

【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 07 D 277/24 (2006.01)

A 61 K 31/426 (2006.01)

A 61 K 31/427 (2006.01)

A 61 P 3/04 (2006.01)

A 61 P 3/06 (2006.01)

A 61 P 3/10 (2006.01)

A 61 P 9/10 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

C 07 D 277/26 (2006.01)

C 07 D 417/12 (2006.01)

【F I】

C 07 D 277/24 C S P

A 61 K 31/426

A 61 K 31/427

A 61 P 3/04

A 61 P 3/06

A 61 P 3/10

A 61 P 9/10 1 0 1

A 61 P 43/00 1 1 1

C 07 D 277/26

C 07 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

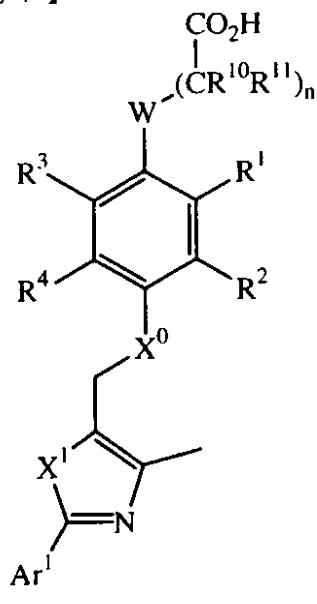
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I:

【化1】



[式中：

Wは、O、S、C_{R⁵R⁶}、-(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；

A_{r¹}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；

R¹、R²、R³およびR⁴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-(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；

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員の環を形成し；

R¹⁰およびR¹¹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C_{R⁵R⁶}であり、R⁵およびR⁶がHであり、n=1であり、そしてR¹が水素、CH₃またはOC_H₃である場合には、R⁴は水素ではなく、またはR³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C_{R⁵R⁶}であり、R⁵およびR⁶がHであり、n=1であり、そしてR²が水素、CH₃またはOC_H₃である場合には、R³は水素ではなく、またはR⁴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C_{R⁵R⁶}であり、R⁵およびR⁶がHであり、n=1であり、そしてR³が水素である場合には、R⁴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C_{R⁵R⁶}であり、R⁵およびR⁶がHであり、n=1であり、そしてR⁴が水素である場合には、R³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)_mNR⁸R⁹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

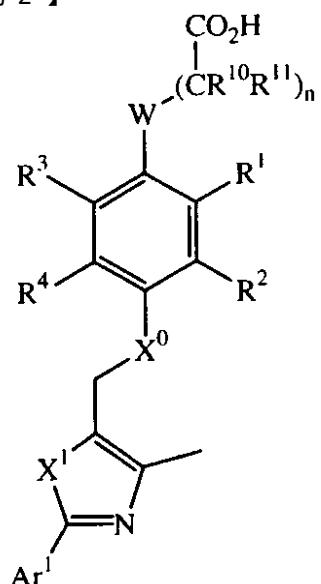
nが1である、

請求項1に記載の化合物。

【請求項 4】

式I：

【化2】



I

〔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、-CO₂R⁷、-CO₂H、-CO₂R⁷または-NR⁸R⁹であり；

R⁵およびR⁶は一緒にになって、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、-SO₂アリールであり、または一緒にになって、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。

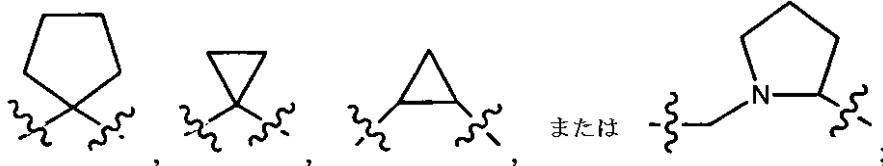
【請求項5】

Wが、CR⁵R⁶、シクロアルキレンまたは-(CH₂)-ヘテロシクロアルキレンであり；
 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、ハロゲン、-CF₃、-(CH₂)_mOR⁷または-(CH₂)_mNR⁸R⁹であり；
 R⁵およびR⁶が一緒にになって、3~7員のシクロアルキル環を形成し；
 R⁷が、水素またはアルキルであり；
 R⁸およびR⁹が独立して、水素、アルキルまたは-COアルキルである、
 請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

Wが、

【化3】



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、ハロゲン、-CF₃、-(CH₂)_mOR⁷または-(CH₂)_mNR⁸R⁹であり；
 R⁷が独立して、水素または低級アルキルであり；
 R⁸およびR⁹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】

R²およびR³が、水素であり；そして
 R¹およびR⁴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】

R²およびR³が、水素であり；
 R¹が、アルキルであり；そして
 R⁴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】

R²およびR³が、水素であり；
 R¹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
 R⁴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] - フエノキシ } - 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] - フエノキシ } - 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] - フエノキシ } - 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] - フエノキシ } - 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] - フエノキシ } - 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] - フエノキシ } - 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] - フエノキシ } - 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] - フエノキシ } - 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] - フエノキシ } - 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] - フエノキシ } - 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] - フエニル } - 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] - フエニル } - 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] - フエニル } - 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] - フエニル } - シクロヘキサンカルボン酸；
- 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] - フエニル } - 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] - フエノキシ } - 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] - フエニル } - 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] - フエニル } - 酢酸；
- 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] - フエニル } - 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] - フエニル } - 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] - フエニル } - 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] - フエニル } - 2 - フエニル - 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 - 醋酸 ;

{ 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 } - 醋酸 ;

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) - 醋酸

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。

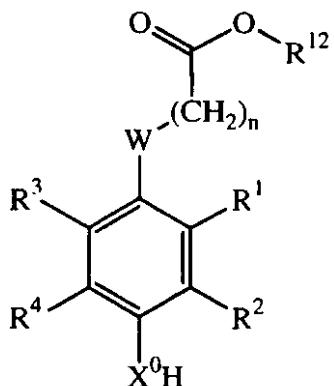
【請求項 1 4】

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】

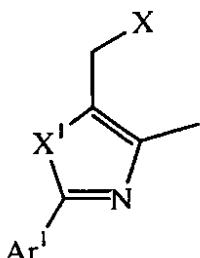
下記の化合物 :

【化4】



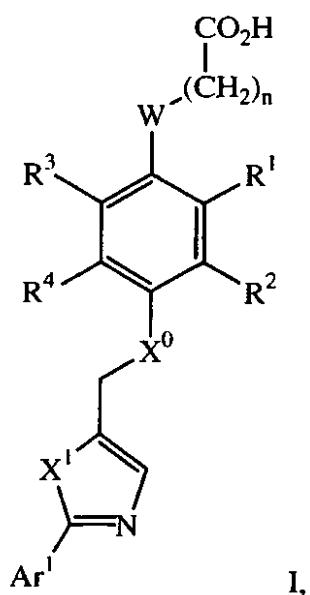
を、下記の化合物：

【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、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、非置換もしく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は独立して、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)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；

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；

R¹²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R¹が水素である場合には、R²およびR⁴は水素ではなく、またはR²およびR³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R²が水素である場合には、R¹およびR³は水素ではなく、またはR¹およびR⁴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R³が水素である場合には、R¹およびR⁴は水素ではなく、またはR²およびR⁴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R⁴が水素である場合には、R¹およびR³は水素ではなく、またはR²およびR³は水素ではないものとする。