

【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1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2004-517919(P2004-517919A)

【公表日】平成16年6月17日(2004.6.17)

【年通号数】公開・登録公報2004-023

【出願番号】特願2002-559065(P2002-559065)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/397 (2006.01)

A 6 1 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 7/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 205/08 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/06

A 6 1 K 31/397

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 7/10

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 1 6

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 43/00 1 2 3

C 0 7 D 205/08 K

C 0 7 M 7:00

【手続補正書】

【提出日】平成17年5月26日(2005.5.26)

【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】

組成物であって、以下：

(a) 少なくとも1つのステロール吸収インヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩も

しくは溶媒和物、あるいは少なくとも1つのステロール吸収インヒビターまたはその塩もしくは溶媒和物のプロドラッグ；および

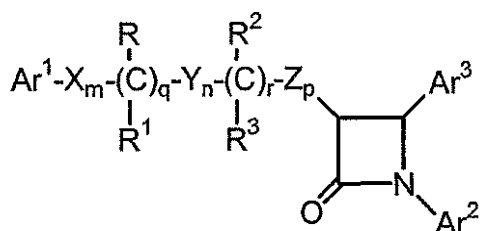
(b) 少なくとも1つのステロール吸収インヒビターと異なる、心血管状態を処置するための少なくとも1つの心血管薬剤、

を含有し、血管状態を処置するための少なくとも1つの該心臓血管薬剤が、チャンネルブロッカー、アドレナリンブロッカー、アドレナリン興奮薬、アンギオテンシン変換酵素 (ACE) インヒビター、抗高血圧症薬剤、アンギオテンシン II レセプターアンタゴニスト、抗狭心症薬剤、冠状血管拡張薬、利尿薬およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、組成物。

【請求項2】

請求項1に記載の組成物であって、ここで、前記少なくとも1つのステロールインヒビターは、式(I)：

【化1】



(I)

もしくはこの異性体、あるいは式(I)の化合物またはこの異性体の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物、あるいは式(I)の化合物またはこの異性体、塩もしくは溶媒和物のプロドラッグによって表され、

ここで：

Ar¹ および Ar² は、独立して、アリールおよび R⁴ 置換されたアリールからなる群から選択され；

Ar³ は、アリールまたは R⁵ 置換されたアリールであり；

X、Y および Z は、独立して、-CH₂-、-CH(低級アルキル)- および -C(低級アルキル)- からなる群から選択され、；

R および R² は、独立して、-OR⁶、-O(CO)R⁶、-O(CO)OR⁹ および -O(CO)NR⁶R⁷ からなる群から選択され；

R¹ および R³ は、独立して、水素、低級アルキルおよびアリールからなる群から選択され、；

q は、0 または 1 であり；

r は、0 または 1 であり；

m、n および p は、独立して、0、1、2、3 または 4 から選択され；ただし、q および r の少なくとも一方は、1 であり、かつ m、n、p、q および r の合計は、1、2、3、4、5 または 6 であり；ただし p が 0 であり r が 1 である場合、m、q および n の合計は、1、2、3、4 または 5 であり；

R⁴ は、低級アルキル、-OR⁶、-O(CO)R⁶、-O(CO)OR⁹、-O(CH₂)₁-₅OR⁶、-O(CO)NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、NR⁶(CO)R⁷、-NR⁶(CO)OR⁹、-NR⁶(CO)NR⁷R⁸、-NR⁶SO₂R⁹、-COOR⁶、-CONR⁶R⁷、-COR⁶、-SO₂NR⁶R⁷、S(O)₀-₂R⁹、-O(CH₂)₁-₁₀COOR⁶、-O(CH₂)₁-₁₀CONR⁶R⁷、-(低級アルキレン)COOR⁶、-CH=CH-COOR⁶、-CF₃、-CN、-NO₂ およびハロゲンからなる群から独立して選択される 1～5 個の置換基であり；

R⁵ は、-OR⁶、-O(CO)R⁶、-O(CO)OR⁹、-O(CH₂)₁-₅OR⁶、-O(CO)NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、-NR⁶(CO)R⁷、-NR⁶(CO)

)  $\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^6$  ( $\text{CO}$ )  $\text{NR}^7$   $\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^6$   $\text{SO}_2$   $\text{R}^9$ 、 $-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{CONR}^6$   $\text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{SO}_2$   $\text{NR}^6$   $\text{R}^7$ 、 $\text{S}(\text{O})_0 - 2$   $\text{R}^9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_1 - 10$   $-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_1 - 10$   $\text{CONR}^6$   $\text{R}^7$ 、 $-(\text{低級アルキレン})\text{COOR}^6$  および  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$  からなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基であり；

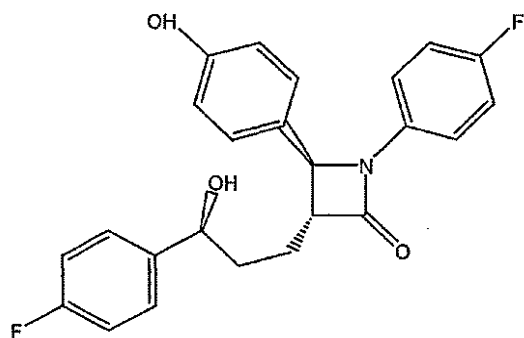
$\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$  および  $\text{R}^8$  は、独立して、水素、低級アルキル、アリールおよびアリール置換された低級アルキルからなる群から選択され；そして

$\text{R}^9$  は、低級アルキル、アリールまたはアリール置換された低級アルキルである、組成物。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の組成物であって、ここで前記ステロール吸収インヒビターは、以下の式 (II)：

【化 2】



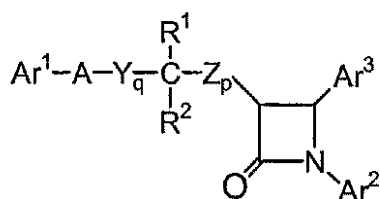
(II)

あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物、あるいは式 (II) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物のプロドラッグによって表される、組成物。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の組成物であって、ここで前記少なくとも 1 つのステロール吸収インヒビターは、以下の式 (III)：

【化 3】



(III)

もしくはその異性体、あるいは式 (III) の化合物またはその異性体の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物、あるいは式 (III) の化合物またはその異性体、塩もしくは溶媒和物のプロドラッグによって表され、ここで上記式 (III) において：

$\text{Ar}^1$  は、 $\text{R}^3$  置換されたアリールであり；

$\text{Ar}^2$  は、 $\text{R}^4$  置換されたアリールであり；

$\text{Ar}^3$  は、 $\text{R}^5$  置換されたアリールであり；

$\text{Y}$  および  $\text{Z}$  は、独立して、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{低級アルキル})-$  および  $-\text{C}(\text{ジ低級アルキル})-$  からなる群から選択され；

$\text{A}$  は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$  または  $-\text{S}(\text{O})_2-$  から選択され；

$\text{R}^1$  は、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$  および  $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6$   $\text{R}^7$  からなる群から選択され； $\text{R}^2$  は、水素、低級アルキルおよびアリールからなる群から選択されるか；または  $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  は、一緒になって  $=\text{O}$  であり；

$q$  は、1、2 または 3 であり；

p は、0、1、2、3 または 4 であり；

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

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

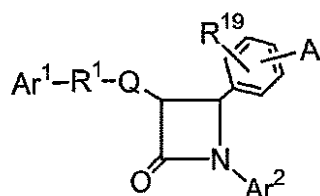
$R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  は、独立して、水素、低級アルキル、アリールおよびアリール置換された低級アルキルからなる群から選択され；そして

$R^9$  は、低級アルキル、アリールまたはアリール置換された低級アルキルである、組成物。

#### 【請求項 5】

請求項 1 に記載の組成物であり、ここで、前記少なくとも 1 つのステロール吸収インヒビターは、式 (IV)：

#### 【化 4】



(IV)

またはその異性体、あるいは式 (IV) の化合物またはその異性体の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物、あるいは式 (IV) の化合物またはその異性体、塩もしくは溶媒和物のプロドラッグによって表され、ここで上記式 (IV) において：

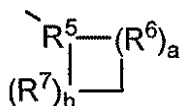
A は、 $R^2$  置換されたヘテロシクロアルキル、 $R^2$  置換されたヘテロアリール、 $R^2$  置換されたベンゾ縮合ヘテロシクロアルキル、および  $R^2$  置換されたベンゾ縮合ヘテロアリールからなる群から選択され；

$Ar^1$  は、アリールまたは  $R^3$  置換されたアリールであり；

$Ar^2$  は、アリールまたは  $R^4$  置換されたアリールであり；

Q は、結合であるかまたは、アゼチジノンの 3 位の環炭素とともにスピロ基

#### 【化 5】



を形成し；そして

$R^1$  は、以下：

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

$-(CH_2)_e-G-(CH_2)_r-$ 、ここで G は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、フェニレン、 $-NR^8-$  または  $-S(O)_{0-2}-$  であり、e は 0～5 であり、そして r は 0～5 であり、ただし、e と r の合計は 1～6 である；

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

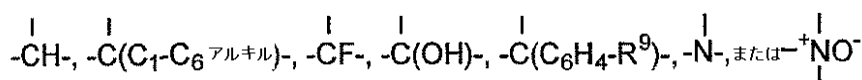
$-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$ 、ここで V は  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキレンであり

、f は、1～5であり、そしてg は0～5であり、ただし、f とg の合計が1～6である；

からなる群から選択され；

R<sup>5</sup> は、以下：

【化6】



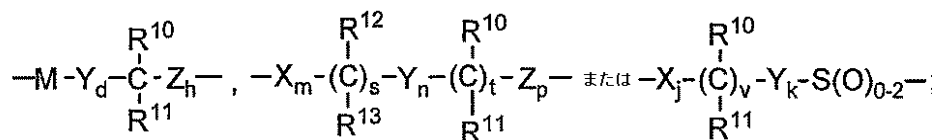
から選択され；

R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、独立して、-CH<sub>2</sub>-、-CH(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキル)-、-C(ジ-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) アルキル)-、-CH=CH- および -C(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキル)=CH- からなる群から選択されるか；あるいは R<sup>5</sup> は隣接する R<sup>6</sup> と一緒になるか、または R<sup>5</sup> は隣接する R<sup>7</sup> と一緒になって、-CH=CH- または -CH=C(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキル)- 基を形成し；

a および b は、独立して、0、1、2 または 3 であり、ただし、その両方は 0 ではなく；ただし、R<sup>6</sup> が -CH=CH- または -C(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキル)=CH- である場合、a は 1 であり；ただし、R<sup>7</sup> が -CH=CH- または -C(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキル)=CH- である場合、b は 1 であり；ただし a が 2 または 3 である場合、R<sup>6</sup> は、同じであるかまたは異なり得、そしてただし、b が 2 または 3 である場合、R<sup>7</sup> は、同じであるかまたは異なり得；

そして Q が結合である場合、R<sup>1</sup> はまた以下：

【化7】



から選択され得；

ここで M は、-O-、-S-、-S(O)- または -S(O)<sub>2</sub>- であり；

X、Y および Z は、独立して、-CH<sub>2</sub>-、-CH(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキル)- および -C(ジ-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) アルキル)- からなる群から選択され；

R<sup>10</sup> および R<sup>12</sup> は、独立して、-OR<sup>14</sup>、-O(CO)R<sup>14</sup>、-O(CO)OR<sup>16</sup> および -O(CO)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> からなる群から選択され；

R<sup>11</sup> および R<sup>13</sup> は、独立して、水素、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>) アルキル および アリール からなる群から選択されるか；あるいは R<sup>10</sup> および R<sup>11</sup> は、一緒になって =O であるか、または R<sup>12</sup> および R<sup>13</sup> は、一緒になって =O であり；

d は、1、2 または 3 であり；

h は、0、1、2、3 または 4 であり；

s は、0 または 1 であり；t は、0 または 1 であり；m、n および p は、独立して、0～4 であり；ただし、s および t の少なくとも一方は、1 であり、かつ m、n、p、s および t の合計が 1～6 であり；ただし、p が 0 であり、t が 1 である場合、m、s および n の合計は、1～5 であり；そしてただし、p が 0 であり、s が 1 の場合、m、t および n の合計は、1～5 であり；

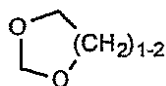
v は、0 または 1 であり；

j および k は、独立して、1～5 であり、ただし、j、k および v の合計が 1～5 であり；

R<sup>2</sup> は、水素、(C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>) アルキニル、(C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>) シクロアルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>) シクロアルケニル、R<sup>17</sup> 置換されたアリール、R<sup>17</sup> 置換されたベンジル、R<sup>17</sup> 置換されたベンジルオキシ、R<sup>17</sup> 置換されたアリールオキシ、ハロゲン、-NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> (

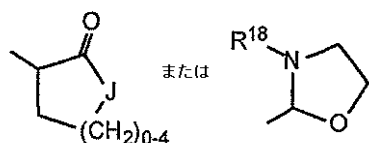
$C_1 \sim C_6$  アルキレン) -、 $NR^{14}R^{15}C(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})$  -、 $-NH C(O)R^{16}$ 、 $OH$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $-OC(O)R^{16}$ 、 $-COR^{14}$ 、ヒドロキシ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、 $NO_2$ 、 $-S(O)_0 \sim 2 R^{16}$ 、 $-SO_2 NR^{14}R^{15}$  および  $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン}) COOR^{14}$  からなる群から選択される環炭素原子上の 1 ~ 3 個の置換基であり； $R^2$  が、ヘテロシクロアルキル環上の置換基である場合、 $R^2$  は、定義される通りであるか、または  $=O$  もしくは

## 【化 8】



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

## 【化 9】



であり；ここで  $J$  は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR^{18}$  - または  $-CH_2-$  であり；

$R^3$  および  $R^4$  は、独立して、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、 $-OR^{14}$ 、 $-O(CO)R^{14}$ 、 $-O(CO)OR^{16}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 5} OR^{14}$ 、 $-O(CO)NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{14}(CO)R^{15}$ 、 $-NR^{14}(CO)OR^{16}$ 、 $-NR^{14}(CO)NR^{15}R^{19}$ 、 $-NR^{14}SO_2R^{16}$ 、 $-COOR^{14}$ 、 $-CONR^{14}R^{15}$ 、 $-COR^{14}$ 、 $-SO_2NR^{14}R^{15}$ 、 $S(O)_0 \sim 2 R^{16}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 10} COOR^{14}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 10} CONR^{14}R^{15}$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン}) - COOR^{14}$ 、 $-CH=CH - COOR^{14}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$  およびハロゲンからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基からなる群から選択され；

$R^8$  は、水素、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、アリール( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、 $-C(O)R^{14}$  または  $-COOR^{14}$  であり；

$R^9$  および  $R^{17}$  は、独立して、水素、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ、 $-COOH$ 、 $NO_2$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $OH$  およびハロゲンからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の基であり；

$R^{14}$  および  $R^{15}$  は、独立して、水素、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、アリールおよびアリール置換された( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルからなる群から選択され；

$R^{16}$  は、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、アリールまたは  $R^{17}$  置換されたアリールであり；

$R^{18}$  は、水素または( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルであり；そして

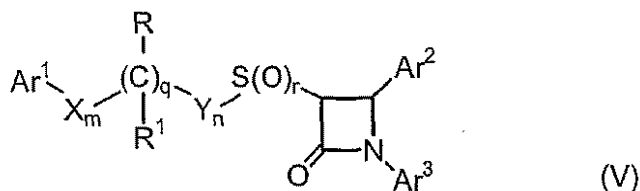
$R^{19}$  は、水素、ヒドロキシまたは( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシである、

組成物。

## 【請求項 6】

請求項 1 に記載の組成物であって、ここで前記少なくとも 1 つのステロール吸収インヒターは、式 (V)：

## 【化 10】



またはその異性体、あるいは式(V)の化合物またはその異性体の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物、あるいは式(V)の化合物またはその異性体、塩もしくは溶媒和物のプロドラッグによって表され、ここで上記式(V)において：

Ar<sup>1</sup> は、アリール、R<sup>10</sup> 置換されたアリールまたはヘテロアリールであり；

Ar<sup>2</sup> は、アリールまたはR<sup>4</sup> 置換されたアリールであり；

Ar<sup>3</sup> は、アリールまたはR<sup>5</sup> 置換されたアリールであり；

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

Rは、-OR<sup>6</sup>、-O(CO)R<sup>6</sup>、-O(CO)OR<sup>9</sup>または-O(CO)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>であり；R<sup>1</sup>は、水素、低級アルキルまたはアリールであるか；あるいはRおよびR<sup>1</sup>は、一緒になって=Oであり；

qは、0または1であり；

rは、0、1または2であり；

mおよびnは、独立して0、1、2、3、4または5であり；ただし、m、nおよびqの合計は、1、2、3、4または5であり；

R<sup>4</sup> は、低級アルキル、-OR<sup>6</sup>、-O(CO)R<sup>6</sup>、-O(CO)OR<sup>9</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>OR<sup>6</sup>、-O(CO)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-NR<sup>6</sup>(CO)R<sup>7</sup>、-NR<sup>6</sup>(CO)OR<sup>9</sup>、-NR<sup>6</sup>(CO)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-COOR<sup>6</sup>、-CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-COR<sup>6</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>9</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOR<sup>6</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-(低級アルキレン)COOR<sup>6</sup>および-CH=CH-COOR<sup>6</sup>からなる群から独立して選択される1～5個の置換基であり；

R<sup>5</sup> は、-OR<sup>6</sup>、-O(CO)R<sup>6</sup>、-O(CO)OR<sup>9</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>OR<sup>6</sup>、-O(CO)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-NR<sup>6</sup>(CO)R<sup>7</sup>、-NR<sup>6</sup>(CO)OR<sup>9</sup>、-NR<sup>6</sup>(CO)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-COOR<sup>6</sup>、-CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-COR<sup>6</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>9</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOR<sup>6</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-CF<sub>3</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、ハロゲン、-(低級アルキレン)COOR<sup>6</sup>および-CH=CH-COOR<sup>6</sup>からなる群から独立して選択される1～5個の置換基であり；

R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、独立して、水素、低級アルキル、アリールおよびアリール置換された低級アルキルからなる群から選択され；

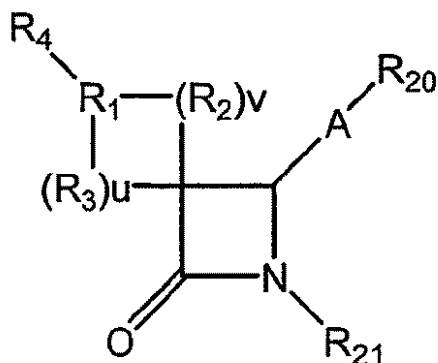
R<sup>9</sup>は、低級アルキル、アリールまたはアリール置換された低級アルキルであり；そして

R<sup>10</sup>は、低級アルキル、-OR<sup>6</sup>、-O(CO)R<sup>6</sup>、-O(CO)OR<sup>9</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>OR<sup>6</sup>、-O(CO)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-NR<sup>6</sup>(CO)R<sup>7</sup>、-NR<sup>6</sup>(CO)OR<sup>9</sup>、-NR<sup>6</sup>(CO)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-COOR<sup>6</sup>、-CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-COR<sup>6</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>9</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOR<sup>6</sup>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-CF<sub>3</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>およびハロゲンからなる群から独立して選択される1～5個の置換基である、組成物。

## 【請求項7】

請求項 1 に記載の組成物であって、ここで、前記少なくとも 1 つのステロール吸収インヒビターが式 (VI) :

【化 1 1】

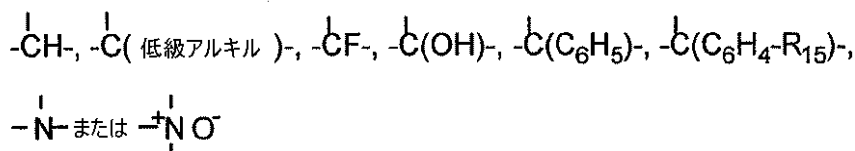


(VI)

もしくはその異性体、あるいは式 (VI) の化合物もしくはその異性体の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、または式 (VI) の化合物もしくはその異性体、塩もしくは溶媒和物のプロドラッグによって表され、ここで :

R<sub>1</sub> が、

【化 1 2】



であり ;

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> が、-CH<sub>2</sub>-、-CH(低級アルキル)-、-C(ジ-低級アルキル)-、-CH=CH- および -C(低級アルキル)=CH- からなる群から独立して選択されるか ; または R<sub>1</sub> は隣接する R<sub>2</sub> と一緒になるか、もしくは R<sub>1</sub> は隣接する R<sub>3</sub> と一緒になって、-CH=CH- 基もしくは -CH=C(低級アルキル)- 基を形成し ;

u および v が、独立して 0、1、2 または 3 であり (ただし両方とも 0 ではない) ; ただし、R<sub>2</sub> が、-CH=CH- または -C(低級アルキル)=CH- である場合、v は 1 であり ; ただし、R<sub>3</sub> が、-CH=CH- または -C(低級アルキル)=CH- である場合、u は 1 であり ; ただし、v が、2 または 3 である場合、R<sub>2</sub> は同じであっても、異なってもよく ; そして、ただし u が、2 または 3 である場合、R<sub>3</sub> は、同じであっても、異なってもよく ;

R<sub>4</sub> が、以下 :

B-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)- (ここで、m は、0、1、2、3、4 もしくは 5 である) ;

B-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- (ここで、q は、0、1、2、3、4、5 もしくは 6 である) ;

B-(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>- (ここで、Z は、-O-、-C(O)-、フェニレン、-N(R<sub>8</sub>)- もしくは -S(O)<sub>0-2</sub>- であり、e は、0、1、2、3、4 もしくは 5 であり、そして r は、0、1、2、3、4 または 5 である (ただし、e と r との合計は、0、1、2、3、4、5 もしくは 6 である) ) ;

B-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub> アルケニレン)- ;

B-(C<sub>4</sub>~C<sub>6</sub> アルカジエニレン)- ;

B-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-Z-(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub> アルケニレン)- (ここで、Z は、上記のように定義され、そしてここで、t は、0、1、2 または 3 である (ただし、t と アルケニレン 鎖における炭素原子との数の合計は、2、3、4、5 もしくは 6 である) ) ;

B-(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-V-(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>- (ここで、V は、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub> シクロアルキレンであり、f は、1、2、3、4 もしくは 5 であり、そして g は、0、1、2、3、4 または



5 である (ただし、f と g との合計は、1、2、3、4、5 もしくは 6 である) ) ;

B - (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub> - V - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニレン) - 、または

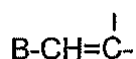
B - (C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニレン) - V - (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub> - (ここで、V および t は、上記で定義されるとおりである (ただし、t とアルケニレン鎖における炭素原子の数の合計は、2、3、4、5 もしくは 6 である) ) ;

B - (CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub> - Z - (CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub> - V - (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub> - (ここで、Z および V は、上記で定義されるとおりであり、そして、a、b および d は、独立して 0、1、2、3、4、5 もしくは 6 である (ただし、a、b および d の合計は、0、1、2、3、4、5 もしくは 6 である) ) ;

または T - (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub> - (ここで、T は、3 ~ 6 炭素原子のシクロアルキルであり、そして s は、0、1、2、3、4、5 もしくは 6 である) から選択され ; あるいは

R<sub>1</sub> および R<sub>4</sub> は、一緒に基

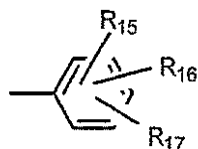
【化 1 3】



を形成し ;

B は、インダニル、インデニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、ヘテロアリールまたは W 置換ヘテロアリール (ここで、ヘテロアリールは、ピロリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、チエニル、オキサゾリルおよびフラニルからなる群から選択される) ならびに窒素含有ヘテロアリール、これらの N - 酸化物、または

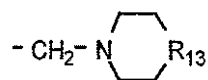
【化 1 4】



から選択され ;

W は、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコシカルボニルアルコキシ、(低級アルコキシイミノ) - 低級アルキル、低級アルカンジオイル、低級アルキル、低級アルカンジオイル、アリルオキシ、- CF<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub>、ベンジル、R<sub>7</sub> - ベンジル、ベンジルオキシ、R<sub>7</sub> - ベンジルオキシ、フェノキシ、R<sub>7</sub> - フェノキシ、ジオキサニル (dioxolanyl)、NO<sub>2</sub>、- N(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>)、N(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>) 低級アルキレン - 、N(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>) - 低級アルキレニルオキシ - 、OH、ハロゲン、- CN、- N<sub>3</sub>、- NHC(O)OR<sub>10</sub>、- NHC(O)R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>O<sub>2</sub>SNH - 、(R<sub>11</sub>O<sub>2</sub>S)<sub>2</sub>N - 、S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、- S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>8</sub>、tert - ブチルジメチル - シリルオキシメチル、- C(O)R<sub>12</sub>、- COOR<sub>19</sub>、- CON(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>)、- CH=CHC(O)R<sub>12</sub>、- 低級アルキレン - C(O)R<sub>12</sub>、R<sub>10</sub>C(O)(低級アルキレニルオキシ) - 、N(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>)C(O)(低級アルキレニルオキシ) - 、および環炭素原子の置換のための

【化 1 5】



からなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基であり、そして、

置換ヘテロアリール環窒素原子上の置換体は、存在する場合、低級アルキル、低級アルコキシ、- C(O)OR<sub>10</sub>、- C(O)R<sub>10</sub>、OH、N(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>) - 低級アルキレン - 、N(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>) - 低級アルキレニルオキシ - 、- S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、および

2 - (トリメチルシリル) - エトキシメチルからなる群から選択される、置換基であり；  
 $R_7$  が、低級アルキル、低級アルコキシ、 $-COOH$ 、 $NO_2$ 、 $-N(R_8)(R_9)$ 、 $OH$ 、およびハロゲンからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の基であり；

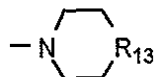
$R_8$  および  $R_9$  が、H または低級アルキルから独立して選択され；

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

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

$R_{12}$  が、H、 $OH$ 、アルコキシ、フェノキシ、ベンジロキシ、

【化 16】



、 $-N(R_8)(R_9)$ 、低級アルキル、フェニルまたは  $R_7$  - フェニルから選択され；  
 $R_{13}$  が、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N$  (低級アルキル) -、または  $-NC(O)R_{19}$  から選択され；

$R_{15}$ 、 $R_{16}$  および  $R_{17}$  が、H および W について定義された基からなる群から独立して選択されるか；または  $R_{15}$  が、水素であり、そして  $R_{16}$  および  $R_{17}$  が、結合する隣接の炭素原子と一緒にあって、ジオキサニル環を形成し；

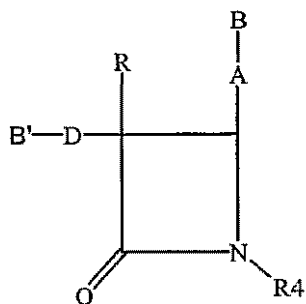
$R_{19}$  が、H、低級アルキル、フェニルまたはフェニル低級アルキルであり；そして

$R_{20}$  および  $R_{21}$  が、フェニル、W 置換フェニル、ナフチル、W 置換ナフチル、インダニル、インデニル、テトラヒドロナフチル、ベンゾジオキサリル、ヘテロアリール、W 置換ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリール、W 置換ベンゾ縮合ヘテロアリールおよびシクロプロピル (ここで、ヘテロアリールは、上記で定義されるとおりである) からなる群から独立して選択される、組成物。

【請求項 8】

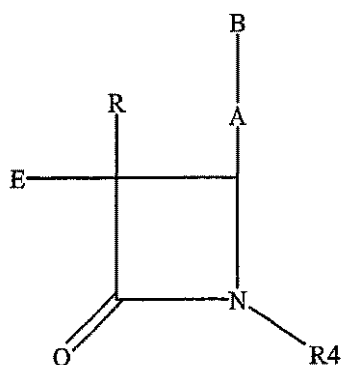
請求項 1 に記載の組成物であって、ここで、前記少なくとも 1 つのステロール吸収インヒビターが、式 (VIIA) もしくは (VII B)：

## 【化 1 7】



(VIIA)

および



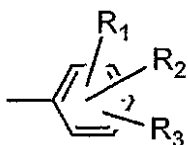
(VIIB)

もしくはこれらの異性体、または式 (VIIA) もしくは式 (VIIB) の化合物もしくはこれらの異性体の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、あるいは式 (VIIA) もしくは式 (VIIB) の化合物もしくはこれらの異性体、塩もしくはその溶媒和物のプロドラッグによって表され、ここで、式 (VIIA) および式 (VIIB) において：

A は、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{C})-$ 、または  $-(\text{CH}_2)_p-$  であり（ここで、p は、0、1 または 2 である）；

B は、

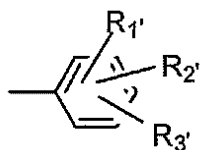
## 【化 1 8】



であり、

B' は、

## 【化 1 9】



であり、

D は、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})-$ 、または  $-(\text{CH}_2)_q-$  であり（ここで、m は、1、2、3 または 4 であり、そして q は、2、3 または 4 である）；

E は、 $\text{C}_{10} \sim \text{C}_{20}$  のアルキルまたは  $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_9 \sim \text{C}_{19})-$  アルキルであ

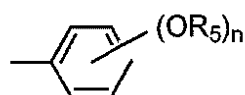
り（ここで、該アルキルは直鎖もしくは分枝鎖であり、飽和かもしくは１つ以上の二重結合を含む）であり；

R は、水素、 $C_1 \sim C_{15}$  アルキル（直鎖もしくは分枝鎖であり、飽和かもしくは１つ以上の二重結合を含む）、または  $B - (CH_2)_r -$ （ここで、r は、0、1、2 または 3 である）であり；

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_1'$ 、 $R_2'$  および  $R_3'$  は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシ、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、ハロゲン、低級アルキルアミノ、二低級アルキルアミノ、 $-NHC(O)OR_5$ 、 $R_6O_2SNH-$ 、および  $-S(O)_2NH_2$  からなる群から独立して選択され、

$R_4$  は、

【化 20】



であり（ここで、n は、0、1、2 または 3 である）；

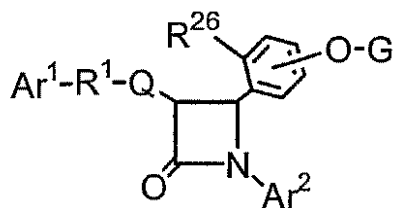
$R_5$  は、低級アルキルであり；そして

$R_6$  は、OH、低級アルキル、フェニル、ベンジルまたは置換フェニル（ここで、置換基が、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシ、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、ハロゲン、低級アルキルアミノおよび二低級アルキルアミノからなる基から独立して選択される 1～3 の群である）である、組成物。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の組成物であって、ここで前記少なくとも 1 つのステロール吸収インヒビターが、式 (VIII)：

【化 21】



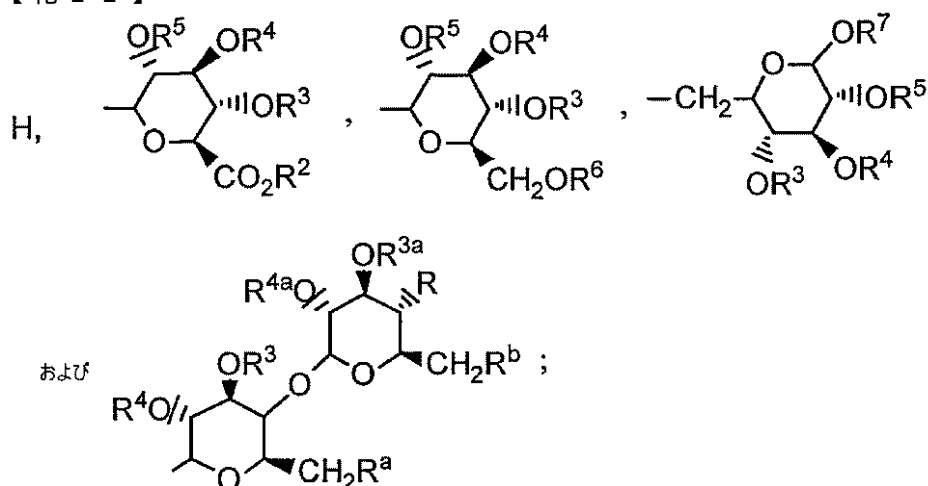
(VIII)

もしくはその異性体、または式 (VIII) の化合物もしくはその異性体の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、または式 (VIII) の化合物もしくはその異性体、塩もしくはその溶媒和物のプロドラッグによって表され、ここで、上記の式 (VIII) において、

$R^{26}$  は、H もしくは  $OG^1$  であり；

G および  $G^1$  は、

## 【化 2 2】



からなる群から独立して選択され、(ただし、R<sup>2 6</sup>が、HもしくはOHである場合、GはHでない)；

R、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は、H、-OH、ハロゲン、-NH<sub>2</sub>、アジド、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)-アルコキシまたは-W-R<sup>3 0</sup>からなる群から独立して選択され；

Wは、-NH-C(O)-、-O-C(O)-、-O-C(O)-N(R<sup>3 1</sup>)-、-NH-C(O)-N(R<sup>3 1</sup>)-、および-O-C(S)-N(R<sup>3 1</sup>)-からなる群から独立して選択され；

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

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

R<sup>3 0</sup>は、R<sup>3 2</sup>置換T、R<sup>3 2</sup>置換T-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、R<sup>3 2</sup>置換(C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>)アルケニル、R<sup>3 2</sup>置換(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、R<sup>3 2</sup>置換(C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>)シクロアルキル、およびR<sup>3 2</sup>置換(C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>)シクロアルキル(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルからなる群から選択され；

R<sup>3 1</sup>は、Hおよび(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキルからなる群から選択され；

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

R<sup>3 2</sup>は、ハロゲン、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキル、-OH、フェノキシ、-CF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルコキシ、メチレンジオキシ、オキソ、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキルスルファニル、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキルスルフィニル、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキルスルホニル、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)-NH(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキル、-C(O)-N((C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキル)<sub>2</sub>、-C(O)-(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキル、-C(O)-(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルコキシ、およびピロリジニルカルボニルからなる群から独立して選択される1～3個の置換体から独立して選択されるか；またはR<sup>3 2</sup>は、共有結合であり、そしてR<sup>3 1</sup>、これが結合している窒素およびR<sup>3 2</sup>は、ピロリジニル基、ピペリジニル基、N-メチル-ピペラジニル基、インドリニル基もしくはモルホリニル基、または(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルコキシカルボニル置換ピロリジニル基、ピペリジニル基、N-メチルピペラジニル基、インドリニル基もしくはモルホリニル基を形成し；

Ar<sup>1</sup>は、アリールまたはR<sup>1 0</sup>置換アリールであり；

Ar<sup>2</sup>は、アリールまたはR<sup>1 1</sup>置換アリールであり；

Qは、結合であるか、またはアゼチジノンの3位環炭素と一緒にあって、スピロ基

$$\begin{array}{c} \diagup \\ R^{12} - (R^{13})_a \\ | \\ (R^{14})_b \end{array}$$

$R^1$  は、以下：

- からなる群から選択され；

$R^1, R^2$  は、

$$-\overset{|}{\text{CH}}-, -\overset{|}{\text{C}}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{アルキル})-, -\overset{|}{\text{CF}}-, -\overset{|}{\text{C}}(\text{OH})-, -\overset{|}{\text{C}}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-R}^{23})-, -\overset{|}{\text{N}}-, \text{または } -\overset{|}{\text{N}}^+ \text{O}^-;$$

R<sup>1 3</sup> および R<sup>1 4</sup> は、-CH<sub>2</sub>-、-CH(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)-、C(ジ-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル)、-CH=CH- および -C(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)=CH- からなる群から独立して選択されるか；または R<sup>1 2</sup> は隣接する R<sup>1 3</sup> と一緒になってか、もしくは R<sup>1 2</sup> は隣接する R<sup>1 4</sup> と一緒になって、-CH=CH- 基または -CH=C(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)- 基を形成し；

ただし、 $R^{1-3}$  が、 $-CH=CH-$  または  $-C(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})=CH-$  である場合、 $a$  は 1 であり；

ただし、 $a$  が 2 または 3 である場合、 $R^{1-3}$  は同じであっても、異なってもよく ; そし

そして  $O$  が結合である場合、 $R^1$  はまた、

$$-M-Y_d-\overset{\overset{R^{15}}{|}}{\underset{\underset{R^{16}}{|}}{C}}-Z_h-, -X_m-(\overset{\overset{R^{17}}{|}}{\underset{\underset{R^{18}}{|}}{C}})_s-Y_n-(\overset{\overset{R^{15}}{|}}{\underset{\underset{R^{16}}{|}}{C}})_t-Z_p- \text{ または } -X_j-(\overset{\overset{R^{15}}{|}}{\underset{\underset{R^{16}}{|}}{C}})_v-Y_k-S(O)_{0-2}-$$

$R^{10}$  および  $R^{11}$  は、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $-OR^{19}$ 、 $-O(CO)R^{19}$ 、 $-O(CO)OR^{21}$ 、 $-O(CH_2)_1 \sim 5OR^{19}$ 、 $-O(CO)NR^{19}R^{20}$ 、 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-NR^{19}(CO)R^{20}$ 、 $-NR^{19}(CO)OR^{21}$ 、 $-NR^{19}$

$R^1$  (CO)NR<sup>2</sup><sub>0</sub>R<sup>2</sup><sub>5</sub>、-NR<sup>1</sup><sub>9</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup><sub>1</sub>、-COOR<sup>1</sup><sub>9</sub>、-CONR<sup>1</sup><sub>9</sub>R<sup>2</sup><sub>0</sub>、-COR<sup>1</sup><sub>9</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup><sub>9</sub>R<sup>2</sup><sub>0</sub>、S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>2</sup><sub>1</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOR<sup>1</sup><sub>9</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>CONR<sup>1</sup><sub>9</sub>R<sup>2</sup><sub>0</sub>、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン)-COOR<sup>1</sup><sub>9</sub>、-CH=CH-COOR<sup>1</sup><sub>9</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub> およびハロゲンからなる群から独立して選択される1~3個の置換基からなる群から独立して選択され；

R<sup>1</sup><sub>5</sub> および R<sup>1</sup><sub>7</sub> は、-OR<sup>1</sup><sub>9</sub>、-O(CO)R<sup>1</sup><sub>9</sub>、-O(CO)OR<sup>2</sup><sub>1</sub> および -O(CO)NR<sup>1</sup><sub>9</sub>R<sup>2</sup><sub>0</sub> からなる群から独立して選択され；

R<sup>1</sup><sub>6</sub> および R<sup>1</sup><sub>8</sub> は、H、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルおよびアリールからなる群から独立して選択されるか；または R<sup>1</sup><sub>5</sub> および R<sup>1</sup><sub>6</sub> が、一緒に=Oであるか、または R<sup>1</sup><sub>7</sub> および R<sup>1</sup><sub>8</sub> が、一緒に=Oであり；

d は1、2、または3であり；

h は0、1、2、3または4であり；

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

ただし、s および t の少なくとも1つが1である場合、m、n、p、s および t の合計は1~6であり；

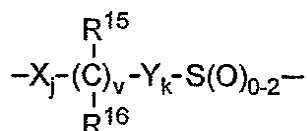
ただし、p が0であり、そして t が1である場合、m、s および n の合計は1~5であり；そしてただし、p が0であり、そして、s が1である場合、m、t および n の合計は1~5であり；

v は0または1であり；

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

そして Q が結合であり、かつ R<sup>1</sup> が、

【化26】



である場合、Ar<sup>1</sup> はまた、ピリジル、イソキサゾリル、フラニル、ピロリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、ピラジニル、ピリミジニルまたはピリダジニルであり得；

R<sup>1</sup><sub>9</sub> および R<sup>2</sup><sub>0</sub> は、H、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、アリールおよびアリール置換(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルからなる群から独立して選択され；

R<sup>2</sup><sub>1</sub> は、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、アリール、または R<sup>2</sup><sub>4</sub> 置換アリールであり；

R<sup>2</sup><sub>2</sub> は、H、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、-C(O)R<sup>1</sup><sub>9</sub> または -COOR<sup>1</sup><sub>9</sub> であり；

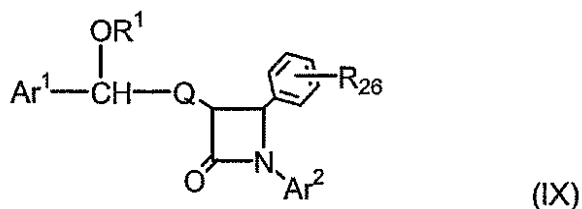
R<sup>2</sup><sub>3</sub> および R<sup>2</sup><sub>4</sub> は、独立してH、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ、-COOH、NO<sub>2</sub>、-NR<sup>1</sup><sub>9</sub>R<sup>2</sup><sub>0</sub>、-OH およびハロゲンからなる群から独立して選択される1~3個の基であり；そして

R<sup>2</sup><sub>5</sub> は、H、-OH または (C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシである、組成物。

【請求項10】

請求項1に記載の組成物であって、式(IX)：

## 【化 2 7】



によって示される少なくとも 1 つの前記ステロール吸収インヒビターもしくはその異性体、または式 (IX) の該化合物もしくはその異性体の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、あるいは式 (IX) の該化合物もしくはその該異性体、塩もしくは溶媒和物のプロドラッグであって、上記式 (IX) において、

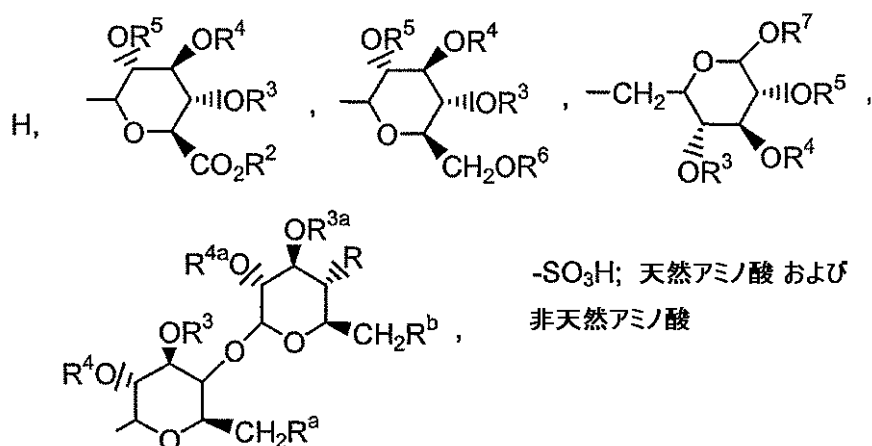
$R^{26}$  が、以下：

- a) OH；
- b)  $OC_3H_7$ ；
- c) フッ素および
- d) 塩素

からなる群より選択され、

$R^1$  が、以下：

## 【化 2 8】



からなる群より選択され、

$R$ 、 $R^a$  および  $R^b$  が、独立して、H、-OH、ハロゲン、-NH<sub>2</sub>、アジド、( $C_1$  -  $C_6$ ) アルコキシ ( $C_1$  -  $C_6$ ) - アルコキシおよび -W- $R^{30}$  からなる群より選択され；

W が、独立して、-NH-C(O)-、-O-C(O)-、-O-C(O)-N( $R^{31}$ )-、-NH-C(O)-N( $R^{31}$ )- および -O-C(S)-N( $R^{31}$ )- からなる群より選択され；

$R^2$  および  $R^6$  が、独立して、H、( $C_1$  -  $C_6$ ) アルキル、アリールおよびアリール ( $C_1$  -  $C_6$ ) アルキルからなる群より選択され；

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^{3a}$  および  $R^{4a}$  が、独立して、H、( $C_1$  -  $C_6$ ) アルキル、アリール ( $C_1$  -  $C_6$ ) アルキル、-C(O)( $C_1$  -  $C_6$ ) アルキルおよび -C(O) アリールからなる群より選択され；

$R^{30}$  が、独立して、 $R^{32}$  - 置換 T、 $R^{32}$  - 置換 - T - ( $C_1$  -  $C_6$ ) アルキル、 $R^{32}$  - 置換 - ( $C_2$  -  $C_4$ ) アルケニル、 $R^{32}$  - 置換 - ( $C_1$  -  $C_6$ ) アルキル、 $R^{32}$  - 置換 - ( $C_3$  -  $C_7$ ) シクロアルキルおよび  $R^{32}$  - 置換 - ( $C_3$  -  $C_7$ ) シクロアルキル ( $C_1$  -  $C_6$ ) アルキルからなる群より選択され；

$R^{31}$  が、独立して、H および ( $C_1$  -  $C_4$ ) アルキルからなる群より選択され；

T が、独立して、フェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、



イミダゾリルおよびピリジルからなる群より選択され；

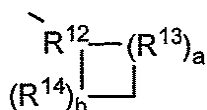
$R^{3\ 2}$  が、独立して、H、ハロゲン、 $(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-OH$ 、フェノキシ、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $(C_1 - C_4)$  アルコキシ、メチレンジオキシ、オキソ、 $(C_1 - C_4)$  アルキルスルファニル、 $(C_1 - C_4)$  アルキルスルフィニル、 $(C_1 - C_4)$  アルキルスルホニル、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-C(O)-N((C_1 - C_4)$  アルキル) $_2$ 、 $-C(O)-(C_1 - C_4)$  アルキル、 $-C(O)-(C_1 - C_4)$  アルコキシおよびピロリジニルカルボニルからなる群より選択される、1～3個の置換基から独立して選択され；あるいは $R^{3\ 2}$  が、共有結合および $R^{3\ 1}$  であり、 $R^{3\ 1}$  が結合される窒素および $R^{3\ 2}$  は、ピロリジニル、ピペリジニル、N-メチル-ピペラジニル、インドリニルもしくはモルホリニル基、または $(C_1 - C_4)$  アルコキシカルボニル-置換ピロリジニル、ピペリジニル、N-メチルピペラジニル、インドリニルもしくはモルホリニル基を形成し；

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

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

Q が、 $-(CH_2)_q-$  ( $q$  は2～6である)であるか、または前記アゼチジノンの前記3-位の環炭素と共に、前記スピロ基；

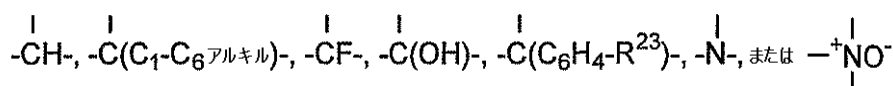
【化29】



を形成し；

$R^{1\ 2}$  が、以下；

【化30】



であり；

$R^{1\ 3}$  および $R^{1\ 4}$  が、独立して、 $-CH_2-$ 、 $-CH(C_1 - C_6)$  アルキル)、 $-C(ジ-(C_1 - C_6)$  アルキル)、 $-CH=CH-$  および $-C(C_1 - C_6)$  アルキル) $=CH-$  から選択されるか；または $R^{1\ 2}$  は隣接する $R^{1\ 3}$  と一緒になってか、もしくは $R^{1\ 2}$  が隣接する $R^{1\ 4}$  と一緒になって、 $-CH=CH-$  もしくは $-CH=C(C_1 - C_6)$  アルキル)-基を形成し；

a および b が、独立して、0, 1, 2 または 3 であり、a および b の両方が0でなく； $R^{1\ 3}$  が $-CH=CH-$  または $-C(C_1 - C_6)$  アルキル) $=CH-$  である場合、a は1であり； $R^{1\ 4}$  が $-CH=CH-$  または $-C(C_1 - C_6)$  アルキル) $=CH-$  である場合、b は1であり；a が2または3である場合、該 $R^{1\ 3}$  は同一または異なり得り；そしてb が2または3である場合、該 $R^{1\ 4}$  は同一または異なり得る；

$R^{1\ 0}$  および $R^{1\ 1}$  が、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-OR^{1\ 9}$ 、 $-O(CO)R^{1\ 9}$ 、 $-O(CO)OR^{2\ 1}$ 、 $-O(CH_2)_1 - 5 OR^{1\ 9}$ 、 $-O(CO)NR^{1\ 9}R^{2\ 0}$ 、 $-NR^{1\ 9}R^{2\ 0}$ 、 $-NR^{1\ 9}(CO)R^{2\ 0}$ 、 $-NR^{1\ 9}(CO)OR^{2\ 1}$ 、 $-NR^{1\ 9}(CO)NR^{2\ 0}R^{2\ 5}$ 、 $-NR^{1\ 9}SO_2R^{2\ 1}$ 、 $-COOR^{1\ 9}$ 、 $-CONR^{1\ 9}R^{2\ 0}$ 、 $-COR^{1\ 9}$ 、 $-SO_2NR^{1\ 9}R^{2\ 0}$ 、 $-S(O)_0 - 2 R^{2\ 1}$ 、 $-O(CH_2)_1 - 10 COOR^{1\ 9}$ 、 $-O(CH_2)_1 - 10 CONR^{1\ 9}R^{2\ 0}$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキレン)- $COOR^{1\ 9}$ 、 $-CH=CH-COOR^{1\ 9}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$  およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～3個の置換基からなる群より独立して選択され；

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

ール置換 ( $C_1 - C_6$ ) アルキルからなる群より選択され;

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

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

$R^{2\ 3}$  および  $R^{2\ 4}$  が、独立して、H、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、 $-COOH$ 、 $NO_2$ 、 $-NR^{1\ 9}R^{2\ 0}$ 、 $-OH$  およびハロゲンからなる群より選択される、1 ~ 3 個の独立した基であり;そして

$R^{2\ 5}$  が、H、 $-OH$  または ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシである、組成物。

#### 【請求項 1 1】

少なくとも 1 つの前記心臓血管薬剤が、アドレナリンブロッカーである、請求項 1 に記載の組成物。

#### 【請求項 1 2】

請求項 1 1 に記載の組成物であって、前記アドレナリンブロッカーが、塩酸フェンスピリド、塩酸ラベタロール、プロロキサソ、塩酸アルフゾシンおよびそれらの組合わせからなる群より選択される、 $\alpha$ -レセプターインヒビターである、組成物。

#### 【請求項 1 3】

請求項 1 1 に記載の組成物であって、前記アドレナリンブロッカーが、アセブトロール、塩酸アセブトロール、塩酸アルブレノロール、アテノロール、塩酸ブノロール、塩酸カルテオロール、塩酸セリプロロール、塩酸セタモロール、塩酸シクロプロロール、塩酸デクスプロプラノロール、塩酸ジアセトロール、塩酸ジレパロール、塩酸エスモロール、塩酸エクサプロロール、硫酸フレストロール、塩酸ラベタロール、塩酸レボベータキソロール、塩酸レボブノロール、塩酸メタロール、メトプロロール、酒石酸メトプロロール、ナドロール、硫酸パマトロール、硫酸ペンブトロール、プラクトロール、塩酸プロプラノロール、塩酸ソタロール、チモロール、マレイン酸チモロール、塩酸チプレノロール、トラモロール、ピソプロロール、フマル酸ピソプロロール、ネビボロールおよびそれらの組合わせからなる群より選択される、 $\alpha$ -レセプターインヒビターである、組成物。

#### 【請求項 1 4】

請求項 1 1 に記載の組成物であって、前記アドレナリンブロッカーが、ブレチリウムトシレート、ジヒドロエルゴタミンメシレート、フェントラミンメシレート、酒石酸ソリペルチン、塩酸ゾレルチン、カルベジロール、塩酸ラベタロールおよびそれらの組合わせからなる群より選択される、組成物。

#### 【請求項 1 5】

少なくとも 1 つの前記心臓血管薬剤が、カルシウムチャンネルブロッカーである、請求項 1 に記載の組成物。

#### 【請求項 1 6】

請求項 1 5 に記載の組成物であって、前記カルシウムチャンネルブロッカーが、マレイン酸クレンチアゼム、アムロジピンベシレート、イスラジピン、ニモジピン、フェロジピン、ニルバジピン、ニフェジピン、塩酸テルジピン、塩酸ジルチアゼム、ベルフォスジル、塩酸ベラパミル、フォステジルおよびそれらの組合わせからなる群より選択される、組成物。

#### 【請求項 1 7】

少なくとも 1 つの前記心臓血管薬剤が、アンギオテンシン変換酵素 (ACE) インヒビターである、請求項 1 に記載の組成物。

#### 【請求項 1 8】

請求項 1 7 に記載の組成物であって、前記アンギオテンシン変換酵素インヒビターが、塩酸ベナゼプリル、ベナゼプリラート、カプトプリル、塩酸デラプリル、フォシノプリルナトリウム、リベンザプリル、塩酸モエキシプリル、ペントプリル、ペリンドプリル、塩酸キナプリル、キナプリラート、ラミプリル、塩酸スピラプリル、スピラプリラート、テプロチド、マレイン酸エナラプリル、リシノプリル、ゾフェノプリルカルシウム、ペリンド

ブリルエルブミンおよびそれらの組合わせからなる群より選択される、組成物。

【請求項 19】

少なくとも 1 つの前記心臓血管薬剤が、アドレナリン興奮薬である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 20】

請求項 19 に記載の組成物であって、前記アドレナリン興奮薬が、クロロチアジドおよびメチルドパの組合わせ産物、メチルドパヒドロクロロチアジドおよびメチルドパ、塩酸クロニジン、クロニジンの組合わせ産物、クロルタリドンおよび塩酸クロニジン、塩酸グアンファシンの該組合わせ産物、ならびにそれらの組合わせからなる群より選択される、組成物。

【請求項 21】

少なくとも 1 つの前記心臓血管薬剤が、抗高血圧症薬剤である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 22】

請求項 21 に記載の組成物であって、前記抗高血圧症薬剤が、アルチアジド、ベンズチアジド、カプトプリル、カルベジロール、クロロチアジドナトリウム、塩酸クロニジン、シクロチアジド、塩酸デラプリル、塩酸ジレバロール、ドキサゾシンメシレート、フォシノプリルナトリウム、塩酸グアンファシン、メチルドパ、コハク酸メトプロロール、塩酸モエキシプリル、マレイン酸モナテピル、塩酸ベランセリン、塩酸フェノキシベンザミン、塩酸ブラゾシン、ピリミドロール、塩酸キナプリル、キナプリラート、ラミプリル、塩酸テラゾシン、カンデサルタン、カンデサルタンシレキセチル、テルミサルタン、アムロジピンベシレート、マレイン酸アムロジピン、塩酸ベバントロールおよびそれらの組合わせからなる群より選択される、組成物。

【請求項 23】

少なくとも 1 つの前記心臓血管薬剤が、アンギオテンシン II レセプターアンタゴニストである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 24】

前記アンギオテンシン II レセプターアンタゴニストが、カンデサルタン、イルベサルタン、ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチル、テルミサルタンおよびそれらの組合わせからなる群より選択される、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 25】

少なくとも 1 つの前記心臓血管薬剤が、抗狭心症薬剤である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 26】

請求項 25 に記載の組成物であって、前記抗狭心症薬剤が、アムロジピンベシレート、マレイン酸アムロジピン、塩酸ベタキソロール、塩酸ベバントロール、塩酸プトプロジン、カルベジロール、マレイン酸シネパゼット、コハク酸メトプロロール、モルシドミン、マレイン酸モナテピル、ピリミドロール、塩酸ラノラジン、トシフェン、塩酸ベラパミルおよびそれらの組合わせからなる群より選択される、組成物。

【請求項 27】

少なくとも 1 つの前記心臓血管薬剤が、冠状血管拡張薬である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 28】

請求項 27 に記載の組成物であって、前記冠状血管拡張薬が、フォステジル、塩酸アザクロルジン、塩酸クロモナル、クロニトレート、塩酸ジルチアゼム、ジピリダモール、ドロブレニラミン、エリスリチルテトラニトレート、イソソルビドジニトレート、イソソルビドモノニトレート、リドフラジン、塩酸ミオフラジン、ミキシジン、モルシドミン、ニコランジル、ニフェジピン、ニソルジピン、ニトログリセリン、塩酸オクスプレノロール、ペントリニトロール、マレイン酸ペルヘキシリン、プレニラミン、プロパチルニトレート、塩酸テロジリン、トラモロール、ベラパミルおよびそれらの組合わせからなる群より選択される、組成物。

## 【請求項 29】

少なくとも1つの前記心臓血管薬剤が、利尿薬である、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 30】

請求項 29 に記載の組成物であって、前記利尿薬が、ヒドロクロロチアジドおよびスピロラク톤の組合わせ産物、ならびにヒドロクロロチアジドおよびトリウムテレンの組合わせ産物、からなる群より選択される、組成物。

## 【請求項 31】

少なくとも1つの前記心臓血管薬剤が、塩酸ラベタロールである、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 32】

請求項 1 に記載の組成物であって、血管状態を処置するための少なくとも1つの前記心臓血管薬剤が、1日あたり約50～約3000ミリグラムまでの範囲の量の心臓血管薬剤を哺乳動物に対して投与される、組成物。

## 【請求項 33】

請求項 1 に記載の組成物であって、少なくとも1つの前記ステロール吸収インヒビターが、1日あたり約0.1～約1000ミリグラムまでの範囲の量のステロール吸収インヒビターを哺乳動物に対して投与される、組成物。

## 【請求項 34】

少なくとも1つのコレステロール生合成インヒビターをさらに含有する、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 35】

少なくとも1つの前記コレステロール生合成インヒビターが、少なくとも1つのHMG CoA レダクターゼインヒビターを含有する、請求項 34 に記載の組成物。

## 【請求項 36】

請求項 35 に記載の組成物であって、少なくとも1つの前記HMG CoA レダクターゼインヒビターが、ロバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、リバスタチン、セリバスタチンおよびそれらの混合物を含有する、組成物。

## 【請求項 37】

少なくとも1つの前記HMG CoA レダクターゼインヒビターが、シンバスタチンを含む、請求項 36 に記載の組成物。

## 【請求項 38】

少なくとも1つの胆汁酸金属イオン封鎖剤をさらに含有する、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 39】

少なくとも1つのアシルCoA：コレステロールO-アシルトランスフェラーゼインヒビターをさらに含有する、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 40】

プロブコールまたはその誘導体をさらに含有する、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 41】

少なくとも1つの低比重リポタンパク質レセプターアクチベーターをさらに含有する、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 42】

少なくとも1つの3脂肪酸をさらに含有する、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 43】

少なくとも1つの天然水溶性繊維をさらに含有する、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 44】

少なくとも1つの抗酸化薬またはビタミンをさらに含有する、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 45】

哺乳動物の血管状態、肥満症、糖尿病もしくは血漿中のステロールの濃度低下の処置または予防のための薬学的組成物であって、該組成物が、請求項 1 に記載の組成物の治療的有

効量および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

【請求項 4 6】

哺乳動物の血管状態、糖尿病、肥満症もしくは血漿中のステロールの濃度低下を処置または予防するための方法であって、該方法が、このような処置を必要とする哺乳動物に対して：

(a) 有効量の少なくとも 1 つのステロール吸収インヒビターもしくはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物、あるいは少なくとも 1 つの該ステロール吸収インヒビターもしくはその塩またはそれらの溶媒和物のプロドラッグ；および

(b) 該ステロール吸収インヒビターと異なる、有効量の少なくとも 1 つの心臓血管薬剤、

を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 4 7】

前記血管状態が高脂質血症である、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

治療的組合せであって、該組合せが、以下：

(a) 第 1 の量の、少なくとも 1 つのステロール吸収インヒビターもしくはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物、あるいは少なくとも 1 つの該ステロール吸収インヒビターもしくはその塩またはそれらの溶媒和物のプロドラッグ；および

(b) 少なくとも 1 つの該ステロール吸収インヒビターと異なる、第 2 の量の少なくとも 1 つの心臓血管薬剤、

を含有し、該第 1 の量および該第 2 の量が、血管状態、肥満症、糖尿病もしくは哺乳動物の血漿中のステロールの濃度低下の処置または予防のための治療的有效量を共に含有し、血管状態を処置するための少なくとも 1 つの該心臓血管薬剤が、チャンネルブロッカー、アドレナリンブロッカー、アドレナリン興奮薬、アンギオテンシン変換酵素 (ACE) インヒビター、抗高血圧症薬剤、アンギオテンシン II レセプターアンタゴニスト、抗狭心症薬剤、冠状血管拡張薬、利尿薬およびそれらの組合せからなる群より選択される、治療的組合せ。