



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

28/5

Organizacion CSA Ltda



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-111023

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

REMEDIO PARA XANTOMA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

77. SOLICITANTE

NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION KOBE UNIVERSITY Y
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO

HYOGO Y OSAKA, JAPON, RESPECTIVAMENTE

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

592 (30-05-09)

A-3



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-111023- -00000-0000

Fecha: 2007-10-22 17:03:58 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 327

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: NATIONAL UNIVERSITY
CORPORATION KOBE
UNIVERSITY Y TAKEDA
PHARMACEUTICAL COMPANY
LIMITED

sociedades constituidas y existentes bajo
las leyes de Japón.

Dirección: 1-1 Rokkodai-cho,
Nada-ku,
Kobe-shi,
Hyogo,
Japón

Y

Dirección: 1-1 Doshomachi 4-Chome,
Chuo-ku,
Osaka-shi,
Osaka,
Japón

Domicilio: Hyogo,
Japón

Y

Domicilio: Osaka,
Japón

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Masashi SHIOMI
c/o National University Corporation KOBE University
1-1, Rokkodai-cho,
Nada-ku,
Kobe-shi,
Hyogo,
Japón

3. Ryuichi TOZAWA
c/o Takeda pharmaceutical Company Limited
17-85, Jusohonmachi 2 chome,
Yodogawa-ku,
Osaka-shi,
Osaka,
Japón

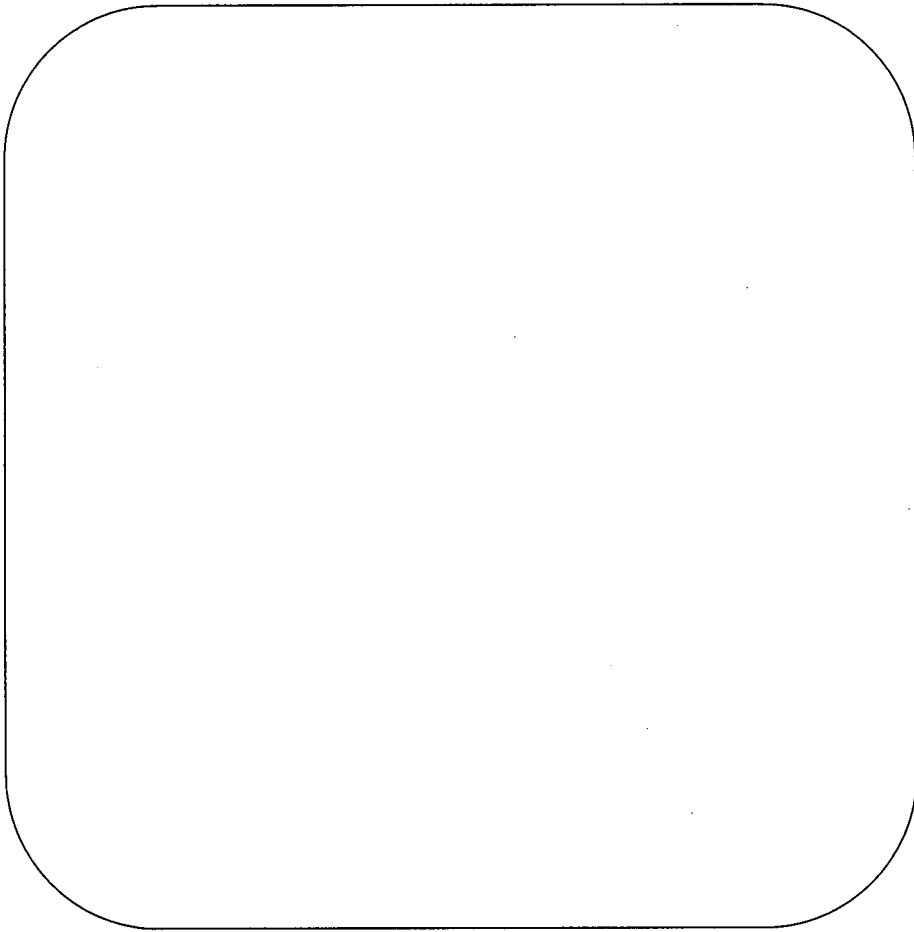
2. Takashi ITO
c/o National University Corporation KOBE University
1-1, Rokkodai-cho,
Nada-ku,
Kobe-shi,
Hyogo,
Japón

4. Yuichiro AMANO
c/o Takeda pharmaceutical Company Limited
17-85, Jusohonmachi 2 chome,
Yodogawa-ku,
Osaka-shi,
Osaka,
Japón

5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/JP2006/308402</u> Fecha: <u>21 de abril de 2006</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2006/115193 A1</u> Fecha: <u>02 de noviembre de 2006</u>		
6	Título (54) <u>REMEDIO PARA XANTOMA</u>		
7	Clasificación Internacional (51) <u>A61K 045/000</u>		
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>JP</u>	(32) Fecha <u>22 de abril de 2005</u>
			(31) Número de Solicitud <u>2005-124781</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>07-84,925</u> Fecha: <u>16 de octubre de 2007</u>		
10	Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.oo. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. ☒ Poderes, si fuere el caso. (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. ☐ Declaraciones. ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso. ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas. ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico. ☐ Arte final 12x12 ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud. ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS		

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/115193 A1

Descripción:

Páginas 140 en el idioma original

Páginas 154 en español

Reivindicaciones: Número (s) 10

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, D - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
domiciliado (s) en/of 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka Japan

14656
08085

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

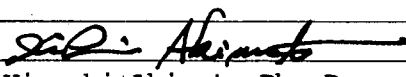
in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative-contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

promueven. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan
sustituir, este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de
agentes oficiosos.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by
representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 14th day of December, 2004
en/in Osaka, Japan
por/by _____


Firma Hiroshi Akimoto Ph. D. Signature
Executive Director
Member of the Board, General Manager,
Intellectual Property Dept.
Authorized Signing Officer





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

This public document

2. has been signed by **Kiyoomi FUJITA**

3. acting in the capacity of **Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau**

4. bears the seal/stamp of **Kiyoomi FUJITA, Notary Public**

Certified

5. at **Osaka**

6. **DEC. 17. 2004**

7. by the **Ministry of Foreign Affairs**

8. No. **04149**

9. Seal/stamp:

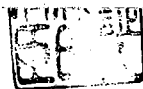


10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs





大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成16年第 334 号

嘱託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役 知的財産部長 秋元浩
は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 16 年 12 月 14 日

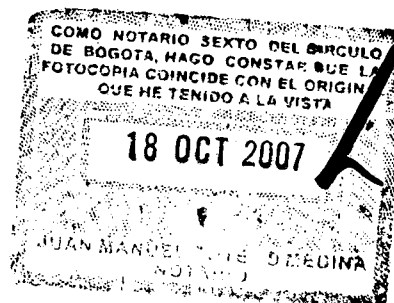
大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（帝人殖産ビル内）

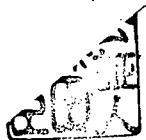
公証人 藤田清臣 役場において

大阪法務局所属

公証人

藤田清臣





9

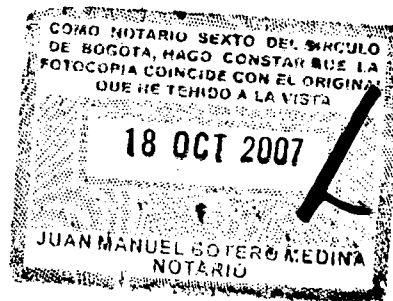
REGISTER NUMBER 334 / 2004

I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Executive Director, Member of the Board, General Manager, Intellectual Property Department of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 14th day of December, 2004

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Kiyoomi Fujita
Kiyoomi Fujita
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau





THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN.

FAX : (06) 6944-6248 TEL : (06) 6944-~~6412~~ 6411

URL : <http://www.osaka.cci.or.jp/>

November 17, 2004

To whom it may concern:

CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

This is to certify that the undermentioned company is registered as a member of this Chamber.

Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

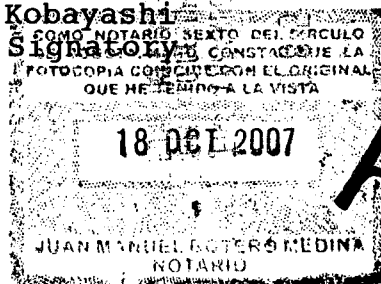
(The former company name in English was
Takeda Chemical Industries, Ltd.
until June 29, 2004.)

Address: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan

Membership Number: KT-01-00080

The Osaka Chamber of Commerce & Industry

Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory



A Nº 009149

THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE AND INDUSTRY

OSAKA CHAMBER OF COMMERCE AND INDUSTRY
1-1-1, NISHIMURA-CHO, NAKA-KU, OSAKA 540, JAPAN
TEL. 06-6221-1111 FAX 06-6221-1112

Attestation

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -4 A 2:33

DE LEGALIZACIONES
JEFES DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

085749

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
TA, HAGO CONSTAR QUE LA
COINCIDE CON EL ORIGINAL
HE TENIDO A LA VISTA

18 OCT 2007

JUAN MANUEL BOTERO
NOTARIO

DE RELACIONES
EXTERIORES

085749

NOTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, DICIEMBRE 20, 2004
No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia
CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) YOSHINOBU KOBAYASHI, quien autoriza el presente documento, es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) CAMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA, OSAKA y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Firma del Encargado de Funciones Consulares

Derechos: US\$23.00

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario



総第 3603 号



証 明

大阪法務局所属公証人

藤 田 清 臣

平成 16 年 12 月 14 日付

平成 16 年 登簿 第 334 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 16 年 12 月 17 日

平成 年 月 日

大阪法務局長 梅 津 和 宏

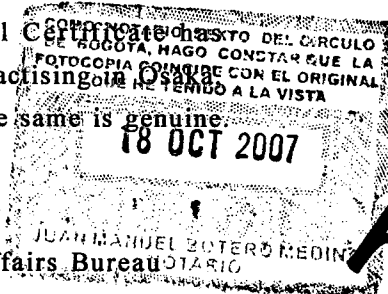


CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary, duly authorized and practising in Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau



TRADUCCIÓN OFICIAL No. 02.04/05b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

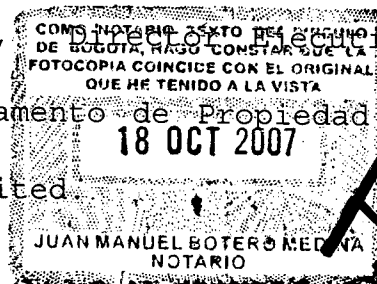
A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento por medio del cual **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** domiciliado en el 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón, otorga derechos de Representación y Poder a los Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555; y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.
Dado y firmado el 14 de diciembre de 2004 en Osaka, Japón.

Firma Ilegible

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.
Director Ejecutivo
Miembro de la Junta, Gerente General,
Departamento de Propiedad Intelectual
Signatario Autorizado

REGISTRO NÚMERO 334 / 2004

Por el presente certifico que este documento fue firmado ante mí y que la firma que aparece en el mismo es la firma auténtica de Hiroshi Akimoto, Ph. D., Director Ejecutivo, Miembro de la Junta, Gerente General, Departamento de Propiedad Intelectual de Takeda Pharmaceutical Company Limited.



Expedido hoy 14 de diciembre de 2004

10-8, Edobori 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

Kiyoomi Fujita
Notario adjunto a la
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

Texto en Japonés

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo ha sido suscrito por un notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

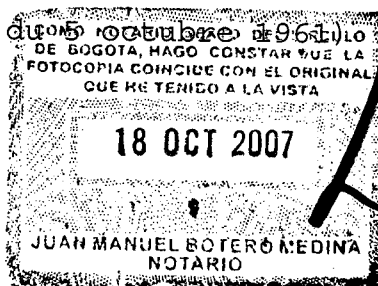
1. País: **JAPÓN**

Este documento público

2. ha sido firmado por **Kiyoomi FUJITA**

3. actuando en calidad de **Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio**

4. lleva el sello/estampilla de **Kiyoomi FUJITA, Notario Público**



La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

(Respaldo)

Certificado No. 299 del 20 de diciembre de 2004 expedido por la EMBAJADA DE COLOMBIA en Tokio, Japón, en donde se certifica que YOSHINOBU KOBAYASHI está legalmente facultado para firmar a nombre de la Cámara de Comercio e Industria de Osaka y que su firma en el anterior documento es auténtica.

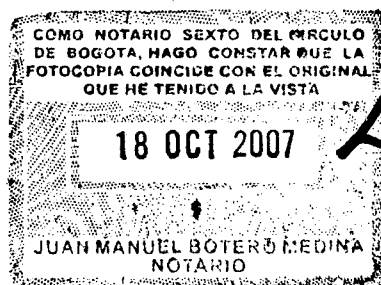
Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario.

Pagados los derechos consulares.

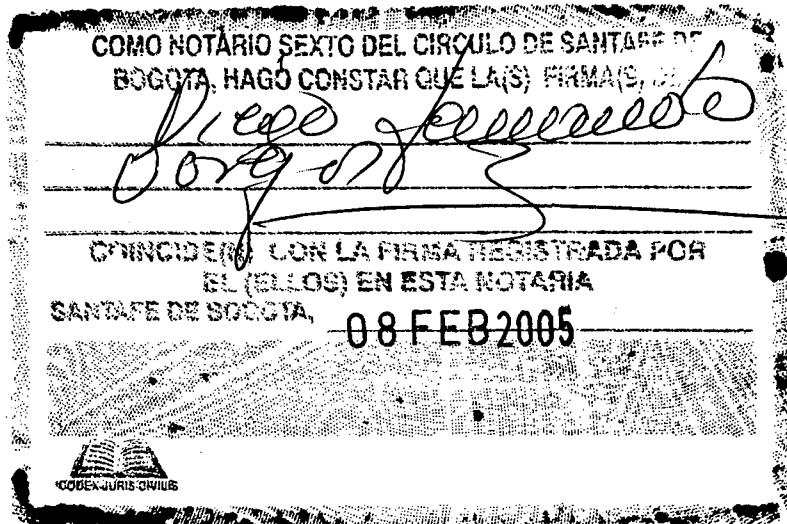
Legalización de la firma anterior con el **No. 085749** expedida por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Santafe de Bogotá el 4 de febrero de 2005.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-6472/WPCL002G/COLO 14656-845-001-0



Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB - 8 P 2:40

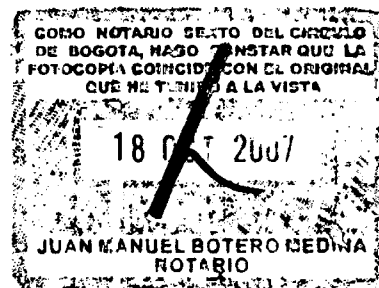
1003
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313395

Diego Botero Medina
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



15

Certificado

5. en Osaka 6. DIC 17 DE 2004
7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. No. 04149

Diego F. Varga
DIEGO F. VARGA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

9. Sello/estampilla

10. Firma:



Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

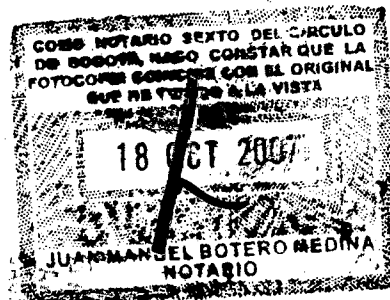
Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA
2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN
FAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-6412 6411
URL: <http://www.osaka.cci.or.jp/>

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRESÍA



El presente es para certificar que la siguiente compañía está registrada como miembro de esta Cámara.

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(El nombre anterior de la compañía en inglés fue Takeda Chemical Industries, Ltd. hasta el 29 de junio de 2004.)

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón

Número de Membresía: KT-01-00080

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:39

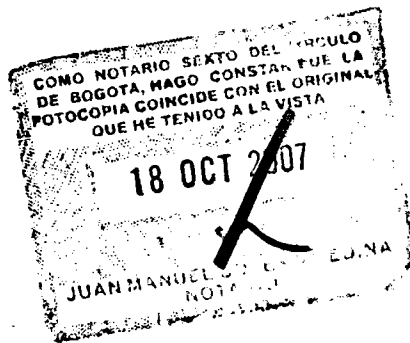
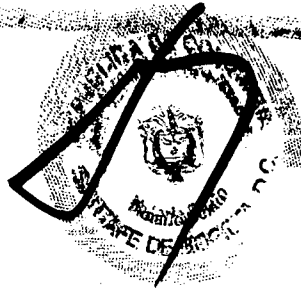
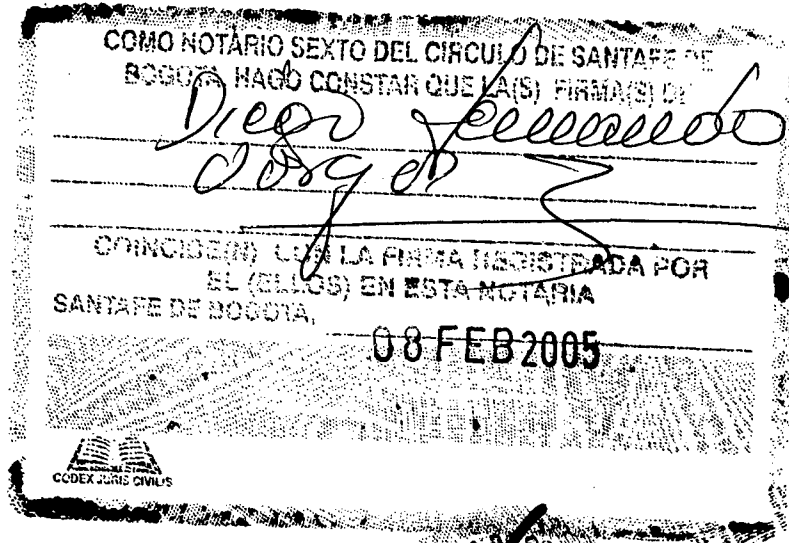
ucs

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

3133911

D. J. P. Vargas
CARTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE EMPEÑO
LAS FUNCIONES INDICADAS



(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006 年 11 月 2 日 (02.11.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/115193 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 45/00 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 17/16 (2006.01) C07D 413/06 (2006.01)

85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 天野 雄一郎 (AMANO, Yuichiro) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/308402

(22) 国際出願日: 2006 年 4 月 21 日 (21.04.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2005-124781 2005 年 4 月 22 日 (22.04.2005) JP

(74) 代理人: 河宮 治, 外 (KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立大学法人神戸大学 (NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION KOBE UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒6578501 兵庫県神戸市灘区六甲台町1番1号 Hyogo (JP). 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 塩見 雅志 (SH-IOMI, Masashi) [JP/JP]; 〒6578501 兵庫県神戸市灘区六甲台町1番1号 国立大学法人神戸大学内 Hyogo (JP). 伊藤 隆 (ITO, Takashi) [JP/JP]; 〒6578501 兵庫県神戸市灘区六甲台町1番1号 国立大学法人神戸大学内 Hyogo (JP). 兎澤 隆一 (TOZAWA, Ryuichi) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: REMEDY FOR XANTHOMA

(54) 発明の名称: 黄色腫治療剤

(57) Abstract: A preventive/remedy for xanthoma which contains a compound having an inhibitory effect on squalene synthase, its prodrug or its salt.

(57) 要約: スクвален合成酵素阻害作用を有する化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその塩を含有してなる黄色腫の予防・治療剤。

WO 2006/115193 A1

REMEDY FOR XANTHOMA

Technical field

The present invention relates to a remedy for xanthoma
5 which comprises a compound having an inhibitory effect on
squalene synthase, its prodrug or its salt, and the like.

Background technique

Xanthomatosis is a clinical finding in which lipids
10 are deposited in the skin or connective tissues, and sites
of the deposition are found in the skin of eyelids, palms,
tendons and articular extension sides, and the like. It is
known that patients with xanthoma palpebrarum, which is
said to most frequently appear, have a high coronary
15 disease morbidity. Thus the therapy of xanthomatosis is
significant. As a mechanism of xanthoma formation, it is
known that lipoproteins in plasma leak out of a blood
vessel due to mechanical stimulation or inflammation, and
then the lipoproteins are ingested by macrophages, thereby
20 cells in which a large amount of lipids are accumulated
(foamy cells) are localized. In addition, it is believed
that one of factors for promotion or exacerbation of the
xanthoma formation process is hyperlipidemia
(hyperlipoproteinemia), and the type of a formed xanthoma
25 depends on the type of hyperlipoproteinemia.

That is, in the case of hypercholesterolemia, particularly familial hypercholesterolemia, xanthoma tuberosum, tendon xanthoma and xanthoma palpebrarum are specifically observed. In the case of hypertriglyceridemia, eruptive xanthoma is specifically observed. In the case of type III hyperlipidemia in which remnant lipoprotein is increased, eruptive tuberous xanthoma, palmar xanthoma and xanthoma striatum palmare are specifically observed. On the other hand, it is reported that xanthoma palpebrarum is not accompanied by hypercholesterolemia in some cases, rather in many cases, the level of high density lipoprotein (HDL)-cholesterol is relatively lowered (see nonpatent document 1).

Thus, all factors contributing to plasma lipid abnormality including hypercholesterolemia, change in blood vessel function, activation of macrophage and the like are important as a xanthomatosis promoting factor, and hyperlipidemia does not necessarily lead to development of xanthoma. For example, a patient in whom a factor contributing to infiltration, activation or the like of a macrophage preferentially acts is more likely to develop xanthomatosis even if the lipid level in plasma is not so high. For the above reason, in the medical field, in addition to a therapy depending on classification of hyperlipemia, therapies in which other promotion factors of

xanthoma formation are focused are considered.

Therefore, a drug to be used usually varies depending on the type of a xanthoma. For example, improvement of the serum lipid level is effective for treatment of

5 hyperlipemic xanthomatosis, and a dietary therapy or an administration of a fibrate drug is selected for treatment of hypertriglyceridemic xanthomatosis and type III hyperlipemic xanthomatosis. For treatment of hypercholesterolemic xanthomatosis, an administration of an

10 HMG-CoA reductase inhibitor is selected. However, in the case of treatment of familial hypercholesterolemic xanthomatosis, the effect of an HMG-CoA reductase inhibitor is insufficient and it is difficult to induce the regression of xanthoma tuberosum and tendon xanthoma. For

15 treatment of xanthoma palpebrarum, an HMG-CoA reductase inhibitor is expected to be ineffective, and probcol is effective (see nonpatent document 2).

However, it is reported that an HMG-CoA reductase inhibitor has insufficient efficacy (see nonpatent document

20 2) and that probcol may lead to an abnormal cardiogram (QT extension) or a reduction in the HDL-cholesterol level (see nonpatent document 3), although an HMG-CoA reductase inhibitor and probcol which are cholesterol lowering drugs inhibit the formation of xanthomas or induce the regression

25 of xanthomas. In the case of using a fibrate drug which is

a therapeutic drug for hypertriglyceridemia, there is a fear that hepatotoxicity or myotoxicity may be induced. Therefore, there is no satisfactory therapy for xanthomatosis.

5 Although it has been known that a compound having an inhibitory effect on squalene synthase is useful as a preventive or a remedy for hyperlipemia, atherosclerosis and the like, a triglyceride lowering agent, an HDL-cholesterol increasing agent, an agent for increasing
10 ubiquinone which has an antioxidant effect, and the like (e.g. see patent documents 1 to 5), it has never been reported that a compound having an inhibitory effect on squalene synthase exhibits an improving effect on xanthomatosis both in vitro and in vivo. A person skilled
15 in the art can not clearly anticipate what kind of an effect on xanthomatosis is produced if these effects are exerted in combination.

 Further, a compound having an inhibitory effect on squalene synthase can be safely used for treating
20 xanthomatosis in a patient who is hardly treated with an existing drug (particularly, a hyperlipidemia therapeutic drug) such as an HMG-CoA reductase inhibitor or probcol as mentioned above. Therefore, a compound having an inhibitory effect on squalene synthase is useful as a new
25 remedy for xanthomatosis which responds to such medical

needs.

Patent Document 1: JP-A 6-239843

Patent Document 2: JP-A 8-157369

Patent Document 3: JP-A 9-136880

5 Patent Document 4: JP-A 2002-080468

Patent Document 5: JP-A 2002-205956

Nonpatent Document 1: Bergman R, J Am Acad Dermatol
vol.30, 236-242 (1994)

10 Nonpatent Document 2: Japan Clinic vol.59,
Supplemental Volume 2, p72-725, 2001

Nonpatent Document 3: Chong PH and Bachenheimer, Drugs
vol.60,55-93 (2000)

Disclosure of the invention

15 Problems to be solved by the invention

As described above, existing drugs which are currently
used for treating xanthomatosis have insufficient
therapeutic effect or may have severe side effect, and
therefore they are not necessarily satisfactory. Thus, a
20 new remedy for xanthomatosis which is superior in
therapeutic effect and safety has been demanded.

Means for Solving the Problem

25 In view of the above circumstances, the present
inventors intensively studied and, as a result, found for

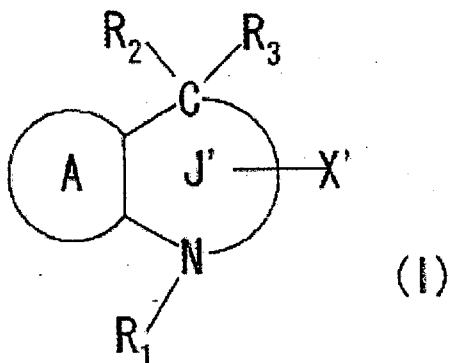
the first time that a compound having an inhibitory effect on squalene synthase has an activity for suppressing the xanthoma formation and an activity for inducing the xanthoma regression, resulting in completion of the present invention.

That is, the present invention relates to:

(1) an agent for preventing and/or treating xanthomatosis; or physical dysfunction or cosmetic disorder resulting from xanthoma formation, which comprises a compound having an inhibitory effect on squalene synthase, its prodrug or its salt;

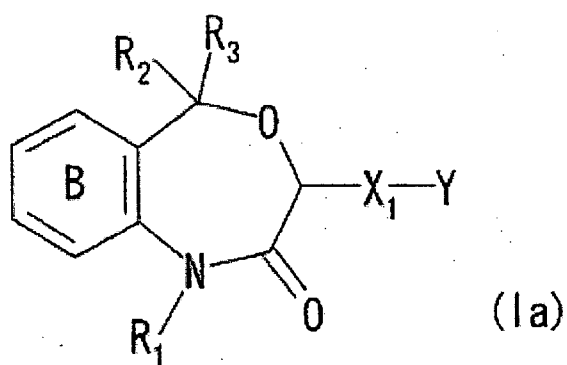
(2) the agent according to the above (1), which is a preventing and/or treating agent for xanthomatosis;

(3) the agent according to the above (1), wherein the compound having an inhibitory effect on squalene synthase is a compound represented by the formula:



wherein R_1 represents a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon group; R_2 and R_3 are the same or different, and represent a hydrogen atom, an optionally

substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group; X' represents an optionally esterified carboxyl group, an optionally substituted carbamoyl group, an optionally substituted hydroxyl group, an optionally substituted amino group, or a group composed of an optionally substituted heterocyclic residue having a hydrogen atom which can be deprotonated; a ring A represents an optionally substituted benzene ring or an optionally substituted heterocycle; a ring J' represents a 7- or 8-membered heterocycle containing three or less heteroatoms as ring constituting atoms, and a ring J' may have a further substituent in addition to R₁, R₂, R₃ and X'; (4) the agent according to the above (1), wherein the compound having an inhibitory effect on squalene synthase is a compound represented by the formula:



wherein R₁ represents an optionally substituted hydrocarbon group; R₂ and R₃ are the same or different, and represent a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon group; X₁ represents a divalent atom chain; Y represents an

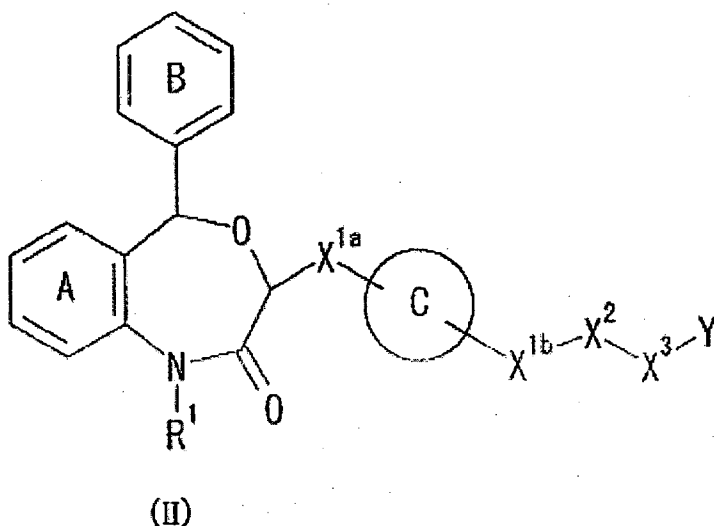
optionally substituted carbamoyl group; and a ring B represents an optionally substituted benzene ring;

(5) the agent according to the above (1), wherein the compound having an inhibitory effect on squalene synthase

5 is N-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimethylpropyl)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]piperidine-4-acetic acid;

(6) the agent according to the above (1), wherein the compound having an inhibitory effect on squalene synthase

10 is a compound represented by the formula:



wherein a ring A and a ring B each represent an optionally substituted benzene ring; a ring C represents an optionally further substituted aromatic ring; R¹ represents a lower

15 alkyl group optionally substituted with an optionally substituted hydroxyl group; X¹ᵃ represents a bond or optionally substituted lower alkylene; X¹ᵇ represents a bond or optionally substituted lower alkylene; X² represents a

75

bond, -O- or -S-; X³ represents a bond or an optionally substituted divalent hydrocarbon group; and Y represents an optionally esterified or amidated carboxyl group;

(7) the agent according to the above (1), wherein the

5 compound having an inhibitory effect on squalene synthase is 3-(2-{3-[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]propyl}-1,3-thiazol-5-yl)propionic acid, 3-(2-{2-[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]ethyl}-1,3-thiazol-4-yl)propionic acid, (2-{[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]methyl}-1,3-oxazol-5-yl)propionic acid, 10 or

(2-{[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]methyl}-1,3-oxazol-5-yl)acetic acid;

(8) the agent according to the above (1), wherein the

20 compound having an inhibitory effect on squalene synthase is 5-(3-{[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]methyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pentanoic acid,

25 5-(3-{[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimethylpropyl)-7-chloro-5-

(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl)methyl}-1,2,4-oxadiazol-4-yl)pentanoic acid,

5- (3- { [(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(2,2-

5 dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl)methyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pentanoic acid, or

(4- { [(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl}phenyl)acetic acid;

- 10 (9) a method for preventing and/or treating xanthomatosis; or physical dysfunction or cosmetic disorder resulting from xanthoma formation, which comprises administering an effective amount of a compound having an inhibitory effect on squalene synthase, its prodrug or its salt to a mammal;
- 15 (10) use of a compound having an inhibitory effect on squalene synthase, its prodrug or its salt for production of a preventing and/or treating agent for xanthomatosis; or physical dysfunction or cosmetic disorder resulting from xanthoma formation; and the like.

20

Effect of the invention

Since a compound having an inhibitory effect on squalene synthase used in the present invention has an excellent xanthomatosis improving effect, the present

25 invention can provide a preventive and/or a remedy

27

effective for a patient whom a conventional remedy is ineffective for and who was previously subjected to a physical therapy such as extirpative surgery or a freezing method.

5 The "xanthomatosis improving effect" in the present invention refers to an effect of regressing or reducing the level of a symptom of xanthoma formed in a living body due to various factors as compared with the level before administration, or an effect of suppressing the progression
10 of a symptom of the xanthoma. The clinical meaning thereof is to exhibit an effect of treating or preventing xanthomatosis itself, as well as an effect of treating or preventing physical dysfunction or cosmetic disorder resulting from xanthoma formation.

15 Examples of the "xanthoma" in the present invention include xanthoma tuberosum, tendon xanthoma, xanthoma palpebrarum, eruptive xanthoma, eruptive tuberos xanthoma, palmar xanthoma or xanthoma striatum palmare, and the like.

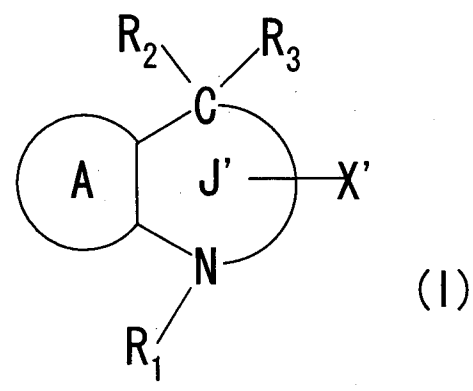
20 Examples of the "physical dysfunction resulting from xanthoma formation" in the present invention include deterioration in motor function, deterioration in workability, deterioration in visual cognition, and the like.

25 Best mode for carrying out the invention

R

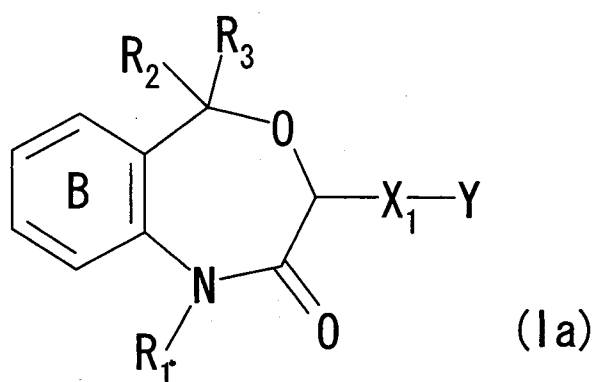
The "compound having an inhibitory effect on squalene synthase" used in the present invention may be any compound having a squalene synthase inhibitory effect, and examples thereof include squalestatins (e.g. US Patent No.5506262, 5 US Patent No.5430055, US Patent No.5409950, US Patent No.5369125, JP-A 7-173166, JP-A 9-124655, JP-A 9-227566, Annual Review of Microbiology, Vol.49, pp.607-639, 1995, Journal of Medicinal Chemistry, Vol.38, pp.3502-3513, 1995, Journal of Medicinal Chemistry, Vol.39, pp.207-216, 1996, 10 Journal of Medicinal Chemistry, Vol.39, pp.1413-1422, 1996 etc.), phosphoric acid compounds and carboxylic acid compounds which are substrate analogous (e.g. US Patent No.5374628, US Patent No.5441946, US Patent No.5428028, JP-A 7-041554, WO 9504025, Journal of Medicinal Chemistry, 15 Vol.38, pp.2596-2605, 1995, Arzneimittelforschung Drug Research, Vol.46, pp.759-762, 1996, Journal of Medicinal Chemistry, Vol.31, pp.1869-1871, 1988, Journal of Medicinal Chemistry, Vol.39, pp.657-660, 1996, Journal of Medicinal Chemistry, Vol.39, pp.661-664, 1996 etc.), carboxylic acid 20 derivatives (e.g. WO 9740006, WO 9633159, WO 9521834, WO 9748701, European Patent No. 645377, European Patent No. 645378, European Patent No. 814080, European Patent No. 790235, JP-A 7-173120, JP-A 10-316634, JP-A 10-298134, JP-A 10-298177, JP-A 10-316617, JP-A 9-136880, WO 2000-00458, WO 25 2001-98282, WO 98-29380, Bioorganic Medicinal Chemistry

Letters, Vol.5, pp.1989-1994, Bioorganic Medicinal
 Chemistry Letters, Vol.6, pp.463-466, 1996, Journal of
 Medicinal Chemistry, Vol.40, pp.2123-2125, 1997, etc.),
 amine compounds such as quinuclidine derivatives (e.g. US
 5 Patent No. 5385912, US Patent No. 5494918, US Patent No.
 5395846, US Patent No. 5451596, JP-A 8-134067, JP-A 2000-
 169474, JP-A 10-152453, JP-A 2000-502716, WO 9403541, WO
 9405660, WO 9535295, WO 9626938, WO 9531458, WO 9500146, WO
 9725043, WO 9812170 etc.), Zaragozic acids, and equivalents
 10 thereof. Inter alia, preferred are a compound represented
 by the formula:



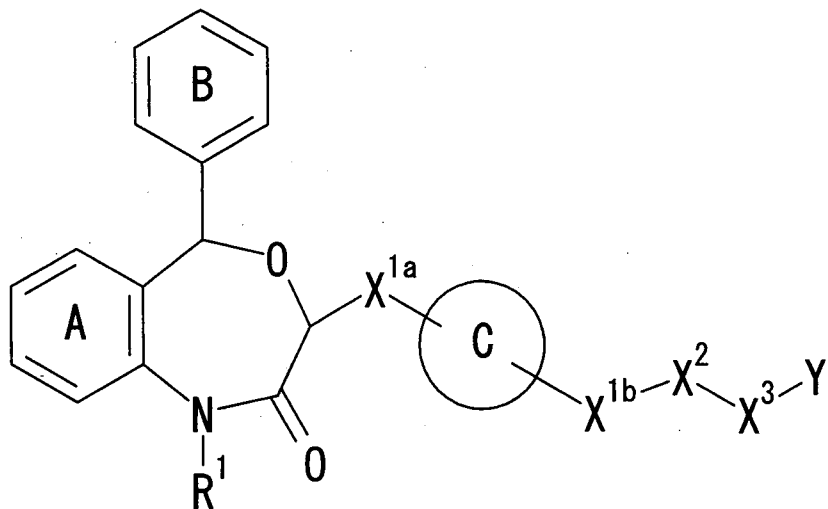
wherein R₁ represents a hydrogen atom or an optionally
 substituted hydrocarbon group; R₂ and R₃ are the same or
 15 different, and represent a hydrogen atom, an optionally
 substituted hydrocarbon group or an optionally substituted
 heterocyclic group; X' represents an optionally esterified
 carboxyl group, an optionally substituted carbamoyl group,
 an optionally substituted hydroxyl group, an optionally
 20 substituted amino group, or a group composed of an

optionally substituted heterocyclic residue having a hydrogen atom which can be deprotonated; a ring A represents an optionally substituted benzene ring or an optionally substituted heterocycle; a ring J' represents a 7- or 8-membered heterocycle containing three or less heteroatoms as ring constituting atoms, and a ring J' may have a further substituent in addition to R₁, R₂, R₃ and X'; a compound represented by the formula:



wherein R₁ represents a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon group; R₂ and R₃ are the same or different, and represent a hydrogen atom, an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group; X₁ represents a bond or a divalent atom chain; Y represents an optionally esterified carboxyl group, an optionally substituted carbamoyl group, an optionally substituted hydroxyl group, an optionally substituted amino group, or a group composed of an optionally substituted heterocyclic residue having a hydrogen atom which can be deprotonated; and a ring B represents an optionally

substituted benzene ring; and
a compound represented by the formula:

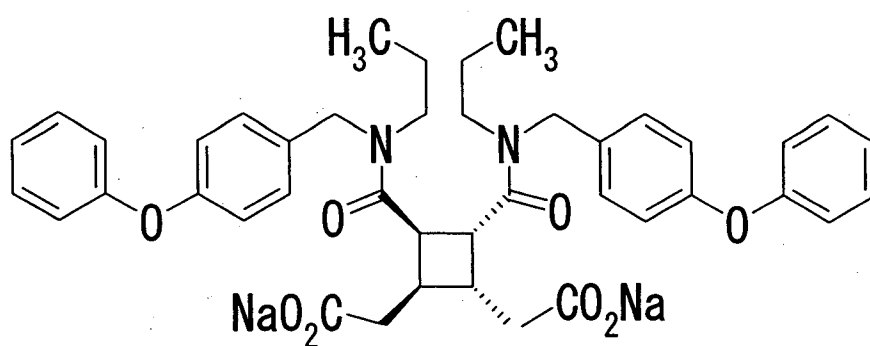


(II)

5 wherein a ring A and a ring B each represent an optionally
substituted benzene ring; a ring C represents an optionally
further substituted aromatic ring; R¹ represents a lower
alkyl group optionally substituted with an optionally
substituted hydroxyl group; X¹ᵃ represents a bond or an
10 optionally substituted lower alkylene; X¹ᵇ represents a
bond or optionally substituted alkylene; X² represents a
bond, -O- or -S-; X³ represents a bond or an optionally
substituted divalent hydrocarbon group; and Y represents an
optionally esterified or amidated carboxyl group.

15 Examples of other squalene synthase inhibitors include
A-104109 (Abott Laboratories):

32

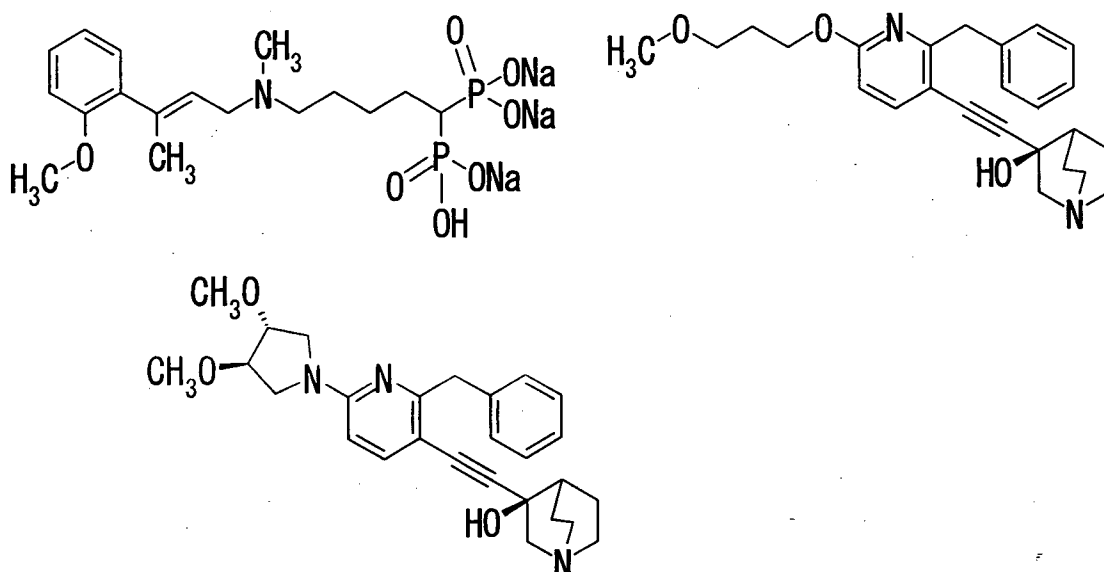


F-10863-A (Zaragozic acid D3, Sankyo),

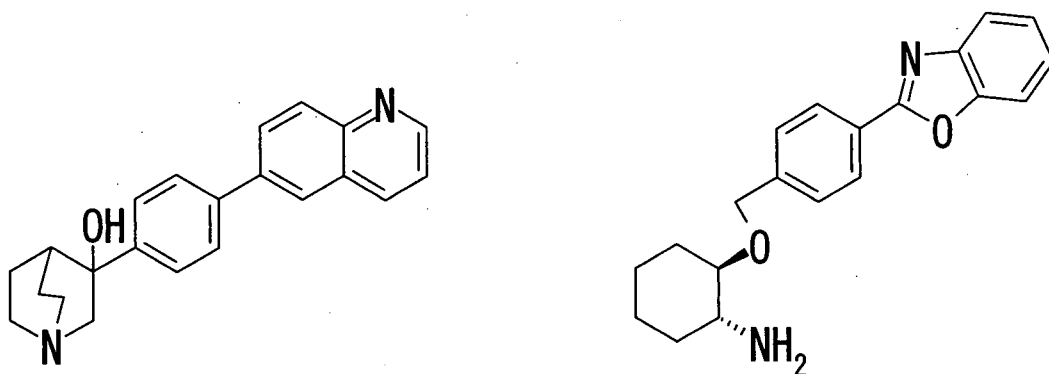
bisphosphonic acid derivatives such as ER-28448 and ER-

27856 (ER-28448 prodrug) and quinuclidine derivatives such

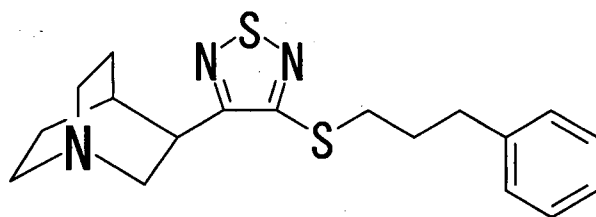
5 as ER-119884 and ER-132781 (Eisai):



RPR-107393 and RPR-101821 (Aventis):

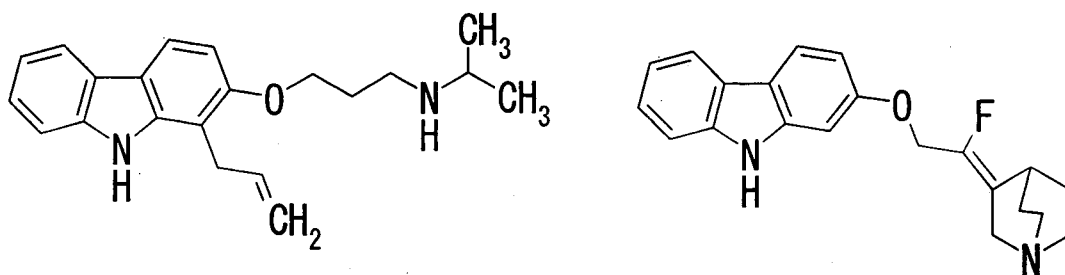


thiadiazole derivatives (Novonordisk):

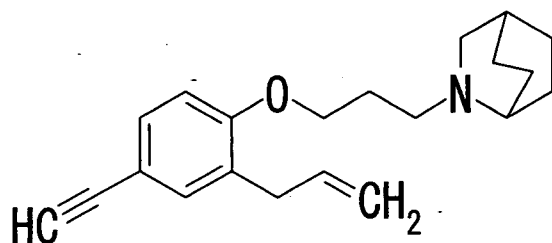


isopropylamine derivatives and quinuclidine derivatives

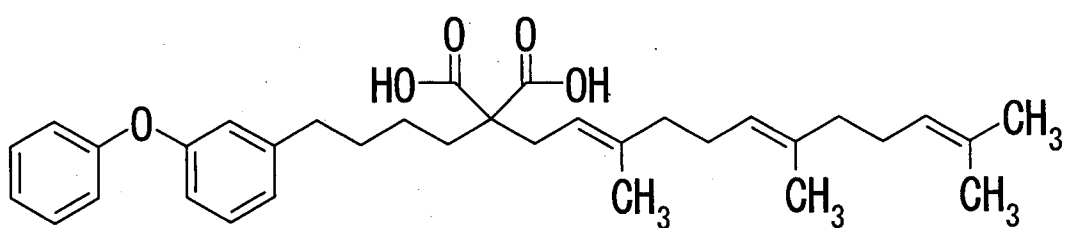
5 (Yamanouchi):



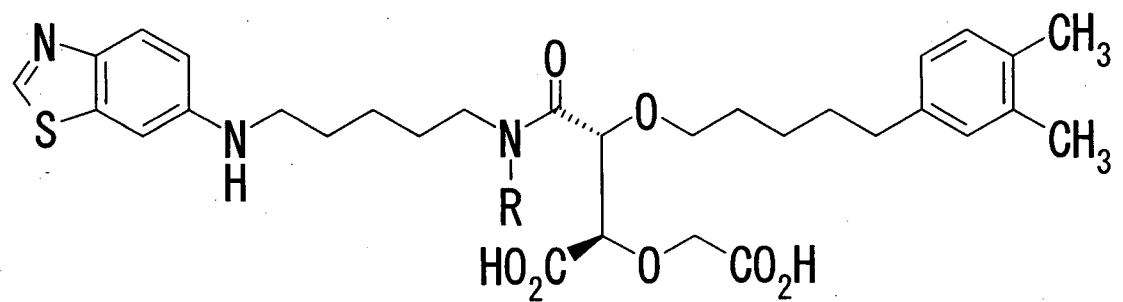
isoquinuclidine derivatives (Kotobuki):



malonic acid derivatives (Nippon Kayaku Co., Ltd.):

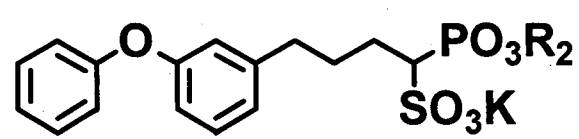


propionyl derivatives (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.):



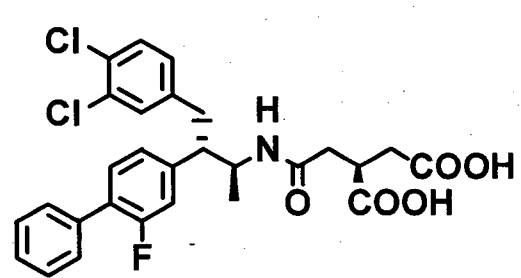
(wherein R is a hydrogen atom or a methyl group),

5 SQ-34919, SQ-32709, BMS-187745, BMS-188494 (Bristol Meyers Squibb):



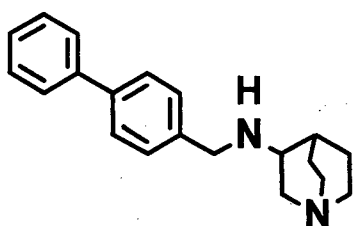
(wherein R is a potassium atom or -CH2OCOC(CH3)3),

J-104118 (Merck):

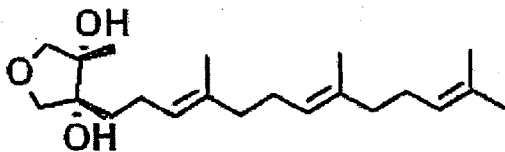


10

quinuclidine derivatives (Astrazeneka):



SDZ-266-806 (Novaltis):



and the like, and these squalene synthase inhibitors can be
5 also used for the agent of the present invention.

The "compound having an inhibitory effect on squalene
synthase" used in the present invention may be used in the
form of a salt or a prodrug.

The "salt" of the compound having an inhibitory effect
10 on squalene synthase used in the present invention is
preferably a pharmaceutically acceptable salt or a
physiologically acceptable acid addition salt. Examples of
such a salt include salts with inorganic acids (e.g.
hydrochloric acid, phosphoric acid, hydrobromic acid,
15 sulfuric acid etc.) and salts with organic acids (e.g.
acetic acid, formic acid, propionic acid, fumaric acid,
maleic acid, succinic acid, tartaric acid, citric acid,
malic acid, oxalic acid, benzoic acid, methanesulfonic acid,
benzenesulfonic acid etc.). Further, when the "compound
20 having an inhibitory effect on squalene synthase" used in

36

the present invention has an acidic group such as carboxylic acid, the "compound having an inhibitory effect on squalene synthase" may form a salt with an inorganic base (e.g. alkali metal or alkaline earth metal such as sodium, potassium, calcium or magnesium, or ammonia, or the like) or an organic base (e.g. tri-C₁₋₃alkylamine such as triethylamine or the like).

The "prodrug" of the compound having an inhibitory effect on squalene synthase used in the present invention or a salt thereof [hereinafter, referred to as the SSI compound in some cases] refers to a compound which is converted to the SSI compound by a reaction with an enzyme or gastric acid under the physiological condition, that is, a compound which is converted to the SSI compound by enzymatic oxidation, reduction, hydrolysis or the like, a compound which is converted to the SSI compound by hydrolysis with gastric acid, or the like. Examples of the prodrug of the SSI compound include a compound in which an amino group of the SSI compound is acylated, alkylated or phosphorylated (e.g. a compound in which an amino group of the SSI compound is eicosanoylated, alanylated, pentylaminocarbonylated, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methoxycarbonylated, tetrahydrofuranylated, pyrrolidylmethylated, pivaloyloxymethylated, or tert-butylated), a compound in which a hydroxyl group of the SSI

compound is acylated, alkylated, phosphorylated or borated
(e.g. a compound in which a hydroxyl group of the SSI
compound is acetylated, palmitoylated, propanoyled,
pivaloylated, succinylated, fumarylated, alanylated, or
5 dimethylaminomethylcarbonylated), a compound in which a
carboxyl group of the SSI compound is esterified or
amidated (e.g. a compound in which a carboxyl group of the
SSI compound is ethylesterified, phenylesterified,
carboxymethylesterified, dimethylaminomethylesterified,
10 pivaloyloxymethylesterified,
ethoxycarbonyloxyethylesterified, phthalidylesterified, (5-
methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylesterified,
cyclohexyloxycarbonylethylesterified, or methylamidated),
and the like. These compounds can be produced from the SSI
15 compound by a per se known method.

Alternatively, the prodrug of the SSI compound may be
a compound which is changed into the SSI compound under the
physiological condition as described in "Pharmaceutical
Research and Development" published by Hirokawa Publishing
20 Company in 1990, Vol.7, Drug Design, pp.163-198.

Alternatively, the SSI compound may be a hydrate.

When an optically active form of the SSI compound is
needed, it can be obtained, for example, by using an
optically active starting material, or resolution of a
25 racemic form of the compound by a conventional method. The

SSI compound may have an asymmetric carbon in its molecule, and when there are two kinds of R conformation or S conformation of steric isomers, each of them and a mixture of them are included in the present invention.

5 Examples of the hydrocarbon group of the "optionally substituted hydrocarbon group" represented by R_1 in the formulas (I) and (Ia) include an aliphatic chain (acyclic) hydrocarbon group, an alicyclic hydrocarbon group and an aryl group, and among them, an aliphatic chain hydrocarbon
10 group is preferable.

 Examples of the aliphatic chain hydrocarbon group of the hydrocarbon group include a straight or branched aliphatic hydrocarbon group, for example, an alkyl group, an alkenyl group, an alkynyl group and the like. Among
15 them, a branched alkyl group is preferable. Example of the alkyl include C_{1-7} alkyl such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, 1-methylpropyl, n-hexyl, isohexyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 3,3-
20 dimethylbutyl, 3,3-dimethylpropyl, 2-ethylbutyl, n-heptyl and the like, and among them, C_{3-5} alkyl such as n-propyl, isopropyl, isobutyl and neopentyl is preferable, and isobutyl and neopentyl are particularly preferable.
 Examples of the alkenyl group include C_{2-6} alkenyl such as
25 vinyl, allyl, isopropenyl, 2-methylallyl, 1-propenyl, 2-

methyl-1-propenyl, 2-methyl-2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-ethyl-1-butenyl, 2-methyl-2-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 4-methyl-3-pentenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl and the like, and among them, vinyl, allyl, isopropenyl, 2-methylallyl, 2-methyl-1-propenyl, 2-methyl-2-propenyl, 3-methyl-2-butenyl and the like are particularly preferable. Examples of the alkynyl group include C₂₋₆ alkynyl such as ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butyne, 2-butyne, 3-butyne, 1-pentyne, 2-pentyne, 3-pentyne, 4-pentyne, 1-hexyne, 2-hexyne, 3-hexyne, 4-hexyne, 5-hexyne and the like, and among them, ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl and the like are particularly preferable.

Examples of the alicyclic hydrocarbon group of the hydrocarbon group include a saturated or unsaturated alicyclic hydrocarbon group, for example, a cycloalkyl group, a cycloalkenyl group, a cycloalkadienyl group and the like. As the cycloalkyl group, a cycloalkyl group of 3 to 9 carbon atoms is preferable. Examples of the cycloalkyl group include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl and the like, and among them, a C₃₋₆ cycloalkyl group such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl is preferable. Examples of the cycloalkenyl

group include a C₅₋₆ cycloalkenyl group such as 2-cyclopenten-1-yl, 3-cyclopenten-1-yl, 2-cyclohexen-1-yl, 3-cyclohexen-1-yl, 1-cyclobuten-1-yl, 1-cyclopenten-1-yl and the like. Examples of the cycloalkadienyl group include a C₅₋₆ cycloalkadienyl group such as 2,4-cyclopentadien-1-yl, 2,4-cyclohexadien-1-yl, and 2,5-cyclohexadien-1-yl.

Examples of the aryl group of the hydrocarbon group include a monocyclic or fused polycyclic aromatic hydrocarbon group of 6 to 16 carbon atoms, for example, phenyl, naphthyl, anthryl, phenanthryl, acenaphthylenyl and the like, and among them, a C₆₋₁₀ aryl group such as phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl and the like is particularly preferable.

Examples of a substituent for the "optionally substituted hydrocarbon group" represented by R₁ include an optionally substituted aryl group, an optionally substituted cycloalkyl group, an optionally substituted cycloalkenyl group, an optionally substituted heterocyclic group, an optionally substituted amino group, an optionally substituted hydroxyl group, an optionally substituted thiol group, a halogen (e.g. fluorine, chlorine, bromine, or iodine), oxo and the like. The hydrocarbon group may be substituted with 1 to 5 (preferably 1 to 3) of these arbitrary substituents at replaceable positions. Examples of the aryl group of the optionally substituted aryl group

include a C₆₋₁₆ aryl group such as phenyl, naphthyl, anthryl, phenanthryl, acenaphthylene and the like, and among them,

a C₆₋₁₀ aryl group such as phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl and the like is preferable. Examples of a substituent for the

5 optionally substituted aryl group include an alkoxy group of 1 to 3 carbon atoms (e.g. methoxy, ethoxy, propoxy etc.), a halogen atom (e.g. fluorine, chlorine, bromine, iodine), an alkyl group of 1 to 3 carbon atoms (e.g. methyl, ethyl, propyl etc.) and the like, and the aryl group may be

10 substituted with 1 to 2 of these arbitrary substituents.

Examples of the cycloalkyl group of the optionally substituted cycloalkyl group include a C₃₋₇ cycloalkyl group such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and the like. Examples of a substituent for

15 the optionally substituted cycloalkyl group and a substitution number thereof are the same as those of a substituent for the optionally substituted aryl group described above. Examples of the cycloalkenyl group of the

optionally substituted cycloalkenyl group include a C₃₋₆ cycloalkenyl group such as cyclopropenyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl and the like. Examples of a substituent for the optionally substituted cycloalkenyl group and a substitution number thereof are the same as those of a substituent for the optionally substituted aryl group described above. Examples of the heterocyclic group

20

25

of the optionally substituted heterocyclic group include an aromatic heterocyclic group and a saturated or unsaturated non-aromatic heterocyclic group (aliphatic heterocyclic group) which have at least one, preferably 1 to 4

- 5 heteroatoms selected from oxygen, sulfur and nitrogen as atoms constituting a ring system (ring atoms), and preferred is an aromatic heterocyclic group. Examples of the aromatic heterocyclic group include a 5- to 6-membered aromatic monocyclic heterocyclic group (e.g. furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, furazanyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl etc.) and an aromatic fused
- 15 heterocyclic group in which two or three 5- to 6-membered rings are fused (e.g. benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzo[b]thienyl, indolyl, isoindolyl, 1H-indazolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, 1,2-benzisoxazolyl, benzothiazolyl, 1,2-benzoisothiazolyl, 1H-benzotriazolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, purinyl, pteridinyl, carbazolyl, α -carbolinyl, β -carbolinyl, γ -carbolinyl, acridinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, phenazinyl, phenoxathiinyl, thianthrenyl, phenanthridinyl,
- 20
- 25

phenanthrolinyl, indolidinyl, pyrrolo[1,2-b]pyridazinyl, pyrazolo[1,5-a]pyridyl, imidazo[1,2-a]pyridyl, imidazo[1,5-a]pyridyl, imidazo[1,2-b]pyridazinyl, imidazo[1,2-a]pyrimidinyl, 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridyl, 1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazinyl etc.), and among them, a 5- to 6-membered aromatic monocyclic heterocyclic group such as furyl, thienyl, indolyl, isoindolyl, pyrazinyl, pyridyl and pyrimidinyl is preferable. Examples of the non-aromatic heterocyclic group include a 4- to 8-membered non-aromatic heterocyclic group such as oxyranyl, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuryl, thiolanyl, piperidyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl and the like. The optionally substituted heterocyclic group may have 1 to 4, preferably 1 to 2 substituents, and examples of such substituent include an alkyl group of 1 to 3 carbon atoms (e.g. methyl, ethyl, propyl etc.) and the like. Examples of a substituent for the optionally substituted amino group (including an amino group, a mono- or di-substituted amino group), the optionally substituted hydroxyl group and the optionally substituted thiol group include lower (C₁₋₃)alkyl (e.g. methyl, ethyl, propyl etc.) and the like. When the hydrocarbon group of the optionally substituted hydrocarbon group represented by R₁ is an alicyclic hydrocarbon group or aryl group, a substituent for the optionally substituted

hydrocarbon group may be further an alkyl group of 1 to 3 carbon atoms (e.g. methyl, ethyl, propyl etc.).

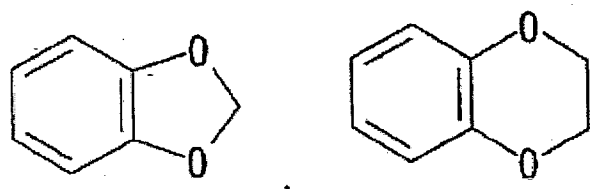
Further, as described above, R_1 may have an oxo group as a substituent, and R_1 includes a carboxylic acid acyl group which is such an oxo-substituted hydrocarbon group. Examples of such a carboxylic acid acyl group include an optionally substituted acyl group of 1 to 6 carbon atoms (e.g. formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, hexanoyl, dimethylacetyl, trimethylacetyl etc.). The acyl group may have 1 to 5 substituents at replaceable positions, and examples of the substituent include halogen (e.g. fluorine, chlorine, bromine).

In the formulas (I) and (Ia), examples of the "optionally substituted hydrocarbon group" represented by R_2 and R_3 are the same as examples of the "optionally substituted hydrocarbon group" represented by R_1 as described above, provided that examples of the alkyl group, the aryl group and the substituent thereof may include the following. That is, examples of the alkyl group of the "optionally substituted alkyl group" include a lower alkyl group of 1 to 6 carbon atoms (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, isohexyl etc.), and preferable examples thereof include a C_{1-4} alkyl group such as methyl,

ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl and the like. For example, such optionally substituted alkyl group may have 1 to 4 substituents, and examples of such a substituent include halogen (e.g. fluorine, chlorine, bromine, iodine), a lower alkoxy group of 1 to 4 carbon atoms (e.g. methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, tert-butoxy etc.) and the like.

Examples of the "optionally substituted aryl group" include a monocyclic or fused polycyclic hydrocarbon group, for example, phenyl, naphthyl, anthryl, phenanthryl, acenaphthylenyl and the like, and among them, phenyl is particularly preferable. Examples of a substituent for the "optionally substituted aryl group" include halogen (e.g. fluorine, chlorine, bromine, iodine), optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkoxy, optionally substituted hydroxyl group, nitro, cyano and the like, and the optionally substituted aryl group may be substituted with 1 to 3 (preferably 1 to 2) same or different substituents of these substituents. Examples of the lower alkyl include an alkyl group of 1 to 4 carbon atoms such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl and the like, particularly preferably methyl and ethyl. Examples of the lower alkoxy include an alkoxy group of 1 to 4 carbon atoms such as methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy,

sec-butoxy, tert-butoxy and the like, particularly preferably methoxy and ethoxy. Examples of a substituent for the optionally substituted lower alkyl group or the optionally substituted lower alkoxy group include a halogen atom (e.g. fluorine, chlorine, bromine, iodine etc.), and the optionally substituted lower alkyl group or the optionally substituted lower alkoxy group may be substituted at 1 to 5 replaceable positions. Examples of a substituent for the optionally substituted hydroxyl group include a lower (C₁₋₄)alkyl group (e.g. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl etc.), a C₃₋₆ cycloalkyl group (cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl etc.), a C₆₋₁₀ aryl group (e.g. phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl etc.), a C₇₋₁₂ aralkyl group (e.g. benzyl, phenethyl etc.) and the like. In addition, adjacent substituents among these substituents may form a ring. When the aryl group of the "optionally substituted aryl group" represented by R₂ or R₃ is a phenyl group, for example, groups represented by:



may be used, and such groups may be substituted with 1 to 4 lower(C₁₋₃)alkyl groups (e.g. methyl, ethyl, propyl,

47

isopropyl etc.).

Examples of the heterocyclic group of the "optionally substituted heterocyclic group" represented by R_2 and R_3 include the heterocyclic groups described above concerning the "optionally substituted heterocyclic group" mentioned above as an example of a substituent for the "optionally substituted hydrocarbon group" represented by R_1 , and inter alia, particularly preferred is a 5- to 6-membered aromatic monocyclic heterocycle such as furyl, thienyl, indolyl, isoindolyl, pyrazinyl, pyridyl, pyrimidyl, imidazolyl and the like. Examples of a substituent for the heterocyclic group include alkyl of 1 to 3 carbon atoms (e.g. methyl, ethyl, propyl etc.), and the heterocyclic group may have 1 to 4 of these substituents.

Among the aforementioned groups, the group represented by R_2 and R_3 is preferably an optionally substituted phenyl group, more preferably a substituted phenyl group, particularly preferably a phenyl group substituted with 1 to 3, preferably 1 to 2 substituents selected from halogen such as chlorine, bromine and the like and lower (C_{1-3})alkoxy and the like. It is preferable that one of R_2 and R_3 is hydrogen.

In the formula (I), examples of the "group composed of an optionally esterified carboxyl group" represented by X' include an optionally esterified carboxyl group, and a

4R

group having an optionally esterified carboxyl group.
Examples of the optionally esterified carboxyl group are
the same as those of the optionally esterified carboxyl
group represented by Y as defined below.

5 Examples of the "group composed of an optionally
substituted carbamoyl group" represented by X' include an
optionally substituted carbamoyl group, and a group having
an optionally substituted carbamoyl group. Examples of the
optionally substituted carbamoyl group are the same as
10 those of the optionally substituted carbamoyl group
represented by Y as defined below.

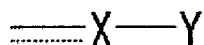
 Examples of the "group composed of an optionally
substituted hydroxyl group" represented by X' include an
optionally substituted hydroxyl group, and a group having
15 an optionally substituted hydroxyl group. Examples of the
optionally substituted hydroxyl group are the same as those
of the optionally substituted hydroxyl group represented by
Y as defined below.

 Examples of the "group composed of an optionally
20 substituted amino group" represented by X' include an
optionally substituted amino group, and a group having an
optionally substituted amino group. Examples of the
optionally substituted amino group are the same as those of
the optionally substituted amino group represented by Y as
25 defined below.

49

Examples of the "group composed of an optionally substituted heterocyclic residue having a hydrogen atom which can be deprotonated" represented by X' include an optionally substituted heterocyclic residue having a hydrogen atom which can be deprotonated (i.e., having an active proton), and a group having an optionally substituted heterocyclic residue having a hydrogen atom which can be deprotonated. Examples of the optionally substituted heterocyclic residue are the same as those of the "optionally substituted heterocyclic residue having a hydrogen atom which can be deprotonated" represented by Y as defined below.

Examples of X' include a group represented by the formula (a):



15

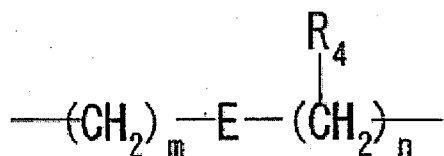
[wherein X represents a bond or a divalent or trivalent atom chain, Y represents an optionally esterified carboxyl group, an optionally substituted carbamoyl group, an optionally substituted hydroxyl group, an optionally substituted amino group, or an optionally substituted heterocyclic residue having a hydrogen atom which can be deprotonated, and a broken line represents a single bond or a double bond].

20

In the formula (a), the "divalent atom chain"

represented by X may be any divalent chain of which straight part is composed of preferably 1 to 7, more preferably 1 to 4 atoms, and may have a side chain.

5 Examples of the divalent atom chain include a chain represented by:



wherein m and n independently represent 0, 1, 2 or 3, E represents a bond, an oxygen atom, a sulfur atom, sulfoxide, sulfone, $\text{---N(R}_5\text{)---}$, ---NHCO--- , $\text{---CON(R}_6\text{)---}$ or ---NHCONH--- , R_4 and R_6 represent a hydrogen atom, an optionally substituted lower alkyl group, an optionally substituted aralkyl group or an optionally substituted phenyl group, and R_5 represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, an aralkyl group or an acyl group.

15 Examples of the alkyl group of the "optionally substituted lower alkyl group" represented by R_4 and R_6 include a straight or branched lower alkyl group of 1 to 6 carbon atoms (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl etc.). The optionally substituted lower alkyl group may have 1 to 4, preferably 1 to 2 substituents, and examples of such a substituent include an aromatic heterocyclic group (e.g. a 5- to 6-membered aromatic heterocycle

51

containing 1 to 4 heteroatoms selected from N, O and S, such as furyl, thienyl, indolyl, isoindolyl, pyrazinyl, pyridyl, pyrimidinyl, imidazolyl etc.), an optionally substituted amino group, an optionally substituted hydroxyl group, an optionally substituted thiol group, an optionally esterified carboxyl group, a halogen atom (e.g. fluorine, chlorine, bromine, iodine), and the like. Examples of a substituent for the optionally substituted amino group (amino group or mono- or di-substituted amino group), the optionally substituted hydroxyl group and the optionally substituted thiol group include lower (C₁₋₃)alkyl (e.g. methyl, ethyl, propyl) and the like. Examples of the optionally esterified carboxyl group include C₂₋₅ alkoxy carbonyl and C₇₋₁₁ aryloxy carbonyl, such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, phenoxy carbonyl, 1-naphthoxy carbonyl and the like, preferably methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl and propoxycarbonyl.

Examples of the aralkyl group of the "optionally substituted aralkyl group" represented by R₄ and R₆ include a C₇₋₁₅ aralkyl group such as benzyl, naphthylmethyl, phenylpropyl, phenylbutyl and the like. The optionally substituted aralkyl group may have 1 to 4, preferably 1 to 2 substituents, and examples of such a substituent include a halogen atom (e.g. fluorine, chlorine, bromine, iodine),

an alkoxy group of 1 to 3 carbon atoms (e.g. methoxy, ethoxy, propoxy group), a hydroxyl group, an amino group, a carboxyl group, a sulfhydryl group and the like.

5 Examples of a substituent for the "optionally substituted phenyl group" represented by R_4 and R_6 include a halogen atom (e.g. fluorine, chlorine, bromine, iodine), C_{1-3} alkoxy (e.g. methoxy, ethoxy, propoxy etc.), C_{1-3} alkyl (e.g. methyl, ethyl, propyl) and the like.

R_4 may be different on each methylene chain.

10 Examples of the "lower alkyl group" and the "aralkyl group" represented by R_5 include a lower alkyl group of 1 to 4 carbon atoms (e.g. methyl, ethyl, propyl, butyl, tert-butyl etc.), and an aralkyl group of 7 to 15 carbon atoms (e.g. benzyl, phenethyl, phenylpropyl, phenylbutyl, 15 naphthylmethyl etc.), respectively.

 Examples of the "acyl group" represented by R_5 include a lower (C_{1-6})alkanoyl group (e.g. formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, hexanoyl etc.), a lower (C_{3-7})alkenoyl group (e.g. acryloyl, 20 methacryloyl, crotonoyl, isocrotonoyl etc.), a C_{4-7} cycloalkanecarbonyl group (e.g. cyclopropanecarbonyl group, a cyclobutanecarbonyl group, a cyclopentanecarbonyl group, a cyclohexanecarbonyl group etc.), a lower (C_{1-4}) alkanesulfonyl group (e.g. mesyl, ethanesulfonyl, 25 propanesulfonyl etc.), a C_{7-14} aroyl group (e.g. benzoyl, p-

toluoyl, 1-naphthoyl, 2-naphthoyl etc.), a C₆₋₁₀ aryl lower (C₂₋₄)alkanoyl group (e.g. phenylacetyl, phenylpropionyl, hydroatropoyl, phenylbutyryl etc.), a C₆₋₁₀ aryl lower (C₃₋₅) alkenoyl group (e.g. cinnamoyl, atropoyl etc.), and a C₆₋₁₀ arenesulfonyl group (e.g. benzenesulfonyl, p-toluenesulfonyl etc.) and the like.

Further, X may be a carbon chain containing a double bond, or -L-CH(OH)- (wherein L represents a bond, or a straight or branched alkylene chain). Examples of the "carbon chain containing a double bond" include a chain of which straight chain is composed of preferably 1 to 7, further preferably 1 to 4 carbon atoms, and the chain may have a side chain. The carbon chain has a double bond on its straight part, its branched part, or both of them, and preferably a double bond is on the straight part of the carbon chain. The number of double bonds contained in the carbon chain is not particularly limited, but preferably 1 to 2.

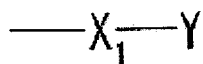
Examples of the carbon chain containing a double bond include methine, vinylene, propenylene, butenylene, butadienylene, methylpropenylene, ethylpropenylene, propylpropenylene, methylbutenylene, ethylbutenylene, propylbutenylene, methylbutadienylene, ethylbutadienylene, propylbutadienylene, pentenylene, hexenylene, heptenylene, pentadienylene, hexadienylene, heptadienylene and the like,

91

preferably methine, vinylene, propenylene, butenylene and butadienylene. When the carbon chain is trivalent, the carbon chain is connected with a replaceable carbon atom on the ring J' via a double bond.

5 Examples of the "straight or branched alkylene chain" represented by L include a straight or branched alkylene chain of 1 to 6 carbon atoms, for example, divalent groups such as methylene, ethylene, trimethylene, tetramethylene, pentamethylene, hexamethylene, heptamethylene, propylene,
10 ethylmethylene, ethylethylene, propylethylene, butylethylene, methyltetramethylene, methyltrimethylene and the like, preferably groups of 1 to 3 carbon atoms such as methylene, ethylene, trimethylene, propylene and the like.

15 Among the above groups, X' is preferably a group represented by the formula (b):



[wherein X₁ represents a bond or a divalent atom chain, Y represents an optionally esterified carboxyl group, an optionally substituted carbamoyl group, an optionally
20 substituted hydroxyl group, an optionally substituted amino group, or an optionally substituted heterocyclic residue having a hydrogen atom which can be deprotonated].

In the formula (b), examples of the divalent atom chain represented by X₁ are the same as those of the

55

divalent atom chains represented by X as defined above.

In the formulas (a) and (b), examples of the "divalent atom chain" represented by X or X_1 preferably include a straight or branched alkylene chain of which straight part is composed of 1 to 7 (more preferably 1 to 4) carbon atoms. Examples of the alkylene chain include a divalent group such as methylene, ethylene, trimethylene, tetramethylene, pentamethylene, hexamethylene, heptamethylene, propylene, ethylmethylene, ethylethylene, propylethylene, butylethylene, methyltetramethylene, methyltrimethylene and the like, preferably groups of 1 to 4 carbon atoms such as methylene, ethylene, trimethylene, propylene and the like.

In the formulas (a) and (b), examples of the "optionally esterified carboxyl group" represented by Y include lower alkoxy carbonyl of 2 to 7 carbon atoms (e.g. methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, sec-butoxycarbonyl, pentyloxycarbonyl, isopentyloxycarbonyl, neopentyloxycarbonyl etc.), C_{7-14} aryloxycarbonyl (e.g. phenoxycarbonyl, 1-naphthoxycarbonyl), C_{8-12} aralkyloxycarbonyl (e.g. benzyloxycarbonyl etc.) and the like. Among them, a carboxyl group, methoxycarbonyl and ethoxycarbonyl are preferable.

Examples of a substituent for the "optionally substituted carbamoyl group" represented by Y include

optionally substituted lower (C₁₋₆)alkyl (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, isohexyl etc.), optionally substituted C₃₋₆ cycloalkyl (e.g. cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl etc.), optionally substituted C₆₋₁₄ aryl (e.g. phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl etc.), optionally substituted C₇₋₁₁ aralkyl (e.g. benzyl, phenethyl etc.) and the like, and the carbamoyl group may be substituted with same or different 1 or 2 of these substituents. Examples of a substituent for the optionally substituted lower (C₁₋₆)alkyl and the optionally substituted C₃₋₆ cycloalkyl include a carboxyl group optionally esterified with lower (C₁₋₅)alkyl (e.g. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl), a 5- to 6-membered aromatic heterocyclic group containing 1 to 4 heteroatoms (e.g. furyl, thienyl, indolyl, isoindolyl, pyrazinyl, pyridyl, pyrimidyl, imidazolyl etc.), an amino group, a hydroxyl group, a phenyl group and the like, and they may be substituted with same or different 1 to 3 of these substituents. Examples of a substituent for the optionally substituted aryl group and the optionally substituted aralkyl group include a halogen atom (e.g. fluorine, chlorine, bromine, iodine), and a carboxyl group optionally esterified with a lower (C₁₋₄) alkyl group (e.g. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl etc.).

SA

In addition, in the optionally substituted carbamoyl group, two substituents on a nitrogen atom may be taken together with the nitrogen atom to form a cyclic amino group, and examples of such a cyclic amino group include 1-azetidiny1,
5 1-pyrrolidinyl, piperidino, morpholino, 1-piperazinyl and the like. The cyclic amino group may further have a substituent.

Examples of a substituent for the "optionally substituted hydroxyl group" represented by Y include lower
10 (C₁₋₄) alkyl (e.g. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl etc.), a C₃₋₆ cycloalkyl group (e.g. cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl etc.), an optionally substituted C₆₋₁₀ aryl group (e.g. phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl etc.), an optionally substituted C₇₋₁₁ aralkyl
15 group (e.g. benzyl, phenethyl etc.) and the like. Examples of a substituent for the optionally substituted aryl group and the optionally substituted aralkyl group include a halogen atom (e.g. fluorine, chlorine, bromine, iodine), a carboxyl group optionally esterified with a lower (C₁₋₄)
20 alkyl group (e.g. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl etc.) and the like.

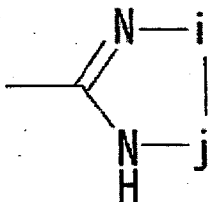
Examples of the "optionally substituted amino group" represented by Y include a mono-substituted or di-substituted amino group, and examples of a substituent for
25 the amino group include lower (C₁₋₄)alkyl (e.g. methyl,

ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl etc.), a C₃₋₆ cycloalkyl group (e.g. cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl etc.), an optionally substituted C₆₋₁₀ aryl group (e.g. phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl etc.), an optionally substituted C₇₋₁₁ aralkyl group (e.g. benzyl, phenethyl etc.) and the like. Examples of a substituent for the optionally substituted aryl group and the optionally substituted aralkyl group include a halogen atom (e.g. fluorine, chlorine, bromine, iodine), and a carboxyl group optionally esterified with a lower (C₁₋₄)alkyl group (e.g. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl etc.) and the like, and the optionally substituted aryl group and the optionally substituted aralkyl group may have 1 to 4, preferably 1 to 2 of these substituents. In addition, two substituents on a nitrogen atom may be taken together with the nitrogen atom to form a cyclic amino group, and examples of such a cyclic amino group include 1-azetidiny, 1-pyrrolidinyl, piperidino, morpholino, 1-piperazinyl and the like. The cyclic amino group may further have a substituent.

Examples of the heterocyclic residue of the "optionally substituted heterocyclic residue having a hydrogen atom which can be deprotonated" represented by Y include a 5- to 7-membered (preferably 5-membered) monocyclic heterocyclic residue containing at least one of

59

N, S and O (preferably nitrogen-containing), and the heterocyclic residue may have a hydrogen atom which is desorbed to form a proton. Examples of the heterocyclic residue include tetrazol-5-yl, a group represented by the
 5 formula:



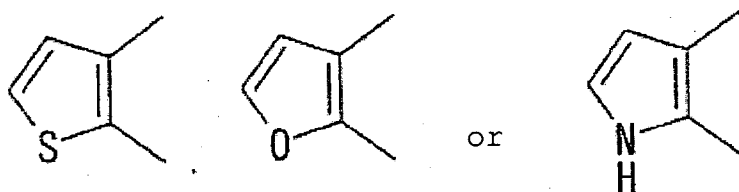
[wherein i represents -O- or -S-, and j represents >C=O, >C=S or >S(O)₂] (inter alia, 2,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 2,5-dihydro-5-thioxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl,
 10 and 2,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-thiadiazol-3-yl are preferable) and the like.

The heterocyclic residue may be protected with an optionally substituted lower alkyl group (preferably C₁₋₄ alkyl), an acyl group or the like. Examples of the
 15 optionally substituted lower alkyl group include C₁₋₄ alkyl which may be substituted with phenyl optionally substituted with C₁₋₃ alkyl, nitro or C₁₋₃ alkoxy, or C₁₋₃ alkoxy (e.g. methyl, triphenylmethyl, methoxymethyl, ethoxymethyl, p-methoxybenzyl, p-nitrobenzyl etc.) and the like. Examples
 20 of the acyl group include lower (C₂₋₅)alkanoyl, benzoyl and the like.

Among them, X' is preferably an alkyl group

substituted with an optionally esterified carboxyl group,
an alkyl group substituted with an optionally substituted
heterocyclic residue having a hydrogen atom which can be
deprotonated, or an alkyl group substituted with an
5 optionally substituted carbamoyl group.

In the formula (I), examples of the heterocycle
represented by a ring A include the heterocyclic groups
described above concerning a substituent for the
hydrocarbon group represented by R_1 , and inter alia, a
10 heterocycle represented by:



is preferable.

Examples of a substituent for the "optionally
substituted benzene ring" and the "optionally substituted
15 heterocycle" represented by a ring A include halogen (e.g.
fluorine, chlorine, bromine, iodine), an optionally
substituted lower alkyl group of 1 to 4 carbon atoms (e.g.
methyl, ethyl, propyl, butyl, tert-butyl etc.), an
optionally substituted lower alkoxy group of 1 to 4 carbon
20 atoms (e.g. methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy,
tert-butoxy etc.), a hydroxyl group, a nitro group, cyano
and the like. The ring A may have 1 to 3, preferably 1 to

2 of these substituents. In addition, adjacent substituents among these substituents may be taken together to form a ring. Examples of a substituent for the optionally substituted lower alkyl group and the optionally substituted lower alkoxy group include a halogen atom (e.g. fluorine, chlorine, bromine, iodine) and the like, and the optionally substituted lower alkyl group and the optionally substituted lower alkoxy group may have 1 to 3 of these substituents at arbitrary positions. The ring A is preferably substituted with methoxy or a chlorine atom, and is particularly preferably substituted with a chlorine atom.

In the formula (Ia), examples of a substituent for the "optionally substituted benzene ring" represented by a ring B include halogen (e.g. fluorine, chlorine, bromine, iodine), an optionally substituted lower alkyl of 1 to 4 carbon atoms (e.g. methyl, ethyl, propyl, butyl, tert-butyl etc.), an optionally substituted lower alkoxy group of 1 to 4 carbon atoms (e.g. methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, tert-butoxy etc.), a hydroxyl group, a nitro group, cyano and the like. The ring B may have 1 to 3, preferably 1 to 2 of these substituents. In addition, adjacent substituents among these substituents may be taken together to form a ring. Examples of a substituent for the optionally substituted lower alkyl group or the optionally substituted lower alkoxy group include a halogen atom (e.g.

12

fluorine, chlorine, bromine, iodine) and the like, and the optionally substituted lower alkyl group or the optionally substituted lower alkoxy group may have 1 to 3 of these substituents at arbitrary positions. The ring B is preferably substituted with methoxy or a chlorine atom, and is particularly preferably substituted with a chlorine atom.

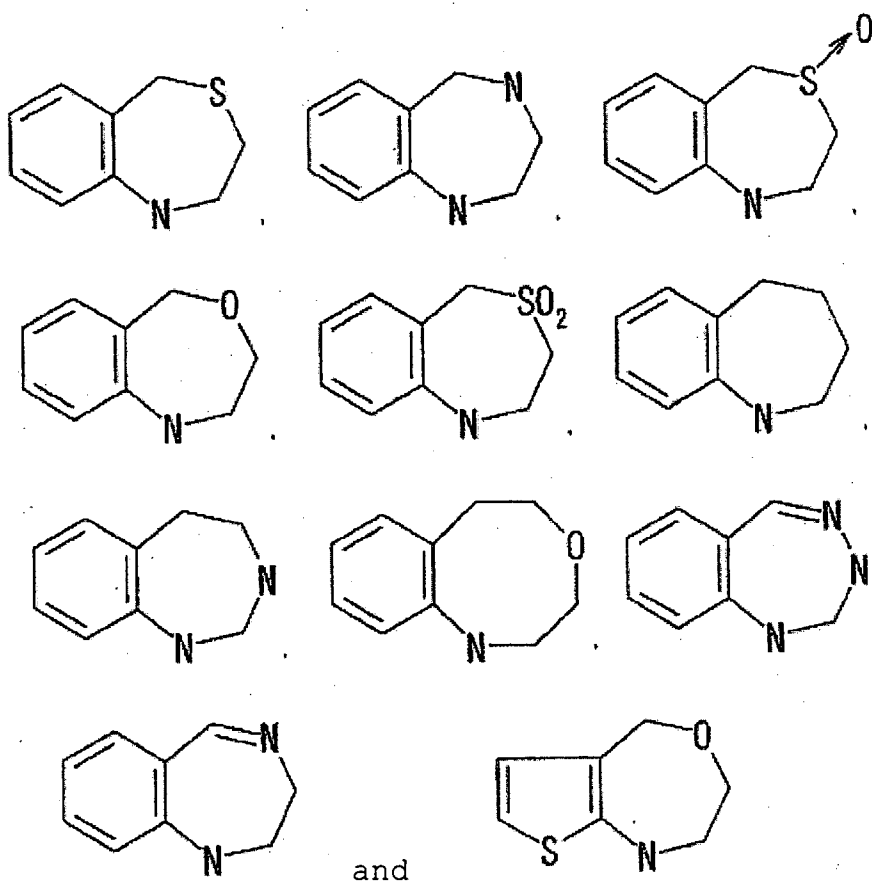
In the formula (I), examples of the heterocycle of the "7- or 8-membered heterocycle containing three or less heteroatoms as ring constituting atoms" represented by a ring J' include a 7- or 8-membered saturated or unsaturated heterocycle containing at least one of O, S(O)_q (wherein q represents 0, 1 or 2) and N, provided that the number of heteroatoms in atoms constituting the heterocycle (ring constituting atoms) is not more than 3.

The ring J' may further have, in addition to groups represented by R₁, R₂, R₃, and X', 1 to 2 substituents at replaceable positions. Examples of such a substituent, when the substituent is bound to a nitrogen atom on the ring J', include an alkyl group (e.g. C₁₋₆ alkyl such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl etc.), an acyl group (e.g. C₁₋₄ acyl group such as formyl, acetyl, propionyl, butyryl etc.) and the like. The alkyl group or the acyl group may be further substituted with 1 to 5 halogen atoms (e.g. fluorine, chlorine, bromine, iodine).

When the substituent is bound to a carbon atom on the ring J', examples of the substituent include oxo, thioxo, an optionally substituted hydroxyl group, an optionally substituted amino group and the like. Examples of the optionally substituted hydroxyl group and the optionally substituted amino group are the same as those of the "optionally substituted hydroxyl group" and the "optionally substituted amino group" represented by Y as defined above.

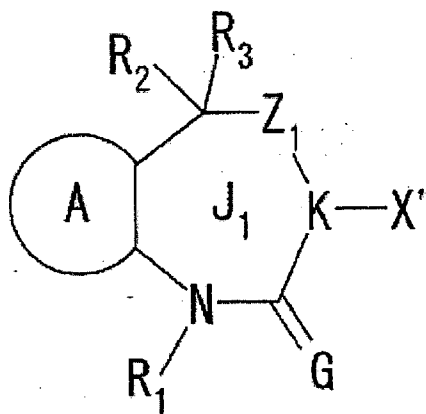
The ring J' is preferably substituted with oxo or thioxo in addition to groups represented by R₁, R₂, R₃ and X' at replaceable positions.

Examples of the fused ring consisting of the ring A and the ring J' include:



and

As the compound represented by the formula (I), a compound represented by the formula (I'):



- 5 wherein R₁, R₂, R₃, X', and a ring A are as defined above, a ring J₁ represents a 7-membered heterocycle, Z₁ represents

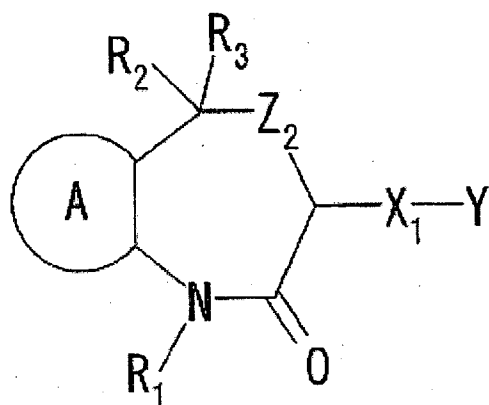
65
-N(R₇)- (R₇ represents a hydrogen atom, an alkyl group, or an acyl group), -S(O)_q- (q represents 0, 1, or 2), -CH₂- or -O-, K represents C or N, and G represents O or S, is preferable.

5 In the formula (I'), examples of the alkyl group represented by R₇ include a straight or branched lower alkyl group having 1 to 6 carbon atoms (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl), optionally substituted with
10 1 to 5 halogen atoms (e.g. fluorine, chlorine, bromine, iodine).

 Examples of the acyl group represented by R₇ include a C₁₋₄ acyl group (e.g. formyl, acetyl, propionyl, butyryl), optionally substituted with 1 to 5 halogen atoms (e.g.
15 fluorine, chlorine, bromine, iodine).

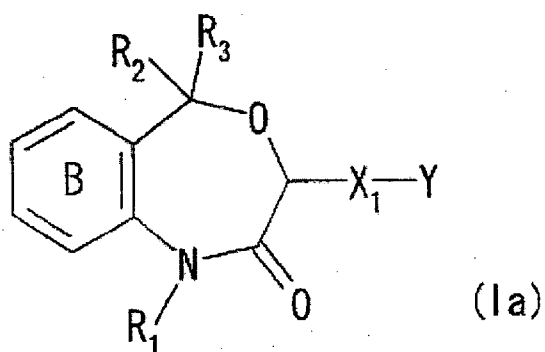
 In the formula (I'), as Z₁, S(O)_q (q is 0, 1 or 2), or O is preferable. In addition, as K, C is preferable and, as G, O is preferable.

 As the compound represented by the formula (I'), a
20 compound represented by the formula (I''):



wherein, R_1 , R_2 , R_3 , X_1 , Y , and a ring A are as defined above, and Z_2 represents $S(O)_q$ (q is 0, 1 or 2) or O , is preferable.

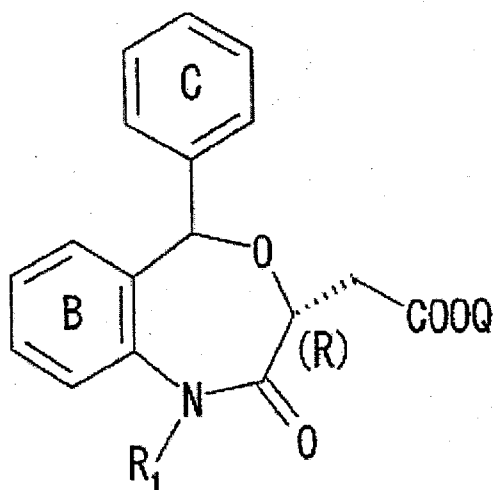
5 As the compound represented by the formula (I), a compound represented by the formula (Ia):



is preferable.

The compound represented by the formula (Ia) may be a
 10 compound represented by the formula (Ia'):

67



wherein R_1 and a ring B are as defined above, Q represents hydrogen or a metal ion, and a ring C represents an optionally substituted phenyl group. The formula indicates
 5 that 3- and 5-positional substituents are oriented in a reverse direction relative to a 7-membered ring plane, i.e., trans, and (R) indicates a R-configuration.

In the formula (Ia'), examples of the metal ion represented by Q include a sodium ion, a potassium ion, a
 10 calcium ion, and an aluminum ion and, inter alia, a sodium ion and a potassium ion are preferable.

Examples of a substituent for the "optionally substituted phenyl group" represented by a ring C include the same groups as those listed as the substituent of the
 15 "optionally substituted aryl group" described as an example of the "optionally substituted hydrocarbon group" as defined by R_2 and R_3 .

Examples of a salt of the compound represented by the

68

formula (I) include pharmaceutically acceptable salts such as inorganic acid salts such as hydrochloride, hydrobromide, sulfate, nitrate, phosphate and the like, organic acid salts such as acetate, tartarate, citrate, fumarate, maleate, toluenesulfonate, methanesulfonate and the like, metal salts such as a sodium salt, a potassium salt, a calcium salt, an aluminum salt and the like, base salts such as a triethylamine salt, a guanidine salt, an ammonium salt, a hydrazine salt, a quinine salt, a cinchonine salt and the like, and the like. Inter alia, a sodium salt is preferable.

Specific examples of the compound represented by the formula (I) include:

- (3R,5S)-7-cyano-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepine-3-acetic acid,
- (3R,5S)-7-cyano-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepine-3-acetic acid,
- (3R,5S)-7-cyano-5-(2,3-methylenedioxyphenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepine-3-acetic acid,
- (3R,5S)-7-cyano-5-(2,3-ethylenedioxyphenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepine-3-acetic acid,
- (3R,5S)-7-cyano-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepine-3-acetic acid,
- (3R,5S)-7-cyano-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepine-3-acetic acid,

69

- (3R,5S)-7-cyano-5-(2,3-methylenedioxyphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepine-3-acetic acid,
(3R,5S)-7-cyano-5-(2,3-ethylenedioxyphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepine-3-acetic acid,
5 (3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepine-3-acetic acid,
(3R,5S)-7-chloro-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepine-3-acetic acid,
(3R,5S)-7-chloro-5-(2,4-methylenedioxyphenyl)-1-neopentyl-
10 2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepine-3-acetic acid,
(3R,5S)-7-chloro-5-(2,4-ethylenedioxyphenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepine-3-acetic acid,
(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepine-3-acetic acid,
15 (3R,5S)-7-chloro-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepine-3-acetic acid,
(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-methylenedioxyphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepine-3-acetic acid,
(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-ethylenedioxyphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepine-3-acetic acid,
20 (3R,5S)-7-cyano-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
(3R,5S)-7-cyano-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
25 (3R,5S)-7-cyano-5-(2,3-methylenedioxyphenyl)-1-neopentyl-2-

- oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
(3R,5S)-7-cyano-5-(2,3-ethylenedioxyphenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
(3R,5S)-7-cyano-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-
5 1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
(3R,5S)-7-cyano-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-
1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
(3R,5S)-7-cyano-5-(2,3-methylenedioxyphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-
oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
10 (3R,5S)-7-cyano-5-(2,3-ethylenedioxyphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-
oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-neopentyl-2-oxo-
1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
(3R,5S)-7-chloro-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-1-neopentyl-2-oxo-
15 1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-methylenedioxyphenyl)-1-neopentyl-
2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-ethylenedioxyphenyl)-1-neopentyl-2-oxo-
oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
20 (3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-
1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
(3R,5S)-7-chloro-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-
1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-methylenedioxyphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-
25 oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,

31

- (3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-ethylenedioxyphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
- (3R,5S)-7-cyano-5-(2-chlorophenyl)-1-neopenyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepine-3-acetic acid,
- 5 (3R,5S)-7-cyano-5-(2-chlorophenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepine-3-acetic acid,
- (3R,5S)-7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepine-3-acetic acid,
- (3R,5S)-7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1-isobutyl-2-oxo-10 1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepine-3-acetic acid,
- (3R,5S)-7-cyano-5-(2-chlorophenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
- (3R,5S)-7-cyano-5-(2-chlorophenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
- 15 (3R,5S)-7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
- (3R,5S)-7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
- (3R,5S)-7-chloro-5-(4-ethoxy-2-methoxyphenyl)-1-neopentyl-20 2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepine-3-acetic acid,
- (3R)-7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-2,3-dihydro-1-isobutyl-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepine-3-acetic acid,
- (3R,5S)-7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-isobutyl-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepine-3-acetic acid,
- 25 N-[(3R,5S)-7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1-neopentyl-2-oxo-

- 1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-yl]-acetyl]glycine,
 (3R,5S)-7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-3-
 dimethylaminocarbonylmethyl-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-
 tetrahydro-4,1-benzothiazepine,
 5 7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1-isobutyl-2-oxo-2,3,4,5-
 tetrahydro-1H-[1]-benzazepine-3-acetic acid,
 (3R,5S)-7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1-neopentyl-1,2,3,5-
 tetrahydro-2-thioxo-4,1-benzoxazepine-3-acetic acid,
 (3R,5S)-7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1-neopentyl-2-oxo-
 10 1,2,3,5-tetrahydro-4,1-thieno[2,3-e]oxazepine-3-acetic acid,
 (3R,5S)-7-chloro-5-(2-methoxyphenyl)-1-neopentyl-2-oxo-
 1,2,3,5-tetrahydro-4,1-thieno[2,3-e]oxazepine-3-acetic acid,
 (3R,5S)-7-chloro-1-isobutyl-5-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-
 1,2,3,5-tetrahydro-4,1-thieno[2,3-e]oxazepine-3-acetic acid,
 15 (3R,5S)-7-chloro-5-(3-hydroxy-2-methoxyphenyl)-1-neopentyl-
 2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
 (3R,5S)-7-chloro-5-(4-hydroxy-2-methoxyphenyl)-1-neopentyl-
 2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
 (3R,5S)-7-chloro-5-(3-hydroxy-2-methoxyphenyl)-1-isobutyl-
 20 2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
 (3R,5S)-7-chloro-5-(4-hydroxy-2-methoxyphenyl)-1-isobutyl-
 2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
 (3R,5S)-7-chloro-5-(3-ethoxy-2-methoxyphenyl)-1-neopentyl-
 2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
 25 (3R,5S)-7-chloro-5-(4-ethoxy-2-methoxyphenyl)-1-neopentyl-

73

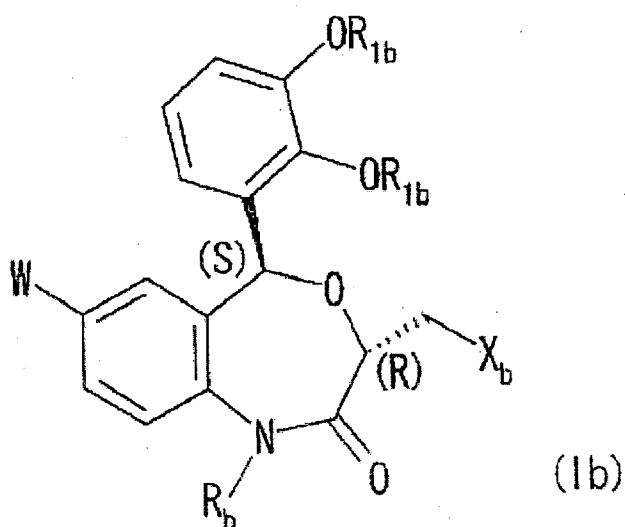
2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
(3R,5S)-7-chloro-5-(3-ethoxy-2-methoxyphenyl)-1-isobutyl-2-
oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
(3R,5S)-7-chloro-5-(4-ethoxy-2-methoxyphenyl)-1-isobutyl-2-
5 oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
(3R,5S)-7-chloro-5-(2-chloro-3-methoxyphenyl)-1-neopentyl-
2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
(3R,5S)-7-chloro-5-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-1-neopentyl-
2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
10 (3R,5S)-7-chloro-5-(2-chloro-3-methoxyphenyl)-1-isobutyl-2-
oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
(3R,5S)-7-chloro-5-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-1-isobutyl-2-
oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
(3R,5S)-7-chloro-5-(2-chloro-3-hydroxyphenyl)-1-neopentyl-
15 2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
(3R,5S)-7-chloro-5-(2-chloro-4-hydroxyphenyl)-1-neopentyl-
2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
(3R,5S)-7-chloro-5-(2-chloro-3-hydroxyphenyl)-1-isobutyl-2-
oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
20 (3R,5S)-7-chloro-5-(2-chloro-4-hydroxyphenyl)-1-isobutyl-2-
oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepine-3-acetic acid,
and salts thereof.

The compound represented by the general formula (I)
and a salt thereof [hereinafter, the compound and a salt
25 thereof are simply referred to as compound (I) in some

34

cases] are disclosed, for example, in EPA567026, WO 95/21834 (Japanese Patent Application No. 6-15531), EPA645377 (Japanese Patent Application No. 6-229159), and EPA645378 (Japanese Patent Application No. 6-229160), and can be produced according to the disclosure of these gazettes.

As the compound represented by the formula (I), a compound represented by the formula (Ib):



10 is preferable.

As the compound represented by the formula (Ib), a compound in which R_b is C_{1-6} alkyl optionally having 1 to 3 substituents selected from acetyloxy, propionyloxy, t-butoxycarbonyloxy, palmitoyloxy, dimethylaminoacetyloxy and 2-aminopropoionyloxy;

15 a compound in which R_b is branched C_{3-6} alkyl optionally having 1 to 3 substituents selected from acetyloxy,

24

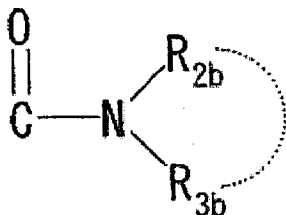
propionyloxy, t-butoxycarbonyloxy, palmitoyloxy,
dimethylaminoacetyloxy and 2-aminopropoionyloxy;

a compound in which R_b is 2,2,-dimethyl-3-hydroxypropyl, 3-
hydroxy-2-hydroxymethyl-2-methylpropyl, 3-acetoxy-2,2-
5 dimethylpropyl, 3-acetoxy-2-hydroxymethyl-2-methylpropyl or
3-acetoxy-2-acetoxymethyl-2-methylpropyl;

a compound in which R_{1b} is methyl;

a compound in which W is a chlorine atom;

a compound in which X_b is a group represented by the
10 formula:



wherein R_{2b} and R_{3b} each are a hydrogen atom, an optionally
substituted hydrocarbon group, an optionally substituted
heterocycle or an acyl group, or R_{2b} and R_{3b} are taken
15 together with an adjacent nitrogen atom to form an
optionally substituted 5- or 6-membered nitrogen-containing
heterocycle optionally containing 1 to 3 heteroatoms
selected from a nitrogen atom, a sulfur atom and an oxygen
atom as a ring constituting atom;

20 a compound in which in a group represented by X_b ,
 R_{2b} represents a hydrogen atom or a C_{1-7} alkyl group,
 R_{3b} represents an acyl group selected from:

76

(1) a hydrocarbon group selected from (a) C₁₋₇ alkyl, (b) C₃₋₇ cycloalkyl, (c) C₂₋₆ alkenyl, (d) C₆₋₁₀ aryl and (e) C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl, wherein (a) C₁₋₇ alkyl, (b) C₃₋₇ cycloalkyl, and (c) C₂₋₆ alkenyl each may have 1 to 4 substituents

5 selected from:

(i) a carboxyl group optionally esterified with C₁₋₆ alkyl or C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl,

(ii) a phosphoric acid group optionally mono- or di-substituted with C₁₋₆ alkyl or C₂₋₇ alkanoyloxy-C₁₋₆ alkyl,

10 (iii) a sulfonic acid group,

(iv) a sulfonamide group optionally substituted with C₁₋₆ alkyl or C₈₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl,

(v) a hydroxy group optionally alkylated with C₁₋₃ alkyl,

(vi) a sulfhydryl group optionally alkylated with C₁₋₃

15 alkyl,

(vii) a carbamoyl group,

(viii) a phenyl group optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from a hydroxy group, a chlorine atom, a fluorine atom, aminosulfonyl, and an amino group

20 optionally mono- or di-substituted with C₁₋₃ alkyl,

(ix) an amino group optionally mono- or di-substituted with C₁₋₃ alkyl,

(x) a cyclic amino group optionally substituted with C₁₋₃ alkyl, benzyl or phenyl, which is derived from piperidine, pyrrolidine, morpholine, thiomorpholine, piperazine, 4-

25

7A

methylnpiperazine, 4-benzylpiperazine, 4-phenylpiperazine,
1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline or phthalimide, and

(xi) an aromatic 5- to 6-membered heterocyclic group
derived from pyridine, imidazole, indole or tetrazole,

5 (d) C₆₋₁₀ aryl and (e) C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl each may have 1 to
4 substituents selected from:

(i) a carboxyl group optionally esterified with C₁₋₄ alkyl,

(ii) a phosphoric acid group optionally mono- or di-
substituted with C₁₋₆ alkyl or C₂₋₇ alkanoyloxy-C₁₋₆ alkyl,

10 (iii) a sulfonic acid group,

(iv) C₁₋₄ alkylsulfonyl, C₆₋₁₀ arylsulfonyl or C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄
alkylsulfonyl,

(v) a sulfonamide optionally substituted with C₁₋₆ alkyl or
C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl,

15 (vi) a carboxyl group optionally esterified with C₁₋₄ alkyl,
a phosphoric acid group optionally mono- or di-substituted
with C₁₋₆ alkyl, a sulfonic acid group, C₁₋₄ alkylsulfonyl,
C₆₋₁₀ arylsulfonyl or C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkylsulfonyl group, C₁₋₆
alkyl, or a C₁₋₃ alkyl group optionally substituted with a
20 sulfonamido group optionally substituted with C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄
alkyl, and

(vii) halogen,

(2) tetrazolyl, 4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazolyl, 4,5-
dihydro-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolyl, 2,3-dihydro-3-oxo-

25 1,2,4-oxadiazolyl, 2,3-dihydro-3-thioxo-1,2,4-oxadiazolyl,

58

3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidinyl, 4,5-dihydro-5-oxo-isoxazolyl, 4,5-dihydro-5-thioxo-isoxazolyl, 2,3-dihydro-2-oxo-1,3,4-oxadiazolyl, 2,3-dihydro-4-oxo-1,2,4-tetrazolyl or 2,3-dihydro-3-thioxo-1,2,4-tetrazolyl group, or

5 (3) (i) a C₂₋₇alkanoyl group optionally substituted with 1 or 2 halogens, and (ii) a C₆₋₁₀ arylsulfonyl group, a C₁₋₄ alkylsulfonyl group or a C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkylsulfonyl group optionally substituted with 1 to 4 substituents selected from C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy and halogen,

10 or R_{2b} and R_{3b} are taken together with an adjacent nitrogen atom to form a 5-membered or 6-membered ring derived from piperidine, piperazine, pyrrolidine, 2-oxopiperazine, 2,6-dioxopiperazine, morpholine or thiomorpholine, wherein the 5-membered or 6-membered ring may have 1 to 4 substituents
15 selected from:

(A) a hydroxy group optionally substituted with C₁₋₃ alkyl or C₂₋₇ alkanoyl,

(B) a carboxyl group optionally esterified with C₁₋₆ alkyl or C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl,

20 (C) a phosphoric acid group optionally mono- or di-substituted with C₁₋₆ alkyl or C₂₋₇ alkanoyloxy-C₁₋₆ alkyl,

(D) a sulfonic acid group,

(E) a sulfonamido group optionally substituted with C₁₋₆ alkyl or C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl,

25 (F) a carboxyl group optionally esterified with C₁₋₆ alkyl

or C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl, a phosphoric acid group optionally mono- or di-substituted with C₁₋₆ alkyl or C₂₋₇ alkanoyloxy-C₁₋₆ alkyl, a sulfonic acid group, a sulfonamido group optionally substituted with C₁₋₆ alkyl or C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl, 5 a hydroxy group optionally substituted with C₁₋₃ alkyl or C₂₋₇ alkanoyl, a sulfhydryl group optionally alkylated with C₁₋₃ alkyl, a carbamoyl group, and phenyl optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from a hydroxy group, a halogen, aminosulfonyl and an amino group 10 optionally substituted with C₁₋₃ alkyl, an amino group optionally mono- or di-substituted with C₁₋₃ alkyl, or C₁₋₆ alkyl and C₂₋₅ alkenyl optionally substituted with tetrazolyl,

(G) an amino group optionally mono- or di-substituted with 15 C₁₋₃ alkyl,

(H) a cyclic amino group derived from piperidine, pyrrolidine, morpholine, thiomorpholine, 4-methylpiperazine, 4-benzylpiperazine, or 4-phenylpiperazine,

(I) a cyano group,

20 (J) a carbamoyl group,

(K) an oxo group,

(L) tetrazolyl or a 2,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazolyl group,

(M) a carbamoyl group optionally substituted with C₆₋₁₀ 25 arylsulfonyl, C₁₋₄ alkylsulfonyl or C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄

80

alkylsulfonyl,

(N) a sulfhydryl group optionally alkylated with C₁₋₃ alkyl,
and

(O) a phenyl group optionally substituted with 1 to 5

5 substituents selected from a hydroxy group, halogen,
aminosulfonyl, and an amino group optionally substituted
with C₁₋₃ alkyl;

a compound in which, in a group represented by X_b, R_{2b} and
R_{3b} are taken together with a nitrogen atom of an adjacent
10 carbamoyl group to form a 5-membered or 6-membered ring
derived from piperidine, piperazine, pyrrolidine, 2-
oxopiperazine or 2,6-dioxopiperazine, wherein the 5-
membered or 6-membered ring each is a ring optionally
substituted with a C₁₋₆ alkyl group optionally having 1 to 2
15 substituents selected from :

(i) a carboxyl group optionally esterified with C₁₋₆ alkyl
or C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl,

(ii) a phosphoric acid group optionally mono- or di-
substituted with C₁₋₆ alkyl or C₂₋₇ alkanoyl-C₁₋₆ alkyl,

20 (iii) a sulfonic acid group,

(iv) a sulfonamido group optionally substituted with C₁₋₆
alkyl or C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl,

(v) a hydroxy group optionally alkylated with C₁₋₃ alkyl,

(vi) a sulfhydryl group optionally alkylated with C₁₋₃ alkyl,

25 (vii) a carbamoyl group,

(viii) a phenyl group optionally substituted with 1 to 5 substituents selected from a hydroxy group, halogen, aminosulfonyl, and an amino group optionally substituted with C₁₋₃ alkyl,

5 (ix) an amino group optionally mono- or di-substituted with C₁₋₃ alkyl, and

(x) a tetrazolyl group;

a compound in which, in a group represented by X_b, R_{2b} is a hydrogen atom or C₁₋₇ alkyl, and R_{3b} is C₁₋₄ alkylsulfonyl;

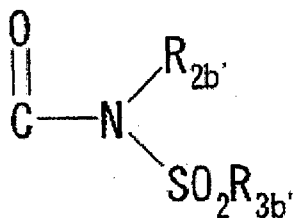
10 a compound in which a heterocyclic group represented by X_b is tetrazolyl, 4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazolyl, 4,5-dihydro-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolyl, 2,3-dihydro-3-oxo-1,2,4-oxadiazolyl, 2,3-dihydro-3-thioxo-1,2,4-oxadiazolyl, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolydium, 4,5-dihydro-5-oxo-

15 isoxazolyl, 4,5-dihydro-5-thioxo-isoxazolyl, 2,3-dihydro-2-oxo-1,3,4-oxadiazolyl, 2,3-dihydro-3-oxo-1,2,4-tetrazolyl or 2,3-dihydro-3-thioxo-1,2,4-tetrazolyl;

a compound in which R_{1b} is methyl,

W is a chlorine atom,

20 R_b is branched C₃₋₆ alkyl substituted with 1 to 3 substituents selected from a hydroxy group, acetyloxy, propionyloxy, tert-butoxycarbonyloxy, palmitoyloxy, dimethylaminoacetyloxy and 2-aminopropionyloxy, X_b is a group represented by the formula:



wherein $\text{R}_{2b'}$ represents a hydrogen atom or C_{1-7} alkyl, and

$\text{R}_{3b'}$ represents C_{1-4} alkyl;

a compound in which R_{1b} is methyl,

5 W is a chlorine atom,

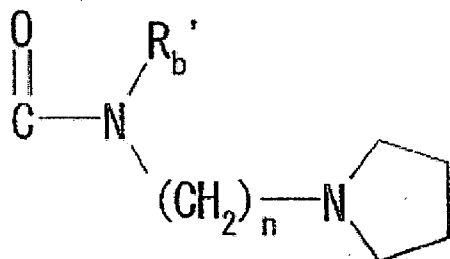
R_b is branched C_{3-6} alkyl substituted with 1 to 3

substituents selected from a hydroxy group, acetyloxy,

propionyloxy, tert-butoxycarbonyloxy, palmitoyloxy,

dimethylaminoacetyloxy and 2-aminopropionyloxy,

10 X_b is a group represented by the formula:



wherein $\text{R}_{b'}$ represents a hydrogen atom or C_{1-7} alkyl, and n

represents an integer of 1 to 5;

a compound in which R_{1b} is methyl,

15 W is a chlorine atom,

R_b is branched C_{3-6} alkyl substituted with 1 to 3

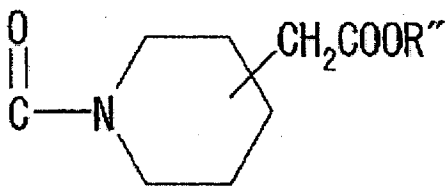
substituents selected from a hydroxy group, acetyloxy,

propionyloxy, tert-butoxycarbonyloxy, palmitoyloxy,

23

dimethylaminoacetyloxy and 2-aminopropionyloxy,

X_b is a group represented by the formula:



wherein R'' represents a hydrogen atom or C_{1-4} alkyl;

5 a compound in which R_{1b} is methyl,

W is a chlorine atom,

R_b is branched C_{3-6} alkyl substituted with 1 to 3

substituents selected from a hydroxy group, acetyloxy,

propionyloxy, tert-butoxycarbonyloxy, palmitoyloxy,

10 dimethylaminoacetyloxy and 2-aminopropionyloxy,

X_b is tetrazolyl;

a compound in which R_b is lower alkyl optionally

substituted with 1 or 2 hydroxy groups,

X_b is:

15 (1) a carbamoyl group optionally substituted with a hydrocarbon group selected from (a) C_{1-7} alkyl, (b) C_{3-7} cycloalkyl, (c) C_{2-6} alkenyl, (d) C_{6-10} aryl and (e) C_{7-14} aryloxy, wherein the (a) C_{1-7} alkyl, the (b) C_{3-7} cycloalkyl, and the (c) C_{2-5} alkenyl each may have 1 to 4 substituents
20 selected from:

(i) a carboxyl group optionally esterified with C_{1-6} alkyl or C_{7-10} arylalkyl,

(ii) a phosphoric acid group,
(iii) a sulfonic acid group,
(iv) a sulfonamido optionally substituted with C₁₋₆ alkyl
or C₇₋₁₀ arylalkyl,

5 (v) a hydroxy group optionally alkylated with C₁₋₃ alkyl,

(vi) a sulfhydryl group optionally alkylated with C₁₋₃
alkyl,

(vii) a carbamoyl group,

(viii) a phenyl group optionally substituted with a
10 substituent selected from a hydroxy group, a chlorine atom,
a fluorine atom, aminosulfonyl, and an amino group
optionally mono- or di-substituted with C₁₋₃ alkyl,

(ix) an amino group optionally mono- or di-substituted
with C₁₋₃ alkyl,

15 (x) a cyclic amino group optionally substituted with C₁₋₃
alkyl, benzyl or phenyl, which is derived from piperidine,
pyrrolidine, morpholine, thiomorpholine, piperazine, 4-
methyldipiperazine, 4-benzylpiperazine or 4-phenylpiperazine,
and

20 (xi) an aromatic 5- to 6-membered heterocyclic group
derived from pyridine, imidazole, indole or tetrazole,
the (d) C₆₋₁₀ aryl and the (e) C₇₋₁₄ arylalkyl each may have 1
to 4 substituents selected from:

(i) a carboxyl group optionally esterified with C₁₋₄ alkyl,

25 (ii) a phosphoric acid group,

88

(iii) a sulfonic acid group,

(iv) a sulfonamido optionally substituted with C₁₋₆ alkyl or C₇₋₁₀ arylalkyl,

(v) a C₁₋₃ alkyl group optionally substituted with a
5 carboxyl group optionally esterified with C₁₋₄ alkyl, a
phosphoric acid group, a sulfonic acid group, C₁₋₆ alkyl, or
a sulfonamido group optionally substituted with C₇₋₁₀
arylalkyl, or

(vi) a halogen atom,

10 (2) tetrazolyl, 4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazolyl, 4,5-
dihydro-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolyl, 2,3-dihydro-3-oxo-
1,2,4-oxadiazolyl, 2,3-dihydro-3-thioxo-1,2,4-oxadiazolyl,
3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidinyl, 4,5-dihydro-5-oxo-
isoxazolyl, 4,5-dihydro-5-thioxo-oxoxazolyl, 2,3-dihydro-2-
15 oxo-1,3,4-oxadiazolyl, 2,3-dihydro-3-oxo-1,2,4-tetrazolyl
or 2,3-dihydro-3-thioxo-1,2,4-tetrazolyl group,

(3) carbamoyl optionally substituted with an acyl group
selected from (i) a C₂₋₇ alkanoyl group optionally
substituted with 1 or 2 halogens, and (ii) a C₆₋₁₀
20 arylsulfonyl group, a C₁₋₄ alkylsulfonyl group or a C₇₋₁₄
arylalkylsulfonyl group optionally substituted with 1 to 4
substituents selected from C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy and
halogen, or

(4) a cyclic aminocarbonyl group derived from piperidine,
25 piperazine, pyrrolidine, 2-oxopiperazine, 2,6-

dioxopiperazine, morpholine and thiomorpholine, wherein the cyclic amino group may have 1 to 4 substituents selected from:

- (A) a hydroxyl group,
- 5 (B) a carboxyl group optionally esterified with C₁₋₄ alkyl,
- (C) a phosphoric acid group,
- (D) a sulfonic acid group,
- (E) a sulfonamido group optionally substituted with C₁₋₆ alkyl or C₇₋₁₀ arylalkyl,
- 10 (F) C₁₋₃ alkyl or C₂₋₅ alkenyl optionally substituted with the (A), (B), (C), (D) or (E),
- (G) an amino group optionally sub- or di-substituted with C₁₋₃ alkyl,
- (H) a cyclic amino group derived from piperidine,
- 15 pyrrolidine, morpholine, thiomorpholine, 4-methylpiperazine, 4-benzylpiperazine or 4-phenylpiperazine,
- (I) a cyano group,
- (J) a carbamoyl group,
- (K) oxo,
- 20 (L) C₁₋₃ alkoxy,
- (M) a heterocyclic group derived from tetrazolyl or 2,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazolyl,
- (N) a carbamoyl group optionally substituted with C₆₋₁₀ arylsulfonyl, C₁₋₄ alkylsulfonyl or C₇₋₁₄ arylalkylsulfonyl;
- 25 a compound in which R_b is 2,2-dimethyl-3-hydroxypropyl

group;

are preferable.

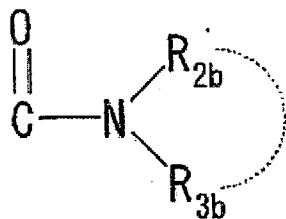
In the aforementioned formulas, examples of the lower alkyl group represented by R_b include C_{1-6} alkyl such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl and the like. Among them, a C_{3-6} alkyl group is preferable, and C_{4-5} alkyl is more preferable. Inter alia, a branched C_{4-5} alkyl group such as isobutyl, neopentyl and the like is preferable.

Examples of a substituent for the lower alkyl represented by R_b include a hydroxy group optionally substituted with C_{2-20} alkanoyl or C_{1-7} alkyl. Examples of such a substituent include a hydroxy group, acetyloxy, propionyloxy, tert-butoxycarbonyloxy, palmitoyloxy, dimethylaminoacetyloxy and 2-aminopropionyloxy.

The group may be substituted with 1 to 3 of such substituents at replaceable positions.

Further, examples of the lower alkyl optionally substituted with R_b include 2,2-dimethyl-3-hydroxypropyl, 3-hydroxy-2-hydroxymethyl-2-methylpropyl, 3-acetoxy-2,2-dimethylpropyl, 3-acetoxy-2-hydroxymethyl-2-methyl-propyl and 3-acetoxy-2-acetoxymethyl-2-methylpropyl.

Examples of the optionally substituted carbamoyl group represented by X_b include a group represented by the formula:



Examples of the "optionally substituted hydrocarbon" represented by R_{2b} and R_{3b} include an optionally substituted C_{1-7} straight or branched alkyl group (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, 1,1-dimethylethyl, n-pentyl, 3-methylbutyl, 2-methylbutyl, 1-methylbutyl, 1-ethylpropyl, n-hexyl, 4-methylpentyl, 3-methylpentyl, 2-methylpentyl, 2-ethylbutyl, 1-ethylbutyl, neopentyl, hexyl, heptyl), an optionally substituted C_{3-7} cycloalkyl group (e.g. cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cyclohexylmethyl etc.), an optionally substituted straight or branched C_{2-6} alkenyl group (e.g. vinyl, allyl, isopropenyl, 2-methylallyl, 1-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 2-methyl-2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-ethyl-1-butenyl, 2-methyl-2-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 4-methyl-3-pentenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl etc.), an optionally substituted C_{6-10} aryl group (e.g. phenyl, naphthyl group) and an optionally substituted C_{7-14} arylalkyl group (e.g. benzyl, phenethyl, naphthylmethyl).

Examples of a substituent for the "optionally

substituted C₁₋₇ straight or branched alkyl group,
optionally substituted C₃₋₇ cycloalkyl group, C₂₋₆ straight
or branched alkenyl group" include a carboxyl group
optionally esterified with a C₁₋₆ alkyl group or a C₆₋₁₀ aryl-
5 C₁₋₄ alkyl group (e.g. methyl, ethyl, propyl, isopropyl,
butyl, tert-butyl, phenyl, benzyl etc.), a phosphoric acid
group optionally mono- or di-substituted with C₁₋₆ alkyl
(e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl,
n-pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl etc.) or C₂₋₇
10 alkanoyloxy-C₁₋₆ alkyl such as acetyloxymethyl and
pivaloyloxymethyl, a sulfonamido group optionally
substituted with a C₁₋₈ alkyl group or a C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl
group (e.g. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-
butyl, benzyl etc.), a hydroxy group and a sulfhydryl group
15 optionally alkylated with a C₁₋₃ alkyl group (e.g. methyl,
ethyl, propyl etc.), a carbamoyl group, a phenyl optionally
substituted with 1 to 5 substituents [e.g., a hydroxy group,
chlorine, fluorine, an aminosulfonyl group, an amino group
optionally substituted with a C₁₋₃ alkyl group (e.g. methyl,
20 ethyl, propyl etc.)], an amino group optionally mono- or
di-substituted with a C₁₋₃ alkyl group (e.g. methyl, ethyl,
propyl etc.), a cyclic amino group (e.g. a 5- to 6-membered
cyclic amino group optionally substituted with C₁₋₃ alkyl,
benzyl, phenyl etc., and optionally containing an oxygen
25 atom and a sulfur atom as a ring constituting atom, which

is derived from a cyclic amine such piperidine, pyrrolidine, morpholine, thiomorpholine, piperazine, 4-methylpiperazine, 4-benzylpiperazine, 4-phenylpiperazine, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, phthalimide etc.), and an aromatic
5 5- to 6-membered heterocycle containing 1 to 4 heteroatoms selected from N, O and S (e.g. pyridine, imidazole, indole, tetrazole etc.).

Further, examples of a substituent for a C₆₋₁₀ aryl group and a C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl group as a substituent of an
10 optionally substituted amino group constituting the carbamoyl group of the "optionally substituted carbamoyl group" represented by X_b include a carboxyl group optionally esterified with a C₁₋₄ alkyl group (e.g. methyl, ethyl, propyl, tert-butyl group etc.), a phosphoric acid
15 group optionally mono- or di-substituted with C₁₋₆ alkyl (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl) or a C₂₋₇ alkanoyl-C₁₋₆ alkyl group such as a pivaloyloxymethyl group and an acetyloxymethyl group, a sulfonic acid group, C₁₋₄
20 alkylsulfonyl, C₆₋₁₀ arylsulfonyl or C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkylsulfonyl, a sulfonamido group optionally substituted with a C₁₋₆ alkyl group or a C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl group (e.g. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, benzyl etc.), a carboxyl group optionally esterified with a C₁₋₄
25 alkyl group, a phosphoric acid group optionally mono- or

di-substituted with a C₁₋₆ alkyl group such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl and the like or a C₂₋₇ alkanoyloxy-C₁₋₆ alkyl group such as a pivaloyloxymethyl group, a sulfonic acid group, a C₁₋₃ alkyl group optionally substituted with a sulfonamido group optionally substituted with C₁₋₃ alkyl, C₁₋₆ alkyl, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₃ alkyl, halogen (e.g. fluorine, chlorine) and the like.

The "hydrocarbon group" may have 1 to 5 substituents at replaceable positions.

As the "optionally substituted heterocyclic group" represented by R_{2b} and R_{3b}, a heterocyclic group optionally having 1 to 2 (preferably 1) substituents such as an oxo group, a thioxo group and the like, and having a hydrogen atom which can be deprotonated is preferable. Such heterocyclic group is preferably a 5 - to 6- membered heterocyclic group containing 1 to 4, preferably 2 to 3 heteroatoms selected from S, O and N. Specifically, the examples thereof include tetrazolyl, 4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazolyl, 4,5-dihydro-5-thioxo-1,2,4-oxadiazolyl, 2,3-dihydro-3-oxo-1,2,4-oxadiazolyl, 2,3-dihydro-3-thioxo-1,2,4-oxadiazolyl, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidinyl, 4,5-dihydro-5-oxo-isoxazolyl, 4,5-dihydro-5-thioxo-isoxazolyl, 2,3-dihydro-2-oxo-1,3,4-oxadiazolyl, 2,3-dihydro-3-oxo-1,2,4-tetrazolyl and 2,3-dihydro-3-thioxo-1,2,4-tetrazolyl.

Inter alia, a tetrazolyl group is preferable.

Examples of the "acyl group" represented R_{2b} and R_{3b} include a carboxylic acid acyl group derived from carboxylic acid (e.g. a C_{2-7} carboxylic acid acyl group such as acetyl, propionyl, butyryl, benzoyl etc.), and a C_{6-10} arylsulfonyl group, a C_{1-4} alkylsulfonyl group and a C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkylsulfonyl group (e.g. methylsulfonyl, ethylsulfonyl, phenylsulfonyl, naphthylsulfonyl, phenylmethylsulfonyl, phenylethylsulfonyl, naphthylmethylsulfonyl, naphthylethylsulfonyl, etc.).

Examples of a substituent for aryl, and alkyl- and arylalkyl-sulfonyl groups include C_{1-3} alkyl (e.g. methyl, ethyl, propyl etc.), C_{1-3} alkoxy (e.g. methoxy, ethoxy, propoxy, etc.), halogen (e.g. chlorine, fluorine, bromine) and the like, and the groups may be substituted 1 to 4 preferably 1 to 2 of them at replaceable positions.

The above carboxylic acid acyl group may have 1 to 2 halogens (e.g. chlorine, fluorine, bromine) as substituents.

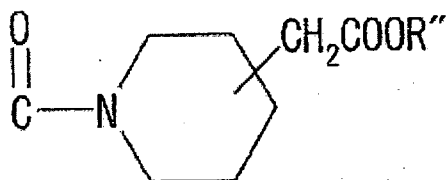
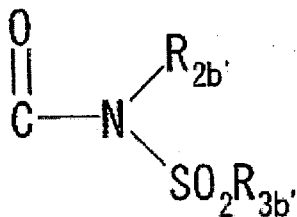
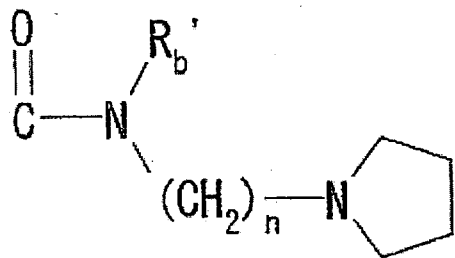
Examples of the cyclic amino group optionally substituted with C_{1-3} alkyl or C_{2-7} alkanoyl, which is formed by R_{2b} and R_{3b} being taken together with the nitrogen atom of the adjacent carbamoyl, include a group derived from a 5- or 6- membered cyclic amine, which is a cyclic amine such as piperazine, piperidine, pyrrolidine, piperazine-2-one, piperazine-2,6-dione, morpholine, and thiomorpholine,

and may further contain 1 to 3 heteroatoms selected from a nitrogen atom, a sulfur atom and an oxygen atom as a ring constituting atom. These cyclic amino groups may have 1 to 4, preferably 1 to 2 substituents. Examples of the substituent include a hydroxy group optionally substituted with C₁₋₃ alkyl or C₂₋₇ alkanoyl, a carboxyl group optionally esterified with a C₁₋₄ alkyl group (e.g. methyl, ethyl, propyl, tert-butyl group etc.) or C₇₋₁₀ arylalkyl, a phosphoric acid group optionally mono- or di-substituted with a C₁₋₆ alkyl or C₂₋₇ alkanoyloxy-C₁₋₆ alkyl group (e.g. an acetyloxymethyl group, a pivaloyloxymethyl group), a sulfonic acid group, and a sulfonamido group optionally substituted with a C₁₋₆ alkyl group or a C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl group (e.g. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, benzyl etc.), C₁₋₆ alkyl and C₂₋₅ alkenyl optionally substituted with "a carboxyl group optionally esterified with C₁₋₆ alkyl or C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl, a phosphoric acid group optionally mono- or di-substituted with a C₁₋₆ alkyl or a C₂₋₆ alkanoyloxy-C₁₋₆ alkyl group (e.g. an acetyloxymethyl group, a pivaloyloxymethyl group), a sulfonic acid group, a sulfonamido group optionally substituted with C₁₋₆ alkyl or C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl, a hydroxy group optionally substituted with C₁₋₃ alkyl or C₂₋₇ alkanoyl, a sulfhydryl group optionally alkylated with C₁₋₃ alkyl, a carbamoyl group, phenyl optionally substituted with 1 to 5

substituents (e.g. a hydroxy group, halogen, aminosulfonyl, an amino group optionally substituted with C₁₋₃ alkyl), an amino group optionally mono- or di-substituted with C₁₋₃ alkyl, or tetrazolyl", an amino group optionally mono- or di-substituted with a C₁₋₃ alkyl group (e.g. methyl, ethyl, propyl etc.), a cyclic amino group (e.g. a group derived from a 5- or 6- membered cyclic amine optionally substituted with C₁₋₃ alkyl, benzyl, or phenyl, and optionally containing a heteroatom selected from a nitrogen atom, a sulfur atom, and an oxygen atom, such as piperidine, pyrrolidine, morpholine, thiomorpholine, 4-methylpiperazine, 4-benzylpiperazine, 4-phenylpiperazine, etc.), a cyano group, a carbamoyl group, an oxo group, C₁₋₃ alkoxy (e.g. methoxy, ethoxy, ethylenedioxy etc.), a heterocyclic group optionally substituted with an oxo group or a thioxo group having the aforementioned hydrogen atom which can be deprotonated (e.g. tetrazolyl, 2,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazolyl etc.), C₆₋₁₀ arylsulfonyl, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkylsulfonyl and C₁₋₄ alkylsulfonyl exemplified as the substituents of the optionally substituted amino group forming carbamoyl of the "optionally substituted carbamoyl group" represented by X (e.g. methylsulfonyl, ethylsulfonyl, propylsulfonyl, butylsulfonyl, isopropylsulfonyl, tert-butylsulfonyl, phenyl, sulfonyl, benzylsulfonyl, etc.), a sulfhydryl group optionally alkylated with C₁₋₃ alkyl, or a

carbamoyl group substituted with phenyl optionally substituted with 1 to 5 substituents (e.g. a hydroxy group, halogen, aminosulfonyl, and an amino group optionally substituted with C₁₋₃ alkyl).

5 Examples of the optionally substituted carbamoyl group represented by X_b include:



10

and the like.

Examples of R_{2b'} and R_{b'} include a hydrogen atom and C₁₋₇ alkyl. Inter alia, the hydrogen atom is preferable.

15 Examples of the C₁₋₇ alkyl represented by R_{2b'}, R_{2b'} and R_{b'} include the same C₁₋₇ alkyl as that of the "hydrocarbon group".

Examples of R'' include a hydrogen atom and C₁₋₄ alkyl. Inter alia, a hydrogen atom is preferable.

Examples of the C₁₋₄ alkyl represented by R_{3b} and R'' include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl and the like.

As the optionally substituted heterocyclic group having a hydrogen atom which can be deprotonated, presented by X_b, a nitrogen containing (preferably, 1 to 4 nitrogen atoms-containing) 5- to 6- membered heterocycle having a Brönsted acid active proton is preferable, and it is preferable that the heterocycle contains 1 to 4, preferably 2 to 3 of a nitrogen atom, a sulfur atom, and an oxygen atom. Examples of the substituent thereof include an oxo group, a thioxo group and the like, and the heterocycle may have 1 to 2, particularly 1 of these substituents.

Examples of the "optionally substituted heterocyclic group having a hydrogen atom which can be deprotonated" represented by X include the groups exemplified as the "optionally substituted heterocyclic group" as a substituent of the "optionally substituted carbamoyl group" represented by X, such as tetrazolyl, 2,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazolyl and the like.

Examples of the "lower alkyl group" represented by R_{1b} include a C₁₋₆ alkyl group such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl and the like.

97

Inter alia, a C₁₋₃ alkyl group is preferable. As R_{1b}, particularly, a methyl group is preferable from a viewpoint of the pharmacological activity.

Examples of the "halogen atom" represented by W
5 include a chlorine atom, a fluorine atom, a bromine atom, and an iodine atom. Inter alia, a chlorine atom is preferable.

Examples of a salt of the compound represented by the formula (Ib) include pharmaceutically acceptable salts such
10 as inorganic acid salts such as hydrochloride, hydrobromide, sulfate, nitrate, phosphate and the like, organic acid salts such as acetate, tartarate, citrate, fumarate, maleate, toluenesulfonate, methanesulfonate and the like, metal salts such as a sodium salt, a potassium salt, a
15 calcium salt, an aluminum salt and the like, base salts such as a triethylamine salt, a guanidine salt, an ammonium salt, a hydrazine salt, a quinine salt, a cinchonine salt and the like, and the like.

In addition, a hydrate and a non-hydrate of the
20 compound represented by the formula (Ib) are also included in the present invention.

In the compound represented by the formula (Ib) or a salt thereof, there are an asymmetric carbon at a 3-position and a 5-position, an trans isomer, i.e., an isomer
25 whose substituents at 3-position and 5-position are

98

oriented in a reverse direction relative to a 7-membered ring plane is preferable and, particularly, an isomer whose absolute configuration of the substituent at 3-position is R configuration, and absolute configuration of the substituent at 5-position is S configuration is preferable.

As the compound represented by the formula (Ib) or a salt thereof, specifically, the following are preferable.

N-methanesulfonyl-[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetamide,

N-methanesulfonyl-[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(3-hydroxy-2-hydroxymethyl-2-methylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetamide,

N-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(3-hydroxy-2-hydroxymethyl-2-methylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetamide,

N-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetamide,

N-methanesulfonyl-[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimethylpropyl)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetamide,

N-methanesulfonyl-[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2-acetoxymethyl-2-

methylethylpropyl)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxo-
1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetamide,
N-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimethylpropyl)-7-chloro-5-
(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-
5 benzoxazepin-3-yl]acetyl]piperidine-4-acetic acid,
N-[[(3R,5S)-1-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-7-chloro-5-
(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-
benzoxazepin-3-yl]acetyl]piperidine-4-acetic acid,
N-[[(3R,5S)-1-(2,2-dimethylpropyl)-7-chloro-5-(2,3-
10 dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-
3-yl]acetyl]piperidine-4-acetic acid,
N-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2-acetoxymethyl-2-methylpropyl)-7-
chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-
4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]piperidine-4-acetic acid,
15 N-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimethylpropyl)-7-chloro-5-
(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-
benzoxazepin-3-yl]acetyl]piperidine-4-acetic acid ethyl
ester,
N-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2-acetoxymethyl-2-methylpropyl)-7-
20 chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-
4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]piperidine-4-acetic acid ethyl
ester,
(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-
dimethylpropyl)-1,2,3,5-tetrahydro-3-[1H (or 3H)-tetrazol-
25 5-yl]methyl-4,1-benzoxazepine-2-one,

100

(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(3-hydroxy-2-hydroxymethyl-2-methylpropyl)-1,2,3,5-tetrahydro-3-[1H (or 3H)-tetrazol-5-yl]methyl-4,1-benzoxazepine-2-one,

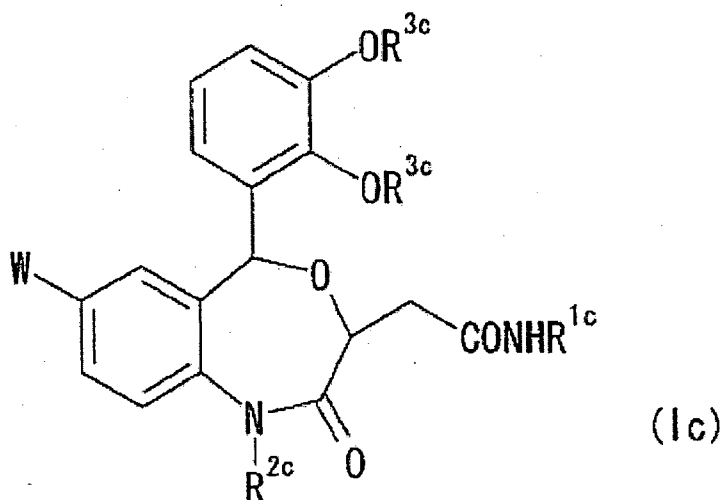
(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimethylpropyl-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1,2,3,5-tetrahydro-3-[1H (or 3H)-tetrazol-5-yl]methyl-4,1-benzoxazepine-2-one,

(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2-acetoxymethyl-2-methylpropyl)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1,2,3,5-tetrahydro-3-[1H (or 3H)-tetrazol-5-yl]methyl-4,1-benzoxazepine-2-one,

N-[2-pyrrolidin-1-yl]ethyl)-[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetamide; etc.

The compound represented by the formula (Ib) or a salt thereof can be produced by the method described in gazettes such as EPA567026, WO95/21834 (PCT application based on Japanese Patent Application No.6-15531), EPA645377 (application based on Japanese Patent Application No.6-229159), EPA645378 (application based on Japanese Patent Application No.6-229160), and WO9710224, or a similar method.

As the compound represented by the formula (I), a compound represented by the formula (Ic):



is preferable.

As the compound represented by the formula (Ic),
 a compound in which R^{1c} is a 3-carboxypropyl group, or a 1-
 -5 carboxyethyl group, or a C₃₋₆ straight alkyl-sulfonyl group,
 a (carboxy-C₅₋₇ cycloalkyl)-C₁₋₃ alkyl group, a
 (carboxyfuryl)-alkyl group, a carboxy-C₆₋₁₀ aryl group, a
 (carboxy-C₂₋₃ alkyl)-C₆₋₁₀ aryl group or a (carboxy-C₁₋₃
 alkyl)-C₇₋₁₄ aralkyl group, each optionally having a
 10 substituent;

a compound in which R^{1c} is a (carboxy-C₁₋₄ alkyl)-C₆₋₁₀ aryl
 group optionally having a substituent;

a compound in which R^{1c} is a (carboxy-C₂₋₃ alkyl)-C₆₋₁₀ aryl
 group optionally having a substituent;

15 a compound in which R^{1c} is a (carboxy-C₂₋₃ alkyl)-phenyl
 group optionally having a substituent;

a compound in which R^{1c} is a (carboxyfuryl)-alkyl group
 optionally having a substituent;

101

a compound in which R^{2c} is a C_{3-6} alkyl group having an alkanoyloxy group and/or a hydroxy group;

a compound in which R^{2c} is a C_{3-6} alkyl group optionally having 1 to 3 substituents selected from acetoxy,

5 propionyloxy, tert-butoxycarbonyl and palmitoyl;

a compound in which R^{2c} is 2,2-dimethylpropyl, 3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl or 3-acetoxy-2,2-dimethylpropyl;

a compound in which R^{3c} is a methyl group;

a compound in which W is a chlorine atom;

10 a compound in which a 3-position is R-configuration, and a 5-position is S-configuration;

are preferable.

In the above formulas, R^{1c} represents a 1-carboxyethyl group optionally having a substituent, a carboxy- C_{3-6}

15 straight alkyl group optionally having a substituent, a C_{3-6} straight alkyl-sulfonyl group optionally having a

substituent, a (carboxy- C_{5-7} cycloalkyl)- C_{1-3} alkyl group optionally having a substituent, or a group represented by the formula $-X^{1c}-X^{2c}-Ar-X^{3c}-X^{4c}-COOH$ (wherein X^{1c} and X^{4c} each

20 represent a bond or a C_{1-4} alkylene group optionally having a substituent, X^{2c} and X^{3c} each represent a bond, -O- or -S-,

Ar represents a divalent aromatic cyclic group optionally having a substituent, provided that when X^{1c} is a bond, X^{2c} represents a bond and, when X^{4c} is a bond, X^{3c} represents a

25 bond).

Examples of the C₃₋₆ straight alkyl group in the carboxy-C₃₋₆ straight alkyl group optionally having a substituent represented by R^{1c} include n-propyl, n-butyl, n-pentyl, and n-hexyl. Among them, n-propyl, and n-butyl are preferable, and n-propyl is more preferable.

Examples of the C₃₋₆ straight alkyl group in the C₃₋₆ straight alkyl-sulfonyl group optionally having a substituent represented by R^{1c} include n-propyl, n-butyl, n-pentyl, and n-hexyl. Among them, n-propyl, and n-butyl are preferable, and n-propyl is more preferable.

Examples of the C₅₋₇ cycloalkyl group in the (carboxy-C₅₋₇ cycloalkyl)-C₁₋₃ alkyl group optionally having a substituent represented by R^{1c} include cyclopentyl, cyclohexyl, and cyclobutyl. Among them, cyclopentyl, and cyclohexyl are preferable, and cyclohexyl is more preferable.

Examples of the C₁₋₃ alkyl group in the (carboxy-C₅₋₇ cycloalkyl)-C₁₋₃ alkyl group optionally having a substituent represented by R^{1c} include methyl, ethyl, n-propyl, and isopropyl. Among them, methyl, and ethyl are preferable, and methyl is more preferable.

Examples of the "C₁₋₄ alkylene group" in the "C₁₋₄ alkylene group optionally having a substituent" represented by X^{1c} and X^{4c}, in a group represented by the formula-X^{1c}-X^{2c}-Ar-X^{3c}-X^{4c}-COOH as R^{1c}, include methylene, dimethylene,

trimethylene, and tetramethylene, a C₁₋₃ alkylene group is preferable and, inter alia, a straight group is preferably used.

5 Examples of the "divalent aromatic cyclic group" in the "divalent aromatic cyclic group optionally having a substituent" represented by Ar include a divalent aromatic hydrocarbon group, and a divalent aromatic heterocyclic group.

10 Herein, examples of the divalent aromatic hydrocarbon group include a group formed by removing one hydrogen atom from a C₆₋₁₀ aryl group (e.g. phenyl, naphthyl) and, as the divalent aromatic hydrocarbon group, phenylene is preferably used.

15 Examples of the divalent aromatic heterocyclic group include a group formed by removing one hydrogen atom from an aromatic heterocyclic group containing 1 to 3 kinds (at least 1 to 2 kinds) of at least one (preferably 1 to 4, further preferably 1 to 2) heteroatoms selected from an oxygen atom, a sulfur atom and a nitrogen atom as an atom
20 constituting a ring system (ring atom).

Herein, examples of the aromatic heterocyclic group include a 5- to 6-membered aromatic monocyclic heterocyclic group such as furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl,
25 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl,

furazanyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl and the like (preferably, furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, pyridyl), and a 8- to 12-membered aromatic fused heterocyclic group such as benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzo[b]thienyl, indolyl, isoindolyl, 1H-indazolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, 1,2-benzisoxazolyl, benzothiazolyl, benzopyranyl, 1,2-benzisothiazolyl, 1H-benzotriazolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, purinyl, pteridinyl, carbazolyl, α -carbolinyl, β -carbolinyl, γ -carbolinyl, acridinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, phenazinyl, phenoxathiyl, thianthrenyl, phenathrydinyl, phenanthrolinyl, indolizinyl, pyrrolo[1,2-b]pyridazinyl, pyrazolo[1,5-a]pyridyl, imidazo[1,2-a]pyridyl, imidazo[1,5-a]pyridyl, imidazo[1,2-b]pyridazinyl, imidazo[1,2-a]pyrimidinyl, 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridyl, 1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazinyl and the like (preferably, a heterocyclic ring in which the 5- to 6-membered aromatic monocyclic heterocyclic group is fused with a benzene ring, or a heterocyclic ring in which the same or different two 5- to 6-membered aromatic monocyclic heterocyclic groups are fused, more preferably a heterocyclic ring in which the 5- to 6-membered aromatic monocyclic heterocyclic group is

fused with a benzene ring) and the like.

Examples of a substituent optionally possessed by the "C₁₋₄alkylene group" in the "C₁₋₄alkylene group optionally having a substituent" represented by X^{1c} and X^{4c}; as well as the "divalent aromatic cyclic group" in the "divalent aromatic ring group optionally having a substituent" represented by Ar, respectively, include (i) a carboxyl group optionally esterified with a C₁₋₆alkyl group or a C₆₋₁₀aryl-C₁₋₄alkyl group (e.g. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, phenyl, benzyl, etc.), (ii) a phosphoric acid group optionally mono- or di-substituted with C₁₋₆alkyl (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, etc.), or C₂₋₇alkanoyloxy-C₁₋₆alkyl such as an acetoxymethyl group and a pivaloyloxymethyl group, (iii) a sulfonic acid group, (iv) a sulfonamide group optionally substituted with a C₁₋₆alkyl group or a C₆₋₁₀aryl-C₁₋₄alkyl group (e.g. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, benzyl, etc.), (v) a hydroxyl group and a sulfhydryl group optionally alkylated with a C₁₋₃alkyl group (e.g. methyl, ethyl, propyl, etc.), (vi) a carbamoyl group, (vii) a phenyl group which may be substituted with 1 to 5 substituents [e.g. a hydroxyl group, chlorine, fluorine, an aminosulfonyl group, an amino group optionally substituted with a C₁₋₃alkyl group (e.g. methyl, ethyl, propyl, etc.)], and which may be bound

via O or S, (viii) an amino group optionally mono- or di-substituted with a C₁₋₃alkyl group (e.g. methyl, ethyl, propyl, etc.), (ix) a cyclic amino group optionally substituted with 1 to 3 of C₁₋₃alkyl (e.g. methyl, ethyl, etc.), benzyl, phenyl and the like (e.g. a 5- to 6-membered cyclic amino group optionally containing an oxygen atom or a sulfur atom as a ring constituting atom in addition to a nitrogen atom, such as a cyclic amino group derived (by removing one hydrogen atom) from cyclic amine, such as piperidine, pyrrolidine, morpholine, thiomorpholine, piperazine, 4-methylpiperazine, 4-benzylpiperazine, 4-phenylpiperazine, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, phthalimide, etc.), (x) a 5- to 6-membered aromatic heterocyclic group which contains 1 to 4 heteroatoms selected from N, O and S, and which may be bound via O or S (e.g. pyridyl, imidazolyl, indolyl, tetrazolyl, etc.), (xi) a halogen atom (e.g. chlorine, fluorine, bromine, iodine), (xii) a C₁₋₄alkyl group (e.g. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, etc.), a C₁₋₄alkoxy group (e.g. methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, t-butoxy, etc.) or a C₁₋₄alkylthio group (e.g. methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, tert-butylthio, etc.), each being optionally substituted with a substituent selected from a C₁₋₄alkoxy group, a C₁₋₄alkylthio group, carboxyl and phenyl, (xiii) a C₅₋₇cycloalkyl group (e.g.

cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, etc.), (xiv) a C₁-
 alkanoyloxy (e.g. formyloxy, acetoxy, propionyloxy,
 butyryloxy, t-butoxycarbonyloxy, isobutyryloxy, valeryloxy,
 pivaloyloxy, etc.). One to six, preferably one to three of
 5 such substituents can be present at replaceable positions.
 Alternatively, two substituents may be taken together to
 form C₃₋₆alkylene, C₃₋₆alkyleneoxy, C₃₋₆alkylenedioxy, etc.
 For example, when two adjacent substituents on a phenyl
 group are taken together to form C₄alkylene, leading to
 10 formation of a tetrahydronaphthalene group.

Examples of the group represented by the formula -X^{1c}-
 X^{2c}-Ar-X^{3c}-X^{4d}-COOH as R^{1c} include a (carboxy-heteroaryl)-C₁-
 4alkyl group optionally having a substituent [preferably, a
 (carboxy-furyl)-C₁₋₄alkyl group optionally having a
 15 substituent], a (carboxy-C₆₋₁₀aryl)-C₁₋₄alkyl group
 optionally having a substituent, a carboxy-heteroaryl group
 optionally having a substituent, a carboxy-C₆₋₁₀aryl group
 optionally having a substituent, a (carboxy-C₁₋₄alkyl)-
 heteroaryl group optionally having a substituent, a
 20 (carboxy-C₁₋₄alkyl)-C₆₋₁₀aryl group optionally having a
 substituent [preferably, a (carboxy-C₂₋₃alkyl)-C₆₋₁₀aryl
 group], a (carboxy-C₁₋₄alkyl)-heteroaryl-C₁₋₄alkyl group
 optionally having a substituent, a (carboxy-C₁₋₄alkyl)-C₇-
 14aralkyl group optionally having a substituent [preferably,
 25 a (carboxy-C₁₋₃alkyl)-C₇₋₁₄aralkyl group optionally having a

substituent], a (carboxy-C₁₋₄alkoxy)-C₆₋₁₀aryl group optionally having a substituent, a (carboxy-C₁₋₄alkoxy)-C₆₋₁₀aryl-C₁₋₄alkyl group optionally having a substituent, a (carboxy-C₁₋₄alkyl)-C₆₋₁₀aryloxy-C₁₋₄alkyl group optionally having a substituent, a (carboxy-C₆₋₁₀aryloxy)-C₁₋₄alkyl group optionally having a substituent, and a (carboxy-C₁₋₄alkylthio)-heteroaryl group.

Herein, examples of the heteroaryl include the same groups as those described above for the "aromatic heterocyclic group", and the heteroaryl may have the same substituents as the substituents which may be possessed by the "aromatic heterocyclic group" as described above. In addition, examples of the C₆₋₁₀aryl include phenyl, naphthyl, and azulenyl, and phenyl is preferable. The C₆₋₁₀aryl may have the same substituents as the substituents which may be possessed by the "aromatic heterocyclic group" as described above.

Examples of the alkyl group in the (carboxyfuryl)-C₁₋₄alkyl group optionally having a substituent represented by R¹ include a C₁₋₄ straight or branched alkyl group such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, 1,1-dimethylethyl and the like. Among them, a C₁₋₄alkyl group such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl and the like is preferable, and methyl, ethyl, and n-propyl are more preferable. Examples of the carboxyfuryl group

include 3-carboxy-2-furyl, 4-carboxy-2-furyl, 2-carboxy-3-furyl, 2-carboxy-5-furyl and the like. Among them, 3-carboxy-2-furyl, and 4-carboxy-2-furyl are preferable, and 3-carboxy-2-furyl is more preferable.

5 Examples of the C₂₋₃alkyl group in the (carboxy-C₂₋₃alkyl)-C₆₋₁₀aryl group optionally having a substituent represented by R^{1c} include ethyl, n-propyl, and isopropyl, and ethyl and n-propyl are preferable. Examples of the C₆₋₁₀aryl group include phenyl, naphthyl, and azulenyl, and
10 phenyl is preferable.

 Examples of the C₁₋₃alkyl group in the (carboxy-C₁₋₃alkyl)-C₇₋₁₄aralkyl group optionally having a substituent represented by R^{1c} include methyl, ethyl, n-propyl, and isopropyl. Methyl and ethyl are preferable, and ethyl is
15 particularly preferable. Examples of the C₇₋₁₄aralkyl group (a C₆₋₁₀aryl-C₁₋₄alkyl group) include phenylmethyl, 1-phenylethyl, 2-phenylethyl, 3-phenylpropyl, 2-phenylpropyl, 4-phenylbutyl, (1-naphthyl)methyl, (2-naphthyl)methyl, 1-(1-naphthyl)ethyl, 1-(2-naphthyl)ethyl, 3-(1-
20 naphthyl)propyl, 3-(1-naphthyl)propyl, 4-(1-naphthyl)butyl, and 4-(2-naphthyl)butyl. Phenylmethyl, 1-phenylethyl, 3-phenylpropyl, (1-naphthyl)methyl, (2-naphthyl)methyl, (1-naphthyl)ethyl, and (2-naphthyl)ethyl are preferable, and phenylmethyl, and 2-phenylethyl are particularly preferable.

25 When each group represented by R^{1c} has a substituent,

examples of the substituent include the same substituents as the substituents which may be possessed by the "divalent aromatic cyclic group" in the "divalent aromatic cyclic group optionally having a substituent" represented by Ar, and 1 to 6, preferable 1 to 3 of such substituents can be present at replaceable positions. In addition, in each group represented by R^{1c} , it is preferable that a carboxyl moiety is unsubstituted, but any moieties other than the carboxyl moiety may have a replaceable substituent at a replaceable position.

For R^{1c} , a 3-carboxypropyl group, and a 1-carboxyethyl group, as well as a C_{3-6} straight alkyl-sulfonyl group, a (carboxy- C_{5-7} cycloalkyl)- C_{1-3} alkyl group, a (carboxyfuryl)-alkyl group, a carboxy- C_{6-10} aryl group, a (carboxy- C_{1-4} alkyl)- C_{6-10} aryl group [preferably, a (carboxy- C_{2-3} alkyl)- C_{6-10} aryl group], a (carboxy- C_{1-3} alkyl)- C_{7-14} aralkyl, each optionally having a substituent, is preferable, a (carboxy- C_{1-4} alkyl)- C_{6-10} aryl group optionally having a substituent is more preferable, a (carboxy- C_{2-3} alkyl)- C_{6-10} aryl group optionally having a substituent is further preferable and, inter alia, a (carboxy- C_{2-3} alkyl)-phenyl group optionally having a substituent is particularly preferable.

Examples of the C_{3-6} alkyl group in the C_{3-6} alkyl group optionally substituted with an alkanoyloxy group or a hydroxyl group represented by R^{2c} include, for example, n-

propyl, isopropyl, 1,1-dimethylethyl, n-butyl, isobutyl, n-pentyl, 2,2-dimethylpropyl, isopentyl, n-hexyl, isohexyl and the like. Among them, isopropyl, 1,1-dimethylethyl, n-butyl, isobutyl, 2,2-dimethylpropyl, and isohexyl are preferable, and 2,2-dimethylpropyl is particularly preferable.

Examples of the alkanoyloxy group in the C₃₋₆alkyl group optionally substituted with an alkanoyloxy group or a hydroxyl group represented by R^{2c} include, for example, a C₁₋₂₀alkanoyloxy group (preferably, a C₁₋₇alkanoyloxy group) such as formyloxy, acetoxy, propionyloxy, butyryloxy, tert-butoxycarbonyloxy, isobutyryloxy, valeryloxy, pivaloyloxy, lauryloxy, palmitoyloxy, stearoyloxy and the like. Among them, acetoxy, propionyloxy, tert-butoxycarbonyloxy, and palmitoyloxy are preferable, and acetoxy is particularly preferable. It may be substituted with one to three alkanoyloxy or hydroxyl groups at replaceable positions.

Preferable examples of the C₃₋₆alkyl group optionally substituted with an alkanoyloxy group or a hydroxyl group represented by R^{2c} include 2,2-dimethylpropyl, 3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl, 3-hydroxy-2-hydroxymethyl-2-methylpropyl, 2-acetoxy-2,2-dimethylpropyl, 3-acetoxy-2-hydroxymethyl-2-methylpropyl and 3-acetoxy-2-acetoxymethyl-2-methylpropyl. Among them, 2,2-dimethylpropyl, 3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl, and 3-acetoxy-2,2-dimethylpropyl are

particularly preferable.

In addition, For R^{2c} , a C_{3-6} alkyl group having an alkanoyloxy group and/or a hydroxyl group is preferable.

Examples of the lower alkyl group represented by R^{3c} include a C_{1-6} alkyl group such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl and the like. Inter alia, a C_{1-3} alkyl group is preferable. For R^{3c} , a methyl group is particularly preferable from a viewpoint of the pharmacological activity.

Examples of the halogen atom represented by W include chlorine, fluorine, bromine and iodine atoms. Inter alia, a chlorine atom is preferable.

The compound represented by the formula (Ic), whether it is a free compound or a pharmacologically acceptable salt, is included in the present invention. For such salts, when the compound represented by the formula (Ic) has an acidic group such as a carboxyl group and the like, the compound may form salts with inorganic bases (e.g. alkali metals such as sodium, potassium, etc., alkaline earth metals such as calcium, magnesium, etc., transition metals such as zinc, iron, copper, etc.), or organic bases (e.g. organic amines such as trimethylamine, triethylamine, pyridine, picoline, ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, dicyclohexylamine, N,N'-dibenzylethylenediamine, etc., basic amino acids such as

113

arginine, lysine, ornithine).

When the compound represented by the formula (Ic) of the present invention has a basic group such as an amino group and the like, the compound may form salts with
5 inorganic or organic acids (e.g. hydrochloric acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, carbonic acid, bicarbonic acid, formic acid, acetic acid, propionic acid, trifluoroacetic acid, fumaric acid, oxalic acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, succinic acid, malic acid,
10 methanesulfonic acid, benzenesulfinic acid, p-toluenesulfonic acid, etc.), or acidic amino acids such as aspartic acid, and glutamic acid.

The compound represented by the formula (Ic) or a salt thereof has an asymmetric carbon atom at a 3-position and a
15 5-position, and may be a mixture of stereoisomers, and isomers may be separated by the known means. A trans-entity being an isomer in which substituents at a 3-position and a 5-position are oriented in a reverse direction of each other to the plane of a 7-membered ring
20 is preferable and, particularly, an isomer in which the absolute configuration at a 3-position is the R configuration, and the absolute configuration at a 5-position is the S configuration is preferable. In addition, the compound may be a racemate or an optically active
25 isomer. The optically active isomer can be separated from

a racemate by the known optical resolution means.

As the compound represented by the formula (Ic) of the present invention or a salt thereof, specifically, the following are preferable:

- 5 N-propanesulfonyl-[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetamide, or a salt thereof,
- (2R)-2-[[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropionic acid, or a salt thereof,
- 10 3-[3-[[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminophenyl]propionic acid, or a salt thereof,
- 15 4-[[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminobutanoic acid, or a salt thereof,
- trans-4-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimethylpropyl)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-aminomethyl-1-cyclohexanecarboxylic acid, or a salt thereof,
- 20 trans-4-[[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-aminomethyl-1-cyclohexanecarboxylic acid, or a salt thereof,
- 25

3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimethylpropyl)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-fluorophenyl]propionic acid, or a salt thereof,

5 3-[3-[[[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-methylphenyl]propionic acid, or a salt thereof,

10 3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimethylpropyl)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-methylphenyl]propionic acid, or a salt thereof,

15 3-[3-[[[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminomethyl]phenyl]propionic acid, or a salt thereof,

20 3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimethylpropyl)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminomethyl]phenyl]propionic acid, or a salt thereof,

3-[3-[[[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-methoxyphenyl]propionic acid, or a salt thereof,

25 2-[2-[[[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(3-

hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]ethyl]furan-3-carboxylic acid, or a salt thereof,

3-[3-[[[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-fluorophenyl]propionic acid, or a salt thereof,

3-[3-[[[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminophenyl]propionic acid, or a salt thereof,

4-[3-[[[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-methoxyphenyl]butanoic acid, or a salt thereof,

5-[3-[[[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-methoxyphenyl]pentanoic acid, or a salt thereof,

5-[3-[[[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-fluorophenyl]pentanoic acid, or a salt thereof, and the like.

The compound represented by the formula (Ic) or a salt thereof can be produced according to the method disclosed,

for example, in gazettes such as EPA 567026, WO95/21834
(International Application based on Japanese Patent
Application No.6-15531) , EPA645377 (Application based on
Japanese Patent Application No.6-229159), and EPA 645378
5 (Application based on Japanese Patent Application No.6-
229160), and WO 01/98282 (International Application based
on Japanese Patent Application No.2000-190253), or a
similar method.

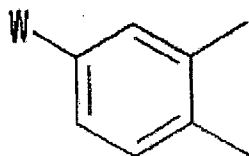
Also as a raw material compound for the compound
10 represented by the formula (I) of the present invention,
the same salts as those described above are used, and they
are not particularly limited as far as a reaction is not
affected.

Preferable examples of each definition in the compound
15 represented by the formula (II) are as follows.
Examples of the substituent for the "optionally substituted
benzene ring" represented by a ring A include halogen (e.g.
fluorine, chlorine, bromine, iodine), an optionally
substituted lower alkyl group of a carbon number of 1 to 4
20 (e.g. methyl, ethyl, propyl, butyl, tert-butyl, etc.), an
optionally substituted lower alkoxy group of a carbon
number of 1 to 4 (e.g. methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy,
butoxy, tert-butoxy, etc.), a hydroxyl group, a nitro group,
cyano and the like. The ring A may have 1 to 3, preferably
25 1 to 2 of these substituents. Alternatively, these

substituents adjacent to each other may form a ring.

Examples of the substituent in the optionally substituted lower alkyl group of a carbon number of 1 to 4 and in the optionally substituted lower alkoxy group of a carbon

5 number of 1 to 4 include a halogen atom (e.g. fluorine, chlorine, bromine, iodine) and the like, and such alky or alkyl group may be substituted with 1 to 3 of the substituents at any replaceable positions. As the ring A, a benzene ring substituted with a halogen atom is
10 preferable, and a benzene ring substituted with a chlorine atom is particularly preferable. As the ring A, a benzene ring represented by the formula:

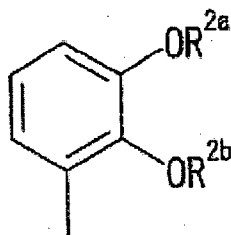


wherein W represents a halogen atom (e.g. fluorine,
15 chlorine, bromine, iodine), is preferable and, inter alia, it is preferable that W is a chlorine atom.

As the substituent in the "optionally substituted benzene ring" represented by the ring B, the same number of the same groups as the substituents which may be possessed
20 by the benzene ring in the "optionally substituted benzene ring" represented by the ring A as described above are used. As the ring B, a benzene ring substituted with a lower

119

alkoxy group of a carbon number of 1 to 4 is preferable and, inter alia, a benzene ring represented by the formula:



wherein R^{2a} and R^{2b} each independently represent a hydrogen atom or a lower alkyl group of a carbon number of 1 to 4 (e.g. methyl, ethyl, propyl, butyl), is preferable, and it is particularly preferable that both of R^{2a} and R^{2b} are a methyl group.

Examples of the aromatic ring in the "optionally further substituted aromatic ring" represented by the ring C include an aromatic hydrocarbon ring and an aromatic heterocycle. Examples of the aromatic hydrocarbon ring include a benzene ring, a naphthalene ring and the like, preferably a benzene ring. Examples of the aromatic heterocycle (aromatic heterocycle in the "optionally further substituted aromatic heterocycle" represented by the ring C") include an aromatic heterocycle contained at least one (preferably 1 to 4, more preferably 1 to 2) of 1 to 3 (preferably, 1 to 2) different heteroatoms selected from an oxygen atom, a sulfur atom and a nitrogen atom as atoms constituting a ring system (ring atoms).

Examples of the aromatic heterocycle include a 5- to

6-membered monocyclic aromatic heterocycle such as furan, thiophene, pyrrole, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, imidazole, pyrazole, 1,2,3-oxadiazole, 1,2,4-oxadiazole, 1,3,4-oxadiazole, furazan, 1,2,3-thiadiazole, 1,2,4-thiadiazole, 1,3,4-thiadiazole, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, tetrazole, pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, triazine and the like, and a 8- to 12-membered fused aromatic heterocycle such as benzofuran, isobenzofuran, benzo[b]thiophene, indole, isoindole, 1H-indazole, benzimidazole, benzoxazole, 1,2-benzisoxazole, benzothiazole, benzopyran, 1,2-benzisothiazole, 1H-benzotriazole, quinoline, isoquinoline, cinnoline, quinazoline, quinoxaline, phthalazine, naphthyridine, purine, pteridine, carbazole, α -carboline, β -carboline, γ -carboline, acridine, phenoxazine, phenothiazine, phenazine, phenoxathine, thianthrene, phenanthridine, phenathroline, indolizine, pyrrolo[1,2-b]pyridazine, pyrazolo[1,5-a]pyridine, imidazo[1,2-a]pyridine, imidazo[1,5-a]pyridine, imidazo[1,2-b]pyridazine, imidazo[1,2-a]pyrimidine, 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine, 1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine and the like (preferably, a heterocycle in which the 5- to 6-membered monocyclic aromatic heterocycle is fused with a benzene ring, or a heterocycle in which the same or different two 5- to 6-membered monocyclic aromatic heterocycles are fused, more preferably a heterocycle in

which the 5- to 6-membered monocyclic aromatic heterocycle is fused with a benzene ring).

As the ring C, a monocyclic aromatic heterocycle and a benzene ring are preferable and, inter alia, a 5-membered monocyclic aromatic heterocycle such as pyrazole, imidazole, thiazole, oxazole, isoxazole, 1,2,4-oxadiazole, and 1,3,4-oxadiazole is preferable.

In addition, the ring C may be any of an aromatic ring having a hydrogen atom which can be deprotonated, and an aromatic ring not having a hydrogen atom which can be deprotonated, and an aromatic ring not having a hydrogen atom which can be deprotonated is preferable. Examples of the aromatic ring not having a hydrogen atom which can be deprotonated include, in addition to an aromatic ring originally not having a hydrogen atom which can be deprotonated (e.g. a benzene ring, thiazole, oxazole, isoxazole, 1,2,4-oxadiazole, 1,3,4-oxadiazole), an aromatic ring in which a hydrogen atom which can be deprotonated is substituted (e.g. pyrrole, pyrazole and imidazole in which a hydrogen atom on a ring constituting nitrogen atom is substituted, or which are bound to X^{1a} and/or X^{1b} via a ring constituting nitrogen atom).

Examples of the substituent which may be possessed by the aromatic ring in the "optionally further substituted aromatic ring" represented by the ring C include (i) a

carboxyl group optionally esterified with an optionally halogenated C₁₋₆alkyl group or an optionally halogenated C₆₋₁₀aryl-C₁₋₄alkyl group (e.g. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, phenyl, benzyl, etc.), (ii) a
5 phosphoric acid group optionally mono- or di-substituted with an optionally halogenated C₁₋₆alkyl (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, etc.), or C₂₋₇alkanoyloxy-C₁₋₆alkyl such as an acetoxymethyl and a pivaloyloxymethyl group, (iii) a
10 sulfonic acid group, (iv) a sulfonamide group optionally substituted with an optionally halogenated C₁₋₆alkyl group or an optionally halogenated C₆₋₁₀aryl-C₁₋₄alkyl group (e.g. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, benzyl, etc.), (v) a hydroxyl group and a sulfhydryl group
15 optionally substituted with an optionally halogenated C₁₋₃alkyl group (e.g. methyl, ethyl, propyl, etc.), (vi) a carbamoyl group, (vii) a phenyl group which may be substituted with 1 to 5 substituents [e.g. a hydroxyl group, chlorine, fluorine, an aminosulfonyl group, an amino group
20 optionally substituted with a C₁₋₃alkyl group (e.g. methyl, ethyl, propyl, etc.)], and which may be bound via O or S, (viii) an amino group optionally mono- or di-substituted with an optionally halogenated C₁₋₃alkyl group (e.g. methyl, ethyl, propyl, etc.), (ix) a cyclic amino group optionally
25 substituted with 1 to 3 of C₁₋₃alkyl (e.g. methyl, ethyl,

etc.), benzyl, phenyl and the like (e.g. a 5- to 6-membered cyclic amino group optionally containing an oxygen atom, or a sulfur atom as a ring constituting atom in addition to a nitrogen atom, such as a cyclic amino group derived (by
5 removing one hydrogen atom) from a cyclic amine such as piperidine, pyrrolidine, morpholine, thiomorpholine, piperazine, 4-methylpiperazine, 4-benzylpiperazine, 4-phenylpiperazine, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, phthalimide and the like), (x) a 5- to 6-membered aromatic
10 heterocyclic group which contains 1 to 4 heteroatoms selected from N, O and S, and which may be bound via O or S (e.g. pyridyl, imidazolyl, indolyl, tetrazolyl, etc.), (xi) a halogen atom (e.g. chlorine, fluorine, bromine, iodine), (xii) a C₁₋₄alkyl group (e.g. methyl, ethyl, propyl,
15 isopropyl, butyl, tert-butyl, etc.), a C₁₋₄alkoxy group (e.g. methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, tert-butoxy, etc.) or a C₁₋₄alkylthio group (e.g. methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, tert-butylthio, etc.), each being optionally substituted with a substituent
20 selected from a halogen atom, a C₁₋₄alkoxy group, a C₁₋₄alkylthio group, carboxyl and phenyl, (xiii) a C₅₋₇cycloalkyl group (e.g. cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, etc.), (xiv) an optionally halogenated C₁₋₇alkanoyloxy (e.g. formyloxy, acetoxy, propionyloxy,
25 butyryloxy, tert-butoxycarbonyloxy, isobutyryloxy,

valeryloxy, pivaloyloxy etc). One to six, preferably one to three of these substituents can be present at replaceable positions. Alternatively, two substituents may be taken together to form C₃₋₆alkylene, C₃₋₆alkyleneoxy, C₃₋₆alkylenedioxy or the like. For example, when two adjacent substituents on a phenyl group are taken together to form C₄alkylene, a tetrahydronaphthyl group is formed.

Examples of the lower alkyl group in the "lower alkyl group optionally substituted with an optionally substituted hydroxyl group" represented by R¹ include C₁₋₆alkyl such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl and the like. Among them, a C₃₋₆alkyl group is preferable, and a C₄₋₅alkyl group is more preferable. Inter alia, a branched C₄₋₅alkyl group such as isobutyl, neopentyl and the like is preferable.

Examples of the substituent which may be possessed by the lower alkyl group in the "lower alkyl group optionally substituted with an optionally substituted hydroxyl group" represented by R¹ include a hydroxyl group optionally substituted with C₂₋₂₀alkanoyl or C₁₋₇alkyl. Examples of such substituents include, for example, a hydroxyl group, acetyloxy (acetoxy), propionyloxy, tert-butoxycarbonyloxy, palmitoyloxy, dimethylaminoacetyloxy, 2-aminopropionyloxy and the like. It may be substituted with 1 to 3 of such substituents at replaceable positions.

125

Examples of R^1 include 1-propyl, 1-isopropyl, 1-isobutyl, 1-neopentyl, 2,2-dimethyl-3-hydroxypropyl, 3-hydroxy-2-hydroxymethyl-2-methylpropyl, 3-acetoxy-2,2-dimethylpropyl, 3-acetoxy-2-hydroxymethyl-2-methyl-propyl, 3-acetoxy-2-acetoxymethyl-2-methylpropyl, [1-(hydroxymethyl)cyclobutyl]methyl and the like and, among them, 2,2-dimethyl-3-hydroxypropyl, 3-hydroxy-2-hydroxymethyl-2-methylpropyl, 3-acetoxy-2,2-dimethylpropyl, 3-acetoxy-2-hydroxymethyl-2-methyl-propyl, and 3-acetoxy-2-acetoxymethyl-2-methylpropyl are preferable.

Examples of the lower alkylene in the "optionally substituted lower alkylene" represented by X^{1a} include C_1 -alkylene such as methylene, dimethylene, trimethylene, tetramethylene, pentamethylene, hexamethylene and the like and, among them, straight C_{1-4} alkylene such as methylene, dimethylene, trimethylene, tetramethylene and the like is preferable, and straight C_{1-3} alkylene is more preferable.

As the substituent which may be possessed by the lower alkylene in the "optionally substituted lower alkylene" represented by X^{1a} , the same groups as the substituents which may be possessed by the aromatic ring in the "optionally further substituted aromatic ring" represented by the ring C as described above, and an oxo group are used, and 1 to 6, preferable 1 to 3 of such substituents can be present at replaceable positions.

170

As X^{1a} , a bond, and straight C_{1-3} alkylene are preferable, and methylene is particularly preferable.

Examples of the lower alkylene in the "optionally substituted lower alkylene" represented by X^{1b} include the same groups as examples of the lower alkylene in the "optionally substituted lower alkylene" represented by X^{1a} and, as the substituent which may be possessed by the lower alkylene in the "optionally substituted lower alkylene" represented by X^{1b} , the same number of the same groups as the substituents which may be possessed by the lower alkylene in the "optionally substituted lower alkylene" represented by X^{1a} are used.

As X^{1b} , a bond, and straight C_{1-3} alkylene are preferable, and a bond is particularly preferable.

As X^2 , a bond is preferable.

Examples of the "divalent hydrocarbon group" in the "optionally substituted divalent hydrocarbon group" represented by X^3 include a group formed by removing one hydrogen atom from a hydrocarbon group. Examples of the hydrocarbon group include a C_{1-7} straight or branched alkyl group (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, 1,1-dimethylethyl, n-pentyl, 3-methylbutyl, 2-methylbutyl, 1-methylbutyl, 1-ethylpropyl, n-hexyl, 4-methylpentyl, 3-methylpentyl, 2-methylpentyl, 2-ethylbutyl, 1-ethylbutyl, neopentyl, hexyl, heptyl), a C_{3-7} cycloalkyl

127

group (cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cyclohexylmethyl, etc.), a C₂₋₆ straight or branched alkenyl group (e.g. vinyl, allyl, isopropenyl, 2-methylallyl, 1-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 2-methyl-2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-ethyl-1-butenyl, 2-methyl-2-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 4-methyl-3-pentenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl, etc.), a C₆₋₁₀aryl group (e.g. a phenyl or naphthyl group) and a C₇₋₁₄arylalkyl group (e.g. benzyl, phenethyl, naphthylmethyl) and the like.

As the substituent which may be possessed by the "divalent hydrocarbon group" in the "optionally substituted divalent hydrocarbon group" represented by X³, the same substituents as the substituents which may be possessed by the lower alkylene in the "optionally substituted lower alkylene" represented by X^{1a}, and optionally halogenated C₁₋₆alkylidene (e.g. methylidene, ethylidene, propylidene, isopropylidene, butenylidene), vinylidene, cyclohexylidene, benzylidene and the like are used, and 1 to 6, preferably 1 to 3 of these substituents can be present at replaceable positions.

As the "divalent hydrocarbon group" in the "optionally substituted divalent hydrocarbon group" represented by X³, (1) straight or branched alkylene in which a carbon number constituting a straight-chain portion is 1 to 7 (preferably

1 to 4) (e.g. methylene, ethylene, trimethylene, tetramethylene, pentamethylene, hexamethylene, heptamethylene, propylene, ethylmethylene, ethylethylene, propylethylene, butylethylene, methyltetramethylene, methyltrimethylene), (2) a carbon chain containing a double bond, in which a carbon number constituting a straight-chain portion is 2 to 7 (preferably 2 to 4) (e.g. vinylene, propenylene, butenylene, butadienylene, methylpropenylene, ethylpropenylene, propylpropenylene, methylbutenylene, ethylbutenylene, propylbutenylene, methylbutadienylene, ethylbutadienylene, propylbutadienylene, pentenylene, hexenylene, heptenylene, pentadienylene, hexadienylene, heptadienylene), (3) phenylene (e.g. 1,2-phenylene, 1,3-phenylene, 1,4-phenylene), and (4) a divalent group obtained by combining phenylene and alkylene and/or alkenylene (e.g. $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$) are preferable.

As X^3 , C_{1-4} alkylene such as methylene, ethylene, trimethylene, tetramethylene and the like, vinylene, propenylene, and phenylene are preferable.

Examples of the "optionally esterified or amidated carboxyl group" represented by Y include carboxyl, lower alkoxy carbonyl of a carbon number of 2 to 7 (e.g. methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl,

sec-butoxycarbonyl, pentyloxycarbonyl, isopentyloxycarbonyl, neopentyloxycarbonyl), C₇₋₁₄aryloxycarbonyl (e.g. phenoxy carbonyl, 1-naphthoxycarbonyl), C₈₋₁₂aralkyloxycarbonyl (e.g. benzyloxycarbonyl), carbamoyl, N-C₁₋₆alkylcarbamoyl, N,N-diC₁₋₆alkylcarbamoyl, N-C₈₋₁₂aralkylcarbamoyl, N,N-diC₈₋₁₂aralkylcarbamoyl, 1-pyrrolidinylcarbonyl, piperidinocarbonyl, and morpholinocarbonyl. Among them, as Y, carboxyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl and the like are preferable, and carboxyl is particularly preferable.

The compound represented by the formula (II), whether it is a free compound or a pharmacologically acceptable salt, is included in the present invention. When the compound represented by the formula (II) has an acidic group such as a carboxyl group and the like, the compound may form salts with inorganic bases (e.g. alkali metals such as sodium, potassium, etc., alkaline earth metals such as calcium, magnesium, etc., transition metals such as zinc, iron, copper, etc.), or organic bases (e.g. organic amines such as trimethylamine, triethylamine, pyridine, picoline, ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, tris(hydroxymethyl)methylamine, dicyclohexylamine, N,N'-dibenzylethylenediamine, and t-butylamine, and basic amino acids such as arginine, lysine, ornithine).

When the compound represented by the formula (ii) of

the present invention has a basic group such as an amino group and the like, the compound may form salts with inorganic acids or organic acids (e.g. hydrochloric acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, carbonic acid, bicarbonic acid, formic acid, acetic acid, propionic acid, trifluoroacetic acid, fumaric acid, oxalic acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, succinic acid, malic acid, methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, etc.), or acidic amino acids such as aspartic acid and glutamic acid.

In the compound represented by the formula (II) or a salt thereof, asymmetric carbons are present at 3- and 5-positions, the compound may be a mixture of stereoisomers, and the isomers may be separated by the known means. A trans-entity being an isomer in which substituents at a 3-position and a 5-position are oriented in a reverse direction of each other to the plane of a 7-membered ring is preferable and, particularly, the absolute configuration represented by the formula [IIa] is preferable. In addition, the compound represented by the formula (II) or a salt thereof may be any of a racemate and an optically active isomer, and the optically active isomer can be separated from a racemate by the known optional resolution means.

As the compound represented by the formula (II) of the

present invention or a salt thereof, specifically, the following are particularly preferable:

(1) a compound in which X^{1b} is a bond, and Y is an optionally esterified carboxyl group;

5 (2) a compound in which a ring A is a benzene ring substituted with a halogen atom;

(3) a compound in which a ring B is a benzene ring substituted with a lower alkoxy group;

10 (4) a compound in which a ring C is an optionally further substituted monocyclic aromatic heterocycle;

(5) a compound in which a ring C is an optionally further substituted benzene ring;

15 (6) a compound in which a ring C is an optionally further substituted aromatic ring not having a hydrogen atom which can be deprotonated;

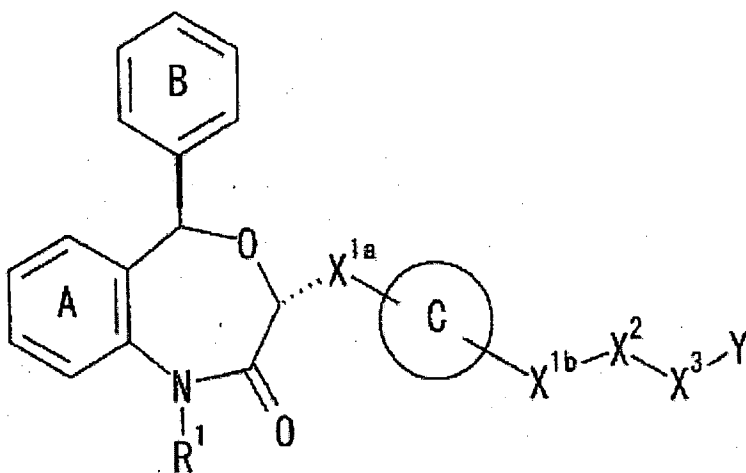
(7) a compound in which X^{1a} is C_{1-3} alkylene;

(8) a compound in which X^2 is a bond;

(9) a compound in which X^3 is C_{1-4} alkylene;

(10) a compound in which the formula (II) is the formula

20 (IIa):



wherein each of symbols is as defined in the formula (II);

(11) 3-(2-{3-[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]propyl}-1,3-thiazol-5-yl)propionic acid, 3-(2-{2-[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]ethyl}-1,3-thiazol-4-yl)propionic acid, or a salt thereof;

(12) (2-{[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(3-hydroxy-2,3-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]methyl}-1,3-oxazol-5-yl)propionic acid, (2-{[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]methyl}-1,3-oxazol-5-yl)acetic acid, or a salt thereof;

(13) 5-(3-{[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]methyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pentanoic acid, 5-(3-{[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(3-

hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl)methyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pentanoic acid, 5-(3-{[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimethylpropyl)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl)methyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pentanoic acid, (4-{[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl}phenyl)acetic acid, or salts thereof.

10 The compound represented by the formula (II) can be produced by the method described, for example, in WO2005/012272 gazette.

 The SSI compound represented by the formulas (I) and (II) used in the present invention has low toxicity (e.g. more excellent as a drug from a viewpoint of acute toxicity, chronic toxicity, genotoxicity, reproductive toxicity, cardiotoxicity, drug interaction, and carcinogenicity), and can be safely used as it is as a drug, or as a pharmaceutical composition by mixing with the known per se pharmaceutically acceptable carrier, in a mammal (e.g. human, monkey, cow, horse, pig, mouse, rat, hamster, rabbit, cat, dog, sheep, gout etc.),

20 For implementation of the present invention, use of the SSI compound represented by the formulas (Ib) and (II) is preferable.

In the agent of the present invention, a compound having an inhibitory effect on squalene synthase, or a prodrug thereof, or salt thereof which is an active ingredient (hereinafter, referred to as "SSI compound or prodrug thereof" in some cases) may be administered as bulk, but usually administered in a form prepared according to a conventional method using an appropriate amount of an appropriate carrier for formulation, for example, an excipient (e.g. calcium carbonate, kaolin, sodium hydrogencarbonate, lactose, starches, crystalline cellulose, talc, granulated sugar, porous substance etc.), a binder (e.g. dextrin, gums, alcoholized starch, gelatin, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, pullulan etc.), a disintegrating agent (e.g. carboxymethylcellulose calcium, croscarmellose sodium, crospovidone, low-substituted hydroxypropylcellulose, partially pregelatinized starch etc.), a lubricant (e.g. magnesium stearate, calcium stearate, talc, starch, sodium benzoate etc.), a coloring agent (e.g. tar dye, caramel, iron sesquioxide, titanium oxide, riboflavin etc.), a corrigent (e.g. sweetener, perfume etc.), a stabilizer (e.g. sodium sulfite etc.) and a preservative (e.g. parabens, sorbic acid etc.). The agent of the present invention including the above preparation appropriately contains the SSI compound or a prodrug thereof at an effective amount

for treating and preventing a disease. A content of the SSI compound or a prodrug thereof in the preparation of the present invention is usually 0.1 to 100% by weight of a whole preparation. In addition, the preparation used in the present invention may contain a pharmaceutical component other than the SSI compound or a prodrug thereof as an active ingredient, and the component is not particularly limited as far as an object of the present invention is attained, and the component can be used at an appropriate blending ratio. As specific examples of the dosage form, for example, tablets (including sugar-coated tablets, film-coated tablets), pills, capsules, granules, fine granules, powders, syrups, emulsions, suspensions, injectables, sustained-release injectables, inhalants, ointments and the like are used. These preparations are prepared according to a conventional method (e.g. the method described in Japanese Pharmacopoeia).

Specifically, for producing tablets, the SSI compound or a prodrug thereof, as it is, is mixed homogeneously after adding an excipient, a binder, a disintegrating agent or other additive, the mixture is converted into granules by an appropriate method, a lubricant or the like is added, and this is compression-molded. Alternatively, the SSI compound or a prodrug, as it is or after homogenously mixing following addition of an excipient, a binder, a

disintegrating agent or other appropriate additive, is directly compression-molded. Alternatively, granules which have been prepared in advance, as it is or after homogenously mixing following addition of an appropriate additive, may be compression-molded. In addition, if necessary, a coloring agent, a corrigent and the like can be added to the agent of the present invention. Further, the agent of the present invention can be coated with an appropriate coating agent. For producing injectables, an amount of the SSI compound or a prodrug thereof is dissolved, suspended or emulsified in water for injection, a physiological saline, Ringer's solution or the like in the case of an aqueous solvent, or usually in a vegetable oil in the case of a non-aqueous solvent, to a given amount, or an amount of the SSI compound or a prodrug thereof is taken, and sealed into a container for injection, thereby, injectables can be prepared.

As a carrier for an oral preparation, substances which are usually used in the pharmacy field such as starch, mannitol, crystalline cellulose, carboxymethylcellulose sodium and the like are used. As the carrier for injection, for example, distilled water, a physiological saline, a glucose solution, an infusion or the like is used. Additionally, additives which are generally used in preparations may be appropriately added.

In addition, the preparation of the present invention can be also used as a sustained release preparation. As the sustained release preparation, a microcapsule (e.g. microsphere microcapsule, microparticle etc.) prepared, for example, by an drying-in-water method (o/w method, w/o/w method etc.), a phase separation method, a spray drying method or a similar method can be administered as it is, or after this microcapsule or a spherical, needle-like pellet-like, film-like or cream-like pharmaceutical composition as a raw material substance is formulated into various dosage forms. Examples of the dosage forms include parenteral preparations (e.g. intramuscular, subcutaneous, intraorgan injectables, or implant; transmucosal preparation into nasal cavity, rectum, uterine etc.), and oral preparations (e.g. hard capsules, soft capsules, granules, powders, suspensions etc.).

In the case where the sustained release preparation is an injectable, the microcapsule together with a dispersant (e.g. surfactant such as Tween 80, HCO-60 etc.;

polysaccharides such as carboxymethylcellulose, sodium alginate, sodium hyaluronate etc.); protamine sulfate, polyethylene glycol etc.), a preservative (e.g. methylparaben, propylparaben etc.), an isotonic (e.g. sodium chloride, mannitol, sorbitol, glucose etc.), a local anesthetic (e.g. xylocaine hydrochloride, chlorobutanol

etc.) and the like is formulated into an aqueous suspension. Alternatively, the microcapsule together with a vegetable oil (e.g. sesame oil, corn oil etc.) or the oil mixed with a phospholipid (e.g. lecithin etc.), or with a medium chain
 5 fatty acid triglyceride (e.g. Myglyol 812 etc.) is dispersed into an oily suspension, to obtain a sustained release injectable.

When the sustained release preparation is a microcapsule, an average particle diameter thereof is about
 10 0.1 to about 300 μm , preferably about 1 to about 150 μm , further preferably about 2 to about 100 μm .

For formulating the microcapsule into a sterile preparation, there are a method of rendering all preparation steps sterile, a method of sterilizing with a
 15 gamma-ray, a method of adding an antiseptic and the like, being not limiting.

A dose of the agent of the present invention is different depending on an administration route, a symptom, an age or a weight of a patient and the like and, for
 20 example, when orally administered to an adult patient as a preventive or a remedy for arteriosclerosis, it is desirable that the agent is administered at a daily dose of 1 to 400 mg/day, preferably 6 to 120mg/day as expressed by the SSI compound, by dividing into one or several portions.
 25 An administration route may be either oral or parenteral.

In addition, a dose of the sustained release preparation as an example of the agent of the present invention varies depending on an administration route, a symptom, an age or a weight of a patient and the like, as well as a lasting time of release, but is not particularly limited as far as it is such an amount that an effective concentration of an active ingredient is retained in a body. An administration time can be appropriately selected depending on the circumstances, such as once every 1 to 3 days or every 1 week to 3 months.

The SSI compound can be used in combination with other drug and a surgical procedure. Therefore, the present invention also provides a joint use agent comprising a combination of the SSI compound and other drug.

Examples of a drug which can be used in combination with the SSI compound in the joint use agent of the present invention (hereinafter, abbreviated as combination drug in some cases) include a drug having the xanthoma treating effect other than the SSI compound, and a drug exhibiting the preventing or treating effect on any of various diseases which promote formation of xanthoma.

Examples of the drug having the xanthoma treating effect other than the SSI compound include a hyperlipemia treating drug such as a HMG-CoA reductase inhibitor (see, for example, US No.4,444,784 gazette), probucol, a fibrate

drug, cholesterol absorption inhibitor (e.g. ezetimibe) and the like; a compound which is disclosed as the general formula (I) in US Application Publication 2003/0171251 gazette; a benzofuran derivative disclosed as the general formula (I) in US No.6,653,346 gazette; a nicotinic acid preparation; an anion exchange resin such as cholestyramin; and the like, being not limiting.

Examples of the drug having the xanthoma treating effect other than the SSI compound include a HMG-CoA reductase inhibitor (see, for example, US 4,444,784 gazette), a compound disclosed as the general formula (I) in US Application Publication 2003/0171251 gazette, a benzofuran derivative disclosed as the general formula (I) in US No.6,653,346 gazette, a fibrate drug, a nicotinic acid preparation, an anion exchange resin such as cholestyramin, cholesterol absorption inhibitor ezetimibe and the like, being not limiting.

On the other hand, as various diseases and factors of promoting xanthoma formation, autoimmune hyperlipemia, biliary obstructive hepatic disease, inflammatory disease, and extraneous stimulation (ultraviolet ray, physical load) are known, and examples of a drug exhibiting the preventing or treating effect on any one of them include anti-inflammatory drug, anti-rheumatoid drug, antibacterial drug, anti-fungal drug, anti-viral drug, anti-allergic drug,

anti-angiopathic drug, anti-cancer drug, and bile acid preparation, being not limiting.

More specifically, examples of the anti-inflammatory drug include non-steroidal anti-inflammatory agent which is
 5 a cyclooxygenase (COX) inhibitor (e.g. salicylic acid drug such as various aspirins, anthranilic drug such as mefenamic acid, and flufenamic acid, indolacetic acid drug such as indometacin, sulindac, and acemetacin, phenylacetic acid drug such as diclofenac, and fenbufen, propionic drug
 10 such as ibuprofen, ketoprofen, roxoprofen, naproxen, and tiaprofen, oxicam drug such as piroxicam, tenoxicam, and ampiroxicam, pyrazolone drug such as ketophenylbutazone.), an anti-cytokine drug (e.g. anti-cytokine antibody such as anti-TNF- α antibody, and anti-IL-6 antibody, antisense
 15 oligonucleotide for cytokine gene, cytokine-binding protein etc.).

Examples of the anti-rheumatoid drug include gold preparation such as sodium aurothiomalate, and auranofin, penicillamine drug such as bucillamine and penicillamine,
 20 lobenzarit drug such as lobenzarit disodium, acritat, salazosulfapyridine, methotrexate, mizoribine, cyclosporine, azathioprine, cyclophosphamide, and prednisolone farnesylate.

Examples of the antibacterial agent include a
 25 penicillin antibiotic (e.g. sawacillin, pasetocin,

yamacillin, bacacil, viccillin, pentrex etc), a cephem antibiotic (e.g. keflex, kefral, cefzon, tomiron, cefspan, pansporin etc.), a macrolide antibiotic (e.g. erythrocin, clarith, klaricid, rulid, josamycin etc). a tetracyclin antibiotic (e.g. minomycin, vibraromycin, hydramycin, ledermycin etc.), a phosphomycin antibiotic (e.g. fosmicin, eukocin etc.), an aminoglycoside antibiotic (e.g. kanamycin etc.), a new quinolone antibacterial agent (e.g. cravit, tarivid, baccidal, tosuxacin, ozex etc.). Examples of the anti-fungal drug include a polyene anti-fungal drug (e.g. trichomycin, amphotericin B, nystatin etc.), an imidazole anti-fungal drug (e.g., econazole, miconazole, clotrimazole etc.), a triazole anti-fungal drug (e.g. fluconazole, itraconazole, fluconzole etc.), an allylamine anti-fungal drug (e.g. butenafine, terbinafine hydrochloride etc.), a flucytosine (5-FC) anti-fungal drug (e.g. flucytosine etc.). Examples of the anti-viral drug include a nucleic acid synthesis inhabiting anti-viral drug (e.g. acyclovir, ganciclovir, vidarabine, foscarnet, zidovudine, lamivudine, didanosine etc.), an intracellular entry inhibiting anti-viral drug (e.g. amantadine, zanamivir, oseltamivir etc.), a host infection defending ability enhancing anti-viral drug (e.g. interferon, isoprinosine etc.).

Examples of the anti-allergic drug include an anti-histamic anti-allergic drug (e.g. ketotifen, azelastine,

oxatomide, mequitazine, epinastine hydrochloride, terfenadine etc.), a non-anti-histamic anti-allergic drug (e.g. ozagrel hydrochloride, sodium cromoglicate, tranilast, repirinast, amlexanox etc.).

5 Examples of the anti-angiopathic drug include cilostazol, abciximab and the like.

 Examples of the anti-cancer drug include a molecule targeting drug (e.g. trastuzumab, rituximab, imatinib, gefitinib etc.), an alkylating drug (e.g. cyclophosphamide, 10 cisplatin, etc.), a metabolism antagonist (e.g. methotrexate, 6-mercaptopurine, 5-FU etc.), an antibiotic (e.g. bleomycin, adriamycin, actinomycin D etc.), a plant alkaloid (e.g. vincristine, vinblastine, paclitaxel etc.), and a hormone (e.g. prednisolone, tamoxifen etc.).

15 Examples of the bile acid preparation include chenodeoxycholic acid preparations, ursodeoxycholic acid preparation and the like.

 An administration form of the SSI compound and the concomitant drug used in the present invention is not particularly limited. The SSI compound and the concomitant 20 drug may be combined upon administration. Examples of such administration form include (1) administration of a single preparation obtained by formulating the SSI compound and the concomitant drug into a preparation simultaneously 25 (so-called combined preparation), (2) simultaneous

144

administration of two kinds of preparations obtained by
formulating the SSI compound and the concomitant drug into
preparations separately through the same administration
route, (3) administration of two kinds of preparations
5 obtained by formulating the SSI compound and the
concomitant drug into preparations separately through the
same administration route with a time lag, (4) simultaneous
administrations of two kinds of preparations obtained by
formulating the SSI compound and the concomitant drug into
10 preparations separately through different administration
routes, and (5) administration of two kinds of preparations
obtained by formulating the SSI compound and the
concomitant drug into preparations separately through
different administration routes with a time lag (e.g.
15 administration in an order of SSI compound → concomitant
drug, or administration in reverse order).

In the present invention, for examples, when referred
to the "combination use of the SSI compound and the
concomitant drug", combination use of both drugs in any
20 form of the aforementioned administration forms is meant
and, when referred to the "agent obtained by combining the
SSI compound and the concomitant drug", an agent prepared
for combination use of both drugs in any form of the
aforementioned administration forms is meant.

25 In addition, upon combination use with the

JCS

concomitant drug, it can be grasped that the SSI compound enhances the treating or preventing effect of other joint use drug on xanthoma.

A dose of the concomitant drug can be appropriately selected based on a dose which is clinically used. In addition, a ratio of blending the SSI compound and the concomitant drug can be appropriately selected depending on a kind of the concomitant drug, an administration subject, an administration route, a subject disease, a symptom, and a combination. For example, when the HMG-CoA reductase inhibitor is administered as the concomitant drug to a human, the SSI compound may be used at 0.01 to 100 parts by weight relative to 1 part by weight of the HMG-CoA reductase inhibitor.

Since the compound having the xanthoma improving effect exhibits the preventing or treating effect on damage of a tissue, or dysfunction as described above, the SSI compound, as it is or together with an additive such as an appropriate excipient and the like, can be used for preventing damage or degeneration of a skin, as a skin external agent other than a drug (quasi-drug, cosmetic etc.; hereinafter, simply abbreviated as "external agent of the present invention" in some cases).

The external agent of the present invention can take a form of aqueous solutions, oily solutions, other solutions,

146

emulsions, creams, gels, suspensions, microcapsules, powders, granules or the like. After formulated into these forms by the known per se method, the external agent of the present invention can be applied, stuck or sprayed to a body, as lotion preparations, emulsion preparations, cream preparations, ointment preparations, plasters preparations, cataplasm preparations, aerosol preparations or the like.

Into the external agent of the present invention, in addition to excipients, perfumes and the like which are usually used, fats or oils, surfactants, antiseptics, metal ion sequesting agents, water-soluble polymers, thickening agents, powder components, ultraviolet-ray defending agents, humectants, other drug efficacy components, antioxidants, pH adjusting agents, detergents, drying agents, emulsifiers and the like can be appropriately blended.

Examples of the fats or oils include liquid fat or oil (e.g. avocado oil, camellia oil etc.), solid fat or oil (e.g. cacao butter, palm oil, horse butter, hardened palm oil etc.), waxes (e.g. beeswax, candelilla wax, cotton wax, carnauba wax), hydrocarbon oil (e.g. liquid paraffin, paraffin etc.), higher fatty acid (e.g. lauric acid, myristic acid, palmitic acid, stearic acid, oleic acid, etc.), higher alcohol (e.g. linear alcohol such as lauryl alcohol etc.), branched alcohol such as monostearyl glycerin ether (batyl alcohol) etc.), synthetic ester oil (e.g.

isopropyl myristate, cetyl octanoate etc.), silicones (e.g. chain-like polysiloxane such as dimethylpolysiloxane etc., cyclic polysiloxane such as decamethylpolysiloxane etc., silicone resin forming 3-dimensional network structure, 5 silicone gum etc.).

Examples of the surfactant include anionic surfactant (e.g. sodium laurate, sodium lauryl sulfate, lauroylsarcosine sodium, hardened palm oil fatty acid glycerin sodium sulfate, turkey red oil etc.), cationic 10 surfactant (e.g. stearyltrimethylammonium chloride, polyamine fatty acid derivative, amyl alcohol fatty acid derivative, benzalkonium chloride etc.), amphoteric surfactant (e.g. imidazolin amphoteric surfactant such as 2-undecyl-N,N,N-(hydroxyethylcarboxymethyl)-2-imidazolin 15 sodium etc., betaine surfactant such as 2-heptadecyl-N-carboxymethyl-N-hydroxyethylimidazoliumbetaine etc.), noionic surfactant (e.g. sorbitan fatty acid esters such as sorbitan monooleate etc., glycerin polyglycerin fatty acids such as monocottonseed oil fatty acid glycerin etc., 20 propylene glycol fatty acid esters such as monostearic acid propylene glycol etc., hardened castor oil derivative, polyoxyethylene-methylpolysiloxane copolymer etc.)

Examples of the antiseptic agent include methylparaben, ethylparaben, butylparaben and the like.

25 Examples of the methyl ion sequestering agent include

sodium edatate salt, EDTA and the like.

Examples of the water-soluble polymer include natural polymers (e.g. plant polymers such as gum arabic, tragacanth gum, starch, glycyrrhizic acid etc., microorganism polymers such as xanthan gum, dextrin, pullulan etc., animal polymers such as collagen, casein, albumin, gelatin etc.), semisynthetic polymers (starch polymers such as dextrin, methylhydroxypropylstarch etc., cellulose polymers such as methylcellulose, nitrocellulose, methylhydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose, carboxymethylcellulose sodium (CMC), crystalline cellulose etc., aliginate polymers such as sodium aliginate, alginic acid propylene glycol ester etc.), synthetic polymers (e.g. vinyl polymers such as polyvinyl alcohol, polyvinylpyrrolidone, carboxyvinyl polymer etc., polyoxyethylene polymers such as polyethylene glycol 2000, 4000, 6000 etc., polyoxyethylene polyoxypropylene copolymer polymers, acryl polymers such as polysodium acrylate, polyacrylamide etc., polyethyleneimine, cation polymer etc.), inorganic polymers (e.g. bentonite, magnesium aluminum silicate, anhydrous silicic acid etc.).

Examples of the powder component include inorganic powders such as talc, kaolin, mica, magnesium carbonate, aluminum silicate, metal tungstate, silica, zeolite, barium sulfate, calcinated calcium sulfate (calcinated terra alba),

calcium phosphate, hydroxyapatite, metal soap (zinc myristate, calcium palmitate, aluminum stearate), boron nitride, etc., organic powders such as polyamide resin powder (nylon powder), polyethylene powder, styrene-acrylic acid copolymer resin powder, cellulose powder, etc., inorganic white pigments such as titanium dioxide, zinc oxide etc., inorganic red pigments such as iron oxide (colcothar), iron titanate, etc., inorganic brown pigments such as γ -iron oxide, etc., inorganic yellow pigments such as yellow iron oxide, etc., inorganic black pigments such as black iron oxide, etc., inorganic purple pigments such as Mango Violet, etc., inorganic green pigments such as chromium oxide, etc., inorganic blue pigments such as ultramarine, etc., pearlescent pigments such as titanium oxide-coated mica, etc., metal powder pigments such as aluminum powder, etc., organic pigments such as zirconium, barium or aluminum lake such as Red No. 201, Red No. 202, Orange No. 203, Orange No. 204, Yellow No. 205, Yellow No. 401, Blue No. 404, Red No. 3, Red No. 104, Orange No. 205, Yellow No. 4, Yellow No. 5, Green No. 3, and Blue No. 1, natural colorants such as chlorophyll, β -carotene, etc., coloring materials such as Titan Yellow, Safflower Red, etc.

Examples of the ultraviolet-defending agent include ultraviolet-absorbing agents which chemically absorb ultraviolet (long wavelength ultraviolet light (UVA))

absorbing agents such as 4-methoxy-4'-tert-butylidibenzoylmethane, 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone, 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone derivatives, etc.; benzoic acid ultraviolet-absorbing agents such as paraaminobenzoic acid (PABA), etc., salicylic acid ultraviolet-absorbing agents such as dipropylene glycol salicylate, etc., cinnamic acid ultraviolet-absorbing agents such as octyl cinnamate, etc., medium wavelength ultraviolet light (UVB) absorbing agents such as camphor derivatives such as 3-(4'-methylbenzylidene)-d,l-camphor, etc.), and ultraviolet shielding agents which scatter and reflect ultraviolet light by the physical action (e.g. titanium oxide, talc, carmine, bentonite, kaolin, zinc oxide, etc.).

Examples of the moisturizer include polyethylene glycol, propylene glycol, glycerin, xylitol, sorbitol, maltitol, chondroitin sulfate, hyaluronic acid, mucoitinsulfuric acid, atelocollagen, cholesteryl-12-hydroxystearate, sodium lactate, bile salts, Chinquapin Rose extract, Yarrow extract and the like.

Examples of the other drugs efficacy component include skin-whitening agents such as arbutin, vitamin C and derivative thereof, kojic acid placenta extract, glutathione, saxifrage extract etc.; antiphlogistics such as glycyrrhizic acid derivatives, glycyrrhetic acid derivatives, salicylic acid derivatives, hinokitiol etc.;

157

activators such as royal jelly, photosensitizer, cholesterol derivatives etc., blood circulation promoting agents such as nonyllic acid vanillylamide, nicotinic acid benzyl ester capsaicin, caffeine, tannic acid, nicotinic acid tocopherol, acetylcholine etc.; anti-seborrhea agents such as sulfur, thianthol etc.; for diverse purposes, phellodendri cortex extract, gold thread extract, lithospermum root extract, peony extract, swertia japonica extract, sage extract, Japanese Medlar extract, carrot extract, aloe extract, Loofah extract, lily extract, saffron extract, hypericum extract, ononis spinosa root extract, rosemary extract, garlic extract; vitamins such as vitamins A, vitamins B2, vitamins C, pantothenic acid, nicotinic acid, vitamins E, vitamin P, biotin, etc.

A amount of the SSI compound contained in the present external agent is not particularly limited as far as it is a sufficient amount to exert the effect of preventing or treating tissue damage and in such a range that a living body is not adversely effected, but, for example, the compound can be blended in a range from about 0.01 to about 20% by weight.

Examples

The agent of the present invention can be produced, for example, by the following formulation.

In the following formulation, as components
(additives) other than an active ingredient, products
listed in Japanese Pharmacopoeia, Japanese Standards for
Pharmaceuticals or Standards for Pharmaceutical Additives
5 can be used.

Preparation Example 1

Capsule

(1) N-{[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimethylpropyl)-7-
10 chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-
4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl}piperidine-4-acetic acid

10 mg

(2) Lactose 90 mg

(3) Microcrystalline cellulose 70 mg

15 (4) Magnesium stearate 10 mg

One capsule 180 mg

(1), (2) and (3), and 1/2 of (4) are mixed, and granulated.
To this is added the remaining amount of (4), and the whole
is encapsulated into a gelatin capsule.

20

Preparation Example 2

Tablet

(1) N-{[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimethylpropyl)-7-
chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-
25 4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl}piperidine-4-acetic acid

		10 mg
(2)	Lactose	35 mg
(3)	Corn starch	150 mg
(4)	Microcrystalline cellulose	30 mg
5	(5) Magnesium stearate	5 mg

One tablet 230 mg

(1), (2) and (3), 2/3 of (4), and 1/2 of (5) are mixed, and granulated. The remaining amounts of (4) and (5) are added to this granule, and it is pressure-molded into a tablet.

10

Preparation Example 3

Injectable

(1) N-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimethylpropyl)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]piperidine-4-acetic acid

15

		10 mg
(2)	Inosit	100 mg
(3)	Benzyl alcohol	20 mg

One ampule 130 mg

20

(1), (2) and (3) are dissolved in distilled water for injection to a total amount of 2 ml, and the solution is sealed in an ampule. All steps are performed under the sterile conditions.

25

In order to demonstrate the "xanthomatosis-improving

134

activity" of the present invention, the results of a pharmacological test regarding the "xanthomatosis-inhibiting activity in a rabbit model" using one example of the agent of the present invention are shown below. This Example is merely illustrative, and does not limit the scope of the present invention at all.

Test compound 1: N-([(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimethylpropyl)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl}acetyl)piperidine-4-acetic acid

The test compound 1 is a compound described as Example 36 in JP-A 9-136880 gazette, and can be synthesized by the method described in the gazette, or the like.

Test Example 1 Xanthomatosis-inhibiting activity in rabbit model

Method:

A vehicle or the test compound 1 was orally administered to a 2 months old male WHHLM rabbit (10 to 11 animals/group) in an amount of 100, 200mg/kg in a mixed diet for 32 weeks. After the administration for 32 weeks, xanthoma was evaluated at the digital joints of forelegs and hind legs (Table 1). The extent of limb xanthoma was assessed by classifying into four stages: no occurrence (-),

dotting of granule (+), scattering (++), mass (+++).

Results:

[Table 1]

Distribution of Severity	-	+	++	+++	
Control	2	8	26	4	
Test compound 1 (100 mg/kg)	4	13	27	0	P=0.032
Test compound 1 (200 mg/kg)	0	29	15	0	P<0.025

*P<0.025 vs. the control values by one-tailed Shirley-

5 Williams' test

Industrial applicability

The present invention revealed that the SSI compound has the excellent xanthomatosis-improving activity. A pharmaceuticals comprising the compound according to the present invention is useful as an agent for preventing or treating xanthomatosis and an accompanying symptom, and has an extremely high utility value, for example, in the field of the pharmaceutical industry.

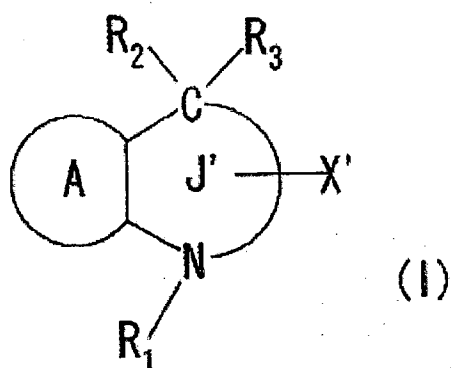
15

CLAIMS

1. An agent for preventing and/or treating xanthomatosis;
or physical dysfunction or cosmetic disorder resulting from
xanthoma formation, which comprises a compound having an
inhibitory effect on squalene synthase, its prodrug or its
salt.

2. The agent according to claim 1, which is a preventing
and/or treating agent for xanthomatosis.

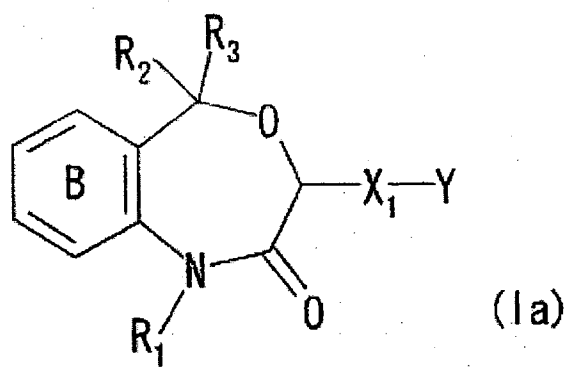
3. The agent according to claim 1, wherein the compound
having an inhibitory effect on squalene synthase is a
compound represented by the formula:



wherein R_1 represents a hydrogen atom or an optionally
substituted hydrocarbon group; R_2 and R_3 are the same or
different, and represent a hydrogen atom, an optionally
substituted hydrocarbon group or an optionally substituted
heterocyclic group; X' represents an optionally esterified
carboxyl group, an optionally substituted carbamoyl group,

an optionally substituted hydroxyl group, an optionally substituted amino group, or a group composed of an optionally substituted heterocyclic residue having a hydrogen atom which can be deprotonated; a ring A represents an optionally substituted benzene ring or an optionally substituted heterocycle; a ring J' represents a 7- or 8-membered heterocycle containing three or less heteroatoms as ring constituting atoms, and a ring J' may have a further substituent in addition to R₁, R₂, R₃ and X'.

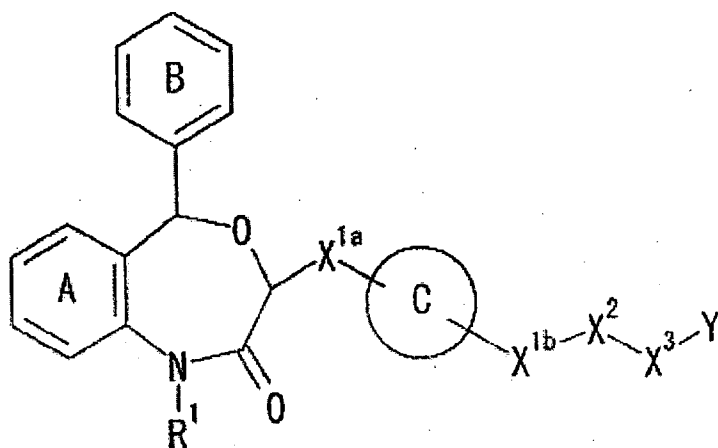
4. The agent according to claim 1, wherein the compound having an inhibitory effect on squalene synthase is a compound represented by the formula:



wherein R₁ represents an optionally substituted hydrocarbon group; R₂ and R₃ are the same or different, and represent a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon group; X₁ represents a divalent atom chain; Y represents an optionally substituted carbamoyl group; and a ring B represents an optionally substituted benzene ring.

5. The agent according to claim 1, wherein the compound having an inhibitory effect on squalene synthase is N-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimethylpropyl)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]piperidine-4-acetic acid.

6. The agent according to claim 1, wherein the compound having an inhibitory effect on squalene synthase is a compound represented by the formula:



(II)

wherein a ring A and a ring B each represent an optionally substituted benzene ring; a ring C represents an optionally further substituted aromatic ring; R¹ represents a lower alkyl group optionally substituted with an optionally substituted hydroxyl group; X¹ᵃ represents a bond or optionally substituted lower alkylene; X¹ᵇ represents a bond or optionally substituted lower alkylene; X² represents a

bond, -O- or -S-; X³ represents a bond or an optionally substituted divalent hydrocarbon group; and Y represents an optionally esterified or amidated carboxyl group.

5 7. The agent according to claim 1, wherein the compound having an inhibitory effect on squalene synthase is 3-(2-{3-[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]propyl}-1,3-thiazol-5-yl)propionic acid,
 10 3-(2-{2-[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]ethyl}-1,3-thiazol-4-yl)propionic acid,
 (2-{[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]methyl}-1,3-oxazol-5-yl)propionic acid,
 15 or
 (2-{[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]methyl}-1,3-oxazol-5-yl)acetic acid.

20

8. The agent according to claim 1, wherein the compound having an inhibitory effect on squalene synthase is 5-(3-{[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]methyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pentanoic
 25

160

acid,

5-(3-{[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimethylpropyl)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]methyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pentanoic

5 acid,

5-(3-{[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]methyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pentanoic acid, or
(4-{[(3R,5S)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl}phenyl)acetic acid.

9. A method for preventing and/or treating xanthomatosis; or physical dysfunction or cosmetic disorder resulting from xanthoma formation, which comprises administering an effective amount of a compound having an inhibitory effect on squalene synthase, its prodrug or its salt to a mammal.

10. Use of a compound having an inhibitory effect on squalene synthase, its prodrug or its salt for production of a preventing and/or treating agent for xanthomatosis; or physical dysfunction or cosmetic disorder resulting from xanthoma formation.

ABSTRACT

A preventive/remedy for xanthoma which contains a compound having an inhibitory effect on squalene synthase, its prodrug or its salt.

REMEDIO PARA XANTOMA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un remedio para el xantoma el cual comprende un compuesto que tiene un efecto inhibitorio sobre la escualeno sintasa, su profármaco o su sal, y similares.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La xantomatosis es un descubrimiento clínico en el cual los lípidos se depositan en la piel o tejidos conectivos, y los sitios de la deposición se encuentran en la piel de los párpados, palmas, tendones y lados de extensión articular y similares. Se sabe que los pacientes con xantoma palpebral, el cual se dice que aparece más frecuentemente, tienen una alta morbilidad de enfermedades coronarias. De esta manera, la terapia de la xantomatosis es significativa. Como un mecanismo de la formación del xantoma, se sabe que las lipoproteínas en el plasma escapan de un vaso sanguíneo debido a la estimulación mecánica o inflamación y luego las lipoproteínas son ingeridas por macrófagos, razón por la cual se localizan células en las cuales se acumula una gran cantidad de lípidos (células espumosas). Además, se cree que uno de los factores para la promoción o exacerbación del proceso de formación del xantoma es la hiperlipidemia

(hiperlipoproteinemia) y el tipo de un xantoma formado depende del tipo de hiperlipoproteinemia.

Es decir, en el caso de la hipercolesterolemia, particularmente la hipercolesterolemia familiar, se observan específicamente el xantoma tuberoso, xantoma tendinoso y xantoma palpebral. En el caso de la hipertrigliceridemia, se observa específicamente el xantoma eruptivo. En el caso de la hiperlipemia tipo III en la cual se incrementa una lipoproteína remanente, se observan específicamente el xantoma tuberoso eruptivo, xantoma palmar y xantoma estriado palmar. Por otra parte, se reporta que el xantoma palpebral no está acompañado por la hipercolesterolemia en algunos casos, preferiblemente en muchos casos, el nivel de lipoproteína (HDL)-colesterol de alta densidad es disminuido relativamente (véase el documento que no es patente 1).

De esta manera, todos los factores que contribuyen a la anormalidad de lípidos en el plasma inclusive la hipercolesterolemia, un cambio en la función de los vasos sanguíneos, activación de macrófagos y similares son importantes como factor promotor de la xantomatosis y una dosis de hiperlipidemia no conduce necesariamente al desarrollo del xantoma. Por ejemplo, un paciente en quien actúa preferiblemente un factor que contribuye a la infiltración, activación o similares de un macrófago es más probable que desarrolle la xantomatosis aún si el nivel de

lípidos en el plasma no es muy alto. Por la razón anterior, en el campo médico, además de una terapia dependiente de la clasificación de la hiperlipemia, se consideran las terapias en las cuales se enfocan otros factores de promoción de la
5 formación del xantoma.

Por lo tanto, un fármaco para utilizarse usualmente varía dependiendo del tipo de xantoma. Por ejemplo, el mejoramiento del nivel de lípidos en el suero es efectivo para el tratamiento de la xantomatosis hiperlipémica y una
10 terapia dietética o una administración de un fármaco de fibrato se selecciona para el tratamiento de la xantomatosis hipertrigliceridémica y la xantomatosis hiperlipémica tipo III. Para el tratamiento de la xantomatosis hipercolesterolémica, se selecciona una administración de un
15 inhibidor de HMG-CoA reductasa. Sin embargo, en el caso del tratamiento de la xantomatosis hipercolesterolémica familiar, el efecto de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa es insuficiente y es difícil de inducir la regresión del xantoma tuberoso y el xantoma tendinoso. Para el tratamiento del
20 xantoma palpebral, se espera que un inhibidor de la HMG-CoA reductasa sea ineficaz y el probcol es efectivo (véase el documento que no es patente 2).

Sin embargo, se reporta que un inhibidor de la HMG-CoA reductasa tiene una eficacia insuficiente (véase el
25 documento que no es patente 2) y que el probcol puede

conducir a un cardiograma anormal (extensión de QT) o una reducción en el nivel de HDL-colesterol (véase el documento que no es patente 3), aunque un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y el probcol los cuales son fármacos que disminuyen el colesterol inhiben la formación de xantomas o inducen la regresión de xantomas. En el caso del uso de un fármaco de fibrato el cual es un fármaco terapéutico para la hipertrigliceridemia, existe el temor de que se pueda inducir la hepatotoxicidad o miotoxicidad. Por lo tanto, no existe una terapia satisfactoria para la xantomatosis.

Aunque se ha sabido que un compuesto que tiene un efecto inhibitorio sobre la escualeno sintasa es útil como una medida preventiva o un remedio para la hiperlipemia, aterosclerosis y similares, un agente para disminuir los triglicéridos, un agente para incrementar el HDL-colesterol, un agente para incrementar la ubiquinona el cual tiene un efecto antioxidante y similares (por ejemplo véase los documentos de patente 1 a 5), nunca se ha reportado que un compuesto que tenga un efecto inhibitorio sobre la escualeno sintasa exhiba un efecto mejorador sobre la xantomatosis tanto in vitro como in vivo. Una persona experta en el campo no puede anticipar claramente que clase de efecto se produce sobre la xantomatosis si esos efectos se ejercen en combinación.

Además, un compuesto que tiene un efecto

166

inhibitorio sobre la escualeno sintasa puede utilizarse de manera segura para tratar la xantomatosis en un paciente quien es tratado escasamente con un fármaco existente (particularmente, un fármaco terapéutico para hiperlipidemia) tal como un inhibidor de HMG-CoA reductasa o probcol como se mencionara anteriormente. Por lo tanto, un compuesto que tiene un efecto inhibitorio sobre la escualeno sintasa es útil como un nuevo remedio para la xantomatosis el cual responde a estas necesidades médicas.

- 10 Documento de Patente 1: JP-A 6-239843
Documento de Patente 2: JP-A 8-157369
Documento de Patente 3: JP-A 9-136880
Documento de Patente 4: JP-A 2002-080468
Documento de Patente 5: JP-A 2002-205956
- 15 Documento que no es Patente 1: Bergman R, J Am Acad Dermatol vol. 30, 236-242 (1994)
Documento que no es Patente 2: Japan Clinic vol. 59, Supplemental Volumen 2, páginas 72-725, 2001
Documento que no es Patente 3: Chong PH and
20 Bachenheimer, Drugs vol. 60, 55-93 (2000)

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Problemas a ser resueltos por la invención

Como se describiera anteriormente, los fármacos
25 existentes los cuales se utilizan actualmente para tratar la

xantomatosis tienen un efecto terapéutico insuficiente o pueden tener un efecto secundario severo y por lo tanto no son necesariamente satisfactorios. De esta manera, se ha demandado un nuevo remedio para la xantomatosis que sea superior en un efecto terapéutico y seguridad.

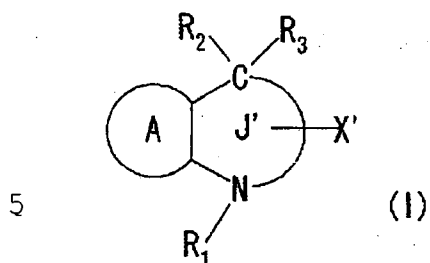
Medios para Resolver el Problema

En vista de las circunstancias anteriores, los presentes inventores estudiaron intensivamente y, como resultado, descubrieron por primera vez que un compuesto que tiene un efecto inhibitorio sobre la escualeno sintasa tiene una actividad para suprimir la formación de xantoma y una actividad para inducir la regresión del xantoma, dando por resultado la consumación de la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a:

- (1) un agente para prevenir y/o tratar xantomatosis; o una disfunción física o trastorno cosmético que resulta de la xantomatosis o formación de xantoma, el cual comprende un compuesto que tiene un efecto inhibitorio sobre la escualeno sintasa, su profármaco o su sal;
- (2) el agente de acuerdo con el artículo (1) anterior, el cual es un agente para prevenir y/o tratar la xantomatosis;
- (3) el agente de acuerdo con el artículo (1) anterior, en donde el compuesto que tiene un efecto inhibitorio sobre la escualeno sintasa es un compuesto representado por la

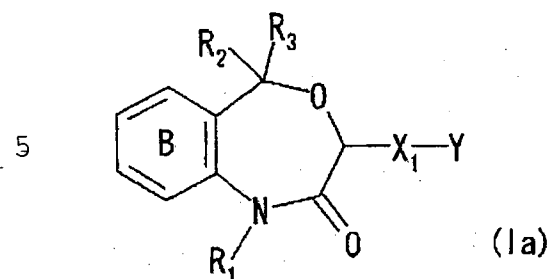
fórmula:



en donde R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo sustituido opcionalmente; R_2 y R_3 son los mismos o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo sustituido opcionalmente o un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente; X' representa un grupo carboxilo esterificado opcionalmente, un grupo carbamoilo sustituido opcionalmente, un grupo hidroxilo sustituido opcionalmente, un grupo amino sustituido opcionalmente o un grupo compuesto de un residuo heterocíclico sustituido opcionalmente que tiene un átomo de hidrógeno el cual puede ser desprotonado; un anillo A representa un anillo de benceno sustituido opcionalmente o un heterociclo sustituido opcionalmente; un anillo J' representa un heterociclo de 7 u 8 miembros que contiene tres o menos heteroátomos como átomos que constituyen el anillo y un anillo J' puede tener un sustituyente adicional además de R_1 , R_2 y X' ;

(4) el agente de acuerdo con el artículo (1) anterior, en donde el compuesto que tiene un efecto inhibitorio sobre la

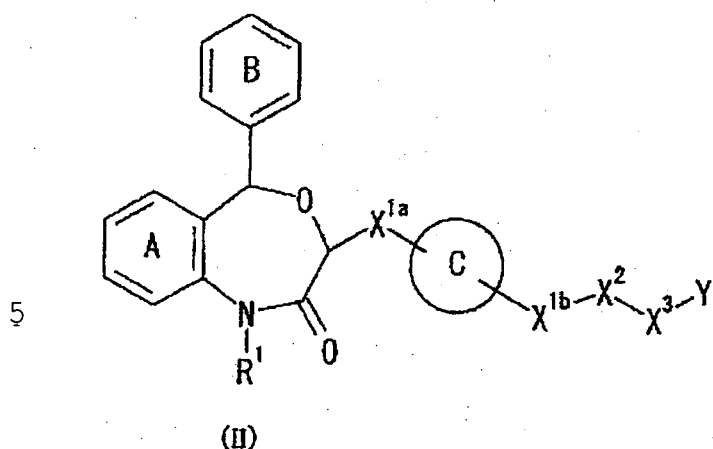
escualeno sintasa es un compuesto representado por la fórmula:



en donde R_1 representa un grupo hidrocarburo sustituido opcionalmente; R_2 y R_3 son los mismos o diferentes y
 10 representan un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo sustituido opcionalmente; X_1 representa una cadena de átomos divalente; Y representa un grupo carbamoilo sustituido opcionalmente; y un anillo B representa un anillo de benceno sustituido opcionalmente;

15 (5) el agente de acuerdo con el artículo (1) anterior, en donde el compuesto que tiene un efecto inhibitorio sobre la escualeno sintasa es ácido N-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]piperidin-4-acético;

20 (6) el agente de acuerdo con el artículo (1) anterior, en donde el compuesto que tiene un efecto inhibitorio sobre la escualeno sintasa es un compuesto representado por la fórmula:



en donde un anillo A y un anillo B representan cada uno un anillo de benceno sustituido opcionalmente; un anillo C
 10 representa un anillo aromático además sustituido opcionalmente; R¹ representa un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente por un grupo hidroxilo sustituido opcionalmente; X^{1a} representa un enlace o alquileo inferior sustituido opcionalmente; X^{1b} representa un enlace o
 15 alquileo inferior sustituido opcionalmente; X² representa un enlace, -O- o -S-; X³ representa un enlace o un grupo hidrocarburo divalente sustituido opcionalmente; e Y representa un grupo carboxilo esterificado o amidado opcionalmente;

20 (7) el agente de acuerdo con el artículo (1) anterior, en donde el compuesto que tiene un efecto inhibitorio sobre la escualeno sintasa es ácido 3-(2-{3-[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]propil}-1,3-tiazol-5-
 25 il)propiónico,

171

ácido 3-(2-{2-[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]etil}-1,3-tiazol-4-il)propiónico,

ácido (2-{[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]metil}-1,3-oxazol-5-il)propiónico,

o

ácido (2-{[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-isobutil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]metil}-1,3-

10 oxazol-5-il)acético;

(8) el agente de acuerdo con el artículo (1) anterior, en donde el compuesto que tiene un efecto inhibitorio sobre la escualeno sintasa es ácido 5-(3-{[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)pentanoico,

ácido 5-(3-{[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]metil}-1,2,4-oxadiazol-4-il)pentanoico,

20 ácido 5-(3-{[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)pentanoico o

ácido (4-{[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-

25 benzoxazepin-3-il]acetil}fenil)acético;

(9) un método para prevenir y/o tratar xantomatosis; o una disfunción física o trastorno cosmético que resulta de la formación de xantoma, el cual comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto que tiene
5 un efecto inhibitorio sobre la escualeno sintasa, su profármaco o su sal a un mamífero;

(10) el uso de un compuesto que tiene un efecto inhibitorio sobre la escualeno sintasa, su profármaco o su sal para la producción de un agente para prevenir y/o tratar
10 xantomatosis; o una disfunción física o trastorno cosmético que resulta de la formación de xantoma; y similares.

Efecto de la Invención

Puesto que un compuesto que tiene un efecto
15 inhibitorio sobre la escualeno sintasa utilizado en la presente invención tiene un excelente efecto mejorador de la xantomatosis, la presente invención puede proporcionar una medida preventiva y/o un remedio efectivo para un paciente para quien un remedio convencional es ineficaz y quien se
20 sujetó previamente a una terapia física tal como una cirugía de extirpación o un método de congelamiento.

El "efecto mejorador de la xantomatosis" en la presente invención se refiere a un efecto para la regresión o reducción del nivel de un síntoma de xantoma formado en un
25 cuerpo viviente debido a varios factores en comparación con

B3

el nivel antes de la administración o un efecto para suprimir el progreso de un síntoma del xantoma. El significado clínico del mismo es exhibir un efecto para tratar o prevenir la xantomatosis misma, así como también un efecto para tratar o
5 prevenir una disfunción física o trastorno cosmético que resulta de la formación de xantoma.

Los ejemplos del "xantoma" en la presente invención incluyen xantoma tuberoso, xantoma tendinoso, xantoma palpebral, xantoma eruptivo, xantoma tuberoso eruptivo,
10 xantoma palmar o xantoma estriado palmar y similares.

Los ejemplos de la "disfunción física que resulta de la formación de xantoma" en la presente invención incluyen el deterioro en una función motora, el deterioro en la funcionalidad, el deterioro en la cognición visual y
15 similares.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

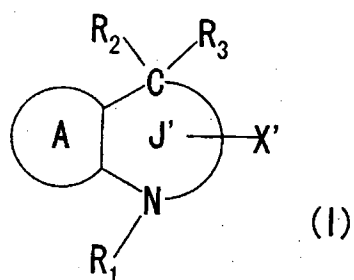
El "compuesto que tiene un efecto inhibitorio sobre la escualeno sintasa" utilizado en la presente invención
20 puede ser cualquier compuesto que tenga un efecto inhibitorio sobre la escualeno sintasa y los ejemplos del mismo incluyen las escualestatinas (por ejemplo patente norteamericana No. 5506262, patente norteamericana No. 5430055, patente norteamericana No. 5409950, patente norteamericana No.
25 5369125, documentos JP-A 7-173166, JP-A 9-124655, JP-A 9-

227566, Annual Review of Microbiology, Vol. 49, páginas 607-639, 1995, Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 38, páginas 3502-3513, 1995, Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 39, páginas 207-216, 1996, Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 39, páginas 1413-1422, 1996, etcétera), compuestos de ácido fosfórico y compuestos de ácido carboxílico los cuales son análogos de substrato (por ejemplo patente norteamericana No. 5374628, patente norteamericana No. 5441946, patente norteamericana No. 5428028, documentos JP-A 7-041554, WO 9504025, Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 38, páginas 2596-2605, 1995, Arzneimittel-Forschung Drug Research, Vol. 46, páginas 759-762, 1996, Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 31, páginas 1869-1871, 1988, Journal of Medicinal Chemistry, Vol.39, páginas 657-660, 1996, Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 39, páginas 661-664, 1996, etcétera), derivados de ácido carboxílico (por ejemplo documentos WO 9740006, WO 9633159, WO 9521834, WO 9748701, patente europea No. 645377, patente europea No. 645378, patente europea No. 814080, patente europea No. 790235, documentos JP-A 7-173120, JP-A 10-316634, JP-A 10-298134, JP-A 10-298177, JP-A 10-316617, JP-A 9-136880, WO 2000-00458, WO 2001-98282, WO 98-29380, Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, Vol. 5, páginas 1989-1994, Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, Vol.6, páginas 463-466, 1996, Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 40, páginas 2123-2125, 1997,

175

etcétera), compuestos de amina tales como derivados de quinuclidina (por ejemplo patente norteamericana No. 5385912, patente norteamericana No. 5494918, patente norteamericana No. 5395846, patente norteamericana No. 5451596, documentos JP-A 8-134067, JP-A 2000-169474, JP-A 10-152453, JP-A 2000-502716, WO 9403541, WO 9405660, WO 9535295, WO 9626938, WO 9531458, WO 9500146, WO 9725043, WO 9812170, etcétera), ácidos zaragózicos y equivalentes de los mismos. Inter alia, se prefiere un compuesto representado por la fórmula:

10

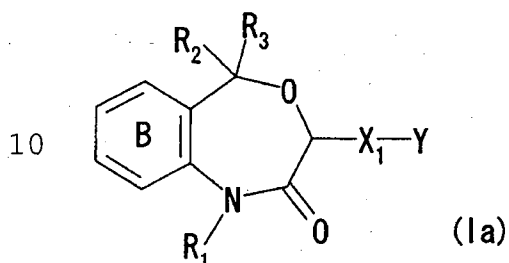


15 en donde R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo sustituido opcionalmente; R_2 y R_3 son los mismos o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo sustituido opcionalmente o un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente; X' representa un
20 grupo carboxilo esterificado opcionalmente, un grupo carbamoilo sustituido opcionalmente, un grupo hidroxilo sustituido opcionalmente, un grupo amino sustituido opcionalmente o un grupo compuesto de un residuo heterocíclico sustituido opcionalmente que tiene un átomo de
25 hidrógeno el cual puede ser desprotonado; un anillo A

176

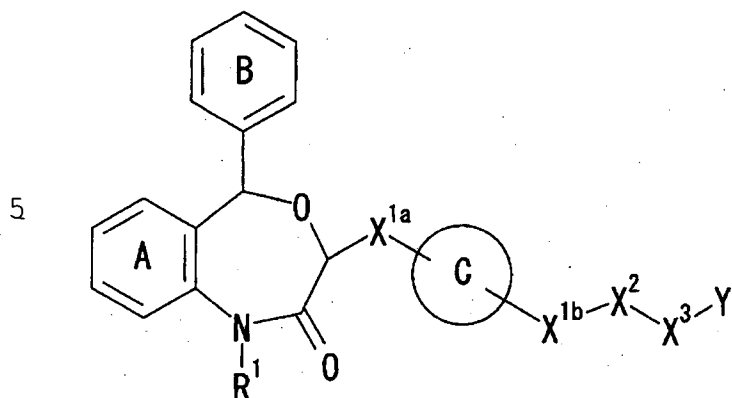
representa un anillo de benceno sustituido opcionalmente o un heterocíclico sustituido opcionalmente; un anillo J' representa un heterociclo de 7 u 8 miembros que contiene tres o menos heteroátomos como átomos que constituyen el anillo y un anillo J' puede tener un sustituyente adicional además de R_1 , R_2 , R_3 y X' ;

un compuesto representado por la fórmula:



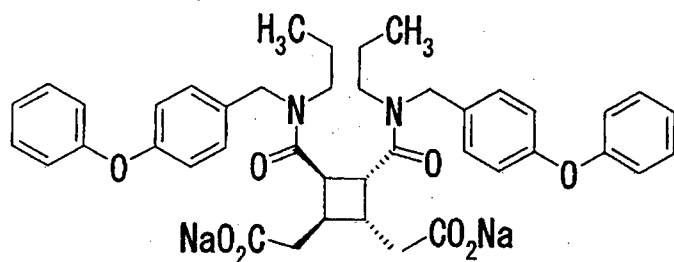
en donde R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo sustituido opcionalmente; R_2 y R_3 son los mismos o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo sustituido opcionalmente o un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente; X_1 representa un enlace o una cadena de átomos divalente; Y representa un grupo carboxilo esterificado opcionalmente, un grupo carbamoilo sustituido opcionalmente, un grupo hidroxilo sustituido opcionalmente, un grupo amino sustituido opcionalmente o un grupo compuesto de un residuo heterocíclico sustituido opcionalmente que tiene un átomo de hidrógeno el cual puede ser desprotonado; y un anillo B representa un anillo de benceno sustituido opcionalmente; y

un compuesto representado por la fórmula:



en donde un anillo A y un anillo B representan cada uno un
 10 anillo de benceno sustituido opcionalmente; un anillo C
 representa un anillo aromático además sustituido
 opcionalmente; R^1 representa un grupo alquilo inferior
 sustituido opcionalmente por un grupo hidroxilo sustituido
 opcionalmente; X^{1a} representa un enlace o un grupo alquileo
 15 inferior sustituido opcionalmente; X^{1b} representa un enlace o
 un grupo alquileo sustituido opcionalmente; X^2 representa un
 enlace, $-O-$ o $-S-$; X^3 representa un enlace o un grupo
 hidrocarburo divalente sustituido opcionalmente; e Y
 representa un grupo carboxilo esterificado o amidado
 20 opcionalmente.

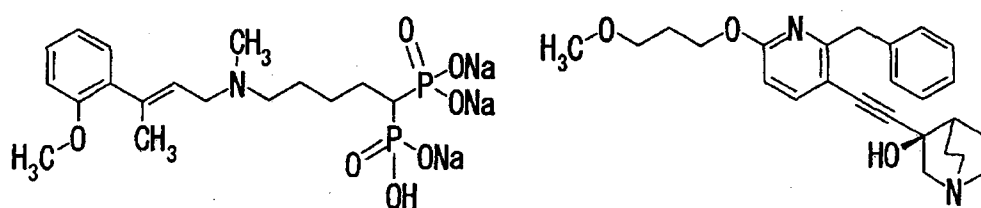
Los ejemplos de otros inhibidores de escualeno
 sintasa incluyen A-104109 (Abott Laboratories):



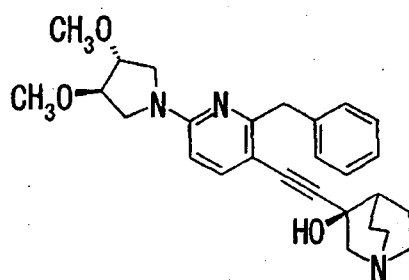
5

F-10863-A (ácido zaragózico D3, Sankyo),
 derivados de ácido bisfosfónico tales como ER-28448 y ER-27856 (profármaco ER-28448) y derivados de quinuclidina tales como ER-119884 y ER-132781 (Eisai):

10

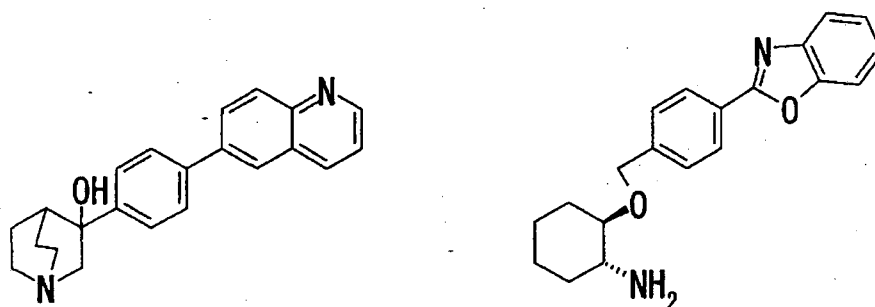


15



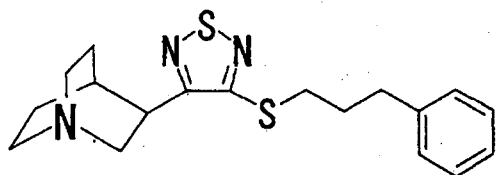
RPR-107393 y RPR-101821 (Aventis):

20

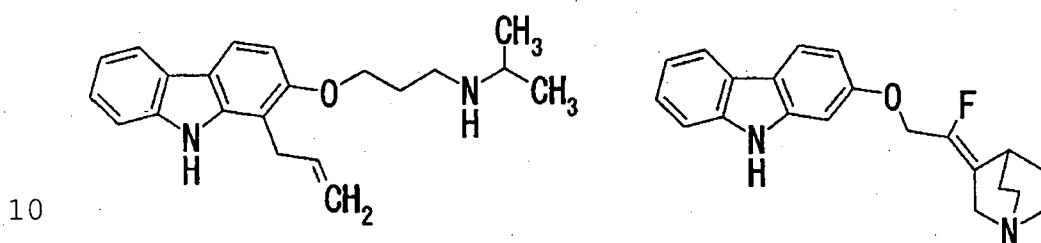


25

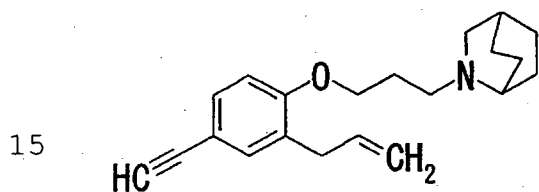
derivados de tiadiazol (Novonordisk):



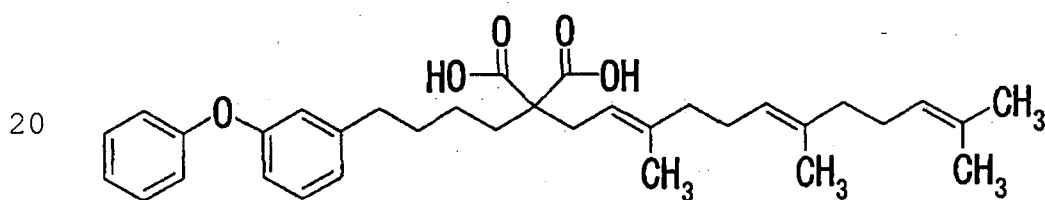
5 derivados de isopropilamina y derivados de quinuclidina (Yamanouchi):



derivados de isoquinuclidina (Kotobuki):

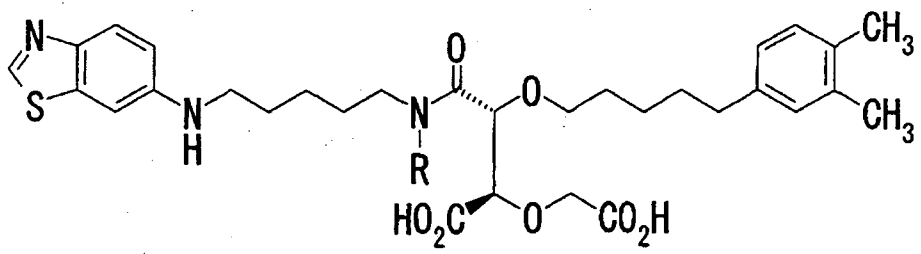


derivados de ácido malónico (Nippon Kayaku Co., Ltd.):

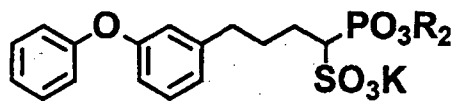


derivados de propionilo (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.):

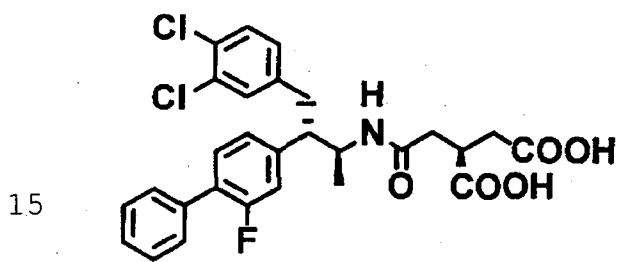
25



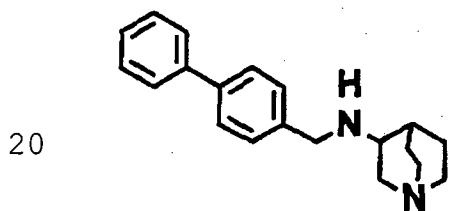
5 (en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo),
SQ-34919, SQ-32709, BMS-187745, BMS-188494 (Bristol Meyers
Squibb):



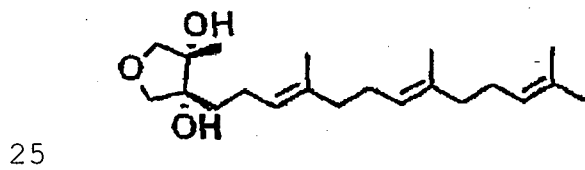
10 (en donde R es un átomo de potasio o $-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$), J-104118
(Merck):



derivados de quinuclidina (Astrazeneka):



SDZ-266-806 (Novartis):



181

y similares, y estos inhibidores de escualeno sintasa también pueden ser utilizados por el agente de la presente invención.

El "compuesto que tiene un efecto inhibitorio sobre la escualeno sintasa" utilizado en la presente invención
5 puede utilizarse en forma de una sal o un profármaco.

La "sal" del compuesto que tiene un efecto inhibitorio sobre la escualeno sintasa utilizada en la presente invención es preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable o una sal de adición de ácido
10 fisiológicamente aceptable. Los ejemplos de esta sal incluyen sales con ácidos inorgánicos (por ejemplo ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, etcétera) y sales con ácidos orgánicos (por ejemplo ácido acético, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido fumárico,
15 ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido bencensulfónico, etcétera). Además, cuando el "compuesto que tiene un efecto inhibitorio sobre la escualeno sintasa" utilizado en la presente invención tiene
20 un grupo ácido tal como ácido carboxílico, el "compuesto que tiene un efecto inhibitorio sobre la escualeno sintasa" puede formar una sal con una base inorgánica (por ejemplo un metal alcalino o metal alcalinotérreo tal como sodio, potasio, calcio o magnesio, o amoníaco o similares) o una base
25 orgánica (por ejemplo, tri-alquilamina de 1 a 3 átomos de

carbono tal como trietilamina o similares).

El "profármaco" del compuesto que tiene un efecto inhibitorio sobre la escualeno sintasa utilizado en la presente invención o una sal del mismo [en lo sucesivo
5 referido como un compuesto SSI en algunos casos] se refiere a un compuesto el cual es convertido al compuesto SSI por medio de una reacción con una enzima o ácido gástrico bajo la condición fisiológica, es decir, un compuesto el cual es
10 convertido al compuesto SSI por medio de la oxidación enzimática, reducción, hidrólisis o similares, un compuesto el cual es convertido al compuesto SSI por medio de la hidrólisis con ácido gástrico o similares. Los ejemplos del profármaco del compuesto SSI incluyen un compuesto en el cual un grupo amino del compuesto SSI es acilado, alquilado o
15 fosforilado (por ejemplo un compuesto en el cual un grupo amino del compuesto SSI es eicosanoilado, alanilado, pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxycarbonilado, tetrahidrofuranilado, pirrolidilmetilado, pivaloiloximetilado o terc-butilado), un
20 compuesto en el cual un grupo hidroxilo del compuesto SSI es acilado, alquilado, fosforilado o borado (por ejemplo un compuesto en el cual un grupo hidroxilo del compuesto SSI es acetilado, palmitoilado, propanoilado, pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado o
25 dimetilaminometilcarbonilado), un compuesto en el cual un

183

grupo carboxilo del compuesto SSI es esterificado o amidado (por ejemplo, un compuesto en el cual un grupo carboxilo del compuesto SSI es etilesterificado, fenilesterificado, carboximetilesterificado, dimetilaminometilesterificado, 5 pivaloiloximetilesterificado, etoxycarboniloxietilesterificado, ftalidilesterificado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilesterificado, ciclohexiloxycarboniletilesterificado o metilamidado) y similares. Estos compuestos pueden producirse a partir del compuesto SSI por medio de un método conocido 10 per se.

Alternativamente, el profármaco del compuesto SSI puede ser un compuesto el cual es cambiado en el compuesto SSI bajo condiciones fisiológicas como se describe en "Pharmaceutical Research and Development" publicado por 15 Hirokawa Publising Company en 1990, vol. 7, Drug Design, páginas 163-198.

Alternativamente, el compuesto SSI puede ser un hidrato.

Cuando se necesita una forma ópticamente activa del 20 compuesto SSI, se puede obtener, por ejemplo, por medio del uso de un material de partida ópticamente activo o la resolución de una forma racémica del compuesto por medio de un método convencional. El compuesto SSI puede tener un átomo de carbono asimétrico en su molécula y cuando existen dos 25 clases de conformación R o conformación S de los isómeros

14

estéricos, cada uno de ellos y una mezcla de ellos están incluidos en la presente invención.

Los ejemplos del grupo hidrocarburo del "grupo hidrocarburo sustituido opcionalmente" representado por R_1 en las fórmulas (I) y (Ia) incluyen un grupo hidrocarburo de cadena alifática (acíclico), un grupo hidrocarburo alicíclico y un grupo arilo y entre éstos es preferible un grupo hidrocarburo de cadena alifática.

Los ejemplos del grupo hidrocarburo de cadena alifática del grupo hidrocarburo incluyen un grupo hidrocarburo alifático de cadena recta o ramificada, por ejemplo, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo y similares. Entre éstos es preferible un grupo alquilo ramificado. El ejemplo del grupo alquilo incluye alquilo de 1 a 7 átomos de carbono tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-metilpropilo, n-hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilpropilo, 2-etilbutilo, n-heptilo y similares, y entre éstos es preferible alquilo de 3 a 5 átomos de carbono tal como n-propilo, isopropilo, isobutilo y neopentilo y son particularmente preferibles el isobutilo y el neopentilo. Los ejemplos del grupo alquenilo incluyen alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono tal como vinilo, alilo, isopropenilo, 2-metilalilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo,

2-metil-2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo y similares, y entre éstos son particularmente preferibles el vinilo, alilo, isopropenilo, 2-metilalilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-metil-2-butenilo y similares. Los ejemplos del grupo alquinilo incluyen alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono tal como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo y similares y entre éstos son particularmente preferibles el etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo y similares.

Los ejemplos del grupo hidrocarburo alicíclico del grupo hidrocarburo incluyen un grupo hidrocarburo alicíclico saturado o no saturado, por ejemplo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalcadienilo y similares. Como el grupo cicloalquilo, es preferible un grupo cicloalquilo de 3 a 9 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo y similares y entre éstos es preferible el grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los

186

ejemplos del grupo cicloalquenilo incluyen un grupo cicloalquenilo de 5 a 6 átomos de carbono tal como 2-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclopenten-1-ilo, 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexenil-1-ilo, 1-ciclobuten-1-ilo, 1-ciclopenten-1-ilo y similares. Los ejemplos del grupo cicloalcadienilo incluyen un grupo cicloalcadienilo de 5 a 6 átomos de carbono tal como 2,4-ciclopentadien-1-ilo, 2,4-ciclohexadien-1-ilo y 2,5-ciclohexadien-1-ilo.

Los ejemplos del grupo arilo del grupo hidrocarburo incluyen un grupo hidrocarburo aromático, monocíclico o policíclico fusionado de 6 a 16 átomos de carbono, por ejemplo, fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, acenaftilenilo y similares y entre éstos es particularmente preferible un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono tal como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y similares.

Los ejemplos de un sustituyente para el "grupo hidrocarburo sustituido opcionalmente" representado por R_1 incluyen un grupo arilo sustituido opcionalmente, un grupo cicloalquilo sustituido opcionalmente, un grupo cicloalquenilo sustituido opcionalmente, un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente, un grupo amino sustituido opcionalmente, un grupo hidroxilo sustituido opcionalmente, un grupo tiol sustituido opcionalmente, halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo o yodo), oxo y similares. El grupo hidrocarburo puede ser sustituido por 1 a

187

5 (preferiblemente 1 a 3) de estos sustituyentes arbitrarios en posiciones reemplazables. Los ejemplos del grupo arilo del grupo arilo sustituido opcionalmente incluyen un grupo arilo de 6 a 16 átomos de carbono tal como fenilo, naftilo, 5 antrilo, fenantrilo, acenaftilenilo y similares y entre éstos es preferible un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono tal como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y similares. Los ejemplos de un sustituyente para el grupo arilo sustituido opcionalmente incluyen un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de 10 carbono (por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, etcétera), un átomo de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo), un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, etcétera) y similares, y el grupo arilo puede ser sustituido por 1 a 2 de estos sustituyentes arbitrarios.

15 Los ejemplos del grupo cicloalquilo del grupo cicloalquilo sustituido opcionalmente incluyen un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos de un sustituyente para el grupo cicloalquilo 20 sustituido opcionalmente y un número de sustitución del mismo son los mismos que aquellos de un sustituyente para el grupo arilo sustituido opcionalmente que se describiera anteriormente. Los ejemplos del grupo cicloalquenilo del grupo cicloalquenilo sustituido opcionalmente incluyen un 25 grupo cicloalquenilo de 3 a 6 átomos de carbono tal como

ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y similares. Los ejemplos de un sustituyente para el grupo cicloalquenilo sustituido opcionalmente y un número de sustitución del mismo son los mismos que aquellos de un sustituyente para el grupo arilo sustituido opcionalmente que se describiera anteriormente. Los ejemplos del grupo heterocíclico del grupo heterocíclico sustituido opcionalmente incluyen un grupo heterocíclico aromático y un grupo heterocíclico no aromático saturado o insaturado (grupo heterocíclico alifático) el cual tiene al menos uno, preferiblemente 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno como átomos que constituyen un sistema de anillos (átomos del anillo) y se prefiere un grupo heterocíclico aromático. Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático incluyen un grupo heterocíclico, monocíclico, aromático de 5 a 6 miembros (por ejemplo furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tidiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etcétera) y un grupo heterocíclico fusionado, aromático en el cual dos o tres anillos de 5 a 6 miembros (por ejemplo benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tienilo, indolilo, isoindolilo, 1H-

179

indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, 1,2-benzisoxazolilo, benzotiazolilo, 1,2-benzoisotiazolilo, 1H-benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, guinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, 5 purinilo, pteridinilo, carbazolilo, α -carbolinilo, β -carbolinilo, γ -carbolinilo, acridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, fenazinilo, fenoxatiinilo, tiantrenilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, indolidinilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-10 a]piridilo, imidazo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridilo, 1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazinilo, etcétera), y entre éstos es preferible un grupo heterocíclico, monocíclico, aromático de 5 a 6 miembros tal 15 como furilo, tienilo, indolilo, isoindolilo, pirazinilo, piridilo y pirimidinilo. Los ejemplos del grupo heterocíclico no aromático incluyen un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 8 miembros tal como oxiraniilo, azetidiniilo, oxetaniilo, tietaniilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tiolanilo, 20 piperidilo, tetrahidropiraniilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo y similares. El grupo heterocíclico sustituido opcionalmente puede tener de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 2 sustituyentes y los ejemplos de estos sustituyentes incluyen un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono (por ejemplo 25 metilo, etilo, propilo, etcétera) y similares. Los ejemplos

18, 190

de un sustituyente para el grupo amino sustituido
opcionalmente (incluyen un grupo amino, un grupo amino mono-
o di-sustituido), el grupo hidroxilo sustituido opcionalmente
y el grupo tiol sustituido opcionalmente incluyen alquilo
5 inferior de 1 a 3 átomos de carbono (por ejemplo metilo,
etilo, propilo, etcétera) y similares. Cuando el grupo
hidrocarburo del grupo hidrocarburo sustituido opcionalmente
representado por R_1 es un grupo hidrocarburo alicíclico o un
grupo arilo, un sustituyente para el grupo hidrocarburo
10 sustituido opcionalmente puede ser además un grupo alquilo de
1 a 3 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo,
etcétera).

Además, como se describiera anteriormente, R_1 puede
tener un grupo oxo como sustituyente y R_1 incluye un grupo
15 acilo de ácido carboxílico el cual es un grupo hidrocarburo
oxo-sustituido de ese tipo. Los ejemplos de un grupo acilo de
ácido carboxílico de ese tipo incluyen un grupo acilo
sustituido opcionalmente de 1 a 6 átomos de carbono (por
ejemplo formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo,
20 valerilo, isovalerilo, pivaloilo, hexanoilo, dimetilacetilo,
trimetilacetilo, etcétera). El grupo acilo puede tener de 1 a
5 sustituyentes en las posiciones reemplazables, y los
ejemplos de los sustituyentes incluyen halógeno (por ejemplo
flúor, cloro, bromo).

25 En las fórmulas (I) y (Ia), los ejemplos del "grupo

hidrocarburo sustituido opcionalmente" representado por R_2 y R_3 son los mismos que los ejemplos del "grupo hidrocarburo sustituido opcionalmente" representado por R_1 como se describiera anteriormente, con la condición que los ejemplos
5 del grupo alquilo, el grupo arilo y el sustituyente de los mismos puedan incluir lo siguiente. Es decir, los ejemplos del grupo alquilo del "grupo alquilo sustituido opcionalmente" incluyen un grupo alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo,
10 isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, etcétera) y los ejemplos preferibles de los mismos incluyen un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo y similares. Por
15 ejemplo, este grupo alquilo sustituido opcionalmente puede tener de 1 a 4 sustituyentes y los ejemplos de un sustituyente de ese tipo incluyen halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo), un grupo alcoxi inferior de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi,
20 isopropoxi, butoxi, terc-butoxi, etcétera) y similares.

Los ejemplos del "grupo arilo sustituido opcionalmente" incluyen un grupo hidrocarburo monocíclico o policíclico fusionado, por ejemplo fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, acenaftilenilo y similares y entre éstos es
25 particularmente preferible fenilo. Los ejemplos de un

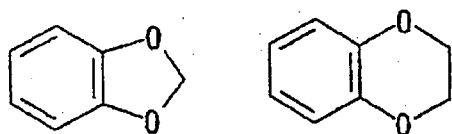
192

sustituyente para el "grupo arilo sustituido opcionalmente" incluyen halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo), alquilo inferior sustituido opcionalmente, alcoxi inferior sustituido opcionalmente, un grupo hidroxilo sustituido opcionalmente, nitro, ciano y similares y el grupo arilo sustituido opcionalmente puede ser sustituido por 1 a 3 (preferiblemente 1 a 2) sustituyentes iguales o diferentes de estos sustituyentes. Los ejemplos del grupo alquilo inferior incluyen un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo y similares, se prefieren particularmente metilo y etilo. Los ejemplos del grupo alcoxi inferior incluyen un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y similares, se prefiere particularmente metoxi y etoxi. Los ejemplos de un sustituyente para el grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente o el grupo alcoxi inferior sustituido opcionalmente incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo, etcétera) y el grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente o el grupo alcoxi inferior sustituido opcionalmente pueden ser sustituidos en las posiciones reemplazables 1 a 5. Los ejemplos de un sustituyente para el grupo hidroxilo sustituido opcionalmente incluyen un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono

1913

(por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, etcétera), un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etcétera), un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, etcétera), un grupo aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono (por ejemplo bencilo, fenetilo, etcétera) y similares. Además, los sustituyentes adyacentes entre estos sustituyentes pueden formar un anillo. Cuando el grupo arilo del "grupo arilo sustituido opcionalmente" representado por R_2 o R_3 es un grupo fenilo, por ejemplo, se pueden utilizar los grupos representados por:

15



y los grupos de ese tipo pueden ser sustituidos por 1 a 4 grupos alquilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, etcétera).

Los ejemplos del grupo heterocíclico del "grupo heterocíclico sustituido opcionalmente" representados por R_2 y R_3 incluyen los grupos heterocíclicos descritos anteriormente con relación al "grupo heterocíclico sustituido opcionalmente" mencionado anteriormente como un ejemplo de un sustituyente para el "grupo hidrocarburo sustituido opcionalmente" representado por R_1 y, inter alia, se prefiere

194

particularmente un heterociclo monocíclico, aromático de 5 a 6 miembros tal como furilo, tienilo, indolilo, isoindolilo, pirazinilo, piridilo, pirimidilo, imidazolilo y similares. Los ejemplos de un sustituyente para el grupo heterocíclico incluyen alquilo de 1 a 3 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, etcétera) y el grupo heterocíclico puede tener de 1 a 4 de estos sustituyentes.

Entre los grupos mencionados anteriormente, el grupo representado por R_2 y R_3 es preferiblemente un grupo fenilo sustituido opcionalmente, más preferiblemente un grupo fenilo sustituido, se prefiere particularmente un grupo fenilo sustituido por 1 a 3, preferiblemente 1 a 2 sustituyentes seleccionados de halógeno tal como cloro, bromo y similares y alcoxi inferior de 1 a 3 átomos de carbono y similares. Es preferible que uno de R_2 y R_3 sea hidrógeno.

En la fórmula (I), los ejemplos del "grupo compuesto de un grupo carboxilo esterificado opcionalmente" representado por X' incluyen un grupo carboxilo esterificado opcionalmente y un grupo que tiene un grupo carboxilo esterificado opcionalmente. Los ejemplos del grupo carboxilo esterificado opcionalmente son los mismos que aquellos del grupo carboxilo esterificado opcionalmente que son representados por Y como se define posteriormente.

Los ejemplos del "grupo compuesto de un grupo carbamoilo sustituido opcionalmente" representado por X'

incluyen un grupo carbamoilo sustituido opcionalmente y un grupo que tiene un grupo carbamoilo sustituido opcionalmente. Los ejemplos del grupo carbamoilo sustituido opcionalmente son los mismos que aquellos del grupo carbamoilo sustituido 5 opcionalmente que es representado por Y como se define posteriormente.

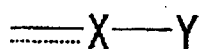
Los ejemplos del "grupo compuesto de un grupo hidroxilo sustituido opcionalmente" representado por X' incluyen un grupo hidroxilo sustituido opcionalmente y un 10 grupo que tiene un grupo hidroxilo sustituido opcionalmente. Los ejemplos del grupo hidroxilo sustituido opcionalmente son los mismos que aquellos del grupo hidroxilo sustituido opcionalmente que es representado por Y como se define posteriormente.

15 Los ejemplos del "grupo compuesto de un grupo amino sustituido opcionalmente" representado por X' incluyen un grupo amino sustituido opcionalmente y un grupo que tiene un grupo amino sustituido opcionalmente. Los ejemplos del grupo amino sustituido opcionalmente son los mismos que aquellos 20 del grupo amino sustituido opcionalmente que es representado por Y como se define posteriormente.

Los ejemplos del "grupo compuesto de un residuo heterocíclico sustituido opcionalmente que tiene un átomo de hidrógeno el cual puede ser desprotonado" representado por X' 25 incluyen un residuo heterocíclico sustituido opcionalmente

que tiene un átomo de hidrógeno el cual puede ser desprotonado (es decir, que tiene un protón activo) y un grupo que tiene un residuo heterocíclico sustituido opcionalmente que tiene un átomo de hidrógeno el cual puede ser desprotonado. Los ejemplos del residuo heterocíclico sustituido opcionalmente son los mismos que aquellos del "residuo heterocíclico sustituido opcionalmente que tiene un átomo de hidrógeno el cual puede ser desprotonado" que es representado por Y como se define posteriormente.

Los ejemplos de X' incluyen un grupo representado por la fórmula (a):



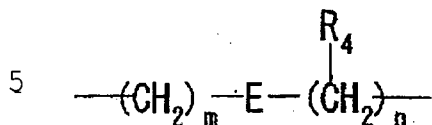
[en donde X representa un enlace o una cadena de átomos divalente o trivalente, Y representa un grupo carboxilo esterificado opcionalmente, un grupo carbamoilo sustituido opcionalmente, un grupo hidroxilo sustituido opcionalmente, un grupo amino sustituido opcionalmente o un residuo heterocíclico sustituido opcionalmente que tiene un átomo de hidrógeno el cual ser desprotonado y una línea rota representa un enlace individual o un enlace doble].

En la fórmula (a), la "cadena de átomos divalente" representada por X puede ser cualquier cadena divalente de la cual la parte recta está compuesta preferiblemente de 1 a 7, más preferiblemente de 1 a 4 átomos y puede tener una cadena

17A

lateral.

Los ejemplos de la cadena de átomos divalente incluyen una cadena representada por:



en donde m y n representan independientemente 0, 1, 2 o 3, E representa un enlace, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, sulfóxido, sulfona, $\text{---N(R}_5\text{)---}$, ---NHCO--- , $\text{---CON(R}_6\text{)---}$ o ---NHCONH--- , R_4 y R_6 representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente, un grupo aralquilo sustituido opcionalmente o un grupo fenilo sustituido opcionalmente y R_5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo aralquilo o un grupo acilo.

15 Los ejemplos del grupo alquilo del "grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente" representado por R_4 y R_6 incluyen un grupo alquilo inferior de cadena recta o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-
20 butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, etcétera). El grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente puede tener de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 2 sustituyentes y los ejemplos de este sustituyente incluyen un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo un heterociclo aromático de 5 a 6
25 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de

N, O y S, tal como furilo, tienilo, indolilo, isoindolilo, pirazinilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, etcétera), un grupo amino sustituido opcionalmente, un grupo hidroxilo sustituido opcionalmente, un grupo tiol sustituido 5 opcionalmente, un grupo carboxilo esterificado opcionalmente, un átomo de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo) y similares. Los ejemplos de un sustituyente para el grupo amino sustituido opcionalmente (grupo amino o grupo amino mono- o di-sustituido), el grupo hidroxilo sustituido 10 opcionalmente y el grupo tiol sustituido opcionalmente incluyen alquilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo) y similares. Los ejemplos del grupo carboxilo esterificado opcionalmente incluyen alcoxycarbonilo de 2 a 5 átomos de carbono y ariloxycarbonilo 15 de 7 a 11 átomos de carbono, tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, fenoxycarbonilo, 1-naftoxycarbonilo y similares, preferiblemente metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y propoxycarbonilo.

Los ejemplos del grupo aralquilo del "grupo 20 aralquilo sustituido opcionalmente" representado por R_4 y R_6 incluyen un grupo aralquilo de 7 a 15 átomos de carbono tal como bencilo, naftilmetilo, fenilpropilo, fenilbutilo y similares. El grupo aralquilo sustituido opcionalmente puede tener de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 2 sustituyentes y los 25 ejemplos de este sustituyente incluyen un átomo de halógeno

(por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo), un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono (por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, propoxi), un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo sulfhidrilo y similares.

5 Los ejemplos de un sustituyente para el "grupo fenilo sustituido opcionalmente" representado por R_4 y R_6 incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo), alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono (por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, etcétera), alquilo de 1 a 3 átomos de
10 carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo) y similares.

R_4 puede ser diferente en cada cadena de metileno.

Los ejemplos del "grupo alquilo inferior" y el "grupo aralquilo" representados por R_5 incluyen un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo
15 metilo, etilo, propilo, butilo, terc-butilo, etcétera) y un grupo aralquilo de 7 a 15 átomos de carbono (por ejemplo bencilo, fenetilo, fenilpropilo, fenilbutilo, naftilmetilo, etcétera), respectivamente.

Los ejemplos del "grupo acilo" representado por R_5
20 incluyen un grupo alcanilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, hexanoilo, etcétera), un grupo alquenoilo inferior de 3 a 7 átomos de carbono (por ejemplo acrililo, metacrililo, crotonoilo,
25 isocrotonoilo, etcétera), un grupo cicloalcanocarbonilo de 4

a 7 átomos de carbono (por ejemplo un grupo ciclopropanocarbonilo, un grupo ciclobutanocarbonilo, un grupo ciclopentanocarbonilo, un grupo ciclohexanocarbonilo, etcétera), un grupo alcanosulfonilo inferior de 1 a 4 átomos
5 de carbono (por ejemplo mesilo, etanosulfonilo, propanosulfonilo, etcétera), un grupo aroilo de 7 a 14 átomos de carbono (por ejemplo benzoilo, p-toluoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo, etcétera), un grupo aril(C₆-C₁₀)-alcanoilo inferior de 2 a 4 átomos de carbono (por ejemplo fenilacetilo,
10 fenilpropionilo, hidroatropoilo, fenilbutirilo, etcétera), un grupo aril(C₆-C₁₀)-alquenoilo inferior de 3 a 5 átomos de carbono (por ejemplo cinamoilo, atropoilo, etcétera) y un grupo arenosulfonilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo bencensulfonilo, p-toluensulfonilo, etcétera) y similares.

15 Además, X puede ser una cadena de carbono que contiene un enlace doble o -L-CH(OH)- (en donde L representa un enlace o una cadena de alquileo recta o ramificada). Los ejemplos de la "cadena de carbono que contiene un enlace
20 doble" incluyen una cadena de la cual la cadena recta está compuesta preferiblemente de 1 a 7, preferiblemente además de 1 a 4 átomos de carbono y la cadena puede tener una cadena lateral. La cadena de carbono tiene un enlace doble en su parte recta, su parte ramificada o ambas y preferiblemente un
25 enlace doble está sobre la parte recta de la cadena de carbono. El número de enlaces dobles contenidos en la cadena

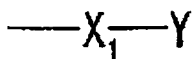
de carbono no está limitado particularmente, pero es preferiblemente de 1 a 2.

Los ejemplos de la cadena de carbono que contiene un enlace doble incluyen metina, vinileno, propenileno, 5 butenileno, butadienileno, metilpropenileno, etilpropenileno, propilpropenileno, metilbutenileno, etilbutenileno, propilbutenileno, metilbutadienileno, etilbutadienileno, propilbutadienileno, pentenileno, hexenileno, heptenileno, pentadienileno, hexadienileno, heptadienileno y similares, 10 preferiblemente metina, vinileno, propenileno, butenileno y butadienileno. Cuando la cadena de carbono es trivalente, la cadena de carbono es conectada con un átomo de carbono reemplazable en el anillo J' por vía de un enlace doble.

Los ejemplos de la "cadena de alquileo recta o 15 ramificada" representada por L incluyen una cadena de alquileo recta o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo grupos divalentes tales como metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, propileno, etilmetileno, etiletileno, 20 propiletileno, butiletileno, metiltetrametileno, metiltrimetileno y similares, preferiblemente grupos de 1 a 3 átomos de carbono tales como metileno, etileno, trimetileno, propileno y similares.

Entre los grupo anteriores, X' es preferiblemente 25 un grupo representado por la fórmula (b):

70



[en donde X_1 representa un enlace o una cadena de átomos divalente, Y representa un grupo carboxilo esterificado
5 opcionalmente, un grupo carbamoilo sustituido opcionalmente, un grupo hidroxilo sustituido opcionalmente, un grupo amino sustituido opcionalmente o un residuo heterocíclico sustituido opcionalmente que tiene un átomo de hidrógeno el cual puede ser desprotonado].

10 En la fórmula (b), los ejemplos de la cadena de átomos divalente representada por X_1 son los mismos que aquellos de las cadenas de átomos divalentes representadas por X como se definiera anteriormente.

En las fórmulas (a) y (b), los ejemplos de la
15 "cadena de átomos divalente" representada por X o X_1 incluyen preferiblemente una cadena de alquileo recta o ramificada de la cual la parte recta está compuesta de 1 a 7 (más preferiblemente de 1 a 4) átomos de carbono. Los ejemplos de la cadena de alquileo incluyen un grupo divalente tal como
20 metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, propileno, etilmetileno, etiletileno, propiletileno, butiletileno, metiltetrametileno, metiltrimetileno y similares, preferiblemente grupos de 1 a 4 átomos de carbono tales como metileno, etileno, trimetileno,
25 propileno y similares.

En las fórmulas (a) y (b), los ejemplos del "grupo carboxilo esterificado opcionalmente" representado por Y incluyen alcóxicarbonilo inferior de 2 a 7 átomos de carbono (por ejemplo metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, 5 propóxicarbonilo, isopropóxicarbonilo, butóxicarbonilo, terc-butóxicarbonilo, sec-butóxicarbonilo, pentíloxicarbonilo, isopentíloxicarbonilo, neopentíloxicarbonilo, etcétera), aríloxicarbonilo de 7 a 14 átomos de carbono (por ejemplo fenóxicarbonilo, 1-naftóxicarbonilo), aralquíloxicarbonilo de 10 8 a 12 átomos de carbono (por ejemplo bencilóxicarbonilo, etcétera) y similares. Entre éstos, son preferibles un grupo carboxilo, metóxicarbonilo y etóxicarbonilo.

Los ejemplos de un sustituyente para el "grupo carbamoilo sustituido opcionalmente" representado por Y 15 incluyen alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, etcétera), cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido 20 opcionalmente (por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etcétera), arilo de 6 a 14 átomos de carbono sustituido opcionalmente (por ejemplo fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, etcétera), aralquilo de 7 a 11 átomos de carbono sustituido opcionalmente (por ejemplo bencilo, 25 fenetilo, etcétera) y similares y el grupo carbamoilo puede

ser sustituido por 1 o 2 de estos sustituyentes iguales o diferentes. Los ejemplos de un sustituyente para el grupo alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente y el grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente incluyen un grupo carboxilo esterificado opcionalmente con alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo), un grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos (por ejemplo furilo, tienilo, indolilo, isoindolilo, pirazinilo, piridilo, pirimidilo, imidazolilo, etcétera), un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo fenilo y similares y pueden ser sustituidos por 1 a 3 de estos sustituyentes iguales o diferentes. Los ejemplos de un sustituyente para el grupo arilo sustituido opcionalmente y el grupo aralquilo sustituido opcionalmente incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo) y un grupo carboxilo esterificado opcionalmente con un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, etcétera). Además, en el grupo carbamoilo sustituido opcionalmente, dos sustituyentes en un átomo de nitrógeno pueden tomarse conjuntamente con el átomo de nitrógeno para formar un grupo amino cíclico y los ejemplos de este grupo amino cíclico incluyen 1-azetidino,

1-pirrolidinilo, piperidino, morfolino, 1-piperazinilo y similares. El grupo amino cíclico puede tener además un sustituyente.

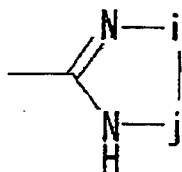
Los ejemplos de un sustituyente para el "grupo
5 hidroxilo sustituido opcionalmente" representado por Y incluyen alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, etcétera), un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,
10 ciclohexilo, etcétera), un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido opcionalmente (por ejemplo fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, etcétera), un grupo aralquilo de 7 a 11 átomos de carbono sustituido opcionalmente (por ejemplo bencilo, fenetilo, etcétera) y similares. Los ejemplos de un
15 sustituyente para el grupo arilo sustituido opcionalmente y el grupo aralquilo sustituido opcionalmente incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo), un grupo carboxilo esterificado opcionalmente con un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metilo,
20 etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, etcétera) y similares.

Los ejemplos del "grupo amino sustituido opcionalmente" representado por Y incluyen un grupo amino mono-sustituido o di-sustituido y los ejemplos de un
25 sustituyente para el grupo amino incluyen alquilo inferior de

200

1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, etcétera), un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono (por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etcétera), un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido opcionalmente (por ejemplo fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, etcétera), un grupo aralquilo de 7 a 11 átomos de carbono sustituido opcionalmente (por ejemplo bencilo, fenetilo, etcétera) y similares. Los ejemplos de un sustituyente para el grupo arilo sustituido opcionalmente y el grupo aralquilo sustituido opcionalmente incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo) y un grupo carboxilo esterificado opcionalmente con un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, etcétera) y similares y el grupo arilo sustituido opcionalmente y el grupo aralquilo sustituido opcionalmente pueden tener de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 2 de estos sustituyentes. Además, dos sustituyentes en un átomo de nitrógeno pueden tomarse conjuntamente con el átomo de nitrógeno para formar un grupo amino cíclico y los ejemplos de este grupo amino cíclico incluyen 1-azetidínico, 1-pirrolidinilo, piperidino, morfolino, 1-piperazinilo y similares. El grupo amino cíclico puede tener además un sustituyente.

Los ejemplos del residuo heterocíclico del "residuo heterocíclico sustituido opcionalmente que tiene un átomo de nitrógeno el cual puede ser desprotonado" que es representado por Y incluyen un residuo heterocíclico, monocíclico de 5 a 7 miembros (preferiblemente de 5 miembros) que contiene al menos uno de N, S y O (preferiblemente que contiene nitrógeno) y el residuo heterocíclico puede tener un átomo de hidrógeno el cual es desorbido para formar un protón. Los ejemplos del residuo heterocíclico incluyen tetrazol-5-ilo, un grupo representado por la fórmula:



[en donde i representa -O- o -S- y j representa >C=O, >C=S o >S(O)₂] (inter alia, son preferibles, 2,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 2,5-dihidro-5-tioxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo y 2,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-tiadiazol-3-ilo) y similares.

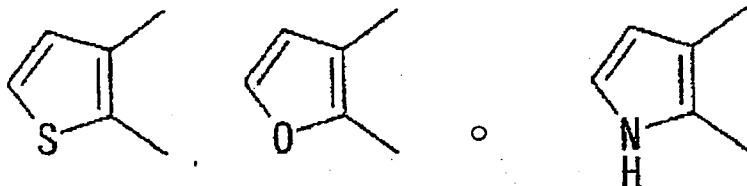
El residuo heterocíclico puede protegerse con un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente (preferiblemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), un grupo acilo o similares. Los ejemplos del grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente incluyen alquilo de 1 a 4 átomos de carbono el cual puede ser sustituido por fenilo sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, nitro o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono o alcoxi

208

de 1 a 3 átomos de carbono (por ejemplo metilo, trifenilmetilo, metoximetilo, etoximetilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, etcétera) y similares. Los ejemplos del grupo acilo incluyen alcanilo inferior de 2 a 5 átomos de carbono, benzoilo y similares.

Entre éstos, X' es preferiblemente un grupo alquilo sustituido por un grupo carboxilo esterificado opcionalmente, un grupo alquilo sustituido por un residuo heterocíclico sustituido opcionalmente que tiene un átomo de hidrógeno el cual puede ser desprotonado o un grupo alquilo sustituido por un grupo carbamoilo sustituido opcionalmente.

En la fórmula (I), los ejemplos del heterociclo representado por un anillo A incluyen los grupos heterocíclicos descritos anteriormente con relación a un sustituyente para el grupo hidrocarburo representado por R₁ y es preferible, inter alia, un heterociclo representado por:



20

Los ejemplos de un sustituyente para el "anillo de benceno sustituido opcionalmente" y el "heterociclo sustituido opcionalmente" representado por un anillo A incluyen halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo), un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente de 1 a 4

25

átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, terc-butilo, etcétera), un grupo alcoxi inferior sustituido opcionalmente de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-
5 butoxi, etcétera), un grupo hidroxilo, un grupo nitro, ciano y similares. El anillo A puede tener de 1 a 3, preferiblemente de 1 a 2 de estos sustituyentes. Además, los sustituyentes adyacentes entre estos sustituyentes pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo. Los ejemplos de
10 un sustituyente para el grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente y el grupo alcoxi inferior sustituido opcionalmente incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo) y similares y el grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente y el grupo alcoxi inferior
15 sustituido opcionalmente puede tener de 1 a 3 de estos sustituyentes en posiciones arbitrarias. El anillo A es sustituido preferiblemente por metoxi o un átomo de cloro y es sustituido de manera particularmente preferible por un átomo de cloro.

20 En la fórmula (Ia), los ejemplos de un sustituyente para el "anillo de benceno sustituido opcionalmente" representado por un anillo B incluyen halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo), un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente de 1 a 4 átomos de carbono (por
25 ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, terc-butilo,

210

etcétera), un grupo alcoxi inferior sustituido opcionalmente de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi, etcétera), un grupo hidroxilo, un grupo nitro, ciano y similares. El anillo B puede tener de 1 a 3, preferiblemente de 1 a 2 de estos sustituyentes. Además, los sustituyentes adyacentes entre estos sustituyentes pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo. Los ejemplos de un sustituyente para el grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente o el grupo alcoxi inferior sustituido opcionalmente incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo) y similares y el grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente o el grupo alcoxi inferior sustituido opcionalmente pueden tener de 1 a 3 de estos sustituyentes en posiciones arbitrarias. El anillo B es sustituido preferiblemente por metoxi o un átomo de cloro y es sustituido de manera particularmente preferible por un átomo de cloro.

En la fórmula (I), los ejemplos del heterociclo del "heterociclo de 7 u 8 miembros que contiene tres o menos heteroátomos como átomos que constituyen el anillo" representado por un anillo J' incluyen un heterociclo saturado o insaturado de 7 u 8 miembros que contiene al menos uno de O, S(O)_q (en donde q representa 0, 1 o 2) y N, con la condición que el número de heteroátomos en átomos que constituyen el heterociclo (átomos que constituyen el anillo)

211

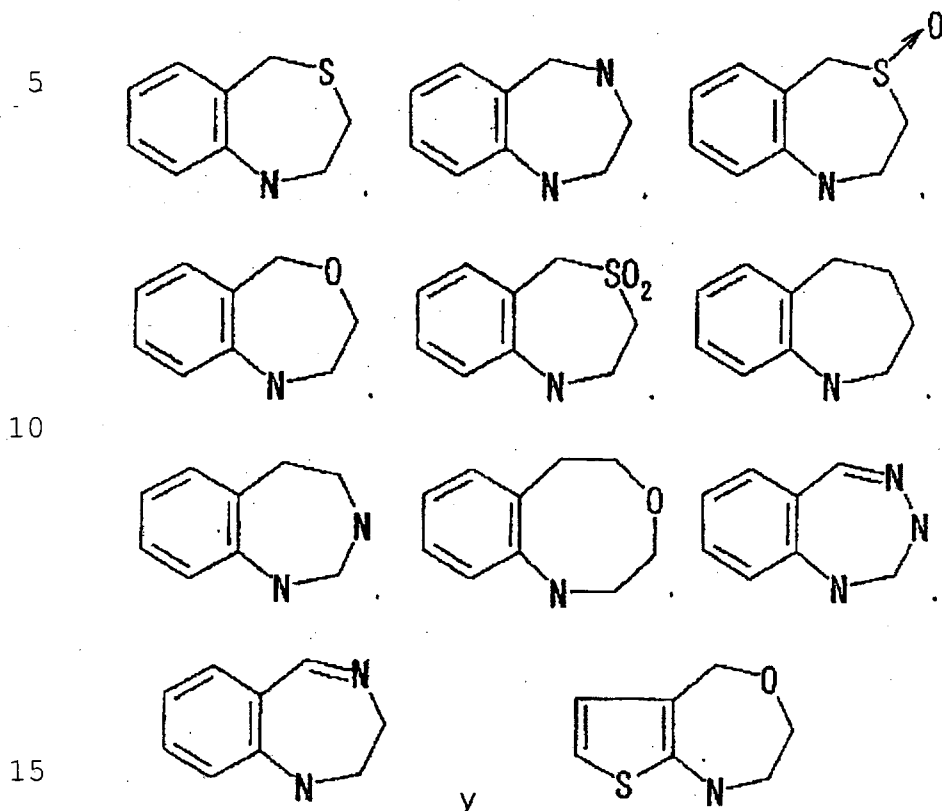
no sea mayor que 3.

El anillo J' puede tener adicionalmente, además de los grupos representados por R_1 , R_2 , R_3 y X' , de 1 a 2 sustituyentes en posiciones reemplazables. Los ejemplos de un
5 sustituyente de ese tipo, cuando el sustituyente es enlazado a un átomo de nitrógeno en el anillo J', incluyen un grupo alquilo (por ejemplo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo,
10 etcétera), un grupo acilo (por ejemplo un grupo acilo de 1 a 4 átomos de carbono tal como formilo, acetilo, propionilo, butiroilo, etcétera) y similares. El grupo alquilo o el grupo acilo pueden ser sustituidos adicionalmente por 1 a 5 átomos de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo). Cuando
15 el sustituyente es enlazado a un átomo de carbono en el anillo J', los ejemplos del sustituyente incluyen oxo, tioxo, un grupo hidroxilo sustituido opcionalmente, un grupo amino sustituido opcionalmente y similares. Los ejemplos del grupo hidroxilo sustituido opcionalmente y el grupo amino
20 sustituido opcionalmente son los mismos que aquellos del "grupo hidroxilo sustituido opcionalmente" y el "grupo amino sustituido opcionalmente" representado por Y como se definiera anteriormente.

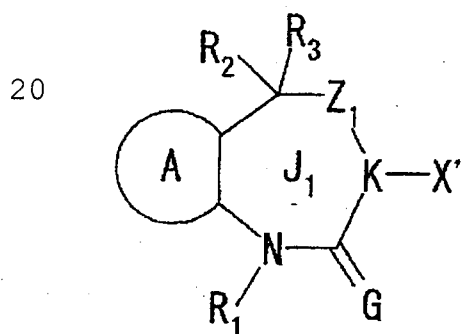
El anillo J' es sustituido preferiblemente por oxo
25 o tioxo además de los grupos representados por R_1 , R_2 , R_3 y X'

en posiciones reemplazables.

Los ejemplos del anillo fusionado que constituye el anillo A y el anillo J' incluyen:



Como el compuesto representado por la fórmula (I), es preferible un compuesto representado por la fórmula (I'):



25 en donde R_1 , R_2 , R_3 , X' y un anillo A son como se definiera

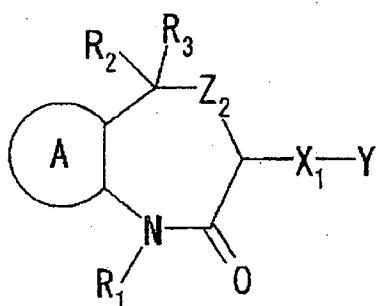
anteriormente, un anillo J_1 representa un heterociclo de 7 miembros, Z_1 representa $-N(R_7)-$ (R_7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo acilo), $-S(O)_q-$ (q representa 0, 1 o 2), $-CH_2-$ o $-O-$, K representa C o N y G
5 representa O o S.

En la fórmula (I'), los ejemplos del grupo alquilo representado por R_7 incluyen un grupo alquilo inferior de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-
10 butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), sustituido opcionalmente por 1 a 5 átomos de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo).

Los ejemplos del grupo acilo representado por R_7 incluyen un grupo acilo de 1 a 4 átomos de carbono (por
15 ejemplo formilo, acetilo, propionilo, butiroilo), sustituido opcionalmente por 1 a 5 átomos de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo).

En la fórmula (I'), como Z_1 , es preferible $S(O)_q$ (q es 0, 1 o 2) u O. Además, como K , es preferible C y, como G,
20 es preferible O.

Como el compuesto representado por la fórmula (I'), es preferible un compuesto representado por la fórmula (I''):

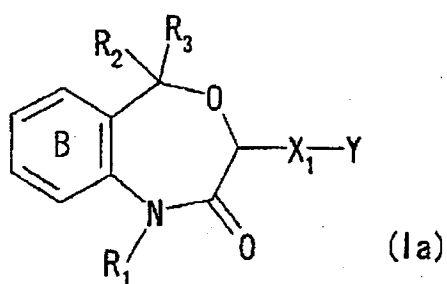


5

en donde R_1 , R_2 , R_3 , X_1 , Y y un anillo A son como se definiera anteriormente y Z_2 representa $S(O)_q$ (q es 0, 1 o 2) u 0.

Como el compuesto representado por la fórmula (I), es preferible un compuesto representado por la fórmula (Ia):

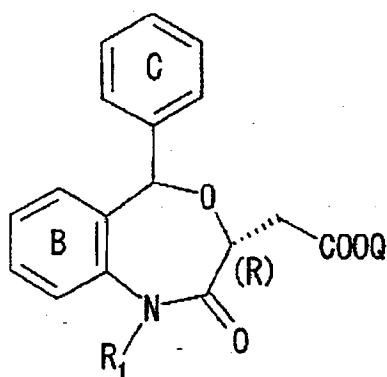
10



15

El compuesto representado por la fórmula (Ia) puede ser un compuesto representado por la fórmula (Ia'):

20



25

en donde R_1 y un anillo B son como se definiera anteriormente, Q representa hidrógeno o un ion de metal y un anillo C representa un grupo fenilo sustituido opcionalmente.

211

La fórmula indica que los sustituyentes en las posiciones 3 y 5 están orientados en una dirección inversa con relación a un plano de anillo de 7 miembros, es decir, trans y (R) indica una configuración R.

5 En la fórmula (Ia'), los ejemplos del ion de metal representado por Q incluyen un ion de sodio, un ion de potasio, un ion de calcio y un ion de aluminio y son preferibles, inter alia, un ion de sodio y un ion de potasio.

10 Los ejemplos de un sustituyente para el "grupo fenilo sustituido opcionalmente" representado por un anillo C incluyen los mismos grupos que aquellos listados como el sustituyente del "grupo arilo sustituido opcionalmente" descrito como un ejemplo del "grupo hidrocarburo sustituido opcionalmente" como se define por R_2 y R_3 .

15 Los ejemplos de una sal del compuesto representado por la fórmula (I) incluyen sales farmacéuticamente aceptables tales como sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, nitrato, fosfato y similares, sales de ácidos orgánicos tales como acetato, 20 tartrato, citrato, fumarato, maleato, toluensulfonato, metanosulfonato y similares, sales de metales tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de aluminio y similares, sales de bases tales como sal de trietilamina, sal de guanidina, sal de amonio, sal de hidrazina, sal de 25 quinina, sal de cinchonina y similares. Inter alia, es

216

preferible una sal de sodio.

Los ejemplos específicos del compuesto representado por la fórmula (I) incluyen:

- ácido (3R,5S)-7-ciano-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-neopentil-2-
5 oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-acético,
ácido (3R,5S)-7-ciano-5-(2,4-dimetoxifenil)-1-neopentil-2-
oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-acético,
ácido (3R,5S)-7-ciano-5-(2,3-metilendiooxifenil)-1-neopentil-
2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-acético,
10 ácido (3R,5S)-7-ciano-5-(2,3-etilendiooxifenil)-1-neopentil-2-
oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-acético,
ácido (3R,5S)-7-ciano-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-isobutil-2-oxo-
1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-acético,
ácido (3R,5S)-7-ciano-5-(2,4-dimetoxifenil)-1-isobutil-2-oxo-
15 1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-acético,
ácido (3R,5S)-7-ciano-5-(2,3-metilendiooxifenil)-1-isobutil-2-
oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-acético,
ácido (3R,5S)-7-ciano-5-(2,3-etilendiooxifenil)-1-isobutil-2-
oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-acético,
20 ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-neopentil-2-
oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-acético,
ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(2,4-dimetoxifenil)-1-neopentil-2-
oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-acético,
ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(2,4-metilendiooxifenil)-1-neopentil-
25 2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-acético,

217

- ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(2,4-etilendioxfenil)-1-neopentil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-acético,
- ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-isobutil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-acético,
- 5 ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(2,4-dimetoxifenil)-1-isobutil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-acético,
- ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-metilendioxfenil)-1-isobutil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-acético,
- ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-etilendioxfenil)-1-isobutil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-acético,
- 10 ácido (3R,5S)-7-ciano-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-neopentil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-acético,
- ácido (3R,5S)-7-ciano-5-(2,4-dimetoxifenil)-1-neopentil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-acético,
- 15 ácido (3R,5S)-7-ciano-5-(2,3-metilendioxfenil)-1-neopentil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-acético,
- ácido (3R,5S)-7-ciano-5-(2,3-etilendioxfenil)-1-neopentil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-acético,
- ácido (3R,5S)-7-ciano-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-isobutil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-acético,
- 20 ácido (3R,5S)-7-ciano-5-(2,4-dimetoxifenil)-1-isobutil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-acético,
- ácido (3R,5S)-7-ciano-5-(2,3-metilendioxfenil)-1-isobutil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-acético,
- 25 ácido (3R,5S)-7-ciano-5-(2,3-etilendioxfenil)-1-isobutil-2-

28

- oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-acético,
ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-neopentil-2-
oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-acético,
ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(2,4-dimetoxifenil)-1-neopentil-2-
5 oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-acético,
ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-metilendioxfenil)-1-neopentil-
2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-acético,
ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-etilendioxfenil)-1-neopentil-2-
oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-acético,
10 ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-isobutil-2-oxo-
1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-acético,
ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(2,4-dimetoxifenil)-1-isobutil-2-oxo-
1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-acético,
ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-metilendioxfenil)-1-isobutil-2-
15 oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-acético,
ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-etilendioxfenil)-1-isobutil-2-
oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-acético,
ácido (3R,5S)-7-ciano-5-(2-clorofenil)-1-neopentil-2-oxo-
1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-acético,
20 ácido (3R,5S)-7-ciano-5-(2-clorofenil)-1-isobutil-2-oxo-
1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-acético,
ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(2-clorofenil)-1-neopentil-2-oxo-
1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-acético,
ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(2-clorofenil)-1-isobutil-2-oxo-
25 1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-acético,

- ácido (3R,5S)-7-ciano-5-(2-clorofenil)-1-neopentil-2-oxo-
1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-acético,
ácido (3R,5S)-7-ciano-5-(2-clorofenil)-1-isobutil-2-oxo-
1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-acético,
- 5 ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(2-clorofenil)-1-neopentil-2-oxo-
1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-acético,
ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(2-clorofenil)-1-isobutil-2-oxo-
1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-acético,
- 10 ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(4-etoxi-2-metoxifenil)-1-neopentil-
2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-acético,
ácido (3R)-7-cloro-5-(2-clorofenil)-2,3-dihidro-1-isobutil-2-
oxo-1H-1,4-benzodiazepin-3-acético,
- ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(2-clorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-
isobutil-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-3-acético,
- 15 N-[[(3R,5S)-7-cloro-5-(2-clorofenil)-1-neopentil-2-oxo-
1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-il]-acetil]glicina,
(3R,5S)-7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-dimetilaminocarbonilmetil-
1-neopentil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepina,
ácido 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1-isobutil-2-oxo-2,3,4,5-
20 tetrahidro-1H-[1]-benzazepin-3-acético,
- ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(2-clorofenil)-1-neopentil-1,2,3,5-
tetrahidro-2-tioxo-4,1-benzoxazepin-3-acético,
ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(2-clorofenil)-1-neopentil-2-oxo-
1,2,3,5-tetrahidro-4,1-tieno[2,3-e]oxazepin-3-acético,
- 25 ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(2-metoxifenil)-1-neopentil-2-oxo-

220

- 1,2,3,5-tetrahidro-4,1-tieno[2,3-e]oxazepin-3-acético,
ácido (3R,5S)-7-cloro-1-isobutil-5-(2-metoxifenil)-2-oxo-
1,2,3,5-tetrahidro-4,1-tieno[2,3-e]oxazepin-3-acético,
ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(3-hidroxi-2-metoxifenil)-1-
5 neopentil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-
acético,
ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(4-hidroxi-2-metoxifenil)-1-
neopentil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-
acético,
10 ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(3-hidroxi-2-metoxifenil)-1-isobutil-
2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-acético,
ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(4-hidroxi-2-metoxifenil)-1-isobutil-
2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-acético,
ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(3-etoxi-2-metoxifenil)-1-neopentil-
15 2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-acético,
ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(4-etoxi-2-metoxifenil)-1-neopentil-
2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-acético,
ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(3-etoxi-2-metoxifenil)-1-isobutil-2-
oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-acético,
20 ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(4-etoxi-2-metoxifenil)-1-isobutil-2-
oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-acético,
ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(2-cloro-3-metoxifenil)-1-neopentil-
2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-acético,
ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(2-cloro-4-metoxifenil)-1-neopentil-
25 2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-acético,

22

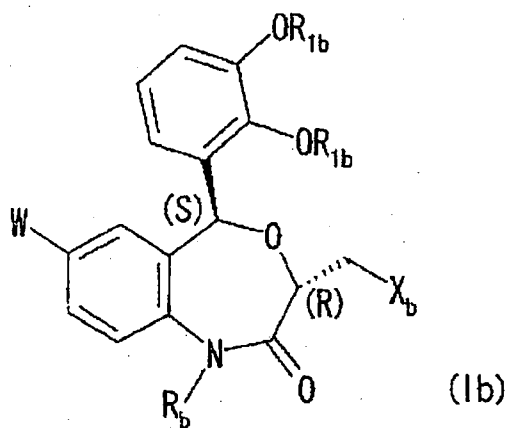
ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(2-cloro-3-metoxifenil)-1-isobutil-2-
oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-acético,
ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(2-cloro-4-metoxifenil)-1-isobutil-2-
oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-acético,
5 ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(2-cloro-3-hidroxifenil)-1-neopentil-
2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-acético,
ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(2-cloro-4-hidroxifenil)-1-neopentil-
2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-acético,
ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(2-cloro-3-hidroxifenil)-1-isobutil-
10 2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-acético,
ácido (3R,5S)-7-cloro-5-(2-cloro-4-hidroxifenil)-1-isobutil-
2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzotiazepin-3-acético y sales
de los mismos.

El compuesto representado por la fórmula general
15 (I) y una sal del mismo [en lo sucesivo, el compuesto y una
sal del mismo son referidos simplemente como el compuesto (I)
en algunos casos] se describen, por ejemplo, en los
documentos EPA567026, WO 95/21834 (Solicitud de Patente
Japonesa No. 6-15531), EPA645377 (Solicitud de Patente
20 Japonesa No. 6-229159) y EPA645378 (Solicitud de Patente
Japonesa No. 6-229160) y se pueden producir de acuerdo con la
descripción de estas gacetas.

Como el compuesto representado por la fórmula (I),
es preferible un compuesto representado por la fórmula (Ib):

22

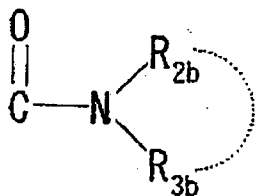
5



Como el compuesto representado por la fórmula (Ib),
 es preferible un compuesto en el cual R_b es alquilo de 1 a 6
 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 3
 sustituyentes seleccionados de acetiloxi, propioniloxi, t-
 butoxicarboniloxi, palmitoiloxi, dimetilaminoacetiloxi y 2-
 aminopropioniloxi;
 un compuesto en el cual R_b es alquilo de 3 a 6 átomos de
 15 carbono de cadena ramificada que tiene opcionalmente de 1 a 3
 sustituyentes seleccionados de acetiloxi, propioniloxi, t-
 butoxicarboniloxi, palmitoiloxi, dimetilaminoacetiloxi y 2-
 aminopropioniloxi;
 un compuesto en el cual R_b es 2,2-dimetil-3-hidroxipropilo,
 20 3-hidroximetil-2-metilpropilo, 3-acetoxi-2,2-
 dimetilpropilo, 3-acetoxi-2-hidroximetil-2-metilpropilo o 3-
 acetoxi-2-acetoximetil-2-metilpropilo;
 un compuesto en el cual R_{1b} es metilo;
 un compuesto en el cual W es un átomo de cloro;
 25 un compuesto en el cual X_b es un grupo representado por la

223

fórmula:



5

en donde R_{2b} y R_{3b} son cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo sustituido opcionalmente, un heterociclo sustituido opcionalmente o un grupo acilo o R_{2b} y R_{3b} se toman conjuntamente con un átomo de nitrógeno adyacente para formar un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno como un átomo que constituye el anillo;

15 un compuesto en el cual en un grupo representado por X_b ,

R_{2b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,

R_{3b} representa un grupo acilo seleccionado de:

(1) un grupo hidrocarburo seleccionado de (a) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, (b) cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, (c) alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, (d) arilo de 6 a 10 átomos de carbono y (e) aril(C_6-C_{10})-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde (a) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, (b) cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono y (c) alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono pueden tener cada uno de

25

1 a 4 sustituyentes seleccionados de:

(i) un grupo carboxilo esterificado opcionalmente con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o aril(C₆-C₁₀)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

5 (ii) un grupo ácido fosfórico mono- o di-sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcanoiloxi(C₂-C₇)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(iii) un grupo ácido sulfónico,

(iv) un grupo sulfonamida sustituido opcionalmente por
10 alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o aril(C₈-C₁₀)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

(v) un grupo hidroxilado opcionalmente con alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

(vi) un grupo sulfhidrilo alquilado opcionalmente con alquilo
15 de 1 a 3 átomos de carbono,

(vii) un grupo carbamoilo,

(viii) un grupo fenilo sustituido opcionalmente por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilado, un átomo de cloro, un átomo de flúor, aminosulfonilo y un grupo amino
20 mono- o di-sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

(ix) un grupo amino mono- o di-sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

(x) un grupo amino cíclico sustituido opcionalmente por
25 alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, bencilo o fenilo, el cual

225

se deriva de piperidina, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, 4-metilpiperazina, 4-bencilpiperazina, 4-fenilpiperazina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o ftalimida, y

5 (xi) un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros aromático que se deriva de piridina, imidazol, indol o tetrazol,

(d) arilo de 6 a 10 átomos de carbono y (e) aril(C₆-C₁₀)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono cada uno puede tener de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de:

10 (i) un grupo carboxilo esterificado opcionalmente con alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

(ii) un grupo ácido fosfórico mono- o di-sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcanoiloxi(C₂-C₇)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

15 (iii) un grupo ácido sulfónico,

(iv) alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilsulfonilo de 6 a 10 átomos de carbono o aril(C₆-C₁₀)-alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono,

(v) una sulfonamida sustituida opcionalmente por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o aril(C₆-C₁₀)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

(vi) un grupo carboxilo esterificado opcionalmente con alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo ácido fosfórico mono- o di-sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo ácido sulfónico, grupo

226

alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilsulfonilo de 6 a 10 átomos de carbono o aril(C₆-C₁₀)-alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono sustituido 5 opcionalmente por un grupo sulfonamido sustituido opcionalmente por aril(C₆-C₁₀)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

(vii) halógeno,

(2) un grupo tetrazolilo, 4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, 4,5-dihidro-5-tioxo-1,2,4-oxadiazolilo, 2,3-dihidro-3-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, 2,3-dihidro-3-tioxo-1,2,4-oxadiazolilo, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidinilo, 4,5-dihidro-5-oxo-isoxazolilo, 4,5-dihidro-5-tioxo-isoxazolilo, 2,3-dihidro-2-oxo-1,3,4-oxadiazolilo, 2,3-dihidro-4-oxo-1,2,4-tetrazolilo o 2,3-dihidro-3-tioxo-1,2,4-tetrazolilo, o 15

(3) (i) un grupo alcanoilo de 2 a 7 átomos de carbono sustituido opcionalmente por 1 o 2 átomos de halógeno y (ii) un grupo arilsulfonilo de 6 a 10 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo aril(C₆-C₁₀)-alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido 20 opcionalmente por 1 a 4 sustituyentes seleccionados de alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono y halógeno,

o R_{2b} y R_{3b} se toman conjuntamente con un átomo de nitrógeno 25 adyacente para formar un anillo de 5 miembros o 6 miembros

227

derivado de piperidina, piperazina, pirrolidina, 2-oxopiperazina, 2,6-dioxopiperazina, morfolina o tiomorfolina, en donde el anillo de 5 miembros o 6 miembros puede tener de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de:

5 (A) un grupo hidroxilo sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o alcanilo de 2 a 7 átomos de carbono,

(B) un grupo carboxilo esterificado opcionalmente con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o aril(C₆-C₁₀)-alquilo de 1 a 4
10 átomos de carbono,

(C) un grupo ácido fosfórico mono- o di-sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcanilo(C₂-C₇)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(D) un grupo ácido sulfónico,

15 (E) un grupo sulfonamido sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o aril(C₆-C₁₀)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

(F) un grupo carboxilo esterificado opcionalmente con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o aril(C₆-C₁₀)-alquilo de 1 a 4
20 átomos de carbono, un grupo ácido fosfórico mono- o di-sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcanilo(C₂-C₇)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo ácido sulfónico, un grupo sulfonamido sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 6 átomos de
25 carbono o aril(C₆-C₁₀)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un

228

- grupo hidroxilo sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o alcanilo de 2 a 7 átomos de carbono, un grupo sulfhidrilo alquilado opcionalmente con alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo carbamilo y fenilo sustituido
- 5 opcionalmente por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, aminosulfonilo y un grupo amino sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo amino- o di-sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o
- 10 alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y alqueno de 2 a 5 átomos de carbono sustituido opcionalmente por tetrazolilo,
- (G) un grupo amino mono- o di-sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,
- (H) un grupo amino cíclico derivado de piperidina,
- 15 pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, 4-metilpiperazina, 4-bencilpiperazina o 4-fenilpiperazina,
- (I) un grupo ciano,
- (J) un grupo carbamilo,
- (K) un grupo oxo,
- 20 (L) tetrazolilo o un grupo 2,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo,
- (M) un grupo carbamilo sustituido opcionalmente por arilsulfonilo de 6 a 10 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono y aril(C₆-C₁₀)-alquilsulfonilo de 1 a
- 25 4 átomos de carbono,

(N) un grupo sulfhidrilo alquilado opcionalmente con alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

(O) un grupo fenilo sustituido opcionalmente por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, aminosulfonilo y un grupo amino sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

un compuesto en el cual, en un grupo representado por X_b , R_{2b} y R_{3b} se toman conjuntamente con un átomo de nitrógeno de un grupo carbamoilo adyacente para formar un anillo de 5 miembros o 6 miembros derivado de piperidina, piperazina, pirrolidina, 2-oxopiperazina o 2,6-dioxopiperazina, en donde el anillo de 5 miembros o 6 miembros es cada uno un anillo sustituido opcionalmente por un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 2 sustituyentes seleccionados de:

(i) un grupo carboxilo esterificado opcionalmente con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o aril(C_6-C_{10})-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

(ii) un grupo ácido fosfórico mono- o di-sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcanoil(C_2-C_7)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

(iii) un grupo ácido sulfónico,

(iv) un grupo sulfonamido sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o aril(C_6-C_{10})-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

730

(v) un grupo hidroxilado alquilado opcionalmente con alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

(vi) un grupo sulfhidrilo alquilado opcionalmente con alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

5 (vii) un grupo carbamoilo,

(viii) un grupo fenilo sustituido opcionalmente por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilado, un átomo de halógeno, aminosulfonilo y un grupo amino sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

10 (ix) un grupo amino mono- o di-sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y

(x) un grupo tetrazolilo;

un compuesto en el cual, en un grupo representado por X_b , R_{2b} es un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono

15 y R_{3b} es alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono;

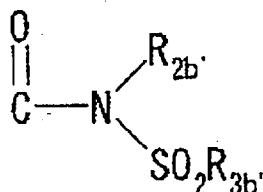
un compuesto en el cual un grupo heterocíclico representado por X_b es tetrazolilo, 4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, 4,5-dihidro-5-tioxo-1,2,4-oxadiazolilo, 2,3-dihidro-3-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, 2,3-dihidro-3-tioxo-1,2,4-oxadiazolilo, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidio, 4,5-dihidro-5-oxo-isoxazolilo, 4,5-dihidro-5-tioxo-isoxazolilo, 2,3-dihidro-2-oxo-1,3,4-oxadiazolilo, 2,3-dihidro-3-oxo-1,2,4-tetrazolilo o 2,3-dihidro-3-tioxo-1,2,4-tetrazolilo;

un compuesto en el cual R_{1b} es metilo,

25 W es un átomo de cloro,

R_b es alquilo de 3 a 6 átomos de carbono de cadena ramificada que es sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo, acetiloxi, propioniloxi, terc-butoxicarboniloxi, palmitoiloxi, dimetilaminoacetiloxi y 2-aminopropioniloxi,

X_b es un grupo representado por la fórmula:



10

en donde R_{2b'} representa un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y

R_{3b} representa alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

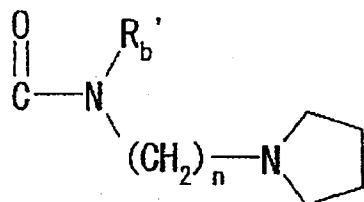
un compuesto en el cual R_{1b} es metilo,

15 W es un átomo de cloro,

R_b es alquilo de 3 a 6 átomos de carbono de cadena ramificada que es sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo, acetiloxi, propioniloxi, terc-butoxicarboniloxi, palmitoiloxi, dimetilaminoacetiloxi y 2-aminopropioniloxi,

20

X_b es un grupo representado por la fórmula:



25

en donde R_b' representa un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y n representa un número entero de 1 a 5;

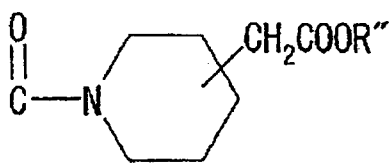
un compuesto en el cual R_{1b} es metilo,

5 W es un átomo de cloro,

R_b es alquilo de 3 a 6 átomos de carbono de cadena ramificada que es sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo, acetiloxi, propioniloxi, terc-

10 butoxicarboniloxi, palmitoiloxi, dimetilaminoacetiloxi y 2-

X_b es un grupo representado por la fórmula:



15

en donde R'' representa un átomo de hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

un compuesto en el cual R_b es metilo,

W es un átomo de cloro,

20 R_b es alquilo de 3 a 6 átomos de carbono de cadena ramificada que es sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo hidroxilo, acetiloxi, propioniloxi, terc-butoxicarboniloxi, palmitoiloxi, dimetilaminoacetiloxi y 2-aminopropioniloxi,

25 X_b es tetrazolilo;

un compuesto en el cual R_b es alquilo inferior sustituido opcionalmente por 1 o 2 grupos hidroxil,

X_b es:

(1) un grupo carbamoilo sustituido opcionalmente por un grupo
5 hidrocarburo seleccionado de (a) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, (b) cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, (c) alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, (d) arilo de 6 a 10 átomos de carbono y (e) ariloxi de 7 a 14 átomos de carbono, en donde el (a) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, el (b)
10 cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono y el (c) alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono pueden tener cada uno de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de:

(i) un grupo carboxilo esterificado opcionalmente con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o arilalquilo de 7 a 10 átomos de
15 carbono,

(ii) un grupo ácido fosfórico,

(iii) un grupo ácido sulfónico,

(iv) un grupo sulfonamido sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o arilalquilo de 7 a 10
20 átomos de carbono,

(v) un grupo hidroxil alquilado opcionalmente con alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

(vi) un grupo sulfhidrilo alquilado opcionalmente con alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,

25 (vii) un grupo carbamoilo,

- (viii) un grupo fenilo sustituido opcionalmente por un sustituyente seleccionado de un grupo hidroxilo, un átomo de cloro, un átomo de flúor, aminosulfonilo y un grupo amino mono- o di-sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,
- (ix) un grupo amino mono- o di-sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,
- (x) un grupo amino cíclico sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, bencilo o fenilo, el cual se deriva de piperidina, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, 4-metilpiperazina, 4-bencilpiperazina o 4-fenilpiperazina, y
- (xi) un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros aromático que se deriva de piridina, imidazol, indol o tetrazol, el (d) arilo de 6 a 10 átomos de carbono y el (e) arilalquilo de 7 a 14 átomos de carbono pueden tener cada uno de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de:
- (i) un grupo carboxilo esterificado opcionalmente con alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- (ii) un grupo ácido fosfórico,
- (iii) un grupo ácido sulfónico,
- (iv) un grupo sulfonamido sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o arilalquilo de 7 a 10 átomos de carbono,
- (v) un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono sustituido

opcionalmente por un grupo carboxilo esterificado
opcionalmente con alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un
grupo ácido fosfórico, un grupo ácido sulfónico, alquilo de 1
a 6 átomos de carbono o un grupo sulfonamido sustituido
5 opcionalmente por arilalquilo de 7 a 10 átomos de carbono, o
(vi) un átomo de halógeno,

(2) un grupo tetrazolilo, 4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-
oxadiazolilo, 4,5-dihidro-5-tioxo-1,2,4-oxadiazolilo, 2,3-
dihidro-3-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, 2,3-dihidro-3-tioxo-1,2,4-
10 oxadiazolilo, 3,5-dioxi-1,2,4-oxadiazolidinilo, 4,5-dihidro-
5-oxo-isoxazolilo, 4,5-dihidro-5-tioxo-osoxazolilo, 2,3-
dihidro-2-oxo-1,3,4-oxadiazolilo, 2,3-dihidro-3-oxo-1,2,4-
tetrazolilo o 2,3-dihidro-3-tioxo-1,2,4-tetrazolilo,

(3) carbamoilo sustituido opcionalmente por un grupo acilo
15 seleccionado de (i) un grupo alcanilo de 2 a 7 átomos de
carbono sustituido opcionalmente por 1 o 2 átomos de halógeno
y (ii) un grupo arilsulfonilo de 6 a 10 átomos de carbono, un
grupo alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo
arilalquilsulfonilo de 7 a 14 átomos de carbono sustituido
20 opcionalmente por 1 a 4 sustituyentes seleccionados de
alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de
carbono y halógeno, o

(4) un grupo aminocarbonilo cíclico derivado de piperidina,
piperazina, pirrolidina, 2-oxopiperazina, 2,6-
25 dioxopiperazina, morfolina y tiomorfolina, en donde el grupo

226

amino cíclico puede tener de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de:

- (A) un grupo hidroxilo,
- (B) un grupo carboxilo esterificado opcionalmente con alquilo
5 de 1 a 4 átomos de carbono,
- (C) un grupo ácido fosfórico,
- (D) un grupo ácido sulfónico,
- (E) un grupo sulfonamido sustituido opcionalmente por alquilo
de 1 a 6 átomos de carbono o arilaquilo de 7 a 10 átomos de
10 carbono,
- (F) alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o alquenilo de 2 a 5
átomos de carbono sustituido opcionalmente por el grupo (A),
(B), (C), (D) o (E),
- (G) un grupo amino sub- o di-sustituido opcionalmente por
15 alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,
- (H) un grupo amino cíclico derivado de piperidina,
pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, 4-metilpiperazina, 4-
bencilpiperazina o 4-fenilpiperazina,
- (I) un grupo ciano,
- 20 (J) un grupo carbamoilo,
- (K) oxo,
- (L) alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono,
- (M) un grupo heterocíclico derivado de tetrazolilo o 2,5-
dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo,
- 25 (N) un grupo carbamoilo sustituido opcionalmente por

arilsulfonilo de 6 a 10 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono o arilalquilsulfonilo de 7 a 14 átomos de carbono; un compuesto en el cual R_b es un grupo 2,2-dimetil-3-hidroxipropilo.

5 En las fórmulas mencionadas anteriormente, los ejemplos del grupo alquilo inferior representado por R_b incluyen alquilo de 1 a 6 átomos de carbono tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo y similares. Entre éstos, es
10 preferible un grupo alquilo de 3 a 6 átomos de carbono y es más preferible alquilo de 4 a 5 átomos de carbono. Inter alia, es preferible un grupo alquilo de 4 a 5 átomos de carbono de cadena ramificada tal como isobutilo, neopentilo y similares.

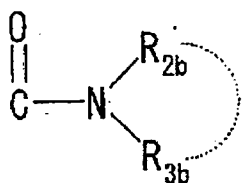
15 Los ejemplos de un sustituyente para el grupo alquilo inferior representado por R_b incluyen un grupo hidroxil sustituido opcionalmente por alcanilo de 2 a 20 átomos de carbono o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de un sustituyente de ese tipo incluyen un grupo
20 hidroxil, acetiloxil, propioniloxil, terc-butoxicarboniloxil, palmitoiloxil, dimetilaminoacetiloxil y 2-aminopropioniloxil.

El grupo puede ser sustituido por 1 a 3 de estos sustituyentes en posiciones reemplazables.

Además, los ejemplos del grupo alquilo inferior
25 sustituido opcionalmente por R_b incluyen 2,2-dimetil-3-

hidroxipropilo, 3-hidroxi-2-hidroximetil-2-metilpropilo, 3-acetoxi-2,2-dimetilpropilo, 3-acetoxi-2-hidroximetil-2-metilpropilo y 3-acetoxi-2-acetoximetil-2-metilpropilo.

Los ejemplos del grupo carbamoilo sustituido
5 opcionalmente que es representado por X incluyen un grupo representado por la fórmula:



10

Los ejemplos del "hidrocarburo sustituido
opcionalmente" representado por R_{2b} y R_{3b} incluyen un grupo
alquilo de cadena recta o ramificada de 1 a 7 átomos de
carbono sustituido opcionalmente (por ejemplo metilo, etilo,
15 n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, 1,1-dimetiletilo,
n-pentilo, 3-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-
etilpropilo, n-hexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-
metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, neopentilo, hexilo,
heptilo), un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono
20 sustituido opcionalmente (por ejemplo ciclopropilo,
ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo,
etcétera), un grupo alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono de
cadena recta o ramificada sustituido opcionalmente (por
ejemplo vinilo, alilo, isopropenilo, 2-metilalilo, 1-
25 propenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-

butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, etcétera), un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido opcionalmente (por ejemplo un grupo fenilo, naftilo) y un grupo arilalquilo de 7 a 14 átomos de carbono sustituido opcionalmente (por ejemplo bencilo, fenetilo, naftilmetilo).

Los ejemplos de un sustituyente para el "grupo alquilo de cadena recta o ramificada de 1 a 7 átomos de carbono sustituido opcionalmente, grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono sustituido opcionalmente, grupo alqueno de cadena recta o ramificada de 2 a 6 átomos de carbono" incluyen un grupo carboxilo esterificado opcionalmente con un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aril(C_6-C_{10})-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, fenilo, bencilo, etcétera), un grupo ácido fosfórico mono- o disustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo etcétera) o alcanoiloxi(C_2-C_7)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono tal como acetiloximetilo y pivaloiloximetilo, un grupo sulfonamido sustituido opcionalmente por un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo aril(C_6-C_{10})-

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, bencilo, etcétera), un grupo hidroxilo y un grupo sulfhidrilo alquilado opcionalmente con un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, etcétera), un grupo carbamoilo, un grupo fenilo sustituido opcionalmente por 1 a 5 sustituyentes [por ejemplo, un grupo hidroxilo, un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo aminosulfonilo, un grupo amino sustituido opcionalmente por un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, etcétera)], un grupo amino mono- o di-sustituido opcionalmente por un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, etcétera), un grupo amino cíclico (por ejemplo un grupo amino cíclico de 5 a 6 miembros sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, bencilo, fenilo, etcétera y que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno y un átomo de azufre como un átomo que constituye el anillo, el cual se deriva de una amina cíclica tal como piperidina, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, 4-metilpiperazina, 4-bencilpiperazina, 4-fenilpiperazina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, ftalimida, etcétera) y un heterociclo de 5 a 6 miembros aromático que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S (por ejemplo piridina, imidazol, indol, tetrazol, etcétera).

Además, los ejemplos de un sustituyente para un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono y un grupo aril(C_6-C_{10})-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono como un sustituyente de un grupo amino sustituido opcionalmente que constituye el grupo carbamoilo del "grupo carbamoilo sustituido opcionalmente" representado por X_b incluyen un grupo carboxilo esterificado opcionalmente con un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, terc-butilo, etcétera), un grupo ácido fosfórico mono- o di-sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo) o un grupo alcanoil(C_2-C_7)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono tal como un grupo pivaloiloximetilo y un grupo acetiloximetilo, un grupo ácido sulfónico, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilsulfonilo de 6 a 10 átomos de carbono o aril(C_6-C_{10})-alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo sulfonamido sustituido opcionalmente por un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aril(C_6-C_{10})-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, bencilo, etcétera), un grupo carboxilo esterificado opcionalmente con un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo ácido fosfórico mono- o di-sustituido opcionalmente por un grupo alquilo de 1 a 6 átomos

de carbono tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo y similares o un grupo alcanoiloxi(C₂-C₇)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono tal como un grupo pivaloiloximetilo, un
5 grupo ácido sulfónico, un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono sustituido opcionalmente por un grupo sulfonamido sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, aril(C₆-C₁₀)-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, halógeno (por ejemplo
10 flúor, cloro) y similares.

El "grupo hidrocarburo" puede tener de 1 a 5 sustituyentes en posiciones reemplazables.

Como el "grupo heterocíclico sustituido opcionalmente" representado por R_{2b} y R_{3b}, es preferible un
15 grupo heterocíclico que tiene opcionalmente de 1 a 2 (preferiblemente 1) sustituyentes tales como un grupo oxo, un grupo tioxo y similares y que tiene un átomo de hidrógeno el cual puede ser desprotonado. Este grupo heterocíclico es preferiblemente un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros que
20 contiene de 1 a 4, preferiblemente de 2 a 3 heteroátomos seleccionados de S, O y N. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen tetrazolilo, 4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, 4,5-dihidro-5-tioxo-1,2,4-oxadiazolilo, 2,3-dihidro-3-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, 2,3-dihidro-3-tioxo-1,2,4-
25 oxadiazolilo, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidinilo, 4,5-dihidro-

5-oxo-isoxazolilo, 4,5-dihidro-5-tioxo-isoxazolilo, 2,3-dihidro-2-oxo-1,3,4-oxadiazolilo, 2,3-dihidro-3-oxo-1,2,4-tetrazolilo y 2,3-dihidro-3-tioxo-1,2,4-tetrazolilo. Inter alia, es preferible un grupo tetrazolilo.

5 Los ejemplos del "grupo acilo" representado por R_{2b} y R_{3b} incluyen un grupo acilo de ácido carboxílico derivado de ácido carboxílico (por ejemplo un grupo acilo de ácido carboxílico de 2 a 7 átomos de carbono tal como acetilo, propionilo, butirilo, benzoilo, etcétera) y un grupo
10 arilsulfonilo de 6 a 10 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono y un grupo aril(C_6-C_{10})-alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metilsulfonilo, etilsulfonilo, fenilsulfonilo, naftilsulfonilo, fenilmetilsulfonilo, feniletilsulfonilo,
15 naftilmetilsulfonilo, naftiletilsulfonilo, etcétera). Los ejemplos de un sustituyente para arilo y grupos alquil- y arilalquil-sulfonilo incluyen alquilo de 1 a 3 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, etcétera), alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono (por ejemplo metoxi, etoxi,
20 propoxi, etcétera), halógeno (por ejemplo cloro, flúor, bromo) y similares y los grupos pueden sustituirse por 1 a 4, preferiblemente por 1 a 2 de éstos en posiciones reemplazables.

El grupo acilo de ácido carboxílico anterior puede
25 tener de 1 a 2 átomos de halógeno (por ejemplo cloro, flúor,

bromo) como sustituyentes.

Los ejemplos del grupo amino cíclico sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o alcanilo de 2 a 7 átomos de carbono, el cual se forma por 5 R_{2b} y R_{3b} que se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno del grupo carbamoilo adyacente, incluyen un grupo derivado de una amina cíclica de 5 o 6 miembros, la cual es una amina cíclica tal como piperazina, piperidina, pirrolidina, piperazin-2-ona, piperazin-2,6-diona, morfolina y 10 tiomorfolina y pueden contener además de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno como un átomo que constituye el anillo. Estos grupos amino cíclicos pueden tener de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 2 sustituyentes. Los ejemplos del 15 sustituyente incluyen un grupo hidroxil sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o alcanilo de 2 a 7 átomos de carbono, un grupo carboxilo esterificado opcionalmente con un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo un grupo metilo, etilo, 20 propilo, terc-butilo, etcétera) o arilalquilo de 7 a 10 átomos de carbono, un grupo ácido fosfórico mono- o disustituido opcionalmente por un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcaniloxi(C_2-C_7)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo un grupo acetiloximetilo, un grupo 25 pivaloiloximetilo), un grupo ácido sulfónico y un grupo

245

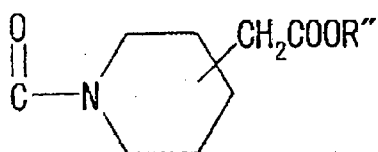
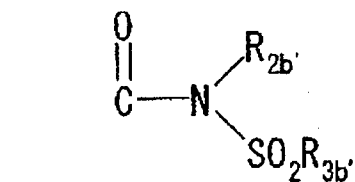
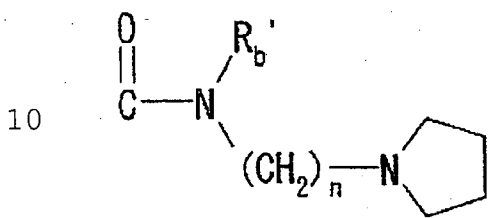
sulfonamido sustituido opcionalmente por un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aril(C₆-C₁₀)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, bencilo, etcétera), alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono sustituido opcionalmente por "un grupo carboxilo esterificado opcionalmente con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o aril(C₆-C₁₀)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo ácido fosfórico mono- o di-sustituido opcionalmente por un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcanoiloxi(C₂-C₆)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo un grupo acetiloximetilo, un grupo pivaloiloximetilo), un grupo ácido sulfónico, un grupo sulfonamido sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o aril(C₆-C₁₀)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o alcanoil de 2 a 7 átomos de carbono, un grupo sulfhidrilo alquilado opcionalmente con alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo carbamoilo, fenilo sustituido opcionalmente por 1 a 5 sustituyentes (por ejemplo un grupo hidroxilo, halógeno, aminosulfonilo, un grupo amino sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 3 átomos de carbono), un grupo amino mono- o di-sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o tetrazolilo", un grupo amino mono- o di-sustituido opcionalmente por un grupo alquilo de 1

248

a 3 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, etcétera), un grupo amino cíclico (por ejemplo un grupo derivado de una amina cíclica de 5 o 6 miembros sustituida opcionalmente por alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, bencilo o fenilo y que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno, tal como piperidina, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, 4-metilpiperazina, 4-bencilpiperazina, 4-fenilpiperazina, etcétera), un grupo ciano, un grupo carbamoilo, un grupo oxo, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono (por ejemplo metoxi, etoxi, etilendioxi, etcétera), un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente por un grupo oxo o un grupo tioxo que tiene el átomo de hidrógeno mencionado anteriormente el cual puede ser desprotonado (por ejemplo tetrazolilo, 2,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, etcétera), arilsulfonilo de 6 a 10 átomos de carbono, aril(C₆-C₁₀)-alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono y alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono ejemplificados como los sustituyentes del grupo amino sustituido opcionalmente que forma el grupo carbamoilo del "grupo carbamoilo sustituido opcionalmente" que es representado por X (por ejemplo metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, isopropilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, fenilo, sulfonilo, bencilsulfonilo, etcétera), un grupo sulfhidrilo alquilado

opcionalmente con alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo carbamoilo sustituido por fenilo sustituido opcionalmente por 1 a 5 sustituyentes (por ejemplo un grupo hidroxilo, halógeno, aminosulfonilo y un grupo amino sustituido 5 opcionalmente por alquilo de 1 a 3 átomos de carbono).

Los ejemplos del grupo carbamoilo sustituido opcionalmente que es representado por X_b incluyen:



y similares.

20 Los ejemplos de $R_{2b'}$ y $R_{b'}$ incluyen un átomo de hidrógeno y alquilo de 1 a 7 átomos de carbono. Inter alia, es preferible el átomo de hidrógeno.

Los ejemplos del grupo alquilo de 1 a 7 átomos de carbono representado por $R_{2b'}$, $R_{2b'}$ y $R_{b'}$ incluyen el mismo 25 grupo alquilo de 1 a 7 átomos de carbono que aquel del "grupo

hidrocarburo".

Los ejemplos de R'' incluyen un átomo de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Inter alia, es preferible un átomo de hidrógeno.

5 Los ejemplos del grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono representado por R_{3b} y R'' incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo y similares.

Como el grupo heterocíclico sustituido opcionalmente que tiene un átomo de hidrógeno el cual puede
10 ser desprotonado, presentado por X_b, es preferible un heterociclo de 5 a 6 miembros que contienen nitrógeno (preferiblemente, que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno) que tiene un protón activo de ácido de Brönsted y es preferible que el heterociclo contenga de 1 a 4,
15 preferiblemente de 2 a 3 de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Los ejemplos del sustituyente del mismo incluyen un grupo oxo, un grupo tioxo y similares y el heterociclo puede tener de 1 a 2, particularmente 1 de estos sustituyentes. Los ejemplos del
20 "grupo heterocíclico sustituido opcionalmente que tiene un átomo de hidrógeno el cual puede ser desprotonado" que es representado por X incluyen los grupos ejemplificados como el "grupo heterocíclico sustituido opcionalmente" como un sustituyente del "grupo carbamoilo sustituido opcionalmente"
25 representado por X, tal como tetrazolilo, 2,5-dihidro-5-oxo-

1,2,4-oxadiazolilo y similares.

Los ejemplos del "grupo alquilo inferior" representado por R_{1b} incluyen un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares. Inter alia, es preferible un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono. Como R_{1b} , es particularmente preferible un grupo metilo desde un punto de vista de la actividad farmacológica.

10 Los ejemplos del "átomo de halógeno" representado por W incluyen un átomo de cloro, un átomo de flúor, un átomo de bromo y un átomo de yodo. Inter alia, es preferible un átomo de cloro.

Los ejemplos de una sal del compuesto representado por la fórmula (Ib) incluyen sales farmacéuticamente aceptables tales como sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, nitrato, fosfato y similares, sales de ácidos orgánicos tales como acetato, tartrato, citrato, fumarato, maleato, toluensulfonato, metanosulfonato y similares, sales de metales tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de aluminio y similares, sales de bases tales como sal de trietilamina, sal de guanidina, sal de amonio, sal de hidrazina, sal de quinina, sal de cinchonina y similares.

25 Además, un hidrato y un no hidrato del compuesto

250

representado por la fórmula (Ib) también están incluidos en la presente invención.

En el compuesto representado por la fórmula (Ib) o una sal del mismo, existe un átomo de carbono asimétrico en una posición 3 y una posición 5, es preferible un isómero trans, es decir un isómero cuyos sustituyentes en la posición 3 y la posición 5 están orientados en una dirección inversa con relación a un plano de anillo de 7 miembros y, particularmente, es preferible un isómero cuya configuración absoluta del sustituyente en la posición 3 es la configuración R y la configuración absoluta del sustituyente en la posición 5 es la configuración S.

Como el compuesto representado por la fórmula (Ib) o una sal del mismo, específicamente, son preferibles los siguientes.

N-metanosulfonil-[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetamida,

N-metanosulfonil-[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(3-hidroxi-2-hidroximetil-2-metilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetamida,

N-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(3-hidroxi-2-hidroximetil-2-metilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetamida,

N-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-

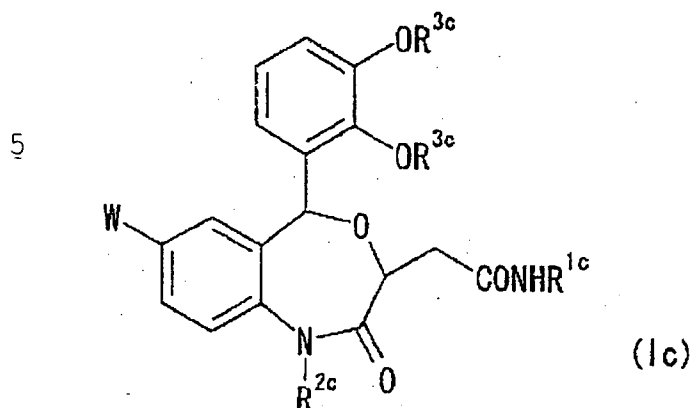
251

dimetoxifenil)-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-
1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetamida,
N-metanosulfonil-[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-
cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-
5 benzoxazepin-3-il]acetamida,
N-metanosulfonil-[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2-acetoximetil-2-
metilpropil-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-
tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetamida,
ácido N-[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-
10 (2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-
benzoxazepin-3-il]acetil]piperidin-4-acético,
ácido N-[(3R,5S)-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-
(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-
benzoxazepin-3-ilo]acetil]piperidin-4-acético,
15 ácido N-[(3R,5S)-1-(2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-
dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-
il]acetil]piperidin-4-acético,
ácido N-[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2-acetoximetil-2-metilpropil)-
7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-
20 benzoxazepin-3-il]acetil]piperidin-4-acético,
éster etílico del ácido N-[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-
dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-
tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]piperidin-4-acético,
éster etílico del ácido N-[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2-
25 acetoximetil-2-metilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-

oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]-
 piperidin-4-acético,
 (3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(3-hidroxi-2,2-
 dimetilpropil)-1,2,3,5-tetrahidro-3-[1H (o 3H)-tetrazol-
 5 5-il]metil-4,1-benzoxazepin-2-ona,
 (3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(3-hidroxi-2-
 hidroximetil-2-metilpropil)-1,2,3,5-tetrahidro-3-[1H (o 3H)-
 tetrazol-5-il]metil-4,1-benzoxazepin-2-ona,
 (3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil-7-cloro-5-(2,3-
 10 dimetoxifenil)-1,2,3,5-tetrahidro-3-[1H (o 3H)-tetrazol-5-
 il]metil-4,1-benzoxazepin-2-ona,
 (3R,5S)-1-(3-acetoxi-2-acetoximetil-2-metilpropil)-7-cloro-5-
 (2,3-dimetoxifenil)-1,2,3,5-tetrahidro-3-[1H (o 3H)-tetrazol-
 5-il]metil-4,1-benzoxazepin-2-ona,
 15 N-[2-pirrolidin-1-il]etil]-[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-
 dimetoxifenil)-1-neopentil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-
 benoxazepin-3-il]acetamida; etcétera.

El compuesto representado por la fórmula (Ib) o una
 sal del mismo puede producirse por medio del método descrito
 20 en gacetas tales como EPA567026, WO95/21834 (solicitud del
 PCT basada en la Solicitud de Patente Japonesa No. 6-15531),
 EPA645377 (solicitud basada en la Solicitud de Patente
 Japonesa No. 6-229159), EPA645378 (solicitud basada en la
 Solicitud de Patente Japonesa No. 6-229160) y WO9710224 o un
 25 método similar.

Como el compuesto representado por la fórmula (I),
es preferible un compuesto representado por la fórmula (Ic):



- 10 Como el compuesto representado por la fórmula (Ic),
es preferible un compuesto en el cual R^{1c} es un grupo 3-
carboxipropilo o un grupo 1-carboxietilo o un grupo alquil-
sulfonilo de cadena recta de 3 a 6 átomos de carbono, un
grupo (carboxi-cicloalquil(C_5-C_7))-alquilo de 1 a 3 átomos de
15 carbono, un grupo (carboxifuril)-alquilo, un grupo carboxi-
arilo de 6 a 10 átomos de carbono, un grupo (carboxi-
alquil(C_2-C_3))-arilo de 6 a 10 átomos de carbono o un grupo
(carboxi-alquil(C_1-C_3))-aralquilo de 7 a 14 átomos de
carbono, cada uno que tiene opcionalmente un sustituyente;
20 un compuesto en el cual R^{1c} es un grupo (carboxi-alquil(C_1-
 C_4))-arilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene
opcionalmente un sustituyente;
un compuesto en el cual R^{1c} es un grupo (carboxi-alquil(C_2-
 C_3))-arilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene
25 opcionalmente un sustituyente;

- un compuesto en el cual R^{1c} es un grupo (carboxi-alquil(C_2 - C_3))-fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente;
- un compuesto en el cual R^{1c} es un grupo (carboxifuril)-alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente;
- 5 un compuesto en el cual R^{2c} es un grupo alquilo de 3 a 6 átomos de carbono que tiene un grupo alcanoiloxi y/o un grupo hidroxil;
- un compuesto en el cual R^{2c} es un grupo alquilo de 3 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente de 1 a 3
- 10 sustituyentes seleccionados de acetoxi, propioniloxi, terc-butoxicarbonilo y palmitoilo;
- un compuesto en el cual R^{2c} es 2,2-dimetilpropilo, 3-hidroxil-2,2-dimetilpropilo o 3-acetoxil-2,2-dimetilpropilo;
- un compuesto en el cual R^{3c} es un grupo metilo;
- 15 un compuesto en el cual W es un átomo de cloro;
- un compuesto en el cual una posición 3 es la configuración R y una posición 5 es la configuración S.

En las fórmulas anteriores, R^{1c} representa un grupo 1-carboxietilo que tiene opcionalmente un sustituyente, un

20 grupo carboxi-alquilo de cadena recta de 3 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un sustituyente, un grupo alquil-sulfonilo de cadena recta de 3 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un sustituyente, un grupo (carboxi-cicloalquil(C_5 - C_7))-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono que

25 tiene opcionalmente un sustituyente o un grupo representado

255

por la fórmula $-X^{1c}-X^{2c}-Ar-X^{3c}-X^{4c}-COOH$ (en donde X^{1c} y X^{4c} representan cada uno un enlace o un grupo alquileo de 1 a 4 átomos de carbono que tiene opcionalmente un sustituyente, X^{2c} y X^{3c} representan cada uno un enlace, $-O-$ o $-S-$, Ar representa un grupo cíclico, aromático, divalente que tiene opcionalmente un sustituyente, con la condición que cuando X^{1c} sea un enlace, X^{2c} representa un enlace y, cuando X^{4c} es un enlace, X^{3c} representa un enlace).

Los ejemplos del grupo alquilo de cadena recta de 3 a 6 átomos de carbono en el grupo carboxi-alquilo de cadena recta de 3 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un sustituyente representado por R^{1c} incluyen n-propilo, n-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Entre éstos, son preferibles n-propilo y n-butilo y es más preferible n-propilo.

Los ejemplos del grupo alquilo de cadena recta de 3 a 6 átomos de carbono en el grupo alquil-sulfonilo de cadena recta de 3 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un sustituyente representado por R^{1c} incluyen n-propilo, n-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Entre éstos, son preferibles n-propilo y el n-butilo y es más preferible n-propilo.

Los ejemplos del grupo cicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono en el grupo (carboxi-cicloalquil(C_5-C_7))-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono que tiene opcionalmente un sustituyente representado por R^{1c} incluyen ciclopentilo, ciclohexilo y ciclobutilo. Entre éstos, son

256

preferibles ciclopentilo y ciclohexilo y es más preferible ciclohexilo.

Los ejemplos del grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono en el grupo (carboxi-cicloalquil(C₅-C₇))-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono que tiene opcionalmente un sustituyente representado por R^{1c} incluyen metilo, etilo, n-propilo e isopropilo. Entre éstos, son preferibles metilo y etilo y es más preferible metilo.

Los ejemplos del "grupo alquileno de 1 a 4 átomos de carbono" en el "grupo alquileno de 1 a 4 átomos de carbono que tiene opcionalmente un sustituyente" representado por X^{1c} y X^{4c}, en un grupo representado por la fórmula -X^{1c}-X^{2c}-Ar-X^{3c}-X^{4c}-COOH como R^{1c}, incluyen metileno, dimetileno, trimetileno y tetrametileno, es preferible un grupo alquileno de 1 a 3 átomos de carbono y se utiliza preferiblemente, inter alia, un grupo de cadena recta.

Los ejemplos del "grupo cíclico, aromático, divalente" en el "grupo cíclico, aromático, divalente que tiene opcionalmente un sustituyente" representado por Ar incluyen un grupo hidrocarburo, aromático, divalente y un grupo heterocíclico, aromático, divalente.

En este documento, los ejemplos del grupo hidrocarburo, aromático, divalente incluyen un grupo formado al retirar un átomo de hidrógeno de un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo fenilo, naftilo) y, como el

257

grupo hidrocarburo, aromático, divalente se utiliza preferiblemente fenileno.

Los ejemplos del grupo heterocíclico, aromático, divalente incluyen un grupo formado al retirar un átomo de hidrógeno de un grupo heterocíclico aromático que contiene de 1 a 3 clases (al menos de 1 a 2 clases) de al menos 1 (preferiblemente de 1 a 4, preferiblemente además de 1 a 2) heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno como un átomo que constituye un sistema de anillos (átomo del anillo).

En este documento, los ejemplos del grupo heterocíclico aromático incluyen un grupo heterocíclico, monocíclico, aromático de 5 a 6 miembro tal como furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y similares (preferiblemente, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, piridilo) y un grupo heterocíclico fusionado, aromático de 8 a 12 miembros tal como benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tienilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, 1,2-benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzopiranilo, 1,2-

258

benzisotiazolilo, 1H-benzotriazolilo, quinolilo,
isoquinolilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo,
ftalazinilo, naftiridinilo, purinilo, pteridinilo,
carbazolilo, α -carbolinilo, β -carbolinilo, γ -carbolinilo,
5 acridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, fenazinilo,
fenoxatiilo, tiantrenilo, fenatridinilo, fenantrolinilo,
indolizinilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, pirazolo[1,5-
a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,5-a]piridilo,
imidazo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo,
10 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridilo, 1,2,4-triazolo[4,3-
b]piridazinilo y similares (preferiblemente, un anillo
heterocíclico en el cual el grupo heterocíclico, monocíclico,
aromático de 5 a 6 miembros es fusionado con un anillo de
benceno o un anillo heterocíclico en el cual dos grupos
15 heterocíclicos, monocíclicos, aromáticos de 5 a 6 miembros
iguales o diferentes se fusionan, más preferiblemente un
anillo heterocíclico en el cual el grupo heterocíclico,
monocíclico, aromático de 5 a 6 miembros se fusiona con un
anillo de benceno) y similares.

20 Los ejemplos de un sustituyente poseído
opcionalmente por el "grupo alquileo de 1 a 4 átomos de
carbono" en el "grupo alquileo de 1 a 4 átomos de carbono
que tiene opcionalmente un sustituyente" representado por X^{1c}
y X^{4c} ; así como también el "grupo cíclico, aromático,
25 divalente" en el "grupo de anillo aromático divalente que

tiene opcionalmente un sustituyente" representado por Ar, respectivamente, incluyen (i) un grupo carboxilo esterificado opcionalmente con un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aril(C₆-C₁₀)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono
 5 (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, fenilo, bencilo, etcétera), (ii) un grupo ácido fosfórico mono- o di-sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo,
 10 isopentilo, neopentilo, hexilo, etcétera) o alcanoiloxi(C₂-C₇)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono tal como un grupo acetoximetilo y un grupo pivaloiloximetilo, (iii) un grupo ácido sulfónico, (iv) un grupo sulfonamida sustituido opcionalmente por un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono
 15 o un grupo aril(C₆-C₁₀)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, bencilo, etcétera), (v) un grupo hidroxilo y un grupo sulfhidrilo alquilado opcionalmente con un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono (por ejemplo metilo,
 20 etilo, propilo, etcétera), (vi) un grupo carbamoilo, (vii) un grupo fenilo el cual puede ser sustituido por 1 a 5 sustituyentes [por ejemplo un grupo hidroxilo, átomo de cloro, átomo de flúor, grupo aminosulfonilo, grupo amino sustituido opcionalmente por un grupo alquilo de 1 a 3 átomos
 25 de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, etcétera)] y

el cual puede enlazarse por vía de O o S, (viii) un grupo amino mono- o di-sustituido opcionalmente por un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, etcétera), (ix) un grupo amino cíclico
5 sustituido opcionalmente por 1 a 3 de alquilo de 1 a 3 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, etcétera), bencilo, fenilo y similares (por ejemplo un grupo amino cíclico de 5 a 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno o un átomo de azufre como un átomo que constituye el anillo
10 además de un átomo de nitrógeno, tal como un grupo amino cíclico derivado (por la remoción de un átomo de hidrógeno) de amina cíclica tal como piperidina, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, 4-metilpiperazina, 4-bencilpiperazina, 4-fenilpiperazina, 1,2,3,4-
15 tetrahidroisoquinolina, ftalimida, etcétera), (x) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros el cual contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y el cual puede enlazarse por vía de O o S (por ejemplo piridilo, imidazolilo, indolilo, tetrazolilo, etcétera), (xi) un átomo
20 de halógeno (por ejemplo cloro, flúor, bromo, yodo), (xii) un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, etcétera), un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi,
25 etcétera) o un grupo alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono

(por ejemplo metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, terc-butiltio, etcétera), cada uno que es sustituido opcionalmente por un sustituyente seleccionado de un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, grupo alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, carboxilo y fenilo, (xiii) un grupo cicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono (por ejemplo ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etcétera), (xiv) un grupo alcanoiloxi de 1 a 7 átomos de carbono (por ejemplo formiloxi, acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, t-butoxicarboniloxi, isobutiriloxi, valeriloxi, pivaloiloxi, etcétera). De uno a seis, preferiblemente de uno a tres de estos sustituyentes pueden estar presentes en posiciones reemplazables. Alternativamente, dos sustituyentes se pueden tomar juntos para formar alquilenos de 3 a 6 átomos de carbono, alquilenoxi de 3 a 6 átomos de carbono, alquilendioxo de 3 a 6 átomos de carbono, etcétera. Por ejemplo cuando dos sustituyentes adyacentes en un grupo fenilo se toman conjuntamente para formar alquilenos de 4 átomos de carbono, conduce a la formación de un grupo tetrahidronaftaleno.

Los ejemplos del grupo representado por la fórmula $-X^{1c}-X^{2c}-Ar-X^{3c}-X^{4d}-COOH$ como R^{1c} incluyen un grupo (carboxi-heteroaril)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono que tiene opcionalmente un sustituyente [preferiblemente, un grupo (carboxi-furil)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono que tiene

opcionalmente un sustituyente], un grupo (carboxi-aril(C₆-C₁₀))-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono que tiene opcionalmente un sustituyente, un grupo carboxi-heteroarilo que tiene opcionalmente un sustituyente, un grupo carboxi-
5 arilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente un sustituyente, un grupo (carboxi-alquil(C₁-C₄))-heteroarilo que tiene opcionalmente un sustituyente, un grupo (carboxi-alquil(C₁-C₄))-arilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente un sustituyente [preferiblemente, un grupo
10 (carboxi-alquil(C₂-C₃))-arilo de 6 a 10 átomos de carbono], un grupo (carboxi-alquil(C₁-C₄))-heteroaril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono que tiene opcionalmente un sustituyente, un grupo (carboxi-alquil(C₁-C₄))-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono que tiene opcionalmente un sustituyente
15 [preferiblemente, un grupo (carboxi-alquil(C₁-C₃))-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono que tiene opcionalmente un sustituyente], un grupo (carboxi-alcoxi(C₁-C₄))-arilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente un sustituyente, un grupo (carboxi-alcoxi(C₁-C₄))-aril(C₆-C₁₀))-alquilo de 1 a 4
20 átomos de carbono que tiene opcionalmente un sustituyente, un grupo (carboxi-alquil(C₁-C₄))-ariloxi(C₆-C₁₀))-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono que tiene opcionalmente un sustituyente, un grupo (carboxi-ariloxi(C₆-C₁₀))-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono que tiene opcionalmente un sustituyente y un grupo
25 (carboxi-alquiltio(C₁-C₄))-heteroarilo.

En este documento, los ejemplos del grupo heteroarilo incluyen los mismos grupos que aquellos descritos anteriormente para el "grupo heterocíclico aromático" y el heteroarilo puede tener los mismos sustituyentes que los 5 sustituyentes los cuales pueden ser poseídos por el "grupo heterocíclico aromático" como se describiera anteriormente. Además, los ejemplos del grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono incluyen fenilo, naftilo y azuleno y es preferible fenilo. El grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono puede 10 tener los mismos sustituyentes que los sustituyentes los cuales pueden ser poseídos por el "grupo heterocíclico aromático" como se describiera anteriormente.

Los ejemplos del grupo alquilo en el grupo (carboxifuril)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono que tiene 15 opcionalmente un sustituyente representado por R^1 incluyen un grupo alquilo de cadena recta o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, 1,1-dimetiletilo y similares. Entre éstos, es preferible un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono tal 20 como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo y similares y son más preferibles metilo, etilo y n-propilo. Los ejemplos del grupo carboxifurilo incluyen 3-carboxi-2-furilo, 4-carboxi-2-furilo, 2-carboxi-3-furilo, 2-carboxi-5-furilo y similares. Entre éstos, son preferibles 3-carboxi-2- 25 furilo y 4-carboxi-2-furilo y es más preferible 3-carboxi-2-

furilo.

Los ejemplos del grupo alquilo de 2 a 3 átomos de carbono en el grupo (carboxi-alquil(C_2-C_3))-arilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente un sustituyente representado por R^{1c} incluyen etilo, n-propilo e isopropilo y son preferibles etilo y n-propilo. Los ejemplos del grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono incluyen fenilo, naftilo y azulenilo y es preferible fenilo.

Los ejemplos del grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono en el grupo (carboxi-alquil(C_1-C_3))-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono que tiene opcionalmente un sustituyente representado por R^{1c} incluyen metilo, etilo, n-propilo e isopropilo. Son preferibles metilo y etilo y es particularmente preferible metilo. Los ejemplos del grupo aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono (un grupo aril(C_6-C_{10}))-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono) incluyen fenilmetilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, (1-naftil)metilo, (2-naftil)metilo, 1-(1-naftil)etilo, 1-(2-naftil)etilo, 3-(1-naftil)propilo, 3-(1-naftil)propilo, 4-(1-naftil)butilo y 4-(2-naftil)butilo. Son preferibles fenilmetilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, (1-naftil)metilo, (2-naftil)metilo, (1-naftil)etilo y (2-naftil)etilo y son particularmente preferibles fenilmetilo y 2-feniletilo.

Cuando cada grupo representado por R^{1c} tiene un

265

sustituyente, los ejemplos del sustituyente incluyen los mismos sustituyentes que los sustituyentes que pueden ser poseídos por el "grupo cíclico, aromático, divalente" en el "grupo cíclico, aromático, divalente que tiene opcionalmente un sustituyente" representado por Ar y 1 a 6, preferiblemente 1 a 3 de estos sustituyentes pueden estar presentes en posiciones reemplazables. Además, en cada grupo representado por R^{1c}, es preferible que una porción carboxilo no sea sustituida, pero cualquier porción diferente de la porción carboxilo puede tener un sustituyente reemplazable en una posición reemplazable.

Para R^{1c}, es preferible un grupo 3-carboxipropilo y un grupo 1-carboxietilo, así como también un grupo alquil-sulfonilo de cadena recta de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo (carboxi-cicloalquil(C₅-C₇))-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo (carboxifuril)-alquilo, un grupo carboxiarilo de 6 a 10 átomos de carbono, un grupo (carboxialquil(C₁-C₄))-arilo de 6 a 10 átomos de carbono [preferiblemente, un grupo (carboxialquil(C₂-C₃))-arilo de 6 a 10 átomos de carbono], un grupo (carboxialquil(C₁-C₃))-aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono, cada uno que tiene opcionalmente un sustituyente, es más preferible un grupo (carboxialquil(C₁-C₄))-arilo de 6 a 10 átomos de carbono que tiene opcionalmente un sustituyente, es preferible adicionalmente un grupo (carboxialquil(C₂-C₃))-arilo de 6 a

266

10 átomos de carbono que tiene opcionalmente un sustituyente y es particularmente preferible, inter alia, un grupo (carboxi-alquil(C₂-C₃))-fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente.

5 Los ejemplos del grupo alquilo de 3 a 6 átomos de carbono en el grupo alquilo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente por un grupo alcanoiloxi o un grupo hidroxilo representado por R^{2c} incluyen, por ejemplo n-propilo, isopropilo, 1,1-dimetiletilo, n-butilo, isobutilo,
10 n-pentilo, 2,2-dimetilpropilo, isopentilo, n-hexilo, isohexilo y similares. Entre éstos, son preferibles isopropilo, 1,1-dimetiletilo, n-butilo, isobutilo, 2,2-dimetilpropilo e isohexilo y es particularmente preferible 2,2-dimetilpropilo.

15 Los ejemplos del grupo alcanoiloxi en el grupo alquilo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente por un grupo alcanoiloxi o un grupo hidroxilo representado por R^{2c} incluyen, por ejemplo, un grupo alcanoiloxi de 1 a 20 átomos de carbono (preferiblemente, un grupo alcanoiloxi de 1
20 a 7 átomos de carbono) tal como formiloxi, acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, terc-butoxicarboniloxi, isobutiriloxi, valeriloxi, pivaloiloxi, lauriloxi, palmitoiloxi, estearoiloxi y similares. Entre éstos, son preferibles acetoxi, propioniloxi, terc-butoxicarboniloxi y
25 palmitoiloxi y es particularmente preferible acetoxi. Puede

267

sustituirse por uno a tres grupos alcanoiloxi o hidroxilo en posiciones reemplazables.

Los ejemplos preferibles del grupo alquilo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente por un grupo alcanoiloxi o un grupo hidroxilo representado por R^{2c} incluyen 2,2-dimetilpropilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, 3-hidroxi-2-hidroximetil-2-metilpropilo, 2-acetoxi-2,2-dimetilpropilo, 3-acetoxi-2-hidroximetil-2-metilpropilo y 3-acetoxi-2-acetoximetil-2-metilpropilo. Entre éstos, son particularmente preferibles 2,2-dimetilpropilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo y 3-acetoxi-2,2-dimetilpropilo.

Además, para R^{2c} , es preferible un grupo alquilo de 3 a 6 átomos de carbono que tiene un grupo alcanoiloxi y/o un grupo hidroxilo.

Los ejemplos del grupo alquilo inferior representado por R^{3c} incluyen un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares. Inter alia, es preferible un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono. Para R^{3c} , es particularmente preferible un grupo metilo desde un punto de vista de la actividad farmacológica.

Los ejemplos del átomo de halógeno representado por W incluyen átomos de cloro, flúor, bromo y yodo. Inter alia, es preferible un átomo de cloro.

El compuesto representado por la fórmula (Ic), ya sea un compuesto libre o una sal farmacéuticamente aceptable, está incluido en la presente invención. Para estas sales, cuando el compuesto representado por la fórmula (Ic) tiene un

5 grupo ácido tal como un grupo carboxilo y similares, el compuesto puede formar sales con bases inorgánicas (por ejemplo, metales alcalinos tales como sodio, potasio, etcétera, metales alcalinotérreos tales como calcio, magnesio, etcétera, metales de transición tales como zinc,

10 hierro, cobre, etcétera) o bases orgánicas (por ejemplo aminas orgánicas tales como trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, etcétera, aminoácidos básicos tales

15 como arginina, lisina, ornitina).

Cuando el compuesto representado por la fórmula (Ic) de la presente invención tiene un grupo básico tal como un grupo amino y similares, el compuesto puede formar sales con ácidos orgánicos o inorgánicos (por ejemplo, ácido

20 clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido carbónico, ácido bicarbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido

25 metanosulfónico, ácido bencensulfínico, ácido p-

toluensulfónico, etcétera) o aminoácidos tales como ácido aspártico y ácido glutámico.

El compuesto representado por la fórmula (Ic) o una sal del mismo tiene un átomo de carbono asimétrico en una posición 3 y una posición 5 y puede ser una mezcla de estereoisómeros y los isómeros pueden separarse por los medios conocidos. Es preferible una entidad trans que es un isómero en el cual los sustituyentes en una posición 3 y una posición 5 están orientados en una dirección inversa entre sí al plano de un anillo de 7 miembros y, particularmente, es preferible un isómero en el cual la configuración absoluta en una posición 3 es la configuración R y la configuración absoluta en una posición 5 es la configuración S. Además, el compuesto puede ser un racemato o un isómero ópticamente activo. El isómero ópticamente activo puede separarse de un racemato por los medios de resolución óptica conocidos.

Como el compuesto representado por la fórmula (Ic) de la presente invención o una sal del mismo, específicamente, son preferibles los siguientes:

20 N-propanosulfonil-[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetamida o una sal de la misma, ácido (2R)-2-[[[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]aminopropiónico o una sal del mismo,

25

250

- ácido 3-[3-[[[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]aminofenil]propiónico o una sal del mismo,
- ácido 4-[[[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]aminobutanoico o una sal del mismo,
- 5 ácido trans-4-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]-aminometil-1-ciclohexanocarboxílico
- 10 o una sal del mismo,
- ácido trans-4-[[[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]-aminometil-1-ciclohexanocarboxílico
- o una sal del mismo,
- 15 ácido 3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]amino]-4-fluorofenil]propiónico o una sal del mismo,
- ácido 3-[3-[[[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]amino]-4-metilfenil]propiónico o una sal del mismo,
- 20
- ácido 3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]amino]-4-metilfenil]propiónico o una
- 25

271

sal del mismo,

ácido 3-[3-[[[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]aminometil]fenil]propiónico o una

5 sal del mismo,

ácido 3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]aminometil]fenil]propiónico o una sal del mismo,

10 ácido 3-[3-[[[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]amino]-4-metoxifenil]propiónico o una sal del mismo,

ácido 2-[2-[[[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]amino]etil]furan-3-carboxílico o una sal del mismo,

ácido 3-[3-[[[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]amino]-4-fluorofenil]propiónico o una sal del mismo,

20 ácido 3-[3-[[[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]aminofenil]propiónico o una sal del mismo,

25 mismo,

ácido 4-[3-[[[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]amino]-4-metoxifenil]butanoico o una sal del mismo,

5 ácido 5-[3-[[[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]amino]-4-metoxifenil]pentanoico o una sal del mismo,

ácido 5-[3-[[[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(3-
10 hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]amino]-4-fluorofenil]pentanoico o una sal del mismo y similares.

El compuesto representado por la fórmula (Ic) o una sal del mismo puede producirse de acuerdo con el método dado
15 a conocer, por ejemplo, en gacetas tales como EPA 567026, WO95/21834 (Solicitud Internacional basada en la Solicitud de Patente Japonesa No. 6-15531), EPA645377 (Solicitud basada en la Solicitud de Patente Japonesa No. 6-229159) y EPA 645378 (Solicitud basada en la Solicitud de Patente Japonesa No. 6-
20 229160) y WO 01/98282 (Solicitud Internacional basada en la Solicitud de Patente Japonesa No. 2000-190253) o un método similar.

También como un compuesto de materia prima para el compuesto representado por la fórmula (I) de la presente
25 invención, se utilizan las mismas sales que aquellas

27B

descritas anteriormente y no están limitadas particularmente hasta el grado que no sea afectada una reacción.

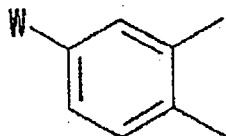
Los ejemplos preferibles de cada definición en el compuesto representado por la fórmula (II) son como sigue.

- 5 Los ejemplos del sustituyente para el "anillo de benceno sustituido opcionalmente" representado por un anillo A incluyen halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo), un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente de un número de átomos de carbono de 1 a 4 (por ejemplo metilo, etilo, 10 propilo, butilo, terc-butilo, etcétera), un grupo alcoxi inferior sustituido opcionalmente de un número de átomos de carbono de 1 a 4 (por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi, etcétera), un grupo hidroxilo, un grupo nitro, ciano y similares. El anillo A 15 puede tener de 1 a 3, preferiblemente de 1 a 2 de estos sustituyentes. Alternativamente, estos sustituyentes adyacentes entre sí pueden formar un anillo. Los ejemplos del sustituyente en el grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente de un número de átomos de carbono de 1 a 4 y en 20 el grupo alcoxi inferior sustituido opcionalmente de un número de átomos de carbono de 1 a 4 incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo) y similares y un grupo alqui o alquilo de ese tipo puede ser sustituido por 1 a 3 de los sustituyentes en cualquier posición 25 reemplazable. Como el anillo A, es preferible un anillo de

274

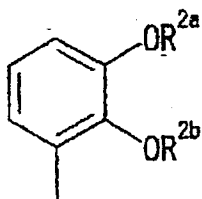
benceno sustituido por un átomo de halógeno y es particularmente preferible un anillo de benceno sustituido por un átomo de cloro. Como el anillo A, es preferible un anillo de benceno representado por la fórmula:

5



en donde W representa un átomo de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo) y es preferible, inter alia, que W
10 sea un átomo de cloro.

Como el sustituyente en el "anillo de benceno sustituido opcionalmente" representado por el anillo B, se puede utilizar el mismo número de los mismos grupos que los sustituyentes los cuales pueden ser poseídos por el anillo de
15 benceno en el "anillo de benceno sustituido opcionalmente" representado por el anillo A como se describiera anteriormente. Como el anillo B, es preferible un anillo de benceno sustituido por un grupo alcoxi inferior de un número de átomos de carbono de 1 a 4 y es preferible, inter alia, un
20 anillo de benceno representado por la fórmula:



25 en donde R^{2a} y R^{2b} representan cada uno independientemente un

275

átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior de un número de átomos de carbono de 1 a 4 (por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo), y es particularmente preferible que tanto R^{2a} como R^{2b} sean un grupo metilo.

5 Los ejemplos del anillo aromático en el "anillo aromático además sustituido opcionalmente" representado por el anillo C incluyen un anillo de hidrocarburo aromático y un heterociclo aromático. Los ejemplos del anillo de hidrocarburo aromático incluyen un anillo de benceno, un
10 anillo de naftaleno y similares, preferiblemente un anillo de benceno. Los ejemplos del heterociclo aromático (heterociclo aromático) en el "heterociclo aromático además sustituido opcionalmente" representado por el anillo C") incluyen un heterociclo aromático contenido en al menos uno
15 (preferiblemente de 1 a 4, más preferiblemente de 1 a 2) de 1 a 3 (preferiblemente, de 1 a 2) heteroátomos diferentes seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno como átomos que constituyen un sistema de anillos (átomos del anillo).

20 Los ejemplos del heterociclo aromático incluyen un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros tal como furano, tiofeno, pirrol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, pirazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, furazan, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-
25 tiadiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, piridina,

276

piridazina, pirimidina, pirazina, triazina y similares, y un heterociclo aromático fusionado de 8 a 12 miembros tal como benzofurano, isobenzofurano, benzo[b]tiofeno, indol, isoindol, 1H-indazol, bencimidazol, benzoxazol, 1,2-
5 benzisoxazol, benzotiazol, benzopirano, 1,2-benzisotiazol, 1H- benzotriazol, quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina, naftiridina, purina, pteridina, carbazol, α -carbolina, β -carbolina, γ -carbolina, acridina, fenoxazina, fenotiazina, fenazina, fenoxatina,
10 tiantreno, fenantridina, fenatrolina, indolizina, pirrolo[1,2-b]piridazina, pirazolo[1,5-a]piridina, imidazo[1,2-a]piridina, imidazo[1,5-a]piridina, imidazo[1,2-b]piridazina, imidazo[1,2-a]pirimidina, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina, 1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazina y similares
15 (preferiblemente, un heterociclo en el cual el heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros se fusiona con un anillo de benceno o un heterociclo en el cual se fusionan dos heterociclos aromáticos monocíclicos de 5 a 6 miembros iguales o diferentes, más preferiblemente un heterociclo en
20 el cual el heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros se fusiona con un anillo de benceno).

Como el anillo C, son preferibles un heterociclo aromático monocíclico y un anillo de benceno y es preferible, inter alia, un heterociclo aromático monocíclico de 5
25 miembros tal como pirazol, imidazol, tiazol, oxazol,

27A

isoxazol, 1,2,4-oxadiazol y 1,3,4-oxadiazol.

Además, el anillo C puede ser cualquiera de un anillo aromático que tiene un átomo de hidrógeno el cual puede ser desprotonado y un anillo aromático que no tiene un átomo de hidrógeno el cual puede ser desprotonado y es preferible un anillo aromático que no tiene un átomo de hidrógeno el cual puede ser desprotonado. Los ejemplos del anillo aromático que no tienen un átomo de hidrógeno el cual puede ser desprotonado incluyen, además de un anillo aromático que no tiene originalmente un átomo de hidrógeno el cual puede ser desprotonado (por ejemplo un anillo de benceno, tiazol, oxazol, isoxazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol), un anillo aromático en el cual un átomo de hidrógeno el cual puede ser desprotonado es sustituido (por ejemplo pirrol, pirazol e imidazol en los cuales se sustituye un átomo de hidrógeno en un átomo de nitrógeno que constituye el anillo o los cuales se enlazan a X^{1a} y/o X^{1b} por vía de un átomo de nitrógeno que constituye el anillo).

Los ejemplos del sustituyente el cual puede ser poseído por el anillo aromático en el "anillo aromático además sustituido opcionalmente" representado por el anillo C incluyen (i) un grupo carboxilo esterificado opcionalmente con un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono halogenado opcionalmente o un grupo aril(C_6-C_{10})-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono halogenado opcionalmente (por ejemplo metilo,

278

etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, fenilo, bencilo, etcétera), (ii) un grupo ácido fosfórico mono- o di-sustituido opcionalmente por un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono halogenado opcionalmente (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, etcétera) o alcanoiloxi(C₂-C₇)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono tal como un grupo acetoximetilo y un grupo pivaloiloximetilo, (iii) un grupo ácido sulfónico, (iv) un grupo sulfonamida sustituido opcionalmente por un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono halogenado opcionalmente o un grupo aril(C₆-C₁₀)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono halogenado opcionalmente (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, bencilo, etcétera), (v) un grupo hidroxilo y un grupo sulfhidrilo sustituido opcionalmente por un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono halogenado opcionalmente (por ejemplo metilo, etilo, propilo etcétera), (vi) un grupo carbamoilo, (vii) un grupo fenilo el cual puede ser sustituido por 1 a 5 sustituyentes [por ejemplo un grupo hidroxilo, un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo aminosulfonilo, un grupo amino sustituido opcionalmente por un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, etcétera)] y el cual puede enlazarse por vía de O o S, (viii) un grupo amino mono- o di-sustituido opcionalmente por un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono halogenado

279

opcionalmente (por ejemplo metilo, etilo, propilo, etcétera),
(ix) un grupo amino cíclico sustituido opcionalmente por 1 a
3 de alquilo de 1 a 3 átomos de carbono (por ejemplo metilo,
etilo, etcétera), bencilo, fenilo y similares (por ejemplo un
5 grupo amino cíclico de 5 a 6 miembros que contiene
opcionalmente un átomo de oxígeno o un átomo de azufre como
un átomo que constituye el anillo además de un átomo de
nitrógeno, tal como un grupo amino cíclico derivado (al
retirar un átomo de hidrógeno) de una amina cíclica tal como
10 piperidina, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina,
4-metilpiperazina, 4-bencilpiperazina, 4-fenilpiperazina,
1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, ftalimida y similares), (x)
un grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros el cual
contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y el
15 cual puede enlazarse por vía de O o S (por ejemplo piridilo,
imidazolilo, indolilo, tetrazolilo, etcétera), (xi) un átomo
de halógeno (por ejemplo cloro, flúor, bromo, yodo), (xii) un
grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo metilo,
etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, etcétera),
20 un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo
metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi,
etcétera) o un grupo alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono
(por ejemplo metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio,
butiltio, terc-butiltio, etcétera), cada uno que es
25 sustituido opcionalmente por un sustituyente seleccionado de

un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, carboxilo y fenilo, (xiii) un grupo cicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono (por ejemplo ciclopentilo, ciclohexilo, 5 cicloheptilo, etcétera), (xiv) un grupo alcanoiloxi de 1 a 7 átomos de carbono halogenado opcionalmente (por ejemplo formiloxi, acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, terc-butoxicarboniloxi, isobutiriloxi, valeriloxi, pivaloiloxi, etcétera). De uno a seis, preferiblemente de uno a tres de 10 estos sustituyentes pueden estar presentes en posiciones reemplazables. Alternativamente, dos sustituyentes se pueden tomar juntos para formar alquilenos de 3 a 6 átomos de carbono, alquilenoxi de 3 a 6 átomos de carbono, alquilendioxo de 3 a 6 átomos de carbono o similares. Por 15 ejemplo, cuando dos sustituyentes adyacentes en un grupo fenilo se toman conjuntamente para formar alquilenos de 4 átomos de carbono, se forma un grupo tetrahidronaftilo.

Los ejemplos del grupo alquilo inferior en el "grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente por un grupo 20 hidroxilo sustituido opcionalmente" representado por R^1 incluyen alquilo de 1 a 6 átomos de carbono tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo y similares. Entre éstos, es preferible un grupo alquilo de 3 a 6 átomos de carbono y es 25 más preferible un grupo alquilo de 4 a 5 átomos de carbono.

Inter alia, es preferible un grupo alquilo de 4 a 5 átomos de carbono de cadena ramificada tal como isobutilo, neopentilo y similares.

Los ejemplos del sustituyente el cual puede ser poseído por el grupo alquilo inferior en el "grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente por un grupo hidroxilo sustituido opcionalmente" representado por R^1 incluyen un grupo hidroxilo sustituido opcionalmente por alcanilo de 2 a 20 átomos de carbono o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de estos sustituyentes incluyen, por ejemplo, un grupo hidroxilo, acetiloxi (acetoxi) propioniloxi, terc-butoxicarboniloxi, palmitoiloxi, dimetilaminoacetiloxi, 2-aminopropioniloxi y similares. Puede sustituirse por 1 a 3 de estos sustituyentes en posiciones reemplazables.

Los Ejemplos de R' incluyen 1-propilo, 1-isopropilo, 1-isobutilo, 1-neopentilo, 2,2-dimetil-3-hidroxipropilo, 3-hidroxi-2-hidroximetil-2-metilpropilo, 3-acetoxi-2,2-dimetilpropilo, 3-acetoxi-2-hidroximetil-2-metilpropilo, 3-acetoxi-2-acetoximetil-2-metilpropilo, [1-(hidroximetil)ciclobutil]metilo y similares y, entre éstos son preferibles 2,2-dimetil-3-hidroxipropilo, 3-hidroxi-2-hidroximetil-2-metilpropilo, 3-acetoxi-2,2-dimetilpropilo, 3-acetoxi-2-hidroximetil-2-metil-propilo y 3-acetoxi-2-acetoximetil-2-metilpropilo.

Los ejemplos del grupo alquileno inferior en el

"alquilenos inferiores sustituidos opcionalmente" representado por X^{1a} incluyen alquilenos de 1 a 6 átomos de carbono tal como metileno, dimetileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno y similares y, entre éstos es
5 preferible un grupo alquilenos de 1 a 4 átomos de carbono de cadena recta tal como metileno, dimetileno, trimetileno, tetrametileno y similares y es más preferible un grupo alquilenos de 1 a 3 átomos de carbono de cadena recta.

Como el sustituyente el cual puede ser poseído por
10 el grupo alquilenos inferior en el "alquilenos inferior sustituido opcionalmente" representado por X^{1a} , se utilizan los mismos grupos que los sustituyentes los cuales pueden ser poseídos por el anillo aromático en el "anillo aromático además sustituido opcionalmente" representado por el anillo C
15 como se describiera anteriormente y un grupo oxo y de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 3 de estos sustituyentes pueden estar presentes en posiciones reemplazables.

Como X^{1a} , son preferibles un enlace y un grupo alquilenos de 1 a 3 átomos de carbono de cadena recta y es
20 particularmente preferible metileno.

Los ejemplos del grupo alquilenos inferior en el "alquilenos inferior sustituido opcionalmente" representado por X^{1b} incluyen los mismos grupos que los ejemplos del grupo alquilenos inferior en el "alquilenos inferior sustituido
25 opcionalmente" representado por X^{1a} y como el sustituyente el

cual puede ser poseído por el alquileo inferior en el "alquileo inferior sustituido opcionalmente" representado por X^{1b} , se utiliza el mismo número de los mismos grupos que los sustituyentes los cuales pueden ser poseídos por el grupo alquileo inferior en el "alquileo inferior sustituido opcionalmente" representado por X^{1a} .

Como X^{1b} , son preferibles un enlace y un grupo alquileo de 1 a 3 átomos de carbono de cadena recta y es particularmente preferible un enlace.

10 Como X^2 , es preferible un enlace.

Los ejemplos del "grupo hidrocarburo divalente" en el "grupo hidrocarburo divalente sustituido opcionalmente" representado por X^3 incluyen un grupo formado por la remoción de un átomo de hidrógeno de un grupo hidrocarburo. Los ejemplos del grupo hidrocarburo incluyen un grupo alquilo de cadena recta o ramificada de 1 a 7 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, 1,1-dimetiletilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, neopentilo, hexilo, heptilo), un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, etcétera), un grupo alqueno de cadena recta o ramificada de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo vinilo, alilo,

15
20
25

isopropenilo, 2-metilalilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, etcétera), un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo un grupo fenilo o naftilo) y un grupo arilalquilo de 7 a 14 átomos de carbono (por ejemplo bencilo, fenetilo, naftilmetilo y similares.

10 Como el sustituyente el cual puede ser poseído por el "grupo hidrocarburo divalente" en el "grupo hidrocarburo divalente sustituido opcionalmente" representado por X^3 , se utilizan los mismos sustituyentes que los sustituyentes los cuales pueden ser poseídos por el grupo alquilenos inferior en
15 el "alquilenos inferior sustituido opcionalmente" representado por X^{1a} y alquilideno de 1 a 6 átomos de carbono halogenado opcionalmente (por ejemplo metilideno, etilideno, propilideno, isopropilideno, butenilideno), vinilideno, ciclohexilideno, bencilideno y similares y de 1 a 6,
20 preferiblemente de 1 a 3 de estos sustituyentes pueden estar presentes en posiciones reemplazables.

 Como el "grupo hidrocarburo divalente" en el "grupo hidrocarburo divalente sustituido opcionalmente" representado por X^3 , son preferibles (1) un grupo alquilenos de cadena
25 recta o ramificada en el cual un número de átomos de carbono

285

que constituyen una porción de cadena recta es de 1 a 7 (preferiblemente de 1 a 4) (por ejemplo metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, propileno, etilmetileno, etiletileno, 5 propiletileno, butiletileno, metiltetrametileno, metiltrimetileno), (2) una cadena de carbono que contiene un enlace doble, en el cual el número de átomos de carbono que constituye una porción de cadena recta es de 2 a 7 (preferiblemente de 2 a 4) (por ejemplo vinileno, 10 propenileno, butenileno, butadienileno, metilpropenileno, etilpropenileno, propilpropenileno, metilbutenileno, etilbutenileno, propilbutenileno, metilbutadienileno, etilbutadienileno, propilbutadienileno, pentenileno, hexenileno, heptenileno, pentadienileno, hexadienileno, 15 heptadienileno), (3) fenileno (por ejemplo 1,2-fenileno, 1,3-fenileno, 1,4-fenileno) y (4) un grupo divalente obtenido al combinar fenileno y alquileno y/o alquenileno (por ejemplo $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$).

Como X^3 , alquileno de 1 a 4 átomos de carbono tal como metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno y 20 similares, son preferibles vinileno, propenileno y fenileno.

Los ejemplos del "grupo carboxilo esterificado o amidado opcionalmente" representado por Y incluyen carboxilo, alcóxicarbonilo inferior de un número de átomos de carbono de 25 2 a 7 (por ejemplo metóxicarbonilo, etóxicarbonilo,

propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, terc-
butoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo, pentiloxycarbonilo,
isopentiloxycarbonilo, neopentiloxycarbonilo),
ariloxycarbonilo de 7 a 14 átomos de carbono (por ejemplo
5 fenoxycarbonilo, 1-naftoxycarbonilo), aralquiloxy-carbonilo de
8 a 12 átomos de carbono (por ejemplo benciloxycarbonilo),
carbamoilo, N-alquylcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono,
N,N-dialquylcarbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono, N-
aralquylcarbamoilo de 8 a 12 átomos de carbono, N,N-
10 diaralquylcarbamoilo de 8 a 12 átomos de carbono, 1-
pirrolidinilcarbonilo, piperidinocarbonilo y
morfolinocarbonilo. Entre éstos, como Y son preferibles
carboxilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y similares y es
particularmente preferible carboxilo.

15 El compuesto representado por la fórmula (II), ya
sea un compuesto libre o una sal farmacológicamente
aceptable, está incluido en la presente invención. Cuando el
compuesto representado por la fórmula (II) tiene un grupo
ácido tal como un grupo carboxilo y similares, el compuesto
20 puede formar sales con bases inorgánicas (por ejemplo metales
alcalinos tales como sodio, potasio, etcétera, metales
alcalinotérreos tales como calcio, magnesio, etcétera,
metales de transición tales como zinc, hierro, cobre,
etcétera) o bases orgánicas (por ejemplo aminas orgánicas
25 tales como trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina,

etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, tris(hidroximetil)metilamina, diciclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina y t-butilamina y aminoácidos básicos tales como arginina, lisina, ornitina).

5 Cuando el compuesto representado por la fórmula (ii) de la presente invención tiene un grupo básico tal como un grupo amino y similares, el compuesto puede formar sales con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos (por ejemplo ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, 10 ácido carbónico, ácido bicarbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p- 15 toluensulfónico, etcétera) o aminoácidos tales como ácido aspártico y ácido glutámico.

En el compuesto representado por la fórmula (II) o una sal del mismo, los átomos de carbono asimétricos están presentes en las posiciones 3 y 5, el compuesto puede ser una 20 mezcla de estereoisómeros y los isómeros pueden separarse por los medios conocidos. Es preferible una entidad trans que es un isómero en el cual los sustituyentes en una posición 3 y una posición 5 están orientados en una dirección inversa entre sí con respecto al plano de un anillo de 7 miembros y, 25 particularmente, es preferible la configuración absoluta

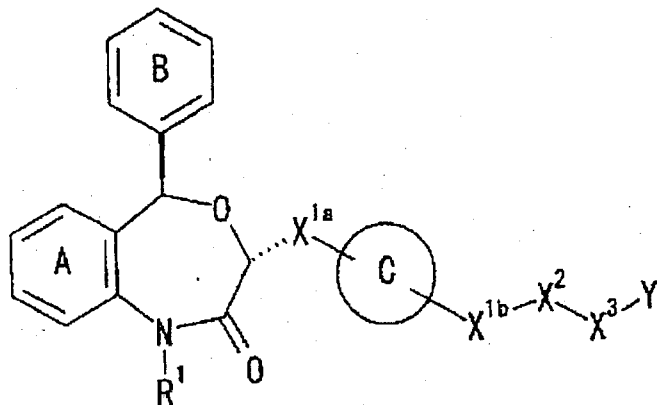
representada por la fórmula [IIa]. Además, el compuesto representado por la fórmula (II) o una sal del mismo puede ser cualquiera de un racemato y un isómero ópticamente activo y el isómero ópticamente activo puede separarse de un
5 racemato por los medios de resolución opcionales conocidos.

Como el compuesto representado por la fórmula (II) de la presente invención o una sal del mismo, específicamente son particularmente preferibles los siguientes:

- (1) un compuesto en el cual X^{1b} es un enlace e Y es un grupo
10 carboxilo esterificado opcionalmente;
- (2) un compuesto en el cual un anillo A es un anillo de benceno sustituido por un átomo de halógeno;
- (3) un compuesto en el cual un anillo B es un anillo de benceno sustituido por un grupo alcoxi inferior;
- 15 (4) un compuesto en el cual un anillo C es un heterociclo aromático, monocíclico, además sustituido opcionalmente;
- (5) un compuesto en el cual un anillo C es un anillo de benceno además sustituido opcionalmente;
- (6) un compuesto en el cual un anillo C es un anillo
20 aromático además sustituido opcionalmente que no tiene un átomo de hidrógeno el cual puede ser desprotonado;
- (7) un compuesto en el cual X^{1a} es alquileo de 1 a 3 átomos de carbono;
- (8) un compuesto en el cual X^2 es un enlace;
- 25 (9) un compuesto en el cual X^3 es alquileo de 1 a 4 átomos

de carbono;

(10) un compuesto en el cual la fórmula (II) es la fórmula (IIa):



en donde cada uno de los símbolos es como se definiera en la fórmula (II);

(11) ácido 3-(2-{3-[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-

15 4,1-benzoxazepin-3-il]propil}-1,3-tiazol-5-il)propiónico,

ácido 3-(2-{2-[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]etil}-1,3-tiazol-4-il)propiónico o una sal de los mismos;

(12) ácido (2-{[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(3-hidroxi-2,3-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]metil}-1,3-oxazol-5-il)propiónico, ácido

(2-{[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-isobutil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]metil}-1,3-oxazol-5-il)acético o una sal de los mismos;

25 (13) ácido 5-(3-{[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-

(2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)pentanoico, ácido 5-(3-{[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)pentanoico, ácido 5-(3-{[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)pentanoico, ácido (4-{[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil}fenil)acético o sales de los mismos.

El compuesto representado por la fórmula (II) puede producirse por medio del método descrito, por ejemplo, en la gaceta WO2005/012272.

El compuesto SSI representado por las fórmulas (I) y (II) utilizado en la presente invención tiene baja toxicidad (por ejemplo es más excelente como fármaco desde un punto de vista de toxicidad aguda, toxicidad crónica, genotoxicidad, toxicidad reproductiva, cardiotoxicidad, interacción con fármacos y carcinogeneidad) y se puede utilizar de manera segura ya que es un fármaco o como una composición farmacéutica al mezclarlo con el portador farmacéuticamente aceptable conocido per se, en un mamífero (por ejemplo humano, mono, vaca, caballo, cerdo, ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, oveja, cabra, etcétera).

Para la implementación de la presente invención, es preferible el uso del compuesto SSI representado por las fórmulas (Ib) y (II).

En el agente de la presente invención, un compuesto
5 que tiene un efecto inhibitorio sobre la escualeno sintasa, o un profármaco del mismo, o una sal del mismo el cual es un ingrediente activo (en lo sucesivo referido como el "compuesto SSI o profármaco del mismo" en algunos casos) puede administrarse como una forma a granel, pero se
10 administra usualmente en una forma preparada de acuerdo con un método convencional utilizando una cantidad apropiada de un portador apropiado para la formulación, por ejemplo, un excipiente (por ejemplo carbonato de calcio, caolín, carbonato ácido de sodio, lactosa, almidones, celulosa
15 cristalina, talco, azúcar granulada, una sustancia porosa, etcétera), una sustancia aglutinante (por ejemplo dextrina, gomas, almidón alcoholizado, gelatina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, pullulan, etcétera), un agente de desintegración (por ejemplo carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, hidroxipropilcelulosa
20 sustituida baja, almidón pregelatinizado parcialmente, etcétera), un lubricante (por ejemplo estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, almidón, benzoato de sodio, etcétera), un agente de coloración (por ejemplo tinte de
25 alquitrán, caramelo, sesquióxido de hierro, óxido de titanio,

292

riboflavina, etcétera), un correctivo (por ejemplo edulcorante, perfume, etcétera), un estabilizador (por ejemplo sulfito de sodio, etcétera) y un conservador (por ejemplo parabenos, ácido sórbico, etcétera). El agente de la

5 presente invención que incluye la preparación anterior contiene apropiadamente el compuesto SSI o un profármaco del mismo en una cantidad efectiva para tratar y prevenir una enfermedad. Un contenido del compuesto SSI o un profármaco del mismo en la preparación de la presente invención es

10 usualmente de 0.1 a 100% en peso de una preparación completa. Además, la preparación utilizada en la presente invención puede contener un componente farmacéutico diferente del compuesto SSI o un profármaco del mismo como ingrediente activo, y el componente no está limitado particularmente en

15 cuanto a que se alcance un objetivo de la presente invención y el componente puede utilizarse en una relación de combinación apropiada. Como ejemplos específicos de la forma de dosificación se utilizan, por ejemplo, tabletas (inclusive tabletas revestidas con azúcar, tabletas revestidas con

20 película), píldoras, cápsulas, gránulos, gránulos finos, polvos, jarabes, emulsiones, suspensiones, sustancias inyectables, sustancias inyectables de liberación sostenida, sustancias inhalantes, ungüentos y similares. Estas preparaciones se realizan de acuerdo con un método

25 convencional (por ejemplo el método descrito en la Farmacopea

Japonesa).

Específicamente, para producir tabletas, el compuesto SSI o un profármaco del mismo, como está, se mezcla de manera homogénea después de agregar un excipiente, una sustancia aglutinante, un agente de desintegración u otro aditivo, la mezcla se convierte en gránulos por medio de un método apropiado y se agrega un lubricante o similar y esto se moldea por compresión. Alternativamente, el compuesto SSI o un profármaco del mismo, como está o después del mezclado de manera homogénea tras la adición de un excipiente, una sustancia aglutinante, un agente de desintegración u otro aditivo apropiado, se moldea por compresión directamente. Alternativamente, los gránulos los cuales se han preparado con antelación, como están o después del mezclado homogéneo tras la adición de un aditivo apropiado, se pueden moldear por compresión. Además, si es necesario, se puede agregar un agente colorante, un correctivo y similares al agente de la presente invención. Además, el agente de la presente invención puede revestirse con un agente de revestimiento apropiado. Para producir sustancias inyectables, una cantidad del compuesto SSI o un profármaco del mismo se disuelve, suspende o emulsiona en agua para inyección, una solución salina fisiológica, solución de Ringer o similares en el caso de un solvente acuoso o usualmente en un aceite vegetal en el caso de un solvente no acuoso, a una cantidad dada o se toma

una cantidad del compuesto SSI o un profármaco del mismo y se sella en un recipiente para inyección, con lo cual se pueden preparar sustancias inyectables.

Como un portador para la preparación oral, se utilizan sustancias las cuales se utilizan usualmente en el campo farmacéutico tales como almidón, manitol, celulosa cristalina, carboximetilcelulosa de sodio y similares. Como el portador para inyección se utiliza, por ejemplo, agua destilada, una solución salina fisiológica, una solución de glucosa, una infusión o similares. Adicionalmente, se pueden agregar apropiadamente aditivos los cuales se utilizan generalmente en preparaciones.

Además, la preparación de la presente invención también se puede utilizar como una preparación de liberación sostenida. Como la preparación de liberación sostenida, una microcápsula (por ejemplo microesfera, microcápsula, micropartícula etcétera) preparada, por ejemplo, por medio de un método de secado en agua (método de aceite/agua, método de agua/aceite/agua, etcétera), un método de separación de fases, un método de secado por pulverización o un método similar se puede administrar como está, o después de que esta microcápsula o una composición farmacéutica, esférica similar a una aguja, similar a una pelotilla, similar a una película o similar a una crema como sustancia de materia prima se formule en varias formas de dosificación. Los ejemplos de las

formas de dosificación incluyen preparaciones parenterales (por ejemplo sustancias inyectables intramusculares, subcutáneas, intraórganos o implantes; una preparación transmucosa dentro de la cavidad nasal, recto, útero, etcétera) y preparaciones orales (por ejemplo cápsulas duras, cápsulas suaves, gránulos, polvos, suspensiones, etcétera).

En el caso donde la preparación de liberación sostenida es una sustancia inyectable, la microcápsula junto con un agente de dispersión (por ejemplo surfactante tal como Tween 80, HCO-60, etcétera; polisacáridos tales como carboximetilcelulosa, alginato de sodio, hialuronato de sodio, etcétera); sulfato de protamina, polietilenglicol, etcétera), un conservador (por ejemplo metilparabeno, propilparabeno, etcétera), una sustancia isotónica (por ejemplo cloruro de sodio, manitol, sorbitol, glucosa, etcétera), un anestésico local (por ejemplo clorhidrato de xilocaína, clorobutanol, etcétera) y similares se formula en una suspensión acuosa. Alternativamente, la microcápsula junto con un aceite vegetal (por ejemplo aceite de ajonjolí, aceite de maíz, etcétera) o el aceite mezclado con un fosfolípido (por ejemplo lecitina, etcétera) o con un triglicérido de ácido graso de cadena intermedia (por ejemplo Miglyol 812^{MR}, etcétera) se dispersa en una suspensión oleosa para obtener una sustancia inyectable de liberación sostenida.

Cuando la preparación de liberación sostenida es una microcápsula, un diámetro de partícula promedio de la misma es de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 300 μm , de preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 150 μm , de preferencia adicional de aproximadamente 2 a aproximadamente 100 μm .

Para formular la microcápsula en una preparación estéril, existe un método para volver estériles todos los pasos de preparación, un método para esterilizar con un rayo gamma, un método para agregar un antiséptico y similares, que no son limitantes.

Una dosis del agente de la presente invención es diferente dependiendo de una ruta de administración, un síntoma, una edad o un peso del paciente y similares y, por ejemplo, cuando se administra por vía oral a un paciente adulto como una medida preventiva o un remedio para la arteriosclerosis, es deseable que el agente se administre en una dosis diaria de 1 a 400 mg/día, preferiblemente de 6 a 120 mg/día como se expresa por el compuesto SSI, al dividirlo en una o varias porciones. Una ruta de administración puede ser ya sea oral o parenteral.

Además, una dosis de la preparación de liberación sostenida como un ejemplo del agente de la presente invención varía dependiendo de la ruta de administración, los síntomas, la edad o peso de un paciente y similares, así como también

el tiempo continuo de liberación, pero no está limitada en cuanto a que sea una cantidad tal que se retenga una concentración efectiva de ingrediente activo en el cuerpo. Se puede seleccionar apropiadamente un tiempo de administración 5 dependiendo de las circunstancias, tal como una vez cada 1 a 3 días o cada 1 semana a 3 meses.

El compuesto SSI puede utilizarse en combinación con otro fármaco y procedimiento quirúrgico. Por lo tanto, la presente invención también proporciona un agente concomitante 10 que comprende una combinación del compuesto SSI y otro fármaco.

Los ejemplos de un fármaco que se puede utilizar en combinación con el compuesto SSI en el agente concomitante de la presente invención (en lo sucesivo abreviado como fármaco 15 de combinación en algunos casos) incluyen un fármaco que tiene el efecto para tratar el xantoma diferente del compuesto SSI y un fármaco que exhibe el efecto de prevención o tratamiento sobre cualquiera de diversas enfermedades las cuales promueven la formación del xantoma.

20 Los ejemplos del fármaco que tiene el efecto para tratar el xantoma diferente del compuesto SSI incluyen un fármaco para tratar la hiperlipemia tal como un inhibidor de HMG-CoA reductasa (véase por ejemplo la gaceta US No. 4,444,784), probucol, un fármaco de fibrato, inhibidor de la 25 absorción de colesterol (por ejemplo ezetimiba) y similares;

un compuesto el cual se da a conocer como la fórmula general (I) en la gaceta Publicación de Solicitud Norteamericana 2003/0171251; un derivado de benzofurano dado a conocer como la fórmula general (I) en la gaceta US No. 6,653,346; una
5 preparación de ácido nicotínico; una resina de intercambio aniónico tal como colestiramina; y similares, que no son limitantes.

Los ejemplos del fármaco que tiene el efecto para tratar el xantoma diferente del compuesto SSI incluyen un
10 inhibidor de HMG-CoA reductasa (véase, por ejemplo, la gaceta US No. 4,444,784), un compuesto dado a conocer como la fórmula general (I) en la gaceta Publicación de Solicitud Norteamericana 2003/0171251, un derivado de benzofurano dado a conocer como la fórmula general (I) en la gaceta US No.
15 6,653,346, un fármaco de fibrato, una preparación de ácido nicotínico, una resina de intercambio aniónico tal como colestiramina, un inhibidor de la absorción de colesterol ezetimiba y similares, que no son limitantes.

Por otra parte, como diversas enfermedades y
20 factores que promueven la formación del xantoma, se conocen la hiperlipemia autoinmune, enfermedad hepática obstructiva biliar, enfermedad inflamatoria y estimulación extraña (rayos ultravioleta, carga física) y los ejemplos de un fármaco que exhibe el efecto para prevenir o tratar cualquiera de éstas
25 incluyen un fármaco anti-inflamatorio, fármaco anti-

reumatoide, fármaco antibacteriano, fármaco antifungal, fármaco antiviral, fármaco antialérgico, fármaco anti-angiopático, fármaco anti-cáncer y preparación de ácido biliar, que no son limitantes.

5 Más específicamente, los ejemplos del fármaco anti-inflamatorio incluyen un agente anti-inflamatorio no esteroideal el cual es un inhibidor de la ciclooxigenasa (COX) (por ejemplo un fármaco de ácido salicílico tal como varias aspirinas, fármaco antranílico tal como ácido mefenámico y
10 ácido flufenámico, un fármaco de ácido indolacético tal como indometacina, sulindac y acetaminofeno, un fármaco de ácido fenilacético tal como diclofenaco y fenbufeno, un fármaco propiónico tal como ibuprofeno, ketoprofeno, roxoprofeno, naproxeno y tiaprofeno, un fármaco de oxicam tal como
15 piroxicam, tenoxicam y ampiroxiam, un fármaco de pirazolona tal como quetofenilbutazona), un fármaco anti-citocinas (por ejemplo un anticuerpo anti-citocinas tal como un anticuerpo anti-TNF- α y un anticuerpo anti-IL-6, un oligonucleótido antisentido para el gen de citocina, una proteína de enlace a
20 citocinas, etcétera).

Los ejemplos del fármaco anti-reumatoide incluyen una preparación de oro tal como aurotiomalato de sodio y auranofina, un fármaco de penicilamina tal como bucilamina y penicilamina, un fármaco de lobenzarit tal como lobenzarit
25 disódico, acritat, salazosulfapiridina, metotrexato,

mizoribina, ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida y farnesilato de prednisolona.

Los ejemplos del agente antibacteriano incluyen un antibiótico de penicilina (por ejemplo sawacilina, 5 pasetocina, yamacilina, bacacil, vicilina, pentrex, etcétera), un antibiótico de cefem (por ejemplo keflex, kefral, cefzon, tomiron, cefspan, pansporina, etcétera), un antibiótico de macrólidos (por ejemplo eritrocina, clarith, klaricid, rulid, josamicina, etcétera), un antibiótico de 10 tetraciclina, (por ejemplo minomicina, vibraromicina, hidramicina, ledermicina, etcétera), un antibiótico de fosfomicina (por ejemplo fosmicina, eucocina, etcétera), un antibiótico de aminoglicósido (por ejemplo canamicina etcétera), un nuevo agente antibacteriano de quinolona (por 15 ejemplo cravit, tarivid, baccidal, tosuxacin, ozex, etcétera). Los ejemplos del fármaco antifungal incluyen un fármaco antifungal de polieno (por ejemplo tricomicina, anfotericina B, nistatina, etcétera), un fármaco antifungal de imidazol (por ejemplo econazol, miconazol, clorotrimazol, 20 etcétera), un fármaco antifungal de triazol (por ejemplo fluconazol, itraconazol, fluconazol, etcétera), un fármaco antifungal de alilamina (por ejemplo butenafina, clorhidrato de terbinafina, etcétera), un fármaco antifungal de flucitosina (5-FC) (por ejemplo flucitosina, etcétera). Los 25 ejemplos del fármaco antiviral incluyen un fármaco antiviral

que inhabilita la síntesis de ácido nucleico (por ejemplo aciclovir, ganciclovir, vidarabina, foscarnet, zidovudina, lamivudina, didanosina, etcétera), un fármaco antiviral que inhibe la entrada intracelular (por ejemplo amantadina, 5 zanamivir, oseltamivir, etcétera), un fármaco antiviral que mejora la capacidad de defensa contra infecciones hospedantes (por ejemplo interferón, isoprinosina, etcétera).

Los ejemplos del fármaco antialérgico incluyen un fármaco antialérgico anti-histámico (por ejemplo ketotifeno, 10 azelastina, oxatomida, mequitazina, clorhidrato de epinastina, terfenadina, etcétera), un fármaco antialérgico no anti-histámico (por ejemplo clorhidrato de ozagrel, cromoglicato de sodio, tranilast, repirinast, amlexanox, etcétera).

15 Los ejemplos del fármaco anti-angiopático incluyen cilostazol, abciximab y similares.

Los ejemplos del fármaco anti-cáncer incluyen un fármaco para la fijación como objetivo de moléculas (por ejemplo trastuzumab, rituximab, imatinib, gefitinib, 20 etcétera), un fármaco alquilante (por ejemplo ciclofosfamida, cisplastina, etcétera), un antagonista de metabolismo (por ejemplo metotrexato, 6-mercaptopurina, 5-FU, etcétera), un antibiótico (por ejemplo bleomicina, adriamicina, actinomicina D, etcétera), un alcaloide vegetal (por ejemplo 25 vincristina, vinblastina, paclitaxel, etcétera) y una hormona

302

(por ejemplo prednisolona, tamoxifeno, etcétera).

Los ejemplos de la preparación de ácido biliar incluyen preparaciones de ácido quenodesoxicólico, una preparación de ácido ursodesoxicólico y similares.

5 Una forma de administración del compuesto SSI y el fármaco concomitante utilizados en la presente invención no está limitada particularmente. El compuesto SSI y el fármaco concomitante pueden combinarse en la administración. Los ejemplos de esta forma de administración incluyen (1) la
10 administración de una preparación individual obtenida por la formulación del compuesto SSI y el fármaco concomitante en una preparación simultáneamente (preparación combinada demasiado fría), (2) la administración simultánea de dos clases de preparaciones obtenidas por la formulación del
15 compuesto SSI y el fármaco concomitante en preparaciones por separado a través de la misma ruta de administración, (3) la administración de dos clases de preparaciones obtenidas por la formulación del compuesto SSI y el fármaco concomitante en preparaciones por separado a través de la misma ruta de
20 administración con un intervalo, (4) las administraciones simultáneas de dos clases de preparaciones obtenidas al formular el compuesto SSI y el fármaco concomitante en preparaciones por separado a través de diferentes rutas de administración y (5) la
25 administración de dos clases de preparaciones obtenidas al

formular el compuesto SSI y el fármaco concomitante en preparaciones por separado a través de diferentes rutas de administración con un intervalo (por ejemplo la administración en un orden de compuesto SSI → fármaco concomitante o la administración en orden inverso).

En la presente invención, por ejemplo, cuando se refiere al "uso combinado del compuesto SSI y el fármaco concomitante", se propone el uso combinado de ambos fármacos en cualquiera de las formas de administración mencionadas anteriormente y, cuando se refiere al "agente obtenido al combinar el compuesto SSI y el fármaco concomitante", se propone un agente preparado para el uso combinado de ambos fármacos en cualquiera de las formas de administración mencionadas anteriormente.

Además, en el uso combinado con el fármaco concomitante, se puede comprender que el compuesto SSI mejora el efecto de tratamiento o prevención de otro fármaco concomitante sobre el xantoma.

Una dosis del fármaco concomitante puede seleccionarse apropiadamente basándose en una dosis la cual se utiliza clínicamente. Además, una relación de combinación del compuesto SSI y el fármaco concomitante puede seleccionarse apropiadamente dependiendo de la clase del fármaco concomitante, el sujeto de administración, la ruta de administración, la enfermedad del sujeto, síntomas y la

304

combinación. Por ejemplo, cuando el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se administra como el fármaco concomitante a un humano, el compuesto SSI puede utilizarse en 0.01 a 100 partes en peso con relación a 1 parte en peso del inhibidor de HMG-CoA reductasa.

Puesto que el compuesto que tiene el efecto mejorador del xantoma exhibe el efecto de prevención o tratamiento sobre el daño de un tejido, o una disfunción, como se describiera anteriormente, el compuesto SSI como está o junto con un aditivo tal como un excipiente apropiado y similares, puede utilizarse para prevenir el daño o la degeneración de la piel, como un agente externo a la piel diferente de un fármaco (casi fármaco, cosmético etcétera); en lo sucesivo, abreviado simplemente como "agente externo de la presente invención" en algunos casos).

El agente externo de la presente invención puede tomar la forma de soluciones acuosas, soluciones oleosas, otras soluciones, emulsiones, cremas, geles, suspensiones, microcápsulas, polvos, gránulos o similares. Después de formularse en estas formas por medio de un método conocido per se, el agente externo de la presente invención puede aplicarse, adherirse o pulverizarse a un cuerpo, como preparaciones en loción, preparaciones en emulsión, preparaciones en crema, preparaciones en ungüento, preparaciones en emplastos, preparaciones en cataplasma,

300

preparaciones en aerosol o similares.

En el agente externo de la presente invención, además de los excipientes, perfumes y similares los cuales se utilizan usualmente, se pueden combinar apropiadamente grasas
5 o aceites, surfactantes, antisépticos, agentes secuestradores de iones metálicos, polímeros solubles en agua, agentes de espesamiento, componentes en polvo, agente de defensa ante la luz ultravioleta, humectantes, otros componentes de la eficacia del fármaco, antioxidantes, agentes para ajustar el
10 pH, detergentes, agentes de secado, emulsionantes y similares.

Los ejemplos de las grasas o aceites incluyen una grasa líquida o aceite (por ejemplo aceite de aguacate, aceite de camelia, etcétera), una grasa o aceite sólido (por
15 ejemplo manteca de cacao, aceite de palma, manteca de caballo, aceite de palma endurecido, etcétera), ceras (por ejemplo cera de abeja, cera de candelilla, cera de algodón, cera de carnauba), aceite de hidrocarburo (por ejemplo parafina líquida, parafina, etcétera), ácido graso superior
20 (por ejemplo ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, etcétera), alcohol superior (por ejemplo alcohol lineal tal como alcohol laurílico, etcétera), alcohol ramificado tal como éter de monoestearilglicerina (alcohol batílico) etcétera), aceite de
25 éster sintético (por ejemplo miristato de isopropilo,

yob

octanoato de cetilo, etcétera), siliconas (por ejemplo polisiloxano similar a una cadena tal como dimetilpolisiloxano, etcétera, polisiloxano cíclico tal como decametilpolisiloxano, etcétera, una estructura de red tridimensional que forma una resina de silicona, goma de silicona, etcétera).

Los ejemplos del surfactante incluyen surfactante aniónico (por ejemplo laurato de sodio, lauril-sulfato de sodio, lauroilsarcosina de sodio, ácido graso de aceite de palma endurecido-sulfato de sodio de glicerina, aceite rojo de pavo, etcétera), surfactante catiónico (por ejemplo cloruro de esteariltrimetilamonio, derivado de ácido graso de poliamina, derivado de ácido graso de alcohol amílico, cloruro de benzalconio, etcétera), surfactante anfotérico (por ejemplo surfactante anfotérico de imidazolina tal como 2-undecil-N,N,N-(hidroxietilcarboximetil)-2-imidazolina de sodio etcétera, surfactante de betaína tal como 2-heptadecil-N-carboximetil-N-hidroxietilimidazoliobetaína etcétera), surfactante no iónico (por ejemplo ésteres de ácidos grasos de sorbitan tal como monooleato de sorbitan, etcétera, ácidos grasos de poliglicerina de glicerina tal como glicerina de monoácido graso de aceite de semilla de algodón etcétera, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol tales como propilenglicol de ácido monoesteárico etcétera, derivado de aceite de ricino endurecido, copolímero de polioxietileno-

307

metilpolisiloxano, etcétera).

Los ejemplos del agente antiséptico incluyen metilparabeno, etilparabeno, butilparabeno y similares.

Los ejemplos del agente secuestrador de iones de
5 metilo incluyen sal de edetato de sodio, EDTA y similares.

Los ejemplos del polímero soluble en agua incluyen polímeros naturales (por ejemplo polímeros de plantas tales como goma arábiga, goma de tragacanto, almidón, ácido glicirrízico, etcétera, polímeros de microorganismos tales
10 como goma de xantano, dextrina, pululan, etcétera, polímeros de animales tales como colágeno, caseína, albúmina, gelatina, etcétera), polímeros semi-sintéticos (polímeros de almidón tales como dextrina, almidón de metilhidroxipropilo, etcétera, polímeros de celulosa tales como metilcelulosa, nitrocelulosa,
15 metilhidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio (CMC), celulosa cristalina, etcétera, polímeros de alginato tales como alginato de sodio, éster de propilenglicol de ácido algínico, etcétera), polímeros sintéticos (por ejemplo polímeros de vinilo tales
20 como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, polímero de carboxivinilo, etcétera, polímeros de polioxietileno tales como polietilenglicol 2000, 4000, 6000, etcétera, polímeros de copolímero de polioxietileno-polioxipropileno, polímeros de acrílo tales como poliacrilato de sodio, poliacrilamida,
25 etcétera, polietilenimina, polímero catiónico, etcétera),

308

polímeros inorgánicos (por ejemplo bentonita, silicato de magnesio-aluminio, ácido silícico anhidro, etcétera).

Los ejemplos del componente en polvo incluyen polvos inorgánicos tales como talco, caolín, mica, carbonato de magnesio, silicato de aluminio, tungstato de metal, sílice, zeolita, sulfato de bario, sulfato de calcio calcinado (terra alba calcinada), fosfato de calcio, hidroxiapatita, jabón de metal (miristato de zinc, palmitato de calcio, estearato de aluminio), nitruro de boro, etcétera,

10 polvos orgánicos tales como polvo de resina de poliamida (polvo de nailon), polvo de polietileno, polvo de resina de copolímero de estireno-ácido acrílico, polvo de celulosa, etcétera, pigmentos blancos inorgánicos tales como dióxido de titanio, óxido de zinc, etcétera pigmentos rojos inorgánicos

15 tales como óxido de hierro (colcótar), titanato de hierro, etcétera, pigmentos cafés inorgánicos tales como óxido de γ -hierro, etcétera, pigmentos amarillos inorgánicos tales como óxido de hierro amarillo, etcétera, pigmentos negros inorgánicos tales como óxido de hierro negro, etcétera,

20 pigmentos púrpuras inorgánicos tales como Mango Violet^{MR}, etcétera, pigmentos verdes inorgánicos tales como óxido de cromo, etcétera, pigmentos azules inorgánicos tales como ultramarino, etcétera, pigmentos iridiscentes tales como mica revestida con óxido de titanio, etcétera, pigmentos de polvos

25 metálicos tales como polvo de aluminio, etcétera, pigmentos

orgánicos tales como laca de zirconio, bario o aluminio tales como Rojo No. 201, Rojo No. 202, Anaranjado No. 203, Anaranjado No. 204, Amarillo No. 205, Amarillo No. 401, Azul No. 404, Rojo No. 3, Rojo No. 104, Anaranjado No. 205, 5 Amarillo No. 4, Amarillo No. 5, Verde No. 3 y Azul No. 1, colorantes naturales tales como clorofila, β -caroteno, etcétera, materiales colorantes tales como Amarillo Titan^{MR}, Rojo Safflower^{MR}, etcétera.

Los ejemplos del agente de defensa ante la luz 10 ultravioleta incluyen agentes absorbedores de luz ultravioleta los cuales absorben químicamente la luz ultravioleta (agentes absorbedores de luz ultravioleta de longitud de onda larga (UVA) tales como derivados de 4-metoxi-4'-terc-butildibenzoilmetano, 2-hidroxi-4- 15 metoxibenzofenona, 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, etcétera; agentes absorbedores de luz ultravioleta de ácido benzoico tales como ácido paraaminobenzoico (PABA), etcétera, agentes absorbedores de luz ultravioleta de ácido salicílico tales como salicilato de dipropilenglicol, etcétera, agentes 20 absorbedores de luz ultravioleta de ácido cinámico tales como cinamato de octilo, etcétera, agentes absorbedores de luz ultravioleta de longitud de onda intermedia (UVB) tales como derivados de alcanfor tales como 3-(4'-metilbencilideno)-d,l-alcanfor, etcétera) y agentes protectores ante la luz 25 ultravioleta los cuales dispersan y reflejan la luz

310

ultravioleta por medio de la acción física (por ejemplo óxido de titanio, talco, carmín, bentonita, caolín, óxido de zinc, etcétera).

Los ejemplos del humectante incluyen
5 polietilenglicol, propilenglicol, glicerina, xilitol, sorbitol, maltitol, sulfato de condroitina, ácido hialurónico, ácido mucoitinsulfúrico, atelocolágeno, colesteril-12-hidroxiestearato, lactato de sodio, sales biliares, extracto de rosa Roxburghii, extracto de Milenrama
10 y similares.

Los ejemplos del otro componente para la eficacia de fármacos incluyen agentes para el aclaramiento de la piel tales como arbutina, vitamina C y un derivado de la misma, extracto de placenta de ácido cójico, glutatona, extracto de
15 saxifraga, etcétera; antiflogísticos tales como derivados de ácido glicirrízico, derivados de ácido glicirrético, derivados de ácido salicílico, hinokitiol, etcétera; activadores tales como jalea real, un fotosensibilizador, derivados de colesterol, etcétera, agentes promotores de la
20 circulación sanguínea tales como vanililamida de ácido nonílico, capsaicina de éster bencílico de ácido nicotínico, cafeína, ácido tánico, tocoferol de ácido nicotínico, acetilcolina, etcétera; agentes antiseborrea tales como azufre, tiantol, etcétera; para diversos propósitos, extracto
25 de corteza Phellodendri, extracto de hilos de oro, extracto

311

de raíz de lithospermum, extracto de peonia, extracto de swertia japonica, extracto de salvia, extracto de Níspero del Japón, extracto de zanahoria, extracto de aloe, extracto de Lufa, extracto de lirio, extracto de azafrán, extracto de 5 hipérico, extracto de raíz de uña de gato, extracto de romero, extracto de ajo; vitaminas tales como vitaminas A, vitaminas B2, vitaminas C, ácido pantoténico, ácido nicotínico, vitaminas E, vitamina P, biotina, etcétera.

Una cantidad del compuesto SSI contenido en el 10 presente agente externo no está limitada particularmente en cuanto a que sea una cantidad suficiente para ejercer el efecto de prevención o tratamiento de daño de tejido y en un rango tal que no sea afectado adversamente un cuerpo vivo, pero, por ejemplo el compuesto puede combinarse en un rango 15 de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 20% en peso.

Ejemplos

El agente de la presente invención puede producirse, por ejemplo, por medio de la siguiente 20 formulación.

En la siguiente formulación, como los componentes (aditivos) diferentes de un ingrediente activo, se pueden utilizar los productos listados en la Farmacopea Japonesa, Estándares Japoneses para Productos Farmacéuticos o 25 Estándares para Aditivos Farmacéuticos.

312

Ejemplo de Preparación 1

Cápsula

	(1)	ácido	N-{[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil}piperidin-4-acético	
				10 mg
	(2)	Lactosa		90 mg
	(3)	Celulosa microcristalina		70 mg
	(4)	Estearato de magnesio		10 mg
10		Una cápsula		180 mg

(1), (2) y (3) y 1/2 de (4) se mezclan y se granulan. A esto se agrega la cantidad restante de (4) y el total se encapsula en una cápsula de gelatina.

15 Ejemplo de Preparación 2

Tableta

	(1)	ácido	N-{[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil}piperidin-4-acético	
				10 mg
	(2)	Lactosa		35 mg
	(3)	Almidón de maíz		150 mg
	(4)	Celulosa microcristalina		30 mg
	(5)	Estearato de magnesio		5 mg
25		Una tableta		230 mg

3/3

(1), (2) y (3), 2/3 de (4) y 1/2 de (5) se mezclan y se granulan. Las cantidades restantes de (4) y (5) se agregan a este gránulo y se moldea a presión en una tableta.

5 Ejemplo de Preparación 3

Solución Inyectable

(1) ácido N-{[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil}piperidin-4-acético

10		10 mg
	(2) Inositol	100 mg
	(3) Alcohol bencílico	20 mg
	Una ampolleta	130 mg

(1), (2) y (3) se disuelven en agua destilada para inyección a una cantidad total de 2 ml y la solución se sella en una ampolleta. Todos los pasos se realizan bajo condiciones estériles.

A fin de demostrar la "actividad mejoradora de la xantomatosis" de la presente invención, se muestran a continuación los resultados de una prueba farmacológica con respecto a la "actividad inhibidora de la xantomatosis en un modelo de conejo" utilizando un ejemplo del agente de la presente invención. Este ejemplo es únicamente ilustrativo y no limita del todo el alcance de presente invención.

314

Compuesto de prueba 1: ácido N-{[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-
il]acetil}piperidin-4-acético

5 El compuesto de prueba 1 es un compuesto descrito como el Ejemplo 36 en la gaceta JP-A 9-136880 y puede sintetizarse por medio del método descrito en la gaceta o similares.

10 Actividad inhibidora de Xantomatosis del Ejemplo de Prueba 1 en un modelo de conejo

Método:

Un vehículo o el compuesto de prueba 1 se administró por vía oral a un conejo WHHLMI macho de 2
15 meses de edad (10 a 11 animales/grupo) en una cantidad de 100, 200 mg/kg en una dieta mezclada durante 32 semanas. Después de la administración durante 32 semanas, el xantoma se evaluó en las articulaciones de los dedos de las patas delanteras y
20 de las patas traseras. El grado de xantoma en los miembros se evaluó por medio de la clasificación en cuatro etapas: falta de ocurrencia (-), punteado de gránulo (+), dispersión (++) , masa (+++).

318

Resultados:

[Tabla 1]

Distribución de Gravedad		-	+	++	++	
	Control	2	8	26	4	
5	Compuesto de prueba 1 (100 mg/kg)	4	13	27	0	P=0.032
	Compuesto de prueba 1 (200 mg/kg)	0	29	15	0	P<0.025

*P<0.025 contra los valores de control por una prueba de Shieley-Williams unilateral

10 Aplicabilidad industrial

La presente invención reveló que el compuesto SSI tiene la excelente actividad mejoradora de la xantomatosis. Un producto farmacéutico que comprende el compuesto de acuerdo con la presente invención es útil como un agente para 15 prevenir o tratar la xantomatosis y un síntoma asociado y tiene un valor de utilidad extremadamente alto, por ejemplo, en el campo de la industria farmacéutica.

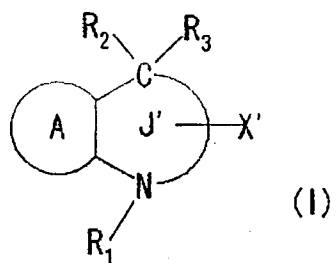
2/6

REIVINDICACIONES

1. Un agente para prevenir y/o tratar xantomatosis o una disfunción física o trastorno cosmético que resulta de la formación de xantoma, caracterizado porque comprende un compuesto que tiene un efecto inhibitorio sobre la escualeno sintasa, su profármaco o su sal.

2. El agente de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es un agente para prevenir y/o tratar la xantomatosis.

3. El agente de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto que tiene un efecto inhibitorio sobre la escualeno sintasa es un compuesto representado por la fórmula:



20 en donde R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo sustituido opcionalmente; R_2 y R_3 son los mismos o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo sustituido opcionalmente o un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente; X' representa un grupo carboxilo esterificado opcionalmente, un grupo

25

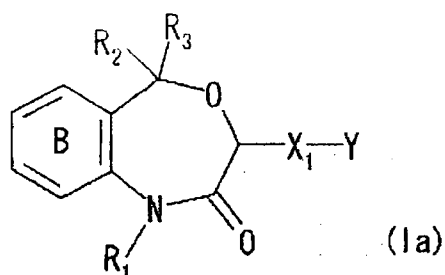
carbamoilo sustituido opcionalmente, un grupo hidroxilo sustituido opcionalmente, un grupo amino sustituido opcionalmente o un grupo compuesto de un residuo heterocíclico sustituido opcionalmente que tiene un átomo de

5 hidrógeno el cual puede ser desprotonado; un anillo A representa un anillo de benceno sustituido opcionalmente o un heterociclo sustituido opcionalmente; un anillo J' representa un heterociclo de 7 u 8 miembros que contiene tres o menos heteroátomos como átomos que constituyen el anillo y un

10 anillo J' puede tener un sustituyente adicional además de R₁, R₂ y X¹.

4. El agente de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto que tiene un efecto inhibitorio sobre la escualeno sintasa es un compuesto

15 representado por la fórmula:



20

en donde R₁ representa un grupo hidrocarburo sustituido opcionalmente; R₂ y R₃ son los mismos o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo sustituido opcionalmente; X₁ representa una cadena de átomos

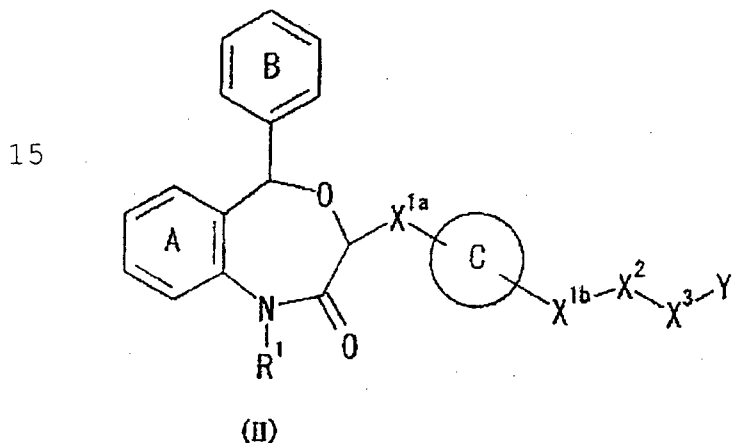
25 divalente; Y representa un grupo carbamoilo sustituido

318

opcionalmente; y un anillo B representa un anillo de benceno sustituido opcionalmente.

5 El agente de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto que tiene un efecto inhibitorio sobre la escualeno sintasa es ácido N-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]piperidin-4-acético.

10 6. El agente de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto que tiene un efecto inhibitorio sobre la escualeno sintasa es un compuesto representado por la fórmula:



20 en donde un anillo A y un anillo B representan cada uno un anillo de benceno sustituido opcionalmente; un anillo C representa un anillo aromático además sustituido opcionalmente; R¹ representa un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente por un grupo hidroxilo sustituido
25 opcionalmente; X¹ᵃ representa un enlace o alquileno inferior

319

sustituido opcionalmente; X^{1b} representa un enlace o alquileo inferior sustituido opcionalmente; X^2 representa un enlace, -O- o -S-; X^3 representa un enlace o un grupo hidrocarburo divalente sustituido opcionalmente; e Y
5 representa un grupo carboxilo esterificado o amidado opcionalmente.

7. El agente de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto que tiene un efecto inhibitorio sobre la escualeno sintasa es ácido 3-(2-{3-
10 [(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]propil}-1,3-tiazol-5-il)propiónico,
ácido 3-(2-{2-[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-
15 il]etil}-1,3-tiazol-4-il)propiónico,
ácido (2-{[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]metil}-1,3-oxazol-5-il)propiónico,
o
20 ácido (2-{[(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-isobutil-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]metil}-1,3-oxazol-5-il)acético.

8. El agente de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto que tiene un efecto
25 inhibitorio sobre la escualeno sintasa es ácido 5-(3-

320

{ [(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)pentanoico,
 ácido 5-(3-{ [(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-
 5 5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]metil}-1,2,4-oxadiazol-4-il)pentanoico,
 ácido 5-(3-{ [(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)pentanoico o
 10 ácido (4-{ [(3R,5S)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil}fenil)acético.

9. Un método para prevenir y/o tratar xantomatosis; o una disfunción física o trastorno cosmético que resulta de
 15 la formación de xantoma, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto que tiene un efecto inhibitorio sobre la escualeno sintasa, su profármaco o su sal a un mamífero.

10. El uso de un compuesto que tiene un efecto
 20 inhibitorio sobre la escualeno sintasa, su profármaco o su sal para la producción de un agente para prevenir y/o tratar xantomatosis; o una disfunción física o trastorno cosmético que resulta de la formación de xantoma.

321

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una medida preventiva/remedio para el xantoma el cual contiene un compuesto que tiene un efecto inhibitorio sobre la escualeno sintasa, su profármaco o su sal.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/308402

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K45/00(2006.01), A61K31/553(2006.01), A61P3/06(2006.01), A61P17/16(2006.01), A61P19/02(2006.01), A61P27/02(2006.01), A61P43/00(2006.01), C07D413/06(2006.01)

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)

A61K31/553, A61K45/00, A61P3/06, A61P17/16, A61P19/02, A61P27/02, A61P43/00, C07D413/06

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

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

BIOSIS/CAPLUS/EMBASE/MEDLINE/REGISTRY (STN),
JMEDPLUS/JST7580/JSTPLUS (JDream2)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	AMANO, Y. et al., Lipid-lowering effects of TAK-475, a squalene synthase inhibitor, in animal models of familial hypercholesterolemia, European Journal of Pharmacology, 2003, Vol.466, pages 155 to 161, abstract, Results, page 156, left column, line 1 to right column, line 7	1-5, 10
Y	WO 2005/012272 A1 (TAKEDA CHEM IND LTD.), 10 February, 2005 (10.02.05), Claims; experimental example 1; page 226, lines 1 to 4 & JP 2005-068138 A	1-4, 6-8, 10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family 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 application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 May, 2006 (08.05.06)

Date of mailing of the international search report
30 May, 2006 (30.05.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

323

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/308402

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 09-136880 A (TAKEDA CHEM IND LTD.), 27 May, 1997 (27.05.97), Claims; Par. No. [0098]; experimental examples 1, 2 & WO 97/10224 A1 & EP 862562 A1 & US 6110909 A & JP 2001-097963 A & EP 1097928 A1 & EP 862562 B1 & US 6613761 B1 & JP 3479796 B2 & US 2004/072819 A1	1-5,10
Y	WATANABE, Y. et al., Preventive effect of pravastatin sodium, a potent inhibitor of 3- hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, on coronary atherosclerosis and xanthoma in WHHL rabbits, Biochimica et Biophysica Acta- Lipids and Lipid Metabolism, 1988, Vol.960, pages 294 to 302, abstract, table V, page 301, left column, lines 31 to 36	1-8,10
A	JP 2004-089148 A (ORIENTAL YEAST CO., LTD.), 25 March, 2004 (25.03.04), (Family: none)	1-8,10
A	Edited by Toru YAMAGUCHI, Mitsuo KITAHARA, "Kyo no Chiryo Hoshin 2004 Nen Ban", Vol.46, Igaku-Shoin Ltd., 2004, pages 825 to 826	1-8,10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/308402

324

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 9
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The invention according to claim 9 relates to a method of preventing and treating xanthoma by administering a compound having an inhibitory effect on squalene synthase and pertains to methods for treatment of the human body by therapy. Thus, it relates (continued to extra sheet)
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

325
International application No.

PCT/JP2006/308402

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet (2)

to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

<Subject of search>

In the inventions according to claims 1 to 8 and 10, those which are supported by the description to such an extent as meaningful international search can be carried out in the meaning within PCT Article 6 and disclosed in the meaning within PCT Article 5 are restricted to the cases of using a compound as specified in claim 5 as the compound having an inhibitory effect on squalene synthase.

In this international search report, therefore, the results of the search on prior documents are indicated exclusively relating to the compounds having the formula (Ia) in claim 4, which is the fundamental skeleton of the compound as specified in claim 5, as the compound having an inhibitory effect on squalene synthase. Complete search was made on the inventions according to claims 4 to 8.

327

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 84,925
FECHA : OCTUBRE 16 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-111023- -00000-0000

Fecha: 2007-10-22 17:03:58 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 327

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	RECIBO DE CAJA			84885	16/10/2007	34,060,000.00

***** CONCEPTO *****

T. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 16181-841-001-1

328

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable 