

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2008年2月7日 (07.02.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/016175 A1

- (51) 国際特許分類:
- | | |
|-----------------------|-----------------------|
| C07D 413/06 (2006.01) | A61P 9/10 (2006.01) |
| A61K 31/423 (2006.01) | A61P 11/00 (2006.01) |
| A61K 31/427 (2006.01) | A61P 15/00 (2006.01) |
| A61P 1/00 (2006.01) | A61P 21/00 (2006.01) |
| A61P 1/16 (2006.01) | A61P 25/00 (2006.01) |
| A61P 3/00 (2006.01) | A61P 25/28 (2006.01) |
| A61P 3/04 (2006.01) | A61P 29/00 (2006.01) |
| A61P 3/06 (2006.01) | A61P 35/00 (2006.01) |
| A61P 3/10 (2006.01) | A61P 43/00 (2006.01) |
| A61P 9/00 (2006.01) | C07D 417/06 (2006.01) |
| A61P 9/04 (2006.01) | |

橋理恵 (TAKAHASHI, Rie) [JP/JP]; 〒3410005 埼玉県三郷市彦川戸 1-170-142B Saitama (JP). 山川富雄 (YAMAKAWA, Tomio) [JP/JP]; 〒2770884 千葉県柏市みどり台 2-23-2 Chiba (JP). 増井誠一郎 (MASUI, Seiichiro) [JP/JP]; 〒3620072 埼玉県上尾市中妻 4-6-21 Saitama (JP). 山岸洋一 (YAMAGISHI, Youichi) [JP/JP]; 〒3380013 埼玉県さいたま市中央区鈴谷 8-7-13-502 Saitama (JP). 平井利武 (HIRAI, Toshitake) [JP/JP]; 〒2780036 千葉県野田市中野台鹿島町 15-4 Chiba (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/065471

(74) 代理人: 千草新一 (CHIGUSA, Shinichi); 〒1010032 東京都千代田区岩本町 2丁目 2番 3号 日本ケミファ株式会社内 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2007年8月1日 (01.08.2007)

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2006-212414 2006年8月3日 (03.08.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本ケミファ株式会社 (NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1010032 東京都千代田区岩本町 2丁目 2番 3号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

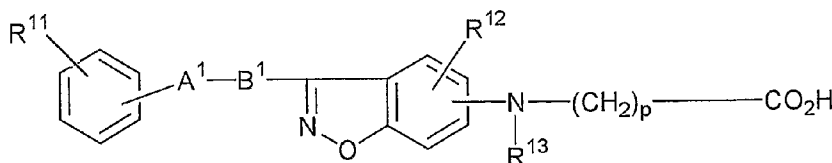
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐久間詔悟 (SAKUMA, Shogo) [JP/JP]; 〒3420041 埼玉県吉川市保 1-26-9-504 Saitama (JP). 望月信孝 (MOCHIDUKI, Nobutaka) [JP/JP]; 〒2701166 千葉県我孫子市我孫子 2-6-238 Chiba (JP). 潮田勝俊 (USHIODA, Masatoshi) [JP/JP]; 〒1830042 東京都府中市武蔵台 3-29-4-201 Tokyo (JP). 高

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(54) Title: ACTIVATOR FOR PEROXISOME PROLIFERATOR ACTIVATED RECEPTOR

(54) 発明の名称: ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体の活性化剤



(I I)

(57) Abstract: A compound represented by the general formula (II) below or a pharmacologically acceptable salt thereof is used as an activator for PPAR. (II) (In the formula, R¹³ represents an alkyl group having 1-8 carbon atoms or the like; p represents an integer of 1-4; A¹ represents a thiazole, oxazole or the like having, as a substituent, an alkyl group having 1-8 carbon atoms or a halogen atom-substituted alkyl group having 1-8 carbon atoms; B¹ represents an alkylene chain having 2-4 carbon atoms; and R¹¹ and R¹² may be the same as or different from each other and represent a hydrogen atom, an alkyl group having 1-8 carbon atoms, a halogen atom or a halogen atom-substituted alkyl group having 1-8 carbon atoms.)

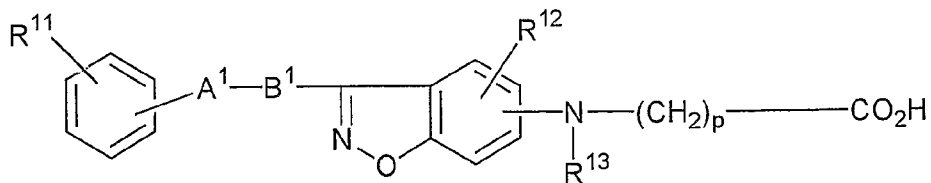
[続葉有]

WO 2008/016175 A1



(57) 要約:

次の一般式 (I I)、



(式中、R^{1 3} は炭素数 1 ~ 8 のアルキル基他を表し、

p は 1 ~ 4 の整数を表し、

A¹ は置換基として炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、又はハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基を有するチアゾール、オキサゾール等を表し、

B¹ は炭素数 2 ~ 4 のアルキレン鎖を表し、

そして、R^{1 1} 及び R^{1 2} は同一又は異なっていても良く水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基を表す。)

で表される化合物又はその薬理的に許容される塩を P P A R の活性化剤として使用する。

明 細 書

ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体の活性化剤

技術分野

本発明はペルオキシソーム増殖剤活性化受容体（PPAR）の活性化剤に関する。

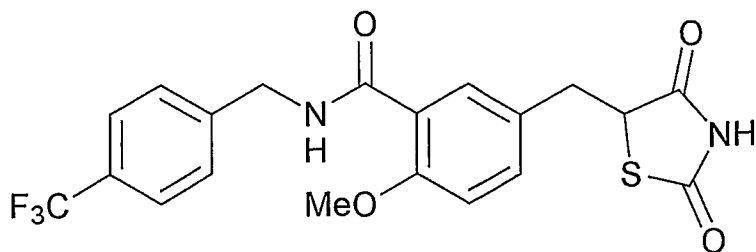
背景技術

ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体（peroxisome proliferator activated receptor：PPAR）はこれまで大きく分けて3つのサブタイプの存在が知られており、PPAR α 、PPAR γ 及びPPAR δ と称せられている。（Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, p 7335-7359, 1994：非特許文献1）

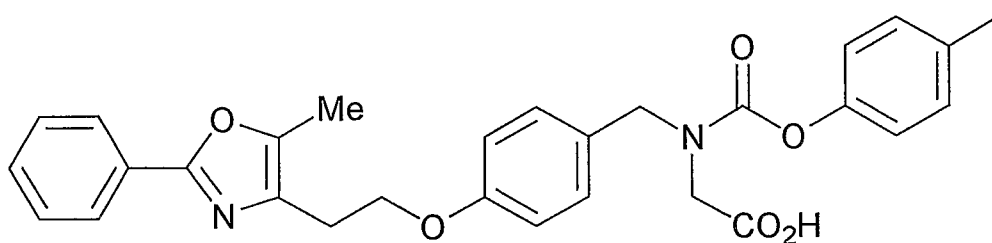
そして、これまで種々の化合物について、PPAR各サブタイプの転写活性化作用、さらには血糖降下、脂質代謝改善作用等に関する報告がなされている。

たとえば、脂質代謝改善作用を有する選択的な α agonistとしてGW-590735（GSK）、KRP-101（キョーリン）及びNS-220（Roche-日本新薬）などが報告されている。（J. Pharmacol. Exp. Ther., 309（3）：970, Jun 2001：非特許文献2）

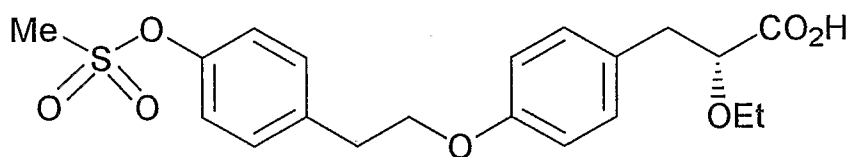
また、PPAR γ とPPAR α のdual agonist活性を示す薬物も多数知られており、TZD（チアゾリジンジオン）誘導体の次式、



KRP-297 (Kyorin)



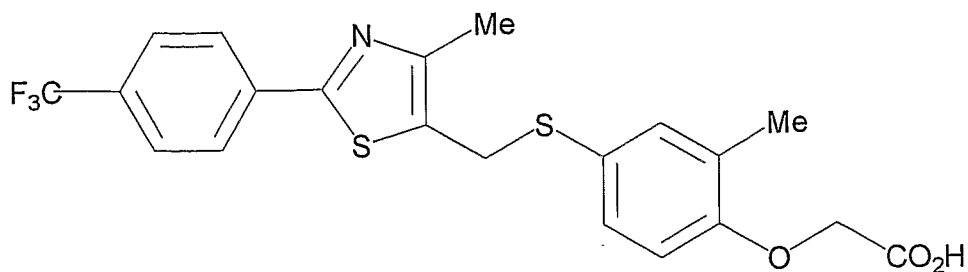
Muraglitazar (BMS)



Tesaglitazar (Astra Zeneca)

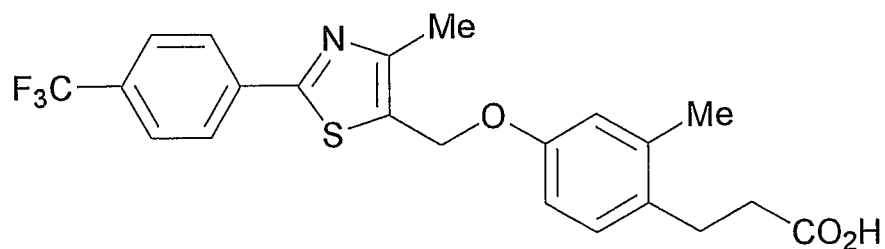
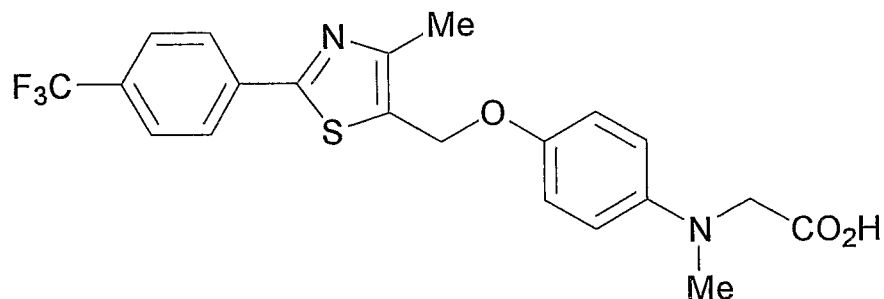
で表されるKRP-297 (Kyorin) や非TZD誘導体のMuraglitazar (BMS), Tesaglitazar (AstraZeneca) 等が報告されている。尚、これらの化合物はPPAR γ の作用を主作用とし、糖尿病治療薬として開発されおり、PPAR α の活性は必ずしも強くはないと報告されている。

また、PPAR δ 選択的agonistとしてはフェノキシ酢酸タイプの次式



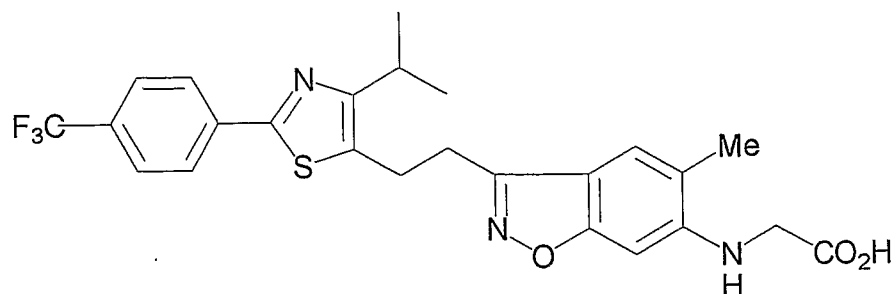
で表されるGW-501516 (GSK) が知られており、現在、脂質代謝改善剤として開発が進行中である旨の報告がなされている。(WO 01/603 : 特許文献1、Bioorg. Med. Chem. Lett., 13 (2003) 1517-1521 : 非特許文献3)

またこの特許文献1には、次式



で表されるフェニルプロピオン酸タイプ及びフェニルグリシンタイプの化合物も記載されている。

一方、本発明者らも、次式、



で表されるベンズイソキサゾール誘導体が P P A R δ の転写活性化作用を有することを見だし特許出願している。(W O 03/033493 : 特許文献 2)

ところで、上記非特許文献 3 には、フェニルプロピオン酸タイプの P P A R δ 活性はフェノキシ酢酸タイプに比べ 30 倍程度弱い旨の記載がある。

なお、上記特許文献 1 及び非特許文献 3 には、フェニルグリシンタイプの具体的な薬効が記載されていない。

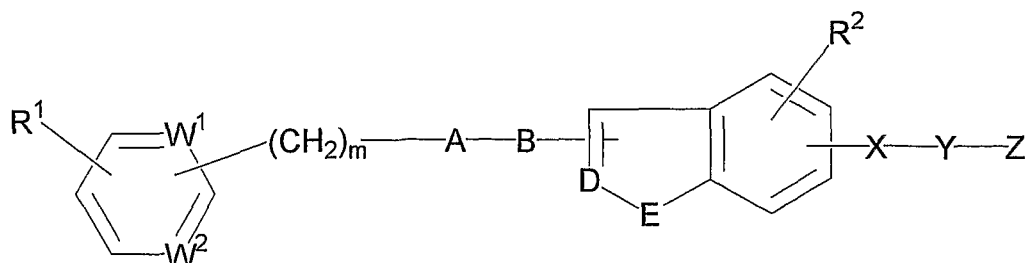
後記一般式 (I) 、 (I I) 及び (III) で表される本発明化合物は上記 G W - 501516 等とは、構造上の明確な相違があり、また上述した公知文献にもこれらの化合物の記載はなされていない。

発明の開示

本発明の目的は、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体の活性化作用を有する下記一般式 (I) 、 (I I) 及び (III) で表される化合物を提供することにある。

本発明者らは鋭意研究を行った結果、下記一般式 (I) 、 (I I) 及び (III) で表される化合物が、優れたペルオキシソーム増殖剤活性化受容体の活性化作用を有することを見だし、本発明を完成した。

(i) 即ち、本発明は、次の一般式 (I)、



(式中、 W^1 及び W^2 は同一又は異なっても良く CH 又は窒素原子を表し、

X は NR^3 又は CR^4R^5 を表し、ここで、 R^3 は炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 1～8 のアルコキシ基で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、3～7 員環のシクロアルキル基で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、フェニル基で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 2～8 のアシル基又は炭素数 2～8 のアルケニル基を表し、 R^4 及び R^5 は同一又は異なっても良く水素原子又は炭素数 1～8 のアルキル基を表し、

Y は $-(CR^6R^7)_n-$ を表し、ここで R^6 及び R^7 は同一又は異なっても良く水素原子又は炭素数 1～8 のアルキル基を表し、そして n は 1～4 の整数を表し、

Z はカルボキシル基又はテトラゾリル基を表し、

A は置換基として炭素数 1～8 のアルキル基、3～7 員環のシクロアルキル基、炭素数 2～8 のアルケニル基、炭素数 2～8 のアルキニル基、炭素数 1～8 のアルコキシ基、3～7 員環のシクロアルキル基で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルコキシ基、炭素数 6～10 のアリール基、ヘテロ 5 若しくは 6 員環、アラルキル基 (アリール部分の炭素数は 6～10 で、アルキレン部分の炭素数は 1～8) 又はヘテロ 5 若しくは 6 員環で置換された炭素数 1～8 のアルキル基から選ばれるものを有していてもよい、チアゾール、オキサゾ

ール、イミダゾール、ピラゾール、チオフェン、フラン、ピロール、ピリジン若しくはピリミジンから選ばれるヘテロ5若しくは6員環又はベンゼン環を表し、

Bは結合手又は、置換基として炭素数1～8のアルキル基、3～7員環のシクロアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基若しくはハロゲン原子から選ばれるものを有していてもよい炭素数1～8のアルキレン鎖を表し、ここで、炭素数が2以上のアルキレン鎖の場合は、二重結合又は三重結合を有していても良く、

Dは窒素原子又はCHを表し、

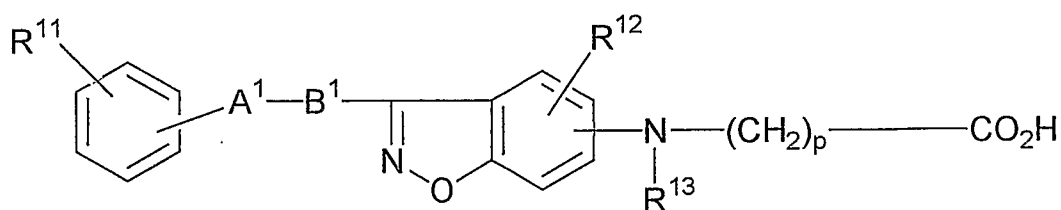
Eは酸素原子又は硫黄原子を表し、

R¹ 及びR² は同一又は異なっても良く水素原子、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、水酸基、ニトロ基、炭素数2～8のアシル基、炭素数6～10のアリール基又はヘテロ5若しくは6員環を表し、

そして、mは0～3の整数を表す。）

で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩に関する。

(ii) また、本発明は、次の一般式 (II)、



(式中、R¹⁻³ は炭素数1～8のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基を表し、

pは1～4の整数を表し、

A¹ は置換基として炭素数1～8のアルキル基、又はハロゲン原子で置換され

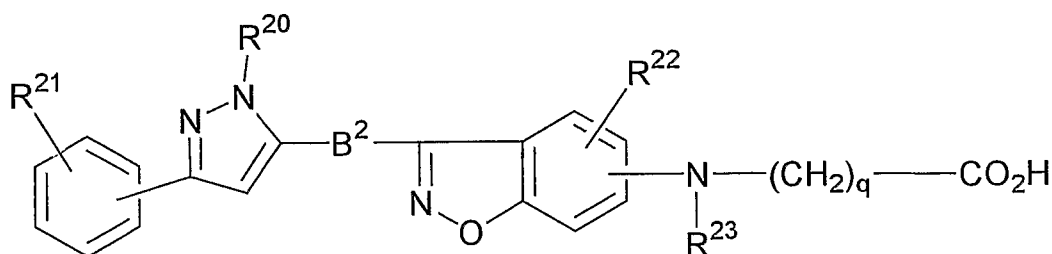
た炭素数 1～8 のアルキル基を有するチアゾール、オキサゾール、ピリジン、ピリミジン又はベンゼン環を表し、

B^1 は炭素数 2～4 のアルキレン鎖を表し、

そして、 $R^{1\ 1}$ 及び $R^{1\ 2}$ は同一又は異なっても良く水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基を表す。)

で表される化合物又はその薬理的に許容される塩に関する。

(i i i) また、本発明は、次の一般式 (III) 、



(式中、 $R^{2\ 3}$ は炭素数 1～8 のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基を表し、

q は 1～4 の整数を表し、

$R^{2\ 0}$ は炭素数 1～8 のアルキル基を表し、

B^2 は炭素数 2～4 のアルキレン鎖を表し、

そして、 $R^{2\ 1}$ 及び $R^{2\ 2}$ は同一又は異なっても良く水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子又はハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基を表す。)

で表される化合物又はその薬理的に許容される塩に関する。

(i v) また本発明は、上記一般式 (I) 、 (I I) 又は (III) で表される化合物又はその塩を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 (P P A R) の活性化剤に関する。

(v) また本発明は、上記一般式 (I)、(II) 又は (III) で表される化合物又はその塩と少なくとも 1 つの製薬学的に許容される賦形剤を含有する製薬組成物に関する。

(vi) また本発明は、上記一般式 (I)、(II) 又は (III) で表される化合物又はその塩を必要とする患者に治療学的な有効量を投与することを特徴とする PPAR の活性化方法に関する。

(vii) また本発明は、上記一般式 (I)、(II) 又は (III) で表される化合物又はその塩を必要とする患者に治療学的な有効量を投与することを特徴とする PPAR に媒介される疾患の治療および/または予防方法に関する。

(viii) また本発明は、PPAR に媒介される疾患が、高脂血症、脂質異常症、高コレステロール血症、高TG血症、低HDL血症、高LDL and/or non-HDL血症、高VLDL血症、リポタンパク異常症、低アポリポタンパクA-I血症、アテローム動脈硬化症、動脈硬化性疾患、冠動脈性疾患、脳血管障害、末梢血管障害、メタボリック・シンドローム、シンドローム X、内臓脂肪型肥満を含む肥満、糖尿病、高血糖、インスリン抵抗性、耐糖能異常、高インスリン血症、糖尿病性合併症、心不全、心筋梗塞、心筋症、高血圧、脂肪肝、非アルコール性脂肪肝炎、血栓、アルツハイマー病、神経変性疾患、脱髄性疾患、多発性硬化症、副腎白質ジストロフィー、皮膚炎、乾癬、にきび、皮膚老化、発毛異常、炎症、関節炎、喘息、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、膵炎並びに結腸癌、大腸癌、皮膚癌、乳癌、前立腺癌、卵巣癌及び肺癌を含む癌であることを特徴とする前記 (vii) に記載の治療および/または予防方法に関する。

(ix) また本発明は、PPAR に媒介される疾患が種々の脂質異常症、メタボリック・シンドローム、内臓脂肪型肥満を含む肥満、アテローム動脈硬化症およびその関連疾患又は糖尿病であることを特徴とする前記 (vii) に記載の治療

療および/または予防方法に関する。

(x) また本発明は、PPARに媒介される疾患の治療および/または予防のための上記一般式(I)、(II)又は(III)で表される化合物又はその塩の使用に関する。

(xi) また本発明は、PPARに媒介される疾患が高脂血症、脂質異常症、高コレステロール血症、高TG血症、低HDL血症、高LDL and/or non-HDL血症、高VLDL血症、リポタンパク異常症、低アポリポタンパクA-I血症、アテローム動脈硬化症、動脈硬化性疾患、冠動脈性疾患、脳血管障害、末梢血管障害、メタボリック・シンドローム、シンドロームX、内臓脂肪型肥満を含む肥満、糖尿病、高血糖、インスリン抵抗性、耐糖能異常、高インスリン血症、糖尿病性合併症、心不全、心筋梗塞、心筋症、高血圧、脂肪肝、非アルコール性脂肪肝炎、血栓、アルツハイマー病、神経変性疾患、脱髄性疾患、多発性硬化症、副腎白質ジストロフィー、皮膚炎、乾癬、にきび、皮膚老化、発毛異常、炎症、関節炎、喘息、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、膵炎並びに結腸癌、大腸癌、皮膚癌、乳癌、前立腺癌、卵巣癌及び肺癌を含む癌である前記(x)に記載の使用に関する。

(xii) また本発明は、PPARに媒介される疾患が種々の脂質異常症、メタボリック・シンドローム、内臓脂肪型肥満を含む肥満、アテローム動脈硬化症およびその関連疾患又は糖尿病である前記(x)に記載の使用に関する。

(xiii) さらにまた本発明は、PPARがPPAR δ である前記(iv)~(xii)の発明に関する。

発明を実施するための最良の形態

次に本発明を詳細に説明する。

上記一般式(I)においてR¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、並びにAのヘテロ5若しくは6員環又はベンゼン環が有していても良い置換基及びB

の炭素数 1～8 のアルキレン鎖が有していても良い置換基の炭素数 1～8 のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、*i*-ブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基又はヘキシル基等が挙げられる。

R^1 、 R^2 、 R^3 及び A のヘテロ 5 若しくは 6 員環又はベンゼン環が有していても良い置換基の炭素数 2～8 のアルケニル基としては、ビニル基又はアリル基等が挙げられる。

R^1 、 R^2 及び A のヘテロ 5 若しくは 6 員環又はベンゼン環が有していても良い置換基の炭素数 2～8 のアルキニル基としては、プロパルギル基等が挙げられる。

R^1 、 R^2 並びに A のヘテロ 5 若しくは 6 員環又はベンゼン環が有していても良い置換基及び B の炭素数 1～8 のアルキレン鎖が有していても良い置換基の炭素数 1～8 のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基又はヘキシルオキシ基等が挙げられる。

R^1 、 R^2 及び B の炭素数 1～8 のアルキレン鎖が有していても良い置換基のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、又は臭素原子等が挙げられる。

R^1 、 R^2 、 R^3 並びに A のヘテロ 5 若しくは 6 員環又はベンゼン環が有していても良い置換基のハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基としては、1～3 個のフッ素原子、塩素原子若しくは臭素原子等のハロゲン原子により置換されたメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基又は *t*-ブチル基等が挙げられ、好ましくはトリフルオロメチル基、クロロメチル基、2-クロロエチル基、2-ブロモエチル基又は 2-フルオロエチル基等が挙げられる。

R¹、R² 並びにAのヘテロ5若しくは6員環又はベンゼン環が有していても良い置換基のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基としては1～3個のフッ素原子、塩素原子若しくは臭素原子等のハロゲン原子により置換されたメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロピルオキシ基、ブチルオキシ基又は t -ブチルオキシ基等が挙げられ、好ましくはトリフルオロメチルオキシ基、クロロメチルオキシ基、2-クロロエチルオキシ基、2-ブロモエチルオキシ基又は2-フルオロエチルオキシ基等が挙げられる。

R¹、R² 及びR³ の炭素数2～8のアシル基としては、アセチル基又はプロピオニル基等が挙げられる。

R¹、R² 及びAのヘテロ5若しくは6員環又はベンゼン環が有していても良い置換基の炭素数6～10のアリール基としては、フェニル基等が挙げられる。

R¹、R² 及びAのヘテロ5若しくは6員環又はベンゼン環が有していても良い置換基のヘテロ5若しくは6員環としては、ピリジル基等が挙げられる。

R³ の炭素数1～8のアルコキシ基で置換された炭素数1～8のアルキル基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、 i -ブトキシ基、 t -ブトキシ基、ペンチルオキシ基又はヘキシルオキシ基等で置換されたメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、 i -ブチル基、 t -ブチル基、ペンチル基又はヘキシル基等が挙げられる。

Aのヘテロ5若しくは6員環又はベンゼン環が有していても良い置換基及びBの炭素数1～8のアルキレン鎖が有していても良い置換基の3～7員環のシクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、又はシクロヘキシル基等が挙げられる。

R³ 及びAのヘテロ5若しくは6員環又はベンゼン環が有していても良い置換基の3～7員環のシクロアルキル基で置換された炭素数1～8のアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等で置換されたメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、

i-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基又はヘキシル基等が挙げられる。

R³ のフェニル基で置換された炭素数 1～8 のアルキル基としては、ベンジル基、フェネチル基等が挙げられる。

A のヘテロ 5 若しくは 6 員環又はベンゼン環が有していても良い置換基のアラルキル基（アリアル部分の炭素数は 6～10 で、アルキレン部分の炭素数は 1～8）としては、ベンジル基が挙げられる。

A のヘテロ 5 若しくは 6 員環又はベンゼン環が有していても良い置換基のヘテロ 5 若しくは 6 員環で置換された炭素数 1～8 のアルキル基としては、ピリジルメチル基等が挙げられる。

上記一般式 (II) 中の R^{1 1}、R^{1 2}、R^{1 3} 及び A¹ のヘテロ 5 若しくは 6 員環又はベンゼン環が有していても良い置換基の炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基の例示としては、上記一般式 (I) 中の R¹、R²、R³ 及び A のヘテロ 5 若しくは 6 員環又はベンゼン環が有していてもよい置換基で例示したものと同一ものが挙げられる。

また、上記一般式 (III) 中の R^{2 1}、R^{2 2} 及び R^{2 3} の炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基の例示としては、上記一般式 (I) 中の R¹、R²、R³ 及び A のヘテロ 5 若しくは 6 員環又はベンゼン環が有していてもよい置換基で例示したものと同一ものが挙げられる。

また、上記一般式 (III) 中の R^{2 0} の炭素数 1～8 のアルキル基の例示としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基又はヘキシル基等が挙げられる。

なお、上記一般式 (I) 中の R¹、R²、一般式 (II) 中の R^{1 1}、R^{1 2} 及び一般式 (III) 中の R^{2 1}、R^{2 2} については、R¹ 等が置換しているベン

ゼン環等に、同一又は異なったものが1～3個存在していても良い。

さらに、本発明化合物としては、次に示す化合物が好ましい。

(1) 本発明化合物としては、 W^1 及び W^2 が共に CH である上記一般式 (I) で表される化合物又はその薬理的に許容される塩が好ましい。

(2) 本発明化合物としては、X が CR^4R^5 である上記一般式 (I) で表される化合物、又は上記 (1) 記載の化合物又はその薬理的に許容される塩が好ましい。

(3) 本発明化合物としては、X が CH_2 である上記一般式 (I) で表される化合物、又は上記 (1) 記載の化合物又はその薬理的に許容される塩が好ましい。

。

(4) 本発明化合物としては、X が NR^3 である上記一般式 (I) で表される化合物、又は上記 (1) 記載の化合物又はその薬理的に許容される塩が好ましい。

。

(5) 本発明化合物としては、X が N (炭素数 1～8 のアルキル基) である上記一般式 (I) で表される化合物、又は上記 (1) 記載の化合物又はその薬理的に許容される塩が好ましい。

(6) 本発明化合物としては、X が N (メチル基) である上記一般式 (I) で表される化合物、又は上記 (1) 記載の化合物又はその薬理的に許容される塩が好ましい。

(7) 本発明化合物としては、Y が CH_2 である上記一般式 (I) で表される化合物、又は上記 (1)～(6) の何れかに記載の化合物又はその薬理的に許容される塩が好ましい。

(8) 本発明化合物としては、Z がカルボキシル基である上記一般式 (I) で表される化合物、又は上記 (1)～(7) の何れかに記載の化合物又はその薬理的に許容される塩が好ましい。

(9) 本発明化合物としては、A が置換基として炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 2～8 のアルケニル基、炭素数 2～8 のアルキニル基、ハロゲン原子で置換

された炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 6～10 のアリール基又はヘテロ 5 若しくは 6 員環から選ばれるものを有していてもよいチアゾール又はオキサゾールである上記一般式 (I) で表される化合物、又は上記 (1)～(8) の何れかに記載の化合物又はその薬理的に許容される塩が好ましい。

(10) 本発明化合物としては、A が置換基として炭素数 1～8 のアルキル基を有するチアゾール又はオキサゾールである上記一般式 (I) で表される化合物、又は上記 (1)～(8) の何れかに記載の化合物又はその薬理的に許容される塩が好ましい。

(11) 本発明化合物としては、A が置換基として炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 2～8 のアルケニル基、炭素数 2～8 のアルキニル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 6～10 のアリール基又はヘテロ 5 若しくは 6 員環から選ばれるものを有していてもよいピラゾールである上記一般式 (I) で表される化合物、又は上記 (1)～(8) の何れかに記載の化合物又はその薬理的に許容される塩が好ましい。

(12) 本発明化合物としては、A が置換基として炭素数 1～8 のアルキル基を有するピラゾールである上記一般式 (I) で表される化合物、又は上記 (1)～(8) の何れかに記載の化合物又はその薬理的に許容される塩が好ましい。

(13) 本発明化合物としては、B がエチレン鎖である上記一般式 (I) で表される化合物、又は上記 (1)～(12) の何れかに記載の化合物又はその薬理的に許容される塩が好ましい。

(14) 本発明化合物としては、D が窒素原子で、E が酸素原子である上記一般式 (I) で表される化合物、又は上記 (1)～(13) の何れかに記載の化合物又はその薬理的に許容される塩が好ましい。

(15) 本発明化合物としては、 R^1 及び R^2 が同一又は異なっても良く水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 2～8 のアルケニル基、炭素数 1～8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、又はハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルコキシ基である上記一般式 (I) で表される化合物、又は上記 (1)～(14) の何れかに記載の化合物又はその薬理的に許容される塩が好ましい。

(16) 本発明化合物としては、 R^1 及び R^2 が同一又は異なっても良く水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基である上記一般式 (I) で表される化合物、又は上記 (1)～(15) の何れかに記載の化合物又はその薬理的に許容される塩が好ましい。

(17) 本発明化合物としては、 m が 0 である上記一般式 (I) で表される化合物、又は上記 (1)～(16) の何れかに記載の化合物又はその薬理的に許容される塩が好ましい。

(18) 本発明化合物としては、 $N(R^{1-3})(CH_2)_p-CO_2H$ の置換位置がベンゾイソキサゾールの 6 位である上記一般式 (II) で表される化合物又はその薬理的に許容される塩が好ましい。

(19) 本発明化合物としては、 R^{1-3} がメチル基である上記一般式 (II) で表される化合物、又は上記 (18) 記載の化合物又はその薬理的に許容される塩が好ましい。

(20) 本発明化合物としては、 p が 1 である上記一般式 (II) で表される化合物、又は上記 (18) 又は (19) 記載の化合物又はその薬理的に許容される塩が好ましい。

(21) 本発明化合物としては、 A^1 が置換基として炭素数 1～8 のアルキル基、又はハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基を有するチアゾール、オキサゾール又はベンゼン環である上記一般式 (II) で表される化合物、又は上記 (18)～(20) の何れかに記載の化合物又はその薬理的に許容される塩が好ましい。

(22) 本発明化合物としては、 A^1 が置換基として炭素数 1～8 のアルキル基を有するチアゾール又はオキサゾールである上記一般式 (II) で表される化合物、又は上記 (18)～(20) の何れかに記載の化合物又はその薬理的に許容される塩が好ましい。

(23) 本発明化合物としては、 B^1 がエチレン鎖である上記一般式 (II) で表される化合物、又は上記 (18)～(22) の何れかに記載の化合物又はその薬理的に許容される塩が好ましい。

(24) 本発明化合物としては、 $R^{1\ 1}$ が炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基である上記一般式 (I I) で表される化合物、又は上記 (18)～(23) の何れかに記載の化合物又はその薬理的に許容される塩が好ましい。

(25) 本発明化合物としては、 $R^{1\ 2}$ が、水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基である上記一般式 (I I) で表される化合物、又は上記 (18)～(24) の何れかに記載の化合物又はその薬理的に許容される塩が好ましい。

(26) 本発明化合物としては、上記一般式 (I I) で、 $R^{1\ 3}$ が炭素数 1～8 のアルキル基で、 p が 1 で、 A^1 が置換基として炭素数 1～8 のアルキル基を有するチアゾールで、 B^1 がエチレン鎖で、 $R^{1\ 1}$ が炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基で、そして $R^{1\ 2}$ が、水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基である化合物又はその薬理的に許容される塩が好ましい。

(27) 本発明化合物としては、 $N(R^{2\ 3})((CH_2)_q - CO_2H)$ の置換位置がベンズイソキサゾールの 6 位である上記一般式 (III) で表される化合物又はその薬理的に許容される塩が好ましい。

(28) 本発明化合物としては、 $R^{2\ 3}$ がメチル基である上記一般式 (III) で表される化合物、又は上記 (27) 記載の化合物又はその薬理的に許容される塩が好ましい。

(29) 本発明化合物としては、 q が 1 である上記一般式 (III) で表される化合物、又は上記 (27) 又は (28) 記載の化合物又はその薬理的に許容される塩が好ましい。

(30) 本発明化合物としては、 B^2 がエチレン鎖である上記一般式 (III) で表される化合物、又は上記 (27)～(29) 記載の化合物又はその薬理的に許容される塩が好ましい。

(31) 本発明化合物としては、 $R^{2\ 1}$ が炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基である上記一般

式 (III) で表される化合物、又は上記 (27) ~ (30) 記載の化合物又はその薬理的に許容される塩が好ましい。

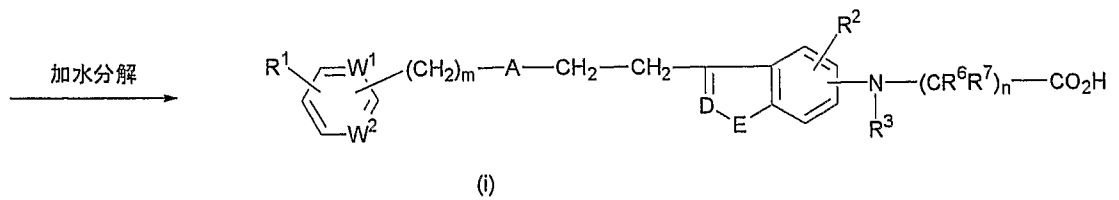
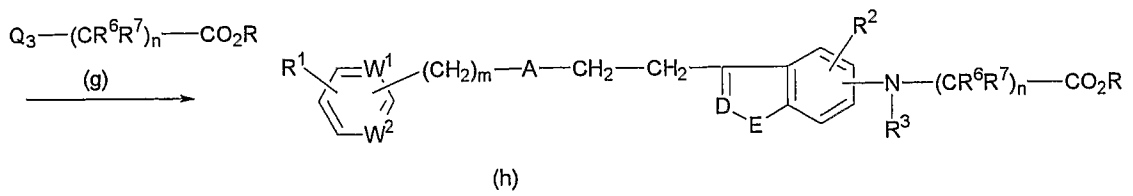
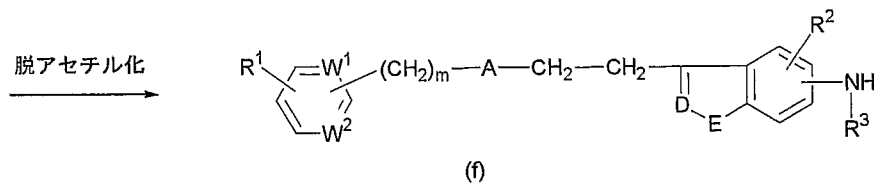
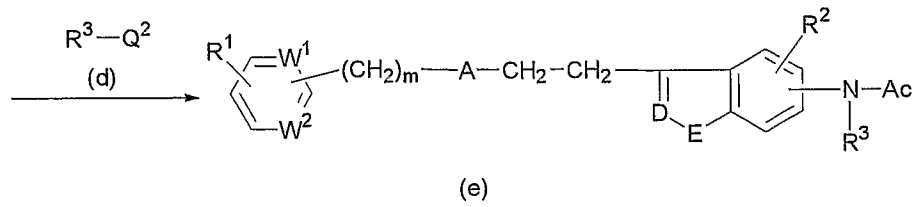
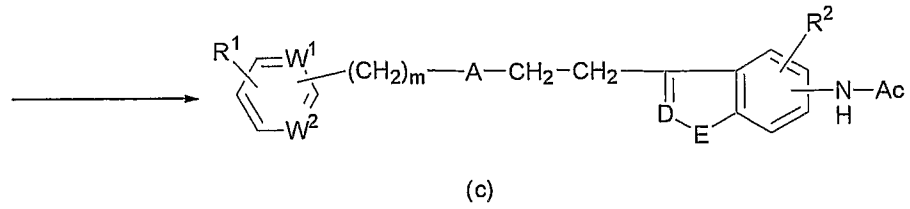
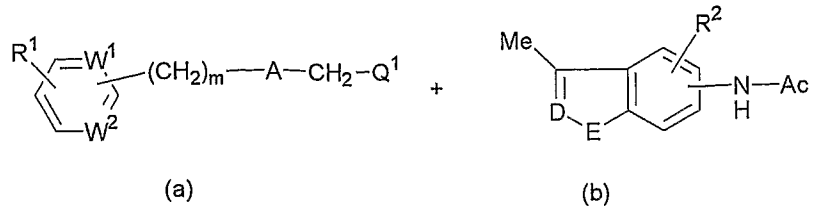
(32) 本発明化合物としては、 R^2 が、水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基である上記一般式 (III) で表される化合物、又は上記 (27) ~ (31) 記載の化合物又はその薬理的に許容される塩が好ましい。

上記一般式 (I)、(II) 又は (III) で表される本発明化合物は、薬理的に許容される塩であってもよく、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属塩、更にはリジン、アルギニン、THAMなどの有機アミン塩が挙げられる。

また本発明化合物は、光学活性体、シス、トランスの幾何異性体等が存在する場合もあるが、何れも本発明に含まれる。

次に上記一般式 (I) で表される本発明化合物の合成方法を以下に示す。

製法 1 (X = NR³ の場合)



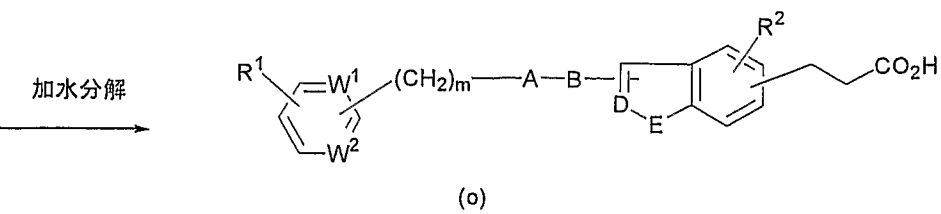
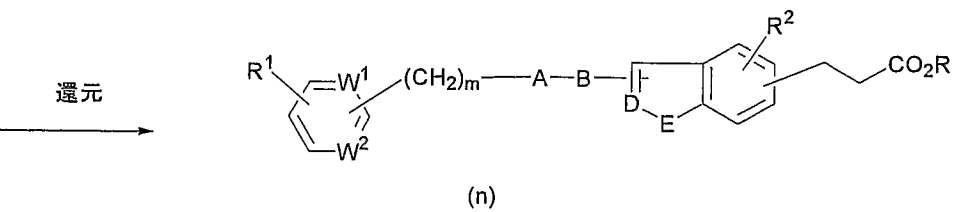
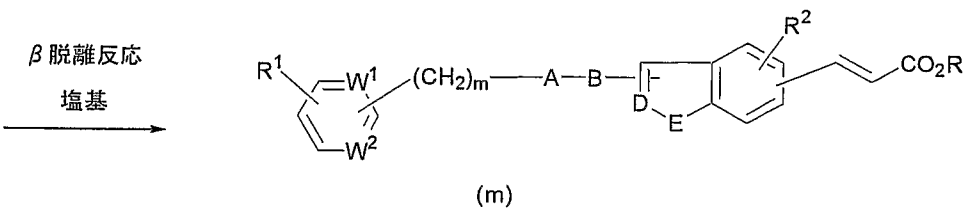
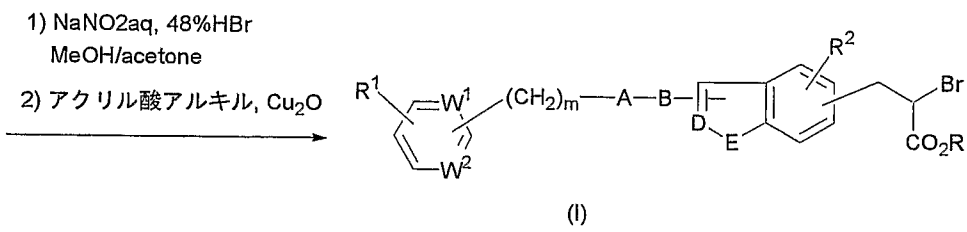
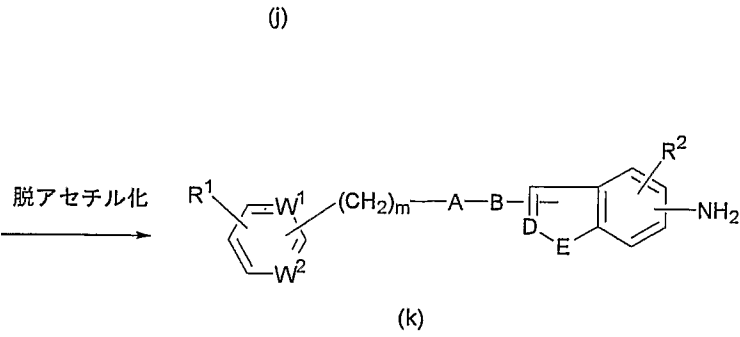
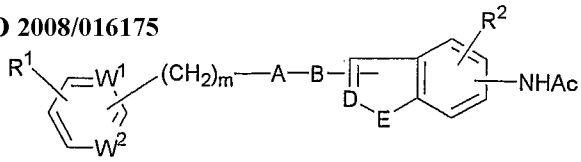
(式中、 Q^1 、 Q^2 及び Q^3 はハロゲン原子や OTs 、 OMs などの脱離基を表し、 Ac はアセチル基を表し、 R は低級アルキル基を表し、そして W^1 、 W^2 、 A 、 D 、 E 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 m 、及び n は前記の通り)

一般式 (c) で表される化合物は、一般式 (a) で表される化合物と一般式 (b) で表される化合物とを THF 等の反応に関与しない溶媒中、LDA 等の塩基の存在下、反応させることにより得ることができる。

得られた一般式 (c) で表される化合物と一般式 (d) で表される化合物を DMF 等の反応に関与しない溶媒中、水素化ナトリウム等の塩基の存在下で反応させることで、一般式 (e) で化合物を得ることができる。次いで、一般式 (e) で表される化合物を塩酸-酢酸で脱アセチル化することにより、一般式 (f) で表される化合物を得ることができる。

一般式 (f) で表される化合物と一般式 (g) で表される化合物とを DMF 等の反応に関与しない溶媒中、ジイソプロピルアミン等の塩基の存在下で反応させることで、一般式 (h) で表される化合物を得ることができる。次いで、一般式 (h) で表される化合物を水、エタノール等の反応に関与しない溶媒中、水酸化リチウム等の存在下、加水分解反応に付すことで本発明化合物である一般式 (i) で表される本発明化合物を得ることができる。

製法 2 (X = CH₂ の場合)

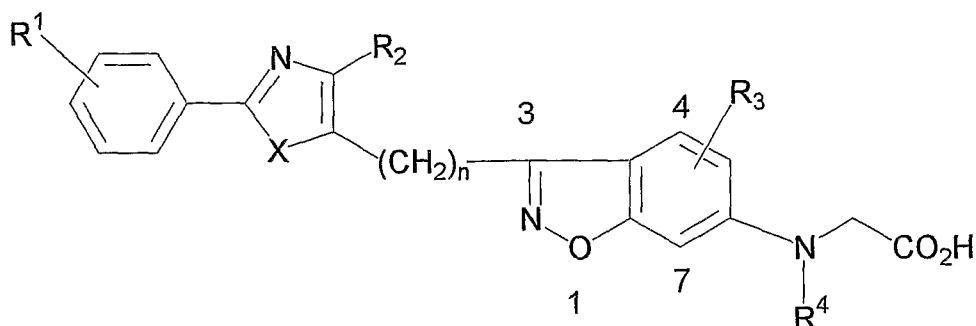


(式中、Acはアセチル基を表し、Rは低級アルキル基を表し、そして W^1 、 W^2 、A、B、D、E、 R^1 、 R^2 及びmは前記の通り)

上記一般式(I)、(II)及び(III)で表される本発明化合物は、上記の合成方法、後記の実施例の他、前記の特許文献及び公知文献等を参考にして製造することもできる。

本発明化合物例を表1～15に示す。

(1) 次の一般式(1)、



(式中、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及びnは表1及び2記載のものを表す。)で表される本発明化合物。

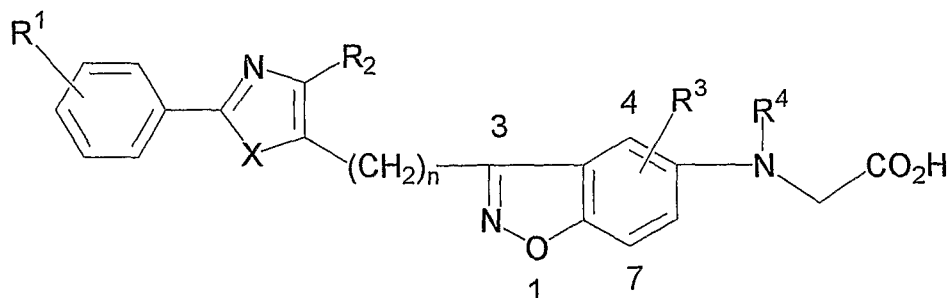
【表 1】

X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n
S	4-CF ₃	iPr	H	Me	2
S	4-CF ₃	secBu	H	Me	2
S	4-CF ₃	iBu	H	Me	2
S	4-CF ₃	Pr	H	Me	2
S	4-CF ₃	cyclopropyl	H	Me	2
S	4-CF ₃	iPr	5-Me	Me	2
S	4-Me	Hexyl	5-Me	Me	2
S	4-CF ₃	secBu	5-Me	Me	2
S	4-CF ₃	iBu	5-Ac	Et	2
S	4-CF ₃	Me	5-Me	CH ₂ CH=CH ₂	3
S	4-OCF ₃	Et	7-Me	Pr	4

【表 2】

X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n
S	4-OCF ₃	Pr	7-Me	CF ₃	2
O	2,4-Cl	iPr	H	Me	2
O	3,4-Cl	cyclopropyl	5-Cl	CH ₂ CH=CH ₂	3
O	2-OH, 4-Cl	iPr	H	Me	1
O	2-OH, 4-Cl	iPr	5,7-Me	Me	2
O	2-OH, 4-Cl	secBu	H	Me	2
O	4-Ph	Hexyl	5-Me	Me	1
O	4-Me	Octyl	5,7-F	Et	2
O	4-Et	Pentyl	5-Cl	CF ₃	2
O	4-Bu	Bn	5-OMe	Ac	2
O	4-CF ₃	CF ₃	5-CF ₃	CF ₃	2

(2) 次の一般式 (2) 、



(式中、X, R¹, R², R³, R⁴ 及び n は表 3 及び 4 記載のものを表す。) で表される本発明化合物。

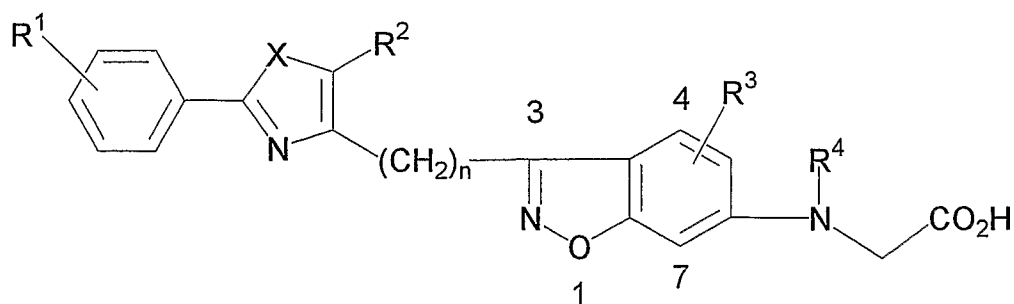
【表 3】

X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n
S	4-CF ₃	iPr	H	Me	3
S	4-CF ₃	secBu	H	Me	3
S	4-CF ₃	iBu	H	Me	3
S	4-CF ₃	Pr	H	Me	2
S	4-CF ₃	cyclopropyl	H	Me	2
S	4-CF ₃	iPr	4-Me	Me	2
S	4-Me	Hexyl	6-Me	Me	2
S	4-CF ₃	secBu	6-Me	Me	2
S	4-CF ₃	iBu	4-Ac	Et	2
S	4-CF ₃	Me	4, 6-Me	CH ₂ CH=CH ₂	3
S	4-OCF ₃	Et	7-Me	Pr	4

【表 4】

X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n
S	4-OCF ₃	Pr	7-Me	CF ₃	2
O	2, 4-Cl	iPr	H	Me	2
O	3, 4-Cl	cyclopropyl	4, 6-Cl	CH ₂ CH=CH ₂	3
O	2-OH, 4-Cl	iPr	H	Me	1
O	2-OH, 4-Cl	iPr	4, 7-Me	Me	2
O	2-OH, 4-Cl	secBu	H	Me	2
O	4-Ph	Hexyl	6-Me	Me	1
O	4-Me	Octyl	4, 6-F	Et	2
O	4-Et	Pentyl	4-Cl	CF ₃	2
O	4-Bu	Bn	4-OMe	Ac	2
O	4-CF ₃	CF ₃	7-CF ₃	CF ₃	2

(3) 次の一般式 (3) 、

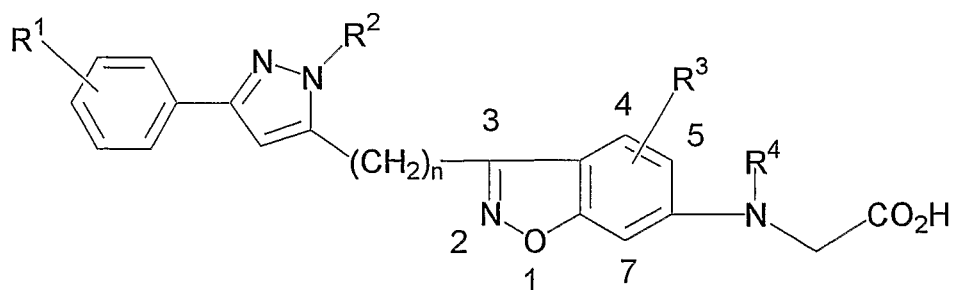


(式中、X, R¹, R², R³, R⁴ 及び n は表 5 記載のものを表す。)
で表される本発明化合物。

【表 5】

X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n
0	2,4-Cl	iPr	5-Me	Me	2
0	2,4-Cl	iPr	H	Me	2
0	2-OH, 4-Cl	iPr	H	Me	2
0	2-OH, 4-Cl	Pr	H	Me	2
0	2-OH, 4-Cl	secBu	H	cyclopropyl	3
0	2-OH, 4-Cl	iBu	H	Me	3
0	4-Me	Hexyl	5-Me	Me	2
S	4-CF ₃	sec Bu	5-Me	Me	2
S	4-CF ₃	iBu	5-Ac	Et	2
S	4-CF ₃	Me	5-Me	CH ₂ CH=CH ₂	3
S	4-OCF ₃	Et	7-Me	Pr	4
S	4-OCF ₃	Pr	7-Me	CF ₃	2
0	4-Me	Bn	5,7-F	Et	2
0	4-Et	Pentyl	5-Cl	CF ₃	2
0	4-Bu	cyclopropyl	5-OMe	Ac	2
0	4-CF ₃	CF ₃	5-CF ₃	CF ₃	2

(4) 次の一般式 (4) 、

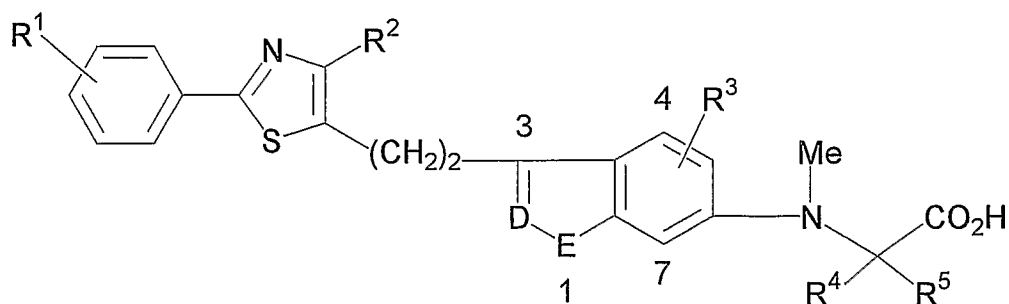


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び n は表 6 記載のものを表す。) で表される本発明化合物。

【表 6】

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n
4-CF ₃	iPr	5-Me	Me	2
4-CF ₃	iPr	H	Me	2
4-CF ₃	secBu	H	Me	2
4-Me	Hexyl	5-Me	Me	2
4-Me	iPr	5-Et	Me	2
4-Me	nBu	5-Me	Me	3
3, 4-Me	Hexyl	7-OMe	Me	2
4-Me	Allyl	5-Me	Et	2
4-Me	Allyl	5-Me	Ac	2
4-Ph	iPr	5-Me	Me	2
2, 4-Cl	secBu	4, 5-OMe	CH ₂ CH=CH ₂	3
4-Me	Allyl	5, 7-Me	Me	2
2, 4-F	Me	H	Et	3
4-CF ₃	Hexyl	5-Me	Pr	2
4-CF ₃	iPr	5-Allyl	cyclopropyl	2
4-CF ₃	iPr	5-Allyl	Me	2

(5) 次の一般式 (5)、



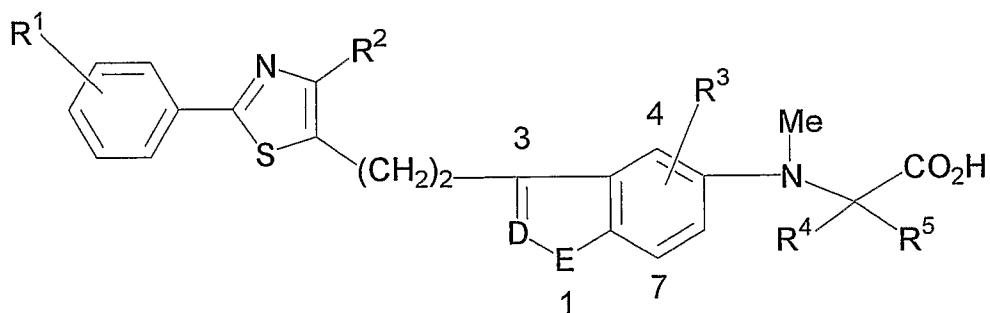
(式中、D、E、R¹、R²、R³及びR⁴/R⁵は表7記載のものを表す。)

で表される本発明化合物。

【表 7】

D	E	R ¹	R ²	R ³	R ⁴ /R ⁵
N	O	4-CF ₃	iPr	H	H/H
N	O	4-CF ₃	iPr	H	Me/H
N	S	4-CF ₃	iPr	H	H/H
CH	O	4-CF ₃	iPr	5-Me	H/H
CH	S	4-CF ₃	iPr	5-Me	Me/H
CH	O	4-Me	Hexyl	5-Me	Me/H
CH	O	4-OCF ₃	secBu	7-Me	H/H
CH	S	4-Ph	cyclopropyl	7-Me	H/H

(6) 次の一般式 (6) 、

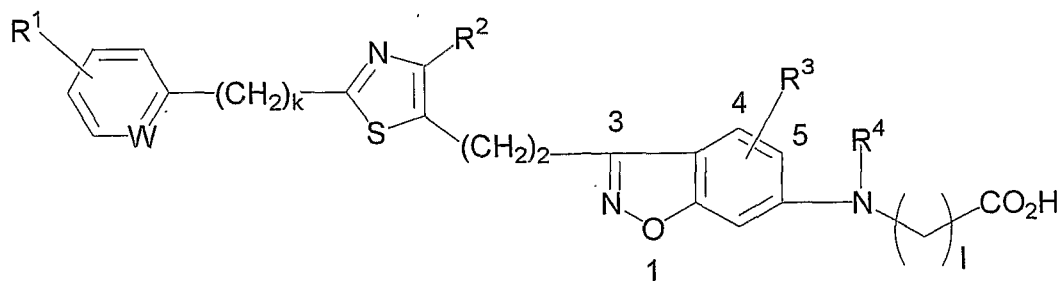


(式中、D、E、R¹、R²、R³ 及び R⁴ / R⁵ は表 8 記載のものを表す。)
 で表される本発明化合物。

【表 8】

D	E	R ¹	R ²	R ³	R ⁴ /R ⁵
N	O	4-CF ₃	iPr	H	H/H
N	O	4-CF ₃	iPr	H	Me/H
N	S	4-CF ₃	iPr	H	H/H
CH	O	4-CF ₃	iPr	4-Me	H/H
CH	S	4-CF ₃	iPr	6-Me	Me/H
CH	O	4-Me	Hexyl	4, 6-Me	Me/H
CH	O	4-OCF ₃	secBu	7-Me	H/H
CH	S	4-Ph	cyclopropyl	7-Me	H/H

(7) 次の一般式 (7) 、

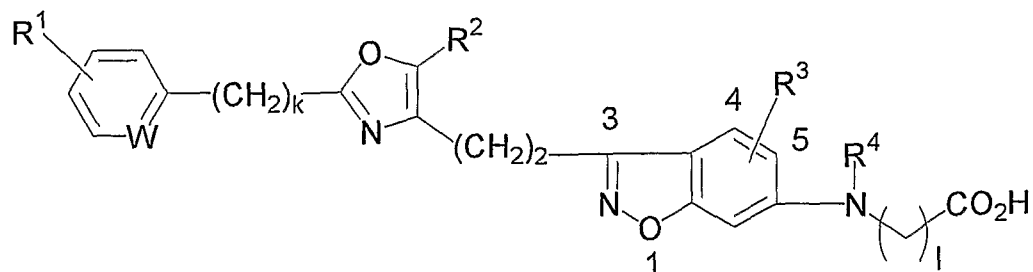


(式中、W、R¹、R²、R³、R⁴、k及びlは表9記載のものを表す。) で表される本発明化合物。

【表 9】

W	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	k	l
CH	4-CF ₃	iPr	5-Me	Me	1	1
CH	4-CF ₃	iPr	5-Me	Me	2	1
CH	4-Me	iPr	5-F	Me	0	2
N	5-CF ₃	Hexyl	5-Me	Et	0	1
N	5-CF ₃	Hexyl	5-Cl	Ac	1	1
N	5-CF ₃	Hexyl	5-Me	CH ₂ CH=CH ₂	0	2
N	5-CF ₃	iPr	5-CF ₃	CH ₂ CF ₃	0	2
N	5-CF ₃	iPr	5-Me	Me	0	1
N	5-CF ₃	Hexyl	5-Et	Me	0	1
N	3, 5-Cl	Bn	7-OMe	Pr	0	2
N	5-OCF ₃	Bn	5-Et	CH ₂ CH=CH ₂	0	2
N	5-OCF ₃	Ph	5-Et	Me	0	1
N	3-Cl, 5-CF ₃	iPr	7-Me	Me	0	1
N	3-Cl, 5-CF ₃	iPr	4-Me	Me	0	1
N	5-CF ₃	secBu	4, 7-Me	cyclopropyl	0	1
N	3-OH, 5-Cl	Hexyl	4, 7-Cl	Me	0	1
N	3-OH, 5-Cl	Hexyl	5-F	Et	0	1
N	3-OH, 5-Cl	Hexyl	7-Ac	Pr	0	1

(8) 次の一般式 (8)、

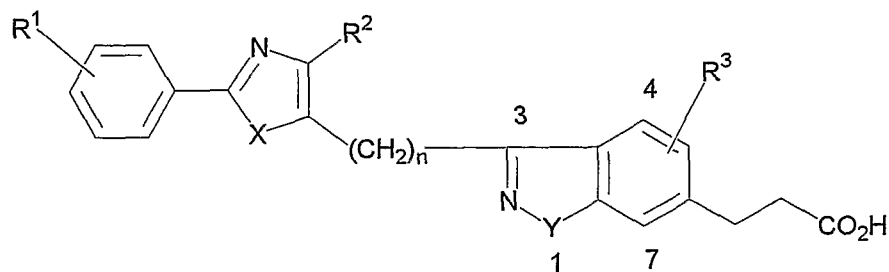


(式中、W、R¹、R²、R³、R⁴、k及びlは表10記載のものを表す。) で表される本発明化合物。

【表10】

W	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	k	l
CH	2,4-Cl	iPr	5-Me	Me	1	1
CH	2,4-Cl	iPr	H	Me	2	1
CH	2-OH, 4-Cl	iPr	5-F	Me	0	2
N	5-CF ₃	Hexyl	5-Me	Et	0	1
N	5-CF ₃	Hexyl	5-Cl	Ac	1	1
N	5-CF ₃	Hexyl	5-Me	CH ₂ CH=CH ₂	0	2
N	5-CF ₃	iPr	5-CF ₃	Me	0	2
N	5-CF ₃	iPr	5-Me	Me	0	1
N	5-CF ₃	Hexyl	5-Et	Me	0	1
N	3,5-Cl	Bn	7-OMe	Pr	0	2
N	5-OCF ₃	Bn	5-Et	CH ₂ CH=CH ₂	0	2
N	5-OCF ₃	Ph	5-Et	Me	0	1
N	3-Cl, 5-CF ₃	iPr	7-Me	Me	0	1
N	3-Cl, 5-CF ₃	iPr	4-Me	Me	0	1
N	5-CF ₃	(CH ₂)OBu	4,7-Me	Pr	0	1
N	3-OH, 5-Cl	Hexyl	4,7-Cl	Me	0	1
N	3-OH, 5-Cl	Hexyl	5-F	Et	0	1
N	3-OH, 5-Cl	Hexyl	7-Ac	Pr	0	1

(9) 次の一般式 (9)



(式中、X、Y、R¹、R²、R³及びnは表11、12記載のものを表す。) で表される本発明化合物。

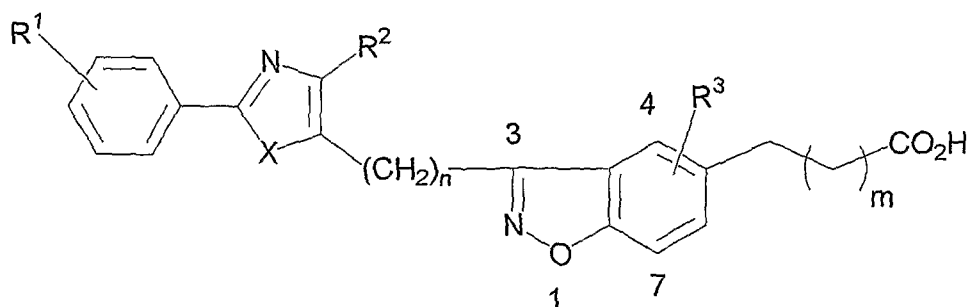
【表11】

X	Y	R ¹	R ²	R ³	n
S	0	4-CF ₃	iPr	H	2
S	0	4-CF ₃	secBu	H	2
S	0	4-CF ₃	iBu	H	2
S	0	4-CF ₃	Pr	H	2
S	0	4-CF ₃	cyclopropyl	H	2
S	0	4-CF ₃	iPr	5-Me	2
S	0	4-Me	Hexyl	5-Me	2
S	0	4-CF ₃	secBu	5-Me	2
S	0	4-CF ₃	iBu	5-Ac	2
S	0	4-CF ₃	Me	5-Me	3
S	0	4-OCF ₃	Et	7-Me	4

【表 1 2】

X	Y	R ¹	R ²	R ³	n
S	O	4-OCF ₃	Pr	7-Me	2
O	O	2,4-Cl	iPr	H	2
O	O	3,4-Cl	Cyclopropyl	5-Cl	3
O	O	2-OH, 4-Cl	iPr	H	1
O	S	2-OH, 4-Cl	iPr	5,7-Me	2
O	S	2-OH, 4-Cl	secBu	H	2
O	S	4-Ph	Hexyl	5-Me	1
O	S	4-Me	Octyl	5,7-F	2
O	S	4-Et	Pentyl	5-Cl	2
O	S	4-Bu	Bn	5-OMe	2
O	S	4-CF ₃	CF ₃	5-CF ₃	2

(10) 次の一般式 (10)、



(式中、X、R¹、R²、R³、m及びnは表13、14記載のものを表す。) で表される本発明化合物。

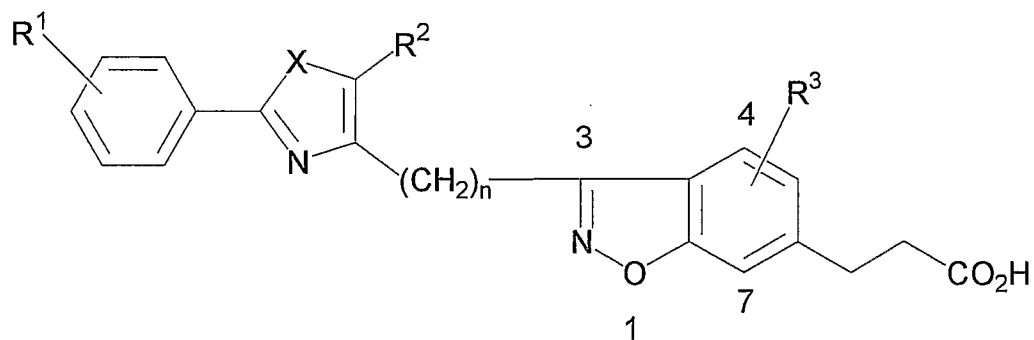
【表 1 3】

X	R ¹	R ²	R ³	m	n
S	4-CF ₃	iPr	H	1	3
S	4-CF ₃	secBu	H	2	3
S	4-CF ₃	iBu	H	2	3
S	4-CF ₃	Pr	H	2	2
S	4-CF ₃	cyclopropyl	H	3	2
S	4-CF ₃	iPr	4-Me	2	2
S	4-Me	Hexyl	6-Me	1	2
S	4-CF ₃	secBu	6-Me	2	2
S	4-CF ₃	iBu	4-Ac	2	2
S	4-CF ₃	Me	4, 6-Me	2	3
S	4-OCF ₃	Et	7-Me	1	4

【表 1 4】

X	R ¹	R ²	R ³	m	n
S	4-OCF ₃	Pr	7-Me	2	2
0	2, 4-Cl	iPr	H	1	2
0	3, 4-Cl	cyclopropyl	4, 6-Cl	2	3
0	2-OH, 4-Cl	iPr	H	1	1
0	2-OH, 4-Cl	iPr	4, 7-Me	1	2
0	2-OH, 4-Cl	secBu	H	2	2
0	4-Ph	Hexyl	6-Me	2	1
0	4-Me	Octyl	4, 6-F	2	2
0	4-Et	Pentyl	4-Cl	1	2
0	4-Bu	Bn	4-OMe	1	2
0	4-CF ₃	CF ₃	7-CF ₃	1	2

(1 1) 次の一般式 (1 1) 、



(式中、X、R¹、R²、R³ 及び n は表 1 5 記載のものを表す。)

で表される本発明化合物。

【表 15】

X	R ¹	R ²	R ³	n
O	2, 4-Cl	iPr	5-Me	2
O	2, 4-Cl	iPr	H	2
O	2-OH, 4-Cl	iPr	H	2
O	2-OH, 4-Cl	Pr	H	2
O	2-OH, 4-Cl	secBu	H	3
O	2-OH, 4-Cl	iBu	H	3
O	4-Me	Hexyl	5-Me	2
S	4-CF ₃	secBu	5-Me	2
S	4-CF ₃	iBu	5-Ac	2
S	4-CF ₃	Me	5-Me	3
S	4-OCF ₃	Et	7-Me	4
S	4-OCF ₃	Pr	7-Me	2
O	4-Me	Bn	5, 7-F	2
O	4-Et	Pentyl	5-Cl	2
O	4-Bu	cyclopropyl	5-OMe	2
O	4-CF ₃	CF ₃	5-CF ₃	2

次に本発明の薬理効果について述べる。

本発明化合物のPPAR活性化作用は、以下のように測定した。

CV-1細胞に受容体発現プラスミド (pSG5-GAL4-hPPAR α or γ or δ LBD), ルシフェラーゼ発現プラスミド (pUC8-MH100 \times 4-TK-Luc) 及び β -ガラクトシダーゼ (pCMX- β -GAL) 発現プラスミドを導入した。リポフェクション試薬DMRIE-C, Lipofectamin 2000 (Invitrogen) を用いて遺伝子導入を行った後、供試化合物存在下で40時間培養した。可溶化細胞をルシフェラーゼ活性

及び β -GAL活性測定に用いた。ルシフェラーゼ活性は β -GAL活性で補正し、GW-590735 (PPAR α 選択的 agonist), Rosiglitazone (PPAR γ 選択的 agonist), GW-501516 (PPAR δ 選択的 agonist) で処理した細胞のルシフェラーゼ活性値を100%として、相対的なリガンド活性を算出した。(実施例7)

表16から明らかのように実施例1~5記載の本発明化合物は優れたPPAR δ 活性化作用を示した。さらに、実施例1、3、5記載の本発明化合物は優れたPPAR α 活性化作用をも示した。なお、実施例1~5記載の本発明化合物はPPAR γ 活性化作用を示さなかった。

実施例7と同様な試験を行った結果、表17から明らかのように実施例2及び3記載の本発明化合物は、PPAR δ の活性化作用は強く、一方、PPAR γ 活性化作用は弱かった。

同じく表18から明らかのように実施例6記載の本発明化合物は、優れたPPAR δ の活性化作用を有していた。

従って、本発明の一般式(I)、(II)及び(III)で表される化合物は、優れたPPAR δ 活性化作用を有することから、糖尿病、血糖降下剤、肥満、シンドロームX、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、心不全、心筋症、非アルコール性脂肪肝炎、循環器系疾患、過食症、虚血性疾患、肺ガン、乳がん、結腸ガン、大腸ガン、卵巣ガン等の悪性腫瘍、アルツハイマー病、炎症性疾患等の予防、あるいは治療剤として期待される。

また、PPAR α 活性化作用を有する本発明化合物は、高脂血症治療剤、動脈硬化症治療剤として期待される。

本発明化合物は、ヒトに対して一般的な経口投与又は非経口投与のような適当な投与方法によって投与することができる。

製剤化するためには、製剤の技術分野における通常の方法で錠剤、顆粒剤、散

剤、カプセル剤、懸濁剤、注射剤、坐薬等の剤型に製造することができる。

これらの調製には、通常の賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、色素、希釈剤などが用いられる。ここで、賦形剤としては、乳糖、D-マンニトール、結晶セルロース、ブドウ糖などが、崩壊剤としては、デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム（CMC-Ca）などが、滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどが、結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ゼラチン、ポリビニルピロリドン（PVP）などが挙げられる。

投与量は通常成人においては、注射剤で有効成分である本発明化合物を1日約0.1mg～100mg、経口投与で1日1mg～2000mgであるが、年齢、症状等により増減することができる。

次に、実施例を挙げ本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例

実施例1

N-[3-[2-[4-ヘキシル-2-(4-メチルフェニル)チアゾール-5-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル]-N-メチルグリシン

(1) N-[3-[2-[4-ヘキシル-2-(4-メチルフェニル)チアゾール-5-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル]アセトアミド

N-(3,5-ジメチルベンゾイソキサゾール-6-イル)アセトアミド(350mg、1.72mmol)を無水テトラヒドロフラン(12mL)に懸濁させ

、窒素雰囲気下、 -78°C にて2MのLDA (2.15 mL、4.30 mmol) を30分かけて滴下した。同温で20分攪拌後、5-クロロメチル-4-ヘキシル-2-(4-メチルフェニル)チアゾール (634 mg、2.06 mmol) の無水テトラヒドロフラン溶液 (8 mL) を30分かけて滴下した。同条件下で1時間攪拌した後室温に戻し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、ヘキサン：酢酸エチル (1 : 1, v/v) 流分より表題化合物 (377 mg, 収率46%) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta =$
0.87 (3H, t, $J = 7\text{ Hz}$),
1.2-1.4 (6H, m),
1.5-1.7 (2H, m),
2.26 (3H, s),
2.31 (3H, s),
2.38 (3H, s),
2.59 (2H, t, $J = 8\text{ Hz}$),
3.2-3.4 (4H, m),
7.14 (1H, s),
7.20 (2H, d, $J = 8\text{ Hz}$),
7.26 (1H, s),
7.76 (2H, d, $J = 8\text{ Hz}$),
8.39 (1H, br s).

(2) N-[3-[2-[4-ヘキシル-2-(4-メチルフェニル)チアゾール-5-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル]-N-メチルアセトアミド

上記で得たN-[3-[2-[4-ヘキシル-2-(4-メチルフェニル)チアゾール-5-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル]アセトアミド(300mg, 0.63mmol)を無水DMF(4.5mL)に溶解し、氷冷下、60%水素化ナトリウム(30mg, 0.76mmol)を加えた。同条件下で10分間攪拌した後、ヨウ化メチル(0.08mL, 1.26mmol)を加えた。同条件で2時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を分取し、飽和食塩水及び水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、ヘキサン：酢酸エチル(1：1, v/v)流分より、表題化合物(214mg, 収率69%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ =
0.88 (3H, t, $J = 7\text{ Hz}$),
1.2-1.4 (6H, m),
1.6-1.7 (2H, m),
1.75 (3H, s),
2.26 (3H, s),
2.38 (3H, s),
2.61 (2H, t, $J = 8\text{ Hz}$),
3.21 (3H, s),
3.2-3.4 (4H, m),
7.20 (2H, d, $J = 8\text{ Hz}$),
7.37 (1H, s),
7.39 (1H, s),
7.75 (2H, d, $J = 8\text{ Hz}$).

(3) 3-[2-[4-ヘキシル-2-(4-メチルフェニル)チアゾール-5-イル]エチル]-5-メチル-6-メチルアミノベンゾイソキサゾール

上記で得られたN-[3-[2-[4-ヘキシル-2-(4-メチルフェニル)チアゾール-5-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル]-N-メチル-アセトアミド(214mg, 0.44mmol)を1N-塩酸(10mL)及び酢酸(5mL)に懸濁させ、20時間加熱還流した。室温まで放冷後、氷水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(3：1, v/v)流分より、表題化合物(100mg, 収率51%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta =$

0.87 (3H, t, $J = 7\text{ Hz}$),

1.2-1.4 (6H, m),

1.5-1.7 (2H, m),

2.16 (3H, s),

2.37 (3H, s),

2.62 (2H, t, $J = 8\text{ Hz}$),

2.95 (3H, s),

3.1-3.4 (4H, m),

6.61 (1H, s)

7.11 (1H, s),

7.20 (2H, d, $J = 8\text{ Hz}$),

7.76 (2H, d, $J = 8\text{ Hz}$).

(4) N-[3-[2-[4-ヘキシル-2-(4-メチルフェニル)チアゾール-5-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル]-N-メチル-グリシン エチルエステル

上記で得られた3-[2-[4-ヘキシル-2-(4-メチルフェニル)チアゾ

ール-5-イル] エチル] -5-メチル-6-メチルアミノベンゾイソキサゾール (100 mg, 0.223 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.08 mL, 0.45 mmol) を無水DMF (2 mL) に懸濁させ、2-ブロモ酢酸エチル (0.05 mL, 0.45 mmol) を加えて40時間加熱還流した。室温まで放冷し、氷水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を分取し、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (6 : 1, v/v) 流分より、表題化合物 (71 mg, 収率60%) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta =$

0.87 (3H, t, $J = 7\text{ Hz}$),

1.26 (3H, t, $J = 7\text{ Hz}$),

1.2-1.4 (6H, m),

1.5-1.7 (2H, m),

2.35 (3H, s),

2.38 (3H, s),

2.63 (2H, t, $J = 8\text{ Hz}$),

2.94 (3H, s),

3.2-3.4 (4H, m),

3.78 (2H, s),

4.18 (2H, q, $J = 7\text{ Hz}$),

7.20 (2H, d, $J = 8\text{ Hz}$),

7.21 (1H, s),

7.26 (1H, s),

7.76 (2H, d, $J = 8\text{ Hz}$).

(5) N-[3-[2-[4-ヘキシル-2-(4-メチルフェニル)チアゾール-5-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル]-N-メチルグリシン

上記で得たN-[3-[2-[4-ヘキシル-2-(4-メチルフェニル)チアゾール-5-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール]-6-イル]-N-メチルグリシン エチルエステル (71 mg, 0.13 mmol) をエタノール (1 mL) 及び水 (0.5 mL) 混液に懸濁させ、水酸化リチウム-水和物 (11 mg, 0.27 mmol) を加え、4時間加熱還流した。室温まで放冷後、氷水及び1N塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶したのち減圧乾燥して、表題化合物 (44 mg, 収率65%) を淡黄色結晶として得た。

融点 140-142°C

FAB-MS (m/e) : 506 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ =

0.87 (3H, t, J = 7 Hz),

1.2-1.4 (6H, m),

1.5-1.7 (2H, m),

2.37 (3H, s),

2.38 (3H, s),

2.61 (2H, t, J = 8 Hz),

2.92 (3H, s),

3.2-3.4 (4H, m),

3.80 (2H, s),

7.20 (2H, d, J = 8 Hz),

7.26 (1H, s),

7.28 (1H, s),

7.76 (2H, d, J = 8 Hz).

IR (KBr, cm⁻¹) : 3855, 3745, 3629, 2927, 286

0, 2 5 0 7, 2 3 4 5, 1 7 2 6, 1 6 2 2, 1 5 4 7, 1 5 1 8, 1 4 5 8
 , 1 4 5 2, 1 3 7 3, 1 3 3 0, 1 2 4 2, 1 2 0 3, 1 1 0 9, 1 0 5 9,
 9 7 8, 9 4 3, 8 6 4, 8 1 6, 8 1 4

実施例 2

N- [3- [2- [4-イソプロピル-2- [4- (トリフルオロメチル) フェ
 ニル] チアゾール-5-イル] エチル] ベンゾイソキサゾール-6-イル] -N
 -メチルグリシン

(1) N- [3- [2- [4-イソプロピル-2- [4- (トリフルオロメチル)
) フェニル] チアゾール-5-イル] エチル] ベンゾイソキサゾール-6-イル
] アセトアミド

5-クロロメチル-4-イソプロピル-2- [4- (トリフルオロメチル) フェ
 ニル] チアゾール及びN- (3-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル) アセ
 トアミドを用い、実施例 1 (1) と同様の手法を用いて、表題化合物を得た。

微黄色アモルファス

収率 20%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta =$
 1. 24 (6H, d, $J = 7\text{ Hz}$),
 2. 23 (3H, s),
 3. 0-3. 1 (1H, m),
 3. 2-3. 4 (4H, m),
 7. 20 (1H, dd, $J = 2\text{ Hz}$, $J = 9\text{ Hz}$),
 7. 36 (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$),
 7. 44 (1H, d, $J = 9\text{ Hz}$),
 7. 64 (2H, d, $J = 8\text{ Hz}$),

7. 99 (2H, d, $J = 8 \text{ Hz}$),

8. 07 (1H, br s).

(2) N-[3-[2-[4-イソプロピル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-5-イル]エチル]ベンゾイソキサゾール-6-イル]-N-メチルアセトアミド

上記で得られたN-[3-[2-[4-イソプロピル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-5-イル]エチル]ベンゾイソキサゾール-6-イル]アセトアミドを用い、実施例1(2)と同様の手法で表題化合物を粗体で得た。

(3) 3-[2-[4-イソプロピル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-5-イル]エチル]-6-メチルアミノベンゾイソキサゾール

上記で得られたN-[3-[2-[4-イソプロピル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-5-イル]エチル]ベンゾイソキサゾール-6-イル]-N-メチルアセトアミドを用い、実施例1(3)と同様の手法で表題化合物を得た。

微褐色結晶

収率65%(2工程収率)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta =$

1. 25 (6H, d, $J = 7 \text{ Hz}$),

2. 90 (3H, s),

3. 0-3. 1 (1H, m),

3. 2-3. 4 (4H, m),

4. 18 (1H, br s),

6. 5 4 (1 H, d d, $J = 2 \text{ Hz}$, $J = 9 \text{ Hz}$),
 6. 5 8 (1 H, d, $J = 2 \text{ Hz}$),
 7. 2 4 (1 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$),
 7. 6 4 (2 H, d, $J = 8 \text{ Hz}$),
 7. 9 9 (2 H, d, $J = 8 \text{ Hz}$).

(4) N- [3- [2- [4-イソプロピル-2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] チアゾール-5-イル] エチル] ベンゾイソキサゾール-6-イル] -N-メチルグリシン エチルエステル

上記で得られた 3- [2- [4-イソプロピル-2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] チアゾール-5-イル] エチル] -6-メチルベンゾイソキサゾールを用い、実施例 1 (4) と同様の手法で表題化合物を得た。

褐色アモルファス

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta =$

1. 2 4 (3 H, t, $J = 7 \text{ Hz}$),
 1. 2 6 (6 H, d, $J = 7 \text{ Hz}$),
 3. 0 - 3. 1 (1 H, m),
 3. 1 5 (3 H, s),
 3. 2 - 3. 4 (4 H, m),
 4. 1 3 (2 H, s),
 4. 1 9 (2 H, q, $J = 7 \text{ Hz}$),
 6. 6 - 6. 8 (2 H, m),
 7. 3 3 (1 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$),
 7. 6 4 (2 H, d, $J = 8 \text{ Hz}$),
 8. 0 0 (2 H, d, $J = 8 \text{ Hz}$).

(5) N- [3- [2- [4-イソプロピル-2- [4- (トリフルオロメチル)

) フェニル] チアゾール-5-イル] エチル] ベンゾイソキサゾール-6-イル] -N-メチルグリシン

上記で得られたN-[3-[2-[4-イソプロピル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-5-イル]エチル]ベンゾイソキサゾール-6-イル]-N-メチルグリシン エチルエステルを用い、実施例1(5)と同様の手法で表題化合物を得た。

微黄色結晶

収率 23% (2工程)

FAB-MS (m/e) : 504 (M+1)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400MHz) : δ =

1.25 (6H, d, J = 7 Hz),

3.0-3.1 (1H, m),

3.16 (3H, s),

3.2-3.4 (4H, m),

4.20 (2H, s),

6.6-6.8 (2H, m),

7.35 (1H, d, J = 9 Hz),

7.64 (2H, d, J = 8 Hz),

8.00 (2H, d, J = 8 Hz).

IR (KBr, cm⁻¹) : 2969, 2931, 2873, 1737, 1720, 1625, 1589, 1519, 1475, 1457, 1425, 1378, 1326, 1280, 1238, 1234, 1187, 1162, 1108, 1085, 1064, 1041, 1014, 1006, 979, 956, 887.

実施例 3

N- [3- [2- [4-イソプロピル-2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] チアゾール-5-イル] エチル] -5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル] -N-メチルグリシン

(1) N- [3- [2- [4-イソプロピル-2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] チアゾール-5-イル] エチル] -5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル] アセトアミド

5-クロロメチル-4-イソプロピル-2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] チアゾール及びN- (3, 5-ジメチルベンゾイソキサゾール-6-イル) アセトアミドを用い、実施例 1 (1) と同様の手法を用いて、表題化合物を得た。

微黄色結晶

収率 34%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400MHz) : δ =

1. 25 (6H, d, J = 7 Hz),
2. 26 (3H, s),
2. 32 (3H, s),
3. 0-3. 2 (1H, m),
3. 2-3. 4 (4H, m),
7. 12 (1H, s),
7. 26 (1H, s),
7. 65 (2H, d, J = 8 Hz),
7. 99 (2H, d, J = 8 Hz).
8. 40 (1H, br s)

(2) N- [3- [2- [4-イソプロピル-2- [4- (トリフルオロメチル)

) フェニル] チアゾール-5-イル] エチル] -5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル] -N-メチルアセトアミド

上記で得られたN-[3-[2-[4-イソプロピル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-5-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル]アセトアミドを用い、実施例1(2)と同様の手法で表題化合物を得た。

褐色アモルファス

収率83%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta =$

1.22 (3H, d, $J = 7\text{ Hz}$),

1.24 (3H, d, $J = 7\text{ Hz}$),

1.76 (3H, s),

2.27 (3H, s),

3.0-3.2 (1H, m),

3.21 (3H, s),

3.3-3.5 (4H, m),

7.38 (1H, s),

7.40 (1H, s),

7.65 (2H, d, $J = 8\text{ Hz}$),

8.00 (2H, d, $J = 8\text{ Hz}$).

(3) 3-[2-[4-イソプロピル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-5-イル]エチル]-5-メチル-6-メチルアミノベンゾイソキサゾール

上記で得られたN-[3-[2-[4-イソプロピル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-5-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソ

キサゾール-6-イル]-N-メチルアセトアミドを用い、実施例1(3)と同様の手法で表題化合物を得た。

無色油状物

収率66%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta =$

1.25 (6H, d, $J = 7\text{ Hz}$),

2.17 (3H, d, $J = 5\text{ Hz}$),

2.96 (3H, s),

3.0-3.2 (1H, m),

3.2-3.4 (4H, m),

3.9-4.1 (1H, br s),

6.61 (1H, s),

7.11 (1H, s),

7.64 (2H, d, $J = 8\text{ Hz}$),

8.00 (2H, d, $J = 8\text{ Hz}$).

(4) N-[3-[2-[4-イソプロピル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-5-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル]-N-メチルグリシン エチルエステル

上記で得られた3-[2-[4-イソプロピル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-5-イル]エチル]-5-メチル-6-メチルアミノベンゾイソキサゾールを用い、実施例1(4)と同様の手法で表題化合物を粗体で得た。

微褐色油状物

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta =$

1.2-1.3 (9H, m),

2. 3 7 (3 H, s) ,
2. 9 4 (3 H, s) ,
3. 0 - 3. 2 (1 H, m) ,
3. 2 - 3. 4 (4 H, m) ,
3. 7 8 (2 H, s) ,
4. 1 2 (2 H, q, J = 7 H z) ,
7. 2 1 (1 H, s) ,
7. 2 4 (1 H, s) ,
7. 6 4 (2 H, d, J = 8 H z) ,
8. 0 0 (2 H, d, J = 8 H z) .

(5) N- [3- [2- [4-イソプロピル-2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] チアゾール-5-イル] エチル] -5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル] -N-メチルグリシン

上記で得られたN- [3- [2- [4-イソプロピル-2- [(4- (トリフルオロメチル) フェニル] チアゾール-5-イル] エチル] -5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル] -N-メチルグリシン エチルエステルを用い、実施例 1 (5) と同様の手法で表題化合物を得た。

微黄色油状物

収率 17% (2工程)

FAB-MS (m/e) : 518 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ =

1. 2 5 (6 H, d, J = 7 H z) ,
2. 3 6 (3 H, s) ,
2. 9 2 (3 H, s) ,
3. 0 2 (1 H, dq, J = 7 H z, J = 7 H z) ,
3. 2 - 3. 5 (4 H, m) ,

3. 81 (2H, s),
 7. 25 (1H, s),
 7. 27 (1H, s),
 7. 64 (2H, d, J = 8 Hz),
 7. 99 (2H, d, J = 8 Hz).

実施例 4

N-[3-[2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル]-N-メチルグリシン

(1) N-[3-[2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル]アセトアミド

4-クロロメチル-2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルオキサゾール及びN-(3,5-ジメチルベンゾイソキサゾール-6-イル)アセトアミドを用い、実施例 1 (1) と同様の手法を用いて、表題化合物を得た。

白色結晶

収率 45%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400MHz) : δ =

1. 10 (6H, d, J = 7 Hz),
 2. 24 (3H, br s),
 2. 26 (3H, s),
 2. 92 (1H, m),
 3. 05 (2H, t, J = 7 Hz),
 3. 33 (2H, t, J = 7 Hz),

- 7. 16 (1 H, br s),
- 7. 28 (1 H, s),
- 7. 32 (1 H, dd, J = 2, 9 Hz),
- 7. 51 (1 H, d, J = 2 Hz),
- 7. 91 (1 H, d, J = 9 Hz),
- 8. 34 (1 H, br s).

(2) N-[3-[2-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル]-N-メチルアセトアミド

上記で得られたN-[3-[2-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル]アセトアミドを用い、実施例1(2)と同様の手法で表題化合物を得た。

無色アモルファス

収率97%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta =$

- 1. 09 (3 H, d, J = 7 Hz),
- 1. 11 (3 H, d, J = 7 Hz),
- 1. 75 (3 H, s),
- 2. 21 (3 H, s),
- 2. 8-3. 0 (1 H, m),
- 3. 0-3. 1 (2 H, m),
- 3. 19 (3 H, s),
- 3. 3-3. 5 (2 H, m),
- 7. 3-7. 4 (2 H, m),
- 7. 42 (1 H, s),

7. 5 2 (1 H, d, $J = 2 \text{ Hz}$),

7. 9 2 (1 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$).

(3) 3-[2-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-イル]エチル]-5-メチル-6-メチルアミノベンゾイソキサゾール

上記で得られたN-[3-[2-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル]-N-メチルアセトアミドを用い、実施例1(3)と同様の手法で表題化合物を得た。

茶色油状物

収率 43%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): $\delta =$

1. 10 (3 H, d, $J = 7 \text{ Hz}$),

1. 11 (3 H, d, $J = 7 \text{ Hz}$),

2. 10 (3 H, s),

2. 8-3. 0 (4 H, m),

2. 9-3. 1 (2 H, m),

3. 2-3. 3 (2 H, m),

6. 57 (1 H, s),

7. 10 (1 H, s),

7. 32 (1 H, dd, $J = 1, 8 \text{ Hz}$),

7. 51 (1 H, d, $J = 1 \text{ Hz}$),

7. 92 (1 H, d, $J = 8 \text{ Hz}$).

(4) N-[3-[2-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール-6-

イル] -N-メチルグリシン エチルエステル

上記で得られた3-[2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-イル]エチル]-5-メチル-6-メチルアミノベンゾイソキサゾールを用い、実施例1(4)と同様の手法で表題化合物を得た。

黄色油状物

収率40%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta =$

- 1. 10 (6H, d, $J = 7\text{ Hz}$),
- 1. 25 (3H, t, $J = 7\text{ Hz}$),
- 2. 28 (3H, s),
- 2. 8 - 3. 0 (1H, m),
- 2. 93 (3H, s),
- 3. 0 - 3. 1 (2H, m),
- 3. 2 - 3. 4 (2H, m),
- 3. 76 (2H, s),
- 4. 17 (2H, q, $J = 7\text{ Hz}$),
- 7. 17 (1H, s),
- 7. 23 (1H, s),
- 7. 33 (1H, dd, $J = 2, 8\text{ Hz}$),
- 7. 51 (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$),
- 7. 92 (1H, d, $J = 8\text{ Hz}$).

(5) N-[3-[2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル]-N-メチルグリシン

上記で得られたN-[3-[2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イ

ソプロピルオキサゾール-4-イル] エチル] -5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル] -N-メチルグリシン エチルエステルを用い、実施例1(5)と同様の手法で表題化合物を得た。

白色結晶

収率53%

FAB-MS (m/e) : 502 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ =

- 1. 10 (6H, d, J = 7 Hz),
- 2. 30 (3H, s),
- 2. 90 (3H, s),
- 2. 9 - 3. 0 (1H, m),
- 3. 0 - 3. 1 (2H, m),
- 3. 2 - 3. 4 (2H, m),
- 3. 78 (2H, s),
- 7. 22 (1H, s),
- 7. 28 (1H, s),
- 7. 33 (1H, dd, J = 2, 8 Hz),
- 7. 51 (1H, d, J = 2 Hz),
- 7. 91 (1H, d, J = 8 Hz).

実施例5

N-[3-[2-[1-イソプロピル-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル]-N-メチルグリシン

(1) N-[3-[2-[1-イソプロピル-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル]アセトアミド

5-クロロメチル-1-イソプロピル-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール及びN-(3,5-ジメチルベンゾイソキサゾール-6-イル)アセトアミドを用い、実施例1(1)と同様の手法を用いて、表題化合物を得た。

微黄色アモルファス

収率61%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta =$

1. 4.7 (6H, d, $J = 7\text{ Hz}$),
2. 2.7 (3H, br s),
2. 3.2 (3H, s),
3. 2-3.4 (4H, m),
4. 3-4.5 (1H, m),
6. 4.4 (1H, s),
7. 1.1 (1H, s),
7. 2.4 (1H, s),
7. 6.1 (2H, d, $J = 8\text{ Hz}$),
7. 8.9 (2H, d, $J = 8\text{ Hz}$),
8. 4.2 (1H, br s).

(2) N-[3-[2-[1-イソプロピル-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル]-N-メチルアセトアミド

上記で得られたN-[3-[2-[1-イソプロピル-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル]アセトアミドを用い、実施例1(2)と同様の手法で表題化合物を得た。

淡黄色アモルファス

定量的収率

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ =

1. 48 (3H, d, $J = 7\text{ Hz}$),

1. 49 (3H, d, $J = 7\text{ Hz}$),

1. 76 (3H, s),

2. 27 (3H, s),

3. 21 (3H, s),

3. 2 – 3. 4 (4H, m),

4. 4 – 4. 5 (1H, m),

6. 46 (1H, s),

7. 39 (1H, s),

7. 40 (1H, s),

7. 61 (2H, d, $J = 8\text{ Hz}$),

7. 88 (2H, d, $J = 8\text{ Hz}$).

(3) 3 – [2 – [1 – イソプロピル – 3 – [4 – (トリフルオロメチル) フェニル] – 1H – ピラゾール – 5 – イル] エチル] – 5 – メチル – 6 – メチルアミノベンゾイソキサゾール

上記で得られたN – [3 – [2 – [1 – イソプロピル – 3 – [4 – (トリフルオロメチル) フェニル] – 1H – ピラゾール – 5 – イル] エチル] – 5 – メチルベンゾイソキサゾール – 6 – イル] – N – メチルアセトアミドを用い、実施例 1 (3) と同様の手法で表題化合物を得た。

淡黄色結晶

収率 80%

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ =

1. 4.8 (6 H, d, $J = 7 \text{ Hz}$),
2. 1.6 (3 H, s),
- 2.96 (3 H, s),
3. 1-3.3 (4 H, m),
4. 4-4.5 (1 H, m),
- 6.46 (1 H, s),
- 6.61 (1 H, s),
- 7.10 (1 H, s),
- 7.61 (2 H, d, $J = 8 \text{ Hz}$),
- 7.89 (2 H, d, $J = 8 \text{ Hz}$).

(4) N-[3-[2-[1-イソプロピル-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル]-N-メチルグリシン エチルエステル

上記で得られた3-[2-[1-イソプロピル-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]エチル]-5-メチル-6-メチルアミノベンゾイソキサゾールを用い、実施例1(4)と同様の手法で表題化合物を得た。

黄色結晶

収率44%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta =$

1. 2.6 (3 H, t, $J = 7 \text{ Hz}$),
1. 4.8 (6 H, d, $J = 7 \text{ Hz}$),
2. 3.5 (3 H, s),
2. 9.5 (3 H, s),
3. 1-3.4 (4 H, m),
3. 7.9 (2 H, s),

- 4. 1 8 (2 H, q, J = 7 H z) ,
- 4. 4 - 4. 5 (1 H, m) ,
- 6. 4 5 (1 H, s) ,
- 7. 2 1 (1 H, s) ,
- 7. 2 4 (1 H, s) ,
- 7. 6 1 (2 H, d, J = 8 H z) ,
- 7. 8 9 (2 H, d, J = 8 H z) .

(5) N- [3- [2- [1-イソプロピル-3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-ピラゾール-5-イル] エチル] -5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル] -N-メチルグリシン

上記で得られたN- [3- [2- [1-イソプロピル-3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-ピラゾール-5-イル] エチル] -5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル] -N-メチルグリシン エチルエステルを用い、実施例1 (5) と同様の手法で表題化合物を得た。

淡黄色結晶

融点 131-133°C

収率74%

FAB-MS (m/e) : 501 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ =

- 1. 4 8 (6 H, d, J = 7 H z) ,
- 2. 3 7 (3 H, s) ,
- 2. 9 3 (3 H, s) ,
- 3. 2 - 3. 4 (4 H, m) ,
- 3. 8 2 (2 H, s) ,
- 4. 4 - 4. 5 (1 H, m) ,
- 6. 4 5 (1 H, s) ,

7.26 (1H, s),
7.27 (1H, s),
7.61 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$),
7.89 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$).

IR (KBr, cm^{-1}): 2978, 2877, 2571, 1716, 1620, 1552, 1518, 1456, 1439, 1375, 1327, 1259, 1242, 1213, 1209, 1163, 1113, 1072, 1068, 1059, 1016, 962, 845, 827, 791

実施例 6

3-[3-[2-[4-イソプロピル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-5-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル]プロピオン酸

(1) *N*-[3-[2-[4-イソプロピル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-5-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル]アセトアミド

5-クロロメチル-4-イソプロピル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール及び*N*-(3,5-ジメチルベンゾイソキサゾール-6-イル)アセトアミドを用い、実施例1(1)と同様の手法で表題化合物を得た。

微黄色結晶

収率34%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): $\delta =$
1.25 (6H, d, $J=7\text{ Hz}$),
2.26 (3H, s),
2.32 (3H, s),

- 3. 0 – 3. 2 (1 H, m) ,
- 3. 2 – 3. 4 (4 H, m) ,
- 7. 1 2 (1 H, s) ,
- 7. 2 6 (1 H, s) ,
- 7. 6 5 (2 H, d, $J = 8 \text{ Hz}$) ,
- 7. 9 9 (2 H, d, $J = 8 \text{ Hz}$) ,
- 8. 4 0 (1 H, b r s) .

(2) 6-アミノ-3-[2-[4-イソプロピル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-5-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール

実施例 1 (3) と同様の手法で表題化合物を得た。

微黄色結晶

収率 94%

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : $\delta =$

- 1. 2 5 (6 H, d, $J = 7 \text{ Hz}$) ,
- 2. 2 1 (3 H, s) ,
- 3. 0 – 3. 2 (1 H, m) ,
- 3. 2 – 3. 4 (4 H, m) ,
- 4. 0 1 (2 H, b r s) ,
- 6. 7 5 (1 H, s) ,
- 7. 1 4 (1 H, s) ,
- 7. 6 4 (2 H, d, $J = 8 \text{ Hz}$) ,
- 8. 0 0 (2 H, d, $J = 8 \text{ Hz}$) .

(3) 2-クロロ-3-[3-[2-[4-イソプロピル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-5-イル]エチル]-5-メチルベンゾ

イソキサゾール-6-イル] プロピオン酸メチル

上記で得た6-アミノ-3-[2-[4-イソプロピル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-5-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール(445 mg、0.892 mmol)をアセトン(3 mL)-水(1 mL)に溶解し、外温を0°Cまで冷却した。濃塩酸(0.27 mL)を滴下後、水(0.2 mL)に溶解した亜硝酸ナトリウム(94 mg、1.20 mmol)を加え30分間攪拌した。室温まで放置後、アクリル酸メチル(0.7 mL、7.81 mmol)と酸化第一銅(14 mg)を加え45°C(外温)で30分間激しく攪拌した。

室温まで放冷後、反応溶液に水および飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水、水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(5：1、v/v)流分より表題化合物(210 mg、収率38%)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta =$

- 1.23 (6H, d, $J = 7\text{ Hz}$),
- 2.41 (3H, s),
- 2.9-3.1 (1H, m),
- 3.2-3.5 (5H, m),
- 3.52 (1H, dd, $J = 7, 14\text{ Hz}$),
- 3.77 (3H, s),
- 4.47 (1H, t, $J = 7\text{ Hz}$),
- 7.30 (1H, s),
- 7.40 (1H, s),
- 7.65 (2H, d, $J = 8\text{ Hz}$),
- 8.00 (2H, d, $J = 8\text{ Hz}$).

(4) 3-[3-[2-[4-イソプロピル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-5-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル]アクリル酸メチル

上記で得られた2-クロロ-3-[3-[2-[4-イソプロピル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-5-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル]プロピオン酸メチル(195 mg, 0.354 mmol)をメタノール(10 mL)に溶解した後、0.5 Nナトリウムメトキシド(0.71 mL)を加えた。12時間加熱還流した後、室温まで放冷し氷水および1 N塩酸を加えた。酢酸エチルで抽出後、有機層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン：酢酸エチル(4:1, v/v)流分より、表題化合物(120 mg, 収率66%)を淡褐色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ =

- 1.24 (6H, d, $J=7\text{ Hz}$),
- 2.48 (3H, s),
- 2.9-3.1 (1H, m),
- 3.2-3.5 (4H, m),
- 3.84 (3H, s),
- 6.45 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$),
- 7.32 (1H, s),
- 7.65 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$),
- 7.71 (1H, s),
- 7.99 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$),
- 8.01 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$).

(5) 3-[3-[2-[4-イソプロピル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-5-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール

ル-6-イル] アクリル酸

実施例 1 (5) と同様の手法で表題化合物を得た。

微黄色粉末

収率 62%

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ =

1. 24 (6H, d, $J=7\text{ Hz}$),
2. 50 (3H, s),
3. 0-3.1 (1H, m),
- 3.3-3.5 (4H, m),
- 6.47 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$),
- 7.34 (1H, s),
- 7.65 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$),
- 7.75 (1H, s),
- 8.00 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$),
- 8.09 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$).

(6) 3-[3-[2-[4-イソプロピル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-5-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル]プロピオン酸

上記で得られた 3-[3-[2-[4-イソプロピル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-5-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル]プロピオン酸 (25 mg, 0.05 mmol)、エタノール (2.5 mL)、及びヒドラジン-水和物 (50 mg, 1 mmol) を混合し、3時間加熱還流した。室温まで放冷後、1 N 塩酸を加えた。酢酸エチルで抽出後、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶したのち減圧乾燥して、表題化合物 (14 mg, 収率 56%) を黄色結晶として得た。

FAB-MS (m/e) : 503 ($M+1$)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta =$

1.24 (6H, d, $J=7\text{ Hz}$),

2.39 (3H, s),

2.71 (2H, t, $J=8\text{ Hz}$),

3.0-3.1 (3H, m),

3.2-3.4 (4H, m),

7.29 (1H, s),

7.38 (1H, s),

7.65 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$),

7.99 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$).

実施例7 薬理実験

I. 試験方法

PPAR活性化作用の測定

トランスフェクション

試験化合物のPPAR活性化作用を以下のように測定した。CV-1細胞 (ATCC (American type culture collection)) に受容体発現プラスミド (pSG5-GAL4-hPPAR α or γ or δ LBD), ルシフェラーゼ発現プラスミド (pUC8-MH100 \times 4-TK-Luc) 及び β -ガラクトシダーゼ (pCMX- β -GAL) 発現プラスミド (Kliwer, S. A. et. Al., (1992) Nature, 358: 771-774) を導入した。リポフェクション試薬 DMR1E-C, Lipofectamin 2000 (Invitrogen) を用いて遺伝子導入を行った後, 供試化合物存在下で40時間培養した。可溶化細胞をルシフェラーゼ活性及び β -GAL活性測定に用いた。ルシフェラーゼ活性は β -GAL活性で補正し, GW-590735 (PPAR α 選択的 agonist), Rosiglitazone (PPAR γ 選択的 agonist)

i s t), GW-501516 (PPAR δ 選択的 a g o n i s t) で処理した細胞のルシフェラーゼ活性値を100%として、相対的なリガンド活性を算出した。

II. 試験結果

【表16】

試験化合物	PPAR活性		
	α	γ	δ
実施例 1	109%	I A	50%
実施例 2	I A	I A	79%
実施例 3	99%	I A	96%
実施例 4	I A	I A	53%
実施例 5	70%	I A	71%

I A : I n a c t i v e

PPAR活性：対照薬を100%とした時の試験化合物 10^{-7} Mでの相対値

α : GW-590735 10^{-6} M

γ : Rosiglitazone 10^{-5} M

δ : GW-501516 10^{-7} M

表16から明らかなように実施例1～5記載の本発明化合物は優れたPPAR δ 活性化作用を示した。さらに、実施例1、3、5記載の化合物は優れたPPAR α 活性化作用をも示した。なお、実施例1～5記載の本発明化合物はPPAR γ 活性化作用を示さなかった。

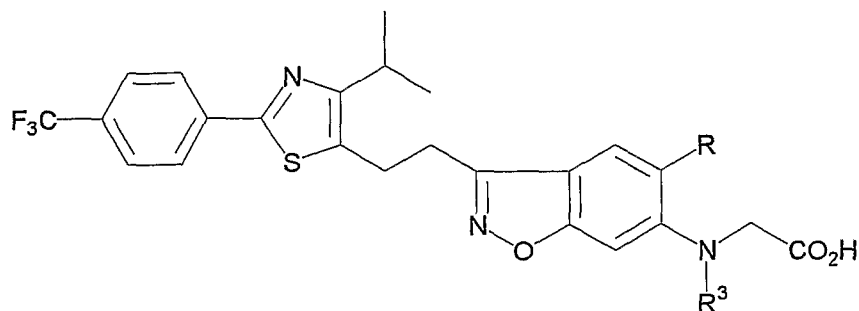
実施例8 薬理実験

I. 試験方法

実施例7に記載の方法と同様な方法で、PPARの活性化作用を測定した。そ

の結果を表 17 に示す。

試験化合物は、次の一般式、



(式中、R 及び R³ は表 17 記載のとおり)

記載のものを使用した。

II. 試験結果

【表 17】

試験化合物			PPAR 活性 (EC ₅₀)		
	R	R ³	α	γ	δ
比較化合物	Me	H	9.7	9.5	0.061
実施例 2	H	Me	2.9	> 10	0.009
実施例 3	Me	Me	0.023	> 10	0.007

PPAR 活性：対照薬を 10.0% とした時の試験化合物の相対値を計算し、その相対値が 50% を示す試験化合物の濃度を EC₅₀ (μM) として算出した。

α : GW-590735 10⁻⁶ M

γ : Rosiglitazone 10⁻⁵ M

δ : GW-501516 10⁻⁷ M

比較化合物：特許文献 2 の実施例 8 記載化合物

表 17 から明らかなように実施例 2 及び 3 記載の本発明化合物は、比較化合物に比べ、PPAR δ の活性化作用は強く、一方、PPAR γ 活性化作用は弱かった。

実施例 9 薬理実験

I. 試験方法

実施例 7 に記載の方法と同様な方法で、実施例 6 記載の化合物に関し、PPAR δ の活性化作用を測定した。その結果を表 18 に示す。

II. 試験結果

【表 18】

試験化合物	PPAR 活性		
	α	γ	δ
実施例 6	IA	IA	92%

IA : I n a c t i v e

PPAR 活性 : 対照薬を 100% とした時の試験化合物 10^{-7} M での相対値

α : GW-590735 10^{-6} M

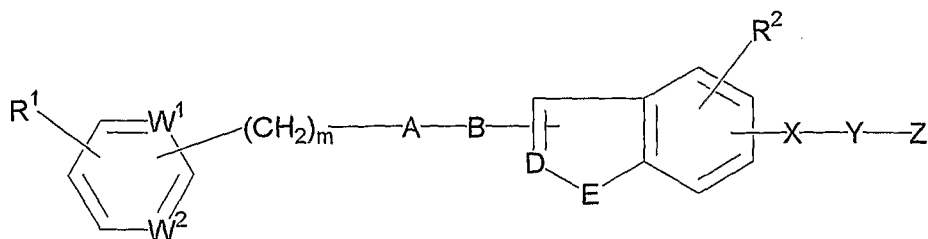
γ : Rosiglitazone 10^{-5} M

δ : GW-501516 10^{-7} M

表 18 から明らかなように実施例 6 記載の本発明化合物は、優れた PPAR δ 活性化作用を有している。

請求の範囲

1 次の一般式 (I)、



(式中、 W^1 及び W^2 は同一又は異なっているとしても良く CH 又は窒素原子を表し、 X は NR^3 又は CR^4R^5 を表し、ここで、 R^3 は炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 1～8 のアルコキシ基で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、3～7 員環のシクロアルキル基で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、フェニル基で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 2～8 のアシル基又は炭素数 2～8 のアルケニル基を表し、 R^4 及び R^5 は同一又は異なっているとしても良く水素原子又は炭素数 1～8 のアルキル基を表し、

Y は $-(CR^6R^7)_n-$ を表し、ここで R^6 及び R^7 は同一又は異なっているとしても良く水素原子又は炭素数 1～8 のアルキル基を表し、そして n は 1～4 の整数を表し、

Z はカルボキシル基又はテトラゾリル基を表し、

A は置換基として炭素数 1～8 のアルキル基、3～7 員環のシクロアルキル基、炭素数 2～8 のアルケニル基、炭素数 2～8 のアルキニル基、炭素数 1～8 のアルコキシ基、3～7 員環のシクロアルキル基で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルコキシ基、炭素数 6～10 のアリアル基、ヘテロ 5 若しくは 6 員環、アラルキル基 (アリアル部分の炭素数は 6～10 で、アルキレン部分の炭素数は 1～8) 又はヘテロ 5 若しくは 6 員環で置換された炭素数 1～8 のアルキル基から選ばれるものを有しているもよい、チアゾール、オキサゾー

ル、イミダゾール、ピラゾール、チオフェン、フラン、ピロール、ピリジン若しくはピリミジンから選ばれるヘテロ5若しくは6員環又はベンゼン環を表し、
Bは結合手又は、置換基として炭素数1～8のアルキル基、3～7員環のシクロアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基若しくはハロゲン原子から選ばれるものを有していてもよい炭素数1～8のアルキレン鎖を表し、ここで、炭素数が2以上のアルキレン鎖の場合は、二重結合又は三重結合を有していても良く、
Dは窒素原子又はCHを表し、
Eは酸素原子又は硫黄原子を表し、
R¹ 及びR² は同一又は異なっても良く水素原子、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、水酸基、ニトロ基、炭素数2～8のアシル基、炭素数6～10のアリール基又はヘテロ5若しくは6員環を表し、
そして、mは0～3の整数を表す。)

で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

2 W¹ 及びW² が共にCHである請求の範囲1に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

3 XがCR⁴R⁵である請求の範囲1又は2に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

4 XがCH₂である請求の範囲1又は2に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

5 XがNR³である請求の範囲1又は2に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

6 XがN（炭素数1～8のアルキル基）である請求の範囲1又は2に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

7 XがN（メチル基）である請求の範囲1又は2に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

8 YがCH₂である請求の範囲1～7の何れかの項に記載の化合物又はその薬

理学的に許容される塩。

9 Zがカルボキシル基である請求の範囲1～8の何れかの項に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

10 Aが置換基として炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数6～10のアリール基又はヘテロ5若しくは6員環から選ばれるものを有していてもよいチアゾール又はオキサゾールである請求の範囲1～9の何れかの項に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

11 Aが置換基として炭素数1～8のアルキル基を有するチアゾール又はオキサゾールである請求の範囲1～9の何れかの項に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

12 Aが置換基として炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数6～10のアリール基又はヘテロ5若しくは6員環から選ばれるものを有していてもよいピラゾールである請求の範囲1～9の何れかの項に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

13 Aが置換基として炭素数1～8のアルキル基を有するピラゾールである請求の範囲1～9の何れかの項に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

14 Bがエチレン鎖である請求の範囲1～13の何れかの項に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

15 Dが窒素原子で、Eが酸素原子である請求の範囲1～14の何れかの項に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

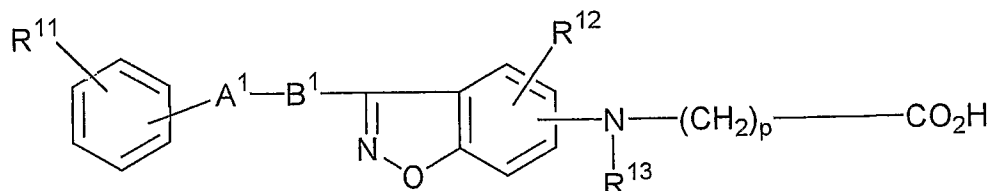
16 R^1 及び R^2 が同一又は異なっても良く水素原子、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、又はハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基である請求の範囲1～15の何れかの項に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

17 R^1 及び R^2 が同一又は異なっても良く水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキ

ル基である請求の範囲 1 ~ 15 の何れかの項に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

18 m が 0 である請求の範囲 1 ~ 17 の何れかの項に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

19 次の一般式 (I I) 、



(式中、 $R^{1\ 3}$ は炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基を表し、

p は 1 ~ 4 の整数を表し、

A^1 は置換基として炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、又はハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基を有するチアゾール、オキサゾール、ピリジン、ピリミジン又はベンゼン環を表し、

B^1 は炭素数 2 ~ 4 のアルキレン鎖を表し、

そして、 $R^{1\ 1}$ 及び $R^{1\ 2}$ は同一又は異なっても良く水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基を表す。)

で表される化合物又はその薬理的に許容される塩。

20 $N(R^{1\ 3})((CH_2)_p - CO_2H)$ の置換位置がベンズイソキサゾールの 6 位である請求の範囲 19 に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

21 $R^{1\ 3}$ がメチル基である請求の範囲 19 又は 20 に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

22 p が 1 である請求の範囲 19 ~ 21 の何れかの項に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

23 A^1 が置換基として炭素数1～8のアルキル基、又はハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基を有するチアゾール、オキサゾール又はベンゼン環である請求の範囲19～22の何れかの項に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

24 A^1 が置換基として炭素数1～8のアルキル基を有するチアゾール又はオキサゾールである請求の範囲19～22の何れかの項に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

25 B^1 がエチレン鎖である請求の範囲19～24の何れかの項に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

26 R^{11} が炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基である請求の範囲19～25の何れかの項に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

27 R^{12} が、水素原子、炭素数1～8のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基である請求の範囲19～26の何れかの項に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

28 請求の範囲19の一般式 (II) において、

R^{13} が炭素数1～8のアルキル基で、

p が1で、

A^1 が置換基として炭素数1～8のアルキル基を有するチアゾールで、

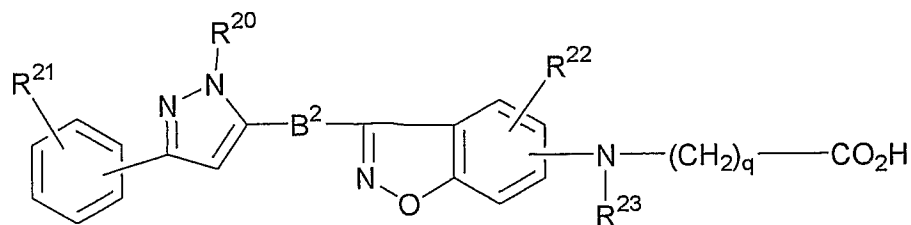
B^1 がエチレン鎖で、

R^{11} が炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基で、

そして R^{12} が、水素原子、炭素数1～8のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基である化合物又はその薬理学的に許容される塩

。

29 次の一般式 (III) 、



(式中、 R^{23} は炭素数 1～8 のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基を表し、

q は 1～4 の整数を表し、

R^{20} は炭素数 1～8 のアルキル基を表し、

B^2 は炭素数 2～4 のアルキレン鎖を表し、

そして、 R^{21} 及び R^{22} は同一又は異なっても良く水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子又はハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基を表す。)

で表される化合物又はその薬理的に許容される塩。

30 $N(R^{23})((CH_2)_q - CO_2H)$ の置換位置がベンズイソキサゾールの 6 位である請求の範囲 29 に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

31 R^{23} がメチル基である請求の範囲 29 又は 30 に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

32 q が 1 である請求の範囲 29～31 の何れかの項に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

33 B^2 がエチレン鎖である請求の範囲 29～32 の何れかの項に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

34 R^{21} が炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基である請求の範囲 29～33 の何れかの項に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

35 R^{22} が水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基である請求の範囲 29～34 の何れかの項に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

36 請求の範囲1～35の何れかの項に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖剤活性化受容体（以下、PPARと略す。）の活性化剤。

37 PPARがPPAR δ である請求の範囲36記載の活性化剤。

38 請求の範囲1～35の何れかの項に記載の化合物又はその塩と少なくとも1つの製薬学的に許容される賦形剤を含有する製薬組成物。

39 請求の範囲1～35の何れかの項に記載の化合物又はその塩を必要とする患者に治療学的な有効量を投与することを特徴とするPPARの活性化方法。

40 PPARがPPAR δ である請求項39記載の活性化方法。

41 請求の範囲1～35の何れかの項に記載の化合物又はその塩を必要とする患者に治療学的な有効量を投与することを特徴とするPPARに媒介される疾患の治療および/または予防方法。

42 PPARに媒介される疾患が、高脂血症、脂質異常症、高コレステロール血症、高TG血症、低HDL血症、高LDL and/or non-HDL血症、高VLDL血症、リポタンパク異常症、低アポリポタンパクA-I血症、アテローム動脈硬化症、動脈硬化性疾患、冠動脈性疾患、脳血管障害、末梢血管障害、メタボリック・シンドローム、シンドロームX、内臓脂肪型肥満を含む肥満、糖尿病、高血糖、インスリン抵抗性、耐糖能異常、高インスリン血症、糖尿病性合併症、心不全、心筋梗塞、心筋症、高血圧、脂肪肝、非アルコール性脂肪肝炎、血栓、アルツハイマー病、神経変性疾患、脱髄性疾患、多発性硬化症、副腎白質ジストロフィー、皮膚炎、乾癬、にきび、皮膚老化、発毛異常、炎症、関節炎、喘息、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、膵炎並びに結腸癌、大腸癌、皮膚癌、乳癌、前立腺癌、卵巣癌及び肺癌を含む癌であることを特徴とする請求の範囲41に記載の治療および/または予防方法。

43 PPARに媒介される疾患が種々の脂質異常症、メタボリック・シンドローム、内臓脂肪型肥満を含む肥満、アテローム動脈硬化症およびその関連疾患又は糖尿病であることを特徴とする請求の範囲41に記載の治療および/または予防方法。

44 PPARがPPAR δ である請求の範囲41～43記載の治療および/ま

たは予防方法。

45 PPARに媒介される疾患の治療および/または予防のための請求の範囲1～35の何れかの項に記載の化合物又はその塩の使用。

46 PPARに媒介される疾患が高脂血症、脂質異常症、高コレステロール血症、高TG血症、低HDL血症、高LDL and/or non-HDL血症、高VLDL血症、リポタンパク異常症、低アポリポタンパクA-I血症、アテローム動脈硬化症、動脈硬化性疾患、冠動脈性疾患、脳血管障害、末梢血管障害、メタボリック・シンドローム、シンドロームX、内臓脂肪型肥満を含む肥満、糖尿病、高血糖、インスリン抵抗性、耐糖能異常、高インスリン血症、糖尿病性合併症、心不全、心筋梗塞、心筋症、高血圧、脂肪肝、非アルコール性脂肪肝炎、血栓、アルツハイマー病、神経変性疾患、脱髄性疾患、多発性硬化症、副腎白質ジストロフィー、皮膚炎、乾癬、にきび、皮膚老化、発毛異常、炎症、関節炎、喘息、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、膵炎並びに結腸癌、大腸癌、皮膚癌、乳癌、前立腺癌、卵巣癌及び肺がんを含む癌である請求の範囲45に記載の使用。

47 PPARに媒介される疾患が種々の脂質異常症、メタボリック・シンドローム、内臓脂肪型肥満を含む肥満、アテローム動脈硬化症およびその関連疾患又は糖尿病である請求の範囲45に記載の使用。

48 PPARがPPAR δ である請求の範囲45～47記載の使用。

49 N-[3-[2-[4-ヘキシル-2-(4-メチルフェニル)チアゾール-5-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル]-N-メチルグリシン、

N-[3-[2-[4-イソプロピル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-5-イル]エチル]ベンゾイソキサゾール-6-イル]-N-メチルグリシン、

N-[3-[2-[4-イソプロピル-2-[4-(トリフルオロメチルフェニル)チアゾール-5-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル]-N-メチルグリシン、

N-[3-[2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル

] -N-メチルグリシン、

N-[3-[2-[1-イソプロピル-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル]-N-メチルグリシン

及び3-[3-[2-[4-イソプロピル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-5-イル]エチル]-5-メチルベンゾイソキサゾール-6-イル]プロピオン酸

から選ばれる化合物又はその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/065471

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra sheet.

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)
C07D413/06, A61K31/423, A61K31/427, A61P1/00, A61P1/16, A16P3/00,
A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/00, A61P9/04, A61P9/10, A61P11/00,
A61P15/00, A61P21/00, A61P25/00, A61P25/28, A61P29/00, A61P35/00, A61P43/00,

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2007	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2007

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2003/033493 A1 (NIPPON CHEMIPHAR CO.), 24 April, 2003 (24.04.03), Particularly, Claims; page 16, line 1 to page 72, line 28 & EP 1445258 A1 & US 2005/096363 A1	1-38,49
Y	WO 2004/071509 A1 (NIPPON CHEMIPHAR CO., JP), 26 August, 2004 (26.08.04), Particularly, Claims; page 31, line 10 to page 65, line 20 (Family: none)	1-38,49
Y	WO 2006/059744 A1 (NIPPON CHEMIPHAR CO., JP), 08 June, 2006 (08.06.06), Particularly, Claims; page 14, line 1 to page 48, line 27 (Family: none)	1-38,49

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 23 August, 2007 (23.08.07)	Date of mailing of the international search report 11 September, 2007 (11.09.07)
---	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/065471

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2001/079197 A1 (NIPPON CHEMIPHAR CO.), 25 October, 2001 (25.10.01), Particularly, Claims; page 17, line 12 to page 87, line 11 & JP 2001-354671 A	1-38,49
Y	JP 2003-503399 A (GLAXO GROUP LTD.), 28 January, 2003 (28.01.03), Particularly, Claims; page 63, line 5 to page 110, line 4 & WO 2001/000603 A1 & EP 1189895 A1 & US 2003/203947 A1	1-38,49
P,X	WO 2007/004733 A1 (NIPPON CHEMIPHAR CO., JP), 11 January, 2007 (11.01.07), (Family: none)	1-38,49
A	WO 98/028254 A1 (NIPPON CHEMIPHAR CO.), 02 July, 1998 (02.07.98), & JP 10-237049 A & EP 994095 A1 & US 2002/032330 A1	1-38,49

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/065471

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D413/06(2006.01)i, A61K31/423(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i,
A61P1/00(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P3/00(2006.01)i,
A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i,
A61P9/00(2006.01)i, A61P9/04(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i,
A61P11/00(2006.01)i, A61P15/00(2006.01)i, A61P21/00(2006.01)i,
A61P25/00(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i,
A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D417/06(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D417/06

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/065471

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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.: 39-48
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 39 to 48 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of the PCT Rule 39.1(iv), to search.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. 特別ページ参照			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D413/06, A61K31/423, A61K31/427, A61P1/00, A61P1/16, A61P3/00, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/00, A61P9/04, A61P9/10, A61P11/00, A61P15/00, A61P21/00, A61P25/00, A61P25/28, A61P29/00, A61P35/00, A61P43/00, C07D417/06			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2007年 日本国実用新案登録公報 1996-2007年 日本国登録実用新案公報 1994-2007年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus(STN), REGISTRY(STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
Y	WO 2003/033493 A1 (NIPPON CHEMIPHAR CO) 2003. 04. 24, 特に、特許請求の範囲, 第16頁第1行-第72頁第28行 & EP 1445258 A1 & US 2005/096363 A1	1-38, 49	
Y	WO 2004/071509 A1 (NIPPON CHEMIPHAR CO, JP) 2004. 08. 26, 特に、特許請求の範囲, 第31頁第10行-第65頁第20行 (ファミリーなし)	1-38, 49	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。		<input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。	
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 23. 08. 2007		国際調査報告の発送日 11. 09. 2007	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 瀏野 留香	4C 3634
		電話番号 03-3581-1101	内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 2006/059744 A1 (NIPPON CHEMIPHAR CO, JP) 2006.06.08, 特に、特許請求の範囲, 第14頁第1行—第48頁第27行 (ファミリーなし)	1-38, 49
Y	WO 2001/079197 A1 (NIPPON CHEMIPHAR CO) 2001.10.25, 特に、特許請求の範囲, 第17頁第12行—第87頁第11行 & JP 2001-354671 A	1-38, 49
Y	JP 2003-503399 A (GLAXO GROUP LTD) 2003.01.28, 特に、特許請求の範囲, 第63頁第5行—第110頁第4行 & WO 2001/000603 A1 & EP 1189895 A1 & US 2003/203947 A1	1-38, 49
P, X	WO 2007/004733 A1 (NIPPON CHEMIPHAR CO, JP) 2007.01.11, (ファミリーなし)	1-38, 49
A	WO 98/028254 A1 (NIPPON CHEMIPHAR CO) 1998.07.02, & JP 10-237049 A & EP 994095 A1 & US 2002/032330 A1	1-38, 49

発明の属する分野の分類

C07D413/06(2006.01)i, A61K31/423(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i,
A61P1/00(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P3/00(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i,
A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/04(2006.01)i,
A61P9/10(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i, A61P15/00(2006.01)i, A61P21/00(2006.01)i,
A61P25/00(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D417/06(2006.01)i

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 39-48 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 39-48 は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT規則 39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるときの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。