(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2008-540573
(P2008-540573A)
(43)公表日　平成20年11月20日(2008.11.20)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 205/08	(2006.01)	C07D 205/08	CSPK	4C057
C07D 405/10	(2006.01)	C07D 405/10		4C063
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 401/04		4C064
C07D 409/04	(2006.01)	C07D 409/04		4C086
C07H 15/26	(2006.01)	C07H 15/26		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 337 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2008-511448 (P2008-511448)
(86)(22)出願日　平成18年5月15日 (2006.5.15)
(85)翻訳文提出日　平成20年1月15日 (2008.1.15)
(86)国際出願番号　PCT/US2006/018616
(87)国際公開番号　WO2006/124713
(87)国際公開日　平成18年11月23日 (2006.11.23)
(31)優先権主張番号　60/681,232
(32)優先日　平成17年5月13日 (2005.5.13)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　60/695,988
(32)優先日　平成17年7月1日 (2005.7.1)
(33)優先権主張国　米国 (US)

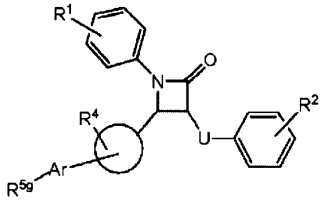
(71)出願人　506157732
マイクロビア　インコーポレーテッド
ＭＩＣＲＯＢＩＡ，　ＩＮＣ．
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州　０２１４１，ケンブリッジ，ベント　ストリート　３２０
(71)出願人　507375362
マルティネス　エデュアルド　ジェー．
ＭＡＲＴＩＮＥＺ　Ｅｄｕａｒｄｏ　Ｊ．
アメリカ合衆国，ミズーリ州　６３１０３，セント　ルイス，＃４０５，ローカスト　ストリート　１５０１

最終頁に続く

(54)【発明の名称】４－ビアリーリル－１－フェニラゼチジン－２－オン類

(57)【要約】
高コレステロール血症の処置のために有用な、４－ビアリーリル－１－フェニルアゼチジン－２－オン類が開示されている。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式：
【化１】

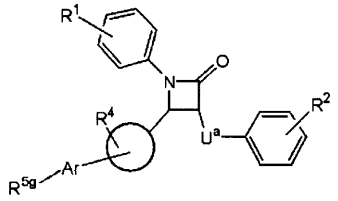


（式中、
【化２】

がアリール又はヘテロアリール残基を表し；
Ａｒがアリール残基を表し；
Ｒ^{1}が、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、ＯＣＦ$_{2}$Ｈ、ＯＣＦ$_{3}$、ＣＦ$_{2}$Ｈ、ＣＨ$_{2}$Ｆ、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、ＣＦ$_{3}$、ニトロ基、－ＳＨ、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、－ＰＯ$_{3}$Ｈ$_{2}$、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、－Ｂ（ＯＨ）$_{2}$、糖、ポリオール基、グルクロニド基及び糖カルバメートから独立して選択される１、２、３、４又は５個の残基を表し；
Ｒ^{2}が、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、ＯＣＦ$_{2}$Ｈ、ＯＣＦ$_{3}$、ＣＦ$_{2}$Ｈ、ＣＨ$_{2}$Ｆ、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、ＣＦ$_{3}$、ニトロ基、－ＳＨ、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、－ＰＯ$_{3}$Ｈ$_{2}$、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、－Ｂ（ＯＨ）$_{2}$、糖、ポリオール基、グルクロニド基及び糖カルバメートから独立して選択される１、２、３、４又は５個の残基を表し；
Ｒ^{4}が、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、－Ｏ－低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、ＣＦ$_{3}$、ニトロ基、－ＳＨ、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、－ＰＯ$_{3}$Ｈ$_{2}$、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、－Ｂ（ＯＨ）$_{2}$、糖、ポリオール基、グルクロニド基及び糖カルバメートから独立して選択される１、２、３又は４個の残基を表し；
Ｒ^{5g}が、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、ＣＦ$_{3}$、ニトロ基、－ＳＨ、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、－ＰＯ$_{3}$Ｈ$_{2}$、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、－Ｂ（ＯＨ）$_{2}$、糖、ポリオール基

、グルクロニド基及び糖カルバメートから独立して選択される、Ａｒ上の１、２、３、４又は５個の残基を表し；
Ｕが、（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$）－アルキレンであって、ここで、１個以上のＣＨ$_2$－を、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ$_2$－、－Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＣＨＯＨ－、－ＮＨ－、ＣＨＦ、ＣＦ$_2$、－ＣＨ（Ｏ－低級アルキル）－、－ＣＨ（Ｏ－低級アシル）－、－ＣＨ（ＯＳＯ$_3$Ｈ）－、－ＣＨ（ＯＰＯ$_3$Ｈ$_2$）－、－ＣＨ（ＯＢ（ＯＨ）$_2$）－、又はＮＯＨ－から選択されるラジカルによって置換することができる；
但し、
（１）Ｒ^{4}もＲ^{5g}も、－ＯＨ、アミノ基、低級アルキル基、Ｏ－低級アルキル、アルコキシカルボニル基、－Ｂ（ＯＨ）$_2$、－ＰＯ$_3$Ｈ$_2$、又はＳＯ$_3$Ｈ基でない場合に、Ｒ^{5g}は、－ＣＮ、２，５－ジメトキシ、２，６－ジメトキシ又はハロゲン原子であることができず；
（２）
【化３】

が２，５－チエニル残基を表す場合に、Ｒ^{5g}が、２－ヒドロキシであることができず；
（３）Ｕ中の隣接－ＣＨ$_2$－残基を、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ$_2$－又はＯ－によって置換することができず；そして、
（４）Ｕ中の－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ$_2$－、－Ｏ－及びＮＨ－残基が、単一の炭素によってのみ分離されることができない）
で表される化合物。
【請求項２】
式：
【化４】



（式中、
【化５】

が、アリール又はヘテロアリール残基を表し；
Ａｒがアリール残基を表し；
Ｒ^{1}が、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、ＯＣＦ$_2$Ｈ、ＯＣＦ$_3$、ＣＦ$_2$Ｈ、ＣＨ$_2$Ｆ、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、ＣＦ$_3$、ニトロ基、－ＳＨ、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、－ＰＯ$_3$Ｈ$_2$、－ＳＯ$_3$Ｈ、－Ｂ（ＯＨ）$_2$、糖、ポリオール基、グルクロニド基及び糖カルバメートから独立して選択される１、２、３、４又は５個の残基を表し；
Ｒ^{2}が、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、ＯＣＦ$_2$Ｈ、ＯＣＦ$_3$、ＣＦ$_2$Ｈ、ＣＨ$_2$Ｆ、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、ＣＦ$_3$、ニトロ基、－ＳＨ、－Ｓ－低級アルキル、アミノ

基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、－PO_3H_2、－SO_3H、－$B(OH)_2$、糖、ポリオール基、グルクロニド基及び糖カルバメートから独立して選択される１、２、３、４又は５個の残基を表し、

R^4が、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、－Ｏ－低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、CF_3、ニトロ基、－ＳＨ、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、－PO_3H_2、－SO_3H、－$B(OH)_2$、糖、ポリオール基、グルクロニド基及び糖カルバメートから独立して選択される１、２、３又は４個の残基を表し；

R^{5g}が、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、CF_3、ニトロ基、－ＳＨ、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、－PO_3H_2、－SO_3H、－$B(OH)_2$、糖、ポリオール基、グルクロニド基及び糖カルバメートから独立して選択される、Ａｒ上の１つから５つの残基を表し；

U^aが（C_2～C_6）－アルキレンであり、ここで、１個以上のCH_2－を、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－SO_2－、－Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＣＨＯＨ－、－ＮＨ－、ＣＨＦ、CF_2、－ＣＨ（Ｏ－低級アルキル）－、－ＣＨ（Ｏ－低級アシル）－、－ＣＨ（OSO_3H）－、－ＣＨ（OPO_3H_2）－、－ＣＨ（ＯＢ（ＯＨ）$_2$）－、又はＮＯＨ－から選択されるラジカルによって置換することができる；

但し、

（１）R^4とR^{5g}とがどちらも、－ＯＨ、アミノ基、低級アルキル基、Ｏ－低級アルキル、アルコキシカルボニル基、－$B(OH)_2$、－PO_3H_2、又はSO_3H基を含まない場合に、R^{5g}は、－ＣＮ、２，５－ジメトキシ、２，６－ジメトキシ又はハロゲン原子であることができず；

（２）

【化６】

が２，５－チエニル残基を表す場合に、R^{5g}が、２－ヒドロキシであることができず；

（３）U^a中での隣接－CH_2－残基を、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－SO_2－又はＯ－によって置換することができず；

（４）U^a中の－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－SO_2－、－Ｏ－及びＮＨ－残基を、単一の炭素によってのみ分離することができず；そして、

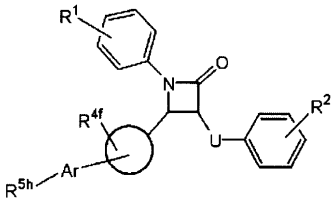
（５）U^aは、－$CH_2CH_2CH(OH)$－であることができず、この場合、前記列状基の左末端が、アゼチジノン環への結合点であり、列状基の右末端が、フェニル環への結合点である）

で表される化合物。

【請求項３】

式：

【化７】



（式中、

【化８】

が、アリール又はヘテロアリール残基を表し；

Ａｒがアリール残基を表し；

R^1が、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、OCF_2H、OCF_3、CF_2H、CH_2F、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、CF_3、ニトロ基、－ＳＨ、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、$-PO_3H_2$、$-SO_3H$、$-B(OH)_2$、糖、ポリオール基、グルクロニド基及び糖カルバメートから独立して選択される１、２、３、４又は５個の残基を表し；

R^2が、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、OCF_2H、OCF_3、CF_2H、CH_2F、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、CF_3、ニトロ基、－ＳＨ、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、$-PO_3H_2$、$-SO_3H$、$-B(OH)_2$、糖、ポリオール基、グルクロニド基及び糖カルバメートから独立して選択される１、２、３、４又は５個の残基を表し；

R^{4f}が、－ＯＨ、－ＳＨ又は$B(OH)_2$であり；

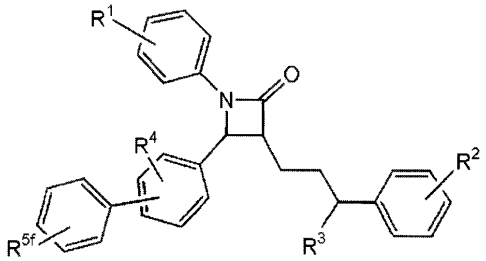
R^{5h}が、水素原子、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、$-CF_3$、ニトロ基、－ＳＨ、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、$-PO_3H_2$、$-SO_3H$、$-B(OH)_2$、糖、ポリオール基、グルクロニド基及び糖カルバメートから独立して選択されるＡｒ上の１、２、３、４又は５個の残基を表し；

Ｕが（C_2～C_6）－アルキレンであり、ここで、１個以上のCH_2－を、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、$-SO_2-$、－Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＣＨＯＨ－、－ＮＨ－、ＣＨＦ、CF_2、－ＣＨ（Ｏ－低級アルキル）－、－ＣＨ（Ｏ－低級アシル）－、－ＣＨ（OSO_3H）－、－ＣＨ（OPO_3H_2）－、－ＣＨ（ＯＢ（ＯＨ）$_2$）－、又はＮＯＨ－から選択されるラジカルによって置換することができる；

但し、（１）Ｕ中での隣接$-CH_2-$残基を、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、$-SO_2-$又はＯ－によって置換することができず；そして、

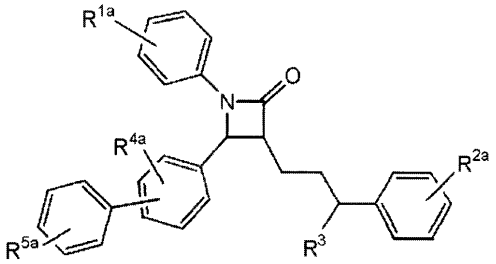
（４）Ｕ中の－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、$-SO_2-$、－Ｏ－及びＮＨ－残基を、単一の炭素

によってのみ分離することができない）
で表される化合物。
【請求項４】
U^aが、－SCH_2CH_2－、－S（O）CH_2CH_2－、－S（O）CH_2CH（OH）－、－SCH_2C（＝O）－、－SCH_2CH（OH）－、－CH（OH）CH_2CH_2－、－CH（OH）CH_2CH（OH）－、－$(CH_2)_3CH$（OH）－及び$(CH_2)_4$－から選択され、ここで、列状基の左末端が、アゼチジノン環への結合点であり、列状基の右末端が、フェニル環への結合点である、請求項２に記載の化合物。
【請求項５】
Uが、－CH_2CH_2CH（OH）－、－SCH_2CH_2－、－S（O）CH_2CH_2－、－S（O）CH_2CH（OH）－、－SCH_2C（＝O）－、－SCH_2CH（OH）－、－CH（OH）CH_2CH_2－、－CH（OH）CH_2CH（OH）－、－$(CH_2)_3CH$（OH）－及び$(CH_2)_4$－から選択され、ここで、列状基の左末端が、アゼチジノン環への結合点であり、列状基の右末端が、フェニル環への結合点である、請求項１又は３に記載の化合物。
【請求項６】
Uが、－CH_2CH_2CH（OH）－である、請求項５に記載の化合物。
【請求項７】
R^1が１又は２個の残基を表し；
R^2が１又は２個の残基を表し；
R^4が１又は２個の残基を表し；そして、
R^{5g}又はR^{5h}が１又は２個の残基を表す、
請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８】
R^1が残基１個を表し；
R^2が残基１個を表し；
R^4が残基１個を表し；そして、
R^5が残基１個を表す、
請求項７に記載の化合物。
【請求項９】
式：
【化９】



（式中、
R^1及びR^2が、H、ハロゲン原子、－OH、低級アルキル基、OCF_2H、OCF_3、CF_2H、CH_2F、－O－低級アルキル、メチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－CN、CF_3、ニトロ基、－S－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、グアニジノ基、ジアルキルグアニジノ基、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、糖、グルクロニド基及び糖カルバメートから独立して選択される１又は２個の残基を表し；
R^3が、H、－OH、フルオロ基、－O－低級アルキル及び－O－アシルから選択され

；
Ｒ^{4}が、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、ＣＦ$_{3}$、ニトロ基、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、糖、グルクロニド基及び糖カルバメートから独立して選択される１、２、３又は４個の残基を表し；
Ｒ^{5f}が、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、ＣＦ$_{3}$、ニトロ基、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、糖、グルクロニド基、糖カルバメート及びＮ$^{+}$Ｒ^{6}Ｒ^{7}Ｒ^{8}Ｘ$^{-}$から独立して選択される、１～５個の残基を表し；
Ｒ^{6}が、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{20}$炭化水素基であるか、又は、Ｒ^{7}とともに、５員～７員環を形成し；
Ｒ^{7}がアルキル基であるか、又は、Ｒ^{6}とともに５員～７員環を形成し；
Ｒ^{8}がアルキル基であるか、又は、Ｒ^{6}若しくはＲ^{7}と一緒に、第二の５員～７員環を形成し；そして、
Ｘがアニオンである）
で表される化合物。
【請求項１０】
式：
【化１０】



（式中、
Ｒ^{2a}が、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、ＯＣＦ$_{2}$Ｈ、ＯＣＦ$_{3}$、ＣＦ$_{2}$Ｈ、ＣＨ$_{2}$Ｆ、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、ＣＦ$_{3}$、ニトロ基、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基から独立して選択される１又は２個の残基を表し；
Ｒ^{3}が、Ｈ、－ＯＨ、フルオロ基、－Ｏ－低級アルキル及び－Ｏ－アシルから選択され；
Ｒ^{1a}、Ｒ^{4a}及びＲ^{5a}のうちの１つが、－Ｑ－Ａ－Ｎ$^{+}$Ｒ^{9}Ｒ^{10}Ｒ^{11}Ｘ$^{-}$であり；
前記Ｒ^{1a}、Ｒ^{4a}及びＲ^{5a}のうちの他の２つが、水素原子、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、ＣＦ$_{3}$、ニトロ基、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジ

アルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基から独立して選択され；

Qが、直接結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、－ＣＨ$_2$Ｏ－、－ＣＨ$_2$ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＣＯＮＨ－、－ＮＨＣＯ－、－ＣＨ$_2$ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－、－Ｏ（Ｃ＝Ｏ）－、－（Ｃ＝Ｏ）Ｏ－、－ＮＨＣＯＮＨ－、－ＯＣＯＮＨ－及びＮＨＣＯＯ－から選択され；

Ａが、Ｃ$_2$～Ｃ$_{20}$炭化水素基、炭素原子２～２０個の置換アルキル基、置換アリール基、置換アリールアルキル基、及び炭素原子４～５０個のオキサアルキル基から選択され、Ｑが直接結合、－Ｃ（＝Ｏ）又はＯ（Ｃ＝Ｏ）－である場合、Ａが更にメチレンであり；

Ｒ^{9}がＣ$_1$～Ｃ$_{20}$炭化水素基であるか、又は、Ａ若しくはR^{10}とともに５員～７員環を形成し；

R^{10}がアルキル基であるか、Ａとともに二重結合を形成するか、又はＲ^{9}とともに５員～７員環を形成し；

R^{11}が、アルキル基であるか、R^{10}又はＲ^{9}とともに、第二の５員～７員環を形成し；そして、

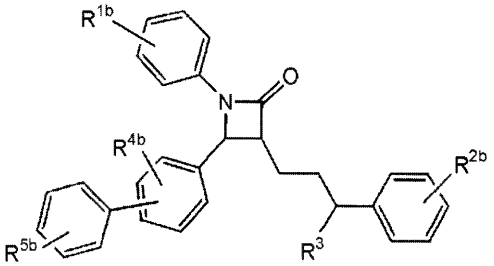
Ｘがアニオンである）

で表される化合物。

【請求項１１】

式：

【化１１】



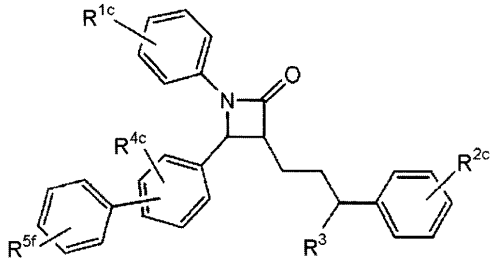
（式中、

R^{2b}が、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、ＯＣＦ$_2$Ｈ、ＯＣＦ$_3$、ＣＦ$_2$Ｈ、ＣＨ$_2$Ｆ、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、ＣＦ$_3$、ニトロ基、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基から独立して選択される１又は２個の残基を表し；

R^3が、Ｈ、－ＯＨ、フルオロ基、－Ｏ－低級アルキル及び－Ｏ－アシルから選択され；

R^{1b}、R^{4b}及びR^{5b}のうちの１つが、R^{12}であり、前記R^{1b}、R^{4b}及びR^{5b}のうちの他の２つが、水素原子、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、ＣＦ$_3$、ニトロ基、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、糖、グルクロニド基及び糖カルバメー

トから独立して選択され；
R^{12}が、（C_0～C_{30}）アルキレン－G_nであり、ここで、前記アルキレン中の１個以上のCH_2－残基を、－Ｓ－、－ＳＯ－、SO_2－、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｎ（アルキル）－、－Ｎ（フェニル）－、－Ｎ（アルキルフェニル）－、$-N^+$（アルキル）$_2$－、$-N^+$（フェニル）$_2$－、$-N^+$（アルキルフェニル）$_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）、ＣＨ＝ＣＨ、－Ｃ＝Ｃ－、フェニレン又はＮ［（Ｃ＝Ｏ）アルキレンＣＯＯＨ］－によって置換することができ；
Ｇが、$-SO_3H$、$-PO_3H_2$、$-O-PO_3H_2$、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｎ＝Ｈ）NH_2、ポリオール基、糖、グルクロニド基、糖カルバメート、$-N^+R^{6a}R^{7a}R^{8a}X^-$、及び単環又は二環状トリアルキルアンモニウムアルキル残基から選択され；
R^{6a}が、C_1～C_{20}炭化水素基であり；
R^{7a}がアルキル基であり；
R^{8a}がアルキル基であり；
ｎが１、２、３、４又は５であり；そして、
Ｘがアニオンである）
で表される化合物。
【請求項１２】
式：
【化１２】



R^{1c}及びR^{2c}が、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、OCF_2H、OCF_3、CF_2H、CH_2F、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、CF_3、ニトロ基、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、グアニジノ基、ジアルキルグアニジノ基、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、グルクロニド基及び糖カルバメートから独立して選択される１又は２個の残基を表し；
R^3が、Ｈ、－ＯＨ、フルオロ基、－Ｏ－低級アルキル及び－Ｏ－アシルから選択され；
R^{4c}が、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、CF_3、ニトロ基、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、グルクロニド基及び糖カルバメートから独立して選択される１、２、３又は４個の残基を表し；
R^{5f}が、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、CF_3、ニトロ基、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、カルボキシアミド基、アル

キルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、糖、グルクロニド基、糖カルバメート及び$N^+R^6R^7R^8X^-$から独立して選択される、１、２、３、４又は５個の残基を表し；

R^6が、C_1～C_{20}炭化水素基であるか、又は、R^7とともに５員～７員環を形成し；

R^7がアルキル基であるか、又は、R^6とともに５員～７員環を形成し；

R^8がアルキル基であるか、又は、R^6若しくはR^7と一緒に第二の５員～７員環を形成し；そして、

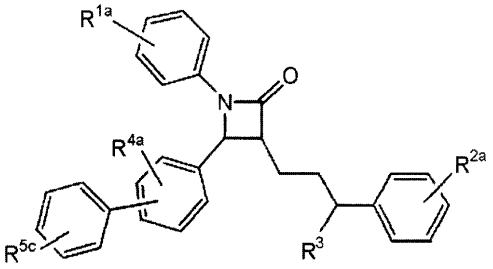
Ｘがアニオンである）

で表される化合物。

【請求項１３】

式：

【化１３】



（式中、

R^{1a}、R^{2a}及びR^{4a}の各々が、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、ＯＣＦ$_2$Ｈ、ＯＣＦ$_3$、ＣＦ$_2$Ｈ、ＣＨ$_2$Ｆ、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、ＣＦ$_3$、ニトロ基、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基から独立して選択される１又は２個の残基を表し；

R^3が、Ｈ、－ＯＨ、フルオロ基、－Ｏ－低級アルキル及び－Ｏ－アシルから選択され；

R^{5c}が、$-Q-A-N^+R^9R^{10}R^{11}X^-$であり；

Ｑが、直接結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、－ＣＨ$_2$Ｏ－、－ＣＨ$_2$ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＣＯＮＨ－、－ＮＨＣＯ－、－ＣＨ$_2$ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－、－Ｏ（Ｃ＝Ｏ）－、－（Ｃ＝Ｏ）Ｏ－、－ＮＨＣＯＮＨ－、－ＯＣＯＮＨ－及びＮＨＣＯＯ－から選択され；

Ａが、C_2～C_{20}炭化水素基、炭素原子２～２０個の置換アルキル基、置換アリール基、置換アリールアルキル基、及び炭素原子４～５０個のオキサアルキル基から選択され、Ｑが直接結合、－Ｃ（＝Ｏ）又はＯ（Ｃ＝Ｏ）－である場合、Ａが更にメチレンであることができ；

R^9がC_1～C_{20}炭化水素基であるか、又は、Ａ若しくはR^{10}とともに５員～７員環を形成し；

R^{10}がアルキル基であるか、Ａとともに二重結合を形成するか、又はR^9とともに５員～７員環を形成し；

R^{11}が、アルキル基であるか、R^{10}又はR^9とともに、第二の５員～７員環を形成し；そして、

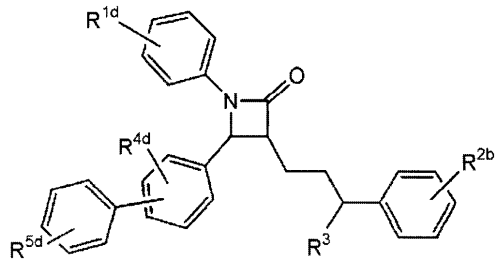
Ｘがアニオンである）

で表される化合物。

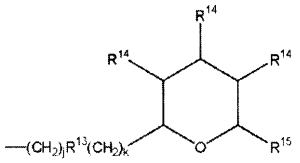
【請求項１４】

式：

【化１４】

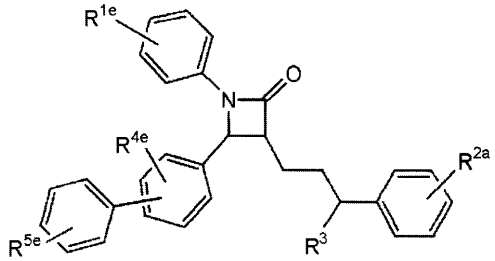


（式中、
Ｒ^{2b}が、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、ＯＣＦ$_2$Ｈ、ＯＣＦ$_3$、ＣＦ$_2$Ｈ、ＣＨ$_2$Ｆ、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、ＣＦ$_3$、ニトロ基、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、及びベンジルオキシ基から独立して選択される１又は２個の残基を表し；
Ｒ^{3}が、Ｈ、－ＯＨ、フルオロ基、－Ｏ－低級アルキル及び－Ｏ－アシル基から選択され；
Ｒ^{1d}、Ｒ^{4d}及びＲ^{5d}のうちの１つがＲ^{12a}であり、前記Ｒ^{1d}、Ｒ^{4d}及びＲ^{5d}のうちの他の２つが、水素原子、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、ＣＦ$_3$、ニトロ基、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基及びＲ^{12a}から独立して選択され；
Ｒ^{12a}が、
【化１５】

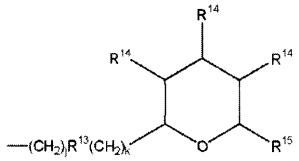


であるか、又はＲ^{5d}がＲ^{12a}である場合に、Ｒ^{12a}は更に、（Ｃ$_0$～Ｃ$_{30}$）アルキレン－Ｇ$_n$であり、ここで、前記アルキレン中の１個以上のＣＨ$_2$－残基を、－Ｓ－、－ＳＯ－、ＳＯ$_2$－、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｎ（アルキル）－、－Ｎ（フェニル）－、－Ｎ（アルキルフェニル）－、－Ｎ$^+$（アルキル）$_2$－、－Ｎ$^+$（フェニル）$_2$－、－Ｎ$^+$（アルキルフェニル）$_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）、ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ＝Ｃ－、フェニレン又はＮ［（Ｃ＝Ｏ）アルキレンＣＯＯＨ］－によって置換することができ；
Ｇが、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＰＯ$_3$Ｈ$_2$、－Ｏ－ＰＯ$_3$Ｈ$_2$、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｎ＝Ｈ）ＮＨ$_2$、ポリオール基、糖、グルクロニド基、糖カルバメート、－Ｎ$^+$Ｒ^{6a}Ｒ^{7a}Ｒ^{8a}Ｘ$^-$、及び単環又は二環状トリアルキルアンモニウムアルキル残基から選択され；
Ｒ^{6a}が、Ｃ$_1$～Ｃ$_{20}$炭化水素基であり；
Ｒ^{7a}がアルキル基であり；
Ｒ^{8a}がアルキル基であり；
Ｒ^{13}が、直接結合、－Ｃ＝Ｃ－、－ＯＣＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）－及びＣＨＯＨ－から選択され；
Ｒ^{14}が、－ＯＨ及びＯＣ（＝Ｏ）アルキルから選択され；
Ｒ^{15}が、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＯＣ（＝Ｏ）アルキル及びＣＯＯアルキルから選択

され；
ｊが１、２、３、４又は５であり；
ｋが０、１、２、３、４又は５であり；
ｎが１、２、３、４又は５であり、及び；
Ｘがアニオンである）
で表される化合物。
【請求項１５】
式：
【化１６】

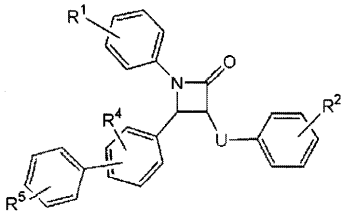


（式中
R^{1e}、R^{2a}及びR^{4e}の各々が、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、ＯＣＦ$_2$Ｈ、ＯＣＦ$_3$、ＣＦ$_2$Ｈ、ＣＨ$_2$Ｆ、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、ＣＦ$_3$、ニトロ基、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基から独立して選択される１又は２個の残基を表し；
R^3が、Ｈ、－ＯＨ、フルオロ基、－Ｏ－低級アルキル及び－Ｏ－アシルから選択され；
R^{5e}が、
【化１７】

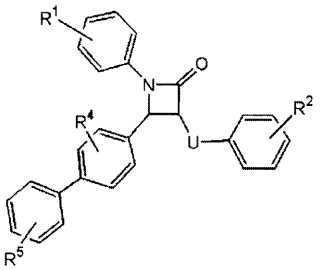


及び（Ｃ$_0$～Ｃ$_{30}$）アルキレン－Ｇ$_n$から選択され、ここで、前記アルキレン中の１個以上のＣＨ$_2$－残基を、－Ｓ－、－ＳＯ－、ＳＯ$_2$、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｎ（アルキル）－、－Ｎ（フェニル）－、－Ｎ（アルキルフェニル）－、－Ｎ$^+$（アルキル）$_2$－、－Ｎ$^+$（フェニル）$_2$－、－Ｎ$^+$（アルキルフェニル）$_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）、ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ＝Ｃ－、フェニレン又はＮ［（Ｃ＝Ｏ）アルキレンＣＯＯＨ］－によって置換することができ；
Ｇが、－ＳＯ$_3$Ｈ、－Ｐ（Ｏ）ＯＨ$_2$、－ＯＰ（Ｏ）ＯＨ$_2$、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｎ＝Ｈ）ＮＨ$_2$、ポリオール基、糖、グルクロニド基、糖カルバメート、－Ｎ$^+$$R^{6a}$$R^{7a}$$R^{8a}$Ｘ$^-$、及び単環又は二環状トリアルキルアンモニウムアルキル残基から選択され；
R^{6a}が、Ｃ$_1$～Ｃ$_{20}$炭化水素基であり；
R^{7a}がアルキル基であり；
R^{8a}がアルキル基であり；、
R^{13}が、直接結合、－Ｃ＝Ｃ－、－ＯＣＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）－及びＣＨＯＨ－から選択され；
R^{14}が、－ＯＨ及びＯＣ（＝Ｏ）アルキルから選択され；
R^{15}が、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＯＣ（＝Ｏ）アルキル及びＣＯＯアルキルから選択

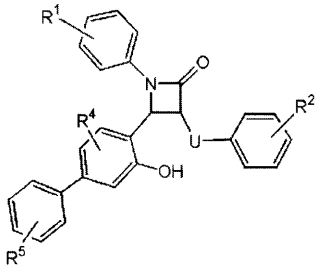
され；
ｊが１、２、３、４又は５であり；
ｋが０、１、２、３、４又は５であり；そして、
Ｘがアニオンである）
で表される化合物。
【請求項１６】
R^1、R^2及びR^4が、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ及びメトキシ基から選択される、請求項１、２、４又は９～１５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１７】
R^1、R^2、R^4及びR^5の少なくとも１つが、糖、グルクロニド基及び糖カルバメートから選択される、請求項１～４、９、１１又は１５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１８】
R^1、R^2、R^4及びR^5の少なくとも１つが、SO_3H及びPO_3H_2から選択される、請求項１～４、９、１１又は１５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１９】
R^3が、水素原子及びヒドロキシ基から選択される、請求項９～１５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２０】
R^4が水素原子である、請求項１、２、４又は９～１５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２１】
R^4がＯＨである、請求項１、２、４又は９～１５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２２】
R^5が、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、－Ｏ－低級アルキル、CF_3、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、ヒドロキシメチル基、ホルミル基、シアノ基、Ｎ，Ｎ－ジメチルスルホンアミド、カルボキシ基、ニトロ基、アセトアミド基、ジアルキルアミノ基、メチルチオ基、ビニル基、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、カルボキシメチル基、$-PO_3H_2$、メルカプト基、$-SO_3H$、$-B(OH)_2$、トリアルキルアンモニウムカチオン基、糖及びグルクロニド基から選択される、請求項１～４又は９～１５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２３】
式：
【化１８】



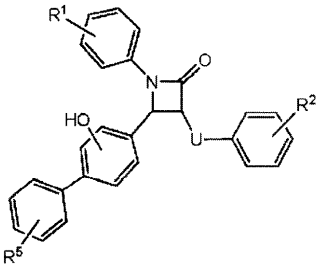
で表される、請求項１、２又は３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２４】
式：
【化１９】



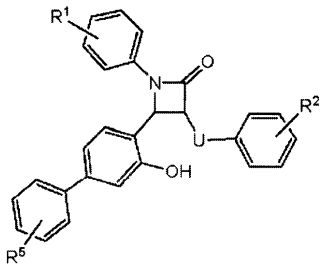
で表される、請求項２３に記載の化合物。
【請求項２５】
式：
【化２０】



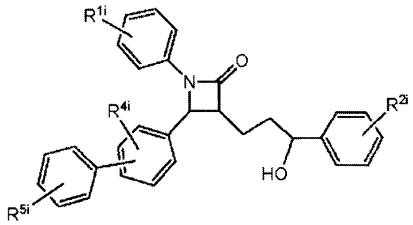
で表される、請求項２４に記載の化合物。
【請求項２６】
式：
【化２１】



で表される、請求項２４に記載の化合物。
【請求項２７】
式：
【化２２】

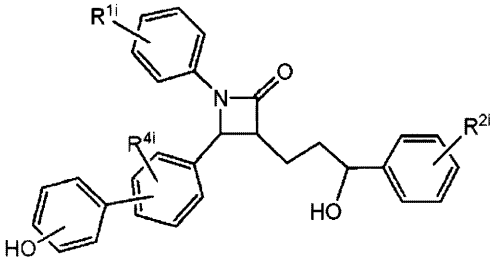


で表される、請求項２６に記載の化合物。
【請求項２８】
R^1がＨである、請求項２７に記載の化合物。
【請求項２９】
式：
【化２３】

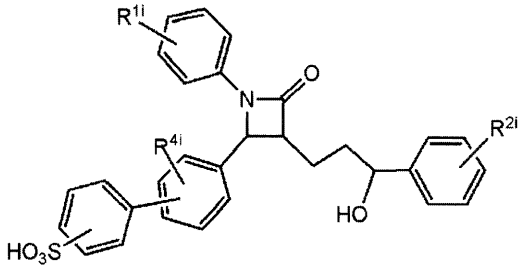


（式中、
R^{1i}及びR^{2i}が、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、CH_3、ＣＮ、OCH_3、OCF_3、OCF_2H、CF_3、CF_2H及びCH_2Fから独立して選択され；
R^{4i}が、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、CH_3、OCH_3、ＯＨ、Ｂ（ＯＨ）$_2$及びＳＨから選択され；そして、

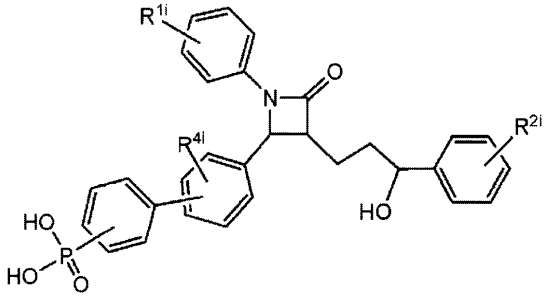
R^{5i}が、ＯＨ、SO_3H、PO_3H_2、CH_2OH、ＣＯＯＨ、ＣＨＯ及び糖から選択される）
で表される化合物。
【請求項３０】
R^{5i}が、－ＯＨである、式：
【化２４】



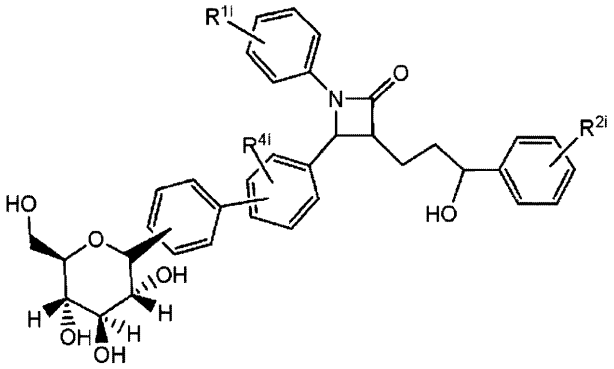
で表される、請求項２９に記載の化合物。
【請求項３１】
R^{5i}が、－SO_3Hである、式：
【化２５】



で表される、請求項２９に記載の化合物。
【請求項３２】
R^{5i}が、－PO_3H_2である、式：
【化２６】



で表される、請求項２９に記載の化合物。
【請求項３３】
R^{5i}が、Ｄ－グルシトールである、式：
【化２７】

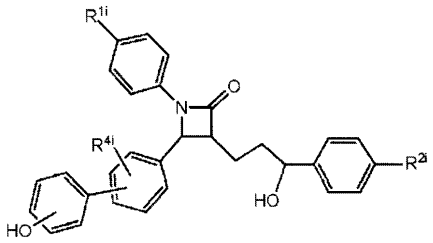


で表される、請求項２９に記載の化合物。

【請求項３４】

Ｒ$^{5\ i}$が、－ＯＨである、式：

【化２８】

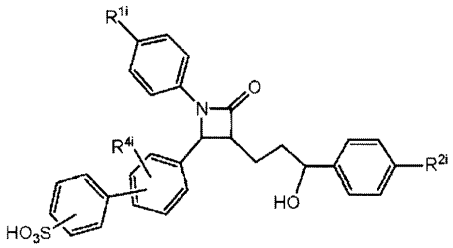


で表される、請求項３０に記載の化合物。

【請求項３５】

Ｒ$^{5\ i}$が、－ＳＯ$_3$Ｈである、式：

【化２９】

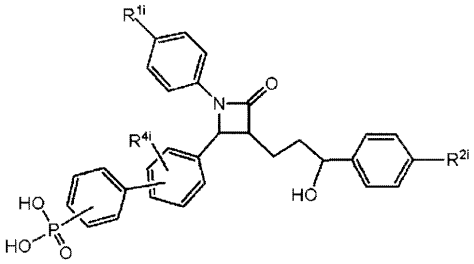


で表される、請求項３１に記載の化合物。

【請求項３６】

Ｒ$^{5\ i}$が、－ＰＯ$_3$Ｈ$_2$である、式：

【化３０】

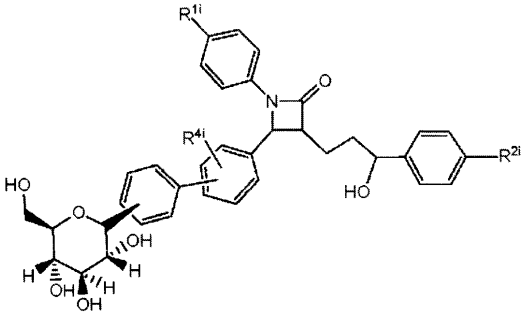


で表される、請求項３２に記載の化合物。

【請求項３７】

Ｒ$^{5\ i}$が、Ｄ－グルシトールである、式：

【化３１】

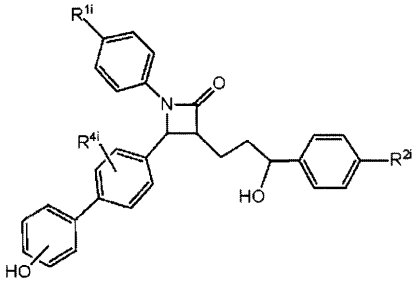


で表される、請求項３３に記載の化合物。

【請求項３８】

Ｒ$^{5\ i}$が、－ＯＨである、式：

【化３２】

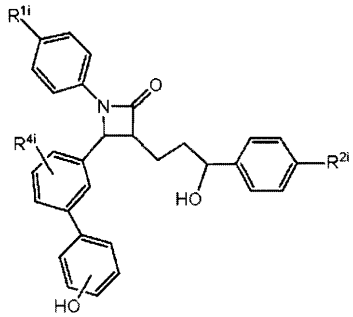


で表される、請求項３４に記載の化合物。

【請求項３９】

Ｒ$^{5\ i}$が、－ＯＨである、式：

【化３３】

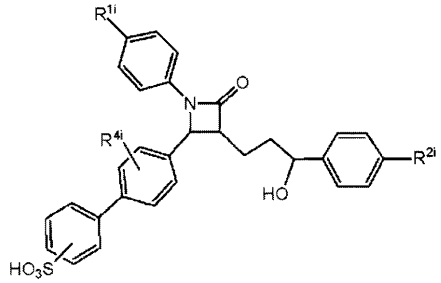


で表される、請求項３４に記載の化合物。

【請求項４０】

Ｒ$^{5\ i}$が、－ＳＯ$_3$Ｈである、式：

【化３４】

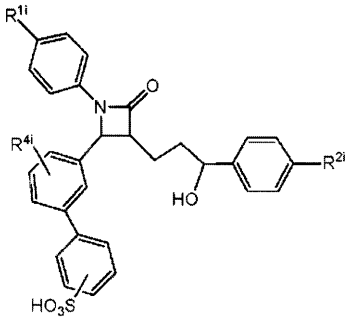


で表される、請求項３５に記載の化合物。

【請求項４１】

Ｒ$^{5\ i}$が、－ＳＯ$_3$Ｈである、式：

【化３５】

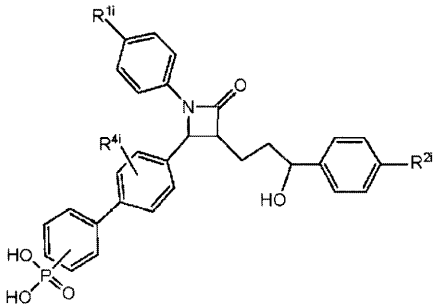


で表される、請求項３５に記載の化合物。

【請求項４２】

Ｒ$^{5\ i}$が、－ＰＯ$_3$Ｈ$_2$である、式：

【化３６】

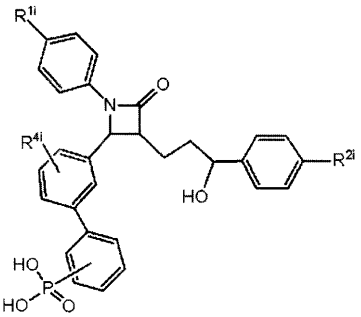


で表される、請求項３６に記載の化合物。

【請求項４３】

Ｒ$^{5\ i}$が、－ＰＯ$_3$Ｈ$_2$である、式：

【化３７】

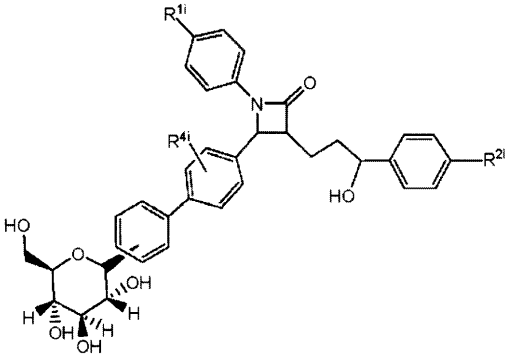


で表される、請求項３６に記載の化合物。

【請求項４４】

Ｒ$^{5\ i}$が、Ｄ－グルシトールである、式：

【化３８】

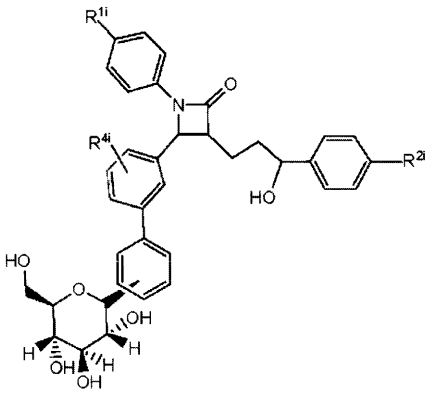


で表される、請求項３７に記載の化合物。

【請求項４５】

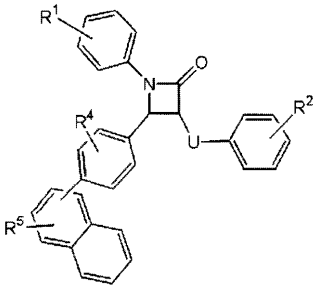
Ｒ$^{5\ i}$が、Ｄ－グルシトールである、式：

【化３９】

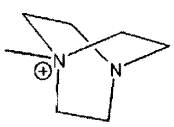


で表される、請求項３７に記載の化合物。

【請求項４６】
Ｒ$^{4\,i}$がＯＨである、請求項２９～４５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４７】
Ｒ$^{4\,i}$が、アゼチジン環に対してオルソである、請求項４６に記載の化合物。
【請求項４８】
Ｒ$^{5\,i}$が、オルソ置換基である、請求項２９～４５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４９】
Ｒ$^{5\,i}$が、メタ置換基である、請求項２９～４５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５０】
Ｒ$^{5\,i}$が、パラ置換基である、請求項２９～４５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５１】
Ｒ$^{1\,i}$及びＲ$^{2\,i}$が、Ｈ、Ｃｌ及びＦから選択される、請求項２９～４５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５２】
Ｒ$^{1\,i}$がＨである、請求項５１に記載の化合物。
【請求項５３】
前記糖が、Ｄ－グルシトールである、請求項２９に記載の化合物。
【請求項５４】
式：
【化４０】

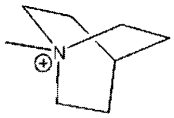


で表される、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５５】
Ｒ^{1}がＨ又は４－フルオロであり；
Ｒ^{2}が４－フルオロであり；そして、
Ｒ^{4}がＨ又はヒドロキシ基である、
請求項１、２、３又は２９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５６】
Ｒ^{1}、Ｒ^{4}及びＲ^{5}のうちの１つが、－Ｑ－Ａ－Ｎ$^{+}$Ｒ^{9}Ｒ^{10}Ｒ^{11}Ｘ$^{-}$であり、ここで、－Ｑ－Ａ－は、（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{20}$炭化水素）、－Ｏ－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{20}$炭化水素）、－ＮＨ（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{20}$炭化水素）、－ＮＨＣＯ（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{20}$炭化水素）、及び炭素原子４～２０個のオキサアルキル基から選択され、
Ｒ^{9}が低級アルキル基又はベンジル基であり、そして、Ｒ^{10}及びＲ^{11}が低級アルキル基であるか、又は
Ｒ^{9}、Ｒ^{10}及びＲ^{11}が一緒に、４ジアザビシクロオクタン
【化４１】



を形成するか、
又はＲ^{9}、Ｒ^{10}及びＲ^{11}が一緒に、４キヌクリジニウム

【化４２】

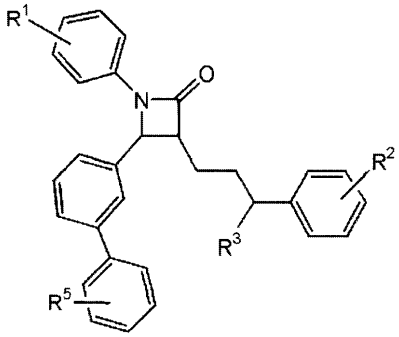


を形成する、請求項１０又は１３に記載の化合物。

【請求項５７】

式：

【化４３】

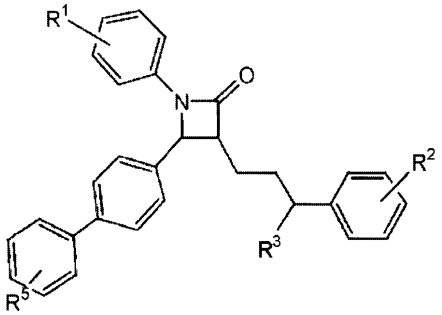


（式中、
Ｒ[1]及びＲ[2]が、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ、及びメトキシ基から選択され；
Ｒ[3]が、水素原子及びヒドロキシ基から選択され；そして、
Ｒ[5]が、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、－Ｏ－低級アルキル、ＣＦ[3]、アルキルスルホニル基及びアリールスルホニル基から選択される）で表される請求項１、２、９又は１２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５８】

式：

【化４４】

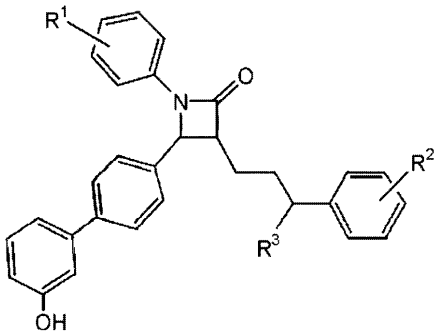


（式中、
Ｒ[1]及びＲ[2]が、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ、及びメトキシ基から選択され；
Ｒ[3]が、水素原子及びヒドロキシ基から選択され；そして
Ｒ[5]が、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、－Ｏ－低級アルキル、ＣＦ[3]、アルキルスルホニル基及びアリールスルホニル基から選択される）で表される請求項１、２、９又は１２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５９】

式：

【化４５】

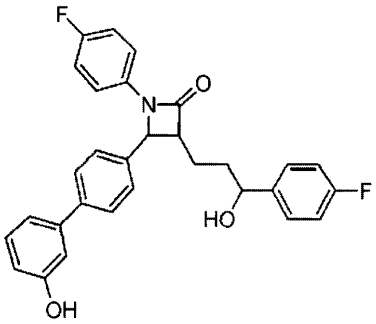


で表される、請求項５８に記載の化合物。

【請求項６０】

式：

【化４６】



で表される、請求項５９に記載の化合物。

【請求項６１】

R^{1b}がR^{12}であり；

R^{2b}及びR^{4b}が、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ及びメトキシ基から選択され；

R^{12}が（C_6～C_{20}）アルキレン－Ｇであり、ここで、前記アルキレン中の１個以上のCH_2－残基を、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｎ（アルキル）－、－Ｃ（＝Ｏ）－又はＣＨ＝ＣＨ－によって置換することができ；そして、

Ｇが、$-SO_3H$、$-PO_3H_2$、ポリオール基及び糖から選択される、

請求項１１に記載の化合物。

【請求項６２】

R^5がR^{12}であり；

R^1、R^2及びR^4が、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ及びメトキシ基から選択され；

R^{12}が、（C_6～C_{20}）アルキレン－Ｇであり、ここで、前記アルキレン中の１個以上のCH_2－残基を、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｎ（アルキル）－、－Ｃ（＝Ｏ）－又はＣＨ＝ＣＨ－で置換することができ；そして、

Ｇが、$-SO_3H$、$-PO_3H_2$、ポリオール及び糖から選択される、

請求項１１、１４又は１５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６３】

アゼチジン－２－オンの３位及び４位にある置換基が、シス相対配座である、請求項１～４、８～１５及び２９～４５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６４】

アゼチジン－２－オンの３位及び４位にある置換基が、トランス相対配座である、請求項１～４、８～１５及び２９～４５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６５】

アゼチジン－２－オンの３位にある置換基が、Ｒ絶対配座であり、アゼチジン－２－オンの４位にある置換基が、Ｓ絶対配座である、請求項６４に記載の化合物。

【請求項６６】

Uが（C_2～C_6）－アルキレンであり、ここで、少なくとも１つの－CH_2－が、－CHOH－によって置換される、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６７】

（１）（１Ｒ）－１，５－アンヒドロ－１－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－４－イル）－Ｌ－グルシトール、

（２）（１Ｓ）－１，５－アンヒドロ－１－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）－Ｌ－グルシトール、

（３）（１Ｓ）－１，５－アンヒドロ－１－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－３－イル）－Ｄ－グルシトール、

（４）（１Ｓ）－１，５－アンヒドロ－１－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）－Ｄ－グルシトール、

（５）（１Ｓ）－１，５－アンヒドロ－１－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）－Ｄ－グルシトール、

（６）（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（２’，３’，４’－トリメトキシビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン、

（７）（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン、

（８）（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（３’－メルカプトビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン、

（９）（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（３’－メトキシビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン、

（１０）（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（３’－ニトロビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン、

（１１）（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（４’－ヒドロキシ－３’－メトキシビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン、

（１２）（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（４’－ビニルビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン、

（１３）（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－［３’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］アゼチジン－２－オン、

（１４）（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－［３’－（メチルスルホニル）ビフェニル－４－イル］アゼチジン－２－オン、

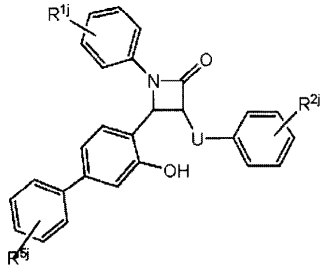
（１５）（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４

－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－［４－（２－ナフチル）フェニル］アゼチジン－２－オン、
（１６）（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－［４’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル］アゼチジン－２－オン、
（１７）（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－［４’－（メチルスルホニル）ビフェニル－４－イル］アゼチジン－２－オン、
（１８）（３Ｒ，４Ｓ）－１－ビフェニル－４－イル－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン、
（１９）（３Ｒ，４Ｓ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）－１－フェニルアゼチジン－２－オン、
（２０）（３Ｒ，４Ｓ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－［３－ヒドロキシ－３’－（メチルスルホニル）ビフェニル－４－イル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン、
（２１）（３Ｒ，４Ｓ）－４－（２’，３’－ジフルオロビフェニル－４－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン、
（２２）（３Ｒ，４Ｓ）－４－（２’，４’－ジヒドロキシビフェニル－４－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン、
（２３）（３Ｒ，４Ｓ）－４－（２’－ブロモ－５’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン、
（２４）（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３，３’－ジヒドロキシビフェニル－４－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン、
（２５）（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３，３’－ジヒドロキシビフェニル－４－イル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン、
（２６）（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３，４’－ジヒドロキシビフェニル－４－イル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン、
（２７）（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３’，５’－ジヒドロキシビフェニル－４－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン、
（２８）（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３’，５’－ジメトキシビフェニル－４－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン、
（２９）（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３’－ブトキシビフェニル－４－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン、
（３０）（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３’－エトキシビフェニル－４－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン、
（３１）（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３’－フルオロ－５’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン、

（３２）（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３’－フルオロ－５’－メトキシビフェニル－４－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン、
（３３）（３Ｒ，４Ｓ）－４－（４’－アミノビフェニル－４－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン、
（３４）（３Ｒ，４Ｓ）－４－（４’－エトキシビフェニル－４－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン、
（３５）（３Ｒ，４Ｓ）－４－［４－（２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－イル）フェニル］－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン、
（３６）（３Ｒ，４Ｓ）－４－［４’－（ジメチルアミノ）ビフェニル－４－イル］－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン、
（３７）（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）ボロン酸、
（３８）（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）ホスホン酸、
（３９）（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－３－イル）ホスホン酸、
（４０）（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）ボロン酸、
（４１）（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）ホスホン酸、
（４２）（６Ｒ）－６－Ｃ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－３－イル）－Ｄ－グルコピラノース、
（４３）（６Ｒ）－６－Ｃ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）－Ｄ－グルコピラノース、
（４４）（６Ｓ）－６－Ｃ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－３－イル）－Ｄ－グルシトール、
（４５）（６Ｓ）－６－Ｃ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－３－イル）－Ｄ－グルコピラノース、
（４６）（６Ｓ）－６－Ｃ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）－Ｄ－グルコピラノース、
（４７）４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝－３－ヒドロキシビフェニル－４－カルボン酸、
（４８）４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２

－イル｝－４－ヒドロキシビフェニル－３－カルボン酸、
（４９）４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝－５－ヒドロキシビフェニル－２－カルボアルデヒド、
（５０）４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－カルボアルデヒド、
（５１）４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－カルボン酸、
（５２）４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－スルホン酸、
（５３）４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル　β－Ｌ－グルコピラノシド、
（５４）４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル　β－Ｌ－グルコピラノシドウロン酸、
（５５）４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－４－カルボン酸、
（５６）４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－３－スルホン酸、
（５７）６－Ｏ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）－Ｄ－グルシトール、
（５８）６－Ｏ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）－Ｄ－グルコピラノース、
（５９）メチル４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－４－カルボキシレート、
（６０）メチル６－Ｏ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）－ａ－Ｄ－グルコピラノシド、
（６１）Ｎ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）アセトアミド、
（６２）（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）ホスホン酸、
（６３）４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－４－スルホン酸、及び、
（６４）４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－４－スルホン酸ナトリウム、
からなる群より選択される化合物。

【請求項６８】
Ｘが薬学的に許容可能なアニオンである、請求項９～１５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６９】
式：
【化４７】



（式中、
Ｕが、（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$）－アルキレンであり、ここで、－ＣＨ$_2$－の１個以上を、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ$_2$－、－Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＣＨＯＨ－、－ＮＨ－、ＣＨＦ、ＣＦ$_2$、－ＣＨ（Ｏ－低級アルキル）－、－ＣＨ（Ｏ－低級アシル）－、－ＣＨ（ＯＳＯ$_3$Ｈ）－、－ＣＨ（ＯＰＯ$_3$Ｈ$_2$）－、－ＣＨ（ＯＢ（ＯＨ）$_2$）－、又はＮＯＨ－から選択されるラジカルで置換することができ；
Ｒ^{1j}及びＲ^{2j}が独立してＨ、Ｆ及びＣｌから選択され；そして、
Ｒ^{5j}が、ＳＯ$_3$Ｈ、ＰＯ$_3$Ｈ$_2$、糖及びグルコヌリドから選択される）
で表される化合物。
【請求項７０】
Ｒ^{1j}がＨである、請求項６９に記載の化合物。
【請求項７１】
Ｒ^{2j}がＦである、請求項６９に記載の化合物。
【請求項７２】
請求項１～７１のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容可能な担体とを含む、医薬製剤。
【請求項７３】
異常脂質血症治療剤を更に含む、請求項７２に記載の医薬製剤。異常脂質血症治療剤
【請求項７４】
前記異常脂質血症治療剤が、ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤である、請求項７３に記載の医薬製剤。
【請求項７５】
前記ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤が、アトルバスタチン、アトルバスタチンカルシウム、ジヒドロコンパクチン、ベルバスタチン、カルバスタチン、セリバスタチン、クリルバスタチン、ダルバスタチン、フルバスタチン、グレンバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、コンパクチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、ロスバスタチン、ロスバスタチンカルシウム、シムバスタチン、シリバスタチン及びＣＩ－９８１からなる群より選択される、請求項７４に記載の医薬製剤。
【請求項７６】
前記ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤が、アトルバスタチン及びアトルバスタチンカルシウムからなる群より選択される、請求項７４に記載の医薬製剤。
【請求項７７】
前記ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤が、ロスバスタチン及びロスバスタチンカルシウムからなる群より選択される、請求項７４に記載の医薬製剤。
【請求項７８】
少なくとも１つの胆汁酸金属イオン封鎖剤を更に含む、請求項７２に記載の医薬製剤。

【請求項７９】
前記少なくとも１つの胆汁酸金属イオン封鎖剤が、コレスチラミン、コレスチポール、塩酸コレセベラム及びそれらの混合物からなる群より選択される、請求項７８に記載の医薬製剤。
【請求項８０】
ニコチン酸、ニセリトロール、ニコフラノース、アシピモクス及びそれらの混合物からなる群より更に選択される、少なくとも１つのニコチン酸又はその誘導体を含む、請求項７２に記載の医薬製剤。
【請求項８１】
少なくとも１つのＰＰＡＲαアゴニストを更に含む、請求項７２に記載の医薬製剤。
【請求項８２】
前記ＰＰＡＲαアゴニストが、フィブリン酸誘導体である、請求項８１に記載の医薬製剤。
【請求項８３】
前記フィブリン酸誘導体が、フェノフィブレート、クロフィブレート、ゲムフィブロジル、シプロフィブレート、ベザフィブレート、クリノフィブレート、ビニフィブレート、リフィブロール及びそれらの混合物からなる群より選択される、請求項８２に記載の医薬製剤。
【請求項８４】
前記フィブリン酸誘導体がフェノフィブレートである、請求項８２に記載の医薬製剤。
【請求項８５】
前記フィブリン酸誘導体が、Ｔｒｉｃｏｒ（商標）である、請求項８２に記載の医薬製剤。
【請求項８６】
少なくとも１つのコレステロールエステル転送タンパク質（ＣＥＴＰ）阻害剤を、更に含む、請求項７２に記載の医薬製剤。
【請求項８７】
前記少なくとも１つのコレステロールエステル転送タンパク質（ＣＥＴＰ）阻害剤が、トルセトラピブである、請求項８６に記載の医薬製剤。
【請求項８８】
前記少なくとも１つのコレステロールエステル転送タンパク質（ＣＥＴＰ）阻害剤が、ＪＴＴ－７０５である、請求項８６に記載の医薬製剤。
【請求項８９】
少なくとも１つの抗肥満症剤を更に含む、請求項７２に記載の医薬製剤。
【請求項９０】
少なくとも１つのアシル補酵素Ａ：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ＡＣＡＴ）阻害剤を更に含む、請求項７２に記載の医薬製剤。
【請求項９１】
少なくとも１つの抗糖尿病薬剤を更に含む、請求項７２に記載の医薬製剤。
【請求項９２】
前記少なくとも１つの抗糖尿病薬剤が、ＰＰＡＲγアゴニストである、請求項９１に記載の医薬製剤。
【請求項９３】
前記ＰＰＡＲγアゴニストが、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン及びシグリタゾンからなる群より選択される、請求項９２に記載の医薬製剤。
【請求項９４】
前記少なくとも１つの抗糖尿病薬剤が、内因性肝臓グルコース産生を減少させる薬剤である、請求項９１に記載の医薬製剤。
【請求項９５】
前記薬剤が、メトホルミン又はフェンホルミンである、請求項９４に記載の医薬製剤。

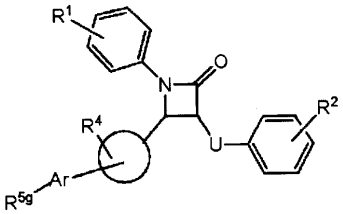
【請求項９６】
少なくとも１つの抗糖尿病薬剤が、膵臓からのインスリン放出を増加させる薬剤である、請求項９１に記載の医薬製剤。
【請求項９７】
前記薬剤が、カルブタミド、トルブタミド、アセトヘキサミド、トルアザミド、クロルプロパミド、グリブリド［グリベンクラミド］、グリピジド及びグリクラジドから選択される、請求項９６に記載の医薬製剤。
【請求項９８】
少なくとも１つの抗酸化剤を更に含む、請求項７２に記載の医薬製剤。
【請求項９９】
前記抗酸化剤が、プロブコール又はＡＧＩ－１０６７である、請求項９８に記載の医薬製剤。
【請求項１００】
前記抗酸化剤が、ＡＧＩ－１０６７である、請求項９９に記載の医薬製剤。
【請求項１０１】
容器、使用説明書、及び請求項７２に記載する医薬製剤を含む製品であって、前記使用説明書が、コレステロール吸収阻害剤を必要とする病態を治療すること；コレステロール関連疾患を予防又は治療すること；１つ又は複数のステロール又はスタノールの吸収を阻害又はその血漿濃度若しくは組織濃度を減少させること；シストセロール血症を予防又は治療すること；血管疾患／障害及び病態、異常脂質血症、混合型異常脂質血症、低αリポタンパク血症、Ｂ型ＬＤＬ、Ａ型ＬＤＬ、原発性異常βリポタンパク血症（ＦｒｅｄｅｒｉｃｋｓｏｎのＩＩＩ型）、高脂血症（高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症を含むがこれに限定されるものではない）、高血圧症、狭心症、心臓不整脈、鬱血性心不全、及び脳卒中を予防又は治療すること；心臓血管疾患関連イベントの発生を減少させること；血管病態及び関連血栓症イベントを予防又は治療すること；血管炎症を予防又は治療すること；Ｃ反応性タンパク質の血漿又は血清濃度を減少させること；アルツハイマー病（ＡＤ）の諸症状を予防、治療、又は改善すること；少なくとも１つのアミロイドβ（Ａβ）ペプチドの産生又はレベルを調節すること；血流中及び／又は脳中のアポＥイソ型４の量を調節すること；認知関連障害（認知症を含む）を予防又は治療すること；肥満症を予防又は治療すること；黄色腫の発生を予防又は減少させること；特定のＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤（スタチン）に伴う筋肉変性及び関連副作用を予防又は最小化すること；糖尿病及び関連病態を予防又は治療すること；少なくとも１つの自己免疫疾患を予防又は治療すること；脱髄及び関連障害を予防又は治療すること；コレステロール関連腫瘍を予防又は治療すること；動物細胞中少なくとも１つの多剤耐性遺伝子又はタンパク質の発現を阻害すること；癌に罹っている対象における化学療法剤の効果を増強すること；動物細胞により示される多剤耐性表現型を逆転させること；脂質ラフト構造をモジュレートすること；脂質ラフト構造に関連する疾患を予防又は治療すること；並びに骨減少症障害（骨量減少障害）を予防又は治療すること、から選択される目的に対して医薬製剤を投与するための使用説明書である前記製品。
【請求項１０２】
少なくとも１つの他の抗癌剤を更に含む、コレステロール関連腫瘍の予防又は治療のための請求項７２に記載の医薬製剤。
【請求項１０３】
前記少なくとも１つの他の抗癌剤が、ステロイド性抗アンドロゲン剤、非ステロイド性抗アンドロゲン剤、エストロゲン、ジエチルスチルベストロール、抱合エストロゲン、選択的エストロゲンレ受容体モジュレーター（ＳＥＲＭ）、タキサン及びＬＨＲＨ類似体から選択される、請求項１０２に記載の医薬製剤。
【請求項１０４】
非ステロイド性抗アンドロゲン剤が、フィナステリド、フルタミド、ビカルタミド及びニルタミドからなる群より選択される、請求項１０３に記載の医薬製剤。

【請求項１０５】
ＳＥＲＭが、タモキシフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン及びイドキシフェンからなる群より選択される、請求項１０３に記載の医薬製剤。
【請求項１０６】
タキサンが、パクリタキセル及びドセタキセルからなる群より選択される、請求項１０３に記載の医薬製剤。
【請求項１０７】
ＬＨＲＨ類似物が、酢酸ゴセレリン及び酢酸リュープロリドからなる群より選択される、請求項１０３に記載の医薬製剤。
【請求項１０８】
少なくとも１つの抗高血圧化合物を更に含む、請求項７２に記載の医薬製剤。
【請求項１０９】
前記抗高血圧化合物が、チアジド誘導体である、請求項１０８に記載の医薬製剤。
【請求項１１０】
前記チアジド誘導体が、ヒドロクロロチアジド、クロロチアジド及びポリチアジドからなる群より選択される、請求項１０９に記載の医薬製剤。
【請求項１１１】
前記抗高血圧化合物が、β－アドレナリン遮断薬である、請求項１０８に記載の医薬製剤。
【請求項１１２】
前記β－アドレナリン遮断薬が、アテノロール、メトプロロール、プロプラノロール、チモロール、カルベジロール、ナドロール及びビソプロロールからなる群より選択される、請求項１１１に記載の医薬製剤。
【請求項１１３】
前記抗高血圧化合物が、カルシウムチャネル遮断薬である、請求項１０８に記載の医薬製剤。
【請求項１１４】
前記カルシウムチャネル遮断薬が、イスラジピン、ベラパミル、ニトレンジピン、アムロジピン、ニフェジピン、ニカルジピン、イスラジピン、フェロジピン、ニソルジピン及びジルチアゼムからなる群より選択される、請求項１１３に記載の医薬製剤。
【請求項１１５】
前記抗高血圧化合物が、アンジオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）阻害剤である、請求項１０８に記載の医薬製剤。
【請求項１１６】
前記アンジオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）阻害剤が、デラプリル、カプトプリル、エナロプリル、リシノプリル、キナプリル、ペリンドプリル、ベナゼプリル、トランドラプリル、フォシノプリル、ラミプリル及びセラナプリルからなる群より選択される、請求項１１５に記載の医薬製剤。
【請求項１１７】
前記抗高血圧化合物が、アンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニストである、請求項１０８に記載の医薬製剤。
【請求項１１８】
前記アンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニストが、カンデサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン及びアプロサルタンからなる群より選択される、請求項１１７に記載の医薬製剤。
【請求項１１９】
治療有効量の請求項１～７１のいずれか一項に記載の化合物を、哺乳動物に投与することを含む、血管疾患及び関連病態を治療するための方法。
【請求項１２０】
前記血管疾患及び関連病態が、高脂血症である、請求項１１９に記載の方法。

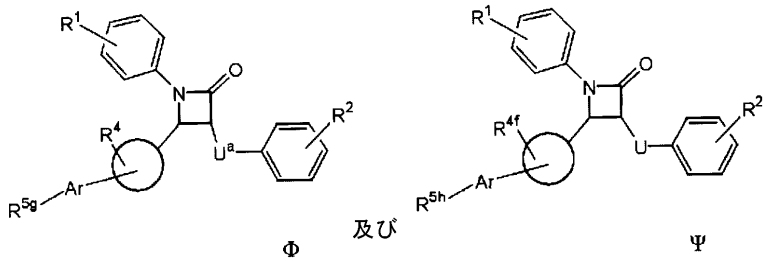
【請求項１２１】
前記血管疾患及び関連病態が、動脈硬化症である、請求項１１９に記載の方法。
【請求項１２２】
前記血管疾患及び関連病態が、シトステロール血症である、請求項１１９に記載の方法。
【請求項１２３】
コレステロール吸収阻害有効量の請求項１～７１のいずれか一項に記載の化合物を、哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物の腸からのコレステロールの吸収を阻害する方法。
【請求項１２４】
有効量の請求項１～７１のいずれか一項に記載の化合物を、かかる治療を必要とする哺乳動物に投与することを含む、非コレステロールステロール又は５α－スタノールの少なくとも１つの血漿又は組織濃度を減少させる方法。
【請求項１２５】
哺乳動物に、コレステロール減少の有効量の請求項１～７１のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、哺乳動物中のＬＤＬコレステロールの血漿又は血清濃度を減少させる方法。
【請求項１２６】
コレステロール及びコレステロールエステル減少の有効量の請求項１～７１のいずれか一項に記載の化合物を、哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物内の血漿又は血清中のコレステロール及びコレステロールエステルの濃度を減少させる方法。
【請求項１２７】
コレステロール糞便排出増加の有効量の請求項１～７１のいずれか一項に記載の化合物を、哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物中のコレステロールの糞便排出を増加させる方法。
【請求項１２８】
治療有効量の請求項１～７１のいずれか一項に記載の化合物を、哺乳動物に投与することを含む、コレステロール吸収阻害剤を必要とする哺乳動物の臨床病態の予防又は治療方法。
【請求項１２９】
心臓血管疾患関連イベント減少有効量の請求項１～７１のいずれか一項に記載の化合物を、哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物の心臓血管疾患関連イベントの発生を減少させる方法。
【請求項１３０】
治療有効量の請求項１～７１のいずれか一項に記載の化合物を、哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物中のＣ反応性タンパク質（ＣＲＰ）の血漿又は血清濃度を減少させる方法。
【請求項１３１】
請求項１～７１のいずれか一項に記載の化合物を、血管炎症の存在、又は血管炎症の可能性を示すＣ反応性タンパク質レベルを有する対象に、投与することを含む、対象の血管炎症を治療又は予防する方法。
【請求項１３２】
治療有効量の請求項１～７１のいずれか一項に記載の化合物を、哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物中のトリグリセリドの血漿又は血清濃度を減少させる方法。
【請求項１３３】
治療有効量の請求項１～７１のいずれか一項に記載の化合物を、哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物のＨＤＬコレステロールの血漿又は血清濃度を増加させる方法。
【請求項１３４】
治療有効量の請求項１～７１のいずれか一項に記載の化合物を、哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物内のアポリポタンパク質Ｂの血漿又は血清濃度を減少させる方法。

【請求項１３５】
請求項１～７１のいずれか一項に記載の化合物を少なくとも１つのＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤と組み合わせて、その治療を必要とする対象に投与することを含む、ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤に関連する筋肉変性副作用を予防又は最小化しながら少なくとも１つの血管病態を治療する方法。
【請求項１３６】
そ請求項１～７１のいずれか一項により表される化合物を少なくとも１つ含む有効量の組成物を、かかる治療を必要とする対象に投与する工程を含む、対象の血流中及び／又は脳中のアポＥイソ型４の量を調節する方法。
【請求項１３７】
請求項１～７１のいずれか一項に記載の化合物を少なくとも１つ含む有効量の組成物を、かかる治療を必要とする対象に投与する工程を含む、アルツハイマー病の諸症状を予防、治療、又は改善する方法。
【請求項１３８】
請求項１～７１のいずれか一項により表される化合物を少なくとも１つ含む有効量の組成物を、かかる治療を必要とする対象に投与する工程を含む、対象の少なくとも１つのアミロイドβペプチドの産生を調節する方法、又は対象の血流中及び／又は脳中の少なくとも１つのアミロイドβペプチドレベルを調節する方法。
【請求項１３９】
治療有効量の請求項１～７１のいずれか一項に記載の化合物を、コレステロール関連腫瘍を発症するリスクにある患者又はコレステロール関連腫瘍を既に示している患者に投与することを含む、コレステロール関連腫瘍の予防又は治療方法。
【請求項１４０】
コレステロール関連腫瘍が、良性前立腺肥大症、良性乳房腫瘍、良性子宮内膜腫瘍、及び良性結腸腫瘍からなる群から選択される、請求項１３９に記載のコレステロール関連腫瘍の予防又は治療方法。
【請求項１４１】
コレステロール関連腫瘍が、悪性前立腺腫瘍、乳癌腫瘍、子宮内膜癌腫瘍、及び結腸癌腫瘍からなる群から選択される、請求項１３９に記載のコレステロール関連腫瘍の予防又は治療方法。
【請求項１４２】
治療有効量の請求項１～７１のいずれか一項に記載の化合物及び少なくとも１つの他の抗癌剤を、コレステロール関連腫瘍を発症するリスクにある患者又はコレステロール関連腫瘍を既に示している患者に併用投与することを含む、コレステロール関連腫瘍の予防又は治療方法。
【請求項１４３】
請求項７２に記載の医薬製剤を、かかる予防又は治療を必要とする患者に投与することを含む、コレステロール関連腫瘍の予防又は治療方法。
【請求項１４４】
有効量の請求項１～７１のいずれか一項に記載の化合物を、かかる治療を必要とする対象に投与することを含む、対象の黄色腫発生を予防又は減少させる方法。
【請求項１４５】
有効量の請求項１～７１のいずれか一項に記載の化合物を、かかる治療を必要とする対象に投与することを含む、対象の転移発生を予防又は減少させる方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、高コレステロール血症及び他の疾患の処置のために有用な４－ビアリーリル－１－フェニルアゼチジン－２－オン類の化学的属に関する。
【背景技術】

【０００２】
１，４－ジフェニルアゼチジン－２－オン類、及び脂質代謝の疾患を処置するためのそれらの有用性が、米国特許第６，４９８，１５６号、第ＵＳＲＥ３７７２１号及びＰＣＴ出願第ＷＯ０２／５００２７号に記載されており、その出願の開示は、有用性に関する参照によって本明細書に組み込まれる。
【発明の開示】
【課題を解決するための手段】
【０００３】
或る態様において、本発明は、
式：
【化１】



で表される化合物に関し、前記化合物は、２つの非常に関連する属、Φ及びΨ
【化２】



の化合物に関する。
式中
【化３】

がアリール又はヘテロアリール残基を表し、Ａｒがアリール残基を表し、Ｒ^{1}が、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、ＯＣＨ$_{3}$、ＯＣＦ$_{2}$Ｈ、ＯＣＦ$_{3}$、ＣＨ$_{3}$、ＣＦ$_{2}$Ｈ、ＣＨ$_{2}$Ｆ、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、ＣＦ$_{3}$、ニトロ基、－ＳＨ、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、－ＰＯ$_{3}$Ｈ$_{2}$、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、－Ｂ（ＯＨ）$_{2}$、糖、ポリオール基、グルクロニド基及び糖カルバメートから独立して選択される１、２、３、４又は５個の残基を表し、Ｒ^{2}が、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、ＯＣＨ$_{3}$、ＯＣＦ$_{2}$Ｈ、ＯＣＦ$_{3}$、ＣＨ$_{3}$、ＣＦ$_{2}$Ｈ、ＣＨ$_{2}$Ｆ、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、ＣＦ$_{3}$、ニトロ基、－ＳＨ、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、－ＰＯ$_{3}$Ｈ$_{2}$、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、－Ｂ（ＯＨ）$_{2}$、糖、ポリオール基、グルクロニド基及び糖カルバメートから独立して選択される１、２、３

、４又は５個の残基を表し、R^4が、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、－Ｏ－低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、CF_3、ニトロ基、－ＳＨ、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、カルボキシアミ基ド、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、－PO_3H_2、－SO_3H、－$B(OH)_2$、糖、ポリオール基、グルクロニド基及び糖カルバメートから独立して選択される１、２、３又は４個の残基を表し、R^{4f}が、－ＯＨ、－ＳＨ又は$B(OH)_2$であり、R^{5g}が、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、CF_3、ニトロ基、－ＳＨ、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、－PO_3H_2、－SO_3H、－$B(OH)_2$、糖、ポリオール基、グルクロニド基及び糖カルバメートから独立して選択されるＡｒ上の１、２、３、４又は５個の残基を表し、R^{5h}が、水素原子、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、CF_3、ニトロ基、－ＳＨ、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、－PO_3H_2、－SO_3H、－$B(OH)_2$、糖、ポリオール基、グルクロニド基及び糖カルバメートから独立して選択されるＡｒ上の１、２、３、４又は５個の残基を表し、

但し、Ｕが、（１）隣接－CH_2－残基が、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－SO_2－又はＯ－によって置換されず、及び、（２）－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－SO_2－、－Ｏ－及びＮＨ－残基が、単一の炭素によってのみ分離されない、という条件で、１個以上のCH_2－が、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－SO_2－、－Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＣＨＯＨ－、－ＮＨ－、ＣＨＦ、CF_2、－ＣＨ（Ｏ－低級アルキル）－、－ＣＨ（Ｏ－低級アシル）－、－ＣＨ（ＯＳＯ$_3$Ｈ）－、－ＣＨ（ＯＰＯ$_3$Ｈ$_2$）－、－ＣＨ（ＯＢ（ＯＨ）$_2$）－、又はＮＯＨ－から選択されるラジカルによって置換され得る（C_2～C_6）－アルキレン基であり、U^aが、－CH_2CH_2CH（ＯＨ）－を除くこと以外Ｕと同一である。属Φ及びΨは、R^{5g}が－ＣＮ、２，５－ジメトキシ、ビフェニル残基の環がいずれも更に置換されない場合に、２，６－ジメトキシ又はハロゲン原子である化合物を除く。属Φ及びΨはまた、

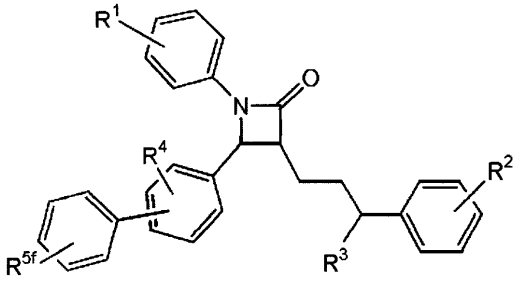
【化４】

が２，５－チエニル残基を表す場合に、R^{5g}が２－ヒドロキシである化合物を除く。

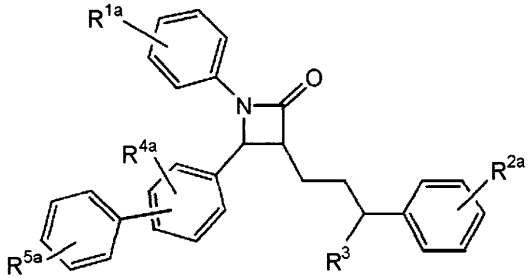
【０００４】

亜属には、一般式Ｉ～ＶＩＩ

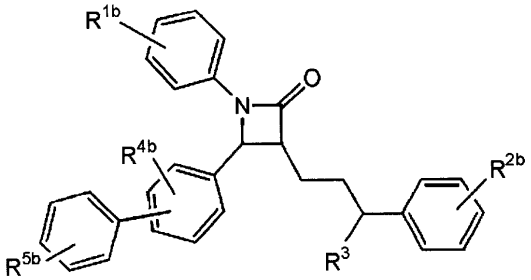
【化５】



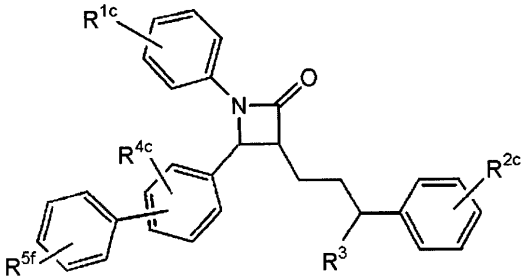
I



II

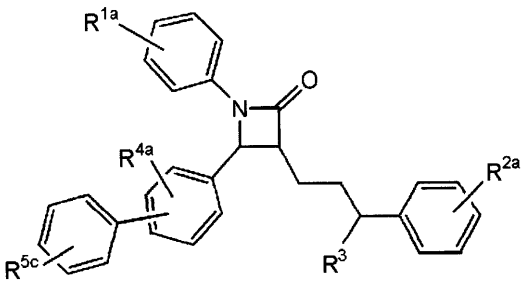


III

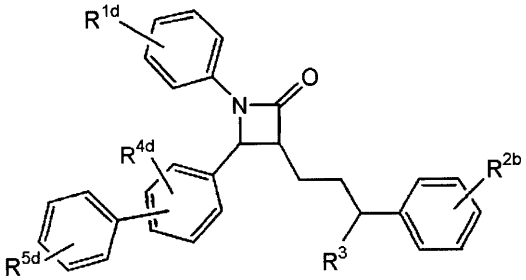


IV

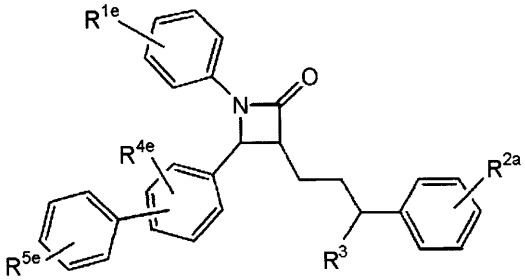
【化６】



V



VI



VII

のビフェニル化合物が含まれる。

【０００５】

式Ｉにおいて、Ｒ[1]及びＲ[2]は、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、ＯＣＨ$_3$、ＯＣＦ$_2$Ｈ、ＯＣＦ$_3$、ＣＨ$_3$、ＣＦ$_2$Ｈ、ＣＨ$_2$Ｆ、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、ＣＦ$_3$、ニトロ基、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、糖、グルクロニド基及び糖カルバメートから独立して選択される１又は２個の残基を表し、Ｒ[3]は、Ｈ、－ＯＨ、フルオロ基、－Ｏ－低級アルキル及び－Ｏ－アシルから選択され、Ｒ[4]は、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、ＣＦ$_3$、ニトロ基、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、糖、グルクロニド基及び糖カルバメートから独立して選択される１、２、３又は４個の残基を表し、Ｒ[5f]は、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、ＣＦ$_3$、ニトロ基、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキ

ルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、糖、グルクロニド基、糖カルバメート及び$N^+R^6R^7R^8X^-$から独立して選択される１、２、３、４又は５個の残基を表し、R^6は、C_1～C_{20}炭化水素基であるか、又はR^7とともに、５員～７員環を形成し、R^7はアルキル基であるか、又はR^6とともに５員～７員環を形成し、R^8はアルキル基であるか、又はR^6又はR^7と一緒に、第二の５員～７員環を形成し、そしてＸがアニオンである。

【０００６】

式ＩＩにおいて、R^{1a}、R^{4a}及びR^{5a}のうちの１つが、－Ｑ－Ａ－$N^+R^9R^{10}R^{11}X^-$であり、R^{1a}、R^{4a}及びR^{5a}の他の２つが、水素原子、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、OCH_3、OCF_2H、OCF_3、CH_3、CF_2H、CH_2F、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、CF_3、ニトロ基、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基から独立して選択される。R^{2a}は、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、OCH_3、OCF_2H、OCF_3、CH_3、CF_2H、CH_2F、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、CF_3、ニトロ基、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基及びベンジルオキシ基から独立して選択される１又は２個の残基を表す。R^3は、Ｈ、－ＯＨ、フルオロ基、－Ｏ－低級アルキル及び－Ｏ－アシルから選択される。Ｑは、直接結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、$-CH_2O-$、$-CH_2NH-$、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＣＯＮＨ－、－ＮＨＣＯ－、－Ｏ（Ｃ＝Ｏ）－、－（Ｃ＝Ｏ）Ｏ－、－ＮＨＣＯＮＨ－、－ＯＣＯＮＨ－及びＮＨＣＯＯ－から選択される。Ａは、C_2～C_{20}炭化水素基、炭素原子２～２０個の置換アルキル基、置換アリール、置換アリールアルキル基、及び炭素原子４～５０個のオキサアルキル基から選択され、Ｑが直接結合、－Ｃ（＝Ｏ）又はＯ（Ｃ＝Ｏ）－である場合、Ａが更にメチレンであり得る。R^9はC_1～C_{20}炭化水素基であるか、又はＡ又はR^{10}とともに５員～７員環を形成し、R^{10}はアルキル基であるか、Ａとともに二重結合を形成するか、又はR^9とともに５員～７員環を形成し、R^{11}は、アルキル基であるか、R^{10}又はR^9とともに、第二の５員～７員環を形成し、そして、Ｘがアニオンである。

【０００７】

式ＩＩＩにおいて、R^{2b}は、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、OCH_3、OCF_2H、OCF_3、CH_3、CF_2H、CH_2F、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、CF_3、ニトロ基、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基から独立して選択される１又は２個の残基を表す。R^3は、Ｈ、－ＯＨ、フルオロ基、－Ｏ－低級アルキル及び－Ｏ－アシルから選択される。R^{1b}、R^{4b}及びR^{5b}のうちの１つが、R^{12}であり、R^{1b}、R^{4b}及びR^{5b}の他の２つが水素原子、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジ

オキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、ＣＦ$_3$、ニトロ基、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、糖、グルクロニド基及び糖カルバメートから独立して選択され、Ｒ^{12}は、（Ｃ$_0$～Ｃ$_{30}$）アルキレン－Ｇ$_n$であり、前記アルキレン中の１個以上のＣＨ$_2$－残基が、－Ｓ－、－ＳＯ－、ＳＯ$_2$－、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｎ（アルキル）－、－Ｎ（フェニル）－、－Ｎ（アルキルフェニル）－、－Ｎ$^+$（アルキル）$_2$－、－Ｎ$^+$（フェニル）$_2$－、－Ｎ$^+$（アルキルフェニル）$_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）、ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ＝Ｃ－、フェニレン基又はＮ［（Ｃ＝Ｏ）アルキレンＣＯＯＨ］－によって置換されることができ、Ｇは、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＰＯ$_3$Ｈ$_2$、－Ｏ－ＰＯ$_3$Ｈ$_2$、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｎ＝Ｈ）ＮＨ$_2$、ポリオール基、糖、グルクロニド基、糖カルバメート、－Ｎ$^+$Ｒ^{6a}Ｒ^{7a}Ｒ^{8a}Ｘ$^-$、及び単環又は二環状トリアルキルアンモニウムアルキル残基から選択され、Ｒ^{6a}は、Ｃ$_1$～Ｃ$_{20}$炭化水素基であり、Ｒ^{7a}はアルキル基であり、Ｒ^{8a}はアルキル基であり、ｎは１、２、３、４又は５であり、そしてＸがアニオンである。

【０００８】

式ＩＶの化合物において、Ｒ^{1c}及びＲ^{2c}が、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、ＯＣＨ$_3$、ＯＣＦ$_2$Ｈ、ＯＣＦ$_3$、ＣＨ$_3$、ＣＦ$_2$Ｈ、ＣＨ$_2$Ｆ、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、ＣＦ$_3$、ニトロ基、－Ｓ－低級アルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、グアニジノ基、ジアルキルグアニジノ基、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、グルクロニド基及び糖カルバメートから独立して選択される１又は２個の残基を表す。Ｒ^{3}は、Ｈ、－ＯＨ、フルオロ基、－Ｏ－低級アルキル及び－Ｏ－アシルから選択される。Ｒ^{4c}は、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、ＣＦ$_3$、ニトロ基、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、グルクロニド基及び糖カルバメートから独立して選択される１、２、３又は４個の残基を表し、そして、Ｒ^{5f}は、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、ＣＦ$_3$、ニトロ基、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、糖、グルクロニド基、糖カルバメート及びＮ$^+$Ｒ^{6}Ｒ^{7}Ｒ^{8}Ｘ$^-$から独立して選択される１、２、３、４又は５個の残基を表す。

【０００９】

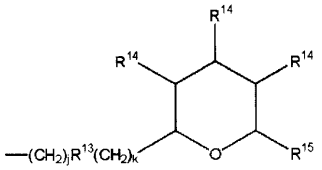
式Ｖの化合物において、Ｒ^{1a}、Ｒ^{2a}及びＲ^{4a}それぞれが、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、ＯＣＨ$_3$、ＯＣＦ$_2$Ｈ、ＯＣＦ$_3$、ＣＨ$_3$、ＣＦ$_2$Ｈ、ＣＨ$_2$Ｆ、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、ＣＦ$_3$、ニトロ基、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、

アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基から独立して選択される１又は２個の残基を表す。R^3は、Ｈ、－ＯＨ、フルオロ基、－Ｏ－低級アルキル及び－Ｏ－アシルから選択される。R^{5c}は、$-Q-A-N^+R^9R^{10}R^{11}X^-$であり、Ｑは、直接結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、$-CH_2O-$、$-CH_2NH-$、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＣＯＮＨ－、－ＮＨＣＯ－、$-CH_2NH$（Ｃ＝Ｏ）－、－Ｏ（Ｃ＝Ｏ）－、－（Ｃ＝Ｏ）Ｏ－、－ＮＨＣＯＮＨ－、－ＯＣＯＮＨ－及びＮＨＣＯＯ－から選択され、及びＡは、C_2～C_{20}炭化水素基、炭素原子２～２０個の置換アルキル基、置換アリール、置換アリールアルキル基、及び炭素原子４～５０個のオキサアルキル基から選択され、及びＱが直接結合、－Ｃ（＝Ｏ）又はＯ（Ｃ＝Ｏ）－である場合、Ａが更にメチレンであり得る。

【００１０】

式ＶＩの化合物において、R^{2b}は、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、OCH_3、OCF_2H、OCF_3、CH_3、CF_2H、CH_2F、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、CF_3、ニトロ基、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基から独立して選択される１又は２個の残基を表す。R^3は、Ｈ、－ＯＨ、フルオロ基、－Ｏ－低級アルキル及び－Ｏ－アシルから選択される。R^{1d}、R^{4d}及びR^{5d}の１つは、R^{12a}であり、R^{1d}、R^{4d}及びR^{5d}の他の２つは、水素原子、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、CF_3、ニトロ基、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基及びR^{12a}から独立して選択され、R^{12a}は、

【化７】

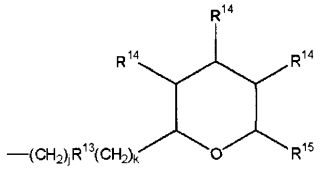


であるか、又はR^{5d}がR^{12a}である場合に、R^{12}が更に、（C_0～C_{30}）アルキレン－G_nであり、前記アルキレン中の１個以上のCH_2－残基が、－Ｓ－、－ＳＯ－、SO_2－、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｎ（アルキル）－、－Ｎ（フェニル）－、－Ｎ（アルキルフェニル）－、$-N^+$（アルキル）$_2$－、$-N^+$（フェニル）$_2$－、$-N^+$（アルキルフェニル）$_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）、ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ＝Ｃ－、フェニレン基又はＮ［（Ｃ＝Ｏ）アルキレンＣＯＯＨ］－によって置換されることができ、Ｇは、$-SO_3H$、$-PO_3H_2$、$-O-PO_3H_2$、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｎ＝Ｈ）NH_2、ポリオール基、糖、グルクロニド基、糖カルバメート、$-N^+R^{6a}R^{7a}R^{8a}X^-$、及び単環又は二環状トリアルキルアンモニウムアルキル残基から選択され、R^{13}は、直接結合、－Ｃ＝Ｃ－、$-OCH_2$、－Ｃ（＝Ｏ）－及びＣＨＯＨ－から選択され、R^{14}は、－ＯＨ及びＯＣ（＝Ｏ）アルキルから選択され、R^{15}は、$-CH_2OH$、$-CH_2OC$（＝Ｏ）アルキル及びＣＯＯアルキルから選択され、ｊは１～５であり、ｋは０又は１～５であり、ｎは１～５である。

【００１１】

式ＶＩＩの化合物において、R^{1e}、R^{2a}及びR^{4e}それぞれが、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ、低級アルキル基、OCH_3、OCF_2H、OCF_3、CH_3、CF_2H、CH_2F、－Ｏ－低級アルキル、メチレンジオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、－ＣＮ、CF_3、ニトロ基、－Ｓ－低級アルキル、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、カルボキシアミド基、アルキルスルホキシド基、アシルアミノ基、アミジノ基、フェニル基、ベンジル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基から独立して選択される１又は２個の残基を表す。R^3は、Ｈ、－ＯＨ、フルオロ基、－Ｏ－低級アルキル及び－Ｏ－アシルから選択される。R^{5e}は、

【化８】



及び（C_0～C_{30}）アルキレン－G_nから選択され、前記アルキレン中の１個以上のCH_2－残基は、－Ｓ－、－ＳＯ－、SO_2－、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｎ（アルキル）－、－Ｎ（フェニル）－、－Ｎ（アルキルフェニル）－、$-N^+$（アルキル）$_2$－、$-N^+$（フェニル）$_2$－、$-N^+$（アルキルフェニル）$_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）、ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ＝Ｃ－、フェニレン又はＮ［（Ｃ＝Ｏ）アルキレンＣＯＯＨ］－によって置換されることができる。

【００１２】

本発明は、任意の立体異性体形態での、それらの薬学的に許容可能な塩、又は任意の比での任意の前記化合物の混合物も含む。

【００１３】

本明細書に記載する化合物は、薬学的に許容可能な担体及び１つ又は複数の（１）異常脂質血症治療剤（dyslipidemic agent）、（２）抗糖尿病剤、（３）抗高血圧症剤、（４）抗肥満症剤、（５）自己免疫疾患治療に用いる薬剤、（６）脱髄及びその関連障害治療に用いる薬剤、（７）アルツハイマー病治療に用いる薬剤、（８）血液調整剤、（９）ホルモン補充剤／組成物、（１０）化学療法剤、（１１）アテローム性動脈硬化症の１つ又は複数の症状を緩和するペプチド、（１２）抗癌剤、（１３）骨量減少及び関連障害の治療に用いる薬剤、並びに（１４）その他の薬剤を含む医薬製剤中に含めることができる。

【００１４】

本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、コレステロール吸収阻害剤を必要とする病態を治療する方法；コレステロール関連疾患を予防又は治療する方法；１つ又は複数のステロール又はスタノールの吸収を阻害又はその血漿濃度若しくは組織濃度を減少させる方法；シストセロール血症（sistoserolemia）を予防又は治療する方法；血管疾患／障害及び病態、異常脂質血症、混合型異常脂質血症、低αリポタンパク血症、Ｂ型ＬＤＬ、Ａ型ＬＤＬ、原発性異常βリポタンパク血症（ＦｒｅｄｅｒｉｃｋｓｏｎのＩＩＩ型）、高脂血症（高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症を含むがこれに限定されるものではない）、高血圧症、狭心症、心臓不整脈、鬱血性心不全、及び脳卒中を予防又は治療する方法；心臓血管疾患関連イベントの発生を減少させる方法；血管病態及び関連血栓症イベントを予防又は治療する方法；血管炎症を予防又は治療する方法；Ｃ反応性タンパク質の血漿又は血清濃度を減少させる方法；アルツハイマー病（ＡＤ）の諸症状を予防、治療、又は改善する方法；少なくとも１つのアミロイドβ（Ａβ）ペプチドの産生又はレベルを調節する方法；血流中及び／又は脳中のアポＥイソ型４の量を調節する方法；認知関連障害（認知症を含む）を予防又は治療する方法；肥満症を予防又は治療する方法；黄色腫の発生を予防又は減少させる方法；特定のＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤（スタチン）に伴う筋肉変性及び関連副作用を予防又は最小化する方法；糖尿病及び

関連病態を予防又は治療する方法；少なくとも１つの自己免疫疾患を予防又は治療する方法；脱髄及び関連障害を予防又は治療する方法；コレステロール関連腫瘍を予防又は治療する方法；動物細胞中少なくとも１つの多剤（multiple("multi")-drug）耐性遺伝子又はタンパク質の発現を阻害する方法；癌に罹っている対象における化学療法剤の効果を増強する方法；動物細胞により示される多剤（multi-drug）耐性表現型を逆転させる方法；脂質ラフト構造をモジュレートする方法；並びに骨減少症障害（骨量減少障害）を予防又は治療する方法に使用することができる。本方法は、治療的有効量の本明細書に記載する化合物又は医薬製剤を投与することを含む。

【００１５】

本発明は、容器、使用説明書、及び上記の医薬製剤を含む製品に関する。使用説明書は、下記から選択される目的に対して医薬製剤を投与するためのものである。その目的は、コレステロール吸収阻害剤を必要とする病態を治療すること；コレステロール関連疾患を予防又は治療すること；１つ又は複数のステロール又はスタノールの吸収を阻害又はその血漿濃度若しくは組織濃度を減少させること；シストセロール血症（sistoserolemia）を予防又は治療すること；血管疾患／障害及び病態、異常脂質血症、混合型異常脂質血症、低αリポタンパク血症、Ｂ型ＬＤＬ、Ａ型ＬＤＬ、原発性異常βリポタンパク血症（Ｆｒｅｄｅｒｉｃｋｓｏｎ のＩＩＩ型）、高脂血症（高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症を含むがこれに限定されるものではない）、高血圧症、狭心症、心臓不整脈、鬱血性心不全、及び脳卒中を予防又は治療すること；心臓血管疾患関連イベントの発生を減少させること；血管病態及び関連血栓症イベントを予防又は治療すること；血管炎症を予防又は治療すること；Ｃ反応性タンパク質の血漿又は血清濃度を減少させること；アルツハイマー病（ＡＤ）の諸症状を予防、治療、又は改善すること；少なくとも１つのアミロイドβ（Ａβ）ペプチドの産生又はレベルを調節すること；血流中及び／又は脳中のアポＥイソ型４の量を調節すること；認知関連障害（認知症を含む）を予防又は治療すること；肥満症を予防又は治療すること；黄色腫の発生を予防又は減少させること；特定のＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤（スタチン）に伴う筋肉変性及び関連副作用を予防又は最小化すること；糖尿病及び関連病態を予防又は治療すること；少なくとも１つの自己免疫疾患を予防又は治療すること；脱髄及び関連障害を予防又は治療すること；コレステロール関連腫瘍を予防又は治療すること；動物細胞中少なくとも１つの多剤（multiple("multi")-drug）耐性遺伝子又はタンパク質の発現を阻害すること；癌に罹っている対象における化学療法剤の効果を増強すること；動物細胞により示される多剤（multi-drug）耐性表現型を逆転させること；脂質ラフト構造をモジュレートすること；脂質ラフト構造に関連する疾患を予防又は治療すること；並びに骨減少症障害（骨量減少障害）を予防又は治療することである。

【００１６】

本発明のこれらの、及び他の実施形態が、以下の記述及び請求項と組み合わせて明らかになる。

【図面の簡単な説明】

【００１７】

【図１】本発明のいくつかの化合物に関する、バイオアベイラビリティデータを提供する表である。

【００１８】

【図２】本発明のいくつかの化合物に関する、ＡＣＡＴ阻害データを提供する表である。

【００１９】

【図３Ａ】競合化合物の存在又は非存在下で、ハムスターの小腸に結合する^{3}Ｈ－（１Ｓ）－１，５－アンヒドロ－１－（４’－（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）－Ｄ－グルシトールを描写しているグラフである。

【図３Ｂ】競合化合物の存在又は非存在下で、ハムスターの小腸に結合する^{3}Ｈ－（１Ｓ

）－１，５－アンヒドロ－１－（４’－（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）－Ｄ－グルシトールを描写しているグラフである。

【００２０】

【図３Ｃ】図３Ａ及び図３Ｂにて描写された結果に基づく、対照に関する、計算されたパーセンテージ結合を示している表である。

【００２１】

【図４】レチナール、タウロコリン酸、プロゲステロン、シトスタノール及びコレステロール吸収アッセイの結果を示している表である。

【００２２】

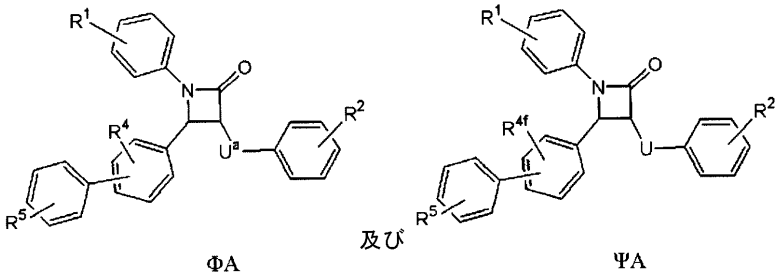
【図５】ラットコレステロール吸収モデルを用いる添加アッセイのプロットである。

【発明を実施するための最良の形態】

【００２３】

以上の式Φ、Ψ及びＩ～ＶＩＩＩによって表された属の化合物は、腸からのコレステロール吸収の阻害剤である。そのため、これらは、高コレステロール血症及び高脂血症のような脂質疾患を治療及び予防することにおいて有用性を有する。血清脂質を低下させるこれらの効果のために、これらの化合物は、アテローム性動脈硬化症の治療及び予防において有用である。本発明の亜属には、Ｕが－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＯＨ）－、－ＳＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｓ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＳＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）－、－ＳＣＨ$_2$ＣＨ（ＯＨ）－、－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－及び（ＣＨ$_2$）$_4$－から選択され、そこで、列状基（ｓｔｒｉｎｇ）の左末端が、アゼチジノン環への結合点であり、列状基の右末端が、フェニル環の結合点である、式Φ及びΨの化合物が含まれる。式Φ及びΨの化合物の他の亜属には、ΦＡ及びΨＡ

【化９】



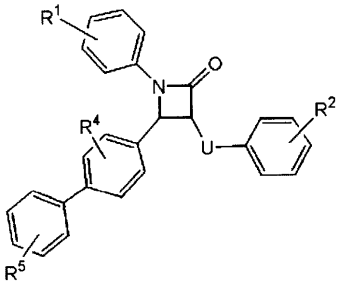
ΦA　　ΨA

が含まれる。

【００２４】

更なる亜属には、Ｒ^{5}を有する環が、例えば、

【化１０】



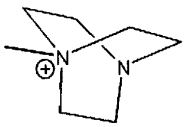
のパラ位である、式ΦＡ及びΨＡの化合物が含まれる。他の亜属において、Ｒ^{1}はＨ又は４－フルオロであり、Ｒ^{2}が４－フルオロであり、そして、Ｒ^{4}がＨ又はヒドロキシ基であることができる。他の亜属において、Ｒ^{4}及びＲ^{5}は両方がヒドロキシ基である。

【００２５】

本発明の他の亜属には、Ｒ^1、Ｒ^{1a}、Ｒ^2、Ｒ^{2a}、Ｒ^{4}及びＲ^{4a}がＨ、ハロゲン

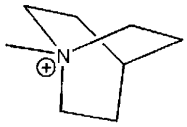
原子、－ＯＨ及びメトキシ基から独立して選択される化合物、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{4}及びＲ^{5}がＨ、糖、グルクロニド基及び糖カルバメートから選択される化合物、Ｒ^{3}が水素原子及びヒドロキシ基から選択される化合物、Ｒ^{4}又はＲ$^{4\,a}$が水素原子である化合物、Ｒ^{5}又はＲ$^{5\,a}$が又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、－Ｏ－低級アルキル、ＣＦ$_{3}$、アルキルスルホニル基及びアリールスルホニル基から選択される化合物が含まれる。式ＩＩの化合物の例としては、Ｒ$^{1\,a}$、Ｒ$^{4\,a}$及びＲ$^{5\,a}$のうちの１つが、－Ｑ－Ａ－Ｎ$^{+}$Ｒ^{9}Ｒ^{10}Ｒ^{11}Ｘ$^{-}$であり、－Ｑ－Ａ－が、（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{20}$炭化水素）、－Ｏ－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{20}$炭化水素）、－ＮＨ（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{20}$炭化水素）、－ＮＨＣＯ（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{20}$炭化水素）、及び炭素４～２０個のオキサアルキル基から選択されるものが含まれる。このシリーズの化合物において、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}及びＲ^{11}が、（１）低級アルキル基又はベンジル基であるか、又は（２）Ｒ^{9}、Ｒ^{10}及びＲ^{11}が一緒に、４ジアザビシクロオクタン

【化１１】



を形成するか、又は（３）Ｒ^{9}、Ｒ^{10}及びＲ^{11}が一緒に、４キヌクリジニウム

【化１２】



を形成する。

【００２６】

本発明の化合物のいくつかは、四級塩、すなわちカチオン性種である。従ってこれらは常に、塩として存在する。式Ｉの他の化合物は、塩基性又は酸性残基を含むことができ、これによって塩として存在可能である。請求項において、酸に対する参照にはその塩が含まれる。従って、例えば、４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－４－スルホン酸に対する請求項は、同様に４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－４－スルホン酸ナトリウムを包含することが意図される。語句「薬学的に許容可能な塩」は、その対イオンが薬学的に許容可能な非毒性酸及び塩基に由来する塩を意味する。化合物が、四級又は塩基性残基を含む場合、本発明の化合物に関して好適な薬学的に許容可能な塩基添加塩には、無機酸、有機酸、及びクワット（ｑｕａｔｓ）の場合、（形式上水酸化物アニオンを供給する）水が含まれる。例には、ヒドロキシド、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩（ベシラート）、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、炭酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコレート、ブロマイド、クロライド、イセチオネート、乳酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、ムケート、硝酸塩、パモエート、パントテン酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、アセトアミド安息香酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アミノサリチル酸塩、アンヒドロメチレンクエン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、エデト酸カルシウム、樟脳塩、カンシル酸塩、カプリン酸、カプロン酸塩、カプリル酸塩、ケイ皮酸塩、シクラミン酸、ジクロロ酢酸塩、エデト酸塩（ＥＤＴＡ）、エジシル酸塩、エンボネート、エストレート、エシレート、フルオリド、ギ酸塩、ゲンチシン酸塩、グルセプト酸塩、グルクロン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコレート、グリコリルアルサニレート、ヘキシルレソルシネート、馬尿酸塩、ヒドロキシナフタレン酸塩、ヨウ化物、ラクトビ

オン酸、マロン酸塩、メシレート、ナパジシレート、ナプシレート、ニコチン酸塩、オレイン酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、オキソグルタル酸塩、パルミチン酸塩、ペクチネート、ペクチネートポリマー、フェニルエチルバルビタル酸塩、ピクリン酸塩、ピドレート、プロピオン酸塩、ローダニド、サリチル酸塩、セバシン酸塩、ステアリン酸塩、タンニン酸塩、セオクレート、トシレートなどが挙げられる。化合物が酸性残基を含む場合、本発明の化合物に対する好適な薬学的に許容可能な塩基添加塩には、アンモニウム、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛から作製される金属塩、又はリシン、Ｎ，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、エチレンジアミン、メグルミン（Ｎ－メチルグルカミン）及びプロカインから作製される有機塩が含まれる。他の塩基添加塩には、アレコリン、アルギニン、バリウム、ベネサミン、ベンザチン、ベタイン、ビスマス、クレミゾール、銅、デアノール、ジエチルアミン、ジエチルアミノエタノール、エポルアミン、エチレンジアミン、第二鉄、第一鉄、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イミダゾール、イソプロピルアミン、マンガン、亜マンガン、メチルグルカミン、モルホリン、モルホリンエタノール、ｎ－エチルモルホリン、ｎ－エチルピペリジン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プリン、セオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロールアミン及びトロメタミンから作製されるものが含まれる。

【００２７】

式ＩＩＩ、ＶＩ及びＶＩＩの化合物の特定の亜種において、R^{1b}がR^{12}であり、R^{2b}及びR^{4b}が、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ及びメトキシ基から選択され、R^{12}が、（C_6～C_{20}）アルキレン－Ｇであり、前記アルキレン中の１個以上のCH_2－残基は、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｎ（アルキル）－、－Ｃ（＝Ｏ）－又はＣＨ＝ＣＨ－によって置換されることができ、Ｇが－SO_3Ｈ、ポリオール及び糖から選択される。更なる実施形態において、R^5がR^{12}であり、R^1、R^2及びR^4が、Ｈ、ハロゲン原子、－ＯＨ及びメトキシ基から選択され、R^{12}が、（C_6～C_{20}）アルキレン－Ｇであり、前記アルキレン中の１個以上のCH_2－残基が、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｎ（アルキル）－、－Ｃ（＝Ｏ）－又はＣＨ＝ＣＨ－によって置換されることができ、Ｇが－SO_3Ｈ、ポリオール基及び糖から選択される。

【００２８】

治療適応

本発明は更に、コレステロール吸収阻害剤を必要とする病態を治療する方法；コレステロール関連疾患を予防又は治療する方法；１つ又は複数のステロール又はスタノールの吸収を阻害又はその血漿濃度若しくは組織濃度を減少させる方法；シストセロール血症（sistoserolemia）を予防又は治療する方法；血管疾患／障害及び病態、異常脂質血症、混合型異常脂質血症、低αリポタンパク血症、Ｂ型ＬＤＬ、Ａ型ＬＤＬ、原発性異常βリポタンパク血症（ＦｒｅｄｅｒｉｃｋｓｏｎのＩＩＩ型）、高脂血症（高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症を含むがこれに限定されるものではない）、高血圧症、狭心症、心臓不整脈、鬱血性心不全、及び脳卒中を予防又は治療する方法；心臓血管疾患関連イベントの発生を減少させる方法；血管病態及び関連血栓症イベントを予防又は治療する方法；血管炎症を予防又は治療する方法；Ｃ反応性タンパク質の血漿又は血清濃度を減少させる方法；アルツハイマー病（ＡＤ）の諸症状を予防、治療、又は改善する方法；少なくとも１つのアミロイドβ（Ａβ）ペプチドの産生又はレベルを調節する方法；血流中及び／又は脳中のアポＥイソ型４の量を調節する方法；認知関連障害（認知症を含む）を予防又は治療する方法；肥満症を予防又は治療する方法；黄色腫の発生を予防又は減少させる方法；特定のＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤（スタチン）に伴う筋肉変性及び関連副作用を予防又は最小化する方法；糖尿病及び関連病態を予防又は治療する方法；少なくとも１つの自己免疫疾患を予防又は治療する方法；脱髄及び関連障害を予防又は治療する方法；コレステロール関連腫瘍を予防又は治療する方法；動物細胞中少なくとも１つの多剤（multiple("multi")-drug）耐性遺伝子又はタンパク質の発現を阻害する

方法；癌に罹っている対象における化学療法剤の効果を増強する方法；動物細胞により示される多剤（multi-drug）耐性表現型を逆転させる方法；脂質ラフト構造をモジュレートする方法；並びに骨減少症障害（骨量減少障害）を予防又は治療する方法を提供する。本方法は、治療的有効量の本明細書に記載する化合物又は医薬製剤を投与することを含む。

【００２９】

本明細書に記載する化合物は、コレステロール吸収を阻害することができ、それによりインビボでのコレステロールレベルを減少させることができる。本明細書に記載する組成物及び治療方法は、コレステロール吸収阻害剤を必要とするいずれかの病態を治療するのに有用である。患者に投与されるとき、本明細書に記載する組成物及び医薬製剤は、低密度リポタンパク質コレステロール（ＬＤＬ－Ｃ）の血漿又は血清濃度減少；超低密度リポタンパク質コレステロール（ＶＬＤＬ－Ｃ）の血漿又は血清濃度減少；中間密度リポタンパク質コレステロール（ＩＤＬ－Ｃ）の血漿又は血清濃度減少；血漿中又は血清中コレステロール及びコレステロールエステルの濃度減少；アポリポタンパク質Ｂの血漿又は血清濃度減少；トリグリセリドの血漿又は血清濃度減少；トリグリセリドクリアランスの減少；高密度リポタンパク質コレステロール（ＨＤＬ－Ｃ）の血漿又は血清濃度増加；非高密度リポタンパク質コレステロール（非ＨＤＬ－Ｃ）の血漿又は血清濃度減少；リポタンパク質（ａ）（Ｌｐ（ａ））のレベル減少；ＨＤＬ－Ｃ対ＬＤＬ－Ｃ比の増加；けん化及び／又は非けん化脂肪酸合成の阻害；アポリポタンパク質Ｃ－ＩＩの血漿又は血清濃度減少；アポリポタンパク質Ｃ－ＩＩＩの血漿又は血清濃度減少；ＨＤＬ関連タンパク質（アポＡ－Ｉ、アポＡ－ＩＩ、アポＡ－ＩＶ、及びアポＥを含むがこれに限定されるものではない）の血漿又は血清濃度増加、並びにコレステロールの糞便排泄増加のうちの１つ又は複数のことをもたらすことができる。

【００３０】

本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、コレステロール関連疾患を予防又は治療するために、単独で、又は１つ若しくは複数の付加的薬剤（例えば、１つ又は複数の異常脂質血症治療剤、アテローム性動脈硬化症の１つ又は複数の症状を緩和するペプチド、その他の薬剤（その組み合わせを含む））との併用療法において使用することができる。コレステロール関連疾患には、ＬＤＬコレステロールのレベル上昇を伴う疾患、ＬＤＬ受容体の調節を伴う疾患、ＨＤＬコレステロールのレベル減少を伴う疾患、異常脂質血症、非エステル化脂肪酸のレベル上昇を伴う疾患、リポタンパク質リパーゼレベル又は活性の減少又は欠乏を伴う疾患（リポタンパク質リパーゼ変異から生じる減少又は欠乏を含む）、ケトン体（例えば、β－ＯＨ酪酸）のレベル上昇を伴う疾患、高脂血症、Ｂ型ＬＤＬ上昇、Ａ型ＬＤＬ上昇、原発性異常βリポタンパク血症（ＦｒｅｄｅｒｉｃｋｓｏｎのＩＩＩ型）、高コレステロール血症、低αリポタンパク血症（低ＨＤＬコレステロール症候群）、高リポタンパク血症、Ｌｐ（ａ）レベル上昇、高トリグリセリド血症（ＦｒｅｄｅｒｉｃｋｓｏｎのＩＶ型及びＶ型を含む）、他のアポリポタンパク質Ｂ代謝の異常、ホモ接合型家族性高コレステロール血症、ヘテロ接合型家族性高コレステロール血症、推定（presumed）家族性複合型及び非家族性（非ＦＨ）型の原発性高コレステロール血症（ＦｒｅｄｅｒｉｃｋｓｏｎのＩＩａ型及びＩＩｂ型を含む）、コレステロールエステル蓄積症、並びにコレステロールエステル転送タンパク質疾患が含まれるがこれに限定されるものではない。

【００３１】

本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、１つ又は複数のステロール（例えば、下記のものを指す：（いずれの供給源のものでもよく、α、β、及びγいずれの型でもよい）すべての天然型又は合成型を含む飽和若しくは水素化ステロール及びその誘導体、並びに異性体であり、コレステロール、シトステロール、カンペステロール、スチグマステロール、ブラシカステロール（ジヒドロブラシカステロールを含む）、デスモステロール、カリノステロール、ポリフェラステロール、クリオナステロール、エルゴステロール、コプロステロール、コジステロール、イソフコステロール、フコステロール、クレロステロール、ネルビステロール（nervisterol）、ラトステロール、ステラステロール（stellaste

rol）、スピナステロール、コンドリラステロール、ペポステロール（peposterol）、アベナステロール、イソアベナステロール、フェコステロール、ポリナスタステロール（pollinastasterol）を含むがこれに限定されるものではない）又はスタノール（例えば、下記のものを指す：（いずれの供給源のものでもよく、α、β、及びγいずれの型でもよい）すべての天然型又は合成型を含む飽和若しくは水素化スタノール及びその誘導体、並びに異性体であり、シトスタノール、カンペスタノール、スチグマスタノール、ブラシカスタノール（ジヒドロブラシカスタノールを含む）デスモスタノール、カリノスタノール、ポリフェラスタノール、クリオナスタノール、エルゴスタノール、コプロスタノール、コジスタノール、イソフコスタノール、フコスタノール、クレロスタノール、ネルビスタノール（nervistanol）、ラトスタノール、ステラスタノール（stellastanol）、スピナスタノール、コンドリラスタノール、ペポスタノール（pepostanol）、アベナスタノール、イソアベナスタノール、フェコスタノール、及びポリナスタスタノール（pollinastastanol）、並びに５α－スタノール（例えば、コレスタノール、５α－カンペスタノール、５α－シトスタノール）を含むがこれに限定されるものではない）又はその混合物の吸収を阻害又はその血漿濃度若しくは組織濃度を減少させるために、かかる治療を必要とする対象（subject)、例えばシトステロール血症の対象において、単独で、又は１つ若しくは複数の付加的薬剤（例えば、１つ又は複数の異常脂質血症治療剤、アテローム性動脈硬化症の１つ又は複数の症状を緩和するペプチド、その他の薬剤（その組み合わせを含む））との併用療法において使用することができる。ステロール及びスタノールにはまた、遊離のステロール及びスタノール、脂肪酸又は芳香族酸でエステル化されたステロール及びスタノール（それにより、それぞれ脂肪族エステル又は芳香族エステルを形成する）、フェノール酸エステル、ケイ皮酸エステル、フェルラ酸エステル、フィトステロール及びフィトスタノールのグリコシド、並びにアシル化されたグリコシド又はアシルグリコシドも含まれる。従って、ステロール及びスタノールという用語は、すべての類似体を包含して、更に大部分の天然ステロールのように環状単位の５位に１つの二重結合を有することができ、又は環の他の位置に１つ又は複数の二重結合を有することができ（例えば、６，７，８（９），８（１４），１４　５／７）、又はスタノールのように環状単位に二重結合を有しないことができる。

【００３２】

本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、例えば、ＵＳ２００２０１６９１３４に記載されているように、シストセロール血症（sistoserolemia）発症のリスクがあるか又は既にシストセロール血症（sistoserolemia）を示しているかいずれかの患者のシストセロール血症（sistoserolemia）を予防又は治療するために、単独で、又は１つ若しくは複数の付加的薬剤（例えば、１つ又は複数の異常脂質血症治療剤、アテローム性動脈硬化症の１つ又は複数の症状を緩和するペプチド、その他の薬剤（その組み合わせを含む））との併用療法において使用することができる。シトステロール血症は、ステロールの非選択的腸吸収の増加及び肝臓解毒の減少による血漿中及び他の組織中シトステロール及び他の植物ステロールのレベル増加を特徴とする遺伝的脂質蓄積症である。シトステロール血症を有する諸個人は、１つ又は複数の次の病態、即ち腱黄色腫、結節状黄色腫、関節炎、溶血発作、加速されたアテローム性動脈硬化症及び心筋梗塞を示す可能性があり、広域の冠状動脈硬化症により若年齢で死亡する可能性がある（Ｎｇｕｙｅｎ　ｅｔ　ａｌ．１９９１　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｌｉｐｉｄ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ，３２：１９４１－１９４８を参照のこと）。

【００３３】

本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、例えば、ＵＳ２００２１４７１８４及びＵＳ２００３００６９２２１に記載されているように、血管疾患／障害及び病態（動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、急性血管症候群、末梢動脈疾患、心臓血管疾患、脳血管疾患（例えば、脳梗塞若しくは脳卒中（血管閉塞若しくは血管出血によって起こる）、又は一過性脳虚血発作（ＴＩＡ）、失神、頭蓋内及び／又は頭蓋外動脈のアテローム性動脈硬化症など）、腎血管性疾患、腸間膜血管疾患、肺血管疾患、眼血管疾患、微小血管疾患（

例えば、腎障害、神経障害、網膜症）、及び末梢血管疾患を含むがこれに限定されるものではない）、高脂血症（高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症を含むがこれに限定されるものではない）、高血圧症、狭心症（安定狭心症、慢性安定狭心症、血管攣縮性狭心症、及び不安定狭心症を含む）、心臓不整脈、鬱血性心不全、及び脳卒中を予防又は治療するために、かかる疾患／病態のリスクがある患者又はかかる治療を必要とする患者において、単独で、又は１つ若しくは複数の付加的薬剤（例えば、１つ又は複数の抗高血圧症剤、異常脂質血症治療剤、アテローム性動脈硬化症の１つ又は複数の症状を緩和するペプチド、その他の薬剤（その組み合わせを含む））との併用療法において使用することができる。血管疾患は、小動脈、大動脈、小静脈、及び大静脈を含む血管並びに血流の障害をすべて広範に包含する用語である。最も広く存在する型の血管疾患は、動脈硬化症であり、動脈壁の肥厚及び硬化と関連がある病態である。大血管の動脈硬化症は、アテローム性動脈硬化症と呼ばれる。アテローム性動脈硬化症は、血管障害、例えば、冠動脈疾患、大動脈瘤、下肢動脈疾患、及び脳血管疾患において支配的な基礎的因子である。アテローム性動脈硬化症と関連があるコレステロールレベルを有する他の血管病態が、しばしば共存する。これらの血管病態には、高血圧症、狭心症及び／又は不整脈が含まれ得る。血管病態は、持続的に高い血圧と定義される高血圧症により引き起こされ得るか又は悪化し得る。一般に成人では、収縮期血圧が１４０ｍｍＨｇを超えるとき、又は拡張期血圧が９０ｍｍＨＧを超えるとき、高血圧患者であると分類される。血圧上昇は、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患及び脳血管疾患に対するリスク要素である。

【００３４】

本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、例えば、ＵＳ２００５００８００７１に記載されているように、心臓血管疾患関連イベント発生を減少させるために、単独で、又は１つ若しくは複数の付加的薬剤（例えば、１つ又は複数の抗高血圧症剤、異常脂質血症治療剤、アテローム性動脈硬化症の１つ又は複数の症状を緩和するペプチド、その他の薬剤（その組み合わせを含む））との併用療法において使用することができる。従って、本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、臨床的に明らかな冠動脈性心疾患の病歴を有しない患者、及び臨床的に明らかな冠動脈性心疾患（ＣＨＤ）の病歴を有する患者において、致命的又は非致命的心臓血管イベント発症のリスクを予防又は減少させるために使用することができる。２２５～２５０ｍｇ／ｄｌを超える総コレステロールレベルは、著しいＣＨＤリスク上昇と関連がある。新たに改訂されたＮＣＥＰ　ＡＴＰ　ＩＩＩによる低密度リポタンパク質（ＬＤＬ－Ｃ）目標レベルは、ＣＨＤ患者又はＣＨＤリスク相当の患者に対しては、＜１００ｍｇ／ｄＬ（２．５９ｍｍｏｌ／Ｌ）であり、２つ以上のリスク要素を有する諸個人に対しては、＜１３０ｍｇ／ｄＬ（３．３７ｍｍｏｌ／Ｌ）であり、及び２つ未満のリスク要素を有する諸個人に対しては、＜１６０ｍｇ／ｄＬ（４．１４ｍｍｏｌ／Ｌ）である。語句「心臓血管イベント」には、致命的又は非致命的急性主要冠動脈イベント、冠動脈血管再生術、心筋血管再生術、末梢血管疾患、安定狭心症及び脳血管不全、例えば脳卒中が含まれるがこれに限定されるものではない。語句「急性主要冠動脈イベント」には、致命的心筋梗塞、虚脱後１時間から２４時間までに起こる目撃された及び目撃されていない心臓死及び突然死、非致命的心筋梗塞（明確な急性Ｑ波心筋梗塞を含む）、非Ｑ波心筋梗塞、及び無症候性（遠隔期）心筋梗塞、並びに不安定狭心症が含まれる。心筋梗塞には、再発性心筋梗塞、Ｑ波心筋梗塞、非Ｑ波心筋梗塞及び無症候性（遠隔期）心筋梗塞が含まれる。本明細書に記載する化合物及び製剤は、心筋梗塞又は他の心臓血管イベント若しくは急性主要冠動脈イベントに続く死亡リスクを減少させるために、単独で、又は１つ若しくは複数の付加的薬剤（例えば、１つ又は複数の血液調整剤、抗高血圧症剤、異常脂質血症治療剤、アテローム性動脈硬化症の１つ又は複数の症状を緩和するペプチド、その他の薬剤（その組み合わせを含む））との併用療法において使用することができる。特定の実施態様においては、化合物又は製剤（例えば、スタチン（例えば、アトルバスタチン（atorvastatin）、ロスバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン）と共に本発明の化合物）は、心筋梗塞又は他の心臓血管イベント若しくは急性主要冠動脈イベ

ントのために入院後、６、１２、１８、２４、３６、又は４８時間以内に投与される（Ｆｏｎａｒｏｗ　ＧＣ　２００５　Ｃｈｅｓｔ　１２８：３６４１－５１）。ある実施態様においては、本化合物又は製剤は、入院後２４時間以内に投与される。ある実施態様においては、本化合物又は製剤は、退院前のいずれかの時間に投与される。ある実施態様においては、製剤は、エゼチマイブからなり、本質的にエゼチマイブからなり、又はエゼチマイブを含む。ある実施態様において、製剤は、バイトリン（エゼチマイブ及びシンバスタチン）からなり、本質的にバイトリン（エゼチマイブ及びシンバスタチン）からなり、又はバイトリン（エゼチマイブ及びシンバスタチン）を含む。ある実施態様において、製剤は、エゼチマイブ並びに１つ又は複数の血液調整剤、抗高血圧症剤、異常脂質血症治療剤（例えば、アトルバスタチン、ロバスタチンのようなスタチン）、アテローム性動脈硬化症の１つ又は複数の症状を緩和するペプチド、その他の薬剤（その組み合わせを含む）からなり、本質的に前記のものからなり、又は前記のものを含む。

【００３５】

本明細書に記載する化合物及び製剤は、冠状動脈中のプラークの集積を逆転又は部分的に逆転させるために、単独で、又は１つ若しくは複数の付加的薬剤（例えば、１つ又は複数の血液調整剤、抗高血圧症剤、異常脂質血症治療剤、アテローム性動脈硬化症の１つ又は複数の症状を緩和するペプチド、その他の薬剤（その組み合わせを含む））との併用療法において使用することができ、それによりプラーク容積の減少に関係することができる。ある実施態様においては、本明細書に記載する化合物又は製剤を投与することにより、心疾患の進行を停止させ、心疾患の退行をもたらす。ある実施態様においては、製剤は、エゼチマイブからなり、本質的にエゼチマイブからなり、又はエゼチマイブを含む。ある実施態様において、製剤は、バイトリン（エゼチマイブ及びシンバスタチン）からなり、本質的にバイトリン（エゼチマイブ及びシンバスタチン）からなり、又はバイトリン（エゼチマイブ及びシンバスタチン）を含む。ある実施態様において、製剤は、エゼチマイブ並びに１つ又は複数の血液調整剤、抗高血圧症剤、異常脂質血症治療剤（例えば、アトルバスタチン、ロバスタチンのようなスタチン）、アテローム性動脈硬化症の１つ又は複数の症状を緩和するペプチド、その他の薬剤（その組み合わせを含む）からなり、本質的に前記のものからなり、又は前記のものを含む。

【００３６】

本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、例えば、ＵＳ２００２０１４７１８４に記載されているように、血管病態及び関連血栓症イベントを予防又は治療するために、単独で、又は１つ若しくは複数の付加的薬剤（例えば、１つ又は複数の血液調整剤、抗高血圧症剤、異常脂質血症治療剤、アテローム性動脈硬化症の１つ又は複数の症状を緩和するペプチド、その他の薬剤（その組み合わせを含む））との併用療法において使用することができる。血管疾患及び病態は、しばしば血栓症イベントと関連し、結果として心筋梗塞、脳卒中及び虚血性発作となることがある。血栓性イベントは、血栓（例えば、血塊）の形成又は存在と関係するイベントである。血栓性イベントには、動脈血栓症、冠状動脈血栓症、心臓弁血栓症、冠動脈狭窄、ステント血栓症、及び人工血管血栓が含まれるがこれに限定されるものではない。血栓性イベントに関連する血塊は、血液諸成分の取り込みと共に血液因子、主に血小板及びフィブリンが凝集する結果生じるもので、その形成点に高頻度で血管閉塞を引き起こす。血液凝固は、様々な血液成分、又は血液因子の複雑な相互作用からなるプロセスであり、最終的にフィブリン塊を生じる。血管疾患又は病態のリスクにある対象又は血管障害又は病態を示している対象における凝固カスケードを、血液調整剤、例えば、ヘパリン、クマリン、クマリン誘導体、インダンジオン誘導体、トロンビン阻害剤、第Ｘａ因子阻害剤、又はその他の薬剤を用いて、選択的に遮断又は阻害することが、しばしば望ましい。例えば、アテローム性動脈硬化症の場合には、血管壁中の平滑筋細胞（ＳＭＣｓ）の増殖が、血管再建後に又は他の血管損傷に応答して、血管病変部を形成する重要なイベントである。ＳＭＣの増殖は、典型的には、損傷後、最初の数週間以内及び６ヶ月までに起こる。血栓症及びＳＭＣ増殖はまた、再狭窄に関連する。再狭窄は、血管形成術やバイパス移植術などの外科治療後の血管又は弁の再閉塞である。従って、本

明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、再狭窄を予防又は治療するために使用することができる。本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は更に、凝固ホメオスタシスを改善する（プラスミノーゲンアクチベーターインヒビター（ＰＡＩ）－１活性の減少、フィブリノーゲンの減少、高濃度フィブリノーゲンの処理、線維素溶解の促進、及び／又は血小板凝集の減少、及び／又は内皮機能の改善を含む）ために使用することもできる。本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、心臓血管疾患の治療に使用される侵襲的手技に関連する再狭窄及び血栓症のリスクを減少させるために、外科的デバイス（例えば、カテーテル）及びインプラント（例えば、ステント）上にコーティングとして使用することができる。

【００３７】

本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、例えば、ＵＳ２００３０１１９７５７に記載されているように、血管（例えば、心臓血管、脳血管、末梢血管、腎血管疾患、腸間膜血管、肺血管疾患、眼血管）の炎症を予防又は治療するために、かかる治療を必要とする対象において、及び、例えば、ＵＳ２００３０１１９７５７に記載されているように、Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）の血漿又は血清濃度を減少させるために、かかる治療を必要とする対象において、単独で、又は１つ若しくは複数の付加的薬剤（例えば、１つ又は複数の抗高血圧症剤、異常脂質血症治療剤、アテローム性動脈硬化症の１つ又は複数の症状を緩和するペプチド、その他の薬剤（その組み合わせを含む））との併用療法において使用することができる。血管の炎症はアテローム性動脈硬化症又は冠動脈性心疾患をもたらす可能性がある。アテローム性動脈硬化症は、しばしば、動脈中のプラークの肥厚及び集積によって表示され、典型的には、動脈の最内層である内皮が、コレステロール、毒素、オキシダント、感染性因子などにより損傷されるときに起こる。動脈壁中の損傷を受けた内皮細胞は、接着分子を産生し、接着分子が白血球を血管壁に蓄積させる。脂肪及びコレステロールも白血球細胞とともに集積して、動脈の炎症を引き起こす。そのような集積は、動脈が血餅からの閉塞を受けやすくなり心臓発作又は脳卒中を招く点まで肥厚する可能性がある。本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、例えば、冠状動脈、頸動脈、末梢動脈系において、アテローム硬化斑若しくはアテローム性動脈硬化病変の進行を遅らせ、又はアテローム硬化斑若しくはアテローム性動脈硬化病変の退行をもたらすために、単独で、又は併用療法において使用することができる。血管炎症は、しばしば、アテローム硬化性冠動脈性心疾患の発症及びその断続的プロセスに先行する。血管炎症は、動脈の内皮壁中の損傷又は変化と共に始まり、内皮への血小板接着を増加する内膜層の変化をもたらす可能性がある。哺乳動物への血管刺激、例えば、細胞損傷又は炎症は、動物体内において、一般に急性応答タンパク質と呼ばれる様々なタンパク質の産生をもたらす。ＣＲＰ（Ｃ反応性タンパク質）は、急性応答タンパク質である。肝臓で作られて、損傷を受けた組織に堆積して、ＣＲＰは、炎症液中に及びアテローム硬化性動脈の内膜層とアテローム硬化斑の病変内の両方に高濃度で見出される。研究では、ＣＲＰと冠動脈疾患との間に明らかな関連が示された。例えば、年齢５０～６９歳の英国人男性３８８名の調査においては、ＣＲＰレベルが２倍の各人について、冠動脈疾患の罹患率が１．５倍増加した（Ｍｅｎｄａｌｌ ｅｔ ａｌ．（１９９６）ＢＭＪ．３１２：１０６１－１０６５）。複合的なプロステクティブスタディーでは、ＣＲＰベースラインが将来の心臓血管イベントの良好なマーカーであることが証明された（Ｒｉｋｅｒｅｔａｌ．１９９８．Ｊ Ｉｎｖｅｓｔｉｇ Ｍｅｄ．４６：３９１－３９５）。ＣＲＰレベルが約０．４ｍｇ／ｄＬを超える患者では、レベルが０．４ｍｇ／ｄＬ未満の患者に比べて血管炎症の増加、及び血管疾患に対するリスクの増加を有することが報告されている（Ｌ．Ｇｒｕｂｅｒｂ，“Ｉｎｆｌａｍｍａｔｏｒｙ Ｍａｒｋｅｒｓ ｉｎ Ａｃｕｔｅ Ｃｏｒｏｎａｒｙ Ｓｙｎｄｒｏｍｅｓ：Ｃ－ｒｅａｃｔｉｖｅ Ｐｒｏｔｅｉｎ（ＣＲＰ） ａｎｄ Ｃｈｌａｍｙｄｉａ”，Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｈｅａｒｔ Ａｓｓｏｃ．Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｓｅｓｓｉｏｎｓ ２０００）。Ｃ反応性タンパク質レベルが３．４ｍｇ／ｄＬを超える患者は、最も高い四分位のリスクにあることが報告された。第２四分位（Ｃ反応性タンパク質０．４～１．０ｍｇ／ｄＬ）の患者及び第３四分位（Ｃ反応性タンパク質１．０～３．４ｍｇ／

ｄＬ）の患者もまた、最も低い四分位（Ｃ反応性タンパク質＜０．４ｍｇ／ｄＬ）の患者に比べて、血管疾患のリスク増加を有している。ＣＲＰアッセイ及びそのための方法論は、Ｄａｄｅ　Ｂｅｈｒｉｎｇ　Ｉｎｃ．，Ｄｅｅｒｆｉｅｌｄ，Ｉｌｌから入手可能である。ＣＲＰを分析する方法は、米国特許第５３５８８５２号、第６０４０１４７号、第６２７７５８４号明細書、及びＵＳ２００３０１１９７５７に記載されている。

【００３８】

本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、例えば、ＵＳ２００３０１３６９９及び米国特許第６０８０７７８号明細書に記載されているように、アルツハイマー病（ＡＤ）の諸症状を予防、治療、又は改善するために、少なくとも１つのアミロイドβ（Ａβ）ペプチドの産生又はレベルを調節するために、及び／又は対象の血流及び／又は脳中のアポＥイソ型４の量を調節するために、単独で、又は１つ若しくは複数の付加的薬剤（例えば、１つ又は複数のアルツハイマー病を治療するために使用される薬剤、その他の薬剤（その組み合わせを含む））との併用療法において使用することができる。組成物は、ＡＤの諸症状を示さない対象、ＡＤに罹っている対象、ＡＤ又は認知症の病気の家族歴を有する対象、ヒトである対象、人であり且つトリソミー２１（ダウン症候群）に罹っている対象、ヒトであり且つβアミロイド前駆体タンパク質（プレセニリン－１又はプレセニリン－２）をコード化する遺伝子に１つ又は複数の突然変異を有する対象、ヒトであり且つアポリポタンパク質Ｅイソ型４遺伝子を有する対象、ヒトであり且つ約４０歳を超えている対象、ヒトであり且つ約６０歳を超えている対象に投与することができる。対象は、上昇した血中コレステロールレベル、少なくとも約２００ｍｇ／ｄｌの総血清コレステロールレベル、約１００ｍｇ／ｄｌを超える総低密度リポタンパク質（ＬＤＬ）レベルを有することができる。ある状況においては、対象は、血流及び／又は脳中に、上昇した少なくとも１つのＡβペプチドレベルを有する。様々な状況においては、対象は、血流及び／又は脳中に、上昇したＡβ－４２レベルを有し、血流中に約３０ｐＭを超えるＡβ－４２ペプチドレベルを有し、血流中に約４０ｐＭを超えるＡβ－４２ペプチドレベルを有し、血流中に約３０ｐＭ～約８０ｐＭの範囲のＡβ－４２ペプチドレベルを有し、約５０ｐｍｏｌ／グラム（脳組織湿重量）を超えるＡβ－４２ペプチドレベルを有する。様々な状況においては、対象は、血流中に約２００ｐＭを超えるＡβ－４０ペプチドレベルを有し、血流中に約４００ｐＭを超えるＡβ－４０ペプチドレベルを有し、血流中に約２００ｐＭ～約８００ｐＭの範囲のＡβ－４０ペプチドレベルを有し、約１０ｐｍｏｌ／グラム（脳組織湿重量）を超えるＡβ－４０ペプチドレベルを有する。特定の状況においては、対象の血流中Ａβペプチドレベルは、本発明の組成物投与前のＡβペプチドレベルから約１０～約１００％減少する。

【００３９】

本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、記憶を増強するために、又は認知症、血管性認知症、ハンチントン病、水頭症、健忘症、ＡＩＤｓ関連認知症、ピック病、クロイツフェルト・ヤコブ症候群、電気ショック療法、ハンチントン病、筋萎縮側索硬化症、ダウン症候群、精神遅滞、パーキンソン病、軽度認知障害、及び記憶喪失のうち１つ又は複数の症状を予防、治療、若しくは改善するために、単独で、又は１つ若しくは複数の付加的薬剤（例えば、１つ又は複数のアルツハイマー病を治療するために使用される薬剤、その他の薬剤（その組み合わせを含む））との併用療法において使用することができる。

【００４０】

本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、例えば、ＵＳ２００３０１１９４２８に記載されているように、肥満症を予防又は治療するために、かかる治療を必要とする対象において、単独で、又は１つ若しくは複数の付加的薬剤（例えば、１つ又は複数の抗肥満症剤、その他の薬剤（その組み合わせを含む））との併用療法において使用することができる。肥満症は、先進国に共通した医学上の問題であり、他の病気、例えば、高血圧症、糖尿病、変形性関節症及び心筋梗塞に対するリスク要素である。減量医薬は、肥満している選ばれた患者又は合併病態を有する標準体重を超えている選ばれた患者に使用するのが適切であり得る。肥満症を定義する１つの目安は、ボディ・マス・インデックス（ＢＭＩ）

として知られており、これは体重キログラムを身長メートルの二乗で割った値である。１８．５～２４．９のＢＭＩは、一般に、正常であると分類され、２５．０～２９．９のＢＭＩは、一般に標準体重を超えていると分類され、及び３０又はそれを超えるＢＭＩは、一般に、肥満していると分類される。あるいは、肥満症は、所与の身長に対する母集団の体重のうち一番上のパーセンタイル値、例えば１５パーセントと定義することができる。しかしながら、そのような肥満症の定義は、身体組成の目安ではないし、異なる人々では、その身長に対する体脂肪又は筋肉質量がより高いレベルにあるか又はより低いレベルにあることもあり得る。しかしながら、これらの肥満症の定義は、人々の一般的な母集団に対しては有用な特徴付けである。

【００４１】

本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、例えば、ＵＳ２００３０１１９８０９に記載されているように、黄色腫の発生を予防又は減少させるために、かかる治療を必要とする対象において、単独で、又は１つ若しくは複数の付加的薬剤との併用療法において使用することができる。黄色腫は、皮膚表面下に脂肪物質が蓄積することと関連する良性の脂肪腫であり、しばしば、トリグリセリド及びコレステロールレベルが高い人々に関連する。黄色腫それ自体は、内在する疾患、例えば、糖尿病、原発性胆汁性肝硬変、ある型の癌、又は高コレステロール血症を指示する可能性がある。

【００４２】

本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、例えば、ＵＳ２００３０１１９８０８に記載されているように、筋肉変性及び特定のＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤（スタチン）と関連する筋肉変性関連副作用を予防又は最小化するために、単独で、又は１つ若しくは複数の付加的薬剤（例えば、１つ又は複数の抗高血圧症剤、異常脂質血症治療剤、アテローム性動脈硬化症の１つ又は複数の症状を緩和するペプチド、その他の薬剤（その組み合わせを含む））との併用療法において使用することができる。筋肉変性は、特定のスタチン投与と関連し得る筋肉分解、筋肉痛、及び／又は筋肉衰弱に関連する副作用のすべてを包含し、横紋筋融解症及び／又はミオパシーを含む。横紋筋融解症は、血流中への筋肉細胞内容物（ミオグロビン及びカリウムのような）の放出に伴う骨格筋組織の崩壊又は退化であり、血流減少症、高カリウム血症、及び時には急性腎不全を生じる。特定のスタチンが患者に重度の筋肉変性を引き起こしたとされている；セリバスタチンは、横紋筋融解症による死と関係があったとされている。ミオパシーは、筋肉組織又は筋肉の障害をいうが、正常値の上限の１０倍を超えるクレアチンホスホキナーゼ（ＣＰＫ）値の増加と関連する筋肉痛及び筋肉衰弱を含む。ミオパシーのリスクは、高用量のスタチンの使用中に、及び／又はスタチンが他の薬物、例えば、フィブレート、ナイアシン、アゾール、抗真菌剤、エリスロマイシン、及びサイクロスポリンと一緒に投与されるときに、増加することがあり得る。本化合物又は医薬製剤が投与される対象には、血管病態、心臓血管病態、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症に罹っているか又はそのリスクがある対象が含まれる。適した対象には、臨床的に明らかな心疾患の病歴のない対象、及び臨床的に明らかな心疾患の病歴のある対象が含まれる。

【００４３】

本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、例えば、ＵＳ２００４０２１４８１１に記載されているように、糖尿病及び関連病態を予防又は治療するために、かかる治療を必要とする対象において、単独で、又は１つ若しくは複数の付加的薬剤（例えば、１つ又は複数の抗糖尿病剤、抗高血圧症剤、異常脂質血症治療剤、アテローム性動脈硬化症の１つ又は複数の症状を緩和するペプチド、その他の薬剤（その組み合わせを含む））との併用療法において使用することができる。真正糖尿病は、通常は糖尿病と呼ばれるが、複数の原因要素に由来し、高血糖症と呼ばれる血漿グルコースレベル上昇を特徴とする疾患プロセスを指す。主として２つの型の糖尿病、１型糖尿病（インスリン依存性糖尿病又はＩＤＤＭとも呼ばれる）及び２型糖尿病（インスリン非依存性糖尿病又はＮＩＤＤＭとも呼ばれる）が存在する。１型糖尿病は、グルコース利用を調節するホルモンであるインスリンの絶対的欠乏の結果である。１型糖尿病には、細胞が介在する膵臓β細胞の自己免疫性破壊

の結果である免疫媒介糖尿病、及び知られた病因論がない疾患の型を指す特発性糖尿病という２つの型がある。２型糖尿病は、絶対的というよりもむしろ相対的なインスリン欠乏を伴うインスリン抵抗性を特徴とする疾患である。アテローム性動脈硬化症の早期の発症、並びに心臓血管疾患及び末梢血管疾患の比率の増加が、糖尿病患者特有の特徴である。糖尿病及び関連病態には、１型糖尿病、２型糖尿病、妊娠糖尿病（ＧＤＭ）、若年者の成人発症型糖尿病（ＭＯＤＹ）、膵炎、多嚢胞卵巣、耐糖能異常、インスリン抵抗性、高血糖症、高インスリン血症、脂肪酸又はグリセロールの血中レベル上昇、肥満症、Ｘ症候群、代謝不良症候群及び関連疾患、糖尿病合併症（網膜症、神経症、腎症が含まれる）及び性的機能不全が含まれるがこれに限定されるものではない。「Ｘ症候群」又は代謝不良症候群（Ｊｏｈａｎｓｏｎ，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．Ｍｅｔａｂ．，１９９７，８２，７２７－７３４、及び他の刊行物に詳述されている）として集合的に参照される病態、疾患、及び病気は、高血糖症及び／又は前糖尿病性インスリン抵抗性症候群を含み、高インスリン血症、異常脂質血症、及び耐糖能異常を生じる初期のインスリン抵抗性状態を特徴とする。初期のインスリン抵抗性状態はＩＩ型糖尿病（高血糖症を特徴とする）に進行し得、ＩＩ型糖尿病は糖尿病合併症に進行し得る。

【００４４】

本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、例えば、ＵＳ２００４００９２４９９に記載されている（治療に対する理論的根拠を含む）ように、少なくとも１つの自己免疫疾患を予防又は治療するために、かかる治療を必要とする対象において、単独で、又は１つ若しくは複数の付加的薬剤（例えば、自己免疫疾患の治療に使用される１つ又は複数の薬剤、その他の薬剤（その組み合わせを含む））との併用療法において使用することができる。自己免疫疾患には、円形脱毛症、強直性脊椎炎、抗リン脂質症候群、再生不良性貧血、骨髄異形性症候群、発作性夜間ヘモグロビン血症、真正赤血球性貧血、慢性好中球減少症、無巨核球性血小板減少症、抗リン脂質症候群、自己免疫性血小板減少症、自己免疫性溶血症候群、抗リン脂質症候群、自己免疫性胃炎、無塩酸症、自己免疫性アジソン病、自己免疫性糖尿病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性慢性肝炎、自己免疫性下垂体炎、自己免疫性精巣炎、自己免疫性卵巣障害、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、心筋炎、セリアック病皮膚炎、瘢痕性類天疱瘡、慢性疲労免疫機能障害症候群（ＣＦＩＤＳ）、慢性炎症性脱髄性多発性神経障害、間質性膀胱炎、チャーグ・ストラウス症候群、水疱性類天疱瘡、クレスト症候群、寒冷凝集素症、クローン病、疱疹状皮膚炎、円形状狼瘡、薬物誘発性自己免疫疾患、子宮内膜症、後天性表皮水疱症、本態性混合型クリオグロブリン血症、線維筋痛線維筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、移植片対宿主病、グレーブス病、ギラン・バレー、橋本甲状腺炎、特発性炎症性ミオパシー、特発性肺線維症、特発性血小板減少性紫斑病（ＩＴＰ）、ＩｇＡ腎症、インスリン依存性糖尿病、若年性関節炎、扁平苔癬、全身性エリテマトーデス、メニエール病、金属誘発性自己免疫疾患、混合結合組織病、多発性硬化症、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、視神経炎、無痛分娩後甲状腺炎、末梢神経脈管炎、落葉状天疱瘡、尋常性天疱瘡、悪性貧血、結節性多発性関節炎、多発性軟骨炎、多腺性症候群、リウマチ性多発性筋痛、多発性筋炎及び皮膚筋炎、感染後自己免疫疾患、原発性無ガンマグロブリン血症、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、乾癬性関節炎、反応性関節炎、レイノー現象、ライター症候群、リウマチ熱、リウマチ様関節炎、サルコイドーシス、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、スティフマン症候群、高安動脈炎、側頭動脈炎／巨細胞性動脈炎、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、血管炎、白斑、川崎病、及びウェーゲナー肉芽腫症が含まれるがこれに限定されるものではない。

【００４５】

本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、例えば、ＵＳ２００４００９２５００に記載されている（治療に対する理論的根拠を含む）ように、脱髄及び関連障害を予防又は治療するために、かかる治療を必要とする対象において、単独で、又は１つ若しくは複数の付加的薬剤（例えば、脱髄及びその関連障害の治療に使用される１つ又は複数の薬剤、その他の薬剤（その組み合わせを含む））との併用療法において使用することができる。神経線維は、ミエリン鞘として知られている多層の絶縁膜で包まれている。脱髄は疾患によ

って起こり得、ミエリン鞘の破壊又は除去を引き起こす。原発性脱髄障害には、多発性硬化症、急性播種性脳脊髄炎、副腎脳白質ジストロフィー、副腎脊髄ニューロパシー、レーバー遺伝性視神経萎縮及びＨＴＬＶ関連ミエロパシーが含まれるがこれに限定されるものではない。他の脱髄関連障害には、テイ・サックス病、ニーマン・ピック病、ゴーシェ病及びフルラー症候群；又は脳卒中、炎症、免疫病、代謝性障害、毒物又は薬物が含まれるがこれに限定されるものではない。

【００４６】

本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、例えば、ＵＳ２００４０１１６３５８に記載されているように、コレステロール関連腫瘍を発症するリスクにあるか又はコレステロール関連腫瘍を既に示しているかのいずれかの患者において、コレステロール関連腫瘍を予防又は治療するために、単独で、又は１つ若しくは複数の付加的薬剤（例えば、１つ又は複数の化学療法剤、抗癌剤、その他の薬剤（その組み合わせを含む））との併用療法において使用することができる。本発明の化合物は、コレステロールレベル（インビボで）及びエポキシコレステロール形成の両方を減少させることができ、それにより良性及び悪性のコレステロール関連腫瘍又はコレステロール関連の細胞増殖又は細胞塊を阻害することができる。腫瘍は、良性のコレステロール関連腫瘍又はコレステロール関連の細胞増殖又は細胞塊であることができ、前立腺、結腸、子宮内膜、若しくは乳房の組織と関連がある良性腫瘍、又は前立腺、結腸、乳房、若しくは子宮内膜の癌を含むがこれに限定されるものではない。従って、本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、例えば、良性の前立腺肥大を予防又は治療するのに有用である。腫瘍は、悪性のコレステロール関連腫瘍又はコレステロール関連の細胞増殖又は細胞塊であることができ、前立腺、結腸、子宮内膜、若しくは乳房の組織と関連がある悪性腫瘍、又は前立腺、結腸、乳房、若しくは子宮内膜の癌を含むがこれに限定されるものではない。

【００４７】

本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、動物細胞中少なくとも１つの多剤（multiple("multi")-drug）耐性遺伝子又はタンパク質の発現を阻害すること、癌に罹っている動物における化学療法剤の効果を増強すること、及び動物細胞により示される多剤（multi-drug）耐性表現型を逆転させること（前記のすべてが、例えば、ＷＯ０５／０３０２２５に記載されている）のうちの１つ又は複数のことのために、単独で、又は１つ若しくは複数の付加的薬剤（例えば、１つ又は複数の化学療法剤、抗癌剤、その他の薬剤（その組み合わせを含む））との併用療法において使用することができる。コレステロール吸収阻害剤及び化学療法剤を併用投与する（必ずしも同時的又は近接連続的ではないけれども）ことにより、多剤（multi-drug）耐性遺伝子の発現を阻害することができる。従って、本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、ａ）癌の治療又は緩和；ｂ）腫瘍増殖の予防、治療、又は緩和；ｃ）１つ又は複数の多剤（multiple drug）耐性遺伝子発現の阻害又は減少；ｄ）多剤（multiple drug）耐性遺伝子により発現される１つ又は複数のタンパク質の産生阻害又は産生減少；ｅ）癌治療における化学療法剤の効果増強；及びｆ）１つ又は複数の化学療法剤に対する細胞の増感、のうちの１つ又は複数において、単独で、又は併用療法において使用することができる。多剤（multiple drug）耐性遺伝子には、ＡＢＣＢ１（ＭＤＲ－１）、ＡＢＣＡ２（ＡＢＣ２）、ＡＢＣＢ２（ＴＡＰ）、ＡＢＣＢ３（ＴＡＰ）、ＡＢＣＣ１（ＭＲＰ－１）、及びＡＢＣＣ３（ＭＲＰ－３）が含まれるがこれに限定されるものではない。

【００４８】

本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、例えば、ＷＯ０５０２３３０５に記載されている（関連した理論的根拠を含む）ように、脂質ラフト構造をモジュレートする（例えば、脂質ラフト中のコレステロールレベルを減少させることによる）ために、単独で、又は１つ若しくは複数の付加的薬剤（例えば、異常脂質血症治療剤、抗糖尿病剤、抗高血圧症剤、抗肥満症剤、自己免疫疾患の治療に使用される薬剤、脱髄及びその関連障害の治療に使用される薬剤、アルツハイマー病の治療に使用される薬剤、血液調整剤、ホルモン補充剤／組成物、化学療法剤、アテローム性動脈硬化症の１つ又は複数の症状を緩和するペ

プチド、抗癌剤、骨量減少及び関連障害の治療に使用される薬剤、その他の薬剤（その組み合わせを含む））との併用療法において使用することができる。脂質ラフトは、形質膜中の離散的ミクロドメインであり、スフィンゴ脂質に富み、秩序正しく並べられたコレステロールを含有している（Ｆｉｅｌｄ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，１９９７，２７２，４２７６－４２８０）。多数の細胞において、ある種の膜結合タンパク質が優先的にこれらの脂質ラフト中に分布することが明らかになってきた（Ｆｏｓｔｅｒ，ｄｅ　Ｈｏｏｇ　ａｎｄ　Ｍａｎｎ，ＰＮＡＳ，２００３，１００，５８１３－８）。これらには、様々な７つの膜貫通ドメイン受容体及びその関連Ｇタンパク質、並びにプレニル化などの脂質部分によって膜の内層に付着している様々なタンパク質（Ｒａｓ、Ｒａｃ、ｃｄｃ４２及びＲｈｏなどの低分子量Ｇタンパク質が含まれる）が含まれる。脂質ラフトの破壊は、Ｇタンパク質にカップリングした受容体、Ｔ細胞受容体及び高親和性ＩｇＥ受容体などの受容体による効率的なシグナル伝達のアンカップリングに帰着する。脂質ラフト構造をモジュレートする化合物は、各種の疾患及び病態の治療又は予防（prophylaxis）に有用であり得る。本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、脂質ラフト構造に関連する疾患又は病態、例えば気道／閉塞性気道疾患及び障害（急性の、アレルギー性の、ハトロフィー性の（hatrophic）鼻炎又は慢性鼻炎（例えば、乾酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化膿性鼻炎、乾燥性鼻炎）、薬物性鼻炎、膜性鼻炎（クループ性鼻炎、線維素性鼻炎、及び偽膜性鼻炎が含まれる）、腺病性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、季節性鼻炎（神経性鼻炎（枯草熱）及び血管運動神経性鼻炎が含まれる）、鎮咳作用、喘息（例えば、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息及び塵埃喘息、特に慢性又は常習的喘息（例えば、遅発性喘息及び気道過敏症））、気管支炎（慢性気管支炎及び好酸球性気管支炎が含まれる）、気腫、間質性肺疾患（ＩＬＤ）（例えば、特発性肺線維症、又はリウマチ性関節炎若しくは他の自己免疫疾患に関連するＩＬＤ）などの間質性線維症を生じる慢性炎症性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）（例えば、不可逆性ＣＯＰＤ）、慢性副鼻腔炎、結膜炎（例えば、アレルギー性結膜炎）、嚢胞性線維症、送風機ダストによる肺疾患（fanner's lung）及び関連疾患、肺線維腫、過敏性肺疾患、過敏性肺炎、特発性間質性肺炎、鼻詰まり、鼻ポリープ症、中耳炎、及び炎症に関連した若しくは医原性誘発の慢性の咳が含まれる）；全身性アナフィラキシー若しくは過敏性反応（例えば、薬物アレルギー（例えば、ペニシリン、セファロスポリンに対する）、虫刺されアレルギー、ペットアレルギー、ハウスダストダニアレルギー、花粉アレルギー、及び消化管から遠隔の効果を有することがあり得る食物関連アレルギー（例えば、片頭痛、鼻炎及び湿疹））；胃腸疾患及び障害（例えば、過敏性腸症候群（ＩＢＳ）、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、クローン病、潰瘍性大腸炎、胃十二指腸潰瘍）、ファブリー病；木村病；多発性硬化症；創傷治癒；肝臓の肝炎及び肝硬変；リウマチ性関節炎；若年性リウマチ性関節炎；全身性エリテマトーデス；変形性関節疾患；結合組織疾患；強直性脊椎炎；軟組織リウマチ（例えば、腱炎、滑膜胞炎）；シェーグレン症候群；乾癬；乾癬性関節炎；神経痛；滑膜炎；糸球体腎炎；血管炎；サルコイドーシス；インフルエンザの後遺症として起こる炎症；風邪及び他のウイルス性感染症；痛風；偽痛風；接触性皮膚炎；腰痛及び頸痛；月経困難症；頭痛；認知症；歯痛；捻挫；筋違い；筋炎；火傷；負傷；外科的処置及び歯科的処置に続く患者の痛み及び炎症；パーキンソン病；筋ジストロフィー；新生組織形成；副甲状腺機能亢進症；敗血症及び敗血症性ショック；細胞内病原体（例えば、細菌（例えば、サルモネラ菌、クラミジア菌、リステリア菌、結核菌）、ウイルス（例えば、ＨＩＶ、麻疹ウイルス、乳頭腫ウイルス、エプスタイン・バーウイルス、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）、肝炎ウイルス、ヘルペスウイルス、インフルエンザウイルス、エボラウイルス及びマーブルグウイルスが含まれる）、寄生虫（例えば、プラスモジウム（マラリア）、リーシュマニア、トリパノゾーマ（睡眠病）、トキソプラズマ原虫））による感染症；並びに細菌感染症（赤痢菌、大腸菌（０１５７が含まれる）、カンピロバクター菌、コレラ菌、クロストリジウム・ディフィシル菌及び破傷風菌が含まれる）を予防又は治療するために、単独で、又は併用療法において使用することができる。

【００４９】

本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、骨減少症障害（骨量減少障害）を予防又は治療するために、かかる治療を必要とする対象において、単独で、又は１つ若しくは複数の付加的薬剤（例えば、１つ又は複数の異常脂質血症治療剤、アテローム性動脈硬化症の１つ又は複数の症状を緩和するペプチド、ホルモン補充剤／組成物、抗癌剤、化学療法剤、骨量減少及び関連障害の治療に使用される薬剤、その他の薬剤（その組み合わせを含む））との併用療法において使用することができる。骨量減少障害（例えば、骨粗鬆症）と心臓血管疾患の並存する発症には十分な証拠書類がある。例えば、Ｇａｓ－６、オステオカルシン、マトリックスγ－カルボキシグルタメートプロテイン及びプロテインＳは、骨形成と動脈石灰化の両方において機能する。骨量減少障害及び関連病態には、骨粗鬆症、ページェット病（変形性骨炎）、骨量減少、骨折、骨部分欠損、骨代謝回転異常増加、骨折又は骨欠損症に関連する病態、リウマチ性関節炎（骨量減少に伴うリウマチ性関節炎が含まれる）、変形性関節症、骨溶解（家族性拡張性骨溶解及び人工関節周囲骨溶解が含まれる）、溶骨型転移、溶骨型骨疾患、転移性骨疾患、骨肉腫、骨壊死、骨形成不全、骨髄炎（例えば、骨量減少をもたらす感染性骨病変）、鎖骨・頭蓋異形成症（ＣＣＤ）、人工関節弛緩、歯周病（例えば、歯周炎）及び歯周欠損、並びに他の歯修復過程、歯の脱落、原発性又は二次性の甲状腺機能亢進症、高カルシウム血症（悪性腫瘍及び多発性骨髄腫の高カルシウム血症が含まれる）、軟骨欠損若しくは障害（軟骨変性が含まれる）、結合組織修復（例えば、軟骨欠損若しくは損傷の治癒若しくは再生）に関連する病態、代謝性骨疾患、並びに移植性及び薬物誘発性骨量減少、が含まれるがこれに限定されるものではない。骨粗鬆症には、原発性骨粗鬆症、二次性骨粗鬆症、薬剤誘発性骨粗鬆症（例えば、コルチコステロイド誘発性骨粗鬆症、移植骨疾患）、女性若しくは男性の加齢に伴う骨粗鬆症、閉経後骨粗鬆症、グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症、特発性骨粗鬆症、疾患誘発性関節炎（例えば、誘発されたリウマチ性関節炎）、廃用性骨粗鬆症及び関節炎、糖尿病関連骨粗鬆症、内分泌性骨粗鬆症（甲状腺機能亢進症、副甲状腺機能亢進症、クッシング症候群、及び末端肥大症）、遺伝性型及び先天性型の骨粗鬆症（骨形成不全、ホモシスチン尿症、メンケス症候群、及びライリー・デイ症候群）及び四肢固定化による骨粗鬆症が含まれる。本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、下記のこと、即ち骨形成の増強／促進；骨量減少の予防；皮下骨折、開放骨折及び癒合不全骨折に起こるような、骨欠損及び骨欠損症の修復；皮下骨折及び開放骨折の整復における予防的（prophylactic）使用；形成外科における骨治癒の促進；非セメント人工関節及び歯科インプラント中への骨成長刺激；閉経前後の女性における最大骨量上昇；発育不全の予防又は治療；仮骨延長術中の骨形成増加の予防又は治療；骨形成刺激によって恩恵を受けるいずれかの病態の予防又は治療；先天性、外傷誘発性又は外科的な骨切除（例えば、癌治療）、及び美容整形外科における骨切除の修復；創傷治癒又は組織修復の治療；顔の形成手術を受けた対象の治療；整形外科手術又は口腔外科手術を受けた対象の治療；骨の痛みの緩和；人工関節周囲骨粗鬆症及び骨折などに関連する限局的骨量減少の予防又は治療；骨回転及びバイオマーカーの急減を得る間における対象の骨吸収急速阻害；骨塩密度の急増；並びに骨折の急減、のうちの１つ又は複数のことにおいて、単独で、又は併用療法において使用することができる。本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、骨再生を刺激するために、単独で、又は併用療法において使用することができる。骨再生は、頭蓋・顎顔面外科手術の骨欠損再建の後に行なうことができ、又は骨中へのインプラント、例えば歯科インプラント、骨支持インプラント、若しくは人工器官のインプラントの後に行なうことができる。骨再生は骨折の後にも行なうことができる。

【００５０】

本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、例えば、ＵＳ２００５００８５４９７に記載されているように、悪性病変（非浸潤性乳管癌及び非浸潤性乳小葉癌など）、前癌病変（例えば、乳線維腺腫及び前立腺上皮内腫瘍（ＰＩＮ）、胃腸悪性腫瘍、脂肪肉腫及び他の様々な上皮性腫瘍（乳、前立腺、結腸、卵巣、胃及び肺の上皮性腫瘍が含まれる）、癌誘発性無力症（疲労）、過敏性腸症候群、クローン病、胃潰瘍、及び胆石、及びＨＩＶ感染、他の感染性疾患、薬物誘発性リポジストロフィー、及び乾癬などの増殖性疾患を予防

又は治療するために、単独で、又は１つ若しくは複数の付加的薬剤との併用療法において使用することができる。

【００５１】

例えばＵＳ２００５０１０１５６５に記載されているように、本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、癌（下記が含まれるがこれに限定されるものではない：ヒト肉腫及び癌腫、例えば、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑液腫瘍、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、膵癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭状癌、乳頭腺腫、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、肝臓癌、胆管癌、絨毛癌、精巣上皮腫、胎生期癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、精巣腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経腺腫、星状細胞腫、髄芽細胞腫、頭蓋咽頭腫、上衣細胞腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起膠腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫；白血病、例えば、急性リンパ性白血病及び急性骨髄性白血病（骨髄芽球性白血病、前骨髄球性白血病、骨髄単球性白血病、単球性白血病及び赤白血病）；慢性白血病（慢性骨髄性（顆粒球性）白血病及び慢性リンパ性白血病）；及び真性赤血球増加症、リンパ腫（ホジキン病及び非ホジキン病）、多発性骨髄腫、ヴァルデンストロームマクログロブリン血症、及び重鎖病（特定の実施態様においては、本明細書に記載する化合物を投与することにより治療又は予防される癌には、インスリン抵抗性又はＸ症候群関連癌が含まれ、乳癌、前立腺癌及び結腸癌が含まれるがこれに限定されるものではない）；ＰＰＡＲ関連障害（下記が含まれるがこれに限定されるものではない：リウマチ性関節炎；多発性硬化症；乾癬；炎症性腸疾患；乳癌；結腸癌又は前立腺癌；低レベルの血中ＨＤＬ（ＨＤＬは、リンパ液及び／又は脳脊髄液中で上昇し得る）；低レベルの血中、リンパ液中及び／又は脳脊髄液中アポＥ；低レベルの血中、リンパ液中及び／又は脳脊髄液中アポＡ－Ｉ；高レベルの血中ＶＬＤＬ；高レベルの血中ＬＤＬ；高レベルの血中トリグリセリド；高レベルの血中アポＢ；高レベルの血中アポＣ－ＩＩＩ、及びヘパリン処理肝性リパーゼ対リポタンパク質リパーゼ活性比率減少；腎疾患、これには下記が含まれるがこれに限定されるものではない：糸球体疾患（急性及び慢性糸球体腎炎、急速進行性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、巣状増殖性糸球体腎炎、全身性エリテマトーデスのような全身疾患に関連する糸球体病変、グッドパスチャー症候群、多発性骨髄腫、糖尿病、新生組織形成、鎌状赤血球病、及び慢性炎症性疾患が含まれるがこれに限定されるものではない）、尿細管疾患（急性腎尿細管壊死及び急性腎不全、多嚢胞性腎疾患、髄質性海綿腎、髄質嚢胞性疾患、腎原性糖尿病（nephrogenic diabetes)、及び尿細管性アシドーシスが含まれるがこれに限定されるものではない)、尿細管間質疾患(腎盂腎炎、薬物及び毒素誘発性尿細管間質性腎炎、高カルシウム血性腎症、並びに低カリウム性腎症が含まれるがこれに限定されるものではない）、急性及び急速進行性腎不全、慢性腎不全、腎結石症、又は腫瘍（腎細胞癌及び腎芽細胞腫が含まれがこれに限定されるものではない）（特定の実施態様においては、本明細書に記載する化合物により治療される腎疾患は、血管疾患であり、これには、高血圧症、腎硬化症、微小血管症性溶血性貧血、アテローム塞栓性腎疾患、広範性皮膚壊死、及び腎梗塞が含まれるがこれに限定されるものではない）；並びに敗血症及びインポテンス（例えば、心臓血管疾患から生じ得るもの）を予防又は治療するために、単独で、又は１つ若しくは複数の付加的薬剤との併用療法において使用することができる。

【００５２】

本明細書で論じた他の諸対象に加えて、本明細書に記載する組成物及び医薬製剤は、例えば、ＵＳ２００３０１１９７９６に記載されているように、閉経後の女性に対して、単独で、又は１つ若しくは複数の付加的薬剤（例えば、１つ又は複数のホルモン補充剤／組成物、異常脂質血症治療剤、アテローム性動脈硬化症の１つ若しくは複数の症状を緩和するペプチド、抗高血圧症剤、抗糖尿病剤、抗肥満症剤、その他の薬剤（その組み合わせを含む））との併用療法において使用することができる。様々な実施態様においては、本明細書に記載する組成物及び医薬製剤は、単独で、又は１つ若しくは複数の付加的薬剤との

併用療法において、例えば、（１）臓器移植を（例えば、腎層移植）を必要とするか又はそれを受けた対象、（２）全身性エリテマトーデス発症のリスクがあるか又は既に全身性エリテマトーデスを示しているかいずれかである対象、（３）血液透析を受けているか又は血液透析を受けようとしている対象、（４）高ホモシステインレベル発症のリスクがあるか又は既に高ホモシステインレベルを示しているかいずれかである対象、（５）甲状腺機能亢進症発症のリスクがあるか又は既に甲状腺機能亢進症を示しているかいずれかである対象、（６）閉塞性肝疾患発症のリスクがあるか又は既に閉塞性肝疾患を示しているかいずれかである対象、（７）腎疾患発症のリスクがあるか又は既に腎疾患を示しているかいずれかである対象、（８）心臓バイパス手術を受けた対象、（９）経皮経管的冠動脈血管形成術を受けた対象に投与することができる。

【００５３】

本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、本明細書に開示される疾患若しくは障害を治療、予防、又は処置する獣医用途のために、単独で、又は１つ若しくは複数の付加的薬剤との併用療法において、非ヒトの動物に投与することができる。非ヒトの例の非限定例には、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、及び家禽（例えば、ニワトリ、七面鳥、アヒル、ガチョウ、ウズラ）が含まれる。獣医用途に加えて、本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、家畜の脂肪含有量を減少させてより赤身の肉を生産するために、及び卵のコレステロール含有量を減少させるために、ニワトリ、ウズラ、又はアヒル、メンドリに本化合物を投与することにより使用することができる。非ヒトの動物用途のために、本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、動物飼料により、又は水薬組成物として経口的に投与することができる。

【００５４】

ある種の本発明の化合物は、経口投与後に哺乳動物の血液循環中にそれ自体が感知されるほど吸収されることがないのに、血清コレステロール及び／又はＬＤＬレベルを抑制するという更なる利点を有し得る。血清レベルが低く僅少である結果、薬物－薬物相互作用のような副作用がより少なく観察される。

【００５５】

定義

本明細書の全体にわたり、用語及び置換基はその定義を保持する。

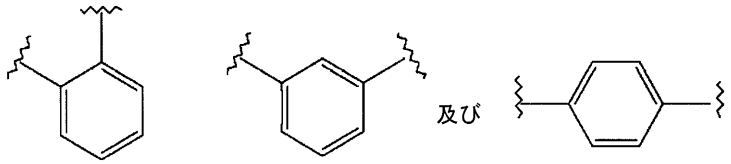
【００５６】

アルキル基は、直鎖状、分岐状、又は環状炭化水素構造及びその組み合わせを含むことを意味する。他に限定がないとき、その用語は炭素数２０個又はそれ未満のアルキル基を指す。低級アルキル基は、炭素原子１、２、３、４、５及び６個のアルキル基を指す。低級アルキル基の例は、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ｓ－及びｔ－ブチル基などである。メチル基が好ましい。好ましいアルキル基及びアルキレン基は、C_{20}又はそれ未満（例えばC_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20}）のものである。シクロアルキル基はアルキル基の下位集合であり、シクロアルキル基には炭素原子３、４、５、６、７、及び８個の環状炭化水素基が含まれる。シクロアルキル基の例には、ｃ－プロピル基、ｃ－ブチル基、ｃ－ペンチル基、ノルボルニル基、アダマンチル基などが含まれる。

【００５７】

C_1～C_{20}炭化水素基（例えばC_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20}）には、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基及びその組み合わせが含まれる。例には、ベンジル基、フェネチル基、シクロヘキシルメチル基、カンホリル基及びナフチルエチル基が含まれる。用語「フェニレン基」は、式：

【化１３】



で表されるオルト、メタ又はパラの残基を指す。

【００５８】

アルコキシ基又はアルコキシル基は、親構造に酸素原子を介して結合した炭素原子１、２、３、４、５、６、７又は８個の直鎖状、分岐状、環状構造、及びその組み合わせの基を指す。例には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基などが含まれる。低級アルコキシ基は１～４個の炭素原子を含む基を指す。メトキシ基が好ましい。

【００５９】

オキサアルキル基は、１個又は複数個の炭素原子（及びそれに付属する水素原子）を酸素原子で置き換えたアルキル残基を指す。例には、メトキシプロポキシ基、３，６，９－トリオキサデシル基などが含まれる。用語のオキサアルキル基は、それが技術的に理解されているような意味である［Ｎａｍｉｎｇ ａｎｄ Ｉｎｄｅｘｉｎｇ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｕｂｓｔａｃｅｓ ｆｏｒ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ａｂｓｔｒａｃｔｓ，ｐｕｂｌｉｓｈｅｄ ｂｙ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ，¶１９６を参照のこと。但し¶１２７（ａ）の限定無しである］、即ち化合物中の酸素原子がその隣接する原子に単結合で結合（エーテル結合を形成）している化合物を指す。同様に、チアアルキル基及びアザアルキル基は、１個又は複数個の炭素原子をそれぞれ硫黄原子又は窒素原子で置き換えたアルキル残基を指す。例には、エチルアミノエチル基及びメチルチオプロピル基が含まれる。

【００６０】

ポリオールは、複数の－ＯＨ基を有する化合物又は残基を指す。ポリオール基は、複数のＣ－Ｈ結合をＣ－ＯＨ結合で置き換えたアルキル基と考えることができる。普通のポリオール化合物には、例えばグリセロール、エリトリトール、ソルビトール、キシリトール、マンニトール及びイノシトールが含まれる。直鎖状ポリオール残基は一般に、実験式－$C_yH_{2y+1}O_y$で表されるものであり、環状ポリオール残基は一般に、式－$C_yH_{2y-1}O_y$で表されるものである。ｙが３、４、５及び６であるものが好ましい。環状ポリオールには、グルシトールのような還元糖も含まれる。

【００６１】

アシル基は、親構造にカルボニル官能基を介して結合した炭素原子１、２、３、４、５、６、７及び８個の直鎖状、分岐状、環状構造、飽和、不飽和及び芳香族、並びにその組み合わせの基を指す。アシル残基の１個又は複数個の炭素原子は、親構造に結合する点がカルボニル基にとどまる限り、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子で置き換えることができる。例には、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、イソブチリル基、ｔ－ブトキシカルボニル基、ベンゾイル基、ベンジルオキシカルボニル基などが含まれる。低級アシル基は１～４個の炭素原子を含む基を指す。

【００６２】

アリール基及びヘテロアリール基は、それぞれ、置換基としての芳香環基又は複素芳香環基を指す。ヘテロアリール基は、Ｏ、Ｎ、又はＳから選択されるヘテロ原子を１、２又は３個含む。両方とも単環式５又は６員の芳香環基又は複素芳香環基、二環式９又は１０員の芳香環基又は複素芳香環基、及び三環式１３又は１４員の芳香環基又は複素芳香環基を指す。芳香族６、７、８、９、１０、１１、１２、１３及び１４員の炭素環式環には、例えば、ベンゼン、ナフタレン、インダン、テトラリン、及びフルオレンが含まれ、５、６、７、８、９及び１０員の芳香族複素環式環には、例えば、イミダゾール、ピリジン、インドール、チオフェン、ベンゾピラノン、チアゾール、フラン、ベンズイミダゾール、

キノリン、イソキノリン、キノキサリン、ピリミジン、ピラジン、テトラゾール及びピラゾールが含まれる。

【００６３】

アリールアルキル基は、アリール環に結合したアルキル残基を意味する。例は、ベンジル基、フェネチル基などである。

【００６４】

置換されたアルキル基、アリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基などは、各残基における３個までのＨ原子を、ハロゲン原子、ハロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基（アルコキシカルボニル基ともいう）、カルボキサミド基（アルキルアミノカルボニル基ともいう）、シアノ基、カルボニル基、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、スルホキシド基、スルホン基、アシルアミノ基、アミジノ基、フェニル基、ベンジル基、ヘテロアリール基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、又はヘテロアリールオキシ基で、置き換えられているアルキル基、アリール基、シクロアルキル基、又はヘテロシクリル基を指す。

【００６５】

用語「ハロゲン原子」及び「ハロ基」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。

【００６６】

用語「糖」は、Ｈａｗｌｅｙ’ｓ Ｃｏｎｄｅｎｓｅｄ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ，１２ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｒｉｃｈａｒｄ Ｊ．Ｌｅｗｉｓ，Ｓｒ．；Ｖａｎ Ｎｏｓｔｒａｎｄ Ｒｅｉｎｈｏｌｄ Ｃｏ．Ｎｅｗ Ｙｏｒｋに定義されるような標準的意味で使用される。それは１又は２個のサッカロース基からなるいずれの炭水化物をも包含する。単糖類の糖（しばしば単糖とよばれる）は２～７個の炭素原子鎖からなる。炭素原子の１つはアルデヒド又はケトンの酸素を持っており、アセタール又はケタール形に結合され得る。残りの炭素原子は通常、水素原子とヒドロキシル基（又はアセテートのようなヒドロキシル基の保護基）を有する。本出願において意図される用語「糖」の範囲内とみなされる単糖類には、アラビノース、リボース、キシロース、リブロース、キシルロース、デオキシリボース、ガラクトース、グルコース、マンノース、フルクトース、ソルボース、タガトース、フコース、キノボース、ラムノース、マンノヘプツロース及びセドヘプツロースがある。二糖類には、スクロース、ラクトース、マルトース、及びセロビオースがある。特に限定しない限り、一般的用語「糖」は、Ｄ－糖とＬ－糖の両方を指す。糖は保護されることもできる。糖は、（米国特許第５，７５６，４７０号明細書のように）酸素原子を介して又は（ＰＣＴ ＷＯ２００２０６６４６４のように）炭素原子を介して結合されることもできる。前記明細書の開示は両方とも参照することにより本明細書に組み込まれる。

【００６７】

還元されたＣ－結合糖又はＣ－グリコシル化合物も、本発明に包含される。還元された糖（例えばグルシトール）は、ポリオールとしてか又は糖としてかいずれかに分類され得るが、アルジトールとしても知られている。アルジトールは、形式上アルドースからカルボニル基の還元により誘導可能な一般式ＨＯＣＨ２［ＣＨ（ＯＨ）］ｎＣＨ２ＯＨを有するポリオールである。

【００６８】

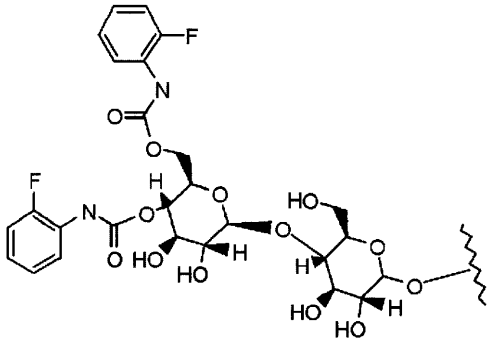
用語「グルクロニド」はまた、グルクロン酸のグリコシドを指すという標準的意味で使用される。

【００６９】

語句「糖カルバメート（ｓｕｇａｒ ｃａｒｂａｍａｔｅ）」は、１個以上のヒドロキシルが、カルバメートとして誘導（特に、フェニルカルバメート及び置換フェニルカルバメートとして誘導）される、モノ－、ジ－及びオリゴサッカライドを意味する（参照により本明細書に組み込まれた、Ｄｅｔｍｅｒｓ ｅｔ ａｌ．Ｂｉｏｃｈｉｍ Ｂｉｏｐｈ

ｙｓ．Ａｃｔａ　１４８６，２４３－２５２（２０００）を参照のこと）。好ましい糖カルバメートは、

【化１４】

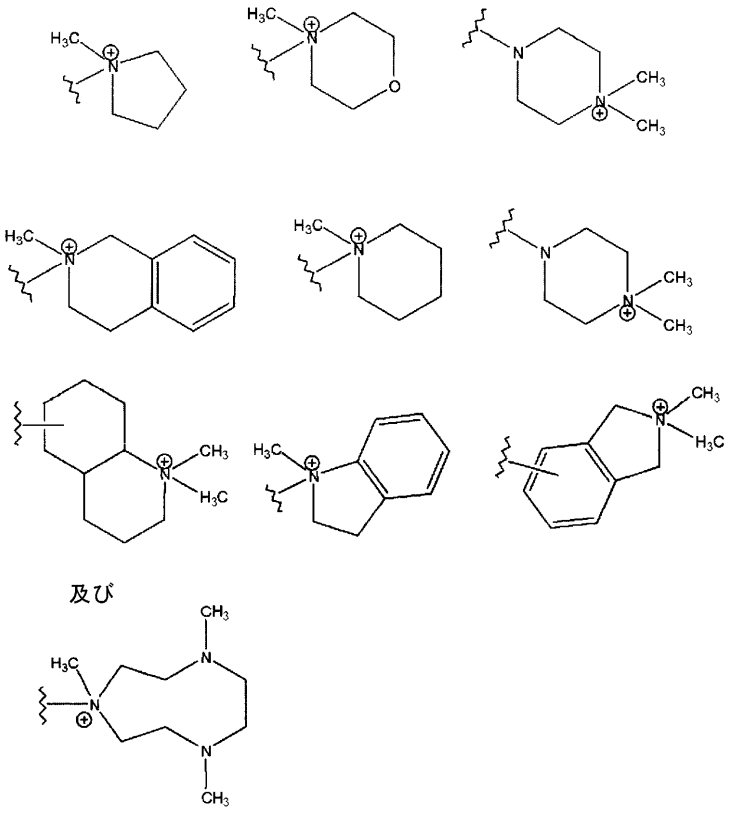


である。

【００７０】

単環式及び二環式トリアルキルアンモニウムアルキル残基の定義にはいるクワット（ｑｕａｔｓ）の例としては、

【化１５】



及び

を挙げることができる。

【００７１】

用語「プロドラッグ」は、生体内でより活性となる化合物を指す。一般にプロドラッグの薬物への変換は、哺乳動物の肝臓又は血液における酵素的過程により起こる。本発明の化合物の多くは、全身の血液循環中に吸収されないように化学的に修飾されることができ、その場合には、インビボでの活性化は、化学的作用（胃における酸触媒による分解のように）により、又は胃腸（ＧＩ）管内における酵素と微生物叢の仲介により、起こる可能性がある。

【００７２】

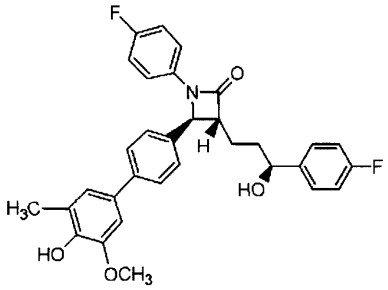
可変基の特徴として、R^9は、Ａ又はR^{10}を有する５員～７員環を形成することができること、R^{10}がＡとともに二重結合を形成することができるか、又はR^9と５員～７

員環を形成することができること、及びR[11]が、第二の５員～７員環を形成することができること、が列挙される。これらの環が、種々の程度の不飽和（完全飽和～芳香族）を示すことができ、ヘテロ原子を含むことができ、低級アルキル又はアルコキシにて置換されることができることが意図される。

【００７３】

可変基の特徴として、R[5]のようなＲ－基が、変化定義のリストから独立して選択される１、２、３、４又は５個の残基を表すことが列挙される。以下の構造が、本語句の意図を例示している。この例において、R[5]は、３つの残基、－ＣＨ$_3$、－ＯＨ及びＯＣＨ$_3$を表す。

【化１６】



【００７４】

可変基は、導入され、その定義を全体にわたって維持する場合に、定義される。従って、例えば、R[3]は、標準の特許審査にしたがって、独立した請求項にて、これらの値の下位集合に限定され得るけれども、常に、Ｈ、－ＯＨ、フルオロ基、－Ｏ－、低級アルキル基及び－Ｏ－アシルから選択される。上付き文字は、同様に結合し、重なっているマーカッシュ基を有する残基間を区別するためにつけられる。例えば、アゼチジノンの１位（すなわち窒素上）にてフェニル環に結合した置換基は、常にR[1]と標識されるが、しかし、それを定義しているマーカッシュ基のメンバーに依存して、R[1]、R[1a]、R[1b]又はR[1c]であり得る。簡便化のために、多数の従属請求項がある場合、従属請求項はR[1]などを引用することができる。このことは、依存するそれぞれの請求項において、相当する可変基R[1]、R[1a]、R[1b]、R[1c]などの適切な値を改変する意図がある。従って、「R[1]がＨ、ハロゲン原子、－ＯＨ及びメトキシ基から選択される、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物」を引用する請求項は、更に例えば、請求項６での相当するR[1a]置換基、請求項７でのR[1b]置換基、及び請求項８でのR[1c]置換基を制限する意図がある。

【００７５】

本発明の化合物が、特定の原子の１つの同位体をその同じ原子の別の同位体で置き換えることができる形で存在することができることは容認されるであろう。例えば、「水素原子」は、[1]Ｈ、[2]Ｈ又は[3]Ｈであることができ；「炭素原子」は、[12]Ｃ、[13]Ｃ又は[14]Ｃであることができ；「窒素原子」は、[14]Ｎ又は[15]Ｎであることができ；「酸素原子」は、[16]Ｏ、[17]Ｏ又は[18]Ｏであることができる；などである。本発明の化合物が放射能標識された形で存在できること、即ちその化合物が、通常自然状態で見出される原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を含む１個又は複数個の原子を含むことができることは容認されるであろう。水素、炭素、リン、フッ素、ヨウ素及び塩素の放射性同位体には、それぞれ、[3]Ｈ、[14]Ｃ、[35]Ｓ、[18]Ｆ、[32]Ｐ、[33]Ｐ、[125]Ｉ及び[36]Ｃｌが含まれる。前記放射性同位体及び／又は他の原子の他の放射性同位体を含む化合物は、本発明の範囲以内にある。トリチウム化した、即ち[3]Ｈ放射性同位体、及び炭素１４、即ち、[14]Ｃ放射性同位体は、その調製容易性と検出能とのために特に好ましい。放射能標識された本発明の諸式Ｉ～Ｖで表される化合物及びそのプロドラッグは一般に、当業者によく知られた方法により調製することができる。好都合には、そのような放射能標識された化合物は、放射能標識されていない試薬の代わりに容易に入手可能な放射能標識された試薬を使用して、実施例及び図式に開示される方法を実施することにより調製

することができる。

【００７６】

本発明の化合物は、他の標識形態で存在することもできる。ＵＳ２００２０００９７１４は、標識されたコレステロール吸収阻害剤の標識化方法及び使用方法を開示する。標識は、第１標識（標識が直接に検出される要素を含む場合）であるか、又は第２標識（例えば、免疫学的標識に共通であるように、検出される標識が第１標識に結合する場合）であることができる。標識、標識化手法及び標識検出への入門が、Ｉｎｔｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｔｏ Ｉｍｍｕｎｏｃｙｔｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，（２ｄ ｅｄ．）Ｐｏｌａｋ ａｎｄ Ｖａｎ Ｎｏｏｒｄｅｎ，，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ Ｖｅｒｌａｇ，Ｎ．Ｙ．（１９９７）及びＨａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｔ Ｐｒｏｂｅｓ ａｎｄ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ，Ｈａｕｇｌａｎｄ（１９９６），ａ ｃｏｍｂｉｎｅｄ ｈａｎｄｂｏｏｋ ａｎｄ ｃａｔａｌｏｇｕｅ ｐｕｂｌｉｓｈｅｄ ｂｙ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｒｏｂｅｓ，Ｉｎｃ．，Ｅｕｇｅｎｅ，Ｏｒｅｇ．に見出される。第１及び第２標識には、検出される要素のみならず検出されない要素も含まれ得る。本発明において有用な第１及び第２標識には、スペクトル標識（蛍光染料（例えば、フルオレセインイソチオシアネート（ＦＩＴＣ）及びＯｒｅｇｏｎ Ｇｒｅｅｎ（商品名）のようなフルオレセイン及び誘導体、ローダミン及び誘導体（例えば、テキサスレッド、テトラメチルローダミンイソチオシアネート（ＴＲＩＴＣ）など）、ジゴキシゲニン、ビオチン、フィコエリトリン、ＡＭＣＡ、ＣｙＤｙｅｓ（商品名）など）のような蛍光標識が含まれる）、放射能標識（上記のものが含まれる）、酵素（例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼなど）、分光測色標識（spectral colorimetric labels）（コロイド状金又は着色ガラス若しくは着色プラスチック（例えば、ポリスチレン、ポリプロピレン、ラテックスなど）のビーズなど）が含まれる。標識は、技術上よく知られている方法に従い、本発明の化合物に直接又は間接に結合することができる。前述のとおり、広範囲の標識を使用することができ、標識の選択は、必要な感度、化合物との接合容易性、安定性要件、利用可能な計測器、及び廃棄設備に依存する。一般に、タンパク質／阻害剤相互作用をモニターする検出器は、使用する特定の標識に適合させる。典型的な検出器には、分光光度計、光電管及び光ダイオード、顕微鏡、シンチレーション計数管、カメラ、フィルムなど、並びにその組み合わせが含まれる。適切な検出器の例は、当業者によく知られている様々な商業的供給源がら広く入手可能である。

【００７７】

標識の非限定例には、１）化学発光（分解産物として光子を生じる基質とともに西洋ワサビペルオキシダーゼ又はアルカリホスファターゼを用いる）（キットは、例えば、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｒｏｂｅｓ，Ａｍｅｒｓｈａｍ，Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ－Ｍａｎｎｈｅｉｍ、及びＬｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ／Ｇｉｂｃｏ ＢＲＬから入手可能）を利用する標識；２）色生成（着色沈殿を生じる基質とともに西洋ワサビペルオキシダーゼ又はアルカリホスファターゼの両方を用いる）（キットは、Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ／Ｇｉｂｃｏ ＢＲＬ、及びＢｏｅｈｒｉｎｇｅｒ－Ｍａｎｎｈｅｉｍから入手可能）を利用する標識；３）蛍光（例えば、Ｃｙ－５（Ａｍｅｒｓｈａｍ）、フルオレセイン、及び他の蛍光タグを用いる）を利用する標識；５）放射能を利用する標識が含まれる。標識化及び検出のための他の方法は、当業者に容易に明らかであろう。

【００７８】

或るの実施態様においては、標識は、蛍光標識である。蛍光標識は、取り扱いにおいてより少ない予防措置を要すること、及びハイスループット視覚化技術（コンピューターを備える集積システムにおいて分析用画像デジタル化を含む光学的分析）に修正可能であること、の利点を有する。好ましい標識は、典型的には、下記のこと、即ち、高感度、高安定性、低バックグラウンド、低環境感度、及び標識化の高特異性のうちの１つ又は複数のことを特徴とする。本発明の標識中に組み込まれる蛍光部分は、一般に知られており、テキサスレッド、ジゴキシゲニン、ビオチン、１－及び２－アミノナフタレン、ｐ，ｐ’－ジアミノスチルベン類、ピレン類、第四級フェナントリジン塩類、９－アミノアクリジン

類、ｐ，ｐ’－ジアミノベンゾフェノンイミン類、アントラセン類、オキサカルボシアニン、メロシアニン、３－アミノキレニン、ペリレン、ビス－ベンゾオキサゾール、ビス－ｐ－オキサゾリルベンゼン、１，２－ベンゾフェナジン、レチノール、ビス－３－アミノピリジニウム塩類、ヘレブリゲニン、テトラサイクリン、ステロフェノール、ベンズイミダゾリルフェニルアミン、２－オキソ－３－クロメン、インドール、キサンテン、７－ヒドロキシクマリン、フェノキサジン、カリチレート（calicylate）、ストロファンチジン、ポルフィリン類、トリアリールメタン類、フラビン及びその他多くのものが含まれる。多くの蛍光タグは、ＳＩＧＭＡ ｃｈｅｍｉｃａｌ ｃｏｍｐａｎｙ（Ｓａｉｎｔ Ｌｏｕｉｓ，Ｍｏ．）、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｒｏｂｅｓ、Ｒ＆Ｄ ｓｙｓｔｅｍｓ（Ｍｉｎｎｅａｐｏｌｉｓ，Ｍｉｎｎ．）、Ｐｈａｒｍａｃｉａ ＬＫＢ Ｂｉｏ ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ（Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，Ｎ．Ｊ．）、ＣＬＯＮＴＥＣＨ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｉｎｃ．（Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，Ｃａｌｉｆ．）、Ｃｈｅｍ Ｇｅｎｅｓ Ｃｏｒｐ．、Ａｌｄｒｉｃｈ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏｍｐａｎｙ（Ｍｉｌｗａｕｋｅｅ，Ｗｉｓ．）、Ｇｌｅｎ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，Ｉｎｃ．、ＧＩＢＣＯ ＢＲＬ Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｉｎｃ．（Ｇａｉｔｈｅｒｓｂｅｒｇ，Ｍｄ．）、Ｆｌｕｋａ ＣｈｅｍｉｃａＢｉｏｃｈｅｍｉｋａ Ａｎａｌｙｔｉｋａ（Ｆｌｕｋａ Ｃｈｅｍｉｅ ＡＧ，Ｂｕｃｈｓ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）、及びＡｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ（Ｆｏｓｔｅｒ Ｃｉｔｙ，Ｃａｌｉｆ．）、並びに当業者に知られているその他多くの商業的供給源から市販品として入手可能である。

【００７９】

標識は、係留基（tether group）によって、本発明の化合物に共有結合で結合され得る。係留基は、阻害剤及び標識に共有結合可能な任意の一部分であることができる。好ましい基は、炭素原子１～１０個、より好ましくは、炭素原子１～４個の、置換された若しくは置換されていないアルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基である。特に好ましい基は、置換されていないアルキレン基である。

【００８０】

用語「治療又は予防する方法」は、脂質障害に関連する症状及び／又は影響からの改善、予防又は軽減を意味する。本明細書で使用される用語「予防」は、急性の症状発現を未然に防ぐか若しくは緩和するために、又は慢性病態の場合、その病態の可能性若しくは重症度を少なくするために、事前に薬物を投与することを指す。医術の当業者（そのために本方法クレームが向けられている）は、「予防する」という用語が絶対的用語ではないことを認識している。医術において、その病態の可能性又は重症度を実質的に少なくするための薬物の予防的（prophylactic）投与を指すことは理解されるし、このことが出願人の特許請求の範囲において意図する意味である。本明細書で使用されるように、患者の「治療」に対する言及は、予防（prophylaxis）を含むことを意味している。

【００８１】

本出願を通して、種々の参考文献が参照される。それぞれの特許、特許明細書、特許公報、及び本明細書で言及された参考文献が、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【００８２】

用語「哺乳動物」は、その辞書的意味で使用される。用語「哺乳動物」は、例えば、マウス、ハムスター、ラット、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、及びウマ、サル、イヌ（例えば、Ｃａｎｉｓ ｆａｍｉｌｉａｒｉｓ）、ネコ、ウサギ、モルモット、及び霊長類（ヒトを含む）を含む。

【００８３】

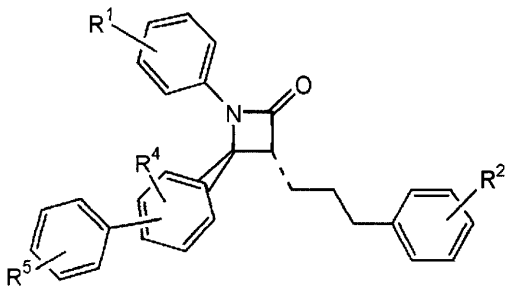
本明細書に記載する化合物は、２個以上の不斉中心を含むので、鏡像体、ジアステレオマー、及び他の立体異性体を生じることがある。各キラル中心は、絶対立体化学の言葉で、（Ｒ）－又は（Ｓ）－として定義され得る。本発明は、すべてのそのような可能な異性体並びにそれらのラセミ体及び光学的に純粋な形体を含むことを意味する。光学的に活性な（Ｒ）－及び（Ｓ）－、又は（Ｄ）－及び（Ｌ）－異性体は、キラルシントン若しくは

キラル試薬を用いて製造することができるし、又は従来技術を用いて分割することができる。本明細書に記載する化合物がオレフィンの二重結合又は他の幾何学的不斉中心を含むときで他に特に指定されないとき、化合物はＥ及びＺ幾何異性体の両方を含むことを意味する。同じように、すべての互変異性型が含まれることをも意味する。

【００８４】

本明細書で使用されるラセミ体化合物、アンビスケールミック（ambiscalemic）化合物及びスケールミック（scalemic）化合物又は鏡像体的に純粋な化合物の図式的表現は、Ｍａｅｈｒ　Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｅｄ．６２，１１４－１２０（１９８５）を引用している：楔形の実線及び破線は、キラルな元素の絶対配置を示すために使用され；波線及び単一の細線は、それが表す結合が生み出す立体化学的意味合いを何も示さず；実線及び破線の太線は、ラセミ体の性格を示すほかは図示されている相対配置を示す幾何学的記述子であり；楔形の輪郭線及び点線又は破線は不定の絶対配置の鏡像体的に純粋な化合物を示す。従って、式ＸＩ：

【化１７】

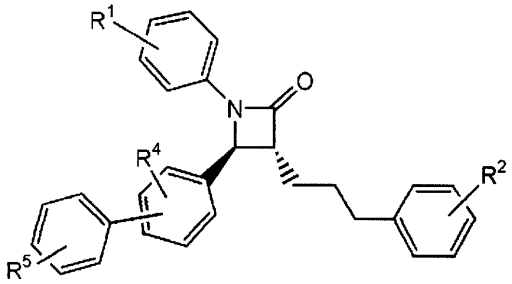


XI

【００８５】

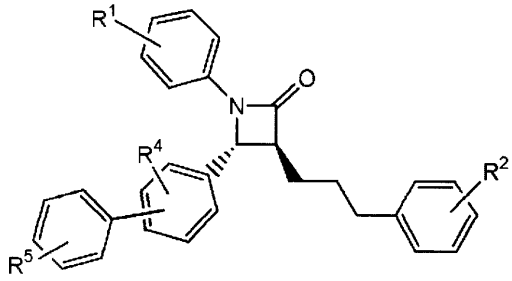
前記化学式は純粋なＲ，Ｓを意味するか：

【化１８】



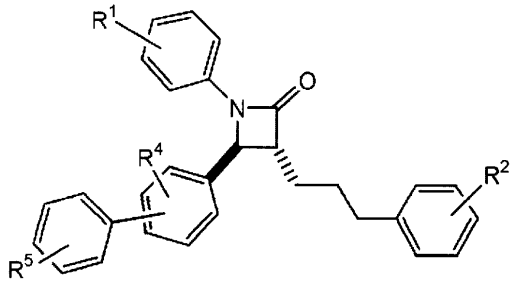
又は純粋なＳ，Ｒを意味するか：

【化１９】



いずれかであるが、一方

【化２０】



は、Ｒ，Ｓ及びＳ，Ｒの、即ちβ－ラクタム環に付くｔｒａｎｓの相対配置を有する、ラセミ体混合物を指す。

【００８６】

用語「鏡像体過剰率」は、技術的によく知られており、ａｂのａ＋ｂへの分割に対して次のように定義される。

《式》

$$ee_a = \left(\frac{conc.\ of\ a - conc.\ of\ b}{conc.\ of\ a + conc.\ of\ b} \right) x\ 100$$

【００８７】

用語「鏡像体過剰率」は、旧来の用語「光学純度」に関連するものであり、両方とも同じ現象の指標である。ｅｅの値は、０から１００までの数であり、０はラセミ体であり、１００は純粋な単一の鏡像体である。過去において９８％光学的に純粋と呼ばれた化合物は、今はより精密に９６％ｅｅと記載される。換言すれば、９０％ｅｅは、問題の物質において、一方の鏡像体９５％及び他方の鏡像体５％の存在を示す。

【００８８】

本明細書に現れるどの炭素－炭素二重結合の配置も便宜のためにのみ選択されており、特定の配置を示すことを意図していない。従って、本明細書に任意にＥとして描かれる炭素－炭素二重結合は、Ｚ、Ｅ、又はいずれかの割合の両者の混合物であることができる。

【００８９】

「保護」、「脱保護」及び「保護された」官能基に関する用語は、本出願の至る所に出てくる。そのような用語は、当業者によく理解されており、一連の試薬を用いる逐次的処理を含む工程の文脈において使用される。その文脈において、保護基は、そうしないと反応してしまいその反応が望ましくないようなプロセス工程において、官能基をマスクするために使用される基を指す。保護基は、その工程の反応が起こらないようにするが、その後で除去して元の官能基を露出することができる。その除去、即ち「脱保護」は、官能基が妨害となる反応（単数）又は反応（複数）の完結後に行なわれるものである。従って、本発明の工程におけるように一連の試薬が指定されるとき、当業者は「保護基」として適した基を容易に想定できる。その目的に適した基は、化学のその分野の標準的教科書、例えば、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅによって、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ［Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９１］（これは参照することにより本明細書に組み込まれる）において議論されている。「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｏｎ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｈｙｄｒｏｘｙｌ Ｇｒｏｕｐ，Ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ １，２－ａｎｄ １，３－Ｄｉｏｌｓ」という表題の諸章（１０～８６頁）に特別の注意が引かれる。

【００９０】

Ｍｅ、Ｅｔ、Ｐｈ、Ｔｆ、Ｔｓ及びＭｓという略語は、それぞれメチル基、エチル基、フェニル基、トリフルオロメタンスルホニル基、トルエンスルホニル基及びメタンスルホニル基を表す。有機化学者（即ち当業者）により使用される略語の包括的なリストは、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙの各巻の第１号に出ている。「Ｓｔａｎｄａｒｄ Ｌｉｓｔ ｏｆ Ａｂｂｒｅｖｉａｔｉｏｎｓ」という表題の表に典型的に提示されているリストは、参照することにより本明細書に組み込まれる。

【００９１】
諸式Φ、Ψ及びＩ～ＶＩＩＩで表される化合物をそのままの化学物質として投与することは可能であるが、化合物を医薬組成物として与えるのが好ましい。更なる態様によれば、本発明は、諸式Φ、Ψ及びＩ～ＶＩＩＩで表される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩若しくはその溶媒和物を、１つ又は複数の薬学的に許容可能な担体及び任意に１つ又は複数の他の治療成分と一緒に含む医薬組成物を提供する。担体（単数又は複数）は、他の製剤成分と適合性がよく医薬組成物の受容者（recipient）に有害でないという意味で「許容可能な」ものでなければならない。

【００９２】
製剤には、経口、非経口（皮下、皮内、筋肉内、静脈内、及び関節内を含む）、直腸及び局所（皮膚、頬内、舌下及び眼内を含む）投与に適した製剤が含まれる。もっとも適した経路は、受容者の病態と障害によって決めることができる。製剤は、好都合には、単位投与形態で提供することができ、薬学の技術においてよく知られている方法のいずれかで調製することができる。すべての方法は、諸式Φ、Ψ及びＩ～ＶＩＩＩで表される化合物又は薬学的に許容可能なその塩若しくはその溶媒和物（「活性成分」）を、１つ又は複数の補助的な成分を構成する担体とともに配合する工程を含む。一般に、製剤は、活性成分を液状担体若しくは細粒状固体担体又は両者とともに、均等に十分に配合し、次いで、必要なら、その生成物を望ましい製剤に成形することにより調製される。

【００９３】
経口投与に適した本発明の製剤は、各々あらかじめ決めた量の活性成分を含むカプセル剤、カシェ剤若しくは錠剤のような個別単位として；散剤若しくは顆粒剤として；水性液体若しくは非水性液体中の液剤若しくは懸濁剤として；又は水中油型液体乳剤若しくは油中水型液体乳剤として提供することができる。活性成分はまた、巨丸剤、舐剤又はパスタ剤として提供することができる。

【００９４】
錠剤は、任意に１つ又は複数の補助的成分とともに、圧縮又は成形により製造することができる。圧縮錠剤は、粉末又は顆粒のような流動性の形態にある活性成分を、任意に結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、潤滑剤、界面活性剤又は分散剤とともに混合し、適当な機械の中で圧縮することにより製造することができる。成形錠剤は、不活性液状希釈剤で湿らせた粉末コンパウンドの混合物を適当な機械の中で成形することにより製造することができる。錠剤は任意に、コーティングしたり刻み目をつけたりすることができ、錠剤中の活性成分の持続放出、遅延放出又は制御放出を提供するように製剤化することができる。医薬組成物は、「薬学的に許容可能な不活性担体」を含むことができ、この表現は、デンプン、ポリオール、造粒剤、微結晶セルロース、希釈剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などを含む１つ又は複数の不活性賦形剤を含むことを意味する。必要に応じて、開示される組成物の投薬錠剤は標準的な水性又は非水性手法によりコーティングすることができる。「薬学的に許容可能な担体」は、制御放出手段をも包含する。

【００９５】
本発明の組成物には、任意に、他の治療成分、アンチケーキング剤、保存剤、甘味剤、着色剤、芳香剤（例えば、シナモン）、乾燥剤、可塑剤、染料などが含まれ得る。もちろん、そのような任意の成分はいずれも、製剤の安定性を保証するために本発明の化合物と適合性がよくなければならない。組成物には、必要に応じて、例えばラクトース、グルコース、フルクトース、ガラクトース、トレハロース、スクロース、マルトース、ラフィノース、マルティトール、メレジトース、スタキオース、ラクチトール、パラチナイト、デンプン、キシリトール、マンニトール、ミオイノシトールなど、及びそれらの水和物、及びアミノ酸（例えばアラニン、グリシン及びベタイン）、ペプチド及びタンパク質（例えば、アルブメン）を含む添加物を含むことができる。

【００９６】
薬学的に許容可能な担体及び薬学的に許容可能な不活性担体並びに前述の追加成分として使用する賦形剤の例には、以下の、結合剤、充填剤、分解剤、潤滑油、抗細菌剤及びコ

ーティング剤が含まれが、これに限定されるものではない。

【００９７】

結合剤：ポリエチレンオキシド、コーンスターチ、クエン酸一水和物、馬鈴薯デンプン、他のデンプン類、ゼラチン、アラビアゴムのような天然及び合成ゴム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギネート類、粉末トラガカント、グアールガム、セルロース及びその誘導体（例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム）、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、アルファ化デンプン（例えば、Ｃｏｌｏｒｃｏｎ，Ｌｔｄ販売のＳＴＡＲＣＨ１５００（商標）及びＳＴＡＲＣＨ１５００ＬＭ（商標））、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース（例えば、ＦＭＣ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ，Ｍａｒｃｕｓ Ｈｏｏｋ，ＰＡ，ＵＳＡ販売のＡＶＩＣＥＬ－ＰＨ－１０１（商品名）、－１０３（商品名）及び－１０５（商品名）のようなＡＶＩＣＥＬ（商品名））、又はその混合物；

【００９８】

充填剤：滑石、塩化ナトリウム、酸化アルミニウム、酸化鉄(例えば、黄酸化鉄、黒酸化鉄、赤酸化鉄)、赤色三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、炭酸マグネシウム、 水酸化マグネシウム、アルミン酸マグネシウム、水酸化アルミニウムマグネシウム、炭酸カルシウム（例えば、顆粒又は粉末）、二水酸化カルシウム、第二リン酸カルシウム、無水第二リン酸カルシウム、トリアセチン、ラクトース、含水ラクトース、第三リン酸カルシウム、硫酸カルシウム（例えば、顆粒又は粉末）、微結晶セルロース、ケイ化微結晶セルロース、大豆レシチン、キサンタンゴム、無水ケイ酸、粉末セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、又はその混合物；

【００９９】

崩壊剤：寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、シメチコンエマルション、ラクトース一水和物、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポビドン、ポラクリリンカリウム、グリコール酸デンプンナトリウム、馬鈴薯又はタピオカデンプン、その他のデンプン類、アルファ化デンプン、粘土、その他のアルギン類、その他のセルロース類、ゴム、又はその混合物；

【０１００】

界面活性剤：Ｔｗｅｅｎ８０又はポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレン共重合体、ポリオキシエチレンソルビタン、又はその混合物；

【０１０１】

滑沢剤：ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱物油、軽質鉱物油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、パルミチン酸、ポリエチレングリコール、他のグリコール類、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、滑石、硬化植物油（例えば、落花生油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及び大豆油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、寒天、サイロイド（syloid）シリカゲル（ＡＥＲＯＳＩＬ ２００，Ｗ．Ｒ．Ｇｒａｃｅ Ｃｏ．，Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ，ＭＤ ＵＳＡ）、合成シリカのコアギュレーテッドエーロゾル（coagulated aerosol）（Ｄｅｇｕｓｓａ Ｃｏ．，Ｐｌａｎｏ，ＴＸ ＵＳＡ）、火成性二酸化ケイ素（ＣＡＢ－Ｏ－ＳＩＬ，Ｃａｂｏｔ Ｃｏ．，Ｂｏｓｔｏｎ，ＭＡ ＵＳＡ）、又はその混合物；

【０１０２】

アンチケーキング剤：ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、二酸化ケイ素、コロイド状二酸化ケイ素、滑石、又はその混合物；

【０１０３】

抗菌剤：塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、安息香酸、ベンジルアルコール、ブチルパラベン、塩化セチルピリジニウム、クレゾール、クロロブタノール、デヒドロアセト酸、エチルパラベン、メチルパラベン、フェノール、フェニルエチルアルコール、

酢酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀、ソルビン酸カリウム、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウム、デヒドロアセト酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、ポリソルベート、ソルビン酸、チマーソル（thimersol）、チモ（thymo）、又はその混合物；

【０１０４】

コーティング剤：カルボキシメチルセルロースナトリウム、セルロースアセテートフタレート、エチルセルロース、ゼラチン、薬学的グレーズ（glaze）、ヒドロキシプロピルセルロース（ヒプロメロース）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メチルセルロース、ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコール８０００、ポリエチレングリコール３０００）、ポリビニルアセテートフタレート、セラック、スクロース、二酸化チタン、カルナウバろう、カンデリラろう、微結晶ろう、又はその混合物；

【０１０５】

着色剤：ＦＤ＆Ｃブルーｎｏ．１、Ｄ＆Ｃイエロー＃１０アルミニウムレーキ、ＦＤ＆Ｃイエロー＃６／サンセットイエローＦＣＦアルミニウムレーキ、ＦＤ＆Ｃカーマイン・アルミニウムレーキ、及びＦＤ＆Ｃブルー＃１、又はその混合物；並びに

【０１０６】

酸化防止剤：ブチル化ヒドロキシアニソール、アスコルビン酸ナトリウム、メタ重硫酸ナトリウム、リンゴ酸、クエン酸、アスコルビン酸、ブチル化ヒドロキシトルエン、ビタミンＣ、没食子酸プロピル、又はその混合物。

【０１０７】

固体の経口投薬形態は、任意に、コーティングシステム（例えば、Ｏｐａｄｒｙ（商品名）ｆｘフィルムコーティングシステム、例えば、Ｏｐａｄｒｙ（商品名）ブルー（ＯＹ－ＬＳ－２０９２１）、Ｏｐａｄｒｙ（商品名）ホワイト（ＹＳ－２－７０６３）、Ｏｐａｄｒｙ（商品名）ホワイト（ＹＳ－１－７０４０）、及びブラックインク（Ｓ－１－８１０６））で処理することができる。

【０１０８】

成人に対する用量範囲は、一般に、経口で０．００５ｍｇ～１０ｇ／日である。錠剤、又は個別単位で提供される他の投与形態は、便利には、そのような用量で、又は例えば、５ｍｇ～５００ｍｇ、通常およそ１０ｍｇ～２００ｍｇを含む複数の個別単位として、有効な量の本発明の化合物を含有することができる。患者に投与される化合物の正確な量は、主治医の責任である。しかしながら、採用する用量は、患者の年齢及び性別、治療される正確な障害、及びその重症度を含む多数の因子に依存するであろう。

【０１０９】

投与単位（例えば、経口投与単位）は、本明細書に記載する化合物を、例えば、１～３０ｍｇ、１～４０ｍｇ、１～１００ｍｇ、１～３００ｍｇ、１～５００ｍｇ、２～５００ｍｇ、３～１００ｍｇ、５～２０ｍｇ、５～１００ｍｇ（例えば、１ｍｇ、２ｍｇ、３ｍｇ、４ｍｇ、５ｍｇ、６ｍｇ、７ｍｇ、８ｍｇ、９ｍｇ、１０ｍｇ、１１ｍｇ、１２ｍｇ、１３ｍｇ、１４ｍｇ、１５ｍｇ、１６ｍｇ、１７ｍｇ、１８ｍｇ、１９ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、３５ｍｇ、４０ｍｇ、４５ｍｇ、５０ｍｇ、５５ｍｇ、６０ｍｇ、６５ｍｇ、７０ｍｇ、７５ｍｇ、８０ｍｇ、８５ｍｇ、９０ｍｇ、９５ｍｇ、１００ｍｇ、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ）含むことができる。

【０１１０】

併用療法

併用療法は、各々別々に製剤化して投与する２つ以上の薬剤を投与することにより、又は２つ以上の薬剤を単一製剤にして投与することにより達成することができる。他の組み合わせもまた、併用療法に包含される。例えば、２つの薬剤を一緒に製剤化して、第３の薬剤を含む別の製剤と併せて投与することができる。併用療法における２つ以上の薬剤を同時に投与することができるが、それは必要ではない。例えば、第１の薬剤（又は薬剤の組み合わせ）の投与は、第２の薬剤（又は薬剤の組み合わせ）の投与より数分前、数時間

前、数日前、又は数週前に行なうことができる。従って、２つ以上の薬剤を、相互に数分以内に、又は相互に１、２、３、６、９、１２、１８、若しくは２４時間以内に、又は相互に１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１４日以内に、又は相互に２、３、４、５、６、７、８、９、若しくは１０週以内に投与することができる。ある場合には、更にもっと長い間隔が可能である。多くの場合、併用療法で使用する２つ以上の薬剤は同じ時に患者の体内にあることが望ましいのであるけれども、これはそうである必要はない。併用療法はまた、併用して使用する１つ又は複数の薬剤の２回以上の投与を含むことができる。例えば、もし薬剤Ｘと薬剤Ｙを併用して使用する場合、それらを順次に１回又は複数回どのような組み合わせでも投与できる。例えば、Ｘ－Ｙ－Ｘ、Ｘ－Ｘ－Ｙ、Ｙ－Ｘ－Ｙ、Ｙ－Ｙ－Ｘ、Ｘ－Ｘ－Ｙ－Ｙなどである。併用療法は、別の経路又は部位による２つ以上の薬剤の投与を含むこともできる。例えば、（ａ）１つの薬剤が経口で投与され、もう１つの薬剤が静脈内に投与される、又は（ｂ）１つの薬剤が経口で投与され、もう１つの薬剤が損傷部位（例えば、動脈）中に局所的に投与される。それぞれの場合において、薬剤は、同時に又は順次に、いずれかで投与することができる。本明細書に記載する併用療法の薬剤のいくつかに対する近似的投与量は、ＷＯ０１／７６６３２の１１～１７頁にある表の「ＢＮＦ　Ｒｅｃｏｍｍｅｎｄｅｄ　Ｄｏｓｅ」の欄に見出され（表中のデータは、Ｍａｒｃｈ　２０００　Ｂｒｉｔｉｓｈ　Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｆｏｒｍｕｌａｒｙのものである）、更に、他の標準処方集及び他の薬物処方指令書にも見出され得る。ある薬物については、適用疾患に対して通例処方される用量は、国毎にいくらか異なるものである。

【０１１１】

異常脂質血治療剤

本明細書に記載する化合物は、１つ又は複数の異常脂質血症治療剤との治療的組み合わせにおいて使用することができる。本明細書に記載する化合物との治療的組み合わせに使用するのに適した異常脂質血症治療剤には、コレスチラミン（胆汁酸に結合可能な第四級アンモニウムカチオン基を含有するスチレン－ジビニルベンゼン共重合体、例えば、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂから入手可能なＱｕｅｓｔｒａｎ（商品名）又はＱｕｅｓｔｒａｎ　Ｌｉｇｈｔ（商品名）コレスチラミン）、塩酸コレセベラム（colesevelam hydrochloride;例えば、Ｓａｎｋｙｏから入手可能なＷｅｌＣｈｏｌ（商品名）錠剤（エピクロロヒドリンで架橋し、１－ブロモデカン及び（６－ブロモヘキシル）－トリメチルアンモニウムブロミドでアルキル化したポリアリルアミン塩酸塩））、コレスチポール（colestipol;ジエチレントリアミンと１－クロロ－２，３－エポキシプロパンの共重合体、例えば、Ｐｈａｒｍａｃｉａから入手可能なＣｏｌｅｓｔｉｄ（商品名）錠剤）、架橋したデキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体、ＬｏＣｈｏｌｅｓｔ（商標）、ＤＥＡＥ－セファデックス（Ｓｅｃｈｏｌｅｘ（商品名）、Ｐｏｌｉｄｅｘｉｄｅ（商品名））、３，３－イオエン（3,3-ioene）、Ｎ－（シクロアルキル）アルキルアミン及びポリグルサムのような水溶性誘導体、不溶性四級化ポリスチレン、サポニン、及びその混合物などの胆汁酸金属イオン封鎖剤、並びにＷＯ９７／１１３４５、ＷＯ９８／５７６５２、米国特許第３６９２８９５号明細書、及び米国特許第５７０３１８８号明細書に開示されている胆汁酸金属イオン封鎖剤が含まれる。適切な無機のコレステロール金属イオン封鎖剤には、モンモリロナイト粘土に加えたサリチル酸ビスマス、水酸化アルミニウム制酸剤及び炭酸カルシウム制酸剤が含まれる。

【０１１２】

ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤は、本明細書に記載する化合物との治療的組み合わせにおいて使用することができる異常脂質血症治療剤である。本明細書に記載する化合物との治療的組み合わせにおいて使用するのに適したＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤には、アトルバスタチン（Ｌｉｐｉｔｏｒ（商品名）；米国特許第４６８１８９３号、第５３８５９２９号及び第５６８６１０４号明細書に開示されている）、アトルバスタチンカルシウム（atorvastatin calcium;米国特許第５２７３９９５号明細書に開示されている）、ジヒドロコンパクチン（dihydrocompactin;米国特許第４４５０１７１号明細書に開示されて

いる）、ベルバスタチン（bervastatin;米国特許第５０８２８５９号明細書に開示されている）、カルバスタチン（carvastatin）、セリバスタチン（cerivastatin）（Ｂａｙｃｏｌ（商品名）；米国特許第５００６５３０号、第５５０２１９９号、及び第５１７７０８０号明細書に開示されている）、クリルバスタチン（crivastatin）、ダルバスタチン（dalvastatin）／ＲＧ１２５６１（ＥＰ７３８５１０Ａ２に開示されている）、フルバスタチン（fluvastatin）（Ｌｅｓｃｏｌ（商品名）；米国特許第４７３９０７３号及び第５３４７７２号明細書に開示されている）、グレンバスタチン（glenvastatin）、フルインドスタチン（fluindostatin）／ＸＵ６２－３２０（ＥＰ３６３９３４Ａ１に開示されている）、ベロスタチン（velostatin）（ビシノリン；米国特許第４４４８７８４号及び第４４５０１７１号明細書に開示されている）、ロバスタチン（メビノリン；ＭＫ－８０３；Ｍｅｖａｃｏｒ（商品名）（Ｍｅｒｃｋ　ａｎｄ　Ｃｏ．）及び関連化合物、米国特許第４２３１９３８号明細書に開示されている）、アドビコール／ニコスタチン（ロバスタチン－ナイアシン混合物）、メバスタチン（及び関連化合物、米国特許第ＵＳ３９８３１４０に開示されている）、コンパクチン（compactin）／ＭＬ２３６Ｂ／ＣＳ５００／６－デメチルメビノリン（及び関連化合物、米国特許第４８０４７７０号明細書に開示されている）、ピタバスタチン（pitavastin）（ＮＫ－１０４、イタバスタチン、ニスバスタチン（nisvastatin）、ニスバスタチン（nisbastatin）としても知られており、米国特許第５１０２８８８号明細書に開示されている）、プラバスタチン（エプタスタチン；ＣＳ－５１４；Ｐｒａｖａｃｈｏｌ（商品名）（Ｂｒｉｓｔｏｌ　Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）及び関連化合物、米国特許第４３４６２２７号明細書に開示されている）、リバスタチン（rivastatin）（ナトリウム７－（４－フルオロフェニル）－２，６－ジイソプロピル－５－メトキシメチルピリジン－３－イル）－３，５－ジヒドロキシ－６－ヘプタノエート）、ロスバスタチン（rosuvastatin）／ロスバスタチンカルシウム（Ｃｒｅｓｔｏｒ（商品名）；ＺＤ－４５２２又はアタバスタチン又はビサスタチンとしても知られている；ＵＳ米国特許第５２６０４４０号明細書に開示されている）、シンバスタチン（ＭＭＫ－７３３；Ｚｏｃｏｒ（商品名）（Ｍｅｒｃｋ　ａｎｄ　Ｃｏ．）及び関連化合物、米国特許第４４４８７８４号及び第４４５０１７１号明細書に開示されている）、シリバスタチン（sirrivastatin）、ＣＩ－９８１、ＰＤ１３４９６７－１５、ＰＤ１３５０２２、ＢＭＹ－２２０８９、ＰＤ１３５０２３－１５、ＢＭＹ２１９５０、ＰＤ１３４９６５、ジヒドロキシオープン（open）スタチン（ＵＳ２００５０１０５６１に開示されている）、ＷＯ０３／０３３４８１、ＵＳ２００５００８５４９７、米国特許第４２３１９３８号、第４４４４７８４号、第４６４７５７６号、第４６８６２３７号、第４４９９２８９号、第４３４６２２７号、第５７５３６７５号、第４６１３６１０号明細書、ＥＰ０２２１０２５、及びＥＰ４９１２２６に開示されている化合物、並びにその光学異性体又は幾何異性体；並びに非毒性の薬学的に許容可能な塩、窒素酸化物、エステル、第四級アンモニウム塩、並びにそのプロドラッグが含まれる。遊離酸（open-acid）型が存在するＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤においては、塩型及びエステル型が、好ましくは、遊離酸（open-acid）から形成され得、すべてのそのような型が、本明細書で使用される用語「ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤」の意味の範囲内に含まれる。ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤に関して薬学的に許容可能な塩には、一般に遊離酸を適切な有機塩基又は無機塩基と反応させることにより製造される非毒性の化合物の塩、特に、ナトリウム、カリウム、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、亜鉛、及びテトラメチルアンモニウムなどのカチオンから形成される塩、並びにアンモニア、エチレンジアミン、Ｎ－メチルグルカミン、リシン、アルギニン、オルニチン、コリン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、Ｎ－ベンジルフェネチルアミン、１－ｐ－クロロベンジル－２－ピロリジン－１’－イル－メチルベンゾイミダゾール、ジエチルアミン、ピペラジン、及びトリス（ジドロキシメチル）アミノメタンなどのアミンから形成される塩が含まれる。ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤の塩型の更なる例には、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム塩（calcium edetate）、カンシル酸塩、炭酸塩、

塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート（estolate）、エシレート、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート（glycollylarsanilate）、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソチオン酸塩（isothionate）、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシレート、メチル硫酸塩（methylsulfate）、粘液酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩／二リン酸塩、ポリガラクツロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクレート（teoclate）、トシレート、トリエチオジド、及び吉草酸塩が含まれ得るが、これに限定されるものではない。

【０１１３】

ＨＭＧ　ＣｏＡ還元酵素阻害剤のプロドラッグはまた、異常脂質血症治療剤でもある。特定の実施態様においては、そのプロドラッグは、スタチン薬物のＨＭＧ様部分及び親油基に対するエステルプロドラッグ結合を含む親油性エステルである（例えば、ＷＯ０５０２３３０５に記載されている）。そのようなスタチンプロドラッグを形成するために使用することができる入手可能な親油性アルコールには、メタノール、エタノール、プロパン－１－オール、プロパン－２－オール、ブタン－１－オール、ブタン－２－オール、ペンタン－１－オール、ヘキサン－１－オール、ヘプタン－１－オール、オクタン－１－オール、ノナン－１－オール、デカン－１－オール、２－エチル－ヘキサン－１－オール、３，３，５－トリメチル－シクロヘキサノール、２－エトキシ－エタノール、及びメントールが含まれるがこれに限定されるものではない。そのような親油性エステルスタチンプロドラッグの例には、（３Ｒ，５Ｒ）－３，５－ジヒドロキシ－７－（２－イソプロピル－４，５－ジフェニル－３－フェニルカルバモイル－ピロール－１－イル）－ヘプタン酸、（Ｅ）－（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシ－７－（１－イソプロピル－３－フェニル－１Ｈ－インドール－２－イル）－ヘプト－６－エン酸、（Ｅ）－（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシ－７－［４－イソプロピル－２－（メタンスルホニル－メチル－アミノ）－６－フェニル－ピリミジン－５－イル］－ヘプト－６－エン酸、（Ｅ）－（３Ｒ，５Ｓ）－７－（２－シクロプロピル－４－フェニル－キノリン－３－イル）－３，５－ジヒドロキシ－ヘプト－６－エン酸、（Ｅ）－（３Ｒ，５Ｓ）－７－（２，６－ジイソプロピル－５－メトキシメチル－４－フェニル－ピリジン－３－イル）－３，５－ジヒドロキシ－ヘプト－６－エン酸（遊離酸及び薬学的に許容可能なその塩型を含む）が含まれるがこれに限定されるものではない。例えば、ＷＯ０５０２３３０５に記載されているように、ヒドロキシル化スタチン型及びそのエステルプロドラッグはまた、異常脂質血症治療剤でもある。ヒドロキシル化スタチンには、（３Ｒ，５Ｒ）－３－，５－ジヒドロキシ－７－［２－（４－ヒドロキシ－フェニル）－５－イソプロピル－３－フェニル－４－フェニルカルバモイル－ピロール－１－イル］－ヘプタン酸、（Ｅ）－（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシ－７－［３－（４－ヒドロキシ－フェニル）－１－イソプロピル－ＩＨ－インドール－２－イル］－ヘプト－６－エン酸、（Ｅ）－（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシ－７－［４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－６－イソプロピル－２－（メタンスルホニル－メチル－アミノ）－ピリミジン－５－イル］－ヘプト－６－エン酸、（Ｅ）－（３Ｒ，５Ｓ）－７－［２－シクロプロピル－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－キノリン－３－イル］－３，５－ジヒドロキシ－ヘプト－６－エン酸、（Ｅ）－（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシ－７－［４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－２，６－ジイソプロピル－５－メトキシメチル－ピリジン－３－イル］－ヘプト－６－エン酸（遊離酸及び薬学的に許容可能なその塩型を含む）が含まれるがこれに限定されるものではない。ヒドロキシル化スタチンのエステルプロドラッグは、一般式Ｘ－Ｙで表され、式中、Ｘは、ヒドロキシル化スタチン（例えば、（３Ｒ，５Ｒ）－３－，５－ジヒドロキシ－７－［２－（４－ヒドロキシ－フェニル）－５－イソプロピル－３－フェニル－４－フェニルカルバモイル－ピロール－１－イル］－ヘプタン酸、（Ｅ）－（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジ

ヒドロキシ－７－［３－（４－ヒドロキシ－フェニル）－１－イソプロピル－１Ｈ－インドール－２－イル］－ヘプト－６－エン酸、（Ｅ）－（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシ－７－［４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－６－イソプロピル－２－（メタンスルホニル－メチル－アミノ）－ピリミジン－５－イル］－ヘプト－６－エン酸、（Ｅ）－（３Ｒ，５Ｓ）－７－［２－シクロプロピル－４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－キノリン－３－イル］－３，５－ジヒドロキシ－ヘプト－６－エン酸及び（Ｅ）－（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシ－７－［４－（４－ヒドロキシ－フェニル）－２，６－ジイソプロピル－５－メトキシメチル－ピリジン－３－イル］－ヘプト－６－エン酸）であり、Ｙは、ギ酸、酢酸、プロパン－１－酸、プロパン－２－酸、ブタン－１－酸、ブタン－２－酸、ペンタン－１－酸、ヘキサン－１－酸、ヘプタン－１－酸、オクタン－１－酸、ノナン－１－酸、デカン－１－酸、安息香酸、ケイ皮酸及び１－ヒドロキシ－安息香酸から選択されるものである。ヒドロキシル化スタチンのエステルプロドラッグの非限定例は、ＷＯ０５０２３３０５の図１０に示されている。

【０１１４】

脂質調節剤は、高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）として機能する異常脂質血症治療剤である。これは、ホスファチジルコリン・ホスファチジルセリン・ホスファチジルエタノールアミン・その他のリン脂質などの脂質を含有する合成ＨＤＬを含み、且つアポＡ－Ｉ又はその変異体（アポＡＩ－Ｍｉｌａｎｏ（Ｒ１７３Ｃ）及びそれに由来する生物学的に活性なペプチド、アポＡ－Ｉ　Ｐａｒｉｓ変異体（Ｒ１５１Ｃ）を含む）、リバース脂質輸送（reverse lipidt ransport）（ＲＬＴ）ペプチド、ＨＤＬ関連酵素（パラオキソナーゼなど）、及びアポＥなどのＨＤＬ関連タンパク質を、単独で、又はリポソーム若しくはエマルションと組み合わせて製剤化したもの（リポソーム製剤の一例は、ＷＯ９５／２３５９２に見いだされる）とを組み合わせて含むものである。例えば、ＵＳ２００３０１０９４４２及びＵＳ２００５００９６３０７を参照のこと。更にＨＤＬ関連タンパク質には、ＨＤＬと結びつくＨＤＬ関連タンパク質に存在する配列、及び等価な結合的又は機能的特徴を有する合成ペプチドが含まれる。更にＨＤＬ関連タンパク質には、アポＥ、プロアポＡ－Ｉ、アポＡ－Ｉ　Ｐａｒｉｓ、アポＡ－ＩＩ、プロアポＡ－ＩＩ、アポＡ－ＩＶ、アポＣ－Ｉ、アポＣ－ＩＩ、アポＣ－ＩＩＩなどのアポリポタンパク質が含まれ、更に、Ｂｉｅｌｉｃｋｉ　ａｎｄ　Ｏｄａ，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　４１：２０８９－２０９６（２００２）に記載されているようにして、１つ又は複数のスルフヒドラル基を含むように修飾されたその変異体が含まれる。更にＨＤＬ関連タンパク質には、パラオキソナーゼ、コレステリルエステル転送タンパク質、レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ（ＬＣＡＴ）、リン脂質転移タンパク質が含まれ、更に、その組み合わせ（脂質と複合体化したもの及び脂質と複合体化しないもの）が含まれる。ＨＤＬ関連タンパク質は、単独で、組み合わせて、１つ若しくは複数の脂質単独との複合体で、又は１つ若しくは複数の脂質との複合体と組み合わせて使用することができる。非限定例には、アポＡ－Ｉと脂質とを含む複合体、パラオキソナーゼと脂質とを含む複合体、及びアポＡ－Ｉとパラオキソナーゼと脂質とを含む複合体が含まれる。ＨＤＬ関連タンパク質と脂質は、任意の割合で、水溶液中で混合して、技術的に知られている方法で複合体化することができる。前記方法には、凍結乾燥、洗浄剤可溶化後の透析、微細流動化、超音波処理、及びホモジナイズ処理が含まれる。複合体の効率は、例えば、圧力、超音波周波数、又は洗剤濃度を変えることにより最適化することができる。ＨＤＬ関連タンパク質－脂質複合体を調製するために一般的に使用される洗剤の一例は、ナトリウムキレートである。ある場合には、投与前に、脂質とＨＤＬ関連タンパク質を混合するのか望ましい。脂質は、溶液中にあるか、又は超音波処理や押出などの標準的技術を用いて形成されるリポソームやエマルションの形態にあることができる。超音波処理は、一般に、ブランソン製チップソニフィアーなどのチップソニファイアーを用いて、氷浴中で行なわれる。典型的には、懸濁液を数回の超音波処理サイクルにかける。押出は、ライペックス製生体膜エクストルーダーなどの生体膜エクストルーダーにより実施することができる。押出フィルターの規定の孔径により、特定サイズの単層リポソーム小胞を生成することができる。リポソームはまた、セ

ラフロー（Ceraflow）ミクロフィルター（Ｎｏｒｔｏｎ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｗｏｒｃｅｓｔｅｒ Ｍａｓｓ．から市販品として入手できる）などの非対称セラミックフィルターを通して、又はポリカーボネートフィルターや広く知られている他の型の重合物質（即ち、プラスチック）を通して、押出により形成することもできる。ある場合には、異常脂質血症治療剤は、ほとんど脂質無しに又は全く脂質無しに、ＨＤＬ関連タンパク質を含む。脂質の非限定例には、リン脂質（大豆ホスファチジルコリン、卵ホスファチジルコリン、大豆ホスファチジルグリセロール、卵ホスファチジルグリセロール、パルミトイル－オレオイル－ホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルグリセロール、ホスファチジルコリン、ホスファチジルグリセロール、スフィンゴミエリン、ホスファチジルセリン、ホスファチジン酸、Ｎ－（２，３－ジ（９－（Ｚ）－オクタデセニルオキシ））－プロプ－１－イル－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルアンモニウムクロリド、ホスファチジルエタノールアミン、リゾレシチン、リゾホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、セファリン、カルジオリピン、セレブロシド、ジセチルホスフェート、ジオレオイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール、ジオレオイルホスファチジルグリセロール、ステアロイル－パルミトイル－ホスファチジルコリン、ジパルミトイル－ホスファチジルエタノールアミン、ジステアロイル－ホスファチジルエタノールアミン、ジミリストイル－ホスファチジルセリン、及びジオレイル－ホスファチジルコリンなど）及び非リン含有脂質（ステアリルアミン、ドデシルアミン、アセチルパルミテート、及び脂肪酸アミドなど）が含まれる。使用に適した更なる脂質は、当業者によく知られており、様々なよく知られている供給源、例えば、ＭｃＣｕｔｃｈｅｏｎ’ｓ Ｄｅｔｅｒｇｅｎｔｓ ａｎｄ Ｅｍｕｌｓｉｆｉｅｒｓ ａｎｄ ＭｃＣｕｔｃｈｅｏｎ’ｓ Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ｍａｔｅｒｉａｌｓ，Ａｌｌｕｒｅｄ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｒｉｄｇｅｗｏｏｄ，Ｎ．Ｊ．において引用されている。一般に、脂質は、３７℃、３５℃、又は３２℃において、液晶であることが望ましい。製剤中の脂質濃度は様々である。当業者は、異なる脂質成分での治療又は特定の患者の治療を最適化するために脂質濃度を変えることができる。アポＡｌは、１：０．５～１：３の間の重量比で、脂質と混合することができる。特定の実施態様においては、コレステロールクリアランスのために、より多くの脂質が好ましい。最も均一なポピュレーションを製造するために、及び安定した再現可能なバッチ処理単位を製造する目的のために、前記比率は約１：１であることができる。特定の実施態様においては、脂質調節剤はＥＴＣ－２１６である。これは、スクロース－マンニトール－リン酸緩衝溶液（６ｍｍｏｌ／Ｌのリン酸緩衝液（ｐＨ７．４）中、滅菌した６．４％スクロース、０．８％マンニトール）（Ｅｓｐｅｒｉｏｎ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．）中、１４ｍｇ／ｍＬの組み換えアポリポタンパク質Ａ－Ｉ Ｍｉｌａｎｏ及び１３ｍｇ／ｍＬの１－パルミトイル－２－オレオイルホスファチジルコリン（ＰＯＰＣ）複合体からなる合成ＨＤＬ複合体であり、溶液又は生理食塩水を注入する状態にある。

【０１１５】

本明細書に記載する化合物との治療的組み合わせに使用することができる他の異常脂質血症治療剤には、下記のものが含まれる：

いくつかがまたシステイニルロイコトリエン１レセプター（ＣｙｓＬＴ１）のアンタゴニストでもある、システイニルロイコトリエン２レセプター（ＣｙｓＬＴ２）アンタゴニスト類、（例えば、３－（（カルボキシアセタール）アミノ）フェニル）チオ）－４－ノニル－オキソベンゼンヘキサンノン酸、メチルブタン酸、並びに国際特許第０５／０８２３４６号にて記述されたものを含む）；

ペプチド及びヒトのアポＡ－Ｉの構造的・薬理的特性を模倣するペプチド類似体（例えば、米国特許第６００４９２５号明細書に開示されているものを含む）；

アポリポタンパク質Ｅ（アポＥ）及びそのイソ型（ＷＯ０４／１０８９２２及び米国特許第５８３４５９６号明細書に開示されている方法により製造されるものを含む）；

アポリポタンパク質Ａ（アポＡ）及びそのイソ型（ＷＯ０４／１０８９２２に開示され

ているものを含む）；
アポＡ－Ｉアゴニスト（米国特許第６００４９２５号及び第６０３７３２３号明細書に開示されているペプチドを含む）；
ＨＭＧ－ＣｏＡシンターゼ阻害剤、例えば、Ｌ－６５９，６９９（（Ｅ，Ｅ）－１１－［３’Ｒ－（ヒドロキシ－メチル）－４’－オキソ－２’Ｒ－オキセタニル］－３，５，７Ｒ－トリメチル－２，４－ウンデカジエン酸）並びに米国特許第５１２０７２９号、第５０６４８５６号、及び第４８４７２７１号明細書に開示されるものなど；
コレステロール吸収阻害剤、例えば、植物ステロール、植物スタノール及び／又は植物スタノールの脂肪酸エステル（Ｂｅｎｅｃｏｌ（商品名）マーガリンに使用されるシトスタノールエステルなど）、スタノールエステル、β－シトステロール、ステロールグリコシド（チクェシドなど）、パマクエシド（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（４－ヒドロキシフェニル）アゼチジン－２－オン（Ｚｅｔｉａ（商標））、並びにＵＳＲＥ３７７２１、ＷＯ９３０２０４８、ＷＯ０５０４４２５６、ＷＯ０５０３３１００、ＷＯ０５０２１４９５、ＷＯ０５０２１４９７、ＷＯ０５００９９５５、ＷＯ０５０００３５３、ＷＯ０４０８７６５５、ＷＯ０４０００８０４、ＷＯ０４０００８０３、ＷＯ０２０５００６８、ＷＯ０２０５００６０、ＷＯ０２０５００２７、ＷＯ０４０００８０５、ＷＯ０２０６６４６４、ＷＯ０３０２６６７２、ＷＯ０５０４２６９２、ＷＯ０５０４２６９２、及びＷＯ０４００５２４７に開示されている化合物；
ＷＯ００／３０６６５に開示されているような植物性エストロゲン化合物（単離された大豆タンパク質、大豆タンパク質濃縮物又は大豆粉、及びゲニステイン、ダイゼイン、グリシテイン、エクオル、フィトステロール、フィトスタノール、トコトリエノールなどのイソフラボン（ＷＯ００／０１５２０１に開示されている）を含む）；
α－グルコシダーゼ阻害剤、アルドース還元酵素阻害剤及び／又はＬＤＬ異化作用プロモーター（ＥＰ１０２２２７２に開示されている）；
マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤（（±）４－（４’－クロロ－ビフェニル４－イル）－４－ヒドロキシ－酪酸、（Ｌ）－２－（ジベンゾフラン－２－スルホニルアミノ）－３－メルカプト－プロピオン酸、（Ｌ）－２－（ジベンゾフラン－２－スルホニルアミノ）－３－メチル－酪酸、（Ｌ）－２－（ジベンゾフラン－２－スルホニルアミノ）－３－フェニル－プロピオン酸、（Ｌ）－２－（ジベンゾフラン－２－スルホニルアミノ）－３－トリチルスルファニル－プロピオン酸、（Ｌ）－２－（ジベンゾフラン－２－スルホニルアミノ）－４－メチル－ペンタン酸、（Ｓ）－２－（４’－アミノ－ビフェニル４－スルホニルアミノ）－３－メチル－酪酸、（Ｓ）－２－（４’－ブロモ－ビフェニル４－スルホニルアミノ）－３－メチル－酪酸、（Ｓ）－２－（４’－ブロモ－ビフェニル４－スルホニルアミノ）－３－フェニル－プロピオン酸、（Ｓ）－２－（ジベンゾフラン－２－スルホニルアミノ）－４－フェニル－酪酸、（Ｓ）－２－（ジベンゾフラン－３－スルホニルアミノ）－３－メチル－酪酸、（Ｓ）－２－（ジベンゾフラン－３－スルホニルアミノ）－コハク酸、（Ｓ）－２－［４－（４－ベンジル－ピペリジン－１－イル）－ベンゼンスルホニル－アミノ］－３－フェニル－プロピオン酸、（Ｓ）－２－｛４－［－４－（４－メトキシ－フェニル）－ピペラジン－１－イル］－ベンゼンスルホニルアミノ｝－フェニル－プロピオン酸、（Ｓ）－２－アセチルアミノ－４－ジベンゾフラン－２－イル－４－オキソ－酪酸、（Ｓ）－２－アミノ－４－ジベンゾフラン－２－イル－－４－オキソ－酪酸、（Ｓ）－３－メチル－２－（４’－ニトロ－ビフェニル４－スルホニルアミノ）－酪酸、（Ｓ）－３－フェニル－２－［４－（４－フェニル－ピペリジン－１－イル）－ベンゼン－スルホニルアミノ］－プロピオン酸、（Ｓ）－４－ジベンゾフラン－２－イル－４－オキソ－２－（２，２，２－トリフルオロアセチルアミノ）－酪酸、（Ｓ）－４－ジベンゾフラン－２－イル－４－オキソ－２－（３－フェニル－プロピオニルアミノ）－酪酸、（Ｓ）－４－ジベンゾフラン－２－イル－４－オキソ－２－フェニルアセチルアミノ－酪酸、［４－（４－フェニル－ピペリジン－１－イル）－－ベンゼンスルホニルアミノ］－酢酸、２－（４’－ブロモビフェニル４－スルホニルアミノ）－３－メチル酪

酸、２－（４’－ブロモ－ビフェニル４－スルホニルアミノ）－３－メチル－酪酸、４－（４’－ブロモ－ビフェニル４－イル）－４－ヒドロキシイミノ－酪酸、４－（４’－クロロ－ビフェニル４－イル）－４－（ジメチルヒドラゾノ）－酪酸、４－（４’－クロロ－ビフェニル４－イル）－４－ヒドロキシイミノ－酪酸、４－オキソ－４－［４－（４－フェニル－ピペラジン－１－イル）－フェニル］－酪酸、４－オキソ－４－［４－（４－フェニル－ピペリジン－１－イル）－フェニル］－酪酸、バチマスタット、ＣＤＰ－８４５（Ｃｅｌｌｔｅｃｈ）、ＣＧＳ２７０２３Ａ（Ｃｉｂａ－Ｇｉｅｇｙ）、ＣＩ－１０２６、フェンブフェン及び関連化合物（米国特許第３７８４７０１号明細書及びＣｈｉｌｄ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ　Ｐｈａｒｍ　Ｓｃｉ　１９７７；６６：４６６－４７６に開示されている）、ガラルジン、マリマスタット、Ｎ－ヒドロキシ－２－［４－（４－フェニル－ピペリジン－１－イル）－ベンゼン－スルホニルアミノ］－アセトアミド、Ｎ－ヒドロキシ－４－オキソ－４－［４－（４－フェニル－ピペリジン－１－イル）－フェニル］－ブチルアミド、ＰＤ１６６７９３、ＲＯ－３１－９７９０（Ｒｏｃｈｅ）、Ｕ２４５２２（Ｍｅｒｃｋ）、並びにＥＰ０２３６８７２、ＥＰ０２７４４５３、ＥＰ０４８９５７７、ＥＰ０４８９５７９、ＥＰ０４９７１９２、ＥＰ０５７４７５８、ＥＰ２３２１０８１、米国特許第４５９９３６１号、第５１８３９００号、第５２５６６５７号、第５２７０３２６号、第５３００５０１号、第５３０４６０４号、第５４５５２５８号、第５５２４１９号、第５５２５６２９号、第５５３０１２８号、第５５３０１６１号明細書、ＷＯ９０／０５７１６、ＷＯ９０／０５７１９、ＷＯ９１／０２７１６、ＷＯ９２／０９５６３、ＷＯ９２／１３８３１、ＷＯ９２／１７４６０、ＷＯ９２／２２５２３、ＷＯ９３／０９０９０、ＷＯ９３／０９０９７、ＷＯ９３／２００４７、ＷＯ９３／２４４、ＷＯ９３／２４４４９、ＷＯ９４／０２４４６、ＷＯ９４／０２４４７、ＷＯ９５／１３２８９、ＷＯ９６／１１２０９、ＷＯ９７／２７１７４、及ＵＳ２００５００２０６０７に開示されている化合物及び／又はペプチド（特に化学式及び名称により開示されている化合物を含む）が含まれるがこれに限定されるものではない）；

ＤＥ１９６２２２２２に開示されているようなナトリウム－プロトン交換輸送阻害剤；

米国特許第５６９８５２７号明細書及びＧＢ２３０４１０６に開示されているようなＬＤＬ－受容体誘発物質又はステロイドグリコシド；

ＥＴＣ－５８８（Ｐｆｉｚｅｒ）を含むＬＵＶ（大単層小胞）産生物；

アシル補酵素Ａ－コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ＡＣＡＴ）阻害剤、例えば、アバシマイブ（Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｏｐｉｎｉｏｎ　ｉｎ　Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎａｌ　Ｄｒｕｇｓ．３（９）：２９１－２９７（２００３））、エフルシマイブ、ＨＬ－００４、レシマイブ（lecimibe）、（ＤｕＰ－１）、ＫＹ５０５、ＳＭＰ７９７、ＴＳ－９６２（Ｔａｉｓｈｏ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｃｏ．Ｌｔｄ）、Ｆ－１３９４、ＣＳ－５０５（パクチミブ）、Ｆ－１２５１１、Ｋ－１００８５及びＹＩＣ－Ｃ８－４３４、ＣＬ－２７７，０８２（Ｃｌｉｎ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ　Ｔｈｅｒ．４８（２）：１８９－９４（１９９０））、並びに下記に開示されているＡＣＡＴ阻害剤：Ｄｒｕｇｓ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｆｕｔｕｒｅ　２４，９－１５（１９９９）；Ｎｉｃｏｌｏｓｉ　ｅｔ　ａｌ，Ａｔｈｅｒｏｓｃｌｅｒｏｓｉｓ（１９９８），１３７（１），７７－８５；Ｇｈｉｓｅｌｌｉ　ａｎｄ　Ｇｉａｎｃａｒｌｏ，Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ．Ｄｒｕｇ　Ｒｅｖ．（１９９８），１６（１），１６－３０；Ｓｍｉｔｈ，ｅｔ　ａｌ，Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．（１９９６），６（１），４７－５０；Ｋｒａｕｓｅ　ｅｔ　ａｌ，Ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ：Ｍｅｄｉａｔｏｒｓ　Ｐａｔｈｗａｙｓ（１９９５），１７３－９８，Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒ：ＣＲＣ，Ｂｏｃａ　Ｒａｔｏｎ，Ｆｌａ；Ｓｌｉｓｋｏｖｉｃ　ｅｔ　ａｌ，Ｃｕｒｒ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．（１９９４），１（３），２０４－２５；Ｓｔｏｕｔ　ｅｔ　ａｌ，Ｃｈｅｍｔｒａｃｔｓ：Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．（１９９５），８（６），３５９－６２及び米国特許第５５１０３７９号明細書、ＷＯ９６／２６９４８及びＷＯ９６／１０５５９；

ＣＥＴＰ阻害剤、例えば、ＪＴＴ－７０５（Ｎａｔｕｒｅ　４０６，（６７９２）：２０３－７（２０００）に特定されている）、トルセトラピブ（ＵＳ２００３０１８６９５

２及びＷＯ００／０１７１６４に開示されているＣＰ－５２９，４１４）、ＣＰ５３２，６３２、ＢＡＹ６３－２１４９、ＣｅＴｉ－１、ＳＣ５９１、ＳＣ７９５（Ｐｈａｒｍａｃｉａ）、ＳＣ７４４（Ｐｈａｒｍａｃｉａ）など、並びにＣｕｒｒｅｎｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｉｎ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎａｌ Ｄｒｕｇｓ．４（３）：２９１－２９７（２００３）に記載されているもの並びにＪ．Ａｎｔｉｂｉｏｔ．，４９（８）：８１５－８１６（１９９６）、及びＢｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．，６：１９５１－１９５４（１９９６）Ｊ．Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｙ ４９（１）：１－２２及び特許文献、米国特許第５５１２５４８号、第６１４７０９０号明細書、ＷＯ９９／２０３０２、ＷＯ９９／１４２０４、ＷＯ９９／４１２３７、ＷＯ９５／０４７５５、ＷＯ９６／１５１４１、ＷＯ９６／０５２２７、ＷＯ０３８７２１、ＷＯ／００３８７２２、ＥＰ７９６８４６、ＥＰ８１８１９７、ＥＰ８１８４４８、ＥＰ９９２４９６、ＤＥ１９７０４２４４、ＤＥ１９７４１０５１、ＤＥ１９７４１３９９、ＤＥ１９７０４２４３７、ＤＥ１９７０９１２５、ＤＥ１９６２７４３０、ＤＥ１９８３２１５９、ＤＥ１９７４１４００、ＪＰ１１０４９７４３、及びＪＰ０９０５９１５５に開示されているものが含まれる；

スクアレンシンターゼ阻害剤、例えば、スクアレスタチン－１、並びに米国特許第４８７１７２１号、第４９２４０２４号、第５７１２３９６号明細書（α－ホスホノ－スルホネート）、Ｂｉｌｌｅｒ ｅｔ ａｌ（１９８８）Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，３１：１８６９（例えば、イソプレノイド（ホスフィニル－メチル）ホスホノエート）、Ｂｉｌｌｅｒ ｅｔ ａｌ（１９９６）Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｅｓｉｇｎ，２：１，Ｐ．Ｏｒｔｉｚ ｄｅ Ｍｏｎｔｅｌｌａｎｏ ｅｔ ａｌ（１９７７）Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０：２４３（テルペノイドピロホスフェート）、Ｃｏｒｅｙ ａｎｄ Ｖｏｌａｎｔｅ（１９７６）Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，９８：１２９１（ファルネシルジホスフェート類似体Ａ及びプレスクアレンピロホスフェート（ＰＳＱ－ＰＰ）類似体）、ＭｃＣｌａｒｄ ｅｔ ａｌ（１９８７）Ｊ．Ａ．Ｃ．Ｓ．，１０９：５５４４（ホスフィニルホスフォネート）、Ｃａｐｓｏｎ，Ｔ．Ｌ．，ＰｈＤ ｄｉｓｓｅｒｔａｔｉｏｎ，Ｊｕｎｅ，１９８７，Ｄｅｐｔ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｕ ｏｆ Ｕｔａｈ，Ａｂｓｔｒａｃｔ，Ｔａｂｌｅ ｏｆ Ｃｏｎｔｅｎｔｓ，ｐｐ１６，１７，４０－４３，４８－５１，Ｓｕｍｍａｒｙ，（シクロプロパン），Ｃｕｒｒ．Ｏｐ．Ｔｈｅｒ．Ｐａｔｅｎｔｓ（１９９３）８６１、及び特許文献、ＥＰ０５６７０２６Ａｌ、ＥＰ０６４５３７８Ａｌ、ＥＰ０６４５３７７Ａｌ、ＥＰ０６１１７４９Ａｌ、ＥＰ０７０５６０７Ａ２、ＥＰ０７０１７２５Ａｌ、ＵＳ２００４００７２８３０、及びＷＯ９６／０９８２７に開示されているもの；

抗酸化剤、例えば、プロブコール（［モノ［４－［［１－［［３，５－ビス（１，１－ジメチルエチル）－４－ヒドロキシフェニル］チオ］－１－メチルエチル］チオ］－２，６－ビス（１，１－ジメチルエチル）フェニル］エステル］（ブタンジオン酸）及び米国特許第３６７４８３６号明細書に開示されている関連化合物）、プロブコール誘導体、例えば、ＡＧＩ－１０６７（及び米国特許第６１２１３１９号及び第６１４７２５０号明細書に開示されている他の誘導体）、トコフェロール、アスコルビン酸、レチノール（ＷＯ９４／１５５９２に開示されている）、β－カロテン、セレン、ビタミンＣ及び薬学的に許容可能なその塩及びエステル；

抗ホモシステイン剤、例えば、葉酸、フォレート（folate）、ビタミンＥ、ビタミンB_6、ビタミンB_{12}及び薬学的に許容可能なその塩及びエステル；

ＰＰＡＲαアゴニスト、例えば、米国特許第６０２８１０９号明細書（フルオロフェニル化合物ｓ）、ＷＯ００／７５１０３（置換されたフェニルプロピオン酸化合物）、ＷＯ９８／４３０８１に開示されているもの、並びにフィブリン酸誘導体（フィブレート）、例えば、ベクロフィブレート、ベンザフィブレート、ベザフィブレート（bezafibrate;ＣＡＳ ＲＮ ４１８５９－６７－０、米国特許第３７８１３２８号明細書を参照のこと）、ビニフィブレート（binifibrate;ＣＡＳ ＲＮ ６９０４７－３９－８、ＢＥ８８４７２２を参照のこと）、シプロフィブレート（ciprofibrate;ＣＡＳ ＲＮ ５２２１４－

８４－３、米国特許第３９４８９７３号明細書を参照のこと）、クリノフィブレート（clonofibrate;ＣＡＳ　ＲＮ　３０２９９－０８－２、米国特許第３７１６５８３号明細書を参照のこと）、クロフィブレート（例えば、エチル２－（ｐ－クロロフェノキシ）－２－メチル－プロピオネート、例えば、Ａｔｒｏｍｉｄ－Ｓ（商品名）カプセル剤（Ｗｙｅｔｈ－Ａｙｅｒｓｔ）、クロフィブリン酸、エトフィブレート、ピリフィブレート、ロニフィブレート、シムフィブレート、テオフィブレート、フェノフィブレート（fenofibrate；例えば、Ｔｒｉｃｏｒ（商品名）微粉化フェノフィブレート（（２－［４－（４－クロロベンゾイル）フェノキシ］－２－メチル－プロパン酸、１－メチルエチルエステル；Ａｂｂｏｔｔ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）又はＬｉｐａｎｔｈｙｌ（商品名）微粉化フェノフィブレート（Ｌａｂｏｒｔｏｉｒｅ　Ｆｏｕｎｉｅｒ，Ｆｒａｎｃｅ））、ゲムカベン（gemcabene）、ゲムフィブロジル（例えば、５－（２，５－ジメチルフェノキシ）－２，２－ジメチルペンタン酸、例えば、Ｌｏｐｉｄ（商品名）錠剤（Ｐａｒｋｅ　Ｄａｖｉｓ））、リフィブロール（lifibrol）、ＧＷ７６４７、ＢＭ１７０７４４、ＬＹ５１８６７４、並びにＷＯ０３／０３３４５６、ＷＯ０３／０３３４８１、ＷＯ０３／０４３９９７、ＷＯ０３／０４８１１６、ＷＯ０３／０５３９７４、ＷＯ０３／０５９８６４、及びＷＯ０３／０５８７５に開示されているフィブレート及びフィブレート酸誘導体；ＦＸＲ受容体モジュレーター、例えば、ＧＷ４０６４（ＷＯ００／３７０７７，Ｇｌａｘｏ　Ｇｒｏｕｐ　Ｌｉｍｉｔｅｄに開示されている）、ＳＲ１０３９１２、３－デオキシケノデオキシコール酸、ＱＲＸ－４０１（ＱｕａｔＲｘ）、（Ｅ）－及び（Ｚ）－ググルステロン、ケノデオキシコール酸（ＣＤＣＡ）、６α－エチル－ケノデオキシコール酸（６－ＥＣＤＣＡ）、ＷＯ０５０５６５５４に開示されている化合物（請求項３、７、９、１１、１３、１７、１９、２１、２３、２７、２９、３１、３３、３５、３７、３９、及び４１に特に指定されている化合物を含む）、米国特許第６９０６０５７号明細書に開示されている化合物（例えば、（Ｚ）－５－［２－（５，５，８，８－テトラメチル－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）－２－（トリメチルシリル）ビニル］チオフェン－２－カルボン酸、（Ｚ）－５－［２－（５，５，８，８－テトラメチル－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）－２－（トリメチルシリル）ビニル］チオフェン－２－カルボン酸及び請求項２６～２８に記載されている化合物）、ファルネソール（３，７，１１，トリメチル－２，６，１０－ドデカトリエノール）、ファルネサール、酢酸ファルネシル、ファルネシル酸（farnesoic acid）、ゲラニルゲラニオール、及び幼若ホルモンＩＩＩ（７－メチル－９－（３，３－ジメチルオキシラニル）－３－メチル－２，６－ノナジエン酸メチルエステル）、メチルファルネシルエーテル、エチルファルネシルエーテル、メチルツルネソズトク（turnesoztce）、エチルカルネソエート（Carnesoate）、７－メチル－９－（３，３－ジメチルオキシラニル）－３－メチル－２，６－ノナジエン酸メチルエステル、及び７－メチル－９－（３，３－ジメチルオキシラニル）－３－メチル－２，６－ノナジエン酸エチルエステル、ＷＯ０４／０４８３４９に開示されている化合物（例えば、３－｛［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝－２－メチルフェニル）－（メチル）アミノ］メチル｝安息香酸；メチル４－０［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピル－４－イソオキサゾリル］メトキシ｝－２－ジメチルアニリノ）メチル］ベンゾエート；３－｛［（２－クロロ－４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝－フェニル）アミノ］メチル｝安息香酸；５－［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピル－４－イソオキサゾリル］メトキシ｝－２－ジメチルアニリン）メチル］－２－フロ酸；４－［（４－１［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピル－４－イソオキサゾリルｌメトキシ｝－２－ジメチルアニリノ）メチル］安息香酸；メチル２－［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピル－４－イソオキサゾリル］メトキシ｝－２－ジメチルアニリノ）メチル］－３－フロエート；Ｎ－（２，１，３－ベンゾオキサジアゾール－５－イルメチル）－４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピル－４－イソオキサゾリル］メトキシ｝－Ｎ，２－ジメチル

アニリン；Ｎ－（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピル－４－イソオキサゾリル］メトキシ｝－２－メチルフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－［４－（１，２，３－チアジアゾール－４－イル）ベンジル］アミン；４－［（４－１［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピル－４－イソオキサゾリル１メトキシ｝－２－ジメチルアニリノ）メチル］ベンゾニトリル；２－［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピル－４－イソオキサゾリル］メトキシ｝－２－ジメチルアニリン）メチル］－３－フロ酸；｛３－［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピル－４－イソオキサゾリル］メトキシ｝－２－ジメチルアニリノ）メチル］フェニル｝メタノール；｛４－［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピル－４－イソオキサゾリル］メトキシ｝－２－ジメチルアニリノ）メチル］フェニル｝メタノール；３－［（４－｛［３－（２，６－ジクロロベンジル）－５－エチル－４－イソオキサゾリル］メトキシ｝－２－ジメチルアニリノ）メチル］安息香酸；３－｛［（４－｛［５－イソプロピル－３－（２，４，６－トリクロロフェニル）イソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝－２－メチルフェニル）－（メチル）アミノ］メチル｝安息香酸；３－［（４－１［３－（２，６－ジクロロベンジル）－５－イソプロピル－４－イソオキサゾリル］メトキシ｝－２－ジメチルアニリノ）メチル］安息香酸；３－｛［（４－｛［３－（２－クロロベンジル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝－２－メチルフェニル）－（メチル）－アミノ］メチル｝安息香酸；３－［（４－｛［５－シクロプロピル－３－（２，６－ジクロロベンジル）－４－イソオキサゾリル］メトキシ｝－２－ジメチルアニリノ）メチル］安息香酸；５－｛［５－（｛５－イソプロピル－３－［２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－４－イソオキサゾリル｝メトキシ）－２－ジメチルアニリノ］メチル｝－２－フロ酸；４－｛［４－（｛５－イソプロピル－３－［２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－４－イソオキサゾリル｝メトキシ）－２－ジメチルアニリノ］メチル｝安息香酸；３－｛［４－（｛５－イソプロピル－３－［２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－４－イソオキサゾリル｝メトキシ）－２－ジメチルアニリノ］メチル｝安息香酸；メチル５－｛［４－（｛５－イソプロピル－３－［２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－４－イソオキサゾリル｝メトキシ）－２－ジメチルアニリノ］メチル｝－２－フロエート；メチル４－｛［４－（｛５－イソプロピル－３－［２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－４－イソオキサゾリル｝メトキシ）－２－ジメチルアニリノ］メチル｝ベンゾエート；４－１［（２－クロロ－４－１［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イルメトキシ｝フェニル）－アミノ］カルボニル｝安息香酸；メチル３－［（２－クロロ－４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピル－４－イソオキサゾリル］メトキシ｝－アニリノ）カルボニル］ベンゾエート；メチル４－［（２－クロロ－４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピル－４－イソオキサゾリル］メトキシ｝－アニリノ）カルボニル］ベンゾエート；３－［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピル－４－イソオキサゾリル］メトキシ｝－２－メチルアニリノ）－カルボニル］安息香酸；４－［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピル－４－イソオキサゾリル］メトキシ｝－２－メチルアニリノ）－カルボニル］安息香酸；３－［（２－クロロ－４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピル－４－イソオキサゾリル］メトキシ｝－アニリン）カルボニル］安息香酸；３－［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピル－４－イソオキサゾリル］メトキシ｝－２－ジメチルアニリノ）カルボニル］安息香酸；３－［（２－クロロ－４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピル－４－イソオキサゾリル］メトキシ｝－メチルアニリノ）カルボニル］安息香酸；４－［（２－クロロ－４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピル－４－イソオキサゾリル］メトキシ｝－メチルアニリノ）カルボニル］安息香酸；３－｛［４－（｛５－イソプロピル－３－［２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－４－イソオキサゾリル｝メトキシ）－２－ジメチルアニリノ］カルボニル｝安息香酸；３－｛［４－（｛５－イソプロピル－３－［２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－４－イソオキサゾリル｝メトキシ）

－２－メチルアニリノ］カルボニル｝安息香酸；３－｛［２－クロロ－４－（｛５－イソプロピル－３－［２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－４－イソオキサゾリル｝－メトキシ）メチルアニリノ］カルボニル｝安息香酸；メチル３－｛［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝－２－メチルフェニル）（メチル）アミノ］スルホニル｝ベンゾエート；メチル３－｛［（２－クロロ－４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝－フェニル）アミノ］スルホニル｝ベンゾエート；メチル３－｛［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝－２－メチルフェニル）アミノ］スルホニル｝ベンゾエート；メチル３－｛［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４イル］メトキシ｝フェニル）－アミノ］－スルホニル｝ベンゾエート；３－｛［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝－２－メチルフェニル）－アミノ］－スルホニル｝安息香酸；３－｛［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝フェニル）アミノ－スルホニル｝安息香酸；メチル３－｛［（２－クロロ－４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝－フェニル）（メチル）アミノ］スルホニル｝ベンゾエート；メチル３－｛［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝フェニル）－（メチル）アミノ］スルホニル｝ベンゾエート；メチル３－｛［（２－クロロ－４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝－フェニル）（エチル）アミノ］スルホニル｝ベンゾエート；メチル３－｛［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝－２－メチル－フェニル）（エチル）アミノ］スルホニル｝ベンゾエート；メチル３－｛［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝フェニル）－（エチル）－アミノ］スルホニル｝ベンゾエート；３－｛［（２－クロロ－４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝フェニル）－アミノ］スルホニル｝安息香酸；３－｛［（２－クロロ－４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝フェニル）－（メチル）アミノ］スルホニル｝安息香酸；３－｛［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝－２－メチルフェニル）－（メチル）アミノ］スルホニル｝安息香酸；３－｛［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝フェニル）（メチル）－アミノ］スルホニル｝安息香酸；３－｛［（２－クロロ－４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソアゾール－４－イル］メトキシ｝フェニル）－（エチル）アミノ］安息香酸；３－｛［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝－２－メチルフェニル）－（エチル）アミノ］スルホニル｝安息香酸；３－｛［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝フェニル）（エチル）－アミノ］安息香酸；メチル４－｛［（２－クロロ－４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝－フェニル）アミノ］スルホニル｝ベンゾエート；メチル４－｛［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝－２－メチル－フェニル）アミノ］スルホニル｝ベンゾエート；メチル４－｛［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝フェニル）－アミノ］ベンゾエート；４－｛［（２－クロロ－４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝フェニル）－アミノ］スルホニル｝安息香酸；４－｛［（４｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝－２－メチルフェニル）－アミノ］スルホニル｝安息香酸；４

－｛［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝フェニル）アミノ］－スルホニル｝安息香酸；メチル４－｛［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝－２－メチル－フェニル）（メチル）アミノ］ベンゾエート；メチル４－｛［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝フェニル）－（メチル）アミノ］スルホニル｝ベンゾエート；メチル４－｛［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝フェニル）－（エチル）アミノ］スルホニル｝ベンゾエート；４－｛［（２－クロロ－４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝フェニル）－（メチル）アミノ１スルホニル１安息香酸；４－｛［（４－１［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝－２－メチルフェニル）－（メチル）アミノ］スルホニル｝安息香酸；４－｛［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝フェニル）（メチル）－アミノ］スルホニル｝安息香酸；４－１［（２－クロロ－４－１［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝フェニル）－（エチル）アミノ］スルホニル｝安息香酸；４－｛［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝－２－メチルフェニル）－（エチル）アミノ］スルホニル｝安息香酸；４－｛［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４イル］メトキシ｝フェニル）（エチル）アミノ］－スルホニル｝安息香酸；３－（｛［２－クロロ－４－（｛５－イソプロピル－３－［２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］イソオキサゾール－４イル｝メトキシ）－フェニル］アミノ｝スルホニル）安息香酸；３－（｛［４－（｛５－イソプロピル－３－［２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］イソオキサゾール－４－イル｝メトキシ）－２－メチル－フェニル］アミノ｝スルホニル）安息香酸；メチル３－｛［［２－クロロ－４－（｛５－イソプロピル－３－［２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－イソオキサゾール－４イル｝メトキシ）フェニル（メチル）アミノ］スルホニル｝ベンゾエート；メチル３－｛［［４－（｛５－イソプロピル－３－［２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］イソオキサゾール－４－イル｝メトキシ）－２－メチルフェニル］（メチル）アミノ］スルホニル｝ベンゾエート；３－｛［ロロ－４－（｛５－イソプロピル－３－［２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］イソオキサゾール－４イル｝メトキシ）－フェニル］（メチル）アミノ］スルホニル｝安息香酸；３－ｆ［［４－（｛５－イソプロピル－３－［２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］イソオキサゾール－４－イル｝メトキシ）－２－メチル－フェニル］（メチル）アミノ］スルホニル｝安息香酸；３－１［（４－｛［３－（２，６－ジクロロベンジル）－５－エチルイソオキサゾール－４－イル１メトキシ｝－２－メチルフェニル）（メチル）－アミノ］スルホニル｝安息香酸；メチル４－［（２－クロロ－４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝－ベンジル）オキシ］ベンゾエート；メチル３－［（２－クロロ－４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝－ベンジル）－オキシ］ベンゾエート；３－［（２－クロロ－４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝－ベンジル）オキシ］－安息香酸；３－［ロロ－４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝－ベンジル）チオ］－安息香酸；３－［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝－２－メチルベンジル）－オキシ］－安息香酸；３－［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝－２－メチルベンジル）－チオ］－安息香酸；４－［（２－クロロ－４－１［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル１メトキシ｝ベンジル）－オキシ］安息香酸；４－［（２－クロロ－４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピル

イソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝ベンジル）－チオ］－安息香酸；メチル３－｛［２－クロロ－４－（｛５－イソプロピル－３－［２－（トリフルオロメトキシ）－フェニル］イソオキサゾール－４イルメトキシ）ベンジル］オキシ｝ベンゾエート；メチル３－｛［４－（｛５－イソプロピル－３－［２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］イソオキサゾール－４－イル｝メトキシ）－２－メチルベンジル］オキシ｝ベンゾエート；３－｛［２－クロロ－４－（｛５－イソプロピル－３－［２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］イソオキサゾール－４－イル｝メトキシ）－ベンジル］オキシ｝安息香酸；３－｛［４－（｛５－イソプロピル－３－［２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］イソオキサゾール－４－イル｝メトキシ）－２－メチル－ベンジル］オキシ｝安息香酸；３－［（２－クロロ－４－｛［３－（２，６－ジクロロベンジル）－５－エチルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝ベンジル）オキシ］－安息香酸；メチル３－｛［２－クロロ－４－（｛５－イソプロピル－３－［２－（トリフルオロ－メトキシ）フェニル］イソオキサゾール－４イル｝メトキシ）ベンジル］チオ｝ベンゾエート；メチル３－｛［４－（｛５－イソプロピル－３－［２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］イソオキサゾール－４－イル｝メトキシ）－２－メチルベンジル］チオ｝ベンゾエート；３－｛［２－クロロ－４－（｛５－イソプロピル－３－［２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］イソオキサゾール－４－イル｝メトキシ）－ベンジル］チオ｝安息香酸；３－｛［４－（｛５－イソプロピル－３－［２－（トリフルオロメトキシ）－フェニル］イソオキサゾール－４－イル｝メトキシ）－２－メチル－ベンジル］チオ｝安息香酸；メチル３－［（２－クロロ－４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４イル］メトキシ｝ベンジル）（メチル）アミノ］ベンゾエート；３－［（２－クロロ－４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝ベンジル）－（メチル）アミノ］安息香酸；３－［（２－クロロ－４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝ベンジル）－アミノ］安息香酸；エチル３－｛［２－クロロ－４－（｛５－イソプロピル－３－［２－トリフルオロメトキシ）フェニル］－４－イソオキサゾリル｝－メトキシ）ベンジル］アミノ｝ベンゾエート；３－｛［２－クロロ－４－（｛５－イソプロピル－３－［２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－４－イソオキサゾリル｝メトキシ）－ベンジル］アミノ｝安息香酸；３－［［２－クロロ－４－（｛５－イソプロピル－３－［２－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－４－イソオキサゾリル｝メトキシ）－ベンジル］（メチル）アミノ］安息香酸；メチル４－［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝－２－メチルフェノキシ）メチル］ベンゾエート；メチル３－［（２－クロロ－４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝－フェノキシ）メチル］ベンゾエート；メチル３－［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝－２－メチル－フェノキシ）メチル］ベンゾエート；３－［（２－クロロ－４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝フェノキシ）－メチル］安息香酸；３－［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝－２－メチルフェノキシ）－メチル］安息香酸；及びメチル４－［（４－｛［３－（２，６－ジクロロフェニル）－５－イソプロピルイソオキサゾール－４－イル］メトキシ｝－２－メチル－フェノキシ）メチル］ベンゾエート）など；

ＬＸＲ受容体モジュレーター、例えば、α－ヒドロキシコレステロール、２５－ヒドロキシコレステロール、２７－ヒドロキシ－コレステロール、４β－ヒドロキシコレステロール、２４－ヒドロキシコレステロール、２０（Ｓ）－ヒドロキシコレステロール、２２（Ｒ）－ヒドロキシコレステロール、２０，２２－ジヒドロキシコレステロール、ＧＷ３９６５、Ｔ９０１３１３７、及びＸＴＣ０１７９６２８、並びにＵＳ２００３０１２５３５７、ＷＯ０３／０４５３８２、ＷＯ０３／０５３３５２、ＷＯ０３／０５９８７４に開示されているものなど；

ＨＭ７４及びＨＭ７４Ａ（ヒトＨＭ７４Ａは、遺伝子バンクアクセッション番号ＡＹ１４８８８４であり、ラットＨＭ７４Ａは、ＥＭＭ＿ｐａｔＡＲ０９８６２４である）受容体アゴニスト、例えば、ニコチン酸（ナイアシン）及びその誘導体（例えばピリジン－３－カルボキシレート構造又はピラジン－２－カルボキシレート構造を含む化合物であり、入手可能な場合、酸型、塩、エステル、両性イオン及び互変異性体を含む）、これには下記が含まれがこれに限定されるものではない：Ｗｉｓｅ　ｅｔ　ａｌ（２００３）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７８：９８６９（例えば、５－メチルピラゾール－３－カルボン酸及びアシフラン（４，５－ジヒドロ５－メチル－４－オキソ－５－フェニル－２－フランカルボン酸ピラジン－３－酢酸））に開示されているもの、並びにｔｒａｎｓ－メタニコチン、エピバチジン又はその類似体の１つ、ピリドール又はその誘導体、ピペリジン、アルカロイド（ロベリン及びその類似体など）及びイミダクロプリド又はその類似体の１つ、５－メチルニコチン酸、ニコチン尿酸、ニコチン酸アルミニウム、ニコクロネート、ニコモール、ニセリトロール（niceritrol）、オキシニアク酸、ニコフラノース、アシピモクス（acipimox;５－メチルピラジン－２－カルボン酸４－オキシド）、Ｎｉａｓｐａｎ（商品名）（ナイアシン持続放出性錠剤；Ｋｏｓ）、及びＨＭ７４Ａ又はＨＭ７４受容体に結合し、ＨＭ７４Ａ又はＨＭ７４受容体にアゴニスト作用をするもので、当業者により容易に確認され得るもの（例えば、下記に開示されているアッセイを使用する：Ｗｉｓｅ　ｅｔ　ａｌ（２００３）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ２７８：９８６９（ニコチン結合アッセイ及び［^{35}Ｓ］－ＧＴＰγＳ結合アッセイ）、Ｓｏｇａ　ｅｔ　ａｌ（２００３）Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍ．３０３：３６４（ＨＭ７４Ａ受容体に適応することができるＨＭ７４受容体を用いる放射能標識結合アッセイ）、Ｔｕｎａｒｕ　ｅｔ　ａｌ（２００３）Ｎａｔｕｒｅ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ　９：３５２（ＨＭ７４Ａ受容体に適応することができるＨＭ７４受容体を用いるカルシウム動員アッセイ）及び米国特許第６４２０１８３号明細書（ＦＬＩＰＲアッセイが、一般的に記載されており、ＨＭ７４Ａ又はＨＭ７４受容体に適応することができる）；

レニンアンジオテンシン系阻害剤；

胆汁酸再吸収阻害剤（胆汁酸再取り込み阻害剤）、例えば、ＢＡＲＩ１４５３、ＳＣ４３５、ＰＨＡ３８４６４０、Ｓ８９２１、ＡＺＤ７７０６など；

ＰＰＡＲδアゴニスト（部分アゴニストを含む）、例えば、ＧＷ５０１５１６、及びＧＷ５９０７３５、並びに米国特許第５８５９０５１号明細書（アセトフェノール）、ＷＯ０３／０２４３９５、Ｗ０９７／２８１４９、ＷＯ０１／７９１９７、ＷＯ０２／１４２９１、ＷＯ０２／４６１５４、ＷＯ０２／４６１７６、ＷＯ０２／０７６９５７、ＷＯ０３／０１６２９１、ＷＯ０３／０３３４９３、ＷＯ９９／２０２７５（キノリンフェニル化合物）、ＷＯ９９／３８８４５（アリール化合物）、ＷＯ００／６３１６１（１，４－二置換フェニル化合物）、ＷＯ０１／００５７９（アリール化合物）、ＷＯ０１／１２６１２、ＷＯ０５／０２８４５３、及びＷＯ０１／１２１８７（安息香酸化合物）、及びＷＯ９７／３１９０７（置換された４－ヒドロキシ－フェニルアルコン酸化合物（4-hydroxy-phenylalconic acid compound））に開示されているもの；

ＤＭＰ－５６５などのステロール生合成阻害剤；

ＷＯ００／０５０５７４に開示されているような、タンパク質－Ｉ（ＳＲＥＢＰ－１）に結合するステロール調節エレメント、例えば、スフィンゴ脂質、例えば、セラミド、又は中性スフィンゴミエリナーゼ（Ｎ－ＳＭａｓｅ）又はそのフラグメント；

トリグリセリド合成阻害剤；

ミクロソームトリグリセリド輸送（ＭＴＴＰ又はＭＴＰ）阻害剤、例えば、インプリタピド、ＬＡＢ６８７、９－［４－［４－［［２－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ベンゾイル］アミノ］－１－ピペリジニル］ブチル］－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－９Ｈ－フルオレン－９－カルボキサミド、及びＣＰ３４６０８６、並びに米国特許第５５９５８７２号；第５７３９１３５号；第５７１２２７９号；第５７６０２４６号；第５８２７８７５号；第５８８５９８３号及び第５９６２４４０号明細書に開示されているもの；

ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素遺伝子発現阻害剤（例えば、ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素のタンパク質への転写又は翻訳に影響する（例えば、遮断する）ことによって、ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素発現を減少させる化合物、又はコレステロール生合成カスケードにおいて１つ若しくは複数の酵素により前述の属性を有する化合物に生体内変換され得る化合物、若しくは前述の活性を有するイソプレン代謝物の集積をもたらす化合物（そのような調節作用は、標準的アッセイ（Ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ，１１０：９－１９１９８５）により当業者によって容易に測定される））、例えば、米国特許第５０４１４３２号明細書（特定の１５－置換ラノステロール誘導体）及びＥ．Ｉ．Ｍｅｒｃｅｒ（１９９３）Ｐｒｏｇ．Ｌｉｐ．Ｒｅｓ．３２：３５７（ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素の生合成を抑制する酸素化ステロール）に開示されているもの；

スクアレンエポキシダーゼ阻害剤、例えば、ＮＢ－５９８（（Ｅ）－Ｎ－エチル－Ｎ－（６，６－ジメチル２－ヘプテン－４－イル）－３－［（３，３’－ビチオフェン－５－イル）メトキシ］ベンゼン－メタンアミン塩酸塩）；

低密度リポタンパク質（ＬＤＬ）受容体誘導物質、例えば、ＭＤ－７００（Ｔａｉｓｈｏ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，ＬＹ２９５４２７（Ｅｌｉ Ｌｉｌｌｙ）、ＨＯＥ－４０２（ＬＤＬ受容体活性を直接に刺激するイミダゾリジニル－ピリミジン誘導体、Ｈｕｅｔｔｉｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ（１９９３）Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ．Ｔｈｒｏｍｂ．１３：１００５を参照のこと）；

血小板凝集阻害剤；

５－ＬＯ又はＦＬＡＰ阻害剤；

ＰＰＡＲα活性化物質、例えば、２，４－ジクロロフェノキシ酢酸、２，４，５－トリクロロフェノキシ酢酸、２－メチル－４－クロロフェノキシ酢酸、２－フェノキシ－２－メチルプロパン酸エチルエステル、２－（４－ブロモフェノキシ）－２－メチルプロパン酸エチルエステル、２－（４－ヨードフェノキシ）－２－メチルプロパン酸エチルエステル、２－（２－クロロフェノキシ）－２－メチルプロパン酸エチルエステル、２－（３－クロロフェノキシ）－２－メチルプロパン酸エチルエステル、２－（４－クロロフェノキシ）－２－メチルプロパン酸エチルエステル、２－（４－（４－クロロフェニル）フェノキシ）－２－メチルプロパン酸エチルエステル、２－（４－（４－クロロベンゾイル）フェノキシ）－２－メチルプロパン酸イソプロピルエステル、２－（４－（２，２－ジクロロシクロプロピル）フェノキシ）－２－メチルプロパン酸、２－（４－（４－クロロベンゾイルアミノエチル）フェノキシ）－２－メチルプロパン酸、２－（２，３－ジメチル４－（１，２，３，４－テトラヒドロナフト－１－イル）フェノキシ）酢酸、２－（２－メチル－３－エチル－４－（４－クロロベンジル）フェノキシ）酢酸、（４－クロロ－６－（２，３－キシリジノ）－２－ピリミジニル）チオ酢酸、２－（（４－クロロ－６－（２，３－キシリジノ）－２－ピリミジニル）チオアセトアミド）エタノール、ペルフルオロ－ｎ－デカン酸、ジ－（２－エチルヘキシル）アジペート、ジ－（２－エチルヘキシル）ホスフェート、ジ－（２－エチルヘキシル）セバケート、ビス－（カルボキシメチルチオ）－１，１０－デカン、エチル４－（４－クロロフェノキシ）ブタノエート、２－（２－ニトロ－５－（２－クロロ－４－トリフルオロメチルフェノキシ）ベンゾイルオキシ）プロパン酸エチルエステル、２－（４－（４－クロロベンゾイル））フェノキシ－２－（２－メチルプロピオンアミド）エチルスルホン酸、テトラデシルオキシ酢酸、テトラデシルオキシプロピオン酸、ペルフルオロブタン酸、ペルフルオロオクタン酸、テトラデシルチオ酢酸、テトラデシルチオプロピオン酸、ジ－（２－エチルヘキシル）フタレート、モノ－（２－エチルヘキシル）フタレート、２－エチルヘキサン酸、２－プロピルヘキサン酸、ＷＯ０４０１０９９２、ＷＯ０４／０１０９３６に記載されている化合物（例えば、５－｛３－［２－クロロ－４－（２，２，２－トリフルオロ－エトキシ）－フェノキシ］－プロポキシ｝－２－メチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボン酸、５－｛３－［４－（２，２－ジメチルプロピル）－２－プロピル－フェノキシ］－プロポキシ｝－２－メチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボン酸、５－［３－（２－クロロ－４－トリフルオロメトキシ－フェノキシ）－プロポキシ］－２－メチル－２，３－ジヒ

ドロベンゾフラン－２－カルボン酸、５－｛３－［４－（２，２－ジメチルプロピル）－２－プロピル－フェノキシ］－プロポキシ｝－２－エチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボン酸、２－エチル－５－［３－（２－プロピル－４－トリフルオロメチルスルファニル－フェノキシ）－プロポキシ］－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボン酸、６５－［３－（２－クロロ－４－トリフルオロメチルスルファニル－フェノキシ）－プロポキシ］－２－エチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボン酸、５－［３－（４－ｔｅｒｔ－ブチル－２－クロロ－フェノキシ）－プロポキシ］－２－エチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボン酸、５－［３－（２－クロロ－４－トリフルオロメチル－フェノキシ）－プロポキシ］－２－エチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボン酸、５－｛３－［２－クロロ－４－（１，１－ジメチルプロピル）－フェノキシ］－プロポキシ｝－２－エチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボン酸、（２Ｓ）－５－［３－（２－クロロ－４－トリフルオロメトキシ－フェノキシ）－プロポキシ］－２－エチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボン酸、（２Ｓ）－５－｛３－［２－クロロ－４－（２，２－ジメチルプロピル）－フェノキシ］－プロポキシ｝－２－エチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボン酸、（２Ｓ）－５－｛３－［２－クロロ－４－（２，２，２－トリフルオロ－エトキシ）－フェノキシ］－プロポキシ｝－２－エチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボン酸、（２Ｓ）－５－｛３－［２－クロロ－４－（３，３，３－トリフルオロ－プロピル）－フェノキシ］－プロポキシ｝－２－エチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボン酸、（２Ｓ）－５－｛３－［２－クロロ－４－（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－フェノキシ］－プロポキシ｝－２－エチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボン酸、６－［３－（２－クロロ－４－トリフルオロメトキシ－フェノキシ）－プロポキシ］－２－エチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボン酸、（２Ｓ）－５－［４－（２－クロロ－４－トリフルオロメトキシ－フェニル）－ブトキシ］－２－エチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボン酸、（２Ｒ）－５－｛３－［２－クロロ－４－（２，２－ジメチルプロピル）－フェノキシ］－プロポキシ｝－２－イソプロピル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボン酸、（２Ｒ）－５－［３－（２－クロロ－４－トリフルオロメトキシ－フェノキシ）－プロポキシ］－２－イソプロピル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボン酸、（２Ｒ）－５－｛３－［２－クロロ４－（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－フェノキシ］－プロポキシ｝－２－イソプロピル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボン酸、（２Ｒ）－５－［４－（２－クロロ－４－トリフルオロメトキシ－フェノキシ）－ブチル］－２－イソプロピル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボン酸、（２Ｒ）－２－ｔｅｒｔ－ブチル－５－｛３－［２－クロロ－４－（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－フェノキシ］－プロポキシ｝－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボン酸、５－｛３－［２－クロロ－４－（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－フェノキシ］－プロポキシ｝－２－トリフルオロメチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボン酸、（２Ｒ）－５－［２－（２－クロロ－４－トリフルオロメトキシ－フェノキシ）－エトキシ］－２－イソプロピル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボン酸、及び（２Ｒ）－２－ｔｅｒｔ－ブチル－５－［２－（２－クロロ－４－トリフルオロメトキシ－フェノキシ）－エトキシ］－２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－カルボン酸）。

【０１１６】

ＰＰＡＲモジュレーター（ＰＰＡＲα、ＰＰＡＲγ、及びＰＰＡＲδの様々な組み合わせを活性化する複数の官能基を有し得る化合物を含む）、例えば、下記に開示されているもの：米国特許第６００８２３７号、第６２４８７８１号、第６１６６０４９号明細書、ＷＯ００／１２４９１、ＷＯ００／２１８３５５、ＷＯ００／２３４１５、ＷＯ００／２３４１６、ＷＯ００／２３４２５、ＷＯ００／２３４４２、ＷＯ００／２３４４５、ＷＯ００／２３４５１、ＷＯ００／２３６３３１、ＷＯ００／２３６３３２、ＷＯ００／２３８５５３、ＷＯ００／５０３９２、ＷＯ００／５３５６３、ＷＯ００／６３１５３、ＷＯ００／６３１９０、ＷＯ００／６３１９６、ＷＯ００／６３２０９、ＷＯ００／７８３１

２、ＷＯ００／７８３１３、ＷＯ０１／０４３５１、ＷＯ０１／１４３４９、ＷＯ０１／１４３５０、ＷＯ０１／１６１２０、ＷＯ０１／１７９９４、ＷＯ０１／２１１８１、ＷＯ０１／２１５７８、ＷＯ０１／２５１８１、ＷＯ０１／２５２２５、ＷＯ０１／２５２２６、ＷＯ０１／４０１９２、ＷＯ０１／７９１５０、ＷＯ０２／０８１４２８、ＷＯ０２／１００４０３、ＷＯ０２／１０２７８０、ＷＯ０２／７９１６２、ＷＯ０３／０１６２６５、ＷＯ０３／０３３４５３、ＷＯ０３／０４２１９４、ＷＯ０３／０４３９９７、ＷＯ０３／０６６５８１、ＷＯ９７／２５０４２、ＷＯ９９／０７３５７、ＷＯ９９／１１２５５、ＷＯ９９／１２５３４、ＷＯ９９／１５５２０、ＷＯ９９／４６２３２、及びＷＯ９８／０５３３１（ＧＷ２３３１又は（２－（４－［ジフルオロフェニル］－１ヘプチルウレイド）エチル］フェノキシ）－２－メチルブチリック）を含む）；

１５－リポキシゲナゼ（１５－ＬＯ）阻害剤を含むリポキシゲナーゼ阻害剤、例えば、ＷＯ９７／１２６１５（ベンゾイミダゾール誘導体）、ＷＯ９７／１２６１３、ＷＯ９６／３８１４４（イソチアゾロン）、Ｓｅｎｄｏｂｒｙ ｅｔ ａｌ．Ｂｒｉｔ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ（１９９７）１２０，１１９９－１２０６、及びＣｏｒｎｉｃｅｌｌｉ ｅｔ ａｌ，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｅｓｉｇｎ，１９９９，５，１１－２０に開示されているもの；

ＷＯ０３／０３９５３５に開示されているようなナイアシン結合クロム；

ＷＯ０３／０４０１１４に開示されている置換された酸誘導体；

アポリポタンパク質Ｂ阻害剤、例えば、ＷＯ０２／０９０３４７、ＷＯ０２／２８８３５、ＷＯ０３／０４５９２１、ＷＯ０３／０４７５７５に開示されているもの；

Ｘａ因子モジュレーター、例えば、ＷＯ０３／０４７５１７、ＷＯ０３／０４７５２０、ＷＯ０３／０４８０８１に開示されているもの；

回腸胆汁酸輸送（「ＩＢＡＴ」）阻害剤（又は先端ナトリウム共依存性胆汁酸輸送（「ＡＳＢＴ」）阻害剤）、例えば、ベンゾチエピン（１，２－ベンゾチアゼピン；１，４－ベンゾチアゼピン；１，５－ベンゾチアゼピン；１，２，５－ベンゾチアジアゼピンが含まれる）；

ＩＢＡＴ阻害剤には、下記が含まれるがこれに限定されるものではない：ＷＯ９３／１６０５５、ＷＯ９４／１８１８３、ＷＯ９４／１８１８４、ＷＯ９６／０５１８８、ＷＯ９６／０８４８４、ＷＯ９６／１６０５１、ＷＯ９７／３３８８２、ＷＯ９８／３８１８２、ＷＯ９９／３５１３５、ＷＯ９８／４０３７５、ＷＯ９９／６４４０９、ＷＯ９９／６４４１０、ＷＯ００／０１６８７、ＷＯ００／４７５６８、ＷＯ００／６１５６８、ＤＥ１９８２５８０４、ＷＯ００／３８７２５、ＷＯ００／３８７２６、ＷＯ００／３８７２７（２，３，４，５－テトラヒドロ－１－ベンゾチエピン１，１－ジオキシド構造を有する化合物を含む）、ＷＯ００／３８７２８、ＷＯ００／３８７２９、ＷＯ０１／６６５３３、ＷＯ０２／５００５１、ＥＰ０８６４５８２（例えば、（３Ｒ，５Ｒ）－３－ブチル－３－エチル－１，１－ジオキシド－５－フェニル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－ベンゾチアゼピン－８－イル（β－Ｄ－グルコピラノシドウロン酸、ＷＯ９４／２４０８７、Ｗ０９８／０７７４９、ＷＯ９８／５６７５７、ＷＯ９９／３２４７８、ＷＯ９９／３５１３５、ＷＯ００／２０３９２、ＷＯ００／２０３９３、ＷＯ００／２０４１０、ＷＯ００／２０４３７、ＷＯ０１／３４５７０、ＷＯ００／３５８８９、ＷＯ０１／６８６３７、ＷＯ０１／６８０９６、ＷＯ０２／０８２１１、ＷＯ０３／０２０７１０、ＷＯ０３／０２２８２５、ＷＯ０３／０２２８３０、ＷＯ０３／０２２２８６、ＪＰ１００７２３７１、米国特許第５０７０１０３号明細書、ＥＰ２５１３１５、ＥＰ４１７７２５、ＥＰ４８９４２３、ＥＰ５４９９６７、ＥＰ５７３８４８、ＥＰ６２４５９３、ＥＰ６２４５９４、ＥＰ６２４５９５、ＥＰ８６９１２１及びＥＰ１０７０７０３に記載されている化合物（例えば、請求項１及び指定の実施例にあるもの）；Ｓ－８９２１（ＥＰ５９７１０７に開示されている）；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－１’－フェニル－１’－［Ｎ’－（カルボキシメチル）カルバモイル］メチル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７

－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（カルボキシメチル）カルバモイル］－４－ヒドロキシベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－１’－フェニル－１’－［Ｎ’－（２－スルホエチル）カルバモイル］メチル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３－ブチル－３－エチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－１’－フェニル－１’－［Ｎ’－（２－スルホエチル）カルバモイル］メチル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（２－スルホエチル）カルバモイル］－４－ヒドロキシベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３－ブチル－３－エチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（２－スルホエチル）カルバモイル］－４－ヒドロキシベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３－ブチル－３－エチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（２－カルボキシエチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（２－カルボキシエチル）カルバモイル］－４－ヒドロキシベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３－ブチル－３－エチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（５－カルボキシペンチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（２－カルボキシエチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛ａ－［Ｎ’－（２－スルホエチル）カルバモイル］－２－フルオロベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３－ブチル－３－エチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（Ｒ）－（２－ヒドロキシ－１－カルボキシエチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（Ｒ）－（２－ヒドロキシ－１－カルボキシエチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－｛Ｎ－［（Ｒ）－α－（Ｎ’－｛（Ｒ）－１－［Ｎ”－（Ｒ）－（２－ヒドロキシ－１－カルボキシエチル）カルバモイル］－２－ヒドロキシエチル｝カルバモイル）ベンジル］カルバモイルメトキシ｝－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３－ブチル－３－エチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛ａ－［Ｎ’－（カルボキシメチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３－ブチル－３－エチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛ａ－［Ｎ’－（（エトキシ）（メチル）ホスホリル－メチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３－ブチル－３－エチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－｛Ｎ－［（Ｒ）－α－（Ｎ’－｛２－［（ヒドロキシ）（メチル）ホスホリル］エチル｝カルバモイル）ベンジル］カルバモイルメトキシ｝－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（２－メチルチオ－１－カルボキシエチル）カルバモイ

ル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－｛Ｎ－［（Ｒ）－α－（Ｎ’－｛２－［（メチル）（エチル）ホスホリル］エチル｝カルバモイル）－４－ヒドロキシベンジル］カルバモイルメトキシ｝－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－｛Ｎ－［（Ｒ）－α－（Ｎ’－｛２－［（メチル）（ヒドロキシ）ホスホリル］エチル｝カルバモイル）－４－ヒドロキシベンジル］カルバモイルメトキシ｝－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［（Ｒ）－Ｎ’－（２－メチルスルフィニル－１－カルボキシエチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；及び１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メトキシ－８－［Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（２－スルホエチル）カルバモイル］－４－ヒドロキシベンジル｝カルバモイルメトキシ］－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；ＷＯ０３／０２０７１０の請求項１～１０及び実施例１～４４に開示されている化合物；ＷＯ０３／０２０７１０に開示されている化合物（１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（２－（Ｓ）－３－（Ｒ）－４－（Ｒ）－５－（Ｒ）－２，３，４，５，６－ペンタヒドロキシヘキシル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピンを含む）；１，１－ジオキソ－３－ブチル－３－エチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（２－（Ｓ）－３－（Ｒ）－４－（Ｒ）－５－（Ｒ）－２，３，４，５，６－ペンタヒドロキシヘキシル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３－ブチル－３－エチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（（Ｓ）－１－カルバモイル－２－ヒドロキシエチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３－ブチル－３－エチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（ヒドロキシカルバモイル－メチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３－ブチル－３－エチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－［Ｎ（（Ｒ）－α－｛Ｎ’－［２－（Ｎ’－ピリミジン－２－イルウレイド）エチル］カルバモイル｝ベンジル）カルバモイルメトキシ］－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３－ブチル－３－エチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－［Ｎ－（（Ｒ）－α－｛Ｎ’－［２－（Ｎ’－ピリジン－２－イルウレイド）エチル］カルバモイル｝ベンジル）カルバモイルメトキシ］－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３－ブチル－３－エチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（ｌ－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルメチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３－ブチル－３－エチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（２，３－ジヒドロキシプロピル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３－ブチル－３－エチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－［Ｎ－（（Ｒ）－α－｛Ｎ’－［２－（３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－メトキシエチル］カルバモイル｝ベンジル）カルバモイルメトキシ］－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン１，１－ジオキソ－３－ブチル－３－エチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（２－アミノエチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３－ブチル－３－エチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（ピペリジン－４－

イルメチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；及び１，１－ジオキソ－３－ブチル－３－エチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（２－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノスルファモイルエチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピンが含まれる）；ＷＯ０３／０２２８２５の請求項１～８及び実施例１～７に開示されている化合物；ＷＯ０３／０２２８２５に開示されている化合物（１－ジオキソ－３（Ｒ）－３－ブチル－３－エチル－５－（Ｒ）－５－フェニル－８－［Ｎ－（（Ｒ）－α－カルボキシベンジル）カルバモイルメトキシ］－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３（Ｓ）－３－ブチル－３－エチル－５－（Ｓ）－５－フェニル－８－［Ｎ－（（Ｒ）－α－カルボキシベンジル）カルバモイルメトキシ］－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３（Ｒ）－３－ブチル－３－エチル－５－（Ｒ）－５－フェニル－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ－（カルボキシメチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３（Ｓ）－３－ブチル－３－エチル－５－（Ｓ）－５－フェニル－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ－（カルボキシメチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－ベンゾチアゼピン；３，５－ｔｒａｎｓ－１，１－ジオキソ－３－エチル－３－ブチル－５－フェニル－７－ブロモ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ－（カルボキシメチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－ベンゾチアゼピン；３，５－ｔｒａｎｓ－１，１－ジオキソ－３－（Ｓ）－３－エチル－３－ブチル－４－ヒドロキシ－５－（Ｓ）－５－フェニル－７－ブロモ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ－（カルボキシメチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－ベンゾチアゼピン３，５－ｔｒａｎｓ－１，１－ジオキソ－３－（Ｒ）－３－エチル－３－ブチル－４－ヒドロキシ－５－（Ｒ）－５－フェニル－７－ブロモ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ－（カルボキシメチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－ベンゾチアゼピン；３，５－ｔｒａｎｓ－ｌ，１－ジオキソ－３－エチル－３－ブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ－（カルボキシメチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－ベンゾチアゼピン；３，５－ｔｒａｎｓ－１，１－ジオキソ－３－エチル－３－ブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ－（２－スルホエチル）カルバモイル］－４－ヒドロキシベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－ベンゾチアゼピンアンモニア塩；１，１－ジオキソ－３－（Ｓ）－３－エチル－３－ブチル－５－（Ｓ）－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ－（カルボキシメチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－ベンゾチアゼピンジエチルアミン塩；及び１，１－ジオキソ－３－（Ｒ）－３－エチル－３－ブチル－５－（Ｒ）－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ－（カルボキシメチル）カルバモイル］ベンジルカルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－ベンゾチアゼピンジエチルアミン塩が含まれる）；ＷＯ０３／０２２８３０の請求項１～８及び実施例１～４に開示されている化合物；ＷＯ０３／０２２８３０に開示されている化合物（１，１－ジオキソ－３－ブチル－３－エチル－４－ヒドロキシ－５－フェニル－７－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ－（カルボキシメチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメチルチオ）－２，３，４，５－テトラヒドロベンゾチエピン、１，１－ジオキソ－３－ブチル－３－エチル－４－ヒドロキシ－５－フェニル－７－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ－（２－スルホエチル）カルバモイル］－４－ヒドロキシベンジル｝カルバモイルメチルチオ）－２，３，４，５－テトラヒドロベンゾチエピンアンモニア塩、１，１－ジオキソ－３－ブチル－３－エチル－４－ヒドロキシ－５－フェニル－７－｛Ｎ－［ａ－（カルボキシ）－２－フルオロベンジル］カルバモイルメチルチオ｝－２，３，４，５－テトラ

ヒドロベンゾチエピン；及び１，１－ジオキソ－３－ブチル－３－エチル－４－ヒドロキシ－５－フェニル－７－｛Ｎ－［１－（カルボキシ）－１－（チエン－２－イル）メチル］カルバモイルメチルチオ｝－２，３，４，５－テトラヒドロベンゾチエピンが含まれる）；ＷＯ０３／０２２２８６１の請求項１～１０及び実施例１～３０に開示されている化合物；ＷＯ０３／０２２２８６１に開示されている化合物（１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－メチルチオエチル）カルバモイル］－４－ヒドロキシベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，２，５－ベンゾチアジアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ－（（Ｓ）－１－カルボキシ－２－（Ｒ）－ヒドロキシプロピル）カルバモイル］－４－ヒドロキシベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，２，５－ベンゾチアジアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ－（（Ｓ）－１－カルボキシブチル）カルバモイル］－４－ヒドロキシベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，２，５－ベンゾチアジアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ－（（Ｓ）－１－カルボキシプロピル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，２，５－ベンゾチアジアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ－（（Ｓ）－１－カルボキシエチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，２，５－ベンゾチアジアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ－（（Ｓ）－１－カルボキシ－２－（Ｒ）－ヒドロキシプロピル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，２，５－ベンゾチアジアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ－（２－スルホエチル）カルバモイル］－４－ヒドロキシベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，２，５－ベンゾチアジアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ－（（Ｓ）－１－カルボキシエチル）カルバモイル］－４－ヒドロキシベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，２，５－ベンゾチアジアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ－（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－メチルチオエチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，２，５－ベンゾチアジアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ－｛（Ｓ）－１－［Ｎ－（（Ｓ）－２－ヒドロキシ－１－カルボキシエチル）カルバモイル］プロピル｝カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，２，５－ベンゾチアジアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ－（（Ｓ）－１－カルボキシ－２－メチルプロピル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，２，５－ベンゾチアジアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ－（（Ｓ）－１－カルボキシプロピル）カルバモイル］－４－ヒドロキシベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，２，５－ベンゾチアジアゼピン；及び１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－［Ｎ－（（Ｒ）－α－カルボキシ－４－ヒドロキシベンジル）カルバモイルメトキシ］－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，２，５－ベンゾチアジアゼピンが含まれる）；Ｗ

Ｏ０４／００５２４７の５８頁にある式（ＥＩ）で表される構造を有する化合物（１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ－（２－（Ｓ）－３－（Ｒ）－４－（Ｒ）－５－（Ｒ）－２，３，４，５，６－ペンタヒドロキシヘキシル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，２，５－ベンゾチアジアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ－（２－（Ｓ）－３－（Ｒ）－４－（Ｒ）－５－（Ｒ）－２，３，４，５，６－ペンタヒドロキシヘキシル）カルバモイル］－４－ヒドロキシベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，２，５－ベンゾチアジアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－［Ｎ－（（Ｒ／Ｓ）－α－｛Ｎ－［１－（Ｒ）－２－（Ｓ）－１－ヒドロキシ－１－（３，４－ジヒドロキシフェニル）プロプ－２－イル］カルバモイル｝ベンジル）カルバモイルメトキシ］－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，２，５－ベンゾチアジアゼピン（両方の鏡像異性体）；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－｛Ｎ－［（Ｒ）－α－（Ｎ－｛２－（Ｓ）－［Ｎ－（カルバモイルメチル）カルバモイル］ピロリジン－１－イルカルボニルメチル｝カルバモイル）ベンジル］カルバモイルメトキシ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，２，５－ベンゾチアジアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－［Ｎ－（（Ｒ）－α－｛Ｎ－［２－（３，４，５－トリヒドロキシフェニル）エチル］カルバモイル｝ベンジル）カルバモイルメトキシ］－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，２，５－ベンゾチアジアゼピン；及び１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ－（２（Ｒ）－３－（Ｓ）－４－（Ｓ）－５－（Ｒ）－３，４，５，６－テトラヒドロキシテトラヒドロピラン－２－イルメチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，２，５－ベンゾチアジアゼピンが含まれる）；ＷＯ０４／００５２４７の６２頁にある式（ＦＩ）で表される構造を有する化合物（１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（（Ｓ）－１－カルボキシエチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（（Ｓ）－１－カルボキシプロピル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（（Ｓ）－１－カルボキシブチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（（Ｓ）－１－カルボキシ－２－メチルプロピル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（（Ｓ）－１－カルボキシ－２－メチルブチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（（Ｓ）－１－カルボキシ－３－メチルブチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（（Ｓ）－１－カルボキシ－２－ヒドロキシプロピル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（（Ｓ）－１－カルボキシ－２－メシルエチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７

－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（（Ｓ）－１－カルボキシ－３－メチルスルホニルプロピル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（（Ｓ）－１－カルボキシ－３－メシルプロピル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（（Ｓ）－１－カルボキシエチル）カルバモイル］－４－ヒドロキシベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（（Ｓ）－１－カルボキシプロピル）カルバモイル］－４－ヒドロキシベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（（Ｓ）－１－カルボキシブチル）カルバモイル］－４－ヒドロキシベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（（Ｓ）－１－カルボキシ１－２－メチルプロピル）カルバモイル］－４－ヒドロキシベンジルカルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（（Ｓ）－１－カルボキシ－２－メチルブチル）カルバモイル］－４－ヒドロキシベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（（Ｓ）－１－カルボキシ－３－メチルブチル）カルバモイル］－４－ヒドロキシベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（（Ｓ）－１－カルボキシ－２－ヒドロキシエチル）カルバモイル］－４－ヒドロキシベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（（Ｓ）－１－カルボキシ－２－ヒドロキシプロピル）カルバモイル］－４－ヒドロキシベンジルカルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（（Ｓ）－１－カルボキシ－２－メチルチオエチル）カルバモイル］－４－ヒドロキシベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（（Ｓ）－１－カルボキシ－２－メチルスルフィニルエチル）カルバモイル］－４－ヒドロキシベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（（Ｓ）－１－カルボキシ－２－メシルエチル）カルバモイル］－４－ヒドロキシベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（（Ｓ）－１－カルボキシ－２－メトキシエチル）カルバモイル］－４－ヒドロキシベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（（Ｓ）－１－カルボキシ－３－メチルチオプロピル）カルバモイル］－４－ヒドロキシベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（（Ｓ）－１－カルボキシ－３－メチルスルホ

ニルプロピル）カルバモイル］－４－ヒドロキシベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（（Ｓ）－１－カルボキシ－３－メシルプロピル）カルバモイル］－４－ヒドロキシベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（（Ｓ）－１－カルボキシプロピル）カルバモイル］－４－ヒドロキシベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピン；及び１，１－ジオキソ－３，３－ジブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（（Ｓ）－１－カルボキシエチル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，５－ベンゾチアゼピンが含まれる）；ＷＯ０４／００５２４７の６５頁にある式（ＧＩ）で表される構造を有する化合物（（＋／－）－ｔｒａｎｓ－１，１－ジオキソ－３－エチル－３－ブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（２－（Ｓ）－３－（Ｒ）－４－（Ｒ）－５－（Ｒ）－２，３，４，５，６－ペンタヒドロキシヘキシル）カルバモイル］ベンジル｝カルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－ベンゾチアゼピン；（＋／－）－ｔｒａｎｓ－１，１－ジオキソ－３－エチル－３－ブチル－５－フェニル－７－メチルチオ－８－（Ｎ－｛（Ｒ）－α－［Ｎ’－（２－（Ｓ）－３－（Ｒ）－４－（Ｒ）－５－（Ｒ）－２，３，４，５，６－ペンタヒドロキシヘキシル）カルバモイル］ベンジルカルバモイルメトキシ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－ベンゾチアゼピン；１，１－ジオキソ－３－エチル－３－ブチル－４－ヒドロキシ－５－フェニル－７－（Ｎ－｛ａ，－［Ｎ’－（２－（Ｓ）－３－（Ｒ）－４－（Ｒ）－５－（Ｒ）－２，３，４，５，６－ペンタヒドロキシヘキシル）カルバモイル］－２－フルオロベンジル｝カルバモイルメチルチオ）－２，３，４，５－テトラヒドロベンゾチアピン；及び１，１－ジオキソ－３－ブチル－３－エチル－４－ヒドロキシ－５－フェニル－７－（Ｎ－｛１－［Ｎ’－（２－（Ｓ）－３－（Ｒ）－４－（Ｒ）－５－（Ｒ）－２，３，４，５，６－ペンタヒドロキシヘキシル）カルバモイル］－１－（シクロヘキシル）メチルカルバモイルメチルチオ）－２，３，４，５－テトラヒドロベンゾチエピンが含まれる）；ＷＯ０４／００５２４７に開示されているＩＢＡＴ活性を有するように開示されている化合物；Ｄｒｕｇｓ ｏｆ ｔｈｅ Ｆｕｔｕｒｅ，２４，４２５－４３０（１９９９）においてＩＢＡＴ活性を有するように開示されている化合物；又は薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、そのような塩の溶媒和物又はそのプロドラッグ；

ＡＴＰクエン酸リアーゼ阻害剤（米国特許第５４４７９５４号明細書に開示されているものを含む）；

ＷＯ０１／００６０３（チアゾール及びオキサゾール誘導体（例えば、ＣＡＳ ＲＮ ３１７３１８－３２－４）、ＷＯ９７／２８１４９（フルオロ、クロロ及びチオフェノキシフェニルアセティック）、米国特許第５０９３３６５号明細書（非－１－被酸化性脂肪酸類似体）、及びＷＯ９９／０４８１５に開示されているようなＰＰＡＲδ活性化物質；並びに

その他の異常脂質血症治療剤、例えば、ベンフルオレクス、β－ベンジルブチルアミド、コルメストロン（colmestrone）、デタクストラン（detaxtran）、デキストラン硫酸ナトリウム、エイコサペンタン酸、エリタデニン、フラザボール、メグルトール、γ－オリザノール、パンテチン及びその誘導体（例えば、ＵＳ２００５０１０１５６５に開示されている）、ペンタエリスリトールテトラアセテート、α－フェニルブチルアミド、ピロザジル、スルトシル酸、チアデノール、トリパラノール、及びキセンブシン、イソニアジド（ＷＯ９７／３５５７６に開示されている）、ラノステロール脱メチル化酵素阻害剤（ＷＯ９７／４８７０１に開示されている）、コレスタゲル（Ｓａｎｋｙｏ／Ｇｅｌｔｅｘ）、リポスタビル（Ｒｈｏｎｅ－Ｐｏｕｌｅｎｃ）、Ｅｉｓａｉ Ｅ－５０５０（Ｎ－置換エタノールアミン誘導体）、イマニキシル（ＨＯＥ－４０２）、テトラヒドロリプスタチン（ＴＨＬ）、イスチグマスタニルホスホリルコリン（ＳＰＣ，Ｒｏｃｈｅ）、アミノシク

ロデキストリン（Ｔａｎａｂｅ　Ｓｅｉｙｏｋｕ）、Ａｊｉｎｏｍｏｔｏ　ＡＪ－８１４（アズレン誘導体）、メリナミド（Ｓｕｍｉｔｏｍｏ）、一酸化窒素シンターゼ（ＮＯＳ）イソ型（例えば、内皮ＮＯＳ（ｅＮＯＳ）、ニューロンＮＯＳ（ｎＮＯＳ）及び誘導性ＮＯＳ（ｉＮＯＳ）（例えば、精製した、組み換え体の、又はウイルス／レトロウイルスにより発現したｉＮＯＳ））、Ｋｉｐｓｈｉｄｚｅ，ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ａｍ．Ｃｏｌｌ．Ｃａｒｄｉｏ．３９（１０）：１６８６－１６９１（２００２）に記載されているアンチセンスオリゴヌクレオチド；ペプチドモチーフ（ＨＷＧＦ）にカップリングした、核にターゲッティングされたｌａｃＺ－及びＴＩＭＰ－１－アデノウイルス（Ｔｕｒｕｎｅｎ，ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌ　Ｔｈｅｒ　６（３）：３０６（２００２）に記載されている）、Ｓａｎｄｏｚ　５８－０３５、Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｃｙａｎａｍｉｄ　ＣＬ－２７７，０８２及びＣＬ－２８３，５４６（二置換尿素誘導体）、一酸化窒素の産生若しくは増強を生じる化合物又は化合物の組み合わせ（例えば、ＷＯ０４０９１６２６の段落４６～５３に開示されているもの）、アシピモクス、アシフラン、ネオマイシン、ｐ－アミノサリチル酸、アスピリン、ポリ（ジアリルメチルアミン）誘導体（米国特許第４７５９９２３号明細書に開示されている）、第四級アミンポリ（ジアリルジメチルアンモニウムクロリド）、膵臓コレステリルヒドロラーゼ（ｐＣＥＨ）阻害剤（ＷＡＹ－１２１８９８など）、魚油（オメガ３脂肪酸（３－ＰＵＦＡ）を含有する）、１つ又は複数の抗菌剤（例えば、テトラサイクリン、オフロキサシン、クリナフロキサシン、シプロフロキサシン、クリンダマイシン、ドキシサイクリン及びミノサイクリン、エリスロマイシン又はアザライド（トリスロマイシン（trythromycin）など）、ロキシスロマイシン、ジスロマイシン、クラリスロマイシン及びアジスロマイシン）と１つ又は複数の金属キレート剤（例えば、デスフェリオキサミンメシレート、ヘム誘導体、ペニシラミン、チオプロニン、トリエンチン、ジヒドロクロリド、ジエチルジチオカルバメート、アセチルサリチル酸、二ナトリウム／三ナトリウム、エデテート、エデト酸、ユニチオール（unithiol）、銅キレート剤（ペニシラミン、チオプロニン、トリエンチン、ジヒドロクロリド、ジエチルジチオカルバメート、アセチルサリチル酸））との組み合わせ（ＷＯ０５０３４９６２に記載されている）、アポリポタンパク質Ｂのアンチセンス阻害剤（例えば、ＷＯ０３０９７６６２、ＷＯ０４０４４１８１、ＷＯ０６０２０６７６（ＩＳＩＳ　３０１０１２（ＣＡＳ　ＲＮ　６２９１６７－９２－６）を含む）に開示されているもの）、並びに米国特許第４０２７００９号明細書に開示されているようなイオネン。異常脂質血症治療剤との併用療法に対する治療効果及び理論的根拠を示す試験は、ＵＳ２００３００６９２２１に与えられている（そこでは、異常脂質血症治療剤は「心臓血管剤」と呼ばれている）。

【０１１７】

抗糖尿病剤

本明細書に記載する化合物は、１つ又は複数の抗糖尿病剤との治療的組み合わせにおいて使用することができる。これには、下記が含まれるがこれに限定されるものではない：ＰＰＡＲγアゴニスト、例えば、グリタゾン（例えば、ＷＡＹ－１２０，７４４、ＡＤ５０７５、バラグリタゾン、シグリタゾン（siglitazone）、ダルグリタゾン（ＣＰ－８６３２５，Ｐｆｉｚｅｒ）、エングリタゾン（ＣＰ－６８７２２，Ｐｆｉｚｅｒ）、イサグリタゾン（isaglitazone）（ＭＩＴ／Ｊ＆Ｊ）、ＭＣＣ－５５５（Ｍｉｔｓｉｂｉｓｈｉ、米国特許第５５９４０１６号明細書に開示されている）、ピオグリタゾン（pioglitazone;例えば、Ａｃｔｏｓ（商品名）ピオグリタゾン；Ｔａｋｅｄａ）、ロシグリタゾン（rosiglitazone）（Ａｖａｎｄｉａ（商品名）；Ｓｍｉｔｈ　Ｋｌｉｎｅ　Ｂｅｅｃｈａｍ）、ロシグリタゾンマレエート、トログリタゾン（Ｒｅｚｕｌｉｎ（商品名）、米国特許第４５７２９１２号明細書に開示されている）、リボグリタゾン（ＣＳ－０１１，Ｓａｎｋｙｏ）、ＧＬ－２６２５７０（Ｇｌａｘｏ　Ｗｅｌｃｏｍｅ）、ＢＲＬ４９６５３（ＷＯ９８／０５３３１に開示されている）、ＣＬＸ－０９２１、５－ＢＴＺＤ、ＧＷ－０２０７、ＬＧ－１００６４１、ＪＪＴ－５０１（ＪＰＮＴ／Ｐ＆Ｕ）、Ｌ－８９５６４５（Ｍｅｒｃｋ）、Ｒ－１１９７０２（Ｓａｎｋｙｏ／Ｐｆｉｚｅｒ）、ＮＮ－２３４４（Ｄｒ．Ｒｅｄｄｙ／ＮＮ）、ＹＭ－４４０（Ｙａｍａｎｏｕｃｈｉ）、ＬＹ－３００５１２

、ＬＹ－５１９８１８、Ｒ４８３（Ｒｏｃｈｅ）、Ｔ１３１（Ｔｕｌａｒｉｋ）など、並びに米国特許第４６８７７７７号、第５００２９５３号、第５７４１８０３号、第５９６５５８４号、第６１５０３８３号、第６１５０３８４号号、第６１６６０４２号、第６１６６０４３号、第６１７２０９０号、第６２１１２０５号、第６２７１２４３号、第６２８８０９５号、第６３０３６４０号、第６３２９４０４号、第５９９４５５４号、ＷＯ９７／１０８１３、ＷＯ９７／２７８５７、ＷＯ９７／２８１１５、ＷＯ９７／２８１３７、ＷＯ９７／２７８４７、ＷＯ００／７６４８８、ＷＯ０３／０００６８５、ＷＯ０３／０２７１１２、ＷＯ０３／０３５６０２、ＷＯ０３／０４８１３０、ＷＯ０３／０５５８６７に開示されている化合物、及び薬学的に許容可能なその塩；

ビグアナイド、例えば、塩酸メトホルミン（Ｎ，Ｎ－ジメチルイミドジカルボンイミド酸ジアミド塩酸塩、例えば、Ｇｌｕｃｏｐｈａｇｅ（商品名），Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）；グリブリドとともに塩酸メトホルミン、例えば、Ｇｌｕｃｏｖａｎｃｅ（商品名），Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）；ブホルミン（イミドジカルボンイミド酸ジアミド，Ｎ－ブチル－）；エトホルミン（１－ブチル－２－エチルビグアナイド，Ｓｃｈｅｒｉｎｇ　Ａ．Ｇ．）；他のメトホルミン塩型（塩が下記群から選択される場合を含む：酢酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、フチマル酸塩（ftimarate）、エンボン酸塩、クロロフェノキシ酢酸塩、グリコール酸塩、パルモエート（palmoate）、アスパラギン酸塩、メタンスルホン酸塩、マレイン酸塩、パラクロロフェノキシイソ酪酸塩、ギ酸塩、乳酸塩、コハク酸塩、ルう酸塩、酒石酸塩、シクロヘキサンカルボン酸塩、ヘキサン酸塩、オクタン酸塩、デカン酸塩、ヘキサデカン酸塩、オクタデカン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トリメトキシ安息香酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、アダマンタンカルボン酸塩、グリコキシル酸塩、グルタミン酸塩、ピロリドンカルボン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、１－グルコースリン酸塩、硝酸塩、亜流酸塩、ジチオン酸塩、及びリン酸塩）、及びフェンホルミン；

タンパク質チロシンホスファターゼ－１Ｂ（ＰＴＰ－１Ｂ）阻害剤、例えば、Ａ－４０１，６７４、ＫＲ６１６３９、ＯＣ－０６００６２、ＯＣ－８３８３９、ＯＣ－２９７９６２、ＭＣ５２４４５、ＭＣ５２４５３、ＩＳＩＳ１１３７１５、並びにＷＯ９９／５８５５２１、ＷＯ９９／５８５１８、ＷＯ９９／５８５２２、ＷＯ９９／６１４３５、ＷＯ０３／０３２９１６、ＷＯ０３／０３２９８２、ＷＯ０３／０４１７２９、ＷＯ０３／０５５８８３、ＷＯ０２／２６７０７、ＷＯ０２／２６７４３、ＪＰ２００２１１４７６８に開示されているもの、及び薬学的に許容可能なその塩及びエステル；

スルホニル尿素、例えば、アセトヘキサミド（例えば、ジメロール（Dymelor），Ｅｌｉ　Ｌｉｌｌｙ）、カルブタミド、クロルプロパミド（例えば、Ｄｉａｂｉｎｅｓｅ（商品名），Ｐｆｉｚｅｒ）、グリアミリド（Ｐｆｉｚｅｒ）、グリクラジド（例えば、ダイアミクロン，Ｓｅｒｖｉｅｒ　Ｃａｎａｄａ　Ｉｎｃ）、グリメピリド（例えば、ＵＳ４３７９７８５に開示されている、例えば、Ａｍａｒｙｌ（商品名），Ａｖｅｎｔｉｓ）、グリペンチド、グリピジド（例えば、グルコトロール又はグルコトロールＸＬ持続放出製剤，Ｐｆｉｚｅｒ）、グリキドン、グリソラミド、グリブリド／グリベンクラミド（glibenclamide;例えば、ミクロナーゼ（Micronase）又はグリナーゼプレスタブ（Prestab），Ｐｈａｒｍａｃｉａ　＆　Ｕｐｊｏｈｎ及びダイアベータ，Ａｖｅｎｔｉｓ）、トラザミド（例えば、トリナーゼ）、及びトルブタミド（例えば、オリナーゼ）、並びに薬学的に許容可能なその塩及びエステル；

メグリチニド、例えば、レパグリニド（例えば、Ｐｒａｎｉｄｉｎ（商品名），Ｎｏｖｏ　Ｎｏｒｄｉｓｋ）、ＫＡＤ１２２９（ＰＦ／Ｋｉｓｓｅｉ）、及びナテグリニド（例えば、Ｓｔａｒｌｉｘ（商品名），Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、並びに薬学的に許容可能なその塩及びエステル；

αグルコシド加水分解酵素阻害剤（又はグルコシド阻害剤）、例えば、アカルボース（例えば、米国特許第４９０４７６９号明細書に開示されているＰｒｅｃｏｓｅ（商品名），Ｂａｙｅｒ）、ミグリトール（例えば、米国特許第４６３９４３６号明細書に開示されているＧｌｙｓｅｔ（商品名），Ｐｈａｒｍａｃｉａ　＆　Ｕｐｊｏｈｎ）、カミグリボー

ス（メチル６－デオキシ－６－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－３，４，５－トリヒドロキシ２－（ヒドロキシメチル）ピペリジノ］－α－Ｄ－グルコピラノシド，Ｍａｒｉｏｎ　Ｍｅｒｒｅｌｌ　Ｄｏｗ）、ボグリボース（Ｔａｋｅｄａ）、アジポシン（adiposine）、エミグリテート、プラジマイシン－Ｑ、サルボスタチン、ＣＫＤ－７１１、ＭＤＬ－２５，６３７、ＭＤＬ－７３，９４５、及びＭＯＲ１４、並びに米国特許第４０６２９５０号、第４１７４４３９号、第４２５４２５６号、第４７０１５５９号、第４６３９４３６号、第５１９２７７２号、第４６３４７６５号、第５１５７１１６号、第５５０４０７８号、第５０９１４１８号、第５２１７８７７号、第５１０９１号明細書及びＷＯ０１／４７５２８（ポリアミン）に開示されている化合物；

α－アミラーゼ阻害剤、例えば、テンダミスタット、トレスタチン、及びＡ１－３６８８、並びに米国特許第４４５１４５５号、第４６２３７１４号、及び第４２７３７６５号明細書に開示されている化合物；

ＳＧＬＴ２阻害剤、米国特許第６４１４１２６号及び第６５１５１１７号明細書に開示されているものを含む；

米国特許第６５４８５２９号明細書に開示されているようなａＰ２阻害剤；

インスリン分泌促進剤、例えば、リノグリリド、Ａ－４１６６、フォルスキリン（forskilin）、ジブチリルｃＡＭＰ、イソブチルメチルキサンチン（ＩＢＭＸ）、並びに薬学的に許容可能なその塩及びエステル；

脂肪酸酸化阻害剤、例えば、クロモキシル、及びエトモキシル、並びに薬学的に許容可能なその塩及びエステル；

Ａ２アンタゴニスト、例えば、ミダグリゾール、イサグリドール、デリグリドール、イダゾキサン、エアロキサン（earoxan）、及びフルパロキサン、並びに薬学的に許容可能なその塩及びエステル；

インスリン及び関連化合物（例えば、インスリン模倣薬）、例えば、バイオタ（biota）、ＬＰ－１００、ノボラピッド、インスリンデテミル、インスリンリスプロ、インスリングラルギン、インスリン亜鉛懸濁液（レンテ及びウルトラレンテ）、Ｌｙｓ－Ｐｒｏインスリン、ＧＬＰ－１（１－３６）アミド、ＧＬＰ－１（７３－７）（米国特許第５６１４４９２号明細書に開示されているインスリントロピン）、ＬＹ－３１５９０２（Ｌｉｌｌｙ）、ＧＬＰ－１（７－３６）－ＮＨ２）、ＡＬ－４０１（ＡｕｔｏＩｍｍｕｎｅ）、米国特許第４５７９７３０号、第４８４９４０５号、第４９６３５２６号、第５６４２８６８号、第５７６３３９６号、第５８２４６３８号、第５８４３８６６号、第６１５３６３２号、第６１９１１０５号明細書、及びＷＯ８５／０５０２９に開示されている特定の組成物、並びに霊長類、げっ歯類、又はウサギインスリン（対立遺伝子変異体を含む生物学的に活性なその変異体が含まれる）、より好ましくは、組み換え体で入手できるヒトインスリン（ヒトインスリン供給源には、Ｅｌｉ　Ｌｉｌｌｙ（Ｉｎｄｉａｎａｐｏｌｉｓ，Ｉｎｄ．４６２８５）からＨｕｍｕｌｉｎ（商品名）（ヒトインスリンｒＤＮＡ起源）として入手できる薬学的に許容可能な滅菌製剤が含まれる、更にＰｈｙｓｉｃｉａｎ’ｓ　Ｄｅｓｋ　Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ，５５．ｓｕｐ．ｔｈ　Ｅｄ．（２００１）Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｅｃｏｎｏｍｉｃｓ，Ｔｈｏｍｓｏｎ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ（他の適したヒトインスリンを開示する）を参照のこと；

非チアゾリジンジオン、例えば、ＪＴ－５０１及びファルグリタザール（ＧＷ－２５７０／ＧＩ－２６２５７９）、並びに薬学的に許容可能なその塩及びエステル；

ＰＰＡＲα／γデュアルアゴニスト、例えば、ＡＲ－ＨＯ３９２４２（Ａｚｔｒａｚｅｎｅｃａ）、ＧＷ－４０９５４４（Ｇｌａｘｏ－Ｗｅｌｌｃｏｍｅ）、ＢＶＴ－１４２、ＣＬＸ－０９４０、ＧＷ－１５３６、ＧＷ－１９２９、ＧＷ－２４３３、ＫＲＰ－２９７（Ｋｙｏｒｉｎ　Ｍｅｒｃｋ；５－［（２，４－ジオキソチアゾリジニル）メチル］メトキシ－Ｎ－［［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチル］ベンズアミド）、Ｌ－７９６４４９、ＬＲ－９０、ＭＫ－０７６７（Ｍｅｒｃｋ／Ｋｙｏｒｉｎ／Ｂａｎｙｕ）、ＳＢ２１９９９４、ムラグリタザル（ＢＭＳ）、テサグリタザル（Ａｓｔｒａｚｅｎｅｃａ）、レグリタザル（ＪＴＴ－５０１）、及びＷＯ９９／１６７５８、ＷＯ９９／１９３１

３、ＷＯ９９／２０６１４、ＷＯ９９／３８８５０、ＷＯ００／２３４１５、ＷＯ００／２３４１７、ＷＯ００／２３４４５、ＷＯ００／５０４１４、ＷＯ０１／００５７９、ＷＯ０１／７９１５０、ＷＯ０２／０６２７９９、ＷＯ０３／００４４５８、ＷＯ０３／０１６２６５、ＷＯ０３／０１８０１０、ＷＯ０３／０３３４８１、ＷＯ０３／０３３４５０、ＷＯ０３／０３３４５３、ＷＯ０３／０４３９８５、ＷＯ０３１０５３９７６、米国出願の出願番号０９／６６４，５９８（２０００年９月１８日出願）、Ｍｕｒａｋａｍｉ　ｅｔ　ａｌ．Ｄｉａｂｅｔｅｓ　４７，１８４１－１８４７（１９９８）に開示されているもの、並びに薬学的に許容可能なその塩及びエステル；

他のインスリン増感薬；

ＶＰＡＣ２受容体アゴニスト；

ＧＬＫモジュレーター、例えば、ＷＯ０３／０１５７７４に開示されているもの；

レチノイドモジュレーター、例えば、ＷＯ０３／０００２４９に開示されているもの；

ＧＳＫ３β／ＧＳＫ３阻害剤、例えば、４－［２－（２－ブロモフェニル）－４－（４－フルオロフェニル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル］ピリジン、及びＷＯ０３／０２４４４７、ＷＯ０３／０３７８６９、ＷＯ０３／０３７８７７、ＷＯ０３／０３７８９１、ＷＯ０３／０６８７７３、ＥＰ１２９５８８４、ＥＰ１２９５８８５などに開示されている化合物；

グリコーゲンホスホリラーゼ（ＨＧＬＰａ）阻害剤、例えば、ＣＰ－３６８，２９６、ＣＰ－３１６，８１９、ＢＡＹＲ３４０１、及びＷＯ０１／９４３００、ＷＯ０２／２０５３０、ＷＯ０３／０３７８６４に開示されている化合物、並びに薬学的に許容可能なその塩又はエステル；

ＡＴＰ消費プロモーター、例えば、ＷＯ０３／００７９９０に開示されているもの；

ＴＲＢ３阻害剤；

バニロイド受容体リガンド、例えば、ＷＯ０３／０４９７０２に開示されているもの；

血糖降下剤、例えば、ＷＯ０３／０１５７８１及びＷＯ０３／０４０１１４に開示されているもの；

グリコーゲンシンターゼキナーゼ３阻害剤、例えば、ＷＯ０３／０３５６６３に開示されているもの；

薬剤、例えば、ＷＯ９９／５１２２５、ＵＳ２００３０１３４８９０、ＷＯ０１／２４７８６、及びＷＯ０３／０５９８７０に開示されているもの；

ＷＯ０３／０５７８２７などに開示されているインスリン応答性ＤＮＡ結合タンパク－１（ＩＲＤＢＰ－１）；

アデノシンＡ２アンタゴニスト、例えば、ＷＯ０３／０３５６３９、ＷＯ０３／０３５６４０に開示されているものなど；

ＰＰＡＲδアゴニスト、例えば、ＧＷ５０１５１６、ＧＷ５９０７３５、並びにＪＰ１０２３７０４９及びＷＯ０２／１４２９１に開示されている化合物；

ジペプチジルペプチサーゼＩＶ（ＤＰ－ＩＶ）阻害剤、例えば、イソロイシンチアゾリジド（thiazolidide）、ＮＶＰ－ＤＰＰ７２８Ａ（１－［［［２－［（５－シアノピリジン－２－イル）アミノ］エチル］アミノ］アセチル］－２－シアノ－（Ｓ）－ピロリジン、Ｈｕｇｈｅｓ　ｅｔ　ａｌ，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，３８（３６），１１５９７－１１６０３，１９９９に開示されている）、Ｐ３２／９８、ＮＶＰ－ＬＡＦ－２３７、Ｐ３２９８、ＴＳＬ２２５（トリプトフィル－１，２，３，４－テトラヒドロ－イソキノリン－３－カルボン酸、Ｙａｍａｄａ　ｅｔ　ａｌ，Ｂｉｏｏｒｇ．＆　Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．８（１９９８）１５３７－１５４０に開示されている）、バリンピロリジド、ＴＭＣ－２Ａ／２Ｂ／２Ｃ、ＣＤ－２６阻害剤、ＦＥ９９９０１１、Ｐ９３１０／Ｋ３６４、ＶＩＰ０１７７、ＤＰＰ４、ＳＤＺ２７４－４４４、２－シアノピロリジド及び４－シアノピロリジド（Ａｓｈｗｏｒｔｈ　ｅｔ　ａｌ，Ｂｉｏｏｒｇ．＆　Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．，Ｖｏｌ．６，Ｎｏ．２２，ｐｐ１１６３－１１６６　ａｎｄ　２７４５－２７４８（１９９６）に開示されている）、並びに米国特許第６３９５７６７号、第６５７３２８７号、第６３９５７６７号明細書（開示されている化合物には、ＢＭＳ－４７

７１１８、ＢＭＳ－４７１２１１及びＢＭＳ５３８，３０５が含まれる）、ＷＯ９９／３８５０１、ＷＯ９９／４６２７２、ＷＯ９９／６７２７９、ＷＯ９９／６７２７８、ＷＯ９９／６１４３１ＷＯ０３／００４４９８、ＷＯ０３／００４４９６、ＥＰ１２５８４７６、ＷＯ０２／０８３１２８、ＷＯ０２／０６２７６４、ＷＯ０３／０００２５０、ＷＯ０３／００２５３０、ＷＯ０３／００２５３１、ＷＯ０３／００２５５３、ＷＯ０３／００２５９３、ＷＯ０３／０００１８０、及びＷＯ０３／０００１８１に開示されている化合物；

ＧＬＰ－１アゴニスト、例えば、エキセンジン－３及びエキセンジン－４（Ｅｘｅｎａｔｉｄｅ（商品名）と呼ばれる３９ａａペプチド合成エキセンジン－４を含む）、並びにＵＳ２００３０８７８２１及びＮＺ５０４２５６に開示されている化合物、並びに薬学的に許容可能なその塩及びエステル；

アムリンチド及びＳｙｍｌｉｎ（商品名）（プラムリンチドアセテート）を含むペプチド；並びに

グリコキナーゼ活性化物質、例えば、ＵＳ２００２１０３１９９（縮合複素環式芳香族化合物）及びＷＯ０２／４８１０６（イソインドリン－１－オン－置換プロピオンアミド化合物）に開示されているもの。

【０１１８】

抗糖尿病剤との併用療法に対する治療効果及び理論的根拠の説明は、ＵＳ２００４０２１４８１１に与えられている。

【０１１９】

抗高血圧症剤

本明細書に記載する化合物は、１つ又は複数の抗高血圧症剤との治療的組み合わせにおいて使用することができる。これには、下記が含まれるがこれに限定されるものではない：

利尿薬、例えば、チアジド類（例えば、クロルタリドン、シクロチアジド（ＣＡＳ　ＲＮ　２２５９－９６－３）、クロロチアジド（ＣＡＳ　ＲＮ　７２９５６－０９－３、これは米国特許第２８０９１９４号明細書に開示されているようにして製造することができる）、ジクロロフェナミド、ヒドロフルメチアジド、インダパミド、ポリチアジド、ベンドロフルメタジド（bendroflumethazide）、メチクロタジド（methyclothazide）、ポリチアジド、トリクロルメタジド（trichlormethazide）、クロルタリドン、インダパミド、メトラゾン、キネタゾン、アルチアジド（ＣＡＳ　ＲＮ　５５８８－１６－９、これは英国特許番号９０２，６５８に開示されているようにして製造することができる）、ベンズチアジド（ＣＡＳ　ＲＮ　９１－３３－８、これは米国特許第３１０８０９７号明細書に開示されているようにして製造することができる）、ブチアジド（これは英国特許番号８６１，３６７に開示されているようにして製造することができる）、及びヒドロクロロチアジド）、ループ利尿薬（例えば、ブメタニド、エタクリン酸、フロセミド、及びトラセミド）、カリウム保持性利尿薬（例えば、アミロリド、及びトリアムテレン（ＣＡＳ番号３９６－０１－０））、及びアルドステロンアンタゴニスト（例えば、スピロノラクトン（ＣＡＳ番号５２－０１－７）、エピレノン（epirenone）など）；

β－アドレナリン遮断薬、例えば、アミオダロン（コルダロン，Ｐａｃｅｒｏｎｅ）、ブノロール塩酸塩（ＣＡＳ　ＲＮ　３１９６９－０５－８，Ｐａｒｋｅ－Ｄａｖｉｓ）、アセブトロール（±Ｎ－［３－アセチル－４－［２－ヒドロキシ－３－［（１メチルエチル）アミノ］プロポキシ］フェニル］－ブタンアミド、又は（±）－３’－アセチル－４’－［２－ヒドロキシ－３－（イソプロピルアミノ）プロポキシ］ブチルアニリド）、塩酸アセブトロール（例えば、Ｓｅｃｔｒａｌ（商品名），Ｗｙｅｔｈ－Ａｙｅｒｓｔ）、塩酸アルプレノロール（ＣＡＳ　ＲＮ　１３７０７－８８－５、オランダ特許出願番号６，６０５，６９２を参照のこと）、アテノロール（例えば、Ｔｅｎｏｒｍｉｎ（商品名），ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）、塩酸カルテオロール（例えば、Ｃａｒｔｒｏｌ（商品名）Ｆｉｌｍｔａｂ（商品名），Ａｂｂｏｔｔ）、塩酸セリプロロール（ＣＡＳ　ＲＮ　５７４７０－７８－７、米国特許第４０３４００９号明細書を参照のこと）、セタモロール塩

酸塩（ＣＡＳ　ＲＮ　７７５９０－９５－５、米国特許第４０５９６２２号明細書を参照のこと）、塩酸ラベタロール（例えば、Ｎｏｒｍｏｄｙｎｅ（商品名），Ｓｃｈｅｒｉｎｇ）、塩酸エスモロール（例えば、Ｂｒｅｖｉｂｌｏｃ（商品名），Ｂａｘｔｅｒ）、レボベタキソール塩酸塩（例えば、Ｂｅｔａｘｏｎ（商品名）眼科懸濁液，Ａｌｃｏｎ）、塩酸レボブノール（例えば、Ｂｅｔａｇａｎ（商品名）Ｌｉｑｕｉｆｉｌｍ（商品名）（ＣＣＡＰ（商品名）コンプライアンスキャップ（Compliance Cap）を有する），Ａｌｌｅｒｇａｎ）、ナドロール（例えば、ナドロール、コルガード（Corgard），Ｍｙｌａｎ）、プラクトロール（ＣＡＳ　ＲＮ　６６７３－３５－４、米国特許第３４０８３８７号明細書も参照のこと）、塩酸プロプラノロール（ＣＡＳ　ＲＮ　３１８－９８－９）、塩酸ソタロール（例えば、Ｂｅｔａｐａｃｅ　ＡＦ（商品名），Ｂｅｒｌｅｘ）、チモロール（２－プロパノール，１－［（１，１－ジメチルエチル）アミノ］－３－［［４－４（４－モルホリニル）－１，２，５－チアジアゾール－３－イル］オキシ］－，半水和物，（Ｓ）－、ＣＡＳ　ＲＮ　９１５２４－１６－２）、マレイン酸チモロール（Ｓ）－１－［（１，１－ジメチルエチル）アミノ］－３－［［４－（４－モルホリニル）－１，２，５－チアジアゾール－３－イル］オキシ］－２－プロパノール（Ｚ）－２－ブテンジオエート（１：１）塩、ＣＡＳ　ＲＮ　２６９２１－１７－５）、ビソプロロール(bisoprolol)（２－プロパノール，１－［４－［［２－（１－メチルエトキシ）エトキシ］－メチル］フェノキシｌ］－３－［（１－メチルエチル）アミノ］－，（±）、ＣＡＳ　ＲＮ　６６７２２－４４－９）、フマル酸ビソプロロール（例えば、（±）－１－［４－［［２－（１－メチルエトキシ）エトキシ］メチル］フェノキシ］－３－［（１－メチルエチル）アミノ］－２－プロパノール（Ｅ）－２－ブテンジオエート（２：１）（塩）、例えば、Ｚｅｂｅｔａ（商品名），Ｌｅｄｅｒｌｅ　Ｃｏｎｓｕｍｅｒ）、ネビバロール（２Ｈ－１－ベンゾピラン－２－メタノール，αα’－［イミノビス（メチレン）］ビス［６－フルオロ－３，４－ジヒドロ－、ＣＡＳ　ＲＮ　９９２００－０９－６、米国特許第４，６５４，３６２号明細書も参照のこと）、シクロプロロール塩酸塩、例えば、２－プロパノール，１－［４－［２－（シクロプロピルメトキシ）エトキシ］フェノキシ］－３－［１－メチルエチル）アミノ］－，塩酸塩、Ａ．Ａ．Ｓ．　ＲＮ　６３６８６－７９－３）、デキスプロプラノロール塩酸塩（２－プロパノール，１－［１－メチルエチル）－アミノ］－３－（１－ナフタレニルオキシ）－塩酸塩（ＣＡＳ　ＲＮ　１３０７１－１１－９）、ジアセトロール塩酸塩（アセトアミド，Ｎ－［３－アセチル－４－［２－ヒドロキシ－３－［（１－メチル－エチル）アミノ］プロポキシ］［フェニル］－，一塩酸塩　ＣＡＳ　ＲＮ　６９７９６－０４－９）、ジレバロール塩酸塩（ベンズアミド，２－ヒドロキシ－５－［１－ヒドロキシ－２－［１－メチル－３－フェニルプロピル）アミノ］エチル］－，一塩酸塩、ＣＡＳ　ＲＮ　７５６５９－０８－４）、エキサプロロール塩酸塩（２－プロパノール，１－（２－シクロヘキシルフェノキシ）－３－［（１－メチルエチル）アミノ］－，塩酸塩　ＣＡＳ　ＲＮ　５９３３３－９０－３）、フレストロール硫酸塩（安息香酸，２－フルオロ－，３－［［２－［アミノカルボニル）アミノ］－－ジメチルエチル］アミノ］－２－ヒドロキシプロピルエステル，（±）－サルフェート（１：１）（塩）、ＣＡＳ　ＲＮ　８８８４４－７３－９；メタロール（metalol）塩酸塩（メタンスルホンアミド，Ｎ－［４－［１－ヒドロキシ－２－（メチルアミノ）プロピル］フェニル］－，一塩酸塩　ＣＡＳ　ＲＮ　７７０１－６５－７）、メトプロロール　２－プロパノール，１－［４－（２－メトキシエチル）フェノキシ］－３－［１－メチルエチル）アミノ］－；ＣＡＳ　ＲＮ　３７３５０－５８－６）、メトプロロール酒石酸塩（例えば、２－プロパノール，１－［４－（２－メトキシエチル）フェノキシ］－３－［（１－メチルエチル）アミノ］－、例えば、Ｌｏｐｒｅｓｓｏｒ（商品名），Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、パマトロール硫酸塩（カルバミン酸、［２－［４－［２－ヒドロキシ－３－［（１－メチルエチル）アミノ］プロポキシル］フェニル］－エチル］－，メチルエステル，（±）サルフェート（塩）（２：１）、ＣＡＳ　ＲＮ　５９９５４－０１－７）、硫酸ペンブトロール（２－プロパノール，１－（２－シクロペンチルフェノキシ）－３－［１，１－ジメチルエチル）アミノ］１，（Ｓ）－，サルフェート（２：１）（塩）、ＣＡＳ　ＲＮ　３８３６

３－３２－５）、プラクトロール（アセトアミド，Ｎ－［４－［２－ヒドロキシ－３－［（１－メチルエチル）アミノ］－プロポキシ］フェニル］－、ＣＡＳ　ＲＮ　６６７３－３５－４；）チプレノロール塩酸塩（プロパノール，１－［（１－メチルエチル）アミノ］－３－［２－（メチルチオ）－フェノキシ］－，塩酸塩，（±）、ＣＡＳ　ＲＮ　３９８３２－４３－４）、トラモロール（ベンズアミド，４－［２－［［２－ヒドロキシ－３－（２－メチルフェノキシ）－プロピル］アミノ］エトキシｌ］－、ＣＡＳ　ＲＮ　３８１０３－６１－６）、ボピンドロール、インデノロール、ピンドロール（例えば、ビスケン）、プロパノール（例えば、インデラル、インデラルＬＡ）、テルタトロール、コレグ（カルベシロール）及びチリソロールなど；

カルシウムチャネル遮断薬、例えば、アムロジピンのベシレート塩（例えば、３－エチル－５－メチル－２－（２－アミノエトキシメチル）－４－（２－クロロフェニル）－１，４－ジヒドロ６－メチル－３，５－ピリジンジカルボキシレートベンゼンスルホネート、例えば、Ｎｏｒｖａｓｃ（商品名），Ｐｆｉｚｅｒ）、クレンチアゼムマレエート（１，５－ベンゾチアゼピン－４（５Ｈ）－オン，３－（アセチルオキシ）－８－クロロ－５－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－２，３－ジヒドロ２－（４－メトキシフェニル）－（２Ｓ－ｃｉｓ）－，（Ｚ）－２－ブテンジオエート（１：１）、米国特許第４５６７１９５号明細書も参照のこと）、イスラジピン（isradipine）（３，５－ピリジンジカルボン酸，４－（４－ベンゾフラザニル）－１，４－ジヒドロ２，６－ジメチル，メチル１－メチルエチルエステル，（±）－４（４－ベンゾフラザニル）－１，４－ジヒドロ２，６－ジメチル３，５－ピリジンジカルボキシレート、米国特許第４４６６９７２号明細書も参照のこと）；ニモジピン（例えば、イソプロピル（２－メトキシエチル）１，４－ジヒドロ－２，６－ジメチル－４－（３－ニトロフェニル）－３，５－ピリジン－ジカルボキシレート、例えば、Ｎｉｍｏｔｏｐ（商品名），Ｂａｙｅｒ）、フェロジピン（例えば、エチルメチル４－（２，３－ジクロロフェニル）－１，４－ジヒドロ２，６－ジメチル３，５－ピリジンジカルボキシレート－、例えば、Ｐｌｅｎｄｉｌ（商品名）持続放出性，ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ　ＬＰ）、ニルバジピン（３，５－ピリジンジカルボン酸，２－シアノ－１，４－ジヒドロ６－メチル－４－（３－ニトロフェニル）－，３－メチル５－（１－メチルエチル）エステル、米国特許第３７９９９３４号明細書も参照のこと）、ニフェジピン（例えば、３，５－ピリジンジカルボン酸，１，４－ジヒドロ２，６－ジメチル４－（２－ニトロフェニル）－，ジメチルエステル，例えば、Ｐｒｏｃａｒｄｉａ　ＸＬ（商品名）持続放出性錠剤，Ｐｆｉｚｅｒ）、塩酸ジルチアゼム（例えば、１，５－ベンゾチアゼピン－４（５Ｈ）－オン，３－（アセチルオキシ）－５［２－（ジメチルアミノ）エチル］－２，－３－ジヒドロ２（４－メトキシフェニル）－，一塩酸塩，（＋）－ｃｉｓ．、例えば、Ｔｉａｚａｃ（商品名），Ｆｏｒｅｓｔ）、塩酸ベラパミル（例えば、ベンゼンアセトニトリル，（α）－［［３－［［２－（３，４－ジメトキシフェニル）エチル］メチルアミノ］プロピル］－３，４－ジメトキシ－（α）－（１－メチルエチル）塩酸塩，例えば、Ｉｓｏｐｔｉｎ（商品名）ＳＲ，Ｋｎｏｌｌ　Ｌａｂｓ）、テルジピン塩酸塩（３，５－ピリジンジカルボン酸，２－［（ジメチルアミノ）メチル］４－［２－［（１Ｅ）－３－（１，１－ジメチルエトキシ）－３－オキソ－１－プロペニル］フェニル］－１，４－ジヒドロ６－メチル－，ジエチルエステル，一塩酸塩）ＣＡＳ　ＲＮ　１０８７００－０３－４）、ベルホスジル（ホスホン酸，［２－（２－フェノキシエチル）－１，３－プロパン－ジイル］ビス－，テトラブチルエステル　ＣＡＳ　ＲＮ　１０３４８６－７９－９）、ホステジル（ホスホン酸，［［４－（２－ベンゾチアゾリル）フェニル］メチル］－，ジエチルエステル　ＣＡＳ　ＲＮ　７５８８９－６２－２）、アラニジピン、アゼニジピン、バルニジピン、ベニジピン、ベプリジル、シナルジピン（cinaldipine）、クレビジピン、エホニジピン、ガロパミル、ラシジピン、レミルジピン、レルカニジピン、マレイン酸モナテピル（１－ピペラジンブタンアミド，Ｎ－（６，１１－ジヒドロジベンゾ（ｂ，ｅ）チエピン－１１－イル）$_4$－（４－フルオロフェニル）－，（±）－，（Ｚ）－２－ブテンジオエート（１：１）（±）－Ｎ－（６，１１－ジヒドロジベンゾ（ｂ，ｅ）チエピン－１１－イル）－４－（ｐ－フルオロフェニル）－１－ピペラ

ジンブチルアミドマレエート（１：１）ＣＡＳ ＲＮ １３２０４６－０６－１）、ニカルジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、マニジピン、プラニジピンなど；
ミベフラジルなどのＴ－チャネルカルシウムアンタゴニスト；
アンジオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）阻害剤、例えば、ベナゼプリル（benazepril）、塩酸ベナゼプリル（例えば、３－［［１－（エトキシカルボニル）－３－フェニル－（１Ｓ）－プロピル］アミノ］－２，３，４，５－テトラヒドロ－２－オキソ－１Ｈ－１－（３Ｓ）－ベンゾアゼピン－１－酢酸一塩酸塩、例えば、Ｌｏｔｒｅｌ（商品名），Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、カプトプリル（例えば、１－［（２Ｓ）－３－メルカプト－２－メチルプロピオニル］－Ｌ－プロリン、例えば、カプトプリル，Ｍｙｌａｎ、ＣＡＳ ＲＮ ６２５７１－８６－２及び米国特許第４０４６８８９号明細書に開示されている他のもの）、セラナプリル（ceranapril;及び米国特許第４４５２７９０号明細書に開示されている他のもの）、セタプリル（Ｅｕｒ．Ｔｈｅｒａｐ．Ｒｅｓ．３９：６７１（１９８６）；４０：５４３（１９８６）に開示されているアラセプリル，Ｄａｉｎｉｐｐｏｎ）、Ｊ．Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．９：３９（１９８７）に開示されているシラザプリル（Ｈｏｆｆｍａｎ－ＬａＲｏｃｈｅ）、インダラプリル（indalapril）（デラプリル（delapril）塩酸塩（２Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジアジン－７－スルホンアミド，３－ビシクロ［２．２．１］ヘプト－５－エン－２－イル－６－クロロ－３，４－ジヒドロ，１，１－ジオキシド ＣＡＳ ＲＮ ２２５９－９６－３）；米国特許第４３８５０５１号明細書に開示されている）、エナラプリル（及び米国特許第４３７４８２９号明細書に開示されている他のもの）、エナロプリル（enalopril）、エナロプリラト（enalaprilat）、フォシノプリル（fosinopril）（例えば、ｔｒａｎｓ－Ｌ－プロリン，４－シクロヘキシル－１－［［［２－メチル－１－（１－オキソプロポキシ）プロポキシ］（４－フェニルブチル）ホスフィニル］アセチル］－，ナトリウム塩、例えば、モノプリル，Ｂｒｉｓｔｏｌ－ＭｙｅｒｓＳｑｕｉｂｂ、及び米国特許第４１６８２６７号明細書に記載されている他のもの）、フォシノプリルナトリウム（Ｌ－プロリン，４－シクロヘキシル－１－［［（Ｒ）－［（１Ｓ）－２－メチル－１－（１－オキソプロポキシ）プロポキシ）、イミダプリル、インドラプリル（Ｓｃｈｅｒｉｎｇ、Ｊ．Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．５：６４３，６５５（１９８３）に開示されている）、リシノプリル（Ｍｅｒｃｋ）、ロシノプリル（losinopril）、モエキシプリル、塩酸モエキシプリル（３－イソキノリンカルボン酸，２－［（２Ｓ）－２－［［（１Ｓ）－１－（エトキシカルボニル）－３－フェニルプロピル］アミノ］－１－オキソプロピル］－１，－２，３，４－テトラヒドロ－６，７－ジメトキシ－，一塩酸塩，（３Ｓ）－ ＣＡＳ ＲＮ ８２５８６－５２－５）、キナプリル（quinapril）、キナプリラト、ＥＰ７９０２２及びＣｕｒｒ．Ｔｈｅｒ．Ｒｅｓ．４０：７４（１９８６）に開示されているラミプリル（ramipril；Ｈｏｅｃｈｓｓｔ）、ペリンドプリルエルブミン（例えば、２Ｓ，３ａＳ，７ａＳ－１－［（Ｓ）－Ｎ－［（Ｓ）－１－カルボキシブチル］アラニル］ヘキサヒドロ－２－インドリンカルボン酸，１－エチルエステル、ｔｅｒｔ－ブチルアミンとの化合物（１：１）、例えば、Ａｃｅｏｎ（商品名），Ｓｏｌｖａｙ）、ペリンドプリル（perindopril;Ｓｅｒｖｉｅｒ、Ｅｕｒ．Ｊ．ｃｌｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．３１：５１９（１９８７）に開示されている）、クアニプリル（quanipril）（米国特許第４３４４９４９号明細書に開示されている）、スピラプリル（Ｓｃｈｅｒｉｎｇ、Ａｃｔａ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｔｏｘｉｃｏｌ．５９（Ｓｕｐｐ．５）：１７３（１９８６）に開示されている）、テノカプリル（tenocapril）、トランドラプリル（trandolopril）、ゾフェノプリル、（及び米国特許第４３１６９０６号明細書に開示されている他のもの）、レンチアプリル（フェンチアプリル（fentiapril）、Ｃｌｉｎ．Ｅｘｐ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．１０：１３１（１９８３）に開示されている）、ピボプリル、ＹＳ９８０、テプロチド（ブラジキニン増強剤ＢＰＰ９ａ ＣＡＳ ＲＮ ３５１１５－６０－７）、ＢＲＬ３６，３７８（Ｓｍｉｔｈ Ｋｌｉｎｅ Ｂｅｅｃｈａｍ、ＥＰ８０８２２及びＥＰ６０６６８を参照のこと）、ＭＣ－８３８（Ｃｈｕｇａｉ、Ｃ．Ａ．１０２：７２５８８ｖ及びＪａｐ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．４０：３７３（１９８６）を参照のこと、ＣＧＳ１４

８２４（Ｃｉｂａ－Ｇｅｉｇｙ、３－（［１－エトキシカルボニル－３－フェニル－（１Ｓ）－プロピル］アミノ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－２－オキソ－１－（３Ｓ）－ベンゾアゼピン－１酢酸ＨＣｌ、英国特許番号２１０３６１４を参照のこと）、ＣＧＳ１６，６１７（Ｃｉｂａ－Ｇｅｉｇｙ、３（Ｓ）－［［（１Ｓ）－５－アミノ－１－カルボキシペンチル］アミノ］－２，３，４，－５－テトラヒドロ－２－オキソ－１Ｈ－１－ベンゾアゼピン－１－エタン酸、米国特許第４４７３５７５号明細書を参照のこと）、Ｒｕ４４５７０（Ｈｏｅｃｈｓｔ、Ａｒｚｎｅｉｍｉｔｔｅｌｆｏｒｓｃｈｕｎｇ　３４：１２５４（１９８５）を参照のこと）、Ｒ３１－２２０１（Ｈｏｆｆｍａｎ－ＬａＲｏｃｈｅ、ＦＥＢＳ　Ｌｅｔｔ．１６５：２０１（１９８４）を参照のこと）、ＣＩ９２５（Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｓｔ　２６：２４３，２６６（１９８４））、ＷＹ－４４２２１（Ｗｙｅｔｈ、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２６：３９４（１９８３）を参照のこと）、並びにＵＳ２００３００６９２２（段落２８）、米国特許第４３３７２０１号、第４４３２９７１号明細書に開示されているもの（ホスホンアミデート）；

中性エンドペプチダーゼ阻害剤、例えば、オマパトリラト（Ｖａｎｌｅｖ（商標））、ＣＧＳ３０４４０、カドキサトリル（cadoxatril）及びエカドトリル、ファシドトリル（アラドトリル（aladotril）又はアラトリオプリルとしても知られている）、サムパトリラト、ミキサンプリル、及びゲモパトリラト（gemopatrilat）、ＡＶＥ７６８８、ＥＲ４０３０、並びに米国特許第５３６２７２７号、第５３６６９７３号、第５２２５４０１号、第４７２２８１０号、第５２２３５１６号、第４７４９６８８号、第５５５２３９７号、第５５０４０８０号、第５６１２３５９号、第５５２５７２３号明細書、ＥＰ０５９９４４４、ＥＰ０４８１５２２、ＥＰ０５９９４４４、ＥＰ０５９５６１０、ＥＰ０５３４３６３、ＥＰ５３４３９６、ＥＰ５３４４９２、ＥＰ０６２９６２７に開示されているもの；

エンドセリンアンタゴニスト、例えば、テゾセンタン、Ａ３０８１６５、及びＹＭ６２８９９など；

血管拡張薬、例えば、ヒドララジン（アプレゾリン）、クロニジン（塩酸クロニジン（１Ｈ－イミダゾール－２－アミン，Ｎ－（２，６－ジクロロフェニル）４，５－ジヒドロ，一塩酸塩　ＣＡＳ　ＲＮ　４２０５－９１－８）、カタプレス、ミノキシジル（ロニテン）、ニコチニルアルコール（ロニアコル（roniacol））、塩酸ジルチアゼム（例えば、１，５－ベンゾチアゼピン－４（５Ｈ）－オン，３－（アセチルオキシ）－５［２－（ジメチルアミノ）エチル］－２，－３－ジヒドロ２（４－メトキシフェニル）－，一塩酸塩，（＋）－ｃｉｓ、例えば、Ｔｉａｚａｃ（商品名），Ｆｏｒｅｓｔ）、イソソルビドジナイトレート（例えば、１，４：３，６－ジアンヒドロ－Ｄ－グルシトール２，５－ジナイトレート、例えば、Ｉｓｏｒｄｉｌ（商品名）Ｔｉｔｒａｄｏｓｅ（商品名），Ｗｙｅｔｈ－Ａｙｅｒｓｔ）、ソソルビドモノナイトレート（例えば、１，４：３，６－ジアンヒドロ－Ｄ－グルシト－ｌ，５－ナイトレート、有機ナイトレート、例えば、Ｉｓｍｏ（商品名），Ｗｙｅｔｈ－Ａｙｅｒｓｔ）、ニトログリセリン（例えば、２，３プロパントリオールトリナイトレート、例えば、Ｎｉｔｒｏｓｔａｔ（商品名）Ｐａｒｋｅ－Ｄａｖｉｓ）、塩酸ベラパミル（例えば、ベンゼンアセトニトリル，（±）－（α）［３－［［２－（３，４ジメトキシフェニル）エチル］メチルアミノ］プロピル］－３，４－ジメトキシ－（α）－（１－メチルエチル）塩酸塩、例えば、Ｃｏｖｅｒａ　ＨＳ（商品名）持続放出性，Ｓｅａｒｌｅ）、クロモナール（これは、米国特許第３２８２９３８号明細書に開示されているようにして製造することができる）、クロニテート（clonitate）（Ａｎｎａｌｅｎ　１８７０　１５５）、ドロプレニルアミン（droprenilamine）（これは、ＤＥ２５２１１１３に開示されているようにして製造することができる）、リドフラジン（これは、米国特許第３２６７１０４号明細書に開示されているようにして製造することができる）；プレニルアミン（これは、米国特許第３１５２１７３号明細書に開示されているようにして製造することができる）、プロパチルナイトレート（これは、フランス特許番号１，１０３，１１３に開示されているようにして製造することができる）、ミオフラジン塩酸塩（１－ピペラジンアセトアミド，３－（アミノカルボニル）$_4$－［４，４－ビ

ス（４－フルオロフェニル）ブチル］－Ｎ－（２，６－ジクロロフェニル）－，二塩酸塩　ＣＡＳ　ＲＮ　８３８９８－６７－３）、ミキシジン（ベンゼンエタンアミン，３，４－ジメトキシ－Ｎ－（１－メチル－２－ピロリジニリデン）－ピロリジン，２－［（３，４－ジメトキシフェネチル）イミノ］－１－メチル－１－メチル－２－［（３，４－ジメトキシフェネチル）イミノ］ピロリジン　ＣＡＳ　ＲＮ　２７７３７－３８－８）、モルシドミン（１，２，３－オキサジアゾリウム，５－［（エトキシカルボニル）アミノ］－３－（４－モルホリニル）－，分子内塩　ＣＡＳ　ＲＮ　２５７１７－８０－０）、イソソルビドモノナイトレート（Ｄ－グルシトール，１，４：３，６－ジアンヒドロ－，５－ナイトレート　ＣＡＳ　ＲＮ　１６０５１－７７－７）、四硝酸エリトリチル（１，２，３，４－ブタンテトロール，テトラナイトレート，（２Ｒ，３Ｓ）－ｒｅｌ－　ＣＡＳ　ＲＮ　７２９７－２５－８）、クロニトレート（１，２－プロパンジオール，３－クロロ－，ジナイトレート（７ＣＩ，８ＣＩ，９ＣＩ）　ＣＡＳ　ＲＮ　２６１２－３３－１）、ジピリダモールエタノール，２，２’，２’’，２’’’－［（４，８－ジ－１－ピペリジニルピリミド［５，４－ｄ］ピリミジン－２，６－ジイル）ジニトリロ］テトラキス－　ＣＡＳ　ＲＮ　５８－３２－２）、ニコランジル（ＣＡＳ　ＲＮ　６５１４１－４６－０３－）、ピリジンカルボキサミド（Ｎ－［２－（ニトロオキシ）エチル］－ニソルジピン３，５－ピリジンジカルボン酸，１，４－ジヒドロ２，６－ジメチル４－（２－ニトロフェニル）－，メチル２－メチルプロピルエステル　ＣＡＳ　ＲＮ　６３６７５－７２－９），ニフェジピン３，５－ピリジンジカルボン酸，１，４－ジヒドロ２，６－ジメチル４－（２－ニトロフェニル）－，ジメチルエステル　ＣＡＳ　ＲＮ　２１８２９－２５－４）、マレイン酸ペルヘキシリン（ピペリジン，２－（２，２－ｄｉシクロヘキシルエチル）－，（２Ｚ）－２－ブテンジオエート（１：１）　ＣＡＳ　ＲＮ　６７２４－５３－４）、塩酸オクスプレノロール（２－プロパノール，１－［（１－メチルエチル）アミノ］－３－［２－（２－プロペニルオキシ）フェノキシ］－，塩酸塩　ＣＡＳ　ＲＮ　６４５２－７３－９）、ペントリニトロール（１，３－プロパンジオール，２，２－ビス［（ニトロオキシ）メチル］－，モノナイトレート（エステル）ＣＡＳ　ＲＮ　１６０７－１７－６）、ベラパミル（ベンゼンアセトニトリル，α－［３－［［２－（３，４－ジメトキシフェニル）エチル］－メチルアミノ］プロピル］－３，４－ジメトキシ－α－（１－メチルエチル）－　ＣＡＳ　ＲＮ　５２－５３－９）など；

アンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト、例えば、アプロサルタン（aprosartan）、ゾラサルタン、オルメサルタン（olmesartan）、プラトサルタン、ＦＩ６８２８Ｋ、ＲＮＨ６２７０、カンデサルタン（candesartan）（１Ｈ－ベンゾイミダゾール－７－カルボン酸，２－エトキシ－１－［［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）［１，１’－ビフェニル］４－イル］メチル］－　ＣＡＳ　ＲＮ　１３９４８１－５９－７）、カンデサルタンシレキセチル（（＋／－）－１－（シクロヘキシルカルボニルオキシ）エチル－２－エトキシ－１－［［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ビフェニル４－イル］－１Ｈ－ベンゾイミダゾールカルボキシレート、ＣＡＳ　ＲＮ　１４５０４０－３７－５号、米国特許第５７０３１１０号及び第５１９６４４４号明細書）、エプロサルタン（３－［１－４－カルボキシフェニルメチル）－２－ｎ－ブチル－イミダゾール－５－イル］－（２－チエニルメチル）プロペン酸、米国特許第５１８５３５１号及び第５６５０６５０号明細書）、イルベサルタン（irbesartan）（２－ｎ－ブチル－３－［［２’－（１ｈ－テトラゾール－５－イル）ビフェニル４－イル］メチル］１，３－ジアザスピロ［４，４］ノン－１－エン－４－オン、米国特許第５２７０３１７号及び第５３５２７８８号明細書）、ロサルタン（２－Ｎ－ブチル－４－クロロ－５－ヒドロキシメチル－１－［（２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ビフェニル４－イル）－メチル］イミダゾール，カリウム塩、米国特許第５１３８０６９号、第５１５３１９７号及び第５１２８３５５号明細書）、タソサルタン（５，８－ジヒドロ２，４－ジメチル８－［（２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）［１，１’－ビフェニル］４－イル）メチル］－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－オン、米国特許第５１４９６９９号明細書）、テルミサルタン（telmisartan）（４’－［（１，４－ジメチル２’－プロピル－（２，６’－ビ－

１Ｈ－ベンゾイミダゾール）－１’－イル）］－［１，１’－ビフェニル］－２－カルボン酸、ＣＡＳ　ＲＮ　１４４７０１－４８－４、米国特許第５５９１７６２号明細書）、ミルファサルタン、アビテサルタン、バルサルタン（Ｄｉｏｖａｎ（商品名）（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、（Ｓ）－Ｎ－バレリル－Ｎ－［［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ビフェニル４－イル）メチル］バリン、米国特許第５３９９５７８号明細書）、ＥＸＰ－３１３７（２－Ｎ－ブチル－４－クロロ－１－［（２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ビフェニル４－イル）－メチル］イミダゾール－５－カルボン酸、米国特許第５１３８０６９号、第５１５３１９７号及び第５１２８３５５号明細書）、３－（２’－（テトラゾール－５－イル）－１，１’－ビフェン－４－イル）メチル－５，７－ジメチル２－エチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン、４’［２－エチル－４－メチル－６－（５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル］－ベンゾイミダゾール－１－イル］－メチル］－１，１’－ビフェニル］－２－カルボン酸、２－ブチル－６－（１－メトキシ－１－メチルエチル）－２－［２’－）ＩＨ－テトラゾール－５－イル）ビフェニル４－イルメチル］キナゾリン－４（３Ｈ）－オン、３－［２’－カルボキシビフェニル４－イル）メチル］－２－シクロプロピル－７－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン、２－ブチル－４－クロロ－１－［（２’－テトラゾール－５－イル）ビフェニル４－イル）メチル］イミダゾール－カルボン酸、２－ブチル－４－クロロ－１－［［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）［１，１’－ビフェニル］－４－イル］メチル］－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸－１－（エトキシカルボニル－オキシ）エチルエステルカリウム塩、二カリウム２－ブチル－４－（メチルチオ）－１－［［２－［［［（プロピルアミノ）カルボニル］アミノ］－スルホニル］（１，１’－ビフェニル）－４－イル］メチル］－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボキシレート、メチル－２－［［４－ブチル－２－メチル－６－オキソ－５－［［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－［１，１’－ビフェニル］－４－イル］メチル］－１－（６Ｈ）－ピリミジニル］メチル］－３－チオフェンカルボキシレート、５－［（３，５－ジブチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル］－２－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イルフェニル）］ピリジン、６－ブチル－２－（２－フェニルエチル）－５［［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）［１，１’－ビフェニル］－４－メチル］ピリミジン－４－（３Ｈ）－オンＤ，Ｌリシン塩、５－メチル－７－ｎ－プロピル－８－［［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ビフェニル４－イル］メチル］－［１，２，４］－トリアゾロ［１，５－ｃ］ピリミジン－２（３Ｈ）－オン、２，７－ジエチル－５－［［２’－（５－テトラゾールｙ）ビフェニル４－イル］メチル］－５Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｂ］［１，２，４］トリアゾールカリウム塩、２－［２－ブチル－４，５－ジヒドロ４－オキソ－３－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－４－ビフェニルメチル］－３Ｈ－イミダゾール［４，５－ｃ］ピリジン－５－イルメチル］安息香酸，エチルエステル，カリウム塩、３－メトキシ－２，６－ジメチル４－［［２’（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－１，１’－ビフェニル４－イル］メトキシ］ピリジン、２－エトキシ－１－［［２’－（５－オキソ－２，５－ジヒドロ１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）ビフェニル４－イル］メチル］－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－７－カルボン酸、１－［Ｎ－（２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ビフェニル４－イル－メチル）－Ｎ－バレロイルアミノメチル）シクロペンタン－１－カルボン酸、７－メチル－２ｎ－プロピル－３－［［２’１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ビフェニル４－イル］メチル］－３Ｈ－イミダゾ［４，５－６］ピリジン、２－［５－［（２－エチル－５，７－ジメチル３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）メチル］－２－キノリニル］ナトリウムベンゾエート、２－ブチル－６－クロロ－４－ヒドロキシメチル－５－メチル－３－［［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ビフェニル４－イル］メチル］ピリジン、２－［［［２－ブチル－１－［（４－カルボキシフェニル）メチル］－１Ｈ－イミダゾール－５－イル］メチル］アミノ］安息香酸テトラゾール－５－イル）ビフェニル４－イル］メチル］ピリミジン－６－オン、４（Ｓ）－［４－（カルボキシメチル）フェノキシ］－Ｎ－［２（Ｒ）－［４－（２－スルホベンズアミド）イミダゾール－１－イル］オクタノイ

ル］－Ｌ－プロリン，１－（２，６－ジメチルフェニル）－４－ブチル－１，３－ジヒドロ３－［［６－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］－３－ピリジニル］メチル］－２Ｈ－イミダゾール－２－オン、５，８－エタノ－５，８－ジメチル２－ｎ－プロピル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１－［［２’（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ビフェニル４－イル］メチル］－１Ｈ，４Ｈ－１，３，４ａ，８ａ－テトラアザシクロペンタナフタレン－９－オン、４－［１－［２’－（１，２，３，４－テトラゾール－５－イル）ビフェン－４－イル）メチルアミノ］－５，６，７，８－テトラヒドロ－２－トリフィルキナゾリン（trifylquinazoline）、２－（２－クロロベンゾイル）イミノ－５－エチル－３－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ビフェニル４－イル）メチル－１，３，４－チアジアゾリン、２－［５－エチル－３－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ビフェニル４－イル］メチル－１，３，４－チアゾリン－２－イリデン］アミノカルボニル－１－シクロペンテンカルボン酸二カリウム塩、及び２－ブチル－４－［Ｎ－メチル－Ｎ－（３－メチルクロトノイル）アミノ］－１－［［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ビフェニル４－イル］メチル］－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボン酸１－エトキシカルボニルオキシエチルエステル、下記の特許文献に開示されているもの：ＥＰ４７５２０６、ＥＰ４９７１５０、ＥＰ５３９０８６、ＥＰ５３９７１３、ＥＰ５３５４６３、ＥＰ５３５４６５、ＥＰ５４２０５９、ＥＰ４９７１２１、ＥＰ５３５４２０、ＥＰ４０７３４２、ＥＰ４１５８８６、ＥＰ４２４３１７、ＥＰ４３５８２７、ＥＰ４３３９８３、ＥＰ４７５８９８、ＥＰ４９０８２０、ＥＰ５２８７６２、ＥＰ３２４３７７、ＥＰ３２３８４１、ＥＰ４２０２３７、ＥＰ５００２９７、ＥＰ４２６０２１、ＥＰ４８０２０４、ＥＰ４２９２５７、ＥＰ４３０７０９、ＥＰ４３４２４９、ＥＰ４４６０６２、ＥＰ５０５９５４、ＥＰ５２４２１７、ＥＰ５１４１９７、ＥＰ５１４１９８、ＥＰ５１４１９３、ＥＰ５１４１９２、ＥＰ４５０５６６、ＥＰ４６８３７２、ＥＰ４８５９２９、ＥＰ５０３１６２、ＥＰ５３３０５８、ＥＰ４６７２０７、ＥＰ３９９７３１、ＥＰ３９９７３２、ＥＰ４１２８４８、ＥＰ４５３２１０、ＥＰ４５６４４２、ＥＰ４７０７９４、ＥＰ４７０７９５、ＥＰ４９５６２６、ＥＰ４９５６２７、ＥＰ４９９４１４、ＥＰ４９９４１６、ＥＰ４９９４１５、ＥＰ５１１７９１、ＥＰ５１６３９２、ＥＰ５２０７２３、ＥＰ５２０７２４、ＥＰ５３９０６６、ＥＰ４３８８６９、ＥＰ５０５８９３、ＥＰ５３０７０２、ＥＰ４００８３５、ＥＰ４００９７４、ＥＰ４０１０３０、ＥＰ４０７１０２、ＥＰ４１１７６６、ＥＰ４０９３３２、ＥＰ４１２５９４、ＥＰ４１９０４８、ＥＰ４８０６５９、ＥＰ４８１６１４、ＥＰ４９０５８７、ＥＰ４６７７１５、ＥＰ４７９４７９、ＥＰ５０２７２５、ＥＰ５０３８３８、ＥＰ５０５０９８、ＥＰ５０５１１１、ＥＰ５１３９７９、ＥＰ５０７５９４、ＥＰ５１０８１２、ＥＰ５１１７６７、ＥＰ５１２６７５、ＥＰ５１２６７６、ＥＰ５１２８７０、ＥＰ５１７３５７、ＥＰ５３７９３７、ＥＰ５３４７０６、ＥＰ５２７５３４、ＥＰ５４０３５６、ＥＰ４６１０４０、ＥＰ５４００３９、ＥＰ４６５３６８、ＥＰ４９８７２３、ＥＰ４９８７２２、ＥＰ４９８７２１、ＥＰ５１５２６５、ＥＰ５０３７８５、ＥＰ５０１８９２、ＥＰ５１９８３１、ＥＰ５３２４１０、ＥＰ４９８３６１、ＥＰ４３２７３７、ＥＰ５０４８８８、ＥＰ５０８３９３、ＥＰ５０８４４５、ＥＰ４０３１５９、ＥＰ４０３１５８、ＥＰ４２５２１１、ＥＰ４２７４６３、ＥＰ４３７１０３、ＥＰ４８１４４８、ＥＰ４８８５３２、ＥＰ５０１２６９、ＥＰ５００４０９、ＥＰ５４０４００、ＥＰ００５５２８、ＥＰ０２８８３４、ＥＰ０２８８３３、ＥＰ４１１５０７、ＥＰ４２５９２１、ＥＰ４３０３００、ＥＰ４３４０３８、ＥＰ４４２４７３、ＥＰ４４３５６８、ＥＰ４４５８１１、ＥＰ４５９１３６、ＥＰ４８３６８３、ＥＰ５１８０３３、ＥＰ５２０４２３、ＥＰ５３１８７６、ＥＰ５３１８７４、ＥＰ３９２３１７、ＥＰ４６８４７０、ＥＰ４７０５４３、ＥＰ５０２３１４、ＥＰ５２９２５３、ＥＰ５４３２６３、ＥＰ５４０２０９、ＥＰ４４９６９９、ＥＰ４６５３２３、ＥＰ５２１７６８、ＥＰ４１５５９４、ＷＯ９２／１４４６８、ＷＯ９３／０８１７１、ＷＯ９３／０８１６９、ＷＯ９１／００２７７、ＷＯ９１／００２８１、ＷＯ９１／１４３６７、ＷＯ９２／０００６７、ＷＯ９２／００９７７、ＷＯ９２／２０３４２、ＷＯ９３／０４０４５、ＷＯ９３／０４０４６、ＷＯ９１／１５２０

６、ＷＯ９２／１４７１４、ＷＯ９２／０９６００、ＷＯ９２／１６５５２、ＷＯ９３／０５０２５、ＷＯ９３／０３０１８、ＷＯ９１／０７４０４、ＷＯ９２／０２５０８、ＷＯ９２／１３８５３、ＷＯ９１／１９６９７、ＷＯ９１／１１９０９、ＷＯ９１／１２００１、ＷＯ９１／１１９９９、ＷＯ９１／１５２０９、ＷＯ９１／１５４７９、ＷＯ９２／２０６８７、ＷＯ９２／２０６６２、ＷＯ９２／２０６６１、ＷＯ９３／０１１７７、ＷＯ９１／１４６７９、ＷＯ９１／１３０６３、ＷＯ９２／１３５６４、ＷＯ９１／１７１４８、ＷＯ９１／１８８８８、ＷＯ９１／１９７１５、ＷＯ９２／０２２５７、ＷＯ９２／０４３３５、ＷＯ９２／０５１６１、ＷＯ９２／０７８５２、ＷＯ９２／１５５７７、ＷＯ９３／０３０３３、ＷＯ９１／１６３１３、ＷＯ９２／０００６８、ＷＯ９２／０２５１０、ＷＯ９２／０９２７８、ＷＯ９２１０１７９、ＷＯ９２／１０１８０、ＷＯ９２／１０１８６、ＷＯ９２／１０１８１、ＷＯ９２／１００９７、ＷＯ９２／１０１８３、ＷＯ９２／１０１８２、ＷＯ９２／１０１８７、ＷＯ９２／１０１８４、ＷＯ９２／１０１８８、ＷＯ９２／１０１８０、ＷＯ９２／１０１８５、ＷＯ９２／２０６５１、ＷＯ９３／０３７２２、ＷＯ９３／０６８２８、ＷＯ９３／０３０４０、ＷＯ９２／１９２１１、ＷＯ９２／２２５３３、ＷＯ９２／０６０８１、ＷＯ９２／０５７８４、ＷＯ９３／００３４１、ＷＯ９２／０４３４３、ＷＯ９２／０４０５９、米国特許第５１０４８７７号、第５１８７１６８号、第５１４９６９９号、第５１８５３４０号、第４８８０８０４号、第５１３８０６９号、第４９１６１２９号、第５１５３１９７号、第５１７３４９４号、第５１３７９０６号、第５１５５１２６号、第５１４００３７号、第５１３７９０２号、第５１５７０２６号、第５０５３３２９号、第５１３２２１６号、第５０５７５２２号、第５０６６５８６号、第５０８９６２６号、第５０４９５６５号、第５０８７７０２号、第５１２４３３５号、第５１０２８８０号、第５１２８３２７号、第５１５１４３５号、第５２０２３２２号、第５１８７１５９号、第５１９８４３８号、第５１８２２８８号、第５０３６０４８号、第５１４００３６号、第５０８７６３４号、第５１９６５３７号、第５１５３３４７号、第５１９１０８６号、第５１９０９４２号、第５１７７０９７号、第５２１２１７７号、第５２０８２３４号、第５２０８２３５号、第５２１２１９５号、第５１３０４３９号、第５０４５５４０号、第５０４１１５２号、及び第５２１０２０４号明細書、並びに薬学的に許容可能なその塩及びエステル；

α／βアドレナリン遮断薬、例えば、ニプラジロール、アロチノロール、アモスラロール、ブレチリウムトシレート（ＣＡＳ　ＲＮ：６１－７５－６）、ジヒドロエルゴタミンメシレート（例えば、エルゴタマン－３’，６’，１８－トリオン，９，－１０－ジヒドロ１２’－ヒドロキシ－２’－メチル－５’－（フェニルメチル）－，（５’（α））－，モノメタンスルホネート、例えば、ＤＨＥ４５（商品名）注射剤,Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、カルベジロール（例えば、（±）－１－（カルバゾール－４－イルオキシ）－３－［［２－（ｏ－メトキシフェノキシ）エチル］アミノ］－２－プロパノール、例えば、Ｃｏｒｅｇ（商品名）,Ｓｍｉｔｈ　Ｋｌｉｎｅ　Ｂｅｅｃｈａｍ）、ラベタロール（例えば、５－［１－ヒドロキシ－２－［（１－メチル－３－フェニルプロピル）アミノ］エチル］サリチルアミド一塩酸塩、例えば、Ｎｏｒｍｏｄｙｎｅ（商品名）,Ｓｃｈｅｒｉｎｇ）、ブレチリウムトシレート（ベンゼンメタンアミニウム，２－ブロモ－Ｎ－エチル－Ｎ，Ｎ－ジメチル，４－メチルベンゼンスルホン酸との塩（１：１）ＣＡＳ　ＲＮ　６１－７５－６），フェントールアミンメシレート（フェノール，３－［［（４，５－ジヒドロ１Ｈ－イミダゾール－２－イル）メチル］（４－メチルフェニル）アミノ］－，モノメタンスルホネート（塩）ＣＡＳ　ＲＮ　６５－２８－１）、ソリペルチン酒石酸塩（５Ｈ－１，３－ジオキソロ［４，５－ｆ］インドール，７－［２－［４－（２－メトキシフェニル）－１－ピペラジニル］エチル］－，（２Ｒ，３Ｒ）－２，３－ジヒドロキシブタンジオエート（１：１）ＣＡＳ　ＲＮ　５５９１－４３－５）、ゾレルチン塩酸塩（ピペラジン，１－フェニル４－［２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）エチル］－，一塩酸塩（８Ｃｌ，９Ｃｌ）ＣＡＳ　ＲＮ　７２４１－９４－３）など；

αアドレナリン受容体遮断薬、例えば、アルフゾシン（ＣＡＳ　ＲＮ：８１４０３－６８－１）、テラゾシン、ウラピジル、プラゾシン（Ｍｉｎｉｐｒｅｓｓ（商標））、タムス

ロシン、ブナゾシン、トリマゾシン、ドキサゾシン、ナフトピジル、インドラミン、ＷＨＰ１６４、ＸＥＮ０１０、フェンスピリド塩酸塩（これは、米国特許第３３９９１９２号明細書に開示されているようにして製造することができる）、プロロキサン（ＣＡＳ　ＲＮ　３３７４３－９６－３）、及び塩酸ラベタロール並びにその組み合わせ；
α２アゴニスト、例えば、メチルドーパ、メチルドーパＨＣＬ、ロフェキシジン、チアメニジン、モキソニジン、リルメニジン、グアノベンズ（guanobenz）など；
アルドステロン阻害剤、その他同種類のもの；
アンジオポイエチン－２－結合剤、例えば、ＷＯ０３／０３０８３３に開示されているものなど；
抗狭心症剤、例えば、ラノラジン（塩酸塩１－ピペラジンアセトアミド，Ｎ－（２，６－ジメチルフェニル）－４－［２－ヒドロキシ－３－（２－メトキシフェノキシ）プロピル］－，二塩酸塩、ＣＡＳ　ＲＮ　９５６３５－５６－６）、塩酸ベタキソロール（２－プロパノール，１－［４－［２（シクロプロピルメトキシ）エチル］フェノキシ］－３－［（１－メチルエチル）アミノ］－，塩酸塩、ＣＡＳ　ＲＮ　６３６５９－１９－８）、塩酸ブトプロジン（メタノン，［４－［３（ジブチルアミノ）プロポキシ］フェニル］（２－エチル－３－インドリジニル）－，一塩酸塩、ＣＡＳ　ＲＮ　６２１３４－３４－３）、マレイン酸シネパゼト（cinepazet）１－ピペラジン酢酸，４－［１－オキソ－３－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－２－プロペニル］－，エチルエステル，（２Ｚ）－２－ブテンジオエート（１：１）ＣＡＳ　ＲＮ　５０６７９－０７－７）、トシフェン（ベンゼンスルホンアミド，４－メチル－Ｎ－［［［（１Ｓ）－１－メチル－２－フェニルエチル］アミノ］カルボニル］－、ＣＡＳ　ＲＮ　３２２９５－１８４）、塩酸ベラパミル（ベンゼンアセトニトリル，α－［３－［［２－（３，４－ジメトキシフェニル）エチル］メチルアミノ］プロピル］－３，４－ジメトキシ－α－（１－メチルエチル）－，一塩酸塩、ＣＡＳ　ＲＮ　１５２－１１４）、モルシドミン（１，２，３－オキサジアゾリウム，５－［（エトキシカルボニル）アミノ］－３－（４－モルホリニル）－，分子内塩、ＣＡＳ　ＲＮ　２５７１７－８０－０）、及び塩酸ラノラジン（１－ピペラジンアセトアミド，Ｎ－（２，６－ジメチルフェニル）$_4$－［２－ヒドロキシ－３－（２－メトキシフェノキシ）プロピル］－，二塩酸塩、ＣＡＳ　ＲＮ　９５６３５－５６－６）；トシフェン（ベンゼンスルホンアミド，４－メチル－Ｎ－［［［（１Ｓ）－１－メチル－２－フェニルエチル］アミノ］カルボニル］－、ＣＡＳ　ＲＮ　３２２９５－１８４）；
アドレナリン作動性刺激剤、例えば、塩酸グァンファシン（例えば、Ｎ－アミジノ－２－（２，６－ジクロロフェニル）アセトアミド塩酸塩、例えば、Ｔｅｎｅｘ（商品名）錠剤、Ｒｏｂｉｎｓから入手可能）；メチルドーパ－ヒドロクロロチアジド（例えば、レボ－３－（３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－メチルアラニンを、ヒドロクロロチアジド（例えば、６－クロロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジアジン－７－スルホンアミド　１，１－ジオキシド）と組み合わせたもの、例えば、組み合わせたものとして、例えば、Ａｌｄｏｒｉｌ（商品名）錠剤、Ｍｅｒｃｋから入手可能）、メチルドーパ－クロロチアジド（例えば、６－クロロ－２Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジアジン－７－スルホンアミド１，１－ジオキシド及び上記のようなメチルドーパ、例えば、Ａｌｄｏｃｌｏｒ（商品名），Ｍｅｒｃｋ）、塩酸クロニジン（例えば、２－（２，６－ジクロロフェニルアミノ）－２－イミダゾリン塩酸塩及びクロルサリドン（例えば、２－クロロ－５－（１－ヒドロキシ－３－オキソ－１－イゾインドリニル）ベンゼンスルホンアミド）、例えば、Ｃｏｍｂｉｐｒｅｓ（商品名），Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ　Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍ）、塩酸クロンジン（例えば、２－（２，６－ジクロロフェニルアミノ）－２－イミダゾリン塩酸塩、例えば、Ｃａｔａｐｒｅｓ（商品名），Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ　Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍ）、クロニジン（１Ｈ－イミダゾール－２－アミン，Ｎ－（２，６－ジクロロフェニル）４，５－ジヒドロ－、ＣＡＳ　ＲＮ　４２０５－９０－７）；並びにＵＳ２００３００６９２２１に開示されている薬剤。抗高血圧症剤との併用療法に対する治療効果及び理論的根拠を示す試験は、例えば、ＵＳ２００３００６９２２１に記載されている。

【０１２０】
抗肥満症剤
本明細書に記載する化合物は、１つ又は複数の抗肥満症剤との治療的組み合わせにおいて使用することができる。抗肥満症剤には、下記が含まれるがこれに限定されるものではない：
１１βＨＳＤ－１（１１－βヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ１型）阻害剤、例えば、ＢＶＴ３４９８、ＢＶＴ２７３３、３－（１－アダマンチル）－４－エチル－５－（エチルチオ）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール、３－（１－アダマンチル）－５－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール、３－アダマンタニル－４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，３ａ－デカヒドロ－１，２，４－トリアゾロ［４，３－ａ］［１１］アヌレン、並びにＷＯ０１／９００９１、ＷＯ０１／９００９０、ＷＯ０１／９００９２及びＷＯ０２／０７２０８４に開示されている化合物；
５ＨＴアンタゴニスト、例えば、ＷＯ０３／０３７８７１、ＷＯ０３／０３７８８７などにあるもの；
５ＨＴ１ａモジュレーター、例えば、カルビドーパ、ベンセラジド、及び米国特許第６２０７６９９号明細書、ＷＯ０３／０３１４３９などに開示されているもの；
５ＨＴ２ｃ（セロトニン受容体２ｃ）アゴニスト、例えば、ＢＶＴ９３３、ＤＰＣＡ３７２１５、ＩＫ２６４、ＰＮＵ２２３９４、ＷＡＹ１６１５０３、Ｒ－１０６５、ＳＢ２４３２１３（Ｇｌａｘｏ　Ｓｍｉｔｈ　Ｋｌｉｎｅ）及びＹＭ３４８並びに米国特許第３９１４２５０号明細書、ＷＯ００／７７０１０、ＷＯ０２／３６５９６、ＷＯ０２／４８１２４、ＷＯ０２／１０１６９、ＷＯ０１／６６５４８、ＷＯ０２／４４１５２、ＷＯ０２／５１８４４、ＷＯ０２／４０４５６、及びＷＯ０２／４０４５７に開示されているもの；
５ＨＴ６受容体モジュレーター、例えば、ＷＯ０３／０３０９０１、ＷＯ０３／０３５０６１、ＷＯ０３／０３９５４７などにあるもの；
アシルエストロゲン、例えば、ｄｅｌ　Ｍａｒ－Ｇｒａｓａ，Ｍ．ｅｔ　ａｌ．，Ｏｂｅｓｉｔｙ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ，９：２０２－９（２００１）及び日本国特許出願番号ＪＰ２０００２５６１９０に開示されているオレオイルエストロン；
食欲抑制二環式化合物、例えば、１４２６（Ａｖｅｎｔｉｓ）及び１９５４（Ａｖｅｎｔｉｓ）、並びにＷＯ００／１８７４９、ＷＯ０１／３２６３８、ＷＯ０１／６２７４６、ＷＯ０１／６２７４７、及びＷＯ０３／０１５７６９に開示されている化合物；
ＣＢ１（カンナビノイド－１受容体）アンタゴニスト／インバースアゴニスト、例えば、リモナバント（アコンプリア；Ｓａｎｏｆｉ）、ＳＲ－１４７７７８（Ｓａｎｏｆｉ）、ＳＲ－１４１７１６（Ｓａｎｏｆｉ）、ＢＡＹ６５－２５２０（Ｂａｙｅｒ）、及びＳＬＶ３１９（Ｓｏｌｖａｙ）、並びに下記特許文献、即ち米国特許第４９７３５８７号、第５０１３８３７号、第５０８１１２２号、第５１１２８２０号、第５２９２７３６号、第５５３２２３７号、第５６２４９４１号、第６０２８０８４号、第６５０９３６７号、第６５０９３６７号明細書、ＵＳ２００６００６９０８０（特に段落２８～１６８の諸式により参照又は開示されているものが含まれる）、ＷＯ９６／３３１５９、ＷＯ９７／２９０７９、ＷＯ９８／３１２２７、ＷＯ９８／３３７６５、ＷＯ９８／３７０６１、ＷＯ９８／４１５１９、ＷＯ９８／４３６３５、ＷＯ９８／４３６３６、ＷＯ９９／０２４９９、ＷＯ００／１０９６７、ＷＯ００／１０９６８、ＷＯ０１／０９１２０、ＷＯ０１／５８８６９、ＷＯ０１／６４６３２、ＷＯ０１／６４６３３、ＷＯ０１／６４６３４、ＷＯ０１／７０７００、ＷＯ０１／９６３３０、ＷＯ０２／０７６９４９、ＷＯ０３／００６００７、ＷＯ０３／００７８８７、ＷＯ０３／０２０２１７、ＷＯ０３／０２６６４７、ＷＯ０３／０２６６４８、ＷＯ０３／０２７０６９、ＷＯ０３／０２７０７６、ＷＯ０３／０２７１１４、ＷＯ０３／０３７３３２、ＷＯ０３／０４０１０７、ＷＯ０３／０８６９４０、ＷＯ０３／０８４９４３及びＥＰ６５８５４６に開示されているもの；
ＣＣＫ－Ａ（コレシストキニン－Ａ）アゴニスト、例えば、ＡＲ－Ｒ１５８４９、ＧＩ１

８１７７１（ＧＳＫ）、ＪＭＶ－１８０、Ａ－７１３７８、Ａ－７１６２３及びＳＲ１４６１３１（Ｓａｎｏｆｉ）、並びに米国特許第５７３９１０６号明細書に開示されているもの；
ＣＮＴＦ（繊毛様神経栄養因子）、例えば、ＧＩ－１８１７７１（Ｇｌａｘｏ－ＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ）、ＳＲ１４６１３１（Ｓａｎｏｆｉ　Ｓｙｎｔｈｅｌａｂｏ）、ブタビンジド（butabindide）、ＰＤ１７０，２９２、及びＰＤ１４９１６４（Ｐｆｉｚｅｒ）；
ＣＮＴＦ誘導体、例えば、Ａｘｏｋｉｎｅ（商標）（Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ）、並びにＷＯ９４／０９１３４、ＷＯ９８／２２１２８、及びＷＯ９９／４３８１３に開示されているもの；
ジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＤＰ－ＩＶ）阻害剤、例えば、イソロイシンチアゾリジド（thiazolidide）、バリンピロリジド、ＮＶＰ－ＤＰＰ７２８、ＬＡＦ２３７、Ｐ９３／０１、Ｐ３２９８、ＴＳＬ２２５（トリプトフィル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－３－カルボン酸（Ｙａｍａｄａ　ｅｔ　ａｌ，Ｂｉｏｏｒｇ．＆Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．８（１９９８）１５３７－１５４０）に開示されている）、ＴＭＣ－２Ａ／２Ｂ／２Ｃ、ＣＤ２６阻害剤、ＦＥ９９９０１１、Ｐ９３１０／Ｋ３６４、ＶＩＰ０１７７、ＳＤＺ２７４－４４４、２－シアノピロリジド、及び４－シアノピロリジド（Ａｓｈｗｏｒｔｈ　ｅｔ　ａｌ，Ｂｉｏｏｒｇ．＆Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．，Ｖｏｌ．６，Ｎｏ．２２，ｐｐ１１６３－１１６６　ａｎｄ　２７４５－２７４８（１９９６）に開示されている）、並びに下記特許文献に開示されている化合物：ＷＯ９９／３８５０１、ＷＯ９９／４６２７２、ＷＯ９９／６７２７９（Ｐｒｏｂｉｏｄｒｕｇ）、ＷＯ９９／６７２７８（Ｐｒｏｂｉｏｄｒｕｇ）、ＷＯ９９／６１４３１（Ｐｒｏｂｉｏｄｒｕｇ）、ＷＯ０２／０８３１２８、ＷＯ０２／０６２７６４、ＷＯ０３／０００１８０、ＷＯ０３／０００１８１、ＷＯ０３／０００２５０、ＷＯ０３／００２５３０、ＷＯ０３／００２５３１、ＷＯ０３／００２５５３、ＷＯ０３／００２５９３、ＷＯ０３／００４４９８、ＷＯ０３／００４４９６、ＷＯ０３／０１７９３６、ＷＯ０３／０２４９４２、ＷＯ０３／０２４９６５、ＷＯ０３／０３３５２４、ＷＯ０３／０３７３２７及びＥＰ１２５８４７６；
成長ホルモン分泌促進物質受容体アゴニスト／アンタゴニスト、例えば、ＮＮ７０３、ヘキサレリン、ＭＫ－０６７７（Ｍｅｒｃｋ）、ＳＭ－１３０６８６、ＣＰ－４２４３９１（Ｐｆｉｚｅｒ）、ＬＹ４４４，７１１（Ｅｌｉ　Ｌｉｌｌｙ）、Ｌ－６９２，４２９及びＬ－１６３，２５５、並びに、例えば、ＵＳＳＮ０９／６６２４４８、米国仮出願の出願番号６０／２０３３３５、米国特許第６３５８９５１号明細書、ＵＳ２００２０４９１９６、ＵＳ２００２／０２２６３７、ＷＯ０１／５６５９２及びＷＯ０２／３２８８８に開示されているもの；
Ｈ３（ヒスタミンＨ３）アンタゴニスト／インバースアゴニスト、例えば、チオペラミド、３－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロピルＮ－（４－ペンテニル）カルバメート）、クロベンプロピット、ヨードフェンプロピット（iodophenpropit）、イモプロキシファン（imoproxifan）、ＧＴ２３９４（Ｇｌｉａｔｅｃｈ）、及びＡ３３１４４０、Ｏ－［３－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）プロパノール］カルバメート（Ｋｉｅｃ－Ｋｏｎｏｎｏｗｉｃｚ，Ｋ．ｅｔ　ａｌ．，Ｐｈａｒｍａｚｉｅ，５５：３４９－５５（２０００））、ピペリジン含有ヒスタミンＨ３－受容体アンタゴニスト（Ｌａｚｅｗｓｋａ，Ｄ．ｅｔ　ａｌ．，Ｐｈａｒｍａｚｉｅ，５６：９２７－３２（２００１）、ベンゾフェノン誘導体及び関連化合物（Ｓａｓｓｅ，Ａ．ｅｔ　ａｌ．，Ａｒｃｈ．Ｐｈａｒｍ．（Ｗｅｉｎｈｅｉｍ）３３４：４５－５２（２００１））、置換Ｎ－フェニルカルバメート（Ｒｅｉｄｅｍｅｉｓｔｅｒ，Ｓ．ｅｔ　ａｌ．，Ｐｈａｒｍａｚｉｅ，５５：８３－６（２０００））、及びプロキシファン誘導体（Ｓａｓｓｅ，Ａ．ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．．４３：３３３５－４３（２０００））、並びにヒスタミンＨ３受容体モジュレーター、例えば、ＷＯ０２／１５９０５、ＷＯ０３／０２４９２８及びＷＯ０３／０２４９２９に開示されているもの；
レプチン誘導体、例えば、米国特許第５５５２５２４号、第５５５２５２３号、第５５５

２５２２号、第５５２１２８３号明細書、ＷＯ９６／２３５１３、ＷＯ９６／２３５１４、ＷＯ９６／２３５１５、ＷＯ９６／２３５１６、ＷＯ９６／２３５１７、ＷＯ９６／２３５１８、ＷＯ９６／２３５１９、及びＷＯ９６／２３５２０に開示されているもの；
レプチン、これには組み換えヒトレプチン（ＰＥＧ－ＯＢ，Ｈｏｆｆｍａｎ　Ｌａ　Ｒｏｃｈｅ）及び組み換えメチオニルヒトレプチン（Ａｍｇｅｎ）が含まれる；
リパーゼ阻害剤、例えば、テトラヒドロリプスタチン（オルリスタット／Ｘｅｎｉｃａｌ（商標））、トリトンＷＲ１３３９、ＲＨＣ８０２６７、リプスタチン、ティーサポニン、リン酸ジエチルウンベリフェリル（diethylumbelliferyl phosphate）、ＦＬ－３８６、ＷＡＹ－１２１８９８、Ｂａｙ－Ｎ－３１７６、バリラクトン、エステラシン（esteracin）、エベラクトンＡ、エベラクトンＢ、及びＲＨＣ８０２６７、並びに下記特許文献に開示されているもの：ＷＯ０１／７７０９４、米国特許第４５９８０８９号、第４４５２８１３号、第５５１２５６５号、第５３９１５７１号、第５６０２１５１号、第４４０５６４４号、第４１８９４３８号、及び第４２４２４５３号明細書；
脂質代謝モジュレーター、例えば、マスリン酸、エリトロジオール、ウルソリン酸ウバオール、ベツリン酸、ベツリンなど、及びＷＯ０３／０１１２６７に開示されている化合物；
Ｍｃ４ｒ（メラノコルチン４受容体）アゴニスト、例えば、ＣＨＩＲ８６０３６（Ｃｈｉｒｏｎ）、ＭＥ－１０１４２、ＭＥ－１０１４５、及びＨＳ－１３１（Ｍｅｌａｃｕｒｅ）、並びに下記ＰＣＴ公報に開示されているもの：ＷＯ９９／６４００２、ＷＯ００／７４６７９、ＷＯ０１／９９１７５２、ＷＯ０１／２５１９２、ＷＯ０１／５２８８０、ＷＯ０１／７４８４４、ＷＯ０１／７０７０８、ＷＯ０１／７０３３７、ＷＯ０１／９１７５２、ＷＯ０２／０５９０９５、ＷＯ０２／０５９１０７、ＷＯ０２／０５９１０８、ＷＯ０２／０５９１１７、ＷＯ０２／０６２７６、ＷＯ０２／１２１６６、ＷＯ０２／１１７１５、ＷＯ０２／１２１７８、ＷＯ０２／１５９０９、ＷＯ０２／３８５４４、ＷＯ０２／０６８３８７、ＷＯ０２／０６８３８８、ＷＯ０２／０６７８６９、ＷＯ０２／０８１４３０、ＷＯ０３／０６６０４、ＷＯ０３／００７９４９、ＷＯ０３／００９８４７、ＷＯ０３／００９８５０、ＷＯ０３／０１３５０９、及びＷＯ０３／０３１４１０；
Ｍｃ５ｒ（メラノコルチン５受容体）モジュレーター、例えば、ＷＯ９７／１９９５２、ＷＯ００／１５８２６、ＷＯ００／１５７９０、ＵＳ２００３００９２０４１に開示されているもの；
メラニン凝集ホルモン１受容体（ＭＣＨＲ）アンタゴニスト、例えば、Ｔ－２２６２９６（Ｔａｋｅｄａ）、ＳＢ５６８８４９、ＳＮＰ－７９４１（Ｓｙｎａｐｔｉｃ）、並びに下記特許文献に開示されているもの：ＷＯ０１／２１１６９、ＷＯ０１／８２９２５、ＷＯ０１／８７８３４、ＷＯ０２／０５１８０９、ＷＯ０２／０６２４５、ＷＯ０２／０７６９２９、ＷＯ０２／０７６９４７、ＷＯ０２／０４４３３、ＷＯ０２／５１８０９、ＷＯ０２／０８３１３４、ＷＯ０２／０９４７９９、ＷＯ０３／００４０２７、ＷＯ０３／１３５７４、ＷＯ０３／１５７６９、ＷＯ０３／０２８６４１、ＷＯ０３／０３５６２４、ＷＯ０３／０３３４７６、ＷＯ０３／０３３４８０、ＪＰ１３２２６２６９、及びＪＰ１４３７０５９；
ｍＧｌｕＲ５モジュレーター、例えば、ＷＯ０３／０２９２１０、ＷＯ０３／０４７５８１、ＷＯ０３／０４８１３７、ＷＯ０３／０５１３１５、ＷＯ０３／０５１８３３、ＷＯ０３／０５３９２２、ＷＯ０３／０５９９０４などに開示されているもの；
セロトニン作動薬、例えば、フェンフルラミン（例えば、Ｐｏｎｄｉｍｉｎ（商標）（ベンゼンエタンアミン，Ｎ－エチル－α－メチル－３－（トリフルオロメチル）－，塩酸塩），Ｒｏｂｂｉｎｓ）、デキスフェンフルラミン（例えば、Ｒｅｄｕｘ（商標）（ベンゼンエタンアミン，Ｎ－エチル－α－メチル－３－（トリフルオロメチル）－，塩酸塩），Ｉｎｔｅｒｎｅｕｒｏｎ）、及びシブトラミン（（Ｍｅｒｉｄｉａ（商品名），Ｋｎｏｌｌ／Ｒｅｄｕｃｔｉｌ（商品名））（これにはそのラセミ混合物、光学的に純粋な（＋）異性体及び（－）異性体、並びに薬学的に許容可能なその塩、溶媒、水和物、クラスレート及びそのプロドラッグ（シブトラミン塩酸塩一水和物その塩を含む）が含まれる）、並

びに米国特許第４７４６６８０号、第４８０６５７０号、及び第５４３６２７２号明細書、ＵＳ２００２０００６９６４、ＷＯ０１／２７０６８、及びＷＯ０１／６２３４１に開示されている化合物；
ＮＥ（ノルエピネフリン）輸送阻害剤、例えば、ＧＷ３２０６５９、デスピプラミン（despiramine）、タルスプラム、及びノミフェンシン；
ＮＰＹ１アンタゴニスト、例えば、ＢＩＢＰ３２２６、Ｊ－１１５８１４、ＢＩＢＯ３３０４、ＬＹ－３５７８９７、ＣＰ－６７１９０６、ＧＩ－２６４８７９Ａ、並びに米国特許第６００１８３６号明細書、ＷＯ９６／１４３０７、ＷＯ０１／２３３８７、ＷＯ９９／５１６００、ＷＯ０１／８５６９０、ＷＯ０１／８５０９８、ＷＯ０１／８５１７３、及びＷＯ０１／８９５２８に開示されているもの；
ＮＰＹ５（神経ペプチドＹ　Ｙ５）アンタゴニスト、例えば、１５２，８０４、ＧＷ－５６９１８０Ａ、ＧＷ－５９４８８４Ａ、ＧＷ－５８７０８１Ｘ、ＧＷ－５４８１１８Ｘ、ＦＲ２３５２０８、ＦＲ２２６９２８、ＦＲ２４０６６２、ＦＲ２５２３８４、１２２９Ｕ９１、ＧＩ－２６４８７９Ａ、ＣＧＰ７１６８３Ａ、ＬＹ－３７７８９７、ＬＹ－３６６３７７、ＰＤ－１６０１７０、ＳＲ－１２０５６２Ａ、ＳＲ－１２０８１９Ａ、ＪＣＦ－１０４、及びＨ４０９／２２、並びに特許文献：米国特許第６１４０３５４号、第６１９１１６０号、第６２１８４０８号、第６２５８８３７号、第６３１３２９８号、第６３２６３７５号、第６３２９３９５号、第６３３５３４５号、第６３３７３３２号、第６３２９３９５号、第６３４０６８３号明細書、ＥＰ０１０１０６９１、ＥＰ－０１０４４９７０、ＷＯ９７／１９６８２、ＷＯ９７／２０８２０、ＷＯ９７／２０８２１、ＷＯ９７／２０８２２、ＷＯ９７／２０８２３、ＷＯ９８／２７０６３、ＷＯ００／１０７４０９、ＷＯ００／１８５７１４、ＷＯ００／１８５７３０、ＷＯ００／６４８８０、ＷＯ００／６８１９７、ＷＯ００／６９８４９、ＷＯ／０１１３９１７、ＷＯ０１／０９１２０、ＷＯ０１／１４３７６、ＷＯ０１／８５７１４、ＷＯ０１／８５７３０、ＷＯ０１／０７４０９、ＷＯ０１／０２３７９、ＷＯ０１／２３３８８、ＷＯ０１／２３３８９、ＷＯ０１／４４２０１、ＷＯ０１／６２７３７、ＷＯ０１／６２７３８、ＷＯ０１／０９１２０、ＷＯ０２／２０４８８、ＷＯ０２／２２５９２、ＷＯ０２／４８１５２、ＷＯ０２／４９６４８、ＷＯ０２／０５１８０６、ＷＯ０２／０９４７８９、ＷＯ０３／００９８４５、ＷＯ０３／０１４０８３、ＷＯ０３／０２２８４９、ＷＯ０３／０２８７２６及びＮｏｒｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４３：４２８８－４３１２（２０００）に開示されている化合物；
オピオイドアンタゴニスト、例えば、ナルメフェン（Ｒｅｖｅｘ（商標））、３－メトキシナルトレキソン、ナロキソン、及びナルトレキソン、並びにＷＯ００／２１５０９に開示されているもの；
オレキシンアンタゴニスト、例えば、ＳＢ－３３４８６７－Ａ、並びに特許文献：ＷＯ０１／９６３０２、ＷＯ０１／６８６０９、ＷＯ０２／４４１７２、ＷＯ０２／５１２３２、ＷＯ０２／５１８３８、ＷＯ０２／０８９８００、ＷＯ０２／０９０３５５、ＷＯ０３／０２３５６１、ＷＯ０３／０３２９９１、及びＷＯ０３／０３７８４７に開示されているもの；
ＰＤＥ阻害剤（例えば、ホスホジエステラーゼの阻害によりサイクリックＡＭＰ（ｃＡＭＰ）及び／又はサイクリックＧＭＰ（ｃＧＭＰ）の変性を遅くして、相対的にｃＡＭＰ及びｃＧＭＰの細胞内濃度増加をもたらす化合物；可能なＰＤＥ阻害剤は、主として、ＰＤＥ３阻害剤からなるクラス、ＰＤＥ４阻害剤からなるクラス、及び／又はＰＤＥ５阻害剤からなるクラスの中で番号付けされるべき物質であり、特にＰＤＥ３／４阻害剤の混合型として、又はＰＤＥ３／４／５阻害剤の混合型として指定され得る物質である）、例えば、特許文献：ＤＥ１４７０３４１、ＤＥ２１０８４３８、ＤＥ２１２３３２８、ＤＥ２３０５３３９、ＤＥ２３０５５７５、ＤＥ２３１５８０１、ＤＥ２４０２９０８、ＤＥ２４１３９３５、ＤＥ２４５１４１７、ＤＥ２４５９０９０、ＤＥ２６４６４６９、ＤＥ２７２７４８１、ＤＥ２８２５０４８、ＤＥ２８３７１６１、ＤＥ２８４５２２０、ＤＥ２８４７６２１、ＤＥ２９３４７４７、ＤＥ３０２１７９２、ＤＥ３０３８１６６、ＤＥ３０

４４５６８、ＥＰ０００７１８、ＥＰ０００８４０８、ＥＰ００１０７５９、ＥＰ００５９９４８、ＥＰ００７５４３６、ＥＰ００９６５１７、ＥＰ０１１２９８７、ＥＰ０１１６９４８、ＥＰ０１５０９３７、ＥＰ０１５８３８０、ＥＰ０１６１６３２、ＥＰ０１６１９１８、ＥＰ０１６７１２１、ＥＰ０１９９１２７、ＥＰ０２２００４４、ＥＰ０２４７７２５、ＥＰ０２５８１９１、ＥＰ０２７２９１０、ＥＰ０２７２９１４、ＥＰ０２９４６４７、ＥＰ０３００７２６、ＥＰ０３３５３８６、ＥＰ０３５７７８８、ＥＰ０３８９２８２、ＥＰ０４０６９５８、ＥＰ０４２６１８０、ＥＰ０４２８３０２、ＥＰ０４３５８１１、ＥＰ０４７０８０５、ＥＰ０４８２２０８、ＥＰ０４９０８２３、ＥＰ０５０６１９４、ＥＰ０５１１８６５、ＥＰ０５２７１１７、ＥＰ０６２６９３９、ＥＰ０６６４２８９、ＥＰ０６７１３８９、ＥＰ０６８５４７４、ＥＰ０６８５４７５、ＥＰ０６８５４７９、ＪＰ９２２３４３８９、ＪＰ９４３２９６５２、ＪＰ９５０１０８７５、米国特許第４９６３５６１号、第５１４１９３１号明細書、ＷＯ９１１７９９１、ＷＯ９２００９６８、ＷＯ９２１２９６１、ＷＯ９３０７１４６、ＷＯ９３１５０４４、ＷＯ９３１５０４５、ＷＯ９３１８０２４、ＷＯ９３１９０６８、ＷＯ９３１９７２０、ＷＯ９３１９７４７、ＷＯ９３１９７４９、ＷＯ９３１９７５１、ＷＯ９３２５５１７、ＷＯ９４０２４６５、ＷＯ９４０６４２３、ＷＯ９４１２４６１、ＷＯ９４２０４５５、ＷＯ９４２２８５２、ＷＯ９４２５４３７、ＷＯ９４２７９４７、ＷＯ９５００５１６、ＷＯ９５０１９８０、ＷＯ９５０３７９４、ＷＯ９５０４０４５、ＷＯ９５０４０４６、ＷＯ９５０５３８６、ＷＯ９５０８５３４、ＷＯ９５０９６２３、ＷＯ９５０９６２４、ＷＯ９５０９６２７、ＷＯ９５０９８３６、ＷＯ９５１４６６７、ＷＯ９５１４６８０、ＷＯ９５１４６８１、ＷＯ９５１７３９２、ＷＯ９５１７３９９、ＷＯ９５１９３６２、ＷＯ９５２２５２０、ＷＯ９５２４３８１、ＷＯ９５２７６９２、ＷＯ９５２８９２６、ＷＯ９５３５２８１、ＷＯ９５３５２８２、ＷＯ９６００２１８、ＷＯ９６０１８２５、ＷＯ９６０２５４１、ＷＯ９６１１９１７、ＤＥ３１４２９８２、ＤＥ１１１６６７６、ＤＥ２１６２０９６、ＥＰ０２９３０６３、ＥＰ０４６３７５６、ＥＰ０４８２２０８、ＥＰ０５７９４９６、ＥＰ０６６７３４５、米国特許第６３３１５４３号明細書、ＵＳ２００５００４２２２（式Ｉ～ＸＩＩＩ、並びに段落３７～３９、８５～０５４５及び５５７～５７７に開示されているものが含まれる）、ＷＯ９３０７１２４、ＥＰ０１６３９６５、ＥＰ０３９３５００、ＥＰ０５１０５６２、ＥＰ０５５３１７４、ＷＯ９５０１３３８、及びＷＯ９６０３３９９に開示されているもの、並びにＰＤＥ５阻害剤（例えば、ＲＸ－ＲＡ－６９、ＳＣＨ－５１８６６、ＫＴ－７３４、ベスナリノン、ザプリナスト、ＳＫＦ－９６２３１、ＥＲ－２１３５５、ＢＦ／ＧＰ－３８５、ＮＭ－７０２、及びシルデナフィル（Ｖｉａｇｒａ（商品名））、ＰＤＥ４阻害剤（例えば、ＲＯ－２０－１７２４、ＭＥＭ１４１４（Ｒ１５３３／Ｒ１５００；Ｐｈａｒｍａｃｉａ　Ｒｏｃｈｅ）、デンブフィリン、ロリプラム、オキサグレラート、ニトラクアゾン（nitraquazone）、Ｙ－５９０、ＤＨ－６４７１、ＳＫＦ－９４１２０、モタピゾン、リキサジノン、インドリダン、オルプリノン、アチゾラム、ＫＳ－５０６－Ｇ、ジパムフィリン（dipamfylline）、ＢＭＹ－４３３５１、アチゾラム、アロフィリン、フィラミナスト、ＰＤＢ－０９３、ＵＣＢ－２９６４６、ＣＤＰ－８４０、ＳＫＦ－１０７８０６、ピクラミラスト、ＲＳ－１７５９７、ＲＳ－２５３４４－０００、ＳＢ－２０７４９９、チベネラスト、ＳＢ－２１０６６７、ＳＢ－２１１５７２、ＳＢ－２１１６００、ＳＢ－２１２０６６、ＳＢ－２１２１７９、ＧＷ－３６００、ＣＤＰ－８４０、モピダモール、アナグレリド、イブジラスト、アムリノン、ピモベンダン、シロスタゾール、クアジノン、及びＮ－（３，５－ジクロロピリド－４－イル）－３－シクロプロピルメトキシ４－ジフルオロメトキシベンズアミド、ＰＤＥ３阻害剤（例えば、スルマゾール、アンピゾン（ampizone）、シロスタミド、カルバゼラン、ピロキシモン、イマゾダン、ＣＩ－９３０、シグアゾダン、アジベンダン、サテリノン、ＳＫＦ－９５６５４、ＳＤＺ－ＭＫＳ－４９２、３４９－Ｕ－８５、エモラダン（emoradan）、ＥＭＤ－５３９９８、ＥＭＤ－５７０３３、ＮＳＰ－３０６、ＮＳＰ－３０７、レビジノン、ＮＭ－７０２、ＷＩＮ－６２５８２及びＷＩＮ－６３２９１、エノキシモン及びミルリノン、ＰＤＥ３／４阻害剤（例えば、ベナフェントリン、トレキンシン

、ＯＲＧ－３００２９、ザルダベリン、Ｌ－６８６３９８、ＳＤＺ－ＩＳＱ－８４４、ＯＲＧ－２０２４１、ＥＭＤ－５４６２２、及びトラフェントリン）及び他のＰＤＥ阻害剤（例えば、シロミラスト、フェノキシモン（fenoximone）、ペントキシフィリン、ロフルミラスト、タダラフィル（Ｃｉａｌｉｓ（商標））、テオフィリン、及びバルデナフィル（Ｌｅｖｉｔｒａ（商標））；

神経ペプチドＹ２（ＮＰＹ２）アゴニスト、これには下記が含まれるがこれに限定されるものではない：ペプチドＹＹ及びフラグメント及びその変異体（例えば、ＹＹ３－３６（ＰＹＹ３－３６）（Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４９：９４１，２００３；ＣＡＳ　ＲＮ．８７０４９１－４８－８）並びにＰＹＹアゴニスト、例えば、ＷＯ０３／０２６５９１、ＷＯ０３／０５７２３５、及びＷＯ０３／０２７６３７に開示されるもの；

セロトニン再取り込み阻害剤、例えば、パロキセチン、フルオキセチン、（Ｐｒｏｚａｃ（商品名））、フルボキサミン、セルトラリン、シタロプラム、及びイミプラミン、並びに米国特許第６１６２８０５号、第６３６５６３３号明細書、ＷＯ０３／００６６３、ＷＯ０１／２７０６０、及びＷＯ０１／１６２３４１に開示されているもの；

甲状腺ホルモンβアゴニスト、例えば、ＱＲＸ－４３１（ＱｕａｔＲｘ）、ＧＣ－２４（ＵＳ２００４０１１０１５４に記載されている）、ＫＢ－２６１１（ＫａｒｏＢｉｏＢＭＳ）、並びにＷＯ０２／１５８４５、ＷＯ９７／２１９９３、ＷＯ９９／００３５３、ＧＢ９８／２８４４２５、米国仮出願の出願番号６０／１８３，２２３、及び日本国特許出願番号ＪＰ２０００２５６１９０に開示されているもの；

ＵＣＰ－１（アンカップリングプロテイン－１）、２、又は３活性化物質、例えば、フィタン酸、４－［（Ｅ）－２－（５，６，７，８－テトラヒドロ－５，５，８，８－テトラメチル－２－ナフタレニル）－１－プロペニル］安息香酸（ＴＴＮＰＢ）、レチノイン酸、及びＷＯ９９／００１２３に開示されているもの；

β３（βアドレナリン作動性受容体３）アゴニスト、例えば、ＡＪ９６７７／ＴＡＫ６７７（Ｄａｉｎｉｐｐｏｎ／Ｔａｋｅｄａ）、Ｌ７５０３５５（Ｍｅｒｃｋ）、ＣＰ３３１６４８（Ｐｆｉｚｅｒ）、ＣＬ－３１６，２４３、ＳＢ４１８７９０、ＢＲＬ－３７３４４、Ｌ－７９６５６８、ＢＭＳ－１９６０８５、ＢＲＬ－３５１３５Ａ、ＣＧＰ１２１７７Ａ、ＢＴＡ－２４３、ＧＷ４２７３５３、トレカドリン、ＺｅｎｅｃａＤ７１１４、Ｎ－５９８４（Ｎｉｓｓｈｉｎ　Ｋｙｏｒｉｎ）、ＬＹ－３７７６０４（Ｌｉｌｌｙ）、ＳＲ５９１１９Ａ、並びに米国特許第５５４１２０４号、第５７７０６１５号、第５４９１１３４号、第５７７６９８３号、第４８８０６４号、第５７０５５１５号、第５４５１６７７号明細書、ＷＯ９４／１８１６１、ＷＯ９５／２９１５９、ＷＯ９７／４６５５６、ＷＯ９８／０４５２６及びＷＯ９８／３２７５３、ＷＯ０１／７４７８２、ＷＯ０２／３２８９７、ＷＯ０３／０１４１１３、ＷＯ０３／０１６２７６、ＷＯ０３／０１６３０７、ＷＯ０３／０２４９４８、ＷＯ０３／０２４９５３及びＷＯ０３／０３７８８１に開示されているもの；

ノルアドレナリン作動薬、これには下記が含まれるがこれに限定されるものではない：ジエチルプロピオン（例えば、Ｔｅｎｕａｔｅ（商標）（１－プロパノン，２－（ジエチルアミノ）－１－フェニル－，塩酸塩），Ｍｅｒｒｅｌｌ）、デキストロアンフェタミン（硫酸デキストロアンフェタミン、デキサンフェタミン、デキセドリン、デキサンペクッス（Dexampex）、フェルンデクッス（Ferndex）、オキシデス（Oxydess）ＩＩ、ロベス（Robese）、スパンキャップ（Spancap）＃１としても知られている）、マジンドール（（又は５－（ｐ－クロロフェニル）－２，５－ジヒドロ３Ｈ－イミダゾ［２，１－ａ］イソインドール－５－オール）例えばＳａｎｏｒｅｘ（商標），Ｎｏｖａｒｔｉｓ、又はＭａｚａｎｏｒ（商標），Ｗｙｅｔｈ　Ａｙｅｒｓｔ）、フェニルプロパノールアミン（又はベンゼンメタノール，α－（１－アミノエチル）－，塩酸塩）、フェンテルミン（（又はフェノール，３－［［４，５－ｄｕヒドロ－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）エチル］（４－メチルフェニル－ｌ）アミノ］，一塩酸塩）、例えばＡｄｉｐｅｘ－Ｐ（商標），Ｌｅｍｍｏｎ、ＦＡＳＴＩＮ（商標），Ｓｍｉｔｈ－Ｋｌｉｎｅ　Ｂｅｅｃｈａｍ、及びＩｏｎａｍｉｎ（商標），Ｍｅｄｅｖａ）、フェンジメトラジン（（又は（２Ｓ，３Ｓ）－３

，４－ジメチル２フェニルモルホリンＬ－（＋）－酒石酸塩（１：１））、例えば、Ｍｅｔｒａ（商標）（Ｆｏｒｅｓｔ）、Ｐｌｅｇｉｎｅ（商標）（Ｗｙｅｔｈ－Ａｙｅｒｓｔ）、Ｐｒｅｌｕ－２（商標）（Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ　Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍ）、及びＳｔａｔｏｂｅｘ（商標）（Ｌｅｍｍｏｎ）、酒石酸フェンダミン（phendamine tartrate）（例えば、Ｔｈｅｐｈｏｒｉｎ（商標）（２，３，４，９－テトラヒドロ－２－メチル－９－フェニル－１Ｈ－インデノール［２，１－ｃ］ピリジンＬ－（＋）－酒石酸塩（１：１）），Ｈｏｆｆｍａｎｎ－ＬａＲｏｃｈｅ）、メタンフェタミン（例えば、Ｄｅｓｏｘｙｎ（商標），Ａｂｂｏｔ（（Ｓ）－－Ｎ，（α）－ジメチルベンゼンエタンアミン塩酸塩））、及び酒石酸フェンジメトラジン（例えば、Ｂｏｎｔｒｉｌ（商標）徐放性カプセル剤，Ａｍａｒｉｎ（－３，４－ジメチル２－フェニルモルホリンタートレート）；

脂肪酸酸化アップレギュレーター／誘導物質、例えば、Ｆａｍｏｘｉｎ（商標）（Ｇｅｎｓｅｔ）；

モノアミン酸化酵素阻害剤、これには下記が含まれるがこれに限定されるものではない：ベフロキサトン、モクロベミド、ブロファロミン、フェノキサチン、エスプロン、ベフォール（befol）、トロキサトン、ピルリンドール、アミフラミン、セルクロレミン、バジナプリン、ラザベミド、ミラセミド、カロキサゾン、及びＷＯ０１／１２１７６に開示されているような他の特定の化合物；並びに

その他の抗肥満症剤、例えば５ＨＴ－２アゴニスト、ＡＣＣ（アセチル－ＣｏＡカルボキシラーゼ）阻害剤、例えばＷＯ０３／０７２１９７に開示されているもの、α－リポ酸（α－ＬＡ）、ＡＯＤ９６０４、食欲抑制剤、例えばＷＯ０３／４０１０７にあるもの、ＡＴＬ－９６２（ＡｌｉｚｙｍｅＰＬＣ）、ベンゾカイン、塩酸ベンズフェタミン（ディドレックス）、ブラダーラック（ヒバマタ（focus vesiculosus））、ＢＲＳ３（ボンベシン受容体サブタイプ３）アゴニスト、ブプロピオン、カフェイン、ＣＣＫアゴニスト、キトサン、クロム、共役リノール酸、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモンアゴニスト、デヒドロエピアンドロステロン、ＤＧＡＴ１（ジアシルグリセロールアシル基転移酵素１）阻害剤、ＤＧＡＴ２（ジアシルグリセロールアシル基転移酵素２）阻害剤、ジカルボン酸輸送体阻害剤、マオウ、エキセンジン－４（ｇｌｐ－１の阻害剤）ＦＡＳ（脂肪酸シンターゼ）阻害剤（例えば、セルレニン及びＣ７５）、脂肪吸収阻害剤（例えば、ＷＯ０３／０５３４５１にあるものなど）、脂肪酸輸送体阻害剤、天然水可溶性線維（例えば、オオバコ（psyllium）、シャゼンソウ（plantago）、グアー、オートムギ、ペクチン）、ガラニンアンタゴニスト、ガレガ（ゴーツルー、フランスライラック）、ガルシニア、ジャーマンダー（ウォールジャーマンダー（teucrium chamaedrys））、グレリン抗体及びグレリンアンタゴニスト（例えば、ＷＯ０１／８７３３５、及びＷＯ０２／０８２５０に開示されているもの）、ＧＬＰ－１（グルカゴン様ペプチド１）アゴニスト（例えば、エキセンジン－４）、ｇｌｐ－１（グルカゴン様ペプチド－１）、グルココルチコイドアンタゴニスト、グルコース輸送体阻害剤、成長ホルモン分泌促進物質（例えば、米国特許第５５３６７１６号明細書に開示され、特に記載されているもの）、インターロイキン－６（ＩＬ－６）及びそのモジュレーター（ＷＯ０３／０５７２３７などにある通り）、Ｌ－カルニチン、Ｍｃ３ｒ（メラノコルチン３受容体）アゴニスト、ＭＣＨ２Ｒ（メラニン凝集ホルモン２Ｒ）アゴニスト／アンタゴニスト、メラニン凝集ホルモンアンタゴニスト、メラノコルチンアゴニスト（例えば、メラノタンＩＩ又はＷＯ９９／６４００２及びＷＯ００／７４６７９に記載されているもの）、ノマメ草（nomame herba）、リン酸輸送体阻害剤、フィトファーム（phytopharm）化合物５７（ＣＰ６４４，６７３）、ピルビン酸塩、ＳＣＤ－１（ステアロイル－ＣｏＡデサチュラーゼ－１）阻害剤、Ｔ７１（Ｔｕｌａｒｉｋ，Ｉｎｃ．，Ｂｏｕｌｄｅｒ　ＣＯ）、トピラメート（Ｔｏｐｉｍａｘ（商標）、体重減少の増加を示した抗痙攣薬として表示されている）、転写因子モジュレーター（例えば、ＷＯ０３／０２６５７６に開示されている）、β－ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ－１阻害剤（β－ＨＳＤ－１）、β－ヒドロキシ－β－メチルブチレート、ｐ５７（Ｐｆｉｚｅｒ）、ゾニサミド（Ｚｏｎｅｇｒａｎ（商品名）、体重減少をもたらすことを示した抗癲癇薬として表示されている）、及びＵＳ２００３０１１９４２８の段落２０～２６

に開示されている薬剤。抗肥満症剤との併用療法に対する治療効果及び理論的根拠を示す試験が、ＵＳ２００３０１１９４２８に与えられている。

【０１２１】

自己免疫疾患の治療に使用される薬剤

本明細書に記載する化合物は、自己免疫疾患の治療に使用される１つ又は複数の薬剤との治療的組み合わせにおいて使用することができる。自己免疫疾患の治療に使用される薬剤には、下記が含まれるがこれに限定されるものではない：（ａ）疾患修飾性抗リウマチ薬、これにはメソトレキセート、金塩、Ｄ－ペニシラミン、ヒドロキシクロロキン、オーラノフィン、スルファサラジンが含まれる；（ｂ）非ステロイド系抗炎症薬、これにはインドメタシン、ナプロキセン、ジクロフェナック、イブプロフェン、アスピリン及びアスピリン類似体、アセトアミノフェンが含まれる；（ｃ）ＣＯＸ－２選択的阻害剤、これにはセレコキシブ、ロフェコキシブ、エトリコキシブ、バルデコキシブ、ルミラコキシブが含まれる；（ｄ）ＣＯＸ－１阻害剤；（ｅ）免疫抑制薬、これにはカルシニューリン阻害剤、例えばシクロスポリン及びＦＫ５０６；ｐ７０^{S6}キナーゼ阻害剤、例えばシロリムス及びラパマイシン；イノシン一リン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤、例えばミコフェノレート（ミコフェノール酸モフェチルを含む）；レフルノミド、シクロホスファミド、アザチオプリンが含まれる；（ｆ）ステロイド、これにはプレドニゾン、βメタゾン、ブデソニド、及びデキサメタゾンが含まれる；（ｇ）生物応答修飾物質、これにはＴＮＦαアンタゴニスト、例えばインフリキシマブ、アダリンマブ、及びエタネルセプト；ＩＬ－１受容体アンタゴニスト、例えばアナキンラ；ヒト若しくはキメラ抗体又は融合タンパク質、例えば、アレファセプト、エファリズマブ、ダクリズマブ；抗ケモカイン抗体又はインターロイキンが含まれる；並びに（ｈ）自己免疫疾患の治療に有用なその他の薬剤、これにはケモカイン受容体アンタゴニスト又はモジュレーター、カンナビノイド受容体アンタゴニスト又はモジュレーター、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤（本明細書に記載するものを含む）、ＴＮＦα変換酵素、一酸化窒素シンターゼ又はホスホジエステラーゼＩＶ、例えばロフルミラスト又はシロミラスト；ｐ３８ＭＡＰ－キナーゼ、ＮＦ－κ．β．、経路若しくはＩＬ－１受容体関連キナーゼの阻害剤又はＬＦＡ－１、ＶＬＡ－４、ＩＣＡＭ－１、ＶＣＡＭ－１、$\alpha_4\beta_7$、ＭＡｄＣＡＭ－１、及び$\alpha_v\beta_3$などの接着分子に関する相互作用の阻害剤が含まれる。自己免疫疾患の治療に使用される薬剤との併用療法に対する治療効果及び理論的根拠を示す試験が、ＵＳ２００４００９２４９９に与えられている。

【０１２２】

脱髄及び関連病態の治療に使用される薬剤

本明細書に記載する化合物は、脱髄及びその関連病態の治療に使用される１つ又は複数の薬剤との治療的組み合わせにおいて使用することができる。脱髄及び関連病態の治療に使用される薬剤には、下記が含まれるがこれに限定されるものではない：β－インターフェロン（例えばＡｖｏｎｅｘ（商品名），Ｂｉｏｇｅｎ，Ｉｎｃ．及びＢｓｅｒｏｎ（商品名），Ｂｅｒｌｅｘ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）（これは再発の頻度と発生を減少させ、障害の進行を遅くすることができる）、酢酸グラチラマー（例えばＣｏｐａｘｏｎｅ（商品名），Ｔｅｖａ　Ｎｅｕｒｏｓｃｉｅｎｃｅ，Ｉｎｃ．）（これは再発の頻度を減少させることができ、及び／又は急性症状を軽減するためのプレドニゾン（Ｒｏｘａｎｅから入手可能）などのコルチコステロイドの投与を減少させることができる）。対象に投与するそれぞれの抗脱髄剤の量は、当業者が、Ｐｈｙｓｉｃｉａｎ’ｓ　Ｄｅｓｋ　Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ（５６．ｓｕｐ．ｔｈ　Ｅｄ．２００２）の１０１３～１０１６、９８８９９５、３３０６～３３１０、及び３０６４～３０６６頁（これは参照することにより本明細書に組み込まれる）から容易に決定することができる。脱髄及びその関連病態の治療に使用される薬剤との併用療法に対する治療効果及び理論的根拠を示す試験が、例えば、ＵＳ２００４００９２５００に記載されている。

【０１２３】

アルツハイマー病の治療に使用される薬剤

本明細書に記載する化合物は、アルツハイマー病の治療に使用される１つ又は複数の薬剤との治療的組み合わせにおいて使用することができる。アルツハイマー病の治療に使用される薬剤には、下記が含まれるがこれに限定されるものではない：コリンエステラーゼ阻害剤（例えば塩酸ドネペジル（例えばＡｒｉｃｅｐｔ（商品名）（Ｐｆｉｚｅｒ））、酒石酸リバスチグミン（例えばＥｘｅｌｏｎ（Ｎｏｖａｒｔｉｓ））、タクリン（例えばＣｏｇｎｅｘ（商品名）（Ｐａｒｋｅ－Ｄａｖｉｓ））、ガランタミン及びその誘導体（Ｊａｎｓｓｅｎ）、メトリフォネート（Ｂａｙｅｒ Ｃｏｒｐ．）、エピガランタミン、ノルガランタミン、ファシクリン、メトリフォネート、ヘプチル－フィゾスチグミン、ノルピリドスチグミン、ノメオスチグミン（nomeostigmine）、イピダクリン（Ｎｉｋｋｅｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ Ｃｏ．Ｌｔｄ．）、ＴＡＫ－１４７とＴ－８２（ＳＳ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｃｏ．Ｌｔｄ．）、メタンスルホニルフルオリド、ＣＨＦ－２８１９、フェンセリン、フィゾスチグミン（Ｆｏｒｅｓｔ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｉｎｃ．）、フペルジン、シムセリン（Ａｎｏｎｙｘ Ｉｎｃ．）、トルセリン（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ）、ＥＲ－１２７５２８（Ｅｉｓａｉ Ｃｏ．Ｌｔｄ．）、及びその組み合わせ）、ムスカリン受容体アゴニスト（例えばアセクリド（aceclide）、ピロカルピン、オキソトレモリン、アレカイジン、５－メチルフルメチオジド（5-methylfurmethiodide）、セビメリン、ＰＤ－１５１８３２（Ｐｆｉｚｅｒ Ｉｎｃ．）、ＹＭ－７９６（Ｙａｍａｎｏｕｃｈｉ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｉｎｃ．）、Ｐ－５８（Ｐｈｙｔｏｐｈａｒｍ ｐｌｃ）及びその組み合わせ）、Ｍ２ムスカリン受容体アンタゴニスト、アセチルコリン放出刺激薬（例えば、ミナプリン、モンチレリン（Ｇｒｕｎｅｎｔｈａｌ ＧｍｂＨ）、Ｔ－５８８（Ｔｏｙａｍａ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．Ｌｔｄ．）、ＸＥ－９９１及びその組み合わせ、コリン取り込み刺激薬（例えば、ＭＫＣ－２３１（Ｍｉｔｓｕｂｉｓｈｉ－Ｔｏｋｙｏ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｉｎｃ））、ニコチン様コリン作動性受容体アゴニスト（例えば、アルチニクリン、（ＳＩＢＩＡ Ｎｅｕｒｏｓｃｉｅｎｃｅｓ Ｉｎｃ．）、ＳＩＢ－１５５３Ａ、ＡＢＴ－０８９（米国特許第５２７８１７６号（Ａｂｂｏｔ）に開示されている）、ニコチンパッチ、ＧＲＳ－２１、ＴＣ－２４０３及びその組み合わせ）、抗Ａβワクチン（例えば、ＡＮ－１７９２）、γ－セクレターゼ阻害剤又はβ－セクレターゼ阻害剤（例えば、Asn^{670}、Sta^{671}、Val^{672}－アミロイドβ／Ａ４タンパク前駆体$_{770}$（６６２－６７５）（カタログ番号Ｈ－４９４８；Ｂａｃｈｅｍ）、プレセニリン－１、プレセニリン－２及びその誘導体（１つ又は複数の同類置換を含む））、アミロイド凝集阻害剤（例えば、リウマコン（reumacon）（Ｃｏｎｐｈａｒｍ ＡＢ）、ＮＣ－５３１（Ｎｅｕｒｏｃｈｅｍ Ｉｎｃ．）、ＰＰＩ－１０１９（Ｐｒａｅｃｉｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｉｎｃ．）及びその組み合わせ）、アミロイド前駆体タンパク質アンチセンスオリゴヌクレオチド、モノアミン再取り込み阻害剤（例えば、ＮＳ－２３３０）、ヒト幹細胞、遺伝子治療、向知性薬（例えばオキシラセタム（ＩＳＦ Ｓｏｃｉｅｔａ Ｐｅｒ Ａｚｉｏｎｉ）、プラミラセタム（Ｗａｒｎｅｒ Ｌａｍｂｅｒｔ）、イデベノン（Ｔａｋｅｄａ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｉｎｄｓ．Ｌｔｄ．）、アナプソス（ＡＳＡＣ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｉｎｔｌ．）、ネブラセタム（Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍ）、ＪＴＰ－２９４２（Ｊａｐａｎ Ｔｏｂａｃｃｏ Ｉｎｃ．）、ファソラセタム（Ｎｉｐｐｏｎ Ｓｈｉｎｙａｋｕ Ｃｏ．Ｌｔｄ．）、バコシド（Ｃｅｎｔｒａｌ Ｄｒｕｇ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ）、アルゼン（Ｂａｒ－ＩＩａｎ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ）、ＫＡ－６７２（Ｄｒ．Ｗｉｌｌｍａｒ Ｓｃｈｗａｂｅ ＧｍｂＨ ＆ Ｃｏ．）、アラプチド（ＶＵＦＢ）、ＩＱ－２００、ＡＬＥ－２６０１５（Ａｌｌｅｌｉｘ Ｐｈａｒｍ－Ｅｃｏ ＬＰ）及びその組み合わせ）、ＡＭＰＡ受容体リガンド（例えばＣＸ－５１６とＣＸ－６９１（Ｃｏｒｔｅｘ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｉｎｃ．）及びその組み合わせ）、成長因子又は成長因子受容体アゴニスト（例えばレテプリニム）、抗炎症剤（例えばＣＯＸ２阻害剤（例えばビオックス（ロフェコキシブ）（Ｍｅｒｃｋ）及びセレブレックス（セレコキシブ）（Ｐｆｉｚｅｒ））、サイトカイン阻害剤（例えばサリドマイド（ＷＯ９５／０４５３３に開

示されている）及びデキサナビノール）、補体阻害剤、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト及びその組み合わせ、フリーラジカル捕捉剤、（例えばＥＧｂ－７６１（Ｙｕｙｕ Ｉｎｄｕｓｔｒｉａｌ Ｃｏ．）、ＣＰＩ－２２、デキサナビノール、及びその組み合わせ）、抗酸化剤、スーパーオキシドジスムターゼ、カルシウムチャネル遮断剤（例えばタモラリジン（Ｎｉｐｐｏｎ Ｃｈｅｍｉｐｈａｒ Ｃｏ．，Ｌｔｄ．）、ニモジピン（Ｂａｙｅｒ ＡＧ）、ＰＤ－１７６０７８（Ｅｌａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．）、及びその組み合わせ）、アポトーシス阻害剤（例えばアセチル－Ｌ－カルニチン、ＣＥＰ－１３４７（Ｃｅｐｈａｌｏｎ，Ｉｎｃ．）、ＴＣＨ－３４６（Ｎｏｖａｒｔｉｓ ＡＧ）、及びその組み合わせ）、カスパーゼ阻害剤（例えばプラルナカサン）、モノアミンオキシダーゼ阻害剤（例えばモクロベミド（Ｒｏｃｈｅ Ｈｏｌｄｉｎｇ ＡＧ）、セレギリン、ラサギリン（Ｔｅｖａ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｉｎｄｓ．Ｌｔｄ．）、ＳＬ－２５．１１８８、Ｒｏ－４１－１０４９（Ｒｏｃｈｅ Ｈｏｌｄｉｎｇ ＡＧ）、及びその組み合わせ）、エストロゲン及びエストロゲン受容体リガンド、ＮＭＤＡ受容体アンタゴニスト（例えばケタミン、フェンサイクリジン、ジゾシルピン、チレタミン、デキストロメトルファン、アマンタジン、メタドン、デキストロプロポキシフェン、ケトベミドン、メマンチン、イペノキサゾン（Ｎｉｐｐｏｎ Ｃｈｅｍｉｐｈａｒ Ｃｏ．Ｌｔｄ．）及びその組み合わせ）、Ｊｕｎ Ｎ－末端キナーゼ（ＪＮＫ）阻害剤、銅／亜鉛キレート剤（例えばクリオキノール（ＰＮ Ｇｅｒｏｌｙｍａｔｏｓ ＳＡ））、５－ＨＴ１ａ受容体アゴニスト（例えばＡＰ－１５９（Ａｓａｈｉ Ｋａｓｅｉ Ｃｏｒｐ））、ＮＧＦ刺激薬（例えばキサリプロデン（Ｓａｎｏｆｉ－Ｓｙｎｔｈｅｌａｂｏ））、神経保護薬（例えばシチコリン、ＧＳ－１５９０（Ｌｅｏ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ Ｌｔｄ．）Ａ／Ｓ、ＣＰＩ－１１８９（Ｃｅｎｔａｕｒ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｉｎｃ．）、ＳＲ－５７６６７（Ｓａｎｏｆｉ－Ｓｙｎｔｈｅｌａｂｏ）及びその組み合わせ）、H_3ヒスタミン受容体アンタゴニスト（例えばＧＴ－２０１６とＧＴ－２３３１（両者とも、Ｇｌｉａｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．から入手可能）及びその組み合わせ）、カルパイン阻害剤、ポリＡＤＰリボースポリメラーゼ阻害剤、プロリルエンドペプチダーゼ阻害剤（例えばＯＮＯ－１６０３（Ｏｎｏ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｃｏ．Ｌｔｄ．）、Ｚ－３２１（Ｚｅｒｉａ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｃｏ．Ｌｔｄ．）及びその組み合わせ）、カルシウムモジュレーター（例えばニューロカルク（neurocalc）（Ａｐｏｌｌｏ Ｂｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｉｎｃ））、コルチコトロピン放出因子受容体アンタゴニスト（例えばＮＢＩ－１１３（Ｎｅｕｒｏｃｒｉｎｅ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｉｎｃ））、コルチコトロピン放出因子結合タンパク質阻害剤、ＧＡＢＡモジュレーター（例えばＮＧＤ９７－１（Ｎｅｕｒｏｇｅｎ Ｃｏｒｐ））、ＧＡＢＡ－Ａ受容体アンタゴニスト、ＧＡＢＡ－Ｂ受容体アンタゴニスト、ニューロイムノフィリンリガンド、シグマ受容体リガンド（例えばイグメシン（Ｐｆｉｚｅｒ））、ガラニン受容体リガンド、イミダゾリン／αアドレナリン作動性受容体アンタゴニスト（例えばエファロキサン（Ｒｅｃｋｉｔｔ ＆ Ｃｏｌｍａｎ ＰＬＣ））、血管活性腸管ペプチド受容体アゴニスト（例えばステアリル－ＮＩｅ－ＶＩＰ）、ベンゾジアゼピン受容体インバースアゴニスト（例えばＳ－８５１０（Ｓｈｉｏｎｏｇｉ ＆ Ｃｏ．Ｌｔｄ））、カンナビノイド受容体アゴニスト（例えばドロナビノール（Ｕｎｉｍｅｄ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｉｎｃ））、チロトロピン放出ホルモン受容体アゴニスト（例えばタルチレリン（Ｔａｎａｂｅ Ｓｅｉｙａｋｕ Ｃｏ．Ｌｔｄ）及びプロチレリン（Ｔａｋｅｄａ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｉｎｄｓ．，Ｉｎｃ．））、プロテインキナーゼＣ阻害剤、５－ＨＴ３受容体アンタゴニスト（例えばＧＹＫＩ－４６９０３）、プロスタグランジン受容体アンタゴニスト、トポイセメラーゼＩＩ阻害剤（例えばヨードドキソルビシン（Ｐｈａｒｍａｃｉａ ＆ Ｕｐｊｏｈｎ ＡＢ））、ステロイド受容体リガンド（例えば、ＧＬ－７０１（Ｐｒｅｓｔａｒａ））、一酸化窒素モジュレーター、ＲＡＧＥ阻害剤（例えばＡＬＴ－７１１（Ａｌｔｅｏｎ Ｉｎｃ））、ドーパミン受容体アゴニスト（例えばスペラミン（speramine））、スタチン化合物（ＵＳ２００５００９０４４９に開示されている）、コルチコステロイド受容体アンタゴニスト

（例えばアンチコルト（anticort））及びその組み合わせ。アルツハイマー病の治療に使用される併用療法及びその他の記憶関連治療に対する治療効果及び理論的根拠を示す試験が、例えば、ＵＳ２００３０１３６９９及びＵＳ２００４００４４０２３に記載されている。

【０１２４】

血液調整剤

本明細書に記載する化合物は、１つ又は複数の血液調整剤、即ち、所与の血液容量当たりの血小板数を変えること、血小板機能（血小板粘着、血小板凝集又は血小板因子放出を含むがこれに限定されるものではない）を阻害すること、又は特定の血液悪性度において異常に高いレベルを有する患者の血小板数を、血塊形成に負の影響を与えて血液粘度を下げることができる正常レベルに近いレベルまで減少させることができる薬剤との治療的組み合わせにおいて使用することができる。本発明において有用な血液調整剤には、抗凝固剤、抗血栓剤、フィブリノーゲン受容体アンタゴニスト、血小板阻害剤、血小板凝集阻害剤、リポタンパク質結合性プロテアーゼインヒビター、ヘモレオロジー剤、第ＶＩＩａ因子阻害剤、第Ｘａ因子阻害剤、及びその組み合わせが含まれるがこれに限定されるものではない。血液調整剤との併用療法に対する治療効果及び理論的根拠を示す試験が、例えば、ＵＳ２００２０１４７１８４に記載されている。

【０１２５】

抗凝固剤は、血塊形成に必須な因子の産生、堆積、裂開及び／又は活性化に負の影響を与えることにより凝固経路を阻害する薬剤である。有用な抗凝固剤には、アルガトロバン（２－ピペリジンカルボン酸，１－［（２Ｓ）－５－［（アミノイミノメチル）アミノ］－１－オキソ－２－［［（１，２，３，４－テトラヒドロ－３－メチル－８－キノリニル）スルホニル］アミノ］ペンチル］４－メチル－、ＣＡＳ　ＲＮ　７４８６３－８４－６）、ビバリルジン（ＣＡＳ　ＲＮ　１２８２７０－６０－０）、ダルテパリンナトリウム（ヘパリン）例えばＦｒａｇｍｉｎ（商品名）注射液（Ｐｈａｒｍａｃｉａ　＆　Ｕｐｊｏｈｎ）、デシルジン（ヒルジン（医学用ヒル（Hirudo medicinalis）イソ型ＨＶ１），６３－デスルホ　ＣＡＳ　ＲＮ　１２０９９３－５３－５）、ジクマロール（２Ｈ－１－ベンゾピラン－２－オン，３，３’－メチレンビス［４－ヒドロキシ－　ＣＡＳ　ＲＮ　６６－７６－２、例えばＭｅｂａｒａｌ（商品名）（Ｓａｎｏｆｉ－Ｓｙｎｔｈｅｌａｂｏ））、リアポレート（lyapolate）ナトリウム（エテンスルホン酸，ホモポリマー，ナトリウム塩　ＣＡＳ　ＲＮ　２５０５３－２７４）、メシル酸ナファモスタット（安息香酸，４－［（アミノイミノメチル）アミノ］－，６－（アミノイミノメチル）－２－ナフタレニルエステル，ジメタンスルホネート　ＣＡＳ　ＲＮ　８２９５６－１１－４）；フェンプロクモン（２Ｈ－１－ベンゾピラン－２－オン，４－ヒドロキシ－８－メトキシ－３－（－１－フェニルプロピル）－　ＣＡＳ　ＲＮ　１３２６０５－６８－６）、チンザパリンナトリウム（ヘパリン，ナトリウム塩、ＣＡＳ　ＲＮ　９０４１－０８－１、例えばＩｎｎｏｈｅｐ（商品名）Ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ（商品名）（ＤｕＰｏｎｔ））、及びワルファリンナトリウム（３－（（α）－アセトニルベンジル）－４－ヒドロキシクマリン、ＣＡＳ　ＲＮ　１２９－０６－６、例えば、注射用クマジン（ＤｕＰｏｎｔ））が含まれるがこれに限定されるものではない。

【０１２６】

抗血栓剤は、血液の血栓形成を予防する薬剤である。血栓は、血液因子、主に血小板及びフィブリン、の凝集体であり、細胞要素を取り込んで、しばしば血栓形成箇所に血管閉塞を生じるものである。抗血栓剤の適切な例には、下記が含まれるがこれに限定されるものではない：メラガトラン；キシメラガトラン（Ｅｘａｎｔａ（商標））；塩酸アナグレリド（６，７－ジクロロ－１，５－ジヒドロイミダゾ［２，１－ｂ］キナゾリン－２（３Ｈ）－オン一塩酸塩一水和物）例えばＡｇｒｙｌｉｎ（商品名）（ＳｈｉｒｅＵＳ））；上記のチンザパリンナトリウム；シロスタゾール（６－［４－（１－シクロヘキシル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ブトキシ］－３，４－ジヒドロ－２（１Ｈ）－キノリノン、ＣＡＳ－７３９６３－７２－１、例えばＰｌｅｔａｌ（商品名）（Ｐｈａｒｍａｃｉａ

＆　Ｕｐｊｏｈｎ）；ダルテパリンナトリウム（上記の通り）；ダナパロイドナトリウム、例えばＯｒｇａｒａｎ（商品名）注射液（Ｏｒｇａｎｏｎ）；ＷＯ９９／４５９１３に開示されている化合物；アブシキシマブ（キメラヒト－マウスモノクローナル抗体７Ｅ３．のＦａｂフラグメントは、ヒト血小板の糖タンパク質（ＧＰ）ＩＩｂ／ＩＩＩａ（（α）$_{IIb}$（β）$_{3}$）受容体に結合して、血小板凝集を阻害する。更にアブシキシマブは、血小板並びに血管壁内皮細胞及び平滑筋細胞に見出されるビトロネクチン（（α）$_{V}$（β）$_{3}$）受容体にも結合する、例えばアブシキシマブ、Ｒｅｏｐｒｏ（商品名）（Ｌｉｌｙ））；イフェトロバン（ベンゼンプロパン酸，２－［［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－［４－［（ペンチルアミノ）カルボニル］－２－オキサゾリル］－７オキサビシクロ［２．２．１］ヘプト－２－イル］メチル］－　ＣＡＳ　ＲＮ　１４３４４３－９０－７、米国特許第５１００８８９号明細書に開示されている）；上記のビバリルジン；上記のシロスタゾール；エフェガトランサルフェート（Ｌ－プロリンアミド，Ｎ－メチル－Ｄ－フェニルアラニル－Ｎ－［（１Ｓ）－４－［（アミノイミノメチル）アミノ］－１－ホルミルブチル］－，サルフェート（１：１）ＣＡＳ　ＲＮ　１２６７２１－０７－１）；ダゾキシベン塩酸（安息香酸，４－［２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）エトキシ］－，一塩酸塩　ＣＡＳ　ＲＮ　７４２２６－２２－５）；ダナパロイドナトリウム（低分子量ヘパリノイドであり、ヘパラン硫酸ナトリウム塩（約８４％）、デルマタン硫酸ナトリウム塩（約１２％）、及びコンドロイチン硫酸ナトリウム塩（約４％）の混合物であり、ブタの腸粘膜から得る）；ロトラフィバン塩酸塩（１Ｈ－１，４－ベンゾジアゼピン－２－酢酸，７－（［４，４’－ビピペリジン］－１－イルカルボニル）－２，３，４，５－テトラヒドロ４－メチル－３－オキソ－，一塩酸塩，（２Ｓ）－）ＣＡＳ　ＲＮ　１７９５９９－８２－７）；イフェトロバンナトリウム（ベンゼンプロパン酸，２－［［（１Ｓ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－［４－［（ペンチルアミノ）カルボニル］－２－オキサゾリル］－７－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプト－２－イル］メチル］－，一ナトリウム塩、ＣＡＳ　ＲＮ　１５６７１５－３７－６）；ラミフィバン（酢酸，［［１－［（２Ｓ）－２－［［４－（アミノイミノメチル）ベンゾイル］アミノ］－３－（４－ヒドロキシフェニル）－１－オキソプロピル］－４－ピペリジニル］オキシ］－、ＣＡＳ　ＲＮ　１４４４１２－４９－７）；フルレトフェン（１，１’－ビフェニル，４’－エチニル－２－フルオロ－　ＣＡＳ　ＲＮ　５６９１７－２９４）；エノキサパリンナトリウム（ヘパリン，ナトリウム塩、ＣＡＳ　ＲＮ　９０４１－０８－１）；酢酸オルボフィバン水和物（β－アラニン，Ｎ－［［［（３Ｓ）－１－［４－（アミノイミノメチル）フェニル］－２－オキソ－３－ピロリジニル］アミノ］カルボニル］－，エチルエステル，アセテート，水和物（４：４：１）、ＣＡＳ　ＲＮ　１６５８００－０５－５））；ナプサガルタン（グリシン，Ｎ－［［（３Ｓ）－１－（アミノイミノメチル）－３－ピペリジニル］メチル］－Ｎ２－（２－ナフタレニルスルホニル）－Ｌ－アスパラギニル－Ｎ－シクロプロピル－、ＣＡＳ　ＲＮ　１５４３９７－７７－０）；ロキシフィバンアセテート（Ｌ－アラニン，３－［［［（５Ｒ）－３－［４－（アミノイミノメチル）フェニル］－４，５－ジヒドロ５－イソオキサゾリル］アセチル］アミノ］－Ｎ－（ブトキシカルボニル）－，メチルエステル，モノアセテート、ＣＡＳ　ＲＮ　１７６０２２－５９－６）；シブラフィバン（酢酸，［［１－［（２Ｓ）－２－［［４－［（Ｚ）－アミノ（ヒドロキシイミノ）メチル］ベンゾイル］アミノ］－１－オキソプロピル］４－ピペリジニル］オキシ］－，エチルエステル、ＣＡＳ　ＲＮ　１７２９２７－６５－０）；ゾリモマブアリトキス（zolimomab aritox）、（免疫グロブリンＧ１、抗－（ヒトＣＤ５（抗原）重鎖）（マウスモノクーナルＨ６５－ＲＴＡ．γ．１－鎖）、マウスモノクローナルＨ６５－ＲＴＡ軽鎖を有するジスルフィド、二量体、リシンを有するジスルフィド（トウゴマの実Ａ－鎖）、ＣＡＳ　ＲＮ　１４１４８３－７２－９）；トリフェナグレル（エタンアミン，２－［２－（４，５－ジフェニル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）フェノキシｌ－Ｎ，Ｎ－－ジメチル－、ＣＡＳ　ＲＮ　８４２０３－０９－８）。

【０１２７】

フィブリノーゲン受容体アンタゴニストは、血小板凝集の一般的経路を阻害する薬剤で

ある。適切なフィブリノーゲン受容体アンタゴニストには、下記が含まれるがこれに限定されるものではない：上記のトロキシフィバンアセテート（toroxifiban acetate）；上記のロトラフィバン（lotrafiban）塩酸塩、上記のシブラフィバン、モノクローナル抗体７Ｅ３（キメラヒト－マウスモノクローナル抗体７Ｅ３．のＦａｂフラグメントは、ヒト血小板の糖タンパク質（ＧＰ）ＩＩｂ／ＩＩＩａ（$(\alpha)_{IIb}(\beta)_3$）受容体に結合して、血小板凝集を阻害する）；オルボフィバン、（β－アラニン，Ｎ－［［［（３Ｓ）－１－［４－（アミノイミノメチル）フェニル］－２－オキソ－３－ピロリジニル］アミノ］カルボニル］－，エチルエステル、ＣＡＳ　ＲＮ　１６３２５０－９０－６）；キセミロフィバン（４－ペンチン酸，３－［［４－［［４－（アミノイミノメチル）フェニル］アミノ］－１，４－ジオキソブチル］アミノ］－，エチルエステル，（３Ｓ）－、ＣＡＳ　ＲＮ　１４９８２０－７４－６）；フラダフィバン、（３－ピロリジン酢酸，５－［［［４’－（アミノイミノメチル）［１，１’－ビフェニル］－４－イル］オキシ］メチル］－２－オキソ－，（３Ｓ，５Ｓ）－、ＣＡＳ　ＲＮ　１４８３９６－３６－５）；チロフェイバン（Ｌ－チロシン，Ｎ－（ブチルスルホニル）－Ｏ－［４－（４－ピペリジニル）ブチル］－、ＣＡＳ　ＲＮ　１４４４９４－６５－５、例えばＡｇｇｒａｓｔａｔ（商品名）プレミックス注射液（Ｍｅｒｃｋ）。

【０１２８】

血小板阻害剤は、成熟血小板の正常な生理的役割（即ち、正常機能）を果たす能力を低下させる薬剤である。血小板は、通常、例えば、細胞実在物及び非細胞実在物への接着、例えば、血塊形成目的の凝集、並びに増殖因子（例えば、血小板由来増殖因子（ＰＤＧＦ））及び血小板顆粒成分などの因子の放出など、多数の生理的プロセスに関与している。適切な血小板阻害剤には、下記が含まれるがこれに限定されるものではない：ＣＳ－７４７（Ｅｌｉ　Ｌｉｌｌｙ）；エプチフィバチド（Ｉｎｔｅｇｒｉｌｉｎ（商標））；重硫酸クロピドグレル、（チエノ［３，２－ｃ］ピリジン－５（４Ｈ）－酢酸，α－（２－クロロフェニル）－６，７－ジヒドロ，メチルエステル，（αＳ）－，サルフェート（１：１）、例えばＰｌａｖｉｘ（商品名）（Ｓａｎｏｆｉ－Ｓｙｎｔｈｅｌａｂｏ））；インドメタシン、例えばＩｎｄｏｃｉｎ（商品名）Ｉ．Ｖ．（インドメタシンナトリウム三水和物、Ｍｅｒｃｋ）；メフェナメート、（例えばＰｏｎｓｔｅｌ（商品名）Ｋａｐｓｅａｌｓ（メフェナム酸）２－｛（２，３－ジメチルフェニル）アミノ－Ｎ－２，３－－キシリルアントラニル酸（Ｆｉｒｓｔ　Ｈｏｒｉｚａｎ））；チクロピジン塩酸塩、（チエノ［３，２－ｃ］ピリジン，５－［（２－クロロフェニル）メチル］－４，５，６，７－テトラヒドロ－，塩酸塩、例えばＴｉｃｌｉｄ（商品名）（Ｒｏｃｈｅ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ））；エポプロステノールナトリウム、（プロスタ－５，１３－ジエン－１－酸，６，９－エポキシ－１１，１５－ジヒドロキシ－，一ナトリウム塩，（５Ｚ，９α，１１α，１３Ｅ，１５Ｓ）－　ＣＡＳ　ＲＮ　６１８４９－１４－７、例えばＦｌｏｌａｎ（商品名）（Ｇｌａｘｏ　Ｗｅｌｌｃｏｍｅ））；アスピリン、安息香酸，２－（アセチルオキシ）－　ＣＡＳ　ＲＮ　５０－７８－２）；エポプロステノール、（プロスタ－５，１３－ジエン－１－酸，６，９－エポキシ－１１，１５－ジヒドロキシ－，（５Ｚ，９α，１１α，１３Ｅ，１５Ｓ）－、ＣＡＳ　ＲＮ　３５１２１－７８－９）；ナプロキセン（２－ナフタレン酢酸，６－メトキシ－α－メチル－、（αＳ）－　ＣＡＳ　ＲＮ　２２２０４－５３－１、例えばＥＣ－Ｎａｐｒｏｓｙｎ（商品名）遅延放出錠剤（Ｒｏｃｈｅ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓから入手可能））；ブブロフェン、（ベンゼン酢酸，α－メチル－４－（２－メチルプロピル）－、ＣＡＳ　ＲＮ　１５６８７－２７－１）；ドロキシカム、（２Ｈ，５Ｈ－１，３－オキサジノ［５，６－ｃ］［１，２］ベンゾチアジン－２，４（３Ｈ）－ジオン，５－メチル－３－（２－ピリジニル）－，６，６－ジオキシド、ＣＡＳ　ＲＮ　９０１０１－１６－９）；ジクロフェナック、（ベンゼン酢酸，２－［（２，６－ジクロロフェニル）アミノ］－　ＣＡＳ　ＲＮ　１５３０７－８６－５　例えばＡｒｔｈｒｏｔｅｏ（商品名）（Ｓｅａｒｌｅ））；スルフィンピラゾン、（３，５－ピラゾリジンジオン，１，２－ジフェニル－４－［２－（フェニルスルフィニル）エチル］－ＣＡＳ　ＲＮ　５７－９６－５、例えばＳｅｃｔｒａｌ（商品名）（Ｗｙｅｔｈ－

Ａｙｅｒｓｔ））；ピロキシカム、（２Ｈ－１，２－ベンゾチアジン－３－カルボキサミド，４－ヒドロキシ－２－メチル－Ｎ－２－ピリジニル－，１，１－ジオキシド、ＣＡＳ　ＲＮ　３６３２２－９０－４、例えばＦｅｌｄｅｎｅ（商品名）（Ｐｆｉｚｅｒ））；ジピリダモール、（エタノール，２，２’，２’’，２’’’－［（４，８－ジ－１－ピペリジニルピリミド［５，４－ｄ］－ピリミジン－２，６－ジイル）ジニトリロ］テトラキス－　ＣＡＳ　ＲＮ　５８－３２－２、例えばＡｇｇｒｅｎｏｘ（商品名）カプセル剤（Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ　Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍから入手可能））；レキシパファント、（Ｌ－ロイシン，Ｎ－メチル－Ｎ－［［４－［（２－メチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）メチル］フェニル］スルホニル］－，エチルエステル、ＣＡＳ　ＲＮ　１３９１３３－２６－９）；アパファント（モルホリン，４－［３－［４－（２－クロロフェニル）－９－メチル－６Ｈ－チエノ［３，２－ｆ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］［１，４］ジアゼピン－２－イル］－１－オキソプロピル］－、ＣＡＳ　ＲＮ　１０５２１９－５６－５）。

【０１２９】

本明細書で使用する血小板凝集阻害剤は、血小板がそれ自身と又は他の細胞成分及び非細胞成分と物理的に結合する能力を減少又は中止させ、それにより血小板の血栓形成能力を妨げるような化合物を指す。適切な血小板凝集阻害剤には、下記が含まれるがこれに限定されるものではない：ベラプロスト、（１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ベンゾフラン－５－ブタン酸，２，３，３ａ，８ｂ－テトラヒドロ－２－ヒドロキシ－１－（３－ヒドロキシ４－メチル－１－オクテン－６－イニル）－、ＣＡＳ　ＲＮ　８８４３０－５０－６）；アカデシン、（１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド，５－アミノ－１β－Ｄ－リボフラノシル－、ＣＡＳ　ＲＮ　２６２７－６９－２）；ベラプロストナトリウム、（１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ベンゾフラン－５－ブタン酸，２，３，３ａ，８ｂ－テトラヒドロ－２－ヒドロキシ－１－（３－ヒドロキシ４－メチル－１－オクテン－６－イニル）－，一ナトリウム塩、ＣＡＳ　ＲＮ　８８４７５－６９－８）；シプロステンカルシウム、（ペンタン酸，５－［（３ａＳ，５Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－ヘキサヒドロ－５－ヒドロキシ－６－［（１Ｅ，３Ｓ）－３－ヒドロキシ－１－オクテニル］－３ａ－メチル－２（１Ｈ）－ペンタレニリデン］－，カルシウム塩（２：１），（５Ｚ）－　ＣＡＳ　ＲＮ　８１７０３－５５－１）、イタジグレル、（チアゾール，４，５－ビス（４－メトキシフェニル）－２－（トリフルオロメチル）－　ＣＡＳ　ＲＮ　７０５２９－３５－０）；リファリジン（ピペラジン，１－（ジフェニルメチル）－４－［［５－メチル－２－（４－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル］メチル］－）、ＣＡＳ　ＲＮ　１１９５１４－６６－８）；オキサグレラート、（６－フタラジンカルボン酸，３，４－ジヒドロ１－（ヒドロキシメチル）－５，７－ジメチル４－オキソ－，エチルエステル、ＣＡＳ　ＲＮ　５６６１１－６５－５）。

【０１３０】

本明細書で使用するヘモレオロジー剤は、血液の粘度を減少させることにより血液の流動特性を改善する化合物を記載する。本発明に適したヘモレオロジー剤は、ペントキシフィリン（１Ｈ－プリン－２，６－ジオン，３，７－ジヒドロ３，７－ジメチル１－（５－オキソヘキシル）－（９Ｃｌ）（ＣＡ　ＩＮＤＥＸ　ＮＡＭＥ）テオブロミン、１－（５－オキソヘキシル）－、ＣＡＳ　ＲＮ　６４９３－０５－６、例えばＴｒｅｎｔａｌｉ（商品名）（Ａｖｅｎｔｉｓ））である。

【０１３１】

ペントキシフィリン及びその代謝産物（これは本発明において有用であり得る）は、血液の粘度を減少させることにより血液の流動特性を改善する。慢性末梢動脈疾患を有する患者においては、このことが、罹患した微小循環への血流を増加させて、組織の酸素化を増強する。ペントキシフィリンの正確な作用形態、及び臨床的改善をもたらすイベントの順序は、未だ明確にされていない。ペントキシフィリン投与では、用量依存性のヘモレオロジー効果を生じ、血液粘度を低下させ、赤血球の柔軟性を改善することが示されている。動物及びビトロでのヒトの研究においては、白血球のヘモレオロジー的に重要な特性が

改良されている。ペントキシフィリンは、白血球変形能を増加させて、好中球の接着と活性化を阻害することが示されている。末梢動脈疾患を有する患者においては、治療用量のペントキシフィリンによって、組織酸素のレベルが著しく増加することが示されている。

【０１３２】

リポタンパク質結合性プロテアーゼインヒビター（ＬＡＣＩ）は、本発明の血液調整剤として有用な、３８，０００Ｋｄの分子量を有する血清糖タンパク質である。これは、組織因子インヒビターとしても知られている。その理由は、これが、凝固を誘導するトロンボプラスチン（組織因子）の天然のインヒビターであるからである（米国特許第５１１０７３０号及び第５１０６８３３号明細書は、組織因子を記載しており、その全内容が参照することにより本明細書に組み込まれる）。ＬＡＣＩは、プロテアーゼインヒビターであり、３つのクニッツドメインを有し、そのうち２つは、それぞれ第ＶＩＩ因子及び第Ｘａ因子と相互作用をすることが知られているが、第３のドメインの機能は知られていない。他の十分に研究されたプロテアーゼとのホモロジーのために、ＬＡＣＩについて多くの構造上の特徴を推論することができる。ＬＡＣＩは酵素ではないから、恐らく化学量論的様式でそのプロテアーゼ標的を阻害する。即ち、ＬＡＣＩのドメインのうちの１つが、１つのプロテアーゼ分子を阻害する（米国特許第６０６３７４号明細書を参照のこと）。

【０１３３】

本明細書で使用する第ＶＩＩａ因子阻害剤は、活性化第ＶＩＩａ因子がフィブリン塊形成の一因となる作用を阻害する薬剤である。適切な第ＶＩＩａ因子阻害剤には、４Ｈ－３，１－ベンゾキサジン－４－オン類、４Ｈ－３，１－ベンゾキサジン－４－チオン類、キナゾリン－４－チオン類、ベンゾチアジン－４－オン類（米国特許第６１８０６２５号明細書に記載されている）、イミダゾリルホウ酸由来のペプチド類似体（米国特許第５６３９７３９号明細書に記載されている）、ＴＦＰＩ由来のペプチド（米国特許第６１８０６２５号明細書に記載されている）が含まれるがこれに限定されるものではない。

【０１３４】

更に適切な第ＶＩＩａ因子阻害剤には、下記が含まれるがこれに限定されるものではない：ナフタレン－２－スルホン酸｛１－［３－（アミノイミノメチル）－ベンジル］－２－オキソ－ピロリジン－３－（Ｓ）－イル｝アミドトリフルオロアセテート、ジベンゾフラン－２－スルホン酸｛１－［３－（アミノメチル）－ベンジル］－５－オキソ－ピロリジン－３－イル｝－アミド、トルエン－４－スルホン酸｛１－［３－（アミノイミノメチル）－ベンジル］－２－オキソ－ピロリジン－３－（Ｓ）－イル｝－アミドトリフルオロアセテート、３，４－ジヒドロ１Ｈ－イソキノリン－２－スルホン酸｛１－［３－（アミノイミノメチル）－ベンジル］－２－オキソ－ピロリン－３－（Ｓ）－イル｝－アミドトリフルオロアセテート又はその組み合わせ。

【０１３５】

本明細書で使用する第Ｘａ因子阻害剤は、活性化第Ｘ因子がフィブリン塊形成の一因となる作用を阻害する薬剤である。本発明において第Ｘａ因子阻害剤として使用するのに適した薬剤には、下記が含まれるがこれに限定されるものではない：二置換ピラゾリン、二置換トリアゾリン（米国特許第６１９１１５９号明細書に記載されている）、リポタンパク質結合性プロテアーゼインヒビター（ＬＡＣＩ）（上記の通り）、下に記載する低分子量ヘパリン、下に記載するヘパリノイド、ベンゾイミダゾリン類、ベンゾキサゾリノン類、ベンゾピペラジノン類、インダノン類、（米国特許第６，２０７，６９７号明細書に記載されている）、二塩基性（アミジノアリール）プロパン酸誘導体（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．３７：１２００－１２０７（１９９４）に記載されている）、ビス－アリールスルホニルアミノベンズアミド誘導体（米国特許第５６１２３７８号明細書に記載されている）、アミジノフェニル－ピロリジン類、アミジノフェニル－ピロリン類、アミジノフェニル－イソオキサゾリジン類（米国特許第６０５７３４２号明細書に記載されている）、アミジノインドール類、アミジノアゾール類（米国特許第６０４３２５７号明細書に記載されている）、下に記載するペプチド性第Ｘａ因子阻害剤、置換ｎ－［（アミノイミノメチル）フェニル］プロピルアミド、置換ｎ－［（アミノメチル）フェニル］プロピルアミド（

米国特許第６０８０７６７号明細書に記載されている）又はその組み合わせ。

【０１３６】

ヒル由来の１１９－アミノ酸タンパク質アンチスタシン及び軟ダニ由来のタンパク質ＴＡＰ（ダニ抗凝固ペプチド）などのペプチド性第Ｘａ因子阻害剤は、血栓溶解に対する付加物として与えたとき、血餅溶解を加速し、再閉塞を予防した（Ｍｅｌｌｏｆｆ ｅｔ ａｌ．，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ７０：１１５２－１１６０（１９９２）；Ｓｉｔｋｏ ｅｔ ａｌ．，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ ８５：８０５－８１５（１９９２））。米国特許第５，３８５，８８５号明細書（１９９５年１月３１日発行）は、ダニ抗凝固ペプチド及びアンチスタシンの両方について、平滑筋細胞増殖阻害活性を開示している。ペプチドエコチンは、タンパク質抗凝固活性を示すもう一つの選択的、可逆性、強力結合性の第Ｘａ因子阻害剤である（Ｓｅｙｍｏｕｒ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ３３：３９４９－３９５９（１９９４）；ＷＯ９４／２０５３５，Ｓｅｐ．１４，１９９４）。マダニ科（Ixodidae）、アルガシン（argasin）及びアンシロストマチン（ancylostomatin）は、血液を食とする動物から単離された、別の代表的なペプチド性第Ｘａ因子阻害剤である（Ｍａｒｋｗａｒｄｔ，Ｔｈｒｏｍｂｏｓｉｓ ａｎｄ Ｈｅｍｏｓｔａｓｉｓ ７２：４７７－４７９（１９９４）。

【０１３７】

本発明に使用することができるペプチド性第Ｘａ因子阻害剤のこれらの非限定例を、ＣＡＳ ＲＮ（ケミカルアブストラクトサービス登録番号）と共に下記にリストアップする。これらには、プロテイナーゼ阻害剤、アンチスタシン、ＣＡＳ ＲＮ １１０１１９－３８－５；ダニ抗凝固ペプチド、（プロテイナーゼ阻害剤、ＴＡＰ）ＣＡＳ ＲＮ １２９７３７－１７－３；エコチン、（プロテイナーゼ阻害剤、エコチン）ＣＡＳ ＲＮ ８７９２８－０５；アルガシン（argasin）、ＣＡＳ ＲＮ ５３０９２－８９－０；アンシロストマチン（ancylostomatin）、ＣＡＳ ＲＮ １１０１１－０９－９；マダニ科（Ixodidae）（Ｍａｒｋｗａｒｄｔ，１９９４に記載されている）が含まれる。

【０１３８】

低分子量ヘパリンは、標準のヘパリンと比較したときに出血の発生を減少させるヘパリンに由来する薬剤を指す。ヘパリンはグリコサミノグリカンである。分子量は、２０００～１００００の範囲にある。低分子量ヘパリンは、ブタの腸粘膜から製造することができ、ナドロパラン（nadroparan）以外はすべてナトリウム塩である。本発明に適したヘパリノイドには、エノキサパリン、ナルドロパリン（nardroparin）、ダルテパリン、セルトロパリン（certroparin）、パルナパリン、レビパリン、チンザパリン、及びその組み合わせが含まれるがこれに限定されるものではない。

【０１３９】

ヘパリノイドは標準のヘパリンと比較したときに出血の発生を減少させるヘパリンの修正形態である。本発明に適したヘパリノイドには、ダナパロイド ＣＡＳ ＲＮ ３０８０６８－５５－５（例えばオルガラン注射，Ｏｒｇａｎｏｎ）が含まれるがこれに限定されるものではない。

【０１４０】

ホルモン補充剤／組成物

本明細書に記載する化合物は、１つ又は複数のホルモン補充剤／組成物との治療的組み合わせにおいて使用することができる。これには、アンドロゲン、エストロゲン、プロゲスチン、それらの薬学的に許容可能なその塩及び誘導体が含まれるがこれに限定されるものではない。アンドロゲンとエストロゲンの組み合わせの例には、エステル化エストロゲン（エストロン硫酸ナトリウム及びエキリン硫酸ナトリウム）とメチルテストステロン（１７－ヒドロキシ－１７－メチル－，（１７Ｂ）－アンドロスト－４－エン－３－オン）の組み合わせ（Ｓｏｌｖａｙ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．，Ｍａｒｉｅｔｔａ，Ｇａ．からエストラテストという商用名で入手可能）が含まれるがこれに限定されるものではない。エストロゲンとエストロゲンの組み合わせの例には、下記が含まれるがこれに限定されるものではない：（ａ）エストロン硫酸ナトリウム、エキリン硫酸ナト

リウム、１７α－ジヒドロエキリン硫酸ナトリウム、１７α－エストラジオール硫酸ナトリウム、１７β－ジヒドロエキリン硫酸ナトリウム、１７α－ジヒドロエキレニン硫酸ナトリウム、１７β－ジヒドロエキレニン硫酸ナトリウム、エキレニン硫酸ナトリウム及び１７β－エストラジオール硫酸ナトリウムを含む９種の（９）合成エストロゲン性物質のブレンド；Ｄｕｒａｍｅｄ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．，Ｃｉｎｃｉｎｎａｔｉ，Ｏｈｉｏからセネスチンという商用名で入手可能；（ｂ）エチニルエストラジオール（１９－ノル－１７α－プレグナ－１，３，５（１０）－トリエン－２０－イン－３，１７－ジオール；Ｓｃｈｅｒｉｎｇ Ｐｌｏｕｇｈ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ，Ｋｅｎｉｌｗｏｒｔｈ，Ｎ．Ｊ．からエスチニルという商用名で入手可能；（ｃ）エステル化エストロゲンの組み合わせ、例えば、エストロン硫酸ナトリウムとエキリン硫酸ナトリウム；Ｓｏｌｖａｙからエストラタブという商用名で、及びＭｏｎａｒｃｈ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｂｒｉｓｔｏｌ，Ｔｅｎｎ．からメネストという商用名で入手可能；（ｄ）エストロピペート（ピペラジンエストラ－１，３，５（１０）－トリエン－１７－オン、３－（スルホオキシ）－エストロンサルフェート）；Ｐｈａｒｍａｃｉａ ＆ Ｕｐｊｏｈｎ，Ｐｅａａｃｋ，Ｎ．Ｊ．からオジェン（Ogen）という商用名で、及びＷｏｍｅｎ Ｆｉｒｓｔ Ｈｅａｌｔｈ Ｃａｒｅ，Ｉｎｃ．，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，Ｃａｌｉｆ．からオルト－エスト（Ortho-Est）という商用名で入手可能；並びに（ｅ）抱合エストロゲン（１７α－ジヒドロエキリン，１７α－エストラジオール，及び１７β－ジヒドロエキリン）；Ｗｙｅｔｈ－Ａｙｅｒｓｔ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，Ｐａ．からプレマリンという商用名で入手可能。プロゲスチンとエストロゲンの組み合わせの例には、下記が含まれるがこれに限定されるものではない：（ａ）エストラジオール（エストラ－１，３，５（１０）－トリエン－３，１７β－ジオール半水和物）とノルエチンドロン（１７β－アセトキシ－１９－ノル－１７α－プレグン－４－エン－２０－イン－３－オン）の組み合わせ；Ｐｈａｒｍａｃｉａ ＆ Ｕｐｊｏｈｎ，Ｐｅａｐａｃｋ，Ｎ．Ｊ．からアクティベラ（Activella）という商用名で入手可能；（ｂ）レボノルゲストレル（ｄ（－）－１３β－エチル－１７α－エチニル－１７β－ヒドロキシゴン－４－エン－３－オン）とエチニルエストラジオールの組み合わせ；Ｗｙｅｔｈ－Ａｙｅｒｓｔからアレッセという商用名で、Ｗａｔｓｏｎ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｉｎｃ．，Ｃｏｒｏｎａ，Ｃａｌｉｆ．からレボーラ及びトリボーラという商用名で、Ｍｏｎａｒｃｈ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓからノルデットという商用名で、及びＷｙｅｔｈ－Ａｙｅｒｓｔからトリファジルという商用名で入手可能；（ｃ）二酢酸エチノジオール（１９－ノル－１７α－プレグン－４－エン－２０－イン－３β，１７－ジオールジアセテート）とエチニルエストラジオールの組み合わせ；Ｇ．Ｄ．Ｓｅａｒｌｅ ＆ Ｃｏ．，Ｃｈｉｃａｇｏ，Ｉｌｌ．からデムレンという商用名で、及びＷａｔｓｏｎからゾビア（Zovia）という商用名で入手可能；（ｄ）デソゲストレル（１３－エチル－１１－メチレン－１８，１９－ジノル－１７α－プレグン－４－エン－２０－イン－１７－オール）とエチニルエストラジオールの組み合わせ；Ｏｒｇａｎｏｎからデソゲン及びミルセット（Mircette）という商用名で、並びにＯｒｔｈｏ－ＭｃＮｅｉｌ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ，Ｒａｒｉｔａｎ，Ｎ．Ｊ．からオルトセプトという商用名で入手可能；（ｅ）ノルエチンドロンとエチニルエストラジオールの組み合わせ；Ｐａｒｋｅ－Ｄａｖｉｓ，Ｍｏｒｒｉｓ Ｐｌａｉｎｓ，Ｎ．Ｊ．からエストロステップ（Estrostep）及びフェムハート（femhrt）という商用名で、Ｗａｔｓｏｎからミクロゲスチン（Microgestin）、ネコン（Necon）及びトリノリニル（Tri-Norinyl）という商用名で、Ｏｒｔｈｏ－ＭｃＮｅｉｌからモジコン及びオルトノブム（Ortho-Novum）という商用名で、並びにＷａｒｎｅｒ Ｃｈｉｌｃｏｔｔ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｒｏｃｋａｗａｙ，Ｎ．Ｊ．からオブコンという商用名で入手可能；（ｆ）ノルゲストレル（（±）－１３－エチル－１７－ヒドロキシ－１８，１９－ジノル－１７α－プレグン－４－エン－２０－イン－３－オン）とエチニルエストラジオールの組み合わせ；Ｗｙｅｔｈ－Ａｙｅｒｓｔからオブラル及びロ／オブラル（Lo/Ovral）という商用名で、及びＷａｔｓｏｎからオゲストレル（Ogestrel）及びロウオゲストレル（Low-Ogestrel）という商用名で入手

可能；（ｇ）ノルエチンドロン、エチニルエストラジオール及びメストラノールの組み合わせ（３－メトキシ－１９－ノル－１７α－プレグナ－１，３，５（１１０）－トリエン－２０－イン－１７－オール）；Ｗａｔｓｏｎからブレビコン及びノリニルという商用名で入手可能；（ｈ）１７β－エストラジオール（エストラ－１，３，５（１０）－トリエン－３－，１７β－ジオール）と微粉化ノルゲスチメート（１７α－１７－（アセチルオキシル）－１３－エチル－１８，１９－ジノルプレグン－４－エン－２０－イン－３－オン３－オキシム）の組み合わせ；Ｏｒｔｈｏ－ＭｃＮｅｉｌからオルトプレフェスト（Ortho-Prefest）という商用名で入手可能；（ｉ）ノルゲスチメート（１８，１９－ジノル－１７－プレグン－４－エン－２０－イン－３－オン，１７－（アセチルオキシ）－１３－エチル－，オキシム，（１７（α）－（＋）－）とエチニルエストラジオールの組み合わせ；Ｏｒｔｈｏ－ＭｃＮｅｉｌからオルトシクレン（Ortho Cyclen）及びオルトトリシクレン（Ortho Tri-Cyclen）という商用名で入手可能；並びに（ｊ）抱合エストロゲン（エストロン硫酸ナトリウム及びエキリン硫酸ナトリウム）と酢酸メドロキシプロゲステロン（２０－ジオン，１７－（アセチルオキシ）－６－メチル－，（６（α））－プレグン－４－エン－３）の組み合わせ；Ｗｙｅｔｈ－Ａｙｅｒｓｔからプリンフェーゼ及びプレンプロという商用名で入手可能。プロゲスチンの例には、下記が含まれる：ノルエチンドロン；ＥＳＩ　Ｌｅｄｅｒｌｅ，Ｉｎｃ．，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，Ｐａ．からエイゲスチンという商用名で、Ｏｒｔｈｏ－ＭｃＮｅｉｌからミクロノールという商用名で、及びＷａｔｓｏｎからノル－ＱＤという商用名で入手可能；ノルゲステロール；Ｗｙｅｔｈ－Ａｙｅｒｓｔからオブレットという商用名で入手可能；微粉化プロゲステロン（プレグン－４－エン－３，２０－ジオン）；Ｓｏｌｖａｙからプロメトリウムという商用名で入手可能；並びに酢酸メドロキシプロゲステロン；Ｐｈａｒｍａｃｉａ　＆　Ｕｐｊｏｈｎからプロベラという商用名で入手可能。ホルモン補充剤／組成物との併用療法に対する治療効果及び理論的根拠を示す試験が、ＵＳ２００３０１１９７９６に与えられている。

【０１４１】

化学療法剤

本明細書に記載する化合物は、１つ又は複数の化学療法剤との治療的組み合わせにおいて使用することができる。化学療法剤には、疎水性の複素環式癌化学療法剤、例えば、アドリアマイシン（ドキソルビシン）、ホスフェート、コルセミド、エトポシド、パクリタキセル、ビサンテン（bisantene）、ビンクリスチン、及びビンブラスチンが含まれるがこれに限定されるものではない。化学療法剤との併用療法に対する治療効果及び理論的根拠を示す試験が、例えば、ＷＯ０５／０３０２２５に記載されている。

【０１４２】

アテローム性動脈硬化症の１つ又は複数の症状を緩和するペプチド

本明細書に記載する化合物は、アテローム性動脈硬化症の１つ又は複数の症状を緩和するペプチド（例えば、ＵＳ２００４０２６６６７１、米国特許第６６６４２３０号明細書、ＵＳ２００３００４５４６０、ＵＳ２００３０１７１２７７、ＵＳ２００３０２２９０１５、ＵＳ２００４０２５４１２０、ＵＳ２００５０１６４９５０、ＷＯ／０４０３４９７７、ＷＯ／０２０１５９２３、及びＷＯ／０５０１６２８０に記載されている）との治療的組み合わせにおいて使用することができる。これには、米国特許第６６６４２３０にＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ．５として記載されているペプチド（ＣＡＳ登録番号６３１９５９－４７－２）（この場合少なくとも１つの残基がＤ－アミノ酸を含む）が含まれる。

【０１４３】

抗癌剤

本明細書に記載する化合物は、抗癌剤との治療的組み合わせにおいて使用することができる。抗癌剤には、下記が含まれるがこれに限定されるものではない：ステロイド性又は非ステロイド性抗アンドロゲン剤（例えばフィナステリド（Ｐｒｏｓｃａｒ（商品名））、酢酸シプロテロン（ＣＰＡ）、フルタミド（４’－ニトロ－３’－トリフルオロメチルイソブチルアニリド）、ビカルタミド（bicalutamide）（Ｃａｓｏｄｅｘ（商品名））、及びニルタミド（nilutamide））、エストロゲン、ジエチルスチルベストロール（ＤＥＳ

）、抱合エストロゲン（例えばＰｒｅｍａｒｉｎ（商品名））、タキサン（texane;例えばパクリタキセル（Ｔａｘｏｌ（商品名））、ドセタキセル（docetaxel）（Ｔａｘｏｔｅｒｅ（商品名））、７－Ｏ－メチルチオ－メチルパクリタキセル（米国特許第５６４６１７６号明細書に開示されている）、３’－ｔｅｒｔ－ブチル－３’－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル－４－デアセチル－３’－デフェニル－３’－Ｎ－デベンゾイル－４－Ｏ－メトキシカルボニル－パクリタキセル（米国特許出願番号６０／１７９，９６５、及びその中の実施例１７に開示されている）、Ｃ－４メチルカーボネートパクリタキセル（ＷＯ９４／１４７８７に開示されている）、及びタキサン含有製剤、例えば、米国特許第６３９５７７０号、第６３８０４０５号、及び第６２３９１６７号明細書に開示されているもの）、エポチロン（例えばエポチロンＡ、エポチロンＢ、エポチロンＣ、エポチロンＤ、デスオキシエポチロンＡ、デスオキシエポチロンＢ、［１Ｓ－［１Ｒ＊，３Ｒ＊（Ｅ），７Ｒ＊，１０Ｓ＊，１１Ｒ＊，１２Ｒ＊，１６Ｓ＊］］－７，１１－ジヒドロキシ－８，８，１０，１２，１６－ペンタメチル－３－［１－メチル－２－（２－－メチル－４－チアゾリル）エテニル］－４－アザ－１７－オキサビシクロ［１４．１．０］ヘプター－デカン－５，９－ジオン（ＷＯ９９／０２５１４に開示されている）、［１Ｓ－［１Ｒ＊，３Ｒ＊（Ｅ），７Ｒ＊，１０Ｓ＊，１１Ｒ＊１２Ｒ＊，１６Ｓ＊］］－３－［２－［２－（アミノメチル）－４－チアゾリル］－１－メチルエテニル］－７，１１－ジヒドロキシ－８－，８，１０，１２，１６－ペンタメチル－４，１７－ジオキサビシクロ［１４．１．０］－ヘプタデカン－５，９－ジオン（米国特許出願番号０９／５０６，４８１（２０００年２月１７日に出願）、並びにその中の実施例７及び８に開示されている）、及びその誘導体）、微小管破壊剤（microtuble-disruptor agents）、アルキル化剤、代謝拮抗剤、エピドフィロトキシン（epidophyllotoxin）、抗腫瘍性酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、プロダルバジン、ミトキサントロン、白金配位錯体、生物応答修飾物質、増殖阻害剤、ホルモン／抗ホルモン療法剤、造血増殖因子、アンスラサイクリン系薬物、ビンカ薬物、マイトマイシン、ブレオマイシン、細胞傷害性ヌクレオシド、ジスコデルモリド（discodermolide）、プテリジン系薬物、ジイネン（diynenes）、アロマターゼ阻害剤、ポドフィロトキシン、ドキソルビシン、カルミノマイシン、ダウノルビシン、イダルビシン、ダクチノマイシン、プリカマイシン、ビノレルビン、アミノプテリン、メトトレキセート、メトプテリン、ジクロロメトトレキセート、チオグアニン、ヒドロキシ尿素、カンパテシン（campathecins）、ニトロソウレア、マイトマイシンＣ、ポルフィロマイシン、５－フルオロウラシル、６－メルカプトプリン、ゲムシタビン、シトシンアラビノシド、ポドフィロトキシン又はポドフィロトキシン誘導体、例えば、エトポシド、リン酸エトポシド、若しくはテニポシド、メルファラン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ロイロシジン、ビンデシン、ロイロシン、エストラムスチン、シスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ブレオマイシン、タモキシフェン、イフォスファミド、メルファラン、ヘキサメチルメラミン、チオテーパ、シタラビン、イダトレキセート、トリメトレキセート、ダカルバジン、Ｌ－アスパラギナーゼ、カンプトテシン、ＣＰＴ－１１、トポテカン、アラ－Ｃ、ビカルタミド、フルタミド、ロイプロリド、ピリドベンゾインドール誘導体、インターフェロン、インターロイキン、ＬＨＲＨ類似体（例えば、酢酸ゴセレリン（Ｚｏｌａｄｅｘ（商品名））及び酢酸ロイプロリド（Ｌｕｐｒｏｎ（商品名））、並びに選択的エストロゲン受容体モジュレーター（ＳＥＲＭ）化合物。選択的エストロゲン受容体モジュレーターという用語は、エストロゲンアゴニスト及びエストロゲンアンタゴニストの両方を含み、エストロゲン受容体と結合して、骨回転を阻害し、骨量減少を予防する化合物を指す。特に、エストロゲンアゴニストは、哺乳動物組織のエストロゲン受容体部位に結合することができて、１つ又は複数の組織においてエストロゲンの作用を模倣することができる化合物である。エストロゲンアンタゴニストは、哺乳動物組織のエストロゲン受容体部位に結合することができて、１つ又は複数の組織においてエストロゲンの作用を遮断することができる化合物である。

【０１４４】

ＳＥＲＭｓには、下記が含まれるがこれに限定されるものではない：タモキシフェン（

及び米国特許第４５３６５１６号明細書に開示されている関連化合物）；４－ヒドロキシタモキシフェン（及び米国特許第４６２３６６０号明細書に開示されている関連化合物）；ラロキシフェン（並びに米国特許第４４１８０６８号、第５３９３７６３号、第５４５７１１７号、第５４７８８４７号、及び第５６４１７９０号明細書に開示されている関連化合物）；ドロロキシフェン（droloxifene）；イドキシフェン（idoxifene）（及び米国特許第４８３９１５５号明細書に開示されている関連化合物）；ラソフォキシフェン；ＴＳＥ－４２４（並びに米国特許第５９９８４０２号、第５９８５９１０号、第５７８０４９７号、第５８８０１３７号明細書、ＥＰ０８０２１８３Ａ１に開示されている他の化合物）；ＬＹ３５３３８１；ＬＹ１１７０８１；トレミフェン（並びに米国特許第４６９６９４９号及び第４９９６２２５号明細書に開示されている他の化合物）；セントクロマン（及び米国特許第３８２２２８７号明細書に開示されている他の化合物）；フルバストラント；４－［７－（２，２－ジメチル１－オキソプロポキシ－４－メチル－２－［４－［２－（１－ピペリジニル）エトキシ］フェニル］－２Ｈ－１－ベンゾピラン－３－イル］－フェニル－２，２－ジメチルプロパノエート；４，４’－ジヒドロキシベンゾフェノン－２，４－ジニトロフェニルヒドラゾン；ＳＨ６４６；６－（４－ヒドロキシ－フェニル）－５－［４－（２－ピペリジン－１－イル－エトキシ）－ベンジル］－ナフタレン－２－オール（及び米国特許第５４８４７９５号明細書に開示されている化合物）；｛４－［２－（２－アザ－ビシクロ［２．２．１］ヘプト－２－イル）－エトキシ］－フェニル｝－［６－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシ－フェニル）－ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル］－メタノン；ＧＷ５６３８；ＧＷ７６０４；ＥＭ－６５２及びＥＭ－８００（合成及び活性は、Ｇａｕｔｈｉｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，（１９９７）Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４０：２１１７－２１２２に記載されている）；米国特許第５５２４１２号明細書に開示されている化合物（下記が含まれる：ｃｉｓ－６－（４－フルオロ－フェニル）－５－［４－（２－ピペリジン－１－イル－エトキシ）－フェニル］－５，６，－７，８－テトラヒドロ－ナフタレン－２－オール；（－）－ｃｉｓ－６－フェニル－５－［４－（２－ピロリジン－１－イル－エトキシ）－フェニル］－５，６，７，８－テトラヒドロ－ナフタレン－２－オール；ｃｉｓ－６－フェニル－５－［４－（２－ピロリジン－１－イル－エトキシ）－フェニル］－５，６，７，８－テトラヒドロ－ナフタレン－２－オール；ｃｉｓ－１－［６’－ピロリジノエトキシ－３’－ピリジル］－２－フェニル－６－ヒドロキシ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン；１－（４’－ピロリジノエトキシフェニル）－２－（４”－フルオロフェニル）－６－ヒドロキシ－１，２，３，－４－テトラヒドロイソキノリン；ｃｉｓ－６－（４－ヒドロキシフェニル）－５－［４－（２－ピペリジン－１－イル－エトキシ）－フェニル］－５，６，－７，８－テトラヒドロ－ナフタレン－２－オール；１－（４’－ピロリジノエトキシフェニル）－２－フェニル－６－ヒドロキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン及びその酒石酸塩（－）－ｃｉｓ－６－フェニル－５－［４－（２－ピロリジン－１－イル－エトキシ）－フェニル－］－５，６，７，８－テトラヒドロ－ナフタレン－２－オール）、ＵＳ２００４０２５９８８６、ＵＳ２００４０１６２３０４、及びＷＯ９５／１０５１３；並びに薬学的に許容可能なその塩及びエステル。抗癌剤との併用療法に対する治療効果及び理論的根拠を示す試験が、ＵＳ２００４０１１６３５８及びＷＯ０４／０１０９４８に与えられている。

【０１４５】

骨量減少及び関連障害の治療に使用される薬剤

本明細書に記載する化合物は骨量減少及び関連障害の治療に使用される薬剤との治療的組み合わせにおいて使用することができる。前記薬剤には、下記が含まれるがこれに限定されるものではない：（１）ＳＥＲＭｓ（上記のものを含む）；（２）ビホスホネート、下記が含まれるがこれに限定されるものではない：アレンドロン酸及びアレンドロネート／ＭＫ－２１７／（Ｆｏｓａｍａｘ（商品名））／アレドロネートナトリウム／アレンドロネート一ナトリウム三水和物（そのナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、又はアンモニウム塩を含む）（アレンドロン酸及びアレンドロネートは、米国特許第４９２２００７号、第５０１９６５１号、第５５１０５１７号、及び第５６４８４９号明細

書に開示されている）１；更に又）；Ｙａｍａｎｏｕｃｈｉ化合物　ＹＭ１７５／インカドロネート／シマドロネート（シクロヘプチルアミノメチレン－１，１－ビスホスホン酸、米国特許第４９７０３３５号明細書）；１，１－ジクロロメチレン－１，１－ジホスホン酸（クロドロン酸）、及びその二ナトリウム塩（クロドロネート、Ｐｒｏｃｔｅｒ　ａｎｄ　Ｇａｍｂｌｅ）、ベルギー特許６７２，２０５（１９６６）及びＪ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ　３２，４１１１（１９６７）に記載されている）；ＥＢ－１０５３（１－ヒドロキシ－３－（１－ピロリジニル）－プロピリデン－１，１－ビスホスホン酸）；エチドロン酸（１－ヒドロキシエタン－１，１－ジホスホン酸（エチドロン酸）；Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ－Ｍａｎｎｈｅｉｍ化合物　イバンドロネート／ＢＭ－２１０９５５（１－ヒドロキシ－３－（Ｎ－メチル－Ｎ－ペンチルアミノ）プロピリデン－１，１－ビスホスホン酸；米国特許第４９２７８１４号明細書に開示されている）；ミノドロネート（１－ヒドロキシ－２－イミダゾ－（１，２－ａ）ピリジン－３－エチリデン）；ネリドロネート（６－アミノ－１－ヒドロキシヘキシリデン－１，１－ビスホスホン酸）；オルパドロネート（３－（ジメチルアミノ）－１－ヒドロキシプロピリデン－１，１－ビスホスホン酸）；パミドロネート（３－アミノ－１－ヒドロキシプロピリデン－１，１－ビスホスホン酸）；ピリドロネート（２－（２－ピリジニル）エチリデン］－１，１－ビスホスホン酸；米国特許第４７６１４０６号明細書に記載されている）；リセドロネート（１－ヒドロキシ－２－（３－ピリジニル）－エチリデン－１，１－ビスホスホン酸）；チルドロネート（４－クロロフェニル）チオメタン－１，１－ジスホスホン酸；米国特許第４８７６２４８号明細書に記載されている）；ゾレドロネート（１－ヒドロキシ－２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）エチリデン－１，１－ビスホスホン酸）；エチドロネート；並びに薬学的に許容可能なその塩及びエステル；並びにその混合物も含まれる；（３）エストロゲンとエストロゲンの組み合わせ（上記のものが含まれる）；（４）カテプシンＫ阻害剤（例えば、システインプロテアーゼカテプシンＫの活性を妨げる化合物）、これには、ＷＯ００／５５１２６及びＷＯ０１／４９２８８に開示されているものを含まれる；（５）アンドロゲン受容体モジュレーター、これには、フィナステリド及び他の５α－還元酵素阻害剤、ニルタミド、フルタミド、ビカルタミド、リアロゾール、及びアビラテロールアセテートが含まれるがこれに限定されるものではない；（６）破骨細胞プロトンＡＴＰアーゼの阻害剤、これにはＦａｒｉｎａ　ｅｔ　ａｌ．（１９９９）ＤＤＴ，４：１６３－１７２に記載されているものが含まれる；（７）ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤（上記のものが含まれる）；（８）インテグリン受容体アンタゴニスト（ＵＳ２００４０１６２３０４に記載されているものが含まれる）；（９）骨芽細胞同化剤（例えば副甲状腺ホルモン（ＰＴＨ）又はそのアミノ末端フラグメント（ＰＴＨｒＰ－（１－３６）；Ｓｙｅｄ　ｅｔ　ａｌ．（２００１）ＪＣＥＭ　８６：１５２５－１５３１）及び類似体などの骨を形成する薬剤）；（１０）カルシトニン；（１１）ビタミンＤ、これには、ビタミン$Ｄ_3$（コレカルシフェロール）、ビタミン$Ｄ_2$（エルゴカルシフェロール）；１α－ヒドロキシビタミンＤ；２５－ヒドロキシビタミンＤ；１α，２５－ジヒドロキシビタミンＤ；及びジヒドロキシビタミンＤが含まれるがこれに限定されるものではない；（１２）合成ビタミンＤ類似体（ビタミンＤのように作用する非自然発生的化合物）；（１３）米国特許第５２８００４０号明細書に開示されている化合物；並びに（１４）セロトニン再取り込み阻害剤（上記のものが含まれる）。

【０１４６】

本明細書に記載する化合物は、その他の薬剤との治療的組み合わせにおいて使用することができる。その他の薬剤には下記が含まれるがこれに限定されるものではない：トロンボキサンＡ２（ＴｘＡ２）アンタゴニスト；ＣＲＴＨ２受容体モジュレーター（例えば、ラマトロバン／Ｂａｙｎａｓ／ＢＡＹ　ｕ３４０５、これはＴｘＡ２アンタゴニスト的活性とＣＲＴＨ２アンタゴニスト的活性の両方を示す）；ラニチン（ranitine）；ボセンタン；チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、ＷＯ００／０５３６０５に開示されているもの；選択的アンドロゲン受容体モジュレーター（ＳＡＲＭ）、これにはＬＧＤ－２２２６（リガンド）又はＷＯ０３／０１１８２４に開示されている化合物が含まれる；米国特許第５

３１６７６５号、第４９３３１６５号、及び第４９２９４３７号明細書に開示されているような補酵素Ｑ１０；ＷＯ００／００３７４６に開示されているような、ＩＩＩ型内皮細胞硝酸シンターゼをアップレギュレートする薬剤；軟骨保護化合物、例えば多硫酸化グリコサミノグリカン（ＰＳＧＡＧ）、グルコサミン、コンドロイチン硫酸（ＣＳ）、ヒアルロン酸（ＨＡ）、ペントサン多硫酸（ＰＰＳ）、ドキシサイクリン又はミノサイクリン、例えば、ＥＰ９７０６９４に開示されているもの；単球及びマクロファージ阻害剤、例えば多価不飽和脂肪酸（ＰＵＦＡ）；甲状腺ホルモン、これにはチロキシン類似体（例えばＣＧＳ－２６２１４（フッ素化された環を有するチロキシン化合物）、デキストロチロキシン、エイトロキセート（eitroxate）、及びチロプロプ酸が含まれる；ＷＯ９９／４４６０９に開示されているような５－ＨＴ再取り込み阻害剤；並びに抗感染薬、例えばキノロン類、例えば、シプロフロキサン、オフロキサン、及びＴｅｑｕｉｎ（商品名）（Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）、マクロライド、例えばエリスロマイシン及びクラリスロマイシン（Ｂｉａｘｉｎ（商品名）（Ａｂｂｏｔｔ））、並びにアジスロマイシン（Ｚｉｔｈｒｏｍａｘ（Ｐｆｉｚｅｒ））。本明細書で記載した化合物は、インターロイキン－６モジュレーターとの治療的併用で使用可能であり、インターロイキン－６モジュレーターは、例えば、ＵＳ２００６００７８５３３にて記述された、インターロイキン－６阻害剤／抗体、インターロイキン－６レセプター阻害剤／抗体、インターロイキン－６アンチセンスオリゴヌクレオチド（ＡＳＯＮ）、ｇｐ１３０タンパク質阻害剤／抗体、チロシンキナーゼ阻害剤／抗体、セリン／スレオニンキナーゼ阻害剤／抗体、マイトジエン－活性化タンパク質（ＭＡＰ）キナーゼ阻害剤／抗体、ホスファチジルイノシトール３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）阻害剤／抗体、核因子κＢ（ＮＦ－κＢ）阻害剤／抗体、ＩκＢキナーゼ（ＩＫＫ）阻害剤／抗体、アクチベータタンパク質－１（ＡＰ－１）阻害剤／抗体、ＳＴＡＴ転写因子阻害剤／抗体、ＩＬ－６又はＩＬ－６レセプターの改変ＩＬ－６部分ペプチド、及びＳＯＣＳ（サイトカインシグナル伝達の抑制）タンパク質を含む。本明細書に記載した化合物は、少なくとも１つのユビキノン（例えばＣｏｅｎｚｙｍｅ　Ｑ、Ｃｏｅｎｚｙｍｅ　Q_{10}）との治療的併用で使用可能である。特定の実施形態において、本明細書で記載した化合物は、スタチン（例えばアトロバスタチン、アトロバスタチンカルシウム、ロスバスタチン、ロスバスタチンカルシウム）、及びユビキノン（例えばＣｏｅｎｚｙｍｅ　Ｑ、Ｃｏｅｎｚｙｍｅ　Q_{10}）と同時投与される。本明細書で記載した化合物は、ＭＫ－０５２４（Ｍｅｒｃｋ））のようなＰＧＤ２レセプター１（ＤＰ１、またＤＰ－１、ＤＰとも呼ばれる）アンタゴニスト、及び特許発行物、ＷＯ０６０２６２７３にて記述されたものとの治療的併用で使用可能である。特定の実施形態において、本明細書で記載した化合物は、（その誘導体及び放出延長処方（例えばＮｉａｓｐａｎ（商標））を含む）ニコチン酸又はナイアシン、及びＤＰ－１アンタゴニスト（例えば　ＭＫ－０５２４）と同時投与される。

【０１４７】

本明細書に記載する化合物を、ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤（例えばスタチン、例えばアトルバスタチン、アトルバスタチンカルシウム、ロスバスタチン、ロスバスタチンカルシウム、シンバスタチン）、フィブレート（例えばフェノフィブレート（Ｔｒｉｃｏｒ（商品名））、ナイアシン（その誘導体及び持続放出製剤（例えばＮｉａｓｐａｎ（商品名））を含む）、グリタゾン（例えばマレイン酸ロシグリタゾン（Ａｖａｎｄｉａ（商品名））、塩酸ピオグリタゾン（Ａｃｔｏｓ（商品名））、カルシウムチャネル遮断薬（例えばアムロジピンベシレート（Ｎｏｒｖａｓｃ（商品名））、アンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト（例えばバルサルタン（Ｄｉｏｖａｎ（商品名）、Ｄｉｏｖａｎ　ＨＣＴ（商品名）（バルサルタン及びヒドロクロロチアジド））、ビグアナイド（例えばメトホルミン（Ｇｌｕｃｏｐｈａｇｅ（商品名））、スルホニル尿素（例えばグリピジド（Ｇｌｕｃｏｔｒｏｌ（商品名）、Ｇｌｕｃｏｔｒｏｌ　ＸＬ（商品名））、グリブリド（Ｍｉｃｒｏｎａｓｅ（商品名）、Ｇｌｙｎａｓｅ　Ｐｒｅｓｔａｂ（商品名），Ｄｉａｂｅｔａ（商品名））、並びにＧｌｕｃｏｖａｎｃｅ（商品名）（グリブリド及びメトホルミン）のうちの１つ、２つ、３つ、又はそれより多くと一緒に投与することが有

用であり得る。本明細書に記載する化合物を、ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤（例えばスタチン）、フィブレート、グリタゾン、ナイアシン又はその誘導体、カルシウムチャネル遮断薬、アンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト、ビグアナイド、スルホニル尿素のうちの１つ又は複数と一緒に単一の医薬組成物中に混合することが特に有用であり得る。投与単位中の２つ以上の活性成分のそれぞれの正確な量は、各成分の所望投与量に依存する。従って、特定の処方計画（例えば、特定の単位数及び特定の投与タイミングを指定する処方計画）に従って投与されるとき、患者が単一成分のみで治療されていた場合に投与されるのと同じ投与量を各成分について送達するような投与単位を作成することが有用であり得る。別の状況においては、患者が単一成分でのみ治療されていた場合に投与される投与量より少ない投与量を１つ又は複数の成分について送達するような投与単位を作成することが望ましくあり得る。最後には、患者が単一成分でのみ治療されていた場合に投与される投与量より多い投与量を１つ又は複数の成分について送達するような投与単位を作成することが望ましくあり得る。医薬組成物は更に付加的成分を含むことができ、付加的成分は本明細書に記載する賦形剤を含むがこれに限定されるものではない。特定の実施態様においては、投与単位のうち１つ又は複数の治療剤は、持続放出製剤又は制御放出製剤中に存在することができ、付加的治療剤は持続放出製剤中に存在することができない。例えば、本明細書に記載する化合物は、フェノフィブレート（持続放出フィブレート剤）と同じ投与単位中に存在することができる。例えば、本明細書に記載する化合物は、トルセトラピブの制御放出製剤を含む１つ又は複数の付加的薬剤と同じ投与単位中に存在することができる。

【０１４８】

医薬組成物は、１重量％～２０重量％の本明細書に記載する化合物；１重量％～８０重量％のＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤、例えばアトルバスタチン、アトルバスタチンカルシウム、ジヒドロコンパクチン、ベルバスタチン、カルバスタチン、セリバスタチン、クリルバスタチン、ダルバスタチン、フルバスタチン、グレンバスタチン、フルインドスタチン、ベロスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、コンパクチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、ロスバスタチン、ロスバスタチンカルシウム、シンバスタチン、シリバスタチン、及びＣＩ－９８１；並びに０．０１重量％～２重量％の安定剤、例えばブチル化ヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）を含むことができる。更に、医薬粗製物は、１重量％～８０重量％の微結晶セルロース；０．５重量％～１０重量％のヒドロキシプロピルメチルセルロース；０．１重量％～４重量％のステアリン酸マグネシウム；及び２５重量％～７０重量％のラクトースを含むことができる。医薬組成物は、任意に、クロスカルメロースナトリウム、クエン酸、アスコルビン酸、及び没食子酸プロピルのうちの１つ又は複数を含むことができる。医薬組成物は、クエン酸、アスコルビン酸、及びアルファ化デンプンのうちの１つ又は複数を含むか又は除外することができる。実際問題としては、錠剤又はカプセル剤などの単回投与単位は、重さが５０ｍｇ～１０００ｍｇ（例えば、１００ｍｇ～８００ｍｇを含む）であるべきである。

【０１４９】

投与単位（例えば経口投与単位）は、例えば、本明細書に記載する化合物を、１～５００ｍｇ、２ｍｇ～５００ｍｇ、１～３００ｍｇ、１～１００ｍｇ、５ｍｇ～１００ｍｇ、１～３０ｍｇ、１～４０ｍｇ、５ｍｇ～２０ｍｇ、１ｍｇ、２ｍｇ、３ｍｇ、４ｍｇ、５ｍｇ、６ｍｇ、７ｍｇ、８ｍｇ、９ｍｇ、１０ｍｇ、１１ｍｇ、１２ｍｇ、１３ｍｇ、１４ｍｇ、１５ｍｇ、１６ｍｇ、１７ｍｇ、１８ｍｇ、１９ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、３５ｍｇ、４０ｍｇ、４５ｍｇ、５０ｍｇ、５５ｍｇ、６０ｍｇ、６５ｍｇ、７０ｍｇ、７５ｍｇ、８０ｍｇ、８５ｍｇ、９０ｍｇ、９５ｍｇ、及び１００ｍｇ；スタチン（例えばアトルバスタチン、アトルバスタチンカルシウム、ロスバスタチン、ロスバスタチンカルシウム、シンバスタチン、など）を５ｍｇ～８０ｍｇ（例えば５ｍｇ、１０ｍｇ、１５ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、３５ｍｇ、４０ｍｇ、４５ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ及び８０ｍｇ）；並びにスタチン１ｍｇ当たりＢＨＡを０．００２ｍｇ～０．００４ｍｇ含むことができる。特定の実施態様においては、投与単位は、本

明細書に記載する化合物５ｍｇ、及びスタチン５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、又は８０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物１０ｍｇ、及びスタチン５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、又は８０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物１５ｍｇ、及びスタチン５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、又は８０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物２０ｍｇ、及びスタチン５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、又は８０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物２５ｍｇ、及びスタチン５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、又は８０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物３０ｍｇ、及びスタチン５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、又は８０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物３５ｍｇ、及びスタチン５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、又は８０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物４０ｍｇ、及びスタチン５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、又は８０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物４５ｍｇ、及びスタチン５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、又は８０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物５０ｍｇ、及びスタチン５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、又は８０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物５５ｍｇ、及びスタチン５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、又は８０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物６０ｍｇ、及びスタチン５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、又は８０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物６５ｍｇ、及びスタチン５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、又は８０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物７０ｍｇ、及びスタチン５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、又は８０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物７５ｍｇ、及びスタチン５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、又は８０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物８０ｍｇ、及びスタチン５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、又は８０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物８５ｍｇ、及びスタチン５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、又は８０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物９０ｍｇ、及びスタチン５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、又は８０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物９５ｍｇ、及びスタチン５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、又は８０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物１００ｍｇ、及びスタチン５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、又は８０ｍｇを含む。１日用量は、本明細書に記載する化合物５～１００ｍｇ（例えば１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ）、及びスタチン５、１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０又は

８０ｍｇを含むことができる。特定の実施態様においては、スタチンは、アトルバスタチン、アトルバスタチンカルシウム、ロスバスタチン、ロスバスタチンカルシウム及びシンバスタチンからなる群から選択される。特定の実施形態において、スタチンはアトロバスタチンである。それらの特定の実施形態において、一日用量単位は、５～１００ｍｇ（例えば、１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ）の本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、４０ｍｇ、又は８０ｍｇのアトロバスタチンが含まれ得る。特定の実施形態において、スタチンはロスバスタチン（例えばロスバスタチンカルシウム）である。それらの特定の実施形態において、一日用量単位には、５～１００ｍｇ（例えば、１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ）の本明細書で記載した化合物、及び５ｍｇ、１０ｍｇ、２０ｍｇ、又は４０ｍｇのロスバスタチン（例えばロスバスタチンカルシウム）が含まれ得る。特定の実施態様においては、投与単位及び１日用量は等しい。様々な実施態様においては、投与単位は、その日のいつでも食事とともに、その日のいつでも食事なしで、一晩絶食後に食事とともに（例えば朝食とともに）、軽食後の就寝前に投与される。様々な実施態様においては、投与単位は、１日に１回、１日に２回、１日に３回、１日に４回投与される。投与単位は、スタチン１ｍｇ当たり没食子酸プロピル０．０００５ｍｇ～０．００１ｍｇを含むことができる。例えば、投与単位は、ＢＨＡを０．０１ｍｇ～１６ｍｇ、特に０．０２ｍｇ～０．１６ｍｇ含むことができ、並びに更に没食子酸プロピルを０．００１ｍｇ～０．０５ｍｇ、特に０．００５ｍｇ～０．０４ｍｇ含むことができる。投与単位は、更に、微結晶セルロースを１ｍｇ～６４０ｍｇ、特に１５ｍｇ～１２０ｍｇ；ＨＰＭＣを０．５ｍｇ～８０ｍｇ、特に２ｍｇ～１６ｍｇ；ステアリン酸マグネシウムを０．１ｍｇ～３２ｍｇ、特に１．５～１２ｍｇ；並びにラクトースを含むことができる。クロスカルメロースナトリウムを、任意に、組成物中に１成分として含むことができる。例えば、経口投与単位は、クロスカルメロースナトリウムを０ｍｇ～８０ｍｇ、特にクロスカルメロースナトリウムを３ｍｇ～２４ｍｇ含むことができる。クエン酸を、任意に、組成物中に１成分として含むことができる。例えば、経口投与単位は、クエン酸を０ｍｇ～８０ｍｇ、特に０．２５ｍｇ～２ｍｇ含むことができる。加えて、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸及びＥＤＴＡのうちの１つ又は複数を、任意に、投与単位中に含むことができる。ラクトースなどの不活性成分を添加して、単位投与形態を所望の重量にすることができる。投与単位は、任意に、その他の薬剤、例えばフィブレート、ナイアシン（その誘導体を含む）、グリタゾン、カルシウムチャネル遮断剤、アンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト、ビグアナイド、ＣＥＴＰ阻害剤、プロブコール誘導体、及びスルホニル尿素のうちの１つ、２つ、３つ、又はそれより多くを含むことができる。

【０１５０】

用量単位（例えば経口用量単位）は、例えば、１～５００ｍｇ、２ｍｇ～５００ｍｇ、１～３００ｍｇ、１～１００ｍｇ、５ｍｇ～１００ｍｇ、１～３０ｍｇ、１～４０ｍｇ、５ｍｇ～２０ｍｇ、１ｍｇ、２ｍｇ、３ｍｇ、４ｍｇ、５ｍｇ、６ｍｇ、７ｍｇ、８ｍｇ、９ｍｇ、１０ｍｇ、１１ｍｇ、１２ｍｇ、１３ｍｇ、１４ｍｇ、１５ｍｇ、１６ｍｇ、１７ｍｇ、１８ｍｇ、１９ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、３５ｍｇ、４０ｍｇ、４５ｍｇ、５０ｍｇ、５５ｍｇ、６０ｍｇ、６５ｍｇ、７０ｍｇ、７５ｍｇ、８０ｍｇ、８５ｍｇ、９０ｍｇ、９５ｍｇ、及び１００ｍｇの本明細書で記述された化合物、１０ｍｇ～１５０ｍｇ（例えば、１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、４８ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１４５ｍｇ、１５０ｍｇ）のフィブレート（例えばフェノフィブレート（Ｔｒｉｃｏｒ（商標））を含むことができる。特定の実施形態において、用量単位には、５ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０、２０、３０、４０、４８、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２０、１３０、１４０、１４５、又は１５０ｍｇのフィブレートが含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、１０ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０、２０、３０、４０、４８、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２０、１３０、１４０、１４５、又は１５０ｍｇのフィブレートが含まれる。特定の

実施形態において、用量単位には、１５ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０、２０、３０、４０、４８、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２０、１３０、１４０、１４５、又は１５０ｍｇのフィブレートが含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、２０ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０、２０、３０、４０、４８、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２０、１３０、１４０、１４５、又は１５０ｍｇのフィブレートが含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、２５ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０、２０、３０、４０、４８、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２０、１３０、１４０、１４５、又は１５０ｍｇのフィブレートが含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、３０ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０、２０、３０、４０、４８、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２０、１３０、１４０、１４５、又は１５０ｍｇのフィブレートが含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、３５ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０、２０、３０、４０、４８、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２０、１３０、１４０、１４５、又は１５０ｍｇのフィブレートが含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、４０ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０、２０、３０、４０、４８、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２０、１３０、１４０、１４５、又は１５０ｍｇのフィブレートが含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、４５ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０、２０、３０、４０、４８、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２０、１３０、１４０、１４５、又は１５０ｍｇのフィブレートが含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、５０ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０、２０、３０、４０、４８、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２０、１３０、１４０、１４５、又は１５０ｍｇのフィブレートが含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、５５ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０、２０、３０、４０、４８、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２０、１３０、１４０、１４５、又は１５０ｍｇのフィブレートが含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、６０ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０、２０、３０、４０、４８、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２０、１３０、１４０、１４５、又は１５０ｍｇのフィブレートが含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、６５ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０、２０、３０、４０、４８、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２０、１３０、１４０、１４５、又は１５０ｍｇのフィブレートが含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、７０ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０、２０、３０、４０、４８、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２０、１３０、１４０、１４５、又は１５０ｍｇのフィブレートが含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、７５ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０、２０、３０、４０、４８、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２０、１３０、１４０、１４５、又は１５０ｍｇのフィブレートが含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、８０ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０、２０、３０、４０、４８、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２０、１３０、１４０、１４５、又は１５０ｍｇのフィブレートが含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、８５ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０、２０、３０、４０、４８、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２０、１３０、１４０、１４５、又は１５０ｍｇのフィブレートが含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、９０ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０、２０、３０、４０、４８、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２０、１３０、１４０、１４５、又は１５０ｍｇのフィブレートが含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、９５ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０、２０、３０、４０、４８、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２０、１３０、１４０、１４５、又は１５０ｍｇのフィブレートが含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、１００ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０、２０、３０、４０、４８、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２０、１３０、１４０、１４５、又は１５０ｍｇのフィブレートが含まれる。一日用量単位には、５～１００ｍｇ（例えば、１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ

、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ）の本明細書で記載した化合物、及び１０、２０、３０、４０、４８、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２０、１３０、１４０、１４５、又は１５０ｍｇのフィブレートが含まれ得る。特定の実施形態において、フィブレートはフェノフィブレート（Ｔｒｉｃｏｒ（商標））である。特定の実施形態において、一日用量単位には、５～１００ｍｇ（例えば、５ｍｇ、１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ）の本明細書で記載した化合物、及び４８ｍｇ、９６ｍｇ、また１４５ｍｇのフェノフィブレート（例えば（Ｔｒｉｃｏｒ（商標））が含まれ得る。特定の実施形態において、用量単位と一日用量は等しい。種々の実施形態において、用量単位は、一日にいつでも食事とともに、一日のいつでも食事なしで、一晩断食の後の食事とともに（例えば朝食とともに）、低脂肪スナックの後の就寝時に、投与される。種々の実施形態において、用量単位は、一日一回、一日二回、一日三回、一日四回投与される。用量単位は任意に、１、２、３以上のＨＭＧ　ＣｏＡ還元酵素阻害剤（例えばスタチン）、（それらの誘導体を含む）ナイアシン、グリタゾン、カルシウムチャネル遮断薬、アンジオテンシンＩＩレセプターアンタゴニスト、ビグアニド、ＣＥＴＰ阻害剤、プロブコール誘導体、及びスルホニルウレアのような他の薬剤を含んでよい。

【０１５１】

投与単位（例えば経口投与単位）は、例えば、本明細書に記載する化合物を、１～５００ｍｇ、２ｍｇ～５００ｍｇ、１～３００ｍｇ、１～１００ｍｇ、５ｍｇ～１００ｍｇ、１～３０ｍｇ、１～４０ｍｇ、５ｍｇ～２０ｍｇ、１ｍｇ、２ｍｇ、３ｍｇ、４ｍｇ、５ｍｇ、６ｍｇ、７ｍｇ、８ｍｇ、９ｍｇ、１０ｍｇ、１１ｍｇ、１２ｍｇ、１３ｍｇ、１４ｍｇ、１５ｍｇ、１６ｍｇ、１７ｍｇ、１８ｍｇ、１９ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、３５ｍｇ、４０ｍｇ、４５ｍｇ、５０ｍｇ、５５ｍｇ、６０ｍｇ、６５ｍｇ、７０ｍｇ、７５ｍｇ、８０ｍｇ、８５ｍｇ、９０ｍｇ、９５ｍｇ、及び１００ｍｇ、並びにグリタゾン（例えばロシグリタゾン、ピオグリタゾン）を、１ｍｇ～６０ｍｇ（例えば１ｍｇ、２ｍｇ、３ｍｇ、４ｍｇ、５ｍｇ、６ｍｇ、７ｍｇ、８ｍｇ、９ｍｇ、１０ｍｇ、１１ｍｇ、１２ｍｇ、１３ｍｇ、１４ｍｇ、１５ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、３５ｍｇ、４０ｍｇ、４５ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ）含むことができる。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物５ｍｇ、及びグリタゾン１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、又は６０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物１０ｍｇ、及びグリタゾン１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、又は６０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物１５ｍｇ、及びグリタゾン１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、又は６０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物２０ｍｇ、及びグリタゾン１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、又は６０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物２５ｍｇ、及びグリタゾン１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、又は６０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物３０ｍｇ、及びグリタゾン１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、又は６０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物３５ｍｇ、及びグリタゾン１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、又は６０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物４０ｍｇ、及びグリタゾン１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、又は６０ｍｇを含む。特定の実施態様

においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物４５ｍｇ、及びグリタゾン１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、又は６０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物５０ｍｇ、及びグリタゾン１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、又は６０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物５５ｍｇ、及びグリタゾン１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、又は６０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物６０ｍｇ、及びグリタゾン１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、又は６０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物６５ｍｇ、及びグリタゾン１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、又は６０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物７０ｍｇ、及びグリタゾン１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、又は６０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物７５ｍｇ、及びグリタゾン１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、又は６０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物８０ｍｇ、及びグリタゾン１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、又は６０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物８５ｍｇ、及びグリタゾン１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、又は６０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物９０ｍｇ、及びグリタゾン１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、又は６０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物９５ｍｇ、及びグリタゾン１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、又は６０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物１００ｍｇ、及びグリタゾン１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、又は６０ｍｇを含む。１日用量は、本明細書に記載する化合物５～１００ｍｇ（例えば、１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ）、及びグリタゾン１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、又は６０ｍｇを含むことができる。特定の実施態様においては、グリタゾンは、マレイン酸ロシグリタゾン（Ａｖａｎｄｉａ（商品名））である。特定の実施態様においては、グリタゾンは、ピオグリタゾン（Ａｃｔｏｓ（商品名））である。特定の実施態様においては、投与単位及び１日用量は等しい。様々な実施態様においては、投与単位は、その日のいつでも食事とともに、その日のいつでも食事なしで、一晩絶食後に食事とともに（例えば朝食とともに）、軽食後の就寝前に投与される。様々な実施態様においては、投与単位は、１日に１回、１日に２回、１日に３回、１日に４回投与される。投与単位は、任意に、その他の薬剤、例えばＨＭＧ　ＣｏＡ還元酵素阻害剤（例えばスタチン）、フィブレート、ナイアシン（その誘導体を含む）、カルシウムチャネル遮断薬、アンジオテンンシンＩＩ受容体アンタゴニスト、ビグアナイド、ＣＥＴＰ阻害剤、プロブコール誘導体、及びスルホニル尿素のうちの１つ、２つ、３つ、又はそれより多くを含むことができる。

【０１５２】

投与単位（例えば経口投与単位）は、例えば、本明細書に記載する化合物を、１～５０

０ｍｇ、２ｍｇ～５００ｍｇ、１～３００ｍｇ、１～１００ｍｇ、５ｍｇ～１００ｍｇ、１～３０ｍｇ、１～４０ｍｇ、５ｍｇ～２０ｍｇ、１ｍｇ、２ｍｇ、３ｍｇ、４ｍｇ、５ｍｇ、６ｍｇ、７ｍｇ、８ｍｇ、９ｍｇ、１０ｍｇ、１１ｍｇ、１２ｍｇ、１３ｍｇ、１４ｍｇ、１５ｍｇ、１６ｍｇ、１７ｍｇ、１８ｍｇ、１９ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、３５ｍｇ、４０ｍｇ、４５ｍｇ、５０ｍｇ、５５ｍｇ、６０ｍｇ、６５ｍｇ、７０ｍｇ、７５ｍｇ、８０ｍｇ、８５ｍｇ、９０ｍｇ、９５ｍｇ、及び１００ｍｇ、並びにナイアシン又はその誘導体を、１００ｍｇ～２０００ｍｇ（例えば１００ｍｇ、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇ、１７００ｍｇ、１８００ｍｇ、１９００ｍｇ、２０００ｍｇ）含むことができる。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物５ｍｇ、及びナイアシン又はその誘導体１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１１００、１２００、１３００、１４００、１５００、１６００、１７００、１８００、１９００、又は２０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物１０ｍｇ、及びナイアシン又はその誘導体１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１１００、１２００、１３００、１４００、１５００、１６００、１７００、１８００、１９００、又は２０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物１５ｍｇ、及びナイアシン又はその誘導体１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１１００、１２００、１３００、１４００、１５００、１６００、１７００、１８００、１９００、又は２０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物２０ｍｇ、及びナイアシン又はその誘導体１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１１００、１２００、１３００、１４００、１５００、１６００、１７００、１８００、１９００、又は２０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物２５ｍｇ、及びナイアシン又はその誘導体１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１１００、１２００、１３００、１４００、１５００、１６００、１７００、１８００、１９００、又は２０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物３０ｍｇ、及びナイアシン又はその誘導体１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１１００、１２００、１３００、１４００、１５００、１６００、１７００、１８００、１９００、又は２０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物３５ｍｇ、及びナイアシン又はその誘導体１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１１００、１２００、１３００、１４００、１５００、１６００、１７００、１８００、１９００、又は２０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物４０ｍｇ、及びナイアシン又はその誘導体１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１１００、１２００、１３００、１４００、１５００、１６００、１７００、１８００、１９００、又は２０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物４５ｍｇ、及びナイアシン又はその誘導体１００、１５０、２００、２５０

、３００、３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１１００、１２００、１３００、１４００、１５００、１６００、１７００、１８００、１９００、又は２０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物５０ｍｇ、及びナイアシン又はその誘導体１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１１００、１２００、１３００、１４００、１５００、１６００、１７００、１８００、１９００、又は２０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物５５ｍｇ、及びナイアシン又はその誘導体１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１１００、１２００、１３００、１４００、１５００、１６００、１７００、１８００、１９００、又は２０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物６０ｍｇ、及びナイアシン又はその誘導体１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１１００、１２００、１３００、１４００、１５００、１６００、１７００、１８００、１９００、又は２０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物６５ｍｇ、及びナイアシン又はその誘導体１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１１００、１２００、１３００、１４００、１５００、１６００、１７００、１８００、１９００、又は２０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物７０ｍｇ、及びナイアシン又はその誘導体１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１１００、１２００、１３００、１４００、１５００、１６００、１７００、１８００、１９００、又は２０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物７５ｍｇ、及びナイアシン又はその誘導体１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１１００、１２００、１３００、１４００、１５００、１６００、１７００、１８００、１９００、又は２０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物８０ｍｇ、及びナイアシン又はその誘導体１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１１００、１２００、１３００、１４００、１５００、１６００、１７００、１８００、１９００、又は２０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物８５ｍｇ、及びナイアシン又はその誘導体１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１１００、１２００、１３００、１４００、１５００、１６００、１７００、１８００、１９００、又は２０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物９０ｍｇ、及びナイアシン又はその誘導体１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１１００、１２００、１３００、１４００、１５００、１６００、１７００、１８００、１９００、又は２０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物９５ｍｇ、及びナイアシン又はその誘導体１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１１００、１２００、１３００、１４００、１５００、１６００、１７００、１８００、１９００、又は２０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物１００ｍｇ、及びナイ

アシン又はその誘導体１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１１００、１２００、１３００、１４００、１５００、１６００、１７００、１８００、１９００、又は２０００ｍｇを含む。１日用量は、本明細書に記載する化合物５～１００ｍｇ（例えば、１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ）、及びナイアシン又はその誘導体１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１１００、１２００、１３００、１４００、１５００、１６００、１７００、１８００、１９００、又は２０００ｍｇを含むことができる。特定の実施態様においては、ナイアシン誘導体は、Ｎｉａｓｐａｎ（商品名）（ナイアシン持続放出性錠剤）である。特定の実施態様においては、投与単位及び１日用量は等しい。様々な実施態様においては、投与単位は、その日のいつでも食事とともに、その日のいつでも食事なしで、一晩絶食後に食事とともに（例えば朝食とともに）、軽食後の就寝前に投与される。様々な実施態様においては、投与単位は、１日に１回、１日に２回、１日に３回、１日に４回投与される。投与単位は、任意に、その他の薬剤、例えばＨＭＧ　ＣｏＡ還元酵素阻害剤（例えばスタチン）、グリタゾン、カルシウムチャネル遮断薬、アンジオテンンシンＩＩ受容体アンタゴニスト、ビグアナイド、ＣＥＴＰ阻害剤、プロブコール誘導体、及びスルホニル尿素のうちの１つ、２つ、３つ、又はそれより多くを含むことができる。

【０１５３】

投与単位（例えば経口投与単位）は、例えば、本明細書に記載する化合物を、１～５００ｍｇ、２ｍｇ～５００ｍｇ、１～３００ｍｇ、１～１００ｍｇ、５ｍｇ～１００ｍｇ、１～３０ｍｇ、１～４０ｍｇ、５ｍｇ～２０ｍｇ、１ｍｇ、２ｍｇ、３ｍｇ、４ｍｇ、５ｍｇ、６ｍｇ、７ｍｇ、８ｍｇ、９ｍｇ、１０ｍｇ、１１ｍｇ、１２ｍｇ、１３ｍｇ、１４ｍｇ、１５ｍｇ、１６ｍｇ、１７ｍｇ、１８ｍｇ、１９ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、３５ｍｇ、４０ｍｇ、４５ｍｇ、５０ｍｇ、５５ｍｇ、６０ｍｇ、６５ｍｇ、７０ｍｇ、７５ｍｇ、８０ｍｇ、８５ｍｇ、９０ｍｇ、９５ｍｇ、及び１００ｍｇ、並びにカルシウムチャネル遮断薬（例えばアムロジピン）を、１ｍｇ～１５ｍｇ（例えば１ｍｇ、２ｍｇ、２．５ｍｇ、３ｍｇ、４ｍｇ、５ｍｇ、６ｍｇ、７ｍｇ、７．５ｍｇ、８ｍｇ、９ｍｇ、１０ｍｇ、１１ｍｇ、１２ｍｇ、１２．５ｍｇ、１３ｍｇ、１４ｍｇ、１５ｍｇ）を含むことができる。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物５ｍｇ、及びカルシウムチャネル遮断薬１、２、２．５、３、４、５、６、７、７．５、８、９、１０、１１、１２、１２．５、１３、１４、又は１５ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物１０ｍｇ、及びカルシウムチャネル遮断薬１、２、２．５、３、４、５、６、７、７．５、８、９、１０、１１、１２、１２．５、１３、１４、又は１５ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物１５ｍｇ、及びカルシウムチャネル遮断薬１、２、２．５、３、４、５、６、７、７．５、８、９、１０、１１、１２、１２．５、１３、１４、又は１５ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物２０ｍｇ、及びカルシウムチャネル遮断薬１、２、２．５、３、４、５、６、７、７．５、８、９、１０、１１、１２、１２．５、１３、１４、又は１５ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物２５ｍｇ、及びカルシウムチャネル遮断薬１、２、２．５、３、４、５、６、７、７．５、８、９、１０、１１、１２、１２．５、１３、１４、又は１５ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物３０ｍｇ、及びカルシウムチャネル遮断薬１、２、２．５、３、４、５、６、７、７．５、８、９、１０、１１、１２、１２．５、１３、１４、又は１５ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物３５ｍｇ、及びカルシウムチャネル遮断薬１、２、２．５、３、４、５、６、７、７．５、８、９、１０、１１、１２、１２．５、１３、１４、又は１５ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物４０ｍｇ、及びカルシウムチャネル

遮断薬１、２、２．５、３、４、５、６、７、７．５、８、９、１０、１１、１２、１２．５、１３、１４、ｏｒ１５ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物４５ｍｇ、及びカルシウムチャネル遮断薬１、２、２．５、３、４、５、６、７、７．５、８、９、１０、１１、１２、１２．５、１３、１４、又は１５ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物５０ｍｇ、及びカルシウムチャネル遮断薬１、２、２．５、３、４、５、６、７、７．５、８、９、１０、１１、１２、１２．５、１３、１４、又は１５ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物５５ｍｇ、及びカルシウムチャネル遮断薬１、２、２．５、３、４、５、６、７、７．５、８、９、１０、１１、１２、１２．５、１３、１４、又は１５ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物６０ｍｇ、及びカルシウムチャネル遮断薬１、２、２．５、３、４、５、６、７、７．５、８、９、１０、１１、１２、１２．５、１３、１４、又は１５ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物６５ｍｇ、及びカルシウムチャネル遮断薬１、２、２．５、３、４、５、６、７、７．５、８、９、１０、１１、１２、１２．５、１３、１４、又は１５ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物７０ｍｇ、及びカルシウムチャネル遮断薬１、２、２．５、３、４、５、６、７、７．５、８、９、１０、１１、１２、１２．５、１３、１４、又は１５ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物７５ｍｇ、及びカルシウムチャネル遮断薬１、２、２．５、３、４、５、６、７、７．５、８、９、１０、１１、１２、１２．５、１３、１４、又は１５ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物８０ｍｇ、及びカルシウムチャネル遮断薬１、２、２．５、３、４、５、６、７、７．５、８、９、１０、１１、１２、１２．５、１３、１４、又は１５ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物８５ｍｇ、及びカルシウムチャネル遮断薬１、２、２．５、３、４、５、６、７、７．５、８、９、１０、１１、１２、１２．５、１３、１４、又は１５ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物９０ｍｇ、及びカルシウムチャネル遮断薬１、２、２．５、３、４、５、６、７、７．５、８、９、１０、１１、１２、１２．５、１３、１４、又は１５ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物９５ｍｇ、及びカルシウムチャネル遮断薬１、２、２．５、３、４、５、６、７、７．５、８、９、１０、１１、１２、１２．５、１３、１４、又は１５ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物１００ｍｇ、及びカルシウムチャネル遮断薬１、２、２．５、３、４、５、６、７、７．５、８、９、１０、１１、１２、１２．５、１３、１４、又は１５ｍｇを含む。１日用量は、本明細書に記載する化合物５～１００ｍｇ（例えば１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ）、及びカルシウムチャネル遮断薬１、２、２．５、３、４、５、６、７、７．５、８、９、１０、１１、１２、１２．５、１３、１４、又は１５ｍｇを含むことができる。特定の実施態様においては、カルシウムチャネル遮断薬は、アムロジピン（Ｎｏｒｖａｓｃ（商品名）；アムロジピンベシレート）である。特定の実施態様においては、投与単位及び１日用量は等しい。様々な実施態様においては、投与単位は、その日のいつでも食事とともに、その日のいつでも食事なしで、一晩絶食後に食事とともに（例えば朝食とともに）、軽食後の就寝前に投与される。様々な実施態様においては、投与単位は、１日に１回、１日に２回、１日に３回、１日に４回投与される。投与単位は、任意に、その他の薬剤、例えばＨＭＧ　ＣｏＡ還元酵素阻害剤（例えばスタチン）、フィブレート、ナイアシン（その誘導体を含む）、グリタゾン、アンジオテンンシンＩＩ受容体アンタゴニスト、ビグアナイド、ＣＥＴＰ阻害剤、プロブコール誘導体、及びスルホニル尿素のうちの１つ、２つ、３つ、又はそれより多くを含むことができる。

【０１５４】

投与単位（例えば経口投与単位）は、例えば、本明細書に記載する化合物を、１～５００ｍｇ、２ｍｇ～５００ｍｇ、１～３００ｍｇ、１～１００ｍｇ、５ｍｇ～１００ｍｇ、

１～３０ｍｇ、１～４０ｍｇ、５ｍｇ～２０ｍｇ、１ｍｇ、２ｍｇ、３ｍｇ、４ｍｇ、５ｍｇ、６ｍｇ、７ｍｇ、８ｍｇ、９ｍｇ、１０ｍｇ、１１ｍｇ、１２ｍｇ、１３ｍｇ、１４ｍｇ、１５ｍｇ、１６ｍｇ、１７ｍｇ、１８ｍｇ、１９ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、３５ｍｇ、４０ｍｇ、４５ｍｇ、５０ｍｇ、５５ｍｇ、６０ｍｇ、６５ｍｇ、７０ｍｇ、７５ｍｇ、８０ｍｇ、８５ｍｇ、９０ｍｇ、９５ｍｇ、及び１００ｍｇ、並びにアンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト（例えばバルサルタン）を、２０ｍｇ～４００ｍｇ（例えば２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２２０ｍｇ、２４０ｍｇ、２６０ｍｇ、２８０ｍｇ、３２０ｍｇ、３４０ｍｇ、３６０ｍｇ、３８０ｍｇ、４００ｍｇ）含むことができる。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物５ｍｇ、及びアンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２２０、２４０、２６０、２８０、３２０、３４０、３６０、３８０、又は４００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物１０ｍｇ、及びアンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２２０、２４０、２６０、２８０、３２０、３４０、３６０、３８０、又は４００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物１５、及びアンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２２０、２４０、２６０、２８０、３２０、３４０、３６０、３８０、又は４００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物２０ｍｇ、及びアンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２２０、２４０、２６０、２８０、３２０、３４０、３６０、３８０、又は４００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物２５ｍｇ、及びアンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２２０、２４０、２６０、２８０、３２０、３４０、３６０、３８０、又は４００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物３０ｍｇ、及びアンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２２０、２４０、２６０、２８０、３２０、３４０、３６０、３８０、又は４００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物３５ｍｇ、及びアンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２２０、２４０、２６０、２８０、３２０、３４０、３６０、３８０、又は４００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物４０ｍｇ、及びアンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２２０、２４０、２６０、２８０、３２０、３４０、３６０、３８０、又は４００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物４５ｍｇ、及びアンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２２０、２４０、２６０、２８０、３２０、３４０、３６０、３８０、又は４００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ５０ｍｇｏｆａ本明細書に記載する化合物、及び２０、３０、４０、５０、６０、７

０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２２０、２４０、２６０、２８０、３２０、３４０、３６０、３８０、又は４００ｍｇｏｆａｎアンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト．特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物５５ｍｇ、及びアンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２２０、２４０、２６０、２８０、３２０、３４０、３６０、３８０、又は４００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物６０ｍｇ、及びアンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２２０、２４０、２６０、２８０、３２０、３４０、３６０、３８０、又は４００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物６５ｍｇ、及びアンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２２０、２４０、２６０、２８０、３２０、３４０、３６０、３８０、又は４００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物７０ｍｇ、及びアンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２２０、２４０、２６０、２８０、３２０、３４０、３６０、３８０、又は４００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物７５ｍｇ、及びアンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２２０、２４０、２６０、２８０、３２０、３４０、３６０、３８０、又は４００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物８０ｍｇ、及びアンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２２０、２４０、２６０、２８０、３２０、３４０、３６０、３８０、又は４００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物８５ｍｇ、及びアンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２２０、２４０、２６０、２８０、３２０、３４０、３６０、３８０、又は４００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物９０ｍｇ、及びアンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２２０、２４０、２６０、２８０、３２０、３４０、３６０、３８０、又は４００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物９５ｍｇ、及びアンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２２０、２４０、２６０、２８０、３２０、３４０、３６０、３８０、又は４００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物１００ｍｇ、及びアンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２２０、２４０、２６０、２８０、３２０、３４０、３６０、３８０、又は４００ｍｇを含む。１日用量は、本明細書に記載する化合物５～１００ｍｇ（例えば１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ）、及びアンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２２０、２４０、２６０、２８０、３２０、３４０、３６０、３８０、又

は４００ｍｇを含むことができる。特定の実施態様においては、アンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニストは、バルサルタン（Ｄｉｏｖａｎ（商品名））である。特定の実施態様においては、投与単位は、更に、利尿薬（例えばヒドロキシクロロチアジド）を含む。特定の実施態様においては、投与単位及び１日用量は等しい。
様々な実施態様においては、投与単位は、その日のいつでも食事とともに、その日のいつでも食事なしで、一晩絶食後に食事とともに（例えば朝食とともに）、軽食後の就寝前に投与される。様々な実施態様においては、投与単位は、１日に１回、１日に２回、１日に３回、１日に４回投与される。投与単位は、任意に、その他の薬剤、例えばＨＭＧ　ＣｏＡ還元酵素阻害剤（例えばスタチン）、フィブレート、ナイアシン（その誘導体を含む）、グリタゾン、カルシウムチャネル遮断薬、ビグアナイド、ＣＥＴＰ阻害剤、プロブコール誘導体、及びスルホニル尿素のうちの１つ、２つ、３つ、又はそれより多くを含むことができる。

【０１５５】

投与単位（例えば経口投与単位）は、例えば、本明細書に記載する化合物を、１～５００ｍｇ、２ｍｇ～５００ｍｇ、１～３００ｍｇ、１～１００ｍｇ、５ｍｇ～１００ｍｇ、１～３０ｍｇ、１～４０ｍｇ、５ｍｇ～２０ｍｇ、１ｍｇ、２ｍｇ、３ｍｇ、４ｍｇ、５ｍｇ、６ｍｇ、７ｍｇ、８ｍｇ、９ｍｇ、１０ｍｇ、１１ｍｇ、１２ｍｇ、１３ｍｇ、１４ｍｇ、１５ｍｇ、１６ｍｇ、１７ｍｇ、１８ｍｇ、１９ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、３５ｍｇ、４０ｍｇ、４５ｍｇ、５０ｍｇ、５５ｍｇ、６０ｍｇ、６５ｍｇ、７０ｍｇ、７５ｍｇ、８０ｍｇ、８５ｍｇ、９０ｍｇ、９５ｍｇ、及び１００ｍｇ、並びにビグアナイド（例えばメトホルミン）を、１００ｍｇ～３０００ｍｇ（例えば１００ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、４００ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ、１０００ｍｇ、１２５０ｍｇ、１５００ｍｇ、１７５０ｍｇ、２０００ｍｇ、２２５０ｍｇ、２５００ｍｇ、２７５０ｍｇ、３０００ｍｇ）含むことができる。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物５ｍｇ、及びビグアナイド１００、２００、２５０、３００、４００、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１２５０、１５００、１７５０、２０００、２２５０、２５００、２７５０、又は３０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物１０ｍｇ、及びビグアナイド１００、２００、２５０、３００、４００、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１２５０、１５００、１７５０、２０００、２２５０、２５００、２７５０、又は３０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物１５ｍｇ、及びビグアナイド１００、２００、２５０、３００、４００、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１２５０、１５００、１７５０、２０００、２２５０、２５００、２７５０、又は３０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、ａ本明細書に記載する化合物２０ｍｇ、及び１００、２００、２５０、３００、４００、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、ビグアナイド１０００、１２５０、１５００、１７５０、２０００、２２５０、２５００、２７５０、又は３０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物２５ｍｇ、及びビグアナイド１００、２００、２５０、３００、４００、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１２５０、１５００、１７５０、２０００、２２５０、２５００、２７５０、又は３０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物３０ｍｇ、及びビグアナイド１００、２００、２５０、３００、４００、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１２５０、１５００、１７５０、２０００、２２５０、２５００、２７５０、又は３０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物３５ｍｇ、及びビグアナイド１００、２００、２５０、３００、４００、５００

、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１２５０、１５００、１７５０、２０００、２２５０、２５００、２７５０、又は３０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物４０ｍｇ、及びビグアナイド１００、２００、２５０、３００、４００、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１２５０、１５００、１７５０、２０００、２２５０、２５００、２７５０、又は３０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物４５ｍｇ、及びビグアナイド１００、２００、２５０、３００、４００、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１２５０、１５００、１７５０、２０００、２２５０、２５００、２７５０、又は３０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物５０ｍｇ、及びビグアナイド１００、２００、２５０、３００、４００、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１２５０、１５００、１７５０、２０００、２２５０、２５００、２７５０、又は３０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物５５ｍｇ、及びビグアナイド１００、２００、２５０、３００、４００、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１２５０、１５００、１７５０、２０００、２２５０、２５００、２７５０、又は３０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物６０ｍｇ、及びビグアナイド１００、２００、２５０、３００、４００、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１２５０、１５００、１７５０、２０００、２２５０、２５００、２７５０、又は３０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物６５ｍｇ、及びビグアナイド１００、２００、２５０、３００、４００、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１２５０、１５００、１７５０、２０００、２２５０、２５００、２７５０、又は３０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物７０ｍｇ、及び１ビグアナイド００、２００、２５０、３００、４００、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１２５０、１５００、１７５０、２０００、２２５０、２５００、２７５０、又は３０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物７５ｍｇ、及びビグアナイド１００、２００、２５０、３００、４００、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１２５０、１５００、１７５０、２０００、２２５０、２５００、２７５０、又は３０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物８０ｍｇ、及びビグアナイド１００、２００、２５０、３００、４００、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１２５０、１５００、１７５０、２０００、２２５０、２５００、２７５０、又は３０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物８５ｍｇ、及びビグアナイド１００、２００、２５０、３００、４００、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１２５０、１５００、１７５０、２０００、２２５０、２５００、２７５０、又は３０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物９０ｍｇ、及びビグアナイド１００、２００、２５０、３００、４００、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１２５０、１５００、１７５０、２０００、２２５０、２５００、２７５０、又は３０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物９５ｍｇ、及びビグアナイド１００、２００、２５０、３００、４００、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１２５０、１５００、１７５０、２０００、２２５０、２５００、２７５０、又は３０００ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物１００ｍｇ、及び

ビグアナイド１００、２００、２５０、３００、４００、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１２５０、１５００、１７５０、２０００、２２５０、２５００、２７５０、又は３０００ｍｇを含む。１日用量は、本明細書に記載する化合物５～１００ｍｇ（例えば１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ）、及びビグアナイド１００、２００、２５０、３００、４００、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１２５０、１５００、１７５０、２０００、２２５０、２５００、２７５０、又は３０００ｍｇを含むことができる。特定の実施態様においては、ビグアナイドは、メトホルミン（塩酸メトホルミン、（Ｇｌｕｃｏｐｈａｇｅ（商品名）、Ｇｌｕｃｏｐｈａｇｅ（商品名）　ＸＲ））である。特定の実施態様においては、投与単位及び１日用量は等しい。様々な実施態様においては、投与単位は、その日のいつでも食事とともに、その日のいつでも食事なしで、一晩絶食後に食事とともに（例えば朝食とともに）、軽食後の就寝前に投与される。様々な実施態様においては、投与単位は、１日に１回、１日に２回、１日に３回、１日に４回投与される。投与単位は、任意に、その他の薬剤、例えばＨＭＧ　ＣｏＡ還元酵素阻害剤（例えばスタチン）、フィブレート、ナイアシン（その誘導体を含む）、グリタゾン、カルシウムチャネル遮断薬、アンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト、ＣＥＴＰ阻害剤、プロブコール誘導体、及びスルホニル尿素のうちの１つ、２つ、３つ、又はそれより多くを含むことができる。

【０１５６】

投与単位（例えば経口投与単位）は、例えば、本明細書に記載する化合物を、１～５００ｍｇ、２ｍｇ～５００ｍｇ、１～３００ｍｇ、１～１００ｍｇ、５ｍｇ～１００ｍｇ、１～３０ｍｇ、１～４０ｍｇ、５ｍｇ～２０ｍｇ、１ｍｇ、２ｍｇ、３ｍｇ、４ｍｇ、５ｍｇ、６ｍｇ、７ｍｇ、８ｍｇ、９ｍｇ、１０ｍｇ、１１ｍｇ、１２ｍｇ、１３ｍｇ、１４ｍｇ、１５ｍｇ、１６ｍｇ、１７ｍｇ、１８ｍｇ、１９ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、３５ｍｇ、４０ｍｇ、４５ｍｇ、５０ｍｇ、５５ｍｇ、６０ｍｇ、６５ｍｇ、７０ｍｇ、７５ｍｇ、８０ｍｇ、８５ｍｇ、９０ｍｇ、９５ｍｇ、及び１００ｍｇ、並びにスルホニル尿素（例えばグリピジド、グリブリド）を、１～４０ｍｇ（例えば１ｍｇ、１．２５ｍｇ、１．５ｍｇ、１．７５ｍｇ、２ｍｇ、２．５ｍｇ、３ｍｇ、４ｍｇ、５ｍｇ、６ｍｇ、７ｍｇ、７．５ｍｇ、８ｍｇ、９ｍｇ、１０ｍｇ、１２．５ｍｇ、１５ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、３５ｍｇ、４０ｇ）含むことができる。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物５ｍｇ、及びスルホニル尿素１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．５、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、又は４０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物１０ｍｇ、及びスルホニル尿素１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．５、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、又は４０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物１５ｍｇ、及びスルホニル尿素１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．５、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、又は４０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物２０ｍｇ、及びスルホニル尿素１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．５、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、又は４０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物２５ｍｇ、及びスルホニル尿素１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．５、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、又は４０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物３０ｍｇ、及びスルホニル尿素１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．５、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、又は４０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物３５ｍｇ、及びスルホニル尿素１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．５、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、又は４０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物４０ｍｇ、及びスルホニル尿素

１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．５、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、又は４０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物４５ｍｇ、及びスルホニル尿素１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．５、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、又は４０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物５０ｍｇ、及びスルホニル尿素１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．５、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、又は４０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物５５ｍｇ、及びスルホニル尿素１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．５、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、又は４０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物６０ｍｇ、及びスルホニル尿素１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．５、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、又は４０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物６５ｍｇ、及びスルホニル尿素１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．５、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、又は４０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物７０ｍｇ、及びスルホニル尿素１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．５、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、又は４０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物７５ｍｇ、及びスルホニル尿素１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．５、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、又は４０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物８０ｍｇ、及びスルホニル尿素１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．５、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、又は４０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物８５ｍｇ、及びスルホニル尿素１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．５、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、又は４０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物９０ｍｇ、及びスルホニル尿素１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．５、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、又は４０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物９５ｍｇ、及びスルホニル尿素１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．５、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、又は４０ｍｇを含む。特定の実施態様においては、投与単位は、本明細書に記載する化合物１００ｍｇ、及びスルホニル尿素１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．５、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、又は４０ｍｇを含む。１日用量は、本明細書に記載する化合物５～１００ｍｇ（例えば１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ）、及びスルホニル尿素１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．５、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、又は４０ｍｇを含むことができる。特定の実施態様においては、スルホニル尿素は、グリピジド（Ｇｌｕｃｏｔｒｏｌ（商品名）　Ｇｌｕｃｏｔｒｏｌ　ＸＬ（商品名））である。特定の実施態様においては、スルホニル尿素は、グリブリド（Ｍｉｃｒｏｎａｓｅ（商品名）、Ｇｌｙｎａｓｅ　Ｐｒｅｓｔａｂ（商品名）、Ｄｉａｂｅｔａ（商品名））である。特定の実施態様においては、投与単位及び１日用量は等しい。様々な実施態様においては、投与単位は、その日のいつでも食事とともに、その日のいつでも食事なしで、一晩絶食後に食事とともに（例えば朝食とともに）、軽食後の就寝前に投与される。様々な実施態様においては、投与単位は、１日に１回、１日に２回、１日に３回、１日に４回投与される。投与単位は、任意に、その他の薬剤、例えばＨＭＧ　ＣｏＡ還元酵素阻害剤（例えばスタチン）、フィブレート、ナイアシン（その誘導体を含む）、グリタゾン、カルシウムチャネル遮断薬、アンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト、ＣＥＴＰ阻害剤、プロブコール誘導体、及びビグアナイドのうちの１つ、２つ、３つ、又はそれより多くを含むことができる。

【０１５７】
用量単位（例えば経口用量単位）は、例えば、１～５００ｍｇ、２ｍｇ～５００ｍｇ、１～３００ｍｇ、１～１００ｍｇ、５ｍｇ～１００ｍｇ、１～３０ｍｇ、１～４０ｍｇ、５ｍｇ～２０ｍｇ、１ｍｇ、２ｍｇ、３ｍｇ、４ｍｇ、５ｍｇ、６ｍｇ、７ｍｇ、８ｍｇ、９ｍｇ、１０ｍｇ、１１ｍｇ、１２ｍｇ、１３ｍｇ、１４ｍｇ、１５ｍｇ、１６ｍｇ、１７ｍｇ、１８ｍｇ、１９ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、３５ｍｇ、４０ｍｇ、４５ｍｇ、５０ｍｇ、５５ｍｇ、６０ｍｇ、６５ｍｇ、７０ｍｇ、７５ｍｇ、８０ｍｇ、８５ｍｇ、９０ｍｇ、９５ｍｇ、及び１００ｍｇの本明細書で記述された化合物、１０～１８００ｍｇ（例えば、１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇ、１７００ｍｇ、１８００ｍｇ）のＣＥＴＰ阻害剤を含むことができる。特定の実施形態において、用量単位には、５ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇ、又は１８００ｍｇのＣＥＴＰ阻害剤が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、１０ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇ、１７００ｍｇ、又は１８００ｍｇのＣＥＴＰ阻害剤が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、１５ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇ、１７００ｍｇ、又は１８００ｍｇのＣＥＴＰ阻害剤が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、２０ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇ、１７００ｍｇ、又は１８００ｍｇのＣＥＴＰ阻害剤が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、２５ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ

、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇ、１７００ｍｇ、又は１８００ｍｇのＣＥＴＰ阻害剤が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、３０ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇ、１７００ｍｇ、又は１８００ｍｇのＣＥＴＰ阻害剤が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、３５ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇ、１７００ｍｇ、又は１８００ｍｇのＣＥＴＰ阻害剤が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、４０ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇ、１７００ｍｇ、又は１８００ｍｇのＣＥＴＰ阻害剤が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、４５ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇ、１７００ｍｇ、又は１８００ｍｇのＣＥＴＰ阻害剤が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、５０ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇ、１７００ｍｇ、又は１８００ｍｇのＣＥＴＰ阻害剤が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、５５ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇ、１７００ｍｇ、又は１８００ｍｇのＣＥＴＰ阻害剤が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、６０ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍ

ｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇ、１７００ｍｇ、又は１８００ｍｇのＣＥＴＰ阻害剤が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、６５ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇ、１７００ｍｇ、又は１８００ｍｇのＣＥＴＰ阻害剤が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、７０ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇ、１７００ｍｇ、又は１８００ｍｇのＣＥＴＰ阻害剤が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、７５ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇ、１７００ｍｇ、又は１８００ｍｇのＣＥＴＰ阻害剤が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、８０ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇ、１７００ｍｇ、又は１８００ｍｇのＣＥＴＰ阻害剤が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、８５ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇ、１７００ｍｇ、又は１８００ｍｇのＣＥＴＰ阻害剤が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、９０ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇ、１７００ｍｇ、又は１８００ｍｇのＣＥＴＰ阻害剤が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、９５ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、

２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇ、１７００ｍｇ、又は１８００ｍｇのＣＥＴＰ阻害剤が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、１００ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ、１０００ｍｇ、１１００ｍｇ、１２００ｍｇ、１３００ｍｇ、１４００ｍｇ、１５００ｍｇ、１６００ｍｇ、１７００ｍｇ、又は１８００ｍｇのＣＥＴＰ阻害剤が含まれる。一日用量単位には、５～１００ｍｇ（例えば、５ｍｇ、１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ）の本明細書で記載した化合物、及び１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１１００、１２００、１３００、１４００、１５００、１６００、１７００、又は１８００ｍｇのＣＥＴＰ阻害剤が含まれ得る。特定の実施形態において、ＣＥＴＰ阻害剤はトルセトラピブ（ｔｏｒｃｅｔｒａｐｉｂ）である。特定の実施形態において、用量単位は、５ｍｇ～１００ｍｇ、例えば、５ｍｇ、１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、及び１００ｍｇの本明細書で記述された化合物、３０ｍｇ、６０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ又は１２０ｍｇ）のトルセトラピブを含むことができる。特定の実施形態において、ＣＥＴＰ阻害剤は、ＪＴＴ－７０５である。特定の実施形態において、用量単位には、５～１００ｍｇ（例えば、５ｍｇ、１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ）の本明細書で記載した化合物、及び１００ｍｇ、３００ｍｇ、６００ｍｇ、９００ｍｇ又は１８００ｍｇのＪＴＴ－７０５が含まれる。特定の実施形態において、用量単位は更に、利尿薬（例えばヒドロクロロチアジド）を含む。特定の実施形態において、用量単位と一日用量は等しい。種々の実施形態において、用量単位は、一日にいつでも食事とともに、一日のいつでも食事なしで、一晩断食の後の食事とともに（例えば朝食とともに）、低脂肪スナックの後の就寝時に、投与される。種々の実施形態において、用量単位は、一日一回、一日二回、一日三回、一日四回投与される。用量単位は任意に、１、２、３以上のＨＭＧ　ＣｏＡ還元酵素阻害剤（例えばスタチン）、フィブレート、（その誘導体を含む）ナイアシン、グリタゾン、カルシウムチャネル遮断薬、ビグアニド、アンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト、及びスルホニル尿素のような他の薬剤を含んでよい。

【０１５８】

用量単位（例えば経口用量単位）は、例えば、１～５００ｍｇ、２ｍｇ～５００ｍｇ、１～３００ｍｇ、１～１００ｍｇ、５ｍｇ～１００ｍｇ、１～３０ｍｇ、１～４０ｍｇ、５ｍｇ～２０ｍｇ、１ｍｇ、２ｍｇ、３ｍｇ、４ｍｇ、５ｍｇ、６ｍｇ、７ｍｇ、８ｍｇ、９ｍｇ、１０ｍｇ、１１ｍｇ、１２ｍｇ、１３ｍｇ、１４ｍｇ、１５ｍｇ、１６ｍｇ、１７ｍｇ、１８ｍｇ、１９ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、３５ｍｇ、４０ｍｇ、４５ｍｇ、５０ｍｇ、５５ｍｇ、６０ｍｇ、６５ｍｇ、７０ｍｇ、７５ｍｇ、８０ｍｇ、８５ｍｇ、９０ｍｇ、９５ｍｇ、及び１００ｍｇの本明細書で記述された化合物、１０～１０００ｍｇ（例えば、１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、

５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ、１０００ｍｇ）のプロブコール誘導体を含むことができる。特定の実施形態において、用量単位には、５ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ又は１０００ｍｇのプロブコール誘導体が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、１０ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ又は１０００ｍｇのプロブコール誘導体が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、１５ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ又は１０００ｍｇのプロブコール誘導体が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、２０ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ又は１０００ｍｇのプロブコール誘導体が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、２５ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ又は１０００ｍｇのプロブコール誘導体が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、３０ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ又は１０００ｍｇのプロブコール誘導体が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、３５ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ

、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ又は１０００ｍｇのプロブコール誘導体が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、４０ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ又は１０００ｍｇのプロブコール誘導体が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、４５ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ又は１０００ｍｇのプロブコール誘導体が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、５０ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ又は１０００ｍｇのプロブコール誘導体が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、５５ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ又は１０００ｍｇのプロブコール誘導体が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、６０ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ又は１０００ｍｇのプロブコール誘導体が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、６５ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６

０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ又は１０００ｍｇのプロブコール誘導体が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、７０ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ又は１０００ｍｇのプロブコール誘導体が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、７５ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ又は１０００ｍｇのプロブコール誘導体が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、８０ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ又は１０００ｍｇのプロブコール誘導体が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、８５ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ又は１０００ｍｇのプロブコール誘導体が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、９０ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ又は１０００ｍｇのプロブコール誘導体が含まれる。特定の実施形態において、用量単位には、９５ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ又は１０００ｍｇのプロブコール誘導体が含まれる。特定の

実施形態において、用量単位には、１００ｍｇの本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ又は１０００ｍｇのプロブコール誘導体が含まれる。一日用量単位には、５～１００ｍｇ（例えば、５、１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ）の本明細書で記載した化合物、及び１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ又は１０００ｍｇのプロブコール誘導体が含まれ得る。特定の実施形態において、プロブコール誘導体はＡＧＩ－１０６７である。特定の実施形態において、用量単位には、５～１００ｍｇ（例えば、５ｍｇ、１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ）の本明細書で記載した化合物、及び７０ｍｇ、１４０ｍｇ、２８０ｍｇ又は３００ｍｇのＡＧＩ－１０６７が含まれる。特定の実施形態において、用量単位は更に、利尿薬（例えばヒドロクロロチアジド）を含む。特定の実施形態において、用量単位と一日用量は等しい。種々の実施形態において、用量単位は、一日にいつでも食事とともに、一日のいつでも食事なしで、一晩断食の後の食事とともに（例えば朝食とともに）、低脂肪スナックの後の就寝時に、投与される。種々の実施形態において、用量単位は、一日一回、一日二回、一日三回、一日四回投与される。用量単位は任意に、１、２、３以上のＨＭＧ　ＣｏＡ還元酵素阻害剤（例えばスタチン）、フィブレート、（その誘導体を含む）ナイアシン、グリタゾン、カルシウムチャネル遮断薬、ビグアニド、アンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト及びスルホニル尿素のような他の薬剤を含んでよい。

【０１５９】

本明細書に記載する化合物をステロール又はスタノール組成物と一緒に投与することが、有用であり得る。ステロール及びスタノールには、本明細書に記載するものが含まれるがこれに限定されるものではない。植物ステロール及びスタノール（例えばβ－シトステロール）は、血清コレステロールレベルを減少させる栄養補助食品として使用されていた。植物ステロールは、エステル化されて、スタノールエステル（スタノールともいう）を生じることができ、これ食品添加物としても使用される。ステロールは、典型的には、トウモロコシ、大豆ベース、及び松の木の混合物などの農業供給源から得られる。スタノールは、ステロールの適切な酸との反応により生成することができる。適切な酸には、飽和酸、不飽和酸、及び多価不飽和酸が含まれる。適切な酸には、ステアリン酸、酪酸、ラウリン酸、パルミチン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ドコヘキサン酸などが含まれるがこれに限定されるものではない。これらのエステルを製造する適切な方法は、技術的によく知られている。例えば米国特許第５５０２０４５号及び第５７２３７４７号明細書を参照のこと。ステロール及びステロールエステルは、摂食により投与するときに有効なように十分に小さい自己分散性粒子に製剤化することができる（例えば米国特許第６３８７４１１号、第６３７６４８１号明細書、及びＵＳ２００４００３３２０２を参照のこと）。粒子形態にあるステロール及び／又はステロールエステルを、本明細書に記載する化合物と混合して、医薬組成物を作成することができる。医薬組成物は、更にその他の薬剤、例えばＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤（例えばスタチン、例えばアトルバスタチン、アトルバスタチンカルシウム、ロスバスタチン、ロスバスタチンカルシウム、シンバス

タチン）、フィブレート（例えばフェノフィブレート（Ｔｒｉｃｏｒ（商品名））、ナイアシン（その誘導体及びその持続放出製剤（例えばＮｉａｓｐａｎ（商品名））を含む）、グリタゾン（例えばマレイン酸ロシグリタゾン（Ａｖａｎｄｉａ（商品名））、塩酸ピオグリタゾン（Ａｃｔｏｓ（商品名））、カルシウムチャネル遮断薬（例えばアムロジピンベシレート（Ｎｏｒｖａｓｃ（商品名））、アンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト（例えばバルサルタン（Ｄｉｏｖａｎ（商品名），Ｄｉｏｖａｎ　ＨＣＴ（商品名）（バルサルタン及びヒドロクロロチアジド））、ビグアナイド（例えばメトホルミン（Ｇｌｕｃｏｐｈａｇｅ（商品名））、スルホニル尿素（例えばグリピジド（Ｇｌｕｃｏｔｒｏｌ（商品名）、Ｇｌｕｃｏｔｒｏｌ　ＸＬ（商品名））、グリブリド（Ｍｉｃｒｏｎａｓｅ（商品名）、Ｇｌｙｎａｓｅ　Ｐｒｅｓｔａｂ（商品名）、Ｄｉａｂｅｔａ（商品名））、及びＧｌｕｃｏｖａｎｃｅ（商品名）（グリブリド及びメトホルミン）のうちの１つ、２つ、３つ、又はそれより多くを含むことができる。医薬組成物は、安定剤又は充填剤などの付加的成分を含むことができる。組成物中のステロール粒子は、任意の適切なサイズ、例えば、直径１０～１５０ミクロンを有することができる。しかしながら、体内の吸収を改善するために、もっと小さい粒子、例えばＵＳ２００４００３３２０２に説明されているように直径２０００ｎｍ未満の粒子を使用することが望ましい。従って、本明細書に記載する化合物を含む医薬組成物は、ステロールのナノ粒子、例えば、シトステロール及び／又はフィトステロールのナノ粒子を含むことができる。ステロールのナノ粒子は、光散乱法、顕微鏡法、又はその他の適当な方法により測定される有効平均粒径約２０００ｎｍ未満、約１９００ｎｍ未満、約１８００ｎｍ未満、約１７００ｎｍ未満、約１６００ｎｍ未満、約１５００ｎｍ未満、約１４００ｎｍ未満、約１３００ｎｍ未満、約１２００ｎｍ未満、約１１００ｎｍ未満、約１０００ｎｍ未満、約９００ｎｍ未満、約８００ｎｍ未満、約７００ｎｍ未満、約６００ｎｍ未満、約５００ｎｍ未満、約４００ｎｍ未満、約３００ｎｍ未満、約２５０ｎｍ未満、約２００ｎｍ未満、約１５０ｎｍ未満、約１００ｎｍ未満、約７５ｎｍ未満、又は約５０ｎｍ未満を有する。前記粒子は、製粉法、沈殿法、及びホモジナイズ法を含む方法により作成することができる。例えば、ホモジナイズ法は、米国特許第５５１０１１８号明細書に記載されている。その方法は、ステロール粒子をステロール難溶性の液体分散媒質中に分散させ、そのあと分散液をホモジナイズして、ステロールの粒径を所望の有効平均粒径まで減少させることを含む。好ましくは、少なくとも１つの表面安定剤の存在下に、ステロール粒子のサイズを減少させる。別法として、ステロール粒子を、サイズ減少前か後のいずれかに、１つ又は複数の表面安定剤と接触させることができる。他の化合物、例えば希釈剤を、サイズ減少工程の前、中、又は後に、ステロール／表面安定剤組成物に添加することができる。分散液は、連続的に又は回分式に製造することができる。表面安定剤を、製剤中に使用することができる。適切な表面安定剤には、下記が含まれる：セチルピリジニウムクロリド、ゼラチン、カゼイン、ホスファチド、デキストラン、グリセロール、アラビアゴム、コレステロール、トラガカント、ステアリン酸、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、グリセリンモノステアレート、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ろう、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンひまし油誘導体、ポリオキシエチレンゾルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、ドデシルトリメチルアンモニウムブロミド、ポリオキシエチレンステアレート、コロイド状二酸化ケイ素、ホスフェート、ドデシル硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメローシス、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセスロース、ヒプロメロースフタレート、非結晶セルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、エチルレンオキシドとホルムアルデヒドを有する４－（１，１，３，３－テトラメチルブチル）－フェノールポリマー、ポロキサマー；ポロキサミン、荷電リン脂質、ジオクチルスルホサクシネート、スルホコハク酸ナトリウムのジアルキルエステル、ラウリル硫酸ナトリウム、アルキルアリールポリエーテルスルホネート、ステアリン酸スクロースと二ステアリン酸スクロースの混合物、ｐ－イソノニルフェ

ノキシポリ（グリシドール）、デカノイル－Ｎ－メチルグルタミド；ｎ－デシルβ－Ｄ－グルコピラノシド；ｎ－デシルβ－Ｄ－マルトピラノシド；ｎ－ドデシルβ－Ｄ－グルコピラノシド；ｎ－ドデシルβ－Ｄ－マルトシド；ヘプタノイル－Ｎ－メチルグルカミド；ｎ－ヘプチル－β－Ｄ－グルコピラノシド；ｎ－ヘプチルβ－Ｄ－チオグルコシド；ｎ－ヘキシルβ－Ｄ－グルコピラノシド；ノナノイル－Ｎ－メチルグルカミド；ｎ－ノイルβ－Ｄ－グルコピラノシド；オクタノイル－Ｎ－メチルグルカミド；ｎ－オクチル－β－Ｄ－グルコピラノシド；オクチルβ－Ｄ－チオグルコピラノシド；リゾチーム、ＰＥＧ－リン脂質、ＰＥＧ－コレステロール、ＰＥＧ－コレステロール誘導体、ＰＥＧ－ビタミンＡ、ＰＥＧ－ビタミンＥ、及びビニルアセテートとビニルピロリドンのランダム共重合体。

【０１６０】

本明細書に記載する化合物をポリコサノール組成物と一緒に投与することが、有用であり得る。ポリコサノール組成物は、例えば、サトウキビ及びミツバチろう由来の濃縮したｎ－アルキルアルコールの複雑な混合物である。ポリコサノール組成物は、使用最初の６～８週以内にコレステロール低下を引き起こすことが報告されている。ＵＳ２００３０２３２７９６によれば、就寝前に摂る１日当たりポリコサノール用量１０ｍｇで、ＬＤＬコレステロールレベルが、典型的には、使用最初の６ヶ月以内に２０～２５％減少する。用量２０ｍｇでは、ＬＤＬレベルは、典型的には、２５～３０％減少する。ＨＤＬレベルは、典型的には、使用２ヵ月後に１５～２５％増加する。ＬＤＬ減少とＨＤＬ増加の総合作用が、ＬＤＬ対ＨＤＬ比において著しい劇的な改善をもたらすものである。ポリコサノールは、下記のような脂肪酸成分を含むことができる：１－オクタコサノール、１－トリアコンタノール、１－テトラコサノール、１－ヘプタコサノール及び１－ヘキサコサノール。典型的な使用レベルは、一人分／用量当たり５００～１０，０００ミリグラムの範囲である。典型的に市販品として入手可能な商用組成物は、（ａ）１－テトラコサノール：０～１０％；（ｂ）１－ヘキサコサノール：２～１５％；（ｃ）１－ヘプタコサノール：０～０．５％；（ｄ）１－オクタコサノール：５５～７０％；（ｅ）１－ノナコサノール：０～１０％；（ｆ）１－トリアコンタノール：５～２０％；（ｇ）１－ドトリアコンタノール：０．１～１０％；及び（ｈ）１－テトラトリアコンタノールｌ：０．１～１０％から取り出した最小限９０％の脂肪アルコールである。ポリコサノール組成物は、粒径についても製剤全体についても、スタノールに対して上記のように製剤化することができるこれらはまた、国際特許第０５０６７９０３号にて提供された手順にしたがって処方可能である。。本明細書に記載する化合物に加えて、製剤は、その他の薬剤、例えばＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤（例えばスタチン、例えばアトルバスタチン、アトルバスタチンカルシウム、ロスバスタチン、ロスバスタチンカルシウム、シンバスタチン）、フィブレート（例えばフェノフィブレート（Ｔｒｉｃｏｒ（商品名））、ナイアシン（その誘導体及びその持続放出製剤（例えばＮｉａｓｐａｎ（商品名））を含む）、グリタゾン（例えばマレイン酸ロシグリタゾン（Ａｖａｎｄｉａ（商品名））、塩酸ピオグリタゾン（Ａｃｔｏｓ（商品名））、カルシウムチャネル遮断薬（例えばアムロジピンベシレート（Ｎｏｒｖａｓｃ（商品名））、アンジオテンシンＩＩ受容体アンタゴニスト（例えばバルサルタン（Ｄｉｏｖａｎ（商品名）、Ｄｉｏｖａｎ　ＨＣＴ（商品名）（バルサルタン及びヒドロクロロチアジド））、ビグアナイド（例えばメトホルミン（Ｇｌｕｃｏｐｈａｇｅ（商品名））、スルホニル尿素（例えばグリピジド（Ｇｌｕｃｏｔｒｏｌ（商品名）、Ｇｌｕｃｏｔｒｏｌ　ＸＬ（商品名））、グリブリド（Ｍｉｃｒｏｎａｓｅ（商品名）、Ｇｌｙｎａｓｅ　Ｐｒｅｓｔａｂ（商品名）、Ｄｉａｂｅｔａ（商品名））、及びＧｌｕｃｏｖａｎｃｅ（商品名）（グリブリド及びメトホルミン）のうちの１つ、２つ、３つ、又はそれより多くを含むことができる。

【０１６１】

単回投与形態に２つ以上の活性成分を一体化することにより、活性薬物物質間の化学的相互作用の可能性が生じる。例えば、酸性活性成分と塩基性活性成分は、相互に反応し合うことができ、又酸性活性成分は、酸に不安定な物質の分解を促進することができる。従って、特定の投与形態においては、圧縮錠剤において、又はプレスコーテイング錠剤のコ

アと殻において、酸性物質と塩基性物質を別個の隔離された２層として物理的に分離することができる。酸性物質及び塩基性物質と適合性のある付加的薬剤は、いずれかの層に収納されるという柔軟性を有する。特定の多層組成物においては、少なくとも１つの活性成分を腸溶コーティングすることができる。その特定の実施態様においては、少なくとも１つの活性成分を制御放出形態において提示することができる。特定の実施態様においては、３つ以上の活性成分の組み合わせを使用する場合、実施態様は、圧縮多層錠剤の物理的に隔離された区分として提示することができ、前記錠剤は任意にフィルムコーティングすることができる。

【０１６２】

本明細書に記載する治療的組み合わせは、複数個のビーズ剤、顆粒剤、ペレット剤を含む錠剤又はカプセル剤として製剤化することができる。組み合わせのビタミンを含むすべての活性成分は、顆粒剤又はビーズ剤又はペレット剤に製剤化され、それが、可能な化学的相互作用をさけるために、更に、保護コーティング、腸溶コーティング、又はフィルムコーティングでコーティングされる。造粒、及び顆粒剤又はビーズ剤のコーティングは、当業者によく知られている技術を用いて行なわれる。少なくとも１つの活性成分が制御放出形態で存在することができる。最後に、これらのコーティングされた顆粒剤又はビーズ剤を硬ゼラチンカプセル中に充填するか又は圧縮して錠剤を形成する。

【０１６３】

本明細書に記載する治療的組み合わせは、すべての活性成分のミクロ錠（複数）又はミニ錠（複数）を含むカプセル剤として製剤化することができる。個々の薬剤のミクロ錠は、直接圧縮法、乾式造粒法、又は湿式造粒法のようなよく知られている錠剤製造の製薬手法を用いて製造することができる。個々のミクロ錠を硬ゼラチンカプセル中に充填することができる。最終投与形態は、各個別成分の１つ又は複数のミクロ錠を含むことができる。ミクロ錠は、フィルムコーティング又は腸溶コーティングすることができる。

【０１６４】

本明細書に記載する治療的組み合わせは、１つ又は複数のミクロ錠及び散剤、又は１つ又は複数のミクロ錠及び顆粒剤若しくはビーズ剤を含むカプセル剤として製剤化することができる。薬物間の相互作用を避けるために、前記組み合わせのうちのある活性成分はミクロ錠として製剤化することができ、他の活性成分は散剤、顆粒剤、又はビーズ剤としてカプセル中に充填することができる。ミクロ錠は、フィルムコーティング又は腸溶コーティングすることができる。少なくとも１つの活性成分が制御放出形態で提示され得る。

【０１６５】

本明細書に記載する治療的組み合わせは、活性成分が錠剤の内相と外相に分配されるように製剤化することができる。提案された組み合わせの化学的に不適合な成分を分ける試みにおいては、先行技術でよく知られている製薬手法を用いて、いくつかの相互に作用する成分を顆粒剤又はビーズ剤に加工する。製造した顆粒剤又はビーズ剤（内相）を、次いで、残りの活性成分及び少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む外相と混合する。このようにして内相及び外相を含む混合物を、圧縮して錠剤にするか成形して錠剤にする。顆粒剤又はビーズ剤は、制御放出又は即時放出のビーズ剤又は顆粒剤であることができ、更に、技術的に知られている方法及び材料を用いて水系又は非水系で腸溶ポリマーを使用してコーティングすることができる。

【０１６６】

本明細書に記載する治療的組み合わせは、適切な緩衝剤を含む単回投与単位として製剤化することができる。前記組み合わせのすべての粉末成分を混合し、適切な量の１つ又は複数の緩衝剤を添加してブレンドし、可能な相互作用を最小化する。

【０１６７】

本明細書に記載する薬剤は、単独で又は組み合わせて、いずれかの薬学的に許容可能な担体又は媒体と混合することができる。従って、患者に投与したときに、有害反応、アレルギー反応、又は普通なら望ましくない反応を与えない材料と混合することができる。担体又は媒体には、溶媒、分散剤、コーティング剤、吸収促進剤、制御放出剤、及び１つ又

は複数の不活性賦形剤（これには、デンプン、ポリオール、造粒剤、微結晶セルロース、希釈剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などが含まれる）などが含まれ得る。必要なら、開示した組み合わせの錠剤調剤を標準的な水性又は非水性技術によりコーティングすることができる。本明細書で記載した薬剤は、単独又は併用で、Ｎａｎｏｃｒｙｓｔａｌ（商標）技術（エラン　コーポレーション（Ｅｌａｎ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）、Ｄｕｂｌｉｎ，Ｉｒｅｌａｎｄ）を用いて処方可能である。

【０１６８】

薬剤は遊離の酸若しくは塩基、又は薬理学的に許容可能なその塩であることがきできる。固体は、投与直前に又はそれより前に溶解又は分散することができる。ある場合においては、製剤は、微生物の増殖を予防するために保存剤を含む。注射に適した医薬形態は、例えば、水、アルコール、有機溶媒、油、又は他の溶媒若しくは分散剤（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、及び植物油）を含む、滅菌した水溶液若しくは有機溶液又は分散液を含むことができる。製剤は、酸化防止剤、緩衝液、静菌剤、及び製剤を所定の受容者の血液と等張にする溶質、並びに水性及び非水性滅菌懸濁液（これは懸濁剤、可溶化剤、増粘剤、安定剤、及び保存剤を含む）を含有することができる。医薬品は、濾過滅菌により又は他の適切な手段により滅菌することができる。

【０１６９】

本発明に基づく適切な医薬組成物は、一般に、使用目的に応じて様々な使用濃度を得るために、許容可能な薬学的希釈剤又は賦形剤、例えば、滅菌水溶液とともにある量の活性化合物（単数又は複数）を含む。調製技術は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１８ｔｈ　Ｅｄ．，Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏｍｐａｎｙ，１９９５により例示されているように、一般に技術的によく知られている。

【０１７０】

薬剤は、薬学的に許容可能な塩の形態にあることができる。そのような塩は、無機塩基及び有機塩基を含む薬学的に許容可能な非毒性塩基から調製される。無機塩基に由来する塩の例には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン塩、亜マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などが含まれる。ある実施態様においては、塩は、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム、又はナトリウム塩であることができる。薬学的に許容可能な有機非毒性塩基に由来する塩の例には、第一級、第二級、及び第三級アミン、ベネタミン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、２－ジエチルアミノエタノール、２－ジメチルアミノエタノール、ジエタノールアミン、エタノールアミン、エチレンジアミン、Ｎ－エチルモルホリン、Ｎ－エチルピペリジン、エポラミン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、メグルミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、及びトロラミン、トロメタミンの塩が含まれる。他の塩の例には、トリス、アレコリン、アルギニン、バリウム、ベタイン、ビスマス、クロロプロカイン、コリン、クレミゾール、デアノール、イミダゾール、及びモルホリンエタノールが含まれる。

【０１７１】

本発明の薬剤は、例えば、錠剤若しくはカシェ剤（予め定められた量の活性成分を含有する）、ペレット剤、ゲル剤、パスタ剤、シロップ剤、巨丸剤、舐剤、スラリー剤、カプセル剤；散剤；顆粒剤として；水性液体又は非水性液体中の液剤又は懸濁剤として；水中油型液体乳剤又は油中水型液体乳剤として、リポソーム製剤（例えば、ＥＰ７３６２９９を参照のこと）により、又はいくつかの他の形態において、経口的に投与することができる。経口投与組成物は、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、潤滑剤、界面活性剤又は分散剤、香味剤、及び保湿剤を含むことができる。錠剤などの経口投与製剤は、任意に、コーティングしたり刻み目をつけたりすることができ、錠剤中の活性成分の持続放出、遅延放出又は制御放出を提供するように製剤化することができる。本発明の薬剤は、更に、カプチ

ソール送達技術（captisol delivery technology)により、直腸座薬若しくは非経口で投与することもできる。

【０１７２】

本明細書に記載する薬剤は、その遊離形態で又は塩として存在することができ、持続放出製剤を作成するために、ポリ乳酸－グリコール酸（ＰＬＧＡ）、ポリ－（Ｉ）－乳酸－グリコール酸－酒石酸（Ｐ（Ｉ）ＬＧＴ）（ＷＯ０１／１２２３３）、ポリグリコール酸（米国特許第３７７３９１９号明細書）、ポリ乳酸（米国特許第４７６７６２８号明細書）、ポリ（Ｍ－カプロラクトン）、及びポリ（アルキレン－オキシド）（ＵＳ２００３００６８３８４）などのポリマーと混合することができる。そのような製剤は、本発明の化合物及び／又はその他の薬剤を、ポリマーの種類、ポリマーの粒径に応じて、数日間、数週間又は数ヶ月間にわたり放出するインプラント内で使用することができる（例えば米国特許第６６２０４２２号明細書及びＷＯ０５／０１１７６９を参照のこと）。その他の持続放出製剤は、ＥＰ０４６７３８９、ＷＯ９３／２４１１５０、米国特許第５６１２０５２号明細書、ＷＯ９７／４００８５、ＷＯ０３／０７５８８７、ＷＯ０１／０１９６４、米国特許第５９２２３５６号明細書、ＷＯ９４／１５５５８７、ＷＯ０２／０７４２４７、ＷＯ９８／２５６４２、米国特許第５９６８８９５号、第６１８０６０８号明細書、ＵＳ２００３０１７１２９６、ＵＳ２００２０１７６８４１、米国特許第５６７２６５９号、第５８９３９８５号、第５１３４１２２号、第５１９２７４１号、第５１９２７４１号、第４６６８５０６号、第４７１３２４４号、第５４４５８３２号、第４９３１２７９号、第５９８０９４５号明細書、ＷＯ０２／０５８６７２、ＷＯ９７２６０１５、ＷＯ９７／０４７４４、及びＵＳ２００２００１９４４６に記載されている。そのような持続放出製剤においては、化合物の微粒子が、ポリマーの微粒子と混合される。米国特許第６０１１０１１号明細書及びＷＯ９４／０６４５２は、ポリエチレングリコール（例えばＰＥＧ３００及びＰＥＧ４００）又はトリアセチンのいずれかを備える持続放出製剤を記載した。ＷＯ０３／０５３４０１は、生体利用率を高めるとともに胃腸管内の薬剤の制御放出を与える製剤を記載している。更に制御放出製剤は、ＷＯ０２／３８１２９、ＥＰ３２６１５１、米国特許第５２３６７０４号明細書、ＷＯ０２／３０３９８、ＷＯ９８／１３０２９、ＵＳ２００３００６４１０５、ＵＳ２００３０１３８４８８、ＵＳ２００３０２１６３０７、米国特許第６６６７０６０号明細書、ＷＯ０１／４９２４９、ＷＯ０１／４９３１１、ＷＯ０１／４９２４９、ＷＯ０１／４９３１１、米国特許第５８７７２２４号明細書、ＷＯ０５／０３０１７９、ＷＯ０５／０２７８７８、ＷＯ０５／０１２４８８、及びＷＯ０５／００７０７４に記載されている。

【０１７３】

制御放出製剤

一般に、多種多様のポリマー担体及び制御放出系（浸食性及び非浸食性マトリックス、浸透性制御デバイス、様々な貯蔵デバイス、腸溶コーティング及び多粒子制御デバイスを含む）の使用により、本明細書に記載する薬剤の制御放出製剤を提供することができる。

【０１７４】

マトリックスデバイスは、様々な薬剤の放出を制御する一般的デバイスである。そのようなデバイスにおいては、本明細書に記載する薬剤は、一般に、ポリマーマトリックス内に分散体として存在し、典型的には、ポリマー／薬物混合物を圧縮することにより、又は溶解若しくは融解することにより形成される。これらのデバイスの投与放出特性は、薬剤のポリマーマトリックスへの溶解度、又は多孔性マトリックスの場合には、細孔ネットワーク内のシンク溶液（sink solution）中への溶解度、及びネットワークの屈曲度に依存することができる。一例においては、浸食性ポリマーマトリックスを利用するとき、マトリックスは水を吸収し、水で膨潤したゲルを形成し、それが薬剤を閉じ込める。次いで、マトリックスは次第に浸食され、膨潤し、胃腸管中で崩壊又は溶解し、それにより本明細書に記載する１つ又は複数の薬剤の放出を制御する。非浸食性デバイスにおいては、薬剤は不活性マトリックスを介して拡散により放出される。

【０１７５】

本明細書に記載する薬剤は、浸食性又は非浸食性ポリマーマトリックス制御放出デバイス中に組み込まれ得る。浸食性マトリックスとは、純水において浸食性であるか膨潤性であるか溶解性であるかのいずれかの意味で、又は浸食若しくは溶解を引き起こすのに十分にポリマーマトリックスをイオン化するために酸若しくは塩基の存在を必要とするという意味で、水性浸食性又は水膨潤性又は水性可溶性であるという意味である。水性の使用環境と接触するとき、浸食性ポリマーマトリックスは、水を吸収し、水性膨潤ゲル又はマトリックスを形成し、それが本明細書に記載する薬剤を閉じ込める。水性膨潤マトリックスは、使用環境中で次第に浸食され、膨潤し、崩壊し又は溶解し、それにより使用環境への本明細書に記載する化合物の放出を制御する。そのようなデバイスの非限定例が米国特許出願の出願番号０９／４９５，０５９（２０００年１月３１日出願）に開示されている。

【０１７６】

本明細書に記載する薬剤がその中に組み込まれ得る浸食性ポリマーマトリックスは、一般に、水性使用環境に接触したとき、水を吸収し、薬物形態を閉じ込める水膨潤ゲル又はマトリックスを形成し、その形成後に薬剤と混合される一組の賦形剤として記載することができる。薬物放出は様々なメカニズムにより起こり得る。例えば、薬剤の粒子若しくは顆粒の周囲からマトリックスが崩壊若しくは溶解することができ、又は薬剤が吸収水性溶液中に溶解し、そしてデバイスの錠剤、ビーズ剤若しくは顆粒剤から拡散することができる。この水膨潤マトリックスの１成分は、水膨潤性、浸食性、又は可溶性のポリマーであり、これが一般に、浸透性ポリマー、ヒドロゲル、又は水膨潤性ポリマーと記載され得る。そのようなポリマーは、線状、分岐状、又は架橋性であることができる。ポリマーは、ホモポリマー又はコポリマーであることができる。特定の実施態様においては、ポリマーは、ビニル、アクリレート、メタクリレート、ウレタン、エステル及びオキシドモノマーから得られる合成ポリマーであることができる。他の実施態様においては、ポリマーは、天然に生じるポリマーの誘導体であることができる。例えば多糖類（例えばキチン、キトサン、デキストラン、及びプルラン；アガーゴム（Gum Agar）、アラビアゴム、カラヤゴム、イナゴマメゴム、トラガカントゴム、カラゲナン、ガティゴム、グアーゴム、キサンタンゴム及びスクレログルカン）、デンフ゜ン（例えばデキストリン及びマルトデキストリン）、親水性コロイド（例えばペクチン）、ホスファチド（例えばレシチン）、アルギネート（例えばアルギン酸アンモニウム、アルギン酸ナトリウム、カリウム又はカルシウム、プロピレングリコールアルギネート）、ゼラチン、コラーゲン、及びセルロース誘導体である。セルロース誘導体は、糖繰り返し単位上のヒドロキシル基の少なくとも一部分と、エステル結合又はエーテル結合置換基を形成するための化合物との反応により修飾されたセルロースポリマーである。例えば、セルロース系エチルセルロースは、糖繰り返し単位に結合したエーテル結合エチル置換基を有するが、一方セルロース系セルロースアセテートは、エステル結合アセテート置換基を有する。特定の実施態様においては、浸食性マトリックスのためのセルロース誘導体は、水性可溶性及び水性浸食性セルロース誘導体を含み、これには、例えば、エチルセルロース（ＥＣ）、メチルエチルセルロース（ＭＥＣ）、カルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ）、ＣＭＥＣ、ヒドロキシエチルセルロース（ＨＥＣ）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、セルロースアセテート（ＣＡ）、セルロースプロピオネート（ＣＰ）、セルロースブチレート（ＣＢ）、セルロースアセテートブチレート（ＣＡＢ）、ＣＡＰ、ＣＡＴ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、ＨＰＭＣＰ、ＨＰＭＣＡＳ、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートトリメリテート（ＨＰＭＣＡＴ）、及びエチルヒドロキシエチルセルロース（ＥＨＥＣ）が含まれ得る。特定の実施態様においては、セルロース誘導体には、様々な等級の低粘度（ＭＷ５０，０００ダルトンに等しいかそれ未満、例えば、ＤｏｗＭｅｔｈｏｃｅｌ（商品名）シリーズＥ５、Ｅ１５ＬＶ、Ｅ５０ＬＶ、及びＫ１００ＬＹ）、及び高粘度（ＭＷ５０，０００ダルトンを超える、例えば、Ｅ４ＭＣＲ、Ｅ１０ＭＣＲ、Ｋ４Ｍ、Ｋ１５Ｍ、及びＫ１００Ｍ、並びにＭｅｔｈｏｃｅｌ（商品名）　Ｋシリーズ）ＨＰＭＣが含まれ得る。その他の市販品として入手可能な型のＨＰＭＣには、Ｓｈｉｎ　Ｅｔｓｕ　Ｍｅｔｏｌｏｓｅ　９０ＳＨシリーズが含まれる。

【０１７７】
マトリックス物質の選択は、デバイスにより得られる最大薬物濃度並びに高薬物濃度の維持に大きな影響を及ぼすことができる。マトリックス物質は、例えば、ＷＯ０５／０１１６３４に記載されているように、濃度増強ポリマーであることができる。
【０１７８】
浸食性マトリックス物質として有用なその他の物質には、プルラン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセテート、グリセロール脂肪酸エステル、ポリアクリルアミド、ポリアクリル酸、エタクリル酸又はメタクリル酸のコポリマー（ユードラジット，Ｒｏｈｍ Ａｍｅｒｉｃａ，Ｉｎｃ．，Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，Ｎｅｗ Ｊｅｒｓｅｙ）、及びその他のアクリル酸誘導体、例えば、ブチルメタクリレート、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、エチルアクリレート、（２－ジメチルアミノエチル）メタクリレート及び（トリメチルアミノエチル）メタクリレートクロリドのホモポリマー及びコポリマーが含まれるがこれに限定されるものではない。
【０１７９】
浸食性マトリックスポリマーは、製薬技術において知られている多種多様な同型の添加剤及び賦形剤、例えば浸透性ポリマー、オスマゲン、溶解性増強剤又は減速剤、並びにデバイスの安定性又は加工処理を促進する賦形剤を含有することができる。
【０１８０】
あるいは、本発明の薬剤は、非浸食性マトリックスデバイスにより投与することができ、又は非浸食性マトリックスデバイス中に組み込むことができる。そのようなデバイスにおいては、本明細書に記載する薬剤は、不活性マトリックス中に分配される。薬剤は、不活性マトリックスを介して拡散により放出される。不活性マトリックスに適した物質の例には、不溶性プラスチックス（例えばメチルアクリレート－メチルメタクリレートコポリマー、ポリ塩化ビニル、ポリエチレン）、親水性ポリマー（例えばエチルセルロース、セルロースアセテート、架橋ポリビニルピロリドン（クロスポビドンとしても知られている））、及び脂肪化合物（例えばカルナウバろう、微結晶ろう、及びトリグリセリド）が含まれる。そのようなデバイスは、更に、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２０ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ（２０００）に記載されている。
【０１８１】
マトリックス制御放出デバイスは、本明細書に記載する薬剤及び他の賦形剤を一緒にブレンドし、次いでブレンド物を、錠剤、カプレット、ピル、又は圧縮力により形成されるその他のデバイスに形成することにより調製することができる。そのような圧縮デバイスは、製薬デバイスの製造に使用される多種多様なプレス機のいずれかを用いて形成することができる。例には、単一打ち抜きプレス、回転錠剤プレス、及び多層回転錠剤プレス（すべて技術的によく知られている）が含まれる。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２０ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，２０００を参照のこと。圧縮デバイスは、円形、卵形、長方形、円筒形、又は三角形を含む任意の形状のものであることができる。圧縮デバイスの上面及び下面は、平面、球面、凹面、又は凸面であることができる。
【０１８２】
特定の実施態様においては、圧縮により形成されるとき、デバイスは、少なくとも５キロポンド（Ｋｐ）／ｃｍ^2（例えば、少なくとも７Ｋｐ／ｃｍ^2）の強度を有する。強度は、材料から形成される錠剤を破断するために必要な錠剤硬度としても知られている破砕強度を、その力に垂直な錠剤の最大横断面積で割った値である。破砕強度は、シュロイニガー錠剤硬度計モデル６Ｄを用いて測定することができる。この強度を達成するために必要な圧縮力は、錠剤のサイズに依存するが、一般に約５ｋＰ／ｃｍ^{2}を超えるものである。破砕性は、デバイスを標準化撹拌手法にかけた後に、重量損失％を測定する表面磨耗に対するデバイスの抵抗性の周知の尺度である。破砕性の値０．８～１．０％は、許容可能性の上限を構成するとみなされる。５ｋＰ／ｃｍ^{2}を超える強度を有するデバイスは、一

般に非常に強く、０．５％未満の破砕性を有する。マトリックス制御放出デバイスを形成するその他の方法は、製剤技術においてよく知られている。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２０ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，２０００を参照のこと。

【０１８３】

上で述べたように、本明細書に記載する薬剤は、浸透性制御デバイス中に組み込むこともできる。そのようなデバイスは、一般に、１つ又は複数の本明細書に記載する薬剤を含有するコア、並びにコア周囲の水透過性非溶解性及び非浸食性コーティングを含み、コーティングは、使用環境へのいくつかの又はすべてのコアの押し出しにより薬物放出を引き起こすように、水性使用環境からコア中への水の流入を制御する。特定の実施態様においては、コーティングは、ポリマー性、水性透過性であり、そして少なくとも１つの送達口を有する。浸透デバイスのコアは、任意に浸透剤を含み、浸透剤は、そのような半透膜により周囲の環境から水を吸収する作用をする。このデバイスのコアに含有される浸透剤は、水性膨潤性親水性ポリマーであることができ、又はオスモゲン（オスマゲントとしても知られている）であることができる。デバイス内に圧力が発生して、それが薬剤（単数又は複数）をオリフィス（そのサイズは、静水圧ヘッドの形成を防ぎながら、溶質の拡散を最小化するように設計される）経由でデバイスから押し出す。浸透制御デバイスの非限定例が米国特許出願番号０９／４９５，０６１に開示されている。

【０１８４】

浸透剤は、使用環境からデバイスのコア中への水の輸送のための駆動力を生み出す。浸透剤には、水膨潤性親水性ポリマー、及びオスモゲン（又はオスマゲン）が含まれるがこれに限定されるものではない。従って、コアは、しばしばオスモポリマー及びヒドロゲルと呼ばれるイオン性及び非イオン性の両方の水膨潤性親水性ポリマーを含むことができる。コア中に存在する水膨潤性親水性ポリマーの量は、約５～約８０ｗｔ％（例えば、１０～５０ｗｔ％を含む）の範囲であることができる。コア物質の非限定例には、親水性ビニル及びアクリル系ポリマー、多糖類、例えばアルギン酸カルシウム、ポリエチレン－オキシド（ＰＥＯ）、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリプロピレングリコール（ＰＰＧ）、ポリ（２－ヒドロキシエチルメタクリレート）、ポリ（アクリル）酸、ポリ（メタクリル）酸、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）及び架橋ＰＶＰ、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、ＰＶＡ／ＰＶＰコポリマー及び疎水性モノマー（例えばメチルメタクリレート、ビニルアセテートなど）とのＰＶＡ／ＰＶＰコポリマー、大きいＰＥＯブロックを含有する親水性ポリウレタン、クロスカルメロースナトリウム、カラゲナン、ヒドロキシエチルセルロース（ＨＥＣ）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、カルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ）及びカルボキシエチルセルロース（ＣＥＣ）、アルギン酸ナトリウム、ポリカルボフィル、ゼラチン、キサンタンゴム及びデンプングリコール酸ナトリウムが含まれる。その他の物質には、付加により又は縮合重合により形成され得るポリマーの相互浸透性ネットワークを含むヒドロゲルが含まれ、その構成成分は、親水性及び疎水性モノマー、例えば直ぐ上に述べたものを含むことができる。水膨潤性親水性ポリマーには、ＰＥＯ、ＰＥＧ、ＰＶＰ、クロスカルメロースナトリウム、ＨＰＭＣ、デンプングリコール酸ナトリウム、ポリアクリル酸、及びその架橋バージョン又は混合物が含まれるがこれに限定されるものではない。

【０１８５】

コアは、オスモゲン（又はオスマゲント）も含むことができる。コア中に存在するオスモゲンの量は、約２～約７０ｗｔ％（例えば、１０～５０ｗｔ％を含む）の範囲にあることができる。典型的クラスの適切なオスモゲンは、水を吸収し、それにより周囲コーティングのバリアを横断して浸透圧勾配をもたらす水溶性有機酸、塩及び糖である。典型的有用オスモゲンには、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化リチウム、硫酸カリウム、炭酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、硫酸リチウム、塩化カリウム、硫酸ナトリウム、マンニトール、キシリトール、尿素、ソルビトール、イノシトール、ラフィノース、スクロース、グルコース、フルクトース、ラクトース、ク

エン酸、コハク酸、酒石酸及びその混合物が含まれるがこれに限定されるものではない。特定の実施態様においては、オスモゲンは、グルコース、ラクトース、スクロース、マンニトール、キシリトール、塩化ナトリウム（その組み合わせを含む）である。

【０１８６】

コアは、投与形態の性能を増強する、又は安定性、錠剤成形又は加工処理を促進する多種多様な添加剤及び賦形剤を含むことができる。そのような添加剤及び賦形剤には、錠剤成形助剤、界面活性剤、ｐＨ調節剤、充填剤、結合剤、色素、崩壊剤、酸化防止剤、滑沢剤及び香味剤が含まれる。添加剤及び賦形剤の非限定例には、本明細書の他のところに記載するもの並びに微結晶セルロース、酸の金属塩（例えばステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸亜鉛）、ｐＨ制御剤（例えば緩衝剤、有機酸、有機酸塩、有機及び無機塩基）、脂肪酸、炭化水素及び脂肪アルコール（例えばステアリン酸、パルミチン酸、液体パラフィン、ステアリルアルコール及びパルミトール）、脂肪酸エステル（例えばグリセリル（モノ及びジ）ステアレート、トリグリセルド、グリセリル（パルミチン酸ステアリン酸）エステル、ソルビタンエステル（例えばソルビタンモノステアレート、サッカロースモノステアレート、サッカロースモノパルミテート、ナトリウムステアリルフマレート）、ポリオキシエチレンソルビタンエステル）、界面活性剤（例えばアルキル硫酸塩（例えばラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム）、ポリマー（例えばポリエチレングリコール、ポリオキシエチレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレンエーテル、及びそれらのコポリマー）、ポリテトラフルオロエチレン）、及び無機物質（例えば滑石、リン酸カルシウム）、シクロデキストリン、糖類（例えばラクトース、キシリトール）デンプングリコール酸ナトリウム）が含まれるがこれに限定されるものではない。崩壊剤の非限定例は、デンプングリコール酸ナトリウム（例えばＥｘｐｌｏｔａｂ（商品名）ＣＬＶ、（微結晶セルロース（例えばＡｖｉｃｅｌ（商品名））、微結晶ケイ化セルロース（例えばＰｒｏＳｏｌｖ（商品名））、クロスカルメロースナトリウム（例えばＡｃ－Ｄｉ－Ｓｏｌ（商品名））である。本明細書に記載する薬剤が溶媒プロセスにより形成される固体無定形分散体であるとき、そのような添加剤は、スラリーとして添加剤が溶液中に溶解又は懸濁されるように、本明細書に記載する薬剤／濃度増強ポリマー分散体を形成するときに、噴霧乾燥溶液に直接添加することができる。代わりに、そのような添加剤は、最終の制御放出デバイスの形成を助けるために、噴霧乾燥工程後に添加することができる。

【０１８７】

浸透性デバイスの非限定例は、本明細書に記載する薬剤を含有する１つ又は複数の薬物層、例えば、固体無定形薬物／ポリマー分散体、並びに薬物層及び膨潤剤層周囲のコーティングを有する水膨潤性ポリマーを含む膨潤剤層からなる。各層は、他の賦形剤、例えば、浄罪成形助剤、オスマゲント、界面活性剤、水溶性ポリマー及び水膨潤性ポリマーを含有することができる。

【０１８８】

そのような浸透性送達デバイスは、二層（この場合、コアは、互いに隣接した薬物層及び膨潤剤層を含む）、三層（この場合、コアは、２つの薬物層の間に挟まれた膨潤剤層を含む）、及び同心層（この場合、コアは、薬物層により囲まれた中心膨潤剤を含む）を含む様々な形状に加工することができる。そのような錠剤のコーティングは、水に透過性であるが、中に含有される薬物及び賦形剤に実質的に不透過性である膜を含む。コーティングは、薬剤を送達するために薬物含有層（単数又は複数）と連絡する１つ又は複数の出口通路又は出口を含有する。コアの薬物含有層（単数又は複数）は、薬剤（任意のオスマゲント及び親水性水溶性ポリマーを含む）を含有し、一方、膨潤剤層は、付加的浸透剤と共に又は付加的浸透剤無しで、膨張可能なヒドロゲルからなる。

【０１８９】

水性媒質中に入れられるとき、錠剤は、膜を通して水を吸収して、薬剤が分配可能な水性薬剤を形成するようにし、そしてヒドロゲル層が膨張し、薬物含有薬剤を押すようにし

て、出口通路から薬剤を押し出す。薬剤は、膨潤し、通路から薬物を押し出すのを助ける。薬物は、出口通路から押し出される薬剤中に溶解されるか又は分散されるかいずれかのこの型の送達系から送達されることができる。

【０１９０】

薬物送達の速度は、コーティングの透過性及び厚み、薬物含有層の浸透圧、ヒドロゲル層の親水性度、並びにデバイスの表面積というような因子により制御される。当業者は、コーティングの厚みの増加が放出速度を減少させ、一方、下記：コーティングの透過性増加；ヒドロゲル層の親水性増加；薬物含有層の浸透圧増加；又はデバイスの表面積増加、のいずれかが放出速度を増加させることを理解するであろう。

【０１９１】

本明細書に記載する薬剤それ自体に加えて、薬物含有薬剤を形成するのに有用な他の物質には、ＨＰＭＣ、ＰＥＯ及びＰＶＰ並びに他の薬学的に許容可能な担体が含まれる。加えて、オスマゲント、例えば糖又は塩（スクロース、ラクトース、キシリトール、マンニトール、又は塩化ナトリウムを含むがこれに限定されるものではない）を添加することができる。ヒドロゲル層を形成するために有用である物質には、ナトリウムＣＭＣ、ＰＥＯ（例えば約５，０００，０００～約７，５００，０００ダルトンの平均分子量を有するポリマー）、ポリ（アクリル酸）、ナトリウム（ポリアクリレート）、ナトリウムクロスカルメロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ＰＶＰ、架橋ＰＶＰ、及びその他の高分子量親水性物質が含まれる。

【０１９２】

二層形状の場合、薬物層及び膨潤剤層の両方をデバイスの外側と連結するように、送達口（単数又は複数）若しくは出口通路（単数又は複数）は、薬剤を含有する錠剤の側面に配置され得、又は錠剤の両側面に若しくは錠剤の縁部にさえ存在することができる。出口通路（単数又は複数）は、機械的手段により、又はレーザー穿孔により、又は錠剤圧縮中に特別な型押し（tooling）を用いて錠剤上にコーティング困難な領域を作成することにより、又はその他の手段により、作成することができる。

【０１９３】

浸透性デバイスはまた、米国特許第３８４５７７０号明細書におけると同様に、半透膜コーティングにより取り囲まれた均質コアで作製することができる。本明細書に記載する薬剤は、錠剤コア中に組み入れることができ、半透膜コーティングを慣用の錠剤コーティング技術、例えば、パンコーターを用いて付与することができる。次いで、レーザー又は機械的手段の使用によってコーティングに穴を開けることにより、薬物送達通路をこのコーティングに形成することができる。あるいは、通路は、コーティングの一部を破壊することにより、又はコーティングするのが難しい錠剤上の領域を作成することにより、形成することができる。一つの実施態様においては、浸透性デバイスは、（ａ）単一層圧縮コア（（ｉ）本明細書に記載する薬剤、（ｉｉ）ヒドロキシエチルセルロース、及び（ｉｉｉ）オスマゲントを含み、この場合、ヒドロキシエチルセルロースが、コア中に約２．０重量％～約３５重量％存在し、及びオスマゲントが約１５重量％～約７０重量％存在する）；（ｂ）コアを取り囲む水透過性層；及び（ｃ）錠剤を取り囲む流体環境に薬物を送達するための水透過性層（ｂ）内の少なくとも１つの通路を含む。特定の実施態様においては、デバイスは、（水膨潤性錠剤の）表面積対容積比が０．６mm^{-1}を超える（例えば、１．０mm^{-1}を超えることを含む）ように成形される。コアを流体環境と連結する通路は、錠剤帯域（band area）に沿って置くことができる。特定の実施態様においては、形状は、横長の形状であり、この場合、錠剤型押し軸（tablet tooling axes）、即ち錠剤の形状を規定する主軸と副軸の比が１．３～３（例えば、１．５～２．５を含む）にある。一つの実施態様においては、本明細書に記載する薬剤及びオスマゲントの組み合わせは、約１００～約２００Ｍｐａの平均延性、約０．８～約２．０Ｍｐａの平均引張り強さ、及び約０．２未満の平均脆性破壊指標（index）を有する。単一層コアは、任意に、崩壊剤、生体利用率増強添加剤及び／又は薬学的に許容可能な賦形剤、担体又は希釈剤を含むことができる。そのようなデバイスの非限定例は、例えば、米国仮出願の出願番号６０

／３５３，１５１に開示されている。

【０１９４】

特定の実施態様においては、そのような浸透性デバイスの操作中に押出し流体中に本明細書に記載する薬剤の粒子が同伴されることが望ましい。粒子が十分に同伴されるためには、薬剤の薬物形態は、粒子が錠剤コア中に沈殿する機会を有する前に、流体中に分散される。これを達成する一手段は、圧縮コアを壊してバラバラにしてその微粒子成分にするのに役立つ崩壊剤を添加することによるものである。標準的な崩壊剤の非限定例には、デンプングリコール酸ナトリウム（例えばＥｘｐｌｏｔａｂ（商品名）　ＣＬＶ）、微結晶セルロース（例えばＡｖｉｃｅｌ（商品名））、微結晶ケイ化セルロース（例えばＰｒｏ　ＳｏＩｖ（商品名））及びクロスカルメロースナトリウム（例えばＡｃ－Ｄｉ－Ｓｏｌ（商品名））、並びに当業者に知られているその他の崩壊剤などの諸物質が含まれる。特定の製剤にもよるが、ある種の崩壊剤は他の崩壊剤よりも良好に働く。いくつかの崩壊剤は、水で膨潤するとゲルを形成する傾向があり、それによりデバイスからの薬物送達を妨害する。非ゲル化、非膨潤化崩壊剤は、水がコアに入ると、コア内での薬物粒子のより迅速な分散を可能にする。特定の実施態様においては、非ゲル化、非膨潤化崩壊剤は、樹脂、例えば、イオン交換樹脂である。一つの実施態様においては、樹脂は、Ａｍｂｅｒｌｉｔｅ（商品名）　ＩＲＰ８８（Ｒｏｈｍ　ａｎｄ　Ｈａａｓ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，ＰＡから入手可能）である。使用時に、崩壊剤は、コア剤の約１～２５％の範囲の量で存在する。

【０１９５】

水溶性ポリマーは、通路（単数又は複数）（例えば、オリフィス）を通して送達され得る前に、デバイスの内側に懸濁された薬物の粒子を保持するために添加される。高粘度ポリマーは、沈殿を防止するのに有用である。しかしながら、薬物と組み合わせたポリマーは、比較的低い圧力下に、通路（単数又は複数）を通して押し出される。所与の押出圧で、押出速度は、典型的には、粘度増加とともに遅くなる。本明細書に記載する薬剤の粒子と組み合わせた特定のポリマーは、水とともに高粘度溶液を形成するが、それでも比較的低い力で錠剤から押し出されることが可能である。対照的に、低重量平均分子量（＜約３００，０００）を有するポリマーは、粒子沈殿のため、完全送達を可能にするのに十分に粘性のある溶液を錠剤コアの内側に形成しない。粒子の沈殿は、そのようなデバイスがポリマーを添加しないで調製されるときに問題であり、コアの内側に粒子が沈殿しないように、錠剤が絶えず撹拌されない限り、不十分な薬物送達をもたらすものである。沈殿は、粒子が大きいか及び／又は高密度でその結果沈殿速度が増加するようなときにも、問題である。

【０１９６】

特定の実施態様においては、そのような浸透性デバイスのための水溶性ポリマーは、薬物と相互作用をしない。特定の実施態様においては、水溶性ポリマーは、非イオン性ポリマーである。低圧でもなお依然として押出可能な高粘度を有する非イオン性ポリマーの非限定例は、Ｎａｔｒｏｓｏｌ（商品名）２５０Ｈ（高分子量ヒドロキシエチルセルロース、Ｈｅｒｃｕｌｅｓ　Ｉｎｃｏｒｐｏｒａｔｅｄ，Ａｑｕａｌｏｎ　Ｄｉｖｉｓｉｏｎ，Ｗｉｌｍｉｎｇｔｏｎ，ＤＥから入手可能；ＭＷが約１００万ダルトンに等しく、重合度が約３，７００に等しい）である。Ｎａｔｒｏｓｏｌ　２５０Ｈ（商品名）は、オスマゲントと組み合わされたとき、コアの約３重量％という低い濃度で有効薬物送達を可能にする。Ｎａｔｒｏｓｏｌ　２５０Ｈ（商品名）ＮＦは、熱水又は冷水中で可溶性である高粘度等級非セルロースエーテルである。２５℃でブルックフィールド粘度計ＬＶＴ（３０ｒｐｍ）を用いたＮａｔｒｏｓｏｌ　２５０Ｈの１％溶液の粘度は、約１，５００～約２，５００ｃｐｓである。

【０１９７】

特定の実施態様においては、これら単層浸透性錠剤中に使用するためのヒドロキシエチルセルロースポリマーは、約３００，０００～約１５００万の重量平均分子量を有する。ヒドロキシエチルセルロースポリマーは、典型的に、約２．０重量％～約３５重量％の量

でコア中に存在する。

【０１９８】

浸透性デバイスのもう一つの例は、浸透性カプセルである。カプセル殻又はカプセル殻の一部分は、半透性であることができる。カプセルは、本明細書に記載する薬剤、水を吸収して浸透ポテンシャルを与える賦形剤、及び／又は水膨潤性ポリマー、又は任意に可溶性賦形剤からなる粉末又は液体のいずれかにより充填され得る。カプセルコアは、それが上記の二層、三層又は同心円形状と類似の二層又は多層剤を有するようにも作製することができる。

【０１９９】

本発明に有用なもう一つのクラスの浸透性デバイスは、ＥＰ３７８４０４に記載されているようなコーティングした膨潤性錠剤を含む。コーティングした膨潤性錠剤は、本明細書に記載する薬剤及び膨潤物質、好ましくは親水性ポリマーを含んでいる錠剤コアを含むものであり、親水性使用環境中で、親水性ポリマーがそれを通して押し出され薬剤を運び出すことができる穴又は孔を含有する膜でコーティングされているものである。あるいは、膜は、高分子量の又は低分子量の水溶性ポロシゲン（porosigens）を含有することができる。ポロシゲンは、水性使用環境中に溶解して、親水性ポリマー及び薬剤がそれを通して押し出され得る孔を形成する。ポロシゲンの例は、水溶性ポリマー、例えばＨＰＭＣ、ＰＥＧ、及び低分子量化合物、例えばグリセロール、スクロース、グルコース、及び塩化ナトリウムである。加えて、孔は、レーザー又はその他の機械的手段を用いてコーティングに穴を開けることにより、コーティングに形成することができる。このクラスの浸透性デバイスにおいては、膜物質は、いずれかの膜形成ポリマー、例えば水透過性又は不透過性であるポリマーを含むことができるが、但し、錠剤コア上に沈着される膜は、多孔性であるか、又は水溶性ポロシゲンを含有し、又は水進入及び薬物放出のための巨視的な穴を保有する。このクラスの持続放出デバイスの実施態様はまた、例えば、ＥＰ３７８４０４に記載されているように、多層化することができる。

【０２００】

本明細書に記載する薬剤が液体又は油、例えば、ＷＯ０５／０１１６３４に記載されているような脂質ベヒクル製剤であるとき、浸透性制御放出デバイスは、複合壁で形成されて液体製剤を含む軟質ゲル又はゼラチンカプセルを含むことができ、この場合、壁は、カプセルの外表面上に形成されるバリア層、バリア層上に形成される膨張可能層、及び膨張可能層上に形成される半透性層を含む。送達口は、液体製剤を水性使用環境と連結する。そのようなデバイスは、例えば、米国特許第６４１９９５２号、第６３４２２４９号、第５３２４２８０号、第４６７２８５０号、第４６２７８５０号、第４２０３４４０号、及び第３９９５６３１号明細書に記載されている。

【０２０１】

本発明の浸透性制御放出デバイスは、コーティングも含むことができる。特定の実施態様においては、浸透性制御放出デバイスコーティングは、１つ又は複数の下記特徴を示す：水透過性であること、薬物の送達のための少なくとも１つの開口を有すること、及び主としてコーティング物質それ自体を通しての透過による送達とは対照的に、薬物が送達口（単数又は複数）又は孔を通して実質的に全部送達されるように、薬物製剤の放出中に非溶解性及び非浸食性であること。送達口は、コーティング工程中、又は使用中にインシトゥーで、又は使用中の破壊により、機械的に作られたか、レーザー穿孔によるか、孔形成によるかにかかわらず、任意の通路、開口部又は孔を含む。特定の実施態様においては、コーティングは、コア重量に対して約５～３０ｗｔ％（例えば、１０～２０ｗｔ％を含む）の範囲の量で存在する。

【０２０２】

コーティングの一形態は、使用前又は使用中にそこに形成される開口（単数又は複数）を有する半透性高分子膜である。そのような高分子膜の厚みは、約２０～８００μｍ（例えば、約１００～５００μｍを含む）で変化することができる。送達口（単数又は複数）の直径は、一般に、０．１～３０００μｍまたはそれより大きいサイズ（例えば、直径約

５０～３０００μｍを含む）の範囲にあることができる。そのような開口（単数又は複数）は、機械的又はレーザー穿孔によりコーティング後に形成され得るし、又はコーティングの破壊によりインシトゥーで形成され得る；そのような破壊は、比較的小さい弱部分をコーティングの中に意図的に組み込むことにより制御することができる。送達口はまた、水溶性物質の栓の浸食により、又はコア中のくぼみ上のコーティングのより薄い部分の破壊により、インシトゥーで形成され得る。更に、送達口は、米国特許第５６１２０５９号、及び第５６９８２２０号明細書に開示されている型の非対称膜コーティングの場合と同様にして、コーティング中に形成され得る。送達口は、例えば、本質的に同一の薬剤を有するか又は可変性の薬剤を有するビーズの一群が使用されるときに、コーティングの破壊によりインシトゥーで形成され得る。薬物は、主に、コーティングの破壊後にそのようなビーズから放出され、そのような放出は緩やかであるか又は比較的突然であり得る。ビーズの一群が可変性薬物を有するとき、投与後様々な時間にビーズが破壊されて、薬物の全体的放出が所望の持続時間の間継続されるように、薬剤を選択することができる。

【０２０３】

コーティングは、高密度、微小孔性又は非対称性であることができ、例えば米国特許第５６１２０５９号及び第５６９８２２０号明細書に開示されているような厚い多孔性領域により支持される高密度領域を有する。コーティングが高密度であるとき、コーティングは、水透過性物質からなることができる。コーティングが多孔性であるとき、それは水透過性物質又は水不透過性物質のいずれかからなることができる。コーティングが多孔性水不透過性物質からなるとき、水は、液体又は蒸気のいずれかとして、コーティングの孔を通って透過する。高密度コーティングを利用する浸透性デバイスの非限定例は、米国特許第３９９５６３１号及び第３８４５７７０号明細書を含む。そのような高密度コーティングは、外部流体、例えば水に透過性であり、そしてこれらの特許に記述されている物質のいずれか、並びに技術的に知られているその他の水透過性ポリマーからなることができる。

【０２０４】

膜は、例えば、米国特許第５６５４００５号及び第５４５８８８７号明細書に開示されているように多孔性であることができ、耐水性ポリマーから形成することさえもできる。米国特許第５１２０５４８号明細書は、水不溶性ポリマー及び浸出性水溶性添加剤の混合物からコーティングを形成するためのもう一つの適切な方法を記載する。多孔性膜は、米国特許第４６１２００８号明細書に開示されているように孔形成剤の添加によっても形成することができる。更に、蒸気透過性コーティングは、そのようなコーティングが多孔性である限り、高密度のとき本質的に水不透過性である極めて疎水性の物質、例えばポリエチレン又はポリビニリデンジフルオリドからでさえ形成することができる。コーティングを形成するのに有用な物質には、生理学的関連ｐＨで水透過性及び水不溶性であるか、又は化学的変化により、例えば架橋により水不溶性にされやすい様々な等級のアクリル酸誘導体、ビニル、エーテル、ポリアミド、ポリエステル及びセルロース誘導体が含まれるがこれに限定されるものではない。コーティングを形成するのに有用な適切なポリマー（又は架橋バージョン）の非限定例には、

可塑化、非可塑化及び強化セルロースアセテート（ＣＡ）、セルロースジアセテート、セルローストリアセテート、ＣＡプロピオネート、セルロースナイトレート、セルロースアセテートブチレート（ＣＡＢ）、ＣＡエチルカルバメート、ＣＡＰ、ＣＡメチルカルバメート、ＣＡスクシネート、セルロースアセテートトリメリテート（ＣＡＴ）、ＣＡジメチルアミノアセテート、ＣＡエチルカーボネート、ＣＡクロロアセテート、ＣＡエチルオキサレート、ＣＡメチルスルホネート、ＣＡブチルスルホネート、ＣＡ　ｐ－トルエンスルホネート、寒天アセテート、アミローストリアセテート、βグルカンアセテート、βグルカントリアセテート、アセトアルデヒドジメチルアセテート、イナゴマメゴムのトリアセテート、ヒドロキシル化エチレンビニルアセテート、ＥＣ、ＰＥＧ、ＰＰＧ、ＰＥＧ／ＰＰＧコポリマー、ＰＶＰ、ＨＥＣ、ＨＰＣ、ＣＭＣ、ＣＭＥＣ、ＨＰＭＣ、ＨＰＭＣＰ、ＨＰＭＣＡＳ、ＨＰＭＣＡＴ、ポリ（アクリル）酸及びエステル、並びにポリ（マタクリ

ル）酸及びエステル、並びにそのコポリマー、デンプン、デキストラン、デキストリン、キトサン、コラーゲン、ゼラチン、ポリアルケン、ポリエーテル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリスチレン、ポリハロゲン化ビニル、ポリビニルエステル及びエーテル、天然ろう及び合成ろうが含まれる。様々な実施態様においては、コーティング剤は、セルロース系ポリマー、特にセルロースエーテル、セルロースエステル及びセルロースエステル－エーテル、即ちエステル及びエーテル置換基を有するセルロース系誘導体を含み、コーティング物質は、ポリ（アクリル）酸及びエステル、ポリ（メタクリル）酸及びエステル、並びにそれらのコポリマーから作られ又は誘導され、コーティング剤は、セルロースアセテートを含み、コーティングは、セルロース系ポリマー及びＰＥＧを含み、コーティングは、セルロースアセテート及びＰＥＧを含む。

【０２０５】

コーティングは、慣用的方式で、典型的には、コーティング物質を溶媒中に溶解するか又は懸濁し、次いで浸漬、噴霧コーティング又はパンコーティングによりコーティングすることにより実施する。特定の実施態様においては、コーティング溶液は、５～１５ｗｔ％のポリマーを含有する。上述のセルロース系ポリマーについて有用な典型的溶媒には、アセトン、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ｎ－ブチル、メチルイソブチルケトン、メチルプロピルケトン、エチレングリコールモノエチルエーテル、酢酸エチレングリコールモノエチル、二塩化メチレン、二塩化エチレン、二塩化プロピレン、ニトロエタン、ニトロプロパン、テトラクロロエタン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリム、水及びその混合物が含まれるがこれに限定されるものではない。孔形成剤及び非溶媒（例えば水、グリセロール及びエタノール）又は可塑剤（例えばジエチルフタレート）も、ポリマーが噴霧温度で可溶性のままである限り、任意の量で添加することができる。孔形成剤及びコーティング加工におけるそれらの使用は、例えば、米国特許第５６１２０５９号明細書に記載されている。コーティングは、疎水性微小孔性層でもあることができ、この場合、例えば、米国特許第５７９８１１９号明細書に開示されているように、孔は実質的には気体で充填され、水性媒質により湿潤されないが、水蒸気に透過性である。そのような疎水性ではあるがしかし水蒸気透過性コーティングは、典型的には、疎水性ポリマー、例えばポリアルケン、ポリアクリル酸誘導体、ポリエーテル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリスチレン、ポリハロゲン化ビニル、ポリビニルエステル及びエーテル、天然ろう及び合成ろうからなる。疎水性微小孔性コーティング物質には、ポリスチレン、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリフッ化ビニリデン及びポリテトラフルオロエチレンが含まれるがこれに限定されるものではない。そのような疎水性コーティングは、蒸気クエンチ、液体クエンチ、熱処理、コーティングからの可溶性物質の浸出のいずれかを用いる既知の相反転法により、又はコーティング粒子を焼結することにより製造することができる。熱処理においては、潜在性溶媒中のポリマーの溶液は、冷却工程において液体－液体相分離に付される。溶媒の蒸発が防止されないとき、その結果生じる膜は、典型的には、多孔性であろう。そのようなコーティング方法は、例えば、米国特許第４２４７４９８号、第４４９０４３１号及び第４７４４９０６号明細書に開示されている方法により実施することができる。浸透性制御放出デバイスは、製剤技術で知られている手法を用いて製造することができる。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２０ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，２０００を参照のこと。

【０２０６】

更に上に注意するように、本明細書に記載する薬剤は、一般にサイズ約１０μｍ～約２ｍｍ（例えば、直径約１００μｍ～１ｍｍを含む）の範囲にある微粒子の形態で提供することができる。そのような微粒子は、例えば、ゼラチンカプセル、又はＨＰＭＣＡＳ、ＨＰＭＣ若しくはデンプンなどの水性可溶性ポリマーから形成されるカプセルなどのカプセル中に詰めることができ；液体中懸濁液又はスラリーとして調薬することができ；又は圧縮若しくは他の技術的に知られている方法により錠剤、カプレット、若しくはピルに形成することができる。そのような多粒子は、いずれかの既知の方法、例えば湿式及び乾式造

粒法、押出／球状化、ローラー圧縮、溶融－凝固により、又はシードコアの噴霧コーティングにより製造することができる。例えば、湿式及び乾式造粒法では、本明細書に記載する薬剤及び任意の賦形剤を造粒して、所望サイズの多粒子を形成することができる。多粒子の加工処理及び形成を助けるために、結合剤（例えば、微結晶セルロース）などのその他の賦形剤を薬剤とブレンドすることができる。湿式造粒の場合には、適切な多粒子の形成を助けるために、微結晶セルロースなどの結合剤を造粒流体中に含めることができる。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２０’’Ｅｄｉｔｉｏｎ，２０００を参照のこと。いずれの場合にも、得られた粒子は、それ自体、治療用組成物を構成することができ、又は様々な被膜形成物質、例えば腸溶性ポリマー若しくは水溶性ポリマーによりコーティングすることができ、又は患者への投与を助けるために、その他の賦形剤若しくはベヒクルと混合することができる。

【０２０７】

特定の実施態様においては、１つ又は複数の本明細書に記載する薬剤の即時放出、及び１つ又は複数のその他の薬剤の制御放出を提供することが望ましくあり得る。例えば、一つの実施態様においては、本明細書に記載する化合物は、制御放出形式中のフィブレート剤（例えばトリコール）又はＣＥＴＰ阻害剤（例えばトルセトラピブ）と一緒に即時放出製剤で提供することができる。もう一つの実施態様においては、本明細書に記載する化合物は、即時放出製剤中のＨＭＧ ＣｏＡ還元酵素阻害剤と一緒に提供することができる。例えば、本明細書に記載する化合物は、ＷＯ０５／０１１６３４（２９頁３１行～３３頁（全頁））に記載されている即時放出製剤中にＨＭＧＣｏＡ還元酵素阻害剤と共に共製剤化することができる。他の実施態様においては、本明細書に記載する化合物は、即時放出製剤中のその他の薬剤（例えばＨＭＧＣｏＡ還元酵素阻害剤）と一緒に制御放出形式で提供することができる。他の実施態様においては、１つ又は複数の本明細書に記載する薬剤（例えば、本明細書に記載する化合物及びＨＭＧ ＣｏＡ還元酵素阻害剤）は、制御放出形式中の１つ又は複数のその他の薬剤（例えば、フィブレート及び／又はトルセトラピブ）と一緒に即時放出製剤で提供することができる。

【０２０８】

薬剤は、例えば静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射、腹腔内注射、局所、舌下、関節内（関節中）、皮内、頬内、眼（眼内を含む）、鼻腔内（カニューレ使用を含む）により、又はその他の経路により投与することができる。薬剤は、例えば、所定量の活性成分を含有する錠剤若しくはカシェ剤、ゲル剤、ペレット、パスタ剤、シロップ、巨丸剤、舐剤、スラリー、カプセル剤、散剤、顆粒剤として、水性液体若しくは非水性液体中の液剤若しくは懸濁剤として、水中油型の液体乳剤若しくは油中水型の液体乳剤として、ミセル製剤（例えばＷＯ９７／１１６８２を参照のこと）により、リポソーム製剤（例えばＥＰ７３６２９９、ＷＯ９９／５９５５０及びＷＯ９７／１３５００を参照のこと）により、ＷＯ０３／０９４８８６に記載されている製剤により、又はある種の他の形態で、経口的に投与することができる。経口投与組成物は、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、潤滑剤、界面活性剤又は分散剤、香味剤、及び保湿剤を含むことができる。錠剤などの経口投与製剤は、任意に、コーティングしたり刻み目をつけたりすることができ、製剤中の活性成分の持続放出、遅延放出又は制御放出を提供するように製剤化することができる。薬剤はまた、経皮的に投与することもできる（即ち、リザーバ型若しくはマトリックス型貼布剤、極微針、熱穿孔法、皮下注射針、イオントフォレシス、電気穿孔法、超音波若しくは超音波療法のその他の形態、ジェット式注射、又は前述の方法のいずれかの組み合わせによる（Ｐｒａｕｓｎｉｔｚ ｅｔ ａｌ．２００４，Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ３：１１５））。薬剤は、局所に、例えば、損傷部位において損傷血管に投与することができる。薬剤は、ステント上にコーティングすることができる。薬剤は、Ｕ．Ｓ．２００２００６１３３６に記載されているヒドロゲル粒子製剤を用いる高速経皮粒子インジェクション技術を用いて投与することができる。更なる粒子製剤が、ＷＯ００／４５７９２、ＷＯ００／５３１６０、及びＷＯ０２／１９９８９に記載されてい

る。硬膏及び吸収促進剤ジメチルイソソルビドを含有する経皮製剤の一例をＷＯ８９／０４１７９に見出すことができる。ＷＯ９６／１１７０５は、経皮投与に適した製剤を提供する。薬剤は、座薬形態で、又はその他の膣的若しくは直腸的手段により投与することができる。薬剤は、ＷＯ９０／０７９２３に記載されているような膜貫通型製剤で投与することができる。薬剤は、米国特許第６，４８５，７０６号明細書に記載されている脱水粒子により非侵襲的に投与することができる。薬剤は、ＷＯ０２／４９６２１に記載されているような腸溶コーティング薬物製剤で投与することができる。薬剤は、米国特許第５，１７９，０７９号明細書に記載されている製剤を用いて鼻腔内に投与することができる。非経口的注射に適した製剤がＷＯ００／６２７５９に記載されている。薬剤は、Ｕ．Ｓ．２００３０２０６９３９及びＷＯ００／０６１０８に記載されているカゼイン製剤を用いて投与することができる。薬剤は、Ｕ．Ｓ．２００２００３４５３６に記載されている微粒子製剤を用いて投与することができる。

【０２０９】

薬剤は、単独で又は他の適切な成分と組み合わせて、いくつかの技術を利用する肺経路により投与することができる。前記技術には、気管内点滴注入法（注射器による肺の中への液剤送達）、リポソームの気管内送達、吸入法（注射器又は任意の他の類似デバイスによる肺の中への粉末製剤投与）及びエーロゾル吸入が含まれるがこれに限定されるものではない。エーロゾル（例えば、ジェット式又は超音波噴霧器、計量式吸入器（ＭＤＩｓ）、及びドライパウダー吸入器（ＤＰＩｓ））は、鼻内投与にも使用することができる。エーロゾル製剤は、気体媒質中の固体物質及び液体小滴の安定分散液又は懸濁液であり、ヒドロフルオロアルカン（ＨＦＡｓ、即ちＨＦＡ－１３４ａ及びＨＦＡ－２２７、又はその混合物）、ジクロロジフルオロメタン（又はその他のクロロフルオロカーボン噴射剤、例えば、１１、１２、及び／又は１１４の混合物）、プロパン、窒素などの加圧した許容可能な噴射剤の中に入れることができる。肺製剤は、浸透増強剤、例えば脂肪酸、及びサッカライド、キレート剤、酵素阻害剤（例えばプロテアーゼ阻害剤）、補助剤（例えばグリココーレート、サーファクチン、スパン８５、及びナファモスタット）、保存剤（例えば塩化ベンザルコニウム又はクロロブタノール）、及びエタノール（普通５重量％まで、しかし２０重量％まで可能）を含むことができる。エタノールは、通常、エーロゾル組成物中に含まれて、絞り弁の機能を改善することができ、ある場合には、分散液の安定性をも改善する。肺製剤は、界面活性剤をも含む。界面活性剤には、胆汁酸塩並びに米国特許第６，５２４，５５７号明細書及びその中の引用文献に記載されているものが含まれるがこれに限定されるものではない。米国特許第６，５２４，５５７号明細書に記載されている界面活性剤、例えばＣ８－Ｃ１６脂肪酸塩、胆汁酸塩、リン脂質、又はアルキルサッカライドは、それらのある物が製剤中の化合物の吸収をも促進すると報告されているので、有利である。更に本発明に適しているものは、適当な担体とブレンドされた治療的有効量の活性化合物を含み、乾燥粉末吸入器とともに使用するのに適合している乾燥粉末製剤である。本発明の乾燥粉末製剤に添加することができる吸収促進剤には、米国特許第６，６３２，４５６号明細書に記載されているものが含まれる。ＷＯ０２／０８０８８４は、粉末の表面改質のための新しい方法を記載している。エーロゾル製剤は、米国特許第５，２３０，８８４号、第５，２９２，４９９号明細書、ＷＯ０１７／８６９４、ＷＯ０１／７８６９６、Ｕ．Ｓ．２００３０１９４３７、Ｕ．Ｓ．２００３０１６５４３６、及びＷＯ９６／４００８９（これは植物油を含む）を含むことができる。吸入に適した持続放出製剤は、Ｕ．Ｓ．２００１００３６４８１Ａ１、２００３０２３２０１９Ａ１、及びＵ．Ｓ．２００４００１８２４３Ａ１、並びにＷＯ０１／１３８９１、ＷＯ０２／０６７９０２、ＷＯ０３／０７２０８０、及びＷＯ０３／０７９８８５に記載されている。微粒子を含有する肺製剤はＷＯ０３／０１５７５０、Ｕ．Ｓ．２００３０００８０１３、及びＷＯ００／００１７６に記載されている。安定なガラス状態粉末を含有する肺製剤は、Ｕ．Ｓ．２００２０１４１９４５、及び米国特許第６，３０９，６７１号明細書に記載されている。その他のエーロゾル製剤は、ＥＰ１３３８２７２Ａ１、ＷＯ９０／０９７８１、米国特許第５，３４８，７３０，号、第６，４３６，３６７号明細書、ＷＯ９１／０４０１１、及

び米国特許第６，２９４，１５３号明細書に記載されており、そして米国特許第６，２９０，９８７号明細書は、エーロゾル又はその他の手段により投与することができるリポソームベースの製剤を記載している。吸入のための粉末製剤は、Ｕ．Ｓ．２００３００５３９６０及びＷＯ０１／６０３４１に記載されている。薬剤はＵ．Ｓ．２００１００３８８２４に記載されているように、鼻腔内に投与することができる。

【０２１０】

緩衝生理食塩水及び類似ベヒクル中の薬物の溶液は、噴霧器でエーロゾルを作成するのに通例使用される。簡単な噴霧器は、ベルヌーイの原理に基づいて作動し、噴霧粒子を発生するために空気流又は酸素流を用いる。より複雑な噴霧器は、噴霧粒子を生じるために超音波を用いる。両方の型とも技術的によく知られており、標準的な製薬学の教科書、例えばＳｐｒｏｗｌｓ’Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｙ、及びＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙに記載されている。エーロゾル発生のための他のデバイスは、圧縮気体、通常ヒドロフルオロカーボン及びクロロフルオロカーボンを用い、圧縮気体が加圧容器中で薬物及び任意の必要な賦形剤と混合される。これらのデバイスは、同様に、標準的な教科書、例えばＳｐｒｏｗｌｓ及びＲｅｍｉｎｇｔｏｎに記載されている。

【０２１１】

薬剤は、半減期を改善するためにリポソーム中に組み込むことができる。薬剤は、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）鎖に結合することもできる。ＰＥＧ付加のための方法及びＰＥＧ結合体（即ちＰＥＧベースのヒドロゲル、ＰＥＧ修飾リポソーム）を含有する更なる製剤は、Ｈａｒｒｉｓ ａｎｄ Ｃｈｅｓｓ，Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ２：２１４－２２１及びその中の引用文献中に見出すことができる。薬剤は、ナノ渦巻形（nanochocleate）又は渦巻形送達ベヒクル（ＢｉｏＤｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ）により投与することができる。薬剤は、米国特許第５，２０４，１０８号明細書に記載されているような製剤を用いて、経粘膜的に（即ち、膣、眼又は鼻などの粘膜表面を横断して）投与することができる。薬剤は、ＷＯ８８／０１１６５に記載されているようにマイクロカプセル中に製剤化することができる。薬剤は、Ｕ．Ｓ．２００２００５５４９６、ＷＯ００／４７２０３、及び米国特許第６，４９５，１２０号明細書に記載されている製剤を用いて、口腔内に投与することができる。薬剤は、ＷＯ０１／９１７２８Ａ２に記載されているナノ乳剤を用いて投与することができる。

【０２１２】

併用療法タンパク質／ペプチド薬剤の投与及び製剤

本明細書に記載する化合物との併用療法に使用する薬剤の一部は、タンパク質（例えばＮＯシンターゼのイソ型、ＨＤＬ関連タンパク質、例えばアポＡ－Ｉ又はアポＡ－Ｉ Ｍｉｌａｎｏ）又はペプチド（例えばアテローム性動脈硬化症の１つ又は複数の症状を緩和するペプチド、ペプチド並びにヒトアポＡ－Ｉの構造的及び薬理学的特性を模倣するペプチド類似体、Ｅｘｅｎａｔｉｄｅ（商品名））である。ある実施態様においては、組み換えタンパク質又は精製タンパク質が本明細書に記載する化合物と一緒に投与される。もう一つの実施態様においては、タンパク質よりもむしろ、送達されるタンパク質又はペプチドをコード化する遺伝子を投与することができる。遺伝子導入は、プラスミド若しくはウイルスベクター中遺伝物質の直接導入を用いて、又は細胞若しくはカチオン性リポソームなどの担体中遺伝物質の導入により達成することができる。そのような方法は技術的によく知られており、本明細書に記載する治療法に使用するために容易に適応可能である。例えば、Ｗｏｌｆｆ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ １１：４７４－８５（１９９１）による研究は、筋肉中への裸のＤＮＡ注射により、ＤＮＡ配列内にコード化されているタンパク質の持続的な低レベルの発現を可能にすることを証明している。平滑筋層への裸のＤＮＡの投与は、ＩＮＦＩＬＴＲＡＴＯＲ（商品名）などの壁内デバイスの使用により達成することができ、タンパク質又はそのαヘリックス領域の発現による損傷血管治療が可能になる。トランスファーベクターは、遺伝子を細胞に導入する任意のヌクレ

オチド構造物（例えば、プラスミド）であり得、又は遺伝子導入の一般的戦略の一部として、例えば組み換えレトロウイルス又は組み換えアデノウイルスの一部としてのものであり得る（Ｒａｍ ｅｔ ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５３：８３－８８，（１９９３））。トランスフェクションのための適当な手段には、ウイルスベクター、化学的形質転換体、又は物理機械的方法、例えば電気穿孔法及びＤＮＡ直接拡散法が含まれるが、例えば、Ｗｏｌｆｆ，Ｊ．Ａ．，ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２４７，１４６５－１４６８，（１９９０）；及びＷｏｌｆｆ，Ｊ．Ａ．Ｎａｔｕｒｅ，３５２，８１５－８１８，（１９９１）に記載されている。プラスミド又はウイルスベクターは、遺伝子を分解することなく細胞中に輸送する作用物質であり、その中に送達される細胞中で遺伝子の発現を生じるプロモーターを含むことができる。特定の実施態様においては、ベクターは、ウイルス又はレトロウイルスのいずれかに由来する。ウイルスベクターには、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルス、ワクシニアウイルス、ポリオウイルス、エイズウイルス、神経栄養性ウイルス、シンドビス及びその他のＲＮＡウイルス（ＨＩＶバックボーンを有するこれらのウイルスを含む）に由来するベクターが含まれるがこれに限定されるものではない。これらのウイルスの特性を共有するその他のウイルスファミリーからのベクターは、ベクターとして使用するのに適したものにすることができる。レトロウイルスのベクターには、モロニーマウス白血病ウイルス（ＭＭＬＶ）、及びベクターとしてＭＭＬＶの望ましい特性を発現するレトロウイルスに由来するベクターが含まれるがこれに限定されるものではない。非増殖細胞が関与する特定の実施態様においては、レトロウイルスベクターは使用されない。レトロウイルスは、一般論として、Ｖｅｒｍａ，Ｉ．Ｍ．，Ｒｅｔｒｏｖｉｒａｌ ｖｅｃｔｏｒｓ ｆｏｒ ｇｅｎｅ ｔｒａｎｓｆｅｒ，ＭＩＣＲＯＢＩＯＬＯＧＹ－１９８５，Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｓｏｃｉｅｔｙ ｆｏｒ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌｏｇｙ，ｐｐ．２２９－２３２，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，（１９８５）に記載されている。遺伝子治療のためにレトロウイルスを使用する方法の例は、米国特許第４８６８１１６号、第４９８０２８６号明細書、ＷＯ９０／０２８０６、ＷＯ８９／０７１３６、及びＭｕｌｌｉｇａｎ（Ｓｃｉｅｎｃｅ ２６０：９２６－９３２（１９９３））に記載されている。

【０２１３】

アデノウイルスは比較的安定であり、それを使って作業し易く、高力価を有し、エーロゾル製剤で送達することができ、そして非分裂細胞をトランスフェクトすることができる。複製欠損アデノウイルスの構築は、Ｂｅｒｋｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｖｉｒｏｌｏｇｙ ６１：１２１３－１２２０（１９８７）；Ｍａｓｓｉｅ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．６：２８７２－２８８３（１９８６）；Ｈａｊ－Ａｈｍａｄ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｖｉｒｏｌｏｇｙ ５７：２６７－２７４（１９８６）；Ｄａｖｉｄｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｖｉｒｏｌｏｇｙ ６１：１２２６－１２３９（１９８７）；Ｚｈａｎｇ“Ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ ａｎｄ ｉｄｅｎｔｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ｒｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ ａｄｅｎｏｖｉｒｕｓ ｂｙ ｌｉｐｏｓｏｍｅ－ｍｅｄｉａｔｅｄ ｔｒａｎｓｆｅｃｔｉｏｎ、ａｎｄ ＰＣＲ ａｎａｌｙｓｉｓ”ＢｉｏＴｅｃｈｎｉｑｕｅｓ １５：８６８－８７２（１９９３））に記載されている。アデノウイルス由来のベクターは、他の細胞型まで伝播することができる範囲に限定される。その理由は、それが初期に感染した細胞内では複製することができるが、しかし新規な感染性ウイルス粒子を形成することが不可能であるからである。組み換えアデノウイルスは、インビボでの気道上皮、肝細胞、血管内皮、ＣＮＳ柔組織及び多数のその他の組織部位への直接送達の後、高効率の遺伝子導入を達成することが示されている（Ｍｏｒｓｙ，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．９２：１５８０－１５８６（１９９３）；Ｋｉｒｓｈｅｎｂａｕｍ，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．９２：３８１－３８７（１９９３）；Ｒｏｅｓｓｌｅｒ，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．９２：１０８５－１０９２（１９９３）；Ｍｏｕｌｌｉｅｒ，Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ ４：１５４－１５９（１９９３）；ＬａＳａｌｌｅ，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２５９：９８８－９９０（１９９３）；Ｇｏｍｅｚ－Ｆｏｉｘ，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６７：２５１２９－２５１３４（１９９２）；Ｒｉｃｈ，Ｈｕｍａ

ｎ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒａｐｙ ４：４６１－４７６（１９９３）；Ｚａｂｎｅｒ，Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ６：７５－８３（１９９４）；Ｇｕｚｍａｎ，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ７３：１２０１－１２０７（１９９３）；Ｂｏｕｔ，Ｈｕｍａｎ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒａｐｙ ５：３－１０（１９９４）；Ｚａｂｎｅｒ，Ｃｅｌｌ ７５：２０７－２１６（１９９３）；Ｃａｉｌｌａｕｄ，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｎｅｕｒｏｓｃｉｅｎｃｅ ５：１２８７－１２９１（１９９３）；及びＲａｇｏｔ，Ｊ．Ｇｅｎ．Ｖｉｒｏｌｏｇｙ ７４：５０１－５０７（１９９３））。ポックスウイルスベクターは、本明細書に記載する遺伝子導入技術において使用することができる。特定の実施態様においては、本明細書に記載する遺伝子導入技術で使用されるウイルス／レトロウイルスベクターは、ウイルス抗原により誘導された宿主生物の免疫応答を抑制するように設計することができる。特定の実施態様においては、これらのベクターは、インターロイキン８又は１０に関するコード領域を運ぶ。特定の実施態様においては、本明細書に記載するウイルス／レトロウイルスベクターは、１つ又は複数の初期遺伝子が除去され、そして遺伝子又は遺伝子／プロモーターカセットが、除去されたウイルスＤＮＡの代わりに、ウイルスゲノム中に挿入される。

【０２１４】

ウイルス／レトロウイルスベクターに挿入された遺伝子は、通常、所望の遺伝子産物の発現を制御するのを助けるために、プロモーター及び／又はエンハンサーを含有する。プロモーターは一般に、転写開始位置に対して比較的固定された位置にあるときに機能する、ＤＮＡの１配列又は複数の配列である。プロモーターは、ＲＮＡポリメラーゼと転写因子との基本的な相互作用に必要なコアエレメントを含有し、並びに上流エレメント及び応答エレメントを含有することができる。哺乳動物宿主細胞においてベクターからの転写を制御するプロモーターは、様々な供給源、例えばウイルスゲノム、例えばポリオーマ、シミアンウイルス４０（ＳＶ４０）、アデノウイルス、レトロウイルス、Ｂ型肝炎ウイルス、及び最も好ましくはサイトメガロウイルスから得ることができ、又は異種哺乳動物プロモーター、例えばβアクチンプロモーターから得ることができる。ＳＶ４０ウイルスの初期及び後期プロモーターは、好都合には、ＳＶ４０ウイルスの複製起点をも含有するＳＶ４０制限断片として得られる（Ｆｉｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，２７３：１１３（１９７８））。ヒトサイトメガロウイルスの前初期プロモーターは、好都合には、Ｈｉｎｄ ＩＩＩＥ制限断片として得られる（Ｇｒｅｅｎｗａｙ，Ｐ．Ｊ．ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｅ １８：３５５－３６０（１９８２））。宿主細胞（ウイルスベクターがそれにトランスファーされる予定の）からのプロモーター又は関連種も本明細書において有用である。

【０２１５】

エンハンサーは一般に、転写開始位置から非固定の距離で機能するＤＮＡ配列を指し、転写単位に対して５’側（Ｌａｉｍｉｎｓ，Ｌ．ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．７８：９９３（１９８１））又は３’側（Ｌｕｓｋｙ，Ｍ．Ｌ．，ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．ＣｅｌｌＢｉｏ．３：１１０８（１９８３））のいずれかであることができる。更に、エンハンサーは、イントロン内に（Ｂａｎｅｒｊｉ，Ｊ．Ｌ．ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ ３３：７２９（１９８３））及びコード配列それ自体内に（Ｏｓｂｏｒｎｅ，Ｔ．Ｆ．，ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ Ｂｉｏ．４：１２９３（１９８４））存在することができる。エンハンサーは、通常、１０～３００ｂｐの長さであり、シスに作用する。エンハンサーは、近傍プロモーターからの転写を増大するように働く。エンハンサーはまたしばしば、転写制御を仲介する応答エレメントを含有する。プロモーターもまた、転写制御を仲介する応答エレメントを含有することができる。エンハンサーはしばしば、遺伝子発現の制御を決定する。哺乳動物遺伝子（グロブリン、エラスターゼ、アルブミン、αフェトプロテイン及びインスリン）からの多くのエンハンサー配列が現在知られているが、典型的には、真核細胞ウイルスからのエンハンサーが使用される。エンハンサーには、複製起点の後期側（ｂｐ１００～２７０）上のＳＶ４０エンハンサー、サイトメガロウイルスの初期プロモーターエンハンサー、複製起点の後期側上のポリオーマエン

ハンサー、及びアデノウイルスエンハンサーが含まれるがこれに限定されるものではない。

【０２１６】

プロモーター及び／又はエンハンサーは、特に、その機能を始動させる光又は特定の化学的事象のいずれかによって活性化され得る。システムは、テトラサイクリン及びデキサメタゾンなどの試薬により制御することができる。更に、ガンマ線照射などの照射への暴露、又は化学療法アルキル化薬物により、ウイルスベクター遺伝子発現を増強する方法もある。

【０２１７】

特定の実施態様においては、プロモーター及び／又はエンハンサー領域は、転写されるべき転写単位領域の発現を最大化するための構成的プロモーター及び／又はエンハンサーとして作用する。特定の実施態様においては、プロモーター及び／又はエンハンサー領域は、すべての真核細胞型において活性である。プロモーターには、ＣＭＶプロモーター（６５０塩基）、ＳＶ４０プロモーター、サイトメガロウイルス（全長プロモーター）、及びレトロウイルスベクターＬＴＦが含まれるがこれに限定されるものではない。

【０２１８】

真核宿主細胞に使用される発現ベクターはまた、ｍＲＮＡ発現に影響を与えることができる転写停止に必要な配列を含有することもできる。これらの領域は、組織因子タンパク質をコード化するｍＲＮＡの非翻訳部分中のポリアデニル化断片として転写される。３’非翻訳領域は、転写停止位置も含む。特定の実施態様においては、転写単位は、ポリアデニル化領域（例えば約４００塩基からなるＳＶ４０初期ポリアデニル化信号に由来するもの）も含有する。この領域の一つの利点は、転写された単位が、ｍＲＮＡのようにプロセシングされて輸送されるという可能性を増大することである。発現構成体中のポリアデニル化信号の同定及び使用は十分に確立されている。特定の実施態様においては、相同ポリアデニル化信号は、導入遺伝子構成に使用される。特定の実施態様においては、転写された単位は、その他の標準的な配列を、単独で又は上記配列との組み合わせで含有して、構成体からの発現又は構成体の安定性を改善する。

【０２１９】

ウイルス／レトロウイルスベクターは、標識産物をコード化する核酸配列を含むことができる。この標識産物は、遺伝子が細胞に送達されたかどうか及び一旦送達されたら発現されつつあるかどうかを決定するために使用される。哺乳動物細胞に適した選択標識の例は、ジヒドロ葉酸還元酵素（ＤＨＦＲ）、チミジンキナーゼ、ネオマイシン、ネオマイシン類似体Ｇ４１８、ヒドロマイシン（hydromycin）、及びピュロマイシンである。そのような選択標識が哺乳動物宿主細胞中にうまくトランスファーされるとき、形質転換哺乳動物宿主細胞は、選択的圧力下に置かれるなら、生存することができる。

【０２２０】

キット

本明細書に記載する化合物及び医薬製剤は、キット中に含有することができる。キットは、単回用量若しくは複数回用量の２つ以上の薬剤を、それぞれ個別に包装又は製剤化して含むことができ、又は単回用量若しくは複数回用量の２つ以上の薬剤を、組み合わせて包装又は製剤化して含むことができる。従って、第１の容器には１つ又は複数の薬剤が存在することができ、そしてキットは、任意に、第２の容器に１つ又は複数の薬剤を含むことができる。容器（単数）又は容器（複数）は一包装内に入れられ、包装は任意に、投与の使用説明書又は投与量の使用説明書を含むことができる。キットは、付加的構成要素、例えば、注射器又はその他の薬剤投与手段並びに希釈剤又はその他の製剤手段を含むことができる。従って、キットは、ａ）本明細書に記載する化合物及び薬学的に許容可能な担体、ベヒクル又は希釈剤を含む医薬組成物；並びにｂ）容器又は包装を含むことができる。キットは任意に、１つ又は複数の本明細書に記載する方法（例えば、血管疾患／障害及び病態（動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、脳血管疾患、腎血管疾患、腸間膜血管疾患、肺血管疾患、眼血管疾患及び末梢血管疾患が含まれるがこれに限定さ

れるものではない）、高脂血症（高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症が含まれるがこれに限定されるものではない）、高血圧症、狭心症、心臓不整脈、鬱血性心不全、及び脳卒中の予防又は治療方法）において、医薬組成物を使用する方法を記載する使用説明書を含むことができる。キットは任意に、（１）異常脂質血症治療剤、（２）抗糖尿病剤、（３）抗高血圧症剤、（４）抗肥満症剤、（５）自己免疫疾患治療に用いる薬剤、（６）脱髄及びその関連障害治療に用いる薬剤、（７）アルツハイマー病の治療に用いる薬剤、（８）血液調整剤、（９）ホルモン補充剤／組成物、（１０）化学療法剤、（１１）アテローム性動脈硬化症の１つ又は複数の症状を緩和するペプチド、（１２）抗癌剤、及び（１３）骨量減少及び関連障害の治療に用いる薬剤から選択される１つ又は複数の付加的薬剤、並びに薬学的に許容可能な担体、ベヒクル又は希釈剤を含む第２の医薬組成物を含むことができる。本明細書に記載する化合物を含む医薬組成物及びキットに含有される第２の医薬組成物は、任意に、同じ医薬組成物中に組み合わせることができる。

【０２２１】

キットは、医薬組成物を含有する容器又は包装を含み、そして更に、分割した容器、例えば分割したボトル又は分割したホイルパケットを含む。容器は、例えば、紙箱若しくは段ボール箱、ガラス若しくはプラスチックのボトル若しくはジャー、再び閉じることができる袋（例えば、別の容器に入れるための錠剤の「詰め替え品」を入れることができる）、又は治療計画に従ってパックから押し出すための個別用量を有するブリスターパックであることができる。単回投与形態を市場に出すために単一包装中に１つを超える容器を一緒に使用できることが実行可能である。例えば、錠剤をボトルに入れることができ、ボトルは次に箱内に収納される。

【０２２２】

キットの一例は、いわゆるブリスターパックである。ブリスターパックは、包装産業においてよく知られており、製薬的単位投与形態（錠剤、カプセル剤など）の包装のために広く使用されている。ブリスターパックは、一般に、好ましくは透明なプラスチック材料のホイルで覆われた比較的堅い材料のシートからなる。包装工程中に、プラスチックホイル中にくぼみが形成される。くぼみは、パックされる個々の錠剤若しくはカプセル剤のサイズ及び形状を有し、又はパックされる複数の錠剤及び／又はカプセル剤を収容できるサイズ及び形状を有することができる。次に錠剤又はカプセル剤をそれに応じたくぼみ中に入れて、くぼみが形成された方向とは逆であるホイル面において、比較的堅い材料のシートをプラスチックホイルに対してシールする。その結果、錠剤又はカプセル剤は、プラスチックホイルとシートとの間のくぼみ中に、要望どおり、個別的にシールされるか又は集合的にシールされる。好ましくは、シートの強度は、くぼみ上に手で圧力を加えることにより、くぼみの位置においてシートに開口部が形成されて、錠剤又はカプセル剤をブリスターから取り出すことができる程度である。次いで、前記開口部から、錠剤又はカプセル剤を取り出すことができる。

【０２２３】

その医薬品をいつ摂取すべきかについて、医者、薬剤師又は対象のために情報及び／又は使用説明書を含有する書面での記憶補助（memory aid）を提供することが望ましくあり得る。「１日用量」は、所与の日に摂取されるべき単一の錠剤若しくはカプセル剤又は数個の錠剤若しくはカプセル剤であることができる。キットが別個の組成物を含有するとき、そのキットのなかの１つ若しくは複数の組成物の１日用量は、１個の錠剤若しくはカプセル剤からなり得、一方そのキットのなかの別の１つ若しくは複数の組成物の１日用量は、数個の錠剤若しくはカプセル剤からなり得る。キットは、その意図した使用の順序に一つずつ１日用量を取り出せるように設計されたディスペンサーの形態をとることができる。ディスペンサーは、投薬計画の順守を更に容易にするように、記憶補助を備えることができる。そのような記憶補助の一例は、取り出した１日用量の数を表示する機械的計数器である。そのような記憶補助のもう一つの例は、例えば、すぐ前の１日用量を摂取した日付を読み出せる、及び／又は次の用量をいつ摂取すべきかを想起させる、液晶読み出し又

は可聴式想起信号と一体になった電池式マイクロチップメモリである。

【０２２４】

インビボ動物モデル

ラットコレステロール吸収モデルを用いる高脂血症薬剤のインビボアッセイ。本モデルは、Ｂｕｒｎｅｔｔ ｅｔ ａｌ（２００２），Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．２００２ Ｆｅｂ １１，１２（３）：３１５－８及びＪ．Ｌｉｐｉｄ Ｒｅｓ．１９９９ Ｏｃｔ，４０（１０）：１７４７－５７によって記述されたモデルに基づく。体重１５０～２５０ｇのメスＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットを３つの群に分け、一晩絶食させた。動物（４～６／群）に、オリーブ油又は好適な賦形剤中、３００μＬ試験化合物を経口で投与した。３０分後、ラットあたり３～５マイクロキューリー^{3}Ｈ－コレステロールを、３００μＬオリーブ油中で経口で与えた。３時間後、２００μＬ血清を回収し、シンチレーション液とともにボルテックスし、シンチレーションカウンター中で、放射活性に関して測定した。パーセント阻害を、１００＊（１－C_{test}／C_{ctrl}）として定義し、式中C_{test}及びC_{ctrl}はそれぞれ、試験化合物、及び賦形剤のみの対照に対する血清中の^{3}Ｈレベルを意味する。パーセント阻害値を固定投与量に関して報告している。ED_{50}は、血清^{3}Ｈレベルにおける半最大効果が、所与の試験化合物に関して観察された用量である。

【０２２５】

マウスコレステロール吸収モデルを用いる高脂血症薬剤のインビボアッセイ。体重２０～３０ｇのメスＣＤ－１マウスを３～８の群に分け、一晩絶食させた。動物（３～８／群）に、オリーブ油又は好適な賦形剤中、２００μＬの試験化合物を経口投与した。３０分後、マウスあたり３～５マイクロキューリー^{3}Ｈ－コレステロールを、２００μＬオリーブ油中で経口で与えた。３時間後、１００μＬ血清を回収し、シンチレーション液とともにボルテックスし、シンチレーションカウンター中で、放射活性に関して測定した。パーセント阻害及びED_{50}を、以上のラットコレステロール吸収モデルでのように定義する。

【０２２６】

高脂血症ハムスターを用いる、高脂血症薬剤のインビボアッセイ。ハムスターを６の群に分け、７日間、コレステロール制御餌（０．５％コレステロールを含むＰｕｒｉｎａ Ｃｈｏｗ ＃５００１）を与えた。餌消費をモニタして、試験化合物に関する食餌性のコレステロール暴露を決定した。動物に、給餌の開始とともに始めて、一日一回試験化合物を投与した。投与は、０．２ｍｌのトウモロコシ油のみ（対照群）又はトウモロコシ油中の試験化合物の溶液（又は懸濁液）の経口給餌であった。瀕死の状態であるか、又は体調不良のすべての動物を、安楽死させた。７日後、動物をケタミンの筋肉内（ＩＭ）注射によって麻酔し、骨頭切除術によって安楽死させた。血液を、血清脂質解析のためにＥＤＴＡを含むバキュテイナーチューブ内に回収し、肝臓を組織脂肪解析のために切除した。脂質解析は、公表された手順［Ｓｃｈｎｉｔｚｅｒ－Ｐｏｌｏｋｏｆｆ，Ｒ．，ｅｔ ａｌ，Ｃｏｍｐ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．，９９Ａ，４，６６５－６７０（１９９１）］にしたがって実施し、データを対照の脂質のパーセント減少で報告している。

【０２２７】

ハムスター急性コレステロール吸収モデルを用いる、高脂血症薬剤のインビボアッセイ。およそ１２０ｇの体重のオスＳｙｒｉａｎ Ｈａｍｓｔｅｒを３～６の群に分け、一晩絶食させた。動物（３～６／群）に、オリーブ油又は好適な賦形剤中、２００μＬの試験化合物を経口投与した。３０分後、ハムスターあたり３～５マイクロキューリー^{3}Ｈ－コレステロールを、２００μＬオリーブ油中で経口で与えた。３時間後、１００～２００μＬ血清を回収し、シンチレーション液とともにボルテックスし、シンチレーションカウンター中で、放射活性に関して測定した。パーセント阻害及びED_{50}を、以上のラットコレステロール吸収モデルでのように定義した。

【０２２８】

本明細書で記載した化合物の生物吸収を、Ｈｉｌｇｅｒｓ ｅｔ ａｌ．［Ｐｈａｒｍ

．Ｒｅｓ．７，９０２（１９９０）］のＣａｃｏ－２細胞単層モデルを用いて試験することができる。

【０２２９】

薬物動態学

化合物の薬物動態学を研究するために、バイオアベイラビリティー研究を種々の試験動物で実施した。化合物を経口及び静脈内投与に好適な処方で調製した。化合物を静脈内注射（尾静脈（ラット）、大腿静脈（ハムスター）、末梢動脈（サル）、頭部静脈（イヌ））及び経口（カプセル（イヌ）又はチューブによる栄養補給（他のすべて）を介して）によって、一晩絶食したか、絶食していないかいずれかの試験動物の個々の群に投与した。血清又は血漿を種々の時間点で回収し、ＬＣ／ＭＳ／ＭＳ検出法を用いて、化合物の存在に関してアッセイした。実験試料を、水中の３０％アセトニトリルで１５倍に希釈し、イン－ライン試料抽出カートリッジ（ウォーターズ　オアシス（Ｗａｔｅｒｓ　Ｏａｓｉｓ）ＨＬＢ　Ｄｉｒｅｃｔ　Ｃｏｎｎｅｃｔ）に注入し、適切なガードカラムを備えた逆相ＨＰＬＣカラム上にのせるか、又はタンパク質クラッシュを用いて調製し、窒素下で乾燥させ、水中３０％アセトニトリル中に再懸濁し、適切なガードカラムを備えた逆相ＨＰＬＣカラム上にのせた。試料を逆相ＨＰＬＣカラムより勾配を用いて溶出した。ＭＲＭモードで操作した、Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ　Ｑｕａｔｔｒｏ　Ｍｉｃｒｏ（ウォーターズ　コーポレーション（Ｗａｔｅｒｓ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｏｎ），Ｍｉｌｆｏｒｄ，ＭＡ）三連四重極子質量分析器を検出のために使用した。濃度を、化合物の標準濃度曲線、又は内部標準に対する化合物の濃度に対するピーク面積比を用いて作成した標準曲線に基づいて計算した。ＭａｓｓＬｙｎｘソフトウェア（ウォーターズ社（Ｗａｔｅｒｓ，Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）、Ｍｉｌｆｏｒｄ，ＭＡ）を使用して、各血清又は血漿試料中の試験化合物の絶対濃度を計算した。濃度対時間プロットを、マイクロソフトエクセル、Ｓｕｍｍｉｔ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ　ＰＫ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎｓ　２．０、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ（グラフパッド　ソフトウェア社（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ，Ｉｎｃ．，Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）又はＷｉｎＮｏｎｌｉｎ　Ｐｒｏｆｅｓｓｉｏｎａｌ　Ｖｅｒｓｉｏｎ　４．１（ファーサイト社（Ｐｈａｒｓｉｇｈｔ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）Ｍｏｕｎｔａｉｎ　Ｖｉｅｗ，ＣＡ）中のデータより作成し、薬物動態学曲線を作成した。曲線下面積（AUC_n、ｎ＝分又は時間での実験の長さ）を、経口及び静脈投与動物両方に関して、直線台形法を用いるソフトウェアによって、濃度対時間データから計算した。実験の長さにわたる経口バイオアベイラビリティー（Ｆ）を、式：

$F=(AUC_{oral}*Dose_{i.v.})/(AUC_{i.v.}*Dose_{oral})$

を用いて計算する。種々の動物にて１回以上の試験した本発明の複数の化合物のバイオアベイラビリティーを図１に示している。

【０２３０】

アシル補酵素Ａ：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ＡＣＡＴ）阻害活性の検出

本発明の代表的な化合物の、アシル補酵素Ａ：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ＡＣＡＴ）活性を阻害する能力を、ヒトＨｅｐＧ２及びＣａｃｏ２細胞におけるコレステロールエステル化を測定することによってアッセイした。ＡＣＡＴ活性を、Ｊｕｎｑｕｅｒｏ，ｅｔ　ａｌ．２００１　Ｂｉｏｃｈｅｍ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ　６１：９７－１９８及びＳｕｇｉｙａｍａ，ｅｔ　ａｌ．Ａｔｈｅｒｏｓｃｌｅｒｏｓｉｓ　１１８：１４５－５３に基づくアッセイにて、以下の^{14}Ｃ－オレイン酸から^{14}Ｃ－コレステリルオレイン酸への変換を測定した。細胞を、ウシ胎児血清（ＨｅｐＧ２細胞に対して１０％、Ｃａｃｏ２細胞に対して２０％）及び２ｍＭ　Ｌ－グルタミンを補給するイーグル最小必須培地（ＥＭＥＭ）中で繁殖させた。すべてのインキュベーションを、５％CO_2を含む空気中、３７℃で実施した。各実験の調製において、細胞を６ウェルプレート中にまき、９０～９５％コンフルエントまで増殖させた。すべての処理を二重で実施した。阻害剤を、細胞とともに４時間プレインキュベートした。アッセイを、^{14}Ｃ－オレイン酸／ウシ血清アルブミン溶液を各アッセイウェルに加え、更に２時間、３７℃にてインキュベ

ートすることによって開始した。細胞単層を、室温にて３０分間、２ｍＬの３：２　ヘキサン：イソプロパノールにて抽出した。抽出液を窒素下で乾燥させ、７５Ｌクロロホルム中に溶解した。^{14}Ｃ－コレステリルオレイン酸の形成は、ＡＣＴＡアッセイ反応生成物を、薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）及びホスホイメージングによる可視化によって分離することによって決定した。パーセント阻害を各化合物用量に対して計算し、IC_{50}値を、試料濃度の対数値の関数としてプロットしたパーセント阻害の回帰解析によってＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍを用いて決定した。図２は、１回以上のアッセイした、本発明のいくつかの化合物のＡＣＡＴ活性の表である。公知のＡＣＡＴ阻害剤、Ｎ－［４－（２－クロロフェニル）－６，７－ジメチル－３－キノリル］－Ｎ’－（２，４－ジフルオロフェニル）ウレア（ＴＭＰ－１５３）もまた測定した。比較のために、図２がまた、本アッセイでの公知のコレステロール吸収阻害分子、（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（４－ヒドロキシフェニル）アゼチジン－２－オンに対するIC_{50}値を示している。

【０２３１】

競合結合アッセイ

本発明のいくつかの化合物の、ハムスター小腸中のレセプターに結合する、及び特異的結合に対して競合する能力を試験した。ハムスター小腸に対する競合結合は、放射標識化合物を、未標識、試験、競合化合物が存在する状態、又はしない状態でハムスターに投与する、Ｈｅｒｎａｎｄｅｚ　ｅｔ　ａｌ．２０００（Ｂｉｏｃｈｉｍ　Ｂｉｏｐｈｙｓ　Ａｃｔａ　１４８６：２３２－２４２）に基づいたインビボアッセイを用いることによって決定した。本実験において、本発明の化合物、^{3}Ｈ－（１Ｓ）－１，５－アンヒドロ－１－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）－Ｄ－グルシトールを放射性リガンドとして使用した。１２００倍過剰な未標識（１Ｓ）－１，５－アンヒドロ－１－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）－Ｄ－グルシトールを、観察された結合が特異的であることを示すために使用した。本発明のいくつかの化合物及び公知のコレステロール吸収阻害剤、（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（４－ヒドロキシフェニル）アゼチジン－２－オンを、１２００倍過剰に投与した場合に、^{3}Ｈ－（１Ｓ）－１，５－アンヒドロ－１－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）－Ｄ－グルシトールの結合に対して競合するそれらの能力に関して評価した。Ｇｏｌｄｅｎ　Ｓｙｒｉａｎハムスターを投与の前に一晩絶食させた。動物に、０．５ｍｌの賦形剤又は０．３５ｍｇ／ｋｇ試験化合物を含む賦形剤いずれかを経口給餌によって投与した。１時間後、動物に、５Ｃｉ　^{3}Ｈ－（１Ｓ）－１，５－アンヒドロ－１－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）－Ｄ－グルシトールを、上記のような賦形剤又は０．３５ｍｇ／ｋｇ試験化合物を含む賦形剤での経口給餌によって投与した。^{3}Ｈ－（１Ｓ）－１，５－アンヒドロ－１－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）－Ｄ－グルシトールの投与３時間後、動物をCO_2過剰投与によって安楽死させ、小腸を解剖し、冷生理食塩水をフラッシュし、氷上で空のチューブ内に入れた。小腸を約６ｃｍ区画に切断した。腸上皮粘膜を各区画から押し出し、ＰＢＳ中に均質化し、ホモジネート中の放射活性を液体シンチレーション計数によって計数した。結果をホモジネートのタンパク質含量に対して標準化した。試験化合物が存在する

状態、又はしない状態で、ハムスター小腸に結合している^{3}Ｈ－（１Ｓ）－１，５－アンヒドロ－１－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）－Ｄ－グルシトールを、各処理群に対して、タンパク質ｍｇあたりの平均結合放射活性（ＤＰＭ／ｍｇ）を計算することによって決定した。パーセント^{3}Ｈ－（１Ｓ）－１，５－アンヒドロ－１－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）－Ｄ－グルシトール結合を、

《式》

結合放射活性（ＤＰＭ／ｍｇ）＝放射活性（ＤＰＭ）／総タンパク質（ｍｇ）

パーセント^{3}Ｈ結合対賦形剤対照＝１００％＊（（結合放射活性）$_{競合物}$／（結合放射活性）$_{賦形剤}$）

を用いて、各化合物に関して計算した。統計解析は、対応のない、両側スチューデントｔ検定（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ）を用いて実施した。競合化合物が存在する状態、又はしない状態で、ハムスターの小腸に結合している^{3}Ｈ－（１Ｓ）－１，５－アンヒドロ－１－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）－Ｄ－グルシトールを、図３Ａ及び図３Ｂにて示しており、対照に対する計算したパーセント結合を図３Ｃにて示している。

【０２３２】

特に所望の医薬品は、食事起源の他の重要な分子の急速な吸収に影響を与えることなく、コレステロール吸収を阻害する。そのようなコレステロール吸収阻害剤は、トリグリセリド、プロゲステロン、エチニルエストラジオール、ビタミンＡ、ビタミンＤ又はタウロコール酸の吸収を阻害しない。例えば、血清コレステロールを低下させるために臨床使用される、コレスチラミンは、腸内の胆汁酸を隔離し、最終的に、肝臓内のコレステロールからの胆汁酸の合成をアップレギュレートすることによって、血漿コレステロールの減少を導く。コレスチラミンの２つの副作用は、胃腸管不快症状及び脂溶性ビタミンの隔離である。他方、公知のコレステロール吸収阻害剤であるエゼチミブは、ヒトにおける脂溶性ビタミン吸収に影響を与えるとは思われない。更に、エゼチミブは、タウロコール酸の吸収を阻害せず、これは、特定のコレステロール吸収阻害剤が、回腸Ｎａ＋／胆汁酸コトランスポーターを阻害することなしに、血清コレステロールを低下可能であることを示唆している。

【０２３３】

レチノール、タウロコール酸、プロゲステロン、シトスタノール及びコレステロール吸収アッセイ

本発明のいくつかの化合物の急速経口投与の、レチノール、タウロコール酸及びプロゲステロン吸収における効果を、メスＳｐｒａｇｕｅ　Ｄａｗｌｅｙラットにて試験した。１０ｍｇ／ｋｇの試験化合物又は賦形剤（オリーブ油）を、経口給餌を介して、５匹のラットに与えた。試験化合物を、オリーブ油（３００Ｌ）中に構築した、^{3}Ｈ－レチノール（３Ｃｉ）、^{3}Ｈ－タウロコール酸（３Ｃｉ）、^{3}Ｈ－プロゲステロン（３Ｃｉ）、又は^{3}Ｈ－シトスタノール（３Ｃｉ）いずれかに加えて、^{14}Ｃ－コレステロール（５Ｃｉ）の経口投与の３０分前に投与した。血液を、放射活性カクテルの投与３時間後、及び２４時間の時点で再び、イソフラン麻酔下で、眼窩静脈叢を介してすべての動物からサンプリングした。血清放射活性（ＤＰＭ）を測定し、パーセント吸収（％吸収）を、

平均ｄｐｍ処理群／平均ｄｐｍ対照群×１００

として計算した。

【０２３４】

図４Ａ、Ｂ、Ｃ及びＤは、レチノール（２４時間点）、タウロコール酸（２４時間点）、及びプロゲステロン（３時間点）、シトスタノール（２４時間点）及びコレステロール

吸収のいくつかの化合物の効果を示している表である。図４Ａ、４Ｂ、４Ｃ及び４Ｄのそれぞれに関して、公知のコレステロール吸収阻害剤分子、（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（４－ヒドロキシフェニル）アゼチジン－２－オンを比較のために使用した。

【０２３５】

行動アッセイ

本発明の化合物を、例えばＩｒｗｉｎの方法（Ｐｓｙｃｈｏｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉａ－１９６８　１３：２２２－５７）を用いて、一般活性（例えば行動、自立性及び運動能力）におけるそれらの効果を決定するために試験可能である。簡単には、齧歯類の群に、賦形剤又は異なる用量の試験化合物を経口給餌によって単独投与した。Ｉｒｗｉｎ観察を、投与後３０、６０、９０、１８０及び３００分にて実施する。動物は一般的に投与７日後に観察する。

【０２３６】

電気生理学的アッセイ

ｈＥＲＧチャネルを、内因性I_{Kr}を欠くヒト胎児腎臓（ＨＥＫ２９３）細胞株中に発現させる。ＨＥＫ２９３細胞を、ｈＥＲＧ　ｃＤＮＡで安定にトランスフェクトする。安定なトランスフェクタントを、発現プラスミド内に組み込んだＧ４１８－耐性遺伝子との共発現によって選別する。淘汰圧を、培養培地中、Ｇ４１８を含むことによって維持する。細胞を、１０％ウシ胎児血清、１００Ｕ／ｍＬペニシリンＧナトリウム、１００μｇ／ｍＬ硫酸ストレプトマイシン及び５００μｇ／ｍＬＧ４１８を補給するダルベッコ改変イーグル培地／栄養混合物Ｆ－１２（Ｄ－ＭＥＭ／Ｆ－１２）中に培養する。細胞を、加湿９５％空気、５％CO_2大気中、低温保存中にて維持したストックで、組織培養インキュベーター中で維持する。電気生理学のために使用した細胞を、プラスチック培養ディッシュ中にまく。

【０２３７】

試験溶液、参照基質（Ｅ－４０３１、５００ｎｍ）及び陽性対照（テルフェナジン、６０ｎｍ）を、ＨＥＰＥＳ－緩衝生理食塩水（ＨＢ－ＰＳ）溶液（ｍＭ組成物：ＮａＣｌ、１３７、ＫＣｌ、４．０、$CaCl_2$　１．８、$MgCl_2$　１、ＨＥＰＥＳ、１０、グルコース　１０、ＮａＯＨにてｐＨを７．４に調整）、の中で、毎日新鮮に調製する。すべての試験及び対照溶液にはまた、０．３％ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）を含む。従って、賦形剤対照溶液は、ＨＢ－ＰＳ＋ＤＭＳＯ≧０．３％である。

【０２３８】

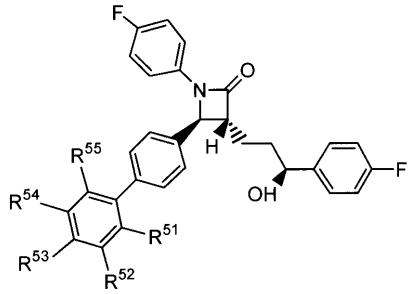
細胞を、記録チャンバーに移し、賦形剤対照溶液で表面還流する。全細胞パッチクランプ記録のためのマイクロピペット溶液は、アスパラギン酸カリウム　１３０、$MgCl_2$　５、ＥＧＴＡ　５、ＡＴＰ　４、ＨＥＰＥＳ　１０（ｍＭ）、ＫＯＨにてｐＨを７．２に調整されたものからなる。記録を３５±２℃の温度にて実施する。パッチクランプ記録のためのマイクロピペットは、Ｐ－９７マイクロピペットプラー（スター　インストルメンツ（Ｓｕｔｔｅｒ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）、Ｎｏｖａｔｏ，ＣＡ）を用いて、ガラスキャピラリーチュービングから作製される。市販されているパッチクランプ増幅器を、全細胞記録のために使用する。デジタル化の前に、電流記録をサンプリング周波数の１／５にて、低域フィルターする。

【０２３９】

安定してｈＥＲＧを発現している細胞を、－８０ｍＶにて維持する。試験化合物によるｈＥＲＧ電流の開始及び安定状態活性化を、５ｓ間隔で繰り返した固定振幅（コンディショニングプレパルス：＋２０ｍＶ　１秒間、試験ランプを－８０ｍＶ（－０．５Ｖ／ｓ）に再極性）での、パルスパターンを用いて測定する。各記録は、参照基質（Ｅ－４０３１、５００ｎＭ）の最大濃度の最終適用とともに終了し、内因性電流の寄与を評価する。残ったブロックされていない電流を、データからオフラインでデジタルで差し引き、ｈＥＲＧ活性化に対する試験基質の強度を決定する。

【０２４０】
安定状態は、時間にともなう変化の制限定数率（直線時間依存）によって定義される。試験品物適用の前後での安定状態を、各濃度で阻害される電流の割合を計算するために使用する。試験群中の各濃度でのパーセント活性化を、一方ＡＮＯＶＡ、続くＤｕｎｎｅｔ多重比較試験（ＪＭＰ　Ｖｅｒｓｉｏｎ　５．０．１、ＳＡＳ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ，Ｃａｒｙ，ＮＣ）を用いて、賦形剤対照群と比較する。
【０２４１】
異なる濃度での試験化合物を、ｈＥＲＧ電流振幅における効果を決定するために、細胞に適用する。各群に対する３細胞の平均値±平均の標準偏差（ＳＥＭ）を決定し、陽性対照テルフェナジン、公知のｈＥＲＧチャネル阻害剤と比較する。
【０２４２】
分離したモルモットの心臓中のＱＴ期間と活性電位期間の増加を、不整脈の惹起効果を示唆するために使用することができる。心臓を、０．０、１．０、５．０又は１０．０μＭの試験化合物を含む、酸化Ｔｙｒｏｄｅ溶液でかん流する。ＱＴ期間及び活性電位期間（ＡＰＤ）を、心臓電極より測定する。別の実験にて、心臓を２つのサブグループに分け、試験化合物又は対照を与えて、ＱＴ期間及びＡＰＤにおけるそれぞれの効果を測定する。
【０２４３】
インビボでの効果を観察するために、５～２０ｋｇのいずれかの性別の雑種犬に麻酔をし、血圧及びＥＫＧのための標準の技術によって装置を取り付ける。ｄＰ／ｄＴに対する固体トランスデューサーを、左心心室に配置し、心外膜電極を設置する。試験化合物を注ぎ入れ、ついで、１μｇ／ｋｇ／分から始めて１５分間、漸次高い用量でテルフェナジンを注ぎ、心血管崩壊が結果として起こるまで増加させた。測定したパラメータは、血圧、心拍数、ｄＰ／ｄＴ、及びＱＴ－間隔である。ＱＴ間隔及び心拍数より、ＱＴｃ間隔を計算することができる。血液力学及び電気的活性の測定を、試験化合物に対する、そして対照に対する応答において行なう。
【０２４４】
細胞外カリウム及びサイクル長の関数としての試験化合物の電気生理学的効果を、イヌ科プルキンエ繊維（Ｇｉｎｔａｎｔ　ｅｔ　ａｌ．２００１．Ｊ．Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．３７：６０７－６１８）及びウサギプルキンエ繊維（Ｌｕ　ｅｔ　ａｌ．２００２　Ｅｕｒｏｐ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．４５２：１８３－１９２）中、標準の微小電極技術を用いて評価することが可能である。
【０２４５】
本発明の代表的な化合物を、上記ラットコレステロール吸収モデルにて試験した。本発明の化合物は、表１ａ及び１ｂにて以下で示したように阻害を示した。本発明の化合物は、ラットコレステロール吸収モデルにて、表２ａに示したようなＥＤ$_{50}$値を示した。本発明の化合物は、（前記で記載した）マウス及びハムスター（３時間及び７日間）コレステロール吸収モデルの表２ｂのようなＥＤ$_{50}$値を示した。いくつかの場合、ＥＤ$_{50}$は、１つ以上の別の実験で計算した。また、比較のために、表２ａ及びｂは、前記アッセイにおいて公知のコレステロール吸収阻害分子である、（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（４－ヒドロキシフェニル）アゼチジン－２－オンに対するＥＤ$_{50}$値も示している。

【表１ａ】



実施例番号	R^{51}	R^{52}	R^{53}	R^{54}	R^{55}	1mg/kg での%阻害
2			OH			54[1]
3						15[1]
4		OH				72
5			OMe			26[1]
7	OH					30
8			SO_2Me			53
9		OMe	OMe	OMe		40
10		SO_2Me				54[2]
11	OMe	OMe				28
12		OMe				70
13		CHO				70
14		CN				32[3]
15			SO_2NMe_2			8
16		CH_2OH				72
17			NMe_2			43
18			CH_2OH			48
19		OH			Br	66
20		O-ｸﾞﾙｸﾛﾅｲﾄﾞ				59
21		CO_2H				68
22			CO_2H			52
23		NO_2				54[1]
26		NHAc				76[1]
28			NH_2			56
56		$P=O(OH)_2$				59
76		O-C6-ｸﾞﾙｺﾋﾟﾗﾉｰｽ				56
77		O-C6-ﾒﾁﾙ ｸﾞﾙｺﾋﾟﾗﾉｼﾄﾞ				70
78		O-C6-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ				51
81		OMe	OMe			17
82		SMe				28
83		NMe2				38
84			$CH=CH_2$			51
85		OMe			CHO	15
86		NH_2				35
87		$O-CH_2-CH_2-O$				59

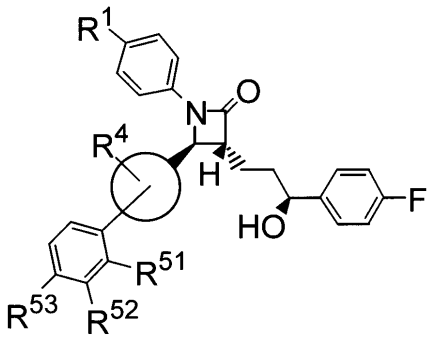
[1] 10mg/kg での%阻害

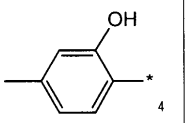
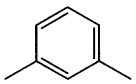
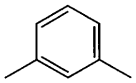
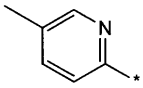
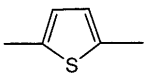
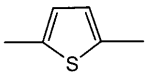
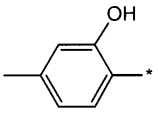
[2] 3mg/kg での%阻害

[3] 5mg/kg での%阻害

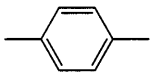
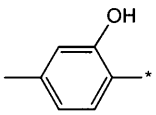
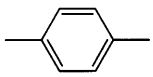
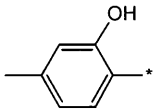
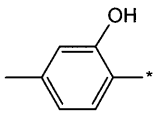
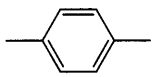
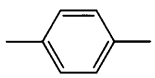
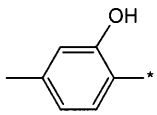
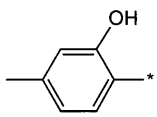
実施例番号	R^{51}	R^{52}	R^{53}	R^{54}	R^{55}	1mg/kgでの%阻害
88			CH_2CO_2H			30
89			CO_2Me			45
90		Me		Me		27
91		β-ナフチル				56
92		CF_3				17
93		Me				28
94		Me	F			30
95		O-グルコピラノース				57
96	OMe	OMe	OMe			69
97	OMe		OMe			40
98	Me					7
99			CHO			38
100		OEt				54
101			OEt			41
102		OMe	OH			56
103		O-nPr				21
104		OH			CHO	52
105		O-iPr				15
106		CO_2H	OH			66
107		OMe		OMe		49
108	OH		OH			69
109		O-nBu				52
110		OH	CO_2H			72
111		OMe		F		72
112		OH		F		75
113		C1-グルシトール				67
114		OH		OH		72
115		$B(OH)_2$				70
116			C1-グルコピラノース			81
117		C1-CH_2-グルコピラノース				26
118		SO_3H				61
119		SH				56
120		NMe_3^+				23
129			F			0
130	F			F		0

【表１ｂ】

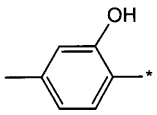
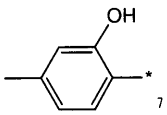
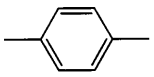
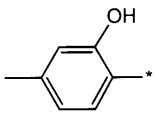
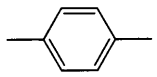
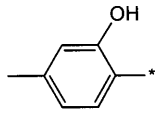
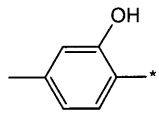


実施例番号	R^{51}	R^{52}	R^{53}	R^{1}	R^{4}	1mg/kgでの%阻害
42		OH		H		87
44		OH		F		24
46			OH	F		30
49		OH		H		30
50		OH		H		27
51			OH	H		39
53		SO_3H		H		78

[7] アスタリスクは、アゼチジン環の結合部位を示している。

実施例番号	R^{51}	R^{52}	R^{53}	R^{1}		1mg/kgでの%阻害
57		OH		H		73
59		$B(OH)_2$		H		70
61		$P=O(OH)_2$		H		58[3]
64		C1-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ		H		67
65		C1-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ		H		60[5]
66			C1-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ	H		71[6]
71		C6-S-ｸﾞﾙｺﾋﾟﾗﾉｰｽ		H		65
72		C6-R-ｸﾞﾙｺﾋﾟﾗﾉｰｽ		H		27[6]
73		C6-S-ｸﾞﾙｺﾋﾟﾗﾉｰｽ		H		59
74		C6-R-ｸﾞﾙｺﾋﾟﾗﾉｰｽ		H		67

[5] 0.1mg/kgでの%阻害
[6] 0.3mg/kgでの%阻害

実施例番号	R^{51}	R^{52}	R^{53}	R^1		1mg/kgでの%阻害
75		C6-S-グルシトール		H		68
121		OH		F		72
122		$P=O(OH)_2$		H		67
123		SO_2Me		H		72
124		OH		Ph		48
125			OH	H		64
127			$P=O(OH)_2$	H		58
128			SO_3^- Na^+			60

[7] アスタリスクは、アゼチジン環の結合部位を示している。

【表２Ａ】

列	名前	ラット急性 ED_{50} (mg/kg)
1	(3R, 4S)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-(4-ヒドロキシフェニル)アゼチジン-2-オン	0.002
2	(3R, 4S)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-(3'-ヒドロキシビフェニル4-イル)アゼチジン-2-オン	0.04
3	(3R, 4S)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-[4'-(メチルスルホニル)ビフェニル-4-イル]アゼチジン-2-オン	0.9
4	(3R, 4S)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-(3'-メトキシビフェニル-4-イル)アゼチジン-2-オン	0.2
5	(3R, 4S)-4-(2'-ブロモ-5'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]アゼチジン-2-オン	0.15
6	4'-{(2S, 3R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}ビフェニル-3-イル β-L-グルコピラノシドウロン酸	0.85
7	4'-{(2S, 3R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}ビフェニル-3-カルボアルデヒド	0.25
8	(3R, 4S)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-[3'-(ヒドロキシメチル)ビフェニル-4-イル]アゼチジン-2-オン	0.25
9	4'-{(2S, 3R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}ビフェニル-3-カルボン酸	0.2
10	4'-{(2S, 3R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}ビフェニル-4-カルボン酸	0.3
11	(3R, 4S)-4-(2', 3'-ジフルオロビフェニル-4-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]アゼチジン-2-オン	0.2
12	(3R, 4S)-4-(4'-アミノビフェニル-4-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]アゼチジン-2-オン	1
13	(3R, 4S)-4-[4'-(ジメチルアミノ)ビフェニル-4-イル]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]アゼチジン-2-オン	>1
14	(3R, 4S)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-(4'-ビニルビフェニル-4-イル)アゼチジン-2-オン	1
15	(3R, 4S)-4-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]アゼチジン-2-オン	1
16	(3R, 4S)-4-[4-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]アゼチジン-2-オン	0.3
17	(4'-{(2S, 3R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}ビフェニル-4-イル)酢酸	>1
18	メチル 4'-{(2S, 3R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}ビフェニル-4-カルボキシレート	1
19	(3R, 4S)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-[4-(2-ナフチル)フェニル]アゼチジン-2-オン	0.6
20	(3R, 4S)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-(2', 3', 4'-トリメトキシビフェニル-4-イル)アゼチジン-2-オン	0.6
21	(3R, 4S)-4-(3'-エトキシビフェニル-4-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]アゼチジン-2-オン	0.3
22	(3R, 4S)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシビフェニル-4-イル)アゼチジン-2-オン	0.4
23	4'-{(2S, 3R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-5-ヒドロキシビフェニル-2-カルボアルデヒド	1

24	4' -{(2S, 3R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸	0.3
25	(3R, 4S)-4-(3', 5' -ジメトキシビフェニル-4-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]アゼチジン-2-オン	0.3
26	(3R, 4S)-4-(2', 4' -ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]アゼチジン-2-オン	0.03
27	(3R, 4S)-4-(3, 3' -ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]アゼチジン-2-オン	0.01
28	(3R, 4S)-4-(3' -フルオロ-5' -メトキシビフェニル-4-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]アゼチジン-2-オン	0.03
29	(3R, 4S)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-(3' -ヒドロキシビフェニル-4-イル)-1-フェニルアゼチジン-2-オン	0.01
30	(3R, 4S)-4-(3' -フルオロ-5' -ヒドロキシビフェニル-4-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]アゼチジン-2-オン	0.2
31	(1S)-1, 5-無水-1-(4' -{(2S, 3R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}ビフェニル-3-イル)-L-グルシトール	0.3
32	(3R, 4S)-4-(3', 5' -ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]アゼチジン-2-オン	0.03
33	(4' -{(2S, 3R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}ビフェニル-3-イル)ホスホン酸	0.5
34	メチル 6-O-(4' -{(2S, 3R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}ビフェニル-3-イル)-α-D-グルコピラノシド	0.3
35	(4' -{(2S, 3R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}ビフェニル-3-イル)ボロン酸	0.1
36	(1R)-1, 5-無水-1-(4' -{(2S, 3R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}ビフェニル 4-イル)-L-グルシトール	0.1
37	6-O-(4' -{(2S, 3R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}ビフェニル-3-イル)-D-グルコピラノース	0.5
38	(4' -{(2S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ビフェニル-3-イル)ホスホン酸	0.5
39	(4' -{(2S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ビフェニル-3-イル)ボロン酸	0.3
40	(3R, 4S)-4-(3, 3' -ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン	0.002
41	4' -{(2S, 3R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}ビフェニル-3-スルホン酸	0.3
42	(1S)-1, 5-無水-1-(4' -{(2S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ビフェニル-3-イル)-D-グルシトール	0.1
43	(1S)-1, 5-無水-1-(4' -{(2S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3' -ヒドロキシビフェニル-3-イル)-D-グルシトール	0.003, 0.01
44	(1S)-1, 5-無水-1-(4' -{(2S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3' -ヒドロキシビフェニル-4-イル)-D-グルシトール	0.008
45	4' -{(2S, 3R)-3-[3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3' -ヒドロキシビフェニル-3-スルホン酸	0.1
46	(4' -{(2S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3' -ヒドロキシビフェニル-3-イル)ホスホン酸	0.01

47	(3R, 4S)-4-(3, 4' -ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン	0.03
48	(6R)-6-C-(4' -{(2S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3' -ヒドロキシビフェニル-3-イル)-D-グルコピラノース	0.03
49	(6S)-6-C-(4' -{(2S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3' -ヒドロキシビフェニル-3-イル)-D-グルコピラノース	0.1
50	(6S)-6-C-(4' -{(2S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3' -ヒドロキシビフェニル-3-イル)-D-グルシトール	0.03
51	(4' -{(2S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3' -ヒドロキシビフェニル-4-イル)ホスホン酸	0.03, 0.001
52	4' -{(2S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3' -ヒドロキシビフェニル-4-スルホン酸	0.003, 0.007

【表２Ｂ】

列	ｲﾝﾋﾞﾎﾞﾓﾃﾞﾙ	化合物	ED50 (mg/kg)
1	ﾏｳｽ	(3R, 4S)-1-(4-ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-3-[(3S)-3-(4-ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]-4-(4-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌｪﾆﾙ)ｱｾﾞﾁｼﾞﾝ-2-ｵﾝ	0.3
2	ﾏｳｽ	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]-4-ｵｷｿ-1-ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ-2-ｲﾙ}-3'-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ-4-ｲﾙ)-D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ	0.3
3	ﾏｳｽ	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]-4-ｵｷｿ-1-ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ-2-ｲﾙ}-3'-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ-4-ｲﾙ)ﾎｽﾎﾝ酸	0.2
4	ﾏｳｽ	(3R, 4S)-4-(3, 3'-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ 4-ｲﾙ)-3-[(3S)-3-(4-ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]-1-ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ-2-ｵﾝ	0.4
5	ﾏｳｽ	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]-4-ｵｷｿ-1-ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ-2-ｲﾙ}-3'-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ-4-ｽﾙﾎﾝ酸	0.3
6	ﾊﾑｽﾀｰ (3 時間)	(3R, 4S)-1-(4-ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-3-[(3S)-3-(4-ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]-4-(4-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌｪﾆﾙ)ｱｾﾞﾁｼﾞﾝ-2-ｵﾝ	0.003
7	ﾊﾑｽﾀｰ (3 時間)	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]-4-ｵｷｿ-1-ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ-2-ｲﾙ}-3'-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ-4-ｲﾙ)-D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ	0.005
8	ﾊﾑｽﾀｰ (3 時間)	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]-4-ｵｷｿ-1-ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ-2-ｲﾙ}-3'-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ-4-ｲﾙ)ﾎｽﾎﾝ酸	0.001
9	ﾊﾑｽﾀｰ (3 時間)	(3R, 4S)-4-(3, 3'-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ-4-ｲﾙ)-3-[(3S)-3-(4-ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]-1-ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ-2-ｵﾝ	0.003
10	ﾊﾑｽﾀｰ (7 日間)	(3R, 4S)-1-(4-ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-3-[(3S)-3-(4-ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]-4-(4-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌｪﾆﾙ)ｱｾﾞﾁｼﾞﾝ-2-ｵﾝ	0.04 (+/- 0.01), 0.03 (+/- 0.01), 0.03 (+/- 0.01)
11	ﾊﾑｽﾀｰ (7 日間)	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]-4-ｵｷｿ-1-ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ-2-ｲﾙ}-3'-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ-4-ｲﾙ)-D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ	0.02 (+/- 0.01), 0.03 (+/- 0.01)
12	ﾊﾑｽﾀｰ (7 日間)	(3R, 4S)-4-(3, 3'-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ-4-ｲﾙ)-3-[(3S)-3-(4-ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]-1-ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ-2-ｵﾝ	0.02 (+/- 0.01)
13	ﾊﾑｽﾀｰ (7 日間)	(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]-4-ｵｷｿ-1-ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ-2-ｲﾙ}-3'-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ-4-ｲﾙ)ﾎｽﾎﾝ酸	0.02
14	ﾊﾑｽﾀｰ (7 日間)	4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]-4-ｵｷｿ-1-ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ-2-ｲﾙ}-3'-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ-4-ｽﾙﾎﾝ酸	0.03

【０２４６】

加算性アッセイ

本発明の３つの化合物（（１）（１Ｓ）－１，５－アンヒドロ－１－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）－Ｄ－グルシトール、（２）（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３，３’－ジヒドロキシビフェニル－４－イル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン、及び（３）（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）ホスホン酸）単独、又は公知のコレステロール吸収阻害剤である（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（４－ヒドロキシフェニル）アゼチジン－２－オンとの併用の効果を、上記ラットコレステロール吸収モデルにて研究した。５匹のラットの群に、３つの化合物それぞれを、単独（１ｍｇ／ｋｇ）、又は（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（４－ヒドロキシフェニル）アゼチジン－２－オン（それぞれ１ｍｇ／ｋｇ）との

併用で、又は賦形剤（オリーブ油）を、経口給餌を介して与えた。血清放射活性（ＤＰＭ）を測定し、平均値を図５Ａ、Ｂ及びＣでプロットする。

＊一般的に、本発明の化合物は、例えば以下で記載したような、一般反応スキームにて例示した方法によって、又はその改変によって、簡単に入手可能な開始物質、薬剤及び従来の合成手順を用いて調製することができる。これらの反応において、それら自身公知であるが、本明細書で言及してはいない変形を使用することも可能である。

【０２４７】

好適に置換されたアゼチジンの場合、開始物質は、参照によって本明細書で組み込まれている開示である、国際特許第０２／５００２７号、国際特許第９７／１６４２４号、国際特許第９５／２６３３４号、国際特許第９５／０８５３２号及び国際特許第９３／０２０４８号にて記載されている。

【０２４８】

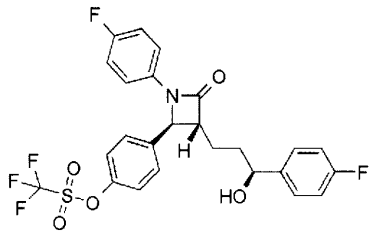
本発明の化合物を得るための工程を以下に示している。詳細な合成は、表１及び２のそれぞれの例に関しては示していないが、以下の手順が方法を例示している。他の化合物は、その合成が例示されるものと類似の様式で作製される。

【０２４９】

《実施例１》

中間体４－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝フェニル　トリフルオロメタンスルホン酸の調製

【化２１】



【０２５０】

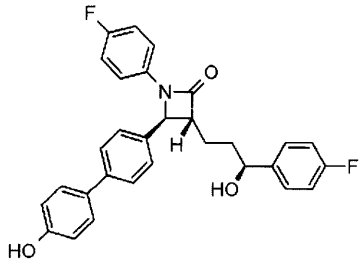
（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（４－ヒドロキシフェニル）アゼチジン－２－オン（１５０．４ｍｇ、０．３６７ｍｍｏｌ）及び４－ジメチルアミノピリジン（９．４ｍｇ、０．０７７ｍｍｏｌ）を、塩化メチレン（１０．０ｍＬ）中に溶解した。トリエチルアミン（１００μＬ、７２．６ｍｇ、０．７１７ｍｍｏｌ）をシリンジを介して加え、続いて、Ｎ－フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド（１４３．６ｍｇ、０．４０２ｍｍｏｌ）を固体として加えた。反応液を室温にて３．５時間攪拌し、ついで水（４０ｍＬ）中に注ぎ、１：１酢酸エチル－ヘキサン（７５ｍＬ）で抽出した。有機層を水（４０ｍＬ）及び食塩水（４０ｍＬ）で洗浄し、ついで硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、濃縮して、クロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、１０％～９０％酢酸エチル－ヘキサン）によって精製して、４－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝フェニル　トリフルオロメタンスルホン酸（１９０．８ｍｇ、９６％収率）を透明フィルム（最終的には白色固体となった）として得た。ｍｐ　１２１．６℃。R_f０．３８（２：３　酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．４１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３１－７．２６（ｍ，４Ｈ），７．１９（ｄｄ，Ｊ＝９．０，４．６Ｈｚ，２Ｈ），７．０１（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．９５（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），４．７１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），３．１０－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．８６（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－ＯＨ］５２４．５。

【０２５１】

《実施例２》

（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（４’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オンの調製

【化２２】



４－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝フェニル　トリフルオロメタンスルホン酸（１６２．５ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１７．３ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）をトルエン（２．５ｍＬ）中に溶解した。２．０Ｍ水性炭酸カリウム（０．３ｍＬ）及び、エタノール（１．０ｍＬ）中の４－ヒドロキシフェニルボロン酸（５７．９ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応液を激しく５時間、還流温度にて、窒素大気下で攪拌し、ついで水（２．５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）にて抽出し、食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、クロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、１０％～１００％酢酸エチル－ヘキサン）によって精製して、（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（４’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン（１１２ｍｇ、７７％収率）を透明フィルムとして得た。ｍｐ　１１０℃、　R_f０．５（１：１　酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．５（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ）７．４（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ）７．３（ｍ，６Ｈ），６．９（ｍ，６Ｈ），４．７（ｍ，１Ｈ），４．６（ｓ，１Ｈ），３．１５（ｍ，１Ｈ），２．１－１．９（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４８６．５

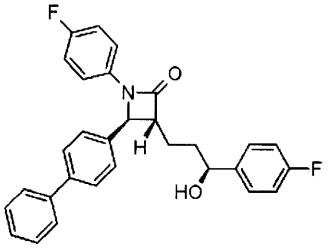
同様の様式で得た。

【０２５２】

《実施例３》

（３Ｒ，４Ｓ）－４－ビフェニル－４－イル－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン

【化２３】



透明フィルムとして、（３Ｒ，４Ｓ）－４－ビフェニル－４－イル－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン（１１．８ｍｇ、５４％収率）。クロマトグラフィー（４ｇシリカゲル、１０％～１００％酢酸エチル－ヘキサン）による、ついで逆相ＨＰＬＣ（２１ｍｍカラム、５０％～１００％アセトニトリル－水中０．１％トリフルオロ酢酸）による精製。R_f０．４７（３：２　酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ７．６３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．６１－７．５８（ｍ，２Ｈ

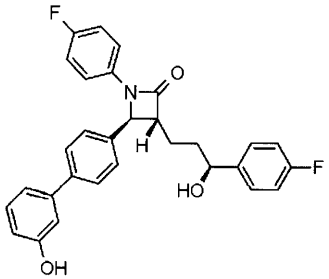
），７．４５－７．３９（ｍ，４Ｈ），７．３５－７．２８（ｍ，５Ｈ），７．０２（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），４．６３（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．１５－３．００（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．８４（ｍ，５Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－ＯＨ］４５２．５

【０２５３】

《実施例４》

（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン

【化２４】



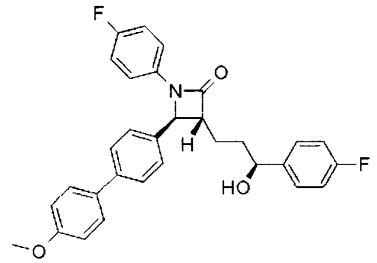
オフホワイト色固体として、（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン（４時間の反応時間を使用して、１１０ｍｇ、７６％収率）。クロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、１０％～１００％酢酸エチル－ヘキサン）による精製。ｍｐ　１０７℃。R_f０．５０（１：１　酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．６（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），７．３（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），７．２（ｍ，６Ｈ），６．９（ｍ，６Ｈ），４．７（ｍ，１Ｈ），４．６（ｓ，１Ｈ），３．１５（ｍ，１Ｈ），２．１－１．９（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４８６．５

【０２５４】

《実施例５》

（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（４’－メトキシビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン

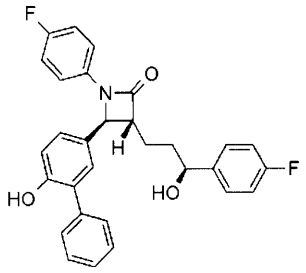
【化２５】



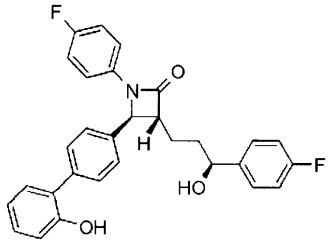
白色固体として、（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（４’－メトキシビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン（１６時間の反応時間を利用して、８６ｍｇ、６７％収率）。クロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、１０％～１００％酢酸エチル－ヘキサン）による精製。ｍｐ　１０３℃。R_f０．７５（１：１　酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．４（ｍ，４Ｈ），７．３（ｍ，６Ｈ），６．９（ｍ，６Ｈ），４．７５（ｍ，１Ｈ），４．６５（ｓ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），３．２（ｍ，１Ｈ），２．１－１．９（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－ＯＨ］４８２．５

【０２５５】

《実施例６》
（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（６－ヒドロキシビフェニル－３－イル）アゼチジン－２－オン
【化２６】

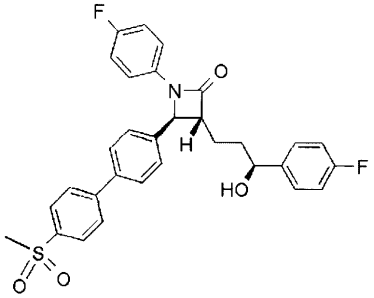


白色固体として、（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（６－ヒドロキシビフェニル－３－イル）アゼチジン－２－オン（１６時間の反応時間を利用して、３６ｍｇ、４０％収率）。クロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、１０％～１００％酢酸エチル－ヘキサン）による精製。ｍｐ　１１３℃。R_f０．７０（１：１　酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．５－６．９（ｍ，１６Ｈ），４．７５（ｍ，１Ｈ），４．６５（ｓ，１Ｈ），３．２（ｍ，１Ｈ），２．１－１．９（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４８６．５
【０２５６】
《実施例７》
（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（２’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン
【化２７】



白色固体として、（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（２’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン（２時間の反応時間を利用して、７４ｍｇ、５１％収率）。クロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、１０％～１００％酢酸エチル－ヘキサン）による精製。ｍｐ　１０１℃。R_f０．５０（１：１　酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．６（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２５（ｍ，６Ｈ），６．９（ｍ，６Ｈ），６．３（ｓ，１Ｈ），４．６５（ｍ，２Ｈ），３．１（ｍ，１Ｈ），２．１－１．９（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４８６．５
【０２５７】
《実施例８》
（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－［４’－（メチルスルホニル）ビフェニル－４－イル］アゼチジン－２－オン

【化２８】



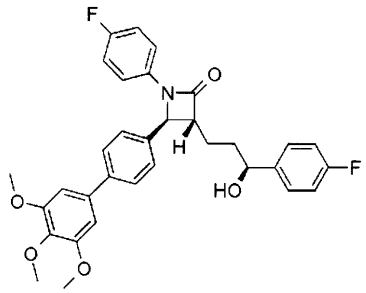
白色固体として、（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－［４’－（メチルスルホニル）ビフェニル－４－イル］アゼチジン－２－オン（４時間の反応時間を利用して、８０ｍｇ、７９％収率）。クロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、１０％～１００％酢酸エチル－ヘキサン）による精製。ｍｐ　１１１℃。R_f０．４０（１：１　酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．１（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，２Ｈ），７．８（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，２Ｈ），７．６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３（ｍ，５Ｈ），６．９（ｍ，３Ｈ），６．３（ｓ，１Ｈ），４．７（ｍ，１Ｈ），４．６（ｓ，１Ｈ），３．１（ｓ，４Ｈ），２．１－１．９（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－ＯＨ］５３０．６

【０２５８】

《実施例９》

（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（３’，４，５’－トリメトキシビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン

【化２９】



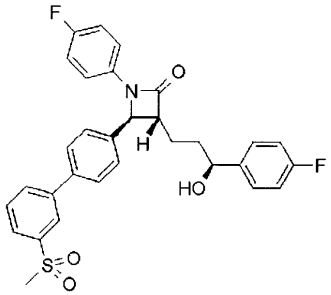
白色固体として、（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（３’，４’，５’－トリメトキシビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン（２時間の反応時間を利用して、９３ｍｇ、９０％収率）。クロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、１０％～１００％酢酸エチル－ヘキサン）による精製。ｍｐ　１０３℃。R_f０．４（１：１　酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．６（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３（ｍ，４Ｈ），７．０（ｍ，４Ｈ），６．８（ｓ，２Ｈ），４．７（ｍ，１Ｈ），４．６（ｓ，１Ｈ），３．９（ｓ，９Ｈ），３．１（ｓ，１Ｈ），２．１－１．９（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－ＯＨ］５４２．６

【０２５９】

《実施例１０》

（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－［３’－（メチルスルホニル）ビフェニル－４－イル］アゼチジン－２－オン

【化３０】



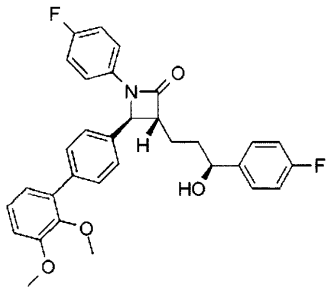
白色固体として、（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－［３’－（メチルスルホニル）ビフェニル－４－イル］アゼチジン－２－オン（２時間の反応時間を利用して、９２ｍｇ、９０％収率）。クロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、１０％～１００％酢酸エチル－ヘキサン）による精製。ｍｐ　１０４℃。R_f０．４５（１：１　酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．２－６．８（ｍ，１５Ｈ），４．７（ｍ，１Ｈ），４．６５（ｓ，１Ｈ），３．２（ｍ，１Ｈ），３．１（ｓ，３Ｈ），２．１－１．９（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－ＯＨ］５３０．６

【０２６０】

《実施例１１》

（３Ｒ，４Ｓ）－４－（２’，３’－ジメトキシビフェニル－４－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン

【化３１】



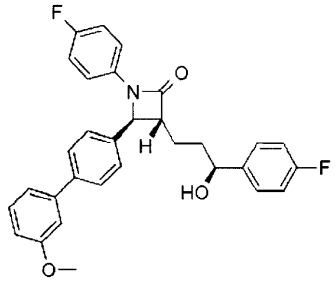
白色固体として、（３Ｒ，４Ｓ）－４－（２’，３’－ジメトキシビフェニル－４－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン（２時間の反応時間を利用して、１３２．０ｍｇ、９０％収率）。クロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、１０％～１００％酢酸エチル－ヘキサン）による精製。ｍｐ　１０１℃。R_f０．７０（１：１　酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３（ｍ，５Ｈ），７．０（ｍ，６Ｈ），４．７（ｍ，１Ｈ），４．６（ｓ，１Ｈ），３．９（ｓ，３Ｈ），３．７（ｓ，３Ｈ），３．３（ｍ，１Ｈ），２．１－１．９（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－ＯＨ］５１２．６

【０２６１】

《実施例１２》

（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（３’－メトキシビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン

【化３２】



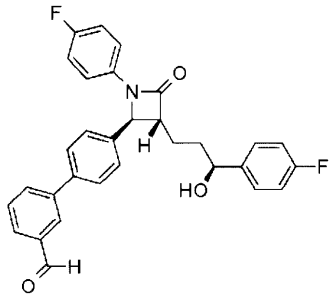
透明泡として、（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（３’－メトキシビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン（３６．１ｍｇ、７７％収率）。クロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、５％～９５％酢酸エチル－ヘキサン）による精製。R_f０．５２（４０％酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．５８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３０（ｍ，７Ｈ），７．１５（ｄｔ，Ｊ＝１３．５，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９２（ｍ，３Ｈ），４．７３（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），１．９５（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ［Ｍ－ＯＨ］４８２．５

【０２６２】

《実施例１３》

４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－カルボアルデヒド

【化３３】



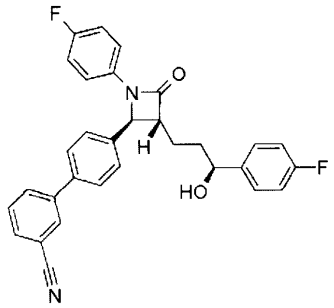
透明泡として、４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－カルボアルデヒド（３２．７ｍｇ、６７％収率）。クロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、５％～９５％酢酸エチル－ヘキサン）による精製。R_f０．７２（５０％酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１０．０９（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｍ，２Ｈ），７．６２（ｍ，３Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２７（ｍ，４Ｈ），７．０３（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．９５（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），４．７４（ｍ，１Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１４（ｍ，１Ｈ），１．９７（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－ＯＨ］４８０．５

【０２６３】

《実施例１４》

４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－カルボニトリル

【化３４】



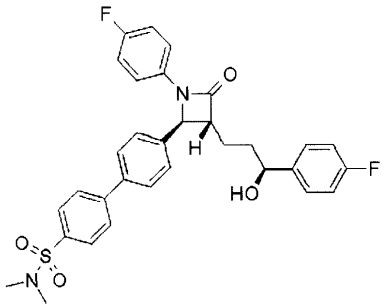
透明泡として、４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－カルボニトリル（３２．５ｍｇ、５７％収率）。クロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、５％～９５％酢酸エチル－ヘキサン）による精製。Ｒ$_f$０．６９（５０％酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．８４（ｍ，１Ｈ），７．７９（ｍ，１Ｈ），７．６４（ｍ，１Ｈ），７．５５（ｍ，３Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｍ，４Ｈ），７．０２（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），６．９５（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），４．７５（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．１３（ｍ，１Ｈ），２．０１（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－ＯＨ］４７７．５

【０２６４】

《実施例１５》

４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－Ｎ，Ｎ－ジメチルビフェニル－４－スルホンアミド

【化３５】



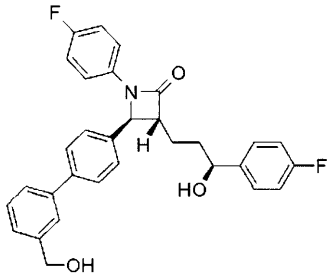
淡黄色泡として、４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－Ｎ，Ｎ－ジメチルビフェニル－４－スルホンアミド（３９．６ｍｇ、７３％収率）。クロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、５％～９５％酢酸エチル－ヘキサン）による精製。Ｒ$_f$０．５０（５０％酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．８３（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２５（ｍ，４Ｈ），７．０２（ｔ，Ｊ＝８．４，９．０Ｈｚ，２Ｈ），６．９５（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），４．７４（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１３（ｍ，１Ｈ），２．７５（ｓ，６Ｈ），２．０１（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－ＯＨ］５５９．７

【０２６５】

《実施例１６》

（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（３’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン

【化３６】



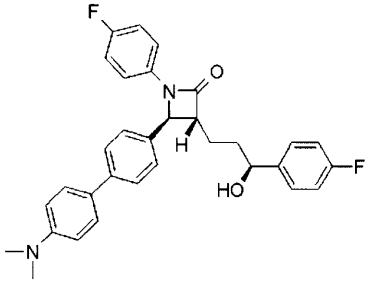
透明泡として、（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（３’－（ヒドロキシメチル）ビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン（３７．３ｍｇ、８０％収率）。クロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、５％～９５％酢酸エチル－ヘキサン）による精製。Ｒ$_f$０．４３（５０％酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００Ｈｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．５９（ｍ，３Ｈ），７．４９（ｍ，２Ｈ），７．３７（ｍ，３Ｈ），７．２７（ｍ，４Ｈ），７．０２（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．９５（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），４．７４（ｍ，１Ｈ），４．６７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１４（ｍ，１Ｈ），１．９９（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－ＯＨ］４８２．５

【０２６６】

《実施例１７》

（３Ｒ，４Ｓ）－４－［４’（ジメチルアミノ）ビフェニル－４－イル］－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン

【化３７】



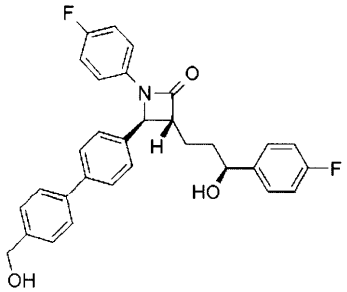
白色泡として、（３Ｒ，４Ｓ）－４－［４’（ジメチルアミノ）ビフェニル－４－イル］－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン（３５．４ｍｇ、７９％収率）。クロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、５％～９５％酢酸エチル－ヘキサン）による精製。Ｒ$_f$０．７８（５０％酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．５３（ｍ，４Ｈ），７．３１（ｍ，８Ｈ），７．０２（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．９４（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），４．７３（ｍ，１Ｈ），４．６４（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．１４（ｍ，１Ｈ），３．１０（ｓ，６Ｈ）１．９７（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５１３．６

【０２６７】

《実施例１８》

（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－［４－（ヒドロキシメチル）フェニル］アゼチジン－２－オン

【化３８】



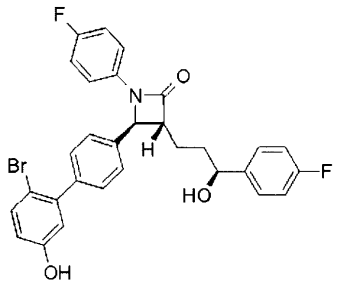
透明フィルムとして、（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－［４－（ヒドロキシメチル）フェニル］アゼチジン－２－オン（３７．２ｍｇ、７％不純性にて７５％収率）。クロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、５％～９５％酢酸エチル－ヘキサン）による精製。R_f０．４３（５０％酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．５７（ｍ，４Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．４，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．４，２Ｈ），７．２７（ｍ，４Ｈ），７．０２（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），６．９５（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），４．７３（ｍ，３Ｈ），４．６６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１２（ｍ，１Ｈ），１．９７（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－ＯＨ］４８２．５

【０２６８】

《実施例１９》

（３Ｒ，４Ｓ）－４－（２’－ブロモ－５’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オンの調製

【化３９】



（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン（１９．２ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を、クロロホルム（０．４ｍＬ）中に溶解し、室温にて、テトラブチルアンモニウムトリブロマイド（１８．８ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を加えた。１０分後、飽和水性チオ硫酸ナトリウム（２ｍＬ）を加えて、反応をクエンチした。混合液を分液漏斗に注ぎ、ジクロロメタン（４×１０ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過して濃縮した。（３Ｒ，４Ｓ）－４－（２’－ブロモ－５’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オンを、クロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、５％～９５％酢酸エチル－ヘキサン）、ついで逆相ＨＰＬＣ（２１ｍｍカラム、５０％～１００％アセトニトリル～水中０．１％トリフルオロ酢酸）によって精製して、（３Ｒ，４Ｓ）－４－（２’－ブロモ－５’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン（８．０ｍｇ、３４％収率）を透明泡として得た。R_f０．５１（５０％酢酸エチルヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．４９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｍ，４Ｈ），７．２９（ｍ，４Ｈ），７．０２（ｔ，Ｊ＝８．７

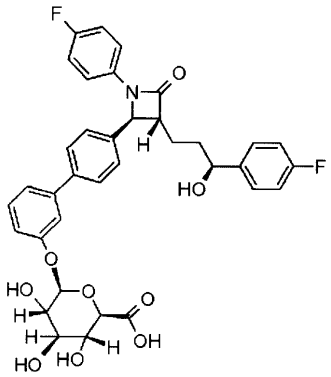
Ｈｚ，２Ｈ），６．９５（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝３．３，１Ｈ），６．７３（ｄｄ，Ｊ＝３．０，３．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７４（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），４．６７（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．１４（ｍ，１Ｈ）１．９９（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－ＯＨ］５４７．４

【０２６９】

《実施例２０》

４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル　β－Ｌ－グルコピラノシドウロン酸の調製

【化４０】



【０２７０】

工程１：（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－２－オキソ－４－（４－｛［（トリフルオロメチル）スルホニル］オキシ｝－フェニル）アゼチジン－３－イル］プロピル酢酸の調製

【０２７１】

４－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝フェニル　トリフルオロメタンスルホン酸（０．１６ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（２ｍＬ）中に溶解した。これに、無水酢酸（０．０４ｍＬ、０．４５ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．０８ｍＬ、０．６０ｍｍｏｌ）及び４－ジメチルアミノピリジン（１８．３ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を室温にて１８時間攪拌し、その後、水（５ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（１０ｍＬ）で抽出した。水層をジクロロメタン（３×１０ｍＬ）で再抽出し、有機画分を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過して濃縮した。残余物をクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、５％～９５％酢酸エチル－ヘキサン）によって精製して、（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－２－オキソ－４－（４－｛［（トリフルオロメチル）スルホニル］オキシ｝－フェニル）アゼチジン－３－イル］プロピル酢酸（０．２０ｇ、０．３５ｍｍｏｌ、１００％）を透明フィルムとして得た。

【０２７２】

工程２：（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－２－（３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）－４－オキソアゼチジン－３－イル］プロピル酢酸塩の調製。

【０２７３】

工程１の産物（０．２０ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（２０．３ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）をトルエン（１０ｍＬ）中に溶解した。２．０Ｍ水性炭酸カリウム（０．３５ｍＬ）及びエタノール（２．５ｍＬ）中の４－ヒドロキシフェニルボロン酸（６７．８ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応液を４時間、還流温度にて窒素大気下で激しく攪拌し、ついで水（２．５ｍＬ）にて希釈し、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出し、食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、クロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル

、５％～９５％酢酸エチル－ヘキサン）によって精製して、（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－２－（３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）－４－オキソアゼチジン－３－イル］プロピル酢酸塩（１５７ｍｇ、８５％収率）を透明フィルムとして得た。

【０２７４】

工程３：（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－（（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－２－オキソ－４－｛３’－［２，３，４－トリ－Ｏ－アセチル－６－ヒドロペルオキシ－β－Ｌ－グルコ－ヘキソジアルド－１，５－ピラノシル）オキシ］ビフェニル－４－イル｝アゼチジン－３－イル）プロピル酢酸塩の調製。

【０２７５】

工程２の産物（６９．４ｍｇ、０．１３２ｍｍｏｌ）及びメチル２，３，４－トリ－Ｏ－アセチル－１－Ｏ－（２，２，２－トリフルオロエタンイミドイル）－Ｄ－グルコピランウロン酸塩（４９．０ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ）を、トルエン（３×１５ｍＬ）と共沸し、１８時間真空にて乾燥させた。乾燥させたシロップをジクロロメタン（１．１ｍＬ）中に懸濁させ、反応液を－２５℃まで冷却した。（水素化カルシウム上で）新鮮に蒸留したボロントリフルオイドジエチルエーテルを加え、反応液を－２５℃にて２時間維持し、約３．５時間にわたり、１０℃まで暖めた。混合液を飽和水性塩化アンモニウム（２ｍＬ）にて希釈し、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出し、食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、クロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、５％～９５％酢酸エチル－ヘキサン）によって精製して、（１Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－（（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－２－オキソ－４－｛３’－［２，３，４－トリ－Ｏ－アセチル－６－ヒドロペルオキシ－β－Ｌ－グルコ－ヘキソジアルド－１，５－ピラノシル）オキシ］ビフェニル－４－イル｝アゼチジン－３－イル）プロピル酢酸塩（５７．２ｍｇ、回収された開始物質に基づいて８７％）を白色泡として得た。

【０２７６】

工程４：４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イルβ－Ｌ－グルコピラノシドウロン酸の調製。

【０２７７】

工程３の産物（５７．２ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）を、１：１　メタノール：トリエチルアミン（２．８ｍＬ）中に溶解した。この溶液に、水（４．２５ｍＬ）を加えた。反応工程を、ＴＬＣ（ジクロロメタン中５％酢酸及び１５％メタノール）によってモニタし、１９時間後に完了した。メタノール及びトリエチルアミンを真空中にて蒸発させ、残余物を１Ｎ　水性塩酸（１．４ｍＬ）で酸性化し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出し、食塩水（５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、クロマトグラフィー（１０ｇシリカゲル、５％酢酸及び１５％ジクロロメタン中メタノール）によって精製して、４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イルβ－Ｌ－グルコピラノシドウロン酸（３２．６ｍｇ、７３％）をオフホワイト色泡として得た。R_f０．３７（５％酢酸及び１５％ジクロロメタン中メタノール）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）δ７．６３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｍ，７Ｈ），７．０６（ｍ，５Ｈ），５．０３（ｍ，１Ｈ），４．６３（ｔ，Ｊ＝５．１，５．１Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｍ，３Ｈ），３．１３（ｍ，１Ｈ）１．９１（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－Ｈ］６６０．６

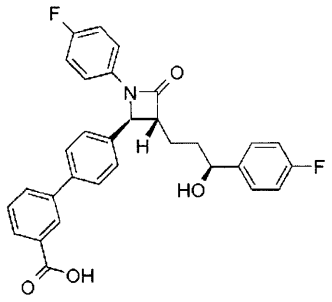
【０２７８】

《実施例２１》

４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル］ビ

フェニル－３－カルボン酸の調製

【化４１】



【０２７９】

４－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝フェニルトリフルオロメタンスルホン酸塩（５１．１ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）及び３－カルボキシフェニルボロン酸（２１．９ｍｇ、０．１３２ｍｍｏｌ）を、１：１　トルエン：エタノール（２ｍＬ）中に溶解した。２．０Ｍ水性炭酸カリウム（０．１４ｍＬ）を加え、溶液を脱気した。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（５．１ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）を加え、反応液を、還流温度にて２時間、窒素大気下で激しく攪拌した。冷却した反応液を、ジクロロメタン（１５ｍＬ）中に希釈し、水（３ｍＬ）を加えて、ｐＨを５％水性重硫酸ナトリウムで３に調整した。層を分離し、水層をジクロロメタン（２×５ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を合わせて、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、クロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、５％ジクロロメタン中メタノール）によって精製して、４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－カルボン酸（４１．９ｍｇ、８６％収率）を、無色泡として得た。R_f０．１５（５％ジクロロメタン中メタノール）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．３１（ｍ，１Ｈ），８．０９（ｄｔ，Ｊ＝７．８，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７９－７．３９（ｍ，６Ｈ），７．２３－７．３２（ｍ，４Ｈ），６．９０－７．０２（ｍ，４Ｈ），４．７５（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ），３．１２（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．９０（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－Ｈ］５１２．５

【０２８０】

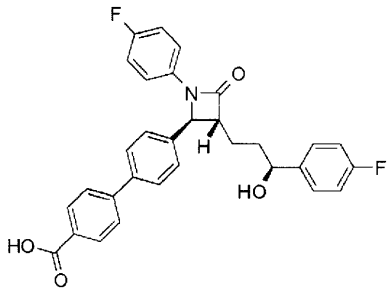
同様の様式で得た。

【０２８１】

《実施例２２》

４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－４－カルボン酸

【化４２】



白色泡として、４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－４－カルボン酸（２１．０ｍｇ、６７％収率）。クロマトグ

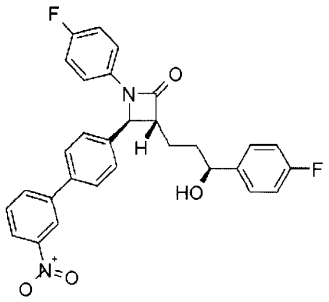
ラフィー（１２ｇシリカゲル、５％ジクロロメタン中メタノール）による精製。R_f０．１４（５％ジクロロメタン中メタノール）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．１７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．６５（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，４Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３３－７．２４（ｍ，４Ｈ），７．０４－６．９２（ｍ，４Ｈ），４．７７（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．１５（ｍ，１Ｈ），１．９２－２．０９（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－Ｈ］５１２．５

【０２８２】

《実施例２３》

（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（３’－ニトロビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オンの調製。

【化４３】



４－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝フェニルトリフルオロメタンスルホン酸塩（５０．０ｍｇ、０．０９２ｍｍｏｌ）及び３－ニトロフェニルボロン酸（２１．６ｍｇ、０．１２９ｍｍｏｌ）を、１：１　トルエン：エタノール（２ｍＬ）中に溶解した。２．０Ｍ水性炭酸カリウム（０．０９２ｍＬ）を加え、溶液を脱気した。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（５．７ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）を加え、反応液を、還流温度にて２時間、窒素大気下で激しく撹拌した。冷却した反応液をジクロロメタン（１５ｍＬ）内に希釈した。層を分離し、水層を更にジクロロメタン（２×５ｍＬ）で抽出した。抽出物を合わせて、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、クロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、５％～５０％酢酸エチル－ヘキサン）によって精製して、（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（３’－ニトロビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン（４５．０ｍｇ、９５％収率）を透明フィルムとして得た。R_f０．３３（５０％酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．４２（ｍ，１Ｈ），８．２１（ｄｄｄ，Ｊ＝８．１，２．４，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄｄｄ，Ｊ＝７．９，１．５，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３３－７．２２（ｍ，４Ｈ），７．０４－６．９２（ｍ，４Ｈ），４．７６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．１４（ｍ，１Ｈ），１．９１－２．１１（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－ＯＨ］４９７．５

【０２８３】

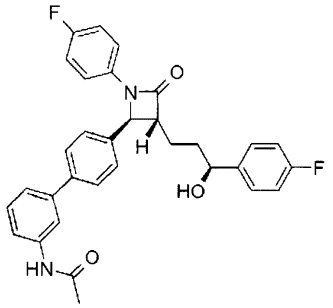
同様の様式で得た。

【０２８４】

《実施例２６》

Ｎ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）アセトアミド

【化４４】



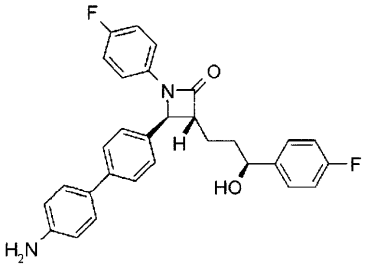
白色泡として、Ｎ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）アセトアミド（１８．８ｍｇ、４４％収率）。クロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、５０％酢酸エチル－ヘキサン）による精製。R_f０．０７（５０％酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．８１（ｂ，１Ｈ），７．７２－７．１９（ｍ，１２Ｈ），６．９９（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．９３（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），４．７２（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．６５（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．１３（ｍ，１Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ），２．０４－１．８８（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－ＯＨ］５０９．６

【０２８５】

《実施例２８》

（３Ｒ，４Ｓ）－４－（４’－アミノビフェニル－４－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン

【化４５】



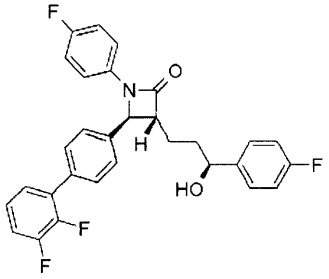
褐色フィルムとして、（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（４’－アミノビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン（４２．０ｍｇ、９５％収率）。クロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、５０％酢酸エチル－ヘキサン）による精製。R_f０．３２（５０％酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．５２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３９－７．２３（ｍ，８Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．９２（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．７２（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１４（ｍ，１Ｈ），２．１１－１．９１（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４８５．５

【０２８６】

《実施例２９》

（３Ｒ，４Ｓ）－１－（２’，３’－ジフルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（３’，４’－ジフルオロビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン

【化４６】



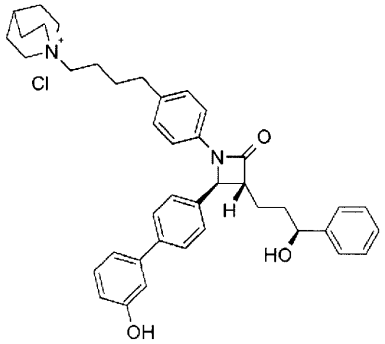
透明フィルムとして、（３Ｒ，４Ｓ）－１－（２’，３’－ジフルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（３’，４’－ジフルオロビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン（３６．９ｍｇ、８６％収率）。クロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、５％～５０％酢酸エチル－ヘキサン）による精製。Ｒ$_f$０．５１（５０％酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．５５（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．５Ｈｚ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），７．３２－７．２２（ｍ，４Ｈ），７．１９－７．１２（ｍ，３Ｈ），７．０１（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．９５（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），４．７４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），３．１４（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．９０（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－ＯＨ］４８８．５

【０２８７】

《実施例３１》

塩化１－［４－（４－｛（２Ｓ，３Ｒ）－２－（３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）－３－［（３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－フェニルプロピル］－４－オキソアゼチジン－１－イル｝フェニル）ブチル］－１－アゾニアビシクロ［２．２．２］オクタン。

【化４７】



【０２８８】

四級塩を以下の様式で作製した。（３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝フェニル）ボロン酸及び４－ブロモスチレンを、トルエン－エタノール溶媒中のテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）及び２．０Ｍ水性炭酸カリウムとの鈴木反応下で結合させた。産物を、エタノール溶媒中のクロロスルホニルイソシアネートと反応させ、続いて、アルカリ水性ワークアップによって反応させて、β－ラクタムを産出した。アミドプロトンを、溶媒としてデカン－ジオキサン中の、ｔｒａｎｓ－１，２－シクロヘキサンジアミン及びヨウ化銅（Ｉ）を用いて、（ボラン還元によって市販されている酸より産出して、アリルクロロホルメートで保護した）４－ヨードフェニルカルボニルアリルとの反応によって、アリール基と交換する。β－ラクタムの３位の、リチウムジイソプロピルアミドのような好適な塩基での脱プロトン化、及び続く（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルクロロシランでの保護と、ヨウ化ナトリウムとのＦｉｎｋｅｌｓｔｅｉｎ反応によって、市販の（Ｓ）－（－）－３－クロロ－１－フェニル－１－プロパノールから産出される）ｔｅｒｔ－ブチル｛［（１Ｓ）－４－ヨード－１－フェニルブチル］オキシ｝ジメチルシランでのクエンチングによって、３－置換中間体が得られる。アリルオキシカ

ルボン酸保護基が、テトラヒドロフラン中のギ酸アンモニウム及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）で除去され、得られたアルコールが、ジクロロメタン中の炭素テトラブロマイドならびにトリフェニルホスフィンを用いて、ブロマイドに変換される。シリル保護基を、アセトニトリル中の４８％水素フッ化酸を用いて、ベンジルアルコール及びフェノールより除去する。得られた化合物を、キヌクリジンのような三級アミンと反応させ、ＨＰＬＣで精製し塩素イオン－交換カラムを通して精製して、塩化１－［４－（４－｛（２Ｓ，３Ｒ）－２－（３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）－３－［（３Ｓ）－３－ヒドロキシ－３－フェニルプロピル］－４－オキソアゼチジン－１－イル｝フェニル）ブチル］－１－アゾニアビシクロ［２．２．２］オクタンを得た。

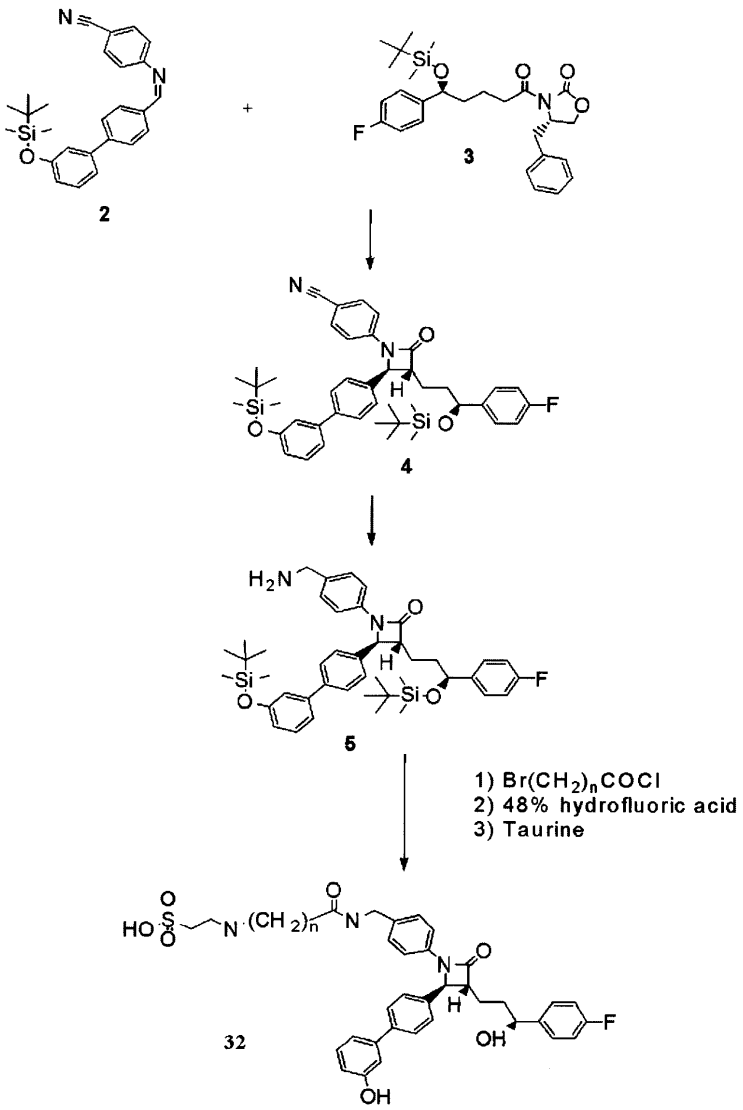
【０２８９】

《実施例３２》

以下の反応工程式Ｉは、一般式３２のコレステロール吸収阻害剤の調製のための一般方法を例示している。イミン２を、イソプロパノール中の適切なアルデヒドとの４－シアノアニリンの還流によって作製する。チタンテトラクロライドを用いた、イミン２の、ベンジルオキサゾリジノン化合物３との濃縮、及び続くＮ，Ｏ－ビストリメチルアセトアミド及び触媒フッ化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウムを用いる環状化で、アゼチジノン４を得る。４中のシアノ基の、アミン５への還元を、エタノール及び水酸化アンモニウム中の過剰Ｒａｎｅｙ－Ｎｉｃｋｅｌ上、水素大気下で実施する。適切な酸塩化物［Ｂｒ（ＣＨ２）$_{n}$ＣＯＣｌ］でのアシル化、続くアセトニトリル中のフッ化水素酸との反応によって、シリル保護基を除去し、続くタウリンとの反応によって、最終産物３２が提供される。本反応工程式において、タウリンが例示のためであり、より多くの種々の官能基がその場所で置換されることに留意する。

【化４８】

反応工程式Ｉ

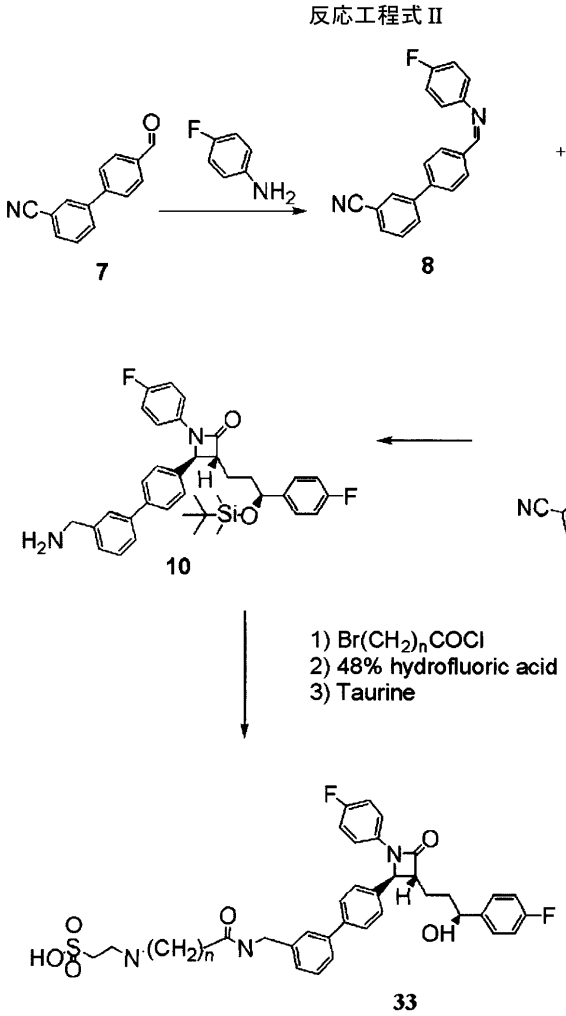


【０２９０】

《実施例３３》

以下の反応工程式ＩＩは、一般式３３のコレステロール吸収阻害剤の調製のための一般方法を例示している。アルデヒド７を、４－ブロモベンズアルデヒドの３－シアノフェニルボロン酸との鈴木カップリングによって作製する。４－フルオロアニリンを、イソプロパノール中でアルデヒド７と還流することによって、イミン８を作製する。Ｎ，Ｏ－ビストリメチルラクトアミド及び触媒フッ化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウムを用いる、四塩化チタンを用いるイミン８のベンジルオキサゾリジノン化合物３での濃縮と、続く環状化によってアゼチジノン９を得る。９中のシアノ基のアミン１０への還元を、エタノール及び水酸化アンモニウム中の過剰なラネーニッケル（Ｒａｎｅｙ－Ｎｉｃｋｅｌ）上での水素大気下で実施する。適切な塩化酸［Ｂｒ（ＣＨ２）ｎＣＯＣｌ］でのアシル化、続くアセトニトリル中のフッ化水素酸との反応によって、シリル保護基を除去し、タウリンとの反応によって、最終産物１１を得る。本反応工程式において、タウリンが例示のためであり、より多くの種々の官能基がその場所で置換されることに留意する。

【化４９】



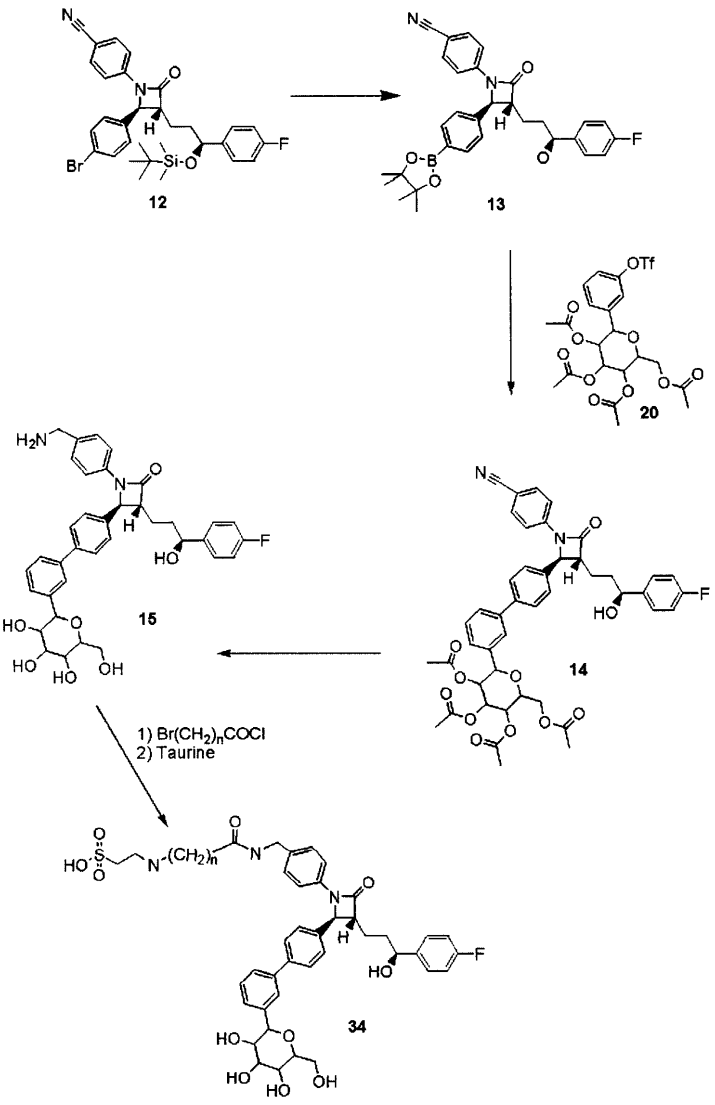
【０２９１】

《実施例３４》

以下の反応工程式ＩＩＩは、一般式３４のコレステロール吸収阻害剤の調製のための一般方法を例示している。イミンを、４－ブロモベンズアルデヒドを４－シアノアニリンと濃縮し、続いて四塩化チタンを用いるベンジルオキサゾリジノン化合物３との濃縮によって作製し、及び続く、Ｎ，Ｏ－ビストリメチルアセトアミド及び触媒フッ化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウムを用いる環状化によって、アゼチジノン１２を得る。アセトニトリル中のフッ化水素酸を使用して、シリル保護基を除去し、触媒パラジウムを使用し、ビス（ピナコラート）ジボロンに結合させて、化合物１３を得る。中間体２０との鈴木カップリングによって化合物１４を得る。シアノ基の還元を、エタノール及び水酸化アンモニウム中の過剰なラネーニッケル上での水素大気下で実施し、酢酸基をトリエチルアミン－メタノール－水で除去して１５を得る。適切な塩化酸［Ｂｒ（ＣＨ２）$_{n}$ＣＯＣｌ］でのアシル化、続くタウリンとの反応によって、最終産物１６を得る。本反応工程式において、タウリンが例示のためであり、より多くの種々の官能基がその場所で置換されることに留意する。

【化５０】

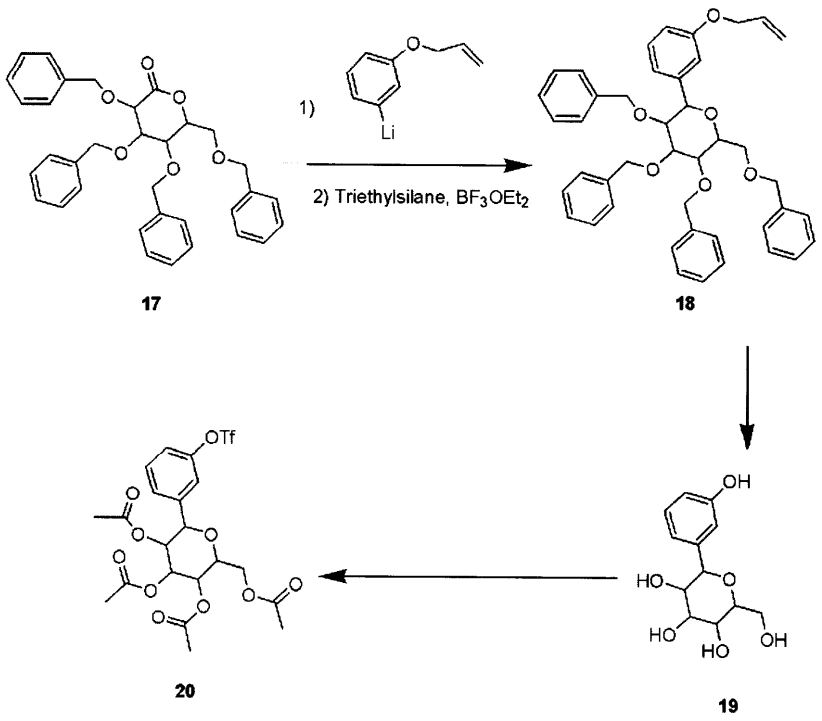
反応工程式III



【０２９２】

中間体２０の合成：３－アリルオキシフェニルリチウムを、グルコピラノラクトン１７と反応させ、続いてトリエチルシラン及び三フッ化ボロンジエチルエーテルでのヘミケタールの還元開裂によって、ベンジル－保護グリコシド１８を得る。アリル基の、パラジウム触媒及びトリ－ｎ－ブチルチン水素化での除去、続く水素大気下、炭素上のパラジウムを用いる水素化によってフェニルグリコシド１９を得る。Ｎ－フェニルトリフルオロメタンスルホンイミドとの反応によって、トリフラートを得、ピリジン中の無水酢酸を用いてペルアセチル化によって中間体２０を得る。

【化５１】

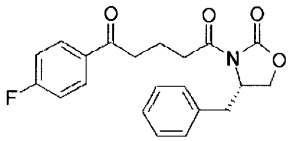


【０２９３】

《実施例３５》

（４Ｓ）－４－ベンジル－３－［５－（４－フルオロフェニル）－５－オキソペンタノイル］－１，３－オキサゾリジン－２－オン

【化５２】



５－（４－フルオロフェニル）－５－オキソペンタノン酸（１０．０８ｇ、４７．９ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（６．８ｍＬ、４．９４ｇ、４８．８ｍｍｏｌ）を、テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）中に溶解した。反応液を、－５℃（氷／食塩水浴）まで冷却し、塩化トリメチルアセチル（６．０ｍＬ、５．８７ｇ、４８．７ｍｍｏｌ）を滴下して素早く加え、混合液を室温まで温め、１．５時間攪拌した。反応液を－５℃（氷／食塩水浴）まで３０分間再び冷却し、Ｃｅｌｉｔｅ（商標）を介してろ過し、冷１：１ヘキサン－テトラヒドロフラン（６０ｍＬ）及びヘキサン（１２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を濃縮し、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１６ｍＬ）中に溶解し、この混合液に、（Ｓ）－ベンジル－２－オキサゾリジノン（８．４７ｇ、４７．８ｍｍｏｌ）及び４－ジメチルアミノピリジン（８．５７ｇ、７０．２ｍｍｏｌ）を固体として加えた。反応液を室温にて２０時間攪拌し、１．０Ｎ塩酸（４００ｍＬ）中に注ぎ、酢酸エチル（２×３００ｍＬ）で抽出した。有機層を水（４００ｍＬ）、４分の１に飽和した重炭酸ナトリウム溶液（４００ｍＬ）、食塩水（２００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過して濃縮した。残余物を、熱イソプロピルアルコール（７５ｍＬ）から、１６時間をかけて室温までゆっくり冷却しての結晶化によって精製した。結晶をろ過して冷却し、冷イソプロピルアルコール（５０ｍＬ）で洗浄して、（４Ｓ）－４－ベンジル－３－［５－（４－フルオロフェニル）－５－オキソペンタノイル］－１，３－オキサゾリジン－２－オン（１３．８７ｇ、７８％収率）を白色結晶固体として得た。ｍｐ１１４．５℃。R_f０．２９（１：２　酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．０３－７．９８（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．１９（ｍ，５Ｈ），７．１４（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），４．７２－４．６４（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．１５（ｍ，２Ｈ），３

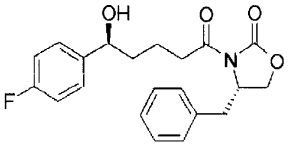
．３２（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，３．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１２－３．０１（ｍ，４Ｈ），２．７８（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，９．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１５（ｑｕｉｎｔ．，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）ｐｐｍ

【０２９４】

《実施例３６》

（４Ｓ）－４－ベンジル－３－［（５Ｓ）－５－（４－フルオロフェニル）－５－ヒドロキシペンタノイル］－１，３－オキサゾリジン－２－オン

【化５３】



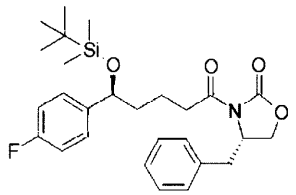
（４Ｓ）－４－ベンジル－３－［５－（４－フルオロフェニル）－５－オキソペンタノイル］－１，３－オキサゾリジン－２－オン（１３．８７ｇ、３７．５４ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（４０ｍＬ）中に溶解した。分離フラスコ内に、トルエン（１．９ｍＬ、１．９ｍｍｏｌ）及びジクロロメタン（２０ｍＬ）中のボラン－メチルスルフィド複合体（３．６ｍＬ、～３８ｍｍｏｌ）、１．０Ｍ（商標）－１－メチル－３，３－ジフェニルテトラヒドロ－３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザボロールを加えた。この混合液を－５℃（氷／メタノール浴）まで冷却し、ケトン溶液を、５分間にわたりカニューレを介して滴下して加えた。反応液を－５℃にて５．５時間攪拌し、ついでそれぞれメタノール（９ｍＬ）、５％過酸化水素溶液（３０ｍＬ）及び１Ｍ水性硫酸（２０ｍＬ）のゆっくりした添加によってクエンチした。反応液を水（５００ｍＬ）中に注ぎ、酢酸エチル（５００ｍＬ）で抽出した。有機層を水（５００ｍＬ）、０．１Ｎ塩酸（３００ｍＬ）及び食塩水（３００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して（４Ｓ）－４－ベンジル－３－［（５Ｓ）－５－（４－フルオロフェニル）－５－ヒドロキシペンタノイル］－１，３－オキサゾリジン－２－オンを得、これを更に精製せずに、続く反応で使用した。R_f０．１４（１：２　酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．３７－７．２４（ｍ，５Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），７．０２（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），４．７２－４．６１（ｍ，２Ｈ），４．２１－４．１３（ｍ，２Ｈ），３．２７（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，３．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９９－２．９４（ｍ，２Ｈ），２．７４（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），２．２７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１．８８－１．６６（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－ＯＨ］$^+$３５４．０

【０２９５】

《実施例３７》

（４Ｓ）－４－ベンジル－３－［（５Ｓ）－５－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－５－（４－フルオロフェニル）ペンタノイル］－１，３－オキサゾリジン－２－オン

【化５４】



（４Ｓ）－４－ベンジル－３－［（５Ｓ）－５－（４－フルオロフェニル）－５－ヒドロキシペンタノイル］－１，３－オキサゾリジン－２－オン（３７．５４ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４０ｍＬ）中に溶解し、ついでイミダゾール（２．９７ｇ、４３．６ｍｍｏｌ）と塩化ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル（６．１２ｇ、４０．６ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を室温にて１９時間攪拌し、０．１Ｎ塩酸（５００ｍＬ）中に注ぎ、１：１酢酸エチル－ヘキサン（５００ｍＬ）で抽出した。有機層を水（２×５００

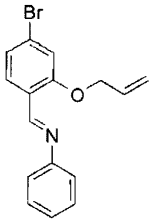
ｍＬ）、食塩水（３００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過して濃縮した。残余物を、軽く沸騰するまで熱し、１８時間をかけてゆっくり室温まで冷却することによって、メタノール（５５ｍＬ）より結晶化して精製した。結晶をろ過して冷却し、冷メタノール（４５ｍＬ）で洗浄して、（４Ｓ）－４－ベンジル－３－［（５Ｓ）－５－{［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ}－５－（４－フルオロフェニル）ペンタノイル］－１，３－オキサゾリジン－２－オン（１６．０４ｇ、８８％収率）を白色結晶性固体として得た。ｍｐ８７．６℃。R_f０．６６（１：２　酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．３６－７．１８（ｍ，７Ｈ），６．９９（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），４．６９－４．６１（ｍ，２Ｈ），４．１８－４．１３（ｍ，２Ｈ），３．２７（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９６－２．８９（ｍ，２Ｈ），２．７３（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，９．７Ｈｚ，１Ｈ），１．８２－１．６３（ｍ，４Ｈ），０．８８（ｓ，９Ｈ），０．０４（ｓ，３Ｈ），－０．１５（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－ＯＳｉ（CH_3）$_2$Ｃ（CH_3）$_3$］$^+$３５４．０

【０２９６】

《実施例３８》

Ｎ－｛（１Ｅ）－［２－（アリルオキシ）－４－ブロモフェニル］メチレン｝アニリン

【化５５】



［Ｃａｓｉｒａｇｈｉ，ｅｔ　ａｌ．Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｓｏｃｉｅｔｙ，Ｐｅｒｋｉｎ　Ｔｒａｎｓａｃｔｉｏｎｓ　１：Ｏｒｇａｎｉｃ　ａｎｄ　Ｂｉｏ－Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ（１９７８），３１８－２１にしたがって、３－ブロモフェノール類似体より調製した］４－ブロモサリチルアルデヒド（４．０２ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）を、無水Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１３ｍＬ）中で溶解した。炭酸カリウム（３．９ｇ、２８．０ｍｍｏｌ）を固体として加えて、黄色懸濁液を得た。臭化アリル（２．６ｍＬ、３．６３ｇ、３０．０ｍｍｏｌ）をシリンジを介して加えた。反応液を１７時間、室温にて攪拌し、ついで水で希釈して、１：１　酢酸エチル－ヘキサンにて３回抽出した。有機層をあわせて、水（５×）、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過して濃縮して、２－（アリルオキシ）－４－ブロモベンズアルデヒド（４．８３ｇ、１００％収率）を黄色固体として得て、更なる精製なしに、次の工程で使用した。R_f０．３８（１：９　酢酸エチル－ヘキサン）。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$２４１．０

【０２９７】

２－（アリルオキシ）－４－ブロモベンズアルデヒド（５．０５ｇ、２０．９ｍｍｏｌ）をイソプロパノール（１８ｍＬ）中で暖めて溶解した。新鮮に蒸留したアニリン（１．９９ｇ、２１．３ｍｍｏｌ）を、イソプロパノール（４ｍＬ）とともに加え、反応液を５０℃まで熱した。黄色沈殿が３０分以内に形成され、攪拌を補助するためにイソプロパノール（５ｍＬ）を加えた。反応液を５０℃にて１６時間攪拌し、その時点で、プロトンＮＭＲはアルデヒドが存在しないことを示した。反応液を攪拌しながら冷却した。混合液をヘキサン（２０ｍＬ）で希釈し、固体をろ過して、親液体で洗浄し、ヘキサンで洗浄し、風乾して、Ｎ－｛（１Ｅ）－［２－（アリルオキシ）－４－ブロモフェニル］メチレン｝アニリン（５．６９ｇ、８６％収率）を明黄色粉末として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．８７（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．２７－７．１７（ｍ，４Ｈ），７．０９９（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０６（ｄｄｔ，Ｊ＝１７．２，１０．５，５．３Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ＡＢ　ｑ，Ｊ＝１７．３，３．０Ｈｚ，１Ｈ），５．３３（ＡＢ　ｑ，

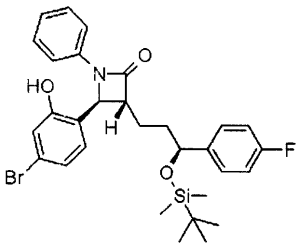
Ｊ＝１０．５，２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｄｄｄ，Ｊ＝５．２，１．５，１．５Ｈｚ，２Ｈ）ｐｐｍ

【０２９８】

《実施例３９》

（３Ｒ，４Ｓ）－４－（４－ブロモ－２－ヒドロキシフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン

【化５６】



２－（アリルオキシ）－４－ブロモベンズアルデヒド（２．７９ｇ、８．８３ｍｍｏｌ）と（４Ｓ）－４－ベンジル－３－［（５Ｓ）－５－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－５－（４－フルオロフェニル）ペンタノイル］－１，３－オキサゾリジン－２－オン（３．３ｇ、６．８ｍｍｏｌ）を、温度計及び窒素注入口を備えた１００－ｍＬ　三首丸底フラスコ中で混合した。無水ジクロロメタン（６０ｍＬ）を加えて、明黄色溶液を得、－３０℃まで冷却した。ジイソプロピルエチルアミン（２．３ｍＬ、１．７１ｇ、１３．２ｍｍｏｌ）をシリンジを介して加えた。四塩化チタン（０．８６ｍＬ、１．４８ｇ、７．８２ｍｍｏｌ）を、内部温度－２８℃～－２６℃の間で、６分間をかけて滴下して加え、赤みかかった褐色溶液を得た。反応液を－３０℃～－２５℃の間で、３時間、窒素下で攪拌し、ついで－３５℃まで冷却し、氷酢酸（６ｍＬ）にてゆっくりと、６分間にわたりクエンチした。反応液を冷（０℃）７％酒石酸溶液（１２５ｍＬ）中に注いだ。酢酸エチル（２００ｍＬ）を加え、混合液を攪拌しながら室温まで暖めた。５％硫酸ナトリウム溶液（６０ｍＬ）を加え、層を分離した。水層を酢酸エチル（２×２００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、飽和重炭酸ナトリウム溶液、水及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過して濃縮した。残余物をクロマトグラフィー（１２０ｇシリカゲル、１％～９０％酢酸エチル－ヘキサン）によって精製して、（４Ｓ）－３－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［（Ｓ）－［２－（アリルオキシ）－４－ブロモフェニル］（アニリノ）メチル］－５－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－５－（４－フルオロフェニル）ペンタノイル］－４－ベンジル－１，３－オキサゾリジン－２－オン（４．５４ｇ、８３％収率）を得た。R_f０．３８（１：４　酢酸エチル－ヘキサン）。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$８０１．０。

【０２９９】

（４Ｓ）－３－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［（Ｓ）－［２－（アリルオキシ）－４－ブロモフェニル］（アニリノ）メチル］－５－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－５－（４－フルオロフェニル）ペンタノイル］－４－ベンジル－１，３－オキサゾリジン－２－オン（１．２ｇ、１．５ｍｍｏｌ）を、無水メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（１０ｍＬ）中に溶解し、室温にて窒素下で攪拌した。Ｎ，Ｏ－ビストリメチルシリルアセトアミド（１．１ｍＬ、４．５ｍｍｏｌ）を加え、続いて触媒量（～５ｍｇ）のフッ化テトラブチルアンモニウム酸水和物を加えた。反応液を室温にて１９時間攪拌し、室温にて氷酢酸（１６０μＬ）でクエンチし、酢酸エチルと水間で分配して分離した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、飽和重炭酸ナトリウム溶液、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過して濃縮した。残余物をクロマトグラフィー（１２０ｇシリカゲル、１％～８５％酢酸エチル－ヘキサン）によって精製して、（３Ｒ，４Ｓ）－４－［２－（アリルオキシ）－４－ブロモフェニル］－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）プ

ロピル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン（８１６ｍｇ、８７％収率）を得た。R_f ０．５６（１：４　酢酸エチル－ヘキサン）。

【０３００】

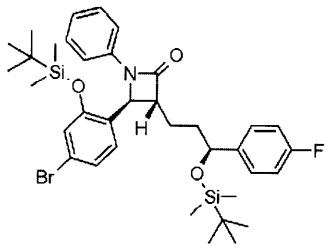
（３Ｒ，４Ｓ）－４－［２－（アリルオキシ）－４－ブロモフェニル］－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン（１．３４ｇ、２．１５ｍｍｏｌ）を脱酸素化テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中に溶解した。モルホリン（１．８ｍＬ、１．８ｇ、２０．６ｍｍｏｌ）を、更なる脱酸素化テトラヒドロフラン（５ｍＬ）とともに加えた。反応液を窒素で浄化し、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（２２０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を窒素で再び浄化した。室温にて１．５時間後、反応液を、酢酸エチルで希釈し、１Ｎ塩酸、飽和重炭酸ナトリウム溶液、水及び食塩水で２回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させてろ過した。溶液を活性化木炭で処理し、ろ過し、濃縮して、クロマトグラフィー（４０ｇシリカゲル、６％～８０％酢酸エチル－ヘキサン）によって精製して、（３Ｒ，４Ｓ）－４－（４－ブロモ－２－ヒドロキシフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル｝－１－フェニルアゼチジン－２－オン（１．０４ｇ、８３％収率）を得た。R_f ０．３８（１：４　酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．２８－７．１８（ｍ，６Ｈ），７．０９－６．９２（ｍ，６Ｈ），５．９１（ｓ，１Ｈ），４．９３（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．６５（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．０６（ｄｄｄ，Ｊ＝４．８，２．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），１．９８－１．７７（ｍ，４Ｈ），０．８６（ｓ，９Ｈ），０．００６（ｓ，３Ｈ），－０．１６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－Ｈ］$^+$５８１．７。

【０３０１】

《実施例４０》

（３Ｒ，４Ｓ）－４－（４－ブロモ－２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝フェニル）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン

【化５７】



（３Ｒ，４Ｓ）－４－（４－ブロモ－２－ヒドロキシフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン（１．０４ｇ、１．７９ｍｍｏｌ）を、無水ジクロロメタン（５ｍＬ）、無水Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中に溶解し、窒素下、室温にて攪拌した。２，６－ルチジン（１．０ｍＬ、９２０ｍｇ、８．６ｍｍｏｌ）を加えて、続いて、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルトリフルロメタンスルホン酸（１．２ｍＬ、１．３８ｇ、５．２２ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。反応液を室温にて２．２５時間、窒素下で攪拌した。２，６－ルチジン（０．２５ｍＬ、２３０ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ）を加え、続いて、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルトリフルロメタンスルホン酸（０．４ｍＬ、４６０ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）を添加し、室温にて合計４．５時間後、反応液を酢酸エチル及び水で希釈し、層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせて０．５Ｎ塩酸、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水（４回）及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、クロマトグラフィー（４０ｇシリカゲル、１％～８５％酢酸エチル－ヘキサン）によって精製して、（３Ｒ，４Ｓ）－

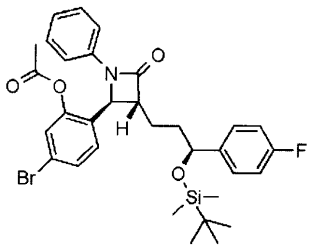
４－（４－ブロモ－２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝フェニル）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン（１．２３ｇ、９９％収率）を得た。R_f０．５７（１：４　酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．３３－７．１４（ｍ，６Ｈ），７．０９－６．９１（ｍ，６Ｈ），４．９９（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０６（ｄｄｄ，Ｊ＝４．９，２．５，２．３Ｈｚ，１Ｈ），１．９７－１．６９（ｍ，４Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ），０．８４（ｓ，９Ｈ），０．３３（ｓ，３Ｈ），０．２９（ｓ，３Ｈ），－０．０１（ｓ，３Ｈ），－０．２０（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０３０２】

《実施例４１》

酢酸５－ブロモ－２－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝フェニル

【化５８】



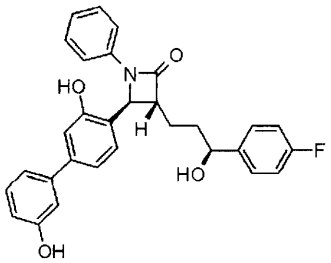
（３Ｒ，４Ｓ）－４－（４－ブロモ－２－ヒドロキシフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン（２９３ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）を、無水ジクロロメタン（３ｍＬ）中に溶解した。４－ジメチルアミノピリジン（１８３ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）を加え、続いて、無水酢酸（２８０μＬ、３０２ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）を加えた。一時間後、反応液をシリカゲルのプラグを介してろ過し、ジクロロメタンで溶出した。溶媒を濃縮し、トルエンと共沸させ、クロマトグラフィー（４０ｇシリカゲル、１％～８５％酢酸エチル－ヘキサン）によって精製して、酢酸５－ブロモ－２－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝フェニル（２４５ｍｇ、７８％収率）を得た。R_f０．４７（１：４　酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．３８－７．１６（ｍ，９Ｈ），７．１４－６．９４（ｍ，３Ｈ），４．６９（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），３．０６（ｄｄｄ，Ｊ＝４．７，２．３，２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），１．９７－１．７８（ｍ，４Ｈ），０．８９（ｓ，９Ｈ），０．０３２（ｓ，３Ｈ），－０．１４（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－ＯＳｉ（ＣＨ$_3$）$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$］$^+$４９３．８

【０３０３】

《実施例４２》

（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３，３’－ジヒドロキシビフェニル－４－イル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン

【化５９】



【０３０４】

鈴木カップリング法を用いて、酢酸５－ブロモ－２－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝フェニル（１００ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を、脱酸素化トルエン（３ｍＬ）と脱酸素化エタノール（１ｍＬ）とともに、３－ヒドロキシフェニルボロン酸（２９ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）と混合した。２．０Ｍ水性炭酸カリウム（０．３１ｍＬ、０．３１ｍｍｏｌ）を加え、瓶を窒素で浄化した。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（９ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）を加え、瓶を再び浄化した。反応液を～７０℃まで１．５時間熱し、冷却し、水で希釈し、酢酸エチル（２×）で抽出した。有機層を合わせて、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、クロマトグラフィー（４０ｇシリカゲル、２０％～９０％酢酸エチル－ヘキサン）によって精製して、酢酸４－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－３－イル（７０ｍｇ、６９％収率）を得た。R_f０．３４（１：２　酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．３４－７．１７（ｍ，１０Ｈ），７．０６－６．９０（ｍ，５Ｈ），６．７９（ｄｄｄ，Ｊ＝８．１，２．５，０．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．６７（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．２６（ｄｄｄ，Ｊ＝４．８，２．５，２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），１．９４－１．７３（ｍ，４Ｈ），０．８４（ｓ，９Ｈ），－０．０２（ｓ，３Ｈ），－０．１９（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－ＯＳｉ（ＣＨ$_3$）$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$］$^+$５０８．０

【０３０５】

酢酸４－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－３－イル（７０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を、メタノール（２．４５ｍＬ）中に溶解した。水（０．７３ｍＬ）を滴下して加え、つづいてトリエチルアミン（２．２ｍＬ）を加え、反応液を室温にて１時間攪拌した。トルエン（３ｍＬ）及びメタノール（５ｍＬ）を加え、反応液を濃縮して、６９ｍｇの未精製（３Ｒ，４Ｓ）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－４－（３，３’－ジヒドロキシビフェニル－４－イル）－１－フェニルアゼチジン－２－オンを得、更なる精製をせずに使用した。

【０３０６】

（３Ｒ，４Ｓ）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－４－（３，３’－ジヒドロキシビフェニル－４－イル）－１－フェニルアゼチジン－２－オン（７３ｍｇ、０．１２２ｍｍｏｌ）を、アセトニトロル（５ｍＬ）中に溶解し、ポリプロピレン円錐バイアルに移した。４８％塩酸（１ｍＬ）を滴下して加え、反応液を１時間、室温にて攪拌した。反応液を１Ｎ水酸化ナトリウム（２４ｍＬ）でクエンチし、ｐＨ７．４リン酸緩衝液（２４ｍＬ）を含むフラスコに移した。溶液のｐＨを飽和重炭酸ナトリウム水溶液で７．５～８．０に調節し、ついで酢酸エチル（３×）で抽出した。有機層を合わせて、飽和重炭酸ナトリウム

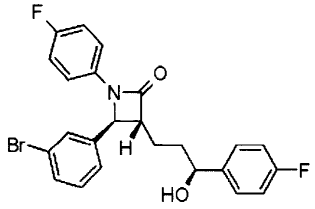
溶液（２×）、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮してクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、４０％～１００％酢酸エチル－ヘキサン）によって精製して、（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３，３’－ジヒドロキシビフェニル－４－イル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン（５３ｍｇ、６９％収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．３０－７．１３（ｍ，７Ｈ），７．０８－６．８５（ｍ，８Ｈ），６．７８（ｄｄｄ，Ｊ＝８．１，２．３，０．９Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．０７（ｄｄｄ，Ｊ＝５．７，１．８，１．５Ｈｚ，１Ｈ），２．０８－１．８０（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$５８４．０［Ｍ－Ｈ］$^{-}$５８２．０

【０３０７】

《実施例４３》

（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３－ブロモフェニル］－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン

【化６０】



【０３０８】

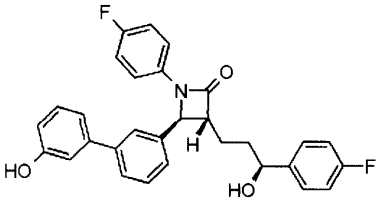
４－フルオロアニリン及び３－ブロモベンズアルデヒドから開始して、実施例３９と同様の手順を用いて合成した。ベンジルＴＢＤＭＳ保護基を、実施例４２で記載したように、４８％フッ化水素酸を用いて除去した。クロマトグラフィー（シリカゲル、１０％～６０％酢酸エチル－ヘキサン）による精製で、（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３－ブロモフェニル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン（８６ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．５０－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．１８（ｍ，６Ｈ），７．０７－６．９１（ｍ，４Ｈ），４．７２（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１０（ｄｄｄ，Ｊ＝４．８，２．４，２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．０６－１．８６（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ＋ＨＣＯ$_{2}$$^{-}$］$^{-}$５１６．０

【０３０９】

《実施例４４》

（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（３’－ヒドロキシビフェニル－３－イル）アゼチジン－２－オン

【化６１】



（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３－ブロモフェニル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン（４３ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）を、実施例４２によって例示した標準の鈴木条件下で、３－ヒドロキシフェニルボロン酸（１８ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）と結合させた

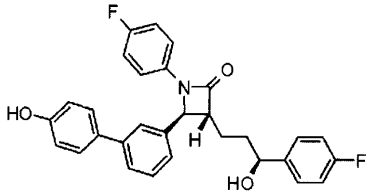
。クロマトグラフィー（シリカゲル、１０％～９０％酢酸エチル－ヘキサン）による精製で、（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（３’－ヒドロキシビフェニル－３－イル）アゼチジン－２－オン（１９．７ｍｇ、４５％収率）を得た。R_f０．３０（１：１　酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．５７－７．４０（ｍ，３Ｈ），７．３４－７．２２（ｍ，６Ｈ），７．１０（ｄｄｄ，７．７，１．６，０．９Ｈｚ　１Ｈ），７．０４－６．９０（ｍ，５Ｈ），６．８４（ｄｄｄ，Ｊ＝８．２，２．６，０．９Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．７２（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１６（ｄｄｄ，Ｊ＝５．０，２．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．２６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．０８－１．８８（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ

【０３１０】

《実施例４５》

（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（４’－ヒドロキシビフェニル－３－イル）アゼチジン－２－オン

【化６２】



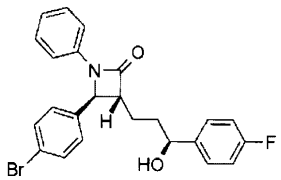
（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３－ブロモフェニル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン（４２ｍｇ、０．０８９ｍｍｏｌ）を、実施例４２によって例示した標準の鈴木条件下で、４－ヒドロキシフェニルボロン酸（１８ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）と結合させた。クロマトグラフィー（シリカゲル、１０％～９０％酢酸エチル－ヘキサン）による精製で、（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（４’－ヒドロキシビフェニル－３－イル）アゼチジン－２－オン（２７ｍｇ、６３％収率）を得た。R_f０．３１（１：１　酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．５４－７．３７（ｍ，６Ｈ），７．３２－７．２２（ｍ，４Ｈ），７．０４－６．８７（ｍ，６Ｈ），５．２４
（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．７２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１７（ｄｄｄ，Ｊ＝５．３，２．５，２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．２６
（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．０９－１．８８（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ

【０３１１】

《実施例４６》

（３Ｒ，４Ｓ）－４－（４－ブロモフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン

【化６３】



【０３１２】

アニリン及び４－ブロモベンズアルデヒドから開始して、実施例３９と同様の手順を用いて合成した。ベンジルＴＢＤＭＳ保護基を、実施例４２で記載したように、４８％フッ

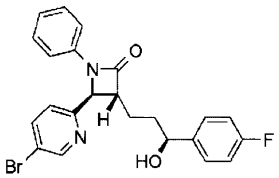
化水素酸を用いて除去した。クロマトグラフィー（４０ｇシリカゲル、１０％～９０％酢酸エチル－ヘキサン）による精製で、（３Ｒ，４Ｓ）－４－（４－ブロモフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン（９８２．６ｍｇ、７５％総収率）を透明フィルムとして得た。R_f０．４５（２：３酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．４９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３１－７．１９（ｍ，８Ｈ），７．０７－６．９８（ｍ，３Ｈ），４．７０（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），３．０４（ｄｔ，Ｊ＝７．４，２．３Ｈｚ，１Ｈ），２．２４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．０３－１．８６（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ

【０３１３】

《実施例４７》

（３Ｒ，４Ｓ）－４－（５－ブロモピリジン－２－イル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン

【化６４】



【０３１４】

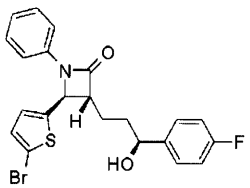
アニリンと（Ｗａｎｇ　ｅｔ．ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔｅｒｓ　４１（２０００），４３３５－４３３８によって記述された手順を用いて調製した）５－ブロモ－２－ピリジンカルボキシアルデヒドから開始して、実施例３９と同様の手順を用いて合成した。ベンジルＴＢＤＭＳ保護基を、実施例４２で記載したように、４８％フッ化水素酸を用いて除去した。クロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、１５％～９０％酢酸エチル－ヘキサン）による精製で、（３Ｒ，４Ｓ）－４－（５－ブロモピリジン－２－イル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン（２３．３ｍｇ、３％総収率）を透明フィルムとして得た。R_f０．０７（１：４　酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．６６（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．２９（ｍ，３Ｈ），７．２４－７．１７（ｍ，４Ｈ），７．０９－６．９９（ｍ，３Ｈ），４．８２（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７５－４．７１（ｍ，１Ｈ），３．２１（ｄｔ，Ｊ＝７．０，２．３Ｈｚ，１Ｈ），２．３１－１．８９（ｍ，５Ｈ）ｐｐｍ

【０３１５】

《実施例４８》

（３Ｒ，４Ｓ）－４－（５－ブロモ－２－チエニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン

【化６５】



【０３１６】

アニリン及び５－ブロモ－２－チオフェンカルボキシアルデヒドから開始して、実施例３９と同様の手順を用いて合成した。ベンジルＴＢＤＭＳ保護基を、実施例４２で記載したように、４８％フッ化水素酸を用いて除去した。クロマトグラフィー（４０ｇシリカゲル、１５％～９０％酢酸エチル－ヘキサン）による精製で、（３Ｒ，４Ｓ）－４－（５－ブロモ－２－チエニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロ

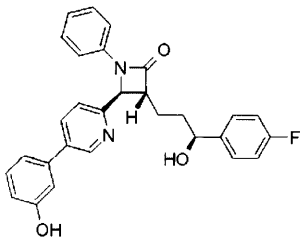
キシプロピル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン（２１２．４ｍｇ、２３％総収率）を白色固体として得た。R_f０．１３（１：４酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．３６－７．２１（ｍ，６Ｈ），７．１０－７．０６（ｍ，１Ｈ），７．０２（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．８９（ｄｄ，Ｊ＝１９．７，３．８Ｈｚ，２Ｈ），４．８３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．２５－３．１９（ｍ，１Ｈ），２．２０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．０１－１．８３（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ

【０３１７】

《実施例４９》

（３Ｒ，４Ｓ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－［５－（３－ヒドロキシフェニル）ピリジン－２－イル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン

【化６６】



【０３１８】

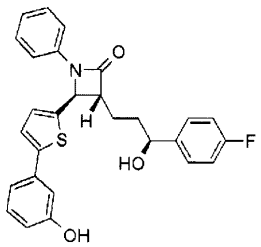
（３Ｒ，４Ｓ）－４－（５－ブロモピリジン－２－イル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン（２３ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）を、実施例４２によって例示した標準の鈴木条件下で、３－ヒドロキシフェニルボロン酸（９．２ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）と結合した。クロマトグラフィー（４ｇシリカゲル、１５％～１００％酢酸エチル－ヘキサン）による精製で、（３Ｒ，４Ｓ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－［５－（３－ヒドロキシフェニル）ピリジン－２－イル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン（２０．７ｍｇ、８７％収率）を透明フィルムとして得た。R_f０．１４（１：１　酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．８８（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８６－７．８０（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．２２（ｍ，７Ｈ），７．１２－７．０２（ｍ，３Ｈ），６．９６（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．９６－６．９１（ｍ，１Ｈ），４．９７（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．７６－４．７２（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．２２（ｍ，１Ｈ），３．２０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．１７－１．９０（ｍ，４Ｈ），１．８０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$４６９．０

【０３１９】

《実施例５０》

（３Ｒ，４Ｓ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－［５－（３－ヒドロキシフェニル）－２－チエニル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン

【化６７】



（３Ｒ，４Ｓ）－４－（５－ブロモ－２－チエニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フ

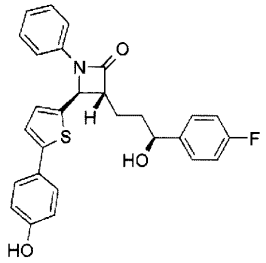
ルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン（９０．２ｍｇ、０．１９６ｍｍｏｌ）を、実施例４２によって例示した標準の鈴木条件下で、３－ヒドロキシフェニルボロン酸（３２．２ｍｇ、０．２３３ｍｍｏｌ）と結合した。クロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、１５％～１００％酢酸エチル－ヘキサン）による精製で、（３Ｒ，４Ｓ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－［５－（３－ヒドロキシフェニル）－２－チエニル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン（７７．６ｍｇ、８４％収率）を透明泡として得た。R_f０．３６（１：１酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）δ７．３１－６．９３（ｍ，１４Ｈ），６．７０（ｄｄｄ，Ｊ＝８．０，２．３，１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．８９－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．６４－４．５９（ｍ，１Ｈ），３．７７（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．２５－３．２１（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８３（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－ＯＨ］$^+$４５６．０

【０３２０】

《実施例５１》

（３Ｒ，４Ｓ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－［５－（４－ヒドロキシフェニル）－２－チエニル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン

【化６８】



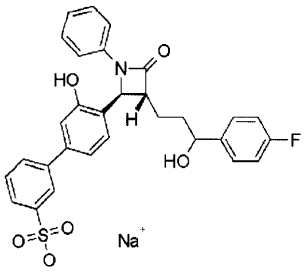
（３Ｒ，４Ｓ）－４－（５－ブロモ－２－チエニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン（６９．８ｍｇ、０．１５２ｍｍｏｌ）を、実施例４２によって例示した標準の鈴木条件下で、４－ヒドロキシフェニルボロン酸（２５．２ｍｇ、０．１８３ｍｍｏｌ）と結合した。クロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、１５％～１００％酢酸エチル－ヘキサン）による精製で、（３Ｒ，４Ｓ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－［５－（４－ヒドロキシフェニル）－２－チエニル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン（４０．７ｍｇ、５６％収率）を透明泡して得た。R_f０．３９（１：１　酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．６４－７．６０（ｍ，４Ｈ），７．５６－７．４８（ｍ，５Ｈ），７．３３－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．２５－７．２０（ｍ，２Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．８１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．１４（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），５．００－４．９５（ｍ，１Ｈ），３．５７－３．５０（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．１１（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$４７４．０

【０３２１】

《実施例５３》

４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ／Ｒ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－３－スルホン酸ナトリウム

【化６９】



５－ブロモ－２－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル〔ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝フェニル酢酸塩（１４０．０ｍｇ、０．２２３ｍｍｏｌ）を、ポリプロピレンＦａｌｃｏｎ（商標）チューブ内、アセトニトリル（８．０ｍＬ）及び４８％塩酸（０．８ｍＬ）に溶解した。反応液を室温にて４時間攪拌し、０．５Ｍリン酸カリウム（５０ｍＬ）中に注ぎ、１：１酢酸エチル－ヘキサン（５０ｍＬ）で抽出し、飽和重炭酸ナトリウム溶液（５０ｍＬ）と食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、クロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、１５％～９０％酢酸エチル－ヘキサン）による精製で、５－ブロモ－２－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝フェニル酢酸塩（１１４．５ｍｇ、１００％収率）を透明泡として得た。R_f０．１１（１：４酢酸エチル－ヘキサン）。

【０３２２】

５－ブロモ－２－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝フェニル酢酸塩（１１４．５ｍｇ、０．２２３ｍｍｏｌ）及び３－チオアニソールボロン酸（４８．３ｍｇ、０．２８７ｍｏｌ）を、トルエン（３．０ｍＬ）及びエタノール（１．５ｍＬ）中に溶解した。２．０Ｍ水性炭酸ナトリウムの溶液（０．２１５ｍＬ、０．４３ｍｍｏｌ）及び固体テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１４．４ｍｇ、０．０１２５ｍｍｏｌ）を加え、瓶を吸引／窒素浄化した（３×）。反応液を６０℃にて４時間、窒素大気下で激しく攪拌し、ついで０．２Ｎ塩酸（５０ｍＬ）中に注ぎ、１：１酢酸エチル－ヘキサン（７５ｍＬ）で抽出し、食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過して濃縮し、産物の混合物を得、これを次の工程で直接使用した。R_f（３Ｒ，４Ｓ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－［３－ヒドロキシ－３’－（メチルチオ）ビフェニル－４－イル］－１－フェニルアゼチジン－２－オンに対してR_f０．７９（２：１酢酸エチル－ヘキサン）、４－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－（メチルチオ）ビフェニル－３－イル酢酸に対して０．８４（２：１酢酸エチル－ヘキサン）。

【０３２３】

（３Ｒ，４Ｓ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－［３－ヒドロキシ－３’－（メチルチオ）ビフェニル－４－イル］－１－フェニルアゼチジン－２－オンと４－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－（メチルチオ）ビフェニル－３－イル酢酸の１：１混合物（０．２２３ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（１０ｍＬ）中に溶解し、０℃まで冷却した。ＬＣＭＳによってモニタして、３－クロロペルオキシ安息香酸（６４．３ｍｇ、０．３７３ｍｍｏｌ）を分割して加え、アリールスルホキシドを作製した。いったん添加が完了したならば、反応液を四分の一飽和重炭酸ナトリウム溶液（５０ｍＬ）中に注ぎ、１：１酢酸エチル－ヘキサン（７５ｍＬ）で抽出し、食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過して濃縮した。残余物をジクロロメタン（１０ｍＬ）中に溶解し、Ｐｕｍｍｅｒｅｒ再構築を、トリフルオロ酢酸無水物（１００μＬ、１４８．７ｍｇ、０．７０８

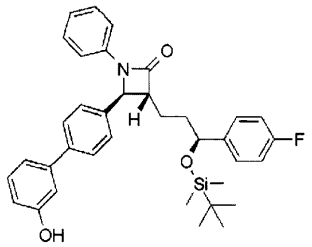
ｍｍｏｌ）の添加によって実施した。反応液を室温にて４時間撹拌し、ついで３－クロロペルオキシ安息香酸（１２１．７ｍｇ、０．７０５ｍｍｏｌ）を加えて、スルホンに変換した。混合液を１５分間室温にて撹拌し、濃縮して、３：３：１メタノール－トリエチルアミン－水（７ｍＬ）中に溶解し、酢酸でトリフルオロ酢酸基を加水分解した。反応液を２時間、室温にて撹拌し、濃縮して、ジクロロメタン（１０ｍＬ）中に溶解した。３－クロロペルオキシ安息香酸（４９．２ｍｇ、０．２８５ｍｍｏｌ）を加えて、化合物を酸化し、スルホン酸にとした。反応液を１０分間、室温にて撹拌し、１：１酢酸エチル－ヘキサン（５０ｍＬ）にて希釈し、１％飽和重炭酸ナトリウム溶液（３×５０ｍＬ）にて抽出した。水層を１．０Ｎ塩酸（～１０ｍＬ）にて酸性にし、酢酸エチル（２×７５ｍＬ）で抽出し、トリエチルアミン（１．０ｍＬ）にて希釈し、濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（Ｐｏｌａｒｉｓ　Ｃ１８－Ａ　１０μ　２５０×２１．２ｍｍカラム、２５％～１００％アセトニトリル－水中０．１％トリフルオロ酢酸）によって精製し、Ｄｏｗｅｘ（商標～ナトリウムイオン交換樹脂を介して通し、４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ／Ｒ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－３－スルホン酸ナトリウム（４５．３ｍｇ、３６％収率）をオフ－ホワイト固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）δ８．０４－６．９８（ｍ，１６Ｈ），５．１７（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，０．６６Ｈ），５．１４（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，０．３３Ｈ），４．７０－４．６０（ｍ，１Ｈ），３．２１－３．１４（ｍ，１Ｈ），２．０９－１．８９（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－Ｎａ］$^{-}$５４６．０

【０３２４】

《実施例５４》

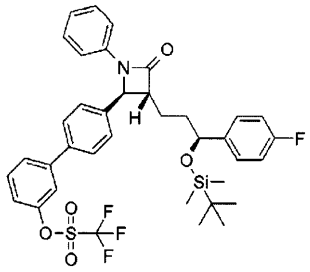
（３Ｒ，４Ｓ）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－４－（３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）－１－フェニルアゼチジン－２－オン

【化７０】

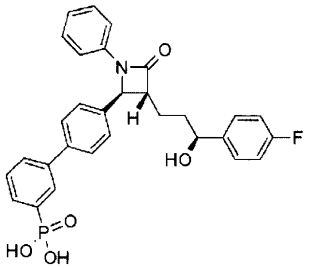


（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３’－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝ビフェニル－４－イル）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン（０．６０ｇ、０．８６ｍｍｏｌ）を、窒素大気下、乾燥メタノール（２０ｍＬ）中で室温にて撹拌した。フッ化カリウム（０．１０ｇ、１．７２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合液を室温にて１．５時間撹拌した。溶液を酢酸エチルに注ぎ、水（２×）、１０％水性重炭酸ナトリウム、水及び食塩水で続けて洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、酢酸エチル－ヘキサン（勾配：５％酢酸エチル～５０％）を用いる、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって精製して、（３Ｒ，４Ｓ）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－４－（３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）－１－フェニルアゼチジン－２－オン（０．４６ｇ、９２％）を白色泡として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．５７（ｄ，Ｊ＝８．２，Ｈｚ，２Ｈ，）７．３７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．９－７．４（ｍ，１２Ｈ），６．８（ｍ，１Ｈ），４．９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．６７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），３．０－３．１（ｍ，１Ｈ），１．８－２．０（ｍ，４Ｈ），０．８７（ｓ，９Ｈ），０．０２（ｓ，３Ｈ），－０．１６（ｓ，３Ｈ）

【０３２５】
《実施例５５》
４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル　トリフルオロメタンンスルホン酸塩
【化７１】



（３Ｒ，４Ｓ）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－４－（３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）－１－フェニルアゼチジン－２－オン（０．４６ｇ、０．７９ｍｍｏｌ）を、窒素大気下、乾燥ジクロロメタン（１５ｍＬ）中で、室温にて攪拌した。Ｎ－フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド（０．３９ｇ、１．０９ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．２３ｍＬ、１．６５ｍｍｏｌ）及び４－（ジメチルアミノ）ピリジン（０．０２ｇ、０．２ｍｍｏｌ）を連続して加え、反応混合液を室温にて２時間攪拌した。溶液を０．５Ｎ水性塩酸（２０ｍＬ）中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を、水、１０％水性重炭酸ナトリウム、水及び食塩水で連続して洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を真空内にて除去して、酢酸エチル－ヘキサン（勾配：５％酢酸エチル～５０％）を用いる、シリカゲル上のクロマトグラフィーによって、４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル　トリフルオロメタンンスルホン酸塩を白色泡（０．５６ｇ、１００％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ６．９－７．３（ｍ，１７Ｈ），４．６８（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．６５（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），３．０－３．１（ｍ，１Ｈ），１．８－２．０（ｍ，６Ｈ），０．８８（ｓ，９Ｈ），０．０２（ｓ，３Ｈ），－０．１６（ｓ，３Ｈ）。
【０３２６】
《実施例５６》
（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）ホスホン酸
【化７２】



【０３２７】
本反応は、正常吸収、固定ホールド時間及び３０秒のプレ－攪拌で設定した、ＰｅｒｓｏｎａｌＣｈｅｍｉｓｔｒｙ（商標）マイクロウェイブ装置を用いて実施した。１０－ｍＬ反応バイアルを、トルエン（４ｍＬ）中の４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル

トリフルオロメタンンスルホン酸塩（０．２７ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、ジメチルホフファイト（０．０７０ｍＬ、０．７６ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．１５ｍＬ、１．０８ｍｍｏｌ）で満たした。窒素を５分間、攪拌溶液を通してバブリングし、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．１ｇ）を加え、溶液を、窒素のブランケットで覆って、密封した。反応混合液を１１分、１６０℃にて熱し、ついで室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈した。黄色溶液を、０．５Ｍ塩酸（２０ｍＬ）、水（３×）及び食塩水で連続して洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を減圧下でロータリーエバポレーションによって除去した。純粋なジメチル（４’－{（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－{［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ}－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル}ビフェニル－３－イル）ホスホン酸を、酢酸エチル－ヘキサン（勾配：５％酢酸エチル～１００％）を用いたシリカゲル上でのクロマトグラフィーによって、白色泡（０．２６ｇ、６５％）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．００（ｄｔ，Ｊ＝１４．２，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），６．９－７．８（ｍ，１２Ｈ），４．６８（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８１（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），３．０－３．１（ｍ，１Ｈ），１．８－２．２（ｍ，４Ｈ），０．８８（ｓ，９Ｈ），０．０２（ｓ，３Ｈ），－０．１６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ

【０３２８】

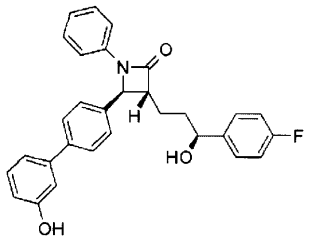
窒素下乾燥ジクロロメタン（１５ｍＬ）中のジメチル（４’－{（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－{［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ}－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル}ビフェニル－３－イル）ホスホン酸（０．３２ｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を、氷浴中で冷却し、ブロモトリメチルシラン（０．３０ｍＬ、２．２７ｍｍｏｌ）を５分をかけてドリップした。反応混合液を室温にて３時間攪拌し、次いで氷水（２０ｍＬ）中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機溶液を、水（２×）及び食塩水で連続して洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を減圧下でロータリーエバポレーションによって除去した。残余物を、逆相ＨＰＬＣ（Ｐｏｌａｒｉｓ Ｃ１８－Ａ １０μ ２５０×２１．２ｍｍカラム、２５％～７０％アセトニトリル－水中０．１％トリフルオロ酢酸）によって精製して、（４’－{（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル}ビフェニル－３－イル）ホスホン酸（０．２５ｇ、９９％）を白色粉末として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ８．０４（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ，１Ｈ）７．６８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．０－７．８（ｍ，１２Ｈ），４．９３（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．１－３．２（ｍ，１Ｈ），１．８－２．１（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－Ｈ］$^{-}$５３１，［２Ｍ－Ｈ］$^{-}$１０６１

【０３２９】

《実施例５７》

（３Ｒ，４Ｓ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）－１－フェニルアゼチジン－２－オン

【化７３】



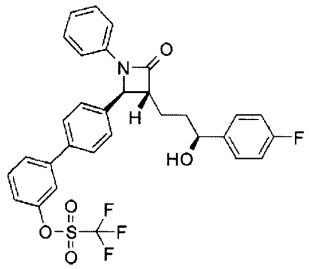
（３Ｒ，４Ｓ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）－１－フェニルアゼチジン－２－オンを、実施例４２にて記載したのと同様の様式にて合成した。（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３’－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝ビフェニル－４－イル）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン（０．６０ｇ、０．８６ｍｍｏｌ）を、スクリューキャップをはめた４０ｍｌポリプロピレンバイアル中、アセトニトリル（１８ｍＬ）中、室温にて攪拌した。フッ化水素（４８％水性、２．０ｍＬ、４８ｍｍｏｌ）をドリップし、攪拌を室温にて一晩続けた。反応混合液を、１Ｍリン酸ナトリウム（４５ｍＬ、ｐＨ７．４）で緩衝した１Ｎ水酸化ナトリウムの水溶液（４５ｍＬ）中に注ぎ、ついで溶液のｐＨを、水性１０％重炭酸ナトリウム溶液の添加で、ｐＨ８にした。混合液を酢酸エチルで抽出し、有機溶液を１０％重炭酸ナトリウム溶液（２×）、水（２×）及び食塩水で連続して洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を減圧下でロータリーエバポレーションによって除去した。純粋な（３Ｒ，４Ｓ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）－１－フェニルアゼチジン－２－オンを、酢酸エチル－ヘキサン（勾配：１０％酢酸エチル～６０％）を用いたシリカゲル上のクロマトグラフィーによって、白色泡（０．３５ｇ、８７％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．５６（ｄ，Ｊ＝８．２，Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．０－７．３（ｍ，１２Ｈ），６．８０－６．８６（ｍ，１Ｈ），５．００（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．７４（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．１－３．２（ｍ，１Ｈ），２．２０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１．８－２．１（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ＋ＨＣＯ$_{2}^{-}$］$^{-}$５１２

【０３３０】

《実施例５８》

４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル　トリフルオロメタンスルホン酸

【化７４】



（３Ｒ，４Ｓ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）－１－フェニルアゼチジン－２－オン（０．３５３ｇ、０．７７ｍｍｏｌ）を、窒素大気下で、乾燥ジクロロメタン（１５ｍＬ）中、室温にて攪拌した。フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド（０．３８ｇ、１．６９ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．２３ｍＬ、１．６５ｍｍｏｌ）及び４－ジメチルアミノピリジン（０．０２ｇ、０．２ｍｍｏｌ）を連続して加え、反応混合

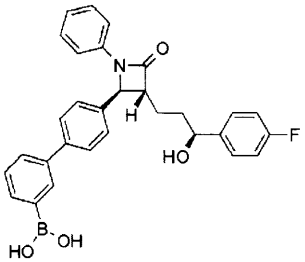
液を室温にて１時間攪拌した。溶液を０．５Ｎ塩酸（２０ｍＬ）中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を、水、１０％水性重炭酸ナトリウム、水及び食塩水で連続して洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を減圧下で、ロータリーエバポレーションによって除去した。純粋な４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル　トリフルオロメタンンスルホン酸を、酢酸エチル－ヘキサン（勾配：５％酢酸エチル～５０％）を用いる、シリカゲル上のクロマトグラフィーによって、白色泡（０．３５ｇ、７６％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．０－７．６（ｍ，１７Ｈ），４．７４（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７２（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．１－３．２（ｍ，１Ｈ），２．１６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１．９－２．１（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ＋ＨＣＯ$_{2}^{-}$］$^{-}$６４４

【０３３１】

《実施例５９》

（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）ボロン酸

【化７５】



４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル　トリフルオロメタンンスルホン酸（０．１５ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（０．７０ｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（０．８０ｇ、０．８１ｍｍｏｌ）及びジクロロ［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロシン］パラジウム（ＩＩ）（０．０２０ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を、室温にて、４０－ｍＬスクリュー－キャップバイアル中、ジメチルスルホキシド（７ｍＬ）中で混合した。混合液を窒素大気で覆い、バイアルを密封し、反応を８０℃にて一晩熱した。反応混合液を室温まで冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を、水（２×）及び食塩水で連続して洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を減圧下で、ロータリーエバポレーションによって除去した。純粋な（３Ｒ，４Ｓ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－１－フェニル－４－［３’－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ビフェニル－４－イル］アゼチジン－２－オンを、酢酸エチル－ヘキサン（勾配：５％酢酸エチル～７０％）を用いるシリカゲル上でのクロマトグラフィーによって、白色泡（０．０９７ｇ、６７％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．０１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．７５－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．０－７．７（ｍ，１５Ｈ），４．７４（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．０－３．２（ｍ，１Ｈ），１．５０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１．８－２．１（ｍ，４Ｈ），１．３５（ｓ，６Ｈ），１．２４（ｓ，６Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ＋ＨＣＯ$_{2}^{-}$］$^{-}$５７７

【０３３２】

（３Ｒ，４Ｓ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－１－フェニル－４－［３’－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ビフェニル－４－イル］アゼチジン－２－オン（０．０２０ｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）を、室温にて、エタノール（３ｍＬ）と水（１ｍＬ）中に溶

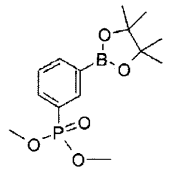
解した。固体炭酸ナトリウム（０．１０ｇ、１．２ｍｍｏｌ）を加え、混合液を室温にて２時間急速に攪拌した。溶液を０．５Ｎ塩酸（４ｍＬ）中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水（２×）及び食塩水で連続して洗浄し、ついで硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過して、溶媒を減圧下で、ロータリーエバポレーションによって除去した。残余物を、逆相ＨＰＬＣ（Ｐｏｌａｒｉｓ　Ｃ１８－Ａ　１０μ　２５０×２１．２ｍｍカラム、４０％～７５％アセトニトリル－水中０．１％トリフルオロ酢酸）によって精製して、（（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）ボロン酸を、白色粉末（０．０１２ｇ、７０％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ７．８３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．０－７．７（ｍ，１６Ｈ），４．９２（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），３．１－３．２（ｍ，１Ｈ），１．８－２．１（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ＋ＨＣＯ$_{2}^{-}$］$^{-}$５４０

【０３３３】

《実施例６０》

ジメチル［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］リン酸塩

【化７６】



３－クロロフェノール（０．５０ｇ、３．８９ｍｍｏｌ）を、窒素大気下、乾燥ジクロロメタン（２０ｍＬ）中で、室温にて攪拌した。フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド（１．８０ｇ、５．０ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．９０ｍＬ、６．４ｍｍｏｌ）及び４－ジメチルアミノピリジン（０．１０ｇ、０．８ｍｍｏｌ）を連続して加え、反応混合液を室温にて２時間攪拌した。溶液を０．５Ｎ塩酸（２０ｍＬ）中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を、水、１０％水性重炭酸ナトリウム及び食塩水で連続して洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を減圧下で、ロータリーエバポレーションによって除去した。純粋な３－クロロフェニルトリフルオロメタンスルホン酸を、酢酸エチル－ヘキサン（勾配：５％～５０％酢酸エチル－ヘキサン）を用いる、シリカゲル上のクロマトグラフィーによって、無色油（０．９２ｇ、９１％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．１６－７．５０（ｍ）ｐｐｍ

【０３３４】

本反応は、正常吸収、固定ホールド時間及び３０秒のプレ－攪拌で設定した、ＰｅｒｓｏｎａｌＣｈｅｍｉｓｔｒｙ（商標）マイクロウェイブ装置を用いて実施した。１０－ｍＬ反応バイアルを、トルエン（４ｍＬ）中の３－クロロフェニル　トリフルオロメタンスルホン酸（０．６０ｇ、２．３０ｍｍｏｌ）、ジメチルホスファイト（０．４２ｍＬ、４．５８ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．６４ｍＬ、４．５９ｍｍｏｌ）で満たした。窒素を５分間、攪拌溶液を通してバブリングし、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．１ｇ）を加え、溶液を、窒素のブランケットで覆って、密封した。反応混合液を１１分、１６０℃にて熱し、ついで室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈した。黄色溶液を、水（３×）及び食塩水で連続して洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を減圧下でロータリーエバポレーションによって除去した。純粋なジメチル（３－クロロフェニル）スルホン酸塩を、酢酸エチル－ヘキサン（勾配：５％酢酸エチル～１００％）を用いたシリカゲル上でのクロマトグラフィーによって、無色油（０．２７ｇ、５７％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．７７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄｄｔ，Ｊ＝１３．０，７．５，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄｑｕｉｎｔ．，Ｊ＝８．０，１．１Ｈｚ，

１Ｈ），７．３８－７．４５（ｍ，１Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋２２１，［２Ｍ＋Ｈ］＋４４１

【０３３５】

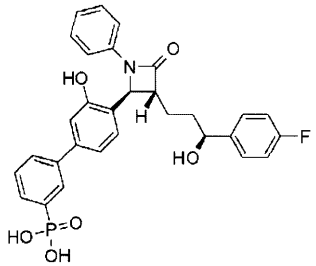
ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（０．１０ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）及びトリシクロヘキシルホスフィン（０．１２ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を、室温にて窒素大気下、乾燥ジオキサン（１．０ｍＬ）中で３０分間攪拌した。ジメチル（３－クロロフェニル）ホスホン酸塩（０．５０ｇ、２．２６ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボラン（０．７０ｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（０．３０ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を、分離フラスコ中、窒素大気下で室温にて、乾燥ジオキサン（３．０ｍＬ）中で混合した。パラジウム触媒溶液の一部（０．２０ｍＬ）を、クロロホスホン酸を含むフラスコ中にシリンジで加え、混合液を８０℃にて熱した。更に０．２ｍＬの触媒溶液の一部を、８０℃での加熱４時間及び８時間後に、反応混合液にシリンジで加え、ついで加熱を８０℃にて一晩続けた。反応混合液をＣｅｌｉｔｅ（商標）を介してろ過し、溶媒を減圧下でロータリーエバポレーションによって除去した。酢酸エチル－ヘキサン（勾配：０％酢酸エチル～８０％）を用いるシリカゲル上のクロマトグラフィーによって、ジメチル［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］リン酸塩を無色油（０．４１ｇ）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲが産物＋回収開始物質の６０：４０混合物を示した。この混合物を、更なる精製なしに、次の反応で使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．２２（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９５－８．００（ｍ，１Ｈ），７．８８（ｄｄｔ，Ｊ＝１３．０，７．５，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．５０（ｍ，１Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋３１２，［２Ｍ＋Ｈ］＋６２５

【０３３６】

《実施例６１》

（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－３－イル）ホスホン酸

【化７７】



（３Ｒ，４Ｓ）－４－（４－ブロモ－２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキソ｝フェニル）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキソ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン（０．０８０ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、未精製ジメチル［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］ホスホン酸塩（０．０５４ｇ合計、０．０３０ｇ計算、０．０９６ｍｍｏｌ）及び水性２Ｍ炭酸カリウム（０．１２ｍＬ、０．２４ｍｍｏｌ）を、エタノール（１．０ｍＬ）及びトルエン（３．０ｍＬ）中で混合した。溶液を、攪拌しながら５分間、混合液を通して窒素をバブリングすることによって脱酸素化した。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．０５ｇ）を加え、反応液を窒素大気下、７０℃にて３時間熱した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下でロータリーエバポレーションによって濃縮した。産物を、酢酸エチル－ヘキサン（勾配：１０％酢酸エチル～８０％）を用いたシリカゲル上でのクロマトグラフィーによって精製して、ジメチル（３’－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキソ｝－４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］

オキシ}－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル}ビフェニル－３－イル）ホスホン酸を無色シロップ（０．０６５ｇ、８４％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ６．９－８．０（ｍ，１６Ｈ），５．０９（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ），３．７６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ），３．０５－３．１５（ｍ，１Ｈ），１．８－２．０（ｍ，４Ｈ），１．０６（ｓ，９Ｈ），０．８５（ｓ，９Ｈ），０．３６（ｓ，３Ｈ），０．３３（ｓ，３Ｈ），０．００（ｓ，３Ｈ），－０．２０（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ

【０３３７】

ジメチル（３’－{［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキソ}－４’－{（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－{［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ}－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル}ビフェニル－３－イル）ホスホン酸（０．０４７ｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）を窒素大気下、乾燥メタノール（２ｍＬ）中で室温にて攪拌した。フッ化カリウム（０．０２ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合液を室温にて３０分間攪拌した。溶液を酢酸エチル中に注ぎ、水（２×）及び食塩水にて連続して洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を減圧下ロータリエバポレーションによって除去した。ジメチル（４’－{（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－{［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ}－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル}－３’－ヒドロキシビフェニル－３－イル）ホスホン酸塩を、無色ガラス（０．０４１ｇ、１００％）として得、更に精製せずに次の反応で直接使用した。ＭＳ［Ｍ－Ｈ］$^{+}$６８８。

【０３３８】

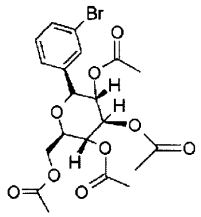
窒素下、乾燥ジクロロメタン（５ｍＬ）中のジメチル（４’－{（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－{［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ}－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル}－３’－ヒドロキシビフェニル－３－イル）ホスホン酸塩（０．０４１ｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）を、氷中で冷却し、ブロロトリメチルシラン（０．０３０ｍＬ、０．３０ｍｍｏｌ）を５分にわたってドリップした。反応混合液を室温にて３時間攪拌し、ついでメタノール（１ｍＬ）を加え、反応液を水と酢酸エチル間で分液した。有機溶液を、水（２×）及び食塩水で連続して洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を減圧下でロータリエバポレーションによって除去した。残余物を逆相ＨＰＬＣ（Ｐｏｌａｒｉｓ　Ｃ１８－Ａ　１０μ　２５０×２１．２ｍｍカラム、３０％～５９％アセトニトリル－水中０．１％トリフルオロ酢酸）によって精製して、（４’－{（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル}－３’－ヒドロキシビフェニル－３－イル）ホスホン酸を、白色粉末（０．０１４ｇ、４４％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ８．０（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９－７．８（ｍ，１５Ｈ），５．１７（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．１５－３．２５（ｍ，１Ｈ），１．８－２．１（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－Ｈ］$^{+}$５４６，［２Ｍ－Ｈ］$^{+}$１０９３。

【０３３９】

《実施例６２》

（１Ｓ）－２，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－１，５－アンヒドロ－１－（３－ブロモフェニル）－Ｄ－グルシトール

【化７８】



Ｄ－グルコピラノース（１．０ｇ、５．５５ｍｍｏｌ）を、０℃にて、５ｍＬの酢酸無水物と７ｍＬのピリジン中に溶解した。本混合液に、４－ジメチルアミノピリジン（２００ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）を加え、反応液を室温まで暖めながら攪拌した。１８時間後、ＴＬＣ（４０％酢酸エチル－ヘキサン）が、開始物質の消費の完了、及びより高いランニングスポットの形成を示した。反応液を５０ｍＬの水に注ぎ、ジクロロメタン（３×５０ｍＬ）中で抽出した。有機層を合わせて、１Ｎ塩酸（３×２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（５０ｇシリカゲル、４０％酢酸エチル－ヘキサン）によって精製して、１，２，３，４，６－ペンタ－Ｏ－アセチル－α－Ｄ－グルコピラノース（２．１０ｇ、５．３７ｍｍｏｌ）を得た。

【０３４０】

１，２，３，４，６－ペンタ－Ｏ－アセチル－α－Ｄ－グルコピラノース（１．０ｇ、２．６０ｍｍｏｌ）を、０℃にて、２０ｍＬのジクロロメタンと、１．９０ｍＬの臭化水素酸（酢酸中３３％）中で溶解し、反応液を室温まで温めながら、攪拌した。１８時間後、ＴＬＣ（４０％酢酸エチル－ヘキサン）が、開始物質の消費の完了、及びより高いランニングスポットの形成を示した。反応液を、飽和重炭酸ナトリウム（２５ｍＬ）でゆっくりと希釈し、ジクロロメタン（２×１００ｍＬ）中で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、臭化２，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－α－Ｄ－グルコピラノシルを得、更なる精製なしに使用した。

【０３４１】

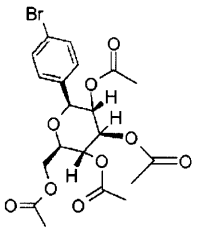
マグネシウム（０）（４００ｍｇ）を、１７ｍＬの無水ジエチルエーテル中で懸濁させ、この懸濁液に、１００μＬの１，２－ジブロモエタンを加えた。１，３－ジブロモベンゼン（３．８ｇ、１６．０８ｍｍｏｌ）を穏やかな還流を維持する速度で加えた。グリニャール形成を完了（マグネシウム消費及び反応冷却）後、臭化２，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－α－Ｄ－グルコピラノシル（０．３４ｇ、８ｍＬの無水ジエチルエーテル中０．８０ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。反応液を５時間還流し、室温まで冷却し、２０ｍＬとともに、分液漏斗に注いだ。フラスコを５０ｍＬのジエチルエーテルでリンスし、（マグネシウム塩を溶解するために）３ｍＬの酢酸を分液漏斗に加えた。層を分離し、水層を回収し、真空内にて濃縮した。白色のねばねばした固体を、１５ｍＬのピリジン及び１０ｍＬの酢酸無水物中に溶解した。室温にて２０時間後、反応液を１５ｍＬの水中に注ぎ、ジクロロメタン（３×１５０ｍＬ）中で抽出した。有機層を合わせ、１Ｎ塩酸（３×５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、カラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、５％～９５％酢酸エチル－ヘキサン）によって精製して、（１Ｓ）－２，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－１，５－無水－１－（３－ブロモフェニル）－Ｄ－グルシトール（０．１７８ｇ、０．３６ｍｍｏｌ、４５％収率）を白色泡として得た。R_f０．４（４０％酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．４４（ｍ，２Ｈ）７．２５（ｍ，２Ｈ），５．２７－５．３５（ｍ，１Ｈ），５．２１（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０３（ｔ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），４．２３－４．３２（ｍ，１Ｈ）４．０８－４．１８（ｍ，１Ｈ）３．８０－３．８５（ｍ，１Ｈ）２．０９（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），１．９９（ｓ，３Ｈ），１．８４（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$４８８．４

【０３４２】

《実施例６３》

１，３ジブロモベンゼンを１，４ジブロモベンゼンで置き換えて、実施例６２と同一の様式で合成した。

【化７９】



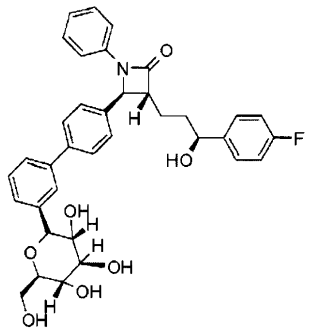
（１Ｓ）－２，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－１，５－アンヒドロ－１－（４－ブロモフェニル）－Ｄ－グルシトールを得た（４５収率、白色ワックス）。R_f０．３（４０％酢酸エチル－ヘキサン）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．４７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．７，２Ｈ），５．３１（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），５．２１（ｔ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１２－４．３３（ｍ，２Ｈ），３．８３（ｍ，１Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），２．００（ｓ，３Ｈ），１．８３（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$４８８．４

【０３４３】

《実施例６４》

（１Ｓ）－１，５－アンヒドロ－１－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）－Ｄ－グルシトール

【化８０】



（３Ｒ，４Ｓ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－１－フェニル－４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］アゼチジン－２－オン（５１．３ｍｇ、０．１０２ｍｍｏｌ）及び（１Ｓ）－２，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－１，５－アンヒドロ－１－（３－ブロモフェニル）－Ｄ－グルシトール（３５．５ｍｇ、０．０７３ｍｍｏｌ）を、２．０ｍＬのトルエンと０．２５ｍＬのエタノール中に溶解した。０．０７５ｍＬの４Ｎ炭酸カリウムを混合液に加え、続いて５．０ｍｇのテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）を加えた。全反応液をアルゴンによって３回脱気し、４時間還流まで熱した。反応液を室温まで冷却し、５ｍＬの水で希釈し、酢酸エチル（３×２５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、カラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、５％～９５％酢酸エチル－ヘキサン）によって精製して、１０．５ｍｇ（１３％）の（１Ｓ）－２，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－１，５－アンヒドロ－１－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）－Ｄ－グルシトールを透明油として得た。

【０３４４】

（１Ｓ）－２，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－１，５－アンヒドロ－１－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシ

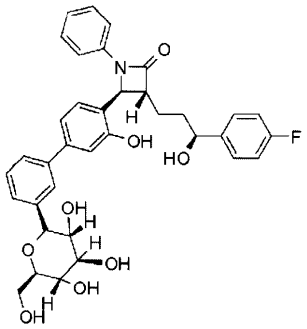
プロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）－Ｄ－グルシトール（１０．５ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）を、０．３０ｍＬのメタノール及び０．３０ｍＬのトリエチルアミン中に溶解し、続いて水（０．８０ｍＬ）を滴下して加えた。黄色みかかった混合液を室温にて一晩攪拌した。溶液のＬＣＭＳによって、開始物質の完全な消費と、完全に脱保護された物質の形成が確認された。この混合物を真空内にて濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（Ｐｏｌａｒｉｓ　Ｃ１８－Ａ　１０μ　２５０×２１．２ｍｍカラム、３０％～９５％アセトニトリル－水中０．１％トリフルオロ酢酸）によって精製し、２．８ｍｇ（３５％）の望む（１Ｓ）－１，５－アンヒドロ－１－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）－Ｄ－グルシトールを白色粉末として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ７．６５（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，２Ｈ），７．５４－７．２３（ｍ，１０Ｈ），７．０５－６．８９（ｍ，３Ｈ），４．６１（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，１Ｈ），３．７３－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．４９－３．３６（ｍ，３Ｈ）３．２２－３．１８（ｍ，２Ｈ），１．８９（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－ＯＨ］$^{+}$５９６．５

【０３４５】

《実施例６５》

（１Ｓ）－１，５－アンヒドロ－１－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－３－イル）－Ｄ－グルシトール

【化８１】



（３Ｒ，４Ｓ）－４－（４－ブロモ－２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝フェニル）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン（０．４２ｇ、０．６０ｍｍｏｌ）を、密封チューブ内の１５ｍＬ内のジオキサン中に溶解した。ビス（ピナコラート）ジボロン（０．１７ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（０．１８ｇ、１．８３ｍｍｏｌ）及びジクロロ［１，１－ビス（ジフェニルホルフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加化合物（１４．６ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）を加え、反応液をアルゴンによって脱気し、２４時間、８５℃まで熱した。混合液を室温まで冷却し、５０ｍＬの１：１酢酸エチル－ヘキサンで希釈し、１００ｍＬの０．１Ｎ塩酸及び２×１００ｍＬの食塩水で洗浄した。有機層を回収し、部分的に半分の容量まで濃縮し、１０ｇのシリカゲルを通してろ過し、５０ｍＬの酢酸エチルで洗浄し、真空内にて濃縮した。

【０３４６】

（３Ｒ，４Ｓ）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－４－［２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１－フェニルアゼチジン－２－オンである得られた褐色油を、（１Ｓ）－２，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－１，５－アンヒドロ－１－（３－ブロモフェニル）－Ｄ－グルシトールとともに、４．０ｍＬのトルエンと０．

５ｍＬのエタノール中に溶解した。０．１５０ｍＬの４Ｎ炭酸カリウムを加え、続いて７ｍｇのテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）を加えた。全反応液をアルゴンによって３回脱気し、ついで１．５時間還流まで熱した。この時点の後、反応液を室温まで冷却し、２５ｍＬの水で希釈し、１：１ヘキサン－酢酸エチル（３×７５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、カラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、４％～９５％酢酸エチル－ヘキサン）によって精製して、４１．６ｍｇ（２７％）の（１Ｓ）－２，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－１，５－アンヒドロ－１－（３’－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）－Ｄ－グルシトールを透明油として得た。

【０３４７】

この物質を直ちに０．８０ｍＬのメタノール及び０．８０ｍＬのトリエチルアミンに溶解し、続いて水（２．３ｍＬ）を滴下して加えた。黄色固体を室温にて２４時間撹拌し、１：１エチルアセテートヘキサン（３×１００ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空内で濃縮して、（１Ｓ）－１，５－アンヒドロ－１－（３’｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－４’｛（２Ｓ，３Ｓ）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）－Ｄ－グルシトールを得た。

【０３４８】

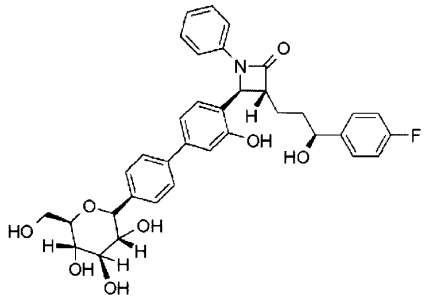
最終脱保護を、（１Ｓ）－１，５－アンヒドロ－１－（３’－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－４－イル）－Ｄ－グルシトールを５ｍＬのアセトニトリルに溶解し、２．５ｍＬの４８％フッ化水素酸を添加することによって実施した。混合液を１．５時間、室温にて攪拌し、７０ｍＬの１Ｎ水酸化ナトリウム及び５０ｍＬの１Ｍリン酸ナトリウム緩衝液ｐＨ７．４で中和し、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出し、飽和重炭酸ナトリウム（２×２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して真空内にて濃縮した。未精製試料を、逆相ＨＰＬＣ（Ｐｏｌａｒｉｓ　Ｃ１８－Ａ　１０μ　２５０×２１．２ｍｍカラム、３０％～９５％アセトニトリル－水中０．１％トリフルオロ酢酸）によって精製し、７．９ｍｇ（７４％）の所望の（１Ｓ）－１，５－アンヒドロ－１－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－３－イル）－Ｄ－グルシトールを、白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）δ７．４９（ｄｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，４Ｈ），７．３４－７．２１（ｍ，７Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０７－６．９７（ｍ，５Ｈ），５．１３（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｍ，１Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ）３．９０（ｄ，Ｊ＝１２Ｈｚ，１Ｈ），３．７０（ｍ，１Ｈ）３．４１（ｍ，４Ｈ），３．１６（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．９３（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－ＯＨ］$^{+}$６１２．６

【０３４９】

《実施例６６》

（１Ｓ）－１，５－アンヒドロ－１－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）－Ｄ－グルシトール

【化８２】



【０３５０】

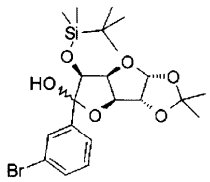
（１Ｓ）－２，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－１，５－アンヒドロ－１－（３－ブロモフェニル）－Ｄ－グルシトールのかわりに、（１Ｓ）－２，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－１，５－アンヒドロ－１－（４－ブロモフェニル）－Ｄ－グルシトールを用いて、実施例６５と同様の様式で得た。（１Ｓ）－１，５－アンヒドロ－１－（４’－{（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル}－３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）－Ｄ－グルシトール（２０％収率、白色固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ７．５４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－７．０９（ｍ，８Ｈ），７．０５－６．９７（ｍ，４Ｈ），５．１４（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．６３－４．５９（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７１（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．５３－３．３６（ｍ，４Ｈ），３．１９－３．１３（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．８８（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；［α］$_{D}^{23}$＋１．７°（ｃ　８．７，メタノール）。

【０３５１】

《実施例６７》

（２Ｓ／２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，６Ｒ，７Ｒ，８Ｓ）－３－Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル－２，３，６，７－テトラヒドロキシ－６，７－Ｏ－イソプロピリデン－１，５－ジオキサ－２－（３－ブロモフェニル）－ビシクロ［３．３．０］オクタン

【化８３】



ｎ－ブチルリチウム（３１．５ｍＬ、４１．０ｍｍｏｌ、１．３Ｍヘキサン）を、３０分かけて、－７８℃にて無水テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）中に溶解した、１，３－ジブロモベンゼン（９．６４ｇ、４１．０ｍｍｏｌ、４．９４ｍＬ）に、添加漏斗を介して加えた。添加漏斗を無水テトラヒドロフラン（１５ｍＬ）でリンスし、反応液を、－７８℃にて３０分間攪拌した。この溶液に、－７８℃にて３０ｍＬの無水テトラヒドロフラン中に溶解した、［Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ａｓｙｍｍｅｔｒｙ　７：９，２７６１，（１９９６）にしたがって調製した］５－Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル－１，２－Ｏ－イソプロピリデン－α－Ｄ－グルクロノラクトン（４．５ｇ、１３．６ｍｍｏｌ）を加え、反応液を２時間攪拌した。反応液を、飽和塩化アンモニウム（２０ｍＬ）の添加、続いて室温まで暖めることによってクエンチした。反応液を酢酸エチル（３０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）中に注ぎ、層を分離した。水層を酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出した。有機抽出液を合わせて、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、クロマトグラフィー（１：１酢酸エチル－ヘキサン）によって精製し、（２Ｓ／２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，６Ｒ，７Ｒ，８Ｓ）－３－Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル－２，３，６，７－テトラヒドロキシ－６，７－Ｏ－イソプロピリデン－１，５－ジオキサ－２－（３－ブロ

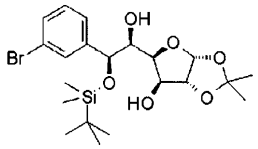
モフェニル）－ビシクロ［３．３．０］オクタンのジアステレオマー混合物（４．７７ｇ、７２％収率）を、無色粘稠油として得た。R_f０．５１（３：１ヘキサン－酢酸エチル）。

【０３５２】

《実施例６８》

（６Ｓ）－６－Ｃ－（３－ブロモフェニル）－６－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－１，２－Ｏ－（１－メチルエチリデン）－α－Ｄ－グルコフラノース

【化８４】



【０３５３】

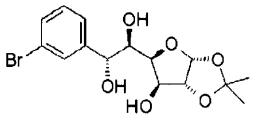
ナトリウムボロヒドリド（１１．１ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を、室温にて無水エタノール（４ｍＬ）中に溶解した、（２Ｓ／２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，６Ｒ，７Ｒ，８Ｓ）－３－Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル－２，３，６，７－テトラヒドロキシ－６，７－Ｏ－イソプロピリデン－１，５－ジオキサ－２－（３－ブロモフェニル）－ビシクロ［３．３．０］オクタンに加えた。反応液を室温にて１時間攪拌した。ＴＬＣ解析（３：１ヘキサン－酢酸エチル）が、すべての開始ラクトールが消費されたことを示した。１ｍＬの飽和塩化アンモニア溶液を加え、反応液を泡立ちがなくなるまで攪拌した。反応液を酢酸エチル（３０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）中に注ぎ、層を分離した。水層を酢酸エチルで２×２０ｍＬ抽出した。有機抽出液を合わせて、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、クロマトグラフィー（３：１ヘキサン：酢酸エチル）によって精製して、（６Ｓ）－６－Ｃ－（３－ブロモフェニル）－６－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－１，２－Ｏ－（１－メチルエチリデン）－α－Ｄ－グルコフラノース（１２５ｍｇ、８８％収率）を白色ろう様固体として得た。ｍｐ７６～７７℃。R_f０．２４（３：１ヘキサン：酢酸エチル）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．５１－７．１７（ｍ，４Ｈ），５．９５（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９０（ｓ，１Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｄｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７６－２．６８（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），１．４６（ｓ，３Ｈ），１．３１（ｓ，３Ｈ），０．９２（ｓ，９Ｈ），０．１１（ｓ，３Ｈ），－０．１０（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ

【０３５４】

《実施例６９》

（６Ｒ）－６－Ｃ－（３－ブロモフェニル）－１，２－Ｏ－（１－メチルエチリデン）－α－Ｄ－グルコフラノース

【化８５】



【０３５５】

フッ化テトラブチルアンモニウム（テトラヒドロフラン中１Ｍ、３．１４ｍＬ）を、０℃にて無水テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）中の（２Ｓ／２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，６Ｒ，７Ｒ，８Ｓ）－３－Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル－２，３，６，７－テトラヒドロキシ－６，７－Ｏ－イソプロピリデン－１，５－ジオキサ－２－（３－ブロモフェニル）－ビシクロ［３．３．０］オクタン（１．５３ｇ、３．１４ｍｍｏｌ）及び氷酢酸（１８８．４ｍｇ、３．１４ｍｍｏｌ、１８０μＬ）に滴下して加えた。反応液を０℃にて３０分間攪拌し、ついで室温まで暖め、更に３０分間攪拌した。ＴＬＣ解析（３：１ヘキサン－酢酸エチル）が、開始物質が完全に消費されたことを示した。反応液を酢酸エチル（３０ｍＬ）中に注ぎ、飽和重炭酸ナトリウム（１０ｍＬ）及び食塩水（２×１０ｍＬ）で洗浄

した。水層を酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出して戻した。有機抽出液を合わせて、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、クロマトグラフィー（３５ｇ、４０％酢酸エチル－ヘキサン等張）によって精製して、（２Ｓ／２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，６Ｒ，７Ｒ，８Ｓ）－２，３，６，７－テトラヒドロキシ－６，７－Ｏ－イソプロピリデン－１，５－オキサ－２－（３－ブロモフェニル）－ビシクロ［３．３．０］オクタン（１．１４６ｇ、９８％収率）を白色固体として得た。R_f０．１８（３：１ヘキサン：酢酸エチル）。

【０３５６】

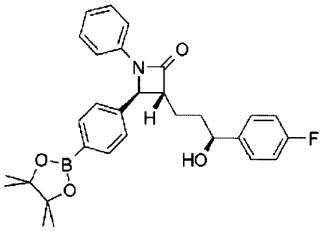
ナトリウムボロヒドリド（１１６ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ）を、室温にて無水エタノール（５ｍＬ）中に溶解した、（２Ｓ／２Ｒ，３Ｓ，４Ｓ，６Ｒ，７Ｒ，８Ｓ）－２，３，６，７－テトラヒドロキシ－６，７－Ｏ－イソプロピリデン－１，５－オキサ－２－（３－ブロモフェニル）－ビシクロ［３．３．０］オクタンに加えた。反応液を室温にて１時間攪拌した。ＴＬＣ解析（２：１酢酸エチル－ヘキサン）が、すべての開始ラクトールが消費されたことを示した。１ｍＬの飽和塩化アンモニア溶液を加え、反応液を泡立ちがなくなるまで攪拌した。反応液を酢酸エチル（３０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）中に注ぎ、層を分離した。水層を酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出した。有機抽出液を合わせて、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、クロマトグラフィー（第一ジアステレオマーを溶出するために、２：１酢酸エチル：ヘキサン、ついで１００％酢酸エチル）によって精製して、（６Ｒ）－６－Ｃ－（３－ブロモフェニル）－１，２－Ｏ－（１－メチルエチリデン）－α－Ｄ－グルコフラノースを（５１１ｍｇ、８９％収率）白色固体として得た。ｍｐ１７２～１７３℃。R_f０．１９（２：１酢酸エチル：ヘキサン）。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$／ＣＤ$_3$ＯＤ）δ７．６２－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．２１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．９４（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１４－４．１０（ｍ，１Ｈ），３．７９－３．７４（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｓ，３Ｈ），１．３０（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ

【０３５７】

《実施例７０》

（３Ｒ，４Ｓ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－１－フェニル－４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］アゼチジン－２－オン

【化８６】



【０３５８】

（３Ｒ，４Ｓ）－４－（４－ブロモフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン（４５．１ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（２７．７ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、ジクロロ［１，１’－ビス（ジフェニルホルフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加化合物（２．４ｍｇ、０．００３ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（２９．７ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を、無水ジメチルスルホキシド（６００μＬ）中で溶解した。瓶をからにして、アルゴンで３回フラッシュし、ついで密封して、８０℃にて１６時間熱した。ＬＣＭＳ解析によって、開始物質がわずかに残っていることが示され、従って、更なる触媒量のビス（ピナコラート）ジボロンを加え、溶液を脱気して、加熱を２時間続けた。反応液をジクロロメタン（３０ｍＬ）中に希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（商

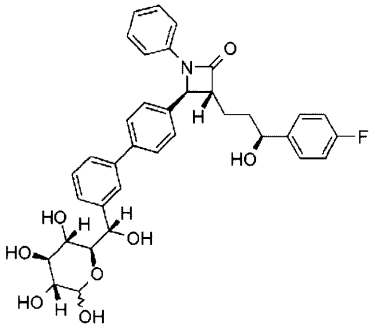
標）のプラグを介してろ過した。濾液を２×１０ｍＬの水で洗浄した。水性洗浄液を合わせて、３×１０ｍＬのジクロロメタンで抽出して戻した。有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過して、真空内にて濃縮した。産物をクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、２０～５０％酢酸エチル－ヘキサン）によって精製して、（３Ｒ，４Ｓ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－１－フェニル－４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］アゼチジン－２－オン（４１．９ｍｇ、８５％収率）を、黄褐色泡として得た。R_f（１：１　ヘキサン－酢酸エチル）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．８１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．１８（ｍ，９Ｈ），７．０４－６．９７（ｍ，３Ｈ），４．７０（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．６５（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．０８（ｄｔ，Ｊ＝７．７，２．５，１Ｈ），２．０２－１．８７（ｍ，４Ｈ），１．３３（ｓ，１２Ｈ）ｐｐｍ

【０３５９】

《実施例７１》

（６Ｓ）－６－Ｃ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）－Ｄ－グルコピラノース

【化８７】



【０３６０】

（３Ｒ，４Ｓ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－１－フェニル－４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］アゼチジン－２－オン（２６．８ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、（６Ｒ）－６－Ｃ－（３－ブロモフェニル）－６－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－１，２－Ｏ－（１－メチルエチリデン）－α－Ｄ－グルコフラノース（１８．１ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（４０μＬ、４Ｎ水性）を、１：１トルエン：エタノール（１ｍＬ総容量）中に溶解した。溶液を、瓶を空にし、アルゴンで3回フラッシュすることによって脱気した。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（２．２ｍｇ、０．００２ｍｍｏｌ）を加え、溶液を2回脱気した。反応液を８５℃にて1時間熱した。ＬＣＭＳ及びＴＬＣ（１：１ヘキサン－酢酸エチル）解析によって、開始グリコシドの消費が示された。反応液を酢酸エチル（３０ｍＬ）中に希釈し、水（２×１０ｍＬ）で洗浄した。水性洗浄液を合わせて、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出して戻した。有機抽出液を合わせて、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空内にて濃縮して、クロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、２０～５０％酢酸エチル－ヘキサン）によって精製して、（６Ｓ）－６－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－６－Ｃ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）－１，２－Ｏ－（１－メチルエチリデン）－α－Ｄ－グルコフラノース（１３．５ｍｇ、４５％収率）を、白色泡として得た。R_f０．２３（１：１ヘキサン－酢酸エチル）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．５８－７．２２（ｍ，１３Ｈ），７．０７－６．９８（ｍ，４Ｈ），５．９７（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ

，１Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８７－３．８６（ｍ，１Ｈ），３．１３－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．８６（ｍ，４Ｈ），１．４３（ｓ，３Ｈ），１．３１（ｓ，３Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ），０．１２（ｓ，３Ｈ），－０．０９（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ

【０３６１】

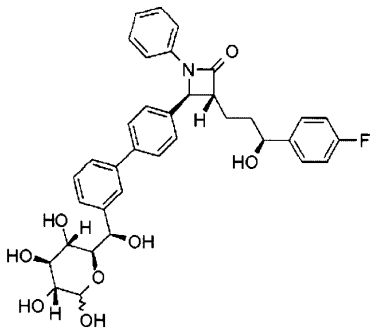
（６Ｓ）－６－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－６－Ｃ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）－１，２－Ｏ－（１－メチルエチリデン）－α－Ｄ－グルコフラノース（１３．５ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を、ポリプロピレン遠心チューブ中、アセトニトリル（５ｍＬ）中に溶解した。４８％フッ化水素酸（５００μＬ）を室温にて加え、反応液をＬＣＭＳによってモニタしながら１６時間攪拌した。完了に際し、１当量の固体炭酸ナトリウム（１．２７ｇ、１２ｍｍｏｌ）を加え、ちょうど必要な水を固体を溶解するために加えた。反応液を酢酸エチル（２０ｍＬ）中に希釈し、層を分離した。水溶液を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。有機抽出液を合わせて、飽和炭酸ナトリウム（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空内にて濃縮して、逆相ＨＰＬＣ（Ｐｏｌａｒｉｓ　Ｃ１８－Ａ　１０μ　２５０×２１．２ｍｍ　カラム、３０％～９５％アセトニトリル－水中０．１％トリフルオロ酢酸）によって精製し、（６Ｓ）－６－Ｃ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）－Ｄ－グルコピラノース（５．５ｍｇ、５１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$／ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ７．６４－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．２１（ｍ，１２Ｈ），７．０８－６．９８（ｍ，３Ｈ），５．１２－５．０７（ｍ，１．４Ｈ），４．７３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６６（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，０．６Ｈ），４．００（ｄｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，０．６Ｈ），３．７６－３．５６（ｍ），３．２３－３．１０（ｍ，１．５Ｈ），２．０１－１．９０（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$６３０．０

【０３６２】

《実施例７２》

（６Ｒ）－６－Ｃ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）－Ｄ－グルコピラノース

【化８８】



【０３６３】

実施例６８及び７０からの産物を開始物質として使用して、実施例７１と同様の様式にて得た。（６Ｒ）－６－Ｃ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）－Ｄ－グルコピラノース（２．４ｍｇ、５３％収率）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$／０．１％ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ７．６４－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．２３（ｍ，１２Ｈ），７．０８－６．９８（ｍ，３Ｈ）

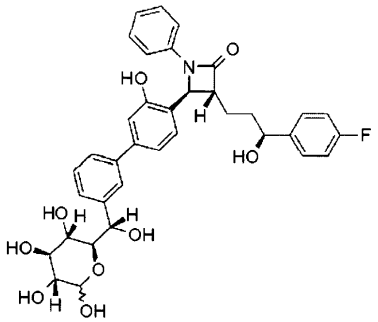
，５．０６（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，０．６Ｈ），４．９１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７２（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６６（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，０．４Ｈ），４．０７－４．０２（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．１６－３．１１（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．９１（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$６３０．０

【０３６４】

《実施例７３》

（６Ｓ）－６－Ｃ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－３－イル）－Ｄ－グルコピラノース

【化８９】

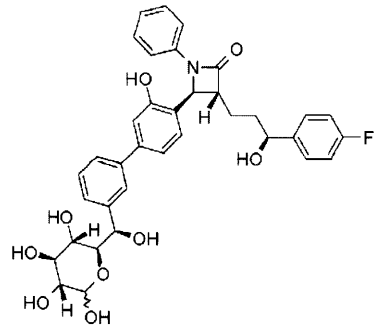


【０３６５】

（３Ｒ，４Ｓ）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－４－［２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン（５３．０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、（６Ｓ）－６－Ｃ－（３－ブロモフェニル）－６－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－１，２－Ｏ－（１－メチルエチリデン）－α－Ｄ－グルコフラノース（２４．１ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（５０μＬ、４Ｎ水溶液）を、１：１トルエン：エタノール（１ｍＬ総容量）中に溶解した。溶液を、瓶を空にし、アルゴンで３回フラッシュすることによって脱気した。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（４．０ｍｇ、０．００３ｍｍｏｌ）を加え、溶液を２回脱気した。反応液を８５℃にて１時間熱した。ＬＣＭＳ及びＴＬＣ（１：１ヘキサン－酢酸エチル）解析によって、開始グリコシドの消費が示された。反応液を酢酸エチル（３０ｍＬ）中に希釈し、水（２×１０ｍＬ）で洗浄した。水性洗浄液を合わせて、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出して戻した。有機抽出液を合わせて、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空内にて濃縮して、クロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、５～５０％酢酸エチル－ヘキサン）によって精製して、（６Ｓ）－６－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－６－Ｃ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル｝－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－３－イル）－１，２－Ｏ－（１－メチルエチリデン）－α－Ｄ－グルコフラノース（１０．５ｍｇ、２０％収率）を、白色泡として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．４４－７．１８（ｍ，１３Ｈ），７．０５－６．９３（ｍ，３Ｈ），５．９７（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ），５．０３（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．９５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｍ，１Ｈ），４．５６（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｍ，１Ｈ），４．１０（ｄｄ，Ｊ＝７．６，３．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｍ，１Ｈ），３．１２（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．８９（ｍ，４Ｈ），１．４４（ｓ，３Ｈ），１．３１（ｓ，３Ｈ），０．９３（ｓ，９Ｈ），０．８６（ｓ，９Ｈ），０．１１（ｓ，３Ｈ），０．０１（ｓ，３Ｈ），－０．１１（ｓ，３Ｈ），－０．１６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ

【０３６６】
（６Ｓ）－６－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］－６－Ｃ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル｝－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－３－イル）－１，２－Ｏ－（１－メチルエチリデン）－α－Ｄ－グルコフラノースを、ポリプロピレン遠心チューブ中、アセトニトリル（５ｍＬ）中に溶解した。４８％フッ化水素酸（７５０μＬ）を室温にて加え、反応液をＬＣＭＳによってモニタしながら１６時間攪拌した。完了に際し、１当量の固体炭酸ナトリウム（１．９１ｇ、１８ｍｍｏｌ）を加え、ちょうど必要な水を固体を溶解するために加えた。反応液を酢酸エチル（２０ｍＬ）中に希釈し、層を分離した。水溶液を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。有機抽出液を合わせて、飽和炭酸ナトリウム（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空内にて濃縮して、逆相ＨＰＬＣ（Ｐｏｌａｒｉｓ　Ｃ１８－Ａ　１０μ　２５０×２１．２ｍｍカラム、３０％～９５％アセトニトリル－水中０．１％トリフルオロ酢酸）によって精製し、（６Ｓ）－６－Ｃ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－３－イル）－Ｄ－グルコピラノース（１７．８ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$／ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ７．５２－６．８３（ｍ，１６Ｈ），５．０５－５．００（ｍ，２Ｈ），４．５０（ｍ，１Ｈ），４．３４（ｍ，１Ｈ），３．９４（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．５９（ｍ，２Ｈ），２．９１（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．７７（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－ＯＨ］$^{+}$６２７．８

【０３６７】
《実施例７４》
（６Ｒ）－６－Ｃ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－３－イル）－Ｄ－グルコピラノース
【化９０】

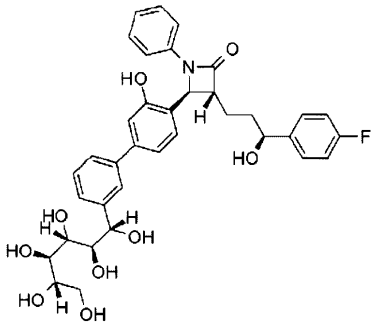


【０３６８】
実施例７３と同様の様式で得た。逆相ＨＰＬＣ（Ｐｏｌａｒｉｓ　Ｃ１８－Ａ　１０μ　２５０×２１．２ｍｍカラム、３０％～９５％アセトニトリル－水中０．１％トリフルオロ酢酸）によって精製して、（６Ｒ）－６－Ｃ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－３－イル）－Ｄ－グルコピラノース（４．１ｍｇ、７０％収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$／ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ７．５５－６．９０（ｍ，１６Ｈ），５．０８－２．０６（ｍ，１Ｈ），５．０１－５．００（ｍ，１Ｈ），４．８６（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．６０（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．０２－３．９７（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．４９（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８５（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－ＯＨ］$^{+}$６２７．８

【０３６９】
《実施例７５》

（６Ｓ）－６－Ｃ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－３－イル）－Ｄ－グルシトール

【化９１】



【０３７０】

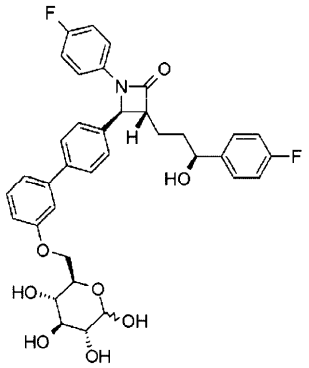
（６Ｓ）－６－Ｃ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－３－イル）－Ｄ－グルコピラノース（７．１ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を、８０：２０アセトニトリル－水（１ｍＬ）中に溶解した。ナトリウムボロヒドリド（０．４ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を室温で加え、反応液をＬＣＭＳによってモニタしながら３０分間攪拌した。完了に際して、反応液を、８０：２０　アセトニトリル：水（３ｍＬ）で希釈し、次いでＷｈａｔｍａｎ　０．４５μＭガラスマイクロファイバーフィルターを通してろ過し、逆相ＨＰＬＣ（Ｐｏｌａｒｉｓ　Ｃ１８－Ａ　１０μ　２５０×２１．２ｍｍカラム、３０％～９５％アセトニトリル－水中０．１％トリフルオロ酢酸）によって精製し、（６Ｓ）－６－Ｃ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－３－イル）－Ｄ－グルシトール（１．４ｍｇ、２２％収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$／ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ７．３７－６．８９（ｍ，１６Ｈ），５．０８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９７－４．９５（ｍ，１Ｈ），４．６０（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．５６（ｍ，６Ｈ），２．０１－１．８２（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－ＯＨ］$^{+}$６２９．８

【０３７１】

《実施例７６》

６－Ｏ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）－Ｄ－グルコピラノース

【化９２】



【０３７２】

ジエチルアゾジカルボキシレート（１９２．４ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、１７２μＬ）を、０℃にて、乾燥テトラヒドロフラン（２ｍＬ）中に溶解した、１，２，３，４－テト

ラ－Ｏ－アセチル－□－Ｄ－グルコピラノース（３５０．０ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）、３－ブロモフェノール（１７４．０ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）及びトリフェニルホスフィン（１１５．０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）に滴下して加えた。反応液を、室温まで温めながら、１６時間攪拌した。反応液をジエチルエーテル（３０ｍＬ）中に希釈し、５％重硫酸ナトリウム（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機溶液を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空内にて濃縮して、クロマトグラフィー（２０％酢酸エチル－ジクロロメタン）によって精製して、１，２，３，４－テトラ－Ｏ－アセチル－６－Ｏ－（３－ブロモフェニル）－□－Ｄ－グルコピラノース（３５７ｍｇ、７１％収率）を得た。

【０３７３】

トリエチルアミン（１ｍＬ）を室温にて、５：１メタノール－水（６ｍＬ）中に溶解した１，２，３，４－テトラ－Ｏ－アセチル－６－Ｏ－（３－ブロモフェニル）－□－Ｄ－グルコピラノース（２００ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）に加えた。反応の進行を、ＬＣＭＳとＴＬＣ（２０％酢酸エチル－ジクロロメタン）によってモニタした。完了に際し、溶媒を真空内にて除去して、６－Ｏ－（３－ブロモフェニル）－□－Ｄ－グルコピラノースを得、これを更なる精製なしに続けて使用した。

【０３７４】

ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸塩（４４２ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ、３８３μＬ）を０℃にて、ジクロロメタン（３ｍＬ）中に溶解した、６－Ｏ－（３－ブロモフェニル）－β－Ｄ－グルコピラノース及び４－ジメチルアミノピリジン（２１９ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ）に滴下して加えた。反応液を室温まで温めながら１６時間攪拌した。反応液をジクロロメタン（３０ｍＬ）中に希釈し、５％重硫酸ナトリウム（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機溶液を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空内にて濃縮して、クロマトグラフィー（５０％酢酸エチル：ヘキサン）によって精製して、６－Ｏ－（３－ブロモフェニル）－β－Ｄ－グルコピラノース　ビス－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］エーテル（９８．９ｍｇ、４４％収率）を得た。R_f＝０．１４（５０％酢酸エチル－ヘキサン）。

【０３７５】

（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］アゼチジン－２－オン（１４１．５ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、６－Ｏ－（３－ブロモフェニル）－β－Ｄ－グルコピラノース　ビス－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］エーテル（９８．９ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（１７５μＬ、２Ｍ水溶液）を、１：１トルエン－エタノール（１ｍＬ総容量）中に溶解した。溶液を、瓶を空にし、アルゴンで３回フラッシュすることによって脱気した。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（１０．０ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ）を加え、溶液を２回脱気した。反応液を８５℃にて１時間熱した。ＬＣＭＳ及びＴＬＣ（１：１ヘキサン－酢酸エチル）解析によって、開始グリコシドの消費が示された。反応液を酢酸エチル（３０ｍＬ）中に希釈し、水（２×１０ｍＬ）で洗浄した。水性洗浄液を合わせて、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出して戻した。有機抽出液を合わせて、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空内にて濃縮して、クロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、５０％酢酸エチル－ヘキサン）によって精製して、６－Ｏ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）－β－Ｄ－グルコピラノース　ビス－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］エーテル（１１３ｍｇ、７４％収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．５６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３６－７．１０（ｍ，８Ｈ），７．０１－６．８０（ｍ，６Ｈ），４．７０（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３５－４．３２（ｍ，１Ｈ），４．１６－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．５８（ｍ，２Ｈ），３．５１－３．４６（ｍ，１Ｈ），３．３８－３．

３２（ｍ，１Ｈ），３．１１－３．０９（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８８（ｍ，４Ｈ），０．９１（ｓ，９Ｈ），０．９１（ｓ，９Ｈ），０．１４（ｓ，６Ｈ），０．１３（ｓ，６Ｈ）ｐｐｍ

【０３７６】

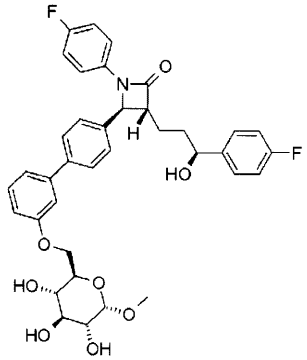
６－Ｏ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）－α－Ｄ－グルコピラノース　ビス－Ｏ－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］エーテル（８２．３ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を、ポリプロピレン遠心チューブ中、アセトニトリル（１０ｍＬ）中に溶解した。４８％フッ化水素酸（１ｍＬ）を室温にて加え、反応液をＬＣＭＳによってモニタした。完了に際し、１当量の固体炭酸ナトリウム（２．５４ｇ、２４ｍｍｏｌ）を加え、ちょうど必要な水を固体を溶解するために加えた。反応液を酢酸エチル（２０ｍＬ）中に希釈し、層を分離した。水溶液を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。有機抽出液を合わせて、飽和炭酸ナトリウム（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空内にて濃縮して、逆相調製ＨＰＬＣ（Ｐｏｌａｒｉｓ　Ｃ１８－Ａ　１０μ　２５０×２１．２ｍｍ　カラム、３０％～９５％アセトニトリル－水中０．１％トリフルオロ酢酸）によって精製し、６－Ｏ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）－α－Ｄ－グルコピラノース（５４．３ｍｇ、８９％収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$／１％ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ７．５８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３９－７．２４（ｍ，７Ｈ），７．１７－７．１４（ｍ，２Ｈ），７．０４－６．９２（ｍ，５Ｈ），５．２３（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，０．６Ｈ），４．７１（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６６（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，０．４Ｈ），４．４０－４．３０（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．１４（ｍ，１Ｈ），３．５７－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．１１（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．８５（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－ＯＨ］$^{+}$６３０．０

【０３７７】

《実施例７７》

メチル６－Ｏ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）－α－Ｄ－グルコピラノシド

【化９３】



【０３７８】

ジエチルアゾジカルボキシレート（７６．２ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ、６８μＬ）を、０℃にて乾燥テトラヒドロフラン（２ｍＬ）中に溶解した、メチル２，３，４－トリ－Ｏ－ベンジル－α－Ｄ－グルコピラノシド（１８４．８ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）、３－ブロモフェノール（７２．３ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）及びトリフェニルホスフィン（１１５．０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）に滴下して加えた。反応液を室温まで温めながら、１６時間攪拌した。反応液を、ジクロロメタン（３０ｍＬ）中に希釈し、５％亜硫酸ナトリウ

ム（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機溶液を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空内にて濃縮して、クロマトグラフィー（２０％酢酸エチル－ジクロロメタン）によって精製して、メチル２，３，４－トリ－Ｏ－ベンジル－６－Ｏ－（３－ブロモフェニル）－α－Ｄ－グルコピラノシド（２１６ｍｇ、８７％収率）を得た。

【０３７９】

（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］アゼチジン－２－オン（６４．１ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、メチル２，３，４－トリ－Ｏ－ベンジル－６－Ｏ－（３－ブロモフェニル）α－Ｄ－グルコピラノシド（５４．６ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（８８μＬ、２Ｍ水溶液）を、１：１トルエン－エタノール（１ｍＬ総容量）中に溶解した。溶液を、瓶を空にし、アルゴンで３回フラッシュすることによって脱気した。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（５．１ｍｇ、０．００４ｍｍｏｌ）を加え、溶液を２回脱気した。反応液を８５℃にて１時間熱した。ＬＣＭＳ及びＴＬＣ（１：１　ヘキサン－酢酸エチル）解析によって、開始グリコシドの消費が示された。反応液を酢酸エチル（３０ｍＬ）中に希釈し、水（２×１０ｍＬ）で洗浄した。水性洗浄液を合わせて、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出して戻した。有機抽出液を合わせて、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空内にて濃縮して、クロマトグラフィー（１２ｇシリカゲル、２０％～５０％酢酸エチル－ヘキサン）によって精製して、メチル２，３，４－トリ－Ｏ－ベンジル－６－Ｏ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）－α－Ｄ－グルコピラノシド（７０．０ｍｇ、８５％収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．５５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３９－６．８４（ｍ，２９Ｈ），５．０１（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．８９－４．８０（ｍ，３Ｈ），４．７３－４．６４（ｍ，４Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１５－４．１２（ｍ，２Ｈ），４．０８－４．－１（ｍ，１Ｈ），３．９４－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．７７－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．６２（ｄｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３９（ｓ，３Ｈ），３．１３－３．１０（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．８９（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ。

【０３８０】

メチル２，３，４－トリ－Ｏ－ベンジル－６－Ｏ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）－α－Ｄ－グルコピラノシド（７０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を無水エタノール（３ｍＬ）中に溶解した。１０％Ｐｄ／Ｃ（湿、１４％ｗ／ｗ）を加え、瓶を密封した。溶液を廃棄と、バルーン圧での水素気体でのフラッシュによって脱気した。反応液をＴＬＣ（１：１　ヘキサン－酢酸エチル）によってモニタした。完了に際して、触媒をＣｅｌｉｔｅ（商標）のプラグを通すことによってろ過し、更なるエタノールで洗浄した。濾液を真空内にて濃縮し、プレパラティブＨＰＬＣ（Ｐｏｌａｒｉｓ　Ｃ１８－Ａ　１０μ　２５０×２１．２ｍｍ　カラム、３０％～９５％アセトニトリル－水中０．１％トリフルオロ酢酸）によって精製し、メチル６－Ｏ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）－α－Ｄ－グルコピラノシド（１８．１ｍｇ、３６％収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$／１％Ｄ$_{3}$ＯＤ）δ７．５８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３８－７．２３（ｍ，７Ｈ），７．１７－７．１４（ｍ，２Ｈ），７．０４－６．９２（ｍ，５Ｈ），４．８０（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３７－４．３３（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．２１（ｍ，１Ｈ），３．９２－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．４５（ｍ，３Ｈ），３．４２（ｓ，３Ｈ），

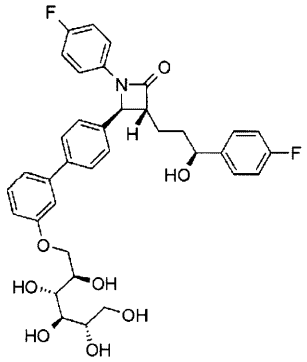
３．１８－３．１０（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．８８（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－ＯＨ］$^{+}$６４４．０

【０３８１】

《実施例７８》

６－Ｏ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）－α－Ｄ－グルシトール

【化９４】

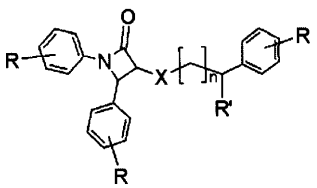


【０３８２】

ホウ化水素ナトリウム（１．６ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を、室温にて８０：２０　アセトニトリル－水（１ｍＬ）中に溶解した、６－Ｏ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）－α－Ｄ－グルコピラノース（２６．３ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）に加えた。反応液を、ＬＣＭＳによってモニタリングしながら、室温にて１０分間攪拌した。完了に際して、反応液を、５０：５０　アセトニトリル：水（３０ｍＬ）にて希釈し、Ｗｈａｔｍａｎ　０．４５μＭガラスマイクロファイバーフィルターを通してろ過し、次いでプレパラティブＨＰＬＣ（Ｐｏｌａｒｉｓ　Ｃ１８－Ａ　１０μ　２５０×２１．２ｍｍカラム、３０％～９５％アセトニトリル－水中０．１％トリフルオロ酢酸）によって精製して、６－Ｏ－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）－α－Ｄ－グルシトール（２１．２ｍｇ、８０％収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$／１％ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ７．５８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３９－７．２４（ｍ，７Ｈ），７．１７－７．１５（ｍ，２Ｈ），７．０４－６．９２（ｍ，５Ｈ），４．７１（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．２７（ｍ，１Ｈ），．１９－４．１４（ｍ，１Ｈ），４．０８－４．０２（ｍ，１Ｈ），３．９７－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．６５（ｍ，４Ｈ），３．１４－３．１２（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．８８（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ＋ＨＣＯ$_{2}$$^{-}$］$^{-}$６９４．０

【化９５】

反応工程式ＩＶ

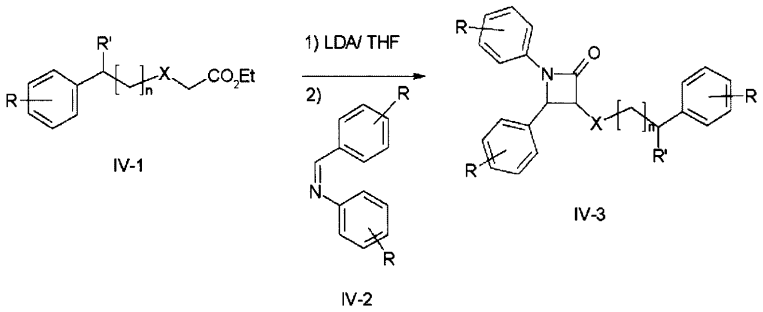


【０３８３】

一般式ＩＶ－３のコレステロール吸収阻害剤の調製のための一般方法が反応工程式ＩＶにて例示されている。イミンＩＶ－２を、イソプロパノール中の適切なアルデヒドととも

にアニリンを還流することによって作製する。イミンＩＶ－２の、化合物ＩＶ－１のエステルエノレートとの濃縮によって、アゼチジノンＩＶ－３を得る。Ｘが硫黄である場合、１当量の、ＭＣＰＢＡのような適切な酸化剤を、スルホキシドへ変換するために使用可能であり、２当量をスルホンを合成するために使用可能である。Ｘが窒素である場合、１当量の適切な酸化剤を、（続いて脱保護にて）第二アミンをヒドロキシアミンに変換するために使用可能である。

【化９６】



【０３８４】

以下の実施例をまた、以上で記載した方法にしたがって調製した。

【０３８５】

《実施例８１》

（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３’，４’－ジメトキシビフェニル－４－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン

【０３８６】

《実施例８２》

（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－［３’－（メチルチオ）ビフェニル－４－イル］アゼチジン－２－オン

【０３８７】

《実施例８３》

（３Ｒ，４Ｓ）－４－［３’－（ジメチルアミノ）ビフェニル－４－イル］－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン

【０３８８】

《実施例８４》

（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（４’－ビニルビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン

【０３８９】

《実施例８５》

４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝－５－メトキシビフェニル－２－カルボアルデヒド

【０３９０】

《実施例８６》

（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３’－アミノビフェニル－４－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン

【０３９１】

《実施例８７》

（３Ｒ，４Ｓ）－４－［４－（２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－イ

ル）フェニル］－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン
【０３９２】
《実施例８８》
（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－４－イル）酢酸
【０３９３】
《実施例８９》
メチル４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－４－カルボキシレート
【０３９４】
《実施例９０》
（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３’，５’－ジメチルビフェニル－４－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン
【０３９５】
《実施例９１》
（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－［４－（２－ナフチル）フェニル］アゼチジン－２－オン
【０３９６】
《実施例９２》
（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－［３’－（トリフルオロメチル）ビフェニル－４－イル］アゼチジン－２－オン
【０３９７】
《実施例９３》
（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（３’－メチルビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン
【０３９８】
《実施例９４》
（３Ｒ，４Ｓ）－４－（４’－フルオロ－３’－メチルビフェニル－４－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン
【０３９９】
《実施例９５》
４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル　β－Ｌ－グルコピラノシド
【０４００】
《実施例９６》
（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（２’，３’，４’－トリメトキシビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン
【０４０１】
《実施例９７》
（３Ｒ，４Ｓ）－４－（２’，４’－ジメトキシビフェニル－４－イル）－１－（４－

フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン
【０４０２】
《実施例９８》
（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（２’－メチルビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン
【０４０３】
《実施例９９》
４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－４－カルボアルデヒド
【０４０４】
《実施例１００》
（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３’－エトキシビフェニル－４－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン
【０４０５】
《実施例１０１》
（３Ｒ，４Ｓ）－４－（４’－エトキシビフェニル－４－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン
【０４０６】
《実施例１０２》
（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（４’－ヒドロキシ－３’－メトキシビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン
【０４０７】
《実施例１０３》
（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（３’－プロポキシビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン
【０４０８】
《実施例１０４》
４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝－５－ヒドロキシビフェニル－２－カルボアルデヒド
【０４０９】
《実施例１０５》
（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（３’－イソプロポキシビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン
【０４１０】
《実施例１０６》
４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝－４－ヒドロキシビフェニル－３－カルボン酸
【０４１１】
《実施例１０７》
（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３’，５’－ジメトキシビフェニル－４－イル）－１－（４－

フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン
【０４１２】
《実施例１０８》
（３Ｒ，４Ｓ）－４－（２’，４’－ジヒドロキシビフェニル－４－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン
【０４１３】
《実施例１０９》
（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３’－ブトキシビフェニル－４－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン
【０４１４】
《実施例１１０》
４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝－３－ヒドロキシビフェニル－４－カルボン酸
【０４１５】
《実施例１１１》
（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３’－フルオロ－５’－メトキシビフェニル－４－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン
【０４１６】
《実施例１１２》
（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３’－フルオロ－５’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン
【０４１７】
《実施例１１３》
（１Ｓ）－１，５－アンヒドロ－１－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）－Ｌ－グルシトール
【０４１８】
《実施例１１４》
（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３’，５’－ジヒドロキシビフェニル－４－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン
【０４１９】
《実施例１１５》
（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）ボロン酸
【０４２０】
《実施例１１６》
（１Ｒ）－１，５－アンヒドロ－１－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－４－イル）－Ｌ－グルシトール
【０４２１】
《実施例１１７》
２，６－アンヒドロ－１－デオキシ－１－（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フル

オロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）－Ｄ－グリセロ－Ｄ－グロ－ヘプチトール

【０４２２】

《実施例１１８》

４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－スルホン酸

【０４２３】

《実施例１１９》

（３Ｒ，４Ｓ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（３’－メルカプトビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン

【０４２４】

《実施例１２０》

４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソアゼチジン－２－イル｝－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルビフェニル－３－アミニウム

【０４２５】

《実施例１２１》

（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３，３’－ジヒドロキシビフェニル－４－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン

【０４２６】

《実施例１２２》

（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝ビフェニル－３－イル）ホスホン酸

【０４２７】

《実施例１２３》

（３Ｒ，４Ｓ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－［３－ヒドロキシ－３’－（メチルスルホニル）ビフェニル－４－イル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン

【０４２８】

《実施例１２４》

（３Ｒ，４Ｓ）－１－ビフェニル－４－イル－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－（３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）アゼチジン－２－オン

【０４２９】

《実施例１２５》

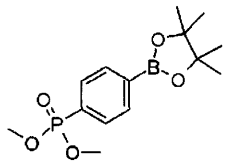
（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３，４’－ジヒドロキシビフェニル－４－イル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン．

【０４３０】

《実施例１２６》

ジメチル［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］ホスホン酸

【化９７】



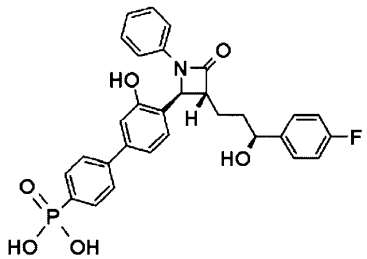
３－クロロフェノールの代わりに４－クロロフェノールから開始し、ジメチル［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］ホスホン酸（実施例６０）と類似の様式で調製した。ジメチル［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］ホスホン酸を、明黄色油（９０％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．８６－７．９５（ｍ，２Ｈ），７．８４－７．８２（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．５０（ｍ，１Ｈ），３．７６　（ｓ，３Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），１．３４（ｓ，１２　Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］３１２，［２Ｍ＋Ｈ］６２５。

【０４３１】

《実施例１２７》

（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）ホスホン酸

【化９８】



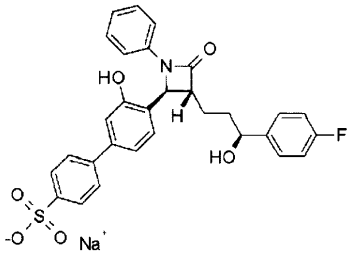
ジメチル［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］ホスホン酸（実施例６０）の代わりに反応反応工程式中で、ジメチル［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］ホスホン酸を用いて、実施例６１と類似の様式にて調製した。逆相ＨＰＬＣ（Ｐｏｌａｒｉｓ　Ｃ１８－Ａ　１０μ　２５０×２１．２ｍｍカラム、３０％～５９％アセトニトリル－水中０．１％トリフルオロ酢酸）による最終精製にて、（４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－４－イル）ホスホン酸を白色粉末（６２％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ７．８（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄｄ，Ｊ＝３．２，８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９－７．４（ｍ，１４Ｈ），５．１７（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６０－４．６６（ｍ，１Ｈ），３．１３－３．２２（ｍ，１Ｈ），１．８－２．１（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－Ｈ］５４６，［２Ｍ－Ｈ］１０９３。

【０４３２】

《実施例１２８》

４’－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－３’－ヒドロキシビフェニル－４－スルホン酸ナトリウム

【化９９】



５－ブロモ－２－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝フェニルアセテート（８５０ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）及び４－チオアニソールボロン酸（２５２ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（１３．６ｍＬ）中に溶解した。炭酸セシウム（８８２ｍｇ、２．７１ｍｍｏｌ）及び固体ビス（１－アダマンチルアミン）パラジウム（０）（１１３ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を加え、瓶を吸引／窒素浄化（３×）した。反応液を８０℃にて４時間、窒素大気下で激しく攪拌し、ついで冷却し、無水酢酸（０．７０ｍＬ、７．３ｍｍｏｌ）及び４－ジメチルアミノ－ピリジン（１８５．６ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）と反応させた。１５分後、混合液を１．０Ｎ塩酸（６０ｍＬ）中に注ぎ、１：１酢酸エチル－ヘキサン（６０ｍＬ）で抽出し、食塩水（６０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、クロマトグラフィー（４０ｇシリカゲル、５％～５０％酢酸エチル－ヘキサン）によって精製して、酢酸４－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキソ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－４’－（メチルチオ）ビフェニル－３－イル（４７８ｍｇ、５２％収率）を白色泡として得た。R_f＝０．４１（１：４酢酸エチル－ヘキサン）。

【０４３３】

４－｛（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキソ｝－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル｝－４’－（メチルチオ）ビフェニル）－３－イルアセテート（４７８ｍｇ、０．７１３ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（２０ｍＬ）中に溶解し、０℃まで冷却した。３－クロロベンゼンカルボ－ペルオキシ酸（１３４．５ｍｇ、０．７７９ｍｍｏｌ）を、ＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタしながら、分割して加えて、アリールスルホキシドを作製した。いったん添加が完了したならば、反応液を四分の一飽和重炭酸ナトリウム溶液（６０ｍＬ）中に注ぎ、ジクロロメタン（６０ｍＬ）と酢酸エチル（６０ｍＬ）にて抽出し、有機層を合わせて硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過して、トルエンとともに濃縮した。残余物をジクロロメタン（１０ｍＬ）中に溶解し、Ｐｕｍｍｅｒｅｒ再構成を、無水トリフルオロ酢酸（２５０μＬ、３７２ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）の添加によって実施した。反応液を室温にて８．５時間攪拌し、ついでトルエンとともに濃縮し、脱気メタノール溶液（３．０ｍＬ）、トリエチルアミン（３．０ｍＬ）及び水（１．０ｍＬ）で希釈した。２．７５時間後、ゴールデンイエロー色溶液を濃縮し、アセトニトリル（１０．０ｍＬ）とともに、ポリプロピレンＦａｌｃｏｎ（商標）チューブ内に移し、４８％塩酸（１．０ｍＬ）にて希釈した。反応液を室温にて４時間攪拌し、ついで０．５Ｍリン酸カリウム（５０ｍＬ）中に注ぎ、酢酸エチル（６０ｍＬ）にて抽出し、水（６０ｍＬ）及び食塩水（６０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、クロマトグラフィー（４０ｇシリカゲル、１０％～１００％酢酸エチル－ヘキサン）によって精製して、化合物の混合物（わずかな不純物と酸化された望む物質）を得た。残余物を次の工程でそのまま使用した。

【０４３４】

残余物をジクロロメタン（１０ｍＬ）中に溶解し、ジクロロメタン（１０ｍＬ）中の３－クロロベンゼンカルボペルオキシ酸（４８９ｍｇ、２．８３ｍｍｏｌ）の溶液に滴下し

て加えた。ジクロロメタン（５ｍＬ）を使用して、物質の伝達を補助し、混合物を１５分間室温にて攪拌した。反応液をトリエチルアミン（４ｍＬ）の添加によってクエンチし、濃縮し、メタノール中で溶解し、０．４５μ Ｗｈａｔｍａｎ（商標）フィルターを介してろ過し、再び濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（Ｐｏｌａｒｉｓ Ｃ１８－Ａ １０μ ２５０×２１．２ｍｍカラム、５％～１００％アセトニトリル－水中０．１％トリエチルアミン）によって精製し、Ｄｏｗｅｘ（商標）ナトリウムイオン交換樹脂で処理して、４’－{（２Ｓ，３Ｒ）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－４－オキソ－１－フェニルアゼチジン－２－イル}－３’－ヒドロキシビフェニル－４－スルホン酸ナトリウム（２４９．０ｍｇ、５７％収率）を明淡紫色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ７．８８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－７．１９（ｍ，７Ｈ），７．１４－７．１１（ｍ，２Ｈ），７．０３－６．９７（ｍ，３Ｈ），５．１４（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６３－４．５９（ｍ，１Ｈ），３．１７－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．８７（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ；ＭＳ［Ｍ－Ｎａ］５４６．０。

【０４３５】

以下の実施例１２９及び１３０をまた、以上で記載した方法にしたがって調製した。

【０４３６】

《実施例１２９》

（３Ｒ，４Ｓ）－４－（４’－フルオロビフェニル－４－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン

【０４３７】

《実施例１３０》

－（３Ｒ，４Ｓ）－４－（２’，５’－ジフルオロビフェニル－４－イル）－１－（４－フルオロフェニル）－３－［（３Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］アゼチジン－２－オン

【０４３８】

《実施例１３１》

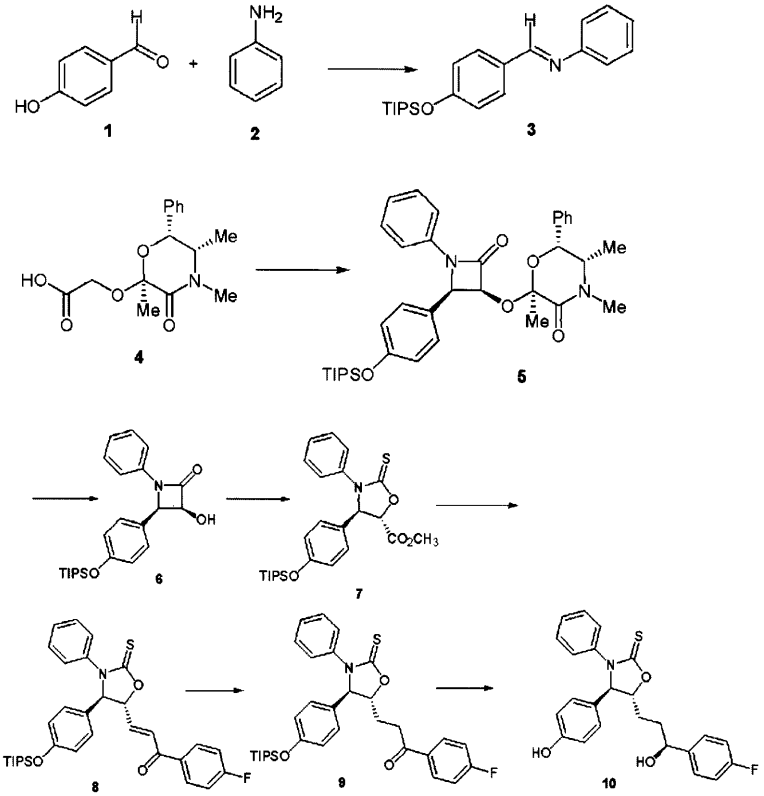
（４Ｒ，５Ｒ）－５－（（Ｓ）－３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－４－（４－ヒドロキシフェニル）－３－フェニルオキシアゾリジン－２－チオン（１０）

【０４３９】

類似物１０の調製を、市販されている４－ヒドロキシベンズアルデヒド（１）とアニリン（２）との濃縮によって開始し、相当するイミンを産生した。イミンのヒドロキシ部位の保護を、ＤＭＦ中のイミダゾールの存在下、塩化トリイソプロピルシリルでの処理によって実施して、３を得た。（Ｂ．Ａ．Ｓｈｉｎｋｒｅ，Ｖ．Ｇ．Ｐｕｒａｎｉｋ，Ｂ，Ｍ．Ｂｈａｗａｌ，Ａ．Ｄｅｓｈｍｕｋｈ，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ａｓｙｍｍｅｔｒｙ ２００３，１４，４５３の方法にしたがって調製した）４の、３の存在下、トリホスゲン［（Ｃｌ$_{3}$ＣＯ）$_{2}$ＣＯ］及びトリエチルアミンでの処理によって、β－ラクタム５を得た。ケタール５の溶液を、触媒量のパラ－トルエンスルホン酸とともに、テトラヒドロフラン及び水中に溶解し、アルコール６への加水分解を促進した。アルコール６をついで、メタノール中のナトリウムメトキシドで処理し、β－ラクタム環開環を介して、メチルエステルへ変換をさせた。得られたアルコールの、ジイソプロピルエチルアミンとＮ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）の存在下でのチオホスゲンでの反応によって１，３－オキサゾリジン－２－チオン７を得た。７のエステル部位をついで、ナトリウムシアノボロヒドリドでの処理に際して、対応するヒドロキシメチル置換基に変換した。Ｓｗｅｒｎ酸化によって、ヒドロキシメチル置換基を、相当するアルデヒドに変換し、ついでＷｉｔｔｉｇ薬剤１－（４－フルオロフェニル）－２－トリフェニル－λ^{5}－ホスファニリデン）－エタノンと反応させて、ケトン８を得た。炭素上のパラジウム上、８の触媒水素添加によって、二重結合を還元して、ケトン９を得、これを触媒量のテトラヒドロ－１－

メチル－３，３－ジフェニル－１Ｈ，３Ｈ－ピロロ［１，２－ｃ］［１，３，２］オキサザボロル、（Ｒ－ＣＢＳ）の存在下での、ボランジメチルスルフィド複合体で還元し、つづいてピリジンＨＦ複合体で処理して、目的の化合物１０を得た。

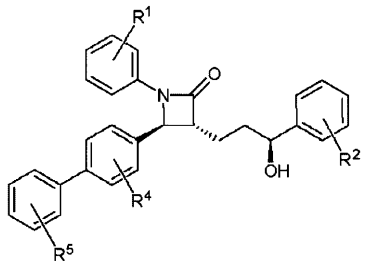
【化１００】



【０４４０】

以下で示している表４及び式ＶＩＩＩとともに、表３によって記述された化合物もまた本発明の範囲内である。

【化１０１】



VIII

【０４４１】

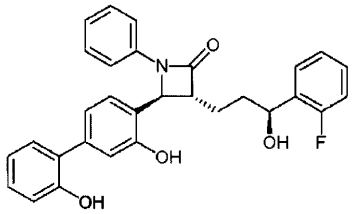
これらの実施形態において、R^1及びR^2は独立して、Ｈ、Ｆ、ＣＮ、Ｃｌ、CH_3、OCH_3、OCF_3、OCF_2H、CF_3、CF_2H及びCH_2Fから選択され、R^4はＨ、Ｃｌ、Ｆ、CH_3、OCH_3、ＯＨ、Ｂ（ＯＨ）$_2$及びＳＨから選択され、R^5はＯＨ、SO_3H、PO_3H_2、CH_2OH、ＣＯＯＨ、ＣＨＯ、Ｄ－グルシトール、Ｃ－グリソシル化合物及び糖から選択され、１つのＲ置換基のみが芳香族環上で許容される。例えば、R^5が－ＯＨである場合、相当する芳香族環上のすべての他の置換基がＨである。もちろん、前記Ｒ基がＨ（例えばR^1）である場合、相当する芳香環上のすべての置換基がまたＨである。表４中、R^4置換基の位置が、３－のように定義される場合、置換は、アゼチジノン環に対してパラ位でおこる。表４中、R^4置換基位置が２－として定義される場合、置換は、アゼチジノン環に対してメタ位でおこる。

【０４４２】

表３中の各列は、式ＶＩＩＩ内の特定の化合物を作製するために、表４の各列によって

特定された位置にて、式ＶＩＩＩ内に反復様式で体系的に置換可能な、Ｒ基置換の固有の下位集合を定義している。例えば、表３、列１中、$Ｒ^{1}$はＨであり、$Ｒ^{2}$はＦであり、$Ｒ^{4}$はＯＨであり、$Ｒ^{5}$はＯＨである。表４の列１によって定義された置換にしたがった、式ＶＩＩＩ中へのＲ基のこの組の置換（すなわち$Ｒ^{1}$はオルト、$Ｒ^{2}$はオルト、$Ｒ^{4}$は３－、及び$Ｒ^{5}$はオルト）が産出される。

【化１０２】



（３Ｒ，４Ｓ）－４－（２’，３－ジヒドロキシビフェニル－４－イル）－３－［（３Ｓ）－３－（２－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－１－フェニルアゼチジン－２－オン

【０４４３】

同様に、（３Ｒ，４Ｓ）－４－（３，３’－ジヒドロキシビフェニル－４－イル）－３－［（３Ｓ）－３－（２－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル］－１－フェニルアゼチジン－２－オンを、表４、列２にしたがって、式ＶＩＩＩを置換するために、表３列１中の値を用いることによって開示している。

【０４４４】

表５～２０は、表４の各列によって定義された位置にしたがって、式ＶＩＩＩ内に、表３列１～１６にて列記した置換基を置換することによって開示された化合物を含む。表５～２０にて列記された化合物は、式４の各列によって定義された位置にしたがって、一般式ＶＩＩＩ内へ、表３の各列中の置換基の体系的反復的置換によって記述された、化合物の小さな下位集合のみである。

【表３】

列	R1	R2	R4	R5
1	H	F	OH	OH
2	H	F	OH	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
3	H	F	OH	SO_3H
4	H	F	OH	PO_3H_2
5	H	H	OH	OH
6	H	H	OH	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
7	H	H	OH	SO_3H
8	H	H	OH	PO_3H_2
9	H	Cl	OH	OH
10	H	Cl	OH	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
11	H	Cl	OH	SO_3H
12	H	Cl	OH	PO_3H_2
13	F	H	OH	OH
14	F	H	OH	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
15	F	H	OH	SO_3H
16	F	H	OH	PO_3H_2
17	F	F	OH	OH
18	F	F	OH	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
19	F	F	OH	SO_3H
20	F	F	OH	PO_3H_2
21	F	Cl	OH	OH
22	F	Cl	OH	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
23	F	Cl	OH	SO_3H
24	F	Cl	OH	PO_3H_2
25	Cl	H	OH	OH
26	Cl	H	OH	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
27	Cl	H	OH	SO_3H
28	Cl	H	OH	PO_3H_2
29	Cl	F	OH	OH
30	Cl	F	OH	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
31	Cl	F	OH	SO_3H
32	Cl	F	OH	PO_3H_2
33	Cl	Cl	OH	OH
34	Cl	Cl	OH	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
35	Cl	Cl	OH	SO_3H
36	Cl	Cl	OH	PO_3H_2
37	H	H	H	OH
38	H	H	H	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
39	H	H	H	SO_3H
40	H	H	H	PO_3H_2
41	H	H	H	CHO
42	H	H	H	COOH
43	H	H	H	CH_2OH
44	H	H	H	糖
45	H	H	H	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物

46	H	H	OH	CHO
47	H	H	OH	COOH
48	H	H	OH	CH_2OH
49	H	H	OH	糖
50	H	H	OH	C-グリコシル化合物
51	H	H	CH_3	OH
52	H	H	CH_3	D-グルシトール
53	H	H	CH_3	SO_3H
54	H	H	CH_3	PO_3H_2
55	H	H	CH_3	CHO
56	H	H	CH_3	COOH
57	H	H	CH_3	CH_2OH
58	H	H	CH_3	糖
59	H	H	CH_3	C-グリコシル化合物
60	H	H	Cl	OH
61	H	H	Cl	D-グルシトール
62	H	H	Cl	SO_3H
63	H	H	Cl	PO_3H_2
64	H	H	Cl	CHO
65	H	H	Cl	COOH
66	H	H	Cl	CH_2OH
67	H	H	Cl	糖
68	H	H	Cl	C-グリコシル化合物
69	H	H	$B(OH)_2$	OH
70	H	H	$B(OH)_2$	D-グルシトール
71	H	H	$B(OH)_2$	SO_3H
72	H	H	$B(OH)_2$	PO_3H_2
73	H	H	$B(OH)_2$	CHO
74	H	H	$B(OH)_2$	COOH
75	H	H	$B(OH)_2$	CH_2OH
76	H	H	$B(OH)_2$	糖
77	H	H	$B(OH)_2$	C-グリコシル化合物
78	H	H	SH	OH
79	H	H	SH	D-グルシトール
80	H	H	SH	SO_3H
81	H	H	SH	PO_3H_2
82	H	H	SH	CHO
83	H	H	SH	COOH
84	H	H	SH	CH_2OH
85	H	H	SH	糖
86	H	H	SH	C-グリコシル化合物
87	H	H	OCH_3	OH
88	H	H	OCH_3	D-グルシトール
89	H	H	OCH_3	SO_3H
90	H	H	OCH_3	PO_3H_2

91	H	H	OCH_3	CHO
92	H	H	OCH_3	COOH
93	H	H	OCH_3	CH_2OH
94	H	H	OCH_3	糖
95	H	H	OCH_3	C-グリコシル化合物
96	H	F	H	OH
97	H	F	H	D-グルシトール
98	H	F	H	SO_3H
99	H	F	H	PO_3H_2
100	H	F	H	CHO
101	H	F	H	COOH
102	H	F	H	CH_2OH
103	H	F	H	糖
104	H	F	H	C-グリコシル化合物
105	H	F	OH	CHO
106	H	F	OH	COOH
107	H	F	OH	CH_2OH
108	H	F	OH	糖
109	H	F	OH	C-グリコシル化合物
110	H	F	CH_3	OH
111	H	F	CH_3	D-グルシトール
112	H	F	CH_3	SO_3H
113	H	F	CH_3	PO_3H_2
114	H	F	CH_3	CHO
115	H	F	CH_3	COOH
116	H	F	CH_3	CH_2OH
117	H	F	CH_3	糖
118	H	F	CH_3	C-グリコシル化合物
119	H	F	Cl	OH
120	H	F	Cl	D-グルシトール
121	H	F	Cl	SO_3H
122	H	F	Cl	PO_3H_2
123	H	F	Cl	CHO
124	H	F	Cl	COOH
125	H	F	Cl	CH_2OH
126	H	F	Cl	糖
127	H	F	Cl	C-グリコシル化合物
128	H	F	$B(OH)_2$	OH
129	H	F	$B(OH)_2$	D-グルシトール
130	H	F	$B(OH)_2$	SO_3H
131	H	F	$B(OH)_2$	PO_3H_2
132	H	F	$B(OH)_2$	CHO
133	H	F	$B(OH)_2$	COOH
134	H	F	$B(OH)_2$	CH_2OH
135	H	F	$B(OH)_2$	糖

136	H	F	$B(OH)_2$	C-グリコシル化合物
137	H	F	SH	OH
138	H	F	SH	D-グルシトール
139	H	F	SH	SO_3H
140	H	F	SH	PO_3H_2
141	H	F	SH	CHO
142	H	F	SH	COOH
143	H	F	SH	CH_2OH
144	H	F	SH	糖
145	H	F	SH	C-グリコシル化合物
146	H	F	OCH_3	OH
147	H	F	OCH_3	D-グルシトール
148	H	F	OCH_3	SO_3H
149	H	F	OCH_3	PO_3H_2
150	H	F	OCH_3	CHO
151	H	F	OCH_3	COOH
152	H	F	OCH_3	CH_2OH
153	H	F	OCH_3	糖
154	H	F	OCH_3	C-グリコシル化合物
155	H	Cl	H	OH
156	H	Cl	H	D-グルシトール
157	H	Cl	H	SO_3H
158	H	Cl	H	PO_3H_2
159	H	Cl	H	CHO
160	H	Cl	H	COOH
161	H	Cl	H	CH_2OH
162	H	Cl	H	糖
163	H	Cl	H	C-グリコシル化合物
164	H	Cl	OH	CHO
165	H	Cl	OH	COOH
166	H	Cl	OH	CH_2OH
167	H	Cl	OH	糖
168	H	Cl	OH	C-グリコシル化合物
169	H	Cl	CH_3	OH
170	H	Cl	CH_3	D-グルシトール
171	H	Cl	CH_3	SO_3H
172	H	Cl	CH_3	PO_3H_2
173	H	Cl	CH_3	CHO
174	H	Cl	CH_3	COOH
175	H	Cl	CH_3	CH_2OH
176	H	Cl	CH_3	糖
177	H	Cl	CH_3	C-グリコシル化合物
178	H	Cl	Cl	OH
179	H	Cl	Cl	D-グルシトール
180	H	Cl	Cl	SO_3H

181	H	Cl	Cl	PO_3H_2
182	H	Cl	Cl	CHO
183	H	Cl	Cl	COOH
184	H	Cl	Cl	CH_2OH
185	H	Cl	Cl	糖
186	H	Cl	Cl	C-グリコシル化合物
187	H	Cl	$B(OH)_2$	OH
188	H	Cl	$B(OH)_2$	D-グルシトール
189	H	Cl	$B(OH)_2$	SO_3H
190	H	Cl	$B(OH)_2$	PO_3H_2
191	H	Cl	$B(OH)_2$	CHO
192	H	Cl	$B(OH)_2$	COOH
193	H	Cl	$B(OH)_2$	CH_2OH
194	H	Cl	$B(OH)_2$	糖
195	H	Cl	$B(OH)_2$	C-グリコシル化合物
196	H	Cl	SH	OH
197	H	Cl	SH	D-グルシトール
198	H	Cl	SH	SO_3H
199	H	Cl	SH	PO_3H_2
200	H	Cl	SH	CHO
201	H	Cl	SH	COOH
202	H	Cl	SH	CH_2OH
203	H	Cl	SH	糖
204	H	Cl	SH	C-グリコシル化合物
205	H	Cl	OCH_3	OH
206	H	Cl	OCH_3	D-グルシトール
207	H	Cl	OCH_3	SO_3H
208	H	Cl	OCH_3	PO_3H_2
209	H	Cl	OCH_3	CHO
210	H	Cl	OCH_3	COOH
211	H	Cl	OCH_3	CH_2OH
212	H	Cl	OCH_3	糖
213	H	Cl	OCH_3	C-グリコシル化合物
214	H	CN	H	OH
215	H	CN	H	D-グルシトール
216	H	CN	H	SO_3H
217	H	CN	H	PO_3H_2
218	H	CN	H	CHO
219	H	CN	H	COOH
220	H	CN	H	CH_2OH
221	H	CN	H	糖
222	H	CN	H	C-グリコシル化合物
223	H	CN	OH	OH
224	H	CN	OH	D-グルシトール
225	H	CN	OH	SO_3H

226	H	CN	OH	PO_3H_2
227	H	CN	OH	CHO
228	H	CN	OH	COOH
229	H	CN	OH	CH_2OH
230	H	CN	OH	糖
231	H	CN	OH	C-グリコシル化合物
232	H	CN	CH_3	OH
233	H	CN	CH_3	D-グルシトール
234	H	CN	CH_3	SO_3H
235	H	CN	CH_3	PO_3H_2
236	H	CN	CH_3	CHO
237	H	CN	CH_3	COOH
238	H	CN	CH_3	CH_2OH
239	H	CN	CH_3	糖
240	H	CN	CH_3	C-グリコシル化合物
241	H	CN	Cl	OH
242	H	CN	Cl	D-グルシトール
243	H	CN	Cl	SO_3H
244	H	CN	Cl	PO_3H_2
245	H	CN	Cl	CHO
246	H	CN	Cl	COOH
247	H	CN	Cl	CH_2OH
248	H	CN	Cl	糖
249	H	CN	Cl	C-グリコシル化合物
250	H	CN	$B(OH)_2$	OH
251	H	CN	$B(OH)_2$	D-グルシトール
252	H	CN	$B(OH)_2$	SO_3H
253	H	CN	$B(OH)_2$	PO_3H_2
254	H	CN	$B(OH)_2$	CHO
255	H	CN	$B(OH)_2$	COOH
256	H	CN	$B(OH)_2$	CH_2OH
257	H	CN	$B(OH)_2$	糖
258	H	CN	$B(OH)_2$	C-グリコシル化合物
259	H	CN	SH	OH
260	H	CN	SH	D-グルシトール
261	H	CN	SH	SO_3H
262	H	CN	SH	PO_3H_2
263	H	CN	SH	CHO
264	H	CN	SH	COOH
265	H	CN	SH	CH_2OH
266	H	CN	SH	糖
267	H	CN	SH	C-グリコシル化合物
268	H	CN	OCH_3	OH
269	H	CN	OCH_3	D-グルシトール
270	H	CN	OCH_3	SO_3H

271	H	CN	OCH_3	PO_3H_2
272	H	CN	OCH_3	CHO
273	H	CN	OCH_3	COOH
274	H	CN	OCH_3	CH_2OH
275	H	CN	OCH_3	糖
276	H	CN	OCH_3	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
277	H	CH_3[a]	H	OH
278	H	CH_3[a]	H	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
279	H	CH_3[a]	H	SO_3H
280	H	CH_3[a]	H	PO_3H_2
281	H	CH_3[a]	H	CHO
282	H	CH_3[a]	H	COOH
283	H	CH_3[a]	H	CH_2OH
284	H	CH_3[a]	H	糖
285	H	CH_3[a]	H	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
286	H	CH_3[a]	OH	OH
287	H	CH_3[a]	OH	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
288	H	CH_3[a]	OH	SO_3H
289	H	CH_3[a]	OH	PO_3H_2
290	H	CH_3[a]	OH	CHO
291	H	CH_3[a]	OH	COOH
292	H	CH_3[a]	OH	CH_2OH
293	H	CH_3[a]	OH	糖
294	H	CH_3[a]	OH	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
295	H	CH_3[a]	CH_3	OH
296	H	CH_3[a]	CH_3	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
297	H	CH_3[a]	CH_3	SO_3H
298	H	CH_3[a]	CH_3	PO_3H_2
299	H	CH_3[a]	CH_3	CHO
300	H	CH_3[a]	CH_3	COOH
301	H	CH_3[a]	CH_3	CH_2OH
302	H	CH_3[a]	CH_3	糖
303	H	CH_3[a]	CH_3	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
304	H	CH_3[a]	Cl	OH
305	H	CH_3[a]	Cl	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
306	H	CH_3[a]	Cl	SO_3H
307	H	CH_3[a]	Cl	PO_3H_2
308	H	CH_3[a]	Cl	CHO
309	H	CH_3[a]	Cl	COOH
310	H	CH_3[a]	Cl	CH_2OH

311	H	CH_3[a]	Cl	糖
312	H	CH_3[a]	Cl	C-グリコシル化合物
313	H	CH_3[a]	$B(OH)_2$	OH
314	H	CH_3[a]	$B(OH)_2$	D-グルシトール
315	H	CH_3[a]	$B(OH)_2$	SO_3H
316	H	CH_3[a]	$B(OH)_2$	PO_3H_2
317	H	CH_3[a]	$B(OH)_2$	CHO
318	H	CH_3[a]	$B(OH)_2$	COOH
319	H	CH_3[a]	$B(OH)_2$	CH_2OH
320	H	CH_3[a]	$B(OH)_2$	糖
321	H	CH_3[a]	$B(OH)_2$	C-グリコシル化合物
322	H	CH_3[a]	SH	OH
323	H	CH_3[a]	SH	D-グルシトール
324	H	CH_3[a]	SH	SO_3H
325	H	CH_3[a]	SH	PO_3H_2
326	H	CH_3[a]	SH	CHO
327	H	CH_3[a]	SH	COOH
328	H	CH_3[a]	SH	CH_2OH
329	H	CH_3[a]	SH	糖
330	H	CH_3[a]	SH	C-グリコシル化合物
331	H	CH_3[a]	OCH_3	OH
332	H	CH_3[a]	OCH_3	D-グルシトール
333	H	CH_3[a]	OCH_3	SO_3H
334	H	CH_3[a]	OCH_3	PO_3H_2
335	H	CH_3[a]	OCH_3	CHO
336	H	CH_3[a]	OCH_3	COOH
337	H	CH_3[a]	OCH_3	CH_2OH
338	H	CH_3[a]	OCH_3	糖
339	H	CH_3[a]	OCH_3	C-グリコシル化合物
340	H	OCH_3[b]	H	OH
341	H	OCH_3[b]	H	D-グルシトール
342	H	OCH_3[b]	H	SO_3H
343	H	OCH_3[b]	H	PO_3H_2
344	H	OCH_3[b]	H	CHO
345	H	OCH_3[b]	H	COOH
346	H	OCH_3[b]	H	CH_2OH
347	H	OCH_3[b]	H	糖
348	H	OCH_3[b]	H	C-グリコシル化合物
349	H	OCH_3[b]	OH	OH
350	H	OCH_3[b]	OH	D-グルシトール

351	H	OCH_3[b]	OH	SO_3H
352	H	OCH_3[b]	OH	PO_3H_2
353	H	OCH_3[b]	OH	CHO
354	H	OCH_3[b]	OH	COOH
355	H	OCH_3[b]	OH	CH_2OH
356	H	OCH_3[b]	OH	糖
357	H	OCH_3[b]	OH	C-グリコシル化合物
358	H	OCH_3[b]	CH_3	OH
359	H	OCH_3[b]	CH_3	D-グルシトール
360	H	OCH_3[b]	CH_3	SO_3H
361	H	OCH_3[b]	CH_3	PO_3H_2
362	H	OCH_3[b]	CH_3	CHO
363	H	OCH_3[b]	CH_3	COOH
364	H	OCH_3[b]	CH_3	CH_2OH
365	H	OCH_3[b]	CH_3	糖
366	H	OCH_3[b]	CH_3	C-グリコシル化合物
367	H	OCH_3[b]	Cl	OH
368	H	OCH_3[b]	Cl	D-グルシトール
369	H	OCH_3[b]	Cl	SO_3H
370	H	OCH_3[b]	Cl	PO_3H_2
371	H	OCH_3[b]	Cl	CHO
372	H	OCH_3[b]	Cl	COOH
373	H	OCH_3[b]	Cl	CH_2OH
374	H	OCH_3[b]	Cl	糖
375	H	OCH_3[b]	Cl	C-グリコシル化合物
376	H	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	OH
377	H	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	D-グルシトール
378	H	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	SO_3H
379	H	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	PO_3H_2
380	H	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	CHO
381	H	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	COOH
382	H	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	CH_2OH
383	H	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	糖
384	H	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	C-グリコシル化合物
385	H	OCH_3[b]	SH	OH
386	H	OCH_3[b]	SH	D-グルシトール
387	H	OCH_3[b]	SH	SO_3H
388	H	OCH_3[b]	SH	PO_3H_2
389	H	OCH_3[b]	SH	CHO
390	H	OCH_3[b]	SH	COOH

391	H	OCH_3[b]	SH	CH_2OH
392	H	OCH_3[b]	SH	糖
393	H	OCH_3[b]	SH	C-グリコシル化合物
394	H	OCH_3[b]	OCH_3	OH
395	H	OCH_3[b]	OCH_3	D-グルシトール
396	H	OCH_3[b]	OCH_3	SO_3H
397	H	OCH_3[b]	OCH_3	PO_3H_2
398	H	OCH_3[b]	OCH_3	CHO
399	H	OCH_3[b]	OCH_3	COOH
400	H	OCH_3[b]	OCH_3	CH_2OH
401	H	OCH_3[b]	OCH_3	糖
402	H	OCH_3[b]	OCH_3	C-グリコシル化合物
403	F	H	H	OH
404	F	H	H	D-グルシトール
405	F	H	H	SO_3H
406	F	H	H	PO_3H_2
407	F	H	H	CHO
408	F	H	H	COOH
409	F	H	H	CH_2OH
410	F	H	H	糖
411	F	H	H	C-グリコシル化合物
412	F	H	OH	CHO
413	F	H	OH	COOH
414	F	H	OH	CH_2OH
415	F	H	OH	糖
416	F	H	OH	C-グリコシル化合物
417	F	H	CH_3	OH
418	F	H	CH_3	D-グルシトール
419	F	H	CH_3	SO_3H
420	F	H	CH_3	PO_3H_2
421	F	H	CH_3	CHO
422	F	H	CH_3	COOH
423	F	H	CH_3	CH_2OH
424	F	H	CH_3	糖
425	F	H	CH_3	C-グリコシル化合物
426	F	H	Cl	OH
427	F	H	Cl	D-グルシトール
428	F	H	Cl	SO_3H
429	F	H	Cl	PO_3H_2
430	F	H	Cl	CHO
431	F	H	Cl	COOH
432	F	H	Cl	CH_2OH
433	F	H	Cl	糖
434	F	H	Cl	C-グリコシル化合物

435	F	H	$B(OH)_2$	OH
436	F	H	$B(OH)_2$	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
437	F	H	$B(OH)_2$	SO_3H
438	F	H	$B(OH)_2$	PO_3H_2
439	F	H	$B(OH)_2$	CHO
440	F	H	$B(OH)_2$	COOH
441	F	H	$B(OH)_2$	CH_2OH
442	F	H	$B(OH)_2$	糖
443	F	H	$B(OH)_2$	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
444	F	H	SH	OH
445	F	H	SH	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
446	F	H	SH	SO_3H
447	F	H	SH	PO_3H_2
448	F	H	SH	CHO
449	F	H	SH	COOH
450	F	H	SH	CH_2OH
451	F	H	SH	糖
452	F	H	SH	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
453	F	H	OCH_3	OH
454	F	H	OCH_3	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
455	F	H	OCH_3	SO_3H
456	F	H	OCH_3	PO_3H_2
457	F	H	OCH_3	CHO
458	F	H	OCH_3	COOH
459	F	H	OCH_3	CH_2OH
460	F	H	OCH_3	糖
461	F	H	OCH_3	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
462	F	F	H	OH
463	F	F	H	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
464	F	F	H	SO_3H
465	F	F	H	PO_3H_2
466	F	F	H	CHO
467	F	F	H	COOH
468	F	F	H	CH_2OH
469	F	F	H	糖
470	F	F	H	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
471	F	F	OH	CHO
472	F	F	OH	COOH
473	F	F	OH	CH_2OH
474	F	F	OH	糖
475	F	F	OH	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
476	F	F	CH_3	OH
477	F	F	CH_3	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
478	F	F	CH_3	SO_3H
479	F	F	CH_3	PO_3H_2

480	F	F	CH_3	CHO
481	F	F	CH_3	COOH
482	F	F	CH_3	CH_2OH
483	F	F	CH_3	糖
484	F	F	CH_3	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
485	F	F	Cl	OH
486	F	F	Cl	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
487	F	F	Cl	SO_3H
488	F	F	Cl	PO_3H_2
489	F	F	Cl	CHO
490	F	F	Cl	COOH
491	F	F	Cl	CH_2OH
492	F	F	Cl	糖
493	F	F	Cl	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
494	F	F	$B(OH)_2$	OH
495	F	F	$B(OH)_2$	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
496	F	F	$B(OH)_2$	SO_3H
497	F	F	$B(OH)_2$	PO_3H_2
498	F	F	$B(OH)_2$	CHO
499	F	F	$B(OH)_2$	COOH
500	F	F	$B(OH)_2$	CH_2OH
501	F	F	$B(OH)_2$	糖
502	F	F	$B(OH)_2$	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
503	F	F	SH	OH
504	F	F	SH	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
505	F	F	SH	SO_3H
506	F	F	SH	PO_3H_2
507	F	F	SH	CHO
508	F	F	SH	COOH
509	F	F	SH	CH_2OH
510	F	F	SH	糖
511	F	F	SH	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
512	F	F	OCH_3	OH
513	F	F	OCH_3	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
514	F	F	OCH_3	SO_3H
515	F	F	OCH_3	PO_3H_2
516	F	F	OCH_3	CHO
517	F	F	OCH_3	COOH
518	F	F	OCH_3	CH_2OH
519	F	F	OCH_3	糖
520	F	F	OCH_3	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
521	F	Cl	H	OH
522	F	Cl	H	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
523	F	Cl	H	SO_3H

524	F	Cl	H	PO_3H_2
525	F	Cl	H	CHO
526	F	Cl	H	COOH
527	F	Cl	H	CH_2OH
528	F	Cl	H	糖
529	F	Cl	H	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
530	F	Cl	OH	CHO
531	F	Cl	OH	COOH
532	F	Cl	OH	CH_2OH
533	F	Cl	OH	糖
534	F	Cl	OH	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
535	F	Cl	CH_3	OH
536	F	Cl	CH_3	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
537	F	Cl	CH_3	SO_3H
538	F	Cl	CH_3	PO_3H_2
539	F	Cl	CH_3	CHO
540	F	Cl	CH_3	COOH
541	F	Cl	CH_3	CH_2OH
542	F	Cl	CH_3	糖
543	F	Cl	CH_3	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
544	F	Cl	Cl	OH
545	F	Cl	Cl	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
546	F	Cl	Cl	SO_3H
547	F	Cl	Cl	PO_3H_2
548	F	Cl	Cl	CHO
549	F	Cl	Cl	COOH
550	F	Cl	Cl	CH_2OH
551	F	Cl	Cl	糖
552	F	Cl	Cl	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
553	F	Cl	$B(OH)_2$	OH
554	F	Cl	$B(OH)_2$	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
555	F	Cl	$B(OH)_2$	SO_3H
556	F	Cl	$B(OH)_2$	PO_3H_2
557	F	Cl	$B(OH)_2$	CHO
558	F	Cl	$B(OH)_2$	COOH
559	F	Cl	$B(OH)_2$	CH_2OH
560	F	Cl	$B(OH)_2$	糖
561	F	Cl	$B(OH)_2$	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
562	F	Cl	SH	OH
563	F	Cl	SH	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
564	F	Cl	SH	SO_3H
565	F	Cl	SH	PO_3H_2
566	F	Cl	SH	CHO
567	F	Cl	SH	COOH
568	F	Cl	SH	CH_2OH

569	F	Cl	SH	糖
570	F	Cl	SH	C-グリコシル化合物
571	F	Cl	OCH_3	OH
572	F	Cl	OCH_3	D-グルシトール
573	F	Cl	OCH_3	SO_3H
574	F	Cl	OCH_3	PO_3H_2
575	F	Cl	OCH_3	CHO
576	F	Cl	OCH_3	COOH
577	F	Cl	OCH_3	CH_2OH
578	F	Cl	OCH_3	糖
579	F	Cl	OCH_3	C-グリコシル化合物
580	F	CN	H	OH
581	F	CN	H	D-グルシトール
582	F	CN	H	SO_3H
583	F	CN	H	PO_3H_2
584	F	CN	H	CHO
585	F	CN	H	COOH
586	F	CN	H	CH_2OH
587	F	CN	H	糖
588	F	CN	H	C-グリコシル化合物
589	F	CN	OH	OH
590	F	CN	OH	D-グルシトール
591	F	CN	OH	SO_3H
592	F	CN	OH	PO_3H_2
593	F	CN	OH	CHO
594	F	CN	OH	COOH
595	F	CN	OH	CH_2OH
596	F	CN	OH	糖
597	F	CN	OH	C-グリコシル化合物
598	F	CN	CH_3	OH
599	F	CN	CH_3	D-グルシトール
600	F	CN	CH_3	SO_3H
601	F	CN	CH_3	PO_3H_2
602	F	CN	CH_3	CHO
603	F	CN	CH_3	COOH
604	F	CN	CH_3	CH_2OH
605	F	CN	CH_3	糖
606	F	CN	CH_3	C-グリコシル化合物
607	F	CN	Cl	OH
608	F	CN	Cl	D-グルシトール
609	F	CN	Cl	SO_3H
610	F	CN	Cl	PO_3H_2
611	F	CN	Cl	CHO
612	F	CN	Cl	COOH
613	F	CN	Cl	CH_2OH

614	F	CN	Cl	糖
615	F	CN	Cl	C-グリコシル化合物
616	F	CN	$B(OH)_2$	OH
617	F	CN	$B(OH)_2$	D-グルシトール
618	F	CN	$B(OH)_2$	SO_3H
619	F	CN	$B(OH)_2$	PO_3H_2
620	F	CN	$B(OH)_2$	CHO
621	F	CN	$B(OH)_2$	COOH
622	F	CN	$B(OH)_2$	CH_2OH
623	F	CN	$B(OH)_2$	糖
624	F	CN	$B(OH)_2$	C-グリコシル化合物
625	F	CN	SH	OH
626	F	CN	SH	D-グルシトール
627	F	CN	SH	SO_3H
628	F	CN	SH	PO_3H_2
629	F	CN	SH	CHO
630	F	CN	SH	COOH
631	F	CN	SH	CH_2OH
632	F	CN	SH	糖
633	F	CN	SH	C-グリコシル化合物
634	F	CN	OCH_3	OH
635	F	CN	OCH_3	D-グルシトール
636	F	CN	OCH_3	SO_3H
637	F	CN	OCH_3	PO_3H_2
638	F	CN	OCH_3	CHO
639	F	CN	OCH_3	COOH
640	F	CN	OCH_3	CH_2OH
641	F	CN	OCH_3	糖
642	F	CN	OCH_3	C-グリコシル化合物
643	F	CH_3[a]	H	OH
644	F	CH_3[a]	H	D-グルシトール
645	F	CH_3[a]	H	SO_3H
646	F	CH_3[a]	H	PO_3H_2
647	F	CH_3[a]	H	CHO
648	F	CH_3[a]	H	COOH
649	F	CH_3[a]	H	CH_2OH
650	F	CH_3[a]	H	糖
651	F	CH_3[a]	H	C-グリコシル化合物
652	F	CH_3[a]	OH	OH
653	F	CH_3[a]	OH	D-グルシトール
654	F	CH_3[a]	OH	SO_3H
655	F	CH_3[a]	OH	PO_3H_2

656	F	CH_3[a]	OH	CHO
657	F	CH_3[a]	OH	COOH
658	F	CH_3[a]	OH	CH_2OH
659	F	CH_3[a]	OH	糖
660	F	CH_3[a]	OH	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
661	F	CH_3[a]	CH_3	OH
662	F	CH_3[a]	CH_3	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
663	F	CH_3[a]	CH_3	SO_3H
664	F	CH_3[a]	CH_3	PO_3H_2
665	F	CH_3[a]	CH_3	CHO
666	F	CH_3[a]	CH_3	COOH
667	F	CH_3[a]	CH_3	CH_2OH
668	F	CH_3[a]	CH_3	糖
669	F	CH_3[a]	CH_3	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
670	F	CH_3[a]	Cl	OH
671	F	CH_3[a]	Cl	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
672	F	CH_3[a]	Cl	SO_3H
673	F	CH_3[a]	Cl	PO_3H_2
674	F	CH_3[a]	Cl	CHO
675	F	CH_3[a]	Cl	COOH
676	F	CH_3[a]	Cl	CH_2OH
677	F	CH_3[a]	Cl	糖
678	F	CH_3[a]	Cl	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
679	F	CH_3[a]	$B(OH)_2$	OH
680	F	CH_3[a]	$B(OH)_2$	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
681	F	CH_3[a]	$B(OH)_2$	SO_3H
682	F	CH_3[a]	$B(OH)_2$	PO_3H_2
683	F	CH_3[a]	$B(OH)_2$	CHO
684	F	CH_3[a]	$B(OH)_2$	COOH
685	F	CH_3[a]	$B(OH)_2$	CH_2OH
686	F	CH_3[a]	$B(OH)_2$	糖
687	F	CH_3[a]	$B(OH)_2$	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
688	F	CH_3[a]	SH	OH
689	F	CH_3[a]	SH	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
690	F	CH_3[a]	SH	SO_3H
691	F	CH_3[a]	SH	PO_3H_2
692	F	CH_3[a]	SH	CHO
693	F	CH_3[a]	SH	COOH
694	F	CH_3[a]	SH	CH_2OH

695	F	CH_3[a]	SH	糖
696	F	CH_3[a]	SH	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
697	F	CH_3[a]	OCH_3	OH
698	F	CH_3[a]	OCH_3	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
699	F	CH_3[a]	OCH_3	SO_3H
700	F	CH_3[a]	OCH_3	PO_3H_2
701	F	CH_3[a]	OCH_3	CHO
702	F	CH_3[a]	OCH_3	COOH
703	F	CH_3[a]	OCH_3	CH_2OH
704	F	CH_3[a]	OCH_3	糖
705	F	CH_3[a]	OCH_3	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
706	F	OCH_3[b]	H	OH
707	F	OCH_3[b]	H	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
708	F	OCH_3[b]	H	SO_3H
709	F	OCH_3[b]	H	PO_3H_2
710	F	OCH_3[b]	H	CHO
711	F	OCH_3[b]	H	COOH
712	F	OCH_3[b]	H	CH_2OH
713	F	OCH_3[b]	H	糖
714	F	OCH_3[b]	H	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
715	F	OCH_3[b]	OH	OH
716	F	OCH_3[b]	OH	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
717	F	OCH_3[b]	OH	SO_3H
718	F	OCH_3[b]	OH	PO_3H_2
719	F	OCH_3[b]	OH	CHO
720	F	OCH_3[b]	OH	COOH
721	F	OCH_3[b]	OH	CH_2OH
722	F	OCH_3[b]	OH	糖
723	F	OCH_3[b]	OH	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
724	F	OCH_3[b]	CH_3	OH
725	F	OCH_3[b]	CH_3	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
726	F	OCH_3[b]	CH_3	SO_3H
727	F	OCH_3[b]	CH_3	PO_3H_2
728	F	OCH_3[b]	CH_3	CHO
729	F	OCH_3[b]	CH_3	COOH
730	F	OCH_3[b]	CH_3	CH_2OH
731	F	OCH_3[b]	CH_3	糖
732	F	OCH_3[b]	CH_3	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
733	F	OCH_3[b]	Cl	OH
734	F	OCH_3[b]	Cl	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ

735	F	OCH_3[b]	Cl	SO_3H
736	F	OCH_3[b]	Cl	PO_3H_2
737	F	OCH_3[b]	Cl	CHO
738	F	OCH_3[b]	Cl	COOH
739	F	OCH_3[b]	Cl	CH_2OH
740	F	OCH_3[b]	Cl	糖
741	F	OCH_3[b]	Cl	C-グリコシル化合物
742	F	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	OH
743	F	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	D-グルシトール
744	F	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	SO_3H
745	F	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	PO_3H_2
746	F	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	CHO
747	F	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	COOH
748	F	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	CH_2OH
749	F	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	糖
750	F	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	C-グリコシル化合物
751	F	OCH_3[b]	SH	OH
752	F	OCH_3[b]	SH	D-グルシトール
753	F	OCH_3[b]	SH	SO_3H
754	F	OCH_3[b]	SH	PO_3H_2
755	F	OCH_3[b]	SH	CHO
756	F	OCH_3[b]	SH	COOH
757	F	OCH_3[b]	SH	CH_2OH
758	F	OCH_3[b]	SH	糖
759	F	OCH_3[b]	SH	C-グリコシル化合物
760	F	OCH_3[b]	OCH_3	OH
761	F	OCH_3[b]	OCH_3	D-グルシトール
762	F	OCH_3[b]	OCH_3	SO_3H
763	F	OCH_3[b]	OCH_3	PO_3H_2
764	F	OCH_3[b]	OCH_3	CHO
765	F	OCH_3[b]	OCH_3	COOH
766	F	OCH_3[b]	OCH_3	CH_2OH
767	F	OCH_3[b]	OCH_3	糖
768	F	OCH_3[b]	OCH_3	C-グリコシル化合物
769	Cl	H	H	OH
770	Cl	H	H	D-グルシトール
771	Cl	H	H	SO_3H
772	Cl	H	H	PO_3H_2
773	Cl	H	H	CHO
774	Cl	H	H	COOH
775	Cl	H	H	CH_2OH

776	Cl	H	H	糖
777	Cl	H	H	C-グリコシル化合物
778	Cl	H	OH	CHO
779	Cl	H	OH	COOH
780	Cl	H	OH	CH_2OH
781	Cl	H	OH	糖
782	Cl	H	OH	C-グリコシル化合物
783	Cl	H	CH_3	OH
784	Cl	H	CH_3	D-グルシトール
785	Cl	H	CH_3	SO_3H
786	Cl	H	CH_3	PO_3H_2
787	Cl	H	CH_3	CHO
788	Cl	H	CH_3	COOH
789	Cl	H	CH_3	CH_2OH
790	Cl	H	CH_3	糖
791	Cl	H	CH_3	C-グリコシル化合物
792	Cl	H	Cl	OH
793	Cl	H	Cl	D-グルシトール
794	Cl	H	Cl	SO_3H
795	Cl	H	Cl	PO_3H_2
796	Cl	H	Cl	CHO
797	Cl	H	Cl	COOH
798	Cl	H	Cl	CH_2OH
799	Cl	H	Cl	糖
800	Cl	H	Cl	C-グリコシル化合物
801	Cl	H	$B(OH)_2$	OH
802	Cl	H	$B(OH)_2$	D-グルシトール
803	Cl	H	$B(OH)_2$	SO_3H
804	Cl	H	$B(OH)_2$	PO_3H_2
805	Cl	H	$B(OH)_2$	CHO
806	Cl	H	$B(OH)_2$	COOH
807	Cl	H	$B(OH)_2$	CH_2OH
808	Cl	H	$B(OH)_2$	糖
809	Cl	H	$B(OH)_2$	C-グリコシル化合物
810	Cl	H	SH	OH
811	Cl	H	SH	D-グルシトール
812	Cl	H	SH	SO_3H
813	Cl	H	SH	PO_3H_2
814	Cl	H	SH	CHO
815	Cl	H	SH	COOH
816	Cl	H	SH	CH_2OH
817	Cl	H	SH	糖
818	Cl	H	SH	C-グリコシル化合物
819	Cl	H	OCH_3	OH
820	Cl	H	OCH_3	D-グルシトール

821	Cl	H	OCH_3	SO_3H
822	Cl	H	OCH_3	PO_3H_2
823	Cl	H	OCH_3	CHO
824	Cl	H	OCH_3	COOH
825	Cl	H	OCH_3	CH_2OH
826	Cl	H	OCH_3	糖
827	Cl	H	OCH_3	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
828	Cl	F	H	OH
829	Cl	F	H	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
830	Cl	F	H	SO_3H
831	Cl	F	H	PO_3H_2
832	Cl	F	H	CHO
833	Cl	F	H	COOH
834	Cl	F	H	CH_2OH
835	Cl	F	H	糖
836	Cl	F	H	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
837	Cl	F	OH	CHO
838	Cl	F	OH	COOH
839	Cl	F	OH	CH_2OH
840	Cl	F	OH	糖
841	Cl	F	OH	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
842	Cl	F	CH_3	OH
843	Cl	F	CH_3	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
844	Cl	F	CH_3	SO_3H
845	Cl	F	CH_3	PO_3H_2
846	Cl	F	CH_3	CHO
847	Cl	F	CH_3	COOH
848	Cl	F	CH_3	CH_2OH
849	Cl	F	CH_3	糖
850	Cl	F	CH_3	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
851	Cl	F	Cl	OH
852	Cl	F	Cl	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
853	Cl	F	Cl	SO_3H
854	Cl	F	Cl	PO_3H_2
855	Cl	F	Cl	CHO
856	Cl	F	Cl	COOH
857	Cl	F	Cl	CH_2OH
858	Cl	F	Cl	糖
859	Cl	F	Cl	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
860	Cl	F	$B(OH)_2$	OH
861	Cl	F	$B(OH)_2$	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
862	Cl	F	$B(OH)_2$	SO_3H
863	Cl	F	$B(OH)_2$	PO_3H_2
864	Cl	F	$B(OH)_2$	CHO
865	Cl	F	$B(OH)_2$	COOH

866	Cl	F	$B(OH)_2$	CH_2OH
867	Cl	F	$B(OH)_2$	糖
868	Cl	F	$B(OH)_2$	C-グリコシル化合物
869	Cl	F	SH	OH
870	Cl	F	SH	D-グルシトール
871	Cl	F	SH	SO_3H
872	Cl	F	SH	PO_3H_2
873	Cl	F	SH	CHO
874	Cl	F	SH	COOH
875	Cl	F	SH	CH_2OH
876	Cl	F	SH	糖
877	Cl	F	SH	C-グリコシル化合物
878	Cl	F	OCH_3	OH
879	Cl	F	OCH_3	D-グルシトール
880	Cl	F	OCH_3	SO_3H
881	Cl	F	OCH_3	PO_3H_2
882	Cl	F	OCH_3	CHO
883	Cl	F	OCH_3	COOH
884	Cl	F	OCH_3	CH_2OH
885	Cl	F	OCH_3	糖
886	Cl	F	OCH_3	C-グリコシル化合物
887	Cl	Cl	H	OH
888	Cl	Cl	H	D-グルシトール
889	Cl	Cl	H	SO_3H
890	Cl	Cl	H	PO_3H_2
891	Cl	Cl	H	CHO
892	Cl	Cl	H	COOH
893	Cl	Cl	H	CH_2OH
894	Cl	Cl	H	糖
895	Cl	Cl	H	C-グリコシル化合物
896	Cl	Cl	OH	CHO
897	Cl	Cl	OH	COOH
898	Cl	Cl	OH	CH_2OH
899	Cl	Cl	OH	糖
900	Cl	Cl	OH	C-グリコシル化合物
901	Cl	Cl	CH_3	OH
902	Cl	Cl	CH_3	D-グルシトール
903	Cl	Cl	CH_3	SO_3H
904	Cl	Cl	CH_3	PO_3H_2
905	Cl	Cl	CH_3	CHO
906	Cl	Cl	CH_3	COOH
907	Cl	Cl	CH_3	CH_2OH
908	Cl	Cl	CH_3	糖
909	Cl	Cl	CH_3	C-グリコシル化合物
910	Cl	Cl	Cl	OH

911	Cl	Cl	Cl	D-グルシトール
912	Cl	Cl	Cl	SO_3H
913	Cl	Cl	Cl	PO_3H_2
914	Cl	Cl	Cl	CHO
915	Cl	Cl	Cl	COOH
916	Cl	Cl	Cl	CH_2OH
917	Cl	Cl	Cl	糖
918	Cl	Cl	Cl	C-グリコシル化合物
919	Cl	Cl	$B(OH)_2$	OH
920	Cl	Cl	$B(OH)_2$	D-グルシトール
921	Cl	Cl	$B(OH)_2$	SO_3H
922	Cl	Cl	$B(OH)_2$	PO_3H_2
923	Cl	Cl	$B(OH)_2$	CHO
924	Cl	Cl	$B(OH)_2$	COOH
925	Cl	Cl	$B(OH)_2$	CH_2OH
926	Cl	Cl	$B(OH)_2$	糖
927	Cl	Cl	$B(OH)_2$	C-グリコシル化合物
928	Cl	Cl	SH	OH
929	Cl	Cl	SH	D-グルシトール
930	Cl	Cl	SH	SO_3H
931	Cl	Cl	SH	PO_3H_2
932	Cl	Cl	SH	CHO
933	Cl	Cl	SH	COOH
934	Cl	Cl	SH	CH_2OH
935	Cl	Cl	SH	糖
936	Cl	Cl	SH	C-グリコシル化合物
937	Cl	Cl	OCH_3	OH
938	Cl	Cl	OCH_3	D-グルシトール
939	Cl	Cl	OCH_3	SO_3H
940	Cl	Cl	OCH_3	PO_3H_2
941	Cl	Cl	OCH_3	CHO
942	Cl	Cl	OCH_3	COOH
943	Cl	Cl	OCH_3	CH_2OH
944	Cl	Cl	OCH_3	糖
945	Cl	Cl	OCH_3	C-グリコシル化合物
946	Cl	CN	H	OH
947	Cl	CN	H	D-グルシトール
948	Cl	CN	H	SO_3H
949	Cl	CN	H	PO_3H_2
950	Cl	CN	H	CHO
951	Cl	CN	H	COOH
952	Cl	CN	H	CH_2OH
953	Cl	CN	H	糖
954	Cl	CN	H	C-グリコシル化合物
955	Cl	CN	OH	OH

956	Cl	CN	OH	D-グルシトール
957	Cl	CN	OH	SO_3H
958	Cl	CN	OH	PO_3H_2
959	Cl	CN	OH	CHO
960	Cl	CN	OH	COOH
961	Cl	CN	OH	CH_2OH
962	Cl	CN	OH	糖
963	Cl	CN	OH	C-グリコシル化合物
964	Cl	CN	CH_3	OH
965	Cl	CN	CH_3	D-グルシトール
966	Cl	CN	CH_3	SO_3H
967	Cl	CN	CH_3	PO_3H_2
968	Cl	CN	CH_3	CHO
969	Cl	CN	CH_3	COOH
970	Cl	CN	CH_3	CH_2OH
971	Cl	CN	CH_3	糖
972	Cl	CN	CH_3	C-グリコシル化合物
973	Cl	CN	Cl	OH
974	Cl	CN	Cl	D-グルシトール
975	Cl	CN	Cl	SO_3H
976	Cl	CN	Cl	PO_3H_2
977	Cl	CN	Cl	CHO
978	Cl	CN	Cl	COOH
979	Cl	CN	Cl	CH_2OH
980	Cl	CN	Cl	糖
981	Cl	CN	Cl	C-グリコシル化合物
982	Cl	CN	$B(OH)_2$	OH
983	Cl	CN	$B(OH)_2$	D-グルシトール
984	Cl	CN	$B(OH)_2$	SO_3H
985	Cl	CN	$B(OH)_2$	PO_3H_2
986	Cl	CN	$B(OH)_2$	CHO
987	Cl	CN	$B(OH)_2$	COOH
988	Cl	CN	$B(OH)_2$	CH_2OH
989	Cl	CN	$B(OH)_2$	糖
990	Cl	CN	$B(OH)_2$	C-グリコシル化合物
991	Cl	CN	SH	OH
992	Cl	CN	SH	D-グルシトール
993	Cl	CN	SH	SO_3H
994	Cl	CN	SH	PO_3H_2
995	Cl	CN	SH	CHO
996	Cl	CN	SH	COOH
997	Cl	CN	SH	CH_2OH
998	Cl	CN	SH	糖
999	Cl	CN	SH	C-グリコシル化合物
1000	Cl	CN	OCH_3	OH

1001	Cl	CN	OCH_3	D-グルシトール
1002	Cl	CN	OCH_3	SO_3H
1003	Cl	CN	OCH_3	PO_3H_2
1004	Cl	CN	OCH_3	CHO
1005	Cl	CN	OCH_3	COOH
1006	Cl	CN	OCH_3	CH_2OH
1007	Cl	CN	OCH_3	糖
1008	Cl	CN	OCH_3	C-グリコシル化合物
1009	Cl	CH_3[a]	H	OH
1010	Cl	CH_3[a]	H	D-グルシトール
1011	Cl	CH_3[a]	H	SO_3H
1012	Cl	CH_3[a]	H	PO_3H_2
1013	Cl	CH_3[a]	H	CHO
1014	Cl	CH_3[a]	H	COOH
1015	Cl	CH_3[a]	H	CH_2OH
1016	Cl	CH_3[a]	H	糖
1017	Cl	CH_3[a]	H	C-グリコシル化合物
1018	Cl	CH_3[a]	OH	OH
1019	Cl	CH_3[a]	OH	D-グルシトール
1020	Cl	CH_3[a]	OH	SO_3H
1021	Cl	CH_3[a]	OH	PO_3H_2
1022	Cl	CH_3[a]	OH	CHO
1023	Cl	CH_3[a]	OH	COOH
1024	Cl	CH_3[a]	OH	CH_2OH
1025	Cl	CH_3[a]	OH	糖
1026	Cl	CH_3[a]	OH	C-グリコシル化合物
1027	Cl	CH_3[a]	CH_3	OH
1028	Cl	CH_3[a]	CH_3	D-グルシトール
1029	Cl	CH_3[a]	CH_3	SO_3H
1030	Cl	CH_3[a]	CH_3	PO_3H_2
1031	Cl	CH_3[a]	CH_3	CHO
1032	Cl	CH_3[a]	CH_3	COOH
1033	Cl	CH_3[a]	CH_3	CH_2OH
1034	Cl	CH_3[a]	CH_3	糖
1035	Cl	CH_3[a]	CH_3	C-グリコシル化合物
1036	Cl	CH_3[a]	Cl	OH
1037	Cl	CH_3[a]	Cl	D-グルシトール
1038	Cl	CH_3[a]	Cl	SO_3H
1039	Cl	CH_3[a]	Cl	PO_3H_2
1040	Cl	CH_3[a]	Cl	CHO

1041	Cl	CH_3[a]	Cl	COOH
1042	Cl	CH_3[a]	Cl	CH_2OH
1043	Cl	CH_3[a]	Cl	糖
1044	Cl	CH_3[a]	Cl	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1045	Cl	CH_3[a]	$B(OH)_2$	OH
1046	Cl	CH_3[a]	$B(OH)_2$	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1047	Cl	CH_3[a]	$B(OH)_2$	SO_3H
1048	Cl	CH_3[a]	$B(OH)_2$	PO_3H_2
1049	Cl	CH_3[a]	$B(OH)_2$	CHO
1050	Cl	CH_3[a]	$B(OH)_2$	COOH
1051	Cl	CH_3[a]	$B(OH)_2$	CH_2OH
1052	Cl	CH_3[a]	$B(OH)_2$	糖
1053	Cl	CH_3[a]	$B(OH)_2$	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1054	Cl	CH_3[a]	SH	OH
1055	Cl	CH_3[a]	SH	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1056	Cl	CH_3[a]	SH	SO_3H
1057	Cl	CH_3[a]	SH	PO_3H_2
1058	Cl	CH_3[a]	SH	CHO
1059	Cl	CH_3[a]	SH	COOH
1060	Cl	CH_3[a]	SH	CH_2OH
1061	Cl	CH_3[a]	SH	糖
1062	Cl	CH_3[a]	SH	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1063	Cl	CH_3[a]	OCH_3	OH
1064	Cl	CH_3[a]	OCH_3	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1065	Cl	CH_3[a]	OCH_3	SO_3H
1066	Cl	CH_3[a]	OCH_3	PO_3H_2
1067	Cl	CH_3[a]	OCH_3	CHO
1068	Cl	CH_3[a]	OCH_3	COOH
1069	Cl	CH_3[a]	OCH_3	CH_2OH
1070	Cl	CH_3[a]	OCH_3	糖
1071	Cl	CH_3[a]	OCH_3	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1072	Cl	OCH_3[b]	H	OH
1073	Cl	OCH_3[b]	H	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1074	Cl	OCH_3[b]	H	SO_3H
1075	Cl	OCH_3[b]	H	PO_3H_2
1076	Cl	OCH_3[b]	H	CHO
1077	Cl	OCH_3[b]	H	COOH
1078	Cl	OCH_3[b]	H	CH_2OH
1079	Cl	OCH_3[b]	H	糖
1080	Cl	OCH_3[b]	H	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物

1081	Cl	OCH_3[b]	OH	OH
1082	Cl	OCH_3[b]	OH	D-グルシトール
1083	Cl	OCH_3[b]	OH	SO_3H
1084	Cl	OCH_3[b]	OH	PO_3H_2
1085	Cl	OCH_3[b]	OH	CHO
1086	Cl	OCH_3[b]	OH	COOH
1087	Cl	OCH_3[b]	OH	CH_2OH
1088	Cl	OCH_3[b]	OH	糖
1089	Cl	OCH_3[b]	OH	C-グリコシル化合物
1090	Cl	OCH_3[b]	CH_3	OH
1091	Cl	OCH_3[b]	CH_3	D-グルシトール
1092	Cl	OCH_3[b]	CH_3	SO_3H
1093	Cl	OCH_3[b]	CH_3	PO_3H_2
1094	Cl	OCH_3[b]	CH_3	CHO
1095	Cl	OCH_3[b]	CH_3	COOH
1096	Cl	OCH_3[b]	CH_3	CH_2OH
1097	Cl	OCH_3[b]	CH_3	糖
1098	Cl	OCH_3[b]	CH_3	C-グリコシル化合物
1099	Cl	OCH_3[b]	Cl	OH
1100	Cl	OCH_3[b]	Cl	D-グルシトール
1101	Cl	OCH_3[b]	Cl	SO_3H
1102	Cl	OCH_3[b]	Cl	PO_3H_2
1103	Cl	OCH_3[b]	Cl	CHO
1104	Cl	OCH_3[b]	Cl	COOH
1105	Cl	OCH_3[b]	Cl	CH_2OH
1106	Cl	OCH_3[b]	Cl	糖
1107	Cl	OCH_3[b]	Cl	C-グリコシル化合物
1108	Cl	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	OH
1109	Cl	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	D-グルシトール
1110	Cl	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	SO_3H
1111	Cl	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	PO_3H_2
1112	Cl	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	CHO
1113	Cl	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	COOH
1114	Cl	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	CH_2OH
1115	Cl	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	糖
1116	Cl	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	C-グリコシル化合物
1117	Cl	OCH_3[b]	SH	OH
1118	Cl	OCH_3[b]	SH	D-グルシトール
1119	Cl	OCH_3[b]	SH	SO_3H
1120	Cl	OCH_3[b]	SH	PO_3H_2

1121	Cl	OCH_3[b]	SH	CHO
1122	Cl	OCH_3[b]	SH	COOH
1123	Cl	OCH_3[b]	SH	CH_2OH
1124	Cl	OCH_3[b]	SH	糖
1125	Cl	OCH_3[b]	SH	C-グリコシル化合物
1126	Cl	OCH_3[b]	OCH_3	OH
1127	Cl	OCH_3[b]	OCH_3	D-グルシトール
1128	Cl	OCH_3[b]	OCH_3	SO_3H
1129	Cl	OCH_3[b]	OCH_3	PO_3H_2
1130	Cl	OCH_3[b]	OCH_3	CHO
1131	Cl	OCH_3[b]	OCH_3	COOH
1132	Cl	OCH_3[b]	OCH_3	CH_2OH
1133	Cl	OCH_3[b]	OCH_3	糖
1134	Cl	OCH_3[b]	OCH_3	C-グリコシル化合物
1135	CN	H	H	OH
1136	CN	H	H	D-グルシトール
1137	CN	H	H	SO_3H
1138	CN	H	H	PO_3H_2
1139	CN	H	H	CHO
1140	CN	H	H	COOH
1141	CN	H	H	CH_2OH
1142	CN	H	H	糖
1143	CN	H	H	C-グリコシル化合物
1144	CN	H	OH	OH
1145	CN	H	OH	D-グルシトール
1146	CN	H	OH	SO_3H
1147	CN	H	OH	PO_3H_2
1148	CN	H	OH	CHO
1149	CN	H	OH	COOH
1150	CN	H	OH	CH_2OH
1151	CN	H	OH	糖
1152	CN	H	OH	C-グリコシル化合物
1153	CN	H	CH_3	OH
1154	CN	H	CH_3	D-グルシトール
1155	CN	H	CH_3	SO_3H
1156	CN	H	CH_3	PO_3H_2
1157	CN	H	CH_3	CHO
1158	CN	H	CH_3	COOH
1159	CN	H	CH_3	CH_2OH
1160	CN	H	CH_3	糖
1161	CN	H	CH_3	C-グリコシル化合物
1162	CN	H	Cl	OH
1163	CN	H	Cl	D-グルシトール
1164	CN	H	Cl	SO_3H

1165	CN	H	Cl	PO_3H_2
1166	CN	H	Cl	CHO
1167	CN	H	Cl	COOH
1168	CN	H	Cl	CH_2OH
1169	CN	H	Cl	糖
1170	CN	H	Cl	C-グリコシル化合物
1171	CN	H	$B(OH)_2$	OH
1172	CN	H	$B(OH)_2$	D-グルシトール
1173	CN	H	$B(OH)_2$	SO_3H
1174	CN	H	$B(OH)_2$	PO_3H_2
1175	CN	H	$B(OH)_2$	CHO
1176	CN	H	$B(OH)_2$	COOH
1177	CN	H	$B(OH)_2$	CH_2OH
1178	CN	H	$B(OH)_2$	糖
1179	CN	H	$B(OH)_2$	C-グリコシル化合物
1180	CN	H	SH	OH
1181	CN	H	SH	D-グルシトール
1182	CN	H	SH	SO_3H
1183	CN	H	SH	PO_3H_2
1184	CN	H	SH	CHO
1185	CN	H	SH	COOH
1186	CN	H	SH	CH_2OH
1187	CN	H	SH	糖
1188	CN	H	SH	C-グリコシル化合物
1189	CN	H	OCH_3	OH
1190	CN	H	OCH_3	D-グルシトール
1191	CN	H	OCH_3	SO_3H
1192	CN	H	OCH_3	PO_3H_2
1193	CN	H	OCH_3	CHO
1194	CN	H	OCH_3	COOH
1195	CN	H	OCH_3	CH_2OH
1196	CN	H	OCH_3	糖
1197	CN	H	OCH_3	C-グリコシル化合物
1198	CN	F	H	OH
1199	CN	F	H	D-グルシトール
1200	CN	F	H	SO_3H
1201	CN	F	H	PO_3H_2
1202	CN	F	H	CHO
1203	CN	F	H	COOH
1204	CN	F	H	CH_2OH
1205	CN	F	H	糖
1206	CN	F	H	C-グリコシル化合物
1207	CN	F	OH	OH
1208	CN	F	OH	D-グルシトール
1209	CN	F	OH	SO_3H

1210	CN	F	OH	PO_3H_2
1211	CN	F	OH	CHO
1212	CN	F	OH	COOH
1213	CN	F	OH	CH_2OH
1214	CN	F	OH	糖
1215	CN	F	OH	C-グリコシル化合物
1216	CN	F	CH_3	OH
1217	CN	F	CH_3	D-グルシトール
1218	CN	F	CH_3	SO_3H
1219	CN	F	CH_3	PO_3H_2
1220	CN	F	CH_3	CHO
1221	CN	F	CH_3	COOH
1222	CN	F	CH_3	CH_2OH
1223	CN	F	CH_3	糖
1224	CN	F	CH_3	C-グリコシル化合物
1225	CN	F	Cl	OH
1226	CN	F	Cl	D-グルシトール
1227	CN	F	Cl	SO_3H
1228	CN	F	Cl	PO_3H_2
1229	CN	F	Cl	CHO
1230	CN	F	Cl	COOH
1231	CN	F	Cl	CH_2OH
1232	CN	F	Cl	糖
1233	CN	F	Cl	C-グリコシル化合物
1234	CN	F	$B(OH)_2$	OH
1235	CN	F	$B(OH)_2$	D-グルシトール
1236	CN	F	$B(OH)_2$	SO_3H
1237	CN	F	$B(OH)_2$	PO_3H_2
1238	CN	F	$B(OH)_2$	CHO
1239	CN	F	$B(OH)_2$	COOH
1240	CN	F	$B(OH)_2$	CH_2OH
1241	CN	F	$B(OH)_2$	糖
1242	CN	F	$B(OH)_2$	C-グリコシル化合物
1243	CN	F	SH	OH
1244	CN	F	SH	D-グルシトール
1245	CN	F	SH	SO_3H
1246	CN	F	SH	PO_3H_2
1247	CN	F	SH	CHO
1248	CN	F	SH	COOH
1249	CN	F	SH	CH_2OH
1250	CN	F	SH	糖
1251	CN	F	SH	C-グリコシル化合物
1252	CN	F	OCH_3	OH
1253	CN	F	OCH_3	D-グルシトール
1254	CN	F	OCH_3	SO_3H

1255	CN	F	OCH_3	PO_3H_2
1256	CN	F	OCH_3	CHO
1257	CN	F	OCH_3	COOH
1258	CN	F	OCH_3	CH_2OH
1259	CN	F	OCH_3	糖
1260	CN	F	OCH_3	C-グリコシル化合物
1261	CN	Cl	H	OH
1262	CN	Cl	H	D-グルシトール
1263	CN	Cl	H	SO_3H
1264	CN	Cl	H	PO_3H_2
1265	CN	Cl	H	CHO
1266	CN	Cl	H	COOH
1267	CN	Cl	H	CH_2OH
1268	CN	Cl	H	糖
1269	CN	Cl	H	C-グリコシル化合物
1270	CN	Cl	OH	OH
1271	CN	Cl	OH	D-グルシトール
1272	CN	Cl	OH	SO_3H
1273	CN	Cl	OH	PO_3H_2
1274	CN	Cl	OH	CHO
1275	CN	Cl	OH	COOH
1276	CN	Cl	OH	CH_2OH
1277	CN	Cl	OH	糖
1278	CN	Cl	OH	C-グリコシル化合物
1279	CN	Cl	CH_3	OH
1280	CN	Cl	CH_3	D-グルシトール
1281	CN	Cl	CH_3	SO_3H
1282	CN	Cl	CH_3	PO_3H_2
1283	CN	Cl	CH_3	CHO
1284	CN	Cl	CH_3	COOH
1285	CN	Cl	CH_3	CH_2OH
1286	CN	Cl	CH_3	糖
1287	CN	Cl	CH_3	C-グリコシル化合物
1288	CN	Cl	Cl	OH
1289	CN	Cl	Cl	D-グルシトール
1290	CN	Cl	Cl	SO_3H
1291	CN	Cl	Cl	PO_3H_2
1292	CN	Cl	Cl	CHO
1293	CN	Cl	Cl	COOH
1294	CN	Cl	Cl	CH_2OH
1295	CN	Cl	Cl	糖
1296	CN	Cl	Cl	C-グリコシル化合物
1297	CN	Cl	$B(OH)_2$	OH
1298	CN	Cl	$B(OH)_2$	D-グルシトール
1299	CN	Cl	$B(OH)_2$	SO_3H

1300	CN	Cl	$B(OH)_2$	PO_3H_2
1301	CN	Cl	$B(OH)_2$	CHO
1302	CN	Cl	$B(OH)_2$	COOH
1303	CN	Cl	$B(OH)_2$	CH_2OH
1304	CN	Cl	$B(OH)_2$	糖
1305	CN	Cl	$B(OH)_2$	C-グリコシル化合物
1306	CN	Cl	SH	OH
1307	CN	Cl	SH	D-グルシトール
1308	CN	Cl	SH	SO_3H
1309	CN	Cl	SH	PO_3H_2
1310	CN	Cl	SH	CHO
1311	CN	Cl	SH	COOH
1312	CN	Cl	SH	CH_2OH
1313	CN	Cl	SH	糖
1314	CN	Cl	SH	C-グリコシル化合物
1315	CN	Cl	OCH_3	OH
1316	CN	Cl	OCH_3	D-グルシトール
1317	CN	Cl	OCH_3	SO_3H
1318	CN	Cl	OCH_3	PO_3H_2
1319	CN	Cl	OCH_3	CHO
1320	CN	Cl	OCH_3	COOH
1321	CN	Cl	OCH_3	CH_2OH
1322	CN	Cl	OCH_3	糖
1323	CN	Cl	OCH_3	C-グリコシル化合物
1324	CN	CN	H	OH
1325	CN	CN	H	D-グルシトール
1326	CN	CN	H	SO_3H
1327	CN	CN	H	PO_3H_2
1328	CN	CN	H	CHO
1329	CN	CN	H	COOH
1330	CN	CN	H	CH_2OH
1331	CN	CN	H	糖
1332	CN	CN	H	C-グリコシル化合物
1333	CN	CN	OH	OH
1334	CN	CN	OH	D-グルシトール
1335	CN	CN	OH	SO_3H
1336	CN	CN	OH	PO_3H_2
1337	CN	CN	OH	CHO
1338	CN	CN	OH	COOH
1339	CN	CN	OH	CH_2OH
1340	CN	CN	OH	糖
1341	CN	CN	OH	C-グリコシル化合物
1342	CN	CN	CH_3	OH
1343	CN	CN	CH_3	D-グルシトール
1344	CN	CN	CH_3	SO_3H

1345	CN	CN	CH_3	PO_3H_2
1346	CN	CN	CH_3	CHO
1347	CN	CN	CH_3	COOH
1348	CN	CN	CH_3	CH_2OH
1349	CN	CN	CH_3	糖
1350	CN	CN	CH_3	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1351	CN	CN	Cl	OH
1352	CN	CN	Cl	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1353	CN	CN	Cl	SO_3H
1354	CN	CN	Cl	PO_3H_2
1355	CN	CN	Cl	CHO
1356	CN	CN	Cl	COOH
1357	CN	CN	Cl	CH_2OH
1358	CN	CN	Cl	糖
1359	CN	CN	Cl	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1360	CN	CN	$B(OH)_2$	OH
1361	CN	CN	$B(OH)_2$	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1362	CN	CN	$B(OH)_2$	SO_3H
1363	CN	CN	$B(OH)_2$	PO_3H_2
1364	CN	CN	$B(OH)_2$	CHO
1365	CN	CN	$B(OH)_2$	COOH
1366	CN	CN	$B(OH)_2$	CH_2OH
1367	CN	CN	$B(OH)_2$	糖
1368	CN	CN	$B(OH)_2$	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1369	CN	CN	SH	OH
1370	CN	CN	SH	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1371	CN	CN	SH	SO_3H
1372	CN	CN	SH	PO_3H_2
1373	CN	CN	SH	CHO
1374	CN	CN	SH	COOH
1375	CN	CN	SH	CH_2OH
1376	CN	CN	SH	糖
1377	CN	CN	SH	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1378	CN	CN	OCH_3	OH
1379	CN	CN	OCH_3	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1380	CN	CN	OCH_3	SO_3H
1381	CN	CN	OCH_3	PO_3H_2
1382	CN	CN	OCH_3	CHO
1383	CN	CN	OCH_3	COOH
1384	CN	CN	OCH_3	CH_2OH
1385	CN	CN	OCH_3	糖
1386	CN	CN	OCH_3	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1387	CN	CH_3[a]	H	OH
1388	CN	CH_3[a]	H	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ

1389	CN	CH_3[a]	H	SO_3H
1390	CN	CH_3[a]	H	PO_3H_2
1391	CN	CH_3[a]	H	CHO
1392	CN	CH_3[a]	H	COOH
1393	CN	CH_3[a]	H	CH_2OH
1394	CN	CH_3[a]	H	糖
1395	CN	CH_3[a]	H	C-グリコシル化合物
1396	CN	CH_3[a]	OH	OH
1397	CN	CH_3[a]	OH	D-グルシトール
1398	CN	CH_3[a]	OH	SO_3H
1399	CN	CH_3[a]	OH	PO_3H_2
1400	CN	CH_3[a]	OH	CHO
1401	CN	CH_3[a]	OH	COOH
1402	CN	CH_3[a]	OH	CH_2OH
1403	CN	CH_3[a]	OH	糖
1404	CN	CH_3[a]	OH	C-グリコシル化合物
1405	CN	CH_3[a]	CH_3	OH
1406	CN	CH_3[a]	CH_3	D-グルシトール
1407	CN	CH_3[a]	CH_3	SO_3H
1408	CN	CH_3[a]	CH_3	PO_3H_2
1409	CN	CH_3[a]	CH_3	CHO
1410	CN	CH_3[a]	CH_3	COOH
1411	CN	CH_3[a]	CH_3	CH_2OH
1412	CN	CH_3[a]	CH_3	糖
1413	CN	CH_3[a]	CH_3	C-グリコシル化合物
1414	CN	CH_3[a]	Cl	OH
1415	CN	CH_3[a]	Cl	D-グルシトール
1416	CN	CH_3[a]	Cl	SO_3H
1417	CN	CH_3[a]	Cl	PO_3H_2
1418	CN	CH_3[a]	Cl	CHO
1419	CN	CH_3[a]	Cl	COOH
1420	CN	CH_3[a]	Cl	CH_2OH
1421	CN	CH_3[a]	Cl	糖
1422	CN	CH_3[a]	Cl	C-グリコシル化合物
1423	CN	CH_3[a]	$B(OH)_2$	OH
1424	CN	CH_3[a]	$B(OH)_2$	D-グルシトール
1425	CN	CH_3[a]	$B(OH)_2$	SO_3H
1426	CN	CH_3[a]	$B(OH)_2$	PO_3H_2
1427	CN	CH_3[a]	$B(OH)_2$	CHO

1428	CN	CH_3[a]	$B(OH)_2$	COOH
1429	CN	CH_3[a]	$B(OH)_2$	CH_2OH
1430	CN	CH_3[a]	$B(OH)_2$	糖
1431	CN	CH_3[a]	$B(OH)_2$	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1432	CN	CH_3[a]	SH	OH
1433	CN	CH_3[a]	SH	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1434	CN	CH_3[a]	SH	SO_3H
1435	CN	CH_3[a]	SH	PO_3H_2
1436	CN	CH_3[a]	SH	CHO
1437	CN	CH_3[a]	SH	COOH
1438	CN	CH_3[a]	SH	CH_2OH
1439	CN	CH_3[a]	SH	糖
1440	CN	CH_3[a]	SH	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1441	CN	CH_3[a]	OCH_3	OH
1442	CN	CH_3[a]	OCH_3	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1443	CN	CH_3[a]	OCH_3	SO_3H
1444	CN	CH_3[a]	OCH_3	PO_3H_2
1445	CN	CH_3[a]	OCH_3	CHO
1446	CN	CH_3[a]	OCH_3	COOH
1447	CN	CH_3[a]	OCH_3	CH_2OH
1448	CN	CH_3[a]	OCH_3	糖
1449	CN	CH_3[a]	OCH_3	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1450	CN	OCH_3[b]	H	OH
1451	CN	OCH_3[b]	H	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1452	CN	OCH_3[b]	H	SO_3H
1453	CN	OCH_3[b]	H	PO_3H_2
1454	CN	OCH_3[b]	H	CHO
1455	CN	OCH_3[b]	H	COOH
1456	CN	OCH_3[b]	H	CH_2OH
1457	CN	OCH_3[b]	H	糖
1458	CN	OCH_3[b]	H	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1459	CN	OCH_3[b]	OH	OH
1460	CN	OCH_3[b]	OH	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1461	CN	OCH_3[b]	OH	SO_3H
1462	CN	OCH_3[b]	OH	PO_3H_2
1463	CN	OCH_3[b]	OH	CHO
1464	CN	OCH_3[b]	OH	COOH
1465	CN	OCH_3[b]	OH	CH_2OH
1466	CN	OCH_3[b]	OH	糖
1467	CN	OCH_3[b]	OH	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物

1468	CN	OCH_3[b]	CH_3	OH
1469	CN	OCH_3[b]	CH_3	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1470	CN	OCH_3[b]	CH_3	SO_3H
1471	CN	OCH_3[b]	CH_3	PO_3H_2
1472	CN	OCH_3[b]	CH_3	CHO
1473	CN	OCH_3[b]	CH_3	COOH
1474	CN	OCH_3[b]	CH_3	CH_2OH
1475	CN	OCH_3[b]	CH_3	糖
1476	CN	OCH_3[b]	CH_3	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1477	CN	OCH_3[b]	Cl	OH
1478	CN	OCH_3[b]	Cl	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1479	CN	OCH_3[b]	Cl	SO_3H
1480	CN	OCH_3[b]	Cl	PO_3H_2
1481	CN	OCH_3[b]	Cl	CHO
1482	CN	OCH_3[b]	Cl	COOH
1483	CN	OCH_3[b]	Cl	CH_2OH
1484	CN	OCH_3[b]	Cl	糖
1485	CN	OCH_3[b]	Cl	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1486	CN	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	OH
1487	CN	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1488	CN	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	SO_3H
1489	CN	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	PO_3H_2
1490	CN	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	CHO
1491	CN	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	COOH
1492	CN	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	CH_2OH
1493	CN	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	糖
1494	CN	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1495	CN	OCH_3[b]	SH	OH
1496	CN	OCH_3[b]	SH	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1497	CN	OCH_3[b]	SH	SO_3H
1498	CN	OCH_3[b]	SH	PO_3H_2
1499	CN	OCH_3[b]	SH	CHO
1500	CN	OCH_3[b]	SH	COOH
1501	CN	OCH_3[b]	SH	CH_2OH
1502	CN	OCH_3[b]	SH	糖
1503	CN	OCH_3[b]	SH	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1504	CN	OCH_3[b]	OCH_3	OH
1505	CN	OCH_3[b]	OCH_3	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1506	CN	OCH_3[b]	OCH_3	SO_3H
1507	CN	OCH_3[b]	OCH_3	PO_3H_2

1508	CN	OCH_3[b]	OCH_3	CHO
1509	CN	OCH_3[b]	OCH_3	COOH
1510	CN	OCH_3[b]	OCH_3	CH_2OH
1511	CN	OCH_3[b]	OCH_3	糖
1512	CN	OCH_3[b]	OCH_3	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1513	CH_3[a]	H	H	OH
1514	CH_3[a]	H	H	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1515	CH_3[a]	H	H	SO_3H
1516	CH_3[a]	H	H	PO_3H_2
1517	CH_3[a]	H	H	CHO
1518	CH_3[a]	H	H	COOH
1519	CH_3[a]	H	H	CH_2OH
1520	CH_3[a]	H	H	糖
1521	CH_3[a]	H	H	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1522	CH_3[a]	H	OH	OH
1523	CH_3[a]	H	OH	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1524	CH_3[a]	H	OH	SO_3H
1525	CH_3[a]	H	OH	PO_3H_2
1526	CH_3[a]	H	OH	CHO
1527	CH_3[a]	H	OH	COOH
1528	CH_3[a]	H	OH	CH_2OH
1529	CH_3[a]	H	OH	糖
1530	CH_3[a]	H	OH	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1531	CH_3[a]	H	CH_3	OH
1532	CH_3[a]	H	CH_3	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1533	CH_3[a]	H	CH_3	SO_3H
1534	CH_3[a]	H	CH_3	PO_3H_2
1535	CH_3[a]	H	CH_3	CHO
1536	CH_3[a]	H	CH_3	COOH
1537	CH_3[a]	H	CH_3	CH_2OH
1538	CH_3[a]	H	CH_3	糖
1539	CH_3[a]	H	CH_3	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1540	CH_3[a]	H	Cl	OH
1541	CH_3[a]	H	Cl	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1542	CH_3[a]	H	Cl	SO_3H
1543	CH_3[a]	H	Cl	PO_3H_2
1544	CH_3[a]	H	Cl	CHO
1545	CH_3[a]	H	Cl	COOH
1546	CH_3[a]	H	Cl	CH_2OH

1547	CH_3[a]	H	Cl	糖
1548	CH_3[a]	H	Cl	C-グリコシル化合物
1549	CH_3[a]	H	$B(OH)_2$	OH
1550	CH_3[a]	H	$B(OH)_2$	D-グルシトール
1551	CH_3[a]	H	$B(OH)_2$	SO_3H
1552	CH_3[a]	H	$B(OH)_2$	PO_3H_2
1553	CH_3[a]	H	$B(OH)_2$	CHO
1554	CH_3[a]	H	$B(OH)_2$	COOH
1555	CH_3[a]	H	$B(OH)_2$	CH_2OH
1556	CH_3[a]	H	$B(OH)_2$	糖
1557	CH_3[a]	H	$B(OH)_2$	C-グリコシル化合物
1558	CH_3[a]	H	SH	OH
1559	CH_3[a]	H	SH	D-グルシトール
1560	CH_3[a]	H	SH	SO_3H
1561	CH_3[a]	H	SH	PO_3H_2
1562	CH_3[a]	H	SH	CHO
1563	CH_3[a]	H	SH	COOH
1564	CH_3[a]	H	SH	CH_2OH
1565	CH_3[a]	H	SH	糖
1566	CH_3[a]	H	SH	C-グリコシル化合物
1567	CH_3[a]	H	OCH_3	OH
1568	CH_3[a]	H	OCH_3	D-グルシトール
1569	CH_3[a]	H	OCH_3	SO_3H
1570	CH_3[a]	H	OCH_3	PO_3H_2
1571	CH_3[a]	H	OCH_3	CHO
1572	CH_3[a]	H	OCH_3	COOH
1573	CH_3[a]	H	OCH_3	CH_2OH
1574	CH_3[a]	H	OCH_3	糖
1575	CH_3[a]	H	OCH_3	C-グリコシル化合物
1576	CH_3[a]	F	H	OH
1577	CH_3[a]	F	H	D-グルシトール
1578	CH_3[a]	F	H	SO_3H
1579	CH_3[a]	F	H	PO_3H_2
1580	CH_3[a]	F	H	CHO
1581	CH_3[a]	F	H	COOH
1582	CH_3[a]	F	H	CH_2OH
1583	CH_3[a]	F	H	糖
1584	CH_3[a]	F	H	C-グリコシル化合物
1585	CH_3[a]	F	OH	OH

1586	CH_3[a]	F	OH	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1587	CH_3[a]	F	OH	SO_3H
1588	CH_3[a]	F	OH	PO_3H_2
1589	CH_3[a]	F	OH	CHO
1590	CH_3[a]	F	OH	COOH
1591	CH_3[a]	F	OH	CH_2OH
1592	CH_3[a]	F	OH	糖
1593	CH_3[a]	F	OH	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1594	CH_3[a]	F	CH_3	OH
1595	CH_3[a]	F	CH_3	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1596	CH_3[a]	F	CH_3	SO_3H
1597	CH_3[a]	F	CH_3	PO_3H_2
1598	CH_3[a]	F	CH_3	CHO
1599	CH_3[a]	F	CH_3	COOH
1600	CH_3[a]	F	CH_3	CH_2OH
1601	CH_3[a]	F	CH_3	糖
1602	CH_3[a]	F	CH_3	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1603	CH_3[a]	F	Cl	OH
1604	CH_3[a]	F	Cl	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1605	CH_3[a]	F	Cl	SO_3H
1606	CH_3[a]	F	Cl	PO_3H_2
1607	CH_3[a]	F	Cl	CHO
1608	CH_3[a]	F	Cl	COOH
1609	CH_3[a]	F	Cl	CH_2OH
1610	CH_3[a]	F	Cl	糖
1611	CH_3[a]	F	Cl	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1612	CH_3[a]	F	$B(OH)_2$	OH
1613	CH_3[a]	F	$B(OH)_2$	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1614	CH_3[a]	F	$B(OH)_2$	SO_3H
1615	CH_3[a]	F	$B(OH)_2$	PO_3H_2
1616	CH_3[a]	F	$B(OH)_2$	CHO
1617	CH_3[a]	F	$B(OH)_2$	COOH
1618	CH_3[a]	F	$B(OH)_2$	CH_2OH
1619	CH_3[a]	F	$B(OH)_2$	糖
1620	CH_3[a]	F	$B(OH)_2$	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1621	CH_3[a]	F	SH	OH
1622	CH_3[a]	F	SH	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1623	CH_3[a]	F	SH	SO_3H
1624	CH_3[a]	F	SH	PO_3H_2

1625	CH_3^a	F	SH	CHO
1626	CH_3^a	F	SH	COOH
1627	CH_3^a	F	SH	CH_2OH
1628	CH_3^a	F	SH	糖
1629	CH_3^a	F	SH	C-グリコシル化合物
1630	CH_3^a	F	OCH_3	OH
1631	CH_3^a	F	OCH_3	D-グルシトール
1632	CH_3^a	F	OCH_3	SO_3H
1633	CH_3^a	F	OCH_3	PO_3H_2
1634	CH_3^a	F	OCH_3	CHO
1635	CH_3^a	F	OCH_3	COOH
1636	CH_3^a	F	OCH_3	CH_2OH
1637	CH_3^a	F	OCH_3	糖
1638	CH_3^a	F	OCH_3	C-グリコシル化合物
1639	CH_3^a	Cl	H	OH
1640	CH_3^a	Cl	H	D-グルシトール
1641	CH_3^a	Cl	H	SO_3H
1642	CH_3^a	Cl	H	PO_3H_2
1643	CH_3^a	Cl	H	CHO
1644	CH_3^a	Cl	H	COOH
1645	CH_3^a	Cl	H	CH_2OH
1646	CH_3^a	Cl	H	糖
1647	CH_3^a	Cl	H	C-グリコシル化合物
1648	CH_3^a	Cl	OH	OH
1649	CH_3^a	Cl	OH	D-グルシトール
1650	CH_3^a	Cl	OH	SO_3H
1651	CH_3^a	Cl	OH	PO_3H_2
1652	CH_3^a	Cl	OH	CHO
1653	CH_3^a	Cl	OH	COOH
1654	CH_3^a	Cl	OH	CH_2OH
1655	CH_3^a	Cl	OH	糖
1656	CH_3^a	Cl	OH	C-グリコシル化合物
1657	CH_3^a	Cl	CH_3	OH
1658	CH_3^a	Cl	CH_3	D-グルシトール
1659	CH_3^a	Cl	CH_3	SO_3H
1660	CH_3^a	Cl	CH_3	PO_3H_2
1661	CH_3^a	Cl	CH_3	CHO
1662	CH_3^a	Cl	CH_3	COOH
1663	CH_3^a	Cl	CH_3	CH_2OH

1664	CH_3[a]	Cl	CH_3	糖
1665	CH_3[a]	Cl	CH_3	C-グリコシル化合物
1666	CH_3[a]	Cl	Cl	OH
1667	CH_3[a]	Cl	Cl	D-グルシトール
1668	CH_3[a]	Cl	Cl	SO_3H
1669	CH_3[a]	Cl	Cl	PO_3H_2
1670	CH_3[a]	Cl	Cl	CHO
1671	CH_3[a]	Cl	Cl	COOH
1672	CH_3[a]	Cl	Cl	CH_2OH
1673	CH_3[a]	Cl	Cl	糖
1674	CH_3[a]	Cl	Cl	C-グリコシル化合物
1675	CH_3[a]	Cl	$B(OH)_2$	OH
1676	CH_3[a]	Cl	$B(OH)_2$	D-グルシトール
1677	CH_3[a]	Cl	$B(OH)_2$	SO_3H
1678	CH_3[a]	Cl	$B(OH)_2$	PO_3H_2
1679	CH_3[a]	Cl	$B(OH)_2$	CHO
1680	CH_3[a]	Cl	$B(OH)_2$	COOH
1681	CH_3[a]	Cl	$B(OH)_2$	CH_2OH
1682	CH_3[a]	Cl	$B(OH)_2$	糖
1683	CH_3[a]	Cl	$B(OH)_2$	C-グリコシル化合物
1684	CH_3[a]	Cl	SH	OH
1685	CH_3[a]	Cl	SH	D-グルシトール
1686	CH_3[a]	Cl	SH	SO_3H
1687	CH_3[a]	Cl	SH	PO_3H_2
1688	CH_3[a]	Cl	SH	CHO
1689	CH_3[a]	Cl	SH	COOH
1690	CH_3[a]	Cl	SH	CH_2OH
1691	CH_3[a]	Cl	SH	糖
1692	CH_3[a]	Cl	SH	C-グリコシル化合物
1693	CH_3[a]	Cl	OCH_3	OH
1694	CH_3[a]	Cl	OCH_3	D-グルシトール
1695	CH_3[a]	Cl	OCH_3	SO_3H
1696	CH_3[a]	Cl	OCH_3	PO_3H_2
1697	CH_3[a]	Cl	OCH_3	CHO
1698	CH_3[a]	Cl	OCH_3	COOH
1699	CH_3[a]	Cl	OCH_3	CH_2OH
1700	CH_3[a]	Cl	OCH_3	糖
1701	CH_3[a]	Cl	OCH_3	C-グリコシル化合物
1702	CH_3[a]	CN	H	OH

1703	CH_3[a]	CN	H	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1704	CH_3[a]	CN	H	SO_3H
1705	CH_3[a]	CN	H	PO_3H_2
1706	CH_3[a]	CN	H	CHO
1707	CH_3[a]	CN	H	COOH
1708	CH_3[a]	CN	H	CH_2OH
1709	CH_3[a]	CN	H	糖
1710	CH_3[a]	CN	H	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1711	CH_3[a]	CN	OH	OH
1712	CH_3[a]	CN	OH	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1713	CH_3[a]	CN	OH	SO_3H
1714	CH_3[a]	CN	OH	PO_3H_2
1715	CH_3[a]	CN	OH	CHO
1716	CH_3[a]	CN	OH	COOH
1717	CH_3[a]	CN	OH	CH_2OH
1718	CH_3[a]	CN	OH	糖
1719	CH_3[a]	CN	OH	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1720	CH_3[a]	CN	CH_3	OH
1721	CH_3[a]	CN	CH_3	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1722	CH_3[a]	CN	CH_3	SO_3H
1723	CH_3[a]	CN	CH_3	PO_3H_2
1724	CH_3[a]	CN	CH_3	CHO
1725	CH_3[a]	CN	CH_3	COOH
1726	CH_3[a]	CN	CH_3	CH_2OH
1727	CH_3[a]	CN	CH_3	糖
1728	CH_3[a]	CN	CH_3	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1729	CH_3[a]	CN	Cl	OH
1730	CH_3[a]	CN	Cl	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1731	CH_3[a]	CN	Cl	SO_3H
1732	CH_3[a]	CN	Cl	PO_3H_2
1733	CH_3[a]	CN	Cl	CHO
1734	CH_3[a]	CN	Cl	COOH
1735	CH_3[a]	CN	Cl	CH_2OH
1736	CH_3[a]	CN	Cl	糖
1737	CH_3[a]	CN	Cl	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1738	CH_3[a]	CN	$B(OH)_2$	OH
1739	CH_3[a]	CN	$B(OH)_2$	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1740	CH_3[a]	CN	$B(OH)_2$	SO_3H
1741	CH_3[a]	CN	$B(OH)_2$	PO_3H_2

1742	CH_3^a	CN	$B(OH)_2$	CHO
1743	CH_3^a	CN	$B(OH)_2$	COOH
1744	CH_3^a	CN	$B(OH)_2$	CH_2OH
1745	CH_3^a	CN	$B(OH)_2$	糖
1746	CH_3^a	CN	$B(OH)_2$	C-グリコシル化合物
1747	CH_3^a	CN	SH	OH
1748	CH_3^a	CN	SH	D-グルシトール
1749	CH_3^a	CN	SH	SO_3H
1750	CH_3^a	CN	SH	PO_3H_2
1751	CH_3^a	CN	SH	CHO
1752	CH_3^a	CN	SH	COOH
1753	CH_3^a	CN	SH	CH_2OH
1754	CH_3^a	CN	SH	糖
1755	CH_3^a	CN	SH	C-グリコシル化合物
1756	CH_3^a	CN	OCH_3	OH
1757	CH_3^a	CN	OCH_3	D-グルシトール
1758	CH_3^a	CN	OCH_3	SO_3H
1759	CH_3^a	CN	OCH_3	PO_3H_2
1760	CH_3^a	CN	OCH_3	CHO
1761	CH_3^a	CN	OCH_3	COOH
1762	CH_3^a	CN	OCH_3	CH_2OH
1763	CH_3^a	CN	OCH_3	糖
1764	CH_3^a	CN	OCH_3	C-グリコシル化合物
1765	CH_3^a	CH_3^a	H	OH
1766	CH_3^a	CH_3^a	H	D-グルシトール
1767	CH_3^a	CH_3^a	H	SO_3H
1768	CH_3^a	CH_3^a	H	PO_3H_2
1769	CH_3^a	CH_3^a	H	CHO
1770	CH_3^a	CH_3^a	H	COOH
1771	CH_3^a	CH_3^a	H	CH_2OH
1772	CH_3^a	CH_3^a	H	糖
1773	CH_3^a	CH_3^a	H	C-グリコシル化合物
1774	CH_3^a	CH_3^a	OH	OH
1775	CH_3^a	CH_3^a	OH	D-グルシトール
1776	CH_3^a	CH_3^a	OH	SO_3H
1777	CH_3^a	CH_3^a	OH	PO_3H_2
1778	CH_3^a	CH_3^a	OH	CHO
1779	CH_3^a	CH_3^a	OH	COOH
1780	CH_3^a	CH_3^a	OH	CH_2OH

1781	CH_3^a	CH_3^a	OH	糖
1782	CH_3^a	CH_3^a	OH	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1783	CH_3^a	CH_3^a	CH_3	OH
1784	CH_3^a	CH_3^a	CH_3	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1785	CH_3^a	CH_3^a	CH_3	SO_3H
1786	CH_3^a	CH_3^a	CH_3	PO_3H_2
1787	CH_3^a	CH_3^a	CH_3	CHO
1788	CH_3^a	CH_3^a	CH_3	COOH
1789	CH_3^a	CH_3^a	CH_3	CH_2OH
1790	CH_3^a	CH_3^a	CH_3	糖
1791	CH_3^a	CH_3^a	CH_3	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1792	CH_3^a	CH_3^a	Cl	OH
1793	CH_3^a	CH_3^a	Cl	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1794	CH_3^a	CH_3^a	Cl	SO_3H
1795	CH_3^a	CH_3^a	Cl	PO_3H_2
1796	CH_3^a	CH_3^a	Cl	CHO
1797	CH_3^a	CH_3^a	Cl	COOH
1798	CH_3^a	CH_3^a	Cl	CH_2OH
1799	CH_3^a	CH_3^a	Cl	糖
1800	CH_3^a	CH_3^a	Cl	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1801	CH_3^a	CH_3^a	$B(OH)_2$	OH
1802	CH_3^a	CH_3^a	$B(OH)_2$	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1803	CH_3^a	CH_3^a	$B(OH)_2$	SO_3H
1804	CH_3^a	CH_3^a	$B(OH)_2$	PO_3H_2
1805	CH_3^a	CH_3^a	$B(OH)_2$	CHO
1806	CH_3^a	CH_3^a	$B(OH)_2$	COOH
1807	CH_3^a	CH_3^a	$B(OH)_2$	CH_2OH
1808	CH_3^a	CH_3^a	$B(OH)_2$	糖
1809	CH_3^a	CH_3^a	$B(OH)_2$	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1810	CH_3^a	CH_3^a	SH	OH
1811	CH_3^a	CH_3^a	SH	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1812	CH_3^a	CH_3^a	SH	SO_3H
1813	CH_3^a	CH_3^a	SH	PO_3H_2
1814	CH_3^a	CH_3^a	SH	CHO
1815	CH_3^a	CH_3^a	SH	COOH
1816	CH_3^a	CH_3^a	SH	CH_2OH
1817	CH_3^a	CH_3^a	SH	糖
1818	CH_3^a	CH_3^a	SH	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1819	CH_3^a	CH_3^a	OCH_3	OH

1820	CH_3^a	CH_3^a	OCH_3	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1821	CH_3^a	CH_3^a	OCH_3	SO_3H
1822	CH_3^a	CH_3^a	OCH_3	PO_3H_2
1823	CH_3^a	CH_3^a	OCH_3	CHO
1824	CH_3^a	CH_3^a	OCH_3	COOH
1825	CH_3^a	CH_3^a	OCH_3	CH_2OH
1826	CH_3^a	CH_3^a	OCH_3	糖
1827	CH_3^a	CH_3^a	OCH_3	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1828	CH_3^a	OCH_3^b	H	OH
1829	CH_3^a	OCH_3^b	H	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1830	CH_3^a	OCH_3^b	H	SO_3H
1831	CH_3^a	OCH_3^b	H	PO_3H_2
1832	CH_3^a	OCH_3^b	H	CHO
1833	CH_3^a	OCH_3^b	H	COOH
1834	CH_3^a	OCH_3^b	H	CH_2OH
1835	CH_3^a	OCH_3^b	H	糖
1836	CH_3^a	OCH_3^b	H	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1837	CH_3^a	OCH_3^b	OH	OH
1838	CH_3^a	OCH_3^b	OH	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1839	CH_3^a	OCH_3^b	OH	SO_3H
1840	CH_3^a	OCH_3^b	OH	PO_3H_2
1841	CH_3^a	OCH_3^b	OH	CHO
1842	CH_3^a	OCH_3^b	OH	COOH
1843	CH_3^a	OCH_3^b	OH	CH_2OH
1844	CH_3^a	OCH_3^b	OH	糖
1845	CH_3^a	OCH_3^b	OH	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1846	CH_3^a	OCH_3^b	CH_3	OH
1847	CH_3^a	OCH_3^b	CH_3	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1848	CH_3^a	OCH_3^b	CH_3	SO_3H
1849	CH_3^a	OCH_3^b	CH_3	PO_3H_2
1850	CH_3^a	OCH_3^b	CH_3	CHO
1851	CH_3^a	OCH_3^b	CH_3	COOH
1852	CH_3^a	OCH_3^b	CH_3	CH_2OH
1853	CH_3^a	OCH_3^b	CH_3	糖
1854	CH_3^a	OCH_3^b	CH_3	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
1855	CH_3^a	OCH_3^b	Cl	OH
1856	CH_3^a	OCH_3^b	Cl	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
1857	CH_3^a	OCH_3^b	Cl	SO_3H
1858	CH_3^a	OCH_3^b	Cl	PO_3H_2

1859	CH_3^a	OCH_3^b	Cl	CHO
1860	CH_3^a	OCH_3^b	Cl	COOH
1861	CH_3^a	OCH_3^b	Cl	CH_2OH
1862	CH_3^a	OCH_3^b	Cl	糖
1863	CH_3^a	OCH_3^b	Cl	C-グリコシル化合物
1864	CH_3^a	OCH_3^b	$B(OH)_2$	OH
1865	CH_3^a	OCH_3^b	$B(OH)_2$	D-グルシトール
1866	CH_3^a	OCH_3^b	$B(OH)_2$	SO_3H
1867	CH_3^a	OCH_3^b	$B(OH)_2$	PO_3H_2
1868	CH_3^a	OCH_3^b	$B(OH)_2$	CHO
1869	CH_3^a	OCH_3^b	$B(OH)_2$	COOH
1870	CH_3^a	OCH_3^b	$B(OH)_2$	CH_2OH
1871	CH_3^a	OCH_3^b	$B(OH)_2$	糖
1872	CH_3^a	OCH_3^b	$B(OH)_2$	C-グリコシル化合物
1873	CH_3^a	OCH_3^b	SH	OH
1874	CH_3^a	OCH_3^b	SH	D-グルシトール
1875	CH_3^a	OCH_3^b	SH	SO_3H
1876	CH_3^a	OCH_3^b	SH	PO_3H_2
1877	CH_3^a	OCH_3^b	SH	CHO
1878	CH_3^a	OCH_3^b	SH	COOH
1879	CH_3^a	OCH_3^b	SH	CH_2OH
1880	CH_3^a	OCH_3^b	SH	糖
1881	CH_3^a	OCH_3^b	SH	C-グリコシル化合物
1882	CH_3^a	OCH_3^b	OCH_3	OH
1883	CH_3^a	OCH_3^b	OCH_3	D-グルシトール
1884	CH_3^a	OCH_3^b	OCH_3	SO_3H
1885	CH_3^a	OCH_3^b	OCH_3	PO_3H_2
1886	CH_3^a	OCH_3^b	OCH_3	CHO
1887	CH_3^a	OCH_3^b	OCH_3	COOH
1888	CH_3^a	OCH_3^b	OCH_3	CH_2OH
1889	CH_3^a	OCH_3^b	OCH_3	糖
1890	CH_3^a	OCH_3^b	OCH_3	C-グリコシル化合物
1891	OCH_3^b	H	H	OH
1892	OCH_3^b	H	H	D-グルシトール
1893	OCH_3^b	H	H	SO_3H
1894	OCH_3^b	H	H	PO_3H_2
1895	OCH_3^b	H	H	CHO
1896	OCH_3^b	H	H	COOH
1897	OCH_3^b	H	H	CH_2OH
1898	OCH_3^b	H	H	糖

1899	OCH_3[b]	H	H	C-グリコシル化合物
1900	OCH_3[b]	H	OH	OH
1901	OCH_3[b]	H	OH	D-グルシトール
1902	OCH_3[b]	H	OH	SO_3H
1903	OCH_3[b]	H	OH	PO_3H_2
1904	OCH_3[b]	H	OH	CHO
1905	OCH_3[b]	H	OH	COOH
1906	OCH_3[b]	H	OH	CH_2OH
1907	OCH_3[b]	H	OH	糖
1908	OCH_3[b]	H	OH	C-グリコシル化合物
1909	OCH_3[b]	H	CH_3	OH
1910	OCH_3[b]	H	CH_3	D-グルシトール
1911	OCH_3[b]	H	CH_3	SO_3H
1912	OCH_3[b]	H	CH_3	PO_3H_2
1913	OCH_3[b]	H	CH_3	CHO
1914	OCH_3[b]	H	CH_3	COOH
1915	OCH_3[b]	H	CH_3	CH_2OH
1916	OCH_3[b]	H	CH_3	糖
1917	OCH_3[b]	H	CH_3	C-グリコシル化合物
1918	OCH_3[b]	H	Cl	OH
1919	OCH_3[b]	H	Cl	D-グルシトール
1920	OCH_3[b]	H	Cl	SO_3H
1921	OCH_3[b]	H	Cl	PO_3H_2
1922	OCH_3[b]	H	Cl	CHO
1923	OCH_3[b]	H	Cl	COOH
1924	OCH_3[b]	H	Cl	CH_2OH
1925	OCH_3[b]	H	Cl	糖
1926	OCH_3[b]	H	Cl	C-グリコシル化合物
1927	OCH_3[b]	H	$B(OH)_2$	OH
1928	OCH_3[b]	H	$B(OH)_2$	D-グルシトール
1929	OCH_3[b]	H	$B(OH)_2$	SO_3H
1930	OCH_3[b]	H	$B(OH)_2$	PO_3H_2
1931	OCH_3[b]	H	$B(OH)_2$	CHO
1932	OCH_3[b]	H	$B(OH)_2$	COOH
1933	OCH_3[b]	H	$B(OH)_2$	CH_2OH
1934	OCH_3[b]	H	$B(OH)_2$	糖
1935	OCH_3[b]	H	$B(OH)_2$	C-グリコシル化合物
1936	OCH_3[b]	H	SH	OH
1937	OCH_3[b]	H	SH	D-グルシトール
1938	OCH_3[b]	H	SH	SO_3H
1939	OCH_3[b]	H	SH	PO_3H_2

1940	OCH_3[b]	H	SH	CHO
1941	OCH_3[b]	H	SH	COOH
1942	OCH_3[b]	H	SH	CH_2OH
1943	OCH_3[b]	H	SH	糖
1944	OCH_3[b]	H	SH	C-グリコシル化合物
1945	OCH_3[b]	H	OCH_3	OH
1946	OCH_3[b]	H	OCH_3	D-グルシトール
1947	OCH_3[b]	H	OCH_3	SO_3H
1948	OCH_3[b]	H	OCH_3	PO_3H_2
1949	OCH_3[b]	H	OCH_3	CHO
1950	OCH_3[b]	H	OCH_3	COOH
1951	OCH_3[b]	H	OCH_3	CH_2OH
1952	OCH_3[b]	H	OCH_3	糖
1953	OCH_3[b]	H	OCH_3	C-グリコシル化合物
1954	OCH_3[b]	F	H	OH
1955	OCH_3[b]	F	H	D-グルシトール
1956	OCH_3[b]	F	H	SO_3H
1957	OCH_3[b]	F	H	PO_3H_2
1958	OCH_3[b]	F	H	CHO
1959	OCH_3[b]	F	H	COOH
1960	OCH_3[b]	F	H	CH_2OH
1961	OCH_3[b]	F	H	糖
1962	OCH_3[b]	F	H	C-グリコシル化合物
1963	OCH_3[b]	F	OH	OH
1964	OCH_3[b]	F	OH	D-グルシトール
1965	OCH_3[b]	F	OH	SO_3H
1966	OCH_3[b]	F	OH	PO_3H_2
1967	OCH_3[b]	F	OH	CHO
1968	OCH_3[b]	F	OH	COOH
1969	OCH_3[b]	F	OH	CH_2OH
1970	OCH_3[b]	F	OH	糖
1971	OCH_3[b]	F	OH	C-グリコシル化合物
1972	OCH_3[b]	F	CH_3	OH
1973	OCH_3[b]	F	CH_3	D-グルシトール
1974	OCH_3[b]	F	CH_3	SO_3H
1975	OCH_3[b]	F	CH_3	PO_3H_2
1976	OCH_3[b]	F	CH_3	CHO
1977	OCH_3[b]	F	CH_3	COOH
1978	OCH_3[b]	F	CH_3	CH_2OH
1979	OCH_3[b]	F	CH_3	糖
1980	OCH_3[b]	F	CH_3	C-グリコシル化合物

1981	OCH_3[b]	F	Cl	OH
1982	OCH_3[b]	F	Cl	D-グルシトール
1983	OCH_3[b]	F	Cl	SO_3H
1984	OCH_3[b]	F	Cl	PO_3H_2
1985	OCH_3[b]	F	Cl	CHO
1986	OCH_3[b]	F	Cl	COOH
1987	OCH_3[b]	F	Cl	CH_2OH
1988	OCH_3[b]	F	Cl	糖
1989	OCH_3[b]	F	Cl	C-グリコシル化合物
1990	OCH_3[b]	F	$B(OH)_2$	OH
1991	OCH_3[b]	F	$B(OH)_2$	D-グルシトール
1992	OCH_3[b]	F	$B(OH)_2$	SO_3H
1993	OCH_3[b]	F	$B(OH)_2$	PO_3H_2
1994	OCH_3[b]	F	$B(OH)_2$	CHO
1995	OCH_3[b]	F	$B(OH)_2$	COOH
1996	OCH_3[b]	F	$B(OH)_2$	CH_2OH
1997	OCH_3[b]	F	$B(OH)_2$	糖
1998	OCH_3[b]	F	$B(OH)_2$	C-グリコシル化合物
1999	OCH_3[b]	F	SH	OH
2000	OCH_3[b]	F	SH	D-グルシトール
2001	OCH_3[b]	F	SH	SO_3H
2002	OCH_3[b]	F	SH	PO_3H_2
2003	OCH_3[b]	F	SH	CHO
2004	OCH_3[b]	F	SH	COOH
2005	OCH_3[b]	F	SH	CH_2OH
2006	OCH_3[b]	F	SH	糖
2007	OCH_3[b]	F	SH	C-グリコシル化合物
2008	OCH_3[b]	F	OCH_3	OH
2009	OCH_3[b]	F	OCH_3	D-グルシトール
2010	OCH_3[b]	F	OCH_3	SO_3H
2011	OCH_3[b]	F	OCH_3	PO_3H_2
2012	OCH_3[b]	F	OCH_3	CHO
2013	OCH_3[b]	F	OCH_3	COOH
2014	OCH_3[b]	F	OCH_3	CH_2OH
2015	OCH_3[b]	F	OCH_3	糖
2016	OCH_3[b]	F	OCH_3	C-グリコシル化合物
2017	OCH_3[b]	Cl	H	OH
2018	OCH_3[b]	Cl	H	D-グルシトール
2019	OCH_3[b]	Cl	H	SO_3H
2020	OCH_3[b]	Cl	H	PO_3H_2
2021	OCH_3[b]	Cl	H	CHO

2022	OCH_3[b]	Cl	H	COOH
2023	OCH_3[b]	Cl	H	CH_2OH
2024	OCH_3[b]	Cl	H	糖
2025	OCH_3[b]	Cl	H	C-グリコシル化合物
2026	OCH_3[b]	Cl	OH	OH
2027	OCH_3[b]	Cl	OH	D-グルシトール
2028	OCH_3[b]	Cl	OH	SO_3H
2029	OCH_3[b]	Cl	OH	PO_3H_2
2030	OCH_3[b]	Cl	OH	CHO
2031	OCH_3[b]	Cl	OH	COOH
2032	OCH_3[b]	Cl	OH	CH_2OH
2033	OCH_3[b]	Cl	OH	糖
2034	OCH_3[b]	Cl	OH	C-グリコシル化合物
2035	OCH_3[b]	Cl	CH_3	OH
2036	OCH_3[b]	Cl	CH_3	D-グルシトール
2037	OCH_3[b]	Cl	CH_3	SO_3H
2038	OCH_3[b]	Cl	CH_3	PO_3H_2
2039	OCH_3[b]	Cl	CH_3	CHO
2040	OCH_3[b]	Cl	CH_3	COOH
2041	OCH_3[b]	Cl	CH_3	CH_2OH
2042	OCH_3[b]	Cl	CH_3	糖
2043	OCH_3[b]	Cl	CH_3	C-グリコシル化合物
2044	OCH_3[b]	Cl	Cl	OH
2045	OCH_3[b]	Cl	Cl	D-グルシトール
2046	OCH_3[b]	Cl	Cl	SO_3H
2047	OCH_3[b]	Cl	Cl	PO_3H_2
2048	OCH_3[b]	Cl	Cl	CHO
2049	OCH_3[b]	Cl	Cl	COOH
2050	OCH_3[b]	Cl	Cl	CH_2OH
2051	OCH_3[b]	Cl	Cl	糖
2052	OCH_3[b]	Cl	Cl	C-グリコシル化合物
2053	OCH_3[b]	Cl	$B(OH)_2$	OH
2054	OCH_3[b]	Cl	$B(OH)_2$	D-グルシトール
2055	OCH_3[b]	Cl	$B(OH)_2$	SO_3H
2056	OCH_3[b]	Cl	$B(OH)_2$	PO_3H_2
2057	OCH_3[b]	Cl	$B(OH)_2$	CHO
2058	OCH_3[b]	Cl	$B(OH)_2$	COOH
2059	OCH_3[b]	Cl	$B(OH)_2$	CH_2OH
2060	OCH_3[b]	Cl	$B(OH)_2$	糖
2061	OCH_3[b]	Cl	$B(OH)_2$	C-グリコシル化合物
2062	OCH_3[b]	Cl	SH	OH

2063	OCH_3[b]	Cl	SH	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
2064	OCH_3[b]	Cl	SH	SO_3H
2065	OCH_3[b]	Cl	SH	PO_3H_2
2066	OCH_3[b]	Cl	SH	CHO
2067	OCH_3[b]	Cl	SH	COOH
2068	OCH_3[b]	Cl	SH	CH_2OH
2069	OCH_3[b]	Cl	SH	糖
2070	OCH_3[b]	Cl	SH	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
2071	OCH_3[b]	Cl	OCH_3	OH
2072	OCH_3[b]	Cl	OCH_3	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
2073	OCH_3[b]	Cl	OCH_3	SO_3H
2074	OCH_3[b]	Cl	OCH_3	PO_3H_2
2075	OCH_3[b]	Cl	OCH_3	CHO
2076	OCH_3[b]	Cl	OCH_3	COOH
2077	OCH_3[b]	Cl	OCH_3	CH_2OH
2078	OCH_3[b]	Cl	OCH_3	糖
2079	OCH_3[b]	Cl	OCH_3	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
2080	OCH_3[b]	CN	H	OH
2081	OCH_3[b]	CN	H	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
2082	OCH_3[b]	CN	H	SO_3H
2083	OCH_3[b]	CN	H	PO_3H_2
2084	OCH_3[b]	CN	H	CHO
2085	OCH_3[b]	CN	H	COOH
2086	OCH_3[b]	CN	H	CH_2OH
2087	OCH_3[b]	CN	H	糖
2088	OCH_3[b]	CN	H	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
2089	OCH_3[b]	CN	OH	OH
2090	OCH_3[b]	CN	OH	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
2091	OCH_3[b]	CN	OH	SO_3H
2092	OCH_3[b]	CN	OH	PO_3H_2
2093	OCH_3[b]	CN	OH	CHO
2094	OCH_3[b]	CN	OH	COOH
2095	OCH_3[b]	CN	OH	CH_2OH
2096	OCH_3[b]	CN	OH	糖
2097	OCH_3[b]	CN	OH	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
2098	OCH_3[b]	CN	CH_3	OH
2099	OCH_3[b]	CN	CH_3	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
2100	OCH_3[b]	CN	CH_3	SO_3H
2101	OCH_3[b]	CN	CH_3	PO_3H_2
2102	OCH_3[b]	CN	CH_3	CHO
2103	OCH_3[b]	CN	CH_3	COOH

2104	OCH_3[b]	CN	CH_3	CH_2OH
2105	OCH_3[b]	CN	CH_3	糖
2106	OCH_3[b]	CN	CH_3	C-グリコシル化合物
2107	OCH_3[b]	CN	Cl	OH
2108	OCH_3[b]	CN	Cl	D-グルシトール
2109	OCH_3[b]	CN	Cl	SO_3H
2110	OCH_3[b]	CN	Cl	PO_3H_2
2111	OCH_3[b]	CN	Cl	CHO
2112	OCH_3[b]	CN	Cl	COOH
2113	OCH_3[b]	CN	Cl	CH_2OH
2114	OCH_3[b]	CN	Cl	糖
2115	OCH_3[b]	CN	Cl	C-グリコシル化合物
2116	OCH_3[b]	CN	$B(OH)_2$	OH
2117	OCH_3[b]	CN	$B(OH)_2$	D-グルシトール
2118	OCH_3[b]	CN	$B(OH)_2$	SO_3H
2119	OCH_3[b]	CN	$B(OH)_2$	PO_3H_2
2120	OCH_3[b]	CN	$B(OH)_2$	CHO
2121	OCH_3[b]	CN	$B(OH)_2$	COOH
2122	OCH_3[b]	CN	$B(OH)_2$	CH_2OH
2123	OCH_3[b]	CN	$B(OH)_2$	糖
2124	OCH_3[b]	CN	$B(OH)_2$	C-グリコシル化合物
2125	OCH_3[b]	CN	SH	OH
2126	OCH_3[b]	CN	SH	D-グルシトール
2127	OCH_3[b]	CN	SH	SO_3H
2128	OCH_3[b]	CN	SH	PO_3H_2
2129	OCH_3[b]	CN	SH	CHO
2130	OCH_3[b]	CN	SH	COOH
2131	OCH_3[b]	CN	SH	CH_2OH
2132	OCH_3[b]	CN	SH	糖
2133	OCH_3[b]	CN	SH	C-グリコシル化合物
2134	OCH_3[b]	CN	OCH_3	OH
2135	OCH_3[b]	CN	OCH_3	D-グルシトール
2136	OCH_3[b]	CN	OCH_3	SO_3H
2137	OCH_3[b]	CN	OCH_3	PO_3H_2
2138	OCH_3[b]	CN	OCH_3	CHO
2139	OCH_3[b]	CN	OCH_3	COOH
2140	OCH_3[b]	CN	OCH_3	CH_2OH
2141	OCH_3[b]	CN	OCH_3	糖
2142	OCH_3[b]	CN	OCH_3	C-グリコシル化合物
2143	OCH_3[b]	CH_3[a]	H	OH
2144	OCH_3[b]	CH_3[a]	H	D-グルシトール

2145	OCH_3^b	CH_3^a	H	SO_3H
2146	OCH_3^b	CH_3^a	H	PO_3H_2
2147	OCH_3^b	CH_3^a	H	CHO
2148	OCH_3^b	CH_3^a	H	COOH
2149	OCH_3^b	CH_3^a	H	CH_2OH
2150	OCH_3^b	CH_3^a	H	糖
2151	OCH_3^b	CH_3^a	H	C-グリコシル化合物
2152	OCH_3^b	CH_3^a	OH	OH
2153	OCH_3^b	CH_3^a	OH	D-グルシトール
2154	OCH_3^b	CH_3^a	OH	SO_3H
2155	OCH_3^b	CH_3^a	OH	PO_3H_2
2156	OCH_3^b	CH_3^a	OH	CHO
2157	OCH_3^b	CH_3^a	OH	COOH
2158	OCH_3^b	CH_3^a	OH	CH_2OH
2159	OCH_3^b	CH_3^a	OH	糖
2160	OCH_3^b	CH_3^a	OH	C-グリコシル化合物
2161	OCH_3^b	CH_3^a	CH_3	OH
2162	OCH_3^b	CH_3^a	CH_3	D-グルシトール
2163	OCH_3^b	CH_3^a	CH_3	SO_3H
2164	OCH_3^b	CH_3^a	CH_3	PO_3H_2
2165	OCH_3^b	CH_3^a	CH_3	CHO
2166	OCH_3^b	CH_3^a	CH_3	COOH
2167	OCH_3^b	CH_3^a	CH_3	CH_2OH
2168	OCH_3^b	CH_3^a	CH_3	糖
2169	OCH_3^b	CH_3^a	CH_3	C-グリコシル化合物
2170	OCH_3^b	CH_3^a	Cl	OH
2171	OCH_3^b	CH_3^a	Cl	D-グルシトール
2172	OCH_3^b	CH_3^a	Cl	SO_3H
2173	OCH_3^b	CH_3^a	Cl	PO_3H_2
2174	OCH_3^b	CH_3^a	Cl	CHO
2175	OCH_3^b	CH_3^a	Cl	COOH
2176	OCH_3^b	CH_3^a	Cl	CH_2OH
2177	OCH_3^b	CH_3^a	Cl	糖
2178	OCH_3^b	CH_3^a	Cl	C-グリコシル化合物
2179	OCH_3^b	CH_3^a	$B(OH)_2$	OH
2180	OCH_3^b	CH_3^a	$B(OH)_2$	D-グルシトール
2181	OCH_3^b	CH_3^a	$B(OH)_2$	SO_3H
2182	OCH_3^b	CH_3^a	$B(OH)_2$	PO_3H_2
2183	OCH_3^b	CH_3^a	$B(OH)_2$	CHO

2184	OCH_3[b]	CH_3[a]	$B(OH)_2$	COOH
2185	OCH_3[b]	CH_3[a]	$B(OH)_2$	CH_2OH
2186	OCH_3[b]	CH_3[a]	$B(OH)_2$	糖
2187	OCH_3[b]	CH_3[a]	$B(OH)_2$	C-グリコシル化合物
2188	OCH_3[b]	CH_3[a]	SH	OH
2189	OCH_3[b]	CH_3[a]	SH	D-グルシトール
2190	OCH_3[b]	CH_3[a]	SH	SO_3H
2191	OCH_3[b]	CH_3[a]	SH	PO_3H_2
2192	OCH_3[b]	CH_3[a]	SH	CHO
2193	OCH_3[b]	CH_3[a]	SH	COOH
2194	OCH_3[b]	CH_3[a]	SH	CH_2OH
2195	OCH_3[b]	CH_3[a]	SH	糖
2196	OCH_3[b]	CH_3[a]	SH	C-グリコシル化合物
2197	OCH_3[b]	CH_3[a]	OCH_3	OH
2198	OCH_3[b]	CH_3[a]	OCH_3	D-グルシトール
2199	OCH_3[b]	CH_3[a]	OCH_3	SO_3H
2200	OCH_3[b]	CH_3[a]	OCH_3	PO_3H_2
2201	OCH_3[b]	CH_3[a]	OCH_3	CHO
2202	OCH_3[b]	CH_3[a]	OCH_3	COOH
2203	OCH_3[b]	CH_3[a]	OCH_3	CH_2OH
2204	OCH_3[b]	CH_3[a]	OCH_3	糖
2205	OCH_3[b]	CH_3[a]	OCH_3	C-グリコシル化合物
2206	OCH_3[b]	OCH_3[b]	H	OH
2207	OCH_3[b]	OCH_3[b]	H	D-グルシトール
2208	OCH_3[b]	OCH_3[b]	H	SO_3H
2209	OCH_3[b]	OCH_3[b]	H	PO_3H_2
2210	OCH_3[b]	OCH_3[b]	H	CHO
2211	OCH_3[b]	OCH_3[b]	H	COOH
2212	OCH_3[b]	OCH_3[b]	H	CH_2OH
2213	OCH_3[b]	OCH_3[b]	H	糖
2214	OCH_3[b]	OCH_3[b]	H	C-グリコシル化合物
2215	OCH_3[b]	OCH_3[b]	OH	OH
2216	OCH_3[b]	OCH_3[b]	OH	D-グルシトール
2217	OCH_3[b]	OCH_3[b]	OH	SO_3H
2218	OCH_3[b]	OCH_3[b]	OH	PO_3H_2
2219	OCH_3[b]	OCH_3[b]	OH	CHO
2220	OCH_3[b]	OCH_3[b]	OH	COOH
2221	OCH_3[b]	OCH_3[b]	OH	CH_2OH
2222	OCH_3[b]	OCH_3[b]	OH	糖
2223	OCH_3[b]	OCH_3[b]	OH	C-グリコシル化合物

2224	OCH_3[b]	OCH_3[b]	CH_3	OH
2225	OCH_3[b]	OCH_3[b]	CH_3	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
2226	OCH_3[b]	OCH_3[b]	CH_3	SO_3H
2227	OCH_3[b]	OCH_3[b]	CH_3	PO_3H_2
2228	OCH_3[b]	OCH_3[b]	CH_3	CHO
2229	OCH_3[b]	OCH_3[b]	CH_3	COOH
2230	OCH_3[b]	OCH_3[b]	CH_3	CH_2OH
2231	OCH_3[b]	OCH_3[b]	CH_3	糖
2232	OCH_3[b]	OCH_3[b]	CH_3	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
2233	OCH_3[b]	OCH_3[b]	Cl	OH
2234	OCH_3[b]	OCH_3[b]	Cl	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
2235	OCH_3[b]	OCH_3[b]	Cl	SO_3H
2236	OCH_3[b]	OCH_3[b]	Cl	PO_3H_2
2237	OCH_3[b]	OCH_3[b]	Cl	CHO
2238	OCH_3[b]	OCH_3[b]	Cl	COOH
2239	OCH_3[b]	OCH_3[b]	Cl	CH_2OH
2240	OCH_3[b]	OCH_3[b]	Cl	糖
2241	OCH_3[b]	OCH_3[b]	Cl	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
2242	OCH_3[b]	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	OH
2243	OCH_3[b]	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
2244	OCH_3[b]	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	SO_3H
2245	OCH_3[b]	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	PO_3H_2
2246	OCH_3[b]	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	CHO
2247	OCH_3[b]	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	COOH
2248	OCH_3[b]	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	CH_2OH
2249	OCH_3[b]	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	糖
2250	OCH_3[b]	OCH_3[b]	$B(OH)_2$	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
2251	OCH_3[b]	OCH_3[b]	SH	OH
2252	OCH_3[b]	OCH_3[b]	SH	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
2253	OCH_3[b]	OCH_3[b]	SH	SO_3H
2254	OCH_3[b]	OCH_3[b]	SH	PO_3H_2
2255	OCH_3[b]	OCH_3[b]	SH	CHO
2256	OCH_3[b]	OCH_3[b]	SH	COOH
2257	OCH_3[b]	OCH_3[b]	SH	CH_2OH
2258	OCH_3[b]	OCH_3[b]	SH	糖
2259	OCH_3[b]	OCH_3[b]	SH	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
2260	OCH_3[b]	OCH_3[b]	OCH_3	OH
2261	OCH_3[b]	OCH_3[b]	OCH_3	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
2262	OCH_3[b]	OCH_3[b]	OCH_3	SO_3H
2263	OCH_3[b]	OCH_3[b]	OCH_3	PO_3H_2
2264	OCH_3[b]	OCH_3[b]	OCH_3	CHO

2265	OCH_3[b]	OCH_3[b]	OCH_3	COOH
2266	OCH_3[b]	OCH_3[b]	OCH_3	CH_2OH
2267	OCH_3[b]	OCH_3[b]	OCH_3	糖
2268	OCH_3[b]	OCH_3[b]	OCH_3	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
2269	H	H	F	OH
2270	H	H	F	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
2271	H	H	F	SO_3H
2272	H	H	F	PO_3H_2
2273	H	H	F	CHO
2274	H	H	F	COOH
2275	H	H	F	CH_2OH
2276	H	H	F	糖
2277	H	H	F	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
2278	H	F	F	OH
2279	H	F	F	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
2280	H	F	F	SO_3H
2281	H	F	F	PO_3H_2
2282	H	F	F	CHO
2283	H	F	F	COOH
2284	H	F	F	CH_2OH
2285	H	F	F	糖
2286	H	F	F	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
2287	H	Cl	F	OH
2288	H	Cl	F	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
2289	H	Cl	F	SO_3H
2290	H	Cl	F	PO_3H_2
2291	H	Cl	F	CHO
2292	H	Cl	F	COOH
2293	H	Cl	F	CH_2OH
2294	H	Cl	F	糖
2295	H	Cl	F	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
2296	H	CN	F	OH
2297	H	CN	F	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
2298	H	CN	F	SO_3H
2299	H	CN	F	PO_3H_2
2300	H	CN	F	CHO
2301	H	CN	F	COOH
2302	H	CN	F	CH_2OH
2303	H	CN	F	糖
2304	H	CN	F	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
2305	H	CH_3[a]	F	OH
2306	H	CH_3[a]	F	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
2307	H	CH_3[a]	F	SO_3H
2308	H	CH_3[a]	F	PO_3H_2
2309	H	CH_3[a]	F	CHO
2310	H	CH_3[a]	F	COOH

2311	H	CH_3[a]	F	CH_2OH
2312	H	CH_3[a]	F	糖
2313	H	CH_3[a]	F	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
2314	H	OCH_3[b]	F	OH
2315	H	OCH_3[b]	F	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
2316	H	OCH_3[b]	F	SO_3H
2317	H	OCH_3[b]	F	PO_3H_2
2318	H	OCH_3[b]	F	CHO
2319	H	OCH_3[b]	F	COOH
2320	H	OCH_3[b]	F	CH_2OH
2321	H	OCH_3[b]	F	糖
2322	H	OCH_3[b]	F	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
2323	F	H	F	OH
2324	F	H	F	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
2325	F	H	F	SO_3H
2326	F	H	F	PO_3H_2
2327	F	H	F	CHO
2328	F	H	F	COOH
2329	F	H	F	CH_2OH
2330	F	H	F	糖
2331	F	H	F	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
2332	F	F	F	OH
2333	F	F	F	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
2334	F	F	F	SO_3H
2335	F	F	F	PO_3H_2
2336	F	F	F	CHO
2337	F	F	F	COOH
2338	F	F	F	CH_2OH
2339	F	F	F	糖
2340	F	F	F	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
2341	F	Cl	F	OH
2342	F	Cl	F	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
2343	F	Cl	F	SO_3H
2344	F	Cl	F	PO_3H_2
2345	F	Cl	F	CHO
2346	F	Cl	F	COOH
2347	F	Cl	F	CH_2OH
2348	F	Cl	F	糖
2349	F	Cl	F	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
2350	F	CN	F	OH
2351	F	CN	F	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
2352	F	CN	F	SO_3H
2353	F	CN	F	PO_3H_2
2354	F	CN	F	CHO
2355	F	CN	F	COOH

2356	F	CN	F	CH_2OH
2357	F	CN	F	糖
2358	F	CN	F	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
2359	F	CH_3[a]	F	OH
2360	F	CH_3[a]	F	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
2361	F	CH_3[a]	F	SO_3H
2362	F	CH_3[a]	F	PO_3H_2
2363	F	CH_3[a]	F	CHO
2364	F	CH_3[a]	F	COOH
2365	F	CH_3[a]	F	CH_2OH
2366	F	CH_3[a]	F	糖
2367	F	CH_3[a]	F	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
2368	F	OCH_3[b]	F	OH
2369	F	OCH_3[b]	F	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
2370	F	OCH_3[b]	F	SO_3H
2371	F	OCH_3[b]	F	PO_3H_2
2372	F	OCH_3[b]	F	CHO
2373	F	OCH_3[b]	F	COOH
2374	F	OCH_3[b]	F	CH_2OH
2375	F	OCH_3[b]	F	糖
2376	F	OCH_3[b]	F	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
2377	Cl	H	F	OH
2378	Cl	H	F	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
2379	Cl	H	F	SO_3H
2380	Cl	H	F	PO_3H_2
2381	Cl	H	F	CHO
2382	Cl	H	F	COOH
2383	Cl	H	F	CH_2OH
2384	Cl	H	F	糖
2385	Cl	H	F	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
2386	Cl	F	F	OH
2387	Cl	F	F	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
2388	Cl	F	F	SO_3H
2389	Cl	F	F	PO_3H_2
2390	Cl	F	F	CHO
2391	Cl	F	F	COOH
2392	Cl	F	F	CH_2OH
2393	Cl	F	F	糖
2394	Cl	F	F	C-ｸﾞﾘｺｼﾙ化合物
2395	Cl	Cl	F	OH
2396	Cl	Cl	F	D-ｸﾞﾙｼﾄｰﾙ
2397	Cl	Cl	F	SO_3H
2398	Cl	Cl	F	PO_3H_2
2399	Cl	Cl	F	CHO

2400	Cl	Cl	F	COOH
2401	Cl	Cl	F	CH_2OH
2402	Cl	Cl	F	糖
2403	Cl	Cl	F	C-グリコシル化合物
2404	Cl	CN	F	OH
2405	Cl	CN	F	D-グルシトール
2406	Cl	CN	F	SO_3H
2407	Cl	CN	F	PO_3H_2
2408	Cl	CN	F	CHO
2409	Cl	CN	F	COOH
2410	Cl	CN	F	CH_2OH
2411	Cl	CN	F	糖
2412	Cl	CN	F	C-グリコシル化合物
2413	Cl	CH_3[a]	F	OH
2414	Cl	CH_3[a]	F	D-グルシトール
2415	Cl	CH_3[a]	F	SO_3H
2416	Cl	CH_3[a]	F	PO_3H_2
2417	Cl	CH_3[a]	F	CHO
2418	Cl	CH_3[a]	F	COOH
2419	Cl	CH_3[a]	F	CH_2OH
2420	Cl	CH_3[a]	F	糖
2421	Cl	CH_3[a]	F	C-グリコシル化合物
2422	Cl	OCH_3[b]	F	OH
2423	Cl	OCH_3[b]	F	D-グルシトール
2424	Cl	OCH_3[b]	F	SO_3H
2425	Cl	OCH_3[b]	F	PO_3H_2
2426	Cl	OCH_3[b]	F	CHO
2427	Cl	OCH_3[b]	F	COOH
2428	Cl	OCH_3[b]	F	CH_2OH
2429	Cl	OCH_3[b]	F	糖
2430	Cl	OCH_3[b]	F	C-グリコシル化合物
2431	CN	H	F	OH
2432	CN	H	F	D-グルシトール
2433	CN	H	F	SO_3H
2434	CN	H	F	PO_3H_2
2435	CN	H	F	CHO
2436	CN	H	F	COOH
2437	CN	H	F	CH_2OH
2438	CN	H	F	糖
2439	CN	H	F	C-グリコシル化合物
2440	CN	F	F	OH
2441	CN	F	F	D-グルシトール
2442	CN	F	F	SO_3H
2443	CN	F	F	PO_3H_2

2444	CN	F	F	CHO
2445	CN	F	F	COOH
2446	CN	F	F	CH_2OH
2447	CN	F	F	糖
2448	CN	F	F	C-グリコシル化合物
2449	CN	Cl	F	OH
2450	CN	Cl	F	D-グルシトール
2451	CN	Cl	F	SO_3H
2452	CN	Cl	F	PO_3H_2
2453	CN	Cl	F	CHO
2454	CN	Cl	F	COOH
2455	CN	Cl	F	CH_2OH
2456	CN	Cl	F	糖
2457	CN	Cl	F	C-グリコシル化合物
2458	CN	CN	F	OH
2459	CN	CN	F	D-グルシトール
2460	CN	CN	F	SO_3H
2461	CN	CN	F	PO_3H_2
2462	CN	CN	F	CHO
2463	CN	CN	F	COOH
2464	CN	CN	F	CH_2OH
2465	CN	CN	F	糖
2466	CN	CN	F	C-グリコシル化合物
2467	CN	CH_3[a]	F	OH
2468	CN	CH_3[a]	F	D-グルシトール
2469	CN	CH_3[a]	F	SO_3H
2470	CN	CH_3[a]	F	PO_3H_2
2471	CN	CH_3[a]	F	CHO
2472	CN	CH_3[a]	F	COOH
2473	CN	CH_3[a]	F	CH_2OH
2474	CN	CH_3[a]	F	糖
2475	CN	CH_3[a]	F	C-グリコシル化合物
2476	CN	OCH_3[b]	F	OH
2477	CN	OCH_3[b]	F	D-グルシトール
2478	CN	OCH_3[b]	F	SO_3H
2479	CN	OCH_3[b]	F	PO_3H_2
2480	CN	OCH_3[b]	F	CHO
2481	CN	OCH_3[b]	F	COOH
2482	CN	OCH_3[b]	F	CH_2OH
2483	CN	OCH_3[b]	F	糖
2484	CN	OCH_3[b]	F	C-グリコシル化合物
2485	CH_3[a]	H	F	OH
2486	CH_3[a]	H	F	D-グルシトール

2487	CH_3^a	H	F	SO_3H
2488	CH_3^a	H	F	PO_3H_2
2489	CH_3^a	H	F	CHO
2490	CH_3^a	H	F	COOH
2491	CH_3^a	H	F	CH_2OH
2492	CH_3^a	H	F	糖
2493	CH_3^a	H	F	C-グリコシル化合物
2494	CH_3^a	F	F	OH
2495	CH_3^a	F	F	D-グルシトール
2496	CH_3^a	F	F	SO_3H
2497	CH_3^a	F	F	PO_3H_2
2498	CH_3^a	F	F	CHO
2499	CH_3^a	F	F	COOH
2500	CH_3^a	F	F	CH_2OH
2501	CH_3^a	F	F	糖
2502	CH_3^a	F	F	C-グリコシル化合物
2503	CH_3^a	Cl	F	OH
2504	CH_3^a	Cl	F	D-グルシトール
2505	CH_3^a	Cl	F	SO_3H
2506	CH_3^a	Cl	F	PO_3H_2
2507	CH_3^a	Cl	F	CHO
2508	CH_3^a	Cl	F	COOH
2509	CH_3^a	Cl	F	CH_2OH
2510	CH_3^a	Cl	F	糖
2511	CH_3^a	Cl	F	C-グリコシル化合物
2512	CH_3^a	CN	F	OH
2513	CH_3^a	CN	F	D-グルシトール
2514	CH_3^a	CN	F	SO_3H
2515	CH_3^a	CN	F	PO_3H_2
2516	CH_3^a	CN	F	CHO
2517	CH_3^a	CN	F	COOH
2518	CH_3^a	CN	F	CH_2OH
2519	CH_3^a	CN	F	糖
2520	CH_3^a	CN	F	C-グリコシル化合物
2521	CH_3^a	CH_3^a	F	OH
2522	CH_3^a	CH_3^a	F	D-グルシトール
2523	CH_3^a	CH_3^a	F	SO_3H
2524	CH_3^a	CH_3^a	F	PO_3H_2

2525	CH_3^a	CH_3^a	F	CHO
2526	CH_3^a	CH_3^a	F	COOH
2527	CH_3^a	CH_3^a	F	CH_2OH
2528	CH_3^a	CH_3^a	F	糖
2529	CH_3^a	CH_3^a	F	C-グリコシル化合物
2530	CH_3^a	OCH_3^b	F	OH
2531	CH_3^a	OCH_3^b	F	D-グルシトール
2532	CH_3^a	OCH_3^b	F	SO_3H
2533	CH_3^a	OCH_3^b	F	PO_3H_2
2534	CH_3^a	OCH_3^b	F	CHO
2535	CH_3^a	OCH_3^b	F	COOH
2536	CH_3^a	OCH_3^b	F	CH_2OH
2537	CH_3^a	OCH_3^b	F	糖
2538	CH_3^a	OCH_3^b	F	C-グリコシル化合物
2539	OCH_3^b	H	F	OH
2540	OCH_3^b	H	F	D-グルシトール
2541	OCH_3^b	H	F	SO_3H
2542	OCH_3^b	H	F	PO_3H_2
2543	OCH_3^b	H	F	CHO
2544	OCH_3^b	H	F	COOH
2545	OCH_3^b	H	F	CH_2OH
2546	OCH_3^b	H	F	糖
2547	OCH_3^b	H	F	C-グリコシル化合物
2548	OCH_3^b	F	F	OH
2549	OCH_3^b	F	F	D-グルシトール
2550	OCH_3^b	F	F	SO_3H
2551	OCH_3^b	F	F	PO_3H_2
2552	OCH_3^b	F	F	CHO
2553	OCH_3^b	F	F	COOH
2554	OCH_3^b	F	F	CH_2OH
2555	OCH_3^b	F	F	糖
2556	OCH_3^b	F	F	C-グリコシル化合物
2557	OCH_3^b	Cl	F	OH
2558	OCH_3^b	Cl	F	D-グルシトール
2559	OCH_3^b	Cl	F	SO_3H
2560	OCH_3^b	Cl	F	PO_3H_2
2561	OCH_3^b	Cl	F	CHO
2562	OCH_3^b	Cl	F	COOH
2563	OCH_3^b	Cl	F	CH_2OH
2564	OCH_3^b	Cl	F	糖
2565	OCH_3^b	Cl	F	C-グリコシル化合物

2566	OCH_3[b]	CN	F	OH
2567	OCH_3[b]	CN	F	D-グルシトール
2568	OCH_3[b]	CN	F	SO_3H
2569	OCH_3[b]	CN	F	PO_3H_2
2570	OCH_3[b]	CN	F	CHO
2571	OCH_3[b]	CN	F	COOH
2572	OCH_3[b]	CN	F	CH_2OH
2573	OCH_3[b]	CN	F	糖
2574	OCH_3[b]	CN	F	C-グリコシル化合物
2575	OCH_3[b]	CH_3[a]	F	OH
2576	OCH_3[b]	CH_3[a]	F	D-グルシトール
2577	OCH_3[b]	CH_3[a]	F	SO_3H
2578	OCH_3[b]	CH_3[a]	F	PO_3H_2
2579	OCH_3[b]	CH_3[a]	F	CHO
2580	OCH_3[b]	CH_3[a]	F	COOH
2581	OCH_3[b]	CH_3[a]	F	CH_2OH
2582	OCH_3[b]	CH_3[a]	F	糖
2583	OCH_3[b]	CH_3[a]	F	C-グリコシル化合物
2584	OCH_3[b]	OCH_3[b]	F	OH
2585	OCH_3[b]	OCH_3[b]	F	D-グルシトール
2586	OCH_3[b]	OCH_3[b]	F	SO_3H
2587	OCH_3[b]	OCH_3[b]	F	PO_3H_2
2588	OCH_3[b]	OCH_3[b]	F	CHO
2589	OCH_3[b]	OCH_3[b]	F	COOH
2590	OCH_3[b]	OCH_3[b]	F	CH_2OH
2591	OCH_3[b]	OCH_3[b]	F	糖
2592	OCH_3[b]	OCH_3[b]	F	C-グリコシル化合物

[a] 1、2または3つのFにて任意に置換された
[b] 2または3つのFにて任意に置換された

【表４】

列番号	R1	R2	R4	R5
1	オルト	オルト	3-	オルト
2	オルト	オルト	3-	メタ
3	オルト	オルト	3-	パラ
4	オルト	オルト	2-	オルト
5	オルト	オルト	2-	メタ
6	オルト	オルト	2-	パラ
7	オルト	メタ	3-	オルト
8	オルト	メタ	3-	メタ
9	オルト	メタ	3-	パラ
10	オルト	メタ	2-	オルト
11	オルト	メタ	2-	メタ
12	オルト	メタ	2-	パラ
13	オルト	パラ	3-	オルト
14	オルト	パラ	3-	メタ
15	オルト	パラ	3-	パラ
16	オルト	パラ	2-	オルト
17	オルト	パラ	2-	メタ
18	オルト	パラ	2-	パラ
19	メタ	オルト	3-	オルト
20	メタ	オルト	3-	メタ
21	メタ	オルト	3-	パラ
22	メタ	オルト	2-	オルト
23	メタ	オルト	2-	メタ
24	メタ	オルト	2-	パラ
25	メタ	メタ	3-	オルト
26	メタ	メタ	3-	メタ
27	メタ	メタ	3-	パラ
28	メタ	メタ	2-	オルト
29	メタ	メタ	2-	メタ
30	メタ	メタ	2-	パラ
31	メタ	パラ	3-	オルト
32	メタ	パラ	3-	メタ
33	メタ	パラ	3-	パラ
34	メタ	パラ	2-	オルト
35	メタ	パラ	2-	メタ
36	メタ	パラ	2-	パラ
37	パラ	オルト	3-	オルト
38	パラ	オルト	3-	メタ

39	パラ	オルト	3-	パラ
40	パラ	オルト	2-	オルト
41	パラ	オルト	2-	メタ
42	パラ	オルト	2-	パラ
43	パラ	メタ	3-	オルト
44	パラ	メタ	3-	メタ
45	パラ	メタ	3-	パラ
46	パラ	メタ	2-	オルト
47	パラ	メタ	2-	メタ
48	パラ	メタ	2-	パラ
49	パラ	パラ	3-	オルト
50	パラ	パラ	3-	メタ
51	パラ	パラ	3-	パラ
52	パラ	パラ	2-	オルト
53	パラ	パラ	2-	メタ
54	パラ	パラ	2-	パラ

【０４４５】

表５は、表４のすべての列によって定義された位置にしたがって、R^1がＨであり、R^2がＦであり、R^4がＯＨであり、R^5がＯＨである式ＶＩＩＩ（すなわち表３、列１）の置換によって開示された化合物を列記している。

【表５】

1	(3R, 4S)-4-(2', 3-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
2	(3R, 4S)-4-(3, 3'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
3	(3R, 4S)-4-(3, 4'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
4	(3R, 4S)-4-(2, 2'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
5	(3R, 4S)-4-(2, 3'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
6	(3R, 4S)-4-(2, 4'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
7	(3R, 4S)-4-(2', 3-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
8	(3R, 4S)-4-(3, 3'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
9	(3R, 4S)-4-(3, 4'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
10	(3R, 4S)-4-(2, 2'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
11	(3R, 4S)-4-(2, 3'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
12	(3R, 4S)-4-(2, 4'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
13	(3R, 4S)-4-(2', 3-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
14	(3R, 4S)-4-(3, 3'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
15	(3R, 4S)-4-(3, 4'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
16	(3R, 4S)-4-(2, 2'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
17	(3R, 4S)-4-(2, 3'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
18	(3R, 4S)-4-(2, 4'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン

【０４４６】

表６は、表４のすべての列によって定義された位置にしたがって、Ｒ^{1}がＨであり、Ｒ^{2}がＦであり、Ｒ^{4}がＯＨであり、Ｒ^{5}がＤ－グルシトールである式ＶＩＩＩ（すなわち表３、列２）の置換によって開示された化合物を列記している。

【表６】

1	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3'-ヒドロキシビフェニル-2-イル)-D-グルシトール
2	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-D-グルシトール
3	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)-D-グルシトール
4	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-2'-ヒドロキシビフェニル-2-イル)-D-グルシトール
5	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-2'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-D-グルシトール
6	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-2'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)-D-グルシトール
7	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3'-ヒドロキシビフェニル-2-イル)-D-グルシトール
8	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-D-グルシトール
9	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)-D-グルシトール
10	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-2'-ヒドロキシビフェニル-2-イル)-D-グルシトール
11	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-2'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-D-グルシトール
12	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-2'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)-D-グルシトール
13	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3'-ヒドロキシビフェニル-2-イル)-D-グルシトール
14	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-D-グルシトール
15	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)-D-グルシトール
16	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-2'-ヒドロキシビフェニル-2-イル)-D-グルシトール
17	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-2'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-D-グルシトール
18	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-2'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)-D-グルシトール

【０４４７】

表７は、表４のすべての列によって定義された位置にしたがって、Ｒ^{1}がＨであり、Ｒ^{2}がＦであり、Ｒ^{4}がＯＨであり、Ｒ^{5}がSO_3Hである式ＶＩＩＩ（すなわち表３、列３）の置換によって開示された化合物を列記している。

【表７】

1	4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(2－ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿｰ1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－3’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－2－ｽﾙﾎﾝ酸
2	4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(2－ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿｰ1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－3’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－3－ｽﾙﾎﾝ酸
3	4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(2－ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿｰ1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－3’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－4－ｽﾙﾎﾝ酸
4	4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(2－ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿｰ1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－2’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－2－ｽﾙﾎﾝ酸
5	4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(2－ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿｰ1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－2’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－3－ｽﾙﾎﾝ酸
6	4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(2－ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿｰ1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－2’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－4－ｽﾙﾎﾝ酸
7	4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(3－ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿｰ1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－3’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－2－ｽﾙﾎﾝ酸
8	4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(3－ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿｰ1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－3’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－3－ｽﾙﾎﾝ酸
9	4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(3－ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿｰ1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－3’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－4－ｽﾙﾎﾝ酸
10	4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(3－ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿｰ1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－2’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－2－ｽﾙﾎﾝ酸
11	4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(3－ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿｰ1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－2’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－3－ｽﾙﾎﾝ酸
12	4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(3－ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿｰ1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－2’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－4－ｽﾙﾎﾝ酸
13	4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(4－ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿｰ1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－3’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－2－ｽﾙﾎﾝ酸
14	4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(4－ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿｰ1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－3’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－3－ｽﾙﾎﾝ酸
15	4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(4－ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿｰ1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－3’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－4－ｽﾙﾎﾝ酸
16	4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(4－ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿｰ1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－2’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－2－ｽﾙﾎﾝ酸
17	4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(4－ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿｰ1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－2’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－3－ｽﾙﾎﾝ酸
18	4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(4－ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿｰ1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－2’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－4－ｽﾙﾎﾝ酸

【０４４８】

表８は、表４のすべての列によって定義された位置にしたがって、R^1がＨであり、R^2がＦであり、R^4がＯＨであり、R^5がPO_3H_2である式ＶＩＩＩ（すなわち表３、列４）の置換によって開示された化合物を列記している。

【表８】

1	(4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3’-ヒドロキシビフェニル-2-イル)ホスホン酸
2	(4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3’-ヒドロキシビフェニル-3-イル)ホスホン酸
3	(4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3’-ヒドロキシビフェニル-4-イル)ホスホン酸
4	(4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-2’-ヒドロキシビフェニル-2-イル)ホスホン酸
5	(4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-2’-ヒドロキシビフェニル-3-イル)ホスホン酸
6	(4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-2’-ヒドロキシビフェニル-4-イル)ホスホン酸
7	(4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3’-ヒドロキシビフェニル-2-イル)ホスホン酸
8	(4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3’-ヒドロキシビフェニル-3-イル)ホスホン酸
9	(4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3’-ヒドロキシビフェニル-4-イル)ホスホン酸
10	(4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-2’-ヒドロキシビフェニル-2-イル)ホスホン酸
11	(4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-2’-ヒドロキシビフェニル-3-イル)ホスホン酸
12	(4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-2’-ヒドロキシビフェニル-4-イル)ホスホン酸
13	(4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3’-ヒドロキシビフェニル-2-イル)ホスホン酸
14	(4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3’-ヒドロキシビフェニル-3-イル)ホスホン酸
15	(4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3’-ヒドロキシビフェニル-4-イル)ホスホン酸
16	(4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-2’-ヒドロキシビフェニル-2-イル)ホスホン酸
17	(4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-2’-ヒドロキシビフェニル-3-イル)ホスホン酸
18	(4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-2’-ヒドロキシビフェニル-4-イル)ホスホン酸

【０４４９】

表９は、表４のすべての列によって定義された位置にしたがって、R^1がＨであり、R^2がＨであり、R^4がＯＨであり、R^5がＯＨである式ＶＩＩＩ（すなわち表３、列５）の置換によって開示された化合物を列記している。

【表９】

1	(3R,4S)-4-(2’,3-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
2	(3R,4S)-4-(3,3’-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
3	(3R,4S)-4-(3,4’-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
4	(3R,4S)-4-(2,2’-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
5	(3R,4S)-4-(2,3’-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
6	(3R,4S)-4-(2,4’-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン

【０４５０】

表１０は、表４のすべての列によって定義された位置にしたがって、R^1がＨであり、R^2がＨであり、R^4がＯＨであり、R^5がＤ－グルシトールである式ＶＩＩＩ（すなわち表３、列６）の置換によって開示された化合物を列記している。

【表１０】

1	(1S)-1,5-無水-1-(3'-ヒドロキシ-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ビフェニル-2-イル)-D-グルシトール
2	(1S)-1,5-無水-1-(3'-ヒドロキシ-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ビフェニル-3-イル)-D-グルシトール
3	(1S)-1,5-無水-1-(3'-ヒドロキシ-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ビフェニル-4-イル)-D-グルシトール
4	(1S)-1,5-無水-1-(2'-ヒドロキシ-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ビフェニル-2-イル)-D-グルシトール
5	(1S)-1,5-無水-1-(2'-ヒドロキシ-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ビフェニル-3-イル)-D-グルシトール
6	(1S)-1,5-無水-1-(2'-ヒドロキシ-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ビフェニル-4-イル)-D-グルシトール

【０４５１】

表１１は、表４のすべての列によって定義された位置にしたがって、R^1がＨであり、R^2がＨであり、R^4がＯＨであり、R^5がSO_3Hである式ＶＩＩＩ（すなわち表３、列７）の置換によって開示された化合物を列記している。

【表１１】

1	3'-ヒドロキシ-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ビフェニル-2-スルホン酸
2	3'-ヒドロキシ-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ビフェニル-3-スルホン酸
3	3'-ヒドロキシ-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ビフェニル-4-スルホン酸
4	2'-ヒドロキシ-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ビフェニル-2-スルホン酸
5	2'-ヒドロキシ-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ビフェニル-3-スルホン酸
6	2'-ヒドロキシ-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ビフェニル-4-スルホン酸

【０４５２】

表１２は、表４のすべての列によって定義された位置にしたがって、R^1がＨであり、R^2がＨであり、R^4がＯＨであり、R^5がPO_3H_2である式ＶＩＩＩ（すなわち表３、列８）の置換によって開示された化合物を列記している。

【表１２】

1	(3'-ヒドロキシ-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ビフェニル-2-イル)ホスホン酸
2	(3'-ヒドロキシ-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ビフェニル-3-イル)ホスホン酸
3	(3'-ヒドロキシ-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ビフェニル-4-イル)ホスホン酸
4	(2'-ヒドロキシ-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ビフェニル-2-イル)ホスホン酸
5	(2'-ヒドロキシ-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ビフェニル-3-イル)ホスホン酸
6	(2'-ヒドロキシ-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}ビフェニル-4-イル)ホスホン酸

【０４５３】

表１３は、表４のすべての列によって定義された位置にしたがって、R^1がＨであり、R^2がＣｌであり、R^4がＯＨであり、R^5がＯＨである式ＶＩＩＩ（すなわち表３、列

９）の置換によって開示された化合物を列記している。

【表１３】

1	(3R, 4S)-4-(2', 3-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
2	(3R, 4S)-4-(3, 3'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
3	(3R, 4S)-4-(3, 4'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
4	(3R, 4S)-4-(2, 2'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
5	(3R, 4S)-4-(2, 3'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
6	(3R, 4S)-4-(2, 4'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
7	(3R, 4S)-4-(2', 3-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
8	(3R, 4S)-4-(3, 3'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
9	(3R, 4S)-4-(3, 4'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
10	(3R, 4S)-4-(2, 2'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
11	(3R, 4S)-4-(2, 3'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
12	(3R, 4S)-4-(2, 4'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
13	(3R, 4S)-4-(2', 3-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
14	(3R, 4S)-4-(3, 3'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
15	(3R, 4S)-4-(3, 4'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
16	(3R, 4S)-4-(2, 2'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
17	(3R, 4S)-4-(2, 3'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン
18	(3R, 4S)-4-(2, 4'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(4 クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン

【０４５４】

表１４は、表４のすべての列によって定義された位置にしたがって、R^1がＨであり、R^2がＣｌであり、R^4がＯＨであり、R^5がＤ－グルシトールである式ＶＩＩＩ（すなわち表３、列１０）の置換によって開示された化合物を列記している。

【表１４】

1	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3'-ヒドロキシビフェニル-2-イル)-D-グルシトール
2	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-D-グルシトール
3	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)-D-グルシトール
4	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-2'-ヒドロキシビフェニル-2-イル)-D-グルシトール
5	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-2'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-D-グルシトール
6	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-2'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)-D-グルシトール
7	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3'-ヒドロキシビフェニル-2-イル)-D-グルシトール
8	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-D-グルシトール
9	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)-D-グルシトール
10	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-2'-ヒドロキシビフェニル-2-イル)-D-グルシトール
11	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-2'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-D-グルシトール
12	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-2'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)-D-グルシトール
13	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3'-ヒドロキシビフェニル-2-イル)-D-グルシトール
14	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-D-グルシトール
15	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-3'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)-D-グルシトール
16	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-2'-ヒドロキシビフェニル-2-イル)-D-グルシトール
17	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-2'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-D-グルシトール
18	(1S)-1,5-無水-1-(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル}-2'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)-D-グルシトール

【０４５５】

表１５は、表４のすべての列によって定義された位置にしたがって、R^1がＨであり、R^2がＣｌであり、R^4がＯＨであり、R^5がSO_3Hである式ＶＩＩＩ（すなわち表３、列１１）の置換によって開示された化合物を列記している。

【表１５】

1	4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]-4-ｵｷｿｰ1-ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ-2-ｲﾙ}-3’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ-2-ｽﾙﾎﾝ酸
2	4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]-4-ｵｷｿｰ1-ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ-2-ｲﾙ}-3’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ-3-ｽﾙﾎﾝ酸
3	4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]-4-ｵｷｿｰ1-ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ-2-ｲﾙ}-3’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ-4-ｽﾙﾎﾝ酸
4	4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]-4-ｵｷｿｰ1-ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ-2-ｲﾙ}-2’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ-2-ｽﾙﾎﾝ酸
5	4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]-4-ｵｷｿｰ1-ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ-2-ｲﾙ}-2’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ-3-ｽﾙﾎﾝ酸
6	4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(2-ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]-4-ｵｷｿｰ1-ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ-2-ｲﾙ}-2’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ-4-ｽﾙﾎﾝ酸
7	4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]-4-ｵｷｿｰ1-ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ-2-ｲﾙ}-3’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ-2-ｽﾙﾎﾝ酸
8	4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]-4-ｵｷｿｰ1-ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ-2-ｲﾙ}-3’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ-3-ｽﾙﾎﾝ酸
9	4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]-4-ｵｷｿｰ1-ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ-2-ｲﾙ}-3’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ-4-ｽﾙﾎﾝ酸
10	4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]-4-ｵｷｿｰ1-ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ-2-ｲﾙ}-2’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ-2-ｽﾙﾎﾝ酸
11	4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]-4-ｵｷｿｰ1-ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ-2-ｲﾙ}-2’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ-3-ｽﾙﾎﾝ酸
12	4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(3-ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]-4-ｵｷｿｰ1-ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ-2-ｲﾙ}-2’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ-4-ｽﾙﾎﾝ酸
13	4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]-4-ｵｷｿｰ1-ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ-2-ｲﾙ}-3’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ-2-ｽﾙﾎﾝ酸
14	4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]-4-ｵｷｿｰ1-ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ-2-ｲﾙ}-3’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ-3-ｽﾙﾎﾝ酸
15	4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]-4-ｵｷｿｰ1-ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ-2-ｲﾙ}-3’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ-4-ｽﾙﾎﾝ酸
16	4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]-4-ｵｷｿｰ1-ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ-2-ｲﾙ}-2’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ-2-ｽﾙﾎﾝ酸
17	4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]-4-ｵｷｿｰ1-ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ-2-ｲﾙ}-2’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ-3-ｽﾙﾎﾝ酸
18	4’－{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)-3-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]-4-ｵｷｿｰ1-ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ-2-ｲﾙ}-2’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ-4-ｽﾙﾎﾝ酸

【０４５６】

表１６は、表４のすべての列によって定義された位置にしたがって、R^1がＨであり、R^2がＣｌであり、R^4がＯＨであり、R^5がPO_3H_2である式ＶＩＩＩ（すなわち表３、列１２）の置換によって開示された化合物を列記している。

【表１６】

1	(4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(2－ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿ－1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－3’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－2－ｲﾙ)ﾎｽﾎﾝ酸
2	(4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(2－ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿ－1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－3’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－3－ｲﾙ)ﾎｽﾎﾝ酸
3	(4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(2－ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿ－1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－3’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－4－ｲﾙ)ﾎｽﾎﾝ酸
4	(4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(2－ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿ－1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－2’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－2－ｲﾙ)ﾎｽﾎﾝ酸
5	(4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(2－ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿ－1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－2’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－3－ｲﾙ)ﾎｽﾎﾝ酸
6	(4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(2－ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿ－1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－2’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－4－ｲﾙ)ﾎｽﾎﾝ酸
7	(4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(3－ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿ－1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－3’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－2－ｲﾙ)ﾎｽﾎﾝ酸
8	(4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(3－ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿ－1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－3’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－3－ｲﾙ)ﾎｽﾎﾝ酸
9	(4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(3－ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿ－1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－3’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－4－ｲﾙ)ﾎｽﾎﾝ酸
10	(4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(3－ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿ－1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－2’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－2－ｲﾙ)ﾎｽﾎﾝ酸
11	(4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(3－ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿ－1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－2’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－3－ｲﾙ)ﾎｽﾎﾝ酸
12	(4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(3－ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿ－1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－2’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－4－ｲﾙ)ﾎｽﾎﾝ酸
13	(4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(4－ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿ－1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－3’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－2－ｲﾙ)ﾎｽﾎﾝ酸
14	(4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(4－ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿ－1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－3’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－3－ｲﾙ)ﾎｽﾎﾝ酸
15	(4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(4－ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿ－1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－3’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－4－ｲﾙ)ﾎｽﾎﾝ酸
16	(4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(4－ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿ－1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－2’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－2－ｲﾙ)ﾎｽﾎﾝ酸
17	(4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(4－ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿ－1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－2’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－3－ｲﾙ)ﾎｽﾎﾝ酸
18	(4’－{(2S,3R)－3－[(3S)－3－(4－ｸﾛﾛﾌｪﾆﾙ)－3－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾌﾟﾛﾋﾟﾙ]－4－ｵｷｿ－1－ﾌｪﾆﾙｱｾﾞﾁｼﾞﾝ－2－ｲﾙ}－2’－ﾋﾄﾞﾛｷｼﾋﾞﾌｪﾆﾙ－4－ｲﾙ)ﾎｽﾎﾝ酸

【０４５７】

表１７は、表４のすべての列によって定義された位置にしたがって、R^1がＦであり、R^2がＨであり、R^4がＯＨであり、R^5がＯＨである式ＶＩＩＩ（すなわち表３、列１３）の置換によって開示された化合物を列記している。

【表１７】

1	(3R, 4S)-4-(2', 3-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]アゼチジン-2-オン
2	(3R, 4S)-4-(3, 3'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]アゼチジン-2-オン
3	(3R, 4S)-4-(3, 4'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]アゼチジン-2-オン
4	(3R, 4S)-4-(2, 2'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]アゼチジン-2-オン
5	(3R, 4S)-4-(2, 3'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]アゼチジン-2-オン
6	(3R, 4S)-4-(2, 4'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]アゼチジン-2-オン
7	(3R, 4S)-4-(2', 3-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]アゼチジン-2-オン
8	(3R, 4S)-4-(3, 3'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]アゼチジン-2-オン
9	(3R, 4S)-4-(3, 4'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]アゼチジン-2-オン
10	(3R, 4S)-4-(2, 2'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]アゼチジン-2-オン
11	(3R, 4S)-4-(2, 3'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]アゼチジン-2-オン
12	(3R, 4S)-4-(2, 4'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]アゼチジン-2-オン
13	(3R, 4S)-4-(2', 3-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]アゼチジン-2-オン
14	(3R, 4S)-4-(3, 3'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]アゼチジン-2-オン
15	(3R, 4S)-4-(3, 4'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]アゼチジン-2-オン
16	(3R, 4S)-4-(2, 2'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]アゼチジン-2-オン
17	(3R, 4S)-4-(2, 3'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]アゼチジン-2-オン
18	(3R, 4S)-4-(2, 4'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]アゼチジン-2-オン

【０４５８】

表１８は、表４のすべての列によって定義された位置にしたがって、R^1がＦであり、R^2がＨであり、R^4がＯＨであり、R^5がＤ－グルシトールである式ＶＩＩＩ（すなわち表３、列１４）の置換によって開示された化合物を列記している。

【表１８】

1	(1S)-1,5-無水-1-(4' -{(2S,3R)-1-(2-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-3' -ヒドロキシビフェニル-2-イル)-D-グルシトール
2	(1S)-1,5-無水-1-(4' -{(2S,3R)-1-(2-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-3' -ヒドロキシビフェニル-3-イル)-D-グルシトール
3	(1S)-1,5-無水-1-(4' -{(2S,3R)-1-(2-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-3' -ヒドロキシビフェニル-4-イル)-D-グルシトール
4	(1S)-1,5-無水-1-(4' -{(2S,3R)-1-(2-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-2' -ヒドロキシビフェニル-2-イル)-D-グルシトール
5	(1S)-1,5-無水-1-(4' -{(2S,3R)-1-(2-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-2' -ヒドロキシビフェニル-3-イル)-D-グルシトール
6	(1S)-1,5-無水-1-(4' -{(2S,3R)-1-(2-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-2' -ヒドロキシビフェニル-4-イル)-D-グルシトール
7	(1S)-1,5-無水-1-(4' -{(2S,3R)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-3' -ヒドロキシビフェニル-2-イル)-D-グルシトール
8	(1S)-1,5-無水-1-(4' -{(2S,3R)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-3' -ヒドロキシビフェニル-3-イル)-D-グルシトール
9	(1S)-1,5-無水-1-(4' -{(2S,3R)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-3' -ヒドロキシビフェニル-4-イル)-D-グルシトール
10	(1S)-1,5-無水-1-(4' -{(2S,3R)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-2' -ヒドロキシビフェニル-2-イル)-D-グルシトール
11	(1S)-1,5-無水-1-(4' -{(2S,3R)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-2' -ヒドロキシビフェニル-3-イル)-D-グルシトール
12	(1S)-1,5-無水-1-(4' -{(2S,3R)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-2' -ヒドロキシビフェニル-4-イル)-D-グルシトール
13	(1S)-1,5-無水-1-(4' -{(2S,3R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-3' -ヒドロキシビフェニル-2-イル)-D-グルシトール
14	(1S)-1,5-無水-1-(4' -{(2S,3R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-3' -ヒドロキシビフェニル-3-イル)-D-グルシトール
15	(1S)-1,5-無水-1-(4' -{(2S,3R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-3' -ヒドロキシビフェニル-4-イル)-D-グルシトール
16	(1S)-1,5-無水-1-(4' -{(2S,3R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-2' -ヒドロキシビフェニル-2-イル)-D-グルシトール
17	(1S)-1,5-無水-1-(4' -{(2S,3R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-2' -ヒドロキシビフェニル-3-イル)-D-グルシトール
18	(1S)-1,5-無水-1-(4' -{(2S,3R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-2' -ヒドロキシビフェニル-4-イル)-D-グルシトール

【０４５９】

表１９は、表４のすべての列によって定義された位置にしたがって、R^1がＦであり、R^2がＨであり、R^4がＯＨであり、R^5がSO_3Hである式ＶＩＩＩ（すなわち表３、列１５）の置換によって開示された化合物を列記している。

【表１９】

1	4’-{(2S,3R)-1-(2-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-3’-ヒドロキシビフェニル-2-スルホン酸
2	4’-{(2S,3R)-1-(2-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-3’-ヒドロキシビフェニル-3-スルホン酸
3	4’-{(2S,3R)-1-(2-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-3’-ヒドロキシビフェニル-4-スルホン酸
4	4’-{(2S,3R)-1-(2-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-2’-ヒドロキシビフェニル-2-スルホン酸
5	4’-{(2S,3R)-1-(2-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-2’-ヒドロキシビフェニル-3-スルホン酸
6	4’-{(2S,3R)-1-(2-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-2’-ヒドロキシビフェニル-4-スルホン酸
7	4’-{(2S,3R)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-3’-ヒドロキシビフェニル-2-スルホン酸
8	4’-{(2S,3R)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-3’-ヒドロキシビフェニル-3-スルホン酸
9	4’-{(2S,3R)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-3’-ヒドロキシビフェニル-4-スルホン酸
10	4’-{(2S,3R)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-2’-ヒドロキシビフェニル-2-スルホン酸
11	4’-{(2S,3R)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-2’-ヒドロキシビフェニル-3-スルホン酸
12	4’-{(2S,3R)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-2’-ヒドロキシビフェニル-4-スルホン酸
13	4’-{(2S,3R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-3’-ヒドロキシビフェニル-2-スルホン酸
14	4’-{(2S,3R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-3’-ヒドロキシビフェニル-3-スルホン酸
15	4’-{(2S,3R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-3’-ヒドロキシビフェニル-4-スルホン酸
16	4’-{(2S,3R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-2’-ヒドロキシビフェニル-2-スルホン酸
17	4’-{(2S,3R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-2’-ヒドロキシビフェニル-3-スルホン酸
18	4’-{(2S,3R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-2’-ヒドロキシビフェニル-4-スルホン酸

【０４６０】

表２０は、表４のすべての列によって定義された位置にしたがって、R^1がＦであり、R^2がＨであり、R^4がＯＨであり、R^5がPO_3H_2である式ＶＩＩＩ（すなわち表３、列１６）の置換によって開示された化合物を列記している。

【表２０】

1	(4' -{(2S, 3R)-1-(2-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-3' -ヒドロキシビフェニル-2-イル)ホスホン酸
2	(4' -{(2S, 3R)-1-(2-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-3' -ヒドロキシビフェニル-3-イル)ホスホン酸
3	(4' -{(2S, 3R)-1-(2-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-3' -ヒドロキシビフェニル-4-イル)ホスホン酸
4	(4' -{(2S, 3R)-1-(2-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-2' -ヒドロキシビフェニル-2-イル)ホスホン酸
5	(4' -{(2S, 3R)-1-(2-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-2' -ヒドロキシビフェニル-3-イル)ホスホン酸
6	(4' -{(2S, 3R)-1-(2-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-2' -ヒドロキシビフェニル-4-イル)ホスホン酸
7	(4' -{(2S, 3R)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-3' -ヒドロキシビフェニル-2-イル)ホスホン酸
8	(4' -{(2S, 3R)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-3' -ヒドロキシビフェニル-3-イル)ホスホン酸
9	(4' -{(2S, 3R)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-3' -ヒドロキシビフェニル-4-イル)ホスホン酸
10	(4' -{(2S, 3R)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-2' -ヒドロキシビフェニル-2-イル)ホスホン酸
11	(4' -{(2S, 3R)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-2' -ヒドロキシビフェニル-3-イル)ホスホン酸
12	(4' -{(2S, 3R)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-2' -ヒドロキシビフェニル-4-イル)ホスホン酸
13	(4' -{(2S, 3R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-3' -ヒドロキシビフェニル-2-イル)ホスホン酸
14	(4' -{(2S, 3R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-3' -ヒドロキシビフェニル-3-イル)ホスホン酸
15	(4' -{(2S, 3R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-3' -ヒドロキシビフェニル-4-イル)ホスホン酸
16	(4' -{(2S, 3R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-2' -ヒドロキシビフェニル-2-イル)ホスホン酸
17	(4' -{(2S, 3R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-2' -ヒドロキシビフェニル-3-イル)ホスホン酸
18	(4' -{(2S, 3R)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-2' -ヒドロキシビフェニル-4-イル)ホスホン酸

【図１】

本発明化合物のバイオアベイラビリティ

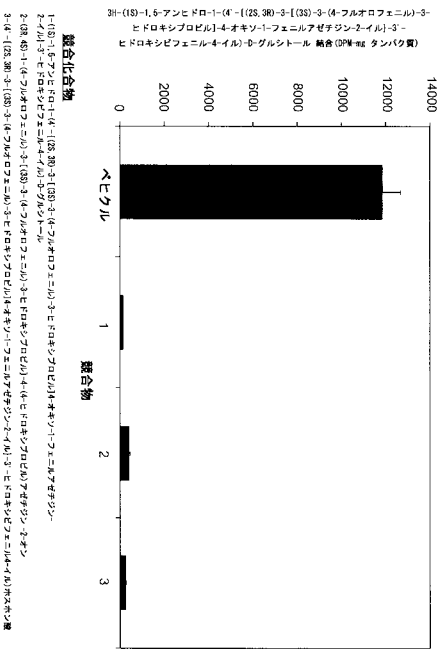
列	化合物	動物	絶食/非絶食	F 値 (%)
1	(1S)-1,5-アンヒドロ-1-(4'-[(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシピフェニル-4-イル]-5-グルシトール	サル	絶食	0.1
2	(1S)-1,5-アンヒドロ-1-(4'-[(2S(3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシピフェニル-4-イル]-5-ヒドロキシプロピル)-4-オキソ-1-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル]-3'-ヒドロキシピフェニル-4-イル)ガスポン酸	イヌ	非絶食	0.12
3	(4'-[(2S,3R)-3-[(1S)-1,5-アンヒドロ-1-(4'-[(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル]-3'-ヒドロキシピフェニル-4-イル)ガスポン酸	ラット	絶食	0.2
4	オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル]-3'-ヒドロキシピフェニル-4-イル)-D-グルシトール	イヌ	絶食	0.35
5	フェニルアゼチジン-2-イル]-3'-ヒドロキシピフェニル-4-イル)ガスポン酸	ラット	絶食	0.5
6	オキソアゼチジン-2-イル]ピフェニル-3-イル)ガスポン酸	ラット	絶食	1.05
7	4'-[(3S)(3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシピフェニル-4-スルホン酸	ラット	絶食	4
8	フェニルアゼチジン-2-イル]-3'-ヒドロキシピフェニル-4-イル)-D-グルシトール	ラット	非絶食	<0.15
9	(1S)-1,5-アンヒドロ-1-(4'-[(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシピフェニル-4-イル)-D-グルシトール	ラット	絶食	<0.3, <0.2
10	オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル]-3'-ヒドロキシピフェニル-4-イル)-D-グルシトール	ハムスター	絶食	<0.4, <0.05
11	(1S)-1,5-アンヒドロ-1-(4'-[(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシピフェニル-4-イル]-5-グルシトール	ラット	絶食	<0.9
12	(1S)-1,5-アンヒドロ-1-(4'-[(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル]-3'-ヒドロキシピフェニル-4-イル)-D-グルシトール	ラット	絶食	<3.2
13	4'-[(2S,3R)-3-[(1S)-1,5-アンヒドロ-1-(4'-[(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル]-3'-ヒドロキシピフェニル-4-スルホン酸	ラット	絶食	<3.7
14	(2R,4S)-4-[(2,5-ジフルオロフェニル)-3-[(1S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]ピペリジン-2-オン	ラット	絶食	55

【図２】

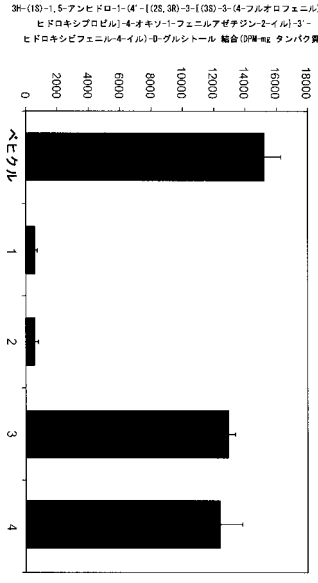
本発明化合物のhCA1阻害活性

列	化合物	HepG2 cells IC_{50} (μM)	Caco2 cells IC_{50} (μM)
1	4'-[2-(2,5-ジフルオロフェニル)ウレア	0.18	測定されていない
2	(2R,4S)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-(4-ヒドロキシフェニル)アゼチジン-2-オン	6.3	6.5, 5.1
3	(2R,4S)-4-[(3,5-ジヒドロキシピフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン	0.67	0.47, 0.36
4	(1S)-1,5-アンヒドロ-1-(4'-[(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル]-3'-ヒドロキシピフェニル-4-イル)ガスポン酸 (4'-[(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシピフェニル-4-イル]-D-グルシトール	52	>50, >50
5	ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル]-3'-ヒドロキシピフェニル-4-イル)ガスポン酸	168	>50, >50

【図３Ａ】



【図３Ｂ】



【図４Ａ】

レチノール

化合物 (10mg/kg)	^{14}C- コレステロール吸収 (平均 ± SEM)	^{3}H- レチノール吸収 (平均 ± SEM)
(3R, 4S)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-(4-ヒドロキシフェニル)アゼチジン-2-オン	11 ± 2%	112 ± 7%
(1S)-1, 5-アンヒドロ-1-(4'-[(2S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル]-3'-ヒドロキシヒフェニル-4-イル)-D-グルシトール	17 ± 3%	141 ± 19%
(4'-[(2S, 3S)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル]-3'-ヒドロキシヒフェニル-4-イル)ホスホン酸	16±2%	83±6%
(3R, 4S)-4-(3, 3'-ジヒドロキシヒフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-ヒドロキシプロピル-1-フェニルアゼチジン-2-オン	12±0%	98±7%

【図４Ｃ】

プロゲステロン

化合物 (10mg/kg)	^{14}C- コレステロール吸収 (平均 ± SEM)	^{3}H- プロゲステロン (平均 ± SEM)
(3R, 4S)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-(4-ヒドロキシフェニル)アゼチジン-2-オン	25 ± 5%	102 ± 3%
(1S)-1, 5-アンヒドロ-1-(4'-[(2S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル]-3'-ヒドロキシヒフェニル-4-イル)-D-グルシトール	19 ± 3%	108 ± 7%
(4'-[(2S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル]-3'-ヒドロキシヒフェニル-4-イル)ホスホン酸	9±4%	82±10%
(3R, 4S)-4-(3, 3'-ジヒドロキシヒフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン	22±4%	107±11%

【図３Ｃ】

ハムスター小腸に対する化合物の結合

例	化合物	%3H-(1S)-1, 5-アンヒドロ-1-(4'-[(2S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル]-3'-ヒドロキシヒフェニル-4-イル)-D-グルシトール 結合*
1	(1S)-1, 5-アンヒドロ-1-(4'-[(2S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル]-3'-ヒドロキシヒフェニル-4-イル)-D-グルシトール	1.5 +/- 0.4 (4), 3.9 +/- 1.3 (3)
2	(3R, 4S)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-(4-ヒドロキシフェニル)アゼチジン-2-オン	3.5 +/- 0.4 (4)
3	(3R, 4S)-4-(3, 3'-ジヒドロキシヒフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン	3.9 +/- 1.8 (3)
4	(4'-[(2S, 3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル]-3'-ヒドロキシヒフェニル-4-イル)ホスホン酸	1.8 +/- 0.2 (4)
5	(3R, 4S)-4-(4'-フルオロヒフェニル-4-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]アゼチジン-2-オン	85.5 +/- 2.9 (3)
6	(3R, 4S)-4-(2', 5'-ジフルオロヒフェニル-4-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]アゼチジン-2-オン	82.3 +/- 10.2 (3)

実験中で競合物の存在しない場合に観察された結合の百分率として計算された。
値は平均±標準偏差（括弧内は群ごとの動物数）で示した。

【図４Ｂ】

タウロコール酸

化合物 (10mg/kg)	^{14}C- コレステロール吸収 (平均 ± SEM)	^{3}H- タウロコール酸吸収 (平均 ± SEM)
(3R, 4S)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-(4-ヒドロキシフェニル)アゼチジン-2-オン	14 ± 1%	79 ± 19%
(1S)-1, 5-アンヒドロ-1-(4'-[(2S, 3R)-3-[(3S)-3-[4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル]-3'-ヒドロキシヒフェニル-4-イル)-D-グルシトール	22 ± 4%	102 ± 9%
(4'-[(2S, 3R)-3-[(3S)-3-[4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]4-オキソ-1-フェニルアゼチジン-2-イル]-3'-ヒドロキシヒフェニル-4-イル)ホスホン酸	22±4%	53±18%
(3R, 4S)-4-(3, 3'-ジヒドロキシヒフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン	16±1%	101±16%

【図４Ｄ】

シトスタノール

化合物 (10mg/kg)	^{14}C-コレステロール吸収 (平均±SEM)	^{3}H-シトスタノール吸収 (平均±SEM)
(3R, 4S)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-(4-ヒドロキシフェニル)アゼチジン-2-オン	81±4%	68±5%
(1S)-1,5-アンヒドロ-1-(4-[(2R, 3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニル-2-アゼチジニル]フェニル)-D-ヒドロキシプロピル-4-デオキシ-D-グルシトール	72±4%	71±4%
(4'-[(2R, 3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニル-2-アゼチジニル-4-ビフェニル)-3-ヒドロキシプロピル-4-オキソ-1-フェニル-2-アゼチジニル-4-ビフェニル-4-イル)ホスホン酸	17±5%	61±4%
(3R, 4S)-4-(3-ヒドロキシフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニル-2-アゼチジン-2-オン	14±1%	52±4%

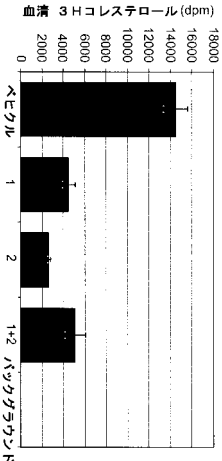
【図５Ａ】

アッセイで使用される化合物

1-(3R, 4S)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-(4-ヒドロキシフェニル)アゼチジン-2-オン

2-(3R, 4S)-4-(3, 5-ジヒドロキシフェニル-4-イル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-1-フェニルアゼチジン-2-オン

【図５Ｂ】

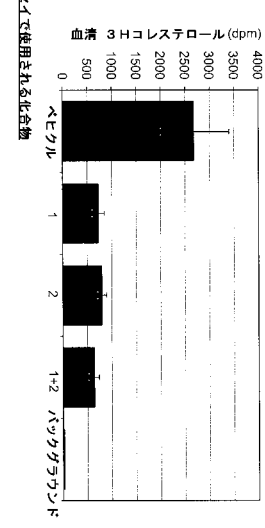


アッセイで使用される化合物

1-(3R, 4S)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-(4-ヒドロキシフェニル)アゼチジン-2-オン

2-(4'-[(2R, 3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニル-2-アゼチジニル-4-ビフェニル)-3-ヒドロキシプロピル-4-オキソ-1-フェニル-2-アゼチジニル-4-ビフェニル-4-イル)ホスホン酸

【図５Ｃ】



アッセイで使用される化合物

1-(3R, 4S)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-(4-ヒドロキシフェニル)アゼチジン-2-オン

2-(1S)-1,5-アンヒドロ-1-(4-[(2R, 3R)-3-[(3S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソ-1-フェニル-2-アゼチジニル]フェニル)-D-グルシトール

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US06/18616

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8): **C07D 205/08**(2006.01);**C07F 9/568**(2006.01);**C07H 7/04**(2006.01);**A61K 31/395**(2006.01);**A61P 3/06**(2006.01),**9/12**(2006.01),**25/28**(2006.01),**3/10**(2006.01)

USPC: 540/200;536/17.4
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 540/200;536/17.4

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	US 2005/0209165 A1 (MARTINEZ et al) 22 September 2005 (22.09.2005), see entire document.	1-62, 66-71
A	WO 2005/021497 A2 (MARTINEZ et al) 10 March 2005 (10.03.2005), see entire document.	1-62, 66-71

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 October 2006 (12.10.2006)	17 NOV 2006
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	Authorized officer Mark L. Berch Telephone No. 703-308-0198

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US06/18616

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 63-65, 72-145
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
C07H 7/02	*(2006.01)*	C07H 7/02		
C07D 453/02	*(2006.01)*	C07D 453/02		
A61K 31/397	*(2006.01)*	A61K 31/397		
A61K 31/7052	*(2006.01)*	A61K 31/7052		
A61K 31/439	*(2006.01)*	A61K 31/439		
A61K 31/4427	*(2006.01)*	A61K 31/4427		
A61K 31/675	*(2006.01)*	A61K 31/675		
A61K 31/69	*(2006.01)*	A61K 31/69		
A61P 3/06	*(2006.01)*	A61P 3/06		
A61P 11/02	*(2006.01)*	A61P 11/02		
A61P 11/14	*(2006.01)*	A61P 11/14		
A61P 11/04	*(2006.01)*	A61P 11/04		
A61P 11/06	*(2006.01)*	A61P 11/06		
A61P 11/08	*(2006.01)*	A61P 11/08		
A61P 11/00	*(2006.01)*	A61P 11/00		
A61P 11/16	*(2006.01)*	A61P 11/16		
A61P 1/00	*(2006.01)*	A61P 1/00		
A61P 1/16	*(2006.01)*	A61P 1/16		
A61P 19/02	*(2006.01)*	A61P 19/02		
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P 29/00	１０１	
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P 29/00		
A61P 17/00	*(2006.01)*	A61P 25/00		
A61P 17/06	*(2006.01)*	A61P 17/00		
A61P 31/04	*(2006.01)*	A61P 17/06		
A61P 19/06	*(2006.01)*	A61P 31/04		
A61P 25/04	*(2006.01)*	A61P 19/06		
A61P 25/28	*(2006.01)*	A61P 25/04		
A61P 17/02	*(2006.01)*	A61P 25/28		
A61P 21/04	*(2006.01)*	A61P 17/02		
A61P 25/16	*(2006.01)*	A61P 21/04		
A61P 7/00	*(2006.01)*	A61P 25/16		
A61P 7/08	*(2006.01)*	A61P 7/00		
A61P 19/08	*(2006.01)*	A61P 7/08		
A61P 19/10	*(2006.01)*	A61P 19/08		
A61P 1/02	*(2006.01)*	A61P 19/10		
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P 1/02		
A61P 35/02	*(2006.01)*	A61P 35/00		
A61P 9/10	*(2006.01)*	A61P 35/02		
A61P 9/12	*(2006.01)*	A61P 9/10	１０１	
A61P 3/04	*(2006.01)*	A61P 9/10		
A61P 3/10	*(2006.01)*	A61P 9/12		
A61P 15/00	*(2006.01)*	A61P 3/04		
A61P 15/10	*(2006.01)*	A61P 3/10		
A61P 15/12	*(2006.01)*	A61P 15/00		
A61P 37/02	*(2006.01)*	A61P 15/10		
A61P 9/00	*(2006.01)*	A61P 15/12		
A61P 9/06	*(2006.01)*	A61P 37/02		

Ａ６１Ｐ　9/04　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	9/00
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	9/06
	Ａ６１Ｐ	9/04
	Ａ６１Ｐ	43/00　１０５

(81)指定国　AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(71)出願人　507375395
シェイラー　ウェイン　シー.
ＳＣＨＡＩＲＥＲ　ＷＡＹＮＥ　Ｃ.
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州　０１５８１, ウェストボロ, ミルク　ストリート　１３５
(71)出願人　507375410
タレー　ジョン　ジェー.
ＴＡＬＬＥＹ　ＪＯＨＮ　Ｊ.
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州　０２１４４, サマーヴィル, ＃３, ノース　ストリート　９６
(74)代理人　100090251
弁理士　森田　憲一
(74)代理人　100139594
弁理士　山口　健次郎
(72)発明者　アントネッリ　ステファン
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州　０１９０２, リン, ラファイエット　パーク　１８
(72)発明者　バーデン　ティモシー　シー.
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州　０１９７０, セーレム, インターヴェール　ロード　１９
(72)発明者　カリ　ブライアン
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州　０２４７６, アーリントン, ヒルサイド　アヴェニュー　１００
(72)発明者　カリー　マーク　ジー.
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州　０１５６４, スターリング, ホール　アヴェニュー　１８
(72)発明者　ランドリガン－サウシー　レジーナ
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州　０２１２９, チャールズタウン, ＃３　パール　ストリート　１８
(72)発明者　ヤン　ジンジン
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州　０１７１９, ボックスボロー, バロー　ロード　１０４
(72)発明者　ヨーギー　ピーター　エス.
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州　０２１３８, ケンブリッジ, ブレークスリー　ストリート　４４
(72)発明者　ジマー　ダニエル　ピー.
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州　０２１４５, サマーヴィル, ブロードウェイ　３９１, アパートメント　５０１

Ｆターム(参考) 4C057 AA17 BB01 CC01 DD01 EE01 JJ55
4C063 AA01 BB01 BB06 CC12 CC78 CC92 DD02 EE01
4C064 AA06 CC02 DD01 EE01 FF04 GG08
4C086 AA01 AA02 AA03 BC03 BC17 DA38 DA43 GA02 GA04 GA07
GA08 MA01 MA04 NA14 ZA15 ZA16 ZA18 ZA33 ZA34 ZA42

ZA45 ZA51 ZA59 ZA60 ZA61 ZA62 ZA66 ZA67 ZA68 ZA70
ZA81 ZA89 ZA96 ZA97 ZB07 ZB13 ZB15 ZB26 ZB27 ZB32
ZB33 ZB35 ZC33 ZC35