

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006 年 11 月 2 日 (02.11.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/115193 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 45/00 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 17/16 (2006.01) C07D 413/06 (2006.01)

85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 天野 雄一郎 (AMANO, Yuichiro) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/308402

(22) 国際出願日: 2006 年 4 月 21 日 (21.04.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2005-124781 2005 年 4 月 22 日 (22.04.2005) JP

(74) 代理人: 河宮 治, 外 (KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立大学法人神戸大学 (NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION KOBE UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒6578501 兵庫県神戸市灘区六甲台町1番1号 Hyogo (JP). 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 塩見 雅志 (SH-IOMI, Masashi) [JP/JP]; 〒6578501 兵庫県神戸市灘区六甲台町1番1号 国立大学法人神戸大学内 Hyogo (JP). 伊藤 隆 (ITO, Takashi) [JP/JP]; 〒6578501 兵庫県神戸市灘区六甲台町1番1号 国立大学法人神戸大学内 Hyogo (JP). 兎澤 隆一 (TOZAWA, Ryuichi) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: REMEDY FOR XANTHOMA

(54) 発明の名称: 黄色腫治療剤

(57) Abstract: A preventive/remedy for xanthoma which contains a compound having an inhibitory effect on squalene synthase, its prodrug or its salt.

(57) 要約: スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその塩を含有してなる黄色腫の予防・治療剤。



WO 2006/115193 A1

明 細 書

黄色腫治療剤

技術分野

- [0001] 本発明は、スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物、もしくはそのプロドラッグ、またはその塩を含有してなる黄色腫治療剤などに関する。

背景技術

- [0002] 黄色腫(Xanthomatosis)は皮膚あるいは結合織に脂質が沈着した病態であり、部位は眼瞼や手掌、腱、関節伸側の皮膚などに認められる。最も頻度が高いとされている眼瞼黄色腫の罹患者は冠動脈疾患罹患率が高いことも知られており、その治療的意義は大きい。黄色腫の形成機序として、機械的刺激や炎症などにより血漿中のリポ蛋白が血管外に漏出し、これをマクロファージが取り込むことにより大量に脂質を蓄積した細胞(泡沫化細胞)が局所に集積する事が知られている。また、この過程を促進あるいは増悪化をもたらす要因の一つは高脂血症(高リポ蛋白血症)であり、形成される黄色腫の形態は高脂血症タイプに依存するとされている。

すなわち、高コレステロール血症、特に家族性高コレステロール血症では結節性黄色腫、腱黄色腫、眼瞼黄色腫が、高トリグリセリド血症では発疹性黄色腫が、レムナントリポ蛋白が増加するIII型高脂血症では結節性発疹性黄色腫、手掌黄色腫、手掌線条黄色腫が特異的に観察される。一方、眼瞼黄色腫では必ずしも高コレステロール血症を伴わない場合があり、むしろ高密度リポタンパク(HDL)ーコレステロールが相対的に低下している例が多いことも報告されている(非特許文献1)。

このように、高コレステロール血症をはじめとする血漿脂質異常や血管機能の変化、マクロファージの活性化等をもたらす要因全てが、黄色腫の重要な促進因子として重要であり、高脂血症であれば必ず黄色腫が発症するということではない。例えば、マクロファージの浸潤、活性化等をもたらす要因が優位に働く患者では、血漿脂質がそれほど高くないにもかかわらず黄色腫を発症しやすいことになるのである。このようなことから、医療の現場では、高脂血症の分類に応じた治療に加え、黄色腫に対する他の促進因子に注目した治療が考慮されている。

従って、黄色腫のタイプによって通常使用される薬剤は異なっており、例えば、高脂血症性黄色腫の治療では血清脂質値の改善が有効であり、高トリグリセリド血症およびIII型高脂血症性の黄色腫では食餌療法やフィブレート系薬剤投与が選択される。一方、高コレステロール血症性の黄色腫では、HMG-CoA還元酵素阻害剤などが選択されるが、家族性高コレステロール血症の場合にはその効果は不十分で、結節性黄色腫や腱黄色腫を退縮させることは困難とされている。眼瞼黄色腫に対しても、HMG-CoA還元酵素阻害剤の効果は期待できず、抗酸化作用を有するプロブコールが有効とされている(非特許文献2)。

しかしながら、コレステロール低下薬であるHMG-CoA還元酵素阻害剤やプロブコールが黄色腫を抑制あるいは退縮をもたらすが、HMG-CoA還元酵素阻害剤は効力の面で不十分であること(非特許文献2)、プロブコールは心電図異常(QT延長)やHDL-コレステロール低下を招く可能性が報告されている(非特許文献3)。高トリグリセリド血症治療薬であるフィブレート系薬剤においても肝毒性や筋毒性誘発の懸念があり、黄色腫に対する治療法は十分とはいえない。

[0003] 一方、スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物は、高脂血症や動脈硬化症等の予防・治療剤、トリグリセリド低下剤、HDL-コレステロール上昇剤、抗酸化作用を有するユビキノンの増加剤などとして有用であることは知られているが(例えば、特許文献1～5)、in vitroおよびin vivoのいずれにおいても黄色腫に対して改善作用を示したという報告はこれまでなされてはいない。これらの作用が仮に総合的に発揮された場合に、黄色腫に対してどのような効果を有するかについては、当業者と言えども明確には認識できなかったのである。

さらに、スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物は、上記のHMG-CoA還元酵素阻害剤やプロブコール等の既存薬(特に、高脂血症治療薬)による治療が困難な患者においても安全に黄色腫の治療に用いることができるため、そのような医療上のニーズに応える新たな黄色腫の治療剤として有用である。

特許文献1:特開平6-239843号公報

特許文献2:特開平8-157369号公報

特許文献3:特開平9-136880号公報

特許文献4:特開2002-080468号公報

特許文献5:特開2002-205956号公報

非特許文献1:Bergman R, J Am Acad Dermatol vol.30, 236-242 (1994)

非特許文献2:日本臨床59巻、増刊号2、p72-725、2001年

非特許文献3:Chong PH and Bachenheimer, Drugs vol.60, 55-93 (2000)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0004] 上記の通り、現在黄色腫の治療に使用されている既存の薬剤は、治療効果が不十分である点や重篤な副作用が懸念される点で必ずしも満足できるものではなく、治療効果と安全性の点でより優れた新たな黄色腫の治療剤が望まれていた。

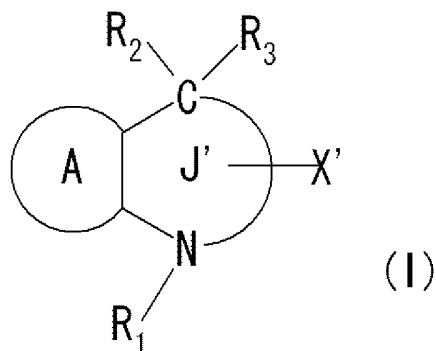
課題を解決するための手段

[0005] 本発明者らは、上記事情に鑑み鋭意研究を行った結果、スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が黄色腫を抑制および退縮させる作用を有することを初めて見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は、

- (1)スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその塩を含有してなる黄色腫、および黄色腫形成によってもたらされる身体上の機能不全もしくは美容的障害の予防および／または治療剤；
- (2)黄色腫の予防および／または治療剤である上記(1)記載の剤；
- (3)スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、式：

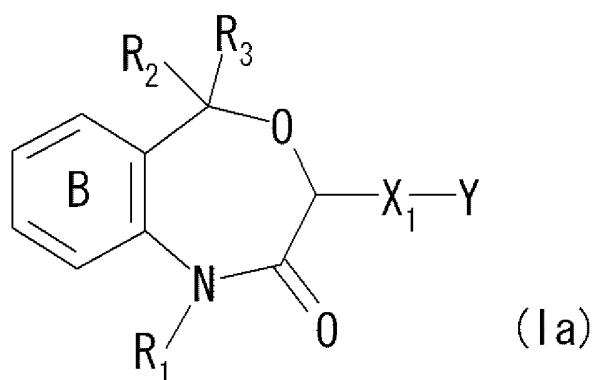
[化1]



[式中、 R_1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 R_2 および R_3 は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基あるいは置換されていてもよい複素環基を、 X' はエステル化されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基あるいは脱プロトン化しうる水素原子を有する置換されていてもよい複素環残基から構成される基を、環Aは置換されていてもよいベンゼン環または置換されていてもよい複素環を、環J'は環構成原子として3個以下のヘテロ原子を含有する7または8員の複素環を示し、環J'は R_1 、 R_2 、 R_3 および X' 以外にさらに置換基を有していてもよい]で表される化合物である上記(1)記載の剤；

(4)スクアレニン合成酵素阻害作用を有する化合物が、式：

[化2]



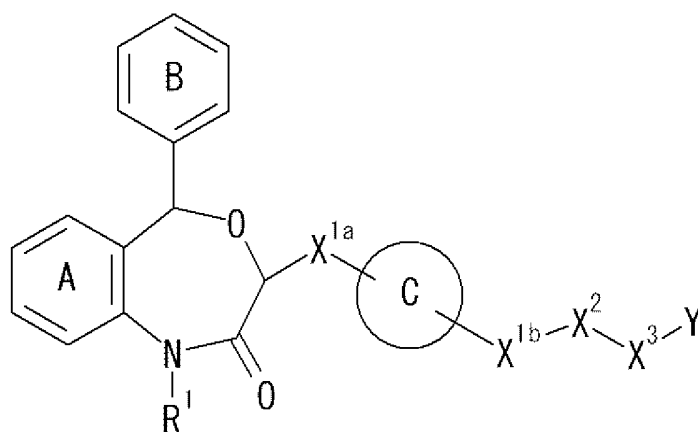
[式中、 R_1 は置換されていてもよい炭化水素基を、 R_2 および R_3 は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基を、 X_1 は2価の原子鎖を、 Y は置換されていてもよいカルバモイル基を、環Bは置換されていてもよいベンゼン環を示す]で表される化合物である上記(1)記載の剤；

(5)スクアレニン合成酵素阻害作用を有する化合物が、

N-[[(3R,5S) -1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸である上記(1)記載の剤；

(6)スクアレニン合成酵素阻害作用を有する化合物が、式：

[化3]



(II)

[式中、環Aおよび環Bはそれぞれ置換されていてもよいベンゼン環を示し、環Cはさらに置換されていてもよい芳香環を示し、R¹は置換されていてもよい水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基を示し、X^{1a}は結合手または置換されていてもよい低級アルキレンを示し、X^{1b}は結合手または置換されていてもよい低級アルキレンを示し、X²は結合手、 $-O-$ または $-S-$ を示し、X³は結合手または置換されていてもよい二価の炭化水素基を示し、Yはエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。]で表される化合物である上記(1)記載の剤；

(7)スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、

3-(2-[3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]プロピル]-1,3-チアゾール-5-イル)プロピオン酸、

3-(2-[2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]エチル]-1,3-チアゾール-4-イル)プロピオン酸、

(2-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,3-オキサゾール-5-イル)プロピオン酸、または、

(2-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,3-オキサゾール-5-イル)酢酸

、である上記(1)記載の剤；

(8)スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、

5-(3-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンタン酸、

5-(3-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンタン酸、

5-(3-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンタン酸、または

(4-[[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル]フェニル)酢酸である上記(1)記載の剤；

(9)有効量のスクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその塩を、哺乳動物に投与することを特徴とする、黄色腫、および黄色腫形成によってもたらされる身体上の機能不全もしくは美容的障害の予防および／または治療方法；および

(10)スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその塩の、黄色腫、および黄色腫形成によってもたらされる身体上の機能不全もしくは美容的障害の予防および／または治療剤を製造するための使用；などに関する。

発明の効果

[0006] 本発明で用いられるスクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物は優れた黄色腫改善作用を有することから、従来の治療剤が無効で摘出手術や凍結法などの物理的治療法が施されていた患者に対しても有効な予防・治療剤を提供することができる。

本発明における「黄色腫改善作用」とは、種々の要因で生体内に形成された黄色

腫症状に対して、当該レベルを投与前よりも退縮あるいは縮小させるか、進展を抑制する作用をいい、その臨床上の意義としては、黄色腫自体の治療あるいは予防効果、並びに黄色腫形成によってもたらされる身体上の機能不全、美容的障害に対して治療あるいは予防効果を示すことである。

本発明における「黄色腫」としては、結節性黄色腫、腱黄色腫、眼瞼黄色腫、発疹性黄色腫、結節性発疹性黄色腫、手掌黄色腫、手掌線条黄色腫、等が挙げられる。

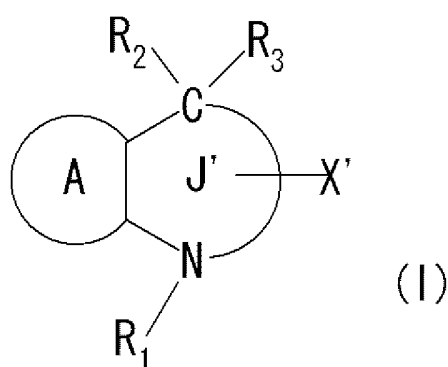
本発明における「黄色腫形成によってもたらされる身体上の機能不全」としては、運動機能の低下、作業性の低下、視認性の低下、等が挙げられる。

発明を実施するための最良の形態

- [0007] 本発明で用いられる「スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物」としては、スクアレン合成酵素阻害作用を有するものであれば何れでもよく、例えば、スクアレスタチン類(例えば、米国特許第5506262号、米国特許第5430055号、米国特許第5409950号、米国特許第5369125号、特開平7-173166号、特開平9-124655号、特開平9-227566号 Annual Review of Microbiology, Vol.49, 607-639頁, 1995年、Journal of Medicinal Chemistry, Vol.38, 3502-3513頁, 1995年、Journal of Medicinal Chemistry, Vol.39, 207-216頁, 1996年、Journal of Medicinal Chemistry, Vol.39, 1413-1422頁, 1996年など)、基質アナログのリン酸化合物およびカルボン酸化合物(例えば、米国特許第5374628号、米国特許第5441946号、米国特許第5428028号、特開平7-041554号、WO9504025号、Journal of Medicinal Chemistry, Vol.38, 2596-2605頁, 1995年、Arzneimittel-Forschung Drug Research, Vol.46, 759-762頁, 1996年、Journal of Medicinal Chemistry, Vol.31, 1869-1871頁, 1988年、Journal of Medicinal Chemistry, Vol.39, 657-660頁, 1996年、Journal of Medicinal Chemistry, Vol.39, 661-664頁, 1996年など)、カルボン酸誘導体(例えば、WO9740006号、WO9633159号、WO9521834号、WO9748701号、欧州特許第645377号、欧州特許第645378号、欧州特許第814080号、欧州特許第790235号、特開平7-173120号、特開平10-316634号、特開平10-298134号、特開平10-298177号、特開平10-316617号、特開平9-136880号、WO2000-00458号、WO2001-98282号、WO98-29380号、Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, Vol.5, 1989-1994頁, 1995年、Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, Vol.6

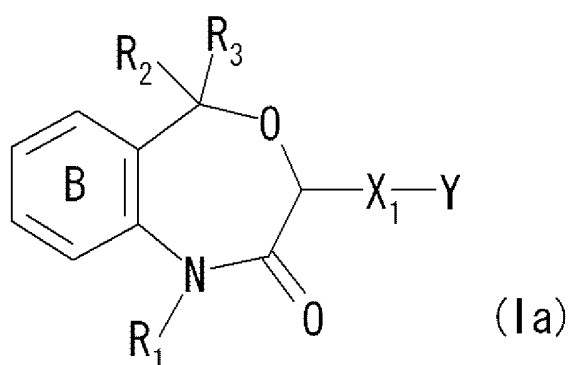
, 463-466頁, 1996年、Journal of Medicinal Chemistry, Vol.40, 2123-2125頁, 1997年など)、キヌクリジン誘導体などのアミン系化合物(例えば、米国特許第5385912号、米国特許第5494918号、米国特許第5395846号、米国特許第5451596号、特開平8-134067号、特開2000-169474号、特開平10-152453号、特開2000-502716号、WO9403541号、WO9405660号、WO9535295号、WO9626938号、WO9531458号、WO9500146号、WO9725043号、WO9812170号など)、Zaragozic acid 類などと同様のものなどが挙げられるが、なかでも、式

[化4]



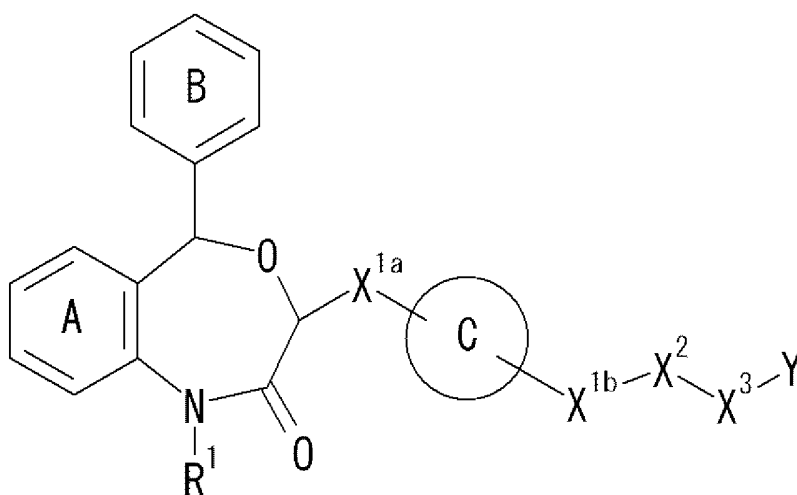
[式中、 R_1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 R_2 および R_3 は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基あるいは置換されていてもよい複素環基を、 X' はエステル化されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基あるいは脱プロトン化する水素原子を有する置換されていてもよい複素環残基から構成される基を、環Aは置換されていてもよいベンゼン環または置換されていてもよい複素環を、環J'は環構成原子として3個以下のヘテロ原子を含有する7ないし8員の複素環を示し、環J'は R_1 、 R_2 、 R_3 および X' 以外にさらに置換基を有していてもよい]で表される化合物;式

[化5]



[式中、 R_1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 R_2 および R_3 は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基あるいは置換されていてもよい複素環基を、 X_1 は結合手または2価の原子鎖を、 Y はエステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基または脱プロトン化しうる水素原子を有する置換されていてもよい複素環残基を、環Bは置換されていてもよいベンゼン環を示す]で表される化合物;あるいは、式

[化6]



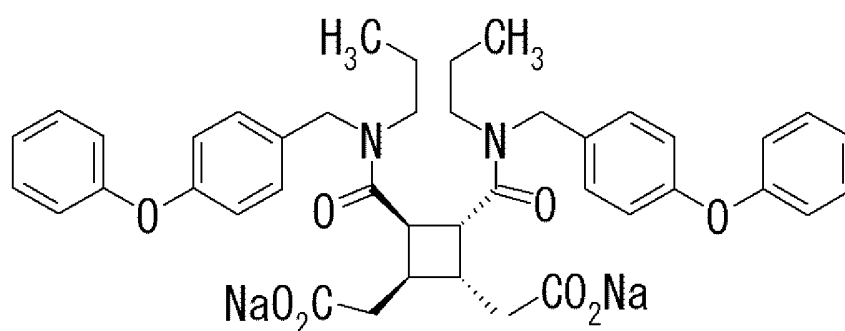
[式中、環Aおよび環Bはそれぞれ置換されていてもよいベンゼン環を示し、環Cはさらに置換されていてもよい芳香環を示し、 R^1 は置換されていてもよい水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基を示し、 X^{1a} は結合手または置換されていてもよい低級アルキレンを示し、 X^{1b} は結合手または置換されていてもよい低級アルキレンを示し

、 X^2 は結合手、 $-O-$ または $-S-$ を示し、 X^3 は結合手または置換されていてもよい二価の炭化水素基を示し、 Y はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。)で表される化合物;

などが好ましく用いられる。

[0008] 他のスクアレン合成酵素阻害薬としては、A-104109(アボットラボラトリーズ)

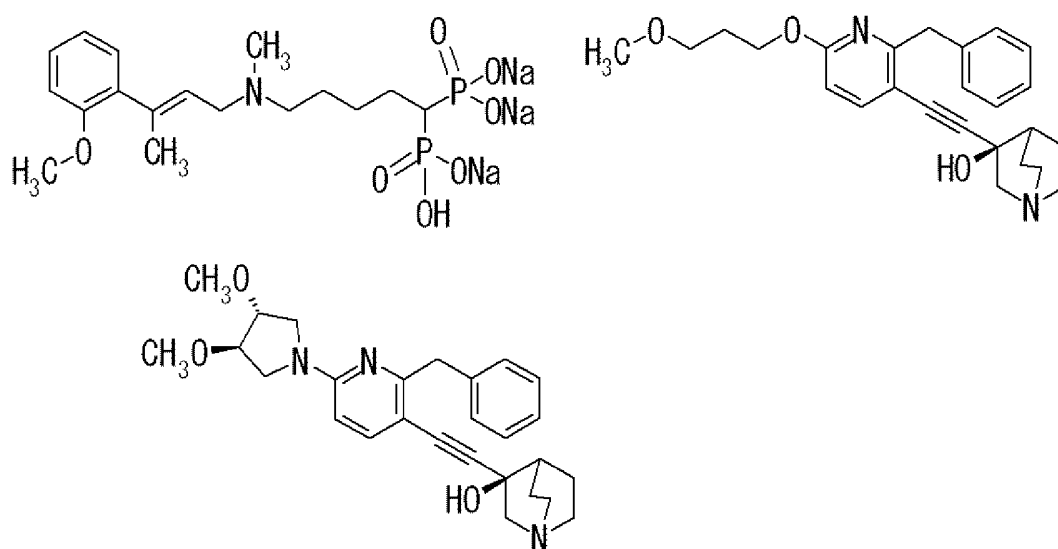
[化7]



F-10863-A(Zaragozic acid D3, 三共),

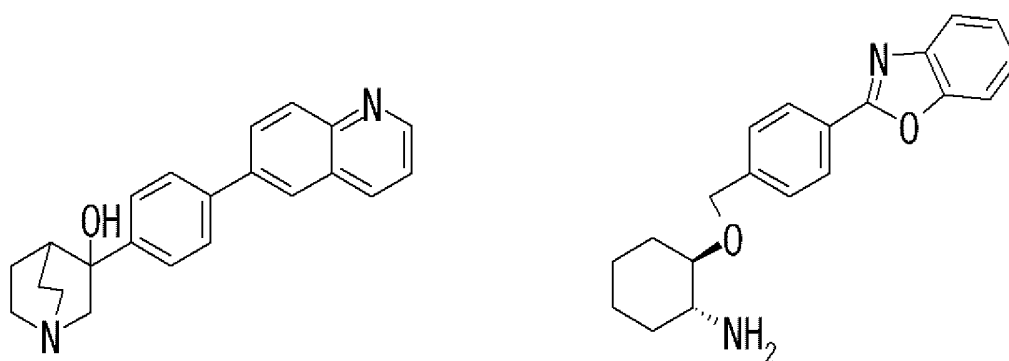
ER-28448、ER-27856(ER-28448 prodrug)などのビスホスホン酸誘導体、およびER-19884、ER-132781などのキノクリジン誘導体[quinuclidine derivatives](エーザイ)

[化8]



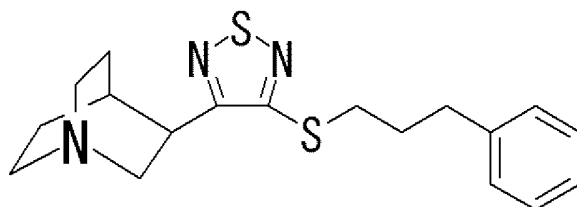
RPR-107393およびRPR-101821(アベンティス)

[化9]



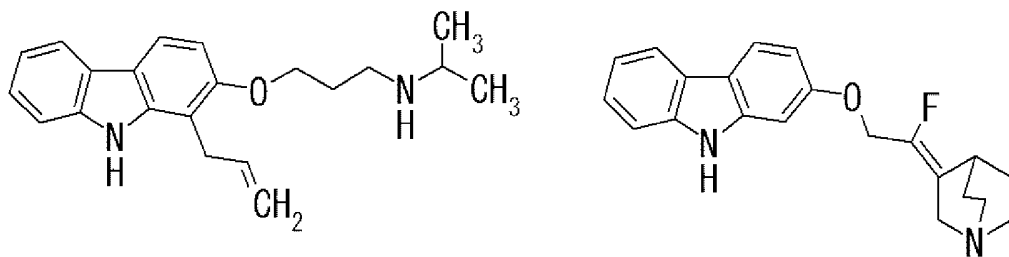
チアジアゾール誘導体 [thiadiazole derivatives] (ノボノルディスク)

[化10]



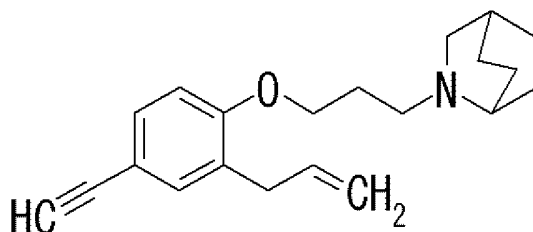
イソプロピルアミン誘導体 [isopropylamine derivatives] およびキヌクリジン誘導体 (山之内製薬)

[化11]



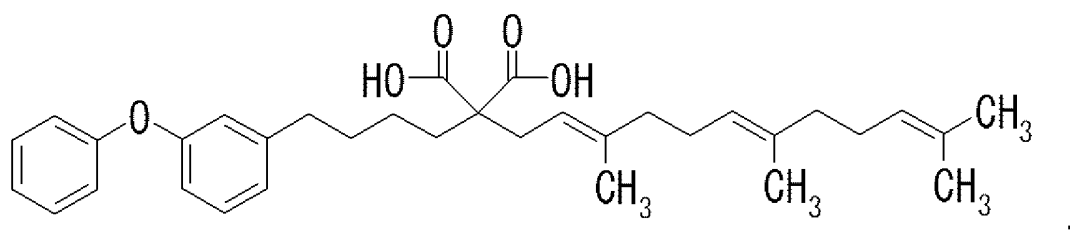
イソキヌクリジン誘導体 [isoquinuclidine derivatives] (寿製薬)

[化12]



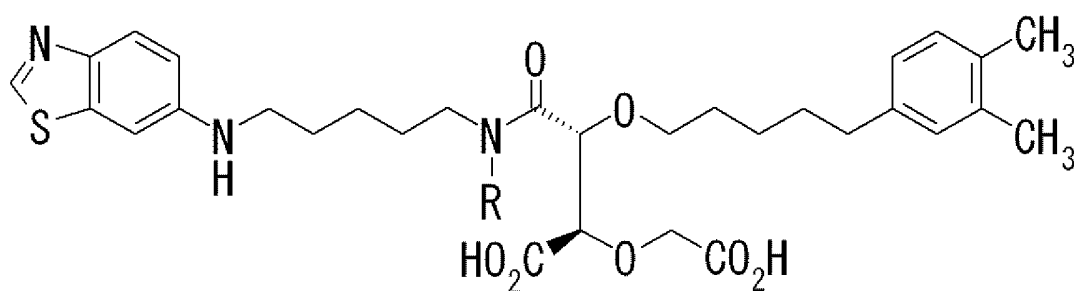
マロン酸誘導体 [malonic acid derivatives] (日本化薬)

[化13]



プロピオニル誘導体 [propionyl derivatives] (第一製薬)

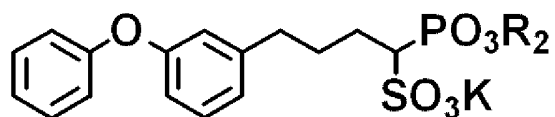
[化14]



(Rは水素原子またはメチル基),

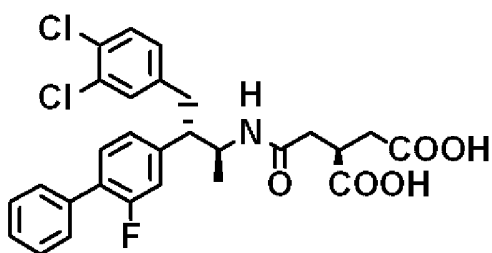
SQ-34919、SQ-32709、BMS-187745、BMS-188494 (ブリストール・マイヤーズ・スクイブ)

[化15]

(Rはカリウム原子または-CH₂OCOC(CH₃)₃),

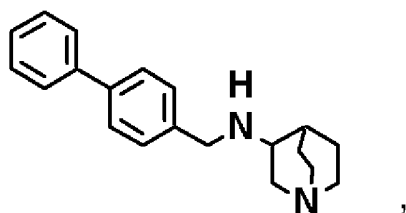
J-104118 (メルク)

[化16]



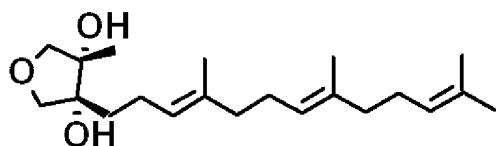
キヌクリジン誘導体 (アストラゼネカ)

[化17]



SDZ-266-806 (ノバルティス)

[化18]



などが挙げられ、これらのスクアレン合成酵素阻害薬も本発明の剤に用いることができる。

[0009] 本発明で用いられる「スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物」は、塩、プロドラッグなどの形態で用いることもできる。

[0010] 本発明で用いられるスクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物の「塩」としては、医薬品として許容される塩ないし生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。このような塩としては、例えば無機酸(例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸など)あるいは有機酸(例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸など)などが用いられる。さらに、本発明で用いられる「スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物」がカルボン酸などの酸性基を有している場合、該「スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物」は、例えば無機塩基(例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属、またはアンモニアなど)あるいは有機塩基(例えば、トリエチルアミンなどのトリ-C₁₋₃アルキルアミンなど)と塩を形成していてもよい。

[0011] 本発明で用いられるスクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物またはその塩〔以下、SSI化合物と称することがある〕の「プロドラッグ」は、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応によりSSI化合物に変換する化合物、すなわち酵素的

に酸化、還元、加水分解等を起こしてSSI化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こしてSSI化合物に変化する化合物などをいう。SSI化合物のプロドラッグとしては、SSI化合物のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物(例えば、SSI化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)、SSI化合物の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例えば、SSI化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)、あるいは、SSI化合物のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、SSI化合物のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によってSSI化合物から製造することができる。

[0012] またSSI化合物のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下でSSI化合物に変化するものであってもよい。

また、SSI化合物は水和物であってもよい。

[0013] SSI化合物の光学的に活性な形態が必要とされる場合、例えば、光学的に活性な出発物質を使用して、あるいは従来の方法を使用する該化合物のラセミ形態の分割によって得ることができる。また、SSI化合物は分子内に不斉炭素を有することもあるが、R配位またはS配位の2種類の立体異性体が存在する場合、それら各々またはそれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。

[0014] 式(I)および(Ia)において、 R_1 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の炭化水素基としては、脂肪族鎖式(非環式)炭化水素基、脂環式炭化水素基およびア

リール基などが挙げられるが、なかでも脂肪族鎖式炭化水素基が好ましい。

- [0015] 該炭化水素基の脂肪族鎖式炭化水素基としては、直鎖状または分枝鎖状の脂肪族炭化水素基、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基などが挙げられる。なかでも分枝状アルキル基が好ましい。該アルキルとしては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルプロピル、2-エチルブチル、*n*-ヘプチルなどのC₁₋₇アルキルが挙げられ、なかでも、*n*-プロピル、イソプロピル、イソブチル、ネオペンチルなどのC₃₋₅アルキルが好ましく、特にイソブチル、ネオペンチルなどが好ましい。該アルケニル基としては、例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等のC₂₋₆アルケニルが挙げられ、なかでも、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、3-メチル-2-ブテニル等が特に好ましい。該アルキニル基としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等のC₂₋₆アルキニルが挙げられ、中でもエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル等が特に好ましい。

- [0016] 該炭化水素基の脂環式炭化水素基としては、飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、例えば、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等が挙げられる。該シクロアルキル基としては炭素数3~9個のシクロアルキル基が好ましく、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等が挙げられ、中でも、シクロプロピル、シクロ

ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の C_{3-6} シクロアルキル基が好ましい。該シクロアルケニル基としては、例えば、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル等の C_{5-6} シクロアルケニル基が挙げられる。該シクロアルカジエニル基としては、例えば、2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イルの C_{5-6} シクロアルカジエニル基などが挙げられる。

[0017] 該炭化水素基のアリール基としては、炭素数6~16の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等が挙げられ、なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の C_{6-10} のアリール基が特に好ましい。

[0018] R_1 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としては、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、オキソ等が挙げられ、該炭化水素基はこれらの任意の置換基で置換可能な位置に1~5個(好ましくは1~3個)置換されていてもよい。該置換されていてもよいアリール基のアリール基としては、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等の C_{6-16} のアリール基が挙げられ、なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の C_{6-10} のアリール基が好ましい。該置換されていてもよいアリールの置換基としては、炭素数1~3個のアルコキシ基(例、メキシ、エトキシ、プロポキシ等)、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、炭素数1~3個のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル等)等が挙げられ、該アリール基はこれらの任意の置換基で1~2個置換されていてもよい。該置換されていてもよいシクロアルキル基のシクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の C_{3-7} シクロアルキル基等が挙げられる。該置換されていてもよいシクロアルキル基の置換基とその置換数としては、前記置換されていてもよいアリール基における置換基と同様な種類と個数が挙げられる。

該置換されていてもよいシクロアルケニル基のシクロアルケニル基としては、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等のC₃₋₆シクロアルケニル基等が挙げられる。該置換されていてもよいシクロアルケニル基の置換基とその置換数としては、前記置換されていてもよいアリール基における置換基と同様な種類と個数が挙げられる。該置換されていてもよい複素環基の複素環基としては、環系を構成する原子(環原子)として、酸素、硫黄、窒素のうち少なくとも1個好ましくは1～4個のヘテロ原子をもつ芳香族複素環基および飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)が挙げられるが、好ましくは芳香族複素環基である。該芳香族複素環基としては、5～6員の芳香族単環式複素環基(例、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、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等)および5～6員環が2～3個縮合した芳香族縮合複素環基(例:ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトリニル、インドリジニル、ピロロ[1,2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、イミダゾ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ピリダジニル等)が挙げられるが、なかでもフリル、チエニル、インドリル、イソインドリル、ピラジニル、ピリジル、ピリミジニルなどの5～6員芳香族単環式複素環基が好ましい。該非芳香族複素環基としては、例えば、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒド

ロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等4～8員非芳香族複素環基が挙げられる。該置換されていてもよい複素環基は1～4個好ましくは1～2個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、炭素数1～3個のアルキル基(例:メチル、エチル、プロピル等)等が挙げられる。該置換されていてもよいアミノ基(アミノ基、モノーまたはジ置換アミノ基が含まれる)、置換されていてもよい水酸基、および置換されていてもよいチオール基における置換基としては、例えば低級(C₁₋₃)アルキル(例、メチル、エチル、プロピル等)等が挙げられる。また、R₁で表わされる置換されていてもよい炭化水素基における炭化水素基が脂環式炭化水素基またはアリール基である場合、置換基としては、さらに炭素数1～3個のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピルなど)でもよい。

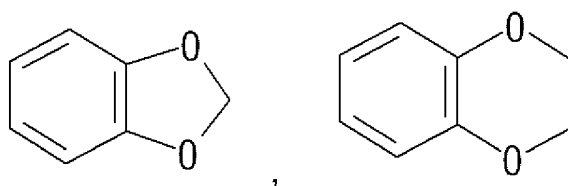
さらに、上述のように、R₁はオキシ基と置換基として有していてもよく、R₁としては、このようなオキシ置換されて炭化水素基であるカルボン酸アシル基も含まれる。このような例としては例えば置換基を有していてもよい炭素数1～6のアシル基(例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ジメチルアセチル、トリメチルアセチルなど)が挙げられる。また該アシル基は、置換可能な位置に1～5個の置換基を有していてもよく、該置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素)が挙げられる。

- [0019] 式(I)および(Ia)において、R₂およびR₃で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、R₁で示される「置換されていてもよい炭化水素基」として述べた基が挙げられる。但し、アルキル基とアリール基とそれらの置換基としては下記ののものであってもよい。すなわち「置換されていてもよいアルキル基」のアルキル基としては炭素数1～6個の低級アルキル基(例:メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル等)が挙げられ、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等のC₁₋₄アルキル基が挙げられ、例えばこのような置換されていてもよいアルキル基は1～4個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、炭素数1～4個の低級アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブト

キシ等)等が挙げられる。

[0020] 「置換されていてもよいアリール基」としては、単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等が挙げられ、なかでもフェニルが特に好ましい。「置換されていてもよいアリール基」の置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよい水酸基、ニトロ、シアノなどが挙げられ、これらの置換基の同一または異なる1～3個(好ましくは1～2個)で置換されていてもよい。該低級アルキルとしては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル等の炭素数1～4のアルキル基が挙げられるが、特にメチル、エチルが好ましい。該低級アルコキシとしては、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等の炭素数1～4のアルコキシ基が挙げられるが、特にメトキシ、エトキシが好ましい。該置換されていてもよい低級アルキル基または置換されていてもよい低級アルコキシ基の置換基としては、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)等が挙げられ、任意の位置に1～5個置換されていてもよい。該置換されていてもよい水酸基における置換基としては、例えば低級(C_{1-4})アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル等)、 C_{3-6} シクロアルキル基(シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、 C_{6-10} アリール基(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等)、 C_{7-12} アラルキル基(例、ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられる。また、これらの置換基は、隣接する置換基同志で環を形成していてもよく、 R_2 または R_3 で示される「置換されていてもよいアリール基」のアリール基がフェニル基である場合例えば、

[化19]



で示されるものが用いられていてもよく、さらにこの様な基は低級(C_{1-3})アルキル基(

例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等)などで1~4個置換されていてもよい。

- [0021] R_2 および R_3 で示される「置換されていてもよい複素環基」の複素環基としては、 R_1 で表される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としてあげた「置換されていてもよい複素環基」に関連して詳述されている複素環基が挙げられるが、なかでもフリル、チエニル、インドリル、イソインドリル、ピラジニル、ピリジル、ピリミジル、イミダゾリルなどの5~6員芳香族単環式複素環が特に好ましい。該複素環基の置換基としては、炭素数1~3個のアルキル(例、メチル、エチル、プロピルなど)などが挙げられ、これらの置換基を1~4個有していてもよい。

上記した中でも、 R_2 および R_3 としては、置換されていてもよいフェニル基が好ましく、さらに好ましくは、置換されたフェニル基、特に、塩素、臭素等のハロゲン、低級(C_{1-3})アルコキシなどで1~3個、好ましくは1~2個置換されたフェニル基が好ましい。また R_2 、 R_3 のいずれか一方は水素が好ましい。

- [0022] 式(I)において、 X' で示される「エステル化されていてもよいカルボキシル基から構成される基」としては、エステル化されていてもよいカルボキシル基およびエステル化されていてもよいカルボキシル基を有している基が挙げられる。該エステル化されていてもよいカルボキシル基としては、下記Yで定義されるエステル化されていてもよいカルボキシル基で挙げられるものと同様なものが挙げられる。

X' で示される「置換されていてもよいカルバモイル基から構成される基」としては、置換されていてもよいカルバモイル基および置換されていてもよいカルバモイル基を有している基が挙げられる。該置換されていてもよいカルバモイル基としては、下記Yで定義される置換されていてもよいカルバモイル基で挙げられるものと同様なものが挙げられる。

X' で示される「置換されていてもよい水酸基から構成される基」としては、置換されていてもよい水酸基および置換されていてもよい水酸基を有している基が挙げられる。該置換されていてもよい水酸基としては、下記Yで定義される置換されていてもよい水酸基で挙げられるものと同様なものが挙げられる。

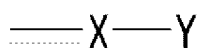
X' で示される「置換されていてもよいアミノ基から構成される基」としては、置換されていてもよいアミノ基および置換されていてもよいアミノ基を有している基が挙げられ

る。該置換されていてもよいアミノ基としては、下記Yで定義される置換されていてもよいアミノ基で挙げられるものと同様なものが挙げられる。

X'で示される「脱プロトン化しうる水素原子を有する、置換されていてもよい複素環残基から構成される基」としては、脱プロトン化しうる水素原子を有する(すなわち活性プロトンを有する)、置換されていてもよい複素環残基および脱プロトン化しうる水素原子を有する、置換されていてもよい複素環残基を有している基が挙げられる。該置換されていてもよい複素環残基としては、下記Yで定義される脱プロトン化しうる水素原子を有する、置換されていてもよい複素環残基で挙げられるものと同様なものが挙げられる。

X'としては、例えば、式(a)

[化20]

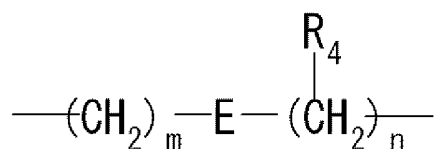


[式中、Xは結合手または2価もしくは3価の原子鎖を、Yはエステル化されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基または脱プロトン化しうる水素原子を有する、置換されていてもよい複素環残基を、破線部分は単結合または二重結合を示す]で表される基が挙げられる。

[0023] 式(a)中、Xで示される「2価の原子鎖」としては、好ましくは、直鎖部分を構成する原子数が1～7個、さらに好ましくは1～4個である2価の鎖であればいずれでもよく、側鎖を有していてもよい。

例えば、

[化21]



で表わされるものが挙げられ、式中、m、nは独立して0、1、2または3を表わし、Eは結合手または酸素原子、イオウ原子、スルホキンド、スルホン、 $-\text{N}(\text{R}_5)-$ 、 $-\text{NHC}$
 $\text{O}-$ 、 $-\text{CON}(\text{R}_6)-$ あるいは $-\text{NHCONH}-$ を表わす。ここで R_4 および R_6 は水素

原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいフェニル基を示す。また、 R_5 は水素原子、低級アルキル基、アラルキル基またはアシル基を示す。

R_4 および R_6 で示される「置換されていてもよい低級アルキル基」のアルキル基としては、炭素数1～6個の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基(例:メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル等)が挙げられる。該置換されていてもよい低級アルキル基は1～4個好ましくは1～2個の置換基をもつていてもよく、これらの置換基としては、芳香族複素環基(例、フリル、チエニル、インドリル、イソインドリル、ピラジニル、ピリジル、ピリミジル、イミダゾリルなどN、O、Sのヘテロ原子を1～4個含む5～6員芳香族複素環)、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)などが挙げられる。該置換されていてもよいアミノ基(アミノ基またはモノ-またはジ置換アミノ基)、置換されていてもよい水酸基、および置換されていてもよいチオール基における置換基としては、低級(C_{1-3})アルキル(例、メチル、エチル、プロピルなど)などが挙げられる。該エステル化されていてもよいカルボキシ基としては、例えばメキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、フェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニルなど C_{2-5} アルコキシカルボニルおよび C_{7-11} アリーロキシカルボニルが挙げられるが、好ましくはメキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルである。

[0024] R_4 および R_6 で示される「置換されていてもよいアラルキル基」のアラルキル基としてはベンジル、ナフチルメチル、フェニルプロピル、フェニルブチル等 C_7-C_{15} アラルキル基が挙げられる。該置換されていてもよいアラルキル基は1～4個好ましくは1～2個の置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、炭素数1～3個のアルコキシ基(例、メキシ、エトキシ、プロポキシ基)、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、スルフヒドリル基等が挙げられる。

R_4 および R_6 で示される「置換されていてもよいフェニル基」の置換基としては、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、 C_{1-3} アルコキシ(例、メキシ、エトキシ、

プロポキシなど)、 C_{1-3} アルキル (例、メチル、エチル、プロピル) などが挙げられる。

ただし、 R_4 はメチレン鎖ごとに異なってもよい。

また、 R_5 で示される「低級アルキル基」および「アラルキル基」としては、炭素数1～4個の低級アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル等)、炭素数7～15個のアラルキル基 (例、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、ナフチルメチル等) がそれぞれ挙げられる。

- [0025] R_5 で示される「アシル基」としては、低級 (C_{1-6}) アルカノイル基 (例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイルなど)、低級 (C_{3-7}) アルケノイル基 (例、アクリロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイルなど)、 C_{4-7} シクロアルカンカルボニル基 (例、シクロプロパンカルボニル基、シクロブタンカルボニル基、シクロペンタンカルボニル基、シクロヘキサンカルボニル基など)、低級 (C_{1-4}) アルカンスルホニル基 (例、メシル、エタンスルホニル、プロパンスルホニルなど)、 C_{7-14} アロイル基 (例、ベンゾイル、p-トルオイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど)、 C_{6-10} アリール低級 (C_{2-4}) アルカノイル基 (例、フェニルアセチル、フェニルプロピオニル、ヒドロアトロポイル、フェニルブチリルなど)、 C_{6-10} アリール低級 (C_{3-5}) アルケノイル基 (例、シンナモイル、アトロポイルなど)、 C_{6-10} アレーンスルホニル基 (例、ベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニル基など) などが挙げられる。

さらに、Xとしては、二重結合を含んでいる炭素鎖または $-L-CH(OH)-$ (Lは結合手または直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖を示す) でもよい。該「二重結合を含んでいる炭素鎖」としては、好ましくは、直鎖部分を構成する炭素数が1～7個、さらに好ましくは1～4個であるものが挙げられ、側鎖を有していてもよい。該炭素鎖における二重結合は、直鎖部分あるいは分枝鎖部分のいずれか一方または両方に含まれるものであるが、好ましくは直鎖部分に含まれるものが挙げられる。また、該炭素鎖に含まれる二重結合の数は可能な限り特に限定されないが、1～2個が好ましい。

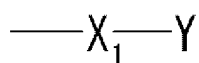
- [0026] 該二重結合を含んでいる炭素鎖としては、例えば、メチン、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン、メチルプロペニレン、エチルプロペニレン、プロピルプロペニレン、メチルブテニレン、エチルブテニレン、プロピルブテニレン、メチルブタジ

エニレン, エチルブタジエニレン, プロピルブタジエニレン, ペンテニレン, ヘキセニレン, ヘプテニレン, ペンタジエニレン, ヘキサジエニレン, ヘプタジエニレンなどが挙げられるが、好ましくは、メチン, ビニレン, プロペニレン, ブテニレン, ブタジエニレンが挙げられる。ここで、該炭素鎖が3価である場合、該炭素鎖は、環J'の環上の置換可能な炭素原子と二重結合で結ばれている。

Lで示される「直鎖状もしくは分枝状のアルキレン鎖」としては、例えば、直鎖状もしくは分枝状の炭素数1~6個のアルキレン鎖が挙げられ、例えば、メチレン, エチレン, トリメチレン, テトラメチレン, ペンタメチレン, ヘキサメチレン, ヘプタメチレン, プロピレン, エチルメチレン, エチルエチレン, プロピルエチレン, ブチルエチレン, メチルテトラメチレン, メチルトリメチレンなどの2価基が挙げられるが、好ましくは、メチレン, エチレン, トリメチレン, プロピレンなどの炭素数1~3個のものが挙げられる。

[0027] 上記した中でも、X'としては、式(b)

[化22]



[式中、 X_1 は結合手または2価の原子鎖を、Yはエステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基または脱プロトン化しうる水素原子を有する置換されていてもよい複素環残基を示す]で表される基が好ましい。

式(b)中、 X_1 で示される2価の原子鎖としては、前記Xで定義された2価の原子鎖と同様なものが挙げられる。

式(a)および(b)中、Xまたは X_1 で示される「2価の原子鎖」としては、好ましくは、直鎖部分を構成する炭素数が1~7個(より好ましくは1~4個)である直鎖状あるいは分枝鎖状のアルキレン鎖が挙げられる。該アルキレン鎖としては、例えば、メチレン, エチレン, トリメチレン, テトラメチレン, ペンタメチレン, ヘキサメチレン, ヘプタメチレン, プロピレン, エチルメチレン, エチルエチレン, プロピルエチレン, ブチルエチレン, メチルテトラメチレン, メチルトリメチレンなどの2価基が挙げられるが、好ましくは、メチレン, エチレン, トリメチレン, プロピレンなどの炭素数1~4個のものが挙げられる。

式(a)および(b)において、Yで示される「エステル化されていてもよいカルボキシ基」としては、炭素数2-7の低級アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニルなど)、C₇₋₁₄アリールオキシカルボニル(例、フェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル)、C₈₋₁₂アラルキルオキシカルボニル(例、ベンジルオキシカルボニルなど)などが挙げられる。なかでもカルボキシ基、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルが好ましい。

- [0028] Yで示される「置換されていてもよいカルバモイル基」の置換基としては、置換されていてもよい低級(C₁₋₆)アルキル(例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル等)、置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなど)、置換されていてもよいC₇₋₁₁アラルキル基(例、ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられ、これらの置換基は同一または異なって1個または2個置換されていてもよい。該置換されていてもよい低級(C₁₋₆)アルキルおよび置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキルにおける置換基としては、低級(C₁₋₅)アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)でエステル化されていてもよいカルボキシ基、ヘテロ原子を1~4個含む5~6員芳香族複素環基(例、フリル、チエニル、インドリル、イソインドリル、ピラジニル、ピリジル、ピリミジル、イミダゾリルなど)、アミノ基、水酸基、フェニル基などが挙げられ、これらの置換基は、同一または異なって1~3個置換していてもよい。該置換されていてもよいアリール基および置換されていてもよいアラルキル基の置換基としては、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、低級(C₁₋₄)アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)でエステル化されていてもよいカルボキシ基などが挙げられる。また、該置換されていてもよいカルバモイル基において、2個の窒素原子上の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノ基を形成してい

てもよく、このような環状アミノ基の例としては、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、1-ピペラジニルなどが挙げられる。また、該環状アミノ基は、さらに置換基を有していてもよい。

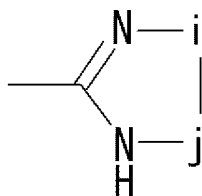
[0029] Yで示される「置換されていてもよい水酸基」の置換基としては、例えば低級(C_{1-4})アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、 C_{3-6} シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、置換されていてもよい C_{6-10} アリール基(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなど)、置換されていてもよい C_{7-11} アラルキル基(例、ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられる。該置換されていてもよいアリール基および置換されていてもよいアラルキル基の置換基としては、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、低級(C_{1-4})アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)でエステル化されていてもよいカルボキシ基などが挙げられる。

Yで示される「置換されていてもよいアミノ基」としてはモノ置換およびジ置換アミノ基を含み、これらの置換基としては、例えば低級(C_{1-4})アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、 C_{3-6} シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、置換されていてもよい C_{6-10} アリール基(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなど)、置換されていてもよい C_{7-11} アラルキル基(例、ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられる。該置換されていてもよいアリール基および置換されていてもよいアラルキル基の置換基としては、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、低級(C_{1-4})アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)でエステル化されていてもよいカルボキシ基などが挙げられこれらの置換基を1~4個好ましくは1~2個有していてもよい。また、2個の窒素原子上の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノ基を形成していてもよく、このような環状アミノ基の例としては、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、1-ピペラジニルなどが挙げられる。また、該環状アミノ基は、さらに置換基を有していてもよい。

[0030] Yで示される「脱プロトン化する水素原子を有する、置換されていてもよい複素環残基」の複素環残基としては、N、S、Oのうちの少なくとも1個を含む5~7員(好まし

くは5員)の単環状の複素環残基(好ましくは、含窒素複素環残基)が挙げられ、これらが脱離してプロトンを形成しうる水素原子を有しているのがよい。例えば、テトラゾール-5-イルまたは式

[化23]



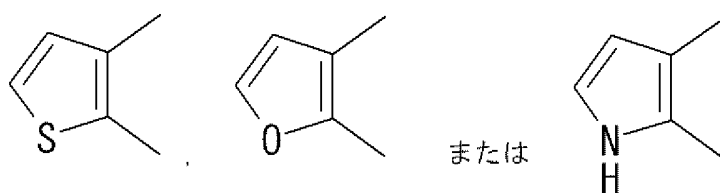
[式中、iは-O-または-S-を、jは>C=O, >C=Sまたは>S(O)₂を示す]で表される基(なかでも、2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル, 2, 5-ジヒドロ-5-チオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル, 2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イルが好ましい)などが挙げられる。

上記複素環残基は、置換されていてもよい低級アルキル基(好ましくはC₁₋₄アルキル)またはアシル基などで保護されていてもよい。該置換されていてもよい低級アルキル基としては、C₁₋₃アルキル、ニトロ, C₁₋₃アルコキシで置換されていてもよいフェニルまたはC₁₋₃アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル(例、メチル, トリフェニルメチル, メキシメチル, エトキシメチル, p-メトキシベンジル, p-ニトロベンジルなど)などが挙げられる。該アシル基としては、低級(C₂₋₅)アルカノイル, ベンゾイルなどが挙げられる。

上記した中でも、X'としては、エステル化されていてもよいカルボキシル基で置換されているアルキル基、脱プロトン化しうる水素原子を有する置換されていてもよい複素環残基で置換されているアルキル基または置換されていてもよいカルバモイル基で置換されているアルキル基が好ましい。

[0031] 式(I)において、環Aで示される複素環としては、R₁で表わされる炭化水素基の置換基に関連して詳述されている複素環基が挙げられるが、なかでも

[化24]



で表されるものが好ましい。

環Aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」および「置換されていてもよい複素環」の置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、炭素数1～4個の置換されていてもよい低級アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル等)、炭素数1～4個の置換されていてもよい低級アルコキシ基(例:メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等)、水酸基、ニトロ基、シアノなどが挙げられる。環Aはこれらの置換基を1～3個、好ましくは1～2個有していてもよい。また、これらの置換基は、隣接する置換基同志で環を形成してもよい。該置換されていてもよい低級アルキル基または置換されていてもよい低級アルコキシ基の置換基としては、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)等が挙げられ、任意の位置に1～3個置換されていてもよい。環Aとしてはメキシもしくは塩素原子で置換されたものが好ましく、特に塩素原子で置換されたものが好ましい。

[0032] 式(Ia)において、環Bで示される「置換されていてもよいベンゼン環」の置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、炭素数1～4個の置換されていてもよい低級アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル等)、炭素数1～4個の置換されていてもよい低級アルコキシ基(例:メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等)、水酸基、ニトロ基、シアノなどが挙げられる。環Bはこれらの置換基を1～3個、好ましくは1～2個有していてもよい。また、これらの置換基は、隣接する置換基同志で環を形成してもよい。該置換されていてもよい低級アルキル基または置換されていてもよい低級アルコキシ基の置換基としては、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)等が挙げられ、任意の位置に1～3個置換されていてもよい。環Bとしてはメキシもしくは塩素原子で置換されたものが好ましく、特に塩素原子で置換されたものが好ましい。

[0033] 式(I)において、環J'で示される「環構成原子として3個以下のヘテロ原子を含有す

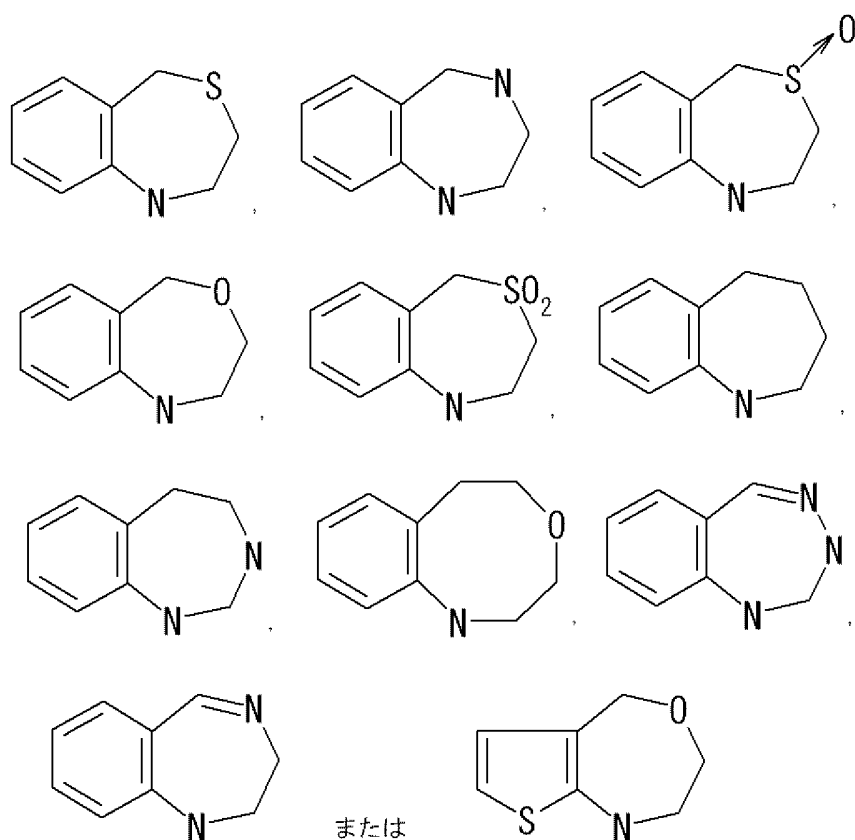
る7または8員の複素環」における複素環としては、例えば、O, S(O)_q (qは0, 1または2を示す) およびNのうちの少なくとも1個を含む7または8員の飽和もしくは不飽和の複素環が挙げられる。ただし、該複素環の環を構成する原子(環構成原子)におけるヘテロ原子は3個以下である。

また、環J'は、R₁, R₂, R₃, X'で示される基以外に、さらに置換基を置換可能な位置に、1~2個有していてもよい。該置換基としては、該置換基が環J'上の窒素原子に結合する場合、アルキル基(例、メチル, エチル, n-プロピル, イソプロピル, n-ブチル, イソブチル, tert-ブチル, n-ペンチル, イソペンチル, ネオペンチル等のC₁₋₆アルキルなど), アシル基(例、ホルミル, アセチル, プロピオニル, ブチロイル等のC₁₋₄アシル基)などが挙げられる。該アルキル基またはアシル基は、さらにハロゲン原子(例、フッ素, 塩素, 臭素, ヨウ素)で1~5個置換されていてもよい。また、該置換基が環J'上の炭素原子に結合する場合、該置換基としては、オキソ, チオキソ, 置換されていてもよい水酸基, 置換されていてもよいアミノ基などが挙げられる。該置換されていてもよい水酸基および置換されていてもよいアミノ基としては、前記Yで定義された「置換されていてもよい水酸基」および「置換されていてもよいアミノ基」と同様なものが挙げられる。

環J'としては、R₁, R₂, R₃, X'で示される基以外に、置換可能な位置に、オキソまたはチオキソが置換しているものが好ましい。

[0034] 環Aと環J'とからなる縮合環としては、例えば

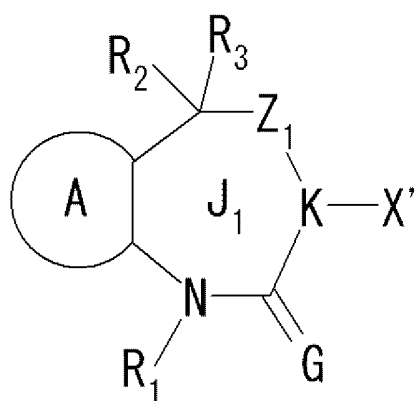
[化25]



などが挙げられる。

[0035] 式(I)としては、式(I')

[化26]



〔式中、 R_1 , R_2 , R_3 , X' , 環Aは前記と同意義を示す。環 J_1 は7員の複素環を、 Z_1 は— $N(R_7)$ —(R_7 は水素原子, アルキル基またはアシル基を示す), — $S(O)_q$ —(q は0, 1または2を示す), — CH_2 —または— O —を、 K はCまたはNを、 G はOまたはSを示す。〕で表わされるものが好ましい。

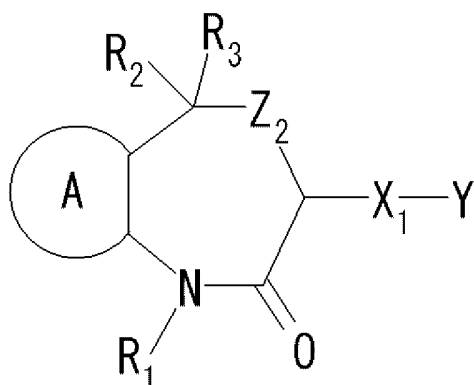
[0036] 上記式(I')中、 R_7 で示されるアルキル基としては、炭素数1～6個の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基(例、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど)が挙げられ、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)などで1～5個置換されていてもよい。

R_7 で示されるアシル基としては、 C_{1-4} アシル基(例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチロイルなど)が挙げられ、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)などで1～5個置換されていてもよい。

式(I')中、 Z_1 としては、 $S(O)_q$ (q は0, 1または2を示す)、 O が好ましい。また K としては C が、 G としては O が好ましい。

式(I')としては、さらに好ましくは、式(I'')

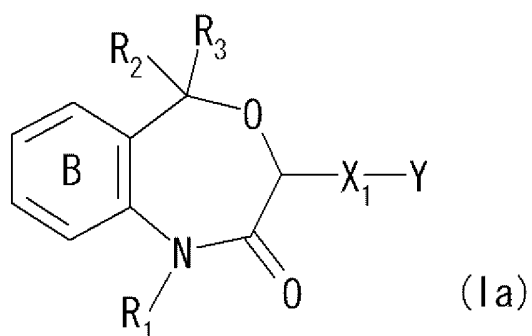
[化27]



[式中、 R_1 , R_2 , R_3 , X_1 , Y , 環Aは前記と同意義を示す。 Z_2 は $S(O)_q$ (q は0, 1または2を示す)または O を示す]で表わされるものが好ましい。

[0037] 式(I)で表わされる化合物としては、前記式(Ia)

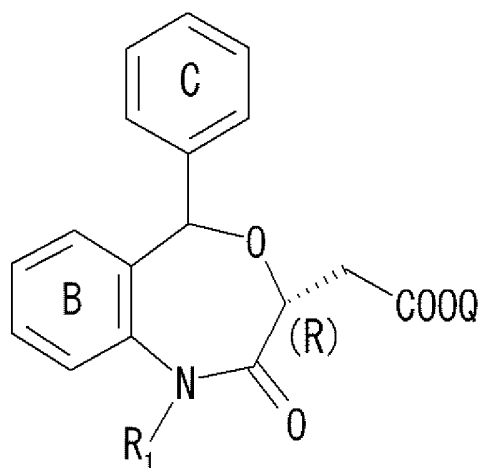
[化28]



で表される化合物が好ましい。

式(Ia)としては、式(Ia')

[化29]



[式中、 R_1 、環Bは前記と同意義を示す。Qは水素または金属イオンを、環Cは置換されていてもよいフェニル基を示す]で表されるものであってもよい。式中、7員環の面に対して、3位と5位の置換基が逆方向を向いているトランスを示し、(R)はR-配置を示す。

上記式(Ia')において、Qで示される金属イオンとしては、ナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオン、アルミニウムイオンなどが挙げられるが、なかでもナトリウムイオン、カリウムイオンが好ましい。

環Cで示される「置換されていてもよいフェニル基」の置換基としては、前記 R_2 および R_3 で定義された「置換されていてもよい炭化水素基」の例として述べた「置換されていてもよいアリール基」の置換基としてあげたものと同様なものが挙げられる。

[0038] 式(I)で表わされる化合物の塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機塩、例えば酢酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩等の金属塩、例えばトリエチルアミン塩、グアニジン塩、アンモニウム塩、ヒドラジン塩、キニーネ塩、シンコニン塩等の塩基の塩等の薬理的に許容されうる塩が挙げられる。とりわけナトリウム塩が好ましい。

[0039] 式(I)で表わされる化合物を以下に具体的に例示すると、

(3R, 5S) - 7 - シアノ - 5 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - ネオペンチル - 2 -
オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾオキサゼピン - 3 - 酢酸、

(3R, 5S) - 7 - シアノ - 5 - (2, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - ネオペンチル - 2 -
オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾオキサゼピン - 3 - 酢酸、

(3R, 5S) - 7 - シアノ - 5 - (2, 3 - メチレンジオキシフェニル) - 1 - ネオペンチル
- 2 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾオキサゼピン - 3 - 酢酸、

(3R, 5S) - 7 - シアノ - 5 - (2, 3 - エチレンジオキシフェニル) - 1 - ネオペンチ
ル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾオキサゼピン - 3 - 酢酸、

(3R, 5S) - 7 - シアノ - 5 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - イソブチル - 2 - オキ
ソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾオキサゼピン - 3 - 酢酸、

(3R, 5S) - 7 - シアノ - 5 - (2, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - イソブチル - 2 - オキ
ソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾオキサゼピン - 3 - 酢酸、

[0040] (3R, 5S) - 7 - シアノ - 5 - (2, 3 - メチレンジオキシフェニル) - 1 - イソブチル -
2 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾオキサゼピン - 3 - 酢酸、

(3R, 5S) - 7 - シアノ - 5 - (2, 3 - エチレンジオキシフェニル) - 1 - イソブチル -
2 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾオキサゼピン - 3 - 酢酸、

(3R, 5S) - 7 - クロロ - 5 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - ネオペンチル - 2 -
オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾオキサゼピン - 3 - 酢酸、

(3R, 5S) - 7 - クロロ - 5 - (2, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - ネオペンチル - 2 -
オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾオキサゼピン - 3 - 酢酸、

(3R, 5S) - 7 - クロロ - 5 - (2, 3 - メチレンジオキシフェニル) - 1 - ネオペンチル
- 2 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾオキサゼピン - 3 - 酢酸、

(3R, 5S) - 7 - クロロ - 5 - (2, 3 - エチレンジオキシフェニル) - 1 - ネオペンチル
- 2 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾオキサゼピン - 3 - 酢酸、

[0041] (3R, 5S) - 7 - クロロ - 5 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 1 - イソブチル - 2 - オキ
ソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾオキサゼピン - 3 - 酢酸、

(3R, 5S) - 7 - クロロ - 5 - (2, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - イソブチル - 2 - オキ

- ソー1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、
(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-メチレンジオキシフェニル)-1-イソブチル-2-
オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、
(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-エチレンジオキシフェニル)-1-イソブチル-
2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、
(3R, 5S)-7-シアノ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-
オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、
(3R, 5S)-7-シアノ-5-(2, 4-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-
オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、
[0042] (3R, 5S)-7-シアノ-5-(2, 3-メチレンジオキシフェニル)-1-ネオペンチル-
2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、
(3R, 5S)-7-シアノ-5-(2, 3-エチレンジオキシフェニル)-1-ネオペンチ
ル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、
(3R, 5S)-7-シアノ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキ
ソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、
(3R, 5S)-7-シアノ-5-(2, 4-ジメトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキ
ソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、
(3R, 5S)-7-シアノ-5-(2, 3-メチレンジオキシフェニル)-1-イソブチル-
2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、
(3R, 5S)-7-シアノ-5-(2, 3-エチレンジオキシフェニル)-1-イソブチル-
2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、
[0043] (3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-
オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、
(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 4-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-
オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、
(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-メチレンジオキシフェニル)-1-ネオペンチル-
2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、
(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-エチレンジオキシフェニル)-1-ネオペンチル

- ー2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、
(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキ
ソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、
(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 4-ジメトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキ
ソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、
[0044] (3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-メチレンジオキシフェニル)-1-イソブチル-2
-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、
(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-エチレンジオキシフェニル)-1-イソブチル-
2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、
(3R, 5S)-7-シアノ-5-(2-クロロフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキシ
-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、
(3R, 5S)-7-シアノ-5-(2-クロロフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1
, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、
(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキシ-
1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、
(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1,
2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、
[0045] (3R, 5S)-7-シアノ-5-(2-クロロフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキシ
-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、
(3R, 5S)-7-シアノ-5-(2-クロロフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1
, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、
(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキシ-
1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、
(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1,
2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、
(3R, 5S)-7-クロロ-5-(4-エトキシ-2-メトキシフェニル)-1-ネオペンチ
ル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、
(3R)-7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-イソブチル-2

ーオキソー1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-酢酸、

[0046] (3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-イソブチル-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-酢酸、

N-[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-イル]-アセチル]グリシン、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-3-ジメチルアミノカルボニルメチル-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン、

7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-[1]-ベンゾアゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-1-ネオペンチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-チオキソ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-チエノ[2, 3-e]オキサゼピン-3-酢酸、

[0047] (3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-メトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-チエノ[2, 3-e]オキサゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-1-イソブチル-5-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-チエノ[2, 3-e]オキサゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(3-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

(3R, 5S)-7-クロロ-5-(3-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

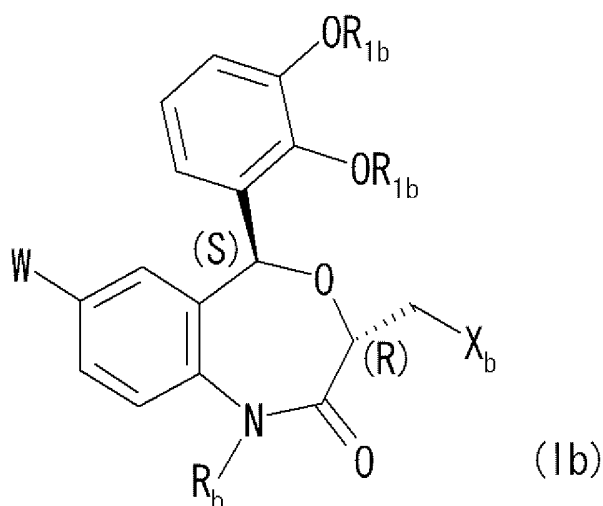
(3R, 5S)-7-クロロ-5-(4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、

[0048] (3R, 5S)-7-クロロ-5-(3-エトキシ-2-メトキシフェニル)-1-ネオペンチ

- ル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、
(3R, 5S)-7-クロロ-5-(4-エトキシ-2-メキシフェニル)-1-ネオペンチ
ル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、
(3R, 5S)-7-クロロ-5-(3-エトキシ-2-メキシフェニル)-1-イソブチル
-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、
(3R, 5S)-7-クロロ-5-(4-エトキシ-2-メキシフェニル)-1-イソブチル
-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、
(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロ-3-メキシフェニル)-1-ネオペンチ
ル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、
[0049] (3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロ-4-メキシフェニル)-1-ネオペンチ
ル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、
(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロ-3-メキシフェニル)-1-イソブチル-2
-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、
(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロ-4-メキシフェニル)-1-イソブチル-2
-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、
(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロ-3-ヒドロキシフェニル)-1-ネオペンチ
ル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、
(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-ネオペンチ
ル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、
(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロ-3-ヒドロキシフェニル)-1-イソブチル-
2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、
(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-イソブチル-
2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸、および
これら塩などが挙げられる。
- [0050] 上記一般式(I)で表される化合物およびその塩〔以下、塩も含めて単に化合物(I)と
称することがある。〕は、例えば、EPA567026号、WO95/21834(特願平6-155
31号)、EPA645377(特願平6-229159号)、EPA645378(特願平6-22916
0号)などで開示され、これらの公報の開示にしたがって製造することができる。

[0051] 式(I)で表わされる化合物としては、前記式(Ib)

[化30]



で表される化合物が好ましい。

式(Ib)で表わされる化合物としては、

R_b が水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、*t*-ブトキシカルボニルオキシ、
 パルミトイルオキシ、ジメチルアミノアセチルオキシおよび2-アミノプロピオニルオキ
 シから選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルである化合物
 ；

R_b が水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、*t*-ブトキシカルボニルオキシ、
 パルミトイルオキシ、ジメチルアミノアセチルオキシおよび2-アミノプロピオニルオキ
 シから選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい分枝状の C_{3-6} アルキルであ
 る化合物；

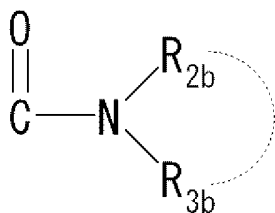
R_b が2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-
 2-メチルプロピル、3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル、3-アセトキシ-2-ヒ
 ドロキシメチル-2-メチルプロピルまたは3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2
 -メチルプロピルである化合物；

R_{1b} がメチルである化合物；

Wが塩素原子である化合物；

X_b が式

[化31]



[式中、 R_{2b} および R_{3b} はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基またはアシル基であるか、あるいは R_{2b} および R_{3b} は隣接する窒素原子と一緒に becoming 窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個環構成原子として含んでいてもよい置換されていてもよい5または6員含窒素複素環を形成する]で表される基である化合物；

[0052] X_b で表される基において、

R_{2b} が水素原子または C_{1-7} アルキル基を示し、

R_{3b} が

(1) (a) C_{1-7} アルキル、(b) C_{3-7} シクロアルキル、(c) C_{2-6} アルケニル、(d) C_{6-10} アリールおよび (e) C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルから選ばれる炭化水素基[ここで (a) C_{1-7} アルキル、(b) C_{3-7} シクロアルキルおよび (c) C_{2-6} アルケニルはそれぞれ

(i) C_{1-6} アルキルまたは C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシ基、

(ii) C_{1-6} アルキルまたは C_{2-7} アルカノイルオキシ- C_{1-6} アルキルでモノまたはジ-置換されていてもよいリン酸基、

(iii) スルホン酸基、

(iv) C_{1-6} アルキルまたは C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基、

(v) C_{1-3} アルキルでアルキル化されていてもよい水酸基、

(vi) C_{1-3} アルキルでアルキル化されていてもよいスルフヒドリル基、

(vii) カルバモイル基、

(viii) 水酸基、塩素原子、フッ素原子、アミノスルホニルおよび C_{1-3} アルキルでモノまたはジ-置換されていてもよいアミノ基より選ばれる1ないし5個の置換基で置換さ

れていてもよいフェニル基、

(ix) C_{1-3} アルキルでモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(x) ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、4-メチルピペラジン、4-ベンジルピペラジン、4-フェニルピペラジン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンまたはフタルイミドから導かれる C_{1-3} アルキル、ベンジルまたはフェニルで置換されていてもよい環状アミノ基および

(xi) ピリジン、イミダゾール、インドールまたはテトラゾールから導かれる芳香族5~6員複素環基

より選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよく、

(d) C_{6-10} アリールおよび(e) C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルはそれぞれ

(i) C_{1-4} アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、

(ii) C_{1-6} アルキルまたは C_{2-7} アルカノイルオキシ- C_{1-6} アルキルでモノまたはジ置換されていてもよいリン酸基、

(iii) スルホン酸基、

(iv) C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{6-10} アリールスルホニルまたは C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルスルホニル基、

(v) C_{1-6} アルキルまたは C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基、

(vi) C_{1-4} アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、 C_{1-6} アルキルでモノまたはジ置換されていてもよいリン酸基、スルホン酸基、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{6-10} アリールスルホニルまたは C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルまたは C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基および

(vii) ハロゲン

より選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい、

(2) テトラゾリル、4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、4,5-ジヒドロ-5-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、3,5-

ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジニル, 4,5-ジヒドロ-5-オキソ-イソオキサゾリル, 4,5-ジヒドロ-5-チオキソ-イソオキサゾリル, 2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリル, 2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1,2,4-テトラゾリルまたは2,3-ジヒドロ-3-チオキソ-1,2,4-テトラゾリル基、または

(3) (i) 1または2個のハロゲンで置換されていてもよい C_{2-7} アルカノイル基、および(ii) C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシおよびハロゲンから選ばれる1ないし4個の置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリールスルホニル基、 C_{1-4} アルキルスルホニル基または C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルスルホニル基から選ばれるアシル基を示すか、

[0053] または R_{2b} および R_{3b} は隣接の窒素原子と一緒になってピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、2-オキソピペラジン、2,6-ジオキソピペラジン、モルホリンまたはチオモルホリンより導かれる5員または6員環[ここで、5員または6員環は

(A) C_{1-3} アルキルまたは C_{2-7} アルカノイルで置換されていてもよい水酸基、

(B) C_{1-6} アルキルまたは C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、

(C) C_{1-6} アルキルまたは C_{2-7} アルカノイルオキシ- C_{1-6} アルキルでモノまたはジ-置換されていてもよいリン酸基、

(D) スルホン酸基、

(E) C_{1-6} アルキルまたは C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基、

(F) C_{1-6} アルキルまたは C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、 C_{1-6} アルキルまたは C_{2-7} アルカノイルオキシ- C_{1-6} アルキルでモノまたはジ-置換されていてもよいリン酸基、スルホン酸基、 C_{1-6} アルキルまたは C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基、 C_{1-3} アルキルまたは C_{2-7} アルカノイルで置換されていてもよい水酸基、 C_{1-3} アルキルでアルキル化されていてもよいスルフヒドリル基、カルバモイル基、および水酸基、ハロゲン、アミノスルホニルおよび C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいアミノ基より選ばれた1ないし5個の置換基で置換されていてもよいフェニル、 C_{1-3} アルキルでモノまたはジ-

—置換されていてもよいアミノ基またはテトラゾリルで置換されていてもよいC₁₋₆ アルキルおよびC₂₋₅ アルケニル、

(G) C₁₋₃ アルキルでモノまたはジ—置換されていてもよいアミノ基、

(H) ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、4-メチルピペラジン、4-ベンジルピペラジン、または4-フェニルピペラジンから導かれる環状アミノ基、

(I) シアノ基、

(J) カルバモイル基、

(K) オキソ基、

(L) テトラゾリルまたは2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル基、

(M) C₆₋₁₀ アリールスルホニル、C₁₋₄ アルキルスルホニルまたはC₆₋₁₀ アリール-C₁₋₄ アルキルスルホニルで置換されていてもよいカルバモイル基、

(N) C₁₋₃ アルキルでアルキル化されていてもよいスルフヒドリル基、
および

(O) 水酸基、ハロゲン、アミノスルホニルおよびC₁₋₃ アルキルで置換されていてもよいアミノ基から選ばれる1ないし5個の置換基で置換されていてもよいフェニル基より選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい]を形成する化合物；

[0054] X_b で表される基において、

R_{2b} およびR_{3b} は隣接するカルバモイル基の窒素原子と一緒になってピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、2-オキソピペラジンまたは2,6-ジオキソピペラジンより導かれる5員または6員環を形成し、その5員または6員環はそれぞれ

(i) C₁₋₆ アルキルまたはC₆₋₁₀ アリール-C₁₋₄ アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、

(ii) C₁₋₆ アルキルまたはC₂₋₇ アルカノイル-C₁₋₆ アルキルでモノまたはジ—置換されていてもよいリン酸基、

(iii) スルホン酸基、

(iv) C₁₋₆ アルキルまたはC₆₋₁₀ アリール-C₁₋₄ アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基、

(v) C₁₋₃ でアルキル化されていてもよい水酸基、

(vi) C_{1-3} アルキルでアルキル化されていてもよいスルフヒドリル基、

(vii) カルバモイル基、

(viii) 水酸基、ハロゲン、アミノスルホニルおよび C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいアミノ基より選ばれた1ないし5個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、

(ix) C_{1-3} アルキルでモノまたはジ-置換されていてもよいアミノ基、
および

(x) テトラゾリル基

から選ばれる1~2個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい環である化合物；

X_b で表される基において、

R_{2b} が水素原子または C_{1-7} アルキル、 R_{3b} が C_{1-4} アルキルスルホニルである化合物；

[0055] X_b で表される複素環基がテトラゾリル、4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、4,5-ジヒドロ-5-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジニル、4,5-ジヒドロ-5-オキソ-イソオキサゾリル、4,5-ジヒドロ-5-チオキソ-イソオキサゾリル、2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1,2,4-テトラゾリルまたは2,3-ジヒドロ-3-チオキソ-1,2,4-テトラゾリルである化合物；

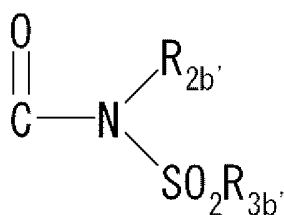
[0056] R_{1b} がメチル、

Wが塩素原子、

R_b が水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイルオキシ、ジメチルアミノアセチルオキシおよび2-アミノプロピオニルオキシより選ばれる1個ないし3個の置換基で置換された分枝状の C_{3-6} アルキル、

X_b が式

[化32]



[式中、 $R_{2b'}$ は水素原子または C_{1-7} アルキルを示し、 $R_{3b'}$ は C_{1-4} アルキルを示す。]で表される基である化合物；

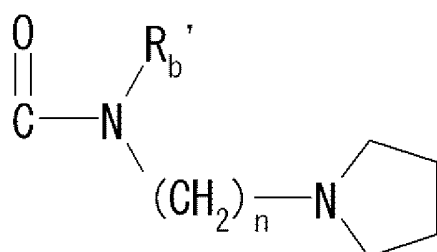
[0057] R_{1b} がメチル、

Wが塩素原子、

R_b が水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイルオキシ、ジメチルアミノアセチルオキシおよび2-アミノプロピオニルオキシより選ばれる1個ないし3個の置換基で置換された分枝状の C_{3-6} アルキル、

X_b が式

[化33]



[式中、 R'_b は水素原子または C_{1-7} アルキルを示し、nは1ないし5の整数を示す。]で表される基である化合物；

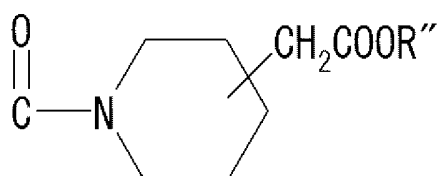
[0058] R_{1b} がメチル、

Wが塩素原子、

R_b が水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイルオキシ、ジメチルアミノアセチルオキシおよび2-アミノプロピオニルオキシより選ばれる1個ないし3個の置換基で置換された分枝状の C_{3-6} アルキル、

X_b が式

[化34]



[式中、 R'' は水素原子または C_{1-4} アルキルを示す]で表される基である化合物；

[0059] R_{1b} がメチル、

Wが塩素原子、

R_b が水酸基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイルオキシ、ジメチルアミノアセチルオキシおよび2-アミノプロピオニルオキシより選ばれる1個ないし3個の置換基で置換された分枝状の C_{3-6} アルキル、

X_b がテトラゾリルである化合物；

[0060] R_b が1個または2個の水酸基で置換されていてもよい低級アルキル、

X_b が

(1) (a) C_{1-7} アルキル、(b) C_{3-7} シクロアルキル、(c) C_{2-6} アルケニル、(d) C_{6-10} アリールおよび(e) C_{7-14} アリールアルキルから選ばれる炭化水素基[ここで(a) C_{1-7} アルキル、(b) C_{3-7} シクロアルキル、(c) C_{2-6} アルケニルはそれぞれ

(i) C_{1-6} アルキルまたは C_{7-10} アリールアルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、

(ii) リン酸基、

(iii) スルホン酸基、

(iv) C_{1-6} アルキルまたは C_{7-10} アリールアルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基、

(v) C_{1-3} アルキルでアルキル化されていてもよい水酸基、

(vi) C_{1-3} アルキルでアルキル化されていてもよいスルフヒドリル基、

(vii) カルバモイル基、

(viii) 水酸基、塩素原子、フッ素原子、アミノスルホニルおよび C_{1-3} アルキルでモノまたはジ-置換されていてもよいアミノ基より選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基、

(ix) C_{1-3} アルキルでモノまたはジ-置換されていてもよいアミノ基、および

(x) ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、4-メチルピペラジン、4-ベンジルピペラジンまたは4-フェニルピペラジンから導かれる C_{1-3} アルキル、ベンジルまたはフェニルで置換されていてもよい環状アミノ基および

(xi) ピリジン、イミダゾール、インドールまたはテトラゾールから導かれる芳香族5~6

員複素環基

より選ばれる1ないし4個の置換を有していてもよく、

(d) C_{6-10} アリールおよび(e) C_{7-14} アリールアルキルはそれぞれ

(i) C_{1-4} アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシ基、

(ii) リン酸基、

(iii) スルホン酸基、

(iv) C_{1-6} アルキルまたは C_{7-10} アリールアルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基、

(v) C_{1-4} アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシ基、リン酸基、スルホン酸基、 C_{1-6} アルキルまたは C_{7-10} アリールアルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基

または

(vi) ハロゲン原子

より選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい]で置換されていてもよいカルバモイル基、

(2) テトラゾリル、4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、4,5-ジヒドロ-5-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジニル、4,5-ジヒドロ-5-オキソ-イソオキサゾリル、4,5-ジヒドロ-5-チオキソ-イソオキサゾリル、2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1,2,4-テトラゾリルまたは2,3-ジヒドロ-3-チオキソ-1,2,4-テトラゾリル基、

(3) (i) 1または2個のハロゲンで置換されていてもよい C_{2-7} アルカノイル基、および(ii) C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシおよびハロゲンから選ばれる1ないし4個の置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリールスルホニル基、 C_{1-4} アルキルスルホニル基または C_{7-14} アリールアルキルスルホニル基から選ばれるアシル基で置換されていてもよいカルバモイル、

または

(4) ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、2-オキソピペラジン、2,6-ジオキソピペラジン、モルホリンおよびチオモルホリンより導かれる環状アミノカルボニル基

[ここで環状アミノカルボニル基は

(A) 水酸基、

(B) C_{1-4} アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシル基、

(C) リン酸基、

(D) スルホン酸基、

(E) C_{1-6} アルキルまたは C_{7-10} アリールアルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基、

(F) 上記(A)、(B)、(C)、(D)または(E)で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルまたは C_{2-5} アルケニル、

(G) C_{1-3} アルキルでモノまたはジ-置換されていてもよいアミノ基、

(H) ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、4-メチルピペラジン、4-ベンジルピペラジンまたは4-フェニルピペラジンから導かれる環状アミノ基、

(I) シアノ基、

(J) カルバモイル基、

(K) オキソ、

(L) C_{1-3} アルコキシ、

(M) テトラゾリルまたは2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリルから導かれる複素環基および

(N) C_{6-10} アリールスルホニル、 C_{1-4} アルキルスルホニルまたは C_{7-14} アリールアルキルスルホニルで置換されていてもよいカルバモイル基より選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい]である化合物;

R_b が2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル基である化合物;などが好ましい。

[0061] 前記式中、 R_b で示される低級アルキル基としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等 C_{1-6} アルキルが挙げられる。なかでも、 C_{3-6} アルキル基が好ましく、 C_{4-5} アルキル基がより好ましい。とりわけイソブチル、ネオペンチル等の分枝状 C_{4-5} アル

キル基が好ましい。

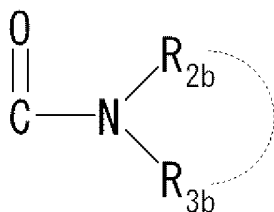
R_b で示される低級アルキルの置換基としては例えば炭素数 C_{2-20} アルカノイルまたは C_{1-7} アルキルで置換されていてもよい水酸基などが挙げられる。このような置換基としては例えば水酸基, アセチルオキシ, プロピオニルオキシ, tert-ブトキシカルボニルオキシ, パルミトイルオキシ, ジメチルアミノアセチルオキシおよび2-アミノプロピオニルオキシ等が挙げられる。

このような置換基は置換可能な位置に1~3個置換していてもよい。

さらに、 R_b で示される置換されていてもよい低級アルキルとしては例えば、2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル, 3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル, 3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル, 3-アセトキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピルおよび3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メチルプロピル等が挙げられる。

X_b で示される置換されていてもよいカルバモイル基は式

[化35]



で表される基のようなものが挙げられる。

- [0062] R_{2b} および R_{3b} で示される「置換されていてもよい炭化水素」としては置換されていてもよい C_{1-7} の直鎖または分枝状のアルキル基(例えば、メチル, エチル, n-プロピル, イソプロピル, n-ブチル, イソブチル, 1,1-ジメチルエチル, n-ペンチル, 3-メチルブチル, 2-メチルブチル, 1-メチルブチル, 1-エチルプロピル, n-ヘキシル, 4-メチルペンチル, 3-メチルペンチル, 2-メチルペンチル, 2-エチルブチル, 1-エチルブチル, ネオペンチル, ヘキシル, ヘプチル)、置換されていてもよい C_{3-7} のシクロアルキル基(例えば、シクロプロピル, シクロブチル, シクロペンチル, シクロヘキシル, シクロヘキシルメチル等)、置換されていてもよい C_{2-6} の直鎖または分枝状のアルケニル基(例えば、ビニル, アリル, イソプロペニル, 2-メチルアリル, 1

ープロペニル, 2-メチル-1-プロペニル, 2-メチル-2-プロペニル, 1-ブテニル, 2-ブテニル, 3-ブテニル, 2-エチル-1-ブテニル, 2-メチル-2-ブテニル, 3-メチル-2-ブテニル, 1-ペンテニル, 2-ペンテニル, 3-ペンテニル, 4-ペンテニル, 4-メチル-3-ペンテニル, 1-ヘキセニル, 2-ヘキセニル, 3-ヘキセニル, 4-ヘキセニル, 5-ヘキセニル等)、置換されていてもよいC₆₋₁₀ アリール基(例えば、フェニル, ナフチル基)および置換されていてもよいC₇₋₁₄ アリールアルキル基(例、ベンジル, フェネチル, ナフチルメチル)等が挙げられる。

- [0063] 該「置換されていてもよいC₁₋₇ の直鎖または分枝状のアルキル基、置換されていてもよいC₃₋₇ シクロアルキル基、C₂₋₆ の直鎖または分枝状のアルケニル基」の置換基としては、C₁₋₆ のアルキル基またはC₆₋₁₀ アリール-C₁₋₄ アルキル基(例えば、メチル, エチル, プロピル, イソプロピル, ブチル, tert-ブチル, フェニル, ベンジル等)でエステル化されていてもよいカルボキシル基, C₁₋₆ アルキル(例えば、メチル, エチル, n-プロピル, イソプロピル, n-ブチル, イソブチル, n-ペンチル, イソペンチル, ネオペンチル, ヘキシル等)またはアセチルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル基のようなC₂₋₇ アルカノイルオキシ-C₁₋₆ アルキルでモノまたはジ-置換されていてもよいリン酸基, スルホン酸基, C₁₋₆ のアルキル基またはC₆₋₁₀ アリール-C₁₋₄ アルキル基(例えば、メチル, エチル, プロピル, イソプロピル, ブチル, tert-ブチル, ベンジル等)で置換されていてもよいスルホンアミド基, C₁₋₃ のアルキル基(例、メチル, エチル, プロピル等)でアルキル化されていてもよい水酸基およびスルフヒドリル基, カルバモイル基, 1ないし5個の置換基[例えば、水酸基, 塩素, フッ素, アミノスルホン基, C₁₋₃ のアルキル基(例えば、メチル, エチル, プロピル等)で置換されていてもよいアミノ基]で置換されていてもよいフェニル基, C₁₋₃ のアルキル基(例えば、メチル, エチル, プロピル等)でモノ-またはジ-置換されていてもよいアミノ基, 環状アミノ基(例えば、ピペリジン, ピロリジン, モルホリン, チオモルホリン, ピペラジン, 4-メチルピペラジン, 4-ベンジルピペラジン, 4-フェニルピペラジン, 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン, フタルイミド等の環状アミンから導かれるC₁₋₃ アルキル, ベンジル, フェニル等で置換されていてもよく、さらに酸素原子、硫黄原子を環構成原子として含んでもよい5~6員環状アミノ基)および、N, O, Sから選ばれるヘテロ原子を1~4

個含む芳香族5～6員複素環(例えば、ピリジン、イミダゾール、インドール、テトラゾール等)が挙げられる。

- [0064] さらに X_b で示される「置換されていてもよいカルバモイル基」のカルバモイル基を形成する置換されていてもよいアミノ基の置換基としての C_{6-10} アリール基および C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル基の置換基としては、 C_{1-4} のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、tert-ブチル基等)でエステル化されていてもよいカルボキシル基、 C_{1-6} アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル)またはピバロイルオキシメチル基、アセチルオキシメチル基のような C_{2-7} アルカノイルオキシ- C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいリン酸基、スルホン酸基、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{6-10} アリールスルホニルまたは C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-6} のアルキル基または C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ベンジル等)で置換されていてもよいスルホンアミド基および C_{1-4} のアルキル基でエステル化されていてもよいカルボキシル基、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} のアルキル基またはピバロイルオキシメチル基などの C_{2-7} アルカノイルオキシ- C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいリン酸基、スルホン酸基および C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基で置換されていてもよい C_{1-3} のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル)、ハロゲン(例えば、フッ素、塩素)等が挙げられる。

該「炭化水素基」は置換可能な位置に置換基を1ないし5個有していてもよい。

- [0065] R_{2b} および R_{3b} で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、オキシ基、チオキシ基等の置換基を1～2個(好ましくは1個)有していてもよく、かつ脱プロトン化しうる水素原子を有する複素環基が好ましい。かかる複素環基は、S、O、Nから選ばれるヘテロ原子を1～4個、好ましくは2～3個含む5～6員複素環基が好ましい。具体的にはテトラゾリル、4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、4,5-ジヒドロ-5-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾリル、2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1,2,4-

ーオキサジアゾリル, 2,3-ジヒドロ-3-チオキソ-1,2,4-オキサジアゾリル, 3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジニル, 4,5-ジヒドロ-5-オキソ-イソオキサゾリル, 4,5-ジヒドロ-5-チオキソ-イソオキサゾリル, 2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾリル, 2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1,2,4-テトラゾリルおよび2,3-ジヒドロ-3-チオキソ-1,2,4-テトラゾリル等が挙げられる。とりわけテトラゾリル基が好ましい。

- [0066] R_{2b} および R_{3b} で示される「アシル基」としては、カルボン酸から誘導されるカルボン酸アシル基(例えば、アセチル, プロピオニル, ブチリル, ベンゾイル等 C_{2-7} カルボン酸アシル基)および置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニル基, C_{1-4} アルキルスルホニル基および C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル, エチルスルホニル, フェニルスルホニル, ナフチルスルホニル, フェニルメチルスルホニル, フェニルエチルスルホニル, ナフチルメチルスルホニル, ナフチルエチルスルホニル等)が挙げられる。アリール, アルキル- およびアリールアルキルスルホニル基の置換基としては、 C_{1-3} のアルキル(例メチル, エチル, プロピル等), C_{1-3} のアルコキシ(例メキシ, エトキシ, プロポキシ等), ハロゲン(例、塩素, フッ素, 臭素)等が挙げられ、これらが1~4個好ましくは1~2個置換可能な位置に置換していてもよい。

上記、カルボン酸アシル基は、ハロゲン(例、塩素、フッ素、臭素)を1~2個置換基として有していてもよい。

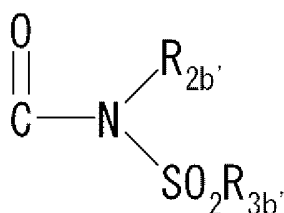
- [0067] R_{2b} および R_{3b} は隣接のカルバモイルの窒素原子と一緒に形成する、 C_{1-3} アルキルまたは C_{2-7} アルカノイルなどで置換されていてもよい環状アミノ基としては、例えば、ピペラジン, ピペリジン, ピロリジン, ピペラジン-2-オン, ピペラジン-2,6-ジオン, モルホリン, チオモルホリンのような環状アミンであって、さらに、窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1~3個環構成原子として含んでもよい5または6員環状アミンから導かれる基が挙げられる。これらの環状アミノ基は、1~4個、好ましくは1~2個の置換基を有していてもよい。該置換基としては、 C_{1-3} アルキルまたは C_{2-7} アルカノイルで置換されていてもよい水酸基, C_{1-4} のアルキル基(例えば、メチル, エチル, プロピル, tert-ブチル基等)または C_{7-10} アリールアル

キルでエステル化されていてもよいカルボキシ基、 C_{1-6} アルキルまたは C_{2-7} アルカノイルオキシ- C_{1-6} アルキル基(例えば、アセチルオキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基)でモノまたはジ-置換されていてもよいリン酸基、スルホン酸基および C_1 のアルキル基または C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ベンジル等)で置換されていてもよいスルホンアミド基、「 C_{1-6} アルキルまたは C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルでエステル化されていてもよいカルボキシ基、 C_{1-6} アルキルまたは C_{2-7} アルカノイルオキシ- C_{1-6} アルキル基(例えば、アセチルオキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基など)でモノまたはジ-置換されていてもよいリン酸基、スルホン酸基、 C_{1-6} アルキルまたは C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド基、 C_{1-3} アルキルまたは C_{2-7} アルカノイルで置換されていてもよい水酸基、 C_{1-3} アルキルでアルキル化されていてもよいスルフヒドリル基、カルバモイル基、1ないし5個の置換基(例えば、水酸基、ハロゲン、アミノスルホニル、 C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいアミノ基など)で置換されていてもよいフェニル、 C_{1-3} アルキルでモノまたはジ-置換されていてもよいアミノ基または「テトラゾリル」で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルおよび C_{2-5} アルケニル、 C_{1-3} のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル等)でモノ-またはジ-置換されていてもよいアミノ基、環状アミノ基(例えば、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、4-メチルピペラジン、4-ベンジルピペラジン、4-フェニルピペラジン等の、 C_{1-3} アルキル、ベンジル、フェニルで置換されていてもよく、さらに窒素原子、硫黄原子、酸素原子から選ばれるヘテロ原子を含んでいてもよい5-または6-員環状アミンから導かれる基)、シアノ基、カルバモイル基、オキシ基、 C_{1-3} アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、エチレンジオキシ等)、上記したと同様な脱プロトン化しうる水素原子を有するオキシ基またはチオキシ基で置換されていてもよい複素環基(例えば、テトラゾリル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル等)、Xで示される「置換されていてもよいカルバモイル基」のカルバモイルを形成する置換されていてもよいアミノ基の置換基として挙げた C_{6-10} アリールスルホニル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキルスルホニルおよび C_{1-4} アルキルスルホニル(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソ

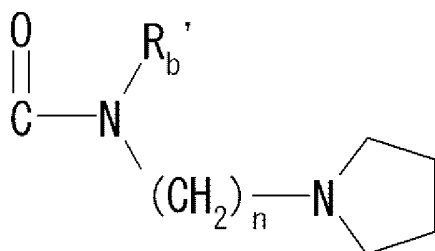
プロピルスルホニル, tert-ブチルスルホニル, フェニル, スルホニル, ベンジルスルホニル等)、C₁₋₃ アルキルでアルキル化されていてもよいスルフヒドリル基または1ないし5個の置換基(例えば、水酸基、ハロゲン、アミノスルホニルおよびC₁₋₃ アルキルで置換されていてもよいアミノ基など)で置換されていてもよいフェニルで置換されたカルバモイル基等が挙げられる。

[0068] X_b で表される置換されていてもよいカルバモイル基の例としては例えば

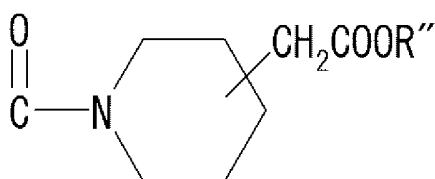
[化36]



[化37]



[化38]



等が挙げられる。

R_{2b'} および R_{b'} としては水素原子およびC₁₋₇ アルキル等が挙げられる。とりわけ水素原子が好ましい。

R_{2b}, R_{2b'} および R_b で表されるC₁₋₇ アルキルとしては前記の「炭化水素基」のC₁₋₇ アルキルと同様のものが挙げられる。

R'' としては水素原子およびC₁₋₄ アルキル等が挙げられる。とりわけ水素原子が好ましい。

R_{3b} および R'' で表される C_{1-4} アルキルとしては例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル等が挙げられる。

- [0069] X_b で示される脱プロトン化しうる水素原子を有する置換されていてもよい複素環基としてはブレンステッド酸の活性プロトン（好ましくは1～4個の窒素原子を含む）5～6員複素環が好ましく、窒素原子、硫黄原子、酸素原子を1～4個好ましくは2～3個含んでいるのがよい。これらの置換基としては、オキシ基、チオキシ基等があげられ、これらの置換基を1～2個、特に1個有していてもよい。 X で示される「脱プロトン化しうる水素原子を有する置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、テトラゾリル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾリル等の X で示される「置換されていてもよいカルバモイル基」の置換基としての「置換されていてもよい複素環基」として例示したものなどが挙げられる。

R_{1b} で示される「低級アルキル基」としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基が挙げられる。とりわけ C_{1-3} のアルキル基が好ましい。 R_{1b} としてはとくにメチル基が薬理活性面から好ましい。

W で示される「ハロゲン原子」としては、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素原子が挙げられる。とりわけ塩素原子が好ましい。

- [0070] 式 (Ib) で表される化合物の塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機塩、例えば酢酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩等の金属塩、例えばトリエチルアミン塩、グアニジン塩、アンモニウム塩、ヒドラジン塩、キニーネ塩、シンコニン塩等の塩基の塩等の薬理学的に許容されうる塩が挙げられる。

また、式 (Ib) で表される化合物の水和物および非水和物も本発明に包含されるものである。

式 (Ib) で表わされる化合物またはその塩は、3位と5位に不斉炭素が存在するが、7員環の面に対して、3位と5位の置換基が逆方向を向いている異性体であるトランス体が好ましく、特に3位の絶対配置がR配置で、5位の絶対配置がS配置のものが好

ましい。

[0071] 式 (Ib) で表される化合物またはその塩としては具体的には以下のものが好ましい。

N-メタンスルホニル-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセトアミド、

N-メタンスルホニル-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセトアミド、

N-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセトアミド、

N-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセトアミド、

[0072] N-メタンスルホニル-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセトアミド、

N-メタンスルホニル-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセトアミド、

N-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸、

N-[[[(3R,5S)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸、

N-[[[(3R,5S)-1-(2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシ

フェニル) - 2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸、

N-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸、

N-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸 エチルエステル、

N-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸 エチルエステル、

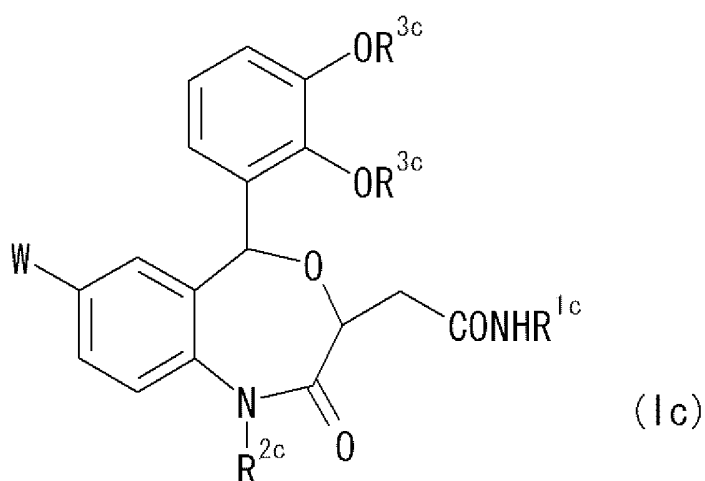
- [0073] (3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-3-[1H(または3H)-テトラゾール-5-イル]メチル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2-オン、
 (3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-3-[1H(または3H)-テトラゾール-5-イル]メチル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2-オン、
 (3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-3-[1H(または3H)-テトラゾール-5-イル]メチル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2-オン、
 (3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-3-[1H(または3H)-テトラゾール-5-イル]メチル-4,1-ベンゾオキサゼピン-2-オン、
 N-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセトアミド;など

- [0074] 式(Ib)で表される化合物またはその塩は、例えば、EPA567026号、WO95/21

834(特願平6-15531号に基づくPCT出願)、EPA645377(特願平6-229159号に基づく出願)、EPA645378(特願平6-229160号に基づく出願)、WO9710224号などの公報の開示の方法、またはそれに準ずる方法にしたがって製造することができる。

[0075] 式(I)で表わされる化合物としては、前記式(Ic)

[化39]



で表される化合物が好ましい。

式(Ic)で表わされる化合物としては、

R^{1c} が3-カルボキシプロピル基、1-カルボキシエチル基、それぞれ置換基を有していてもよい C_{3-6} 直鎖アルキルスルホニル基、(カルボキシ- C_{5-7} シクロアルキル)- C_{1-3} アルキル基、(カルボキシフリル)-アルキル基、カルボキシ- C_{6-10} アリール基、(カルボキシ- C_{2-3} アルキル)- C_{6-10} アリール基または(カルボキシ- C_{1-3} アルキル)- C_{7-14} アラルキル基である化合物；

R^{1c} が置換基を有していてもよい(カルボキシ- C_{1-4} アルキル)- C_{6-10} アリール基である化合物；

R^{1c} が置換基を有していてもよい(カルボキシ- C_{2-3} アルキル)- C_{6-10} アリール基である化合物；

R^{1c} が置換基を有していてもよい(カルボキシ- C_{2-3} アルキル)-フェニル基である化合物；

R^{1c} が置換基を有していてもよい(カルボキシフリル)-アルキル基である化合物；

R^{2c} がアルカノイルオキシ基および／または水酸基を有する C_{3-6} アルキル基である化合物；

R^{2c} が水酸基、アセトキシ、プロピオニルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシおよびパルミトイルオキシから選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{3-6} アルキル基である化合物；

R^{2c} が2, 2-ジメチルプロピル、3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピルまたは3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピルである化合物；

R^{3c} がメチル基である化合物；

Wが塩素原子である化合物；

3位がR-配位で5位がS-配位である化合物；などが好ましい。

[0076] 前記式中、 R^{1c} は置換基を有していてもよい1-カルボキシエチル基、置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{3-6} 直鎖アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-6} 直鎖アルキル-スルホニル基、置換基を有していてもよい(カルボキシ- C_{5-7} シクロアルキル)- C_{1-3} アルキル基、または式 $-X^{1c}-X^{2c}-Ar-X^{3c}-X^{4c}-COOH$ (式中、 X^{1c} および X^{4c} はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキレン基を示し、 X^{2c} および X^{3c} はそれぞれ結合手、-O-または-S-を示し、Arは置換基を有していてもよい2価の芳香環基を示す。但し、 X^{1c} が結合手のとき、 X^{2c} は結合手を示し、 X^{4c} が結合手のとき、 X^{3c} は結合手を示す)で表される基を示す。

R^{1c} で示される置換基を有していてもよいカルボキシ- C_{3-6} 直鎖アルキル基における C_{3-6} 直鎖アルキル基としては、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルが挙げられる。これらのうち、n-プロピル、n-ブチルが好ましく、n-プロピルがより好ましい。

R^{1c} で示される置換基を有していてもよい C_{3-6} 直鎖アルキル-スルホニル基における C_{3-6} 直鎖アルキル基としては、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルが挙げられる。これらのうち、n-プロピル、n-ブチルが好ましく、n-プロピルがより好ましい。

R^{1c} で示される置換基を有していてもよい(カルボキシ- C_{5-7} シクロアルキル)- C_{1-3} アルキル基における C_{5-7} シクロアルキル基としては、シクロペンチル、シクロヘキシ

ル、シクロヘプチルが挙げられる。これらのうち、シクロペンチル、シクロヘキシルが好ましく、シクロヘキシルがより好ましい。

R^{1c} で示される置換基を有していてもよい(カルボキシ- C_{5-7} シクロアルキル)- C_{1-3} アルキル基における C_{1-3} アルキル基としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピルが挙げられる。これらのうち、メチル、エチルが好ましく、メチルがより好ましい。

R^{1c} としての式 $-X^{1c}-X^{2c}-Ar-X^{3c}-X^{4c}-COOH$ で表される基において、 X^{1c} および X^{4c} で示される「置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキレン基」における「 C_{1-4} アルキレン基」としては、例えば、メチレン、ジメチレン、トリメチレン、テトラメチレンなどが挙げられ、 C_{1-3} アルキレン基が好ましく、なかでも、直鎖状のものが好ましく用いられる。

[0077] Ar で示される「置換基を有していてもよい2価の芳香環基」における「2価の芳香環基」としては、例えば、2価の芳香族炭化水素基、2価の芳香族複素環基などが挙げられる。

ここで、2価の芳香族炭化水素基としては、例えば、 C_{6-10} アリール基(例、フェニル、ナフチルなど)から1個の水素原子を除去して形成される基などが挙げられ、2価の芳香族炭化水素基としては、フェニレンが好ましく用いられる。

2価の芳香族複素環基としては、例えば、環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個)含む芳香族複素環基から1個の水素原子を除去して形成される基などが挙げられる。

ここで、芳香族複素環基としては、例えばフリル、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、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族単環式複素環基(好ましくは、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、ピリジルなど)、および例えばベンゾフラ

ニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトリニル、インドリジニル、ピロロ[1,2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、イミダゾ[1,5-a]ピリジニル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジニル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ピリダジニル等の8~12員の芳香族縮合複素環基(好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環、より好ましくは前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環)等が挙げられる。

- [0078] X^{1c} および X^{4c} で示される「置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキレン基」における「 C_{1-4} アルキレン基」;ならびにArで示される「置換基を有していてもよい2価の芳香環基」における「2価の芳香環基」がそれぞれ有していてもよい置換基としては、(i) C_{1-6} のアルキル基または C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル等)でエステル化されていてもよいカルボキシ基、(ii) C_{1-6} アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等)またはアセトキシメチル、ピバロイルオキシメチル基のような C_{2-7} アルカノイルオキシ- C_{1-6} アルキルでモノまたはジ-置換されていてもよいリン酸基、(iii) スルホン酸基、(iv) C_{1-6} のアルキル基または C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ベンジル等)で置換されていてもよいスルホンアミド基、(v) C_{1-3} のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル等)でアルキル化されていてもよい水酸基およびスルフィド基、(vi)

カルバモイル基, (vii) 1ないし5個の置換基[例えば、水酸基、塩素、フッ素、アミノ、スルホニル基, C_{1-3} のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル等)で置換されていてもよいアミノ基]で置換されていてもよく、OまたはSを介して結合していてもよいフェニル基, (viii) C_{1-3} のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル等)でモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ基, (ix) C_{1-3} アルキル(例、メチル、エチル等)、ベンジル、フェニル等で1ないし3個置換されていてもよい環状アミノ基(例えば、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、4-メチルピペラジン、4-ベンジルピペラジン、4-フェニルピペラジン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、フタルイミド等の環状アミンから(水素原子を一個除いて)導かれる環状アミノ基などの窒素原子の外に酸素原子、硫黄原子を環構成原子として含んでいてもよい5~6員環状アミノ基), (x) N, O, Sから選ばれるヘテロ原子を1~4個含み、OまたはSを介して結合していても5-6員芳香族複素環基(例えば、ピリジル、イミダゾリル、インドリル、テトラゾリル等), (xi) ハロゲン原子(例、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素など), (xii) C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、カルボキシルおよびフェニルから選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等)、 C_{1-4} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等)または C_{1-4} アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、tert-ブチルチオ等)、(xiii) C_{5-7} シクロアルキル基(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等)、(xiv) C_{1-7} アルカノイルオキシ(例、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、ピバロイルオキシ等)が挙げられる。このような置換基は、置換可能位置に1ないし6個、好ましくは1ないし3個存在し得る。また、2個の置換基が結合して、 C_{3-6} アルキレン、 C_{3-6} アルキレンオキシ、 C_{3-6} アルキレンジオキシなどを形成していてもよく、例えば、フェニル基上の隣接した2個の置換基が結合して C_4 アルキレンを形成する場合は、テトラヒドロナフタレン基を形成することとなる。

[0079] R^{1c} としての式 $-X^{1c}-X^{2c}-Ar-X^{3c}-X^{4c}-COOH$ で表される基の具体例として

は、置換基を有していてもよい(カルボキシ-ヘテロアリール)-C₁₋₄ アルキル基[好ましくは、置換基を有していてもよい(カルボキシ-フリル)-C₁₋₄ アルキル基]、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₆₋₁₀ アリール)-C₁₋₄ アルキル基、置換基を有していてもよいカルボキシ-ヘテロアリール基、置換基を有していてもよいカルボキシ-C₆₋₁₀ アリール基、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁₋₄ アルキル)-ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁₋₄ アルキル)-C₆₋₁₀ アリール基[好ましくは、(カルボキシ-C₂₋₃ アルキル)-C₆₋₁₀ アリール基]、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁₋₄ アルキル)-ヘテロアリール-C₁₋₄ アルキル基、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁₋₄ アルキル)-C₇₋₁₄ アラルキル基[好ましくは、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁₋₃ アルキル)-C₇₋₁₄ アラルキル基]、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁₋₄ アルコキシ)-C₆₋₁₀ アリール基、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁₋₄ アルコキシ)-C₆₋₁₀ アリール-C₁₋₄ アルキル基、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁₋₄ アルキル)-C₆₋₁₀ アリールオキシ-C₁₋₄ アルキル基、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₆₋₁₀ アリールオキシ)-C₁₋₄ アルキル基、置換基を有していてもよい(カルボキシ-C₁₋₄ アルキルチオ)-ヘテロアリール基などが挙げられる。

ここで、ヘテロアリールとしては、前記した「芳香族複素環基」と同様なものが挙げられ、該ヘテロアリールは、前記した「芳香族複素環基」が有していてもよい置換基と同様な置換基を有していてもよい。また、C₆₋₁₀ アリールとしては、フェニル、ナフチル、アズレニルが挙げられ、フェニルが好ましく用いられ、該C₆₋₁₀ アリールは、前記した「芳香族複素環基」が有していてもよい置換基と同様な置換基を有していてもよい。

- [0080] R¹で示される置換基を有していてもよい(カルボキシフリル)-C₁₋₄ アルキル基におけるアルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、1,1-ジメチルエチル等のC₁₋₄ の直鎖または分枝状のアルキル基等が挙げられる。これらのうち、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル等のC₁₋₄ アルキル基が好ましく、メチル、エチル、n-プロピルがより好ましい。該カルボキシフリル基としては、例えば3-カルボキシ-2-フリル、4-カルボキシ-2-フリル、2-カルボキシ-3-フリル、2-カルボキシ-5-フリル等が挙げられ

ラルキル基などが好ましく、置換基を有していてもよい(カルボキシ- C_{1-4} アルキル)- C_{6-10} アリール基が好ましく、置換基を有していてもよい(カルボキシ- C_{2-3} アルキル)- C_{6-10} アリール基がさらに好ましく、とりわけ、置換基を有していてもよい(カルボキシ- C_{2-3} アルキル)-フェニル基が好ましい。

[0082] R^{2c} で示される、アルカノイルオキシ基または水酸基で置換されていてもよい C_{3-6} アルキル基における C_{3-6} アルキル基としては例えば、*n*-プロピル、イソプロピル、1, 1-ジメチルエチル、*n*-ブチル、イソブチル、*n*-ペンチル、2, 2-ジメチルプロピル、イソペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル等が挙げられる。これらのうち、イソプロピル、1, 1-ジメチルエチル、*n*-ブチル、イソブチル、2, 2-ジメチルプロピル、イソヘキシルが好ましく、2, 2-ジメチルプロピルが特に好ましい。

R^{2c} で示される、アルカノイルオキシ基または水酸基で置換されていてもよい C_{3-6} アルキル基におけるアルカノイルオキシ基としては例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、*tert*-ブトキシカルボニルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、ピバロイルオキシ、ラウリルオキシ、パルミトイルオキシ、ステアロイルオキシ等の C_{1-20} アルカノイルオキシ基(好ましくは、 C_{1-7} アルカノイルオキシ基など)などが挙げられる。これらのうち、アセトキシ、プロピオニルオキシ、*tert*-ブトキシカルボニルオキシ、パルミトイルオキシが好ましく、アセトキシが特に好ましい。アルカノイルオキシ基または水酸基は置換可能な位置に1~3個置換していてもよい。

R^{2c} で示されるアルカノイルオキシ基または水酸基で置換されていてもよい C_{3-6} アルキル基の好ましい例としては、2, 2-ジメチルプロピル、3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル、3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル、3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル、3-アセトキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピルおよび3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メチルプロピル等が挙げられる。これらのうち、2, 2-ジメチルプロピル、3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル、3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピルが特に好ましい。

また、 R^{2c} としては、アルカノイルオキシ基および/または水酸基を有する C_{3-6} アルキル基が好ましい。

[0083] R^{3c} で示される低級アルキル基としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基が挙げられる。とりわけ C_{1-3} のアルキル基が好ましい。 R^{3c} としてはとくにメチル基が薬理活性面から好ましい。

Wで示されるハロゲン原子としては、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素原子が挙げられる。とりわけ塩素原子が好ましい。

[0084] 式(Ic)で表わされる化合物は遊離体であっても、薬理学的に許容される塩であっても本発明に含まれる。このような塩としては、式(Ic)で表わされる化合物がカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基(例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等)や有機塩基(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等)などとの塩を形成していてもよい。

本発明の式(Ic)で表わされる化合物がアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸(例、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸等)、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩を形成してもよい。

[0085] 式(Ic)で表わされる化合物またはその塩は、3位と5位に不斉炭素が存在するが、立体異性体の混合物であってもよく、また公知手段で異性体を分離することもできる。7員環の面に対して3位と5位の置換基が逆方向を向いている異性体であるトランス体が好ましく、特に3位の絶対配置がR配置で、5位の絶対配置がS配置のものが好ましい。またラセミ体または光学活性体であってもよい。光学活性体は公知の光学分割手段によりラセミ体より分離することができる。

[0086] 本発明の式(Ic)で表わされる化合物またはその塩としては具体的には以下のものが好ましい。

N-プロパンスルホニル-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)]

−1−(3−ヒドロキシ−2, 2−ジメチルプロピル)−2−オキソ−1, 2, 3, 5−テトラヒドロ−4, 1−ベンゾオキサゼピン−3−イル]アセトアミド、もしくはその塩

(2R)−2−[[[(3R, 5S)−7−クロロ−5−(2, 3−ジメトキシフェニル)−1−(2, 2−ジメチルプロピル)−2−オキソ−1, 2, 3, 5−テトラヒドロ−4, 1−ベンゾオキサゼピン−3−イル]アセチル]アミノ]プロピオン酸、もしくはその塩

3−[3−[[[(3R, 5S)−7−クロロ−5−(2, 3−ジメトキシフェニル)−1−(2, 2−ジメチルプロピル)−2−オキソ−1, 2, 3, 5−テトラヒドロ−4, 1−ベンゾオキサゼピン−3−イル]アセチル]アミノ]フェニル]プロピオン酸、もしくはその塩

4−[[[(3R, 5S)−7−クロロ−5−(2, 3−ジメトキシフェニル)−1−(2, 2−ジメチルプロピル)−2−オキソ−1, 2, 3, 5−テトラヒドロ−4, 1−ベンゾオキサゼピン−3−イル]アセチル]アミノ]ブタン酸、もしくはその塩

トランス−4−[[[(3R, 5S)−1−(3−アセトキシ−2, 2−ジメチルプロピル)−7−クロロ−5−(2, 3−ジメトキシフェニル)−2−オキソ−1, 2, 3, 5−テトラヒドロ−4, 1−ベンゾオキサゼピン−3−イル]アセチル]−アミノ]メチル−1−シクロヘキサンカルボン酸、もしくはその塩

トランス−4−[[[(3R, 5S)−7−クロロ−5−(2, 3−ジメトキシフェニル)−1−(3−ヒドロキシ−2, 2−ジメチルプロピル)−2−オキソ−1, 2, 3, 5−テトラヒドロ−4, 1−ベンゾオキサゼピン−3−イル]アセチル]−アミノ]メチル−1−シクロヘキサンカルボン酸、もしくはその塩

3−[3−[[[(3R, 5S)−1−(3−アセトキシ−2, 2−ジメチルプロピル)−7−クロロ−5−(2, 3−ジメトキシフェニル)−2−オキソ−1, 2, 3, 5−テトラヒドロ−4, 1−ベンゾオキサゼピン−3−イル]アセチル]アミノ]−4−フルオロフェニル]プロピオン酸、もしくはその塩

3−[3−[[[(3R, 5S)−7−クロロ−5−(2, 3−ジメトキシフェニル)−1−(3−ヒドロキシ−2, 2−ジメチルプロピル)−2−オキソ−1, 2, 3, 5−テトラヒドロ−4, 1−ベンゾオキサゼピン−3−イル]アセチル]アミノ]−4−メチルフェニル]プロピオン酸、もしくはその塩

3−[3−[[[(3R, 5S)−1−(3−アセトキシ−2, 2−ジメチルプロピル)−7−クロロ

—5—(2,3-ジメトキシフェニル)—2-オキソ—1,2,3,5-テトラヒドロ—4,1-ベンゾオキサゼピン—3-イル]アセチル]アミノ]—4-メチルフェニル]プロピオン酸、もしくはその塩

3-[3-[[[(3R,5S)-7-クロロ—5-(2,3-ジメトキシフェニル)—1-(3-ヒドロキシ—2,2-ジメチルプロピル)—2-オキソ—1,2,3,5-テトラヒドロ—4,1-ベンゾオキサゼピン—3-イル]アセチル]アミノメチル]フェニル]プロピオン酸、もしくはその塩

3-[3-[[[(3R,5S)—1-(3-アセトキシ—2,2-ジメチルプロピル)—7-クロロ—5-(2,3-ジメトキシフェニル)—2-オキソ—1,2,3,5-テトラヒドロ—4,1-ベンゾオキサゼピン—3-イル]アセチル]アミノメチル]フェニル]プロピオン酸、もしくはその塩

3-[3-[[[(3R,5S)-7-クロロ—5-(2,3-ジメトキシフェニル)—1-(3-ヒドロキシ—2,2-ジメチルプロピル)—2-オキソ—1,2,3,5-テトラヒドロ—4,1-ベンゾオキサゼピン—3-イル]アセチル]アミノ]—4-メトキシフェニル]プロピオン酸、もしくはその塩

2-[2-[[[(3R,5S)-7-クロロ—5-(2,3-ジメトキシフェニル)—1-(3-ヒドロキシ—2,2-ジメチルプロピル)—2-オキソ—1,2,3,5-テトラヒドロ—4,1-ベンゾオキサゼピン—3-イル]アセチル]アミノ]エチル]フラン—3-カルボン酸、もしくはその塩

3-[3-[[[(3R,5S)-7-クロロ—5-(2,3-ジメトキシフェニル)—1-(3-ヒドロキシ—2,2-ジメチルプロピル)—2-オキソ—1,2,3,5-テトラヒドロ—4,1-ベンゾオキサゼン—3-イル]アセチル]アミノ]—4-フルオロフェニル]プロピオン酸、もしくはその塩

3-[3-[[[(3R,5S)-7-クロロ—5-(2,3-ジメトキシフェニル)—1-(3-ヒドロキシ—2,2-ジメチルプロピル)—2-オキソ—1,2,3,5-テトラヒドロ—4,1-ベンゾオキサゼピン—3-イル]アセチル]アミノフェニル]プロピオン酸、もしくはその塩

4-[3-[[[(3R,5S)-7-クロロ—5-(2,3-ジメトキシフェニル)—1-(3-ヒドロキシ—2,2-ジメチルプロピル)—2-オキソ—1,2,3,5-テトラヒドロ—4,1-ベンゾオキサゼピン—3-イル]アセチル]アミノ]—4-メトキシフェニル]ブタン酸、もしくはその塩

5-[3-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-メトキシフェニル]ペンタン酸、もしくはその塩

5-[3-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]アミノ]-4-フルオロフェニル]ペンタン酸、もしくはその塩などが挙げられる。

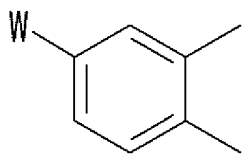
[0087] 上記式(Ic)で表わされる化合物またはその塩は、例えば、EPA567026号、WO95/21834(特願平6-15531号に基づく国際出願)、EPA645377(特願平6-229159号に基づく出願)、EPA645378(特願平6-229160号に基づく出願)などの公報、WO01/98282(特願2000-190253号に基づく国際出願)などに開示の方法、またはそれに準ずる方法にしたがって製造することができる。

本発明の式(I)で表される化合物の原料化合物も、上記と同様の塩が用いられるが、反応に支障のない限り特に限定されない。

[0088] 式(II)で表される化合物における各定義の好適な例は、以下の通りである。

環Aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」の置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、炭素数1~4個の置換されていてもよい低級アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル等)、炭素数1~4個の置換されていてもよい低級アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等)、水酸基、ニトロ基、シアノなどが挙げられる。環Aはこれらの置換基を1~3個、好ましくは1~2個有していてもよい。また、これらの置換基は、隣接する置換基どうしで環を形成してもよい。炭素数1~4個の置換されていてもよい低級アルキル基および炭素数1~4個の置換されていてもよい低級アルコキシ基における置換基としてはハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)等が挙げられ、任意の置換可能な位置に1~3個置換していてもよい。環Aとしてはハロゲン原子で置換されたベンゼン環が好ましく、塩素原子で置換されたベンゼン環が特に好ましい。環Aとしては式

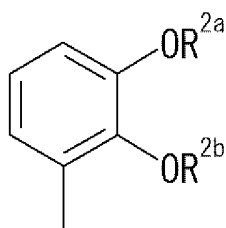
[化40]



[式中、Wはハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)を示す。]で示されるベンゼン環が好ましく、なかでもWが塩素原子であることが好ましい。

環Bで示される「置換されていてもよいベンゼン環」の置換基としては、前記した環Aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基と同様の数の同様の基などが用いられる。環Bとしては炭素数1～4個の低級アルコキシ基で置換されたベンゼン環が好ましく、なかでも式

[化41]



[式中、R^{2a}およびR^{2b}はそれぞれ独立して水素原子または炭素数1～4個の低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルなど)を示す。]で表されるベンゼン環が好ましく、R^{2a}およびR^{2b}の両方がメチル基であることが特に好ましい。

[0089] 環Cで示される「さらに置換されていてもよい芳香環」における芳香環としては、芳香族炭化水素環または芳香族複素環が挙げられる。該芳香族炭化水素環としては、例えば、ベンゼン環、ナフタレン環などが挙げられ、好ましくはベンゼン環が挙げられる。該芳香族複素環(環C'で示される「さらに置換されていてもよい芳香族複素環」における芳香族複素環)としては、例えば、環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個)含む芳香族複素環などが挙げられる。

[0090] 該芳香族複素環としては、例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、フラザン、1,

2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等の5ないし6員の単環式芳香族複素環、および、例えばベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾ[b]チオフェン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサゾール、1,2-ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾピラン、1,2-ベンゾイソチアゾール、1H-ベンゾトリアゾール、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、ナフチリジン、プリン、プテリジン、カルバゾール、 α -カルボリン、 β -カルボリン、 γ -カルボリン、アクリジン、フェノキサジン、フェノチアジン、フェナジン、フェノキサチン、チアントレン、フェナトリジン、フェナトロリン、インドリジン、ピロロ[1,2-b]ピリダジン、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン、イミダゾ[1,2-a]ピリジン、イミダゾ[1,5-a]ピリジン、イミダゾ[1,2-b]ピリダジン、イミダゾ[1,2-a]ピリミジン、1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン、1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン等の8~12員の縮合芳香族複素環(好ましくは、前記した5ないし6員の単環式芳香族複素環がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の単環式芳香族複素環の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環、より好ましくは前記した5ないし6員の単環式芳香族複素環がベンゼン環と縮合した複素環)等が挙げられる。

環Cとしては単環式芳香族複素環、ベンゼン環などが好ましく、中でも、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾールなどの5員の単環式芳香族複素環が好ましい。

- [0091] また、環Cは脱プロトン化しうる水素原子を有する芳香環または脱プロトン化しうる水素原子を有さない芳香環の何れであってもよいが、脱プロトン化しうる水素原子を有さない芳香環が好ましい。脱プロトン化しうる水素原子を有さない芳香環としては、本来的に脱プロトン化しうる水素原子を有さない芳香環(例えば、ベンゼン環、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾールなど)のほか、脱プロトン化しうる水素原子が置換された芳香環(例えば、環構成窒素原子上の水素原子が置換されるか、または環構成窒素原子を介してX^{1a}または/およびX^{1b}と結合するピロール、ピラゾール、イミダゾールなど)が挙げられる。

[0092] 環Cで示される「さらに置換されていてもよい芳香環」における芳香環が有しているもよい置換基としては、(i)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} のアルキル基またはハロゲン化されていてもよい C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル等)でエステル化されていてもよいカルボキシ基、(ii)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等)またはアセトキシメチル、ピバロイルオキシメチル基のような C_{2-7} アルカノイルオキシ- C_{1-6} アルキルでモノまたはジ置換されていてもよいリン酸基、(iii)スルホン酸基、(iv)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} のアルキル基またはハロゲン化されていてもよい C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ベンジル等)で置換されていてもよいスルホンアミド基、(v)ハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル等)で置換されていてもよい水酸基およびスルフィド基、(vi)カルバモイル基、(vii)1ないし5個の置換基(例えば、水酸基、塩素、フッ素、アミノスルホニル基、 C_{1-3} のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル等)で置換されていてもよいアミノ基]で置換されていてもよく、OまたはSを介して結合していてもよいフェニル基、(viii)ハロゲン化されていてもよい C_{1-3} のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル等)でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、(ix) C_{1-3} アルキル(例、メチル、エチル等)、ベンジル、フェニル等で1ないし3個置換されていてもよい環状アミノ基(例えば、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、4-メチルピペラジン、4-ベンジルピペラジン、4-フェニルピペラジン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、フタルイミド等の環状アミンから(水素原子を一個除いて)導かれる環状アミノ基などの窒素原子の外に酸素原子、硫黄原子を環構成原子として含んでもよい5~6員環状アミノ基)、(x)N、O、Sから選ばれるヘテロ原子を1~4個含み、OまたはSを介して結合していても5~6員芳香族複素環基(例えば、ピリジル、イミダゾリル、インドリル、テトラゾリル等)、(xi)ハロゲン原子(例、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素など)、(xii)ハロゲン原子、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、カルボキシおよびフェニルから選ばれる置換基でそれ

ぞれ置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等)、 C_{1-4} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等)または C_{1-4} アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、tert-ブチルチオ等)、(xiii) C_{5-7} シクロアルキル基(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等)、(xiv)ハロゲン化されていてもよい C_{1-7} アルカノイルオキシ(例、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、tert-ブチンカルボニルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、ピバロイルオキシ等)が挙げられる。このような置換基は、置換可能位置に1ないし6個、好ましくは1ないし3個存在し得る。また、2個の置換基が結合して、 C_{3-6} アルキレン、 C_{3-6} アルキレンオキシ、 C_{3-6} アルキレンジオキシなどを形成していてもよく、例えば、フェニル基上の隣接した2個の置換基が結合して、 C_4 アルキレンを形成する場合は、テトラヒドロナフチル基を形成する。

[0093] R^1 で示される「置換されていてもよい水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基」における低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキルが挙げられる。なかでも、 C_{3-6} アルキル基が好ましく、 C_{4-5} アルキル基がより好ましい。とりわけイソブチル、ネオペンチル等の分枝状 C_{4-5} アルキル基が好ましい。

R^1 で示される「置換されていてもよい水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基」における低級アルキル基が有していてもよい置換基としては、例えば、炭素数 C_{2-20} アルカノイルまたは C_{1-7} アルキルで置換されていてもよい水酸基などが挙げられる。このような置換基としては、例えば水酸基、アセチルオキシ(アセトキシ)、プロピオニルオキシ、tert-ブチンカルボニルオキシ、パルミトイルオキシ、ジメチルアミノアセチルオキシ、2-アミノプロピオニルオキシ等が挙げられる。このような置換基は置換可能な位置に1~3個置換していてもよい。

[0094] R^1 としては、例えば、1-プロピル、1-イソプロピル、1-イソブチル、1-ネオペンチル、2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル

ー2ーメチルプロピル、3ーアセトキシー2,2ージメチルプロピル、3ーアセトキシー2ーヒドロキシメチルー2ーメチループロピル、3ーアセトキシー2ーアセトキシメチルー2ーメチルプロピル、[1ー(ヒドロキシメチル)シクロブチル]メチル等が挙げられ、なかでも、2,2ージメチルー3ーヒドロキシプロピル、3ーヒドロキシー2ーヒドロキシメチルー2ーメチルプロピル、3ーアセトキシー2,2ージメチルプロピル、3ーアセトキシー2ーヒドロキシメチルー2ーメチループロピル、3ーアセトキシー2ーアセトキシメチルー2ーメチルプロピルなどが好ましい。

- [0095] X^{1a} で示される「置換されていてもよい低級アルキレン」における低級アルキレンとしては、例えば、メチレン、ジメチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンなどの C_{1-6} アルキレンが挙げられ、なかでもメチレン、ジメチレン、トリメチレン、テトラメチレンなどの直鎖状 C_{1-4} アルキレンが好ましく、直鎖状 C_{1-3} アルキレンがより好ましい。

X^{1a} で示される「置換されていてもよい低級アルキレン」における低級アルキレンが有していてもよい置換基としては、前記した環Cで示される「さらに置換されていてもよい芳香環」における芳香環が有していてもよい置換基と同様の基およびオキシ基などが用いられ、このような置換基は、置換可能位置に1ないし6個、好ましくは1ないし3個存在し得る。

X^{1a} としては結合手、直鎖状 C_{1-3} アルキレンが好ましく、メチレンが特に好ましい。

- [0096] X^{1b} で示される「置換されていてもよい低級アルキレン」における低級アルキレンとしては X^{1a} で示される「置換されていてもよい低級アルキレン」における低級アルキレンと同様の基などが挙げられ、 X^{1b} で示される「置換されていてもよい低級アルキレン」における低級アルキレンが有していてもよい置換基としては X^{1a} で示される「置換されていてもよい低級アルキレン」における低級アルキレンが有していてもよい置換基と同様の数の同様の基などが用いられる。

X^{1b} としては結合手、直鎖状 C_{1-3} アルキレンが好ましく、結合手が特に好ましい。

- [0097] X^2 としては結合手が好ましい。

X^3 で示される「置換されていてもよい二価の炭化水素基」における「二価の炭化水素基」としては、炭化水素基から1個の水素原子を除去して形成される基などが挙げ

られる。該炭化水素基としては、 C_{1-7} の直鎖または分枝状のアルキル基(例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、1,1-ジメチルエチル、*n*-ペンチル、3-メチルブチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、*n*-ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、2-エチルブチル、1-エチルブチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル)、 C_{3-7} のシクロアルキル基(シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル等)、 C_{2-6} の直鎖または分枝状のアルケニル基(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等)、 C_{6-10} アリール基(例えば、フェニル、ナフチル基)および C_{7-14} アリールアルキル基(例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル)等が挙げられる。

[0098] X^3 で示される「置換されていてもよい二価の炭化水素基」における「二価の炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、前記した X^{1a} で示される「置換されていてもよい低級アルキレン」における低級アルキレンが有していてもよい置換基と同様の基およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキリデン(例えば、メチリデン、エチリデン、プロピリデン、イソプロピリデン、ブテニリデンなど)、ビニリデン、シクロヘキシリデン、ベンジリデンなどが用いられ、これらの置換基は、置換可能な位置に1ないし6個、好ましくは1ないし3個存在し得る。

[0099] X^3 で示される「置換されていてもよい二価の炭化水素基」における「二価の炭化水素基」としては、(1)直鎖部分を構成する炭素数が1~7個(好ましくは1~4個)である直鎖状もしくは分枝状のアルキレン(例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、プロピレン、エチルメチレン、エチルエチレン、プロピルエチレン、ブチルエチレン、メチルテトラメチレン、メチルトリメチレンなど)、(2)直鎖部分を構成する炭素数が2~7個(好ましくは2~4個

)である二重結合を含んでいる炭素鎖(例えば、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン、メチルプロペニレン、エチルプロペニレン、プロピルプロペニレン、メチルブテニレン、エチルブテニレン、プロピルブテニレン、メチルブタジエニレン、エチルブタジエニレン、プロピルブタジエニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン、ペンタジエニレン、ヘキサジエニレン、ヘプタジエニレンなど)、(3)フェニレン(例えば、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレンなど)、(4)フェニレンとアルキレンおよび/またはアルケニレンを組み合わせた二価の基(例えば、 $\text{H}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 -$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 -$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2 -$ など)などが好ましい。

X^3 としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン等の C_{1-4} アルキレン、ビニレン、プロペニレン、フェニレンなどが好ましい。

[0100] Yで示される「エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基」としては、カルボキシル、炭素数2ないし7の低級アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニルなど)、 C_{7-14} アリールオキシカルボニル(例、フェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル)、 C_{8-12} アラルキルオキシカルボニル(例、ベンジルオキシカルボニルなど)、カルバモイル、 $\text{N}-\text{C}_{1-6}$ アルキルカルバモイル、 $\text{N}, \text{N}-\text{ジC}_{1-6}$ アルキルカルバモイル、 $\text{N}-\text{C}_{8-12}$ アラルキルカルバモイル、 $\text{N}, \text{N}-\text{ジC}_{8-12}$ アラルキルカルバモイル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニルなどが挙げられる。なかでも、Yとしてはカルボキシル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどが好ましく、カルボキシルが特に好ましい。

[0101] 式(II)で表わされる化合物は遊離体であっても、薬理学的に許容される塩であっても本発明に含まれる。このような塩としては、式(II)で表わされる化合物がカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基(例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等)や有機塩基(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン

、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン、t-ブチルアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等)などとの塩を形成していてもよい。

本発明の式(II)で表わされる化合物がアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸(例、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等)、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩を形成してもよい。

[0102] 式(II)で表される化合物またはその塩は、3位と5位に不斉炭素が存在するが、立体異性体の混合物であってもよく、また公知手段で異性体を分離することもできる。7員環の面に対して3位と5位の置換基が逆方向を向いている異性体であるトランス体が好ましく、特に式[IIa]で表される絶対配置のものが好ましい。また、式(II)で表される化合物またはその塩はラセミ体または光学活性体の何れであってもよく、光学活性体は公知の光学分割手段によりラセミ体から分離することができる。

本発明の式(II)で表わされる化合物またはその塩としては、具体的には以下のものなどが特に好ましい。

(1) X^{1b} が結合手であって、Yがエステル化されていてもよいカルボキシル基である化合物；

(2) 環Aがハロゲン原子で置換されたベンゼン環である化合物；

(3) 環Bが低級アルコキシ基で置換されたベンゼン環である化合物；

(4) 環Cがさらに置換されていてもよい単環式芳香族複素環である化合物；

(5) 環Cがさらに置換されていてもよいベンゼン環である化合物；

(6) 環Cがさらに置換されていてもよい脱プロトン化する水素原子を有さない芳香環である化合物；

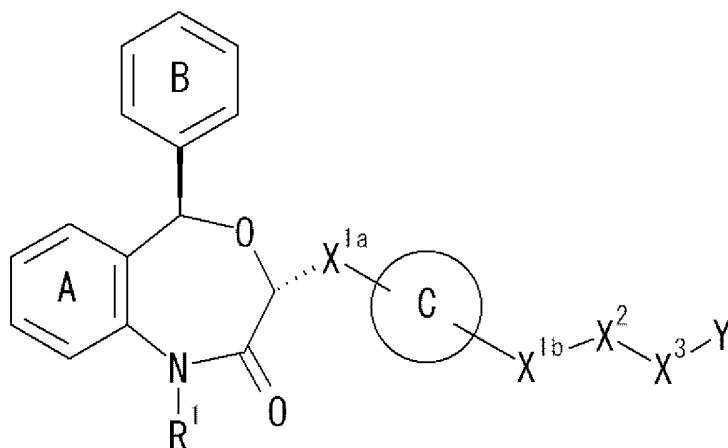
(7) X^{1a} が C_{1-3} アルキレンである化合物；

(8) X^2 が結合手である化合物；

(9) X^3 が C_{1-4} アルキレンである化合物；

(10)式(II)が、式(IIa)

[化42]



[式中、各記号は式(II)におけるものと同意義を示す。]である化合物；

(11) 3-(2-{3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]プロピル}-1,3-チアゾール-5-イル)プロピオン酸、3-(2-{2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]エチル}-1,3-チアゾール-4-イル)プロピオン酸、またはそれらの塩；

(12) (2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-オキサゾール-5-イル)プロピオン酸、(2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル}-1,3-オキサゾール-5-イル)酢酸、またはそれらの塩；

(13) 5-(3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンタン酸、5-(3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンタン酸、5-(3-[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)

)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンタン酸、(4-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}フェニル)酢酸、またはそれらの塩；

式(II)で表される化合物は、例えば、WO2005/012272号公報に開示された方法により製造することができる。

- [0103] 本発明で用いられる式(I)および(II)で表されるSSI化合物は毒性が低く(例えば、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、薬物相互作用、癌原性などの点から医薬として、より優れている)、そのまま医薬として、または自体公知の薬学的に許容しうる担体などと混合して医薬組成物として、哺乳動物(例えば、ヒト、サル、ウシ、ウマ、ブタ、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ヒツジ、ヤギ等)に対して安全に用いることができる。

本発明を実施する上では、式(Ib)および(II)で表されるSSI化合物の使用が好ましい。

- [0104] 本発明の剤において、活性成分であるスクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物もしくはそのプロドラッグまたはその塩(以下、「SSI化合物またはそのプロドラッグ」と称することもある)は、原末のままでよいが、通常製剤用担体、例えば賦形剤(例えば、炭酸カルシウム、カオリン、炭酸水素ナトリウム、乳糖、澱粉類、結晶セルロース、タルク、グラニュー糖、多孔性物質等)、結合剤(例えば、デキストリン、ゴム類、アルコール化澱粉、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン等)、崩壊剤(例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポピドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化澱粉等)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、澱粉、安息香酸ナトリウム等)、着色剤(例えば、タール色素、カラメル、三二酸化鉄、酸化チタン、リボフラビン類等)、矯味剤(例えば、甘味類、香料等)、安定剤(例えば、亜硫酸ナトリウム等)および保存剤(例えば、パラベン類、ソルビン酸等)等の中から適宜、適量用いて、常法に従って調製された形で投与される。前記製剤を含む本発明の剤は、SSI化合物またはそのプロドラッグを疾病を治療お

よび予防するのに有効な量を適宜含有する。SSI化合物またはそのプロドラッグの本発明製剤中の含有量は、通常製剤全体の0.1ないし100重量%である。また本発明で用いられる製剤は、活性成分としてSSI化合物またはそのプロドラッグ以外の他の医薬成分を含有していてもよく、これらの成分は本発明の目的が達成される限り特に限定されず、適宜適当な配合割合で使用が可能である。剤形の具体例としては、例えば錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、徐放性注射剤、吸入剤、軟膏剤等が用いられる。これらの製剤は常法(例えば日本薬局方記載の方法等)に従って調製される。

- [0105] 具体的には、錠剤の製造法は、SSI化合物またはそのプロドラッグをそのまま、賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、適当な方法で顆粒とした後、滑沢剤等を加え、圧縮成型するかまたは、SSI化合物またはそのプロドラッグをそのまま、または賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、直接圧縮成型して製するか、またはあらかじめ製した顆粒にそのまま、もしくは適当な添加剤を加えて均等に混和した後、圧縮成型しても製造することもできる。また、本剤は、必要に応じて着色剤、矯味剤等を加えることができる。さらに、本剤は、適当なコーティング剤で剤皮を施すこともできる。注射剤の製造法は、SSI化合物またはそのプロドラッグの一定量を、水性溶剤の場合は注射用水、生理食塩水、リンゲル液等、非水性溶剤の場合は通常植物油等に溶解、懸濁もしくは乳化して一定量とするか、またはSSI化合物またはそのプロドラッグの一定量をとり注射用の容器に密封して製することができる。

経口用製剤担体としては、例えばデンプン、マンニトール、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等の製剤分野において常用されている物質が用いられる。注射用担体としては、例えば蒸留水、生理食塩水、グルコース溶液、輸液剤等が用いられる。その他、製剤一般に用いられる添加剤を適宜添加剤することもできる。

- [0106] また、本発明の製剤は、徐放性製剤として用いることもできる。該徐放性製剤は、例えば水中乾燥法(o/w法、w/o/w法等)、相分離法、噴霧乾燥法あるいはこれら

に準ずる方法によって製造されたマイクロカプセル(例えばマイクロスフェア・マイクロカプセル、マイクロパーティクル等)をそのまま、あるいはこのマイクロカプセルまたは球状、針状、ペレット状、フィルム状、クリーム状の医薬組成物を原料物質として種々の剤型に製剤化し、投与することができる。該剤型としては、例えば非経口剤(例えば、筋肉内、皮下、臓器等への注射または埋め込み剤;鼻腔、直腸、子宮等への経粘膜剤等)、経口剤(例えば、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、懸濁剤等)等が挙げられる。

- [0107] 該徐放性製剤が注射剤である場合は、マイクロカプセルを分散剤(例えば、Tween 80, HCO-60等の界面活性剤;カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム等の多糖類;硫酸プロタミン、ポリエチレングリコール等)、保存剤(例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン等)、等張化剤(例えば、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等)、局所麻酔剤(例えば、塩酸キシロカイン、クロロブタノール等)等とともに水性懸濁剤とするか、植物油(例えば、ゴマ油、コーン油等)あるいはこれにリン脂質(例えば、レシチン等)を混合したもの、または中鎖脂肪酸トリグリセリド(例えば、ミグリオール812等)とともに分散して油性懸濁剤として徐放性注射剤とする。

該徐放性製剤がマイクロカプセルである場合、その平均粒子径は、約0.1ないし約300 μm であり、好ましくは、約1ないし約150 μm 、さらに好ましくは約2ないし約100 μm である。

マイクロカプセルを無菌製剤にするには、製造全工程を無菌にする方法、ガンマ線で滅菌する方法、防腐剤を添加する方法等が挙げられるが、特に限定されない。

- [0108] 本発明の剤の投与量は、投与経路、症状、患者の年齢あるいは体重等によっても異なるが、例えば、動脈硬化症の予防・治療剤として成人患者に経口的に投与する場合、SSI化合物として1日当たり1~400mg/日、好ましくは6~120mg/日を1~数回に分けて投与するのが望ましい。投与経路は経口、非経口のいずれでもよい。

また、本発明の剤の例としての徐放性製剤の投与量は、投与経路、症状、患者の年齢あるいは体重等の他に、放出の持続時間等によっても種々異なるが、活性成分

の有効濃度が体内で保持される量であれば特に制限されず、その投与回数は、1日ないし3日あるいは1週間ないし3ヶ月に1回等状況によって適宜選ぶことができる。

[0109] SSI化合物は他の薬物および外科的手法と併用することができる。従って、本発明はまた、SSI化合物と他の薬物とを組み合わせる併用剤を提供する。

本発明の併用剤においてSSI化合物と併用し得る薬物(以下、併用薬物と略記する場合がある)としては、例えば、SSI化合物以外の黄色腫治療効果を有する薬物、あるいは黄色腫形成を促進する各種疾患のいずれかに対して予防・治療効果を示す薬物などが挙げられる。

SSI化合物以外の黄色腫治療効果を有する薬物としては、例えば、HMG-CoA還元酵素阻害薬(例:米国特許4,444,784号公報を参照)、プロブコール、フィブレート系薬剤、コレステロール吸収抑制薬(例えば、エゼチマイブ)、等の高脂血症治療薬;米国出願公開2003/0171251号公報に一般式(I)として開示される化合物;米国特許6,653,346号公報に一般式(I)として開示されるベンゾフラン誘導体等;ニコチン酸製剤;コレスチラミンなどの陰イオン交換樹脂;等が挙げられるが、それらに限定されない。

SSI化合物以外の黄色腫治療効果を有する薬物としては、例えば、HMG-CoA還元酵素阻害薬(例:米国特許4,444,784号公報を参照)、米国出願公開2003/0171251号公報に一般式(I)として開示される化合物、米国特許6,653,346号公報に一般式(I)として開示されるベンゾフラン誘導体等、フィブレート系薬剤、ニコチン酸製剤、コレスチラミンなどの陰イオン交換樹脂、コレステロール吸収抑制薬エゼチマイブ等が挙げられるが、それらに限定されない。

[0110] 一方、黄色腫形成を促進する各種疾患、要因として自己免疫性高脂血症や胆道閉塞性肝疾患、炎症性疾患、外来刺激(紫外線、物理的負荷など)などが知られているが、それらのいずれかに対して予防・治療効果を示す薬物としては、例えば、抗炎症薬、抗リウマチ薬、抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬、抗アレルギー薬、抗血管障害薬、抗癌薬、胆汁酸製剤などが挙げられるが、それらに限定されない。

より具体的には、抗炎症薬としては、例えば、シクロオキシゲナーゼ(COX)阻害薬である非ステロイド消炎鎮痛薬(例えば、各種アスピリンなどのサリチル酸系薬剤、メ

フェナム酸、フルフェナム酸などのアントラニール系薬剤、インドメタシン、スリンダク、アセメタシンなどのインドール酢酸系薬剤、ジクロフェナック、フェンブフェンなどのフェニル酢酸系薬剤、イブプロフェン、ケイトプロフェン、ロキソプロフェン、ナプロキセン、チアプロフェンなどのプロピオン系薬剤、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカムなどのオキシカム系薬剤、ケトフェニルブタゾンなどのピラゾロン系薬剤等)、抗サイトカイン薬(例:抗TNF- α 抗体、抗IL-6抗体などの抗サイトカイン抗体、サイトカイン遺伝子のアンチセンスオリゴヌクレオチド、サイトカイン結合蛋白質等)などが挙げられる。

抗リウマチ薬としては、例えば、金チオリンゴ酸ナトリウム、オーラノフィンなどの金製剤、ブシラミン、ペニシラミンなどのペニシラミン系薬剤、ロベンザリット二ナトリウムなどのロベンザリット系薬剤、アクリタット、サラゾスルファピリジン、メトレキサート、ミゾリピン、シクロスポリン、アザチオプリン、シクロフォスファミド、ファルネシル酸プレドニゾロン等が挙げられる。

抗菌薬としては、例えば、ペニシリン系抗生物質(例:サワシリン、パセトシン、ヤマシリン、バカシル、ビクシリン、ペントレックス等)、セフェム系抗生物質(例:ケフレックス、ケフラルール、セフゾン、トミロン、セフスパン、パンスポリン等)、マクロライド系抗生物質(例:エリスロシン、クラリス、クラリシッド、ルリッド、ジョサマイシン等)、テトラサイクリン系抗生物質(例:ミノマイシン、ビブラマイシン、ヒドラマイシン、レダマイシン等)、ホスホマイシン系抗生物質(例:ホスミシン、ユーコシン等)、アミノグリコシド系抗生物質(例:カナマイシン等)、ニューキノロン系抗菌剤(例:クラビット、タリビッド、バクシダール、トスキサシン、オゼックス等)等が、抗真菌薬としては、例えば、ポリエン系抗真菌薬(例:トリコマイシン、アムホテリシンB、ナイスタチン等)、イミダゾール系抗真菌薬(例:エコナゾール、ミコナゾール、クロトリマゾール等)、トリアゾール系抗真菌薬(例:フルコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール等)、アリルアミン系抗真菌薬(例:ブテナフィン、塩酸テルビナフィン等)、フルシトシン(5-FC)系抗真菌薬(例:フルシトシン等)等が、抗ウイルス薬としては、例えば、核酸合成阻害型抗ウイルス薬(例:アシクロビル、ガンシクロビル、ビダラビン、ホスカルネット、ジドブジン、ラミブジン、ジダノシン等)、細胞内進入抑制型抗ウイルス薬(例:アマンタジン、ザナミビル、オセル

タミビル等)、宿主感染防御能亢進型抗ウイルス薬(例:インターフェロン、イソプリノシン等)等がそれぞれ挙げられる。

抗アレルギー薬としては、例えば、抗ヒスタミン系抗アレルギー薬(例:ケチフェン、アゼラスチン、オキサトミド、メキタジン、塩酸エピナスチン、テルフェナジン等)、非抗ヒスタミン系抗アレルギー薬(例:塩酸オザグレル、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レピリナスト、アンレキサノクス等)等が挙げられる。

抗血管障害薬としては、例えば、シロスタゾール、アブシキシマブ等が挙げられる。

抗癌薬としては、例えば、分子標的薬(例:トラスツズマブ、リタキシマブ、イマチニブ、ゲフィチニブ等)、アルキル化薬(例:サイクロフォスファミド、シスプラチン等)、代謝拮抗薬(例:メトトレキサート、6-メルカプトプリン、5-FU等)、抗生物質(例:ブレオマイシン、アドリアマイシン、アクチノマイシンD等)、植物アルカロイド(例:ビンクリスチン、ビンブラスチン、パクリタキセル等)、ホルモン(例:プレドニゾロン、タモキシフェン等)等が挙げられる。

胆汁酸製剤としては、ケノデオキシコール酸製剤、ウルソデオキシコール酸製剤等が挙げられる。

- [0111] 本発明に用いられるSSI化合物と併用薬物の投与形態は特に限定されず、投与時に、SSI化合物と併用薬物とが組み合わされていてもよい。このような投与形態としては、例えば、(1)SSI化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤(いわゆる合剤)の投与、(2)SSI化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3)SSI化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4)SSI化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5)SSI化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、SSI化合物→併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)などが挙げられる。

本発明で、例えば「SSI化合物と併用薬物との併用」という場合は、両薬物の上記の投与形態のいずれの態様における併用をも意味し、また、「SSI化合物と併用薬物とを組み合わせる剤」という場合は、両薬物が上記の投与形態のいずれの態様

において併用されるために調整された剤をも意味する。

なお、併用薬物との併用時においては、SSI化合物は他の併用薬物の黄色腫に対する治療・予防効果を増強していると捕らえることができる。

併用薬物の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、SSI化合物と併用薬物の配合比は、併用薬物の種類、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えばヒトに対して併用薬物としてHMG-CoA還元酵素阻害薬を投与する場合、HMG-CoA還元酵素阻害薬1重量部に対し、SSI化合物を0.01ないし100重量部用いればよい。

- [0112] 上述のように、黄色腫改善作用を有する化合物は組織の損傷、機能不全に対して予防・治療効果を示すことから、SSI化合物は、そのまま、あるいは適当な賦形剤等の添加物とともに、医薬以外の皮膚外用剤(医薬部外品、化粧品など;以下、単に「本発明の外用剤」と略記する場合がある)として、皮膚の損傷・変性防止のために用いることができる。

本発明の外用剤は、水溶液、油液、その他の溶液、乳液、クリーム、ゲル、懸濁液、マイクロカプセル、粉末、顆粒等の形態をとり得る。それ自体既知の方法でこれらの形態に調製した上で、ローション製剤、乳液剤、クリーム剤、軟膏剤、硬膏剤、ハップ剤、エアゾール剤等として、身体に塗布、貼付、噴霧することができる。

- [0113] 本発明の外用剤には、通常使用されている賦形剤、香料等をはじめ、油脂類、界面活性剤、防腐剤、金属イオン封鎖剤、水溶性高分子、増粘剤、粉末成分、紫外線防御剤、保湿剤、他の薬効成分、酸化防止剤、pH調整剤、洗浄剤、乾燥剤、乳化剤等を適宜配合できる。

油脂類としては、例えば、液体油脂(例:アボガド油、ツバキ油等)、固体油脂(例:カカオ脂、ヤシ油、馬脂、硬化ヤシ油等)、ロウ類(例:ミツロウ、キャンデリラロウ、綿ロウ、カルナウバロウ等)、炭化水素油(例:流動パラフィン、パラフィン等)、高級脂肪酸(例:ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸等)、高級アルコール(例:ラウリルアルコール等の直鎖アルコール、モノステアリルグリセリンエーテル(バチルアルコール)等の分岐鎖アルコール等)、合成エステル油(例:ミリスチン酸

イソプロピル、オクタン酸セチル等)、シリコーン類(例:ジメチルポリシロキサン等の鎖状ポリシロキサン、デカメチルポリシロキサン等の環状ポリシロキサン、3次元網目構造を形成しているシリコーン樹脂、シリコーンゴム等)が挙げられる。

- [0114] 界面活性剤としては、アニオン界面活性剤(例:ラウリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウロイルサルコシンナトリウム、硬化ヤシ油脂肪酸グリセリン硫酸ナトリウム、ロート油等)、カチオン界面活性剤(例:塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、ポリアミン脂肪酸誘導体、アミルアルコール脂肪酸誘導体、塩化ベンザルコニウム等)、両性界面活性剤(例:2-ウンデシル-N, N, N-(ヒドロキシエチルカルボキシメチル)-2-イミダゾリンナトリウム等のイミダゾリン系両性界面活性剤、2-ヘプタデシル-N-カルボキシメチル-N-ヒドロキシエチルイミダゾリニウムベタイン等のベタイン系界面活性剤等)、非イオン界面活性剤(例:ソルビタンモノオレエート等のソルビタン脂肪酸エステル類、モノ綿実油脂肪酸グリセリン等のグリセリンポリグリセリン脂肪酸類、モノステアリン酸プロピレングリコール等のプロピレングリコール脂肪酸エステル類、硬化ヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレン・メチルポリシロキサン共重合体等)が挙げられる。

- [0115] 防腐剤としては、例えば、メチルパラベン、エチルパラベン、ブチルパラベン等が挙げられる。

金属イオン封鎖剤としては、例えばエデト酸ナトリウム塩、EDTA等が挙げられる。

- [0116] 水溶性高分子としては、天然の高分子(例:アラビアガム、トラガカントガム、デンプン、グリチルリチン酸等の植物系高分子、キサンタンガム、デキストラン、プルラン等の微生物系高分子、コラーゲン、カゼイン、アルブミン、ゼラチン等の動物系高分子等)、半合成の高分子(例:デキストリン、メチルヒドロキシプロピルデンプン等のデンプン系高分子、メチルセルロース、ニトロセルロース、メチルヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC)、結晶セルロース等のセルロース系高分子、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル等のアルギン酸系高分子等)、合成の高分子(例:ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー等のビニル系高分子、ポリエチレングリコール2000、4000、6000等のポリオキシエチレン系高分子、ポリオキシ

エチレンポリオキシプロピレン共重合体系高分子、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリアクリルアミド等のアクリル系高分子、ポリエチレンイミン、カチオンポリマー等)、無機の高分子(例:ベントナイト、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、無水ケイ酸等)が挙げられる。

[0117] 粉末成分としては、タルク、カオリン、雲母、炭酸マグネシウム、ケイ酸アルミニウム、タングステン酸金属塩、シリカ、ゼオライト、硫酸バリウム、焼成硫酸カルシウム(焼セッコウ)、リン酸カルシウム、ヒドロキシアパタイト、金属石鹼(ミリスチン酸亜鉛、パルミチン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム)、窒化ホウ素等の無機粉末、ポリアミド樹脂粉末(ナイロン粉末)、ポリエチレン粉末、スチレンとアクリル酸の共重合体樹脂粉末、セルロース粉末等の有機粉末、二酸化チタン、酸化亜鉛等の無機白色顔料、酸化鉄(ベンガラ)、チタン酸鉄等の無機赤色系顔料、 γ -酸化鉄等の無機褐色系顔料、黄酸化鉄等の無機黄色系顔料、黒酸化鉄等の無機黒色系顔料、マンゴバイオレット等の無機紫色系顔料、酸化クロム等の無機緑色系顔料、群青等の無機青色系顔料、酸化チタンコーテッドマイカ等のパール顔料、アルミニウムパウダー等の金属粉末顔料、赤色201号、赤色202号、橙色203号、橙色204号、黄色205号、黄色401号、青色404号、赤色3号、赤色104号、橙色205号、黄色4号、黄色5号、緑色3号、青色1号などのジルコニウム、バリウムまたはアルミニウムレーキ等の有機顔料、クロロフィル、 β -カロチン等の天然色素等、チタンイエロー、紅花赤等の色剤等が挙げられる。

[0118] 紫外線防御剤としては、化学的に紫外線を吸収する紫外線吸収剤(例えば、4-メトキシ-4'-tert-ブチルジベンゾイルメタン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン誘導体等の長波長紫外線(UVA)吸収剤;パラアミノ安息香酸(PABA)等の安息香酸系紫外線吸収剤、ジプロピレングリコールサリシレート等のサリチル酸系紫外線吸収剤、オクチルシンナメート等のケイ皮酸系紫外線吸収剤、3-(4'-メチルベンジリデン)-d, 1-カンファー等のカンファー誘導体等の中波長紫外線(UVB)吸収剤など)と、物理的作用によって紫外線を散乱および反射させる紫外線遮断剤(例えば、酸化チタン、タルク、カルミン、ベントナイト、カオリン、酸化亜鉛等)とが挙げられる。

- [0119] 保湿剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、ムコイチン硫酸、アテロコラーゲン、コレステリル-12-ヒドロキシステアレート、乳酸ナトリウム、胆汁酸塩、イザヨイバラ抽出物、セイヨウノコギリソウ抽出物等を挙げることができる。
- [0120] 他の薬効成分としては、例えば、アルブチン、ビタミンCおよびその誘導体、コウジ酸胎盤抽出物、グルタチオン、ユキノシタ抽出物等の美白剤；グリチルリチン酸誘導体、グリチルレチン酸誘導体、サリチル酸誘導体、ヒノキチオール等の消炎剤、ローヤルゼリー、感光素、コレステロール誘導体等の賦活剤、ノニル酸ワレニルアミド、ニコチン酸ベンジルエステルカプサイシン、カフェイン、タンニン酸、ニコチン酸トコフェロール、アセチルコリン等の血行促進剤；硫黄、チアントール等の抗脂漏剤；多様な目的から、オクバク抽出成分、オウレン抽出成分、シコン抽出成分、シャクヤク抽出成分、センブリ抽出成分、セージ抽出成分、ビワ抽出成分、ニンジン抽出成分、アロエ抽出成分、ヘチマ抽出成分、ユリ抽出成分、サフラン抽出成分、オトギリソウ抽出成分、オノニス抽出成分、ローズマリー抽出成分、ニンニク抽出成分；ビタミンA類、ビタミンB₂類、ビタミンC類、パントテン酸類、ニコチン酸類、ビタミンE類、ビタミンP、ビオチン等のビタミン類などを挙げることができる。
- [0121] 本発明の外用剤に含まれるSSI化合物の含有量は、組織損傷の予防・治療効果を発揮するに十分な量であって、かつ生体に悪影響を及ぼさない範囲であれば特に制限はないが、例えば、約0.01～約20重量%の範囲で配合させることができる。

実施例

- [0122] 本発明の剤は、例えば、次の様な処方によって製造することができる。

なお、以下の処方において活性成分以外の成分（添加物）は、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格または医薬品添加物規格における収載品などを用いることができる。

製剤例1

カプセル剤

(1) N-〔〔(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル〕アセチル〕ピペリジン-4-酢酸

	10 mg
(2) ラクトース	90 mg
(3) 微結晶セルロース	70 mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	10 mg

1 カプセル 180 mg

(1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

[0123] 製剤例2

錠剤

(1) N-〔〔(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル〕アセチル〕ピペリジン-4-酢酸

	10 mg
(2) ラクトース	35 mg
(3) コーンスターチ	150 mg
(4) 微結晶セルロース	30 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	5 mg

1 錠 230 mg

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和後、顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成形する。

[0124] 製剤例3

注射剤

(1) N-〔〔(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル〕アセチル〕ピペリジン-4-酢酸

	10 mg
(2) イノシット	100 mg
(3) ベンジルアルコール	20 mg

1 アンプル 130 mg

(1)、(2)、(3)を全量2mlになるように、注射用蒸留水に溶かし、アンプルに封入する。全工程は無菌状態で行う。

[0125] 以下に、本発明の「黄色腫改善作用」を実証するために、本発明の剤の一例を用

いた「ウサギモデルにおける黄色腫抑制作用」に関する薬理試験結果を示す。なお、この実施例は単なる例示であって、本発明の範囲を何ら限定するものではない。

被検化合物1:

N-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸

被検化合物1は特開平9-136880号公報に実施例36として記載された化合物であり、該公報に記載の方法などによって合成することができる。

[0126] 試験例1 ウサギモデルにおける黄色腫抑制作用

方法:

2ヶ月齢雄WHHLMIウサギ(1群10-11匹)にビークル或いは被検化合物1を100、200 mg/kgとなるように混餌で32週間経口投与した。32週間投与後に四肢関節に形成された黄色腫の程度をスコア化して評価した。(表1)。四肢黄色腫の程度は、発生していない場合を(-)、顆粒状のものが点在している場合を(+)、散在している場合を(++)、塊状の場合を(+++)の4段階に分類し評価した。

結果:

[表1]

Distribution of Severity	-	+	++	+++	
Control	2	8	26	4	
被検化合物1 100mg/kg	4	13	27	0	P=0.032
被検化合物1 200mg/kg	0	29	15	0	P<0.025

*P<0.025 vs. the control values by one-tailed Shieley-Williams' test

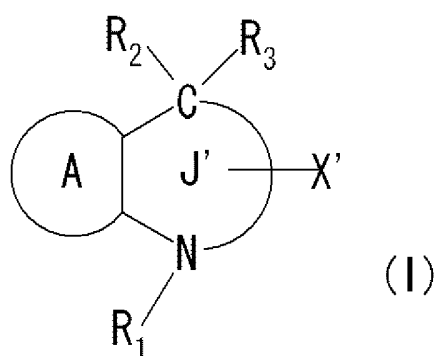
産業上の利用可能性

[0127] SSI化合物は優れた黄色腫改善作用を有することが本発明により明らかにされた。本発明に係る該化合物を含有する医薬は、黄色腫並びにその随伴症状の予防・治療剤として有用であり、例えば、医薬品産業の分野での利用価値が極めて高いものである。

請求の範囲

- [1] スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその塩を含有してなる黄色腫、および黄色腫形成によってもたらされる身体上の機能不全もしくは美容的障害の予防および／または治療剤。
- [2] 黄色腫の予防および／または治療剤である請求項1記載の剤。
- [3] スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、式：

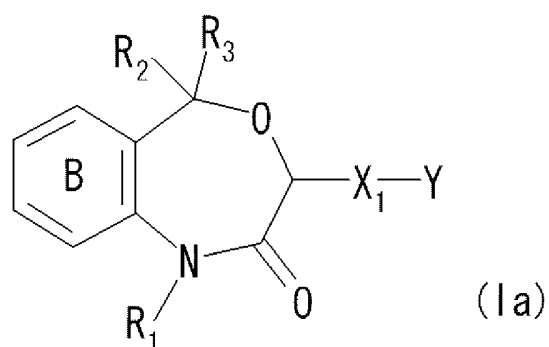
[化1]



〔式中、 R_1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 R_2 および R_3 は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基あるいは置換されていてもよい複素環基を、 X' はエステル化されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基あるいは脱プロトン化する水素原子を有する置換されていてもよい複素環残基から構成される基を、環Aは置換されていてもよいベンゼン環または置換されていてもよい複素環を、環J'は環構成原子として3個以下のヘテロ原子を含有する7または8員の複素環を示し、環J'は R_1 、 R_2 、 R_3 および X' 以外にさらに置換基を有していてもよい〕で表される化合物である請求項1記載の剤。

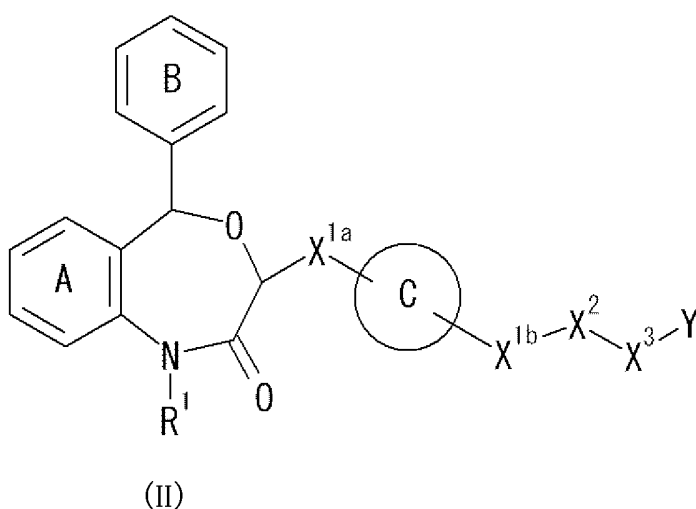
- [4] スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、式：

[化2]



[式中、 R_1 は置換されていてもよい炭化水素基を、 R_2 および R_3 は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基を、 X_1 は2価の原子鎖を、 Y は置換されていてもよいカルバモイル基を、環Bは置換されていてもよいベンゼン環を示す]で表される化合物である請求項1記載の剤。

- [5] スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、
 N-[[(3R,5S) - 1 - (3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル) - 7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル) - 2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジイン-4-酢酸である請求項1記載の剤。
- [6] スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、式：
 [化3]



[式中、環Aおよび環Bはそれぞれ置換されていてもよいベンゼン環を示し、環Cはさらに置換されていてもよい芳香環を示し、 R^1 は置換されていてもよい水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基を示し、 X^{1a} は結合手または置換されていてもよい低

級アルキレンを示し、 X^{1b} は結合手または置換されていてもよい低級アルキレンを示し、 X^2 は結合手、 $-O-$ または $-S-$ を示し、 X^3 は結合手または置換されていてもよい二価の炭化水素基を示し、 Y はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。)で表される化合物である請求項1記載の剤。

- [7] スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、
- 3-(2-{3-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]プロピル}-1,3-チアゾール-5-イル)プロピオン酸、
- 3-(2-{2-[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]エチル}-1,3-チアゾール-4-イル)プロピオン酸、
- (2-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,3-オキサゾール-5-イル)プロピオン酸、 または、
- (2-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-イソブチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,3-オキサゾール-5-イル)酢酸、
- 、
- である請求項1記載の剤。

- [8] スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物が、
- 5-(3-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンタン酸、
- 5-(3-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンタン酸、
- 5-(3-[[[(3R,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンタン酸、または

(4-[[[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンズオキサゼピン-3-イル]アセチル}フェニル)酢酸

である請求項1記載の剤。

- [9] 有効量のスクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその塩を、哺乳動物に投与することを特徴とする、黄色腫、および黄色腫形成によってもたらされる身体上の機能不全もしくは美容的障害の予防および／または治療方法。
- [10] スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその塩の、黄色腫、および黄色腫形成によってもたらされる身体上の機能不全もしくは美容的障害の予防および／または治療剤を製造するための使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/308402

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K45/00 (2006.01), **A61K31/553** (2006.01), **A61P3/06** (2006.01), **A61P17/16** (2006.01), **A61P19/02** (2006.01), **A61P27/02** (2006.01), **A61P43/00** (2006.01), **C07D413/06** (2006.01)

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)

A61K31/553, A61K45/00, A61P3/06, A61P17/16, A61P19/02, A61P27/02, A61P43/00, C07D413/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS/CAPLUS/EMBASE/MEDLINE/REGISTRY (STN),
JMEDPLUS/JST7580/JSTPLUS (JDream2)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	AMANO, Y. et al., Lipid-lowering effects of TAK-475, a squalene synthase inhibitor, in animal models of familial hypercholesterolemia, European Journal of Pharmacology, 2003, Vol.466, pages 155 to 161, abstract, Results, page 156, left column, line 1 to right column, line 7	1-5, 10
Y	WO 2005/012272 A1 (TAKEDA CHEM IND LTD.), 10 February, 2005 (10.02.05), Claims; experimental example 1; page 226, lines 1 to 4 & JP 2005-068138 A	1-4, 6-8, 10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 May, 2006 (08.05.06)

Date of mailing of the international search report
30 May, 2006 (30.05.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/308402

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 09-136880 A (TAKEDA CHEM IND LTD.), 27 May, 1997 (27.05.97), Claims; Par. No. [0098]; experimental examples 1, 2 & WO 97/10224 A1 & EP 862562 A1 & US 6110909 A & JP 2001-097963 A & EP 1097928 A1 & EP 862562 B1 & US 6613761 B1 & JP 3479796 B2 & US 2004/072819 A1	1-5,10
Y	WATANABE, Y. et al., Preventive effect of pravastatin sodium, a potent inhibitor of 3- hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, on coronary atherosclerosis and xanthoma in WHHL rabbits, Biochimica et Biophysica Acta- Lipids and Lipid Metabolism, 1988, Vol.960, pages 294 to 302, abstract, table V, page 301, left column, lines 31 to 36	1-8,10
A	JP 2004-089148 A (ORIENTAL YEAST CO., LTD.), 25 March, 2004 (25.03.04), (Family: none)	1-8,10
A	Edited by Toru YAMAGUCHI, Mitsuo KITAHARA, "Kyo no Chiryo Hoshin 2004 Nen Ban", Vol.46, Igaku-Shoin Ltd., 2004, pages 825 to 826	1-8,10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/308402

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 9
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The invention according to claim 9 relates to a method of preventing and treating xanthoma by administering a compound having an inhibitory effect on squalene synthase and pertains to methods for treatment of the human body by therapy. Thus, it relates (continued to extra sheet)
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/308402

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet (2)

to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

<Subject of search>

In the inventions according to claims 1 to 8 and 10, those which are supported by the description to such an extent as meaningful international search can be carried out in the meaning within PCT Article 6 and disclosed in the meaning within PCT Article 5 are restricted to the cases of using a compound as specified in claim 5 as the compound having an inhibitory effect on squalene synthase.

In this international search report, therefore, the results of the search on prior documents are indicated exclusively relating to the compounds having the formula (Ia) in claim 4, which is the fundamental skeleton of the compound as specified in claim 5, as the compound having an inhibitory effect on squalene synthase. Complete search was made on the inventions according to claims 4 to 8.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. *A61K45/00* (2006.01), *A61K31/553* (2006.01), *A61P3/06* (2006.01), *A61P17/16* (2006.01), *A61P19/02* (2006.01), *A61P27/02* (2006.01), *A61P43/00* (2006.01), *C07D413/06* (2006.01)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K 31/553, A61K 45/00, A61P 3/06, A61P 17/16, A61P 19/02, A61P 27/02, A61P 43/00, C07D 413/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2006年
日本国実用新案登録公報	1996-2006年
日本国登録実用新案公報	1994-2006年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS/CAPplus/EMBASE/MEDLINE/REGISTRY (STN), JMEDPlus/JST7580/JSTPlus (JDream2)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	AMANO, Y. et al., Lipid-lowering effects of TAK-475, a squalene synthase inhibitor, in animal models of familial hypercholesterolemia, European Journal of Pharmacology, 2003, vol.466, pp.155-161 Abstract, Results, 第156頁左欄第1行～右欄第7行目	1-5, 10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.05.2006

国際調査報告の発送日

30.05.2006

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

胡田 尚則

4C

3437

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 2005/012272 A1 (TAKEDA CHEM IND LTD) 2005.02.10, 請求の範囲, 実験例 1, 第 2 2 6 頁第 1 行～第 4 行目 & JP 2005-068138 A	1-4, 6-8, 10
Y	JP 09-136880 A (TAKEDA CHEM IND LTD) 1997.05.27, 【特許請求の範囲】、【0 0 9 8】、実験例 1, 2 & WO 97/10224 A1 & EP 862562 A1 & US 6110909 A & JP 2001-097963 A & EP 1097928 A1 & EP 862562 B1 & US 6613761 B1 & JP 3479796 B2 & US 2004/072819 A1	1-5, 10
Y	WATANABE, Y. et al., Preventive effect of pravastatin sodium, a potent inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, on coronary atherosclerosis and xanthoma in WHHL rabbits, Biochimica et Biophysica Acta - Lipids and Lipid Metabolism, 1988, vol.960, pp.294-302 Abstract, Table V, 第 3 0 1 頁左欄第 3 1 行～第 3 6 行目	1-8, 10
A	JP 2004-089148 A (ORIENTAL YEAST CO LTD) 2004.03.25, (ファミリーなし)	1-8, 10
A	山口徹・北原光夫編, 今日の治療方針 2 0 0 4 年版, vol.46, 株式 会社医学書院, 2004, pp.825-826	1-8, 10

法第8条第3項（P C T 17条(2) (a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 _____ 9 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 9 に係る発明は、スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物を投与することによる黄色腫等の予防及び治療方法であり、治療による人体の処置方法に該当し、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

<調査の対象について>

請求の範囲1－8, 10に係る発明のうち、有意義な国際調査を行うことが出来る程度に、PCT第6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT第5条の意味において開示されているのは、黄色腫等の治療において、スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物として請求の範囲5に特定された化合物を用いた場合に限られる。

したがって、本国際調査報告においては、スクアレン合成酵素阻害作用を有する化合物としては、請求の範囲5に特定された化合物の基本骨格である、請求の範囲4の式(Ia)を有する化合物に限定して行った先行技術調査の結果が示してある。また、請求の範囲4－8に係る発明については完全な調査を行った。