

【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

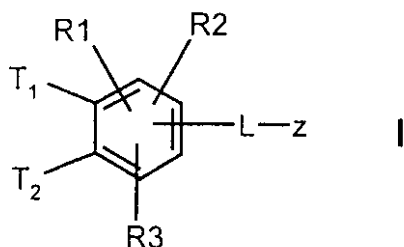
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 I

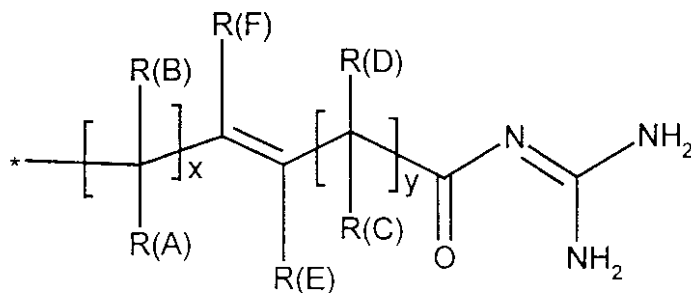
【化 1】



{ 式中、

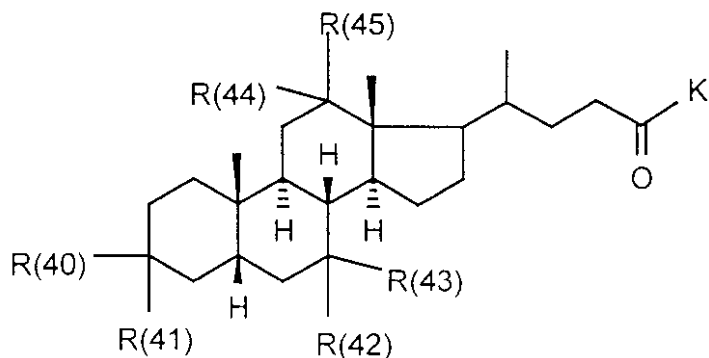
T<sub>1</sub> および T<sub>2</sub> は相互に独立して、

【化 2】



または水素 (ここで T<sub>1</sub> および T<sub>2</sub> 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、NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキル、-O-(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-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<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、フェニル、ベンジル、NHR(7)、NR(7)R(8)、O-(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)-アルケニル、O-(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)-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、CF<sub>3</sub>、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、-(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-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<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)-アルケニル、(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)-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、CF<sub>3</sub>、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CH<sub>2</sub>基は、酸素、硫黄、NH、N-CH<sub>3</sub>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、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)-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、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキル、O-(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-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<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)-シクロアルキル、O-(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)-アルケニル、O-(C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)-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、CF<sub>3</sub>、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、-(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキル、-O-(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-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(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-(SO<sub>0.2</sub>)-(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキル、-(SO<sub>2</sub>)-NR(7)R(8)、-O-(C<sub>0</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキレンフェニル、-(C<sub>0</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキレンフェニル、[ここでフェニル核は、3回までF、Cl、CF<sub>3</sub>、メチル、メトキシ、-(C<sub>0</sub>~C<sub>8</sub>)-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)-、-(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキレン-、-(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルケニレン-、-(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキニレン-、-COO-、-CO-NR(47)-、-SO<sub>2</sub>-NR(47)-、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-、-NR(47)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-、-NR(48)-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-、-CO-NR(48)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-、-O-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-、-SO<sub>2</sub>-NR(48)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-、-NR(48)-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-NR(48)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-、-NR(48)-CO-CH=CH-CO-NR(48)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-、-NR(48)-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-であり；

R(47)は、水素、(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)-アルキル、R(48)-CO-、フェニル、ベンジルであり

;

R (48)は、水素、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>)-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、CF<sub>3</sub>、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)<sub>2</sub>、-O-(CO)-R (50)、-S-(CO)-R (50)、-NH-(CO)-R (50)、-O-PO-(OR (50))-OR (50)、-O-(SO<sub>2</sub>)-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；

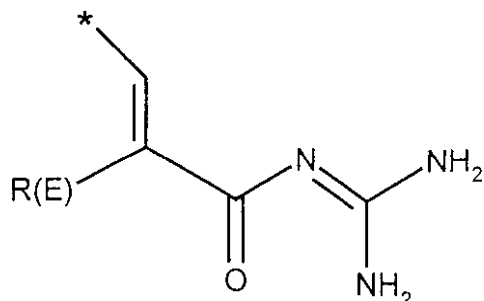
Kは、-OR (50)、-NHR (50)、-NR (50)<sub>2</sub>、-HN-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H、-HN-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H、-NH-CH<sub>2</sub>-COOH、-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、-HN-CH(R (46))CO<sub>2</sub>H、-OKa (ここでKaは、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオンまたは第四級アンモニウムイオンである)であり；

R (46)は、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>-アルキル、ベンジル、-CH<sub>2</sub>-OH、H<sub>3</sub>CSCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-、HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-であり；

R (50)は、水素、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>)-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、CF<sub>3</sub>、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】 T<sub>1</sub>およびT<sub>2</sub>が相互に独立して、

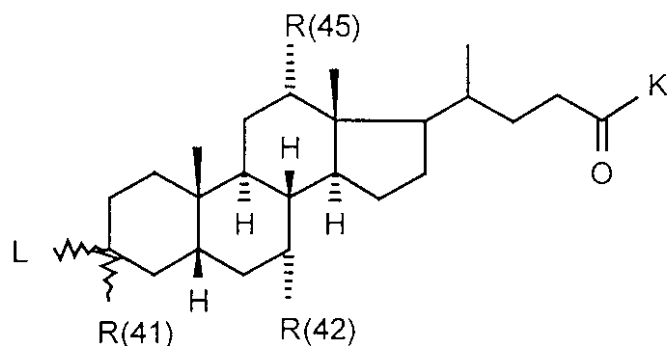
【化4】



または水素 (ここでT<sub>1</sub>およびT<sub>2</sub>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、Cl、CN、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>)-アルキル、-O-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>)-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<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>)-シクロアルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>)-アルケニル、O-(C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>)-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、CF<sub>3</sub>、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、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>であり；

R(1)、R(2)、R(3)が相互に独立して、水素、F、Cl、CN、 $-\text{SO}_2-(\text{C}_1\sim\text{C}_4)-$ アルキル、 $-\text{SO}_2-\text{N}((\text{C}_1\sim\text{C}_4)-\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NH}(\text{C}_1\sim\text{C}_4)-$ アルキル、 $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_4)-$ アルキル、 $-\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_4)-$ 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)、 $-\text{O}-(\text{C}_0\sim\text{C}_4)-$ アルキレンフェニル、 $-(\text{C}_0\sim\text{C}_4)-$ アルキレンフェニル、(ここでフェニル核は、3回までF、Cl、 $\text{CF}_3$ 、メチル、メトキシによって置換され得る)であり；

Lが $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}(47)-$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_4)-$ アルキレン-、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_4)-$ アルケニレン-、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_4)-$ アルキニレン-、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}(47)-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}(47)-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}(47)-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}(48)-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}(48)-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}(48)-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ であり；

R(47)が水素、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_4)-$ アルキル、R(48)-CO-、フェニル、ベンジルであり；

R(48)が水素、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_4)-$ 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、 $\text{CF}_3$ 、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、 $-\text{OR}(50)$ 、 $\text{NHR}(50)$ 、 $-\text{NR}(50)_2$ 、 $-\text{O}-(\text{CO})-\text{R}(50)$ 、 $-\text{NH}-(\text{CO})-\text{R}(50)$ であり；

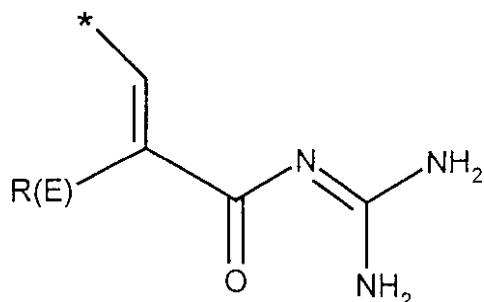
R(50)が水素、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_4)-$ アルキル、フェニルまたはベンジル、(ここでフェニル核は、3回までF、Cl、 $\text{CF}_3$ 、メチル、メトキシによって置換され得る)であり；

Kが $-\text{OR}(50)$ 、 $-\text{NHR}(50)$ 、 $-\text{NR}(50)_2$ 、 $-\text{HN}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{HN}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{OKa}$ (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】  $\text{T}_1$ および $\text{T}_2$ が相互に独立して、

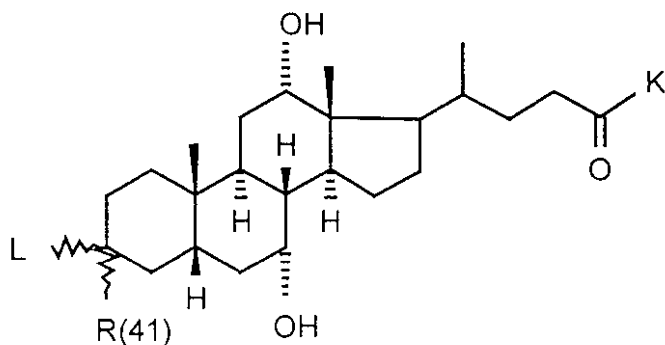
【化6】



または水素(ここで $\text{T}_1$ および $\text{T}_2$ 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、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_4)-$ アルキル、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_4)-$ アルキル、 $\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ であり；

R(1)、R(2)が相互に独立して、水素、F、Cl、CN、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_4)-$ アルキル、 $-\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_4)-$ 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)、 $-\text{O}-(\text{C}_0\sim\text{C}_4)-$ アルキレンフェニル、 $-(\text{C}_0\sim\text{C}_4)-$ アルキレンフェニル、(ここでフェニル核は、3回までF、Cl、 $\text{CF}_3$ 、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 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}(47)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-(\text{C}-\text{C})-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}(47)-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}(47)-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}(47)-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}(48)-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}(48)-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}(48)-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ であり；

R(47)が水素、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_4)-$ アルキル、R(48) $-\text{CO}-$ 、フェニル、ベンジルであり；

R(48)が水素、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_4)-$ 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、 $\text{CF}_3$ 、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、 $-\text{OH}$ であり；

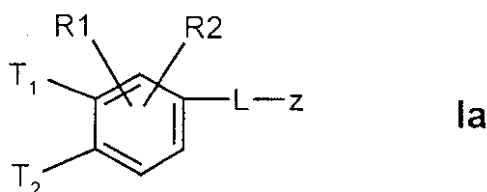
Kが $-\text{OR}(50)$ 、 $-\text{NHR}(50)$ 、 $-\text{NR}(50)_2$ 、 $-\text{HN}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{HN}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{OKa}$ (ここでKaは、アルカリ金属イオン、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、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_4)-$ 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、 $\text{CF}_3$ 、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

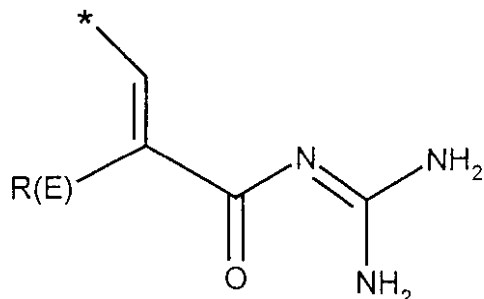
【化8】



[ 式中、

T<sub>1</sub>およびT<sub>2</sub>は相互に独立して、

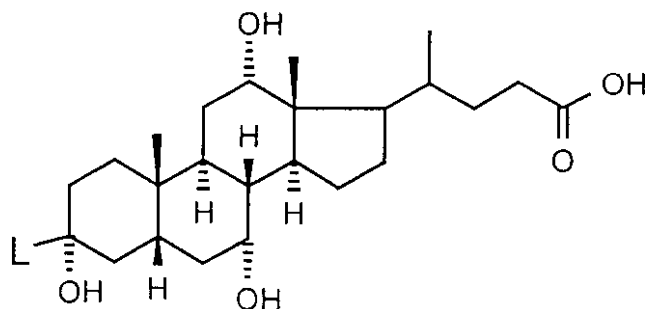
【化9】



または水素(ここでT<sub>1</sub>およびT<sub>2</sub>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、 $-C-C-$ 、 $-NH-CH_2-CH_2-O-$  であり；

R(E) は、水素、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキルであり；

R(1)、R(2) は相互に独立して、水素、F、Cl、CN、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_4)$ -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当な賦形剤と混合し、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。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0058

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0058】

a) 3-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)-2-メチルアクリル酸ブチル

2 g の 1-ブromo-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 MgSO<sub>4</sub>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<sub>f</sub>(酢酸エチル/n-ヘプタン)=0.27 MS(DCI): 315 (M+H)<sup>+</sup>

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0064

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【 0 0 6 4 】

130 mlの塩化アセチルを、0 で900 mlのメタノールに滴加した。次にINTの400 ml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、2.6 Lの水上に注ぎ、各々500 ml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600 mlずつの半飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液でさらに6回洗浄した。それをNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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、32 gの樹脂状固体を得た。

$R_f$  (酢酸エチル) = 0.19 MS (FAB): 467 (M + H)<sup>+</sup>