

【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27年8月20日(2015.8.20)

【公表番号】特表2014-520795(P2014-520795A)

【公表日】平成26年8月25日(2014.8.25)

【年通号数】公開・登録公報2014-045

【出願番号】特願2014-518058(P2014-518058)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/41 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/44 (2006.01)

A 6 1 K 31/4709 (2006.01)

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

A 6 1 K 31/421 (2006.01)

A 6 1 K 31/505 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/41

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/44

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 K 31/55

A 6 1 K 31/421

A 6 1 K 31/505

A 6 1 P 9/10 1 0 1

A 6 1 P 3/06

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 43/00 1 0 5

【手続補正書】

【提出日】平成27年7月2日(2015.7.2)

【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】

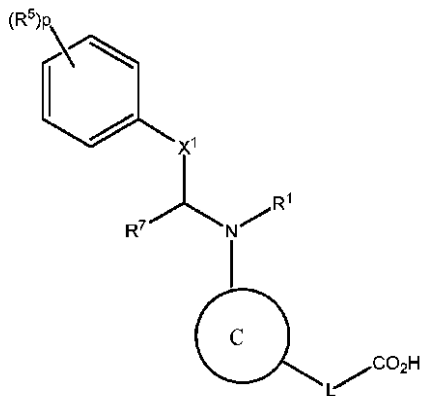
【特許請求の範囲】

【請求項1】

高トリグリセリドレベルを有する対象において、アテローム性動脈硬化症又は脂質異常症を治療、予防又は改善するため、あるいはHDL-Cを上昇及び/又はLDL-Cを低下させるために使用される化合物であって、該化合物が式Iの化合物又は薬学的に許容さ

れるその塩である化合物：

【化 1】

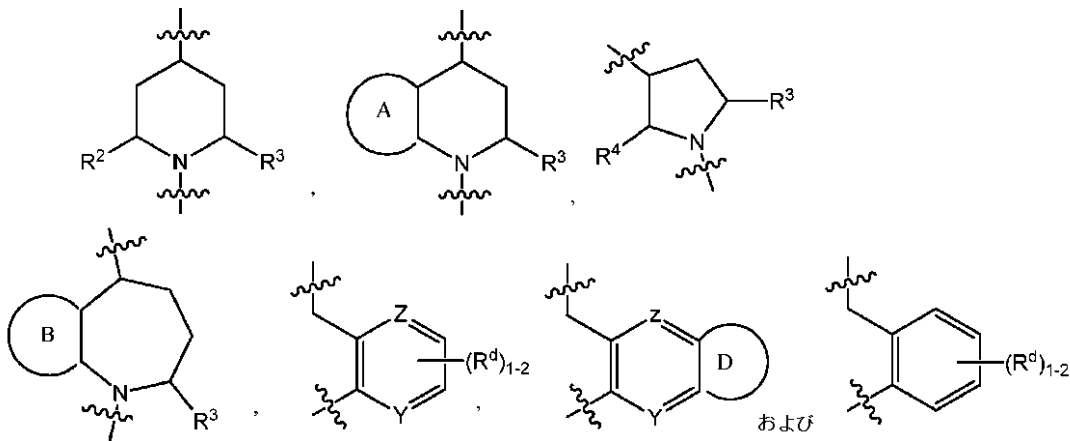


I

式中、

C は、

【化 2】



から選択されるコア構造であり、

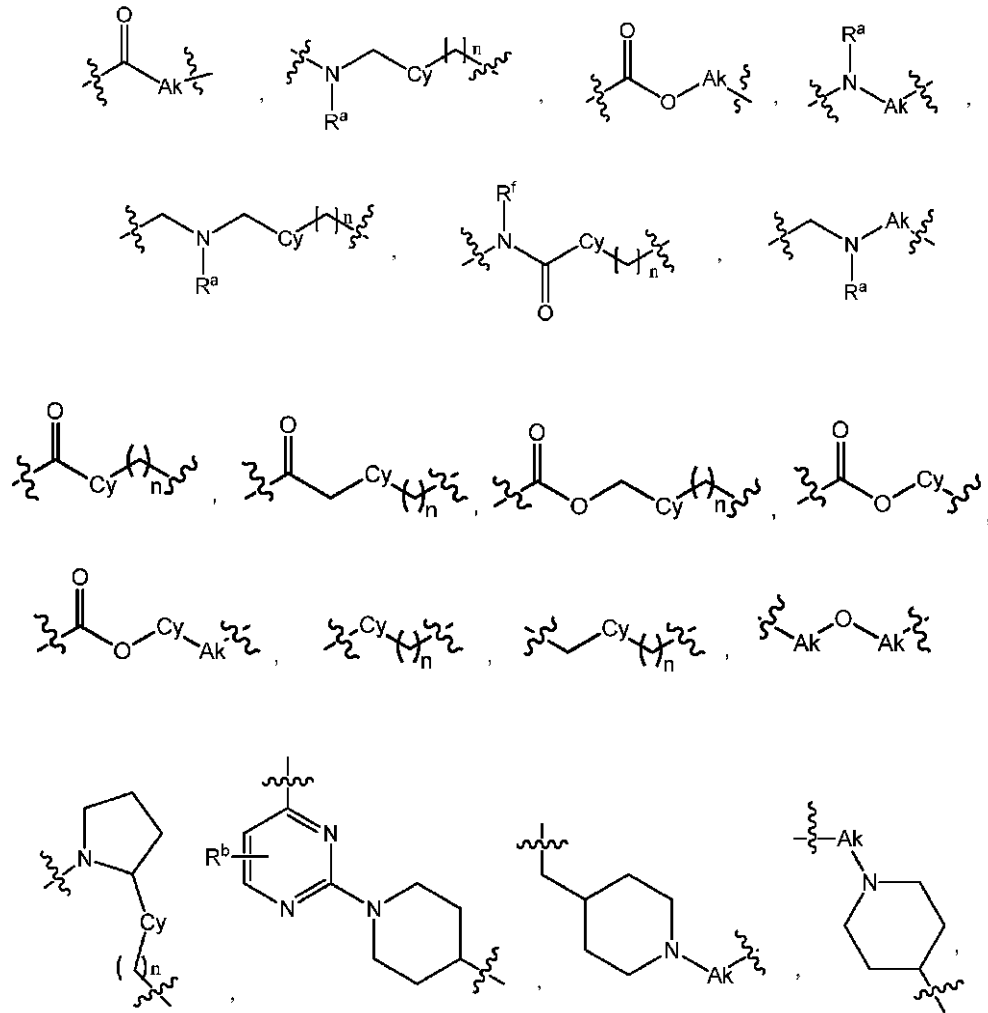
Y 及び Z は、独立に CH 又は N であり；

環 A 及び B は、独立にフェニル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリアルであり、ここで、フェニル及びヘテロアリアルは、C₁ - 7 アルキル、C₁ - 7 アルコキシ、ハロ、ハロ - C₁ - 7 アルキル、ハロ - C₁ - 7 アルコキシ、アミノ、C₁ - 7 アルキルアミノ、ジ - C₁ - 7 アルキルアミノ、C₃ - 7 シクロアルキル及び C₃ - 7 シクロアルコキシから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されており；

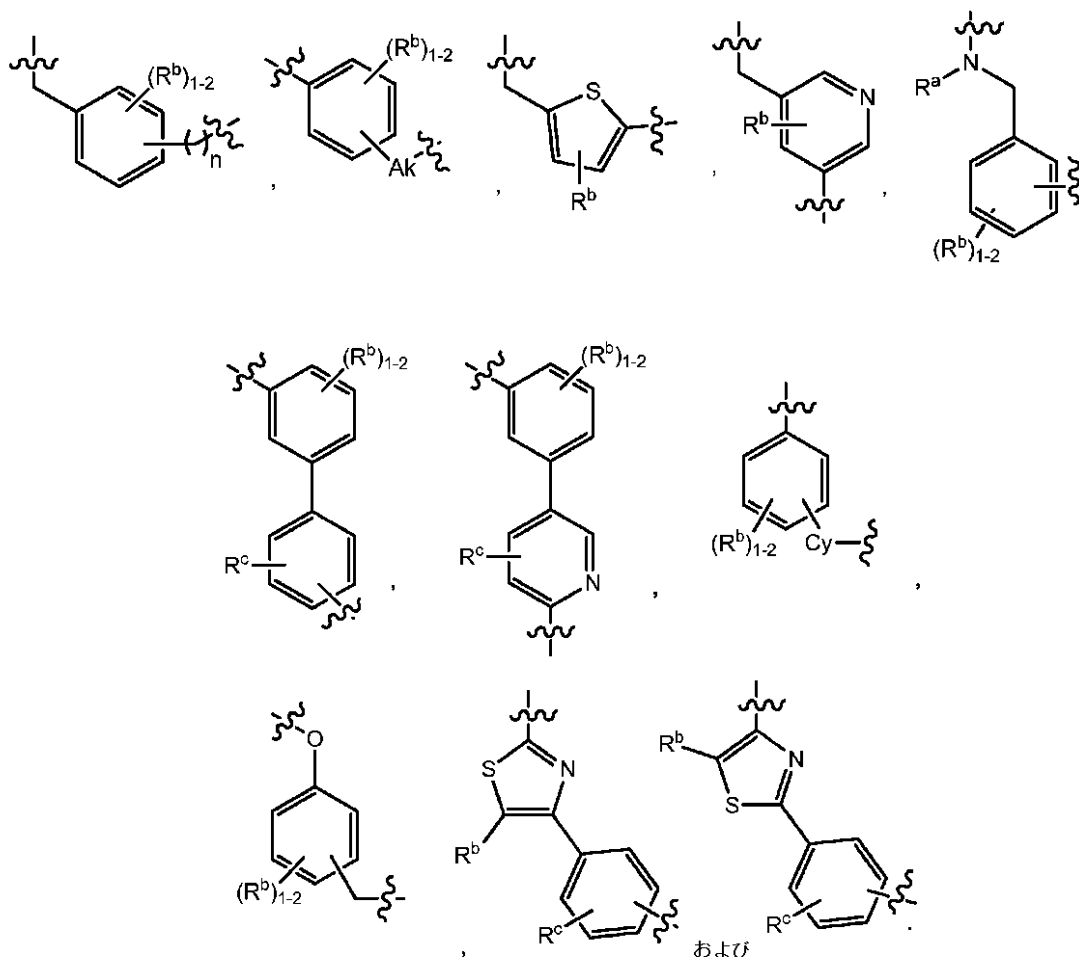
D は、C₃ - 7 シクロアルキル、フェニル、5 又は 6 員ヘテロアリアルであり、ここで、フェニル及びヘテロアリアルは、C₁ - 7 アルキル、C₁ - 7 アルコキシ、CN、NO₂、C₃ - 7 シクロアルキル - C₁ - 7 アルキル、ハロ、ハロ - C₁ - 7 アルキル、ハロ - C₁ - 7 アルコキシ、アミノ、C₁ - 7 アルキルアミノ、ジ - C₁ - 7 アルキルアミノ、C₃ - 7 シクロアルキル及び C₃ - 7 シクロアルコキシから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されており；

L は、C₁ - 7 アルキル（直鎖又は分枝）から選択されるリンカー又は

【化 3 - 1】



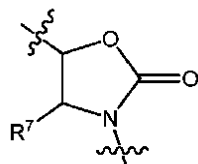
【化3 - 2】



から選択されるリンカーであるが、コアC及びLは、N - N結合もN - O結合も形成しないことを条件とし；

X¹は、存在しないかCR⁶であり、ここで、R⁶は、R¹と一緒に次の環：

【化4】



を形成し、

R¹は、C₁ - 7アルキル、ヒドロキシ - C₁ - 7アルキル、C₁ - 7アルコキシ（C₁ - 7アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ若しくは - S(O)₂C₁ - 4アルキルで任意に置換されている）；アミノ、C₁ - 7アルキルアミノ、ジ - C₁ - 7アルキルアミノ、アミノ - C₁ - 7アルキル、C₁ - 7アルキルアミノ - C₁ - 7アルキル、ジ - C₁ - 7アルキルアミノ - C₁ - 7アルキル、（ヒドロキシC₁ - 7アルキル）アミノ、ヒドロキシ - C₁ - 7アルコキシ、ハロ、ベンジルオキシ、5若しくは6員ヘテロシクリル又は5若しくは6員ヘテロアリアル（ここで、それぞれのヘテロアリアル及びヘテロシクリルは、オキソ、C₁ - 7アルキル、C₁ - 7アルカノイル及びヒドロキシから独立に選択される1 - 3個の置換基で任意に置換されている）から独立に選択される1 - 3個の置換基で任意に置換されているC(O)O - アルキル、C(O) - アルキル又は5若しくは6員ヘテロアリアルであり；

R^5 は、それぞれの場合において、独立にハロ、ハロ - C_{1-7} アルキル、 NO_2 又は CN であり；

p は、0、1 又は 2 であり；

n は、0、1 又は 2 であり；

R^2 、 R^3 及び R^4 は、独立に H 、 C_{1-7} アルキル、ハロ - C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ - C_{1-7} アルキル又は C_{6-10} アリール - C_{1-7} アルキルであり；

R^7 は、 H 又は C_{1-7} アルキルであり；

R^a は、 H 、 C_{1-7} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 $C(O) - C_{1-7}$ アルキル、又は $C(O)O - C_{1-7}$ アルキル であり；

R^b 、 R^c 及び R^d は、独立に H 、 C_{1-7} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 CN 、ハロ - C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ、ハロ - C_{1-7} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキルオキシ、フェニル、5 若しくは 6 員環ヘテロアリール又はヒドロキシであり；

R^f は、 H 、 C_{1-7} アルキル又は C_{3-7} シクロアルキルであり；

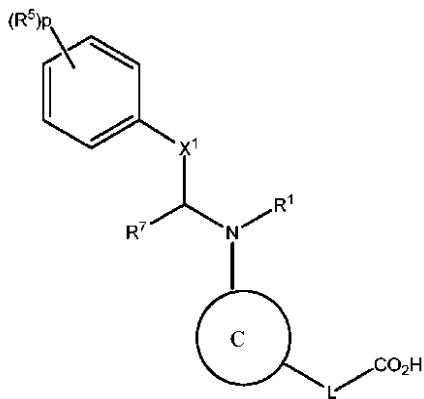
Ak は、 C_{1-6} 直鎖又は分枝アルキルであり；

Cy は、 C_{3-7} シクロアルキルである。

【請求項 2】

高トリグリセリドレベルを有する対象において、アテローム性動脈硬化症又は脂質異常症の治療において使用するため、あるいは $HDL - C$ を上昇及び / 又は $LDL - C$ を低下させるために使用される化合物であって、該化合物が式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩である化合物：

【化 5】

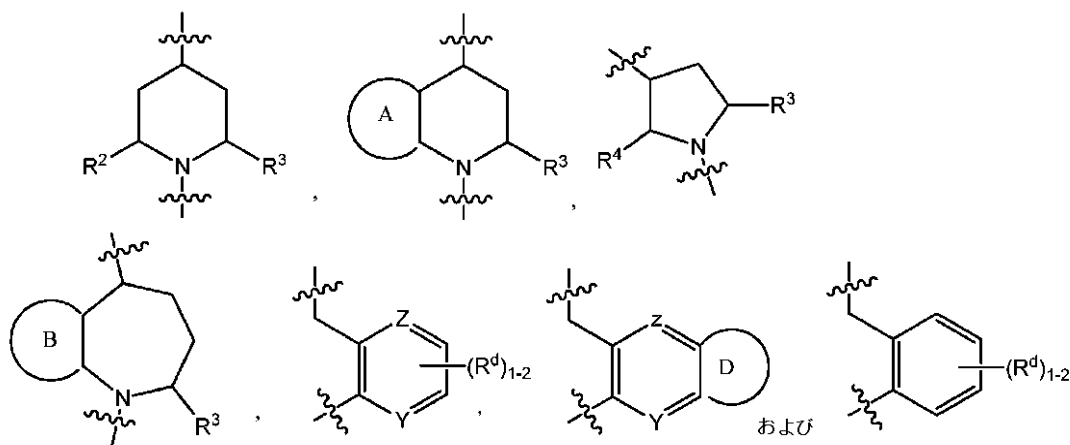


I

式中、

C は、

【化6】



から選択されるコア構造であり、

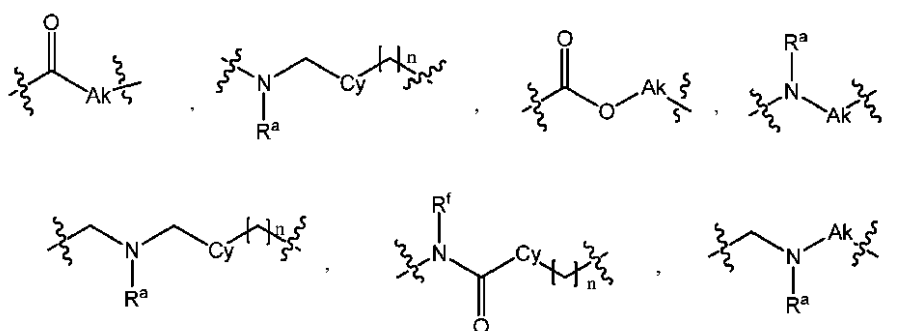
Y及びZは、独立にCH又はNであり；

環A及びBは、独立にフェニル又は5若しくは6員ヘテロアリアルであり、ここで、フェニル及びヘテロアリアルは、C₁～7アルキル、C₁～7アルコキシ、ハロ、ハロ-C₁～7アルキル、ハロ-C₁～7アルコキシ、アミノ、C₁～7アルキルアミノ、ジ-C₁～7アルキルアミノ、C₃～7シクロアルキル及びC₃～7シクロアルコキシから独立に選択される1～3個の置換基で任意に置換されており；

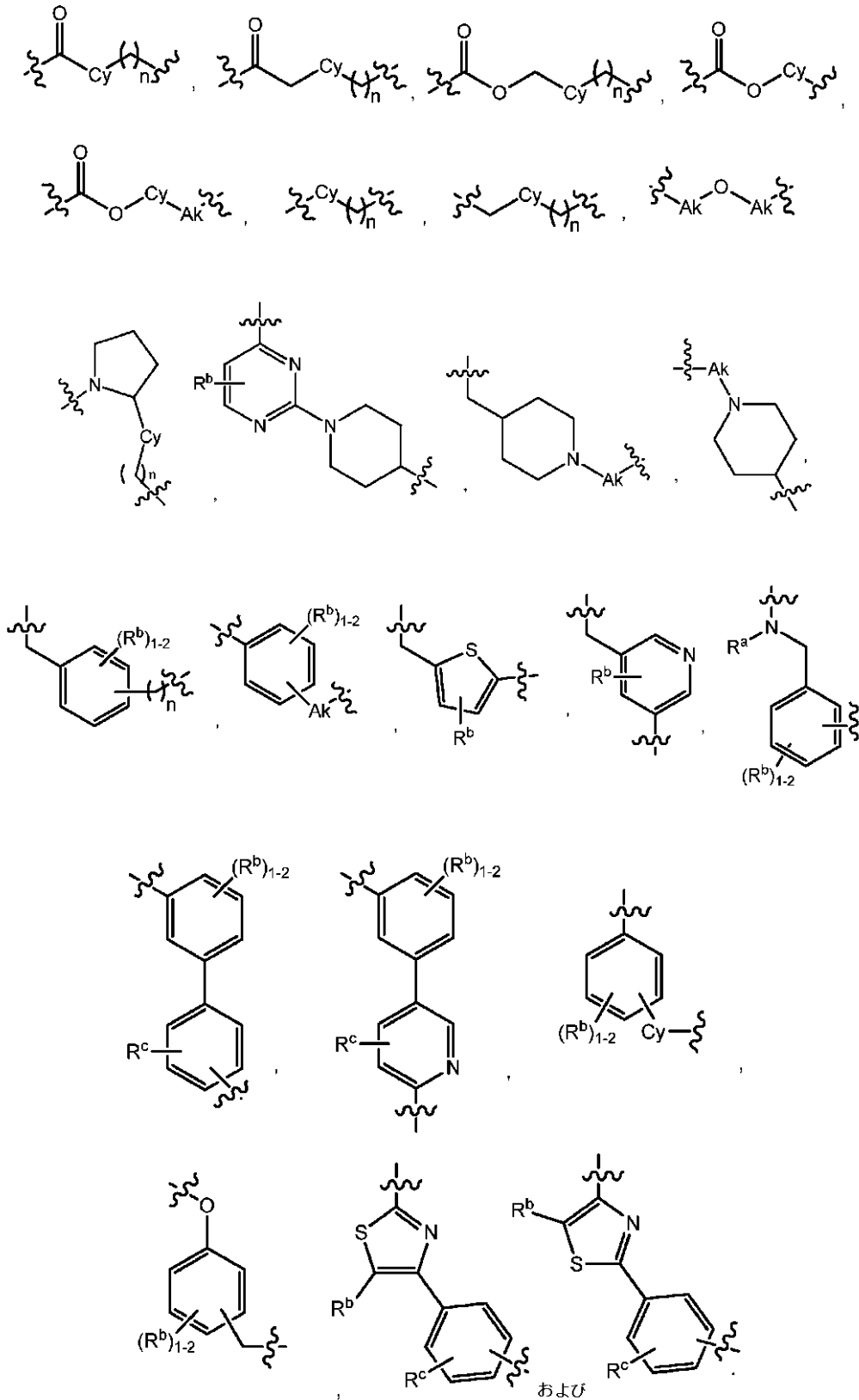
Dは、C₃～7シクロアルキル、フェニル、5又は6員ヘテロアリアルであり、ここで、フェニル及びヘテロアリアルは、C₁～7アルキル、C₁～7アルコキシ、CN、NO₂、C₃～7シクロアルキル-C₁～7アルキル、ハロ、ハロ-C₁～7アルキル、ハロ-C₁～7アルコキシ、アミノ、C₁～7アルキルアミノ、ジ-C₁～7アルキルアミノ、C₃～7シクロアルキル及びC₃～7シクロアルコキシから独立に選択される1～3個の置換基で任意に置換されており；

Lは、C₁～7アルキル（直鎖又は分枝）から選択されるリンカー又は

【化7-1】



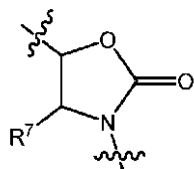
【化7-2】



から選択されるリンカーであるが、コアC及びLは、N - N結合もN - O結合も形成しないことを条件とし；

X^1 は、存在しないかCR⁶であり、ここで、R⁶は、R¹と一緒に次の環：

【化 8】



を形成し、

R^1 は、 C_{1-7} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、アミノ、 C_{1-7} アルキルアミノ、ジ- C_{1-7} アルキルアミノ、アミノ- C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルキルアミノ- C_{1-7} アルキル、ジ- C_{1-7} アルキルアミノ- C_{1-7} アルキル、(ヒドロキシ C_{1-7} アルキル)アミノ、ヒドロキシ- C_{1-7} アルコキシ、ハロ、ベンジルオキシ、5 若しくは 6 員ヘテロシクリル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリーール(ここで、それぞれのヘテロアリーール及びヘテロシクリルは、オキソ、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルカノイル及びヒドロキシから独立に選択される 1~3 個の置換基で任意に置換されている)から独立に選択される 1~3 個の置換基で任意に置換されている $C(O)O$ -アルキル、 $C(O)$ -アルキル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリーールであり；

R^5 は、それぞれの場合において、独立にハロ、ハロ- C_{1-7} アルキル、 NO_2 又は CN であり；

p は、0、1 又は 2 であり；

n は、0、1 又は 2 であり；

R^2 、 R^3 及び R^4 は、独立に H 、 C_{1-7} アルキル、ハロ- C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ- C_{1-7} アルキル又は C_{6-10} アリーール- C_{1-7} アルキルであり；

R^7 は、 H 又は C_{1-7} アルキルであり；

R^a は、 H 、 C_{1-7} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 $C(O)$ - C_{1-7} アルキル、又は $C(O)O$ - C_{1-7} アルキルであり；

R^b 、 R^c 及び R^d は、独立に H 、 C_{1-7} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 CN 、ハロ- C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ、ハロ- C_{1-7} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキルオキシ、フェニル、5 若しくは 6 員環ヘテロアリーール又はヒドロキシであり；

R^f は、 H 、 C_{1-7} アルキル又は C_{3-7} シクロアルキルであり；

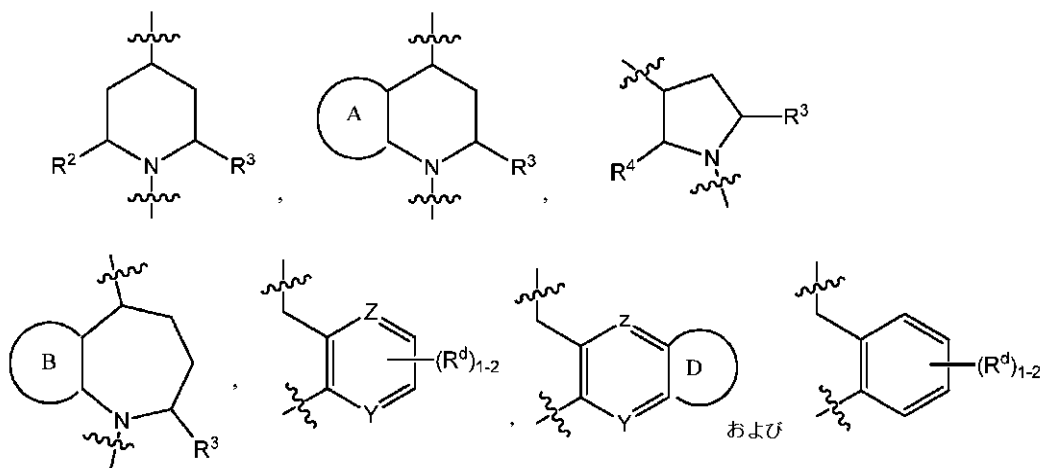
Ak は、直鎖若しくは分枝の C_{1-6} アルキルであり；

Cy は、 C_{3-7} シクロアルキルである。

【請求項 3】

C が、

【化 9】



から選択されるコア構造であり、

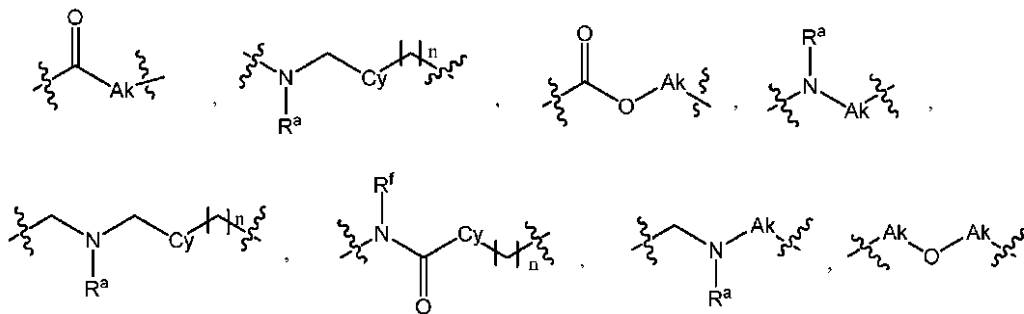
Y 及び Z が、独立に CH 又は N であり；

環 A 及び B が、独立にフェニル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリアルであり、ここで、フェニル及びヘテロアリアルは、C₁ - 7 アルキル、C₁ - 7 アルコキシ、ハロ、ハロ - C₁ - 7 アルキル、ハロ - C₁ - 7 アルコキシ、アミノ、C₁ - 7 アルキルアミノ、ジ - C₁ - 7 アルキルアミノ、C₃ - 7 シクロアルキル及び C₃ - 7 シクロアルコキシから独立に選択される 1 - 3 個の置換基で任意に置換されており；

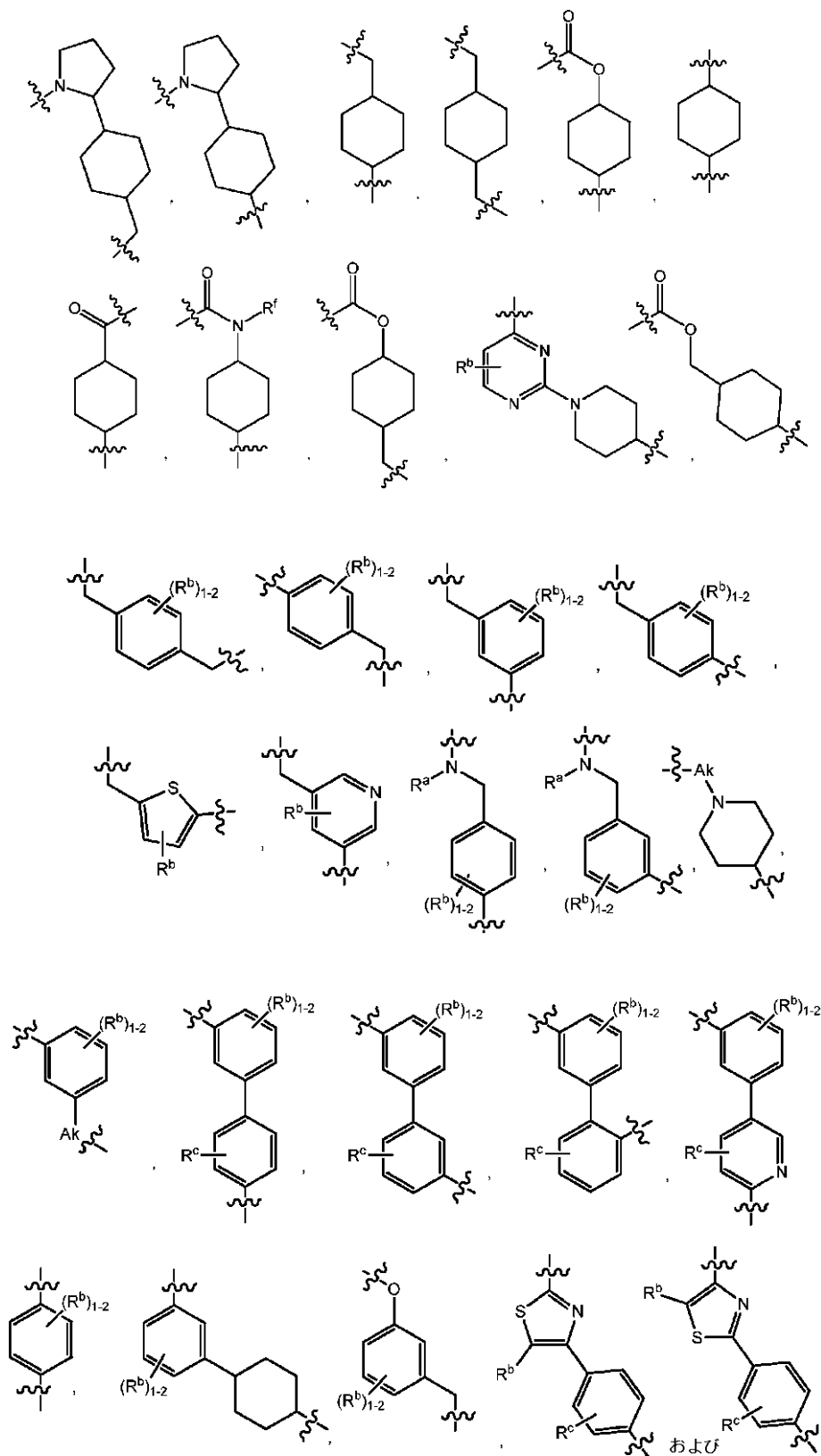
D が、C₃ - 7 シクロアルキル、フェニル、5 又は 6 員ヘテロアリアルであり、ここで、フェニル及びヘテロアリアルは、C₁ - 7 アルキル、C₁ - 7 アルコキシ、CN、NO₂、C₃ - 7 シクロアルキル - C₁ - 7 アルキル、ハロ、ハロ - C₁ - 7 アルキル、ハロ - C₁ - 7 アルコキシ、アミノ、C₁ - 7 アルキルアミノ、ジ - C₁ - 7 アルキルアミノ、C₃ - 7 シクロアルキル及び C₃ - 7 シクロアルコキシから独立に選択される 1 - 3 個の置換基で任意に置換されており；

L が、直鎖又は分枝の C₁ - 7 アルキルから選択されるリンカー又は

【化 10 - 1】



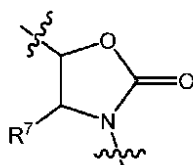
【化10-2】



から選択されるリンカーであるが、コアC及びLは、N - N結合もN - O結合も形成しないことを条件とし；

X^1 が、存在しないか CR^6 であり、ここで、 R^6 は、 R^1 と一緒に次の環：

【化 1 1】



を形成し、

R^1 が、 C_{1-7} アルキル、ヒドロキシ - C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、アミノ、 C_{1-7} アルキルアミノ、ジ - C_{1-7} アルキルアミノ、アミノ - C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルキルアミノ - C_{1-7} アルキル、ジ - C_{1-7} アルキルアミノ - C_{1-7} アルキル、(ヒドロキシ C_{1-7} アルキル) アミノ、ヒドロキシ - C_{1-7} アルコキシ、ハロ、ベンジルオキシ、5 若しくは 6 員ヘテロシクリル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリーール(ここで、それぞれのヘテロアリーール及びヘテロシクリルは、オキソ、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルカノイル及びヒドロキシから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されている) から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されている $C(O)O$ - アルキル、 $C(O)$ - アルキル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリーールであり；

R^5 が、それぞれの場合において、独立にハロ、ハロ - C_{1-7} アルキル、 NO_2 又は CN であり；

p が、0、1 又は 2 であり；

n が、0、1 又は 2 であり；

R^2 、 R^3 及び R^4 が、独立に H 、 C_{1-7} アルキル、ハロ - C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ - C_{1-7} アルキル又は C_{6-10} アリーール - C_{1-7} アルキルであり；

R^7 が、 H 又は C_{1-7} アルキルであり；

R^a が、 H 、 C_{1-7} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 $C(O)$ - C_{1-7} アルキル、又は $C(O)O$ - C_{1-7} アルキルであり；

R^b 、 R^c 及び R^d が、独立に H 、 C_{1-7} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 CN 、ハロ - C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ、ハロ - C_{1-7} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキルオキシ、フェニル、5 若しくは 6 員環ヘテロアリーール又はヒドロキシであり；

R^f が、 H 、 C_{1-7} アルキル又は C_{3-7} シクロアルキルであり；

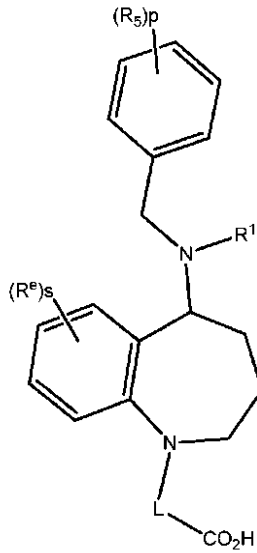
A_k が、直鎖若しくは分枝の C_{1-6} アルキルであり；

C_y が、 C_{3-7} シクロアルキルである、請求項 1 又は 2 に記載の 化合物。

【請求項 4】

前記化合物が、式 IIIA を有する化合物：

【化 1 2】



III A

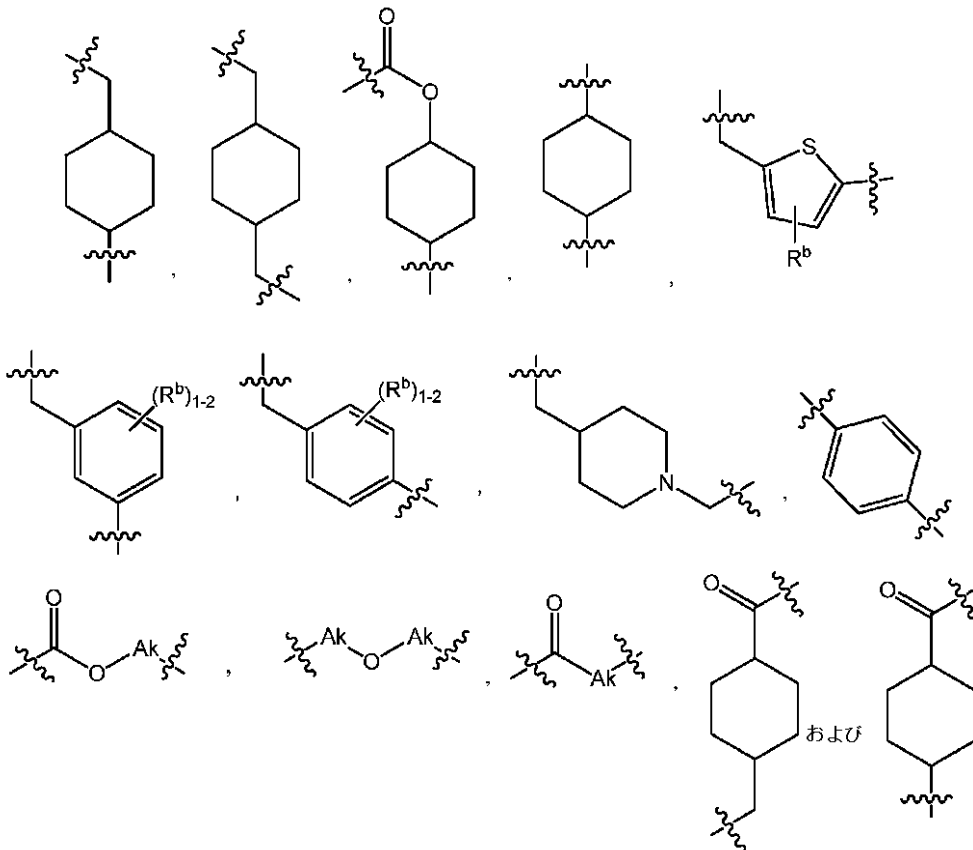
(式中、

R^e は、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ - C_{1-7} アルキル、ハロ - C_{1-7} アルコキシ、又はヒドロキシであり、

s は、0、1、2 又は 3 であり、

前記リンカー L は、 C_{1-6} アルキル又は

【化 1 3】



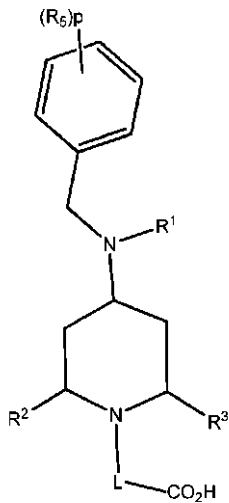
から選択されるリンカーである)

又は薬学的に許容されるその塩である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

前記化合物が、式 I V を有する化合物：

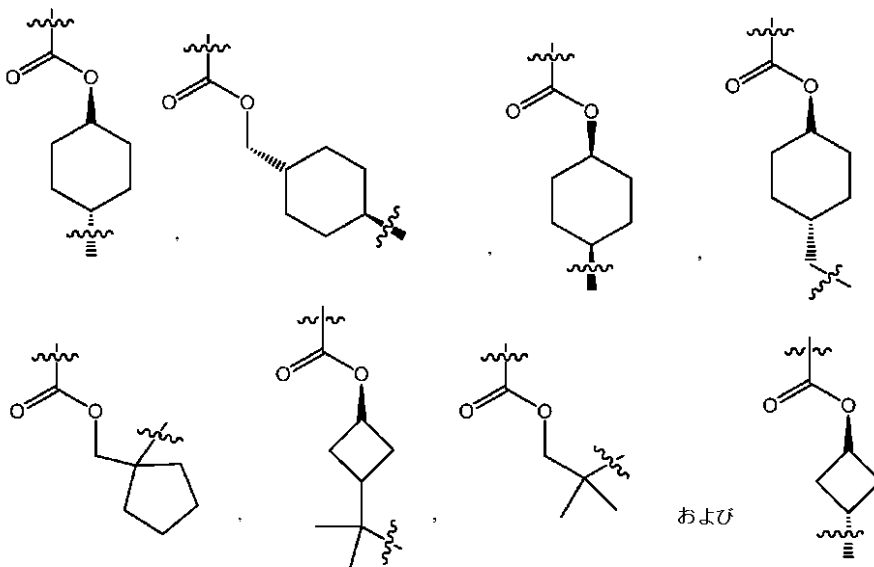
【化 1 4】



IV,

[式中、
L が、

【化 1 5】



から選択され、

R¹ が、5 又は 6 員ヘテロアリールであり（ここで、前記ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁ ~ 7 アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ 7 アルキル、ジ - C₁ ~ 7 アルキルアミノ、C₁ ~ 7 アルコキシ、5 若しくは 6 員ヘテロシクリル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリールから選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されており、ここで、前記ヘテロシクリル及びヘテロアリールは、C₁ ~ 7 アルキル、C₁ ~ 7 アルカノイル又はヒドロキシから選択される 1 ~ 3 個の置換基でさらに任意に置換されている）、

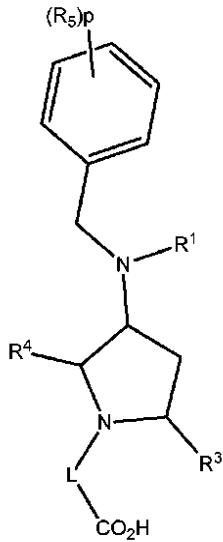
R² 及び R³ が、独立に C₁ ~ 4 アルキルである]

又は薬学的に許容されるその塩である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

前記化合物が、式 V を有する化合物：

【化 1 6】

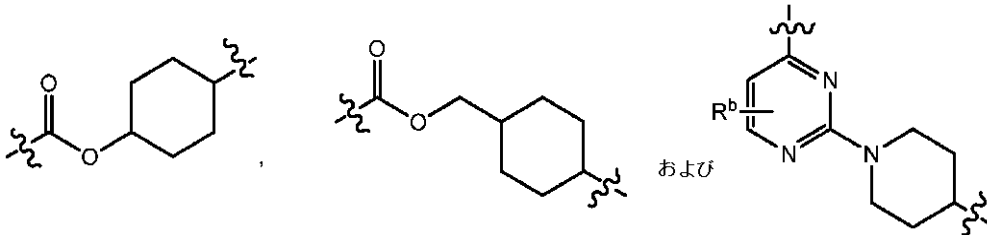


V,

[式中、

L が、

【化 1 7】



から選択され、

R³ がアルキルであり、R⁴ が H であり、

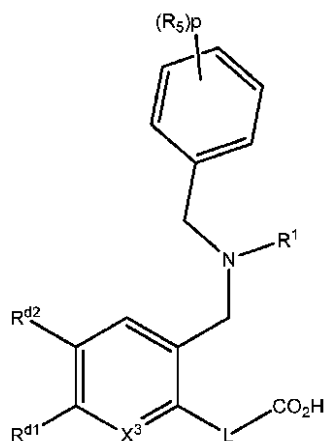
R¹ が、5 又は 6 員ヘテロアリアルであり（ここで、前記ヘテロアリアルは、ハロゲン、C₁~7 アルキル、ヒドロキシ-C₁~7 アルキル、ジ-C₁~7 アルキルアミノ、C₁~7 アルコキシ、5 若しくは 6 員ヘテロシクリル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリアルから選択される 1~3 個の置換基で任意に置換されており、ここで、前記ヘテロシクリル及びヘテロアリアルは、C₁~7 アルキル、C₁~7 アルカノイル又はヒドロキシから選択される 1~3 個の置換基でさらに任意に置換されている）]

又は薬学的に許容されるその塩である、請求項 1~3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

前記化合物が、式 VI を有する化合物：

【化 1 8】



VI

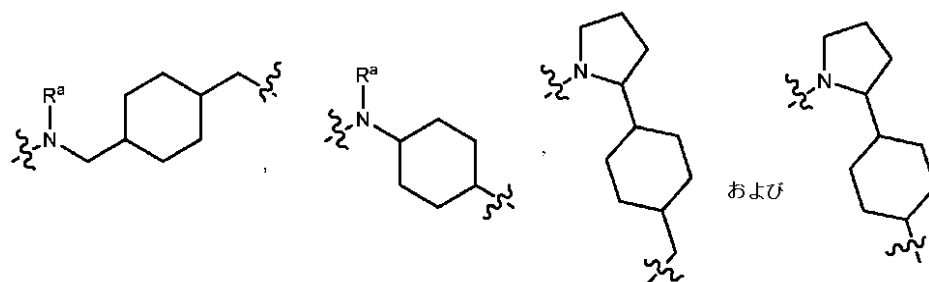
[式中、

X³ は、CH又はNであり、

R^{d1} 及び R^{d2} は、H、C₁ ~ 7 アルキル、ハロ、ハロ - C₁ ~ 7 アルキルから独立に選択され；又は、R^{d1} 及び R^{d2} は、それらが結合している原子と一緒に、ハロ、C₁ ~ 7 アルキル、ハロ - C₁ ~ 7 アルキルから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されているフェニルを形成し、

L は、

【化 1 9】



から選択され、

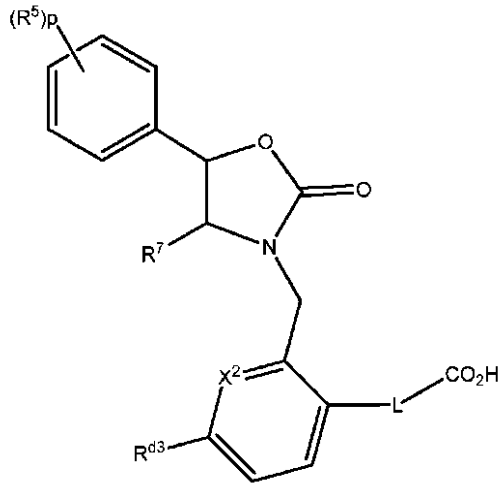
R¹ は、C₁ ~ 4 アルキルで任意に置換されているテトラゾールである]

又は薬学的に許容されるその塩である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

前記化合物が、式 VII A を有する化合物：

【化 2 0】

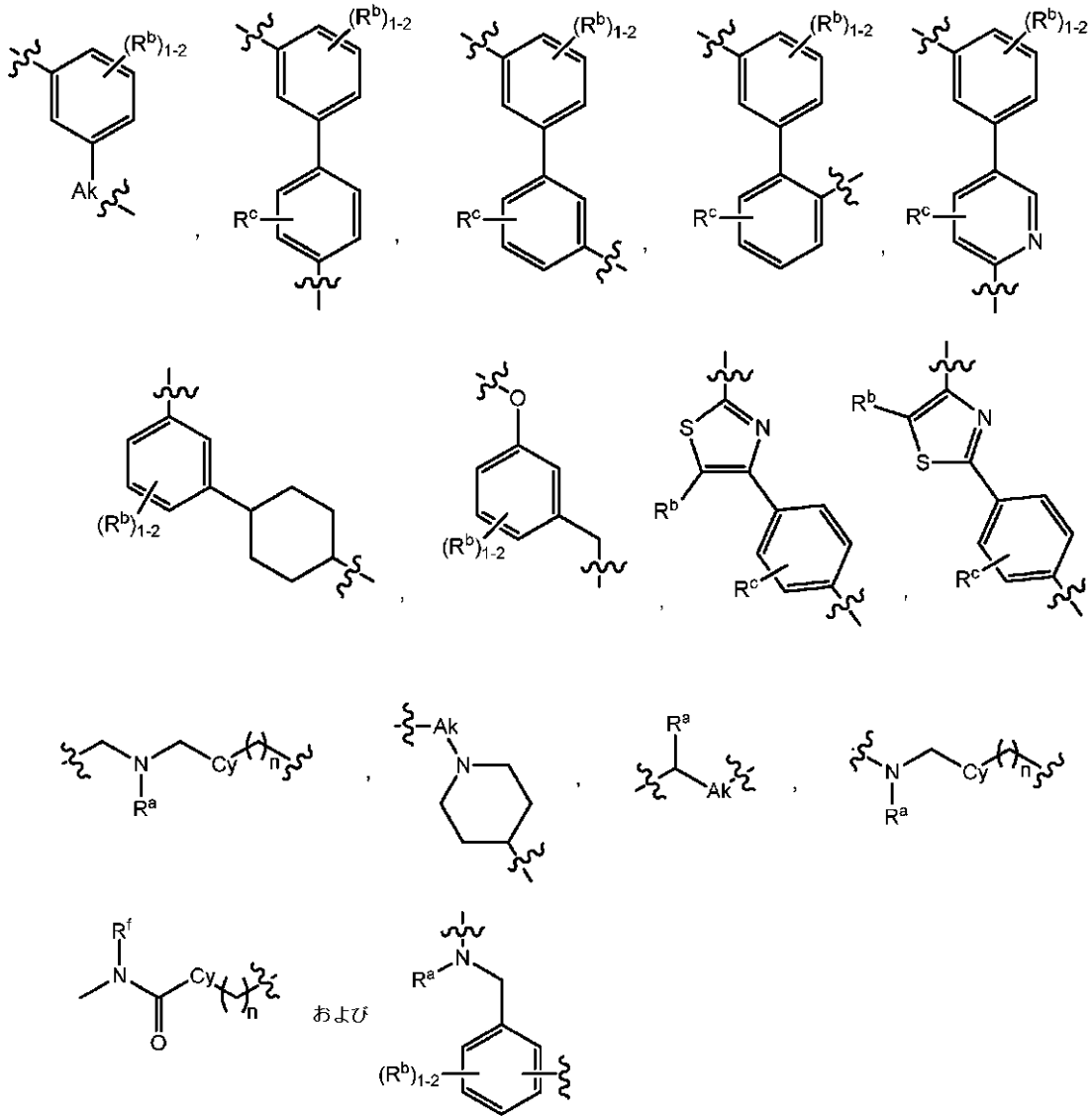


VIIA

〔式中、

 X^2 は、 CR^{d4} 又は N であり、 R^{d3} は、 C_{1-7} アルコキシ、 C_{1-7} アルキル、ハロ - C_{1-7} アルキル、ハロ - C_{1-7} アルコキシであり、 R^{d4} は、 H であり、又は、 R^{d3} 及び R^{d4} は、一緒になって、5 若しくは 6 員ヘテロシクリル若しくはヘテロア
リール、フェニル又はシクロアルキルを形成してよく、 L は、

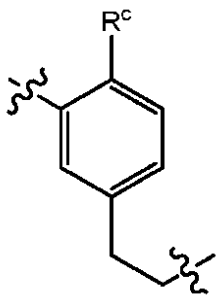
【化 2 1】



から選択されるか、又は

L は、

【化 2 2】



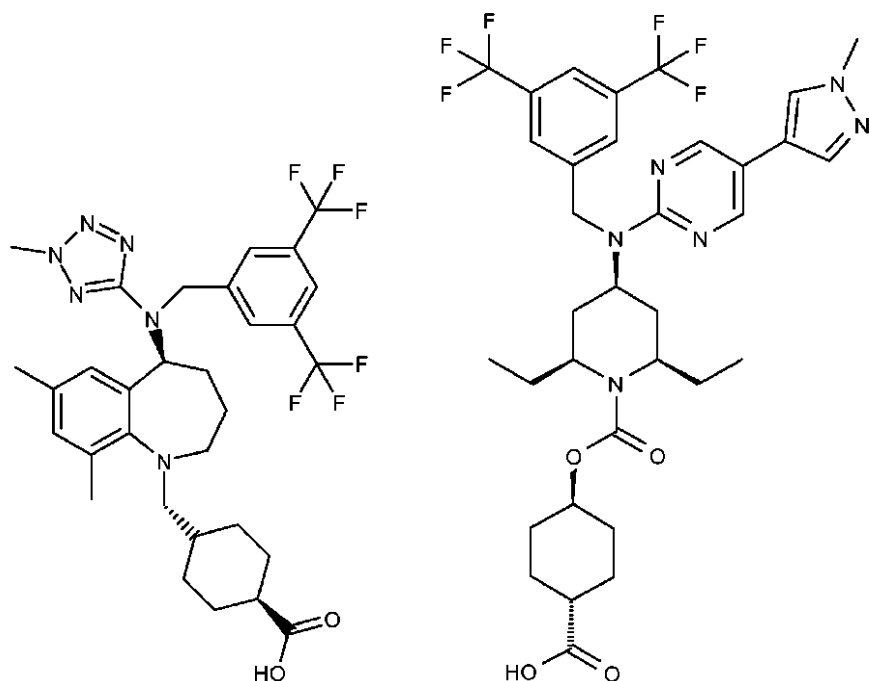
(式中、 R^c は、 C_{1-7} アルコキシ又はハロ - C_{1-7} アルコキシである)
である]

又は薬学的に許容されるその塩である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

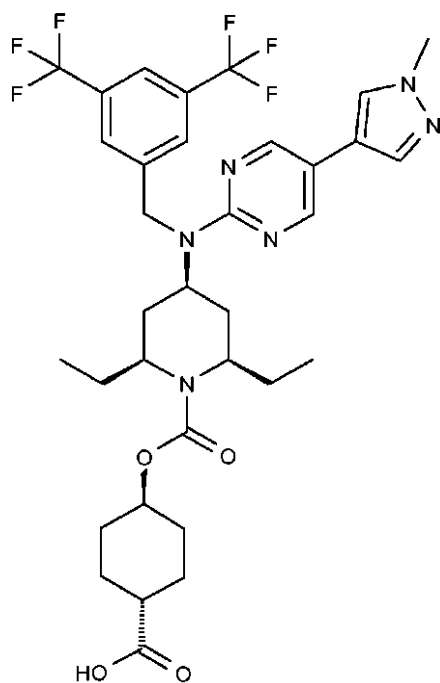
【請求項 9】

前記化合物が、

【化 2 3】



および



又は薬学的に許容されるそれらの塩から選択される、請求項 1、2 又は 3 に記載の方法。

【請求項 10】

少なくとも 1 種の他の治療薬と組み合わせて投与される請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物であって、前記他の治療薬が、スタチン、コレステロール吸収阻害剤、アポ A - I 上方調節因子 / 誘導因子、プレ - ベータ HDL 模倣薬、ABCA1 安定剤又は誘導剤、LXR アゴニスト、FXR アゴニスト、リン脂質転移タンパク質 (PLTP) 阻害剤、アルドステロン合成酵素阻害剤 (ASI)、フィブリン酸誘導體、魚油、DGAT1 阻害剤及び内皮リパーゼ阻害剤、又は薬学的に許容されるそれらの塩から選択される、化合

物。

【請求項 1 1】

前記対象におけるトリグリセリドレベルが、200 mg / d L を超える空腹時トリグリセリドレベルである、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

前記対象における HDL - C レベルを 100 % 上昇させるための、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 9 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

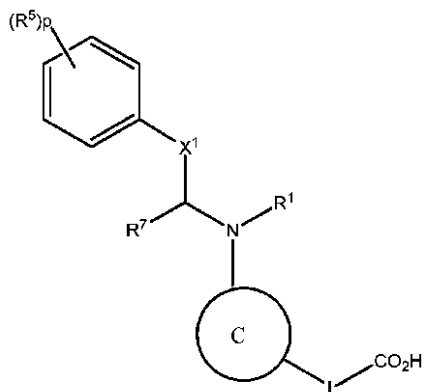
【0 2 9 2】

本発明が、例示の目的でのみ記載されてきたが、本発明の範囲及び精神にとどまったまま変更を行い得ることは理解されよう。

以下に、本願の当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

[1] 高トリグリセリドレベルを有する対象において、アテローム性動脈硬化症又は脂質異常症を治療、予防又は改善する方法、あるいは HDL - C を上昇及び / 又は LDL - C を低下させる方法であって、治療有効量の式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩を前記対象に投与することを含む方法：

【化 6 4】

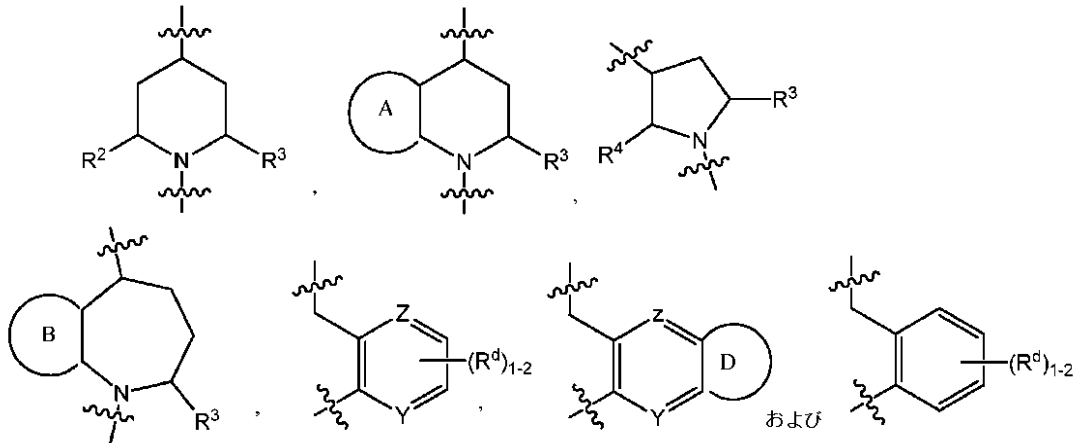


I

式中、

C は、

【化 6 5】



から選択されるコア構造であり、

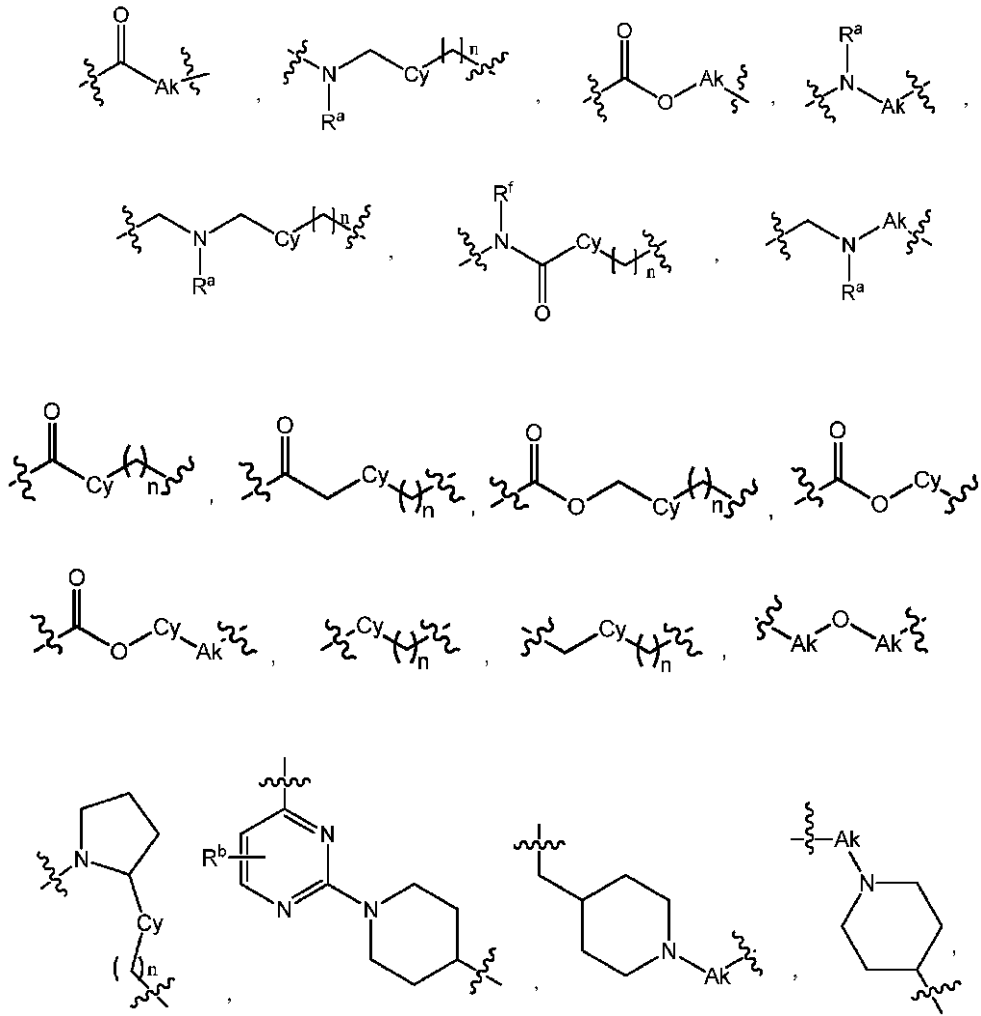
Y 及び Z は、独立に CH 又は N であり；

環 A 及び B は、独立にフェニル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリールであり、ここで、フェニル及びヘテロアリールは、C₁~7 アルキル、C₁~7 アルコキシ、ハロ、ハロ - C₁~7 アルキル、ハロ - C₁~7 アルコキシ、アミノ、C₁~7 アルキルアミノ、ジ - C₁~7 アルキルアミノ、C₃~7 シクロアルキル及び C₃~7 シクロアルコキシから独立に選択される 1~3 個の置換基で任意に置換されており；

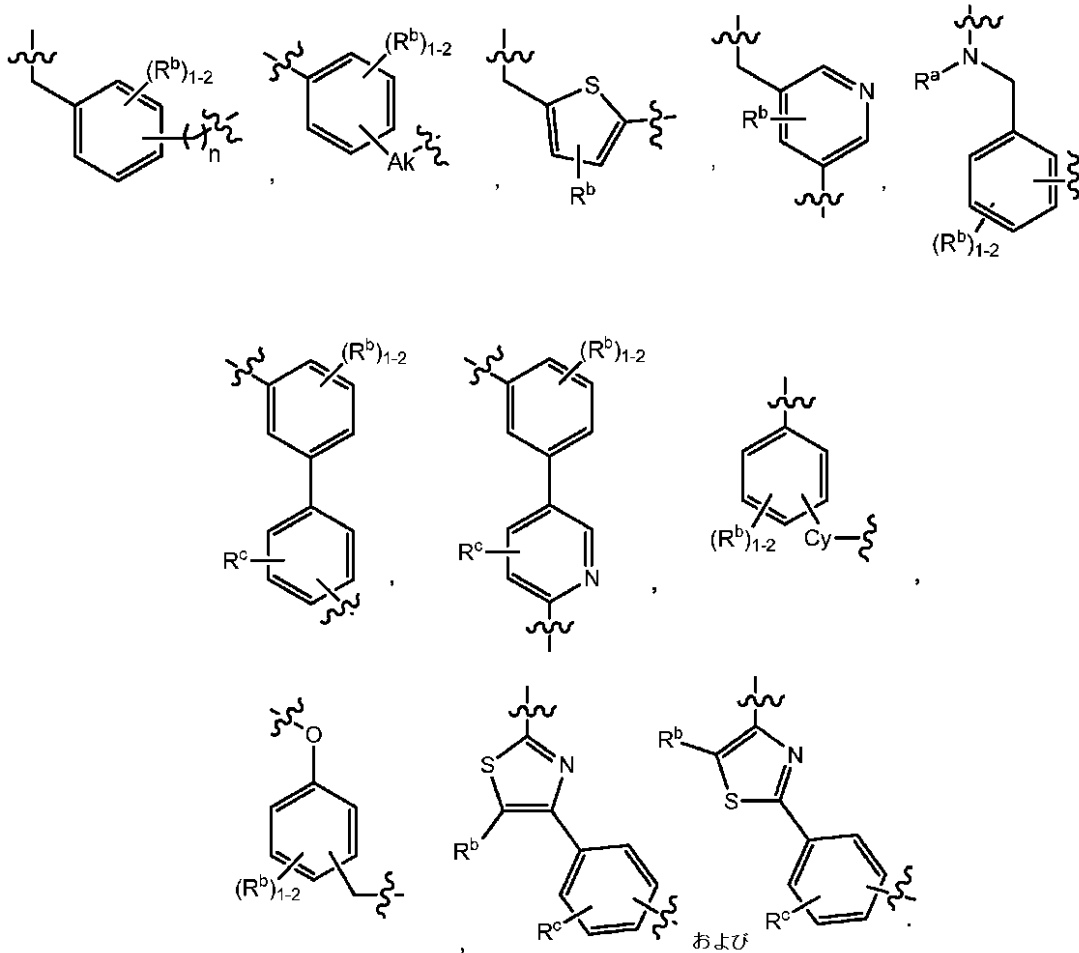
D は、C₃~7 シクロアルキル、フェニル、5 又は 6 員ヘテロアリールであり、ここで、フェニル及びヘテロアリールは、C₁~7 アルキル、C₁~7 アルコキシ、CN、NO₂、C₃~7 シクロアルキル - C₁~7 アルキル、ハロ、ハロ - C₁~7 アルキル、ハロ - C₁~7 アルコキシ、アミノ、C₁~7 アルキルアミノ、ジ - C₁~7 アルキルアミノ、C₃~7 シクロアルキル及び C₃~7 シクロアルコキシから独立に選択される 1~3 個の置換基で任意に置換されており；

L は、C₁~7 アルキル（直鎖又は分枝）から選択されるリンカー又は

【化 6 6 - 1】



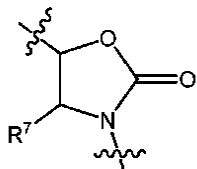
【化 6 6 - 2】



から選択されるリンカーであるが、コアC及びLは、N-N結合もN-O結合も形成しないことを条件とし；

X¹は、存在しないかCR⁶であり、ここで、R⁶は、R¹と一緒に次の環；

【化 6 7】



を形成し、

R¹は、C₁~₇アルキル、ヒドロキシ-C₁~₇アルキル、C₁~₇アルコキシ(C₁~₇アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ若しくは-S(O)₂C₁~₄アルキルで任意に置換されている)；アミノ、C₁~₇アルキルアミノ、ジ-C₁~₇アルキルアミノ、アミノ-C₁~₇アルキル、C₁~₇アルキルアミノ-C₁~₇アルキル、ジ-C₁~₇アルキルアミノ-C₁~₇アルキル、(ヒドロキシC₁~₇アルキル)アミノ、ヒドロキシ-C₁~₇アルコキシ、ハロ、ベンジルオキシ、5若しくは6員ヘテロシクリル又は5若しくは6員ヘテロアリール(ここで、それぞれのヘテロアリール及びヘテロシクリルは、オキソ、C₁~₇アルキル、C₁~₇アルカノイル及びヒドロキシから独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換されている)から独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換されているC(O)O-アルキル、C(O)-アルキル又は5若しくは6員ヘテロ

アリールであり；

R^5 は、それぞれの場合において、独立にハロ、ハロ - C_{1-7} アルキル、 NO_2 又は CN であり；

p は、0、1 又は 2 であり；

n は、0、1 又は 2 であり；

R^2 、 R^3 及び R^4 は、独立に H、 C_{1-7} アルキル、ハロ - C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ - C_{1-7} アルキル又は C_{6-10} アリール - C_{1-7} アルキルであり；

R^7 は、H 又は C_{1-7} アルキルであり；

R^a は、H、 C_{1-7} アルキル又は C_{3-7} シクロアルキル、 $C(O) - C_{1-7}$ アルキル、 $C(O)O - C_{1-7}$ アルキルであり；

R^b 、 R^c 及び R^d は、独立に H、 C_{1-7} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 CN 、ハロ - C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ、ハロ - C_{1-7} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキルオキシ、フェニル、5 若しくは 6 員環ヘテロアリール又はヒドロキシであり；

R^f は、H、 C_{1-7} アルキル又は C_{3-7} シクロアルキルであり；

Ak は、 C_{1-6} 直鎖又は分枝アルキルであり；

Cy は、 C_{3-7} シクロアルキルである。

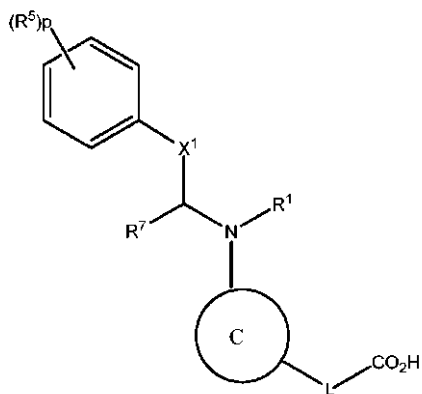
[2] アテローム性動脈硬化症又は脂質異常症を治療する方法、あるいは $HDL - C$ を上昇及び / 又は $LDL - C$ を低下させる方法であって、

1 . 高トリグリセリドレベルを有する対象を選択することと、

2 . 前記対象に治療有効量の式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩を投与すること

を含む方法；

【化 6 8】

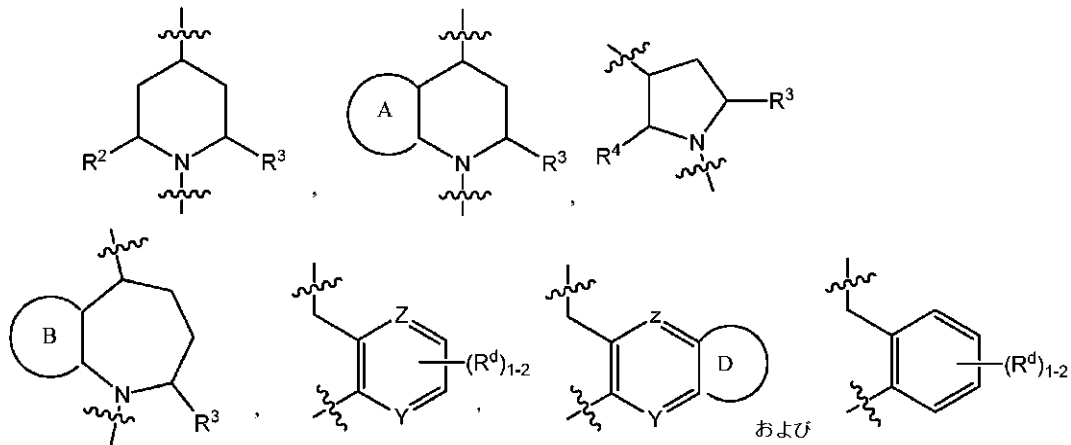


I

式中、

C は、

【化69】



から選択されるコア構造であり、

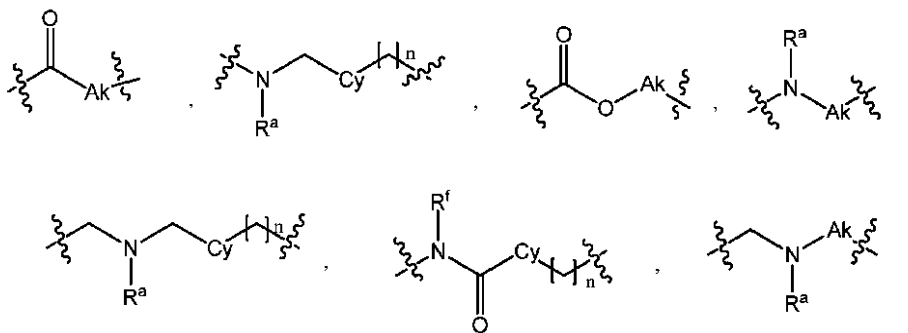
Y及びZは、独立にCH又はNであり；

環A及びBは、独立にフェニル又は5若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、フェニル及びヘテロアリールは、C₁~7アルキル、C₁~7アルコキシ、ハロ、ハロ-C₁~7アルキル、ハロ-C₁~7アルコキシ、アミノ、C₁~7アルキルアミノ、ジ-C₁~7アルキルアミノ、C₃~7シクロアルキル及びC₃~7シクロアルコキシから独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換されており；

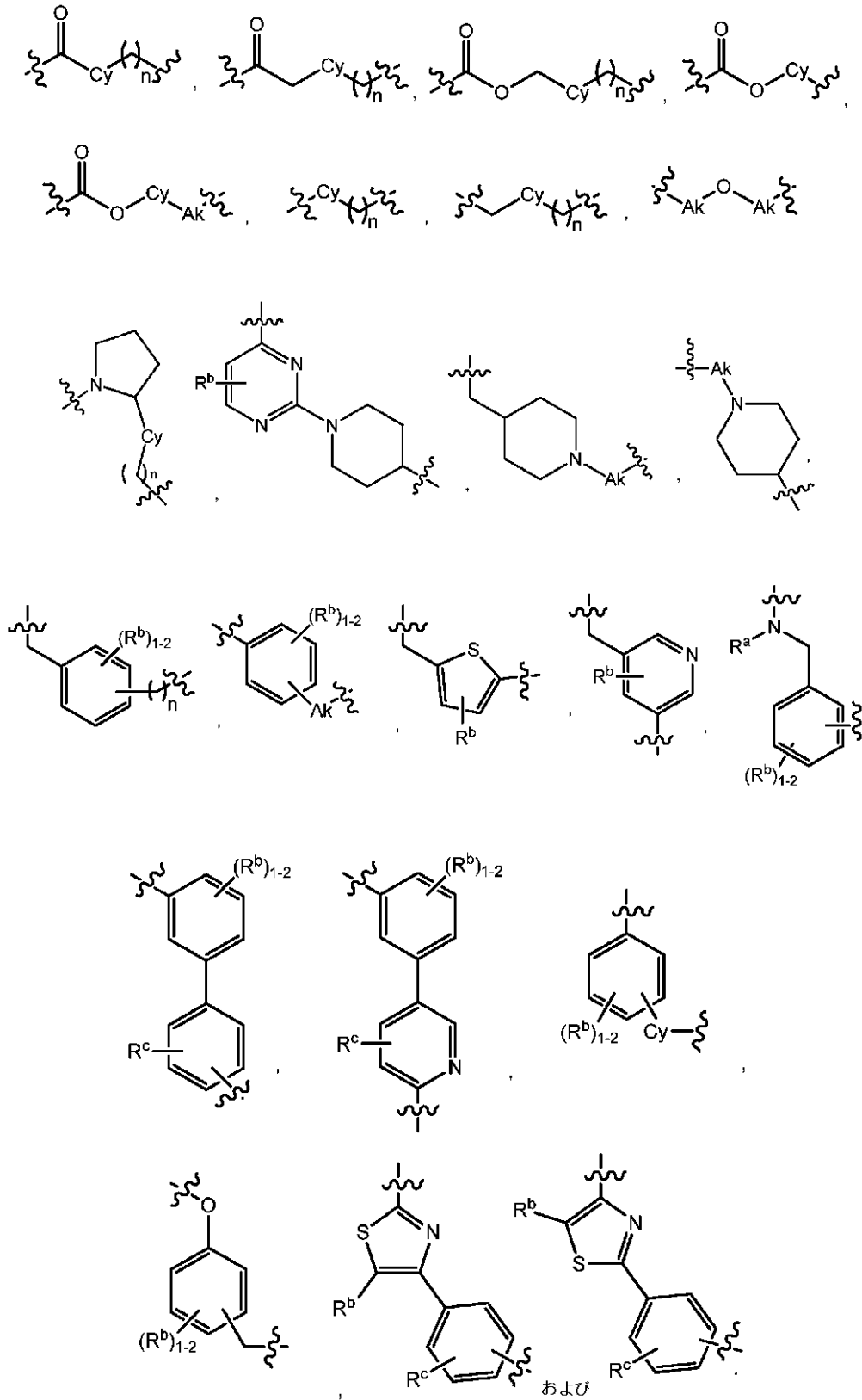
Dは、C₃~7シクロアルキル、フェニル、5又は6員ヘテロアリールであり、ここで、フェニル及びヘテロアリールは、C₁~7アルキル、C₁~7アルコキシ、CN、NO₂、C₃~7シクロアルキル-C₁~7アルキル、ハロ、ハロ-C₁~7アルキル、ハロ-C₁~7アルコキシ、アミノ、C₁~7アルキルアミノ、ジ-C₁~7アルキルアミノ、C₃~7シクロアルキル及びC₃~7シクロアルコキシから独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換されており；

Lは、C₁~7アルキル（直鎖又は分枝）から選択されるリンカー又は

【化70-1】



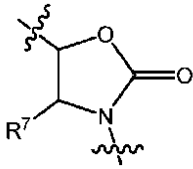
【化70-2】



から選択されるリンカーであるが、コアC及びLは、N - N結合もN - O結合も形成しないことを条件とし；

X^1 は、存在しないかCR⁶であり、ここで、R⁶は、R¹と一緒に次の環：

【化 7 1】



を形成し、

R^1 は、 C_{1-7} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、アミノ、 C_{1-7} アルキルアミノ、ジ- C_{1-7} アルキルアミノ、アミノ- C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルキルアミノ- C_{1-7} アルキル、ジ- C_{1-7} アルキルアミノ- C_{1-7} アルキル、(ヒドロキシ C_{1-7} アルキル)アミノ、ヒドロキシ- C_{1-7} アルコキシ、ハロ、ベンジルオキシ、5 若しくは 6 員ヘテロシクリル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリアル(ここで、それぞれのヘテロアリアル及びヘテロシクリルは、オキソ、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルカノイル及びヒドロキシから独立に選択される 1~3 個の置換基で任意に置換されている)から独立に選択される 1~3 個の置換基で任意に置換されている $C(O)O$ -アルキル、 $C(O)$ -アルキル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリアルであり；

R^5 は、それぞれの場合において、独立にハロ、ハロ- C_{1-7} アルキル、 NO_2 又は CN であり；

p は、0、1 又は 2 であり；

n は、0、1 又は 2 であり；

R^2 、 R^3 及び R^4 は、独立に H 、 C_{1-7} アルキル、ハロ- C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ- C_{1-7} アルキル又は C_{6-10} アリアル- C_{1-7} アルキルであり；

R^7 は、 H 又は C_{1-7} アルキルであり；

R^a は、 H 、 C_{1-7} アルキル又は C_{3-7} シクロアルキル、 $C(O)$ - C_{1-7} アルキル、 $C(O)O$ - C_{1-7} アルキルであり；

R^b 、 R^c 及び R^d は、独立に H 、 C_{1-7} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 CN 、ハロ- C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ、ハロ- C_{1-7} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキルオキシ、フェニル、5 若しくは 6 員環ヘテロアリアル又はヒドロキシであり；

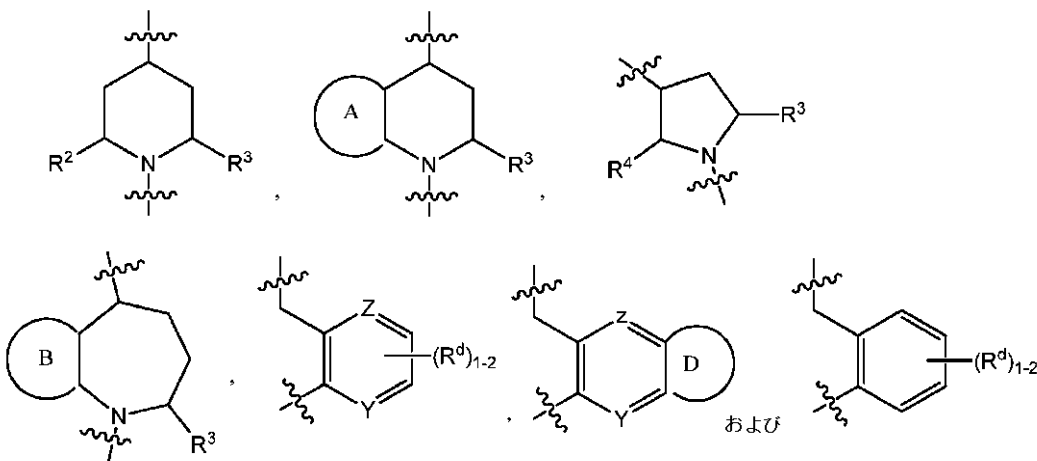
R^f は、 H 、 C_{1-7} アルキル又は C_{3-7} シクロアルキルであり；

Ak は、直鎖若しくは分枝の C_{1-6} アルキルであり；

Cy は、 C_{3-7} シクロアルキルである。

[3] C が、

【化 7 2】



から選択されるコア構造であり、

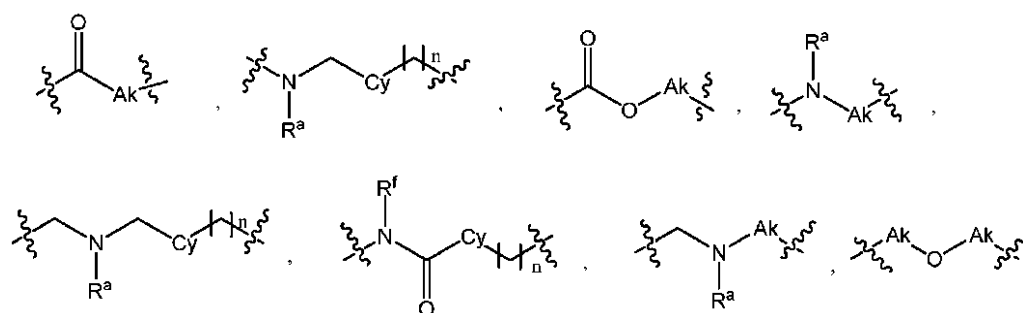
Y 及び Z が、独立に CH 又は N であり；

環 A 及び B が、独立にフェニル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリアルであり、ここで、フェニル及びヘテロアリアルは、C₁₋₇アルキル、C₁₋₇アルコキシ、ハロ、ハロ-C₁₋₇アルキル、ハロ-C₁₋₇アルコキシ、アミノ、C₁₋₇アルキルアミノ、ジ-C₁₋₇アルキルアミノ、C₃₋₇シクロアルキル及び C₃₋₇シクロアルコキシから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されており；

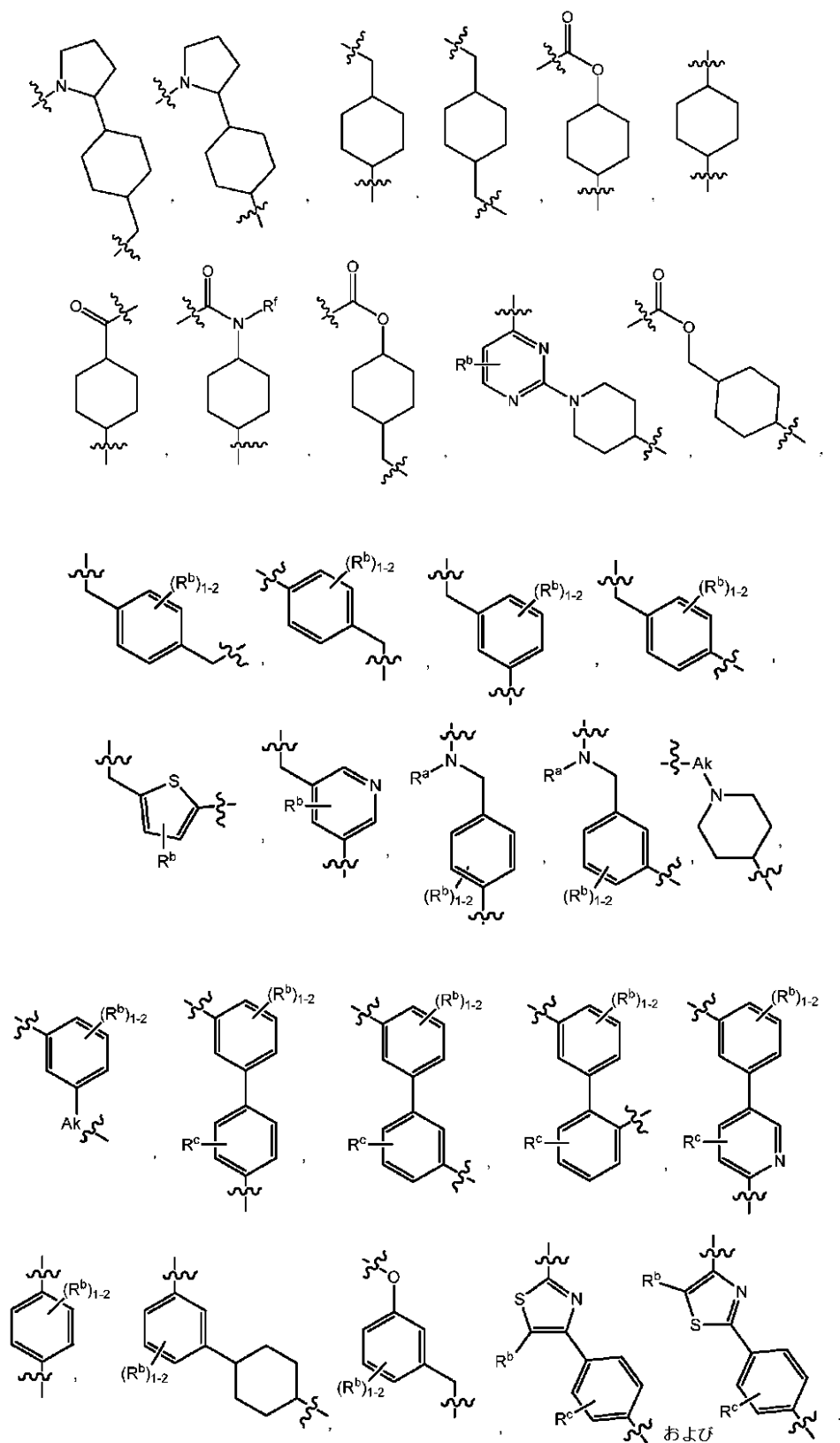
D が、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、5 又は 6 員ヘテロアリアルであり、ここで、フェニル及びヘテロアリアルは、C₁₋₇アルキル、C₁₋₇アルコキシ、CN、NO₂、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₇アルキル、ハロ、ハロ-C₁₋₇アルキル、ハロ-C₁₋₇アルコキシ、アミノ、C₁₋₇アルキルアミノ、ジ-C₁₋₇アルキルアミノ、C₃₋₇シクロアルキル及び C₃₋₇シクロアルコキシから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されており；

L が、直鎖又は分枝の C₁₋₇アルキルから選択されるリンカー又は

【化 73 - 1】



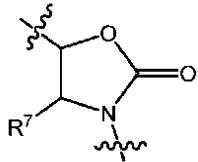
【化73-2】



から選択されるリンカーであるが、コアC及びLは、N - N結合もN - O結合も形成しないことを条件とし；

X^1 が、存在しないかC R⁶であり、ここで、R⁶は、R¹と一緒に次の環：

【化 7 4】



を形成し、

R^1 が、 C_{1-7} アルキル、ヒドロキシ - C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、アミノ、 C_{1-7} アルキルアミノ、ジ - C_{1-7} アルキルアミノ、アミノ - C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルキルアミノ - C_{1-7} アルキル、ジ - C_{1-7} アルキルアミノ - C_{1-7} アルキル、(ヒドロキシ C_{1-7} アルキル) アミノ、ヒドロキシ - C_{1-7} アルコキシ、ハロ、ベンジルオキシ、5 若しくは 6 員ヘテロシクリル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリーール(ここで、それぞれのヘテロアリーール及びヘテロシクリルは、オキソ、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルカノイル及びヒドロキシから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されている) から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されている $C(O)O$ - アルキル、 $C(O)$ - アルキル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリーールであり；

R^5 が、それぞれの場合において、独立にハロ、ハロ - C_{1-7} アルキル、 NO_2 又は CN であり；

p が、0、1 又は 2 であり；

n が、0、1 又は 2 であり；

R^2 、 R^3 及び R^4 が、独立に H 、 C_{1-7} アルキル、ハロ - C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ - C_{1-7} アルキル又は C_{6-10} アリーール - C_{1-7} アルキルであり；

R^7 が、 H 又は C_{1-7} アルキルであり；

R^a が、 H 、 C_{1-7} アルキル又は C_{3-7} シクロアルキル、 $C(O)$ - C_{1-7} アルキル、 $C(O)O$ - C_{1-7} アルキルであり；

R^b 、 R^c 及び R^d が、独立に H 、 C_{1-7} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 CN 、ハロ - C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、ハロ、ハロ - C_{1-7} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキルオキシ、フェニル、5 若しくは 6 員環ヘテロアリーール又はヒドロキシであり；

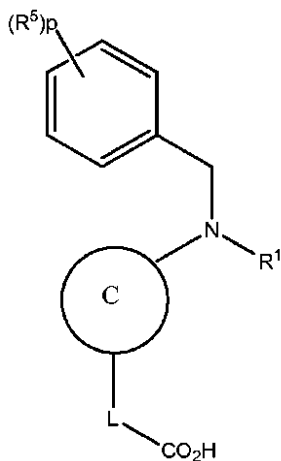
R^f が、 H 、 C_{1-7} アルキル又は C_{3-7} シクロアルキルであり；

A_k が、直鎖若しくは分枝の C_{1-6} アルキルであり；

C_y が、 C_{3-7} シクロアルキルである、[1] 又は [2] に記載の方法。

[4] 前記化合物が、式 I I :

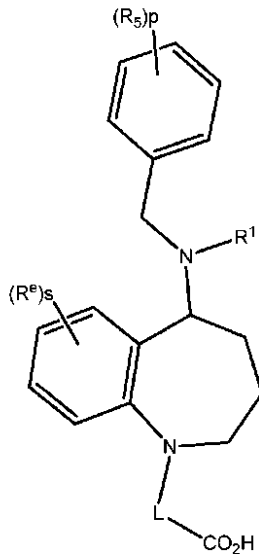
【化 7 5】



又は薬学的に許容されるその塩を有する、[1] ~ [3] のいずれかに記載の方法。

[5] 前記化合物が、式 I I I A :

【化 7 6】

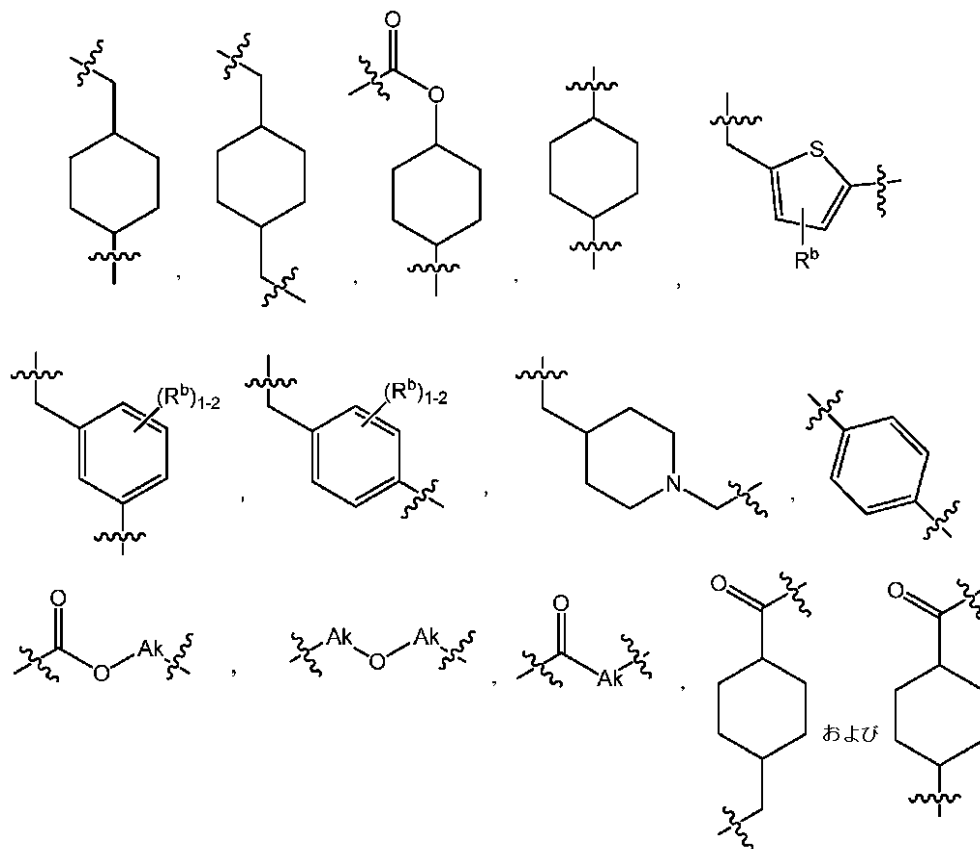


III A

(式中、R^e は、C₁ ~ 7 アルキル、C₁ ~ 7 アルコキシ、ハロ - C₁ ~ 7 アルキル、ハロ - C₁ ~ 7 アルコキシ、ヒドロキシであり、s は、0、1、2 又は 3 である)、又は薬学的に許容されるその塩を有する、[1] ~ [4] のいずれかに記載の方法。

[6] 前記リンカー L が、C₁ ~ 6 アルキル又は

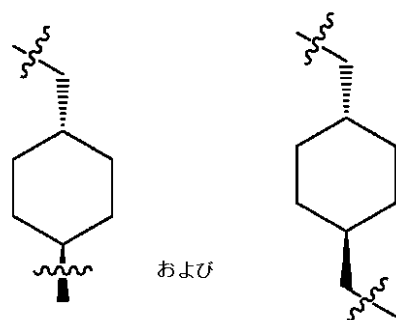
【化 7 7】



から選択されるリンカーである、[5]に記載の方法。

[7] Lが、

【化 7 8】

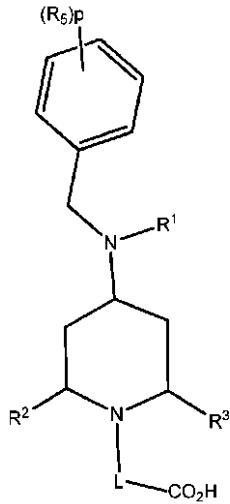


から選択される、[5]又は[6]に記載の方法。

[8] R^1 が、 C_{1-4} アルキルで任意に置換されているテトラゾールである、[4]から[7]のいずれかに記載の方法。

[9] 前記化合物が、式 I V :

【化 7 9】

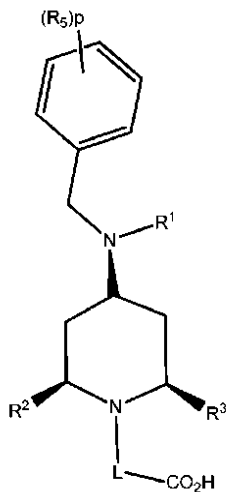


IV,

又は薬学的に許容されるその塩を有する、[1] ~ [4] のいずれかに記載の方法。

[1 0] 前記化合物が、式 I V A :

【化 8 0】

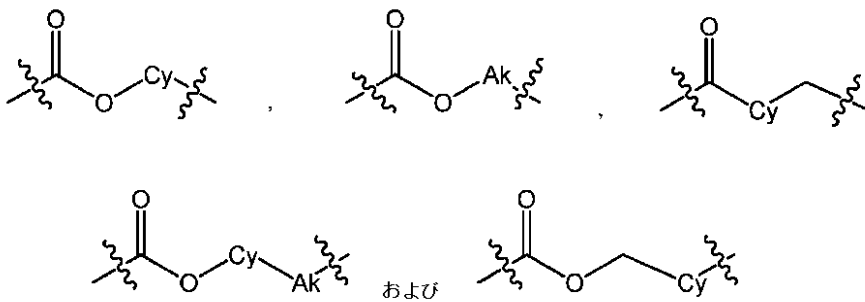


IVA,

又は薬学的に許容されるその塩を有する、[9] に記載の方法。

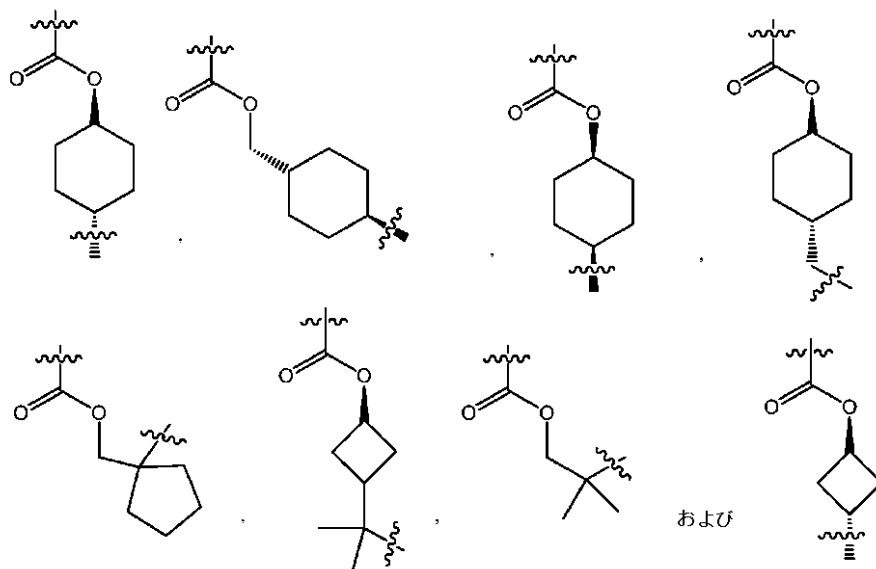
[1 1] L が、

【化 8 1】



から選択される、[9] 又は [10] に記載の方法。

[12] L が、
【化 82】



から選択される、[11] に記載の方法。

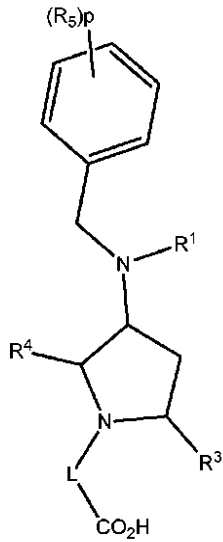
[13] R^1 が、5 又は 6 員ヘテロアリアルであり、ここで、前記ヘテロアリアルは、ハロゲン、 C_{1-7} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-7} アルキル、ジ- C_{1-7} アルキルアミノ、 C_{1-7} アルコキシ、5 若しくは 6 員ヘテロシクリル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリアルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されており、ここで、前記ヘテロシクリル及びヘテロアリアルは、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルカノイル又はヒドロキシから選択される 1 ~ 3 個の置換基でさらに任意に置換されている、[9] ~ [12] のいずれかに記載の方法。

[14] R^1 が、モルホリノ、イミダゾリル、ピラゾリル又はテトラゾリルで置換されているピリミジンであり、ここで、イミダゾリル、ピラゾイル及びテトラゾリルは、 C_{1-7} アルキルで任意に置換されている、[13] に記載の方法。

[15] R^2 及び R^3 が、独立に C_{1-4} アルキルである、[9] ~ [14] のいずれかに記載の方法。

[16] 前記化合物が、式 V :

【化 8 3】

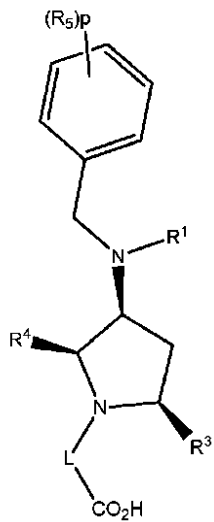


V,

又は薬学的に許容されるその塩を有する、[1] ~ [4] のいずれかに記載の方法。

[1 7] 前記化合物が、式 V A :

【化 8 4】

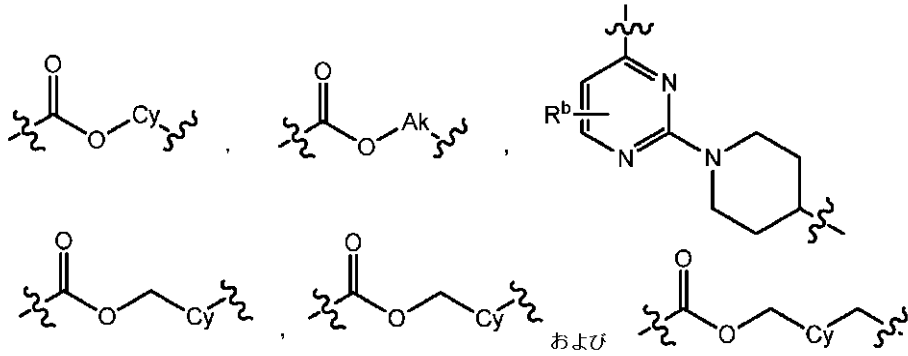


VA,

又は薬学的に許容されるその塩を有する、[1 6] に記載の方法。

[1 8] L が、

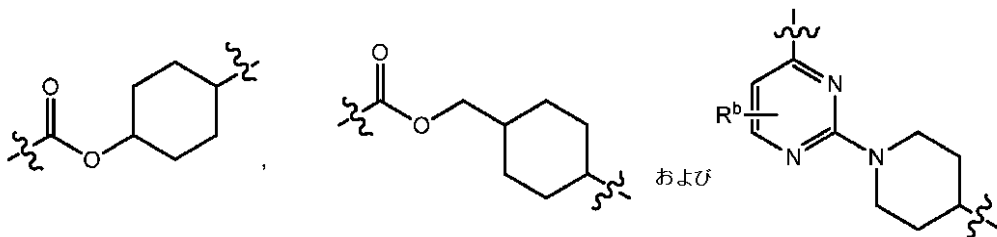
【化 8 5】



から選択される、[1 6] 又は [1 7] に記載の方法。

[1 9] L が、

【化 8 6】



から選択される、[1 8] に記載の方法。

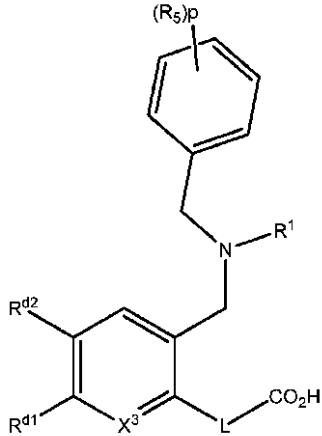
[2 0] R^3 がアルキルであり、 R^4 が H である、[1 6] ~ [1 9] のいずれかに記載の方法。

[2 1] R^1 が、5 又は 6 員ヘテロアリアルールであり、ここで、前記ヘテロアリアルールは、ハロゲン、 C_{1-7} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-7} アルキル、ジ- C_{1-7} アルキルアミノ、 C_{1-7} アルコキシ、5 若しくは 6 員ヘテロシクリル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリアルールから選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されており、ここで、前記ヘテロシクリル及びヘテロアリアルールは、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルカノイル又はヒドロキシから選択される 1 ~ 3 個の置換基でさらに任意に置換されている、[1 6] ~ [2 0] のいずれかに記載の方法。

[2 2] R^1 が、モルホリノ、イミダゾリル、ピラゾイル又はテトラゾリルで置換されているピリミジンであり、ここで、イミダゾリル、ピラゾイル及びテトラゾリルは、 C_{1-7} アルキルで任意に置換されている、[2 1] に記載の方法。

[2 3] 前記化合物が、式 VI 又は薬学的に許容されるその塩を有する、[1] ~ [4] のいずれかに記載の方法：

【化 8 7】



VI

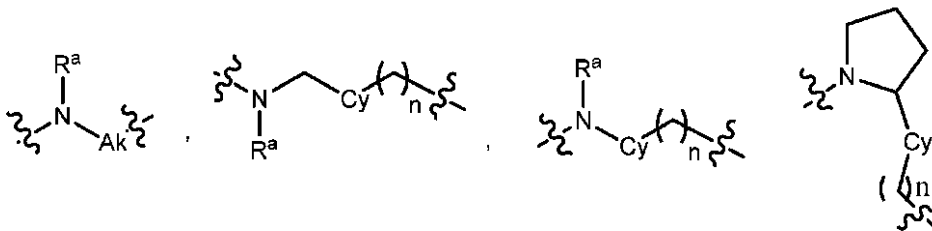
式中、

X^3 は、CH又はNであり；

R^{d1} 及び R^{d2} は、H、 C_{1-7} アルキル、ハロ、ハロ- C_{1-7} アルキルから独立に選択され；又は、 R^{d1} 及び R^{d2} は、それらが結合している原子と一緒に、ハロ、 C_{1-7} アルキル、ハロ- C_{1-7} アルキルから独立に選択される1～3個の置換基で任意に置換されているフェニルを形成する。

[2 4] Lが、

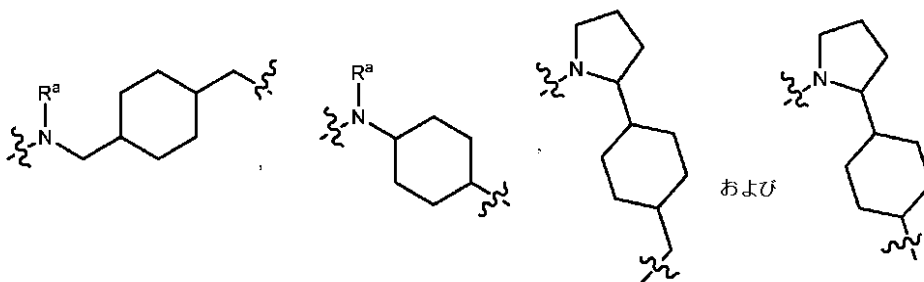
【化 8 8】



から選択される、[2 3]に記載の方法。

[2 5] Lが、

【化 8 9】



から選択される、[2 4]に記載の方法。

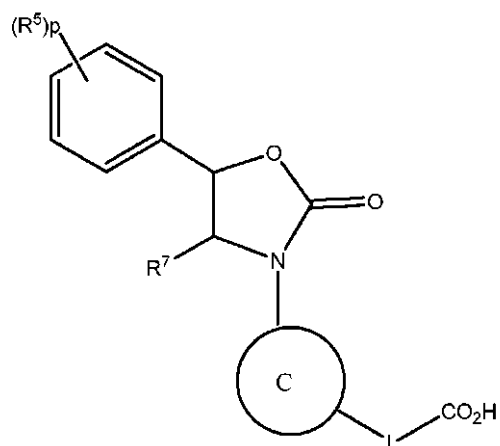
[2 6] R^1 が、 C_{1-4} アルキルで任意に置換されているテトラゾールである、[2 3]～[2 5]のいずれかに記載の方法。

[2 7] X^3 がNであり、 R^{d1} がHであり、 R^{d2} がハロ- C_{1-7} アルキルであり

；又は、 R^{d1} 及び R^{d2} が、それらが結合している原子と一緒に、八口、 C_{1-7} アルキル、八口 - C_{1-7} アルキルから独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で任意に置換されているフェニルを形成する、[23] ~ [26] のいずれかに記載の方法。

[28] 式 VII :

【化 90】

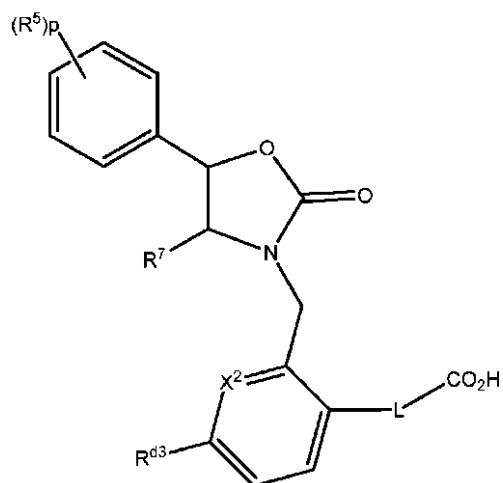


VII,

又は薬学的に許容されるその塩を有する、[1]、[2]又は[3]に記載の方法。

[29] 式 VIIA 又は薬学的に許容されるその塩を有する、[28]に記載の方法 :

【化 91】

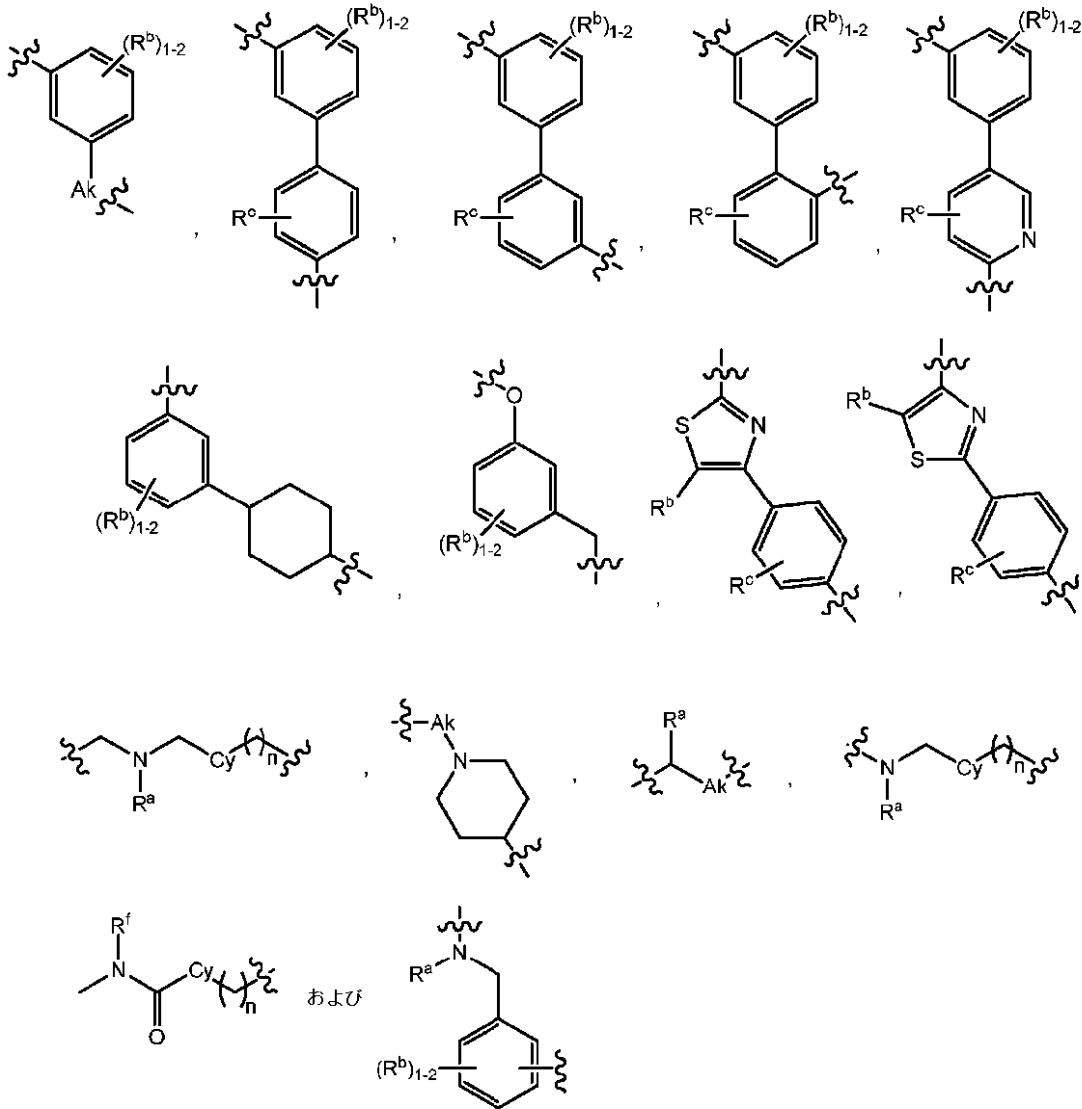


VIIA

(式中、 X^2 は、 CR^{d4} 又は N であり、 R^{d3} は、 C_{1-7} アルコキシ、 C_{1-7} アルキル、八口 - C_{1-7} アルキル、八口 - C_{1-7} アルコキシであり、 R^{d4} は、 H であり、又は、 R^{d3} 及び R^{d4} は、一緒になって、5 若しくは 6 員ヘテロシクリル若しくはヘテロアリアル、フェニル又はシクロアルキルを形成し得る)。

[30] L が、

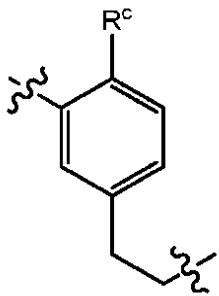
【化 9 2】



から選択される、[2 8] 又は [2 9] に記載の方法。

[3 1] L が、

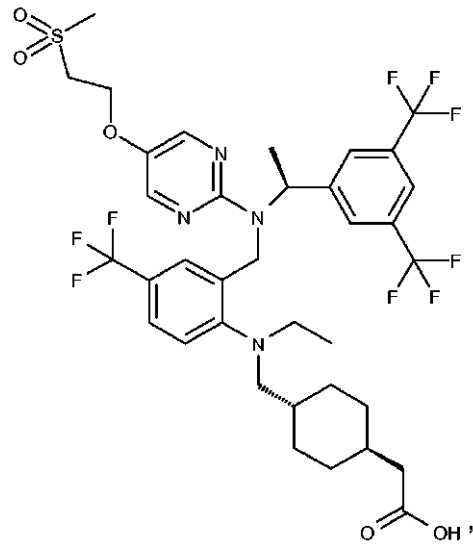
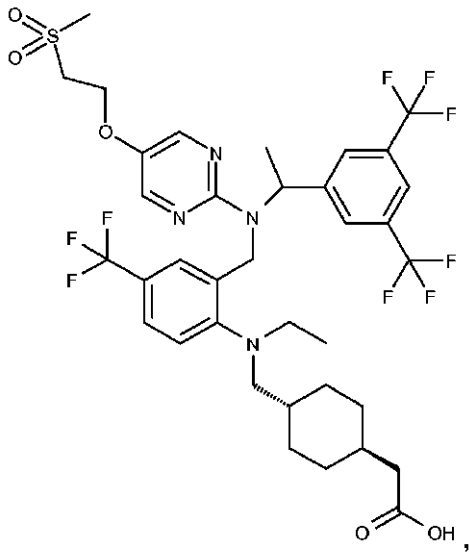
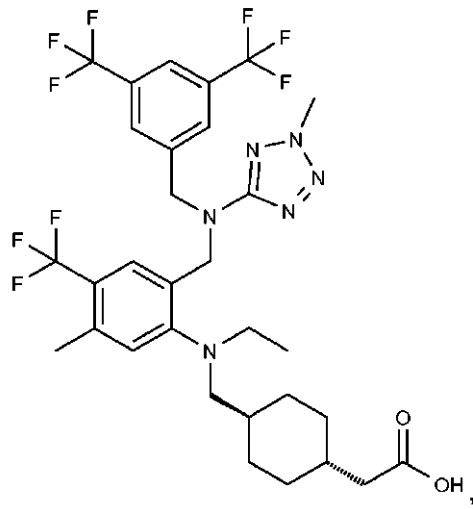
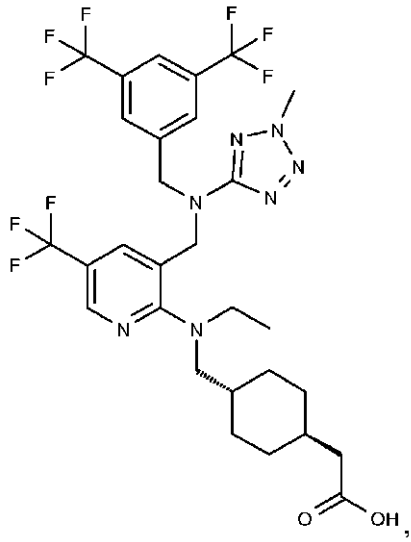
【化 9 3】



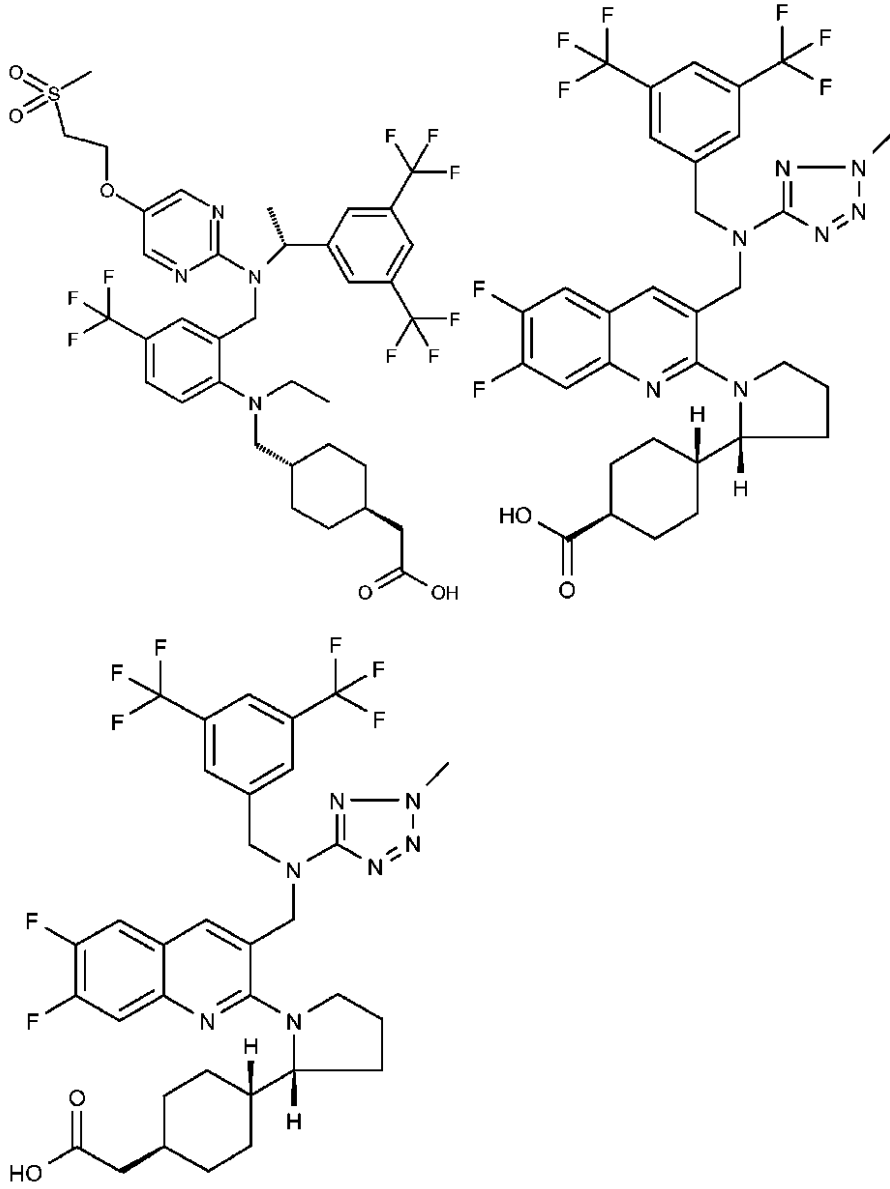
(式中、 R^c は、 C_{1-7} アルコキシ又はハロ - C_{1-7} アルコキシである) である、[2 8] ~ [3 0] のいずれかに記載の方法。

[3 2] 前記化合物が、

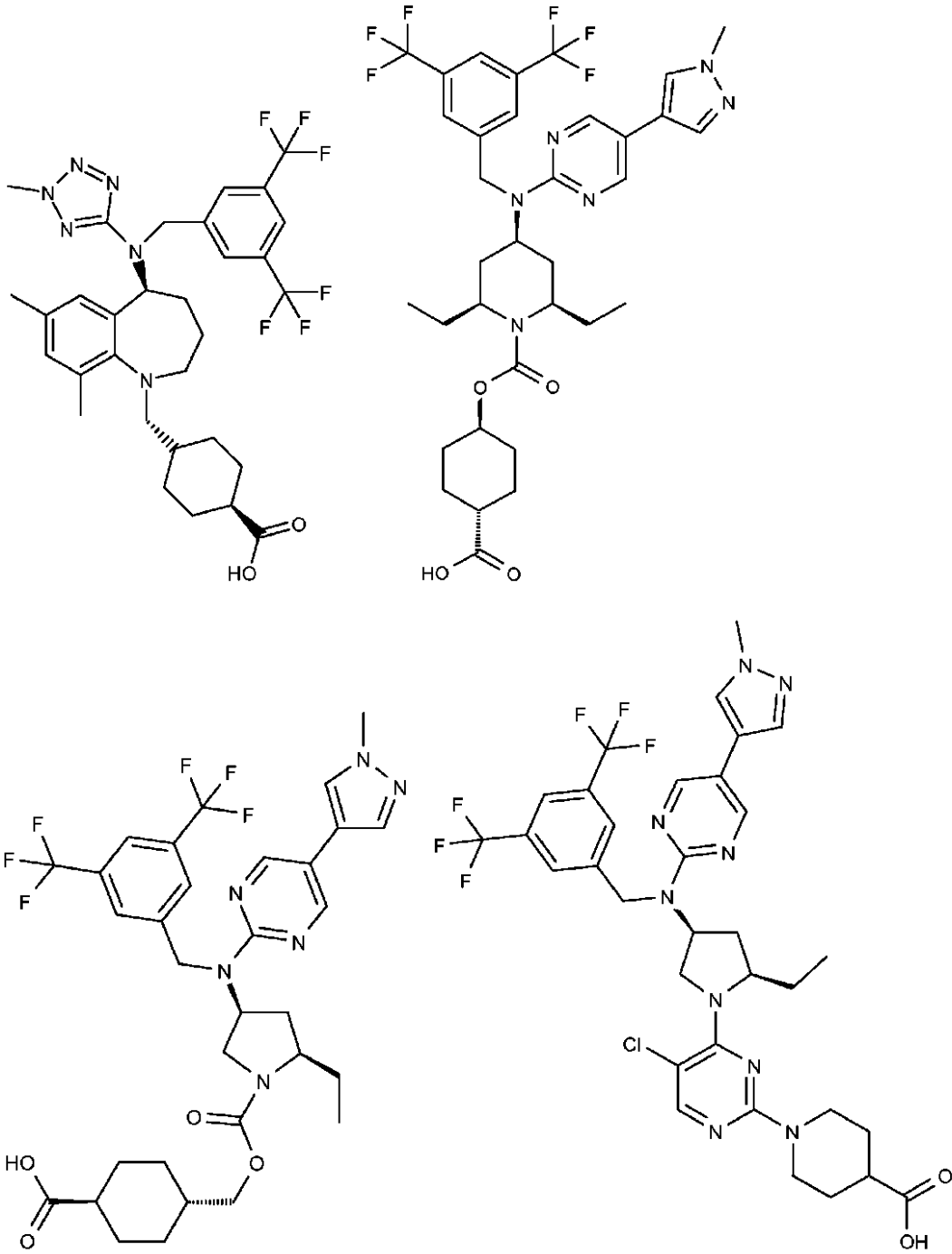
【化 9 4 - 1】



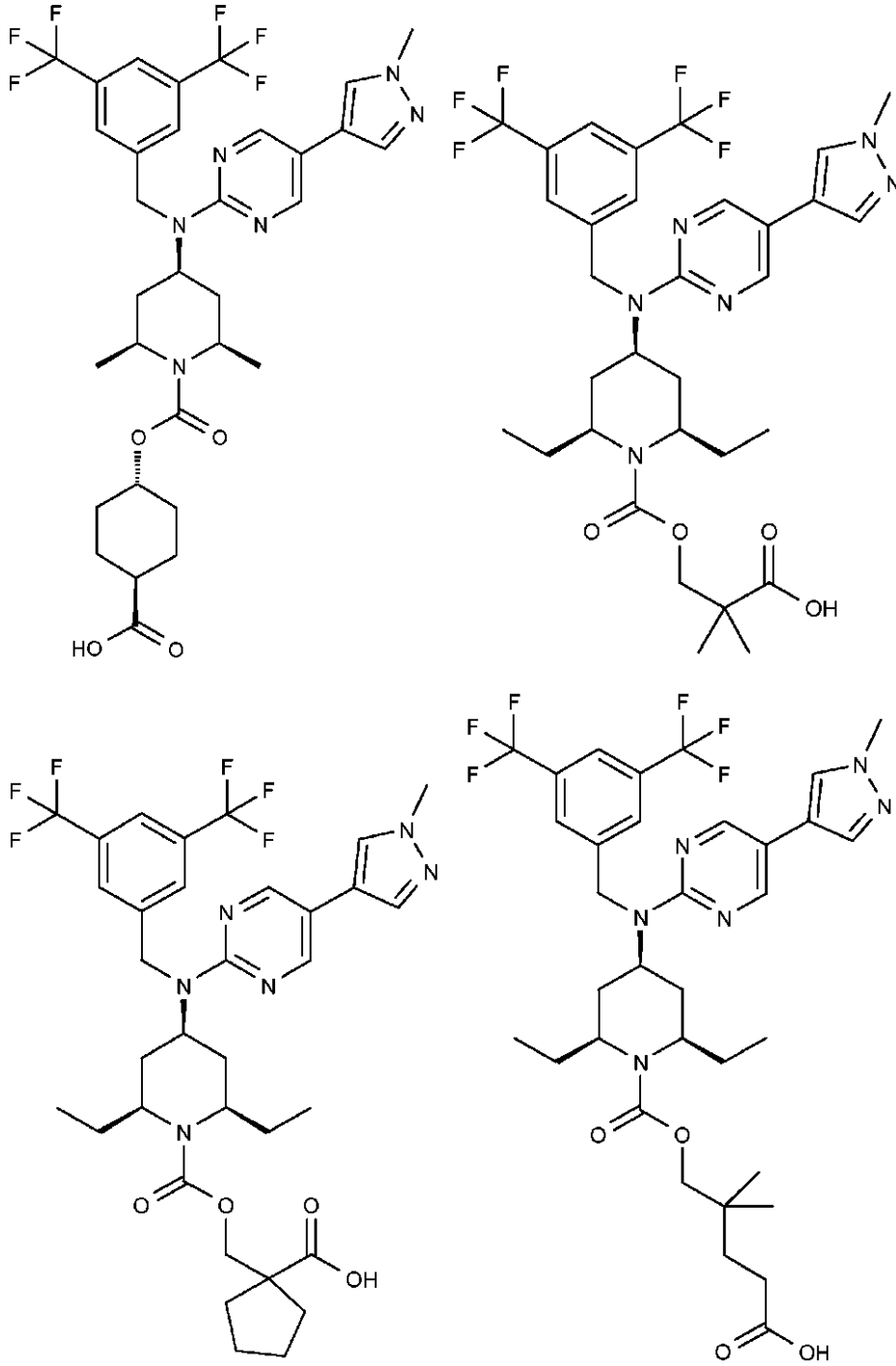
【化 9 4 - 2】



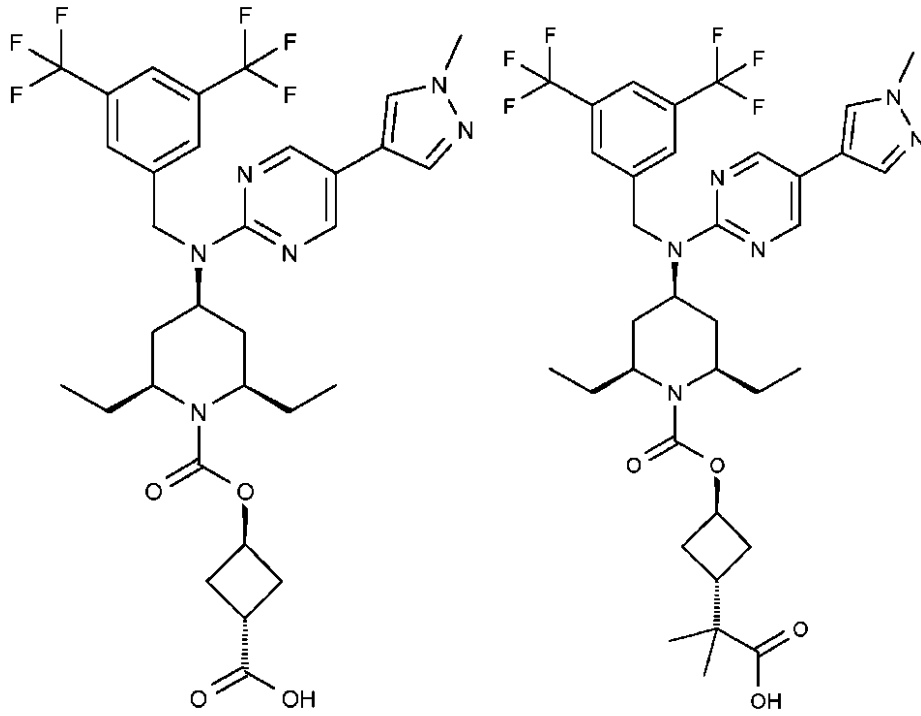
【化 9 4 - 3】



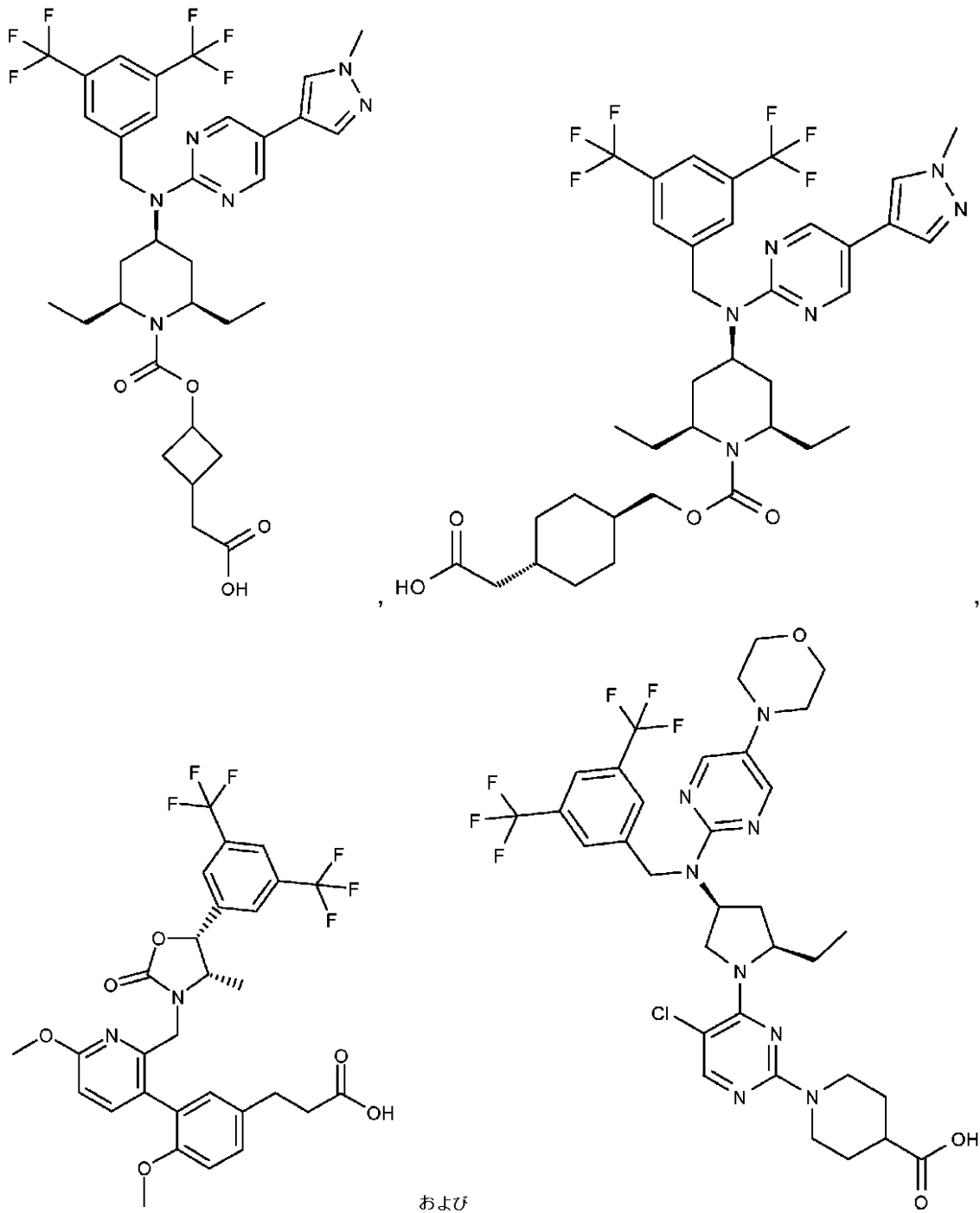
【化 9 4 - 4】



【化 9 4 - 5】

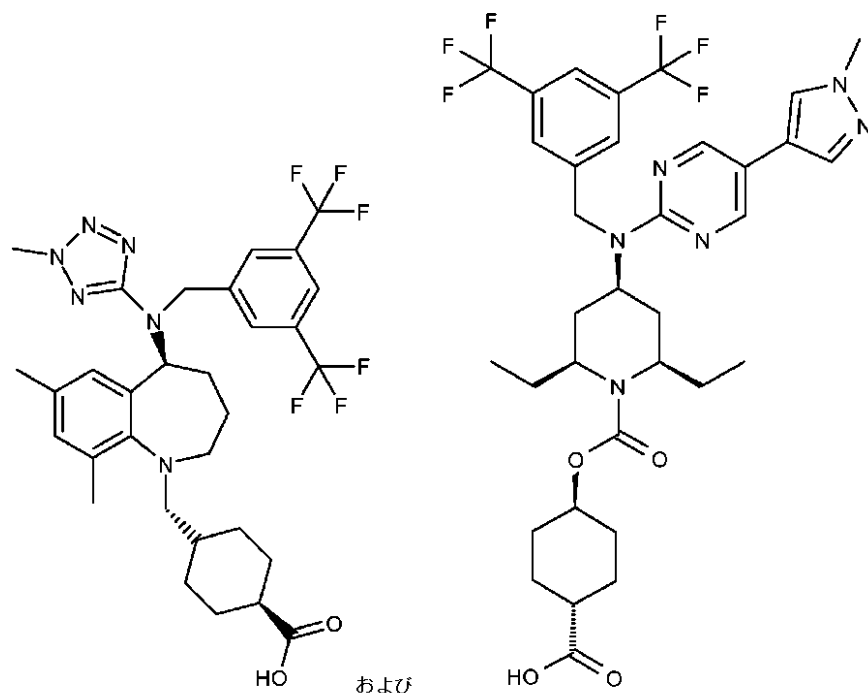


【化 9 4 - 6】



又は薬学的に許容されるそれらの塩から選択される、[1] 又は [2] に記載の方法。
[3 3] 前記化合物が、

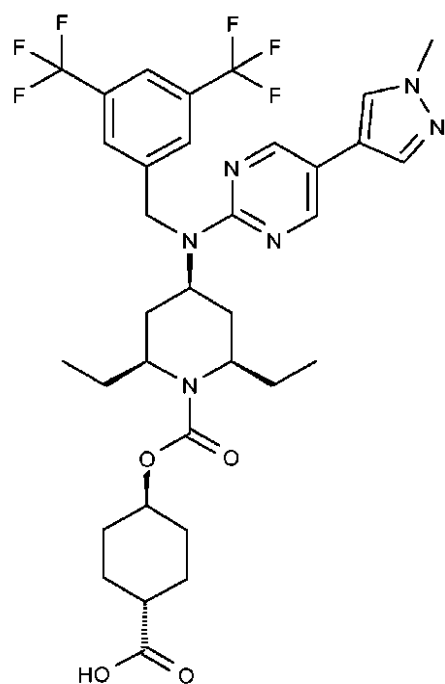
【化 9 5】



又は薬学的に許容されるそれらの塩から選択される、[1]、[2]又は[3]に記載の方法。

[3 4] 前記化合物が、

【化 9 6】



又は薬学的に許容されるその塩である、[1]、[2]又は[3]に記載の方法。

[3 5] 少なくとも1種の他の治療薬と組み合わせて、式 I の化合物を前記対象に投与することを含む、[1] ~ [3 4] のいずれかに記載の方法。

[3 6] 他の治療薬が、スタチン、コレステロール吸収阻害剤、アポ A - I 上方調節因子 / 誘導因子、プレ - ベータ HDL 模倣薬、ABC A 1 安定剤又は誘導剤、LXR アゴニ

スト、FXRアゴニスト、リン脂質転移タンパク質(PLTP)阻害剤、アルドステロン合成酵素阻害剤(ASI)、フィブリン酸誘導体、魚油、DGAT1阻害剤及び内皮リパーゼ阻害剤、又は薬学的に許容されるそれらの塩から選択される、[35]に記載の方法

。

[37] 前記トリグリセリドレベルが、150mg/dLを超える空腹時トリグリセリドレベルである、[1]~[36]のいずれかに記載の方法。

[38] 前記トリグリセリドレベルが、200mg/dLを超える空腹時トリグリセリドレベルである、[1]~[37]のいずれかに記載の方法。

[39] 前記トリグリセリドレベルが、500mg/dLを超える空腹時トリグリセリドレベルである、[1]~[38]のいずれかに記載の方法。

[40] HDL-Cレベルを100%上昇させるための、[1]~[39]のいずれかに記載の方法。