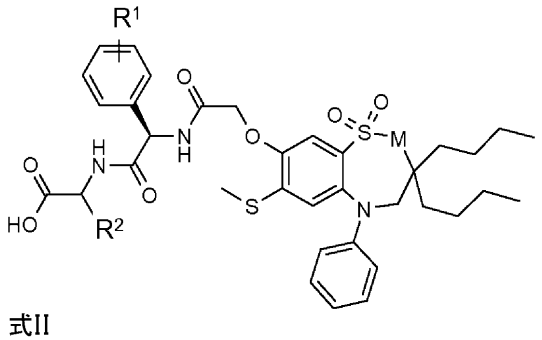
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成25年12月26日(2013.12.26)

【公表番号】特表2013-541584(P2013-541584A)
【公表日】平成25年11月14日(2013.11.14)
【年通号数】公開・登録公報2013-062
【出願番号】特願2013-537640(P2013-537640)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｄ 281/10 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 285/36 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/554 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 1/16 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 3/06 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/12 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 43/00 (2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ 281/10 Ｃ
Ｃ０７Ｄ 285/36 ＣＳＰ
Ａ６１Ｋ 31/554
Ａ６１Ｐ 1/16
Ａ６１Ｐ 3/06
Ａ６１Ｐ 9/12
Ａ６１Ｐ 1/16 １０１
Ａ６１Ｐ 1/16 １０５
Ａ６１Ｐ 43/00 １１１

【手続補正書】
【提出日】平成25年11月6日(2013.11.6)
【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】
肝疾患の予防および/または処置における使用のための、式IIの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、該塩の溶媒和物、もしくはプロドラッグ:



式II

式中、
MはCH$_2$またはNHであり;
R^{1}はHまたはヒドロキシであり;

R^2はH、CH_3、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CH_2CH(CH_3)_2$、$-CH(CH_3)CH_2CH_3$、$-CH_2OH$、$-CH_2OCH_3$、$-CH(OH)CH_3$、$-CH_2SCH_3$または$-CH_2CH_2SCH_3$である。

【請求項２】

以下より選択される、請求項1記載の化合物:

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-(カルボキシメチル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N'-((S)-1-カルボキシエチル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-カルボキシプロピル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((R)-1-カルボキシ-2-メチルチオエチル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-カルボキシプロピル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((R)-1-カルボキシ-2-メチルチオ-エチル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-カルボキシ-2-メチルプロピル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-カルボキシ-2-(R)-ヒドロキシプロピル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-カルボキシブチル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-カルボキシエチル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N'-((S)-1-カルボキシプロピル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-カルボキシエチル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-カルボキシ-2-メチルプロピル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン; および

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-1'-フェニル-1'-[N'-(カルボキシメチル)カルバモイル]メチル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン。

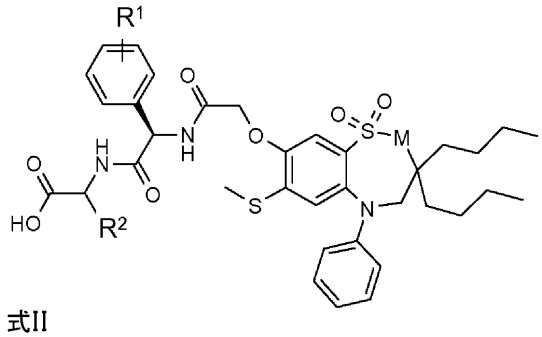
【請求項３】

前記肝疾患が、肝実質; 肝臓の遺伝性代謝障害; バイラー症候群; 脳腱黄色腫症などの胆汁酸(BA)合成の一次的欠陥; あるいはツェルウェガー症候群、新生児肝炎、肝臓における嚢胞性線維症の徴候、ALGS(アラジール症候群)、PFIC(進行性家族性肝内胆汁うっ滞症)

、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変(PBC)、肝線維症、非アルコール性脂肪肝疾患、NAFLD/NASH、門脈圧亢進症、薬物によるもしくは妊娠中の黄疸などにおける全身性胆汁うっ滞、PFIC1などの遺伝的形態の胆汁うっ滞などの肝内および肝外胆汁うっ滞、原発性硬化性胆管炎、胆石および総胆管結石、胆管閉塞を引き起こす悪性腫瘍、胆汁うっ滞/黄疸による症状(ひっかき行動、そう痒)、膵炎、進行性胆汁うっ滞を生じさせる慢性自己免疫性肝疾患、または胆汁うっ滞性肝疾患のそう痒などの、二次的欠陥; 肝障害または関連する肝状態、脂肪肝(fatty liver)、脂肪肝(hepatic steatosis)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、アルコール性肝炎、急性脂肪肝、妊娠脂肪肝、薬物性肝炎、鉄過剰障害、肝線維症、肝硬変、肝細胞腫、ウイルス性肝炎、ならびに、肝臓の、胆管の、および膵臓の腫瘍および新生物に関する問題のうちいずれか1つである、請求項1または2記載の化合物。

【請求項４】

肝疾患の予防および/または処置における使用のための、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、該塩の溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む、薬学的組成物:



式II

式中、

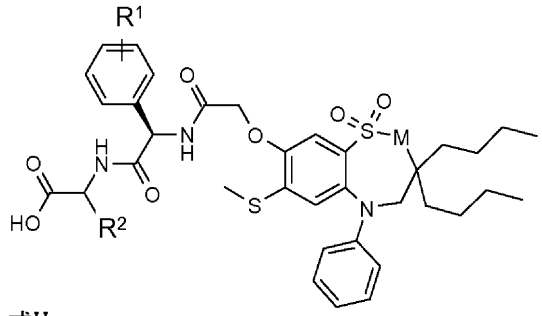
MはCH$_2$またはNHであり;

R^{1}はHまたはヒドロキシであり;

R^{2}はH、CH$_3$、-CH$_2$CH$_3$、-CH$_2$CH$_2$CH$_3$、-CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$、-CH(CH$_3$)$_2$、-CH$_2$CH(CH$_3$)$_2$、-CH(CH$_3$)CH$_2$CH$_3$、-CH$_2$OH、-CH$_2$OCH$_3$、-CH(OH)CH$_3$、-CH$_2$SCH$_3$または-CH$_2$CH$_2$SCH$_3$である。

【請求項５】

肝疾患の予防および/または処置において使用するための医薬の製造のための、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、該塩の溶媒和物、もしくはプロドラッグの使用:



式II

式中、

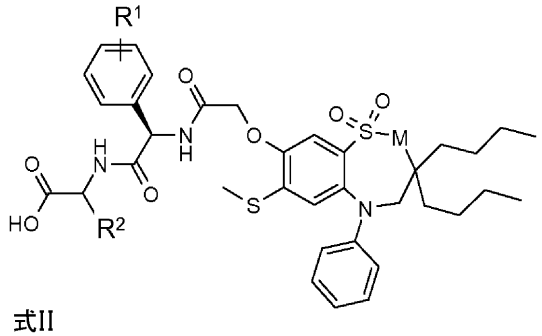
MはCH$_2$またはNHであり;

R^{1}はHまたはヒドロキシであり;

R^{2}はH、CH$_3$、-CH$_2$CH$_3$、-CH$_2$CH$_2$CH$_3$、-CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$、-CH(CH$_3$)$_2$、-CH$_2$CH(CH$_3$)$_2$、-CH(CH$_3$)CH$_2$CH$_3$、-CH$_2$OH、-CH$_2$OCH$_3$、-CH(OH)CH$_3$、-CH$_2$SCH$_3$または-CH$_2$CH$_2$SCH$_3$である。

【請求項６】

肝疾患の処置および/または予防のための方法であって、該処置を必要とする対象に式(II)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、該塩の溶媒和物、もしくはプロドラッグを投与する方法:



式II

式中、
MはCH$_2$またはNHであり;
R^{1}はHまたはヒドロキシであり;
R^{2}はH、CH$_3$、-CH$_2$CH$_3$、-CH$_2$CH$_2$CH$_3$、-CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$、-CH(CH$_3$)$_2$、-CH$_2$CH(CH$_3$)$_2$、-CH(CH$_3$)CH$_2$CH$_3$、-CH$_2$OH、-CH$_2$OCH$_3$、-CH(OH)CH$_3$、-CH$_2$SCH$_3$または-CH$_2$CH$_2$SCH$_3$である。

【請求項７】

前記化合物が以下より選択される、請求項6記載の方法:

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-(カルボキシメチル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N'-((S)-1-カルボキシエチル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-カルボキシプロピル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((R)-1-カルボキシ-2-メチルチオエチル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-カルボキシプロピル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((R)-1-カルボキシ-2-メチルチオ-エチル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-カルボキシ-2-メチルプロピル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-カルボキシ-2-(R)-ヒドロキシプロピル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-カルボキシブチル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-カルボキシエチル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;

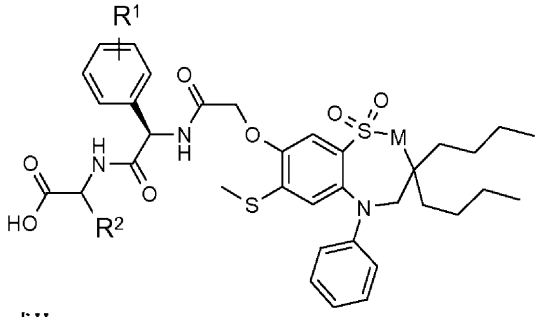
1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N'-((S)-1-カルボキシプロピル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-カルボ

キシエチル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;
1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-カルボキシ-2-メチルプロピル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン; および
1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-1'-フェニル-1'-[N'-(カルボキシメチル)カルバモイル]メチル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン。

【請求項８】

肝疾患の予防および/または処置における使用のための、式IIの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、該塩の溶媒和物、もしくはプロドラッグと、ウルソデオキシコール酸とを含む、同時または連続投与のための薬学的組み合わせ:

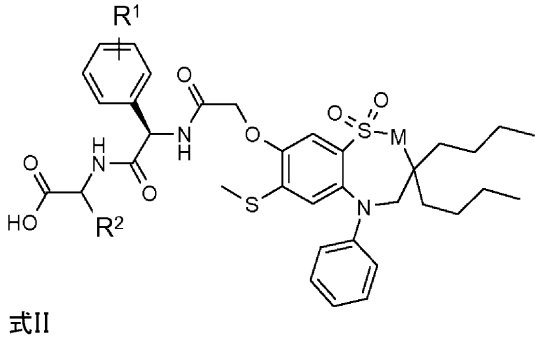


式II

式中、
MはCH$_2$またはNHであり;
R^{1}はHまたはヒドロキシであり;
R^{2}はH、CH$_3$、-CH$_2$CH$_3$、-CH$_2$CH$_2$CH$_3$、-CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$、-CH(CH$_3$)$_2$、-CH$_2$CH(CH$_3$)$_2$、-CH(CH$_3$)CH$_2$CH$_3$、-CH$_2$OH、-CH$_2$OCH$_3$、-CH(OH)CH$_3$、-CH$_2$SCH$_3$または-CH$_2$CH$_2$SCH$_3$である。

【請求項９】

肝疾患の予防および/または処置における使用のための、式IIの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、該塩の溶媒和物、もしくはプロドラッグと、ノルウルソデオキシコール酸とを含む、同時または連続投与のための薬学的組み合わせ:

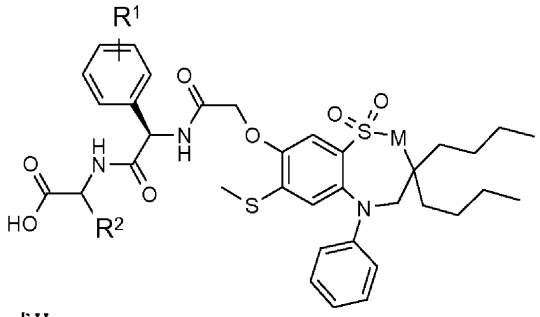


式II

式中、
MはCH$_2$またはNHであり;
R^{1}はHまたはヒドロキシであり;
R^{2}はH、CH$_3$、-CH$_2$CH$_3$、-CH$_2$CH$_2$CH$_3$、-CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$、-CH(CH$_3$)$_2$、-CH$_2$CH(CH$_3$)$_2$、-CH(CH$_3$)CH$_2$CH$_3$、-CH$_2$OH、-CH$_2$OCH$_3$、-CH(OH)CH$_3$、-CH$_2$SCH$_3$または-CH$_2$CH$_2$SCH$_3$である。

【請求項１０】

肝疾患の予防および/または処置における同時または連続投与のための組み合わせを作製するための、式IIの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、該塩の溶媒和物、もしくはプロドラッグと、ウルソデオキシコール酸との使用:



式II

式中、

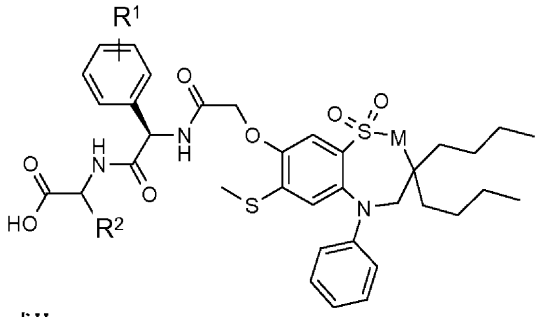
MはCH2またはNHであり;

R1はHまたはヒドロキシであり;

R2はH、CH3、-CH2CH3、-CH2CH2CH3、-CH2CH2CH2CH3、-CH(CH3)2、-CH2CH(CH3)2、-CH(CH3)CH2CH3、-CH2OH、-CH2OCH3、-CH(OH)CH3、-CH2SCH3または-CH2CH2SCH3である。

【請求項１１】

肝疾患の予防および/または処置における同時または連続投与のための組み合わせを作製するための、式IIの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、該塩の溶媒和物、もしくはプロドラッグと、ノルウルソデオキシコール酸との使用:



式II

式中、

MはCH2またはNHであり;

R1はHまたはヒドロキシであり;

R2はH、CH3、-CH2CH3、-CH2CH2CH3、-CH2CH2CH2CH3、-CH(CH3)2、-CH2CH(CH3)2、-CH(CH3)CH2CH3、-CH2OH、-CH2OCH3、-CH(OH)CH3、-CH2SCH3または-CH2CH2SCH3である。

【手続補正２】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】０００４

【補正方法】変更

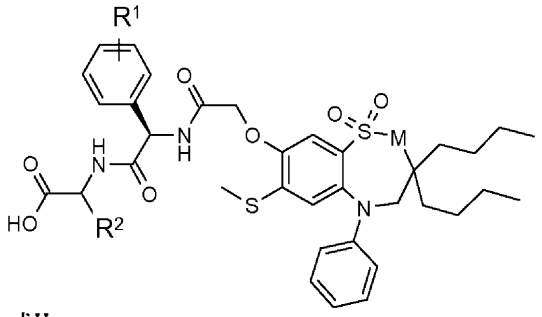
【補正の内容】

【０００４】

本発明は、肝疾患の予防および/または処置における特定のIBAT阻害剤に関する。

[本発明1001]

肝疾患の予防および/または処置における使用のための、式IIの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、該塩の溶媒和物、もしくはプロドラッグ:



式II

式中、

MはCH2またはNHであり;

R1はHまたはヒドロキシであり;

R2はH、CH3、-CH2CH3、-CH2CH2CH3、-CH2CH2CH2CH3、-CH(CH3)2、-CH2CH(CH3)2、-CH(CH3)CH2CH3、-CH2OH、-CH2OCH3、-CH(OH)CH3、-CH2SCH3または-CH2CH2SCH3である。

[本発明1002]

以下より選択される、本発明1001の化合物:

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-(カルボキシメチル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N'-((S)-1-カルボキシエチル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-カルボキシプロピル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((R)-1-カルボキシ-2-メチルチオエチル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-カルボキシプロピル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((R)-1-カルボキシ-2-メチルチオ-エチル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-カルボキシ-2-メチルプロピル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-カルボキシ-2-(R)-ヒドロキシプロピル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-カルボキシブチル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-カルボキシエチル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N'-((S)-1-カルボキシプロピル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-カルボ

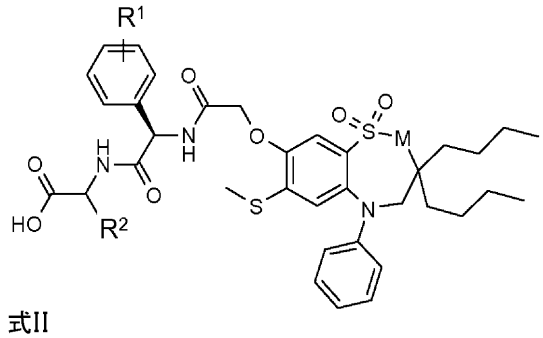
キシエチル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;
1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-カルボキシ-2-メチルプロピル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン; および
1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-1'-フェニル-1'-[N'-(カルボキシメチル)カルバモイル]メチル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン。

[本発明1003]

前記肝疾患が、肝実質; 肝臓の遺伝性代謝障害; バイラー症候群; 脳腱黄色腫症などの胆汁酸(BA)合成の一次的欠陥; あるいはツェルウェガー症候群、新生児肝炎、肝臓における嚢胞性線維症の徴候、ALGS(アラジール症候群)、PFIC(進行性家族性肝内胆汁うっ滞症)、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変(PBC)、肝線維症、非アルコール性脂肪肝疾患、NAFLD/NASH、門脈圧亢進症、薬物によるもしくは妊娠中の黄疸などにおける全身性胆汁うっ滞、PFIC1などの遺伝的形態の胆汁うっ滞などの肝内および肝外胆汁うっ滞、原発性硬化性胆管炎、胆石および総胆管結石、胆管閉塞を引き起こす悪性腫瘍、胆汁うっ滞/黄疸による症状(ひっかき行動、そう痒)、膵炎、進行性胆汁うっ滞を生じさせる慢性自己免疫性肝疾患、または胆汁うっ滞性肝疾患のそう痒などの、二次的欠陥; 肝障害または関連する肝状態、脂肪肝(fatty liver)、脂肪肝(hepatic steatosis)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、アルコール性肝炎、急性脂肪肝、妊娠脂肪肝、薬物性肝炎、鉄過剰障害、肝線維症、肝硬変、肝細胞腫、ウイルス性肝炎、ならびに、肝臓の、胆管の、および膵臓の腫瘍および新生物に関する問題のうちいずれか1つである、本発明1001または1002の化合物。

[本発明1004]

肝疾患の予防および/または処置における使用のための、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、該塩の溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む、薬学的組成物:

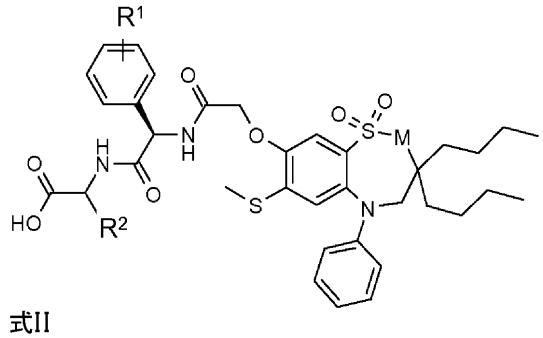


式II

式中、
MはCH$_2$またはNHであり;
R^{1}はHまたはヒドロキシであり;
R^{2}はH、CH$_3$、-CH$_2$CH$_3$、-CH$_2$CH$_2$CH$_3$、-CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$、-CH(CH$_3$)$_2$、-CH$_2$CH(CH$_3$)$_2$、-CH(CH$_3$)CH$_2$CH$_3$、-CH$_2$OH、-CH$_2$OCH$_3$、-CH(OH)CH$_3$、-CH$_2$SCH$_3$または-CH$_2$CH$_2$SCH$_3$である。

[本発明1005]

肝疾患の予防および/または処置において使用するための医薬の製造のための、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、該塩の溶媒和物、もしくはプロドラッグの使用:



式II

式中、

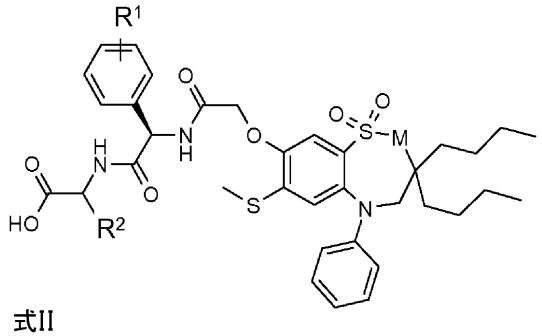
MはCH2またはNHであり;

R1はHまたはヒドロキシであり;

R2はH、CH3、-CH2CH3、-CH2CH2CH3、-CH2CH2CH2CH3、-CH(CH3)2、-CH2CH(CH3)2、-CH(CH3)CH2CH3、-CH2OH、-CH2OCH3、-CH(OH)CH3、-CH2SCH3または-CH2CH2SCH3である。

[本発明1006]

肝疾患の処置および/または予防のための方法であって、該処置を必要とする対象に式(II)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、該塩の溶媒和物、もしくはプロドラッグを投与する方法:



式II

式中、

MはCH2またはNHであり;

R1はHまたはヒドロキシであり;

R2はH、CH3、-CH2CH3、-CH2CH2CH3、-CH2CH2CH2CH3、-CH(CH3)2、-CH2CH(CH3)2、-CH(CH3)CH2CH3、-CH2OH、-CH2OCH3、-CH(OH)CH3、-CH2SCH3または-CH2CH2SCH3である。

[本発明1007]

前記化合物が以下より選択される、本発明1006の方法:

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-(カルボキシメチル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N'-((S)-1-カルボキシエチル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-カルボキシプロピル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((R)-1-カルボキシ-2-メチルチオエチル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-カルボキシプロピル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;

1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((R)-1-カルボ

キシ-2-メチルチオ-エチル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;
1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-カルボキシ-2-メチルプロピル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;
1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-カルボキシ-2-(R)-ヒドロキシプロピル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;
1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-カルボキシブチル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;
1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-カルボキシエチル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;
1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N'-((S)-1-カルボキシプロピル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン;
1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-カルボキシエチル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;
1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-カルボキシ-2-メチルプロピル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン; および
1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-1'-フェニル-1'-[N'-(カルボキシメチル)カルバモイル]メチル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン。