(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3810770号
(P3810770)
(45)発行日　平成18年8月16日(2006.8.16)　(24)登録日　平成18年6月2日(2006.6.2)

(51)Int.Cl.		F I	
C07C 323/56	(2006.01)	C07C	323/56
A61K 31/255	(2006.01)	A61K	31/255
A61K 31/366	(2006.01)	A61K	31/366
A61K 31/40	(2006.01)	A61K	31/40
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00

請求項の数 8　(全 27 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号	特願2003-552714(P2003-552714)
(86)(22)出願日	平成14年12月18日(2002.12.18)
(65)公表番号	特表2005-511785(P2005-511785A)
(43)公表日	平成17年4月28日(2005.4.28)
(86)国際出願番号	PCT/GB2002/005743
(87)国際公開番号	WO2003/051826
(87)国際公開日	平成15年6月26日(2003.6.26)
審査請求日	平成17年10月19日(2005.10.19)
(31)優先権主張番号	0104333-0
(32)優先日	平成13年12月19日(2001.12.19)
(33)優先権主張国	スウェーデン(SE)

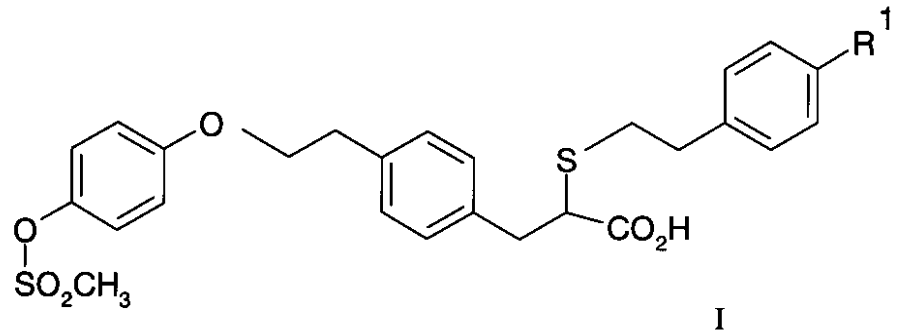
早期審査対象出願

(73)特許権者　300022641
アストラゼネカ　アクチボラグ
スウェーデン国　１５１　８５　セーデルテルイェ（無番地）
(74)代理人　100089705
弁理士　社本　一夫
(74)代理人　100076691
弁理士　増井　忠弐
(74)代理人　100075270
弁理士　小林　泰
(74)代理人　100080137
弁理士　千葉　昭男
(74)代理人　100096013
弁理士　富田　博行

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＰＰＡＲαの選択的アンタゴニストとしての３－フェニル－２－アリールアルキルチオプロピオン酸誘導体

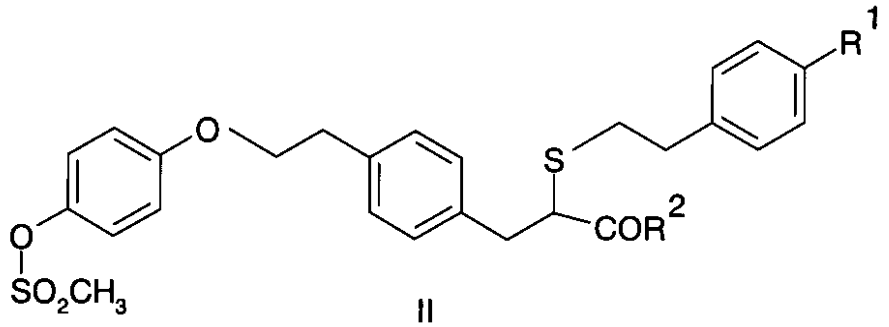
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ
【化１】



Ｉ

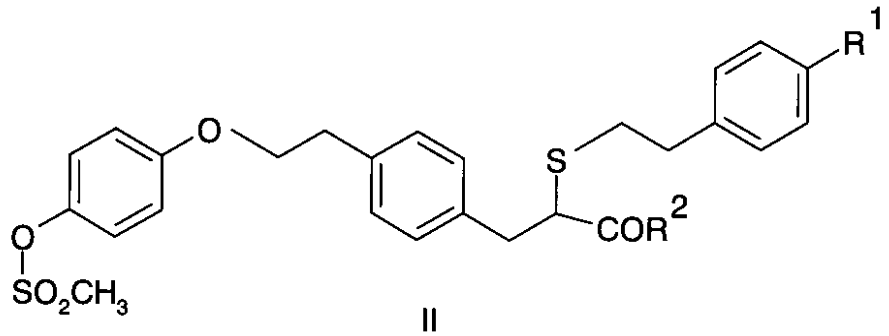
（式中、R^1は、クロロ、フルオロまたはヒドロキシである）
を有する化合物、並びにその光学異性体およびラセミ体、並びにそれらの薬学的に許容しうる塩、溶媒和化合物、および結晶形、並びにそれらのC_{1-6}アルコキシメチルエステル、C_{1-6}アルカノイルオキシメチルエステル、C_{3-8}シクロアルコキシカルボニルオキシC_{1-6}アルキルエステル、１，３－ジオキソレン－２－オニルメチルエステル、およびC_{1-6}アルコキシカルボニルオキシエチルエステル。

【請求項２】
２－｛［２－（４－クロロフェニル）エチル］チオ｝－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］－フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸；
２－｛［２－（４－ヒドロキシフェニル）エチル］チオ｝－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］－フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸；および
２－｛［２－（４－フルオロフェニル）エチル］チオ｝－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］－フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸
より選択される化合物；
およびその薬学的に許容しうる塩、溶媒和化合物および結晶形。
【請求項３】
（－）－２－｛［２－（４－クロロフェニル）エチル］チオ｝－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］－フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸という化合物。
【請求項４】
（－）－２－｛［２－（４－ヒドロキシフェニル）エチル］チオ｝－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］－フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸という化合物。
【請求項５】
２－｛［２－（４－フルオロフェニル）エチル］チオ｝－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］－フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸の（Ｒ）－鏡像異性体または（Ｓ）－鏡像異性体。
【請求項６】
式Ｉの化合物を製造する方法であって、式II
【化２】



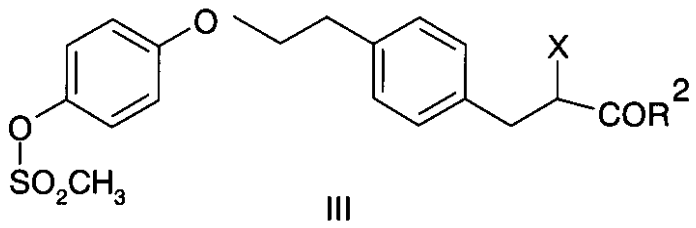
II

（式中、R^1は前に定義の通りであり、R^2は、カルボキシルのヒドロキシ基の保護基である）
を有する化合物と、脱保護試薬とを反応させる方法。
【請求項７】
式II
【化３】



II

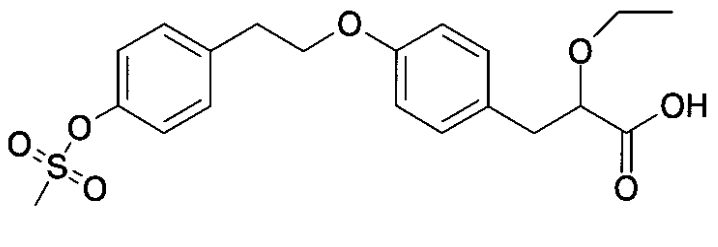
（式中、R^1は前に記載の通りであり、R^2は、C_{1-6}アルコキシ基またはアリールアルコキシ基である）
を有する化合物。
【請求項８】
式III
【化４】



III

（式中、R^2は前に定義の通りであり、Ｘはハロである）
を有する化合物。
【発明の詳細な説明】
【発明の詳細な説明】
【０００１】
発明の分野
本発明は、若干の新規な３－フェニル－２－アリールアルキルチオプロピオン酸誘導体、このような化合物を製造する方法、インスリン抵抗性に関連していようがいまいが、脂質障害（異常脂質血症（ｄｙｓｌｉｐｉｄｅｍｉａ））を含めた臨床状態および他の代謝性症候群の症状発現（ｍａｎｉｆｅｓｔａｔｉｏｎ）を処置する場合のそれらの有用性、それらの治療的使用方法およびそれらを含有する医薬組成物に関する。
【０００２】
発明の背景
２型（ｔｙｐｅ　２）真性糖尿病を含めた代謝性症候群とは、高いＶＬＤＬ（超低密度リポタンパク質）、小さい稠密なＬＤＬ粒子および低いＨＤＬ（高密度リポタンパク質）濃度および減少したフィブリン溶解を典型的に特徴とする混乱したリポタンパク質レベルとして認められる付随した高インスリン血症、おそらくは２型真性糖尿病、動脈性高血圧症、中心（内臓）肥満症、異常脂質血症を伴うインスリン抵抗性を含めた一連の症状発現を意味する。
【０００３】
最近の疫学的研究は、インスリン抵抗性を有する個体が、心臓血管の罹病率および死亡率、特に、心筋梗塞および発作に罹患するきわめて増加した危険があるということを示している。２型真性糖尿病の場合、アテローム性動脈硬化症に関連した状態は、全死亡の８０％までを引き起こす。
【０００４】
臨床医学において、代謝性症候群を有する患者のインスリン感受性を増加させ、そしてそれによって、アテローム性動脈硬化症の加速された進行を引き起こすと考えられる異常脂質血症を補正する要求は承知されている。しかしながら、現在のところ、これは、充分に規定された薬物治療学的指標を有する普遍的に許容された診断ではない。
【０００５】
下の式Ｃ
【０００６】

【化１】



C

【０００７】

を有する２－エトキシ－３－［４－（２－｛４－メタンスルホニルオキシフェニル｝エトキシ）フェニル］プロパン酸という化合物のＳ鏡像異性体は、ＰＣＴ公開ＷＯ９９／６２８７２号に開示されている。この化合物は、ペルオキシソーム増殖活性化受容体（peroxisome proliferator-activated receptors）（ＰＰＡＲ，ＰＰＡＲの概説については、T.M.Willson et al , J Med Chem 2000, Vol 43, 527 を参照されたい）のモジュレーターであると報告され、組み合わされたＰＰＡＲα／ＰＰＡＲγアゴニスト活性を有する（Structure, 2001, Vol 9, 699, P. Cronet et al）。この化合物は、インスリン抵抗性に関連した状態を処置するのに有効である。

【０００８】

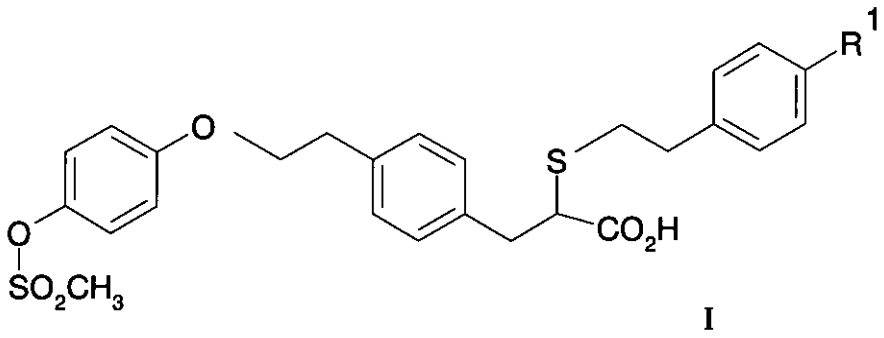
驚くべきことに、ここで、選択的ＰＰＡＲαモジュレーターである一連の化合物が発見された。

発明の説明

本発明は、式Ｉ

【０００９】

【化２】



I

【００１０】

（式中、R^1は、クロロ、フルオロまたはヒドロキシである）

を有する化合物、並びにその光学異性体およびラセミ体、並びにそれらの薬学的に許容しうる塩、プロドラッグ、溶媒和化合物および結晶形を提供する。

【００１１】

式Ｉのこれら化合物が、光学活性中心を含有し、したがって、後で記載されるように分離することができる鏡像異性体として存在しうるということは、当業者によって理解されるであろう。式Ｉのこれら化合物の、全てではないとしても大部分の活性は、一つの鏡像異性体、すなわち、ＳまたはＲ鏡像異性体かまたは（＋）または（－）鏡像異性体にあると考えられる。後で記載される検定でより活性である鏡像異性体は、本発明の好ましい形である。本発明が、この活性鏡像異性体と他の鏡像異性体との全ての混合物、例えば、活性鏡像異性体に有用な中間体であるラセミ混合物を包含するということは理解されるであろう。

【００１２】

これら活性鏡像異性体は、ラセミ体の分離によって、例えば、分別結晶、分割、または

キラルカラム（例えば、Chiralpak^{TM}ＡＤ　２５０ｘ５０カラム）上のＨＰＬＣによって単離することができる。或いは、活性鏡像異性体は、ラセミ化またはエピマー化を引き起こさない条件下におけるキラル出発物質からのキラル合成によって、またはキラル試薬での誘導体化によって製造することができる。

【００１３】

本明細書中で用いられる「プロドラッグ」という用語には、哺乳動物、特に、ヒトにおいてカルボン酸基またはその塩若しくはコンジュゲートに変換されるカルボン酸基の誘導体が含まれる。「プロドラッグ」という用語には、哺乳動物、特に、ヒトにおいてヒドロキシ基またはその塩若しくはコンジュゲートに変換されるヒドロキシ置換基（R^1がヒドロキシである場合）の誘導体も含まれる。理論によって拘束されたくはないが、これらプロドラッグに関連した活性の大部分は、それらプロドラッグが変換される式Ｉの化合物の活性によると考えられるということは理解されるはずである。プロドラッグは、当業者の能力の充分に範囲内の常套法によって製造することができる。カルボキシおよびヒドロキシの種々のプロドラッグは、当該技術分野において知られている。このようなプロドラッグ誘導体の例については、次を参照されたい。

【００１４】

（ａ）Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology. 42: 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

（ｂ）A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard p.113-191 (1991);

（ｃ）H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992);

（ｄ）H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988); および

（ｅ）N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32:692 (1984)。

上の論文ａ～ｅは、本明細書中に援用される。

in vivo 切断可能エステルは、親分子の一つのタイプだけのプロドラッグである。カルボキシ基またはヒドロキシ基を含有する式（Ｉ）の化合物の in vivo 加水分解可能（または切断可能）エステルは、例えば、ヒトまたは動物体内で加水分解されて、親の酸またはアルコールを生じる薬学的に許容しうるエステルである。カルボキシに適当な薬学的に許容しうるエステルには、C_{1-6}アルコキシメチルエステル、例えば、メトキシメチル；C_{1-6}アルカノイルオキシメチルエステル、例えば、ピバロイルオキシメチル；フタリジルエステル；C_{3-8}シクロアルコキシカルボニルオキシC_{1-6}アルキルエステル、例えば、１－シクロヘキシル－１－カルボニルオキシエチル；１，３－ジオキソレン－２－オニルメチルエステル、例えば、５－メチル－１，３－ジオキソレン－２－オニルメチル；およびC_{1-6}アルコキシカルボニルオキシエチルエステル、例えば、１－メトキシカルボニルオキシエチルが含まれ；そして本発明の化合物中のいずれかのカルボキシ基において形成されてよい。ヒドロキシ基を含有する式（Ｉ）の化合物の in vivo 加水分解可能（または切断可能）エステルには、リン酸エステルなどの無機エステル（ホスホラミド環状エステルを含めた）、およびエステル分解の in vivo 加水分解の結果として一つまたは複数の親ヒドロキシ基を生じるα－アシルオキシアルキルエーテルおよび関連化合物が含まれる。α－アシルオキシアルキルエーテルの例には、アセトキシメトキシおよび２，２－ジメチルプロピオニルオキシメトキシが含まれる。ヒドロキシについての in vivo 加水分解可能エステル形成性基の選択肢には、アルカノイル、ベンゾイル、フェニルアセチル、および置換されたベンゾイルおよびフェニルアセチル、アルコキシカルボニル（アルキルカーボネートエステルを生じる）、ジアルキルカルバモイルおよびＮ－（ジアルキルアミノエチル）－Ｎ－アルキルカルバモイル（カルバメートを生じる）、ジアルキルアミノアセチルおよびカルボキシアセチルが含まれる。ベンゾイル上の置換基の例には、環窒素原子からメチレン基によってベンゾイル環の３位または４位に連結したモルホリノおよびピペラジノが含まれる。

【００１５】
式Ｉのこれら化合物は、薬剤としての活性を有し、具体的には、式Ｉのこれら化合物は、ＰＰＡＲαの選択的アゴニストである、すなわち、ＰＰＡＲαのＥＣ$_{50}$は、後でこの論文中の検定に記載されるようにＥＣ$_{50}$が測定され且つ計算されるＰＰＡＲγのそれぞれのＥＣ$_{50}$より少なくとも１０倍低い。式Ｉのこれら化合物は、強力で且つ選択的である。
【００１６】
本発明の具体的な化合物は、
２－｛［２－（４－クロロフェニル）エチル］チオ｝－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］－フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸；好ましくは、（Ｒ）－鏡像異性体かまたは（Ｓ）－鏡像異性体；
２－｛［２－（４－ヒドロキシフェニル）エチル］チオ｝－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］－フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸；好ましくは、（Ｒ）－鏡像異性体かまたは（Ｓ）－鏡像異性体；
２－｛［２－（４－フルオロフェニル）エチル］チオ｝－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］－フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸；好ましくは、（Ｒ）－鏡像異性体かまたは（Ｓ）－鏡像異性体；
（－）－２－｛［２－（４－クロロフェニル）エチル］チオ｝－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］－フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸および
（－）－２－｛［２－（４－ヒドロキシフェニル）エチル］チオ｝－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］－フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸；
およびそれらの薬学的に許容しうる塩、プロドラッグ、溶媒和化合物および結晶形である。
【００１７】
上のリストに（－）がある場合、示された化合物が、実験部分に記載された条件および濃度を用いて測定された場合に負の旋光度を有するということは当業者によって理解されるであろう。具体的な塩が（＋）旋光度を示すとしても、その塩の絶対配置が、（－）－親酸の配置と同じであるという条件ならば、親酸の塩が含まれるということは理解されるはずである。
【００１８】
本発明の具体的な鏡像異性体は、次の一つまたはそれを超えるものより選択される。
（Ｒ）－２－｛［２－（４－クロロフェニル）エチル］チオ｝－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］－フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸；
（Ｓ）－２－｛［２－（４－クロロフェニル）エチル］チオ｝－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］－フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸；
（Ｒ）－２－｛［２－（４－ヒドロキシフェニル）エチル］チオ｝－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］－フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸；
（Ｓ）－２－｛［２－（４－ヒドロキシフェニル）エチル］チオ｝－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］－フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸；
（Ｒ）－２－｛［２－（４－フルオロフェニル）エチル］チオ｝－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］－フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸；
（Ｓ）－２－｛［２－（４－フルオロフェニル）エチル］チオ｝－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］－フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸；
（－）－２－｛［２－（４－クロロフェニル）エチル］チオ｝－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］－フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸および
（－）－２－｛［２－（４－ヒドロキシフェニル）エチル］チオ｝－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］－フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸；
およびそれらの薬学的に許容しうる塩、溶媒和化合物および結晶形。
【００１９】
本明細書中において、「薬学的に許容しうる塩」という表現は、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、塩基性アミノ酸との塩、および有機アミンとの塩など

の塩基塩を規定するものであるが、それに制限されるわけではない。

【００２０】

本発明の若干の化合物は、溶媒和の形で、例えば、水和した形で、更には、非溶媒和の形で存在してよいということも理解されるであろう。本発明が、このような溶媒和の形を全て包含するということは理解されるはずである。本発明の若干の化合物は、互変異性体として存在してよい。本発明が、このような互変異性体を全て包含するということは理解されるはずである。

【００２１】

製造方法

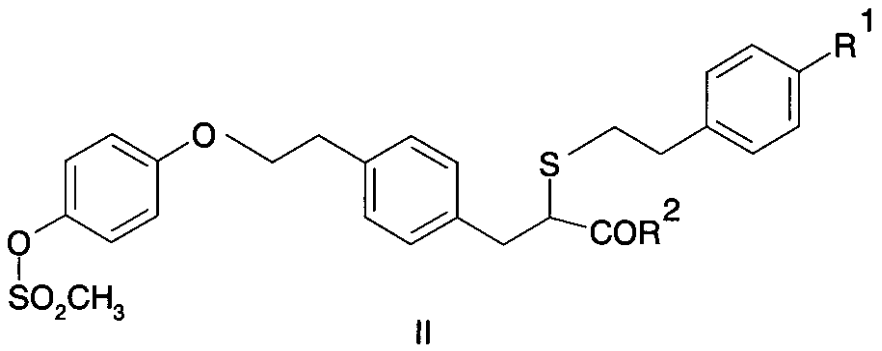
本発明のこれら化合物は、下に概説されるように製造することができる。しかしながら、本発明は、これら方法に制限されないし、これら化合物は、構造的に関連した化合物について先行技術に記載のように製造することもできる。これら反応は、標準法にしたがってまたは実験部分に記載のように行うことができる。

【００２２】

式Ｉの化合物は、式II

【００２３】

【化３】



II

【００２４】

（式中、R^1は前に定義の通りであり、R^2は、標準的な教本 "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Edition (1991) by Greene and Wuts に記載のようなカルボキシルのヒドロキシ基の保護基である）

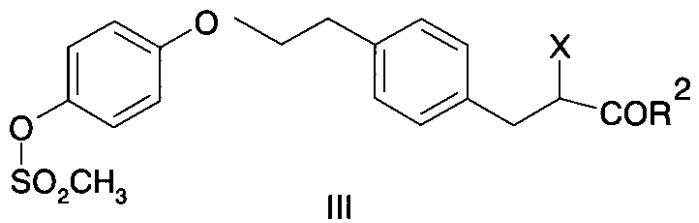
を有する化合物と、脱保護試薬とを反応させることによって製造することができる。この保護基は、Wang 樹脂または２－クロロトリチルクロリド樹脂などの樹脂であってもよい。保護基は、当業者に周知である技法にしたがって除去することができる。一つのこのような保護基は、R^2が、C_{1-6}アルコキシ基またはアリールアルコキシ基、例えば、ベンジルオキシである場合、COR^2がエステルであるようにある。このようなエステルは、脱保護試薬、例えば、加水分解性薬、例えば、水酸化リチウムと、ＴＨＦおよび水の混合物中において０～１００℃の範囲の温度で反応して、式Ｉの化合物を生じることができる。

【００２５】

式IIの化合物は、式III

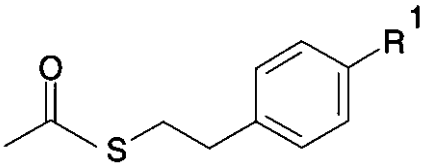
【００２６】

【化４】



III

【００２７】
（式中、R^2は前に定義の通りであり、Ｘは脱離基、例えば、ハロ、例えば、クロロである）
を有する化合物と、式IV
【００２８】
【化５】



IV

【００２９】
（式中、R^1は、前に定義の通りでありまたは保護されたヒドロキシ基であり、例えば、R^1はベンジルオキシである）
を有する化合物とを反応させることによって製造することができる。
【００３０】
式IIIおよび式IVの化合物は、実施例に記載の方法によってまたは当業者に知られている類似の方法によって製造することができる。
式II、式IIIおよび式IVの化合物は、新規であると考えられ、式Ｉの化合物の製造における有用な中間体として本明細書中の請求の範囲に記載される。
【００３１】
本発明のこれら化合物は、それらの反応混合物から、慣用的な技法を用いて単離することができる。
当業者は、別の場合およびある場合に本発明の化合物を得るために、より好都合に、本明細書中の前に述べられた個々の処理工程を異なった順序で行ってよい、および／または個々の反応を全体の経路の異なった段階で行ってよいということを理解するであろう（すなわち、化学変換は、本明細書中の前の具体的な反応に関連したものへの異なった中間体で行われてよい）。
【００３２】
「不活性溶媒」という表現は、所望の生成物の収量に悪影響を与えないように、出発物質、試薬、中間体または生成物と反応しない溶媒を意味する。
医薬製剤
本発明の化合物は、通常は、経口、非経口、静脈内、筋肉内、皮下によってまたは他の注射可能な方法で、口腔内、直腸内、膣内、経皮および／または鼻腔経路および／または吸入によって、活性成分を遊離酸としてかまたは薬学的に許容しうる有機若しくは無機の塩基付加塩として薬学的に許容しうる剤形中に含む医薬製剤の形で投与されるであろう。処置される障害および患者、および投与経路に依存して、それら組成物は、いろいろな用量で投与することができる。

【００３３】
ヒトの治療的処置における本発明の化合物の適当な１日用量は、約０．０００１～１００ｍｇ／ｋｇ体重、好ましくは、０．００１～１０ｍｇ／ｋｇ体重である。
経口製剤、特に、当業者に知られている方法によって製剤化されて、０．５ｍｇ～５００ｍｇの範囲内、例えば、１ｍｇ、３ｍｇ、５ｍｇ、１０ｍｇ、２５ｍｇ、５０ｍｇ、１００ｍｇおよび２５０ｍｇの活性化合物の用量を与えることができる錠剤またはカプセル剤が好適である。
【００３４】
本発明のもう一つの側面により、本発明の化合物またはそれらの薬学的に許容しうる誘導体のいずれかを、薬学的に許容しうるアジュバント、希釈剤および／または担体との混合物で含む医薬製剤を提供する。
【００３５】
薬理学的性質
式（Ｉ）を有する本発明の化合物は、生来のまたは誘発されたインスリンへの低感受性（インスリン抵抗性）に関連した臨床状態および関連した代謝性障害（代謝性症候群としても知られる）の予防および／または処置に有用である。これら臨床状態には、全身肥満症、腹部肥満症、動脈性高血圧症、高インスリン血症、高血糖症、２型糖尿病、およびインスリン抵抗性で特徴的に認められる異常脂質血症が含まれるが、これに制限されるわけではないであろう。アテローム発生性リポタンパク質プロフィールとしても知られるこの異常脂質血症は、中程度に高い非エステル化脂肪酸、高い超低密度リポタンパク質（ＶＬＤＬ）トリグリセリド豊富粒子、高いＡｐｏＢレベル、低ａｐｏＡＩ粒子レベルに関連した低い高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）レベル、および表現型Ｂである小さい稠密な低密度リポタンパク質（ＬＤＬ）粒子の存在下における高いＡｐｏＢレベルを特徴とする。
【００３６】
本発明の化合物は、複合若しくは混合性の高脂質血症またはいろいろな程度の高トリグリセリド血症および食後異常脂質血症を有する、他の代謝性症候群の症状発現を伴うまたは伴わない患者を処置する場合に有用であると考えられる。
【００３７】
本発明の化合物での処置は、それらの抗異常脂質血症性並びに抗炎症性によって、アテローム性動脈硬化症に関連した心臓血管の罹病率および死亡率を低下させると考えられる。心臓血管疾患状態には、心筋梗塞、うっ血性心不全、脳血管疾患および下肢の末梢動脈不全を引き起こす種々の内臓の大型血管障害が含まれる。式Ｉの化合物は、それらのインスリン感作作用ゆえに、代謝性症候群による２型糖尿病および妊娠糖尿病の発生も予防するまたは遅らせると考えられる。したがって、腎疾患、腎損傷および下肢の末梢血管疾患を引き起こす微小血管障害などの、真性糖尿病における慢性高血糖症に関連した長期合併症の発生を遅らせると考えられる。更に、これら化合物は、多嚢胞性卵巣症候群、肥満症、癌、および軽症の認知障害、アルツハイマー病、パーキンソン病および多発性硬化症などの神経変性障害を含めた炎症性疾患の状態のような、インスリン抵抗性に関連していようがいまいが、心臓血管系以外の種々の状態の処置に有用でありうる。
【００３８】
本発明の化合物は、２型糖尿病に罹患している患者のグルコースレベルを抑制するのに有用であると考えられる。
本発明は、異常脂質血症、インスリン抵抗性症候群および／または代謝性障害（上に定義の）を処置するまたは予防する方法であって、それを必要としている哺乳動物（特に、ヒト）への式Ｉの化合物の投与を含む方法を提供する。
【００３９】
本発明は、２型糖尿病を処置するまたは予防する方法であって、それを必要としている哺乳動物（特に、ヒト）への式Ｉの化合物の有効量の投与を含む方法を提供する。
もう一つの側面において、本発明は、薬剤としての式Ｉの化合物の使用を提供する。
【００４０】

もう一つの側面において、本発明は、インスリン抵抗性および／または代謝性障害の処置用の薬剤の製造における式Ｉの化合物の使用を提供する。

組合せ療法

本発明の化合物は、高血圧症、高脂質血症、異常脂質血症、糖尿病および肥満症のような、アテローム性動脈硬化症の発生および進行に関連した障害の処置において有用である他の治療薬と組み合わせることができる。本発明の化合物は、ＬＤＬ：ＨＤＬの比率を減少させる別の治療薬と、またはＬＤＬ－コレステロールの循環レベルの減少を引き起こす薬剤と組み合わせることができる。真性糖尿病の患者の場合、本発明の化合物は、微小血管障害に関連した合併症を処置するのに用いられる治療薬と組み合わせることもできる。

【００４１】

本発明の化合物は、代謝性症候群または２型糖尿病およびその関連合併症の処置用の他の療法と一緒に用いることができるが、これらには、ビグアニド薬、例えば、メトホルミン、フェンホルミンおよびブホルミン；インスリン（合成インスリン類似体、アミリン）；および経口抗高血糖症薬（これらは、食事グルコース調節剤およびα－グルコシダーゼ阻害剤に分けられる）が含まれる。α－グルコシダーゼ阻害剤の例は、アカルボース（acarbose）またはヴォグリボース（voglibose）またはミグリトール（miglitol）である。食事グルコース調節剤の例は、レパグリニド（repaglinide）またはナテグリニド（nateglinide）である。

【００４２】

本発明のもう一つの側面において、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和化合物、このような塩の溶媒和化合物、またはプロドラッグは、別のＰＰＡＲモジュレーション薬と一緒に投与することができる。ＰＰＡＲモジュレーション薬には、ＰＰＡＲαおよび／またはγアゴニスト、またはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和化合物、このような塩の溶媒和化合物、またはプロドラッグが含まれるが、これに制限されるわけではない。適当なＰＰＡＲαおよび／またはγアゴニスト、それらの薬学的に許容しうる塩、溶媒和化合物、このような塩の溶媒和化合物、またはプロドラッグは、当該技術分野において周知である。これらには、本明細書中にいずれも援用される、ＷＯ０１／１２１８７号、ＷＯ０１／１２６１２号、ＷＯ９９／６２８７０号、ＷＯ９９／６２８７２号、ＷＯ９９／６２８７１号、ＷＯ９８／５７９４１号、ＷＯ０１／４０１７０号、Ｊ Med Chem, 1996, 39, 665, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 10 (5), 623-634（特に、６３４頁に挙げられた特許出願に記載の化合物）およびＪ Med Chem, 2000, 43, 527に記載の化合物が含まれる。詳しくは、ＰＰＡＲαおよび／またはγアゴニストとは、ＮＮ６２２／Ragaglitazar、ＢＭＳ２９８５８５、ＷＹ－１４６４３、クロフィブラート、フェノフィブラート、ベザフィブラート（bezafibrate）、ゲムフィブロジルおよびシプロフィブラート（ciprofibrate）；ＧＷ９５７８、シグリタゾン（ciglitazone）、トログリタゾン（troglitazone）、ピオグリタゾン（pioglitazone）、ロシグリタゾン（rosiglitazone）、エグリタゾン（eglitazone）、プログリタゾン（proglitazone）、ＢＲＬ－４９６３４、ＫＲＰ－２９７、ＪＴＴ－５０１、ＳＢ２１３０６８、ＧＷ１９２９、ＧＷ７８４５、ＧＷ０２０７、Ｌ－７９６４４９、Ｌ－１６５０４１およびＧＷ２４３３を意味する。具体的には、ＰＰＡＲαおよび／またはγアゴニストとは、（Ｓ）－２－エトキシ－３－［４－（２－｛４－メタンスルホニルオキシフェニル｝エトキシ）－フェニル］プロパン酸およびその薬学的に許容しうる塩を意味する。

【００４３】

更に、本発明の組合せは、スルホニル尿素、例えば、グリメピリド（glimepiride）、グリベンクラミド（グリブリド）、グリクラジド、グリピジド、グリキドン、クロロプロパミド、トルブタミド、アセトヘキサミド、グリコピラミド、カルブタミド、グリボヌリド（glibonuride）、グリソキセピド（glisoxepid）、グリブチアゾール（glybuthiazole）、グリブゾール（glibuzole）、グリヘキサミド（glyhexamide）、グリミジン、グリピナミド（glypinamide）、フェンブタミド（phenbutamide）、トルシラミド（tolcylamide）およびトラザミドと一緒にして用いることができる。好ましくは、このスルホニル尿素

は、グリメピリドまたはグリベンクラミド（グリブリド）である。より好ましくは、このスルホニル尿素はグリメピリドである。したがって、本発明は、この段落に記載の一つ、二つまたはそれを超える既存の療法と一緒にした本発明の化合物の投与を含む。２型糖尿病およびその関連合併症の処置のための他の既存の療法の用量は、当該技術分野において知られている且つ取締機関、例えば、ＦＤＡによって使用が認められているものであろうし、ＦＤＡが発行した Orange Book に見出されうる。或いは、より少ない用量を、組合せに由来する利益の結果として用いることができる。

【００４４】

本発明は、更に、コレステロール低下薬との組合せでの本発明の化合物を含む。本出願で言及されるコレステロール低下薬には、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ（３－ヒドロキシ－３－メチルグルタリル補酵素Ａレダクターゼ）の阻害剤が含まれるが、これに制限されるわけではない。好適には、このＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤は、アトルバスタチン（atorvastatin）、ベルバスタチン（bervastatin）、セリバスタチン（cerivastatin）、ダルバスタチン（dalvastatin）、フルバスタチン（fluvastatin）、イタバスタチン（itavastatin）、ロバスタチン、メバスタチン、ニコスタチン（nicostatin）、ニバスタチン（nivastatin）、プラバスタチンおよびシンバスタチン、またはそれらの薬学的に許容しうる塩、特に、ナトリウム塩若しくはカルシウム塩、または溶媒和化合物またはこのような塩の溶媒和化合物から成る群より選択されるスタチン（statin）である。具体的なスタチンは、アトルバスタチンまたはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和化合物、このような塩の溶媒和化合物、またはプロドラッグである。より具体的なスタチンは、アトルバスタチンカルシウム塩である。しかしながら、特に好ましいスタチンは、（Ｅ）－７－［４－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－２－［メチル（メチルスルホニル）－アミノ］－ピリミジン－５－イル］（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシヘプター６－エン酸［（Ｅ）－７－［４－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－２－［Ｎ－メチル－Ｎ－（メチルスルホニル）－アミノ］ピリミジン－５－イル］（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシヘプター６－エン酸としても知られる］という化学名の化合物、またはその薬学的に許容しうる塩または溶媒和化合物、またはこのような塩の溶媒和化合物である。この（Ｅ）－７－［４－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－２－［メチル－（メチルスルホニル）－アミノ］－ピリミジン－５－イル］（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシヘプター６－エン酸という化合物、およびそのカルシウム塩およびナトリウム塩は、欧州特許出願公開ＥＰ－Ａ－０５２１４７１号および Bioorganic and Medicinal Chemistry, (1997), 5(2), 437-444 に開示されている。この後者のスタチンは、現在、ロスバスタチン（rosuvastatin）という包括的用語で知られている。

【００４５】

本出願において、「コレステロール低下薬」という用語には、活性であれ不活性であれ、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤の、エステル、プロドラッグおよび代謝産物のような化学修飾も含まれる。

【００４６】

本発明は、更に、回腸胆汁酸輸送系の阻害剤（ＩＢＡＴ阻害剤）との組合せでの本発明の化合物を含む。

ＩＢＡＴ阻害活性を有する適当な化合物は記載されており、例えば、ＷＯ９３／１６０５５号、ＷＯ９４／１８１８３号、ＷＯ９４／１８１８４号、ＷＯ９６／０５１８８号、ＷＯ９６／０８４８４号、ＷＯ９６／１６０５１号、ＷＯ９７／３３８８２号、ＷＯ９８／０７４４９号、ＷＯ９８／０３８１８号、ＷＯ９８／３８１８２号、ＷＯ９９／３２４７８号、ＷＯ９９／３５１３５号、ＷＯ９８／４０３７５号、ＷＯ９９／３５１５３号、ＷＯ９９／６４４０９号、ＷＯ９９／６４４１０号、ＷＯ００／０１６８７号、ＷＯ００／４７５６８号、ＷＯ００／６１５６８号、ＷＯ００／６２８１０号、ＷＯ０１／６８９０６号、ＤＥ１９８２５８０４号、ＷＯ００／３８７２５号、ＷＯ００／３８７２６号、ＷＯ００／３８７２７号、ＷＯ００／３８７２８号、ＷＯ００／３８７２９号、ＷＯ０１／６８９０６号、ＷＯ０１／６６５３３号、ＷＯ０２／３２４２８号、ＷＯ０２／５００

５１号、ＥＰ８６４５８２号、ＥＰ４８９４２３号、ＥＰ５４９９６７号、ＥＰ５７３８４８号、ＥＰ６２４５９３号、ＥＰ６２４５９４号、ＥＰ６２４５９５号およびＥＰ６２４５９６号に記載の化合物を参照されたいが、これら特許出願の内容は、本明細書中に援用される。

【００４７】

本発明で用いるのに適したＩＢＡＴ阻害剤の具体的なクラスは、ベンゾチエピン類（benzothiepines）であり、ＷＯ００／０１６８７号、ＷＯ９６／０８４８４号およびＷＯ９７／３３８８２号の請求の範囲、特に、請求項１に記載された化合物は、本明細書中に援用される。他の適当なＩＢＡＴ阻害剤クラスは、１，２－ベンゾチアゼピン、１，４－ベンゾチアゼピンおよび１，５－ベンゾチアゼピンである。更に適当なＩＢＡＴ阻害剤クラスは、１，２，５－ベンゾチアジアゼピンである。

【００４８】

ＩＢＡＴ阻害活性を有する一つの特に適当な化合物は、（３Ｒ，５Ｒ）－３－ブチル－３－エチル－１，１－ジオキシド－５－フェニル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－ベンゾチアゼピン－８－イルβ－Ｄ－グルコピラノシドウロン酸（ＥＰ８６４５８２号）である。他の適当なＩＢＡＴ阻害剤には、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

α－［Ｎ’－（２－スルホエチル）カルバモイル］－２－フルオロベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；
１，１－ジオキソ－３－ブチル－３－エチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（Ｒ）－（２－ヒドロキシ－１－カルボキシエチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；
１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（Ｒ）－（２－ヒドロキシ－１－カルボキシエチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；
１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－｛Ｎ－［（Ｒ）－α－（Ｎ’－｛（Ｒ）－１－［Ｎ”－（Ｒ）－（２－ヒドロキシ－１－カルボキシエチル）カルバモイル］－２－ヒドロキシエチル｝カルバモイル）ベンジル］カルバモイルメトキシ｝－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；
１，１－ジオキソ－３－ブチル－３－エチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛α－［Ｎ’－（カルボキシメチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；
１，１－ジオキソ－３－ブチル－３－エチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛α－［Ｎ’－（（エトキシ）（メチル）ホスホリルメチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；
１，１－ジオキソ－３－ブチル－３－エチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－｛Ｎ－［（Ｒ）－α－（Ｎ’－｛２－［（ヒドロキシ）（メチル）ホスホリル］エチル｝カルバモイル）ベンジル］カルバモイルメトキシ｝－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；
１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（２－メチルチオ－１－カルボキシエチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；
１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－｛Ｎ－［（Ｒ）－α－（Ｎ’－｛２－［（メチル）（エチル）ホスホリル］エチル｝カルバモイル）－４－ヒドロキシベンジル］カルバモイルメトキシ｝－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；
１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－｛Ｎ－［（Ｒ）－α－（Ｎ’－｛２－［（メチル）（ヒドロキシ）ホスホリル］エチル｝カルバモイル）－４－ヒドロキシベンジル］カルバモイルメトキシ｝－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；
１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［（Ｒ）－Ｎ’－（２－メチルスルフィニル－１－カルボキシエチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；
１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メトキシ－８－［Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（２－スルホエチル）カルバモイル］－４－ヒドロキシベンジル｝カルバモイルメトキシ］－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；
１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－メチルチオエチル）カルバモイル］－４－ヒドロキシベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，２，５－ベンゾチアジアゼピン；
１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ－（（Ｓ）－１－カルボキシ－２－（Ｒ）－ヒドロキシプロピル）カル

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

ピン；
１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ－（２－（Ｓ）－３－（Ｒ）－４－（Ｒ）－５－（Ｒ）－２，３，４，５，６－ペンタヒドロキシヘキシル）カルバモイル］－４－ヒドロキシベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，２，５－ベンゾチアジアゼピン；および
１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ－（２－（Ｓ）－３－（Ｒ）－４－（Ｒ）－５－（Ｒ）－２，３，４，５，６－ペンタヒドロキシヘキシル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，２，５－ベンゾチアジアゼピン
の内の一つ；
またはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和化合物、このような塩の溶媒和化合物、またはプロドラッグが含まれる。

【００４９】

本発明の更にもう一つの側面により、組合せ処置であって、このような治療的処置を必要としているヒトなどの温血動物への、有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和化合物、このような塩の溶媒和化合物、またはプロドラッグの、場合により、薬学的に許容しうる希釈剤または担体と一緒の投与と、次の、
ＣＥＴＰ（コレステロールエステル輸送タンパク質）阻害剤、例えば、本明細書中に援用されるＷＯ００／３８７２５号の７頁２２行～１０頁１７行に言及され且つ記載されたもの；
コレステロール吸収アンタゴニスト、例えば、ＳＣＨ５８２３５などのアゼチジノン、および本明細書中に援用されるＵＳ５，７６７，１１５号に記載されたもの；
ＭＴＰ（ミクロソーム転移タンパク質）阻害剤、例えば、本明細書中に援用される Science, 282, 751-54, 1998 に記載されたもの；
ニコチン酸誘導体であって、徐放性および組合せ製品、例えば、ニコチン酸（ナイアシン）、アシピモクス（acipimox）およびニセリトロールを含めたもの；
フィトステロール化合物、例えば、スタノール（stanols）；
プロブコール；
抗肥満化合物、例えば、オルリスタト（orlistat）（ＥＰ１２９，７４８号）およびシブトラミン（sibutramine）（ＧＢ２，１８４，１２２号およびＵＳ４，９２９，６２９号）；
抗高血圧性化合物、例えば、アンギオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）阻害剤、アンギオテンシンII受容体アンタゴニスト、アドレナリン作動性遮断薬（andrenergic blocker）、αアドレナリン作動性遮断薬、βアドレナリン作動性遮断薬、混合α／βアドレナリン作動性遮断薬、アドレナリン作動性刺激薬、カルシウムチャンネル遮断薬、ＡＴ－１遮断薬、食塩排泄薬、利尿薬または血管拡張薬；
ＣＢ１アンタゴニストまたは逆アゴニスト、例えば、ＷＯ０１／７０７００号およびＥＰ６５６３５号に記載のようなもの；
メラニン凝集性ホルモン（ＭＣＨ）アンタゴニスト；
ＰＤＫ阻害剤；または
核内受容体のモジュレーター、例えば、ＬＸＲ、ＦＸＲ、ＲＸＲおよびＲＯＲα
より選択される一つまたはそれを超える薬剤、またはそれらの薬学的に許容しうる塩、溶媒和化合物、このような塩の溶媒和化合物、またはプロドラッグの、場合により、薬学的に許容しうる希釈剤または担体と一緒の、同時の、逐次的または別個の投与を含む組合せ処置を提供する。

【００５０】

式Ｉの化合物との組合せで用いることができる、活性代謝産物を含めた具体的なＡＣＥ阻害剤またはそれらの薬学的に許容しうる塩、溶媒和化合物、このような塩の溶媒和化合物、またはプロドラッグには、次の化合物が含まれるが、これに制限されるわけではない

。アラセプリル（alacepril）、アラトリオプリル（alatriopril）、アルチオプリル（altiopril）カルシウム、アンコベニン（ancovenin）、ベナゼプリル（benazepril）、塩酸ベナゼプリル、ベナゼプリラート（benazeprilat）、ベンゾイルカプトプリル、カプトプリル、カプトプリルシステイン、カプトプリルグルタチオン、セラナプリル（ceranapril）、セラノプリル（ceranopril）、セロナプリル（ceronapril）、シラザプリル（cilazapril）、シラザプリラート（cilazaprilat）、デラプリル（delapril）、二酸デラプリル、エナラプリル、エナラプリラート、エナプリル（enapril）、エピカプトプリル（epicaptopril）、フォロキシミチン（foroxymithine）、フォスフェノプリル（fosfenopril）、フォセノプリル（fosenopril）、フォセノプリルナトリウム、フォシノプリル（fosinopril）、フォシノプリルナトリウム、フォシノプリラート（fosinoprilat）、フォシノプリル酸（fosinoprilic acid）、グリコプリル（glycopril）、ヘモルフィン－４（hemorphin-4）、イドラプリル（idrapril）、イミダプリル（imidapril）、インドラプリル（indolapril）、インドラプリラート（indolaprilat）、リベンザプリル（libenzapril）、リジノプリル、リシウミンＡ（lyciumin A）、リシウミンＢ、ミキサンプリル（mixanpril）、メキシプリル（moexipril）、メキシプリラート（moexiprilat）、モベルチプリル（moveltipril）、ムラセインＡ（muracein A）、ムラセインＢ、ムラセインＣ、ペントプリル（pentopril）、ペリンドプリル（perindopril）、ペリンドプリラート（perindoprilat）、ピバロプリル（pivalopril）、ピボプリル（pivopril）、キナプリル（quinapril）、塩酸キナプリル、キナプリラート（quinaprilat）、ラミプリル（ramipril）、ラミプリラート（ramiprilat）、スピラプリル（spirapril）、塩酸スピラプリル、スピラプリラート（spiraprilat）、スピロプリル（spiropril）、塩酸スピロプリル、テモカプリル（temocapril）、塩酸テモカプリル、テプロチド、トランドラプリル（trandolapril）、トランドラプリラート（trandolaprilat）、ウチバプリル（utibapril）、ザビシプリル（zabicipril）、ザビシプリラート（zabiciprilat）、ゾフェノプリル（zofenopril）およびゾフェノプリラート（zofenoprilat）。本発明で用いるのに好ましいＡＣＥ阻害剤は、ラミプリル、ラミプリラート、リジノプリル、エナラプリルおよびエナラプリラートである。本発明で用いるのにより好ましいＡＣＥ阻害剤は、ラミプリルおよびラミプリラートである。

【００５１】

式Ｉの化合物との組合せで用いるのに好ましいアンギオテンシンIIアンタゴニスト、それらの薬学的に許容しうる塩、溶媒和化合物、このような塩の溶媒和化合物、またはプロドラッグには、次の化合物が含まれるが、これに制限されるわけではない。カンデサルタン（candesartan）、カンデサルタンシレキセチル（candesartan cilexetil）、ロサルタン（losartan）、バルサルタン（valsartan）、イルベサルタン（irbesartan）、タソサルタン（tasosartan）、テルミサルタン（ telmisartan）およびエプロサルタン（eprosartan）。本発明で用いるのに特に好ましいアンギオテンシンIIアンタゴニストまたはそれらの薬学的に許容しうる誘導体は、カンデサルタンおよびカンデサルタンシレキセチルである。

【００５２】

したがって、本発明の更に別の特徴において、２型糖尿病およびその関連合併症の処置を必要としているヒトなどの温血動物における２型糖尿病およびその関連合併症の処置方法であって、この動物に、有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和化合物、このような塩の溶媒和化合物、またはプロドラッグを、この組合せの項に記載の他の化合物の一つまたはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和化合物、このような塩の溶媒和化合物、またはプロドラッグの有効量と同時の、逐次的または別個の投与で投与することを含む方法を提供する。

【００５３】

したがって、本発明の更に別の特徴において、高脂質血症状態の処置を必要としているヒトなどの温血動物における高脂質血症状態を処置する方法であって、この動物に、有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和化合物、このような塩の溶媒

和化合物、またはプロドラッグを、この組合せの項に記載の他の化合物の一つまたはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和化合物、このような塩の溶媒和化合物、またはプロドラッグの有効量と同時の、逐次的または別個の投与で投与することを含む方法を提供する。

【００５４】

本発明のもう一つの側面により、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和化合物、このような塩の溶媒和化合物、またはプロドラッグと、この組合せの項に記載の他の化合物の一つまたはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和化合物、このような塩の溶媒和化合物、またはプロドラッグを、薬学的に許容しうる希釈剤または担体と一緒に含む医薬組成物を提供する。

【００５５】

本発明のもう一つの側面により、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和化合物、このような塩の溶媒和化合物、またはプロドラッグと、この組合せの項に記載の他の化合物の一つまたはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和化合物、このような塩の溶媒和化合物、またはプロドラッグを含むキットを提供する。

【００５６】

本発明のもう一つの側面により、キットであって、

（ａ）第一単位剤形（ｆｉｒｓｔ　ｕｎｉｔｅ　ｄｏｓａｇｅ　ｆｏｒｍ）中の、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和化合物、このような塩の溶媒和化合物、またはプロドラッグ；

（ｂ）第二単位剤形（ｓｅｃｏｎｄ　ｕｎｉｔ　ｄｏｓａｇｅ　ｆｏｒｍ）中の、この組合せの項に記載の他の化合物の一つまたはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和化合物、このような塩の溶媒和化合物、またはプロドラッグ；および

（ｃ）この第一および第二剤形を含有するための容器手段

を含むキットを提供する。

【００５７】

本発明のもう一つの側面により、キットであって、

（ａ）第一単位剤形中の薬学的に許容しうる希釈剤または担体と一緒の、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和化合物、このような塩の溶媒和化合物、またはプロドラッグ；

（ｂ）第二単位剤形中の、この組合せの項に記載の他の化合物の一つまたはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和化合物、このような塩の溶媒和化合物、またはプロドラッグ；および

（ｃ）この第一および第二剤形を含有するための容器手段

を含むキットを提供する。

【００５８】

本発明の別の特徴により、ヒトなどの温血動物の代謝性症候群または２型糖尿病およびその関連合併症の処置で用いるための薬剤の製造における、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和化合物、このような塩の溶媒和化合物、またはプロドラッグと、この組合せの項に記載の他の化合物の一つまたはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和化合物、このような塩の溶媒和化合物、またはプロドラッグの使用を提供する。

【００５９】

本発明の別の特徴により、ヒトなどの温血動物の高脂質血症状態の処置で用いるための薬剤の製造における、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和化合物、このような塩の溶媒和化合物、またはプロドラッグと、この組合せの項に記載の他の化合物の一つまたはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和化合物、このような塩の溶媒和化合物、またはプロドラッグの使用を提供する。

【００６０】

本発明のもう一つの側面により、組合せ処置であって、このような治療的処置を必要としているヒトなどの温血動物への、有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和化合物、このような塩の溶媒和化合物、またはプロドラッグの、場合により、

薬学的に許容しうる希釈剤または担体と一緒の投与と、この組合せの項に記載の他の化合物の一つまたはその薬学的に許容しうる塩、溶媒和化合物、このような塩の溶媒和化合物、またはプロドラッグの有効量の、場合により、薬学的に許容しうる希釈剤または担体と一緒の同時の、逐次的または別個の投与とを含む組合せ処置を提供する。

【００６１】

実施例

^{1}Ｈ　ＮＭＲおよび^{13}Ｃ　ＮＭＲ測定は、Varian Mercury ３００またはVarian ＵＮＩＴＹ分光計に、４００、５００または６００分光計を加えたもので、それぞれ、３００、４００、５００および６００ＭＨｚの^{1}Ｈ周波数で、およびそれぞれ、７５、１００、１２５および１５０ＭＨｚの^{13}Ｃ周波数で操作して行った。測定は、デルタ目盛り（δ）で行った。

【００６２】

特に断らない限り、化学シフトは、内部標準としての溶媒についてｐｐｍで与えられている。

略語

ＤＭＳＯ	ジメチルスルホキシド
ＥｔＯＡｃ	酢酸エチル
ＤＭＦ	Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＴＨＦ	テトラヒドロフラン
ＭｅＣＮ	アセトニトリル
ＭｅＯＨ	メタノール
ＴＦＡ	トリフルオロ酢酸
NH_4OAc	酢酸アンモニウム
ｔ	三重線
ｓ	一重線
ｄ	二重線
ｑ	四重線
ｍ	多重線
ｂｓ	幅広一重線

実施例１

２－｛［２－（４－クロロフェニル）エチル］チオ｝－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸

（ｉ）［２－（４－クロロフェニル）エチル］エタンチオエート

１－（２－クロロエチル）－４－クロロベンゼン（０．７００ｇ，４．００ｍｍｏｌ）、チオ酢酸（０．３２０ｇ，４．２０ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０，４２５ｇ，４．２０ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（８ｍｌ）中に溶解させた。その溶液を、１５０℃においてマイクロ波で９００秒間加温した。その混合物を、精製することなく、次の工程で用いた。

【００６３】

（ii）２－｛［２－（４－クロロフェニル）エチル］チオ｝－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸

反応容器をアルゴンでフラッシした。上の反応工程からの混合物の０．８ｍｌ（０．４００ｍｍｏｌ）部分に、ＭｅＯＨ（０．２ｍｌ）中のナトリウムメタンチオラート（５６．５ｍｇ，０．８００ｍｍｏｌ）を撹拌しながら加えた。１時間後、アセトニトリル（０．８００ｍｌ）中の２－クロロ－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸メチル（０．２００ｇ，０．４８４ｍｍｏｌ，実施例２に記載のように製造される）を加えた。その混合物をアルゴン雰囲気下で１６時間撹拌後、真空下において３５℃で遠心分離した。２ｍｌの０．５Ｍ　ＬｉＯＨ溶液（７：１のＴＨＦ／水）を加え、混合物を激しく２０時間撹拌した。１２Ｍ　ＨＣｌ（１００μｌ）で酸性化後、撹拌を更に１時間続けた。粗製生成物を、Teflon^{TM}フィルターを

介して濾過し、そして分離用ＨＰＬＣ（０．２％ＴＦＡ／ＭｅＣＮ，勾配）を用いて更に精製した。プールされた画分を真空下で遠心分離して、１８ｍｇの所望の生成物（収率７％）を生じた。

【００６４】

【化６】

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2.75-2.95 (m, 5H), 3.06 (t, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.16 (dd, 1H), 3.45 (dd, 1H), 4.14 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.11-7.27 (m, 8H).

【００６５】

（iii）（－）－２－｛［２－（４－クロロフェニル）エチル］チオ｝－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］－フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸

２－｛［２－（４－クロロフェニル）エチル］チオ｝－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）－オキシ］フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸の（－）－鏡像異性体を、キラルクロマトグラフィーによってラセミ体から分離した。Chiralpak ＡＤ ＪＦ００３（２５０ｘ２０ｍｍ内径）カラムを用い、移動相として１００／０．１％のエタノール／ギ酸を用いた。ラセミ体（２ｇ）を、エタノール（２０ｍｇ／ｍｌ）中に溶解させ、カラム上に注入した。最初に溶離するピークを集め、ＵＶ検出した。生成物（０．９ｇ）を、鏡像異性体純度＝９９．２％で得た。旋光度は、その鏡像異性体をエタノール中に溶解させて０．５ｇ／１００ｍｌの濃度を生じることにより、$[\alpha]^{20}_{D}=-29°$であることが判明した。旋光度は、２０℃においてナトリウム線を５８９ｎｍで用いて測定した。

【００６６】

【化７】

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.18-7.25 (6H, m), 7.15 (2H, d), 7.13 (2H, d), 4.16 (2H, t), 3.45 (1H, t), 3.14 (3H, s), 3.11 (1H, m), 3.04 (2H, t), 2.77-2.90 (5H m).

【００６７】

実施例２

２－｛［２－（４－ヒドロキシフェニル）エチル］チオ｝－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸

（ｉ）２－クロロ－３－［４－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］プロパン酸メチル

２－（４－アミノフェニル）エタノール（１１ｇ，８１ｍｍｏｌ）および３２ｍｌの濃ＨＣｌを、アセトン中に溶解させ、０℃に冷却した。２０ｍｌの水中の亜硝酸ナトリウム（５．６ｇ，８１ｍｍｏｌ）を滴加した。温度を０℃下で保持した。１時間後、アクリル酸メチル（７０ｇ，８０８ｍｍｏｌ）およびＣｕＩ（１．６ｇ，８ｍｍｏｌ）を加えた（＜０℃）。反応混合物を室温で一晩撹拌した。

【００６８】

溶媒を蒸発させ、水を加えた。水相をＥｔＯＡｃで３回抽出し、有機相をプールし、水で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、減圧下で蒸発させた。粗製生成物を、フラッシュクロマトグラフィーにより、ＥｔＯＡｃおよびヘプタンの６５：３５混合物を溶離剤として用いて精製した。分離用ＨＰＬＣ（溶離剤として、CH_3CN／５％CH_3CNの勾配－０．１Ｍ NH_4OAc含有する水相を用いる）による更なる精製は、９．７ｇの生成物（収率４９％）を油状物として生じた。

【００６９】

【化８】

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): 2.84 (t, 3H), 3.15 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.84 (t, 3H), 4.43 (t, 1H), 7.17 (d, 4H)

【００７０】

（ii）３－（４－｛２－［４－（ベンジルオキシ）フェノキシ］エチル｝フェニル）－２－クロロプロパン酸メチル

トリフェニルホスフィン（２．４ｇ，９ｍｍｏｌ）を、２０ｍｌのトルエン中の窒素雰囲気下の２－クロロ－３－［４－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］プロパン酸メチル（２．１ｇ，８．５ｍｍｏｌ）および４－（ベンジルオキシ）フェノール（１．７ｇ，８ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。その溶液を５５℃に加温し、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（１．８ｇ，９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５５℃で一晩撹拌した。

【００７１】

混合物を冷却させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗製生成物を、フラッシュクロマトグラフィーにより、ヘプタンおよびＥｔＯＡｃの８０：２０混合物を溶離剤として用いて精製して、２．２８ｇの所望の生成物（収率６１％）を無色結晶として生じた。

【００７２】

【化９】

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): 3.05 (t, 2H), 3.16 (dd, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.12 (t, 2H), 4.45 (t, 1H), 5.01 (s, 2H), 6.82 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 7.13-7.27 (m, 4H), 7.29- 7.47 (m, 5H).

【００７３】

（iii）２－クロロ－３－｛４－［２－（４－ヒドロキシフェノキシ）エチル］フェニル｝プロパン酸メチル

３－（４－｛２－［４－（ベンジルオキシ）フェノキシ］エチル｝フェニル）－２－クロロプロパン酸メチル（１．０ｇ，２．４ｍｍｏｌ）およびジメチルスルフィド（０．９ｇ，１４ｍｍｏｌ）を、６０ｍｌのCH_2Cl_2中に溶解させた。三フッ化ホウ素エーテラート（２．０ｇ，１４ｍｍｏｌ）を、その撹拌された溶液に滴加した。反応混合物を室温で２日間撹拌した。もう１当量（０．４ｇ，２．８７ｍｍｏｌ）の三フッ化ホウ素エーテラートを加え、撹拌を一晩続けた。水を加えた。相を分離し、水性相をCH_2Cl_2で２回抽出した。有機相をプールし、洗浄し（水、ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で蒸発させた。分離用ＨＰＬＣによる、CH_3CN／５％CH_3CNの勾配－０．１ＭNH_4OAc含有する水相を用いた更なる精製は、０．５５ｇの所望の生成物（収率５２％）を油状物として生じた。

【００７４】

【化１０】

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): 3.04 (t, 2H), 3.16 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 4.40 (t, 1H), 6.75 (m, 4H), 7.12-7.29 (m, 4H).

【００７５】

（iv）２－クロロ－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸メチル

２－クロロ－３－｛４－［２－（４－ヒドロキシフェノキシ）エチル］フェニル｝プロパン酸メチル（３３４ｍｇ，１．０ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（３０３ｍｇ，３．０ｍｍｏｌ）を、２０ｍｌのジクロロメタン中に溶解させ、窒素雰囲気下で－２０℃に冷却した。メタンスルホニルクロリド（１１４ｍｇ，１．０ｍｍｏｌ）を滴加した。その

混合物を室温に達しさせた。２時間後、ジクロロメタンを加え、混合物を洗浄し（水、ブライン）、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で蒸発させて、３９４ｍｇの純粋な生成物（収率９６％）を生じた。

【００７６】

【化１１】

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): 3.02-3.11 (m,5H), 3.15 (dd, 1H), 3.35 (dd,1H), 3.74 (s, 3H), 4.14 (t, 2H), 4.44 (t, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.88 (d, 2H), 7.14-7.25 (m, 6H).

【００７７】

（ｖ）２－（｛２－［４－（ベンジルオキシ）フェニル］エチル｝チオ）－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸メチル

２－［４－（ベンジルオキシ）フェニル］エタンチオール（３３４ｍｇ，１．４ｍｍｏｌ）、２－クロロ－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸メチル（３９４ｍｇ，０．９５ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（１８９ｍｇ，１．４ｍｍｏｌ）を、１４ｍｌの乾燥ＤＭＦ中に溶解させ、窒素雰囲気下において室温で一晩撹拌した。

【００７８】

溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をトルエン中に溶解させた。有機相を洗浄し（水、ブライン）、乾燥させ（$MgSO_4$）、蒸発させた。分離用ＨＰＬＣによる、CH_3CN／５％CH_3CNの勾配－０．１Ｍ　NH_4OAc含有する水相を用いた更なる精製は、４７７ｍｇの所望の生成物（収率７５％）を生じた。

【００７９】

【化１２】

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): 2.76-2.89 (m, 4H), 2.95 (dd, 1H), 3.09 (m,5H), 3.20 (dd, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.15 (t, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.91 (m, 4H), 7.07-7.24 (m, 8H), 7.31-7.48 (m, 5H).

【００８０】

（vi）２－｛［２－（４－ヒドロキシフェニル）エチル］チオ｝－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸メチル

２－（｛２－［４－（ベンジルオキシ）フェニル］エチル｝チオ）－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸メチル（４７７ｍｇ，０．８ｍｍｏｌ）および１５ｍｌのジクロロメタンの溶液に、ジメチルスルフィド（２３９ｍｇ，３．８ｍｏｌ）および三フッ化ホウ素エーテラート（５４５ｍｇ，３．８ｍｍｏｌ）を加えた。１８時間撹拌後、その反応に水を加えた。相を分離し、水性相をジクロロメタンで２回抽出した。有機相をプールし、乾燥させ（$MgSO_4$）、減圧下で蒸発させた。２７４ｍｇの所望の生成物（収率６７％）を油状物として得た。

【００８１】

【化１３】

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): 2.70-2.85 (m, 4H), 2.91 (dd, 1H), 3.05 (t, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.17 (dd, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.13 (t, 2H), 6.72 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.10-7.22 (m, 6H)

【００８２】

（vii）２－｛［２－（４－ヒドロキシフェニル）エチル］チオ｝－３－［４－（２－

｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］－フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸
２－｛［２－（４－ヒドロキシフェニル）エチル］チオ｝－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］フェノキシ｝－エチル）フェニル］プロパン酸メチル（１０５ｍｇ，０．２ｍｍｏｌ）を、６．５ｍｌのＴＨＦおよび水の７：１混合物中に溶解させ、氷浴上で冷却した。水酸化リチウム（９．４ｍｇ，０．４ｍｍｏｌ）を加えた。室温で２４時間撹拌後、その反応混合物に水を加えた。ＴＨＦを減圧下で蒸発させ、残留物を１Ｍ塩酸で酸性にした。水相をＥｔＯＡｃ（ｘ３）で抽出し、有機相をプールし、洗浄し（水、ブライン）、乾燥させ（$MgSO_4$）、蒸発させた。粗製生成物を、分離用ＨＰＬＣ（溶離剤：CH_3CN／５％CH_3CN－０．１Ｍ　NH_4OAcを含有する水相）を用いて精製して、７４ｍｇの所望の生成物（収率９７％）を油状物として生じた。

【００８３】
【化１４】

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): 2.68-2.95 (m, 5H), 3.05 (t, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.17 (dd, 1H), 3.47 (m, 1H), 4.12 (t, 2H), 6.70 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 6.97 (d , 2H), 7.12-7.21 (m, 6H).

^{13}CNMR (100MHz, $CDCl_3$): 33.8, 35.1, 35.5, 37.2, 37.3, 48.1, 69.3, 115.6, 115.8, 123.3, 129.3, 129.4, 129.9, 132.3, 136.2, 136.9, 142.8, 154.4, 158.0, 177.2.

【００８４】
（viii）（－）－２－｛［２－（４－ヒドロキシフェニル）エチル］チオ｝－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸
２－｛［２－（４－ヒドロキシフェニル）エチル］チオ｝－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）－オキシ］フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸のラセミ体を、キラルクロマトグラフィーを用いてその鏡像異性体に分離した。Chiralpak ＡＤ　ＪＤＢ０１＋ＡＳ００３（３３６ｘ１００ｍｍ内径）と、移動相として１００／０．０１％のエタノール／ギ酸を用いた。ラセミ体（９ｇ）をエタノール中に溶解させ、カラム上に注入した。最初に溶離するピークを集め、ＵＶ検出した。生成物（４．１ｇ）を、＞９９％の鏡像異性体純度で得た。旋光度は、その鏡像異性体をメタノール中に溶解させて０．６４ｇ／１００ｍｌの濃度を生じることにより、$[\alpha]^{20}_D$＝－３３°であることが判明した。旋光度は、２０℃においてナトリウム線を５８９ｎｍで用いて測定した。

【００８５】
【化１５】

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.17-7.22 (6H, m), 6.99 (2H, d), 6.94 (2H, d), 6.69 (2H, d), 4.17 (2H, t), 3.46 (1H, t), 3.16 (3H, s), 3.13 (1H, dd), 3.05 (2H, t), 2.69-2.88 (5H, m).

【００８６】
実施例３
２－｛［２－（４－フルオロフェニル）エチル］チオ｝－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］フェノキシ｝－エチル）フェニル］プロパン酸
（ｉ）［２－（４－フルオロフェニル）エチル］エタンチオエート
ＤＭＦ（６０ｍｌ）およびチオ酢酸（２．１ｇ，２８ｍｍｏｌ）の氷浴中で冷却された溶液に、炭酸セシウム（９．１ｇ，２８ｍｍｏｌ）を加えた。その反応混合物は、直ちに橙色に変わった。１－（２－クロロエチル）－４－フルオロベンゼン（４ｇ，２５ｍｍｏ

ｌ）を加え、氷浴を除去し、反応を一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をＥｔＯＡｃ中に溶解させた。有機相を洗浄し（水）、乾燥させ（$NaSO_4$）、減圧下で蒸発させて、５ｇ（９９％）の所望の生成物を油状物として生じた。

【００８７】

【化１６】

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): 2.33 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 3.09 (t, 2H), 6.98 (t, 2H), 7.17 (m, 2H).

^{13}CNMR (100MHz, $CDCl_3$): 30.8, 30.9, 35.3, 115.4, 115.6, 130.2, 130.3, 135.9, 160.7, 195.8.

【００８８】

（ii）２－｛［２－（４－フルオロフェニル）エチル］チオ｝－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］フェノキシ｝－エチル）フェニル］プロパン酸メチル

［２－（４－フルオロフェニル）エチル］エタンチオエート（９６ｍｇ，０．４８ｍｍｏｌ）を、１ｍｌのメタノール中に窒素雰囲気下で溶解させた。このスラリーに、ナトリウムメタンチオラート（３３．９ｍｇ，０．４８ｍｍｏｌ）を加えた。３０分間撹拌後、２ｍｌのCH_3CN中に溶解した２－クロロ－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）－オキシ］フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸メチル（２００ｍｇ，０．４８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を一晩撹拌した。

【００８９】

溶媒を蒸発させ、残留物をＥｔＯＡｃ中に溶解させた。有機相を洗浄し（水）、乾燥させ（$MgSO_4$）、減圧下で蒸発させた。分離用ＨＰＬＣ（CH_3CN／５％CH_3CNの勾配－０．１Ｍ　NH_4OAcを含有する水相を用いる）による更なる精製は、８２ｍｇの所望の生成物（収率３２％）を生じた。

【００９０】

【化１７】

^{1}HNMR (500MHz, $CDCl_3$): 2.82-3.00 (m, 5H), 3.10 (t, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.22 (dd, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.18 (t, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.0 (t, 2H), 7.15 (m, 4H), 7.23 (m, 4H).

【００９１】

（iii）２－｛［２－（４－フルオロフェニル）エチル］チオ｝－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］－フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸

２－｛［２－（４－フルオロフェニル）エチル］チオ｝－３－［４－（２－｛４－［（メチルスルホニル）オキシ］－フェノキシ｝エチル）フェニル］プロパン酸メチル（７７ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）を、２．５ｍｌのＴＨＦおよび水の４：１混合物中に溶解させ、氷浴上で冷却した。水酸化リチウム（６．９ｍｇ，０．２９ｍｍｏｌ）を加えた。室温で２日間撹拌後、水を加えた。ＴＨＦを減圧下で蒸発させた。水性相を１Ｍ　ＨＣｌで酸性にし、ＥｔＯＡｃで３回抽出した。有機相をプールし、洗浄し（水、ブライン）、乾燥させ（$MgSO_4$）、蒸発させた。粗製生成物を、分離用ＨＰＬＣ（溶離剤：CH_3CN／５％CH_3CN－０．１Ｍ　NH_4Oacを含有する水相）を用いて精製した。２４ｍｇの所望の生成物（収率３０％）を油状物として得た。

【００９２】

【化１８】

^{1}HNMR (500MHz, CDCl3): 2.82-3.00 (m, 5H), 3.10 (t, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.21 (dd, 1H), 3.52 (m, 1H), 4.18 (t, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.99 (t, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.16-7.26 (m, 6H).

【００９３】

生物学的活性

製剤

化合物をＤＭＳＯ中に溶解させて、１６ｍＭ原液を得た。検定前に、原液をＤＭＳＯおよび培地中で更に希釈した。

【００９４】

一般的な化学薬品および試薬

ルシフェラーゼ検定試薬は、Packard, USA より購入した。制限酵素は、Boehringer 製で、Vent ポリメラーゼは、New England Biolabs 製であった。

【００９５】

細胞系（ＣＥＬＬ　ＬＩＮＥＳ）および細胞培養条件

Ｕ２－ＯＳ（骨原性肉腫、ヒト）は、ＡＴＣＣ，ＵＳＡより購入した。細胞は、継代数６よりバッチで増殖させ、再凍結させた。細胞は、２５ｍＭグルコース、２ｍＭグルタミンまたは４ｍＭ　Ｌ－アラニル－Ｌ－グルタミン、１０％ウシ胎児血清を含むダルベッコの修飾イーグル培地（ＤＭＥＭ）中において５％CO_2で培養した。カルシウムまたはマグネシウムの添加を伴わないリン酸緩衝化生理食塩水（ＰＢＳ）を用いた。細胞培養試薬は全て、Gibco (USA) 製であり、９６ウェル細胞培養プレートは、Wallach より購入した。

【００９６】

異種発現用のプラスミドコンストラクト

標準的な組換えＤＮＡ技術を、Ausubel (7) によって記載のように実施した。ルシフェラーゼレポーターベクターｐＧＬ５ＵＡＳ（クローンは、ＧＡＬ４　ＤＮＡ結合配列５’－ＣＧＡＣＧＧＡＧＴＡＣＴＧＴＣＣＴＣＣＧＡＧＣＴ－３’の５コピーから成る）を、ｐＧＬ３－Promoter（Promega）のＳａｃＩ／ＸｈｏＩ部位中にクローン化した。これらＵＡＳ部位を有するＳａｃＩ／ＸｈｏＩフラグメントを、アニーリングされた重複オリゴヌクレオチドを用いて構築した。

【００９７】

用いられる発現ベクターは、ｐＳＧ５（Stratagene）に基づいている。ベクターは全て、ＧＡＬ４（データベース受託番号Ｐ０４３８６のアミノ酸１～１４５位をコードしている）のＤＮＡ結合ドメインをコードしているＥｃｏＲＩ／ＮｈｅＩフラグメントの後に、ポリオーマウイルスのＴ抗原からの核局在化配列をコードしているフラグメントへのインフレーム融合を含有する。この核局在化配列を、アニーリングされた重複オリゴヌクレオチドを用いて構築して、ＮｈｅＩ／ＫｐｎＩ付着末端（５’－ＣＴＡＧＣＧＣＴＣＣＴＡＧＡＡＧＡＡＡＣＧＣＡＡＧＧＴＴＧＧＴＡＣ－３’）を生じた。ヒトおよびマウスＰＰＡＲα、およびヒトおよびマウスＰＰＡＲγからのリガンド結合ドメインを、ＫｐｎＩ／ＢａｍＨＩフラグメントとしてＰＣＲ増幅させ、そしてＧＡＬ４　ＤＮＡ結合ドメインおよび核局在化配列へのインフレームでクローン化した。用いられた全てのプラスミドコンストラクトの配列は、配列決定することによって確認した。

【００９８】

次の発現ベクターを、一過性トランスフェクションに用いた。

【００９９】

【表１】

ベクター	コードされた ＰＰＡＲサブタイプ	配列対照基準[1]
ｐＳＧＧＡＬｈＰＰａ	ヒトＰＰＡＲα	Ｓ７４３４９，ｎｔ６２５－１５３０
ｐＳＧＧＡＬｍＰＰａ	ネズミＰＰＡＲα	Ｘ５７６３８，ｎｔ６６８－１５７３
ｐＳＧＧＡＬｈＰＰｇ	ヒトＰＰＡＲγ	Ｕ６３４１５，ｎｔ６１３－１５１８
ｐＳＧＧＡＬｍＰＰｇ	ネズミＰＰＡＲγ	Ｕ０９１３８，ｎｔ６５２－１５７７

[1] リガンド結合ドメインを発現するのに用いられたデータベース入力のヌクレオチド位置を意味する。

【０１００】
一過性トランスフェクション
継代数６（ｐａｓｓａｇｅ　ｎｕｍｂｅｒ　ｓｉｘ）よりの凍結した細胞原を融解させ、継代数８まで増殖させた後、トランスフェクションした。密集した細胞をトリプシン処理し、洗浄し、２７０ｘｇで２分間の遠心分離によってペレットにした。その細胞ペレットを冷ＰＢＳ中に再懸濁させて、約１８ｘ１０^{6}個／ｍｌの細胞濃度にした。ＤＮＡの添加後、細胞懸濁液を氷上で約５分間インキュベートした後、０．５ｍｌのバッチ中、Bior ad's Gene Pulser^{TM}において２３０Ｖ、９６０μＦでエレクトロポレーションを行った。全５０μｇのＤＮＡを、２．５μｇの発現ベクター、２５μｇのレポーターベクターおよび２２．５μｇの非特異的ＤＮＡ（ｐＢｌｕｅｓｃｒｉｐｔ，Stratagene）を含めた各０．５ｍｌの細胞バッチに加えた。
【０１０１】
エレクトロポレーション後、細胞を、フェノールレッド不含のＤＭＥＭ中で３２０’０００個／ｍｌの細胞濃度に希釈し、そして約２５’０００個／ウェルの細胞を９６ウェルプレート中に播種した。細胞を回復させるために、播種されたプレートを３７℃で３～４時間インキュベート後、試験化合物を加えた。ＰＰＡＲαの検定では、樹脂－木炭ストリッピング済みウシ胎児血清（ＦＣＳ）を細胞培地に補足して、ＦＣＳの脂肪酸成分によるバックグラウンド活性化を免れるようにした。この樹脂－木炭ストリッピング済みＦＣＳは、次のように生じた。５００ｍｌの熱失活ＦＣＳについて、１０ｇの木炭および２５ｇの Bio-Rad Analytical Grade Anion Exchange Resin ２００～４００メッシュを加え、その溶液を、マグネチックスターラー上において室温で一晩保持した。翌日、ＦＣＳを遠心分離し、ストリッピング手順を４～６時間繰り返した。２回目の処理後、ＦＣＳを遠心分離し、そして木炭および樹脂の残りを除去するために濾過滅菌した。
【０１０２】
検定法（ＡＳＳＡＹ　ＰＲＯＣＥＤＵＲＥ）
ＤＭＳＯ中の化合物原液（ｓｔｏｃｋ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ　ｏｆ　ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ）を、マスタープレート中において適当な濃度範囲に希釈した。マスタープレートから、化合物を培地中に希釈して、最終用量のための試験化合物溶液を得た。
【０１０３】
細胞培地の量を各々のウェル中に７５μｌに調整後、５０μｌの試験化合物溶液を加えた。一過性トランスフェクションされた細胞を、化合物に約２４時間暴露後、ルシフェラーゼ検出検定を行った。ルシフェラーゼ検定には、１００μｌの検定試薬を手動で各々のウェルに加え、そして細胞を溶解させるために、プレートを約２０分間放置した。溶解後、ルシフェラーゼ活性を、１４２０ Multiwell カウンター、Victor、Wallach 製で測定した。
【０１０４】
対照標準化合物
ＴＺＤピオグリタゾン（pioglitazone）を、ヒトおよびネズミ双方のＰＰＡＲγの活性

についての対照標準物質として用いた。５，８，１１，１４－エイコサテトラエン酸（Eicosatetrayonic acid）（ＥＴＹＡ）を、ヒトＰＰＡＲαの対照標準物質として用いた。

【０１０５】

計算および分析

EC_{50}値の計算のために、濃度－作用曲線を決定した。用いられた値は、２回または３回の独立した測定の平均に由来し（バックグラウンド平均値の差し引き後）、対照標準化合物によって得られた最大活性化の百分率として表した。値を、試験化合物濃度の対数に対してプロットした。EC_{50}値は、データポイント間の直線挿入と、対照標準化合物によって得られた最大活性化の５０％に達するのに必要な濃度を計算することにより算出した。

【０１０６】

式Ｉの化合物は、ＰＰＡＲαについて５μｍｏｌ／ｌ未満のEC_{50}を有し、具体的な化合物は、１．０μｍｏｌ／ｌ未満のEC_{50}を有する。更に、具体的な化合物において、EC_{50}（ＰＰＡＲγ）：EC_{50}（ＰＰＡＲα）の比率は、２５：１より大である。この比率は、これら化合物の薬理学的活性およびそれらの治療的プロフィールに関して重要であると考えられる。

【０１０７】

更に、本発明の化合物は、改善されたＤＭＰＫ（薬物代謝動態（Drug Metabolism and Pharmacokinetic））特性を示し、例えば、それらは、改善された in vitro 代謝安定性を示す。これら化合物は、有望な毒物学的プロフィールも有する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI	
A61P	***3/04***	***(2006.01)***	A61P	3/04
A61P	***3/06***	***(2006.01)***	A61P	3/06
A61P	***9/10***	***(2006.01)***	A61P	9/10
A61P	***9/12***	***(2006.01)***	A61P	9/12
C07C	***309/66***	***(2006.01)***	C07C	309/66
C07C	***319/20***	***(2006.01)***	C07C	319/20

(72)発明者 アルスターマーク・リンドステット，エヴァーロッテ
スウェーデン国エス－４３１ ８３ メルンダル
(72)発明者 ボイジェ，アンナ・マリア・パースドッター
スウェーデン国エス－４３１ ８３ メルンダル
(72)発明者 ホルム，パトリック
スウェーデン国エス－４３１ ８３ メルンダル

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特開２００２－５４３０７３（ＪＰ，Ａ）
特開２００２－５２７４９６（ＪＰ，Ａ）
国際公開第９９／４６２３２（WO，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07C323/00
A61K 31/00
A61K 45/00
C07C309/00
C07C319/00
CA(STN)
REGISTRY(STN)