

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関
国際事務局



(43)国際公開日
2001年5月17日 (17.05.2001)

PCT

(10)国際公開番号
WO 01/34200 A1

(51)国際特許分類⁷: A61K 45/00, C07D 263/32, A61K 31/421, 31/195, 31/235, A61P 3/10, 3/04

Hiroyuki) [JP/JP]; 〒590-0975 大阪府堺市大浜中町1丁2番20号808 Osaka (JP).

(21)国際出願番号: PCT/JP00/07879

(74)代理人: 弁理士 高橋秀一, 外(TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).

(22)国際出願日: 2000年11月9日 (09.11.2000)

(81)指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(25)国際出願の言語: 日本語

(84)指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26)国際公開の言語: 日本語

(30)優先権データ:
特願平 11/320319
1999年11月10日 (10.11.1999) JP

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

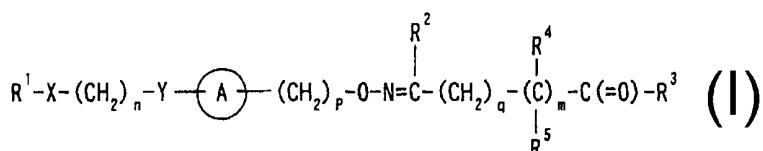
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(72)発明者: および
(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 杉山泰雄 (SUGIYAMA, Yasuo) [JP/JP]; 〒666-0111 兵庫県川西市大和東5丁目7番2号 Hyogo (JP). 小高裕之 (ODAKA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒651-1223 兵庫県神戸市北区桂木2丁目12番地12 Hyogo (JP). 木村宏之 (KIMURA,

(54)Title: BODY WEIGHT GAIN INHIBITORS

(54)発明の名称: 体重増加抑制剤

WO 01/34200 A1

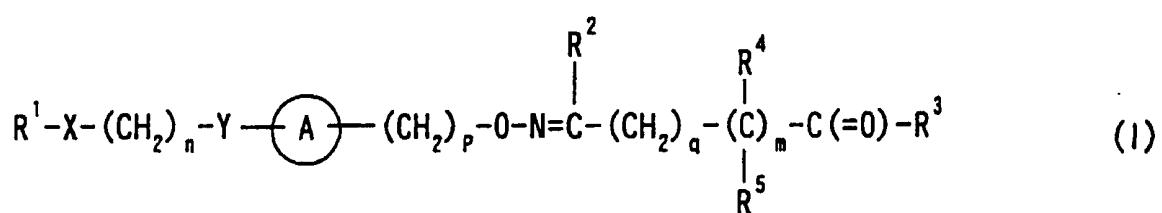


(57)Abstract: Body weight gain inhibitors comprises PPAR γ agonist-like substances, which contain PPAR δ agonist-like substances such as compounds represented by general formula (I) wherein R1 represents optionally substituted hydrocarbyl, etc.; X represents a bond, etc.; Y represents oxygen, etc.; the ring A represents a heterocycle, etc.; R2 represents hydrogen, etc.; R3 represents-OR9, etc.; and R4 and R5 represent each hydrogen, etc., are useful in treating diabetes, etc.

[続葉有]



(57) 要約:



[式中、R1は置換されていてもよい炭化水素基等を；Xは結合手等を；Yは酸素等を；環Aは複素環等を；R2は水素等を；R3は-O-R9等を示し、R4およびR5は、水素等を示す]で表される化合物等からなるPPAR δ アゴニスト様作用物質を含有する、PPAR γ アゴニスト様作用物質由来体重増加の抑制剤は、糖尿病等の治療の際に有用である。

明細書

体重増加抑制剤

5 技術分野

本発明は、糖尿病等の治療の際に有用な、P P A R γ アゴニスト様作用物質由来体重増加の抑制剤に関する。

背景技術

10 昨今の糖尿病に関連する各種研究によって、血糖や血中脂質等とレチノイド関連受容体との関係が解明されつつある。

特に、レチノイド関連受容体リガンドの1種であるペルオキシソーム増殖剤応答性受容体ガンマ（本明細書中、P P A R γ と略記することがある）は、ステロイドホルモン受容体や甲状腺ホルモン受容体に代表される核内ホルモン受容体スーパーファミリーの一員で、脂肪細胞分化のごく初期にその発現が誘導され、マスター・レギュレーターとして脂肪細胞の分化に重要な役割を果たしている。P P A R γ は、リガンドと結合することによりレチノイドX受容体（R X R）と二量体を形成し、核内で標的遺伝子の応答性部位と結合して転写効率を直接制御（活性化）している。近年、プロスタグラジンD₂の代謝物である15-デオキシー△^{12, 14}プロスタグラジンJ₂がP P A R γ の内因性リガンドであることが判明し、さらに、チアゾリジンジオン誘導体に代表される一種のインスリン抵抗性改善薬がP P A R γ のリガンド活性を有し、その強さと血糖低下作用あるいは脂肪細胞分化促進作用が平行することが判明した〔セル（Cell）、83巻、803頁（1995年）；ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー（The Journal of Biological Chemistry）、270巻、12953頁（1995年）：ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（Journal of Medicinal Chemistry）、39巻、655頁（1996年）〕。さらに最近、1) ヒト脂肪肉腫由来の培養細胞にP P A R γ が発現し、P P A R γ リガンドの添加によってその増殖が停止すること〔プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミ

ー・オブ・サイエンシズ・オブ・ザ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ (Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America) 、94巻、237頁、(1997年)]、2) インドメタシン、フェノプロフェンに代表されるノンステロイド抗炎症薬がPPAR γ リガンド活性を持つこと [ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (The Journal of Biological Chemistry) 、272巻、3406頁 (1997年)]、3) 活性化されたマクロファージでPPAR γ が高発現し、そのリガンド添加によって炎症に関与する遺伝子の転写が阻害されること [ネイチャー (Nature) 、391巻、79頁 (1998年)]、4) PPAR γ リガンドが、単球による炎症性サイトカイン (TNF α 、IL-1 β 、IL-6) の産生を抑制すること [ネイチャー (Nature) 、391巻、82頁 (1998年)] などが判明している。

このようなPPAR γ アゴニストとしては、4位に置換された水酸基を有するフェニルアルカノイル酸誘導体 (例、WO 97/31907、WO 97/25042) が報告されている

一方、同レチノイド関連受容体の1種であるペルオキシソーム増殖剤応答性受容体デルタ (本明細書中、PPAR δ と略記することがある) は、PPAR γ と同じくペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (PPAR) のサブタイプのひとつで、その発現部位に組織特異性は見られず、普遍的に発現している。

PPAR δ の生理的な役割は未だほとんど解明されていない

このようなPPAR δ アゴニストは、WO 97/28149に記載されている。この化合物がPPAR δ アゴニストとして作用し、血漿中のHDL量を増加させること、アテローム性冠状動脈硬化症の治療・予防に効果があること、HMG-COA還元酵素阻害剤と併用することでアテローム性冠状動脈硬化症の治療・予防に効果があること等が報告されている。

上記PPAR γ およびPPAR δ の両方に対するアゴニスト作用を有する化合物は、W099/04815号に記載されている。これらは血清コレステロール低下作用を有する化合物であり、その医薬組成物が記載されている。

PPAR δ が高発現するpreadipocytes (前駆脂肪細胞) やPPAR δ およ

びPPAR γ 2が共に高発現するadipocytes（脂肪細胞）において、PPAR δ とPPAR γ とのアゴニストが、エネルギーバランス、体重制御、熱量制御に関するUCP-2蛋白の遺伝子発現を調節（up-regulate）していることが報告されている（バイオケミカル アンド バイオフィジカル リサーチ
5 コミュニケイションズ、238巻、606-611頁、1997年
[Biochemical and Biophysical Research Communications, 238, 606-611
(1997)]）。

また、非常に優秀な糖尿病治療薬として知られているインスリン抵抗性改善剤（例、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ロジグリタゾン等）がPPA
10 R γ アゴニスト作用を有することが知られている（例えば、Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 284, 751-759 (1998)）。しかし、これら薬剤は糖尿病治療には有効であるが、例えば、トログリタゾンの2型糖尿病患者の体重増加作用についての報告（Diabetes, 47, suppl. 1, A18, No. 69, 1998）があり、なかにはその投与によって治療中、患者の体重
15 が増加するという現象が判明しているものもある。このような体重増加は、糖尿病患者にとってはできるだけ避けたい作用の一つである。肥満は糖尿病の増悪に働くからである。

そこで、本発明では、糖尿病やその他の疾患の治療において、治療に有効なPPAR γ アゴニスト作用物質の投与を行っても、患者の体重が増加しないような薬剤の開発を目的とする。
20

発明の開示

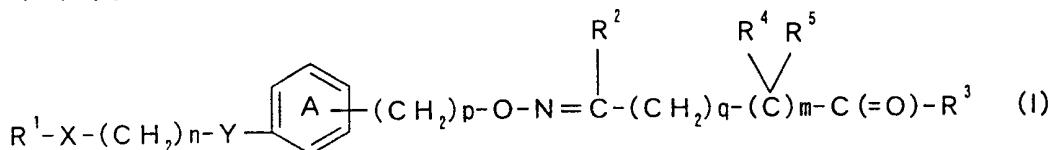
本発明者らは、PPAR γ アゴニスト作用物質の投与中に、PPAR δ アゴニスト作用物質を投与することによって、糖尿病患者の体重増加が抑制されることを初めて知見し、本発明を完成するに至った。
25

すなわち、本発明は、

- (1) PPAR δ アゴニスト様作用物質を含有する、PPAR γ アゴニスト様作用物質由来体重増加の抑制剤；
- (2) PPAR δ アゴニスト様作用物質とPPAR γ アゴニスト様作用物質

とが同一物質である前記（1）記載の剤；

（3）同一物質が式



[式中、 R^1 はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または複素環基を

示し；

X は結合手、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ または $-\text{NR}^6-$ （ R^6 は水素原子または置換されていてもよいアルキル基である。）で示される基を示し；

n は1ないし3の整数を示し；

Y は酸素原子、硫黄原子、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ または $-\text{NR}^7-$ （ただし R^7 は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す。）で示される基を示し；

環Aはさらに1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼン環を示し；

p は1ないし8の整数を示し；

R^2 はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または複素環基を示し；

q は0ないし6の整数を示し；

m は0または1を示し；

R^3 はヒドロキシ基、 $-\text{OR}^8$ （ R^8 は置換されていてもよい炭化水素基を示す。）または $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ （ R^9 および R^{10} は同一または異なって水素原子、

置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、または置換されていてもよいアシリル基を示し、また R^9 および R^{10} は結合して環を形成してもよい。）を示し；

R^4 および R^5 は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基をそれぞれ示し、また R^4 は R^2 と結合して環を形成してもよい。]

で表される化合物またはその塩である前記（1）記載の剤；

（4）同一物質がE-4-[4-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸である前記（1）記載の剤；

- (5) 糖尿病治療用である前記(2)記載の剤；
(6) 糖尿病性合併症治療用である前記(2)記載の剤；
(7) 哺乳動物に有効量のPPAR δ アゴニスト様作用物質を投与すること
を特徴とする、PPAR γ アゴニスト様作用物質由来体重増加の抑制方法；
5 (8) PPAR γ アゴニスト様作用物質由来体重増加の抑制剤製造のための、
PPAR δ アゴニスト様作用物質の使用；
(9) PPAR δ アゴニスト様作用物質およびPPAR γ アゴニスト様作用
物質を含有してなり、PPAR γ アゴニスト様作用物質由来の体重増加を約
80%以下に抑制する糖尿病治療剤；および
10 (10) PPAR δ アゴニスト様作用物質とPPAR γ アゴニスト様作用物
質とが同一物質である前記(9)記載の剤；に関する。

本発明に用いられるPPAR δ アゴニスト様作用物質は、PPAR δ に対するアゴニストであればよい。また、PPAR δ アゴニスト様作用物質は、
15 直接にPPAR δ に対するアゴニストではなくても、生体のエネルギーバラ
ンス、体重制御および熱量制御に関係するUCP-2蛋白の遺伝子発現を調節
するなどしてPPAR δ 関連作用を発現するものであれば如何なる物質であ
ってもよい。

PPAR δ アゴニスト様作用物質は、例えばイン・ビトロ(in vitro)で
20 10 μ M以下の濃度で明確な該作用を示す物質であり、具体的には、後述の試
験例1において、EC50値が10 μ M以下である物質等が好ましい。

PPAR δ アゴニスト様作用物質の好適な例としては、
carbaprostacyclin(cPGI)、L-165041 (Journal Biological Chemistry, 274,
6718-6728 (1999 Merck)) 等が挙げられる。その他にもGB-2, 292, 885-A号英
25 国公開特許公報に記載の物質もPPAR δ を活性化するもので、本発明に使
用可能なPPAR δ アゴニスト様作用物質である。このうち、cPGIはPPA
R δ およびPPAR α の両方に対するアゴニストとして知られている。また、
後述するPPAR δ およびPPAR γ の両方に対するアゴニストとして作用
する物質も本発明において用いることができるPPAR δ アゴニスト様作用

物質である。

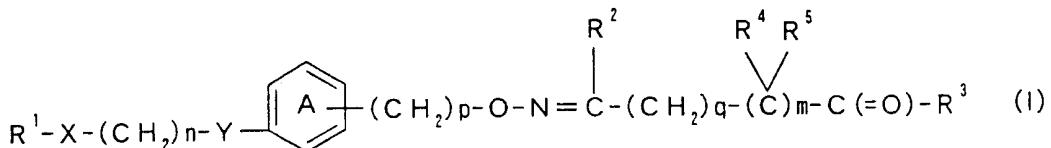
本発明に用いられるPPAR γ アゴニスト様作用物質は、PPAR γ に対するアゴニストであればよく、また、同作用を発現する物質であれば如何なる物質であってもよい。

5 PPAR γ アゴニスト様作用物質は、例えばイン・ビトロ (in vitro) で $10\mu M$ 以下の濃度で明確な該作用を示す物質であり、具体的には、後述の試験例3において、EC50値が $10\mu M$ 以下である物質等が好ましい。

PPAR γ アゴニスト様作用物質の好適な例としては、トログリタゾン、ロシグリタゾン、エングリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾン、PGJ₂、
10 GI-262570、JTT-501、MCC-555、YM-440、KRP-297、CS-011、FK-614等のインスリン抵抗性改善剤が挙げられる。もちろん、後述するPPAR δ およびPPAR γ の両方に対するアゴニストとして作用する物質も本発明において用いることができるPPAR γ アゴニスト様作用物質である。

15 本発明において、PPAR δ アゴニスト様作用物質とPPAR γ アゴニスト様作用物質とは、互いに異なる物質であっても、同一物質であってもよい。このような同一物質としては、例えば、YM-16638（特公昭63-35626号公報）、p-[3-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)プロポキシ]フェニル酪酸（第281,130号チェコ特許公報およびW099/04815号公報）、L-165461、
20 L-783483、L-796449（Journal Biological Chemistry, 274, 6718-6728 (1999 Merck)）等のPPAR δ およびPPAR γ の両方に対するアゴニストとして公知の物質が挙げられる。

また、前記同一物質としては、一般式(I)



25 [式中、R¹はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または複素環基を示し；

Xは結合手、-CO-、-CH(OH)-または-NR⁶-（R⁶は水素原子または置換されていてもよいアルキル基である。）で示される基を示し；

nは1ないし3の整数を示し；

Yは酸素原子、硫黄原子、-SO-、-SO₂-または-NR⁷-（ただしR⁷は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す。）で示される基を示し；

5 環Aはさらに1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼン環を示し；

pは1ないし8の整数を示し；

R²はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または複素環基を示し；

qは0ないし6の整数を示し；

10 mは0または1を示し；

R³はヒドロキシ基、-OR⁸（R⁸は置換されていてもよい炭化水素基を示す。）または-NR⁹R¹⁰（R⁹およびR¹⁰は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、または置換されていてもよいアシル基を示し、またR⁹およびR¹⁰は結合して環を形成していてもよい。）を示し；

R⁴およびR⁵は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基をそれぞれ示し、またR⁴はR²と結合して環を形成していてもよい。】

で表される化合物またはその塩；EP-A 6 1 2 7 4 3、EP-A 6 2 9 6 2 4などに記載の化合物（例えば5-[3-[4-[（5-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル）メトキシ]フェニル]プロピル]-1, 3-オキサゾリジン-2, 4-ジオンなど）等も挙げられる。

以下に、一般式（I）について詳述する。

（1）R¹の定義

25 一般式（I）中、R¹で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における炭化水素基としては、脂肪族炭化水素基、脂環族炭化水素基、脂環族-脂肪族炭化水素基、芳香脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基が挙げられる。これらの炭化水素基における炭素数は、好ましくは1～14である。

（1-1）R¹の炭化水素基の定義

脂肪族炭化水素基としては、炭素数1～8の脂肪族炭化水素基が好ましい。該脂肪族炭化水素基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなど炭素数1～8の飽和脂肪族炭化水素基（例、アルキル基など）；例えばエテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、2, 4-ヘキサジエニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニル、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、3-ヘキシニル、2, 4-ヘキサジイニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニルなど炭素数2～8の不飽和脂肪族炭化水素基（例、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数4～8のアルカジエニル基、炭素数2～8のアルケニルアルキニル基、炭素数4～8のアルカジイニル基等）が挙げられる。

脂環族炭化水素基としては、炭素数3～7の脂環族炭化水素基が好ましい。該脂環族炭化水素基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど炭素数3～7の飽和脂環族炭化水素基（例、シクロアルキル基等）；例えば1-シクロペンテニル、2-シクロペンテニル、3-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、1-シクロヘプテニル、2-シクロヘプテニル、3-シクロヘプテニル、2, 4-シクロヘプタジエニルなど炭素数5～7の不飽和脂環族炭化水素基（例、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等）が挙げられる。

脂環族-脂肪族炭化水素基としては、上記脂環族炭化水素基と脂肪族炭化水素基とが結合したもの（例、シクロアルキル-アルキル基、シクロアルケニル-アルキル基等）が挙げられ、なかでも炭素数4～9の脂環族-脂肪族炭化水素基が好ましい。該脂環族-脂肪族炭化水素基としては、例えばシク

ロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペニチルメチル、2-シクロペンテニルメチル、3-シクロペンテニルメチル、シクロヘキシリルメチル、2-シクロヘキセニルメチル、3-シクロヘキセニルメチル、シクロヘキシリルエチル、シクロヘキシリルプロピル、シクロヘプチルメチル、シクロヘプチルエチルなどが挙げられる。

芳香脂肪族炭化水素基としては、炭素数7～13の芳香脂肪族炭化水素基（例、炭素数7～13のアラルキル基、炭素数8～13のアリールアルケニル基等）が好ましい。該芳香脂肪族炭化水素基としては、例えばベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピルなど炭素数7～9のフェニルアルキル； α -ナフチルメチル、 α -ナフチルエチル、 β -ナフチルメチル、 β -ナフチルエチルなど炭素数11～13のナフチルアルキル；スチリルなど炭素数8～10のフェニルアルケニル；2-（2-ナフチルビニル）など炭素数12～13のナフチルアルケニルなどが挙げられる。

芳香族炭化水素基としては、炭素数6～14の芳香族炭化水素基（例、アリール基等）が好ましい。該芳香族炭化水素基としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、ビフェニリルなどが挙げられ、なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが好ましい。

20

(1-2) R¹の複素環基の定義

一般式(I)中、R¹で示される「置換されていてもよい複素環基」における複素環基としては、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5～7員の単環式複素環基または縮合複素環基が挙げられる。縮合複素環としては、例えばこれら5～7員の単環式複素環と、1ないし2個の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環との縮合環が挙げられる。

複素環基の具体例としては、例えば2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピ

リジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、2-ピラジニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、テトラゾール-1-イル、テトラゾール-5-イル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、2-キナゾリル、4-キナゾリル、2-キノキサリル、2-ベンゾオキサゾリル、2-ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾール-1-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、インドール-1-イル、インドール-3-イル、1H-インダゾール-3-イル、1H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-6-イル、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-2-イル等の芳香族複素環基；および1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、1-ピペラジニル、ヘキサメチレンイミン-1-イル、オキサゾリジン-3-イル、チアゾリジン-3-イル、イミダゾリジン-3-イル、2-オキソイミダゾリジン-1-イル、2, 4-ジオキソイミダゾリジン-3-イル、2, 4-ジオキソチアゾリジン-3-イル等の非芳香族複素環基等が挙げられる。

複素環基は、好ましくはピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、ベンゾオキサゾリルまたはベンゾチアゾリルである。

(1-3) R¹の炭化水素基および／または複素環基の置換基の定義

一般式（I）中、R¹で示される炭化水素基および複素環基は、それぞれ置換可能な位置に1～5個、好ましくは1～3個置換基を有していてもよい。該置換基としては、例えば置換されていてもよい脂肪族炭化水素基、置換されていてもよい脂環式炭化水素基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよい芳香族複素環基、置換されていてもよい非芳香族複素環基、ハロゲン原子、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシリ基が挙げられる。

該「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基、置換されていてもよい脂環式炭化水素基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよい芳香族複素環基、置換されていてもよい非芳香族複素環基」における置換基としては、C_{1～6}アルキル基、C_{1～6}アルコキシ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ基、C_{1～6}ハロアルキル基、C_{1～6}ハロアルコキシ基が挙げられる。置換基の数は、例えば1～3個である。

脂肪族炭化水素基としては、炭素数1～15の直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等が挙げられる。

アルキル基の好適な例としては、炭素数1～10のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシリ、イソヘキシリ、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。

アルケニル基の好適な例としては、炭素数2～10のアルケニル基、例えばエテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキ

セニル、1-ヘプテニル、1-オクテニルなどが挙げられる。

アルキニル基の好適な例としては炭素数2～10のアルキニル基、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペ
5 ナンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニルなどが挙げられる。

脂環式炭化水素基としては、炭素数3～12の飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等が挙げられる。

10 シクロアルキル基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、ビシクロ[3.2.2]ノニル、ビシクロ[3.3.1]ノニル、ビシクロ[4.
15 2.1]ノニル、ビシクロ[4.3.1]デシルなどが挙げられる。

シクロアルケニル基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルケニル基、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどが挙げられる。

20 シクロアルカジエニル基の好適な例としては、炭素数4～10のシクロアルカジエニル基、例えば2,4-シクロペントジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イルなどが挙げられる。

芳香族炭化水素基の好適な例としては、炭素数6～14の芳香族炭化水素基（例、アリール基等）、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、ビフェニリルなどが挙げられ、なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが好ましい。

芳香族複素環基の好適な例としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾ

リル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、
5 ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニルなどの、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5～7員の芳香族単環式複素環基；例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、
10 ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリル、キナゾリル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボニリル、 β -カルボニリル、 γ -カルボニリル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチニル、チアントレニル、インドリジニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジル、
15 1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジニルなどの、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし5個含有する炭素数3～13の2環性または3環性芳香族縮合複素環などが挙げられる。

非芳香族複素環基の好適な例としては、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有する炭素数2～10のものが挙げられ、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノなどが挙げられる。ハロゲン原子の例としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられ、

なかでもフッ素および塩素が好ましい。

置換されていてもよいアミノ基としては、例えば炭素数1～10のアルキル基、炭素数3～10のシクロアルキル基、炭素数2～10のアルケニル基、炭素数3～10のシクロアルケニル基、炭素数1～13のアシル基（例、炭素数2～10のアルカノイル基、炭素数7～13のアリールカルボニル基等）または炭素数6～12のアリール基等でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。ここでいうアシル基は後述する置換されていてもよいアシル基と同様の定義で示される。

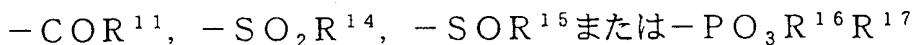
置換されたアミノ基としては、例えばメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘキシルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ、フェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ等が挙げられる。

置換されていてもよいアシル基におけるアシル基としては、炭素数1～13のアシル基、具体的にはホルミルの他、例えば炭素数1～10のアルキル基、炭素数3～10のシクロアルキル基、炭素数2～10のアルケニル基、炭素数3～10のシクロアルケニル基、炭素数6～12のアリール基または芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジルなど）とカルボニル基が結合した基などが挙げられる。

アシル基の好適な例としては、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル、クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイル、イソニコチノイルなどが挙げられる。

該アシル基は、置換可能な位置に1～3個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えば炭素数1～3のアルキル基、例えば炭素数1～3のアルコキシ基、ハロゲン（例、フッ素、塩素、ヨウ素など）、二トロ、ヒドロキシ、アミノ等が挙げられる。

他の形態のアシル基は、以下の一般式で示される。



[式中、 R^{11} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は同一または異なって置換されてもよい炭化水素基である。]

5 R^{11} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} で表される「置換されていてもよい炭化水素基」における炭化水素基の例としては、炭素数1～10のアルキル基、炭素数3～10のシクロアルキル基、炭素数2～10のアルケニル基、炭素数3～10のシクロアルケニル基、炭素数6～12のアリール基が挙げられる。また、前記「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基としては、例えば C_{1-6} アルキル基（炭化水素基がアルキル基の場合を除く）、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} ハロアルコキシ基が挙げられる。置換基の数は、例えば1～3個である。

15 置換されていてもよいヒドロキシ基において、置換されたヒドロキシ基としては、例えばそれぞれ置換されていてもよいアルコキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アシルオキシ基およびアリールオキシ基等が挙げられる。

20 アルコキシ基の好適な例としては、炭素数1～10のアルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec.-ブトキシ、t.-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシリオキシ、ヘプチルオキシ、ノニルオキシ、シクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシリオキシなどが挙げられる。

25 アルケニルオキシ基の好適な例としては、炭素数2～10のアルケニルオキシ基、例えばアリル(allyl)オキシ、クロチルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ、2-シクロペンテニルメトキシ、2-シクロヘキセニルメトキシなどが挙げられる。

アラルキルオキシ基の好適な例としては、炭素数7～10のアラルキルオキシ基、例えばフェニル- C_{1-4} アルキルオキシ（例、ベンジルオキシ、フェ

ネチルオキシなど) 等が挙げられる。

アシルオキシ基の好適な例としては、炭素数2～13のアシルオキシ基、さらに好ましくは炭素数2～4のアルカノイルオキシ(例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシなど)等が挙げられる。

アリールオキシ基の好適な例としては、炭素数6～14のアリールオキシ基、例えばフェノキシ、ナフチルオキシ等が挙げられる。

上記したアルコキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アシルオキシ基およびアリールオキシ基は、置換可能な位置に1ないし2個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素など)、炭素数1～3のアルコキシ基等が挙げられる。例えば置換されたアリールオキシ基としては、例えば4-クロロフェノキシ、2-メトキシフェノキシ等が挙げられる。

置換されていてもよいチオール基において、置換されたチオール基としては、例えばアルキルチオ、シクロアルキルチオ、アラルキルチオ、アシルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオなどが挙げられる。

アルキルチオ基の好適な例としては、炭素数1～10のアルキルチオ基、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec.-ブチルチオ、t.-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、ノニルチオ等が挙げられる。

シクロアルキルチオ基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルキルチオ基、例えばシクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ等が挙げられる。

アラルキルチオ基の好適な例としては、炭素数7～10のアラルキルチオ基、例えばフェニル-C₁₋₄アルキルチオ(例、ベンジルチオ、フェネチルチオなど)等が挙げられる。

アシルチオ基の好適な例としては、炭素数2～13のアシルチオ基、さらに好ましくは炭素数2～4のアルカノイルチオ基(例、アセチルチオ、プロ

ピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオなど) 等が挙げられる。

アリールチオ基の好適な例としては、炭素数6～14のアリールチオ基、例えばフェニルチオ、ナフチルチオ等が挙げられる。

ヘテロアリールチオ基の好適な例としては、2-ピリジルチオ、3-ピリジルチオなどの他に2-イミダゾリルチオ、1, 2, 4-トリアゾール-5-イルチオ等が挙げられる。

上記したアルキルチオ基、シクロアルキルチオ基、アラルキルチオ基、アシルチオ基およびアリールチオ基、ヘテロアリールチオ基は、置換可能な位置に1ないし2個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素など)、炭素数1～3のアルコキシ基等が挙げられる。

エステル化されていてもよいカルボキシル基において、エステル化されたカルボキシル基としては、例えば炭素数2～5のアルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど)、炭素数8～10のアラルキオキシカルボニル基(例、ベンジルオキシカルボニルなど)、1ないし2個の炭素数1～3のアルキル基で置換されていてもよい炭素数7～15のアリールオキシカルボニル基(例、フェノキシカルボニル、p-トリルオキシカルボニルなど)等が挙げられる。

アミド化されていてもよいカルボキシル基において、アミド化されたカルボキシル基としては、式： $-CON(R^{12})(R^{13})$
(式中、 R^{12} および R^{13} は同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。) で表される基が挙げられる。

ここで、 R^{12} および R^{13} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における炭化水素基および「置換されていてもよい複素環基」における複素環基としては、それぞれ前述の「 R^1 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における炭化水素基」および「 R^1 で示される「置換されていてもよい複素環基」における複素環基」として例示した脂肪族炭化水素基、脂

環式炭化水素基、芳香族炭化水素基および複素環基が挙げられる。該炭化水素基および複素環基は、置換可能な位置に1～3個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基などが挙げられる。

一般式（I）中、R¹で示される炭化水素基および複素環基における置換基は、好ましくは炭素数1～10のアルキル基、芳香族複素環基、炭素数6～14のアリール基であり、さらに好ましくは炭素数1～3のアルキル、フリル、チエニル、フェニル、ナフチルである。

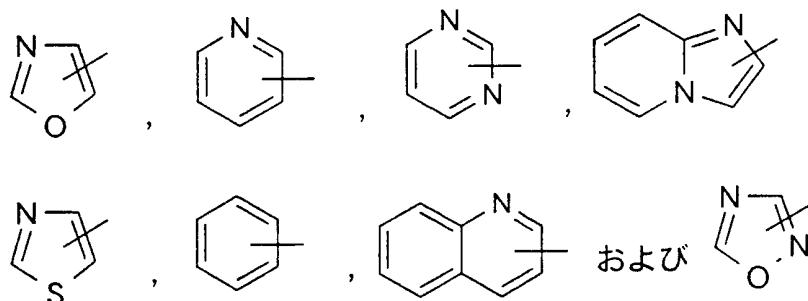
R¹で示される炭化水素基および複素環基における置換基は、それらが脂環式炭化水素基、芳香族炭化水素基、芳香族複素環基または非芳香族複素環基であるときは、さらにそれぞれ適当な置換基を1個以上、好ましくは1～3個有していてもよく、このような置換基としては、例えば炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数3～10のシクロアルキル基、炭素数6～14のアリール基（例、フェニル、ナフチルなど）、芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリルなど）、非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジニル、ピペラジニルなど）、炭素数7～9のアラルキル基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基あるいは炭素数2～8のアシル基（例、アルカノイル基など）でモノあるいはジ置換されたアミノ基、アミジノ基、炭素数2～8のアシル基（例、アルカノイル基など）、カルバモイル基、炭素数1～4のアルキル基でモノあるいはジ置換されたカルバモイル基、スルファモイル基、炭素数1～4のアルキル基でモノあるいはジ置換されたスルファモイル基、カルボキシリル基、炭素数2～8のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～5のアルケニルオキシ基、炭素数3～7のシクロアルキルオキシ基、炭素数7～9のアラルキルオキシ基、炭素数6～14のアリールオキシ基（例、フェニルオキシ、ナフチルオキシなど）、チオール基、炭素数1～6のアルキルチオ基、炭素数7～9のアラルキルチオ基、炭素数6～14のアリール

チオ基（例、フェニルチオ、ナフチルチオなど）、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロ基、ニトロソ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）などが挙げられる。

5 (1-4) R¹の好ましい例

一般式(I)中、R¹は、好ましくは置換されていてもよい複素環基であり、さらに好ましくは、それぞれ置換されていてもよいピリジル、オキサゾリル、チアゾリルまたはトリアゾリルである。R¹は、特に好ましくは炭素数1～3のアルキル、炭素数3～7のシクロアルキル、フリル、チエニル、フェニルおよびナフチルから選ばれる1ないし2個の置換基をそれぞれ有していてもよいピリジル、オキサゾリル、チアゾリルまたはトリアゾリルである。ここで、フリル、チエニル、フェニルおよびナフチルは、炭素数1～3のアルキル、炭素数1～3のアルコキシ、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）または炭素数1～3のハロアルキルを置換基として1ないし2個有していてもよい。

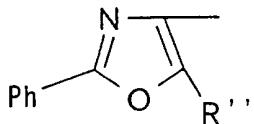
R¹の好適な例としては、下式で示される、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよい環状炭化水素基が挙げられる。



これらの基は、フェニル、フリル、チエニルおよび炭素数1～4のアルキルから選ばれた1または2個の置換基を有していてもよい。該フェニル、フリルおよびチエニルは、炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルコキシ、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、炭素数1～6のハロアルキル、炭素数1～6のハロアルコキシから選ばれた置換基を1ないし2個有していてもよい。また、炭素数1～4のアルキルは、炭素数1～6のアルコキシ、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、

ニトロ、炭素数1～6のハロアルキル、炭素数1～6のハロアルコキシから選ばれた置換基を1ないし2個有していてもよい。

R^1 は、さらに好ましくは下式で示される基である。



5 [式中、 Ph は置換されていてもよいフェニル基、 R'' は水素原子または置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基を示す。]

10 Ph で示されるフェニル基および R'' で示される炭素数1～6のアルキル基における置換基としては、例えば炭素数1～6のアルコキシ、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、炭素数1～6のハロアルキル、炭素数1～6のハロアルコキシが挙げられる。置換基の数は、例えば1～3個である。

(2) Xの定義

一般式(I)中、Xは結合手、 $-CO-$ 、 $-CH(OH)-$ または $-NR^6-$ （ R^6 は、水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す）で示される基を示すが、結合手、 $-CH(OH)-$ または $-NR^6-$ が好ましく、さらに結合手または $-NR^6-$ が好ましい。

ここにおいて、 R^6 で示される「置換されていてもよいアルキル基」におけるアルキル基としては、炭素数1～4のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチルなどが挙げられる。該アルキル基は、置換可能な位置に1～3個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、炭素数1～4のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec.-ブトキシ、t.-ブトキシなど）、ヒドロキシ基、ニトロ基、炭素数1～4のアシル基（例、ホルミル、アセチル、プロピオニルなどの炭素数1～4のアルカノイル基）が挙げられる。

(3) n および Y の定義

一般式 (I) 中、n は 1 ないし 3 の整数を示すが、好ましくは 1 または 2 である。

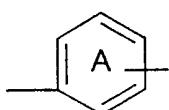
一般式 (I) 中、Y は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ または $-NR^7-$ (R^7 は、水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す) を示すが、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^7-$ が好ましい。ここにおいて、 R^7 で示される「置換されていてもよいアルキル基」としては、上記した R^6 で示される「置換されていてもよいアルキル基」と同様のものが挙げられる。

10 (4) 環 A の定義

一般式 (I) 中、環 A はベンゼン環を示し、該ベンゼン環は、置換可能な位置に、さらに 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、アルキル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアシル基、ニトロ基、および置換されていてもよいアミノ基が挙げられ、これらは、いずれも R^1 で示される炭化水素基および複素環基における置換基として例示したものが用いられる。

該置換基は、好ましくは炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基またはハロゲン原子である。

また、一般式 (I) 中、部分構造式



20

は、好ましくは



又は

である。

25 (5) p の定義

一般式 (I) 中、p は 1 ないし 8 の整数を示し、好ましくは 1 ないし 3 の整数である。

(6) R²の定義

一般式(I)中、R²で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、R¹で示される「置換されていてもよい炭化水素基」として例示したもののが挙げられる。
5

また、R²で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、R¹で示される「置換されていてもよい複素環基」として例示したもののが挙げられる。

一般式(I)中、R²は、好ましくは置換されていてもよい炭化水素基である。R²は、さらに好ましくは、それぞれ置換されていてもよい脂肪族炭化水素基、脂環族炭化水素基、芳香脂肪族炭化水素基または芳香族炭化水素基であり、特に好ましくは、それぞれ置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基、炭素数8～10のフェニルアルケニル基、炭素数6～14のアリール基である。
10

これら炭化水素基が有していてもよい置換基は、好ましくはハロゲン原子、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数6～14のアリールオキシ基および芳香族複素環基（例、フリル、チエニル）である。置換基の数は、例えば1～3個である。
15

20 (7) qおよびmの定義

一般式(I)中、qは0ないし6の整数を示し、好ましくは0ないし4である。mは0または1である。

(8) R³の定義

R³はヒドロキシ基、-OR⁸（R⁸は置換されていてもよい炭化水素基を示す。）または-NR⁹R¹⁰（R⁹およびR¹⁰は同一または異なる水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、または置換されていてもよいアシリル基を示し、またR⁹およびR¹⁰は結合して環を形成していてもよい。）である。
25

一般式（I）中、R⁸で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、R¹で示される「置換されていてもよい炭化水素基」として例示したものが挙げられる。好ましくは、R⁸は「炭素数1～4のアルキル基」および「炭素数1～4のアルキル基あるいはハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基」である。ここで、前記炭素数1～4のアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチルが挙げられ、なかでもメチル、エチルが好ましい。「炭素数1～4のアルキル基あるいはハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基」におけるハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられ、なかでも塩素が好ましく、炭素数6～10のアリール基としてはフェニル、ナフチルが挙げられ、なかでもフェニルが好ましい。

R⁹およびR¹⁰で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、R¹で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」と同様のものがそれぞれ挙げられる。

R⁹およびR¹⁰で示される「置換されていてもよいアシル基」としては、R¹で示される「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示した「置換されていてもよいアシル基」と同様のものが挙げられる。

R⁹およびR¹⁰は結合して5～7員の環状アミノ基を形成していくよく、具体的な環状アミノ基としては、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-ヘキサメチレンイミニル、4-モルホリノ、4-チオモルホリノなどが挙げられる。

25 (9) R⁴およびR⁵の定義

一般式（I）中、R⁴およびR⁵は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基をそれぞれ示し、またR⁴はR²と結合して環を形成していくよい。

一般式（I）中、R⁴およびR⁵で示される「置換されていてもよい炭化水

素基」としては、前記R¹として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられ、好ましくは前記R⁶で示される「置換されていてもよいアルキル基」と同様のものなどである。

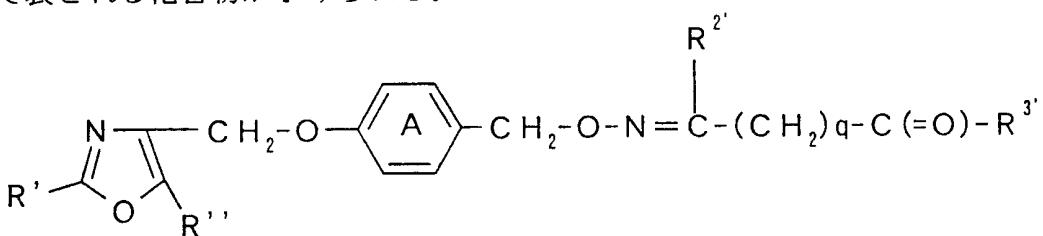
一般式（I）中、R⁴はR²と結合して環を形成していてもよい。R⁴とR²が結合して形成される環としては、例えば炭素数5～11のシクロアルカンおよび炭素数5～11のシクロアルケンなどが挙げられ、具体的にはシクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘプタン、シクロヘプテン、シクロオクタン、シクロオクテン、シクロノナン、シクロノネン、シクロデカン、シクロデケン、シクロウンデカンおよびシクロウンデケンなどが挙げられる。

(10) (E) 体および/または (Z) 体化合物

一般式（I）で表される化合物には、イミノ結合に関し、(E) 体および(Z) 体が存在する。該化合物は、これら(E) 体および(Z) 体の単独およびこれらの混合物を含む。

(11) 好ましい具体例

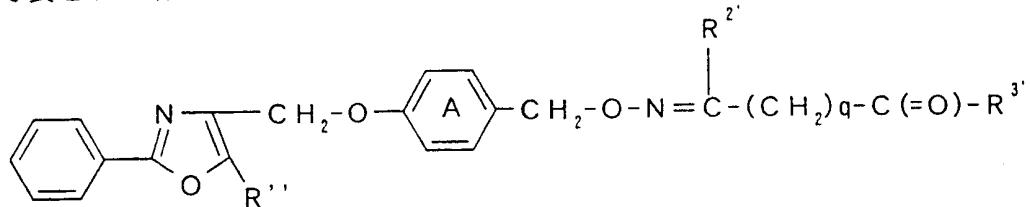
一般式（I）で表される化合物の好ましい具体例としては、以下の一般式で表される化合物が挙げられる。



[式中、R' は炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアルコキシ、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、炭素数1～6のハロアルキルおよび炭素数1～6のハロアルコキシから選ばれる1ないし2個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル、フリルまたはチエニル基を；R''' は水素原子または置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル（さらに好ましくは水素原子、メチル基、エチル基）を；R^{2'} は水素原子、

炭素数 1 ~ 6 のアルキル、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、ハロゲンからなる群
 から選ばれた少なくとも 1 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基
 を； q は 1 から 6 の整数を； $R^{3'}$ はヒドロキシ、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、
 または $-NR^9R^{10}$ で表される基（ R^9 および R^{10} は同一または異なって水素
 原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、
 置換されていてもよいアシリル基を示すか、または R^9 および R^{10} は結合して環
 を形成していてもよい。）を；環 A は置換されていてもよいベンゼン環をそ
 れぞれ示す] またはその塩。

一般式（I）で表される化合物の好ましい具体例としては、以下の一般式
 で表される化合物も挙げられる。



[式中、各記号は前記と同意義を示す] またはその塩。

一般式（I）で表される化合物の好ましい具体例としては、例えば以下に示す化合物（1）～（10）などが挙げられる。

- (1) $\underline{Z}-2-[4-(5-\text{メチル}-2-\text{フェニル}-4-\text{オキサゾリルメトキシ})\text{ベンジルオキシイミノ}]-2-\text{フェニル酢酸}$
- (2) $\underline{Z}-4-[4-(5-\text{メチル}-2-\text{フェニル}-4-\text{オキサゾリルメトキシ})\text{ベンジルオキシイミノ}]-4-\text{フェニル酪酸}$
- (3) $\underline{Z}-2-(4-\text{プロモフェニル})-2-[4-(5-\text{メチル}-2-\text{フェニル}-4-\text{オキサゾリルメトキシ})\text{ベンジルオキシイミノ}]$ 酢酸
- (4) $\underline{Z}-2-[4-(5-\text{メチル}-2-\text{フェニル}-4-\text{オキサゾリルメトキシ})\text{ベンジルオキシイミノ}]-2-(4-\text{フェノキシフェニル})$ 酢酸
- (5) $\underline{Z}-4-(4-\text{フルオロフェニル})-4-[4-(5-\text{メチル}-2-\text{フェニル}-4-\text{オキサゾリルメトキシ})\text{ベンジルオキシイミノ}]$ 酪酸
- (6) $\underline{Z}-3-\text{メチル}-2-[4-(5-\text{メチル}-2-\text{フェニル}-4-\text{オキサゾリルメトキシ})\text{ベンジルオキシイミノ}]$ 酪酸
- (7) $\underline{E}-4-[4-(5-\text{メチル}-2-\text{フェニル}-4-\text{オキサゾリルメトキシ})\text{ベンジルオキシイミノ}]$ 酪酸

キシ) ベンジルオキシイミノ] - 4 - フェニル酪酸

(8) E - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジルオキシイミノ] 酪酸

(9) E - 4 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジルオキシイミノ] - 4 - フェニルブチルアミド

(10) E - 8 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジルオキシイミノ] - 8 - フェニルオクタン酸

これら化合物を、以下、単に化合物(1)、化合物(2)などと略記することがある。

10

一般式(I)で表される化合物(以下、単に化合物(I)と略記することがある)の塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

15

無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

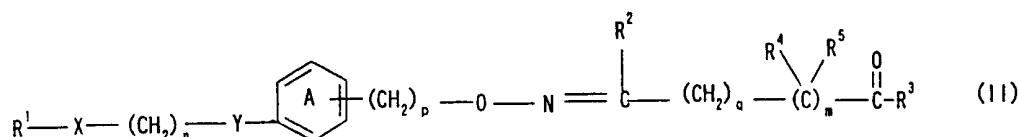
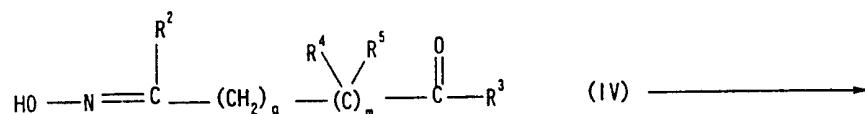
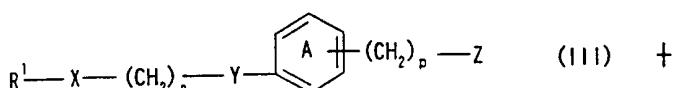
塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、

例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

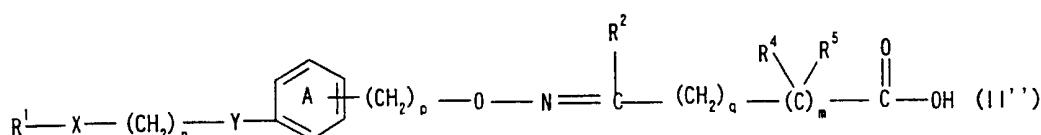
上記した塩の中でもナトリウム塩、カリウム塩、塩酸塩などが好ましい。

(12) 製造法

化合物(I)は、例えば特開2000-34266(特願平11-130543号、WO 99/58510)に記載の方法にしたがって製造することができる。このような方法としては、例えば次のような製造方法が挙げられる。



$$\text{R}^3 = \text{OR}^8$$



[式中、Zはヒドロキシ基、ハロゲン原子または $\text{OSO}_2\text{R}^{18}$ (R^{18} は炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のアルキル基で置換されていてもよい炭素数6~10のアリール基を示す。)で表される基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

ここで、 R^{18} で示される「炭素数1~4のアルキル基」および「炭素数1~4のアルキル基で置換されていてもよい炭素数6~10のアリール基」における炭素数1~4のアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イ

ソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチルが挙げられ、なかでもメチルが好ましい。

また、R¹⁸で示される「炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基」における炭素数6～10のアリール基としては、フェニル、ナフチルが挙げられ、なかでもフェニルが好ましい。
5

本法では、化合物(III)と化合物(IV)との反応により化合物(II)を製造する。

Zがヒドロキシ基の場合、本反応は、自体公知の方法、例えば、シンセシス(Synthesis)1頁(1981年)に記載の方法、あるいはそれに準じた方法により行われる。すなわち、本反応は、通常、有機リン化合物および親電子剤の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。
10

有機リン化合物としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどが挙げられる。

親電子剤としては、例えばアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボニルジピペラジンなどが挙げられる。
15

有機リン化合物および親電子剤の使用量は、化合物(IV)に対し、好ましくは1～5モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてよい。
20

反応温度は、通常、-50～150℃、好ましくは-10～100℃である。
25

反応時間は、0.5～20時間である。

Zがハロゲン原子またはOSO₂R¹⁸で表される基の場合、本反応は、常法に従い、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナト

リウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t.-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドが挙げられる。

これら塩基の使用量は、化合物(IV)に対し、好ましくは1～5モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；アセトン、2-ブタノンなどのケトン類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、-50～150℃、好ましくは-10～100℃である。

反応時間は、通常、0.5～20時間である。

ついで、所望により、化合物(II, R³=OR⁸)を加水分解反応に付すことにより、化合物(II")を製造する。

本加水分解反応は、常法に従い、酸または塩基の存在下、含水溶媒中で行われる。

酸としては、例えば塩酸、硫酸、酢酸、臭化水素酸などが挙げられる。

塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩；ナトリウムメトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド；水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどの水酸化アルカリ金属などが挙げられる。

酸または塩基の使用量は、通常、化合物(II)に対して過剰量である。好ましくは、酸の使用量は、化合物(II)に対し、2～50当量、塩基の使用量は、化合物(II)に対し、1.2～5当量である。

含水溶媒としては、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類；

テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；ジメチルスルホキシドおよびアセトンなどから選ばれる1種以上の溶媒と水との混合溶媒などが挙げられる。

反応温度は、通常、-20～150℃、好ましくは-10～100℃である。
5

反応時間は、通常、0.1～20時間である。

このようにして得られる化合物(II)および(II")は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

なお、上記製法で原料化合物として用いられる化合物(III)および化合物(IV)は、公知化合物であり、例えばZがヒドロキシ基である化合物(III)は、E P - A 7 1 0 6 5 9に記載されている。また、化合物(III)は、E P - A 6 2 9 6 2 4 (特開平7-53555)、W O 9 8 / 0 3 5 0 5 等に記載されている。さらに、化合物(III)は、これらの公報に記載された方法に準ずる方法によって製造することもできる。
10
15

一方、化合物(IV)は、例えばヨールナル フィア プラクティシェ ハミー (Journal fur Praktische Chemie)、311巻、370頁(1969年)；カナディアン ジャーナル オブ ケミストリー (Canadian Journal of Chemistry)、48巻、1948頁(1970年)；ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー (Journal of Heterocyclic Chemistry)、25巻、1283頁(1988年)等に記載されている。また、化合物(IV)は、これらの文献に記載された方法に準ずる方法によって製造することもできる。
20

本発明において、PPAR δ アゴニスト様作用物質およびPPAR γ アゴニスト様作用物質は上記の例示に限られるものではなく、このような作用を有する限り、いかなる物質も用いることができる。また、これらは更にPPAR α 機能調節作用(アゴニストあるいはアンタゴニスト作用)を有してもよい。
25

本発明において、投与される患者の負担や調剤等の手間を考えれば、一つの物質がPPAR δ アゴニスト様作用およびPPAR γ アゴニスト様作用両方を併有していることが望ましい。このような物質は、具体的には上記化合物(I)、YM-16638(前出)、p-[3-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェノキシ)プロポキシ]フェニル酪酸(前出)、5-[3-[4-[5-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)メトキシ]フェニル]プロピル]-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン(前出)等である。

また、PPAR δ アゴニスト様作用物質およびPPAR γ アゴニスト様作用物質をそれぞれ含有する医薬も本発明の態様であって、そのような好ましい組み合わせの例としては、例えば、前記インスリン抵抗性改善剤(例、トログリタゾン、ロシグリタゾン、エングリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾン等)のPPAR γ アゴニストと前記carbaprostacyclin(cPGI)、L-165041あるいは化合物(I)等との組み合せが挙げられる。

化合物(I)は、それ自体がPPAR δ アゴニスト様作用およびPPAR γ アゴニスト様作用の性質を併せ持つため、これとインスリン抵抗性改善剤とを組み合せて使用することもできる。

本発明の剤の投与量は、PPAR γ アゴニスト様作用物質およびPPAR δ アゴニスト様作用物質が別物質である場合には、それぞれの物質の有効量の範囲内であればよく、PPAR γ アゴニスト様作用物質およびPPAR δ アゴニスト様作用物質が同一物質である場合には、該物質の有効量の範囲内であればよい。

本発明の剤を、例えば成人の糖尿病患者(体重60kg)に経口投与する場合の投与量は、例えばPPAR γ アゴニスト様作用物質またはPPAR δ アゴニスト様作用物質として、約0.1～約600mg/日程度、好ましくは約12～約240mg/日程度である。これらの量は、一日1回投与されてもよいし、2または3回に分割して投与されてもよい。

本発明の剤は、毒性が低く、哺乳動物(例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等)に対して、後述する各種疾患

の予防・治療剤として用いることができる。

本発明の剤は、薬理学的に許容される担体を含有していてもよい。このよ
うな担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が
5 用いられ、固体製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤に
おける溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとし
て配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの
製剤添加物を用いることもできる。

賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、D-
10 ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナト
リウム、アラビアゴム、デキストリン、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケ
イ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。

滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリ
15 ン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤の好適な例としては、例えば α 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、ア
ラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシ
メチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、
トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、
20 ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げら
れる。

崩壊剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメ
チルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロ
ースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、
25 低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、
アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、ト
ウモロコシ油、オリーブ油、綿実油などが挙げられる。

溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピ

レングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。

5 懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロイドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。

等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖などが挙げられる。

15 緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。

着色剤の好適な例としては、例えば水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩など）、天然色素（例、β-カロチン、クロロフィル、ベンガラなど）などが挙げられる。

甘味剤の好適な例としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチ

ンニカリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

P P A R δ アゴニスト様作用物質およびP P A R γ アゴニスト様作用物質が別物質である場合、本発明の剤は、両物質を含有する单一の製剤であってもよいし、いずれか一方の物質のみを含有する2種の異なる製剤であってもよい。その場合、製剤の剤形が同一である必要性はない。これらの製剤としては通常医療において用いられる剤形が有効成分毎に適宜選択される。

本発明の剤の剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など）、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、臍坐剤など）、ペレット、点滴剤、徐放性製剤等の非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。

本発明の剤は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。

例えば、経口剤は、有効成分に、例えば賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン、D-マンニトールなど）、崩壊剤（例、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど）、結合剤（例、 α 化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティング基剤を用いて自体公知の方法でコーティングすることにより製造される。

該コーティング基剤としては、例えば糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。

糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、フルラン、カルナバロウなどから選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。

水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）、ロームファルマ社〕、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子；フルランなどの多糖類などが挙げられる。
10

腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーL
15 D〔オイドラギットL-30D55（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えばエチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）、ロームファルマ社〕、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。
20

上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてよい。また、コーティングの際に、例えば酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

注射剤は、有効成分を分散剤（例、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60など）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、

プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノールなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖など）などと共に水性溶剤（例、蒸留水、生理的食塩水、リングル液等）あるいは油性溶剤（例、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油などの植物油、プロピレングリコール等）などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。この際、所望により溶解補助剤（例、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、安定剤（例、ヒト血清アルブミン等）、無痛化剤（例、ベンジルアルコール等）等の添加物を用いてもよい。

前記した各種剤形のなかでも、特に錠剤やカプセル剤などの経口剤が服用の便宜の点から好ましい。

本発明の剤は、PPAR γ アゴニスト様作用物質（例、インスリン抵抗性改善剤）を服用中の各種疾患（例、糖尿病）の患者において観察される体重增加の抑制に有効であり、またPPAR δ に関連する疾患（例、高コレステロール血症、低HDL血症）の治療・予防等に有用である。

本発明の剤は、PPAR γ アゴニスト様作用物質を服用中の患者（例、糖尿病患者）において観察されるPPAR γ アゴニスト様作用物質由来の体重増加を、例えば約80%以下に抑制することができる。

本発明の剤は、例えば糖尿病（例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病等）、高脂血症（例、高トリグリセライド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症等）、糖尿病性合併症（例、神經障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、骨減少症等）、耐糖能不全（IGT）、肥満、骨粗鬆症、悪液質（例、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感染症性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質）、脂肪肝、高血圧、多嚢胞性卵巣症候群、妊娠糖尿病、腎臓疾患（例、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎臓疾患等）、筋ジストロフィー、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害（例、脳梗塞、脳卒中）、インスリン抵抗性症候

群、シンドロームX、高インスリン血症、高インスリン血症における知覚障害、腫瘍（例、白血病、乳癌、前立腺癌、皮膚癌等）、過敏性腸症候群、急性または慢性下痢、内臓肥満症候群などの予防・治療に有効に用いることができる。また、本発明の剤は、インスリン抵抗性改善、インスリン感受性増強、耐糖能不全から糖尿病への移行抑制を目的とした治療においても用いることができる。また、本発明の剤は、糖尿病治療中の患者において、食欲および食物摂取を調整するために用いることができる。

糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。

この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 126 mg/dl 以上、 75 g 経口ブドウ糖負荷試験（ 75 g OGTT ）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 200 mg/dl 以上、随時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 200 mg/dl 以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 110 mg/dl 未満または 75 g 経口ブドウ糖負荷試験（ 75 g OGTT ）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 140 mg/dl 未満を示す状態」（正常型）でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA（米国糖尿病学会）から、1998年にWHOから、新たな判定基準が報告されている。

これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 126 mg/dl 以上であり、かつ、 75 g 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 200 mg/dl 以上を示す状態である。

また、上記報告によれば、耐糖能不全とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 126 mg/dl 未満であり、かつ、 75 g 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 140 mg/dl 以上 200 mg/dl 未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 110 mg

／d 1 以上 126 mg／d 1 未満の状態を I F G (Impaired Fasting Glucose) と呼ぶ。一方、WHOの報告によれば、該 I F G (Impaired Fasting Glucose) のうち、75 g 経口ブドウ糖負荷試験 2 時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 140 mg/d 1 未満である状態を I F G (Impaired Fasting Glycemia) と呼ぶ。

本発明の剤は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能異常、I F G (Impaired Fasting Glucose) および I F G (Impaired Fasting Glycemia) の予防・治療剤としても用いられる。さらに、本発明の剤は、境界型、耐糖能異常、I F G (Impaired Fasting Glucose) または I F G (Impaired Fasting Glycemia) から糖尿病への進展を防止することもできる。

更に、本発明の剤は、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、抗高脂血症剤、降圧剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤などの薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。また、本発明の剤自体がこれら併用薬剤を含有することもできる。本明細書においては、特に断りがない限り、単に「併用」と表現する場合には、別々の薬剤で投与する形態および一つの薬剤として合剤にする形態のいずれであってもよい。別々の薬剤として組み合わせて使用する際、本発明の剤および併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてよい。

併用薬剤の投与量は、各薬剤の臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の剤と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。

なお、糖尿病治療剤としては、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの臍臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトイインスリン製剤など）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボ

グリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等)、ビグアナイド剤(例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミン等)、インスリン分泌促進剤[例、スルホニルウレア剤(例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリビザイド、グリブゾール等)、レバグリニド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、GLP-1等]、アミリンアゴニスト(例、プラムリンチド等)、 fosfotironifosfatasier阻害剤(例、バナジン酸等)等が挙げられる。

糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤(例、トルレストット、エパルレストット、ゼナレストット、ゾポルレストット、ミナルレストット、フィダレストット、SNK-860、CT-112等)、神経栄養因子(例、NGF、NT-3、BDNF等)、神経栄養因子産生促進薬、PKC阻害剤(例、LY-333531等)、AGE阻害剤(例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウムプロマイド(ALT766)、EXO-226等)、活性酸素消去薬(例、チオクト酸等)、脳血管拡張剤(例、チアブリド、メキシレチン等)が挙げられる。

抗高脂血剤としては、コレステロール合成阻害剤であるスタチン系化合物(例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、イタバスタチンまたはそれらの塩(例、ナトリウム塩)等)、スクアレン合成酵素阻害剤あるいはトリグリセリド低下作用を有するフィブロート系化合物(例、ベザフィブロート、クロフィブロート、シンフィブロート、クリノフィブロート等)等が挙げられる。

降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等)、アンジオテンシンII拮抗剤(例、ロサルタン、カンデサルタンシレキセチル、エプロサルタン、バルサンタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン等)、カルシウム拮抗剤(例、マニジピン、ニフェジピン、アムロニジピン、エホニジピン、ニカルジピン等)等が挙げられる。

抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬（例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等）、膀胱リバーゼ阻害薬（例、オルリストット等）、 β 3アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ40140等）、ペプチド性食欲抑制薬（例、レプチン、CNTF（毛様体神経栄養因子）等）、コレシストキニンアゴニスト（例、リンチトリプト、PL-15849等）等が挙げられる。

利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ベンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリアムテレン等）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド等）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

化学療法剤としては、例えばアルキル化剤（例、サイクロフォスファミド、イフォスファミド等）、代謝拮抗剤（例、メソトレキセート、5-フルオロウラシル等）、抗癌性抗生物質（例、マイトマイシン、アドリアマイシン等）、植物由来抗癌剤（例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール等）、シスプラチン、カルボプラチン、エトポキシドなどが挙げられる。なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロンなどが好みしい。

免疫療法剤としては、例えば微生物または細菌成分（例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール等）、免疫増強活性のある多糖類（例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン等）、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン（例、インターフェロン、インターロイキン（IL）等）、コロニー刺

激因子（例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等）などが挙げられ、中でもIL-1、IL-2、IL-12などが好ましい。

さらに、動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、すなわち、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（例、インドメタシン等）〔キャンサー・リサーチ（Cancer Research）、第49巻、5935～5939頁、1989年〕、プロゲステロン誘導体（例、メgestrolアセテート）〔ジャーナル・オブ・クリニカル・オンコロジー（Journal of Clinical Oncology）、第12巻、213～225頁、1994年〕、糖質ステロイド（例、デキサメサゾン等）、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤（文献はいずれも上記と同様）、脂肪代謝改善剤（例、エイコサペンタエン酸等）〔ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・キャンサー（British Journal of Cancer）、第68巻、314～318頁、1993年〕、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- α 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体なども本発明医薬と併用することができる。

併用薬剤の好ましい例としては、以下のものが挙げられる。

- 1) インスリン製剤
- 2) ビグアナイド剤；
- 3) スルホニルウレア剤などのインスリン分泌促進剤
- 4) ビグアナイド剤；
- 5) α -グルコシダーゼ阻害剤；
- 6) インスリン製剤およびビグアナイド剤；
- 7) インスリン製剤および α -グルコシダーゼ阻害剤；
- 8) スルホニルウレア剤などのインスリン分泌促進剤およびビグアナイド剤；
- 9) スルホニルウレア剤などのインスリン分泌促進剤および α -グルコシダーゼ阻害剤；
- 10) ビグアナイド剤および α -グルコシダーゼ阻害剤；
- 11) インスリン抵抗性改善剤（例えば、PPAR γ アゴニスト用作用物質）；

12) インスリン抵抗性改善剤と上記1)～10)記載の剤との組合せ；

13) 血糖低下剤およびその他の糖尿病合併症治療剤；

14) 他の前記の剤およびそれら2種以上の組合せ；

本発明の剤が併用薬剤と組み合せて使用される場合には、お互いの剤の量
5 は、それらの剤の反対効果を考えて安全な範囲内で低減できる。特に、イン
スリン製剤、スルホニルウレア剤などのインスリン分泌促進剤およびビグアナ
ライド剤は通常の投与量よりも低減できる。したがって、これらの剤により
引き起こされるであろう副作用は安全に防止できる。それに加えて、糖尿病
合併症剤、抗高脂血剤、降圧剤の投与量は低減でき、その結果これらの剤に
10 より引き起こされるであろう副作用は効果的に防止できる。

発明を実施するための最良の形態

以下に、製造例、調製例、試験例、製剤例を挙げて本発明をさらに詳細に
説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。また、以下の
15 記載において、%は特記しない限り重量パーセントを示し、室温は、1～3
0℃を示す。

本明細書において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclatureによる略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記する。またアミノ酸に関し光学異性体があり得る場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

本願明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

[配列番号：1]

25 調製例1で用いられるプライマーPARD-Uの塩基配列を示す。

[配列番号：2]

調製例1で用いられるプライマーPARD-Lの塩基配列を示す。

[配列番号：3]

調製例2で用いられるプライマーXRA-Uの塩基配列を示す。

[配列番号：4]

調製例2で用いられるプライマーX R A-Lの塩基配列を示す。

[配列番号：5]

調製例4で用いられるP P R E-Uの塩基配列を示す。

5 [配列番号：6]

調製例4で用いられるP P R E-Lの塩基配列を示す。

[配列番号：7]

調製例4で用いられるプライマーT K-Uの塩基配列を示す。

[配列番号：8]

10 調製例4で用いられるプライマーT K-Lの塩基配列を示す。

[配列番号：9]

調製例6で用いられるプライマーP A G-Uの塩基配列を示す。

[配列番号：10]

調製例6で用いられるプライマーP A G-Lの塩基配列を示す。

15

実施例

[製造例1]

4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルアルコールの製造

20 4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンズアルデヒド(33.42g)のメタノール(150ml)-テトラヒドロフラン(30ml)溶液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム(4.31g)を徐々に加えた。室温で30分間かき混ぜた後、反応混合物に水を加え、1時間かき混ぜた。析出した4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルアルコールの結晶(32.85g, 収率98%)をろ取した。酢酸エチル-ジエチルエーテルから再結晶し、淡黄色結晶を得た。融点128~129℃。

[製造例2]

4-(4-クロロメチルフェノキシメチル)-5-メチル-2-フェニルオ

キサゾールの製造

4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルアルコール(5.00 g)のトルエン(40 ml)溶液に、塩化チオニル(1.85 ml)を加え、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥($MgSO_4$)後、濃縮し、4-(4-クロロメチルフェノキシメチル)-5-メチル-2-フェニルオキサゾールの結晶(5.23 g, 収率99%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、無色結晶を得た。融点108~109°C。

[製造例3]

E-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸の製造

水素化ナトリウム(60%、油性、127 mg)を、窒素雰囲気下、E-4-ヒドロキシイミノ-4-フェニル酪酸メチル(661 mg)と4-(4-クロロメチルフェノキシメチル)-5-メチル-2-フェニルオキサゾール(1.00 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)溶液に室温で加え、1時間かき混ぜた。1規定塩酸(5 ml)を加えた後、重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥($MgSO_4$)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:3, 容積比)溶出部から油状物を得た。これをテトラヒドロフラン(10 ml)-メタノール(5 ml)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)を加え、室温で1.5時間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸(5.5 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥($MgSO_4$)後、濃縮した。残留する結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、E-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸の無色結晶(907 mg, 収率60%)を得た。融点126~127°C(分解)。

[調製例1] ヒトPPAR δ 遺伝子のクローニング

ヒト PPAR δ 遺伝子のクローニングは、脾臓 cDNA(東洋紡, QUICK-Clone cDNA)を 鑄型とし、Schmidt, A. らが報告 (Mol Endocrinol 1992;6:1634-1641)

している PPAR δ 遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

PARD-U ; 5'-AAC GGT ACC TCA GCC ATG GAG CAG CCT CAG GAG G-3' (配列番号 :

5 1)

PARD-L ; 5'-TAA GTC GAC CCG TTA GTA CAT GTC CTT GTA GAT C-3' (配列番号 :

2)

を用いた PCR 法により行った。

PCR 反応は AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を用いた Hot Start 法で行つ

10 た。下層混液として、10 x LA PCR Buffer 2 μl、2.5 mM dNTP 溶液 3 μl、

12.5 μM プライマー溶液各 2.5 μl、滅菌蒸留水 10 μl を混合した。上

層混液としては、鑄型としてヒト心臓 cDNA(1 ng/ml)を 1 μl、10 x LA PCR

Buffer 3 μl、2.5 mM dNTP 溶液 1 μl、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝

酒造) 0.5 μl、滅菌蒸留水 24.5 μl を混合した。調製した下層混液に

15 AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を 1 個添加し、70°C で 5 分間、氷中で 5

分間処理後、上層混液を加え PCR の反応液を調製した。反応液の入ったチュ

ーブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) にセットした後、95°Cで 2

分間処理した。さらに、95°Cで 15 秒間、68°Cで 2 分間のサイクルを 45 回繰

り返した後、72°Cで 8 分間処理した。得られた PCR 産物をアガロースゲル(1%)

20 電気泳動し、PPAR δ 遺伝子を含む 1.4 kb の DNA 断片をゲルから回収した

後、pT7Blue-T vector(宝酒造)に挿入することによりプラスミド pTBT-h

PPAR δ を作製した。

[調製例 2] ヒト RXR α 遺伝子のクローニング

ヒト RXR α 遺伝子のクローニング

25 ヒト RXR α 遺伝子のクローニングは、腎臓 cDNA(東洋紡製、商品名：

QUICK-Clone cDNA) を鑄型とし、マンゲルスドルフ・ディー・ジェ

イ (Mangelsdorf, D. J.) らが報告 [ネイチャー (Nature) 、 1990 年、

345 (6272) 卷、 224 - 229 頁] している RXR α 遺伝子の塩基

配列を参考に作製したプライマーセット

XRA-U : 5'-TTA GAA TTC GAC ATG GAC ACC AAA CAT TTC CTG-3' (配列番号 : 3)

XRA-L : 5'-CCC CTC GAG CTA AGT CAT TTG GTG CGG CGC CTC-3' (配列番号 : 4)

5 を用いたPCR法により行った。

PCR反応は、AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を用いたホット・スタート (Hot Start) 法で行った。まず、10×LA PCR Buffer 2 μl、2.5 mM dNTP 溶液 3 μl、12.5 μM プライマー溶液各 2.5 μl、滅菌蒸留水 10 μl を混合して下層混液とした。また、鋳型としてヒト腎臓 cDNA (1 ng/ml) を 1 μl、10×LA PCR Buffer 3 μl、2.5 mM dNTP 溶液 1 μl、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造製) 0.5 μl、滅菌蒸留水 24.5 μl を混合して上層混液とした。

上記した下層混液にAmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を 1 個添加し、70℃で 5 分間、氷中で 5 分間処理後、上層混液を加え PCR の反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社製、米国) にセットした後、95℃で 2 分間処理した。さらに、95℃で 15 秒間、68℃で 2 分間のサイクルを 35 回繰り返した後、72℃で 8 分間処理した。

得られた PCR 産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、RXRα 遺伝子を含む 1.4 kb の DNA 断片をゲルから回収した後、pT7 Blue-T vector (宝酒造製) に挿入し、プラスミド pGBT-hRXRαを得た。

[調製例 3] ヒト PPARδ、RXRα 発現用プラスミドの作製
プラスミド pVgRXR (Invitrogen) の 7.8Kb FspI-NotI 断片と調製例 2 記載のプラスミド pGBT-hRXRα の RXRα 遺伝子を含む 0.9kb FspI-NotI 断片を連結し、プラスミド pVgRXR2 を作製した。次に、pVgRXR2 を BstXI で切断した後、T4 DNA ポリメラーゼ (宝酒造) 処理により末端平滑化した。続いて KpnI で切断することにより 6.5kb の DNA 断片を得た。その一方で、調製例 1 記載のプラスミド pGBT-hPPARδ を SalI で切断した後、T4 DNA ポリメラーゼ (宝酒造) 処理により末端平滑化した。続いて KpnI で切断するこ

とにより 1.4kb の P P A R δ 遺伝子を含む DNA 断片を得た。両 DNA 断片を連結することにより、プラスミド p V g R X R 2-h P P A R δ を構築した。

[調製例 4] レポータープラスミドの作製

レポータープラスミドの作製

5 アシル CoA オキシダーゼの P P A R 応答性エレメント (P P R E) を含む DNA 断片は、以下の 5' 末端リン酸化合成 DNA を用いて作製した。

PPRE-U : 5'-pTCGACAGGGGACCAGGACAAAGGTACGTTGGGAG-3' (配列番号 : 5)

PPRE-L : 5'-pTCGACTCCCGAACGTGACCTTGTCTGGTCCCCTG-3' (配列番号 : 6)

10 まず、P P R E - U、P P R E - L をアニーリングした後、プラスミド pBlueScript SK+ の SalI 部位に挿入した。挿入断片の塩基配列を決定することにより、P P R E が 4 個タンデムに連結したプラスミド pBSS-P P R E 4 を選択した。

15 HSV チミジン・キナーゼ・ミニマム・プロモーター (Thymidine kinase minimum promoter) (TKプロモーター) 領域のクローニングは、pRL-T K vector [プロメガ (Promega) 社製、米国] を鋳型とし、ルッコウ・ビー (Luckow, B) らが報告 [ヌクレイック・アシズ・リサーチ (Nucleic Acids Res.) 1987 年、15 (13) 卷、5490 頁] しているチミジン・キナーゼ (Thymidine kinase) 遺伝子のプロモーター領域の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

20 TK-U : 5'-CCAGATCTCCCCAGCGTCTTGTATTG-3' (配列番号 : 7)

TK-L : 5'-TCACCATGGTCAAGCTTTAAGCGGGTC-3' (配列番号 : 8)

を用いた PCR 法により行った。

25 PCR 反応は、AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を用いたホット・スタート (Hot Start) 法で行った。まず、10 × LA PCR Buffer 2 μ l、2.5 mM dNTP 溶液 3 μ l、12.5 μ M プライマー溶液各 2.5 μ l、滅菌蒸留水 10 μ l を混合して下層混液とした。また、鋳型として pRL-TK vector [プロメガ (Promega) 社製、米国] を 1 μ l、10 × LA PCR Buffer 3 μ l、2.5 mM dNTP 溶液 1 μ l、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造製) 0.5 μ l、滅菌蒸留水 24.5 μ l を混合して上層混液とした。

上記した下層混液にAmpliWax PCR Gem 100（宝酒造製）を1個添加し、70℃で5分間、氷中で5分間処理後、上層混液を加えPCRの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー（パーキンエルマー社製、米国）にセットした後、95℃で2分間処理した。さらに、9
5 5℃で15秒間、68℃で2分間のサイクルを35回繰り返した後、72℃
で8分間処理した。

得られたPCR産物をアガロースゲル（1%）電気泳動し、TKプロモーターを含む140bのDNA断片をゲルから回収した後、pT7 Blue-T vector（宝酒造製）に挿入した。このプラスミドから制限酵素BglIIIとNcoI
10 で切断することにより得たTKプロモーターを含む断片をプラスミドpGL
3-Basic vector [プロメガ（Promega）社製、米国] のBglIII-NcoI断片と
連結してプラスミドpGL3-TKを作製した。

得られたプラスミドpGL3-TKのNheI-XhoI断片4.9kbとプラスミドpBSS-PPRE4のNheI-XhoI断片200bを連結することにより、
15 プラスミドpGL3-4ERPP-TKを作製した。

このプラスミドpGL3-4ERPP-TKをBamHI（宝酒造製）で切断した後、T4 DNAポリメラーゼ（宝酒造製）処理により末端平滑化してDNA断片を得た。

一方、pGFP-C1（東洋紡製）をBsu36I（NEB）で切断した後、T
20 4 DNAポリメラーゼ（宝酒造製）処理により末端平滑化し、1.6kbのDNA断片を得た。

両DNA断片を連結することにより、レポータープラスミドpGL3-4
ERPP-TKneoを構築した。

[調製例5] ヒトPPARδ、RXRα発現用プラスミドおよびレポータープラスミドのCHO-K1細胞への導入と発現細胞の取得
25

10%ウシ胎児血清（ライフテックオリエンタル）を含むハムF12培地（日本
製薬）を用いてティッシュカルチャーフラスコ750ml（コーニング）で生育させた
CHO-K1細胞を0.5g/Lトリプシン-0.2g/LEDTA（ライフテックオリエンタル）処理により剥がした後、細胞をPBS（ライフテックオリエンタル）で洗浄

して遠心 (1000rpm, 5分)し、PBSで懸濁した。次に、ジーンパルサー (バイオラッド社)を用いて、下記の条件に従って、DNAを細胞に導入した。即ち、0.4cmギャップのキュベットに 8×10^6 細胞と 10 μ g の調製例3で製造した発現用プラスミド p V g R X R 2-h P P A R δ と 10 μ g の調製例4で製造したレポータープラスミド pGL3-4ERPP-TK neo を加え、電圧 0.25kV、キャパシタンス 960mF 下でエレクトロポレーションした。その後、細胞を 10% ウシ胎児血清含有ハム F12 培地に移し、24 時間培養し、再び細胞を剥がして遠心し、次に、ジェネティシン(ライフテックオリエンタル)を 500 μ g/ml とゼオシン (Invitrogen)を 250 μ g/ml になるように加えた 10% ウシ胎児血清を含むハム F12 培地で懸濁し、 10^4 細胞/ml となるように希釈して 96 ウエルプレート (ベクトンディキンソン) に播種して、37°Cの炭酸ガスインキュベーター中で培養することによりジェネティシン、ゼオシン耐性形質転換株を得た。

次に、得られた形質転換株を 24 ウエルプレート (コーニング) で培養した後、10mM Illoprost 添加により、ルシフェラーゼが発現誘導される株、P P A R δ : R X R α : 4 E R P P / C H O - K 1 を選択した。

[調製例6] ヒト P P A R γ 遺伝子のクローニング

ヒト P P A R γ 遺伝子のクローニングは、心臓 c D N A (東洋紡製、商品名: Q U I C K - C l o n e c D N A) を鋳型とし、グリーン (Greene) らが報告 [ジーン・エクスプレッション (Gene Expr.) 、 1 9 9 5 年、 4 (4-5)

20 卷、 2 8 1 - 2 9 9 頁] している P P A R γ 遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

PAG-U : 5' - G T G G G T A C C G A A A T G A C C A T G G T T G A C A C A G A G - 3' (配列番号: 9)

PAG-L : 5' - G G G G T C G A C C A G G A C T C T G C T A G T A C A A G T C - 3' (配列番号: 25 10)

を用いた P C R 法により行った。

P C R 反応は、A m p l i W a x P C R G e m 1 0 0 (宝酒造製) を用いたホット・スタート (Hot Start) 法で行った。まず、1 0 \times L A P C R Buffer 2 μ l、2.5 mM d N T P 溶液 3 μ l、1 2.5 μ M プライマー溶液各 2.5 μ l、

滅菌蒸留水 10 μl を混合して下層混液とした。また、鑄型としてヒト心臓 cDNA (1 ng/ml) を 1 μl、10×LA PCR Buffer 3 μl、2.5 mM dNTP 溶液 1 μl、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造製) 0.5 μl、滅菌蒸留水 24.5 μl を混合して上層混液とした。

5 上記した下層混液に AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を 1 個添加し、70 °C で 5 分間、氷中で 5 分間処理後、上層混液を加え PCR の反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社製、米国) にセットした後、95 °C で 2 分間処理した。さらに、95 °C で 15 秒間、68 °C で 2 分間のサイクルを 35 回繰り返した後、72 °C 10 で 8 分間処理した。

得られた PCR 産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、PPAR γ 遺伝子を含む 1.4 kb の DNA 断片をゲルから回収した後、pT7 Blue-T vector (宝酒造製) に挿入し、プラスミド pTBT-hPPAR γ を得た。

[調製例 7] ヒト PPAR γ、RXR α 発現用プラスミドの作製

15 プラスミド pVgRXR [インビトロゲジェン (Invitrogen) 社製、米国] の 7.8 kb FspI-NotI 断片と調製例 2 で得られたプラスミド pTBT-hRXR α の RXR α 遺伝子を含む 0.9 kb FspI-NotI 断片を連結し、プラスミド pVgRXR 2 を作製した。次に、pVgRXR 2 を BstXI で切断した後、T4 DNA ポリメラーゼ (宝酒造製) 処理により末端平滑化した。ついで、20 KpnI で切断することにより、6.5 kb の DNA 断片を得た。

一方、調製例 6 で得られたプラスミド pTBT-hPPAR γ を Sal I で切断した後、T4 DNA ポリメラーゼ (宝酒造製) 処理により末端平滑化した。ついで、KpnI で切断することにより、1.4 kb のヒト PPAR γ 遺伝子を含む DNA 断片を得た。

25 両 DNA 断片を連結することにより、プラスミド pVgRXR 2-hPPAR γ を構築した。

[調製例 8] ヒト PPAR γ、RXR α 発現用プラスミドおよびレポーター

プラスミドの CHO-K1 細胞への導入と発現細胞の取得

10 % ウシ胎児血清 [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.)

製、米国] を含むハム F 1 2 培地 (日水製薬製) を用いてティッシュカルチャーフラスコ 7 5 0 ml [コーニング コースター社 (Corning Costar Corporation) 製、米国] で生育させた C H O - K 1 細胞を 0 . 5 g / l トリプシン- 0 . 2 g / l E D T A (エチレンジアミン四酢酸) [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] 処理により剥がした後、細胞を P B S (Phosphate-buffered saline) [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] で洗浄して遠心 (1 0 0 0 r p m, 5 分) し、P B S で懸濁した。次に、ジーンパルサー [バイオラッド社 (Bio-Rad Laboratories) 製、米国] を用いて、下記の条件に従って、D N A を細胞に導入した。

即ち、0 . 4 c m ギャップのキュベットに、 8×10^6 細胞と調製例 7 で得られたプラスミド p V g R X R 2 - h P P A R γ 1 0 μ g と調製例 4 で得られたレポータープラスミド p G L 3 - 4 E R P P - T K n e o 1 0 μ g を加え、電圧 0 . 2 5 k V 、キャパシタンス 9 6 0 μ F 下でエレクトロポレーションした。その後、細胞を 1 0 % ウシ胎児血清を含むハム F 1 2 培地に移し、2 4 時間培養し、再び細胞を剥がして遠心し、次に、ジェネティシン [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] を 5 0 0 μ g / ml とゼオシン [インビトロジエン (Invitrogen) 社製、米国] を 2 5 0 μ g / ml になるように加えた 1 0 % ウシ胎児血清を含むハム F 1 2 培地で懸濁し、 10^4 細胞 / ml となるように希釈して 9 6 ウェルプレート [コーニング コースター社 (Corning Costar Corporation) 製、米国] に播種して、3 7 ° C の炭酸ガスインキュベーター中で培養することによりジェネティシン、ゼオシン耐性形質転換体を得た。

次に、得られた形質転換株を 2 4 ウェルプレート [コーニング コースター社 (Corning Costar Corporation) 製、米国] で培養した後、1 0 μ M 塩酸ピオグリタゾンの添加により、ルシフェラーゼが発現誘導される株、P P A R γ : R X R α : 4 E R P P / C H O - K 1 細胞を選択した。

[試験例 1] 製造例 3 の化合物の P P A R δ - R X R α ヘテロ二量体リガ

ンド活性

調製例5で得られたPPAR δ ：RXR α ：4ERPP／CHO-K1細胞を10%ウシ胎児血清〔ライフテクノロジー社(Life Technologies, Inc.)製、米国〕を含むハムF12培地(日水製薬製)で培養した後、96ウェルホワイトプレート[コーニング コースター社(Corning Coster Corporation)製、米国]へ 2×10^4 cells/wellとなるように播種し、37℃の炭酸ガスインキュベーター中で一晩培養した。

96ウェルホワイトプレートをPBS(Phosphate-buffered saline)で洗浄後、90μlの0.1%脂肪酸不含ウシ血清アルブミン(BSA)を含むハムF12培地と被検化合物(製造例3の化合物)10μlとを添加し、37℃の炭酸ガスインキュベーター中で48時間培養した。培地を除去後、ビックジーン7.5(和光純薬製)を40μl添加し、攪拌後、ルミスター(Lumistar)[ビー・エム・ジー・ラブテクノロジーズ社(BMG Labtechnologies GmbH)製、ドイツ]を用いて、ルシフェラーゼ活性を測定した。

被検化合物非投与群のルシフェラーゼ活性を1としたときの、各被検化合物のルシフェラーゼ活性から誘導倍率を算出した。被検化合物濃度と誘導倍率の値をプリズム(PRISM)2.01[グラフパッド ソフトウェア社(GraphPad Software, Inc.)製、米国]を用いて解析することにより、被検化合物のEC50値(誘導倍率の最大値の50%を示す化合物濃度)を算出した。その結果は4.4μMであった。

[試験例2] ロシグリタゾンのPPAR δ -RXR α ヘテロ二量体リガンド活性

上記試験例1と同様にロシグリタゾンのEC50値(誘導倍率の最大値の50%を示す化合物濃度)を算出した。その結果は146μMであった。

[試験例3] 製造例3の化合物のPPAR γ -RXR α ヘテロ二量体リガンド活性

調製例8で得られたPPAR γ ：RXR α ：4ERPP／CHO-K1細胞を10%ウシ胎児血清〔ライフテクノロジー社(Life Technologies, Inc.)製、米国〕を含むハムF12培地(日水製薬製)で培養した後、96ウェル

ホワイトプレート[コーニング コースター社(Corning Coster Corporation)製、米国]へ 2×10^4 cells/wellとなるように播種し、37℃の炭酸ガスインキュベーター中で一晩培養した。

9 6 ウエルホワイトプレートをP B S (Phosphate-buffered saline) で洗
5 浄後、90 μl の0.1%脂肪酸不含ウシ血清アルブミン(B S A)を含むハ
ムF 1 2 培地と被検化合物(製造例3の化合物)10 μlとを添加し、37℃
の炭酸ガスインキュベーター中で48時間培養した。培地を除去後、ビック
ジーン7.5(和光純薬製)を40 μl 添加し、攪拌後、ルミスター(Lumistar)
[ビー・エム・ジー・ラブテクノロジーズ社(B M G Labtechnologies Gmb
10 H) 製、ドイツ]を用いて、ルシフェラーゼ活性を測定した。

被検化合物非投与群のルシフェラーゼ活性を1としたときの、各被検化合物のルシフェラーゼ活性から誘導倍率を算出した。被検化合物濃度と誘導倍率の値をプリズム(P R I S M) 2.01 [グラフパッド ソフトウェア社
(GraphPad Software, Inc.) 製、米国]を用いて解析することにより、被
15 検化合物のE C 5 0 値(誘導倍率の最大値の50%を示す化合物濃度)を算出
した。その結果は0.024 μMであった。製造例3の化合物は、優れたP
P A R γ -R X R α ヘテロ二量体リガンド活性を示した。

[試験例4] ロシグリタゾンのP P A R γ -R X R α ヘテロ二量体リガンド活性

20 上記試験例3と同様にロシグリタゾンのE C 5 0 値(誘導倍率の最大値の50%を示す化合物濃度)を算出した。その結果は0.028 μMであった。

[試験例5] 体重增加軽減作用

11または12週齢雌性KKAYマウスにロシグリタゾンあるいは製造例3の化合物の同一血糖低下用量を餌に混合して4日間与えた。

25 対象マウスの血糖値を50~58%に低下させる用量(ロシグリタゾンでは16.2mg/kg体重/day; 製造例3の化合物では4.4mg/kg体重/day)において、ロシグリタゾンは体重を有意に増加させたが、P P A R δ およびP P A R γ の両方に対するアゴニストであることが確認された製造例3の化合物は有意な体重増加が認められなかった。その結果を[表1]に示す。

[表1]

	初体重 (g)	4日後体重 (g)	体重増加量 (g/4 days)	%対照	血糖値 (mg/dl)
対照	46.0±1.3	46.3±1.9	0.4±0.7	100	435±77
ログ'リタリン	45.9±1.8	49.9±2.8	3.9±1.2*	58	253±36
対照	48.4±2.1	49.5±2.1	1.1±0.7	100	540±79
製造例3化合物	48.9±1.8	51.5±2.6	2.1±1.1	50	272±55

表中の数値：平均値±標準偏差（各群4または5匹）

* : 対照群に対する有意差 ($p < 0.05$)

5 製剤例1 (カプセルの製造)

1) 製造例3の化合物	3 0 mg
2) 微粉末セルロース	1 0 mg
3) 乳糖	1 9 mg
4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg
	計 6 0 mg

10

1)、2)、3) および4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

製剤例2 (錠剤の製造)

1) 製造例3の化合物	3 0 g
2) 乳糖	5 0 g
3) トウモロコシデンプン	1 5 g
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	4 4 g
5) ステアリン酸マグネシウム	1 g
	1 0 0 0 錠 計 1 4 0 g

15

1)、2)、3) の全量および3 0 gの4) を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に1 4 gの4) および1 gの5) を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1錠あたり製造例3の化合物3 0 mgを含有する錠剤1 0 0 0錠を得る。

産業上の利用可能性

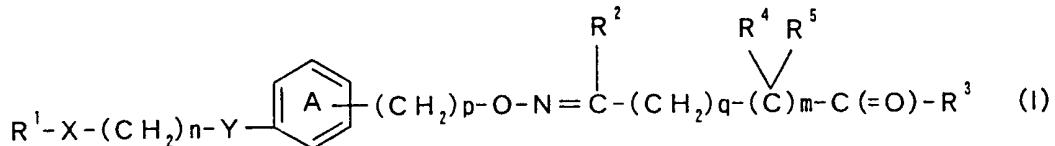
糖尿病やその他の疾患の治療において、治療に有効な P P A R γ アゴニスト作用薬物等の投与を行うと、対象疾患の治癒は進むが患者の体重が増加する傾向にあったが、本発明の剤は、このような患者の体重増加を抑制することができる。また、P P A R δ アゴニスト様作用およびP P A R γ アゴニスト様作用の両者を併せ持つ薬剤は、糖尿病等の治療を進めながらも、患者の体重増加を有意に抑制することができる。

請求の範囲

1. PPAR δアゴニスト様作用物質を含有する、PPAR γアゴニスト様作用物質由来体重増加の抑制剤。

5 2. PPAR δアゴニスト様作用物質とPPAR γアゴニスト様作用物質とが同一物質である請求項1記載の剤。

3. 同一物質が式



[式中、R¹はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または複素環基を示し；

Xは結合手、-CO-、-CH(OH)-または-NR⁶-（R⁶は水素原子または置換されていてもよいアルキル基である。）で示される基を示し；

nは1ないし3の整数を示し；

Yは酸素原子、硫黄原子、-SO-、-SO₂-または-NR⁷-（ただしR⁷は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す。）で示される基を示し；

環Aはさらに1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼン環を示し；

pは1ないし8の整数を示し；
R²はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または複素環基を示し；

qは0ないし6の整数を示し；

mは0または1を示し；
R³はヒドロキシ基、-OR⁸（R⁸は置換されていてもよい炭化水素基を示す。）または-NR⁹R¹⁰（R⁹およびR¹⁰は同一または異なって水素原子、

置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、または置換されていてもよいアシリル基を示し、またR⁹およびR¹⁰は結合して環を形成していてもよい。）を示し；

R⁴およびR⁵は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水

素基をそれぞれ示し、またR⁴はR²と結合して環を形成していてもよい。]

で表される化合物またはその塩である請求項1記載の剤。

4. 同一物質がE－4－[4－(5－メチル－2－フェニル－4－オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]－4－フェニル酪酸である請求項1

5 記載の剤。

5. 糖尿病治療用である請求項2記載の剤。

6. 糖尿病性合併症治療用である請求項2記載の剤。

7. 哺乳動物に有効量のPPAR δ アゴニスト様作用物質を投与することを特徴とする、PPAR γ アゴニスト様作用物質由来体重増加の抑制方法。

10 8. PPAR γ アゴニスト様作用物質由来体重増加の抑制剤製造のための、PPAR δ アゴニスト様作用物質の使用。

9. PPAR δ アゴニスト様作用物質およびPPAR γ アゴニスト様作用物質を含有してなり、PPAR γ アゴニスト様作用物質由来の体重増加を約80%以下に抑制する糖尿病治療剤。

15 10. PPAR δ アゴニスト様作用物質とPPAR γ アゴニスト様作用物質とが同一物質である請求項9記載の剤。

SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> Body Weight Increase Inhibitor

<130> 2668W00P

<150> JP 11-320319

<151> 1999-11-10

<160> 10

<210> 1

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 1

AACGGTACCT CAGCCATGGAG CAGCCTCAG GAGG 34

<210> 2

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 2

TAAGTCGACC CGTTAGTACA TGTCCTTGTA GATC 34

<210> 3

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 3

TTAGAATTG ACATGGACAC CAAACATTG CTG 33

<210> 4

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 4

CCCTCGAGC TAAGTCATT GGTGGGGCGC CTC 33

<210> 5

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 5

TCGACAGGGG ACCAGGACAA AGGTCACGTT CGGGAG 36

<210> 6

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 6

TCGACTCCCG AACGTGACCT TTGTCCTGGT CCCCTG 36

<210> 7

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 7

CCAGATCTC CCCAGCGTCT TGTCATTG 28

<210> 8

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 8

TCACCATGGT CAAGCTTTA AGCGGGTC 28

<210> 9

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 9

GTGGGTACCG AAATGACCAT GGTTGACACA GAG 33

<210> 10

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 10

GGGGTCGACC AGGACTCTCT GCTAGTACAA GTC 33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07879

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/00, C07D263/32, A61K31/421, A61K31/195, A61K31/235, A61P3/10, A61P3/04

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)

Int.Cl⁷ A61K45/00, C07D263/32, A61K31/421, A61K31/195, A61K31/235, A61P3/10, A61P3/04

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 practicable, search terms used)

CA (STN)
REGISTRY (STN)
MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PA	WO, 99/58510, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 18 November, 1999 (18.11.99) & AU, 9936297, A & JP, 2000-34266, A	3, 4
A	WO, 96/02507, A (ABBOTT LABORATORIES), 01 February, 1996 (01.02.96)	3, 4
A	JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 274(10), 6718-25 (05 March, 1999)	1, 2, 5, 6, 8-10
A	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, 94(9), 4312-7 (1997)	1, 2, 5, 6, 8-10

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "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
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
06 February, 2001 (06.02.01)

Date of mailing of the international search report
13 February, 2001 (13.02.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07879

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

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 7
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 7 pertains to methods for treatment and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. Claims Nos.: 1,2,5,6,8-10
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

In the descriptions "PPAR δ agonist-like substances" and "PPAR γ agonist-like substances" in claim 1, substances are specified depending on the functions. However, it was impossible on the basis of the common general technical knowledge at the application date which substances fall within this category.
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/07879

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））
 Int. C17 A61K45/00, C07D263/32, A61K31/421, A61K31/195, A61K31/235, A61P3/10, A61P3/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. C17 A61K45/00, C07D263/32, A61K31/421, A61K31/195, A61K31/235, A61P3/10, A61P3/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CA (STN)

REGISTRY (STN)

MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P A	WO, 99/58510, A (武田薬品工業株式会社) 18. 11月. 1999 (18. 11. 99) & AU, 9936297, A & JP, 2000-34266, A	3, 4
A	WO, 96/02507, A (ABBOTT LABORATORIES) 1. 2月. 1996 (01. 02. 96)	3, 4
A	JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 274(10), 6718-25(1999 Mar 5)	1, 2, 5, 6, 8-10

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 06. 02. 01	国際調査報告の発送日 13.02.01
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 横尾 俊一 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C(続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, 94(9), 4312-7(1997)	1, 2, 5, 6, 8-10

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 7 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲7は、治療方法であり、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。

2. 請求の範囲 1, 2, 5, 6, 8-10 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

請求の範囲1の「PPAR δ アゴニスト様作用物質」及び「PPAR γ アゴニスト様作用物質」なる記載は、物質を機能で特定しているが、如何なる物質がそれらに含有されるかが出願時の技術常識から把握できない。

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかつた。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつた。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかつた。