

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 18 年 10 月 26 日 (2006.10.26)

【公開番号】特開 2006-188542 (P2006-188542A)

【公開日】平成 18 年 7 月 20 日 (2006.7.20)

【年通号数】公開・登録公報 2006-028

【出願番号】特願 2006-109338 (P2006-109338)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/4706 (2006.01)

A 6 1 K 31/40 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/08 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 215/44 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/4706

A 6 1 K 31/40

A 6 1 P 9/10 1 0 1

A 6 1 P 9/08

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 43/00 1 2 1

C 0 7 D 215/44

【手続補正書】

【提出日】平成 18 年 9 月 8 日 (2006.9.8)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

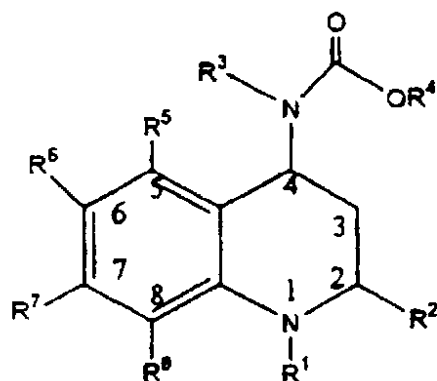
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物又は該化合物の薬学的に許容し得る塩である第 1 化合物、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤である第 2 化合物及び医薬担体を含む組み合わせ組成物。

式 I :

【化 1】



式 I

(ここで、 R^1 はY、W - X又はW - Yであり；

Wはカルボニル、チオカルボニル、スルフィニル又はスルホニルであり；

Xは - O - Y、- S - Y、- N(H) - Y又は - N - (Y)₂であり；

ここで、各々の場合におけるYは、独立に、Z又は完全に飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の1ないし10員直鎖もしくは分岐炭素鎖であって、該炭素は、接続炭素以外は、酸素、イオウ及び窒素から独立に選択される1つもしくは2つのヘテロ原子で置き換えられていてもよく、かつ該炭素はハロで独立に一、二、もしくは三置換されていてもよく、該炭素はヒドロキシで一置換されていてもよく、該炭素はオキソで一置換されていてもよく、該イオウはオキソで一もしくは二置換されていてもよく、該窒素はオキソで一もしくは二置換されていてもよく、及び該炭素鎖はZで一置換されていてもよく；

Zは、酸素、イオウ及び窒素から独立に選択される1つないし4つのヘテロ原子を有していてもよい部分的に飽和、完全に飽和もしくは完全に不飽和の3ないし8員環であるか、又は窒素、イオウ及び酸素から独立に選択される1つないし4つのヘテロ原子を有していてもよい、独立に考慮される2つの融合した部分的に飽和、完全に飽和もしくは完全に不飽和の3ないし6員環からなる二環式環であり；

該Z置換基はハロ、(C₂ - C₆)アルケニル、(C₁ - C₆)アルキル、ヒドロキシ、(C₁ - C₆)アルコキシ、(C₁ - C₄)アルキルチオ、アミノ、ニトロ、シアノ、オキソ、カルボキシ、(C₁ - C₆)アルキルオキシカルボニル、モノ - N - もしくはジ - N, N - (C₁ - C₆)アルキルアミノで独立に一、二もしくは三置換されていてもよく、ここで、該(C₁ - C₆)アルキル置換基はハロ、ヒドロキシ、(C₁ - C₆)アルコキシ、(C₁ - C₄)アルキルチオ、アミノ、ニトロ、シアノ、オキソ、カルボキシ、(C₁ - C₆)アルキルオキシカルボニル、モノ - N - もしくはジ - N, N - (C₁ - C₆)アルキルアミノで独立に一、二もしくは三置換されていてもよく、該(C₁ - C₆)アルキル置換基は1ないし9個のフッ素で置換されていてもよく；

R^2 は部分的に飽和、完全に飽和もしくは完全に不飽和の1ないし6員直鎖もしくは分岐炭素鎖であって、該炭素は、接続炭素以外は、酸素、イオウ及び窒素から独立に選択される1つもしくは2つのヘテロ原子で置き換えられていてもよく、該炭素原子はハロで独立に一、二、もしくは三置換されていてもよく、該炭素はオキソで一置換されていてもよく、該炭素はヒドロキシで一置換されていてもよく、該イオウはオキソで一もしくは二置換されていてもよく、該窒素はオキソで一もしくは二置換されていてもよく；又は、該 R^2 は酸素、イオウ及び窒素から独立に選択される1つもしくは2つのヘテロ原子を有していてもよい部分的に飽和、完全に飽和もしくは完全に不飽和の3ないし7員環であって、該 R^2 環は(C₁ - C₄)アルキルを介して結合していてもよく；

ここで、該 R^2 環はハロ、(C₂ - C₆)アルケニル、(C₁ - C₆)アルキル、ヒドロキシ、(C₁ - C₆)アルコキシ、(C₁ - C₄)アルキルチオ、アミノ、ニトロ、シアノ、オキソ、カルボキシ、(C₁ - C₆)アルキルオキシカルボニル、モノ - N - もしくはジ - N

, N - (C₁ - C₆) アルキルアミノで独立に一、二もしくは三置換されていてもよく、該 (C₁ - C₆) アルキル置換基はハロ、ヒドロキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₄) アルキルチオ、オキソ又は (C₁ - C₆) アルキルオキシカルボニルで独立に一、二もしくは三置換されていてもよく；

ただし、R²はメチルではなく；

R³は水素又はQであり；

ここで、Qは完全に飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の1ないし6員直鎖もしくは分岐炭素鎖であって、接続炭素以外の該炭素は酸素、イオウ及び窒素から選択される1つのヘテロ原子で置き換えられていてもよく、かつ該炭素はハロで独立に一、二もしくは三置換されていてもよく、該炭素はヒドロキシで一置換されていてもよく、該炭素はオキソで一置換されていてもよく、該イオウはオキソで一もしくは二置換されていてもよく、該窒素はオキソで一もしくは二置換されていてもよく、及び該炭素鎖はVで一置換されていてもよく；

Vは酸素、イオウ及び窒素から独立に選択される1つないし4つのヘテロ原子を有していてもよい部分的に飽和、完全に飽和もしくは完全に不飽和の3ないし8員環であるか、又は窒素、イオウ及び酸素から独立に選択される1つないし4つのヘテロ原子を有していてもよい、独立に考慮される2つの融合した部分的に飽和、完全に飽和もしくは完全に不飽和の3ないし6員環からなる二環式環であり；

該V置換基はハロ、(C₁ - C₆) アルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、ヒドロキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₄) アルキルチオ、アミノ、ニトロ、シアノ、オキソ、カルボキサモイル、モノ - N - もしくはジ - N, N - (C₁ - C₆) アルキルカルボキサモイル、カルボキシ、(C₁ - C₆) アルキルオキシカルボニル、モノ - N - もしくはジ - N, N - (C₁ - C₆) アルキルアミノで独立に一、二もしくは三置換されていてもよく、ここで、該(C₁ - C₆) アルキル又は(C₂ - C₆) アルケニル置換基はヒドロキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₄) アルキルチオ、アミノ、ニトロ、シアノ、オキソ、カルボキシ、(C₁ - C₆) アルキルオキシカルボニル、モノ - N - もしくはジ - N, N - (C₁ - C₆) アルキルアミノで独立に一、二もしくは三置換されていてもよく、該(C₁ - C₆) アルキル置換基又は(C₂ - C₆) アルケニル置換基は1ないし9個のフッ素で置換されていてもよく；

R⁴はQ¹又はV¹であり；

ここで、Q¹は完全に飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和の1ないし6員直鎖もしくは分岐炭素鎖であって、該炭素は、接続炭素以外は、酸素、イオウ及び窒素から選択される1つのヘテロ原子で置き換えられていてもよく、かつ該炭素はハロで独立に一、二もしくは三置換されていてもよく、該炭素はヒドロキシで一置換されていてもよく、該炭素はオキソで一置換されていてもよく、該イオウはオキソで一もしくは二置換されていてもよく、該窒素はオキソで一もしくは二置換されていてもよく、及び該炭素鎖はV¹で一置換されていてもよく；

V¹は酸素、イオウ及び窒素から独立に選択される1つないし2つのヘテロ原子を有していてもよい部分的に飽和、完全に飽和もしくは完全に不飽和の3ないし6員環であり；

該V¹置換基はハロ、(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、(C₁ - C₆) アルキルオキシカルボニル、モノ - N - もしくはジ - N, N - (C₁ - C₆) アルキルアミノで一、二、三、もしくは四置換されていてもよく、ここで、該(C₁ - C₆) アルキル置換基はオキソで一置換されていてもよく、該(C₁ - C₆) アルキル置換基は1ないし9個のフッ素で置換されていてもよく；

ここで、いずれかのR³はVを含まなければならないか、又はR⁴がV¹を含まなければならない；

R⁵、R⁶、R⁷及びR⁸は、各々独立に、水素、結合、ニトロ又はハロであり、ここで、該結合はT又は炭素が酸素、イオウ及び窒素から独立に選択される1つもしくは2つのヘテロ原子で置き換えられていてもよい部分的に飽和、完全に飽和もしくは完全に不飽和の(C₁ - C₁₂) 直鎖もしくは分岐炭素鎖で置換され、ここで、該炭素原子はハロで独立に

一、二もしくは三置換されていてもよく、該炭素はヒドロキシで一置換されていてもよく、該炭素はオキソで一置換されていてもよく、該イオウはオキソで一もしくは二置換されていてもよく、該窒素はオキソで一もしくは二置換されていてもよく、及び該炭素はTで一置換されていてもよく；

Tは酸素、イオウ及び窒素から独立に選択される1つないし4つのヘテロ原子を有していてもよい部分的に飽和、完全に飽和もしくは完全に不飽和の3ないし8員環であるか、又は窒素、イオウ及び酸素から独立に選択される1つないし4つのヘテロ原子を有していてもよい、独立に考慮される2つの融合した部分的に飽和、完全に飽和もしくは完全に不飽和の3ないし6員環からなる二環式環であり；

該T置換基はハロ、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、ヒドロキシ、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₄)アルキルチオ、アミノ、ニトロ、シアノ、オキソ、カルボキシ、(C₁-C₆)アルキルオキシカルボニル、モノ-N-もしくはジ-N,N-(C₁-C₆)アルキルアミノで独立に一、二もしくは三置換されていてもよく、ここで、該(C₁-C₆)アルキル置換基はヒドロキシ、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₄)アルキルチオ、アミノ、ニトロ、シアノ、オキソ、カルボキシ、(C₁-C₆)アルキルオキシカルボニル、モノ-N-もしくはジ-N,N-(C₁-C₆)アルキルアミノで独立に一、二もしくは三置換されていてもよく、該(C₁-C₆)アルキル置換基は1ないし9個のフッ素で置換されていてもよく；並びに

R⁵及びR⁶、又はR⁶及びR⁷、及び/又はR⁷及びR⁸は一緒になっていてもよく、かつ、少なくとも1つの、窒素、イオウ及び酸素から独立に選択される1つないし3つのヘテロ原子を有していてもよい、部分的に飽和もしくは完全に不飽和である4ないし8員環を形成することができ；

ここで、R⁵及びR⁶、又はR⁶及びR⁷、及び/又はR⁷及びR⁸によって形成される環(1つもしくは複数)は、ハロ、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₄)アルキルスルホニル、(C₂-C₆)アルケニル、ヒドロキシ、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₄)アルキルチオ、アミノ、ニトロ、シアノ、オキソ、カルボキシ、(C₁-C₆)アルキルオキシカルボニル、モノ-N-もしくはジ-N,N-(C₁-C₆)アルキルアミノで独立に一、二もしくは三置換されていてもよく、該(C₁-C₆)アルキル置換基はヒドロキシ、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₄)アルキルチオ、アミノ、ニトロ、シアノ、オキソ、カルボキシ、(C₁-C₆)アルキルオキシカルボニル、モノ-N-もしくはジ-N,N-(C₁-C₆)アルキルアミノで独立に一、二もしくは三置換されていてもよく、該(C₁-C₆)アルキル置換基は1ないし9個のフッ素で置換されていてもよい。)

【請求項2】

R²がベータの配置で1,2,3,4-テトラヒドロキノリン骨格の2位に結合しており；
1,2,3,4-テトラヒドロキノリン骨格の4位に結合している窒素はベータの配置で結合しており；

R¹がW-Xであり；

Wがカルボニル、チオカルボニル又は-SO₂-であり；

Xが-O-Y-、S-Y-、N(H)-Y-又は-N-(Y)₂-であり；

各々の場合のYが独立にZ又は(C₁-C₄)アルキルであって、該(C₁-C₄)アルキルは1ないし9個のフッ素もしくはヒドロキシで置換されていてもよく、又は該(C₁-C₄)アルキルはZで一置換されていてもよく；

ここで、Zは、酸素、イオウ及び窒素から独立に選択される1つもしくは2つのヘテロ原子を有していてもよい部分的に飽和、完全に飽和もしくは完全に不飽和の3ないし6員環であり；

該Z置換基はハロ、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)アルキルチオ、ニトロ、シアノ、オキソ、又は(C₁-C₆)アルキルオキシカルボニルで一、二もしくは三置換されていてもよく、該(C₁-C₄)アルキルは1ないし9個のフッ素で置換されていてもよく；

R²が部分的に飽和、完全に飽和もしくは完全に不飽和の1ないし4員直鎖もしくは分

岐炭素鎖であって、該炭素は、接続炭素以外は、酸素、イオウ及び窒素から独立に選択される1つのヘテロ原子で置き換えられていてもよく、該炭素原子はハロで独立に一、二、もしくは三置換されていてもよく、該炭素はオキソで一置換されていてもよく、該炭素はヒドロキシで一置換されていてもよく、該イオウはオキソで一もしくは二置換されていてもよく、該窒素はオキソで一もしくは二置換されていてもよく；又は、該 R^2 が酸素、イオウ及び窒素から独立に選択される1つのヘテロ原子を有していてもよい部分的に飽和、完全に飽和もしくは完全に不飽和の3ないし5員環であり；

ここで、該 R^2 環は、ハロ、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ又は $(C_1 - C_6)$ アルコキシカルボニルで独立に一、二もしくは三置換されていてもよく；

R^3 はQ - Vであって、Qは $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、かつVは酸素、イオウ及び窒素から独立に選択される1つないし3つのヘテロ原子を有していてもよい5もしくは6員の部分的に飽和、完全に飽和もしくは完全に不飽和の環であり；

ここで、該V環はハロ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ニトロ、シアノ又はオキソで独立に一、二もしくは三置換されていてもよく、該 $(C_1 - C_6)$ アルキル置換基は1ないし9個のフッ素を有していてもよく；

R^4 が $(C_1 - C_4)$ アルキルであり；

R^6 及び R^7 が、各々独立に、H、ハロ、T又は $(C_1 - C_6)$ アルキルであり、該 $(C_1 - C_6)$ アルキルは1ないし9個のフッ素を有していてもよく、又は該 $(C_1 - C_6)$ アルキルはTで一置換されていてもよく；

ここで、Tは酸素、イオウ及び窒素から独立に選択される1つないし2つのヘテロ原子を有していてもよい部分的に飽和、完全に飽和もしくは完全に不飽和の5ないし6員環であり；

該T置換基はハロ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ アルキルチオ、アミノ、オキソ、カルボキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルオキシカルボニル、モノ - N - もしくはジ - N, N - $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノで独立に一、二もしくは三置換されていてもよく、該 $(C_1 - C_6)$ アルキル置換基は1ないし9個のフッ素を有していてもよく；並びに

R^5 及び R^8 がH、

である式Iの化合物又はその薬学的に許容し得る塩が第1化合物である請求項1に記載の組み合わせ組成物。

【請求項3】

Wがカルボニルであり；

XがO - Yであって、Yは $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、該 $(C_1 - C_4)$ アルキル置換基は1ないし9個のフッ素又はヒドロキシで置換されていてもよく；

Qが $(C_1 - C_4)$ アルキルであり、かつVがフェニル、ピリジニル、又はピリミジニルであり；

ここで、該V環はハロ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ニトロ、シアノ又はオキソで独立に一、二もしくは三置換されていてもよく、該 $(C_1 - C_6)$ アルキル置換基は1ないし9個のフッ素を有していてもよく；

R^2 が完全に飽和の $(C_1 - C_4)$ 直鎖もしくは分岐炭素鎖であるか；又は該 R^2 が完全に飽和の3ないし5員環であり；ここで、該 R^2 鎖もしくは環はハロで独立に一、二もしくは三置換されていてもよく；

R^6 及び R^7 が、各々独立に、水素、ハロ又は $(C_1 - C_6)$ アルキルであって、該 $(C_1 - C_6)$ アルキルは1ないし9個のフッ素を有していてもよい、

である化合物又はその薬学的に許容し得る塩が第1化合物である請求項1に記載の組み合わせ組成物。

【請求項4】

Qがメチルであり、かつVがフェニル又はピリジニルであり；

ここで、該V環はハロ、 $(C_1 - C_2)$ アルキル、又はニトロで独立に一、二もしくは三置換されていてもよく、該 $(C_1 - C_2)$ アルキルは1ないし5個のフッ素を有していても

よい、

である化合物又はその薬学的に許容し得る塩が第 1 化合物である請求項 1 に記載の組み合わせ組成物。

【請求項 5】

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - イソプロピル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ;

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 6 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ;

[2 S , 4 S] 2 - シクロプロピル - 4 - [(3 , 5 - ジクロロ - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ;

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - シクロプロピル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ;

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - シクロプロピル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ; 又は

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - シクロブチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ;

である化合物又はその薬学的に許容し得る塩が第 1 化合物である請求項 1 に記載の組み合わせ組成物。

【請求項 6】

[2 R , 4 S] 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ;

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - メトキシメチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル ;

[2 R , 4 S] 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸 2 - ヒドロキシ - エチルエステル ;

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - シクロプロピル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル ;

[2 R , 4 S] 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル ;

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - シクロプロピル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸プロピルエステル ; 又は

[2 R , 4 S] 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸プロピルエステル ;

である化合物又はその薬学的に許容し得る塩が第 1 化合物である請求項 1 に記載の組み合わせ組成物。

【請求項 7】

H M G - C o A レダクターゼ阻害剤がアトルバスタチンである請求項 1 ~ 6 のいずれか

一項に記載の組み合わせ組成物。

【請求項 8】

第 1 化合物が [2 R , 4 S] 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - メトキシカルボニル - アミノ] - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステルであり、HMG - CoA レダクターゼ阻害剤がアトルバスタチンである請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組み合わせ組成物。