

(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2014-528486

(P2014-528486A)

(43) 公表日 平成26年10月27日(2014.10.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 5 5
<b>A 6 1 P 25/28 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/28	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 31/4418 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4418	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 31/192 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/192	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 45/06 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/06	4 C 2 0 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求		(全 71 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-535977 (P2014-535977)  
 (86) (22) 出願日 平成24年10月15日 (2012.10.15)  
 (85) 翻訳文提出日 平成26年6月6日 (2014.6.6)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/060262  
 (87) 国際公開番号 W02013/056232  
 (87) 国際公開日 平成25年4月18日 (2013.4.18)  
 (31) 優先権主張番号 61/546,777  
 (32) 優先日 平成23年10月13日 (2011.10.13)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 597138069  
 ケース ウェスタン リザーブ ユニバー  
 シティ  
 アメリカ合衆国, オハイオ 44106,  
 クリーブランド, ユークリッド アベニュー  
 10900  
 (74) 代理人 100114775  
 弁理士 高岡 亮一  
 (74) 代理人 100121511  
 弁理士 小田 直  
 (74) 代理人 100191086  
 弁理士 高橋 香元

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 R X R アゴニスト化合物および方法

## (57) 【要約】

対象における精神医学的障害または認知発達障害を治療する方法であって、前記対象に、治療有効量の少なくとも1種のR X R アゴニストを投与することを含む方法。

## 【特許請求の範囲】

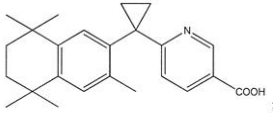
## 【請求項 1】

対象における精神医学的障害または認知発達障害を治療する方法であって、前記対象に、治療有効量の少なくとも 1 種の R X R アゴニストを投与して、前記精神医学的障害または認知発達障害を治療することを含む方法。

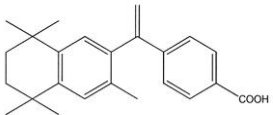
## 【請求項 2】

前記 R X R アゴニストが：

## 【化 1】



10



または薬学的に許容されるその塩を含む、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記 R X R アゴニストと組み合わせて P P A R アゴニストを投与することをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

20

## 【請求項 4】

前記 P P A R アゴニストがチアゾリジンジオンまたはその誘導体を含む、請求項 3 に記載の方法。

## 【請求項 5】

前記 P P A R アゴニストが、(+) - 5 [ [ 4 - [ ( 3 , 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 , 5 , 7 , 8 - テトラメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル ) メトキシ ] フェニル ] メチル ] - 2 , 4 チアゾリジンジオン ; 5 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - エチルピリジン - 2 - イル ) エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ ( 1 - メチルシクロヘキシル ) メトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; ( シグリタゾン ) ; 4 - ( 2 - ナフチルメチル ) - 1 , 2 , 3 , 5 - オキサチアゾール - 2 - オキシド ; 5 - [ 4 - [ 2 - [ ( N - ( ベンゾオキサゾール - 2 - イル ) - N - メチルアミノ ] エトキシ ] ベンジル ] - 5 - メチルチアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 2 - [ 2 , 4 ジオキソ - 5 - フェニルチアゾリジン - 3 - イル ) エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 2 - [ ( N - メチル - N - ( フェノキシカルボニル ) アミノ ] エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 2 - フェノキシエトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチルスルホニル ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 3 - ( 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル ) プロピオニル ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ [ 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルシクロヘキシル ) メトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル ) エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ ( 2 - ベンジル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾピラン ) - 5 - イルメチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ [ 2 - ( 2 - ナフチルメチル ) ベンゾオキサゾール ] - 5 - イルメチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 2 - ( 3 - フェニルウレイド ) エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 2 - ( N - ベンゾオキサゾール - 2 - イル ) - N - メチルアミノ ] エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 3 - ( 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル ) プロピオニル ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 2 - ( 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イルメチル ) ベンゾフラン - 5 - イルメチル ] オキサゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 2 - ( N - メチル -

30

40

50

N - ( 2 - ピリジル ) アミノ ] エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; および 5 - [ 4 - [ 2 - ( N - ( ベンゾオキサゾール - 2 - イル ) - N - メチルアミノ ] エトキシ ] ベンジル ] オキサゾリジン - 2 , 4 - ジオン からなる群から選択される少なくとも 1 種の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記対象に L X R アゴニストを投与することをさらに含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 7】

前記 R X R アゴニストが微粉化された形態のものである、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 8】

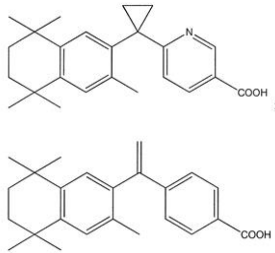
前記精神医学的障害または認知発達障害が、自閉症スペクトラム障害、精神病、統合失調症、不安、気分障害、注意欠陥 / 多動性障害、行動障害、およびダウン症候群からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 9】

対象における精神医学的障害または認知発達障害を治療する方法であって、前記対象に、治療有効量の、少なくとも 1 種の R X R アゴニストを投与して、前記精神医学的障害または認知発達障害を治療することを含み、その際、前記 R X R アゴニストが、

【化 2】



20

または薬学的に許容されるその塩を含む方法。

【請求項 10】

前記 R X R アゴニストと組み合わせて P P A R アゴニストを投与することをさらに含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記 P P A R アゴニストがチアゾリジンジオンまたはその誘導体を含む、請求項 9 に記載の方法。

30

【請求項 12】

前記 P P A R アゴニストが、( + ) - 5 [ [ 4 - [ ( 3 , 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 , 5 , 7 , 8 - テトラメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル ) メトキシ ] フェニル ] メチル ] - 2 , 4 チアゾリジンジオン ; 5 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - エチルピリジン - 2 - イル ) エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ ( 1 - メチルシクロヘキシル ) メトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; ( シグリタゾン ) ; 4 - ( 2 - ナフチルメチル ) - 1 , 2 , 3 , 5 - オキサチアゾール - 2 - オキシド ; 5 - [ 4 - [ 2 - [ ( N - ( ベンゾオキサゾール - 2 - イル ) - N - メチルアミノ ] エトキシ ] ベンジル ] - 5 - メチルチアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 2 - [ 2 , 4 ジオキソ - 5 - フェニルチアゾリジン - 3 - イル ) エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 2 - [ ( N - メチル - N - ( フェノキシカルボニル ) アミノ ] エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 2 - フェノキシエトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチルスルホニル ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 3 - ( 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル ) プロピオニル ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ [ 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルシクロヘキシル ) メトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル ) エトキシ ] ベンジル ] チア

40

50

ゾリジン - 2, 4 - ジオン; 5 - [ ( 2 - ベンジル - 2, 3 - ジヒドロベンゾピラン ) - 5 - イルメチル ] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン; 5 - [ [ 2 - ( 2 - ナフチルメチル ) ベンゾオキサゾール ] - 5 - イルメチル ] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン; 5 - [ 4 - [ 2 - ( 3 - フェニルウレイド ) エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン; 5 - [ 4 - [ 2 - ( N - ベンゾオキサゾール - 2 - イル ) - N - メチルアミノ ] エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン; 5 - [ 4 - [ 3 - ( 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル ) プロピオニル ] ベンジル ] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン; 5 - [ 2 - ( 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イルメチル ) ベンゾフラン - 5 - イルメチル ] オキサゾリジン - 2, 4 - ジオン; 5 - [ 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - ピリジル ) アミノ ] エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン; および 5 - [ 4 - [ 2 - ( N - ( ベンゾオキサゾール - 2 - イル ) - N - メチルアミノ ] エトキシ ] ベンジル ] オキサゾリジン - 2, 4 - ジオンからなる群から選択される少なくとも 1 種の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、請求項 11 に記載の方法。

10

## 【請求項 13】

前記対象に L X R アゴニストを投与することをさらに含む、請求項 10 に記載の方法。

## 【請求項 14】

前記 R X R アゴニストが微粉化された形態のものである、請求項 9 に記載の方法。

## 【請求項 15】

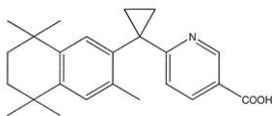
前記精神医学的障害または認知発達障害が、自閉症スペクトラム障害、精神病、統合失調症、不安、気分障害、注意欠陥 / 多動性障害、行動障害、およびダウン症候群からなる群から選択される、請求項 9 に記載の方法。

20

## 【請求項 16】

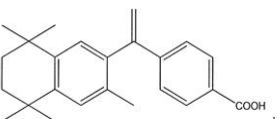
対象における精神医学的障害または認知発達障害を治療する方法であって、前記対象に、治療有効量の少なくとも 1 種の R X R アゴニストを投与して、前記精神医学的障害または認知発達障害を治療することを含み、その際、前記 R X R アゴニストは微粉化された形態のものであり、かつ：

## 【化 3】



30

## 【化 4】



または薬学的に許容されるその塩を含む方法。

## 【請求項 17】

前記 R X R アゴニストと組み合わせて P P A R アゴニストを投与することをさらに含む、請求項 16 に記載の方法。

40

## 【請求項 18】

前記 P P A R アゴニストがチアゾリジンジオンまたはその誘導体を含む、請求項 16 に記載の方法。

## 【請求項 19】

前記 P P A R アゴニストが、( + ) - 5 [ [ 4 - [ ( 3, 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル ) メトキシ ] フェニル ] メチル ] - 2, 4 チアゾリジンジオン; 5 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - エチルピリジン - 2 - イル ) エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン; 5 - [ 4 - [ ( 1 - メチルシクロヘキシル ) メトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2, 4 - ジオン; ( シグリタゾン ); 4 - ( 2 - ナフチルメチル ) - 1, 2, 3, 5 - オキサチアジアゾール -

50

2 - オキシド ; 5 - [ 4 - [ 2 - [ ( N - ( ベンゾオキサゾール - 2 - イル ) - N - メチルアミノ ] エトキシ ] ベンジル ] - 5 - メチルチアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 2 - [ 2 , 4 ジオキソ - 5 - フェニルチアゾリジン - 3 - イル ) エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 2 - [ ( N - メチル - N - ( フェノキシカルボニル ) アミノ ] エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 2 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチルスルホニル ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 3 - ( 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル ) プロピオニル ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ [ 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルシクロヘキシル ) メトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル ) エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ ( 2 - ベンジル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾピラン ) - 5 - イルメチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ [ 2 - ( 2 - ナフチルメチル ) ベンゾオキサゾール ] - 5 - イルメチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 2 - ( 3 - フェニルウレイド ) エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 2 - ( N - ベンゾオキサゾール - 2 - イル ) - N - メチルアミノ ] エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 3 - ( 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル ) プロピオニル ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 2 - ( 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イルメチル ) ベンゾフラン - 5 - イルメチル ] オキサゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - ピリジル ) アミノ ] エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; および 5 - [ 4 - [ 2 - ( N - ( ベンゾオキサゾール - 2 - イル ) - N - メチルアミノ ] エトキシ ] ベンジル ] オキサゾリジン - 2 , 4 - ジオンからなる群から選択される少なくとも 1 種の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、請求項 18 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 20】

前記対象に L X R アゴニストを投与することをさらに含む、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 21】

前記精神医学的障害または認知発達障害が、自閉症スペクトラム障害、精神病、統合失調症、不安、気分障害、注意欠陥 / 多動性障害、行動障害、およびダウン症候群からなる群から選択される、請求項 16 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、その対象全体が参照によって本明細書に組み込まれる 2011 年 10 月 13 日出願の米国特許仮出願第 61 / 546 , 777 号の優先権を主張するものである。

【0002】

技術分野

本出願は、炎症要素に関連する神経障害、認知障害、精神障害、皮膚障害、および他の疾患または障害を治療するための R X R アゴニスト化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0003】

アルツハイマー病 ( A D ) は、記憶、行動、言語、および視空間技能の進行性機能障害によって特徴付けられ、最終的には死に至る複雑な複遺伝子性神経変性障害である。易損性領域内における特徴的な病理には、細胞外 - アミロイド沈着、細胞内神経原線維濃縮体、シナプス減少、および広範な神経細胞死が含まれる。アルツハイマー病の原因および治療の研究によって、研究者は数多くの道へと導かれた。多くのモデルが提案されているが、A D を単一モデルで、全ての神経病理学的所見、さらには疾患発症に関する老化要件を十分に説明することはできない。疾患進行の機構も同じく、不明である。かなりのヒ

ト遺伝学的証拠によって、ヒトアミロイド前駆体タンパク質（A P P）の産生またはプロセシングにおける変質が、疾患の病因に関係づけられている。しかしながら、集中的な研究によって、多くの異なる、場合によっては重複する病因を伴う多因子性疾患であることが証明されている。

【 0 0 0 4 】

現在までに、アルツハイマー病は、米国において3番目に費用のかかる疾患であり、米国社会は毎年約100億ドルを費やしている。アルツハイマー病は、高齢者集団において最も多い疾患の1つであり、社会が高齢化するにつれて、さらに重大になるはずである。A Dに関連する費用には、ナーシングホームケアなどの直接的な医療費、家庭内デイケアなどの直接的な非医療費、ならびに患者および介護者の生産性の損失などの間接的な費用が含まれる。認知低下の速度を低下させ、施設収容を遅延させ、介護者時間を短縮し、かつ生活の質を改善することによって、医学的治療には経済的な有益性があり得る。薬剤経済学的評価によって、ナーシングホーム留置、認知、および介護時間に対する薬物療法の効果に関して、プラスの結果が示されている。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 5 】

これまでに試みられている治療戦略は、神経伝達物質の置換または正常な脳構造の保存を標的としており、それらは、短期間の軽減をもたらすかもしれないが、神経細胞変性および死亡を予防することはない。したがって、アルツハイマー病に関連する神経細胞変性および死亡を防止し、長期軽減をもたらす療法が必要とされている。

20

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 6 】

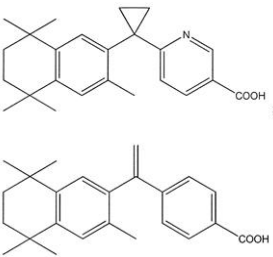
本出願は、対象におけるP P A R および/またはR X R関連疾患および障害を治療する組成物および方法に関する。P P A R および/またはR X R関連疾患および障害には、神経障害、認知発達障害、精神障害、およびP P A R / R X R機能に関連する炎症要素を伴う疾患または障害が包含され得る。この方法は、対象に、治療有効量の少なくとも1種のR X Rアゴニストを投与することを包含され得る。

【 0 0 0 7 】

一部の実施形態では、当該R X Rアゴニストには、

30

【化1】



その類似体もしくは誘導体、または薬学的に許容されるその塩が包含され得る。他の実施形態では、R X Rアゴニスト、その類似体もしくは誘導体、または薬学的に許容されるその塩は、微粉化された形態のものである。

40

【 0 0 0 8 】

他の実施形態では、精神医学的障害または認知発達障害は、自閉症スペクトラム障害、精神病、統合失調症、不安、気分障害、注意欠陥/多動性障害、行動障害、およびダウン症候群からなる群から選択される。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 0 9 】

【図1】核内受容体による脂質代謝の調節を図示する模式図である。

【図2】L X R標的遺伝子、A B C A 1、およびA p o Eの発現ならびにA 分解の促進を誘発するR X Rアゴニストであるベキサロテンの能力を図示する模式図である。

50

【図3】RXR活性化がLXR標的遺伝子の発現を駆動することを示すイムノアッセイおよびグラフである。初代小グリア細胞を、濃度が高まっていくベキサロテンで24時間処理した。細胞溶解産物を、ABCA1、ABCG1、ApoE、および負荷対照としてのGAPDHについてウェスタン分析に掛けた。

【図4】RXRアゴニスト処理後にApoE脂質付加状態が上昇することを示すイムノアッセイである。初代星状細胞を、濃度が高まっていくベキサロテンで48時間処理した。馴化培地をApoEについて、ネイティブゲル電気泳動に、続いてウェスタン分析に掛けた。

【図5】RXRアゴニストがA<sub>2</sub>分解を刺激することを示すグラフである。初代小グリア細胞を、RXRアゴニスト、9cisRA、またはB<sub>6</sub>ベキサロテンで24時間、続いて可溶性A<sub>2</sub> 2 μg/mLで18時間処置した。

【図6】ベキサロテンが血液脳関門(BBB)を通過し、遺伝子発現を駆動することを示すグラフである。4匹のマウス(遺伝子導入のAPP/PS1 2匹および野生型同腹子2匹)に、ベキサロテン100 mg/kgまたはビヒクルを7日間強制経口投与した。脳ホモジネートにおける遺伝子発現をウェスタン分析によって、ABCA1、ABCG1、ApoE、および負荷対照としてのGAPDHについてモニタリングした。

【図7】経口RXRアゴニスト処置が、可溶性および不溶性A<sub>1-40</sub>および1-42の両方を低減することを示すグラフである。ベキサロテン100 mg/kg/日またはビヒクル(水)を7日間強制経口投与したADマウスモデル(n=4)の脳ホモジネートの連続抽出物のELISAデータ。可溶性A<sub>1-40</sub>を、ジエチルアミンを使用して抽出し、続いてギ酸で抽出して、不溶性A<sub>1-40</sub>を得た。A<sub>1-40</sub>または1-42のいずれかを対象とした検出抗体を使用して、種々の種類のA<sub>1-40</sub>の低減を決定した。

【図8】経口RXRアゴニスト治療がADマウスモデルにおけるプラーク負荷量を低減することを示す写真およびグラフである。アミロイド およびアミロイド前駆体タンパク質をマーキングする6E10について染色された脳(10 μm)のクリオスタット切片。動物に、ベキサロテン(B)100 mg/kg/日またはビヒクル(A)を7日間、強制経口投与した。1処置当たり5匹の動物を分析した。海馬の手前約10 μmから海馬より先へ約100 μmまでの脳全体にわたる、動物1匹当たり脳6切片および切片1つ当たり皮質写真少なくとも4枚を、プラーク面積(C)について分析した(10倍)。

【図9】経口RXRアゴニスト処置がAD動物モデルの行動を改善することを示すグラフである。6ヶ月齢の遺伝子導入の陽性(Tg<sup>pos</sup>)AD動物に、ベキサロテン(100 mg/kg/日)または水を7日間強制経口投与した。野生型同腹子を対照として使用し、水を7日間強制経口投与した(n=5)。処置の後に、動物に、文脈的(contextual)恐怖条件づけを与えた。2分間にわたって動物が停止した回数を、訓練後に評定した。

【図10】初代星状細胞のRXR活性化が、LXR標的遺伝子の発現を駆動することを示すイムノアッセイおよびグラフである。初代星状細胞を、濃度が高まっていくベキサロテンで24時間処理した。細胞溶解産物を、ABCA1、ABCG1、およびApoEについてウェスタン分析に掛けた。アクチンを負荷対照として役立てた。

【図11】RXR活性化が、PPAR<sub>α</sub>標的遺伝子、CD36の発現を駆動することを示すグラフである。初代マウス星状細胞を、10 nMのベキサロテンで規定の時間、処置した。細胞溶解産物を定量RT-PCRに掛けた。GAPDHを対照として役立てた。

【図12】RXRアゴニストが、星状細胞においてA<sub>2</sub>分解を刺激することを示すグラフである。初代星状細胞をベキサロテンで24時間、続いて2 μg/mLの可溶性A<sub>2</sub>で18時間処置した。

【図13】RXRアゴニストによる分解がApoEを必要とすることを示すグラフである。マウスApoEノックアウト小グリア細胞(A)および星状細胞(B)をベキサロテンおよび/または外因性1 μg/mLのApoEで24時間、続いて2 μg/mLの可溶性A<sub>2</sub>および薬物で18時間処置した。

【図14】RXR媒介性細胞内A<sub>2</sub>分解が、PPAR<sub>α</sub>またはLXRの阻害によって妨げ

10

20

30

40

50

られることを示すグラフである。小グリア細胞 (A) および星状細胞 (B) を阻害薬で 1.5 時間予め処置し、次いでベキサロテンで 24 時間処置し、続いて、阻害薬でさらに 1.5 時間予め処置し、かつ 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の可溶性 A およびベキサロテンで 18 時間処置した。

【図 15】G F A P について染色された脳のクリオスタット切片 (10  $\mu\text{m}$ ) を示す写真である。動物に、ベキサロテン (B) 100  $\text{mg}/\text{kg}$  /日またはピヒクル (A) を 7 日間、強制経口投与した。脳半球ホモジネートを G F A P についてウェスタン分析に掛けた。アクチンを、負荷対照として役立てた (図示せず)。1 処置群当たり 4 匹の動物における G F A P の平均光学密度は、ピヒクル (水) 処置マウスにおいてよりも、ベキサロテン処置マウスにおいて、有意に低い。

【図 16】ベキサロテン処置マウスの脳における小グリア細胞が、A を貪食することを示す写真である。クリオスタット切片 (10  $\mu\text{m}$ ) を 6 E 1 0 (ブランク異常) および小グリア細胞のためのマーカーである I b a 1 で染色した。Z - s t a c k を使用すると、6 E 1 0 によってマーキングされた A が、I b a 1 陽性小グリア細胞 (A) 内において見出される。(100 倍)。

【発明を実施するための形態】

【0010】

本明細書において使用される場合、「薬剤」または「薬物」は、化学化合物、化学化合物の混合物、生物学的高分子、または細菌、植物、真菌、もしくは動物、とりわけ治療特性を有すると考えられる哺乳動物細胞もしくは組織などの生物学的物質から製造された抽出物を示すために本明細書では使用されている。薬剤または薬物は、精製、実質的に精製、または部分的に精製されてよい。

【0011】

本明細書において使用される場合、用語「精製されている」または「精製すること」は、1 種または複数の汚染物質を試料から除去することを指す。本発明は、精製組成物を企図している。

【0012】

本明細書において使用される場合、用語「部分的に精製されている」は、当業者に公知の技術によって、当該の物質が、その混合物のうちの測定可能な量を占めていると認識され得る程度まで、試料の汚染物質のうちの適度な割合が除去されていることを指す。好ましくは、当該の化合物は、製剤全体の少なくとも 5% であり、かつ製剤全体のうちの 50% までである。本明細書において使用される場合、用語「実質的に精製されている」は、当業者に公知の技術によって、当該の物質が、その混合物中に最も多い物質であると認識され得る程度まで、試料の汚染物質のうちのかなりの割合が除去されていることを指す。

【0013】

本明細書において使用される場合「アゴニスト」は、生物学的に活性な分子と相互作用した場合に、その生物学的に活性な分子に変化 (例えば、増大) をもたらして、生物学的に活性な分子の活性をモジュレートする分子を指す。アゴニストには、タンパク質、核酸、炭水化物、脂質、または生物学的に活性な分子と結合もしくは相互作用する任意の他の分子が包含されるが、これらに限られない。例えば、アゴニストは、RNA ポリメラーゼと直接相互作用することによって、または転写因子もしくはシグナル伝達経路を介して、遺伝子転写の活性を改変し得る。アゴニストは、「ネイティブ」または「天然」化合物の作用を模倣し得る。アゴニストは、立体配座、電荷、または他の特徴に関して、これらの天然化合物と相同であり得る。したがって、アゴニストは、例えば、核内受容体によって認識され得る。この認識によって、細胞内において生理的および/または生化学変化が結果として生じ得ることで、その天然化合物が存在するかのようになり、その細胞はアゴニストの存在に対して反応するようになる。

【0014】

用語「RXR アゴニスト」は、レチノイド X 受容体 (RXR) と組み合わせられた場合に、RXR ホモダイマーおよびヘテロダイマーの転写調節活性を上昇させる化合物または組

10

20

30

40

50



成物を指す。

【0015】

本明細書において使用される場合、用語「治療有効量」は、患者において症状の寛解または生存期間の延長をもたらす組成物の量を指す。治療に関連する効果によって、疾患もしくは状態の1種もしくは複数の症状がある程度まで軽減されるか、あるいは疾患もしくは状態に関連しているか、またはその原因である1種もしくは複数の生理学的もしくは生化学パラメーターが部分的に、または完全に正常に戻る。

【0016】

本明細書において使用される場合、用語「PPAR アゴニスト」は、PPAR と組み合わされた場合に直接的または間接的に、*in vivo*または*in vitro*で受容体に典型的な反応（例えば、転写調節活性）を刺激または増加させる化合物または組成物を指す。当業者に公知の様々なアッセイのうちの任意のものによって、反応の増加を測定することができる。PPAR アゴニストの例は、トログリタゾン、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、シグリタゾン、WAY-120,744、エングリタゾン、AD5075、ダルグリタゾン、ならびにその同族体、類似体、誘導體、および薬学的に許容される塩などのチアゾリジンジオン化合物である。

10

【0017】

本明細書において使用される場合、用語「対象」は、特定の処置の受容者となり得る任意の動物を指し、それには、ヒトおよび非ヒト動物（例えば、げっ歯類、節足動物、昆虫、サカナ（例えば、ゼブラダニオ）、非ヒト霊長類、ヒツジ、ウシ、反すう動物、ウサギ、ブタ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、鳥類など）が包含されるが、これらに限られない。典型的には、用語「患者」および「対象」は、ヒト対象については、本明細書において互換的に使用されている。

20

【0018】

「ABCA1」は本明細書において、「ATP結合カセットトランスポーターA1」を意味するために使用されており、当技術分野では「ABC1」とも称される。

【0019】

受容体に関して使用される場合、「活性化する」は、転写活性を促進するように、受容体の立体配座を変化させることを意味する。

【0020】

「LXR」は、本明細書では、「肝臓X受容体」を意味するために使用されている。

30

【0021】

本明細書において使用される場合、用語「*in vitro*」は、人工環境を、かつ人工環境内で行われるプロセスまたは反応を指す。*in vitro*環境は、試験管および細胞培養からなるが、これらに限られない。用語「*in vivo*」は、天然環境（例えば、動物または細胞）を、かつ天然環境内で行われるプロセスまたは反応を指す。

【0022】

状態または疾患の「治療すること」または「治療」には、(1)その状態の少なくとも1つの症状の予防、すなわち、その疾患に曝露され得るか、または罹患しやすいが、疾患の症状をまだ経験または表示していない対象において、臨床症状を有意に発症させないこと(2)疾患を阻害すること、すなわち、疾患またはその症状の発症を停止または低減すること、あるいは(3)疾患を軽減すること、すなわち、疾患またはその臨床症状を退縮させることが包含される。本明細書において使用される場合、状態の治療、予防、および寛解には、例えば、PPAR / RXR関連疾患（複数可）または障害（複数可）に関連する有毒または有害な状態を低減または根絶することが包含され得る。

40

【0023】

本出願の目的のために、用語「PPAR / RXR関連疾患（複数可）または障害（複数可）」には、LXR標的遺伝子（例えば、ApoE、ABCA1、およびABCG1）の転写に関連する疾患および/または状態が包含される。

【0024】

50

本明細書において使用される場合、用語「皮膚障害」は、皮膚、毛髪、または腺の任意の障害を指す。皮膚障害は、可視的な病変、出現前 (pre-emergent) 病変、疼痛、接触に対する敏感性、刺激、炎症などの形態の症状発現であり得る。皮膚障害には、皮膚単位および毛嚢脂腺単位または角質形成プロセスの障害が包含される。例えば、皮膚障害は、表皮または真皮の障害、表皮、真皮、皮下層内に位置する毛嚢脂腺単位内およびその周囲の障害、あるいはそれらの組合せであり得る。皮膚障害の例には、ざ瘡、脱毛、乾癬、脂漏、内生毛および偽性鬚髯毛嚢炎、色素過剰皮膚、皮膚感染、扁平苔癬、Graham Little 症候群、口周囲皮膚炎、酒さ、化膿性汗腺炎、解離性蜂巣炎、全身性エリテマトーデス、円板状紅斑性狼瘡などが包含されるが、これらに限られない。

【0025】

本明細書において使用される場合、用語「脱毛」は、部分的または完全禿頭症、脱毛症、および/または毛髪菲薄化を指す。

【0026】

本明細書において使用される場合、用語「原発性瘢痕性脱毛」は、毛嚢の永続的破壊をもたらす一群の毛髪障害を指す。この用語は、毛嚢が破壊性炎症性プロセスの主要な標的である毛髪障害を含む。瘢痕性脱毛 (CA) は、リンパ球性、好中球性、およびそれらの組合せ (すなわち、「混合型」) として分類され得る。リンパ球性 CA の例には、扁平毛孔性苔癬、前頭線維化脱毛、慢性皮膚狼瘡、紅斑性狼瘡、萎縮性脱毛、中心遠心性脱毛 (central centrifugal alopecia)、ムチン性脱毛、および棘状禿髪性毛包性角化症 (keratosis follicularis spinulosa decalvans) が包含される。好中球性 CA の例には、禿髪性毛包炎、房状毛包炎、および解離性蜂巣炎が包含される。混合型 CA の例には、頭部乳頭状皮膚炎およびびらん性皮膚疾患 (erosive dermatosis) が包含される。

【0027】

本出願は、PPAR および/またはRXR 関連疾患および障害を治療する組成物および方法に関する。本明細書において記載されている組成物および方法によって治療される PPAR および/またはRXR 関連疾患および障害には、神経変性疾患および障害、精神医学的疾患および障害、認知疾患および障害、外傷および損傷、ならびに/または炎症要素から生じる疾患および障害、さらには炎症性要素を伴うか、または伴わない皮膚疾患および障害、ならびに糖尿病などの代謝性疾患および障害が包含されるが、これらに限られない。

【0028】

一部の実施形態では、当該組成物および方法を使用して、PPAR および/またはRXR 機能および/または機能障害に関連する様々な神経障害、精神医学的障害、および/または認知発達障害を治療することができ、それらの障害には、心臓バイパス手術および移植後の脳欠損などの急性神経障害および精神障害、卒中、脳虚血、脊髄外傷、頭部外傷、周産期低酸素症、心停止、血糖降下神経損傷、認知症 (AIDS 誘発認知症を含む)、アルツハイマー病、ハンチントン病、多発性硬化症および他の脱髄障害、筋萎縮性側索硬化症、眼損傷、網膜障害、認知障害、認識障害、記憶障害、特発性および薬物誘発性パーキンソン病、振戦を包含する筋痙攣に関連する筋痙攣および障害、てんかん、痙攣、片頭痛 (片頭痛性頭痛を含む)、尿失禁、物質忍容性に関連する障害、物質 (オピエート、ニコチン、タバコ製品、アルコール、ベンゾジアゼピン、コカイン、鎮痛薬、催眠薬などの物質を包含する) の中止に関連する障害、精神病、統合失調症、不安 (全般性不安障害、パニック障害、および強迫性障害を含む)、気分障害 (うつ病、躁病、双極性障害を包含)、三叉神経痛、難聴、耳鳴り、加齢性黄斑変性などの眼の黄斑変性、嘔吐、脳浮腫、疼痛 (急性および慢性疼痛状態、重症疼痛、難治性疼痛、神経障害性疼痛、および外傷後疼痛を包含)、遅発性ジスキネジア、睡眠障害 (ナルコレプシーを包含)、注意欠陥/多動性障害、行動障害、自閉症スペクトラム障害、およびダウン症候群、さらには中枢神経系傷害、神経系への虚血性損傷、神経外傷 (例えば、衝撃性脳損傷、脊髄損傷、および神経系への外傷性損傷)、他の免疫媒介性神経障害 (例えば、ギラン-バレー症候群およびそ

10

20

30

40

50

の異型、急性運動性軸索神経障害、急性炎症性脱髄性多発神経障害、ならびにフィッシャー症候群)、ならびに細菌性、寄生虫性、真菌性、およびウイルス性の髄膜炎および脳炎を包含するが、これらに限られない炎症要素を伴う神経疾患および状態が包含される。

【0029】

他の態様では、本明細書において記載されている組成物および方法は、嚢胞性線維症(CF)およびCF関連疾患(複数可)および障害(複数可)(例えば、変異型嚢胞性線維症および非CF気管支拡張症炎症反応)、ならびに嚢胞性線維症関連疾患(複数可)または障害(複数可)に関連する炎症反応を治療するために、対象に投与することができる。なおさらなる態様では、本明細書において記載されている組成物および方法は、脂質のPPARによって調節される遺伝子発現が低下する皮膚疾患および/または障害(例えば、LPP)を治療するために使用することができる。

10

【0030】

組成物および方法は、多様な範囲の上記のとおりPPARおよび/もしくはRXR関連疾患ならびに/またはそのPPARおよび/もしくはRXR関連疾患と関連する炎症反応を抑制、阻害、または軽減するために、単独か、またはPPARアゴニスト(および任意にLXRアゴニスト)と組み合わせたRXRアゴニストの使用を包含し得る。

【0031】

RXR核内受容体は、他の核内受容体(PPARおよびLXR)と協力して、細胞におけるPPARおよびLXR受容体の一次作用を促進するように作用することが見出された。PPARおよびLXRは、II型核内受容体であり、RXRと偏性(obligate)ヘテロ二量体を形成し、後でDNAに結合して遺伝子発現を刺激することができる機能的に活性な転写因子を形成する。PPARおよびLXRが協力して作用して、脂質代謝およびApoE発現を制御するということがこれまでに示されている(図1)。ベキサロテンなどのRXRアゴニストを対象に投与することで、LXR標的遺伝子(ABCA1、ABCG1、ApoE)およびPPAR標的遺伝子の発現を駆動することができる、これにより神経細胞においてアミロイド(A $\beta$ )のタンパク分解性分解を促進することができるということも見出された。さらに、ベキサロテンなどのRXRアゴニストが、相加的または相乗的に作用して、認知発達障害、精神障害、および神経変性障害または損傷を治療する際に、LXRアゴニストまたはPPARアゴニストの作用を亢進するということが見出された。例えば、LXRおよびRXRの両方のライゲーションは、ApoEの発現および細胞からのA $\beta$ クリアランスの相乗的増大をもたらし、さらにはアルツハイマー病のin vivoモデルにおいて行動機能障害を改善する。

20

30

【0032】

本発明の一態様は、PPARおよび/またはRXR関連疾患および障害を有する対象に、治療有効量のRXRアゴニストを投与することによって、そのPPARおよび/またはRXR関連疾患および障害を治療する方法に関する。RXRアゴニストの投与は、対象におけるLXR標的遺伝子発現を増大させることができ、PPAR/RXR関連疾患および障害を治療する際に、PPARアゴニストおよびLXRアゴニスト薬剤の治療効力を改善することができる。有利なことに、このRXRアゴニストは、PPARおよび/またはRXR関連疾患および障害を相乗的に治療するために、PPARアゴニストおよび場合によってLXRアゴニストと組み合わせて投与することができる。RXRアゴニストの投与は、対象におけるLXR標的遺伝子発現を増大させることによって、PPAR/RXR関連疾患および障害を治療する際のPPARアゴニストおよびLXRアゴニスト薬剤の治療効力を改善することができるということが、本発明によって企図されている。したがって本発明は、PPAR/RXR関連疾患および障害を治療するための、2種以上の治療薬の相乗的な特性を利用する療法に関する。

40

【0033】

当該RXRアゴニストには、例えば、以下の、参照によって本願明細書に組み込まれる米国特許および米国特許出願に記載されている公知のRXRアゴニストが包含され得る：米国特許第5,399,586号明細書、同第5,466,861号明細書、同第5,7

50

80, 676号明細書、および同第5, 801, 253号明細書；米国特許出願第07/809, 980号、同第08/003, 223号、同第08/027, 747号、同第08/045, 807号、同第08/052, 050号、同第08/052, 051号、同第08/179, 750号、同第08/366, 613号、同第08/480, 127号、同第08/481, 877号、同第08/872, 707号、および同第08/944, 783号。また、WO93/11755号、WO93/21146、WO94/15902、WO94/23068、WO95/04036、およびWO96/20913を参照されたい。

#### 【0034】

本発明で使用することができる他のRXRアゴニストには、例えば、以下の論文に記載されているRXRアゴニストが包含され得る：Boehmら、J. Med. Chem. 38:3146 (1994)、Boehmら、J. Med. Chem. 37:2930 (1994)、Antrasら、J. Biol. Chem. 266:1157~61 (1991)、Salazar-Olivoraら、Biochem. Biophys. Res. Commun. 204:10257~263 (1994)、およびSafanova、Mol. Cell. Endocrin. 104:201 (1994)。このような化合物は、上述の参考文献に、さらには以下の参考文献に記載されているとおりの当技術分野で公知の方法に従って調製することもできる：M. L. DawsonおよびW. H. Okamura、Chemistry and Biology of Synthetic Retinoids、第3、8、14および16章、CRC Press, Inc., Florida (1990)；M. L. DawsonおよびP. D. Hobbs、The Retinoids, Biology, Chemistry and Medicine、M. B. Spornら編、(第2版)、Raven Press, New York, N. Y., 5~178頁 (1994)；Liuら、Tetrahedron, 40:1931 (1984)；Cancer Res., 43:5268 (1983)；Eur. J. Med. Chem. 15:9 (1980)；Allegrettoら、J. Bio. Chem., 270:23906 (1995)；Bissonetteら、Mol. Cell. Bio., 15:5576 (1995)；Beardら、J. Med. Chem., 38:2820 (1995)、Kochら、J. Med. Chem., 39:3229 (1996)；ならびに米国特許第4, 326, 055号および同第4, 578, 498号。

#### 【0035】

本発明の一部の態様では、このRXRアゴニストには、LGD1069 (ベキサロテンとしても公知)、LGD100268、およびLGD100324が包含され得る。LGD1069、LGD100268、およびLGD100324と表記されるRXRアゴニストの構造を下記に示すが、これらの化合物の合成は、米国特許第7, 655, 699号および同第5, 780, 676号に記載されている。化合物LGD1069、LGD100268、およびLGD100324の合成は、例えば、WO94/15902およびBoehmら、J. Med. Chem. 38(16):3146 (1994)にも記載されている。

#### 【0036】

本発明の一部の態様では、RXRアゴニストには、以下の一般式の化合物が包含され得る：

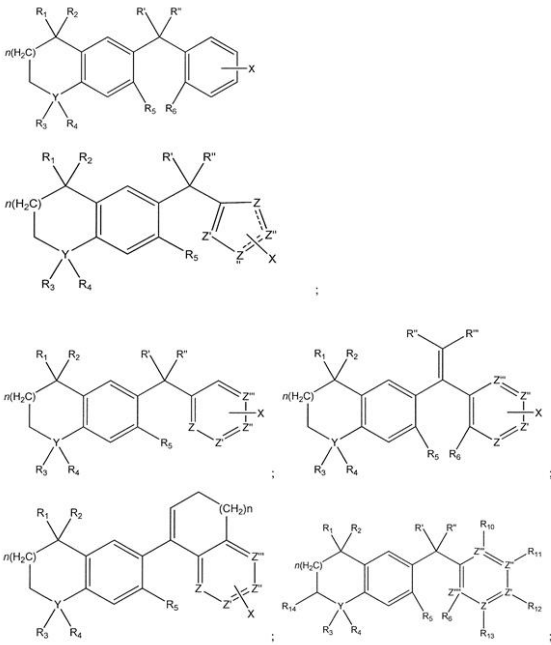
10

20

30

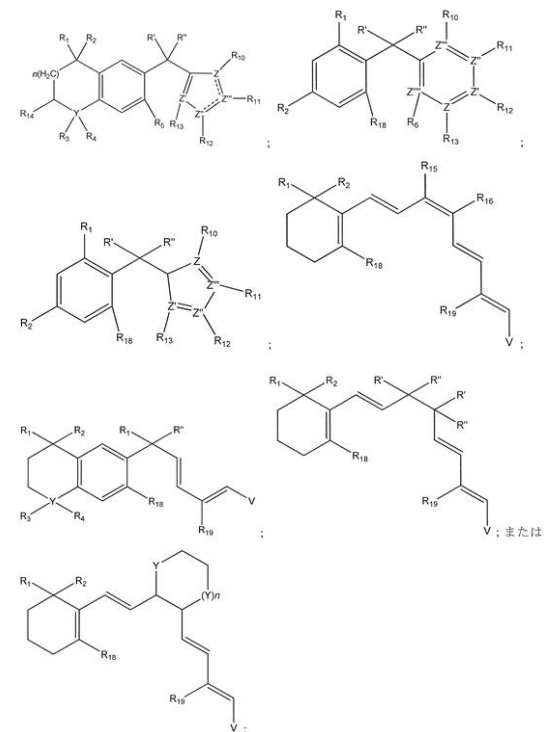
40

## 【化 2】



10

## 【化 3】



20

30

40

50

[ 式中、R 1 および R 2 はそれぞれ独立に、水素または 1 ~ 4 個の炭素原子を有する低級アルキルもしくはアシルを表し；

Y は、C、O、S、N、CHOH、CO、SO、SO<sub>2</sub>、または薬学的に許容される塩を表し；

R 3 は、水素または 1 ~ 4 個の炭素原子を有する低級アルキルを表すが、ここで、Y は C または N であり；

R 4 は、水素または 1 ~ 4 個の炭素原子を有する低級アルキルを表すが、ここで、Y は C であり、Y が N ならば R 4 は存在せず、Y が S、O、CHOH、CO、SO、または SO<sub>2</sub> ならば R 3 または R 4 のいずれも存在せず；

R' および R'' は、水素、1 ~ 4 個の炭素原子を有する低級アルキルもしくはアシル、OH、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、チオールもしくはチオエーテル、または

アミノを表すか、または R' もしくは R'' は一緒になってオキソ(ケト)、メタノ、チオケト、HO-N=、NC-N=、(R7R8)N-N=、R17O-N=、R17N=、エポキシ、シクロプロピル、もしくはシクロアルキル基を形成し、ここで、このエポキシ、シクロプロピル、およびシクロアルキル基は、1~4個の炭素を有する低級アルキルまたはハロゲンで置換されていてもよく；

R''' および R'''' は、水素、ハロゲン、1~4個の炭素原子を有する低級アルキルもしくはアシル、アルキルアミノを表すか、または R'''' および R'''''' は一緒になって3~10個の炭素を有するシクロアルキル基を形成し、ここで、このシクロアルキル基は、1~4個の炭素を有する低級アルキルまたはハロゲンで置換されていてもよく；

R5 は、水素、1~4個の炭素を有する低級アルキル、ハロゲン、ニトロ、OR7、SR7、NR7R8、または(CF)nCF3を表すが、R6、R10、R11、R12およびR13が一緒にすべて水素であり、かつZ、Z'、Z''、Z'''、およびZ''''がすべて炭素である場合にはR5は水素ではあり得ず、R' および R'' は、H、OH、C1~C4アルコキシ、もしくはC1~C4アシルオキシを表すか、または R' および R'' は一緒になってオキソ、メタノ、もしくはヒドロキシイミノ基を形成し；

R6、R10、R11、R12、R13は、それぞれ独立に、水素、1~4個の炭素を有する低級アルキル、ハロゲン、ニトロ、OR7、SR7、NR7R8、もしくは(CF)nCF3を表し、かつそれらが結合するZ、Z'、Z''、Z'''、もしくはZ''''がCである場合にのみ存在するか、またはそれらが結合するZ、Z'、Z''、Z'''、もしくはZ''''がNである場合には、それぞれ独立に、水素または1~4個の炭素を有する低級アルキルを表し、ここで、R6、R10、R11、R12、またはR13のうちの1つはXであり；

R7は、水素または1~6個の炭素を有する低級アルキルを表し；

R8は、水素または1~6個の炭素を有する低級アルキルを表し；

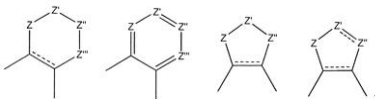
R9は、1~4個の炭素を有する低級アルキル、フェニル、芳香族アルキル、またはq-ヒドロキシフェニル、q-プロモフェニル、q-クロロフェニル、q-フルオロフェニル、またはq-ヨードフェニルを表し、ここで、q=2~4であり；

R14は、水素、1~4個の炭素を有する低級アルキル、オキソ、ヒドロキシ、1~4個の炭素を有するアシル、ハロゲン、チオール、またはチオケトンを表し；

R15は、1~12個の炭素を有する低級または分枝状のアルキルを表し、かつR16がハロゲンまたは1~8個の炭素を有する低級アルキルである場合にのみメチルであり得；

R16は、水素、1~8個の炭素を有する低級アルキル、またはハロゲンを表すか；あるいはR15およびR16は一緒になってフェニル、シクロヘキシル、またはシクロペンタ環、または以下：

【化4】



のうちの1つを形成し；

R17は、水素、1~8個の炭素を有する低級アルキル、アルケニル(ハロゲン、アシル、OR7、およびSR7置換アルケンを含む)、R9、アルキルカルボン酸(ハロゲン、アシル、OR7、およびSR7置換アルキルを含む)、アルケニルカルボン酸(ハロゲン、アシル、OR7、およびSR7置換アルケンを含む)、アルキルアミン(ハロゲン、アシル、OR7、およびSR7置換アルキルを含む)、およびアルケニルアミン(ハロゲン、アクリル、OR7、およびSR7置換アルケンを含む)を表し；

R18は、水素、1~4個の炭素を有する低級アルキル、ハロゲン、ニトロ、OR7、SR7、NR7R8、または(CF)nCF3を表し；

R19は、水素、1~8個の炭素を有する低級アルキル、ハロゲン、OR7、SR7、または(CF)nCF3を表し；

10

20

30

40

50

Xは、COOH、テトラゾール、PO<sub>3</sub>H、SO<sub>3</sub>H、CHO、CH<sub>2</sub>OH、CONH<sub>2</sub>、COSH、COOR<sub>9</sub>、COSR<sub>9</sub>、CONHR<sub>9</sub>、またはCOOWであり、ここで、Wは薬学的に許容される塩であり、Xは当該環上のいずれのCまたはNにも結合することができる；

Z、Z'、Z''、Z'''、およびZ''''は、それぞれ独立に、C、S、O、N、または薬学的に許容される塩を表すが、二重結合によって別のそのようなZに結合している場合またはOもしくはSである別のそのようなZに結合している場合はOもしくはSではなく、かつ単結合によって、Nである別のそのようなZに結合している場合はNではなく；

n = 0 ~ 3であり；かつ点線は、任意の二重結合を表す。

【0037】

加えて、チオフェン、フラニル、ピリジン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、チアジアゾール、およびピロール基は、フェニル基についての同配体として機能し、これらを上記の二環式ベンジル誘導体のフェニル基の代わりに用いることができる。

【0038】

本発明のRXRアゴニスト化合物の具体例を、以下の一覧に示す：

p [ 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル - ( 2 カルボニル ) ] - 安息香酸 ( 4 - [ ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) カルボニル ] 安息香酸としても知られ、「3 - メチル - TTNCBN」と表記される)；

p ( 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - , 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 3 - イソプロピル - 2 - ナフチル - ( 2 - カルボニル ) ] - 安息香酸 ( 4 - [ ( 3 - イソプロピル - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 ナフチル ) カルボニル ] 安息香酸としても知られ、「3 - XPRTTNCB」と表記される)；

p [ 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 3 - イソプロピル 2 - ナフチル - ( 2 - メタノ ) ] - 安息香酸 ( 4 - [ 1 ( 3 - イソプロピル - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) エテニル ] 安息香酸としても知られ、「3 - IPRTTNEB」と表記される)；

p [ 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 3 - エチル - 2 - ナフチル - ( 2 - メタノ ) ] - 安息香酸 ( 4 - [ 1 - ( 3 - エチル - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) エテニル ] 安息香酸としても知られ、「3 - エチル - TTNEB」と表記される)；

p [ ( 5 , 5 , 8 , 8 テトラメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 3 - ブロモ - 2 - ナフチル - ( 2 - メタノ ) ] - 安息香酸 ( 4 - [ 1 - ( 3 - ブロモ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) エテニル ] 安息香酸としても知られ、「3 - ブロモ - TTNEB」と表記される)；

p [ 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 3 ] - クロロ - 2 - ナフチル - ( 2 - メタノ ) - 安息香酸 ( 4 - [ 1 ( 3 - クロロ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) エテニル 安息香酸としても知られ、「3 - クロロ - TTNEB」と表記される)；

p [ 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル - ( 2 メタノ ) ] - 安息香酸 ( 4 - [ 1 ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) エテニル / 安息香酸としても知られ、「3 - メチル - TTNEB」と表記される)；

p [ 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル - ( 2 - ヒドロキシメチル ) ] - 安息香酸 ( 4 - [ 1 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) ヒドロキシメチル ] 安息香酸としても知られ、「3 - メチル - TTNHMB」と表記される)；

p [ 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 3 - ブロモ - 2 - ナフチル - ( 2 - カルボニル ) ] - 安息香酸 ( 4 - [ ( 3 - ブロモ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) カルボニル ] 安息香酸と

10

20

30

40

50

しても知られ、「3 - ブロモ - T T N C B」と表記される) ;

p [ 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 3 - クロロ - 2 - ナフチル - ( 2 - カルボニル ) ] - 安息香酸 ( 4 - [ ( 3 - クロロ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) カルボニル ] 安息香酸としても知られ、「3 - クロロ - T T N C B」と表記される) ;

p [ 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 3 - ヒドロキシ - 2 - ナフチル - ( 2 - カルボニル ) ] - 安息香酸 ( 4 - [ ( 3 - ヒドロキシ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) カルボニル ] 安息香酸としても知られ、「3 - ヒドロキシ - T T N C B」と表記される) ;

p [ 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 3 - エチル - 2 - ナフチル - ( 2 - カルボニル ) ] - 安息香酸 ( 4 - [ ( 3 - エチル - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) カルボニル ] 安息香酸としても知られ、「3 - エチル - T T N C B」と表記される) ;

p [ 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル - ( 2 - チオケト ) ] - 安息香酸 ( 4 - [ ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) チオケト ] 安息香酸としても知られ、「チオケトン」と表記される) ;

p [ 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル - ( 2 - カルボニル ) ] - N - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) ベンズアミド ( 4 - [ ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) カルボニル ] - N - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) ベンズアミドとしても知られ、「3 - メチル - T T N C H B P」と表記される) ;

p [ 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル - ( 2 - メタノ ) ] - N - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) ベンズアミド ( 4 - [ 1 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) エテニル ] - N - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) ベンズアミドとしても知られ、「3 - メチル - T T N E H B P」と表記される) ;

2 - [ 1 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) エテニル ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 「 T P N E P 」 と表記される) ;

エチル 2 - [ 1 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) エテニル ] ピリジン - 5 - カルボキシラート ( 「 T P N E P E 」 と表記される) ;

2 - [ 1 - ( 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) エテニル ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 「 T T N E P 」 と表記される) ;

4 - [ 1 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) エポキシ ] 安息香酸 ( 「 T P N E B 」 と表記される) ;

4 - [ 1 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) シクロプロピル ] 安息香酸 ( 「 T P N C B 」 と表記される) ;

4 - [ 1 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) エテニル ] ベンゼンテトラゾール ( 「 3 - メチル T T N E B T 」 と表記される) ;

5 - [ 1 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) エテニル ] ピリジン - 2 - カルボン酸 ( 「 T P N E P C 」 と表記される) ;

2 - [ 1 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) シクロプロピル ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 「 T P N C P 」 と表記される) ;

メチル 2 - [ 1 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) シクロプロピル ] ピリジン - 5 - カルボキシラート ;

3 - メチル - 7 - プロピル - 9 - ( 2 , 6 , 6 - トリメチル - 1 - シクロヘキセン - 1 - イル ) - 2 E , 4 E , 6 Z , 8 E - ノナテトラエン酸 ;

10

20

30

40

50



3 - メチル - 7 - イソプロピル - 9 - ( 2 , 6 , 6 - トリメチル - 1 - シクロヘキセン - イル ) - 2 E , 4 E , 6 Z . 8 E - ノナテトラエン酸 ;

3 - メチル - 7 - t - ブチル - 9 - ( 2 , 6 , 6 - トリメチル - 1 - シクロヘキセン - 1 - イル ) - 2 E , 4 E , 6 Z , 8 E - ノナテトラエン酸 ;

3 - メチル - 5 - { 2 - 2 - ( 2 , 6 , 6 - トリメチルシクロヘキセン - 1 - イル ) エテニル } シクロヘキシル } - 2 E , 4 E - ペンタジエン酸 ;

( 2 E , 4 E ) - 3 - メチル - 5 - [ 1 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) シクロプロピル ] ペンタ - 2 , 4 - ジエン酸 ;

( 2 E , 4 E ) - 3 - メチル - 6 - ( 1 - [ 2 , 6 , 6 - トリメチル - 1 - シクロヘキセニル ) エテニル ] シクロプロピル ) - 2 , 4 - ヘキサジエン酸 ;

( 2 E , 4 E , 6 Z ) - 7 - ( 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 3 , 8 - ジメチル - ノナ - 2 , 4 , 6 - トリエン酸 ;

( 2 E , 4 E , 6 Z ) - 7 - ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) - 3 - メチル - オクタ - 2 , 4 , 6 - トリエン酸 ;

2 - [ 1 - ( 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) シクロプロピル ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ;

4 - [ ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) カルボニル ] 安息香酸オキシム ;

4 - [ ( 3 , 5 , 5 , 8 , 8 - ペンタメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル ) カルボニル ] 安息香酸メチルオキシム ;

4 - [ 1 - ( 2 - メチル - 4 - t - ブチルフェニル ) エテニル ] 安息香酸 ;

4 - [ 1 - ( 2 - メチル - 4 - t - ブチルフェニル ) シクロプロピル ] 安息香酸 ;

4 - [ ( 2 - メチル - 4 - t - ブチルフェニル ) カルボニル ] 安息香酸 ;

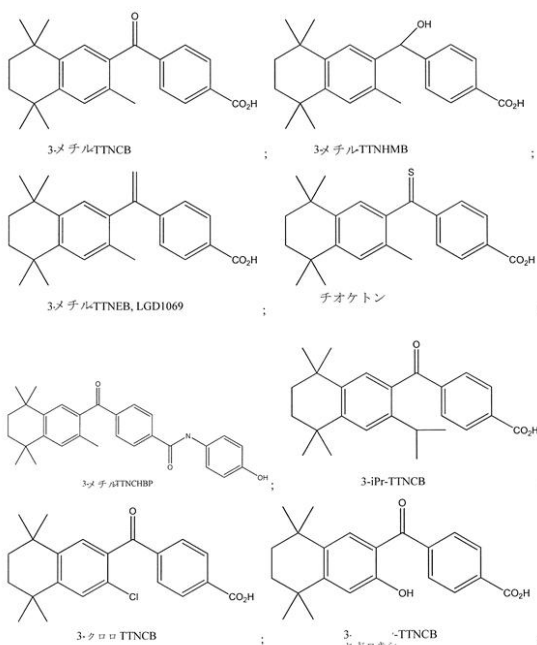
4 - [ ( 2 - メチル - 4 - t - ブチルフェニル ) カルボニル ] 安息香酸オキシム ; および

4 - [ 1 - ( 2 - メチル - 4 - t - ブチルフェニル ) カルボニル ] 安息香酸メチルオキシム ( 化合物 144 と表記される ) 。

#### 【 0039 】

このような化合物についての代表的な構造は以下のとおりである :

#### 【 化 5 】



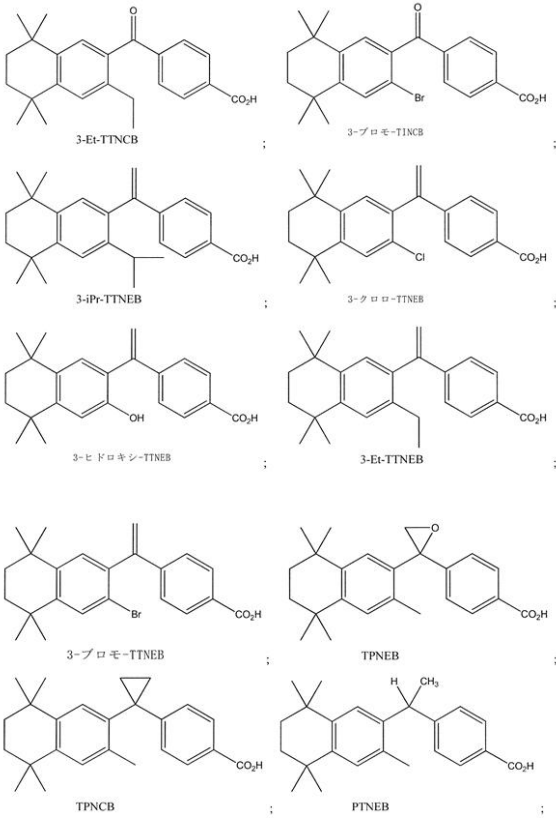
10

20

30

40

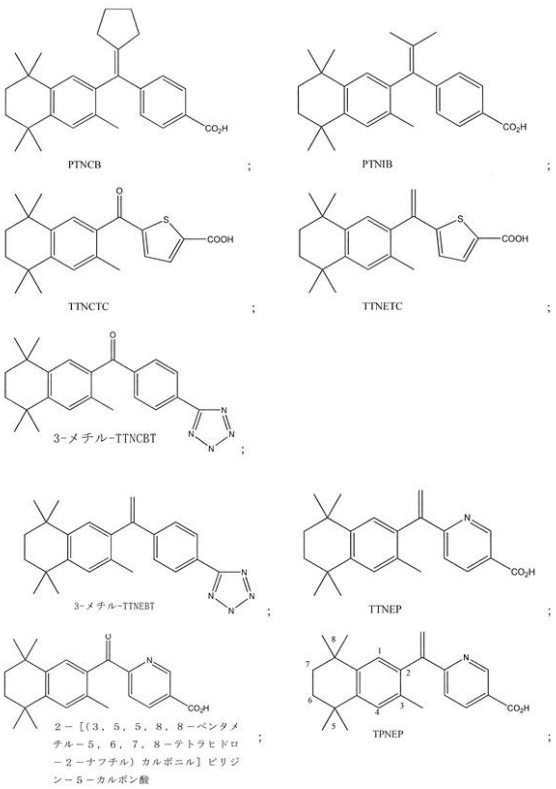
【化6】



10

20

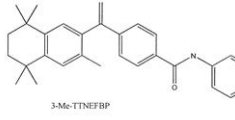
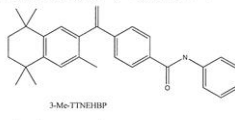
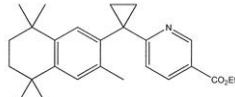
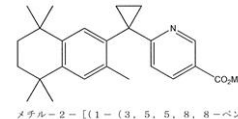
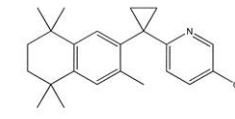
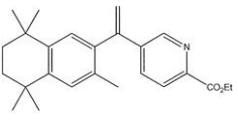
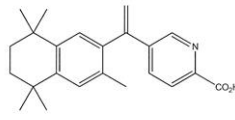
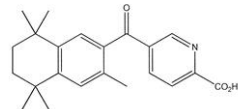
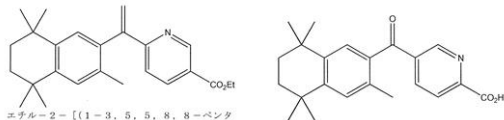
【化7】



30

40

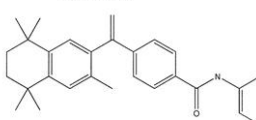
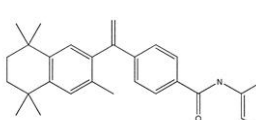
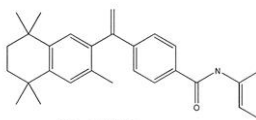
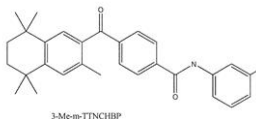
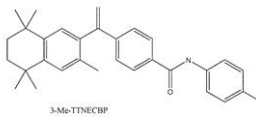
【化 8】



10

20

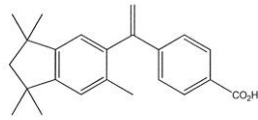
【化 9】



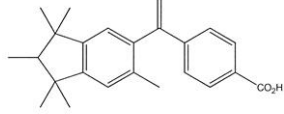
30

40

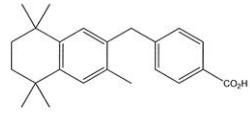
【化 1 0】



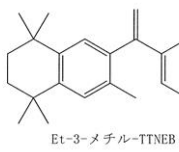
4-[1-(3,5,5,7,7-ペンタメチル-2-オキンドリル)エチル]安息香酸 ;



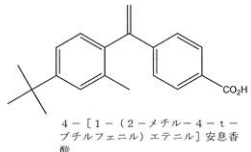
4-[1-(3,5,5,6,7,7-ヘキサメチル-2-オキンドリル)エチル]安息香酸



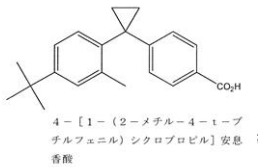
4-[1-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)メチル]安息香酸 ;



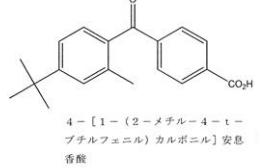
Et-3-メチル-TTNEB ;



4-[1-(2-メチル-4-tert-ブチルフェニル)エチル]安息香酸 ;

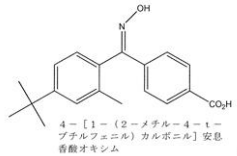


4-[1-(2-メチル-4-tert-ブチルフェニル)シクロプロピル]安息香酸 ;

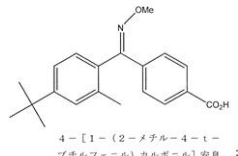


4-[1-(2-メチル-4-tert-ブチルフェニル)カルボニル]安息香酸 ;

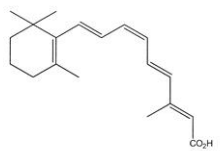
【化 1 1】



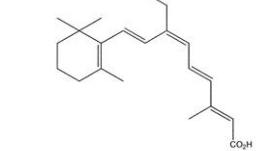
4-[1-(2-メチル-4-tert-ブチルフェニル)カルボニル]安息香酸オキシム ;



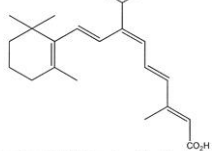
4-[1-(2-メチル-4-tert-ブチルフェニル)カルボニル]安息香酸メチルオキシム ;



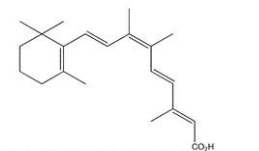
3-メチル-7-エチル-9-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2 E, 4 E, 6 Z, 8 E-ノナテトラエン酸 ;



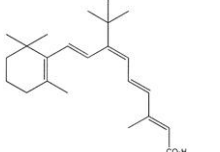
3-メチル-7-プロピル-9-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2 E, 4 E, 6 Z, 8 E-ノナテトラエン酸 ;



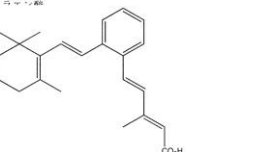
3-メチル-7-イソプロピル-9-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2 E, 4 E, 6 Z, 8 E-ノナテトラエン酸 ;



3,6,7-トリメチル-9-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2 E, 4 E, 6 Z, 8 E-ノナテトラエン酸 ;



3-メチル-7-tert-ブチル-9-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)-2 E, 4 E, 6 Z, 8 E-ノナテトラエン酸 ;



3-メチル-5-[2-[2-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)エチル]フェニル]-2 E, 4 F-ペンタコザン酸 ;

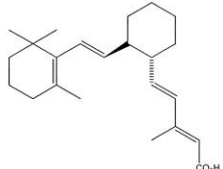
10

20

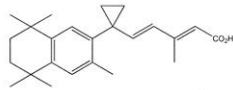
30

40

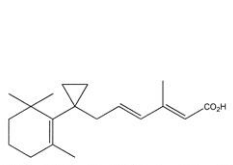
【化 1 2】



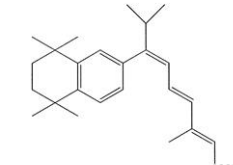
3-メチル-5-〔2-〔2-(2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン-1-イル)エチル〕シクロヘキシル〕-2-エチルペンタジエン酸



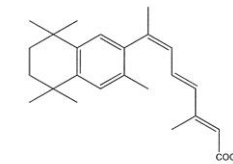
(2E,4E)-3-メチル-5-〔1-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)シクロプロピル〕ペンタ-2,4-ジエン酸



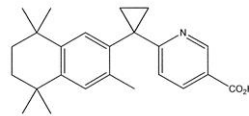
(2E,4E)-3-メチル-6-〔1-〔2-(2,6,6-トリメチル-1-シクロプロピル)エチル〕シクロプロピル〕-2,4-ヘキサジエン酸



(2E,4E,6Z)-7-((5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)-3,8-ジメチルノナ-2,4,6-トリエン酸



(2E,4E,6Z)-7-((3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)-3-メチルオクタ-2,4,6-トリエン酸

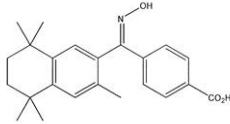


2-〔1-(5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)ピリジン-5-カルボン酸

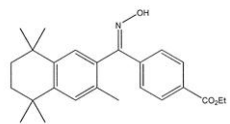
10

20

【化 1 3】

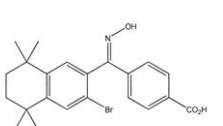


4-〔〔3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル〕カルボニル〕安息香酸オキシサン、LGD100324

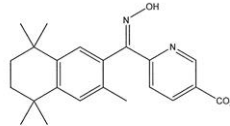


エチル-4-〔〔3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル〕カルボニル〕ベンゾエートオキシサン

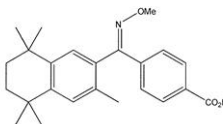
30



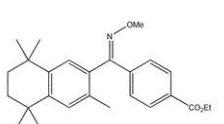
4-〔〔3-ブロモ-5,5,8,8-テトラメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル〕カルボニル〕安息香酸オキシサン



2-〔〔3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル〕カルボニル〕ピリジン-5-カルボン酸オキシサン



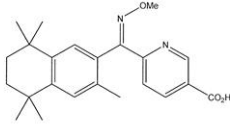
4-〔〔3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル〕カルボニル〕安息香酸メチルオキシサン



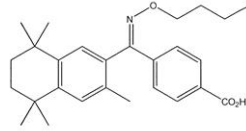
エチル-4-〔〔3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル〕カルボニル〕ベンゾエートメチルオキシサン

40

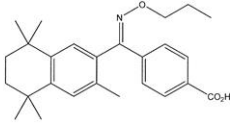
## 【化 1 4】



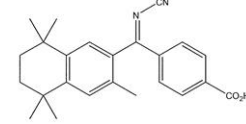
2-[(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)カルボニル]ピリジン-5-カルボン酸メチルオキシサン



4-[(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)カルボニル]安息香酸プロピルオキシサン

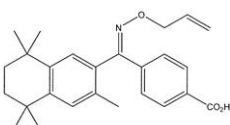


4-[(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)カルボニル]安息香酸プロピルオキシサン

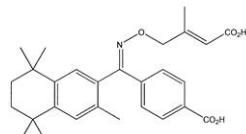


4-[(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)カルボニル]安息香酸シアノキシサン

10



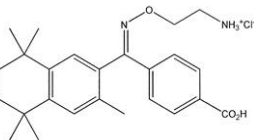
4-[(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)カルボニル]安息香酸アリルオキシサン



4-[(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)カルボニル]安息香酸4-(3-メチルブト-2-エン酸)オキシサン

20

## 【化 1 5】



4-[(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)カルボニル]安息香酸1-アミノエチルオキシサン

30

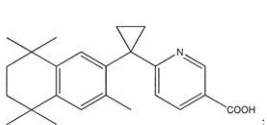
## 【0040】

加えて、上記の化合物の誘導体は、参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第5,780,676号；同第5,962,731号；同第6,043,279号；および同第6,320,074号に従って調製することができる。

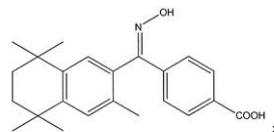
## 【0041】

本発明の一部の態様では、該RXRアゴニストは、以下の式から選択される構造を有する化合物を含むことができる：

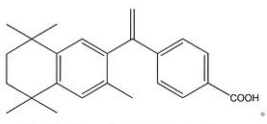
## 【化 1 6】



(LGD100268)  
または



(LGD100324)



ベキサロテン (LGD1069)

## 【0042】

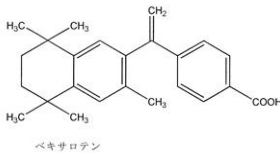
本発明の特定の態様では、該RXRアゴニストは、以下の構造を有する化合物を含むこ

40

50

とができる；

【化 17】

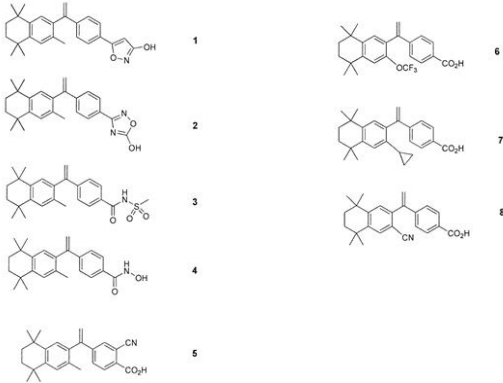


【0043】

一部の実施形態では、当該 R X R アゴニストは、下記で同定される少なくとも 1 種のベキサロテン類似体を含むことができる；

10

【化 18】

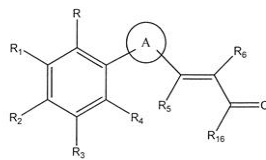


20

【0044】

本発明の別の態様では、当該 R X R アゴニストには、以下の一般式 (i) を有する、米国特許第 7, 348, 359 号に開示されている薬剤が包含され得る；

【化 19】



30

【0045】

式 (i) 中、

R は、H、F、Cl、Br、I、C1 ~ C3 アルキル、C1 ~ C3 ハロアルキル、C2 ~ C3 アルケニル、C2 ~ C3 ハロアルケニル、C2 ~ C3 アルキニル、C2 ~ C3 ハロアルキニル、および C1 ~ C3 アルコキシの群から選択され、ここで、このアルキル、ハロアルキル、アルケニル、ハロアルケニル、アルキニル、ハロアルキニル、およびアルコキシ基は場合によって置換されていてもよく；

R1 および R2 は、それぞれ独立に、H、ハロ、C1 ~ C10 アルキル、C3 ~ C10 シクロアルキル、C5 ~ C10 シクロアルケニル、6 ~ 10 員のアリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、アリール - C1 ~ C6 - アルキル、または式 NR14R15 によって表されるアミノ基であり、ここで、このアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、およびアリールアルキルは、1 個または複数のハロ、C1 ~ C3 アルキル、C1 ~ C3 ハロアルキル、または C1 ~ C3 アルコキシで場合によって置換されているか；または R1 および R2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、1 個または複数のハロまたは C1 ~ C6 アルキル基で場合によって置換されている 5 員または 6 員の炭素環式環を形成している。R14 および R15 は、それぞれ独立に、H、C1 ~ C6 アルキルであるか、またはそれらが結合している窒素と一緒にあって 5 ~ 8 の複素環を形成している。

40

【0046】

50

別法では、R および R 1 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、アリーール、ヘテロアリーール、C 5 ~ C 8 シクロアルキル、または C 5 ~ C 8 シクロアルケニル環を形成し、ここで、このアリーール、ヘテロアリーール、C 5 ~ C 8 シクロアルキル、または C 5 ~ C 8 シクロアルケニルは、1 個または複数の八口、C 1 ~ C 3 アリル、C 1 ~ C 3 ハ口アルキル、または C 1 ~ C 3 アルコキシ置換基で場合によって置換されている。好ましくは、R および R 1 が、それらが結合している炭素原子と一緒にアリーールまたはヘテロアリーールを形成している場合、このアリーールおよびヘテロアリーールは 5 ~ 6 個の原子を有する。

## 【0047】

R 3 は、H、八口、C 1 ~ C 10 アルキル、C 3 ~ C 10 シクロアルキル、C 5 ~ C 10 シクロアルケニル、6 ~ 10 員のアリーール、5 ~ 10 員のヘテロアリーール、アリーール - C 1 ~ C 6 - アルキル、または式 NR 1 4 R 1 5 によって表されるアミノ基であり、ここで、このアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリーール、ヘテロアリーール、およびアリーールアルキルは、1 個または複数の八口、C 1 ~ C 3 アルキル、C 1 ~ C 3 ハ口アルキル、または C 1 ~ C 3 アルコキシで場合によって置換されている。

10

## 【0048】

R 4 は、H、八口、アリーール - C 1 ~ C 6 - アルキル、C 1 ~ C 10 アルキル、または C 1 ~ C 10 アルコキシ基であり、ここで、このアリーールアルキル、アルキル、およびアルコキシは、八口、C 1 ~ C 6 アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、C 1 ~ C 6 アルコキシ、式 NR 1 4 R 1 5 によって表されるアミノ基から選択される 1 個または複数の置換基で場合によって置換されている。好ましくは、このアリーール置換基およびヘテロアリーール置換基は、それぞれ独立に、5 ~ 10 個の原子を有する。

20

## 【0049】

別法では、R 3 および R 4 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、アリーール、ヘテロアリーール、C 5 ~ C 8 シクロアルキル、または C 5 ~ C 8 シクロアルケニル環を形成し、ここで、このアリーール、ヘテロアリーール、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、1 個または複数の八口、C 1 ~ C 3 アルキル、C 1 ~ C 3 ハ口アルキル、または C 1 ~ C 3 アルコキシ置換基で場合によって置換されている。好ましくは、R 3 および R 4 が、それらが結合している炭素原子と一緒にアリーールまたはヘテロアリーールを形成している場合、このアリーールおよびヘテロアリーールは 5 ~ 10 個の原子を有する。

30

## 【0050】

R 5 は、H、八口、または 1 個もしくは複数の八口で場合によって置換された C 1 ~ C 3 アルキル基である。

## 【0051】

R 6 は H または八口である。

## 【0052】

R 1 6 は OR 1 7、OCH(R 1 7)OC(O)R 1 8、-NR 1 9 R 2 0、またはアミノアルキルである。

## 【0053】

R 1 7、R 1 9、および R 2 0 は、それぞれ独立に、H または C 1 ~ C 6 アルキルである。

40

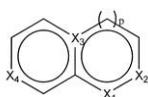
## 【0054】

R 1 8 は C 1 ~ C 6 アルキルである。

## 【0055】

環 A は、以下の構造式：

## 【化 20】



によって表されるヘテロアリーール基である。

50



## 【0056】

環 A において、X 1 および X 2 は、それぞれ独立に、O、S、N、NH、または CH である。

## 【0057】

X 3 は N または C である。

## 【0058】

X 4 は CH または N である。

## 【0059】

P は 0 または 1 である。

## 【0060】

しかしながら、X 1 が O または S である場合、X 2 は CH または N であり、かつ p は 0 である。

10

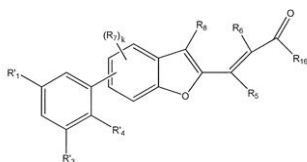
## 【0061】

環 A は、八口、C 1 ~ C 6 アルキル、または C 1 ~ C 6 アルコキシから選択される 1 個または複数の置換基で場合によって置換されている。

## 【0062】

この化合物群は、以下の式 ( i i ) :

## 【化 2 1】



20

によって表すことができる。

## 【0063】

この式において、R 5、R 6、および R 1 6 は、式 ( i ) で定義されたとおりである。

## 【0064】

R 1 ' および R 3 ' は、それぞれ独立に、H、八口、C 1 ~ C 1 0 アルキル、C 3 ~ C 1 0 シクロアルキル、C 5 ~ C 1 0 シクロアルケニル、6 ~ 1 0 員のアリール、5 ~ 1 0 員のヘテロアリール、アリール - C 1 ~ C 6 - アルキル、または式 N R 1 4 R 1 5 によって表されるアミノ基であり、ここで、このアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、およびアリールアルキルは、1 個または複数の八口、C 1 ~ C 3 アルキル、C 1 ~ C 3 八口アルキル、または C 1 ~ C 3 アルコキシで場合によって置換されている。

30

## 【0065】

R 4 ' は、H、八口、アリール - C 1 ~ C 6 - アルキル、C 1 ~ C 1 0 アルキル、または C 1 ~ C 1 0 アルコキシ基であり、ここで、このアリールアルキル、アルキル、およびアルコキシ基は、八口、C 1 ~ C 6 アルキル、アリール、ヘテロアリール、C 1 ~ C 6 アルコキシ、式 N R 1 4 R 1 5 によって表されるアミノ基から選択される 1 個または複数の置換基で場合によって置換されている。

40

## 【0066】

各 R 7 は、独立に、八口または C 1 ~ C 6 アルキル基である。

## 【0067】

R 8 は H、八口、または C 1 ~ C 6 アルキル基である。

## 【0068】

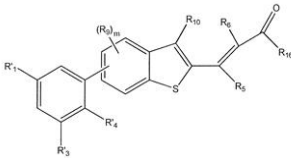
k は、0、1、2、または 3 である。

## 【0069】

第 2 の好ましい実施形態では、本発明の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、および水和物は、別個に、またはそれらの個々の医薬組成物で、ベンゾ [ b ] チエニル環 A を有する。この群の化合物は式 ( i i i ) :

50

## 【化 2 2】



によって表すことができる。

## 【0070】

式(iii)において、R5、R6、およびR16は構造式iについて定義されたとおりであり、R1'、R3'、およびR4'は構造式iiにおいてのとおりに定義される。

10

## 【0071】

各R9は、独立に、八口またはC1～C6アルキル基であり；

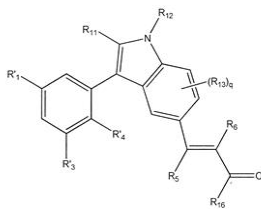
R10は、H、八口、またはC1～C6アルキル基であり；かつ

mは0、1、2、または3である。

## 【0072】

一態様では、本発明の化合物ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、および水和物は、別個に、またはそれらのそれぞれの医薬組成物で、インドリル環Aを有する。この化合物群は、式(iv)：

## 【化 2 3】



20

によって表すことができる。

## 【0073】

式(iv)において、R5、R6、およびR16は構造式iについて定義されたとおりであり、R1'、R3'、およびR4'は構造式iiにおいてのとおりに定義される。

## 【0074】

R11は、H、八口、またはC1～C6アルキルである。

30

## 【0075】

R12は、HまたはC1～C6アルキルである。

## 【0076】

各R13は、独立に、八口またはC1～C6アルキル基である。

## 【0077】

qは、0、1、2、または3である。

## 【0078】

本発明において使用するための、米国特許第7,348,359号に開示されているRXRアゴニスト薬剤の具体例を、以下の一覧に示す：

40

3-[5-(2-ヒドロキシ-3-tert-ブチル-5-エチルフェニル)-ベンゾ[b]フラン-2-イル]-ブタ-2-エン酸；

2-フルオロ-3-[5-(2-メトキシ-3,5-ジ-イソ-プロピルフェニル)ベンゾ[b]フラン-2-イル]-ブタ-2-エン酸；

2-フルオロ-3-[7-(2-プロポキシ-3-tert-ブチル-5-エチルフェニル)-ベンゾ[b]フラン-2-イル]-ブタ-2-エン酸エチルエステル；

3-[7-(2-エトキシ-3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-ベンゾ[b]フラン-2-イル]-ブタ-2-エン酸；

3-[7-(2-エトキシ-3,5-ジ-イソ-プロピルフェニル)-ベンゾ[b]フラン-2-イル]-ブタ-2-エン酸；

50

- 3 - [ 7 - ( 2 - プロポキシ - 3 , 5 - ジ - イソ - プロピルフェニル ) - ベンゾ [ b ] フラン - 2 - イル ] - ブタ - 2 - エン酸 ;
- 3 - { 7 - [ 2 - ( 3 - フルオロプロポキシ ) - 3 , 5 - ジ - イソ - プロピルフェニル ] ベンゾ [ b ] フラン - 2 - イル } - ブタ - 2 - エン酸 ;
- エチル - 2 - カルボキシラート - 7 - ( 2 - エトキシ - 3 , 5 - ジイソプロピルベンゼン ) - ベンゾ [ b ] チオフェン ;
- 3 - { 7 - [ 2 - ( 2 , 2 - ジフルオロエトキシ ) - 3 , 5 - ジ - イソ - プロピルフェニル ] ベンゾ [ b ] フラン - 2 - イル } - ブタ - 2 - エン酸 ;
- ( E ) - 2 - フルオロ - 3 - { 7 - [ 2 - ( 2 , 2 - ジフルオロエトキシ ) - 3 , 5 - ジ - イソ - プロピルフェニル ] - ベンゾ [ b ] フラン - 2 - イル } - ブタ - 2 - エン酸 ; 10
- ( E ) - 3 - { 7 - [ 5 , 5 , 8 , 8 , - テトラメチル - 3 - エトキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフト - 2 - イル ] - ベンゾ [ b ] フラン - 2 - イル } - ブタ - 2 - エン酸 ;
- 3 - [ 7 - ( 2 - エトキシ - 3 , 5 - ジ - イソ - プロピルフェニル ) - ベンゾ [ b ] チエン 2 - イル ] - ブタ - 2 - エン酸 ;
- 2 - カルボキシ - 4 - ( 2 - プロポキシ - 3 , 5 - ジ - tert - ブチルフェニル ) - ベンゾ [ b ] チオフェン ;
- 3 - { 4 - [ 2 - ( 2 , 2 - ジフルオロエトキシ ) - 3 , 5 - ジ - tert - ブチルフェニル ] ベンゾ [ b ] チエン - 2 - イル } - ブタ - 2 - エン酸 ;
- ( E ) - 3 - [ 4 - ( 2 - プロポキシ - 3 , 5 - ジ - イソ - プロピルフェニル ) - ベンゾ [ b ] チエン - 2 - イル ] - ブタ - 2 - エン酸 ; 20
- ( E ) - 3 - [ 4 - ( 2 - エトキシ - 3 , 5 - ジ - イソ - プロピルフェニル ) - ベンゾ [ b ] チエン - 2 - イル ] - ブタ - 2 - エン酸 ;
- ( E ) - 3 - [ 4 - ( 2 - n - ブトキシ - 3 , 5 - ジ - イソ - プロピルフェニル ) - ベンゾ [ b ] チエン - 2 - イル ] - ブタ - 2 - エン酸 ;
- ( E ) - 3 - [ 4 - ( 2 - n - ブトキシ - 3 , 5 - ジ - イソ - プロピルフェニル ) - 5 - フルオロベンゾ [ b ] チエン - 2 - イル ] - ブタ - 2 - エン酸 ;
- ( E ) 2 - フルオロ - 3 - [ 4 - ( 2 - n - プロポキシ - 3 , 5 - ジ - イソ - プロピルフェニル ) ベンゾ [ b ] チエン - 2 - イル ] - プロパ - 2 - エン酸 ;
- ( E ) 3 - [ 4 - ( 2 - プロピルオキシ - 3 , 5 - ジ - イソ - プロピルフェニル ) ベンゾ [ b ] チエン - 2 - イル ] プロパ - 2 - エン酸 ; 30
- 3 - { 4 - [ 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) - 3 , 5 - ジ - イソ - プロピルフェニル ] ベンゾ [ b ] チエン - 2 - イル } - ブタ - 2 - エン酸 ;
- 3 - { 4 - [ 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) - 3 , 5 - ジ - イソ - プロピルフェニル ] ベンゾ [ b ] フラン - 2 - イル } - ブタ - 2 - エン酸 ;
- 3 - { 4 - [ 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) - 3 - tert - ブチル - 5 - メチルフェニル ] ベンゾ [ b ] チエン - 2 - イル } ブタ - 2 - エン酸 ;
- ( E ) 3 - { 4 - [ 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) - 3 , 5 - ジ - tert - ブチルフェニル ] ベンゾ [ b ] チエン - 2 - イル } ブタ - 2 - エン酸 ;
- ( E ) 3 - { 4 - [ 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) - 3 - tert - ブチル - 5 - エチルフェニル ] ベンゾ [ b ] チエン - 2 - イル } ブタ - 2 - エン酸 ; 40
- ( E ) 3 - { 4 - [ 2 - ( 3 - フルオロプロポキシ ) - 3 - tert - ブチル - 5 - エチルフェニル ] ベンゾ [ b ] チエン - 2 - イル } ブタ - 2 - エン酸 ;
- ( E ) 3 - { 4 - [ 2 - ( 2 , 2 - ジフルオロエトキシ ) - 3 - ( アダマント - 1 - イル ) - 5 - メチルフェニル ] ベンゾ [ b ] チエン - 2 - イル } ブタ - 2 - エン酸 ;
- ( E ) 3 - { 4 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジフルオロプロポキシ ) - 3 - tert - ブチル - 5 - エチルフェニル ] ベンゾ [ b ] チエン - 2 - イル } ブタ - 2 - エン酸 ;
- ( E ) 3 - { 4 - [ 2 - ( 2 , 2 - ジフルオロエトキシ ) - 3 - プロピル - 5 - tert - ブチルフェニル ] ベンゾ [ b ] チエン - 2 - イル } ブタ - 2 - エン酸 ;
- ( E ) 3 - { 4 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジフルオロプロポキシ ) - 3 - プロピル - 5 - フェ 50

- ニルフェニル]ベンゾ[b]チエン-2-イル}ブタ-2-エン酸;  
 (E)3-{4-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ))-3-フェニル-5-  
 メチルフェニル]ベンゾ[b]チエン}ブタ-2-エン酸;  
 (E)3-{4-[2-(2-メチルプロポキシ))-3-tert-ブチル-5-エチ  
 ルフェニル]-ベンゾ[b]チエン-2-イル}ブタ-2-エン酸;  
 (E)3-{4-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ))-4-tert-ブチ  
 ルフェニル]ベンゾ[b]チエン-2-イル}ブタ-2-エン酸;  
 (E)3-[4-(5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ))-6-tert-ブチ  
 ルインダン-4イル)-ベンゾ[b]チエン-2-イル]ブタ-2-エン酸;  
 (E)3-[4-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-ベンゾ[b]チエン-  
 2-イル]ブタ-2-エン酸;  
 (E)3-{4-[3,5-ジ-イソ-プロピル-2-(2,2,2-トリフルオロエ  
 トキシ)フェニル]-5-フルオロ-ベンゾ[b]チエン-2-イル}ブタ-2-エン酸  
 ;  
 (E)3-{4-[2-(3-メチルプトキシ))-3,5-ジ-tert-ブチルフェ  
 ニル]ベンゾ[b]チエン-2-イル}ブタ-2-エン酸;  
 (E)3-{4-[2-(3,3,3-ジフルオロプロポキシ))-3,5-ジ-ter  
 t-ブチルフェニル]ベンゾ[b]チエン-2-イル}ブタ-2-エン酸;  
 (E)3-{4-[2-(2-メチルプロポキシ))-3,5-ジ-tert-ブチル  
 フェニル]ベンゾ[b]チエン-2-イル}ブタ-2-エン酸;  
 (E)3-{4-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ))-3,5-ジ-(1,  
 1-ジメチルプロピル)フェニル]-ベンゾ[b]チエン-2-イル}ブタ-2-エン酸  
 ;  
 (E)3-{4-[2-(2,2-ジフルオロエトキシ))-3,5-ジ-(1,1-ジ  
 エチルプロピル)フェニル]-ベンゾ[b]チエン-2-イル}ブタ-2-エン酸;  
 (E)3-{4-[2-(3-フルオロプロポキシ))-3,5-ジ-(1,1-ジメチ  
 ルプロピル)フェニル]-ベンゾ[b]チエン-2-イル}ブタ-2-エン酸;  
 (E)3-{4-[2-(3-メチルプトキシ))-3,5-ジ-(1,1-ジメチル  
 プロピル)フェニル]-ベンゾ[b]チエン-2-イル}ブタ-2-エン酸;  
 (E)3-{4-[2-(3,3-ジフルオロプロポキシ))-3,5-ジ-(1,1-  
 ジメチルプロピル)-フェニル]-ベンゾ[b]チエン}ブタ-2-エン酸;  
 (E)3-{4-[2-(2,2-ジフルオロエトキシ))-3,5-ジ-(ジメチル  
 フェニルメチル)フェニル]-ベンゾ[b]チエン-2-イル}ブタ-2-エン酸;  
 (E)3-{4-[2-(2,2-ジフルオロエトキシ))-3-tert-ブチル-5  
 -フェニルフェニル]-ベンゾ[b]チエン-2-イル}ブタ-2-エン酸;  
 (E)3-{5-[2-(2,2-ジフルオロエトキシ))-3-フェニル-5-ter  
 t-ブチルフェニル]-ベンゾ[b]チエン-2-イル}ブタ-2-エン酸;  
 3-[3-(2-プトキシ-3,5-ジ-イソ-プロピルフェニル)-1H-インド  
 ール-5-イル]ブタ-2-エン酸;  
 3-[3-(2-プトキシ-3,5-ジ-イソ-プロピルフェニル)-1-メチル-1  
 H-インドール-5-イル]-ブタ-2-エン酸;  
 3-[3-(2-エトキシ-3,5-ジ-イソ-プロピル-フェニル)-1H-インド  
 ール-5-イル]ブタ-2-エン酸;  
 3-[3-(2-プトキシ-3,5-ジ-tert-ブチル-フェニル)-1H-イン  
 ドール-5-イル]ブタ-2-エン酸;  
 3-[4-(2-プトキシ-3,5-ジ-イソ-プロピルフェニル)-1H-インド  
 ール-2-イル]ブタ-2-エン酸;  
 3-[I-(2-プトキシ-3,5-ジ-イソ-プロピル-フェニル)-イソキノリン  
 -7イル]-ブタ-2(E)-エン酸;  
 3-[4-(2-プトキシ-3,5-ジ-イソ-プロピル-フェニル)-キノリン-6  
 50

- イル]ブタ-2(E)-エン酸;  
 3-{3-[2-(3-フルオロプロポキシ)-3,5-ジ-イソ-プロピルフェニル]  
 ]ベンゾ[b]チエン-5-イル}-ブタ-2-エン酸;  
 3-[3-(2-ヒドロキシ-3,5-ジ-イソ-プロピルフェニル)-ベンゾ[b]  
 チエン5-イル]-ブタ-2-エン酸;  
 3-[3-(3,5-ジ-イソ-プロピル-2-メトキシフェニル)-ベンゾ[b]チ  
 エン-5-イル]-ブタ-2-エン酸;  
 3-[3-(2-エトキシ-3,5-ジ-イソ-プロピル-フェニル)-チエンo[2  
 ,3-c]ピリジン-5-イル]-ブタ-2-エン酸;  
 3-[3-(2-エトキシ-3,5-ジ-イソ-プロピル-フェニル)-ベンゾ[d] 10  
 イソオキサゾール-5-イル]-ブタ-2-エン酸;  
 3-[3-(2-エトキシ-3,5-ジ-イソ-プロピル-フェニル)-1H-インダ  
 ゴール-5イル]-ブタ-2-エン酸;  
 3-[3-(2-エトキシ-3,5-ジ-イソ-プロピル-フェニル)-イミダゾ[1  
 ,2-a]ピリジン-6-イル]-ブタ-2-エン酸;  
 3-[3-(2-エトキシ-3,5-ジ-イソ-プロピル-フェニル)-イミダゾ[1  
 ,2-a]ピリジン-6-イル]-アクリル酸;  
 3-[3-(3,5-ジ-tert-ブチル-2-プロポキシ-フェニル)-1H-イ  
 ンドール-5イル]-ブタ-2-エン酸;  
 3-{3-[3,5-ジ-tert-ブチル-2-(2,2-ジフルオロ-エトキシ)  
 -フェニル]1H-インドール-5-イル}-ブタ-2-エン酸; 20  
 3-{3-[3,5-ジ-tert-ブチル-2-(2,2,2-トリフルオロ-エト  
 キシ)-フェニル]-1H-インドール-5-イル}-ブタ-2-エン酸、ならびに薬学  
 的に許容されるその塩、溶媒和物、および水和物。

## 【0079】

一態様では、本発明において使用するための米国特許第7,348,359号明細書に  
 開示されている薬剤の環Aはベンゾ[b]フランニルである。これらの化合物には、以下の  
 化合物が包含されるが、これらに限定されない:

- 3-[5-(2-ヒドロキシ-3-tert-ブチル-5-エチルフェニル)-ベンゾ  
 [b]フラン-2-イル]-ブタ-2-エン酸; 30  
 2-フルオロ-3-[5-(2-メトキシ-3,5-ジイソプロピルフェニル)-ベン  
 ゴ[b]フラン-2-イル]-ブタ-2-エン酸;  
 2-フルオロ-3-[7-(2-プロポキシ-3-tert-ブチル-5-エチルフェ  
 ニル)ベンゾ[b]フラン-2-イル]-ブタ-2-エン酸エチルエステル;  
 3-[7-(2-エトキシ-3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-ベンゾ[b]  
 フラン-2イル]-ブタ-2-エン酸;  
 3-[7-(2-エトキシ-3,5-ジイソプロピルフェニル)-ベンゾ[b]フラン  
 -2イル]-ブタ-2-エン酸;  
 3-[7-(2-プロポキシ-3,5-ジイソプロピルフェニル)-ベンゾ[b]フラ  
 ン-2-イル]-ブタ-2-エン酸; 40  
 3-{7-[2-(3-フルオロプロポキシ)-3,5-ジイソプロピルフェニル]-  
 ベンゾ[b]フラン-2-イル}-ブタ-2-エン酸;  
 3-{7-[2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-3,5-ジイソプロピルフェニル]  
 ]ベンゾ[b]フラン-2-イル}-ブタ-2-エン酸;  
 (E)-2-フルオロ-3-{7-[2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-3,5-  
 ジイソプロピルフェニル]-ベンゾ[b]フラン-2-イル}-ブタ-2-エン酸;  
 (E)-3-{7-[5,5,8,8-テトラメチル-3-エトキシ-5,6,7,  
 8-テトラヒドロナフト-2-イル]-ベンゾ[b]フラン-2-イル}-ブタ-2-エ  
 ン酸;  
 3-{4-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3,5-ジ-イソ-プロピ 50

ルフェニル]ベンゾ[b]フラン-2-イル}-ブタ-2-エン酸;ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、および水和物。

【0080】

別の実施形態では、本発明の化合物の環Aはベンゾ[b]チエンニルである。これらの化合物には、以下の化合物の群が包含されるが、これらに限定されない:

エチル-2-カルボキシラート-7-(2-エトキシ-3,5-ジ-イソ-プロピルベンゼン)-ベンゾ[b]チオフェン;

3-[7-(2-エトキシ-3,5-ジ-イソ-プロピルフェニル)-ベンゾ[b]チエン-2-イル]-ブタ-2-エン酸;

2-カルボキシ-4-(2-プロポキシ-3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン;

(E)-3-[4-(2-プロポキシ-3,5-ジ-イソ-プロピルフェニル)-ベンゾ[b]チエン-2-イル]-ブタ-2-エン酸;

(E)-3-[4-(2-エトキシ-3,5-ジ-イソ-プロピルフェニル)-ベンゾ[b]チエン-2-イル]-ブタ-2-エン酸;

(E)-3-[4-(2-n-ブトキシ-3,5-ジ-イソ-プロピルフェニル)-ベンゾ[b]チエン-2-イル]-ブタ-2-エン酸;

(E)-3-[4-(2-n-ブトキシ-3,5-ジ-イソ-プロピルフェニル)-5-フルオロベンゾ[b]チエン-2-イル]-ブタ-2-エン酸;

2-フルオロ-3-[4-(3,5-ジ-イソ-プロピル-2-プロピルオキシフェニル)ベンゾ[b]チエン-2-イル]ブタ-2-エン酸;

3-[4-(3,5-ジ-イソ-プロピル-2-プロピルオキシフェニル)-ベンゾ[b]チエン-2-イル]ブタ-2-エン酸;

3-{4-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3,5-ジ-イソ-プロピルフェニル]ベンゾ[b]チエン-2-イル}-ブタ-2-エン酸;

(E)2-{4-[2-(2,2,2-トリフルオロエチルオキシ)-3-tert-ブチル-5-メチルフェニル]-ベンゾ[b]チエン-2-イル}ブタ-2-エン酸;

(E)3-{4-[2-(2,2,2-トリフルオロエチルオキシ)-3,5-ジ-tert-ブチルフェニル]-ベンゾ[b]チエン-2-イル}ブタ-2-エン酸;

(E)3-{4-[2-(2,2,2-トリフルオロエチルオキシ)-3-tert-ブチル-5-エチルフェニル]-ベンゾ[b]チエン-2-イル}ブタ-2-エン酸;

(E)3-{4-[2-(3-フルオロプロピルオキシ)-3-tert-ブチル-5-エチルフェニル]-ベンゾ[b]チエン-2-イル}ブタ-2-エン酸;

(E)3-{4-[2-(2,2-ジフルオロエチルオキシ)-3-(アダマント-1-イル)-5メチルフェニル]-ベンゾ[b]チエン-2-イル}ブタ-2-エン酸;

(E)3-{4-[2-(3,3-ジフルオロプロピルオキシ)-3-tert-ブチル-5-エチルフェニル]-ベンゾ[b]チエン-2-イル}ブタ-2-エン酸;

(E)3-{4-[2-(2,2-ジフルオロエチルオキシ)-3-プロピル-5-tert-ブチルフェニル]-ベンゾ[b]チエン-2-イル}ブタ-2-エン酸;

(E)3-{4-[2-(3,3-ジフルオロプロピルオキシ)-3-プロピル-5-フェニルフェニル]-ベンゾ[b]チエン-2-イル}ブタ-2-エン酸;

(E)3-{4-[2-(2,2,2-トリフルオロエチルオキシ)-3-フェニル-5-メチルベンゼン]-ベンゾ[b]チエン-2-イル}ブタ-2-エン酸;

(E)3-{4-[2-(2-メチルプロピルオキシ)-3-tert-ブチル-5-エチルフェニル]ベンゾ[b]チエン-2-イル}ブタ-2-エン酸;

(E)3-{4-[2-(2,2,2-トリフルオロエチルオキシ)-4-tert-ブチルフェニル]ベンゾ[b]チエン-2-イル}ブタ-2-エン酸;ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、および水和物。

【0081】

別の態様では、本発明において使用するための米国特許第7,348,359号に開示

10

20

30

40

50

されている薬剤の環 A はインドリルである。これらの化合物には、以下のものが含まれるが、これらに限定されない：

3 - [ 3 - ( 2 - ブトキシ - 3 , 5 - ジ - イソ - プロピル - フェニル ) - 1 H - インドール - 5 イル ] ブタ - 2 - エン酸 ；

3 - [ 3 - ( 2 - ブトキシ - 3 , 5 - ジ - イソ - プロピルフェニル ) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル ] ブタ - 2 - エン酸 ；

3 - [ 3 - ( 2 - エトキシ - 3 , 5 - ジ - イソ - プロピル - フェニル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] ブタ - 2 - エン酸 ；

3 - [ 3 - ( 2 - ブトキシ - 3 , 5 - tert - ブチル - フェニル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ] ブタ - 2 - エン酸 ；

3 - [ 4 - ( 2 - ブトキシ - 3 , 5 - ジ - イソ - プロピルフェニル ) - 1 H - インドール - 2 - イル ] ブタ - 2 - エン酸 ；

3 - [ 3 - ( 3 , 5 - ジ - tert - ブチル - 2 - プロポキシ - フェニル ) - 1 H - インドール - 5 イル ] ブタ - 2 - エン酸 ；

3 - { 3 - [ 3 , 5 - ジ - tert - ブチル - 2 - ( 2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ ) - フェニル ] 1 H - インドール - 5 - イル } - ブタ - 2 - エン酸 ；

3 - { 3 - [ 3 , 5 - ジ - tert - ブチル - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - 1 H - インドール - 5 - イル } - ブタ - 2 - エン酸 ； ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、および水和物。

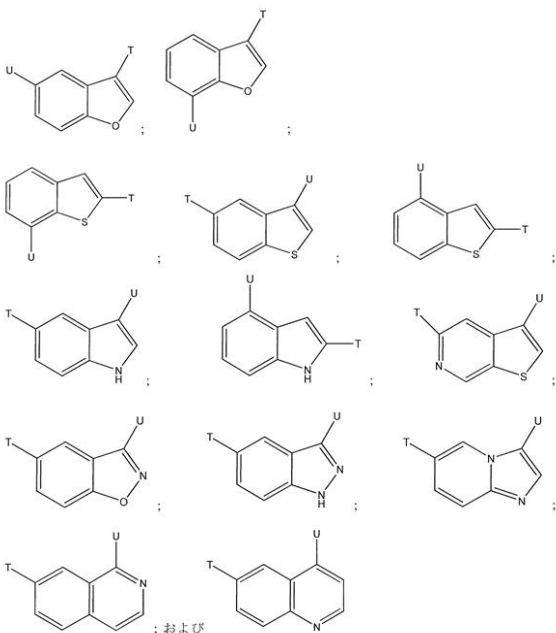
#### 【 0 0 8 2 】

一部の態様では、構造式 i によって表される化合物は、場合によって置換されているベンゾフラニル、場合によって置換されているベンゾ [ b ] チオフェニル、場合によって置換されているインドリル、場合によって置換されているチエノ [ 2 , 3 - c ] ピリジニル、場合によって置換されているベンゾ [ d ] イソオキサゾリル、場合によって置換されているインダゾリル、場合によって置換されているイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジニル、場合によって置換されているイソキノリニル、または場合によって置換されているキノリニルからなる群から選択される環 A を有する。

#### 【 0 0 8 3 】

一部の態様では、式 ( i ) によって表される化合物は、以下の群から選択される環 A を有する：

#### 【 化 2 4 】



#### 【 0 0 8 4 】

記号「U」は、環 A をフェニル基に連結する単結合を示し、記号「T」は、環 A を a、

10

20

30

40

50

- 不飽和カルボニル基に連結する単結合を示す。

【0085】

別の態様では、式(i)のR4または好ましい実施形態4および5のR4は、1個または複数のフルオロで場合によって置換されているC2~C5アルコキシ基である。

【0086】

別の態様では、好ましい実施形態1、2、および3のR4'は、1個または複数のフルオロで場合によって置換されているC2~C5アルコキシ基である。

【0087】

別の態様では、先行する実施形態のいずれか1つにおいてR5はメチルであり、R6はHである。

【0088】

別の態様では、先行する実施形態のいずれか1つにおいてR5はメチルであり、R6はフルオロである。

【0089】

別の態様では、R1およびR3が存在する先行する実施形態のいずれか1つにおけるR1およびR3は、同じである。

【0090】

別の態様では、R1およびR3が存在する先行する実施形態のいずれか1つにおけるR1およびR3は、同じであり、かつイソ-プロピルまたはtert-ブチルである。

【0091】

別の態様では、R1'およびR3'が存在する先行する実施形態のいずれか1つにおけるR1'およびR3'は、同じである。

【0092】

別の実施形態では、R1'およびR3'が存在する先行する実施形態のいずれか1つにおけるR1'およびR3'は、同じであり、かつイソ-プロピルまたはtert-ブチルである。

【0093】

場合によって、PPAR アゴニストは、PPAR および/またはRXR関連疾患および障害を処置するために、RXRアゴニストと組み合わせて投与することができる。本発明において使用するためのPPAR アゴニストには、例えば、プロスタグランジンJ2(PGJ2)およびその類似体(例えば、A2-プロスタグランジンJ2および15-デオキシ-2,4-プロスタグランジンJ2)、化合物のうちのプロスタグランジンD2ファミリーのメンバー、ドコサヘキサエン酸(DHA)、ならびにチアゾリジンジオン(例えば、シグリタゾン、トログリタゾン、ピオグリタゾン、およびロシグリタゾン)が含まれ得る。

【0094】

加えて、そのようなPPAR アゴニストには、L-チロシン系化合物、ファルグリタザール(farglitazar)、GW7845、インドールから誘導された化合物、インドール5-カルボン酸誘導体、および2,3-二置換インドール5-フェニル酢酸誘導体が含まれ得るが、これらに限られない。これらのPPAR アゴニストの多くは、経口投与後にかなりの生物学的利用能を呈し、かつそれらの使用に関連する毒性をほとんど有さないか、またはまったく有さないということが分かっている(例えば、SaltielおよびOlefsky、Diabetes、45:1661(1996); Wangら、Br. J. Pharmacol.、122:1405(1997);ならびにOakesら、Metabolism、46:935(1997)を参照されたい)。本発明は、上記で特定したPPAR アゴニストに限定されず、他の特定されたPPAR アゴニストも使用することができるということは理解されるであろう。

【0095】

本発明を実施するために使用することができるPPAR アゴニストおよびこれらの化合物を製造する方法は、WO91/07107; WO92/02520; WO94/01

10

20

30

40

50



433 ; WO 89 / 08651 ; WO 96 / 33724 ; WO 97 / 31907 ; 米国特許第4,287,200号 ; 同第4,340,605号 ; 同第4,438,141号 ; 同第4,444,779号 ; 同第4,461,902号 ; 同第4,572,912号 ; 同第4,687,777号 ; 同第4,703,052号 ; 同第4,725,610号 ; 同第4,873,255号 ; 同第4,897,393号 ; 同第4,897,405号 ; 同第4,918,091号 ; 同第4,948,900号 ; 同第5,002,953号 ; 同第5,061,717号 ; 同第5,120,754号 ; 同第5,132,317号 ; 同第5,194,443号 ; 同第5,223,522号 ; 同第5,232,925号 ; 同第5,260,445号 ; 同第5,814,647号 ; 同第5,902,726号 ; 同第5,994,554号 ; 同第6,294,580号 ; 同第6,306,854号 ; 同第6,498,174号 ; 同第6,506,781号 ; 同第6,541,492号 ; 同第6,552,055号 ; 同第6,579,893号 ; 同第6,586,455号明細書、同第6,660,716号明細書、同第6,673,823号 ; 同第6,680,387号 ; 同第6,768,008号 ; 同第6,787,551号 ; 同第6,849,741号 ; 同第6,878,749号 ; 同第6,958,355号 ; 同第6,960,604号 ; 同第7,022,722号 ; ならびに米国特許出願公開第20030130306号明細書、同第20030134885号明細書、同第20030109579号明細書、同第20030109560号明細書、同第20030088103号明細書、同第20030087902号明細書、同第20030096846号明細書、同第20030092697号明細書、同第20030087935号明細書、同第20030082631号明細書、同第20030078288号明細書、同第20030073862号明細書、同第20030055265号明細書、同第20030045553号明細書、同第120020169192号明細書、同第20020165282号明細書、同第20020160997号明細書、同第20020128260号明細書、同第20020103188号明細書、同第20020082292号明細書、同第20030092736号明細書、同第20030069275号明細書、同第20020151569号明細書、および20030064935号明細書に開示されている。

10

20

30

40

50

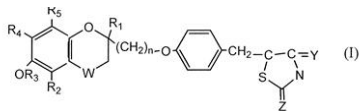
【0096】

これらの刊行物の開示は、とりわけ本明細書において記載されている方法で用いられてもよい、それらの刊行物において開示された P P A R アゴニストに関して、参照によってその全体が本願明細書に組み込まれるものとする。

【0097】

本発明の一部の態様では、当該 P P A R アゴニストは、式 I の化合物およびその薬学的に許容される塩を含み得る：

【化25】

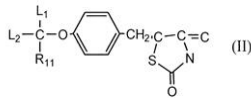


[式中、R1およびR2は同じであるか、または異なり、かつそれぞれ、水素原子またはC1~C5アルキル基を表し；R3は水素原子、C1~C6脂肪族アシル基、脂環式アシル基、芳香族アシル基、複素環式アシル基、芳香環脂肪族アシル基、(C1~C6アルコキシ)カルボニル基、またはアラルキルオキシカルボニル基を表し；R4およびR5は同じであるか、または異なり、かつそれぞれ、水素原子、C1~C5アルキル基、またはC1~C5アルコキシ基を表すか、またはR4およびR5は一緒にC1~C5アルキレンジオキシ基を表し；nは1、2、または3であり；Wは、CH2、CO、またはCHOR6基(ここで、R6は、R3について定義された原子または基のうちのいずれか1つを表し、かつR3と同じであってよいが、またはR3とは異なっていてよい)を表し；かつYおよびZは、同じであるか、または異なり、それぞれ、酸素原子またはイミノ(-NH)基を表す]。

【0098】

本発明の一部の態様では、当該 P P A R アゴニストは、式 I I の化合物または薬学的に許容されるその塩を含み得る：

【化 2 6】



[式中、R 1 1 は置換もしくは非置換のアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、フェニルアルキル、フェニル、芳香族アシル基、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含む 5 員もしくは 6 員の複素環式基であるか、または下記の式の基：

【化 2 7】

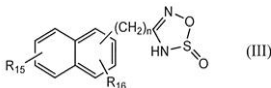


(ここで、R 1 3 および R 1 4 は同じであるか、または異なり、かつそれぞれ低級アルキルである(あるいは、R 1 3 および R 1 4 は、直接に、または窒素、酸素、および硫黄を含むヘテロ原子によって割り込まれているかのいずれかで互いに組み合わされて 5 員環または 6 員環を形成する)) であり；L 1 および L 2 は同じであるか、もしくは異なり、それぞれ、水素もしくは低級アルキルであるか、または L 1 および L 2 は組み合わされてアルキレン基を形成している]。

【0 0 9 9】

本発明の一部の態様では、当該 P P A R アゴニストは、式 I I I の化合物または薬学的に許容されるその塩を含み得る：

【化 2 8】

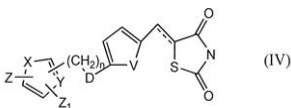


[式中、R 1 5 および R 1 6 は、独立に水素、1 ~ 6 個の炭素原子を含有する低級アルキル、1 ~ 6 個の炭素原子を含有するアルコキシ、ハロゲン、エチル、ニトリット、メチルチオ、トリフルオロメチル、ビニル、ニトロ、またはハロゲン置換ベンジルオキシであり；n は 0 ~ 4 である]。

【0 1 0 0】

本発明の一部の態様では、当該 P P A R アゴニストは、式 I V の化合物またはその薬学的に許容できるカチオン性塩；および当該化合物が塩基性窒素を含有するときにはその薬学的に許容できる酸付加塩を含み得る：

【化 2 9】



[式中、点線は、結合または結合なしを表し；V は H C H - 、 - N C H - 、 - C H = N - 、または S であり；D は C H 2 、 C H O H 、 C O 、 C = N O R 1 7 、または C H = C H であり；X は S 、 S O 、 N R 1 8 、 - C H = N 、または - N = C H であり；Y は C H または N であり；Z は水素、( C 1 ~ C 7 ) アルキル、( C 1 ~ C 7 ) シクロアルキル、フェニル、ナフチル、ピリジル、フリル、チエニル、または ( C 1 ~ C 3 ) アルキル、トリフルオロメチル、( C 1 ~ C 3 ) アルコキシ、フルオロ、クロロ、もしくはプロモである同じか、もしくは異なる基で一置換もしくは二置換されているフェニルであり；Z 1 は水素または ( C 1 ~ C 3 ) アルキルであり；R 1 7 および R 1 8 はそれぞれ独立に水素またはメチルであり；n は 1 、 2 、または 3 である]。

【0 1 0 1】

本発明の一部の態様では、当該 P P A R アゴニストは、式 V の化合物、その薬学的に許容されるカチオン性塩；または A もしくは B が N であるときにはその薬学的に許容され

10

20

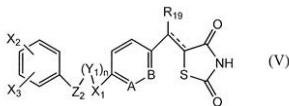
30

40

50

る酸付加塩を含み得る：

【化 3 0】



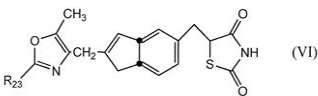
[ 式中、点線は、結合または結合なしを表し；A および B はそれぞれ独立に C H または N であるが、ただし、A または B が N である場合、他方は C H であり；X は S、S O、S O 2、C H 2、C H O H、または C O であり；n は 0 または 1 であり；Y 1 は C H R 2 0 または R 2 1 であるが、ただし、n が 1 であり、かつ Y 1 が N R 2 1 である場合、X 1 は S O 2 または C O であり；Z 2 は C H R 2 2、C H 2 C H 2、環状 C 2 H 2 O、C H = C H、O C H 2、S C H 2、S O C H 2、または S O 2 C H 2 であり；R 1 9、R 2 0、R 2 1、および R 2 2 は、それぞれ独立に水素またはメチルであり；かつ X 2 および X 3 は、それぞれ独立に水素、メチル、トリフルオロメチル、フェニル、ベンジル、ヒドロキシ、メトキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、プロモ、クロロ、またはフルオロである ]。

10

【 0 1 0 2】

本発明の他の態様では、当該 P P A R アゴニストは、式 V I の化合物または薬学的に許容されるその塩を含み得る：

【化 3 1】



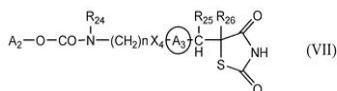
[ 式中、R 2 3 は 1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、3 ~ 7 個の炭素原子のシクロアルキル、フェニル、または一置換もしくは全置換のフェニルであり、この置換基は、独立に、1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、1 ~ 3 個の炭素原子のアルコキシ、ハロゲン、またはトリフルオロメチルである ]。

20

【 0 1 0 3】

本発明の一部の態様では、当該 P P A R アゴニストは、式 V I I の化合物もしくはその互変異性体および / もしくはそれらの薬学的に許容される塩、ならびに / またはそれらの薬学的に許容される溶媒和物を含み得る：

【化 3 2】



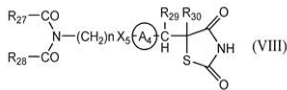
[ 式中、A 2 は、アルキル基、置換もしくは非置換のアリール基、またはアラルキル基（ここで、このアルキレンまたはアリール部分は、置換されていてもよいか、または非置換であってもよい）を表し；A 3 は、合計 3 個までの任意の置換基を有するベンゼン環を表し；R 2 4 は、水素原子、アルキル基、アシル基、アラルキル基（ここで、このアルキルもしくはアリール部分は置換されていてもよいか、または非置換であってもよい）、または置換もしくは非置換のアリール基を表すか；または A 2 は R 2 4 と一緒に置換もしくは非置換の C 2 ~ 3 ポリメチレン基を表し、このポリメチレン基についての任意の置換基は、アルキルもしくはアリールから選択されるか、または隣接する置換基は、それらが結合しているメチレン炭素原子と一緒に置換もしくは非置換のフェニレン基を形成し；R 2 5 および R 2 6 は、それぞれ水素を表すか、または R 2 5 および R 2 6 は一緒に結合を表し；X 4 は O または S を表し；かつ n は、2 ~ 6 の範囲の整数を表す ]。

40

【 0 1 0 4】

本発明の一部の態様では、当該 P P A R アゴニストは、式 V I I I の化合物もしくはその互変異性体および / もしくはそれらの薬学的に許容される塩、ならびに / またはそれらの薬学的に許容される溶媒和物を含み得る：

## 【化 3 3】



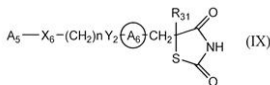
[ 式中、R 2 7 および R 2 8 は、それぞれ独立に、アルキル基、置換もしくは非置換のアリール基、またはアリールもしくはアルキル部分において置換もしくは非置換のアラルキル基を表すか；または R 2 7 は R 2 8 と一緒に連結基を表し、この連結基は場合によって置換されているメチレン基または O もしくは S 原子からなり、このメチレン基についての任意の置換基にはアルキル、アリール、またはアラルキルが包含され、または隣接するメチレン基の置換基は、それらが結合している炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換のフェニレン基を形成し；R 2 9 および R 3 0 は、それぞれ、水素を表すか、または R 2 9 および R 3 0 は一緒に、結合を表し；A 4 は、合計 3 個までの任意の置換基を有するベンゼン環を表し；X 5 は O または S を表し；かつ n は 2 ~ 6 の範囲の整数を表す ]。

10

## 【0105】

本発明の一部の態様では、当該 P P A R アゴニストは、式 I X の化合物もしくはその互変異性体および / もしくはそれらの薬学的に許容される塩、ならびに / またはそれらの薬学的に許容される溶媒和物を含み得る：

## 【化 3 4】



20

[ 式中、A 5 は、置換または非置換の芳香族ヘテロシクリル基を表し；A 6 は、合計 5 個までの置換基を有するベンゼン環を表し；X 6 は、O、S、または N R 3 2 を表し、ここで、R 3 2 は、水素原子、アルキル基、アシル基、アラルキル基（ここで、このアリール部分は置換されていてもよいか、または非置換であってもよい）、または置換もしくは非置換のアリール基を表し；Y 2 は O または S を表し；R 3 1 はアルキル、アラルキル、またはアリール基を表し；かつ n は 2 ~ 6 の範囲の整数を表す ]。芳香族ヘテロシクリル基には、各環に酸素、硫黄、または窒素から選択される 4 個までのヘテロ原子を含む、置換または非置換の、単環または縮合環の芳香族ヘテロシクリル基が包含される。芳香族ヘテロシクリル基には、4 ~ 7 個の環原子、好ましくは 5 個または 6 個の環原子を有する、置換または非置換の単環芳香族ヘテロシクリル基が包含される。

30

## 【0106】

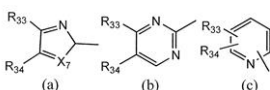
特に、この芳香族ヘテロシクリル基は、酸素、硫黄、または窒素から選択される 1 個、2 個、または 3 個の、とりわけ 1 または 2 個のヘテロ原子を含む。A 5 が 5 員の芳香族ヘテロシクリル基を表すときの A 5 についての値には、チアゾリルおよびオキサゾイル、とりわけオキサゾイルが包含される。A 6 が 6 員の芳香族ヘテロシクリル基を表すときの A 6 についての値には、ピリジルまたはピリミジニルが包含される。R 3 1 は、アルキル基、特に C - 6 アルキル基（例えば、メチル基）を表す。

## 【0107】

A 5 は、式 I X のもとで式 ( a )、( b )、または ( c ) の部分を表し得る：

40

## 【化 3 5】



[ 式中、R 3 3 および R 3 4 は、それぞれ独立に、水素原子、アルキル基、または置換もしくは非置換のアリール基を表すか、あるいは R 3 3 および R 3 4 が、それぞれ、隣接する炭素原子に結合されているとき、R 3 3 および R 3 4 は、それらが結合している炭素原子と一緒にベンゼン環を形成し、ここで、R 3 3 および R 3 4 によって表される各炭素原子は、一緒に、置換されていてもよいか、または非置換であってもよく；かつ式 ( a ) の部分において、X 7 は酸素または硫黄を表す ]。

50

## 【 0 1 0 8 】

本発明の一態様では、R 3 3 および R 3 4 は一緒に、式 I X のもとで式 ( d ) の部分を与える：

## 【 化 3 6 】



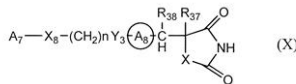
(d)

[ 式中、R 3 5 および R 3 6 は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、またはアルコキシを表す ]。

## 【 0 1 0 9 】

本発明の一部の態様では、当該 P P A R アゴニストは、式 X の化合物もしくはその互変異性体および / もしくはそれらの薬学的に許容される塩、ならびに / またはそれらの薬学的に許容される溶媒和物を含み得る：

## 【 化 3 7 】



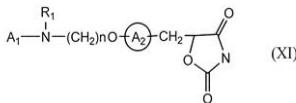
(X)

[ 式中、A 7 は、置換もしくは非置換のアリール基を表し；A 8 は、合計 5 個までの置換基を有するベンゼン環を表し；X 8 は O、S、または N R 9 を表し、ここで、R 3 9 は、水素原子、アルキル基、アシル基、アラルキル基（ここで、このアリール部分は、置換されていてもよいか、または非置換であってもよい）、または置換もしくは非置換のアリール基を表し；Y 3 は O または S を表し；R 3 7 は水素を表し；R 3 8 は、水素またはアルキル、アラルキル、もしくはアリール基を表すか、または R 3 7 は、R 3 8 と一緒に結合を表し；かつ n は 2 ~ 6 の範囲の整数を表す ]。

## 【 0 1 1 0 】

本発明の一部の態様では、当該 P P A R アゴニストは、式 X I の化合物もしくはその互変異性体および / もしくはそれらの薬学的に許容される塩、ならびに / またはそれらの薬学的に許容される溶媒和物を含み得る：

## 【 化 3 8 】



(XI)

[ 式中、A 1 は置換もしくは非置換の芳香族ヘテロシクリル基を表し；R 1 は、水素原子、アルキル基、アシル基、アラルキル基（ここで、このアリール部分は、置換されていてもよいか、または非置換であってもよい）、または置換もしくは非置換のアリール基を表し；A 2 は、合計 5 個までの置換基を有するベンゼン環を表し；かつ n は 6 までの範囲の整数を表す ]。適切な芳香族ヘテロシクリル基には、各環に酸素、硫黄、または窒素から選択される 4 個までのヘテロ原子を含む、置換または非置換の、単環または縮合環の芳香族ヘテロシクリル基が包含される。好ましい芳香族ヘテロシクリル基には、4 ~ 7 個の環原子、好ましくは 5 個または 6 個の環原子を有する、置換または非置換の単環芳香族ヘテロシクリル基が包含される。特に、この芳香族ヘテロシクリル基は、酸素、硫黄、または窒素から選択される 1 個、2 個、または 3 個の、とりわけ 1 個または 2 個のヘテロ原子を含む。A 1 が 5 員の芳香族ヘテロシクリル基を表すときの A 1 についての値には、チアゾリルおよびオキサゾリル、とりわけオキサゾイルが包含され得る。A 1 が 6 員の芳香族ヘテロシクリル基を表すときの A 1 についての値には、ピリジルまたはピリジニルが包含され得る。

## 【 0 1 1 1 】

本発明の一部の態様では、当該 P P A R アゴニストは、式 X I I および式 X I I I の化合物または薬学的に許容されるその塩を含み得る：

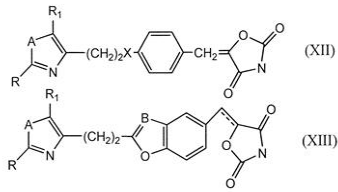
10

20

30

40

## 【化 3 9】



[ 式中、点線は結合または結合なしを表し；Rは、3～7個の炭素原子のシクロアルキル、ナフチル、チエニル、フリル、フェニル、または置換フェニル（ここで、この置換基は、1～3個の炭素原子のアルキル、1～3個の炭素原子のアルコキシ、トリフルオロメチル、クロロ、フルオロ、もしくはビス（トリフルオロメチル）である）であり；R1は、1～3個の炭素原子のアルキルであり；XはOまたはC=Oであり；AはOまたはSであり；かつBはNまたはCHである ]。

10

## 【0112】

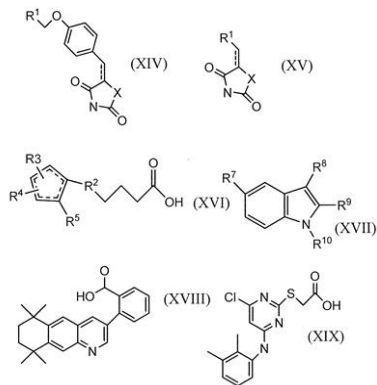
本発明の一部の実施形態は、チアゾリジン誘導体と称される式I～XIIの化合物の使用を包含する。適切な場合、例えば、トログリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾン、およびロシグリタゾンを包含する、チアゾリジン誘導体の具体名を使用することがある。

## 【0113】

特定の態様では、米国特許第5,994,554号に記載されているとおりの、例えば、式(XIV)～(XXVI)からなる群から選択される構造を有するPPARアゴニストの活性化因子または薬学的に許容できるその酸付加塩もしくは塩基付加塩を使用することができる。

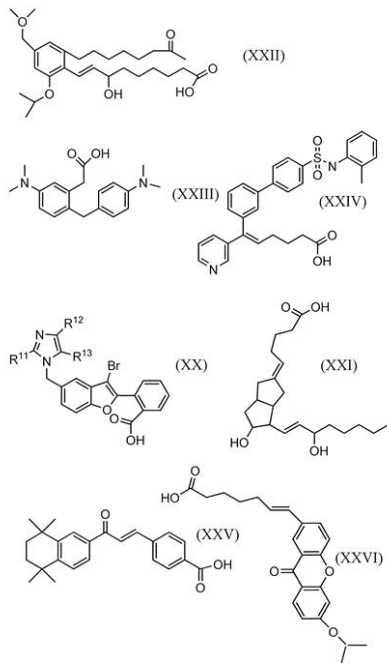
20

## 【化 4 0】



30

## 【化 4 1】



10

[ 式中、R1 は、水素、C 1 ~ 8 アルキル、アミノ C 1 ~ 8、アルキル、C 1 ~ 8 アルキルアミノ C 1 ~ 8 アルキル、ヘテロアリールアミノ C 1 ~ 6 アルキル、(ヘテロアリール)(C 1 ~ 8 アルキル)アミノ C 1 ~ 6 アルキル、(C 1 ~ 8 シクロアルキル)C 1 ~ 8 アルキル、C 1 ~ 8 アルキルヘテロアリール C 1 ~ 8 アルキル、部分的に芳香族である 9 員もしくは 10 員のヘテロビシクル、または部分的に芳香族である置換された 9 員もしくは 10 員のヘテロビシクルからなる群から選択され；X は S、NH、または O からなる群から選択され；R 2 は水素、C 1 ~ 8 アルキル、または C 1 ~ 8 アルケニルからなる群から選択され；R 3 および R 4 は、独立に、水素、ヒドロキシ、オキソ C 1 ~ 8 アルキル、C 1 ~ 8 アルコキシ、またはアミノからなる群から選択され；R 5 は水素、C 1 ~ 8 アルキル、C 1 ~ 8 アルケニル、(カルボニル)アルケニル、(ヒドロキシ)アルケニル、フェニル、C 1 ~ 8 アルキル；R 6、(ヒドロキシ)C 1 ~ 8 アルキル；R 6、C 1 ~ 8 アルキル C 1 ~ 8 シクロアルキル；R 6、(ヒドロキシ)C 1 - C 1 ~ 8 シクロアルキル；R 6 または C 1 ~ 8 シクロアルキルチオ R 6 からなる群から選択され；R 6 はフェニル、またはヒドロキシ、C 1 ~ 8 アルキルもしくは C 1 ~ 8 アルコキシ置換基で置換されたフェニルからなる群から選択され；R 7 は水素、ヒドロキシ、カルボキシ、またはカルボキシ C 1 ~ 8 アルキルからなる群から選択され；R 8 は水素、C 1 ~ 8 アルキル、フェニル、フェニル C 1 ~ 8 アルキル、ハロ、ヒドロキシ、および / もしくは C 1 ~ 8 アルコキシ (例えば、メトキシ) 置換基で一置換もしくは全置換されたフェニル、またはフェニル C 1 ~ 8 アルキル (ここで、このフェニルは、ハロ、ヒドロキシ、および / または C 1 ~ 8 アルコキシ (例えば、メトキシ) 置換基で一置換または二置換されている) からなる群から選択され；R 9 は水素、C 1 ~ 8 アルキル、ヒドロキシ、および / もしくは C 1 ~ 8 アルコキシ (例えば、メトキシ) で一置換もしくは二置換されたカルボキシ C 1 ~ 8 アルケニル、フェニル、またはハロ、ヒドロキシ、および / もしくは C 1 ~ 8 アルコキシ (例えば、メトキシ) で一置換もしくは二置換されているフェニルからなる群から選択され；R 10 は水素または C 1 ~ 8 アルキルであり；R 11 は水素、C 1 ~ 8 アルキル、またはシクロ C 1 ~ 8 アルキル C 1 ~ 8 アルキルからなる群から選択され；R 12 は水素、ハロ、またはフッ素化された C 1 ~ 8 アルキルからなる群から選択され；R 13 は水素、C 1 ~ 8 アルコキシカルボニル、または C 1 ~ 8 アルコキシカルボニル C 1 ~ 8 アルキルアミノカルボニルからなる群から選択され；点線 ( - - - ) は存在しないか、または当該炭素原子のうちの 2 つの間の 1 つの二重結合であり；フッ素化されたアルキルは、水素原子のうちの 1 個または複数がフッ素原子によって置き換えられているアルキルであってよく；へ

20

30

40

50

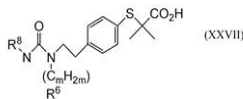
テロアールは場合によって1個、2個、3個、または4個のN、S、またはOヘテロ原子によって割り込まれている5員、6員、または7員の芳香環であってよいが、ただし、いずれの2つのOまたはS原子も互いに結合されてはならず；置換ヘテロアールは独立にヒドロキシ、オキソ、C1~6アルキル、C1~6アルコキシで一置換、二置換、または三置換されている9員もしくは10員のヘテロビシクルまたは部分的に芳香族である9員もしくは10員のヘテロビシクルであってよく、より詳細には1個、2個、3個、または4個のNヘテロ原子によって割り込まれているヘテロビシクルであり；部分的に芳香族である置換された9員もしくは10員のヘテロビシクルは、より詳細には、独立にヒドロキシ、オキソ、C1~8アルキル、C1~8アルコキシ、フェニル、フェニルC1~8アルキルで一置換、二置換、三置換、または四置換されている9員もしくは10員のヘテロ

10

## 【0114】

さらに他の態様では、当該PPARアゴニストは、米国特許第6,306,854号に開示されている化合物、例えば、式(XXVII)の構造を有する化合物ならびにそのエステル、塩、および生理的機能を有する誘導体を含み得る：

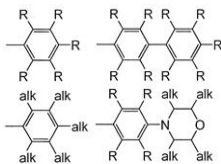
## 【化42】



[式中、mは0~20であり、R6は水素および

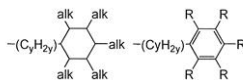
20

## 【化43】



からなる群から選択され、R8は、以下からなる群から選択される：

## 【化44】



30

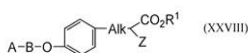
(ここで、yは0、1、または2であり、各alkは、独立に水素または1~6個の炭素原子を含有するアルキル基であり、各R基は、独立に水素、ハロゲン、シアノ、-NO2、フェニル、1~6個の炭素原子を含有し、窒素、酸素、または硫黄などのヘテロ原子を含有することができ、かつケトンまたはエステルなどの官能基を含有することができる直鎖状または分枝状のアルキルまたはフルオロアルキル、3~7個の炭素原子を含有するシクロアルキルであるか、または隣接する炭素原子に結合する2つのR基は、それらが結合している炭素原子と一緒に、脂肪族または芳香族の環または多環系を形成することができ、描かれた各環は、3以下のalk基または水素ではないR基を有する)。

## 【0115】

40

本発明のさらに他の態様では、PPARアゴニストは、米国特許第6,294,580号および/またはLiur、Biorg. Med. Chem. Lett. 11(2001)3111~3113に開示されている化合物などの化合物、例えば、式XXVIIIIの範囲内の構造を有する化合物もしくはその互変異性体、ならびに/またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含み得る：

## 【化45】



[式中、Aは以下の(i)~(iii)からなる群から選択され：(i)以下の、ハロゲン原子、C1~6アルキル、C1~3アルコキシ、C1~3フルオロアルコキシ、ナイト

50



ライト、または -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> (式中、R<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>は独立に、水素またはC<sub>1</sub>~3アルキルである)の基のうちの1個または複数によって場合によって置換されているフェニル；(ii)酸素、窒素、および硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する5員または6員の複素環式基；ならびに(iii)縮合した二環式環：

## 【化46】



(ここで、環Cは、上記のポイント(ii)で定義された複素環式基を表し、この二環式環は、環Cの環原子を介して基Bに結合される)；Bは以下の(iv)~(vii)からなる群から選択され：(iv)C<sub>1</sub>~6アルキレン；(v)-MC<sub>1</sub>~6アルキレンまたはC<sub>1</sub>~6アルキレンMC<sub>1</sub>~6アルキレン(式中、MはO、S、または-NR<sub>2</sub>(式中、R<sub>2</sub>は水素またはC<sub>1</sub>~3アルキルを表す)である)；(vi)少なくとも1つの窒素ヘテロ原子ならびに場合によって酸素、窒素、および硫黄から選択される少なくとも1つのさらなるヘテロ原子を含有し、かつC<sub>1</sub>~3アルキルによって場合によって置換されている5員または6員の複素環式基；ならびに(vii)Het-C<sub>1</sub>~6アルキレン(式中、Hetは、上記のポイント(vi)で定義された複素環式基を表す)；Alkは、C<sub>1</sub>~3アルキレンを表し；Hetは水素またはC<sub>1</sub>~3アルキルを表し；Zは、以下の(viii)~(x)からなる群から選択される：(viii)1~4個のC<sub>1</sub>~6アルキルまたはハロゲン置換基で場合によって置換されている、窒素含有ヘテロシクリルまたはヘテロアール、例えば、N-ピロリル、N-ペリジニル、N-ピペラジニル、N-モルホリニル、またはN-イミダゾリル；(ix)-(C<sub>1</sub>~3アルキレン)フェニル(このフェニルは、1個または複数のハロゲン原子によって場合によって置換されている)；ならびに(x)-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>(式中、R<sub>3</sub>は水素またはC<sub>1</sub>~3アルキルを表し、R<sub>4</sub>は、C<sub>1</sub>~6アルキル、1~4個のC<sub>1</sub>~6アルキル、ハロゲン、C<sub>1</sub>~6アルコキシル、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、もしくはアミノ置換基によって場合によって置換されている、アールもしくはヘテロアール(例えば、フェニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、ペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、イミダゾリル)、または-Y-(C=O)-T-R<sub>5</sub>-Y-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>、または-Y-(CH(OH))-T-R<sub>5</sub>(式中：(a)Yは結合、C<sub>1</sub>~6アルキレン、C<sub>2</sub>~6アルケニレン、C<sub>4</sub>~6シクロアルキレン、またはシクロアルケニレン、上記のポイント(vi)で定義された複素環式基、または1個もしくは複数のC<sub>1</sub>~3アルキル基および/もしくは1個もしくは複数のハロゲン原子によって場合によって置換されているフェニルを表し；(b)Tは結合、C<sub>1</sub>~3アルキレンオキシ、-O-、または-N(R<sub>6</sub>)-(式中R<sub>5</sub>は水素またはC<sub>1</sub>~3アルキルを表す)を表し；(c)R<sub>5</sub>は、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>4</sub>~6シクロアルキル、またはシクロアルケニル、フェニル(以下の、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>~3アルキル、C<sub>1</sub>~3アルコキシ基、C<sub>1</sub>~3アルキレンNR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>(ここで、各R<sub>9</sub>およびR<sub>10</sub>は独立に、水素、C<sub>1</sub>~3アルキル、-SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>~3アルキル、または-CO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>~3アルキル、-SO<sub>2</sub>NHC<sub>1</sub>~3アルキルである)、C<sub>1</sub>~3アルキレンCO<sub>2</sub>H、C<sub>1</sub>~3アルキレンCO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>~3アルキル、または-OCH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>の基のうちの1個または複数によって場合によって置換されている)、上記のポイント(iii)で定義された5員もしくは6員の複素環式基、二環式縮合環：

## 【化47】



(ここで、環Dは、酸素、窒素、および硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有し、かつ(=O)によって場合によって置換されている5員もしくは6員の複素環式基を表し、当該二環式環は、環Dの環原子を介してTに結合されている)；または-C<sub>1</sub>~6アルキレンMR<sub>11</sub>(Mは、O、S、または-NR<sub>12</sub>(ここで、R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は独立に水素またはC<sub>1</sub>~3アルキルである)である)を表す)を表す]。

## 【0116】

10

20

30

40

50

具体的な化合物の一群は、点線が結合なしを表し、R<sub>1</sub>がメチルであり、XがOであり、AがOである、式X Iの化合物である。この群の中の化合物の例は、Rがフェニル、2-ナフチル、および3,5-ビス(トリフルオロネチル)フェニルである化合物である。別の具体的な化合物群は、点線が結合なしを表し、R<sub>1</sub>がメチルであり、AがOである、式X I I Iである。この群の中の特に好ましい化合物は、BがCHであり、Rがフェノール、p-トリル、m-トリル、シクロヘキシル、および2-ナフチルである化合物である。本発明の別の実施形態では、BはNであり、Rはフェニルである。

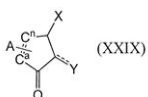
【0117】

本発明のPPAR アゴニスト化合物の具体例は、以下の一覧で示される：(+) - 5 [ [ 4 - [ ( 3 , 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 , 5 , 7 , 8 - テトラメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル ) メトキシ ] フェニル ] メチル ] - 2 , 4 チアゾリジンジオン ; ( トログリタゾン ) ; 5 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - エチルピリジン - 2 - イル ) エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; ( ピオグリタゾン ) ; 5 - [ 4 - [ ( 1 - メチルシクロヘキシル ) メトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; ( シグリタゾン ) ; 4 - ( 2 - ナフチルメチル ) - 1 , 2 , 3 , 5 - オキサチアゾール - 2 - オキシド ; 5 - [ 4 - [ 2 - [ ( N - ( ベンゾオキサゾール - 2 - イル ) - N - メチルアミノ ] エトキシ ] ベンジル ] - 5 - メチル ( m e t h l ) チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 2 - [ 2 , 4 ジオキソ - 5 - フェニルチアゾリジン - 3 - イル ) エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 2 - [ ( N - メチル - N ( フェノキシカルボニル ) アミノ ] エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 2 - フェノキシエトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 2 - ( 4 - クロロ ( c h o r o ) フェニル ) エチルスルホニル ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 3 - ( 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル ) プロピオニル ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ [ 4 - ( 3 - ヒドロキシ 1 - メチルシクロヘキシル ) メトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - メチル - 2 フェニルオキサゾール - 4 - イル ) エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ ( 2 - ベンジル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾピラン ) - 5 - イルメチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; ( エングリタゾン ) ; 5 - [ [ 2 - ( 2 - ナフチルメチル ) ベンゾオキサゾール ] - 5 - イルメチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 2 - ( 3 フェニルウレイド ) エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 2 - ( N - ベンゾオキサゾール - 2 - イル ) - N - メチル ( m e t h o l ) アミノ ] エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 3 - ( 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル ) プロピオニル ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 2 - ( 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イルメチル ) ベンゾフラン - 5 - イルメチル ] オキサゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 - [ 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - ピリジル ) アミノ ] エトキシ ] ベンジル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン ( ロシグリタゾン ) ; および 5 - [ 4 - [ 2 - ( N - ( ベンゾオキサゾール - 2 - イル ) - N - メチルアミノ ] エトキシ ] ベンジル ] オキサゾリジン - 2 , 4 - ジオン。

【0118】

本発明のさらに他の態様では、当該PPAR アゴニストは、式X X I Xに示される構造を有する化合物を含み得る：

【化48】



[ 式中、Aは水素または環の 位もしくは 位にある脱離基から選択されるか、または環のCaとCnとの間に二重結合が存在するときにはAは存在せず；Xは、2~15個の範囲の炭素原子を有するアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、または置換アルキニル基であり；かつYは、2~15個の範囲の炭素原子を有するア

ルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、または置換アルキニル基である]。本明細書において使用される場合、用語「脱離基」は、例えばE2脱離条件下などでの求核的置換によって前駆体化合物から容易に取り除くことができる官能基を指す。例には、ヒドロキシ基、アルコキシ基、トシレート、ブロシレート(brosylate)、ハロゲンなどが包含されるが、これらに限定されない。

【0119】

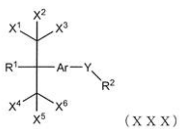
場合によって、LXRアゴニストを、上記のとおりPPARアゴニストおよびRXRアゴニストと組み合わせて投与することができる。本発明を実施するために使用することができるLXRアゴニストおよびこれらの化合物の製造方法は、WO03082198(A2)に開示されている。本発明の一態様では、当該LXRアゴニストは、国際特許出願WO01154759(TularikInc.、米国)、PCT/US01127622号(SmithKlineBeechamplc英国)、WO01141704(Merck&CO.,INC)、およびWO97/28137(Merck&CO.,INC)に開示されているアゴニストから選択される。

10

【0120】

一部の態様では、当該LXRアゴニストは、以下の一般式(XXX)を有する、国際特許出願WO00/54759に開示されている化合物を含む：

【化49】



20

[式中、：

Arはアリアル基を表し；

R1は、-OH、-O-(C1~C7)アルキル、-OC(O)-(C1~C7)アルキル、-O-(C1~C7)ヘテロアルキル、-OC(O)-(C1~C7)ヘテロアルキル、-CO2H、-NH2、-NH(C1~C7)アルキル、-N((C1~C7)アルキル)、または-NH-S(O)(C1~C5)アルキルであり；

R2は、(C1~C7)アルキル、(C1~C7)ヘテロアルキル、アリアル、およびアリアル(C1~C7)アルキルであり；

30

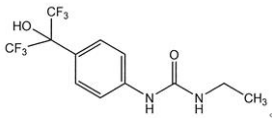
X1、X2、X3、X4、X5、およびX6は、それぞれ独立に、H、(C1~C5)アルキル、(C1~C5)ヘテロアルキル、F、またはClであるが、ただし、X1~X6のうち3つ以下は、H、(C1~C5)アルキル、または(C1~C5)ヘテロアルキルであり；かつYは、-N(R12)S(O)m-、-N(R12)S(O)mN(R13)-、-N(R12)C(O)-、-N(R12)C(O)N(R13)-、-N(R12)C(S)-、または-N(R12)C(O)O-であり、ここで、R12およびR13は、それぞれ独立に、水素、(C1~C7)アリアル、(C1~C7)ヘテロアルキル、アリアル、およびアリアル(C1~C7)アルキルであり、かつ場合によってYが-N(R12)S(O)m-または-N(R12)S(O)mN(R13)-であるとき、R12はArまたはR2への共有結合を介して、それぞれArに、またはR2に縮合した5員、6員、または7員環を形成する]。上記のY基において、LXRのアゴニストとしておよび本発明の医薬製剤における使用として有用な場合は、添え字mは1~2の整数である。

40

【0121】

一部の態様では、当該LXRアゴニストには、以下の構造を有する化合物が包含される：

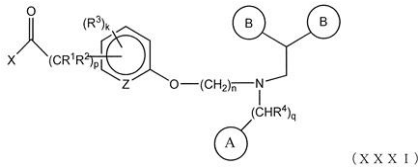
## 【化50】



## 【0122】

国際特許出願 PCT / US 01 / 27622 (SmithKline Beecham) は式 (XXXI) の化合物を開示している :

## 【化51】



10

[ 式中、

X は OH または NH<sub>2</sub> であり ;

p は 0 ~ 6 であり ;

各 R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、同じであるか、または異なり、それぞれ独立に、H、C<sub>1</sub> ~ 8 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 8 アルコキシ、および C<sub>1</sub> ~ 8 チオアルキルからなる群から選択され ;

Z は CH または N であり ; Z が CH であるとき、k は 0 ~ 4 であり ; Z が N であるとき、k は 0 ~ 3 であり ;

20

各 R<sub>3</sub> は、同じであるか、または異なり、かつ独立に、ハロ、-OH、C<sub>1</sub> ~ 8 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 8 アルケニル、C<sub>1</sub> ~ 8 アルコキシ、C<sub>2</sub> ~ 8 アルケニルオキシ、-S(O)<sub>a</sub>R<sub>6</sub>、-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、COR<sub>6</sub>、COOR<sub>6</sub>、R<sub>10</sub>COOR<sub>6</sub>、OR<sub>10</sub>COOR<sub>6</sub>、CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-OC(O)R<sub>9</sub>、-R<sub>10</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-OR<sub>10</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、5 ~ 6 員の複素環、ニトロ、およびシアノからなる群から選択され ; a は 0、1、または 2 であり ;

R<sub>6</sub> は、H、C<sub>1</sub> ~ 8 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 8 アルコキシ、および C<sub>2</sub> ~ 8 アルケニルからなる群から選択され ; 各 R<sub>7</sub> および R<sub>8</sub> は同じであるか、または異なり、それぞれ独立に、H、C<sub>1</sub> ~ 8 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 8 アルケニル、C<sub>3</sub> ~ 8 アルキニルからなる群から選択され ;

30

R<sub>9</sub> は、H、C<sub>1</sub> ~ 8 アルキル、および -NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> からなる群から選択され ;

R<sub>10</sub> は C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルであり ;

n は 2 ~ 8 であり ;

q は 0 または 1 であり ;

R<sub>4</sub> は、H、C<sub>1</sub> ~ 8 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 8 アルケニル、およびアルケニルオキシからなる群から選択され ;

環 A は、C<sub>3</sub> ~ 8 シクロアルキル、アリール、4 ~ 8 員の複素環、および 5 ~ 6 員のヘテロアリールからなる群から選択され ;

各環 B は、同じであるか、または異なり、独立に、C<sub>3</sub> ~ 8 シクロアルキルおよびアリールからなる群から選択される ]。

40

## 【0123】

本発明の一部の態様では、当該 LXR アゴニストは、以下の構造を有する 2 - (3 - { 3 - [ [ 2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル ] (2, 2 - ジフェニルエチル) アミノールプロポキシ } - フェニル) 酢酸を含み得る :





ル - OR10、 - C0 ~ C6アルキル - SR10、 - C1 ~ C6アルキル - Het、 - C1 ~ C6アルキル - Ar、および - C1 ~ C6アルキル - C3 ~ C7シクロアルキルから選択されるか、またはR1およびR2は、それらが結合している炭素と一緒に3 ~ 5員の炭素環式環または複素環式環を形成し、ここで、この複素環式環は、1個または複数のN、O、およびSから選択されるヘテロ原子を含有し、ここで、上記C1 ~ C6アルキルのいずれも、場合によって、置換されていないか、または1個もしくは複数のハロ置換基によって置換されており；各R3は同じであるか、または異なり、かつ独立に、ハロ、シアノ、ニトロ、C1 ~ C6アルキル、C3 ~ C6アルケニル、CrC6アルキニル、 - C0 ~ C6アルキル - Ar、 - C0 ~ C6アルキル - Het、 - C0 ~ C6アルキル - C3 ~ C7シクロアルキル、 - C0 ~ C6アルキル - CO2R10、 - C0 ~ C6アルキル - C(O)SR10、 - C0 ~ C6アルキル - CONR11R12、 - C0 ~ C6アルキル - COR13、 - C0 ~ C6アルキル - NR11R12、 - C0 ~ C6アルキル - SR10、 - C0 ~ C6アルキル - OR10、 - C0 ~ C6アルキル - SO3H、 - C0 ~ C6アルキル - SO2NR11R12、 - C0 ~ C6アルキル - SO2R10 - C0 ~ C6アルキル - SOR13、 - C0 ~ C6アルキル - OCOR13、 - C0 ~ C6アルキル - OC(O)N11R12、 - C0 ~ C6アルキル - OC(O)OR13、 - C0 ~ C6アルキル - NR11C(O)OR13、 - C0 ~ C6アルキル - NR11C(O)NR11R12、および - C0 ~ C6アルキル - NR11COR13から選択され、ここで、このC1 ~ C6アルキルは、場合によって、置換されていないか、または1個もしくは複数のハロ置換基によって置換されており；各R4およびR5は、独立に、H、ハロ、C1 ~ C6アルキル、 - C0 ~ C6アルキル - Het、 - C0 ~ C6アルキル - Ar、および - C0 ~ C6アルキル - C3 ~ C7シクロアルキルから選択され；R6およびR7は、それぞれ独立にH、ハロ、C1 ~ C6アルキル、 - C0 ~ C6アルキル - Het、 - C0 ~ C6アルキル - Ar、および - C0 ~ C6アルキル - C3 ~ C7シクロアルキルから選択され；R8およびR9は、それぞれ独立に、H、ハロ、C1 ~ C6アルキル、 - C0 ~ C6アルキル - Het、 - C0 ~ C6アルキル - Ar、および - C0 ~ C6アルキル - C3 ~ C7シクロアルキルから選択され；R10は、H、C1 ~ C6アルキル、C3 ~ C6アルケニル、C3 ~ C6アルキニル、 - C0 ~ C6アルキル - Ar、 - C0 ~ C6アルキル - Het、および - C0 ~ C6アルキル - C3 ~ C7シクロアルキルから選択され；各R11および各R12は、独立に、H、C1 ~ C6アルキル、C3 ~ C6アルケニル、C3 ~ C6アルキニル、 - C0 ~ C6アルキル - Ar、 - C0 ~ C6アルキル - Het、および - C0 ~ C6アルキル - C3 ~ C7シクロアルキルから選択されるか、またはR11およびR12は、それらが結合している窒素と一緒に、N、O、およびSから選択される1個または複数のさらなるヘテロ原子を場合によって含有する4 ~ 7員の複素環式環を形成し；R13は、C1 ~ C6アルキル、C3 ~ C6アルケニル、C3 ~ C6アルキニル、 - C0 ~ C6アルキル - Ar、 - C0 ~ C6アルキル - Het、および - C0 ~ C6アルキル - C3 ~ C7シクロアルキルから選択され；

R14およびR15は、それぞれ独立に、H、C1 ~ C6アルキル、C3 ~ C6アルケニル、C3 ~ C6アルキニル、 - C0 ~ C6アルキル - Ar、 - C0 ~ C6アルキル - Het、 - C0 ~ C6アルキル - C3 ~ C7シクロアルキル、 - C0 ~ C6アルキル - O - Ar、 - C0 ~ C6アルキル - O - Het、 - C0 ~ C6アルキル - O - C3 ~ C7シクロアルキル、 - C0 ~ C6アルキル - S(O)x - C1 ~ C6アルキル、 - C0 ~ C6アルキル - S(O)x - Ar、 - C0 ~ C6アルキル - S(O)x - Het、 - C0 ~ C6アルキル - S(O)x - C3 ~ C7シクロアルキル、 - C0 ~ C6アルキル - NH - Het、 - C0 ~ C6アルキル - NH - C3 ~ C7シクロアルキル、 - C0 ~ C6アルキル - N(C1 ~ C4アルキル) - Ar、 - C0 ~ C6アルキル - N(C1 ~ C4アルキル) - Het、 - C0 ~ C6アルキル - N(C1 ~ C4アルキル) - C3 ~ C7シクロアルキル、 - C0 ~ C6アルキル - Ar、 - C0 ~ C6アルキル - Het、および - C0 ~ C6アルキル - C3 ~ C7シクロアルキルから選択され、ここで、xは0、1、もしくは2であるか、またはR14およびR15は、それらが結合している窒素と一緒に、N、O、およ

びSから選択される1個または複数のさらなるヘテロ原子を場合によって含有する4~7員の複素環式環を形成し、ここで、このC1~C6アルキルは、独立にハロ、-OH、-SH、-NH<sub>2</sub>、-NH(非置換のC1~C6アルキル)、-N(非置換のC1~C6アルキル)(非置換のC1~C6アルキル)、非置換の-OC1~C6アルキル、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>(非置換のC1~C6アルキル)、-CONH<sub>2</sub>、CONH(非置換のC1~C6アルキル)、-CON(非置換のC1~C6アルキル)(非置換のC1~C6アルキル)、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH(非置換のC1~C6アルキル)、および-SO<sub>2</sub>N(非置換のC1~C6アルキル)(非置換のC1~C6アルキル)の群から選択される置換基のうち1個または複数によって場合によって置換されており;

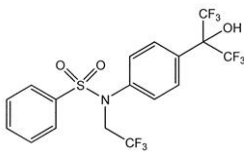
R16は、C1~C6アルキル、-C1~C6アルキル-Ar、または-C0~C6アルキル-Hetであり;かつ

R17は、H、C1~C6アルキル、-C0~C6アルキル-Ar、または-C0~C6アルキル-Hetである]。

#### 【0125】

本発明の一部の態様では、当該LXRアゴニストには、以下の化学構造を有するN-(2,2,2-トリフルオロエチル)-N-[4-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチルエチル)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミド(T0901317としても公知)が包含され得る:

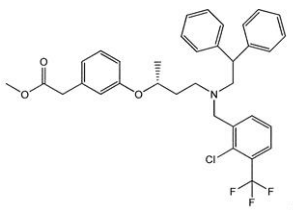
#### 【化54】



#### 【0126】

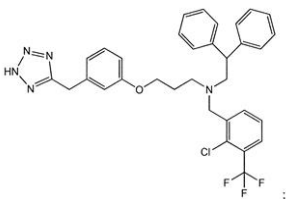
本発明において使用するために適切なLXRアゴニストの他の例には、以下のものが包含される:(R)-2-(3-{3-[[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル](2,2ジフェニルエチル)アミノ]-1-メチル-プロポキシ}-フェニル)酢酸メチルエステル

#### 【化55】



(2-クロロ-3-トリフルオロメチル-ベンジル)-(2,2-ジフェニル-エチル)-{3-[3-(1,2,3,4-テトラゾール-5-イルメチル)-フェノキシ]-プロピル}-アミン

#### 【化56】



(S)-2-(3-{3-[[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル](2-フェニルプロピル)アミノ]-1-メチル-プロポキシ}-フェニル)-アセトアミド

10

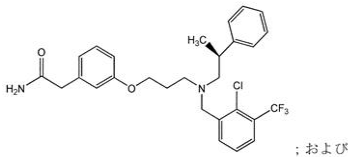
20

30

40



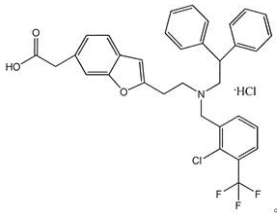
## 【化57】



; および

2 - { 2 - [ [ 2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル ] ( 2 , 2 - ジフェニルエチル ) アミノ ] - エチル } - 6 - ベンゾフラン酢酸塩酸塩

## 【化58】



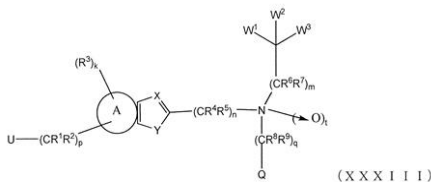
10

## 【0127】

本発明の方法において有用なさらなるLXRアゴニストには、2002年3月27日出願の米国仮出願第60/368,415号に記載されている、式(XXXIII)のLXRアゴニストまたは薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物が包含される：

## 【化59】

20



(XXXIII)

[ 式中、

XはCHまたはNであり；

YはN(R10)、O、またはSであり、ここで、YがN(R10)またはOである場合、tは0または1であり、YがSである場合、tは0であり；

30

Uは、ハロ、-OR10、-NR14R15、ニトロ、シアノ、-COOR10、-COR13、-OCOR13、-CONR14R15、-N(R14)COR13、-SO3H、-SO2NR14R15、-C(=NR17)NR14R15、-N(R14)SO2R16、および5員または6員の複素環式基から選択され；

Aはフェニル縮合環部分またはピリジル縮合環部分であり、ここで、Aがフェニル環部分である場合、kは0~3であり、かつtは0または1であり、Aがピリジル環部分である場合、kは0~2であり、かつtは0であり；

W1は、C3~C8シクロアルキル、アリール、およびHetから選択され、ここで、このC3~C8シクロアルキル、Ar、およびHetは、場合によって、置換されていないか、または独立に、ハロ、シアノ、ニトロ、C1~C6アルキル、C3~C6アルケニル、C3~C6アルキニル、-C0~C6アルキル-CO2R10、-C0~C6アルキル-C(O)SR10、-C0~C6アルキル-CONR11R12、-C0~C6アルキル-COR13、-C0~C6アルキル-NR11R12、-C0~C6アルキル-SR10、-C0~C6アルキル-OR10、-C0~C6アルキル-SO3H、-C0~C6アルキル-SO2NR11R12、-C0~C6アルキル-SO2R10、-C0~C6アルキル-SOR13、-C0~C6アルキル-OCOR13、-C0~C6アルキル-OC(O)NR11R12、-C0~C6アルキル-OC(O)OR13、-C0~C6アルキル-NR11C(O)OR13、-C0~C6アルキル-NR11C(O)NR11R12、および-C0~C6アルキル-NR11COR13から選択される1個または複数の基で置換されており、ここで、このC1~C6アルキルは、場合によって、置

40

50

換されていないか、または1個もしくは複数のハロ置換基によって置換されており；

W<sub>2</sub>は、H、ハロ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-SR<sub>10</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-OR<sub>10</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-C(O)SR<sub>10</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-COR<sub>13</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-OCOR<sub>13</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-OCONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-NR<sub>11</sub>CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-NR<sub>11</sub>COR<sub>13</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-Het、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-Ar、および-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキルから選択され、ここで、このC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルは、場合によって、置換されていないか、または1個もしくは複数のハロ置換基によって置換されており、ここで、上記-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-Het、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-Ar、および-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキルのC<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、Ar、およびHet部分は、場合によって、置換されていないか、または独立に、ハロ、シアノ、ニトロ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-C(O)SR<sub>10</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-COR<sub>13</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-SR<sub>10</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-OR<sub>10</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-SO<sub>3</sub>H、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-SO<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-SOR<sub>13</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-OCOR<sub>13</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-OC(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-OC(O)OR<sub>13</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-NR<sub>11</sub>C(O)OR<sub>13</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-NR<sub>11</sub>C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、および-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-NR<sub>11</sub>COR<sub>13</sub>から選択される1個または複数の基で置換されており、ここで、このC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルは、場合によって、置換されていないか、または1個もしくは複数のハロ置換基によって置換されており；

W<sub>3</sub>は、H、ハロ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-SR<sub>10</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-OR<sub>10</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキルC(O)SR<sub>10</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-COR<sub>13</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-OCOR<sub>13</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-OCONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-NR<sub>11</sub>CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-NR<sub>11</sub>COR<sub>13</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-Het、-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-Ar、および-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、このC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルは、場合によって、置換されていないか、または1個もしくは複数のハロ置換基によって置換されており；

Qは、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、Ar、およびHetから選択され；ここで、このC<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、Ar、およびHetは、場合によって、置換されていないか、または独立に、ハロ、シアノ、ニトロ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-C(O)SR<sub>10</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキルCONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-COR<sub>13</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-SR<sub>10</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-OR<sub>10</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-SO<sub>3</sub>H、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-SO<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-SOR<sub>13</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-OCOR<sub>13</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-OC(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-OC(O)OR<sub>13</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-NR<sub>11</sub>C(O)OR<sub>13</sub>、-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-NR<sub>11</sub>C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、および-C<sub>0</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-NR<sub>11</sub>COR<sub>13</sub>から選択される1個または複数の基で置換されており、ここで、このC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルは、場合によって、置換されていないか、または1個もしくは複数のハロ置換基によって置換されており；

pは0～8であり；

10

20

30

40

50

n は 2 ~ 8 であり ;  
 m は 0 または 1 であり ;  
 q は 0 または 1 であり ;  
 t は 0 または 1 であり ;

各 R 1 および R 2 は、独立に、R、ハロ、C 1 ~ C 6 アルキル、C 3 ~ C 6 アルケニル、C 3 ~ C 6 アルキニル、- C 0 ~ C 6 アルキル - NR 1 1 R 1 2、- C 0 ~ C 6 アルキル - OR 1 0、- C 0 ~ C 6 アルキル - SR 1 0、- C 1 ~ C 6 アルキル - Het、- C 1 ~ C 6 アルキル - Ar、および - C 1 ~ C 6 アルキル - C 1 ~ C 7 シクロアルキルから選択されるか、または R 1 および R 2 は、それらが結合している炭素と一緒に 3 ~ 5 員の炭素環式環または複素環式環を形成し、ここで、この複素環式環は、1 個または複数の N、O、および S から選択されるヘテロ原子を含有し、ここで、この C 1 ~ C 6 アルキルは、場合によって、置換されていないか、または 1 個もしくは複数のハロ置換基によって置換されており ;

10

各 R 3 は、同じであるか、または異なり、独立に、ハロ、シアノ、ニトロ、C 1 ~ C 6 アルキル、C 1 ~ C 6 アルケニル、C 1 ~ C 6 アルキニル、- C 0 ~ C 6 アルキル - Ar、- C 0 ~ C 6 アルキル - Het、- C 0 ~ C 6 アルキル - C 3 ~ C 7 シクロアルキル、- C 0 ~ C 6 アルキル - CO 2 R 1 0、- C 0 ~ C 6 アルキル - C (O) SR 1 0、- C 0 ~ C 6 アルキル - CONR 1 1 R 1 2、- C 0 ~ C 6 アルキル - COR 1 3、- C 0 ~ C 6 アルキル - NR 1 1 R 1 2、- C 0 ~ C 6 アルキル - SR 1 0、- C 0 ~ C 6 アルキル - OR 1 0、- C 0 ~ C 6 アルキル - SO 3 R、- C 0 ~ C 6 アルキル - SO 2 NR 1 1 R 1 2、- C 0 ~ C 6 アルキル - SO 2 R 1 0、- C 0 ~ C 6 アルキル - SOR 1 3、- C 0 ~ C 6 アルキル - OCOR 1 3、- C 0 ~ C 6 アルキル - OC (O) NR 1 1 R 1 2、- C 0 ~ C 6 アルキル - OC (O) OR 1 3、- C 0 ~ C 6 アルキル - NR 1 1 C (O) OR 1 3、- C 0 ~ C 6 アルキル - NR 1 1 C (O) NR 1 1 R 1 2、および - C 0 ~ C 6 アルキル - NR 1 1 COR 1 3 から選択され、ここで、この C 1 ~ C 6 アルキルは、場合によって、置換されていないか、または 1 個もしくは複数のハロ置換基によって置換されており ;

20

各 R 4 および R 5 は、独立に、R、ハロ、C 1 ~ C 6 アルキル、- C 0 ~ C 6 アルキル - Het、- C 0 ~ C 6 アルキル - Ar、および - C 0 ~ C 6 アルキル - C 1 ~ C 7 シクロアルキルから選択され ;

30

R 6 および R 7 は、それぞれ独立に、R、ハロ、C 1 ~ C 6 アルキル、- C 0 ~ C 6 アルキル - Het、- C 0 ~ C 6 アルキル - Ar、および - C 0 ~ C 6 アルキル - C 3 ~ C 7 シクロアルキルから選択され ; R 8 および R 9 は、それぞれ独立に、R、ハロ、C 1 ~ C 6 アルキル、- C 0 ~ C 6 アルキル - Het、- C 0 ~ C 6 アルキル - Ar、および - C 0 ~ C 6 アルキル - C 3 ~ C 7 シクロアルキルから選択され ;

R 1 0 は、R、C 1 ~ C 6 アルキル、C 1 ~ C 6 アルケニル、C 3 ~ C 6 アルキニル、- C 0 ~ C 6 アルキル - Ar、- C 0 ~ C 6 アルキル - Het、および - C 0 ~ C 6 アルキル - C 3 ~ C 7 シクロアルキルから選択され ;

各 R 1 1 および各 R 1 2 は、独立に、H、C 1 ~ C 6 アルキル、C 3 ~ C 6 アルケニル、C 3 ~ C 6 アルキニル、- C 0 ~ C 6 アルキル - Ar、- C 0 ~ C 6 アルキル - Het、および - C 0 ~ C 6 アルキル - C 3 ~ C 7 シクロアルキルから選択されるか、または R 1 1 および R 1 2 は、それらが結合している窒素と一緒に、N、O、および S から選択される 1 個または複数のさらなるヘテロ原子を場合によって含有する 4 ~ 7 員の複素環式環を形成し ;

40

R 1 3 は、C 1 ~ C 6 アルキル、C 3 ~ C 6 アルケニル、C 3 ~ C 6 アルキニル、- C 0 ~ C 6 アルキル - Ar、- C 0 ~ C 6 アルキル - Het、および - C 0 ~ C 6 アルキル - C 1 ~ C 7 シクロアルキルから選択され ;

R 1 4 および R 1 5 は、それぞれ独立に、H、C 1 ~ C 6 アルキル、C 3 ~ C 6 アルケニル、C 3 ~ C 6 アルキニル、- C 0 ~ C 6 アルキル - Ar、- C 0 ~ C 6 アルキル - Het、- C 0 ~ C 6 アルキル - C 3 ~ C 7 シクロアルキル、- C 0 ~ C 6 アルキル - O -

50

Ar、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-O-Het、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-O-C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-S(O)<sub>x</sub>-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-S(O)<sub>x</sub>Ar、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-S(O)<sub>x</sub>Het、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-S(O)<sub>x</sub>C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-NH-Ar、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-NH-Het、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-NH-C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-N(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル)-Ar、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-N(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル)-Het、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-N(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル)-C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-Ar、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-Het、および-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキルから選択され、ここで、xは0、1、もしくは2であるか、またはR<sub>14</sub>およびR<sub>15</sub>は、それぞれ独立に、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>アルキニル、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-Ar、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-Het、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-O-Ar、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-O-Ret、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-O-C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-S(O)<sub>x</sub>-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-S(O)<sub>k</sub>Ar、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-S(O)<sub>k</sub>Ret、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-S(O)<sub>k</sub>C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-NR-Ar、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-NR-Ret、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-NR-C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-N(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル)-Ar、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-N(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル)-Ret、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-N(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル)-C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-Ar、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-Ret、および-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキルから選択され、ここで、xは0、1、もしくは2であるか、またはR<sub>14</sub>およびR<sub>15</sub>は、それらが結合している窒素と一緒に、N、O、およびSから選択される1個または複数のさらなるヘテロ原子を場合によって含有する4~7員の複素環式環を形成し、ここで、このC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルは、独立に、ハロ、-OH、-SH、-NH<sub>2</sub>、NH(非置換のC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、-N(非置換のC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)(非置換のC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、非置換の-OC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>(非置換のC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、-CONH<sub>2</sub>、-CONH(非置換のC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、-CON(非置換のC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)(非置換のC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH(非置換のC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、および-SO<sub>2</sub>N(非置換のC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)(非置換のC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)の群から選択される置換基のうち1個または複数によって場合によって置換されており；

R<sub>16</sub>は、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-Ar、または-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-Hetであり；かつ

R<sub>17</sub>は、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-Ar、または-C<sub>0</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-Hetである]。

#### 【0128】

別段に示されていない限り、式の化合物(W基を有する上の2つの一般式)における各アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、またはHet(任意の3~5員、4~7員、または5~7員の炭素環式環または複素環式環または環部分を包含する)は、独立に、置換されていないか、または本願明細書において下記で定義される1個または複数の置換基で置換されている。

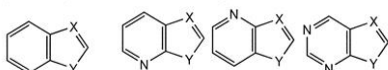
#### 【0129】

式の化合物(直前の2つの一般式)において、基Aはフェニルまたはピリジルの縮合環部分として定義され、以下のものによって例示される：

#### 【化60】

フェニル：

ピリジル：



#### 【0130】

10

20

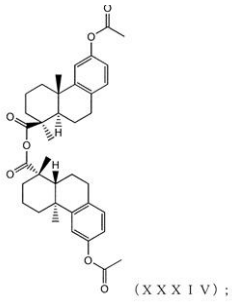
30

40

50

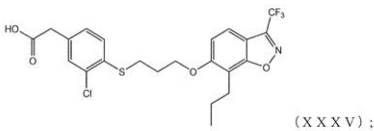
国際特許出願 W O 0 1 / 4 1 7 0 4 ( M e r c k & C o . , I n c . ) は、式 ( X X X I V ) および ( X X X V ) の化合物：

【化 6 1】



10

【化 6 2】



ならびに国際特許出願 W O 9 7 / 2 8 1 3 7 号パンフレット ( M e r c k & C o . ) に記載されているとおりの関連する化合物およびそれらの製造方法を、それらを製造するための方法とともに、開示している。

20

【 0 1 3 1】

本明細書において記載されている R X R アゴニスト、P P A R アゴニスト、および L X R アゴニストは、対象に、薬学的に許容される塩として投与することができる。本発明の薬学的に許容される酸付加塩には、塩化水素酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、亜リン酸などの無毒の無機酸から誘導される塩、さらには脂肪族モノカルボン酸およびジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸、芳香族酸、脂肪族スルホン酸および芳香族スルホン酸などの無毒の有機酸から誘導される塩が包含され得るが、これらに限られない。したがって、このような塩には、硫酸塩、ピロ硫酸塩、硫酸水素塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩 ( b i s s u l f i t e )、硝酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩 ( m a l c a t e )、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩などが包含される。アルギン酸塩などのアミノ酸の塩、さらにはグルコン酸塩、ガラクツロン酸塩、および n - メチルグルカミンも企図される。

30

【 0 1 3 2】

塩基性化合物の酸付加塩は、その遊離塩基形態を十分な量の所望の酸と従来の方法で接触させて、塩を生成することによって調製される。塩形態を塩基と接触させ、従来の方法で、または上記のとおり遊離塩基を単離することによって、遊離塩基形態を再生することもできる。この遊離塩基形態は、極性溶媒への溶解性などの特定の物理的特性においてその個々の塩形態とは多少異なるが、それ他の点では、本発明の目的のためには、そのそれぞれの遊離塩基と等価である。

40

【 0 1 3 3】

薬学的に許容される塩基付加塩は、アルカリ金属およびアルカリ土類金属または有機アミンなどの金属またはアミドとともに形成される。カチオンとして使用される金属の例には、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムなどが包含されるが、これらに限定されない。適切なアミンの例には、N 2 - N ' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、エチレンジアミン、N - メチルグルカミン、およびプロカインが包含されるが、これらに限定されない。

50

## 【0134】

酸性化合物の塩基付加塩は、その遊離酸形態を十分な量の所望の塩基と従来の方法で接触させて、塩を生成することにより調製される。塩形態を酸と接触させ、従来の方法で、または上記のとおり遊離酸を単離することによって、遊離酸形態を再生することもできる。この遊離酸形態は、極性溶媒への溶解性などの特定の物理的特性においてその個々の塩形態とは多少異なるが、その他の点では、本発明の目的のためには、そのそれぞれの遊離酸と等価である。

## 【0135】

本発明の化合物のうち特定のものは、溶媒和されていない形態で、さらには溶媒和された形態（水和された形態が包含されるが、これらに限定されない）で存在し得る。一般に、溶媒和された形態（水和された形態を包含）は、溶媒和されていない形態と等価であり、本発明の範囲内に包含されることが意図されている。本発明の化合物のうち特定のものは、1個または複数のキラル中心を持ち、各中心は異なる配置で存在し得る。したがって、当該化合物は、立体異性体を形成し得る。本願明細書中ではこれらはすべて、限られた数の分子式によって表されるが、本発明は、個々の単離された異性体およびその混合物（ラセミ化合物を包含）の両方の使用を包含する。立体特異的合成技術が用いられる場合、または当該化合物の調製における出発物質として光学活性な化合物が用いられる場合には、個々の異性体が直接調製され得る。しかしながら、異性体の混合物が調製される場合に、従来分割技術によって個々の異性体を得ることも、またはその混合物をそのまま、分割して使用することもできる。

## 【0136】

一部の実施形態では、本明細書において記載されているRXRアゴニスト、PPARアゴニスト、およびLXRアゴニストは対象に、例えば、局所、非経口、皮下、静脈内、関節内、髄腔内、筋肉内、腹腔内、皮内注射、経皮、頬側、口腔粘膜、口腔経路による方法、または吸入を介する方法を包含する標準的な方法を使用して投与することができる。個別の対象で使用される特定の手法および投薬量は、例えば、対象の全身健康、体重、および年齢を包含するいくつかの因子に依存している。これらのような因子に基づき、医師は、治療に適した手法を選択することができる。

## 【0137】

上述の投与様式で使用するための医薬化合物の製剤は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences（第18版）、A. Gennaro編、1990、Mack Publishing Company、Easton、Pa.に記載されている（例えば、M. J. Rathbone編、Oral Mucosal Drug Delivery、Drugs and the Pharmaceutical Sciences Series、Marcel Dekker, Inc.、N. Y.、米国1996；M. J. Rathboneら編、Modified-Release Drug Delivery Technology、Drugs and the Pharmaceutical Sciences Series、Marcel Dekker, Inc.、N. Y.、米国、2003；Ghoshら編、Drug Delivery to the Oral Cavity、Drugs and the Pharmaceutical Sciences Series、Marcel Dekker, Inc.、N. Y.、米国、1999も参照されたい）。

## 【0138】

一部の実施形態では、本明細書において記載されているRXRアゴニスト、PPARアゴニスト、およびLXRアゴニストを、治療適用のために微粉化することができる。ベキサロテンなどの微粉化RXRアゴニストは、粒子のうちの少なくとも90%が20ミクロン未満の平均または公称直径を有する粒子を包含し得る。意外にも、ベキサロテンの粒径は、RXR関連障害を治療する際のその治療効力において重要であることが見出されている。特に、微粉化された形態のベキサロテンは、アルツハイマーなどのRXR関連障害を治療する際に、非微粉化形態よりも、かなり高い有効性を示すことが見出されることが

発見されている。

【0139】

本明細書において記載されているRXRアゴニスト、PPARアゴニスト、およびLXRアゴニストを、当技術分野で公知の任意の適切な方法によって微粉化することができる。その方法には、例えば、微粉砕、摩砕、超微粉砕、制御沈殿、ジェット微粉砕、または凍結微粉砕すべてが包含される。一部の実施形態では、RXRアゴニスト、PPARアゴニスト、およびLXRアゴニストを、ジェット微粉砕または凍結微粉砕する。例えば、微粉化ベキサロテンまたはその類似体もしくは誘導体の平均または公称粒径は、20ミクロン未満、15ミクロン未満、10ミクロン未満、または5ミクロン未満であり得る。

【0140】

対象に投与される上記の医薬組成物の用量、量、および/または分量は、選択される特定のRXRアゴニスト、PPARアゴニスト、または場合によってLXRアゴニストに依存し得る。使用される投薬量は特定のRXRアゴニスト、PPARアゴニスト、またはLXRアゴニストの効力および用いられる治療レジメンに左右されるはずであることは分かるであろう。

【0141】

別の態様では、組み合わせて対象に投与される場合のPPARアゴニストおよびRXRアゴニストは、各化合物が単独で投与される場合に治療効果を達成するために必要とされるであろう量または用量よりもかなり少ない(すなわち、治療用量未満または治療量未満)、治療効果を達成するための量または投薬量で投与することができる。対象へのPPARアゴニストおよびRXRアゴニストの同時投与は、1つの単独の薬剤に対する抵抗性を軽減することもあり得る。このような抵抗性は、薬物のより高い投薬量の必要性および/または症候の再発のいずれかをもたらす。

【0142】

さらに、対象へのPPARアゴニストおよびRXRアゴニストの同時投与は、治療効果を達成するのに有効な量で単独の薬剤を投与することと潜在的に関連する毒性および副作用を軽減することがあり得る。例えば、2007年5月21日に公表されたFDAの警告によれば、PPARアゴニストであるロシグリタゾンの治療用量は、心臓発作のリスクの有意な上昇と、すべての心臓血管疾患に由来する死のさらに高いリスクとを伴う。加えて、ロシグリタゾンおよびピオグリタゾンは両方とも、黄斑浮腫を引き起こすことが疑われている。したがって、対象に投与され得る量には実際的な上限がある。しかしながら、2以上の薬剤が共同して使用される場合、いずれの単独の薬物の投薬量も少なくなり得る。これは、患者にとって有益である。それというのも、より低いレベルで治療薬を使用することは、一般に、患者にとってより安全であるからである。加えて、細胞は、単独の薬物に対して抵抗性を獲得するよりも、薬物の組み合わせに対して抵抗性を獲得する可能性のほうが低い。したがって、本発明の一部の態様では、本願明細書において記載されている組成物を、治療レベル以下のレベルで対象に投与することができる。

【0143】

本発明は、当該薬剤が投与される順序によって限定されない。一実施形態では、当該薬剤は逐次的に投与される。別の実施形態では、当該薬剤は、複合製剤(例えば、PPARアゴニストおよびRXRアゴニストを含む製剤)として投与される。

【0144】

当該PPARアゴニスト、RXRアゴニスト、および場合によってLXRアゴニストは、全身投与および/または局所投与用に製剤化することができる。本発明のPPARアゴニスト、RXRアゴニスト、および場合によってLXRアゴニストは、投与経路によって限定されない。PPARアゴニスト、RXRアゴニスト、および場合によってLXRアゴニストを含む医薬組成物は、経口投与、静脈内投与、腹腔内投与することができる。本発明の一部の態様では、医薬組成物は、注射によって病変または損傷部位に直接投与することができるか、または皮膚障害の場合には、例えばクリームまたは軟膏剤の直接の塗布によって投与することができる。特定の態様では、1つの薬剤が1つの経路によって

10

20

30

40

50

投与され、他方で、第2の薬剤が第2の経路によって投与される。

【0145】

有利には、当該PPARアゴニスト、RXRアゴニスト、および場合によってLXRアゴニストは、皮膚障害の部位へ、局所的な局所投与によって投与することができる。局所投与が望ましいが、それというのも、より低い投薬量を、治療を受けている対象に投与して、治療上有効な利点をもたらすことができるためである。加えて、より少ない局所的な投薬量の投与によって、全身投与に関連し得る有害な副作用を軽減することができる。

【0146】

局所用製剤には、口（頬側）を介した送達のための製剤ならびに皮膚のうちの少なくとも1つの層（すなわち、表皮、真皮、および/または皮下層）がPPARアゴニスト、RXRアゴニスト、および場合によってLXRアゴニストまたはその誘導体と接触しているような、皮膚を介した送達のための製剤が包含される。局所送達システムを使用して、本発明の局所用製剤を投与してもよい。局所送達システムには、例えば、投与されるべきPPARアゴニスト、RXRアゴニスト、および場合によってLXRアゴニストまたはそれらの誘導体を含む経皮パッチが包含され得る。皮膚を通じた送達は、所望の場合には、イオントフォーシスまたはエレクトロトランスポートによってさらに達成することができる。

10

【0147】

口腔中での局所投与用の製剤には、下記のうちのいずれか1つまたは組み合わせが包含され得る：風味付きの基剤、通常はスクロースおよびアラビアゴムまたはトラガントの中にPPARアゴニスト、RXRアゴニスト、および場合によってLXRアゴニストまたはそれらの誘導体を含むトローチ剤；ゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアラビアゴムなどの不活性な基剤の中に、PPARアゴニスト、RXRアゴニスト、および場合によってLXRアゴニストまたはそれらの誘導体を含む香錠；ならびに適切な液体担体の中に、投与されるべきPPARアゴニスト、RXRアゴニスト、および場合によってLXRアゴニストまたはその誘導体を含む洗口剤。

20

【0148】

皮膚への局所投与用の製剤には、薬学的に許容される担体の中に、投与されるべきPPARアゴニスト、RXRアゴニスト、および場合によってLXRアゴニストまたはそれらの誘導体を含む軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、およびペースト剤が包含され得る。皮膚への投与用の局所用製剤には、例えばクリーム剤、軟膏剤、およびゲル剤が包含され得、皮膚への投与用の局所用製剤は、当業者には周知であるとおり、油性または水溶性の軟膏基剤を使用して調製することができる。例えば、これらの製剤は、植物油、動物性脂肪、およびより好ましくは、石油から得られる半固体の炭化水素を包含してよい。使用される特定の成分には、白色軟膏、黄色軟膏、セチルエステルワックス、オレイン酸、オリーブ油、パラフィン、ワセリン、白色ワセリン、鯨ろう、グリセリンデンブン、白ろう、黄ろう、ラノリン、無水ラノリン、およびグリセリルモノステアレートが包含され得る。様々な水溶性の軟膏基剤も使用してよく、その例には、例えば、グリコールエーテルおよび誘導体、ポリエチレングリコール、ステアリン酸ポリオキシシル40、およびポリソルベートが包含される。

30

40

【0149】

本発明の一部の態様では、上記のPPARアゴニスト、RXRアゴニスト、および場合によってLXRアゴニストは、PPARおよび/またはRXR機能および/または機能障害に関連する様々な神経障害、精神医学的障害、および/または認知発達障害を治療することができ、それらの障害には、心臓バイパス手術および移植後の脳欠損などの急性神経障害および精神障害、卒中、脳虚血、脊髄外傷、頭部外傷、周産期低酸素症、心停止、血糖降下神経損傷、認知症（AIDS誘発認知症を含む）、アルツハイマー病、ハンチントン病、多発性硬化症および他の脱髄障害、筋萎縮性側索硬化症、眼損傷、網膜障害、認知障害、認識障害、記憶障害、特発性および薬物誘発性パーキンソン病、振戦を包含する筋痙性に関連する筋痙攣および障害、てんかん、痙攣、片頭痛（片頭痛性頭痛を含む）

50



、尿失禁、物質忍容性に関連する障害、物質（オピエート、ニコチン、タバコ製品、アルコール、ベンゾジアゼピン、コカイン、鎮痛薬、催眠薬などの物質を包含する）の中止に関連する障害、精神病、統合失調症、不安（全般性不安障害、パニック障害、および強迫性障害を包含）、気分障害（うつ病、躁病、双極性障害を包含）、三叉神経痛、難聴、耳鳴り、加齢性黄斑変性などの眼の黄斑変性、嘔吐、脳浮腫、疼痛（急性および慢性疼痛状態、重症疼痛、難治性疼痛、神経障害性疼痛、および外傷後疼痛を包含）、遅発性ジスキネジア、睡眠障害（ナルコレプシーを包含）、注意欠陥/多動性障害、行動障害、自閉症スペクトラム障害、およびダウン症候群、さらには中枢神経系傷害、神経系への虚血性損傷、神経外傷（例えば、衝撃性脳損傷、脊髄損傷、および神経系への外傷性損傷）、他の免疫媒介性神経障害（例えば、ギラン-バレー症候群およびその異型、急性運動性軸索神経障害、急性炎症性脱髄性多発神経障害、およびフィッシャー症候群）、ならびに細菌性、寄生虫性、真菌性、およびウイルス性の髄膜炎および脳炎を包含するが、これらに限られない炎症要素を伴う神経疾患および状態を治療する際に使用される。

#### 【0150】

本発明の開発中に行われた実験によって、RXRアゴニストは、星状細胞によるAのタンパク質分解性の分解を刺激し、アルツハイマー病の動物モデルにおいて病態を低減し、アルツハイマー病の動物モデルにおいてブランク負荷を低減し、アルツハイマー病の動物モデルにおいて脳の中のAを減少させ、そしてアルツハイマー病の動物モデルにおいて炎症を低減するということが実証された。さらに、対象に投与されたRXRアゴニストは、RXR、LXR、およびPPAR にとってのヘテロ二量体パートナーを阻害して、RXR活性化の効果を低減して細胞内A分解を促進することができる。したがって本発明は、アルツハイマー病ならびに炎症要素を伴う他の疾患および状態における進行性の神経変性プロセスを減弱するための方法および組成物を提供する。しかしながら、本発明がいずれかの特定の機序に限定されることは意図されていない。実際に、本発明を実施するために、機序の理解は必要ない。

#### 【0151】

本発明の別の態様では、少なくとも1つのPPAR アゴニスト、RXRアゴニスト、および場合によってLXRアゴニストまたはそれらの誘導体を対象に局所投与することにより、様々な皮膚障害を治療することができる。皮膚障害には、皮膚、毛髪、または腺の任意の障害が包含され得る。皮膚障害は、可視的な病変、出現前病変、疼痛、接触に対する敏感性、刺激、炎症などの形態の症状発現であり得る。皮膚障害には、皮膚単位および毛嚢脂腺単位または角質形成プロセスの障害も包含され得る。例えば、皮膚障害は、表皮または真皮の障害、表皮、真皮、皮下層内に位置する毛嚢脂腺単位内およびその周囲の障害、あるいはそれらの組合せであり得る。皮膚障害の例には、皮膚障害の例には、ざ瘡、脱毛、乾癬、脂漏、内生毛および偽性鬚髯毛嚢炎、色素過剰皮膚、皮膚感染、扁平苔癬、Graham Little症候群、口周囲皮膚炎、酒さ、化膿性汗腺炎、解離性蜂巣炎、全身性エリテマトーデス、円板状紅斑性狼瘡などが包含されるが、これらに限られない。

#### 【0152】

本発明の別の態様では、少なくとも1つの原発性の癬痕性脱毛症(CA)は、少なくとも1つのPPAR アゴニスト、RXRアゴニスト、および場合によってLXRアゴニストまたはそれらの誘導体を対象に局所投与することによって治療することができる。一般に、CAは、リンパ球性、好中球性、およびこれらの組み合わせ（すなわち、「混合型」）として分類することができる。リンパ球性CAの例には、扁平毛孔性苔癬、前頭線維化脱毛、慢性皮膚狼瘡、紅斑性狼瘡、萎縮性脱毛、中心遠心性脱毛、ムチン性脱毛症、および棘状禿髪性毛包性角化症が包含される。好中球性CAの例には、禿髪性毛包炎、房状毛包炎、および解離性蜂巣炎が包含される。混合型CAの例には、頭部乳頭状皮膚炎およびびらん性皮膚疾患が包含される。

#### 【0153】

本発明の一例では、LPPなどの原発性CAを有する対象を治療するために、ロシグリ

タゾンおよび/またはピオグリタゾンなどのチアゾリジンジオン、ならびにベキサロテンを含む医薬組成物を、局所投与することができる。チアゾリジンジオンおよびベキサロテンを含む局所用製剤を、例えばゲルまたは液体の中で調製し、次いでL P Pに罹患した対象の少なくとも1つの領域に投与することもできる。例えば、局所用製剤を、角ばった形状および赤みがかった~紫がかった色を有するつややかな、上部が平たい隆起を呈する、対象の頭皮の一部に投与することもできる。

#### 【0154】

当該局所用製剤を罹患した領域に投与することは、P E X遺伝子ならびに/または脂質の酸化および不飽和化と関連する遺伝子の発現を増加させることによって、皮脂腺の幹細胞においてなど、少なくとも1つの細胞でのペルオキシソームの喪失を阻害または低減し得る。これは、次いで、毛包脂腺単位での脂質の蓄積を低減または阻害することができ、これにより脂質の貯留 (lipid stores) を、酸化を高めて、脂質過負荷の有害な効果、すなわち、炎症、毛包の喪失、および線維症を無効にするように導く。

10

#### 【0155】

以下の実施例は、本発明の実施形態を実証するために含まれている。以下の実施例に開示されている技術は、本発明の実施において十分に機能するために本発明者によって発見された技術を表し、したがって本発明の実施のための好ましい態様を構成すると考えることができるということ、当業者には理解されるはずである。しかしながら、当業者は、本開示を考慮して、開示される具体的な実施形態に多くの変更がなされる可能性があり、そして本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく、なお同様または類似の結果を得ることができるということを理解するはずである。

20

#### 【0156】

##### 実施例

P P A R およびL X Rは協力して、脂質代謝およびA p o E発現を制御するように作用する(図1)。簡潔には、P P A R は生理的脂肪酸センサとして作用し、食事による脂肪酸の摂取の際に、脂肪酸およびそれらの中間代謝産物はP P A R に結合しP P A R を活性化する(図1)。次いでP P A R 活性化は、L X R の誘導を含めた、脂質代謝の酵素の発現の刺激を生じる。同様に、L X Rは全身コレステロールセンサとして作用し、食事によるコレステロール摂取は、この受容体の活性化ならびにコレステロールの輸送、代謝、および廃棄を補助するいくつかの遺伝子の誘導を導く。加えて、L X R活性化はP P A R の誘導を生じ、これらの受容体の複合的な作用が食事からの脂質の異化作用および貯蔵に關与する際に介在するフィードフォワード機構を生じる。

30

#### 【0157】

脳では、主要なR X Rの相手はL X RおよびP P A R であり、それらの代謝作用は、末梢で観察される代謝作用と類似している。重要なことは、R X Rアゴニストは、単独で作用しても、L X RおよびP P A R のヘテロ二量体の転写活性を刺激するにはそれで十分であるということである。しかしながら、脳におけるR X Rの作用は、広範囲にわたっては検討されていない。レチノイン酸受容体のR A Rクラスも、R X Rとヘテロ二量体を形成するが、それらはR X Rライゲーションに応答しないので「非許容性(non permissive)」と呼ばれるということを指摘することは重要である。R A Rは全transレチノイン酸に結合するが、他方でR X Rは結合しない。

40

#### 【0158】

レチノイドL G D 1 0 6 9 (ベキサロテン、T A R G R E T I N)は、F D Aに承認された唯一のR X Rアゴニストである。ベキサロテンは、皮膚T細胞リンパ腫の治療用に開発された非常に選択的なレチノイドX受容体(R X R)アゴニストであり、最近は、乾癬および乳癌の治療において研究されている。ベキサロテンは、混合型脂質異常症のマウスモデルにおいて、L X R標的遺伝子、A B C A 1、およびA B C G 1の発現を誘導することが示されている。臨床的には、ベキサロテンは良好な安全性プロファイルを有し、顕著な副作用なく、長期間にわたってヒトに対して使用されている。

#### 【0159】

50

本発明者らは、(a) R X R のライゲーションは、P P A R アゴニストおよび L X R アゴニストの標的遺伝子の発現を刺激することおよび A 分解を促進することにおいて、P P A R アゴニストおよび L X R アゴニストのいずれかと同程度に効果的であること、ならびに (b) R X R アゴニストは、P P A R アゴニストおよび L X R アゴニストの応答を誘発するための有効用量を減少させる、プラスの協働的効果を生じること、を見出した。本発明者らは、R X R アゴニストは、単独で、または L X R アゴニストおよび P P A R アゴニストと組み合わせて、A D のマウスモデルにおいてブランクの負荷量を低減し、認知を変えるということも明らかにした。これらの結果は、(1) A D のための単独療法として使用することができるであろう F D A に承認された R X R アゴニストの入手可能性、および (2) 限定的な血液脳関門 (B B B) 透過性を有し、かつ R X R アゴニストを用いた複合的治療によって作用を亢進させることができるチアゾリジンジオン P P A R アゴニストの進行中の臨床試験によって、潜在的に治療上重要である。

10

## 【0160】

## 実施例 1

R X R 活性化は、L X R 標的遺伝子の発現を駆動する

R X R 活性化が L X R 標的遺伝子の発現を制御するかどうかを判定するために、本発明者らは、マウスの初代小グリア細胞を、用量が増えていくベキサロテンで 24 時間処置した。本発明者らは、この R X R アゴニスト処置が、A B C A 1、A B C G 1、および A p o E の発現を駆動するということを見出した (図 3)。

20

## 【0161】

## 実施例 2

R X R 活性化は、A p o E 脂質付加の状態を亢進する

R X R ライゲーションが A p o E の脂質付加状態を亢進するかどうかを判定するために、コンフルエントな初代マウス星状細胞を、用量が増えていくベキサロテンで 48 時間処置した。星状細胞馴化培地を集め、ネイティブゲル電気泳動によって評価した。本発明者らは、ベキサロテンが、A p o E の脂質付加状態を高め、したがって A p o E 粒子のサイズを大きくするということを見出した (図 4)。

30

## 【0162】

## 実施例 3

R X R 活性化は、小グリア細胞による A のタンパク質分解性分解を刺激する

R X R 活性化の、L X R 標的遺伝子発現を駆動する能力を前提として、本発明者らは、アゴニスト処置が小グリア細胞による A のタンパク質分解性分解を促すはずであると予測した。本発明者らは、9 c i s R A (図 5 A) およびベキサロテン (図 5 B) による処置が細胞内 A レベルの用量依存的な低下を生じることを見出した。A の取り込みは、いずれの薬物処置によっても影響を受けなかった。

40

## 【0163】

## 実施例 4

経口による R X R アゴニスト処置は、脳における遺伝子発現を制御する

R X R アゴニスト、ベキサロテンが脳における遺伝子発現を変えるということを検証するために、本発明者らは、6ヶ月齢のマウスに、ベキサロテン 100 mg / kg (n = 4) またはビヒクル (水) (1群あたり n = 4) を 7 日間強制経口投与した。本発明者らは、薬物で処置した動物は A B C A 1、A B C G 1、および A p o E のレベルの上昇を示すということを見出した (図 6)。これは、ベキサロテンが脳における L X R 標的遺伝子発現を直接制御することができるということを実証する。

50

## 【0164】

## 実施例 5

R X R アゴニスト処置は A D マウスモデルの脳において A を減少させる

ベキサロテンによる R X R ライゲーションが、A P P および P S 1 の両方に変異を持つ遺伝子導入マウス (B o r c h e l t 動物モデル) の脳の中の A の濃度を変えるかどうかを判定するために、脳ホモジネートからのジエチルアミン (D E A) 抽出物およびギ酸

50

( F A ) 抽出物に対して E L I S A を実施した。 A 1 - 4 0 および A 1 - 4 2 の両方を、可溶性 ( D E A ) および不溶性 ( F A ) の分画の両方に対して評価した。本発明者らは、6ヶ月齢の B o r c h e l t 動物の7日間の薬物処置が、可溶性および不溶性の A 分画の両方を減少させるということを見出した ( 図 7 )。本発明者らは、動物の数を、一群あたり少なくとも  $n = 4$  まで増やした。

【 0 1 6 5 】

#### 実施例 6

R X R 処置は、アルツハイマー病の動物モデルにおける病態を低減させる

ベキサロテンの処置が A D 病態の徴候を低減させるかどうかを判定するために、本発明者らは、6ヶ月齢の A D マウスを、強制経口投与によるベキサロテン ( 水溶液として 1 0 0 m g / k g / 日 ) を用いて7日間処置した。本発明者らは、これらのマウスの脳を抽出し、免疫組織化学によるプラーク病態 ( 6 E 1 0 ) によって評価した。ベキサロテンで処置した A D マウスは、ベキサロテンで処置しなかった A D マウスと比較して、約 6 2 % の、プラークの負荷量の低下を示す ( 図 8 )。

10

【 0 1 6 6 】

#### 実施例 7

R X R 処置は、A D 動物モデルにおける文脈的恐怖条件付け行動を改善する

ベキサロテンでの処置が、A D 動物モデルで見出される行動欠陥を改善するかどうかを判定するために、本発明者らは、6ヶ月齢の A D モデルマウスに、ベキサロテン ( 水溶液として 1 0 0 m g / k g / 日 ) を7日間強制経口投与した ( $n = 8$ )。次いで本発明者らは、文脈的恐怖条件付け行動、アルツハイマー病研究のために受け容れられている行動試験を評価し、ベキサロテンが行動を有意に改善することを見出した ( 図 9 )。

20

【 0 1 6 7 】

#### 実施例 8

R X R 活性化は、星状細胞における L X R 標的遺伝子発現を駆動する

R X R 活性化の効果が小グリア細胞と同様に星状細胞でも生じるかどうかを判定するために、本発明者らは、マウスの初代星状細胞を、用量が増えていくベキサロテンで 2 4 時間処置した。本発明者らは、R X R アゴニスト処置が A B C A 1、A B C G 1、および A p o E の発現を駆動することを見出した ( 図 1 0 )。

30

【 0 1 6 8 】

#### 実施例 9

R X R 活性化は、P P A R 遺伝子を駆動する

R X R 活性化が、L X R 標的遺伝子を駆動するだけでなく、P P A R 標的遺伝子も駆動することを確認するために、本発明者らは、コンフルエントなマウスの初代星状細胞を、1 0 n M のベキサロテンで、時間的経過の中で処置した。本発明者らは、R X R 活性化は、q R T - P C R による C D 3 6 ( P P A R によって制御される遺伝子 ) の発現を駆動することを見出した ( 図 1 1 )。

【 0 1 6 9 】

#### 実施例 1 0

R X R 活性化は、星状細胞による A のタンパク質分解性分解を刺激する

上記で示したとおり、星状細胞は、R X R 活性化後の L X R 標的遺伝子の発現を駆動することができ、本発明者らは、アゴニスト処置は、星状細胞による A の細胞内分解も促すはずであると予測した。本発明者らは、ベキサロテン ( 図 1 2 ) 処置は、細胞内 A レベルの用量依存的低下を生じることを見出した。A 取り込みは、薬物処置によって影響を受けなかった ( データは図示せず )。

40

【 0 1 7 0 】

#### 実施例 1 1

A p o E は、マウスの小グリア細胞および星状細胞の両方による細胞内分解を促すために必要である

R X R 活性化の、A を分解する能力が A p o E 依存的かどうかを判定するために、本

50

発明者らは、ベキサロテンの存在下で、ApoEノックアウトの小グリア細胞(A)または星状細胞(B)を使用した。ベキサロテンは、ApoEの存在がなければ効果を有しないが、しかしながら、外因性のApoEを添加すると、細胞内A分解の効果は戻る(図13)。

#### 【0171】

##### 実施例12

RXR、LXR、およびPPAR に対するヘテロ二量体の相手の阻害によって、細胞内A分解を促すRXR活性化の効果が減少する

どのヘテロ二量体の相手が、RXR活性化によって駆動されるAの細胞内分解に関与するのかを判定するために、本発明者らは、PPAR およびLXRを、競合的阻害薬、それぞれTOおよび22-s-ヒドロキシコレステロールによって阻害した。小グリア細胞(A)または星状細胞(B)のいずれかによって媒介されるA分解は、PPARまたはLXRに対するいずれかの阻害薬を用いて阻害される。加えて、両方の阻害薬を用いた同時処置は、A分解をさらに低下させる(図14)。

10

#### 【0172】

##### 実施例13

RXR活性化は、ADの動物モデルにおいて炎症を低減する

RXRを活性化することで、炎症が低減されるどうかを判定するために、本発明者らは、ADマウスモデルを、ベキサロテン(水溶液として100mg/kg/日)を用いて7日間処置し、炎症についてのマーカー、グリア線維酸性タンパク質(GFAP)を分析した。上記で述べたとおり、本発明者らは、マウスの脳を抽出し、免疫組織化学によって、GFAP発現を評価した。ベキサロテンで処置したADマウスは、有意に低下したGFAP発現を示す(図15)。

20

#### 【0173】

##### 実施例14

RXR活性化は、インビボで小グリア細胞を、Aを取り込むように誘導する

小グリア細胞がAを取り込むことができるかどうかを判定するために、本発明者らは、共焦点顕微鏡法を使用して、小グリア細胞、脳のマクロファージ内のAペプチドを示した。本発明者らは、ベキサロテンで処置した遺伝子導入ADマウスモデルのクリオスタット切片を、6E10および小グリア細胞についてのマーカーであるIba1に関して分析した。ベキサロテンで処置した動物の脳の中の小グリア細胞は、インビボでAを取り込むことができる(図16)。

30

#### 【0174】

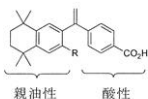
##### 実施例15

RXRアゴニストベキサロテン：構造活性関係の検討

一般に、RXRアゴニストの構造は、3つの領域；すなわち、親油性ドメイン、酸性ドメイン、およびこれら2つの領域を接続するリンカーに分けることができる。

#### 【化63】

リンカー



40

酸性領域および親油性領域を修飾のために使用することができる。カルボキシル基と置き換えるために使用されているいくつかの生物学的等価体が存在し、最も一般的なものは、テトラゾール複素環である。カルボキシルと置き換えるために使用することができる追加の基は、ヒドロキシイソオキサゾール1、オキサジアゾロン2、スルホンアミド3、およびヒドロキサム酸4である。

#### 【0175】

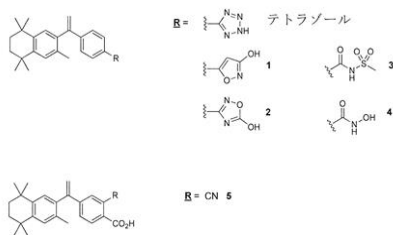
本発明者らは、カルボキシル基に対してオルトである電子吸引性官能基(FおよびNO2)を調べた。新規であろうこの位置での別の置換は、シアノ(CN)基5である。

50

## 【 0 1 7 6 】

酸性ドメインに対する修飾には、以下のものが包含される：

## 【化 6 4】



10

## 【 0 1 7 7 】

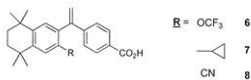
親油性領域に対する修飾のオプションは、テトラリンの3位にある置換基のサイズによって限定される。R X R 親和性および選択性のために、メチルを置換として使用することができるが、やや大きなエチル、イソプロピル、およびメトキシもまだ、かなり忍容性が良好であった。ベキサロテンの3位に対応する位置に、より大きな基を導入することによって、R X R のアゴニスト活性がモジュレートされ得ると仮定されている。足場について調べたところ、短いアルコキシ側鎖（メトキシ、エトキシ）は通常、アゴニスト活性をもたらした。側鎖が長くなるにつれて、生物学的活性は、アゴニストから部分アゴニスト、さらにアンタゴニストへと変化した。本発明者らは、アゴニスト活性がモジュレートされ得るかどうかを調べるために、この現象をベキサロテンテンプレートで調査した。この場合

20

## 【 0 1 7 8 】

親油性ドメインに対する修飾には、以下のものが包含される：

## 【化 6 5】

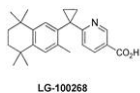


## 【 0 1 7 9 】

標的の第2セットとして、これらの修飾のうちのいくつかを、より強力で、選択的な R X R アゴニスト LG - 1 0 0 2 6 8 に適用することもできる。

30

## 【化 6 6】



## 【 0 1 8 0 】

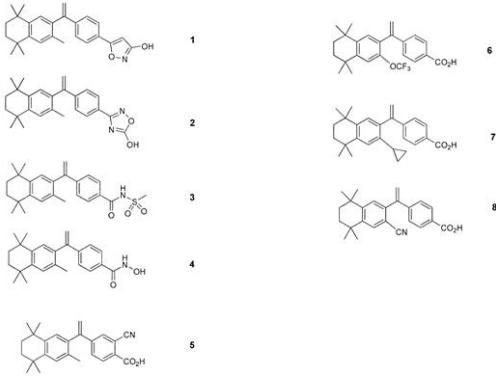
固有の反応性、反応種に対する代謝活性化、DNA インターカレーション、または金属配位の可能性によって、いくつかの構造的特徴（毒性部位）が、有害な結果に関係している。

## 【 0 1 8 1 】

まとめると、ベキサロテンの類似体および誘導体の例には以下が挙げられる：

40

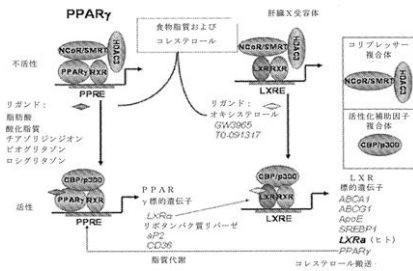
【化67】



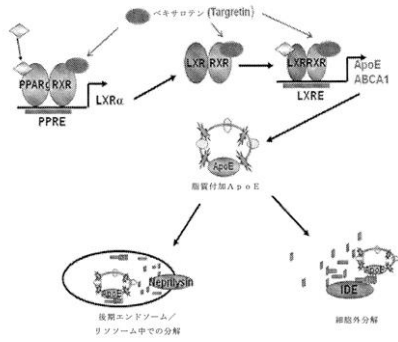
【0182】

本発明の上記の記載から、当業者には、改良、変更、および改変が分かるであろう。当該技術分野の技術の範囲内でのそのような改良、変更、および改変は、添付の特許請求の範囲に包含されることが意図されている。本出願で引用されているすべての参考文献、刊行物、および特許は、参照によってその全体が本願明細書に組み込まれる。

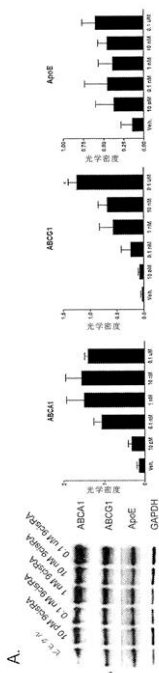
【図1】



【 図 2 】

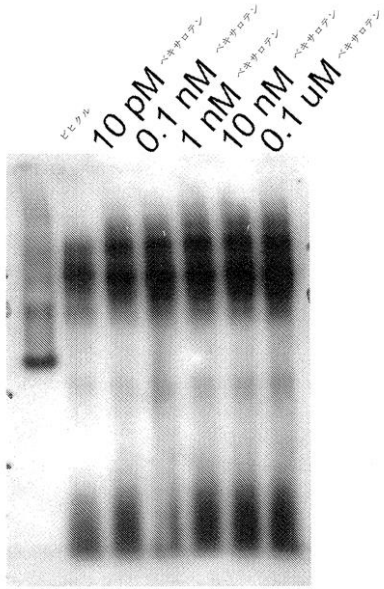


【 図 3 】

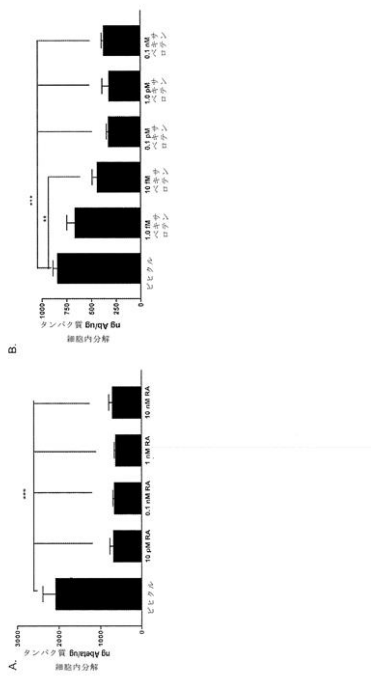




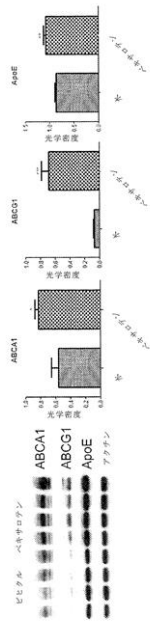
【 図 4 】



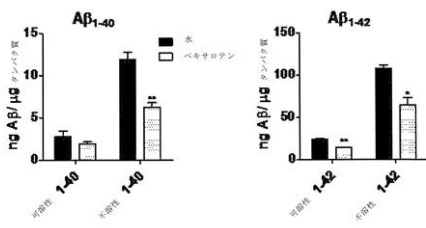
【 図 5 】



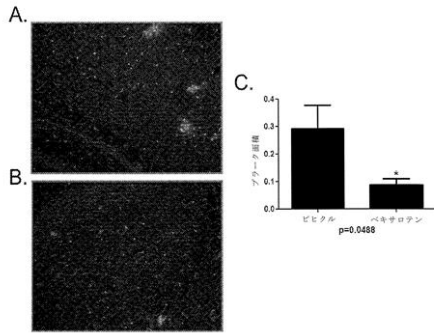
【 図 6 】



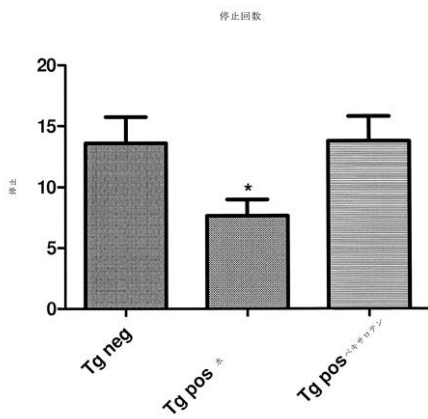
【 図 7 】



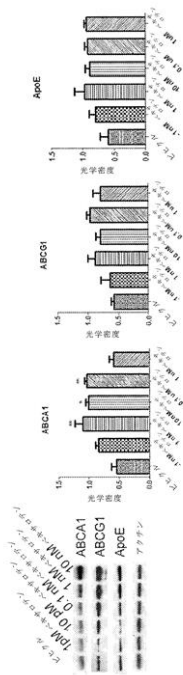
【 図 8 】



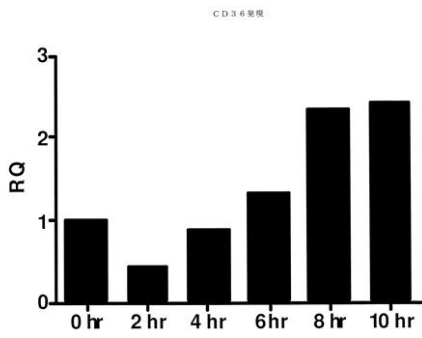
【 図 9 】



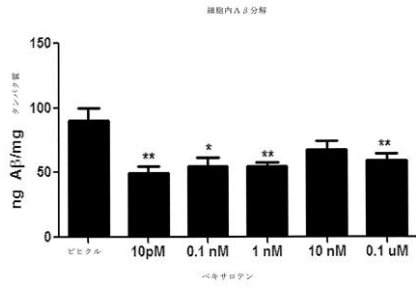
【 図 1 0 】



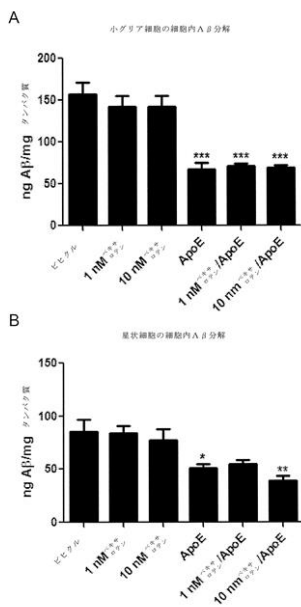
【 図 1 1 】



【 図 1 2 】



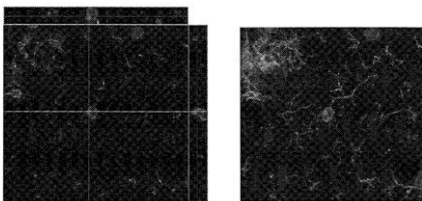
【 図 1 3 】



【 図 1 4 】



【 図 1 5 】



## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/14</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 9/14
<b>A 6 1 P</b>	<b>25/18</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/18
<b>A 6 1 P</b>	<b>25/22</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/22
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/517</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/517
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/4439</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4439
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/427</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/427
<b>C 0 7 D</b>	<b>213/80</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 213/80

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(72) 発明者 ランドレス, ゲーリー イー.

アメリカ合衆国, オハイオ州 4 4 1 2 0, シェイカーハイツ, 2 8 2 9 サウシントン ロード

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA06 CA02 CA57 DA01  
 4C076 AA30 BB01 CC01  
 4C084 AA17 AA20 AA24 MA02 MA43 NA05 NA14 ZA05 ZA16 ZA18  
 4C086 AA01 AA02 BC82 GA02 GA07 GA08 GA10 MA01 MA02 MA03  
 MA04 MA43 NA05 NA14 ZA05 ZA16 ZA18  
 4C206 AA01 AA02 DA17 MA01 MA02 MA03 MA04 MA14 MA63 NA05  
 NA14 ZA05 ZA16 ZA18