

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4171700号
(P4171700)

(45) 発行日 平成20年10月22日 (2008.10.22)

(24) 登録日 平成20年8月15日 (2008.8.15)

(51) Int. Cl.		F I
C O 7 D 205/04	(2006.01)	C O 7 D 205/04
C O 7 D 207/16	(2006.01)	C O 7 D 207/16
C O 7 D 209/42	(2006.01)	C O 7 D 209/42
C O 7 D 403/12	(2006.01)	C O 7 D 403/12
C O 7 D 405/12	(2006.01)	C O 7 D 405/12

請求項の数 19 (全 64 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-545622 (P2003-545622)
 (86) (22) 出願日 平成14年11月20日 (2002.11.20)
 (65) 公表番号 特表2005-511634 (P2005-511634A)
 (43) 公表日 平成17年4月28日 (2005.4.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/013025
 (87) 国際公開番号 W02003/043985
 (87) 国際公開日 平成15年5月30日 (2003.5.30)
 審査請求日 平成16年5月18日 (2004.5.18)
 (31) 優先権主張番号 60/331, 986
 (32) 優先日 平成13年11月21日 (2001.11.21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/396, 906
 (32) 優先日 平成14年7月18日 (2002.7.18)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 597011463
 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
 スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ
 ユトラーセ 35
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100064610
 弁理士 中嶋 正二
 (74) 代理人 100072730
 弁理士 小島 一晃

最終頁に続く

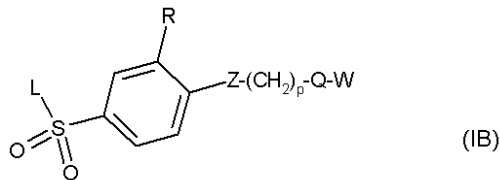
(54) 【発明の名称】 複素環化合物および使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式

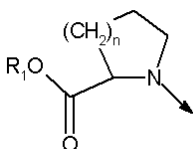
【化1】



[式中、

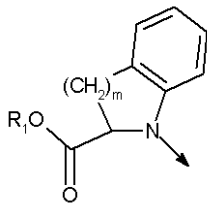
Lは、

【化2】



基であって、R₁は水素または所望により置換されていてもよいアルキルであり、
 nは0または1であるか、または

Lは、
【化3】



基であって、 R_1 は水素または所望により置換されていてもよいアルキルであり、
 m は1であり、

R は、水素であり

Z は、単結合、 O または S であり、

p は1～5の整数であり、

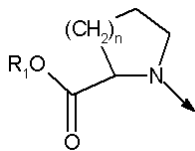
Q は単結合である(ただし、 p が1であるとき、 Z が単結合ではない)か、または

Q は、 O 、 S または $-C(O)NR_6-$ であって、 R_6 は、水素、所望により置換されていてもよいアルキルまたはシクロアルキルであるか、または

Q は、 $-NR_6-$ 、 $-NR_5C(O)NH-$ または $-NR_5C(O)O-$ であって、 R_5 は、水素、アルキルまたはアラキルであり(ただし、 p が1ではない)、

W は、シクロアルキル、アリールまたはヘテロシリルである(ただし、 L が

【化4】

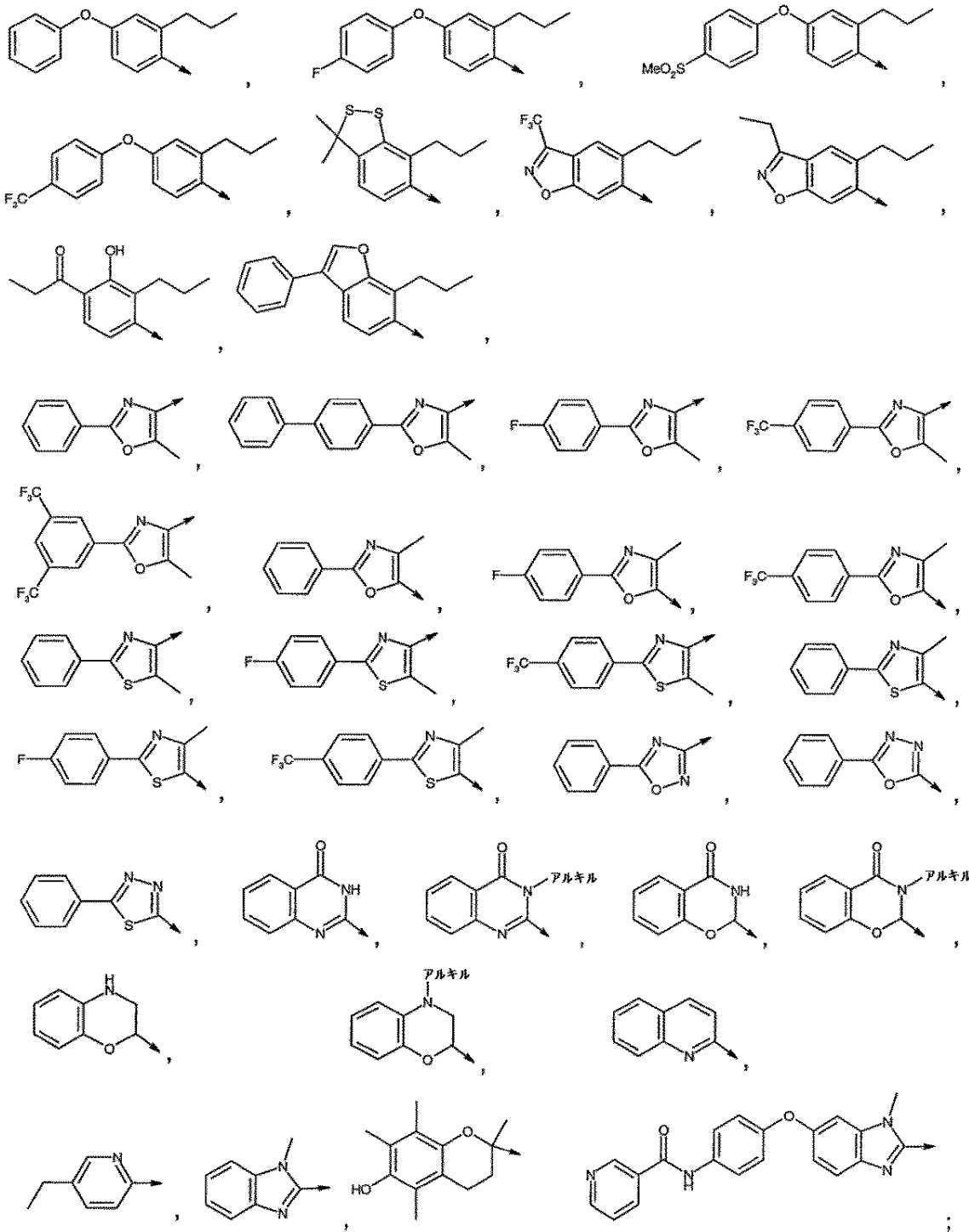


基であるとき、 W は

10

20

【化5】



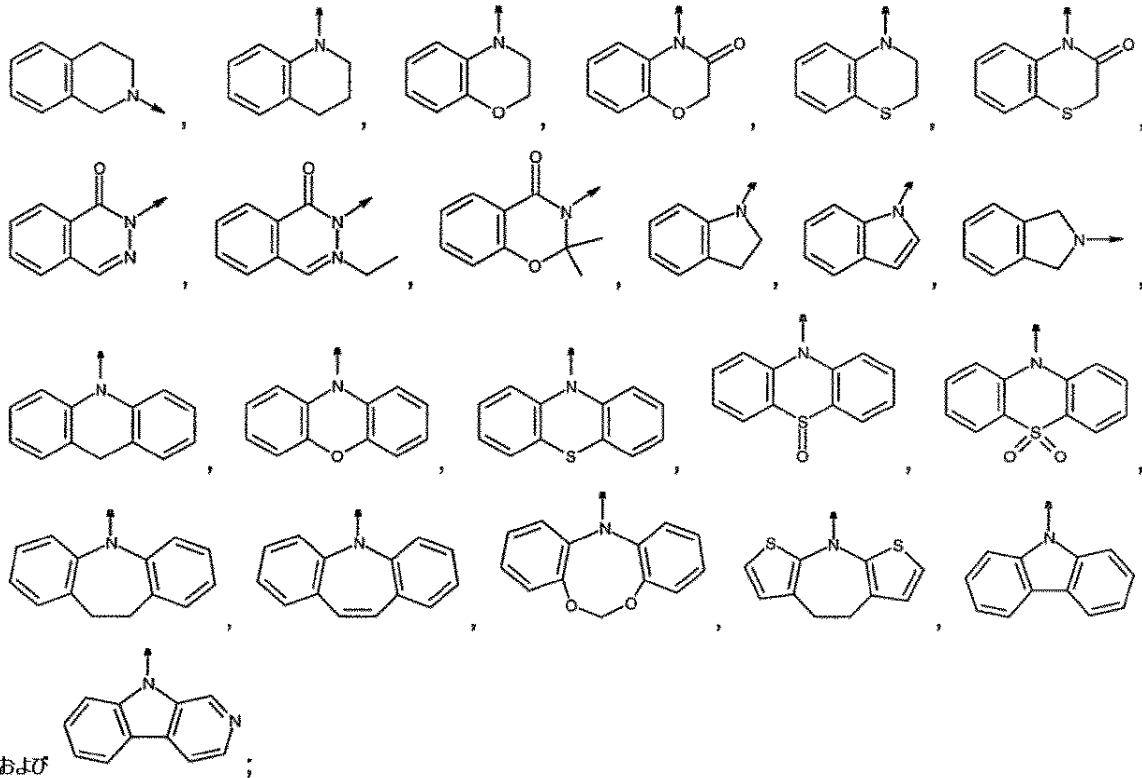
10

20

30

40

【化6】



からなる群から選択されるヘテロシクリルである)か、または

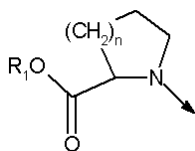
WおよびR₆は、それらが結合している窒素原子と一緒に、9~10員二環式環を形成し、それらは所望により置換され得るかまたは酸素、窒素および硫黄から選択される別のヘテロ原子を含み得る]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、またはその光学異性体の混合物。

【請求項2】

Lが、

【化7】



基であって、R₁が水素であり、nが0または1であり、

Rが、水素であり

Zが、単結合、OまたはSであり、

pが1~4の整数であり、

Qが単結合である(ただし、pが1であるとき、Zが単結合ではない)か、または

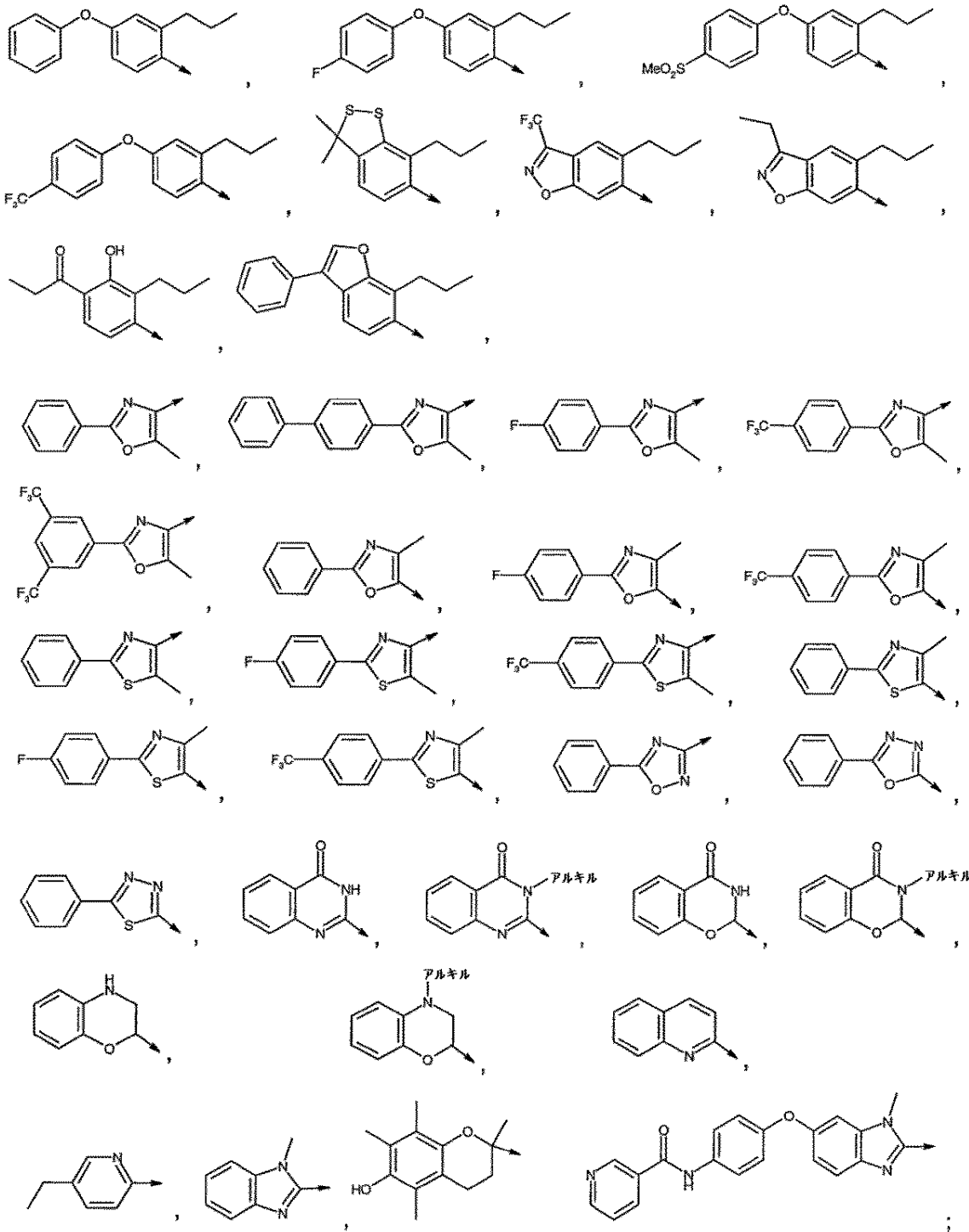
QがOまたはSであり、

Wがアリールまたは

30

40

【化 8】



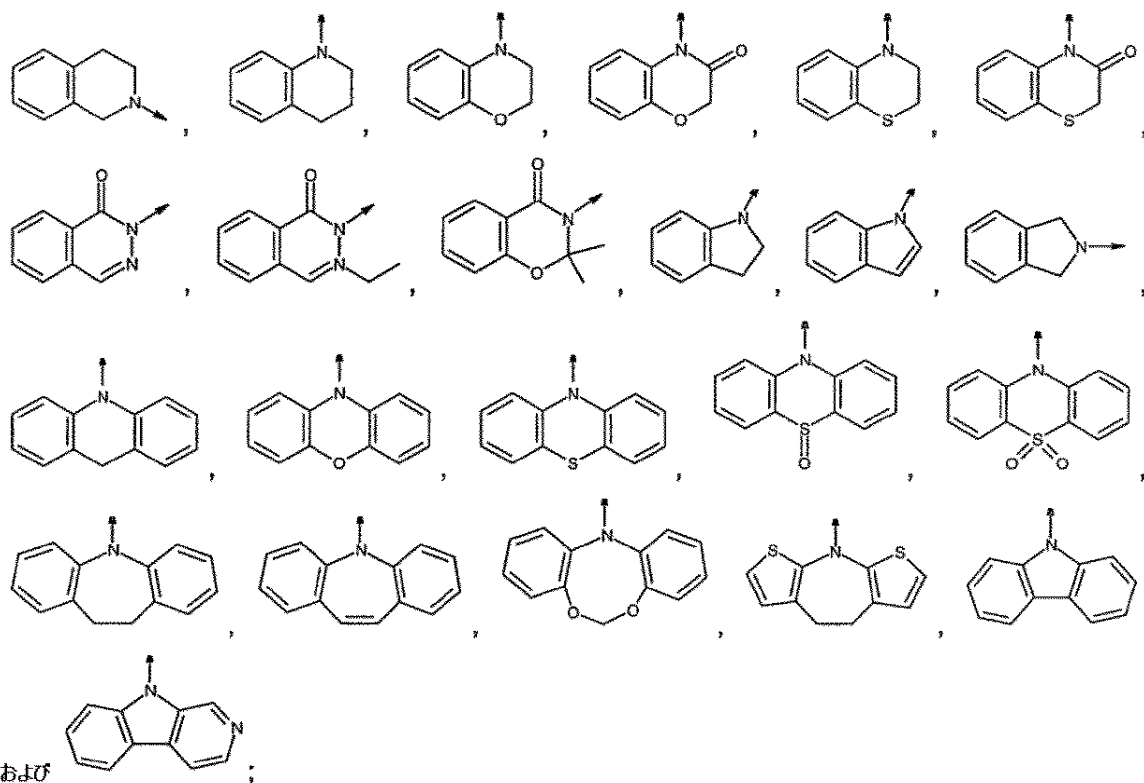
10

20

30

40

【化 9】

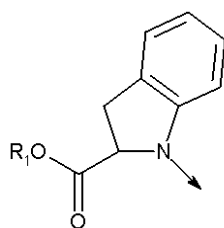


からなる群から選択されるヘテロシクリルである、
請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、またはその光学異性体の混合物。

【請求項 3】

L が、

【化 10】



基であって、 R_1 が水素であり、

R が、水素であり

Z が、単結合、O または S であり、

p が 1 ~ 4 の整数であり、

Q が単結合である (ただし、p が 1 であるとき、Z が単結合ではない) か、または

Q が O または S であり、

W がアリールまたはヘテロシクリルである、

請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、またはその光学異性体の混合物。

【請求項 4】

基 L における不斉中心が (R) 立体配置である、請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 5】

R_1 が水素または所望により置換されていてもよいアルキルであり、

10

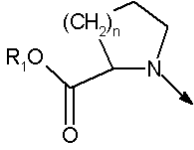
20

30

40

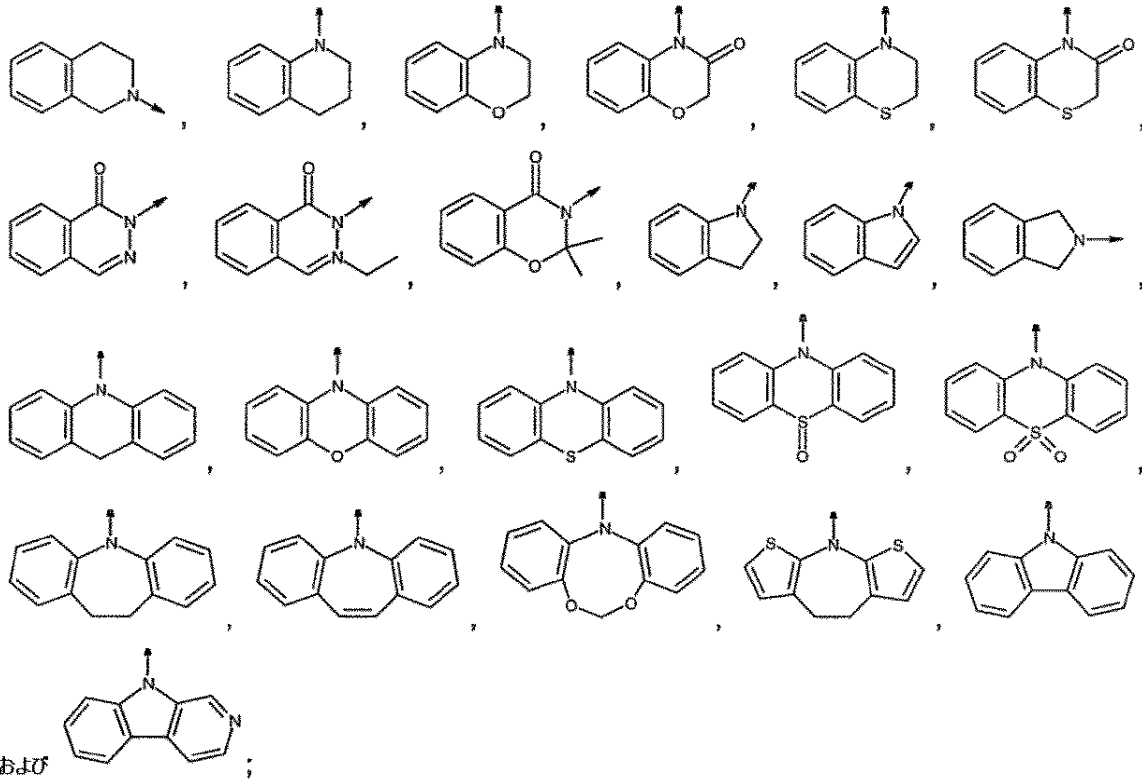
50

R が、水素であり
Z が、O または S であり、
p が 2 であり、
Q が -NR₆- であって、R₆ が低級アルキルであり、
W がアリールまたはヘテロシクリル (ただし、L が
【化 1 1】



基であるとき、Wは

【化13】



からなる群から選択されるヘテロシクリルである)である、
請求項1記載の化合物またはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、またはその光学異性体の混合物。

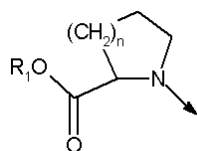
【請求項6】

Rが、水素である、請求項5記載の化合物またはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、またはその光学異性体の混合物。

【請求項7】

R₁が水素または所望により置換されていてもよいアルキルであり、
Rが、水素であり
Zが単結合であり、
pが2であり、
Qが -C(O)NR₆- であって、R₆が所望により置換されていてもよいアルキルであり、
Wがアリールまたはヘテロシクリル(ただし、Lが

【化14】



基であるとき、Wは

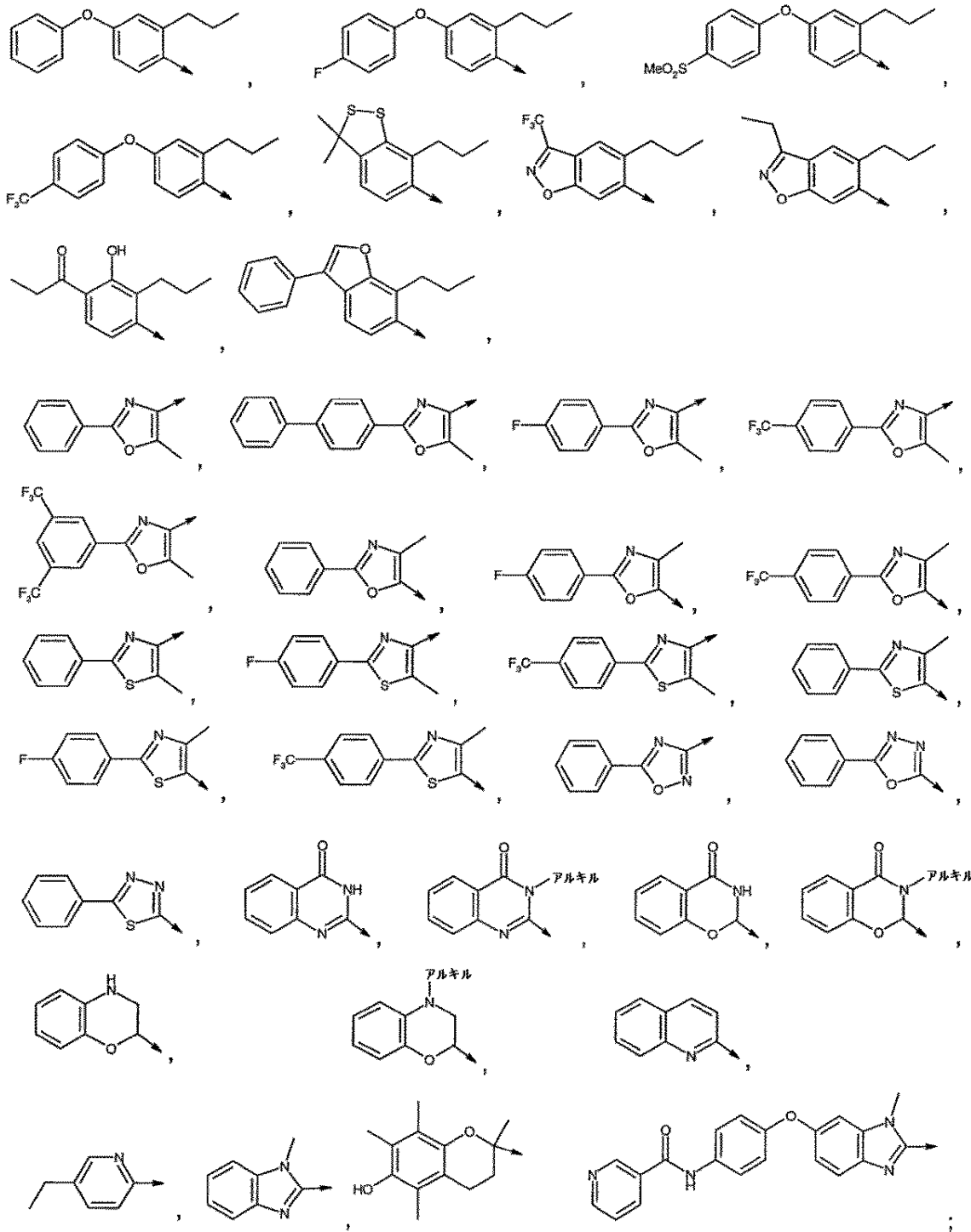
10

20

30

40

【化15】



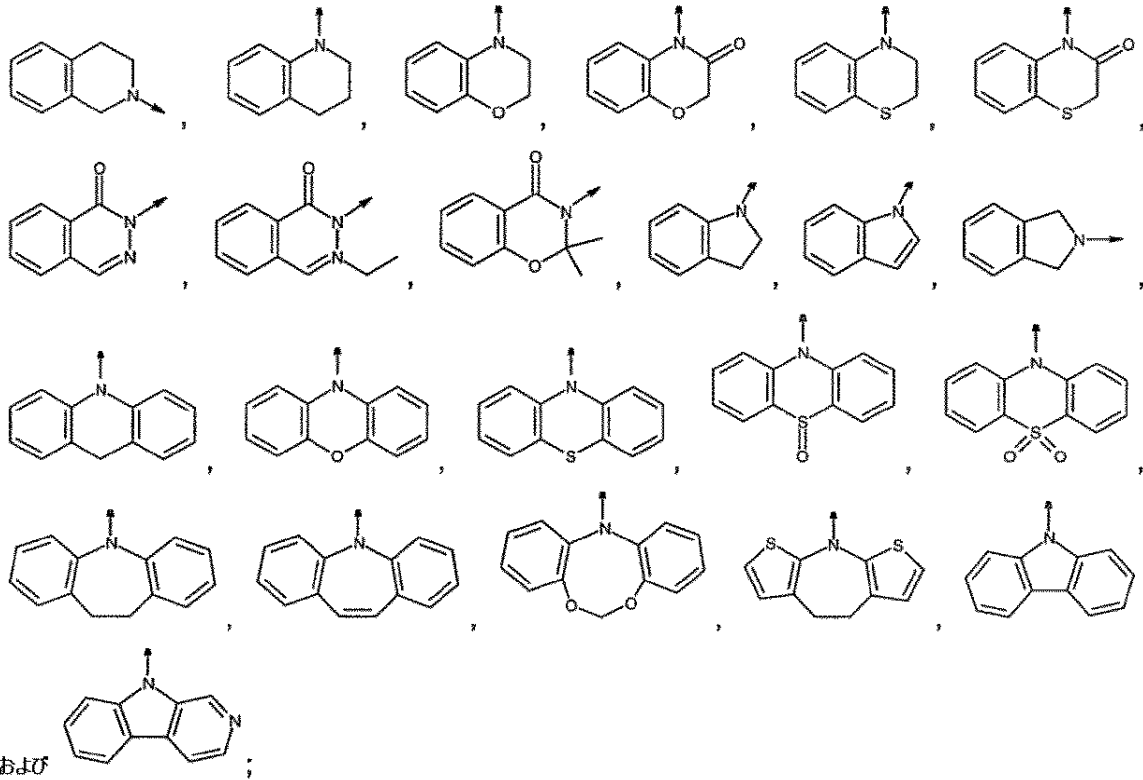
10

20

30

40

【化16】



からなる群から選択されるヘテロシクリルである)であるか、または

WおよびR₆が、それらが結合している窒素原子と一緒に、9~10員二環式環を形成し、それらは所望により置換され得るかまたは酸素、窒素および硫黄から選択される別のヘテロ原子を含み得る、

請求項1記載の化合物またはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、またはその光学異性体の混合物。

【請求項8】

Rが、水素である、請求項7記載の化合物またはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、またはその光学異性体の混合物。

【請求項9】

R₁が水素または所望により置換されていてもよいアルキルであり、

Rが、水素であり

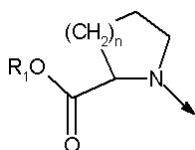
Zが、単結合、OまたはSであり、

pが2~3の整数であり、

QがOまたはSであり、

Wがアリールまたはヘテロシクリル(ただし、Lが

【化17】



基であるとき、Wは

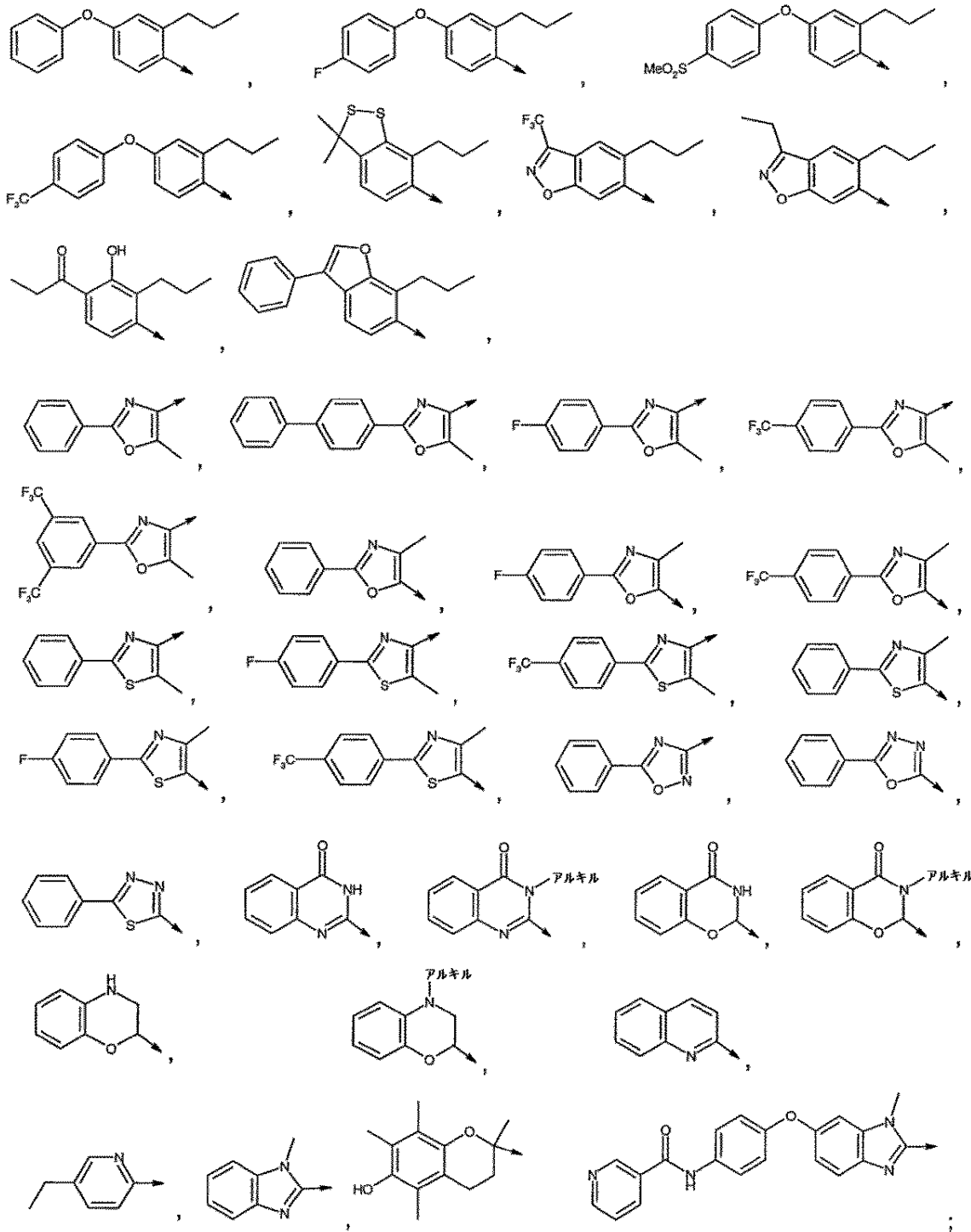
10

20

30

40

【化18】



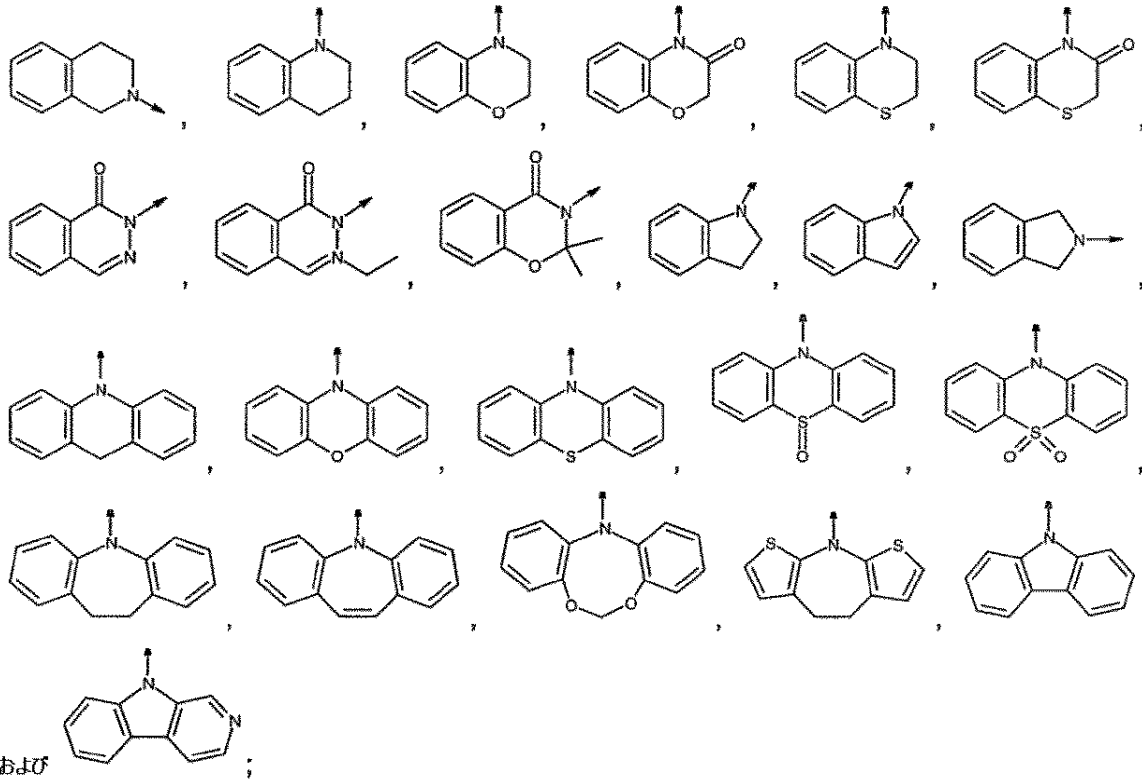
10

20

30

40

【化19】



からなる群から選択されるヘテロシクリルである)である、
請求項1記載の化合物またはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、またはその光学異性体の混合物。

【請求項10】

Rが、水素である、請求項9記載の化合物またはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、またはその光学異性体の混合物。

【請求項11】

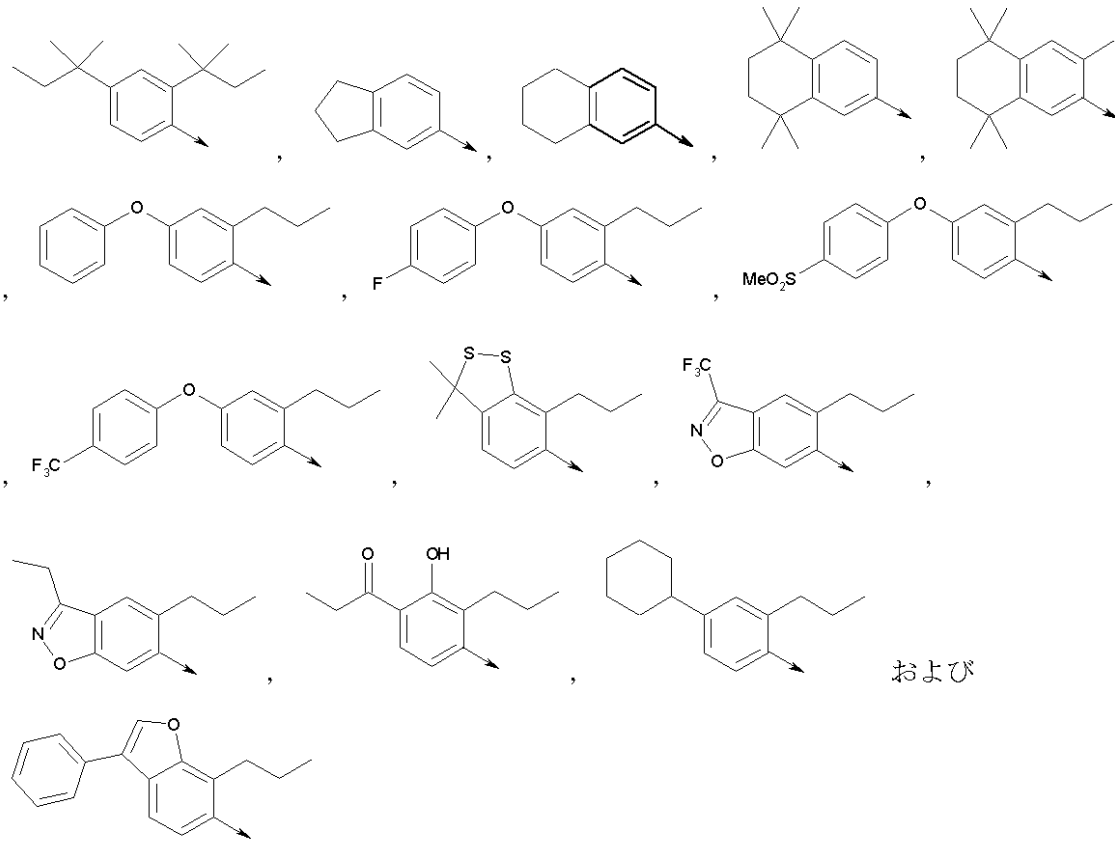
Wが、

10

20

30

【化 2 0】



10

20

から成る群から選択される、請求項 9 記載の化合物またはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、またはその光学異性体の混合物。

【請求項 1 2】

R_1 が水素または所望により置換されていてもよいアルキルであり、

R が、水素であり

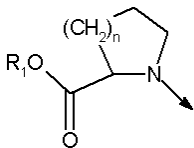
Z が O または S であり、

p が 1 ~ 2 の整数であり、

Q が単結合であり、

W がアリールまたはヘテロシクリル (ただし、L が

【化 2 1】

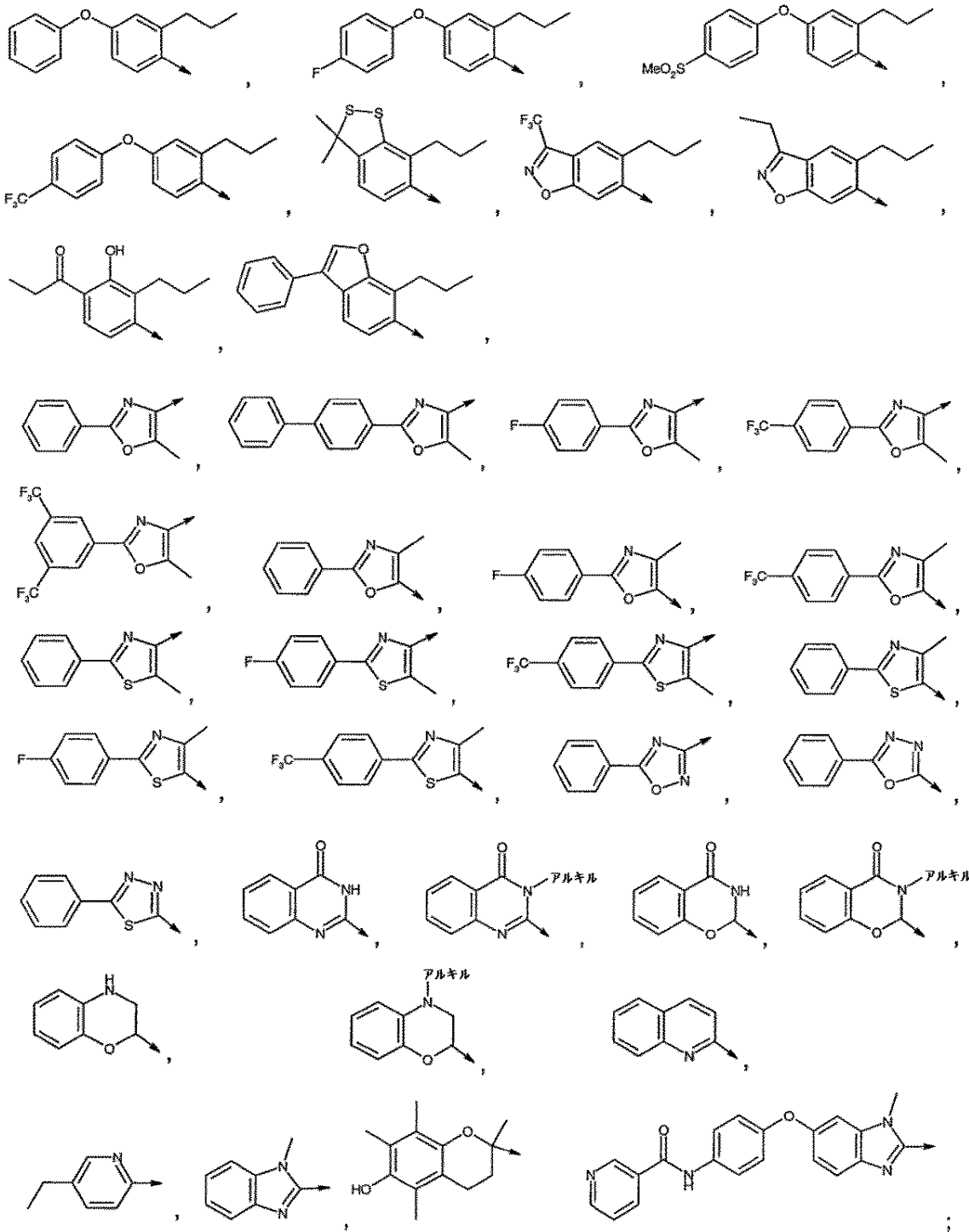


基であるとき、Wは

30

40

【化 2 2】



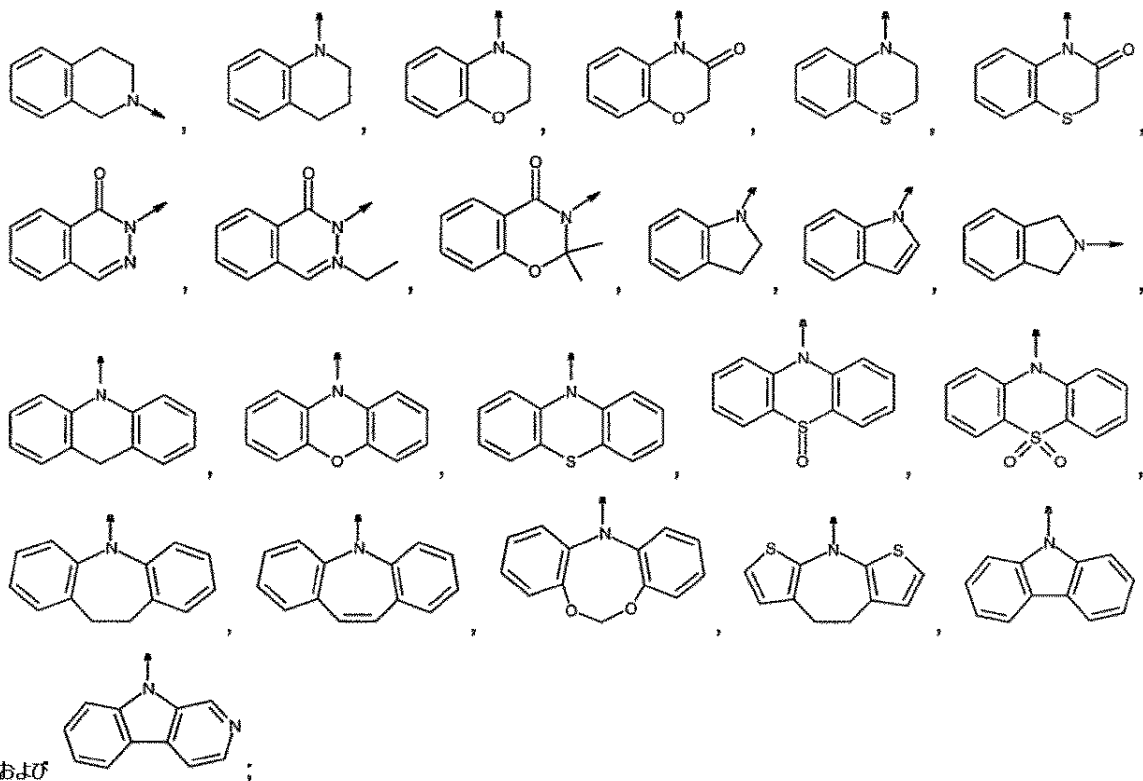
10

20

30

40

【化 2 3】



からなる群から選択されるヘテロシクリルである)である、
 請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、またはその光学異性体の混合物。

【請求項 1 3】

R が、水素である、請求項 1 2 記載の化合物またはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、またはその光学異性体の混合物。

【請求項 1 4】

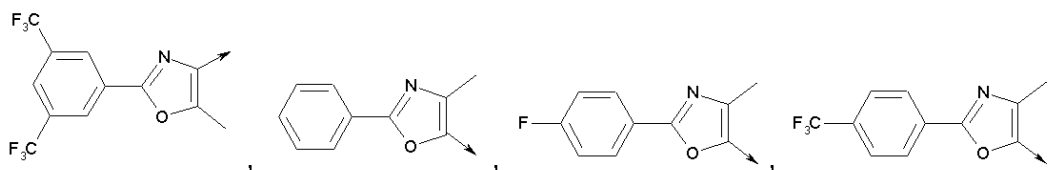
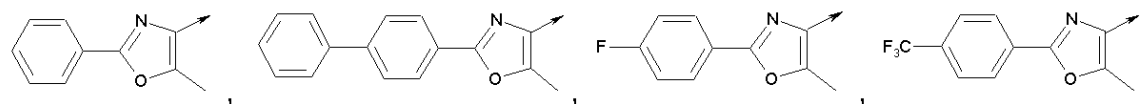
W が、

10

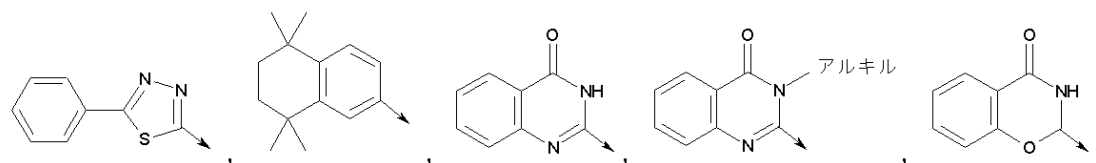
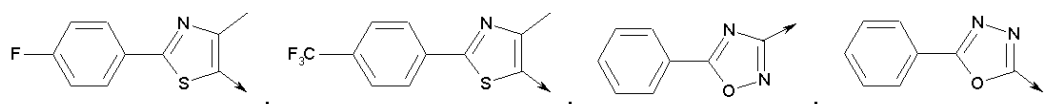
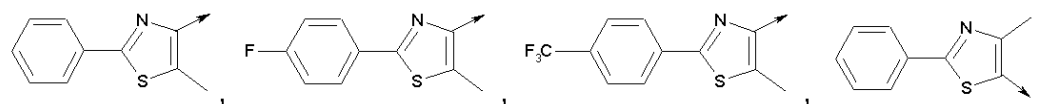
20

30

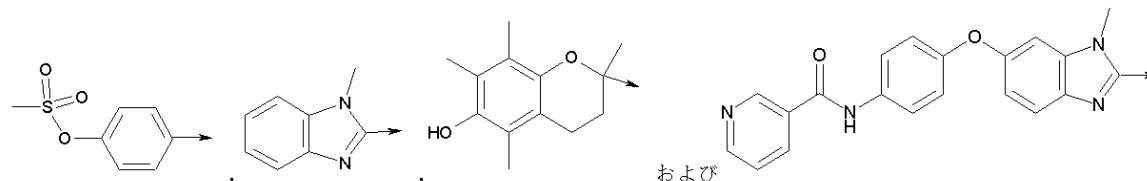
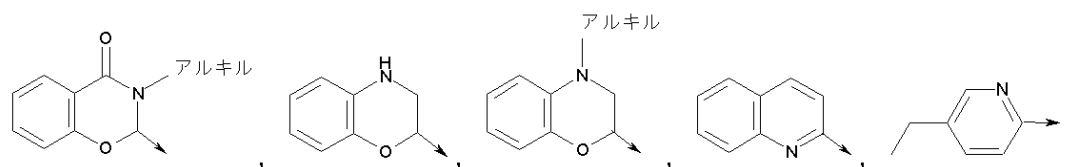
【化 2 4】



10



20



30

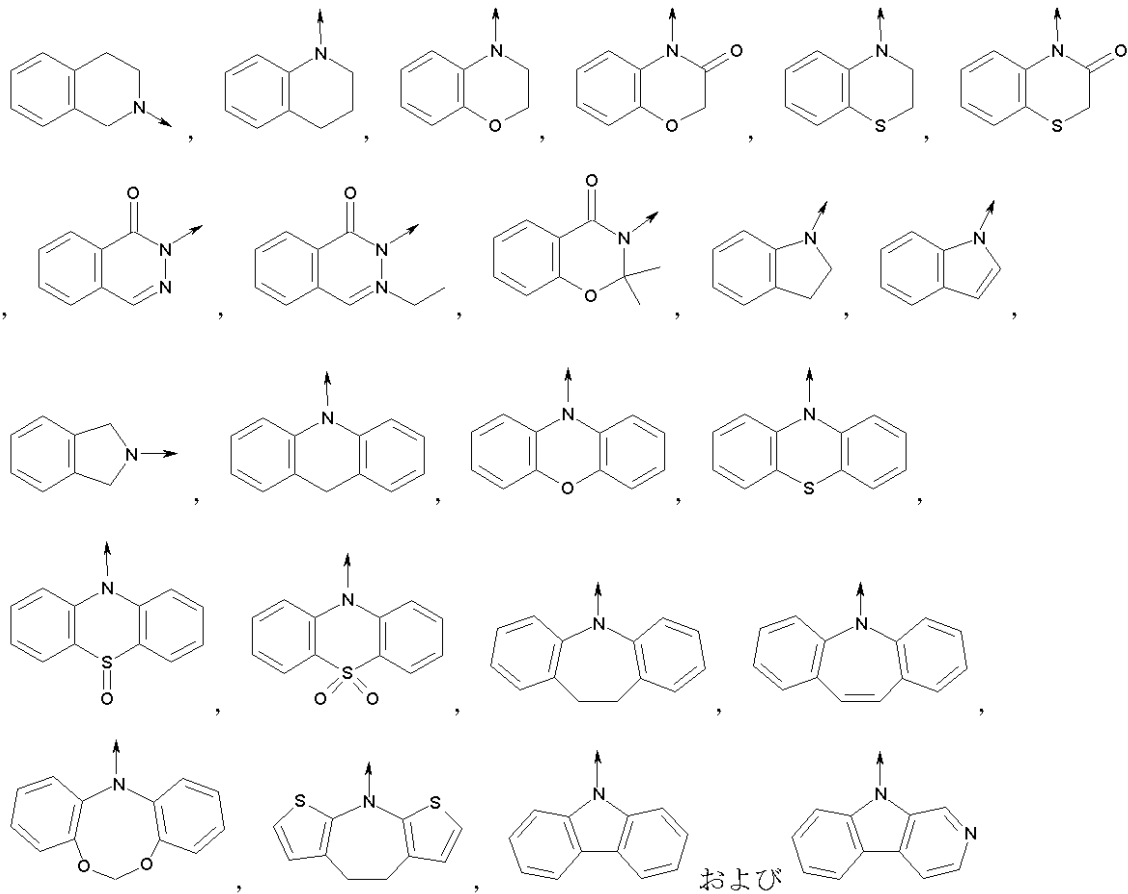
から成る群から選択される、請求項 1 2 記載の化合物またはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、またはその光学異性体の混合物。

【請求項 1 5】

- R₁ が水素または所望により置換されていてもよいアルキルであり、
- R が、水素であり
- Z が O または S であり、
- p が 2 であり、
- Q が単結合であり、
- W が、

40

【化 2 5】



10

20

から成る群から選択される、請求項 1 3 記載の化合物またはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、またはその光学異性体の混合物。

【請求項 1 6】

(R)-1-{4-[4-(4-フェノキシ-2-プロピル-フェノキシ)-ブトキシ]-ベンゼンスルホニル}-アゼチジン-2-カルボン酸;

30

(R)-1-{4-[3-(4-フェノキシ-2-プロピル-フェノキシ)-プロポキシ]-ベンゼンスルホニル}-アゼチジン-2-カルボン酸;

(R)-1-[4-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメトキシ)-ベンゼンスルホニル]-アゼチジン-2-カルボン酸;

(R)-1-{4-[2-(4-フルオロ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメトキシ]-ベンゼンスルホニル}-アゼチジン-2-カルボン酸;

(R)-1-{4-[5-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメトキシ]-ベンゼンスルホニル}-アゼチジン-2-カルボン酸;

(R)-1-{4-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメトキシ]-ベンゼンスルホニル}-アゼチジン-2-カルボン酸;

40

(R)-1-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-ベンゼンスルホニル}-アゼチジン-2-カルボン酸;

(R)-1-{4-[4-(4-フェノキシ-2-プロピル-フェノキシ)-ブトキシ]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;

(R)-1-{4-[3-(4-フェノキシ-2-プロピル-フェノキシ)-プロポキシ]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;

(R)-1-(4-{3-[2-プロピル-4-(4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-プロポキシ}-ベンゼンスルホニル)-ピロリジン-2-カルボン酸;

(R)-1-{4-[2-(4-フェノキシ-2-プロピル-フェノキシ)-エトキシ]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;

50

(R)-1-(4-{2-[2-プロピル-4-(4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-エトキシ}-ベンゼンスルホニル)-ピロリジン-2-カルボン酸;

(R)-1-{3-メトキシ-4-[3-(4-フェノキシ-2-プロピル-フェノキシ)-プロポキシ]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;

(R)-1-{3-クロロ-4-[3-(4-フェノキシ-2-プロピル-フェノキシ)-プロポキシ]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;

(R)-1-{4-[3-(4-フェノキシ-2-プロピル-フェノキシ)-プロポキシ]-3-プロピル-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;

(R)-1-{4-[3-(4-フェノキシ-2-プロピル-フェノキシ)-プロピルスルファニル]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;

(R)-1-{4-[2-(4-フェノキシ-2-プロピル-フェノキシ)-エチルスルファニル]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;

(R)-1-{4-[3-(4-フェノキシ-2-プロピル-フェノキシ)-プロピル]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;

(R)-1-[4-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメトキシ)-ベンゼンスルホニル]-ピロリジン-2-カルボン酸;

(R)-1-{4-[2-(4-フルオロ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメトキシ]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;

(R)-1-{4-[5-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメトキシ]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;

(R)-1-{4-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメトキシ]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;

(R)-1-[4-(2-ピフェニル-4-イル-5-メチル-オキサゾール-4-イルメトキシ)-ベンゼンスルホニル]-ピロリジン-2-カルボン酸;

(R)-1-[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメトキシ)-ベンゼンスルホニル]-ピロリジン-2-カルボン酸;

(R)-1-[3-クロロ-4-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメトキシ)-ベンゼンスルホニル]-ピロリジン-2-カルボン酸;

(R)-1-[4-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメトキシ)-3-プロピル-ベンゼンスルホニル]-ピロリジン-2-カルボン酸;

(R)-1-[4-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメチルスルファニル)-ベンゼンスルホニル]-ピロリジン-2-カルボン酸;

(R)-1-{4-[2-(4-フルオロ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチルスルファニル]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;

(R)-1-{4-[5-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメチルスルファニル]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;

(R)-1-{4-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチルスルファニル]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;

(R)-1-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;

(R)-1-{3-メトキシ-4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;

(R)-1-{3-クロロ-4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;

(R)-1-(4-{2-[5-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イル]-エトキシ}-ベンゼンスルホニル)-ピロリジン-2-カルボン酸;

(R)-1-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エチルスルファニル]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;

(R)-1-{4-[4-(4-フェノキシ-2-プロピル-フェノキシ)-プトキシ]-ベンゼンスルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸;

10

20

30

40

50

(R)-1-1-{4-[3-(4-フェノキシ-2-プロピル-フェノキシ)-プロポキシ]-ベンゼンスルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸;

(R)-1-1-{4-[2-(4-フェノキシ-2-プロピル-フェノキシ)-エトキシ]-ベンゼンスルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸;

(R)-1-1-{3-メトキシ4-[3-(4-フェノキシ-2-プロピル-フェノキシ)-プロポキシ]-ベンゼンスルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸;

(R)-1-1-{3-クロロ-4-[3-(4-フェノキシ-2-プロピル-フェノキシ)-プロポキシ]-ベンゼンスルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸;

(R)-1-1-[4-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメトキシ)-ベンゼンスルホニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸;

(R)-1-1-{4-[2-(4-フルオロ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメトキシ]-ベンゼンスルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸;

(R)-1-1-{4-[5-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメトキシ]-ベンゼンスルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸;

(R)-1-1-{4-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメトキシ]-ベンゼンスルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸;

(R)-1-1-[3-メトキシ4-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメトキシ)-ベンゼンスルホニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸;

(R)-1-1-[3-クロロ-4-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメトキシ)-ベンゼンスルホニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸;

(R)-1-1-[4-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメトキシ)-3-プロピル-ベンゼンスルホニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸;

(R)-1-1-[4-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメチルスルファニル)-ベンゼンスルホニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸;

(R)-1-1-{4-[2-(4-フルオロ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチルスルファニル]-ベンゼンスルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸;

(R)-1-1-{4-[5-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメチルスルファニル]-ベンゼンスルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸;

(R)-1-1-{4-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチルスルファニル]-ベンゼンスルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸;

(R)-1-1-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-ベンゼンスルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸;および

(R)-1-1-{3-クロロ-4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-ベンゼンスルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸;

から成る群から選択される、請求項1記載の化合物またはその医薬上許容される塩、またはその鏡像異性体、またはその鏡像異性体の混合物。

【請求項17】

1種またはそれ以上の医薬上許容される担体と組合わせて請求項1記載の化合物の治療有効量を含む医薬組成物。

【請求項18】

インスリン、インスリン誘導體またはミメティクス、インスリン分泌促進剤、インスリン分泌増強スルホニル尿素受容体リガンド、インスリンセンシタイザー、ビッグアニド、アルファ グルコシダーゼ阻害剤、GLP-1、GLP-1類似体またはミメティクス、DPP-IV阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、スクアレンシンターゼ阻害剤、FXRまたはLXRリガンド、コレステラミン、フィブラート、ニコチン酸またはアスピリンの治療有効量と組合わせて請求項1記載の化合物の治療有効量を含む医薬組成物。

【請求項19】

10

20

30

40

50

脂質代謝異常、高脂血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、高トリグリセリド血症、心不全、心筋梗塞、血管疾患、心血管疾患、高血圧症、肥満、X症候群、炎症、関節炎、癌、アルツハイマー病、皮膚病、呼吸器疾患、眼科疾患、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎およびクローン病、グルコース寛容減損、高血糖症、インスリン抵抗性、1型および2型糖尿病の処置に用いられる、請求項17または18のいずれか1項記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

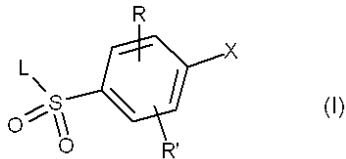
本発明は、複素環化合物、それらを含む医薬組成物およびレチノイドX受容体(RXR)および3種のサブタイプPPAR、PPARおよびPPARを伴うペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR)ファミリーに関連した状態の処置方法に関するものである。

10

【0002】

一態様において、本発明は、式

【化1】

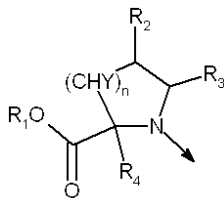


20

[式中、

Lは、

【化2】



30

基(式中、R₁は、水素、所望により置換されていてもよいアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルまたはシクロアルキルであり、

R₂は、水素、ヒドロキシ、所望により置換されていてもよいアルキル、アリール、アラルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アルキルチオ、アリールチオまたはアラルキルチオであり、

R₃は水素またはアリールであるか、または

R₂およびR₃は、組合わされ、それらが結合している炭素原子と一緒に5~7員環を形成するアルキレンであり、

nは0または1~2の整数であり、

Yは水素であるか、または

nが1である場合、YおよびR₂はそれらが結合している炭素原子と一緒に単結合を形成し、

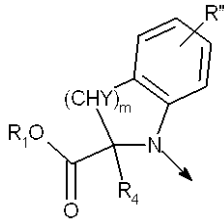
40

R₄は水素であるか、または

nが1である場合、R₄およびYは、それらが結合している炭素原子と一緒に単結合を形成し、R₂およびR₃はそれらが結合している炭素原子と一緒に単結合を形成する)であるか、または

Lは、

【化3】



基（式中、 R_1 は、水素、所望により置換されていてもよいアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルまたはシクロアルキルであり、

R'' は、水素、所望により置換されていてもよいアルキル、アルコキシまたはハロゲンであり、

m は 1 ~ 2 の整数であり、

Y は水素であり、

R_4 は水素であるか、または

m が 1 である場合、 R_4 および Y は、それらが結合している炭素原子と一緒に単結合を形成する) であり、

R および R' は、独立して水素、ハロゲン、所望により置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、アラルキルまたはヘテロアラルキルであるか、または

R および R' が互いに隣接している炭素原子に結合している場合、 R および R' は一緒になってメチレンジオキシ基を形成するか、または

R および R' が互いに隣接している炭素原子に結合している場合、 R および R' は、それらが結合している炭素原子と一緒に、所望により置換されていてもよい 5 ~ 6 員芳香族またはヘテロ芳香族環を形成するか、または

$R - C$ および $R' - C$ は、独立して窒素により置換され得、

X は $-Z-(CH_2)_p-Q-W$ (式中、 Z は、単結合、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $-C(O)-$ または $-C(O)NR_5-$ であり、

R_5 は、水素、アルキルまたはアラルキルであり、

p は 1 ~ 8 の整数であり、

p が 1 であるとき、 Z が単結合ではない場合 Q は単結合であるか、または

Q は $-O(CH_2)_r-$ または $-S(CH_2)_r-$ であり、 r は 0 または 1 ~ 8 の整数であるか、または

Q は、 $-O(CH_2)_{1-8}O-$ 、 $-S(CH_2)_{1-8}O-$ 、 $-S(CH_2)_{1-8}S-$ 、 $-C(O)-$ または $-C(O)NR_6-$ であり、 R_6 は、水素、所望により置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルまたはヘテロアラルキルであるか、または

p が 1 ではない場合、 Q は、 $-NR_6-$ 、 $-NR_5C(O)-$ 、 $-NR_5C(O)NH-$ または $-NR_5C(O)O-$ であり、

W は、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであるか、または

W および R_6 は、それらが結合している窒素原子と一緒に 8 ~ 12 員二環式環を形成し、それらは所望により置換され得るかまたは酸素、窒素および硫黄から選択される別のヘテロ原子を含み得るものとする) である]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、またはその光学異性体の混合物を提供する。

【0003】

別の態様において、本発明は、哺乳類における PPAR 受容体活性が介在する状態の処置方法を提供する。上記状態には、脂質代謝異常、高脂血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、高トリグリセリド血症、心不全、心筋梗塞、血管疾患、心血管疾患、高血圧症、肥満、炎症、関節炎、癌、アルツハイマー病、皮膚病、呼吸器疾患、眼科疾患、IBD (過敏性腸疾患)、潰瘍性大腸炎およびクローン病がある。本発明化合物は、

10

20

30

40

50

グルコース寛容減損、高血糖症およびインスリン抵抗性が関与する状態、例えば1型および2型糖尿病およびX症候群の処置および予防用の血糖降下薬として哺乳類において特に有用である。好ましいのは、PPAR およびPPAR 受容体の二重アゴニストである本発明化合物である。

【0004】

本発明は、複素環化合物、それらを含む医薬組成物、化合物の製造方法並びに上記化合物を用いた、PPAR類の活性化を含む、RXRおよびPPARファミリーが介在する状態の処置方法に関するものである。本発明化合物はまた、RXR受容体とヘテロ二量体複合体を形成することが知られている他の核受容体についてのリガンドと組合わせて使用され得る。

10

【0005】

さらに、本発明は、上記状態の処置を目的とする本発明複素環化合物を含む医薬組成物に関するものである。

【0006】

以下、本発明化合物の記載に使用される様々な語の定義を列挙する。これらの定義は、特定の例で個々にまたは大きな基の一部として他に限定されていない場合、請求の範囲を含め本明細書の全体を通して使用されている語に当てはまるものとし、例えばある基の結合点はその基内の特定原子に限定される場合、結合点は特定原子のところで矢印により特定される。

【0007】

「所望により置換されていてもよいアルキル」の語は、1~20個の炭素原子、好ましくは1~7個の炭素原子を有する非置換または置換直鎖または分枝状鎖炭化水素基をいう。非置換アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4,4-ジメチルペンチル、オクチルなどがある。置換アルキル基の例には、限定はされないが、以下の基の1個またはそれ以上により置換されたアルキル基がある：ハロ、ヒドロキシ、シクロアルキル、アルカノイル、アルコキシ、アルキルオキシアルコキシ、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルキルチオノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリール、アルケニル、アルキニル、アラルコキシ、グアニジノ、ヘテロシクリル、例えばインドリル、イミダゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピロリジル、ピリジル、ピリミジル、ピペリジル、モルホリニルなど。

20

【0008】

「低級アルキル」の語は、1~7個、好ましくは1~4個の炭素原子を有する上記のアルキル基をいう。

「ハロゲン」または「ハロ」の語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素をいう。

【0009】

「アルケニル」の語は、少なくとも2個の炭素原子を有し、さらに結合点に炭素対炭素二重結合を含む上記アルキル基のいずれかをいう。2~4個の炭素原子を有する基が好ましい。

30

40

【0010】

「アルキニル」の語は、少なくとも2個の炭素原子を有し、さらに結合点に炭素対炭素三重結合を含む上記アルキル基のいずれかをいう。2~4個の炭素原子を有する基が好ましい。

【0011】

「アルキレン」の語は、単結合により結合された1~6個の炭素原子の直鎖架橋(例、 $-(CH_2)_x-$ (式中、 x は1~6である))をいい、1~3個の低級アルキルまたはアルコキシ基により置換され得る。

【0012】

50

「シクロアルキル」の語は、3～12個の炭素原子の所望により置換されていてもよい単環式、二環式または三環式炭化水素基をいい、それらは各々所望により1個またはそれ以上の置換基、例えばアルキル、ハロ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルカノイル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、チオール、アルキルチオ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル - およびアリアルスルホニル、スルホンアミド、ヘテロシクリルなどにより置換され得る。

【0013】

単環式炭化水素基の例には、限定はされないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシルおよびシクロヘキセニルなどがある。

【0014】

二環式炭化水素基の例には、ボルニル、インジル、ヘキサヒドロインジル、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチル、ビシクロ[2.1.1]ヘキシル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプテニル、6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプチル、2,6,6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.2]オクチルなどがある。

【0015】

三環式炭化水素基の例には、アダマンチルなどがある。

「アルコキシ」の語は、アルキル - O - をいう。

【0016】

「アシル」の語は、アルカノイル、アロイル、ヘテロアロイル、アリアルアルカノイルまたはヘテロアリアルアルカノイルをいう。

【0017】

「アルカノイル」の語は、アルキル - C(O) - をいう。

「アルカノイルオキシ」の語は、アルキル - C(O) - O - をいう。

【0018】

「アルキルアミノ」および「ジアルキルアミノ」の語は、それぞれアルキル - NH - および(アルキル)₂N - をいう。

【0019】

「アルカノイルアミノ」の語は、アルキル - C(O) - NH - をいう。

「アルキルチオ」の語は、アルキル - S - をいう。

【0020】

「アルキルアミノチオカルボニル」の語は、アルキル - NH C(S) - をいう。

「トリアルキルシリル」の語は、(アルキル)₃Si - をいう。

【0021】

「トリアルキルシリルオキシ」の語は、(アルキル)₃SiO - をいう。

「アルキルチオノ」の語は、アルキル - S(O) - をいう。

【0022】

「アルキルスルホニル」の語は、アルキル - S(O)₂ - をいう。

「アルコキシカルボニル」の語は、アルキル - O - C(O) - をいう。

【0023】

「アルコキシカルボニルオキシ」の語は、アルキル - O - C(O)O - をいう。

「カルバモイル」の語は、アルキル - NH C(O) - 、(アルキル)₂NC(O) - 、アリアル - NH C(O) - 、アルキル(アリアル) - NC(O) - 、ヘテロアリアル - NH C(O) - 、アルキル(ヘテロアリアル) - NC(O) - 、アラルキル - NH C(O) - およびアルキル(アラルキル) - NC(O) - という。

【0024】

「アリアル」の語は、環部分に6～12個の炭素原子を有する単環式または二環式芳香族炭化水素基、例えばフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、ピフェニルおよびジフェニル基をいい、それらは各々所望により1～4個の置換基、例えばアルキル、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、所望により置換されてい

10

20

30

40

50

てもよいアミノ、チオール、アルキルチオ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキルチオノ、アルキル - およびアリアルスルホニル、スルホンアミド、ヘテロシクロイルなどにより置換され得る。

【 0 0 2 5 】

「単環式アリアル」の語は、アリアルのところに記載されている所望により置換されていてもよいフェニルをいう。

【 0 0 2 6 】

「アラルキル」の語は、アルキル基を通して直接結合されたアリアル基、例えばベンジルをいう。

【 0 0 2 7 】

「アラルキルチオ」の語は、アラルキル - S - という。

「アラルコキシ」の語は、アルコキシ基を通して直接結合されたアリアル基をいう。

【 0 0 2 8 】

「アリアルスルホニル」の語は、アリアル - S(O)₂ - をいう。

「アリアルチオ」の語は、アリアル - S - をいう。

【 0 0 2 9 】

「アロイル」の語は、アリアル - C(O) - をいう。

「アロイルアミノ」の語は、アリアル - C(O) - NH - をいう。

「アリアルオキシカルボニル」の語は、アリアル - O - C(O) - をいう。

【 0 0 3 0 】

「ヘテロシクリル」または「ヘテロシクロ」の語は、所望により置換されていてもよい、完全に飽和または不飽和の、芳香族または非芳香族環基であって、例えば4～7員単環式、7～12員二環式または10～15員三環式環系であり、少なくとも1個の炭素原子含有環に少なくとも1個のヘテロ原子を有する基をいう。ヘテロ原子を含む複素環基の各環は、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択された1、2または3個のヘテロ原子を有し得、その場合窒素および硫黄ヘテロ原子はまた所望により酸化され得る。複素環基は、ヘテロ原子または炭素原子で結合され得る。

【 0 0 3 1 】

単環式複素環基の例には、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、オキセタニル、ピラゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、オキサジアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、2 - オキソピペラジニル、2 - オキソピペリジニル、2 - オキソピロロジニル、2 - オキソアゼピニル、アゼピニル、4 - ピペリドニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1,3 - ジオキソランおよびテトラヒドロ - 1,1 - ジオキソチエニルなどがある。

【 0 0 3 2 】

二環式複素環基の例には、インドリル、ジヒドロイ(ン)ドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジニル、キヌクリジニル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、デカヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフリル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノオキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジニル、フロピリジニル(例えば、フロ[2,3 - c]ピリジニル、フロ[3,2 - b] - ピリジニル]またはフロ[2,3 - b]ピリジニル)、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキナゾリニル(例えば3,4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - キナゾリニル)、フタラジニルなどがある。

【 0 0 3 3 】

三環式複素環基の例には、カルバゾリル、ジベンゾアゼピニル、ジチエノアゼピニル、

10

20

30

40

50

ベンズインドリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、フェノオキサジニル、フェノチアジニル、キサントニル、カルボリニルなどがある。

【 0 0 3 4 】

「ヘテロシクリル」の語は、置換複素環基を含む。置換複素環基は、下記のもの1、2または3個により置換された複素環基をいう：

- (a) アルキル、
- (b) ヒドロキシ(または保護ヒドロキシ)、
- (c) 八口、
- (d) オキソ(すなわち = O)、
- (e) 所望により置換されていてもよいアミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ、
- (f) アルコキシ、
- (g) シクロアルキル、
- (h) カルボキシ、
- (i) ヘテロシクロオキシ、
- (j) アルコキシカルボニル、例えば非置換低級アルコキシカルボニル、
- (k) メルカプト、
- (l) ニトロ、
- (m) シアノ、
- (n) スルホンアミド、スルホンアミドアルキル、スルホンアミドアリールまたはスルホンアミドジアルキル、
- (o) アリール、
- (p) アルキルカルボニルオキシ、
- (q) アリールカルボニルオキシ、
- (r) アリールチオ、
- (s) アリールオキシ、
- (t) アルキルチオ、
- (u) ホルミル、
- (v) カルバモイル、
- (w) アラルキル、または
- (x) アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノまたは八口により置換されたアリール。

【 0 0 3 5 】

「ヘテロシクロオキシ」の語は、酸素架橋を通して結合された複素環基をいう。

【 0 0 3 6 】

「ヘテロアリール」の語は、芳香族複素環、例えば単環式または二環式アリール、例えばピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフリルなどをいい、所望により例えば低級アルキル、低級アルコキシまたは八口により置換されていてもよい。

【 0 0 3 7 】

「ヘテロアリールスルホニル」の語は、ヘテロアリール - S(O)₂ - をいう。

「ヘテロアロイル」の語は、ヘテロアリール - C(O) - をいう。

「ヘテロアラルキル」の語は、アルキル基を通して結合されたヘテロアリール基をいう。

【 0 0 3 8 】

プロドラッグ誘導体、例えばソルボリシスにより、または生理学的条件下で遊離カルボン酸に変換され得る本発明カルボン酸の医薬上許容されるプロドラッグエステル誘導体も本発明に包含される。

【 0 0 3 9 】

上記カルボン酸エステルのは、好ましくは当業界で慣用的に使用されている低級アルキルエステル、シクロアルキルエステル、低級アルケニルエステル、ベンジルエステル、モノまたはジ置換低級アルキルエステル、例えば - (アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル) - 低級アルキルエステル、 - (低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシカルボニルまたはジ低級アルキルアミノカルボニル) - 低級アルキルエステル、例えばピバロイルオキシ - メチルエステルなどである。

【0040】

本発明化合物は、置換基の性質によって1個またはそれ以上の不斉中心を有し得る。それらのジアステレオマー、光学異性体、すなわち鏡像異性体、および幾何異性体も本発明に包含される。

【0041】

好ましいのは、Xが $-Z-(CH_2)_p-Q-W$ (式中、Zは、単結合、O、S、 $-C(O)$ - または $-C(O)NR_5-$ であり、

R_5 は、水素、アルキルまたはアラキルであり、

pは1~8の整数であり、

Qは単結合である(ただし、pが1であるとき、Zが単結合ではない)か、または

Qは $-O(CH_2)_r-$ または $-S(CH_2)_r-$ であり、rは0または1~8の整数であるか、または

Qは、 $-O(CH_2)_{1-8}O-$ 、 $-S(CH_2)_{1-8}O-$ 、 $-S(CH_2)_{1-8}S-$ 、 $-C(O)-$ または $-C(O)NR_6-$ であり、 R_6 は、水素、所望により置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラキルまたはヘテロアラキルであるか、または

pが1ではない場合、Qは、 $-NR_6-$ 、 $-NR_5C(O)-$ 、 $-NR_5C(O)NH-$ または $-NR_5C(O)O-$ であり、

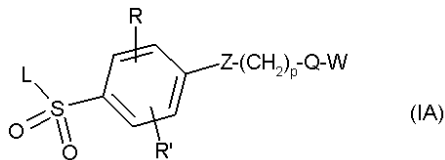
Wは、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アラキルまたはヘテロアラキルであるか、または

Wおよび R_6 は、それらが結合している窒素原子と一緒に8~12員二環式環を形成し、それらは所望により置換され得るかまたは酸素、窒素および硫黄から選択される別のヘテロ原子を含み得るものとする)である式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、またはその光学異性体の混合物である。

【0042】

さらに好ましいのは、式

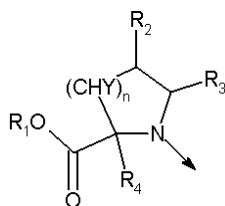
【化4】



[式中、

Lは、

【化5】



基(式中、 R_1 は水素または所望により置換されていてもよいアルキルであり、

R_2 および R_3 は水素であるか、または

R_2 および R_3 は、組合わされて、それらが結合している炭素原子と一緒に6員

10

20

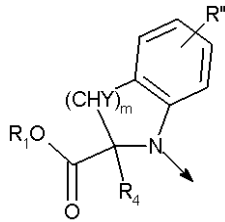
30

40

50

環を形成するアルキレンであり、
 n は 0 または 1 ~ 2 の整数であり、
 Y は水素であり、
 R_4 は水素である) であるか、または
 L は、

【化 6】



10

基 (式中、 R_1 は水素または所望により置換されていてもよいアルキルであり、
 R'' は、水素、所望により置換されていてもよいアルキル、アルコキシまたはハロゲン
 であり、
 m は 1 ~ 2 の整数であり、
 Y は水素であり、
 R_4 は水素である) であり、
 R および R' は、独立して水素、ハロゲン、所望により置換されていてもよい C_{1-6}
 アルキルまたは C_{1-6} アルコキシであるか、または
 R および R' が互いに隣接している炭素原子に結合している場合、 R および R' は一緒に
 なってメチレンジオキシ基を形成し、
 Z は、単結合、 O 、 S または $-C(O)NR_5-$ であって、 R_5 は、水素、アルキルまた
 はアラルキルであり、

20

p は 1 ~ 5 の整数であり、
 Q は単結合である (ただし、 p が 1 であるとき、 Z が単結合ではない) か、または
 Q は $-O(CH_2)_r-$ または $-S(CH_2)_r-$ であって、 r は 0 であるか、または
 Q は $-C(O)-$ または $-C(O)NR_6-$ であって、 R_6 は、水素、所望により置換され
 てもよいアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルまたは
 ヘテロアラルキルであるか、または
 p が 1 ではない場合、 Q は、 $-NR_6-$ 、 $-NR_5C(O)-$ 、 $-NR_5C(O)NH-$ また
 は $-NR_5C(O)O-$ であり、

30

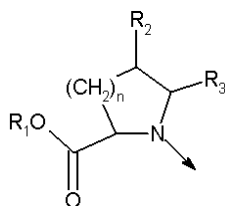
W は、シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルであるか、または
 W および R_6 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、9 ~ 10 員二環式環
 を形成し、それらは所望により置換され得るかまたは酸素、窒素および硫黄から選択され
 る別のヘテロ原子を含み得る]
 で示される化合物またはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、またはその光
 学異性体の混合物である。

【0043】

さらに好ましいのは、 L が、

40

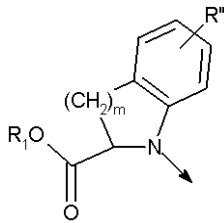
【化 7】



基 (式中、 R_1 は水素または所望により置換されていてもよいアルキルであり、
 R_2 および R_3 は水素であり、
 n は 0 または 1 ~ 2 の整数である) であるか、または

50

L が、
【化 8】



基(式中、 R_1 は水素または所望により置換されていてもよいアルキルであり、

R'' は水素であり、

m は 1 ~ 2 の整数である)であり、

R が、水素、ハロゲン、所望により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシであり、

R' が水素であり、

Z が、単結合、O または S であり、

p が 1 ~ 5 の整数であり、

Q が単結合である(ただし、 p が 1 であるとき、 Z が単結合ではない)か、または

Q が、O、S または $-C(O)NR_6-$ であって、 R_6 が、水素、所望により置換されていてもよいアルキルまたはシクロアルキルであるか、または

p が 1 ではない場合、 Q が、 $-NR_6-$ 、 $-NR_5C(O)NH-$ または $-NR_5C(O)O-$ であって、 R_5 が、水素、アルキルまたはアラキルであり、

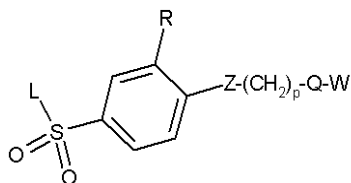
W が、シクロアルキル、アリアルまたはヘテロシクリルであるか、または

W および R_6 が、それらが結合している窒素原子と一緒に、9 ~ 10 員二環式環を形成し、それらは所望により置換され得るかまたは酸素、窒素および硫黄から選択される別のヘテロ原子を含み得る、式(I A)の化合物またはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、またはその光学異性体の混合物である。

【0044】

最も好ましいのは、式

【化 9】

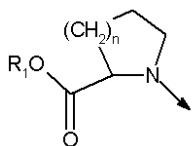


(I B)

[式中、

L は、

【化 10】



基であって、 R_1 は水素または所望により置換されていてもよいアルキルであり、

n は 0 または 1 であるか、または

L は、

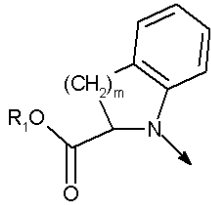
10

20

30

40

【化 1 1】

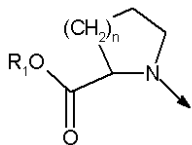


基であって、 R_1 は水素または所望により置換されていてもよいアルキルであり、
 m は 1 であり、
 R は、水素、ハロゲン、所望により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシであり、
 Z は、単結合、 O または S であり、
 p は 1 ~ 5 の整数であり、
 Q は単結合である (ただし、 p が 1 であるとき、 Z が単結合ではない) か、または
 Q は、 O 、 S または $-C(O)NR_6-$ であって、 R_6 は、水素、所望により置換されていてもよいアルキルまたはシクロアルキルであるか、または
 p が 1 ではない場合、 Q は、 $-NR_6-$ 、 $-NR_5C(O)NH-$ または $-NR_5C(O)O-$ であって、 R_5 は、水素、アルキルまたはアラルキルであり、
 W は、シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルであるか、または
 W および R_6 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、9 ~ 10 員二環式環を形成し、それらは所望により置換され得るかまたは酸素、窒素および硫黄から選択される別のヘテロ原子を含み得る]
 で示される化合物またはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、またはその光学異性体の混合物である。

【0045】

さらに好ましいのは、 L が、

【化 1 2】

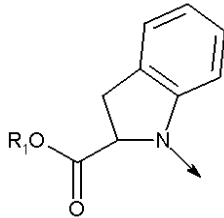


基であって、 R_1 が水素であり、 n が 0 または 1 であり、
 R が、水素、ハロゲン、所望により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシであり、
 Z が、単結合、 O または S であり、
 p が 1 ~ 4 の整数であり、
 Q が単結合である (p が 1 であるとき、 Z が単結合ではない) 場合か、または
 Q が O または S であり、
 W がアリールまたはヘテロシクリルである、
 式 (I B) の化合物またはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、またはその光学異性体の混合物である。

【0046】

また、さらに好ましいのは、 L が、

【化 1 3】



基であって、 R_1 が水素であり、

R が、水素、ハロゲン、所望により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシであり

Z が、単結合、 O または S であり、

p が 1 ~ 4 の整数であり、

Q が単結合である (p が 1 であるとき、 Z が単結合ではない) か、または

Q が O または S であり、

W がアリールまたはヘテロシクリルである、

式 (I B) の化合物またはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、またはその光学異性体の混合物である。

【0047】

また、さらに好ましいのは、基 L における不斉中心が (R) 立体配置である、式 (I B) の化合物またはその医薬上許容される塩である。

【0048】

また、さらに好ましいのは、

R_1 が水素または所望により置換されていてもよいアルキルであり、

R が、水素、ハロゲン、所望により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシであり

Z が、 O または S であり、

p が 2 であり、

Q が $-NR_6-$ であって、 R_6 が低級アルキルであり、

W がアリールまたはヘテロシクリルである、

A 群と称される式 (I B) の化合物またはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、またはその光学異性体の混合物である。

【0049】

好ましいのは、 R が、水素、クロロ、 n -プロピルまたはメトキシである、A 群における化合物またはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、またはその光学異性体の混合物である。

【0050】

また、さらに好ましいのは、

R_1 が水素または所望により置換されていてもよいアルキルであり、

R が、水素、ハロゲン、所望により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシであり

Z が単結合であり、

p が 2 であり、

Q が $-C(O)NR_6-$ であって、 R_6 が所望により置換されていてもよいアルキルであり、

W がアリールまたはヘテロシクリルであるか、または

W および R_6 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、9 ~ 10 員二環式環を形成し、それらは所望により置換され得るかまたは酸素、窒素および硫黄から選択される別のヘテロ原子を含み得る、

B 群と称される、式 (I B) の化合物またはその医薬上許容される塩、またはその光学異性

体、またはその光学異性体の混合物である。

【0051】

好ましいのは、Rが、水素、クロロ、n-プロピルまたはメトキシである、B群における化合物またはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、またはその光学異性体の混合物である。

【0052】

また、さらに好ましいのは、

R₁が水素または所望により置換されていてもよいアルキルであり、

Rが、水素、ハロゲン、所望により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆アルコキシであり

Zが、単結合、OまたはSであり、

pが2~3の整数であり、

QがOまたはSであり、

Wがアリールまたはヘテロシクリルである、

C群と称される、式(I B)の化合物またはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、またはその光学異性体の混合物である。

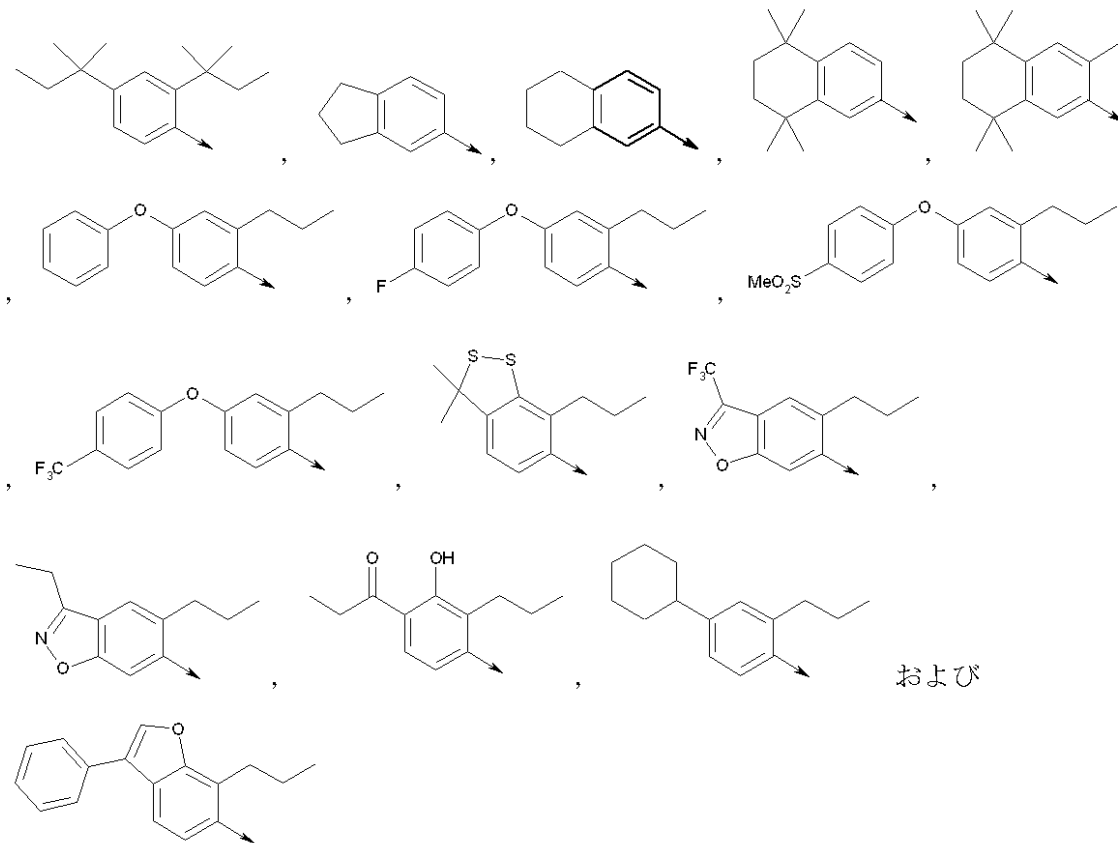
【0053】

好ましいのは、Rが、水素、クロロ、n-プロピルまたはメトキシである、C群における化合物またはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、またはその光学異性体の混合物である。

【0054】

C群における別の好ましい化合物群は、Wが、

【化14】



から成る群から選択される化合物またはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、またはその光学異性体の混合物である。

【0055】

また、さらに好ましいのは、

10

20

30

40

50

R_1 が水素または所望により置換されていてもよいアルキルであり、

R が、水素、ハロゲン、所望により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシであり

Z が O または S であり、

p が 1 ~ 2 の整数であり、

Q が単結合であり、

W がアリールまたはヘテロシクリルである、

D 群と称される、式 (I B) の化合物またはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、またはその光学異性体の混合物である。

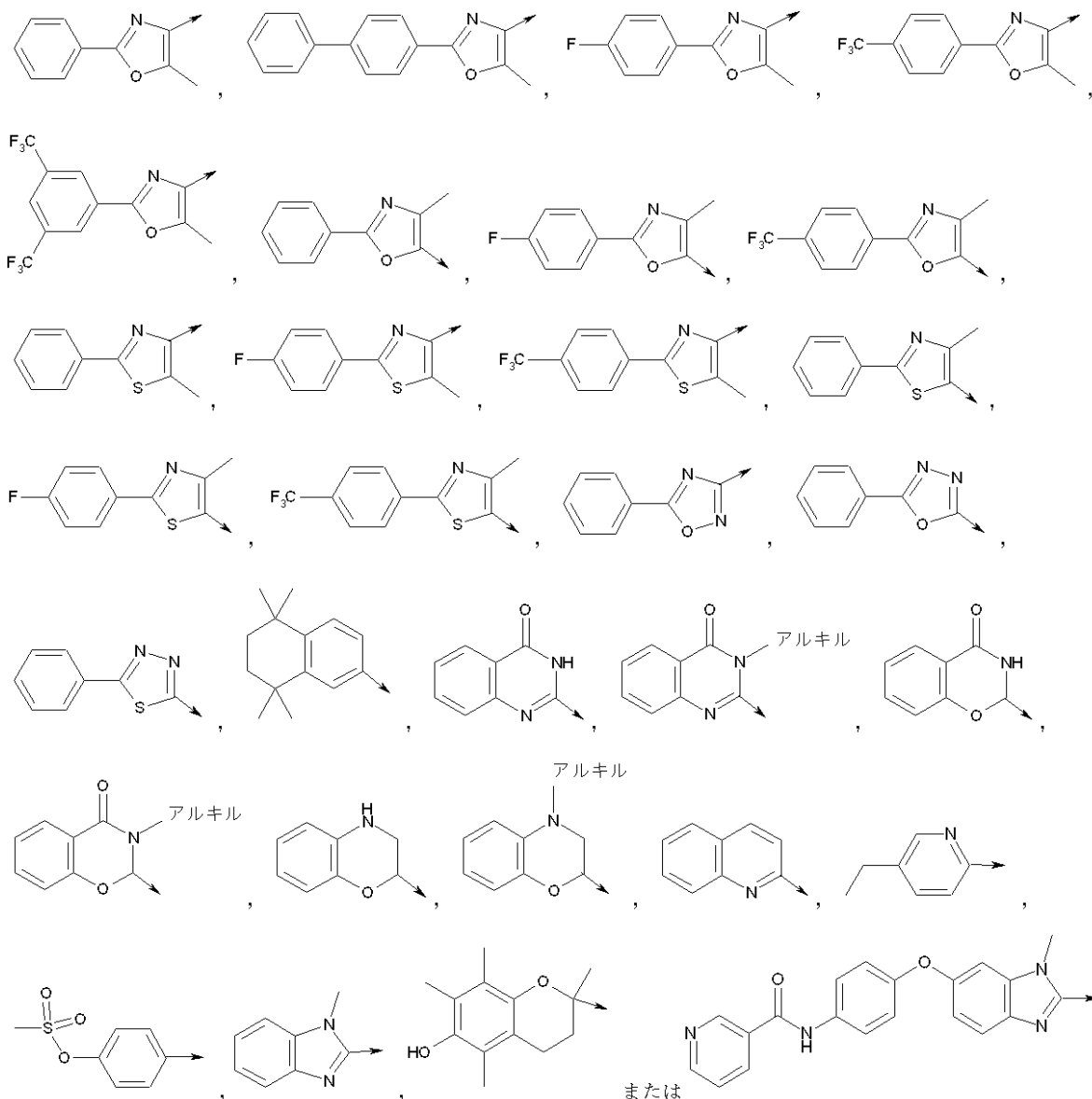
【0056】

好ましいのは、 R が、水素、クロロ、 n -プロピルまたはメトキシである、D 群における化合物またはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、またはその光学異性体の混合物である。

【0057】

D 群における別の好ましい化合物群は、 W が、

【化15】



から成る群から選択される化合物またはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、またはその光学異性体の混合物である。

【0058】

10

20

30

40

50

また、D群におけるさらに別の好ましい化合物群は、

R₁が水素または所望により置換されていてもよいアルキルであり、

Rが、水素、ハロゲン、所望により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆

アルコキシであり

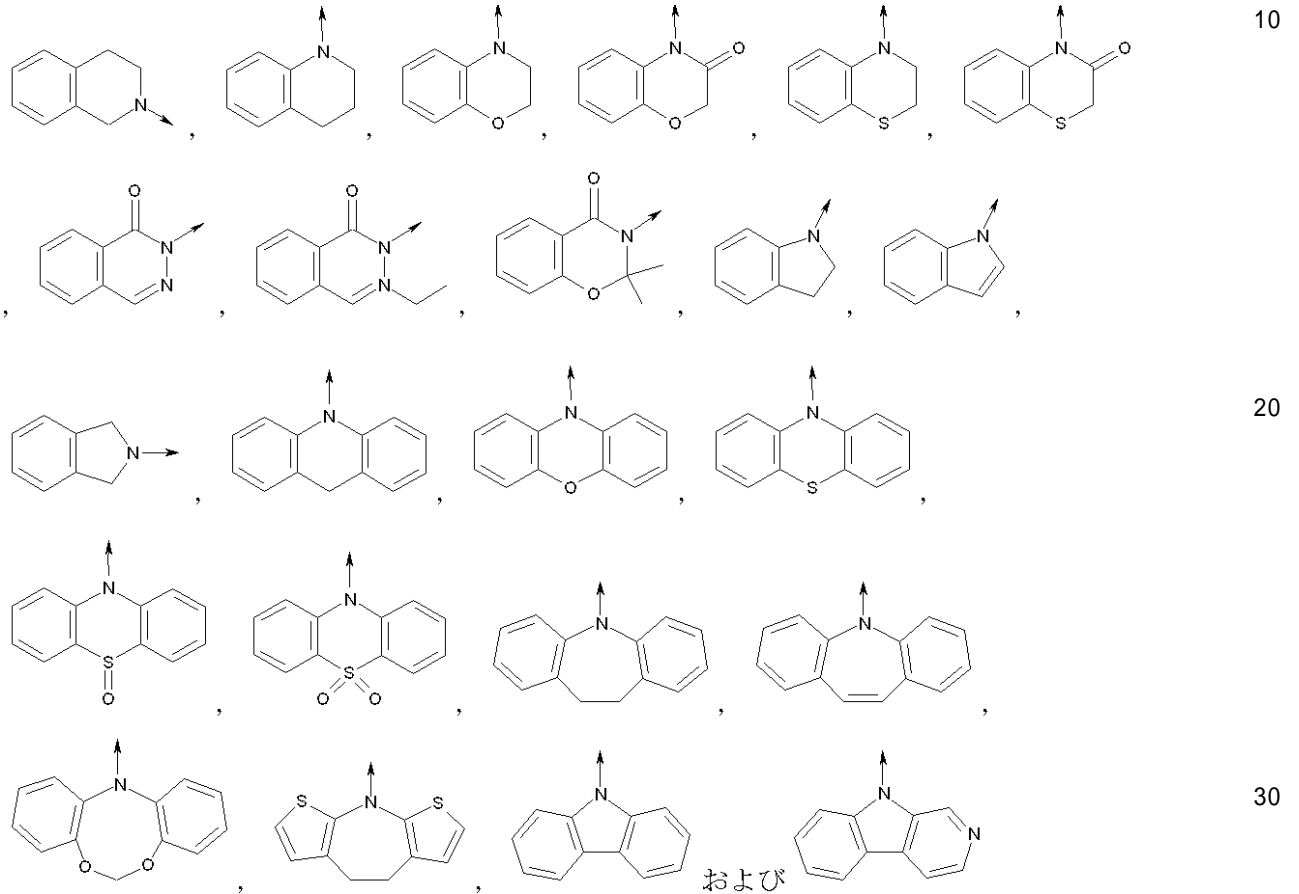
ZがOまたはSであり、

pが2であり、

Qが単結合であり、

Wが、

【化16】



から成る群から選択される化合物またはその医薬上許容される塩、またはその光学異性体、またはその光学異性体の混合物である。

【0059】

本発明の特定具体例は、

(R)-1-{4-[4-(4-フェノキシ-2-プロピル-フェノキシ)-ブトキシ]-ベンゼンスルホニル}-アゼチジン-2-カルボン酸;

(R)-1-{4-[3-(4-フェノキシ-2-プロピル-フェノキシ)-プロポキシ]-ベンゼンスルホニル}-アゼチジン-2-カルボン酸;

40

(R)-1-[4-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメトキシ)-ベンゼンスルホニル]-アゼチジン-2-カルボン酸;

(R)-1-{4-[2-(4-フルオロ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメトキシ]-ベンゼンスルホニル}-アゼチジン-2-カルボン酸;

(R)-1-{4-[5-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメトキシ]-ベンゼンスルホニル}-アゼチジン-2-カルボン酸;

(R)-1-{4-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメトキシ]-ベンゼンスルホニル}-アゼチジン-2-カルボン酸;

(R)-1-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-ベン

50

- ゼンスルホニル}-アゼチジン-2-カルボン酸;
 (R)-1-{4-[4-(4-フェノキシ-2-プロピル-フェノキシ)-プトキシ]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;
 (R)-1-{4-[3-(4-フェノキシ-2-プロピル-フェノキシ)-プロポキシ]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;
 (R)-1-(4-{3-[2-プロピル-4-(4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-プロポキシ}-ベンゼンスルホニル)-ピロリジン-2-カルボン酸;
 (R)-1-{4-[2-(4-フェノキシ-2-プロピル-フェノキシ)-エトキシ]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;
 (R)-1-(4-{2-[2-プロピル-4-(4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-フェノキシ]-エトキシ}-ベンゼンスルホニル)-ピロリジン-2-カルボン酸; 10
 (R)-1-{3-メトキシ-4-[3-(4-フェノキシ-2-プロピル-フェノキシ)-プロポキシ]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;
 (R)-1-{3-クロロ-4-[3-(4-フェノキシ-2-プロピル-フェノキシ)-プロポキシ]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;
 (R)-1-{4-[3-(4-フェノキシ-2-プロピル-フェノキシ)-プロポキシ]-3-プロピル-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;
 (R)-1-{4-[3-(4-フェノキシ-2-プロピル-フェノキシ)-プロピルスルファニル]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;
 (R)-1-{4-[2-(4-フェノキシ-2-プロピル-フェノキシ)-エチルスルファニル]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸; 20
 (R)-1-{4-[3-(4-フェノキシ-2-プロピル-フェノキシ)-プロピル]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;
 (R)-1-[4-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメトキシ)-ベンゼンスルホニル]-ピロリジン-2-カルボン酸;
 (R)-1-{4-[2-(4-フルオロ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメトキシ]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;
 (R)-1-{4-[5-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメトキシ]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;
 (R)-1-{4-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメトキシ]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸; 30
 (R)-1-[4-(2-ピフェニル-4-イル-5-メチル-オキサゾール-4-イルメトキシ)-ベンゼンスルホニル]-ピロリジン-2-カルボン酸;
 (R)-1-[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメトキシ)-ベンゼンスルホニル]-ピロリジン-2-カルボン酸;
 (R)-1-[3-クロロ-4-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメトキシ)-ベンゼンスルホニル]-ピロリジン-2-カルボン酸;
 (R)-1-[4-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメトキシ)-3-プロピル-ベンゼンスルホニル]-ピロリジン-2-カルボン酸;
 (R)-1-[4-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメチルスルファニル)-ベンゼンスルホニル]-ピロリジン-2-カルボン酸; 40
 (R)-1-{4-[2-(4-フルオロ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチルスルファニル]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;
 (R)-1-{4-[5-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメチルスルファニル]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;
 (R)-1-{4-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチルスルファニル]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;
 (R)-1-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;
 (R)-1-{3-メトキシ-4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エ 50

- トキシ]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;
- (R)-1-{3-クロロ-4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;
- (R)-1-(4-{2-[5-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イル]-エトキシ}-ベンゼンスルホニル)-ピロリジン-2-カルボン酸;
- (R)-1-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エチルスルファニル]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;
- (R)-1-{4-[4-(4-フェノキシ-2-プロピル-フェノキシ)-プトキシ]-ベンゼンスルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸;
- (R)-1-{4-[3-(4-フェノキシ-2-プロピル-フェノキシ)-プロポキシ]-ベンゼンスルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸; 10
- (R)-1-{4-[2-(4-フェノキシ-2-プロピル-フェノキシ)-エトキシ]-ベンゼンスルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸;
- (R)-1-{3-メトキシ-4-[3-(4-フェノキシ-2-プロピル-フェノキシ)-プロポキシ]-ベンゼンスルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸;
- (R)-1-{3-クロロ-4-[3-(4-フェノキシ-2-プロピル-フェノキシ)-プロポキシ]-ベンゼンスルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸;
- (R)-1-[4-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメトキシ)-ベンゼンスルホニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸;
- (R)-1-{4-[2-(4-フルオロ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメトキシ]-ベンゼンスルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸; 20
- (R)-1-{4-[5-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメトキシ]-ベンゼンスルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸;
- (R)-1-{4-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメトキシ]-ベンゼンスルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸;
- (R)-1-[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメトキシ)-ベンゼンスルホニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸;
- (R)-1-[3-クロロ-4-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメトキシ)-ベンゼンスルホニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸; 30
- (R)-1-[4-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメトキシ)-3-プロピル-ベンゼンスルホニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸;
- (R)-1-[4-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメチルスルファニル)-ベンゼンスルホニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸;
- (R)-1-{4-[2-(4-フルオロ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチルスルファニル]-ベンゼンスルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸;
- (R)-1-{4-[5-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメチルスルファニル]-ベンゼンスルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸;
- (R)-1-{4-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチルスルファニル]-ベンゼンスルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸; 40
- (R)-1-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-ベンゼンスルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸;および
- (R)-1-{3-クロロ-4-[2-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エトキシ]-ベンゼンスルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸;
- (R)-1-{4-[5-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメチルスルファニル]-ベンゼンスルホニル}-ピロリジン-2-カルボン酸;
- (R)-1-{4-[5-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメチルスルファニル]-ベンゼンスルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2- 50

カルボン酸

またはその医薬上許容される塩、またはその鏡像体、またはその鏡像体の混合物である。

【0060】

本発明の酸性化合物の医薬上許容される塩類は、塩基により形成される塩類、すなわちカチオン塩類、例えばアルカリおよびアルカリ土類金属塩類、例えばナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム並びにアンモニウム塩類、例えばアンモニウム、トリメチルアンモニウム、ジエチルアンモニウム、およびトリス - (ヒドロキシメチル) - メチルアンモニウム塩類である。

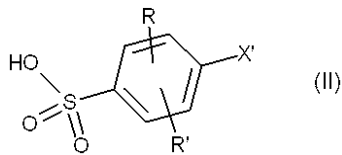
【0061】

同様に、塩基性基、例えばピリジルが構造の一部を構成する場合、例えば無機酸、有機カルボン酸および有機スルホン酸、例えば塩酸、メタンスルホン酸、マレイン酸の酸付加塩類も可能である。

【0062】

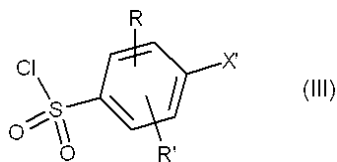
式(I)の化合物は、式

【化17】



(式中、RおよびR'は前記の意味を有し、X'は前記Xを表すか、またはX'はXに変換可能な基である)で示されるスルホン酸類似体から出発して製造され得る。まず式(II)の化合物を、本明細書記載の反応条件または当業界で周知の条件を用いて、塩素化剤、例えばチオニルクロリドまたはオキサリルクロリドで処理することにより式

【化18】

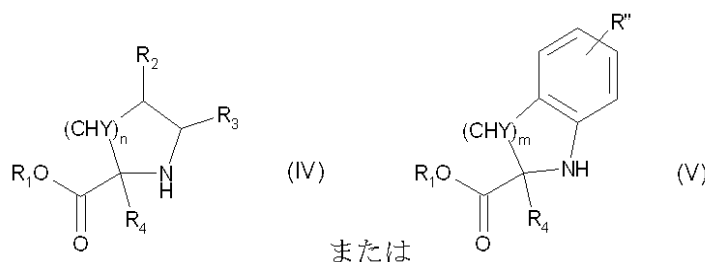


(式中、R、R'およびX'は前記の意味を有する)のスルホニルクロリドを形成し得る。

【0063】

次いで、式(III)(ただし、R、R'およびX'は前記の意味を有する)のスルホニルクロリドを、不活性溶媒、例えばジクロロメタン、N,N - ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン中、塩基、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたはN - メチルモルホリンの存在下、式

【化19】



(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、n、Y、R''およびmは前記の意味を有する)で示されるアミンと反応させることにより、式

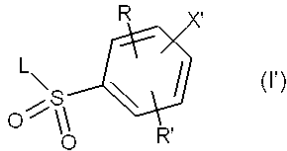
10

20

30

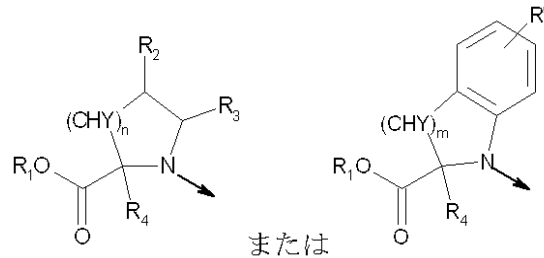
40

【化20】



[式中、R、R'およびX'は前記の意味を有し、Lは

【化21】



10

基(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、n、Y、R''およびmは前記の意味を有する)を表す]

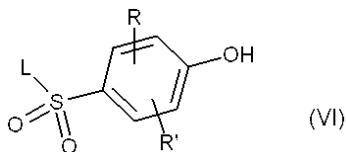
で示される化合物を生成し得る。式(IV)および(V)のアミンは、本明細書記載の方法またはその改良法、または当業界で公知の方法により生成され得る。

20

【0064】

式(I')(ただし、X'は前記Xを表す)の化合物は、本明細書記載の方法またはその改良法、または当業界で周知の方法を用いて式(I')(ただし、X'はXに変換可能な基である)の化合物から生成され得る。例えば、まず式(I')(ただし、X'はベンジルオキシである)の化合物は、極性有機溶媒、例えば酢酸エチルまたはエタノール中、例えば触媒、例えばパラジウム・炭素の存在下、水素での還元により、式

【化22】

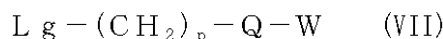


30

(式中、R、R'およびLは前記の意味を有する)

の化合物に変換され得る。次いで、生成した式(VI)のフェノールを、不活性溶媒、例えばN,N-ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン中、塩基、例えば炭酸カリウムまたは水素化ナトリウムの存在下、式

【化23】



(式中、p、QおよびWは前記の意味を有し、Lgは脱離基、例えばブロミド、クロリドまたはトリフルオロメタンスルホネートを表す)

40

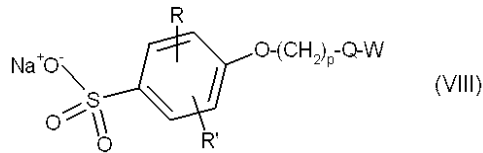
のアルキル化剤で処理することにより、式(I')(ただし、X'は-O-(CH₂)_p-Q-Wであり、p、QおよびWは前記の意味を有する)の化合物を形成させ得る。

【0065】

別法として、式(I')(ただし、X'は-O-(CH₂)_p-Q-Wであり、p、QおよびWは前記の意味を有する)の化合物は、極性溶媒、例えば1,4-ジオキサン中、塩基水溶液、例えば水酸化ナトリウム水溶液を用いて、式(II)の化合物をそのジアルカリ金属塩、例えばジナトリウム塩に変換し、次いで式(VII)(式中、p、QおよびWは前記の意味であり、Lgは、脱離基、例えばブロミド、クロリドまたはトリフルオロメタンスルホネートを表す)のアルキル化剤で処理して、式

50

【化24】

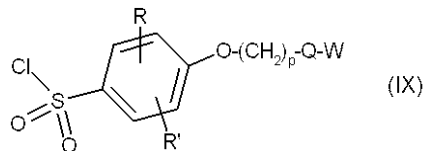


(式中、R、R'、p、QおよびWは前記の意味を有する)
 の化合物を形成させることにより、式(II)(ただし、X'はヒドロキシであり、RおよびR'
 'は前記の意味である)のスルホン酸類似体から生成され得る。

【0066】

式(VIII)(式中、R、R'、p、QおよびWは前記の意味を有する)の化合物を、塩素化
 剤、例えばチオニルクロリドまたはオキサリルクロリドで処理することにより、式

【化25】

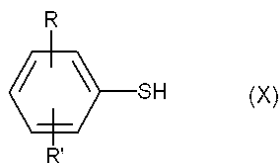


(式中、式中、R、R'、p、QおよびWは前記の意味を有する)
 で示されるスルホニルクロリドを生成させ得る。式(IX)のスルホニルクロリドを、極性溶
 媒、例えば1,4-ジオキサン中、塩基、例えば水酸化ナトリウム水溶液の存在下、式(IV
)または(V)のアミンまたはその酸付加塩(ただし、R₁は水素であり、R₂、R₃、n、
 Y、R''およびmは前記の意味を有する)と反応させることにより、式(I')(ただし、X'
 'は-O-(CH₂)_p-Q-Wであり、p、QおよびWは前記の意味を有する)の化合物を
 形成させ得る。

【0067】

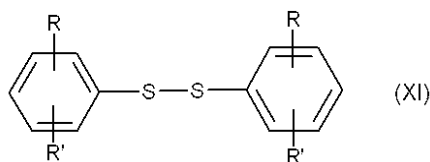
同様に、式(I')(ただし、R、R'およびLは前記の意味を有し、X'はチオールである
)の化合物は、式(I')(ただし、X'は-S-(CH₂)_p-Q-Wである)に変換され得る
 。例えば、式

【化26】



(式中、RおよびR'は前記の意味である)
 のチオールは、当業界で周知の方法により二量体化され、式

【化27】



(式中、RおよびR'は前記の意味である)
 のジスルフィドを形成し得る。

【0068】

式(XI)(RおよびR'は前記の意味である)の化合物は、不活性溶媒、例えばジクロロメ
 タン中、クロロスルホン酸で処理し、次いで例えば水酸化ナトリウム水溶液を用いて塩基
 性加水分解することにより、式

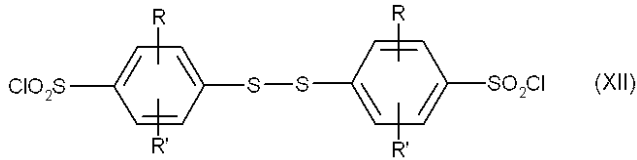
10

20

30

40

【化28】



(式中、RおよびR'は前記の意味である)

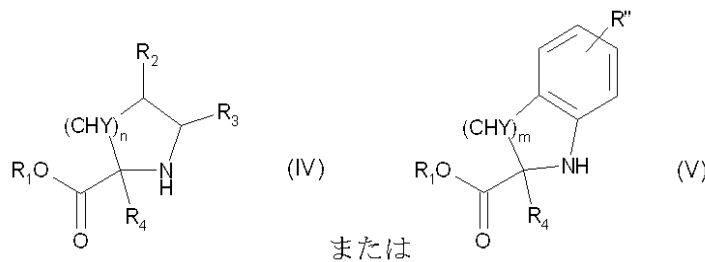
のビス・スルホニルクロリド類似体に変換され得る。次いで、生成したビスナトリウム塩を、塩素化剤、例えばチオニルクロリドまたはオキサリルクロリドで処理することにより、式(XII)のスルホニルクロリドを形成させ得る。

10

【0069】

式(XII)(ただし、RおよびR'は前記の意味を有する)のスルホニルクロリドを、不活性溶媒、例えばジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン中、塩基、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたはN-メチルモルホリンの存在下、式

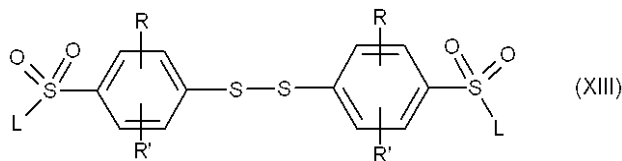
【化29】



20

(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、n、Y、R''およびmは前記の意味を有する)のアミンと反応させることにより、式

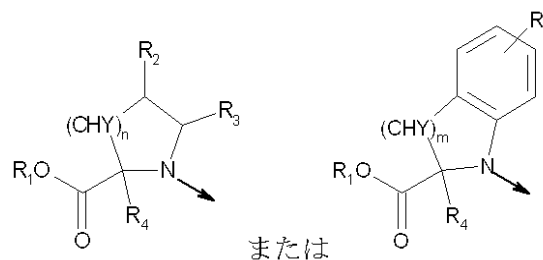
【化30】



30

[式中、RおよびR'は前記の意味を有し、Lは、

【化31】



40

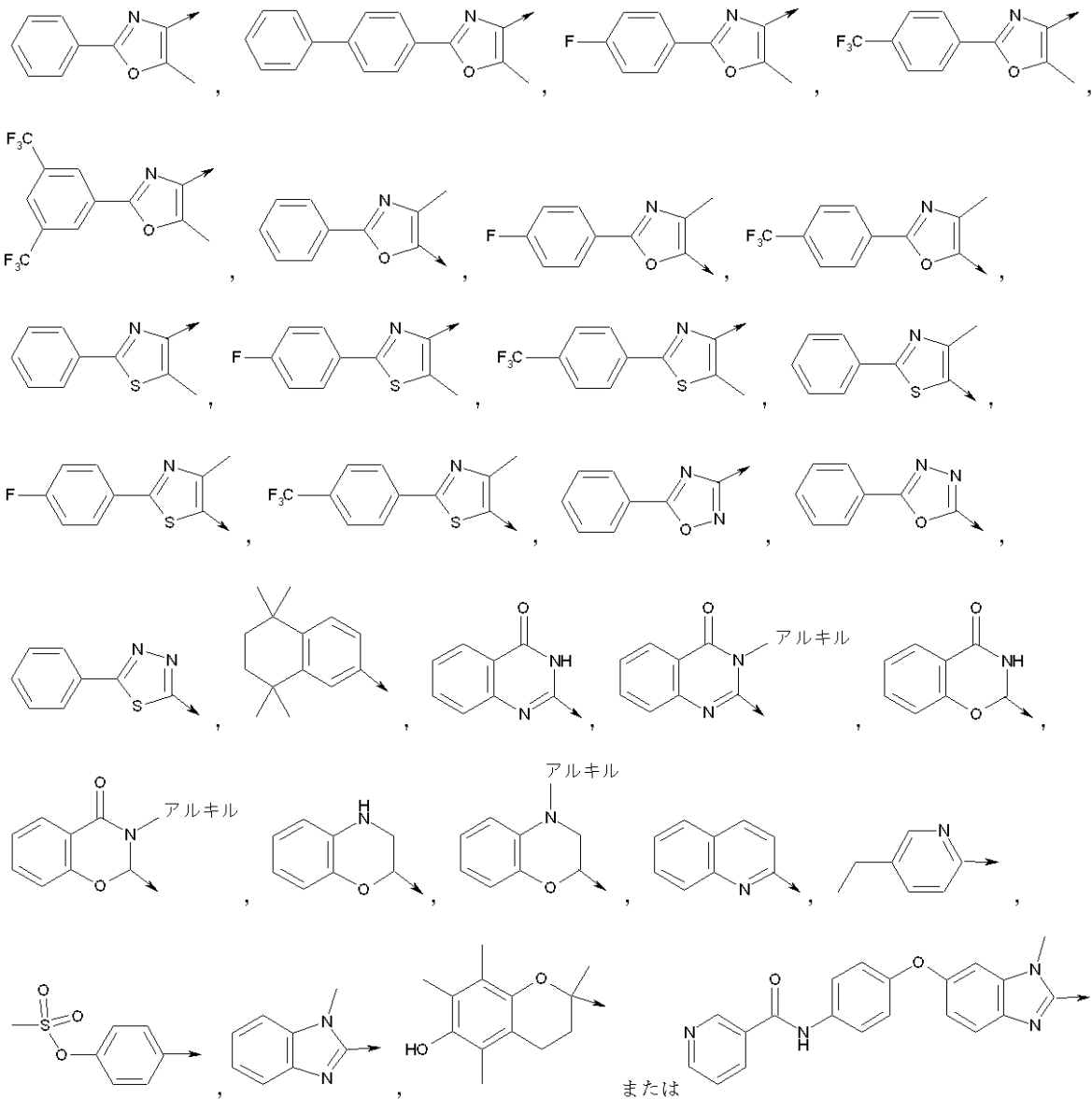
(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、n、Y、R''およびmは前記の意味を有する)基を表す]

のジスルフィドを生成させ得る。

【0070】

式(XIII)(ただし、R、R'およびLは前記の意味を有する)のジスルフィドを、極性溶媒、例えばエタノールまたはテトラヒドロフラン中、還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウムまたはトリフェニルホスフィンでそれぞれ処理することにより、式

【化 3 5】



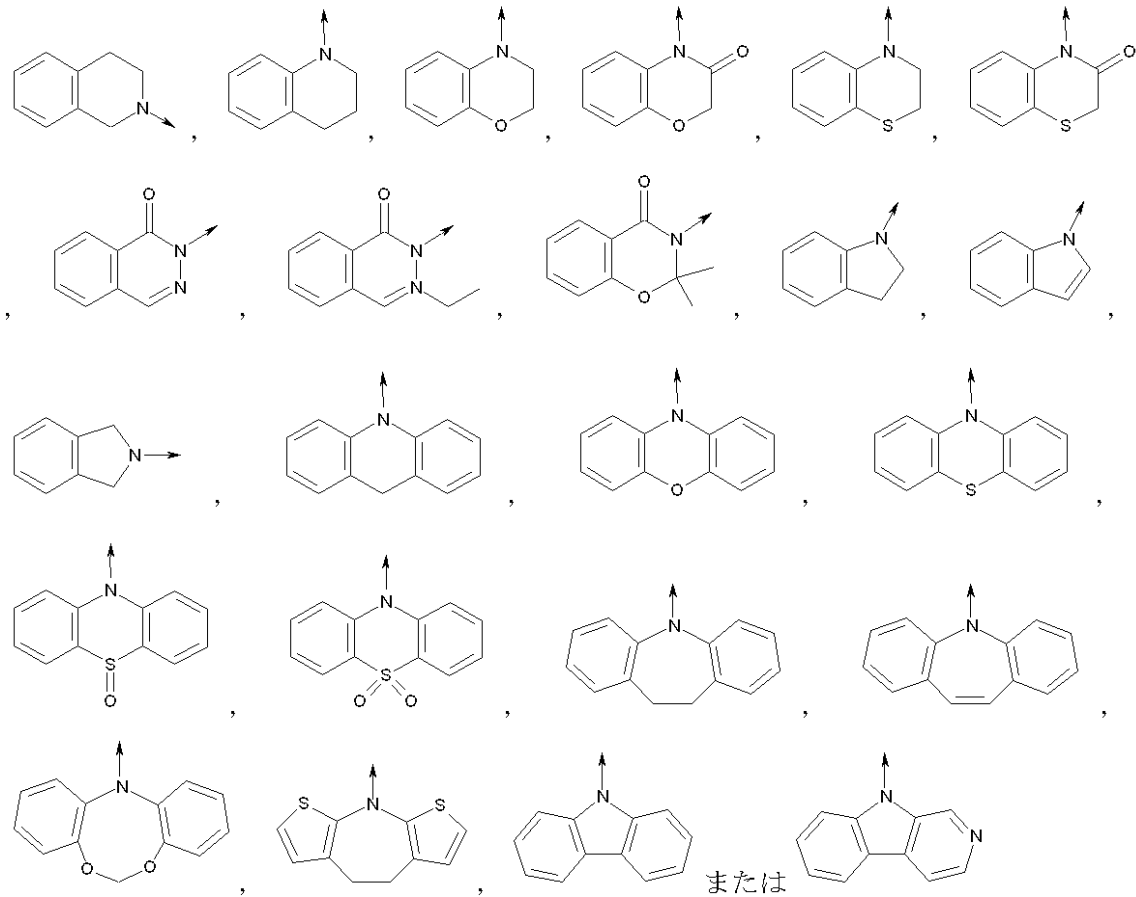
10

20

30

である群から選択されるか、または式(VII)のアルキル化剤は、pが2であり、Qが結合であり、Lgがクロリドまたはプロミドであり、Wが

【化36】



10

20

である群から選択される。

【0073】

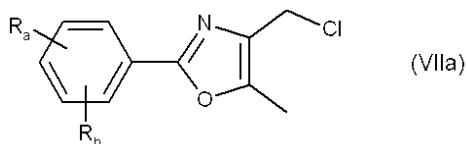
式(VII)のアルキル化剤は、本明細書記載の方法またはその改良法を用いて、または当業界で公知の方法を用いて製造され得、例えば4-クロロメチル-5-メチル-2-フェニルオキサゾールおよび4-クロロメチル-5-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)-フェニル]-オキサゾールは、国際PCT特許出願第WO00/64888号に記載された方法を用いて、またはJ. Med. Chem.、第43巻、995-1010頁(2000)に従って製造され得る。1-(3-プロモプロポキシ)-4-フェノキシ-2-プロピル-ベンゼンは、国際PCT特許出願第WO00/78312号に記載された方法で製造され得る。

30

【0074】

好ましくは、式

【化37】



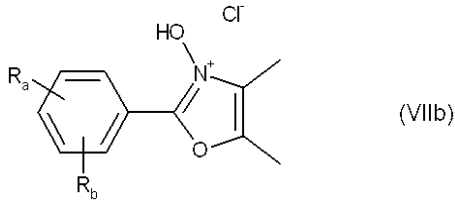
(VIIa)

40

(式中、 R_a および R_b は、独立して水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、トリフルオロメチルまたはアリールである)

を有する式(VII)のアルキル化剤は、式

【化38】



(式中、 R_a および R_b は、式(VII a)の場合と同じ意味を有する)

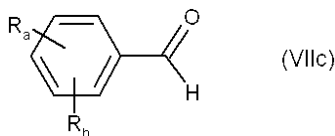
の化合物を、アセトニトリル中、塩素化剤、例えばオキシ塩化リン($POCl_3$)で処理することにより製造され得る。式(VII a)のアルキル化剤を高い化学的収率および純度で得るためには、反応をアセトニトリル中で実施することが不可欠であり、すなわち、式(VII a)のアルキル化剤は、高い位置選択性、好ましくは99%より高い選択性で本発明方法に従って得られる。塩素化は、好ましくは周囲温度、例えば室温で実施される。

10

【0075】

式(VII b)の化合物は、酸触媒、例えば気体塩酸および有機溶媒、例えば酢酸エチルまたは酢酸、好ましくは氷酢酸の存在下、式

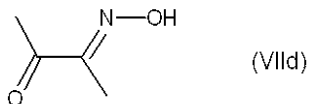
【化39】



(式中、 R_a および R_b は、式(VII b)の場合と同じ意味を有する)

のアルデヒドを、式

【化40】



の2,3-ブタジオンモノオキシムと縮合して、式(VII b)(ただし、 R_a および R_b は前記の意味を有する)の化合物を生成させることにより製造され得る。

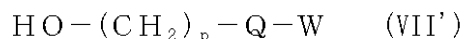
【0076】

好ましい実施態様では、式(VII a)のアルキル化剤は、4-クロロメチル-5-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-オキサゾールである。

【0077】

また、別法として、式(VI)のフェノールおよび式(XIV)のチオールを、ミツノブ条件下、例えば、有機溶媒、例えばテトラヒドロフラン中、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートの存在下、式

【化41】



(式中、 p 、 Q および W は前記の意味を有する)

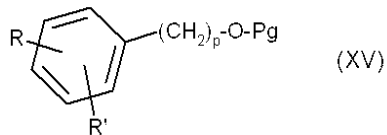
のアルコールと反応させることにより、式(I')(ただし、 X' は、それぞれ $-O-(CH_2)_p-Q-W$ または $-S-(CH_2)_p-Q-W$ であり、 p 、 Q および W は前記の意味である)の化合物を生成させ得る。式(VII')のアルコールは、本明細書記載の方法またはその改良法により、または当業界で周知の方法により製造され得る。

40

【0078】

式(I')(ただし、 X' は、 $-(CH_2)_p-Q-W$ であり、 p および W は前記の意味であり、 Q は O または S を表す)の化合物は、式

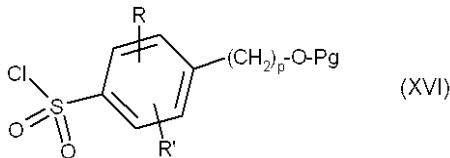
【化 4 2】



(式中、R、R'およびpは前記の意味を有し、Pgは保護基、例えばアシル、例えばアセチルまたは低級アルコキシカルボニルを表す)

の化合物を、不活性溶媒、例えばジクロロメタン中、クロルスルホン酸と反応させ、それに続いて塩素化剤、例えばチオニルクロリドまたはオキサリルクロリドで処理して、式

【化 4 3】

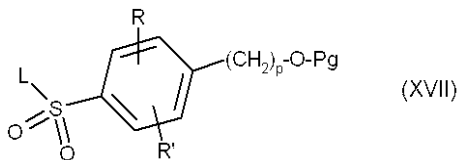


(式中、R、R'、pおよびPgは前記の意味を有する)
のスルホニルクロリドを生成させることにより得られる。

【0079】

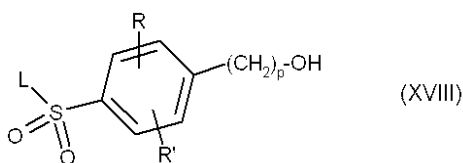
式(XVI)のスルホニルクロリドを、上記と同様式(VI)または(V)のアミンとカップリングさせることにより、式

【化 4 4】



(式中、R、R'、p、PgおよびLは前記の意味を有する)
の化合物を形成させ得る。それに続いて、特にPgがアセチルであるとき、極性溶媒、例えばメタノール、テトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン中、塩基、例えば水酸化ナトリウム水溶液を用いて保護基を除去することにより、式

【化 4 5】



(式中、R、R'、pおよびLは前記の意味を有する)
のアルコールを得る。

【0080】

式(XVIII)のアルコールを、例えばミツノブ条件下、式W-OHのフェノールまたは式W-SHのチオールとカップリングすることにより、式(I')[ただし、R、R'およびLはそれぞれ前記の意味を有し、X'は-(CH2)p-Q-Wを表し、pおよびWは前記の意味を有し、QはOまたはSである]の化合物を形成させ得る。

【0081】

別法として、本明細書記載の方法またはその改良法を用いるか、または当業界で周知の方法を用いることにより、式(XVIII)のアルコールを、式

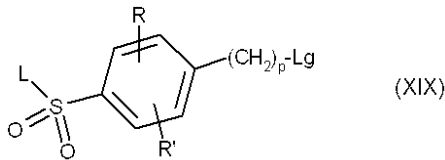
10

20

30

40

【化46】



(式中、R、R'、pおよびLは前記の意味を有し、Lgは、脱離基、例えばクロリド、ブロミドまたはトリフルオロスルホネートを表す)

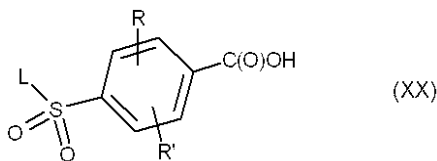
の化合物に変換させ得る。それに続いて、不活性溶媒、例えばN,N-ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン中、塩基、例えば炭酸カリウムまたは水素化ナトリウムの存在下、式W-OHのフェノールまたは式W-SHのチオールと反応させることにより、式(I')[ただし、R、R'およびLはそれぞれ前記の意味を有し、X'は-(CH₂)_p-Q-Wを表し、pおよびWは前記の意味を有し、QはOまたはSである]の化合物が得られる。

10

【0082】

式(I')[ただし、R、R'およびLは前記の意味を有し、X'は-C(O)NR₅-(CH₂)_p-Q-Wを表し、R₅、p、QおよびWは前記の意味を有する]の化合物は、式

【化47】

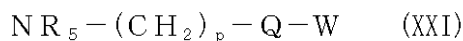


20

(式中、R、R'およびLは前記の意味を有し、R₁は所望により置換されていてもよいアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルまたはシクロアルキルである)

のカルボン酸の活性化誘導体を、式

【化48】



(式中、R₅、p、QおよびWは前記の意味を有する)

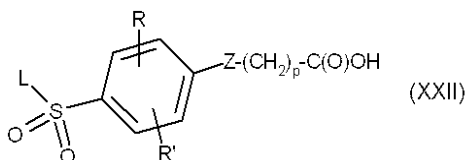
のアミンまたはその酸付加塩と反応させることにより製造され得る。式(XX)のカルボン酸および式(XXI)のアミンは、本明細書記載の方法またはその改良法を用いるか、または当業界で周知の方法を用いて製造され得る。

30

【0083】

同様に、式(I')[ただし、R、R'およびLは前記の意味を有し、X'は-Z-(CH₂)_p-C(O)NR₆-Wを表し、Z、p、R₆およびWは前記の意味を有する]の化合物は、式

【化49】

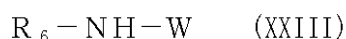


40

(式中、R、R'、L、Zおよびpは前記の意味を有し、R₁は所望により置換されていてもよいアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルまたはシクロアルキルである)

のカルボン酸の活性化誘導体を、式

【化50】



(式中、R₆およびWは前記の意味を有する)

50

のアミンまたはその酸付加塩と反応させることにより製造され得る。式(XXII)のカルボン酸および式(XXIII)のアミンは、本明細書記載の方法またはその改良法を用いるか、または当業界で周知の方法を用いて製造され得る。

【0084】

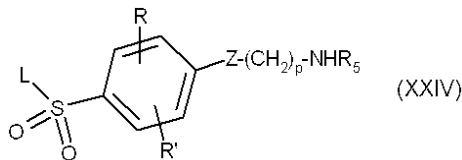
本明細書で挙げられた工程において、カルボン酸の活性化誘導体、例えば式(XX)および(XXII)で示されるものには、酸塩化物、臭化物およびフッ化物、混合無水物、低級アルキルエステルおよびその活性化エステル、およびカップリング剤により形成された付加物、例えば1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、O-(1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートなどがある。混合無水物は、好ましくはピバル酸によるもの、または炭酸の低級アルキルヘミエステル、例えばエチルまたはイソブチル類似体である。活性化エステルには、例えば、スクシンイミド、フタルイミドまたは4-ニトロフェニルエステルがある。カルボン酸の活性化誘導体、例えばそれぞれ式(XX)または(XXII)で示されるものとアミン、例えば式(XXI)または(XXIII)で示されるものの反応は、不活性溶媒、例えばジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン中、塩基、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたはN-メチルモルホリンの存在下で実施され得る。式(XX)および(XXII)のカルボン酸は、本明細書または文献に記載の方法を用いてそれらの活性化誘導体に変換され得る。

10

【0085】

式(I')[ただし、R、R'およびLは前記の意味を有し、X'は、 $-Z-(CH_2)_p-NR_5C(O)-W$ 、 $-Z-(CH_2)_p-NR_5C(O)NH-W$ または $-Z-(CH_2)_p-NR_5C(O)O-W$ を表し、Z、p、R₅およびWは前記の意味を有する]の化合物は、式【化51】

20



(式中、R、R'、Z、p、R₅およびLは前記の意味を有し、R₁は所望により置換されていてもよいアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、アラルキルまたはシクロアルキルである)

30

のアミンを、不活性溶媒、例えばジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン中、塩基、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたはN-メチルモルホリンの存在下、N-誘導体化剤、例えば活性化カルボン酸誘導体、イソシアネートまたはクロロホルメートとそれぞれ反応させることにより得られる。式(XXIV)のアミンは、本明細書記載の方法またはその改良法を用いるか、または当業界で周知の方法を用いて製造され得る。

【0086】

式(I')(ただし、R、R'、LおよびX'は前記の意味を有し、R₁は所望により置換されていてもよいアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、アラルキルまたはシクロアルキルである)の化合物は、本明細書記載の反応条件またはその改良法を用いるか、または当業界で周知の方法を用いて式(I')(ただし、R₁は水素である)の化合物に変換され得、例えば式(I')(ただし、R₁は低級アルキル、例えばメチルまたはエチルである)の化合物を、極性溶媒、例えばメタノール、エタノール、1,4-ジオキサンまたはテトラヒドロフラン中、塩基水溶液、例えば水酸化ナトリウムまたはカリウムで処理することにより、式(I')(ただし、R、R'、LおよびX'は前記の意味を有し、R₁は水素である)の化合物を生成させ得る。

40

【0087】

本明細書記載の方法で本発明化合物に変換される出発化合物および中間体、存在する官能基、例えばアミノ、チオール、カルボキシルおよびヒドロキシ基は、所望により調製的

50

有機化学で一般的である慣用的保護基により保護されていてもよい。保護アミノ、チオール、カルボキシルおよびヒドロキシ基は、分子フレームワークが破壊されたりまたは他の望ましくない副反応が起こることなく緩やかな条件下で遊離アミノ、チオール、カルボキシルおよびヒドロキシ基に変換され得るものである。

【0088】

保護基を導入する目的は、所望の化学的変換の実施に使用される条件下において反応成分との望ましくない反応から官能基を保護することである。特定反応についての保護基の必要性および選択は、当業者には周知であり、保護される官能基(ヒドロキシ基、アミノ基など)の性質、置換基がその一部である分子の構造および安定性および反応条件により異なる。

10

【0089】

これらの条件を満たす公知の保護基およびそれらの導入および除去については、例えばMcOmie、“Protective Groups in Organic Chemistry”、プレナム・プレス、ロンドン、ニューヨーク(1973)、およびGreeneおよびWuts、“Protective Groups in Organic Synthesis”、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ、インコーポレイテッド、ニューヨーク(1999)に記載されている。

【0090】

上記反応は、標準的方法に従って、希釈剤、好ましくは例えば試薬に不活性であり、その溶媒であるもの、または他の上記薬剤をそれぞれ縮合させる触媒および/または不活性雰囲気存在または不存在下、低温、室温または高温(好ましくは使用溶媒の沸点またはその前後)、および大気圧または大気圧より高压で実施される。好ましい溶媒、触媒および反応条件は、後記実施例に示されている。

20

【0091】

さらに本発明には本方法の変形も包含され、その場合、そのいずれかの段階で得られる中間生成物を出発材料として使用し、残りの工程を実施するか、または出発材料を反応条件下その場で形成させるか、または反応成分をそれらの塩または光学的に純粋な対掌体形態で使用する。

【0092】

本発明化合物および中間体はまた、自体公知の方法に従って互いに変換され得る。

本発明はまた、新規出発材料およびそれらの製造方法に関するものである。

30

【0093】

出発材料および方法の選択により、化合物は、例えば実質的に純粋な幾何(シスまたはトランス)異性体、光学異性体(対掌体)、ラセミ体またはその混合物として、可能な異性体の一つまたはその混合物の形態であり得る。前記の可能な異性体またはその混合物もこの発明の範囲内に含まれる。

【0094】

生成したいかなる異性体混合物でも、例えばクロマトグラフィーおよび/または分画結晶化により、成分の物理化学的差異に基いて純粋な幾何または光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ体に分離され得る。

【0095】

得られた最終生成物または中間体のいかなるラセミ体でも、公知方法により、例えば、光学活性酸または塩基により得られたそのジアステレオマー塩を分離し、光学活性酸性または塩基性化合物を遊離させることにより、光学対掌体に分離され得る。すなわち、カルボン酸中間体は、例えばD-またはL-(アルファ-メチルベンジルアミン、シンコニジン、シンコニン、キニン、キニジン、エフェドリン、デヒドロアピエチルアミン、ブルシンまたはストリキニーネ)塩類の分画結晶化により、それらの光学対掌体に分離され得る。ラセミ生成物はまた、キラルクロマトグラフィー、例えばキラル吸着剤を用いた高压液体クロマトグラフィーにより分離され得る。

40

【0096】

最後に、本発明化合物は、遊離形態で、または塩形成基が存在する場合にはその塩とし

50

て得られる。

【0097】

本発明酸性化合物は、医薬上許容される塩基、例えばアルカリ金属水酸化物水溶液による塩に、有利にはエーテル性またはアルコール性溶媒、例えば低級アルカノールの存在下で変換され得る。後者の溶液から、塩をエーテル、例えばジエチルエーテルにより沈澱させ得る。生成した塩は、酸での処理により遊離化合物に変換され得る。これらまたは他の塩類もまた、得られた化合物の精製に使用され得る。

【0098】

塩基性基を有する本発明化合物は、酸付加塩、特に医薬上許容される塩に変換され得る。これらは、例えば無機酸、例えば鉍酸、例えば硫酸、リン酸またはハロゲン化水素酸、または有機カルボン酸、例えば非置換またはハロゲンにより置換された例えば(C₁ - C₄)アルカンカルボン酸、例えば酢酸、例えば飽和または不飽和ジカルボン酸、例えばしゅう酸、コハク酸、マレイン酸またはフマル酸、例えばヒドロキシ-カルボン酸、例えばグリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸またはクエン酸、例えばアミノ酸、例えばアスパラギン酸またはグルタミン酸、または有機スルホン酸、例えば(C₁ - C₄)-アルキルスルホン酸、例えばメタンスルホン酸、または非置換または例えばハロゲンにより置換されたアリアルスルホン酸により形成される。好ましいのは、塩酸、メタンスルホン酸およびマレイン酸により形成された塩類である。

【0099】

遊離化合物およびそれらの塩形態である化合物間の密接な関係を考慮すると、本明細書において化合物といえば常に、対応する塩も、それが環境下で可能または適切である場合には含まれるものとする。

【0100】

また、化合物は、それらの塩類も含め、水和物形態で得られるか、またはそれらの結晶化に使用される他の溶媒を含み得る。

【0101】

本発明医薬組成物は、PPAR受容体、特にPPAR およびPPAR が介在する状態の処置を目的とする、ヒトを含む哺乳類への腸溶、例えば経口または直腸、経皮および非経口投与に適切なものである。上記状態には、本発明化合物が使用され得る処置に関して後記で挙げている状態が含まれる。上記医薬組成物は、本発明薬理学的活性化合物の有効量を単独または1種またはそれ以上の医薬的に許容される担体と組合わせて含む。

【0102】

本発明の薬理学的活性化合物は、腸溶または非経口適用に適切な賦形剤または担体と連系的または混合してその有効量を含む医薬組成物の製造に使用され得る。上記組成物は、滅菌されるか、および/またはアジュバント、例えば保存剤、安定剤、湿潤剤または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧調節用塩および/または緩衝液を含み得る。さらに、それらはまた、他の治療上貴重な物質を含み得る。上記組成物は、それぞれ慣用的混合、造粒またはコーティング方法に従って製造され、約0.1~75%、好ましくは約1~50%の割合で有効成分を含む。

【0103】

経皮適用に適切な処方物は、治療有効量の本発明化合物を担体と共に含む。有利な担体は、吸収されやすい薬理学的に許容される溶媒を含むことにより、宿主の皮膚に浸透し易くする。特徴的には、経皮装置は、裏当て部材、所望により担体と共に化合物を含むレーザー、所望による長時間にわたって予め定められた制御速度で宿主の皮膚に化合物を送達するための速度制御バリアー、および装置を皮膚に固定するための手段を含む包帯の形態である。

【0104】

医薬処方物は、上記本発明化合物の治療有効量を単独または別の治療薬と組合わせて、例えば各々文献で報告されている治療有効用量で含む。上記治療薬には、インスリン、インスリン誘導體またはミメティクス(模擬物質)、インスリン分泌促進剤、例えばスルホニ

10

20

30

40

50

ル尿素、例えばグリピジドおよびアマリル、インスリン分泌増強スルホニル尿素受容体リガンド、例えばメグリチニド、例えばナテグリニドおよびレパグリニド、インスリンセンシタイザー、例えばプロテインチロシンホスファターゼ - 1 B (PTP - 1 B) 阻害剤、GSK3 (グリコーゲンシンターゼキナーゼ - 3) 阻害剤またはRXRリガンド、ビッグアニド、例えばメトホルミン、アルファ グルコシダーゼ阻害剤、例えばアカルボース、GLP - 1 (グルカゴン様ペプチド - 1)、GLP - 1 類似体、例えばエキセンジン - 4、およびGLP - 1 ミメティクス、DPP IV (ジペプチジルペプチダーゼIV) 阻害剤、例えばイソロイシン チアゾリジド、DPP 728 およびLAF237、脂質降下薬、例えば3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - グルタリル補酵素A (HMG - CoA) レダクターゼ阻害剤、例えばロバスタチン、ピタバスタチン、シムバスタチン、プラバスタチン、セリバスタチン、メバスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、フルインドスタチンおよびリバスタチン、スクアレニンターゼ阻害剤またはFXR (肝臓X受容体) およびLXR (ファルネソイドX受容体) リガンド、コレステラミン、フィブラート、ニコチン酸またはアスピリンがある。本発明化合物は、他の有効成分と同時に、その前または後に、同一または異なる投与経路により別々に、または同じ医薬処方物と一緒に投与され得る。

【0105】

約50 ~ 70 kg の哺乳類についての単位用量は、約1 mg と1000 mg の間、有利には約5 ~ 500 mg 間の有効成分を含み得る。活性化化合物の治療有効量は、温血動物(哺乳類)の種、体重、年齢および個々の状態、投与形態、および含まれる化合物により異なる。

【0106】

本発明化合物は、PPAR受容体に結合するため、PPAR、特にPPAR およびPPAR が介在する状態の処置に使用され得る。従って、上記化合物は、脂質代謝異常、高脂血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、高トリグリセリド血症、心不全、心筋梗塞、血管疾患、心血管疾患、高血圧症、肥満、炎症、関節炎、癌、アルツハイマー病、皮膚病、呼吸器疾患、眼科疾患、IBD (過敏性腸疾患)、潰瘍性大腸炎およびクローン病の処置に使用され得る。特に、本発明化合物は、グルコース寛容減損、高血糖症およびインスリン抵抗性が関与する状態、例えば1型および2型糖尿病およびX症候群の処置および予防用の血糖降下薬として哺乳類で使用され得る。

【0107】

上記特性は、有利には哺乳類、例えばマウス、ラット、イヌ、サルまたは摘出臓器、組織およびその調製物を用いたインビトロおよびインビボ試験で立証され得る。上記化合物は、溶液、好ましくは水溶液形態によりインビトロで、および腸溶的、非経口的、有利には静脈内経路で例えば懸濁液または水溶液としてインビボで適用され得る。インビトロでの用量は、約 10^{-5} モルと 10^{-10} モル間の濃度範囲であり得る。インビボ治療有効量は、投与経路により約1 ~ 500 mg / kg 間、好ましくは約5 ~ 100 mg / kg 間の範囲であり得る。

【0108】

本発明化合物は、PPAR およびPPAR 受容体に結合するため、哺乳類においてPPAR およびPPAR 受容体の二重アゴニストとして使用され得る。

【0109】

本発明による化合物の活性は、以下の方法または文献で詳述されている方法により評価され得る。

【0110】

PPAR、PPAR およびPPAR 受容体へのインビトロ機能的結合は、以下の要領で測定される：

【0111】

PPAR、PPAR およびPPAR 受容体についての機能的結合検定法は、コアクチベーター依存的受容体リガンド検定法(CARLA)の変形である(Krey et al., "Fa

10

20

30

40

50

tty Acids, Eicosanoids, and Hypolipidemic Agents Identified as Ligands of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors by Coactivator-Dependent Receptor Ligand Assay” (コアクチベーター依存的受容体リガンド検定法によりペルオキシソーム増殖因子活性化受容体のリガンドとして同定された脂肪酸、エイコサノイドおよび脂質降下薬)、Molecular Endocrinology、第11巻、779 - 791頁(1997)参照)。このCARLA検定法は、以前に検討されたTR-FRET検出方法を使用する(Hemmila、 “LANCE: Homogeneous Assay Platform for HTS” (LANCE: HTSについてのホモジニアス検定プラットフォーム)、J. Biol. Screening、第4巻、303 - 307頁(1999); Mathis、 “HTRF Technology” (HTRF技術)、J. Biomol. Screening、第4巻、309 - 313頁(1999)参照)。検定法は全て、hPPAR リガンド結合ドメイン(LBD)(アミノ酸167 - 468)(GST-hPPAR LBD)、GST-hPPAR LBD(アミノ酸139 - 442)またはGST-hPPAR LBD(アミノ酸175 - 476)のグルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GST)融合蛋白質3 nM、Eu標識抗GST抗体(ワラック)3 nM、ピオチニル化ステロイド受容体コアクチベーター-1(SRC-1)ペプチド(N-末端ピオチニル化ペプチド、CPSSHSSSLTERHKILHRLLQEGSPS、SRC-1のアミノ酸676 - 700から誘導)30 nM、およびストレプトアビジン標識アロフィコシアニン(APC; プロザイム)10 nMを含んでいた。PPAR LBDへのリガンドの結合は、LBDの立体配座を改変させ、ピオチニル化SRC-1ペプチドを結合させる。この結果、Eu標識抗GST抗体およびストレプトアビジン標識APCが極めて接近することにより、蛍光エネルギー移動が容易になる。ピオチニル化SRC-1ペプチドは、標準固相ペプチド合成方法により製造される。GST-PPAR LBDは、18での標準発現条件を用いることにより、エシェリキア・コリ(E. coli)株BL21(DE3)においてpGEXベクター(アマーシャム・ファルマシア)で発現される。場合によっては、GST-PPAR LBDは、groESLと共発現される。GST融合蛋白質を、グルタチオンセファロースアフィニティーカラム(アマーシャム・ファルマシア)で製造業者により記載された方法を用いて精製する。検定緩衝液は、50 mMのトリス、pH 7.4、50 mMのKCl、0.1%のBSAおよび1 mMのDTT(ジチオトレイトール)を含んでいた。25 μ Lの最終量で黒色半領域96ウェルプレートにおいて検定を実施する。全成分を混合後、反応混合物を室温で3時間置いた後、ワラック・ピクチャー2プレートリーダーでTR-FRET(時間分解蛍光共鳴エネルギー移動)シグナルを読み取る(665 nMおよび620 nMでのシグナルの比率を測定する)。4-パラメーターロジスティック方程式を用いてExcelアドイン・プログラムXLFit(IDビジネス・ソリューションズ、ギルドフォード、サリー、英国)によりEC₅₀値を評価する。

【0112】

インビボでのグルコースおよびインスリン低下活性は以下の要領で評価され得る：

11週齢の成熟雄C57BLob/obマウス(ジャクソン・ラボ、バー・ハーバー、メイン)を、明(暗)サイクル逆転室(午後6時から午前6時まで照明)において1ケージ当たり6匹収容し、ピュリナローデントチャウ飼料を自由採食および自由飲水させる。1日目、尾の血液試料を午前8時に採取し、血漿グルコースレベルを測定する。動物を無作為に対照および化合物群に割当てる。群の血漿グルコース値の平均をマッチさせた。次いで、動物に賦形剤(0.5%カルボキシメチル-セルロースおよび0.2%トウイーン80)または賦形剤中の化合物(30 mg/kg)を経口投与する。マウスに全部で3日間毎日服用させる。4日目、基礎血液を採取する。YSI2700デュアル・チャンネル・バイオケミストリー・アナライザー(イエロー・スプリングス・インスツルメント・カンパニー、イエロー・スプリングス、オハイオ)を用いることによりグルコース濃度について、およびELISA検定法を用いることによりインスリン濃度について血漿試料を分析する。

【0113】

本発明の実例となる、実施例1の化合物は、PPAR 受容体結合検定法において約27 nMのEC₅₀、PPAR 受容体結合検定法において約23 nMのEC₅₀、およびPPAR 受容体結合検定法において約173 nMのEC₅₀を示す。実施例5-10の

10

20

30

40

50

化合物は、PPAR 受容体結合検定法において約3 nMのEC₅₀、PPAR 受容体結合検定法において約3 nMのEC₅₀、およびPPAR 受容体結合検定法において約1250 nMのEC₅₀を示し、そして実施例6-39の化合物は、PPAR 受容体結合検定法において約7 nMのEC₅₀、PPAR 受容体結合検定法において約2 nMのEC₅₀、およびPPAR 受容体結合検定法において約1165 nMのEC₅₀を示す。さらに、上記化合物は、ob/obマウスにおいて約30 mg/kgの1日経口用量で3日後には血漿グルコースおよびインスリンレベルを著しく低下させる。

【0114】

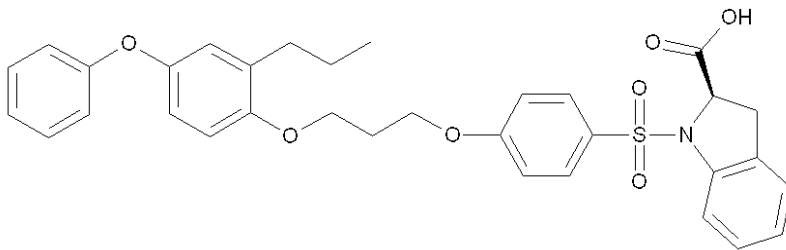
以下の実施例は、本発明の説明を目的としており、それに対する制限であるとみなされるべきではない。温度は摂氏で与えられている。特記しない場合、蒸発は全て、減圧下、好ましくは約15~100 mmHg (= 20~133 mbar)間で実施される。最終生成物、中間体および出発材料の構造は、標準的分析方法、例えば微量分析および分光特性、例えばMS、IRおよびNMRにより確認される。使用されている略語は当業界で慣用的なものである。

【0115】

実施例1

(R)-1-{4-[3-(4-フェノキシ-2-プロピル-フェノキシ)-プロポキシ]-ベンゼンスルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸

【化52】



A. (R)-1-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸

室温で攪拌しながら水(79 mL)中の(R)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸(2.89 g、14.5 mmol)および1 N水酸化ナトリウム(37.7 mL、37.7 mmol)の溶液に、ジオキサン(104 mL)中の4-ベンジルオキシベンゼンスルホニルクロリド(4.1 g、14.5 mmol)の溶液を滴下する。滴下完了後、反応混合物のpHをモニターし、次の2時間の間に1 N水酸化ナトリウム水溶液をゆっくりと加えることにより7~8間に維持する。反応混合物を室温で一晩攪拌する。溶液を碎氷中に注ぎ、生成した混合物を1 N塩酸水溶液(15 mL)によりpH 2~3に酸性化する。生成物をジクロロメタン(2 x 150 mL)中へ抽出する。抽出物を水(150 mL)、ブライン(150 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウム(MgSO₄)で乾燥し、濾過し、濃縮して、5.5 gの(R)-1-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸を油状物として得る：[M+1]⁺ = 410.32, [M-1]⁻ = 408.24。

【0116】

B. (R)-1-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸メチルエステル

メタノール(260 mL)中の標記A化合物、(R)-1-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸(5.55 g、13.6 mmol)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(0.52 g、2.7 mmol)の溶液を、4時間還流温度で窒素下加熱する。溶液を一晩室温で放置すると、結晶性固体が形成される。結晶を真空濾過により集め、高度真空下で乾燥する。結晶の第二クロップを母液から得、これを単離し、高度真空下で乾燥する。合わせた収量3.84 gの(R)-1-(4-ベンジルオキシ-ベンゼンスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カ

ルボン酸メチルエステルを、純粋な結晶性生成物として得る： $[M+1]^+ = 424.27$ 。

【0117】

C. (R) - 1 - (4 - ヒドロキシ - ベンゼンスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸メチルエステル

窒素下エタノール(200 mL)中の標記B化合物、(R) - 1 - (4 - ベンジルオキシ - ベンゼンスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸メチルエステル(3.00 g、7.1 mmol)の懸濁液に、10%パラジウム・炭素(0.3 g)を加える。生成した混合物を46 psiで18.5時間、室温で水素化する。混合物を真空濾過によりセライトで濾過する。濾液を真空中で濃縮し、1.31 gの(R) - 1 - (4 - ヒドロキシ - ベンゼン - スルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸メチルエステルを得、それ以上精製せずに使用する： $[M+1]^+ = 334.22$, $[M-1]^- = 332.16$ 。

10

【0118】

D. (R) - 1 - { 4 - [3 - (4 - フェノキシ - 2 - プロピル - フェノキシ) - プロポキシ] - ベンゼンスルホニル } - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸メチルエステル

室温でN,N - ジメチルホルムアミド(50 mL)中の標記C化合物、(R) - 1 - (4 - ヒドロキシ - ベンゼンスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸メチルエステル(1.31 g、3.9 mmol)の溶液に、一回で無水炭酸カリウム(2.16 g、15.6 mmol)を加える。15分後、N,N - ジメチルホルムアミド(10 mL)中の3 - (4 - フェノキシ - 2 - プロピル - フェノキシ) - プロパン - 1 - プロミド(1.37 g、3.9 mmol)の溶液を、室温で加える。反応混合物を室温で64時間攪拌する。反応混合物を濾過し、濾液を水(150 mL)で希釈し、生成した混合物をエーテル(2 x 150 mL)で抽出する。有機抽出物を水(3 x 100 mL)およびブライン(100 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空中濃縮して、2.32 gの粗(R) - 1 - { 4 - [3 - (4 - フェノキシ - 2 - プロピル - フェノキシ) - プロポキシ] - ベンゼンスルホニル } - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸メチルエステルを得る。粗生成物をクロマトグラフィー(SiO₂: 100 g; 溶離液30% 50%酢酸エチル、ヘキサン中)により精製して、1.47 gの純粋な(R) - 1 - { 4 - [3 - (4 - フェノキシ - 2 - プロピル - フェノキシ) - プロポキシ] - ベンゼン - スルホニル } - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸メチルエステルを無色ゴムとして得る： $[M+1]^+ = 602.49$ 。

20

30

【0119】

E. (R) - 1 - { 4 - [3 - (4 - フェノキシ - 2 - プロピル - フェノキシ) - プロポキシ] - ベンゼンスルホニル } - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

室温で窒素下メタノール(50 mL)中の標記D化合物、(R) - 1 - { 4 - [3 - (4 - フェノキシ - 2 - プロピル - フェノキシ) - プロポキシ] - ベンゼンスルホニル } - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸メチルエステル(1.47 g、2.44 mmol)の混合物に、1 N水酸化ナトリウム水溶液(4.9 mL、4.9 mmol)を滴下する。滴下完了後、混合物を室温で45分間攪拌した時点で、5 mLのテトラヒドロフランを加えることにより、出発材料の溶解を促す。混合物を一晩攪拌する。反応混合物を真空下で濃縮し、残さを水(50 mL)およびエーテル(50 mL)間に分配する。水層を分離し、1 N塩酸水溶液で酸性化する。生成物をジクロロメタン中に抽出する。抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム(Na₂SO₄)で乾燥し、濾過し、濃縮して、1.02 gの(R) - 1 - { 4 - [3 - (4 - フェノキシ - 2 - プロピル - フェノキシ) - プロポキシ] - ベンゼンスルホニル } - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸を白色泡状固体として得る。固体をエタノール(1 mL)で処理することにより、固体を溶解させ、放置すると結晶が形成し始める。結晶を分離し、高度真空下40 で乾燥して、0.85 gの純粋な(R) - 1 - { 4 - [3 - (4 - フェノキシ - 2 - プロピル - フェノキシ) - プロポキシ] - ベンゼンスルホニル } - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸

40

50

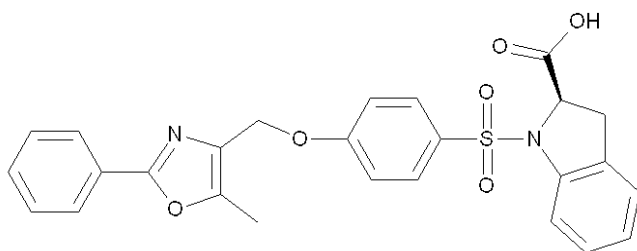
を得る： $[M+1]^+ = 588.46$ ， $[M-1]^- = 586.41$ 。

【0120】

実施例2

(R)-1-[4-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメトキシ)-ベンゼンスルホニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸

【化53】



10

A. 4-ヒドロキシベンゼンスルホン酸二ナトリウム塩

1 N水酸化ナトリウム水溶液(86 mL、86 mmol)中の4-ヒドロキシベンゼンスルホン酸ナトリウム塩二水和物(20 g、86 mmol)の溶液を攪拌し、1時間50~60で加熱する。溶液を50で真空中濃縮し、固体を得る。固体を無水トルエンに懸濁し、真空濃縮する。この過程を2回反復する。固体を高度真空中で18時間、50で乾燥し、21.34 gの4-ヒドロキシベンゼンスルホン酸二ナトリウム塩を得る。

【0121】

20

B. 4-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメトキシ)-ベンゼンスルホン酸ナトリウム塩

20 mLのN,N-ジメチルホルムアミド中の標記A化合物、4-ヒドロキシベンゼンスルホン酸二ナトリウム塩(3.50 g、16.1 mmol)および4-クロロメチル-5-メチル-2-フェニル-オキサゾール(4.00 g、19.3 mmol)の混合物を攪拌し、18時間110で窒素下加熱する。冷却した反応混合物を濾過し、得られた固体をジクロロメタンで十分に洗浄する。固体を一晩乾燥して、1.42 gの4-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメトキシ)-ベンゼンスルホン酸ナトリウム塩を得る： $[M+1]^+ = 346.05$ ， $[M-1]^- = 344.02$ 。

【0122】

30

C. 4-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメトキシ)-ベンゼンスルホニルクロリド

0で窒素下攪拌しながらチオニルクロリド(8.0 mL)および2滴のN,N-ジメチルホルムアミドから成る溶液に、標記B化合物、4-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメトキシ)-ベンゼンスルホン酸ナトリウム塩(1.42 g、3.8 mmol)を1回で加える。生成した懸濁液を10分間0で攪拌する。氷浴を除去し、懸濁液を室温で1.5時間攪拌する。さらに3滴のN,N-ジメチルホルムアミドを加えた後、さらに1時間攪拌すると、澄明溶液が生成する。残さを水(20 mL)および酢酸エチル(20 mL)間に分配する。有機層を分離し、水(3×20 mL)、0.1 Nの水酸化ナトリウム(3×20 mL)およびブライン(20 mL)で連続洗浄する。有機層を無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空中濃縮して、油状物を得、これがゆっくりと凝固して、0.48 gの4-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメトキシ)-ベンゼンスルホニルクロリドを得る： $[M+1]^+ = 363.99$ 。

40

【0123】

D. (R)-1-[4-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメトキシ)-ベンゼンスルホニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸

室温で標記C化合物、(R)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸塩酸塩(0.92 g、4.6 mmol)、1 N水酸化ナトリウム水溶液(12.0 mL、12 mmol)および水(25 mL)から成る溶液に、ジオキサン(33 mL)中の4-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメトキシ)-ベンゼンスルホニルクロリド(1.6

50

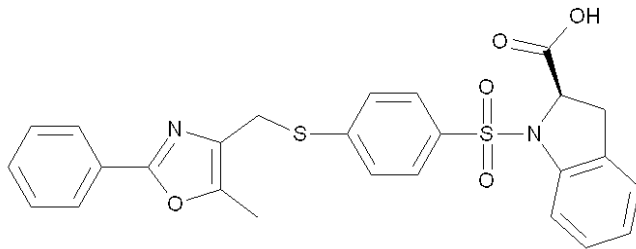
5 g、4.6 mmol)の溶液を滴下する。滴下完了後、反応混合物のpHをモニターし、次の2時間の間に1 N水酸化ナトリウム水溶液をゆっくりと加えることにより7~8間に維持する。反応混合物を室温で一晩攪拌する。溶液を砕氷に注ぎ、生成した混合物を1 N塩酸水溶液(11 mL)によりpH 2~3に酸性化する。形成した沈澱物を集め、水で洗浄し、高度真空下で一晩乾燥し、1.5 gの(R)-1-[4-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメトキシ)-ベンゼンスルホニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸を得る：[M+1]⁺ = 491.2, [M-1]⁻ = 489.1。

【0124】

実施例3

(R)-1-[4-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメチルスルファニル)-ベンゼンスルホニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸
【化54】

10



【0125】

A. 4,4'-ジチオビスベンゼンスルホン酸

0 のジクロロメタン(40 mL)中のフェニルジスルフィド(4.36 g、20 mmol)の溶液に、ジクロロメタン(60 mL)中のクロロスルホン酸(4.64 g、2.95 mL、40 mmol)の溶液を滴下する。混合物を0 で1時間、次いで室温で1.5時間攪拌する。反応混合物を真空中濃縮乾固し、残さをジエチルエーテルおよび水間に分配する。水相を分離し、2 N水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にし、真空下半分の体積に濃縮する。生成した溶液を一晩冷蔵する。一晩形成された沈澱物を廃棄し、固体が現れ始めるまで濾液をさらに真空中で濃縮する。混合物を2時間冷蔵庫に入れておく。混合物をエタノールで処理し、形成された固体を濾過し、エタノールで2回洗浄し、室温で一晩、高度真空下で乾燥し、白色固体として6.0 gの4,4'-ジチオビスベンゼンスルホン酸を得る：[M-1]⁻ = 398.8。

20

30

【0126】

B. 4,4'-ジチオビスベンゼンスルホニルクロリド

0 のチオニルクロリド(70 mL)に、標記A化合物4,4'-ジチオビスベンゼンスルホン酸(5.9 g、14 mmol)、次いでN,N-ジメチルホルムアミド(1.4 mL)を分割して加える。生成した混合物を室温で5時間攪拌する。反応混合物を真空中で濃縮乾固し、酢酸エチル、次いで氷および水で処理する。有機相を分離し、水、飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中濃縮し、黄褐色固体として4.0 gの4,4'-ジチオビスベンゼンスルホニルクロリドを得る。

【0127】

C. 4,4'-ジチオビス-[(R)-1-ベンゼンスルホニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸]

0 の(R)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸塩酸塩(4.35 g、21.7 mmol)、1 N水酸化ナトリウム水溶液(43.5 mL、43.5 mmol)および水(20 mL)から成る溶液に、ジオキサンの(60 mL)中の標記B化合物、4,4'-ジチオビスベンゼンスルホニルクロリド(3.0 g、7.24 mmol)の溶液を滴下する。滴下完了後、反応混合物のpHをモニターし、次の2時間の間に1 N水酸化ナトリウム水溶液をゆっくりと加えることにより7~8間に維持する。反応混合物を室温で一晩攪拌する。反応混合物を濾過し、濾液を砕氷に注ぎ、生成した混合物を1 N塩酸水溶液によりpH 2~3に酸性化する。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を1 N塩酸水溶液、水、ブライ

40

50

ンで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、泡状固体として4.0 gの4,4'-ジチオビス-(1-ベンゼンスルホニル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸)を得る：[M-1]⁻ = 667.25。

【0128】

D. (R)-1-(4-メルカプト-ベンゼンスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸

0のエタノール(60 mL)中の水素化ホウ素ナトリウム(0.185 g、4.86 mmol)の溶液に、標記C化合物、4,4'-ジチオビス-(1-ベンゼンスルホニル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸)(0.65 g、0.973 mmol)を分割して加える。反応混合物を室温で一晩攪拌する。混合物を氷/水で処理し、2 N塩酸水溶液で酸性化し、酢酸エチル中に抽出する。有機抽出物を合わせ、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中濃縮し、ゴムとして0.63 gの(R)-1-(4-メルカプト-ベンゼンスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸を得る：[M-1] = 333.9。

【0129】

E. (R)-1-[4-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメチルスルファニル)-ベンゼンスルホニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸

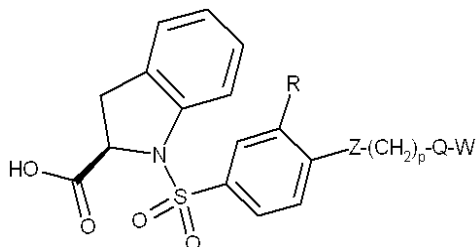
ジオキサン(8 mL)中の標記D化合物、(R)-1-(4-メルカプト-ベンゼンスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸(0.56 g、1.67 mmol)の溶液に、室温で1 N水酸化ナトリウム水溶液(3.4 mL)および水(2 mL)を加える。生成した溶液を、ジオキサン(4 mL)中の4-クロロメチル-5-メチル-2-フェニル-オキサゾール(0.423 g、2.04 mmol)の溶液で滴下処理する。1.5時間攪拌後、反応混合物を真空中でほぼ乾固状態に濃縮する。残さを水中に取り、水相をエーテルで洗浄し、2 N塩酸水溶液で酸性化し、酢酸エチル中に抽出する。有機相を合わせ、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。有機相を真空下で濃縮し、高度真空下で一晩乾燥し、0.68 gの(R)-1-[4-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメチルスルファニル)-ベンゼンスルホニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボン酸をゴムとして得る：[M-1]⁻ = 504.9。

【0130】

実施例 4

以下の化合物は、実施例 1 と同様にして実施例 1 における標記 C 化合物を適切なアルキル化剤で処理することにより、または実施例 2 または 3 記載のプロトコールに従うことにより製造される。

【化 5 5】



【0131】

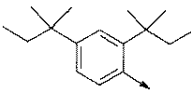
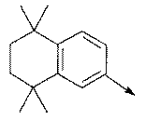
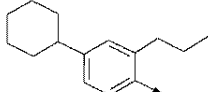
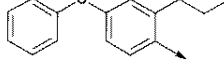
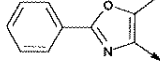
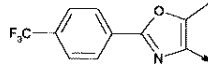
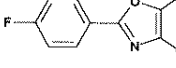
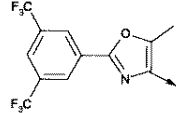
10

20

30

40

【表 1】

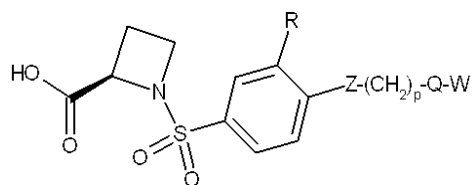
化合物	R	Z	P	Q	W	MS [m/z]	
4-1	H	0	5	0		620.1[M-1] ⁻	
4-2	H	0	4	0	上記と同じ	606.48[M-1] ⁻	
4-3	H	0	3	0	上記と同じ	592.21[M-1] ⁻	
4-4	H	0	2	0	上記と同じ	578.18[M-1] ⁻	10
4-5	H	0	3	0		562.20[M-1] ⁻	
4-6	Cl	0	3	0	上記と同じ	596.10[M-1] ⁻	
4-7	OMe	0	3	0	上記と同じ	594.37[M+1] ⁺	
4-8	H	0	3	0		576.15[M-1] ⁻	
4-9	H	0	4	0		600.21[M-1] ⁻	20
4-10	MeO	0	3	0	上記と同じ	616.30[M-1] ⁻	
4-11	Cl	0	3	0	上記と同じ	620.10[M-1] ⁻	
4-12	n-Pr	0	3	0	上記と同じ		
4-13	H	0	2	0	上記と同じ	591.3[M+1] ⁺	
4-14	H	0	2	結合		503.10[M-1] ⁻	
4-15	Cl	0	2	結合	上記と同じ	537.0[M-1] ⁻	
4-16	MeO	0	1	結合	上記と同じ	520.99[M+1] ⁺	30
4-17	Cl	0	1	結合	上記と同じ	525.04[M+1] ⁺	
4-18	n-Pr	0	1	結合	上記と同じ	533.10[M+1] ⁺	
4-19	H	0	1	結合		559.10[M+1] ⁺	
4-20	H	S	1	結合	上記と同じ	575.29[M+1] ⁺	
4-21	H	0	1	結合		507.0[M-1] ⁻	
4-22	H	S	1	結合	上記と同じ	525.36[M+1] ⁺	
4-23	H	0	1	結合		626.94[M+1] ⁺	40
4-24	H	S	1	結合	上記と同じ	642.90[M+1] ⁺	

【 0 1 3 2 】

実施例 5

以下の化合物は、前記実施例と同様にして製造される：

【化56】



【0133】

【表2】

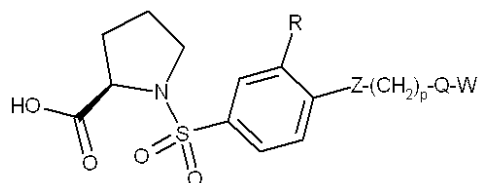
化合物	R	Z	p	Q	W	MS [m/z]	
5-1	H	0	5	0		557.97[M-1] ⁻	10
5-2	H	0	4	0	上記と同じ	544.28[M-1] ⁻	
5-3	H	0	3	0	上記と同じ	529.97[M-1] ⁻	
5-4	H	0	2	0	上記と同じ	516.29[M-1] ⁻	
5-5	H	0	4	0		540.07[M+1] ⁺	20
5-6	H	0	3	0	上記と同じ	526.24[M+1] ⁺	
5-7	H	0	3	0		548.18[M-1] ⁻	
5-8	H	0	3	0		514.2[M-1] ⁻	30
5-9	H	0	2	結合		441.16[M-1] ⁻	
5-10	H	0	1	結合	上記と同じ	427.11[M-1] ⁻	
5-11	H	0	1	結合		497.0[M+1] ⁺	
5-12	H	0	1	結合		445.0[M-1] ⁻	40
5-13	H	0	1	結合		562.98[M-1] ⁻	

【0134】

実施例6

以下の化合物は、前記実施例と同様にして、または本明細書記載の方法を用いて製造される：

【化57】

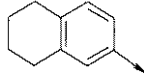
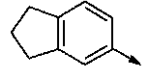
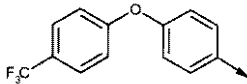
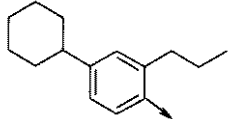
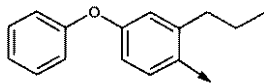
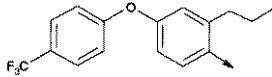
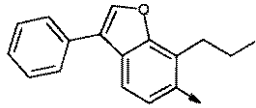


【0135】

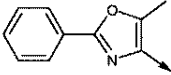
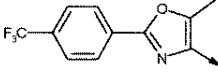
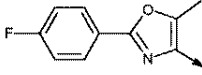
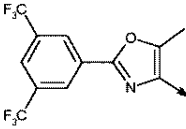
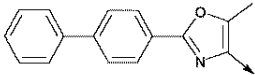
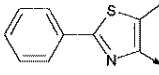
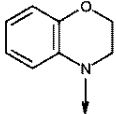
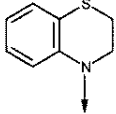
【表3】

化合物	<u>R</u>	<u>Z</u>	<u>p</u>	<u>Q</u>	<u>W</u>	MS [m/z]	
6-1	H	-C(O)NH-	1	結合		455.22[M-1] ⁻	10
6-2	H	結合	2	-C(O)NH-		439.04[M+1] ⁺	
6-3	H	結合	2	-C(O)NH-		471.47[M+1] ⁺	
6-4	H	結合	2	-C(O)NH-		471.19[M+1] ⁺	20
6-5	H	結合	2			489.24[M-1] ⁻	
6-6	H	結合	2	-C(O)NMe-		421.1[M-1] ⁻	
6-7	H	結合	2			427.18[M-1] ⁻	30
6-8	H	結合	2			441.15[M-1] ⁻	
6-9	H	0	2	-NMe-		443.96[M-1] ⁻	
6-10	H	0	5	0		572.39[M-1] ⁻	40
6-11	H	0	4	0	上記と同じ	558.43[M-1] ⁻	
6-12	H	0	3	0	上記と同じ	544.2[M-1] ⁻	
6-13	H	0	2	0	上記と同じ	530.34[M-1] ⁻	
6-14	H	0	3	0		516.2[M+1] ⁺	
6-15	MeO	0	3	0	上記と同じ	546.38[M+1] ⁺	

【表 4】

6-16	Cl	0	3	0	上記と同じ	550.1[M+1] ⁺	
6-17	n-Pr	0	3	0	上記と同じ	558.46[M+1] ⁺	
6-18	H	0	2	0	上記と同じ	502.0[M+1] ⁺	
6-19	H	0	3	0		460.2[M+1] ⁺	
6-20	H	0	3	0		446.2[M+1] ⁺	10
6-21	H	0	3	0		566.0[M+1] ⁺	
6-22	H	0	3	0		528.28[M-1] ⁻	
6-23	H	0	4	0		554.13[M+1] ⁺	20
6-24	H	0	3	0	上記と同じ	540.07[M+1] ⁺	
6-25	MeO	0	3	0	上記と同じ	570.06[M+1] ⁺	
6-26	Cl	0	3	0	上記と同じ	572.27[M+1] ⁺	
6-27	n-Pr	0	3	0	上記と同じ	582.20[M+1] ⁺	
6-28	H	0	2	0	上記と同じ	526.20[M+1] ⁺	
6-29	H	S	3	0	上記と同じ	554.1[M-1] ⁻	
6-30	H	S	2	0	上記と同じ	540.2[M-1] ⁻	
6-31	H	結合	3	0	上記と同じ	524.0[M+1] ⁺	30
6-32	H	0	3	0		608.0[M+1] ⁺	
6-33	H	0	2	0	上記と同じ	594.0[M+1] ⁺	
6-34	H	0	3	0		562.39[M-1] ⁻	
6-35	Cl	0	3	0	上記と同じ	598.29[M+1] ⁺	40

【表 5】

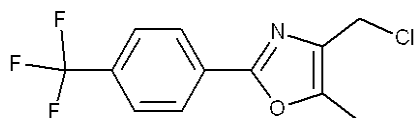
6-36	H	0	2	結合		455.14[M-1] ⁻	
6-37	MeO	0	2	結合	上記と同じ	487.10[M+1] ⁺	
6-38	Cl	0	2	結合	上記と同じ	491.2[M+1] ⁺	
6-39	H	0	1	結合	上記と同じ	441.09[M-1] ⁻	
6-40	MeO	0	1	結合	上記と同じ	473.10[M+1] ⁺	
6-41	Cl	0	1	結合	上記と同じ	477.0[M+1] ⁺	10
6-42	n-Pr	0	1	結合	上記と同じ	484.93[M+1] ⁺	
6-43	H	S	2	結合	上記と同じ	471.0[M-1] ⁻	
6-44	H	S	1	結合	上記と同じ	459.0[M+1] ⁺	
6-45	H	0	2	結合		522.95[M-1] ⁻	
6-46	H	0	1	結合	上記と同じ	511.0 [M+1] ⁺	
6-47	H	S	1	結合	上記と同じ	527.1[M+1] ⁺	20
6-48	H	0	1	結合		459.10[M-1] ⁻	
6-49	H	S	1	結合	上記と同じ	477.10[M+1] ⁺	
6-50	H	0	1	結合		577.01[M-1] ⁻	
6-51	H	S	1	結合	上記と同じ	593.29[M-1] ⁻	
6-52	H	0	1	結合		517.0[M-1] ⁻	
6-53	H	0	1	結合			
6-54	H	S	2	結合	上記と同じ		
6-55	H	S	1	結合	上記と同じ		
6-56	H	0	2	結合		431.08[M-1] ⁻	40
6-57	H	0	2	結合		447.07[M-1] ⁻	

【 0 1 3 6 】

実施例 7

4 - クロロメチル - 5 - メチル - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - オキサゾール

【化58】



A . 4,5 - ジメチル - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - オキサゾール・3 - オキシド、塩酸塩

2 ~ 5 の氷酢酸 800 mL 中の 4 - トリフルオロメチルベンズアルデヒド (400.0 g、2.3 mol) および 2,3 - ブタンジオンモノオキシム (212 g、2.055 mol) の溶液に、塩化水素ガス (250 g) を 1.5 時間ゆっくりと吹き込む。混合物を同温度でさらに 1 時間攪拌する。5 ~ 25 間に温度を維持しながら、3.75 L の t - ブチルメチルエーテルを添加する (最初の 400 mL の添加は発熱性である)。生成した懸濁液を 30 分間攪拌し、次いで 10 に冷却し、固体を濾過により集める。フィルターケーキを 500 mL の t - ブチルメチルエーテルで洗浄し、55 ~ 60 (20 mbar) で 18 時間乾燥することにより、550 g (91% 収率) の 4,5 - ジメチル - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - オキサゾール・3 - オキシド、塩酸塩を得る : m.p. 182 ~ 184 (分解)。

10

【0137】

B . 4 - クロロメチル - 5 - メチル - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - オキサゾール

20

4.06 L のアセトニトリル中の標記 A 化合物、4,5 - ジメチル - 2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - オキサゾール・3 - オキシド塩酸塩 (500 g、1.70 mol) の懸濁液を、室温で 15 分間攪拌し、次いで 10 に冷却する。491 g (3.17 mol) の POCl_3 を、30 分間にわたって 15 で加える。懸濁液を室温で 16 時間攪拌し、混合物を 10 に冷却し、6 L の水を反応混合物にゆっくりと加える (初めの 400 mL の水添加は非常に発熱性が高い)。次いで、懸濁液を室温でさらに 6 時間攪拌し、固体を濾過により集め、2 L の水で洗浄し、50 (20 mbar) で一定重量に乾燥することにより、4 - クロロメチル - 5 - メチル - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - オキサゾールを白色固体 (400 g、85% 収率) として得る : m.p. 97 ~ 98 。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
	<i>C 0 7 D 413/12 (2006.01)</i>		C 0 7 D 413/12
	<i>C 0 7 D 417/12 (2006.01)</i>		C 0 7 D 417/12
	<i>A 6 1 K 31/397 (2006.01)</i>		A 6 1 K 31/397
	<i>A 6 1 K 31/401 (2006.01)</i>		A 6 1 K 31/401
	<i>A 6 1 K 31/404 (2006.01)</i>		A 6 1 K 31/404
	<i>A 6 1 K 31/422 (2006.01)</i>		A 6 1 K 31/422
	<i>A 6 1 K 31/427 (2006.01)</i>		A 6 1 K 31/427
	<i>A 6 1 K 31/4725 (2006.01)</i>		A 6 1 K 31/4725
	<i>A 6 1 K 31/538 (2006.01)</i>		A 6 1 K 31/538
	<i>A 6 1 K 31/5415 (2006.01)</i>		A 6 1 K 31/5415
	<i>A 6 1 P 1/04 (2006.01)</i>		A 6 1 P 1/04
	<i>A 6 1 P 3/04 (2006.01)</i>		A 6 1 P 3/04
	<i>A 6 1 P 3/06 (2006.01)</i>		A 6 1 P 3/06
	<i>A 6 1 P 3/10 (2006.01)</i>		A 6 1 P 3/10
	<i>A 6 1 P 9/00 (2006.01)</i>		A 6 1 P 9/00
	<i>A 6 1 P 9/04 (2006.01)</i>		A 6 1 P 9/04
	<i>A 6 1 P 9/10 (2006.01)</i>		A 6 1 P 9/10
	<i>A 6 1 P 9/12 (2006.01)</i>		A 6 1 P 9/12
	<i>A 6 1 P 11/00 (2006.01)</i>		A 6 1 P 11/00
	<i>A 6 1 P 17/00 (2006.01)</i>		A 6 1 P 17/00
	<i>A 6 1 P 19/02 (2006.01)</i>		A 6 1 P 19/02
	<i>A 6 1 P 25/28 (2006.01)</i>		A 6 1 P 25/28
	<i>A 6 1 P 27/02 (2006.01)</i>		A 6 1 P 27/02
	<i>A 6 1 P 29/00 (2006.01)</i>		A 6 1 P 29/00
	<i>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</i>		A 6 1 P 35/00
	<i>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</i>		A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (72)発明者 アンドリュー・トーマス・バック
アメリカ合衆国07901ニュージャージー州サミット、ユニット・エイ - 5、パーク・アベニュー103番
- (72)発明者 プラサド・コテスワラ・カバ
アメリカ合衆国07054ニュージャージー州パーシパニー、フィリップ・ドライブ31番
- (72)発明者 リー・ジョージ・ティエン - サン
アメリカ合衆国07082ニュージャージー州トワコ、ボニービュー・レイン15番
- (72)発明者 エリック・エム・ローサー
アメリカ合衆国07076ニュージャージー州スコッチ・ブレインズ、リッチモンド・ストリート2393番
- (72)発明者 マイケル・ロイド・サビオ
アメリカ合衆国07869ニュージャージー州ランドルフ、アパートメント・ユー - 414、センター・グローブ・ロード46番
- (72)発明者 ジェイムズ・ローレンス・スタントン
アメリカ合衆国02129マサチューセッツ州チャールズタウン、シーダー・ストリート8番
- (72)発明者 サラスサニ・ラララゲ・ベダナンダ
アメリカ合衆国01545マサチューセッツ州シュルーズベリ、コックス・レイン4番

(56)参考文献 国際公開第99/058531(WO, A1)
特開平06-041081(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 205/04

C07D 207/16

C07D 209/42

C07D 403/12

C07D 405/12

C07D 413/12

C07D 417/12

A61K 31/33-33/44

A61P 1/00-43/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)