特に小児用に投与するためのチュアブルタブレット）などの個別の単位として；粉末または顆粒として；水性液体または非水性液体の溶液または懸濁液として；あるいは水中油型液体エマルションまたは油中水型液体エマルションとして；提供される。本活性成分はポーラス、舐剤またはペーストとしても提供される。

【0040】

タブレットは、場合によっては1つ以上の補助的成分と一緒に圧縮法または成形法により製造することができる。圧縮法によるタブレットは、粉末または顆粒などの自由流動性の形態にある本活性成分を、場合によっては結合剤（例えば、シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガカント、デンプン糊またはポリビニルピロリドン）、増量剤（例えば、乳糖、砂糖、微結晶セルロース、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウムまたはソルビトール）、潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、ポリエチレングリコールまたはシリカ）、崩壊剤（例えば、ジャガイモデンプンまたはデンプングリコール酸ナトリウム）あるいは湿潤剤（例えばラウリル硫酸ナトリウムなど）などの他の通常の腑形剤と一緒に混ぜて、適切な装置中で圧縮することにより製造される。成形法によるタブレットは、不活性の液体希釈剤で湿らせた本粉末化合物の混合物を適切な装置中で成形することにより製造される。タブレットは場合によってはコーティングされていてもよいし、あるいは分割型になっていてもよく、またタブレット中の本活性成分の遅延または制御放出を提供できるように製剤化されてもよい。タブレットは、

20

30

【0041】

あるいは、本発明の化合物を、例えば水性または油性の懸濁液、溶液、エマルション、シロップまたはエリキシルなどの経口用液体調合剤の中に組み込んでもよい。さらに、これらの化合物を含有する製剤を、使用の前に水または他の適当なビヒクルで構成して投与する乾燥製剤として提供することもできる。そのような液体製剤は：ソルビトールシロップ、メチルセルロース、グルコース/糖シロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルまたは硬化食用脂などの懸濁化剤；レシチン、ソルビタンモノオレイン酸またはアラビアゴムなどの乳化剤；アーモンド油、ヤシ油、油性エステル類、プロピレングリコールまたはエチルアルコールなどの非水性ビヒクル（食用油を含み得る）；ならびにp-ヒドロキシ安息香酸メチルまたはプロピルあるいはソルビン酸などの防腐剤；などの従来からの添加剤を含んでいてもよい。そのような製剤は、例えば、カカオ脂あるいは他のグリセリドなどの従来からの坐剤用の基剤を含有している、坐剤として製剤化することもできる。

40

【0042】

非経口投与用の製剤は：抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤ならびに、製剤を対象被験者の血液と等張性にする溶質、を含有していてもよい水性および非水性滅菌注射用溶液；および、懸濁化剤および増粘剤を含有し得る水性および非水性滅菌懸濁液；を含む。

【0043】

上記製剤は、例えば密封アンプルおよびバイアルなどの単位用量または複数用量の容器に

50

入れて提供することもでき、また例えば使用直前に注射水などの滅菌の液体担体を加えることのみを必要とする凍結乾燥の状態で保存することもできる。即席注射用溶液および懸濁液は、上記に記載した種類の滅菌粉末、顆粒およびタブレットから調剤することもできる。

【0044】

直腸投与用の製剤は、カカオ脂、固形脂肪またはポリエチレングリコールなどの通常の担体による坐剤として提供される。

【0045】

例えば頬または舌下などの口の中における局所的な投与のための製剤としては、本活性成分をスクロースおよびアラビアゴムまたはトラガカントなどの芳香基剤中に含有するトローチ剤、ならびに本活性成分をゼラチンおよびグリセリンあるいはスクロースおよびアラビアゴムなどの基剤中に含有する芳香製剤が挙げられる。

10

【0046】

本化合物はデポー [d e p o t] 製剤として調剤することもできる。そのような長期間作用する製剤は埋め込みにより (例えば皮下または筋肉内に) または筋内注射により投与することができる。従って、例えば、本化合物は適当なポリマーまたは疎水性の材料で製剤化することができ (例えば許容される油中のエマルションとして)、あるいはイオン交換樹脂で製剤化することもでき、また、例えばやや溶けにくい塩としての遅溶解性誘導体として製剤化することもできる。

【0047】

上記で詳しく記載した成分の他に、本製剤には当該製剤のタイプに関係する、当技術分野で常套的となっている他の試剤を含ませることもでき、例えば経口投与に好適なものには芳香剤を含ませることができる。

20

【0048】

本明細書中における治療という表現は確定疾患または確定症状の治療ならびに予防にも及ぶことは当業者なら理解するところである。さらに、治療に用いるのに必要とされる本発明の化合物の量は、治療を受けている病状の内容ならびに患者の年齢および状態によって変化し、最終的には担当の医師または獣医の判断によるものである。とは言うものの、一般に成人の治療に用いられる用量は典型的には1日当り0.02~5000mgの範囲内であり、好ましくは1日当り1~1500mgである。目標とする用量は都合良くは単一用量として提供してもよいし、あるいは適当な間隔で投与される分割された用量、例えば1日当り2、3、4またはそれ以上の分割用量として提供してもよい。本発明に従う製剤は、本活性成分を0.1~99%、都合良くはタブレットおよびカプセルに対しては30~95%、また液体製剤に対しては3~50%、含む。

30

【0049】

本発明で用いるための式(I)の化合物は、他の治療剤、例えばスタチンおよび/または、例えばMTP阻害薬やLDLR上昇調節薬などの他の脂質低下用医薬と組み合わせて用いてもよい。本発明の化合物はまた、メトホルミン、スルホニル尿素および/またはPPARアゴニスト (例えば、ピオグリタゾン [P i o g l i t a z o n e] やロシグリタゾン [R o s i g l i t a z o n e] などのチアゾリジンジオン類を含めたPPARガンマアゴニスト) またはPPARアルファ/ガンマアゴニスト、あるいは、PPARデルタアゴニストがPPARデルタに対する選択的アゴニストであり、PPARアルファまたはPPARガンマにアゴニスト活性を有する (デュアルアゴニスト) かまたはPPARアルファおよびPPARガンマに活性を有する (パンアゴニスト) PPARデルタアゴニスト、などの抗糖尿病薬と組み合わせて用いてもよい。本化合物はまた、カルシウムチャネルアンタゴニストおよびACE阻害薬などの抗高血圧薬と組み合わせて用いてもよい。従って本発明はさらなる態様において、式(I)の化合物と、hPPAR介在疾患の治療におけるもう1つの治療薬とからなる組み合わせの使用を提供する。

40

【0050】

式(I)の化合物を他の治療薬と組み合わせて用いる場合は、本化合物は都合のよい経路で

50

順次か同時に投与する。

【0051】

上記で言及した組み合わせは都合良くは医薬製剤の形態で使用用に提供してもよく、従って、最適的には医薬的に許容される担体または賦形剤と一緒に上記で規定した組み合わせからなる医薬製剤が本発明のさらなる態様を構成する。そのような組み合わせの個々の成分は、別々のあるいは組み合わせの医薬製剤で順次あるいは同時に投与される。

【0052】

2つの化合物を同一の製剤中に組み合わせる場合は、2つの化合物は安定であり且つ、相互にまた当該製剤中のその他の成分と相溶するものでなければならず、そうした上で投与のために製剤化されることは当然のことである。別々に製剤化される場合は、各化合物は、都合良くは当技術分野でそのような化合物に対して公知となっている方法により、都合のいい製剤形態で提供される。

10

【0053】

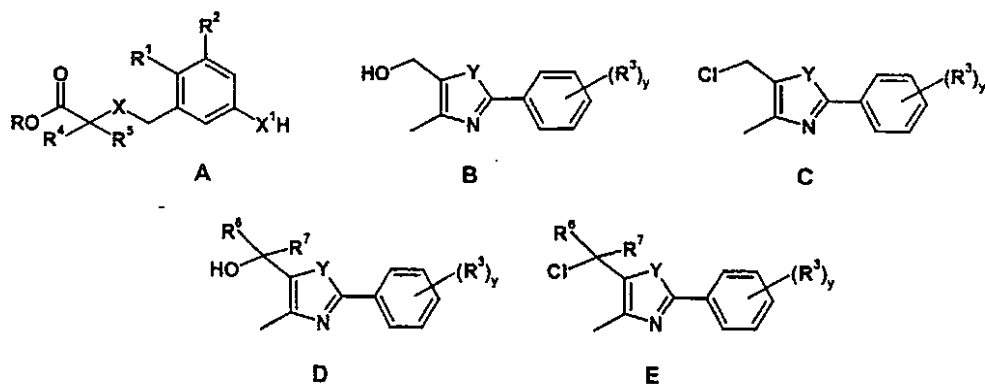
同じhPPAR介在疾患に対して活性がある第2の治療薬と組み合わせて式(I)の化合物を用いる場合は、各化合物の用量はその化合物が単独で用いられる場合のものとは異なる場合がある。当業者なら適切な用量は容易に分かるものである。

【0054】

本発明の化合物は都合良くは、Mitsunobuプロトコル(O. Mitsunobu, 1981 Synthesis, p1)を用いて下記化学式：

【化2】

20



30

中のAのような部分構造をアルコール(BまたはD)と結合させる一般的な方法により、あるいはハロゲン化アルキル(CおよびE)による K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 またはNaHなどの適当な非求核塩基を用いたAのアルキル化により調製される。この合成は、RがHである場合もあるが、好ましくはその酸基をRで保護して行なうことに注意されたい。好ましくはRは、加水分解切断されて式(I)の酸を生じることができる1~6アルキル(直鎖または分岐鎖)、あるいは容易に加水分解可能である場合は得られたエステルを投与することができる1~6アルキル(直鎖または分岐鎖)とする。

【0055】

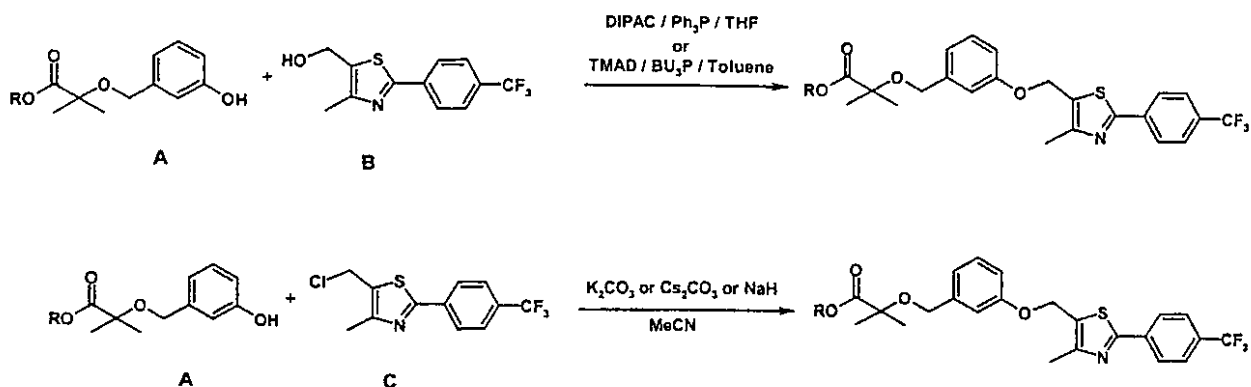
(A)タイプの間体は以下にその概要を示すように容易に合成することができる。(B~E)タイプの間体の合成もまた以下に図示する。

40

【0056】

例えば、YがSであり、Xおよび X^1 がOであり、 R^1 および R^2 がHであり、 R^4 および R^5 が CH_3 であり、yが1であり、そして R^3 がパラ- CF_3 である場合は：

【化3】



10

である。

【実施例】

【0057】

本発明を、以下の中間体および実施例によりさらに説明するが、本発明がこれらに限定されると解釈すべきでない。化合物の構造は核磁気共鳴 (NMR) によるかあるいは質量分析 (MS) により確認した。¹H NMR スペクトルは使用時の温度において Bruker 300 MHz スペクトルメーターで記録した。NMR シフト () はパーツパーミリオン (ppm) で示し、「mp」は融点であり示す。カラムクロマトグラフィは、Merck シリカゲル 60 (40 ~ 63 μm) 上で、W. C. Still et al, J. Org. Chem. 1978, 43, 2923 2925 による記載の方法を用いて行った。

20

【0058】

出発原料として使用した化合物は市販の化合物であるかまたは公知の化合物である。

【0059】

略記号の意味は：

tlc : 薄層クロマトグラフィ
 DMSO-d₆ : 重水素化ジメチルスルホキシド
 CDCl₃ : 重水素化クロロホルム
 CD₃OD : 重水素化メタノール
 DMF : N, N ジメチルホルムアミド
 Et₂O : ジエチルエーテル
 EtOAc : 酢酸エチル
 MeOH : メタノール
 EtOH : エタノール
 PBu₃ : トリブチルホスフィン
 TMAD : アゾジカルボン酸ビス [ジメチルアミド]
 THF : テトラヒドロフラン
 MEMCl : 塩化 2-メトキシエトキシメチル

30

min : 分
 br : 広い
 s : 一重項
 d : 二重項
 dd : 二重項の二重項
 t : 三重項
 q : 四重項
 m : 多重項

40

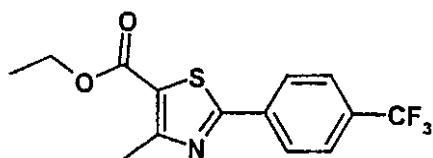
である。

【0060】

中間体 1 :

【化 4】

50



【 0 0 6 1 】

EtOH (300 mL) 中の 2-クロロアセト酢酸エチル (35.3 g, 29.7 mL, 0.21 mol) および 4-(トリフルオロメチル)チオベンズアミド (44 g, 0.21 mol) の溶液を一晩還流させた。室温まで冷却させたのち溶媒を真空下で除去した。最終生成物 (中間体 1) を最小限の MeOH から再結晶させ最終生成物の 40 g (59%) を白色固形物として得た。

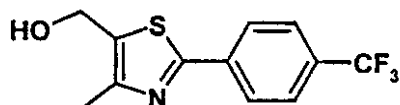
【 0 0 6 2 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 8.10 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 4.40 (q, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.4 (t, 3H)。

【 0 0 6 3 】

中間体 2 :

【 化 5 】



【 0 0 6 4 】

0 にある THF (100 mL) 中の中間体 1 (1 mmol) の溶液に滴下で LiAlH₄ (1 当量) を加えた。添加が完了したあと、反応物を 0 で 30 分間攪拌しそのあと室温まで加温させ、そして一晩攪拌を続けた。反応物を氷冷の H₂O でゆっくりと加水分解させ、この混合物を CH₂Cl₂ (3 × 100 mL) で抽出を行った。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で脱水させ、濾過し、そして減圧下で蒸発させて標題化合物を灰色の固形物 (83%) として得た。

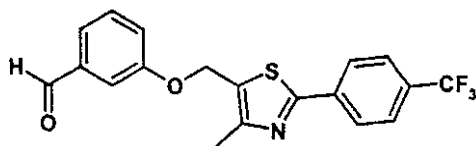
【 0 0 6 5 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.9 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 4.75 (s, 3H), 2.50 (bs, 1H), 2.35 (s, 3H)。

【 0 0 6 6 】

中間体 3 :

【 化 6 】



【 0 0 6 7 】

室温にある THF (100 mL) 中の中間体 2 (1 mmol) に 3-ヒドロキシベンズアルデヒド (1.2 当量, Aldrich)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (1.5 当量, Aldrich) および Ph₃P (1.5 当量) を加えた。反応物を室温で 18 時間攪拌したのち、蒸発により乾燥させた。この残渣を 1 N NaOH / H₂O で処理し、そのあと Et₂O (3 × 100 mL) で抽出を行った。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で脱水し、濾過し、そして減圧下で蒸発を行った。この残渣を CH₂Cl₂ (100%) で溶離するクロマトグラフィ処理を行って標題化合物を灰色の固形物 (48%) として得た。

【 0 0 6 8 】

10

20

30

40

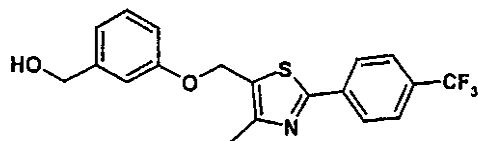
50

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 10.05 (s, 1H), 8.05 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.60 (s, 3H)。

【0069】

中間体4：

【化7】



10

【0070】

室温にある MeOH / THF (1 : 1) 中の中間体3 (1 mmol) に NaBH_4 (1.2 当量) を加え、反応物を18時間撹拌した。反応物を乾燥状態となるまで蒸発を行い、 $1\text{N HCl} / \text{H}_2\text{O}$ で処理し、 CH_2Cl_2 (3 × 100 mL) で抽出を行った。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で脱水し、濾過し、そのあと減圧下で蒸発を行い標題化合物を淡黄色の固形物 (89%) として得た。

【0071】

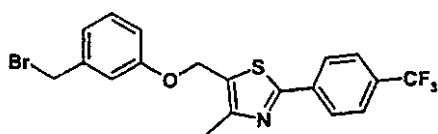
MS m/z 380 ($\text{M} + 1$) ; 378 (M)。

【0072】

20

中間体5：

【化8】



【0073】

室温にある CH_2Cl_2 (30 mL) 中の中間体4 (1 mmol) に PBr_3 (0.3 当量) を加え、この反応物を2時間撹拌した。反応物を H_2O で処理し、 CH_2Cl_2 (3 × 100 mL) で抽出を行った。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で脱水し、濾過し、そのあと減圧下で蒸発を行って標題化合物を淡黄色の油状物として (83%) 得た。

30

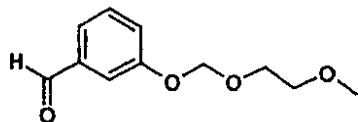
【0074】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.95 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.46 (s, 3H)。

【0075】

中間体6：

【化9】



40

【0076】

CH_2Cl_2 (100 mL) 中の3-ヒドロキシベンズアルデヒド (1 mmol, Aldrich) にジイソプロピルエチルアミン (3 当量) を加え、続いて滴下で MEMCl (2 当量) を加え、そのあと反応物を室温で18時間撹拌した。この反応物を乾燥状態となるまで蒸発させて、 H_2O で処理し、そのあと EtOAc (3 × 100 mL) で抽出を行った。合わせた有機相を 2 × 2 M HCl 、2 × 飽和 NaHCO_3 溶液、 H_2O 、およびブ

50

ラインで洗浄した。有機相を次に Na_2SO_4 上で脱水し、濾過し、そのあと減圧下で蒸発を行い標題化合物を薄茶色の油状物（95%）として得た。

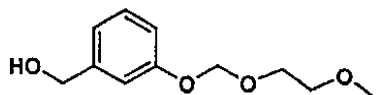
【0077】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 9.95 (s, 1H), 7.55 7.25 (m, 4H), 5.30 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.35 (s, 3H)。

【0078】

中間体7：

【化10】



10

【0079】

THF (50 mL) 中の中間体6 (1 mmol) に滴下で LiAlH_4 (1.3 当量) を加え、この反応物を還流しながら2時間撹拌した。反応を飽和 Na_2SO_4 溶液でクエンチし、乾燥状態となるまで蒸発させ、1 $\text{NHCl}/\text{H}_2\text{O}$ で処理し、 CH_2Cl_2 (3 × 100 mL) で抽出を行った。 H_2O (60 mL) を Et_2O (100 mL) と共に加えた。この混合物をセライトを通して濾過し、有機相を集めてブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で脱水し、濾過し、そのあと減圧下で蒸発を行い標題化合物を無色の油状物（88%）として得た。

20

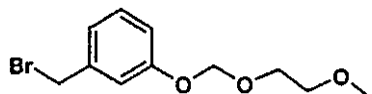
【0080】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.30 6.95 (m, 4H), 5.30 (s, 2H), 4.70 (d, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.95 (t, 1H)。

【0081】

中間体8：

【化11】



30

【0082】

ジメチルスルフィド (1.8 当量) を0 にある CH_2Cl_2 (85 mL) 中の NBS (1.5 当量) 懸濁液に滴下で加えた。この溶液を 20 まで冷却させ、 CH_2Cl_2 (8 mL) 中の中間体7 (1 mmol) を5分に亘って滴下で加えた。この反応物を0 で2時間撹拌し、そのあと氷水の上に注ぎ、トルエン (3 × 100 mL) で抽出を行い、そのあと有機相を合わせた。この合わせた有機相を MgSO_4 上で脱水し、濾過し、そのあと減圧下で蒸発を行って標題化合物を薄茶色の油状物（50%）として得た。

40

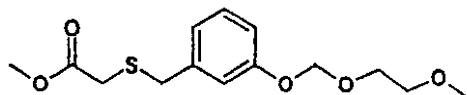
【0083】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.30 6.95 (m, 4H), 5.30 (s, 2H), 4.50 (d, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.35 (s, 3H)。

【0084】

中間体9：

【化12】



50

【0085】

チオグリコール酸メチル(1.4当量)をTHF(95mL)中に溶かし、0℃に冷却させ、そのあとEt₃N(1.4当量)を加えた。THF(10mL)中の中間体(1mmol)をそのあとゆっくりと加えた。添加が完了したあと、反応物を室温まで加温させ、そのあと18時間撹拌した。次いで反応物をEt₂O(100mL)で希釈し、そのあと1M HClで、次に飽和NaHCO₃溶液で、そのあとブラインで洗浄を行い、そしてMgSO₄上で脱水した。この溶液を濾過し、減圧下で蒸発を行って標題化合物を薄茶色の油状物(96%)として得た。

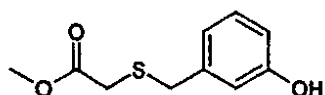
【0086】

¹H NMR (CDCl₃): 7.30 6.95 (m, 4H), 5.30 (s, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.10 (s, 3H)。

【0087】

中間体10:

【化13】



【0088】

中間体9(1mmol)を0℃にあるMeOH(6mL)中の塩化アセチル(3.7当量)溶液に加えた。この反応物を18時間撹拌し、次に乾燥状態となるまで蒸発させ、2×無水アルコールを共沸させて標題化合物を薄茶色の油状物(97%)として得た。

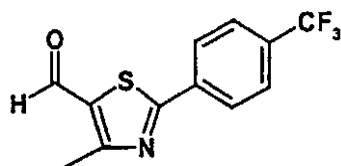
【0089】

¹H NMR (CDCl₃): 7.20 6.70 (m, 4H), 5.10 (bs, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.10 (s, 2H)。

【0090】

中間体11:

【化14】



【0091】

CH₂Cl₂の中の間体2(75.5g, 0.276mmol, 1当量)の溶液にクロロクロム酸ピリジニウム(119g, 0.552mmol, 2当量)を加えた。次に得られた混合物を室温で3時間撹拌した。この混合物を一晩デカンテーションし、そのあとセライト上で濾過し、そして蒸発を行った。この残渣を溶離液としてCH₂Cl₂を用いるフラッシュクロマトグラフィにより精製して標題化合物を収率61.5%で黄色の固形物(71g, 0.26mmol)として得た。

【0092】

GC/MS: C₁₂H₈F₃NOS: m/z 271。

【0093】

中間体12:

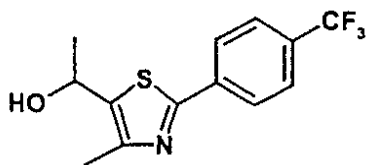
【化15】

10

20

30

40



【 0 0 9 4 】

THF 25 mL 中の中間体 11 (1 . 9 g , 7 mmol) の溶液に THF (7 mL , 11 . 9 mmol , 1 . 4 当量) 中の 1 . 4 M 臭化メチルマグネシウムの溶液を 10 でゆっくりと加えた。この混合物を室温で自然加温し、次に 1 . 5 時間撹拌した。得られた混合物を飽和 NH₄Cl 溶液 (100 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 250 mL) で抽出を行った。この有機相をブラインおよび水で洗浄し、そのあと Na₂SO₄ 上で脱水し、そして蒸発を行って標題化合物を粗収率 99 % で黄色の固形物 (1 . 9 g , 6 . 96 mmol) として得た。

【 0 0 9 5 】

GC / MS : C₁₃ H₁₂ F₃ N O S : m / z 287。

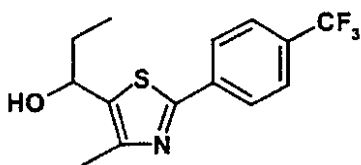
【 0 0 9 6 】

MP : 147 。

【 0 0 9 7 】

中間体 13 :

【 化 1 6 】



【 0 0 9 8 】

THF 50 mL 中の中間体 11 (4 . 05 g , 15 mmol) の溶液に Et₂O (5 . 5 mL , 16 . 5 mmol , 1 . 1 当量) 中の 3 M 臭化エチルマグネシウムの溶液を 10 でゆっくりと加えた。この混合物を室温にて自然加温し、そのあと 1 . 5 時間撹拌した。得られた混合物を飽和 NH₄Cl 溶液 (100 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出を行った。有機相をブラインおよび水で洗浄し、そのあと Na₂SO₄ 上で脱水し、溶媒を蒸発させた。この残渣をイソプロピルエーテルおよび石油エーテルの混合物で処理した。得られた白色の固形物を濾過して収率 95 % で標題化合物 (4 . 31 g , 14 . 3 mmol) を得た。

【 0 0 9 9 】

GC / MS : C₁₄ H₁₄ F₃ N O S : m / z 301。

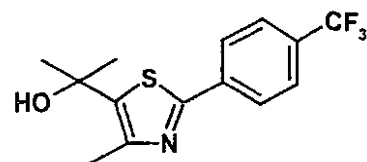
【 0 1 0 0 】

MP : 104 106 。

【 0 1 0 1 】

中間体 14 :

【 化 1 7 】



【 0 1 0 2 】

10

20

30

40

50

THF 50 mL 中の中間体 1 (3 g, 9.5 mmol) に THF (20.4 mL, 3 当量) 中の 1.4 M 臭化メチルマグネシウムの溶液を 10 でゆっくりと加えた。この混合物を室温にて自然加温し、そのあと 1.5 時間撹拌した。THF (13.6 mL, 2 当量) 中の 1.4 M 臭化メチルマグネシウムのもう 2 当量を加え、その反応物を室温にて 2 時間撹拌した。得られた混合物を飽和 NH₄Cl 溶液 (100 mL) でクエンチし、Et₂O (3 × 100 mL) で抽出を行った。この有機相をブラインおよび水で洗浄し、そのあと Na₂SO₄ 上で脱水し、溶媒を蒸発させた。この残渣を先ず CH₂Cl₂ (100%) で、続いて CH₂Cl₂ / MeOH (99 / 1) の混合物でクロマトグラフィ処理して、標題化合物 (2.35 g, 7.8 mmol) を収率 82% でベージュ色の固形物として得た。

10

【0103】

GC / MS : C₁₄H₁₄F₃NO₂ : m / z 301。

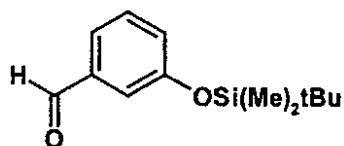
【0104】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.90 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)。

【0105】

中間体 15 :

【化 18】



20

【0106】

CH₂Cl₂ 中の 3-ヒドロキシベンズアルデヒド (10 g, 81.9 mmol, Aldrich) に NEt₃ (17.1 mL, 0.12 mol, 1.5 当量)、tBuMe₂SiCl (14.8 g, 98.2 mmol, 1.2 当量) を加え、反応物を t.l.c. (シリカゲル, CH₂Cl₂ 100%; R_f = 0.9) でフォローしながら室温で撹拌した。この反応物を H₂O で処理し、CH₂Cl₂ (3 × 100 mL) で抽出を行った。その有機層を合わせ、Na₂SO₄ 上で脱水し、濾過し、そして溶媒を蒸発させて黄色の油状物を得た。この油状物を CH₂Cl₂ 中に取り込み、そしてシリカゲルプラグを通過させて極性の不純物を除去した。溶媒を減圧下で除去して標題化合物 (18.8 g, 79.2 mmol, 97%) を透明な黄色の液体として得た。

30

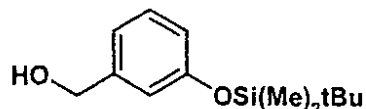
【0107】

¹H NMR (CDCl₃) : 9.73 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 0.75 (s, 9H), 0.0 (s, 6H)。

【0108】

中間体 16 :

【化 19】



40

【0109】

THF (200 mL) 中の中間体 15 (10 g, 42 mmol) に NaBH₄ (2.06 g, 54.5 mmol, 1.2 当量) を加え、この反応物を t.l.c. (シリカゲル, シクロヘキサン / EtOAc : 5 / 5; R_f = 0.75) でフォローしながら室温にて撹拌した。この反応物を冷たい H₂O / 1N HCl でゆっくり加水分解させ、CH₂Cl₂ (3 × 200 mL) で抽出を行った。その有機層を合わせ、Na₂SO₄ 上で脱水し、

50

濾過し、そして溶媒を蒸発させて黄色の油状物を得た。この油状物を CH_2Cl_2 中に取り込み、シリカゲルプラグを通過させて極性不純物を除去した。溶媒を減圧下で除去して標題化合物 (8.8 g, 36.8 mmol, 87%) を透明な淡黄色の固形物として得た。

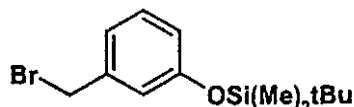
【0110】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.00 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.65 (bs, 1H), 6.55 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 1.65 (bs, 1H), 0.75 (s, 9H), 0.0 (s, 6H)。

【0111】

中間体 17:

【化20】



【0112】

THF (125 mL) 中の中間体 16 (5 g, 20.9 mmol) に PPh_3 (8.84 g, 33.7 mmol, 1.5 当量)、 CBr_4 (8.20 g, 24.7 mmol, 1.1 当量) を加え、その反応物を t.l.c. (シリカゲル, シクロヘキサン / EtOAc: 5 / 5; $R_f = 0.95$) でフォローしながら室温にて攪拌した。この反応物をセライトで濾過してその沈殿物を除去し、そしてその溶媒を真空下で除去した。この残渣をシクロヘキサン中に取り込み、シリカゲルプラグを通過させて極性不純物を除去した。溶媒を真空下で除去して標題化合物 (6.29 g, 20.9 mmol, 100%) を透明な淡黄色の固形物として得た。

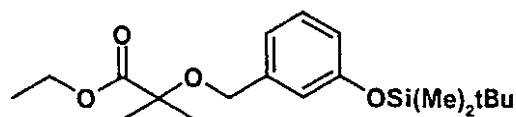
【0113】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 6.95 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.65 (bs, 1H), 6.55 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 0.75 (s, 9H), 0.0 (s, 6H)。

【0114】

中間体 18:

【化21】



【0115】

THF (50 mL) 中の 2-ヒドロキシイソ酪酸エチル (5.46 mL, 39.9 mmol, Aldrich) に NaH (1.6 g, 39.9 mmol) を加え、この反応物を 15 分間攪拌した。中間体 17 (5 g, 16.6 mmol, 0.4 当量) を加え、その反応物を t.l.c. (シリカゲル, CH_2Cl_2 100%; $R_f = 0.75$) でフォローしながら、攪拌下に還流するまで加熱した。この反応物を室温まで冷却し、乾燥状態となるまで蒸発させ、 H_2O で処理し、そして EtOAc (3 x 50 mL) で抽出を行った。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で脱水し、濾過し、そして減圧下で蒸発を行った。得られた暗赤色の油状物を CH_2Cl_2 (100%) で溶離を行ってクロマトグラフィ処理し、標題化合物を透明な油状物 (2.1 g, 6.0 mmol, 36%) として得た。

【0116】

GC / MS: $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si}$: m/z 352。

【0117】

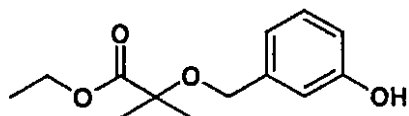
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 6.95 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.65

(bs, 1H), 6.55 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.00 (q, 2H), 1.3 (s, 6H), 1.10 (t, 3H), 0.80 (s, 9H), 0.0 (s, 6H)。

【0118】

中間体 19 :

【化 2 2】



10

【0119】

CH₂Cl₂ (75 mL) 中の中間体 18 (2.1 g, 6.0 mmol) に THF (11.9 mL, 12 mmol, 2 当量) 中の 1 MBu₄NF を加え、その反応物を t.l.c. (シリカゲル、CH₂Cl₂ : 100% ; R_f = 0.2) によりフォローしながら室温にて攪拌した。この反応物を H₂O / 1 NHCl で処理し、そして CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) で抽出を行った。その合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で脱水し、濾過し、そして減圧下で蒸発させた。得られた黄色油状物を CH₂Cl₂ (200 mL) 中に取り込み、シリカゲルプラグを通過させた。EtOAc (75 mL) を用いて目的とする化合物を回収した。この溶媒を真空下で除去して標題化合物 (1.34 g, 5.6 mmol, 94%) を透明な黄色の液体として得た。

20

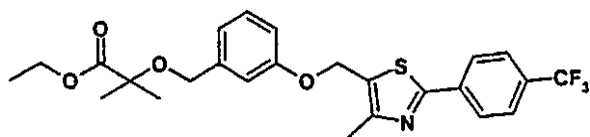
【0120】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.05 (t, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.60 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.20 (t, 3H)。

【0121】

実施例 1 :

【化 2 3】



30

2-メチル-2-[(3-[4-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)チアゾール-5-イル]メトキシ)ベンジルオキシ]プロピオン酸エチルエステル

【0122】

THF (20 mL) 中の 2-ヒドロキシイソ酪酸エチル (1.25 当量, Avocado) に NaH (1.25 当量) を加え、この反応物を 15 分間攪拌した。中間体 5 (1 mmol) を加え、該反応物を還流しながら 18 時間攪拌した。反応物を乾燥状態となるまで蒸発させて、H₂O で処理し、そして CH₂Cl₂ (3 × 100 mL) で抽出を行った。その合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で脱水し、濾過し、そして減圧下で蒸発させた。その残渣を CH₂Cl₂ / MeOH (98 : 2) で溶離させてクロマトグラフィ処理を行い、標題化合物を透明な油状物として得た (31%)。

40

【0123】

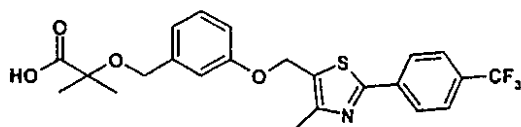
¹H NMR (CDCl₃) : 7.95 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.00 (bs, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.15 (q, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.25 (t, 3H)。

【0124】

実施例 2 :

50

【化 2 4】



2 { [(3 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチルフェニル)チアゾール 5 イル]メトキシ)ベンジルオキシ}プロピオン酸

【0125】

EtOH (100 mL) 中の実施例 1 のもの (1 mmol) に 1 N NaOH (1.5 当量) を加え、その反応物を 80 に加熱した。2 時間後、反応物を乾燥状態となるまで蒸発させて、1 N HCl (1.5 当量) で処理し、そして CH₂Cl₂ (3 × 100 mL) で抽出した。その合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で脱水し、濾過し、そして減圧下で蒸発させた。その残渣をペンタン中に取り込んで標題化合物を白色の固形物 (25%) として得た。

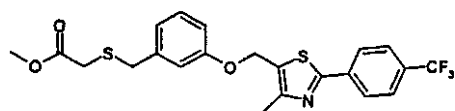
【0126】

¹H NMR (CDCl₃): 7.95 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 6.95 (m, 3H), 5.20 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.50 (s, 6H); Mp 116 ~ 117。

【0127】

実施例 3:

【化 2 5】



2 { [(3 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチルフェニル)チアゾール 5 イル]メトキシ)ベンジル]チオ}酢酸メチルエステル

【0128】

THF (5 mL) 中の中間体 2 (1 mmol) に中間体 10 (1 mmol)、Bu₃P (1.1 当量)、モルホリド (1.1 当量) を加え、その反応物を室温にて 48 時間撹拌した。反応物を乾燥状態となるまで蒸発させて、H₂O で処理し、そして CHCl₃ (3 × 100 mL) で抽出を行った。この合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で脱水し、濾過し、そして減圧下で蒸発させた。その残渣をシクロヘキサン / EtOAc (勾配: 10:1 ~ 3:1) で溶離させてクロマトグラフィ処理して標題化合物を透明な油状物として得た (56%)。

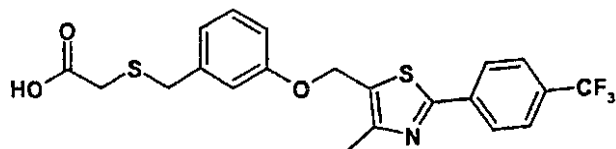
【0129】

¹H NMR (CDCl₃): 8.00 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.70 (s, 3H)。

【0130】

実施例 4:

【化 2 6】



2 { [(3 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチルフェニル)チアゾール 5

イル]メトキシ)ベンジル]チオ}酢酸

【0131】

THF (10 mL) 中の実施例 3 のもの (1 mmol) に 2 N NaOH (1.5 当量) を加え、その反応物を 60 に加熱した。1.5 時間後、反応物を乾燥状態となるまで蒸発させ、1 N HCl (1.5 当量) で処理し、そして CHCl_3 (3 × 20 mL) で抽出を行った。この合わせた有機相を Na_2SO_4 上で脱水し、濾過し、そして減圧下で蒸発させて標題化合物を透明な油状物として得た (54%)。

【0132】

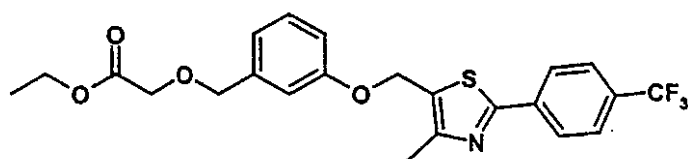
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.00 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.50 (s, 3H); LC/UV (250 nm) 3.5 min。

10

【0133】

実施例 5:

【化 27】



20

2 { (3 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチルフェニル)チアゾール 5 イル]メトキシ)ベンジロキシ}酢酸エチルエステル

【0134】

THF (20 mL) 中のグリコール酸エチル (2 mL, 17.8 mmol) に NaH (711 mg, 17.8 mmol, 1 当量) を加え、この反応物を 15 分間撹拌した。反応物を乾燥状態となるまで蒸発させ、ペンタンですすぎ洗いをし、再度乾燥状態となるまで蒸発させた (注記: 前記グリコール酸エチルナトリウム塩は含水性である)。中間体 5 (320 mg, 0.72 mmol, 0.04 当量) にこのグリコール酸エチルのナトリウム塩を加え、その反応物を室温にて 1 時間撹拌した。この反応物を乾燥状態となるまで蒸発させて、 H_2O で処理し、そして CH_2Cl_2 (3 × 100 mL) で抽出を行った。その合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で脱水し、濾過し、そして減圧下で蒸発させた。この残渣を CH_2Cl_2 (100%) で溶離させてクロマトグラフィ処理を行い、標題化合物を透明な油状物として得た (24%)。

30

【0135】

MS m/z 466 ($M+1$); m/z 465 ($M-1$)。

【0136】

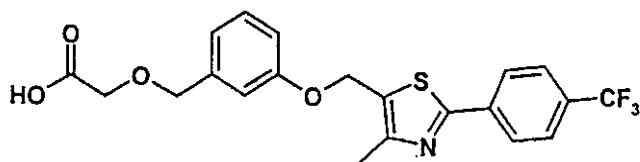
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.95 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.20 (t, 1H), 6.95 (bs, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.15 (q, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.20 (t, 3H)。

40

【0137】

実施例 6:

【化 28】



2 { (3 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチルフェニル)チアゾール 5

50

イル]メトキシ)ベンジルオキシ}酢酸

【0138】

EtOH (100 mL) 中の実施例 5 のもの (1 mmol) に 1 N LiOH · H₂O (2 当量) を加え、この反応物を 40 に加熱した。3 時間後、その反応物を乾燥状態となるまで蒸発させ、1 N HCl (1.5 当量) で処理し、そして CH₂Cl₂ (3 × 100 mL) で抽出を行った。この合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で脱水し、濾過し、そして減圧下で蒸発させた。この残渣をシクロヘキサン中に取り込み標題化合物を白色固形物として得た (100%)。

【0139】

MS m/z 438 (M + 1)。

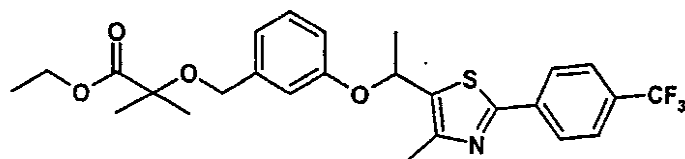
【0140】

¹H NMR (CDCl₃): 8.20 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.45 (t, 1H), 6.10 (m, 3H), 5.35 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 2.7 (s, 3H); Mp 121。

【0141】

実施例 7:

【化 29】



2 メチル 2 [3 {1 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチルフェニル) チアゾール 5 イル]エトキシ}ベンジルオキシ]プロピオン酸エチルエステル

【0142】

THF (50 mL) 中の TMAD (315 mg, 1.8 mmol, 1.5 当量, Fluka) および PBu₃ (452 μL, 1.8 mmol, 1.5 当量, Fluka) を溶液が無色になるまで室温にて攪拌した。この溶液に中間体 19 (290 mg, 1.2 mmol, 1 当量) を加え、続いて中間体 12 (350 mg, 1.2 mmol) を加え、そして反応物を室温にて 18 時間攪拌した。この反応物を乾燥状態となるまで蒸発させ、そして CH₂Cl₂ / シクロヘキサン (85 : 15) で溶離させるクロマトグラフィ処理を行い標題化合物を褐色の油状物として得た (170 mg, 0.33 mmol, 28%)。

【0143】

MS m/z 506 (M + 1)。

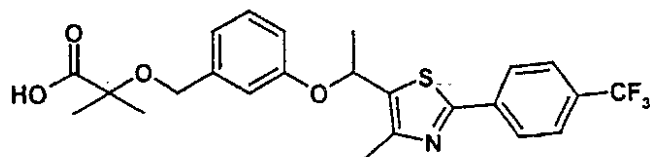
【0144】

¹H NMR (CDCl₃): 7.75 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 6.95 (t, 1H), 6.80 (bs, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.60 (m, 1H), 5.45 (q, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.05 (q, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.05 (t, 3H)。

【0145】

実施例 8:

【化 30】



2 メチル 2 [3 {1 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチルフェニル) チアゾール 5 イル]エトキシ}ベンジルオキシ]プロピオン酸

【0146】

EtOH (25 mL) 中の実施例 7 のもの (170 mg, 0.33 mmol) に 1 N NaOH (500 μ L, 0.50 mmol, 1.5 当量) を加え、この反応物を 18 時間撹拌しながら 50 に加熱した。さらに 1 N NaOH (830 μ L, 0.83 mmol) 2.5 当量を加え、この反応物を 50 で 4 時間撹拌した。この反応物を乾燥状態となるまで蒸発させ、1 N HCl で中和し、そして CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) で抽出を行った。この合わせた有機相を水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で脱水し、濾過し、そして乾燥状態となるまで蒸発させた。この残渣を CH₂Cl₂ / MeOH (勾配: 98 : 2 ~ 90 : 10) で溶離するクロマトグラフィ処理を行って標題化合物 (110 mg, 0.23 mmol, 69%) を粘稠な白色の油状物として得た。

10

【0147】

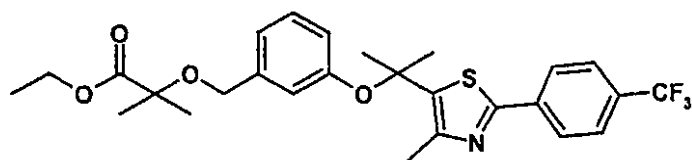
MS m/z 478 (M⁺1)。

¹H NMR (CDCl₃): 7.85 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.15 (t, 1H), 6.90 (bs, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.75 (m, 1H), 5.55 (q, 2H), 4.40 (dd, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.65 (d, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)。

【0148】

実施例 9:

【化 31】



20

2 メチル 2 [3 {1 メチル 1 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチルフェニル)チアゾール 5 イル]エトキシ}ベンジルオキシ]プロピオン酸エチルエステル

【0149】

THF (50 mL) 中の TMAD (343 mg, 2.0 mmol, 1.5 当量, Fluka) および PBU₃ (492 μ L, 2.0 mmol, 1.5 当量, Aldrich) を溶液が無色になるまで室温にて撹拌した。この溶液に中間体 19 (316 mg, 1.3 mmol, 1 当量) を加え、続いて中間体 14 (400 mg, 1.3 mmol) を加え、そしてこの反応物を室温にて 18 時間撹拌した。反応物を乾燥状態となるまで蒸発させ、CH₂Cl₂ / シクロヘキサン (勾配 80 : 20 ~ 100 : 0) で溶離するクロマトグラフィ処理を行って標題化合物を透明な油状物 (220 mg, 0.42 mmol, 32%) として得た。

30

【0150】

MS m/z 522 (M⁺1)。

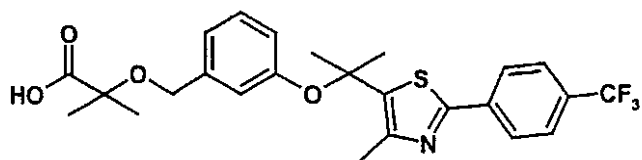
¹H NMR (CDCl₃): 7.95 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.85 (bs, 1H), 6.64 (dd, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.75 (s, 6H), 1.35 (s, 6H), 1.18 (t, 3H)。

40

【0151】

実施例 10:

【化 32】



2 メチル 2 [3 { 1 メチル 1 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチルフェニル) チアゾール 5 イル] エトキシ } ベンジルオキシ] プロピオン酸
【 0 1 5 2 】

EtOH (25 mL) 中の実施例 9 のもの (220 mg , 0.42 mmol) に 1 N NaOH (843 μ L , 0.84 mmol , 2 当量) を加え、この反応物を 18 時間撹拌しながら 50 に加熱した。さらに 1 N NaOH (1.26 mL , 1.26 mmol) 3 当量を加え、その反応物を 50 で 4 時間撹拌した。この反応物を乾燥状態となるまで蒸発させ、1 N HCl で中和させ、そして CH₂Cl₂ (3 \times 50 mL) で抽出を行った。その合わせた有機相を水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で脱水し、濾過し、そして乾燥状態となるまで蒸発させた。この残渣を CH₂Cl₂ / MeOH (勾配 : 100 : 0 ~ 95 : 5) で溶離するクロマトグラフィ処理を行った。得られた透明な油状物をこのあとペンタンで粉碎して標題化合物 (110 mg , 0.22 mmol , 53 %) を白色の固形物としてえた。

【 0 1 5 3 】

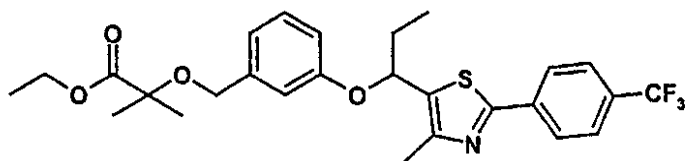
MS m/z 494 (M + 1) ; m/z 492 (M) 。

¹H NMR (CDCl₃) : 7.90 (d , 2 H) , 7.60 (d , 2 H) , 7.05 (t , 1 H) , 6.90 (d , 1 H) , 6.80 (bs , 1 H) , 6.65 (dd , 1 H) , 4.30 (s , 2 H) , 2.45 (s , 3 H) , 1.75 (s , 6 H) , 1.40 (s , 6 H) ; mp 136 。

【 0 1 5 4 】

実施例 11 :

【 化 3 3 】



2 メチル 2 [3 { 1 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチルフェニル) チアゾール 5 イル] プロピルオキシ } ベンジルオキシ] プロピオン酸エチルエステル
【 0 1 5 5 】

THF (50 mL) 中の TMAD (377 mg , 2.2 mmol , 1.5 当量 , Fluka) および P Bu₃ (540 μ L , 2.2 mmol , 1.5 当量 , Aldrich) を溶液が無色になるまで室温にて撹拌した。この溶液に中間体 19 (383 mg , 1.6 mmol , 1.1 当量) 、さらに続いて中間体 13 (440 mg , 1.5 mmol) を加え、その反応物を 18 時間室温にて撹拌した。反応物を乾燥状態となるまで蒸発させて、シクロヘキサン / EtOAc (勾配 : 95 : 5 ~ 8 : 2) で溶離するクロマトグラフィ処理を行って標題化合物を透明な油状物 (220 mg , 0.42 mmol , 29 %) として得た。

【 0 1 5 6 】

MS m/z 522 (M + 1) 。

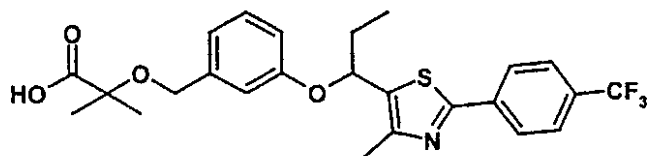
¹H NMR (CDCl₃) : 8.00 (d , 2 H) , 7.65 (d , 2 H) , 7.15 (t , 1 H) , 6.95 (bs , 1 H) , 6.90 (d , 1 H) , 6.75 (m , 1 H) , 5.35 (t , 1 H) , 4.40 (s , 2 H) , 4.20 (q , 2 H) , 2.50 (s

, 3 H), 2.15 (m, 1 H), 1.95 (m, 1 H), 1.46 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 1.25 (t, 3 H), 1.02 (t, 3 H)。

【0157】

実施例 12:

【化 34】



10

2 メチル 2 [3 {1 [4 メチル 2 (4 トリフルオロメチルフェニル)チアゾール 5 イル] プロピルオキシ} ベンジルオキシ] プロピオン酸

【0158】

EtOH (25 mL) 中の実施例 11 のもの (220 mg, 0.42 mmol) に 1 N NaOH (844 μ L, 0.84 mmol, 2 当量) を加え、この反応物を 3 時間攪拌しながら 60 に加熱した。反応物を乾燥状態となるまで蒸発させ、1 N HCl で処理し、CH₂Cl₂ (3 \times 50 mL) で抽出を行った。この合わせた有機相を水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で脱水し、濾過し、そして乾燥状態となるまで蒸発させた。この残渣を先ず CH₂Cl₂ (100%) で、続いて CH₂Cl₂ / MeOH (95:5) で溶離するクロマトグラフィ処理を行って標題化合物 (40 mg, 0.08 mmol, 19%) を透明な油状物として得た。

20

【0159】

MS m/z 492 (M⁺ 1)。

¹H NMR (CDCl₃): 7.80 (d, 2 H), 7.50 (d, 2 H), 7.10 (t, 1 H), 6.90 (bs, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 6.70 (m, 1 H), 5.25 (t, 1 H), 4.35 (s, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.05 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.40 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H), 1.10 (t, 3 H)。

【0160】

以下の中間体およびリガンドを後に説明するトランスフェクションアッセイ用に調製した。

30

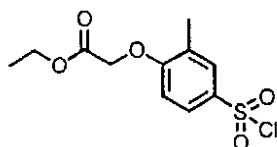
【0161】

(i) 2 {2 メチル 4 [(4 メチル 2 [4 (トリフルオロメチル)フェニル] 1, 3 チアゾール 5 イル} メチル)スルファニル]フェノキシ}酢酸
この化合物は後に記載するトランスフェクションアッセイで PPAR δ の参照として用いたもので、以下の方法により調製された。

【0162】

中間体 A:

【化 35】



40

【0163】

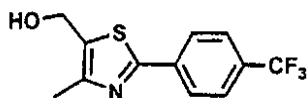
クロロスルホン酸 (15 mL) を 0 に冷却し、次にエチル (2 メチルフェノキシ)アセテート) 10.0 g (0.05 M) を 10 分間で加えた。この反応混合物を 0 ~ 5 で 30 分間攪拌し、そのバスを取り外して攪拌を 2 時間続けた。この反応混合物を氷の中に注ぎ、白色固形物が形成されたので氷水で洗浄し、高真空下で乾燥させて標題化合物 (12.846 g, 86%) を得た。

50

【 0 1 6 4 】

中間体 B :

【 化 3 6 】



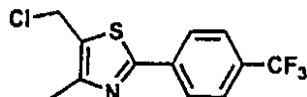
【 0 1 6 5 】

0 にある乾燥 THF (5 0 m L) 中の LiAlH_4 (1 . 5 2 g , 4 0 m m o l) の十分攪拌されている溶液に乾燥 THF (5 0 m L) 中の 4 -メチル -2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル] -チアゾール -5-カルボン酸エチル (1 2 . 6 g , 4 0 m m o l) の溶液をゆっくりと加えた。この混合物を室温にて 2 時間攪拌した。反応を 0 で水 (2 m L) 、 5 N NaOH (2 m L) および水 (6 m L) をゆっくりと加えることによりクエンチした。沈殿物を濾過し、 EtOAc 、 MeOH 、 CH_2Cl_2 および THF で洗浄した。蒸発操作のあと、黄色の固形物を得、これを MeOH 水から結晶させて上の化学式で示される中間体 B (9 . 9 0 g , 3 6 m m o l , 9 0 %) を融点 1 2 0 - 1 2 2 の黄色の固形物として得た。

【 0 1 6 6 】

中間体 C :

【 化 3 7 】



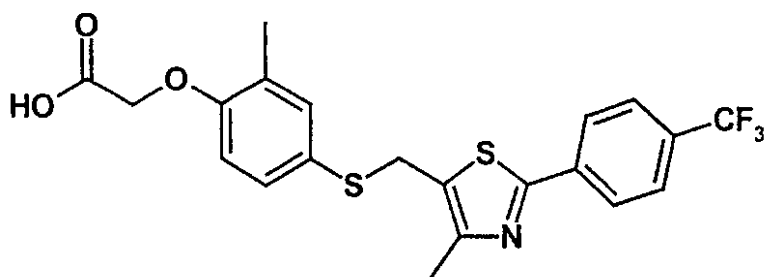
【 0 1 6 7 】

乾燥 CH_2Cl_2 (1 2 0 m L) 中の中間体 B (8 . 2 g , 3 0 m m o l) および Et_3N (6 . 0 7 g , 8 . 3 6 m L , 6 0 m m o l) の冷たい (0) 攪拌下にある溶液に MeSO_2Cl (5 . 4 9 g , 3 . 7 1 m L , 4 8 m m o l) をゆっくりと加えた。0 において 2 時間後さらなる Et_3N (6 m m o l) および MeSO_2Cl (4 . 8 m m o l) を加えた。さらに 2 時間後 tlc (ヘキサン : EtOAc , 1 : 1) により反応が終了したことが示された。この反応混合物を CH_2Cl_2 (1 2 0 m L) で希釈し、 NaHCO_3 (飽和) ($2 \times 2 4 0 m L$) および水 ($2 \times 2 4 0 m L$) で洗浄し、脱水し、濾過し、そして蒸発させて中間体 C (8 . 0 g , 2 7 m m o l , 9 0 %) を黄色の固形物として得た。

【 0 1 6 8 】

2 - { 2 -メチル -4-[({ 4 -メチル -2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル] -1,3-チアゾール -5-イル } メチル) スルファニル] フェノキシ } 酢酸 :

【 化 3 8 】



【 0 1 6 9 】

中間体 A (4 . 6 8 g , 1 6 m M) をメタノール (2 0 m L) およびジオキサン / HCl (2 0 m L) 中のスズ粉末 9 . 6 g と共に還流させた。3 時間後この反応混合物を氷と C

H_2Cl_2 (200 mL) の中に注ぎ、濾過した。この相を分離し、そして水性相を $2 \times 50 \text{ mL } \text{CH}_2\text{Cl}_2$ で抽出した。合わせられた有機層を脱水 (MgSO_4) し、濾過し、蒸発させて 3.5 g (97%) を得た。この物質はすぐにジスルフィドを形成するので直ちに使用した。これをアセトニトリル (50 mL) 中に中間体 C (4.0 g, 14.0 mmol) および Cs_2CO_3 (10.1 g, 31.0 mmol) とともに溶解させ、1 時間攪拌し、そのあとエーテル (200 mL) および水 (200 mL) で希釈した。この相を分離し、有機相を $2 \times \text{NaOH } 0.1 \text{ N}$ (50 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濾過し、そして蒸発させて粗生成物 (6.57 g) を得、これをヘキサン：エーテル (1：1) 中にスラリー化し、そしてこれを濾過して純粋な中間体 D (5.0 g, 74%) を得た。この物質を後に記載するように加水分解して標題化合物を調製した。THF (10 mL) 中のこの対応するエステル (中間体 D) (1 mmol) の溶液 (場合によっては溶解度を上げるために 2～3 滴の MeOH を加えた) を水 (2 mL, 2 mmol) 中の 1 N LiOH で処理し、そして室温にて (反応が遅い場合はこの温度を 50 に上げた) 16 時間攪拌した。この溶液を 1 N HCl (2 mL, 2 mmol) で中和し、有機溶媒を蒸発させて不溶性の生成物を有する水溶液を得た。この不溶解物が固形物である場合は、これを濾過し、そして乾燥させて最終生成物を得た。不溶解物が油状物である場合は、これを EtOAc (30 mL) で抽出した。この有機溶液を分離し、水 ($2 \times 30 \text{ mL}$) で洗浄し、脱水し、濾過し、そして蒸発させて最終生成物を得た。

10

【0170】

(ii) 2 メチル 2 [4 { [(4 メチル 2 [4 トリフルオロメチルフェニル] チアゾール 5 イルカルボニル) アミノ] メチル } フェノキシ] プロピオン酸

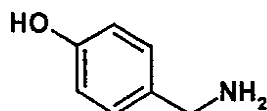
20

この化合物は後に記載するトランスフェクションアッセイで PPAR アルファの参照として用いたもので、以下の方法により調製した。

【0171】

中間体 E :

【化39】



30

【0172】

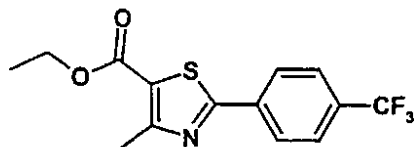
Stout, D. M. J. Med. Chem. 1983, 26 (6), 808 13 に記載の方法と同じに行った。4 メトキシベンジルアミン (25 g, 0.18 mol; Aldrich) に H_2O 中 46% HBr (106 mL, 0.9 mol; Aldrich) を加えた。この反応物を一晩還流させ、そのあと反応物を 0 に冷却し、KOH (s) でゆっくりと pH 7 に中和した。反応物を約 30 分間攪拌し、そのあとその固形物を濾過し、乾燥させた。この固形物を熱い MeOH 中に溶解させ、濾過し、そしてその溶液を冷やして 19 g (85%) の中間体 E を得た。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 8.0 (bs, 1H), 7.2 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.50 (bs, 2H)。

40

【0173】

中間体 F :

【化40】



50

【0174】

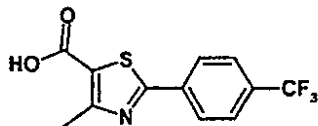
EtOH (300 mL) 中の 2-クロロアセト酢酸エチル (35.3 g, 29.7 mL, 0.21 mol) おおび 4-(トリフルオロメチル)チオベンズアミド (44 g, 0.21 mol) の溶液を一晩還流した。室温に冷却したあと溶媒を真空下で除去した。最終生成物 (中間体 F) を最小限の MeOH で再結晶させて 40 g (59%) の最終生成物を白色固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃): 8.10 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 4.40 (q, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.4 (t, 3H)。

【0175】

中間体 G:

【化41】

10



【0176】

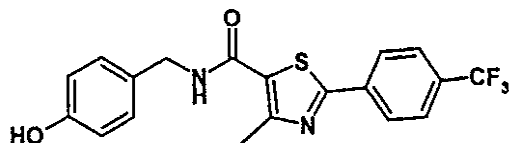
THF 中の中間体 F (1.84 g, 5.8 mmol) に 1 N LiOH (6 mL, 6 mmol) を加え、この反応物を室温にて攪拌した。約 3 時間後、反応物を 1 N HCl で中和し、3 × 100 mL EtOAc で抽出を行い、Na₂SO₄ 上で脱水し、濾過し、そして溶媒を真空下で除去して 1.5 g (89%) の中間体 G を白色の固形物として得た。¹H NMR (DMSO-d₆): 13.55 (bs, 1H), 8.25 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 2.75 (s, 3H)。

20

【0177】

中間体 H:

【化42】



30

【0178】

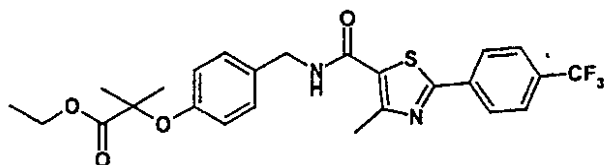
CH₂Cl₂ / DMF (1:1) 中の中間体 G (1 g, 7 mmol) に HOBt (565 mg, 4.2 mmol; Aldrich)、EDC (800 mg, 4.2 mmol; Aldrich) および中間体 E (860 mg, 7 mmol) を加えた。この反応物を室温にて 18 時間攪拌した。溶媒を真空で除去し、H₂O で処理し、そして 3 × 100 mL CH₂Cl₂ 抽出を行った。有機相を合わせて 1 N HCl で洗浄し、Na₂SO₄ 上で脱水し、濾過し、そして蒸発させて (N 置換および N, O 置換) 混合物を得た。この混合物を MeOH 中に溶解させ、1 N NaOH で処理した。この反応物を 50 °C で 18 時間攪拌した。溶媒を真空で除去し、CH₂Cl₂ 中に溶解させ、H₂O で洗浄し、そして Na₂SO₄ 上で脱水した。溶媒を蒸発させ、その残渣をクロマトグラフィ (CH₂Cl₂ / MeOH: 99/1) 処理して 610 mg (47%) の中間体 H を白色固形物として得た。¹H NMR (DMSO-d₆): 9.30 (s, 1H), 8.80 (t, 1H), 8.20 (d, 2H), 6.70 (d, 2H), 4.35 (d, 2H), 2.6 (s, 3H)。

40

【0179】

中間体 I:

【化43】

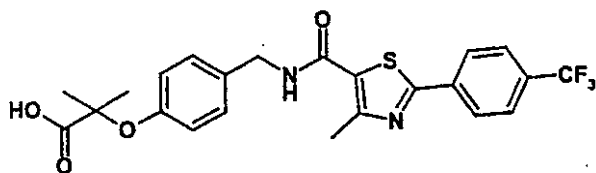


2-メチル-2-[4-{[(4-メチル-2-[4-トリフルオロメチルフェニル]チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ]メチル}フェノキシ]プロピオン酸エチルエステル

【0180】

DMF (50 mL) 中の中間体 H (710 mg, 1.81 mmol) に先ず K_2CO_3 (275 mg, 1.99 mmol)、続いて 2-ブromo-2-メチルプロパン酸エチル (280 μ L, 1.91 mmol; Aldrich) を加え、この反応物を 80 に加熱した。18 時間後、反応物を室温に冷却し、溶媒を真空で除去した。その残渣を水 (200 mL) で処理し、 3×50 mL CH_2Cl_2 抽出を行い、 Na_2SO_4 上で脱水し、濾過し、そして溶媒を真空下で除去した。この残渣を (CH_2Cl_2 / MeOH : 99 / 1) クロマトグラフィ処理した。680 mg (77%) の中間体 I を透明な油状物として得た。
 1H NMR ($CDCl_3$) : 7.95 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.05 (t, 1H), 4.45 (d, 2H), 4.15 (q, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.20 (t, 3H)。

【化44】



2-メチル-2-[4-{[(4-メチル-2-[4-トリフルオロメチルフェニル]チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ]メチル}フェノキシ]プロピオン酸

【0181】

MeOH 中の中間体 I (680 mg, 1.39 mmol) に 1N NaOH (1.6 mL, 1.6 mmol) を加え、この反応物を 60 にて攪拌した。18 時間後、反応物を室温まで冷却し、溶媒を蒸発させた。その残渣を 1N HCl で処理し、 3×20 mL THF 抽出を行い、そして溶媒を真空下で除去した。500 mg (75%) の標題化合物を最小限の CH_2Cl_2 およびペンタンから白色の固形物として沈殿させた。mp : 60 - 70 の間で相変換 ; LC/MS (m/z) : 477.22 (100%, AP), 479.12 (100%, AP+); 分析 $C_{23}H_{21}F_3N_2O_4S$: C 57.71 (57.73), H 4.56 (4.42), N 5.77 (5.85), S 6.15 (6.70)。

【0182】

結合アッセイ

シンチレーション近接アッセイ [Scintillation Proximity Assay] (SPA) を用いて、hPPAR γ 、hPPAR α またはPPAR δ に結合する化合物の能力を試験した。PPARリガンド結合ドメイン (LBD) をポリHisタグ付き融合タンパク質としてE. coli [大腸菌] に発現させ、精製した。次にこのLBDをビオチンで標識し、ストレプトアビジン [streptavidin] 改変型シンチレーション近接ビーズ上に固定した。このビーズを次に一定量の適当な放射性同位体リガンド [PPAR γ 用の 3H -BRL49653; hPPAR α 用の放射性同位体標識付 2-(4-(2-(2,3-ジトリチオ-1-ヘプチル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド)エチル)フェノキシ)-2-メチルブタン酸 (WO 00/08002 を参照されたい) ; および PPAR δ 用の標識付 GW2433 (こ

のリガンドの構造および合成についてはBrown, P. J et al. Chem. Biol. 1997, 4, 909-918を参照されたい)] および変動濃度の試験化合物とともにインキュベートし、そして平衡化させた後ビーズに結合した放射能強度をシンチレーションカウンタで測定した。各データポイントからは、対応する標識無しのリガンド50 μ Mの入ったコントロール用ウェルによりアッセイされる非特異的結合の量を差し引いた。試験した各化合物に対して、リガンド濃度 vs 放射性同位体結合CPMのプロットを作成し、見かけの K_I 値を単純競合結合を仮定してデータの非線型最小2乗適合から推算した。このアッセイの詳細は他のところで報告されている(Blanchard, S. G. et al. Development of a Scintillation Proximity Assay for Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma Ligand Binding Domain. Anal. Biochem. 1998, 257, 112-119を参照されたい)。

10

【0183】

トランスフェクションアッセイ

PPARサブタイプを活性化する化合物の能力に関するCV-1細胞でのトランジェントトランスフェクションアッセイで機能的有効性について化合物のスクリーニングを行った。同じ標的遺伝子上の受容体サブタイプの相対転写活性の比較を可能とするため、また内因性の受容体活性化が結果の解釈を複雑にするのをさけるため、既に確立されているキメラ受容体系を用いた。例えば、Lehmann, J. M.; Moore, L. B.; Smith-Oliver, T. A.; Wilkison, W. O.; Willson, T. M.; Kliewer, S. A., An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator activated receptor (PPAR), J. Biol. Chem., 1995, 270, 12953-6を参照されたい。ネズミおよびヒトのPPARアルファ、PPARガンマ、およびPPARデルタのリガンド結合ドメインをそれぞれ酵母転写因子GAL4 DNA結合ドメインに融合させた。CV-1細胞を、分泌胎盤アルカリホスファターゼ(SPAP)およびガラクトシダーゼのGAL4 DNA結合部位駆動発現の5個のコピーを含むレポーターコンストラクト[reporter construct]と一緒にそれぞれのPPARキメラに対する発現ベクトルでトランジェント[過渡]的にトランスフェクションさせた。16時間後、その培地を、10%脱脂ウシ胎仔血清および適当な濃度の前記試験化合物が追加されたDME培地に交換した。さらにもう24時間の後、細胞エキスを調製し、アルカリホスファターゼおよびアルカリガラクトシダーゼの活性をアッセイした。アルカリホスファターゼ活性は、前記ガラクトシダーゼ活性を内部標準として用いることでトランスフェクション効率に対する補正を行った(例えば、Kliewer, S. A., et al. Cell 83, 813-819 (1995)を参照されたい)。hPPARガンマのアッセイではロシグリタゾン[Rosiglitazone] (BRL 49653)を正の対照として用いた。hPPARアルファのアッセイにおける正の対照は2-メチル-2-[(4-{(4-メチル-2-[(4-トリフルオロメチル)フェニル]-チアゾール-5-イル)カルボニル)アミノ}メチル}フェノキシ]プロピオン酸であった(上記およびWO 01/40207にも記載されている)。PPARデルタのアッセイに対する正の対照は2-{2-メチル-4-[(4-メチル-2-{トリフルオロメチル)フェニル}-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]スルファニル}フェノキシ酢酸であった(上記およびWO 01/00603にも記載されている)。

20

30

40

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
27 June 2002 (27.06.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/50047 A1

- (51) International Patent Classification: C07D 277/24, A61K 31/426, A61P 3/06, 9/10
- (21) International Application Number: PCT/EP01/14886
- (22) International Filing Date: 18 December 2001 (18.12.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/257,070 20 December 2000 (20.12.2000) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).
- (72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant (for US only): SIERRA, Michael, Lawrence [US/FR]; c/o Laboratoire GlaxoSmithKline, Centre de Recherches, Z.A. de Courtabouef, 25, avenue de Quebec, F-91940 Les Ulis (FR).
- (74) Agent: LEAROYD, Stephanie, Anne; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN9.25.1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/50047 A1

(54) Title: SUBSTITUED OXAZOLES AND THIAZOLES AS HIPPAR ALPHA AGONISTS

(57) Abstract: Compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrolysable esters thereof wherein X is O or S; X¹ is O or S; X is S or O; R¹ and R² are independently H, methyl, or halogen; R⁴ and R⁵ are independently H or C₁₋₃ alkyl or R⁶ and R⁷ may, together with the carbon atom to which they are bonded, form a 3-5 membered cycloalkyl ring; R⁶ and R⁷ are independently H, C₁₋₃ alkyl, or allyl; each R³ is independently halogen, C₁₋₄ straight or branched alkyl, or CF₃; and y is 0, 1, 2, 3, 4 or 5 act as HIPPAR alpha agonists.

SUBSTITUTED OXAZOLES AND THIAZOLES AS HPPAR ALPHA AGONISTS

The present invention relates to certain novel compounds. In particular, the present invention relates to compounds that activate the alpha subtype of the human peroxisome proliferator activated receptor ("hPPAR alpha"). The present invention also relates to method for preparing the compounds, their use in medicine, pharmaceutical compositions containing them and methods for the prevention or treatment of PPAR mediated diseases or conditions.

Several independent risk factors have been associated with cardiovascular disease. These include hypertension, increased fibrinogen levels, high levels of triglycerides, elevated LDL cholesterol, elevated total cholesterol, and low levels of HDL cholesterol. HMG CoA reductase inhibitors ("statins") are useful for treating conditions characterized by high LDL-c levels. It has been shown that lowering LDL-c is not sufficient for reducing the risk of cardiovascular disease in some patients, particularly those with normal LDL-c levels. This population pool is identified by the independent risk factor of low HDL-c. The increased risk of cardiovascular disease associated with low HDL-c levels has not yet been successfully addressed by drug therapy (i.e., currently there are no drugs on the market that are useful for raising HDL-c >40%). (Bisgaier, C. L.; Pape, M. E. *Curr. Pharm. Des.* 1998, 4, 53-70).

Syndrome X (including metabolic syndrome) is loosely defined as a collection of abnormalities including hyperinsulinemia, obesity, elevated levels of triglycerides, uric acid, fibrinogen, small dense LDL-c particles, and plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), and decreased levels of HDL-c.

NIDDM is described as insulin resistance which in turn causes anomalous glucose output and a decrease in glucose uptake by skeletal muscle. These factors eventually lead to impaired glucose tolerance (IGT) and hyperinsulinemia.

Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPARs) are orphan receptors belonging to the steroid/retinoid receptor superfamily of ligand-activated transcription factors. See, for example, Willson, T. M. and Wahli, W., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, (1997), Vol. 1, pp 235-241.

Three mammalian Peroxisome Proliferator-Activated Receptors have been isolated and termed PPAR-alpha, PPAR-gamma, and PPAR-delta (also known as NUC1 or PPAR-beta). These PPARs regulate expression of target genes by binding to DNA sequence elements, termed PPAR response elements (PPRE). To date, PPRE's have been identified in the enhancers of a number of genes encoding proteins that regulate lipid metabolism suggesting that PPARs play a pivotal role in the adipogenic signaling cascade and lipid homeostasis (H. Keller and W. Wahli, *Trends Endocrin. Met* 291-296, 4 (1993)).

Certain compounds that activate or otherwise interact with one or more of the PPARs have been implicated in the regulation of triglyceride and cholesterol

WO 02/50047

PCT/EP01/14886

2

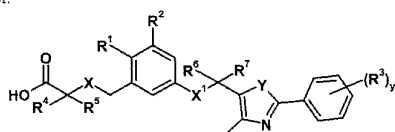
levels in animal models. See, for example, U.S. Patents 5,847,008 (Doebber et al.) and 5,859,051 (Adams et al.) and PCT publications WO97/28149 (Leibowitz et al.) WO99/04815 (Shimokawa et al.), WO00/08002 (Collins et al.), and WO99/46232 (Tajima et al.).

Fibrates are a class of drugs which may lower serum triglycerides 20-50%, lower LDL-c 10-15%, shift the LDL particle size from the more atherogenic small dense to normal dense LDL-c, and increase HDL-c 10-15%. Experimental evidence indicates that the effects of fibrates on serum lipids are mediated through activation of PPAR alpha. See, for example, B. Staels et al., *Curr. Pharm. Des., 1-14*, 3 (1), (1997). Activation of PPAR alpha results in transcription of enzymes that increase fatty acid catabolism and decrease de-novo fatty acid synthesis in the liver resulting in decreased triglyceride synthesis and VLDL-c production/secretion. In addition, PPAR alpha activation decreases production of apoC-III. Reduction in apoC-III, an inhibitor of LPL activity, increases clearance of VLDL-c. See, for example, J. Auwerx et al., *Atherosclerosis, (Shannon, Irel.)*, S29-S37, 124 (Suppl), (1996). PPAR alpha ligands may be useful for the treatment of dyslipidemia and cardiovascular disorders, see Fruchart, J.C., Duriez, P., and Staels, B., *Curr. Opin. Lipidol.* (1999), Vol 10, pp 245-257.

WO99/46232 (Ono Pharmaceutical Co Ltd) discloses carboxylic acid derivatives as PPAR regulators useful as for example hypoglycemic and lipid lowering agents.

The present inventors have found a subgroup of compounds disclosed in WO99/46232 are potent activators of PPAR subtype alpha.

According to a first aspect of the invention there is provided a compound of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrolysable esters thereof:



wherein

X is O or S;

X¹ is O or S;

Y is S or O;

R¹ and R² are independently H, methyl or halogen;

WO 02/50047

PCT/EP01/14886

3

R⁴ and R⁵ are independently H or C₁₋₃ alkyl or R⁴ and R⁵ may, together with the carbon atom to which they are bonded, form a 3-5 membered cycloalkyl ring;

R⁶ and R⁷ are independently H, C₁₋₆ alkyl, allyl;

5 each R³ is independently halogen, C₁₋₆ straight or branched alkyl, or CF₃; and

y is 0, 1, 2, 3, 4, or 5.

10 In another aspect, the present invention discloses a method for prevention or treatment of a disease or condition mediated by one or more human PPAR alpha, gamma or delta ("hPPARs") comprising administration of a therapeutically effective amount of a compound of this invention. hPPAR mediated diseases or conditions or conditions include dyslipidemia including associated diabetic dyslipidemia and mixed dyslipidemia, syndrome X (as defined in this application this embraces metabolic syndrome), heart failure, hypercholesteremia, 15 cardiovascular disease including atherosclerosis, arteriosclerosis, and hypertriglyceridemia, type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulin resistance, hyperlipidemia, inflammation, epithelial hyperproliferative diseases including eczema and psoriasis and conditions associated with the lung and gut and regulation of appetite and food intake in subjects suffering from disorders such as obesity, anorexia bulimia, and anorexia nervosa. In particular, the compounds of 20 this invention are useful in the treatment and prevention of diabetes and cardiovascular diseases and conditions including atherosclerosis, arteriosclerosis, hypertriglyceridemia, and mixed dyslipidaemia.

25 In another aspect, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising a compound of the invention, preferably in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

In another aspect, the present invention provides a compound of the invention for use in therapy, and in particular, in human medicine.

30 In another aspect, the present invention provides the use of a compound of the invention for the manufacture of a medicament for the treatment of a hPPAR mediated disease or condition.

35 In another aspect, the present invention provides a method of treatment of a patient suffering from a hPPAR mediated disease or condition comprising the administration of a therapeutically effective amount of a compound of the invention.

As used herein, "a compound of the invention" means a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or hydrolyzable ester thereof.

WO 02/50047

PCT/EP01/14886

4

While hydrolyzable esters are included in the scope of this invention, the acids are preferred because the data suggests that while the esters are useful compounds, it may actually be the acids to which they hydrolyze that are the active compounds. Esters that hydrolyze readily can produce the carboxylic acid in the assay conditions or in vivo. Generally the carboxylic acid is active in both the binding and transient transfection assays, while the ester does not usually bind well but is active in the transient transfection assay presumably due to hydrolysis. Preferred hydrolysable esters are C₁₋₆ alkyl esters wherein the alkyl group may be straight chain or branched chain. Methyl or ethyl esters are more preferred.

Preferably X is O.

Preferably X¹ is O.

Preferably at least one of R¹ and R² is H. Most preferably, R¹ and R² are both H.

Preferably R⁶ and R⁷ are both H.

Preferably Y is S.

Preferably R⁴ and R⁵ both are CH₃ or both are hydrogen, with both R⁴ and R⁵ being CH₃ particularly preferred.

Preferably y is 1 or 2. When y is 2, preferably one of the substituents is halogen; more preferably one is halogen and the other is CF₃. Most preferably y is 1. When y is 1, preferably the substituent is in the para position on the ring and is more preferably CF₃.

While the preferred groups for each variable have generally been listed above separately for each variable, preferred compounds of this invention include those in which several or each variable in Formula (I) is selected from the preferred, more preferred, or most preferred groups for each variable. Therefore, this invention is intended to include all combinations of preferred, more preferred, and most preferred groups.

The hPPAR agonists of formula (I) may be agonists of only one type ("selective agonists"), agonists for two PPAR subtypes ("dual agonists"), or

agonists for all three subtypes ("pan agonists"). As used herein, by "agonist", or "activating compound", or "activator", or the like, is meant those compounds which have a pKi of at least 6.0 preferably at least 7.0 to the relevant PPAR, for example hPPARalpha in the binding assay described below, and which achieve at least 50% activation of the relevant PPAR relative to the appropriate indicated positive control in the transfection assay described below at concentrations of 10^{-5} M or less. More preferably, the agonists of this invention achieve 50% activation of at least one human PPAR in the relevant transfection assay at concentrations of 10^{-6} M or less. Preferably, the compounds of formula (I) are hPPAR agonists. More preferably the compounds are hPPARalpha agonists.

Most preferably, the compounds of formula (I) are selective hPPARalpha agonists. As used herein, a "selective hPPAR alpha agonist" is a hPPARalpha agonist whose EC₅₀ for PPARalpha is at least 10 fold lower than its EC₅₀ for PPAR gamma and PPAR delta. Such selective compounds may be referred to as "10-fold selective." EC₅₀ is defined in the transfection assay described below and is the concentration at which a compound achieves 50% of its maximum activity. Most preferred compounds are greater than 100-fold selective hPPARalpha agonists (see Table 1).

Table 1. PPAR Transactivation activity for selected compounds.

Example no.	human α EC ₅₀ μ M	human δ EC ₅₀ μ M	human γ EC ₅₀ μ M
Example 2	0.002	3.200	2.600
Example 4	0.010	1.600	3.600

Preferred compounds of the present invention include:

2-methyl-2-((3-[4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl]methoxy)benzyloxy)propionic acid ethyl ester;
 2-methyl-2-((3-[4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl]methoxy)benzyloxy)propionic acid;
 2-(((3-[4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl]methoxy)benzyl)thio)acetic acid methyl ester;
 2-(((3-[4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl]methoxy)benzyl)thio)acetic acid;
 2-((3-[4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl]methoxy)benzyloxy)acetic acid ethyl ester;

WO 02/50047

PCT/EP01/14886

6

2-((3-[4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl]methoxy)benzyloxy)acetic acid;
 2-methyl-2-[3-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl]ethoxy}benzyloxy]propionic acid ethyl ester;
 2-methyl-2-[3-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl]ethoxy}benzyloxy]propionic acid;
 2-methyl-2-[3-{1-methyl-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl]ethoxy}benzyloxy]propionic acid ethyl ester;
 2-methyl-2-[3-{1-methyl-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl]ethoxy}benzyloxy]propionic acid;
 2-methyl-2-[3-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl]propyloxy}benzyloxy]propionic acid ethyl ester;
 2-methyl-2-[3-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl]propyloxy}benzyloxy]propionic acid;

Each of these preferred compounds is a hPPAR α agonist.

A particularly preferred compound of the invention is:

2-methyl-2-((3-[4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl]methoxy)phenyl)methoxy)propionic acid.

This particularly preferred compound is a selective hPPAR α agonist.

Those skilled in the art will recognize that stereocenters exist in compounds of formula (I). Accordingly, the present invention includes all possible stereoisomers and geometric isomers of formula (I) and includes not only racemic compounds but this invention is also intended to cover each of these isomers in their racemic, enriched, or purified forms. When a compound of formula (I) is desired as a single enantiomer, it may be obtained either by resolution of the final product or by stereospecific synthesis using an optically active catalyst or a catalytic system with optically active ligands or isomerically pure starting material or any convenient intermediate. Resolution of the final product, an intermediate or a starting material may be effected by any suitable method known in the art. See, for example, Stereochemistry of Carbon Compounds by E. L. Eliel (McGraw Hill, 1962) and Tables of Resolving Agents by S. H. Wilen. Additionally, in situations where tautomers of the compounds of formula (I) are possible, the present invention is intended to include all tautomeric forms of the compounds. In particular, in many of the preferred compounds of this invention the carbon atom to which R⁶ and R⁷ are bonded is chiral. In some of

WO 02/50047

PCT/EP01/14886

7

these chiral compounds the activities at the various PPAR receptors varies between the S and R isomers. Which of these isomers is preferred depends on the particular desired utility of the compound. In other words, even with the same compound, it is possible that the S isomer will be preferred for some uses, while the R isomer will be preferred for others.

It will also be appreciated by those skilled in the art that the compounds of the present invention may also be utilized in the form of a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof. The physiologically acceptable salts of the compounds of formula (I) include conventional salts formed from pharmaceutically acceptable inorganic or organic acids or bases as well as quaternary ammonium acid addition salts. More specific examples of suitable acid salts include hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, phosphoric, nitric, perchloric, fumaric, acetic, propionic, succinic, glycolic, formic, lactic, maleic, tartaric, citric, palmoic, malonic, hydroxymaleic, phenylacetic, glutamic, benzoic, salicylic, fumaric, toluenesulfonic, methanesulfonic, naphthalene-2-sulfonic, benzenesulfonic hydroxynaphthoic, hydroiodic, malic, steric, tannic and the like. Other acids such as oxalic, while not in themselves pharmaceutically acceptable, may be useful in the preparation of salts useful as intermediates in obtaining the compounds of the invention and their pharmaceutically acceptable salts. More specific examples of suitable basic salts include sodium, lithium, potassium, magnesium, aluminium, calcium, zinc, N,N'-dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, N-methylglucamine and procaine salts. Those skilled in the art of organic chemistry will appreciate that many organic compounds can form complexes with solvents in which they are reacted or from which they are precipitated or crystallized. These complexes are known as "solvents". For example, a complex with water is known as a "hydrate". References hereinafter to a compound according to the invention include both compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts and solvates.

The compounds of the invention and their pharmaceutically acceptable derivatives are conveniently administered in the form of pharmaceutical compositions. Such compositions may conveniently be presented for use in conventional manner in admixture with one or more physiologically acceptable carriers or excipients.

While it is possible that compounds of the present invention may be therapeutically administered as the raw chemical, it is preferable to present the active ingredient as a pharmaceutical formulation. The carrier(s) must be

WO 02/50047

PCT/EP01/14886

8

"acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

Accordingly, the present invention further provides for a pharmaceutical formulation comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof together with one or more pharmaceutically acceptable carriers therefore and, optionally, other therapeutic and/or prophylactic ingredients.

The formulations include those suitable for oral, parenteral (including subcutaneous e.g. by injection or by depot tablet, intradermal, intrathecal, intramuscular e.g. by depot and intravenous), rectal and topical (including dermal, buccal and sublingual) administration although the most suitable route may depend upon for example the condition and disorder of the recipient. The formulations may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. All methods include the step of bringing into association the compounds ("active ingredient") with the carrier which constitutes one or more accessory ingredients. In general the formulations are prepared by uniformly and intimately bringing into association the active ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both and then, if necessary, shaping the product into the desired formulation.

Formulations suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules, cachets or tablets (e.g. chewable tablets in particular for paediatric administration) each containing a predetermined amount of the active ingredient; as a powder or granules; as a solution or a suspension in an aqueous liquid or a non-aqueous liquid; or as an oil-in-water liquid emulsion or a water-in-oil liquid emulsion. The active ingredient may also be presented as a bolus, electuary or paste.

A tablet may be made by compression or moulding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing in a suitable machine the active ingredient in a free-flowing form such as a powder or granules, optionally mixed with a other conventional excipients such as binding agents, (for example, syrup, acacia, gelatin, sorbitol, tragacanth, mucilage of starch or polyvinylpyrrolidone), fillers (for example, lactose, sugar, microcrystalline cellulose, maize-starch, calcium phosphate or sorbitol), lubricants (for example, magnesium stearate, stearic acid, talc, polyethylene glycol or silica), disintegrants (for example, potato starch or sodium starch glycollate) or wetting agents, such as sodium lauryl sulfate. Moulded tablets may be made by moulding in a suitable machine a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent. The tablets may optionally be coated or scored and may be

WO 02/50047

PCT/EP01/14886

9

formulated so as to provide slow or controlled release of the active ingredient therein. The tablets may be coated according to methods well-known in the art.

Alternatively, the compounds of the present invention may be incorporated into oral liquid preparations such as aqueous or oily suspensions, solutions, emulsions, syrups or elixirs, for example. Moreover, formulations containing these compounds may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may contain conventional additives such as suspending agents such as sorbitol syrup, methyl cellulose, glucose/sugar syrup, gelatin, hydroxyethylcellulose, carboxymethyl cellulose, aluminum stearate gel or hydrogenated edible fats; emulsifying agents such as lecithin, sorbitan mono-oleate or acacia; non-aqueous vehicles (which may include edible oils) such as almond oil, fractionated coconut oil, oily esters, propylene glycol or ethyl alcohol; and preservatives such as methyl or propyl p-hydroxybenzoates or sorbic acid. Such preparations may also be formulated as suppositories, e.g., containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

Formulations for parenteral administration include aqueous and non-aqueous sterile injection solutions which may contain anti-oxidants, buffers, bacteriostats and solutes which render the formulation isotonic with the blood of the intended recipient; and aqueous and non-aqueous sterile suspensions which may include suspending agents and thickening agents.

The formulations may be presented in unit-dose or multi-dose containers, for example sealed ampoules and vials, and may be stored in a freeze-dried (lyophilised) condition requiring only the addition of a sterile liquid carrier, for example, water-for-injection, immediately prior to use. Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from sterile powders, granules and tablets of the kind previously described.

Formulations for rectal administration may be presented as a suppository with the usual carriers such as cocoa butter, hard fat or polyethylene glycol.

Formulations for topical administration in the mouth, for example buccally or sublingually, include lozenges comprising the active ingredient in a flavoured basis such as sucrose and acacia or tragacanth, and pastilles comprising the active ingredient in a basis such as gelatin and glycerin or sucrose and acacia.

The compounds may also be formulated as depot preparations. Such long acting formulations may be administered by implantation (for example subcutaneously or intramuscularly) or by intramuscular injection. Thus, for example, the compounds may be formulated with suitable polymeric or hydrophobic materials (for example as an emulsion in an acceptable oil) or ion

WO 02/50047

PCT/EP01/14886

10

exchange resins, or as sparingly soluble derivatives, for example, as a sparingly soluble salt.

In addition to the ingredients particularly mentioned above, the formulations may include other agents conventional in the art having regard to the type of formulation in question, for example those suitable for oral administration may include flavouring agents.

It will be appreciated by those skilled in the art that reference herein to treatment extends to prophylaxis as well as the treatment of established diseases or symptoms. Moreover, it will be appreciated that the amount of a compound of the invention required for use in treatment will vary with the nature of the condition being treated and the age and the condition of the patient and will be ultimately at the discretion of the attendant physician or veterinarian. In general, however, doses employed for adult human treatment will typically be in the range of 0.02-5000 mg per day, preferably 1-1500 mg per day. The desired dose may conveniently be presented in a single dose or as divided doses administered at appropriate intervals, for example as two, three, four or more sub-doses per day. The formulations according to the invention may contain between 0.1-99% of the active ingredient, conveniently from 30-95% for tablets and capsules and 3-50% for liquid preparations.

The compound of formula (I) for use in the instant invention may be used in combination with other therapeutic agents for example, statins and/or other lipid lowering drugs for example MTP inhibitors and LDLR upregulators. The compounds of the invention may also be used in combination with antidiabetic agents, e.g. metformin, sulfonylureas and/or PPAR agonists (for example PPAR gamma agonists, including thiazolidinediones such as e.g. Pioglitazone and Rosiglitazone) or PPAR alpha/gamma agonists, or PPAR delta agonists wherein the PPAR delta agonists may be selective agonists for PPAR delta, have agonist activity at PPAR alpha or gamma (dual agonists) or activity at PPAR alpha and gamma (Pan agonists). The compounds may also be used in combination with antihypertensive agents such as calcium channel antagonists and ACE inhibitors. The invention thus provides in a further aspect the use of a combination comprising a compound of formula (I) with a further therapeutic agent in the treatment of a hPPAR mediated disease.

When the compounds of formula (I) are used in combination with other therapeutic agents, the compounds may be administered either sequentially or simultaneously by any convenient route.

The combinations referred to above may conveniently be presented for use in the form of a pharmaceutical formulation and thus pharmaceutical

WO 02/50047

PCT/EP01/14886

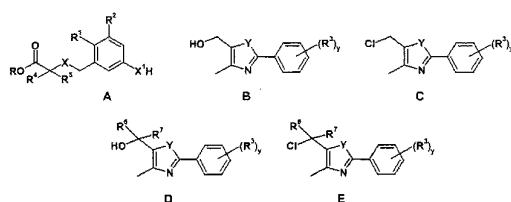
11

formulations comprising a combination as defined above optimally together with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient comprise a further aspect of the invention. The individual components of such combinations may be administered either sequentially or simultaneously in separate or combined pharmaceutical formulations.

When combined in the same formulation it will be appreciated that the two compounds must be stable and compatible with each other and the other components of the formulation and may be formulated for administration. When formulated separately they may be provided in any convenient formulation, conveniently in such a manner as are known for such compounds in the art.

When a compound of formula (I) is used in combination with a second therapeutic agent active against the same hPPAR mediated disease, the dose of each compound may differ from that when the compound is used alone. Appropriate doses will be readily appreciated by those skilled in the art.

Compounds of this invention may be conveniently prepared by a general process wherein a moiety like A is coupled to an alcohol (B or D) using the Mitsunobu protocol (O. Mitsunobu, 1981 Synthesis, p 1) or by alkylation of A using a



suitable non nucleophilic base such as K_2CO_3 , Cs_2CO_3 or NaH, with an alkyl halide (C and E). Note that this synthesis is preferably carried out with the acid group protected by R although R may represent H. Preferably, R is 1-6 alkyl (straight chain or branched chain) which can be hydrolyzed off to give an acid of Formula (I), or if readily hydrolyzable, the resulting ester can be administered.

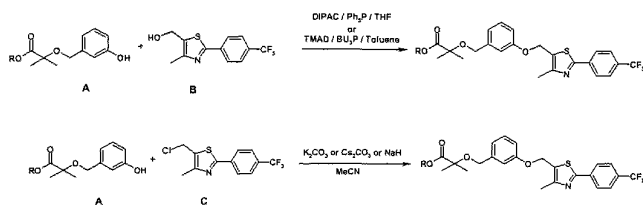
The intermediates of type (A) can be readily synthesized as outlined below. The synthesis of intermediates of type (B-E) are also illustrated below.

WO 02/50047

PCT/EP01/14886

12

For example, when Y is S, X and X¹ are O, R¹ and R² are H, R⁴ and R⁵ are CH₃, y is 1 and R³ is para-CF₃:



5

The invention is further illustrated by the following Intermediates and Examples which should not be construed as constituting a limitation thereto. The structures of the compounds were confirmed either by nuclear magnetic resonance (NMR) or mass spectrometry (MS). ¹H NMR spectra were recorded on a Bruker 300MHz spectrometer at ambient temperature. NMR shifts (δ) are given in parts per million (ppm), "mp" is melting point and is given in °C. Column chromatography was carried out using the technique described by W.C. Still et al, J.Org.Chem. 1978, 43, 2923-2925 on Merck silica gel 60 (40-63 μ m).

15

Compounds used as starting materials are either commercially available compounds or known compounds.

Abbreviations :

tlc : thin layer chromatography
 DMSO-d₆ : deuterated dimethylsulfoxide
 CDCl₃ : deuterated chloroform
 DMF : N,N-dimethylformamide
 Et₂O : diethylether
 EtOAc : Ethylacetate
 MeOH : Methanol
 EtOH : Ethanol
 PBu₃ : Tributylphosphine
 TMAD : Azodicarboxylic acid bis[dimethylamide]
 THF : tetrahydrofuran
 MEMCl : 2-methoxyethoxymethyl chloride
 min: minutes
 br : broad
 s: singlet
 d: doublet

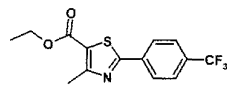
WO 02/50047

PCT/EP01/14886

13

dd : doublet of doublet
 t : triplet
 q : quartet
 m : multiplet

5

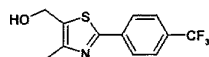
**Intermediate 1:**

10

A solution of ethyl 2-chloroacetoacetate (35.3g, 0.21 mol) and 4-(trifluoromethyl)thiobenzamide (44g, 0.21 mol) in EtOH (300mL) was refluxed overnight. After cooling to room temperature the solvent was removed in vacuo. The final product (intermediate 1) was recrystallized from a minimum of MeOH to afford 40g (59%) of final product as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.10 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 4.40 (q, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.4 (t, 3H).

15

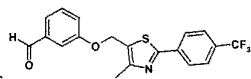
**Intermediate 2:**

20

To a solution of intermediate 1 (1 mmol) in THF (100mL) at 0°C was added dropwise LiAlH₄ (1 equiv.). After the addition was complete, the reaction was stirred at 0°C for 30 min then allowed to warm to room temperature and stirring continued overnight. The reaction was slowly hydrolyzed with ice cold H₂O and the mixture extracted with CH₂Cl₂ (3 x 100mL). The combined organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to afford the title compound as an off-white solid (83%).

25

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.9 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 4.75 (s, 3H), 2.50 (bs, 1H), 2.35 (s, 3H).

**Intermediate 3:**

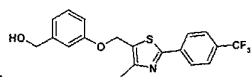
WO 02/50047

PCT/EP01/14886

14

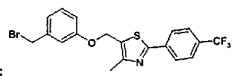
To intermediate 2 (1 mmol) in THF (100mL) at room temperature was added 3-hydroxybenzaldehyde (1.2 equiv., Aldrich), diisopropyl azodicarboxylate (1.5 equiv., Aldrich) and Ph_3P (1.5 equiv.). After the reaction was stirred for 18h at room temperature, it was evaporated to dryness. The residue treated with 1N NaOH / H_2O and extracted with Et_2O (3 x 100 mL). The combined organic phase was dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure. The residue chromatographed eluting with CH_2Cl_2 (100%) to afford the title compound as an off-white solid (48%).

^1H NMR (CDCl_3): δ 10.05 (s, 1H), 8.05 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.60 (s, 3H).

**Intermediate 4:**

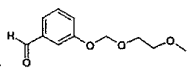
To intermediate 3 (1 mmol) in MeOH / THF (1:1) at room temperature was added NaBH_4 (1.2 equiv.) and the reaction was stirred for 18h. The reaction was evaporated to dryness, treated with 1N HCl / H_2O and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). The combined organic phase was dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a pale yellow solid (89%).

MS m/z 380 ($M+1$); 378 ($M-1$)

**Intermediate 5:**

To intermediate 4 (1 mmol) in CH_2Cl_2 (30mL) at room temperature was added PBr_3 (0.3 equiv.) and the reaction was stirred for 2h. The reaction treated H_2O and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). The combined organic phase was dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a pale yellow oil (83%).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.95 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.46 (s, 3H).

**Intermediate 6:**

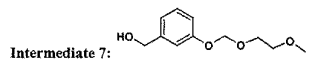
WO 02/50047

PCT/EP01/14886

15

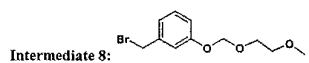
To 3-hydroxybenzaldehyde (1 mmol, Aldrich) in CH_2Cl_2 (100mL) was added diisopropylethylamine (3 equiv.) followed dropwise by MEMCl (2 equiv.) and the reaction stirred 18h at room temperature. The reaction was evaporated to dryness, treated with H_2O and extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organic phase was washed with 2x2M HCl, 2x sat. NaHCO_3 soln, H_2O and Brine. The organic phase was then dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a pale brown oil (95%).

^1H NMR (CDCl_3): δ 9.95 (s, 1H), 7.55-7.25 (m, 4H), 5.30 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.35 (s, 3H)



To intermediate 6 (1 mmol) in THF (50mL) was added dropwise LiAlH_4 (1.3 equiv.) and the reaction was stirred at reflux for 2h. The reaction was quenched with a sat. Na_2SO_4 soln. vaporated to dryness, treated with 1N HCl / H_2O and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). H_2O (60mL) was added along with Et_2O (100mL). The mixture was filtered through celite and the organic phase collected washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a clear oil (88%).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.30-6.95 (m, 4H), 5.30 (s, 2H), 4.70 (d, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.95 (t, 1H)



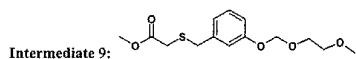
Dimethylsulfide (1.8 equiv.) was added dropwise to a suspension of NBS (1.5 equiv.) in CH_2Cl_2 (85mL) at 0°C . The solution was cooled to -20°C and intermediate 7 (1 mmol) in CH_2Cl_2 (8mL) was added dropwise over 5 min. The reaction was stirred at 0°C for 2h then poured onto ice water, extracted with toluene (3 x 100mL) and the organic phases combined. The combined organic phase was dried over MgSO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a pale brown oil (50%).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.30-6.95 (m, 4H), 5.30 (s, 2H), 4.50 (d, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.35 (s, 3H)

WO 02/50047

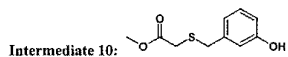
PCT/EP01/14886

16



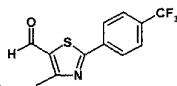
Methyl thioglycolate (1.4 equiv.) was dissolved in THF (95mL), cooled to 0°C and Et₃N (1.4 equiv.) added. Intermediate 8 (1 mmol) in THF (10mL) was then added slowly. After the addition was complete, the reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 18h. The reaction was then diluted with Et₂O (100mL) and washed with: 1M HCl, then sat NaHCO₃ soln, then brine and dried over MgSO₄. The solution was filtered and evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a pale brown oil (96%).

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.30-6.95 (m, 4H), 5.30 (s, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.10 (s, 3H)



To intermediate 9 (1 mmol) was added a solution of acetyl chloride (3.7 equiv.) in MeOH (6mL) at 0°C. The reaction was stirred for 18h, then evaporated to dryness and azeotroped 2x absolute alcohol to afford the title compound as a pale brown oil (97%).

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.20-6.70 (m, 4H), 5.10 (bs, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.10 (s, 2H)



Intermediate 11:

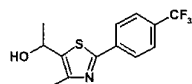
To a solution of Intermediate 2 (75.5g, 0.276 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ was added pyridinium chlorochromate (119g, 0.552 mmol, 2eq). Then the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was decanted one night and then filtered over celite and evaporated off. The residue was purified by flash chromatography using CH₂Cl₂ as eluent to give the title compound as a yellow solid (71 g, 0.26 mmol) in a 61.5% yield.

GC/MS: C₁₂H₈F₃NOS: m/z 271

WO 02/50047

PCT/EP01/14886

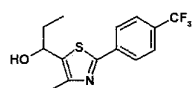
17

**Intermediate 12:**

5 To a solution of intermediate 11 (1.9g, 7 mmol) in 25 mL of THF was added slowly at -10°C, a solution of 1.4M methylmagnesium bromide in THF (7mL, 11.9 mmol, 1.4 equiv.). The mixture was naturally warmed at room temperature and then stirred for 1,5 hour. The resulting mixture was quenched with saturated NH₄Cl solution (100mL) and extracted with EtOAc (2 x 250mL). The organic phase was washed with brine and water, and then dried over Na₂SO₄ and evaporated off to give the title compound as a yellow solid (1.9g, 6.96 mmol) in a 99% crude yield.

GC/MS: C₁₃H₁₂F₃NOS: m/z 287

MP: 147°C

**Intermediate 13:**

15 To a solution of intermediate 11 (4.05g, 15 mmol) in 50 mL of THF was added slowly at -10°C, a solution of 3M ethylmagnesium bromide in Et₂O (5.5 mL, 16.5 mmol, 1.1 equiv.). The mixture was naturally warmed at room temperature and then stirred for 1,5 hour. The resulting mixture was quenched with saturated NH₄Cl solution (100mL) and extracted with EtOAc (3 x 100mL). The organic phase was washed with brine and water, and then dried over Na₂SO₄ and evaporated off. The residue was taken up with a mixture of isopropyl ether and petroleum ether. The white solid obtained was filtered to give the title compound (4.31g, 14.3 mmol) in a 95% yield.

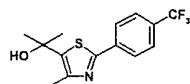
GC/MS: C₁₄H₁₄F₃NOS: m/z 301

MP: 104-106°C

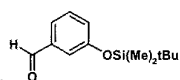
WO 02/50047

PCT/EP01/14886

18

**Intermediate 14:**

To a solution of intermediate 1 (3g, 9.5 mmol) in 50 mL of THF was added slowly at -10°C, a solution of 1.4M methylmagnesium bromide in THF (20.4mL, 3 equiv.). The mixture was naturally warmed at room temperature and then stirred for 1.5 hour. Another 2eq. of 1.4M methylmagnesium bromide in THF (13.6mL, 2 equiv.) was added and the reaction stirred for 2h at room temperature. The resulting mixture was quenched with saturated NH₄Cl solution (100mL) and extracted with Et₂O (3 x 100mL). The organic phase was washed with brine and water, and then dried over Na₂SO₄ and evaporated off. The residue was chromatographed with CH₂Cl₂ (100%) followed by a mixture of CH₂Cl₂ / MeOH (99/1) to afford the title compound (2.35g, 7.8 mmol) as a beige solid in 82% yield.

GC/MS: C₁₄H₁₄F₃NOS: m/z 301¹H NMR (CDCl₃): δ 7.90 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)**Intermediate 15:**

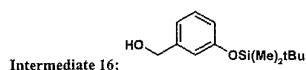
To 3-hydroxybenzaldehyde (10g, 81.9 mmol, Aldrich) in CH₂Cl₂ was added NEt₃ (17.1mL, 0.12 mol, 1.5 equiv.), tBuMe₂SiCl (14.8g, 98.2 mmol, 1.2 equiv.) and the reaction stirred at room temperature while it was followed by t.l.c. (silica gel, CH₂Cl₂ 100%; R_f = 0.9). The reaction was treated with H₂O and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 100mL). The organic layers combined, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent evaporated to afford a yellow oil. The oil was taken up in CH₂Cl₂ and passed through a silica gel plug to remove the polar impurities. The solvent was removed under vacuum to afford the title compound (18.8g, 79.2 mmol, 97%) as a clear yellow liquid.

¹H NMR (CDCl₃): δ 9.73 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 0.75 (s, 9H), 0.0 (s, 6H)

WO 02/50047

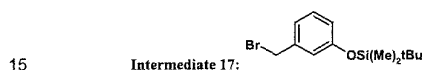
PCT/EP01/14886

19



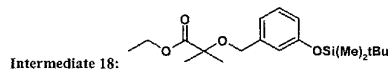
To intermediate 15 (10g, 42 mmol) in THF (200mL) was added NaBH₄ (2.06g, 54.5 mmol, 1.2 equiv.) and the reaction stirred at room temperature while it was followed by t.l.c. (silica gel, cyclohexane / EtOAc: 5/5; *R_f* = 0.75). The reaction was hydrolyzed slowly with cold H₂O / 1N HCl and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 200mL). The organic layers combined, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent evaporated to afford a yellow oil. The oil was taken up in CH₂Cl₂ and passed through a silica gel plug to remove the polar impurities. The solvent was removed under vacuum to afford the title compound (8.8g, 36.8 mmol, 87%) as a clear pale-yellow solid.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.00 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.65 (bs, 1H), 6.55 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 1.65 (bs, 1H), 0.75 (s, 9H), 0.0 (s, 6H)



To intermediate 16 (5g, 20.9 mmol) in THF (125mL) was added the PPh₃ (8.84g, 33.7 mmol, 1.5 equiv.), CBr₄ (8.20g, 24.7 mmol, 1.1 equiv.) and the reaction stirred at room temperature while it was followed by t.l.c. (silica gel, cyclohexane / EtOAc: 5/5; *R_f* = 0.95). The reaction was filtered through celite to remove the precipitate and the solvent removed under vacuum. The residue was taken up in cyclohexane and passed through a silica gel plug to remove the polar impurities. The solvent was removed under vacuum to afford the title compound (6.29g, 20.9 mmol, 100%) as a clear pale-yellow solid.

¹H NMR (CDCl₃): δ 6.95 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.65 (bs, 1H), 6.55 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 0.75 (s, 9H), 0.0 (s, 6H)



To ethyl 2-hydroxyisobutyrate (5.46mL, 39.9 mmol, Aldrich) in THF (50mL) was added NaH (1.6g, 39.9 mmol) and the reaction stirred for 15 min. Intermediate 17 (5g, 16.6 mmol, 0.4 equiv.) was added and the reaction heated to

WO 02/50047

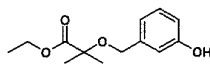
PCT/EP01/14886

20

reflux with stirring while it was followed by t.l.c. (silica gel, CH₂Cl₂ 100%; *R_f* = 0.75). The reaction was cooled to room temperature, evaporated to dryness, treated with H₂O and extracted with EtOAc (3 x 50mL). The combined organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The dark red oil was chromatographed eluting with CH₂Cl₂ (100%) to afford the title compound as a clear oil (2.1g, 6.0 mmol, 36%).

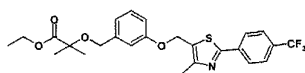
GC/MS: C₁₉H₃₂O₄Si: *m/z* 352

¹H NMR (CDCl₃): δ 6.95 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.65 (bs, 1H), 6.55 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.00 (q, 2H), 1.3 (s, 6H), 1.10 (t, 3H), 0.80 (s, 9H), 0.0 (s, 6H).

**Intermediate 19:**

To intermediate **18** (2.1g, 6.0 mmol) in CH₂Cl₂ (75mL) was added 1M Bu₄NF in THF (11.9mL, 12 mmol, 2 equiv.) and the reaction was stirred at room temperature while it was followed by t.l.c. (silica gel, CH₂Cl₂: 100%; *R_f* = 0.2). The reaction was treated with H₂O / 1N HCl and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50mL). The combined organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The yellow oil was taken up in CH₂Cl₂ (200mL) and passed through a silica gel plug. EtOAc (75mL) was used to recover the desired compound. The solvent was removed under vacuum to afford the title compound (1.34g, 5.6 mmol, 94%) as a clear yellow liquid.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.05 (t, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.60 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.20 (t, 3H)

**Example 1:**

2-methyl-2-((3-((4-methyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thiazol-5-yl)methoxy)benzyloxy)propionic acid ethyl ester

To ethyl 2-hydroxyisobutyrate (1.25 equiv., Avocado) in THF (20mL) was added NaH (1.25 equiv.) and the reaction stirred for 15 min. Intermediate **5** (1 mmol) was added and the reaction stirred at reflux for 18h. The reaction was evaporated to dryness, treated with H₂O and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 100mL). The combined organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated

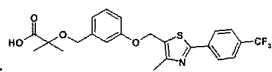
WO 02/50047

PCT/EP01/14886

21

under reduced pressure. The residue was chromatographed eluting with CH₂Cl₂ / MeOH (98:2) to afford the title compound as a clear oil (31%).

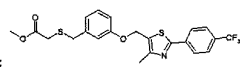
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.95 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.00 (bs, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.15 (q, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.25 (t, 3H)

**Example 2:**

2-methyl-2-((3-((4-methyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thiazol-5-yl)methoxy)benzyloxy}propionic acid

To example 1 (1 mmol) in EtOH (100mL) was added 1N NaOH (1.5 equiv.) and the reaction heated to 80°C. After 2h, the reaction was evaporated to dryness, treated with 1N HCl (1.5 equiv.) and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 100mL). The combined organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was taken up in pentane to afford the title compound as a white solid (25%).

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.95 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 6.95 (m, 3H), 5.20 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.50 (s, 6H); Mp 116-117°C

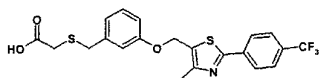
**Example 3:**

2-((3-((4-methyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thiazol-5-yl)methoxy)benzyloxy}acetic acid methyl ester

To intermediate 2 (1 mmol) in THF (5mL) was added intermediate 10 (1 mmol), Bu₃P (1.1 equiv.), morpholine (1.1 equiv.) and the reaction stirred for 48h at room temperature. The reaction was evaporated to dryness, treated with H₂O and extracted with CHCl₃ (3 x 100mL). The combined organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed eluting with cyclohexane / EtOAc (gradient: 10:1 to 3:1) to afford the title compound as a clear oil (56%).

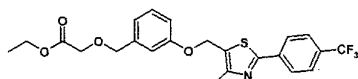
¹H NMR (CDCl₃): δ 8.00 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.70 (s, 3H)

22



2-[[[3-[4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl]methoxy]benzyl]thio]acetic acid

10 ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.00 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.50 (s, 3H); LC/UV (250nm) 3.5 min



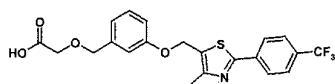
2-[(3-[4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl]methoxy)benzyloxy]acetic acid ethyl ester

MS m/z 466 (M+1); m/z 465 (M-1)
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.95 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.20 (t, 1H), 6.95 (bs, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.15 (q, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.20 (t, 3H)

WO 02/50047

PCT/EP01/14886

23

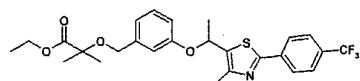
**Example 6:**

2-((3-(4-methyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thiazol-5-yl)methoxy)benzyloxy)acetic acid

To example 5 (1 mmol) in EtOH (100mL) was added 1N LiOH.H₂O (2 equiv.) and the reaction heated to 40°C. After 3h, the reaction was evaporated to dryness, treated with 1N HCl (1.5 equiv.) and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 100mL). The combined organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was taken up in cyclohexane to afford the title compound as a white solid (100%).

MS m/z 438 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.20 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.45 (t, 1H), 6.10 (m, 3H), 5.35 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 2.7 (s, 3H); Mp 121°C

**Example 7:**

2-methyl-2-((3-(1-(4-methyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thiazol-5-yl)ethoxy)benzyloxy)propionic acid ethyl ester

TMAD (315mg, 1.8 mmol, 1.5 equiv., Fluka) and PBu₃ (452μL, 1.8 mmol, 1.5 equiv., Fluka) in THF (50mL) were stirred at room temperature until the solution became uncolored. To the solution was added intermediate 19 (290mg, 1.2 mmol, 1 equiv.) followed by intermediate I2 (350mg, 1.2 mmol) and the reaction stirred at room temperature for 18h. The reaction was evaporated to dryness and chromatographed eluting with CH₂Cl₂ / cyclohexane (85:15) to afford the title compound as a brown oil (170mg, 0.33 mmol, 28%).

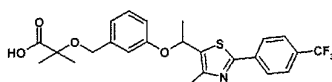
MS m/z 506 (M-1)

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.75 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 6.95 (t, 1H), 6.80 (bs, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.60 (m, 1H), 5.45 (q, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.05 (q, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.05 (t, 3H)

WO 02/50047

PCT/EP01/14886

24

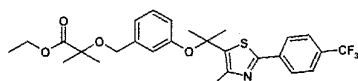
**Example 8:**

2-methyl-2-[3-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl]ethoxy}benzyloxy]propionic acid

To example 7 (170mg, 0.33 mmol) in EtOH (25mL) was added 1N NaOH (500μL, 0.50 mmol, 1.5 equiv.) and the reaction heated to 50°C with stirring for 18h. Another 2.5 equiv. of 1N NaOH (830μL, 0.83 mmol) was added and the reaction stirred for 4h at 50°C. The reaction was evaporated to dryness, neutralized with 1N HCl and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50mL). The combined organic phase was washed with water, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness. The residue was chromatographed eluting with CH₂Cl₂ / MeOH (gradient: 98:2 to 90:10) to afford the title compound (110mg, 0.23 mmol, 69%) as a viscous white oil.

MS m/z 478 (M-1)

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.85 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.15 (t, 1H), 6.90 (bs, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.75 (m, 1H), 5.55 (q, 2H), 4.40 (dd, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.65 (d, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)

**Example 9:**

2-methyl-2-[3-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl]ethoxy}benzyloxy]propionic acid ethyl ester

TMAD (343mg, 2.0 mmol, 1.5 equiv., Fluka) and PBu₃ (492μL, 2.0 mmol, 1.5 equiv., Aldrich) in THF (50mL) were stirred at room temperature until the solution became uncoloured. To the solution was added intermediate 19 (316mg, 1.3 mmol, 1 equiv.) followed by intermediate 14 (400mg, 1.3 mmol) and the reaction stirred at room temperature for 18h. The reaction was evaporated to dryness and chromatographed eluting with CH₂Cl₂ / cyclohexane (gradient 80:20 than 100:0) to afford the title compound as a clear oil (220mg, 0.42 mmol, 32%).

MS m/z 522 (M+1)

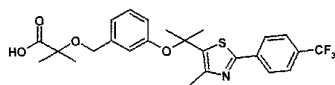
WO 02/50047

PCT/EP01/14886

25

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.95 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.85 (bs, 1H), 6.64 (dd, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.75 (s, 6H), 1.35 (s, 6H), 1.18 (t, 3H)

5

**Example 10:**

2-methyl-2-[3-{1-methyl-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl]ethoxy}benzyloxy]propionic acid

10

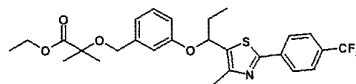
To example 9 (220mg, 0.42 mmol) in EtOH (25mL) was added 1N NaOH (843μL, 0.84 mmol, 2 equiv.) and the reaction heated to 50°C with stirring for 18h. Another 3 equiv. of 1N NaOH (1.26mL, 1.26 mmol) was added and the reaction stirred for 4h at 50°C. The reaction was evaporated to dryness, neutralized with 1N HCl and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50mL). The combined organic phase was washed with water, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness. The residue was chromatographed eluting with CH₂Cl₂ / MeOH (gradient: 100:0 to 95:5). The clear oil was then was titrated with pentane to afford the title compound (110mg, 0.22 mmol, 53%) as a white solid.

15

MS m/z 494 (M+1); m/z 492 (M-1)

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.90 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.80 (bs, 1H), 6.65 (dd, 1H), 4.30 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.75 (s, 6H), 1.40 (s, 6H); mp 136°C

25

**Example 11:**

2-methyl-2-[3-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl]propyloxy}benzyloxy]propionic acid ethyl ester

30

The TMAD (377mg, 2.2 mmol, 1.5 equiv., Fluka) and PBu₃ (540μL, 2.2 mmol, 1.5 equiv., Aldrich) in THF (50mL) were stirred at room temperature until the solution became uncolored. To the solution was added intermediate

WO 02/50047

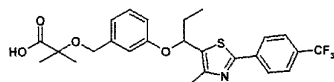
PCT/EP01/14886

26

19 (383mg, 1.6 mmol, 1.1 equiv.) followed by intermediate 13 (440mg, 1.5 mmol) and the reaction stirred at room temperature for 18h. The reaction was evaporated to dryness and chromatographed eluting with cyclohexane / EtOAc (gradient: 95:5 to 8:2) to afford the title compound as a clear oil (220mg, 0.42 mmol, 29%).

MS m/z 522 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.00 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.15 (t, 1H), 6.95 (bs, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.75 (m, 1H), 5.35 (t, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.20 (q, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.02 (t, 3H)



Example 12:

2-methyl-2-[3-[1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl]propyloxy]benzyloxy]propionic acid

To example 11 (220mg, 0.42 mmol) in EtOH (25mL) was added 1N NaOH (844μL, 0.84 mmol, 2 equiv.) and the reaction heated to 60°C with stirring for 3h. The reaction was evaporated to dryness, treated with 1N HCl and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50mL). The combined organic phase was washed with water, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness. The residue was chromatographed eluting with CH₂Cl₂ (100%) and then CH₂Cl₂ / MeOH (95:5) to afford the title compound (40mg, 0.08 mmol, 19%) as a clear oil.

MS m/z 492 (M-1)

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.80 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.10 (t, 1H), 6.90 (bs, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.70 (m, 1H), 5.25 (t, 1H), 4.35 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.10 (t, 3H)

The following intermediates and ligands were prepared for the transfection assay described below:

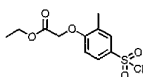
(i) **2-[2-methyl-4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl]-methyl)sulfanyl]phenoxy]acetic acid.**

This compound was used as a PPARdelta reference in the transfection assays described below and was prepared according to the following method:

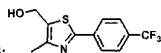
WO 02/50047

PCT/EP01/14886

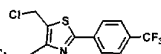
27

**Intermediate A**

Chlorosulfonic acid (15mL) was cooled to 0°C. then 10.0 g (0.05M) of ethyl (2-methylphenoxyacetate) was added over 10 min. The reaction mixture was stirred at 0-5°C for 30m, the bath was removed and stirring continued for 2h. The reaction mixture was poured into ice, forming a white solid which was washed with ice water and dried under high vacuum affording the title compound (12.846 g, 86%).

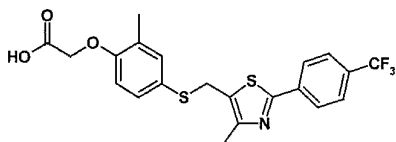
**Intermediate B:**

To a well stirred solution of LiAlH₄ (1.52 g, 40 mmol) in dry THF (50 mL) at 0°C, was slowly added a solution of ethyl 4-methyl-2-[(4-(trifluoromethyl)phenyl)-thiazole-5-carboxylate (12.6 g, 40 mmol) in dry THF (50 mL). The mixture was stirred at room temperature for 2 hs. The reaction was quenched by slow addition at 0°C of water (2 mL), 5N NaOH (2 mL) and water (6 mL). The precipitate was filtered, washed with EtOAc, MeOH, CH₂Cl₂ and THF. After evaporation, a yellow solid was obtained, that was crystallized from MeOH-water to afford intermediate **B** depicted above (9.90 g, 36 mmol, 90%) as a yellow solid mp 120-122 °C.

**Intermediate C:**

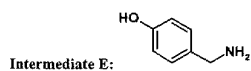
To a cold (0°C) stirred solution of intermediate **B** (8.2g, 30 mmol) and Et₃N (6.07 g, 8.36 mL, 60 mmol), in dry CH₂Cl₂ (120 mL) was slowly added MeSO₂Cl (5.49 g, 3.71mL, 48 mmol). After 2 hs at 0°C more Et₃N (6 mmol) and MeSO₂Cl (4.8 mmol) were added. After 2 more h a tlc (hexane:EtOAc, 1:1) showed complete reaction. The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ (120 mL) and washed with NaHCO₃ (sat.) (2 x 240 mL) and water (2 x 240 mL), dried, filtered and evaporated to afford intermediate **C** (8.0 g, 27 mmol, 90%) as a yellow solid.

2-{2-methyl-4-[(4-methyl-2-[(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3-thiazol-5-yl)methyl)sulfanyloxy]phenoxy}acetic acid:



(ii) 2-methyl-2-[4-[[[4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-thiazol-5-yl carbonyl]amino]methyl]-phenoxy]propionic acid.

This compound was used as a PPAR alpha reference in the transfection assay described below and was prepared according to the following method.

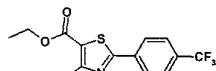


WO 02/50047

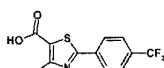
PCT/EP01/14886

29

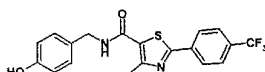
Same procedure as Stout, D. M. *J. Med. Chem.* **1983**, 26(6), 808-13. To 4-methoxybenzyl amine (25g, 0.18 mol; Aldrich) was added 46% HBr in H₂O (106ml, 0.9 mol; Aldrich). The reaction was refluxed overnight, then the reaction cooled to 0°C and neutralized to pH7 slowly with KOH(s). The reaction is allowed to stir for ~30 min, then the solid filtered and dried. The solid redissolved in hot MeOH, filtered and the solution cooled to afford 19g (85%) intermediate E. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.0 (bs, 1H), 7.2 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.50 (bs, 2H).

**Intermediate F:**

A solution of ethyl 2-chloroacetoacetate (35.3g, 0.21 mol) and 4-(trifluoromethyl)thiobenzamide (44g, 0.21 mol) in EtOH (300mL) was refluxed overnight. After cooling to room temperature the solvent removed in vacuo. The final product (intermediate F) was recrystallized from a minimum of MeOH to afford 40g (59%) of final product as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.10 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 4.40 (q, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.4 (t, 3H).

**Intermediate G:**

To intermediate F (1.84g, 5.8 mmol) in THF was added 1N LiOH (6mL, 6 mmol) and the reaction stirred at room temperature. After ~3h, the reaction neutralized with 1N HCl, extracted 3 x 100 mL EtOAc, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent removed under vacuum to afford 1.5g (89%) intermediate G as a white solid. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 13.55 (bs, 1H), 8.25 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 2.75 (s, 3H).

**Intermediate H:**

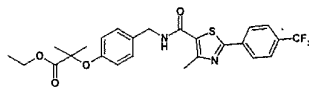
To intermediate G (1g, 7 mmol) in CH₂Cl₂/DMF (1:1) was added HOBt (565mg, 4.2 mmol; Aldrich), EDC (800mg, 4.2 mmol; Aldrich) and intermediate E (860mg, 7 mmol). The reaction stirred at room temperature for 18h. The solvent removed *in vacuo*, treated with H₂O and extracted 3x 100mL CH₂Cl₂. The organic phases combined and washed with 1N HCl, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to afford a mixture (N-substituted and N,O-substituted). The mixture dissolved in MeOH and treated with 1N NaOH. The reaction stirred 18h at

WO 02/50047

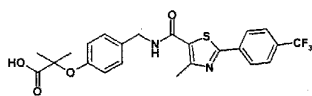
PCT/EP01/14886

30

50°C. The solvent removed in vacuo, dissolved in CH₂Cl₂, washed with H₂O, and dried over Na₂SO₄. The solvent evaporated the residue chromatographed (CH₂Cl₂/MeOH: 99/1) to afford 610mg (47%) of intermediate **H** as a white solid. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.30 (s, 1H), 8.80 (t, 1H), 8.20 (d, 2H), 6.70 (d, 2H), 4.35 (d, 2H), 2.6 (s, 3H).

**Intermediate I:****2-methyl-2-[(4-methyl-2-[(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-ylcarbonyl]amino]methyl]phenoxy]propionic acid ethyl ester**

To intermediate **H** (710mg, 1.81 mmol) in DMF (50mL) was added the K₂CO₃ (275mg, 1.99 mmol) followed by the ethyl 2-bromo-2-methylpropanoate (280μL, 1.91 mmol; Aldrich) and the reaction heated to 80°C. After 18h, the reaction cooled to room temperature and the solvent removed *in vacuo*. The residue treated with water (200 mL), extracted 3 x 50mL CH₂Cl₂, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent removed under vacuum. The residue was chromatographed (CH₂Cl₂/MeOH: 99/1). To afford 680mg (77%) of Intermediate **I** as a clear oil. ¹H NMR(CDCl₃): δ 7.95 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.05 (t, 1H), 4.45 (d, 2H), 4.15 (q, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.20 (t, 3H).

**2-methyl-2-[(4-methyl-2-[(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-ylcarbonyl]amino]methyl]phenoxy]propionic acid**

To Intermediate **I** (680mg, 1.39 mmol) in MeOH was added 1N NaOH (1.6 mL, 1.6 mmol) and the reaction stirred at 60°C. After 18h, the reaction cooled to room temperature and the solvent evaporated. The residue treated with 1N HCl, extracted 3 x 20 mL THF and the solvent removed under vacuum. 500mg (75%) The title compound was precipitated as a white solid from a minimum CH₂Cl₂ and pentane. mp: changes the form between 60-70°C; LC/MS (m/z): 477.22 (100%, AP-), 479.12 (100%, AP+); anal. C₂₃H₂₁F₃N₂O₄S: C 5.71 (57.73), H 4.56 (4.42), N 5.77 (5.85), S 6.15 (6.70).

Binding Assay:

Compounds were tested for their ability to bind to hPPAR gamma hPPARalpha or PPARdelta using a Scintillation Proximity Assay (SPA). The PPAR ligand binding domain (LBD) was expressed in *E. coli* as polyHis tagged fusion proteins and purified. The LBD was then labeled with biotin and immobilized on streptavidin-modified scintillation proximity beads. The beads were then incubated with a constant amount of the appropriate radioligand (³H-BRL 49653 for PPARgamma, radiolabelled 2-(4-(2-(2,3-Dithitio-1-heptyl-3-(2,4-difluorophenyl)ureido)ethyl)phenoxy)-2-methylbutanoic acid for hPPAR alpha (see WO 00/08002) and labelled GW 2433 (see Brown, P. J et al. *Chem. Biol.* 1997, 4, 909-918 for the structure and synthesis of this ligand) for PPAR delta) and variable concentrations of test compound, and after equilibration the radioactivity bound to the beads was measured by a scintillation counter. The amount of nonspecific binding, as assessed by control wells containing 50 μM of the corresponding unlabeled ligand, was subtracted from each data point. For each compound tested, plots of ligand concentration vs. CPM of radioligand bound were constructed and apparent K_i values were estimated from nonlinear least squares fit of the data assuming simple competitive binding. The details of this assay have been reported elsewhere (see, Blanchard, S. G. et. al. Development of a Scintillation Proximity Assay for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma Ligand Binding Domain. *Anal. Biochem.* 1998, 257, 112-119).

Transfection assay:

Compounds were screened for functional potency in transient transfection assays in CV-1 cells for their ability to activate the PPAR subtypes (transactivation assay). A previously established chimeric receptor system was utilized to allow comparison of the relative transcriptional activity of the receptor subtypes on the same target gene and to prevent endogenous receptor activation from complicating the interpretation of results. See, for example, Lehmann, J. M.; Moore, L. B.; Smith-Oliver, T. A.; Wilkison, W. O.; Willson, T. M.; Kliewer, S. A., An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARγ). *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 12953-6. The ligand binding domains for murine and human PPAR alpha, PPAR gamma, and PPAR delta were each fused to the yeast transcription factor GAL4 DNA binding domain. CV-1 cells were transiently transfected with expression vectors for the respective PPAR chimera along with a reporter construct containing five copies of the GAL4 DNA binding site driving expression of secreted placental alkaline

WO 02/50047

PCT/EP01/14886

32

phosphatase (SPAP) and β -galactosidase. After 16 h, the medium was exchanged to DME medium supplemented with 10% delipidated fetal calf serum and the test compound at the appropriate concentration. After an additional 24 h, cell extracts were prepared and assayed for alkaline phosphatase and β -galactosidase activity.

5 Alkaline phosphatase activity was corrected for transfection efficiency using the β -galactosidase activity as an internal standard (see, for example, Kijewer, S. A., et. al. *Cell* 83, 813-819 (1995)). Rosiglitazone (BRL 49653) was used as a positive control in the hPPAR gamma assay. The positive control in the hPPAR alpha assays was 2-methyl-2-[4-[[[4-methyl-2-[4-trifluoromethylphenyl]-thiazol-5-yl-carbonyl]amino]methyl]-phenoxy]propionic acid (described above and in

10 WO 01/40207). The positive control for PPAR delta assays was 2-(2-methyl-4-[[[4-methyl-2-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methyl]sulfanyl]phenoxy)acetic acid (described above and also in WO 01/00603).

15

WO 02/50047

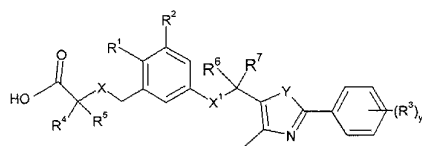
PCT/EP01/14886

33

What is claimed is:

1. A compound of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrolysable esters thereof

5



wherein

- X is O or S;
 X¹ is O or S;
 Y is S or O;
 R¹ and R² are independently H, methyl, or halogen;
 R⁴ and R⁵ are independently H or C₁₋₃ alkyl or R⁴ and R⁵ may, together with the carbon atom to which they are bonded, form a 3-5 membered cycloalkyl ring;
 R⁶ and R⁷ are independently H, C₁₋₃ alkyl, or allyl;
 each R³ is independently halogen, C₁₋₆ straight or branched alkyl, or CF₃; and
 y is 0, 1, 2, 3, 4, or 5.
2. A compound of formula (I) which is a hPPAR alpha agonist.
3. A compound according to claim 2 which is a selective hPPAR alpha agonist.
4. A compound according to claims 1-3 wherein X is O.
5. A compound according to claims 1-4 wherein X¹ is O.
6. A compound according to claims 1-5 wherein at least one of R¹ and R² is H.
7. A compound according to claim 6 wherein R¹ and R² are both H.
8. A compound according to any of claims 1-7 wherein R⁶ and R⁷ are both H.

WO 02/50047

PCT/EP01/14886

34

9. A compound according to claims 1-8 wherein Y represents S.
10. A compound according to claims 1 - 9 wherein R^4 and R^5 are both H or R^4 and R^5 are both CH_3 .
- 5 11. A compound according to claim 10 wherein R^4 and R^5 are both CH_3 .
12. A compound according to claims 1-11 wherein y represents 1 or 2.
- 10 13. A compound according to claim 12 wherein y represents 2.
14. A compound according to claim 13 wherein one of R^3 substituents is halogen.
- 15 15. A compound according to claim 14 wherein one of the R^3 substituents is halogen and the other is CF_3 .
16. A compound according to claim 12 wherein y represents 1.
- 20 17. A compound according to claim 16 wherein the R^3 substituent is in the para position.
18. A compound according to claim 17 wherein R^3 is CF_3 .
- 25 19. A compound of formula (1) selected from:
- 2-methyl-2-((3-[4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl]methoxy)benzyloxy)propionic acid ethyl ester;
- 2-methyl-2-((3-[4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl]methoxy)benzyloxy)propionic acid;
- 30 2-((3-[4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl]methoxy)benzyl)thio}acetic acid methyl ester;
- 2-((3-[4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl]methoxy)benzyl)thio}acetic acid;
- 35 2-((3-[4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl]methoxy)benzyloxy)acetic acid ethyl ester;
- 2-((3-[4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl]methoxy)benzyloxy)acetic acid;

WO 02/50047

PCT/EP01/14886

35

- 2-methyl-2-[3-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl]ethoxy}benzyloxy]propionic acid ethyl ester;
 2-methyl-2-[3-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl]ethoxy}benzyloxy]propionic acid;
 5 2-methyl-2-[3-{1-methyl-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl]ethoxy}benzyloxy]propionic acid ethyl ester;
 2-methyl-2-[3-{1-methyl-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl]ethoxy}benzyloxy]propionic acid;
 10 2-methyl-2-[3-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl]propyloxy}benzyloxy]propionic acid ethyl;
 2-methyl-2-[3-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl]propyloxy}benzyloxy]propionic acid;
20. A compound according to any of claims 1-19 for use in therapy.
- 15 21. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any of claims 1-19.
22. A pharmaceutical composition according to claim 21 further comprising a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.
- 20 23. Use of a compound according to any of claims 1-19 for the manufacture of a medicament for the treatment of a hPPAR mediated disease or condition.
- 25 24. Use according to claim 23 wherein the hPPAR mediated disease or condition is dyslipidemia, syndrome X, heart failure, hypercholesteremia, cardiovascular disease, type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulin resistance, hyperlipidemia, obesity, anorexia bulimia and anorexia nervosa and inflammation.
- 30 25. A method of treating a hPPAR mediated disease or condition in a patient comprising the administration of a therapeutically effective amount of a compound according to any of claims 1-19.
- 35 26. A method according to claim 25 wherein the hPPAR mediated disease or condition is dyslipidemia, syndrome X, heart failure, hypercholesteremia, cardiovascular disease, type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulin

WO 02/50047

PCT/EP01/14886

36

resistance, hyperlipidemia, obesity, anorexia bulimia and anorexia nervosa
and inflammation

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. Application No. PCT/EP 01/14886
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D277/24 A61K31/426 A61P3/06 A61P9/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	EP 1 067 109 A (ONO PHARMACEUTICAL CO) 10 January 2001 (2001-01-10) cited in the application page 8 -page 11 page 43 -page 44	1-26
P, Y	page 19; table 3	1-26
P, Y	page 27; table 11	1-26
X	& WO 99 46232 A (ONO PHARMACEUTICAL CO) 16 September 1999 (1999-09-16)	1-26
P, Y	WO 01 40207 A (SIERRA MICHAEL LAWRENCE ;GLAXO GROUP LTD (GB)) 7 June 2001 (2001-06-07) claim 1 page 66 -page 67 --- -/-	1-26
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *B* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *C* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *E* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 8 April 2002		Date of mailing of the international search report 25/04/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2940, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Kollmannsberger, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. Application No. PCT/EP 01/14886
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, Y	WO 01 00603 A (SIERRA MICHAEL LAWRENCE ;GELLIBERT FRANCOISE JEANNE (FR); GLAXO GR) 4 January 2001 (2001-01-04) claim 1 page 69 -page 71	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International Application No. PCT/EP 01/14886	
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 1067109	A	10-01-2001	AU EP WO	3275999 A 1067109 A1 9946232 A1	27-09-1999 10-01-2001 16-09-1999
WO 0140207	A	07-06-2001	AU WO	2003001 A 0140207 A1	12-06-2001 07-06-2001
WO 0100603	A	04-01-2001	AU BR WO EP NO	5817100 A 0011891 A 0100603 A1 1189895 A1 20016078 A	31-01-2001 05-03-2002 04-01-2001 27-03-2002 13-12-2001

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/04	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 277/20	C 0 7 D 277/26	
C 0 7 D 277/26	C 0 7 D 277/58	
C 0 7 D 277/58		

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

(74)代理人 100118773

弁理士 藤田 節

(74)代理人 100122389

弁理士 新井 栄一

(72)発明者 シエラ, マイケル, ローレンス

フランス共和国 エフ - 9 1 9 4 0 レ ユリ, アブニユ ドゥ ケベック, 2 5, ゼット・エー
ド クルタブッフ, サントル ド リシエルシュ, シーノオー ラボラトワール グラクソス
ミスクライン

F ターム(参考) 4C033 AD03 AD04 AD16 AD17 AD20

4C086 AA01 AA02 AA03 BC82 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA69 ZA70

ZB11 ZC42