

(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2005-533072

(P2005-533072A)

(43) 公表日 平成17年11月4日(2005.11.4)

(51) Int.Cl.⁷**C07D 205/08****A61K 31/137****A61K 31/195****A61K 31/397****A61K 31/426**

F 1

C 07 D 205/08

A 61 K 31/137

A 61 K 31/195

A 61 K 31/397

A 61 K 31/426

テーマコード(参考)

4 C 05 O

4 C 06 S

4 C 08 4

4 C 08 6

4 C 20 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 48 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-514660 (P2004-514660)
 (86) (22) 出願日 平成15年6月4日 (2003.6.4)
 (85) 翻訳文提出日 平成17年2月2日 (2005.2.2)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2003/005815
 (87) 國際公開番号 WO2004/000804
 (87) 國際公開日 平成15年12月31日 (2003.12.31)
 (31) 優先権主張番号 102 27 506.8
 (32) 優先日 平成14年6月19日 (2002.6.19)
 (33) 優先権主張国 ドイツ(DE)

(71) 出願人 397056695
 アベンティス・ファーマ・ドイチュラント
 ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク
 テル・ハフツング
 ドイツ連邦共和国デー-65929フラン
 クフルト・アム・マイン、ブリュニングシ
 ュトラーセ50
 (74) 代理人 100091731
 弁理士 高木 千嘉
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100105290
 弁理士 三輪 昭次

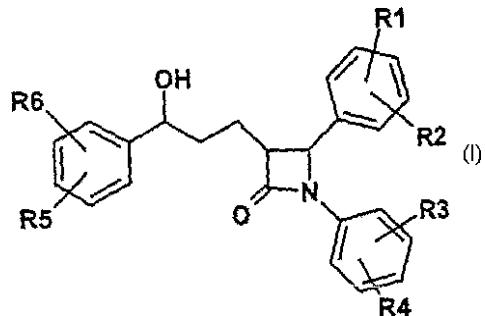
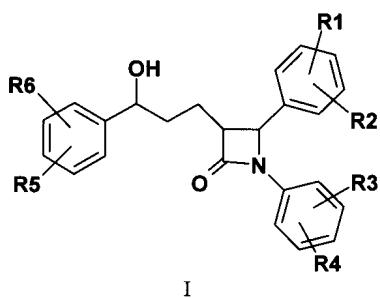
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】環置換されたジフェニルアゼチジノン、その製造方法、該化合物を含む医薬およびそれらの使用

(57) 【要約】

式(I)

【化1】



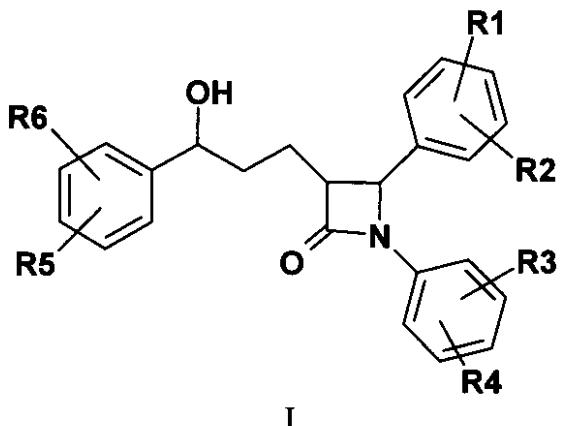
の環置換されたジフェニルアゼチジノン、その製造方法
 、該化合物を含む医薬ならびに高脂血症、動脈硬化症お
 よび高コレステロール血症を治療するためのその使用が
 開示されている。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



10

20

30

40

50

{式中、R1、R2、R3、R4、R5、R6は、互いに独立して($C_1 - C_{30}$) - アルキレン - (L A G)_n [ここで、n = 1 ~ 5、そしてアルキレン基の1個またはそれ以上の炭素原子は、R7によって3回まで置換されたアリールもしくはヘテロアリール基によって、またはR7によって4回まで置換された($C_3 - C_{10}$) - シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル基によって置き換えられており、そしてアルキレン基の1個またはそれ以上の炭素原子は、-S(O)_n- (ここで、n = 0 ~ 2)、-O-、-(C=O)-、-(C=S)-、-CH=C H-、-C=C-、-N(($C_1 - C_6$)) - アルキル) - 、-N(フェニル) - 、-N(($C_1 - C_6$)) - アルキル - フェニル) - 、-N(CO - ($C H_2$)₁₋₁₀ - COOH) - または-NH-によって置き換えられてもよい]；

H、F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO($C_1 - C_6$) - アルキル、CONH₂、CONH($C_1 - C_6$) - アルキル、CON[$(C_1 - C_6)$] - アルキル]₂、($C_1 - C_6$) - アルキル、($C_2 - C_6$) - アルケニル、($C_2 - C_6$) - アルキニル、O - ($C_1 - C_6$) - アルキル (ここで、アルキル基中の1個またはそれ以上または全ての水素は、フッ素によって置き換えられてもよい)；

SO₂-NH₂、SO₂NH($C_1 - C_6$) - アルキル、SO₂N[$(C_1 - C_6)$] - アルキル]₂、S - ($C_1 - C_6$) - アルキル、S - ($C H_2$)_n - フェニル、SO - ($C_1 - C_6$) - アルキル、SO - ($C H_2$)_n - フェニル (ここで、n = 0 ~ 6、そしてフェニル基は、F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O - ($C_1 - C_6$) - アルキル、($C_1 - C_6$) - アルキル、NH₂、NH($C_1 - C_6$) - アルキル、N(($C_1 - C_6$)) - アルキル)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO - ($C_1 - C_6$) - アルキル、CONH₂によって一~三置換されてもよい)；

NH₂、NH - ($C_1 - C_6$) - アルキル、N(($C_1 - C_6$)) - アルキル)₂、NH($C_1 - C_7$) - アシリル、フェニル、O - ($C H_2$)_n - フェニル (ここで、n = 0 ~ 6、そしてフェニル環は、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O - ($C_1 - C_6$) - アルキル、($C_1 - C_6$) - アルキル、NH₂、NH($C_1 - C_6$) - アルキル、N(($C_1 - C_6$)) - アルキル)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO - ($C_1 - C_6$) - アルキル、CONH₂によって一~三置換されてもよい)であり；

R7は、F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO($C_1 - C_6$) - アルキル、CONH₂、CONH($C_1 - C_6$) - アルキル、CON[$(C_1 - C_6)$] - アルキル]₂、($C_1 - C_6$) - アルキル、($C_2 - C_6$) - アルケニル、($C_2 - C_6$) - アルキニル、O - ($C_1 - C_6$) - アルキル (ここで、アルキル基中の1個またはそれ以上または全ての水素は、フッ素によって置き換えられてもよい)；

PO₃H₂、SO₃H、SO₂-NH₂、SO₂NH($C_1 - C_6$) - アルキル、SO₂N[$(C_1 - C_6)$] - アルキル]₂、S - ($C_1 - C_6$) - アルキル、S - ($C H_2$)_n - フェニル、SO - ($C_1 - C_6$) - アルキル、SO - ($C H_2$)_n - フェニル、SO₂ - ($C_1 - C_6$) - アルキル、SO₂ - (

$\text{C H}_2)_n$ - フェニル(ここで、 $n = 0 \sim 6$ 、そしてフェニル基は、F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 OCF_3 、O - ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) - アルキル、($\text{C}_1 - \text{C}_6$) - アルキル、 NH_2 によって2回まで置換されてもよい)；

$\text{C}(\text{NH})(\text{NH}_2)$ 、 NH_2 、 $\text{NH} - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキル、 $\text{N}((\text{C}_1 - \text{C}_6))$ - アルキル $_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_7)$ - アシル、フェニル、O - ($\text{CH}_2)_n$ - フェニル(ここで、 $n = 0 \sim 6$ 、そしてフェニル環は、F、Cl、Br、I、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 OCF_3 、O - ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) - アルキル、($\text{C}_1 - \text{C}_6$) - アルキル、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキル、 $\text{N}((\text{C}_1 - \text{C}_6))$ - アルキル $_2$ 、 $\text{SO}_2 - \text{CH}_3$ 、 COOH 、 $\text{COO} - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキル、 CONH_2 によって一～三置換されてもよい)であり；

(LAG) $_n$ は、糖残基、二糖残基、三糖残基、四糖残基；

10

糖酸、アミノ糖；

アミノ酸残基、2～9個のアミノ酸からなるオリゴペプチド残基；

非環式、単、二または三環式トリアルキルアンモニウム基、非環式、単、二または三環式トリアルキルアンモニウムアルキル基、-O - (SO_2) - OH；- ($\text{CH}_2)_{0-10}$ - SO_3H ；- ($\text{CH}_2)_{0-10}$ - P(O)(OH) $_2$ 、- ($\text{CH}_2)_{0-10}$ - O - P(O)(OH) $_2$ 、- ($\text{CH}_2)_{0-1}$ - COOH、- ($\text{CH}_2)_{0-10}$ - C(=NH)(NH $_2$)；- ($\text{CH}_2)_{0-10}$ - C(=NH)(NHOH)；- NR8 - C(=NR9)(NR10R11)(ここで、 $n = 1 \sim 5$ 、そしてR8、R9、R10およびR11は、互いに独立してH、($\text{C}_1 - \text{C}_6$) - アルキル、フェニル、($\text{C}_1 - \text{C}_6$) - アルキル - フェニル、($\text{C}_3 - \text{C}_8$) - シクロアルキルであってよい)であり、

そして、各場合において、基R1～R6の少なくとも一つは、($\text{C}_1 - \text{C}_{30}$) - アルキレン - (LAG) $_n$ (ここで、 $n = 1 \sim 5$ 、そしてアルキレン基の1個またはそれ以上の炭素原子は、三置換までされたアリールもしくはヘテロアリール基によって、または四置換までされた($\text{C}_3 - \text{C}_{10}$) - シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル基によって置き換えられてもよく、さらに-S(O) $_n$ - (ここで、 $n = 0 \sim 2$)、-O - 、-(C=O) - 、-(C=S) - 、-CH=CH-、-C-C-、-N(($\text{C}_1 - \text{C}_6$) - アルキル) - 、-N(フェニル) - 、-N(($\text{C}_1 - \text{C}_6$) - アルキル - フェニル) - 、-N(CO - ($\text{CH}_2)_{1-10}$ - COOH) - または-NH - によって置き換えられてもよい]の意味を有しなければならない}の化合物およびその医薬上許容しうる塩。

20

【請求項2】

R2、R4、R5、R6は、互いに独立してH、F、Cl、Br、I、 CF_3 、 NO_2 、 N_3 、CN、 COOH 、 $\text{COO} - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキル、 CONH_2 、 $\text{CONH}(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキル、 $\text{CON}[(\text{C}_1 - \text{C}_6)]_2$ 、($\text{C}_1 - \text{C}_6$) - アルキル、($\text{C}_2 - \text{C}_6$) - アルケニル、($\text{C}_2 - \text{C}_6$) - アルキニル、O - ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) - アルキル(ここで、アルキル基中の1個またはそれ以上または全ての水素は、フッ素によって置き換えられてもよい)；

30

$\text{SO}_2 - \text{NH}_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキル、 $\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1 - \text{C}_6)]_2$ - アルキル、S - ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) - アルキル、S - ($\text{CH}_2)_n$ - フェニル、SO - ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) - アルキル、SO - ($\text{CH}_2)_n$ - フェニル、 $\text{SO}_2 - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキル、 $\text{SO}_2 - (\text{CH}_2)_n$ - フェニル(ここで、 $n = 0 \sim 6$ 、そしてフェニル基は、F、Cl、Br、I、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 OCF_3 、O - ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) - アルキル、($\text{C}_1 - \text{C}_6$) - アルキル、 NH_2 によって2回まで置換されてもよい)；

40

NH_2 、 $\text{NH} - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキル、 $\text{N}((\text{C}_1 - \text{C}_6))$ - アルキル $_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_7)$ - アシル、フェニル、O - ($\text{CH}_2)_n$ - フェニル(ここで、 $n = 0 \sim 6$ 、そしてフェニル環は、F、Cl、Br、I、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 OCF_3 、O - ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) - アルキル、($\text{C}_1 - \text{C}_6$) - アルキル、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキル、 $\text{N}((\text{C}_1 - \text{C}_6))$ - アルキル $_2$ 、 $\text{SO}_2 - \text{CH}_3$ 、 COOH 、 $\text{COO} - (\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキル、 CONH_2 によって一～三置換されてもよい)であり；

R1、R3は、互いに独立して($\text{C}_1 - \text{C}_{30}$) - アルキレン - (LAG)(ここで、アルキレン基の1個またはそれ以上の炭素原子は、R7によって3回まで置換されたアリールもしくはヘテロアリール基によって、またはR7によって3回まで置換された($\text{C}_3 - \text{C}_{10}$) - シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル基によって置き換えられており、そしてアル

50

キレン基の1個またはそれ以上の炭素原子は、-S(O)_n-（ここで、n=0～2）、-O-、-(C=O)-、-N(CH₃)-、-N(フェニル)-、-N(CO-(CH₂)₁₋₁₀-COOH)-または-NH-によって置き換えられてもよい]；

H、F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁-C₆)-アルキル、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-アルキル、CON[(C₁-C₆)-アルキル]₂、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、O-(C₁-C₆)-アルキル（ここで、アルキル基中の1個またはそれ以上または全ての水素は、フッ素によって置き換えられてもよい）；

SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-アルキル、SO₂N[(C₁-C₆)-アルキル]₂、S-(C₁-C₆)-アルキル、S-(CH₂)_n-フェニル、SO-(C₁-C₆)-アルキル、SO-(CH₂)_n-フェニル（ここで、n=0～6、そしてフェニル基は、F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、NH₂によって2回まで置換されてもよい）；

NH₂、NH-(C₁-C₆)-アルキル、N((C₁-C₆)-アルキル)₂、NH(C₁-C₇)-アシル、フェニル、O-(CH₂)_n-フェニル（ここで、n=0～6、そしてフェニル環は、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、NH₂、NH(C₁-C₆)-アルキル、N((C₁-C₆)-アルキル)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-アルキル、CONH₂によって一～三置換されてもよい）であり；

R7は、F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁-C₆)-アルキル、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-アルキル、CON[(C₁-C₆)-アルキル]₂、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、O-(C₁-C₆)-アルキル（ここで、アルキル基中の1個またはそれ以上または全ての水素は、フッ素によって置き換えられてもよい）；

PO₃H₂、SO₃H、SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-アルキル、SO₂N[(C₁-C₆)-アルキル]₂、S-(C₁-C₆)-アルキル、S-(CH₂)_n-フェニル、SO-(C₁-C₆)-アルキル、SO-(CH₂)_n-フェニル、SO₂-(C₁-C₆)-アルキル、SO₂-(CH₂)_n-フェニル（ここで、n=0～6、そしてフェニル基は、F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、NH₂によって2回まで置換されてもよい）；

C(NH)(NH₂)、NH₂、NH-(C₁-C₆)-アルキル、N((C₁-C₆)-アルキル)₂、NH(C₁-C₇)-アシル、フェニル、O-(CH₂)_n-フェニル（ここで、n=0～6、そしてフェニル環は、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、NH₂、NH(C₁-C₆)-アルキル、N((C₁-C₆)-アルキル)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-アルキル、CONH₂によって一～三置換されてもよい）であり；

(LAG)は、糖残基、二糖残基、三糖残基、四糖残基；

糖酸、アミノ糖；

アミノ酸残基、2～9個のアミノ酸からなるオリゴペプチド残基；

非環式、单、二または三環式トリアルキルアンモニウム基、非環式、单、二または三環式トリアルキルアンモニウムアルキル基、-O-(SO₂)-OH；-(CH₂)₀₋₁₀-SO₃H；-(CH₂)₀₋₁₀-P(O)(OH)₂、-(CH₂)₀₋₁₀-O-P(O)(OH)₂、-(CH₂)₀₋₁₀-COOH、-(CH₂)₀₋₁₀-C(=NH)(NH₂)；-(CH₂)₀₋₁₀-C(=NH)(NHOH)；-NR8-C(=NR9)(NR10R11)（ここで、n=1～5、そしてR8、R9、R10およびR11は、互いに独立してH、(C₁-C₆)-アルキル、フェニル、(C₁-C₆)-アルキル-フェニル、(C₃-C₈)-シクロアルキルであることができる）であり、

そして、各場合において、基R1またはR3の少なくとも一つは、(C₁-C₃₀)-アルキレン-(LAG)（ここで、アルキレン基の1個またはそれ以上の炭素原子は、三置換までされたアリールもしくはヘテロアリール基によって、または三置換までされた(C₃-C₁₀

10

20

30

40

50

) - シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル基によって置き換えられており、そしてさらに - S(O)_n - (ここで、n = 0 ~ 2)、 - O - 、 - (C = O) - 、 - N(CH₃) - 、 - N(フェニル) - 、 - N(CO - (CH₂)₁₋₁₀ - COOH) - または - NH - によって置き換えられてもよい]の意味を有しなければならない、請求項 1 に記載の式 I の化合物およびその医薬上許容しうる塩。

【請求項 3】

R2、R4、R5、R6は、互いに独立してH、F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁ - C₆) - アルキル、CONH₂、CONH(C₁ - C₆) - アルキル、CON[(C₁ - C₆) - アルキル]₂、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₂ - C₆) - アルキニル、O - (C₁ - C₆) - アルキル(ここで、アルキル基中の1個またはそれ以上または全ての水素は、フッ素によって置き換えられてもよい);

SO₂ - NH₂、SO₂NH(C₁ - C₆) - アルキル、SO₂N[(C₁ - C₆) - アルキル]₂、S - (C₁ - C₆) - アルキル、S - (CH₂)_n - フェニル、SO - (C₁ - C₆) - アルキル、SO - (CH₂)_n - フェニル、SO₂ - (C₁ - C₆) - アルキル、SO₂ - (CH₂)_n - フェニル(ここで、n = 0 ~ 6、そしてフェニル基は、F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、NH₂、NH(C₁ - C₆) - アルキル、N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、SO₂ - CH₃、COOH、COO - (C₁ - C₆) - アルキル、CONH₂によって2回まで置換されてもよい);

NH₂、NH - (C₁ - C₆) - アルキル、N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、NH(C₁ - C₇) - アシル、フェニル、O - (CH₂)_n - フェニル(ここで、n = 0 ~ 6、そしてフェニル環は、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、NH₂、NH(C₁ - C₆) - アルキル、N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、SO₂ - CH₃、COOH、COO - (C₁ - C₆) - アルキル、CONH₂によって1 ~ 三置換されてもよい)であり;

R1、R3は、互いに独立して - (CH₂)₀₋₁ - NH - (C = O)₀₋₁ - (C₀ - C₂₅) - アルケン - (C = O)₀₋₁ - N(R13)₀₋₁ - (LAG)または - (CH₂)₀₋₁ - (C = O)₀₋₁ - NH - (C₀ - C₂₅) - アルキレン - (C = O)₀₋₁ - N(R13)₀₋₁ - (LAG)(ここで、アルキレン基の1個またはそれ以上の炭素原子は、R7によって3回まで置換されたアリールもしくはヘテロアリール基によって、またはR7によって3回まで置換された(C₃ - C₁₀) - シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル基によって置き換えられており、そしてアルキレン基の1個またはそれ以上の炭素原子は、酸素原子によって置き換えられてもよい);

H、F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁ - C₆) - アルキル、CONH₂、CONH(C₁ - C₆) - アルキル、CON[(C₁ - C₆) - アルキル]₂、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₂ - C₆) - アルキニル、O - (C₁ - C₆) - アルキル(ここで、アルキル基中の1個またはそれ以上または全ての水素は、フッ素によって置き換えられてもよい);

SO₂ - NH₂、SO₂NH(C₁ - C₆) - アルキル、SO₂N[(C₁ - C₆) - アルキル]₂、S - (C₁ - C₆) - アルキル、S - (CH₂)_n - フェニル、SO - (C₁ - C₆) - アルキル、SO - (CH₂)_n - フェニル(ここで、n = 0 ~ 6、そしてフェニル基は、F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、NH₂、NH(C₁ - C₆) - アルキル、N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、SO₂ - CH₃、COOH、COO - (C₁ - C₆) - アルキル、CONH₂によって2回まで置換されてもよい);

NH₂、NH - (C₁ - C₆) - アルキル、N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、NH(C₁ - C₇) - アシル、フェニル、O - (CH₂)_n - フェニル(ここで、n = 0 ~ 6、そしてフェニル環は、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、NH₂、NH(C₁ - C₆) - アルキル、N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、SO₂ - CH₃、COOH、COO - (C₁ - C₆) - アルキル、CONH₂によって1 ~ 三置換されてもよい)であり;

R7は、F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁ - C₆) - アルキル、CONH₂、CONH(C₁ - C₆) - アルキル、CON[(C₁ - C₆) - アルキル]₂、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₂ - C₆) - アルキニル、O - (

10

20

30

40

50

$C_1 - C_6$) - アルキル(ここで、アルキル基中の1個またはそれ以上または全ての水素は、フッ素によって置き換えられてもよい)；

$P O_3 H_2$ 、 $S O_3 H$ 、 $S O_2 - N H_2$ 、 $S O_2 N H (C_1 - C_6)$ - アルキル、 $S O_2 N [(C_1 - C_6) - \text{アルキル}]_2$ 、 $S - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $S - (C H_2)_n - \text{フェニル}$ 、 $S O - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $S O - (C H_2)_n - \text{フェニル}$ 、 $S O_2 - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $S O_2 - (C H_2)_n - \text{フェニル}$ (ここで、 $n = 0 \sim 6$ 、そしてフェニル基は、F、Cl、Br、OH、 $C F_3$ 、 $N O_2$ 、CN、 $O C F_3$ 、O - ($C_1 - C_6$) - アルキル、($C_1 - C_6$) - アルキル、 $N H_2$ によって2回まで置換されてもよい)；

$C (N H)(N H_2)$ 、 $N H_2$ 、 $N H - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $N ((C_1 - C_6) - \text{アルキル})_2$ 、 $N H (C_1 - C_7) - \text{アシル}$ 、 フェニル 、 $O - (C H_2)_n - \text{フェニル}$ (ここで、 $n = 0 \sim 6$ 、そしてフェニル環は、F、Cl、Br、I、OH、 $C F_3$ 、 $N O_2$ 、CN、 $O C F_3$ 、O - ($C_1 - C_6$) - アルキル、($C_1 - C_6$) - アルキル、 $N H_2$ 、 $N H (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $N ((C_1 - C_6) - \text{アルキル})_2$ 、 $S O_2 - C H_3$ 、 $C O O H$ 、 $C O O - (C_1 - C_6) - \text{アルキル}$ 、 $C O N H_2$ によって～三置換されてもよい)であり；

(L A G)_nは、糖残基、二糖残基、三糖残基、四糖残基；

糖酸、アミノ糖；

アミノ酸残基、2～9個のアミノ酸からなるオリゴペプチド残基；

非環式、単、二または三環式トリアルキルアンモニウム基、非環式、単、二または三環式トリアルキルアンモニウムアルキル基、-O - ($S O_2$) - OH；- (C H₂)₀₋₁₀ - SO₃H；- (C H₂)₀₋₁₀ - P(O)(OH)₂、- (C H₂)₀₋₁₀ - O - P(O)(OH)₂、- (C H₂)₀₋₁0 - COOH、- (C H₂)₀₋₁₀ - C(=NH)(NH₂)；- (C H₂)₀₋₁₀ - C(=NH)(NH OH)；- NR8 - C(=NR9)(NR10R11)(ここで、 $n = 1 \sim 5$ 、そしてR8、R9、R10およびR11は、互いに独立してH、($C_1 - C_6$) - アルキル、フェニル、($C_1 - C_6$) - アルキル - フェニル、($C_3 - C_8$) - シクロアルキルであることができる)であり、

R13は、HまたはCH₃であり；

そして、各場合において、基R1またはR3の少なくとも一つは、- (C H₂)₀₋₁ - NH - (C = O)₀₋₁ - (C₀ - C₂₅) - アルキレン - (C = O)₀₋₁ - N(R13)₀₋₁ - (L A G)または- (C H₂)₀₋₁ - (C = O)₀₋₁ - NH - (C₀ - C₂₅) - アルキレン - (C = O)₀₋₁ - N(R13)₀₋₁ - (L A G)の意味を有しなければならず、そしてアルキレン基の1個またはそれ以上の炭素原子は、三置換までされたアリールもしくはヘテロアリール基によって、または三置換までされた(C₃ - C₁₀) - シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル基によって置き換えられており、そしてさらに-S(O)_n - (ここで、 $n = 0 \sim 2$)、-O - 、-(C = O) - 、-N(CH₃) - 、-N(フェニル) - または-NH - によって置き換えられてもよい、請求項1または2に記載の式Iの化合物およびその医薬上許容しうる塩。

【請求項4】

(L A G)が单糖残基、非環式、単、二または三環式トリアルキルアンモニウムアルキル残基、スルホン酸またはカルボン酸である、請求項1～3のいずれか1項に記載の式Iの化合物およびその医薬上許容しうる塩。

【請求項5】

請求項1～4のいずれか1項に記載の一つまたはそれ以上の化合物を含む医薬。

【請求項6】

請求項1～4のいずれか1項に記載の一つまたはそれ以上の化合物および少なくとも一つのさらなる活性化合物を含む医薬。

【請求項7】

さらなる活性化合物として、脂質代謝を正常化する一つまたはそれ以上の化合物を含む請求項6に記載の医薬。

【請求項8】

さらなる活性化合物として、一つまたはそれ以上の、抗糖尿病薬、血糖低下活性化合物、HMGCoA還元酵素阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、PPARガンマアゴニスト、PPARアルファアゴニスト、PPARアルファ/ガンマアゴニスト、フィブレート、

10

20

30

40

50

MTP阻害剤、胆汁酸吸収阻害剤、CETP阻害剤、ポリマー性胆汁酸吸着剤、LDL受容体誘発物質、ACAT阻害剤、抗酸化剤、リポタンパク質リパーゼ阻害剤、ATPクエン酸リアーゼ阻害剤、スクアレンシンテターゼ阻害剤、リポタンパク質(a)アンタゴニスト、リパーゼ阻害剤、インスリン、スルホニル尿素、ビグアニド、メグリチニド、チアゾリジンジオン、-グルコシダーゼ阻害剤、ベータ細胞のATP依存性カリウムチャネルに作用する活性化合物、CARTアゴニスト、NPYアゴニスト、MC4アゴニスト、オレキシンアゴニスト、H3アゴニスト、TNFアゴニスト、CRFアゴニスト、CRFBPアンタゴニスト、ウロコルチンアゴニスト、3アゴニスト、MSH(メラノサイト刺激ホルモン)アゴニスト、CCKアゴニスト、セロトニン再摂取阻害剤、混合されたセロトニンおよびノルアドレナリン作動性化合物、5HTアゴニスト、ポンペシンアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、成長ホルモン、成長ホルモン放出化合物、TRHアゴニスト、デカップリングタンパク質2または3のモジュレータ、レプチンアゴニスト、DAアゴニスト(プロモクリプチン、ドブレキシン)、リパーゼ/アミラーゼ阻害剤、PPARモジュレータ、RXRモジュレータまたはTR-アゴニストまたはアンフェタミンを含む請求項6または7に記載の医薬。

10

【請求項9】

脂質代謝障害の治療用医薬として使用するための請求項1~4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

活性化合物を医薬上許容しうる担体と混合し、この混合物を投与に適した形態にすることからなる、請求項1~4のいずれか1項に記載の一つまたはそれ以上の化合物を含む医薬の製造方法。

20

【請求項11】

高脂血症の治療用医薬を製造するための請求項1~4のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項12】

血清コレステロール濃度を低下させる医薬を製造するための請求項1~4のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項13】

動脈硬化症の治療用医薬を製造するための請求項1~4のいずれか1項に記載の化合物の使用。

30

【請求項14】

インスリン耐性の治療用医薬を製造するための請求項1~4のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、環置換されたジフェニルアゼチジノン、その生理学上許容しうる塩および生理機能を有する誘導体に関する。

【背景技術】

40

【0002】

ジフェニルアゼチジノン(例えはエゼチミブ)ならびに高脂血症および動脈硬化および高コレステロール血症を治療するためのその使用は、すでに記載されている[Drugs of the Future 2000, 25(7): 679-685]および米国特許第5,756,470号参照]。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明の目的は、治療上利用できる脂質低下作用を有するさらなる化合物を提供することである。特に、先行技術に記載された化合物と比較して、吸収の程度が非常に低い新規化合物を見出すことが目的である。非常に低い吸収というのは、10%未満、好ましくは

50

5 % 以下の腸管吸収を意味するものとして解釈される。

【0004】

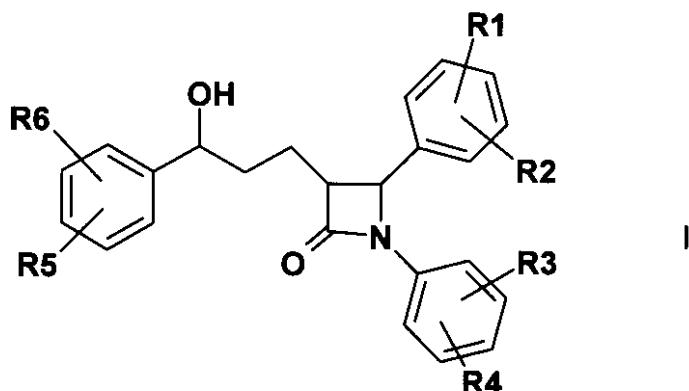
特に、新規化合物の吸収は、エゼチミブのものより低くなければならない。吸収の程度が低い医薬活性化合物は、一般に副作用がかなり少ない。

【課題を解決するための手段】

【0005】

従って、本発明は、式 I

【化1】



{式中、R1、R2、R3、R4、R5、R6は、互いに独立して(C₁-C₃₀) - アルキレン - (L A G)_n [ここで、n = 1 ~ 5、そしてアルキレン基の1個またはそれ以上の炭素原子は、R7によって3回まで置換されたアリールもしくはヘテロアリール基によって、またはR7によって4回まで置換された(C₃-C₁₀) - シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル基によって置き換えられており、そしてアルキレン基の1個またはそれ以上の炭素原子は、-S(O)_n - (ここで、n = 0 ~ 2)、-O-、-(C=O)-、-(C=S)-、-C H=C H-、-C=C-、-N((C₁-C₆) - アルキル)-、-N(フェニル)-、-N((C₁-C₆) - アルキル-フェニル)-、-N(CO-(CH₂)₁₋₁₀-COOH)-または-NH-によって置き換えられてもよい]；

【0006】

H、F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁-C₆) - アルキル、CONH₂、CONH(C₁-C₆) - アルキル、CON[(C₁-C₆) - アルキル]₂、(C₁-C₆) - アルキル、(C₂-C₆) - アルケニル、(C₂-C₆) - アルキニル、O-(C₁-C₆) - アルキル (ここで、アルキル基中の1個またはそれ以上または全ての水素は、フッ素によって置き換えられてもよい)；

SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆) - アルキル、SO₂N[(C₁-C₆) - アルキル]₂、S-(C₁-C₆) - アルキル、S-(CH₂)_n - フェニル、SO-(C₁-C₆) - アルキル、SO-(CH₂)_n - フェニル (ここで、n = 0 ~ 6、そしてフェニル基は、F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆) - アルキル、(C₁-C₆) - アルキル、NH₂、NH(C₁-C₆) - アルキル、N((C₁-C₆) - アルキル)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆) - アルキル、CONH₂によって1 ~ 3置換されてもよい)；

【0007】

NH₂、NH-(C₁-C₆) - アルキル、N((C₁-C₆) - アルキル)₂、NH(C₁-C₇) - アシル、フェニル、O-(CH₂)_n - フェニル (ここで、n = 0 ~ 6、そしてフェニル環は、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆) - アルキル、(C₁-C₆) - アルキル、NH₂、NH(C₁-C₆) - アルキル、N((C₁-C₆) - アルキル)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆) - アルキル、CONH₂によって1 ~ 3置換されてもよい)；

R7は、F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁-C₆) - アルキル、CONH₂、CONH(C₁-C₆) - アルキル、CON[(C₁-C₆) - アルキル]₂、(C₁-C₆) - アルキル、(C₂-C₆) - アルケニル、(C₂-C₆) - アルキニル、O-(

10

20

30

40

50

$C_1 - C_6$) - アルキル(ここで、アルキル基中の1個またはそれ以上または全ての水素は、フッ素によって置き換えられてもよい)；

【0008】

$P O_3 H_2$ 、 $S O_3 H$ 、 $S O_2 - NH_2$ 、 $S O_2 NH(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $S O_2 N[(C_1 - C_6) - アルキル]_2$ 、 $S - (C_1 - C_6) - アルキル$ 、 $S - (CH_2)_n - フェニル$ 、 $S O - (C_1 - C_6) - アルキル$ 、 $S O - (CH_2)_n - フェニル$ 、 $S O_2 - (C_1 - C_6) - アルキル$ 、 $S O_2 - (CH_2)_n - フェニル$ (ここで、 $n = 0 \sim 6$ 、そしてフェニル基は、F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 $O CF_3$ 、O - ($C_1 - C_6$) - アルキル、($C_1 - C_6$) - アルキル、 NH_2 によって2回まで置換されてもよい)；

$C(NH)(NH_2)$ 、 NH_2 、 $NH - (C_1 - C_6)$ - アルキル、 $N((C_1 - C_6) - アルキル)_2$ 10
 $NH(C_1 - C_7)$ - アシル、フェニル、 $O - (CH_2)_n - フェニル$ (ここで、 $n = 0 \sim 6$ 、そしてフェニル環は、F、Cl、Br、I、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 $O CF_3$ 、O - ($C_1 - C_6$) - アルキル、($C_1 - C_6$) - アルキル、 NH_2 、 $NH(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $N((C_1 - C_6) - アルキル)_2$ 、 $S O_2 - CH_3$ 、 $COOH$ 、 $COO - (C_1 - C_6)$ - アルキル、 $CONH_2$ によって～三置換されてもよい)であり；

【0009】

(LAG)_nは、糖残基、二糖残基、三糖残基、四糖残基；

糖酸、アミノ糖；

アミノ酸残基、2～9個のアミノ酸からなるオリゴペプチド残基；

非環式、单、二または三環式トリアルキルアンモニウム基、非環式、单、二または三環式トリアルキルアンモニウムアルキル基、-O-(SO₂)-OH；-(CH₂)₀₋₁₀-SO₃H；-(CH₂)₀₋₁₀-P(O)(OH)₂、-(CH₂)₀₋₁₀-O-P(O)(OH)₂、-(CH₂)₀₋₁₀-COOH、-(CH₂)₀₋₁₀-C(=NH)(NH₂)；-(CH₂)₀₋₁₀-C(=NH)(NHOH)；-NR₈-C(=NR₉)(NR₁₀R₁₁)(ここで、 $n = 1 \sim 5$ 、そしてR₈、R₉、R₁₀およびR₁₁は、互いに独立してH、($C_1 - C_6$) - アルキル、フェニル、($C_1 - C_6$) - アルキル - フェニル、($C_3 - C_8$) - シクロアルキルであることができる)であり、

そして、各場合において、基R₁～R₆の少なくとも一つは、($C_1 - C_{30}$) - アルキレン-(LAG)_n[ここで、 $n = 1 \sim 5$ 、そしてアルキレン基の1個またはそれ以上の炭素原子は、R₇によって3回まで置換されたアリールもしくはヘテロアリール基によって、またはR₇によって4回まで置換された($C_3 - C_{10}$) - シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル基によって置き換えられており、そしてアルキレン基の1個またはそれ以上の炭素原子は、-S(O)_n-(ここで、 $n = 0 \sim 2$)、-O-、-(C=O)-、-(C=S)-、-CH=CH-、-C-C-、-N(($C_1 - C_6$) - アルキル)-、-N(フェニル)-、-N(($C_1 - C_6$) - アルキル - フェニル)-、-N(CO-(CH₂)₁₋₁₀-COOH)-または-NH-によって置き換えられてもよい]の意味を有しなければならない}の化合物およびその医薬上許容しうる塩に関する。

【0010】

基R₁～R₆の少なくとも一つが、($C_1 - C_{30}$) - アルキレン-(LAG)_n[ここで、 $n = 1 \sim 5$ 、そしてアルキレン基の1個またはそれ以上の炭素原子は、R₇によって3回まで置換されたアリールもしくはヘテロアリール基によって、またはR₇によって4回まで置換された($C_3 - C_{10}$) - シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル基によって置き換えられており、そしてアルキレン基の1個またはそれ以上の炭素原子は、-S(O)_n-(ここで、 $n = 0 \sim 2$)、-O-、-(C=O)-、-(C=S)-、-CH=CH-、-C-C-、-N(($C_1 - C_6$) - アルキル)-、-N(フェニル)-、-N(($C_1 - C_6$) - アルキル - フェニル)-、-N(CO-(CH₂)₁₋₁₀-COOH)-または-NH-によって置き換えられてもよい]を意味する式Iの化合物が好ましい。

【0011】

基R₁またはR₃の一つが、($C_1 - C_{30}$) - アルキレン-(LAG)[ここで、アルキレン基の1個またはそれ以上の炭素原子は、R₇によって3回まで置換されたアリールもしくはヘテロアリール基によって、またはR₇によって3回まで置換された($C_3 - C_{10}$) - シク

10

20

30

40

50

ロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル基によって置き換えられており、そしてアルキレン基の1個またはそれ以上の炭素原子は、-S(O)_n-（ここで、n=0~2）、-O-、-(C=O)-、-N(CH₃)-、-N(フェニル)-、-N(CO-(CH₂)_{1~10}-COO)-または-NH-によって置き換えられてもよい]を意味する式Iの化合物は、特に好みしい。

【0012】

基R1またはR3の少なくとも一つが、-(CH₂)_{0~1}-NH-(C=O)_{0~1}-(C₀-C₂₅)-アルキレン-(C=O)_{0~1}-N(R13)_{0~1}-(LAG)または-(CH₂)_{0~1}-(C=O)_{0~1}-NH-(C₀-C₂₅)-アルキレン-(C=O)_{0~1}-N(R13)_{0~1}-(LAG)（ここで、アルキレン基の1個またはそれ以上の炭素原子は、R7によって3回まで置換されたアリールもしくはヘテロアリール基によって、またはR7によって3回まで置換された(C₃-C₁₀)-シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル基によって置き換えられており、そしてアルキレン基の1個またはそれ以上の炭素原子は、酸素原子、NH、N(CH₃)またはSO₂によって置き換えられてもよく、そしてR13は、HまたはCH₃であることができる）を意味する式Iの化合物がきわめて好みしい。

10

【0013】

さらに、基LAGが単糖残基、非環式、单、二または三環式トリアルキルアンモニウムアルキル基、スルホン酸またはカルボン酸である式Iの化合物が好みしい。

【0014】

アリール基は、フェニル、ナフチル、ビフェニル、テトラヒドロナフチル、アルファもしくはベータ-テトラロン、インダニルまたはインダン-1-オニル基を意味するものとして解釈される。

20

【0015】

ヘテロアリール基は、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,4-トリアゾリル、インドリル、ベンズイミダゾリル、チエニル、フリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはイソチアゾリル基を意味するものとして解釈される。

30

【0016】

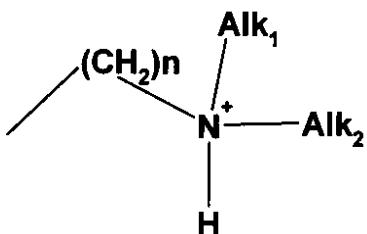
ヘテロシクロアルキル基は、少なくとも1個そして3個までの炭素原子が互いに独立してNR₈、O、S(O)_n（ここで、n=0~2）によって置き換えられた(C₃-C₁₀)-シクロアルキル基を意味するものとして解釈される。例としては、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、1,4-ジオキサンニル、テトラヒドロフリル、ピペラジニルまたはチエパニル基である。

30

【0017】

非環式トリアルキルアンモニウム基は、以下の基

【化2】



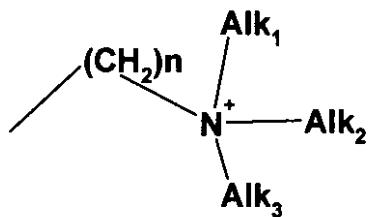
40

（式中、n=0~10、そしてAlk₁およびAlk₂は、互いに独立して1~20個の炭素原子を有する直鎖または分枝アルキル基を表す）を意味するものとして解釈される。

【0018】

非環式トリアルキルアンモニウムアルキル基は、以下の基

【化3】

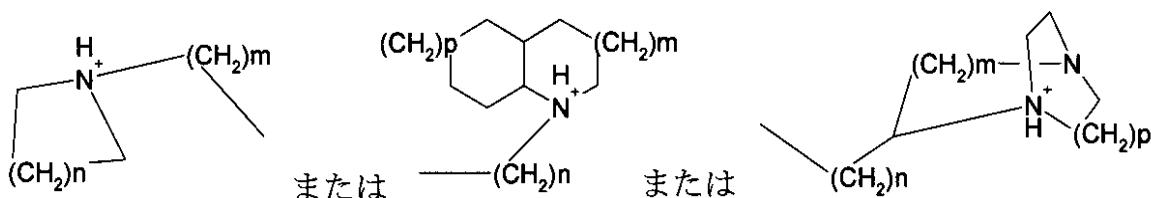


(式中、 $n = 0 \sim 10$ 、そして Alk_1 、 Alk_2 、 Alk_3 は、互いに独立して $1 \sim 20$ 個の炭素原子を有する直鎖または分枝アルキル基を表す)を意味するものとして解釈される。10

【0019】

单または二または三環式トリアルキルアンモニウム基は、例えば

【化4】



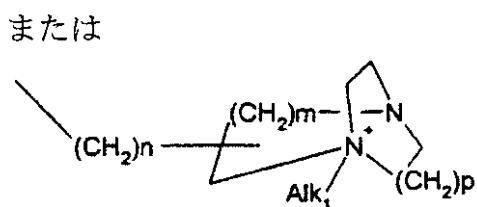
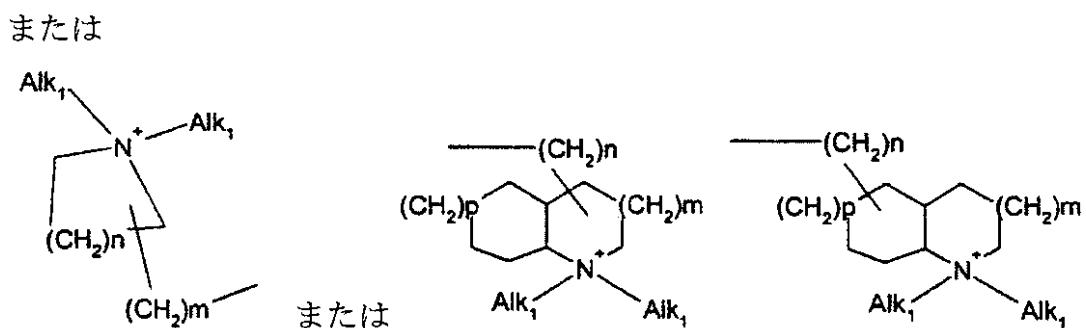
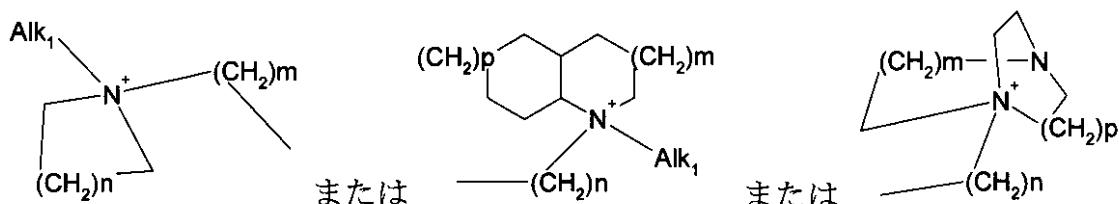
20

(式中、 n 、 m および p は、互いに独立して $0 \sim 10$ であることができ、そして1個またはそれ以上の CH_2 基は、互いに独立して O 、 $S(O)_n$ (ここで、 $n = 0 \sim 2$)、 NH 、 $N - (C_1 - C_{10}) -$ アルキル、 $N -$ フェニルまたは $N - CH_2 -$ フェニルによって置き換えられてもよい)のような基を意味するものとして解釈される。

【0020】

单または二環式トリアルキルアンモニウムアルキル基は、例えば

【化5】



(式中、n、mおよびpは、互いに独立して0～10であることができ、そして1個またはそれ以上のCH₂基は、互いに独立してO、S(O)_n（ここで、n=0～2）、NH、N-(C₁-C₁₀)-アルキル、N-フェニルまたはN-CH₂-フェニルによって置き換えられてもよく、そしてAlk₁は、1～20個の炭素原子を有する直鎖または分枝アルキル基である）のような基を意味するものとして解釈される。

【0021】

30

医薬上許容しうる塩は、親化合物と比較して水中での溶解度が高いため、特に医療用途に適している。これらの塩は、医薬上許容しうるアニオンまたはカチオンを有しなければならない。本発明の化合物の適切な医薬上許容しうる酸付加塩は、例えば無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸、スルホン酸および硫酸、ならびに有機酸、例えば酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタ_nsルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グリコール酸、イソチオノン酸、乳酸、ラクトビオノン酸、マレイン酸、リノゴ酸、メタンスルホン酸、コハク酸、p-トルエンスルホン酸、酒石酸およびトリフルオロ酢酸の塩である。医療目的では、塩化物塩を用いることがきわめて好ましい。適切な医薬上許容しうる塩基性塩は、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウムおよびカリウム塩）およびアルカリ土類金属塩（例えばマグネシウムおよびカルシウム塩）である。

40

【0022】

また、本発明の範囲には、医薬上許容されないアニオンを有する塩が含まれ、その塩は、医薬上許容しうる塩を製造または精製するためおよび／または非治療の、例えばインピトロ用途で使用するために有用な中間体である。

【0023】

本明細書において、用語「生理機能を有する誘導体」は、本発明の化合物の任意の生理学上許容しうる誘導体、例えばエステルのことであり、これは哺乳動物、例えばヒトに投与すると、このような化合物または活性代謝物質を（直接または間接的に）形成することができます。

50

【 0 0 2 4 】

本発明のさらなる態様は、本発明の化合物のプロドラッグである。このようなプロドラッグは、生体内で新陳代謝されて本発明の化合物を提供することができる。これらのプロドラッグは、それ自体活性であってもよいしまたはそうでなくてもよい。

【 0 0 2 5 】

また、本発明の化合物は、さまざまな多形性形態、例えばアモルファスおよび結晶質の多形性形態として存在することができる。本発明の範囲には、本発明の化合物の全ての多形性形態が含まれ、それは本発明のさらなる態様を構成する。

【 0 0 2 6 】

以下に、「式(I)の化合物」に対する全ての引用は、本明細書に記載された上記の式(I)の化合物、およびそれらの塩、溶媒和物および生理機能を有する誘導体のことである。
10

【 0 0 2 7 】

式Iの化合物およびその医薬上許容しうる塩および生理機能を有する誘導体は、脂質代謝の障害、特に高脂血症を治療するのに理想的な医薬である。また、式Iの化合物は、血清コレステロール濃度の調節、そして動脈硬化症の症状の予防および治療に適している。

【 0 0 2 8 】

また、式(I)の化合物は、別の活性化合物と組み合わせて投与することができる。

【 0 0 2 9 】

所望の生物学的効果を得るために必要な式(I)の化合物の量は、多くの因子、例えば選択した特定の化合物、意図する使用、投与方式および患者の臨床状態に左右される。一般に、日用量は、1日当たり体重1キログラムにつき0.1mg～100mg(典型的には0.1mg～50mg)の範囲、例えば0.1～10mg/kg/日である。錠剤またはカプセル剤は、例えば0.01～100mg、典型的には0.02～50mgを含むことができる。医薬上許容しうる塩の場合、上記重量データは、塩から誘導されたジフェニル-アゼチジノン-イオンの重量に相当する。上記状態の予防または治療のため、式(I)の化合物は、化合物としてそれ自体使用できるが、許容しうる担体を用いた医薬組成物の形態であることが好ましい。もちろん、担体は、組成物の他の成分と適合し、かつ患者の健康に有害でないという点で許容しうるものでなければならない。担体は、固体または液体の両方であることができ、化合物を用いて単位用量、例えば活性化合物0.05%～95重量%を含むことができる錠剤としてして処方することが好ましい。また、さらなる式(I)の化合物を含めたさらなる医薬活性物質が存在することもできる。本発明の医薬組成物は、知られている製薬方法の一つによって製造することができ、これは、本質的に、成分を薬理学的に許容しうる担体および/または補助剤と混合することからなる。
20
30

【 0 0 3 0 】

本発明の医薬組成物は、口からの、すなわち経口的な(例えば舌下の)投与に適したものであるが、最も適切な投与方法は、それぞれ個々の場合に治療する状態の性質およびひどさならびに各場合に使用する式(I)の化合物のタイプに左右される。また、コーティングされた処方物およびコーティングされた遅延性放出処方物は、本発明の範囲に含まれる。耐酸性および腸溶性の処方物が好ましい。適切な腸溶性コーティングとしては、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよびメタクリル酸およびメチルメタクリレートのアニオンポリマーが含まれる。
40

【 0 0 3 1 】

経口投与に適した医薬化合物は、例えばカプセル剤、カシェ剤、トローチ剤または錠剤のような独立した単位をとることができ、それらは、各場合、散剤または顆粒剤として；水性もしくは非水性溶液中の液剤もしくは懸濁剤として；または水中油型もしくは油中水型乳剤として所定の量の式(I)の化合物を含んでなる。すでに記載したように、これらの組成物は、活性化合物と担体(一つまたはそれ以上のさらなる成分を含むことができる)とを接触させる工程を含んでなるいずれかの適切な製薬方法に従って製造することができ
50

る。一般に、組成物は、活性化合物を液体および／または微粉碎された固形担体と均一かつ均質に混合し、その後、必要に応じて生成物を成形することによって製造する。例えば、錠剤は、このようにして化合物の粉末または顆粒を必要に応じて一つまたはそれ以上のさらなる成分と共に圧縮または成形することによって製造することができる。圧縮錠剤は、例えば粉末または顆粒のような自由に流動する形態の化合物を、適切な装置中で、必要に応じて結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤および／または一つ（複数）の表面活性剤／分散剤と混合して錠剤化することによって製造することができる。成形錠剤は、適切な装置中で不活性液体の希釈剤で湿らせた粉状化合物を成形することによって製造することができる。

【0032】

10

経口（舌下）投与に適した医薬組成物としては、式(I)の化合物を香味料、慣用的にはシュクロースおよびアラビアゴムまたはトラガカントと含んでなるトローチ剤ならびに化合物をゼラチンおよびグリセロールまたはシュクロースおよびアラビアゴムのような不活性基剤中に含んでなる香錠がある。

【0033】

組み合わせ製剤に適した他の活性化合物は、Rote Liste 2001, 第12章に記載された全ての抗糖尿病薬である。それらは、本発明の式Iの化合物と組み合わせて、特に相乗的に作用を高めることができる。活性化合物の組み合わせは、患者に活性化合物を別々に投与するか、または医薬製剤中に複数の活性化合物を含んでなる組み合わせ製剤の形態で投与することができる。

20

【0034】

抗糖尿病薬としては、インスリンおよびインスリン誘導体、例えばLantus^(R)またはHMR 1964、GLP-1誘導体、例えばWO 98/08871中でNovo Nordisk A/Sによって開示されたもの、および経口用の血糖低下活性化合物が含まれる。

【0035】

経口用の血糖低下活性化合物としては、好ましくはスルホニル尿素、ビグアジン、メグリチニド、オキサジアゾリジンジオン、チアゾリジンジオン、グルコシダーゼ阻害剤、グルカゴンアンタゴニスト、GLP-1アゴニスト、カリウムチャネル開口剤、例えば、WO 97/26265およびWO 99/03861中でNovo Nordisk A/Sによって開示されたもの、インスリン増感剤、糖新生および／またはグリコーゲン分解の促進に関する肝酵素の阻害剤、グルコース取込みのモジュレータ、脂質代謝を調節する化合物、例えば抗高脂血症活性化合物および抗脂血症活性化合物、食物取込みを低下させる化合物、PPARおよびPXRアゴニスト、ならびにベータ細胞のATP-依存性カリウムチャネルに作用する活性化合物が含まれる。

30

【0036】

本発明の一実施態様では、式Iの化合物をシンバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン、ロバスタチン、アトロバスタチン、セリバスタチン、ロスバスタチンといったようなHMG CoA還元酵素阻害剤と組み合わせて投与する。

【0037】

本発明の一実施態様では、式Iの化合物を、例えばエゼチミブ、チクエシド(tiqueside)、パマクエシド(pamaqueside)といったようなコレステロール吸収阻害剤と組み合わせて投与する。

40

【0038】

本発明の一実施態様では、式Iの化合物を、例えばロシグリタゾン、ピオグリタゾン、JTT-501、G I 262570といったようなPPARガンマアゴニストと組み合わせて投与する。

【0039】

本発明の一実施態様では、式Iの化合物を、例えばGW 9578、GW 7647といったようなPPARアルファアゴニストと組み合わせて投与する。

【0040】

50

本発明の一実施態様では、式Iの化合物を、例えばG W 1536、A V E 8042、A V E 8134、A V E 0847といったような混合されたP P A Rアルファ／ガンマアゴニストと組み合わせて投与する。

【0041】

本発明の一実施態様では、式Iの化合物を、フィブレート、例えばフェノフィブレート、クロフィブレート、ベザフィブレートと組み合わせて投与する。

【0042】

本発明の一実施態様では、式Iの化合物を、例えばB a y 13-9952、B M S - 201038、R - 103757といったようなM T P阻害剤と組み合わせて投与する。

【0043】

本発明の一実施態様では、式Iの化合物を、例えばH M R 1453といったような胆汁酸吸収阻害剤と組み合わせて投与する。

【0044】

本発明の一実施態様では、式Iの化合物を、例えばB a y 194789といったようなC E T P阻害剤と組み合わせて投与する。

【0045】

本発明の一実施態様では、式Iの化合物を、例えばコレスチラミン、コレソルバム(colesolvam)といったようなポリマー性胆汁酸吸着剤と組み合わせて投与する。

【0046】

本発明の一実施態様では、式Iの化合物を、例えばH M R 1171、H M R 1586といったようなL D L受容体誘発物質と組み合わせて投与する。

【0047】

本発明の一実施態様では、式Iの化合物を、例えばアバシミブ(avasimibe)のようなA C A T阻害剤と組み合わせて投与する。

【0048】

本発明の一実施態様では、式Iの化合物を、例えばO P C - 14117のような抗酸化剤と組み合わせて投与する。

【0049】

本発明の一実施態様では、式Iの化合物を、例えばN O - 1886といったようなリボタンパク質リバーゼ阻害剤と組み合わせて投与する。

【0050】

本発明の一実施態様では、式Iの化合物を、例えばS B - 204990といったようなA T P クエン酸リアーゼ阻害剤と組み合わせて投与する。

【0051】

本発明の一実施態様では、式Iの化合物を、例えばB M S - 188494といったようなスクアレンシンテターゼ阻害剤と組み合わせて投与する。

【0052】

本発明の一実施態様では、式Iの化合物を、例えばC I - 1027またはニコチン酸といったようなリボタンパク質(a)アンタゴニストと組み合わせて投与する。

【0053】

本発明の一実施態様では、式Iの化合物を、例えばオーリスタットのようなリバーゼ阻害剤と組み合わせて投与する。

【0054】

本発明の一実施態様では、式Iの化合物を、インスリンと組み合わせて投与する。

【0055】

一実施態様では、式Iの化合物を、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリビジドまたはグリクラジドといったようなスルホニル尿素と組み合わせて投与する。

【0056】

一実施態様では、式Iの化合物を、ビグアニド、例えばメトホルミンと組み合わせて投与する。

10

30

40

50

【0057】

別の実施例では、式Iの化合物を、メグリチニド、例えばレパグリニドと組み合わせて投与する。

【0058】

一実施態様では、式Iの化合物を、チアゾリジンジオン、例えばトログリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾンまたはWO 97/41097中でDr. Reddy's Research Foundationによって開示された化合物、特に5-[4-[(3,4-ジヒドロ-3-メチル-4-オキソ-2-キナゾリニル-メトキシ]フェニル]メチル]-2,4-チアゾリジンジオンと組み合わせて投与する。

【0059】

一実施態様では、式Iの化合物を、例えばミグリトールまたはアカルボーズといったような-グルコシダーゼ阻害剤と組み合わせて投与する。

【0060】

一実施態様では、式Iの化合物をベータ細胞のATP依存性カリウムチャネルに作用する活性化合物、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリビジド、グリアジドまたはレパグリニドと組み合わせて投与する。

【0061】

一実施態様では、式Iの化合物を、1より多くの上記化合物と組み合わせて、例えばスルホニル尿素およびメトホルミン、スルホニル尿素およびアカルボーズ、レパグリニドおよびメトホルミン、インスリンおよびスルホニル尿素、インスリンおよびメトホルミン、インスリンおよびトログリタゾン、インスリンおよびロバスタチン等と組み合わせて投与する。

【0062】

さらなる実施態様では、式Iの化合物をCARTアゴニスト、NPYアゴニスト、MC3およびMC4アゴニスト、オレキシンアゴニスト、H3アゴニスト、TNFアゴニスト、CRFアゴニスト、CRFBPアンタゴニスト、ウロコルチニアゴニスト、3-アゴニスト、MCH(メラニン凝集ホルモン)アンタゴニスト、CCKアゴニスト、セロトニン再摂取阻害剤、混合セロトニンおよびノルアドレナリン作動性化合物、5HTアゴニスト、ポンベシンアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、成長ホルモン、成長ホルモン放出化合物、TRHアゴニスト、デカップリングタンパク質2または3のモジュレータ、レプチニアゴニスト、DAアゴニスト(プロモクリプチン、ドブレキシン)リバーゼ/アミラーゼ阻害剤、PPARモジュレータ、RXRモジュレータまたはTR-アゴニストと組み合わせて投与する。

【0063】

本発明の一実施態様において、さらなる活性化合物は、レプチニンである。

【0064】

一実施態様において、さらなる活性化合物は、デキストロアンフェタミンまたはアンフェタミンである。

【0065】

一実施態様において、さらなる活性化合物は、フェンフルラミンまたはデクスフェンフルラミンである。

【0066】

別の実施態様において、さらなる活性化合物は、シプロトラミンである。

【0067】

一実施態様において、さらなる活性化合物は、オーリリストットである。

【0068】

一実施態様において、さらなる活性化合物は、マジンドールまたはフェンテルミンである。

【0069】

一実施態様では、式Iの化合物を纖維、好ましくは不溶性纖維、例えばCaromax^(R)と組

10

20

30

40

50

み合わせて投与する。Caromax^(R)との組み合わせは、一つの製剤中でまたは式Iの化合物およびCaromax^(R)を別々に投与することによって行うことができる。また、Caromax^(R)は、例えばパン菓子類またはムースリバーのような食品形態で投与することができる。また、それぞれの活性化合物と比較すると、式Iの化合物とCaromax^(R)との組み合わせは、特にLDLコレステロールの低下に関する高められた作用に加えて、許容度の改善を特徴としている。

【0070】

当然のことながら、本発明の化合物と上に記載された一つまたはそれ以上の化合物とそして場合により一つまたはそれ以上のさらなる薬理学的活性物質とのそれぞれの適切な組み合わせは、本発明の範囲内に含まれる。

10

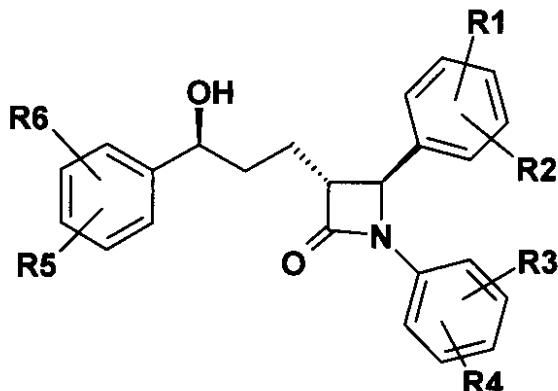
【0071】

さらに、本発明は、式Iの立体異性体混合物および式Iの純粋な立体異性体、ならびに式Iのジアステレオマー混合物および純粋なジアステレオマーの両方を提供する。混合物は、クロマトグラフィの手段によって分離する。

【0072】

以下の構造の式I：

【化6】



20

のラセミ化合物および鏡像的に純粋な化合物の両方は、好ましい。

【0073】

糖残基は、3～7個の炭素原子を有し、DまたはL系に属しうる、アルドースおよびケトースから誘導された化合物を意味するものとして解釈され；アミノ糖、糖アルコールまたは糖酸も含まれる。グルコース、マンノース、フルクトース、ガラクトース、リボース、エリスロース、グリセロールアルデヒド、セドヘプチュロース、グルコサミン、ガラクトサミン、グルクロン酸、ガラクツロン酸、グルコン酸、ガラクトン酸、マンノン酸、グルカミン、3-アミノ-1,2-プロパンジオール、グルカル酸およびガラクタル酸は、例として記載することができる。

30

【0074】

二糖は、2個の糖単位からなる糖類である。二、三または四糖は、2個またはそれ以上の糖のアセタール様結合によって形成される。その際、結合は、または形態であることができる。ラクトース、マルトースおよびセロビオースは、例として記載することができる。

40

【0075】

糖が置換されている場合、糖のOH基の水素原子のところでの置換が好ましい。

【0076】

糖のヒドロキシル基に適切な保護基は、実質的にベンジル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、トリチル、tert-ブチルジメチルシリル、ベンジリデン、シクロヘキシリデンまたはイソプロピリデン保護基である。

【0077】

例えば、用語「アミノ酸」または「アミノ酸残基」は以下の化合物の立体異性体の形態

50

(すなわちDまたはL形)のことである:

アラニン	グリシン	プロリン	
システイン	ヒスチジン	グルタミン	
アスパラギン酸	イソロイシン	アルギニン	
グルタミン酸	リシン	セリン	
フェニルアラニン	ロイシン	トレオニン	
トリプトファン	メチオニン	バリン	
チロシン	アスパラギン		
2 - アミノアジピン酸		2 - アミノイソ酪酸	
3 - アミノアジピン酸		3 - アミノイソ酪酸	10
- アラニン		2 - アミノピメリン酸	
2 - アミノ酪酸		2,4 - ジアミノ酪酸	
4 - アミノ酪酸		デスマシン	
ビペリジンカルボン酸		2,2 - ジアミノピメリン酸	
6 - アミノカプロン酸		2,3 - ジアミノプロピオン酸	
2 - アミノヘプタン酸		N - エチルグリシン	
2 - (2 - チエニル)グリシン		3 - (2 - チエニル)アラニン	
ペニシラミン		サルコシン	
N - エチルアスパラギン		N - メチルイソロイシン	
ヒドロキシリジン		6 - N - メチルリシン	20
アロ - ヒドロキシリジン		N - メチルバリン	
3 - ヒドロキシプロリン		ノルバリン	
4 - ヒドロキシプロリン		ノルロイシン	
イソデスマシン		オルニチン	
アロ - イソロイシン			
N - メチルグリシン			

【0078】

アミノ酸の略記については、慣用の記号を用いた(Schroeder, Lubke, The Peptides, 第I巻, New York 1965, 第XXII-XXIII頁; Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Methods of organic chemistry], 第XV/1 および2巻, Stuttgart 1974参照)。アミノ酸pGluは、ピログルタミルを表し、Nalは、3 - (2 - ナフチル)アラニンを表し、azagly - NH₂は、式NH₂ - NH - CONH₂の化合物を表し、そしてD - Aspは、アスパラギン酸のD形を表す。それらの化学的な性質に従って、ペプチドは、酸アミドであり、加水分解すると、それらはアミノ酸に分解される。

【0079】

オリゴペプチドは、上記アミノ酸の2 ~ 9個で構成されるペプチドを意味するものとして解釈される。

【0080】

アミノ酸についての適切な保護基(例えばT.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照)は、主に: Arg(Tos)、Arg(Mts)、Arg(Mtr)、Arg(PMV)、Asp(OBzl)、Asp(OBut)、Cys(4-MeBzl)、Cys(Acm)、Cys(SBut)、Glu(Obzl)、Glu(Obut)、His(Tos)、His(Fmoc)、His(Dnp)、His(Trt)、Lys(CI-Z)、Lys(BoC)、Met(O)、Ser(Bzl)、Ser(But)、Thr(Bzl)、Thr(But)、Trp(Mts)、Trp(CHO)、Tyr(Br-Z)、Tyr(Bzl)またはTyr(But)である。

【0081】

使用するのが好ましいアミノ保護基は、触媒水素化によって除去することができるベンジルオキシカルボニル(Z)基、弱酸によって除去することができる2 - (3,5 - ジメチルオキシフェニル)プロピル(2)オキシカルボニル(Ddz)またはトリチル(Trt)基、3

10

20

30

40

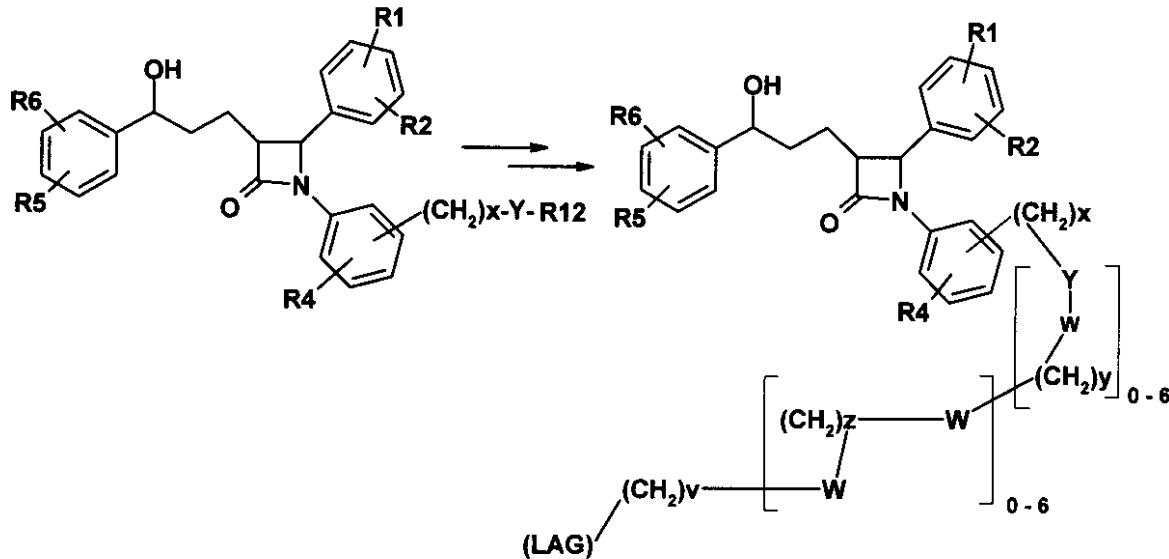
50

M 塩酸によって除去することができる *t* - ブチルカルバメート (BOC) 基、および第二級アミンを用いて除去することができる 9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc) 基である。

【0082】

さらに、本発明は、式 I

【化7】



のジフェニルアゼチジノン誘導体の製造方法に関する。

Y は、S、O、(C=O)、(C=S)、CH=CH、C=C、N((C₁-C₆)-アルキル)、N(フェニル)、N((C₁-C₆)-アルキル-フェニル)、N(CO-(CH₂)₁₋₁₀-COOH) または NH であることができ；

R 12 は、H であるかまたは Y=(C=O) または (C=S) である場合、OH であり； W は、Y とは独立して、三置換までされたアリールもしくはヘテロアリール基、または四置換までされた(C₃-C₁₀)-シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル基または -S(O)_n- (ここで n = 0 ~ 2)、-O-、-(C=O) -、-(C=S) -、-CH=CH-、-C-C-、-N((C₁-C₆)-アルキル) -、-N(フェニル)、-N((C₁-C₆)-アルキル-フェニル) -、-N(CO-(CH₂)₁₋₁₀-COOH) - または -NH - または結合であり；

v、x、y および z は、互いに独立して 0 ~ 10 であることができる。

【0083】

また、化合物 IIにおいて、-(CH₂)_x-Y-R 12 は、別の場合、他の 2 つのフェニル環の一つに結合することもできる。

【0084】

式 I の化合物の製造方法は、例えば式 II のアミンを、好ましくはオメガ位において、必要に応じて保護された形態でさらなる官能基を担持するアルキル化またはアシリル化剤と反応させることからなる。この官能基は、(脱保護の後)、例えばエーテル、アミンまたはアミド結合の形成により (LAG) を結合させるために用いられる。

【0085】

以下の実施例は、本発明をさらに詳細に説明するのに役立つが、実施例に記載された生成物および実施態様に本発明を限定するものではない。

【実施例】

【0086】

実施例 I

4 - (4 - {4 - [3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソアゼチジン - 1 - イル]ベンジルカルバモイル} フェ

10

20

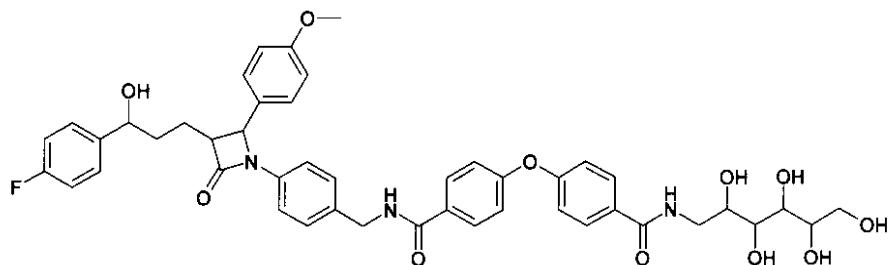
30

40

50

ノキシ)安息香酸の2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシリアミド(7)：

【化8】

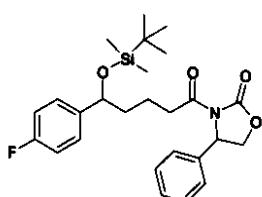


10

【0087】

a) 3-[5-(tert-butylsilyl)pentyl]-5-(4-fluorophenyl)-2-hydroxyhexyl]benzylamine (1) :

【化9】



20

3-[5-(4-fluorophenyl)-2-hydroxyhexyl]benzylamine (1) 2.7 g, tert-butylsilyl pentyl ether 13.6 g およびイミダゾール 10.2 g をジメチルホルムアミド 3.6 ml 中に溶解し、60 度で 90 分間攪拌した。反応が終了した後、混合物を酢酸エチル中に溶解し、水で 2 回抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥、濾過して減圧下で濃縮した。これにより 3-[5-(tert-butylsilyl)pentyl]-5-(4-fluorophenyl)-2-hydroxyhexyl]benzylamine (1) 分子量 471.65 ($C_{26}H_{34}FNO_4Si$)を得た；MS (ESI) : 340.28 ($MH^+ - HOSi(C_2H_5)_2C(C_2H_5)_3$)。

【0088】

b) 4-[5-(tert-butylsilyl)pentyl]-5-(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-2-(2-oxo-4-phenyl-1-oxazoline-3-carbonyl)pentylamino]benzonitrile (2) :

3-[5-(tert-butylsilyl)pentyl]-5-(4-fluorophenyl)-2-hydroxyhexyl]benzylamine (1) 1.62 g をジクロロメタン 3.50 ml 中に溶解した。Hunig 塩基 1.98 ml および 4-[(4-methoxyphenyl)-1-oxazoline-3-carbonyl]benzonitrile 1.014 g を加え、溶液を -10 度に冷やした。冷やした溶液にトリメチルシリルトリフレート 8.52 ml を加え、混合物を -10 度で 30 分間攪拌し、次いで、溶液を -30 度に冷やし、四塩化チタン溶液 4.4 ml を加えた。反応混合物を -30 ~ -40 度で 2 時間攪拌した。次いで、溶液を室温に加温させて、反応溶液を 2 N 硫酸 2.00 ml、20% 濃度の亜硫酸水素ナトリウム溶液 3.00 ml および飽和塩化ナトリウム溶液で順次洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下で濃縮し、n-ヘプタン / 酢酸エチル 3 / 1 を用いてシリカゲル上で残留物を精製した。これにより 4-[5-(tert-butylsilyl)pentyl]-5-(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-2-(2-oxo-4-phenyl-1-oxazoline-3-carbonyl)pentylamino]benzonitrile (2) 分子量 707.93 ($C_{41}H_{46}FNO_5Si$)を得た；MS (ESI) : 590.51 ($MH^+ - C_7H_5N_2$)。

【0089】

c) 4-[3-[3-(tert-butylsilyl)pentyl]-5-(4-fluorophenyl)-2-hydroxyhexyl]benzylamine (1) 2.7 g, 4-oxo-4-phenyl-1-oxazoline-3-carbonyl 1.014 g, 2-iodopropane 0.5 ml を用いて同様の方法で合成した。

30

40

50

4 - [5 - (tert - プチルジメチルシラニルオキシ) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (2 - オキソ - 4 - フェニルオキサゾリジン - 3 - カルボニル)ペンチルアミノ]ベンゾニトリル(2)13.2 g をメチルtert - プチルエーテル380 ml 中に溶解し、N,O - ビス(トリメチルシリル)アセトアミド18.6 ml およびテトラヒドロフラン中のテトラブチルアンモニウムフルオリドの1 M 溶液1.86 ml を加え、混合物を室温で2時間攪拌し、反応が終了した後、酢酸10 ml を加え、反応混合物を減圧下で濃縮し、トルエン / 酢酸エチル50 / 1 を用いてシリカゲル上で残留物を精製した。これにより4 - [3 - [3 - (tert - プチルジメチルシラニルオキシ) - 3 - (4 - フルオロフェニル)プロピル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソアゼチジン - 1 - イル] - ベンゾニトリル(3)分子量544.75(C₃₂H₃₇FN₂O₃Si)を得た; MS(E 10 S I): 545.56(M + H⁺)。

【0090】

d) 4 - [3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソアゼチジン - 1 - イル] - ベンゾニトリル(4):

4 - [3 - [3 - (tert - プチルジメチルシラニルオキシ) - 3 - (4 - フルオロフェニル)プロピル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソアゼチジン - 1 - イル] - ベンゾニトリル3.5 g をテトラヒドロフラン65 ml 中に溶解し、酢酸0.74 ml およびテトラヒドロフラン中のテトラブチルアンモニウムフルオリド1 M 溶液8.03 ml を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、さらにテトラブチルアンモニウムフルオリド溶液4.82 ml を加え、混合物を還流温度でさらに3時間攪拌した。冷やした反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を、n - ヘプタン / 酢酸エチル2 / 1 を用いてシリカゲルクロマトグラフィにより精製した。これにより4 - [3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソアゼチジン - 1 - イル] - ベンゾニトリル(4)分子量430.48(C₂₆H₂₃FN₂O₃)を得た; MS(E S I): 431.24(M + H⁺)。

【0091】

e) 1 - (4 - アミノメチルフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - アゼチジン - 2 - オン(5):

4 - [3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソアゼチジン - 1 - イル] - ベンゾニトリル1.22 g をエタノール90 ml 中に溶解し、濃アンモニア溶液10 ml および過剰のラネーニッケルを加え、混合物を60°、水素圧力10 barで8時間攪拌した。反応混合物を一夜かけて室温に冷まし、翌日、触媒を除去し、濾液を減圧下で濃縮し、ジクロロメタン / メタノール / アンモニア溶液10 / 1 / 0.1を用いてシリカゲルクロマトグラフィにより残留物を精製した。これにより1 - (4 - アミノメチルフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - アゼチジン - 2 - オン(5) 分子量434.51(C₂₆H₂₇FN₂O₃)を得た; MS(E S I): 418.2(MH⁺ - NH₃)。

【0092】

f) 4,4' - オキシビス安息香酸の2,3,4,5,6 - ペンタヒドロキシヘキシリアミド(6):

室温で4,4' - オキシビス安息香酸0.52 g およびD - グルカミン0.36 g を乾燥ジメチルホルムアミド10 ml 中に懸濁し、HOBT 0.31 g およびEDC 0.39 g を加え、混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を蒸発させて乾燥状態にし、高真空下で乾燥した。残留物を水で完全に摩碎(titrate)し、生成した懸濁液を濾過し、残留物をメタノールで摩碎(titrate)し、再び濾過した。濾液を、ロータリーエバポレーターを用いてその体積の半分まで濃縮し、溶液を氷浴中で冷やした。生成した沈殿を吸引濾過し、少量の冰冷メタノールで洗浄し、減圧下で乾燥した。これにより4,4' - オキシビス安息香酸の2,3,4,5,6 - ペンタヒドロキシヘキシリアミド(6)分子量421.40(C₂₀H₂₃N₁O₉)を得た; MS(E S I): 422.28(MH⁺)。

【0093】

10

20

30

40

50

g) 4 - (4 - {4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソアゼチジン - 1 - イル}ベンジルカルバモイル}フェノキシ)安息香酸の2,3,4,5,6 - ペンタヒドロキシヘキシリアルアミド(7):

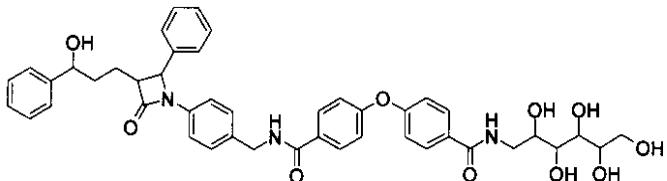
e) の下で製造した化合物8 7 m g およびf) の下で製造した化合物9 0 m g を室温で乾燥ジメチルホルムアミド3 m l 中に溶解し、H O B t 3 1 m g およびE D C 3 9 m g を加え、混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を高真空中で蒸発させて乾燥状態にし、残留物をジクロロメタンで摩碎(titrate)し、吸引濾過し、ジクロロメタンで洗浄し、減圧下で乾燥した。これにより4 - (4 - {4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソアゼチジン - 1 - イル}ベンジルカルバモイル}フェノキシ)安息香酸の2,3,4,5,6 - ペンタヒドロキシヘキシリアルアミド(7)分子量8 3 7 . 9 0 ($C_{46}H_{48}FN_3O_{11}$)を得た; M S (E S I): 8 3 8 , 3 9 (MH^+)。

【0094】

実施例11

4 - (4 - {4 - [3 - (3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル) - 2 - オキソ - 4 - フェニルアゼチジン - 1 - イル}ベンジルカルバモイル}フェノキシ)安息香酸の2,3,4,5,6 - ペンタヒドロキシヘキシリアルアミド(9):

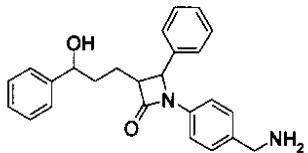
【化10】



【0095】

a) 1 - (4 - アミノメチルフェニル) - 3 - (3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル) - 4 - フェニルアゼチジン - 2 - オン(8):

【化11】



この化合物は、3 - [5 - (tert - ブチルジメチルシラニルオキシ) - 5 - フェニルペンタノイル] - 4 - フェニルオキサゾリジン - 2 - オンおよび4 - (ベンジリデンアミノ)ベンゾニトリルを用いたことを除いて、1 - (4 - アミノメチルフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - アゼチジン - 2 - オンについて上記した通り製造した。これにより1 - (4 - アミノメチルフェニル) - 3 - (3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル) - 4 - フェニルアゼチジン - 2 - オン(8)分子量3 8 6 . 5 0 ($C_{25}H_{26}N_2O_2$)を得た; M S (E S I): 3 7 0 . 2 ($MH^+ - NH_3$)。

【0096】

b) 4 - (4 - {4 - [3 - (3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル) - 2 - オキソ - 4 - フェニルアゼチジン - 1 - イル}ベンジルカルバモイル}フェノキシ)安息香酸の2,3,4,5,6 - ペンタヒドロキシヘキシリアルアミド(9):

II a からのベンジルアミンを、実施例Iに説明した通り、I f からの4,4' - オキシビス安息香酸の2,3,4,5,6 - ペンタヒドロキシヘキシリアルアミドと反応させた。これにより4 - (4 - {4 - [3 - (3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル) - 2 - オキソ - 4 - フェニルアゼチジン - 1 - イル}ベンジルカルバモイル}フェノキシ)安息香酸の2,3,4,5,6 - ペンタヒドロキシヘキシリアルアミド(9)分子量7 8 9 . 8 9 ($C_{45}H_{47}N_3O_{10}$)を得

10

20

30

40

50

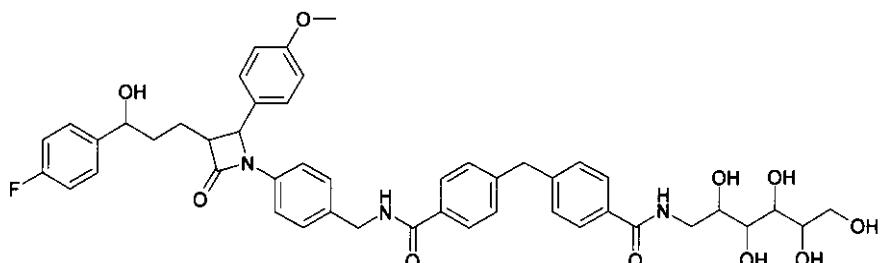
た ; M S (E S I) : 7 9 0 . 2 6 (M H⁺)。

【 0 0 9 7 】

実施例 III

4 - (4 - { 4 - [3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソアゼチジン - 1 - イル] - ベンジルカルバモイル } - ベンジル) - 安息香酸の 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタヒドロキシヘキシリルアミド (1 0) :

【 化 1 2 】



10

実施例 III の化合物は、ジフェニルメタン - 4 , 4 ' - ジカルボン酸の 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタヒドロキシヘキシリルアミドを用いたことを除いて、実施例 I の手順と同様にして得た。これにより 4 - (4 - { 4 - [3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソアゼチジン - 1 - イル] - ベンジルカルバモイル } ベンジル) 安息香酸の 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタヒドロキシヘキシリルアミド (1 0) 分子量 8 3 5 . 9 3 (C₄₇H₅₀F N₃O₁₀) を得た ; M S (E S I) : 8 3 6 . 1 8 (M H⁺)

20

。

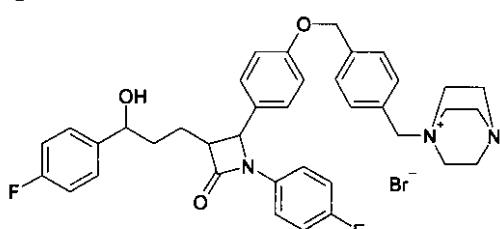
【 0 0 9 8 】

実施例 IV

1 - [4 - (4 - { 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソアゼチジン - 2 - イル } フェノキシメチル) ベンジル] - 4 - アザ - 1 - アゾニアビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンプロミド (1 3) :

30

【 化 1 3 】



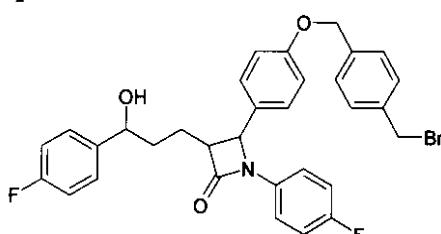
40

【 0 0 9 9 】

a) 4 - [4 - (4 - プロモメチルベンジルオキシ) フェニル] - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [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 2) :

50

【 化 1 4 】



1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [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 (1 1) 3 . 0 g 、 1 , 4 - ビスプロモメチルベンゼン 7 . 0 g および炭酸カリウム 5 . 0 g をジメチルホルムアミド

50

100ml中に溶解し、室温で90分間攪拌した。反応が終了した後、混合物を酢酸エチル中に溶解し、水で2回抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥、濾過して減圧下で濃縮した。残留物をフラッショクロマトグラフィ(n -ヘプタン / 酢酸エチル)によって精製した。分子量 592.49 ($C_{32}H_{28}BrF_2NO_3$)の無色結晶(12)3.2gを得た; MS (ESI): 592.2 (MH^+)。

【0100】

b) 1-[4-{1-[4-(フルオロフェニル)-3-[3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}フェノキシメチル]ベンジル]-4-アザ-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンプロミド(13):

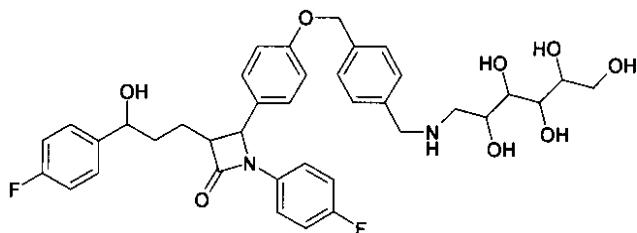
(12)180mgおよび1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABC-O)30mgをトルエン5ml中に溶解し、80で90分間攪拌した。反応が終了した後、混合物を冷まし、無色の固体物を吸引濾過した。これにより、分子量 704.66 ($C_{38}H_{40}BrF_2N_3O_3$)の生成物(13)195mgを得た; MS (ESI): 624.30 (MH^+)。

【0101】

実施例V

1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-{4-[(2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシルアミン)メチル]ベンジルオキシ}フェニル)アゼチジン-2-オン(14)

【化15】



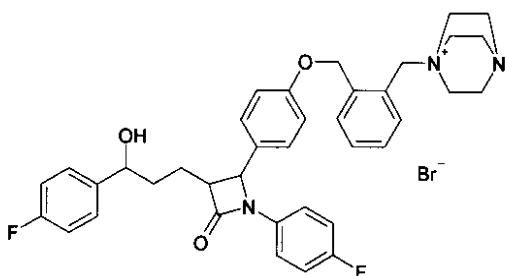
(12)60mgおよびグルカミン150mgをジメチルホルムアミド5ml中に溶解し、80で90分間攪拌した。反応が終了した後、混合物を酢酸エチル中に溶解し、水で2回抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥、濾過して減圧下で濃縮した。残留物を、フラッショクロマトグラフィ(塩化メチレン / メタノール / 濃アンモニア 30 / 10 / 3)によって精製した。分子量 692.76 ($C_{38}H_{42}F_2N_2O_8$)の無色固体物(14)33mgを得た; MS (ESI): 693.5 (MH^+)。

【0102】

実施例VI

1-[2-{4-{1-[4-(フルオロフェニル)-3-[3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}フェノキシメチル]ベンジル}-4-アザ-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンプロミド(16):

【化16】



【0103】

a) 4-[4-(2-プロモメチルベンジルオキシ)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[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(15):

10

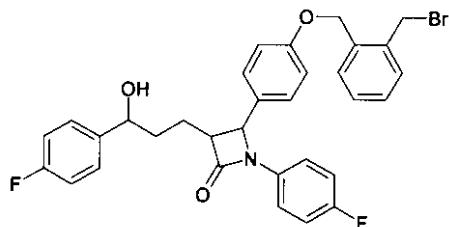
20

30

40

50

【化17】



1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [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)を、実施例IVと同様に1,2 - ビスプロモメチルベンゼンおよび炭酸カリウムと反応させて分子量592.49($C_{32}H_{28}BrF_2NO_3$)の無色固体物(15)を得た；MS(ESI)：592.2(MH⁺)。

10

【0104】

b) 1 - [4 - {1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソアゼチジン - 2 - イル} フェノキシメチル)ベンジル] - 4 - アザ - 1 - アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンプロミド(16)：(15)およびDABC_Oをトルエン中に溶解し、実施例IVと同様に反応させて分子量704.66($C_{38}H_{40}BrF_2N_3O_3$)の無色固体物として生成物(16)を得た；MS(ESI)：624.30(MH⁺)。

20

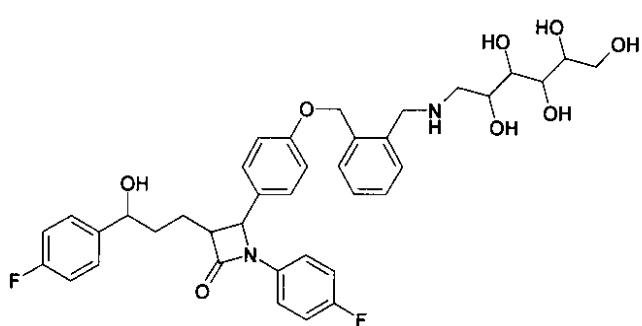
【0105】

実施例VII

1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - {2 - [(2,3,4,5,6 - ペンタヒドロキシヘキシルアミン)メチル]ベンジルオキシ} フェニル)アゼチジン - 2 - オン(17)：

30

【化18】



(15)およびグルカミンをジメチルホルムアミド中に溶解し、実施例Vと同様に反応させて分子量692.76($C_{38}H_{42}F_2N_2O_8$)の無色固体物として生成物(17)を得た；MS(ESI)：693.5(MH⁺)。

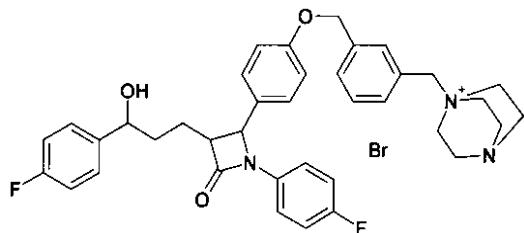
40

【0106】

実施例VIII

1 - [3 - (4 - {1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソアゼチジン - 2 - イル} フェノキシメチル)ベンジル] - 4 - アザ - 1 - アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンプロミド(19)：

【化 1 9】

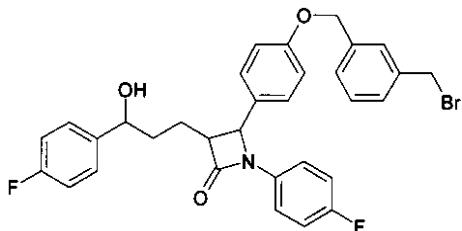


[0 1 0 7]

a) 4-[4-(3-プロモメチルベンジルオキシ)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[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(18)：

10

【化 2 0】



20

1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [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)を、実施例IVと同様に1,3 - ビスプロモメチルベンゼンおよび炭酸カリウムと反応させて分子量592.49($C_{32}H_{28}BrF_2NO_3$)の無色固体(18)を得た; MS(ESI): 592.2(MH⁺)

[0 1 0 8 1]

b) 1 - [3 - (4 - { 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソアゼチジン - 2 - イル } フェノキシメチル) ベンジル] - 4 - アザ - 1 - アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンプロミド(1.9) :

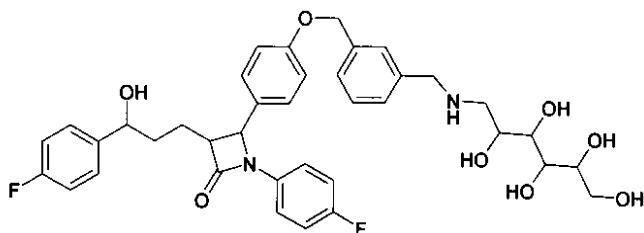
(18)およびDABCOをトルエン中に溶解し、実施例IVと同様に反応させて分子量704.66($C_{38}H_{40}BrF_2N_3O_3$)の無色固体として生成物(19)を得た; MS(ESI): 624.30(MH⁺)。

[0 1 0 9]

寒施例 IX

1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - {3 - [(2,3,4,5,6 - ペンタヒドロキシヘキシルアミン)メチル]ベニジルオキシ}フェニル)アゼチジン - 2 - オン(20)：

【化 2 1】



40

(18)およびグルカミンをジメチルホルムアミド中に溶解し、実施例Vと同様に反応させて分子量692.76($C_{38}H_{42}F_2N_2O_8$)の無色固体として生成物(20)を得た; MS(ESI): 693.5(MH⁺)。

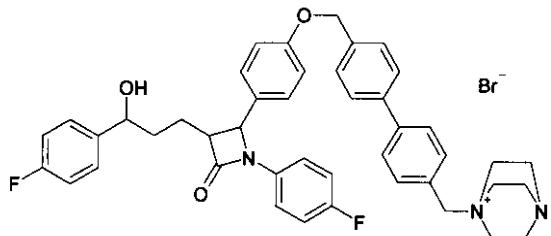
[0 1 1 0]

実施例 X

50

1 - [4 ' - (4 - { 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソアゼチジン - 2 - イル } フェノキシメチル) ビフェニル - 4 - イルメチル] - 4 - アザ - 1 - アゾニアビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンプロミド (2²) :

【化 2 2】

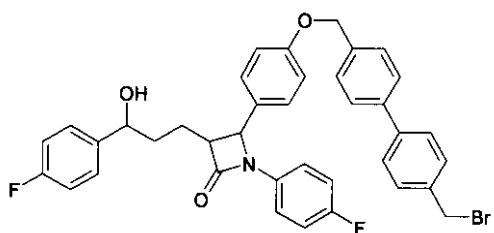


10

[0 1 1 1]

a) 4-[4-(4'-プロモメチルビフェニル-4-イルメトキシ)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[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(21):

【化 2 3】



20

1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシブロピル] - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - アゼチジン - 2 - オン(11)を、実施例IVと同様に4,4' - ビスプロモメチルビフェニルおよび炭酸カリウムと反応させて分子量668.54($C_{38}H_{32}BrF_2NO_3$)の無色固体物(21)を得た; MS(ESI): 668.1(MH⁺)。

[0 1 1 2]

b) 1 - [4 ' - (4 - { 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソアゼチジン - 2 - イル } フェノキシメチル) ピフェニル - 4 - イルメチル] - 4 - アザ - 1 - アゾニアビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンプロミド (2 2) :

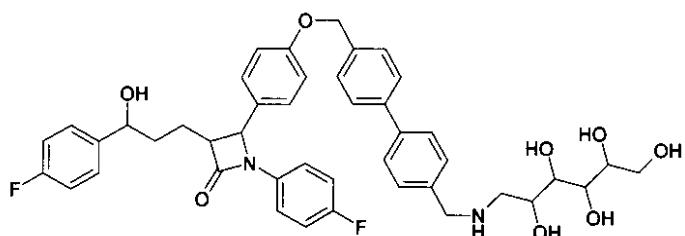
(21)およびDABCOをトルエン中に溶解し、実施例IVと同様に反応させて分子量780.76($C_{44}H_{44}BrF_2N_3O_3$)の無色固形物として生成物(22)を得た; MS(ESI): 700.3(MH⁺)。

[0 1 1 3]

实施例 XI

1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - {4' - [(2,3,4,5,6 - ペンタヒドロキシヘキシルアミン) - メチル] - ピフェニル - 4 - イルメトキシ} - フェニル) - アゼチジン - 2 - オン(2,3) :

【化 2 4】



50

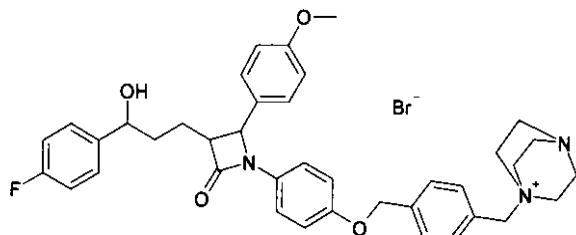
(21)およびグルカミンをジメチルホルムアミド中に溶解し、実施例Vと同様に反応させて分子量 768.86 ($C_{44}H_{46}F_2N_2O_8$)の無色固体として生成物(23)を得た；MS (ESI) : 769.3 (MH^+)。

【0114】

実施例XII

1 - (4 - {4 - [3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソアゼチジン - 1 - イル] - フエノキシメチル} - ベンジル) - 4 - アザ - 1 - アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンプロミド(26)：

【化25】

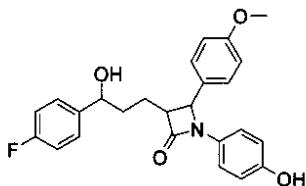


10

【0115】

a) 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - アゼチジン - 2 - オン(24)：

【化26】



20

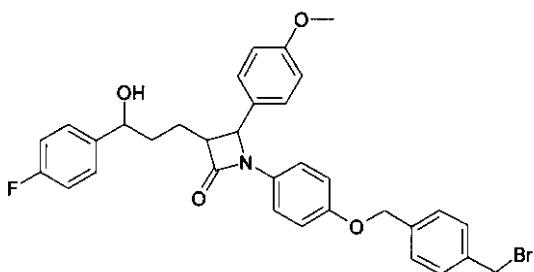
この化合物は、4 - [(4 - メトキシベンジリデン) - アミノ] - フエノールを用いたことを除いて、1 - (4 - アミノメチルフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - アゼチジン - 2 - オン(工程a、b、cおよびd)について上記した通り製造した。これにより3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - アゼチジン - 2 - オン(24)分子量 421.47 ($C_{25}H_{24}FNNO_4$)を得た；MS (ESI) : 422.2 (MH^+)。

30

【0116】

b) 1 - [4 - (4 - プロモメチルベンジルオキシ) - フエニル] - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - アゼチジン - 2 - オン(25)：

【化27】



40

3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - アゼチジン - 2 - オンを、実施例IVと同様に1,4 - ビスプロモメチルベンゼンおよび炭酸カリウムと反応させて分子量 604.52 ($C_{33}H_{31}BrFNNO_4$)の無色固体(25)を得た；MS (ESI) : 605.2 (MH^+)。

50

【0117】

c) 1 - (4 - {4 - [3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソアゼチジン - 1 - イル] - フェノキシメチル} - ベンジル) - 4 - アザ - 1 - アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンプロミド(26) :

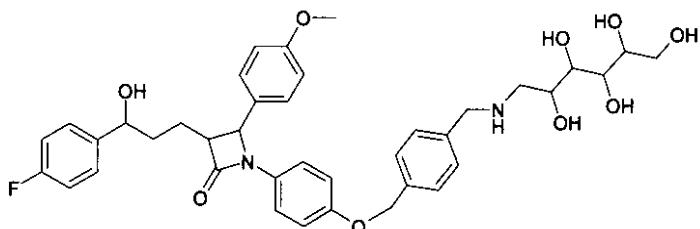
(25)およびDABC_Oをトルエン中に溶解し、実施例IVと同様に反応させて分子量716.70(C₃₉H₄₃BrF₁N₃O₄)の無色の固体として生成物(26)を得た；MS(ESI) : 636.3(MH⁺)。

【0118】

実施例XIII

3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (4 - {4 - [(2,3,4,5,6 - ペンタヒドロキシヘキシルアミン) - メチル] - ベンジルオキシ} - フェニル) - アゼチジン - 2 - オン(27) :

【化28】



20

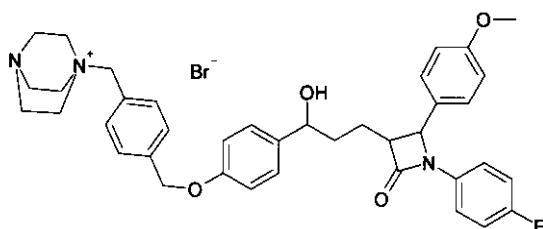
(25)およびグルカミンをジメチルホルムアミド中に溶解し、実施例Vと同様に反応させて分子量704.80(C₃₉H₄₅F₁N₂O₉)の無色固体として生成物(27)を得た；MS(ESI) : 705.31(MH⁺)。

【0119】

実施例XIV

1 - [4 - (4 - {3 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソアゼチジン - 3 - イル] - 1 - ヒドロキシプロピル} - フェノキシメチル) - ベンジル] - 4 - アザ - 1 - アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンプロミド(30) :

【化29】

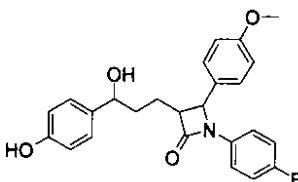


30

【0120】

a) 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - ヒドロキシ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - プロピル] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - アゼチジン - 2 - オン(28) :

【化30】



40

この化合物は、3 - [5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - ヒドロキシペンタノイル] - 4 - フェニルオキサゾリジン - 2 - オンおよび(4 - フルオロフェニル) - (4 - メトキシベンジリデン) - アミンを用いたことを除いて、1 - (4 - アミノメチルフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - メトキシフェニル)

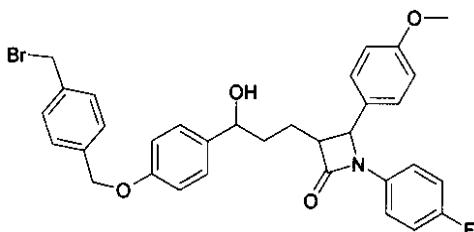
50

- アゼチジン - 2 - オンについて上記した通り製造した。これにより 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - ヒドロキシ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - プロピル] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - アゼチジン - 2 - オン(28)分子量 421.47 ($C_{25}H_{24}FNO_4$)を得た; MS(ESI): 422.2 (MH $^+$)。

[0 1 2 1]

b) 3 - { 3 - [4 - (4 - プロモメチルベンジルオキシ) - フェニル] - 3 - ヒドロキシプロピル } - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - アゼチジン - 2 - オン (2 9) :

【化 3 1】



1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - ヒドロキシ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - プロピル] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - アゼチジン - 2 - オンを、実施例IVと同様に1,4 - ビスプロモメチルベンゼンおよび炭酸カリウムと反応させて分子量604.52($C_{13}H_{11}BrFNO_4$)の無色固体(29)を得た; MS(ESI): 605.2(MH $^+$)。

[0 1 2 2]

c) 1-[4-(4-{3-[1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-4-オキソアゼチジン-3-イル]-1-ヒドロキシプロピル}-フェノキシメチル)-ベンジル]-4-アザ-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンプロミド(30):

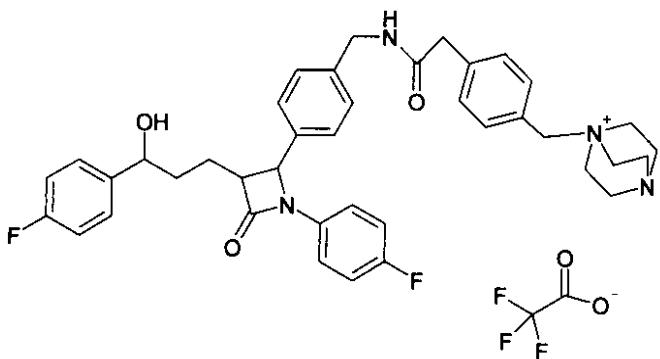
(29)およびDABC_Oをトルエン中に溶解し、実施例IVと同様に反応させて分子量716.70 ($C_{39}H_{43}BrFN_3O_4$)の無色固体として生成物(30)を得た; MS(ESI): 636.3 (MH^+)。

[0 1 2 3]

实施例 XV

1 - { 4 - [(4 - { 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソアゼチジン - 2 - イル } - ベンジルカルバモイル) - メチル] - ベンジル } - 4 - アザ - 1 - アゾニアビシクロ [2 . 2 . 2] オクタントリフルオロアセテート (3 . 5) :

【化 3 2】



【 0 1 2 4 】

a) 1-(4-カルボキシメチルベンジル)-4-アザ-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンプロミド(31):

70 でジメチルスルホキシド 5 ml 中の(3-ブロモメチルフェニル)酢酸 1.0 g をジメチルスルホキシド 10 ml 中の 1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン 1.5 g の溶液に加えた。1 時間後、水 100 ml を加え、混合物を凍結乾燥した。残留物をアセト

ンで温浸した。残留物には分子量 2 6 1 . 3 5 (カチオン : $C_{15}H_{21}N_2O_2^+$)の生成物が含まれていた ; M S (E S I) 2 6 1 . 1 (M^+)。

【0125】

b) 4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニルアミノ) - 5 - ヒドロキシ - 2 - (2 - オキソ - 4 - フェニルオキサゾリジン - 3 - カルボニル) - ペンチル] - ベンゾニトリル (3 2) :

アルゴン下で、3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシペンタノイル] - 4 - フェニルオキサゾリジン - 2 - オン 2 . 5 g をジクロロメタン 3 0 m l 中に溶解し、4 - [(4 - フルオロフェニルイミノ) - メチル] - ベンゾニトリル 3 . 9 g を加え、混合物を - 1 0 に冷やした。温度が - 5 を超えないように、この混合物にジイソプロピルエチルアミン 6 . 4 m l 、および 3 0 分かけてトリメチルシリルクロリド 4 . 0 5 m l を加えた。混合物をこの温度でさらに 1 時間攪拌してから - 2 5 に冷やした。次いで四塩化チタン 0 . 8 m l をゆっくりと加えた。黒ずんだ混合物を - 2 5 ~ - 3 0 で一夜攪拌してから 7 パーセント濃度の酒石酸溶液 3 5 m l を用いて分解し、それからさらに 1 時間室温で攪拌した。次いで、2 0 パーセント濃度の炭酸水素ナトリウム溶液 1 5 m l を加え、再び混合物を 1 時間攪拌した。相分離した後、有機相を水 3 0 m l で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して約 1 0 m l にした。ビストリメチルシリルアセトアミド 2 m l を添加した後、混合物を還流で 3 0 分間加熱してから、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル / ヘプタンを用いて結晶化させた。生成物を吸引濾過し、減圧下で乾燥した。これにより分子量 6 5 3 . 8 1 ($C_{37}H_{37}F_2N_3O_4Si$) の生成物を得た ; M S (E S I⁺) : 6 5 4 . 3 ($M + H^+$) 5 8 2 . 2 ($M + H^+ - Si(CH_3)_3$)。 10

【0126】

c) { 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソアゼチジン - 2 - イル } - ベンゾニトリル (3 3) :

4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニルアミノ) - 5 - ヒドロキシ - 2 - (2 - オキソ - 4 - フェニル - オキサゾリジン - 3 - カルボニル) - ペンチル] - ベンゾニトリル 2 g をメチル - tert - ブチルエーテル 2 0 m l 中に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド三水和物 1 0 0 m g およびビストリメチルシリルアセトアミド 1 . 3 m l と共に 4 0 で約 1 時間加熱した。反応を薄層クロマトグラフィによってモニターした。反応が終了した後、最初に氷酢酸 0 . 2 m l を加え、混合物を 3 0 分間攪拌してから濃縮した。イソプロパノール / 2 N 硫酸 (= 1 0 : 1) 混合物 2 0 m l を残留物に加え、混合物を 1 時間攪拌した。スパークル先端量の固体炭酸水素ナトリウムを添加した後、混合物を減圧下で再び濃縮し、残留物を酢酸エチル中に取り、有機相を水で洗浄し、乾燥し、溶媒を除去した後、残留物をカラムクロマトグラフィ (SiO_2 , CH_2Cl_2 / メタノール = 1 0 0 : 1) によって精製した。これにより分子量 4 1 8 . 4 5 ($C_{25}H_{20}F_2N_2O_2$) の生成物を得た ; M S (D C I⁺) : 4 1 9 ($M + H^+$)。 30

【0127】

d) 4 - (4 - アミノメチルフェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [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 (3 4) :

{ 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソアゼチジン - 2 - イル } - ベンゾニトリル 2 0 0 m g をエタノール 2 0 m l 中に溶解し、濃アンモニア 0 . 5 m l を用いて水素圧 7 5 bar、2 5 、ラネニッケル上で 3 0 時間水素化した。触媒を吸引濾過し、混合物を減圧下で濃縮し、残留物をカラム濾過によって精製した (SiO_2 , CH_2Cl_2 / メタノール / 濃 NH_3 = 1 0 0 : 1 0 : 1)。これにより分子量 4 2 2 . 5 ($C_{25}H_{22}F_2N_2O_2$) の生成物を得た ; M S (D C I⁺) : 4 2 3 ($M + H^+$) , 4 0 5 ($M + H^+ - H_2O$)。 40

【0128】

e) 1 - { 4 - [(4 - { 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソアゼチジン - 2 - イル } - ベンジルカルバモイル] - メチル } - ベンジル } - 4 - アザ - 1 - アゾニア - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン ; T 50

リフルオロアセテート(35)：

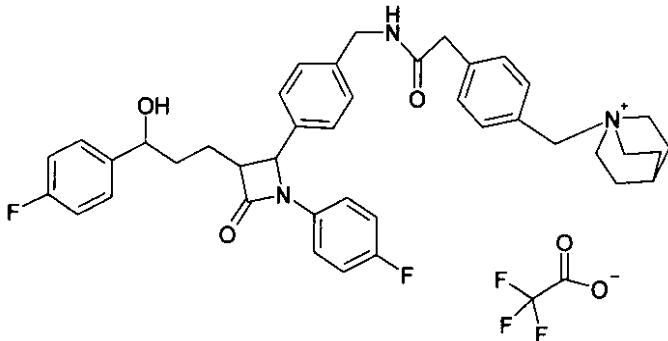
ジメチルホルムアミド0.5m1中の4-(4-アミノメチルフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-アゼチジン-2-オン70mgおよびトリエチルアミン23μlの溶液を、ジメチルホルムアミド2m1中の1-(4-カルボキシメチルベンジル)-4-アザ-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンプロミド84mg、ジイソプロピルカルボジイミド64μlおよびヒドロキシベンゾトリアゾール56mgの溶液に加え、混合物を室温で12時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、HPLC (Knauer Eurospher-100-10-C18, 水 (0.1% トリフルオロ酢酸) / アセトニトリル (0.1% トリフルオロ酢酸) = 80 / 20 10 / 90) によって分離した。これにより分子量665.81 (カチオン: C₄₀H₄₃F₂N₄O₃) の生成物を得た; MS (ESI) 665.33 (M⁺)。

【0129】

実施例XVI

1-{4-[(4-{1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-ベンジルカルバモイル]-メチル}-ベンジル} - 1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタントリフルオロアセテート(37)：

【化33】



【0130】

a) 1-(4-カルボキシメチルベンジル)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンプロミド(36)：

合成は、1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン1.67gを用いて出発し、実施例XVaと同様に実施した。これにより分子量260.36 (カチオン: C₁₆H₂₂N₁O₂⁺) の生成物を得た; MS (ESI) 260.1 (M⁺)。

【0131】

b) 1-{4-[(4-{1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-ベンジルカルバモイル]-メチル}-ベンジル} - 1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタントリフルオロアセテート(37)：

合成は、4-(4-アミノメチルフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[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70mgおよび1-(4-カルボキシメチルベンジル)-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンプロミド85mgを用いて出発し、実施例XVeと同様に実施した。これにより分子量664.82 (カチオン: C₄₁H₄₄F₂N₃O₃⁺) の生成物を得た; MS (ESI) 664.33 (M⁺)。

【0132】

実施例XVII

1-{4-[(4-{1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-ベンジルカルバモイル]-メチル}-ベンジル} - 1,4-ジメチルピペラジン-1-イウムトリフルオロアセテート(39)：

10

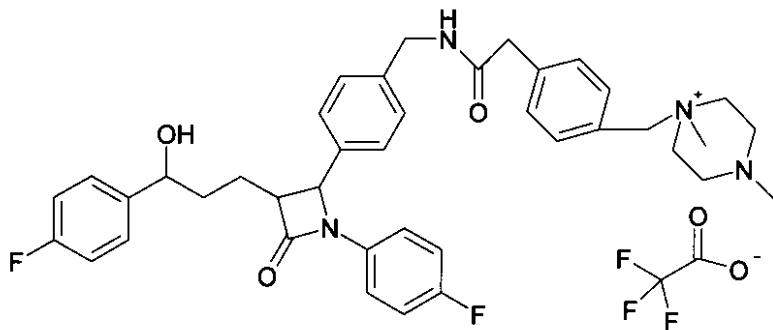
20

30

40

50

【化34】



10

【0133】

a) 1 - (4 - カルボキシメチルベンジル) - 1 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イウムブロミド(38) :

合成は、1 , 4 - ジメチルピペラジン 1 . 0 2 m l を用いて出発し、実施例XVaと同様に実施した。これにより分子量 2 6 3 . 3 6 (カチオン : $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2^+$)の生成物を得た ; MS (ESI) 2 6 3 . 1 (M^+)。

【0134】

b) 1 - { 4 - [(4 - { 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソアゼチジン - 2 - イル } - ベンジルカルバモイル) - メチル] - ベンジル } - 1 , 4 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イウムトリフルオロアセテート(39) :

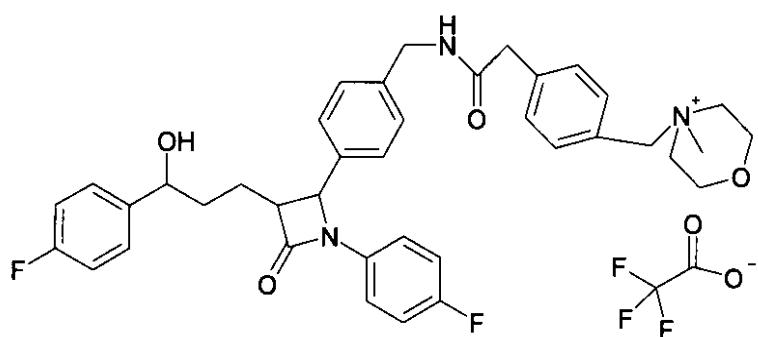
合成は、4 - (4 - アミノメチルフェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - アゼチジン - 2 - オン 7 0 m g および 1 - (4 - カルボキシメチルベンジル) - 1 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イウムブロミド 8 6 m g を用いて出発し、実施例XVeと同様に実施した。これにより分子量 6 6 7 . 8 2 (カチオン : $\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3^+$)の生成物を得た ; MS (ESI) 6 6 7 . 3 4 (M^+)。

【0135】

実施例XVIII

4 - { 4 - [(4 - { 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソアゼチジン - 2 - イル } - ベンジルカルバモイル) - メチル] - ベンジル } - 4 - メチルモルホリン - 4 - イウムトリフルオロアセテート(41) :

【化35】



40

【0136】

a) 4 - (4 - カルボキシメチルベンジル) - 4 - メチルモルホリン - 4 - イウムブロミド(40) :

合成は、N - メチルモルホリン 1 . 6 5 m l を用いて出発し、実施例XVaと同様に実施した。これにより分子量 2 5 0 . 3 2 (カチオン : $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_1\text{O}_3^+$)の生成物を得た ; MS (ESI) 2 5 0 . 1 (M^+)。

50

【0137】

b) 4 - { 4 - [(4 - { 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソアゼチジン - 2 - イル) - ベンジルカルバモイル] - メチル] - ベンジル) - 4 - メチルモルホリン - 4 - イウムトリフルオロアセテート (41) :

合成は、4 - (4 - アミノメチルフェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [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 70 mg および 4 - (4 - カルボキシメチルベンジル) - 4 - メチルモルホリン - 4 - イウムプロミド 82 mg を用いて出発し、実施例XVe と同様に実施した。これにより分子量 654.78 (カチオン : $C_{39}H_{42}F_2N_3O_4^+$) の生成物を得た ; MS (ESI) 654.31 (M^+)。

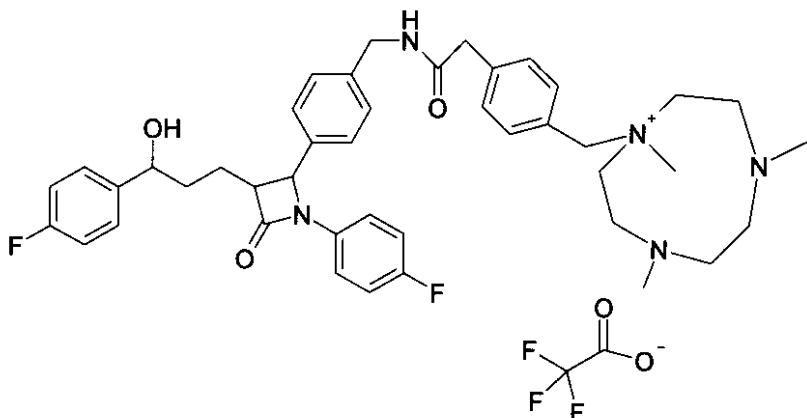
10

【0138】

実施例XIX

1 - { 4 - [(4 - { 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソアゼチジン - 2 - イル } - ベンジルカルバモイル] - メチル] - ベンジル) - 1 , 4 , 7 - トリメチル - [1 , 4 , 7] トリアゾナン - 1 - イウムトリフルオロアセテート (43) :

【化36】



20

【0139】

a) 1 , 4 , 7 - トリメチル - 1 - [4 - (2 - オキソプロピル) - ベンジル] - [1 , 4 , 7] トリアゾナン - 1 - イウムプロミド (42) :

合成は、1 , 4 , 7 - トリメチル - [1 , 4 , 7] トリアゾナン 500 mg を用いて出発し、実施例XVa と同様に実施した。これにより分子量 321.47 (カチオン : $C_{18}H_{31}N_3O_2^+$) の生成物を得た ; MS (ESI) 321.2 (M^+)。

30

【0140】

b) 1 - { 4 - [(4 - { 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソアゼチジン - 2 - イル } - ベンジルカルバモイル] - メチル] - ベンジル } - 1 , 4 , 7 - トリメチル - [1 , 4 , 7] トリアゾナン - 1 - イウムトリフルオロアセテート (43) :

40

合成は、4 - (4 - アミノメチルフェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [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 70 mg および 1 , 4 , 7 - トリメチル - 1 - [4 - (2 - オキソプロピル) - ベンジル] - [1 , 4 , 7] トリアゾナン - 1 - イウムプロミド 200 mg を用いて出発し、実施例XVe と同様に実施した。これにより分子量 724.92 (カチオン : $C_{40}H_{45}F_2N_4O_3^+$) の生成物を得た ; MS (ESI) 724.40 (M^+)。

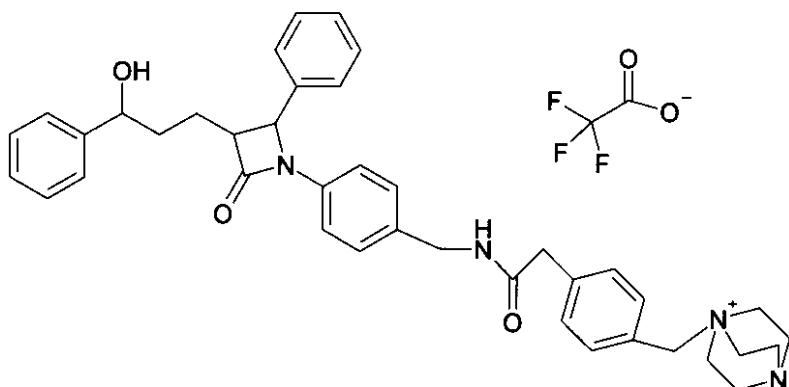
【0141】

実施例XX

1 - [4 - ({ 4 - [3 - (3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル) - 2 - オキソ - 4 - フェニルアゼチジン - 1 - イル] - ベンジルカルバモイル } - メチル] - ベンジル] - 4 - ア

50

ザ - 1 - アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタントリフルオロアセート(44)：
【化37】



10

合成は、1-(4-アミノメチルフェニル)-3-(3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-4-フェニルアゼチジン-2-オン(8)60mgおよび1-(4-カルボキシメチルベンジル)-4-アザ-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンプロミド82mgを用いて出発し、実施例XVeと同様に実施した。これにより分子量629.83(カチオン： $C_{40}H_{45}F_2N_4O_3^+$)の生成物を得た；MS(ESI)629.35(M $^+$)。

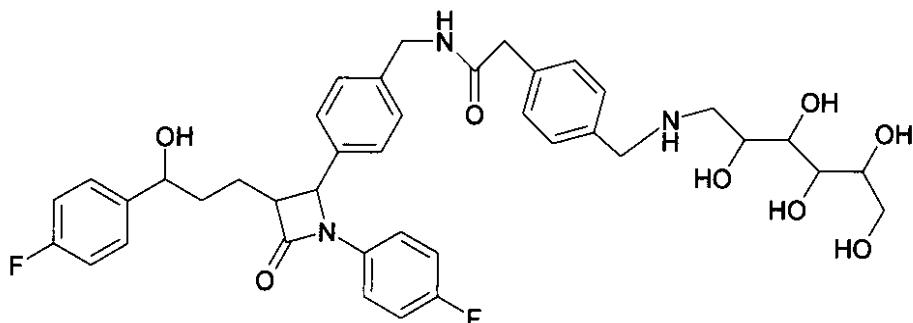
【0142】

実施例XXI

20

N-(4-{1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-ベンジル)-2-{4-[(2,3,4,5,6-ペントヒドロキシヘキシルアミノ)-メチル]-フェニル}-アセトアミド(46)：

【化38】



30

【0143】

a){4-[(2,3,4,5,6-ペントヒドロキシヘキシルアミノ)-メチル]-フェニル}-酢酸(45)：

合成は、6-ヘキシルアミン-1,2,3,4,5-ペントオール989mgを用いて出発し、実施例XVaと同様に実施した。これにより分子量329.35($C_{15}H_{23}N_1O_7$)の生成物を得た；MS(ESI)330.2(M+H $^+$)。

40

【0144】

b) N-(4-{1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}-ベンジル)-2-{4-[(2,3,4,5,6-ペントヒドロキシヘキシルアミノ)-メチル]-フェニル}-アセトアミド(46)：

合成は、4-(4-アミノメチルフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[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70mgおよび{4-[(2,3,4,5,6-ペントヒドロキシヘキシルアミノ)-メチル]フェニル}-酢酸110mgを用いて出発し、実施例XVeと同様に実施した。これにより分子量733.

50

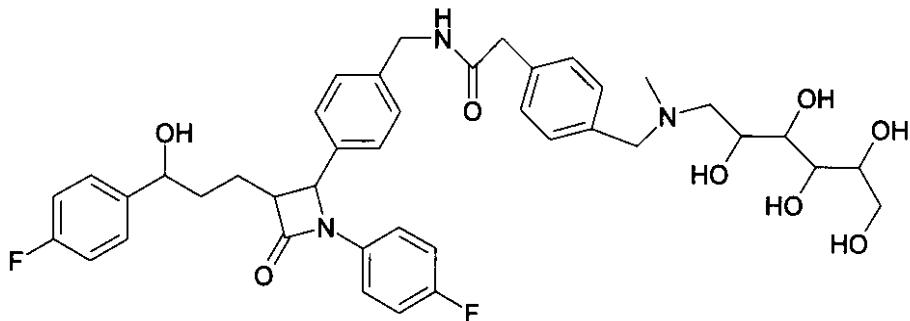
$8\ 2\ (\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_8^+)$ の生成物を得た ; MS (ESI) 734.32 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

【0145】

実施例XXII

N - (4 - { 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソアゼチジン - 2 - イル } - ベンジル) - 2 - (4 - { [メチル - (2,3,4,5,6 - ペンタヒドロキシヘキシル) - アミノ] - メチル } - フェニル) - アセトアミド (48) :

【化39】



【0146】

a) (4 - { [メチル - (2,3,4,5,6 - ペンタヒドロキシヘキシル) - アミノ] - メチル } - フェニル) - 酢酸 (47) :

合成は、6 - メチルアミノヘキサン - 1,2,3,4,5 - ペンタオール 1.06 g を用いて出発し、実施例XVa と同様に実施した。これにより分子量 343.38 ($\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_1\text{O}_7$) の生成物を得た ; MS (ESI) 344.2 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

【0147】

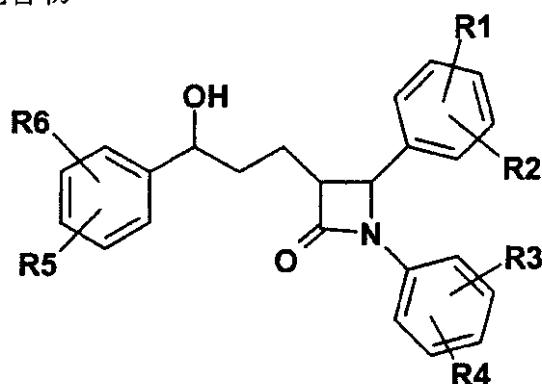
b) N - (4 - { 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソアゼチジン - 2 - イル } - ベンジル) - 2 - (4 - { [メチル - (2,3,4,5,6 - ペンタヒドロキシヘキシル) - アミノ] - メチル } フェニル) - アセトアミド (48) :

合成は、4 - (4 - アミノメチルフェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [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 7.0 mg および (4 - { [メチル - (2,3,4,5,6 - ペンタヒドロキシヘキシル) - アミノ] メチル } - フェニル) - 酢酸 1.14 mg を用いて出発し、実施例XVe と同様に実施した。これにより分子量 747.84 ($\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_8^+$) の生成物を得た ; MS (ESI) 748.35 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

【0148】

【表1】

表1：式Iの化合物



I

10

実施例	R1, R2	R3, R4	R5, R6	塩	遊離塩基 または 酸の 分子量 (計算値)	分子量 (実測値)
XXIII		パラ-F, H	パラ-F, H	Cl ⁻	651.78	651.31 (M ⁺)
XXIV		パラ-F, H	パラ-F, H	CF ₃ COO ⁻	651.78	651.31 (M ⁺)
XXV		パラ-F, H	パラ-F, H	-	567.64	577.25 (MH ⁺)
XXVI		パラ-F, H	パラ-F, H	-	662.69	663.22 (MH ⁺)
XXVII	パラ-O-CH ₃ , H		パラ-F, H	CF ₃ COOH	745.85	746.34 (MH ⁺)
XXVIII	パラ-O-CH ₃ , H		パラ-F, H	CF ₃ COOH	759.88	760.35 (MH ⁺)
XXIX		パラ-F, H	パラ-F, H	-	739.82	740.33 (MH ⁺)
XXX		パラ-F, H	パラ-F, H	CF ₃ COO ⁻	695.84	659.34 (M ⁺)
XXXI		パラ-F, H	パラ-F, H	CF ₃ COO ⁻	709.86	709.35 (M ⁺)
XXXII		パラ-F, H	パラ-F, H	-	614.60	597.18 (MH ⁺ -H ₂ O)

20

30

40

【0149】

50

【表2】

表1 (つづき)

XXXIII		パラ-F, H	パラ-F, H	-	620.65	621.24 (MH ⁺)
XXXIV		パラ-F, H	パラ-F, H	-	606.65	607.32 (MH ⁺)
XXXV		パラ-F, H	パラ-F, H	CF ₃ COO ⁻	681.33	681.5 (M ⁺)
XXXVI	パラ-O-CH ₃ , H		パラ-F, H	Cl ⁻	755.92	755.36 (M ⁺)
XXXVII	パラ-O-CH ₃ , H		H, H	-	615.71	616.21 (MH ⁺)
XXXVIII		パラ-F, H	パラ-F, H	CF ₃ COOH	554.65	555.20 (MH ⁺)
XXXIX		パラ-F, H	パラ-F, H	-	606.65	607.39 (MH ⁺)
XL	パラ-O-CH ₃ , H		パラ-F, H	Cl ⁻	775.95	775.40 (M ⁺)
XLI	パラ-O-CH ₃ , H		パラ-F, H	Cl ⁻	699.85	699.33 (M ⁺)
XLII	パラ-O-CH ₃ , H		パラ-F, H	HCl	651.74	652.38 (MH ⁺)
XLIII	パラ-O-CH ₃ , H		パラ-F, H	Br ⁻	860.51	860.6 (M ⁺)
XLIV	パラ-O-CH ₃ , H		パラ-F, H	-	595.67	596.38 (MH ⁺)

10

20

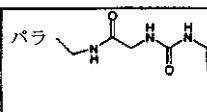
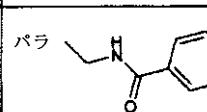
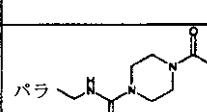
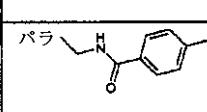
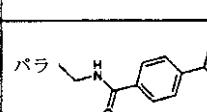
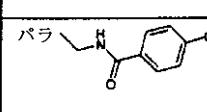
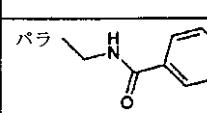
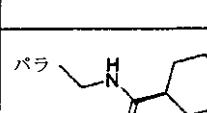
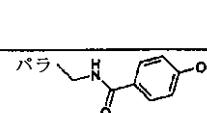
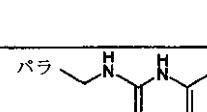
30

40

【0150】

【表3】

表1 (つづき)

XLV	パラ-O-CH ₃ , H		パラ-F, H	CF ₃ COOH	652.73	653.37 (MH ⁺)
XLVI	パラ-O-CH ₃ , H		パラ-F, H	-	618.68	617.33 (M-H ⁺ ; ネガ モード で測定)
XLVII	パラ-O-CH ₃ , H		パラ-F, H	-	730.81	731.41 (MH ⁺)
XLVIII	パラ-O-CH ₃ , H		パラ-F, H	-	672.76	655.28 (MH ⁺ - H ₂ O)
IL	パラ-O-CH ₃ , H		パラ-F, H	-	658.73	659.27 (MH ⁺)
L	パラ-O-CH ₃ , H		パラ-F, H	-	710.78	693.25 (MH ⁺ - H ₂ O)
LI	パラ-O-CH ₃ , H		パラ-F, H	Cl ⁻	663.82	663.28 (M ⁺)
LII	パラ-O-CH ₃ , H		パラ-F, H	-	588.68	589.34 (MH ⁺)
LIII	パラ-O-CH ₃ , H		パラ-F, H	-	674.73	657.35 (MH ⁺ - H ₂ O)
LIV	パラ-O-CH ₃ , H		パラ-F, H	-	633.70	615.70 (M ⁺ - H ₂ O)

【0151】

10

20

30

40

【表4】

表1 (つづき)

LV	パラ-O-CH ₃ , H		パラ-F, H	Br	666.72	666.33 (M ⁺)
LVI		パラ-F, H	パラ-F, H	Br	654.68	654.31 (M ⁺)
LVII		パラ-F, H	パラ-F, H	I ⁻	687.35	687.4 (M ⁺)
LVIII		パラ-F, H	パラ-F, H	-	571.65	572.4 (MH ⁺)
LIX		パラ-F, H	パラ-F, H	-	621.66	622.33 (MH ⁺)
LX	パラ-O-CH ₃ , H		パラ-F, H	-	801.98	784.21 (M ⁺ - H ₂ O)
LXI	パラ-O-CH ₃ , H		パラ-F, H	-	775.90	758.18 (M ⁺ - H ₂ O)
LXII	パラ-O-CH ₃ , H		パラ-F, H	-	882.04	883.49 (MH ⁺)

10

20

30

【0152】

下記の方法を用いて、本発明の式Iの化合物の活性を試験した。

【0153】

マウス、ラットまたはハムスターの糞便排泄物を用いたコレステロール吸収 + ³H - タウロコール酸排泄における効果

NMR I マウス、ウィスター ラットまたはゴールデンシリアンハムスター (n = 4 ~ 6 の群) を、代謝ケージ中に保持し、標準餌 (Altromin, Lage (Lippe)) を与えた。放射性トレーサ (¹⁴C - コレステロール) を投与する前の午後は餌を与えず、動物を格子に適応させた。

【0154】

さらに、試験餌 (イントラリピド^(R) 20 中の ¹⁴C - コレステロール、Pharmacia-Upjohn) を経口投与する 24 時間前に ³H - TCA (タウロコール酸) (例えば 1 μCi / マウス、5 μCi / ラットまで) を用いて動物を皮下注射により標識した。

【0155】

コレステロール吸収試験 : 0.25 ml / マウスのイントラリピド^(R) 20 (Pharmacia-Upjohn) (コレステロール 0.1 mg 中の 0.25 μCi の ¹⁴C - コレステロールでスパイ

40

50

クした)を強制飼養により経口投与した。

【0156】

試験物質を0.5%メチルセルロース(Sigma)/5%ソルトール(BASF, Ludwigshafen)または適切なビヒクル中で別々に調製した。試験物質の投与体積は、0.5ml/マウスであった。試験餌(¹⁴Cコレステロールで標識されたイントラリピド)の直前に試験物質を投与した(コレステロール吸収試験)。

【0157】

糞便を24時間にわたって集め、24時間後、¹⁴C-コレステロールおよび³H-タウロコール酸(TCA)の糞便排泄を測定した。

【0158】

肝臓を摘出して均質化し、アリコートをオキシメート(Model 307, Packard)中で灰化し、摂取した/吸収された¹⁴C-コレステロールの量を測定した。

【0159】

評価:

糞便試料:

合計重量を測定し、水を用いて試料を所定の体積にしてから均質化し、アリコートを蒸発させて乾燥状態にし、オキシメート(放射性標識試料の灰化用のPackard製Model 307)中で灰化し、放射性³H-H₂Oおよび¹⁴C-CO₂の量を、それぞれ排泄された³H-タウロコール酸および¹⁴C-コレステロールの量に外挿した(二重同位体技術)。用量-効果曲線からの用量としてのED₅₀値は、同時に処置した対照群を基準にしてTCAまたはコレステロールの排泄が二倍になる用量として内挿した。

【0160】

肝臓試料:

肝臓によって摂取された¹⁴C-コレステロールの量は、投与した用量に基づく。ED₅₀値は、用量-効果曲線から肝臓による¹⁴Cコレステロールの摂取が、対照群を基準にして半分(50%)になる用量として内挿した。

【0161】

以下のED₅₀値は、本発明の式Iの化合物の活性を示す。

実施例番号	ED ₅₀ (肝臓)[mg/マウス]
-------	-------------------------------

I	< 0.1
II	< 1.0
IV	< 0.1
V	< 0.1
VI	0.3
VII	< 1.0
VIII	< 1.0
IX	< 0.1
XV	< 1.0
XXIII	0.3
XXV	0.3
XXVI	0.1
XXVII	0.3
XXIX	0.3
XXXI	0.3
XXXVI	0.03
XXXVII	0.1
XXXVIII	0.1
XLI	0.03
XLIII	0.3
XLIV	0.3

10

20

30

40

50

XLVI	0 . 3
XLVIII	0 . 0 3
L	0 . 1
LII	0 . 3
LIII	0 . 0 3

表からわかるように、式Iの化合物は、非常に良好なコレステロール低下作用を有する。

【0162】

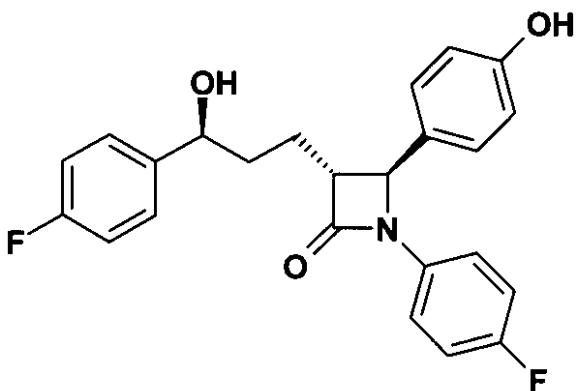
生体吸収：

Caco細胞モデル (A.R.Hilgers 等, Caco-2 cell monolayers as a model for drug transport across the intestinal mucosa, Pharm. Res. 1990, 7, 902) を用いて、式Iの化合物の生体吸収を検定した。 10

【0163】

測定したデータから、本発明の式Iの化合物の生体吸収は、先行技術（参考構造）に記載された化合物：

【化40】



参考構造：エゼチミブ

のものよりかなり低いことがわかる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/EP 03/05815
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D205/08 A61K31/397 A61P3/06		
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) IPC 7 C07D		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02 18432 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 7 March 2002 (2002-03-07) claim 4; example 3 ---	1-14
Y	WO 97 16455 A (SCHERING CORP) 9 May 1997 (1997-05-09) example 10 ---	1-14
Y	WO 96 19450 A (SCHERING CORP) 27 June 1996 (1996-06-27) example 1 -----	1-14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*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)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>*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</p> <p>*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</p> <p>*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.</p> <p>*&* document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 23 September 2003	Date of mailing of the international search report 02/10/2003	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Menegaki, F	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/05815

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0218432	A	07-03-2002	DE 10042447 A1 AU 1044602 A BR 0113533 A CA 2420652 A1 WO 0218432 A2 EP 1315749 A2 NO 20030905 A US 2002039774 A1	28-03-2002 13-03-2002 15-07-2003 26-02-2003 07-03-2002 04-06-2003 26-02-2003 04-04-2002
WO 9716455	A	09-05-1997	AT 219495 T AU 712158 B2 AU 7517996 A BR 9611401 A CA 2235943 C CN 1205707 A ,B CZ 9801294 A3 DE 69621952 D1 DE 69621952 T2 DK 877750 T3 EP 0877750 A1 ES 2175141 T3 HK 1012507 A1 HU 9802539 A2 JP 10512592 T JP 3385031 B2 JP 2001048895 A NO 981950 A NZ 321766 A PL 327987 A1 PT 877750 T SK 48398 A3 TW 448181 B WO 9716455 A1 ZA 9609089 A	15-07-2002 28-10-1999 22-05-1997 05-01-1999 01-10-2002 20-01-1999 14-10-1998 25-07-2002 16-01-2003 15-07-2002 18-11-1998 16-11-2002 18-10-2002 30-11-1998 02-12-1998 10-03-2003 20-02-2001 26-06-1998 29-07-1999 04-01-1999 30-09-2002 04-11-1998 01-08-2001 09-05-1997 29-04-1997
WO 9619450	A	27-06-1996	US 5656624 A AT 213230 T AU 4419896 A CA 2207627 A1 DE 69525479 D1 DE 69525479 T2 DK 869942 T3 EP 0869942 A1 ES 2168396 T3 JP 10511938 T PT 869942 T WO 9619450 A1	12-08-1997 15-02-2002 10-07-1996 27-06-1996 21-03-2002 02-10-2002 25-03-2002 14-10-1998 16-06-2002 17-11-1998 31-07-2002 27-06-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/05815

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D205/08 A61K31/397 A61P3/06
--

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 02 18432 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 7. März 2002 (2002-03-07) Anspruch 4; Beispiel 3 ----	1-14
Y	WO 97 16455 A (SCHERING CORP) 9. Mai 1997 (1997-05-09) Beispiel 10 ----	1-14
Y	WO 96 19450 A (SCHERING CORP) 27. Juni 1996 (1996-06-27) Beispiel 1 ----	1-14

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

*& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
23. September 2003	02/10/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Menegaki, F

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/05815

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0218432	A	07-03-2002	DE 10042447 A1 AU 1044602 A BR 0113533 A CA 2420652 A1 WO 0218432 A2 EP 1315749 A2 NO 20030905 A US 2002039774 A1	28-03-2002 13-03-2002 15-07-2003 26-02-2003 07-03-2002 04-06-2003 26-02-2003 04-04-2002
WO 9716455	A	09-05-1997	AT 219495 T AU 712158 B2 AU 7517996 A BR 9611401 A CA 2235943 C CN 1205707 A ,B CZ 9801294 A3 DE 69621952 D1 DE 69621952 T2 DK 877750 T3 EP 0877750 A1 ES 2175141 T3 HK 1012507 A1 HU 9802539 A2 JP 10512592 T JP 3385031 B2 JP 2001048895 A NO 981950 A NZ 321766 A PL 327987 A1 PT 877750 T SK 48398 A3 TW 448181 B WO 9716455 A1 ZA 9609089 A	15-07-2002 28-10-1999 22-05-1997 05-01-1999 01-10-2002 20-01-1999 14-10-1998 25-07-2002 16-01-2003 15-07-2002 18-11-1998 16-11-2002 18-10-2002 30-11-1998 02-12-1998 10-03-2003 20-02-2001 26-06-1998 29-07-1999 04-01-1999 30-09-2002 04-11-1998 01-08-2001 09-05-1997 29-04-1997
WO 9619450	A	27-06-1996	US 5656624 A AT 213230 T AU 4419896 A CA 2207627 A1 DE 69525479 D1 DE 69525479 T2 DK 869942 T3 EP 0869942 A1 ES 2168396 T3 JP 10511938 T PT 869942 T WO 9619450 A1	12-08-1997 15-02-2002 10-07-1996 27-06-1996 21-03-2002 02-10-2002 25-03-2002 14-10-1998 16-06-2002 17-11-1998 31-07-2002 27-06-1996

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/48	A 6 1 K 31/48	
A 6 1 K 31/496	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/4985	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 K 31/5377	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/64	A 6 1 K 31/64	
A 6 1 K 38/27	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 38/28	A 6 1 K 45/06	
A 6 1 K 45/00	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 K 45/06	A 6 1 P 5/50	
A 6 1 P 3/06	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 5/50	C 0 7 D 471/08	
A 6 1 P 9/10	C 0 7 D 487/08	
C 0 7 D 471/08	A 6 1 K 37/26	
C 0 7 D 487/08	A 6 1 K 37/36	
// C 0 7 M 7:00	C 0 7 M 7:00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,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,IT,LU,MC,NL,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,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ゲーアハルト・イエーネ

ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 9 フランクフルト . ゼーバッハシュトラーセ 2 2

(72)発明者 ヴェンデリン・フリック

ドイツ連邦共和国 6 5 5 1 0 ヒュンシュテッテン - ボイアーバッハ . ショルンミュールシュトラーセ 3

(72)発明者 シュテファーニ工・フローア

スイス連邦共和国 CH - 4 0 5 4 バーゼル . ザンクトガラーリング 1 4 2

(72)発明者 アンドレーアス・リンデンシュミット

ドイツ連邦共和国 6 5 8 1 2 バートゾーデン . ブラームスシュトラーセ 4

(72)発明者 ハイナー・グロムビク

ドイツ連邦共和国 6 5 7 1 9 ホーフハイム . アム・ローツエンヴァルト 4 2

(72)発明者 ヴェルナー・クラーマー

ドイツ連邦共和国 5 5 1 3 0 マインツ - ラウベンハイム . ヘンリ - モイザント - シュトラーセ 1 9

(72)発明者 フーベルト・ホイアー

ドイツ連邦共和国 5 5 2 7 0 シュヴァーベンハイム . アム・シュポルトフェルト 7 4

(72)発明者 ハンス - ルートヴィヒ・シェーファー

ドイツ連邦共和国 6 5 2 3 9 ホーホハイム . シュタインガセ 7

F ターム(参考) 4C050 AA03 BB08 CC08 EE02 FF01 GG01 HH04

4C065 AA09 BB09 CC01 DD01 EE02 HH09 JJ01 KK09 LL01 PP03
PP08

4C084 AA01 AA02 AA07 AA19 AA22 AA23 BA01 BA08 BA23 CA62
DB34 DB52 NA05 ZA451 ZC202 ZC331 ZC332 ZC351 ZC352 ZC372

4C086 AA01 AA02 AA03 BC03 BC50 BC58 BC73 BC82 CB09 CB22
DA21 GA07 GA09 GA12 GA16 MA01 MA02 MA03 MA04 NA05
NA14 ZA45 ZC20 ZC33 ZC35 ZC37

4C206 AA01 AA02 AA03 FA09 GA07 GA36 MA02 MA03 MA04 MA14
NA05 ZA45 ZC20 ZC33 ZC35 ZC37