

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】平成18年11月16日(2006.11.16)

【公表番号】特表2002-528460(P2002-528460A)

【公表日】平成14年9月3日(2002.9.3)

【出願番号】特願2000-578331(P2000-578331)

【国際特許分類】

C 07 J 9/00 (2006.01)
 A 61 K 31/575 (2006.01)
 A 61 K 45/00 (2006.01)
 A 61 P 1/16 (2006.01)

【F I】

C 07 J 9/00
 A 61 K 31/575
 A 61 K 45/00
 A 61 P 1/16 1 0 5

【手続補正書】

【提出日】平成18年9月29日(2006.9.29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

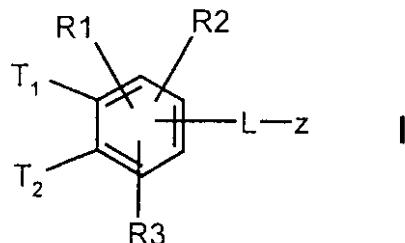
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】式I

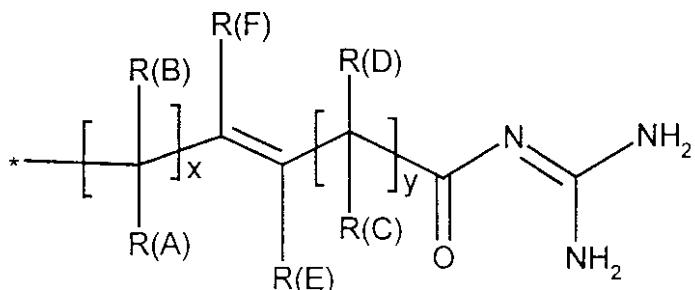
【化1】



{式中、

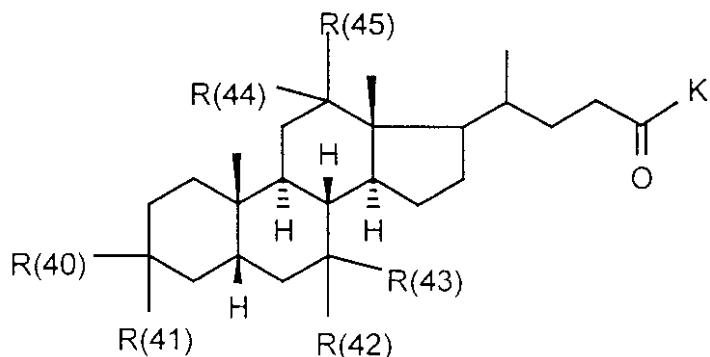
T₁およびT₂は相互に独立して、

【化2】



または水素(ここでT₁およびT₂は、同時に水素であることはできない)であり;
 zは、

【化3】



であり；

R(A)、R(B)、R(C)、R(D)は相互に独立して、水素、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、-(C₁~C₈)-アルキル、-O-(C₁~C₈)-アルキル、(ここでアルキル基は、1回以上Fによって置換され得る)、(C₃~C₈)-シクロアルキル、フェニル、ベンジル、NR(7)、NR(7)R(8)、O-(C₃~C₆)-アルケニル、O-(C₃~C₈)-シクロアルキル、O-フェニル、O-ベンジル、[ここでフェニル核は、3回までF、Cl、CF₃、メチル、メトキシ、NR(9)R(10)によって置換され得る]であり；

R(7)、R(8)は相互に独立して、水素、-(C₁~C₈)-アルキル(ここでアルキル基は、1回以上Fによって置換され得る)、(C₃~C₈)-シクロアルキル、(C₃~C₆)-アルケニル、(C₃~C₈)-シクロアルキル、フェニル、ベンジル、[ここでフェニル核は、3回までF、Cl、CF₃、メチル、メトキシ、NR(9)R(10)によって置換され得る]であるか；または

R(7)、R(8)は一緒になって、4または5個のメチレン基の鎖(これらのメチレン基のうちの1つのCH₂基は、酸素、硫黄、NH、N-CH₃またはN-ベンジルによって置換され得る)を形成し；

R(9)、R(10)は相互に独立して、水素、(C₁~C₄)-アルキル、(C₁~C₄)-ペルフルオロアルキルであり；

xは、ゼロ、1または2であり；

yは、ゼロ、1または2であり；

R(E)、R(F)は相互に独立して、水素、F、Cl、Br、I、CN、(C₁~C₈)-アルキル、O-(C₁~C₈)-アルキル、(ここでアルキル基は、1回以上Fによって置換され得る)、(C₃~C₈)-シクロアルキル、O-(C₃~C₆)-アルケニル、O-(C₃~C₈)-シクロアルキル、O-フェニル、O-ベンジル、[ここでフェニル核は、3回までF、Cl、CF₃、メチル、メトキシ、NR(9)R(10)によって置換され得る]であり；

R(1)、R(2)、R(3)は相互に独立して、水素、F、Cl、Br、I、CN、-(C₁~C₈)-アルキル、-O-(C₁~C₈)-アルキル、(ここでアルキル基は、1回以上Fによって置換され得る)、-(C=O)-N=C(NH₂)₂、-(SO_{0.2})-(C₁~C₈)-アルキル、-(SO₂)-NR(7)R(8)、-O-(C₀~C₈)-アルキレンフェニル、-(C₀~C₈)-アルキレンフェニル、[ここでフェニル核は、3回までF、Cl、CF₃、メチル、メトキシ、-(C₀~C₈)-アルキレン-NR(9)R(10)によって置換され得る]であり；

Lは、-O-、-NR(47)、-(C₁~C₈)-アルキレン-、-(C₁~C₈)-アルケニレン-、-(C₁~C₈)-アルキニレン-、-COO-、-CO-NR(47)、-SO₂-NR(47)、-O-(CH₂)_n-O-、-NR(47)-(CH₂)_n-O-、-NR(48)-CO-(CH₂)_n-O-、-CO-NR(48)-(CH₂)_n-O-、-O-CO-(CH₂)_n-O-、-SO₂-NR(48)-(CH₂)_n-O-、-NR(48)-CO-CH=CH-CO-NR(48)-(CH₂)_n-O-、-NR(48)-SO₂-(CH₂)_n-O-であり；

R(47)は、水素、(C₁~C₈)-アルキル、R(48)-CO-、フェニル、ベンジルであり

;

R(48)は、水素、(C₁ ~ C₈) - アルキル、フェニルおよびベンジル、(ここでフェニル核は、3回までF、C1、CF₃、メチル、メトキシによって置換され得る)であり;

nは、1ないし8であり;

R(40)ないしR(45)は相互に独立して、水素、-OR(50)、-SR(50)、NHR(50)、-NR(50)₂、-O-(CO)-R(50)、-S-(CO)-R(50)、-NH-(CO)-R(50)、-O-PO-(OR(50))-OR(50)、-O-(SO₂)-OR(50)、-R(50)、Lへの結合であるか;または

R(40)およびR(41)、R(42)およびR(43)、R(44)およびR(45)は各々の場合に一緒になって、カルボニル基の酸素を形成し;

ここで常に基R(40)ないしR(45)の1つだけは、Lへの結合の意味を有し;

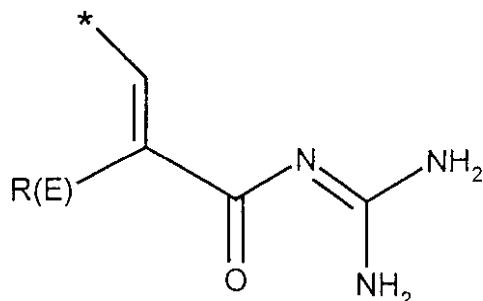
Kは、-OR(50)、-NHR(50)、-NR(50)₂、-HN-CH₂-CH₂-CO₂H、-HN-CH₂-CH₂-SO₃H、-NH-CH₂-COOH、-N(CH₃)₂CH₂CO₂H、-HN-CH(R46)CO₂H、-OKa(ここでKaは、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオンまたは第四級アンモニウムイオンである)であり;

R(46)は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ベンジル、-CH₂-OH、H₃CSC₂CH₂CH₂-、HO₂CC₂CH₂-、HO₂CC₂CH₂CH₂-であり;

R(50)は、水素、(C₁ ~ C₄) - アルキル、フェニルまたはベンジル、(ここでフェニル核は、3回までF、C1、CF₃、メチル、メトキシによって置換され得る)である}の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項2】 T₁およびT₂が相互に独立して、

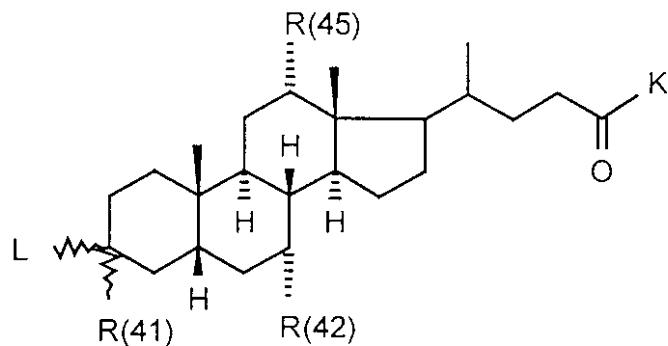
【化4】



または水素(ここでT₁およびT₂は、同時に水素であることはできない)であり;

L-zが

【化5】



であり;

R(E)が水素、F、C1、CN、(C₁ ~ C₄) - アルキル、-O-(C₁ ~ C₄) - アルキル、(ここでアルキル基は、1回以上Fによって置換され得る)、(C₃ ~ C₆) - シクロアルキル、(C₃ ~ C₈) - アルケニル、O-(C₃ ~ C₆) - シクロアルキル、O-フェニル、O-ベンジル、[ここでフェニル核は、3回までF、C1、CF₃、メチル、メトキシ、NR(9)R(10)によって置換され得る]であり;

R(9)、R(10)が相互に独立して、水素、CH₃、CF₃であり;

R(1)、R(2)、R(3)が相互に独立して、水素、F、Cl、CN、-SO₂- (C₁~C₄) - アルキル、-SO₂-N((C₁~C₄) - アルキル)₂、-SO₂-NH(C₁~C₄) - アルキル、-SO₂-NH₂、-(C₁~C₄) - アルキル、-O-(C₁~C₄) - アルキル、(ここでアルキル基は、1回以上Fによって置換され得る)、-O-(C₀~C₄) - アルキレンフェニル、-(C₀~C₄) - アルキレンフェニル、(ここでフェニル核は、3回までF、Cl、CF₃、メチル、メトキシによって置換され得る)であり；

Lが-O-、-NR(47)-、-(C₁~C₄) - アルキレン-、-(C₁~C₄) - アルケニレン-、-(C₁~C₄) - アルキニレン-、-COO-、-CO-NR(47)-、-SO₂-NR(47)-、-O-(CH₂)_n-O-、-NR(47)-(CH₂)_n-O-、-NR(48)-CO-(CH₂)_n-O-、-CO-NR(48)-(CH₂)_n-O-、-SO₂-NR(48)-(CH₂)_n-O-であり；

R(47)が水素、(C₁~C₄) - アルキル、R(48)-CO-、フェニル、ベンジルであり；

R(48)が水素、(C₁~C₄) - アルキル、フェニルおよびベンジル、(ここでフェニル核は、3回までF、Cl、CF₃、メチル、メトキシによって置換され得る)であり；

nが1~4であり；

R(41)、R(42)、R(45)が相互に独立して、水素、-OR(50)、NHR(50)、-NR(50)₂、-O-(CO)-R(50)、-NH-(CO)-R(50)であり；

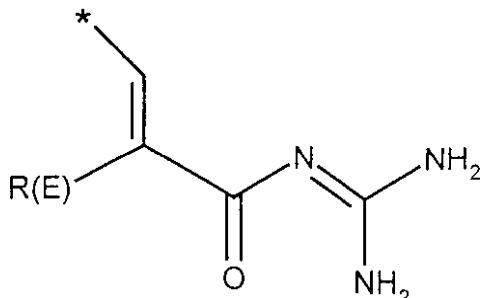
R(50)が水素、(C₁~C₄) - アルキル、フェニルまたはベンジル、(ここでフェニル核は、3回までF、Cl、CF₃、メチル、メトキシによって置換され得る)であり；

Kが-OR(50)、-NHR(50)、-NR(50)₂、-HN-CH₂-CH₂-CO₂H、-H-N-CH₂-CH₂-SO₃H、-NH-CH₂-COOH、-N(CH₃)CH₂CO₂H、-OKa(ここでKaは、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオンまたは第四級アンモニウムイオンである)である；

請求項1に記載の式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項3】 T₁およびT₂が相互に独立して、

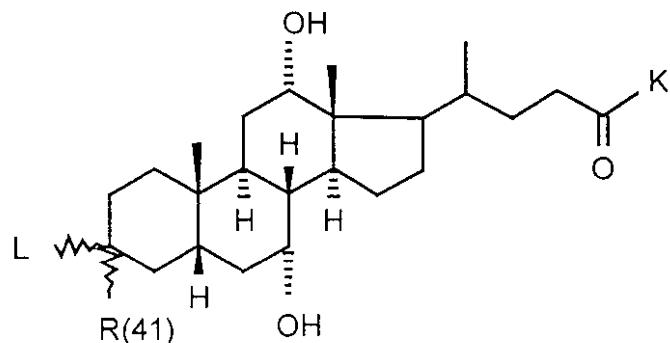
【化6】



または水素(ここでT₁およびT₂は、同時に水素であることはできない)であり；

そしてL-zが

【化7】



であり；

R(E)が水素、F、Cl、CN、(C₁~C₄) - アルキル、-O(C₁~C₄) - アルキル、CF₃、-OCF₃であり；

R(1)、R(2)が相互に独立して、水素、F、Cl、CN、-SO₂-CH₃、-(C₁~C₄)-アルキル、-O-(C₁~C₄)-アルキル、(ここでアルキル基は、1回以上Fによって置換され得る)、-O-(C₀~C₄)-アルキレンフェニル、-(C₀~C₄)-アルキレンフェニル、(ここでフェニル核は、3回までF、Cl、CF₃、メチル、メトキシによって置換され得る)であり；

R(3)が水素であり；

Lが-O-、-NR(47)-、-CH₂-CH₂-、CH=CH-、-(C=C)-、-COO-、-CO-NR(47)-、-SO₂-NR(47)-、-O-(CH₂)_n-O-、-NR(47)-(CH₂)_n-O-、-NR(48)-CO-(CH₂)_n-O-、-CO-NR(48)-(CH₂)_n-O-、-SO₂-NR(48)-(CH₂)_n-O-であり；

R(47)が水素、(C₁~C₄)-アルキル、R(48)-CO-、フェニル、ベンジルであり；

R(48)が水素、(C₁~C₄)-アルキル、フェニルおよびベンジル、(ここでフェニル核は、3回までF、Cl、CF₃、メチル、メトキシによって置換され得る)であり；

nが1~4であり；

R(41)が水素、-OHであり；

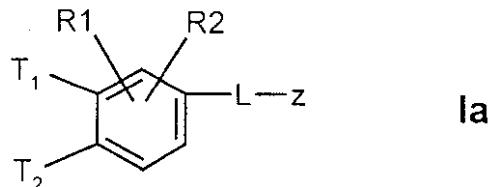
Kが-OR(50)、-NHR(50)、-NR(50)₂、-HN-CH₂-CH₂-CO₂H、-HN-CH₂-CH₂-SO₃H、-NH-CH₂-COOH、-N(CH₃)CH₂CO₂H、-OKa(ここでKaは、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオンまたは第四級アンモニウムイオンである)であり；

R(50)が水素、(C₁~C₄)-アルキル、フェニルまたはベンジル、(ここでフェニル核は、3回までF、Cl、CF₃、メチル、メトキシによって置換され得る)である；

請求項1または2に記載の式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項4】 式Iが構造Ia

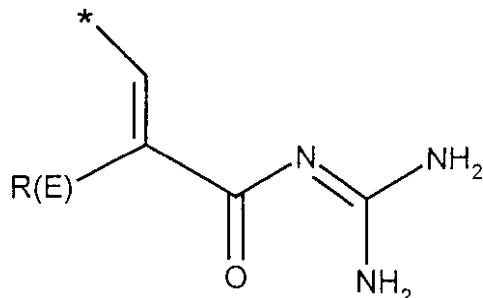
【化8】



[式中、

T₁およびT₂は相互に独立して、

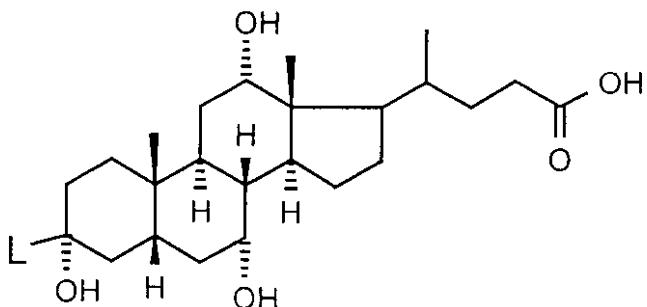
【化9】



または水素(ここでT₁およびT₂は、同時に水素であることはできない)であり；

L-zは、

【化10】



であり；

Lは、-C-C-、-NH-CH₂-CH₂-O-であり；

R(E)は、水素、(C₁~C₄) - アルキルであり；

R(1)、R(2)は相互に独立して、水素、F、C₁、CN、-SO₂-CH₃、-(C₁~C₄)-アルキル、-O-(C₁~C₄)-アルキル、(ここでアルキル基は、1回以上Fによって置換されていることができる)である】

を有する、請求項 1ないし3のいずれか1項に記載の式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項5】 請求項1ないし4のいずれか1項に記載の1以上の化合物より成る医薬。

【請求項 6】 請求項 1ないし 4のいずれか 1 項に記載の 1 以上の化合物および 1 種以上の脂質低下活性化合物より成る医薬。

【請求項 7】 請求項 1 ないし 4 のいずれか 1 項に記載の 1 以上の化合物より成る医薬の製造方法であって、活性化合物を薬学的に適當な賦形剤と混合し、そしてこの混合物を投与に適する形態にすることにより成る方法。

【請求項 8】 胆石の予防または治療用の薬剤の製造のための請求項 1ないし 4のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【手續補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 5 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

[0 0 5 8]

a) 3 - (

2 g の 1 - プロモ - 2 - フルオロ - 4 - ヨードベンゼンおよび 1.1 ml のジイソプロピルエチルアミンを 20 ml のジメチルアセトアミド（無水）に溶解させ、穏やかなアルゴン流をこの溶液に 5 分間通した。次に 1.4 ml のアクリル酸ブチルおよび 10 mg の 2,6 -ジ - t - ブチル - 4 - メチルフェノールを加えて、混合物を 100 ℃ まで加熱した。最後に、別の 4 ml のジメチルアセトアミドを、アルゴン流によってガス抜きして、その中に 80 mg のトランス - ビス - (-アセタト) ビス [o - (ジ - o - トリルホスフィノ) ベンジル] ジパラジウム [Tetrahedron Lett. 1996, 37(36), 6535-6538] を懸濁させた。この懸濁液をその他の反応物の混合物に加えて、140 ℃ で 90 分間攪拌した。その後、この混合物を 200 ml の酢酸エチルで希釈して、各々 100 ml ずつの水で 2 回、そして 100 ml の飽和 NaCl 水溶液で 1 回洗浄した。それを MgSO₄ 上で乾燥させ、溶媒を真空で除去した。シリカゲル上のクロマトグラフィーによって、230 mg の無色油状物を得た。

$$R_f(\text{酢酸エチル / n-ヘプタン}) = 0.27 \quad M.S(DCI): 315 (M + H)^+$$

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 6 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0064】

130mlの塩化アセチルを、0で900mlのメタノールに滴加した。次にINTの400ml溶液を加えて、混合物を室温で6時間攪拌した。それを室温で60時間放置した後、2.6Lの水上に注ぎ、各々500mlずつのジイソプロピルエーテル(DIP)で8回抽出した。その後、有機相を各々600mlずつの半飽和NaHCO₃水溶液でさらに6回洗浄した。それをNa₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を真空で除去した。酢酸エチルを使用するシリカゲル上のクロマトグラフィーによって、32gの樹脂状固体を得た。

$$R_f(\text{酢酸エチル}) = 0.19 \quad MS(FAB) : 467 (M + H)^+$$