

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-533073

(P2005-533073A)

(43) 公表日 平成17年11月4日(2005.11.4)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

C07D 205/08

A61K 31/397

A61K 45/00

A61P 3/06

A61P 5/50

F I

C07D 205/08

A61K 31/397

A61K 45/00

A61P 3/06

A61P 5/50

C S P K

テーマコード (参考)

4C084

4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-514661 (P2004-514661)

(86) (22) 出願日 平成15年6月4日(2003.6.4)

(85) 翻訳文提出日 平成17年2月2日(2005.2.2)

(86) 国際出願番号 PCT/EP2003/005816

(87) 国際公開番号 W02004/000805

(87) 国際公開日 平成15年12月31日(2003.12.31)

(31) 優先権主張番号 10227508.4

(32) 優先日 平成14年6月19日(2002.6.19)

(33) 優先権主張国 ドイツ(DE)

(71) 出願人 397056695

アベンティス・ファーマ・ドイツユラント  
・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク  
テル・ハフツングドイツ連邦共和国デー65929フラン  
クフルト・アム・マイン、ブリュニングシ  
ユトラーセ50

(74) 代理人 100091731

弁理士 高木 千嘉

(74) 代理人 100127926

弁理士 結田 純次

(74) 代理人 100105290

弁理士 三輪 昭次

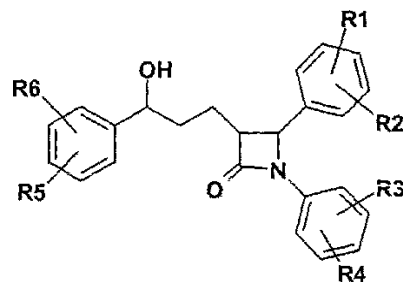
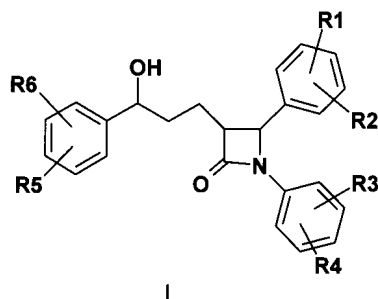
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 酸性基によって置換されたジフェニルアゼチジノン、その製造方法、該化合物を含む医薬およびそれらの使用

(57) 【要約】

本発明は、式(I)

【化1】



(I)

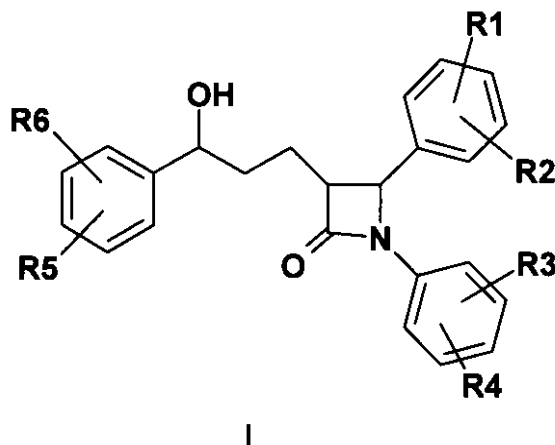
(式中、R1、R2、R3、R4、R5およびR6は記載された通り定義される)の化合物、さらにその生理学上適合しうる塩に関する。化合物は、例えば脂質低下剤としての使用に適している。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I

## 【化 1】



10

{ 式中、R1、R2、R3、R4、R5、R6は、互いに独立して(C<sub>0</sub> - C<sub>30</sub>)-アルキレン-(LAG)<sub>n</sub> [ここで、nは、1～5であってよく、そしてアルキレン基の1個またはそれ以上の炭素原子は、-S(O)<sub>n</sub>- (ここで、n = 0～2)、-O-、-(C=O)-、-(C=S)-、-CH=CH-、-C≡C-、-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル)-、-N(フェニル)-、-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-フェニル)-、-N(CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOH)-または-NH-によって置き換えられてもよい] ;

20

H、F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、CN、COOH、COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、CONH<sub>2</sub>、CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル]<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキニル、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、(ここで、アルキル基中の1個またはそれ以上または全ての水素は、フッ素によって置き換えられてもよい) ;

C(=NH)(NH<sub>2</sub>)、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル]<sub>2</sub>、S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニル、SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニル、SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニル、(ここで、n = 0～6であり、そしてフェニル基は、F、Cl、Br、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、NH<sub>2</sub>によって2回まで置換されてもよい) ;

30

NH<sub>2</sub>、NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル)<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-アシル、フェニル、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニル、(ここで、nは0～6であってよく、そしてフェニル環は、F、Cl、Br、I、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、COOH、COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、CONH<sub>2</sub>によって一～三置換されてもよい) であり ;

40

(LAG)<sub>n</sub>は、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-SO<sub>3</sub>H、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-P(O)(OH)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-10</sub>-COOHであり、そしてnは1～5であってよく ;

その際、各場合において、基R<sub>1</sub>～R<sub>6</sub>の少なくとも一つは、(C<sub>0</sub> - C<sub>30</sub>)-アルキレン-(LAG)<sub>n</sub> [ここで、n = 1～5であり、そしてアルキレン基の1個またはそれ以上の炭素原子は、-S(O)<sub>n</sub>- (ここで、n = 0～2)、-O-、-(C=O)-、-(C=S)-、-CH=CH-、-C≡C-、-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル)-、-N(フェニル)-、-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-フェニル)-、-N(CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOH)-または-NH-によって置き換えられてもよい] の意味を有しなければならない} の化合物およびその医薬上許容しうる塩 (但し、化合物 2 - { [4 - (4 - { 1 - (4 - フルオロフェニ

50

ル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソアゼチジン - 2 - イル} フェノキシ) プチル] メチルアミノ} エタンスルホン酸および基 R1 - R6 が、 $-O-(CH_2)_{1-10}-COOH$ 、 $(C_1-C_6)$  - アルキレン -  $COOH$  または  $-COOH$  の意味を有する化合物は除く)。

【請求項 2】

R2、R4、R5、R6は、互いに独立してH、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、 $N_3$ 、CN、 $COOH$ 、 $COO(C_1-C_6)$  - アルキル、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_1-C_6)$  - アルキル、 $CON[(C_1-C_6)$  - アルキル] $_2$ 、 $(C_1-C_6)$  - アルキル、 $(C_2-C_6)$  - アルケニル、 $(C_2-C_6)$  - アルキニル、 $O-(C_1-C_6)$  - アルキル、(ここで、アルキル基中の 1 個またはそれ以上または全ての水素は、フッ素によって置き換えられてもよい)；

10

$C(=NH)(NH_2)$ 、 $PO_3H_2$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_2-NH_2$ 、 $SO_2NH(C_1-C_6)$  - アルキル、 $SO_2N[(C_1-C_6)$  - アルキル] $_2$ 、 $S-(C_1-C_6)$  - アルキル、 $S-(CH_2)_n$  - フェニル、 $SO-(C_1-C_6)$  - アルキル、 $SO-(CH_2)_n$  - フェニル、 $SO_2-(C_1-C_6)$  - アルキル、 $SO_2-(CH_2)_n$  - フェニル、(ここで、nは0～6であってよく、そしてフェニル基は、F、Cl、Br、OH、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、CN、 $OCF_3$ 、 $O-(C_1-C_6)$  - アルキル、 $(C_1-C_6)$  - アルキル、 $NH_2$ によって2回まで置換されてもよい)；

$NH_2$ 、 $NH-(C_1-C_6)$  - アルキル、 $N((C_1-C_6)$  - アルキル) $_2$ 、 $NH(C_1-C_7)$  - アシル、フェニル、 $O-(CH_2)_n$  - フェニル、(ここで、nは0～6であってよく、そしてフェニル環は、F、Cl、Br、I、OH、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、CN、 $OCF_3$ 、 $O-(C_1-C_6)$  - アルキル、 $(C_1-C_6)$  - アルキル、 $NH_2$ 、 $NH(C_1-C_6)$  - アルキル、 $N((C_1-C_6)$  - アルキル) $_2$ 、 $SO_2-CH_3$ 、 $COOH$ 、 $COO-(C_1-C_6)$  - アルキル、 $CONH_2$ によって一～三置換されてもよい)であり；

20

R1およびR3は、互いに独立して $(C_0-C_{30})$  - アルキレン - (LAG)〔ここで、アルキレン基の 1 個またはそれ以上の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-N(CH_3)-$  または  $-NH-$  によって置き換えられてもよい)；

H、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、 $N_3$ 、CN、 $COOH$ 、 $COO(C_1-C_6)$  - アルキル、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_1-C_6)$  - アルキル、 $CON[(C_1-C_6)$  - アルキル] $_2$ 、 $(C_1-C_6)$  - アルキル、 $(C_2-C_6)$  - アルケニル、 $(C_2-C_6)$  - アルキニル、 $O-(C_1-C_6)$  - アルキル(ここで、アルキル基中の 1 個またはそれ以上または全ての水素は、フッ素によって置き換えられてもよい)；

30

$C(=NH)(NH_2)$ 、 $PO_3H_2$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_2-NH_2$ 、 $SO_2NH(C_1-C_6)$  - アルキル、 $SO_2N[(C_1-C_6)$  - アルキル] $_2$ 、 $S-(C_1-C_6)$  - アルキル、 $S-(CH_2)_n$  - フェニル、 $SO-(C_1-C_6)$  - アルキル、 $SO-(CH_2)_n$  - フェニル、 $SO_2-(C_1-C_6)$  - アルキル、 $SO_2-(CH_2)_n$  - フェニル、(ここで、nは0～6であってよく、そしてフェニル基は、F、Cl、Br、OH、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、CN、 $OCF_3$ 、 $O-(C_1-C_6)$  - アルキル、 $(C_1-C_6)$  - アルキル、 $NH_2$ によって2回まで置換されてもよい)；

$NH_2$ 、 $NH-(C_1-C_6)$  - アルキル、 $N((C_1-C_6)$  - アルキル) $_2$ 、 $NH(C_1-C_7)$  - アシル、フェニル、 $O-(CH_2)_n$  - フェニル、(ここで、nは0～6であってよく、そしてフェニル環は、F、Cl、Br、I、OH、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、CN、 $OCF_3$ 、 $O-(C_1-C_6)$  - アルキル、 $(C_1-C_6)$  - アルキル、 $NH_2$ 、 $NH(C_1-C_6)$  - アルキル、 $N((C_1-C_6)$  - アルキル) $_2$ 、 $SO_2-CH_3$ 、 $COOH$ 、 $COO-(C_1-C_6)$  - アルキル、 $CONH_2$ によって一～三置換されてもよい)であり；

40

(LAG)は、 $-(CH_2)_{1-10}-SO_3H$ 、 $-(CH_2)_{0-10}-P(O)(OH)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-10}-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-10}-COOH$ であり；

その際、各場合において、基 R1またはR3の少なくとも一つは、 $(C_0-C_{30})$  - アルキレン - (LAG)〔ここで、アルキレン基の 1 個またはそれ以上の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-N(CH_3)-$  または  $-NH-$  によって置き換えられてもよい〕の意味を有しなければならない、請求項 1 に記載の式 I の化合物およびその医薬上許容しうる塩(但し、化合物 2 - { [4 - (4 - { 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソアゼチジン - 2 - イル} フェノキシ) プ

50

チル]メチルアミノ}エタンスルホン酸および基 R1 - R6が、 $-O-(CH_2)_{1-10}-COOH$ 、 $(C_1-C_6)-アルキレン-COOH$ または $-COOH$ の意味を有する化合物は除く)

【請求項3】

R2、R4、R5、R6は、互いに独立してH、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、 $N_3$ 、CN、 $COOH$ 、 $COO(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $CON[(C_1-C_6)-アルキル]_2$ 、 $(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $(C_2-C_6)-アルケニル$ 、 $(C_2-C_6)-アルキニル$ 、 $O-(C_1-C_6)-アルキル$ 、(ここで、アルキル基中の1個またはそれ以上または全ての水素は、フッ素によって置き換えられてもよい)；

$C(=NH)(NH_2)$ 、 $PO_3H_2$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_2-NH_2$ 、 $SO_2NH(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $SO_2N[(C_1-C_6)-アルキル]_2$ 、 $S-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $S-(CH_2)_n-フェニル$ 、 $SO-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $SO-(CH_2)_n-フェニル$ 、 $SO_2-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $SO_2-(CH_2)_n-フェニル$ 、(ここで、nは0～6であってよく、そしてフェニル基は、F、Cl、Br、OH、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、CN、 $OCF_3$ 、 $O-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $NH_2$ によって2回まで置換されてもよい)；

$NH_2$ 、 $NH-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $N((C_1-C_6)-アルキル)_2$ 、 $NH(C_1-C_7)-アシル$ 、 $フェニル$ 、 $O-(CH_2)_n-フェニル$ 、(ここで、nは0～6であってよく、そしてフェニル環は、F、Cl、Br、I、OH、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、CN、 $OCF_3$ 、 $O-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $N((C_1-C_6)-アルキル)_2$ 、 $SO_2-CH_3$ 、 $COOH$ 、 $COO-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $CONH_2$ によって一～三置換されてもよい)であり；

R1およびR3は、互いに独立して $-(CH_2)_{0-1}-Y-W-(C_0-C_{25})-アルキレン-Y'-W'-(LAG)$ 〔ここで、アルキレン基の1個またはそれ以上の炭素原子は、 $-O-$ によって置き換えられてもよい〕；

H、F、Cl、Br、I、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、 $N_3$ 、CN、 $COOH$ 、 $COO(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $CON[(C_1-C_6)-アルキル]_2$ 、 $(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $(C_2-C_6)-アルケニル$ 、 $(C_2-C_6)-アルキニル$ 、 $O-(C_1-C_6)-アルキル$ 、(ここで、アルキル基中の1個またはそれ以上または全ての水素は、フッ素によって置き換えられてもよい)；

$C(=NH)(NH_2)$ 、 $PO_3H_2$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_2-NH_2$ 、 $SO_2NH(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $SO_2N[(C_1-C_6)-アルキル]_2$ 、 $S-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $S-(CH_2)_n-フェニル$ 、 $SO-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $SO-(CH_2)_n-フェニル$ 、 $SO_2-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $SO_2-(CH_2)_n-フェニル$ 、(ここで、nは0～6であってよく、そしてフェニル基は、F、Cl、Br、OH、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、CN、 $OCF_3$ 、 $O-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $NH_2$ によって2回まで置換されてもよい)；

$NH_2$ 、 $NH-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $N((C_1-C_6)-アルキル)_2$ 、 $NH(C_1-C_7)-アシル$ 、 $フェニル$ 、 $O-(CH_2)_n-フェニル$ 、(ここで、nは0～6であってよく、そしてフェニル環は、F、Cl、Br、I、OH、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、CN、 $OCF_3$ 、 $O-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $N((C_1-C_6)-アルキル)_2$ 、 $SO_2-CH_3$ 、 $COOH$ 、 $COO-(C_1-C_6)-アルキル$ 、 $CONH_2$ によって一～三置換されてもよい)であり；

Y、W、Y'、W'は、互いに独立してNH、 $NCH_3$ 、 $C=O$ 、O、結合、または $S(O)_n$  (ここで、n = 0～2)であるか、または

Y-WもしくはY'-W'は、各場合一緒になって結合であり、

(LAG)は、 $-(CH_2)_{1-10}-SO_3H$ 、 $-(CH_2)_{0-10}-P(O)(OH)_2$ 、 $(CH_2)_{0-10}-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-10}-COOH$ であり；

その際、各場合において、基R1またはR3の少なくとも一つは、 $-(CH_2)_{0-1}-Y-W-(C_0-C_{25})-アルキレン-Y'-W'-(LAG)$ 〔ここで、アルキレン基の1個またはそれ以上の炭素原子は、 $-O-$ によって置き換えられてもよい〕の意味を有しなければならない、請求項1または2に記載の式Iの化合物およびその医薬上許容しうる塩(但し、

10

20

30

40

50

化合物 2 - { [ 4 - ( 4 - { 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ヒドロキシプロピル ] - 4 - オキソアゼチジン - 2 - イル } フェノキシ ) プチル ] メチルアミノ } エタンスルホン酸および基 R<sup>1</sup> - R<sup>6</sup>が、 - O - ( C H<sub>2</sub> )<sub>1-10</sub> - C O O H、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキレン - C O O Hまたは - C O O Hの意味を有する化合物は除く )。

【請求項 4】

( L A G ) がカルボン酸基またはスルホン酸基である請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物およびその医薬上許容しうる塩。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の一つまたはそれ以上の化合物を含む医薬。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の一つまたはそれ以上の化合物および少なくとも一つのさらなる活性化合物を含んでなる医薬。

【請求項 7】

さらなる活性化合物として、脂質代謝を正常化する一つまたはそれ以上の化合物を含む請求項 6 に記載の医薬。

【請求項 8】

さらなる活性化合物として、一つまたはそれ以上の、抗糖尿病薬、血糖低下活性化合物、H M G C o A 還元酵素阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、P P A R ガンマアゴニスト、P P A R アルファアゴニスト、P P A R アルファ / ガンマアゴニスト、フィブレート、M T P 阻害剤、胆汁酸吸収阻害剤、C E T P 阻害剤、ポリマー性胆汁酸吸着剤、L D L 受容体誘発物質、A C A T 阻害剤、抗酸化剤、リポタンパク質リパーゼ阻害剤、A T P クエン酸リアーゼ阻害剤、スクアレンシンターゼ阻害剤、リポタンパク質 ( a ) アンタゴニスト、リパーゼ阻害剤、インスリン、スルホニル尿素、ピグアニド、メグリチニド、チアゾリジンジオン、  
- グルコシダーゼ阻害剤、ベータ細胞の A T P 依存性カリウムチャンネルに作用する活性化合物、C A R T アゴニスト、N P Y アゴニスト、M C 4 アゴニスト、オレキシンアゴニスト、H 3 アゴニスト、T N F アゴニスト、C R F アゴニスト、C R F B P アンタゴニスト、ウロコルチンアゴニスト、  
3 アゴニスト、M S H ( メラノサイト刺激ホルモン ) アゴニスト、C C K アゴニスト、セロトニン再摂取阻害剤、混合されたセロトニンおよびノルアドレナリン作動性化合物、5 H T アゴニスト、ボンベシンアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、成長ホルモン、成長ホルモン放出化合物、T R H アゴニスト、デカップリングタンパク質 2 または 3 のモジュレータ、レプチンアゴニスト、D A アゴニスト ( プロモクリプチン、ドブレキシ )、リパーゼ / アミラーゼ阻害剤、P P A R モジュレータ、R X R モジュレータまたは T R - アゴニストまたはアンフェタミンを含む請求項 6 または 7 に記載の医薬。

【請求項 9】

脂質代謝の障害を治療用医薬として使用するための請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

活性化合物を医薬上許容しうる担体と混合し、この混合物を投与に適した形態にすることからなる、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の一つまたはそれ以上の化合物を含む医薬の製造方法。

【請求項 11】

高脂血症の治療用医薬を製造するための請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 12】

血清コレステロール濃度を低下させる医薬を製造するための請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 13】

動脈硬化症の治療用医薬を製造するための請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

10

20

30

40

50

## 【請求項 14】

インスリン耐性の治療用医薬を製造するための請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、酸性基で置換されたジフェニルアゼチジノン、その生理学上許容しうる塩および生理機能を有する誘導体に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

ジフェニルアゼチジノン（例えばエゼチミブ）ならびに高脂血症および動脈硬化および高コレステロール血症を治療するためのその使用は、すでに記載されている [Drugs of the Future 2000, 25(7): 679-685] および米国特許第 5,756,470 号参照]。

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0003】

本発明の目的は、治療上利用できる脂質低下作用を有するさらなる化合物を提供することである。特に、先行技術に記載された化合物と比較して、吸収の程度が非常に低い新規化合物を見出すことが目的である。非常に低い吸収というのは、10%未満、好ましくは5%以下の腸管吸収を意味するものとして解釈される。

## 【0004】

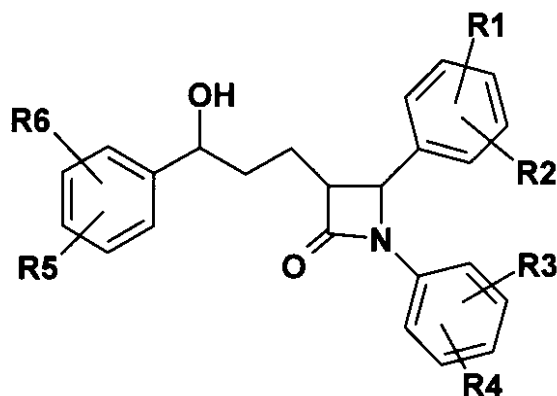
特に、新規化合物の吸収は、エゼチミブのものより低くなければならない。吸収の程度が低い医薬活性化合物は、一般に副作用がかなり少ない。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0005】

従って、本発明は、式 I

## 【化 1】



{ 式中、R1、R2、R3、R4、R5、R6は、互いに独立して(C<sub>0</sub>-C<sub>30</sub>)-アルキレン-(LAG)<sub>n</sub> [ここで、nは、1~5であることができ、そしてアルキレン基の1個またはそれ以上の炭素原子は、-S(O)<sub>n</sub>- (ここで、n=0~2)、-O-、-(C=O)-、-(C=S)-、-CH=CH-、-C≡C-、-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル)-、-N(フェニル)-、-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-フェニル)-、-N(CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOH)-または-NH-によって置き換えられていてもよい]；

## 【0006】

H、F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、CN、COOH、COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、CONH<sub>2</sub>、CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル]<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキニル、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、(ここで、アルキル基中の1個またはそれ以上または全ての水素は、フッ素によって置き換えられてもよい)；

10

20

30

40

50

$C(=NH)(NH_2)$ 、 $PO_3H_2$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_2-NH_2$ 、 $SO_2NH(C_1-C_6)$ -アルキル、 $SO_2N[(C_1-C_6)$ -アルキル] $_2$ 、 $S-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $S-(CH_2)_n$ -フェニル、 $SO-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $SO-(CH_2)_n$ -フェニル、 $SO_2-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $SO_2-(CH_2)_n$ -フェニル、(ここで、 $n$ は0~6であることができ、そしてフェニル基は、F、Cl、Br、OH、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、CN、 $OCF_3$ 、 $O-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $(C_1-C_6)$ -アルキル、 $NH_2$ によって2回まで置換されてもよい)；

$NH_2$ 、 $NH-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $N((C_1-C_6)$ -アルキル) $_2$ 、 $NH(C_1-C_7)$ -アシル、フェニル、 $O-(CH_2)_n$ -フェニル、(ここで、 $n$ は0~6であることができ、そしてフェニル環は、F、Cl、Br、I、OH、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、CN、 $OCF_3$ 、 $O-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $(C_1-C_6)$ -アルキル、 $NH_2$ 、 $NH(C_1-C_6)$ -アルキル、 $N((C_1-C_6)$ -アルキル) $_2$ 、 $SO_2-CH_3$ 、 $COOH$ 、 $COO-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $CONH_2$ によって一~三置換されてもよい)であり；

#### 【0007】

$(LAG)_n$ は、 $-(CH_2)_{1-10}-SO_3H$ 、 $-(CH_2)_{0-10}-P(O)(OH)_2$ 、 $(CH_2)_{0-10}-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-10}-COOH$ であり、そして $n$ は1~5であることができ；

その際、各場合において、基 $R_1 \sim R_6$ の少なくとも一つは、 $(C_0-C_{30})$ -アルキレン- $(LAG)_n$ 〔ここで、 $n=1 \sim 5$ であり、そしてアルキレン基の1個またはそれ以上の炭素原子は、 $-S(O)_n$ -(ここで、 $n=0 \sim 2$ )、 $-O-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=S)-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C \equiv C-$ 、 $-N((C_1-C_6)$ -アルキル)-、 $-N$ (フェニル)-、 $-N((C_1-C_6)$ -アルキル-フェニル)-、 $-N(CO-(CH_2)_{1-10}-COOH)$ -または $-NH-$ によって置換されている〕の意味を有しなければならない〕の化合物およびその医薬上許容しうる塩；

但し、化合物2-〔〔4-(4-{1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-オキソアゼチジン-2-イル}フェノキシ)ブチル]メチルアミノ〕エタンスルホン酸および基 $R_1 \sim R_6$ が、 $-O-(CH_2)_{1-10}-COOH$ 、 $(C_1-C_6)$ -アルキレン- $COOH$ または $-COOH$ の意味を有する化合物は除く；に関する。

#### 【0008】

基 $R_1 \sim R_6$ の少なくとも一つが $(C_0-C_{30})$ アルキレン- $(LAG)$ (ここで、アルキレン基の1個またはそれ以上の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-N(C_1-C_6)$ アルキル-、 $-N(CO-(CH_2)_{1-10}-COOH)$ -または $-NH-$ によって置き換えられてもよい)の意味を有する式Iの化合物が好ましい。

#### 【0009】

基 $R_1$ または $R_3$ の一方が $(C_0-C_{30})$ アルキレン- $(LAG)$ (ここでアルキレン基の1個またはそれ以上の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-N(CH_3)$ -または $-NH-$ によって置き換えられてもよい)の意味を有する式Iの化合物は特に好ましい。

#### 【0010】

基 $R_1$ または $R_3$ の一方が、 $-(CH_2)_{0-1}-Y-W-(C_0-C_{25})$ -アルキレン- $Y'-W'$ - $(LAG)$ 〔式中、アルキレン基の1個またはそれ以上の炭素原子は酸素原子によって置き換えられてもよく、そして $Y$ および $W$ は互いに独立してNH、 $NCH_3$ 、 $C=O$ 、 $O$ 、結合または $S(O)_n$ (ここで $n=0 \sim 2$ )であることができ、そして $Y'$ および $W'$ は、互いに独立してNH、 $NCH_3$ 、 $C=O$ 、 $O$ 、結合または $S(O)_n$ (ここで $n=0 \sim 2$ )であることができ、または $Y-W$ もしくは $Y'-W'$ は、各場合一緒になって結合であってもよい〕の意味を有する式Iの化合物は、きわめて好ましい。

#### 【0011】

さらに、基LAGがカルボン酸基またはスルホン酸基である式Iの化合物は好ましい。

#### 【0012】

医薬上許容しうる塩は、親化合物と比較して水中での溶解度が高いため、特に医療用途に適している。これらの塩は、医薬上許容しうるアニオンまたはカチオンを有しなければ

10

20

30

40

50

ならない。本発明の化合物の適切な医薬上許容しうる酸付加塩は、例えば無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸、スルホン酸および硫酸、ならびに有機酸、例えば酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グリコール酸、イソチオン酸、乳酸、ラクトピオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、コハク酸、p - トルエンスルホン酸、酒石酸およびトリフルオロ酢酸の塩である。医療目的では、塩化物塩を用いることがきわめて好ましい。適切な医薬上許容しうる塩基性塩は、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウムおよびカリウム塩）およびアルカリ土類金属塩（例えばマグネシウムおよびカルシウム塩）である。

【0013】

10

また、本発明の範囲には、医薬上許容されないアニオンを有する塩が含まれ、その塩は、医薬上許容しうる塩を製造または精製するためおよび/または非治療の、例えばインビトロ用途で使用するために有用な中間体である。

【0014】

本明細書において、用語「生理機能を有する誘導体」は、本発明の化合物の任意の生理学上許容しうる誘導体、例えばエステルのことであり、これは哺乳動物、例えばヒトに投与すると、このような化合物または活性代謝物質を（直接または間接的に）形成することができる。

【0015】

本発明のさらなる態様は、本発明の化合物のプロドラッグである。このようなプロドラッグは、生体内で新陳代謝されて本発明の化合物を提供することができる。これらのプロドラッグは、それ自体活性であってもよいまたはそうでなくてもよい。

20

【0016】

また、本発明の化合物は、さまざまな多形性形態、例えばアモルファスおよび結晶質の多形性形態として存在することができる。本発明の範囲には、本発明の化合物の全ての多形性形態が含まれ、それは本発明のさらなる態様を構成する。

【0017】

以下に、「式(I)の化合物」に対する全ての引用は、本明細書に記載された上記の式(I)の化合物、およびそれらの塩、溶媒和物および生理機能を有する誘導体のことである。

30

【0018】

式Iの化合物およびその医薬上許容しうる塩および生理機能を有する誘導体は、脂質代謝の障害、特に高脂血症を治療するのに理想的な医薬である。また、式Iの化合物は、血清コレステロール濃度の調節、そして動脈硬化症の症状の予防および治療に適している。

【0019】

また、式(I)の化合物は、別の活性化合物と組み合わせて投与することができる。

【0020】

所望の生物学的効果を得るために必要な式(I)の化合物の量は、多くの因子、例えば選択した特定の化合物、意図する使用、投与方式および患者の臨床状態に左右される。一般に、日用量は、1日当たり体重1キログラムにつき0.1mg ~ 100mg（典型的には0.1mg ~ 50mg）の範囲、例えば0.1 ~ 10mg / kg / 日である。錠剤またはカプセル剤は、例えば0.01 ~ 100mg、典型的には0.02 ~ 50mgを含むことができる。医薬上許容しうる塩の場合、上記重量データは、塩から誘導されたジフェニル - アゼチジノン - イオンの重量に相当する。上記状態の予防または治療のため、式(I)の化合物は、化合物としてそれ自体使用できるが、許容しうる担体を用いた医薬組成物の形態であることが好ましい。もちろん、担体は、組成物の他の成分と適合し、かつ患者の健康に有害でないという点で許容しうるものでなければならない。担体は、固体または液体の両方であることができ、化合物を用いて単位用量、例えば活性化合物0.05% ~ 95重量%を含むことができる錠剤としてとして処方することが好ましい。また、さらなる式(I)の化合物を含めたさらなる医薬活性物質が存在することもできる。本発明の医薬組成物は

40

50



、知られている製薬方法の一つによって製造することができ、これは、本質的に、成分を薬理学的に許容しうる担体および/または補助剤と混合することからなる。

【0021】

本発明の医薬組成物は、口からの、すなわち経口的な(例えば舌下の)投与に適したものであるが、最も適切な投与方法は、それぞれ個々の場合に治療する状態の性質およびひとさならびに各場合に使用する式(I)の化合物のタイプに左右される。また、コーティングされた処方物およびコーティングされた遅延性放出处方物は、本発明の範囲に含まれる。耐酸性および腸溶性の処方物が好ましい。適切な腸溶性コーティングとしては、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよびメタクリル酸およびメチルメタクリレートのアニオンポリマーが含まれる。

10

【0022】

経口投与に適した医薬化合物は、例えばカプセル剤、カシュ剤、トローチ剤または錠剤のような独立した単位をとることができ、それらは、各場合、散剤または顆粒剤として；水性もしくは非水性溶液中の液剤もしくは懸濁剤として；または水中油型もしくは油中水型乳剤として所定の量の式(I)の化合物を含んでなる。すでに記載したように、これらの組成物は、活性化合物と担体(一つ以上のさらなる成分を含むことができる)とを接触させる工程を含んでなるいずれかの適切な製薬方法に従って製造することができる。一般に、組成物は、活性化合物を液体および/または微粉碎された固形担体と均一かつ均質に混合し、その後、必要に応じて生成物を成形することによって製造する。例えば、錠剤は、このようにして化合物の粉末または顆粒を必要に応じて一つ以上のさらなる成分と共に圧縮または成形することによって製造することができる。圧縮錠剤は、例えば粉末または顆粒のような自由に流動する形態の化合物を、適切な装置中で、必要に応じて結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤および/または一つ(複数)の表面活性剤/分散剤と混合して錠剤化することによって製造することができる。成形錠剤は、適切な装置中で不活性液体の希釈剤で湿らせた粉状化合物を成形することによって製造することができる。

20

【0023】

経口(舌下)投与に適した医薬組成物としては、式(I)の化合物を香味料、慣用的にはシュクロースおよびアラビアゴムまたはトラガカントと含んでなるトローチ剤ならびに化合物をゼラチンおよびグリセロールまたはシュクロースおよびアラビアゴムのような不活性基剤中に含んでなる香錠がある。

30

【0024】

組み合わせ製剤に適した他の活性化合物は、Rote Liste 2001, 第12章に記載された全ての抗糖尿病薬である。それらは、本発明の式Iの化合物と組み合わせ、特に相乗的に作用を高めることができる。活性化合物の組み合わせは、患者に活性化合物を別々に投与するか、または医薬製剤中に複数の活性化合物を含んでなる組み合わせ製剤の形態で投与することができる。

【0025】

抗糖尿病薬としては、インスリンおよびインスリン誘導体、例えばLantus<sup>(R)</sup>またはHMR 1964、GLP-1誘導体、例えばWO 98/08871中でNovo Nordisk A/Sによって開示されたもの、および経口用の血糖低下活性化合物が含まれる。経口用の血糖低下活性化合物としては、好ましくはスルホニル尿素、ピグアジン、メグリチニド、オキサジアゾリジンジオン、チアゾリジンジオン、グルコシダーゼ阻害剤、グルカゴンアンタゴニスト、GLP-1アゴニスト、カリウムチャンネル開口剤、例えば、WO 97/26265およびWO 99/03861中でNovo Nordisk A/Sによって開示されたもの、インスリン増感剤、糖新生および/またはグリコーゲン分解の促進に関与する肝酵素の阻害剤、グルコース取込みのモジュレータ、脂質代謝を調節する化合物、例えば抗高脂血症活性化合物および抗脂血症活性化合物、食物取込みを低下させる化合物、PPARおよびPXRアゴニスト、ならびにベータ細胞のATP-依存性カリウムチャンネルに作用する活性化合物が含まれる。

40

50

## 【 0 0 2 6 】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物をシンバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン、ロバスタチン、アトロバスタチン、セリバスタチン、ロスバスタチンといったような H M G C o A 還元酵素阻害剤と組み合わせて投与する。

## 【 0 0 2 7 】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、例えばエゼチミブ、チクエシド ( tiqueside )、パマクエシド ( pamaqueside ) といったようなコレステロール吸収阻害剤と組み合わせて投与する。

## 【 0 0 2 8 】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、例えばロシグリタゾン、ピオグリタゾン、J T T - 5 0 1、G I 2 6 2 5 7 0 といったような P P A R ガンマアゴニストと組み合わせて投与する。

## 【 0 0 2 9 】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、例えば G W 9 5 7 8、G W 7 6 4 7 といったような P P A R アルファアゴニストと組み合わせて投与する。

## 【 0 0 3 0 】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、例えば G W 1 5 3 6、A V E 8 0 4 2、A V E 8 1 3 4、A V E 0 8 4 7 といったような混合された P P A R アルファ / ガンマアゴニストと組み合わせて投与する。

## 【 0 0 3 1 】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、フィブレート、例えばフェノフィブレート、クロフィブレート、ベザフィブレートと組み合わせて投与する。

## 【 0 0 3 2 】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、例えば B a y 1 3 - 9 9 5 2、B M S - 2 0 1 0 3 8、R - 1 0 3 7 5 7 といったような M T P 阻害剤と組み合わせて投与する。

## 【 0 0 3 3 】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、例えば H M R 1 4 5 3 といったような胆汁酸吸収阻害剤と組み合わせて投与する。

## 【 0 0 3 4 】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、例えば B a y 1 9 4 7 8 9 といったような C E T P 阻害剤と組み合わせて投与する。

## 【 0 0 3 5 】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、例えばコレスチラミン、コレソルバム ( colesolvam ) といったようなポリマー性胆汁酸吸着剤と組み合わせて投与する。

## 【 0 0 3 6 】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、例えば H M R 1 1 7 1、H M R 1 5 8 6 といったような L D L 受容体誘発物質と組み合わせて投与する。

## 【 0 0 3 7 】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、例えばアバシミブ ( avasimibe ) のような A C A T 阻害剤と組み合わせて投与する。

## 【 0 0 3 8 】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、例えば O P C - 1 4 1 1 7 のような抗酸化剤と組み合わせて投与する。

## 【 0 0 3 9 】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、例えば N O - 1 8 8 6 といったようなリポタンパク質リパーゼ阻害剤と組み合わせて投与する。

## 【 0 0 4 0 】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、例えば S B - 2 0 4 9 9 0 といったような A T P クエン酸リアーゼ阻害剤と組み合わせて投与する。

## 【 0 0 4 1 】

10

20

30

40

50

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、例えば B M S - 1 8 8 4 9 4 といったようなスクアレニンシテターゼ阻害剤と組み合わせて投与する。

【 0 0 4 2 】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、例えば C I - 1 0 2 7 またはニコチン酸といったようなリボタンパク質 ( a ) アンタゴニストと組み合わせて投与する。

【 0 0 4 3 】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、例えばオーリスタットのようなリパーゼ阻害剤と組み合わせて投与する。

【 0 0 4 4 】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、インスリンと組み合わせて投与する。

10

【 0 0 4 5 】

一実施態様では、式 I の化合物を、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリピジドまたはグリクラジドといったようなスルホニル尿素と組み合わせて投与する。

【 0 0 4 6 】

一実施態様では、式 I の化合物を、ビグアニド、例えばメトホルミンと組み合わせて投与する。

【 0 0 4 7 】

別の実施例では、式 I の化合物を、メグリチニド、例えばレパグリニドと組み合わせて投与する。

【 0 0 4 8 】

20

一実施態様では、式 I の化合物を、チアゾリジンジオン、例えばトログリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾンまたは W O 9 7 / 4 1 0 9 7 中で Dr. Reddy 's Research Foundation によって開示された化合物、特に 5 - [ [ 4 - [ ( 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - メチル - 4 - オキソ - 2 - キナゾリニル - メトキシ ] フェニル ] メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンと組み合わせて投与する。

【 0 0 4 9 】

一実施態様では、式 I の化合物を、例えばミグリトールまたはアカルボースといったような - グルコシダーゼ阻害剤と組み合わせて投与する。

【 0 0 5 0 】

一実施態様では、式 I の化合物をベータ細胞の A T P 依存性カリウムチャンネルに作用する活性化合物、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリピジド、グリアジドまたはレパグリニドと組み合わせて投与する。

30

【 0 0 5 1 】

一実施態様では、式 I の化合物を、1 より多くの上記化合物と組み合わせて、例えばスルホニル尿素およびメトホルミン、スルホニル尿素およびアカルボース、レパグリニドおよびメトホルミン、インスリンおよびスルホニル尿素、インスリンおよびメトホルミン、インスリンおよびトログリタゾン、インスリンおよびロバスタチン等と組み合わせて投与する。

【 0 0 5 2 】

さらなる実施態様では、式 I の化合物を C A R T アゴニスト、N P Y アゴニスト、M C 3 および M C 4 アゴニスト、オレキシンアゴニスト、H 3 アゴニスト、T N F アゴニスト、C R F アゴニスト、C R F B P アンタゴニスト、ウロコルチンアゴニスト、3 - アゴニスト、M C H ( メラニン凝集ホルモン ) アンタゴニスト、C C K アゴニスト、セロトニン再摂取阻害剤、混合セロトニンおよびノルアドレナリン作動性化合物、5 H T アゴニスト、ボンベシンアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、成長ホルモン、成長ホルモン放出化合物、T R H アゴニスト、デカップリングタンパク質 2 または 3 のモジュレータ、レプチンアゴニスト、D A アゴニスト ( プロモクリプチン、ドブレキシ ) リパーゼ / アミラーゼ阻害剤、P P A R モジュレータ、R X R モジュレータまたは T R - アゴニストと組み合わせて投与する。

40

【 0 0 5 3 】

50

本発明の一実施態様において、さらなる活性化合物は、レプチンである。

【0054】

一実施態様において、さらなる活性化合物は、デキストロアンフェタミンまたはアンフェタミンである。

【0055】

一実施態様において、さらなる活性化合物は、フェンフルラミンまたはデクスフェンフルラミンである。

【0056】

別の実施態様において、さらなる活性化合物は、シブトラミンである。

【0057】

一実施態様において、さらなる活性化合物は、オーリスタットである。

【0058】

一実施態様において、さらなる活性化合物は、マジンドールまたはフェンテルミンである。

【0059】

一実施態様では、式 I の化合物を繊維、好ましくは不溶性繊維、例えば Caromax<sup>(R)</sup> と組み合わせて投与する。Caromax<sup>(R)</sup> との組み合わせは、一つの製剤中でまたは式 I の化合物および Caromax<sup>(R)</sup> を別々に投与することによって行うことができる。また、Caromax<sup>(R)</sup> は、例えばパン菓子類またはムースリバーのような食品形態で投与することができる。また、それぞれの活性化合物と比較すると、式 I の化合物と Caromax<sup>(R)</sup> との組み合わせは、特に LDL コレステロールの低下に関する高められた作用に加えて、許容度の改善を特徴としている。

【0060】

当然のことながら、本発明の化合物と上に記載された一つ以上の化合物とそして場合により一つ以上のさらなる薬理的活性物質とのそれぞれの適切な組み合わせは、本発明の範囲内に含まれる。

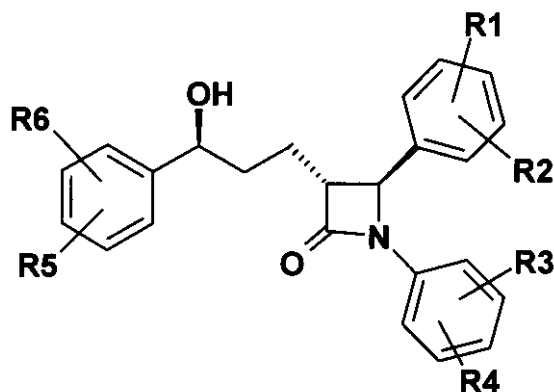
【0061】

さらに、本発明は、式 I の立体異性体混合物および式 I の純粋な立体異性体、ならびに式 I のジアステレオマー混合物および純粋なジアステレオマーの両方を提供する。混合物は、クロマトグラフィの手段によって分離する。

【0062】

以下の構造の式 I :

【化 2】



のラセミ化合物および鏡像的に純粋な化合物の両方は、好ましい。

【0063】

使用するのが好ましいアミノ保護基は、触媒水素化によって除去することができるベンジルオキシカルボニル(Z)基、弱酸によって除去することができる2-(3,5-ジメチルオキシフェニル)プロピル(2)オキシカルボニル(Ddz)またはトリチル(Trt)基、3 M 塩酸によって除去することができるt-ブチルカルバメート(BOC)基、および第二級

10

20

30

40

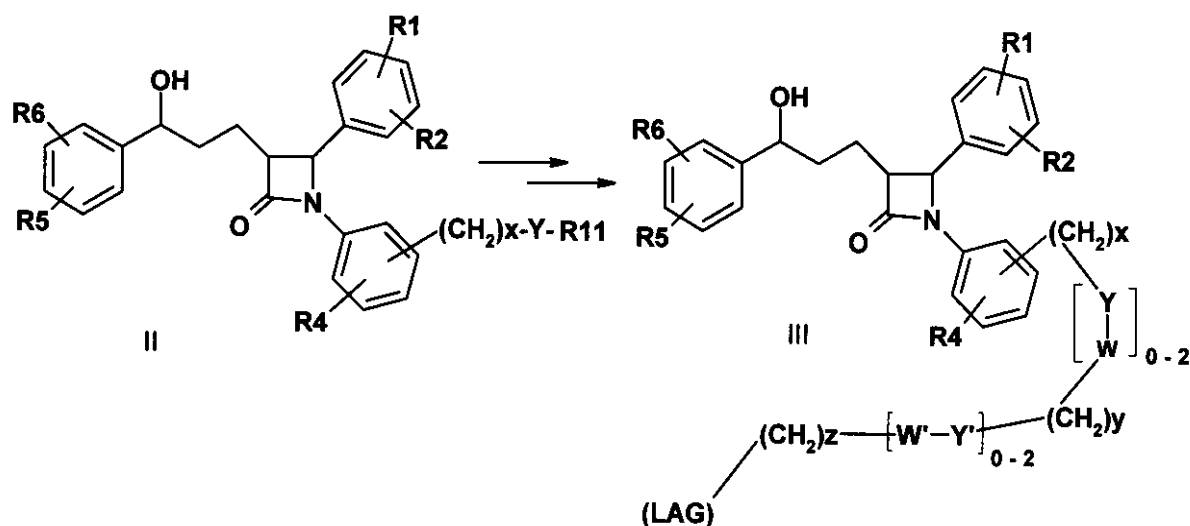
50

アミンを用いて除去することができる 9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル (F m o c) 基である。

【 0 0 6 4 】

さらに、本発明は、式 I

【 化 3 】



10

20

のジフェニルアゼチジノン誘導体の製造方法に関する。

Y は、S、O、(C=O)、(C=S)、CH=CH、C-C、N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル)、N(フェニル)、N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-フェニル)、N(CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOH)またはNHであることができ；

R 11 は、H であるかまたは Y = (C=O) または (C=S) である場合、OH であり；

W、Y' および W' は、互いにそして Y とは独立して、-S(O)<sub>n</sub>- (ここで n = 0 ~ 2)、-O-、-(C=O)-、-(C=S)-、-CH=CH-、-C-C-、-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル)-、-N(フェニル)-、-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル-フェニル)-、-N(CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>-COOH) または -NH- または結合であり；

x、y および z は、互いに独立して 0 ~ 10 であることができる。

30

【 0 0 6 5 】

また、化合物 II において、-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-Y-R 11 は、別の場合、他の 2 つのフェニル環の一つに結合することもできる。

【 0 0 6 6 】

式 I の化合物の製造方法は、例えば式 II のアミンまたはヒドロキシ化合物を好ましくは、オメガ位において、必要に応じて保護された形態でさらなる官能基を担持するアルキル化またはアシル化剤と反応させることからなる。この官能基は、(脱保護の後)、例えばエーテル、アミンまたはアミド結合の形成により (LAG) を結合させるために用いる。

【 0 0 6 7 】

以下の実施例は、本発明をさらに詳細に説明するのに役立つが、実施例に記載された生成物および実施態様に本発明を限定するものではない。

40

【 実施例 】

【 0 0 6 8 】

実施例 I

4 - { 4 - [ 3 - [ 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキサゼチジン - 1 - イル] ベンジルアミノ } ブタン - 1 - スルホン酸 (6) :



- (4 - メトキシフェニル) - 2 - (2 - オキソ - 4 - フェニルオキサゾリジン - 3 - カルボニル)ベンチルアミノ]ベンゾニトリル 1.3.2 g をメチル tert - ブチルエーテル 380 ml 中に溶解し、N, O - ビス(トリメチルシリル)アセトアミド 18.6 ml およびテトラヒドロフラン中のテトラブチルアンモニウムフルオリドの 1 M 溶液 1.86 ml を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌し、反応が終了した後、酢酸 10 ml を加え、反応混合物を減圧下で濃縮し、トルエン / 酢酸エチル 50 / 1 を用いてシリカゲル上で残留物を精製した。これにより 4 - [3 - [3 - (tert - ブチルジメチルシラニルオキシ) - 3 - (4 - フルオロフェニル)プロピル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソアゼチジン - 1 - イル] - ベンゾニトリル(3)分子量 544.75 ( $C_{32}H_{37}FN_2O_3Si$ )を得た; MS(ESI): 545.56 ( $M + H^+$ )。 10

## 【0072】

d) 4 - [3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソアゼチジン - 1 - イル] - ベンゾニトリル(4):

4 - [3 - [3 - (tert - ブチルジメチルシラニルオキシ) - 3 - (4 - フルオロフェニル)プロピル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソアゼチジン - 1 - イル] - ベンゾニトリル 3.5 g をテトラヒドロフラン 65 ml 中に溶解し、酢酸 0.74 ml およびテトラヒドロフラン中のテトラブチルアンモニウムフルオリド 1 M 溶液 8.03 ml を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで、さらにテトラブチルアンモニウムフルオリド溶液 4.82 ml を加え、混合物を還流温度でさらに 3 時間攪拌した。冷やした反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を、n - ヘプタン / 酢酸エチル 2 / 1 を用いてシリカゲルクロマトグラフィにより精製した。これにより 4 - [3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソアゼチジン - 1 - イル] - ベンゾニトリル(4)分子量 430.48 ( $C_{26}H_{23}FN_2O_3$ )を得た; MS(ESI): 431.24 ( $M + H^+$ )。 20

## 【0073】

e) 1 - (4 - アミノメチルフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - アゼチジン - 2 - オン(5):

4 - [3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソアゼチジン - 1 - イル] - ベンゾニトリル 1.22 g をエタノール 90 ml 中に溶解し、濃アンモニア溶液 10 ml および過剰のラネーニッケルを加え、混合物を 60 °C、水素圧力 10 bar で 8 時間攪拌した。反応混合物を一夜かけて室温に冷まし、翌日、触媒を除去し、濾液を減圧下で濃縮し、ジクロロメタン / メタノール / アンモニア溶液 10 / 1 / 0.1 を用いてシリカゲルクロマトグラフィにより残留物を精製した。これにより 1 - (4 - アミノメチルフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - アゼチジン - 2 - オン(5)分子量 434.51 ( $C_{26}H_{27}FN_2O_3$ )を得た; MS(ESI): 418.2 ( $MH^+ - NH_3$ )。 30

## 【0074】

f) 4 - {4 - [3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソ - アゼチジン - 1 - イル]ベンジルアミノ}ブタン - 1 - スルホン酸(6): 40

上記ベンジルアミン 87 mg を、室温で乾燥アセトニトリル 3 ml 中に溶解し、1, 4 - ブタンスルトン 40  $\mu$ l を加え、混合物を還流下で 12 時間加熱した。冷ました反応溶液を減圧下で濃縮し、クロマトグラフィ(シリカゲル; ジクロロメタン / メタノール 85 / 15 + 10 % 水)により精製した。これにより 4 - {4 - [3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキソアゼチジン - 1 - イル]ベンジルアミノ}ブタン - 1 - スルホン酸(6)分子量 570.69 ( $C_{30}H_{35}FN_2O_6S$ )を得た; MS(ESI): 553.28 ( $MH^+ - H_2O$ )。 50

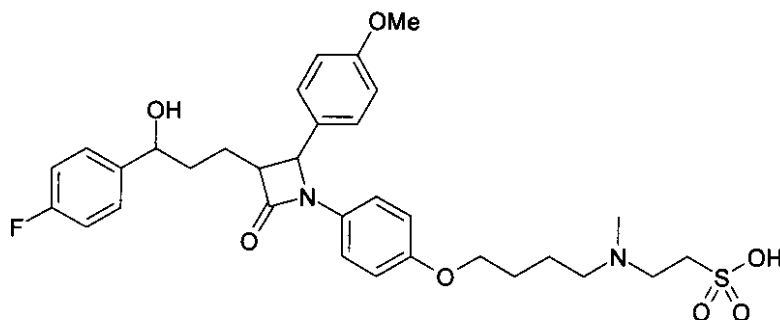
## 【0075】

実施例 II

2 - [(4 - {4 - [3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 2 - (

4 - メトキシフェニル) - 4 - オキサゼチジン - 1 - イル]フェノキシ}ブチル)メチル  
アミノ]エチルスルホン酸(8):

【化6】



10

3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 1 - [4 - (4 - フル  
オロプトキシ)フェニル] - 4 - (4 - メトキシフェニル)アゼチジン - 2 - オン(7)130  
mg を無水メタノール 6 ml 中に溶解した。次いで、水 2 ml 中の N - メチルタウリン 1  
20 mg および炭酸カリウム 60 mg を加えた。混合物を 50 で 24 時間攪拌し、ロー  
タリーエバポレーターを用いて反応混合物を濃縮し、残留物を分取クロマトグラフィによ  
って精製した。凍結乾燥して油として生成物(50 mg)を得た。C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S  
E S I M S m/z: 614 (M<sup>+</sup>)

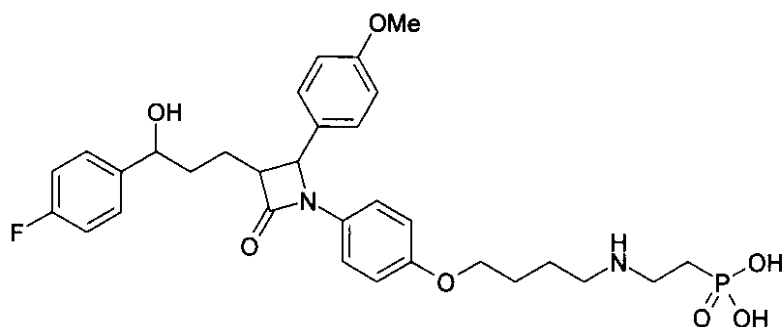
【0076】

20

実施例 III

[2 - (4 - {4 - [3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 2 - (4 -  
4 - メトキシフェニル) - 4 - オキサゼチジン - 1 - イル]フェノキシ}ブチルアミノ)  
エチル]ホスホン酸(9):

【化7】



30

3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 1 - [4 - (4 - フル  
オロプトキシ)フェニル] - 4 - (4 - メトキシフェニル)アゼチジン - 2 - オン(7)200 mg  
を無水メタノール 6 ml 中に溶解した。次いで、水 3 ml 中に溶解した 1 - アミノエチ  
ルホスフェート 165 mg および炭酸カリウム 247 mg を加えた。混合物を 90 で 8  
時間攪拌した。ロータリーエバポレーターを用いて反応混合物を濃縮し、残留物を分取ク  
ロマトグラフィによって精製した。凍結乾燥して油として生成物(47 mg)を得た。C  
31H38FN2O7P E S I M S m/z: 600 (M<sup>+</sup>)

40

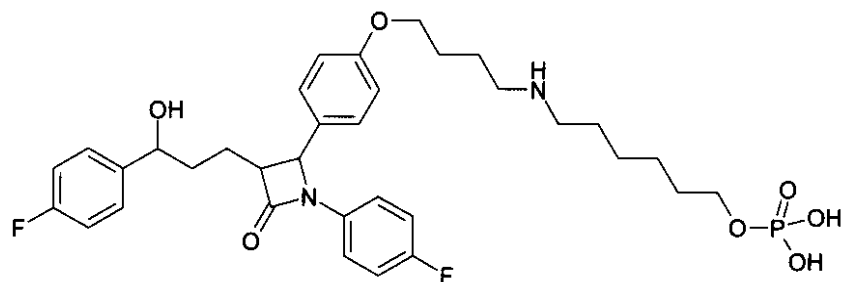
【0077】

実施例 IV

リン酸モノ - {6 - [4 - (4 - {1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオ  
ロフルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキサゼチジン - 2 - イル}フェ  
ノキシ}ブチルアミノ]ヘキシル}エステル(10):



## 【化 8】



1 - (4 - フルオロフルオロフェニル) - 3 - [ 3 - (4 - フルオロフルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - [ 4 - (2 - フルオロメトキシエトキシ)フェニル]アゼチジン - 2 - オン(7) 115 mg を無水メタノール 6 ml 中に溶解した。次いで、水 1.5 ml 中の 6 - アミノ - 1 - ヘキシルホスフェート 130 mg および炭酸カリウム 107 mg を加えた。混合物を 70 で一夜撹拌した。ロータリーエバポレーターを用いて反応混合物を濃縮し、残留物を分取クロマトグラフィによって精製した。凍結乾燥して油として生成物を得た。C<sub>34</sub>H<sub>43</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>P ESI MS m/z : 660 (M<sup>+</sup>)

10

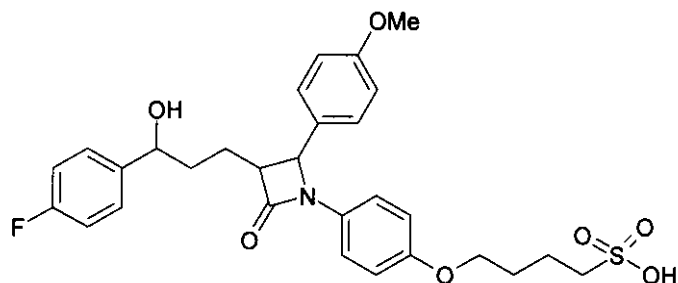
## 【0078】

## 実施例 V

4 - { 4 - [ 3 - [ 3 - (4 - フルオロフルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキサゼチジン - 1 - イル]フェノキシ}ブタン - 1 - スルホン酸(12) :

20

## 【化 9】



3 - [ 3 - (4 - フルオロフルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - (4 - メトキシフェニル)アゼチジン - 2 - オン(11) 160 mg を無水ジメチルホルムアミド 4 ml 中に溶解した。粉末状炭酸カリウム 210 mg および 1,4 - ブタンスルホン 42 mg を加えた。混合物を室温で一夜撹拌した。反応溶液をオイルポンプ真空下で濃縮し、ジクロロメタン中に取り、水で洗浄(1 x)した。水性相を 2 N 塩酸で酸性化し、ジクロロメタンで抽出(2 x)した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残留物を、SiO<sub>2</sub>(10 g)のカートリッジ(ジクロロメタン/メタノール = 5/1)でクロマトグラフ処理した。生成物(72 mg)を油として得た。C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>FNO<sub>7</sub>S ESI MS m/z : 557 (M<sup>+</sup>)

30

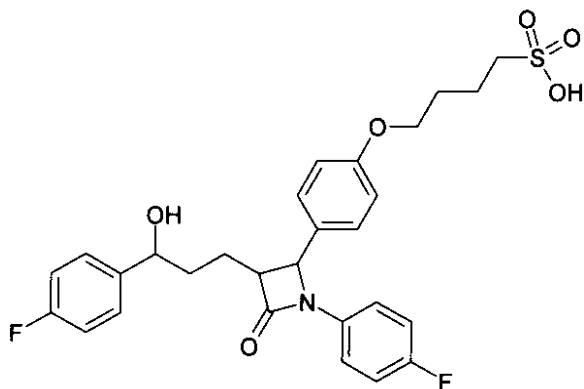
## 【0079】

40

## 実施例 VI

4 - (4 - { 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [ 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキサゼチジン - 2 - イル} - フェノキシ)ブタン - 1 - スルホン酸(13) :

## 【化 1 0】



10

1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - ヒドロキシ - フェニル)アゼチジン - 2 - オン(7) 250 mg を無水ジメチルホルムアミド 6 ml 中に溶解した。粉末状炭酸カリウム 337 mg および 1, 4 - ブタンスルトン 69  $\mu$  l を加えた。混合物を室温で一夜攪拌した。反応溶液を濾過し、オイルポンプ真空下で濃縮した。残留物を、SiO<sub>2</sub> (10 g) のカートリッジ (ジクロロメタン / メタノール = 5 / 1) でクロマトグラフ処理し、ジエチルエーテルから結晶化させた。生成物 (131 mg) を固形物として得た。C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>6</sub>S ESI MS m/z : 546 (M<sup>+</sup>)

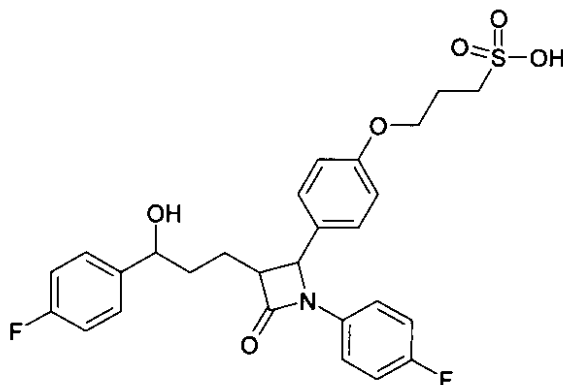
20

## 【0080】

## 実施例VII

3 - (4 - { 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソアゼチジン - 2 - イル } - フェノキシ)プロパン - 1 - スルホン酸 (14) :

## 【化 1 1】



30

1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - (4 - ヒドロキシ - フェニル)アゼチジン - 2 - オン(7) 250 mg を無水ジメチルホルムアミド 6 ml 中に溶解した。粉末状炭酸カリウム 337 mg および 1, 3 - プロパンスルトン 59  $\mu$  l を加えた。混合物を室温で一夜攪拌した。反応溶液を濾過し、オイルポンプ真空下で濃縮した。残留物を、SiO<sub>2</sub> (10 g) のカートリッジ (ジクロロメタン / メタノール = 5 / 1) でクロマトグラフ処理し、ジエチルエーテルから結晶化させた。生成物 (250 mg) を固形物として得た。C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>6</sub>S ESI MS m/z : 532 (M<sup>+</sup>)

40

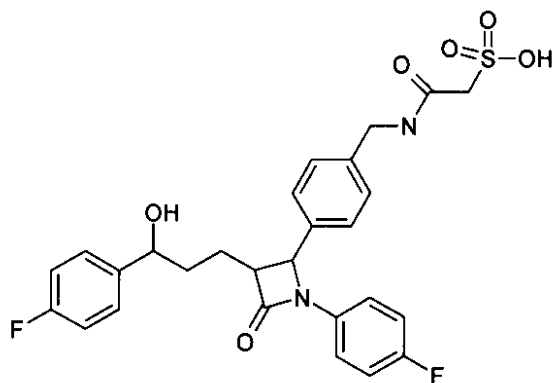
## 【0081】

## 実施例VIII

(4 - { 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキソアゼチジン - 2 - イル } - ベンジルカルバモイル)メタンスルホン酸 (18) :

50

## 【化 1 2】



10

## 【0082】

a) 4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニルアミノ) - 5 - ヒドロキシ - 2 - (2 - オキソ - 4 - フェニルオキサゾリジン - 3 - カルボニル) - ペンチル] - ベンゾニトリル(15):

アルゴン下で、3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシペンタノイル] - 4 - フェニルオキサゾリジン - 2 - オン 2.5 g をジクロロメタン 30 ml 中に溶解し、4 - [(4 - フルオロフェニルイミノ) - メチル] - ベンゾニトリル 3.9 g を加え、混合物を - 10 に冷やした。温度が - 5 を超えないように、この混合物にジイソプロピルエチルアミン 6.4 ml として 30 分かけてトリメチルシリルクロリド 4.05 ml を加えた。混合物をこの温度でさらに 1 時間撹拌してから - 25 に冷やした。次いで四塩化チタン 0.8 ml をゆっくりと加えた。黒ずんだ混合物を - 25 ~ - 30 で一夜撹拌してから 7 パーセント濃度の酒石酸溶液 35 ml を用いて分解し、それからさらに 1 時間室温で撹拌した。次いで、20 パーセント濃度の炭酸水素ナトリウム溶液 15 ml を加え、再び混合物を 1 時間撹拌した。相分離した後、有機相を水 30 ml で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して約 10 ml にした。ビストリメチルシリルアセトアミド 2 ml を添加した後、混合物を還流で 30 分間加熱してから、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル / ヘプタンを用いて結晶化させた。生成物を吸引濾過し、減圧下で乾燥した。これにより分子量 653.81 ( $C_{37}H_{37}F_2N_3O_4Si$ ) の生成物を得た; MS (ESI<sup>+</sup>): 654.3 (M + H<sup>+</sup>) 582.2 (M + H<sup>+</sup> - Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)。 20 30

## 【0083】

b) { 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [ 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 - オキサゼチジン - 2 - イル } - ベンゾニトリル(16):

4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニルアミノ) - 5 - ヒドロキシ - 2 - (2 - オキソ - 4 - フェニル - オキサゾリジン - 3 - カルボニル) - ペンチル] - ベンゾニトリル(15) 2 g をメチル - tert - ブチルエーテル 20 ml 中に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド三水和物 100 mg およびビストリメチルシリルアセトアミド 1.3 ml と共に 40 で約 1 時間加熱した。反応を薄層クロマトグラフィによってモニターした。反応が終了した後、最初に氷酢酸 0.2 ml を加え、混合物を 30 分間撹拌してから濃縮した。イソプロパノール / 2 N 硫酸 (= 10 : 1) 混合物 20 ml を残留物に加え、混合物を 1 時間撹拌した。スパーテル先端量の固体炭酸水素ナトリウムを添加した後、混合物を減圧下で再び濃縮し、残留物を酢酸エチル中に取り、有機相を水で洗浄し、乾燥し、溶媒を除去した後、残留物をカラムクロマトグラフィ (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / メタノール = 100 : 1) によって精製した。これにより分子量 418.45 (C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) の生成物を得た; MS (DCI<sup>+</sup>): 419 (M + H<sup>+</sup>)。 40

## 【0084】

c) 4 - (4 - アミノメチルフェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [ 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - アゼチジン - 2 - オン(17):

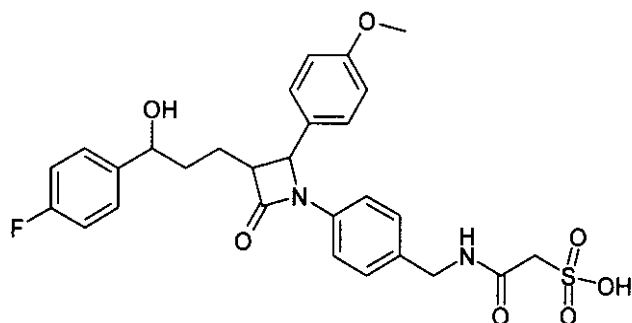
{ 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [ 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシ 50

10

20

30

【化 1 3】

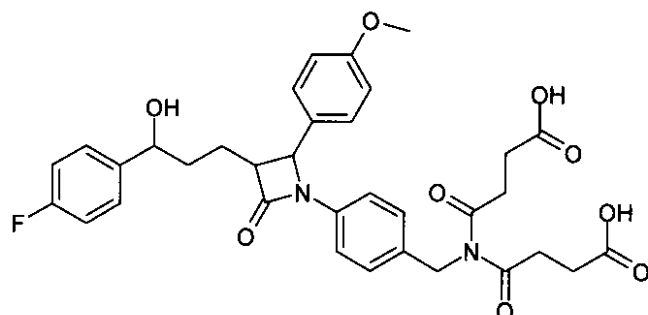


40

N - ( 4 - { 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ヒドロキシプロピル ] - 4 - オキソアゼチジン - 2 - イル } - ベンジル ) スクシンアミン酸 ( 20 ) :



## 【化 16】



10

ジメチルホルムアミド 1 ml 中の 1 - (4 - アミノメチルフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - プロピル] - 4 - (4 - メトキシフェニル)アゼチジン - 2 - オン (5) 70 mg、トリエチルアミン 23  $\mu$ l の溶液を、ジメチルホルムアミド 2 ml 中のコハク酸 190 mg、ジイソプロピルカルボジイミド 63  $\mu$ l、ヒドロキシベンゾトリアゾール 55 mg の溶液に加え、混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、HPLC (Knauer Eurospher - 100 - 10 - C18、水 (0.1% トリフルオロ酢酸) / アセトニトリル (0.1 トリフルオロ酢酸) = 80 / 20 10 / 90) によって分離した。これにより分子量 634.4 ( $C_{34}H_{35}F_1N_2O_9$ ) の生成物を得た；MS (ESI - neg.) 633.22 ( $M - H^+$ )。

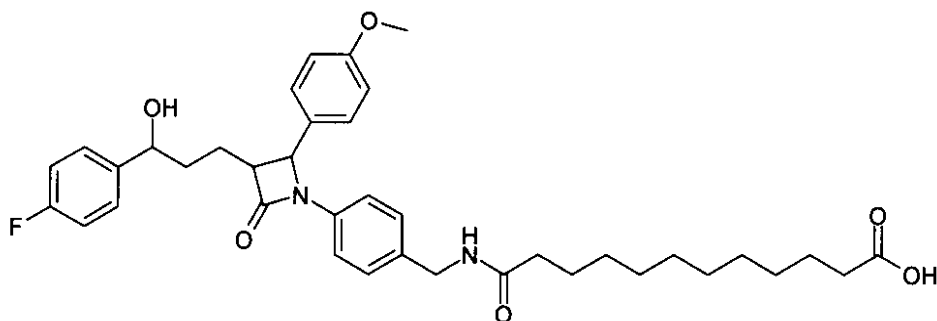
20

## 【0090】

## 実施例 XIII

1 - {4 - [3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - オキサゼチジン - 1 - イル]ベンジルカルバモイル}ウンデカン酸 (23) :

## 【化 17】



30

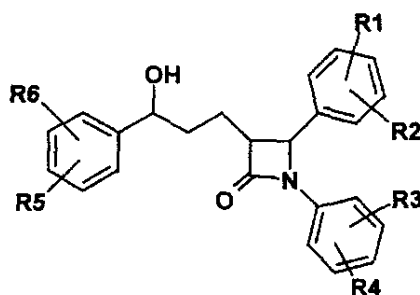
ジメチルホルムアミド 1 ml 中の 1 - (4 - アミノメチルフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - プロピル] - 4 - (4 - メトキシフェニル)アゼチジン - 2 - オン (5) 70 mg、トリエチルアミン 23  $\mu$ l の溶液を、ジメチルホルムアミド 2 ml 中のドデカン二酸 371 mg、ジイソプロピルカルボジイミド 63  $\mu$ l、ヒドロキシベンゾトリアゾール 55 mg の溶液に加え、混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、HPLC (Knauer Eurospher - 100 - 10 - C18、水 (0.1% トリフルオロ酢酸) / アセトニトリル (0.1 トリフルオロ酢酸) = 80 / 20 10 / 90) によって分離した。これにより分子量 646.81 ( $C_{38}H_{47}F_1N_2O_6$ ) の生成物を得た；MS (ESI) 647.35 ( $M + H^+$ )。

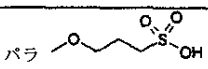
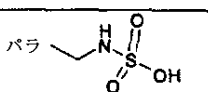
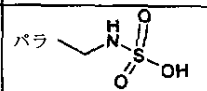
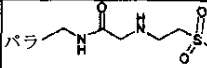
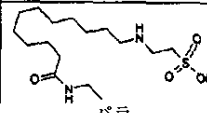
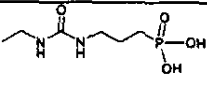
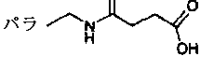
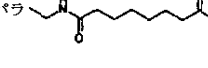
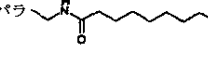
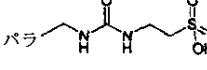
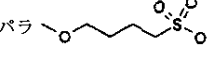
40

## 【0091】

【表 1】

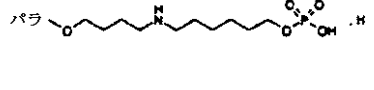
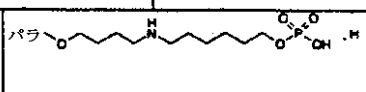
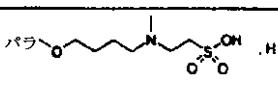
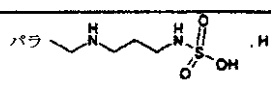
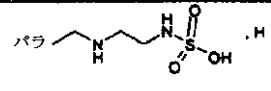
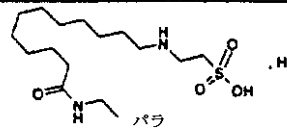
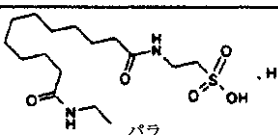
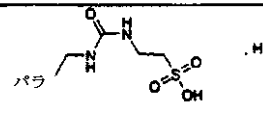
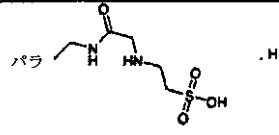
表 1 : 式 I の化合物



実施例	R1, R2	R3, R4	R5, R6	遊離塩基 または 酸の分子量 (計算値)	分子量 (実測値)
XIV	パラ  , H	パラ-F, H	パラ-F, H	531.58	532.4 (MH <sup>+</sup> )
XV	パラ  , H	パラ-F, H	パラ-F, H	502.54	503.3 (MH <sup>+</sup> )
XVI	パラ-F, H	パラ  , H	パラ-F, H	514.58	515.4 (MH <sup>+</sup> )
XVII	パラ-O-CH <sub>3</sub> , H	パラ  , H	パラ-F, H	599.68	599.21 (M <sup>+</sup> )
XVIII	パラ-O-CH <sub>3</sub> , H	 , H	パラ-F, H	739.95	740.42 (MH <sup>+</sup> )
XIX	パラ-O-CH <sub>3</sub> , H	パラ  , H	パラ-F, H	599.60	600.34 (MH <sup>+</sup> )
XX	パラ-O-CH <sub>3</sub> , H	パラ  , H	パラ-F, H	534.59	534.4 (MH <sup>+</sup> )
XXI	パラ  , H	パラ-F, H	パラ-F, H	578.66	561.25 (MH <sup>+</sup> - H <sub>2</sub> O)
XXII	パラ  , H	パラ-F, H	パラ-F, H	634.77	617.31 (MH <sup>+</sup> - H <sub>2</sub> O)
XXIII	パラ-F, H	パラ  , H	パラ-F, H	585.65	567.70 (MH <sup>+</sup> - H <sub>2</sub> O)
XXIV	パラ-O-CH <sub>3</sub> , H	パラ  , H	パラ-F, H	557.64	557.19 (M <sup>+</sup> )

【表 2】

表 1 (つづき)

XXV		パラ-F, H	パラ-F, H	660.70	660.28 (M <sup>+</sup> )
XXVI	パラ-O-CH <sub>3</sub> , H 	パラ-F, H	パラ-F, H	600.62	600.24 (M <sup>+</sup> )
XXVII	パラ-O-CH <sub>3</sub> , H 	パラ-F, H	パラ-F, H	614.73	597.32 (M-H <sub>2</sub> O) <sup>*1</sup>
XXVIII		パラ-F, H	パラ-F, H	559.64	560.4 (MH <sup>+</sup> )
XXIX		パラ-F, H	パラ-F, H	545.61	546.3 (MH <sup>+</sup> )
XXX		パラ-F, H	パラ-F, H	727.91	710.23 (MH <sup>+</sup> -H <sub>2</sub> O)
XXXI	パラ-O-CH <sub>3</sub> , H 	パラ-F, H	パラ-F, H	753.93	752.32 (M-H <sup>+</sup> ); ネガモードで測定
XXXII		パラ-F, H	パラ-F, H	573.62	572.09 (M-H <sup>+</sup> ); ネガモードで測定
XXXIII		パラ-F, H	パラ-F, H	587.67	586.18 (M-H <sup>+</sup> ); ネガモードで測定

【0093】

下記の方法を用いて、本発明の式 I の化合物の活性を試験した。

【0094】

マウス、ラットまたはハムスターの糞便排泄物を用いたコレステロール吸収 + <sup>3</sup>H - タウロコール酸排泄における効果

10

20

30

40

50



NMR I マウス、ウィスターラットまたはゴールデンシリアンハムスター (n = 4 ~ 6 の群) を、代謝ケージ中に保持し、標準餌 (Altromin, Lage (Lippe)) を与えた。放射性トレーサ ( $^{14}\text{C}$  - コレステロール) を投与する前の午後は餌を与えず、動物を格子に適應させた。

【0095】

さらに、試験餌 (イントラリピド<sup>(R)</sup> 20 中の  $^{14}\text{C}$  - コレステロール、Pharmacia-Upjohn) を経口投与する 24 時間前に  $^3\text{H}$  - TCA (タウロコール酸) (例えば  $1\ \mu\text{Ci}$  / マウス、 $5\ \mu\text{Ci}$  / ラットまで) を用いて動物を皮下注射により標識した。

【0096】

コレステロール吸収試験:  $0.25\ \text{ml}$  / マウスのイントラリピド<sup>(R)</sup> 20 (Pharmacia-Upjohn) (コレステロール  $0.1\ \text{mg}$  中の  $0.25\ \mu\text{Ci}$  の  $^{14}\text{C}$  - コレステロールでスパイクした) を強制飼養により経口投与した。 10

【0097】

試験物質を 0.5 % メチルセルロース (Sigma) / 5 % ソルトール (BASF, Ludwigshafen) または適切なビヒクル中で別々に調製した。試験物質の投与体積は、 $0.5\ \text{ml}$  / マウスであった。試験餌 ( $^{14}\text{C}$  コレステロールで標識されたイントラリピド) の直前に試験物質を投与した (コレステロール吸収試験)。

【0098】

糞便を 24 時間にわたって集め、24 時間後、 $^{14}\text{C}$  - コレステロールおよび  $^3\text{H}$  - タウロコール酸 (TCA) の糞便排泄を測定した。 20

【0099】

肝臓を摘出して均質化し、アリコートをおキシメート (Model 307, Packard) 中で灰化し、摂取した / 吸収された  $^{14}\text{C}$  - コレステロールの量を測定した。

【0100】

評価:

糞便試料:

合計重量を測定し、水を用いて試料を所定の体積にしてから均質化し、アリコートを蒸発させて乾燥状態にし、おキシメート (放射性標識試料の灰化用の Packard 製 Model 307) 中で灰化し、放射性  $^3\text{H}$  -  $\text{H}_2\text{O}$  および  $^{14}\text{C}$  -  $\text{CO}_2$  の量を、それぞれ排泄された  $^3\text{H}$  - タウロコール酸および  $^{14}\text{C}$  - コレステロールの量に外挿した (二重同位体技術)。用量 - 効果 30 曲線からの用量としての  $\text{ED}_{200}$  値は、同時に処置した対照群を基準にして TCA またはコレステロールの排泄が二倍になる用量として内挿した。

【0101】

肝臓試料:

肝臓によって摂取された  $^{14}\text{C}$  - コレステロールの量は、投与した用量に基づく。 $\text{ED}_{50}$  値は、用量 - 効果曲線から肝臓による  $^{14}\text{C}$  コレステロールの摂取が、対照群を基準にして半分 (50 %) になる用量として内挿した。

【0102】

下の  $\text{ED}_{50}$  値は、本発明の式 I の化合物の活性を示す。

実施例番号	$\text{ED}_{50}$ (肝臓) [ $\text{mg}$ / マウス]
I	1.0
II	> 0.1
IV	0.3
VIII	0.3
IX	< 1.0
X	< 1.0
XIII	< 0.1
XVIII	0.005
XXI	0.1
XXII	0.1

40

50

XXV 0.3

XXVIII 0.3

表からわかるように、式 I の化合物は、非常に良好なコレステロール低下作用を有する。

【0103】

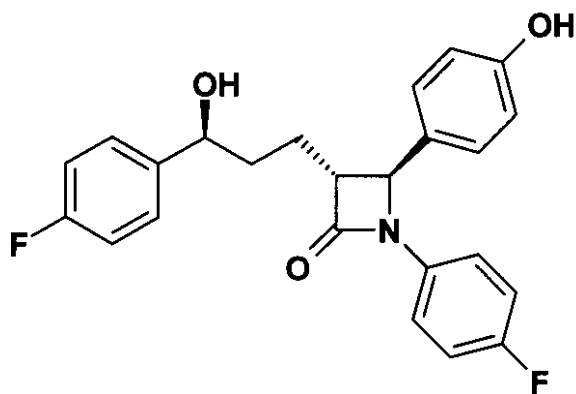
生体吸収：

Caco細胞モデル（A.R.Hilgers 等，Caco-2 cell monolayers as a model for drug transport across the intestinal mucosa, Pharm. Res. 1990, 7, 902）を用いて、式 I の化合物の生体吸収を検定した。

【0104】

測定したデータから、本発明の式 I の化合物の生体吸収は、先行技術（参考構造）に記載された化合物：

【化18】



参考構造：エゼチミブ

のものよりかなり低いことがわかる。

10

20

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/05816

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D205/08 C07F9/568 A61K31/397 A61P3/06 A61P9/10

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)

IPC 7 C07D A61K A61P C07F

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02 18432 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 7 March 2002 (2002-03-07) claims	1-14
P, A	WO 02 50027 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 27 June 2002 (2002-06-27) claims	1-14
P, A	WO 02 50068 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 27 June 2002 (2002-06-27) claims	1-14
P, A	WO 02 50060 A (AVANTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMB) 27 June 2002 (2002-06-27) claims	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in 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 document 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.

"G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 August 2003

Date of mailing of the international search report

10/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/05816

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0218432	A	07-03-2002	DE	10042447 A1	28-03-2002
			AU	1044602 A	13-03-2002
			BR	0113533 A	15-07-2003
			CA	2420652 A1	26-02-2003
			WO	0218432 A2	07-03-2002
			EP	1315749 A2	04-06-2003
			NO	20030905 A	26-02-2003
			US	2002039774 A1	04-04-2002
WO 0250027	A	27-06-2002	DE	10064398 A1	27-06-2002
			DE	10152981 A1	08-05-2003
			AU	1609702 A	01-07-2002
			CA	2431983 A1	27-06-2002
			WO	0250027 A1	27-06-2002
			US	2002137689 A1	26-09-2002
WO 0250068	A	27-06-2002	DE	10064402 A1	27-06-2002
			AU	1917302 A	01-07-2002
			AU	3168802 A	01-07-2002
			WO	0250068 A1	27-06-2002
			WO	0250060 A1	27-06-2002
			US	2002128252 A1	12-09-2002
			US	2002128253 A1	12-09-2002
WO 0250060	A	27-06-2002	DE	10064402 A1	27-06-2002
			AU	1917302 A	01-07-2002
			AU	3168802 A	01-07-2002
			WO	0250068 A1	27-06-2002
			WO	0250060 A1	27-06-2002
			US	2002128252 A1	12-09-2002
			US	2002128253 A1	12-09-2002

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/05816

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D205/08 C07F9/568 A61K31/397 A61P3/06 A61P9/10		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RESEARCHIERTE GEBIETE Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D A61K A61P C07F		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 02 18432 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 7. März 2002 (2002-03-07) Ansprüche	1-14
P, A	WO 02 50027 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 27. Juni 2002 (2002-06-27) Ansprüche	1-14
P, A	WO 02 50068 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 27. Juni 2002 (2002-06-27) Ansprüche	1-14
P, A	WO 02 50060 A (AVANTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMB) 27. Juni 2002 (2002-06-27) Ansprüche	1-14
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 28. August 2003		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 10/09/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Chouly, J

## INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/05816

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0218432 A	07-03-2002	DE 10042447 A1	28-03-2002
		AU 1044602 A	13-03-2002
		BR 0113533 A	15-07-2003
		CA 2420652 A1	26-02-2003
		WO 0218432 A2	07-03-2002
		EP 1315749 A2	04-06-2003
		NO 20030905 A	26-02-2003
		US 2002039774 A1	04-04-2002
WO 0250027 A	27-06-2002	DE 10064398 A1	27-06-2002
		DE 10152981 A1	08-05-2003
		AU 1609702 A	01-07-2002
		CA 2431983 A1	27-06-2002
		WO 0250027 A1	27-06-2002
		US 2002137689 A1	26-09-2002
WO 0250068 A	27-06-2002	DE 10064402 A1	27-06-2002
		AU 1917302 A	01-07-2002
		AU 3168802 A	01-07-2002
		WO 0250068 A1	27-06-2002
		WO 0250060 A1	27-06-2002
		US 2002128252 A1	12-09-2002
		US 2002128253 A1	12-09-2002
WO 0250060 A	27-06-2002	DE 10064402 A1	27-06-2002
		AU 1917302 A	01-07-2002
		AU 3168802 A	01-07-2002
		WO 0250068 A1	27-06-2002
		WO 0250060 A1	27-06-2002
		US 2002128252 A1	12-09-2002
		US 2002128253 A1	12-09-2002

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.<sup>7</sup> F I テーマコード ( 参考 )  
 A 6 1 P 9/10 A 6 1 P 9/10 1 0 1

(81) 指定国 AP (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ゲーアハルト・イエーネ  
 ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 9 フランクフルト・ゼーバッハシュトラッセ 2 2  
 (72) 発明者 ヴェンデルリン・フリック  
 ドイツ連邦共和国 6 5 5 1 0 ヒュンシュテッテン - ボイアーバッハ・ショルンミュールシュトラッセ 3  
 (72) 発明者 シュテファーニエ・フローア  
 スイス連邦共和国 CH - 4 0 5 4 パーゼル・ザンクトガラーリング 1 4 2  
 (72) 発明者 アンドレーアス・リンデンシュミット  
 ドイツ連邦共和国 6 5 8 1 2 パートゾーデン・ブラームスシュトラッセ 4  
 (72) 発明者 ハイナー・グロムビク  
 ドイツ連邦共和国 6 5 7 1 9 ホーフハイム・アム・ローツェンヴァルト 4 2  
 (72) 発明者 ヴェルナー・クラマー  
 ドイツ連邦共和国 5 5 1 3 0 マインツ - ラウベンハイム・ヘンリ - モイザント - シュトラッセ 1 9  
 (72) 発明者 フーベルト・ホイアー  
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 7 0 シュヴァーベンハイム・アム・シュバルトフェルト 7 4  
 (72) 発明者 ハンス - ルートヴィヒ・シェーファー  
 ドイツ連邦共和国 6 5 2 3 9 ホーホハイム・シュタインガセ 7

F ターム ( 参考 ) 4C084 AA19 MA02 NA06 NA11 ZA45 ZC33 ZC75  
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC03 MA01 MA02 MA04 NA06 NA11 ZA45  
 ZC33 ZC75