

【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 2 月 9 日 (2006.2.9)

【公表番号】特表 2004-517920 (P2004-517920A)

【公表日】平成 16 年 6 月 17 日 (2004.6.17)

【年通号数】公開・登録公報 2004-023

【出願番号】特願 2002-559068 (P2002-559068)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/397 (2006.01)

A 6 1 K 31/69 (2006.01)

A 6 1 K 31/7052 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 205/08 (2006.01)

C 0 7 H 17/02 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/06

A 6 1 K 31/397

A 6 1 K 31/69

A 6 1 K 31/7052

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 43/00 1 2 3

C 0 7 D 205/08 K

C 0 7 H 17/02

C 0 7 M 7:00

【手続補正書】

【提出日】平成 17 年 12 月 16 日 (2005.12.16)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

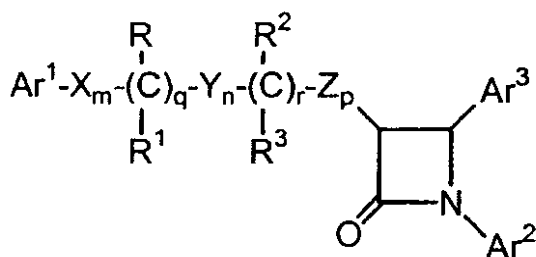
【請求項 1】

以下を含有する、組成物：

( a ) 少なくとも 1 種のステロール吸収阻害剤またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、あるいは該少なくとも 1 種のステロール吸収阻害剤またはその塩もしくは溶媒和物のプロドラッグであって、ここで、該少なくとも 1 種のステロール吸収阻害剤が、以下からなる群より選択される式により表される：

式 (I) またはその異性体、あるいは式 (I) の化合物またはその異性体の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、あるいは式 (I) の化合物またはその異性体、塩もしくは溶媒和物のプロドラッグであって：

【化 1】



(I)

ここで：

$Ar^1$  および  $Ar^2$  は、独立して、アリールおよび  $R^4$  - 置換アリールからなる群から選択される；

$Ar^3$  は、アリールまたは  $R^5$  - 置換アリールである；

X、Y および Z は、独立して、 $-CH_2-$ 、 $-CH$  (低級アルキル) - および  $-C$  (ジ低級アルキル) - からなる群から選択される；

R および  $R^2$  は、独立して、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$  および  $-O(CO)NR^6R^7$  からなる群から選択される；

$R^1$  および  $R^3$  は、独立して、水素、低級アルキルおよびアリールからなる群から選択される；

q は、0 または 1 である；

r は、0 または 1 である；

m、n および p は、独立して、0、1、2、3 または 4 から選択され、但し、q および r の少なくとも 1 個は、1 であり、m、n、p、q および r の合計は、1、2、3、4、5 または 6 である；但し、p が 0 であり r が 1 のとき、m、q および n の合計は、1、2、3、4 または 5 である；

$R^4$  は、低級アルキル、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6(CO)R^7$ 、 $-NR^6(CO)OR^9$ 、 $-NR^6(CO)NR^7R^8$ 、 $-NR^6SO_2R^9$ 、 $-COOR^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $S(O)_{0-2}R^9$ 、 $-O(CH_2)_{1-10}COOR^6$ 、 $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$ 、 $-(低級アルキレン)COOR^6$ 、 $-CH=CH-COOR^6$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$  およびハロゲンからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基である；

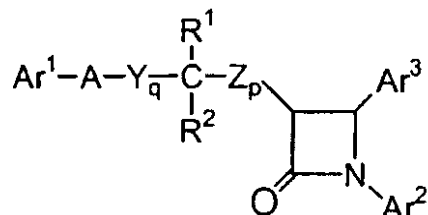
$R^5$  は、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6(CO)R^7$ 、 $-NR^6(CO)OR^9$ 、 $-NR^6(CO)NR^7R^8$ 、 $-NR^6SO_2R^9$ 、 $-COOR^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $S(O)_{0-2}R^9$ 、 $-O(CH_2)_{1-10}COOR^6$ 、 $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$ 、 $-(低級アルキレン)COOR^6$  および  $-CH=CH-COOR^6$  からなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基である；

$R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  は、独立して、水素、低級アルキル、アリールおよびアリール置換低級アルキルからなる群から選択される；そして

$R^9$  は、低級アルキル、アリールまたはアリール置換低級アルキルである、式 (I) またはその異性体、あるいは式 (I) の化合物またはその異性体の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、あるいは式 (I) の化合物またはその異性体、塩もしくは溶媒和物のプロドラッグ；

式 ( I I I ) またはその異性体、あるいは式 ( I I I ) の化合物またはその異性体の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物、あるいは式 ( I I I ) の化合物またはその異性体、塩もしくは溶媒和物のプロドラッグであって：

【化 3】



(III)

ここで、上記式 ( I I I ) では：

$Ar^1$  は、 $R^3$  - 置換アリールである；

$Ar^2$  は、 $R^4$  - 置換アリールである；

$Ar^3$  は、 $R^5$  - 置換アリールである；

Y および Z は、独立して、 $-CH_2-$ 、 $-CH$  (低級アルキル) - および  $-C$  (ジ低級アルキル) - からなる群から選択される；

A は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$  または  $-S(O)_2-$  から選択される；

$R^1$  は、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$  および  $-O(CO)NR^6$  からなる群から選択される； $R^2$  は、水素、低級アルキルおよびアリールからなる群から選択される；または  $R^1$  および  $R^2$  は、一緒になって、 $=O$  である；

q は、1、2 または 3 である；

p は、0、1、2、3 または 4 である；

$R^5$  は、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CH_2)_{1-5}O$ 、 $R^9$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6(CO)R^7$ 、 $-NR^6(CO)OR^9$ 、 $-NR^6(CO)NR^7R^8$ 、 $-NR^6SO_2$  - 低級アルキル、 $-NR^6SO_2$  - アリール、 $-CONR^6R^7$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $S(O)_{0-2}$  - アルキル、 $S(O)_{0-2}$  - アリール、 $-O(CH_2)_{1-10}COOR^6$ 、 $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$ 、o - ハロゲン、m - ハロゲン、o - 低級アルキル、m - 低級アルキル、 $-(低級アルキレン)-COOR^6$  および  $-CH=CH-COOR^6$  からなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基である；

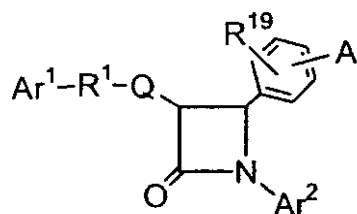
$R^3$  および  $R^4$  は、独立して、 $R^5$ 、水素、p - 低級アルキル、アリール、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$  および p - ハロゲンからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基である；

$R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  は、独立して、水素、低級アルキル、アリールおよびアリール置換低級アルキルからなる群から選択される；そして

$R^9$  は、低級アルキル、アリールまたはアリール置換低級アルキルである、式 ( I I I ) またはその異性体、あるいは式 ( I I I ) の化合物またはその異性体の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物、あるいは式 ( I I I ) の化合物またはその異性体、塩もしくは溶媒和物のプロドラッグ；

式 ( I V ) またはその異性体、あるいは式 ( I V ) の化合物またはその異性体の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物、あるいは式 ( I V ) の化合物またはその異性体、塩もしくは溶媒和物のプロドラッグであって：

## 【化 4】



(IV)

ここで、上記式 (IV) では：

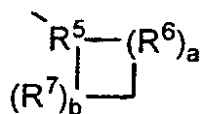
A は、 $R^2$  - 置換ヘテロシクロアルキル、 $R^2$  - 置換ヘテロアリール、 $R^2$  - 置換ベンゾ縮合ヘテロシクロアルキルおよび  $R^2$  - 置換ベンゾ縮合ヘテロアリールからなる群から選択される；

$Ar^1$  は、アリールまたは  $R^3$  - 置換アリールである；

$Ar^2$  は、アリールまたは  $R^4$  - 置換アリールである；

Q は、結合、またはアゼチジノンの 3 位の環炭素とともにスピロ基

## 【化 5】



を形成する；そして

$R^1$  は、以下からなる群から選択される：

-  $(CH_2)_q$  -、ここで、q は、2 ~ 6 であり、但し、Q がスピロ環を形成するとき、q はまた、0 または 1 であり得る；

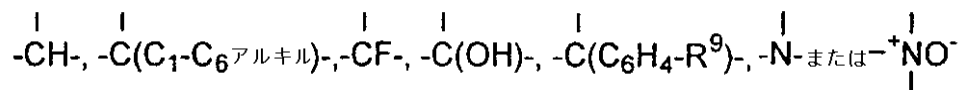
-  $(CH_2)_e$  - G -  $(CH_2)_r$  -、ここで、G は、- O -、- C(O) -、フェニレン、-  $NR^8$  - または -  $S(O)_0 \sim 2$  - であり、e は、0 ~ 5 であり、そして r は、0 ~ 5 であり、但し、e および r の合計は、1 ~ 6 である；

-  $(C_2 \sim C_6 \text{ アルケニレン})$  -；および

-  $(CH_2)_f$  - V -  $(CH_2)_g$  -、ここで、V は、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキレンであり、f は、1 ~ 5 であり、そして g は、0 ~ 5 であり、但し、f および g の合計は、1 ~ 6 である；

$R^5$  は、以下から選択される：

## 【化 6】

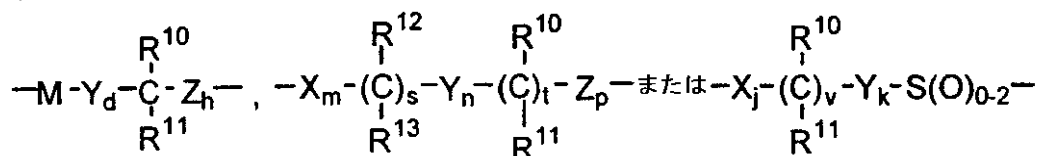


$R^6$  および  $R^7$  は、独立して、-  $CH_2$  -、-  $CH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$  -、-  $C(\text{ジ} - (C_1 \sim C_6) \text{ アルキル})$  -、-  $CH=CH$  - および -  $C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})=CH$  - からなる群から選択される；または  $R^5$  は、隣接する  $R^6$  と一緒になって、または  $R^5$  は、隣接する  $R^7$  と一緒になって、-  $CH=CH$  - 基または -  $CH=C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$  - 基を形成する；

a および b は、独立して、0、1、2 または 3 であり、但し、両方とも 0 にはならない；但し、 $R^6$  が -  $CH=CH$  - または -  $C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})=CH$  - のとき、a は、1 である；但し、 $R^7$  が -  $CH=CH$  - または -  $C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})=CH$  - のとき、b は、1 である；但し、a が 2 または 3 のとき、 $R^6$  は、同一または異なり得る；但し、b が 2 または 3 のとき、 $R^7$  は、同一または異なり得る；そして

Q が結合であるとき、 $R^1$  はまた、以下から選択され得る：

## 【化 7】



ここで、Mは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ である；

X、YおよびZは、独立して、 $-CH_2-$ 、 $-CH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-$ および $-C(\text{ジ}-(C_1 \sim C_6) \text{ アルキル})$ からなる群から選択される；

$R^{10}$  および  $R^{12}$  は、独立して、 $-OR^{14}$ 、 $-O(CO)R^{14}$ 、 $-O(CO)OR^{16}$  および  $-O(CO)NR^{14}R^{15}$  からなる群から選択される；

$R^{11}$  および  $R^{13}$  は、独立して、水素、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキルおよびアリールからなる群から選択される；または  $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、一緒になって、 $=O$  であるか、または  $R^{12}$  および  $R^{13}$  は、一緒になって、 $=O$  である；

d は、1、2または3である；

h は、0、1、2、3または4である；

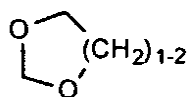
s は、0または1である；t は、0または1である；m、nおよびpは、独立して、0～4である；但し、sおよびtの少なくとも1個は、1であり、そしてm、n、p、sおよびtの合計は、1～6である；但し、pが0であり、そしてtが1のとき、m、sおよびnの合計は、1～5である；但し、pが0であり、そしてsが1のとき、m、tおよびnの合計は、1～5である；

v は、0または1である；

j および k は、独立して、1～5であり、但し、j、kおよびvの合計は、1～5である；

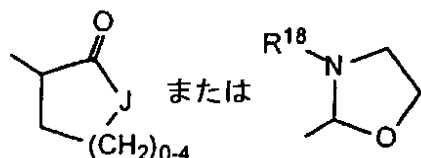
$R^2$  は、水素、 $(C_1 \sim C_{10})$  アルキル、 $(C_2 \sim C_{10})$  アルケニル、 $(C_2 \sim C_{10})$  アルキニル、 $(C_3 \sim C_6)$  シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_6)$  シクロアルケニル、 $R^{17}$ -置換アリール、 $R^{17}$ -置換ベンジル、 $R^{17}$ -置換ベンジルオキシ、 $R^{17}$ -置換アリールオキシ、ハロゲン、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{14}R^{15}(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-$ 、 $NR^{14}R^{15}C(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-$ 、 $-NHC(O)R^{16}$ 、 $OH$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $-OC(O)R^{16}$ 、 $-COR^{14}$ 、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $NO_2$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{16}$ 、 $-SO_2NR^{14}R^{15}$  および  $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})COOR^{14}$  からなる群から選択される1～3個の置換基であり、該置換基は、環炭素原子上にある； $R^2$  がヘテロシクロアルキル環上の置換基であるとき、 $R^2$  は、定義したとおりであるか、または $=O$ もしくは

## 【化 8】



である；そして  $R^2$  が置換可能環室素上の置換基であり、それは、水素、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、アリール、 $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ、アリールオキシ、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヒドロキシ、 $-(CH_2)_{1-6}CONR^{18}R^{18}$ 、

## 【化 9】



である；

ここで、Jは、- O -、- NH -、- NR<sup>18</sup> - または - CH<sub>2</sub> - である；

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、独立して、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、- OR<sup>14</sup>、- O(CO)R<sup>14</sup>、- O(CO)OR<sup>16</sup>、- O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>OR<sup>14</sup>、- O(CO)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、- NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、- NR<sup>14</sup>(CO)R<sup>15</sup>、- NR<sup>14</sup>(CO)OR<sup>16</sup>、- NR<sup>14</sup>(CO)NR<sup>15</sup>R<sup>19</sup>、- NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>、- COOR<sup>14</sup>、- CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、- COR<sup>14</sup>、- SO<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>16</sup>、- O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOR<sup>14</sup>、- O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、- (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキレン) - COOR<sup>14</sup>、- CH=CH-COOR<sup>14</sup>、- CF<sub>3</sub>、- CN、- NO<sub>2</sub> およびハロゲンからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基からなる群から選択される；

R<sup>8</sup> は、水素、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、アリール (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、- C(O)R<sup>14</sup> または - COOR<sup>14</sup> である

R<sup>9</sup> および R<sup>17</sup> は、独立して、水素、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ、- COOH、NO<sub>2</sub>、- NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、OH およびハロゲンからなる群から選択される 1 ~ 3 個の基である；

R<sup>14</sup> および R<sup>15</sup> は、独立して、水素、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、アリールおよびアリール置換 (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルからなる群から選択される；

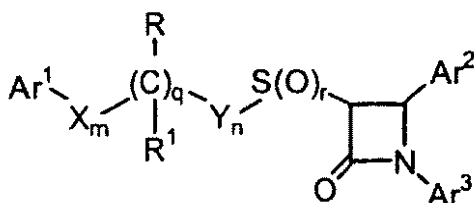
R<sup>16</sup> は、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、アリールまたは R<sup>17</sup> - 置換アリールである；

R<sup>18</sup> は、水素または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルである；そして

R<sup>19</sup> は、水素、ヒドロキシまたは (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシである、式 (IV) またはその異性体、あるいは式 (IV) の化合物またはその異性体の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物、あるいは式 (IV) の化合物またはその異性体、塩もしくは溶媒和物のプロドラッグ；

式 (V) またはその異性体、または式 (V) の化合物もしくはその異性体の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、または式 (V) の化合物もしくはその異性体、その塩または溶媒和物のプロドラッグであって；

## 【化 10】



(V)

ここで、上記式 (V) では；

Ar<sup>1</sup> は、アリール、R<sup>10</sup> - 置換アリールまたはヘテロアリールである；

Ar<sup>2</sup> は、アリールまたは R<sup>4</sup> - 置換アリールである；

Ar<sup>3</sup> は、アリールまたは R<sup>5</sup> - 置換アリールである；

X および Y は、独立して、- CH<sub>2</sub> -、- CH (低級アルキル) - および - C (ジ低級アルキル) - からなる群から選択される；

$R$  は、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$  または  $-O(CO)NR^6R^7$  である； $R^1$  は、水素、低級アルキルまたはアリールである；または  $R$  および  $R^1$  は、一緒になって、 $=O$  である；

$q$  は、0 または 1 である；

$r$  は、0、1 または 2 である；

$m$  および  $n$  は、独立して、0、1、2、3、4 または 5 である；但し、 $m$ 、 $n$  および  $q$  の合計は、1、2、3、4 または 5 である；

$R^4$  は、低級アルキル、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6(CO)R^7$ 、 $-NR^6(CO)OR^9$ 、 $-NR^6(CO)NR^7R^8$ 、 $-NR^6SO_2R^9$ 、 $-COOR^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $S(O)_{0-2}R^9$ 、 $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$ 、 $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$ 、 $-(低級アルキレン)COOR^6$  および  $-CH=CH-COOR^6$  からなる群から独立して選択される 1～5 個の置換基である；

$R^5$  は、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6(CO)R^7$ 、 $-NR^6(CO)OR^9$ 、 $-NR^6(CO)NR^7R^8$ 、 $-NR^6SO_2R^9$ 、 $-COOR^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $S(O)_{0-2}R^9$ 、 $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$ 、 $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-(低級アルキレン)COOR^6$  および  $-CH=CH-COOR^6$  からなる群から独立して選択される 1～5 個の置換基である；

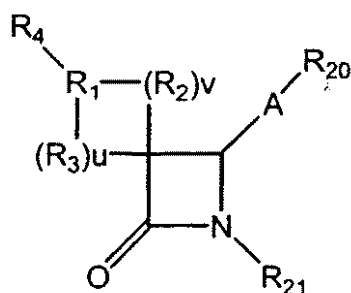
$R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  は、独立して、水素、低級アルキル、アリールおよびアリール置換低級アルキルからなる群から選択される；

$R^9$  は、低級アルキル、アリールまたはアリール置換低級アルキルである；そして

$R^{10}$  は、低級アルキル、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6(CO)R^7$ 、 $-NR^6(CO)OR^9$ 、 $-NR^6(CO)NR^7R^8$ 、 $-NR^6SO_2R^9$ 、 $-COOR^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-S(O)_{0-2}R^9$ 、 $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$ 、 $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$  およびハロゲンからなる群から独立して選択される 1～5 個の置換基である、式 (V) またはその異性体、または式 (V) の化合物もしくはその異性体の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、または式 (V) の化合物もしくはその異性体、その塩または溶媒和物のプロドラッグ；

式 (VI) もしくはその異性体、または式 (VI) の化合物もしくはその異性体の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、または式 (VI) の化合物もしくはその異性体、その塩または溶媒和物のプロドラッグであって：

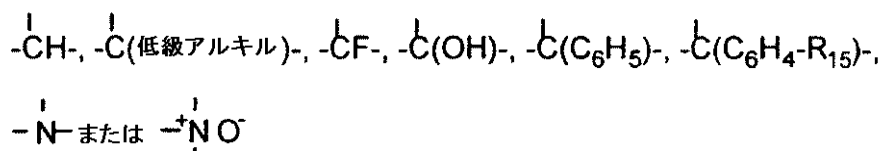
【化 11】



(VI)

ここで、上記式 (VI) では：

$R_1$  は、  
【化 1 2】



である；

$R_2$  および  $R_3$  は、独立して、以下からなる群から選択される： $\text{---CH}_2\text{---}$ 、 $\text{---CH}$ （低級アルキル） $\text{---}$ 、 $\text{---C}$ （ジ-低級アルキル） $\text{---}$ 、 $\text{---CH=CH---}$  および  $\text{---C}$ （低級アルキル） $=\text{CH---}$  である；または  $R_1$  は、隣接する  $R_2$  と一緒になって、または  $R_1$  は、隣接する  $R_3$  と一緒になって、 $\text{---CH=CH---}$  基または  $\text{---CH=C}$ （低級アルキル） $\text{---}$  基を形成する；

$u$  および  $v$  は、独立して、0、1、2 または 3 であるが、但し、両方とも 0 にはならない；但し、 $R_2$  が  $\text{---CH=CH---}$  または  $\text{---C}$ （低級アルキル） $=\text{CH---}$  のとき、 $v$  は、1 である；但し、 $R_3$  が  $\text{---CH=CH---}$  または  $\text{---C}$ （低級アルキル） $=\text{CH---}$  のとき、 $u$  は、1 である；但し、 $v$  が 2 または 3 のとき、複数の  $R_2$  は、同一または異なり得る；また、但し、 $u$  が 2 または 3 のとき、複数の  $R_3$  は、同一または異なり得る；

$R_4$  は、以下から選択される： $\text{B---(CH}_2)_m\text{C(O)---}$ 、ここで、 $m$  は、0、1、2、3、4 または 5 である；

$\text{B---(CH}_2)_q\text{---}$ 、ここで、 $q$  は、0、1、2、3、4、5 または 6 である；

$\text{B---(CH}_2)_e\text{---Z---(CH}_2)_r\text{---}$ 、ここで、 $Z$  は、 $\text{---O---}$ 、 $\text{---C(O)---}$ 、フェニレン、 $\text{---N(R}_8)\text{---}$  または  $\text{---S(O)}_0\text{---}_2\text{---}$  であり、 $e$  は、0、1、2、3、4 または 5 であり、そして  $r$  は、0、1、2、3、4 または 5 であるが、但し、 $e$  および  $r$  の合計は、0、1、2、3、4、5 または 6 である；

$\text{B---(C}_2\text{---C}_6\text{ アルケニレン)---}$ ；

$\text{B---(C}_4\text{---C}_6\text{ アルカジエニレン)---}$ ；

$\text{B---(CH}_2)_t\text{---Z---(C}_2\text{---C}_6\text{ アルケニレン)---}$ 、ここで、 $Z$  は、上で定義したとおりであり、そして  $t$  は、0、1、2 または 3 であるが、但し、 $t$  と該アルケニレン鎖中の炭素原子数との合計は、2、3、4、5 または 6 である；

$\text{B---(CH}_2)_f\text{---V---(CH}_2)_g\text{---}$ 、ここで、 $V$  は、 $\text{C}_3\text{---C}_6$  シクロアルキレンであり、 $f$  は、1、2、3、4 または 5 であり、そして  $g$  は、0、1、2、3、4 または 5 であるが、但し、 $f$  および  $g$  の合計は、1、2、3、4、5 または 6 である；

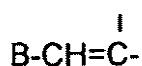
$\text{B---(CH}_2)_t\text{---V---(C}_2\text{---C}_6\text{ アルケニレン)---}$  または

$\text{B---(C}_2\text{---C}_6\text{ アルケニレン)---V---(CH}_2)_t\text{---}$ 、ここで、 $V$  および  $t$  は、上で定義したとおりであるが、但し、 $t$  と該アルケニレン鎖中の炭素原子数との合計は、2、3、4、5 または 6 である；

$\text{B---(CH}_2)_a\text{---Z---(CH}_2)_b\text{---V---(CH}_2)_d\text{---}$ 、ここで、 $Z$  および  $V$  は、上で定義したとおりであり、そして  $a$ 、 $b$  および  $d$  は、独立して、0、1、2、3、4、5 または 6 であるが、但し、 $a$ 、 $b$  および  $d$  の合計は、0、1、2、3、4、5 または 6 である；または  $\text{T---(CH}_2)_s\text{---}$ 、ここで、 $T$  は、3～6 個の炭素原子のシクロアルキルであり、そして  $s$  は、0、1、2、3、4、5 または 6 である；または

$R_1$  および  $R_4$  は、一緒になって、

【化 1 3】



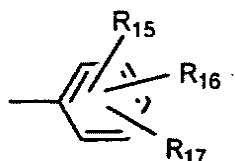
を形成する；

$B$  は、インダニル、インデニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、ヘテロアリールま



たはW - 置換ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールは、ピロリル、ピリジニル、  
 ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、  
 チエニル、オキサゾリルおよびフラニルからなる群から選択され、そして窒素含有ヘテロ  
 アリールについては、そのN - オキシド、または

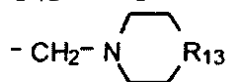
【化 1 4】



である；

Wは、環炭素原子上の置換基について、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級  
 アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコ  
 キシ、(低級アルコキシイミノ) - 低級アルキル、低級アルカンジオイル、低級アルキル  
 低級アルカンジオイル、アリルオキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ベンジル、 $R_7$  - ベンジ  
 ル、ベンジルオキシ、 $R_7$  - ベンジルオキシ、フェノキシ、 $R_7$  - フェノキシ、ジオキソ  
 ラニル、 $NO_2$ 、 $-N(R_8)(R_9)$ 、 $N(R_8)(R_9)$  - 低級アルキレン -、 $N(R_8)(R_9)$  - 低級アルキレニルオキシ -、 $OH$ 、ハロゲノ、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NHC(O)OR_{10}$ 、 $-NHC(O)R_{10}$ 、 $R_{11}O_2SNH-$ 、 $(R_{11}O_2S)_2N-$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_0-2R_8$ 、第三級ブチルジメチルシリルオキシメチ  
 ル、 $-C(O)R_{12}$ 、 $-COOR_{19}$ 、 $-CON(R_8)(R_9)$ 、 $-CH=CHC(O)R_{12}$ 、 $-$ 低級アルキレン -  $C(O)R_{12}$ 、 $R_{10}C(O)$ (低級アルキレニルオ  
 キシ) -、 $N(R_8)(R_9)C(O)$ (低級アルキレニルオキシ) -、および

【化 1 5】



からなる群より独立に選択される 1 個 ~ 3 個の置換基であり、該置換ヘテロアリール環窒  
 素原子上の該置換基は、存在するとき、低級アルキル、低級アルコキシ、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-C(O)R_{10}$ 、 $OH$ 、 $N(R_8)(R_9)$  - 低級アルキレン -、 $N(R_8)(R_9)$  - 低級アルキレニルオキシ、 $-S(O)_2NH_2$  および 2 - (トリメチルシリル)  
 - エトキシメチルからなる群から選択される；

$R_7$  は、低級アルキル、低級アルコキシ、 $-COOH$ 、 $NO_2$ 、 $-N(R_8)(R_9)$ 、 $OH$  およびハロゲノからなる群から独立して選択される 1 個 ~ 3 個の基である；

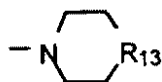
$R_8$  および  $R_9$  は、独立して、H または低級アルキルから選択される；

$R_{10}$  は、低級アルキル、フェニル、 $R_7$  - フェニル、ベンジルまたは  $R_7$  - ベンジル  
 から選択される；

$R_{11}$  は、 $OH$ 、低級アルキル、フェニル、ベンジル、 $R_7$  - フェニルまたは  $R_7$  - ベ  
 ンジルから選択される；

$R_{12}$  は、H、 $OH$ 、アルコキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、

【化 1 6】



、 $-N(R_8)(R_9)$ 、低級アルキル、フェニルまたは  $R_7$  - フェニルから選択される  
 ；

$R_{13}$  は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N$ (低級アルキル) - または  $-NC(O)R_{19}$  から選択される；

$R_{15}$ 、 $R_{16}$  および  $R_{17}$  は、独立して、H、および W について定義した基からなる

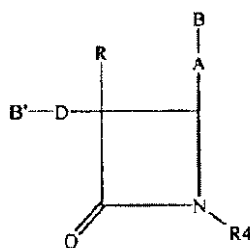
群から選択される；または  $R_{15}$  は、水素であり、そして  $R_{16}$  および  $R_{17}$  は、それらが結合する隣接炭素原子と一緒にあって、ジオキサニル環を形成する；

$R_{19}$  は、H、低級アルキル、フェニルまたはフェニル低級アルキルである；そして

$R_{20}$  および  $R_{21}$  は、独立して、フェニル、W - 置換フェニル、ナフチル、W - 置換ナフチル、インダニル、インデニル、テトラヒドロナフチル、ベンゾジオキサリル、ヘテロアリール、W - 置換ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリール、W - 置換ベンゾ縮合ヘテロアリールおよびシクロプロピルからなる群から選択され、ここで、ヘテロアリールは、上で定義したとおりである、式 (V I) もしくはその異性体、または式 (V I) の化合物もしくはその異性体の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、または式 (V I) の化合物もしくはその異性体、その塩または溶媒和物のプロドラッグ；

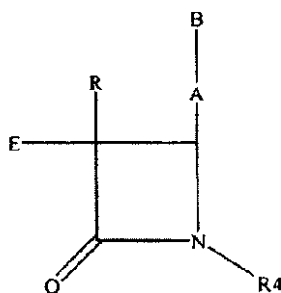
式 (V I I A) もしくは式 (V I I B) またはその異性体、あるいは式 (V I I A) もしくは式 (V I I B) の化合物またはその異性体の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、あるいは式 (V I I A) もしくは式 (V I I B) の化合物またはその異性体、その塩または溶媒和物のプロドラッグであって：

【化 1 7】



(VIIA)

または



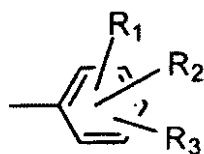
(VIIB)

ここで、上記式 (V I I A) または式 (V I I B) では：

A は、 $-CH=CH-$ 、 $-C \equiv C-$  または  $-(CH_2)_p-$  であり、ここで、p は、0、1 または 2 である；

B は、

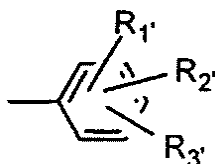
【化 1 8】



である；

B' は、

## 【化 1 9】



である；

Dは、 $-(CH_2)_mC(O)-$ または $-(CH_2)_q-$ であり、ここで、mは、1、2、3または4であり、そしてqは、2、3または4である；

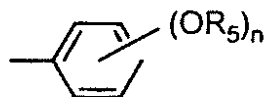
Eは、 $C_{10} \sim C_{20}$ アルキルまたは $-C(O)-(C_9 \sim C_{19})-$ アルキルであり、ここで、該アルキルは、直鎖または分枝、飽和、または1個またはそれ以上の二重結合を含有している；

Rは、水素、 $C_1 \sim C_{15}$ アルキル、直鎖または分枝、飽和、または1個またはそれ以上の二重結合を含有しているか、あるいは $B-(CH_2)_r-$ であり、ここで、rは、0、1、2または3である；

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_1'$ 、 $R_2'$ および $R_3'$ は、独立して、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシ、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、ハロゲン、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、 $-NHCOOR_5$ 、 $R_6O_2SNH-$ および $-S(O)_2NH_2$ からなる群から選択される；

$R_4$ は、

## 【化 2 0】



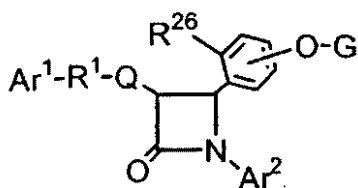
であり、ここで、nは、0、1、2または3である；

$R_5$ は、低級アルキルである；そして

$R_6$ は、OH、低級アルキル、フェニル、ベンジルまたは置換フェニルであり、ここで、該置換基は、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシ、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、ハロゲン、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノからなる群から選択される1～3個の基である、式(VIIA)もしくは式(VIIB)またはその異性体、あるいは式(VIIA)もしくは式(VIIB)の化合物またはその異性体の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、あるいは式(VIIA)もしくは式(VIIB)の化合物またはその異性体、その塩または溶媒和物のプロドラッグ；

式(VIII)もしくはその異性体、または式(VIII)の化合物もしくはその異性体の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、または式(VIII)の化合物もしくはその異性体、その塩または溶媒和物のプロドラッグであって；

## 【化 2 1】



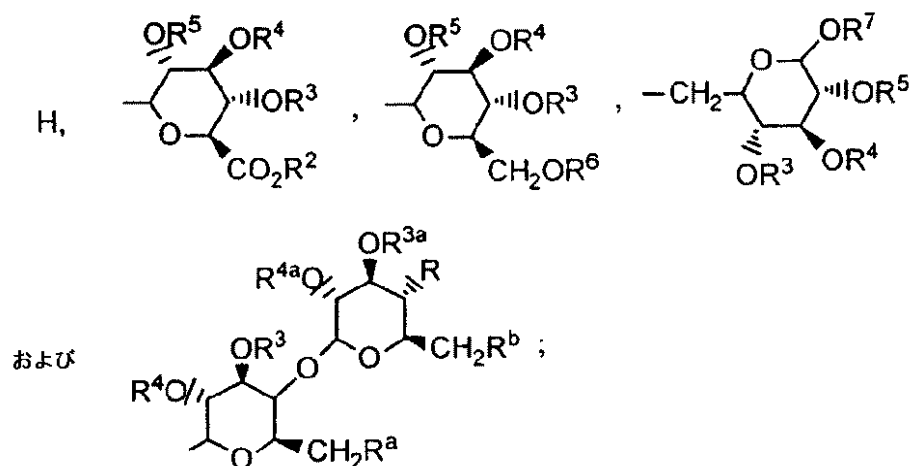
(VIII)

ここで、上記式(VIII)では；

$R^{26}$ は、Hまたは $OG^1$ である；

Gおよび $G^1$ は、独立して、以下からなる群から選択される；

## 【化 2 2】



但し、 $\text{R}^{26}$  が H または OH のとき、G は、H ではない；

$\text{R}, \text{R}^a$  および  $\text{R}^b$  は、独立して、H、-OH、ハロゲン、 $-\text{NH}_2$ 、アジド、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$  アルコキシ  $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$  - アルコキシまたは  $-\text{W}-\text{R}^{30}$  からなる群から選択される；

W は、独立して、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{31})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{31})-$  および  $-\text{O}-\text{C}(\text{S})-\text{N}(\text{R}^{31})-$  からなる群から選択される；

$\text{R}^2$  および  $\text{R}^6$  は、独立して、H、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$  アルキル、アリールおよびアリール  $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$  アルキルからなる群から選択される；

$\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^7, \text{R}^{3a}$  および  $\text{R}^{4a}$  は、独立して、H、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$  アルキル、アリール  $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$  アルキル、 $-\text{C}(\text{O})$   $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$  アルキルおよび  $-\text{C}(\text{O})$  アリールからなる群から選択される；

$\text{R}^{30}$  は、 $\text{R}^{32}$  - 置換 T、 $\text{R}^{32}$  - 置換 - T -  $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$  アルキル、 $\text{R}^{32}$  - 置換 -  $(\text{C}_2 \sim \text{C}_4)$  アルケニル、 $\text{R}^{32}$  - 置換 -  $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$  アルキル、 $\text{R}^{32}$  - 置換 -  $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$  シクロアルキルおよび  $\text{R}^{32}$  - 置換 -  $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7)$  シクロアルキル  $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$  アルキルからなる群から選択される；

$\text{R}^{31}$  は、H および  $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$  アルキルからなる群から選択される；

T は、フェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリルおよびピリジリルからなる群から選択される；

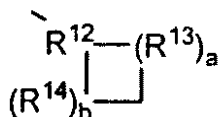
$\text{R}^{32}$  は、独立して、ハロゲン、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$  アルキル、-OH、フェノキシ、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$  アルコキシ、メチレンジオキシ、オキソ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$  アルキルスルファニル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$  アルキルスルフィニル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$  アルキルスルホニル、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$  アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$  アルキル) $_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$  アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$  アルコキシおよびピロリジニルカルボニルからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基から選択される；または  $\text{R}^{32}$  は、共有結合であり、そして  $\text{R}^{31}$ 、それが結合する窒素および  $\text{R}^{32}$  が一緒になって、ピロリジニル、ピペリジニル、N - メチル - ピペラジニル、インドリニルまたはモルホリニル基を形成するか、または  $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$  アルコキシ置換したピロリジニル、ピペリジニル、N - メチルピペラジニル、インドリニルまたはモルホリニル基を形成する；

$\text{Ar}^1$  は、アリールまたは  $\text{R}^{10}$  - 置換アリールである；

$\text{Ar}^2$  は、アリールまたは  $\text{R}^{11}$  - 置換アリールである；

Q は、結合、または該アゼチジノンの 3 位置環炭素と共にスピロ基

## 【化 2 3】



を形成する；そして

$R^1$  は、以下からなる群から選択される：

-  $(CH_2)_q$  -、ここで、q は、2 ~ 6 であるが、但し、Q がスピロ環を形成するとき、q はまた、0 または 1 であり得る；

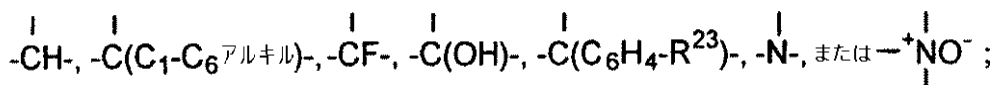
-  $(CH_2)_e$  - E -  $(CH_2)_r$  -、ここで、E は、- O -、- C(O) -、フェニレン、-  $NR^{22}$  - または -  $S(O)_{0-2}$  - であり、e は、0 ~ 5 であり、そして r は、0 ~ 5 であるが、但し、e および r の合計は、1 ~ 6 である；

-  $(C_2 \sim C_6)$  アルケニレン -；および

-  $(CH_2)_f$  - V -  $(CH_2)_g$  -、ここで、V は、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキレンであり、f は、1 ~ 5 であり、そして g は、0 ~ 5 であるが、但し、f および g の合計は、1 ~ 6 である；

$R^{12}$  は、以下から選択される：

## 【化 2 4】



$R^{13}$  および  $R^{14}$  は、独立して、-  $CH_2$  -、-  $CH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$  -、-  $C(\text{ジ} - (C_1 \sim C_6) \text{ アルキル})$  -、-  $CH=CH$  - および -  $C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) = CH$  - からなる群より選択され；または  $R^{12}$  は、隣接する  $R^{13}$  と一緒になって、または  $R^{12}$  は、隣接する  $R^{14}$  と一緒になって、-  $CH=CH$  - 基または -  $CH=C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$  - 基を形成する；

a および b は、独立して、0、1、2 または 3 であるが、但し、両方とも 0 にはならない；

但し、 $R^{13}$  が -  $CH=CH$  - または -  $C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) = CH$  - のとき、a は、1 である；

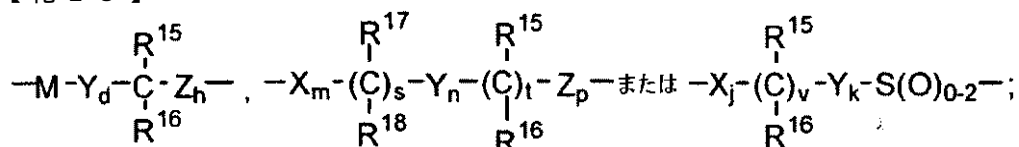
但し、 $R^{14}$  が -  $CH=CH$  - または -  $C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) = CH$  - のとき、b は、1 である；

但し、a が 2 または 3 のとき、複数の  $R^{13}$  は、同一であるかまたは異なり得る；そして

但し、b が 2 または 3 のとき、複数の  $R^{14}$  は、同一であるかまたは異なり得る；

Q が結合であるとき、 $R^1$  はまた、以下であり得る：

## 【化 2 5】



ここで、M は、- O -、- S -、-  $S(O)$  - または -  $S(O)_2$  - である；

X、Y および Z は、独立して、-  $CH_2$  -、-  $CH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$  - および -  $C(\text{ジ} - (C_1 \sim C_6) \text{ アルキル})$  からなる群から選択される；

$R^{10}$  および  $R^{11}$  は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、-  $OR^{19}$ 、-  $O(CO)R^{19}$ 、-  $O(CO)OR^{21}$ 、-  $O(CH_2)_{1-5}OR^{19}$ 、-  $O(CO)NR^{19}$ 、 $R^{20}$ 、-  $NR^{19}R^{20}$ 、-  $NR^{19}(CO)R^{20}$ 、-  $NR^{19}(CO)OR^{21}$ 、-  $NR^{19}(CO)NR^{20}R^{25}$ 、-  $NR^{19}SO_2R^{21}$ 、-  $COOR^{19}$ 、-  $CONR^{19}R^{20}$ 、-  $COR^{19}$ 、-  $SO_2NR^{19}R^{20}$ 、 $S(O)_{0-2}R^{21}$ 、-

$O(CH_2)_{1 \sim 10} - COOR^{19}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 10} CONR^{19}R^{20}$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - COOR^{19}$ 、 $-CH=CH - COOR^{19}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$  およびハロゲンからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基からなる群から選択される；

$R^{15}$  および  $R^{17}$  は、独立して、 $-OR^{19}$ 、 $-O(CO)R^{19}$ 、 $-O(CO)OR^{21}$  および  $-O(CO)NR^{19}R^{20}$  からなる群から選択される；

$R^{16}$  および  $R^{18}$  は、独立して、 $H$ 、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキルおよびアリールからなる群から選択される；あるいは  $R^{15}$  および  $R^{16}$  は、一緒になって、 $=O$  であるか、または  $R^{17}$  および  $R^{18}$  は、一緒になって、 $=O$  である；

$d$  は、1、2 または 3 である；

$h$  は、0、1、2、3 または 4 である；

$s$  は、0 または 1 である； $t$  は、0 または 1 である； $m$ 、 $n$  および  $p$  は、独立して、0～4 である；

但し、 $s$  および  $t$  の少なくとも 1 個は、1 であり、そして  $m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $s$  および  $t$  の合計は、1～6 である；

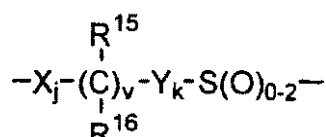
但し、 $p$  が 0 であり、そして  $t$  が 1 のとき、 $m$ 、 $s$  および  $n$  の合計は、1～5 である；また、但し、 $p$  が 0 であり、そして  $s$  が 1 のとき、 $m$ 、 $t$  および  $n$  の合計は、1～5 である；

$v$  は、0 または 1 である；

$j$  および  $k$  は、独立して、1～5 であるが、但し、 $j$ 、 $k$  および  $v$  の合計は、1～5 である；そして

$Q$  が結合であり、そして  $R^1$  が、

【化 26】



であるとき、 $Ar^1$  はまた、ピリジル、イソキサゾリル、フラニル、ピロリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、ピラジニル、ピリミジニルまたはピリダジニルであり得る；

$R^{19}$  および  $R^{20}$  は、独立して、 $H$ 、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、アリールおよびアリール置換  $(C_1 \sim C_6)$  アルキルからなる群から選択される；

$R^{21}$  は、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、アリールまたは  $R^{24}$  - 置換アリールである；

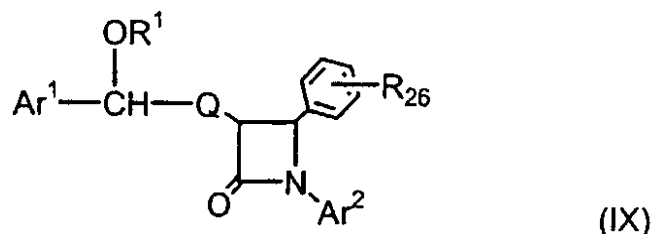
$R^{22}$  は、 $H$ 、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、アリール  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-C(O)R^{19}$  または  $-COOR^{19}$  である；

$R^{23}$  および  $R^{24}$  は、独立して、 $H$ 、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ、 $-COOH$ 、 $NO_2$ 、 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-OH$  およびハロゲンからなる群から独立して選択される 1～3 個の基である；そして

$R^{25}$  は、 $H$ 、 $-OH$  または  $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシである、式 (VII) もしくはその異性体、または式 (VII) の化合物もしくはその異性体の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、または式 (VII) の化合物もしくはその異性体、その塩または溶媒和物のプロドラッグ；

式 (IX) またはその異性体、または式 (IX) の化合物またはその異性体の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物、または式 (IX) の化合物またはその異性体、その塩または溶媒和物のプロドラッグであって；

## 【化 2 7】



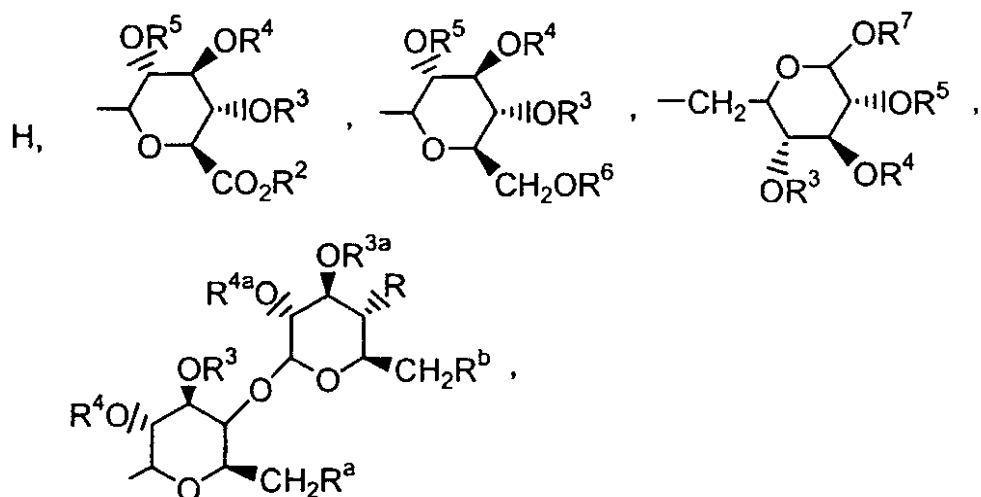
ここで、上記式 (IX) では：

$R^{26}$  は、以下からなる群から選択される：

- a) OH；
- b) OCH<sub>3</sub>；
- c) フッ素；および
- d) 塩素；

$R^1$  は、以下からなる群から選択される：

## 【化 2 8】



- SO<sub>3</sub>H；天然および非天然アミノ酸；

$R$ 、 $R^a$  および  $R^b$  は、独立して、H、-OH、ハロゲン、-NH<sub>2</sub>、アジド、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルコキシおよび -W- $R^{30}$  からなる群から選択される；

W は、独立して、-NH-C(O)-、-O-C(O)-、-O-C(O)-N( $R^{31}$ )-、-NH-C(O)-N( $R^{31}$ )- および -O-C(S)-N( $R^{31}$ )- からなる群から選択される；

$R^2$  および  $R^6$  は、独立して、H、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、アリールおよびアリール (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルからなる群から選択される；

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{4a}$  は、独立して、H、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、アリール (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、-C(O)(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルおよび -C(O)アリールからなる群から選択される；

$R^{30}$  は、 $R^{32}$  - 置換 T、 $R^{32}$  - 置換 - T - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 $R^{32}$  - 置換 - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルケニル、 $R^{32}$  - 置換 - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、 $R^{32}$  - 置換 - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub>) シクロアルキルおよび  $R^{32}$  - 置換 - (C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub>) シクロアルキル (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルからなる群から独立して選択される；

$R^{31}$  は、H および (C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルキルからなる群から独立して選択される；

T は、フェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリルおよびピリジリルからなる独立して群から選択される；

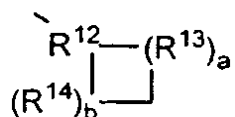
$R^{3\ 2}$  は、独立して、H、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、 $-OH$ 、フェノキシ、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $(C_1 \sim C_4)$  アルコキシ、メチレンジオキシ、オキソ、 $(C_1 \sim C_4)$  アルキルスルファニル、 $(C_1 \sim C_4)$  アルキルスルフィニル、 $(C_1 \sim C_4)$  アルキルスルホニル、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1 \sim C_4)$  アルキル、 $-C(O)-N((C_1 \sim C_4)$  アルキル) $_2$ 、 $-C(O)-(C_1 \sim C_4)$  アルキル、 $-C(O)-(C_1 \sim C_4)$  アルコキシおよびピロリジニルカルボニルからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基から選択されるか；または  $R^{3\ 2}$  は、共有結合であり、そして  $R^{3\ 1}$ 、それが結合する窒素および  $R^{3\ 2}$  が、ピロリジニル基、ピペリジニル基、N - メチル - ピペラジニル基、インドリニル基またはモルホリニル基を形成するか、または  $(C_1 \sim C_4)$  アルコキシカルボニル置換したピロリジニル基、ピペリジニル基、N - メチルピペラジニル基、インドリニル基またはモルホリニル基を形成する；

$Ar^1$  は、アリール、 $R^{1\ 0}$  - 置換アリール；ピリジル、イソオキサゾリル、フラニル、ピロリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、またはピリダジニルである；

$Ar^2$  は、アリールまたは  $R^{1\ 1}$  - 置換アリールである；

Q は、 $-(CH_2)_q-$  であり、ここで、q は、2 ~ 6 であるか、または該アゼチジノンの 3 位置環炭素と共にスピロ基

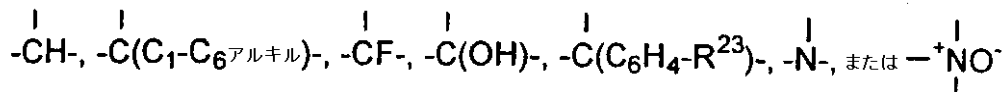
【化 2 9】



を形成する；

$R^{1\ 2}$  は、以下から選択される；

【化 3 0】



$R^{1\ 3}$  および  $R^{1\ 4}$  は、独立して、 $-CH_2-$ 、 $-CH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-$ 、 $-C(\text{ジ}-(C_1 \sim C_6) \text{ アルキル})-$ 、 $-CH=CH-$  および  $-C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})=CH-$  からなる群より選択されるか；または  $R^{1\ 2}$  は、隣接する  $R^{1\ 3}$  と一緒になって、または  $R^{1\ 2}$  は、隣接する  $R^{1\ 4}$  と一緒になって、 $-CH=CH-$  基または  $-CH=C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-$  基を形成する；

a および b は、独立して、0、1、2 または 3 であるが、但し、両方とも 0 にはならない；但し、 $R^{1\ 3}$  が  $-CH=CH-$  または  $-C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})=CH-$  のとき、a は、1 である；但し、 $R^{1\ 4}$  が  $-CH=CH-$  または  $-C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})=CH-$  のとき、b は、1 である；但し、a が 2 または 3 のとき、複数の  $R^{1\ 3}$  は、同一または異なり得る；そして、但し、b が 2 または 3 のとき、複数の  $R^{1\ 4}$  は、同一または異なり得る；

$R^{1\ 0}$  および  $R^{1\ 1}$  は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-OR^{1\ 9}$ 、 $-O(CO)R^{1\ 9}$ 、 $-O(CO)OR^{2\ 1}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 5}OR^{1\ 9}$ 、 $-O(CO)NR^{1\ 9}$ 、 $R^{2\ 0}$ 、 $-NR^{1\ 9}R^{2\ 0}$ 、 $-NR^{1\ 9}(CO)R^{2\ 0}$ 、 $-NR^{1\ 9}(CO)OR^{2\ 1}$ 、 $-NR^{1\ 9}(CO)NR^{2\ 0}R^{2\ 5}$ 、 $-NR^{1\ 9}SO_2R^{2\ 1}$ 、 $-COOR^{1\ 9}$ 、 $-CONR^{1\ 9}R^{2\ 0}$ 、 $-COR^{1\ 9}$ 、 $-SO_2NR^{1\ 9}R^{2\ 0}$ 、 $-S(O)_{0 \sim 2}R^{2\ 1}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 10}COOR^{1\ 9}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 10}CONR^{1\ 9}R^{2\ 0}$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-COOR^{1\ 9}$ 、 $-CH=CH-COOR^{1\ 9}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$  およびハロゲンからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基からなる群から選択される；

$R^{1\ 9}$  および  $R^{2\ 0}$  は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、アリールおよびアリ



ール置換 ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルからなる群から選択される；

$R^{2\ 1}$  は、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、アリールまたは  $R^{2\ 4}$  - 置換アリールである；

$R^{2\ 2}$  は、H、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、アリール ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、 $-C(O)R^{1\ 9}$  または  $-COOR^{1\ 9}$  である；

$R^{2\ 3}$  および  $R^{2\ 4}$  は、独立して、H、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ、 $-COOH$ 、 $NO_2$ 、 $-NR^{1\ 9}R^{2\ 0}$ 、 $-OH$  およびハロゲノからなる群から独立して選択される 1～3 個の基である；そして

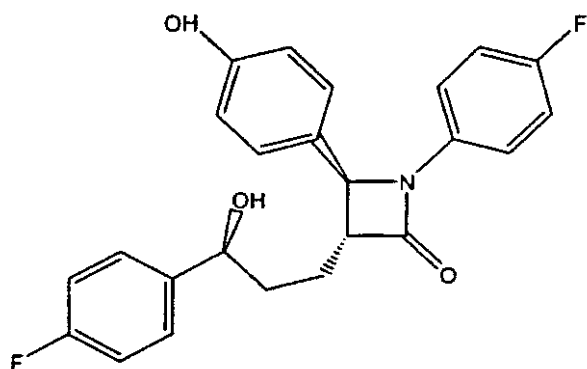
$R^{2\ 5}$  は、H、 $-OH$  または ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシである、式 (IX) またはその異性体、または式 (IX) の化合物またはその異性体の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物、または式 (IX) の化合物またはその異性体、その塩または溶媒和物のプロドラッグ；ならびに

(b) 血管状態のための少なくとも 1 種の血液調整剤であって、該血液調整剤は、上記成分 (a) とは異なり、ここで、該少なくとも 1 種の血液調整剤が、抗凝血薬、抗血栓薬、フィブリノーゲンレセプタアンタゴニスト、血小板阻害剤、血小板凝集阻害剤、ヘモレオロジック剤、リボタンパク質関連凝血防止剤、第 VII a 因子阻害剤、第 X a 因子阻害剤、低分子量ヘパリン、ヘパリノイドおよびそれらの組合せからなる群から選択される、血液調整剤。

【請求項 2】

前記ステロール吸収阻害剤が、以下の式 (II)：

【化 2】



(II)

またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、あるいは式 (II) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物のプロドラッグで表わされる、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記抗凝血薬が、アルガトロバン、ビバリルジン、ダルテパリンナトリウム、デシルジン、ジクマロール、リアポレートナトリウム、ナファモスタットメシレート、フェンプロクモン、チンザパリンナトリウム、ワルファリンナトリウムおよびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記抗血栓薬が、塩酸アナグレリド、ビバリルジン、シロスタゾール、ダルテパリンナトリウム、ダナパロイドナトリウム、塩酸ダゾキシピン、硫酸エフェガトラン、エノキサパリンナトリウム、フルレトフェン、イフェトロバン、イフェトロバンナトリウム、ラミフィバン、塩酸ロトラフィバン、ナブサガトラン、酢酸オルボフィバン、酢酸ロキシフィバン、シブラフィバン、チンザパリンナトリウム、トリフェナグレル、アブシキサマブ、ゾリモマブアリトックスおよびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記フィブリノーゲンレセプタアンタゴニストが、酢酸ロキシフィバン、フラダフィバン、オルボフィバン、塩酸ロトラフィバン、チロフィバン、キセミロフィバン、モノクロ

ーナル抗体 7 E 3、シブラフィバンおよびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記血小板阻害剤が、シロスタゾール、重硫酸クロピドグレル、エポプロステノール、エポプロステノールナトリウム、塩酸チクロピジン、アスピリン、イブプロフェン、ナブロキセン、スリンダク、インドメタシン、メフェナメート、ドロキシカム、ジクロフェナク、スルフィンピラゾン、ピロキシカム、ジピリダモールおよびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記血小板阻害剤が、アスピリンである、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記血小板凝集阻害剤が、アカデシン、ベラプロスト、ベラプロストナトリウム、シプロステンカルシウム、イタジグレル、リファリジン、塩酸ロトラフィバン、酢酸オルボフィバン、オキサグレレート、フラダフィバン、オルボフィバン、チロフィバン、キセミロフィバンおよびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記ヘモレオロジック剤が、ペントキシフィリンである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記第 X a 因子阻害剤が、二置換ピラゾリン、二置換トリアゾリン、置換 n - [ (アミノイミノメチル) フェニル ] プロピルアミド、置換 n - [ (アミノメチル) フェニル ] プロピルアミド、組織因子経路阻害剤 (TFPI)、低分子量ヘパリン、ヘパリノイド、ベンズイミダゾリン、ベンゾキサゾリノン、ベンゾピペラジノン、インダノン、二塩基 (アミジノアリアル) プロパン酸誘導体、アミジノフェニル - ピロリジン、アミジノフェニル - ピロリン、アミジノフェニル - イソオキサゾリジン、アミジノインドール、アミジノアゾール、ビス - アリアルスルホニルアミノベンズアミド誘導体、ペプチド性第 X a 因子阻害剤およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記低分子量ヘパリンが、エノキサパリン、ナルドロパリン、ダルテパリン、セルトロパリン、バルナパリン、レビパリン、チンザパリンおよびそれらの組合せの群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記ヘパリノイドが、ダナパロイドである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記第 V I I a 因子阻害剤が、4 H - 3 1 - ベンゾオキサジン - 4 - オン、4 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 4 - チオン、キナゾリン - 4 - オン、キナゾリン - 4 - チオン、ベンゾチアジン - 4 - オン、イミダゾリル - ボロン酸誘導ペプチドアナログ TFPI 誘導ペプチドおよびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記第 V I I a 因子阻害剤が、ナフタレン - 2 - スルホン酸 { 1 - [ 3 - (アミノイミノメチル) - ベンジル ] - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - (S) - イル } アミドトリフルオロアセテート、ジベンゾフラン - 2 - スルホン酸 { 1 - [ 3 - (アミノメチル) - ベンジル ] - 5 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル } - アミド、トルエン - 4 - スルホン酸 { 1 - [ 3 - (アミノイミノメチル) - ベンジル ] - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - (S) - イル } アミドトリフルオロアセテート、3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - スルホン酸 { 1 - [ 3 - (アミノイミノメチル) - ベンジル ] - 2 - オキソ - ピロリン - 3 - (S) - イル } アミドトリフロオロアセテート ) およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 15】

さらに、少なくとも 1 種のコレステロール生合成阻害剤を含有する、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 16】

前記少なくとも 1 種の コレステロール生合成阻害剤が、シバスタチンである少なくとも 1 種の H M G C o A 還元酵素阻害剤を含む、請求項 15 に記載の組成物。

## 【請求項 17】

さらに、少なくとも 1 種の胆汁酸金属イオン封鎖剤、または少なくとも 1 種の低密度リポタンパク質レセプター活性化剤、または少なくとも 1 種の O m e g a 3 脂肪酸、または少なくとも 1 種の水溶性天然繊維、または少なくとも 1 種の酸化防止剤もしくはビタミンを含有する、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 18】

血管状態、糖尿病、肥満を治療または予防するかあるいは哺乳動物の血漿内のステロール濃度を低くするための薬学的組成物であって、治療有効量の請求項 1 に記載の組成物および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

## 【請求項 19】

血管状態、糖尿病、肥満を治療または予防するためか、あるいは哺乳動物の血漿内のステロール濃度を低くするための医薬の製造における、：

( a ) 有効量の少なくとも 1 種のステロール吸収阻害剤またはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物、または該少なくとも 1 種のステロール吸収阻害剤またはその塩もしくは溶媒和物のプロドラッグ；および

( b ) 有効量の血管状態用の少なくとも 1 種の血液調整剤であって、該血液調整剤は、該ステロール吸収阻害剤とは異なる、血液調整剤、  
の使用。

## 【請求項 20】

治療的組み合わせであって：

( a ) 第一量の少なくとも 1 種のステロール吸収阻害剤またはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物、あるいは該少なくとも 1 種のステロール吸収阻害剤またはその塩もしくは溶媒和物のプロドラッグ；および

( b ) 第二量の少なくとも 1 種の血液調整剤であって、該血液調整剤は、該ステロール吸収阻害剤とは異なる、血液調整剤であって、

ここで、該第一量および該第二量は、一緒になって、血管状態、糖尿病、肥満を治療または予防するかあるいは哺乳動物の血漿内のステロール濃度を低くする治療有効量を構成する、  
を含む、治療的組み合わせ。