

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-532266

(P2004-532266A)

(43) 公表日 平成16年10月21日(2004.10.21)

(51) Int. Cl.⁷

C07D 277/20

A61K 31/426

A61K 31/427

A61P 3/00

A61P 3/04

F I

C07D 277/32

A61K 31/426

A61K 31/427

A61P 3/00

A61P 3/04

テーマコード (参考)

4C033

4C063

4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 59 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-500073 (P2003-500073)
 (86) (22) 出願日 平成14年5月29日 (2002.5.29)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年11月27日 (2003.11.27)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/005885
 (87) 国際公開番号 W02002/096894
 (87) 国際公開日 平成14年12月5日 (2002.12.5)
 (31) 優先権主張番号 0113233.1
 (32) 優先日 平成13年5月31日 (2001.5.31)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(71) 出願人 397009934
 グラクソ グループ リミテッド
 GLAXO GROUP LIMITED
 イギリス ミドルセックス ユービー6
 Oエヌエヌ グリーンフォード パークレ
 ー アベニュー グラクソ ウェルカム
 ハウス (番地なし)
 Glaxo Wellcome Hous
 e, Berkeley Avenue G
 reenford, Middlesex
 UB6 ONN, Great Brita
 in
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔

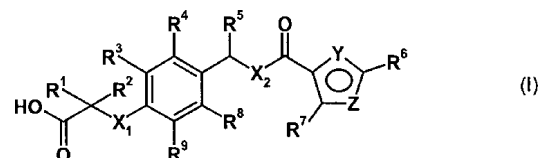
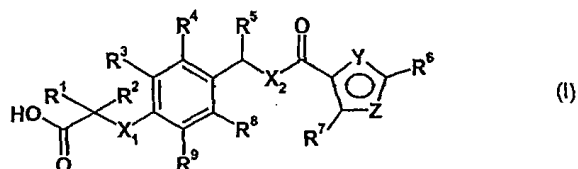
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 心血管系疾患の治療に有用なチアゾールまたはオキサゾール誘導体

(57) 【要約】

式(1)の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物および加水分解可能エステル。

【化1】



[式中、

R¹およびR²は、独立して、HもしくはC₁₋₃アルキルであるか、または、同一炭素原子に結合しているR¹およびR²は、それらが結合している炭素原子とともに3~5員のシクロアルキル環を形成してもよく；

X₁は、OまたはSを表し；

R³、R⁴、R⁸およびR⁹は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、-CH₃または-OCH₃を表し；

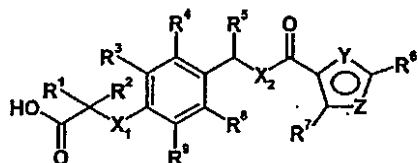
R⁵はHもしくはC₁₋₆アルキルを表すか、または、R⁴およ

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(1)の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物および加水分解可能エステル。

【化 1】



10

[式中、

R¹およびR²は、独立して、HもしくはC₁₋₃アルキルであるか、または、同一炭素原子に結合しているR¹およびR²は、それらが結合している炭素原子とともに3~5員のシクロアルキル環を形成してもよく；

X₁は、OまたはSを表し；

R³、R⁴、R⁸およびR⁹は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、-CH₃または-OCH₃を表し；

R⁵はHもしくはC₁₋₆アルキルを表すか、または、R⁴およびR⁵はともに3~6員のシクロアルキル環を形成し；

20

X₂は、NH、NCH₃またはOを表し；

YおよびZの一方はNであり、他方はOまたはSであり；

R⁶は、フェニルまたはピリジル(この場合、Nは2位または3位に位置する)を表し、また、1以上のハロゲン、CF₃、C₁₋₆直鎖状または分枝鎖状アルキル(ハロゲンで置換されているもよい)で置換されているもよく(ただし、R⁶がピリジルである場合、Nは無置換である)；

R⁷は、C₁₋₆アルキル(1以上のハロゲンで置換されているもよい)、-C₀₋₆アルキル-5員ヘテロアリール、C₀₋₆アルキル-(O)_n-フェニル(この場合、nは0または1である)を表す(ただし、R¹およびR²がメチル、R⁸およびR⁹がH、R⁵がHである場合、R⁷はCH₃またはCF₃ではない)。

30

【請求項 2】

選択的hPPAR アゴニストである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

X₁がOを表す、請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 4】

R¹およびR²がメチルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

R³がメチルまたはHである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

R⁴が、Hであるか、またはR⁵とともに6員のシクロアルキル環を形成する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 7】

R⁸およびR⁹がHである、請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

R⁵が、CH₃を表すか、またはR⁴とともに6員のシクロアルキル環を形成する、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

X₂がNHを表す、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

ZがNを表す、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

【請求項 1 1】

YがSを表す、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

R⁶がモノ置換されている、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

R⁶がパラ位でモノ置換されている、請求項 1 2 記載の化合物。

【請求項 1 4】

R⁶がフェニルである、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 5】

2-メチル-2-[3-メチル-4-{{(4-フェノキシメチル-2-[4-トリフルオロメチルフェニル]-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ}メチル}フェノキシ]プロピオン酸エチルエステル； 10

2-メチル-2-[3-メチル-4-{{(4-フェノキシメチル-2-[4-トリフルオロメチルフェニル]-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ}メチル}フェノキシ]プロピオン酸；

2-メチル-2-[3-メチル-4-{{(4-チオフエン-2-イルメチル-2-[4-トリフルオロメチルフェニル]-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ}メチル}フェノキシ]プロピオン酸エチルエステル；

2-メチル-2-[3-メチル-4-{{(4-チオフエン-2-イルメチル-2-[4-トリフルオロメチルフェニル]-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ}メチル}フェノキシ]プロピオン酸；

2-メチル-2-[5-{{(4-メチル-2-[4-トリフルオロメチルフェニル]-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ}プロピオン酸エチル 20
エステル；

2-メチル-2-[3-メチル-4-{{1-[(4-メチル-2-[4-トリフルオロメチルフェニル]-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ]エチル}フェノキシ]プロピオン酸エチルエステル；

2-メチル-2-[5-{{(4-メチル-2-[4-トリフルオロメチルフェニル]-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ}プロピオン酸；および

2-メチル-2-[3-メチル-4-{{1-[(4-メチル-2-[4-トリフルオロメチルフェニル]-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ]エチル}フェノキシ]プロピオン酸；

からなる群から選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 6】

2-メチル-2-[3-メチル-4-{{1-[(4-メチル-2-[4-トリフルオロメチルフェニル]-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ]エチル}フェノキシ]プロピオン酸。 30

【請求項 1 7】

治療に使用する、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 8】

請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の化合物を含んでなる医薬組成物。

【請求項 1 9】

製薬上許容される希釈剤または担体をさらに含んでなる請求項 1 8 記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

hPPAR が介在する疾患または症状を治療するための医薬を製造するための請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。 40

【請求項 2 1】

hPPAR が介在する疾患または症状が、脂質代謝異常、シンドローム X、心不全、高コレステロール血症、心血管系疾患、II 型糖尿病、I 型糖尿病、インスリン抵抗性、高脂血症、肥満、過食症または拒食症である、請求項 2 0 記載の使用。

【請求項 2 2】

請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療上有効な量の投与を含んでなる、患者の hPPAR が介在する疾患または症状を治療する方法。

【請求項 2 3】

hPPAR が介在する疾患または症状が、脂質代謝異常、シンドローム X、心不全、高コレ 50

ステロール血症、心血管系疾患、II型糖尿病、I型糖尿病、インスリン抵抗性、高脂血症、肥満、過食症または拒食症である、請求項22記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は特定の新規化合物に関する。特に、本発明は、ヒトペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 サブタイプ(「hPPAR」)を活性化する化合物に関する。さらに、本発明は、該化合物の製造方法およびPPAR が介在する疾患または症状の予防または治療方法に関する。

【背景技術】

【0002】

複数の独立したリスクファクターが心血管系疾患と関連づけられている。かかるリスクファクターとしては、高血圧、高フィブリノーゲンレベル、高トリグリセリドレベル、高LDLコレステロール、高総コレステロール、および低HDLコレステロールレベルが挙げられる。HMG CoA還元酵素阻害剤(「スタチン類」)は、高LDL-cレベルを特徴とする症状の治療に有用である。LDL-cレベルを低減させることは、特定の患者群、特に正常なLDL-cレベルを有する患者群における心血管系疾患のリスクを減少させるためには十分でないことが示されている。この個体群プールは、低HDL-cといった別個のリスクファクターによって同定される。低HDL-cレベルと関連する心血管系疾患のリスクの増大に対して、今のところ薬物治療による取り組みは成功していない(すなわち、現在のところ、HDL-cレベルを >40% に上昇させるために有用である薬物が市場に存在しない)。(Bisgaier, C. L.; Pape, M. E. *Curr. Pharm. Des.* 1998, 4, 53-70)。

【0003】

シンドローム X (代謝症候群を含む)は、高インスリン血症; 肥満; トリグリセリド、尿酸、フィブリノーゲン、低密度LDL-c粒子、およびプラスミノゲン・アクチベータ・インヒビター1(PAI-1)レベルの上昇; ならびにHDL-cレベルの低下を含む異常な病態の集合として広く定義される。

【0004】

NIDDMは、異常なグルコース流出と骨格筋によるグルコースの取り込みの低下を生じるインスリン抵抗性として説明される。これらの因子が、最終的に耐糖能異常(IGT)および高インスリン血症をもたらす。

【0005】

ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR)は、ステロイド/レチノイド受容体スーパーファミリーのリガンド活性化転写因子に属するオーファン(orphan)受容体である。例えば、Willson, T. M.およびWahli, W., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, (1997), Vol. 1, pp 235-241を参照されたい。

【0006】

3種類の哺乳類ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体が単離されており、PPAR- α 、PPAR- β 、およびPPAR- γ (NUC1またはPPAR- δ としても知られる)と呼ばれている。これらのPPARは、PPAR応答エレメント(PPRE)と呼ばれるDNA配列エレメントと結合することにより、標的遺伝子の発現を調節する。これまでに、PPREは脂質代謝を調節するタンパク質をコードする多数の遺伝子のエンハンサー中に同定されており、このためPPARが脂質生成シグナル伝達カスケードおよび脂質のホメオスタシスにおいて重要な役割を担うことが示唆されている(H. KellerおよびW. Wahli, *Trends Endocrin. Met.* 291-296, 4 (1993))。

【0007】

1種以上のPPARを活性化するかまたは相互作用する特定の化合物が、動物モデルにおいてトリグリセリドレベルおよびコレステロールレベルの調節に関係していることが示されている。例えば、米国特許第5,847,008号(Doebberら)、同第5,859,051号(Adamsら)、PCT国際公開W097/28149(Leibowitzら)、および同W099/04815(Shimokawara)を参照されたい。

【0008】

10

20

30

40

50

フィブラート系薬剤は、血清中のトリグリセリドを20～50%低下させ、LDL-cを10～15%低下させ、LDL粒子サイズをよりアテローム形成性の高い低密度のLDL-cから正常密度のLDL-cへ変化させ、HDL-cを10～15%増加させうる薬物群である。血清脂質に及ぼすフィブラート系薬剤の効果はPPARの活性化によりもたらされることが実験事実から示されている。例えば、B. Staelsら、*Curr. Pharm. Des.*, 1-14, 3 (1), (1997)を参照されたい。PPARの活性化は、肝臓における脂肪酸の異化を増大させ、脂肪酸のde-novo合成を減少させる酵素の転写を引き起こし、それによりトリグリセリド合成およびVLDL-c産生/分泌を減少させる。さらに、PPARの活性化はapoC-IIIの産生を減少させる。LPL活性の障害物質であるapoC-IIIの減少は、VLDL-cのクリアランスを増大させる。例えば、J. Auwerxら、*Atherosclerosis*, (Shannon, Irel.), S29-S37, 124 (Suppl), (1996)を参照されたい。PPARリガンドは脂質代謝異常および心血管系疾患の治療のために有用でありうる (Fru chart, J.C., Duriez, P., および Staels, B., *Curr. Opin. Lipidol.* (1999), Vol 10, p p 245-257を参照されたい)。

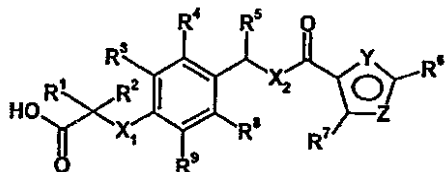
10

【発明の開示】

【0009】

本発明の第1の態様にしたが、式(1)の化合物ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物および加水分解可能エステルが提供される。

【化1】



20

【0010】

[式中、

R¹およびR²は、独立して、HもしくはC₁₋₃アルキルであるか、または、同一炭素原子に結合しているR¹およびR²は、それらが結合している炭素原子とともに3～5員のシクロアルキル環を形成してもよく；

X₁は、OまたはSを表し；

R³、R⁴、R⁸およびR⁹は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、-CH₃または-OCH₃を表し；

R⁵はHもしくはC₁₋₆アルキルを表すか、または、R⁴およびR⁵はともに3～6員のシクロアルキル環を形成し；

X₂は、NH、NCH₃またはOを表し；

YおよびZの一方はNであり、他方はOまたはSであり；

R⁶は、フェニルまたはピリジル(この場合、Nは2位または3位に位置する)を表し、また、1以上のハロゲン、CF₃、C₁₋₆直鎖状または分枝鎖状アルキル(ハロゲンで置換されていてもよい)で置換されていてもよく(ただし、R⁶がピリジルである場合、Nは無置換である)；

R⁷は、C₁₋₆アルキル(1以上のハロゲンで置換されていてもよい)、-C₀₋₆アルキル-5員ヘテロアール、C₀₋₆アルキル-(O)_n-フェニル(この場合、nは0または1である)を表す(ただし、R¹およびR²がメチル、R⁸およびR⁹がH、R⁵がHである場合、R⁷はCH₃またはCF₃ではない)]。

30

40

【0011】

別の態様において、本発明は、治療的有効量の本発明の化合物の投与を含んでなるヒトPPAR(「hPPAR」)が介在する疾患または症状の予防または治療方法を開示する。hPPARが介在する疾患または症状としては、脂質代謝異常(例えば、糖尿病性脂質代謝異常および混合型脂質代謝異常)、シンドロームX(本願においては、代謝症候群を包含するものとして定義する)、心不全、高コレステロール血症、心血管系疾患(例えば、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、および高トリグリセリド血症)、II型糖尿病、I型糖尿病、イ

50

ンスリン抵抗性、高脂血症、炎症、上皮過増殖性疾患（例えば、湿疹および乾癬）、腸管内層および腸管に関連する症状、ならびに、肥満、過食症、および拒食症等の疾患に苦しむ被験者における食欲および食物摂取の調節に関連する症状が挙げられる。特に、本発明の化合物は、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、高トリグリセリド血症、および混合型脂質代謝異常などの心血管系の疾患および症状の治療および予防に有用である。

【0012】

別の態様において、本発明は、本発明の化合物を、好ましくは、製薬上許容される希釈剤または担体とともに、含んでなる医薬組成物を提供する。

【0013】

別の態様において、本発明は、治療用途のため、特にヒトの医学における用途のための本発明の化合物を提供する。 10

【0014】

別の態様において、本発明は、hPPARが介在する疾患または症状を治療するための医薬を製造するための本発明の化合物の使用を提供する。

【0015】

別の態様において、本発明は、治療的有効量の本発明の化合物を投与することを含んでなる、hPPARが介在する疾患または症状に苦しむ患者の治療方法を提供する。

【0016】

本明細書中で使用する「本発明の化合物」とは、式(1)の化合物、またはその製薬上許容される塩、溶媒和物、もしくは加水分解可能エステルを意味する。 20

【0017】

加水分解可能エステルは本発明の範囲に含まれるが、対応する酸のほうが好ましい。なぜならば、加水分解可能エステルは有用な化合物であるけれども、活性化化合物であるのは実際には該エステルが加水分解した酸でありうることをデータが示しているからである。加水分解するエステルは、アッセイ条件またはin vivoにおいて容易にカルボン酸を生成しうる。通常、カルボン酸は結合アッセイおよび一過性トランスフェクションアッセイの両方において活性であるが、そのエステルは、通常十分には結合しないが、一過性トランスフェクションアッセイにおいてはおそらく加水分解のために活性である。好ましい加水分解可能エステルは、 C_{1-6} アルキルエステルであって、このアルキル基は直鎖状でも分枝鎖状でもよい。メチルエステルまたはエチルエステルがより好ましい。 30

【0018】

好ましくは、 X_1 は0を表す。

【0019】

好ましくは、 R^1 および R^2 はメチルである。

【0020】

好ましくは、 R^3 はメチルまたはHである。

【0021】

好ましくは、 R^4 はHであるか、または R^5 とともに6員のシクロアルキル環を形成する。

【0022】

好ましくは、 R^8 および R^9 はともにHを表す。 40

【0023】

好ましくは、 R^5 は CH_3 もしくはHを表すか、または R^4 とともに6員のシクロアルキル環を形成する。

【0024】

好ましくは、 X_2 はNHを表す。

【0025】

好ましくは、ZはNを表す。

【0026】

好ましくは、YはSを表す。

【0027】

好ましくは、 R^7 は $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-フェニル}$ または $\text{CH}_2\text{-O-チオフェン}$ (この場合、Sは2位に位置する)を表す。

【0028】

好ましくは、 R^6 はフェニル(置換されていてもよい)である。好ましくは、 R^6 はモノ置換またはジ置換されている。好ましくは、 R^6 がピリジルである場合、Nは2位に位置する。 R^6 は、好ましくはパラ位がモノ置換されており、より好ましくはフェニルである。好ましい置換基は CF_3 である。

【0029】

各置換基についての好ましい基を各置換基について別個に一般的に掲げたが、好ましい本発明の化合物としては、式(1)のいくつかのまたはそれぞれの置換基が、各置換基についての好ましい基、より好ましい基、または最も好ましい基から選択されるものが挙げられる。したがって、本発明は、好ましい基、より好ましい基、および最も好ましい基の全ての組み合わせを含むことを意図するものである。

10

【0030】

好ましくは、式(1)の化合物はhPPARアゴニストである。式(1)のhPPARアゴニストは、単一のhPPARタイプに対するアゴニスト(「選択的アゴニスト」)であるか、2種類のPPARサブタイプに対するアゴニスト(「デュアルアゴニスト」)であるか、または3種類全てのサブタイプに対するアゴニスト(「パンアゴニスト」)でありうる。本明細書中で使用する「アゴニスト」、「活性化性化合物」、「アクチベーター」等とは、以下に記載する結合アッセイにおいて、当該PPAR(例えば hPPAR)に対して、少なくとも6.0、好ましくは少なくとも7.0の pK_i を有し、また、以下に記載するトランスフェクションアッセイにおいて、 10^{-5} M以下の濃度で、適切に示された陽性対照に対して当該PPARの少なくとも50%活性化を達成する化合物を意味する。より好ましくは、本発明の化合物は、当該トランスフェクションアッセイにおいて、 10^{-6} M以下の濃度で、少なくとも1種のヒトPPARの50%活性化を達成する。より好ましくは、本発明の化合物は、当該トランスフェクションアッセイにおいて、 10^{-7} M以下の濃度で、少なくとも1種のヒトPPARの50%活性化を達成する。

20

【0031】

好ましくは、該化合物はhPPAR アゴニストである。

【0032】

最も好ましくは、式(1)の化合物は選択的hPPAR アゴニストである。本明細書中で使用する「選択的hPPAR アゴニスト」とは、PPAR に対する EC_{50} が、PPAR およびPPAR に対する EC_{50} よりも少なくとも10倍低いhPPAR アゴニストを意味する。そのような選択的化合物は「10倍選択的である」と呼ぶことができる。 EC_{50} とは、以下に記載するトランスフェクションアッセイにおいて定義しており、ある化合物がその最大活性の50%を達成する濃度のことである。最も好ましい化合物は、100倍より高い選択性を有するhPPAR アゴニストである。

30

【0033】

好ましい本発明の化合物としては、

2-メチル-2-[3-メチル-4-{{(4-フェノキシメチル-2-[4-トリフルオロメチルフェニル]-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ}メチル}フェノキシ]プロピオン酸エチルエステル；

40

2-メチル-2-[3-メチル-4-{{(4-フェノキシメチル-2-[4-トリフルオロメチルフェニル]-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ}メチル}フェノキシ]プロピオン酸；

2-メチル-2-[3-メチル-4-{{(4-チオフェン-2-イルメチル-2-[4-トリフルオロメチルフェニル]-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ}メチル}フェノキシ]プロピオン酸エチルエステル；

2-メチル-2-[3-メチル-4-{{(4-チオフェン-2-イルメチル-2-[4-トリフルオロメチルフェニル]-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ}メチル}フェノキシ]プロピオン酸；

2-メチル-2-[5-{{(4-メチル-2-[4-トリフルオロメチルフェニル]-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ]プロピオン酸エチルエステル；および

50

2-メチル-2-[3-メチル-4-{1-[(4-メチル-2-[4-トリフルオロメチルフェニル]-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ]エチル}フェノキシ]プロピオン酸エチルエステル；
が挙げられる。

【0034】

より好ましい本発明の化合物は、

2-メチル-2-[5-[(4-メチル-2-[4-トリフルオロメチル-フェニル]-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ]プロピオン酸
である。

【0035】

最も好ましい本発明の化合物は、

2-メチル-2-[3-メチル-4-{1-[(4-メチル-2-[4-トリフルオロメチルフェニル]-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ]エチル}フェノキシ]プロピオン酸
である。

【0036】

上記した好ましい化合物は選択的hPPAR アゴニストである。

【0037】

当業者であれば、式(1)の化合物に立体中心が存在することは明らかであろう。したがって、本発明は、式(1)で表される全ての可能な立体異性体を含み、ラセミ化合物ばかりでなく、これら異性体のそれぞれをラセミ形態で、富化形態で、または精製された形態で網羅することも本発明は意図するものである。式(1)の化合物が単一のエナンチオマーとして所望される場合、該エナンチオマーは、最終生成物の分割により、または、光学活性触媒もしくは光学活性リガンドを有する触媒系もしくは異性体として純粋な出発物質もしくはいずれかの便利な中間体を使用する立体特異的合成法により得ることができる。最終生成物、中間体または出発物質の分割は、当技術分野で公知のいずれかの好適な方法により行うことができる。例えば、Stereochemistry of Carbon compounds by E. L. Eliel (Mcgraw Hill, 1962) および Tables of Resolving Agents by S. H. Wilen.を参照されたい。さらに、式(1)の化合物の互変体が存在しうる状況においては、全ての互変形態の化合物を含むことを本発明は意図するものとする。特に、好ましい本発明の化合物の多くは、 R^1 および R^5 が結合している炭素原子がキラルである。これらのキラル化合物のいくつかについては、各種PPAR受容体における活性はS異性体とR異性体との間で異なる。これら異性体のどちらが好ましいかは、本発明の化合物の具体的な所望の用途に依存する。すなわち、同一化合物であったとしても、ある用途に対してはS異性体が好ましく、他の用途に対してはR異性体が好ましいということがありうる。

【0038】

さらに、当業者であれば、本発明の化合物がその製薬上許容される塩または溶媒和物の形態で利用しうることも理解することができるであろう。式(1)の化合物の生理学的に許容される塩としては、製薬上許容される無機または有機酸または塩基から形成される通常の塩、ならびに4級アンモニウム酸付加塩が挙げられる。より具体的な好適な酸塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、フマル酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、グリコール酸塩、ギ酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、パルモイン(palmoic)酸塩、マロン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、フェニル酢酸塩、グルタミン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、フマル酸塩、トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ヒドロキシナフトエ酸、ヨウ化水素酸塩、リンゴ酸塩、ステロイド(steroic)酸塩、タンニン酸塩等が挙げられる。シュウ酸などの他の酸は、それ自体は製薬上許容されるものではないが、本発明の化合物およびその製薬上許容される塩を得る際の間接体として有用な塩を調製するのに有用でありうる。より具体的な好適な塩基塩の例としては、ナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩、カルシウム塩、亜鉛塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、コリン塩、ジエタノールアミン塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩およびプロカイン塩が挙げられ

10

20

30

40

50

る。以下、本発明の化合物と呼ぶ場合には、式(1)の化合物ならびにその製薬上許容される塩および溶媒和物が含まれる。

【0039】

本発明の化合物およびその製薬上許容される誘導体は、医薬組成物の形態で便利に投与される。かかる組成物は、1以上の生理学的に許容される担体または賦形剤と混合して、慣用の方法で使用するために便利に提供することができる。

【0040】

本発明の化合物は、未加工の化学物質として治療のために投与することも可能だが、医薬製剤の活性成分として提供するのが好ましい。担体は、製剤の他の成分と適合可能であり、かつ、その受容者に対して有害でないという意味において、「許容される」ものでなければならぬ。

10

【0041】

したがって、本発明はさらに、式(1)の化合物またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物とともに1以上の製薬上許容される担体、ならびに、任意に他の治療および/または予防成分を含んでなる、医薬製剤を提供する。

【0042】

最適な投与経路は、例えば、受容者の症状および疾患に依存しうるが、上記医薬製剤には、経口、非経口(注射またはデポ錠による皮下、皮内、髄膜内、デポによる筋肉内、および静脈内を含む)、経直腸ならびに局所(経皮、バツカルおよび舌下を含む)投与が含まれる。製剤は単位剤形で便利に提供することができ、製薬学の技術分野において周知のいずれかの方法により調製することができる。すべての方法が、化合物(「活性成分」と1種以上の副成分を構成する担体とを混合するステップを含む。通常、製剤は、活性成分と液体担体もしくは微細固体担体またはその両方とを均質かつ密に混合することにより、また次に、必要に応じて、生成物を所望の製剤に成形することにより製造する。

20

【0043】

経口投与に適した製剤は、それぞれが所定量の活性成分を含む個別の単位(例えば、カプセル剤、カシェ剤、または錠剤(例えば、特に小児への投与におけるチュアブル錠))として; 粉末または顆粒として; 水性液体または非水性液体中の溶液または懸濁液として; あるいは水中油型液体エマルジョンまたは油中水型液体エマルジョンとして提供することができる。また、活性成分は、ポーラス注射、舐剤またはペースト剤としても提供することができる。

30

【0044】

錠剤は、任意に、1種以上の副成分とともに、圧縮または成形により製造することができる。圧縮錠は、粉末または顆粒などの自由流動性の形態の活性成分を、任意に、他の慣用の添加剤と混合して、好適な機械で圧縮することにより製造することができる。かかる添加剤としては、結合剤(例えば、シロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカント、デンプン粘液またはポリビニルピロリドン)、増量剤(例えば、ラクトース、糖質、微晶質セルロース、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウムまたはソルビトール)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、ポリエチレングリコールまたはシリカ)、崩壊剤(例えば、ジャガイモデンプンまたはグリコール酸デンプンナトリウム)または湿潤剤(例えばラウリル硫酸ナトリウム)が挙げられる。成形錠は、不活性の液状希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を好適な機械で成形することにより製造することができる。錠剤は、任意に、コーティングを行うかまたは割線を入れてもよく、また、錠剤中の活性成分の徐放または制御放出を可能とするように製剤化することもできる。錠剤は、当技術分野で周知の方法にしたがってコーティングすることができる。

40

【0045】

あるいは、本発明の化合物は、水性または油性懸濁液、溶液、エマルジョン、シロップまたはエリキシルなどの経口用液体製剤中に組み込むことができる。さらに、これらの化合物を含む製剤は、使用前に水または他の好適なビヒクルで構成させる乾燥製品として提供することもできる。上記液体製剤は、慣用の添加剤を含有することができる。かかる添加

50

剤としては、懸濁化剤（例えば、ソルビトールシロップ、メチルセルロース、グルコース/シュガーシロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルまたは硬化食用油脂）；乳化剤（例えば、レシチン、ソルビタンモノオレートまたはアカシア）；非水性ビヒクル（食用油脂も含む、例えば、アーモンド油、ヤシ油、油状エステル、プロピレングリコールまたはエチルアルコール）；および保存剤（例えば、メチルもしくはプロピル p-ヒドロキシベンゾエートまたはソルビン酸）が挙げられる。かかる製剤は、例えば、慣用の坐剤基剤（例えば、カカオ脂または他のグリセリド類）を含有する坐剤として製剤化することもできる。

【0046】

非経口投与のための製剤は、水性および非水性滅菌済注射溶液（この溶液は、抗酸化剤、バッファー、静菌剤、および対象となる受容者の血液と製剤を等張にする溶質を含んでもよい）；ならびに水性および非水性滅菌済注射懸濁液（この懸濁液は、懸濁化剤および増粘剤を含んでもよい）；を含んでもよい。

10

【0047】

製剤は、単回投与用または複数回投与用容器（例えば、密封されたアンプルおよびバイアル）に入れて提供することができ、また、使用直前に滅菌済液状担体（例えば注射用水）の添加のみを必要とする凍結乾燥状態で保存することができる。即時調製注射溶液および懸濁液は、従前に記載した種類の滅菌済の粉剤、顆粒剤および錠剤から調製することができる。

【0048】

直腸投与のための製剤は、通常の担体（例えば、カカオ脂、ハードファットまたはポリエチレングリコール）とともに坐剤として提供することができる。

20

【0049】

口腔内における局所投与（例えば、バツカルまたは舌下）のための製剤は、芳香基剤（例えば、スクロースおよびアカシアまたはトラガカント）中に活性成分を含んでなるトローチ剤、ならびに基剤（例えば、ゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアカシア）中に活性成分を含んでなる芳香製剤が挙げられる。

【0050】

本発明の化合物はデポ製剤としても製剤化することができる。かかる持続作用型製剤は、インプラント（例えば、皮下または筋肉内）または筋肉内注射により投与することができる。例えば、該化合物は、好適なポリマー性または疎水性物質とともに（例えば許容される油中のエマルジョンとして）またはイオン交換樹脂、またはやや溶けにくい誘導體として（例えばやや溶けにくい塩として）製剤化することができる。

30

【0051】

特に上記した成分のほかに、該製剤は、当該製剤の種類に関する当該技術分野における慣用の他の薬剤を含んでもよい（例えば、経口投与に適した製剤は芳香剤を含有してもよい）。

【0052】

治療について本明細書中で言及することは、確立された疾患または症候の治療ばかりでなくその予防についても当てはまることは当業者であれば理解するであろう。さらに、治療で使用するのに必要な本発明の化合物の量は、治療する症状の特性ならびに患者の年齢および症状によって変動し、最終的には担当の医師または獣医師の判断によることが理解されるであろう。しかしながら、通常、成人のヒトの治療で使用する用量は、1日あたり0.02~5000 mgの範囲、好ましくは1~1500 mgの範囲である。所望の用量は、単回用量、または適当な間隔（例えば、1日あたり、2回、3回、4回または更に多くの回数）で投与する複数回用量として便利に提供することができる。本発明の製剤は、0.1~99%の範囲の活性成分、好都合には、錠剤およびカプセル剤の場合30~95%、および液体製剤の場合3~50%含有することができる。

40

【0053】

本発明において使用する式(1)の化合物は、他の治療薬（例えばスタチン類）および/ま

50

たは他の脂質低下剤（例えば、MTP阻害剤およびLDLRアップレギュレーター）と組み合わせて使用することができる。また、本発明の化合物は、抗糖尿病薬（例えば、メトホルミン、スルホニル尿素および/またはPPAR アゴニスト（例えば、ピオグリタゾンおよびロジグリタゾンなどのチアゾリジンジオン類）と組み合わせて使用することもできる。また、本発明の化合物は、抗高血圧薬（例えば、カルシウムチャンネルアンタゴニストおよびACE阻害剤）と組み合わせて使用することもできる。即ち、本発明は、さらなる態様において、hPPAR が介在する疾患の治療における式(1)の化合物とさらなる治療薬を含んでなる組み合わせの使用を提供する。

【0054】

式(1)の化合物を他の治療薬と組み合わせて使用する場合、該化合物は、いずれかの便利な投与経路により、連続してまたは同時に投与することができる。 10

【0055】

上記で言及した組み合わせは、医薬製剤の形態での使用のために便利に提供することができる。したがって、上記に規定した組み合わせと、製薬上許容される担体または賦形剤を最適にともに含んでなる医薬製剤は、本発明のさらなる態様を含んでなる。かかる組み合わせの個々の成分は、別々にまたは医薬製剤中組み合わせた状態で、連続してまたは同時に投与することができる。

【0056】

同一製剤中で組み合わせる場合、2つの化合物は安定で製剤の成分どうしが互いに適合でなければならず、また、投与を目的として製剤化しうることが理解されるであろう。別々に製剤化する場合、当技術分野におけるかかる化合物で公知の方法により便利に、いずれかの便利な製剤の形態で提供することができる。 20

【0057】

式(1)の化合物を、同じhPPAR介在疾患に対して活性である第2の治療薬と組み合わせて使用する場合、各化合物の用量は該化合物を単独で使用する場合と異なりうる。適切な用量は当業者であれば容易に理解するであろう。

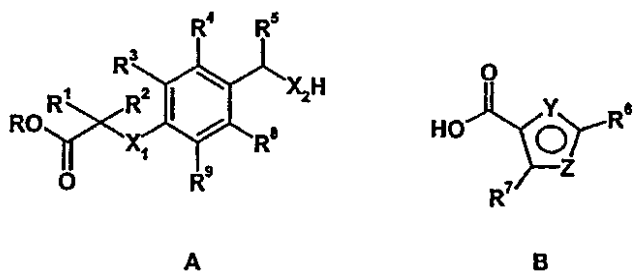
【0058】

本発明の化合物は、ペプチドカップリング反応を使用して、(A)に類似する部分を酸(B)とカップリングさせる一般的な方法により便利に調製することができる。この合成は、酸基をRで保護して行うとよいことに留意されたい。好ましくは、Rは、加水分解により除去されることにより式(1)の酸が得られるC₁₋₆アルキルであるか、あるいは、容易に加水分解可能であれば、得られたエステルを投与することができる。 30

【0059】

式(A)および(B)の化合物は市販されているか、またはそれらの合成は当業者にとって、例えば以下に記載する方法と同様の方法により明らかであろう。

【化2】



40

【0060】

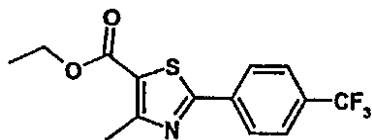
【実施例】

【0061】

以下の実施例により本発明をさらに説明するが、これらの実施例はいかなる限定を構成するものではないと解すべきである。

【化3】

50



【0062】

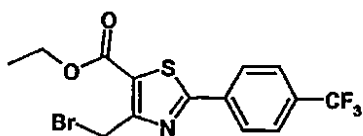
中間体1:

2-クロロアセト酢酸エチル (35.3g, 29.7mL, 0.21 mol) および 4-(トリフルオロメチル)チオベンズアミド (44g, 0.21 mol) を含む EtOH (300mL) の溶液を一晩還流させた。室温まで冷却した後、溶媒を減圧下で除去した。最終生成物 (中間体1) を最小量の MeOH から再結晶化させたところ、40g (59%) の最終生成物が白色固体として得られた。¹H NMR (CDCl₃):

10

8.10 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 4.40 (q, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.4 (t, 3H)。

【化4】



20

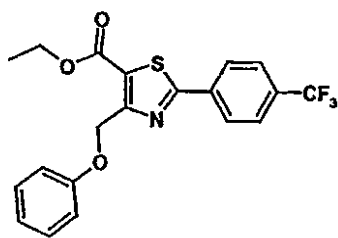
【0063】

中間体2:

中間体1 (15.75g, 50 mmol) を含む CCl₄ (250 mL) の溶液に NBS (1.96g, 11 mmol) を添加した。得られた懸濁液に AIBN (1g) を添加し、混合物を 80 °C まで3時間加熱した後、ろ過して回収し、減圧下で濃縮した。残留物を CH₂Cl₂ (500mL) 中に溶解し、ブライン (100mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、乾燥するまで濃縮したところ、CH₂Cl₂ / C₆H₁₂ (40/60) で溶出するカラムクロマトグラフィー後、表題化合物が得られた (73%)。GC/MS : m/z : 393-395。

【化5】

30



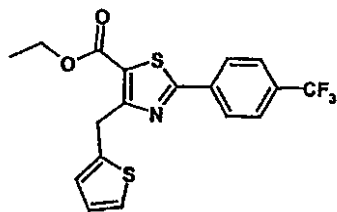
【0064】

中間体3:

中間体2 (394mg, 1 mmol) を含む アセトン (25 mL) の溶液に、フェノール (100mg, 1.1 mmol) および Cs₂CO₃ (355 mg, 1.1mmol) を添加した。得られた混合物を 50 °C にて12時間加熱した。ろ過して減圧濃縮した後、残留物を CH₂Cl₂ (100mL) に溶解し、NaOH 0.1N (10mL) で洗浄した。有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、乾燥するまで濃縮したところ、表題化合物が白色固体として得られた (94%)。¹H NMR (CDCl₃): 8.05 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.0 (d, 2H), 6.9 (t, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 1.25 (t, 3H)。

40

【化6】

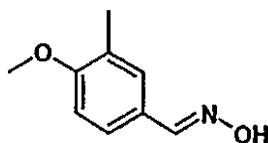


【 0 0 6 5 】

中間体4:

中間体2(1g, 2.5 mmol)を含むDME(50 mL)の溶液に、窒素雰囲気下、Pd(PPh₃)₄(87 mg, 0.075 mmol)を添加した。50℃にて20分間加熱した後、2-チエニルボロン酸(480mg, 3.75 mmol)を含むEtOH/DME(20mL/20mL)の混合溶液、次いで2M Na₂CO₃(5mL)の溶液を添加した。50℃にて18時間攪拌した後、CH₂Cl₂(150mL)で抽出した(x3)。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、乾燥するまで濃縮した。この粗混合物のTLCおよび¹H NMRモニタリングにより、依然として出発物質である中間体3が残留していることが示された。該粗生成物をDMF(10 mL)中でPS-トリフェニルホスフィン(1g, 1~1.5 mmol/g, Argonaut)とともに一晩攪拌することにより、臭化物誘導体を捕捉できた。ろ過および減圧下での濃縮後、表題化合物が淡黄色の油状物として得られた(33%)。GC/MS: m/z 397。

【化7】



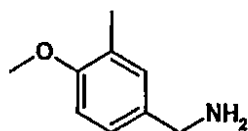
20

【 0 0 6 6 】

中間体5:

4-メトキシ-3-メチルベンズアルデヒド(1当量, Acros)を含むEtOH(150mL)に、室温にて、H₂NOH, HCl(1.6当量)、(3当量)NaOAcを含む150mL H₂Oを添加し、反応物を2時間攪拌した。EtOHを蒸発させ、残留物をCH₂Cl₂(3 x 50mL)で抽出した。合わせた有機層をH₂Oで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、乾燥するまで蒸発させたところ、表題化合物が白色固体として得られた(93%)。融点71~73℃。

【化8】



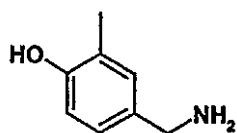
【 0 0 6 7 】

中間体6:

中間体5(1当量)を含むMeOH(200mL)に、室温にて、HCO₂NH₄(6当量)、Pd/C(0.01当量)および分子ふるいを添加した。次いで、反応物を18時間、還流するまで加熱した。反応物を、セライトによるろ過し、乾燥するまで蒸発させ、HCl(1N)で処理した。水層を、CH₂Cl₂で洗浄し、ろ過し、pH >14となるように塩基性にし、CH₂Cl₂(3 x 50mL)で抽出した。合わせた有機層をH₂Oで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、乾燥するまで蒸発させたところ、表題化合物が油状物として得られた(46%)。MS m/z 151。

【化9】

40



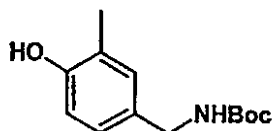
【 0 0 6 8 】

中間体7:

中間体6 (1当量)を含む過剰量の40% HBr/H₂O (Aldrich)を18時間還流させた。次いで、反応物を乾燥するまで蒸発させたところ、表題化合物の臭化水素酸塩が灰色の固体として得られた(97%)。融点235~237。

10

【化10】



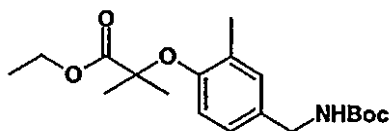
【 0 0 6 9 】

中間体8:

中間体7 (1当量)を含むCH₂Cl₂ (300mL)に、0にて、Et₃N (3当量)を添加した。Boc無水物 (0.95当量)を含むCH₂Cl₂ (50mL)を滴下した。反応物を室温まで加温し、18時間攪拌しつつつけた。HCl (1N)を添加し、反応物をCH₂Cl₂ (3 x 100mL)で抽出した。有機層をH₂Oで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去したところ、表題化合物が白色の固体として得られた(96%)。融点105~107。

20

【化11】



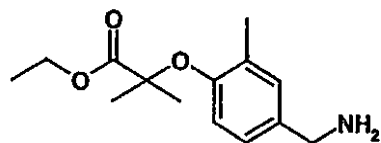
【 0 0 7 0 】

中間体9:

中間体8 (1当量)を含むDMF (150mL)にK₂CO₃ (3当量)を添加し、反応物を70℃まで加熱した。エチル 2-ブロモ-2-メチルプロピオネート(1.3当量)を滴下し、反応物を70℃にて72時間攪拌した。反応物を氷上へ注ぎ、CH₂Cl₂ (3 x 150mL)で抽出した。合わせた有機層を、NaOH (0.5N)、次いでH₂Oで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶液をろ過し、乾燥するまで蒸発させたところ、表題化合物が油状物として得られた(69%)。¹H NMR (CDCl₃): 7.05 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.80 (bs, 1H), 4.25 (q, 2H), 4.20 (d, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.60 (s, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.25 (t, 3H)。

30

【化12】



40

【 0 0 7 1 】

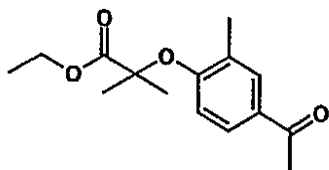
中間体10:

中間体9(1当量)を含むCH₂Cl₂ (10mL)に、室温にて、CF₃COOH (7当量)を滴下し、反応物を室温にて18時間攪拌した。反応物を乾燥するまで蒸発させ、飽和K₂CO₃溶液で処理し、CH₂Cl₂ (3 x 150mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、乾燥するまで蒸発させたところ、表題化合物が油状物として得られた(82%)。¹H NMR (CDCl₃): 7.00

50

(d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.20 (q, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.85 (bs, 2H), 1.50 (s, 6H), 1.20 (t, 3H)。

【化13】



【0072】

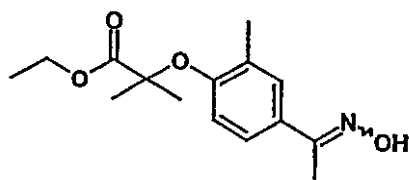
10

中間体11:

4-ヒドロキシ-3'-メチル-アセトフェノン(50g, 0.33 mol)を含むアセトン(1.5L)の溶液に、炭酸セシウム(216.9g, 0.66mol)を添加した。還流させながら30分間攪拌した後、エチル-2-プロモイソブチレート(97 mL, 0.66 mol)を混合物に添加し、還流を継続させた。前記と同量の炭酸セシウムおよびエチルプロモイソブチレートを、反応を完了させるために2回添加した。次いで、混合物を、ろ過し、乾燥するまで濃縮した後に、残留物を CH_2Cl_2 (2L)に溶解し、水(500 mL)で3回洗浄した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮したところ、表題化合物が褐色の油状物として得られた(87%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 4.15 (q, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.58 (s, 6H), 1.15 (t, 3H)。

20

【化14】



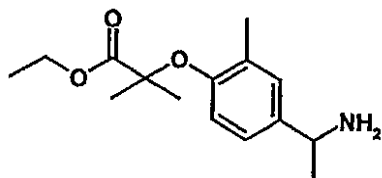
【0073】

中間体12:

中間体11(7.55g, 28.6 mmol)の溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン(3.2g, 45.76 mmol)および酢酸ナトリウム(7g, 85.8 mmol)を含む水(75 mL)の溶液を添加した。室温にて6時間攪拌した後、EtOHを減圧下で除去し、得られた残留物を、 CH_2Cl_2 (500 mL)に溶解し、水(100 mL)で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、乾燥するまで濃縮したところ、表題化合物が油状物として得られた(96%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.30 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.15 (q, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.55 (s, 6H), 1.15 (t, 3H)。

30

【化15】



40

【0074】

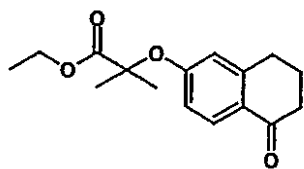
中間体13:

中間体12(7.7g, 27.6mmol)を含むMeOH(150mL)の溶液に、窒素雰囲気下、ギ酸アンモニウム(10.4g, 166 mmol)および10% Pd/C (700mg)を添加した。混合物を、還流するように24時間加熱し、セライトパッド上でろ過した。MeOH(100mL)で洗浄した後、ろ液を減圧下で濃縮し、残留物を CH_2Cl_2 (250mL)および1N HCl(250mL)に溶解した。水層を分離し、35% NaOHを用いてpH=14となるように塩基性にした。次いで、 CH_2Cl_2 (300mL)を用いて抽出し、有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、乾燥するまで濃縮したところ、表題化合物が無色の油

50

状物として得られた (57%)。MS: m/z 265。

【化 1 6】



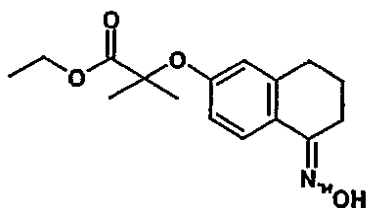
【 0 0 7 5】

中間体 14:

6-ヒドロキシ-1-テトラロン (20g, 0.125 mol) および炭酸カリウム (28g, 0.2 mol) を、室温にて、メチルイソプロピルケトン (250 mL) 中、15分間攪拌した。エチルプロモイソブチレート (20 mL; 0.13 mol) を添加し、混合物を攪拌しながら10時間還流させた。混合物をろ過し、濃縮し、水で処理し、ジエチルエーテルで抽出した。エーテル溶液を、水酸化ナトリウム希釈水溶液、水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮したところ、表題化合物が油状物として得られた (42%)。MS: m/z 276。

10

【化 1 7】



20

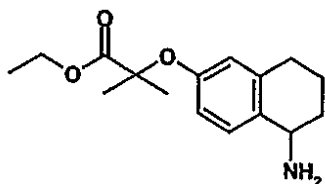
【 0 0 7 6】

中間体 15:

中間体 14 (2g; 7.2 mmol) を含むエタノール (50 mL) の溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン (1g; 15 mmol) を含む水 (5mL) の溶液、次いで酢酸ナトリウム (1.2g; 15 mmol) を添加した。混合物を還流させながら16時間攪拌した。次いで、混合物を乾燥するまで濃縮し、水と共に加熱したところ油状物が得られ、該油状物を放置して結晶化させた。ろ過し、水で洗浄し、乾燥させたところ、表題化合物がクリーム状の結晶として得られた (81%)。融点 80 。MS: m/z 291。

30

【化 1 8】



【 0 0 7 7】

中間体 16:

中間体 15 (1.6g; 5.5mmol) を含むエタノール (100 mL) および10% Pd/C (0.2g) の混合物について、50 にて、16時間、30バールの圧力下、Parr装置中で水素を添加した。セライトパッドを通してろ過し、減圧下で濃縮したところ、表題化合物が油状物として得られた (79%)。 ^1H NMR (CDCl_3): 7.15 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.15 (q, 2H), 3.9 (m, 1H) 2.65 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.5 (s, 6H), 1.2 (t, 3H)。

40

【 0 0 7 8】

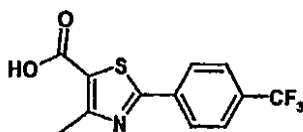
基本手順 1: エチルエステルの加水分解

エチルエステル (1 mmol) を含む MeOH (50 mL) の溶液に、(3当量) NaOH (1N) を添加し、混

50

合物を60℃まで一晩加熱した。反応物を室温まで冷却し、溶液をHCl (1N)で酸性にし、CH₂Cl₂ (3 x 25mL)で抽出した。合わせた有機層をH₂Oで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、乾燥するまで蒸発させた。得られた固体をEt₂Oで滴定し、回収し、減圧下で乾燥させたところ最終生成物が得られた。

【化19】



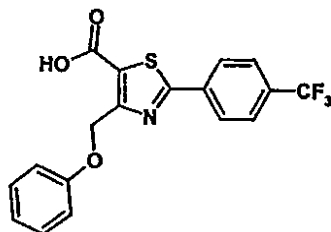
10

【0079】

中間体17:

中間体1を基本手順1に記載されるように反応させたところ、中間体17が白色固体として得られた(89%)。¹H NMR (DMSO-d₆): 13.55 (bs, 1H), 8.25 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 2.75 (s, 3H)。

【化20】



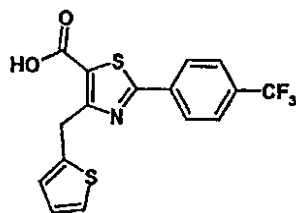
20

【0080】

中間体18:

中間体3を基本手順1に記載されるように反応させた。減圧下でEtOHを除去した後、残留物をHClで処理し、得られた固体を回収し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させたところ、白色の粉末が得られた(86%)。¹H NMR (CDCl₃): 8.05 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.2 (m, 2H), 6.95 (d, 2H), 6.9 (t, 1H), 5.45 (s, 2H)。

【化21】



30

【0081】

中間体19:

中間体4 (330mg, 0.85 mmol)を基本手順1に記載されるように反応させた。減圧下でEtOHを除去した後、残留物をEtOAc (150mL)に溶解し、水相をHCl 1NでpH = 1となるように酸性にした。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、乾燥するまで濃縮して、CH₂Cl₂/MeOH (85/15)を用いて溶出するカラムクロマトグラフィーをおこなったところ、表題化合物がオフホワイト色の固体として得られた(98%)。MS (AP+): 369.88 (M+1)。

40

【0082】

基本手順2: タイプAおよびBの中間体どうしのペプチドカップリング反応

中間体B (1当量)を含むCH₂Cl₂ (75mL)中に、室温にて、HOBT (1.1当量)、EDC (1.1当量)およびEt₃N (3当量)を添加した。混合物に中間体Aを添加し、反応物を室温にて18時間攪拌した。反応物を、HCl (1N)、NaOH (1N)および2 x H₂Oで洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、乾燥するまで蒸発させた。得られた粗化合物に対して、必要に応じて、クロマトグラフィーを行うか、または結晶化させることにより、最終生成物が得られた。

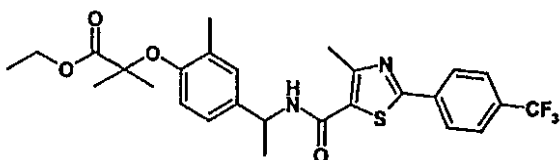
50

【0083】

基本手順3： タイプAおよびBの中間体どうしのペプチドカップリング反応

中間体B (1当量)を含むDMF (25 mL)中に、室温にて、HATU (1.1当量)、中間体A (1当量)およびEt₃N (2当量)を添加した。反応物を室温にて18時間攪拌した。混合物を減圧下で乾燥するまで蒸発させ、残留物をCH₂Cl₂ (200 mL)に溶解し、ブライン(50 mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、乾燥するまで蒸発させた。得られた粗化合物に対して、必要に応じて、クロマトグラフィーを行うか、または結晶化させることにより、最終生成物が得られた。

【化22】



10

【0084】

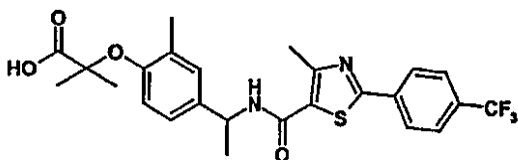
実施例1:

2-メチル-2-[3-メチル-4-{1-[(4-メチル-2-[4-トリフルオロメチルフェニル]-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ]エチル}フェノキシ]プロピオン酸エチルエステル

中間体22および中間体5を基本手順3に記載されるように反応させたところ、表題化合物が白色固体として得られた(94%)。クロマトグラフィー：CH₂Cl₂/EtOAc (93/7)。融点116

20

【化23】



【0085】

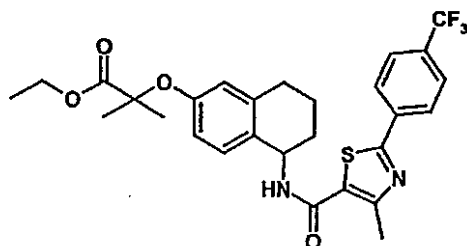
実施例2:

2-メチル-2-[3-メチル-4-{1-[(4-メチル-2-[4-トリフルオロメチルフェニル]-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ]エチル}フェノキシ]プロピオン酸

実施例1は基本手順1に記載されるように反応を行った。CH₂Cl₂/MeOH (95:5)を用いて溶出するクロマトグラフィー後、トルエン中で再結晶化させたところ、表題化合物が白色固体として得られた(63%)。MS(AP-) : 505.1 (M-1)。

30

【化24】



40

【0086】

実施例3:

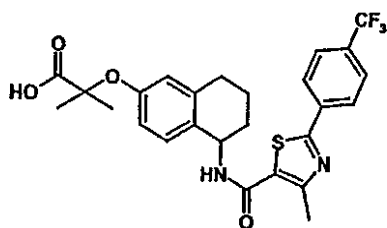
2-メチル-2-[5-{{[(4-メチル-2-[4-トリフルオロメチルフェニル]-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ}プロピオン酸エチルエステル

中間体19および中間体2を基本手順2に記載されるように反応させたところ、アセトニトリ

50

ルによる再結晶化後、表題化合物が白色固体として得られた(74%)。融点142。

【化25】



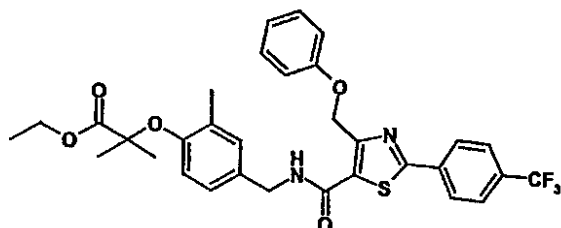
【0087】

実施例4:

2-メチル-2-[5-{{(4-メチル-2-[4-トリフルオロメチル-フェニル]-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ}]プロピオン酸

実施例3は基本手順1に記載されるように反応を行った。アセトニトリル中で再結晶化させたところ、表題化合物が白色粉末として得られた(67%)。融点158~160。

【化26】



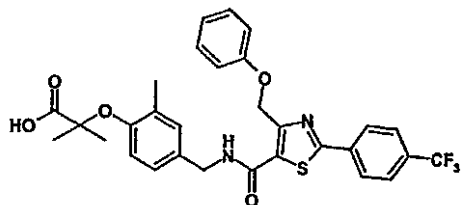
【0088】

実施例5:

2-メチル-2-[3-メチル-4-{{(4-フェノキシメチル-2-[4-トリフルオロメチルフェニル]-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ}メチル}フェノキシ}]プロピオン酸エチルエステル

中間体19および中間体5を基本手順2に記載されるように反応させたところ、表題化合物が黄色油状物として得られた(66%)。クロマトグラフィー: C₆H₁₂/EtOAc (80/20)。MS(AP-) : 611.2 (M-1)。MS(AP+) : 613.1 (M+1)。

【化27】



【0089】

実施例6:

2-メチル-2-[3-メチル-4-{{(4-フェノキシメチル-2-[4-トリフルオロメチルフェニル]-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ}メチル}フェノキシ}]プロピオン酸

実施例5は基本手順1に記載されるように反応を行った。CH₂Cl₂/MeOH (96:4)を用いて溶出するクロマトグラフィー後、ヘキサン中で再結晶化させたところ、表題化合物が淡黄色の粉末として得られた(57%)。融点146。MS(AP-) : 583.1 (M-1)。MS(AP+) : 585 (M+1)。

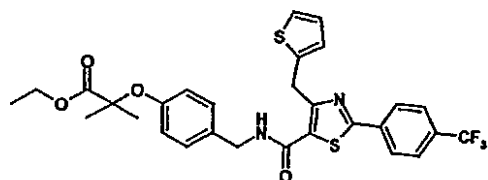
【化28】

10

20

30

40



【 0 0 9 0 】

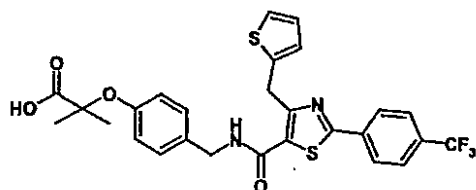
実施例 7:

2-メチル-2-[3-メチル-4-{{(4-チオフェン-2-イルメチル-2-[4-トリフルオロメチルフェニル]-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ}メチル}フェノキシ]プロピオン酸エチルエステル

10

中間体 7 および 中間体 19 を基本手順 3 に記載されるように反応させたところ、表題化合物が無色のゴム状物質として得られた (49%)。クロマトグラフィー: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (90/10)。MS(AP-): 601.03 (M-1)。MS(AP+): 602.92 (M+1)。

【 化 2 9 】



20

【 0 0 9 1 】

実施例 8:

2-メチル-2-[3-メチル-4-{{(4-チオフェン-2-イルメチル-2-[4-トリフルオロメチルフェニル]-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ}メチル}フェノキシ]プロピオン酸

実施例 7 は基本手順 1 に記載されるように反応を行った。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95:5) を用いて溶出するクロマトグラフィー後、ヘキサンおよびトルエン中で連続して再結晶化させたところ、表題化合物が白色の粉末として得られた (23%)。融点 147 。MS(AP-): 573.1 (M-1)。

【 0 0 9 2 】

結合アッセイ:

30

シンチレーション近接アッセイ (SPA) を使用して、hPPAR、hPPAR または PPAR と結合する能力について各化合物を試験した。PPAR リガンド結合ドメイン (LBD) を、ポリ His タグ付融合タンパク質として E. coli 中で発現させ、精製した。次いで、LBD をビオチンで標識し、ストレプトアビジン修飾したシンチレーション近接ビーズ上に固定化した。次いで、該ビーズを一定量の適切な放射リガンド (PPAR については ^3H -BRL 49653、hPPAR については放射標識 2-(4-(2-(2,3-ジトリチオ-1-ヘプチル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド)エチル)フェノキシ)-2-メチルブタン酸 (WO 00/08002 参照)、および PPAR については標識 GW 2433 (このリガンドの構造と合成については、Brown, P. J ら, Chem. Biol. 1997, 4, 909-918 参照) および可変濃度の試験化合物とともにインキュベートし、平衡化後、ビーズに結合した放射活性をシンチレーションカウンターで測定した。50 μM の対応する非標識リガンドを含む対照ウェルで評価した非特異的結合の量を各データポイントから差し引いた。各試験化合物について、結合した放射リガンドの CPM に対してリガンド濃度をプロットし、見かけの K_i 値を、単純な競合的結合を想定してデータについて非線形最小 2 乗法を適用して推定した。本アッセイの詳細については、別の文献に記載されている (Blanchard, S. G. ら, Development of a Scintillation Proximity Assay for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Ligand Binding Domain. Anal. Biochem. 1998, 257, 112-119 参照)。

40

【 0 0 9 3 】

トランスフェクションアッセイ:

(i) 2-{{2-メチル-4-{{(4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-

50

5-イル}メチル)スルファニル]フェノキシ}酢酸

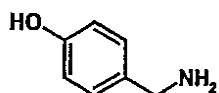
この化合物は、以下に記載するトランスフェクションアッセイにおけるPPAR 基準として使用し、W0200100603-A1に記載された方法にしたがって調製した。

【0094】

(ii) 2-メチル-2-[4-{{(4-メチル-2-[4-トリフルオロメチルフェニル]-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ}メチル}-フェノキシ]プロピオン酸

この化合物は、以下に記載するトランスフェクションアッセイにおけるPPAR 基準として使用し、W0200140207-A1 に記載された方法(以下に再現する)にしたがって調製した。

【化30】



10

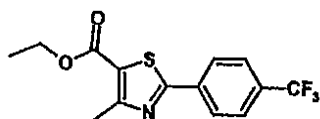
【0095】

中間体(a):

Stout, D. M. J. Med. Chem. 1983, 26(6), 808-13に記載の方法と同一の方法による。4-メトキシベンジルアミン(25g, 0.18 mol; Aldrich)に、46% HBrを含むH₂O(106ml, 0.9 mol; Aldrich)を添加した。反応物を一晩還流させ、次いで、反応物を0 まで冷却し、KOHでpH7となるようにゆっくりと中和した。反応物を約30分間攪拌し、次いで、固体をろ過し乾燥させた。固体を再び熱MeOH中で溶解し、ろ過し、得られた溶液を冷却したところ、19g (85%)の 中間体1が得られた。¹H NMR (DMSO-d₆): 8.0 (bs, 1H), 7.2 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.50 (bs, 2H)。

20

【化31】



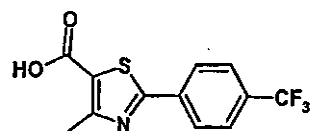
【0096】

中間体(b):

2-クロロアセト酢酸エチル(35.3g, 29.7mL, 0.21 mol)および4-(トリフルオロメチル)チオベンズアミド (44g, 0.21 mol)を含むEtOH (300mL)の溶液を一晩還流させた。室温まで冷却した後、溶媒を減圧下で除去した。最終生成物(中間体(b))を最小量のMeOHから再結晶化させたところ、白色固体として40g (59%)の最終生成物が得られた。¹H NMR (CDCl₃): 8.10 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 4.40 (q, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.4 (t, 3H)。

30

【化32】



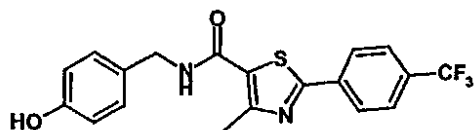
40

【0097】

中間体(c):

中間体(b)(1.84g, 5.8 mmol)を含むTHFに1N LiOH (6mL, 6 mmol)を添加し、反応物を室温にて攪拌した。約3時間後、反応物を1N HClで中和し、EtOAc(3 x 100 mL)で抽出し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去したところ、白色固体として1.5g (89%)の中間体(b)が得られた。¹H NMR (DMSO-d₆): 13.55 (bs, 1H), 8.25 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 2.75 (s, 3H)。

【化33】



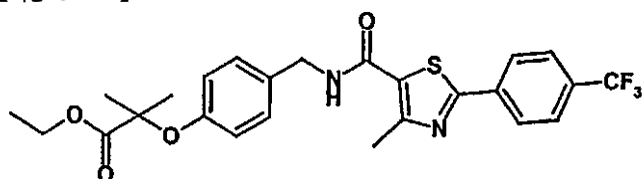
【0098】

中間体 (d):

中間体 (c) (1g, 7 mmol) を含む $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (1:1) に、HOBT (565mg, 4.2 mmol; Aldrich)、EDC (800mg, 4.2 mmol; Aldrich) および 中間体 1 (860mg, 7 mmol) を添加した。反応物を室温にて18時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、 H_2O で処理し、 CH_2Cl_2 (3 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を1N HClで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、蒸発させたところ、混合物 (N-置換およびN,O-置換) が得られた。この混合物をMeOH中に溶解し、1N NaOHで処理した。反応物を50 にて18時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、 CH_2Cl_2 中に溶解し、 H_2O で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。溶媒を蒸発させて、残留物について $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99/1) を用いて溶出するクロマトグラフィーを行ったところ、610mg (47%) の中間体 6 が白色の固体として得られた。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 9.30 (s, 1H), 8.80 (t, 1H), 8.20 (d, 2H), 6.70 (d, 2H), 4.35 (d, 2H), 2.6 (s, 3H)。

10

【化34】



20

【0099】

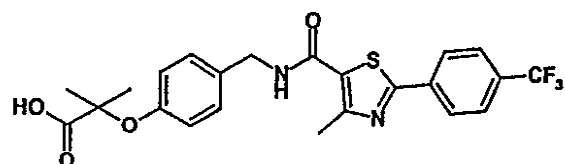
中間体 (e):

2-メチル-2-[4-{(4-メチル-2-[4-トリフルオロメチルフェニル]チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ}メチル}フェノキシ]プロピオン酸エチルエステル

中間体 (d) (710mg, 1.81 mmol) を含む DMF (50mL) に、 K_2CO_3 (275mg, 1.99 mmol)、次いで、2-ブromo-2-メチルプロピオン酸エチル (280 μL , 1.91 mmol; Aldrich) を添加し、得られた反応物を80 まで加熱した。18時間後、反応物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を水 (200 mL) で処理し、 CH_2Cl_2 (3 x 50mL) で抽出し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物についてクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 99/1) を行ったところ、680mg (77%) の実施例 1 の化合物が透明の油状物として得られた。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.95 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.05 (t, 1H), 4.45 (d, 2H), 4.15 (q, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.20 (t, 3H)。

30

【化35】



40

【0100】

2-メチル-2-[4-{(4-メチル-2-[4-トリフルオロメチルフェニル]-チアゾール-5-イルカルボニル)アミノ}メチル}フェノキシ]プロピオン酸

中間体 (e) (680mg, 1.39 mmol) を含む MeOH に 1N NaOH (1.6 mL, 1.6 mmol) を添加し、反応物を60 にて攪拌した。18時間後、反応物を室温まで冷却し、溶媒を蒸発させた。残留物を1N HClで処理し、THF (3 x 20 mL) で抽出し、溶媒を減圧下で除去した。500mg (75%) の表題化合物が、最小量の CH_2Cl_2 およびペンタンから白色の固体として沈殿した。融点: 60~70 の間で形態変化。LC/MS (m/z): 477.22 (100%, AP-), 479.12 (100%, AP+)。分

50

析 $C_{23}H_{21}F_3N_2O_4S$: C 5.71 (57.73), H 4.56 (4.42), N 5.77 (5.85), S 6.15 (6.70)。

【0101】

(iii) 5-{4-[2-(メチル-ピリジン-2-イル-アミノ)-エトキシ]-ベンジル}-チアゾリジン-2,4-ジオン

この化合物は、以下に記載するトランスフェクションアッセイにおけるPPAR 基準として使用し、J. Med. Chem. 1994, 37(23), 3977に記載された方法にしたがって製造した。

【0102】

CV-1細胞での一過性トランスフェクションアッセイにおいて、PPARサブタイプを活性化する能力について各化合物の機能的効力をスクリーニングした(トランスアクチベーションアッセイ)。すでに確立されているキメラ受容体系を利用することにより、同一標的遺伝子に及ぼす受容体サブタイプの相対的転写活性の比較が可能であり、しかも内因性の受容体の活性化が測定結果の解釈を複雑にするのを回避することができた。例えば、Lehmann, J. M.; Moore, L. B.; Smith-Oliver, T. A.; Wilkison, W. O.; Willson, T. M.; Klier, S. A., An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR), J. Biol. Chem., 1995, 270, 12953-6を参照されたい。マウスおよびヒトPPAR α 、PPAR δ 、およびPPAR γ に対するリガンド結合ドメインをそれぞれ、酵母転写因子GAL4のDNA結合ドメインに融合させた。分泌性胎盤アルカリホスファターゼ(SPAP)および β -ガラクトシダーゼの発現を駆動するGAL4のDNA結合部位を5コピー含むレポーター構築物とともに、各PPARキメラのための発現ベクターでCV-1細胞を一過性にトランスフェクトした。16時間後、培地を、10% 脱脂 (delipidated) ウシ胎仔血清および適切な濃度の試験化合物を添加したDME培地に交換した。さらに24時間後、細胞抽出物を調製し、アルカリホスファターゼ活性および β -ガラクトシダーゼ活性についてアッセイした。アルカリホスファターゼ活性は、内部標準として β -ガラクトシダーゼ活性を使用して、トランスフェクション効率について修正した(例えば、Klier, S. A.ら, Cell 83, 813-819 (1995)を参照されたい)。ロジグリタゾン(BRL 49653)をhPPAR α アッセイにおける陽性対照として使用した。hPPAR α アッセイにおける陽性対照は、2-(2-メチル-3-[3-{3-(4-シクロヘキシルアミノ)-[6-(4-フルオロフェニルピペラジン-1-イル)]}[1,3,5]トリアジン-2-イルアミノ}プロピル]フェニルチオ)-2-メチルプロピオン酸であった。PPAR δ アッセイにおける陽性対照は、2-{2-メチル-4-[(4-メチル-2-{トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル}メチル)スルファニル]フェノキシ}酢酸であった。

【0103】

上記した酸の例のすべてが、 10^{-7} 以下の濃度で、陽性対照に対して少なくとも50%のhPPAR α の活性化を示した。3種類のhPPARサブタイプにおける活性について、酸の形態での実施例を以下の表に記載し、単位はナノモル濃度で表す。

【表1】

Examples	EC50 hPPAR α	EC50 hPPAR δ	EC50 hPPAR γ
2	1.7	190	870
4	10	8600	2224
6	10	1130	10000
8	17	250	1710

10

20

30

40

【国際公開パンフレット】

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

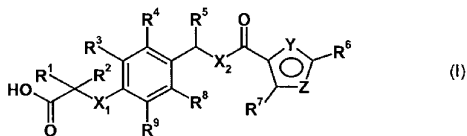
(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
5 December 2002 (05.12.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/096894 A1

- (51) International Patent Classification: C07D 277/56, 409/06, A61K 31/426 (74) Agent: LEAROYD, Stephanie, Anne; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN9,25,1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).
- (21) International Application Number: PCT/EP02/05885 (81) Designated States (national): AT, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) International Filing Date: 29 May 2002 (29.05.2002) (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KI, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW); Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR); OAPI patent (BF, BJ, CI, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 0113233.1 31 May 2001 (31.05.2001) GB
- (71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO GROUP LIMITED (GB/GB); Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).
- (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): DUMAITRE, Bernard, Andre [FR/FR]; Laboratoire GlaxoSmithKline, Centre de Recherches, Z.A. de Courtabouef, 25, avenue de Quebec, F-91940 Les Ulis (FR); GOSMINI, Romain, Luc, Marie [FR/FR]; Laboratoire GlaxoSmithKline, Centre de Recherches, Z.A. de Courtabouef, 25, avenue de Quebec, F-91951 Les Ulis (FR).
- Published:
with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: THIAZOLIDINE OR OXAZOLIDINE DERIVATIVES WHICH ARE USEFUL IN THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR AND RELATED DISEASES



(57) Abstract: A compound of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrolyzable esters thereof, wherein R¹ and R² are independently H or C₁₋₆ alkyl or R¹ and R² which are bonded to the same carbon atom may together with the carbon atom to which they are bonded form a 3-5 membered cycloalkyl ring; X₁ represents O or S; Each R³, R⁴, R⁵ and R⁶ independently represents H, halogen, -Cl₁ and -OCl₁; R⁷ represents H or C₁₋₆ alkyl or R⁷ and R⁸ together form a 3-6 membered cycloalkyl ring; X₂ represents NH, NCH₃ or O; One of Y and Z is N, and the other is O or S; R⁹ represents phenyl or pyridyl (wherein the N is in position 2 or 3) and is optionally substituted by one more halogen, Cl₁, C₁₋₆ straight or branched alkyl (optionally substituted by halogen), with the provision that when R⁹ is pyridyl, the N is unsubstituted; R⁷ represents C₁₋₆ alkyl, (optionally substituted by one or halogens), -C₀₋₆ alkyl-5 membered heteroaryl, C₀₋₆ alkyl (O)_n-phenyl, wherein n is 0 or 1, with the proviso that when R⁷ and R⁸ are methyl, R⁸ and R⁹ are H, R⁹ is H, then R⁷ cannot be Cl₁ or CF₃.

WO 02/096894 A1

WO 02/096894

PCT/EP02/05885

1

THIAZOLE OR OXAZOLE DERIVATIVES WHICH ARE USEFUL IN THE TREATMENT OF
CARDIOVASCULAR AND RELATED DISEASES

The present invention relates to certain novel compounds. In particular, the present invention relates to compounds that activate the alpha subtype of the human peroxisome proliferator activated receptor ("hPPAR alpha"). The present invention also relates to methods for preparing the compounds and methods for prevention or treatment of PPAR alpha mediated diseases or conditions.

Several independent risk factors have been associated with cardiovascular disease. These include hypertension, increased fibrinogen levels, high levels of triglycerides, elevated LDL cholesterol, elevated total cholesterol, and low levels of HDL cholesterol. HMG CoA reductase inhibitors ("statins") are useful for treating conditions characterized by high LDL-c levels. It has been shown that lowering LDL-c is not sufficient for reducing the risk of cardiovascular disease in some patients, particularly those with normal LDL-c levels. This population pool is identified by the independent risk factor of low HDL-c. The increased risk of cardiovascular disease associated with low HDL-c levels has not yet been successfully addressed by drug therapy (i.e., currently there are no drugs on the market that are useful for raising HDL-c >40%). (Bisgaier, C. L.; Pape, M. E. *Curr. Pharm. Des.* 1998, 4, 53-70).

Syndrome X (including metabolic syndrome) is loosely defined as a collection of abnormalities including hyperinsulinemia, obesity, elevated levels of triglycerides, uric acid, fibrinogen, small dense LDL-c particles, and plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), and decreased levels of HDL-c.

NIDDM is described as insulin resistance which in turn causes anomalous glucose output and a decrease in glucose uptake by skeletal muscle. These factors eventually lead to impaired glucose tolerance (IGT) and hyperinsulinemia.

Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPARs) are orphan receptors belonging to the steroid/retinoid receptor superfamily of ligand-activated transcription factors. See, for example, Willson, T. M. and Wahli, W., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, (1997), Vol. 1, pp 235-241.

Three mammalian Peroxisome Proliferator-Activated Receptors have been isolated and termed PPAR-alpha, PPAR-gamma, and PPAR-delta (also known as NUC1 or PPAR-beta). These PPARs regulate expression of target genes by binding to DNA sequence elements, termed PPAR response elements (PPRE). To date, PPRE's have been identified in the enhancers of a number of genes encoding proteins that regulate lipid metabolism suggesting that PPARs play a pivotal role in

WO 02/096894

PCT/EP02/05885

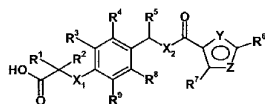
2

the adipogenic signaling cascade and lipid homeostasis (H. Keller and W. Wahli, *Trends Endocrin. Met* 291-296, 4 (1993)).

Certain compounds that activate or otherwise interact with one or more of the PPARs have been implicated in the regulation of triglyceride and cholesterol levels in animal models. See, for example, U.S. Patents 5,847,008 (Doebber et al.) and 5,859,051 (Adams et al.) and PCT publications WO 97/28149 (Leibowitz et al.) and WO99/04815 (Shimokawa et al.).

Fibrates are a class of drugs which may lower serum triglycerides 20-50%, lower LDL-c 10-15%, shift the LDL particle size from the more atherogenic small dense to normal dense LDL-c, and increase HDL-c 10-15%. Experimental evidence indicates that the effects of fibrates on serum lipids are mediated through activation of PPAR alpha. See, for example, B. Staels et al., *Curr. Pharm. Des.*, 1-14, 3 (1), (1997). Activation of PPAR alpha results in transcription of enzymes that increase fatty acid catabolism and decrease de-novo fatty acid synthesis in the liver resulting in decreased triglyceride synthesis and VLDL-c production/secretion. In addition, PPAR alpha activation decreases production of apoC-III. Reduction in apoC-III, an inhibitor of LPL activity, increases clearance of VLDL-c. See, for example, J. Auwerx et al., *Atherosclerosis*, (*Shannon, Irel.*), S29-S37, 124 (Suppl), (1996). PPAR alpha ligands may be useful for the treatment of dyslipidemia and cardiovascular disorders, see Fruchart, J.C., Duriez, P., and Staels, B., *Curr. Opin. Lipidol.* (1999), Vol 10, pp 245-257.

According to a first aspect of the invention there is provided a compound of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrolysable esters thereof:



Wherein

R¹ and R² are independently H or C₁₋₃ alkyl or R¹ and R² which are bonded to the same carbon atom may together with the carbon atom to which they are bonded form a 3-5 membered cycloalkyl ring;

X₁ represents O or S;

WO 02/096894

PCT/EP02/05885

3

Each R^3 , R^4 , R^8 and R^9 independently represents H, halogen, $-CH_3$ or $-OCH_3$;
 R^5 represents H or C_{1-6} alkyl or R^4 and R^5 together form a 3-6 membered
cycloalkyl ring.

X_2 represents NH, NCH_3 or O;

5 One of Y and Z is N, and the other is O or S;

R^6 represents phenyl or pyridyl (wherein the N is in position 2 or 3) and is
optionally substituted by one or more halogen, CF_3 , C_{1-6} straight or branched alkyl
(optionally substituted by halogen), with the provision that when R^6 is pyridyl, the N is
unsubstituted.

10 R^7 represents C_{1-6} alkyl, (optionally substituted by one or more halogens), $-C_6-$
 e_6 alkyl- 5 membered heteroaryl, C_{0-6} alkyl $-(O)_n-$ phenyl, wherein n is 0 or 1 with the
proviso that when R^1 and R^2 are methyl, R^8 and R^9 are H, R^5 is H, then R^7 cannot be
 CH_3 or CF_3 .

15 In another aspect, the present invention discloses a method for prevention or
treatment of a human PPAR ("hPPAR") mediated diseases or conditions comprising
administration of a therapeutically effective amount of a compound of this invention.
hPPARmediated diseases or conditions include dyslipidemia including associated
diabetic dyslipidemia and mixed dyslipidemia, syndrome X (as defined in this
20 application this embraces metabolic syndrome), heart failure, hypercholesteremia,
cardiovascular disease including atherosclerosis, arteriosclerosis, and
hypertriglyceridemia, type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulin resistance,
hyperlipidemia, inflammation, epithelial hyperproliferative diseases including eczema
and psoriasis and conditions associated with the lining and gut and regulation of
25 appetite and food intake in subjects suffering from disorders such as obesity,
bulimia, and anorexia nervosa. In particular, the compounds of this invention are
useful in the treatment and prevention of cardiovascular diseases and conditions
including atherosclerosis, arteriosclerosis, hypertriglyceridemia, and mixed
dyslipidaemia.

30 In another aspect, the present invention provides pharmaceutical
compositions comprising a compound of the invention, preferably in association with
a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

In another aspect, the present invention provides a compound of the invention
for use in therapy, and in particular, in human medicine.

WO 02/096894

PCT/EP02/05885

4

In another aspect, the present invention provides the use of a compound of the invention for the manufacture of a medicament for the treatment of a hPPAR mediated disease or condition.

5 In another aspect, the present invention provides a method of treatment of a patient suffering from a hPPAR mediated disease or condition comprising the administration of a therapeutically effective amount of a compound of the invention.

As used herein, "a compound of the invention" means a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or hydrolyzable ester thereof.

10 While hydrolyzable esters are included in the scope of this invention, the acids are preferred because the data suggests that while the esters are useful compounds, it may actually be the acids to which they hydrolyze that are the active compounds. Esters that hydrolyze readily can produce the carboxylic acid in the assay conditions or in vivo. Generally the carboxylic acid is active in both the binding and transient transfection assays, while the ester does not usually bind well but is active in the
15 transient transfection assay presumably due to hydrolysis. Preferred hydrolyzable esters are C₁₋₆ alkyl esters wherein the alkyl group may be straight chain or branched chain. Methyl or ethyl esters are more preferred.

Preferably X₁ represents O.

20 Preferably R¹ and R² are methyl.

Preferably R³ is methyl or H.

Preferably R⁴ is H or together with R⁵ forms a 6 membered cycloalkyl ring.

Preferably R⁸ and R⁹ both represent H.

25 Preferably R⁵ represents CH₃, H or together with R⁴ forms a 6 membered cycloalkyl ring.

Preferably X₂ represents NH.

Preferably Z represents N.

Preferably Y represents S.

30 Preferably R⁷ represents CH₃-CH₂-O-phenyl, or CH₂-O-thiophene (wherein the S is in position 2).

Preferably R⁶ is phenyl, optionally substituted. Preferably R⁶ is mono or disubstituted. Preferably when R⁶ is pyridyl the N is in the 2 position. R⁶ preferably is monosubstituted in the para position and is more preferably phenyl. A preferred substituent is CF₃.

35

WO 02/096894

PCT/EP02/05885

5

While the preferred groups for each variable have generally been listed above separately for each variable, preferred compounds of this invention include those in which several or each variable in Formula (I) is selected from the preferred, more preferred, or most preferred groups for each variable. Therefore, this invention is intended to include all combinations of preferred, more preferred, and most preferred groups.

Preferably, the compounds of formula (I) are hPPAR agonists. The hPPAR agonists of formula (I) may be agonists of only one type ("selective agonists"), agonists for two PPAR subtypes ("dual agonists"), or agonists for all three subtypes ("pan agonists"). As used herein, by "agonist", or "activating compound", or "activator", or the like, is meant those compounds which have a pKi of at least 6.0 preferably at least 7.0 to the relevant PPAR, for example hPPAR delta, in the binding assay described below, and which achieve at least 50% activation of the relevant PPAR relative to the appropriate indicated positive control in the transfection assay described below at concentrations of 10^{-5} M or less. More preferably, the compounds of this invention achieve 50% activation of at least one human PPAR in the relevant transfection assay at concentrations of 10^{-6} M or less. More preferably the compounds of the invention achieve 50% activation of at least one human PPAR in the relevant transfection assay at concentrations of 10^{-7} M or less.

Preferably the compounds are hPPAR alpha agonists.

Most preferably, the compounds of formula (I) are selective hPPAR alpha agonists. As used herein, a "selective hPPAR alpha agonist" is a hPPAR alpha agonist whose EC_{50} for PPAR alpha is at least 10 fold lower than its EC_{50} for PPAR gamma and PPAR delta. Such selective compounds may be referred to as "10-fold selective." EC_{50} is defined in the transfection assay described below and is the concentration at which a compound achieves 50% of its maximum activity. Most preferred compounds are greater than 100-fold selective hPPAR alpha agonists.

Preferred compounds of the invention include:

2-methyl-2-[3-methyl-4-[[4-phenoxymethyl-2-[4-trifluoromethylphenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl)amino]methyl]phenoxy]propionic acid ethyl ester
 2-methyl-2-[3-methyl-4-[[4-phenoxymethyl-2-[4-trifluoromethylphenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl)amino]methyl]phenoxy]propionic acid
 2-methyl-2-[3-methyl-4-[[4-thiophen-2-ylmethyl-2-[4-trifluoromethylphenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl)amino]methyl]phenoxy]propionic acid ethyl ester

WO 02/096894

PCT/EP02/05885

6

2-methyl-2-[3-methyl-4-[[4-(thiophen-2-ylmethyl-2-[4-trifluoromethylphenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl)amino]methyl]phenoxy]propionic acid

2-Methyl-2-[5-[[4-Methyl-2-[4-trifluoromethyl-phenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yloxy]propionic acid ethyl ester

5 2-methyl-2-[3-methyl-4-{1-[[4-methyl-2-[4-trifluoromethylphenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl)amino]ethyl]phenoxy]propionic acid ethyl ester

More preferred compound of the invention is:

2-Methyl-2-[5-[[4-Methyl-2-[4-trifluoromethyl-phenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yloxy]propionic acid

10

Most preferred compound of the invention is:

2-methyl-2-[3-methyl-4-{1-[[4-methyl-2-[4-trifluoromethylphenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl)amino]ethyl]phenoxy]propionic acid

15

The preferred compounds listed above are selective hPPAR alpha agonists.

Those skilled in the art will recognize that stereocenters exist in compounds of formula (I). Accordingly, the present invention includes all possible stereoisomers of formula (I) and includes not only racemic compounds but this invention is also intended to cover each of these isomers in their racemic, enriched, or purified forms. When a compound of formula (I) is desired as a single enantiomer, it may be obtained either by resolution of the final product or by stereospecific synthesis using an optically active catalyst or a catalytic system with optically active ligands or isomerically pure starting material or any convenient intermediate. Resolution of the final product, an intermediate or a starting material may be effected by any suitable method known in the art. See, for example, Stereochemistry of Carbon Compounds by E. L. Eliel (Mcgraw Hill, 1962) and Tables of Resolving Agents by S. H. Wilen. Additionally, in situations where tautomers of the compounds of formula (I) are possible, the present invention is intended to include all tautomeric forms of the compounds. In particular, in many of the preferred compounds of this invention the carbon atom to which R¹ and R⁵ are bonded is chiral. In some of these chiral compounds the activities at the various PPAR receptors varies between the S and R isomers. Which of these isomers is preferred depends on the particular desired utility of the compound. In other words, even with the same compound, it is possible

20
25
30
35

that the S isomer will be preferred for some uses, while the R isomer will be preferred for others.

It will also be appreciated by those skilled in the art that the compounds of the present invention may also be utilized in the form of a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof. The physiologically acceptable salts of the compounds of formula (I) include conventional salts formed from pharmaceutically acceptable inorganic or organic acids or bases as well as quaternary ammonium acid addition salts. More specific examples of suitable acid salts include hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, phosphoric, nitric, perchloric, fumaric, acetic, propionic, succinic, glycolic, formic, lactic, maleic, tartaric, citric, palmoic, malonic, hydroxymaleic, phenylacetic, glutamic, benzoic, salicylic, fumaric, toluenesulfonic, methanesulfonic, naphthalene-2-sulfonic, benzenesulfonic, hydroxynaphthoic, hydroiodic, malic, steroic, tannic and the like. Other acids such as oxalic, while not in themselves pharmaceutically acceptable, may be useful in the preparation of salts useful as intermediates in obtaining the compounds of the invention and their pharmaceutically acceptable salts. More specific examples of suitable basic salts include sodium, lithium, potassium, magnesium, aluminium, calcium, zinc, N,N'-dibenzylethylenediamine, chlorprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, N-methylglucamine and procaine salts. References hereinafter to a compound according to the invention include both compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts and solvates.

The compounds of the invention and their pharmaceutically acceptable derivatives are conveniently administered in the form of pharmaceutical compositions. Such compositions may conveniently be presented for use in conventional manner in admixture with one or more physiologically acceptable carriers or excipients.

While it is possible that compounds of the present invention may be therapeutically administered as the raw chemical, it is preferable to present the active ingredient as a pharmaceutical formulation. The carrier(s) must be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

Accordingly, the present invention further provides for a pharmaceutical formulation comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof together with one or more pharmaceutically acceptable carriers therefore and, optionally, other therapeutic and/or prophylactic ingredients.

WO 02/096894

PCT/EP02/05885

8

The formulations include those suitable for oral, parenteral (including subcutaneous e.g. by injection or by depot tablet, intradermal, intrathecal, intramuscular e.g. by depot and intravenous), rectal and topical (including dermal, buccal and sublingual) administration although the most suitable route may depend upon for example the condition and disorder of the recipient. The formulations may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. All methods include the step of bringing into association the compounds ("active ingredient") with the carrier which constitutes one or more accessory ingredients. In general the formulations are prepared by uniformly and intimately bringing into association the active ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both and then, if necessary, shaping the product into the desired formulation.

Formulations suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules, cachets or tablets (e.g. chewable tablets in particular for paediatric administration) each containing a predetermined amount of the active ingredient; as a powder or granules; as a solution or a suspension in an aqueous liquid or a non-aqueous liquid; or as an oil-in-water liquid emulsion or a water-in-oil liquid emulsion. The active ingredient may also be presented as a bolus, electuary or paste.

A tablet may be made by compression or moulding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing in a suitable machine the active ingredient in a free-flowing form such as a powder or granules, optionally mixed with a other conventional excipients such as binding agents, (for example, syrup, acacia, gelatin, sorbitol, tragacanth, mucilage of starch or polyvinylpyrrolidone), fillers (for example, lactose, sugar, microcrystalline cellulose, maize-starch, calcium phosphate or sorbitol), lubricants (for example, magnesium stearate, stearic acid, talc, polyethylene glycol or silica), disintegrants (for example, potato starch or sodium starch glycollate) or wetting agents, such as sodium lauryl sulfate. Moulded tablets may be made by moulding in a suitable machine a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent. The tablets may optionally be coated or scored and may be formulated so as to provide slow or controlled release of the active ingredient therein. The tablets may be coated according to methods well-known in the art.

Alternatively, the compounds of the present invention may be incorporated into oral liquid preparations such as aqueous or oily suspensions, solutions, emulsions, syrups or elixirs, for example. Moreover, formulations containing these compounds may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may contain conventional additives such as suspending agents such as sorbitol syrup, methyl cellulose, glucose/sugar syrup, gelatin, hydroxyethylcellulose, carboxymethyl cellulose, aluminum stearate gel or hydrogenated edible fats; emulsifying agents such as lecithin, sorbitan mono-oleate or acacia; non-aqueous vehicles (which may include edible oils) such as almond oil, fractionated coconut oil, oily esters, propylene glycol or ethyl alcohol; and preservatives such as methyl or propyl p-hydroxybenzoates or sorbic acid. Such preparations may also be formulated as suppositories, e.g., containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

Formulations for parenteral administration include aqueous and non-aqueous sterile injection solutions which may contain anti-oxidants, buffers, bacteriostats and solutes which render the formulation isotonic with the blood of the intended recipient; and aqueous and non-aqueous sterile suspensions which may include suspending agents and thickening agents.

The formulations may be presented in unit-dose or multi-dose containers, for example sealed ampoules and vials, and may be stored in a freeze-dried (lyophilised) condition requiring only the addition of a sterile liquid carrier, for example, water-for-injection, immediately prior to use. Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from sterile powders, granules and tablets of the kind previously described.

Formulations for rectal administration may be presented as a suppository with the usual carriers such as cocoa butter, hard fat or polyethylene glycol.

Formulations for topical administration in the mouth, for example buccally or sublingually, include lozenges comprising the active ingredient in a flavoured basis such as sucrose and acacia or tragacanth, and pastilles comprising the active ingredient in a basis such as gelatin and glycerin or sucrose and acacia.

The compounds may also be formulated as depot preparations. Such long acting formulations may be administered by implantation (for example subcutaneously or intramuscularly) or by intramuscular injection. Thus, for example, the compounds may be formulated with suitable polymeric or hydrophobic materials

WO 02/096894

PCT/EP02/05885

10

(for example as an emulsion in an acceptable oil) or ion exchange resins, or as sparingly soluble derivatives, for example, as a sparingly soluble salt.

In addition to the ingredients particularly mentioned above, the formulations may include other agents conventional in the art having regard to the type of
5 formulation in question, for example those suitable for oral administration may include flavouring agents.

It will be appreciated by those skilled in the art that reference herein to treatment extends to prophylaxis as well as the treatment of established diseases or symptoms. Moreover, it will be appreciated that the amount of a compound of the
10 invention required for use in treatment will vary with the nature of the condition being treated and the age and the condition of the patient and will be ultimately at the discretion of the attendant physician or veterinarian. In general, however, doses employed for adult human treatment will typically be in the range of 0.02-5000 mg per day, preferably 1-1500 mg per day. The desired dose may conveniently be
15 presented in a single dose or as divided doses administered at appropriate intervals, for example as two, three, four or more sub-doses per day. The formulations according to the invention may contain between 0.1-99% of the active ingredient, conveniently from 30-95% for tablets and capsules and 3-50% for liquid preparations.

20 The compound of formula (I) for use in the instant invention may be used in combination with other therapeutic agents for example, statins and/or other lipid lowering drugs for example MTP inhibitors and LDLR upregulators. The compounds of the invention may also be used in combination with antidiabetic agents, e.g. metformin, sulfonylureas and/or PPAR gamma agonists (for example
25 thiazolidinediones such as e.g. Pioglitazone and Rosiglitazone). The compounds may also be used in combination with antihypertensive agents such as calcium channel antagonists and ACE inhibitors. The invention thus provides in a further aspect the use of a combination comprising a compound of formula (I) with a further therapeutic agent in the treatment of a hPPAR alpha mediated disease.

30 When the compounds of formula (I) are used in combination with other therapeutic agents, the compounds may be administered either sequentially or simultaneously by any convenient route.

The combinations referred to above may conveniently be presented for use in the form of a pharmaceutical formulation and thus pharmaceutical formulations
35 comprising a combination as defined above optimally together with a

WO 02/096894

PCT/EP02/05885

11

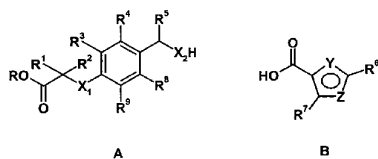
pharmaceutically acceptable carrier or excipient comprise a further aspect of the invention. The individual components of such combinations may be administered either sequentially or simultaneously in separate or combined pharmaceutical formulations.

5 When combined in the same formulation it will be appreciated that the two compounds must be stable and compatible with each other and the other components of the formulation and may be formulated for administration. When formulated separately they may be provided in any convenient formulation, conveniently in such a manner as are known for such compounds in the art.

10 When a compound of formula (I) is used in combination with a second therapeutic agent active against the same hPPAR mediated disease, the dose of each compound may differ from that when the compound is used alone. Appropriate doses will be readily appreciated by those skilled in the art.

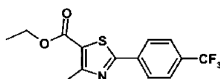
15 Compounds of this invention may be conveniently prepared by a general process wherein a moiety like (A) is coupled to an acid (B) using a peptide coupling reaction. Note that this synthesis may be carried out with the acid group protected by R. Preferably, R is C₁₋₆alkyl which can be hydrolyzed off to give an acid of Formula (I), or if readily hydrolyzable, the resulting ester can be administered.

20 Compounds of formula (A) and (B) may be commercially available or their synthesis will be apparent to a skilled person, eg by analogous methods to those described below.



The invention is further illustrated by the following examples which should not be construed as constituting a limitation thereto.

25



WO 02/096894

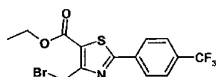
PCT/EP02/05885

12

Intermediate 1:

A solution of ethyl 2-chloroacetoacetate (35.3g, 0.21 mol) and 4-(trifluoromethyl)thiobenzamide (44g, 0.21 mol) in EtOH (300mL) was refluxed overnight. After cooling to room temperature the solvent was removed in vacuo. The final product (intermediate 1) was recrystallized from a minimum of MeOH to afford 40g (59%) of final product as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.10 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 4.40 (q, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.4 (t, 3H).

10



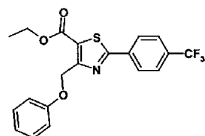
15

Intermediate 2:

To a solution of intermediate 1 (15.75g, 50 mmol) in 250 mL of CCl₄ is added NBS (1.96g, 11 mmol). To the resulting suspension is added AIBN (1g) and the mixture is heated to 80°C for 3 hours then filtered off and concentrated under vacuo. The residue is taken up in CH₂Cl₂ (500mL) and washed with brine (100 mL). The organic layer is dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to dryness to afford after column chromatography eluting with CH₂Cl₂/ C₆H₁₂ (40/60) the title compound (73%).

20

GC/MS : m/z : 393-395



25

Intermediate 3:

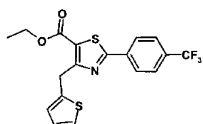
To a solution of Intermediate 2 (394mg, 1 mmol) in 25 mL of acetone are added Phenol (100mg, 1.1 mmol) and Cs₂CO₃ (355 mg, 1.1mmol). The resulting

WO 02/096894

PCT/EP02/05885

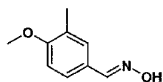
13

mixture is heated at 50°C for 12 hours. After filtration, concentration under vacuum the residue is taken up with CH₂Cl₂ (100mL) and washed with NaOH 0.1N (10mL). The organic layer is dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated to dryness to give the title compound as a white solid (94%). ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.05 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.0 (d, 2H), 6.9 (t, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 1.25 (t, 3H).

**Intermediate 4:**

To a solution of Intermediate **2** (1g, 2.5 mmol) in 50 mL of DME under a nitrogen atmosphere are added (87 mg, 0.075 mmol) of Pd(PPh₃)₄. After heating at 50°C for 20 minutes a solution of 2-thienyl boronic acid (480mg, 3.75 mmol) in a mixture of EtOH/ DME (20mL/20mL) is added followed by a solution of 2M Na₂CO₃ (5mL). After stirring at 50°C for 18 hours, extraction is done (x3) with CH₂Cl₂ (150 mL). The combined organic layers are dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to dryness. T.l.c. and ¹H NMR monitoring of this crude mixture indicate that it still remains starting intermediate **3**. Stirring overnight of the crude product in DMF (10 mL) with PS-Triphenylphosphine (1g, 1-1.5 mmol/g, Argonaut) allows the trapping of the bromide derivative. After filtration and concentration under vacuum the title compound is obtained as a pale yellow oil (33%).

GC/MS : m/z 397.

**Intermediate 5:**

To 4-methoxy-3-methylbenzaldehyde (1 equiv., Acros) in EtOH (150mL) at rt was added H₂NOH.HCl (1.6 equiv.), (3equiv.) NaOAc in 150mL H₂O and the reaction stirred for 2h. The EtOH was evaporated, and the residue extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50mL). The combined organic layers were washed with H₂O, dried over Na₂SO₄,

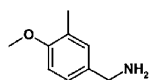
WO 02/096894

PCT/EP02/05885

14

filtered and evaporated to dryness to afford the title compound as a white solid (93%).

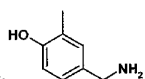
Mp 71-73°C



Intermediate 6:

- 5 To intermediate 5 (1 equiv.) in MeOH (200mL) at rt was added HCO₂NH₄ (6 equiv.), Pd/C (0.01 equiv.) and molecular sieves. The reaction was then heated to reflux for 18h. The reaction was filtered through celite, evaporated to dryness and treated with HCl (1N). The aqueous layer was washed with CH₂Cl₂, filtered, basified to pH >14 and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50mL). The combined organic layers were
- 10 washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness to afford the title compound as an oil (46%).

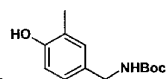
MS m/z 151



Intermediate 7:

- 15 Intermediate 6 (1 equiv.) in excess 40% HBr/H₂O (Aldrich) was refluxed for 18h. The reaction was then evaporated to dryness to afford the title compound hydrobromide salt as a grey solid (97%).

Mp 235-237°C



Intermediate 8:

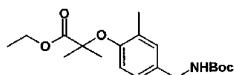
- 20 To Intermediate 7 (1 equiv.) in CH₂Cl₂ (300mL) at 0°C was added Et₃N (3 equiv.). Boc anhydride (0.95 equiv.) in CH₂Cl₂ (50mL) was added dropwise. The reaction was allowed to warm to rt and stirring continued for 18h. HCl (1N) was added and the reaction extracted with CH₂Cl₂ (3 x 100mL). The organic layers were washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent removed under vacuum to afford the title compound as a white solid (96%).

- 25 Mp 105-107°C

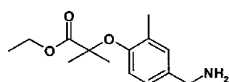
WO 02/096894

PCT/EP02/05885

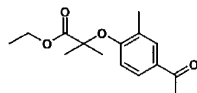
15

**Intermediate 9:**

To intermediate **8** (1 equiv.) in DMF (150mL) was added K_2CO_3 (3 equiv.) and the reaction heated to 70°C. Ethyl 2-bromo-2-methylpropanoate (1.3 equiv.) was added dropwise and the reaction was stirred for 72h at 70°C. The reaction was poured onto ice and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 150mL). The combined organic layers were washed with NaOH (0.5N), then H_2O and dried over Na_2SO_4 . The solution was filtered, evaporated to dryness to afford the title compound as an oil (69%). 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.05 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.80 (bs, 1H), 4.25 (q, 2H), 4.20 (d, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.60 (s, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.25 (t, 3H).

**Intermediate 10:**

To intermediate **9** (1 equiv.) in CH_2Cl_2 (10mL) at rt was added dropwise CF_3COOH (7 equiv.) and the reaction stirred at rt for 18h. The reaction was evaporated to dryness, treated with a sat. K_2CO_3 solution and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 150mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated to dryness to afford the title compound as an oil (82%). 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.00 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.20 (q, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.85 (bs, 2H), 1.50 (s, 6H), 1.20 (t, 3H).

**Intermediate 11:**

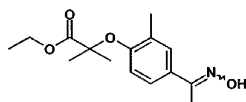
To a solution of 4-hydroxy-3'-methyl-acetophenone (50g; 0.33 mol) in 1.5 L of acetone is added Cesium carbonate (216.9g, 0.66 mol). After stirring to reflux for 30 minutes ethyl-2-bromoisobutyrate is added (97 mL, 0.66 mol) to the mixture and the

WO 02/096894

PCT/EP02/05885

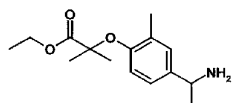
16

reflux maintained. The same quantities as above of cesium carbonate and ethylbromoisobutyrate are added in two times to complete the reaction. The mixture is then filtered and after concentration to dryness the residue is taken up with 2L of CH₂Cl₂ and washed 3 times with water (500 mL). The organic layers are combined and dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuo to afford the title compound as a brown oil (87%). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 4.15 (q, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.58 (s, 6H), 1.15 (t, 3H).

**Intermediate 12:**

To a solution of Intermediate 11 (7.55g, 28.6 mmol) is added hydroxylamine hydrochloride (3.2g, 45.76 mmol) and sodium acetate (7g, 85.8 mmol) in solution in water (75 mL). After stirring at room temperature for 6 hours EtOH is removed under reduced pressure and the residue taken up with CH₂Cl₂ (500 mL) and washed with water (100 mL). The organic layer is dried over Na₂SO₄, filtered and concentrate to dryness to afford the title compound (96%) as an oil.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.30 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.15 (q, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.55 (s, 6H), 1.15 (t, 3H).

**Intermediate 13:**

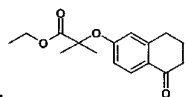
To a solution of intermediate 12 (7.7g, 27.6 mmol) in MeOH (150mL) under a nitrogen atmosphere are added ammonium formate (10.4g, 166 mmol) and 10% Pd/C (700mg). The mixture is heated to reflux for 24 hours and filtered on a celite pad. After washing with MeOH (100 mL) the filtrate is concentrated under vacuum and the residue taken up with CH₂Cl₂ (250 mL) and 1N HCl (250 mL). The aqueous layer is separated and basified to pH=14 with 35% NaOH. Extraction is then carried out with CH₂Cl₂ (300mL) and the organic layer is dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to dryness to afford the expected compound as a colorless oil (57%).

MS : m/z 265

WO 02/096894

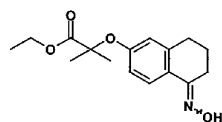
PCT/EP02/05885

17

**Intermediate 14:**

6-hydroxy-1-tetralone (20g; 0.125 mol) and potassium carbonate (28g; 0.2 mol) were stirred at room temperature in 250 mL of Methylisopropylketone during 15 minutes. Ethylbromoisobutyrate (20 mL; 0.13 mol) was added and the mixture was refluxed 10 hours with stirring. The mixture was filtrated, concentrated, treated with water and extracted with diethyl ether. The ethereal solution was washed with diluted sodium hydroxyde, water, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuo to give the title compound (42 %) as an oil.

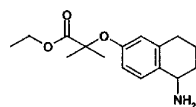
MS : m/z 276

**Intermediate 15:**

To a solution of Intermediate 14 (2g; 7.2 mmol) in 50 mL of Ethanol was added a solution of hydroxylamine hydrochloride (1g; 15 mmol) in water (5mL), followed by sodium acetate (1.2g; 15 mmol). The mixture was stirred at reflux during 16 hours. The mixture was then concentrated to dryness and heated with water to give an oil which crystallized upon standing. After filtration, washing with water and drying, the title compound was obtained as cream crystals (81%).

Mp 80°C

MS : m/z 291

**Intermediate 16:**

A mixture of Intermediate 15 (1.6g; 5.5mmol) in 100 mL of Ethanol and 10% Pd/C (0.2g) was hydrogenated 16 hours at 50°C in a Parr apparatus under a pressure of 30 bars. After filtration through a celite pad and concentration under

WO 02/096894

PCT/EP02/05885

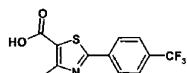
18

vacuo, the title compound is obtained as an oil (79%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.15 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.15 (q, 2H), 3.9 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.5 (s, 6H), 1.2 (t, 3H)

5

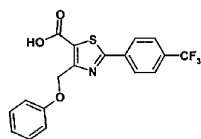
General procedure 1 for the hydrolysis of the ethyl esters

To a solution of the ethyl ester (1 mmol) in MeOH (50 mL) was added (3 equiv.) NaOH (1N) and the mixture heated to 60°C overnight. The reaction is cooled to room temperature and the solution acidified with HCl (1N) and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 25mL). The combined organic layers washed with H_2O , dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated to dryness. The solid was titrated with Et_2O , collected and dried under vacuum to afford the final product.



Intermediate 17:

15 Intermediate 1 was reacted as described in general procedure 1 to afford intermediate 17 (89%) as a white solid. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 13.55 (bs, 1H), 8.25 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 2.75 (s, 3H).



Intermediate 18:

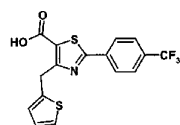
20 Intermediate 3 was reacted as described in general procedure 1. After removal of EtOH under reduced pressure, the residue was treated with HCl and the solid collected, washed with water and dried under vacuum to afford a white powder (86%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.05 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.2 (m, 2H), 6.95 (d, 2H), 6.9 (t, 1H), 5.45 (s, 2H).

25

WO 02/096894

PCT/EP02/05885

19

**Intermediate 19:**

Intermediate 4 (330mg, 0.85 mmol) was reacted as described in general procedure 1. After removal of EtOH under reduced pressure, the residue was taken up with EtOAc (150mL), the aqueous phase acidified to pH = 1 with HCl 1N. The organic layer is dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to dryness to afford after column chromatography eluting with CH₂Cl₂/ MeOH (85/15) the title compound (98%) as an off-white solid.

MS (AP+) : 369.88 (M+1)

10

General procedure 2 for the peptide coupling reaction between intermediates of type A and B

To intermediate B (1 equiv.) in CH₂Cl₂ (75mL) at rt was added HOBT (1.1 equiv.), EDC (1.1 equiv.) and Et₃N (3 equiv.). To the mixture was added intermediate A and the reaction was stirred at rt for 18h. The reaction was washed with HCl (1N), NaOH (1N) and 2 x H₂O. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness. The crude compound was chromatographed or crystallized as necessary to afford the final product.

20

General procedure 3 for the peptide coupling reaction between intermediates of type A and B

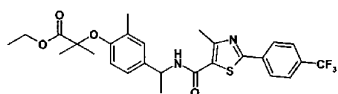
To intermediate B (1 equiv.) in DMF (25 mL) at rt was added HATU (1.1 equiv.), intermediate A (1 equiv.) and Et₃N (2 equiv.). The reaction was stirred at rt for 18h. The mixture is evaporated to dryness under vacuum and the residue is taken up in 200 mL of CH₂Cl₂ and washed with brine (50 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness. The crude compound was chromatographed or crystallized as necessary to afford the final product.

30

WO 02/096894

PCT/EP02/05885

20

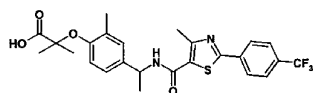


5 **Example 1:**
2-methyl-2-[3-methyl-4-((4-methyl-2-[4-trifluoromethylphenyl]-thiazol-5-ylcarbonylamino)ethyl)phenoxy]propionic acid ethyl ester

Intermediate 22 and intermediate 5 were reacted as described in general procedure 3 to afford the title compound as a white solid (94%). Chromatographed :
 10 CH₂Cl₂/EtOAc (93/7)

Mp 116°C

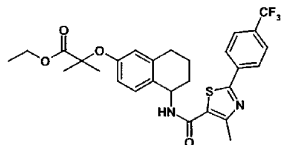
MS(AP+): 535.35 (M+1)



15 **Example 2:**
2-methyl-2-[3-methyl-4-((4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-thiazol-5-ylcarbonylamino)ethyl)phenoxy]propionic acid

Example 1 was reacted as described in general procedure 1. After chromatography eluting with CH₂Cl₂/MeOH (95:5) the title compound was obtained from a recrystallization in toluene as a white solid (63%).

20 MS(AP-): 505.1 (M-1)



Example 3:

WO 02/096894

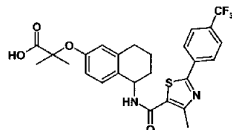
PCT/EP02/05885

21

2-Methyl-2-[5-[[[4-Methyl-2-[4-trifluoromethyl-phenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl]amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yloxy]propionic acid ethyl ester

Intermediate 19 and Intermediate 2 were reacted as described in general procedure 2 to afford the title compound as a white solid after recrystallization with acetonitrile (74%).

Mp 142°C

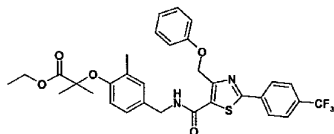


Example 4:

2-Methyl-2-[5-[[[4-Methyl-2-[4-trifluoromethyl-phenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl]amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yloxy]propionic acid

Example 3 was reacted as described in general procedure 1. The title compound was obtained as a white powder (67%) from recrystallization in acetonitrile.

Mp 158-160°C



Example 5:

2-methyl-2-[3-methyl-4-[[[4-phenoxyethyl-2-[4-trifluoromethyl]phenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl]amino]methyl]phenoxy]propionic acid ethyl ester

Intermediate 19 and intermediate 5 were reacted as described in general procedure 2 to afford the title compound as a yellow oil (66%). Chromatographed : C₈H₁₂/EtOAc (80/20)

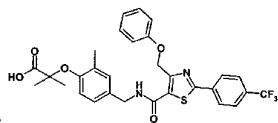
MS(AP-) : 611.2 (M-1)

MS(AP+) : 613.1 (M+1)

WO 02/096894

PCT/EP02/05885

22

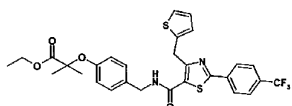
**Example 6:****2-methyl-2-[3-methyl-4-((4-phenoxyethyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)-thiazol-5-ylcarbonyl)amino)methyl]phenoxy]propionic acid**

5 Example 5 was reacted as described in general procedure 1. After chromatography eluting with CH₂Cl₂/MeOH (96:4) the title compound was obtained from recrystallization in hexane as a pale yellow powder (57%).

Mp 146°C

MS(AP-): 583.1 (M-1)

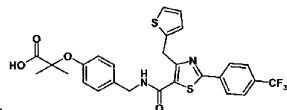
10 MS(AP+): 585 (M+1)

**Example 7:****2-methyl-2-[3-methyl-4-((4-thiophen-2-ylmethyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)-thiazol-5-ylcarbonyl)amino)methyl]phenoxy]propionic acid ethyl ester**

15 Intermediate 7 and intermediate 19 were reacted as described in general procedure 3 to afford the title compound as a colorless gum (49%).
Chromatographed: CH₂Cl₂/EtOAc (90/10)

20 MS(AP-): 601.03 (M-1)

MS(AP+): 602.92 (M+1)

**Example 8:**

2-methyl-2-[3-methyl-4-[[[4-thiophen-2-ylmethyl-2-[4-trifluoromethylphenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl]amino]methyl]phenoxy]propionic acid

Example 7 was reacted as described in general procedure 1. After chromatography eluting with CH₂Cl₂/MeOH (95:5) the title compound was obtained from consecutive recrystallizations in hexane and toluene as a white powder (23%).

Mp 147°C

MS(AP-): 573.1 (M-1)

10

Binding Assay:

Compounds were tested for their ability to bind to hPPAR gamma hPPAR alpha or PPAR delta using a Scintillation Proximity Assay (SPA). The PPAR ligand binding domain (LBD) was expressed in *E. coli* as polyHis tagged fusion proteins and purified. The LBD was then labeled with biotin and immobilized on streptavidin-modified scintillation proximity beads. The beads were then incubated with a constant amount of the appropriate radioligand (³H-BRL 49653 for PPAR gamma, radiolabelled 2-(4-(2-(2,3-Ditritio-1-heptyl-3-(2,4-difluorophenyl)ureido)ethyl)phenoxy)-2-methylbutanoic acid for hPPAR alpha (see WO 00/08002) and labelled GW 2433 for PPAR delta (see Brown, P. J et al. *Chem. Biol.* 1997, 4, 909-918 for the structure and synthesis of this ligand and variable concentrations of test compound, and after equilibration the radioactivity bound to the beads was measured by a scintillation counter. The amount of nonspecific binding, as assessed by control wells containing 50 µM of the corresponding unlabeled ligand, was subtracted from each data point. For each compound tested, plots of ligand concentration vs. CPM of radioligand bound were constructed and apparent K_i values were estimated from nonlinear least squares fit of the data assuming simple competitive binding. The details of this assay have been reported elsewhere (see, Blanchard, S. G. et. al. Development of a Scintillation Proximity Assay for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma Ligand Binding Domain. *Anal. Biochem.* 1998, 257, 112-119).

30

Transfection assay:

WO 02/096894

PCT/EP02/05885

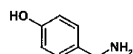
24

(i) 2-(2-methyl-4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl)methyl]sulfanyl]phenoxy)acetic acid.

This compound was used as a PPARdelta reference in the transfection assays described below and was prepared according to the method reported in
5 WO200100603-A1

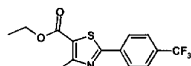
(ii) 2-methyl-2-[4-[(4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-thiazol-5-yl)carbonyl]amino]methyl]-phenoxy]propionic acid.

This compound was used as a PPAR alpha reference in the transfection assay described below and was prepared according to method reported in
10 WO200140207-A1 (and reproduced below).



Intermediate (a):

15 Same procedure as Stout, D. M. *J. Med. Chem.* 1983, 26(6), 808-13. To 4-methoxybenzyl amine (25g, 0.18 mol; Aldrich) was added 46% HBr in H₂O (106ml, 0.9 mol; Aldrich). The reaction was refluxed overnight, then the reaction cooled to 0°C and neutralized to pH7 slowly with KOH_(aq). The reaction is allowed to stir for ~30
20 min, then the solid filtered and dried. The solid redissolved in hot MeOH, filtered and the solution cooled to afford 19g (85%) intermediate 1. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.0 (bs, 1H), 7.2 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.50 (bs, 2H).



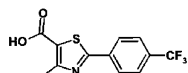
Intermediate (b):

25 A solution of ethyl 2-chloroacetoacetate (35.3g, 0.21 mol) and 4-(trifluoromethyl)thiobenzamide (44g, 0.21 mol) in EtOH (300mL) was refluxed overnight. After cooling to room temperature the solvent removed in vacuo. The final product (intermediate (b)) was recrystallized from a minimum of MeOH to afford 40g
30 (59%) of final product as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.10 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 4.40 (q, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.4 (t, 3H).

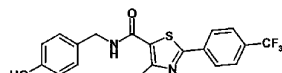
WO 02/096894

PCT/EP02/05885

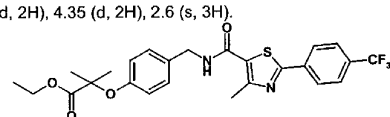
25

**Intermediate (c):**

To intermediate (b) (1.84g, 5.8 mmol) in THF was added 1N LiOH (6mL, 6 mmol) and the reaction stirred at rt. After ~3h, the reaction neutralized with 1N HCl, extracted 3 x 100 mL EtOAc, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent removed under vacuum to afford 1.5g (89%) intermediate (b) as a white solid. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 13.55 (bs, 1H), 8.25 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 2.75 (s, 3H).

**Intermediate (d):**

To intermediate (c) (1g, 7 mmol) in CH₂Cl₂/DMF (1:1) was added HOBT (565mg, 4.2 mmol; Aldrich), EDC (800mg, 4.2 mmol; Aldrich) and intermediate 1 (860mg, 7 mmol). The reaction stirred at rt for 18h. The solvent removed *in vacuo*, treated with H₂O and extracted 3x 100mL CH₂Cl₂. The organic phases combined and washed with 1N HCl, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to afford a mixture (*N*-substituted and *N,O*-substituted). The mixture dissolved in MeOH and treated with 1N NaOH. The reaction stirred 18h at 50°C. The solvent removed in *vacuo*, dissolved in CH₂Cl₂, washed with H₂O, and dried over Na₂SO₄. The solvent evaporated the residue chromatographed (CH₂Cl₂/MeOH: 99/1) to afford 610mg (47%) of intermediate 6 as a white solid. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.30 (s, 1H), 8.80 (t, 1H), 8.20 (d, 2H), 6.70 (d, 2H), 4.35 (d, 2H), 2.6 (s, 3H).

**Intermediate (e):****2-methyl-2-[(4-trifluoromethylphenyl)thiazol-5-yl]acetamide ethyl ester**

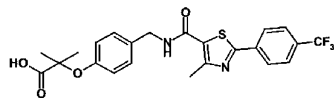
To intermediate (d) (710mg, 1.81 mmol) in DMF (50mL) was added the K₂CO₃ (275mg, 1.99 mmol) followed by the ethyl 2-bromo-2-methylpropanoate (280μL, 1.91 mmol; Aldrich) and the reaction heated to 80°C. After 18h, the reaction cooled to rt and the solvent removed *in vacuo*. The residue treated with water (200 mL),

WO 02/096894

PCT/EP02/05885

26

extracted 3 x 50mL CH₂Cl₂, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent removed under vacuum. The residue was chromatographed (CH₂Cl₂/MeOH: 99/1). To afford 680mg (77%) of Example 1 as a clear oil. ¹H NMR(CDCl₃): δ 7.95 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.05 (t, 1H), 4.45 (d, 2H), 4.15 (q, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.20 (t, 3H).



10 **2-methyl-2-[4-[[[(4-methyl-2-[4-trifluoromethylphenyl]-thiazol-5-yl)carbonyl]amino]methyl]phenoxy]propionic acid**

To Intermediate (a) (680mg, 1.39 mmol) in MeOH was added 1N NaOH (1.6 mL, 1.6 mmol) and the reaction stirred at 60°C. After 18h, the reaction cooled to rt and the solvent evaporated. The residue treated with 1N HCl, extracted 3 x 20 mL THF and the solvent removed under vacuum. 500mg (75%) the title compound was precipitated as a white solid from a minimum CH₂Cl₂ and pentane. mp: changes the form between 60-70°C; LC/MS (m/z): 477.22 (100%, AP-), 479.12 (100%, AP+); anal. C₂₃H₂₁F₃N₂O₄S: C 5.71 (57.73), H 4.56 (4.42), N 5.77 (5.85), S 6.15 (6.70).

20 (iii) 5-[4-[2-(Methyl-pyridin-2-yl-amino)-ethoxy]-benzyl]-thiazolidine-2,4-dione

This compound was used as a PPAR gamma reference in the transfection assay described below and was prepared according to method reported in *J.Med.Chem.* 1994, 37(23), 3977

25

30 Compounds were screened for functional potency in transient transfection assays in CV-1 cells for their ability to activate the PPAR subtypes (transactivation assay). A previously established chimeric receptor system was utilized to allow comparison of the relative transcriptional activity of the receptor subtypes on the same target gene and to prevent endogenous receptor activation from complicating the interpretation of results. See, for example, Lehmann, J. M.; Moore, L. B.; Smith-

WO 02/096894

PCT/EP02/05885

27

Oliver, T. A.; Wilkison, W. O.; Willson, T. M.; Kliewer, S. A., An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma), *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 12953-6. The ligand binding domains for murine and human PPAR alpha, PPAR gamma, and PPAR delta were each fused to the yeast transcription factor GAL4 DNA binding domain. CV-1 cells were transiently transfected with expression vectors for the respective PPAR chimera along with a reporter construct containing five copies of the GAL4 DNA binding site driving expression of secreted placental alkaline phosphatase (SPAP) and β -galactosidase. After 16 h, the medium was exchanged to DME medium supplemented with 10% delipidated fetal calf serum and the test compound at the appropriate concentration. After an additional 24 h, cell extracts were prepared and assayed for alkaline phosphatase and β -galactosidase activity. Alkaline phosphatase activity was corrected for transfection efficiency using the β -galactosidase activity as an internal standard (see, for example, Kliewer, S. A., et. al. *Cell* 83, 813-819 (1995)). Rosiglitazone (BRL 49653) was used as a positive control in the hPPAR gamma assay. The positive control in the hPPAR alpha assays was 2-(2-methyl-3-[3-(4-cyclohexylamino)-6-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl])[1,3,5]triazin-2-ylamino)propyl]phenylthio)-2-methylpropionic acid. The positive control for PPAR delta assays was 2-(2-methyl-4-[(4-methyl-2-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3-thiazol-5-yl]methyl)sulfanyl]phenoxy)acetic acid.

All of the above acid Examples showed at least 50% activation of hPPAR α relative to the positive control at concentrations of 10^{-7} or less.

Activities in three hPPAR subtypes are reported in the table below for the examples in the acidic form and are expressed in nanomolar.

Examples	EC50 hPPAR α	EC50 hPPAR δ	EC50 hPPAR γ
2	1.7	190	870
4	10	8600	2224
6	10	1130	10000
8	17	250	1710

WO 02/096894

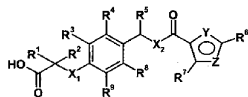
PCT/EP02/05885

28

What is claimed is:

1. A compound of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrolysable esters thereof

5



Wherein

- 10 R¹ and R² are independently H or C₁₋₃ alkyl or R¹ and R² which are bonded to the same carbon atom may together with the carbon atom to which they are bonded form a 3-5 membered cycloalkyl ring;
- X₁ represents O or S;
- Each R³, R⁴, R⁸ and R⁹ independently represents H, halogen, -CH₃ and -OCH₃;
- 15 R⁵ represents H or C₁₋₆ alkyl or R⁴ and R⁵ together form a 3-6 membered cycloalkyl ring.
- X₂ represents NH, NCH₃ or O;
- One of Y and Z is N, and the other is O or S;
- 20 R⁶ represents phenyl or pyridyl (wherein the N is in position 2 or 3) and is optionally substituted by one or more halogen, CF₃, C₁₋₆ straight or branched alkyl (optionally substituted by halogen), with the provision that when R⁶ is pyridyl, the N is unsubstituted.
- R⁷ represents C₁₋₆alkyl, (optionally substituted by one or more halogens), -C₀₋₆alkyl- 5 membered heteroaryl, C₀₋₆alkyl -(O)_n- phenyl, wherein n is 0 or 1, with the proviso that when R¹ and R² are methyl, R⁸ and R⁹ are H, R⁵ is H, then R⁷ cannot be CH₃ or CF₃.
- 25
- 30 2. A compound according to claim 1 which is a selective hPPAR alpha agonist.

WO 02/096894

PCT/EP02/05885

29

3. A compound according to claims 1-2 wherein X₁ represents O.
4. A compound according to claims 1-3 wherein R¹ and R² are methyl.
5. A compound according to claims 1-4 wherein R³ is methyl or H.
6. A compound according to claims 1-5 wherein R⁴ is H or together with R⁵ forms a 6 membered cycloalkyl ring.
7. A compound according to claim 6 wherein R⁶ and R⁹ are H.
8. A compound according to any of claims 1-7 wherein R⁵ represents CH₃ or together with R⁴ forms a 6 membered cycloalkyl ring.
9. A compound according to any of claims 1-8 wherein X₂ represents NH.
10. A compound according to claims 1-9 herein Z represents N.
11. A compound according to any of claims 1-10 wherein Y represents S.
12. A compound according to any of claims 1-11 wherein R⁶ is monosubstituted.
13. A compound according to claim 12 wherein R⁶ is monosubstituted in the para position.
14. A compound according to any previous claim wherein R⁶ is phenyl.
15. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of:
 - 2-methyl-2-[3-methyl-4-(((4-phenoxyethyl-2-[4-trifluoromethylphenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl)amino)methyl)phenoxy]propionic acid ethyl ester
 - 2-methyl-2-[3-methyl-4-(((4-phenoxyethyl-2-[4-trifluoromethylphenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl)amino)methyl)phenoxy]propionic acid
 - 2-methyl-2-[3-methyl-4-(((4-thiophen-2-ylmethyl-2-[4-trifluoromethylphenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl)amino)methyl)phenoxy]propionic acid ethyl ester

WO 02/096894

PCT/EP02/05885

30

- 2-methyl-2-[3-methyl-4-[[[4-thiophen-2-ylmethyl-2-[4-trifluoromethylphenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl)amino]methyl]phenoxy]propionic acid
- 2-Methyl-2-[5-[[[4-Methyl-2-[4-trifluoromethyl-phenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yloxy]propionic acid ethyl ester
- 2-methyl-2-[3-methyl-4-{1-[[4-methyl-2-[4-trifluoromethylphenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl)amino]ethyl}phenoxy]propionic acid ethyl ester
- 2-Methyl-2-[5-[[[4-Methyl-2-[4-trifluoromethyl-phenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yloxy]propionic acid
- 2-methyl-2-[3-methyl-4-{1-[[4-methyl-2-[4-trifluoromethylphenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl)amino]ethyl}phenoxy]propionic acid
16. 2-methyl-2-[3-methyl-4-{1-[[4-methyl-2-[4-trifluoromethylphenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl)amino]ethyl}phenoxy]propionic acid
17. A compound according to any of claims 1-16 for use in therapy.
18. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any of claims 1-16.
19. A pharmaceutical composition according to claim 18 further comprising a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.
20. Use of a compound according to any of claims 1-16 for the manufacture of a medicament for the treatment of a hPPAR alpha disease or condition.
21. Use according to claim 20 wherein the hPPAR alpha mediated disease or condition is dyslipidemia, syndrome X, heart failure, hypercholesteremia, cardiovascular disease, type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulin resistance, hyperlipidemia, obesity, anorexia bulimia and anorexia nervosa
22. A method of treating a hPPAR alpha mediated disease or condition in a patient comprising the administration of a therapeutically effective amount of a compound according to any of claims 1-16.

WO 02/096894

PCT/EP02/05885

31

23. A method according to claim 22 wherein the hPPAR alpha mediated disease or condition is dyslipidemia, syndrome X, heart failure, hypercholesteremia, cardiovascular disease, type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulin resistance, hyperlipidemia, obesity, anorexia bulimia and anorexia nervosa.

5

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Intr. Application No. PCT/EP 02/05885
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D277/56 C07D409/06 A61K31/426		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 01 40207 A (SIERRA MICHAEL LAWRENCE ;GLAXO GROUP LTD (GB)) 7 June 2001 (2001-06-07) claims examples	1-23
E	WO 02 50047 A (SIERRA MICHAEL LAWRENCE ;GLAXO GROUP LTD (GB)) 27 June 2002 (2002-06-27) claims examples	1-23
A	US 5 859 051 A (BERGMAN JEFFREY P ET AL) 12 January 1999 (1999-01-12) cited in the application claims abstract	1-23
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in an annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *C* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *D* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed **T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *S* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 8 August 2002		Date of mailing of the international search report 19/08/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Palantlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 91 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Stix-Malaun, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/EP 02/05885
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)	
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
<p>1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claims 22,23 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:	
<p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:</p> <p>4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:</p>	
Remark on Protest	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International Application No. PCT/EP 02/05885	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	Publication date	Publication date
WO 0140207	A	07-06-2001	AU 2003001 A WO 0140207 A1	12-06-2001 07-06-2001	
WO 0250047	A	27-06-2002	WO 0250047 A1	27-06-2002	
US 5859051	A	12-01-1999	AU 1856997 A AU 712607 B2 AU 1858197 A CA 2244831 A1 EP 1011651 A1 JP 2000504021 T WO 9728149 A1 WO 9727847 A1 US 6020382 A US 5847008 A AU 719146 B2 AU 2250797 A CA 2245524 A1 JP 2002515865 T WO 9727857 A1 EP 0904079 A1	22-08-1997 11-11-1999 22-08-1997 07-08-1997 28-06-2000 04-04-2000 07-08-1997 07-08-1997 01-02-2000 08-12-1998 04-05-2000 22-08-1997 07-08-1997 28-05-2002 07-08-1997 31-03-1999	

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 3/06	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/04	A 6 1 P 9/04	
C 0 7 D 277/32	C 0 7 D 417/06	
C 0 7 D 417/06		

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

(74) 代理人 100096183

弁理士 石井 貞次

(74) 代理人 100118773

弁理士 藤田 節

(74) 代理人 100122389

弁理士 新井 栄一

(72) 発明者 デュメイトル, ベルナル, アンドレ

フランス国 エフ - 9 1 9 4 0 レジュリス, アヴェニュー ド ケベック, 25, ゼット. エー
ド クルタブフ, サントル ド ルシエルシュ, ラボラトワール グラクソスミスクライン

(72) 発明者 ゴスミニ, ロマン, リュック, マリー

フランス国 エフ - 9 1 9 4 0 レジュリス, アヴェニュー ド ケベック, 25, ゼット. エー
ド クルタブフ, サントル ド ルシエルシュ, ラボラトワール グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C033 AD16 AD17 AD20

4C063 AA01 BB03 CC92 DD62 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC82 GA04 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA36

ZA42 ZA70 ZC33 ZC35

【要約の続き】

びR⁵はともに3~6員のシクロアルキル環を形成し;

X₂は、NH、NCH₃またはOを表し;

YおよびZの一方はNであり、他方はOまたはSであり;

R⁶は、フェニルまたはピリジル(この場合、Nは2位または3位に位置する)を表し、また、1以上のハロゲン、CF₃、C₁-₆直鎖状または分枝鎖状アルキル(ハロゲンで置換されていてもよい)で置換されていてもよく(ただし、R⁶がピリジルである場合、Nは無置換である);

R⁷は、C₁₋₆アルキル(1以上のハロゲンで置換されていてもよい)、-C₀₋₆アルキル-5員ヘテロアリール、C₀₋₆アルキル-(O)_n-フェニル(この場合、nは0または1である)を表す(ただし、R¹およびR²がメチル、R⁸およびR⁹がH、R⁵がHである場合、R⁷はCH₃またはCF₃ではない)]。