

(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2005-517008

(P2005-517008A)

(43) 公表日 平成17年6月9日(2005.6.9)

(51) Int.Cl.⁷

C07C 275/10

A61K 31/195

A61K 31/36

A61P 3/10

A61P 43/00

F I

C07C 275/10

A61K 31/195

A61K 31/36

A61P 3/10

A61P 43/00 111

C S P

テーマコード (参考)

4C086

4C206

4H006

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 44 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-565956 (P2003-565956)

(86) (22) 出願日 平成15年1月21日 (2003.1.21)

(85) 翻訳文提出日 平成16年10月5日 (2004.10.5)

(86) 国際出願番号 PCT/US2003/000034

(87) 国際公開番号 W02003/066581

(87) 国際公開日 平成15年8月14日 (2003.8.14)

(31) 優先権主張番号 60/354, 438

(32) 優先日 平成14年2月5日 (2002.2.5)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 590005922

イーライ・リリー・アンド・カンパニー

E L I L L Y A N D C O M P A N Y

アメリカ合衆国46285インディアナ州
インディアナポリス市、リリー・コーポ
レート・センター

(74) 代理人 100068526

弁理士 田村 恭生

(74) 代理人 100103230

弁理士 高山 裕貢

(74) 代理人 100087114

弁理士 齋藤 みの里

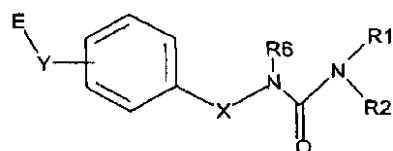
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 PPARモジュレーターとして用いるためのウレアリンカー誘導体

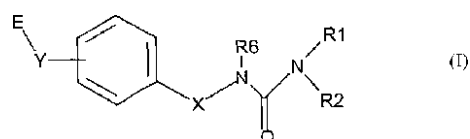
(57) 【要約】

本発明は、構造式 (I) :

【化1】



(I)



(I)

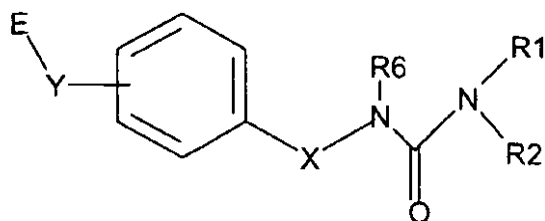
〔式中、(a) R¹、R²およびR⁶は各々独立して、水素、C₁ - C₈ アルキル、置換C₁ - C₈ アルキル、アリール - C₀ - C₄ - アルキル、置換アリール - C₀ - C₄ - アルキル、ヘテロアリール - C₀ - C₄ - アルキル、置換ヘテロアリール - C₀ - C₄ - アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキルアリール - C₀ - C₂ - アルキルおよび置換C₃ - C₆ シクロアルキルアリール - C₀ - C₂ - アルキルからなる群から選択され、(b) Xは場合により置換されているC₁ - C₅ アルキレンリンカーであり、このリンカーの炭素原子の1つはO、NHまたはSで置換

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式 I :

【化 1】



10

[式中、

(a) R 1、R 2 および R 6 は各々独立して、水素、C₁ - C₈ アルキル、置換 C₁ - C₈ アルキル、アリール - C₀ - C₄ - アルキル、置換アリール - C₀ - C₄ - アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル、置換 C₃ - C₆ シクロアルキル、ヘテロアリール - C₀ - C₄ - アルキル、置換ヘテロアリール - C₀ - C₄ - アルキル、C₃ - C₆ シクロヘテロアルキルアリール - C₀ - C₂ - アルキル、置換 C₃ - C₆ シクロヘテロアルキルアリール - C₀ - C₂ - アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキルアリール - C₀ - C₂ - アルキルおよび置換 C₃ - C₆ シクロアルキルアリール - C₀ - C₂ - アルキルからなる群から選択され、ここで置換アルキル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアリールアルキルおよびシクロアルキルアリールアルキルの置換基は R 1' から各々独立して選択された 1 ~ 3 個の置換基であり、

20

(b) R 1'、R 3'、R 4' および R 19' は各々独立して H、C₁ - C₅ アルキル、C₁ - C₅ アルコキシ、C₁ - C₅ ハロアルキル、C₁ - C₅ ハロアルコキシ、ニトロ、シアノ、CHO、ヒドロキシ、アリール C₀ - C₅ アルコキシ、アリール C₀ - C₅ アルキル、アルキルカルボキサミドおよび COOH からなる群から選択され、

(c) X は場合により置換されている C₁ - C₅ アルキレンリンカーであり、このリンカーの炭素原子の 1 つは O、NH または S で置換されていてもよく、

(c) Y は C、O、S、NH または単結合であり、

(d) E は水素、C (R 3) (R 4) A、A および (CH₂)_n COOR 19 からなる群から選択され、式中、(CH₂)_n COOR 19 は場合により C₁ - C₅ アルキル、アリール C₀ - C₅ アルコキシおよびアリール C₀ - C₅ アルキルから選択される基で置換されており、

30

(i) n は 0、1、2 または 3 であり、

(i i) A はカルボキシル、C₁ - C₃ アルキルニトリル、カルボキサミド、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アシルスルホンアミド、置換アシルスルホンアミド、テトラゾールおよび置換テトラゾールからなる群から選択され、

(i i i) R 3 は H、C₁ - C₅ アルキルおよび C₁ - C₅ アルコキシからなる群から選択され、ここでアルキルおよびアルコキシは各々場合により、R 3' から各々独立して選択される置換基で 1 ~ 3 回置換されており、

40

(i v) R 4 は H、ハロ、C₁ - C₅ アルキル、C₁ - C₅ アルコキシ、C₃ - C₆ シクロアルキル、アリール C₀ - C₄ アルキルおよびアリール C₀ - C₂ アルコキシからなる群から選択され、または R 3 および R 4 は場合により一緒になって C₃ - C₄ シクロアルキルを形成し、ここでアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、アリールアルキルおよびアリールアルコキシは R 4' から各々独立して選択される置換基で 1 ~ 3 回置換されており、

(e) R 19 は水素、アリールメチルおよび C₁ - C₄ アルキルからなる群から選択され、ここでアリールメチルおよび C₁ - C₄ アルキルは各々場合により、各々独立して R 19' から選択される置換基で 1 ~ 3 回置換されている。]

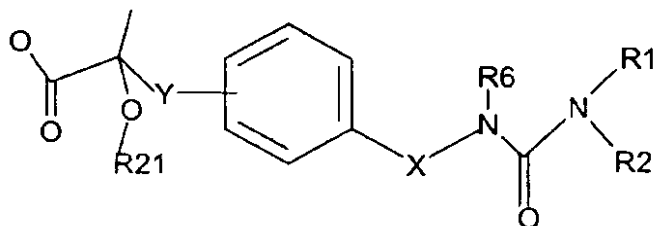
で示される化合物およびその製薬上許容される塩、溶媒和物および水和物。

50

【請求項 2】

構造式 I I :

【化 2】



10

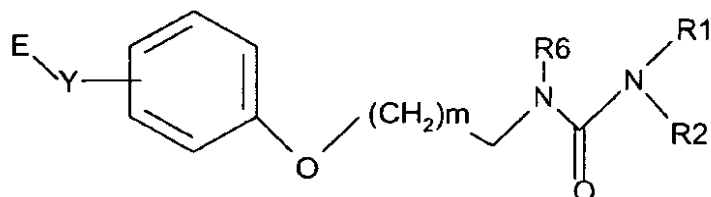
[式中、R 2 1 は、フェニル、置換フェニルおよび C₁ - C₆ アルキルからなる群から選択される]

で示される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

構造式 I I I :

【化 3】



20

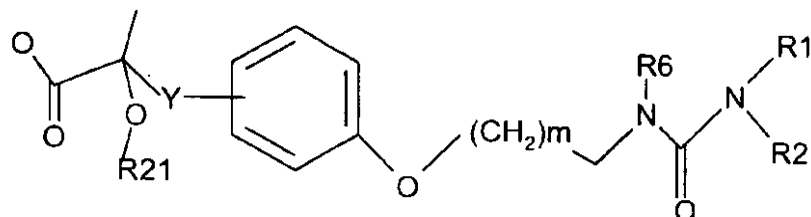
[式中、m は 0、1 または 2 である]

で示される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

構造式 I V :

【化 4】



30

[式中、m は 0、1 または 2 であり、R 2 1 は、フェニル、置換フェニルおよび C₁ - C₆ アルキルからなる群から選択される]

で示される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R 6 が水素、置換 C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルキル、置換アリール - C₀ - C₄ - アルキルおよびアリール C₁ - C₄ - アルキルからなる群から選択される、請求項 1、2、3 または 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 6】

E が A である、請求項 1、3 または 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

A が C O O H である、請求項 1、3、5 または 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

Y が O である、請求項 1、2、3、4、5、6 または 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

Y が C である、請求項 1、2、3、4、5、6 または 7 のいずれか 1 項に記載の化合物

50

。

【請求項 10】

R 4' 置換基が、アリールアルキル、アリール、アリールアルコキシ、アリールオキシおよびアルキルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物

。

【請求項 11】

アリールが置換フェニルである、請求項 1、3、5、8、9 または 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

R 2 が水素であり、R 1 が置換フェニルである、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。 10

【請求項 13】

置換フェニルがアリール、アリールオキシおよびアリールアルキルオキシから選択される基で置換されている、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 14】

X が場合により置換 C₂ - C₅ アルキレンである、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 15】

X が - O - (CH₂)_m - である、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 16】

E - Y 基が X リンカーに対してパラ位にある、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物。 20

【請求項 17】

R 1 が置換されていないフェニルおよび置換フェニルから選択され、R 6 が水素である、請求項 1 ~ 10、14、15 または 16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 18】

R 1 が置換フェニルであり、フェニル置換基が CF₃、C₁ - C₄ アルキル、およびハロからなる群から独立して 1 個または 2 個選択されている、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

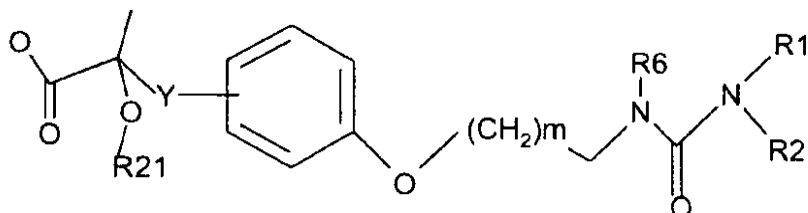
【請求項 19】

R 1 が置換フェニルであり、R 2 が水素である、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。 30

【請求項 20】

構造式：

【化 5】



40

[式中、R 21 はフェニル、置換フェニルおよび C₁ - C₆ アルキルからなる群から選択される]

で示される、請求項 1、5、12、13、17 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 21】

製薬上許容されるキャリア、および請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物を少なくとも 1 種含有する、医薬組成物。

【請求項 22】

レセプターを請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物の少なくとも 1 つと接触さ 50

せる工程を含む、ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターを調節する方法。

【請求項 23】

哺乳動物の真性糖尿病の治療方法であって、そのような処置を必要とする哺乳動物に請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物を少なくとも 1 つ治療上有効な量で投与することを含む、治療方法。

【請求項 24】

哺乳動物の真性糖尿病の予防方法であって、そのような処置を必要とする哺乳動物に請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物を少なくとも 1 つ有効な量で投与することを含む、予防方法。

【請求項 25】

哺乳動物の X 症候群の治療方法であって、そのような処置を必要とする哺乳動物に請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物をすくなくとも 1 つ治療上有効な量で投与することを含む、治療方法。

【請求項 26】

ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターにより調節される状態の処置のための医薬の製造に関する化合物の使用であって、化合物が請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物の少なくとも 1 つである、使用。

【請求項 27】

本明細書中に記載の実施例のいずれか 1 つにより開示されている化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプター (P P A R) は、遺伝子発現を調節するリガンド活性化型転写因子である核ホルモンレセプタースーパーファミリーの一員である。種々のサブタイプの P P A R が発見されてきた。これには、例えば、 P P A R α 、N U C 1、P P A R γ および P P A R δ が挙げられる。

【0002】

P P A R α レセプターサブタイプは中鎖および長鎖脂肪酸により活性化されると報告されている。これらは脂肪酸の酸化の刺激に関与し、血漿トリグリセリドの実質的な低下および低比重リポタンパク (L D L) コレステロールの穏やかな低下をもたらすとされているフィブラート活性を伴う。

【0003】

P P A R γ 、P P A R δ および P P A R ϵ レセプターは、真性糖尿病、心臓血管疾患、肥満、X 症候群および胃腸疾患 (例えば、炎症性腸疾患) に関係している。X 症候群は症状の合併症であり、高血圧、体重増加、トリグリセリドの上昇および L D L の上昇を伴う高インスリン血症 (h y p e r i n s u l e m i a) を含む。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

体重増加を予防または最小にしながら、より好ましくはインスリン感受性を改善しながら、心臓血管疾患 (特に X 症候群と関連する心臓血管疾患) に影響を与える、治療するまたは予防する新規な薬剤が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、以下の構造式：

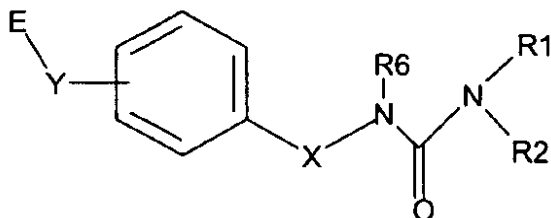
10

20

30

40

【化 1】



[式中、

10

(a) R 1、R 2 および R 6 は各々独立して、水素、C₁ - C₈ アルキル、置換 C₁ - C₈ アルキル、アリール - C₀ - C₄ - アルキル、置換アリール - C₀ - C₄ - アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル、置換 C₃ - C₆ シクロアルキル、ヘテロアリール - C₀ - C₄ - アルキル、置換ヘテロアリール - C₀ - C₄ - アルキル、C₃ - C₆ シクロヘテロアルキルアリール - C₀ - C₂ - アルキル、置換 C₃ - C₆ シクロヘテロアルキルアリール - C₀ - C₂ - アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキルアリール - C₀ - C₂ - アルキルおよび置換 C₃ - C₆ シクロアルキルアリール - C₀ - C₂ - アルキルからなる群から選択され、ここで置換アルキル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキルアリールアルキルおよびシクロアルキルアリールアルキルの置換基が R 1' から各々独立して選択された 1 ~ 3 個の置換基であり、

20

(b) R 1'、R 3'、R 4' および R 19' は各々独立して H、C₁ - C₅ アルキル、C₁ - C₅ アルコキシ、C₁ - C₅ ハロアルキル、C₁ - C₅ ハロアルコキシ、ニトロ、シアノ、CHO、ヒドロキシ、アリール C₀ - C₅ アルコキシ、アリール C₀ - C₅ アルキル、アルキルカルボキサミドおよび COOH からなる群から選択され、

(c) X は場合により置換されている C₁ - C₅ アルキレンリンカーであり、このリンカーの炭素原子の 1 つは O、NH または S で置換されていてもよく、

(c) Y は C、O、S、NH または単結合であり、

(d) E は水素、C (R 3) (R 4) A、A および (CH₂)_n COOR 19 からなる群から選択され、式中、(CH₂)_n COOR 19 は場合により C₁ - C₅ アルキル、アリール C₀ - C₅ アルコキシおよびアリール C₀ - C₅ アルキルから選択される基で置換

30

(i) n は 0、1、2 または 3 であり、

(i i) A はカルボキシル、C₁ - C₃ アルキルニトリル、カルボキサミド、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アシルスルホンアミド、置換アシルスルホンアミド、テトラゾールおよび置換テトラゾールからなる群から選択され、

(i i i) R 3 は H、C₁ - C₅ アルキルおよび C₁ - C₅ アルコキシからなる群から選択され、ここでアルキルおよびアルコキシは各々場合により、R 3' から各々独立して選択される置換基で 1 ~ 3 回置換されており、

(i v) R 4 は H、ハロ、C₁ - C₅ アルキル、C₁ - C₅ アルコキシ、C₃ - C₆ シクロアルキル、アリール C₀ - C₄ アルキルおよびアリール C₀ - C₂ アルコキシからなる群から選択され、または R 3 および R 4 は場合により一緒になって C₃ - C₄ シクロアルキルを形成し、ここでアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、アリールアルキルおよびアリールアルコキシは各々独立して R 4' から選択される置換基で各々独立して 1 ~ 3 回置換されている。

40

(e) R 19 は水素、アリールメチルおよび C₁ - C₄ アルキルからなる群から選択され、ここでアリールメチルおよび C₁ - C₄ アルキルは各々場合により、各々独立して R 19' から選択される置換基で 1 ~ 3 回置換されている。]

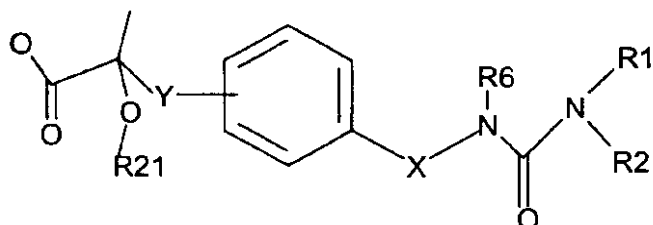
で示される化合物およびその製薬上許容される塩、溶媒和物および水和物に関する。

【 0 0 0 6 】

本発明の好ましい態様の 1 つは、以下の構造式：

50

【化 2】



[式中、R 2 1 はフェニル、置換フェニルおよび C₁ - C₆ アルキルからなる群から選択される。]

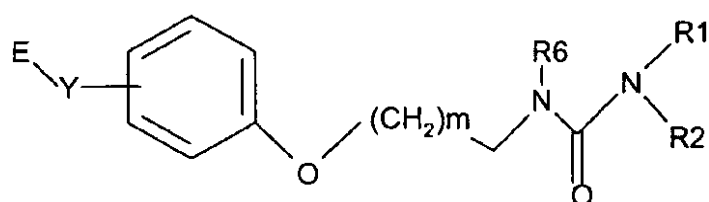
10

で示される化合物および製薬上許容される塩、溶媒和物および水和物である。

【 0 0 0 7 】

別の好ましい態様は、以下の構造式：

【化 3】



20

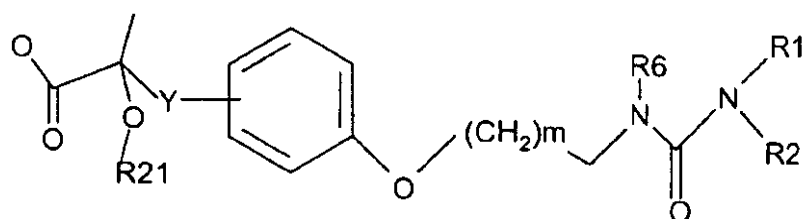
[式中、m は 0、1 または 2 である。]

で示される化合物および製薬上許容される塩、溶媒和物および水和物である。

【 0 0 0 8 】

別の好ましい態様は、以下の構造式：

【化 4】



30

[式中、m は 0、1 または 2 である。]

で示される化合物である。

【 0 0 0 9 】

本発明の別の特徴では、特許請求の範囲の化合物は放射標識されている。

【 0 0 1 0 】

1 つの態様において、本発明はまた、本発明の化合物、またはその製薬上許容される塩、溶媒和物または水和物のうちの少なくとも 1 つ、ならびに製薬上許容されるキャリアを含有する医薬組成物に関する。

40

【 0 0 1 1 】

別の態様において、本発明は P P A R レセプターを構造式 I により示される化合物またはその製薬上許容される塩、溶媒物および水和物の少なくとも 1 つと接触させることにより P P A R レセプターを調節する方法に関する。

【 0 0 1 2 】

別の態様において、本発明は P P A R レセプターを構造式 I により示される化合物またはその製薬上許容される塩、溶媒物および水和物の少なくとも 1 つと接触させることにより P P A R レセプターを調節する方法に関する。

【 0 0 1 3 】

50

別の態様において、本発明は P P A R レセプターおよび P P A R レセプターを構造式 I により示される化合物またはその製薬上許容される塩、溶媒物および水和物の少なくとも 1 つと接触させることにより P P A R レセプターおよび P P A R レセプターを調節する方法に関する。

【発明の効果】

【0014】

本発明の化合物およびその製薬上許容される塩、溶媒和物および水和物は、X 症候群、II 型糖尿病、高血糖、抗脂血症、肥満、凝固障害、高血圧、アテローム性動脈硬化症および X 症候群および心臓血管疾患に関連する他の障害の治療、それらに罹りやすい患者、予防に有効であるかもしれない。さらに、化合物はこれらの状態を治療するために現在使用されている化合物よりも副作用が少ないと予測される。さらに、本発明の化合物はフィブリノーゲンの低下、HDL レベルの上昇、腎疾患の治療、望ましい体重のコントロール、脱随疾患の治療、特定のウィルス感染の治療および肝臓疾患の治療に有用であるかもしれない。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

発明の詳細な説明

本明細書中において本発明を記載するために用いる場合、用語は以下の意味を有する。

【0016】

本明細書中で用いる場合、アルキル基は記載した炭素数を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素を含む。このようなアルキル基は完全に飽和している。分枝鎖の場合は、例えば、アルキルは 1 級、2 級または 3 級であり得る。

20

【0017】

本明細書中で用いる場合、アルキレンリンカーは場合により不飽和 $C_1 - C_5$ 直鎖または分枝鎖の炭化水素基である。

【0018】

本明細書中で用いる場合、用語「ハロアルキル」は、アルキルに結合した少なくとも 1 個のハロを意味する。この用語には、例えば、 CF_3 、 $(CH_2)_2CF_3$ および CCl が含まれる。アルキルは $C_1 - C_3$ アルキルであることが好ましい。ハロアルキル中のアルキルは C_1 であることが特に好ましい。ハロとしては、 Cl 、 Br 、 F および I が挙げられる。ハロが F であることが好ましいかもしれない。本発明の特定の態様に関しては、ハロアルキルが CF_3 であることが好ましいかもしれない。

30

【0019】

本明細書中で用いる場合、シクロアルキル基は、部分的または完全に飽和している環式炭化水素を含む。通常、シクロアルキル基は完全に飽和していることが好ましい。

【0020】

本明細書中で用いる場合、アリール基は炭素環式芳香族環系（例えば、フェニル）、縮合型多環式芳香族環系（例えば、ナフチルおよびアントラセニル）および非芳香族炭素環式環系に縮合した芳香族環系（例えば、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチルおよびベンゾジオキシル）を含む。好ましいアリールはフェニルまたはナフチルであるかもしれない。特に好ましいアリールはフェニルであるかもしれない。

40

【0021】

本明細書中で用いる場合、ヘテロ環式基は窒素、硫黄または酸素のような少なくとも 1 つのヘテロ原子を有する環系である。ヘテロ環式基としては、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、イソキノリル、イソキサゾリル、モルホリノ、オキサジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、キノリル、テトラヒドロピラニルおよびチエニルが挙げられる。

【0022】

本明細書中で用いる場合、アリール - C_{0-4} - アルキルは記載の炭素数を有するアルキルを介して親分子に連結されているアリールを意味する。アルキルが C_0 - アルキルで

50

ある場合、この用語はアリールが直接親分子に結合されていることを意味する。この用語は、例えば、ベンジル、フェニル、フェニルアルキル、ナフチルおよびナフチルアルキルを意味するが、これらに限定されない。アリールアルキルはフェニルおよびベンジルから選択されることが好ましくあり得る。

【0023】

同様に、用語アリールアルコキシは、アリールが記載の炭素数を有するカルボキシを介して親分子に連結されていることを意味する。アリールアルコキシがアリール C_0 アルコキシである場合、この用語は連結中に炭素原子を有しないアリールオキシを意味する。アリールアルキルオキシはアリール $C_1 - C_2$ アルキルオキシであることが好ましいかもしれない。この用語はアリール C_0 アルキルオキシであることが好ましいかもしれない。

10

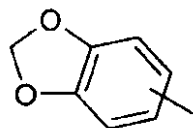
【0024】

用語ヘテロアリール- $C_0 - 4$ -アルキルは、ヘテロアリールが記載の炭素数を有するアルキルを介して親分子に連結されていることを意味する。

【0025】

用語 $C_3 - C_6$ シクロヘテロアルキルアリール- $C_0 - 2$ -アルキルは、アルキルを介して親分子に連結されている縮合型環系を意味する。縮合型環系はアリールに縮合したヘテロ環式環であり、例えば、以下：

【化5】



20

で示される化合物を意味するが、これに限定しない。

【0026】

同様に、用語 $C_3 - C_6$ シクロアルキルアリール- $C_0 - 2$ -アルキルはアリールで縮合され、アルキルを介して親分子に連結されているシクロアルキルを含む縮合型環系を意味する。

【0027】

「場合により置換されている $C_2 - C_5$ アルキレンリンカー」に関する適切な置換基の例は、 $C_1 - C_6$ アルキル、オキソ、置換型または非置換型のアリール $C_0 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルおよび八口からなる群から独立して選択される1つ以上の基が挙げられる。アルキレンリンカーが置換されている場合、1～3個の独立した置換基が存在することが好ましい。

30

【0028】

置換型 $C_1 - C_3$ アルキレンに関して適切な置換基の例としては、 $C_1 - C_6$ アルキル、オキソ、アリール $C_0 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、ヒドロキシおよび八口からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基が挙げられる。アルキレンが置換されている場合、1～3個の独立した置換基が存在することが好ましい。

【0029】

A基（ここで、Aはスルホンアミドである）に対する適切な置換基の例としては、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ 八口アルキル、ヘテロアリールおよびアリールからなる群から独立して選択される1つ以上の基が挙げられる。A基が置換されている場合、A基上に1～3個の独立した置換基が存在することが好ましい。

40

【0030】

A基（ここで、Aはアシルスルホンアミドまたはテトラゾールである）に対する適切な置換基の例としては、例えば、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ 八口アルキル、置換型または非置換型のヘテロアリール、または置換型または非置換型のヘテロアリールから独立して選択される1つ以上の置換基が挙げられる。Aが置換されている場合、1～3個の独立して選択された置換基が存在することが好ましい。

50

【0031】

好ましくは、構造式 I により示される本発明の化合物およびその代表的な医薬組成物に関して、X は酸素を含む。

【0032】

構造式 I の化合物はキラル中心を 1 つ以上含むかもしれず、異なる光学的に活性な形態で存在しうる。構造式 I の化合物がキラル中心を 1 つ含む場合、化合物は 2 つのエナンチオマー形で存在し、本発明は両方のエナンチオマーおよびエナンチオマーの混合物（例えば、ラセミ混合物）を含む。エナンチオマーは当業者に公知の方法（例えば、結晶化等により分離され得るようなジアステレオ異性体塩の形成、結晶化、ガス-液体または液体クロマトグラフィー等により分離されうるジアステレオ異性体誘導体または複合体の形成、
酵素エステル化等のエナンチオマー特異的試薬と 1 つのエナンチオマーとの選択的反応、
または結合型キラルリガンドでのシリカのようなキラル支持体上またはキラル溶媒存在下などでのキラル環境におけるガス液体または液体クロマトグラフィー）により分割することができる。所望のエナンチオマーが上記の分離方法のうちの 1 つにより別の化学物質に変換される場合、所望のエナンチオマー形態を遊離させるためにさらなる工程が必要とされることが理解されるであろう。あるいは、特定のエナンチオマーは光学的に活性な試薬、基質、触媒または溶媒を用いる不斉合成により、または不斉転移により、あるエナンチオマーを他のエナンチオマーに変換することにより合成することができる。

10

【0033】

構造式 I により表される化合物がキラル置換基を 1 つ以上有する場合、ジアステレオ異性体形態が存在するかもしれない。ジアステレオ異性体対は当業者に公知の方法（例えば、クロマトグラフィーまたは結晶化など）により分離することができ、各対における個々のエナンチオマーは上記のように分離することができる。本発明は構造式 I の化合物の各ジアステレオマーおよびその混合物を含む。

20

【0034】

構造式 I の特定の化合物は、分離可能であり得る異なる安定な配座形態で存在しうる。不斉単結合のまわりの束縛回転に起因するねじれ不斉（例えば、立体妨害または環ひずみ）により、異なる配座異性体の分離が可能となるかもしれない。本発明は、構造式 I の化合物の各立体異性体およびそれらの混合物を含む。

【0035】

構造式 I の特定の化合物は双性イオン形態で存在し得、そして本発明は構造式 I の化合物の各双性イオン形態およびその混合物を含む。

30

【0036】

構造式 I の特定の化合物およびそれらの塩はまた、溶媒和物および水和物の形態で存在し得、そして本発明は各溶媒和物およびそれらの混合物を含む。

【0037】

「製薬上許容される塩」は、哺乳動物に対して実質的に非毒性である構造式 I の化合物の塩を意味する。典型的な製薬上許容される塩としては、本発明の化合物とミネラルまたは有機酸または有機または無機塩基との反応により製造される塩が挙げられる。このような塩は、それぞれ、塩基付加塩として公知である。本発明の任意の塩の一部を形成する特定の対イオンは、塩が全体として製薬上許容される限り、そして対イオンが塩に全体として望ましくない性質を与えない限り、重要な性質の物ではないことが認められる。

40

【0038】

酸性部分のおかげで、構造式 I の化合物は製薬上許容される塩基と塩を形成する。塩基付加塩のいくつかの例としては、金属塩（アルミニウム）、アルカリ金属塩（例えば、リチウム）、ナトリウムまたはカリウム、およびアルカリ土類金属塩（例えば、カルシウムおよびマグネシウム）およびアンモニウムまたは置換アンモニウム塩が挙げられる。置換アンモニウム塩の例としては、例えば、低級アルキルアミン（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン）との塩、ヒドロキシアルキルアミン（例えば、2-ヒドロキシエチルアミン、ビス-（2-ヒドロキシエチル）-アミンまたはトリ-（2-ヒドロキシエチ

50

ル) - アミン) との塩、シクロアルキルアミン (例えば、ビスシクロヘキシルアミンまたはジベンジルピペリジン、N - ベンジル - フェネチルアミン、デヒドロアビエチルアミン (dehydroabietylamine)、N, N' - ビスデヒドロ - アビエチルアミン (abietylamine)、グルカミン、N - メチルグルカミン) との塩、ピリジン型の塩基 (例えば、ピリジン、コリジン、キニンまたはキノリン) との塩および塩基性アミノ酸 (例えば、リジンおよびアルギニン) の塩が挙げられる。

【0039】

これらの塩は、当業者に公知の方法により製造することができる。

【0040】

さらに、実質的な量で有機溶媒 (例えば、酢酸エチル) を含有する医薬を処方することは、そのレシピエントへの溶媒毒性の可能性および溶媒の関数としての医薬の効力の変化が原因で通常は望ましくない。さらに、製造という観点からは、製造が経過を介しての最終生成物の回収を含む場合には非結晶性物質を製造することは通常はあまり望ましくない。このような過は、回収した物質が非結晶性である場合に実施がより困難であることが多い。さらに、製造という観点から、水和のレベルは、通常は医薬が製造され、保存されている相対湿度の何らかの関数であるので、実質的な量で水 (水和物) を含有する医薬を処方することも通常はあまり望ましくない。言い換えると、効力の変動は、通常は無水形態と比較して水和物でより問題となる。本発明は所望の結晶形態を提供する。

10

【0041】

用語「活性成分」は、構造式 I に総称的に記載されている化合物およびそのような化合物の塩、溶媒和物および水和物を意味する。

20

【0042】

用語「製薬上許容される」とは、キャリア、希釈剤、賦形剤および塩が組成物中の他の成分と適合性でなければならず、そのレシピエントに対して有害ではないことを意味する。本発明の医薬組成物は当該分野において周知の方法および簡単に入手可能な成分により製造される。

【0043】

「予防する」とは、レシピエントが本明細書中に記載の病理学的状態のいずれかを被るまたは発症する可能性を低下させることを意味する。レシピエントはこれらの状態に感受性があると考えられることが好ましい。

30

【0044】

「処置する」とは、疾患および状態を仲裁すること、またはさらなる進行を予防または緩和すること、または疾患または状態に関連する症状を改善することを意味する。

【0045】

「製薬上有効な量」とは、化合物またはその塩、溶媒和物または水和物の、組織、系、または哺乳動物の生物学的または医療的応答を誘発する量を意味する。このような量は、疾患または状態の発症に感受性があると考えられている患者に予防的に投与され得る。患者に予防的に投与した場合、このような量は仲裁 (調停) される状態の重篤度を予防または減少させるために有効でもあり得る。このような量は、PPAR レセプターを調節するため、または疾患または状態を予防または仲裁 (調停) するために十分である量を含むことが意図される。PPAR レセプターにより予防または処置される状態としては、真性糖尿病、心臓血管疾患、X 症候群、肥満および胃腸疾患が挙げられる。

40

【0046】

「哺乳動物」は、分類学的に哺乳綱の一員である個体動物である。哺乳綱には、ヒト、サル、チンパンジー、ゴリラ、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、イヌ、ネコ、マウスおよびラットが挙げられる。

【0047】

ヒトへの投与が最も好ましい。本発明の化合物および組成物は、心臓血管疾患の治療および/または予防、血清 HDL コレステロールレベルの上昇、血清トリグリセリドレベルの低下、および血清 LDL コレステロールレベルの低下に有用である。トリグリセリドお

50

よびLDLレベルの上昇およびHDLレベルの低下は、心疾患、発作、および循環系の障害および疾患の発症に対する危険因子である。

【0048】

本発明の化合物および組成物はまた、肥満の治療および/または予防に有用である。

【0049】

さらに、これらの化合物および組成物はインスリン非依存性糖尿病(NIDDM)の治療および/または予防に有用であり、これは患者の体重増加を低下させるかまたは伴わない。さらに、本発明の化合物および組成物は、しばしば、外科手術、外傷、心筋梗塞などの後に生じるような、インスリン感受性における急性または一過性の障害の治療または予防に有用である。当業者である医師は、本発明の化合物および組成物の投与により恩恵を被るヒトを同定する方法を知っているであろう。

10

【0050】

本発明はさらに、ヒトまたは非ヒト哺乳動物における高血糖症の治療および/または予防方法を提供し、この方法は一般式(I)の化合物、またはその互変形態および/または製薬上許容される塩および/または製薬上許容される溶媒和物をそのような処置を必要とする高血糖症のヒトまたは非ヒト哺乳動物に非毒性の有効な量で投与することを含む。

【0051】

これらは、ヒトまたは非ヒト動物においてのX症候群、真性糖尿病および関連する内分泌および心臓血管の障害および疾患の予防または治療において、治療用物質として有用である。

20

【0052】

本発明はまた、PPAR 媒介性状態の治療用医薬の製造のための、上記の式Iの化合物の使用に関する。

【0053】

治療上有効な量の構造式Iの化合物は、哺乳動物、特にヒトにおける、X症候群、糖尿病の治療、肥満の治療、トリグリセリドレベルの低下、血清LDLレベルの低下、高比重リポタンパク質の血漿レベルの上昇およびアテローム性動脈硬化症の発症の危険性の治療、予防または低下、および最初の(first)または続発性のアテローム動脈硬化性疾患事象を有する危険性の予防または低下に有用な医薬の製造に用いられ得る。通常、治療上有効な量の本発明の化合物は、代表的には、患者の血清トリグリセリドレベルを約20%以上、低下させ、患者の血清HDLレベルを上昇させる。好ましくは、HDLレベルは約30%以上、上昇する。さらに、NIDDMを予防または治療するために用いられる治療上有効な量の化合物は、患者の血清グルコースレベル、より具体的にはHbA1cを通常は0.7%以上、低下させる。

30

【0054】

好都合なことに、構造式Iの化合物またはその塩を含む組成物は、投薬単位形態中で提供され、好ましくは約1~約500mgを含有する各投薬単位が投与されるが、当然のことながら、実際に投与される構造式Iの化合物の量は関連する状況を全て考慮して医師が決定することが容易に理解されるだろう。

【0055】

本明細書中で用いる場合、X症候群は、予備糖尿病(pre-diabetic)インスリン抵抗性症候群およびその結果としての合併症、インスリン抵抗性、インスリン非依存性糖尿病、異常脂質血症、高血糖、肥満、凝固障害、高血圧および糖尿病と関連した他の合併症を含む。本明細書中に記載した方法および治療は上記の物を含み、以下のうちの1つまたは任意の合併症の治療および/または予防を含む：予備糖尿病インスリン抵抗性症候群、結果としてのその合併症、インスリン抵抗性、II型またはインスリン非依存性糖尿病、異常脂質血症、高血糖症、肥満および糖尿病に関連する合併症(心臓血管疾患、特にアテローム性動脈硬化症を含む)。

40

【0056】

組成物は、本明細書中に詳述する一般的な方法と同じ方法で処方および投与される。本

50

発明の化合物は、所望の標的治療に応じて、単独または１種以上のさらなる活性薬剤と組み合わせ有効に用いることができる。併用療法としては、構造式Ⅰの化合物および１種以上のさらなる活性薬剤を含有する単独の医薬投薬組成物の投与、ならびにそれぞれが別個の医薬投薬製剤中にある構造式Ⅰの化合物および別の活性薬剤の投与を含む。例えば、構造式Ⅰの化合物またはインスリン分泌促進物質（ビッグアニド、チアゾリジンジオン、スルホニルウレア、インスリンまたは - グルコシダーゼインヒビター等）は、単一経口用投薬組成物（錠剤またはカプセル剤など）中で一緒に患者に投与されうるか、または各薬剤は個別の経口投薬製剤中で投与されうる。個別の投薬製剤が使用される場合、構造式Ⅰの化合物および一種以上のさらなる活性薬剤は、基本的には同時に（すなわち、共に）投与され得るか、または個別にずらした時点で（すなわち、連続して）投与され得る。併用療法はこれらのレジメの全てを包含することが理解される。 10

【 0 0 5 7 】

アテローム性動脈硬化症の併用治療または予防の例は、構造式Ⅰの化合物またはその塩を以下の活性薬剤の１種以上と組み合わせ投与することでありうる：抗高脂血症薬、血漿ＨＤＬ増加薬、高コレステロール症用薬、フィブラート（*f i b r a t e s*）、ビタミン、アスピリン等。上記のように、構造式Ⅰの化合物は１種より多くのさらなる活性薬剤と組み合わせ投与されうる。

【 0 0 5 8 】

併用療法の別の例は、糖尿病および関連障害の治療において見いだすことができ、この場合、構造式Ⅰの化合物またはその塩は、スルホニルウレア、ビッグアニド、チアゾリジンジオン、 - グルコシダーゼインヒビター、他のインスリン分泌促進物質（*s e c r e t o g o g u e s*）、インスリンおよびアテローム性動脈硬化症を治療するための前記の活性薬剤などと組み合わせ有効に用いることができる。 20

【 0 0 5 9 】

本発明の化合物およびその製薬上許容される塩、溶媒和物および水和物は、価値のある薬理学的特性を有し、１種以上の製薬上許容される賦形剤と組み合わせ、本発明の化合物またはその製薬上許容される塩、溶媒和物または水和物を治療上有効な量で含有する医薬組成物で用いることができる。賦形剤は、以下のような不活性な物質であるが、これらに限定されるわけではない：キャリア、希釈剤、充填剤、芳香剤、甘味料、滑沢剤、溶解補助剤、懸濁化剤、湿潤化剤、結合剤、崩壊剤、カプセル化物質（*e n c a p s u l a t i n g m a t e r i a l*）および他の従来的な補助剤。適切な製剤は、選択した投与経路に依存する。通常、医薬組成物は本発明の化合物である活性成分を約１～約９９重量％で含有する。 30

【 0 0 6 0 】

好ましくは、医薬製剤は単位投薬形態である。「単位投薬形態」は、ヒト被検体または他の哺乳動物での投与に適した単位用量を含有する物理的に別個のユニットである。例えば、単位投薬形態は、カプセルまたは錠剤、または多数のカプセルまたは錠剤であり得る。「単位用量」は、製薬上許容される賦形剤の１種以上と組み合わされた、所望の治療効果を生じるように計算されている所定量の本発明の活性化合物である。単位用量中の活性成分の量は、関連する特定の治療に従い、約０．１～約１０００ｍｇ、またはそれ以上で変動し、調節されうる。 40

【 0 0 6 1 】

本発明の化合物を利用する投薬レジメは医療分野または獣医学分野の当業者により、種々の因子（レシピエントの種、年齢、体重、性別および医学的狀態、処置される狀態の重篤度、投与経路、レシピエントの代謝および排せつ機能のレベル、用いられる投薬形態、用いられる特定の化合物およびその塩等を含むが、これらに限定されない）を考慮して選択される。

【 0 0 6 2 】

好ましくは、本発明の化合物は１日１回の投薬で投与することができるか、または１日投薬量全体を分割した用量（１日あたり２、３回以上）で投与することができる。送達 50

経皮形態を介する場合、当然のことながら、投与は持続的である。

【0063】

本発明の医薬組成物の適切な投与経路としては、例えば、経口、点眼、直腸、経粘膜、局所または腸内投与、非経口送達（ポラスまたは輸液）（筋肉内、皮下、延髄内注射および髄腔内、直接脳室内、静脈内、腹腔内、鼻内または眼内注射を含む）が挙げられる。本発明の化合物はまた、例えば、内皮細胞特異的抗体でコーティングしたりポソーム中のような標的型薬物送達系で投与することができる。

【0064】

経口投与に関して、化合物は、活性成分を当該分野において周知の製薬上許容されるキャリアと合わせるにより簡単に処方することができる。このようなキャリアにより、処置する患者による経口摂取のために、本発明の化合物を錠剤、丸剤、散剤、サシェ、顆粒剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、エリキシル剤、チンキ剤、ゲル、乳剤、シロップ、スラリー、懸濁剤などとして処方することができる。経口用途に関しての医薬製剤は、望ましい場合には錠剤または糖衣錠のコアを得るために適切な助剤を添加した後、活性化合物を固体賦形剤と合わせ、場合により得られた混合物を粉碎し、顆粒剤の混合物を処理することにより入手することができる。

10

【0065】

錠剤またはカプセル剤の形態での経口投与に関して、活性成分は経口用の非毒性の製薬上許容されるキャリア（例えば、ラクトース、デンプン、スクロース、グルコース、メチルセルロース、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸ナトリウム、マンニトール、ソルビトールなど、しかしこれらに限定されない）を、場合により崩壊剤（架橋ポリビニルピロリドン、トウモロコシ（maize）、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガム、アルギン酸またはアルギン酸ナトリウムのようなそれらの塩など、しかしこれらに限定されない）、場合により結合剤（例えば、ゼラチン、アカシア、天然の糖、ラクトース、コーン甘味料（corn sweeteners）、天然または合成ガム、アカシア、トラガカント、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなど、しかしこれらに限定されない）、および場合により滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、オレイン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、タルクなど、しかしこれらに限定されない）と合わせることができる。投薬単位形態がカプセルである場合、上記のタイプの物質に加えて脂肪油のような液体キャリアを含有しうる。

20

30

【0066】

固体形態の製剤としては、散剤、錠剤およびカプセル剤が挙げられる。固体キャリアは、芳香剤、滑沢剤、溶解補助剤、懸濁剤、結合剤、錠剤崩壊剤およびカプセル化物質（encapsulating material）としてもまた作用しうる1種以上の物質であり得る。

【0067】

散剤において、キャリアは微細に分割された活性成分と混合されている微細に分割された固体である。錠剤において、活性成分を必須の結合特性を有するキャリアと適切な割合で混合し、所望の形状およびサイズに圧縮する。

40

【0068】

種々の他の物質は、コーティングとして、または投薬単位の物理的形態を修飾するために存在しうる。例えば、錠剤をシェラック、糖またはその両方でコーティングすることができる。シロップまたはエリキシルは活性成分に加えて、甘味料としてスクロース、保存剤としてメチルパラベンおよびプロピルパラベン、着色料および芳香剤としてチェリーまたはオレンジフレーバー等を含有することができる。

【0069】

滅菌液体製剤は、懸濁剤、乳化剤、シロップおよびエリキシル剤を包含する。活性成分は、製薬上許容されるキャリア（例えば、滅菌水、滅菌有機溶媒または滅菌水および滅菌

50

有機溶媒の両方の混合物)に溶解または懸濁することができる。

【0070】

また、活性成分は適切な有機溶媒(例えば、水性プロピレングリコール)に溶解することができる。他の組成物は、微細に分割した活性成分を水性デンプンまたはカルボキシメチルセルロースナトリウム溶液または適切なオイル中に分散させることにより製造することができる。

【0071】

糖衣錠のコアは、適切なコーティングと共に提供される。このために、濃縮糖溶液を用いることができ、これは場合によりアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボボル(carbopol)ゲル、ポリエチレングリコールおよび/または二酸化チタン、ラッカー溶液および適切な有機溶媒または溶媒混合物を含有しうる。異なる組合せの活性化合物用量を同定するため、または特徴付けするために、染料または顔料を錠剤または糖衣錠のコーティングに添加してもよい。

10

【0072】

経口的に用いられ得る医薬製剤は、ゼラチンから作製される押し込み型(push-fit)カプセル、ならびにゼラチンおよびグリセロールまたはソルビトールのような可塑性から作製されるシール型軟カプセルを挙げることができる。押し込み型カプセルは活性成分を、ラクトースのような充填剤、デンプンのような結合剤、および/またはタルクまたはステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤、場合により安定化剤と混合して含有することができる。軟カプセルでは、活性化合物を適切な液体(例えば、脂肪油、液体パラフィンまたは液体ポリエチレングリコール)に溶解または懸濁することができる。さらに、安定化剤を添加することができる。

20

【0073】

経口投与用製剤は全て、このような投与に適した投薬であるべきである。特に適切な経口投与用組成物は、錠剤およびカプセル剤のような単位投薬形態である。

【0074】

非経口投与に関しては、本発明の化合物またはその塩を滅菌水性媒体または有機媒体と合わせて注射用液剤または懸濁剤を形成することができる。注射用製剤は、アンプルまたは複数回投薬容器(multi-dose container)等の単位投薬形態で添加された保存剤を提示することができる。組成物は、油性または水性ビヒクル中で懸濁剤、液剤または乳剤のような形態を採用することができ、懸濁剤、安定化剤および/または分散剤のような処方用薬剤を含有してもよい。注射用途に適した医薬形態としては、滅菌水性の溶液または分散剤および滅菌注射用溶液または分散剤の即時製造のための滅菌散剤が挙げられる。全ての場合において、形態は滅菌されていなければならない、各々注入可能な程度で流動性でなければならない。製造および保存条件下で安定でなければならない、任意の夾雑物に対して保存的でなければならない。キャリアは、例えば、水を、好ましくは生理学的に適合する緩衝液(例えば、ハanks溶液、リンゲル溶液)または生理食塩水緩衝液、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール)、それらの適切な混合物および植物油を含む、溶媒または分散媒体であり得る。通常の保存および使用条件下で、これらの製剤は微生物の増殖を阻害するために保存剤を含有する。

30

40

【0075】

次いで、この様式で製造した注射用液剤を、静脈内、腹膜内、皮下または筋肉内に投与することができる、ヒトでは筋肉内投与が好ましい。

【0076】

経粘膜投与に関しては、障壁を透過するのに適した浸透剤を製剤に用いる。このような浸透剤は、通常、当該分野において公知である。また、活性化合物は、例えば、液滴またはスプレーとして鼻内投与することができる。

【0077】

経頬粘膜投与に関しては、組成物は、従来の様式で処方されている錠剤またはロゼン

50

ジの形態を採用することができる。

【 0 0 7 8 】

吸入による投与に関しては、本発明に従う使用のための化合物は、適切なプロペラント（例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適切な気体）の使用と共に、乾燥散剤吸入器の形態で送達されるか、または加圧式パックまたはネブライザー（nebuliser）からのエアロゾルスプレー提示の形態での送達が都合がよい。加圧式エアロゾルの場合、一定量を送達するためのバルブを設けることにより投薬単位を決定することができる。吸入器（inhaler）または充気器（insufflator）中で用いるためのゼラチンのカプセルおよびカートリッジが製剤化されており、これは化合物の散剤混合物および適切な散剤基剤（例えば、ラクトースまたはデンプン）を含有してもよい。

10

【 0 0 7 9 】

本発明の医薬組成物は、それら自体は公知の様式である従来の混合、溶解、顆粒化、糖衣製造、粉末化、乳化、カプセル化、封入または凍結乾燥プロセス等を用いて、製造することができる。

【 0 0 8 0 】

本発明の組成物の製造の際に、通常、活性成分をキャリアと混合するか、またはキャリアで希釈するか、またはカプセル、サシェ、紙または他の容器の形態であるかもしれないキャリア内に封入する。キャリアが希釈剤として働く場合、例えば、活性化合物を 10 重量%までで含有する、ビヒクルとして働く固体、凍結乾燥固体またはペースト、半固体または液体物質であるかもしれないし、または錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ、エリキシル、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ、エアロゾル（固体としてまたは液体媒体中で）、または軟膏の形態であるかもしれない。本発明の化合物は投与前に処方されることが好ましい。

20

【 0 0 8 1 】

以下の医薬製剤例 1 および 2 は単なる例示であり、本発明の範囲を限定することを意図しない。「活性成分」は、構造式 I に記載の化合物またはその塩を意味する。

【 0 0 8 2 】

製剤例 1

以下の成分を用いてゼラチン硬カプセルを製造する。

【表 1】

30

	量 (mg/ カプセル)
活性成分	250
デンプン（乾燥）	200
ステアリン酸マグネシウム	10
合計	460 mg

【 0 0 8 3 】

製剤例 2

40

以下の成分を用いて錠剤を製造する。

【表 2】

	量 (mg/錠剤)
活性成分	250
セルロース（微結晶性）	400
二酸化ケイ素（ヒュームド）	10
ステアリン酸	5
合計	665 mg

10

成分をブレンドし、1個につき重量665mgの錠剤を圧縮成型する。

【0084】

本発明の化合物のさらに別の態様において、化合物を、例えば、炭素-14を用いて放射性標識するか、またはトリチウム化する。この放射性標識した、またはトリチウム化した化合物は、新規なPPARおよび/またはPPARアゴニストを同定するためのインビトロアッセイ用の参照標準物質として有用である。

【0085】

合成

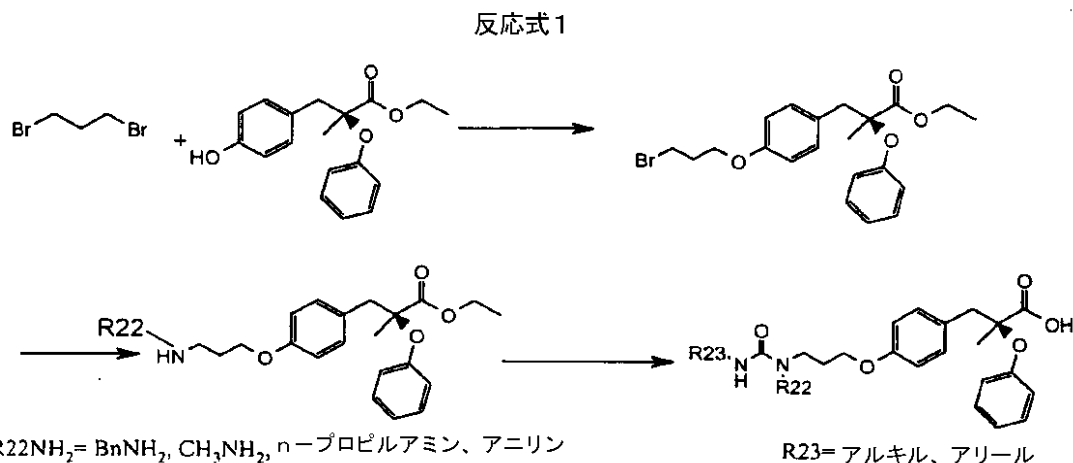
本発明の化合物は、実施例に詳細に記載したように形成した。さらに、多数の化合物を以下の反応式に示すように、より一般的に製造する。別の合成方法もまた有効であり得、当業者に公知である。

20

【0086】

反応式1

【化6】



30

【0087】

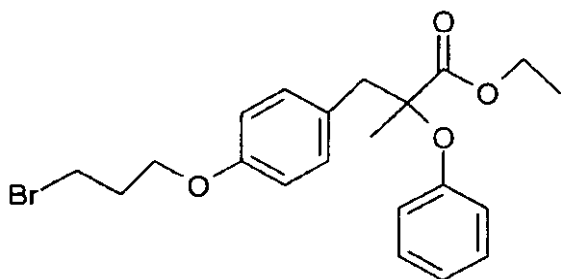
ウレア生成物の合成に関する一般的な実験方法。

40

工程1

3-[4-(3-プロモ-プロポキシ)フェニル]-2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸エチルエステル

【化 7】



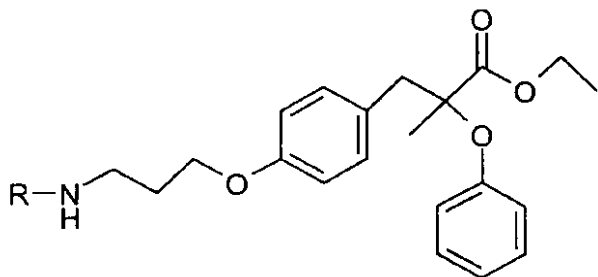
3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - メチル - 2 - フェノキシプロピオン酸エチルエステル (4 . 0 g , 13 . 3 mmol) および 1 , 3 - ジブロモプロパン (7 . 0 mL , 66 . 6 mmol) をメチルエチルケトン (100 mL) に溶解する。粉末化した K_2CO_3 (2 . 4 g , 17 . 3 mmol) を加える。混合物を 4 時間、加熱還流し、冷却し、ろ過し、油状物になるまで濃縮する。粗油状物をクロマトグラフ (シリカゲル ; ヘキサン / EtOAc , 5 : 1 ~ 1 : 4) にかけて表題化合物を得る (5 . 0 g , 89 %) 。 MS (ESI) m/z 421 ($M+H$)⁺。

【0088】

工程 2

2 - メチル - 3 - [4 - (3 - アルキルアミノ - プロポキシ) フェニル] 2 - フェノキシプロピオン酸エチルエステル

【化 8】

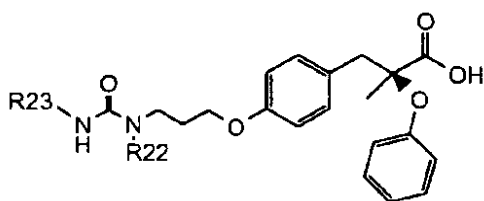


エタノール (10 mL) 中の適切なアミン (8 . 5 mmol) の溶液に、3 - [4 - (3 - ブロモ - プロポキシ) フェニル] - 2 - メチル - 2 - フェノキシプロピオン酸エチルエステル (0 . 72 g , 1 . 7 mmol) を加える。混合物を室温で 4 時間、攪拌する。水で洗浄し、EtOAc で抽出し、有機層を乾燥させ ($MgSO_4$) 、濃縮してクロマトグラフにかけ (シリカゲル ; EtOAc / MeOH , 10 : 0 ~ 10 : 1) 。生成物を油状物として単離する (収率 30 ~ 50 %) 。

【0089】

工程 3

【化 9】



R 2 2 および R 2 3 は上記の反応式 I に記載の定義に従う。

【0090】

3 - { 4 - [3 - (3 - 置換 - 1 - アルキル - ウレイド) - プロポキシ] フェニル } - 2 - メチル - 2 - フェノキシプロピオン酸

適当な 2 - メチル - 3 - [4 - (3 - アルキルまたは 3 - アリール アミノ - プロポキ

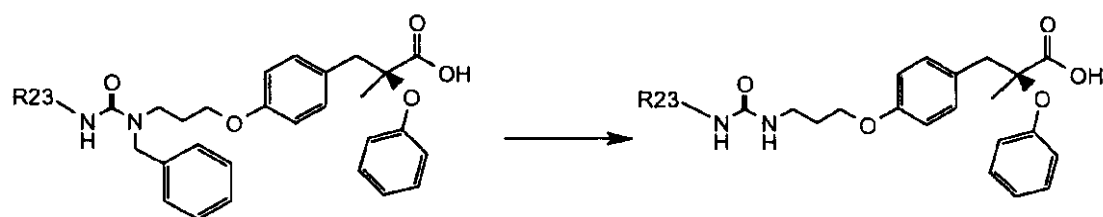
シ) フェニル] - 2 - フェノキシプロピオン酸エチルエステル (5 0 m g , 0 . 1 3 m m o l) の CH_2Cl_2 (2 m L) の溶液に、対応するイソシアネート (0 . 2 0 m m o l) を加える。混合物を室温で3時間、静置する。溶媒をエバポレートし、残渣を60℃で2時間、メタノール中5.0N NaOHで処理する。冷却後、1N HClを用いて反応系を酸性にし、EtOAcで抽出し、濃縮する。残渣をLC/MSで精製して純粋な酸を得る。

【0091】

反応式2

3 - { 4 - [3 - (3 - 置換ウレイド) - プロポキシ] フェニル } - 2 - メチル - 2 - フェノキシプロピオン酸

【化10】



所望の3 - { 4 - [3 - (3 - 置換 - 1 - ベンジル - ウレイド) - プロポキシ] フェニル } - 2 - メチル - 2 - フェノキシプロピオン酸 (1 5 m g) を EtOAc / HOAc (1 : 1) に溶解する。Pd - C (1 0 % , 5 m g) の存在下、室温で16時間、水素化する。溶媒をエバポレートする。表題化合物を得る。

【0092】

本明細書中に提供する実施例は本明細書において権利を主張する発明の例示であり、権利を主張する発明の範囲の範囲を限定することは意図しない。

【実施例】

【0093】

実施例

機器分析

Perkin Elmer 781分光計で赤外スペクトルを記録する。 ^1H NMRスペクトルを周囲温度でVarian 400MHz分光計で記録する。データは以下の通りに報告する。ppm (のスケール) での内部テトラメチルシラン標準からの化学シフト、多重度 (b = ブロード、s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、q = 四重線、qn = 五重線およびm = 多重線)、積分、結合定数 (Hz) および配置。 ^{13}C NMRをVarian 400MHz分光計で周囲温度で記録する。テトラメチルシランからの化学シフトをppm (のスケール) で、内部標準として用いる溶媒共鳴 (77.0 ppmで CDCl_3 および39.5 ppmで $\text{DMSO}-d_6$) と共に報告する。高分解能質量スペクトルをVG ZAB 3FまたはVG 70 SE分光計で得る。分析用薄層クロマトグラフィーをEM Reagent 0.25mmシリカゲル60-Fプレートで行う。可視化はUV光を用いて達成する。

【0094】

例示化合物

本明細書中、上記の方法を用いて製造した実施例。

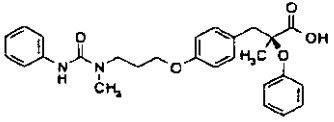
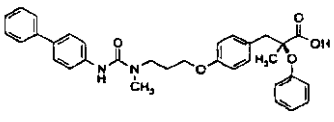
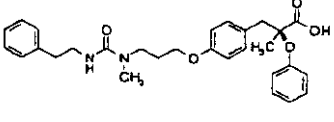
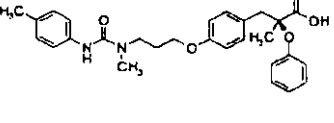
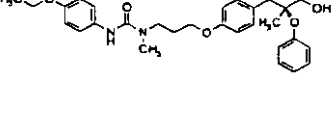
10

20

30

40

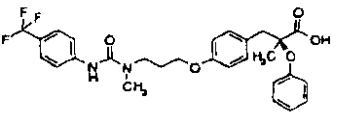
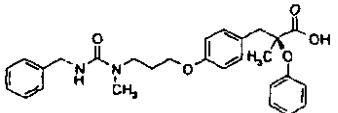
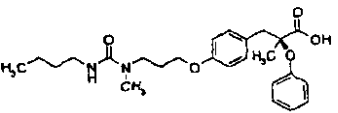
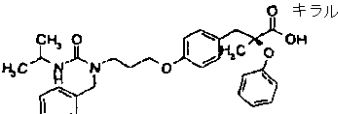
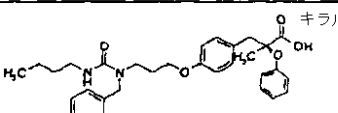
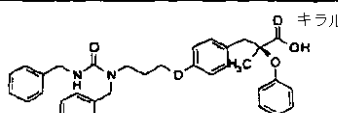
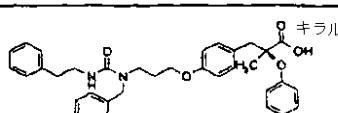
【表 3 - 1】

実施例番号	構造	分子量
1		462.54
2		538.64
3		490.60
4		476.57
5		506.60

10

20

【表 3 - 2】

6		530.54
7		476.57
8		442.55
9		504.62
10		518.65
11		552.67
12		566.69

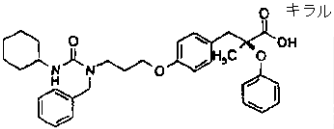
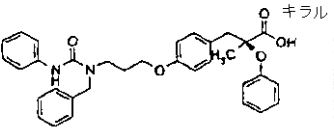
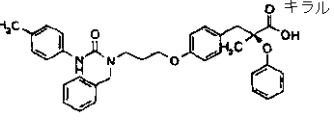
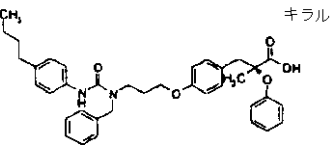
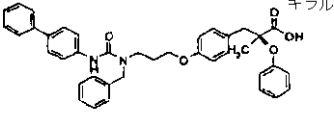
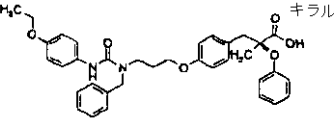
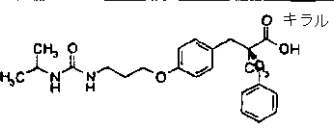
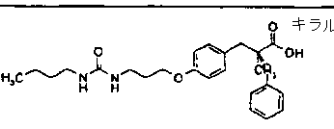
10

20

30

40

【表 3 - 3】

13		544.69
14		538.64
15		552.67
16		594.75
17		614.74
18		582.69
19		414.50
20		428.53

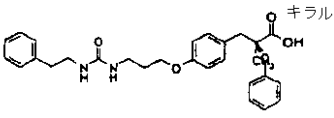
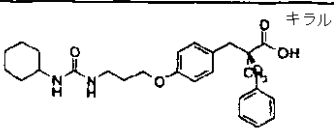
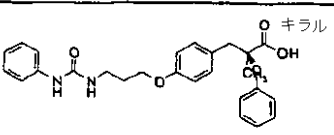
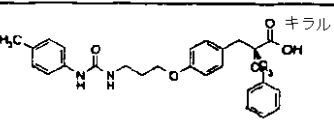
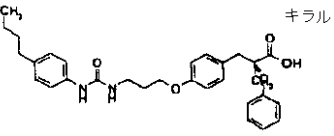
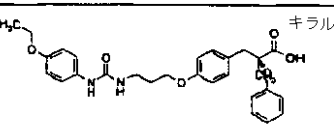
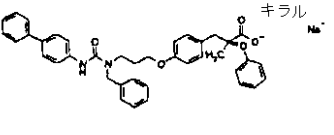
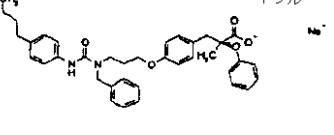
10

20

30

40

【表 3 - 4】

21		476.57
22		454.56
23		448.52
24		462.54
25		504.62
26		492.57
27		636.72
28		616.73

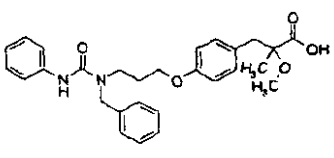
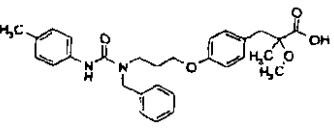
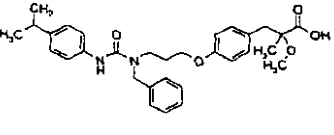
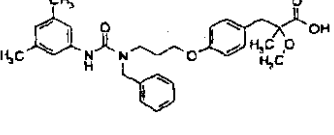
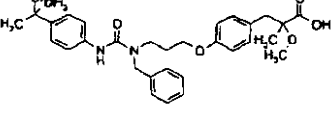
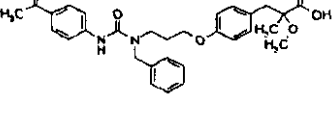
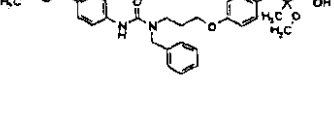
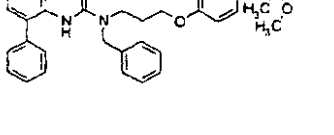
10

20

30

40

【表 3 - 5】

29		476.57
30		490.60
31		518.65
32		504.62
33		532.68
34		518.61
35		532.68
36		552.67

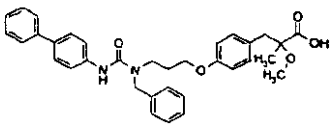
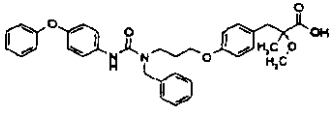
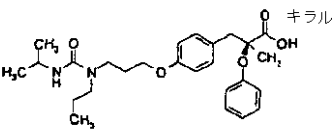
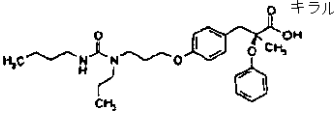
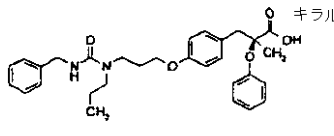
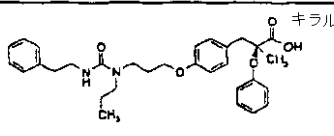
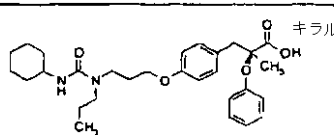
10

20

30

40

【表 3 - 6】

37		552.67
38		568.67
39		456.58
40		470.61
41		504.62
42		518.65
43		496.64

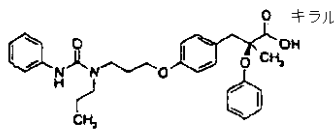
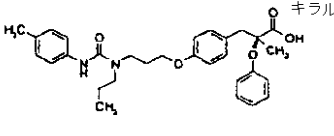
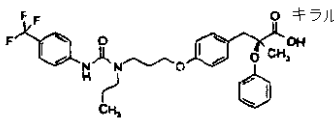
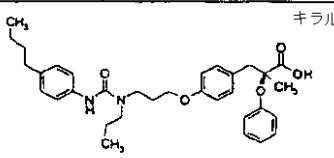
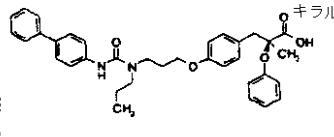
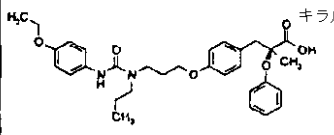
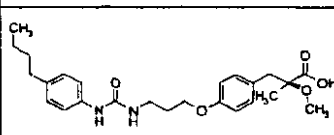
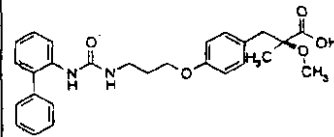
10

20

30

40

【表 3 - 7】

44		490.60
45		504.62
46		558.59
47		546.70
48		566.69
49		534.65
50		442.55
51		462.54

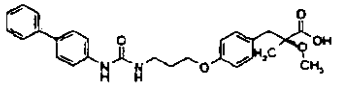
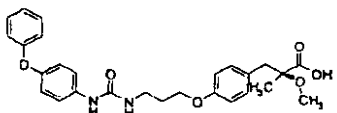
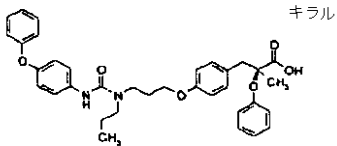
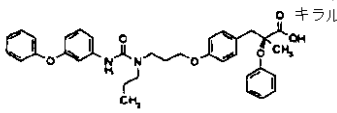
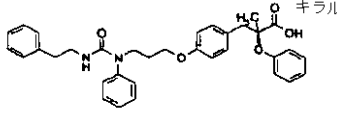
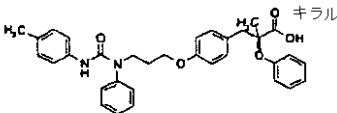
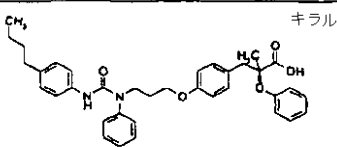
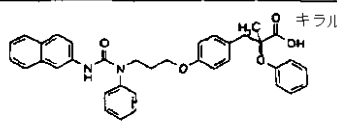
10

20

30

40

【表 3 - 8】

52		462.54
53		478.54
54	キラル 	582.69
55	キラル 	582.69
56	キラル 	552.67
57	キラル 	538.64
58	キラル 	580.72
59	キラル 	574.67

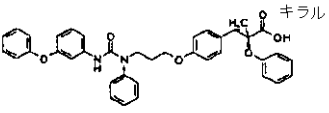
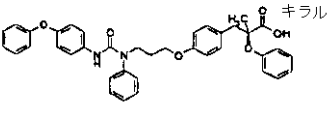
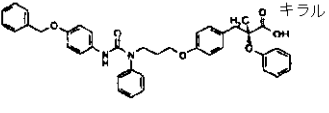
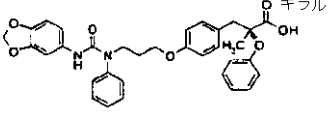
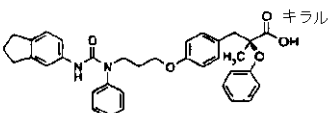
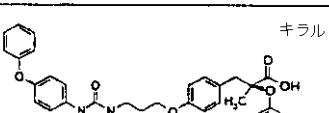
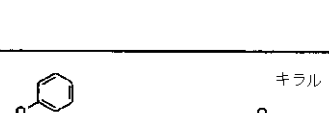

10

20

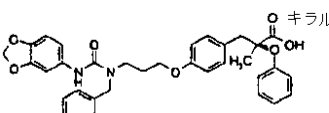
30

40

【表 3 - 9】

60		616.71
61		616.71
62		630.74
63		568.62
64		564.68
65		630.74
66		630.74
67		644.76

【表 3 - 10】

68		582.65
----	---	--------

10

20

30

40

50

【0095】

生物学的アッセイ

結合およびコトランスフェクション研究

P P A R および P P A R レセプターを調節する際の化合物のインビトロ効力は、以下に詳述する方法により決定される。DNA依存性結合(ABCD結合)を、P P A R レセプターを用いるS P A技術を使用して行う。トリチウム標識したP P A R および P P A R アゴニストを本発明の化合物での置換曲線およびI C₅₀値を作成するための放射標識リガンドとして用いる。コトランスフェクションアッセイは、C V - 1細胞で行う。レセプタープラスミドは、ルシフェラーゼレポーターc D N Aの上流にアシルC o Aオキシダーゼ(A O X) P P R EおよびT Kプロモーターを含んでいた。適切なP P A RおよびR X R は、C M Vプロモーターを含むプラスミドを用いて構成的に発現される。P P A R および P P A R に関して、C V - 1細胞における内因性P P A R による干渉が問題である。このような干渉を排除するために、トランスフェクトしたP P A RのDNA結合ドメインがG A L 4のもので置き換えられており、G A L 4応答エレメントをA O X P P R Eの代わりに用いるG A L 4キメラ系を用いる。コトランスフェクション効力は、P P A R アゴニストおよびP P A R アゴニスト参照分子に関して決定する。効力は、濃度応答曲線へのコンピューター適合により決定し、アゴニストの高濃度1点(10 μ M)で決定する場合もある。P P A R以外のレセプターを用いる結合またはコトランスフェクション研究に関しては、特定のレセプターに対する適切なリガンド、レセプター、レポーター構築物などを用いる類似のアッセイを行う。

10

20

【0096】

これらの試験は、本発明の化合物の、種々の核転写因子、特にh u P P A R (「h u」は「ヒト」を示す)およびh u P P A R に結合および/またはこれらを活性化する能力を評価するために行う。これらの研究は、本発明の化合物の効力および選択性に関するインビトロデータを提供する。さらに、本発明の化合物についての結合およびコトランスフェクションデータは、h u P P A R またはh u P P A R のいずれかに作用する市販の化合物の対応するデータに匹敵する。

【0097】

本発明の化合物個々に関する結合およびコトランスフェクションのデータを、参照標準品の対応するデータと比較して結合を測定する。

30

【0098】

P P A R レセプターの調節に有用である、本発明の化合物に関して明らかとなった結合およびコトランスフェクション効力の値は、それぞれ、100 n M以下であり、50%以上である。コアゴニスト(c o a g o a n i s t)モジュレーターが望ましいが、値はまたは別の望ましいP P A Rレセプターサブタイプに対する選択性に対して衡量される。

【0099】

H u a p o A Iトランスジェニックマウスにおけるトリグリセリド低下およびH D Lコレステロール上昇の評価

ヒトa p o A IマウスのH D Lおよびトリグリセリドに対する本発明の化合物の効果を評価するために研究を行う。試験する各化合物に関して、ヒトa p o A I(C 5 7 B L / 6 - t g n (a p o a 1) 1 r u b , J a c k s o n L a b o r a t o r y , B a r H a r b o r , M E)に関してトランスジェニックである7~8週齢の雄性マウスを、個々のゲージ中で2週間、標準的な餌(P u r i n a 5 0 0 1)および水を自由摂食させて順化させる。順化後、マウスおよび餌の重量を量り、体重で無作為化して試験群(n = 5)に割り当てる。8日間、29ゲージの1 - 1 / 2インチ湾曲給仕針(P o p p e r & S o n s)を用いる経口強制飼養によりマウスに毎日投薬する。コントロール、試験化合物およびポジティブコントロール(フェノフィブラート100 m g / k g)のためのビヒクルは0 . 2 5 % t w e e n 8 0 (w / v)を含有する1%カルボキシメチルセルロース(w / v)である。全マウスに、毎日午前6時~8時の間に投与体積0 . 2 m lで投薬す

40

50

る。終了前に、動物および餌の重量を測定し、体重の変化および餌の消費を計算する。最後の投薬の3時間後にマウスをCO₂で安楽死させ、心臓穿刺により血液を取り出す(0.5~1.0ml)。屠殺した後、肝臓、心臓および精巢上体脂肪体を摘出して秤量する。血液を凝固させ、遠心分離により血清を血液から分離する。

【0100】

コレステロールおよびトリグリセリドを市販の調製された試薬(例えば、トリグリセリドおよびコレステロールに関して、それぞれ、Sigma #339-1000およびRoche #450061から入手可能)を用いて比色分析で測定する。方法は、公開されている作業(McGowan M.W.ら、Clin Chem 29:538-542, 1983; Allain C.C.ら、Clin Chem 20:470-475, 1974)を改変したものである。トリグリセリドおよび総コレステロールに関する市販の標準品は、それぞれ、業務用品質のコントロール血漿であり、サンプルは試薬200μlを用いて二連で測定する。200μlの水を含有するウェルに加えた、サンプルの追加のアリコートは、各標本に対するブランクを提供した。プレートをプレート振盪機で室温でインキュベートし、総コレステロールおよびトリグリセリドに関してそれぞれ、500nmおよび540nmで吸光度を読み取る。ポジティブコントロールに対する値は常に予測範囲内にあり、サンプルの変動係数は10%未満である。実験からのサンプルは全て同時にアッセイしてアッセイ間のばらつきを最小にする。

【0101】

血清リポプロテインを分離し、コレステロールをインライン検出系に連結された中高压液体クロマトグラフィー(fast protein liquid chromatography: FPLC)により定量する。サンプルをSuperose 6 HRサイズ排除カラム(Amersham Pharmacia Biotech)にかけ、リン酸緩衝化生理食塩水-EDTAを0.5ml/分で用いて溶離する。コレステロール試薬(Roche Diagnostics Chol/HP704036)を0.16ml/分でT-接続を介してカラム排出物と混合し、この混合物を37℃の水浴に浸した15m x 0.5mm(内径)のニットチュービングリアクター(knitted tubing reactor)に通した。コレステロール存在下で生じる着色生成物をフロー中で505nmでモニターし、モニターからのアナログ電圧を、回収および分析のためにデジタル信号に変換する。コレステロール濃度の変化に対応する電圧の変化を時間に対してプロットし、超低比重リポプロテイン(VLDL)、低比重リポプロテイン(LDL)および高比重リポプロテイン(HDL)の溶離に対応する曲線下面積を、Perkin Elmer Turbochromeソフトウェアを用いて計算する。コントロールマウスにおけるトリグリセリドについての値、およびフェノフィブラート処置マウスにおけるHDLコレステロールレベルについての値は、本発明の特に望ましい化合物の選択の際に考慮する。

【0102】

本発明の化合物を投薬したマウスにおけるトリグリセリド血清レベルをビヒクルを施したマウスと比較して、トリグリセリドを低下させるために特に有用であり得る化合物を同定する。通常、30mg/kgの投薬後にコントロールと比較して30%以上、トリグリセリドが減少することにより、化合物がトリグリセリドレベルの低下に特に有用である可能性が示唆される。

【0103】

本発明の化合物を与えたマウスでのHDL血清レベルの上昇割合をビヒクルを与えたマウスと比較してHDLレベルの上昇に特に有用でありうる本発明の化合物を同定する。通常、30mg/kgの投薬後における25%以上の上昇により、化合物がHDLレベルの上昇に特に有用でありうることを示唆される。

【0104】

トリグリセリドレベルの低下と、HDLレベルの上昇との両方を行う本発明の化合物を選択することが特に望ましいかもしれない。しかしながら、トリグリセリドレベルの低下

10

20

30

40

50

またはHDLレベルの上昇のうち、いずれかのみを行う化合物も同様に望ましいかもしれない。

【0105】

db/dbマウスにおけるグルコースレベルの評価

種々の投与レベルの本発明の異なる化合物およびPPAR アゴニストロジグリタゾン (rosiglitazone) (BRL 49653) またはPPAR アゴニストフェノフィブラートおよびコントロールの雄性db/dbマウスへの投与の、血漿グルコースレベルに対する効果を研究する。

【0106】

5週齢の雄性糖尿病 (db/db) マウス [例えば、C57BL/Ks/j-m +/+ Lepr (db), Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME] またはやせた同腹子を1ケージ毎に6匹収容し、餌と水は自由摂食させる。2週間の順化期間の後、動物を耳の切り欠きで個々に同定し、体重を測定し、初期グルコースレベルの測定のために尾静脈から採血する。各マウスをタオルに包み、外科用メスで尾の先を切り、血液を尾からヘパリン処理したキャピラリーチューブに搾取することにより、血液 (100 μ l) を非絶食マウスから回収する。サンプルを、ゲル分離器を備えたヘパリン処理微量採血管 (microtainer) に移し、氷上に保持する。4 での遠心分離後に血漿を得、すぐにグルコースを測定する。グルコースおよびトリグリセリドを全サンプルでアッセイする場合には、残りの血漿は実験の完了まで凍結させる。動物を初期グルコースレベルおよび体重に基づいてグループ分けする。翌朝から開始して、7日間、経口強制飼養でマウスに毎日投薬する。処置は試験化合物 (30 mg/kg)、ポジティブコントロール薬剤 (30 mg/kg) またはビヒクル [1%カルボキシメチルセルロース (w/v) / 0.25% Tween 80 (w/v); 0.3 ml/マウス] である。7日目に、投与3時間後にマウスの体重を測定し、採血 (尾静脈) する。7回目の投薬の24時間後 (すなわち8日目)、動物を再度採血する (尾静脈)。0、7および8日目に、意識のある動物から得たサンプルをグルコースに関してアッセイする。24時間目の採血の後、動物の体重を量り、最後の投薬を行う。8日目の投薬の3時間後、イソフルレンの吸入により動物を屠殺し、心臓穿刺により血液を得る (0.5 ~ 0.7 ml)。全血を血清分離チューブに移し、氷上で冷却し、凝固させる。4 での遠心分離の後に血清を得、化合物レベルに関する分析まで凍結する。頸部脱臼により屠殺した後、肝臓、心臓および精巢上体脂肪体を切除し、体重を量る。

【0107】

グルコースを、市販の試薬を用いて比色分析で測定する。製造業者に従い、公開されている方法 (McGowan, M. W., Artiss, J. D., Strandberg, D. R. & Zak, B. Clin Chem, 20: 470-5 (1974) および Keston, A. Specific colorimetric enzymatic analytical reagents for glucose. Abstract of papers 129th Meeting ACS, 31C (1956)) から改変し、分析物1モル当たり過酸化水素1モルの遊離に基づきTrinder (Trinder, P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. Ann Clin Biochem, 6: 24 (1969)) により最初に報告された呈色反応と組み合わせた。生じた色素の吸光度は、サンプル中の分析物と線形で相関する。96ウェルフォーマットで用いるため、当研究室でアッセイをさらに改変する。グルコースについての市販の標準品、業務用品質のコントロール血漿およびサンプル (2または5 μ l/ウェル) を、試薬200 μ lを用いて二連で測定する。第3のウェルにピペッティングし、200 μ lの水に希釈したサンプルの別のアリコートは、各標本に対するブランクを提供した。プレートをグルコースに関して室温で18分間、プレートシェーカー (DPC Micormix 5) 上でインキュベートし、吸光度をプレートリーダーで500 nmで読み取った。サンプル吸光度を検量

線（グルコースについて100～800）と比較する。品質管理サンプルについての値は常に予測範囲内にあり、サンプルについての変動係数は10%未満である。実験由来のサンプルを全て同時にアッセイしてアッセイ間のばらつきを最小にする。

【0108】

db/dbマウス血漿グルコースレベルが顕著に減少すると同時に、ロジグリタゾンに関して観察された体重の増加よりも体重の増加が少ない本発明の化合物が特に望ましい。

【0109】

A^yマウス体重、脂肪質量、グルコースおよびインスリンレベルに対する本発明の化合物の効果の評価

雌性A^yマウス

雌性A^yマウスを、試験期間中、標準条件（22℃、12h暗明サイクル）で単独で収容し、餌および水は自由摂取させる。20週齢時に、体重およびDEXAスキニング（N=6）により評価した体脂肪含量に基づいてマウスを無作為にビヒクルコントロールおよび処置群に割り当てる。次いで、経口強制飼養により、明サイクルの開始1時間後（例えば、午前7時ぐらい）にビヒクルまたは本発明の化合物（50mg/kg）のいずれかをマウスに18日間、投与する。試験期間の間、毎日、体重を測定する。14日目に、エネルギー消費および消費（fuel）利用の間接比色評価のために、マウスを個別にメタボリックチャンバ内で維持する。18日目に、身体組成の処置後測定のためにマウスをDEXAスキニングに再度、供する。

【0110】

18日間の化合物の経口投与の、体重、脂肪重量および除脂肪体重に対する結果は、本発明のどの化合物が所望の体重の維持および/または脂肪質量に対する所望の傾向の促進に特に有用であり得るかを評価し、示唆する。

【0111】

間接比色測定は、本発明の特に望ましい化合物で処置した動物について、暗サイクルにおける処置動物の呼吸商（RQ）の顕著な減少を示す[0.864±0.013（コントロール）対0.803±0.007（処置群）；p<0.001]。このRQにおける減少は、動物の活動（暗）サイクルの間の脂肪利用の増加の指標である。さらに、コントロール動物よりも顕著に高い割合のエネルギー消費を示す処置動物（それぞれ、17.40±0.49対13.62±0.26kcal/kg/hr）は、特に望ましい本発明の化合物を同定することができる。

【0112】

雄性KK/A^yマウス

実験期間にわたり、雄性KK/A^yマウスを個別に収容し、標準条件（22℃、12時間の明暗サイクル）で維持し、餌および水は自由摂取させる。22週齢の時点で、血漿グルコースレベルに基づき、マウスを無作為にビヒクルコントロール群および処置群に割り当てる。次いで、14日間、ビヒクルまたは本発明の化合物（30mg/kg）のいずれかを、明サイクル（午前7時）の開始1時間後に経口強制飼養でマウスに与える。血漿グルコース、トリグリセリドおよびインスリンレベルを14日目に評価する。

【0113】

血漿グルコース、トリグリセリドおよびインスリンに対する14日間の化合物の経口投薬の結果を評価して、特に望ましいかもしれない本発明の化合物を同定する。

【0114】

LDL-コレステロール、総コレステロールおよびトリグリセリド減少効果の解明方法
体重80～120gの雄性ゴールデンハムスター（Harlan Sprague Dawley）を、使用前に2～3週間、高脂肪コレステロール富化食餌にする。試験期間の間、餌および水は自由に摂取させる。これらの条件下で、ハムスターは抗コレステロール血症となり、180-280mg/dlの間の血症コレステロールレベルを示す（通常の餌を与えたハムスターは、100-150mg/dlの間の総血漿コレステロールを有する）。高血漿コレステロール（180mg/dl以上）を有するハムスターを、Gro

10

20

30

40

50

upOptimizeV211.xls プログラムを用いて総コレステロールレベルに基づき処置群へと無作為に振り分ける。

【0115】

本発明の化合物を水性ビヒクル（CMCおよびTween 80含有）に溶解して、各ハムスターに1日1回、強制飼養により溶液約1mlを、3および30mg/体重1kgの投与量で与える。フェノフィブラート（Sigma Chemical、同一ビヒクル中の懸濁物として製造）を公知のアゴニストコントロールとして200mg/kgの用量で与え、ブランクコントロールはビヒクル単独である。14日間の間、投薬は毎日早朝に行う。

【0116】

血漿脂質の定量化：

試験の最終日に、投薬2時間後にイソフルレン麻酔下で、ハムスターで眼窩下洞から採血（400μl）する。血液サンプルを、氷浴で冷却したヘパリン処置マイクロフュージ（microfuge）管に回収する。軽く遠心分離して血漿サンプルを血液細胞から分離する。総コレステロールおよびトリグリセリドを、製造業者の方法に従ってMonarch装置（Instrumentation Laboratory）で自動的に行った酵素アッセイにより決定する。プールした血漿サンプル（25μl）をFPLCシステム（リン酸緩衝化生理食塩水で溶離）に注入して室温に維持したSuperose 6HR10/30カラム（Pharmacia）に0.5ml/分を通すことにより血漿リポ蛋白（VLDL、LDLおよびHDL）を分離する。単離した血漿脂質の検出および特徴付けは、37℃に維持したニット（knitted）反応コイル中でコレステロール/HP試薬（例えば、Roche Lab System；0.12ml/分で注入）と共に流出物のポストカラムインキュベーション（postcolumn incubation）により達成する。形成された呈色の強度はコレステロール濃度に比例し、505nmで光度測定により測定する。

【0117】

14日間の本発明の化合物の投与の効果を、ビヒクル群を参照してのLDLレベルの減少割合について試験する。本発明の特定の化合物のLDL低下効率は、フェノフィブラートよりも顕著に強力である。ビヒクルと比較して30%以上強くLDLを低下させる本発明の化合物が、特に望ましい可能性がある。

【0118】

本発明の化合物の総コレステロールおよびトリグリセリド低下効果もまた試験する。本発明の化合物での14日間の処置後の総コレステロールおよびトリグリセリドレベルの低下に関するデータをビヒクルと比較することにより、特に望ましい可能性のある化合物を示す。公知のコントロールであるフェノフィブラートは、同一の実験条件下で顕著な有効性は示さなかった。

【0119】

P PARモジュレーターのフィブリノーゲン低下効果を解明する方法

Zucker 脂肪ラットモデル：

本発明の化合物のフィブリノーゲン低下効果に対する試験のライフフェーズ（life phase）は、同じ化合物の抗糖尿病試験に関するライフフェーズ法の一部である。処置期間の最終日（14日目）に、外科的麻酔にある動物を用いて、心臓穿刺によりクエン酸緩衝液を含むシリンジに血液を約3ml回収する。血液サンプルを凍結し、4℃で遠心分離して血漿を単離し、これをフィブリノーゲンアッセイ前に-70℃で保存する。

【0120】

ラット血漿フィブリノーゲンの定量：

凝固装置から構成される市販のアッセイ系を業者のプロトコルに従って用いることにより、ラット血漿フィブリノーゲンレベルを定量する。基本的には、各標本由来の血漿（100μl）をサンプルとし、緩衝液を用いて1/20希釈物を調製する。希釈した血漿を37℃で240秒間インキュベートする。次いで、凝固試薬トロンビン溶液（50μl、

10

20

30

40

50

標準濃度で器具製品で提供される)を加える。この器具は、凝固時間、標準サンプルに関して定量したフィブリノーゲン濃度の関数をモニターする。ビヒクルよりも強くフィブリノーゲンレベルを低下させる本発明の化合物が特に好ましいかもしれない。

【0121】

本発明の化合物のコレステロールおよびトリグリセリド低下効果もまた、Zuckerラットで試験する。

【0122】

本発明の化合物の抗体重増加および抗食欲効果を説明する方法

Zucker脂肪ラット¹モデルまたはZDFラット²モデルでの14日間の試験

同等の年齢および体重の雄性Zucker脂肪ラット(非糖尿病性)(Charles River Laboratories, Wilmington, MA)または雄性ZDFラット(Genetic Models, Inc, Indianapolis, IN)を、処置前に1週間、順化させる。試験経過の間は、ラットに通常の餌および水を自由に摂取させる。 10

【0123】

試験する本発明の化合物を水性ビヒクルに溶解して、各ラットに1日1回、強制飼養により溶液約1mlを、用量0.1、0.3、1および3mg/体重1kgで与える。フェノフィブラート(Sigma Chemical、同一のビヒクル中懸濁液として製造。公知のアゴニスト。用量300mg/kgで投与)およびビヒクルはコントロールである。14日間、毎日、早朝に投薬を行う。実験経過を通して、体重および餌消費をモニターする。このアッセイを用いて、顕著な体重減少を生じうる本発明の化合物を同定する。 20

【0124】

等価物

本発明を好ましい態様に関して具体的に示し、記載したが、当業者であれば、添付の特許請求の範囲に含まれる発明の範囲から逸脱することなく、形態および細部における種々の変更が行われうることを理解するであろう。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PC, JS 03/00034

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07C275/22 C07C275/24 C07C275/26 C07C275/28 C07C275/30 C07C275/32 C07C275/34 C07C275/36 C07C275/42 C07C275/64 A61K31/17		
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 C07C 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, BEILSTEIN Data, WPI 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	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SATO, HIROYASU ET AL: "Urea group-containing carboxylic acids and hypoglycemic and/or hypolipidemic agents containing them" retrieved from STN Database accession no. 137:88463 XP002241119 abstract & JP 2002 201171 A (TOA EIYO, LTD., JAPAN) 16 July 2002 (2002-07-16) --- -/--	1-27
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 May 2003		Date of mailing of the international search report 06/06/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Lorenzo Varela, M.J.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PC./JS 03/00034

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI/ DERWENT 'Online! Database accession no. an 1999-229131 '19! XP002241120 abstract & WO 00 12534 A (UNIV NORTHEASTERN OHIO) 9 March 2000 (2000-03-09) *abstract; pages 23-29,34, 36, 37*	1-27
X	WO 01 12187 A (HARGREAVES RODNEY BRIAN ;WHITTAMORE PAUL ROBERT OWEN (GB); ASTRAZE) 22 February 2001 (2001-02-22) *abstract; page 44, example 19*	1,5,10, 11,14, 17,21-27
X	US 4 387 106 A (DE VRIES VERN G ET AL) 7 June 1983 (1983-06-07)	1,5,9, 11-13, 16-19, 21,22, 25-27
Y	the whole document	1-27
Y	WO 01 60807 A (JONES A BRIAN ;LIU KUN (US); XU LIBO (US); MERCK & CO INC (US)) 23 August 2001 (2001-08-23) *abstract; pages 1-7 and the examples*	1-27
X	US 4 465 509 A (TAKEMATSU TETSUO ET AL) 14 August 1984 (1984-08-14) *abstract; pages 1-7 and the examples* the whole document	1,9-11, 14,16,17
X	RAJU B ET AL: "Solution-phase combinatorial synthesis of ureas using nitrophenylcarbamates" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 8, no. 21, 3 November 1998 (1998-11-03), pages 3043-3048, XP004141872 ISSN: 0960-894X *scheme 1, compounds type 7; table 1*	1,5,6, 9-11,13, 14,16-19
X	DE 14 57 876 A (PATENT CONCERN NV) 29 May 1969 (1969-05-29) *page 1 and page 14, entries 13 and 14*	1,5, 9-14, 16-19,21
	--- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PC 1, US 03/00034

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NEFZI A ET AL: "An efficient two-step synthesis of mono-, di- and triureas from resin-bound amides" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 41, no. 29, 15 July 2000 (2000-07-15), pages 5441-5446, XP004209489 ISSN: 0040-4039 *compounds type 3, table 1*	1,5, 9-14, 16-19
X	ISHII A ET AL: "HIGHLY SELECTIVE ALDOSE REDUCTASE INHIBITORS. 1. 3-(ARYLALKYL)-2,4,5-TRIOXOIMIDAZOLIDINE-1-ACETIC ACIDS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 39, no. 9, 1996, pages 1924-1927, XP002064894 ISSN: 0022-2623 *page 1924, first column; scheme 1a, compounds type 3*	5,9-14, 16-19
X	TANAKA, TERASAWA, HAGIHARA ET AL.: "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyltransferase(ACAT). Part I: Identification and structure-activity relationships of a novel series of substituted N-alkyl-N-biphenylmethyl-N'-arylureas" BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 6, 1998, pages 15-30, XP002241118 the whole document	1,5, 8-14, 16-19, 21,22, 25-27
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; retrieved from BEILSTEIN, accession no. brn 2890655 XP002241121 abstract & VOWINKEL; GLEICHENHAGEN: TETRAHEDRON LETT., 1974, pages 143-146,	1,3,5, 14,15

-/--

PC 1, JS 03/00034

Form PCT/ISA(21) (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PC., US 03/00034

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; retrieved from BEILSTEIN, accession no. brn 3272124 XP002241127 abstract & SCHOEBERL; KAWOHL: MONATSH. CHEM., vol. 88, 1957, pages 478-492, ---	1,5,14, 17
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; retrieved from BEILSTEIN, accession no. brn 3271854 XP002241128 abstract & GOLDENRING: CHEM. BER., no. 23, 1890, page 1173 ---	1,5,14, 17
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; retrieved from BEILSTEIN, accession no. brn 2860895 XP002241129 abstract & VAN ALPHEN: RECL. TRAV. CHIM. PAYS-BAS, vol. 54, 1935, page 885 ---	1,5,14, 17
X	PAPESCH ET AL: "Synthesis of 1-mono- and 1,3-di-substituted 6-aminouracils. Diuretic activity" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, vol. 16, 1951, pages 1879-1890, XP002156529 ISSN: 0022-3263 *table I, the last entry and page 1887, experimental* ---	1,5,9, 11,17
X	DAVIES ET AL.: "Intramolecular Cyclisation of 2-Phenylethyl Isocyanates" J. CHEM. SOC., PERKIN TRANS 1, 1978, pages 180-184, XP009010939 *compound 13* --- -/-	1,5,9, 14,17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PC./US 03/00034

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DIMMOCK ET AL.: "Ureylene anticonvulsants and related compounds" PHARMAZIE, vol. 55, no. 7, 2000, pages 490-494, XP001157470 *compounds type 1 and table 1, page 491* ---	1,5, 9-14, 16-19,21
X	SKINNER AND SHIVE: "N-substituted N'-Phenylureas" J. ORG. CHEM., vol. 25, 1960, pages 2046-2047, XP002241235 *Table 1* -----	1,5, 9-14, 16-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 03/00034

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:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☒ Claims Nos.: 1-26
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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box 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:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US 03/00034

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 22-25 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, restricted to those compounds according to a)claims 2, 4 and 20 (in part), wherein Y is CH₂ and b)claim 27.

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-26

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that a search over the whole scope of the claims is impossible (some of the documents found are mentioned in the search report).

Furthermore, the present claims relate to a huge variety of different compounds, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such products. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT) because for example the combination Y=C and E=H leads to an inconsistency. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the products according to a)claims 2, 4 and 20 (in part), wherein Y is CH₂ and their activity and b)claim 27.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT, US 03/00034

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 2002201171	A	16-07-2002	NONE	
WO 0012534	A	09-03-2000	US 6197834 B1 AU 746756 B2 AU 5576099 A CA 2342582 A1 WO 0012534 A2 US 2001020043 A1	06-03-2001 02-05-2002 21-03-2000 09-03-2000 09-03-2000 06-09-2001
WO 0112187	A	22-02-2001	AU 6583400 A BR 0013368 A CA 2380775 A1 CN 1379774 T EP 1210343 A2 WO 0112187 A2 JP 2003507327 T NO 20020765 A	13-03-2001 07-05-2002 22-02-2001 13-11-2002 05-06-2002 22-02-2001 25-02-2003 17-04-2002
US 4387106	A	07-06-1983	NONE	
WO 0160807	A	23-08-2001	AU 3821401 A CA 2400021 A1 EP 1259494 A1 WO 0160807 A1 US 2002173663 A1	27-08-2001 23-08-2001 27-11-2002 23-08-2001 21-11-2002
US 4465509	A	14-08-1984	JP 1049255 B JP 1565956 C JP 59039865 A JP 1042262 B JP 1559479 C JP 59039864 A	24-10-1989 25-06-1990 05-03-1984 11-09-1989 16-05-1990 05-03-1984
DE 1457876	A	29-05-1969	AT 265721 B CH 410503 A DE 1407698 A1 DE 1407699 A1 DE 1457876 A1 DE 1457877 A1 DE 1582066 A1 DK 103423 C GB 993015 A GB 993016 A GB 993012 A GB 993013 A GB 993014 A	25-10-1968 31-03-1966 03-04-1969 06-02-1969 29-05-1969 12-02-1970 18-06-1970 27-12-1965 26-05-1965 26-05-1965 26-05-1965 26-05-1965 26-05-1965

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 C 275/24	C 0 7 C 275/24	
C 0 7 C 275/26	C 0 7 C 275/26	
C 0 7 C 275/28	C 0 7 C 275/28	
C 0 7 C 275/30	C 0 7 C 275/30	
C 0 7 C 275/36	C 0 7 C 275/36	
C 0 7 C 275/38	C 0 7 C 275/38	
C 0 7 D 317/68	C 0 7 D 317/68	

(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,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,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,M X,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ジェイムズ・ロバート・ヘンリー

アメリカ合衆国 4 6 2 3 6 インディアナ州インディアナポリス、エルム・リッジ・ドライブ 7 3 0
7 番

(72)発明者 リ・イホン

アメリカ合衆国 4 6 0 3 2 インディアナ州カーメル、ハニー・ツリー・ドライブ 1 4 0 6 6 番

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BA13 MA01 MA04 MA10 NA14 ZC35 ZC41
ZC42

4C206 AA01 AA02 AA03 HA28 HA29 HA30 MA01 MA04 MA13 NA14
ZC35 ZC41 ZC42

4H006 AA01 AB23

【要約の続き】

されていてもよく、(c) YはC、O、S、NHまたは単結合であり、(d) Eは水素、C(R3)(R4)A、A、(CH₂)_nCOOR₁₉および置換(CH₂)_nCOOR₁₉からなる群から選択されている。]
で示される化合物およびその製薬上許容される塩、溶媒和物および水和物に関する。