

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成22年8月26日 (2010.8.26)

【公表番号】特表2009-535378(P2009-535378A)

【公表日】平成21年10月1日 (2009.10.1)

【年通号数】公開・登録公報2009-039

【出願番号】特願2009-508336(P2009-508336)

【国際特許分類】

C 0 7 D 309/10 (2006.01)

C 0 7 H 15/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 K 31/351 (2006.01)

A 6 1 K 31/7004 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 309/10 C S P

C 0 7 H 15/04 C

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 3/10

A 6 1 K 31/351

A 6 1 K 31/7004

【手続補正書】

【提出日】平成22年5月26日 (2010.5.26)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

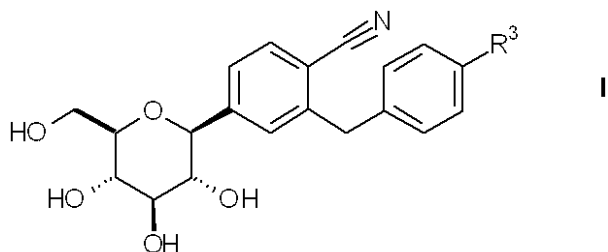
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I のグリコピラノシル置換ベンゾニトリル誘導体



(式中、

R³は水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、iso-ブチル、tert-ブチル、3-メチル-ブト-1-イル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、1-ヒドロキシ-シクロプロピル、1-ヒドロキシ-シクロブチル、1-ヒドロキシ-シクロペンチル、1-ヒドロキシ-シクロヘキシル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、2-ヒドロキシ-エチル、ヒドロキシメチル、3-ヒドロキシ-プロピル、2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピ-1-イル、3-ヒドロキシ-3-メチル-ブト-1-イル、1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル、2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル、2,2,2-

トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル、2-メトキシ-エチル、2-エトキシ-エチル、ヒドロキシ、ジフルオロメチルオキシ、トリフルオロメチルオキシ、2-メチルオキシ-エチルオキシ、メチルスルファニル、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、エチルスルフィニル、エチルスルホニル、トリメチルシリル又はシアノである。
)

又はそれらの誘導体であり、式中 -D-グルコピラノシル基の1以上のヒドロキシル基は(C_{1-18} -アルキル)カルボニル、(C_{1-18} -アルキル)オキシカルボニル、フェニルカルボニル及びフェニル-(C_{1-3} -アルキル)カルボニルからなる群から選択される基でアシル化され、それらの互換異性体、立体異性体又はそれらの混合物及びそれらの生理学的に許容可能な塩を含む。

【請求項2】

-D-グルコピラノシル基のO 6位のヒドロキシル基の水素原子が、(C_{1-8} -アルキル)カルボニル、(C_{1-8} -アルキル)オキシカルボニル及びフェニルカルボニルから選択される基で置換されることを特徴とする、請求項1記載のグルコピラノシル-置換ベンゾニトリル誘導体又はそれらの生理学的に許容可能な塩。

【請求項3】

(1) 2-(4-エチル-ベンジル)-4-(-D-グルコピラノス-1-イル)-ベンゾニトリル

、
(2) 4-(-D-グルコピラノス-1-イル)-2-(4-ヒドロキシ-ベンジル)-ベンゾニトリル、

(3) 4-(-D-グルコピラノス-1-イル)-2-(4-メチル-ベンジル)-ベンゾニトリル

、
(4) 2-(4-シアノ-ベンジル)-4-(-D-グルコピラノス-1-イル)-ベンゾニトリル

、
(5) 4-(-D-グルコピラノス-1-イル)-2-(4-メトキシエトキシ-ベンジル)-ベンゾニトリル、

(6) 4-(-D-グルコピラノス-1-イル)-2-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-ベンゾニトリル、

(7) 4-(-D-グルコピラノス-1-イル)-2-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)-ベンゾニトリル、

(8) 4-(-D-グルコピラノス-1-イル)-2-(4-イソプロピル-ベンジル)-ベンゾニトリル、

(9) 4-(-D-グルコピラノス-1-イル)-2-(4-tert-ブチル-ベンジル)-ベンゾニトリル、

(10) 4-(-D-グルコピラノス-1-イル)-2-(4-トリメチルシリル-ベンジル)-ベンゾニトリル、

(11) 4-(-D-グルコピラノス-1-イル)-2-(4-メチルスルファニル-ベンジル)-ベンゾニトリル、

(12) 4-(-D-グルコピラノス-1-イル)-2-[4-(3-メチル-ブト-1-イル)-ベンジル]-ベンゾニトリル、

(13) 2-(4-フルオロ-ベンジル)-4-(-D-グルコピラノス-1-イル)-ベンゾニトリル、

(14) 2-(4-クロロ-ベンジル)-4-(-D-グルコピラノス-1-イル)-ベンゾニトリル、

(15) 2-(4-ジフルオロメトキシ-ベンジル)-4-(-D-グルコピラノス-1-イル)-ベンゾニトリル、

(16) 2-(4-ジフルオロメチル-ベンジル)-4-(-D-グルコピラノス-1-イル)-ベンゾニトリル、

(17) 2-(4-シクロプロピル-ベンジル)-4-(-D-グルコピラノス-1-イル)-ベンゾニトリル、

- (1 8) 2-(4-シクロブチル-ベンジル)-4-(-D-グルコピラノス-1-イル)-ベンゾニトリル、
- (1 9) 4-(-D-グルコピラノス-1-イル)-2-(4-プロポ-1-イル-ベンジル)-ベンゾニトリル
- (2 0) 4-(-D-グルコピラノス-1-イル)-2-[4-(1-ヒドロキシ-シクロプロピル)-ベンジル]-ベンゾニトリル、
- (2 1) 4-(-D-グルコピラノス-1-イル)-2-(4-ヨード-ベンジル)-ベンゾニトリル、
- (2 2) 2-(4-プロモ-ベンジル)-4-(-D-グルコピラノス-1-イル)-ベンゾニトリル、
- (2 3) 4-(-D-グルコピラノス-1-イル)-2-(4-ペンタフルオロエチル-ベンジル)-ベンゾニトリル、
- (2 4) 4-(-D-グルコピラノス-1-イル)-2-(4-メチルスルフィニル-ベンジル)-ベンゾニトリルおよび
- (2 5) 4-(-D-グルコピラノス-1-イル)-2-(4-メチルスルホニル-ベンジル)-ベンゾニトリル、

からなる群から選択される請求項 1 記載のグルコピラノシル-置換ベンゾニトリル誘導体。

【請求項 4】

請求項 1、2 若しくは 3 記載の化合物又はそれらの生理学的に許容可能な塩を、任意に 1 以上の不活性担体及び/又は希釈剤と共に含む医薬組成物。

【請求項 5】

1 以上の代謝性疾患の治療又は予防に適した医薬組成物の調製の為の、少なくとも 1 つの、請求項 1、2 若しくは 3 記載の化合物又はそれらの生理的に許容可能な塩の使用。

【請求項 6】

代謝性疾患が、1 型及び 2 型真性糖尿病、糖尿病の合併症、代謝性アシドーシス又はケトosis、反応性低血糖、高インスリン血症、グルコース代謝障害、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、異なる原因による異脂肪血症、粥状動脈硬化及び関連する疾患、肥満、高血圧、急性心不全、浮腫及び高尿酸血症からなる群から選択されることに特徴のある、請求項 5 記載の使用。

【請求項 7】

ナトリウム 依存性グルコース共輸送体 SGLT 2 を阻害するための医薬組成物の調製の為の、少なくとも 1 つの、請求項 1、2 若しくは 3 記載の化合物又はそれらの生理的に許容可能な塩の使用。

【請求項 8】

膵臓 細胞の変性の防止及び/又は膵臓 細胞の機能の改善及び/又は回復のための医薬組成物の調製の為の、少なくとも 1 つの、請求項 1、2 若しくは 3 記載の化合物又はそれらの生理的に許容可能な塩の使用。

【請求項 9】

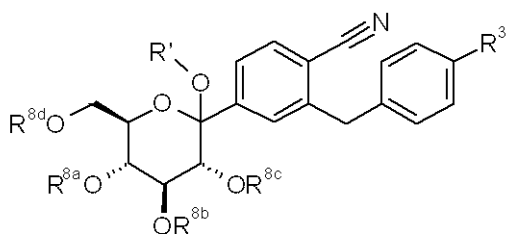
患者における肝脂肪の異常な集積に起因する疾患又は症状の予防、減速、遅延又は治療のために必要な医薬組成物の調製のための、少なくとも 1 つの、請求項 1、2 若しくは 3 記載の化合物又はそれらの生理的に許容可能な塩の使用。

【請求項 10】

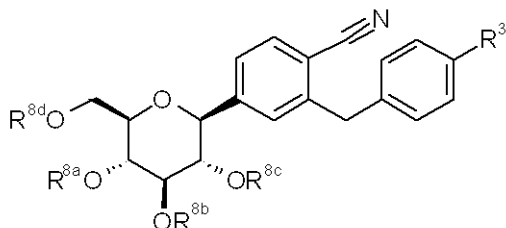
利尿薬及び/又は抗高血圧薬の調製の為の少なくとも 1 つの、請求項 1、2 若しくは 3 記載の化合物又はそれらの生理的に許容可能な塩の使用。

【請求項 11】

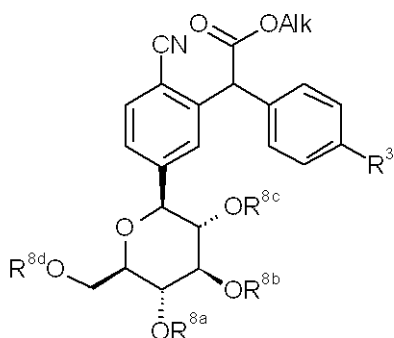
式 II、III、又は i. 2 のグルコピラノシル 置換ベンゾニトリル誘導体であって、



II



III



i. 2

(式中、

R^3 は請求項1に定義された通りであり、及び

R' はH、 C_{1-4} -アルキル、(C_{1-18} -アルキル)カルボニル、(C_{1-18} -アルキル)オキシカルボニル、アリールカルボニル又はアリール-(C_{1-3} -アルキル)カルボニルであり、前記アルキル又はアリール基はハロゲンで1置換又は多置換され、;

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} は互いに独立して水素又はアリル基、-ベンジル基、(C_{1-4} -アルキル)カルボニル、(C_{1-4} -アルキル)オキシカルボニル、アリールカルボニル、アリール-(C_{1-3} -アルキル)-カルボニル及びアリール-(C_{1-3} -アルキル)-オキシカルボニル又は $R^aR^bR^cSi$ 基又はケタール又はアセタール基であり、特にアルキリデン又はアリールアルキリデンケタール又はアセタール基であり、いずれの場合においても2つの近接する基 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} は環状ケタール又はアセタール基又は1,2-ジ(C_{1-3} -アルコキシ)-1,2-ジ(C_{1-3} -アルキル)-エチレン架橋を形成しても良く、上記エチレン架橋はピラノース環の2個の酸素原子及び2個の付随する炭素原子と共に置換ジオキサン環、特に2,3-ジメチル-2,3-ジ(C_{1-3} -アルコキシ)-1,4-ジオキサン環を形成し、アルキル、アリル、アリール及び/又はベンジル基はハロゲン又は C_{1-3} -アルコキシで1置換又は多置換され、ベンジル基もまたジ(C_{1-3} -アルキル)アミノ基で置換されてもよく;及び

R^a 、 R^b 、 R^c は、互いに独立して C_{1-4} -アルキル、アリール又はアリール- C_{1-3} -アルキルであり、前記アリール又はアルキル基はハロゲンで1置換又は多置換されてもよく、一方、上記基の定義中のアリール基は、フェニル又はナフチル基、及び好ましくはフェニル基であり、

Alkは C_{1-4} -アルキルである。))

それらの互換異性体、立体異性体又はそれらの混合物及びそれらの生理学的に許容可能な塩を含む、前記誘導体。

【請求項12】

請求項1、2若しくは3記載の化合物又はそれらの生理学的に許容可能な塩及び少なくとも1以上の糖尿病薬を、任意に1以上の不活性担体及び/又は希釈剤と共に含む医薬組成物。

【請求項13】

糖尿病薬がメトホルミン、スルホニル尿素、ナテグリニド、レバグリニド、チアゾリジンジオン、PPAR-ガンマ-アゴニスト及びアンタゴニスト、PPAR-ガンマ/アルファモデレーター、アルファ-グルコシダーゼ阻害薬、DPPIV阻害薬、アルファ2-アンタゴニスト、インシュリン及びインシュリン類似薬、GLP-1及びGLP-1類似薬及びアミリンからなる群から選択される請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項14】

請求項1、2若しくは3記載の化合物又はそれらの生理学的に許容可能な塩及びチロシン脱リン酸酵素1の阻害薬、肝臓におけるグルコース産生の調節解除に影響を与える物質、脂質低減薬(lipid lowering agents)、胆汁酸-結合物質、HDL-上昇(raising)化合物、及び肥満症治療の活性物質からなる群から選択される少なくとも1以上の活性物質を、任意に1以上の不活性担体及び/又は希釈剤と共に含む医薬組成物。

【請求項15】

請求項1、2若しくは3記載の化合物又はそれらの生理学的に許容可能な塩及び高血圧、急性心不全及び粥状動脈硬化に影響を与える薬物からなる群から選択される少なくとも1以上の活性物質を、任意に1以上の不活性担体及び/又は希釈剤と共に含む医薬組成物。

【請求項16】

活性物質が、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタンカリウム、メシル酸エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、EXP-3174、L-158809、EXP-3312、オルメサルタン、メドキシミル、タソサルタン、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EMD-90423及びBR-9701からなる群から選択されるアンタゴニストII受容体である請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項17】

請求項1、2若しくは3記載の化合物又はそれらの生理学的に許容可能な塩及び尿酸合成阻害薬及び尿酸排泄促進薬からなる群から選択される少なくとも1以上の活性物質を、任意に1以上の不活性担体及び/又は希釈剤と共に含む医薬組成物。

【請求項18】

請求項1、2若しくは3記載の化合物又はそれらの生理学的に許容可能な塩及びGABA-受容体アンタゴニスト、Na-チャネルブロッカー、トピラメート、プロテイン-キナーゼC阻害薬、終末糖化産物阻害薬及びアルドース還元酵素阻害薬からなる群から選択される少なくとも1以上の活性物質を、任意に1以上の不活性担体及び/又は希釈剤と共に含む医薬組成物。

【請求項19】

請求項1、2若しくは3記載の化合物又はそれらの生理学的に許容可能な塩及びそれらと組み合わせる付加的な活性物質が1つの処方に共に存在しているか、又は分離して2つの同一又は異なる処方として存在しても良い、請求項12～18に記載の医薬組成物。