(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第5042855号
(P5042855)
(45)発行日　平成24年10月3日(2012.10.3)　(24)登録日　平成24年7月20日(2012.7.20)

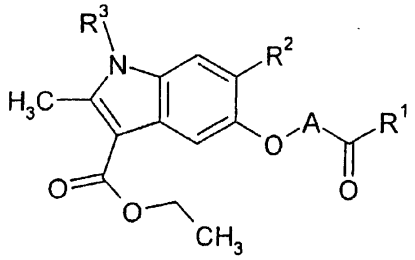
(51)Int.Cl.　F I
C07D 209/42 (2006.01)　C07D 209/42　CSP
C07D 401/04 (2006.01)　C07D 401/04
C07D 405/04 (2006.01)　C07D 405/04
A61K 31/404 (2006.01)　A61K 31/404
A61K 31/4439 (2006.01)　A61K 31/4439
請求項の数 13　(全 36 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2007-550701 (P2007-550701)
(86)(22)出願日　平成17年12月17日(2005.12.17)
(65)公表番号　特表2008-526902 (P2008-526902A)
(43)公表日　平成20年7月24日(2008.7.24)
(86)国際出願番号　PCT/EP2005/013634
(87)国際公開番号　WO2006/074789
(87)国際公開日　平成18年7月20日(2006.7.20)
審査請求日　平成20年12月15日(2008.12.15)
(31)優先権主張番号　0500422
(32)優先日　平成17年1月14日(2005.1.14)
(33)優先権主張国　フランス(FR)

(73)特許権者　591032596
メルク　パテント　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
Ｍｅｒｃｋ　Ｐａｔｅｎｔ　Ｇｅｓｅｌｌｓｃｈａｆｔ　ｍｉｔ　ｂｅｓｃｈｒａｅｎｋｔｅｒ　Ｈａｆｔｕｎｇ
ドイツ連邦共和国　デー－６４２９３　ダルムシュタット　フランクフルター　シュトラーセ　２５０
Ｆｒａｎｋｆｕｒｔｅｒ　Ｓｔｒ．　２５０，Ｄ－６４２９３　Ｄａｒｍｓｔａｄｔ，Ｆｅｄｅｒａｌ　Ｒｅｐｕｂｌｉｃ　ｏｆ　Ｇｅｒｍａｎｙ
(74)代理人　100123788
弁理士　宮崎　昭夫
最終頁に続く

(54)【発明の名称】１Ｈ－インドール－３－カルボン酸誘導体およびＰＰＡＲアゴニストとしてのその使用

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（１）の化合物、
【化１】



(1)

［式中、
R^1は、－Ｏ－Ｒ''^{1}または－ＮＲ''^{1}Ｒ'''^{1}を表し、同一でも異なっていてもよいＲ''^{1}およびＲ'''^{1}が、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択され；
R^2は、
アルキル、アルケニルまたはアルキニル基；
任意選択で置換されているおよび／またはＯ、ＮおよびＳから選択される１つまたは複数のヘテロ原子を任意選択で含む単環式または多環式で飽和または不飽和の５～８員核で

あり、それ自体が任意選択で置換されている核と任意選択で縮合しているアリール基；および

Ｏ、ＮおよびＳから選択される１つまたは複数のヘテロ原子を含む飽和、不飽和または芳香族で、任意選択で置換されている５～８員の単環式ヘテロ環基から選択され；

R^3は、水素原子およびアルキル基から選択され；ならびに

Ａは、炭素原子１～６個を含む直鎖または分枝アルキレン鎖を表し、

R^1、R^2およびR^3として選択し得る前記アルキル基は、ハロゲン原子、－Ｏ－アルキル基、アリール基、シクロアルキル基、およびヘテロ環基から選択される１つまたは複数の化学種により任意選択で置換することができる。］

その可能な光学異性体、またはその溶媒和物、あるいはまた医薬として許容されるその酸もしくは塩基との付加塩。

【請求項２】

独立に、あるいはそれらの１種、数種または全ての組合せとして、１つまたは複数の以下の特徴：すなわち、

R^1は、－Ｏ－R'^1を表し、R'^1が水素原子およびアルキル基から選択されること；

R^2は、－Ｏ－アルキル、アリールまたはシクロアルキル基により任意選択で置換されているアルキル基を表すこと、あるいは任意選択で置換されているアリール基を表すこと、あるいは任意選択で置換されているヘテロ環基を表すこと；

R^3は、水素原子、および－Ｏ－アルキル、アリールまたはシクロアルキル基により任意選択で置換されているアルキル基から選択されること；ならびに

Ａは、炭素原子１～６個を含む直鎖または分枝アルキレン鎖を表すことを有する請求項１に記載の化合物、その可能な光学異性体、またはその溶媒和物、あるいは医薬として許容されるその酸もしくは塩基との付加塩。

【請求項３】

独立に、あるいはそれらの１種、数種または全ての組合せとして、１つまたは複数の以下の特徴：すなわち、

R^1は、－Ｏ－R'^1を表し、R'^1が水素原子および炭素原子１～６個を含むアルキル基から選択されること；

R^2は、炭素原子１～６個を含み、炭素原子１～６個を含む－Ｏ－アルキル基により任意選択で置換されている、またはフェニル基もしくは５もしくは６員のシクロアルキル基により置換されているアルキル基を表すこと、あるいは任意選択で置換されているフェニル基を表すこと、あるいは任意選択で置換されているヘテロ環基を表すこと；

R^3は、水素原子、および炭素原子１～６個を含み、炭素原子１～６個を含む－Ｏ－アルキル基により任意選択で置換されている、またはフェニル基もしくは５もしくは６員のシクロアルキル基により置換されているアルキル基から選択されること；ならびに

Ａは、炭素原子１～６個を含む直鎖または分枝アルキレン鎖を表すことを有する前記請求項のいずれかに記載の化合物、その可能な光学異性体、またはその溶媒和物、あるいは医薬として許容されるその酸もしくは塩基との付加塩。

【請求項４】

独立に、あるいはそれらの１種、数種または全ての組合せとして、１つまたは複数の以下の特徴：すなわち、

R^1は、－Ｏ－R'^1を表し、R'^1が水素原子、メチル基およびエチル基から選択されること；

R^2は、炭素原子１～６個を含み、メトキシもしくはエトキシ基により任意選択で置換されている、または置換されているフェニル基もしくはシクロペンチルもしくはシクロヘキシル基により置換されているアルキル基を表すこと、あるいは任意選択で置換されているフェニル基を表すこと、あるいは少なくとも１個の窒素原子を含む任意選択で置換されている芳香族ヘテロ環基を表すこと；

R^3は、水素原子、および炭素原子１～６個を含み、メトキシもしくはエトキシ基により任意選択で置換されている、または置換されているフェニル基もしくはシクロペンチル

もしくはシクロヘキシル基により置換されているアルキル基から選択されること；ならびに

Ａは、ｋが、１と６の間（１と６を含む）の整数を表す式－（ＣＨ$_2$）$_k$－のアルキレン鎖、または－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－鎖を表すことを有する前記請求項のいずれか一項に記載の化合物、その可能な光学異性体、またはその溶媒和物、あるいは医薬として許容されるその酸もしくは塩基との付加塩。

【請求項５】

独立に、あるいはそれらの１種、数種または全ての組合せとして、１つまたは複数の以下の特徴：すなわち、

Ｒ^{1}は、水素原子を表すこと；

Ｒ^{2}は、メトキシもしくはエトキシ基により任意選択で置換されている、または置換されているフェニル基もしくはシクロペンチル基により置換されているメチル、エチル、プロピルおよびｎ－ヘキシル基から選択されること、あるいは任意選択で置換されているフェニル基を表すこと、あるいは任意選択で置換されているピリジル基を表すこと；

Ｒ^{3}は、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基およびイソペンチル基から選択され、これらの基のそれぞれが、メトキシもしくはエトキシ基、または置換されているフェニル基により置換されていること；ならびに

Ａは、ｋが、１、２または３を表す式－（ＣＨ$_2$）$_k$－のアルキレン鎖、または－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－鎖を表すことを有する前記請求項のいずれか一項に記載の化合物、その可能な光学異性体、またはその溶媒和物、あるいは医薬として許容されるその酸もしくは塩基との付加塩。

【請求項６】

アリールおよびヘテロ環基上の置換基が、ハロゲン原子、ならびにメチル、エチル、メトキシ、フェニル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシ基から選択されることを特徴とする前記請求項のいずれか一項に記載の化合物、その可能な光学異性体、またはその溶媒和物、あるいは医薬として許容されるその酸もしくは塩基との付加塩。

【請求項７】

ヘテロ環基が、チエニル、ベンゾチオフェニル、ピリジルおよびオキサゾリル基から選択されることを特徴とする前記請求項のいずれか一項に記載の化合物、その可能な光学異性体、またはその溶媒和物、あるいは医薬として許容されるその酸もしくは塩基との付加塩。

【請求項８】

１－ベンジル－５－（３－カルボキシプロポキシ）－２－メチル－６－ピリド－３－イル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル；

５－（３－カルボキシプロポキシ）－１－（４－クロロベンジル）－２－メチル－６－ピリド－３－イル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル；

５－（１－カルボキシ－１－メチルエトキシ）－２－メチル－１－（３－メチルブチル）－６－ピリド－４－イル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル；

５－カルボキシメトキシ－６－ヘキシル－１－イソブチル－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル；

５－カルボキシメトキシ－６－（３－エトキシプロピル）－１－イソブチル－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル；

５－カルボキシメトキシ－６－（３－シクロペンチルプロピル）－１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル；

５－カルボキシメトキシ－６－［２－（４－フルオロフェニル）エチル］－１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル；

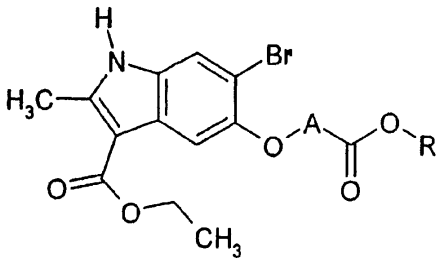
５－（３－カルボキシプロポキシ）－６－ヘキシル－１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル；

５－（３－カルボキシプロポキシ）－６－（３－エトキシプロピル）－１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル；および

５－（３－カルボキシプロポキシ）－６－（３－シクロペンチルプロピル）－１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル；
から選択される請求項１に記載の化合物、あるいはその可能な光学異性体、またはその溶媒和物、あるいは医薬として許容されるその酸もしくは塩基との付加塩。
【請求項９】
請求項１に記載の式（１）の化合物を調製するための方法であって、６－ブロモ－５－ヒドロキシ－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチルから出発し、塩基の存在下、非プロトン性の極性媒体中でそのヒドロキシル官能基が式（２）：

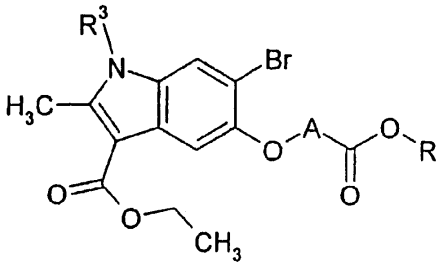
$$Br-A-CO_2R \qquad (2)$$

［式中、Ａは、請求項１において定義された通りであり、Ｒは、酸官能基に対する保護基を表す］
の化合物の作用を受けて式（３）：
【化２】



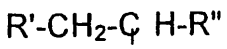
(3)

［式中、ＡおよびＲは、上記で定義した通りである］
の化合物を取得し、
式（３）の化合物の窒素原子は、式（４）：
【化３】



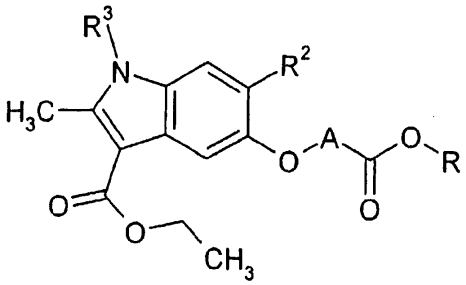
(4)

［式中、Ａ、R^3およびＲは、上記で定義した通りである］
の化合物が取得されるように、式（３）の化合物を調製するのに使用されたのと類似の条件下、R^3が請求項１において定義した通りである臭化物R^3-Brの作用下で任意選択で置換されていてもよく、
次いで、式Ｒ'－ＣＨ＝ＣＨ－Ｒ''（基R^2－の前駆体であり、基R^2－は、基
【化４】



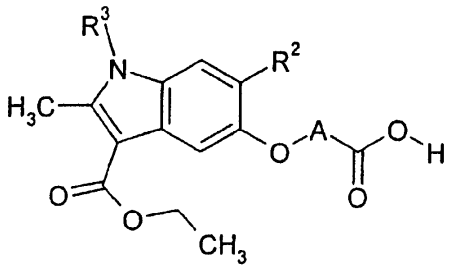
によって表すことができる）の化合物が、ボランによって処理されてR^2－ボラン［式中、R^2は、式（１）の化合物に対して定義した通りである］が得られるような反応を行わせ、
次いで、R^2－ボランを、パラジウム触媒の存在下、塩基性媒体中、非プロトン性の極性溶媒中で式（３）の化合物とカップリングさせて式（1_R）：

【化５】



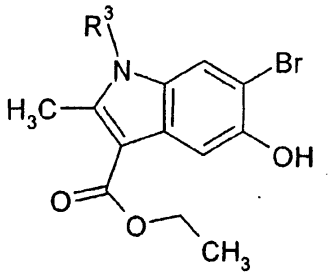
(1_R)

［式中、Ａ、R^2、R^3およびＲは、上記で定義した通りである］
の化合物を取得し、
次いで、式（1_R）の化合物を式（1_{OH}）：
【化６】



(1_{OH})

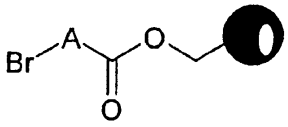
の対応する酸に転換し、
これは、R^1がヒドロキシル基を表す式（１）の化合物の特殊な場合であり、
この酸は、任意選択で、エステル化されるか、または対応するアミドに転換されて、R^1がヒドロキシル基以外である式（１）の化合物の組を形成する方法。
【請求項１０】
請求項１から８までの一項に記載の化合物を調製するための方法であって、６－ブロモ－５－ヒドロキシ－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチルから出発し、そのヒドロキシル官能基を保護し、次いで、請求項９において定義した化合物（４）の生成に対して示したのと同様に臭化物R^3－Ｂｒの作用下、窒素原子を任意選択で置換し、次いで、式（５）：
【化７】



(5)

［式中、R^3は、請求項１で定義した通りである］
の化合物が得られるようにアルコールの存在下、塩基性媒体中でヒドロキシル官能基を脱保護し、
式（５）の化合物に対して、式（１）の化合物までの合成が樹脂上で行う合成の技法の手段により継続され、式（６）：

【化８】

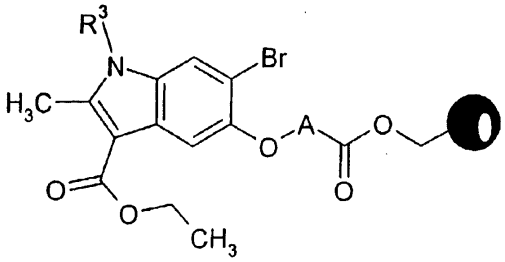


(6)

［式中、Ａは、請求項１で定義した通りであり、
【化９】



は、樹脂支持体を表す］
に対応し、
これをヨウ化カリウムの存在下、塩基性媒体および非プロトンの極性溶媒中で化合物（５）と接触させた場合、式（７）：
【化１０】

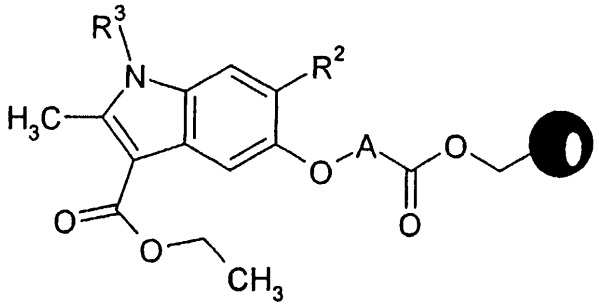


(7)

［式中、Ａ、R^3および
【化１１】



は上記で定義した通りである］
の化合物が取得され、
その臭素原子を、式（1_R）の化合物の生成に対して請求項９において記載したのと同じ操作条件下で置換基R^2と置換し、式（８）：
【化１２】



(8)

［式中、Ａ、R^2、R^3および
【化１３】



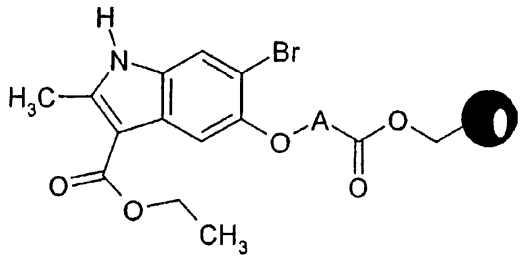
は上記で定義した通りである］
の化合物が得られ、
次いで、これを、樹脂支持体から分離して請求項９において記載した式（1_{OH}）の化合

物を取得し、次いで、これを、必要に応じてエステル化、または対応するアミドに転換してＲ[1]がヒドロキシル基以外である式（１）の化合物の組を形成する方法。

【請求項１１】

請求項１から８までの一項に記載の化合物を調製するための方法であって、請求項１０に記載のグラフト化樹脂（６）への結合を６－ブロモ－５－ヒドロキシ－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル上に直接行って式（９）：

【化１４】



(9)

［式中、Ａおよび

【化１５】



は請求項１０で定義した通りである］

の臭素誘導体を得ることができ、請求項１０において定義した式（５）および（８）の化合物を調製するためのそれぞれの技法に従って、式（９）の誘導体中の窒素原子は、任意選択で基Ｒ[3]により置換し、臭素原子は基Ｒ[2]と置換することができる（任意の順序において）方法。

【請求項１２】

請求項１から８までのいずれか一項に記載の少なくとも１種の式（１）の化合物の医薬として有効な量を含む、または請求項９から１１のいずれか一項に記載の方法を経由して得られる、１つまたは複数の医薬として許容される媒体と組み合わせた医薬組成物。

【請求項１３】

異脂肪血症、粥状動脈硬化および糖尿病を予防または治療する薬物を調製するための、請求項１から８までのいずれか一項に記載の、または請求項９および１１のいずれかに記載の方法を経由して得られる式（１）の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、異脂肪血症、粥状動脈硬化および糖尿病の治療において使用できる１Ｈ－インドール－３－カルボン酸誘導体に関する。本発明は、それらを含む医薬組成物およびこれらの化合物を調製するための方法にも関する。

【０００２】

加えて、本発明は、異脂肪血症、粥状動脈硬化および糖尿病を治療する薬物を生成するためのこれらの化合物の使用にも関する。

【背景技術】

【０００３】

慢性的なカロリーアンバランスの影響は、現代社会における代謝疾患の発生率の増加を蔓延させている。結果として、世界保健機構により、２型糖尿病の世界の発生数が２０３０年には３億人を超えると推定されている。数種の治療の選択肢が存在するが、この疫病の進行を逆行させるものは１つもない。

【０００４】

絶食状態における糖化ヘモグロビンおよび血漿血糖の制御が依然として抗糖尿病治療の主たる目的であると見なされているが、糖尿病状態は、代謝障害範囲を包含するという事

実の認識により将来の治療の範囲および期待が拡がった。この１０年間で、高血糖は、２型糖尿病患者を冒す一連の異常の唯一の成分ではないことが分かってきた。インスリン抵抗性、肥満症、高血圧症および異脂肪血症を含めての併発疾患は、一緒にまたは一部が存在する場合、メタボリックシンドロームまたはシンドロームＸとして記載されているものを構成する。この一連の代謝障害により、これらの患者における循環器疾患の発生率の大きな増加のベースが形成される。

【０００５】

糖尿病患者に対する新規の改善された治療選択肢に向けた調査において、ペルオキシソーム増殖因子により活性化される受容体ファミリー（「ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体」：ＰＰＡＲ）が、理想的な目標である可能性があるように思われる。リガンド活性化転写因子のこのファミリーは、脂質および炭水化物代謝の多数の局面を調節し、したがって、糖尿病表現型の数種の面を攻撃する可能性がある。３つのタイプのＰＰＡＲ：ＰＰＡＲアルファ、ガンマおよびデルタ（それぞれ、ＰＰＡＲα、ＰＰＡＲγおよびＰＰＡＲδ）がある。

【０００６】

ＰＰＡＲαは、脂肪酸のβ酸化の刺激に関係している。げっ歯類では、脂肪酸代謝に関連する遺伝子発現においてＰＰＡＲαにより伝達される変化は、げっ歯類において肝臓癌形成の元になり得る、ペルオキシソーム増殖現象、すなわち、主として肝臓および腎臓に限定された多面発現性細胞応答現象の基礎である。このペルオキシソーム増殖現象は、ヒトでは見られない。げっ歯類におけるペルオキシソーム増殖でのその役割に加えて、ＰＰＡＲαは、げっ歯類およびヒトにおけるＨＤＬコレステロールレベルの制御にも関係する。この効果は、主たるＨＤＬアポリポタンパク質ａｐｏＡ－ＩおよびａｐｏＡ－ＩＩのＰＰＡＲαにより伝達される転写制御に少なくとも部分的には基づいている。フィブラートおよび脂肪酸の低トリグリセリド血症作用にも、ＰＰＡＲαが関与しており、この作用は、以下のように要約できる：（ｉ）リポタンパク質リパーゼおよびａｐｏＣ－ＩＩＩのレベル変化による脂質分解および残存粒子のクリアランスの増加、（ｉｉ）細胞による脂肪酸取込みの刺激、および脂肪酸とアシル－ＣｏＡシンターゼを結合させようとするタンパク質誘導による、引き続いてのアシル－ＣｏＡ誘導体への転換、（ｉｉｉ）脂肪酸のβ酸化経路の誘導、（ｉｖ）脂肪酸およびトリグリセリドの合成の減少、および最後に、（ｖ）ＶＬＤＬ産生の減少である。結果として、トリグリセリドに富む粒子の異化反応の改善とＶＬＤＬ粒子の分泌の減少の両者により、フィブラートの脂質低下作用に対して寄与するメカニズムが構成される。

【０００７】

そのそれぞれが、ＰＰＡＲαリガンドおよび／またはアクチベーターである、クロフィブラート、フェノフィブラート、ベンザフィブラート、シプロフィブラート、ベクロフィブラートおよびエトフィブラートなどのフィブリン酸誘導体、およびまたゲムフィブロジルにより、血漿トリグリセリドの大きな減少、およびまたＨＤＬのいくらかの増加がもたらされる。ＬＤＬコレステロールに対する効果は相反するものであり、化合物および／または異脂肪血症性表現型に依存する可能性がある。これらの理由のために、このクラスの化合物は、最初、高トリグリセリド血症（すなわち、フレデリクソンタイプＩＶおよびＶ）および／または混合型高脂質血症を治療するために使用された。

【０００８】

ＰＰＡＲδの活性化は当初、グルコースまたはトリグリセリドのレベル調節に関係していないと報告された（Ｂｅｒｇｅｒら、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．、（１９９９）、２７４巻、６７１８～６７２５頁）。後に、ＰＰＡＲδの活性化は、ｄｂｌｄｂマウスにおけるＨＤＬコレステロールのより高いレベルの元であることが分かった（Ｌｅｉｂｏｗｉｔｚら、ＦＥＢＳ　Ｌｅｔｔｅｒｓ（２０００）、４７３巻、３３３～３３６頁）。さらに、ＰＰＡＲδアゴニストによって、それの抗インスリン性肥満アカゲザル成体への投与中に、血清中のＨＤＬコレステロールの用量依存的な増加が劇的に引き起こされ、一方、トリグリセリドおよびインスリンを枯渇させることにより、低密度ＬＤＬレベルが同時に減

少した（Ｏｌｉｖｅｒら、ＰＮＡＳ（２００１）、９８巻、５３０６～５３１１頁）。同じ刊行物により、ＰＰＡＲδの活性化が、コレステロールのＡＴＰ逆トランスポーターに結合するＡ１カセットを増加させ、アポリポタンパク質Ａ１に特異なコレステロールの流動を誘導することも示された。併せると、これらの観察結果により、ＰＰＡＲδの活性化は、粥状動脈硬化、高トリグリセリド血症および混合型異脂肪血症を含む、疾患および心血管状態の治療および予防に有用であることが示唆される（国際公開ＷＯ０１／００６０３（Ｃｈａｏら））。

【０００９】

ＰＰＡＲγ受容体のサブタイプは、脂肪細胞の分化プログラムの活性化に関係し、肝臓中のペルオキシソーム増殖の刺激には関係していない。ＰＰＡＲγタンパク質の周知の２種のアイソフォーム：ＰＰＡＲγ１およびＰＰＡＲγ２があり、これらは、ＰＰＡＲγ２がアミノ末端に追加の２８個のアミノ酸を含むという点においてのみ異なる。ヒトのアイソタイプに対するＤＮＡ配列は、ＥｌｂｒｅｃｈｔらのＢＢＲＣ、２２４巻（１９９６）、４３１～４３７頁により記載されている。マウスでは、ＰＰＡＲγ２は、脂肪細胞において特異的に発現される。ＴｏｎｔｏｎｏｚらのＣｅｌｌ、７９巻（１９９４）、１１４７～１１５６頁により、ＰＰＡＲγ２の１つの生理的な役割は、脂肪細胞の分化を誘導することであるということを示す証明が提供されている。核ホルモン受容体のスーパーファミリーの他のメンバーと同様に、ＰＰＡＲγ２は、他のタンパク質との相互作用、および例えば、応答遺伝子の５’側領域におけるホルモン応答エレメントへの結合を介しての遺伝子発現を調節する。ＰＰＡＲγ２応答遺伝子の一例は、組織特異性Ｐ２脂肪細胞遺伝子である。フィブラートおよび脂肪酸を含むペルオキシソーム増殖因子は、ＰＰＡＲ受容体の転写活性を活性化するが、プロスタグランジン$Ｊ_2$誘導体のみが、高親和性を有する抗糖尿病性チアゾリジンジオン剤にも結合する、ＰＰＡＲγサブタイプの潜在的な天然リガンドとして同定されている。

【００１０】

グリタゾンは、上記で挙げた生物種に関連するある種の転写エレメントを制御することによって、ペルオキシソ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することによるその影響力を発揮すると一般に考えられている。Ｈｕｌｉｎら、Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｈａｒｍ．Ｄｅｓｉｇｎ（１９９６）、２巻、８５～１０２頁を参照されたい。詳細には、ＰＰＡＲγは、インスリン増感剤のグリタゾンクラスに対する主要な分子標的として見なされている。

【００１１】

ＰＰＡＲアゴニストであるグリタゾンタイプの多数の化合物は、糖尿病の治療における使用が承認されている。これらは、トログリタゾン、ロシグリタゾンおよびピオグリタゾンであり、これらは全て、ＰＰＡＲγの主要または排他アゴニストである。

【００１２】

これにより、様々なＰＰＡＲα、ＰＰＡＲγおよびＰＰＡＲδ活性化を有する化合物の探索は、トリグリセリドおよび／またはコレステロールおよび／またはグルコースを効率的に減少させ、２型糖尿病、異脂肪血症、シンドロームＸ（メタボリックシンドローム、すなわち、糖耐性減少、抗インスリン、高トリグリセリド血症および／または肥満を含む）、心血管疾患（粥状動脈硬化を含む）、高コレステロール血症などの疾患の治療における大きな可能性を示す薬物の発見につながる可能性があることが分かる。

【００１３】

最も広く調査されているＰＰＡＲ活性の組合せは、特にテサグリタザールを含むＰＰＡＲαプラスγの組合せ（２重アゴニスト）、およびまたα、γプラスδの３つの組合せ（ＰＰＡＲｐａｎアゴニスト）である。

【００１４】

グリタゾンは、ＮＩＤＤＭの治療に有利であるが、これらの化合物の使用に伴う多数の重大な好ましくない副作用が見出されている。これらの中で最も重大なものは、肝臓に対する毒性であったが、これにより、かなりの数の死亡がもたらされている。最も重要な問

題点は、トログリタゾンの使用に由来するものであり、これは、最近、毒性を理由として市場から除去されている。

【００１５】

グリタゾンの潜在的な肝臓毒性の他に、他の有害な影響、例えば、体重増加、貧血および浮腫が、ＰＰＡＲγ完全アゴニストに関連しており、このためにそれらの使用（ロシグリタゾン、ピオグリタゾン）が限定される。

【００１６】

グリタゾンが引き起こしてきた問題点のために、多数の研究所の研究者達は、グリタゾンでなく、１，３－チアゾリジンジオン種を含まなくて、様々な程度で一緒にまたは独立に３種の周知のＰＰＡＲサブタイプを調節する（固有の力、官能応答の最高幅または遺伝子発現における変化の範囲により測定される）ＰＰＡＲアゴニストのクラスを調査している。

【００１７】

したがって、最近の調査（ＷＯ０１／３０３４３およびＷＯ０２／０８１８８参照）により、ある種の化合物が、心臓重量および体重に関して副作用が減少し、２型糖尿病の治療に有用であるＰＰＡＲアゴニスト特性または不完全アゴニスト特性を有することが明らかになった。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【００１８】

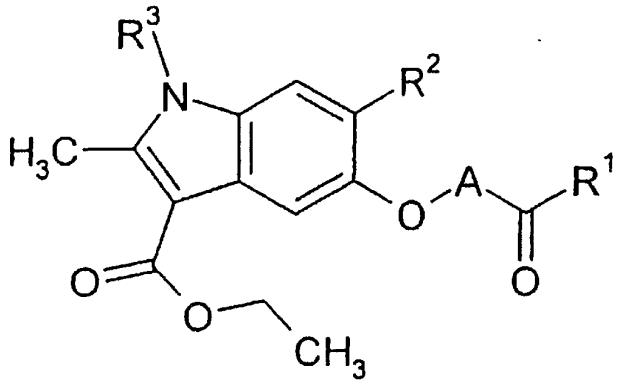
本発明者らは、ここに、様々な程度のＰＰＡＲαおよび／またはＰＰＡＲδ活性を有し、ＰＰＡＲγの不完全または完全アゴニストである新規なクラスの化合物を発見した。

【００１９】

より詳細には、本発明は、以下の式（１）：

【００２０】

【化１】



(1)

【００２１】

［式中、

R^1は、－Ｏ－Ｒ’^{1}または－ＮＲ’^{1}Ｒ’’^{1}を表し、同一でも異なっていてもよいＲ’^{1}およびＲ’’^{1}が、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択され；

R^2は、

アルキル、アルケニルまたはアルキニル基；

任意選択で置換されているおよび／またはＯ、ＮおよびＳから選択される１つまたは複数のヘテロ原子を任意選択で含む単環式または多環式で飽和または不飽和の５～８員核であり、それ自体が任意選択で置換されている核と任意選択で縮合しているアリール基；および

Ｏ、ＮおよびＳから選択される１つまたは複数のヘテロ原子を含む飽和、不飽和または

芳香族で、任意選択で置換されている５～８員の単環式ヘテロ環基から選択され；
R^3は、水素原子およびアルキル基から選択され；ならびに
Ａは、炭素原子１～６個を含む直鎖または分枝アルキレン鎖を表す。］の１Ｈ－インドール－３－カルボン酸から誘導される化合物、その可能な光学異性体、その酸化物形態およびその溶媒和物、ならびにまた医薬として許容されるその酸または塩基との付加塩に関するものである。

【００２２】
式（１）の化合物の塩の形成に使用できる酸は、無機酸または有機酸である。得られた塩は、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、二水素リン酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、トリフルオロ酢酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩およびパラ－トルエンスルホン酸塩である。

【００２３】
式（１）の化合物の塩の形成に使用できる塩基は、有機塩基または無機塩基である。得られた塩は、例えば、金属、特にアルカリ金属、アルカリ土類金属および遷移金属（ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウムなど）、または塩基、例えば、アンモニアもしくは第２級もしくは第３級アミン（ジエチルアミン、トリエチルアミン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルホリンなど）、または塩基性アミノ酸、またはオサミン（メグルミンなど）、またはアミノアルコール（３－アミノブタノールおよび２－アミノエタノールなど）により形成された塩である。

【００２４】
本発明は、特に、医薬として許容される塩を包含するが、キラルアミンまたはキラル酸により得られる塩など、式（１）の化合物を適切に分離または結晶化させることが可能になる塩をも包含する。

【００２５】
使用できるキラルアミンの例としては、キニン、ブルシン、（Ｓ）－１－（ベンジルオキシメチル）プロピルアミン（ＩＩＩ）、（－）－エフェドリン、（４Ｓ，５Ｒ）－（＋）－１，２，３，４－テトラメチル－５－フェニル－１，３－オキサゾリジン、（Ｒ）－１－フェニル－２－ｐ－トリルエチル－アミン、（Ｓ）－フェニルグリシノール、（－）－Ｎ－メチルエフェドリン、（＋）－（２Ｓ，３Ｒ）－４－ジメチル－アミノ－３－メチル－１，２－ジフェニル－２－ブタノール、（Ｓ）－フェニルグリシノールおよび（Ｓ）－α－メチル－ベンジルアミンまたはその２種以上の混合物が挙げられる。

【００２６】
使用できるキラル酸の例としては、（＋）－ｄ－ｄｉ－Ｏ－ベンゾイル酒石酸、（－）－ｌ－ｄｉ－Ｏ－ベンゾイル酒石酸、（－）－ｄｉ－Ｏ，Ｏ’－ｐ－トルイル－ｌ－酒石酸、（＋）－ｄｉ－Ｏ，Ｏ’－ｐ－トルイル－ｄ－酒石酸、（Ｒ）－（＋）－リンゴ酸、（Ｓ）－（－）－リンゴ酸、（＋）－カンファン酸、（－）－カンファン酸、（Ｒ）－（－）－１，１’－ビナフタレン－２，２’－ジイルリン酸水素、（Ｓ）－（＋）－１，１’－ビナフタレン－２，２’－ジイルリン酸水素、（＋）－ショウノウ酸、（－）－ショウノウ酸、（Ｓ）－（＋）－２－フェニルプロピオン酸、（Ｒ）－（－）－２－フェニルプロピオン酸、ｄ－（－）－マンデル酸、ｌ－（＋）－マンデル酸、ｄ－酒石酸およびＬ－酒石酸、またはその２種以上の混合物が挙げられる。

【００２７】
キラル酸は、好ましくは、（－）－ｄｉ－Ｏ，Ｏ’－ｐ－トルイル－ｌ－酒石酸、（＋）－ｄｉ－Ｏ，Ｏ’－ｐ－トルイル－ｄ－酒石酸、（Ｒ）－（－）－１，１’－ビナフタレン－２，２’－ジイルリン酸水素、（Ｓ）－（＋）－１，１’－ビナフタレン－２，２’－ジイルリン酸水素、ｄ－酒石酸およびＬ－酒石酸、またはその２種以上の混合物が挙げられる。

【００２８】
本発明は、可能な光学異性体、詳細には、必要であれば、式（１）の化合物のステレオアイソマーおよびジアステレオアイソマー、およびまたラセミ混合物を含めての、任意の

割合の光学異性体の混合物を包含する。

【００２９】

置換基の性質に応じて、式（１）の化合物は、単独または全ての割合における２種以上のその混合物として本発明中にやはり含まれる、様々な互変異性形態においてもあり得る。

【００３０】

上記の式（１）の化合物は、これらの化合物のプロドラッグをも含む。

【００３１】

用語「プロドラッグ」とは、一旦患者に投与されると、生体により化学的および／または生物学的に式（１）の化合物に転換される化合物を意味する。

【００３２】

上記で定義した式（１）の化合物では、用語「アルキル基」とは、炭素原子１～１０個、よりよくは炭素原子１～６個、例えば炭素原子１～４個を含む直鎖または分枝の炭化水素ベースの鎖を意味する。

【００３３】

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、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、２－メチルブチル、１－エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、ネオヘキシル、１－メチルペンチル、３－メチルペンチル、１，１－ジメチルブチル、１，３－ジメチルブチル、１－エチルブチル、１－メチル－１－エチルプロピル、ヘプチル、１－メチルヘキシル、１－プロピルブチル、４，４－ジメチルペンチル、オクチル、１－メチルヘプチル、２－メチルヘキシル、５，５－ジメチルヘキシル、ノニル、デシル、１－メチルノニル、３，７－ジメチル－オクチルおよび７，７－ジメチルオクチルが挙げられる。

【００３４】

本発明による式（１）の化合物の置換基として存在するアルキル基は、

－　ハロゲン原子；
－　－Ｏ－アルキル基；
－　アリール基；
－　シクロアルキル基；および
－　ヘテロ環基

から選択される１つまたは複数の化学種により任意選択で置換することができる。

【００３５】

用語「アルキレン鎖」とは、水素原子を引き抜くことにより上記で定義したアルキル基から誘導される、直鎖または分枝の脂肪族炭化水素ベースのタイプの２価基を意味する。アルキレンジイル鎖の好ましい例は、ｋが１、２、３、４、５および６から選択される整数を表す－（CH_2）$_k$－鎖であり、鎖＞ＣＨ（CH_3）、＞Ｃ（CH_3）$_2$、－CH_2－ＣＨ（CH_3）－CH_2－および－CH_2－Ｃ（CH_3）$_2$－CH_2－が挙げられる。

【００３６】

用語「アルケニル基」とは、二重結合の形態で１個、２個またはさらなる不飽和結合を含む、炭素原子２～１０個、好ましくは炭素原子２～８個、有利には炭素原子２～６個を含む直鎖または分枝の炭化水素ベースの鎖であって、同一でも異なっていてもよく、ハロゲン原子およびトリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルボキシルおよびオキソ基から選択される１つまたは複数の置換基により任意選択で置換されている鎖を意味する。

【００３７】

挙げることができるアルケニル基の例には、エチレニル基、プロペニル基、イソプロペニル基、ブト－２－エニル基、ペンテニル基およびヘキセニル基が含まれる。

【００３８】

用語「アルキニル基」とは、三重結合の形態で１個、２個またはさらなる不飽和結合を含む、炭素原子２～１０個、好ましくは炭素原子２～８個、有利には炭素原子２～６個を

含む直鎖または分枝の炭化水素ベースの鎖であって、同一でも異なっていてもよく、ハロゲン原子およびトリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルボキシルおよびオキソ基から選択される１つまたは複数の置換基により任意選択で置換されている鎖を意味する。

【００３９】

挙げることができるアルキニル基の例には、エチニル基、プロピニル基、ブト－２－イニル基、ペンチニル基およびヘキシニル基が含まれる。

【００４０】

本発明によれば、用語「アリール基」とは、炭素原子６～１８個、好ましくは炭素原子６～１０個を含む単環または多環の炭素環式芳香族基を意味する。挙げることができるアリール基には、フェニル、ナフチル、アントリルおよびフェナントリル基が含まれる。

【００４１】

本発明では、シクロアルキル基とは、二重および／または三重結合の形態で１個または複数の不飽和結合を任意選択で含む、炭素原子４～９個、好ましくは炭素原子５、６または７個、有利には炭素原子５または６個を含む環式の炭化水素ベース基であって、同一でも異なっていてもよく、ハロゲン原子およびアルキル、アルケニル、アルキニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルボキシルおよびオキソ基から選択される１つまたは複数の置換基により任意選択で置換されている基を意味する。

【００４２】

シクロアルキル基の好ましい例は、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニルおよびシクロヘプタジエニルである。

【００４３】

シクロアルキル基は一般に、単環基であるが、二重結合の形態で１つまたは複数の不飽和結合を任意選択で含む、多環式、特に２環式または３環式でもよい。

【００４４】

多環式シクロアルキル基は、例えば、テトラヒドロナフチル、ペルヒドロナフチル、インダニル、ビシクロオクチル、ビシクロノニルおよびビシクロデシル基である。

【００４５】

特段の指示がない限り、ヘテロ環基は、任意選択で酸化形態で（ＳおよびＮの場合）、Ｏ、ＳおよびＮから一般に選択される１つまたは複数のヘテロ原子、および任意選択で二重結合の形態の１つまたは複数の不飽和結合を含む単環式、２環式または３環式の基である。それらが、全体として飽和している場合、ヘテロ環基は、芳香族またはヘテロアリール基であると呼ばれる。

【００４６】

好ましくは、ヘテロ環を構成する少なくとも１個の単環は、環内ヘテロ原子１～４個、およびよりよくはヘテロ原子１～３個を含む。

【００４７】

好ましくは、ヘテロ環は、それぞれの環が５～８員である１つまたは複数の単環からなる。

【００４８】

５～８員の単環式芳香族ヘテロ環基の例は、ピリジン、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、チアゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、フラザン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、チアジン、オキサゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、トリアゾール、チアジアゾールなど、芳香族ヘテロ環から水素原子を引き抜くことにより誘導されるヘテロアリール基である。

【００４９】

挙げることができる好ましい芳香族ヘテロ環基には、ピリジル、ピリミジニル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、チアゾリルおよびチエニル基が含まれる。

【００５０】
各単環が５～８員である２環式ヘテロアリールの例は、インドリジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾフラザン、ベンゾチオフラザン、プリン、キノリン、イソキノリン、シノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、ナフチリジン、ピラゾロトリアジン（ピラゾロ－１，３，４－トリアジンなど）、ピラゾロピリミジンおよびプテリジンから選択される。
【００５１】
挙げることができる好ましいヘテロアリール基には、キノリル、ピリジル、ベンゾチアゾリルおよびトリアゾリル基が含まれる。
【００５２】
各単環が５～８員である３環式ヘテロアリールは、例えば、アクリジン、フェナジンおよびカルバゾールから選択される。
【００５３】
飽和または不飽和の５～８員単環式ヘテロ環は、上記で挙げた芳香族ヘテロ環のそれぞれ、飽和または不飽和の誘導体である。
【００５４】
より詳細には、モルホリン、ピペリジン、チアゾリジン、オキサゾリジン、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロフリル、ピロリジン、イソオキサゾリジン、イミダゾリジンおよびピラゾリジンを挙げることができる。
【００５５】
アリールおよびヘテロ環基は、１つまたは複数の以下の基Ｇにより任意選択で置換されている：
トリフルオロメチル；トリフルオロメトキシ；スチリル；ハロゲン原子；Ｏ、ＮおよびＳから選択される１つまたは複数のヘテロ原子を含み、１つまたは複数の基Ｔにより任意選択で置換されている以下に定義した単環式、２環式または３環式の芳香族ヘテロ環基；Ｈｅｔが、１つまたは複数の基Ｔにより任意選択で置換されている上記で定義した芳香族ヘテロ環基を表す基Ｈｅｔ－ＣＯ－；C_1～C_6アルキレン鎖；C_1～C_6アルキレンジオキシ鎖；ニトロ；シアノ；（C_1～C_{10}）アルキル；（C_1～C_{10}）アルキルカルボニル；Ａが、（C_1～C_6）アルキレン、（C_2～C_6）アルケニレンまたは結合を表す（C_1～C_{10}）アルコキシカルボニル－Ａ－；（C_3～C_{10}）－シクロアルキル；トリフルオロメトキシ；ジ（C_1～C_{10}）アルキルアミノ；（C_1～C_{10}）アルコキシ（C_1～C_{10}）－アルキル；（C_1～C_{10}）アルコキシ；１つまたは複数の基Ｔにより任意選択で置換されている（C_6～C_{18}）アリール；ｎが０または１であり、アリールが１つまたは複数の基Ｔにより任意選択で置換されている（C_6～C_{18}）アリール（C_1～C_{10}）アルコキシ（ＣＯ）$_n$－；ｎが０または１であり、アリールが１つまたは複数の基Ｔにより任意選択で置換されている（C_6～C_{18}）アリールオキシ－（ＣＯ）$_n$－；アリールが１つまたは複数の基Ｔにより任意選択で置換されている（C_6～C_{18}）アリールチオ；ｎが０または１であり、アリールが１つまたは複数の基Ｔにより任意選択で置換されている（C_6～C_{18}）アリールオキシ（C_1～C_{10}）アルキル（ＣＯ）$_n$－；Ｏ、ＮおよびＳから選択される１つまたは複数のヘテロ原子を含み、１つまたは複数の基Ｔにより任意選択で置換されている飽和または不飽和で５～８員の単環式ヘテロ環；１つまたは複数の基Ｔにより任意選択で置換されている（C_6～C_{18}）アリールカルボニル；ｎが０または１であり、Ｂが、（C_1～C_6）－アルキレンまたは（C_2～C_6）アルケニレンを表し、アリールが、１つまたは複数の基Ｔにより任意選択で置換されている（C_6～C_{18}）アリールカルボニル－Ｂ－（ＣＯ）$_n$－；ｎが０または１であり、Ｃが、（C_1～C_6）アルキレンまたは（C_2～C_6）アルケニレンを表し、アリールが、１つまたは複数の基Ｔにより任意選択で置換されている（C_6～C_{18}）アリール－Ｃ－（ＣＯ）$_n$－；上記で定義した飽和または不飽和のヘテロ環と縮合し、１つまたは複数の基Ｔにより任意選択で置換されている（C_6～C_{18}）アリール；および（C_2～C_{10}）アルキニル。

【００５６】
Ｔは、ハロゲン原子；（$Ｃ_{6}$～$Ｃ_{18}$）アリール；（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$）アルキル；（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$）アルコキシ；（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$）アルコキシ（$Ｃ_{6}$～$Ｃ_{18}$）アリール；ニトロ；カルボキシル；（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$）アルコキシカルボキシルから選択される；およびＴは、飽和または不飽和のヘテロ環を置換する場合、オキソを表すことができる；あるいは、Ｔは、（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$）アルコキシカルボニル（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$）アルキル、またはｎが０または１である（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$）アルキルカルボニル（（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$）アルキル）$_{n}$－を表す。
【００５７】
用語「ハロゲン原子」とは、塩素、臭素、ヨウ素またはフッ素原子、好ましくはフッ素または塩素を意味する。
【００５８】
式（１）の化合物の中でも、好ましいものは、$Ｒ^{1}$が、－Ｏ－Ｒ’^{1}を表すもの、最も詳細には、$Ｒ^{1}$が、－Ｏ－Ｒ’^{1}を表し、Ｒ’^{1}が、水素原子またはアルキル基であるものである。
【００５９】
本発明の化合物の第１の好ましい群は、独立に、あるいはそれらの１種、数種または全ての組合せとして、１つまたは複数の以下の特徴：すなわち、
$Ｒ^{1}$は、－Ｏ－Ｒ’^{1}を表し、Ｒ’^{1}が水素原子およびアルキル基から選択されること；
$Ｒ^{2}$は、－Ｏ－アルキル、アリールまたはシクロアルキル基により任意選択で置換されているアルキル基を表すこと、あるいは任意選択で置換されているアリール基を表すこと、あるいは任意選択で置換されているヘテロ環基を表すこと；
$Ｒ^{3}$は、水素原子、および－Ｏ－アルキル、アリールまたはシクロアルキル基により任意選択で置換されているアルキル基から選択されること；ならびに
Ａは、炭素原子１～６個を含む直鎖または分枝アルキレン鎖を表すことを有する化合物、その可能な光学異性体、その酸化物形態およびその溶媒和物、ならびにまた医薬として許容されるその酸または塩基との付加塩からなる。
【００６０】
本発明の化合物の他のより好ましい群は、独立に、あるいはそれらの１種、数種または全ての組合せとして、１つまたは複数の以下の特徴：すなわち、
$Ｒ^{1}$は、－Ｏ－Ｒ’^{1}を表し、Ｒ’^{1}が水素原子および炭素原子１～６個を含むアルキル基から選択されること；
$Ｒ^{2}$は、炭素原子１～６個を含み、炭素原子１～６個を含む－Ｏ－アルキル基により任意選択で置換されている、またはフェニル基もしくは５もしくは６員のシクロアルキル基により置換されているアルキル基を表すこと、あるいは任意選択で置換されているフェニル基を表すこと、あるいは任意選択で置換されているヘテロ環基を表すこと；
$Ｒ^{3}$は、水素原子、および炭素原子１～６個を含み、炭素原子１～６個を含む－Ｏ－アルキル基により任意選択で置換されている、またはフェニル基もしくは５もしくは６員のシクロアルキル基により置換されているアルキル基から選択されること；ならびに
Ａは、炭素原子１～６個を含む直鎖または分枝アルキレン鎖を表すことを有する化合物、その可能な光学異性体、その酸化物形態およびその溶媒和物、ならびにまた医薬として許容されるその酸または塩基との付加塩からなる。
【００６１】
本発明の化合物の他の好ましい群は、独立に、あるいはそれらの１種、数種または全ての組合せとして、１つまたは複数の以下の特徴：すなわち、
$Ｒ^{1}$は、－Ｏ－Ｒ’^{1}を表し、Ｒ’^{1}が水素原子、メチル基およびエチル基から選択されること；
$Ｒ^{2}$は、炭素原子１～６個を含み、メトキシもしくはエトキシ基により任意選択で置換されている、または置換されているフェニル基もしくはシクロペンチルもしくはシクロヘキシル基により置換されているアルキル基を表すこと、あるいは任意選択で置換されているフェニル基を表すこと、あるいは少なくとも１個の窒素原子を含む任意選択で置換され

ている芳香族ヘテロ環基を表すこと；
Ｒ[3]は、水素原子、および炭素原子１～６個を含み、メトキシもしくはエトキシ基により任意選択で置換されている、または置換されているフェニル基もしくはシクロペンチルもしくはシクロヘキシル基により置換されているアルキル基から選択されること；ならびに
Ａは、ｋが、１と６の間（１と６を含む）の整数を表す式－（ＣＨ$_2$）$_k$－のアルキレン鎖、または－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－鎖を表すことを有する化合物、その可能な光学異性体、その酸化物形態およびその溶媒和物、ならびにまた医薬として許容されるその酸または塩基との付加塩からなる。

【００６２】

本発明の化合物の他のより好ましい群は、独立に、あるいはそれらの１種、数種または全ての組合せとして、１つまたは複数の以下の特徴：すなわち、
Ｒ[1]は、水素原子を表すこと；
Ｒ[2]は、メトキシもしくはエトキシ基により任意選択で置換されている、または置換されているフェニル基もしくはシクロペンチル基により置換されているメチル、エチル、プロピルおよびｎ－ヘキシル基から選択されること、あるいは任意選択で置換されているフェニル基を表すこと、あるいは任意選択で置換されているピリジル基を表すこと；
Ｒ[3]は、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基およびイソペンチル基から選択され、これらの基のそれぞれが、メトキシもしくはエトキシ基、または置換されているフェニル基により任意選択で置換されていること；ならびに
Ａは、ｋが、１、２または３を表す式－（ＣＨ$_2$）$_k$－のアルキレン鎖、または－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－鎖を表すことを有する化合物、その可能な光学異性体、その酸化物形態およびその溶媒和物、ならびにまた医薬として許容されるその酸または塩基との付加塩からなる。

【００６３】

アリールおよびヘテロ環基上の置換基は、好ましくは、ハロゲン原子、好ましくはフッ素および／または塩素、ならびにメチル、エチル、メトキシ、フェニル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシ基から選択される。

【００６４】

ヘテロ環基は、好ましくは、チエニル、ベンゾチオフェニル、ピリジルおよびオキサゾリル基から選択される。

【００６５】

より詳細には、式（１）の好ましい化合物は、
１－ベンジル－５－（３－カルボキシプロポキシ）－２－メチル－６－ピリド－３－イル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル；
５－（３－カルボキシプロポキシ）－１－（４－クロロベンジル）－２－メチル－６－ピリド－３－イル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル；
５－（１－カルボキシ－１－メチルエトキシ）－２－メチル－１－（３－メチルブチル）－６－ピリド－４－イル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル；
５－カルボキシメトキシ－６－ヘキシル－１－イソブチル－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル；
５－カルボキシメトキシ－６－（３－エトキシプロピル）－１－イソブチル－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル；
５－カルボキシメトキシ－６－（３－シクロペンチルプロピル）－１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル；
５－カルボキシメトキシ－６－［２－（４－フルオロフェニル）エチル］－１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル；
５－（３－カルボキシプロポキシ）－６－ヘキシル－１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル；
５－（３－カルボキシプロポキシ）－６－（３－エトキシプロピル）－１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル；および

５－（３－カルボキシプロポキシ）－６－（３－シクロペンチルプロピル）－１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル；
から選択されるもの、ならびにその可能な光学異性体、その酸化物形態およびその溶媒和物、ならびにまた医薬として許容されるこれらの化合物と酸または塩基との付加塩である。

【００６６】

本発明は、上記で定義した少なくとも１種の式（１）の化合物の医薬として有効な量を含む、１つまたは複数の医薬として許容される媒体と組み合わせた医薬組成物にも関するものである。

【００６７】

これらの組成物は、即時に放出される、または制御して放出される錠剤、ゲルカプセルまたは顆粒の形態において経口で、注射可能な溶液の形態において静脈内に、接着性の経皮デバイスの形態において経皮で、あるいは溶液、クリームまたはゲルの形態において局所的に投与することができる。

【００６８】

経口投与するための固形組成物は、有効成分に、フィラー、および必要に応じて、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、色素またはフレーバーエンハンサーを加えることにより、およびその混合物を錠剤、コート錠、顆粒、粉末またはカプセルになるように形成することにより調製される。

【００６９】

フィラーの例として、乳糖、コーンスターチ、ショ糖、グルコース、ソルビトール、結晶セルロースおよび二酸化ケイ素が挙げられ、結合剤の例として、ポリ（ビニルアルコール）、ポリ（ビニルエーテル）、エチルセルロース、メチルセルロース、アカシア、トラガカントゴム、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム、デキストリンおよびペクチンが挙げられる。滑沢剤の例として、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカおよび硬化植物オイルが挙げられる。色素は、薬物中での使用が許可されている任意の色素でよい。フレーバーエンハンサーの例として、カカオ粉末、ハーブ形態のミント、芳香族粉末、オイル形態のミント、ボルネオールおよびシナモン粉末が挙げられる。当然のことながら、錠剤または顆粒は、適切に、砂糖、ゼラチンなどによりコートすることができる。

【００７０】

有効成分として本発明の化合物を含む注射可能な形態は、必要に応じて、該化合物を、ｐＨ調節剤、緩衝剤、懸濁剤、可溶化剤、安定剤、等張化剤および／または防腐剤と混合し、標準法に従って、混合物を静脈内、皮下または筋肉内注射用の形態に転換することにより調製される。必要に応じて、得られた注射可能な形態は、標準法経由で凍結乾燥することができる。

【００７１】

懸濁剤の例として、メチルセルロース、ポリソルベート８０、ヒドロキシエチルセルロース、アカシア、トラガカントゴム粉末、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびポリエトキシル化ソルビタンモノラウレートが挙げられる。

【００７２】

安定剤の例として、ポリオキシエチレンにより固形化されたキャスターオイル、ポリソルベート８０、ニコチンアミド、ポリエトキシル化ソルビタンモノラウレートおよびキャスターオイル脂肪酸のエチルエステルが挙げられる。

【００７３】

加えて、安定剤は、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウムおよびエーテルを包含するが、防腐剤は、ｐ－ヒドロキシ安息香酸メチル、ｐ－ヒドロキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾールおよび塩化クレゾールを包含する。

【００７４】

本発明は、異脂肪血症、粥状動脈硬化および糖尿病を予防または治療する薬物を調製するための本発明の式（１）の化合物の使用にも関するものである。

【００７５】

ＰＰＡＲ活性の調節により引き起こされる、またはそれに関連した疾患、病態または状態の予防または治療を意図した、本発明の化合物の有効投与量および薬量学は、多数の因子、例えば、修飾物質の性質、患者のサイズ、治療の所望の目的、治療すべき病態の性質、使用する特異的な薬剤組成物、ならびに治療医の観察および結論により決まる。

【００７６】

例えば、経口投与、例えば、錠剤またはゲルカプセルの場合、式（１）の化合物の適切と思われる用量は、有効材料として１日当り体重１ｋｇにつき約０．１ｍｇ～約１００ｍｇ、好ましくは１日当り体重１ｋｇにつき約０．５ｍｇ～約５０ｍｇ、より好ましくは１日当り体重１ｋｇにつき約１ｍｇ～約１０ｍｇ、より好ましくは１日当り体重１ｋｇにつき約２ｍｇ～約５ｍｇである。

【００７７】

使用でき、上記で説明した通りの１日当りの経口用量の範囲を例示するために、代表的な体重として１０ｋｇおよび１００ｋｇを考えると、式（１）の化合物の適切な用量は、好ましい化合物を含む有効材料として１日当り約１～１０ｍｇから約１０００～１０００ｍｇ、好ましくは１日当り約５～５０ｍｇから約５００～５０００ｍｇ、より好ましくは１日当り約１０．０～１００．０ｍｇから約１００．０～１０００．０ｍｇ、さらにより好ましくは１日当り約２０．０～２００．０ｍｇから約５０．０～５００．０ｍｇである。

【００７８】

これらの用量範囲は、所与の患者に対する１日当りの有効材料の全量を表す。用量が投与される１日当りの投与回数は、その異化速度およびクリアランス率、ならびに患者の血漿または他の体液中で到達される該有効材料の最小および最適レベルを反映し、治療の有効性にとって必要とされる有効材料の半減期など、薬物動態因子および薬理学因子の関数として広い割合の中で変動させることができる。

【００７９】

１日の投与回数および１回に投与すべき有効材料の量を決定する際には、多数の他の因子をも考慮すべきである。これらの他の因子の中でも、治療を受ける患者の個々の応答が重要であることは少しの疑いもないところである。

【００８０】

本発明は、式（１）の化合物を調製するための一般的な方法であって、６－ブロモ－５－ヒドロキシ－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチルから出発し、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の水酸化物または炭酸塩、例えば、水酸化ナトリウムまたは炭酸カリウム（K_2CO_3）などの塩基の存在下、非プロトン性の極性媒体、例えば、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）溶媒中でそのヒドロキシル官能基が式（２）：

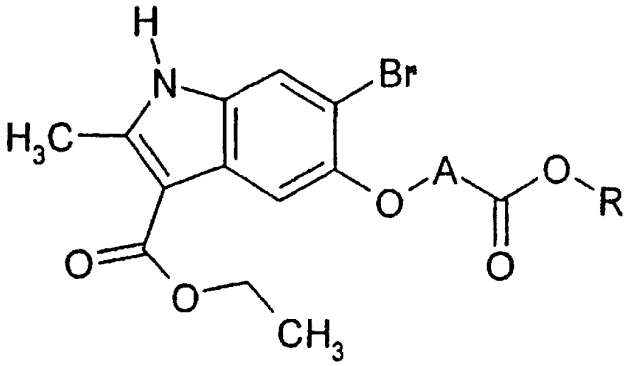
$$Br-A-CO_2R \qquad (2)$$

［式中、Ａは、式（１）の化合物に対して上記で定義した通りであり、Ｒは、酸官能基、例えば、メチルやエチルなどのアルキル基に対する保護基を表す］

の化合物の作用を受けて式（３）：

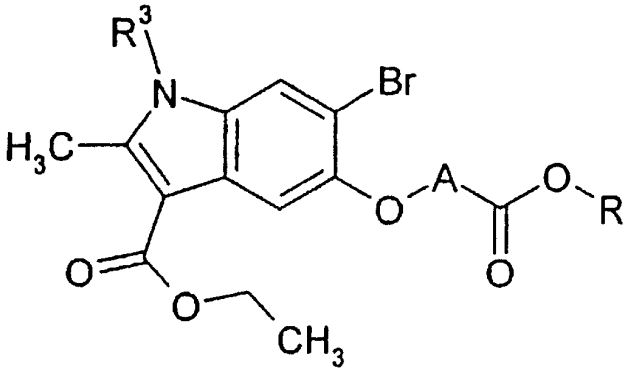
【００８１】

【化２】



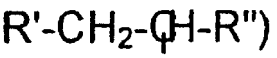
(3)

【００８２】
［式中、ＡおよびＲは、上記で定義した通りである］
の化合物を取得し、
式（３）の化合物の窒素原子は、式（４）：
【００８３】
【化３】



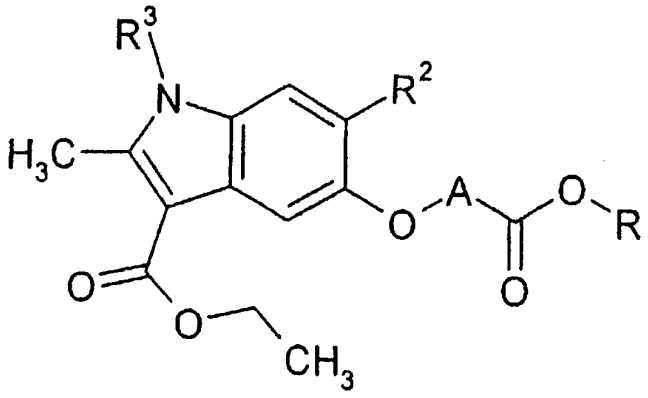
(4)

【００８４】
［式中、Ａ、R^3およびＲは、上記で定義した通りである］
の化合物が取得されるように、上記で要約した（例えば、ＮａＯＨまたはK_2CO_3／ＤＭＦ）のと類似の条件下、R^3が式（１）の化合物に対して定義した通りである臭化物R^3－Ｂｒの作用下で任意選択で置換されていてもよく、
次いで、式Ｒ’－ＣＨ＝ＣＨ－Ｒ’’（基R^2－の前駆体であり、基R^2－は、基
【００８５】
【化４】



【００８６】
によって表すことができる）の化合物が、ボラン、例えば、９－ボラビシクロ［３．３．１］ノナンによって処理されてR^2－ボラン［式中、R^2は、式（１）の化合物に対して定義した通りである］が得られるようなＨｅｃｋ反応（Ｒ．Ｆ．Ｈｅｃｋら、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．、（１９７２）、３７、２３２０頁以下）を行わせ、
次いで、R^2－ボランを、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンジクロロパラジウムＩＩ（$PdCl_2dppf$）などのパラジウム触媒の存在下、塩基性媒体、例えば、リン酸カリウム中、非プロトン性の極性溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中で式（３）の化合物とカップリングさせて式（1_R）：
【００８７】

【化５】



(1_R)

【００８８】

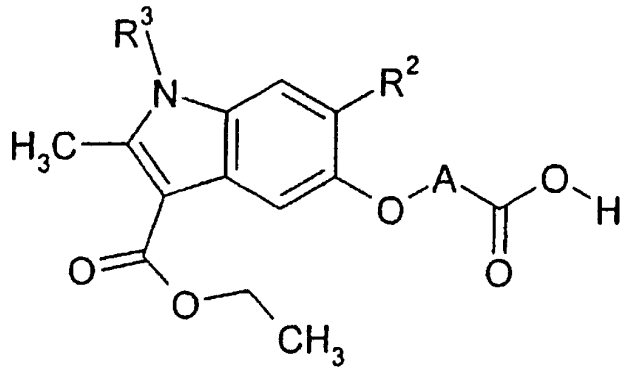
［式中、Ａ、R^2、R^3およびＲは、上記で定義した通りである］

の化合物を取得し、

次いで、当業者に周知の標準的な技法に従って、式（1_R）の化合物を式（1_{OH}）：

【００８９】

【化６】



(1_{OH})

【００９０】

の対応する酸に転換し、

これは、Ｒ’がヒドロキシル基を表す式（１）の化合物の特殊な場合であり、

この酸は、やはり標準的な技法によって、任意選択で、エステル化されるか、または対応するアミドに転換されて、R^1がヒドロキシル基以外である式（１）の化合物の組を形成する方法にも関するものである。

【００９１】

この合成方法は、本発明による式（１）の化合物全てに適用され、以下の実施例１、２、１２および１３の化合物の合成においてより詳細に説明される。

【００９２】

Ｒが、アルキル基を表す場合、上記の式（1_R）の化合物は、本発明による式（１）の化合物の一部を形成することを理解されたい。

【００９３】

こうした化合物が望まれる場合、酸官能基の脱保護、および次のエステル化のステップは無用である。

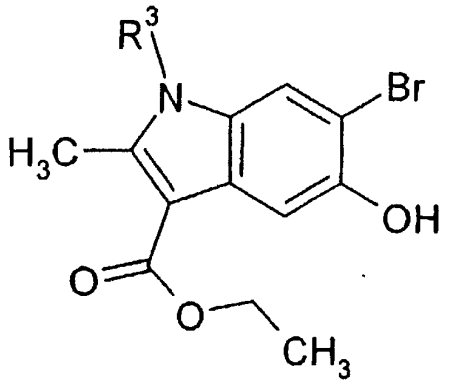
【００９４】

一変形形態によれば、式（１）の化合物は、やはり６－ブロモ－５－ヒドロキシ－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチルから調製することができ、通常の仕方、例えば、ピリジンの存在下無水酢酸との反応により、そのヒドロキシル官能基を保護し、次いで、上記で定義した化合物（４）の生成に対して示したのと同様に臭化物R^3－Ｂ

ｒの作用下、窒素原子を任意選択で置換し、次いで、式（５）：

【００９５】

【化７】



(5)

【００９６】

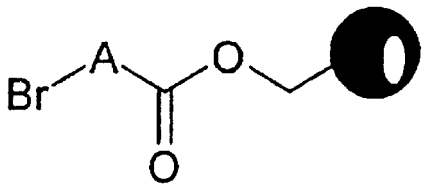
［式中、R^3は、請求項１で定義した通りである］

の化合物が得られるように塩基の存在下、アルコール中で、例えば、メタノール中の水酸化ナトリウムの存在下でヒドロキシル官能基を脱保護し、

式（５）の化合物に対して、式（１）の化合物までの合成が、樹脂、例えばグラフト化ワン（Ｗａｎｇ）タイプの樹脂に関する合成技法の手段により継続され、式（６）：

【００９７】

【化８】



(6)

【００９８】

［式中、Ａは、式（１）の化合物に対して定義した通りであり、

【００９９】

【化９】



【０１００】

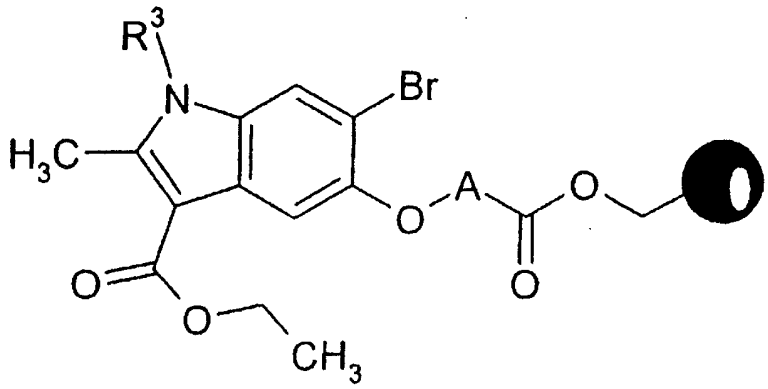
は、樹脂支持体を表す］

に対応し、

これをヨウ化カリウムの存在下、塩基性媒体および非プロトンの極性溶媒、例えば、K_2CO_3／ＤＭＦ中で化合物（５）と接触させた場合、式（７）：

【０１０１】

【化１０】

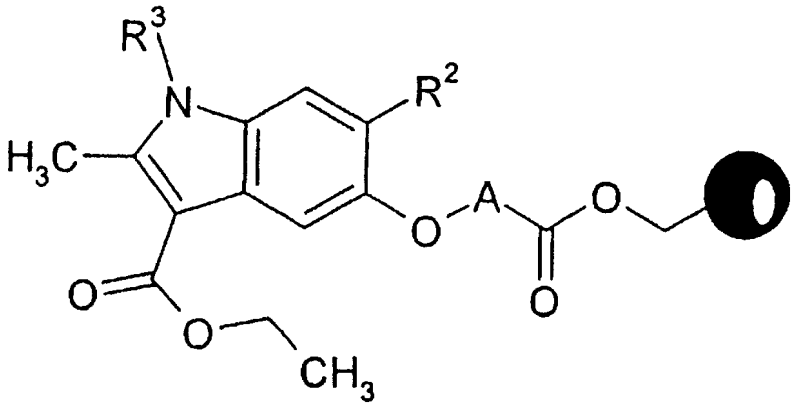


(7)

【０１０２】
［式中、Ａ、Ｒ^{3}および
【０１０３】
【化１１】



【０１０４】
は上記で定義した通りである］
の化合物が取得され、
その臭素原子を、式（１$_{R}$）の化合物の生成に対して上記に記載したのと同じ操作条件下で置換基Ｒ^{2}と置換し、こうして式（８）：
【０１０５】
【化１２】



(8)

【０１０６】
［式中、Ａ、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}および
【０１０７】
【化１３】



【０１０８】
は上記で定義した通りである］
の化合物が得られ、
次いで、これを、通常の条件、例えば、トリフルオロ酢酸を使用して樹脂支持体から分離して上記に記載した式（１$_{OH}$）の化合物を取得し、次いで、これを、必要に応じて、エ

ステル化、または対応するアミドに転換してR^1がヒドロキシル基以外である式（１）の化合物の組を形成する。

【０１０９】

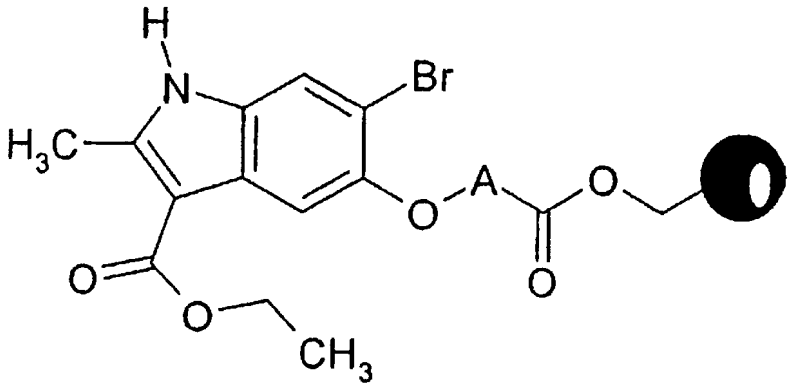
この方法は、実施例３、１４～１７および２９～３１の化合物の調製においてより詳細にされる。

【０１１０】

一代替形態によれば、グラフト化樹脂（６）への結合を６－ブロモ－５－ヒドロキシ－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル上に直接行って式（９）：

【０１１１】

【化１４】



(9)

【０１１２】

［式中、Ａおよび

【０１１３】

【化１５】



【０１１４】

は上記で定義した通りである］

の臭素誘導体を得、

それぞれ式（５）および（８）の化合物を調製するための上記で要約した技法に従って、式（９）のその誘導体中の窒素原子は、任意選択で基R^3により置換し、臭素原子は基R^2と置換することができる（任意の順序において）。

【０１１５】

この方法は、実施例４～１１および１８～２８の化合物の調製においてより詳細にされる。

【０１１６】

R^1が、Ｈを表す式（１）の化合物は、R^1が、アルキル基を表す式（１）の対応する化合物をけん化することにより、あるいはＲが、アルキル基を表す式（1_R）の化合物から出発することによっても有利に得ることができる。けん化は、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウムおよび炭酸カリウムから選択される無機塩基などの塩基の作用を介して行うことができる。使用すべき塩基のモル量は、選択した塩基の強さに応じて、１～２０当量、好ましくは１～１２当量の範囲である。

【０１１７】

この反応は、好ましくは、極性のプロトン性タイプの溶媒中、より好ましくは、エタノールと水またはメタノールと水の混合物など、低級（C_1～C_4）アルカノールと水の混合物中で行われる。

【０１１８】

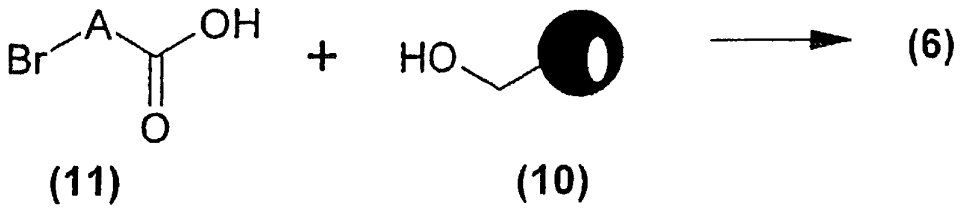
反応温度は、有利には、室温～１２０℃、よりよくは２０℃～１００℃、例えば２０℃～還流の範囲である。

【０１１９】

式（６）の化合物は、以下の反応スキーム：

【０１２０】

【化１６】



【０１２１】

［式中、Ａは、式（１）の化合物に対して定義した通りであり、

【０１２２】

【化１７】



【０１２３】

は、樹脂支持体を表す］

に従って、当業者に周知の標準的な技法により、例えば、非プロトン性有機溶媒、例えば、塩化メチレン中で、４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）およびＮ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド（ＤＩＣ）の存在下で、式（１０）のワン（Ｗａｎｇ）タイプの樹脂と式（１１）の酸とをカップリングさせることにより容易に得ることができる。

【０１２４】

ワン（Ｗａｎｇ）樹脂のこのグラフト化は、実施例３、ステップ４においてより詳細に説明される。

【０１２５】

上記の方法では、操作条件は、調製することが望まれている式（１）の化合物中に存在する様々な置換基の関数として大きく変わり得ることを理解されたい。こうした変形および適合化は、例えば、科学レビュー、特許文献、ケミカルアブストラクト、およびインターネットを含むコンピュータデータベースから、当業者が容易に実施できるものである。同様に、出発材料は、市販されているか、または例えば、上記の様々な刊行物およびデータベースにおいて当業者が容易に知ることができる合成法経由で利用できる。

【０１２６】

式（１）の化合物の光学異性体は、一方では、式（１）の化合物のラセミ混合物から出発して、当業者に周知の異性体を分離および／または精製するための標準的な技法経由で得ることができる。光学異性体は、光学活性の出発化合物の立体選択合成経由、またはキラルアミンまたはキラル酸を用いて得られる塩である、式（１）の化合物の光学活性塩の分離または再結晶経由で直接得ることもできる。

【０１２７】

以下の実施例により、如何なる仕方においてもそれを限定することなく本発明が例示される。これらの実施例およびプロトン核磁気共鳴データ（３００ＭＨｚ　ＮＭＲ）では、以下の短縮記号：一重項に対してｓ、二重項に対してｄ、三重項に対してｔ、四重項に対してｑ、八重項に対してｏおよび複合多重項に対してｍが使用されている。化学シフトδはｐｐｍにおいて表される。

【０１２８】

実施例

実施例１

５－エトキシカルボニルメトキシ－６－ヘキシル－１－イソブチル－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル

ステップ１

６－ブロモ－５－ヒドロキシ－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル（５ｇ；１６．７７ｍｍｏｌ）、２－ブロモ酢酸エチル（４．２ｇ；２５．１６ｍｍｏｌ）およびジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（２０ｍｌ）中の炭酸カリウム（２．３ｇ；１６．８９ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で１時間３０分加熱する。反応媒体を、氷と酢酸エチルの混合物中に注ぐ。水相を酢酸エチルにより２回抽出する。合わせた有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、次いで濃縮する。得られた残渣（６．８５ｇ）をシリカ上でクロマトグラフィーにより精製する（３．６３ｇ；５７％）。

【０１２９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－Ｄ）、δ　ｐｐｍ：１．２（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）；１．４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；２．６（ｓ，３Ｈ）；４．２（ｍ，４Ｈ）；４．７（ｓ，２Ｈ）；７．２（ｓ，１Ｈ）；７．３（ｓ，１Ｈ）；７．５（ｓ，１Ｈ）。

【０１３０】

ステップ２

ステップ１で得られた化合物（３．６３ｇ；９．４５ｍｍｏｌ）、臭化イソブチル（２．６ｇ；１８．９８ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ（２０ｍｌ）中の炭酸カリウム（２．６８ｇ；１９．６８ｍｍｏｌ）の混合物を、４８時間加熱する。大過剰のハロゲン化物、炭酸カリウムおよびヨウ化カリウム（０．６１５ｍｇ）を加え、その混合物をさらに４８時間加熱する。次いで、反応媒体を、氷と酢酸エチルの混合物中に注ぐ。水相を酢酸エチルにより２回抽出する。合わせた有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、次いで濃縮する。得られた残渣（３．７３ｇ）をシリカ上でクロマトグラフィーにより精製する（傾斜：ヘプタン中酢酸エチル０～３０％）。予想生成物１．７３ｇ（４２％）を得る。

【０１３１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－Ｄ）、δ　ｐｐｍ：０．９（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）；１．３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；１．４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；２．２（ｍ，１Ｈ）；２．７（ｓ，３Ｈ）；３．８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ）；４．３（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）；４．４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）；４．７（ｓ，２Ｈ）；７．５（ｓ，１Ｈ）；７．６（ｓ，１Ｈ）。

【０１３２】

ステップ３

有機ボラン溶液の調製：ヘキセン（０．４２ｇ；５ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２ｍｌ）に溶解した溶液を、窒素下で３℃まで冷却する。次いで、温度を５℃未満に保ちながら、９－ボラビシクロ［３．３．１］ノナン（９－ＢＢＮ）をＴＨＦ（１０ｍｌ、５ｍｍｏｌ）中に溶解した市販の０．５Ｎ溶液を滴下する。次いで、得られた無色の溶液を室温で３時間攪拌する。

【０１３３】

ステップ２で得られた化合物（０．２０８ｇ；０．４７ｍｍｏｌ）、$PdCl_2dppf$（１２．３ｍｇ；１５．１μｍｏｌ）およびＴＨＦ（２ｍｌ）中のリン酸カリウム（２３７ｍｇ；０．８９ｍｍｏｌ）の混合物を還流し、次いで、有機ボラン溶液（２．３ｍｌ；０．９６ｍｍｏｌ）を一度に加える。速やかに黒色になる媒体を１時間３０分還流する。次いで、その反応媒体を、水と酢酸エチルの混合物中に注ぐ。水相を抽出する。合わせた有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、次いで濃縮する。得られた油状残渣（０．５ｇ）をシリカ上でクロマトグラフィーにより精製し（４／１　ヘプタン／酢酸エチル）、次いで、ヘプタン中に分散させる（８２．０ｍｇ；３９％）。

【０１３４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－Ｄ）、δ　ｐｐｍ：０．９（ｔ，Ｊ＝６

．７Ｈｚ，３Ｈ）；０．９（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）；１．４（ｍ，６Ｈ）；１．３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；１．４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；１．７（ｍ，２Ｈ）；２．２（ｓ，１Ｈ）；２．８（ｍ，２Ｈ）；２，７（ｓ，３Ｈ）；３．９（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ）；４．３（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）；４．４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）；４．７（ｓ，２Ｈ）；７．０（ｓ，１Ｈ）；７．５（ｓ，１Ｈ）。

【０１３５】

実施例２

５－カルボキシメトキシ－６－ヘキシル－１－イソブチル－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル

実施例１で得られた化合物（８２．０ｍｇ；０．１８４ｍｍｏｌ）、メタノール（２ｍｌ）および１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．２６５ｍｌ；０．２６５ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で終夜攪拌する。溶媒を蒸発除去する。残渣を水に溶解し、次いで、濃塩酸で処理する。エチルエーテルにより抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた後、蒸発により白色固体が得られる（７１ｍｇ；９２％）。

【０１３６】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－Ｄ）、δ　ｐｐｍ：０．９（ｍ，３Ｈ）；０．９（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）；１．３（ｍ，７Ｈ）；１．４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；１．６（ｍ，２Ｈ）；２．２（ｍ，１Ｈ）；２．８（ｍ，２Ｈ）；２．７（ｓ，３Ｈ）；３．９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ）；４．４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）。４．７（ｓ，２Ｈ）；７．０（ｓ，１Ｈ）；７．５（ｓ，１Ｈ）。

【０１３７】

実施例３

５－（３－カルボキシプロポキシ）－６－ヘキシル－１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル

ステップ１

６－ブロモ－５－ヒドロキシ－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル（１４．９１ｇ；５０ｍｍｏｌ）、無水酢酸（１００ｍｌ；１．０６ｍｏｌ）およびピリジン（１２．０８ｍｌ；０．１５ｍｏｌ）からなる混合物を１時間還流する。次いで、冷却した反応媒体を、重炭酸ナトリウム飽和溶液中に注ぐ。酢酸エチルによる抽出後、合わせた有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、次いで濃縮する。得られた残渣（１４．０ｇ）を、塩化メチレン（８．３ｇ）中に分散させる。母液を濃縮し、次いで、アルミナカラム上（塩化メチレン）でクロマトグラフィー精製し、さらなる量の予想生成物（２．９ｇ）を得る。２つのバッチ（８．３ｇおよび２．９ｇ）を合わせ、エチルエーテル中に分散させる。純生成物９．６ｇを得る。融点：２００℃。

【０１３８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－Ｄ）、δ　ｐｐｍ：１．４（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；２．４（ｓ，３Ｈ）；２．６（ｓ，３Ｈ）；４．４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ）；７．３（ｓ，１Ｈ）；７．７（ｓ，１Ｈ）；８．６（ｓ，１Ｈ）。

【０１３９】

ステップ２

ステップ１で得られた誘導体（９．０５ｇ；２６．６０ｍｍｏｌ）、水酸化ナトリウム（ＮａＯＨ）（１．１７ｇ；２９．２６ｍｍｏｌ）および乾燥ＤＭＦ中の臭化２－メトキシエチル（７．５０ｍｌ；７９．８１ｍｍｏｌ）の混合物を、４０℃で４時間攪拌する。次いで、冷却した反応媒体を、氷冷した希薄塩酸中に注ぐ。酢酸エチルによる抽出後、合わせた有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥する。蒸発残渣をペンタン（７．８４ｇ）中に分散させる。

【０１４０】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－Ｄ）、δ　ｐｐｍ：１．４（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；２．４（ｓ，３Ｈ）；２．８（ｓ，３Ｈ）；３．３（ｓ，３Ｈ）；３．６（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ）；４．２（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ）；４．４（ｑ

，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ）；７．５（ｓ，１Ｈ）；７．８（ｓ，１Ｈ）。

【０１４１】

ステップ３

ステップ２で得られた誘導体（７．８１ｇ；１９．６１ｍｍｏｌ）およびメタノール（８０ｍｌ）中の１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（２３．５ｍｌ；２３．５ｍｍｏｌ）からなる混合物を、室温で１時間攪拌する。次いで、反応媒体を希薄塩酸中に注ぐ。形成された沈殿をろ別し、洗浄し、吸引により脱水する（６．６５ｇ；９０％）。融点：１９５℃。

【０１４２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－Ｄ）、δ　ｐｐｍ：１．４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；２．８（ｓ，３Ｈ）；３．３（ｓ，３Ｈ）；３．６（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ）；４．２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ）；４．４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）；５．３（ｓ，１Ｈ）；７．４（ｓ，１Ｈ）；７．７（ｓ，１Ｈ）。

【０１４３】

ステップ４

４－ブロモ酪酸のワン樹脂上へのグラフト化

ワン樹脂（８．２４ｇ；０．９１ｍＭ／ｇ）、４－ブロモ酪酸（５．５１ｇ；３３ｍｍｏｌ）、４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）（０．１８３ｇ；１．５ｍＭ）および塩化メチレン（１３０ｍｌ）中のＮ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド（ＤＩＣ）（５．１４ｇ；３３ｍｍｏｌ）の混合物を、２５０ｍｌフラスコ中で環状スターラーにより２０時間攪拌する。その樹脂を塩化メチレンで３回、次いで、メタノールで３回洗浄する。真空下室温で乾燥した後、グラフト化樹脂９．１６ｇを得る（理論値：９．３６ｇ）。

【０１４４】

上記の樹脂２．６３ｇをとり、乾燥ＤＭＦ（１４ｍｌ）中に注ぐ。次いで、ステップ３で得られた５－ヒドロキシ－６－ブロモインドール誘導体（１．５ｇ；４．２１ｍｍｏｌ）、ヨウ化カリウム（３４９．５ｍｇ；２．１ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（２９１ｍｇ；２．１ｍｍｏｌ）を順次加える。この混合物を８０℃で終夜加熱する。樹脂をろ別し、ＤＭＦ（５ｍｌ）で３回、次いで１／１テトラヒドロフラン／水混合物（５ｍｌ）で３回、次いで、テトラヒドロフラン（５ｍｌ）で３回、次いで、メタノール（５ｍｌ）で３回洗浄し、最後に真空下で乾燥する（３．１４ｇ、理論値：３．２１ｇ）。

【０１４５】

ステップ５

有機ボラン溶液の調製：ＴＨＦ（１．２ｍｌ；０．６０ｍｍｏｌ）中に９－ＢＢＮを溶解した０．５Ｎ溶液を０℃まで冷却し、次いで、ヘキセン（７５μｌ；０．６０ｍｍｏｌ）を加える。次いで、得られた無色の溶液を室温で３時間攪拌する。

【０１４６】

有機ボラン溶液（０．９５７ｍｌ；０．４５ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２ｍｌ）中のステップ４で得られた樹脂（２２７．２７ｍｇ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（８．６７ｍｇ；７５．０μｍｏｌ）および２Ｍ炭酸ナトリウム水溶液（９４μｌ；１８８μｍｏｌ）の混合物に加える。媒体を８０℃で終夜加熱する。樹脂をろ別し、ＤＭＦで３回、次いで１／１テトラヒドロフラン／水混合物で３回、メタノールで３回、次いで、塩化メチレンで３回洗浄し、最後に真空下で乾燥する。

【０１４７】

ステップ６

ステップ５で得られた樹脂を、塩化メチレン／トリフルオロ酢酸の８／２混合物（２ｍｌ）により室温で２時間処理する。

【０１４８】

媒体をろ過し、次いで、樹脂を塩化メチレンで洗浄する。ろ液を乾固するまで濃縮する（１０ｍｇ）。次いで、樹脂を塩化メチレン／トリフルオロ酢酸の１／１混合物により再度２時間処理する。

【０１４９】

ろ過および洗浄後、ろ液の蒸発により追加の生成物１８ｍｇを得る（合計２８ｍｇ）。

【０１５０】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－Ｄ）、δ　ｐｐｍ：０．９（ｍ，３Ｈ）；１．３（ｍ，６Ｈ）；１．４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；１．６（ｍ，２Ｈ）；２．２（ｍ，２Ｈ）；２．７（ｍ，７Ｈ）；３．３（ｓ，３Ｈ）；３．６（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ）；４．１（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ）；４．３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ）；４．４（ｍ，２Ｈ）；５．３（ｓ，１Ｈ）７．０（ｓ，１Ｈ）；７．６（ｓ，１Ｈ）。

【０１５１】

ＬＣ／ＭＳ：ＥＳ＋　４４８．５　ＥＳ－４４６．４

実施例４

１－ベンジル－５－（３－カルボキシプロポキシ）－２－メチル－６－ピリド－３－イル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル

ステップ１

グラフト化ワン樹脂（負荷量１．０９ｍＭ／ｇ）２．８５ｇを４－ブロモ酪酸と混合し（実施例３のステップ４において説明したのと同一の調製であるが、そこではワン樹脂１．３ｍＭ／ｇから出発）、乾燥ＤＭＦ（５８ｍｌ）中に注ぐ。次に、６－ブロモ－５－ヒドロキシ－２－メチル－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル（３．７１ｇ；１２．４４ｍｍｏｌ）、ヨウ化カリウム（０．５２ｇ；３．１３ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（０．４３ｇ；３．１１ｍｍｏｌ）を順次加える。混合物を８０℃で１６時間加熱する。樹脂をろ別し、ＤＭＦで２回、１／１テトラヒドロフラン／水混合物で３回、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）で３回、メタノールで３回洗浄し、最後に真空下で乾燥する（３．３７ｇ、理論値３．５２ｇ）。

【０１５２】

ステップ２

ＤＭＦ（５ｍｌ）中の上記の樹脂（負荷量０．８８ｍＭ／ｇ）６０２ｍｇを、オイル中６０％の水素化ナトリウム（ＮａＨ）（６３．３ｍｇ；１．５８ｍｍｏｌ）で１５分間処理し、次いで、ヨウ化カリウム（８８ｍｇ；０．５３ｍｍｏｌ）および臭化ベンジル（３６２．６ｍｇ；２．１１ｍｍｏｌ）を加える。混合物を窒素下室温で２０時間攪拌する。

【０１５３】

酢酸エチル（０．５ｍｌ）を加え、次いで、樹脂をろ別し、ＤＭＦ（１０ｍｌ）で３回、１／１ＴＨＦ／H_2Oで３回、ＴＨＦで３回、メタノールで３回洗浄し、最後に真空下で乾燥する。

【０１５４】

ステップ３

ＤＭＦ（２ｍｌ）中の上記の樹脂（１４６．３ｍｇ；負荷量０．８２ｍＭ／ｇ）、Ｐｄ（Ph_3）$_4$（２７．７ｍｇ；２４μｍｏｌ）、２Ｍ炭酸ナトリウム水溶液（１２０μｌ；２４０ｍｍｏｌ）および３－ピリジルボロン酸（５９ｍｇ；４８０μｍｏｌ）の混合物を１２０℃で１２時間加熱する。混合物を窒素下室温で２０時間攪拌する。

【０１５５】

樹脂をろ別し、ＤＭＦ（２ｍｌ）で３回、１／１ＴＨＦ／H_2Oで３回、ＴＨＦで３回、メタノールで３回、塩化メチレンで３回洗浄し、最後に真空下で乾燥する。

【０１５６】

得られた樹脂を、塩化メチレン／トリフルオロ酢酸の８／２混合物（１．５ｍｌ）により室温で１．５時間処理する。

【０１５７】

媒体をろ過し、次いで、樹脂を塩化メチレンで洗浄する。ろ液を乾固するまで濃縮する（３９ｍｇ）。

【０１５８】

ＬＣ／ＭＳ：ＥＳ＋４７３．２

実施例５

５－（３－カルボキシプロポキシ）－２－メチル－６－（３，４－ジクロロフェニル）－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸エチル

実施例４のステップ１で得られた樹脂（１４４ｍｇ；負荷量０．９４ｍｍｏｌ／ｇ）、ＰｄＰ（Ｐｈ$_3$）$_4$をＤＭＦに溶解した０．０２５Ｍ溶液（１ｍｌ；２５μｍｏｌ）、２Ｍ炭酸ナトリウム水溶液（１３５μｌ；２７０ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ（２ｍｌ）中の３，４－ジクロロフェニルボロン酸（５２ｍｇ；２７０μｍｏｌ）の混合物を１２０℃で１６時間加熱する。樹脂をろ別し、ＤＭＦ（３ｍｌ）で６回、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）（３ｍｌ）で６回、水（３ｍｌ）で３回、メタノール（３ｍｌ）で３回、塩化メチレン（３ｍｌ）で４回洗浄する。

【０１５９】

次いで、塩化メチレン（１ｍｌ）中に懸濁させた樹脂を塩化メチレン／トリフルオロ酢酸の６／４混合物（２ｍｌ）により室温で１時間処理する。

【０１６０】

媒体をろ過し、次いで、樹脂を塩化メチレンで洗浄する。ろ液を乾固するまで濃縮する（２０ｍｇ）。

【０１６１】

ＬＣ／ＭＳ：ＥＳ＋４５０．３　４５２．３　４５４．２。２塩素原子。

【０１６２】

化合物６～３１は、上記の実施例１～５の化合物の調製に対して記載されたのと類似のプロトコルに従って調製された。

【０１６３】

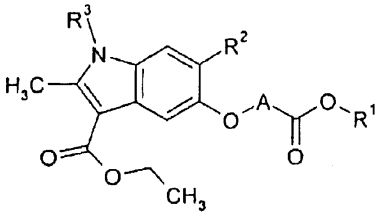
化合物６～３１の構造を、以下の表１に順番に並べる。表中、「方法」は、各化合物を調製するために使用された方法番号（上述の１、２または３）を示す。

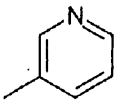
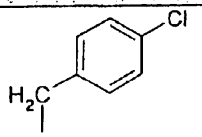
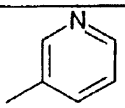
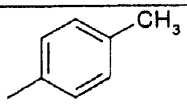
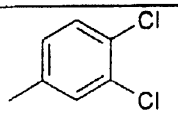
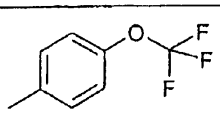
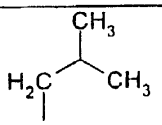
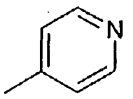
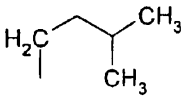
【０１６４】

【表１－１】

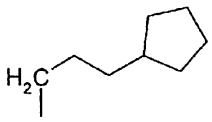
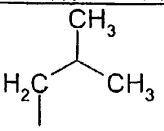
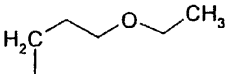
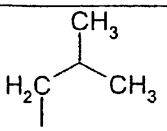
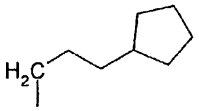
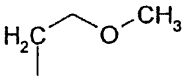
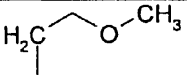
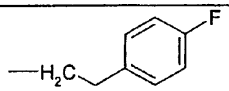
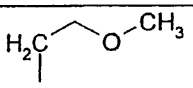
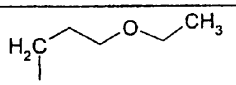
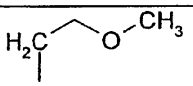
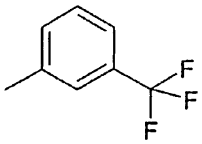
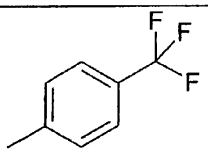
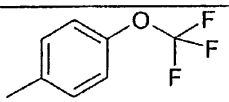
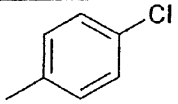
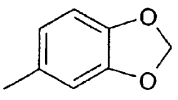
表１

化合物6～31の構造

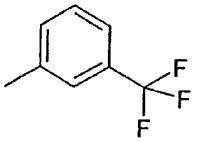
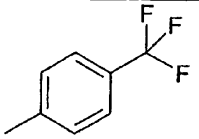
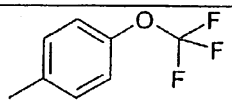
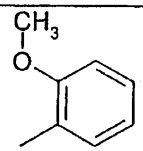
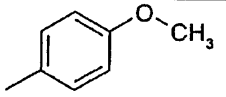
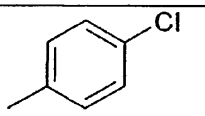
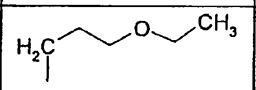
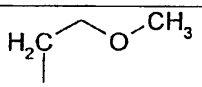
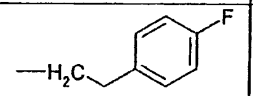
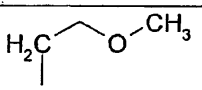
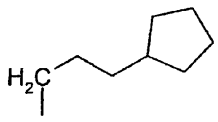
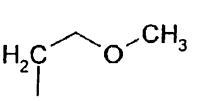


実施例番号	R^1	A	R^2	R^3	方法
6	-H	$-(CH_2)_3-$			3
7	-H	$-(CH_2)_3-$		-H	3
8	-H	$-C(CH_3)_2-$		-H	3
9	-H	$-C(CH_3)_2-$		-H	3
10	-H	$-C(CH_3)_2-$			3
11	-H	$-C(CH_3)_2-$			3

【表１－２】

実施例番号	R^1	A	R^2	R^3	方法
12	-H	$-CH_2-$			1
13	-H	$-CH_2-$			1
14	-H	$-CH_2-$			2
15	-H	$-CH_2-$	$-(CH_2)_5-CH_3$		2
16	-H	$-CH_2-$			2
17	-H	$-CH_2-$			2
18	-H	$-(CH_2)_3-$		-H	3
19	-H	$-(CH_2)_3-$		-H	3
20	-H	$-(CH_2)_3-$		-H	3
21	-H	$-(CH_2)_3-$		-H	3
22	-H	$-C(CH_3)_2-$		-H	3

【表１－３】

実施例番号	R^1	A	R^2	R^3	方法
23	-H	$-C(CH_3)_2-$		-H	3
24	-H	$-C(CH_3)_2-$		-H	3
25	-H	$-C(CH_3)_2-$		-H	3
26	-H	$-C(CH_3)_2-$		-H	3
27	-H	$-C(CH_3)_2-$		-H	3
28	-H	$-C(CH_3)_2-$		-H	3
29	-H	$-(CH_2)_3-$			2
30	-H	$-(CH_2)_3-$			2
31	-H	$-(CH_2)_3-$			2

【０１６５】

６～３１の合成生成物の分析結果を以下の表２に示すが、その表では、

－Ｍが、化合物の理論モル質量を表し；

－ＬＣ／ＭＳが、液相クロマトグラフィーと対になった質量分析法による分析結果を示し；

－ＮＭＲが、３００ＭＨｚにおける磁気共鳴によるプロトンの化学シフトδ（ｐｐｍとして）を示す。

【０１６６】

【表２－１】

-- 表２ --

実施例番号	*M*	*LC/MS*	*NMR*
6	506.98	ES+ 507.2/509.2 1 Cl	
7	382.41	ES+ 383.3	
8	395.45	ES- 394.2	
9	450.32	ES- 448.1 / 450.1 2 Cl	
10	521.53	ES+ 522.4	
11	452.55	ES+ 453.4	
12	443.58		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6), δ ppm: 0.9 (d, J=6.5 Hz, 6 H); 1.0 (m, 2 H); 1.5 (m, 10 H); 2.1 (m, 1 H); 2.7 (m, 5 H); 3.3 (m, 4 H); 4.0 (d, J=7.2 Hz, 2 H); 4.2 (q, J=7.1 Hz, 2 H); 4.7 (s, 2 H); 7.3 (s, 1 H); 7.3 (s, 1 H); 12.9 (s, 1 H).
13	419.51	ES- 418.5	
14	445.55	ES- 444.4	^{1}H NMR (300 MHz, クロロホルム-D), δ ppm: 1.1 (d, J=6.3 Hz, 2 H); 1.6 (m, 14 H); 2.8 (m, 5 H); 3.3 (s, 3 H); 3.7 (t, J=5.6 Hz, 2 H); 4.3 (t, J=5.6 Hz, 2 H); 4.4 (q, J=7.1 Hz, 2 H); 4.8 (s, 2 H); 7.1 (s, 1 H); 7.5 (s, 1 H).
15	419.51	ES+ 420.3	
16	457.50	ES- 456.3	
17	421.49	ES+ 422.3	^{1}H NMR (300 MHz, クロロホルム-D), δ ppm: 1.2 (t, J=7.0 Hz, 3 H); 1.4 (t, J=7.1 Hz, 3 H); 1.9 (m, 2 H); 2.7 (s, 3 H); 2.9 (t, J=7.2 Hz, 2 H); 3.3 (s, 3 H); 3.6 (m, 6 H); 4.3 (t, J=5.6 Hz, 2 H); 4.4 (q, J=6.9 Hz, 2 H); 4.7 (s, 2 H); 6.8 (s, 1 H); 7.1 (s, 1 H); 7.5 (s, 1 H).
18	449.42	ES+ 450.3	

【表２－２】

実施例番号	M	LC/MS	NMR
19	449.42	ES- 448.4	
20	465.42	ES- 464.4	
21	415.87	ES+ 416.3	
22	425.43	ES- 424.3	
23	449.42	ES+ 450.4	
24	449.42	ES+ 450.3	
25	465.42	ES+ 466.3	
26	411.45	ES+ 412.4	
27	411.45	ES+ 412.4	
28	415.87	ES- 414.3 /416.3 1 Cl	
29	449.54	ES+ 450.4	^{1}H NMR (300 MHz,クロロホルム-D), δ ppm: 1.3 (t, J=6.8 Hz, 3 H); 1.4 (t, J=7.0 Hz, 3 H); 1.9 (m, 2 H); 2.2 (m, 2 H); 2.6 (t, J=6.6 Hz, 2 H); 2.8 (m, 5 H); 3.3 (s, 3 H); 3.6 (m, 6 H); 4.1 (t, J=5.5 Hz, 2 H); 4.3 (t, J=5.7 Hz, 2 H); 4.4 (q, J=7 Hz, 2 H); 7.0 (s, 1 H); 7.6 (s, 1 H).
30	485.55	ES+ 486.4	^{1}H NMR (300 MHz,クロロホルム-D), δ ppm: 1.4 (t, J=7.1 Hz, 2 H); 2.2 (m, 2 H); 2.7 (m, 6 H); 2.9 (m, 4 H); 3.3 (s, 3 H); 3.5 (t, J=5.7 Hz, 2 H); 4.2 (m, 4 H); 4.4 (q, J=7.1 Hz, 2 H); 6.0 (s, 1 H); 6.8 (s, 1 H); 6.9 (m, , 2 H); 7.1 (m, 2 H); 7.6 (s, 1 H).
31	473.61	ES+ 474.5	^{1}H NMR (300 MHz, chloroform-D), δ ppm: 1.5 (m, 16 H); 2.2 (m, 2 H); 2.7 (m, 7 H); 3.3 (s, 3 H); 3.7 (t, J=5.6 Hz, 2 H); 4.1 (m, 2 H); 4.3 (t, J=5.7 Hz, 2 H); 4.4 (m, 2 H); 7.0 (s, 1 H); 7.6 (s, 1 H).

【０１６７】

結果

ＰＰＡＲ活性化の測定を、Ｌｅｈｍａｎｎら（Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．、２７０巻（１９９５）、１２９５３～１２９５６頁）が記載した技法に従って行った。

【０１６８】

ＣＶ－１細胞（サル腎臓細胞）に、キメラタンパク質ＰＰＡＲγ－Ｇａｌ４の発現ベクターと、Ｇａｌ４応答エレメントを含むプロモーターの制御下にあるルシフェラーゼ遺伝子の発現を可能にする「レポーター」プラスミドとを共トランスフェクションする。

【０１６９】

細胞を９６ウエルのマイクロプレート内に蒔き、市販の試薬を使用して、細胞にレポータープラスミド（ｐＧ５－ｔｋ－ｐＧＬ３）とキメラタンパク質（ＰＰＡＲγ－Ｇａｌ４）の発現ベクターとを共トランスフェクションする。４時間インキュベーションした後、全培地（１０％の胎児性仔ウシ血清を含む）をウエルに加える。２４時間後、培地を除去し、試験生成物を含む全培地で置換する。生成物を、１８時間細胞と接触させる。次いで、細胞を溶解し、ルミノメーターを使用してルシフェラーゼ活性を測定する。次いで、Ｐ

ＰＡＲγの活性化因子は、生成物により誘導されたレポーター遺伝子発現の活性化により計算することができる（生成物を加えていない対照細胞を基準にして）。

【０１７０】

ＰＰＡＲγリガンド結合ドメインがない場合（Ｇａｌ４のみを発現するベクター）、アゴニストの存在下で測定されたルシフェラーゼ活性は、ゼロである。

【０１７１】

以下のトランス活性化の結果は、ＰＰＡＲγの濃度５０μＭで得られた。

【０１７２】

【表３】

実施例	濃度	キメラタンパク質PPARγ－Gal4の活性化因子
4	50 μM	17
アゴニストなし（対照）	-	1

【０１７３】

部分アゴニストの生物学的活性の実施例

トランス活性化試験

キメラタンパク質Ｇａｌ－４－ＰＰＡＲγの発現を使用するトランス活性化試験により、この系でアゴニストが「完全」アゴニストとして機能するのか、「部分」アゴニストとして機能するのかを決定することも可能になる。

【０１７４】

アゴニストは、「完全」アゴニストであるロシグリタゾンよりも弱い応答を誘導する場合、すなわち、より低い有効性を有する場合、その系では「部分」アゴニストになる。本発明者らの系では、具体的な数値で、部分アゴニストについてプラトーで得られたトランス活性化は、ロシグリタゾンのプラトーでの最高応答（有効性）の２０％と５０％の間であろう。

【０１７５】

【表４】

実施例	ロシグリタゾンを用いて得られたPPARγキメラタンパク質の最高刺激	PPARγキメラタンパク質が最高刺激に到達するための濃度
31	24%	1 μM

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
A61P	***3/06***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	3/06	
A61P	***3/10***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	3/10	
A61P	***9/10***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	9/10	１０１
A61P	***43/00***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１

(74)代理人 100106138
弁理士 石橋 政幸
(74)代理人 100127454
弁理士 緒方 雅昭
(72)発明者 アドジェ、 ナタリー
フランス国 エフ－６９７４０ ジェナ アレ デ アネモヌ １７
(72)発明者 ロシュ、 ディディエ
フランス国 エフ－６９００８ リヨン ル アントワヌ ルミエール １７
(72)発明者 イヴォン、 ステファン
フランス国 エフ－３１４５０ アイゲスヴィーヴ シェマン デュ ヴァル フルーリ ８

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 特表２００４－５２９８５５（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００２／０４６１５４（WO，Ａ１）
HENKE,B.R. et al., Synthesis and biological activity of a novel series of indole-derived PPARγ agonists, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, １９９９年, Vol.9, No.23, p.3329-3334

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
C07D 209/42
C07D 401/04
C07D 405/04
A61K 31/404
A61K 31/4439
CAplus/REGISTRY(STN)