

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2007年11月1日 (01.11.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/122970 A1

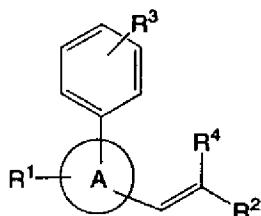
- (51) 国際特許分類:
A61K 31/341 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2007/056780
- (22) 国際出願日: 2007年3月29日 (29.03.2007)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
 特願2006-117239 2006年4月20日 (20.04.2006) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立大学法人大阪大学 (OSAKA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 白木 琢磨 (SHIRAKI, Takuma) [JP/JP]; 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 岩谷 龍 (IWATANI, Ryo); 〒5300003 大阪府大阪市北区堂島2丁目1番31号 O R I X 堂島ビル 3階 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
 — 国際調査報告書
 — 電子形式により別個に公開された明細書の配列表部分、請求に基づき国際事務局から入手可能
- 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ダンスノート」を参照。



WO 2007/122970 A1

(54) Title: LIGAND CAPABLE OF BINDING TO NUCLEAR RECEPTOR

(54) 発明の名称: 核内受容体に結合するリガンド



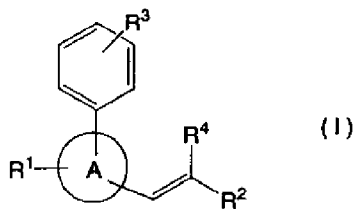
(57) Abstract: Disclosed is a peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) agonist which comprises a compound represented by the general formula (I) or a salt thereof or a prodrug of the compound or the salt: (I) wherein the ring A represents a heterocyclic ring; R^1 represents a hydrogen atom or a carboxyalkyl group which may be esterified; R^2 represents $-\text{COR}^5$ (wherein R^5 represents a C_{6-14} aryl group which may have a substituent or a heterocyclic group which may have a substituent) or $-\text{NO}_2$; R^3 represents a hydrogen atom, a halogen atom or a carboxyl group which may be esterified; and R^4 represents a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group.



(57) 要約:

一般式(I)

【化1】



(式中、A環は複素環を示し、R¹は水素原子又はエステル化してもよいカルボキシアルキル基を示し、R²は-COR⁵(式中、R⁵は置換基を有してもよいC₆₋₁₄アリール基又は置換基を有してもよい複素環基を示す。)又は-NO₂を示し、R³は水素原子、ハロゲン原子又はエステル化してもよいカルボキシル基を示し、R⁴は水素原子又はC₁₋₆アルキル基を示す。)で表される化合物もしくはその塩又はそのプロドラッグを含有することを特徴とするペルオキシゾーム増殖剤活性化受容体ガンマ(PPAR γ)作動剤。

明 細 書

核内受容体に結合するリガンド

技術分野

[0001] 本発明は、ヒトペルオキシゾーム増殖剤活性化受容体ガンマ(以下、PPAR γ と略記する。)作動剤に関する。

背景技術

[0002] PPAR γ は核内受容体スーパーファミリーに属するリガンド依存性の転写因子であり、脂肪組織、免疫細胞、副腎、脾臓等に高発現している。脂肪細胞の分化にPPAR γ が深く関与していることが報告され(非特許文献1参照)、II型糖尿病と肥満をつなぐ因子としてPPAR γ の研究が加速している。また、最近では血管平滑筋、内皮細胞にもPPAR γ の発現が認められ、PPAR γ 作動剤は血管のPPAR γ に抗動脈硬化的に作用すると考えられている。また、PPAR γ 作動剤はII型糖尿病の治療以外にも臨床使用できる可能性があることが示されている。例えば、後記するPPAR γ のリガンドであるチアゾリジンジオン類は血中脂質低下作用を有する(例えば、特許文献1参照)。さらに最近の研究によれば、PPAR γ は、アテローム性動脈硬化症の発症に重要な事象である単球動員及び泡沫細胞からのコレステロール排出に影響を及ぼすと報告されている(非特許文献2参照)。さらに、PPAR γ 作動剤のトログリタゾンTMは、血管平滑筋細胞増殖と血管内膜の肥厚を抑制させるとの報告がある(非特許文献3参照)。これらのことから、PPAR γ 作動剤は、動脈硬化症や血管狭窄を抑制するための治療剤として臨床使用できると考えられている。

[0003] 近年、II型糖尿病に効果のあるチアゾリジン誘導体がPPAR γ のリガンド(非特許文献4、5参照)であることが分かると同時に15-デオキシ- $\Delta^{12,14}$ -プロスタグランジン j_2 (15d-PG j_2)が内在性のPPAR γ のリガンドとして報告された(非特許文献6参照)。しかし内因性のPPAR γ のリガンドである15d-PG j_2 等の不飽和脂肪酸誘導体は代謝的にも化学的にも不安定であり、医薬として供する事はできない。

このため、PPAR γ のリガンドとして新たなチアゾリジン誘導体が種々報告されている。そのようなチアゾリジン誘導体としては、例えば、4-アルコキシベンジルチアゾリ

ジン-2, 4-ジオン誘導体等のチアゾリジンジオン類(例えば、特許文献1~9参照)、単環のベンズアミド誘導体(例えば、特許文献10~12参照)、インドール誘導体(例えば、特許文献13, 14参照)、ベンゾイソキサゾール誘導体(例えば、特許文献15参照)又はベンゾフラン誘導体(例えば、特許文献16参照)等が挙げられる。しかし、これら化合物は、肝障害をきたす化合物や心不全等の副作用が報告されている。また、これら化合物は、本発明の化合物とは異なる。

[0004] 一方、本発明者は、核内受容体に注目し、核内受容体を調節する化合物を同定する方法につき検討し、核内受容体中のシステインと共有結合する化合物を判定する工程を含む核内化合物を調節する化合物の同定方法を明らかにした(特許文献17参照)。しかし、未だ十分満足するPPAR γ 作動剤は得られていなかった。

特許文献1:特開平7-173158号公報

特許文献2:特開昭55-22636号公報

特許文献3:特開昭60-51189号公報

特許文献4:特開昭61-85372号公報

特許文献5:特開昭61-286376号公報

特許文献6:特開平1-131169号公報

特許文献7:特開平2-83384号公報

特許文献8:特開平5-213913号公報

特許文献9:特開平4-210977号公報

特許文献10:特表平6-502146号公報

特許文献11:特開平8-333355号公報

特許文献12:特開平9-48771号公報

特許文献13:特開平9-169746号公報

特許文献14:特開平9-176162号公報

特許文献15:特開2004-67697号公報

特許文献16:特開平10-237049号公報

特許文献17:特開2006-30037号公報

非特許文献1:トントンツ・ビー・ピー(Tontonoz, BP)ら、細胞(Cell)、1994年、第7

9巻、P. 1147-1156

非特許文献2:チネッティ・ジー (Chinetti, G.)ら、サーキュレーション (Circulation)、2000年、第101巻、P. 2411-2417

非特許文献3:ロー・アール (Law, R.)ら、ザ・ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション (J. Clin. Invest.)、1996年、第98巻、P. 1897-1905

非特許文献4:レーマン・ジェイ・エム (Lehmann, J. M.)ら、ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.)、1995年、第270巻、P. 12953-12956

非特許文献5:フォーマン・ビー・エム (Forman, B. M.)ら、細胞 (Cell)、1995年、第83巻、P. 803-812

非特許文献6:クリーワー・エス・エー (Kliewer, S. A.)ら、細胞 (Cell)、1995年、第83巻、P. 813-819

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明は、新しい構造を持った新規PPAR γ 作動剤を提供することを目的とする。
課題を解決するための手段

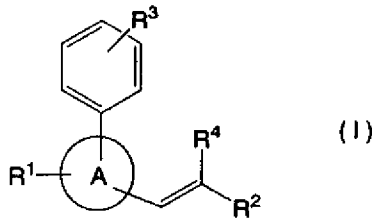
[0006] PPAR γ はリガンド結合ポケットが大きく、内在性リガンドも多岐に渡っており、新規リガンドの設計が困難である。そこで、本発明者は、特開2006-30037号公報に記載の核内受容体を調節する化合物を同定する方法に従い、種々の化合物から、コンピュータ利用によるシミュレーションに基づくin silicoスクリーニングにより、核内受容体中のシステインと共有結合する化合物を選択した。具体的には、まず α 、 β -不飽和ケトンを有する化合物をモチーフ検索(データベース:ナミキ商事株式会社)により抽出した。前記抽出した α 、 β -不飽和ケトンを有する化合物のうち、直鎖上に α 、 β -不飽和ケトンを有する化合物を選択した。次いで、類似する構造式によるクラスター分類を行い、薬物-タンパク質ドッキングシミュレーションプログラム(DOCK及びGOLD)で核内受容体の形状と高い相補性のある薬物をグラフィカルに探索をおこなった。選択した化合物について、核内受容体中の遺伝子の転写活性を測定したところ、該遺伝子の転写活性を促進する化合物に共通する構造を有するこ

とを知見した。本発明者は、該知見に基づきさらに研究を進め、本発明を完成するにいたった。

[0007] すなわち、本発明は、

[1]一般式(I)

[化1]

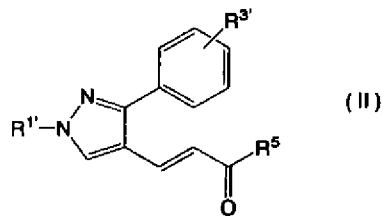


(式中、A環は複素環を示し、R¹は水素原子又はエステル化していてもよいカルボキシアルキル基を示し、R²は-COR⁵(式中、R⁵は置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリアル基又は置換基を有していてもよい複素環基を示す。)又は-NO₂を示し、R³は水素原子、ハロゲン原子又はエステル化していてもよいカルボキシル基を示し、R⁴は水素原子又はC₁₋₆アルキル基を示す。)で表される化合物もしくはその塩又はそのプロドラッグを含有することを特徴とするPPAR γ 作動剤、

[2]A環がフラン環又はピラゾール環である前記[1]に記載の剤

[3]化合物が、一般式(II)

[化2]



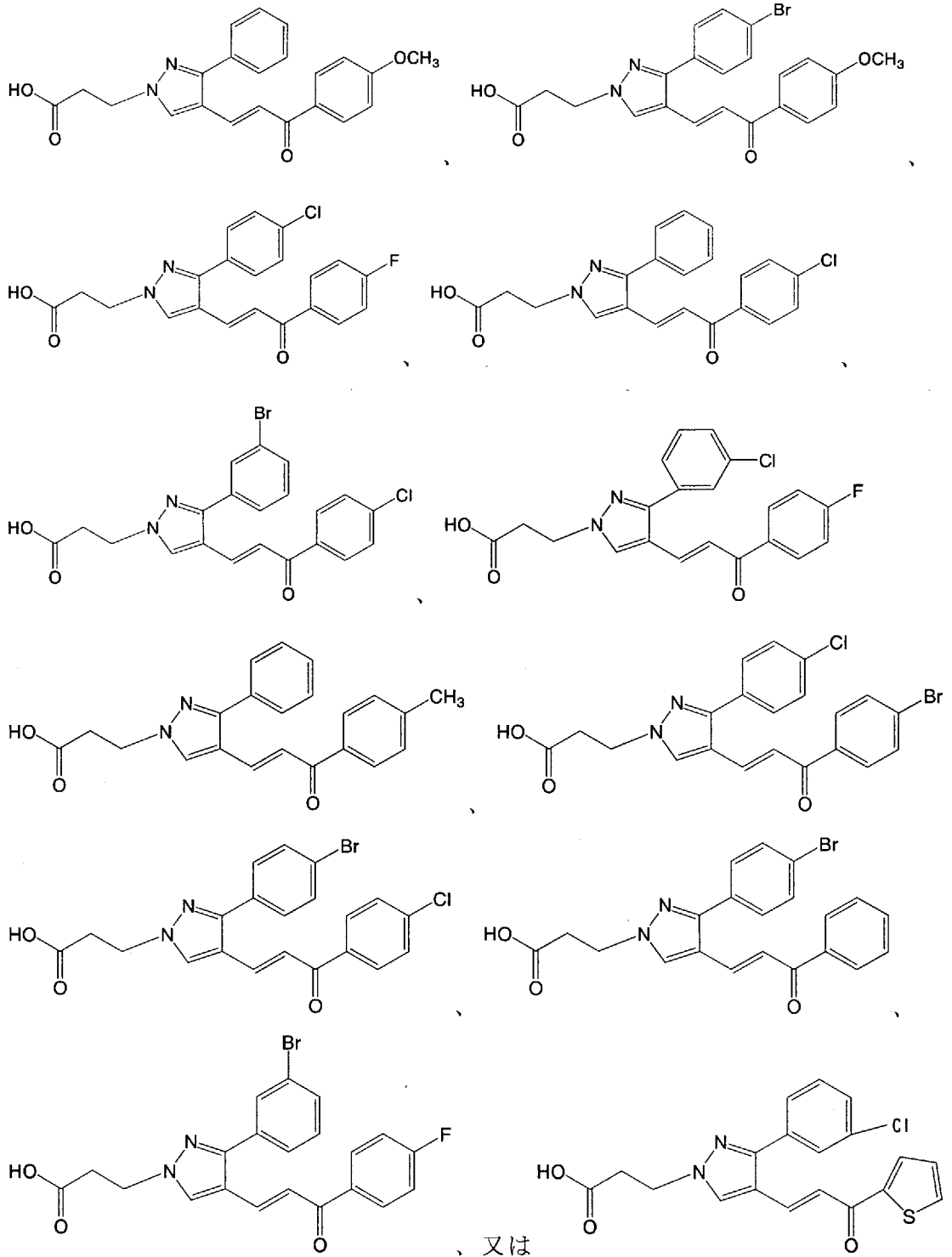
(式中、R¹はエステル化していてもよいカルボキシアルキル基を示し、R³は水素原子又はハロゲン原子を示し、R⁵は置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリアル基又は置換基を有していてもよい複素環基を示す。)で表される化合物である前記[1]に記載の剤、

[4]R⁵で示されるアリアル基がフェニル基である前記[3]に記載の剤、

[5]R⁵で示される複素環基が2-チエニル基である前記[3]に記載の剤

[6]化合物が、

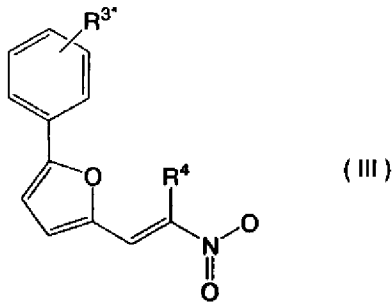
[化3]



である前記[3]に記載の剤。

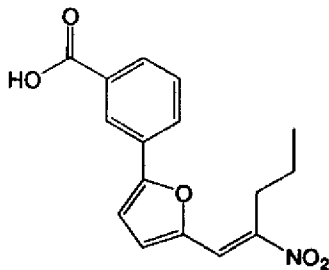
[7]化合物が、一般式(III)

[化4]



(式中、 $R^{3''}$ はエステル化していてもよいカルボキシル基を示し、 R^4 は水素原子又はC₁₋₆アルキル基を示す。) で表される化合物である前記[1]に記載の剤、
[8]化合物が、

[化5]



である前記[7]に記載の剤、及び

[9]インスリン抵抗性の病態の予防又は治療剤である前記[1]～[8]のいずれかに記載の剤、

[10]インスリン抵抗性の病態がII型糖尿病、肥満、高脂血症又は動脈硬化症である前記[9]に記載の剤、

に関する。

[0008] また、本発明は、ヒトを含む哺乳動物に一般式(I)で表される化合物もしくはその塩又はそのプロドラッグを含有するPPAR γ 作動剤を投与することを特徴とするインスリン抵抗性の病態を予防又は治療する方法に関する。さらに本発明は、インスリン抵抗性の病態の予防又は治療剤を製造するための一般式(I)で表される化合物もしくはその塩又はそのプロドラッグの使用に関する。

発明の効果

[0009] 本発明に係るPPAR γ 作動剤は、PPAR γ に共有結合して、核内受容体中の遺伝子の転写活性を上昇させることができる。本発明に係るPPAR γ 作動剤は、インスリン抵抗性の病態、例えばII型糖尿病、肥満、高脂血症又は動脈硬化症の予防又は治療剤として使用できる。さらに、本発明に係るPPAR γ 作動剤は、II型糖尿病、肥満又は高脂血症の予防又は治療剤として有用であるので、II型糖尿病、肥満又は高脂血症等の病気が複数同時に発症する状態、すなわちメタボリックシンドロームや生活習慣病も予防、治療又は改善し得る。

図面の簡単な説明

[0010] [図1]図1は、ローダミンマレイミドによりラベルされたPPAR γ LBDのSDS-PAGEの結果を示す図である。(実施例1)

[図2]図2は、培養COS-7細胞におけるリガンドのルシフェラーゼ活性を示す図である。(実施例2)

発明を実施するための最良の形態

[0011] 一般式(I)で表される化合物において、A環で示される複素環としては、例えば酸素原子、窒素原子及び/又は硫黄原子から選択される1~5個のヘテロ原子を含む、一部又は全部飽和されていてもよい3~6員の複素環が挙げられる。該複素環としては具体的には、例えば、アジリジン、アゼチジン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、チアゾール、イソチアゾール、チアゾリン、チアゾリジン、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペラジン、ピペリジン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロール、ピロリン、ピロリジン、フラン、フラザン、トリアジン、モルホリン、チオモルホリン、チオピラン又はチオフエン環等が好ましく挙げられる。中でも、A環で示される複素環としては、酸素原子を1個含む5員の複素環又は窒素原子を1もしくは2個含む5員の複素環が好ましく、フラン環又はピラゾール環がとりわけ好ましい。

[0012] R¹で示されるカルボキシアルキル基としては、C₂₋₆カルボキシアルキル基が好ましく、具体的には、例えばカルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、カルボキシブチル及びカルボキシペンチル等が好ましく挙げられ、カルボキシエチルがとりわけ好ましい。

- [0013] 該カルボキシアルキル基におけるカルボキシル基はエステル化されていてもよく、「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、式-COOR (Rは水素原子又は置換されていてもよい炭化水素基を示す) で表される基等が挙げられる。なかでも、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アリーロキシカルボニル又はアラルキルオキシカルボニル等が好ましく挙げられる。「低級アルコキシカルボニル」としては、例えばメキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル等のC₁₋₆ アルコキシカルボニル等が挙げられる。「アリーロキシカルボニル」としては、例えばフェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル、2-ナフトキシカルボニル等のC₇₋₁₂ アリーロキシカルボニル等が挙げられる。「アラルキルオキシカルボニル」としては、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等のC₇₋₁₅ アラルキルオキシカルボニル等(好ましくは、C₆₋₁₀ アリーロ-C₁₋₆ アルコキシカルボニル等)が挙げられる。
- [0014] R²で示される-COR⁵において、R⁵で示されるC₆₋₁₄ アリール基としては、フェニル基、ナフチル基、アントラセニル基等が挙げられ、フェニル基が好ましい。該C₆₋₁₄ アリール基が有していてもよい置換基としては、例えばC₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基又はハロゲン原子等が挙げられる。「C₁₋₆ アルキル基」としては直鎖又は分岐C₁₋₆ アルキル基が挙げられ、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル等が挙げられる。「C₁₋₆ アルコキシ基」としては直鎖又は分岐C₁₋₆ アルコキシ基が挙げられ、例えばメキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ等が挙げられる。ハロゲン原子としては、例えば塩素原子、フッ素原子、臭素原子等が挙げられる。

[0015] R^2 で示される $-COR^5$ において、 R^5 で示される複素環基としては、例えば酸素原子、窒素原子及び／又は硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む複素環基が挙げられる。複素環基としては具体的には、例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、ピロリジル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、ピラゾリニル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、2-フリル、3-フリル、ピラニル、2-チエニル又は3-チエニル等が好ましく挙げられる。中でも、 R^5 で示される複素環基としては、硫黄原子を1個含む5員の複素環基が好ましく、2-チエニル又は3-チエニル基がより好ましく、2-チエニル基がさらに好ましい。該複素環基が有していてもよい置換基としては、上記 R^5 で示される C_{6-14} アリール基が有していてもよい置換基と同様の基が挙げられる。

[0016] R^3 で示されるハロゲン原子としては、例えば塩素原子、フッ素原子、臭素原子等が挙げられる。

R^3 で示されるエステル化していてもよいカルボキシル基としては、上記 R^1 で示されるカルボキシアルキル基における、「エステル化されていてもよいカルボキシル基」と同様の基が挙げられる。

[0017] R^4 で示される C_{1-6} アルキル基としては、上記 R^5 で示される C_{6-14} アリール基が有していてもよい置換基としての C_{1-6} アルキル基と同様の基が挙げられ、好ましくは直鎖 C_{2-4} アルキル基であり、 n -プロピルが最も好ましい。

[0018] 一般式(I)で表される化合物の塩としては、薬学的に許容される塩が好ましく、例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。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、2, 6-ルチジン、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、シクロヘキシルアミン、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等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、リン酸等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、フタル酸、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等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、オルニチン等との塩が挙げられ、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、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

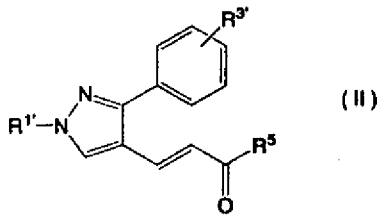
[0019] 一般式(I)で表される化合物のプロドラッグとしては、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式(I)で表される化合物に変換される化合物が挙げられる。一般式(I)で表される化合物のプロドラッグとしては、例えば、一般式(I)で表される化合物がカルボキシル基を有する場合、該カルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物、例えば、一般式(I)で表される化合物のカルボキシル基が例えばエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、メチルアミド化された化合物等が挙げられるが、これらに限定されない。これらの化合物は公知の方法によって製造することができる。一般式(I)で表される化合物のプロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻「分子設計」163～198頁に記載されているような、生理的条件下で一般式(I)で表される化合物に変化するものであってもよい。

一般式(I)で表される化合物の塩又はプロドラッグは水和物及び非水和物を包含する。

[0020] また、一般式(I)で表される化合物が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも一般式(I)で表される化合物として包含される。

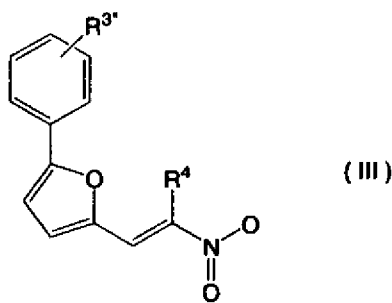
[0021] 一般式(I)で表される化合物としては、一般式(II)

[化6]



(式中、 R^1 はエステル化していてもよいカルボキシアルキル基を示し、 $R^{3'}$ は水素原子又はハロゲン原子を示し、 R^5 は上記と同意義である。)、又は一般式(III)

[0022] [化7]



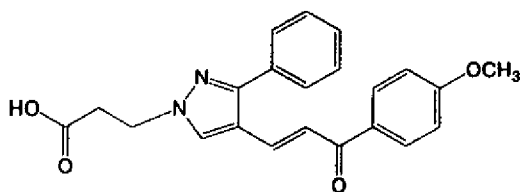
(式中、 $R^{3''}$ はエステル化していてもよいカルボキシル基を示し、 R^4 は上記と同意義である。)が挙げられる。

一般式(II)における、 R^1 で示されるエステル化していてもよいカルボキシアルキル基は、上記 R^1 で示されるカルボキシアルキル基と同意義である。 R^1 で示されるエステル化していてもよいカルボキシアルキル基としては、カルボキシエチルが好ましい。 $R^{3'}$ で示されるハロゲン原子は、 R^3 で示されるハロゲン原子と同意義である。

[0023] 一般式(II)で表される化合物としては、例えば以下の(1)～(12)の化合物(以下、それぞれ化合物1, 化合物2, 化合物3, 化合物4, 化合物5, 化合物6, 化合物7, 化合物8, 化合物9, 化合物10, 化合物11又は化合物12という。):

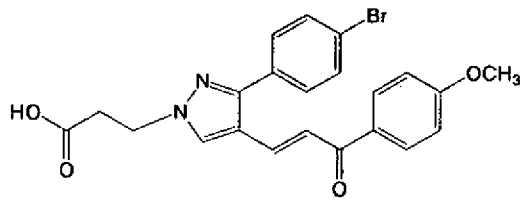
(1)化合物1

[化8]



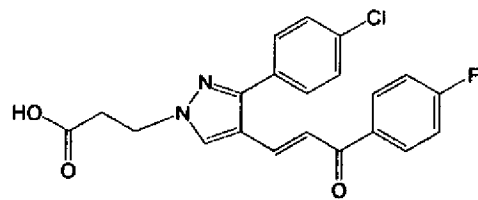
(2)化合物2

[化9]



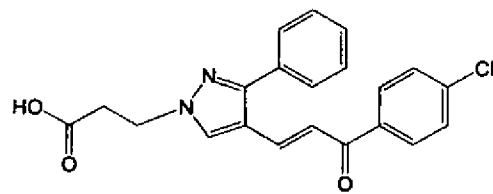
(3)化合物3

[化10]



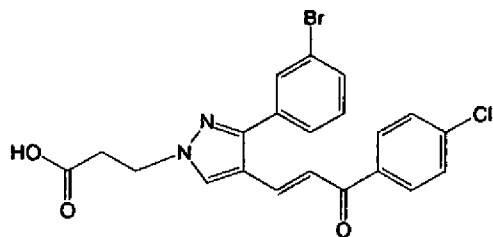
(4)化合物4

[化11]



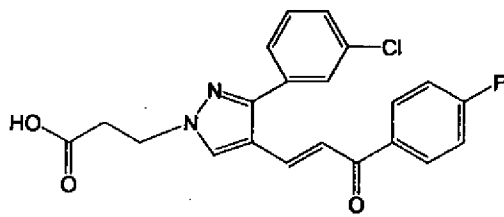
(5)化合物5

[化12]



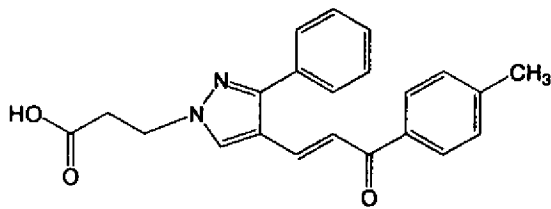
(6)化合物6

[化13]



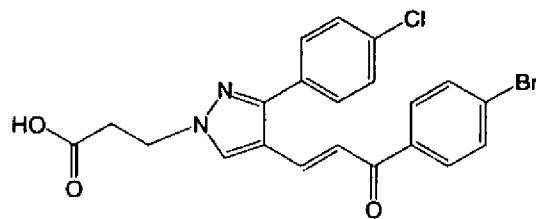
(7)化合物7

[化14]



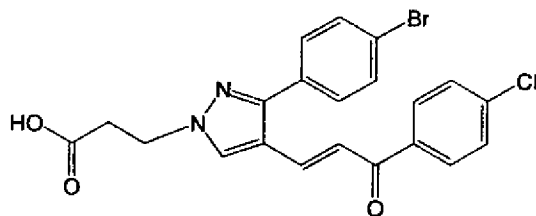
(8)化合物8

[化15]



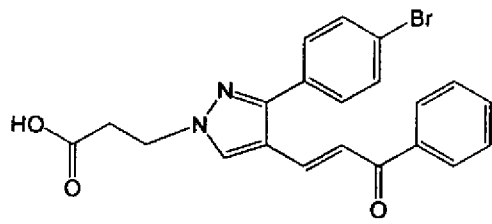
(9)化合物9

[化16]



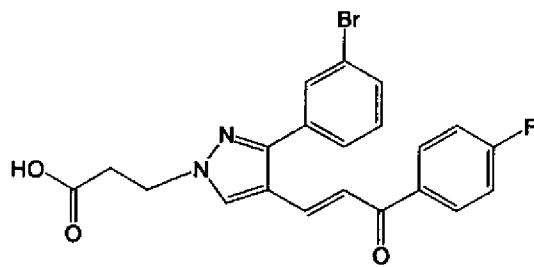
(10)化合物10

[化17]



(11)化合物11

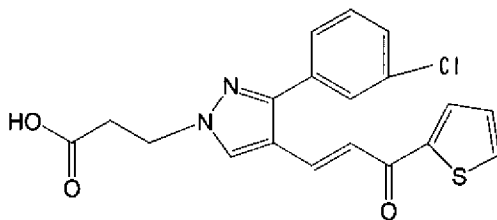
[化18]



又は

(12)化合物12

[化19]

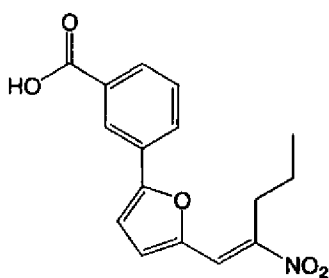


等が好ましく挙げられる。

[0024] 一般式(III)における、 $R^{3'}$ で示されるエステル化していてもよいカルボキシル基は、 R^3 で示されるエステル化していてもよいカルボキシル基と同意義である。 $R^{3'}$ で示されるエステル化していてもよいカルボキシル基としては、カルボキシが好ましい。

[0025] 一般式(III)で表される化合物としては、例えば

[化20]



(以下、化合物13という)等が好ましく挙げられる。

[0026] 上記化合物1乃至13は、公知の化合物であり、一般式(I)で表される化合物は、公知の方法又は自体公知の方法に基づき容易に製造することができる。

また、上記化合物の光学異性体は自体公知の方法により製造することができ、例えば光学活性な合成中間体を用いるか、最終物のラセミ体を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得ることができる。光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が挙げられる。

[0027] 本発明に係るPPAR γ 作動剤に使用される一般式(I)で表される化合物もしくはその塩又はプロドラッグ(以下、単に、一般式(I)の化合物と略記することもある。)は核内受容体に存在するシステインと共有結合し得る。前記システインとの共有結合の確認は、例えば特開2006-30037号公報に記載の方法等により実施できる。

[0028] 本発明に係るPPAR γ 作動剤は、細胞内のペルオキシゾームの増殖を活性化する受容体に共有結合して該受容体を活性化(作動)させ得る。PPAR γ がリガンドにより活性化される(作動する)と、例えば骨格筋、脂肪又は肝臓等においてグルコースの取り込みが活性化され得る。このため、グルコースの取り込みが抑制されている状態、例えばインスリン抵抗性の病態等を予防又は治療し得る。インスリン抵抗性は、例えば骨格筋、脂肪又は肝臓等において血液からの糖の取り込みを促進させるインスリンの作用が、これらの組織で低下又は抑制されている状態を含む。インスリン抵抗性の病態としては、例えばII型糖尿病(インスリン非依存性糖尿病)、肥満、高脂血症又は動脈硬化症等が挙げられる。また、インスリン抵抗性の病態には、II型糖尿病、肥満又は高脂血症等の病気が複数同時に発症する状態、すなわちメタボリックシンドロームや生活習慣病も包含される。

このため、本発明に係るPPAR γ 作動剤は、II型糖尿病(インスリン非依存性糖尿病)、肥満、高脂血症又は動脈硬化症の予防又は治療に使用し得る。該予防又は治療には、メタボリックシンドロームや生活習慣病の予防、治療又は改善が含まれる。

[0029] 本発明においてII型糖尿病には、II型糖尿病発病前症状の耐糖能異常が包含される。II型糖尿病発病の予防又は治療には、血中グルコースレベルを低下させることが含まれる。また、II型糖尿病発病の予防又は治療には、耐糖能異常からII型糖尿

病への進行の遅延又は防止が含まれ、さらにインスリン非依存性のII型糖尿病からインスリン依存性のI型糖尿病への進行の遅延又は防止が含まれ、さらに、糖尿病に随伴する糖尿病性合併症、例えば糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症又は糖尿病性神経障害の進行の遅延又は防止が含まれる。

- [0030] 本発明において肥満には、内臓脂肪蓄積型肥満が包含される。肥満は身体に脂肪が過剰に蓄積した状態をいい、インスリン抵抗性を呈し、II型糖尿病や高血圧症を誘発し得る。このため、肥満の予防又は治療には、II型糖尿病や高血圧症の誘発抑制又は防止が含まれる。
- [0031] 本発明において高脂血症の予防又は治療には、血中の総コレステロール、LDL(低比重リポ蛋白)コレステロール、中性脂肪(TG)、遊離脂肪酸値もしくはレムナント様リポ蛋白-コレステロール(RLP-コレステロール)等が高値を示す状態、又は血中HDLコレステロールが低値を示す状態の予防、治療又は改善等が含まれる。さらに前記高脂血症の予防等は、高脂血症に起因する心臓や脳における動脈硬化を抑制し又は防止することを含む。
- [0032] 動脈硬化症は、動脈壁の内腔が狭窄や閉塞をきたし、血流の低下を伴って、例えば一過性脳虚血発作、脳梗塞、心筋梗塞、狭心症等を伴い得る。動脈硬化には、アテローム硬化症を包含する。動脈硬化症の予防又は治療には、例えば脳梗塞のような脳動脈疾患や狭心症、心筋梗塞等の冠動脈疾患等を抑制し又は防止することを含む。
- [0033] 本発明に係るPPAR γ 作動剤は、ヒトのほか、ヒト以外の哺乳動物(例えば、サル、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、イヌ、ネコ、ラット、マウス、チンパンジー等)にも適用できる。本発明に係るPPAR γ 作動剤には、ヒトPPAR γ 作動剤が包含され、PPAR γ 作動剤をヒトに適用する場合には、ヒトPPAR γ 作動剤が好ましい。
- [0034] 本発明に係るPPAR γ 作動剤は、一般式(I)の化合物をそのままあるいは一般式(I)の化合物に薬理的に許容される担体を配合して経口投与又は非経口投与に用いられる剤形の製剤とすることができる。経口投与のための剤形としては、例えば錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤(ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む)、シロップ剤、乳剤又は懸濁剤等が挙げら

れる。非経口投与のための剤形としては、例えば注射剤、注入剤、点滴剤又は坐剤等が挙げられる。これら製剤は、例えば、酪酸の重合体、グリコール酸の重合体、酪酸-グリコール酸の共重合体、酪酸の重合体とグリコール酸の重合体との混合物又はポリグリセロール脂肪酸エステル等の基剤と組み合わせて徐放性製剤とすることもできる。

[0035] 本発明に係るPPAR γ 作動剤における製剤中の一般式(I)の化合物の含有量は、製剤の形態に応じて適宜選択されることが好ましいが、通常、製剤全体に対して約1ないし99質量%が好ましい。

[0036] 本発明に係るPPAR γ 作動剤の製造は、一般式(I)の化合物を原料として、例えば第14改正日本薬局方、製剤総則に記載の方法又は当該分野で一般的に用いられている公知の製造方法に従い、又は公知の製造方法に準じて行うことができる。また、PPAR γ 作動剤を上記の剤形に製造する場合には、通常医薬品製剤に用いられる添加物を適宜、適量を含有させて製造することが好ましい。前記添加物としては、例えば、賦形剤(例えば乳糖、白糖、ブドウ糖、でんぷん、蔗糖、微結晶セルロース、カンゾウ末、マンニトール、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等)、結合剤(例えば、アラビアゴム、カルメロール又はその塩、ゼラチン、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、ポピドン等)、崩壊剤(例えば、カルメロール、でんぷん、炭酸カルシウム、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等)、滑沢剤(例えば、ケイ酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、形質流動パラフィン、マクロゴール等)、界面活性剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシシル40、ポリオキシエチレン硬貨ヒマシ油等)、懸濁化剤又は増粘剤(例えば、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、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、ポピドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ベントナイト等)、乳化剤(例えば、アラビアゴム、コレステロール、ステアリン酸、ポピドン、ポリソルベート80等)、溶剤(例えば、生理食塩液、常水、精製水、滅菌精製水、注射用水等の水溶性溶剤;オリーブ油、ゴマ油等の植物油;イソプロパノール、グリセリン、エタノール等の有機溶剤)、着色剤(例えば、酸化チタン等)、保存剤(例

例えば、安息香酸、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、クロロブタノール、パラベン類、ベンジルアルコール等)、芳香剤(例えば、サリチル酸メチル、ウイキョウ油、チモール、メントール等)、矯味剤(例えば、果糖、単シロップ、ブドウ糖、D-ソルビトール、白糖等の甘味剤;塩酸、酒石酸等)、安定剤(例えば、アスコルビン酸、チオ硫酸ナトリウム、トコフェロール、亜硫酸水素ナトリウム等の抗酸化剤;エデト酸ナトリウム等のキレート剤等)、緩衝剤(例えば、リン酸緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液等)、無痛化剤(例えば、リドカイン、塩酸プロカイン、ベンジルアルコール等)又は坐剤基剤(例えば、カカオ脂、マクロゴール等)等が挙げられる。

[0037] 本発明に係るPPAR γ 作動剤を例えば錠剤に製する場合には、例えば、一般式(I)の化合物に上記賦形剤、結合剤、崩壊剤及び滑沢剤等を含有させて製造することができ、丸剤又は顆粒剤を製する場合には、例えば、一般式(I)の化合物に上記賦形剤、結合剤及び崩壊剤等を含有させて製造することができる。また、散剤及びカプセル剤を製する場合には、例えば、一般式(I)の化合物に上記賦形剤等を、シロップ剤を製する場合には、例えば、一般式(I)の化合物に矯味剤、芳香剤及び溶剤等を、乳剤又は懸濁剤を製する場合には、例えば、一般式(I)の化合物に懸濁化剤、界面活性剤又は乳化剤及び溶剤等を、注射剤を製する場合には、例えば、一般式(I)の化合物に溶剤及び無痛化剤等を、坐剤を製する場合には、例えば、一般式(I)の化合物に坐剤基剤等を含有させて製造することができる。また、錠剤又はカプセル剤は、例えば、メタクリル酸コポリマー、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又はヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の腸溶性コーティング剤でコーティングしてもよい。また、カプセル剤は、腸溶性カプセルを用いてもよい。

[0038] 本発明に係るPPAR γ 作動剤は、安定かつ低毒性で安全に使用することができる。その1日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば、II型糖尿病患者に経口投与する場合には、成人(体重約60kg)1日当りの投与量は有効成分(一般式(I)で表される化合物もしくはその塩又はそのプロドラッグ)として約1 μ g~500mg、好ましくは約10 μ g~50mgであり、これらを1回又は2ないし3回に分けて投与することが好ましい。

[0039] 本発明に係るPPAR γ 作動剤は、本発明の作用を阻害しない範囲で、他の薬剤、

例えば、抗肥満剤、抗糖尿病薬、抗高脂血症剤、血圧降下剤等と組合せて用いることもできる。

- [0040] 前記抗肥満剤としては、例えばレプチン、デキストロアンフェタミン、アンフェタミン、フェンフルラミン、デキシフェンフルラミン、シブトラミン、マジンドール又はフェンテルミン等が挙げられる。
- [0041] 抗糖尿病薬としては、インスリン、スルホニル尿素薬(例えば、トルブタミド、グリベンクラミド、グリピジド等)、ビグアニド剤(例えば、メトホルミン等)、メグリチニド系薬(例えば、レパグリニド等)、 α グルコシダーゼ阻害剤(例えば、ミグリトール、アカルボース等)、ナテグリニド、トログリタゾン、ロシグリタゾン又はピオグリタゾン等が挙げられる。
- [0042] 抗高脂血症剤としては、例えばコレステラミン、コレステポール、クロフィブラート、ジェムフィプロジル、フェノフィブレート、テサグリタザル、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、セリバスタチン、アシピモックス、プロブコール又はデキストロチロキシシン等が挙げられる。
- [0043] 血圧降下剤としては、例えばアルプレノロール、アテノロール、チモロール、ピンドロール又はプロプラノロール等の β ブロッカー;ベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプリル、リシノプリル、キナプリル又はラミプリル等のアンジオテンシン変換酵素阻害剤;ニフェジピン、フェロジピン、ニカルジピン、イスラジピン、ニモジピン、ジルチアゼム又はベラパミル等のカルシウムチャンネルブロッカー;及びドキサゾシン、ウラピジル、プラゾシン又はテラゾシン等の α 1ブロッカー等が挙げられる。
- [0044] 本発明はまた、インスリン抵抗性の病態の予防又は治療剤を製造するための一般式(I)で表される化合物もしくはその塩又はそのプロドラッグの使用を提供する。好ましくは、II型糖尿病、肥満、高脂血症又は動脈硬化症の治療剤を製造するための一般式(I)で表される化合物もしくはその塩又はそのプロドラッグの使用である。一般式(I)で表される化合物や、その好ましい形態としては、上述したのと同様である。一般式(I)で表される化合物もしくはその塩又はそのプロドラッグやその製造方法も、上述したのと同様である。
- [0045] 本発明はさらに、ヒトを含む哺乳動物に一般式(I)で表される化合物もしくはその塩又はそのプロドラッグを投与するインスリン抵抗性の病態を予防又は治療する方法で

もある。一般式(I)で表される化合物や、その好ましい形態としては、上述したのと同様である。一般式(I)で表される化合物もしくはその塩又はそのプロドラッグやその製造方法も、上述したのと同様である。

[0046] 本発明の予防または治療方法は、ヒトを含む哺乳動物、すなわち、ヒトのほか、ヒト以外の哺乳動物、例えば、サル、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、イヌ、ネコ、ラット、マウス、チンパンジー等にも適用することができる。すなわちこれらの哺乳動物に一般式(I)で表される化合物もしくはその塩又はそのプロドラッグを投与することにより、インスリン抵抗性の病態を予防又は治療する。本発明の予防または治療方法は、ヒトに適用することが好ましく、インスリン抵抗性の病態を呈する患者に適用することが好ましい。また、インスリン抵抗性の病態の中でも、II型糖尿病、肥満、高脂血症又は動脈硬化症の患者に適用することが好ましい。本発明の予防または治療方法をヒトに適用する場合には、ヒトPPAR γ 作動剤を投与することが好ましい。

[0047] 一般式(I)で表される化合物もしくはその塩又はそのプロドラッグをヒト等に投与する方法としては特に限定されず、その製剤形態に応じた適当な投与経路により投与することができる。また、本発明の作用を阻害しない範囲で、一般式(I)で表される化合物もしくはその塩又はそのプロドラッグと、他の薬剤、例えば、上述した抗肥満剤、抗糖尿病薬、抗高脂血症剤、血圧降下剤等とを組合せて用いることもできる。

[0048] 実施例

以下に実施例を用いて本発明を説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

[0049] 組み換え体核内受容体リガンド結合ドメイン(PPAR γ LBD)におけるローダミンマレイミドを用いたリガンドの転写活性の測定

(1) 組み換えPPAR γ LBDの大腸菌における発現と精製

Novagen社製のpET28bのNdeI/BamHI部位にヒトPPAR γ (配列番号1)のLBD(aa. 195-477)のN端及びC端部に制限酵素部位(NdeI及びBamHI)の配列を付加したDNAをクローニングし、シーケンスにより塩基配列を確認した。大腸菌BL 21 (DE3)に形質転換し、1LのLB(Luria-Bertani)培地(1質量% Bacto Trypton、0.5

質量% Yeast Extract、1質量% NaCl)で吸光度(OD600nm)が0.8に達するまで37℃で培養を行った後に、18℃に冷却し、1mM IPTG(イソプロピル-1-チオ-β-D-ガラクトピラノシド)を加え18時間培養を行った。大腸菌は遠心分離により回収し、20mM Hepes(pH7.4)、200mM NaCl、25mMイミダゾール溶液に懸濁し、-20℃に保存した。

[0050] 細胞を超音波破碎し、遠心分離により不溶性タンパク質を取り除いた後ニッケルカラムを用いたアフィニティークロマトグラフィー(溶出液:20mM Tris(pH7.4)、250mM NaCl、250mMイミダゾール)によりPPAR γ LBDの精製を行った。さらにSuperdex200ゲル濾過クロマトグラフィーにより精製と同時にアフィニティークロマトグラフィーの溶出液から20mM Tris(pH7.4)、150mM NaClにバッファー交換を行った。得られたPPAR γ LBDは限外濾過によりPPAR γ LBDの濃度が約5mg/mLとなるまで濃縮し、PPAR γ LBD溶液とした。

[0051] (2)ローダミンマレイミドを用いたリガンドの転写活性測定

0.1 μ M PPAR γ LBD溶液と10 μ Mのリガンド(化合物12)のジメチルスルホキシド(DMSO)溶液を混合し、室温で30分インキュベートした後に、ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)を0.5W/V%、ローダミンマレイミド(Molecular Probe社)を200 μ M、TCEP(トリス[2-カルボキシエチル]ホスフィン)を1mMになるように加え、室温で30分インキュベートした。SDS-PAGE(ポリアクリルアミドゲル電気泳動法)を行った後に蛍光イメージャー(日立製作所製FMBIO II)によりローダミンマレイミドによりラベルされたPPAR γ LBDの量を測定した。

なお、対照として、リガンドのDMSO溶液のかわりにDMSOを用いた。また、陽性対照として化合物12のかわりにPPAR γ と結合しないBRL49653(ロシグリタゾン;J. Biol. Chem., 2005, Vol. 280(14), 14145-14153)及びMCC555(J. Biol. Chem., 1998, Vol. 273(49), 32679-32684)、並びにPPAR γ と共有結合する15d-PG $_2$ 及びGW9662(2-クロロ-5-ニトロ-N-フェニル-ベンズアミド;PPAR γ アンタゴニスト;Biochemistry; 2002; 41(21); 6640-6650)を用いた。

[0052] 結果を図1に示す。図1において、ローダミンマレイミドによりラベルされたPPAR γ LBDのシグナルが弱い場合リガンドが共有結合していることを示す。BRL49653又

はMCC555とPPAR γ LBD溶液をインキュベートした場合では、対照と同程度にPPAR γ LBDのシグナルが強く認められ、PPAR γ LBDがBRL49653又はMCC555と共有結合していないことを示した。一方、15d-PGj₂又はGW9662とPPAR γ LBD溶液をインキュベートした場合では、対照と比較してPPAR γ LBDのシグナルが非常に弱く、15d-PGj₂又はGW9662がPPAR γ LBDとリガンドが共有結合していることを示した。化合物12とPPAR γ LBD溶液をインキュベートした場合、PPAR γ LBDのシグナルは15d-PGj₂のシグナルとほぼ同じ位であった。これは、化合物12が15d-PGj₂と同程度のPPAR γ LBDと共有結合することを示す。

実施例 2

[0053] 培養COS-7細胞におけるルシフェラーゼ活性

化合物1~13の転写活性を培養COS-7細胞における、ルシフェラーゼ活性を評価した。すなわち、COS-7細胞は培養液[10%FCS(子ウシ胎児血清)を含むダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)]で培養した。トランスフェクションの前日に培養したCOS-7細胞を24穴プレートに5×10⁴個/ウェルになるように播き、翌日UAS-tk-Luc、pEYFP-C1、pCMX-gal-PPAR γ のプラスミド(shiraki, T. et al., J. Biol. Chem., 280: 14145-14153, 2005)をトランスフェクションし、6時間後培養液を交換し、DMSOに溶解したリガンド(化合物1~13)を最終濃度が10 μ Mとなるよう添加した。トランスフェクションの24時間後に細胞を回収し、発現したルシフェラーゼの酵素活性を、ルシフェリンを基質とするキット(ピッカジーン;東洋インキ社製)を用い、励起波長485nm蛍光波長530nmにおけるYFP(黄色蛍光)の蛍光を測定することにより評価した。ルシフェラーゼ活性はフォトンカウンティングにより測定し、YFPの蛍光強度で割った値として表した。対照として、リガンドのDMSO溶液のかわりにDMSOを用い、陽性対照として15d-PGj₂を用いた。

リガンド(化合物1~13)のルシフェラーゼ活性を図2に示す。いずれの化合物もルシフェラーゼ活性は対照よりも高く、転写活性を有することを示す。

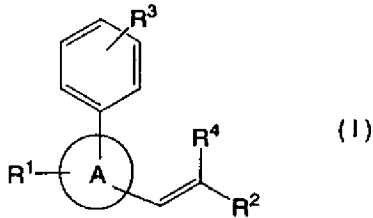
産業上の利用可能性

[0054] 本発明のPPAR γ 作動剤は、インスリン抵抗性の病態の予防又は治療剤として有用である。

請求の範囲

[1] 一般式(I)

[化1]

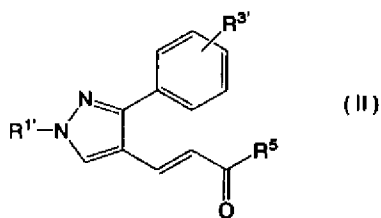


(式中、A環は複素環を示し、R¹は水素原子又はエステル化していてもよいカルボキシアルキル基を示し、R²は-COR⁵(式中、R⁵は置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリアルキル基又は置換基を有していてもよい複素環基を示す。)又は-NO₂を示し、R³は水素原子、ハロゲン原子又はエステル化していてもよいカルボキシル基を示し、R⁴は水素原子又はC₁₋₆アリアルキル基を示す。)で表される化合物もしくはその塩又はそのプロドラッグを含有することを特徴とするペルオキシゾーム増殖剤活性化受容体ガンマ(PAR γ)作動剤。

[2] A環がフラン環又はピラゾール環である請求の範囲第1項に記載の剤。

[3] 化合物が、一般式(II)

[化2]

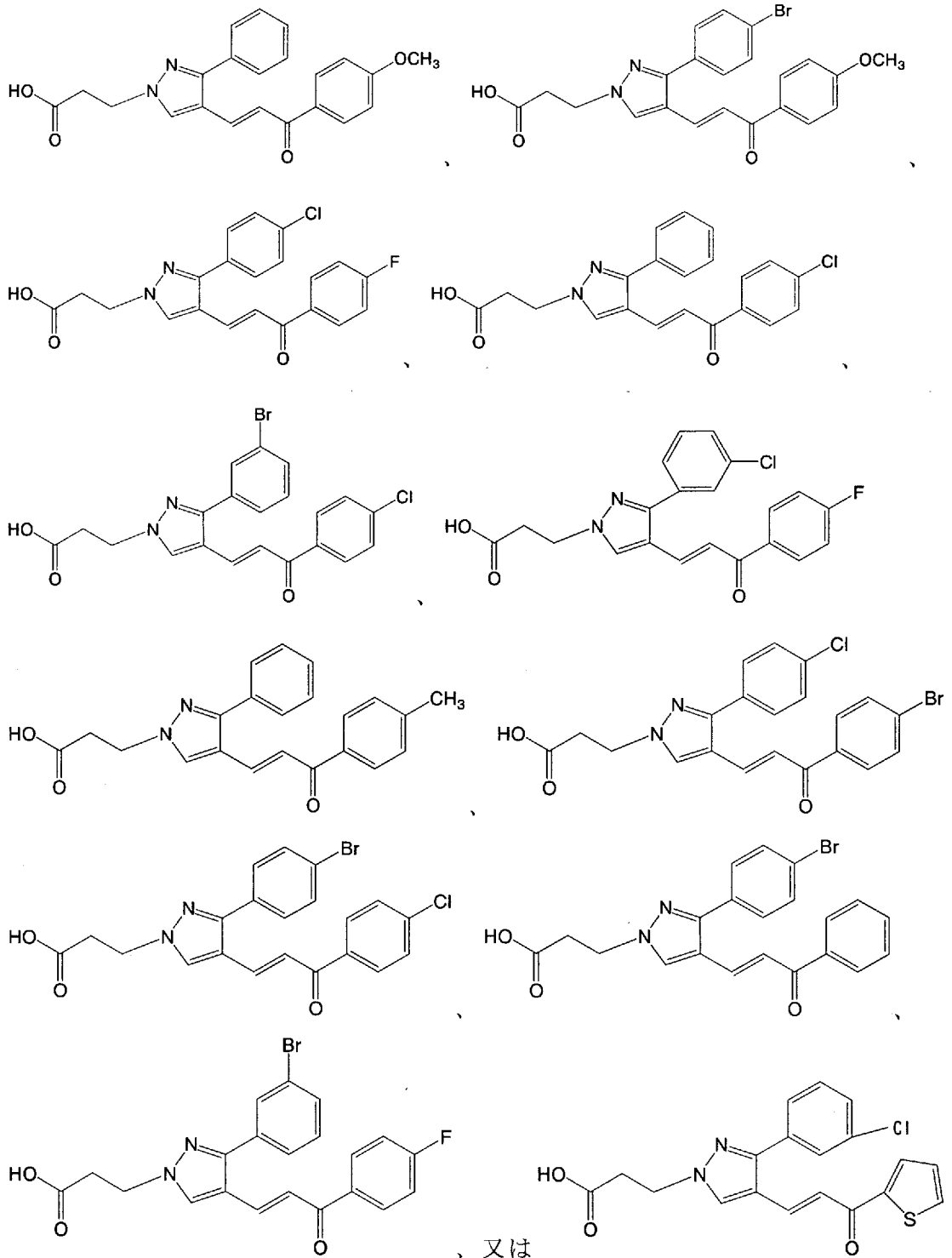


(式中、R¹はエステル化していてもよいカルボキシアルキル基を示し、R³は水素原子又はハロゲン原子を示し、R⁵は置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリアルキル基又は置換基を有していてもよい複素環基を示す。)で表される化合物である請求の範囲第1項に記載の剤。

[4] R⁵で示されるアリアルキル基がフェニル基である請求の範囲第3項に記載の剤。[5] R⁵で示される複素環基が2-チエニル基である請求の範囲第3項に記載の剤。

[6] 化合物が、

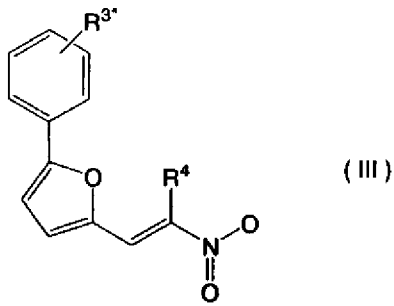
[化3]



である請求の範囲第3項に記載の剤。

[7] 化合物が、一般式(III)

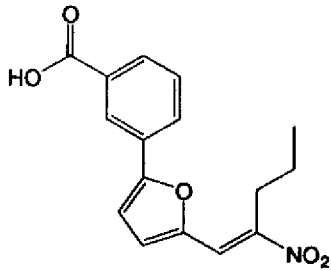
[化4]



(式中、R³はエステル化していてもよいカルボキシル基を示し、R⁴は水素原子又はC₁₋₆アルキル基を示す。)で表される化合物である請求の範囲第1項に記載の剤。

[8] 化合物が、

[化5]



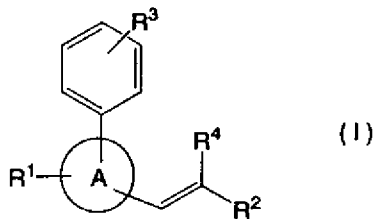
である請求の範囲第7項に記載の剤。

[9] インスリン抵抗性の病態の予防又は治療剤である請求の範囲第1～8項のいずれかに記載の剤。

[10] インスリン抵抗性の病態がII型糖尿病、肥満、高脂血症又は動脈硬化症である請求の範囲第9項に記載の剤。

[11] インスリン抵抗性の病態の予防又は治療剤を製造するための一般式(I)

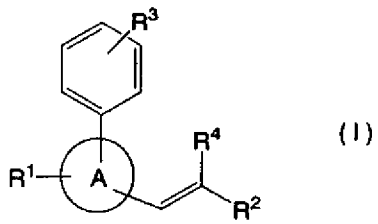
[化6]



で表される化合物もしくはその塩又はそのプロドラッグの使用。

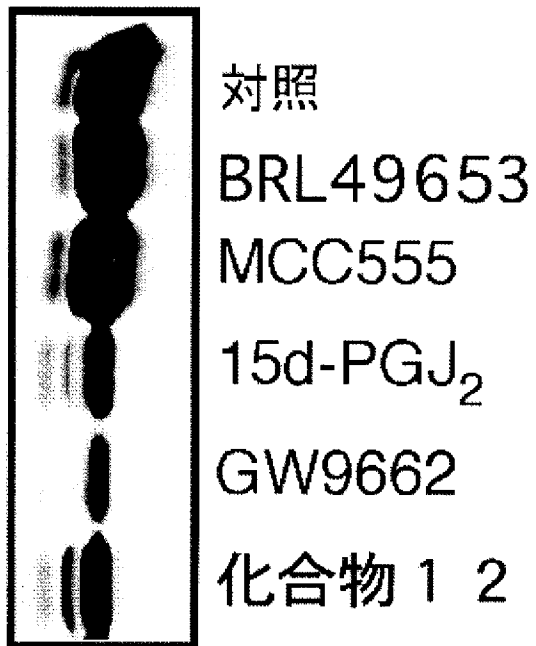
[12] ヒトを含む哺乳動物に一般式(I)

[化7]

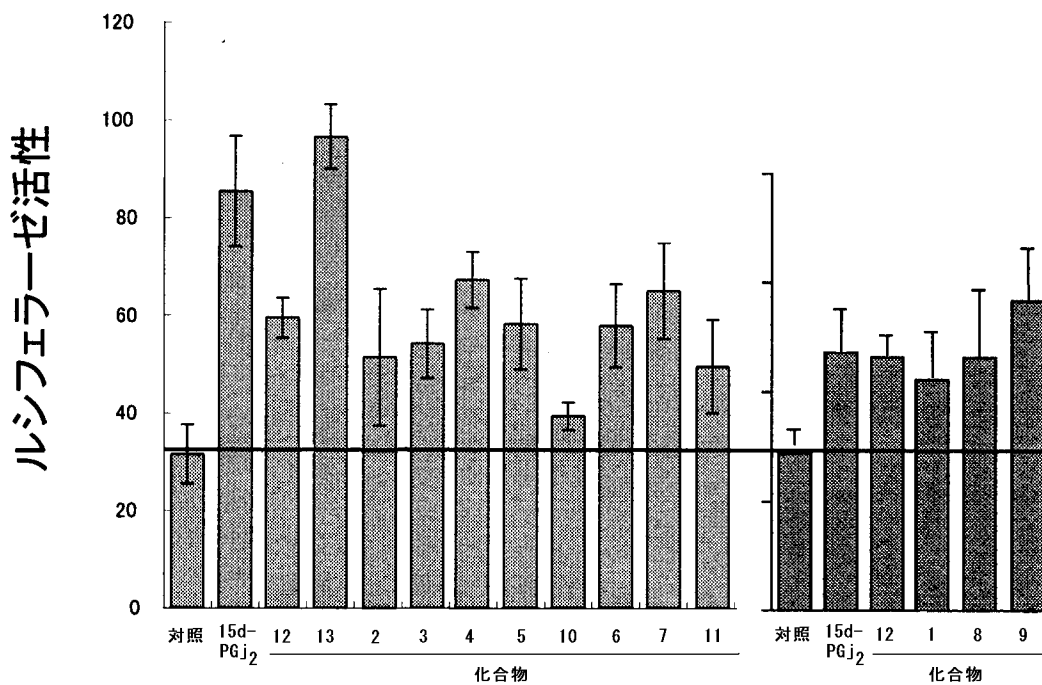


で表される化合物もしくはその塩を投与することを特徴とするインスリン抵抗性の病態を予防又は治療する方法。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/056780

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/341(2006.01)i, A61K31/415(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

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)

A61K31/335-A61K31/554

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2007	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY/CAplus//MEDLINE/WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/043951 A1 (CAREX SA), 27 May, 2004 (27.05.04), (Family: none)	1-11
X	WO 03/016291 A1 (Nippon Chemiphar Co., Ltd.), 27 February, 2003 (27.02.03), & EP 1424330 A1 & US 2005/0054674 A1 & CN 1568316 A	1-11
X	WO 02/50048 A1 (GLAXO GROUP LTD.), 27 June, 2002 (27.06.02), & EP 1343772 A1 & US 2004/0102493 A1	1-11
X	Hulin, B. et al., Novel thiazolidine-2,4-diones as potent euglycemic agents. J.Med.Chem, 1992, Vol.35, No.10, pp.1853-1864	1-11

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 application or patent 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
09 May, 2007 (09.05.07)

Date of mailing of the international search report
22 May, 2007 (22.05.07)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/056780

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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.: 12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 12 is relevant to methods for treatment of the human body or animal body by therapy under the provisions of the PCT Rule 39.1(iv).
2. Claims Nos.:
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:
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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/056780

<Subject of search>

The active ingredient of each of the materials of claims 1 and 9-11 is a compound represented by the general formula (I) wherein the ring A is defined to be a heterocyclic ring, and therefore includes great many compounds within its scope. However, among these compounds, those which are supported by the description in the meaning within PCT Article 6 and disclosed in the meaning within PCT Article 5 are limited to a specific part of the compounds as claimed in these claims.

Such being the case, a prior art search was made only on parts disclosed in the description, namely, compounds represented by the general formula (I) wherein the ring A is any one of the heterocyclic rings (e.g., aziridine, azetidene, thiophen) which are specifically mentioned in paragraph [0011] in the description.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. A61K31/341(2006.01)i, A61K31/415(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

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.Cl. A61K31/335 - A61K31/554

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
 日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2007年
 日本国実用新案登録公報 1996-2007年
 日本国登録実用新案公報 1994-2007年

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)
 REGISTRY/CAplus//MEDLINE/WPIDS(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
X	WO 2004/043951 A1 (CAREX SA) 2004.05.27 (ファミリーなし)	1-11
X	WO 03/016291 A1 (日本ケミファ株式会社) 2003.02.27 & EP 1424330 A1 & US 2005/0054674 A1 & CN 1568316 A	1-11
X	WO 02/50048 A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 2002.06.27 & EP 1343772 A1 & US 2004/0102493 A1	1-11

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	の日の後に公表された文献
「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	「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
「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	「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
「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)	「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
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日 09.05.2007	国際調査報告の発送日 22.05.2007
--------------------------	--------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 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) 大宅 郁治 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C	8829
---	--	----	------

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
X	Hulin, B. et. al, Novel thiazolidine-2,4-diones as potent euglycemic agents. J. Med. Chem, 1992, Vol.35, No.10, pp.1853-1864.	1-11

第II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12 _____ 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12は、PCT規則39.1(iv)に規定の治療による人体又は動物の体の処置方法に該当する。
2. 請求の範囲 _____ 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、
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III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ろ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った。
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ったので、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ったので、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

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

<調査の対象について>

請求の範囲 1、9～11 に記載の有効成分は、一般式(I)で表される化合物のA環について複素環と表現し、非常に多数の化合物を含むものである。しかしながら、PCT第6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT第5条の意味において開示されているのは、これら請求の範囲に記載されたものの特定の部分に限られている。

したがって、先行技術文献調査は、開示されている部分、すなわち、明細書の段落[0011]に具体的に列記した複素環（アジリジン、アゼチジン、……チオフエン）に限定して行った。