

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-513076  
(P2004-513076A)

(43) 公表日 平成16年4月30日(2004.4.30)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

**C07D 209/28**  
**A61K 31/404**  
**A61P 1/00**  
**A61P 1/18**  
**A61P 3/04**

F 1

C07D 209/28  
A61K 31/404  
A61P 1/00  
A61P 1/18  
A61P 3/04

テーマコード(参考)

4 C086  
4 C204

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 126 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-514095 (P2002-514095)  
(86) (22) 出願日 平成13年7月20日 (2001.7.20)  
(85) 翻訳文提出日 平成15年1月24日 (2003.1.24)  
(86) 国際出願番号 PCT/US2001/022979  
(87) 国際公開番号 WO2002/008188  
(87) 国際公開日 平成14年1月31日 (2002.1.31)  
(31) 優先権主張番号 60/220,778  
(32) 優先日 平成12年7月25日 (2000.7.25)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 390023526  
メルク エンド カムパニー インコーポ  
レーテッド  
M E R C K & C O M P A N Y I N C  
O P O R A T E D  
アメリカ合衆国、ニュージャージィ、ロー  
ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ  
ュー 126  
(74) 代理人 100062007  
弁理士 川口 義雄  
(74) 代理人 100105131  
弁理士 井上 满  
(74) 代理人 100113332  
弁理士 一入 章夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】糖尿病治療で有用なN-置換インドール類

## (57) 【要約】

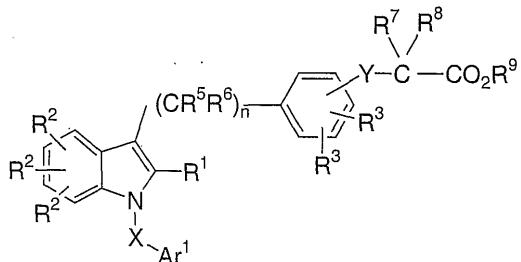
アリールオキシ酢酸置換基を有するある種のN-置換インドール類はP P A R の作動薬または部分作動薬であり、非インシュリン依存型糖尿病(N I D D M)、高血糖、異常脂血症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化、肥満、血管再狭窄、炎症ならびに他のP P A R 介在の疾患、障害および状態の治療、管理または予防において有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

下記式Iの化合物ならびに該化合物の医薬として許容される塩およびプロドラッグ。

## 【化1】



I

[式中、

R<sup>1</sup>は、1～3個のFで置換されていても良いメチルであり；  
 R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、アリール、O C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、O C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、O C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、O-アリール、O H、S C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、S C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、S C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、S O<sub>2</sub>C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、S O<sub>2</sub>C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、S O<sub>2</sub>C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、O C O N (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、O C O (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル)およびCNからなる群から選択され；いずれの場合もアルキル、アルケニルおよびアルキニルは直鎖または分岐ができる；いずれの場合もアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびアリールは、ハロゲン、アリール、O-アリールおよびO M eからなる群から独立に選択される1～5個の置換基で置換されていても良く；

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は各場合において独立に、H、F、O HおよびC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルからなる群から選択され；同一炭素上にあるR<sup>5</sup>基およびR<sup>6</sup>基が一体となって、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル基を形成しても良く；

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれ独立に、H、FおよびC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルからなる群から選択され；あるいはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が一体となって、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル基を形成しても良く；

R<sup>9</sup>はHおよびC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルからなる群から選択され；そのアルキルは直鎖または分岐ができる；

Ar<sup>1</sup>はフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ピリジルまたはキノリルであり；Ar<sup>1</sup>は、R<sup>4</sup>から独立に選択される1～3個の基で置換されており；

Xは、C=O、S(O)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>およびシクロプロピリデンからなる群から選択され；

YはOまたはSであり；

nは0～5である。]

## 【請求項2】

R<sup>1</sup>がCH<sub>3</sub>であり；

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>がそれぞれ独立に、H、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、アリール、O C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、O C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、O C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、O-アリール、O H、S C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、S C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、S C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、O C O N (R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、O C O (C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル)およびCNからなる群から選択され；いずれの場合もアルキル、アルケニルおよびアルキニルは直鎖または分岐ができる；いずれの場合もアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびアリールは、ハロゲン、アリール、O-アリールおよびO M eからなる群から独立に選択される1～5個の置換基で置換されていても良く；

10

20

30

40

50

X が、 C = O 、 C H<sub>2</sub> 、 C H ( C H<sub>3</sub> ) 、 C ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> 、 C F<sub>2</sub> およびシクロプロピリデンからなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R<sup>2</sup> 、 R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> がそれぞれ独立に、 H 、 O C H<sub>3</sub> 、 O C F<sub>3</sub> 、 F 、 C l および C H<sub>3</sub> からなる群から選択され； C H<sub>3</sub> が、 F 、 C l および O C H<sub>3</sub> から独立に選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていても良い請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R<sup>2</sup> 、 R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> がそれぞれ独立に、 H 、 O C H<sub>3</sub> 、 O C F<sub>3</sub> および C l からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> が H である請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 6】

R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> がそれぞれ独立に、 C H<sub>3</sub> または H である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

R<sup>9</sup> が H である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

X が C = O である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

Y が O である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

n が 0 、 1 または 2 である請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 11】

n が 1 である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

A r<sup>1</sup> がフェニル、 1 - ナフチルまたは 2 - ナフチルである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

A r<sup>1</sup> がフェニルまたは 2 - ナフチルであり； A r<sup>1</sup> が、 R<sup>4</sup> から独立に選択される 1 ~ 3 個の基で置換されている請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

アリールがフェニルである請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 15】

R<sup>1</sup> が C H<sub>3</sub> であり；

R<sup>2</sup> が、 H 、 O C H<sub>3</sub> および O C F<sub>3</sub> からなる群から選択され；

R<sup>3</sup> 、 R<sup>5</sup> 、 R<sup>6</sup> および R<sup>9</sup> が H であり；

R<sup>4</sup> が、 H 、 C l および O C H<sub>3</sub> からなる群から選択され；

R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> がそれぞれ独立に、 H および C H<sub>3</sub> からなる群から選択され；

X が C = O であり；

Y が O であり；

n が 1 である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

哺乳動物患者への投与時または投与後の生理条件下で容易に脱離して、 R<sup>9</sup> が H であるカルボン酸またはそのカルボン酸アニオンあるいはその医薬として許容される塩を与える基と定義され； R<sup>1</sup> 、 R<sup>2</sup> 、 R<sup>3</sup> 、 R<sup>4</sup> 、 R<sup>5</sup> 、 R<sup>6</sup> 、 R<sup>7</sup> 、 R<sup>8</sup> 、 A r<sup>1</sup> 、 X 、 Y および n が請求項 1 で定義の通りである請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 17】

- C O<sub>2</sub> R<sup>9</sup> 基の O R<sup>9</sup> が - O R<sup>1</sup> <sup>0</sup> 、 - O C H<sub>2</sub> O R<sup>1</sup> <sup>0</sup> 、 - O C H ( C H<sub>3</sub> ) O R<sup>1</sup> <sup>0</sup> 、 - O C H<sub>2</sub> O C ( O ) R<sup>1</sup> <sup>0</sup> 、 - O C H ( C H<sub>3</sub> ) O C ( O ) R<sup>1</sup> <sup>0</sup> 、 - O C H<sub>2</sub> O C ( O ) O R<sup>1</sup> <sup>0</sup> 、 - O C H ( C H<sub>3</sub> ) O C ( O ) O R<sup>1</sup> <sup>0</sup> 、 - N R<sup>1</sup> <sup>1</sup> R<sup>1</sup> <sup>1</sup> および - O N R<sup>1</sup> <sup>1</sup> R<sup>1</sup> <sup>1</sup> からなる群から選択され；

各 R<sup>1</sup> <sup>0</sup> が、 - C O<sub>2</sub> H 、 - C O N H<sub>2</sub> 、 - N H<sub>2</sub> 、 - O H 、 - O A c 、 N H A c および

50

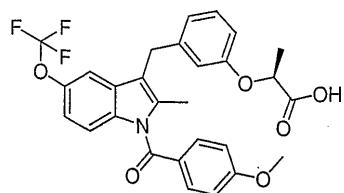
フェニルから選択される 1 個または 2 個の基で置換されていても良い  $C_{1\sim6}$  アルキルから独立に選択され；

各  $R^{1\sim1}$  が H および  $R^{1\sim0}$  から独立に選択される請求項 1 6 に記載の化合物。

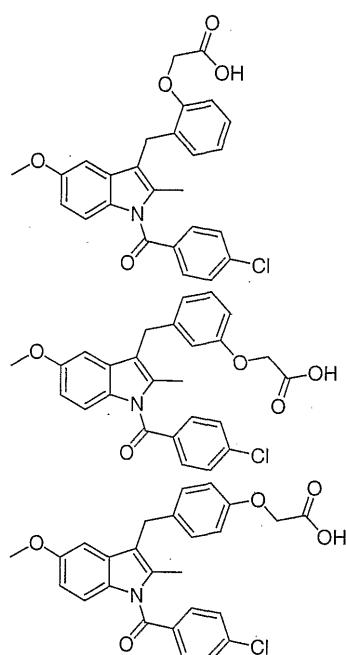
【請求項 1 8】

下記のものからなる群から選択される化合物。

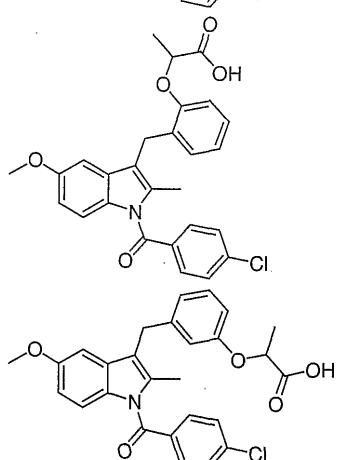
【化 2】



10

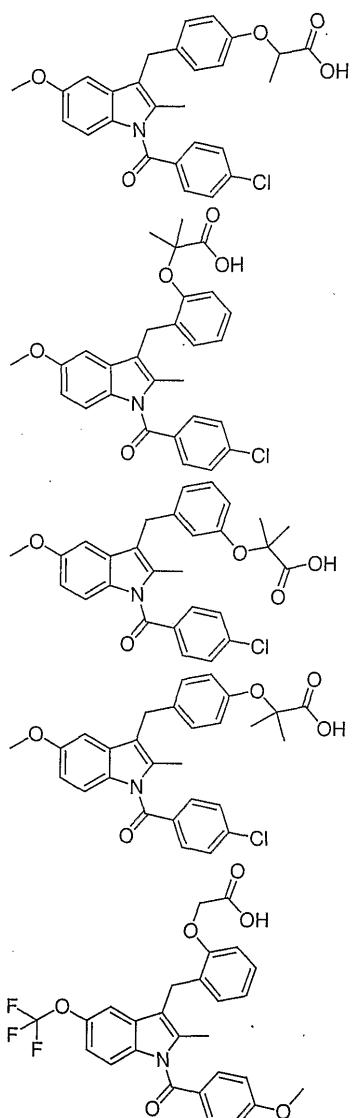


20



30

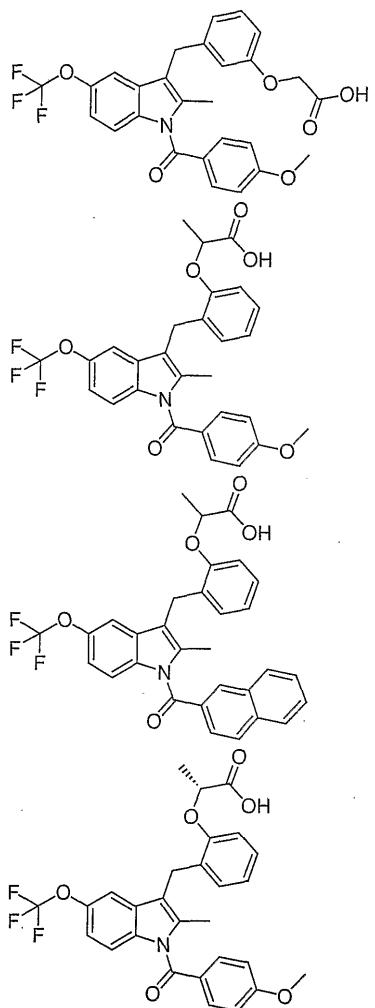
40



10

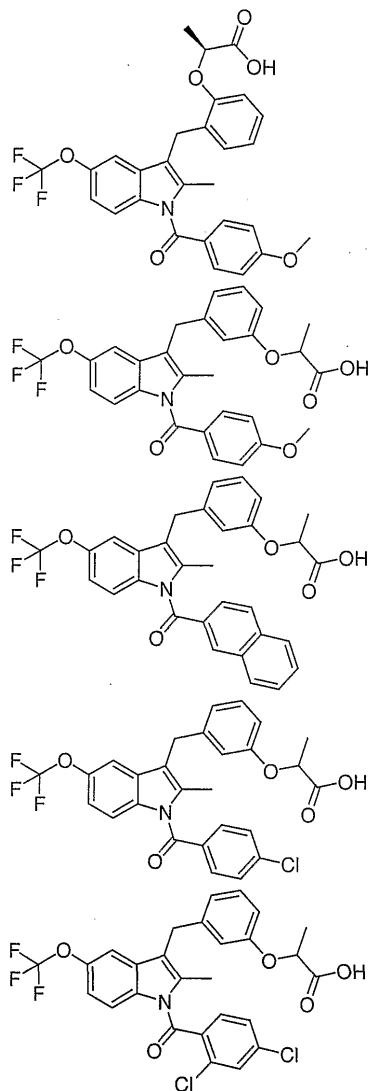
20

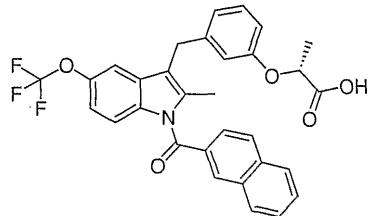
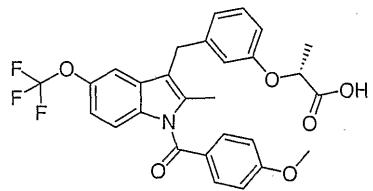
30



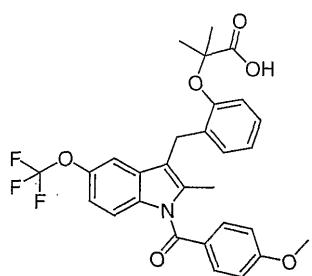
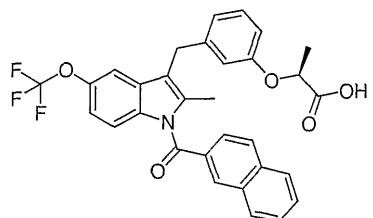
10

20

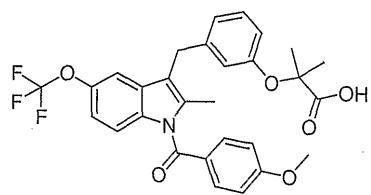




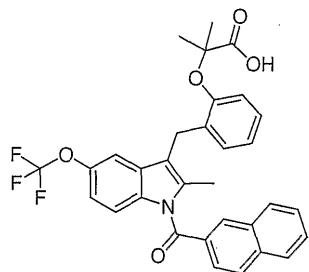
10



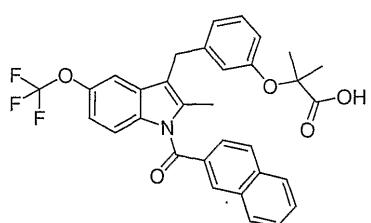
20



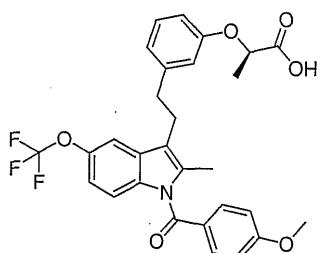
10

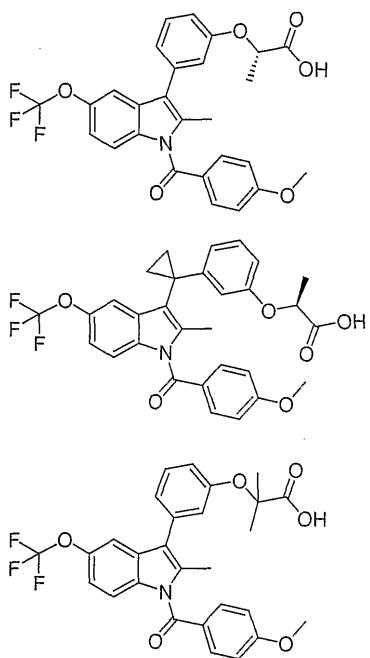


20



30





10

## 【請求項 19】

(2S) - 2 - (3 - { [1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - (トリフ  
ルオロメトキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル] メチル } フエノキシ) プロパン酸 ; 20  
2 - (2 - { [1 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - (メトキシ) - 1 H -  
インドール - 3 - イル] メチル } フエノキシ) 酢酸 ;  
2 - (3 - { [1 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - (メトキシ) - 1 H -  
インドール - 3 - イル] メチル } フエノキシ) 酢酸 ;  
2 - (4 - { [1 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - (メトキシ) - 1 H -  
インドール - 3 - イル] メチル } フエノキシ) 酢酸 ;  
2 - (2 - { [1 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - (メトキシ) - 1 H -  
インドール - 3 - イル] メチル } フエノキシ) プロパン酸 ;  
2 - (3 - { [1 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - (メトキシ) - 1 H -  
インドール - 3 - イル] メチル } フエノキシ) プロパン酸 ; 30  
2 - (4 - { [1 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - (メトキシ) - 1 H -  
インドール - 3 - イル] メチル } フエノキシ) プロパン酸 ;  
2 - (2 - { [1 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - (メトキシ) - 1 H -  
インドール - 3 - イル] メチル } フエノキシ) - 2 - メチルプロパン酸 ;  
2 - (3 - { [1 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - (メトキシ) - 1 H -  
インドール - 3 - イル] メチル } フエノキシ) - 2 - メチルプロパン酸 ;  
2 - (4 - { [1 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - (メトキシ) - 1 H -  
インドール - 3 - イル] メチル } フエノキシ) - 2 - メチルプロパン酸 ; 40  
2 - (2 - { [1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメト  
キシ) - 1 H - インドール - 3 - イル] メチル } フエノキシ) 酢酸 ;  
2 - (3 - { [1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメト  
キシ) - 1 H - インドール - 3 - イル] メチル } フエノキシ) 酢酸 ;  
2 - (2 - { [1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) -  
1 H - インドール - 3 - イル] メチル } フエノキシ) プロパン酸 ;  
(2R) - 2 - (2 - { [1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - (トリフ  
ルオロメトキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル] メチル } フエノキシ) プロパン酸 ;  
(2S) - 2 - (2 - { [1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - (トリフ 50

ルオロメトキシ) - 1H - インドール - 3 - イル] メチル} フエノキシ) プロパン酸 ;  
 2 - (3 - { [1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) - 1H - インドール - 3 - イル] メチル} フエノキシ) プロパン酸 ;  
 2 - (3 - { [1 - (2 - ナフトイル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) - 1H - インドール - 3 - イル] メチル} フエノキシ) プロパン酸 ;  
 2 - (3 - { [1 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) - 1H - インドール - 3 - イル] メチル} フエノキシ) プロパン酸 ;  
 2 - (3 - { [1 - (2, 4 - ジクロロベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) - 1H - インドール - 3 - イル] メチル} フエノキシ) プロパン酸 ;  
 (2R) - 2 - (3 - { [1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) - 1H - インドール - 3 - イル] メチル} フエノキシ) プロパン酸 ;  
 (2R) - 2 - (3 - { [1 - (2 - ナフトイル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) - 1H - インドール - 3 - イル] メチル} フエノキシ) プロパン酸 ;  
 (2S) - 2 - (3 - { [1 - (2 - ナフトイル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) - 1H - インドール - 3 - イル] メチル} フエノキシ) プロパン酸 ;  
 2 - (2 - { [1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) - 1H - インドール - 3 - イル] メチル} フエノキシ) - 2 - メチルプロパン酸 ;  
 2 - (3 - { [1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) - 1H - インドール - 3 - イル] メチル} フエノキシ) - 2 - メチルプロパン酸 ;  
 2 - (2 - { [1 - (2 - ナフトイル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) - 1H - インドール - 3 - イル] メチル} フエノキシ) - 2 - メチルプロパン酸 ;  
 2 - (3 - { [1 - (2 - ナフトイル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) - 1H - インドール - 3 - イル] メチル} フエノキシ) - 2 - メチルプロパン酸 ;  
 (2R) - 2 - (3 - { 2 - [1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) - 1H - インドール - 3 - イル] エチル} フエノキシ) プロピオン酸 ;  
 (2S) - 2 - { 3 - [1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) - 1H - インドール - 3 - イル] フエノキシ} プロピオン酸 ;  
 (2S) - 2 - (3 - { 1 - { 1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) - 1H - インドール - 3 - イル] シクロプロピル} フエノキシ) プロパン酸 ; 30 および  
 2 - { 3 - [1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) - 1H - インドール - 3 - イル] フエノキシ} - 2 - メチルプロパン酸  
 からなる群から選択される化合物。

#### 【請求項 20】

請求項 1 に記載の化合物および医薬として許容される担体を含む医薬組成物。

#### 【請求項 21】

処置を必要とする哺乳動物患者における非インシュリン依存型 (II型) 糖尿病を治療し、抑制または予防する方法であって、該患者に対して治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与する段階を有する方法。

#### 【請求項 22】

処置を必要とする哺乳動物患者における高血糖を治療し、抑制または予防する方法であって、該患者に対して治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与する段階を有する方法。

#### 【請求項 23】

処置を必要とする哺乳動物患者における脂質障害、高脂血症および低HDLを治療し、抑制または予防する方法であって、該患者に対して治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与する段階を有する方法。

#### 【請求項 24】

処置を必要とする哺乳動物患者における肥満を治療し、抑制または予防する方法であつ 50

て、該患者に対して治療上有効量の請求項1に記載の化合物を投与する段階を有する方法。

【請求項25】

処置を必要とする哺乳動物患者における高コレステロール血症を治療し、抑制しまたは予防する方法であって、該患者に対して治療上有効量の請求項1に記載の化合物を投与する段階を有する方法。

【請求項26】

処置を必要とする哺乳動物患者における高トリグリセリド血症を治療し、抑制しまたは予防する方法であって、該患者に対して治療上有効量の請求項1に記載の化合物を投与する段階を有する方法。

10

【請求項27】

処置を必要とする哺乳動物患者における異常脂血症および/または低HDLコレステロールを治療し、抑制しまたは予防する方法であって、該患者に対して治療上有効量の請求項1に記載の化合物を投与する段階を有する方法。

【請求項28】

処置を必要とする哺乳動物患者におけるアテローム性動脈硬化を治療し、抑制しまたは予防する方法であって、該患者に対して治療上有効量の請求項1に記載の化合物を投与する段階を有する方法。

【請求項29】

(1) 非インシュリン依存型糖尿病 (NIDDM)、(2) 高血糖、(3) 低耐糖能、(4) インシュリン耐性、(5) 肥満、(6) 脂質障害、(7) 異常脂血症、(8) 高脂血症、(9) 高トリグリセリド血症、(10) 高コレステロール血症、(11) 低HDLレベル、(12) 高LDLレベル、(13) アテローム性動脈硬化およびその後遺症、(14) 血管再狭窄、(15) 過敏性腸症候群、(16) クローン病および潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患、(17) 他の炎症状態、(18) 膵臓炎、(19) 腹部肥満、(20) 神経変性性疾患、(21) 網膜症、(22) 腫瘍状態、(23) 脂肪細胞腫瘍、(24) 脂肪肉腫などの脂肪細胞癌、(25) 前立腺癌ならびに胃癌、乳癌、膀胱癌および結腸癌などの他の癌、(26) 血管新生、(27) アルツハイマー病、(28) 乾癬、(29) 高血圧、(30) X症候群、(31) 卵巣アンドロゲン過多症 (多嚢胞性卵巣症候群)、ならびにインシュリン耐性が一つの要素となっている他の障害からなる群から選択される1以上の疾患、障害または状態を治療し、抑制しまたは予防する方法であって、有効量の請求項1に記載の化合物を投与する段階を有する方法。

20

【請求項30】

(1) 糖尿病、特に非インシュリン依存型糖尿病 (NIDDM)、(2) 高血糖、(3) 低耐糖能、(4) インシュリン耐性、(5) 肥満、(6) 脂質障害、(7) 異常脂血症、(8) 高脂血症、(9) 高トリグリセリド血症、(10) 高コレステロール血症、(11) 低HDLレベル、(12) 高LDLレベル、(13) アテローム性動脈硬化およびその後遺症、(14) 血管再狭窄、(15) 過敏性腸症候群、(16) クローン病および潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患、(17) 他の炎症状態、(18) 膵臓炎、(19) 腹部肥満、(20) 神経変性性疾患、(21) 網膜症、(22) 腫瘍状態、(23) 脂肪細胞腫瘍、(24) 脂肪肉腫などの脂肪細胞癌、(25) 前立腺癌ならびに胃癌、乳癌、膀胱癌および結腸癌などの他の癌、(26) 血管新生、(27) アルツハイマー病、(28) 乾癬、(29) 高血圧、(30) X症候群、(31) 卵巣アンドロゲン過多症 (多嚢胞性卵巣症候群)、ならびにインシュリン耐性が一つの要素となっている他の障害からなる群から選択される1以上の疾患、障害または状態を治療し、抑制しまたは予防する方法であって、有効量の請求項1に記載の化合物ならびに

30

(a) (i) グリタゾン類 (例: トログリタゾン、ピオグリタゾン、エングリタゾン、MCC-555、ロシグリタゾンなど)ならびにWO97/27857、97/28115、97/28137および97/27847に開示の化合物などのPPAR作動薬；(ii) メトホルミンおよびフェンホルミンなどのビグアニド類；(iii) 蛋白チロシンホ

40

50

スファターゼ - 1 B ( P T P - 1 B ) 阻害薬 ; および ( i v ) ジペプチジルペプチダーゼ I V ( D P - I V ) 阻害薬などの I I 型糖尿病の治療で用いられる他の化合物 ;  
 ( b ) インシュリンまたはインシュリン様薬 ;  
 ( c ) トルブタミドおよびグリビジドなどのスルホニル尿素類または関連物 ;  
 ( d ) - グルコシダーゼ阻害薬 ( アカルボースなど ) ;  
 ( e ) ( i ) H M G - C o A レダクター阻害薬 ( ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、リバスタチン、イタバスタチン、Z D - 4 5 2 2 その他 ) 、 ( i i ) 金属イオン封鎖剤 ( コレスチラミン、コレスチポールおよび架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体 ) 、 ( i i i ) ニコチニルアルコール、ニコチン酸またはそれらの塩、 ( i v ) フェノフィブリン酸誘導体 ( ゲムフィブロジル、クロフィブレート、フェノフィブレートおよびベンザフィブレート ) などの P P A R 作動薬、 ( v ) K R P - 2 9 7 などの P P A R / 二重作動薬、 ( v i ) 例えば - シトステロールなどのコレステロール吸収阻害薬、 ( v i i ) 例えばアバシミベなどのアシル C o A : コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害薬ならびに ( v i i i ) プロプロコールなどの抗酸化剤のようなコレステロール低下剤 ;  
 ( f ) W O 9 7 / 2 8 1 4 9 に開示のものなどの P P A R 作動薬 ;  
 ( g ) フエンフルラミン、デキスフェンフルラミン、フェンチラミン、スルビトラミン、オルリスタット、神経ペプチド Y 5 阻害薬および 3 アドレナリン受容体作動薬などの抗肥満化合物 ;  
 ( h ) 回腸胆汁酸搬送体阻害薬 ; ならびに  
 ( i ) アスピリン、非ステロイド系抗炎症薬、糖コルチコイド類、アズルフィジンおよびシクロオキシゲナーゼ 2 選択的阻害薬などの炎症状態用の薬剤

からなる群から選択される有効量の 1 以上の他の化合物を投与する段階を有する方法。

【請求項 3 1】

高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化、低 H D L レベル、高 L D L レベル、高脂血症、高トリグリセリド血症および異常脂血症から選択される 1 以上の状態を治療し、抑制または予防する方法であって、そのような処置を必要とする哺乳動物に対して、治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与する段階を有する方法。

【請求項 3 2】

高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化、低 H D L レベル、高 L D L レベル、高脂血症、高トリグリセリド血症および異常脂血症から選択される 1 以上の状態を治療し、抑制または予防する方法であって、そのような処置を必要とする哺乳動物に対して、治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物および H M G - C o A レダクター阻害薬を投与する段階を有する方法。

【請求項 3 3】

前記 H M G - C o A レダクター阻害薬がスタチンである請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記スタチンが、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、イタバスタチン、Z D - 4 5 2 2 およびリバスタチンからなる群から選択される請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

炎症状態、炎症性腸疾患、クローン病および潰瘍性大腸炎から選択される 1 以上の状態を治療し、抑制または予防する方法であって、そのような処置を必要とする哺乳動物患者に対して、治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与する段階を有する方法。

【請求項 3 6】

処置を必要とする哺乳動物患者におけるアテローム性動脈硬化を治療し、予防または抑制する方法であって、該患者に対して、請求項 1 に記載の化合物および H M G - C o A レダクター阻害薬の組み合わせの有効量を投与する段階を有する方法。

【請求項 3 7】

アテローム性動脈硬化を治療し、予防または抑制するための医薬組成物であって、( 1 )

10

20

20

30

40

50

) 請求項 1 に記載の化合物、(2) HMG - CoA レダクター阻害薬および(3) 医薬として許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 38】

(1) 請求項 1 に記載の化合物；

(2)

(a) (i) グリタゾン類(例:トログリタゾン、ピオグリタゾン、エングリタゾン、MCC-555、ロシグリタゾンなど)ならびにWO 97/27857、97/28115、97/28137および97/27847に開示の化合物などのPPAR 作働薬；(ii) メトホルミンおよびフェンホルミンなどのビグアニド類；(iii) 蛋白チロシンホスファターゼ-1B(PTP-1B)阻害薬；および(iv) ジペプチジルペプチダーゼIV(DP-IV)阻害薬などのインシュリン感作剤；

(b) インシュリンまたはインシュリン様薬；

(c) トルブタミドおよびグリピジドなどのスルホニル尿素類または関連物；

(d) - グルコシダーゼ阻害薬(アカルボースなど)；

(e) (i) HMG - CoA レダクター阻害薬(ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、リバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522その他)、(ii) 金属イオン封鎖剤(コレステラミン、コレステチポールおよび架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体)、(iii) ニコチニルアルコール、ニコチン酸またはそれらの塩、(iv) フェノフィブリン酸誘導体(ゲムフィブロジル、クロフィブレート、フェノフィブレートおよびベンザフィブレート)などのPPAR 作働薬、(v) KRP-297などのPPAR / 二重作働薬、(vi) 例えば - シトステロールなどのコレステロール吸収阻害薬、(vii) 例えばアバシミベなどのアシルCoA : コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害薬ならびに(viii) プロピコールなどの抗酸化剤のようなコレステロール低下剤；

(f) WO 97/28149に開示のものなどのPPAR 作働薬；

(g) フエンフルラミン、デキスフェンフルラミン、フェンチラミン、スルビトラミン、オルリスタット、神経ペプチドY5阻害薬および3アドレナリン受容体作働薬などの抗肥満化合物；

(h) 回腸胆汁酸搬送体阻害薬；ならびに

(i) アスピリン、非ステロイド系抗炎症薬、糖コルチコイド類、アズルフィジンおよびシクロオキシゲナーゼ2選択的阻害薬などの炎症状態用の薬剤からなる群から選択される1以上の化合物；ならびに

(3) 医薬として許容される担体

を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は、特に、多くの場合非インシュリン依存型糖尿病(NIDDM)と称されるII型糖尿病の治療、この疾患に伴う場合が多い状態の治療ならびに脂質障害の治療において、治療化合物として有用なアリールオキシアルカン酸置換基を有するN-置換インドール類ならびにその医薬として許容される塩およびプロドラッグに関する。

【0002】

(背景技術)

糖尿病とは、複数の原因因子に由来し、絶食状態でのまたは経口糖負荷試験時のグルコース投与後における高レベルの血漿グルコースすなわち高血糖を特徴とする疾患過程を指す。持続した高血糖は、死亡率上昇および早期死亡を伴う。多くの場合、グルコース恒常性異常が、直接にも間接にも、脂質、リポ蛋白およびアポリポ蛋白の代謝の変化ならびに他の代謝および血行動態の疾患を伴う。従ってII型糖尿病患者は、冠状動脈性心疾患、卒中、末梢血管疾患、高血圧、腎症、神経症および網膜症などの巨大血管性および微小血管性の合併症の危険性が特に高い。従って、糖尿病の臨床的管理および治

10

20

30

40

50

療においては、グルコース恒常性、脂質代謝および高血圧の治療的抑制が非常に重要である。

#### 【0003】

糖尿病の一般に認められている形には2種類がある。I型糖尿病すなわちインシュリン依存型糖尿病（I D D M）において患者は、グルコース利用を調節するホルモンであるインシュリンをほとんど産生しない。II型糖尿病、すなわち非インスリン依存型糖尿病（N I D D M）では患者は多くの場合、非糖尿病者と比較して同等またはそれより高い血漿インシュリンレベルを有する。しかしながらその患者は、筋肉、肝臓および脂肪組織である主要なインシュリン感受性組織でのグルコースおよび脂質の代謝へのインシュリンの刺激効果に対して耐性を形成しており、血漿インシュリンレベルは高くはなるが、顕著なインシュリン耐性を克服するには不十分である。

#### 【0004】

インシュリン耐性は、インシュリン受容体数の減少が主因ではなく、未だ未解明の後インシュリン受容体結合の欠陥によるものである。このインシュリン応答性に対する耐性によって、筋肉でのグルコースの取り込み、酸化および貯蔵のインシュリン活性化不足；脂肪組織での脂肪分解のインシュリン抑制不足；肝臓でのグルコース産生および分泌のインシュリン抑制不足が生じる。

#### 【0005】

利用可能なII型糖尿病治療は実質的に長年変わっておらず、限界のあることが認められている。身体運動と食事でのカロリー摂取低減によって糖尿病状態は大幅に改善されるが、すっかり習慣化した座ったままの生活様式および過剰な食品摂取、特に多量の飽和脂肪を含む食品の過剰摂取のため、その治療での遵守程度は非常に低い。臍臓-細胞を刺激してインシュリン分泌を増加させるスルホニル尿素類（例：トルブタミドおよびグリビジド）の投与、ないしはスルホニル尿素類への応答が不首尾であった後のインシュリン注射によって、インシュリンの血漿レベルを上昇させると、非常にインシュリン耐性の組織を刺激するだけの高いインシュリン濃度となる。しかしながら、前記の最後の2種類の治療では、血漿グルコースレベルが危険なレベルまで低下する可能性があり、かなり高い血漿インシュリンレベルのために、インシュリン耐性が高くなる場合がある。ビグアニド類はインシュリン感受性を高めることで、高血糖を幾分改善する。しかしながら、フェンホルミンおよびメトホルミンという2種類のビグアニドは、乳酸アシドーシスおよび吐き気／下痢をそれぞれ誘発する場合がある。

#### 【0006】

グリタゾン類（g l i t a z o n e；すなわち、5-ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン類）は、II型糖尿病の多くの症状を予防または改善する新規な作用機序において効果を有し得る化合物であると最近報告されている。この薬剤は、II型糖尿病のいくつかの動物モデルにおいて、筋肉、肝臓および脂肪組織におけるインシュリン感受性をかなり高めることで、低血糖を起こさずに、グルコースの血漿レベル上昇を部分的または完全に改善する。

#### 【0007】

脂質代謝の障害、すなわち異常脂血症（d y s l i p i d e m i a s）には、1種類以上の脂質（すなわち、コレステロールおよびトリグリセリド類）および／またはアポリポ蛋白（すなわち、アポリポ蛋白A、B、CおよびE）および／またはリポ蛋白（すなわち、LDL、VLDLおよびIDLなどの、脂質と脂質が血中を循環できるようにするアポリポ蛋白とによって形成される巨大分子複合体）の異常濃度を特徴とする各種状態などがある。コレステロールは大半が、低比重リポ蛋白（LDL）で運搬され、LDL-コレステロールにおける上昇が冠状動脈性心疾患の危険性と密接に相關していることが明らかになっていることから、その成分は一般に「悪玉」コレステロールとして知られている。それより小さいコレステロール成分は、高比重リポ蛋白で運搬され、一般には「善玉」コレステロールとして知られている。実際、HDLの主要な機能は、動脈壁に沈着したコレステロールを受け取り、それを輸送して肝臓に戻して、腸から排出させるというものであるこ

10

20

30

40

50

とが知られている。高レベルの LDL コolesteroールを低下させることが望ましいが、HDL コlesteroールのレベルを上昇させることも望ましい。HDL レベル上昇は冠状動脈性心疾患 (C H D) リスクの低下に関連していることが認められている (例えば、Gordon et al., Am. J. Med., 62, 707-714 (1977); Stampfer et al., N. England J. Med., 325, 373-381 (1991); および Kannel et al., Ann. Internal Med., 90, 85-91 (1979) 参照)。HDL 上昇剤の例としてはニコチン酸があるが、HDL 上昇を生じさせる用量では潮紅などの望ましくない効果を伴うことから、その薬剤の利用性には制限がある。

## 【0008】

10

異常脂血症は、上記の変化の組み合わせに応じてフレドリクソン (Fredericksen) が最初に分類したものである。フレドリクソンの分類には 6 種類があり (すなわち、I 型、I I a 型、I I b 型、I I I 型、I V 型および V 型)、最も一般的なものは孤立性高コレステロール血症 (または I I a 型) であり、それは通常は総コレステロールおよび LDL コlesteroールの高濃度を伴う。高コレステロール血症の所期治療は多くの場合、適切な身体運動と組み合わせて食事を低脂肪・低コレステロールのものに変えるというものであり、次に食事および運動のみで LDL 低下が達成されない場合には薬物療法が行われる。

## 【0009】

20

第 2 の一般的な形の異常脂血症は、高脂血症またはフレドリクソン分類の I I b 型および I I I 型の混合または組み合わせである。この異常脂血症は、I I 型糖尿病、肥満および代謝症候群患者で広く認められる場合が多い。この異常脂血症では LDL コlesteroールにわずかに上昇があり、小型で密集した LDL コlesteroール粒子、VLDL および / または IDL (すなわち、トリグリセリド豊富リポ蛋白) および総トリグリセリドのより顕著な上昇を伴う。さらに、HDL 濃度が低い場合が多い。

## 【0010】

30

ペルオキシゾーム増殖因子は、齧歯類に投与した場合に、肝臓および腎臓のペルオキシゾームの大きさおよび数の大幅な上昇を誘発し、同時に - 酸化サイクルの酵素発現増加を介した脂肪酸を代謝するペルオキシゾームの能力を上昇させる、構造的に多様な化合物群である。この群の化合物には、フィブレート類の脂質調節薬、除草剤およびフタレート系可塑剤などがあるが、これらに限定されるものではない。ペルオキシゾーム増殖は、高脂肪食および低温順応などの食事上または生理上の要素によっても誘発される。

## 【0011】

40

ペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) の 3 種類のサブタイプが発見および報告されている。これらはペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体アルファ (PPAR $\alpha$ )、ペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体ガンマ (PPAR $\gamma$ ) およびペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体デルタ (PPAR $\delta$ ) である。ペルオキシゾーム増殖因子によって活性化される核ホルモン受容体スーパーファミリーの一種である PPAR $\gamma$  が特定されたことで、ペルオキシゾーム増殖因子がその多面発現効果を行う機序の分析が容易になった。PPAR $\gamma$  は、多くの中鎖および長鎖脂肪酸によって活性化され、脂肪酸の酸化刺激に関与している。PPAR $\gamma$  はまた、齧歯類およびヒトにおけるフィブレート類および脂肪酸の活性にも関連している。クロフィブレート、フェノフィブレート、ベザフィブレート、シプロフィブレート (ciprofibrate)、ベクロフィブレート (bicalofibrate) およびエトフィブレートなどのフィブリシン酸 (fibrinacid) 誘導体ならびにゲムフィブロジルは、それぞれが PPAR $\gamma$  リガンドおよび / または活性化剤であり、血漿トリグリセリドの大幅な低下ならびに HDL の若干の上昇を生じさせる。LDL コlesteroールに対する効果には一貫性がなく、化合物および / または異常脂血表現型によって決まるものと考えられる。これらの理由から、この種類の化合物は主として、高トリグリセリド血症 (すなわちフレドリクソン I V 型および V 型) および / または混合型高脂血症の治療に用いられてきた。

50

## 【0012】

PPAR 受容体サブタイプは、脂肪細胞分化のプログラムの活性化に関与し、肝臓でのペルオキシゾーム増殖の刺激には関与しない。PPAR にはPPAR 1とPPAR 2という2種類の公知の蛋白イソ型があり、それらはPPAR 2受容体がアミノ末端にさらに28個のアミノ酸を有するという点のみで異なっている。これらヒトイソ型のDNA配列は、エルブレヒトらの報告に記載されている(Elbrecht et al., BBR C 224; 431-437 (1996))。マウスにおいてPPAR 2は、脂肪細胞で特異的に発現される。トントノツらは(Tontonoz et al., Cell 79: 1147-1156 (1994))、PPAR 2の一つの生理的役割が脂肪細胞分化の誘発であることを示す証拠を提供している。核ホルモン受容体スーパーファミリーの他のものと同様にPPAR 2は、他の蛋白との相互作用および例えば応答遺伝子の5' 隣接領域におけるホルモン応答要素への結合によって、遺伝子発現を調節する。PPAR 2応答遺伝子の例としては、組織特異的脂肪細胞P2遺伝子である。フィブレート類および脂肪酸などのペルオキシゾーム増殖因子はPPAR類の転写活性を活性化するが、PPAR サブタイプの可能な天然リガンドとしてはプロスタグラジンJ2誘導体のみが同定されており、それも高親和性でチアゾリジンジオン系抗糖尿病薬に結合する。

10

## 【0013】

ヒト核受容体遺伝子PPAR (hPPAR) は、ヒト骨肉腫細胞cDNAライブラリからクローニングされており、シュミットらの報告に詳細に記載されている(A. Schmid et al., Molecular Endocrinology, 6: 1634-1641 (1992))。留意すべき点として、この文献中でPPAR は、PPAR およびNUC1とも称されており、これらの各名称は同一受容体を指すものである。シュミットらの報告では、この受容体はNUC1と称されている。

20

## 【0014】

WO 96/01430には、ヒトPPARサブタイプであるhNUC1Bが開示されている。hNUC1Bのアミノ酸配列は、1個のアミノ酸のみ、すなわち292位のアラニンのみがヒトPPAR (この出願ではhNUC1と称されている)と異なっている。この出願に記載のin vivo実験に基づいて、その著者らは、hNUC1B蛋白がhPPAR および甲状腺ホルモン受容体活性を抑制することを示唆している。

30

## 【0015】

WO 97/28149には、PPAR の作動薬がHDL血漿レベル上昇において有用であることが開示されている。WO 97/27857、97/28115、97/28137および97/27847には、抗糖尿病薬、抗肥満薬、抗アテローム性動脈硬化薬および抗高脂血症薬として有用であって、PPAR類の活性化によって効果を発揮できる化合物が開示されている。

40

## 【0016】

グリタゾン類が、ペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体(PPAR)ファミリーの受容体に結合して、上記の生物体に関係するある種の転写因子を制御することで、その効果を発揮することが示唆されている(Huline et al., Current Pharm. Design (1996) 2, 85-102参照)。詳細には、グリタゾン系のインシュリン増感剤の主要な分子標的としてPPAR が示唆されている。

## 【0017】

PPAR作動薬である多くのグリタゾン類が、糖尿病治療での使用に関して承認されている。それはトログリタゾン(troglitazone)、ロシグリタゾン(rosiglitazone)およびピオグリタゾン(pioglitazone)であり、これらはいずれも主としてまたは専らPPAR 作動薬である。グリタゾン類はNIDDMの治療において有用であるが、この化合物の使用に関連する重篤な有害事象がいくつかあった。このうちの最も重篤なものは肝臓毒性であり、それによって多くの死亡があった。最も重大な問題は、トログリタゾンを用いた場合に生じ、この薬剤は、最近毒性の懸念がある

50

ことから市場から撤退している。

【0018】

肝臓毒性の可能性に加えて、グリタゾン類には、下記のようないくつかの欠点がある。(1) N I D D M の単独療法では効力がかなり低く、平均血漿グルコースでは約 20 % の低下またはヘモグロビン A I C では約 9 . 0 % から約 8 . 0 % への低下があるのみである。(2) 脂質効果には改善の余地があり；トログリタゾンによって L D L コレステロールに若干の上昇が生じ、トリグリセリド低下はフィブリート類の効果と比較してかなり低く；ロシグリタゾンを用いた場合について今日までに報告されている結果は、トリグリセリドに対して効果がなく、L D L : H D L 比に正味の上昇が生じる可能性のあることを示唆している。ピオグリタゾンについて現在得られているデータは、それによるトリグリセリド低下がごくわずかであり、L D L 対 H D L に対しても中性または陽性の効果を有し得ることを示しているように思われる(すなわち、L D L に対して効果がなく、H D L がわずかに上昇)。(3) 3 種類全てのグリタゾン類が、有意な体重増加ならびに他の有害事象(軽度の浮腫および軽度の貧血)に関連していた。これらの欠点は、類似の作用機序を介して機能する I I 型糖尿病に対するより良好なインシュリン増感剤を開発する機会を提供するものである。

【0019】

グリタゾン類を用いた場合に生じた問題のため、多くの研究施設の研究者が、グリタゾン類ではなく、1, 3 - チアゾリジンジオン部分を持たないが、共同でまたは単独で、多様な程度まで(本来の効力、機能的応答の最大程度または遺伝子発現における変化のスペクトラムによって測定)、上記 3 種類の既知の P P A R サブタイプを調節する P P A R 作動薬類について研究を進めている。そのような種類の化合物は、糖尿病および関連する状態、異常脂血症および関連する状態、ならびにいくつかの他の適応症の治療において有用であるものと予想され、グリタゾン類の多くで認められている副作用の一部がない可能性がある。

【0020】

(発明の開示)

本明細書に記載の種類の化合物は、1, 3 - チアゾリジンジオン部分を持たないことからグリタゾン類ではない新たな種類の P P A R 作動薬である。この種類の化合物には、主として P P A R 作動薬および P P A R 部分作動薬である化合物などがある。一部の化合物は、P P A R 活性以外に P P A R 活性も有し得ることから、その化合物は混合 P P A R / 作動薬である。これらの化合物は、糖尿病、高血糖およびインシュリン耐性の治療、管理および/または予防において有用である。本発明の化合物は、ロシグリタゾンなどの他の P P A R 化合物と比較して、前臨床動物試験での体重増および心臓重量増に関係する副作用が少ない。

【0021】

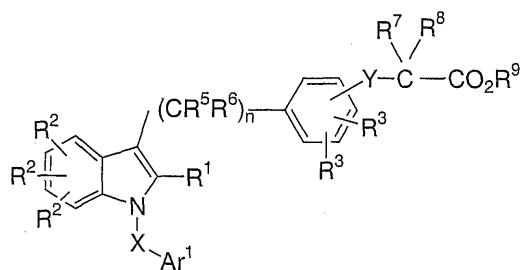
この化合物は、混合型または糖尿病性の異常脂血症および他の脂質障害( L D L - C および/または非 H D L - C の上昇および/または高アポ B リポ蛋白血症、高トリグリセリド血症および/またはトリグリセリド豊富リポ蛋白の増加または低 H D L コレステロール濃度によって発現される孤立性高コレステロール血症)、アテローム性動脈硬化、肥満、血管再狭窄、炎症状態、腫瘍状態、乾癬、多嚢胞性卵巣症候群ならびに他の P P A R 介在の疾患、障害および状態の治療においても有用となり得る。

【0022】

本発明は、下記式 I の化合物ならびにその化合物の医薬として許容される塩およびプロドラッグに関する。

【0023】

【化 3】



I

10

## 【0024】

式中、

R<sup>1</sup>は、1～3個のFで置換されていても良いメチルであり；

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、アリール、OC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、OC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、OC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、O-アリール、OH、SC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、SC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、SC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、SO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、SO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、OCO(N(R<sup>5</sup>))<sub>2</sub>、OCO(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル)およびCNからなる群から選択され；いずれの場合もアルキル、アルケニルおよびアルキニルは直鎖または分岐ができる；いずれの場合もアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびアリールは、ハロゲン、アリール、O-アリールおよびOMEからなる群から独立に選択される1～5個の置換基で置換されていても良く；

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は各場合において独立に、H、F、OHおよびC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルからなる群から選択され；同一炭素上にあるR<sup>5</sup>基およびR<sup>6</sup>基が一体となって、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル基を形成しても良く；

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれ独立に、H、FおよびC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルからなる群から選択され；あるいはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が一体となって、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル基を形成しても良く；

R<sup>9</sup>はHおよびC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキルからなる群から選択され；そのアルキルは直鎖または分岐ができる；

Ar<sup>1</sup>はフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ピリジルまたはキノリルであり；Ar<sup>1</sup>は、R<sup>4</sup>から独立に選択される1～3個の基で置換されており；

Xは、C=O、S(O)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)、C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>およびシクロプロピリデンからなる群から選択され；

YはOまたはSであり；

nは0～5である。

## 【0025】

本発明の化合物は、糖尿病動物におけるグルコース、脂質およびインシュリンならびに非糖尿病動物における脂質を低下させる上で有効である。この化合物は、ヒトにおける非インシュリン依存型糖尿病(NIDDM)の治療、管理および/または予防において、さらには高脂血症、異常脂血症、肥満、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化、血管再狭窄、炎症状態、腫瘍状態ならびに他のPPPAR介在の疾患、障害および状態などのNIDDMに関連する状態の治療、管理および/または予防において有効であることが予想される。

## 【0026】

(発明を実施するための最良の形態)

本発明は多くの実施形態を有する。本発明は、式Iの化合物であって、この化合物の医薬として許容される塩、この化合物のプロドラッグを包含するもの、ならびに上記化合物のいずれかおよび医薬として許容される担体を含む組成物を提供する。

20

30

40

50

## 【0027】

式Iの化合物における1実施形態では、R<sup>1</sup>はCH<sub>3</sub>である。

## 【0028】

式Iの構造を有する化合物の別の実施形態では、R<sup>1</sup>はCH<sub>3</sub>であり；R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、アリール、OC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、OC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、OC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、O-アリール、OH、SC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、SC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、SC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、OC(=O)(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、OC(=O)(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル)およびCNからなる群から選択され；いずれの場合もアルキル、アルケニルおよびアルキニルは直鎖または分岐でき；いずれの場合もアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびアリールは、ハロゲン、アリール、O-アリールおよびOMeからなる群から独立に選択される1～5個の置換基で置換されていても良く；Xは、C=O、CH<sub>2</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)、C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>およびシクロプロピリデンからなる群から選択される。

10

## 【0029】

式Iの構造を有する化合物における別の実施形態では、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ独立に、H、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、F、ClおよびCH<sub>3</sub>からなる群から選択され；CH<sub>3</sub>は、F、ClおよびOCH<sub>3</sub>から独立に選択される1～3個の基で置換されていても良い。より具体的な実施形態では、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ独立に、H、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>およびClからなる群から選択される。

20

## 【0030】

式Iの構造を有する化合物の別の群では、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はHである。

## 【0031】

式Iの構造を有する化合物の別の群では、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれ独立に、CH<sub>3</sub>またはHである。

30

## 【0032】

式Iの構造を有する化合物の好ましい群では、R<sup>9</sup>はHである。

## 【0033】

式Iの構造を有する他の化合物では、XはC=Oである。

30

## 【0034】

式Iの構造を有する他の化合物では、YはOである。

## 【0035】

式Iの構造を有する化合物の別の群では、nは0、1または2である。その化合物群のより具体的な小群では、nは1である。

40

## 【0036】

式Iの構造を有する化合物の別の群には、Ar<sup>1</sup>がフェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチルである化合物が含まれる。この化合物群の1小群には、Ar<sup>1</sup>がフェニルまたは2-ナフチルである化合物が含まれる。いずれの場合もAr<sup>1</sup>は、R<sup>4</sup>から独立に選択される1～3個の基で置換されている。

## 【0037】

好ましい化合物群において、アリール置換基はフェニル基類である。

## 【0038】

式Iの構造を有する化合物の好ましい集合は、以下の置換基を有する。

## 【0039】

すなわち、R<sup>1</sup>がCH<sub>3</sub>であり；

R<sup>2</sup>が、H、OCH<sub>3</sub>およびOCF<sub>3</sub>からなる群から選択され；

R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>9</sup>がHであり；

R<sup>4</sup>が、H、ClおよびOCH<sub>3</sub>からなる群から選択され；

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>がそれぞれ独立に、HおよびCH<sub>3</sub>からなる群から選択され；

50

X が C = O であり；

Y が O であり；

n が 1 である。

【0040】

本発明の化合物の具体例には、下記の名称を有する実施例化合物 1 ~ 31 がある。

【0041】

実施例 1 : (2S)-2-(3-{[1-(4-メトキシベンゾイル)-2-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル]メチル}フェノキシ)プロパン酸；

実施例 2 : 2-(2-{[1-(4-クロロベンゾイル)-2-メチル-5-(メトキシ)-1H-インドール-3-イル]メチル}フェノキシ)酢酸； 10

実施例 3 : 2-(3-{[1-(4-クロロベンゾイル)-2-メチル-5-(メトキシ)-1H-インドール-3-イル]メチル}フェノキシ)酢酸；

実施例 4 : 2-(4-{[1-(4-クロロベンゾイル)-2-メチル-5-(メトキシ)-1H-インドール-3-イル]メチル}フェノキシ)酢酸；

実施例 5 : 2-(2-{[1-(4-クロロベンゾイル)-2-メチル-5-(メトキシ)-1H-インドール-3-イル]メチル}フェノキシ)プロパン酸；

実施例 6 : 2-(3-{[1-(4-クロロベンゾイル)-2-メチル-5-(メトキシ)-1H-インドール-3-イル]メチル}フェノキシ)プロパン酸；

実施例 7 : 2-(4-{[1-(4-クロロベンゾイル)-2-メチル-5-(メトキシ)-1H-インドール-3-イル]メチル}フェノキシ)プロパン酸； 20

実施例 8 : 2-(2-{[1-(4-クロロベンゾイル)-2-メチル-5-(メトキシ)-1H-インドール-3-イル]メチル}フェノキシ)-2-メチルプロパン酸；

実施例 9 : 2-(3-{[1-(4-クロロベンゾイル)-2-メチル-5-(メトキシ)-1H-インドール-3-イル]メチル}フェノキシ)-2-メチルプロパン酸；

実施例 10 : 2-(4-{[1-(4-クロロベンゾイル)-2-メチル-5-(メトキシ)-1H-インドール-3-イル]メチル}フェノキシ)-2-メチルプロパン酸；

実施例 11 : 2-(2-{[1-(4-メトキシベンゾイル)-2-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル]メチル}フェノキシ)酢酸；

実施例 12 : 2-(3-{[1-(4-メトキシベンゾイル)-2-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル]メチル}フェノキシ)酢酸； 30

実施例 13 : 2-(2-{[1-(4-メトキシベンゾイル)-2-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル]メチル}フェノキシ)プロパン酸；

実施例 14 : 2-(2-{[1-(2-ナフトイル)-2-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル]メチル}フェノキシ)プロパン酸；

実施例 15 : (2R)-2-(2-{[1-(4-メトキシベンゾイル)-2-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル]メチル}フェノキシ)プロパン酸；

実施例 16 : (2S)-2-(2-{[1-(4-メトキシベンゾイル)-2-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル]メチル}フェノキシ)プロパン酸； 40

実施例 17 : 2-(3-{[1-(4-メトキシベンゾイル)-2-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル]メチル}フェノキシ)プロパン酸；

実施例 18 : 2-(3-{[1-(2-ナフトイル)-2-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル]メチル}フェノキシ)プロパン酸；

実施例 19 : 2-(3-{[1-(4-クロロベンゾイル)-2-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル]メチル}フェノキシ)プロパン酸；

実施例 20 : 2-(3-{[1-(2,4-ジクロロベンゾイル)-2-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル]メチル}フェノキシ)プロパン酸；

実施例 21 : 2-(3-{[1-(4-メトキシベンゾイル)-2-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル]メチル}フェノキシ)プロパン酸；

実施例 21 : (2R) - 2 - (3 - { [1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) - 1H - インドール - 3 - イル] メチル} フェノキシ) プロパン酸 ;

実施例 22 : (2R) - 2 - (3 - { [1 - (2 - ナフトイル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) - 1H - インドール - 3 - イル] メチル} フェノキシ) プロパン酸 ;

実施例 23 : (2S) - 2 - (3 - { [1 - (2 - ナフトイル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) - 1H - インドール - 3 - イル] メチル} フェノキシ) プロパン酸 ;

実施例 24 : 2 - (2 - { [1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) - 1H - インドール - 3 - イル] メチル} フェノキシ) - 2 - メチル プロパン酸 ; 10

実施例 25 : 2 - (3 - { [1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) - 1H - インドール - 3 - イル] メチル} フェノキシ) - 2 - メチル プロパン酸 ;

実施例 26 : 2 - (2 - { [1 - (2 - ナフトイル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) - 1H - インドール - 3 - イル] メチル} フェノキシ) - 2 - メチル プロパン酸 ;

実施例 27 : 2 - (3 - { [1 - (2 - ナフトイル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) - 1H - インドール - 3 - イル] メチル} フェノキシ) - 2 - メチル プロパン酸 ; 20

実施例 28 : (2R) - 2 - (3 - { 2 - [1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) - 1H - インドール - 3 - イル] エチル} フェノキシ) プロピオン酸 ;

実施例 29 : (2S) - 2 - { 3 - [1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) - 1H - インドール - 3 - イル] フェノキシ } プロピオン酸 ;

実施例 30 : (2S) - 2 - (3 - { 1 - { 1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) - 1H - インドール - 3 - イル] シクロプロピル } フェノキシ ) プロパン酸 ; 30

実施例 31 : 2 - { 3 - [1 - (4 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) - 1H - インドール - 3 - イル] フェノキシ } - 2 - メチル プロパン酸 。

【0042】

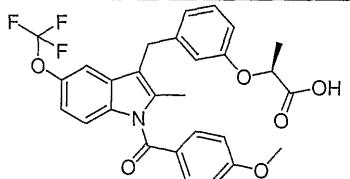
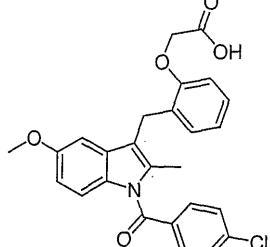
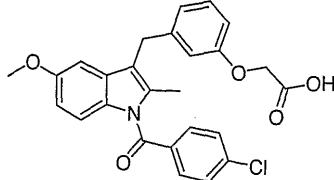
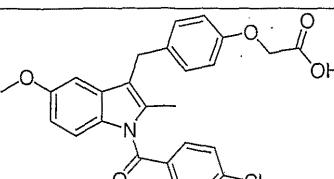
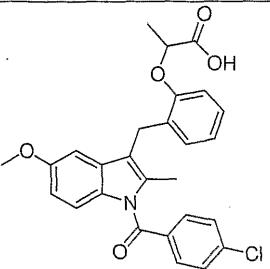
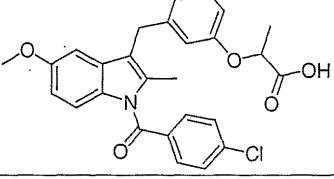
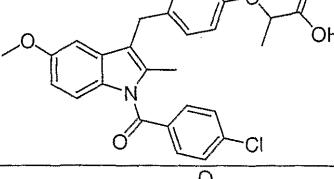
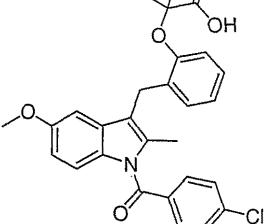
これらの具体的な化合物の構造を、下記の実施例化合物表に示してある。

【0043】

実施例化合物表

【0044】

【表1】

実施例 1		
実施例 2		10
実施例 3		
実施例 4		20
実施例 5		30
実施例 6		
実施例 7		40
実施例 8		

実施例 9	
実施例 10	
実施例 11	
実施例 12	
実施例 13	

10

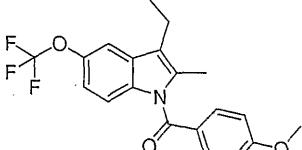
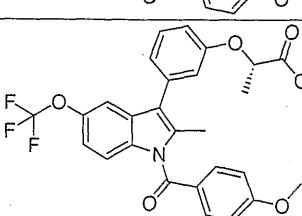
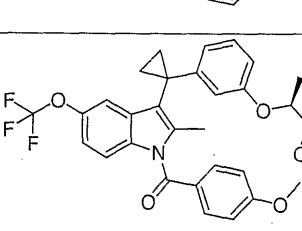
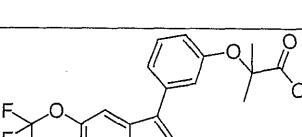
20

30





実施例 24	
実施例 25	
実施例 26	
実施例 27	

実施例 28	
実施例 29	
実施例 30	
実施例 31	

【 0 0 4 5 】

上記で定義の化合物は、下記の疾患の治療、管理および予防方法、ならびに下記に挙げていない他の疾患において有用である。

【 0 0 4 6 】

(1) 処置を必要とする哺乳動物患者での糖尿病、特に非インシュリン依存型糖尿病を治療し、抑制または予防する方法であって、この患者に対して治療上有効量の式Iの化合物を投与する段階を有する方法：

(2) 処置を必要とする哺乳動物患者での高血糖を治療し、抑制または予防する方法であって、この患者に対して治療上有効量の式Iの化合物を投与する段階を有する方法；

(3) 処置を必要とする哺乳動物患者での脂質障害、高脂血症または低HDLを治療し、抑制または予防する方法であって、この患者に対して治療上有効量の式Iの化合物を投与する段階を有する方法。

(4) 処置を必要とする哺乳動物患者での肥満を治療し、抑制または予防する方法であつて、この患者に対して治療上有効量の式Iの化合物を投与する段階を有する方法：

(5) 処置を必要とする哺乳動物患者での高コレステロール血症を治療し、抑制しましたは予防する方法であって、この患者に対して治療上有効量の式Iの化合物を投与する段階を有する方法：

(6) 処置を必要とする哺乳動物患者での高トリグリセリド血症を治療し、抑制しましたは予防する方法であって、この患者に対して治療上有効量の式Iの化合物を投与する段階を有する方法；

(7) 処置を必要とする哺乳動物患者での低HDLコレステロールなどの異常脂血症を治療し、抑制または予防する方法であって、この患者に対して治療上有効量の式Iの化合物を投与する段階を有する方法；

(8) 処置を必要とする哺乳動物患者でのアテローム性動脈硬化を治療し、抑制したは予防する方法であつて、この患者に対して治療上有効量の式Iの化合物を投与する段階を

10

20

30

40

50

有する方法。アテローム性動脈硬化の後遺症（狭心症、跛行、心臓発作、卒中など）がこれによって治療されることは明らかである。

【0047】

定義

「Ac」は、 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$ であるアセチルである。

【0048】

「アルキル」という用語ならびにアルコキシまたはアルカノイルなどの接頭語「アルク」を有する他の基は、炭素鎖が別途定義されていない限り、直鎖または分岐あるいはこれらの組合せであることができる炭素鎖を意味する。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-およびtert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルなどがある。10

【0049】

「アルケニル」とは、1以上の炭素-炭素二重結合を有し、直鎖または分岐あるいはこれらの組合せであることができる炭素鎖を意味する。アルケニルの例としては、ビニル、アリル、イソプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、1-プロペニル、2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニルなどがある。

【0050】

「アルキニル」とは、1以上の炭素-炭素三重結合を有し、直鎖または分岐あるいはこれらの組合せであることができる炭素鎖を意味する。アルキニルの例としては、エチニル、プロパルギル、3-メチル-1-ペンチニル、2-ヘプチニルなどがある。20

【0051】

「シクロアルキル」とは、別段の断りがない限り、それぞれ炭素原子数3~10個の単環式または二環式飽和炭素環を意味する。この用語には、結合箇所が非芳香族部分であるアリール基に縮合した単環式環も含まれる。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどがある。

【0052】

ある構造における置換基または基について説明するのに使用される場合の「アリール」（および「アリーレン」）とは、全ての環が芳香族であって、炭素環原子のみを有する単環式、二環式または三環式の化合物を指す。「アリール」という用語は、結合点が芳香族部分にある単環式シクロアルキルまたは単環式複素環に縮合したアリール基を指すことができる。「複素環の」、「複素環」および「複素環式」とは、各環が3~10個の原子を有するN、SおよびOから選択される1以上のヘテロ原子を有する完全または部分的に飽和した単環式、二環式または三環式の環系を意味する。アリール置換基の例としては、フェニルおよびナフチルなどがある。シクロアルキルに縮合した環は、インダニル、インデニルおよびテトラヒドロナフチルで認められる。複素環基に縮合したアリールの例は、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾピラニル、1,4-ベンゾジオキサニルなどで認められる。複素環の例には、テトラヒドロフラン、ピペラジンおよびモルホリンなどがある。好みしいアリール基はフェニル環である。30

【0053】

「ヘテロアリール」（およびヘテロアリーレン）とは、各環が5~6個の原子を有するN、OおよびS（SOおよびSO<sub>2</sub>を含む）から選択される1以上の環ヘテロ原子を有する単環式、二環式または三環式芳香環を意味する。ヘテロアリールの例としては、ピロリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、トリアジニル、チエニル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル（S-オキサイドおよびジオキサイドを含む）、フロ（2,3-b）ピリジル、キノリル、インドリル、イソキノリル、ジベンゾフランなどがある。40

【0054】

「ハロゲン」には、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素などがある。

【0055】

「Me」はメチルを表す。

【0056】

医薬組成物における「組成物」という用語は、有効成分、担体を構成する不活性成分、ならびに2種類以上の前記成分の組合せ、錯体形成もしくは凝集から、あるいは1以上の前記成分の解離から、あるいは1以上の前記成分の他の種類の反応または相互作用から直接または間接に生じる生成物を含む製造品を含むものである。従って本発明の医薬組成物は、本発明の化合物および医薬として許容される担体を混合することで製造される組成物を含む。

10

【0057】

光学異性体 - ジアステレオマー - 幾何異性体 - 互変異体

式Iの化合物は1以上の不斉中心を有する場合があることから、ラセミ体およびラセミ混合物、単独のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして得られる場合がある。本発明は、式Iの化合物のそのような全ての型の異性体を含むものである。

【0058】

本明細書に記載の化合物の一部は、オレフィン性二重結合を有することができ、別段の断りがない限り、EおよびZの両方の幾何異性体を含むものである。

【0059】

本明細書に記載の化合物の一部は、互変異体と称される水素の結合位置が異なった形で存在する場合がある。そのような例としては、ケト-エノール互変異体として知られるケトンおよびそのエノール型があり得る。個々の互変異体およびそれらの混合物は式Iの化合物に包含される。

20

【0060】

2個の不斉中心を有する式Iの化合物は、例えば、メタノールもしくは酢酸エチルまたはそれらの混合液などの好適な溶媒からの分別結晶によってエナンチオマーのジアステレオマー対に分離することができる。こうして得られたエナンチオマー対および一般にエナンチオマー対は、従来の手段、例えば分割剤としての光学活性な酸もしくは塩基またはキラル分離カラムの使用によって個々の立体異性体に分離することができる。

30

【0061】

別法として、一般式IまたはIaの化合物のエナンチオマーを、配置が既知の光学的に純粋な原料または試薬を用いる立体特異的合成によって得ることができる。

【0062】

塩

「医薬として許容される塩」という用語は、無機もしくは有機塩基および無機もしくは有機酸などの医薬として許容される無毒性の塩基または酸から製造される塩を指す。無機塩基から誘導される塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの塩などがある。特に好ましいものは、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩およびナトリウム塩である。固体の形での塩は、複数種類の結晶構造で存在する場合があり、水和物の形である場合もある。医薬として許容される有機無毒性塩基から誘導される塩には、1級、2級および3級アミン類、天然置換アミン類などの置換アミン類、環状アミン類および塩基性イオン交換樹脂の塩などがあり、例を挙げるとアルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチル-モルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂類、プロカイン、プリン類、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、

40

50

トロメタミンの塩などがある。

【0063】

本発明の化合物が塩基性である場合、無機酸および有機酸などの医薬として許容される無毒性酸から塩を製造することができる。そのような酸には、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸などがある。特に好ましいものは、クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸および酒石酸である。

【0064】

本明細書で使用する場合、式Iの化合物についての言及は、医薬として許容される塩をも含むものであることは明らかであろう。

【0065】

代謝物 - プロドラッグ

他の化合物の治療活性を有する代謝物は、その代謝物が本発明の特許請求の範囲に含まれる場合、それも特許請求される。患者に投与している時に、あるいは患者に投与した後に特許請求の化合物に変換される化合物であるプロドラッグも、本発明の一部として特許請求される。本発明のカルボン酸のプロドラッグの例としては、これに限定されるものではないが、例えば、直鎖または分岐であることができ、代謝されて本明細書で特許請求される化合物となるC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>エステルなどのカルボン酸基のエステルがあると考えられる。患者に投与された後に、より容易に加水分解を受ける官能基を有するエステルも、プロドラッグとなり得る。

【0066】

前記種類の本発明の化合物のプロドラッグは、哺乳動物患者への投与時または投与後の生理条件下で容易に脱離して、R<sup>9</sup>がHである式Iの構造を有する化合物またはそのカルボン酸アニオン（溶液で）あるいはその医薬として許容される塩を与える基と定義される式Iの化合物であって、前記置換基および基ならびにnの値が式Iの構造を有する化合物について前記で定義の通りであるものと記載することができる。

【0067】

式Iのプロドラッグの例には、CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>基のOR<sup>9</sup>が-OR<sup>1~0</sup>、-OCH<sub>2</sub>OR<sup>1~0</sup>、-OCH(C<sub>1~6</sub>)OR<sup>1~0</sup>、-OCH<sub>2</sub>OOC(O)R<sup>1~0</sup>、-OCH(C<sub>1~6</sub>)OOC(O)R<sup>1~0</sup>、-NR<sup>1~1</sup>R<sup>1~1</sup>および-ONR<sup>1~1</sup>R<sup>1~1</sup>からなる群から選択され；各R<sup>1~0</sup>が、-CO<sub>2</sub>H、-CONH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-OH、-OAc、NHAcおよびフェニルから選択される1個または2個の基で置換されていても良いC<sub>1~6</sub>アルキルから独立に選択され；各R<sup>1~1</sup>がHおよびR<sup>1~0</sup>から独立に選択される化合物などがある。R<sup>9</sup>が上記の化学構造を有する式Iaの構造を有する化合物は、プロドラッグと記載される。しかしながら、それがプロドラッグとして活性であって式Iの化合物または塩を生じるか否か、あるいはそれが医薬活性を示す異なった手段を有するか否かとは無関係に、そのような化合物は本発明に含まれる。そのような化合物は、その活性を生じる機序とは無関係に、本明細書で特許請求される。

【0068】

用途

本発明の化合物は、各種ペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体サブタイプ、特にはPPAR<sub>α</sub>に対して作動薬活性または部分作動薬活性を有する強力なリガンドである。本発明の化合物はまた、PPAR<sub>α</sub>サブタイプのリガンドまたは作動薬であって、混合型PPAR<sub>α/γ</sub>作動作用または主としてPPAR<sub>α</sub>サブタイプの作動作用を生じる場合もある。これらの化合物は、個々のPPARサブタイプ（または）の活性化またはPPARサブタイプの組合せ（例：/）の活性化、特にはPPAR<sub>α</sub>サブタイプの活性化が処置に介在する疾患、障害または状態の治療、管理または予防において有用である。そこで本

10

20

40

50

発明の1態様は、哺乳動物でのそのような疾患、障害または状態を治療し、抑制または予防する方法であって、そのような哺乳動物に対して、治療上有効量の式Iの化合物を投与する段階を有する方法を提供する。本発明の化合物は、多くのPPARが介在する疾患および状態の治療、管理または予防において有用であることができ、これには(1)糖尿病、特に非インシュリン依存型糖尿病(NIDDM)、(2)高血糖、(3)低耐糖能、(4)インシュリン耐性、(5)肥満、(6)脂質障害、(7)異常脂血症、(8)高脂血症、(9)高トリグリセリド血症、(10)高コレステロール血症、(11)低HDLレベル、(12)高LDLレベル、(13)アテローム性動脈硬化およびそれの後遺症、(14)血管再狭窄、(15)過敏性腸症候群、(16)クローン病および潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患、(17)他の炎症状態、(18)膵臓炎、(19)腹部肥満、(20)神経変性性疾患、(21)網膜症、(22)腫瘍状態、(23)脂肪細胞腫瘍、(24)脂肪肉腫などの脂肪細胞癌、(25)前立腺癌ならびに胃癌、乳癌、膀胱癌および結腸癌などの他の癌、(26)血管新生、(27)アルツハイマー病、(28)乾癬、(29)高血圧、(30)X症候群、(31)卵巣アンドロゲン過多症(多嚢胞性卵巣症候群)、ならびにインシュリン耐性が一つの要素となっている他の障害などがあるが、これらに限定されるものではない。10

#### 【0069】

本発明の別の態様は、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化、低HDLレベル、高LDLレベル、高脂血症、高トリグリセリド血症および/または異常脂血症を治療し、抑制または予防する方法であって、そのような処置を必要とする哺乳動物に対して、治療上有効量の式IのPPAR作働薬または部分作働薬を投与する段階を有する方法を提供する。このPPAR作働薬は単独で用いることができるか、あるいは有利には、コレステロール生合成阻害薬、特にロバスタチン、シンバスタチン(simvastatin)、プラバスタチン(pravastatin)、フルバスタチン(fluvastatin)、アトルバスタチン(atorvastatin)、リバスタチン、イタバスタチン(itavastatin)またはZD-4522などのHMG-CoAレダクター阻害薬とともに投与することができる。このPPAR作働薬は有利には、コレステロール吸収阻害薬(例えば、スタノールエステル類、チクエシド(tiqueside)などのステロールグリコシド類、およびエゼチミベ(ezetimibe)などのアゼチジノン類)、ACAT阻害薬(アバシミベ(avasimibe))などの他の脂質低下薬、ならびにナイアシン、胆汁酸隔離剤、ミクロソームトリグリセリド輸送阻害薬および胆汁酸再取り込み阻害薬との併用で用いることもできる。これらの併用処置は、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化、高脂血症、高トリグリセリド血症、異常脂血症、高LDLおよび低HDLからなる群から選択される1以上の関連する状態を治療、抑制または予防においても有効となり得る。20

#### 【0070】

本発明の別の態様は、有効量のPPAR作働薬(これは、PPAR作働薬、PPAR作働薬またはPPAR/二重作働薬であることができる)を投与することによる、炎症性腸疾患、クローン病および潰瘍性大腸炎などの炎症状態の治療方法を提供する。本発明によって治療可能な別の炎症疾患には、痛風、慢性関節リウマチ、骨関節炎、多発性硬化症、喘息、ARDS、乾癬、脈管炎、虚血/再灌流損傷、凍傷および関連疾患などがある。30

#### 【0071】

##### 投与および用量範囲

哺乳動物、特にヒトに有効量の本発明の化合物を与えるのには、いかなる好適な投与経路も使用可能である。例えば経口、直腸、局所、非経口、眼球、肺、経鼻などの経路を用いることができる。製剤には、錠剤、トローチ、分散液、懸濁液、液剤、カプセル、クリーム、軟膏、エアロゾルなどがある。好ましくは式Iの化合物は、経口投与される。

#### 【0072】

使用される有効成分の有効用量は、使用される特定の化合物、投与経路、治療対象の状態40

および治療対象の状態の重度によって変動し得る。そのような用量は、当業者であれば容易に把握できるものである。

【0073】

糖尿病および/または高血糖または高トリグリセリド血症または式Iの化合物が適応である他の疾患の治療または予防を行う場合、本発明の化合物を動物の体重1kg当たり約0.1mg～約100mgの1日用量で、好ましくは単一1日用量として、あるいは1日2～6回の分割用量で、あるいは徐放製剤で投与した場合に、満足な結果が得られる。ほとんどの大型哺乳動物において、総1日用量は約1.0mg～約1000mg、好ましくは約1mg～約50mgである。70kgの成人の場合、総1日用量は約7mg～約350mgとなる。この投与法を調節して、至適な治療応答を得ることができる。

10

【0074】

医薬組成物

本発明の別の態様は、式Iの化合物と医薬として許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。本発明の医薬組成物は、有効成分としての式Iの化合物またはその医薬として許容される塩もしくはプロドラッグを含み、医薬として許容される担体および適宜に他の治療成分を含むこともできる。「医薬として許容される塩」という用語は、無機塩基もしくは酸および有機塩基もしくは酸などの医薬として許容される無毒性の塩基または酸から製造される塩を指す。

【0075】

その組成物には、経口、直腸、局所、非経口（皮下、筋肉および静脈など）、眼球（眼科）、肺（経鼻または口腔吸入）または経鼻投与に好適な組成物などがある。ただし、ある場合に最も適した経路は、治療対象の状態の性質および重度ならびに有効成分の性質によって決まる。それらは簡便には単位製剤で提供され、製薬業界で公知のいずれかの方法によって調製することができる。

20

【0076】

実際の使用においては式Iの化合物は、従来の医薬配合法に従って、医薬担体との直接混合で有効成分として組み合わせることができる。担体は、例えば経口または非経口（静脈投与など）などの投与に望ましい剤型に応じて、多様な形態を取ることができる。経口製剤用の組成物を得る場合、通常の医薬媒体を用いることができる。例えば、懸濁液、エリキシル剤および液剤などの経口液体製剤の場合には、水、グリコール類、オイル類、アルコール類、香味剤、保存剤、着色剤などを用いることができる。あるいは粉剤、硬および軟カプセルおよび錠剤などの経口固体製剤の場合には、デンプン類、糖類、微結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などの担体を用いることができ、液体製剤より固体経口製剤の方が好ましい。

30

【0077】

投与が容易であることから、錠剤およびカプセルが最も有利な経口単位製剤を代表するものであり、この場合には、固体医薬担体を用いることは明らかである。所望に応じて、錠剤を標準的な水系または非水系法によってコーティングすることができる。このような組成物および製剤は、少なくとも0.1%の活性化合物を含むべきである。これら組成物における活性化合物のパーセントは当然のことながら変動し得るものであり、簡便には単位重量の約2%～約60%とすることができます。このような治療上有用な組成物における活性化合物の量は、有効用量が得られるようなものとする。活性化合物は、例えば液滴剤または噴霧剤として経鼻的に投与することもできる。

40

【0078】

錠剤、丸薬、カプセルなどには、トラガカントガム、アカシアガム、コーンスタークもしくはゼラチンなどの結合剤；リン酸二カルシウムなどの賦形剤；コーンスターク、ジャガイモデンプン、アルギン酸などの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤；ならびにショ糖、乳糖もしくはサッカリンなどの甘味剤を含有させることもできる。単位製剤がカプセルである場合、これには上記種類の材料以外に、脂肪油などの液体担体を含有させることもできる。

50

## 【0079】

他の各種材料をコーティングとして存在させて、単位製剤の物理的形状を変えることができる。例えば、錠剤をシェラック、糖またはその両方でコーティングすることができる。シロップもしくはエリキシルには、有効成分に加えて、甘味剤としてのショ糖、保存剤としてのメチルパラベンおよびプロピルパラベン、色素ならびにチェリー芳香もしくはオレンジ芳香などの芳香剤を含有させることができる。

## 【0080】

式Iの化合物はさらに、非経口投与することもできる。ヒドロキシプロピルセルロースなどの界面活性剤と適切に混和した水中で、これら活性化合物の液剤もしくは懸濁液を調製することができる。グリセリン、液体ポリエチレングリコール類およびそれらのオイル中の混合液で、分散液を調製することもできる。通常の保存および使用条件下では、これら製剤には保存剤を含有させて、微生物の成長を防止することができる。

10

## 【0081】

注射用に好適な医薬製剤には、無菌の水溶液もしくは分散液ならびに無菌注射液もしくは分散液の即時調製用の無菌粉末などがある。いずれの場合も製剤は無菌とし、容易に注射できる程度の流動性でなければならぬ。この製剤は、製造および保管の条件下で安定でなければならず、細菌および真菌などの微生物による汚染を起さないように保存しなければならない。担体は、例えば水、エタノール、多価アルコール（例：グリセリン、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール）、これらの好適な混合液および植物油などを含む溶媒または分散媒とすることができる。

20

## 【0082】

併用療法

式Iの化合物は、やはり式Iの化合物が有用な疾患または状態の治療、予防、抑制または緩和において有用となり得る他薬剤と併用することができる。そのような他薬剤は、その薬剤について通常使用される経路および量で、式Iの化合物と同時または順次に投与することができる。式Iの化合物を1以上の他薬剤と同時に用いる場合、このような他薬剤および式Iの化合物を含む単位製剤の形での医薬組成物が好ましい。しかしながら前記併用療法は、式Iの化合物と1以上の他薬剤を、重複する異なった投与計画で投与する療法も含むものである。1以上の他の有効成分と併用する場合、本発明の化合物および他の有効成分を、それぞれを単独で使用する場合より低い用量で使用可能であることも想到される。従って、本発明の医薬組成物には、式Iの化合物以外に、1以上の他の有効成分を含むものが含まれる。

30

## 【0083】

式Iの化合物と併用投与可能であって、別個にあるいは同じ医薬組成物で投与される他の有効成分の例としては、

(a) (i) グリタゾン類（例：トログリタゾン（troglitazone）、ピオグリタゾン（pioglitazone）、エングリタゾン（englitazone）、MCC-555、ロシグリタゾン（rosiglitazone）など）ならびにWO97/27857、97/28115、97/28137および97/27847に開示の化合物などの他のPPAR作動薬；(ii) メトホルミンおよびフェンホルミンなどのビグアニド類；(iii) 蛋白チロシンホスファターゼ-1B（PTP-1B）阻害薬；および(iv) ジペプチジルペプチダーゼIV（DP-IV）阻害薬；

40

(b) インシュリンまたはインシュリン様薬；

(c) トルブタミドおよびグリピジドなどのスルホニル尿素類または関連物；

(d) -グルコシダーゼ阻害薬（アカルボースなど）；

(e) (i) HMG-CoAレダクターゼ阻害薬（ロバスタチン、シンバスタチン（simvastatin）、プラバスタチン（pravastatin）、フルバスタチン（fluvastatin）、アトルバスタチン（atorvastatin）、リバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522その他）、(ii) 金属イオン封鎖剤（コレステラミン、コレステチポールおよび架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体）、

50

(i i i) ニコチニルアルコール、ニコチン酸またはそれらの塩、(i v) フェノフィブリン(feno f i b r i c) 酸誘導体(ゲムフィブロジル、クロフィブレート、フェノフィブレート(feno f i b r a t e) およびベンザフィブレート(benz a f i b r a t e))などのPPAR 作働薬、(v) KRP-297などのPPAR / 二重作働薬、(v i) 例えば-シトステロールなどのコレステロール吸収阻害薬、(v i i) 例えばアバシミベなどのアシルCoA:コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害薬ならびに(v i i i) プロブコールなどの抗酸化剤のようなコレステロール低下剤；(f) WO97/28149に開示のものなどのPPAR 作働薬；(g) フェンフルラミン、デキスフェンフルラミン(dexfenfluramine)、フェンチラミン(phentiramine)、スルビトラミン(sulbitaltramine)、オルリストット(orelistat)、神経ペプチドY5阻害薬および3アドレナリン受容体作働薬などの抗肥満化合物；(h) 回腸胆汁酸搬送体阻害薬；ならびに(i) アスピリン、非ステロイド系抗炎症薬、糖コルチコイド類、アズルフィジン(azulafidine)およびシクロオキシゲナーゼ2選択的阻害薬などの炎症状態用の薬剤などがあるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0084】

上記の併用には、1種類の他の活性化合物との併用だけでなく、2種類以上の他の活性化合物と本発明の化合物の併用が含まれる。例を挙げると、ビグアニド類、スルホニル尿素類、HMG-CoAレダクターゼ阻害薬、他のPPAR作働薬、PTP-1B阻害薬、D20 P-I V阻害薬および抗肥満化合物から選択される2種類以上の活性化合物と式Iの構造を有する化合物との併用などがあるが、これに限定されるものではない。

#### 【0085】

##### 生物アッセイ

###### A) PPAR結合アッセイ

組換えヒトPPAR<sub>2</sub>、PPAR<sub>1</sub>およびPPAR<sub>3</sub>を製造するため、ヒトPPAR<sub>2</sub>、ヒトPPAR<sub>1</sub>およびヒトPPAR<sub>3</sub>を、大腸菌でGST融合蛋白として発現させた。PPAR<sub>2</sub>についての全長ヒトcDNAを、pGEX-2T発現ベクター(Pharmacia)にサブクローニングした。PPAR<sub>1</sub>およびPPAR<sub>3</sub>についての全長ヒトcDNAは、pGEX-KT発現ベクター(Pharmacia)にサブクローニングした。個々のプラスミドを含む大腸菌を増殖させ、誘発させ、遠心によって回収した。再懸濁ペレットをフレンチプレスで破壊し、残屑を12000×gでの遠心によって除去した。グルタチオンセファロースでのアフィニティクロマトグラフィーによって、組換えヒトPPAR受容体を精製した。カラムに負荷し、1回洗浄した後、受容体をグルタチオンで溶離させた。グリセリン(10%)を加えて受容体を安定化させ、小分けしたサンプルを-80で保存した。PPARへの結合については、ベルガーらの報告(Berger et al., Novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) and PPAR ligands produce distinct biological effects. J. Biol. Chem. (1999), 274: 6718-6725)に記載の方法に従って、受容体の小分けサンプルを、0.1%無脂肪乾燥ミルクおよび10nM[<sup>3</sup>H<sub>2</sub>]AD5075、(21Ci/mmol)、±被験化合物を含むTEGM(10mM Tris、pH7.2、1mM EDTA、10%グリセリン、7μL/100mL-メルカプトエタノール、10mMモリブデン酸Na、1mMジチオトレイトール、5μg/mLアプロチニン、2μg/mLロイペプチド、2μg/mLベンズアミジンおよび0.5mM PMSF)中でインキュベートした。アッセイ液を、最終容量150μLで4にて約16時間インキュベートした。未結合リガンドを、氷上で約10分間にわたってデキストラン/ゼラチンコーティング活性炭100μLとともにインキュベーションすることで除去した。4で10分間、3000rpmにて遠心した後、上清画分50μLをトップカウント(Top count)でカウントした。

## 【0086】

PPARへの結合については、ベルガーらの報告 (Berger et al., Novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) and PPAR ligands produce distinct biological effects. 1999 J Biol Chem 274: 6718-6725) に記載の方法に従って、受容体の小分けサンプルを、0.1%無脂肪乾燥ミルクおよび2.5nM [<sup>3</sup>H<sub>2</sub>]L-783483、(17Ci/mmol)、±被験化合物を含むTEGM(10mM Tris、pH7.2、1mM EDTA、10%グリセリン、7μL/100mL -メルカプトエタノール、10mM モリブデン酸Na、1mMジチオトレイトール、5μg/mLアプロチニン、2μg/mLロイペプチド、2μg/mLベンズアミジンおよび0.5mM PMSF)中でインキュベートした(L-783483は、3-クロロ-4-(3-(7-プロピル-3-トリフルオロメチル-6-ベンゾ-[4,5]-イソオキサゾロキシ)プロピルチオ)フェニル酢酸である。WO 97/28137の実施例20)。アッセイ液を、最終容量150μLで4にて約16時間インキュベートした。未結合リガンドを、氷上で約10分間にわたってデキストラン/ゼラチンコーティング活性炭100μLとともにインキュベーションすることで除去した。4で10分間、3000rpmにて遠心した後、上清画分50μLをトップカウントでカウントした。

## 【0087】

PPARへの結合については、受容体の小分けサンプルを、0.1%無脂肪乾燥ミルクおよび5.0nM [<sup>3</sup>H<sub>2</sub>]L-797773、(34Ci/mmol)、±被験化合物を含むTEGM(10mM Tris、pH7.2、1mM EDTA、10%グリセリン、7μL/100mL -メルカプトエタノール、10mMモリブデン酸Na、1mMジチオトレイトール、5μg/mLアプロチニン、2μg/mLロイペプチド、2μg/mLベンズアミジンおよび0.5mM PMSF)中でインキュベートした(L-797773は、(3-(4-(3-フェニル-7-プロピル-6-ベンゾ-[4,5]-イソオキサゾロキシ)ブチルオキシ)フェニル酢酸である。WO 97/28137の実施例62)。アッセイ液を、最終容量150μLで4にて約16時間インキュベートした。未結合リガンドを、氷上で約10分間にわたってデキストラン/ゼラチンコーティング活性炭100μLとともにインキュベーションすることで除去した。4で10分間、3000rpmにて遠心した後、上清画分50μLをトップカウントでカウントした。

## 【0088】

B) Gal-4hPPARトランスアクチベーションアッセイ  
 キメラ受容体発現構築物pCDNA3-hPPAR/GAL4、pCDNA3-hPPAR/GAL4、pCDNA3-hPPAR/GAL4を、それぞれhPPAR、hPPAR、hPPARのリガンド結合領域(LBD)に隣接する酵母GAL4転写因子DBDを挿入することで得た。ヘルペスウィルス最小チミジンキナーゼプロモーターおよびルシフェラーゼレポーター遺伝子の上流にGAL4応答要素のコピー5個を挿入することで、レポーター構築物pUAS(5x)-tk-lucを形成した。pCMV-1acZには、サイトメガロウィルスプロモーターの調節下にガラクトシダーゼZ遺伝子がある。10%CO<sub>2</sub>の加湿雰囲気下に37で、96ウェル細胞培養プレートにて、10%活性炭除去ウシ胎仔血清(Gemini Bio-Products, Calabasas, CA)、非必須アミノ酸類、100単位/mLペニシリンGおよび100mg/mL硫酸ストレプトマイシンを含む高グルコースのダルベッコの調整イーグル培地(DMEM)に細胞12×10<sup>3</sup>個/ウェルでCOS-1細胞を接種した。24時間後、製造者の説明に従って、リポフェクタミン(Lipofectamine, Gibco BRL, Gaithersburg, MD)を用いてトランスフェクションを行った。すなわち、各ウェルのトランスフェクション混合物には、リポフェクタミン0.48μL、pCDNA3-PPAR/GAL4発現ベクター0.00075μg、pUAS(5x)-tk-lucレポーターベクター0.045μgおよびトランスアクチベーション効率につ

いての内部対照としての pCMV-1acZ 0.0002 μg を含有させた。10%CO<sub>2</sub> 霧囲気下に 37°で、細胞をトランスフェクション混合物中にて 5 時間インキュベートした。次に、5% 活性炭除去ウシ胎仔血清、非必須アミノ酸類、100 単位 / mL ペニシリン G および 100 mg / mL 硫酸ストレプトマイシン ± 濃度を上昇させていく被験化合物を含む新鮮な高グルコース D M E M 中、細胞を約 48 時間インキュベートした。化合物を D M S O 中で溶解させたことから、同等濃度の D M S O とともに对照細胞のインキュベートを行った。最終 D M S O 濃度は 0.1% であり、その濃度はトランスアクチベーション活性には影響しないことが明らかになった。製造者の説明に従って、レポーター溶解緩衝液 (Reporter Lysis Buffer, Promega, Madison, WI) を用いて細胞溶解物を得た。細胞抽出物におけるルシフェラーゼ活性を、ML 3000 光度計 (Dynatech Laboratories, Chantilly, VA) でルシフェラーゼアッセイ緩衝液 (Luciferase Assay Buffer, Promega, Madison, WI) を用いて測定した。-ガラクトシダーゼ活性を、-D-ガラクトピラノシド (Calbiochem, San Diego, CA) を用いて測定した。部分作働作用は、ロシグリタゾンおよびピオグリタゾンなどの標準的な PPAR 作働薬と最大トランスアクチベーション活性を比較することで確認した。トランスアクチベーションの最大刺激が前記標準化合物を用いて認められる効果の 50% 未満であった場合、その化合物は部分作働薬であるとした。

10

20

30

#### 【0089】

##### C) インビボ試験

オス dd / db マウス (10 ~ 11 週齢 C57BL / K F J, Jackson Labs, Bar Harbor, ME) をケージ当たり 5 匹ずつ飼育し、粉碎プリナ (Purina) 齧歯類固型飼料および飲料水を自由に摂取させた。動物およびその飼料の重量を 2 日に 1 回測定し、指定の用量で媒体 (0.5% カルボキシメチルセルロース) ± 被験化合物を強制経口投与によって 1 日 1 回投与した。薬剤懸濁液は毎日調製した。試験期間中 3 ~ 5 日間隔で尾放血によって得た血液から、血漿のグルコースおよびトリグリセリド濃度を測定した。グルコースおよびトリグリセリドの測定は、通常の生理食塩水で 1 : 6 (容量基準) に希釈したヘパリン添加血漿を用いて、自動分析装置 (Boehringer Mannheim Hitachi 911 自動分析装置; Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) で実施した。非肥満動物は、同じ方法で維持した、年齢を一致させた雑種マウスとした。

#### 【0090】

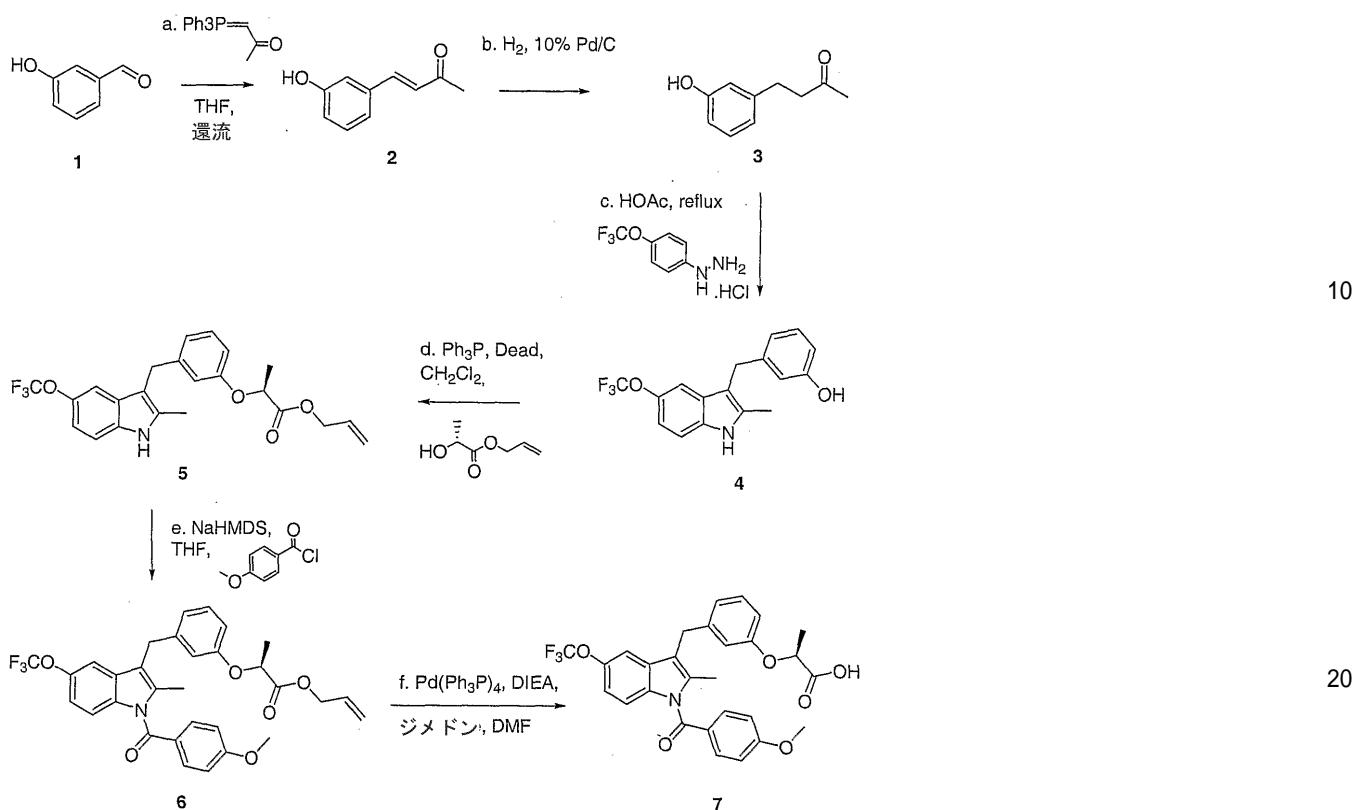
##### 実施例

下記の実施例は、本発明の化合物の製造方法を含む本発明について説明するためのものであって、いかなる形でも本発明を限定するものと解釈すべきではない。本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲によって定義される。

#### 【0091】

#### 【化4】

図式1. 実施例1の化合物の合成

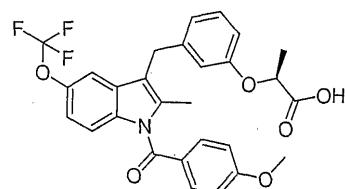


【0092】

実施例1

【0093】

【化5】

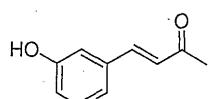


【0094】

(2S)-2-(3-{[1-(4-メトキシベンゾイル)-2-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル]メチル}フェノキシ)プロパン酸  
段階1: (3E)-4-(3-ヒドロキシフェニル)-3-ブテン-2-オン(2)

【0095】

【化6】



【0096】

3-ヒドロキシベンズアルデヒド(4.0g, 32.8mmol)をTHF(165mL)に溶かし、1-トリフェニルホスホルアニリデン-2-プロパン(20.9g, 65.6mmol)を加えた。TLCモニタリングで反応完結が確認されるまで、溶液を加熱還流した。溶離液として20%酢酸エチル/ヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーを行って、標題化合物を収率65%で単離した。

## 【0097】

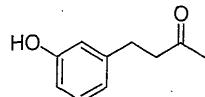
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.50 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.70 (s, 1H), 2.42 (s, 3H)。

## 【0098】

段階2: 4-(3-ヒドロキシフェニル)-2-ブタノン(3)

## 【0099】

## 【化7】



10

## 【0100】

段階1からの化合物2(2.0 g, 12.3 mmol)を酢酸エチル(120 mL)に溶かした。反応溶液を排気し、窒素ガスを充填した。次に、10%パラジウム/活性炭を加えた(200 mg)。反応容器を排気し、水素ガスを充填し、反応をTLCでモニタリングした。1時間後、反応液をセライト濾過し、濾液を溶媒留去して、ほぼ定量的収率で標題化合物を得た。

## 【0101】

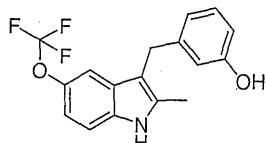
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.17 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.00 (brs, 1H), 2.88 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.18 (s, 3H)。 20

## 【0102】

段階3: 3-{[2-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル]メチル}フェノール(4)

## 【0103】

## 【化8】



30

## 【0104】

p-トリフルオロメトキシフェニルヒドラジン塩酸塩(2.58 g, 11.3 mmol)および化合物3(1.86 g, 11.3 mmol)を酢酸中、110°で45分間攪拌したところ、その時点で反応はHPLCにより完結した。酢酸をロータリーエバボレータ留去によって除去し、得られた残留物を順相クロマトグラフィーによって精製して、橙赤色油状物を得た(2.83 g, 78%)。

## 【0105】

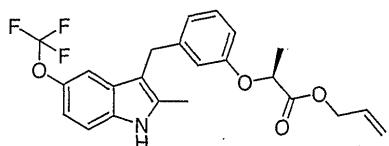
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.91 (brs, 1H), 7.1~7.25 (m, 3H), 6.99 (m, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.62 (m, 2H), 5.05 (brs, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.38 (s, 3H)。 40

## 【0106】

段階4: (2S)-2-(3-{[2-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル]メチル}フェノキシ)プロパン酸アリル(5)

## 【0107】

## 【化9】



( 0 1 0 8 )

前記フェノール系インドール(4)(50mg、0.16mmol)を塩化メチレン(2mL)に溶かした。得られたフェノール溶液に、(S)-乳酸アリル(24mg、0.19mmol)、トリフェニルホスフィン(50mg、0.19mmol)およびアゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)(0.030mL、0.19mmol)を加え、反応をTLCによってモニタリングした。反応が完了した時点で、反応液をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た(44.1mg、64%)。

( 0 1 0 9 )

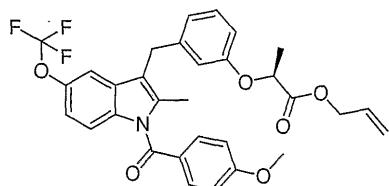
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.93 (s, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.17 (t, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.68 (d, 1 H), 5.84 (m, 1 H), 5.22 (m, 2 H), 4.72 (q, 1 H), 4.58 (m, 2 H), 4.01 (s, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 1.59 (d, 3 H).

[ 0 1 1 0 ]

段階 5 : ( 2 S ) - 2 - ( 3 - { [ 1 - ( 4 - メトキシベンゾイル ) - 2 - メチル - 5 - ( トリフルオロメトキシ ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] メチル } フェノキシ ) プロパン酸アリル ( 6 )

[ 0 1 1 1 ]

【化 1 0 】



[ 0 1 1 2 ]

化合物 5 (4.67 mg, 1.1 mmol) をテトラヒドロフラン (11 mL) に溶かし、冷却して -78°C とした。ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド 1.3 mL (1.0 N の THF 溶液) を加え、反応混合物を 10 分間攪拌した。次に、p-アニソイルクロライド (2.21 mg, 1.3 mmol) を加えた。反応液を昇温させて 0°C とし、飽和塩化アンモニウムで反応停止し、エーテル (100 mL) で希釈した。エーテル層を水 (2 回)、ブライン (1 回) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濾液を溶媒留去して、シリカゲルクロマトグラフィー後に標題化合物を得た (4.90 mg, 79%)。

( 0 1 1 3 )

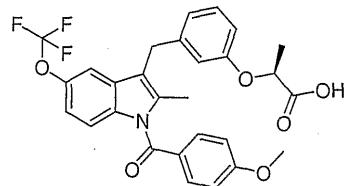
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.77 (d, 2 H), 7.21 (t, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.01 (d, 2 H), 6.91 (d, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.71 (d, 1 H), 5.84 (m, 1 H), 5.22 (m, 2 H), 4.72 (q, 1 H), 4.58 (m, 2 H), 4.02 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 1.61 (d, 3 H).

( 0 1 1 4 )

段階 6 : ( 2 S ) - 2 - ( 3 - { [ 1 - ( 4 - メトキシベンゾイル ) - 2 - メチル - 5 - ( トリフルオロメトキシ ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] メチル } フェノキシ ) プロパン酸 ( 7 )

【0115】

【化11】



【0116】

化合物6(490mg、0.86mmol)をDMF(9mL)に溶かした。5,5-ジメチル-1,3-シクロヘキサンジオン(181mg、1.29mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.225mL、1.29mmol)および(テトラキストリフェニルホスフィン)パラジウム(50mg、0.043mmol)を加え、溶液を2時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加え、溶液を塩化メチレンで繰り返し抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濾液を溶媒留去した。粗単離物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た(395mg、87%)。

【0117】

<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>)：7.76(d、2H)、7.23(t、1H)、7.18(s、1H)、7.02(d、1H)、7.01(d、2H)、6.92(d、1H)、6.91(d、1H)、6.76(s、1H)、6.75(d、1H)、4.76(q、1H)、4.05(s、2H)、3.94(s、3H)、2.41(s、3H)、1.63(d、3H)。

【0118】

実施例2～31

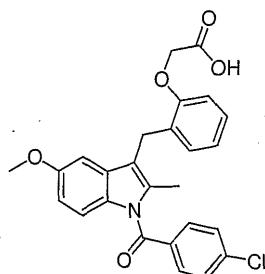
市販の原料から、上記の図式および実施例1に示した方法と同様にして、下記の化合物を製造した。

【0119】

実施例2

【0120】

【化12】



【0121】

2-(2-((1-(4-(2-chlorophenyl)-5-(2-methoxyphenyl)-1H-indol-3-yl)methyl)carbonyl)ethoxy)acetic acid

<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>)：7.69(d、2H)、7.49(d、2H)、7.21(dt、1H)、7.05(dd、1H)、6.93(m、2H)、6.83(m、2H)、6.66(dd、1H)、4.78(s、2H)、4.10(s、2H)、3.74(s、3H)、2.38(s、3H)。

【0122】

実施例3

【0123】

10

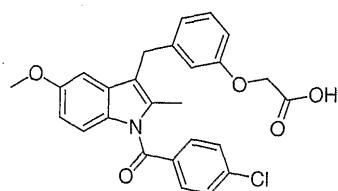
20

30

40

50

## 【化13】



## 【0124】

2 - ( 3 - { [ 1 - ( 4 - クロロベンゾイル ) - 2 - メチル - 5 - ( メトキシ ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] メチル } フエノキシ ) 酢酸

10

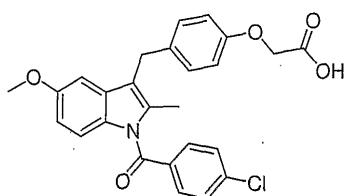
<sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 7.69 ( d, 2 H )、7.49 ( d, 2 H )、7.24 ( t, 1 H )、6.94 ( d, 1 H )、6.88 ( d, 1 H )、6.80 ( d, 2 H )、6.76 ( dd, 1 H )、6.66 ( dd, 1 H )、4.64 ( s, 2 H )、4.03 ( s, 2 H )、3.77 ( s, 3 H )、2.39 ( s, 3 H )。

## 【0125】

## 実施例4

## 【0126】

## 【化14】



20

## 【0127】

2 - ( 4 - { [ 1 - ( 4 - クロロベンゾイル ) - 2 - メチル - 5 - ( メトキシ ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] メチル } フエノキシ ) 酢酸

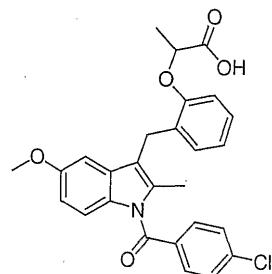
<sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 7.68 ( d, 2 H )、7.49 ( d, 2 H )、7.16 ( m, 2 H )、6.85 ( m, 3 H )、6.79 ( d, 1 H )、6.66 ( dd, 1 H )、4.64 ( s, 2 H )、3.99 ( s, 2 H )、3.76 ( s, 3 H )、2.39 ( s, 3 H )。

## 【0128】

## 実施例5

## 【0129】

## 【化15】



40

## 【0130】

2 - ( 2 - { [ 1 - ( 4 - クロロベンゾイル ) - 2 - メチル - 5 - ( メトキシ ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] メチル } フエノキシ ) プロパン酸

<sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 7.69 ( d, 2 H )、7.48 ( d, 2 H )、7.18 ( m, 1 H )、7.05 ( d, 1 H )、6.91 ( m, 2 H )、6.82 ( m, 2 H )、6.65 ( dd, 1 H )、4.92 ( q, 1 H )、4.09 ( q, 2 H )、3.74 ( s, 3 H )、2.37 ( s, 3 H )、1.71 ( d, 3 H )。

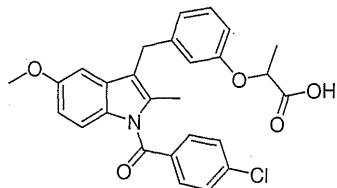
50

【0131】

実施例6

【0132】

【化16】



10

【0133】

2 - ( 3 - { [ 1 - ( 4 - クロロベンゾイル ) - 2 - メチル - 5 - ( メトキシ ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] メチル } フエノキシ ) プロパン酸

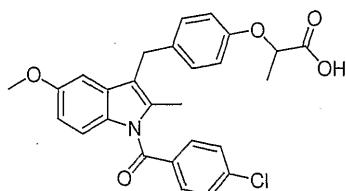
<sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 7.69 ( d, 2 H )、7.49 ( d, 2 H )、7.21 ( t, 1 H )、6.90 ( d, 1 H )、6.88 ( d, 1 H )、6.81 ( d, 1 H )、6.78 ( br t, 1 H )、6.73 ( dd, 1 H )、6.65 ( dd, 1 H )、4.75 ( q, 1 H )、4.01 ( s, 2 H )、3.77 ( s, 3 H )、2.38 ( s, 3 H )、1.64 ( d, 3 H )。

【0134】

実施例7

【0135】

【化17】



20

【0136】

2 - ( 4 - { [ 1 - ( 4 - クロロベンゾイル ) - 2 - メチル - 5 - ( メトキシ ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] メチル } フエノキシ ) プロパン酸

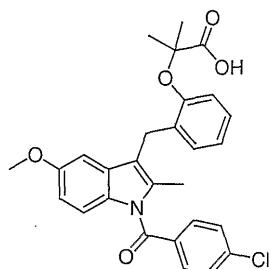
<sup>1</sup> H NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 7.66 ( d, 2 H )、7.48 ( d, 2 H )、7.17 ( m, 2 H )、6.80 ( m, 4 H )、6.62 ( d, 1 H )、4.74 ( q, 1 H )、3.96 ( s, 2 H )、3.75 ( s, 3 H )、2.38 ( s, 3 H )、1.61 ( d, 3 H ) ; ESI-MS ( M + 1 ) 478、480。

【0137】

実施例8

【0138】

【化18】



40

【0139】

2 - ( 2 - { [ 1 - ( 4 - クロロベンゾイル ) - 2 - メチル - 5 - ( メトキシ ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] メチル } フエノキシ ) - 2 - メチルプロパン酸

50

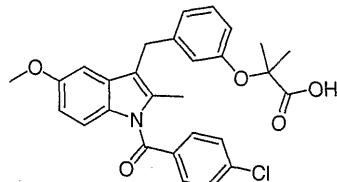
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.69 (d, 2H)、7.49 (d, 2H)、7.13 (m, 1H)、7.01 (d, 1H)、6.89 (m, 3H)、6.77 (d, 1H)、6.66 (dd, 1H)、4.04 (s, 2H)、3.73 (s, 3H)、2.36 (s, 3H)、1.69 (s, 6H)。

【0140】

実施例9

【0141】

【化19】



10

【0142】

2-(3-((1-(4-chlorophenyl)-2-methyl-5-(methylsulfonyl)-1H-indol-1-yl)methyl)phenoxy)-2-methylpropanoic acid

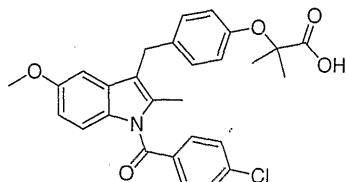
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.69 (d, 2H)、7.49 (d, 2H)、7.19 (m, 2H)、6.96 (d, 1H)、6.88 (d, 1H)、6.79 (m, 2H)、6.66 (dd, 1H)、4.00 (s, 2H)、3.76 (s, 3H)、2.38 (s, 3H)、1.55 (s, 6H)。

【0143】

実施例10

【0144】

【化20】



30

【0145】

2-(3-((1-(4-chlorophenyl)-2-methyl-5-(methylsulfonyl)-1H-indol-1-yl)methyl)phenoxy)-2-methylpropanoic acid

<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.69 (d, 2H)、7.49 (d, 2H)、7.24 (d, 2H)、6.88 (m, 3H)、6.79 (d, 1H)、6.66 (d, 1H)、4.00 (s, 2H)、3.76 (s, 3H)、2.39 (s, 3H)、1.57 (s, 6H)。

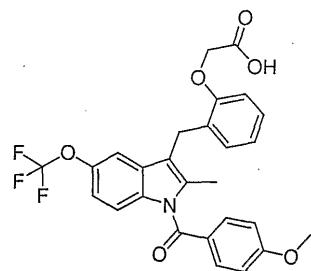
【0146】

実施例11

【0147】

【化21】

40



【0148】

2 - ( 2 - { [ 1 - ( 4 - メトキシベンゾイル ) - 2 - メチル - 5 - ( トリフルオロメトキシ ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] メチル } フェノキシ ) 酢酸 10

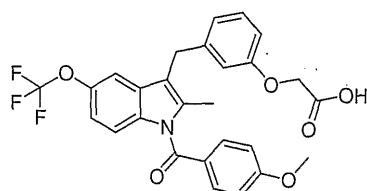
<sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 7.74 ( d, 2 H )、7.28 ( s, 1 H )、7.21 ( dt, 1 H )、7.05 ( m, 2 H )、7.01 ( d, 2 H )、6.92 ( t, 1 H )、6.89 ( dd, 1 H )、6.82 ( d, 1 H )、4.78 ( s, 2 H )、4.13 ( s, 2 H )、3.93 ( s, 3 H )、2.41 ( s, 3 H )。

【0149】

実施例 12

【0150】

【化22】



20

【0151】

2 - ( 3 - { [ 1 - ( 4 - メトキシベンゾイル ) - 2 - メチル - 5 - ( トリフルオロメトキシ ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] メチル } フェノキシ ) 酢酸

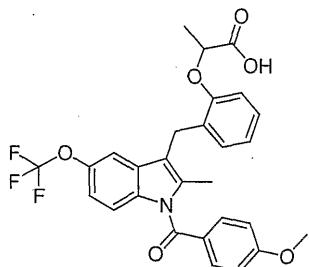
<sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 7.78 ( d, 2 H )、7.22 ( t, 1 H )、7.18 ( s, 1 H )、7.01 ( m, 3 H )、6.92 ( m, 2 H )、6.80 ( s, 1 H )、6.78 ( d, 1 H )、4.63 ( s, 2 H )、4.15 ( s, 2 H )、3.93 ( s, 3 H )、2.41 ( s, 3 H )。 30

【0152】

実施例 13

【0153】

【化23】



40

【0154】

2 - ( 2 - { [ 1 - ( 4 - メトキシベンゾイル ) - 2 - メチル - 5 - ( トリフルオロメトキシ ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] メチル } フェノキシ ) プロパン酸

<sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 7.74 ( d, 2 H )、7.25 ( s, 1 H )、7.19 ( dt, 1 H )、7.05 ( d, 1 H )、7.03 ( d, 1 H )、7.00 ( d, 2 H )、6.90 ( m, 2 H )、6.82 ( d, 1 H )、4.93 ( q, 1 H ) 50

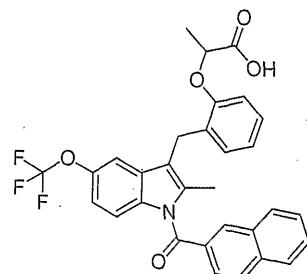
)、4.12 (q, 2H)、3.93 (s, 3H)、2.41 (s, 3H)、1.72 (d, 3H)。

【0155】

実施例14

【0156】

【化24】



10

【0157】

2-(2-((1-(2-naphthyl)-2-methyl-5-(trifluoromethyl)indole-3-yl)methyl)phenoxy)propanoic acid

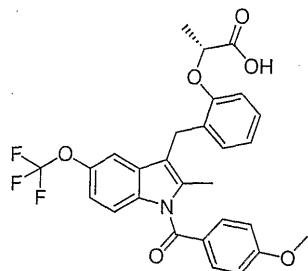
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.96 (s, 1H)、8.35 (s, 1H)、8.07 (m, 3H)、7.76 (dd, 1H)、7.70 (t, 1H)、7.63 (t, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.13 (m, 2H)、7.09 (d, 1H)、6.99 (s, 1H)、6.85 (t, 2H)、4.91 (q, 1H)、4.06 (s, 2H)、2.31 (s, 3H)、1.51 (d, 3H)。 20

【0158】

実施例15

【0159】

【化25】



30

【0160】

(2R)-2-(2-((1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-5-(trifluoromethyl)indole-3-yl)methyl)phenoxy)propanoic acid

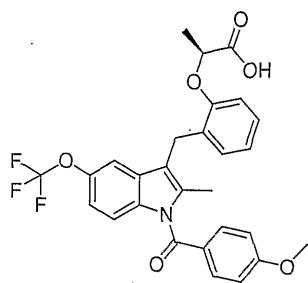
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.74 (d, 2H)、7.25 (s, 1H)、7.19 (dt, 1H)、7.05 (d, 1H)、7.03 (d, 1H)、7.00 (d, 2H)、6.90 (m, 2H)、6.82 (d, 1H)、4.93 (q, 1H)、4.12 (q, 2H)、3.93 (s, 3H)、2.41 (s, 3H)、1.72 (d, 3H)。 40

【0161】

実施例16

【0162】

【化26】



## 【0163】

(2S)-2-(2-((1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-5-(trifluoromethyl)indole-1-yl)methyl)phenoxy)-2-methylpropanoic acid 10

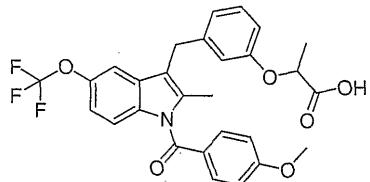
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.74 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (dt, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.00 (d, 2H), 6.90 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 4.93 (q, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.72 (d, 3H).

## 【0164】

実施例 17

## 【0165】

## 【化27】



## 【0166】

2-((1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-5-(trifluoromethyl)indole-1-yl)methyl)phenoxy)-2-methylpropanoic acid 30

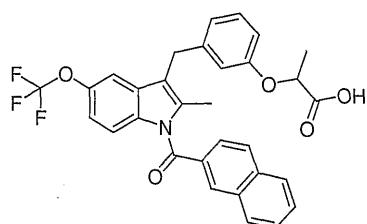
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.76 (d, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.76 (q, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.63 (d, 3H).

## 【0167】

実施例 18

## 【0168】

## 【化28】



## 【0169】

2-((1-(2-naphthyl)-2-methyl-5-(trifluoromethyl)indole-1-yl)methyl)phenoxy)-2-methylpropanoic acid 40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : d 8.30 (s, 1H), 7.97 (m, 3H), 7.80 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.2

50

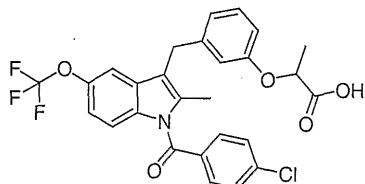
4 (t、1H)、7.20 (s、1H)、7.03 (d、1H)、6.92 (d、1H)、6.86 (d、1H)、6.80 (s、1H)、6.75 (d、1H)、4.78 (q、1H)、4.06 (s、2H)、2.41 (s、3H)、1.65 (d、3H)。

【0170】

実施例19

【0171】

【化29】



10

【0172】

2 - (3 - { [ 1 - (4 - クロロベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] メチル } フェノキシ ) プロパン酸

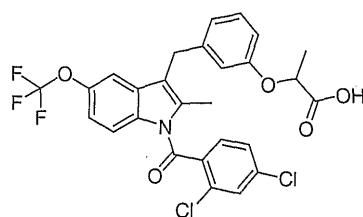
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 6.69 (d, 2H)、7.50 (d, 2H)、7.24 (s, 1H)、7.15 (t, 1H)、7.03 (m, 2H)、6.90 (m, 2H)、6.79 (d, 1H)、4.91 (q, 1H)、4.07 (dd, 2H)、2.38 (s, 3H)、1.72 (d, 3H)；ES-MS (M+1) 532, 534。

【0173】

実施例20

【0174】

【化30】



30

【0175】

2 - (3 - { [ 1 - (2,4 - ジクロロベンゾイル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] メチル } フェノキシ ) プロパン酸

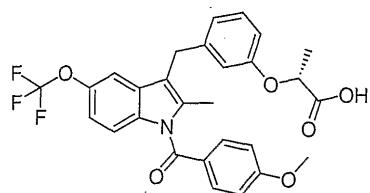
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.49 (m, 4H)、7.24 (s, 1H)、7.18 (t, 1H)、6.99 (m, 2H)、6.87 (t, 1H)、6.78 (d, 1H)、4.93 (q, 1H)、4.08 (dd, 2H)、2.21 (s, 3H)、1.71 (d, 3H)；ES-MS (M+1) 566, 568, 570。

【0176】

実施例21

【0177】

【化31】



50

## 【0178】

(2R)-2-(3-{[1-(4-メトキシベンゾイル)-2-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル]メチル}フェノキシ)プロパン酸

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.76 (d, 2H)、7.23 (t, 1H)、7.18 (s, 1H)、7.02 (d, 1H)、7.01 (d, 2H)、6.92 (d, 1H)、6.91 (d, 1H)、6.76 (s, 1H)、6.75 (d, 1H)、4.76 (q, 1H)、4.05 (s, 2H)、3.94 (s, 3H)、2.41 (s, 3H)、1.63 (d, 3H)。

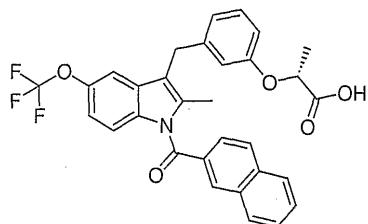
## 【0179】

実施例22

10

## 【0180】

## 【化32】



## 【0181】

20

(2R)-2-(3-{[1-(2-ナフトイル)-2-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル]メチル}フェノキシ)プロパン酸

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : d 8.30 (s, 1H)、7.97 (m, 3H)、7.80 (d, 1H)、7.68 (t, 1H)、7.61 (t, 1H)、7.24 (t, 1H)、7.20 (s, 1H)、7.03 (d, 1H)、6.92 (d, 1H)、6.86 (d, 1H)、6.80 (s, 1H)、6.75 (d, 1H)、4.78 (q, 1H)、4.06 (s, 2H)、2.41 (s, 3H)、1.65 (d, 3H)。

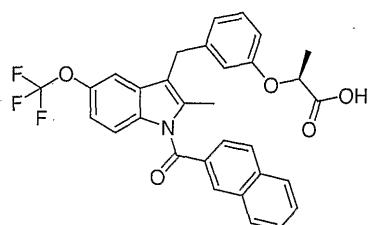
## 【0182】

実施例23

30

## 【0183】

## 【化33】



## 【0184】

(2S)-2-(3-{[1-(2-ナフトイル)-2-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル]メチル}フェノキシ)プロパン酸

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : d 8.30 (s, 1H)、7.97 (m, 3H)、7.80 (d, 1H)、7.68 (t, 1H)、7.61 (t, 1H)、7.24 (t, 1H)、7.20 (s, 1H)、7.03 (d, 1H)、6.92 (d, 1H)、6.86 (d, 1H)、6.80 (s, 1H)、6.75 (d, 1H)、4.78 (q, 1H)、4.06 (s, 2H)、2.41 (s, 3H)、1.65 (d, 3H)。

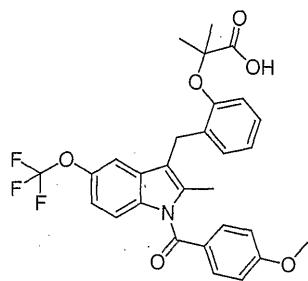
## 【0185】

実施例24

50

## 【0186】

## 【化34】



## 【0187】

2 - ( 2 - { [ 1 - ( 4 - メトキシベンゾイル ) - 2 - メチル - 5 - ( トリフルオロメトキシ ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] メチル } フェノキシ ) - 2 - メチルプロパン酸 10

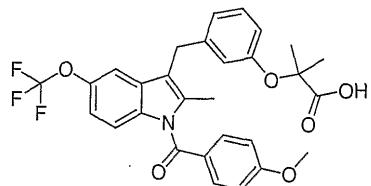
<sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 7.74 ( d, 2 H )、7.15 ( m, 2 H )、7.01 ( m, 4 H )、6.85 ( m, 3 H )、4.08 ( s, 2 H )、3.93 ( s, 3 H )、2.39 ( s, 3 H )、1.68 ( s, 6 H ) ; ESI-MS ( M + 1 ) 542。

## 【0188】

## 実施例 25

## 【0189】

## 【化35】



20

## 【0190】

2 - ( 3 - { [ 1 - ( 4 - メトキシベンゾイル ) - 2 - メチル - 5 - ( トリフルオロメトキシ ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] メチル } フェノキシ ) - 2 - メチルプロパン酸

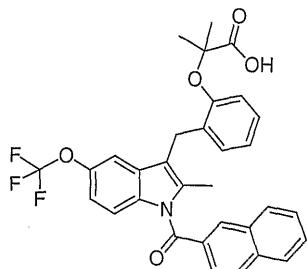
<sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 7.76 ( d, 2 H )、7.19 ( m, 2 H )、7.00 ( m, 4 H )、6.82 ( d, 2 H )、6.78 ( m, 2 H )、4.22 ( s, 2 H )、3.91 ( s, 3 H )、2.21 ( s, 3 H )、1.57 ( s, 6 H ) ; ESI-MS ( M + 1 ) 542。 30

## 【0191】

## 実施例 26

## 【0192】

## 【化36】



40

## 【0193】

2 - ( 2 - { [ 1 - ( 2 - ナフトイル ) - 2 - メチル - 5 - ( トリフルオロメトキシ ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] メチル } フェノキシ ) - 2 - メチルプロパン酸

<sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 8.29 ( s, 1 H )、9.98 ( m, 3 H )、7.79 ( d, 1 H )、6.15 ( m, 2 H )、7.20 ( s, 1 H )、7.17 ( t, 1 H )、7.05 ( m, 2 H )、6.91 ( t, 1 H )、6.84 ( m, 2 H ) 50

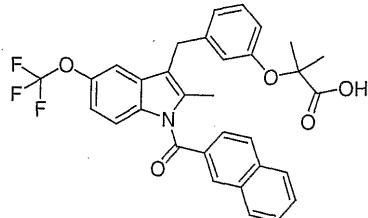
、4.09 (s, 2H)、2.39 (s, 3H)、1.70 (s, 6H); E S - M S (M + 1) 562。

【0194】

実施例27

【0195】

【化37】



10

【0196】

2-(3-((1-(2-naphthyl)-2-methyl-5-(trifluoromethyl)-1H-indole-3-yl)methyl)ethoxy)-5-(naphthalen-2-ylmethyl)furan-2-carboxylic acid

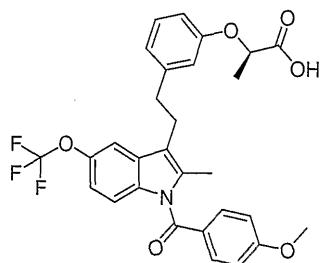
<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z, C D C l <sub>3</sub> ) : 8.31 (s, 1H)、7.95 (m, 3H)、7.80 (d, 1H)、7.65 (m, 2H)、7.20 (m, 2H)、7.03 (d, 1H)、6.97 (d, 1H)、6.83 (d, 1H)、6.79 (M, 2H)、4.07 (s, 2H)、2.21 (s, 3H)、1.58 (s, 6H); E S - M S (M + 1) 363。

【0197】

実施例28

【0198】

【化38】



30

【0199】

(2R)-2-(3-((2-[(1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-5-(trifluoromethyl)-1H-indole-3-yl)methyl]ethyl)ethoxy)-5-(naphthalen-2-ylmethyl)furan-2-carboxylic acid

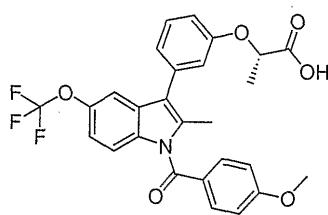
<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z, C D C l <sub>3</sub> ) : 7.75 ~ 7.60 (b r m, 2H)、7.33 ~ 7.29 (m, 2H)、7.21 (t, 1H)、7.02 (d, 1H)、6.97 ~ 6.95 (m, 2H)、6.88 (d, 1H)、6.80 (d, 1H)、6.01 (s, 1H)、4.51 (b r m, 1H)、3.92 (s, 3H)、3.11 ~ 3.02 (m, 2H)、2.81 ~ 2.75 (m, 2H)、1.65 (s, 3H)、1.56 (d, 3H); E S - M S (M + 1) 542。

【0200】

実施例29

【0201】

【化39】



## 【0202】

(2S)-2-{3-[1-[1-(4-メトキシベンゾイル)-2-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル]フェノキシ}プロピオン酸

10

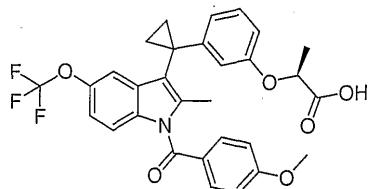
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.81 (d, 2H)、7.46 (t, 1H)、7.39 (brs, 1H)、7.16 (d, 1H)、7.11 (d, 1H)、7.04 (m, 3H)、6.97 (m, 2H)、4.91 (q, 1H)、3.95 (s, 3H)、2.44 (s, 3H)、1.74 (d, 3H)。

## 【0203】

実施例30

## 【0204】

## 【化40】



20

## 【0205】

(2S)-2-{3-[1-[1-(4-メトキシベンゾイル)-2-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル]シクロプロピル}フェノキシ}プロパン酸

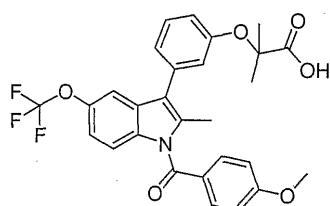
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.77 (d, 2H)、7.46 (s, 1H)、7.18 (t, 1H)、7.02 (m, 3H)、6.92 (d, 1H)、6.75 (d, 2H)、6.69 ~ 6.66 (m, 2H)、4.70 (q, 1H)、3.94 (s, 3H)、2.47 (s, 3H)、1.63 (d, 3H)、1.50 (m, 2H)、1.33 (m, 2H)；ES-MS (M+1) 554。

## 【0206】

実施例31

## 【0207】

## 【化41】



40

## 【0208】

2-{3-[1-[1-(4-メトキシベンゾイル)-2-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル]フェノキシ}-2-メチルプロパン酸

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.80 (d, 2H)、7.43 (t, 1H)、7.38 (brs, 1H)、7.20 (d, 1H)、7.10 (d, 1H)、7.02 (m, 5H)、3.94 (s, 3H)、2.43 (s, 3H)、1.69 (s, 6H)。

50

## 【国際公開パンフレット】

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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
31 January 2002 (31.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/08188 A1

(51) International Patent Classification: C07D 209/08. (74) Common Representative: MERCK &amp; CO., INC. James, L. McGlennis, 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(21) International Application Number: PCT/US01/22979

(22) International Filing Date: 20 July 2001 (20.07.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/220,778 25 July 2000 (25.07.2000) US

(71) Applicant (for all designated States except US): MERCK &amp; CO., INC. (US/US); 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ACTON, John, J. III (US/US); 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). BLACK, Regine Marie (US/US); 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). JONES, Anthony Brian (GB/US); 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). WOOD, Harold Blair (US/US); 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

## Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/08188 A1

(54) Title: N-SUBSTITUTED INDOLES USEFUL IN THE TREATMENT OF DIABETES

(57) Abstract: Certain N-substituted indoles having aryloxyacetic acid substituents are agonists or partial agonists of PPAR gamma, and are useful in the treatment, control or prevention of non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), hyperglycemia, dyslipidemia, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, atherosclerosis, obesity, vascular restenosis, inflammation, and other PPAR mediated diseases, disorders and conditions.

WO 02/08188

PCT/US01/22979

## TITLE OF THE INVENTION

N-SUBSTITUTED INDOLES USEFUL IN THE TREATMENT OF DIABETES

## FIELD OF THE INVENTION

5 The instant invention is concerned with N-substituted indoles having aryloxyalkanoic acid substituents, and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof, which are useful as therapeutic compounds, particularly in the treatment of Type 2 diabetes mellitus, often referred to as non-insulin dependent diabetes (NIDDM), of conditions that are often associated with this disease, and of lipid disorders.

## BACKGROUND OF THE INVENTION

Diabetes refers to a disease process derived from multiple causative factors and characterized by elevated levels of plasma glucose or hyperglycemia in the 15 fasting state or after administration of glucose during an oral glucose tolerance test. Persistent or uncontrolled hyperglycemia is associated with increased and premature morbidity and mortality. Often abnormal glucose homeostasis is associated both directly and indirectly with alterations of the lipid, lipoprotein and apolipoprotein metabolism and other metabolic and hemodynamic disease. Therefore patients with 20 Type 2 diabetes mellitus are at especially increased risk of macrovascular and microvascular complications, including coronary heart disease, stroke, peripheral vascular disease, hypertension, nephropathy, neuropathy, and retinopathy. Therefore, therapeutic control of glucose homeostasis, lipid metabolism and hypertension are critically important in the clinical management and treatment of diabetes mellitus.

25 There are two generally recognized forms of diabetes. In type 1 diabetes, or insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM), patients produce little or no insulin, the hormone which regulates glucose utilization. In type 2 diabetes, or noninsulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), patients often have plasma insulin levels that are the same or even elevated compared to nondiabetic subjects; however, 30 these patients have developed a resistance to the insulin stimulating effect on glucose and lipid metabolism in the main insulin-sensitive tissues, which are muscle, liver and adipose tissues, and the plasma insulin levels, while elevated, are insufficient to overcome the pronounced insulin resistance.

35 Insulin resistance is not primarily due to a diminished number of insulin receptors but to a post-insulin receptor binding defect that is not yet

understood. This resistance to insulin responsiveness results in insufficient insulin activation of glucose uptake, oxidation and storage in muscle and inadequate insulin repression of lipolysis in adipose tissue and of glucose production and secretion in the liver.

5 The available treatments for type 2 diabetes, which have not changed substantially in many years, have recognized limitations. While physical exercise and reductions in dietary intake of calories will dramatically improve the diabetic condition, compliance with this treatment is very poor because of well-entrenched sedentary lifestyles and excess food consumption, especially of foods containing high 10 amounts of saturated fat. Increasing the plasma level of insulin by administration of sulfonylureas (e.g. tolbutamide and glipizide), which stimulate the pancreatic  $\beta$ -cells to secrete more insulin, and/or by injection of insulin after the response to sulfonylureas fails, will result in high enough insulin concentrations to stimulate the very insulin-resistant tissues. However, dangerously low levels of plasma glucose can 15 result from these last two treatments, and increasing insulin resistance due to the even higher plasma insulin levels can occur. The biguanides increase insulin sensitivity resulting in some correction of hyperglycemia. However, the two biguanides, phenformin and metformin, can induce lactic acidosis and nausea/diarrhea, respectively.

20 The glitazones (i.e. 5-benzylthiazolidine-2,4-diones) are a more recently described class of compounds with potential for a novel mode of action in preventing or ameliorating many symptoms of type 2 diabetes. These agents substantially increase insulin sensitivity in muscle, liver and adipose tissue in several animal models of type 2 diabetes resulting in partial or complete correction of the 25 elevated plasma levels of glucose without occurrence of hypoglycemia.

25 Disorders of lipid metabolism or dyslipidemias include various conditions characterized by abnormal concentrations of one or more lipids (i.e. cholesterol and triglycerides), and/or apolipoproteins (i.e., apolipoproteins A, B, C and E), and/or lipoproteins (i.e., the macromolecular complexes formed by the lipid 30 and the apolipoprotein that allow lipids to circulate in blood, such as LDL, VLDL and IDL). Cholesterol is mostly carried in Low Density Lipoproteins (LDL), and this component is commonly known as the "bad" cholesterol because it has been shown that elevations in LDL-cholesterol correlate closely to the risk of coronary heart disease. A smaller component of cholesterol is carried in the High Density 35 Lipoproteins and is commonly known as the "good" cholesterol. In fact, it is known

that the primary function of HDL is to accept cholesterol deposited in the arterial wall and to transport it back to the liver for disposal through the intestine. Although it is desirable to lower elevated levels of LDL cholesterol, it is also desirable to increase levels of HDL cholesterol. Generally, it has been found that increased levels of HDL 5 are associated with lower risk for coronary heart disease (CHD). See, for example, Gordon, et al., Am. J. Med., 62, 707-714 (1977); Stampfer, et al., N. England J. Med., 325, 373-381 (1991); and Kannel, et al., Ann. Internal Med., 90, 85-91 (1979). An example of an HDL raising agent is nicotinic acid, a drug with limited utility 10 because doses that achieve HDL raising are associated with undesirable effects, such as flushing.

Dyslipidemias were originally classified by Fredrickson according to the combination of alterations mentioned above. The Fredrickson classification includes 6 phenotypes (i.e., I, IIa, IIb, III, IV and V) with the most common being the isolated hypercholesterolemia (or type IIa) which is usually accompanied by elevated 15 concentrations of total and LDL cholesterol. The initial treatment for hypercholesterolemia is often to modify the diet to one low in fat and cholesterol, coupled with appropriate physical exercise, followed by drug therapy when LDL-lowering goals are not met by diet and exercise alone.

A second common form of dyslipidemia is the mixed or combined 20 hyperlipidemia or type IIb and III of the Fredrickson classification. This dyslipidemia is often prevalent in patients with type 2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome. In this dyslipidemia there are modest elevations of LDL-cholesterol, accompanied by more pronounced elevations of small dense LDL-cholesterol particles, VLDL and/or IDL (i.e., triglyceride rich lipoproteins), and total 25 triglycerides. In addition, concentrations of HDL are often low.

Peroxisome proliferators are a structurally diverse group of compounds 30 that when administered to rodents elicit dramatic increases in the size and number of hepatic and renal peroxisomes, as well as concomitant increases in the capacity of peroxisomes to metabolize fatty acids via increased expression of the enzymes of the beta-oxidation cycle. Compounds of this group include but are not limited to the fibrate class of lipid modulating drugs, herbicides and phthalate plasticizers. Peroxisome proliferation is also triggered by dietary or physiological factors such as a 35 high-fat diet and cold acclimatization.

Three sub-types of peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) have been discovered and described; they are peroxisome proliferator activated

WO 02/08188

PCT/US01/22979

receptor alpha (PPAR $\alpha$ ), peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ) and peroxisome proliferator activated receptor delta (PPAR $\delta$ ). Identification of PPAR $\alpha$ , a member of the nuclear hormone receptor superfamily activated by peroxisome proliferators, has facilitated analysis of the mechanism by which peroxisome proliferators exert their pleiotropic effects. PPAR $\alpha$  is activated by a number of medium and long-chain fatty acids, and it is involved in stimulating  $\beta$ -oxidation of fatty acids. PPAR $\alpha$  is also associated with the activity of fibrates and fatty acids in rodents and humans. Fibrat acid derivatives such as clofibrate, fenofibrate, bezafibrate, ciprofibrate, beclofibrate and etofibrate, as well as gemfibrozil, each of which are PPAR $\alpha$  ligands and/or activators, produce a substantial reduction in plasma triglycerides as well as some increase in HDL. The effects on LDL cholesterol are inconsistent and might depend upon the compound and/or the dyslipidemic phenotype. For these reasons, this class of compounds has been primarily used to treat hypertriglyceridemia (i.e., Fredrickson Type IV and V) and/or mixed hyperlipidemia.

The PPAR $\gamma$  receptor subtypes are involved in activating the program of adipocyte differentiation and are not involved in stimulating peroxisome proliferation in the liver. There are two known protein isoforms of PPAR $\gamma$ : PPAR $\gamma$ 1 and PPAR $\gamma$ 2 which differ only in that PPAR $\gamma$ 2 contains an additional 28 amino acids present at the amino terminus. The DNA sequences for the human isoforms are described in Elbrecht, et al., BBRC 224:431-437 (1996). In mice, PPAR $\gamma$ 2 is expressed specifically in fat cells. Tontonoz et al., *Cell* 79: 1147-1156 (1994) provide evidence to show that one physiological role of PPAR $\gamma$ 2 is to induce adipocyte differentiation. As with other members of the nuclear hormone receptor superfamily, PPAR $\gamma$ 2 regulates the expression of genes through interaction with other proteins and binding to hormone response elements, for example in the 5' flanking regions of responsive genes. An example of a PPAR $\gamma$ 2 responsive gene is the tissue-specific adipocyte P2 gene. Although peroxisome proliferators, including the fibrates and fatty acids, activate the transcriptional activity of PPAR $\gamma$ , only prostaglandin J<sub>2</sub> derivatives have been identified as potential natural ligands of the PPAR $\gamma$  subtype, which also binds thiazolidinedione antidiabetic agents with high affinity.

The human nuclear receptor gene PPAR $\delta$  (hPPAR $\delta$ ) has been cloned from a human osteosarcoma cell cDNA library and is fully described in A. Schmidt et al., *Molecular Endocrinology*, 6:1634-1641 (1992). It should be noted that PPAR $\delta$  is

also referred to in the literature as PPAR $\beta$  and as NUC1, and each of these names refers to the same receptor; in Schmidt *et al.* the receptor is referred to as NUC1.

In WO96/01430, a human PPAR subtype, hNUC1B, is disclosed. The amino acid sequence of hNUC1B differs from human PPAR $\delta$  (referred to therein as hNUC1) by one amino acid, i.e., alanine at position 292. Based on *in vivo* experiments described therein, the authors suggest that hNUC1B protein represses hPPAR $\alpha$  and thyroid hormone receptor protein activity.

It has been disclosed in WO97/28149 that agonists of PPAR $\delta$  are useful in raising HDL plasma levels. WO97/27857, 97/28115, 97/28137 and 10 97/27847 disclose compounds that are useful as antidiabetic, antiobesity, anti-atherosclerosis and antihyperlipidemic agents, and which may exert their effect through activation of PPARs.

It is generally believed that glitazones exert their effects by binding to the peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) family of receptors, controlling 15 certain transcription elements having to do with the biological entities listed above. See Hulin *et al.*, Current Pharm. Design (1996) 2, 85-102. In particular, PPAR $\gamma$  has been implicated as the major molecular target for the glitazone class of insulin sensitizers.

A number of glitazones that are PPAR agonists have been approved for 20 use in the treatment of diabetes. These are troglitazone, rosiglitazone and pioglitazone, all of which are primarily or exclusively PPAR $\gamma$  agonists. Although glitazones are beneficial in the treatment of NIDDM, there have been some serious adverse events associated with the use of the compounds. The most serious of these has been liver toxicity, which has resulted in a number of deaths. The most serious 25 problems have occurred using troglitazone, which was recently withdrawn from the market because of toxicity concerns.

In addition to potential hepatotoxicity, there are several shortcomings associated with the glitazones: (1) Monotherapy for NIDDM produces modest efficacy - reductions in average plasma glucose of  $\approx$  20% or a decline from  $\approx$  9.0% to 30  $\approx$  8.0% in HemoglobinA1C. (2) There is room for improvement in lipid effects; troglitazone causes a slight increase in LDL cholesterol, and triglyceride lowering is modest relative to the effect of fibrates; results reported to date with rosiglitazone suggest no effect on triglycerides and a possible net increase in the LDL:HDL ratio. Currently available data on pioglitazone appear to indicate that it lowers triglycerides

modestly and may also have a neutral or positive effect on LDL vs. HDL (i.e. slight HDL raising with no effect on LDL). (3) All three glitazones have been associated with significant weight gain as well as other AE's (mild edema and mild anemia). These shortcomings provide an opportunity to develop better insulin sensitizers for

5 Type 2 diabetes which function via similar mechanism(s) of action.

Because of the problems that have occurred with the glitazones, researchers in a number of laboratories have been investigating classes of PPAR agonists that are not glitazones and do not contain 1,3-thiazolidinedione moieties, but that modulate the three known PPAR subtypes, in concert or in isolation, to varying

10 degrees (as measured by intrinsic potency, maximal extent of functional response or spectrum of changes in gene expression). Such classes of compounds are expected to be useful in the treatment of diabetes and associated conditions, dyslipidemias and associated conditions and several other indications and may be free of some of the side effects that have been found in many of the glitazones.

15

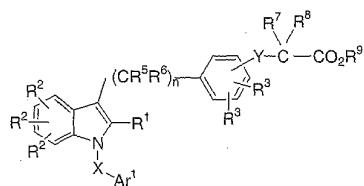
#### SUMMARY OF THE INVENTION

The class of compounds described herein is a new class of PPAR agonists that do not contain a 1,3-thiazolidinedione moiety and therefore are not glitazones. The class of compounds includes compounds that are primarily PPAR $\gamma$  20 agonists and PPAR $\gamma$  partial agonists. Some compounds may also have PPAR $\alpha$  activity in addition to the PPAR $\gamma$  activity, so that the compounds are mixed PPAR $\alpha/\gamma$  agonists. These compounds are useful in the treatment, control and/or prevention of diabetes, hyperglycemia, and insulin resistance. The compounds of the invention exhibit reduced side effects relating to body and heart weight gain in preclinical

25 animal studies compared with other PPAR $\gamma$  compounds including rosiglitazone.

The compounds may also be useful in the treatment of mixed or diabetic dyslipidemia and other lipid disorders (including isolated hypercholesterolemia as manifested by elevations in LDL-C and/or non-HDL-C and/or hyperapoBliproteinemia, hypertriglyceridemia and/or increase in triglyceride-rich-lipoproteins, or low HDL cholesterol concentrations), atherosclerosis, obesity, 30 vascular restenosis, inflammatory conditions, neoplastic conditions, psoriasis, polycystic ovary syndrome and other PPAR mediated diseases, disorders and conditions.

The present invention is directed to compounds of formula I:



I

wherein:

R1 is methyl, optionally substituted with 1-3 F;

- 5 R2, R3 and R4 are each independently selected from the group consisting of H, halogen, C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, C3-C8 cycloalkyl, aryl, OC1-C6 alkyl, OC2-C6 alkenyl, OC2-C6 alkynyl, O-aryl, OH, SC1-C6 alkyl, SC2-C6 alkenyl, SC2-C6 alkynyl, SO2C1-C6 alkyl, SO2C2-C6 alkenyl, SO2C2-C6 alkynyl, OCON(R5)2, OCO(C1-C6-alkyl) and CN, wherein all instances of alkyl, alkenyl and alkynyl are optionally linear or branched and all instances of aryl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl and aryl are optionally substituted with 1-5 substituents independently selected from the group consisting of halogen, aryl, O-aryl and OME;
- 10 15 R5 and R6 are, at each occurrence, independently selected from the group consisting of H, F, OH and C1-C5 alkyl, and R5 and R6 groups that are on the same carbon atom optionally may be joined to form a C3-C6 cycloalkyl group;
- 20 25 R7 and R8 are each independently selected from the group consisting of H, F, and C1-5 alkyl, or R7 and R8 optionally may be joined to form a C3-C6 cycloalkyl group;

R9 is selected from the group consisting of H and C1-C5 alkyl, said alkyl being optionally linear or branched;

25 Ar1 is phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, pyridyl or quinolyl wherein Ar1 is substituted with 1-3 groups independently selected from R4;

WO 02/08188

PCT/US01/22979

X is selected from the group consisting of C=O, S(O)2, CH2, CH(CH3), C(CH3)2, CF2, and cyclopropylidene;

5 Y is O or S; and

n is 0-5;

and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof.

10 The present compounds are effective in lowering glucose, lipids, and insulin in diabetic animals and lipids in non-diabetic animals. The compounds are expected to be efficacious in the treatment, control and/or prevention of non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) in humans and in the treatment, control, and/or 15 prevention of conditions associated with NIDDM, including hyperlipidemia, dyslipidemia, obesity, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, atherosclerosis, vascular restenosis, inflammatory conditions, neoplastic conditions, and other PPAR mediated diseases, disorders and conditions.

20 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The invention has numerous embodiments. It provides compounds of formula I, including pharmaceutically acceptable salts of these compounds, prodrugs of these compounds, and pharmaceutical compositions comprising any of the compounds described and a pharmaceutically acceptable carrier.

25 In one embodiment, in compounds having the formula I, R<sup>1</sup> is CH<sub>3</sub>.

In another embodiment of compounds having the formula I, R<sup>1</sup> is CH<sub>3</sub>;  
30 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, and R<sup>4</sup> are each independently selected from the group consisting of H, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, aryl, OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, OC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, OC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, O-aryl, OH, SC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, SC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, SC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, OCON(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl) and CN, wherein all instances of alkyl, alkenyl and alkynyl are optionally linear or 35 branched and all instances of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl and aryl are optionally

WO 02/08188

PCT/US01/22979

substituted with 1-5 substituents independently selected from the group consisting of halogen, aryl, O-aryl and OMe; and X is selected from the group consisting of C=O, CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>), C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>, and cyclopropylidene.

5

In another embodiment, in compounds having the formula I, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, and R<sup>4</sup> are each independently selected from the group consisting of H, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, F, Cl and CH<sub>3</sub>, where CH<sub>3</sub> is optionally substituted with 1-3 groups independently selected from F, Cl, and OCH<sub>3</sub>. In more specific embodiments, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, and R<sup>4</sup> are each independently selected from the group consisting of H, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, and Cl.

10 In another group of compounds having the formula I, R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are H.

15 In another group of compounds having the formula I, R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are each independently CH<sub>3</sub> or H.

In preferred groups of compounds having the formula I, R<sup>9</sup> is H.

20 In other compounds having formula I, X is C=O.

In other compounds having formula I, Y is O.

25 In another group of compounds having formula I, n is 0, 1, or 2. In a more specific subset of this group of compounds, n is 1.

30 Another group of compounds having formula I includes compounds in which Ar<sup>1</sup> is phenyl, 1-naphthyl or 2-naphthyl. A subset of this group of compounds includes compounds in which Ar<sup>1</sup> is phenyl or 2-naphthyl. In either case, Ar<sup>1</sup> is substituted with 1-3 groups independently selected from R<sup>4</sup>.

In preferred groups of compounds, aryl substituents are phenyl groups.

35 A preferred set of compounds having formula I has the following substituents:

WO 02/08188

PCT/US01/22979

R<sup>1</sup> is CH<sub>3</sub>;R<sup>2</sup> is selected from the group consisting of H, OCH<sub>3</sub>, and OCF<sub>3</sub>;

5

R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, and R<sup>9</sup> are H;R<sup>4</sup> is selected from the group consisting of H, C1, and OCH<sub>3</sub>;10 R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are each independently selected from the group consisting of H and CH<sub>3</sub>;

X is C=O;

15 Y is O;

and n is 1.

Specific examples of compounds of this invention are provided as

20 Examples 1-31, named below:

Example 1: (2S)-2-(3-{{1-(4-Methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl}methyl}phenoxy)propanoic acid25 Example 2: 2-(2-{{1-(4-Chlorobenzoyl)-2-methyl-5-(methoxy)-1*H*-indol-3-yl}methyl}phenoxy)acetic acidExample 3: 2-(3-{{1-(4-Chlorobenzoyl)-2-Methyl-5-(methoxy)-1*H*-indol-3-30

yl}methyl}phenoxy)acetic acid

Example 4: 2-(4-{{1-(4-Chlorobenzoyl)-2-methyl-5-(methoxy)-1*H*-indol-3-35

yl}methyl}phenoxy)acetic acid

Example 5: 2-(2-{{1-(4-Chlorobenzoyl)-2-methyl-5-(methoxy)-1*H*-indol-3-35

yl}methyl}phenoxy)propanoic acid

Example 6: 2-(3-{{1-(4-Chlorobenzoyl)-2-methyl-5-(methoxy)-1*H*-indol-3-yl}methyl}phenoxy)propanoic acid

5 Example 7: 2-(4-{{1-(4-Chlorobenzoyl)-2-methyl-5-(methoxy)-1*H*-indol-3-yl}methyl}phenoxy)propanoic acid

Example 8: 2-(2-{{1-(4-Chlorobenzoyl)-2-methyl-5-(methoxy)-1*H*-indol-3-yl}methyl}phenoxy)-2-methylpropanoic acid

10 Example 9: 2-(3-{{1-(4-Chlorobenzoyl)-2-methyl-5-(methoxy)-1*H*-indol-3-yl}methyl}phenoxy)-2-methylpropanoic acid

15 Example 10: 2-(4-{{1-(4-Chlorobenzoyl)-2-methyl-5-(methoxy)-1*H*-indol-3-yl}methyl}phenoxy)-2-methylpropanoic acid

Example 11: 2-(2-{{1-(4-Methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl}methyl}phenoxy)acetic acid

20 Example 12: 2-(3-{{1-(4-Methoxybenzoyl)-2-Methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl}methyl}phenoxy)acetic acid

Example 13: 2-(2-{{1-(4-methoxybenzoyl)-2-Methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl}methyl}phenoxy)propanoic acid

25 Example 14: 2-(2-{{1-(2-naphthoyl)-2-Methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl}methyl}phenoxy)propanoic acid

Example 15: (2*R*)-2-(2-{{1-(4-methoxybenzoyl)-2-Methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl}methyl}phenoxy)propanoic acid

30 Example 16: (2*S*)-2-(2-{{1-(4-Methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl}methyl}phenoxy)propanoic acid

Example 17: 2-(3-{{1-(4-Methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl}methyl}phenoxy)propanoic acid

Example 18: 2-(3-{{1-(2-Naphthoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl}methyl}phenoxy)propanoic acid

Example 19: 2-(3-{{1-(4-Chlorobenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl}methyl}phenoxy)propanoic acid

10 Example 20: 2-(3-{{1-(2,4-Dichlorobenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl}methyl}phenoxy)propanoic acid

Example 21: (2*R*)-2-(3-{{1-(4-Methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl}methyl}phenoxy)propanoic acid

15 Example 22: (2*R*)-2-(3-{{1-(2-Naphthoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl}methyl}phenoxy)propanoic acid

Example 23: (2*S*)-2-(3-{{1-(2-Naphthoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl}methyl}phenoxy)propanoic acid

Example 24: 2-(2-{{1-(4-Methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl}methyl}phenoxy)-2-methylpropanoic acid

25 Example 25: 2-(3-{{1-(4-Methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl}methyl}phenoxy)-2-methylpropanoic acid

Example 26: 2-(2-{{1-(2-Naphthoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl}methyl}phenoxy)-2-methylpropanoic acid

30 Example 27: 2-(3-{{1-(2-Naphthoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl}methyl}phenoxy)-2-methylpropanoic acid

Example 28: (2*R*)-2-(3-{{2-{{1-(4-Methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl}methyl}phenoxy}propionic acid

Example 29: (2S)-2-{3-[1-(4-methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl]phenoxy}propionic acid

5 Example 30: (2S)-2-(3-{1-(4-Methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl)cyclopropyl)phenoxy)propanoic acid

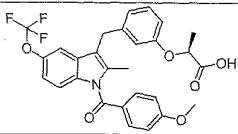
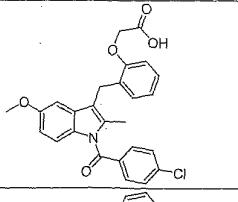
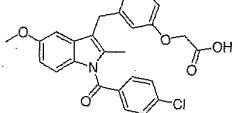
Example 31: 2-{3-[1-(4-Methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl]phenoxy}-2-methylpropanoic acid.

10

The structures of these specific compounds are shown in the following Table of Examples:

**TABLE OF EXAMPLES**

15

Example 1	
Example 2	
Example 3	

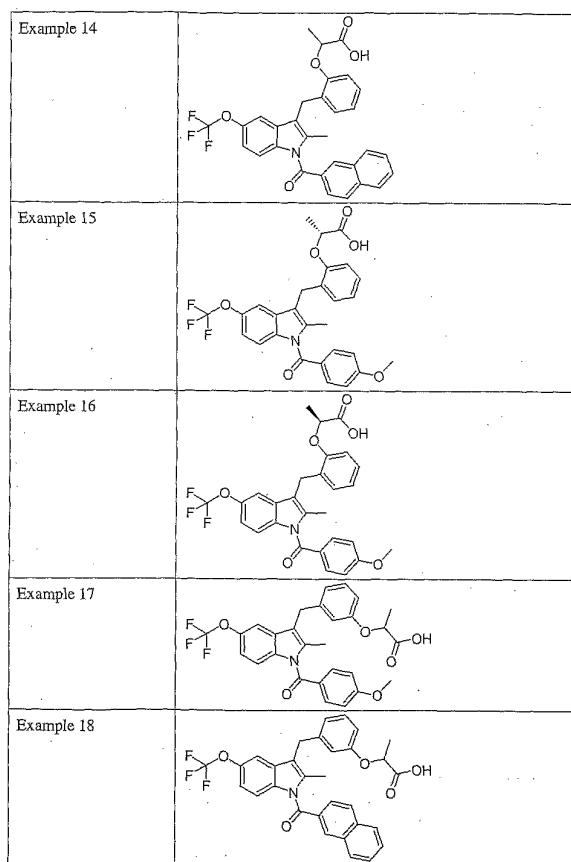
WO 02/08188

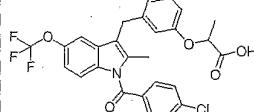
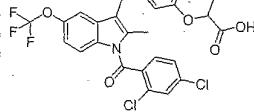
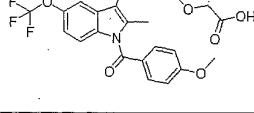
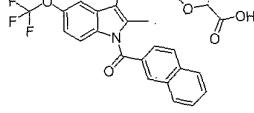
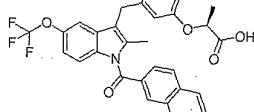
PCT/US01/22979

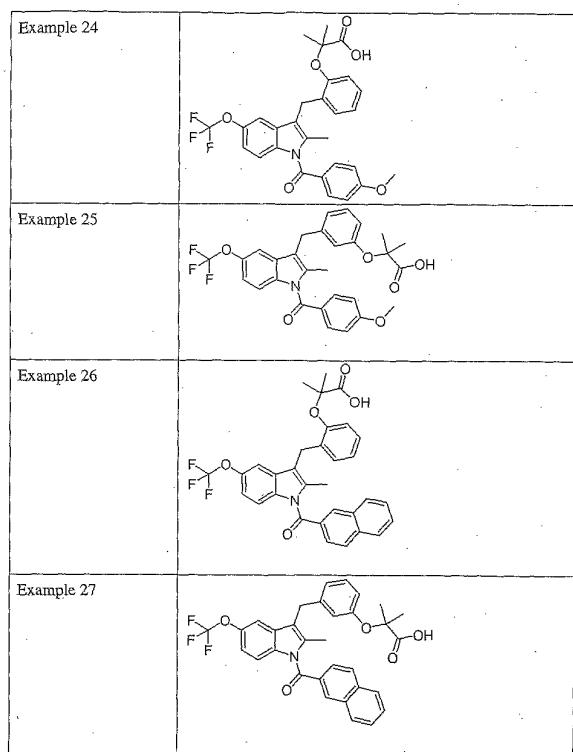
Example 4	
Example 5	
Example 6	
Example 7	
Example 8	

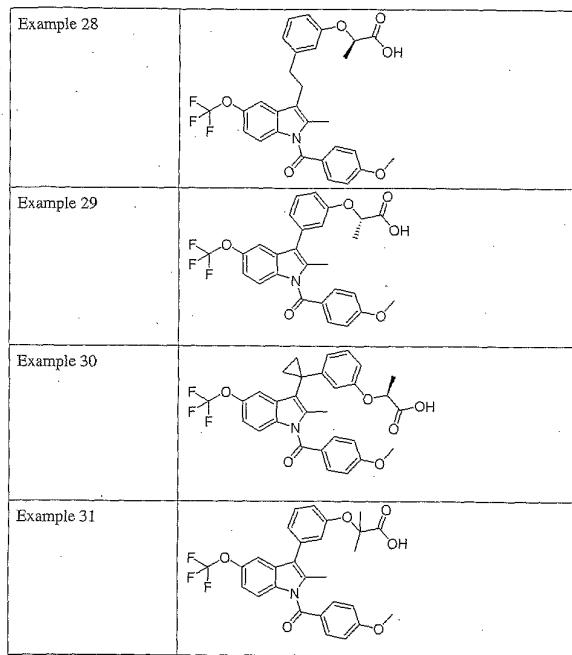
WO 02/08188

PCT/US01/22979



Example 19	
Example 20	
Example 21	
Example 22	
Example 23	





The compounds as defined above are useful in the following methods of treating, controlling, and preventing diseases, as well as other diseases not listed below:

- 5 (1) a method for treating, controlling or preventing diabetes mellitus, and particularly non-insulin dependent diabetes mellitus, in a mammalian patient in need of such treatment which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I;

- (2) a method for treating, controlling, or preventing hyperglycemia in a mammalian patient in need of such treatment which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I;
- (3) a method for treating, controlling, or preventing lipid disorders, 5 hyperlipidemia, or low HDL in a mammalian patient in need of such treatment which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I;
- (4) a method for treating, controlling, or preventing obesity in a mammalian patient in need of such treatment which comprises administering to the 10 patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I;
- (5) a method for treating, controlling, or preventing hypercholesterolemia in a mammalian patient in need of such treatment which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I;
- (6) a method for treating, controlling, or preventing hypertriglyceridemia in a mammalian patient in need of such treatment which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I;
- (7) a method for treating, controlling, or preventing dyslipidemia, 20 including low HDL cholesterol, in a mammalian patient in need of such treatment which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I;
- (8) a method for treating, controlling, or preventing atherosclerosis in a mammalian patient in need of such treatment which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I. It is 25 understood that the sequelae of atherosclerosis (angina, claudication, heart attack, stroke, etc.) are thereby treated.

Definitions

- 30 "Ac" is acetyl, which is  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$ .
- "Alkyl", as well as other groups having the prefix "alk", such as alkoxy or alkanoyl, means carbon chains which may be linear or branched or combinations thereof, unless the carbon chain is defined otherwise. Examples of alkyl groups include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec- and tert-butyl, pentyl, hexyl, 35 heptyl, octyl, nonyl, and the like.

- "Alkenyl" means carbon chains which contain at least one carbon-carbon double bond, and which may be linear or branched or combinations thereof. Examples of alkenyl include vinyl, allyl, isopropenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, 1-propenyl, 2-butenyl, 2-methyl-2-butenyl, and the like.
- 5 "Alkynyl" means carbon chains which contain at least one carbon-carbon triple bond, and which may be linear or branched or combinations thereof. Examples of alkynyl include ethynyl, propargyl, 3-methyl-1-pentynyl, 2-heptynyl and the like.
- 10 "Cycloalkyl" means mono- or bicyclic saturated carbocyclic rings, each having from 3 to 10 carbon atoms, unless otherwise stated. The term also includes a monocyclic ring fused to an aryl group in which the point of attachment is on the non-aromatic portion. Examples of cycloalkyl include cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and the like.
- 15 "Aryl" (and "arylene") when used to describe a substituent or group in a structure means a monocyclic, bicyclic or tricyclic compound in which all the rings are aromatic and which contains only carbon ring atoms. The term "aryl" can also refer to an aryl group fused to a monocyclic cycloalkyl or monocyclic heterocycle in which the point(s) of attachment is on the aromatic portion. "Heterocycl," "heterocycle," and "heterocyclic" means a fully or partially saturated monocyclic, bicyclic or tricyclic ring system containing at least one heteroatom selected from N, S and O, each of said rings having from 3 to 10 atoms. Examples of aryl substituents include phenyl and naphthyl. Aryl rings fused to cycloalkyls are found in indanyl, indenyl, and tetrahydronaphthyl. Examples of aryl fused to heterocyclic groups are found in 2,3-dihydrobenzofuranyl, benzopyranyl, 1,4-benzodioxanyl, and the like.
- 20 25 Examples of heterocycles include tetrahydrofuran, piperazine, and morpholine. Preferred aryl groups are phenyl rings.
- "Heteroaryl" (and heteroarylene) means a mono-, bi- or tricyclic aromatic ring containing at least one ring heteroatom selected from N, O and S (including SO and SO<sub>2</sub>), with each ring containing 5 to 6 atoms. Examples of 30 heteroaryl include pyrrolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, pyridyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, thiazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furanyl, triazinyl, thienyl, pyrimidyl, pyridazinyl, pyrazinyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl (including S-oxide and dioxide), furo(2,3-b)pyridyl, quinolyl, indolyl, isoquinolyl, dibenzofuran and the like.

"Halogen" includes fluorine, chlorine, bromine and iodine.

"Me" represents methyl.

The term "composition," as in pharmaceutical composition, is intended to encompass a product comprising the active ingredient(s), and the inert ingredient(s) that make up the carrier, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination, complexation or aggregation of any two or more of the ingredients, or from dissociation of one or more of the ingredients, or from other types of reactions or interactions of one or more of the ingredients. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention encompass any composition made by admixing 10 a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier.

Optical Isomers - Diastereomers - Geometric Isomers - Tautomers

Compounds of Formula I may contain one or more asymmetric centers and can thus occur as racemates and racemic mixtures, single enantiomers, 15 diastereomeric mixtures and individual diastereomers. The present invention is meant to comprehend all such isomeric forms of the compounds of Formula I.

Some of the compounds described herein may contain olefinic double bonds, and unless specified otherwise, are meant to include both E and Z geometric isomers.

20 Some of the compounds described herein may exist with different points of attachment of hydrogen, referred to as tautomers. Such an example may be a ketone and its enol form, known as keto-enol tautomers. The individual tautomers as well as mixtures thereof are encompassed with compounds of Formula I.

Compounds of the Formula I having two asymmetric centers may be 25 separated into diastereoisomeric pairs of enantiomers by, for example, fractional crystallization from a suitable solvent, for example methanol or ethyl acetate or a mixture thereof. The pair of enantiomers thus obtained, and enantiomeric pairs in general, may be separated into individual stereoisomers by conventional means, for example by the use of an optically active acid or base as a resolving agent or chiral 30 separation columns.

Alternatively, any enantiomer of a compound of the general Formula I or Ia may be obtained by stereospecific synthesis using optically pure starting materials or reagents of known configuration.

**Salts**

The term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic bases or acids including inorganic or organic bases and inorganic or organic acids. Salts derived from inorganic bases 5 include aluminum, ammonium, calcium, copper, ferric, ferrous, lithium, magnesium, manganese salts, manganese, potassium, sodium, zinc, and the like. Particularly preferred are the ammonium, calcium, magnesium, potassium, and sodium salts. Salts in the solid form may exist in more than one crystal structure, and may also be in the form of hydrates. Salts derived from pharmaceutically acceptable organic non-toxic 10 bases include salts of primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines, and basic ion exchange resins, such as arginine, betaine, caffeine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine, diethylamine, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethanolamine, ethylenediamine, N-ethyl-morpholine, N-ethylpiperidine, glucamine, glucosamine, histidine, hydrabamine, isopropylamine, lysine, methylglucamine, morpholine, piperazine, piperidine, polyamine resins, 15 procaine, purines, theobromine, triethylamine, trimethylamine, tripropylamine, tromethamine, and the like.

When the compound of the present invention is basic, salts may be 20 prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic acids, including inorganic and organic acids. Such acids include acetic, benzenesulfonic, benzoic, camphorsulfonic, citric, ethanesulfonic, fumaric, gluconic, glutamic, hydrobromic, hydrochloric, isethionic, lactic, maleic, malic, mandelic, methanesulfonic, mucic, nitric, pamoic, pantothenic, phosphoric, succinic, sulfuric, tartaric, p-toluenesulfonic acid, and the 25 like. Particularly preferred are citric, hydrobromic, hydrochloric, maleic, phosphoric, sulfuric, and tartaric acids.

It will be understood that, as used herein, references to the compounds of Formula I are meant to also include the pharmaceutically acceptable salts.

**30 Metabolites – Prodrugs**

Therapeutically active metabolites of other compounds, where the metabolites themselves fall within the scope of the claims herein, are also claimed. Prodrugs, which are compounds that are converted to the claimed compounds as they 35 are being administered to a patient or after they have been administered to a patient, are also claimed as part of this invention. A non-limiting example of a prodrug of the

carboxylic acids of this invention would be an ester of the carboxylic acid group, for example a C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> ester, which may be linear or branched, which metabolizes to a compound claimed herein. An ester which has functionality that makes it more easily hydrolyzed after administration to a patient may also be a prodrug.

5 Prodrugs of the class of compounds of this invention may be described as compounds having the Formula I, wherein R<sup>9</sup> is now defined as a group that is easily removed under physiological conditions during or after administration to a mammalian patient to yield a compound having Formula I, where R<sup>9</sup> is H, or the carboxylate anion thereof (in solution), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, 10 where the substituents and groups and values of n are as defined above for compounds having Formula I.

Examples of prodrugs of Formula I include compounds in which OR<sup>9</sup> of the CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> group is selected from the group consisting of -OR<sup>10</sup>, -OCH<sub>2</sub>OR<sup>10</sup>, -OCH(CH<sub>3</sub>)OR<sup>10</sup>, -OCH<sub>2</sub>OC(O)R<sup>10</sup>, -OCH(CH<sub>3</sub>)OC(O)R<sup>10</sup>, -OCH<sub>2</sub>OC(O)OR<sup>10</sup>, -OCH(CH<sub>3</sub>)OC(O)OR<sup>10</sup>, -NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, and -ONR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, where each R<sup>10</sup> is 15 independently selected from C<sub>1</sub>-6 alkyl optionally substituted with one or two groups selected from -CO<sub>2</sub>H, -CONH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -OH, -OAc, NHAc, and phenyl; and wherein each R<sup>11</sup> is independently selected from H and R<sup>10</sup>. Compounds having Formula Ia, where R<sup>9</sup> has the chemical structure described above, are described as 20 prodrugs. However, regardless of whether they are active as prodrugs, yielding compounds or salts of Formula I, or whether they have a different means of exhibiting pharmaceutical activity, such compounds are included in this invention. Such compounds are claimed herein, regardless of the mechanism leading to their activity.

25 Utilities

Compounds of the present invention are potent ligands with agonist or partial agonist activity on the various peroxisome proliferator activator receptor subtypes, particularly PPAR $\gamma$ . The compounds may also be ligands or agonists of the PPAR $\alpha$  subtype as well, resulting in mixed PPAR $\alpha/\gamma$  agonism or in agonism of 30 mainly the PPAR $\alpha$  subtype. These compounds are useful in treating, controlling or preventing diseases, disorders or conditions, wherein the treatment is mediated by the activation of an individual PPAR subtype ( $\gamma$  or  $\alpha$ ) or a combination of PPAR subtypes (e.g.  $\alpha/\gamma$ ), and particularly the PPAR $\gamma$  subtype. One aspect of the present invention provides a method for the treatment, control or prevention of such diseases, 35 disorders, or conditions in a mammal which comprises administering to such mammal

a therapeutically effective amount of a compound of Formula I. Compounds of the present invention may be useful in treating, controlling or preventing many PPAR mediated diseases and conditions, including, but are not limited to, (1) diabetes mellitus and especially non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), (2) hyperglycemia, (3) low glucose tolerance, (4) insulin resistance, (5) obesity, (6) lipid disorders, (7) dyslipidemia, (8) hyperlipidemia, (9) hypertriglyceridemia, (10) hypercholesterolemia, (11) low HDL levels, (12) high LDL levels, (13) atherosclerosis and its sequelae, (14) vascular restenosis, (15) irritable bowel syndrome, (16) inflammatory bowel disease, including Crohn's disease and ulcerative colitis, (17) other inflammatory conditions, (18) pancreatitis, (19) abdominal obesity, (20) neurodegenerative disease, (21) retinopathy, (22) neoplastic conditions, (23) adipose cell tumors, (24) adipose cell carcinomas, such as liposarcoma, (25) prostate cancer and other cancers, including gastric, breast, bladder and colon cancers, (26) angiogenesis, (27) Alzheimer's disease, (28) psoriasis, (29) high blood pressure, (30) Syndrome X, (31) ovarian hyperandrogenism (polycystic ovarian syndrome), and other disorders where insulin resistance is a component.

Another aspect of the invention provides a method for the treatment, control, or prevention of hypercholesterolemia, atherosclerosis, low HDL levels, high LDL levels, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, and/or dyslipidemia, which 20 comprises administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a PPAR agonist or partial agonist having formula I. The PPAR agonist may be used alone or advantageously may be administered with a cholesterol biosynthesis inhibitor, particularly an HMG-CoA reductase inhibitor such as lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rivastatin, itavastatin, or 25 ZD-4522. The PPAR agonist may also be used advantageously in combination with other lipid lowering drugs such as cholesterol absorption inhibitors (for example stanol esters, sterol glycosides such as tiqueside, and azetidinones such as ezetimibe), ACAT inhibitors (such as avasimibe), and with niacin, bile acid sequestrants, microsomal triglyceride transport inhibitors, and bile acid reuptake inhibitors. These 30 combination treatments may also be effective for the treatment, control or prevention of one or more related conditions selected from the group consisting of hypercholesterolemia, atherosclerosis, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, dyslipidemia, high LDL, and low HDL.

Another aspect of the invention provides a method of treating 35 inflammatory conditions, including inflammatory bowel disease, Crohn's disease, and

ulcerative colitis by administering an effective amount of a PPAR agonist, which may be a PPAR $\alpha$  agonist, a PPAR $\gamma$  agonist, or a PPAR $\alpha/\gamma$  dual agonist. Additional inflammatory diseases that may be treated with the instant invention include gout, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, multiple sclerosis, asthma, ARDS, psoriasis, 5 vasculitis, ischemia/reperfusion injury, frostbite, and related diseases.

Administration and Dose Ranges

Any suitable route of administration may be employed for providing a mammal, especially a human, with an effective dose of a compound of the present 10 invention. For example, oral, rectal, topical, parenteral, ocular, pulmonary, nasal, and the like may be employed. Dosage forms include tablets, troches, dispersions, suspensions, solutions, capsules, creams, ointments, aerosols, and the like. Preferably compounds of Formula I are administered orally.

The effective dosage of active ingredient employed may vary 15 depending on the particular compound employed, the mode of administration, the condition being treated and the severity of the condition being treated. Such dosage may be ascertained readily by a person skilled in the art.

When treating or preventing diabetes mellitus and/or hyperglycemia or 20 hypertriglyceridemia or other diseases for which compounds of Formula I are indicated, generally satisfactory results are obtained when the compounds of the present invention are administered at a daily dosage of from about 0.1 milligram to about 100 milligram per kilogram of animal body weight, preferably given as a single daily dose or in divided doses two to six times a day, or in sustained release form. For 25 most large mammals, the total daily dosage is from about 1.0 milligrams to about 1000 milligrams, preferably from about 1 milligrams to about 50 milligrams. In the case of a 70 kg adult human, the total daily dose will generally be from about 7 milligrams to about 350 milligrams. This dosage regimen may be adjusted to provide the optimal therapeutic response.

30 Pharmaceutical Compositions

Another aspect of the present invention provides pharmaceutical compositions which comprise a compound of Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier. The pharmaceutical compositions of the present invention comprise a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug 35 thereof as an active ingredient, as well as a pharmaceutically acceptable carrier and

optionally other therapeutic ingredients. The term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic bases or acids including inorganic bases or acids and organic bases or acids.

The compositions include compositions suitable for oral, rectal, 5 topical, parenteral (including subcutaneous, intramuscular, and intravenous), ocular (ophthalmic), pulmonary (nasal or buccal inhalation), or nasal administration, although the most suitable route in any given case will depend on the nature and 10 severity of the conditions being treated and on the nature of the active ingredient. They may be conveniently presented in unit dosage form and prepared by any of the 10 methods well-known in the art of pharmacy.

In practical use, the compounds of Formula I can be combined as the active ingredient in intimate admixture with a pharmaceutical carrier according to conventional pharmaceutical compounding techniques. The carrier may take a wide variety of forms depending on the form of preparation desired for administration, e.g., 15 oral or parenteral (including intravenous). In preparing the compositions for oral dosage form, any of the usual pharmaceutical media may be employed, such as, for example, water, glycols, oils, alcohols, flavoring agents, preservatives, coloring agents and the like in the case of oral liquid preparations, such as, for example, suspensions, elixirs and solutions; or carriers such as starches, sugars, microcrystalline cellulose, 20 diluents, granulating agents, lubricants, binders, disintegrating agents and the like in the case of oral solid preparations such as, for example, powders, hard and soft capsules and tablets, with the solid oral preparations being preferred over the liquid preparations.

Because of their ease of administration, tablets and capsules represent 25 the most advantageous oral dosage unit form in which case solid pharmaceutical carriers are obviously employed. If desired, tablets may be coated by standard aqueous or nonaqueous techniques. Such compositions and preparations should contain at least 0.1 percent of active compound. The percentage of active compound in these compositions may, of course, be varied and may conveniently be between 30 about 2 percent to about 60 percent of the weight of the unit. The amount of active compound in such therapeutically useful compositions is such that an effective dosage will be obtained. The active compounds can also be administered intranasally as, for example, liquid drops or spray.

The tablets, pills, capsules, and the like may also contain a binder such 35 as gum tragacanth, acacia, corn starch or gelatin; excipients such as dicalcium

phosphate; a disintegrating agent such as corn starch, potato starch, alginic acid; a lubricant such as magnesium stearate; and a sweetening agent such as sucrose, lactose or saccharin. When a dosage unit form is a capsule, it may contain, in addition to materials of the above type, a liquid carrier such as a fatty oil.

5 Various other materials may be present as coatings or to modify the physical form of the dosage unit. For instance, tablets may be coated with shellac, sugar or both. A syrup or elixir may contain, in addition to the active ingredient, sucrose as a sweetening agent, methyl and propylparabens as preservatives, a dye and a flavoring such as cherry or orange flavor.

10 Compounds of formula I may also be administered parenterally. Solutions or suspensions of these active compounds can be prepared in water suitably mixed with a surfactant such as hydroxy-propylcellulose. Dispersions can also be prepared in glycerol, liquid polyethylene glycols and mixtures thereof in oils. Under ordinary conditions of storage and use, these preparations contain a preservative to

15 prevent the growth of microorganisms.

The pharmaceutical forms suitable for injectable use include sterile aqueous solutions or dispersions and sterile powders for the extemporaneous preparation of sterile injectable solutions or dispersions. In all cases, the form must be sterile and must be fluid to the extent that easy syringability exists. It must be 20 stable under the conditions of manufacture and storage and must be preserved against the contaminating action of microorganisms such as bacteria and fungi. The carrier can be a solvent or dispersion medium containing, for example, water, ethanol, polyol (e.g. glycerol, propylene glycol and liquid polyethylene glycol), suitable mixtures thereof, and vegetable oils.

25 Combination Therapy  
Compounds of Formula I may be used in combination with other drugs that may also be useful in the treatment, prevention, suppression or amelioration of the diseases or conditions for which compounds of Formula I are useful. Such other 30 drugs may be administered, by a route and in an amount commonly used therefor, contemporaneously or sequentially with a compound of Formula I. When a compound of Formula I is used contemporaneously with one or more other drugs, a pharmaceutical composition in unit dosage form containing such other drugs and the compound of Formula I is preferred. However, the combination therapy also includes 35 therapies in which the compound of Formula I and one or more other drugs are

administered on different overlapping schedules. It is also contemplated that when used in combination with one or more other active ingredients, the compound of the present invention and the other active ingredients may be used in lower doses than when each is used singly. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention include those that contain one or more other active ingredients, in addition to a compound of Formula I.

Examples of other active ingredients that may be administered in combination with a compound of Formula I, and either administered separately or in the same pharmaceutical composition, include, but are not limited to:

- 10 (a) (i) other PPAR agonists such as the glitazones (e.g. troglitazone, pioglitazone, englitazone, MCC-555, rosiglitazone, and the like), and compounds disclosed in WO97/27857, 97/28115, 97/28137 and 97/27847; (ii) biguanides such as metformin and phenformin; (iii) protein tyrosine phosphatase-1B (PTP-1B) inhibitors, and (iv) dipeptidyl peptidase IV (DP-IV) inhibitors;
- 15 (b) insulin or insulin mimetics;
- (c) sulfonylureas such as tolbutamide and glipizide, or related materials;
- (d)  $\alpha$ -glucosidase inhibitors (such as acarbose);
- (e) cholesterol lowering agents such as (i) HMG-CoA reductase
- 20 inhibitors (lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rivastatin, itavastatin, ZD-4522 and other statins), (ii) sequestrants (cholestyramine, colestipol, and dialkylaminoalkyl derivatives of a cross-linked dextran), (iii) nicotinyl alcohol, nicotinic acid or a salt thereof, (iv) PPAR $\alpha$  agonists such as fenofibric acid derivatives (gemfibrozil, clofibrate, fenofibrate and bezafibrate), (v)
- 25 PPAR $\alpha/\gamma$  dual agonists, such as KRP-297, (vi) inhibitors of cholesterol absorption, such as for example beta-sitosterol, (vii) acyl CoA:cholesterol acyltransferase inhibitors, such as for example avasimibe, and (viii) anti-oxidants, such as probucol;
- (f) PPAR $\delta$  agonists such as those disclosed in WO97/28149;
- (g) antiobesity compounds such as fenfluramine, dexfenfluramine,
- 30 phentiramine, sulbutramine, orlistat, neuropeptide Y5 inhibitors, and  $\beta_3$  adrenergic receptor agonists;
- (h) an ileal bile acid transporter inhibitor; and
- (i) agents intended for use in inflammatory conditions such as aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, azulidine, and cyclo-
- 35 oxygenase 2 selective inhibitors.

The above combinations include combinations of a compound of the present invention not only with one other active compound, but also with two or more other active compounds. Non-limiting examples include combinations of compounds having Formula I with two or more active compounds selected from biguanides, sulfonylureas, HMG-CoA reductase inhibitors, other PPAR agonists, 5 PTP-1B inhibitors, DP-IV inhibitors, and anti-obesity compounds.

BIOLOGICAL ASSAYS

A) PPAR Binding Assays

10 For preparation of recombinant human PPAR $\gamma$ , PPAR $\delta$ , and PPAR $\alpha$ : Human PPAR $\gamma_2$ , human PPAR $\delta$  and human PPAR $\alpha$  were expressed as gsf-fusion proteins in *E. coli*. The full length human cDNA for PPAR $\gamma_2$  was subcloned into the pGEX-2T expression vector (Pharmacia). The full length human cDNAs for PPAR $\delta$  and PPAR $\alpha$  were subcloned into the pGEX-KT expression vector 15 (Pharmacia). *E. coli* containing the respective plasmids were propagated, induced, and harvested by centrifugation. The resuspended pellet was broken in a French press and debris was removed by centrifugation at 12,000 X g. Recombinant human PPAR receptors were purified by affinity chromatography on glutathione sepharose. After application to the column, and one wash, receptor was eluted with glutathione. 20 Glycerol (10%) was added to stabilize the receptor and aliquots were stored at -80°C. For binding to PPAR $\gamma$ , an aliquot of receptor was incubated in TEGM (10 mM Tris, pH 7.2, 1 mM EDTA, 10% glycerol, 7  $\mu$ L/100 mL  $\beta$ -mercaptoethanol, 10 mM Na molybdate, 1 mM dithiothreitol, 5  $\mu$ g/mL aprotinin, 2  $\mu$ g/mL leupeptin, 2  $\mu$ g/mL benzamidine and 0.5 mM PMSF) containing 0.1% non-fat dry milk and 10 nM [ $^3$ H] 25 AD5075, (21 Ci/mmol),  $\pm$  test compound as described in Berger et al (Novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR $\gamma$ ) and PPAR $\delta$  ligands produce distinct biological effects. J. Biol. Chem. (1999), 274: 6718-6725. Assays were incubated for ~16 hr at 4°C in a final volume of 150  $\mu$ L. Unbound ligand was removed by incubation with 100  $\mu$ L dextran/gelatin-coated charcoal, on ice, for ~10 30 min. After centrifugation at 3000 rpm for 10 min at 4°C, 50  $\mu$ L of the supernatant fraction was counted in a Topcount.

For binding to PPAR $\delta$ , an aliquot of receptor was incubated in TEGM (10 mM Tris, pH 7.2, 1 mM EDTA, 10% glycerol, 7  $\mu$ L/100 mL  $\beta$ -mercaptoethanol, 10 mM Na molybdate, 1 mM dithiothreitol, 5  $\mu$ g/mL aprotinin, 2  $\mu$ g/mL leupeptin, 2

$\mu\text{g}/\text{mL}$  benzamide and 0.5 mM PMSF) containing 0.1% non-fat dry milk and 2.5 nM [ $^3\text{H}_2$ ]L-783483, (17 Ci/mmol),  $\pm$  test compound as described in Berger et al (Novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR $\gamma$ ) and PPAR $\delta$  ligands produce distinct biological effects, 1999 J Biol Chem 274: 6718-6725). (L-783483 is 3-chloro-5 4-(3-(7-propyl-3-trifluoromethyl-6-benz-[4,5]-isoxazoloxyl)propylthio)phenylacetic acid, Ex. 20 in WO 97/28137). Assays were incubated for ~16 hr at 4°C in a final volume of 150  $\mu\text{L}$ . Unbound ligand was removed by incubation with 100  $\mu\text{L}$  dextran/gelatin-coated charcoal, on ice, for ~10 min. After centrifugation at 3000 rpm for 10 min at 4°C, 50  $\mu\text{L}$  of the supernatant fraction was counted in a Topcount.

10 For binding to PPAR $\alpha$ , an aliquot of receptor was incubated in TEGM (10 mM Tris, pH 7.2, 1 mM EDTA, 10% glycerol, 7  $\mu\text{L}/100 \text{ mL}$   $\beta$ -mercaptoethanol, 10 mM Na molybdate, 1 mM dithiothreitol, 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  aprotinin, 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  leupeptin, 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  benzamide and 0.5 mM PMSF) containing 0.1% non-fat dry milk and 5.0 nM [ $^3\text{H}_2$ ]L-797773, (34 Ci/mmol),  $\pm$  test compound. (L-797773 is (3-(4-(3-phenyl-7-15 propyl-6-benz-[4,5]-isoxazoloxyl)butyl)oxy)phenylacetic acid, Ex. 62 in WO 97/28137). Assays were incubated for ~16 hr at 4°C in a final volume of 150  $\mu\text{L}$ . Unbound ligand was removed by incubation with 100  $\mu\text{L}$  dextran/gelatin-coated charcoal, on ice, for ~10 min. After centrifugation at 3000 rpm for 10 min at 4°C, 50  $\mu\text{L}$  of the supernatant fraction was counted in a Topcount.

20

#### B) Gal-4 hPPAR Transactivation Assays

The chimeric receptor expression constructs, pcDNA3-hPPAR $\gamma$ /GAL4, pcDNA3-hPPAR $\delta$ /GAL4, pcDNA3-hPPAR $\alpha$ /GAL4 were prepared by inserting the yeast GAL4 transcription factor DBD adjacent to the ligand binding domains (LBDs) 25 of hPPAR $\gamma$ , hPPAR $\delta$ , hPPAR $\alpha$ , respectively. The reporter construct, pUAS(5X)-tk-luc was generated by inserting 5 copies of the GAL4 response element upstream of the herpes virus minimal thymidine kinase promoter and the luciferase reporter gene. pCMV-lacZ contains the galactosidase Z gene under the regulation of the 30 cytomegalovirus promoter. COS-1 cells were seeded at  $12 \times 10^3$  cells/well in 96 well cell culture plates in high glucose Dulbecco's modified Eagle medium (DMEM) containing 10% charcoal stripped fetal calf serum (Gemini Bio-Products, Calabasas, CA), nonessential amino acids, 100 units/ml Penicillin G and 100 mg/ml Streptomycin sulfate at 37 °C in a humidified atmosphere of 10% CO<sub>2</sub>. After 24 h, transfections were performed with Lipofectamine (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD)

according to the instructions of the manufacturer. Briefly, transfection mixes for each well contained 0.48  $\mu$ l of Lipofectamine, 0.00075  $\mu$ g of pcDNA3-PPAR/GAL4 expression vector, 0.045  $\mu$ g of pUAS(5X)-tk-luc reporter vector and 0.0002  $\mu$ g of pCMV-lacZ as an internal control for transactivation efficiency. Cells were incubated 5 in the transfection mixture for 5 h at 37°C in an atmosphere of 10% CO<sub>2</sub>. The cells were then incubated for ~48 h in fresh high glucose DMEM containing 5% charcoal stripped fetal calf serum, nonessential amino acids, 100 units/ml Penicillin G and 100 mg/ml Streptomycin sulfate  $\pm$  increasing concentrations of test compound. Since the compounds were solubilized in DMSO, control cells were incubated with equivalent 10 concentrations of DMSO; final DMSO concentrations were  $\leq$  0.1%, a concentration which was shown not to effect transactivation activity. Cell lysates were produced using Reporter Lysis Buffer (Promega, Madison, WI) according to the manufacturer's instructions. Luciferase activity in cell extracts was determined using Luciferase Assay Buffer (Promega, Madison, WI) in an ML3000 luminometer (Dynatech 15 Laboratories, Chantilly, VA).  $\beta$ -galactosidase activity was determined using  $\beta$ -D-galactopyranoside (Calbiochem, San Diego, CA). Partial agonism was determined by comparison of maximal transactivation activity with standard PPAR agonists such as 20 rosiglitazone and pioglitazone. If the maximal stimulation of transactivation was less than 50% of the effect observed with standard compounds, then the compound was designated as a partial agonist.

C) *In Vivo* Studies

Male db/db mice (10-11 week old C57BL/KFJ, Jackson Labs, Bar Harbor, ME) were housed 5/cage and allowed *ad lib.* access to ground Purina rodent chow and water. The animals, and their food, were weighed every 2 days and were dosed daily by gavage with vehicle (0.5% carboxymethylcellulose)  $\pm$  test compound at the indicated dose. Drug suspensions were prepared daily. Plasma glucose, and triglyceride concentrations were determined from blood obtained by tail bleeds at 3-5 day intervals during the study period. Glucose, and triglyceride, determinations were 25 performed on a Boehringer Mannheim Hitachi 911 automatic analyzer (Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) using heparinized plasma diluted 1:6 (v/v) with normal saline. Lean animals were age-matched heterozygous mice maintained in the same 30 manner.

WO 02/08188

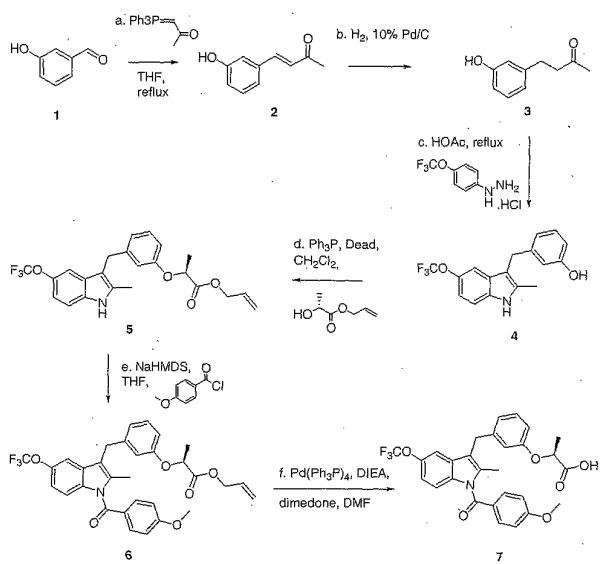
PCT/US01/22979

## EXAMPLES

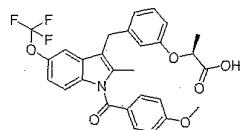
The following Examples are provided to illustrate the invention, including methods of making the compounds of the invention, and are not to be construed as limiting the invention in any manner. The scope of the invention is 5 defined by the appended claims.

10

Scheme1. Synthesis of Example 1



5

Example 1

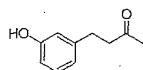
5 (2S)-2-(3-[(1-(4-Methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1H-indol-3-yl)methyl]phenoxy)propanoic acid

## Step 1. (3E)-4-(3-Hydroxyphenyl)-3-buten-2-one (2):



3-Hydroxybenzaldehyde (4.0 g, 32.8 mmole) was dissolved in THF (165 mL) and 1-triphenylphosphoranylidene-2-propanone (20.9 g, 65.6 mmole) was added. The solution was heated to reflux until TLC monitoring determined reaction was 15 complete. Silica gel chromatography with 20% ethyl acetate in hexanes as eluent was used to isolate the title compound in 65% yield.  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.50 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.70 (s, 1H), 2.42 (s, 3H).

## 20 Step 2. 4-(3-Hydroxyphenyl)-2-butanone (3):



Compound 2 from Step 1 (2.0 g, 12.3 mmole) was dissolved in ethyl acetate (120 mL). The reaction vessel was evacuated and charged with nitrogen gas. Then 10% 25 palladium on activated charcoal was added (200 mg). The reaction vessel was then

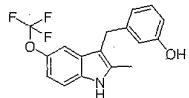
WO 02/08188

PCT/US01/22979

evacuated and charged with hydrogen gas and the reaction monitored by TLC. After 1 hour the reaction was filtered over celite and the filtrate evaporated to give the title compound in nearly quantitative yield.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.17 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.00 (br s, 1H), 2.88 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.18 (s, 3H).

Step 3. 3-{[2-Methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl]methyl}phenol (4):

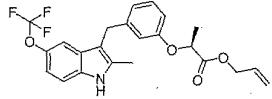


10

p-Trifluoromethoxyphenyl hydrazine hydrochloride (2.58 gr, 11.3 mmole) and Compound 3 (1.86 gr, 11.3 mmole) were stirred in acetic acid at 110°C for 45 minutes, at which time reaction was complete by HPLC. Acetic acid was removed by 15 rotary evaporation and the resulting residue was purified by normal phase chromatography to give an orange oil (2.83 gr, 78%).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.91 (br s, 1H), 7.1–7.25 (m, 3H), 6.99 (m, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.62 (m, 2H), 5.05 (br s, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.38 (s, 3H).

20 Step 4. Allyl (2S)-2-(3-{[2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl]methyl}phenoxy)propanoate (5)



25

WO 02/08188

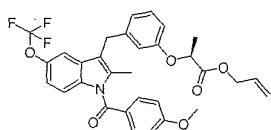
PCT/US01/22979

The phenolic indole (4) (50 mg, 0.16 mmole) was dissolved in dichloromethane (2 mL). To the phenol solution was added (S)-allyl lactate (24 mg, 0.19 mmole), triphenylphosphine (50 mg, 0.19 mmole), and diethylazodicarboxylate (DEAD) (0.030 mL, 0.19 mmole) and the reaction was monitored by TLC. Once complete the reaction was purified by silica gel chromatography to give the title compound (44.1 mg, 64%).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.93 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.17 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.84 (m, 1H), 5.22 (m, 2H), 4.72 (q, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.59 (d, 3H)

10

Step 5. Allyl (2S)-2-(3-{[1-(4-Methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl]methyl}phenoxy)propanoate (6)

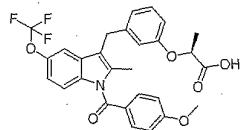


15

Compound 5 (467 mg, 1.1 mmole) was dissolved in tetrahydrofuran (11 mL) and cooled to -78°C. Sodium bis(trimethylsilyl)amide 1.3 mL of a 1.0N solution in THF was added and the reaction mixture was stirred for 10 minutes. p-Anisoyl chloride (221 mg, 1.3 mmole) was then added. The reaction was warmed to 0 °C then quenched with saturated ammonium chloride and diluted with ether (100 ml). The ether layer was washed with water (2X), brine (1X) and dried over sodium sulfate followed by filtration and evaporation of the filtrate giving the title compound after silica gel chromatography (490 mg, 79%).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.77 (d, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.84 (m, 1H), 5.22 (m, 2H), 4.72 (q, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.61 (d, 3H).

Step 6. (2S)-2-(3-{[1-(4-Methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl]methyl}phenoxy)propanoic acid (7)

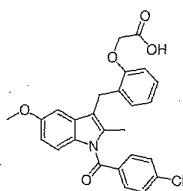


5 Compound 6 (490 mg, 0.86 mmole) was dissolved in DMF (9 mL). 5,5-Dimethyl-1,3-cyclohexanone (181 mg, 1.29 mmole), N,N-diisopropylethylamine (0.225 mL, 1.29 mmole) and (tetrakis(triphenylphosphine)palladium (50 mg, 0.043 mmole) were then added and the solution stirred for 2 hours. Then aqueous ammonium chloride was added and the solution was extracted repeatedly with dichloromethane. The  
10 combined organics were dried over sodium sulfate, filtered and the filtrate was evaporated. The crude isolate was then purified by silica gel chromatography to give the title compound (395 mg, 87%).  
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.76 (d, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.02 (d, 1H),  
7.01 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.76 (q, 1H), 4.05  
15 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.63 (d, 3H).

Examples 2-31

The following compounds were prepared in a similar fashion to that shown in the above scheme and in Example 1 from commercially available starting materials.

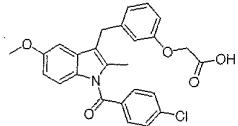
20 Example 2



WO 02/08188

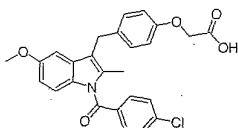
PCT/US01/22979

2-(2-{{[1-(4-Chlorobenzoyl)-2-methyl-5-(methoxy)-1*H*-indol-3-yl]methyl}phenoxy)acetic acid  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.69 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.21 (dt, 1H), 7.05 (dd, 1H),  
6.93 (m, 2H), 6.83 (m, 2H), 6.66 (dd, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.38  
(s, 3H).

5 Example 3

10 2-(3-{{[1-(4-Chlorobenzoyl)-2-Methyl-5-(methoxy)-1*H*-indol-3-yl]methyl}phenoxy)acetic acid  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.69 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.24 (t, 1H), 6.94 (d, 1H),  
6.88 (d, 1H), 6.80 (d, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.66 (dd, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.03 (s, 2H),  
3.77 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

15

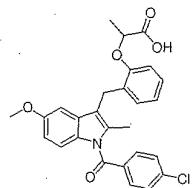
Example 4

20 2-(4-{{[1-(4-Chlorobenzoyl)-2-methyl-5-(methoxy)-1*H*-indol-3-yl]methyl}phenoxy)acetic acid  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.68 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.85 (m, 3H),  
6.79 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

25 Example 5

WO 02/08188

PCT/US01/22979



5

2-(2-[(1-(4-Chlorobenzoyl)-2-methyl-5-(methoxy)-1*H*-indol-3-yl)methyl]phenoxy)propanoic acid

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.69 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.82 (m, 2H), 6.65 (dd, 1H), 4.92 (q, 1H), 4.09 (q, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.37 (s, 3H) 1.71 (d, 3H).

10

2-(3-[(1-(4-Chlorobenzoyl)-2-methyl-5-(methoxy)-1*H*-indol-3-yl)methyl]phenoxy)propanoic acid

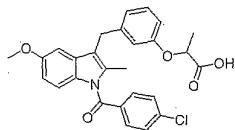
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.69 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.21 (t, 1H), 6.90 (d, 1H),

6.88 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.78 (br t, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 4.75 (q, 1H),

15

4.01 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.38 (s, 3H) 1.64 (d, 3H).

Example 6



15

2-(3-[(1-(4-Chlorobenzoyl)-2-methyl-5-(methoxy)-1*H*-indol-3-yl)methyl]phenoxy)propanoic acid

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.69 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.21 (t, 1H), 6.90 (d, 1H),

6.88 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.78 (br t, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 4.75 (q, 1H),

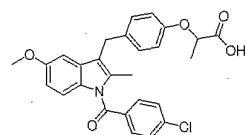
20

4.01 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.38 (s, 3H) 1.64 (d, 3H).

Example 7

WO 02/08188

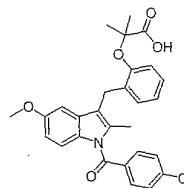
PCT/US01/22979



2-(4-((1-(4-Chlorobenzoyl)-2-methyl-5-(methoxy)-1*H*-indol-3-yl)methyl)phenoxy)propanoic acid

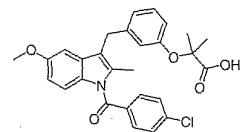
5 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.66 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.17 (m, 2H), 6.80 (m, 4H), 6.62 (d, 1H), 4.74 (q, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.61 (d, 3H);  
ES-MS (M+1) 478, 480.

Example 8



10 2-(2-((1-(4-Chlorobenzoyl)-2-methyl-5-(methoxy)-1*H*-indol-3-yl)methyl)phenoxy)-2-methylpropanoic acid  
15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.69 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.89 (m, 3H), 6.77 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.69 (s, 6H).

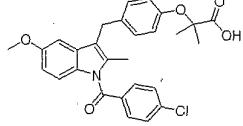
Example 9



2-(3-{{[1-(4-Chlorobenzoyl)-2-methyl-5-(methoxy)-1*H*-indol-3-yl]methyl}phenoxy}-2-methylpropanoic acid

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.69 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.19 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.79 (m, 2H), 6.66 (dd, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.38 (s, 3H) 1.55 (s, 6H).

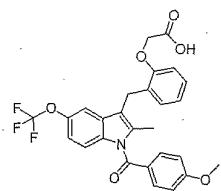
5

Example 10

10 2-(4-((1-(4-Chlorobenzoyl)-2-methyl-5-(methoxy)-1*H*-indol-3-yl)methyl)phenoxy)-

2-methylpropanoic acid

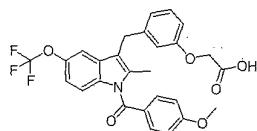
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.69 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 6.88 (m, 3H), 6.79 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.39 (s, 3H) 1.57 (s, 6H).

15 Example 11

2-(2-((1-(4-Methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl)methyl)phenoxy)acetic acid

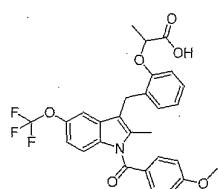
20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.74 (d, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (dt, 1H), 7.05 (m, 2H),

7.01 (d, 2H), 6.92 (t, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

Example 12

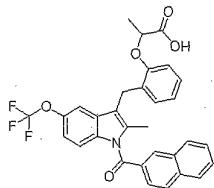
- 5 2-(3-((1-(4-Methoxybenzoyl)-2-Methyl-5-(trifluoromethoxy)-1H-indol-3-yl)methyl)phenoxy)acetic acid  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.78 (d, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.01 (m, 3H),  
6.92 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.41  
(s, 3H).

10

Example 13

15

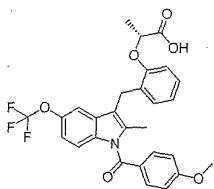
- 2-(2-((1-(4-methoxybenzoyl)-2-Methyl-5-(trifluoromethoxy)-1H-indol-3-yl)methyl)phenoxy)propanoic acid  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.74 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (dt, 1H), 7.05 (d, 1H),  
7.03 (d, 1H), 7.00 (d, 2H), 6.90 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 4.93 (q, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.93  
(s, 3H), 2.41(s, 3H), 1.72 (d, 3H).

Example 14

2-(2-((1-(2-naphthoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1H-indol-3-yl)methyl)phenoxy)propanoic acid

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.96 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.07 (m, 3H), 7.76 (dd, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.85 (t, 2H), 4.91 (q, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.51 (d, 3H).

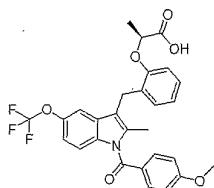
10 Example 15



(2R)-2-(2-((1-(4-methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1H-indol-3-yl)methyl)phenoxy)propanoic acid

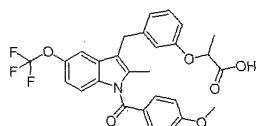
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.74 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (dt, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.00 (d, 2H), 6.90 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 4.93 (q, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.72 (d, 3H).

20

Example 16

- 5 (2S)-2-(2-((1-(4-Methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1H-indol-3-yl)methyl)phenoxy)propanoic acid  
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.74 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (dt, 1H), 7.05 (d, 1H),  
7.03 (d, 1H), 7.00 (d, 2H), 6.90 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 4.93 (q, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.93  
(s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.72 (d, 3H).

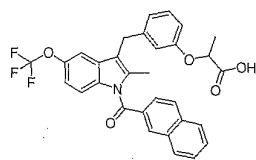
10

Example 17

15

- 2-(3-((1-(4-Methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1H-indol-3-yl)methyl)phenoxy)propanoic acid  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.76 (d, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.01  
(d, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.76 (q, 1H), 4.05 (s,  
2H), 3.94 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.63 (d, 3H).

Example 18

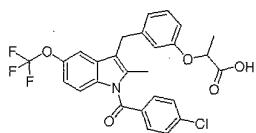


2-(3-((1-(2-Naphthoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl)methyl)phenoxy)propanoic acid

5  $^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.30 (s, 1H), 7.97 (m, 3H), 7.80 (d, 1H), 7.68 (t, 1H),  
7.61 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.80  
(s, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.78 (q, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.65 (d, 3H).

Example 19

10



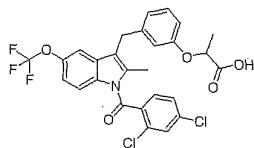
2-(3-((1-(4-Chlorobenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl)methyl)phenoxy)propanoic acid

15  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.69 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.15 (t, 1H),  
7.03 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 4.91 (q, 1H), 4.07 (dd, 2H), 2.38 (s, 3H),  
1.72 (d, 3H); ES-MS (M+1) 532, 534.

20 Example 20

WO 02/08188

PCT/US01/22979

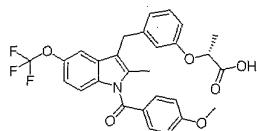


2-(3-((1-(2,4-Dichlorobenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl)methoxy)phenoxy)propanoic acid

5 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.49 (m, 4H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.99 (m, 2H),  
6.87 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.93 (q, 1H), 4.08 (dd, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.71 (d, 3H); ES-  
MS (M+1) 566, 568, 570.

Example 21

10



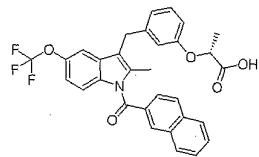
15 (2R)-2-(3-((1-(4-Methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl)methoxy)phenoxy)propanoic acid

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.76 (d, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.02 (d, 1H),  
7.01 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.76 (q, 1H), 4.05  
(s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.63 (d, 3H).

20 Example 22

WO 02/08188

PCT/US01/22979

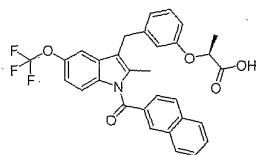


(2R)-2-(3-((1-(2-Naphthoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1H-indol-3-yl)methyl)phenoxy)propanoic acid

5  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 8.30 (s, 1H), 7.97 (m, 3H), 7.80 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.78 (q, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.65 (d, 3H).

Example 23

10

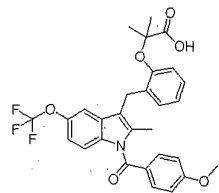


(2S)-2-(3-((1-(2-Naphthoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1H-indol-3-yl)methyl)phenoxy)propanoic acid

15  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 8.30 (s, 1H), 7.97 (m, 3H), 7.80 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.78 (q, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.65 (d, 3H).

Example 24

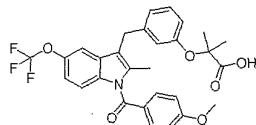
20



2-(2-((1-(4-Methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl)methoxy)-2-methylpropanoic acid

5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.74 (d, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.01 (m, 4H), 6.85 (m, 3H), 4.08 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.68 (s, 6H); ES-MS (M+1) 542.

Example 25



10

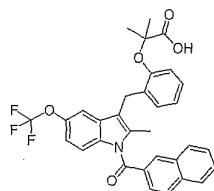
2-(3-((1-(4-Methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl)methoxy)-2-methylpropanoic acid

15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.76 (d, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.00 (m, 4H), 6.82 (d, 2H), 6.78 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.57 (s, 6H); ES-MS (M+1) 542.

Example 26

WO 02/08188

PCT/US01/22979

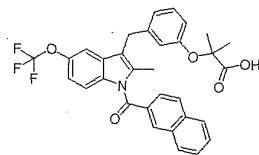


2-(2-((1-(2-Naphthoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl)methyl)phenoxy)-2-methylpropanoic acid

5 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.29 (s, 1H), 9.98 (m, 3H), 7.79 (d, 1H), 6.15 (m, 2H),  
7.20 (s, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.91 (t, 1H), 6.84 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 2.39  
(s, 3H), 1.70 (s, 6H); ES-MS (M+1) 562.

Example 27

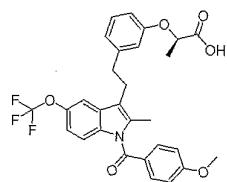
10



2-(3-((1-(2-Naphthoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl)methyl)phenoxy)-2-methylpropanoic acid

15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.31 (s, 1H), 7.95 (m, 3H), 7.80 (d, 1H), 7.65 (m, 2H),  
7.20 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.79 (M, 2H), 4.07 (s, 2H),  
2.21 (s, 3H), 1.58 (s, 6H); ES-MS (M+1) 363.

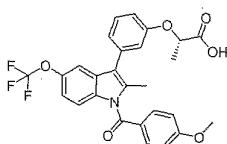
Example 28



(2R)-2-(3-{2-[1-(4-Methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1H-indol-3-yl]ethyl}phenoxy)propionic acid

5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.75-7.60 (br m, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.97-6.95 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.51 (br m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.11-3.02 (m, 2H), 2.81-2.75 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.56 (d, 3H); ES-MS ( $M+1$ ) 542.

10 Example 29



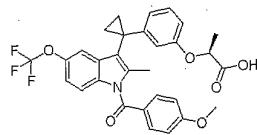
(2S)-2-(3-{2-[1-(4-methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1H-indol-3-yl]phenoxy}propionic acid

15  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.81 (d, 2H), 7.46 (t, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.97 (m, 2H), 4.91 (q, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.74 (d, 3H).

Example 30

WO 02/08188

PCT/US01/22979

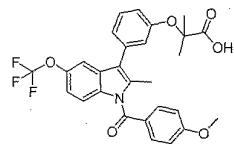


(2S)-2-(3-{1-(4-Methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1H-indol-3-yl}cyclopropyl)phenoxypropanoic acid

5  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.77 (d, 2H), 7.46, (s, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.02 (m, 3H), 6.92 (d, 1H), 6.75 (d, 2H), 6.69-6.66 (m, 2H), 4.70 (q, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.63 (d, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.33 (m, 2H); ES-MS (M+1) 554.

Example 31

10

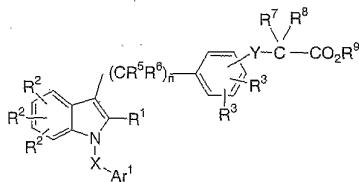


2-{3-[1-(4-Methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1H-indol-3-yl]phenoxy}-2-methylpropanoic acid

15  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.80 (d, 2H), 7.43 (t, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.02 (m, 5H), 3.94 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.69 (s, 6H).

## WHAT IS CLAIMED IS:

## 1. A compound of formula I:



5

I

wherein:

R1 is methyl, optionally substituted with 1-3 F;

- R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are each independently selected from the group consisting of H, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, aryl, OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, OC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, OC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, O-aryl, OH, SC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, SC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, SC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, SO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, SO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, OCON(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl) and CN, wherein all instances of alkyl, alkenyl and alkynyl are optionally linear or branched and all instances of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl and aryl are optionally substituted with 1-5 substituents independently selected from the group consisting of halogen, aryl, O-aryl and OMe;

10 R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are, at each occurrence, independently selected from the group consisting of H, F, OH and C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> alkyl, and R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> groups that are on the same carbon atom optionally may be joined to form a C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl group;

15 R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are each independently selected from the group consisting of H, F, and C<sub>1</sub>-5 alkyl, or R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> optionally may be joined to form a C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl group;

20 R<sup>9</sup> is selected from the group consisting of H and C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> alkyl, said alkyl being optionally linear or branched;

25

Ar<sup>1</sup> is phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, pyridyl or quinolyl wherein Ar<sup>1</sup> is substituted with 1-3 groups independently selected from R<sup>4</sup>;

5 X is selected from the group consisting of C=O, S(O)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>), C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>, and cyclopropylidene;

Y is O or S; and

10 n is 0-5;

and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof.

2. The compound of Claim 1 wherein:

15 R<sup>1</sup> is CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are each independently selected from the group consisting of H, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, aryl, OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, OC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, OC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, O-aryl, OH, SC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, SC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, SC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, OCON(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl) and

20 CN, wherein all instances of alkyl, alkenyl and alkynyl are optionally linear or branched and all instances of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl and aryl are optionally substituted with 1-5 substituents independently selected from the group consisting of halogen, aryl, O-aryl and OMe; and

X is selected from the group consisting of C=O, CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>),

25 C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>, and cyclopropylidene.

3. The compound of Claim 1 wherein R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, and R<sup>4</sup> are each independently selected from the group consisting of H, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, F, Cl and CH<sub>3</sub>, wherein CH<sub>3</sub> is optionally substituted with 1-3 groups independently selected from F, 30 Cl, and OCH<sub>3</sub>.

4. The compound of Claim 1 wherein R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, and R<sup>4</sup> are each independently selected from the group consisting of H, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, and Cl.

35 5. The compound of Claim 1 wherein R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are H.

6. The compound of Claim 1 wherein R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are each independently CH<sub>3</sub> or H.

5 7. The compound of Claim 1 wherein R<sup>9</sup> is H.

8. The compound of Claim 1 wherein X is C=O.

9. The compound of Claim 1 wherein Y is O.

10 10. The compound of Claim 1 wherein n is 0, 1 or 2.

11. The compound of Claim 1 wherein n is 1.

15 12. The compound of Claim 1 wherein Ar<sup>1</sup> is phenyl, 1-naphthyl or 2-naphthyl.

13. The compound of Claim 1 wherein Ar<sup>1</sup> is phenyl or 2-naphthyl, Ar<sup>1</sup> being substituted with 1-3 groups independently selected from R<sup>4</sup>.

20 14. The compound of Claim 1 wherein aryl is phenyl.

15. The compound of Claim 1 wherein:

25 R<sup>1</sup> is CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> is selected from the group consisting of H, OCH<sub>3</sub>, and OCF<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, and R<sup>9</sup> are H;

30 R<sup>4</sup> is selected from the group consisting of H, Cl, and OCH<sub>3</sub>;

R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are each independently selected from the group consisting of H and CH<sub>3</sub>;

35

X is C=O;

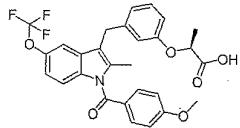
Y is O;

5 and n is 1.

16. The compound of Claim 1 wherein R<sup>9</sup> is defined as a group that is easily removed under physiological conditions during or after administration to a mammalian patient to yield a carboxylic acid in which R<sup>9</sup> is H, or the carboxylate anion thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, Ar<sup>1</sup>, X, Y, and n are as defined in Claim 1.

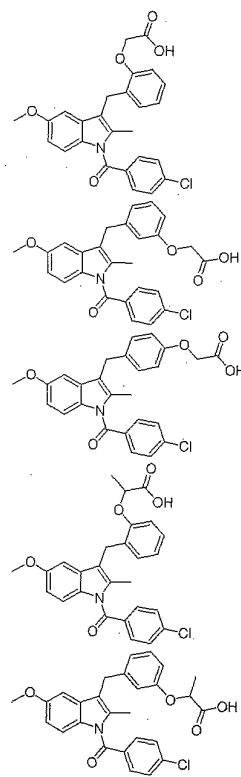
17. The compound of Claim 16, wherein OR<sup>9</sup> of the group -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> is selected from the group consisting of -OR<sup>10</sup>, -OCH<sub>2</sub>OR<sup>10</sup>, -OCH(CH<sub>3</sub>)OR<sup>10</sup>, -OCH<sub>2</sub>OC(O)R<sup>10</sup>, -OCH(CH<sub>3</sub>)OC(O)R<sup>10</sup>, -OCH<sub>2</sub>OC(O)OR<sup>10</sup>, -OCH(CH<sub>3</sub>)OCC(O)OR<sup>10</sup>, -NR<sup>11</sup>IR<sup>11</sup>, and -ONR<sup>11</sup>IR<sup>11</sup>,  
wherein each R<sup>10</sup> is independently selected from C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optionally substituted with one or two groups selected from -CO<sub>2</sub>H, -CONH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, -OH, -OAc, NHAc and phenyl; and  
20 wherein each R<sup>11</sup> is independently selected from H and R<sup>10</sup>.

18. A compound which is selected from the group consisting of:



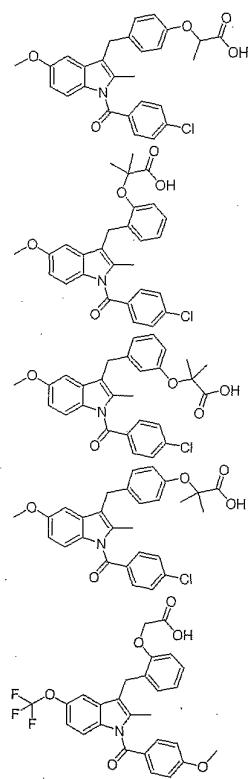
WO 02/08188

PCT/US01/22979



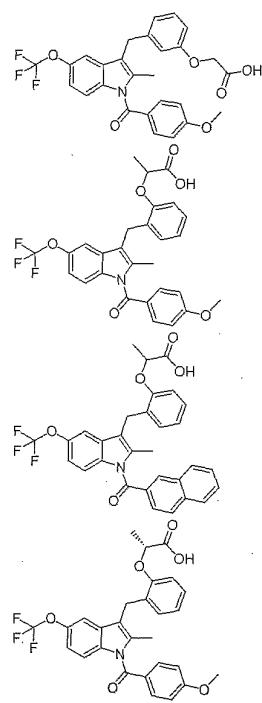
WO 02/08188

PCT/US01/22979



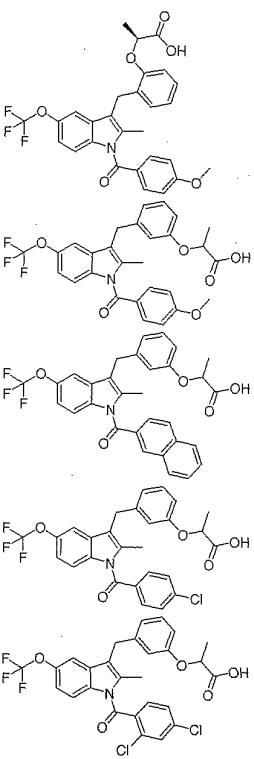
WO 02/08188

PCT/US01/22979



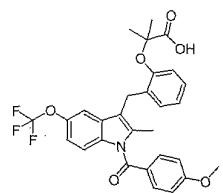
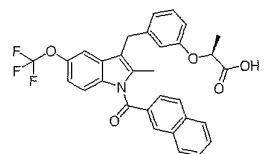
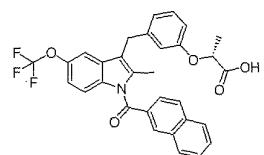
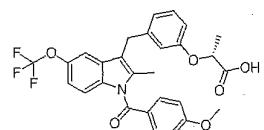
WO 02/08188

PCT/US01/22979



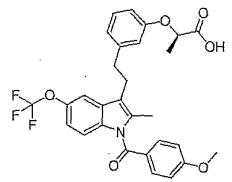
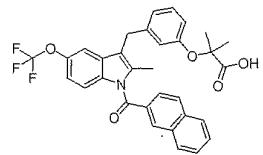
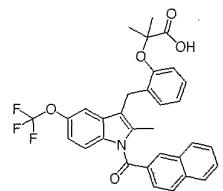
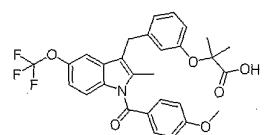
WO 02/08188

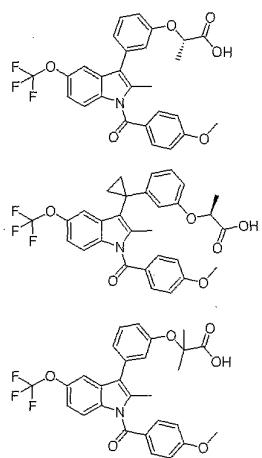
PCT/US01/22979



WO 02/08188

PCT/US01/22979





19. A compound which is selected from the group consisting of:

- 5 (2S)-2-(3-((1-(4-Methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1H-indol-3-yl)methyl)phenoxy)propanoic acid;
- 10 2-(2-((1-(4-Chlorobenzoyl)-2-methyl-5-(methoxy)-1H-indol-3-yl)methyl)phenoxy)acetic acid;
- 15 2-(3-((1-(4-Chlorobenzoyl)-2-Methyl-5-(methoxy)-1H-indol-3-yl)methyl)phenoxy)acetic acid;
- 2-(4-((1-(4-Chlorobenzoyl)-2-methyl-5-(methoxy)-1H-indol-3-yl)methyl)phenoxy)acetic acid;

WO 02/08188

PCT/US01/22979

2-(2-{{[1-(4-Chlorobenzoyl)-2-methyl-5-(methoxy)-1*H*-indol-3-yl]methyl}phenoxy)propanoic acid;

5 2-(3-{{[1-(4-Chlorobenzoyl)-2-methyl-5-(methoxy)-1*H*-indol-3-yl]methyl}phenoxy)propanoic acid;

10 2-(4-{{[1-(4-Chlorobenzoyl)-2-methyl-5-(methoxy)-1*H*-indol-3-yl]methyl}phenoxy)-2-methylpropanoic acid;

15 2-(3-{{[1-(4-Chlorobenzoyl)-2-methyl-5-(methoxy)-1*H*-indol-3-yl]methyl}phenoxy)-2-methylpropanoic acid;

20 2-(4-{{[1-(4-Chlorobenzoyl)-2-methyl-5-(methoxy)-1*H*-indol-3-yl]methyl}phenoxy)-2-methylpropanoic acid;

25 2-(2-{{[1-(4-Methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl]methyl}phenoxy)acetic acid;

30 2-(3-{{[1-(4-Methoxybenzoyl)-2-Methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl]methyl}phenoxy)acetic acid;

35 2-(2-{{[1-(4-methoxybenzoyl)-2-Methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl]methyl}phenoxy)propanoic acid;

40 2-(2-{{[1-(2-naphthoyl)-2-Methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl]methyl}phenoxy)propanoic acid;

45 (2*R*)-2-(2-{{[1-(4-methoxybenzoyl)-2-Methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl]methyl}phenoxy)propanoic acid;

50 (2*S*)-2-(2-{{[1-(4-Methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl]methyl}phenoxy)propanoic acid;

- 2-(3-{[1-(4-Methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl]methyl}phenoxy)propanoic acid;
- 5 2-(3-{[1-(2-Naphthoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl]methyl}phenoxy)propanoic acid;
- 10 2-(3-{[1-(4-Chlorobenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl]methyl}phenoxy)propanoic acid;
- 15 2-(3-{[1-(2,4-Dichlorobenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl]methyl}phenoxy)propanoic acid;
- (2R)-2-(3-{[1-(4-Methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl]methyl}phenoxy)propanoic acid;
- 20 (2R)-2-(3-{[1-(2-Naphthoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl]methyl}phenoxy)propanoic acid;
- 25 2-(2-{[1-(4-Methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl]methyl}phenoxy)-2-methylpropanoic acid;
- 30 2-(2-{[1-(2-Naphthoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl]methyl}phenoxy)-2-methylpropanoic acid;
- 2-(3-{[1-(2-Naphthoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl]methyl}phenoxy)-2-methylpropanoic acid;

(2R)-2-(3-(2-[1-(4-Methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl]ethyl)phenoxy)propionic acid;

5 (2S)-2-(3-[1-(4-methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl]phenoxy)propionic acid;

(2S)-2-(3-[1-(4-Methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl]cyclopropyl)phenoxy)propanoic acid; and

10 2-(3-[1-(4-Methoxybenzoyl)-2-methyl-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indol-3-yl]phenoxy)-2-methylpropanoic acid.

20. A pharmaceutical composition comprising a compound of  
Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

15 21. A method for treating, controlling, or preventing non-insulin dependent (Type 2) diabetes mellitus in a mammalian patient in need of such treatment which comprises administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

20 22. A method for treating, controlling or preventing hyperglycemia in a mammalian patient in need of such treatment which comprises administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

25 23. A method for treating, controlling or preventing lipid disorders, hyperlipidemia, and low HDL in a mammalian patient in need of such treatment which comprises administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

30 24. A method for treating, controlling or preventing obesity in a mammalian patient in need of such treatment which comprises administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

35 25. A method for treating, controlling or preventing hypercholesterolemia in a mammalian patient in need of such treatment which

comprises administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

26. A method for treating, controlling or preventing hypertriglyceridemia in a mammalian patient in need of such treatment which comprises administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

27. A method for treating, controlling or preventing dyslipidemia and/or low HDL cholesterol in a mammalian patient in need of such treatment which comprises administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

28. A method for treating, controlling or preventing atherosclerosis in a mammalian patient in need of such treatment which comprises administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

29. A method of treating, controlling or preventing one or more diseases, disorders, or conditions selected from the group consisting of (1) non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), (2) hyperglycemia, (3) low glucose tolerance, (4) insulin resistance, (5) obesity, (6) lipid disorders, (7) dyslipidemia, (8) hyperlipidemia, (9) hypertriglyceridemia, (10) hypercholesterolemia, (11) low HDL levels, (12) high LDL levels, (13) atherosclerosis and its sequelae, (14) vascular restenosis, (15) irritable bowel syndrome, (16) inflammatory bowel disease, (17) including Crohn's disease and ulcerative colitis, (18) other inflammatory conditions, (19) abdominal obesity, (20) neurodegenerative disease, (21) retinopathy, (22) neoplastic conditions, (23) adipose cell tumors, (24) adipose cell carcinomas, such as liposarcoma, (25) prostate cancer and other cancers, including gastric, breast, bladder and colon cancers, (26) angiogenesis, (27) Alzheimer's disease, (28) psoriasis, (29) high blood pressure, (30) Syndrome X, (31) ovarian hyperandrogenism (polycystic ovarian syndrome), and other disorders where insulin resistance is a component, said method comprising the administration of an effective amount of a compound of Claim 1.

30. A method of treating, controlling or preventing one or more diseases, disorders, or conditions selected from the group consisting of (1) diabetes mellitus, and especially non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), (2) hyperglycemia, (3) low glucose tolerance, (4) insulin resistance, (5) obesity, (6) lipid disorders, (7) dyslipidemia, (8) hyperlipidemia, (9) hypertriglyceridemia, (10) hypercholesterolemia, (11) low HDL levels, (12) high LDL levels, (13) atherosclerosis and its sequelae, (14) vascular restenosis, (15) irritable bowel syndrome, (16) inflammatory bowel disease, including Crohn's disease and ulcerative colitis, (17) other inflammatory conditions, (18) pancreatitis, (19) abdominal obesity, (20) neurodegenerative disease, (21) retinopathy, (22) neoplastic conditions, (23) adipose cell tumors, (24) adipose cell carcinomas, such as liposarcoma, (25) prostate cancer and other cancers, including gastric, breast, bladder and colon cancers, (26) angiogenesis, (27) Alzheimer's disease, (28) psoriasis, (29) high blood pressure, (30) Syndrome X, (31) ovarian hyperandrogenism (polycystic ovarian syndrome), and other disorders where insulin resistance is a component, said method comprising the administration of an effective amount of a compound of Claim 1, and an effective amount of one or more other compounds selected from the group consisting of:
- (a) other compounds that are used in the treatment of type 2 diabetes, including (i) PPAR agonists, such as the glitazones (e.g. troglitazone, pioglitazone, englitazone, MCC-555, rosiglitazone, and the like), and compounds disclosed in WO97/27857, 97/28115, 97/28137 and 97/27847; (ii) biguanides such as metformin and phenformin; (iii) protein tyrosine phosphatase-1B (PTP-1B) inhibitors; and (iv) dipeptidyl peptidase IV (DP-IV) inhibitors;
- (b) insulin or insulin mimetics;
- (c) sulfonylureas such as tolbutamide and glipizide, or related materials;
- (d)  $\alpha$ -glucosidase inhibitors (such as acarbose);
- (e) cholesterol lowering agents such as (i) HMG-CoA reductase inhibitors (lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rivastatin, itavastatin, ZD-4522 and other statins), (ii) sequestrants (cholestyramine, colestipol, and dialkylaminoalkyl derivatives of a cross-linked dextran), (iii) nicotinyl alcohol, nicotinic acid or a salt thereof, (iv) PPAR $\alpha$  agonists such as fenofibric acid derivatives (gemfibrozil, clofibrate, fenofibrate and bezafibrate), (v)
- PPAR $\alpha/\gamma$  dual agonists, such as KRP-297, (vi) inhibitors of cholesterol absorption,

such as for example beta-sitosterol, (vii) acyl CoA:cholesterol acyltransferase inhibitors, such as for example avasimibe, and (viii) anti-oxidants, such as probucol;  
(f) PPAR $\delta$  agonists such as those disclosed in WO97/28149;  
(g) antiobesity compounds such as fenfluramine, dexfenfluramine,  
5 phentiramine, sulbitramine, orlistat, neuropeptide Y5 inhibitors, and  $\beta_3$  adrenergic receptor agonists;  
(h) an ileal bile acid transporter inhibitor; and  
(i) agents intended for use in inflammatory conditions such as aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, azulfidine, and cyclo-  
10 oxygenase 2 selective inhibitors.

31. A method for the treatment, control, or prevention of one or more conditions selected from hypercholesterolemia, atherosclerosis, low HDL levels, high LDL levels, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, and dyslipidemia, which  
15 method comprises administering to a mammalian patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

32. A method for the treatment, control, or prevention of one or more conditions selected from hypercholesterolemia, atherosclerosis, low HDL levels, high LDL levels, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, and dyslipidemia, which  
20 method comprises administering to a mammalian patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a combination of a compound of Claim 1 and an HMG-CoA reductase inhibitor.

25 33. The method as recited in Claim 32, wherein the HMG-CoA reductase inhibitor is a statin.

34. The method as recited in Claim 33, wherein the statin is selected from the group consisting of lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin,  
30 atorvastatin, itavastatin, ZD-4522 and rivastatin.

35. A method for the treatment, control, or prevention of one or more conditions selected from inflammatory conditions, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, and ulcerative colitis, which method comprises administering to a

mammalian patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

36. A method for treating, preventing or controlling atherosclerosis in a mammalian patient in need of such treatment comprising the administration to said patient of an effective amount of a combination of a compound of Claim 1 and an HMG-CoA reductase inhibitor.

37. A pharmaceutical composition for the treatment, prevention or control of atherosclerosis, comprising: (1) a compound of Claim 1, (2) an HMG-CoA reductase inhibitor, and (3) a pharmaceutically acceptable carrier.

38. A pharmaceutical composition comprising (1) a compound of Claim 1, (2) one or more compounds selected from the group consisting of :  
15 (a) insulin sensitizers including (i) PPAR $\gamma$  agonists such as the glitazones (e.g. troglitazone, pioglitazone, englitazone, MCC-555, rosiglitazone, and the like), and compounds disclosed in WO97/27857, 97/28115, 97/28137 and 97/27847; (ii) biguanides such as metformin and phenformin; (iii) protein tyrosine phosphatase-1B (PTP-1B) inhibitors, and (iv) dipeptidyl peptidase IV (DP-IV) 20 inhibitors;  
(b) insulin or insulin mimetics;  
(c) sulfonylureas such as tolbutamide and glipizide, or related materials;  
(d)  $\alpha$ -glucosidase inhibitors (such as acarbose);  
25 (e) cholesterol lowering agents such as (i) HMG-CoA reductase inhibitors (lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rivastatin, itavastatin, ZD-4522 and other statins), (ii) sequestrants (cholestyramine, colestipol, and dialkylaminoalkyl derivatives of a cross-linked dextran), (iii) nicotinyl alcohol, nicotinic acid or a salt thereof, (iv) PPAR $\alpha$  agonists such as fenofibric acid, 30 derivatives (gemfibrozil, clofibrate, fenofibrate and benzafibrate), (v) PPAR $\alpha/\gamma$  dual agonists, such as KRP-297, (vi) inhibitors of cholesterol absorption, such as for example beta-sitosterol, (vii) acyl CoA:cholesterol acyltransferase inhibitors, such as for example avasimibe, and (viii) anti-oxidants, such as probucol;  
(f) PPAR $\delta$  agonists such as those disclosed in WO97/28149;

- (g) antidiobesity compounds such as fenfluramine, dexfenfluramine, phenteramine, sibutramine, orlistat, neuropeptide Y5 inhibitors, and  $\beta_3$  adrenergic receptor agonists;
- (h) an ileal bile acid transporter inhibitor; and
- 5 (i) agents intended for use in inflammatory conditions such as aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, azulfidine, and cyclooxygenase 2 selective inhibitors; and
- (3) a pharmaceutically acceptable carrier.

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US01/22979
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
IPC(7) : C07D 209/08; A61K 31/404, 31/405 US CL : 548/465, 490; 514/414, 415 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 548/465, 490; 514/414, 415		
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) CAS/STN ONLINE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/35886 A1 (AXYS PHARMACEUTICALS, INC.) 22 June 2000 (22.06.2000), entire document.	1-38
A	US 5,728,709 A (KUINA et al) 17 March 1997 (17.03.1998), see column 4, compound B.	1-38
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"B" earlier application or patent published on or after the international filing date</p> <p>"C" 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)</p> <p>"D" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"E" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>		
Date of the actual completion of the international search 05 September 2001 (05.09.2001)	Date of mailing of the international search report 19 NOV 2001	
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230	<p>Authorized officer <i> Gayle Budgers for</i> Andrea M. D'Souza Telephone No. (703) 308-1234</p>	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 3/06	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	

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

(74)代理人 100114188

弁理士 小野 誠

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(72)発明者 アクトン, ジヨン・ジエイ, ザ・サード

アメリカ合衆国、ニュージャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・126

(72)発明者 ブラツク, レジーナ・マリー

アメリカ合衆国、ニュージャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・126

(72)発明者 ジヨーンズ, アンソニー・ブライアン

アメリカ合衆国、ニュージャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・126

(72)発明者 ウッド, ハロルド・ブレア

アメリカ合衆国、ニュージャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・126

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC13 MA13 MA17 MA22 MA23 MA28 MA31 MA35

MA37 MA41 MA43 MA52 MA56 MA58 MA59 MA60 MA63 MA66

NA14 ZA15 ZA36 ZA40 ZA42 ZA45 ZA66 ZA70 ZA89 ZB11

ZB26 ZC33 ZC35

4C204 BB01 BB09 CB02 DB18 EB02 FB21 GB25