

(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2005-536480

(P2005-536480A)

(43) 公表日 平成17年12月2日(2005.12.2)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 277/26

// C07F 7/18

F I

C O 7 D 277/26

C O 7 F 7/18

C S P

A

テーマコード (参考)

4 C O 3 3

4 H O 4 9

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 21 頁)

(21) 出願番号 特願2004-513274 (P2004-513274)
 (86) (22) 出願日 平成15年5月1日 (2003.5.1)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年10月28日 (2004.10.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/KR2003/000877
 (87) 国際公開番号 W02003/106442
 (87) 国際公開日 平成15年12月24日 (2003.12.24)
 (31) 優先権主張番号 10-2002-0024595
 (32) 優先日 平成14年5月4日 (2002.5.4)
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)
 (81) 指定国 EP (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), CA, CN, JP, US

(71) 出願人 504401422
 カン, ヘンジョン
 KANG, Heonjoong
 大韓民国 ソウル 137-797, ソオ
 チョーグ, ジェムウォンードン, ハンシン
 2-チャ アパートメント, 11-210
 (74) 代理人 110000084
 特許業務法人アルガ特許事務所
 (74) 代理人 100068700
 弁理士 有賀 三幸
 (74) 代理人 100077562
 弁理士 高野 登志雄
 (74) 代理人 100096736
 弁理士 中嶋 俊夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 チアゾール誘導体の製造方法及びこれを製造するための中間体

(57) 【要約】

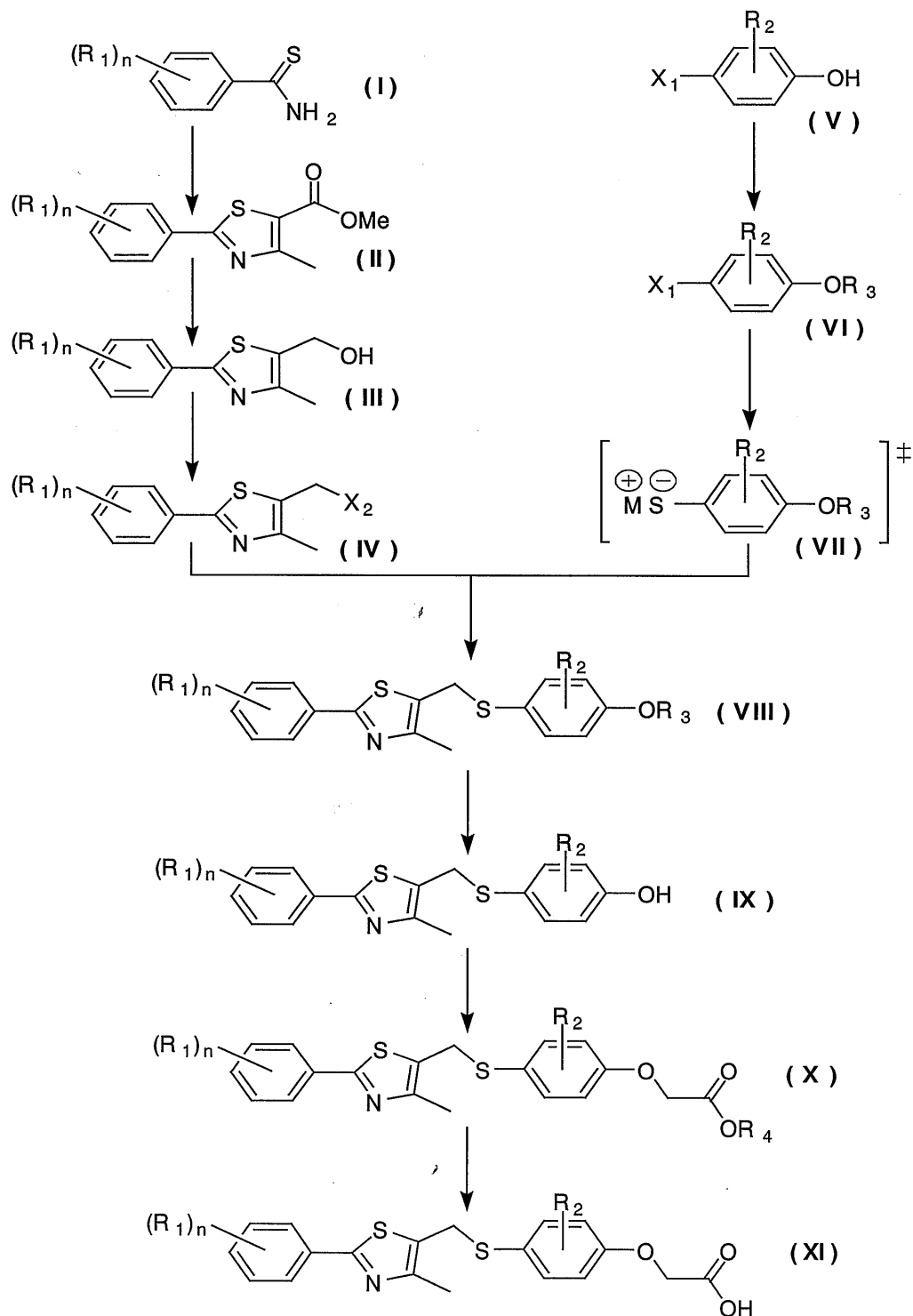
本発明は、ヒトのペルオキシソーム増殖子活性化受容体 (peroxisome proliferator activated receptor) の型(hPPAR)を活性化する一般式(XI)で表されるチアゾール誘導体の製造方法、及び一般式(XI)化合物の製造中間体である一般式(VI)、(VII)、(VIII)及び(IX)の化合物の製造方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式(VI)の化合物から製造した一般式(VII)の金属チオレート中間体化合物と一般式(IV)の化合物とを反応させて一般式(VIII)の化合物を生成し、生成した一般式(VIII)の化合物の保護基を除去して一般式(IX)の化合物を得、それをハロゲン化酢酸アルキルと反応させて一般式(X)の化合物を製造し、一般式(X)の化合物を加水分解することを特徴とする、一般式(XI)の化合物の製造方法：

【化 1】



[式中、 R_1 は水素原子、 CF_3 、又はハロゲン原子を示し、 n は0ないし5の整数を示し、 R_2 は水素原子又はフッ素原子、塩素原子、 $-(C_1-C_4)$ アルキル基、 $-O(C_1-C_4)$ アルキル基、 $-S(C_1$

-C₄)アルキル基、又は-N(C₁-C₄アルキル)₂基を示し、R₃はテトラヒドロピラニル基、-(C₁-C₄)アルキル基、アリル基、又はアルキルシリル基、アルキルアリールシリル基のようなシリル基を有する保護基を示し、R₄は-(C₁-C₄)アルキル基を示し、X₁はハロゲン原子を示し、X₂はハロゲン原子、又は求核剤により容易に置換される脱離基を示し、Mはリチウムイオン又はハロゲン(Cl、Br、又はI)化マグネシウムを示す]

【請求項2】

請求項1に記載の一般式(XI)の化合物のうち、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-5-イル]メチル)スルファニル]フェノキシ]酢酸を製造するための一般式(VI)の化合物。

【請求項3】

請求項1に記載の一般式(XI)の化合物のうち、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-5-イル]メチル)スルファニル]フェノキシ]酢酸を製造するための一般式(VII)の化合物。

【請求項4】

請求項1に記載の一般式(XI)の化合物のうち、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-5-イル]メチル)スルファニル]フェノキシ]酢酸を製造するための一般式(VIII)の化合物。

【請求項5】

請求項1に記載の一般式(XI)の化合物のうち、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-5-イル]メチル)スルファニル]フェノキシ]酢酸を製造するための一般式(IX)の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヒトのペルオキシソーム増殖子活性化受容体 (peroxisome proliferator activated receptor) の型(hPPAR)を活性化する一般式(XI)のチアゾール誘導体の製造方法、及び前記一般式(XI)の化合物を製造するための製造中間体である一般式(VI)、(VII)、(VIII)及び(IX)で表される化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

一般式(XI)のチアゾール誘導体のうち、特に、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-5-イル]メチル)スルホニル]フェノキシ]酢酸(以下、"GW501516"という)は、動物モデルにおいて肥満症の治療に優れる効果を示し(非特許文献1)、動物実験において有効に高密度リポ蛋白質(HDL)を高め、低密度リポ蛋白質(LDL)を低下させて、心臓血管疾患の治療に有効であることが示され(非特許文献2)、臨床に有効であることが示された。上記物質の製造方法は、特許文献1及び非特許文献3に開示されており、GW501516(13)は、下記反応式(1)に示したとおり製造されることを開示している。すなわち、出発物質である4'-ヒドロキシ-3'-メチルアセトフェノン(1)から6段階を経て合成した(4-メルカプト-3-メチルフェノキシ)酢酸メチルエステル(7)を、4-(トリフルオロメチル)チオベンズアミド(8)から3段階を経て合成した5-クロロメチル-4-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)チアゾール(11)と、過量の炭酸セシウムの存在下で結合させることでGW501516のメチルエステル(12)を合成し、次いで1N-水酸化リチウムにて処理してGW501516(13)を合成することを開示している。

【0003】

10

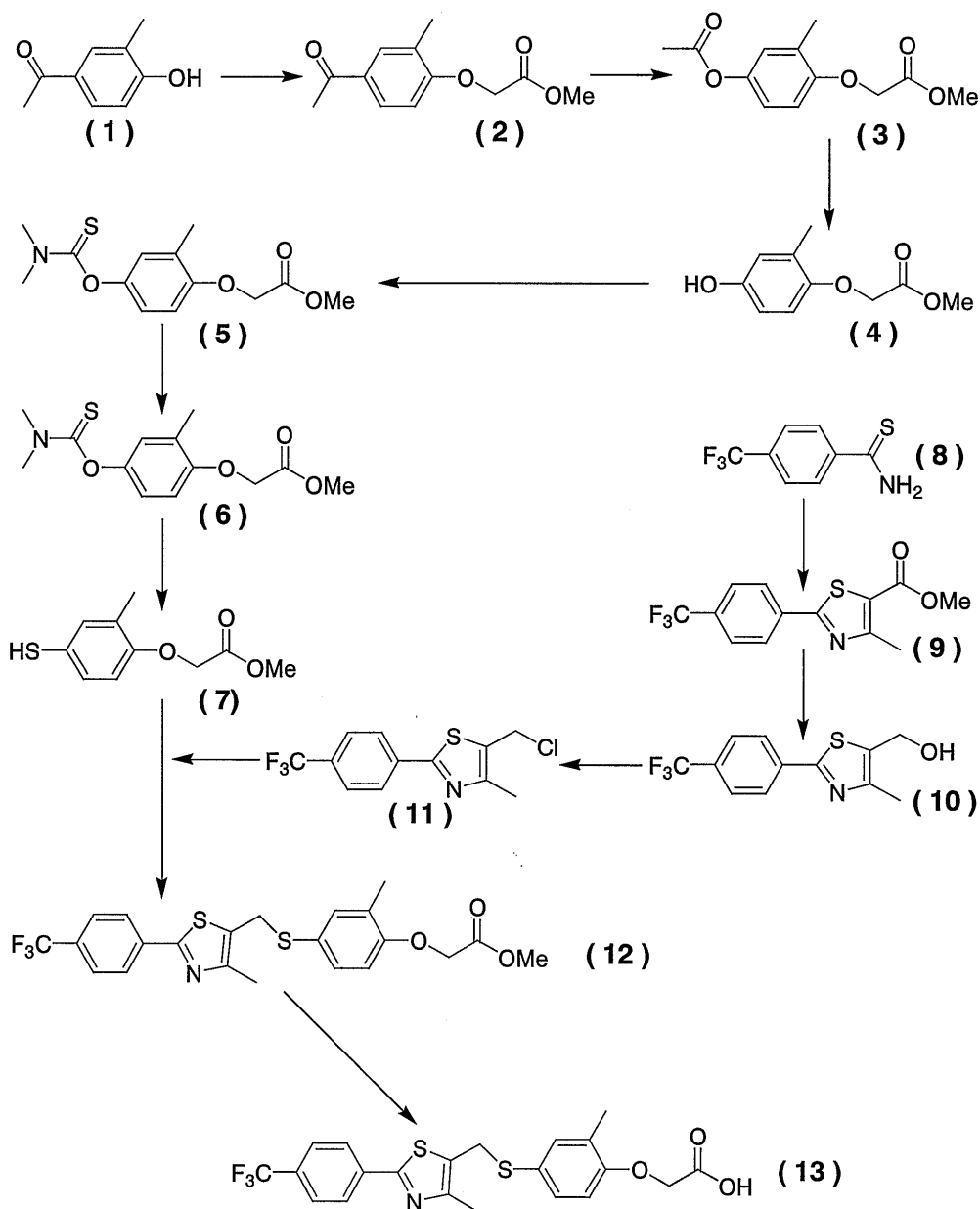
20

30

40

【化 1】

反応式(1)



10

20

30

40

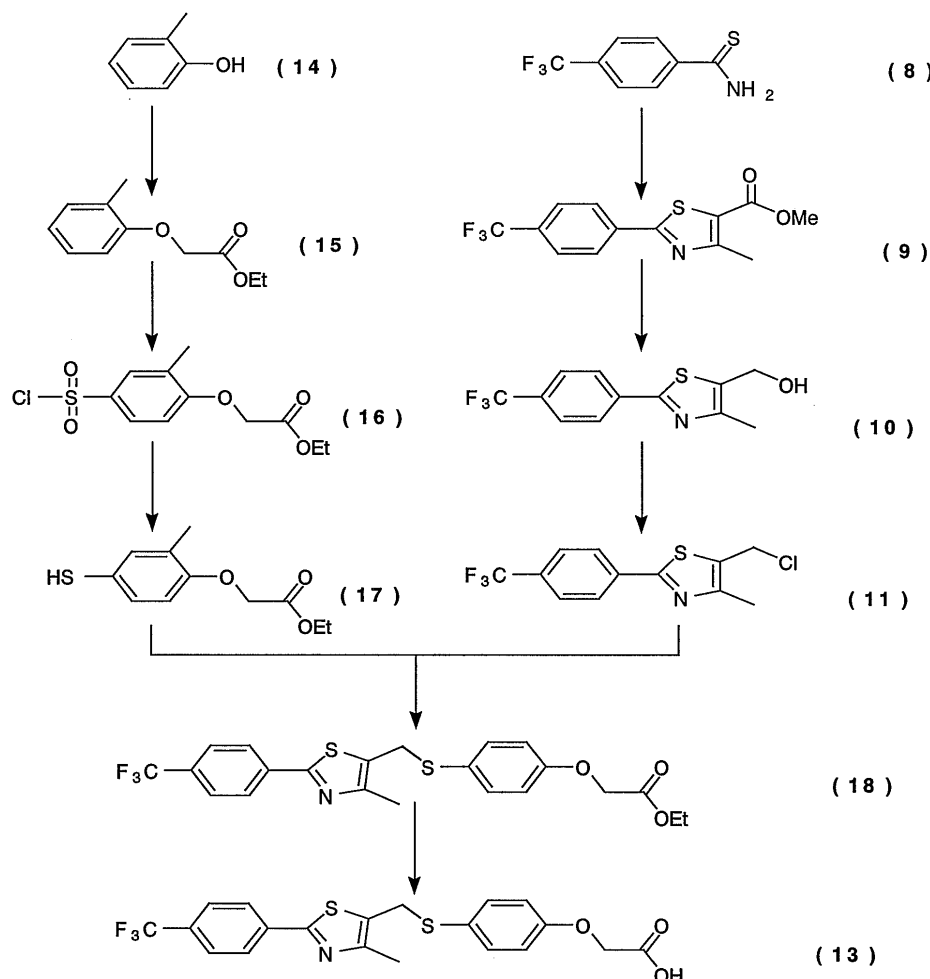
【0004】

GW501516の他の合成方法としては、下記反応式(2)に示したように、*o*-クレゾール(14)に酢酸エチル基を導入して化合物(15)を製造した後、これを塩化スルホニルと反応させることで化合物(16)を得、これを酸性条件下で錫(Sn)で還元して(4-メルカプト-2-メチルフェノキシ)酢酸エチルエステル(17)を合成、それを5-クロロメチル-4-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)チアゾール(11)と過量の炭酸セシウムと共に反応させることでGW501516のエチルエステル中間体(18)を合成し、次いで1*N*-水酸化リチウムで該中間体のエステル基を脱保護してGW501516(13)を製造できることが開示されている。

【0005】

【化 2】

反応式(2)



10

20

30

【0006】

前記化合物(13)は、動物モデルにおける肥満症の治療や臨床試験でコレステロール代謝に関わる疾病の治療にその効果が優れていることが知られているが、その製造方法が満足なものではなく、コストが効率的でなかった。すなわち、

- 1) 反応式(1)の製造法は12段階の工程からなるため、全体収率が2%程度に低い。非常に低い収率のため、工業的には適用困難である。
- 2) 反応式(1)に従う製造法は、高温で16時間還流する工程を三つ含むため、最終生成物を得るまでには長時間がかかる。
- 3) 反応式(2)で使用する錫(Sn)粉末は、水分にあまりに不安定で、かつ燃焼しやすい金属であるため、工業的規模の適用には非常に危険である。
- 4) 反応式(2)で使用された過量の錫(Sn)粉末は環境汚染の恐れがある。
- 5) 反応式(1)及び(2)において、化合物(11)と、化合物(7)又は(17)との反応のために別途の工程が必要であり、また、無機塩としては一般的に使用されない炭酸セシウムを使用するだけでなく、反応時間も比較的長い。
- 6) 反応式(1)及び(2)において、1N-水酸化リチウムを使用するメチル又はエチルエステルの加水分解工程が約16時間であまりに長く、収率も60%で低い。
- 7) 反応式(1)及び(2)で中間体として得た(4-メルカプト-2-メチルフェノキシ)酢酸メチル又はエチルエステル(7)又は(17)は安定でないため、ジスルフィド化合物に転換しやすいし、結局のところ、これは総反応収率を低下させることになる。

40

【0007】

50

このような状況下で、前記化合物を容易かつ低コストで製造する新規な方法が当業界で要望されてきた。

【特許文献 1】PCT公開公報 W0 01/0060013 A1

【非特許文献 1】Cell, 2003, 113, 159

【非特許文献 2】Proc. Natl. Acad. USA 2001, 98 5306

【非特許文献 3】Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 13, 1517

【発明の開示】

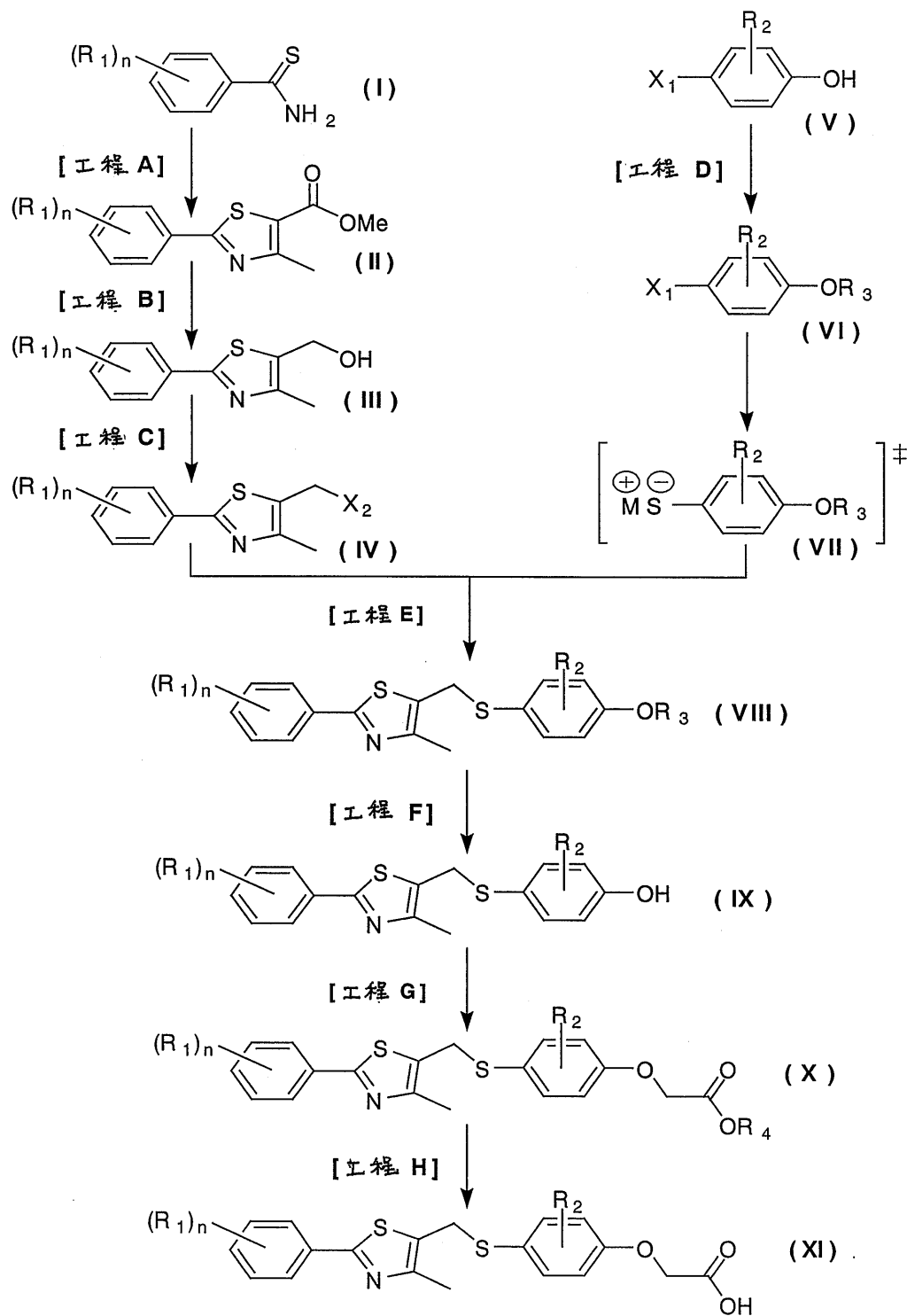
【0008】

斯かる事実に鑑み、本発明者らは次の一般式 (XI) の化合物を製造する新規な方法に関して鋭意研究を行った結果、この化合物は下記反応式によって容易に製造できることを見出した。すなわち、一般式 (V) の 4-ハロゲン化フェノールを塩基に対して安定な一般式 (VI) の化合物に転換した後、この一般式 (VI) の化合物のハロゲン基をリチウムあるいはマグネシウム等の金属に置換させ、次にそれらを硫黄を用いて一般式 (VII) の金属-チオラートの中間体に変換する。この一般式 (VII) の化合物を一般式 (I) の化合物より合成した一般式 (IV) の化合物と分離及び精製工程なしで反応させると、一般式 (VIII) のチオエーテル化合物が容易に得られる。一般式 (VIII) の化合物を脱保護して一般式 (IX) の化合物を得、これをハロゲン化酢酸アルキルと反応させると、一般式 (X) の化合物が得られ、これを加水分解すると一般式 (XI) の化合物が得られる。

10

【0009】

【化 3】



10

20

30

40

【0010】

[式中、 R_1 は水素原子、 CF_3 、又はハロゲン原子を示し、 n は0ないし5の整数を示し、 R_2 は水素原子、フッ素原子、塩素原子、 $-(C_1-C_4)$ アルキル基、 $-O(C_1-C_4)$ アルキル基、 $-S(C_1-C_4)$ アルキル基、又は $-N(C_1-C_4)$ アルキル) $_2$ 基を示し、 R_3 はテトラヒドロピラニル基、 $-(C_1-C_4)$ アルキル基、アリル基、又はアルキルシリル基、アルキルアリールシリル基のようなシリル基を有する保護基を示し、 R_4 は $-(C_1-C_4)$ アルキル基を示し、 X_1 はハロゲン原子を示し、 X_2 はハロゲン原子、又は求核剤により容易に置換される脱離基を示し、 M はリチウムイオン又はハロゲン(Cl、Br、又はI)化マグネシウムを示す]

【0011】

50

本発明の目的は、反応中に分離工程なしで、不安定な中間体を経て短時間、高収率で、一般式(XI)の化合物を製造する方法を提供することにある。

【0012】

また、本発明は、一般式(I)の化合物と2-クロロアセト酢酸アルキルとを反応させることを特徴とする一般式(II)の化合物の製造方法を提供する。

【0013】

また、本発明は、一般式(II)の化合物のエステル基を還元することを特徴とする一般式(III)の化合物の製造方法を提供する。

【0014】

また、本発明は、一般式(III)の化合物に脱離基を導入することを特徴とする一般式(IV)の化合物の製造方法を提供する。 10

【0015】

また、本発明は、一般式(V)の化合物とフェノール保護基とを反応させることを特徴とする一般式(VI)の化合物の製造方法を提供する。

【0016】

また、本発明は、一般式(VI)の化合物に金属又は有機金属試薬と硫黄とを反応させ一般式(VII)の化合物を得た後、特定の有機又は無機塩基を使用せずに、一般式(IV)の化合物と反応させることを特徴とする一般式(VIII)の化合物の製造方法を提供する。

【0017】

また、本発明は、一般式(VIII)の化合物のフェノール保護基を除去することを特徴とする一般式(IX)の化合物の製造方法を提供する。 20

【0018】

また、本発明は、一般式(IX)の化合物を、有機又は無機塩基の存在下でハロ酢酸アルキルと反応させることを特徴とする一般式(X)化合物の製造方法を提供する。

【0019】

また、本発明は、一般式(X)のエステル化合物を加水分解することを特徴とする一般式(XI)の化合物の製造方法を提供する。

【0020】

また、本発明は、本発明の最終化合物の製造中間体として有用な一般式(VI)、(VII)、(VIII)、及び(IX)の新規化合物の製造方法を提供する。 30

【発明を実施するための最良の形態】

【0021】

本発明に係る一般式(XI)の化合物の製造方法において、 R_1 は水素原子、 CF_3 、又はハロゲン原子を示し、置換基の数(n)は同一又は異なる置換基が0ないし5個である。

R_2 は水素原子、フッ素原子、塩素原子、-O-アルキル基、-S-アルキル基、又は-N-(アルキル基)₂(アルキル基は炭素数1~4のアルキル基)を示す。各置換基の位置はフェノールに対してオルト-又はメタ-位であり、置換基の数は1又は2個である。

R_3 は保護基を示し、テトラヒドロピラニル基、炭素数1~4のアルキル又はアリル基、又はトリメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル基等のシリル基が挙げられる。これらの保護基のうち、t-ブチル基、テトラヒドロピラニル基及びシリル基が好ましい。 40

R_4 は保護基であり、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、tert-ブチル基等の炭素数1~4のアルキル基が挙げられる。これらの基のうち、メチル基、エチル基、及びプロピル基が好ましい。

X_1 で表されるハロゲン原子の具体例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。

X_2 は、求核置換反応で金属チオラートにより置換しやすい脱離基を示す。例えばハロゲン原子、メタンスルホネート(MsO-)基、p-トルエンスルホネート(TsO-)基等が挙げられる。ここで、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。

Mは、リチウムイオン又はハロゲン(Cl、Br、又はI)化マグネシウムを示す。

【0022】

一般式(I)及び(V)の化合物は、市販されているか、また当分野で知られた方法によって容易に合成することができる。

【0023】

以下、本発明の製造法について説明する。

[工程A]一般式(II)の化合物の製造

一般式(II)の化合物は、一般式(I)の化合物を溶媒中で2-クロロアセト酢酸エチル又は2-クロロアセト酢酸メチルと反応させることで製造することができる。

この反応で用いられる好適な溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類が挙げられ、これらのうち、エタノール又はテトラヒドロフランが溶媒として好ましい。

反応時間及び温度は使用する溶媒によって異なるが、25～150℃で6時間ないし1日が好ましく、より好ましくは60～120℃で16時間以内で反応させる。

【0024】

[工程B]一般式(III)の化合物の製造

一般式(III)の化合物は、一般式(II)の化合物のエステル残基を無水溶媒中で還元させることで製造することができる。

還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の水素化アルミニウム、ホウ水素化ナトリウム、ホウ水素化リチウム等の水素化ホウ素が挙げられる。これらのうちでも、水素化アルミニウムリチウム及び水素化ジイソブチルアルミニウムが好ましい。

この工程で使用する無水溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、及びジクロロメタンが挙げられ、ジクロロメタンが好ましい。

反応時間及び温度は使用する溶媒によって異なるが、通常は-100～60℃で30分ないし6時間が好ましく、更に好ましくは-78℃ないし25℃で2時間以下で反応させる。

【0025】

[工程C]一般式(IV)の化合物の製造

一般式(IV)の化合物は、一般式(III)の化合物をハロゲン化反応に付すか、あるいは溶媒中で一般式(III)の化合物と塩化メタンスルホニル又は塩化p-トルエンスルホニルとを反応させることで製造することができる。

この反応で使用可能な好適な溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、四塩化炭素、クロロホルム、ジクロロメタン、及びピリジンが挙げられる。これらのうちでも、ハロゲン化反応にはジクロロメタンが、メタンスルホネート又はp-トルエンスルホネート反応にはピリジンが好ましい。

アルコール残基へのハロゲン化反応のための好適な試薬としては、塩素原子導入のためには、トリフェニルホスフィン(TPP)とN-クロロスクシンイミド(NCS)、トリフェニルホスフィンと塩素ガス、トリフェニルホスフィンと四塩化炭素(CCl₄)、五塩化リン(PCl₅)、塩化チオニル(SO₂Cl)、及び塩化メタンスルホニル(MeSO₂Cl)が;臭素原子導入のためには、トリフェニルホスフィンとN-ブロモスクシンイミド(NBS)、トリフェニルホスフィンと臭素ガス、トリフェニルホスフィンと四臭化炭素(CBr₄)、五臭化リン(PBr₅)、及び臭化チオニル(SOBr₂)が;ヨウ素原子導入のためには、トリフェニルホスフィンとN-ヨードスクシンイミド、トリフェニルホスフィンと固体ヨウ素、及びトリフェニルホスフィンと四ヨウ化炭素が挙げられる。また、ヨウ素原子導入は、一般式(IV)の塩素又は臭素化合物とヨウ化ナトリウムとをアセトン中で反応させる、いわゆるハロゲン-ヨウ素置換法という方法により行うことができる。これらのうち、好ましい脱離基は塩素又は臭素原子であり、この反応の好ましい試薬は、トリフェニルホスフィンとN-クロロスクシンイミド又はN-ブロモスクシンイミドである。

反応温度及び時間は使用する溶媒によって異なるが、-10～40℃で30分ないし1日反応さ

10

20

30

40

50

せるのが好ましく、更に好ましくは10 ないし25 で2時間以下で反応させる。

【0026】

[工程D]一般式(VI)の化合物の製造

一般式(VI)の化合物は、一般式(V)の化合物を、溶媒中塩基存在下でフェノール基を保護するための通常の化合物と反応させることで製造することができる。

この反応で用いられる非プロトン性極性溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、四塩化炭素、クロロホルム、ジクロロメタン等が挙げられる。エーテル類としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トリエチレングリコールジメチルエーテル等が挙げられる。芳香族炭化水素としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等が挙げられる。このうちでも、用いられる溶媒としては、非プロトン性極性溶媒が好ましく、より好ましいものは、N,N-ジメチルホルムアミド、クロロホルム、ジクロロメタンである。

10

シリル保護基とフェノールとの反応に用いられる適当な塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、イミダゾール、及びN,N-ジメチルアミノピリジン等のアミン類が挙げられる。

アリールエーテル保護基とフェノールとの反応に用いられる好適な塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム及び炭酸カリウムが挙げられる。これらのうち好ましい塩基としては、イミダゾール及び炭酸カリウムが挙げられる。

フェノール基上のテトラヒドロピラニル(THP)保護は、3,4-ジヒドロ-2H-ピランをアルキル又はアリールトリフェニルホスホニウムブロミドと反応させることで可能である。

20

反応時間及び温度は使用する溶媒によって異なるが、-10~80 で1時間ないし1日反応させるのが好ましく、更に好ましくは0 ないし25 で4時間以下で反応させる。

【0027】

[工程E]一般式(VIII)の化合物の製造

一般式(VIII)で表される化合物は、一般式(VII)の中間体を分離せずに、一般式(IV)の化合物と無水溶媒中で反応させることで製造することができる。

この反応で用いられる無水溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ヘキサン、及びヘプタンが挙げられる。これらの溶媒は単独で、又は二種の組み合わせで使用してもよい。これらのうち特に好ましい溶媒は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、およびジエチルエーテルとテトラヒドロフランとの混合溶媒である。

30

ハロゲン-金属置換反応に用いられる適当な金属試薬としては、リチウム金属、及びマグネシウム金属が挙げられ、有機金属試薬としては、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、及びtert-ブチルリチウムが使用できる。これらのうち、有機金属試薬が好ましく、n-ブチルリチウム、及びtert-ブチルリチウムが特に好ましい。

反応時間及び温度は使用する溶媒によって異なるが、-100~25 で30分ないし1日反応させるのが好ましく、更に好ましくは硫黄導入工程は-78 で行い、一般式(IV)の化合物を反応混合物に導入した後は反応温度を25 まで上昇させて1時間反応させる。

【0028】

[工程F]一般式(IX)の化合物の製造

40

一般式(IX)の化合物は、溶媒中、一般式(VIII)の化合物のフェノール保護基を除去することで製造することができる。

この反応で用いられる適当な溶媒としては、極性溶媒としてN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、四塩化炭素、クロロホルム、及びジクロロメタンが挙げられ；エーテル類としてテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルが挙げられ；芳香族炭化水素としてはベンゼン、トルエン、及びキシレンが挙げられる。これらの溶媒のうち、テトラヒドロフランが特に好ましい。

フェノール基上のメチル、エチル、tert-ブチル、ベンジル、アリル保護基の除去に適した試薬としては、ヨウ化トリメチルシリル、エタンチオアルコール、ヨウ化リチウム、

50

臭化アルミニウム、塩化アルミニウム、三ヨウ化ホウ素及びトリフルオロ酢酸のようなルイス酸が挙げられ、トリメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル等のシリル化保護基の除去に適した試薬としては、フッ化テトラブチルアンモニウム、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、及びフッ化カリウムが挙げられる。これらの脱保護試薬のうち、フェノール基上のシリル保護基の除去には、フッ化テトラブチルアンモニウムが好ましい。

反応時間及び温度は、使用する溶媒の種類によって異なるが、0 ないし120 で30分ないし1日反応させるのが好ましく、更に好ましくは10 ないし25 で2時間以内に反応させる。

【0029】

10

[工程G]一般式(X)の化合物の製造

一般式(X)の化合物は、一般式(IX)の化合物を、溶媒中塩基の存在下で、ハロゲン化酢酸アルキルと反応させることで製造することができる。

ハロゲン化酢酸アルキル類は市販されているか、当業界で知られた方法で合成することができる。そこでのアルキル基及びハロゲンとしては、それぞれ、メチル、エチル、tert-ブチル、及び塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。ハロゲン化酢酸アルキルのうち、最も好ましいものはクロロ(又はブromo)酢酸メチル(又はエチル)である。

この反応で用いられる好適の溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、及びアセトンであり、アセトンが特に好ましい。

20

用いられる塩基としては、反応に影響を与えないものであれば、塩基性度に関係なく、特に制限はない。適した塩基には水素化ナトリウム、水素化リチウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、及び炭酸水素カリウムが挙げられる。これら塩基のうち、アルカリ金属水素化物又はアルカリ金属炭酸塩が好ましく、炭酸カリウムが特に好ましい。

反応時間及び温度は使用する溶媒によって異なるが、-10 ないし120 で30分ないし1日反応を行うのが好ましく、更に好ましくは0 ないし25 で4時間以下で反応させる。

【0030】

[工程H]一般式(XI)の化合物の製造

一般式(XI)の化合物は、水溶性無機塩およびアルコール溶媒の存在下で、一般式(X)化合物のカルボン酸エステルを加水分解することで製造することができる。この反応で用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール及び水混和性有機溶媒が挙げられる。

30

この反応で用いられる塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物の約0.1~6Nの水溶液が挙げられる。これらの塩基のうち、1~3N水酸化ナトリウムが好ましい。

反応時間及び温度は使用する溶媒によって異なるが、-10 ないし80 で10分ないし3時間反応を行うのが好ましく、更に好ましくは0 ないし25 で30分ないし1時間反応させる。

上記によって得た一般式(XI)の化合物は、ヒトPPAR蛋白質、PPAR、のリガンドである。

40

【実施例】

【0031】

以下、実施例を挙げて本発明の方法を詳しく説明する。しかし、これらは本発明を限定するものではない。

実施例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-カルボン酸メチルの製造[工程A]

4-(トリフルオロメチル)チオベンズアミド20.5g(0.1mol)をテトラヒドロフラン300mlに室温で溶解した後、攪拌しながら2-クロロアセト酢酸メチル12.2ml(0.1mol)を約20分間で徐々に加えた。添加の完了後、再度室温で30分間攪拌し、次に混合物を78~80 で12時間

50

加熱還流させた。反応終了後、反応混合物を室温に冷却した。その後50%水酸化ナトリウム水溶液を150ml加え、20分間撹拌した。生成された有機層を酢酸エチルで抽出して分離し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去して標記化合物28.8g(収率:95.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 8.01(d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.64(d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 3.84(s, 3H), 2.73(s, 3H)

【0032】

実施例 2

[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]-メタノールの製造[工程B]

実施例 1 で得た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-カルボン酸メチル20.0g(66.4mmol)を窒素雰囲気下、無水ジクロロメタン500mlに溶解した後、反応混合物を-78℃に冷却した。水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBAL-H)166ml(1.0M-ヘキサン溶液、2.5当量)を30分間で徐々に加え、混合物を同じ温度でさらに30分間反応させた。次いで温度を-10℃に上げ、さらに30分間反応させた。反応終了後、過量の水素化ジイソブチルアルミニウムを酢酸エチルで除去した。得られた残渣を10%硫酸および酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。生成された混合物をフラッシュシリカラムで精製し、減圧下溜去して標記化合物17.5g(収率:96.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 7.94(d, 2H, $J=8.1$), 7.63(d, 2H, $J=8.2$), 4.80(s, 2H), 2.93(bs, 1H), 2.41(s, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (78.5MHz, CDCl_3): 164.6, 151.0, 137.0, 133.1, 132.0(q), 126.8, 126.3(m), 122.5, 57.1, 15.4

【0033】

実施例 3

5-ブロモメチル-4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾールの製造[工程C]

実施例 2 で得た[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]メタノール15.0g(55.0mmol)を無水ジクロロメタン300mlに溶解した後、トリフェニルホスフィン(TPP)5.7g(60.0mmol、1.1当量)および四臭化炭素20.0g(60.0mmol、1.1当量)を室温で順次に加えた。1時間後、溶媒を反応混合物から減圧溜去した。引き続いてヘキサンおよび酢酸エチルの混合溶媒(v/v=5/1)により残溜トリフェニルホスフィンオキシドを沈澱させ、次いで濾過及び減圧溜去して標記化合物17.2g(収率:93%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 8.00(d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.67(d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 4.72(s, 2H), 2.47(s, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (78.5MHz, CDCl_3): 165.0, 153.8, 136.9, 132.4, 129.7(q), 127.0, 126.3(m), 122.5, 23.8, 15.5

【0034】

実施例 4

5-ブロモメチル-4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾールの製造[工程C]

実施例 2 で得た[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]メタノール10.0g(36.6mmol)を無水ジクロロメタン300mlに溶解した後、この混合物にトリフェニルホスフィン(TPP)10.6g(40.3mmol、1.1当量)およびN-ブロモスクシンイミド7.17g(40.3mmol、1.1当量)を室温に加えた。1時間後、溶媒を反応混合物から減圧下溜去し、次いでヘキサンおよび酢酸エチルの混合溶媒(v/v=5/1)により残溜するトリフェニルホスフィンオキシドを沈澱させ、次いで濾過及び減圧溜去して標記化合物11.1g(収率:90.5%)を得た。

【0035】

実施例 5

5-クロロメチル-4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾールの製造[工程C]

10

20

30

40

50

]

実施例 2 で得た [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]メタノール 5.0g (18.3mmol) を四塩化炭素 300ml に溶解した後、トリフェニルホスフィン (TPP) 6.3g (23.8mmol、1.3 当量) を加え、混合物を 10 時間還流下で攪拌した。反応終結後、反応器の温度を室温に冷却し、これにヘキサンおよび酢酸エチルの混合溶媒 (v/v=5/1) を加えて残溜するトリフェニルホスフィンオキシドを沈澱させ、次いで濾過及び減圧溜去して標記化合物 8.4g (収率: 78.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 8.01(d, 2H, J=8.1Hz), 7.68(d, 2H, J=8.2MHz), 4.79(s, 2H), 2.51(s, 3H)

【 0 0 3 6 】

10

実施例 6

5-クロロメチル-4-メチル-2-[(4-トリフルオロメチル)フェニル]チアゾールの製造 [工程 C]

実施例 2 で得た [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]メタノール 10.0g (36.6mmol) を無水ジクロロメタン 250ml に溶解した後、この混合物にトリフェニルホスフィン (TPP) 11.5g (44.0mmol、1.2 当量) および N-クロロスクシンイミド 5.86g (44.0mmol、1.2 当量) を室温で加えた。反応終了後、溶媒を減圧溜去した。引き続きヘキサンおよび酢酸エチルの混合溶媒 (v/v=5/1) を加えて残溜するトリフェニルホスフィンオキシドを沈澱させ、次いで濾過及び減圧溜去して標記化合物 10.5g (収率: 98.5%) を得た。

【 0 0 3 7 】

20

実施例 7

4-ヨード-2-メチル-フェノキシ-tert-ブチルジメチルシランの製造 [工程 D]

4-ヨード-2-メチルフェノール 15.0g (64.1mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド 250ml に溶解し、この混合物にイミダゾール 8.7g (128.2mmol、2.0 当量) を加えた。上記混合物に塩化 tert-ブチルジメチルシリル 10.6g (70.5mmol、1.1 当量) を徐々に加え、室温で 4 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムで精製した。溶媒を減圧溜去して標記化合物 21.8g (収率: 97.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 7.47(d, 1H, J=0.6Hz), 7.35(dd, 1H, J=8.4, 2.3Hz), 6.54(d, 1H, J=8.4Hz), 2.18(s, 3H), 1.03(s, 9H), 0.22(s, 6H)

30

$^{13}\text{C-NMR}$ (78.5MHz, CDCl_3): 154.3, 139.9, 135.9, 132.3, 121.1, 83.9, 26.2, 18.7, 17.0, -3.8

【 0 0 3 8 】

実施例 8

4-ヨード-2-メチル-フェノキシ酢酸エチルの製造 [工程 D]

4-ヨード-2-メチルフェノール 3.0g (12.9mmol) を室温でアセトン 250ml に溶解し、次に炭酸カリウム 2.67g (19.4mmol、1.5 当量) を加え、強力に攪拌した。混合物にプロモ酢酸エチル 1.56ml (14.1mmol、1.5 当量) を迅速に加えた後、更に室温で 4 時間反応させた。反応終了後、反応混合物を塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムで精製した。溶媒を減圧溜去して標記化合物 4.26g (収率: 98.5%) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 7.45(d, 1H, J=0.6Hz), 7.39(dd, 1H, J=8.5, 2.1Hz), 6.46(d, 1H, J=8.5Hz), 2.18(s, 3H), 4.59(s, 2H), 4.24(q, 2H, J=14.3, 7.1Hz), 2.24(s, 3H), 1.28(t, 3H, J=7.1Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (78.5MHz, CDCl_3): 168.9, 156.3, 139.7, 135.7, 130.4, 113.6, 84.2, 65.9, 61.1, 16.2, 14.4

【 0 0 3 9 】

実施例 9

4-プロモ-フェノキシ-tert-ブチルジメチルシランの製造 [工程 D]

4-プロモフェノール 5.0g (29.0mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド 150ml に溶解し、混合

50

物にイミダゾール4.09g(60.0mmol、2.0当量)を加えた。この混合物に塩化tert-ブチルジメチルシリル4.36g(29.0mmol、1.0当量)を徐々に加え、室温で4時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムで精製した。溶媒を減圧溜去して標記化合物8.15g(収率:97.8%)を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): 7.32(d, 2H, J=8.8Hz), 6.72(d, 2H, J=10.0Hz), 0.98(s, 9H), 0.18(s, 6H)

¹³C-NMR(78.5MHz, CDCl₃): 155.3, 132.7, 122.3, 114.0, 26.0, 18.6, -4.1

【0040】

実施例10

5-[4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-メチル-フェニルスルファニルメチル]-4-メチル-2-[(4-トリフルオロメチル)フェニル]チアゾールの製造[工程E]

実施例7で得た4-ヨード-2-メチル-フェノキシ-tert-ブチルジメチルシラン5.0g(14.4mmol)を窒素雰囲気下、無水テトラヒドロフラン200mlに溶解し、これを-78℃に冷却した。これに1.7M-ヘキサン溶液中のtert-ブチルリチウム8.47ml(1.0当量)を1分間で徐々に加えた。混合物を10分間撹拌し、同温で硫黄粉末460mg(14.4mmol、1.0当量)を一気に加えた。この混合物を10分間撹拌して硫黄を完全に溶解し、実施例4で得た5-プロモメチル-4-メチル-2-[(4-トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール4.84g(14.4mmol、1.0当量)を一気に加えた。反応温度を室温まで1時間で徐々に上げて反応させた後、塩化アンモニウム水溶液で反応を終わらせた。酢酸エチルおよび食塩水で反応混合物を抽出した後、硫酸マグネシウムで有機層を乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製して標記化合物5.11g(収率:69%)を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): 7.97(d, 2H, J=8.0Hz), 7.65(d, 2H, J=8.2Hz), 7.17(d, 1H, J=1.8Hz), 7.07(dd, 1H, J=8.2, 2.3Hz), 6.67(d, 1H, J=8.3Hz), 4.10(s, 2H), 2.20(s, 3H), 2.15(s, 3H), 1.00(s, 9H), 0.20(s, 6H)

¹³C-NMR(78.5MHz, CDCl₃): 163.4, 154.9, 151.8, 136.8, 132.6, 130.4, 129.6(q), 126.8, 126.2(m), 125.2, 119.6, 33.0, 26.1, 18.7, 17.1, 15.2, -3.9

【0041】

実施例11

5-[4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-メチル-フェニルスルファニルメチル]-4-メチル-2-[(4-トリフルオロメチル)フェニル]チアゾールの製造[工程E]

実施例7で得た4-ヨード-2-メチル-フェノキシ-tert-ブチルジメチルシラン5.0g(14.4mmol)を撹拌して、窒素雰囲気下、無水テトラヒドロフラン150mlおよびジエチルエーテル150mlに溶解し、これを-78℃に冷却した。これにn-ブチルリチウム9.0ml(1.6M-ヘキサン溶液、1.0当量)を1分間で徐々に加えた。混合物を10分間撹拌し、混合物に同温で硫黄粉末460mg(14.4mmol、1.0当量)を一

気に加えた。この混合物を10分間撹拌して硫黄を完全に溶解した後、実施例5で得た5-クロロメチル-4-メチル-2-[(4-トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール4.14g(14.4mmol、1.0当量)を一気に加えた。反応混合物を室温まで1時間で徐々に上げ、1時間反応させた後、塩化アンモニウム水溶液で反応を終結させた。反応混合物を、酢酸エチルおよび食塩水で有機溶媒を抽出した後、硫酸マグネシウムで有機層を乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製して標記化合物5.51g(収率:78.1%)を得た。

【0042】

実施例12

5-[4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-フェニルスルファニルメチル]-4-メチル-2-[(4-トリフルオロメチル)フェニル]チアゾールの製造[工程E]

実施例9で得た4-プロモフェノキシ-tert-ブチルジメチルシラン5.0g(1.74mmol)を窒素雰囲気下、無水テトラヒドロフラン300mlに溶解し、-78℃に冷却した。それにn-ブチルリチウム10.9ml(1.6M-ヘキサン溶液、1.0当量)を1分間加えた。混合物を10分間撹拌した後

10

20

30

40

50

、同温で硫黄粉末557mg(17.4mmol、1.0当量)を一気に加えた。10分間混合物を攪拌させて硫黄を完全に溶解した後、実施例5で得た5-クロロメチル-4-メチル-2-[(4-トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール5.08g(17.4mmol、1.0当量)を一気に加えた。反応混合物を室温まで徐々に上げ、1時間反応させた後、塩化アンモニウム水溶液で反応を終結し、酢酸エチルおよび食塩水で有機混合物を抽出した後、硫酸マグネシウムで有機層を乾燥した。溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製して標記化合物7.3g(収率:84.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 7.97(d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.65(d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.24(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.07(d, 2H, $J=10.0\text{Hz}$), 4.08(s, 2H), 2.20(s, 3H), 2.17(s, 3H), 0.97(s, 9H), 0.17(s, 6H)

10

【0043】

実施例13

2-メチル-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-イルメチルスルファニル]フェノールの製造[工程F]

実施例10で得た5-[4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-メチル-フェニルスルファニルメチル]-4-メチル-2-[(4-トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール5.0g(9.8mmol)をテトラヒドロフラン250mlに溶解した。この混合物にtetra-ブチルアンモニウムフルオリド(TBAF)24.5ml(1M-テトラヒドロフラン溶液、2.5当量)を室温で徐々に加えた。30分間の反応後、混合物を塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製して標記化合物3.67g(収率:94.6%)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 7.96(d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.64(d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.20(d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 6.97(dd, 1H, $J=8.2, 2.2\text{Hz}$), 6.59(d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 4.06(s, 2H), 2.19(s, 3H), 2.09(s, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (78.5MHz, CDCl_3): 163.9, 155.5, 151.7, 137.4, 133.5, 132.0, 131.7, 131.6, 126.8, 126.3(m), 125.8, 123.8, 115.7, 33.2, 16.2, 14.8

【0044】

実施例14

[2-メチル-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-イルスルファニル]フェノキシ]酢酸エチルの製造[工程G]

30

実施例13で得た2-メチル-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-イルメチルスルファニル]フェノール5.0g(12.5mmol)を無水テトラヒドロフラン200mlに溶解し、水素化ナトリウム378mg(15.6mmol、1.25当量)を-10℃で加えた。プロモ酢酸エチル2.1ml(19.0mmol、1.5当量)を2時間で強力に攪拌しながら加えた。反応終了後、混合物を食塩水および酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をフラッシュシリカゲルカラムで精製して標記化合物4.60g(収率:76.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 7.97(d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.66(d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.21(d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 7.12(dd, 1H, $J=8.4, 2.3\text{Hz}$), 6.60(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 4.62(s, 2H), 4.24(q, 2H, $J=14.3, 7.1\text{Hz}$), 2.24(s, 3H), 2.21(s, 3H), 1.28(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$)

40

$^{13}\text{C-NMR}$ (78.5MHz, CDCl_3): 169.1, 156.8, 151.8, 136.5, 132.5, 131.1, 128.8, 126.8, 126.2(m), 125.7, 112.0, 66.0, 61.8, 32.9, 16.5, 15.2, 14.5

【0045】

実施例15

[2-メチル-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-イルスルファニル]フェノキシ]酢酸エチルの製造[工程G]

実施例13で得た2-メチル-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-イルメチルスルファニル]フェノール10g(25.3mmol)をアセトン350mlに溶解し、炭酸カリウム8.0g(58.2mmol、2.3当量)を室温に加えた。プロモ酢酸エチル4.20ml(38.0mmol、1.5当量)を激しく攪拌しながら4時間で加えた。反応終了後、混合物を食塩水および酢

50

酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をフラッシュシリカゲルカラムで精製して標記化合物11.8g(収率:98.5%)を得た。

【0046】

実施例16

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-5-イル]メチル)スルファニル]フェノキシ酢酸の製造[工程H]

実施例15で得た[2-メチル-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]スルファニル]フェノキシ酢酸エチル5.0g(10.4mmol)をエタノール300mlに充分溶解し、3N-水酸化ナトリウム水溶液35mlを加えた。室温で30分間攪拌して反応を終了し、混合物を2N-HClでpH2.0に調整した。この混合物(エタノール約80%)を減圧溜去し、食塩水および酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧溜去した。残渣をメタノールに再び溶解してLH-20カラムクロマトグラフで精製して標記化合物4.71g(収率:98.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CD_3OD): 7.99(d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.72(d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.17(s, 1H), 7.14(dd, 1H, $J=8.4, 2.1\text{Hz}$), 6.72(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 4.65(s, 2H), 4.16(s, 2H), 2.18(s, 3H), 2.11(s, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (150.9MHz, CD_3OD): 172.7, 164.8, 158.2, 152.6, 138.2, 137.5, 133.8, 133.3, 132.5(q), 129.4, 127.8, 127.2(m), 126.2, 112.9, 66.3, 32.9, 16.4, 14.8

【産業上の利用可能性】

【0047】

上記のように、本発明の方法により一般式(XI)の化合物を高い収率で容易に製造することができる。

【手続補正書】

【提出日】平成16年4月20日(2004.4.20)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

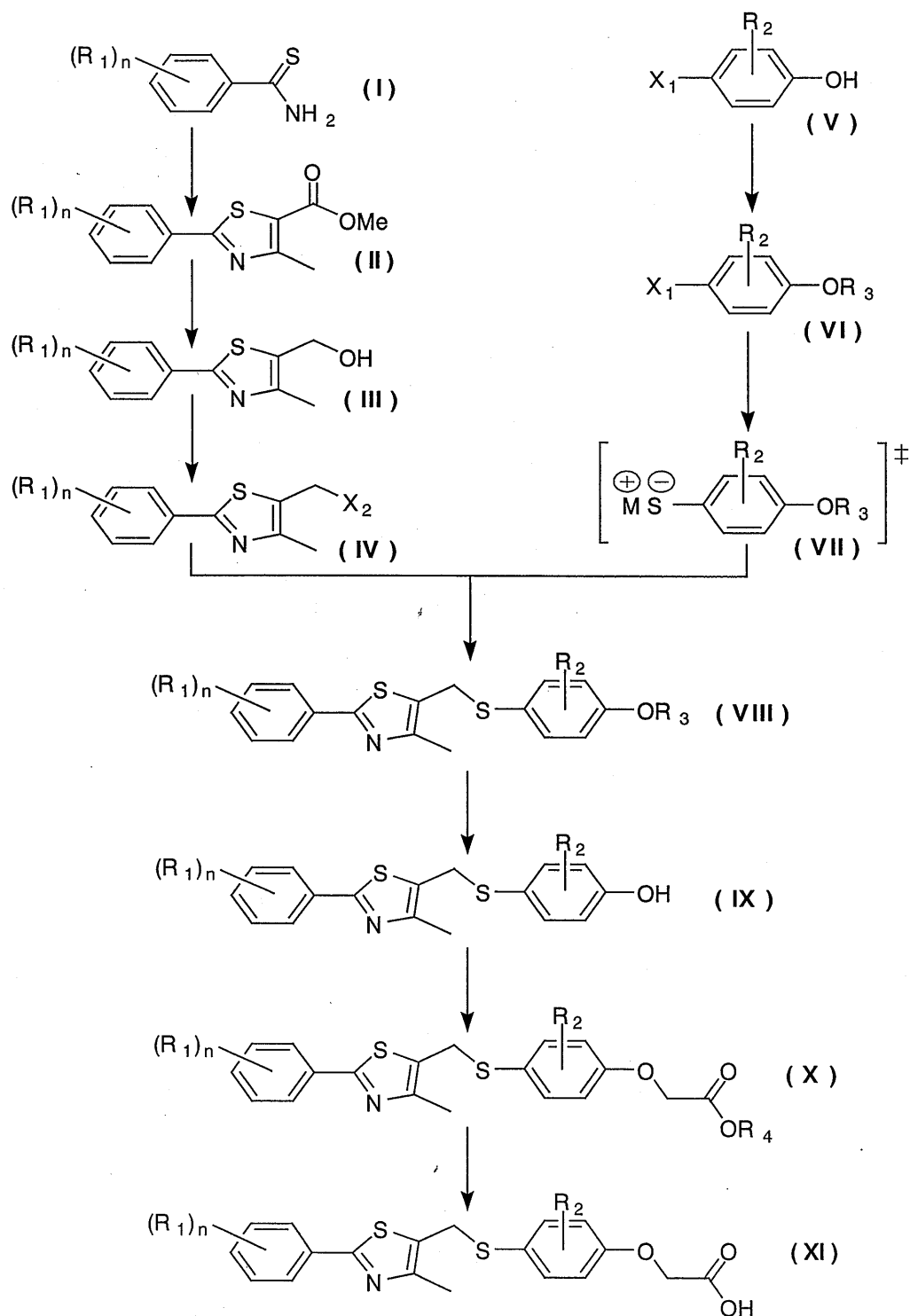
【請求項1】

一般式(VI)の化合物から製造した一般式(VII)の金属チオラート中間体化合物と一般式(IV)の化合物とを反応させて一般式(VIII)の化合物を生成し、生成した一般式(VIII)の化合物の保護基を除去して一般式(IX)の化合物を得、それをハロゲン化酢酸アルキルと反応させて一般式(X)の化合物を製造し、一般式(X)の化合物を加水分解することを特徴とする、一般式(XI)の化合物の製造方法:

10

20

【化 1】



[式中、 R_1 は水素原子、 CF_3 、又はハロゲン原子を示し、 n は0ないし5の整数を示し、 R_2 は水素原子又はフッ素原子、塩素原子、 $-(C_1-C_4)$ アルキル基、 $-O(C_1-C_4)$ アルキル基、 $-S(C_1-C_4)$ アルキル基、又は $-N(C_1-C_4)$ アルキル) $_2$ 基を示し、 R_3 はテトラヒドロピラニル基、 $-(C_1-C_4)$ アルキル基、アリル基、又はシリル基を有する保護基を示し、 R_4 は $-(C_1-C_4)$ アルキル基を示し、 X_1 はハロゲン原子を示し、 X_2 はハロゲン原子、又は求核剤により容易に置換される脱離基を示し、 M はリチウムイオン又はハロゲン(Cl、Br、又はI)化マグネシウムを示す]

【請求項 2】

請求項 1 に記載の一般式 (XI) の化合物のうち、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-5-イル]メチル)スルファニル]フェノキシ]酢酸を製造するための一般式 (VI) の化合物。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の一般式 (XI) の化合物のうち、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-5-イル]メチル)スルファニル]フェノキシ]酢酸を製造するための一般式 (VII) の化合物。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の一般式 (XI) の化合物のうち、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-5-イル]メチル)スルファニル]フェノキシ]酢酸を製造するための一般式 (VIII) の化合物。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の一般式 (XI) の化合物のうち、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-5-イル]メチル)スルファニル]フェノキシ]酢酸を製造するための一般式 (IX) の化合物。

【 国際調査報告 】

INTERNATTONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR03/00877

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7 C07D 277/36

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)

IPC7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA on CD, STN online, KIPASS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 46232 A (ONO PHARMACEUTICAL CO.) 16 September 1999 (1999-09-16) page 54-57, Reaction Scheme 1-4	1-5
A	WO 01 00603 A (GLAXO GROUP) 4 January 2001 (2001-01-04) page 6, compound no. II page 10, line 11-12 page 14-15	1-5
P, A	WO 02/50047 A (GLAXO GROUP) 27 June 2002 (2002-06-27) page 2, formula (I) page 6, line 18-20 page 11-13	1-5
P, A	Marcos L. S. et al., 'Novel Selective Small Molecule Agonists for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor delta (PPAR delta)-Synthesis and Biological Activity', Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2003, 13, 1517-1521 Table 1; Scheme 1 & 2	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family 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 application or patent 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 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

11 JULY 2003 (11.07.2003)

Date of mailing of the international search report

15 JULY 2003 (15.07.2003)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
920 Dunsan-dong, Seo-gu, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

LEE, Yu Hyung

Telephone No. 82-42-481-5606



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/KR03/00877

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 99 46232 A	16.09.99	US6506757	14.04.03
		EP1067109A1	10.01.01
		AU3275999A1	27.09.99
WO 01 00603 A	04.01.01	TR0103612T2	21.05.02
		N020016078A0	13.12.01
		JP2003503399T2	28.01.03
		HU0201858AB	28.09.02
		GB9914977A0	25.08.99
		EP1189895A1	27.03.02
		CZ20014664A3	13.03.02
		CN1358179T	10.07.02
		CA2377126AA	04.01.01
		BR0011891A	05.03.02
WO 02 50047A1	27.06.02	AU0233271A5	01.07.02

フロントページの続き

(74)代理人 100117156

弁理士 村田 正樹

(74)代理人 100111028

弁理士 山本 博人

(74)代理人 100089048

弁理士 浅野 康隆

(74)代理人 100101317

弁理士 的場 ひろみ

(72)発明者 カン, ヘンジョン

大韓民国 ソウル 137-797, ソオチョ-グ, ジアムウォン-ドン, ハンシン2-チャ ア
パートメント, 11-210

(72)発明者 ハム, ジュンイェーベ

大韓民国 ソウル 151-770, グアナク-グ, ボンチェン-ドン, グアナク ドリーム タ
ウン, 123-404

F ターム(参考) 4C033 AD04 AD09 AD16 AD17 AD18 AD19

4H049 VN01 VP01 VQ20 VR23 VR41 VU06 VU36