

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年4月13日(2006.4.13)

【公表番号】特表2005-528348(P2005-528348A)

【公表日】平成17年9月22日(2005.9.22)

【年通号数】公開・登録公報2005-037

【出願番号】特願2003-572567(P2003-572567)

【国際特許分類】

C 0 7 D 277/24 (2006.01)

A 6 1 K 31/426 (2006.01)

A 6 1 K 31/427 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 277/26 (2006.01)

C 0 7 D 417/12 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 277/24 C S P

A 6 1 K 31/426

A 6 1 K 31/427

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/10 1 0 1

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 277/26

C 0 7 D 417/12

【手続補正書】

【提出日】平成18年2月24日(2006.2.24)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

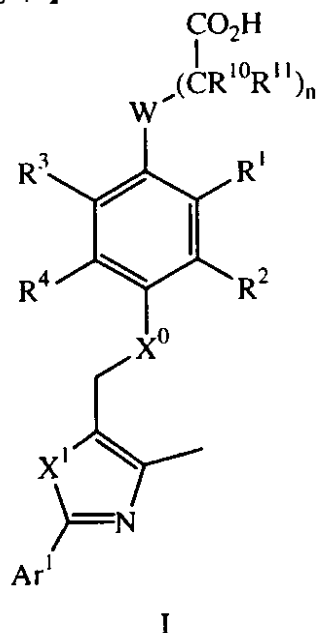
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I：

【化 1】



〔式中：

Wは、O、S、 CR^5R^6 、 $-(CH_2)_p$ -シクロアルキレンまたは $-(CH_2)_p$ -ヘテロシクロアルキレンであり；

X^0 および X^1 は独立して、OまたはSであり；

Ar^1 は、非置換もしくは置換のアリールまたはヘテロアリールであり；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は独立して、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、 $-O-(CH_2)_pCF_3$ 、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_p$ アルキル、 $S(O)_p$ アリール、 $-(CH_2)_mOR^7$ 、 $-(CH_2)_mNR^8R^9$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^7$ または $-NR^8R^9$ であり；

R^5 および R^6 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリールであり、または一緒になって、3～7員のシクロアルキルまたはシクロアルケニルを形成し；

R^7 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリールであり；

R^8 および R^9 はそれぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-CO$ アルキル、 $-CO$ アリール、シクロアルキル、 $-CO_2$ アルキル、 $-CO_2$ アリール、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2$ アリールであり、または一緒になって、1～3個のヘテロ原子を有する4～7員の環を形成し；

R^{10} および R^{11} は独立して、水素、ハロ、アリールまたはヘテロアリールであり；

mは、0～5であり；

nは、0～5であり；そして

pは、0～2であり；

ただし：

WがOもしくはSであるか；または CR^5R^6 であり、 R^5 および R^6 がHであり、 $n=1$ であり、そして R^1 が水素、 CH_3 または OCH_3 である場合には、 R^4 は水素ではなく、または R^3 は水素ではないものとし；

WがOもしくはSであるか；または CR^5R^6 であり、 R^5 および R^6 がHであり、 $n=1$ であり、そして R^2 が水素、 CH_3 または OCH_3 である場合には、 R^3 は水素ではなく、または R^4 は水素ではないものとし；

WがOもしくはSであるか；または CR^5R^6 であり、 R^5 および R^6 がHであり、 $n=1$ であり、そして R^3 が水素である場合には、 R^4 は水素ではないものとし；そして

WがOもしくはSであるか；または CR^5R^6 であり、 R^5 および R^6 がHであり、 $n=1$ であり、そして R^4 が水素である場合には、 R^3 は水素ではないものとする〕

を有する化合物またはその製薬上許容される塩。

【請求項 2】

W が O であり、Ar¹ が 4 - トリフルオロメチルフェニルであり、そして n が 1 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

W が、O であり；

X⁰ および X¹ が、S であり；

Ar¹ が、4 - トリフルオロメチルフェニルであり；

R¹、R²、R³ および R⁴ が、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、- (CH₂)_mNR⁸

R⁹ または - (CH₂)_mOR⁷ であり；

R⁷ が、アルキルであり；

R⁸ および R⁹ が独立して、水素、アルキルまたは - CO アルキルであり；

R¹⁰ および R¹¹ が、水素であり；

m が、0 ~ 5 であり；そして

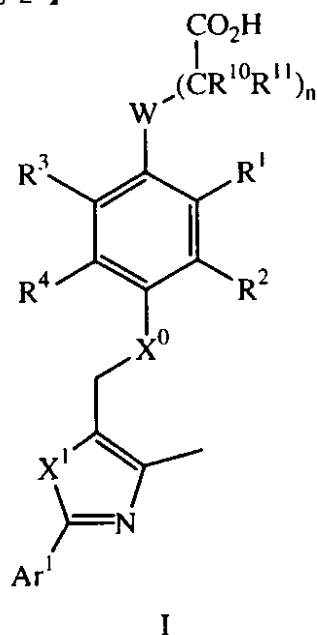
n が 1 である、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

式 I：

【化 2】



〔式中：

W は、CR⁵R⁶、- (CH₂)_p - シクロアルキレンまたは - (CH₂)_p - ヘテロシクロアルキレンであり；

X⁰ および X¹ は独立して、O または S であり；

Ar¹ は、非置換または置換のアリールまたはヘテロアリールであり；

R¹、R²、R³ および R⁴ は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、- O - (CH₂)_pCF₃、ハロゲン、ニトロ、シアノ、- OH、- SH、- CF₃、- S(O)_pアルキル、S(O)_pアリール、- (CH₂)_mOR⁷、- (CH₂)_mNR⁸R⁹、- COR⁷、- CO₂H、- CO₂R⁷または - NR⁸R⁹であり；

R⁵ および R⁶ は一緒になって、3 ~ 7 員のシクロアルキルまたはシクロアルケニルであり；

R⁷ は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリールであり；

R⁸ および R⁹ は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、- CO アルキル、- CO アリール、シクロアルキル、- CO₂ アルキル、- CO₂ アリール、- SO₂ アル

キル、 $-SO_2$ アリールであり、または一緒になって、1～3個のヘテロ原子を有する4～7員の環を形成し；

mは、0～5であり；

nは、0～5であり；そして

pは、0～2である]

を有する化合物。

【請求項5】

Wが、 CR^5R^6 、シクロアルキレンまたは $-(CH_2)_m-$ ヘテロシクロアルキレンであり；

X^0 および X^1 が、Sであり；

Ar^1 が、4-トリフルオロメチルフェニルであり；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、 $-CF$

3、 $-(CH_2)_mOR^7$ または $-(CH_2)_mNR^8R^9$ であり；

R^5 および R^6 が一緒になって、3～7員のシクロアルキル環を形成し；

R^7 が、水素またはアルキルであり；

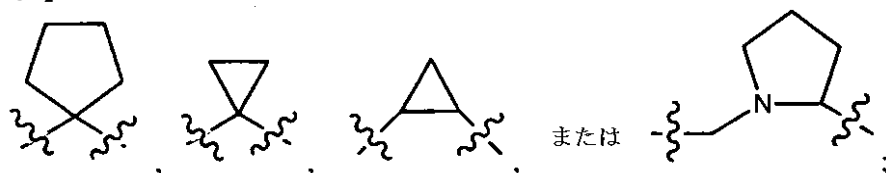
R^8 および R^9 が独立して、水素、アルキルまたは $-CO$ アルキルである、

請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

Wが、

【化3】



であり；

X^0 および X^1 が、Sであり；

Ar^1 が、4-トリフルオロメチルフェニルであり；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、 $-CF$

3、 $-(CH_2)_mOR^7$ または $-(CH_2)_mNR^8R^9$ であり；

R^7 が独立して、水素または低級アルキルであり；

R^8 および R^9 がそれぞれ独立して、水素または低級アルキルであり；

mが、0～5であり；そして

nが、0である、

請求項4に記載の化合物。

【請求項7】

R^2 および R^3 が、水素であり；そして

R^1 および R^4 が、低級アルキルまたは低級アルコキシである、

請求項1または4に記載の化合物。

【請求項8】

R^2 および R^3 が、水素であり；

R^1 が、アルキルであり；そして

R^4 が、アルコキシである、

請求項1または4に記載の化合物。

【請求項9】

R^2 および R^3 が、水素であり；

R^1 が、メチル、エチル、イソプロピル、n-プロピル、t-ブチル、n-ブチルまたはイソブチルであり；そして

R^4 が、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、n-プロポキシ、t-ブトキシ、n-ブトキシまたはイソブトキシである、

請求項 1 または 4 に記載の化合物。

【請求項 10】

下記の群：

- { 2, 5 - ジメチル - 4 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) -
- チアゾール - 5 - イルメチルスルファニル] - フェノキシ } - 酢酸；
- { 5 - エチル - 2 - メチル - 4 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェ
- ニル) - チアゾール - 5 - イルメチルスルファニル] - フェノキシ } - 酢酸；
- { 5 - イソプロピル - 2 - メチル - 4 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル
- フェニル) - チアゾール - 5 - イルメチルスルファニル] - フェノキシ } - 酢酸；
- { 2, 6 - ジメチル - 4 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル)
- チアゾール - 5 - イルメチルスルファニル] - フェノキシ } - 酢酸；
- { 5 - メトキシ - 2 - メチル - 4 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フ
- ェニル) - チアゾール - 5 - イルメチルスルファニル] - フェノキシ } - 酢酸；
- { 2 - メトキシ - 5 - メチル - 4 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フ
- ェニル) - チアゾール - 5 - イルメチルスルファニル] - フェノキシ } - 酢酸；
- { 3, 5 - ジメチル - 4 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル)
- チアゾール - 5 - イルメチルスルファニル] - フェノキシ } - 酢酸；
- { 3 - メトキシ - 5 - メチル - 4 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フ
- ェニル) - チアゾール - 5 - イルメチルスルファニル] - フェノキシ } - 酢酸；
- { 2 - イソプロピル - 5 - メチル - 4 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル
- フェニル) - チアゾール - 5 - イルメチルスルファニル] - フェノキシ } - 酢酸；
- { 2, 6 - ジイソプロピル - 4 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェ
- ニル) - チアゾール - 5 - イルメチルスルファニル] - フェノキシ } - 酢酸；
- 2 - メチル - 2 - { 4 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) -
- チアゾール - 5 - イルメチルスルファニル] - フェニル } - プロピオン酸；
- 2 - { 4 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール -
- 5 - イルメチルスルファニル] - フェニル } - シクロプロパンカルボン酸；
- 1 - { 4 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール -
- 5 - イルメチルスルファニル] - フェニル } - シクロプロパンカルボン酸；
- 1 - { 4 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール -
- 5 - イルメチルスルファニル] - フェニル } - シクロペンタンカルボン酸；
- 4 - メチル - 4 - { 4 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) -
- チアゾール - 5 - イルメチルスルファニル] - フェニル } - ペンタン酸；
- 3 - { 4 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール -
- 5 - イルメチルスルファニル] - フェノキシ } - プロピオン酸；
- 2 - { 3 - メトキシ - 4 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル)
- チアゾール - 5 - イルメチルスルファニル] - フェニル } - 2 - メチル - プロピオン酸
- ；
- 3 - メチル - 3 - { 4 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) -
- チアゾール - 5 - イルメチルスルファニル] - フェニル } - 酪酸；
- 3 - { 2, 4 - ジメトキシ - 5 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェ
- ニル) - チアゾール - 5 - イルメチルスルファニル] - フェニル } - プロピオン酸；
- 3 - { 2, 5 - ジメトキシ - 4 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェ
- ニル) - チアゾール - 5 - イルメチルスルファニル] - フェニル } - プロピオン酸；
- { 2, 4 - ジメトキシ - 5 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル
-) - チアゾール - 5 - イルメチルスルファニル] } - 酢酸；
- 3 - { 4 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール -
- 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 2 - ピロール - 1 - イル - プロピオン酸；
- 3 - { 4 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール -
- 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 2 - フェニル - プロピオン酸；

3 - { 4 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメチルスルファニル] - フェニル } - 2 - ピロール - 1 - イル - プロピオン酸 ;
 2 - [5 - (アセチルアミノ) - 2 - メチル - 4 - ({ 4 - メチル - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] (1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) } メチルチオ) フェノキシ] 酢酸 ;

2 - [5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ({ 4 - メチル - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] (1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) } メチルチオ) フェノキシ] 酢酸 ;

2 - [5 - メトキシ - 2 - メチル - 4 - ({ 4 - メチル - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] (1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) } メトキシ) フェニルチオ] 酢酸 ;

2 , 2 - ジフルオロ - 2 - [5 - メトキシ - 2 - メチル - 4 - ({ 4 - メチル - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] (1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) } メトキシ) フェニルチオ] 酢酸 ;

1 - { 3 - メトキシ - 4 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) チアゾール - 5 - イルメチルスルファニル] ベンジル } ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

{ 2 - メチル - 4 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメチルスルファニル] - フェノキシ } - フェニル - 酢酸 ;

{ 5 - クロロ - 2 - メチル - 4 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメチルスルファニル] - フェノキシ } - 酢酸 ;

2 - [5 - (メトキシメチル) - 2 - メチル - 4 - ({ 4 - メチル - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] (1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) } メチルチオ) フェノキシ] 酢酸 ; および

(4 - { 4 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメチルスルファニル] - フェニル } シクロヘキシル) - 酢酸

からなる群より選択される請求項 1 に記載の化合物、およびそれらの製薬上許容される塩。

【請求項 1 1】

請求項 1 に記載の化合物、および製薬上許容される 1 種またはそれ以上の担体、希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 1 2】

請求項 1 に記載の化合物を含む、哺乳類の高脂質血症を処置、予防または制御するための医薬。

【請求項 1 3】

請求項 1 に記載の化合物を含む、哺乳類の高コレステロール血症を処置、予防または制御するための医薬。

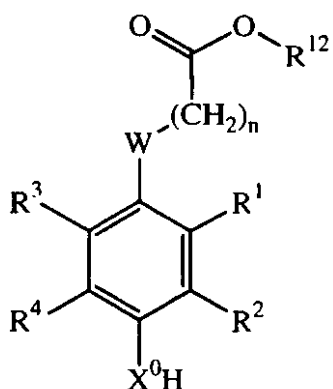
【請求項 1 4】

請求項 1 に記載の化合物を含む、哺乳類のアテローム性動脈硬化症を処置、予防または制御するための医薬。

【請求項 1 5】

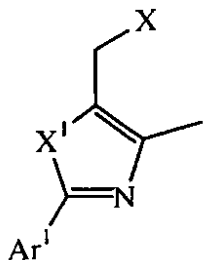
下記の化合物：

【化 4】



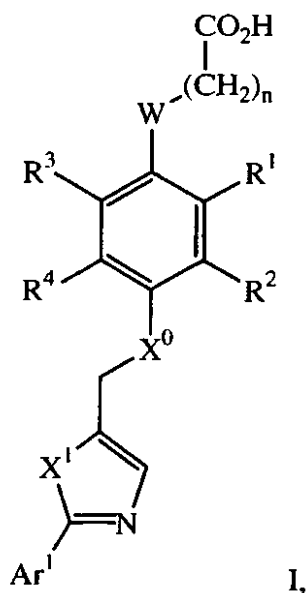
を、下記の化合物：

【化 5】



と反応させることからなる、式 I を有する化合物：

【化 6】



I,

の製造方法、

式中：

W は、 O 、 S 、 CR^5R^6 、 $-(CH_2)_p$ -シクロアルキレンまたは $-(CH_2)_p$ -ヘテロシクロアルキレンであり；

X^0 および X^1 は独立して、 O または S であり；

Ar^1 は、非置換もしくは置換のアリールまたはヘテロアリールであり；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は独立して、アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、 $-O$ 、 $-(CH_2)_pCF^3$ 、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CF^3$ 、 $-S(O)_p$ アルキル、 $S(O)_p$ アリール、 $-(CH_2)_mOR^7$ 、 $-(CH_2)_mNR^8R^9$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^7$ または $-NR^8R^9$ であり；

R^5 および R^6 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリールで

あり、または一緒になって、3～7員のシクロアルキルまたはシクロアルケニルを形成し；

R^7 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリールであり；

R^8 および R^9 はそれぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、-COアルキル、-COアリール、シクロアルキル、-CO₂アルキル、-CO₂アリール、-SO₂アルキル、-SO₂アリールであり、または一緒になって、1～3個のヘテロ原子を有する4～7員環を形成し；

R^{12} は、低級アルキルであり；

Xは、ハロゲンであり；

mは、0～5であり；

nは、0～5であり；そして

pは、0～2であり；

ただし：

WがOであり、 $n = 1$ であり、Yが存在せず、そして R^1 が水素である場合には、 R^2 および R^4 は水素ではなく、または R^2 および R^3 は水素ではないものとし；

WがOであり、 $n = 1$ であり、Yが存在せず、そして R^2 が水素である場合には、 R^1 および R^3 は水素ではなく、または R^1 および R^4 は水素ではないものとし；

WがOであり、 $n = 1$ であり、Yが存在せず、そして R^3 が水素である場合には、 R^1 および R^4 は水素ではなく、または R^2 および R^4 は水素ではないものとし；そして

WがOであり、 $n = 1$ であり、Yが存在せず、そして R^4 が水素である場合には、 R^1 および R^3 は水素ではなく、または R^2 および R^3 は水素ではないものとする。