

【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 17 年 11 月 10 日 (2005.11.10)

【公表番号】特表 2001-515482(P2001-515482A)

【公表日】平成 13 年 9 月 18 日 (2001.9.18)

【出願番号】特願平 10-538887

【国際特許分類第 7 版】

C 07 F 9/6506

A 61 K 31/675

A 61 P 3/10

A 61 P 9/10

C 07 F 9/6558

【F I】

C 07 F 9/6506

A 61 K 31/675

A 61 P 3/10

A 61 P 9/10 1 0 1

C 07 F 9/6558

【手続補正書】

【提出日】平成 17 年 3 月 7 日 (2005.3.7)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】補正の内容のとおり

【補正方法】変更

【補正の内容】

手続補正書



平成17年 3月 7日

特許庁長官殿

1. 事件の表示

平成10年特許願第538887号



2. 補正をする者

氏名(名称) メタバシス・セラピューティクス・
インコーポレイテッド

3. 代理人

住所

〒540-0001

大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル

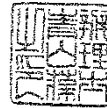
青山特許事務所

電話 06-6949-1261

FAX 06-6949-0361

氏名

弁理士 (6214) 青山 葆



4. 補正により増加する請求項の数 5

5. 補正対象書類名 請求の範囲

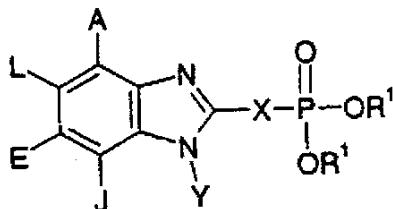
6. 補正対象項目名 請求の範囲

7. 補正の内容
別紙のとおり。

(別紙)

請求の範囲

1. 式 (I) :



[式中、

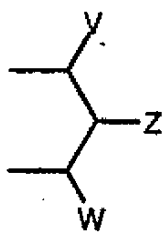
A、EおよびLは $-\text{NR}^8_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4_2$ 、ハロ、 $-\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^3$ 、グアニジン、アミジン、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4_2$ 、 $-\text{CN}$ 、スルホキシド、パーハロアシル、パーハロアルキル、パーハロアルコキシ、C1～C5アルキル、C2～C5アルケニル、C2～C5アルキニルおよび低級脂環式からなる群から選ばれ、またはAおよびLは一緒になってアリール、環状アルキルおよびヘテロサイクリックを含む環状基を形成し、またはLおよびEは一緒になって該環状基を形成し、またはEおよびJは一緒になって該環状基を形成し；

Jは $-\text{NR}^8_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4_2$ 、ハロ、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CN}$ 、スルホニル、スルホキシド、パーハロアルキル、ヒドロキシアルキル、パーハロアルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリールおよびアラルキルからなる群から選ばれ、またはYと一緒にしてアリール、環状アルキルおよびヘテロサイクリックなアルキルを含む環状基を形成し；

Xはアルキルアミノ、アルキル(ヒドロキシ)、アルキル(カルボキシル)、アルキル(ホスホネート)、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキル(スルホネート)、アリール、カルボニルアルキル、1,1-ジハロアルキル、アミノカルボニルアミノ、アルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルチオ、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、脂環式、アラルキルおよびアルキルアリールからなる群から選ばれ、これらは全

Yは-H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、脂環式、アラルキル、アリールオキシアルキル、アルコキシアルキル、 $-C(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-C(O)-R^{11}$ 、 $-CONHR^3$ 、 $-NR^2_2$ および $-OR^3$ からなる群から選ばれ、H以外のこれらは全て置換されてもよく；またはXと一緒にアリアル、環状アルキルおよびヘテロサイクリックを含む環状基を形成し；

R^1 は-H、アルキル、アリール、脂環式（ここで、該環状部分はカルボナートもしくはチオカルボナートを含む）、 $-C(R^2)_2$ -アリール、アルキルアリール、 $-C(R^2)_2OC(O)NR^2_2$ 、 $-NR^2-C(O)-R^3$ 、 $-C(R^2)_2-OC(O)R^3$ 、 $C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$ 、 $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$ 、アルキル-S-C(O) R^3 、アルキル-S-S-アルキルヒドロキシおよびアルキル-S-S-S-アルキルヒドロキシからなる群から独立して選ばれ、または R^1 および R^1 は一緒になって-アルキル-S-S-アルキルであって環状基を形成し、または R^1 および R^1 は一緒になって



VおよびZと一緒に連結して、炭素原子に結合したヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボキシまたはアリアルオキシカルボキシ（それらはリンに結合した酸素からの3個の原子である）で置換された、3～5個の原子、任意に1個のヘテロ原子を含有する環状基を形成し；または

VおよびWは一緒に連結して、炭素原子に結合したヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボキシ、アルキルチオカルボキシ、ヒドロキシメチルおよびアリールオキシカルボキシ（それらはリンに結合した酸素からの3個の原子である）

で置換された3個の炭素原子を含有する環状基を形成し；

Zは $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCOR}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^2_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Ar}$ 、 $-\text{CH}(\text{Ar})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2\text{R}^2)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^2)\text{OH}$ および $-\text{R}^2$ からなる群から選ばれ；

但し、a) V、Z、Wは全て $-\text{H}$ ではない；および

b) Zが $-\text{R}^2$ の場合、VおよびWの少なくとも一方は $-\text{H}$ もしくは $-\text{R}^9$ ではない)

であり；

R^2 は R^3 および $-\text{H}$ からなる群から選ばれ；

R^3 はアルキル、アリール、脂環式およびアラルキルからなる群から選ばれ；

R^4 は $-\text{H}$ 、低級アルキル、低級脂環式、低級アラルキルおよび低級アリールからなる群から独立して選ばれ；

R^5 は低級アルキル、低級アリール、低級アラルキルおよび低級脂環式からなる群から選ばれ；

R^6 は $-\text{H}$ および低級アルキルからなる群から独立して選ばれ；

R^7 は $-\text{H}$ 、低級アルキル、低級脂環式、低級アラルキル、低級アリールおよび $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ からなる群から独立して選ばれ；

R^8 は $-\text{H}$ 、低級アルキル、低級アラルキル、低級アリール、低級脂環式、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ からなる群から独立して選ばれ、または一緒になって二座配位アルキルを形成し；

R^9 はアルキル、アラルキルおよび脂環式からなる群から選ばれ；

R^{10} は $-\text{H}$ 、低級アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、低級アリールおよび低級パーハロアルキルからなる群から選ばれ；

R^{11} はアルキル、アリール、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ および $-\text{OR}^3$ からなる群から選ばれ；

ただし、

(a) R^1 はC 1-4の低級アルキルではなく、

(b) Xがアルキルまたはアルケンのとき、Aは $-\text{N}(\text{R}^8_2)$ であり、

(c) Xはホスホン酸エステルおよびホスホン酸で置換されたアルキルアミンおよびアルキルアミノアルキルではなく、

(d) A、L、E、J、YおよびXは一緒になって0～2環状基のみを形成してもよい。]

で示される化合物およびその医薬上許容されるプロドラッグまたは塩。

2. Xがホスホン酸またはエステルで置換されているとき、Aが $-N(R^8)_2$ であって、YがHでない請求項1の化合物。

3. Xがホスホン酸またはそのエステルで置換されていない請求項1の化合物。

4. Xがアリールまたはアルキルアリールのとき、該アリールまたはアルキルアリールが1, 4を介して6員芳香環と結合していない請求項1の化合物。

5. A、LおよびEが独立して $-H$ 、 $-NR^8_2$ 、 $-NO_2$ 、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-OR^7$ 、アルキルアミノカルボニル、 $-SR^7$ 、低級パーハロアルキルおよび C_{1-5} アルキルからなる群から選ばれ、またはEおよびJと共に環状基を形成している請求項1の化合物。

6. A、LおよびEが独立して $-NR^8_2$ 、 $-H$ 、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、低級パーハロアルキル、および低級アルキルからなる群から選ばれる請求項5の化合物。

7. Aが $-NR^8_2$ 、 $-H$ 、ハロゲン、低級パーハロアルキルおよび低級アルキルからなる群から選ばれる請求項1の化合物。

8. LおよびEが独立して $-H$ 、低級アルコキシ、低級アルキルおよびハロゲンからなる群から選ばれる請求項1の化合物。

9. Jが $-H$ 、ハロゲン、低級アルキル、低級ヒドロキシアルキル、 $-NR^8_2$ 、低級 R^8_2N -アルキル、低級ハロアルキル、低級パーハロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アリール、ヘテロ環、および脂環式基からなる群から選ばれ、またはYと一緒に環状基を形成する請求項1の化合物。

10. Jが $-H$ 、ハロゲン、低級アルキル、低級ヒドロキシアルキル、 $-NR^8_2$ 、低級 R^8_2N -アルキル、低級ハロアルキル、低級アルケニル、脂環式基およびアリールからなる群から選ばれる請求項9の化合物。

11. Yが $-H$ 、アラルキル、アリール、脂環式基、およびアルキルからなる

群から選ばれ、かつH以外は適宜置換されていてもよい請求項1の化合物。

12. Yが脂環式基および低級アルキルからなる群から選ばれる請求項11の化合物。

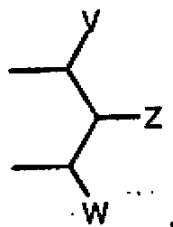
13. Xがアルキル、アルキニル、アルコキシアルキル、アルキルチオ、アリール、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、1, 1-ジハロアルキル、カルボニルアルキル、アルキル(OH)、およびアルキル(スルホネート)からなる群から選ばれる請求項1の化合物。

14. Xがヘテロアリール、アルキルアミノカルボニル、1, 1-ジハロアルキル、アルキル(スルホネート)、およびアルコキシアルキルからなる群から選ばれる請求項13の化合物。

15. Xがヘテロアリール、アルキルアミノカルボニル、およびアルコキシアルキルからなる群から選ばれる請求項14の化合物。

16. Xがメチルアミノカルボニル、メトキシメチルおよびフラニルからなる群から選ばれる請求項15の化合物。

17. R^1 が-H、アルキル、アリール、脂環式(ここで、該環状部分はカルボナートもしくはチオカルボナートを含む)、適宜置換されたフェニル、適宜置換されたベンジル、適宜置換されたアルキルアリール、 $-C(R^2)_2-OC(O)R^3$ 、 $-C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$ 、 $-C(R^2)_2-O-C(O)SR^3$ 、アルキル-S-C(O)R³、アルキル-S-S-アルキルヒドロキシルおよびアルキル-S-S-S-アルキルヒドロキシからなる群から独立して選ばれ、または R^1 および R^1 は一緒になって-アルキル-S-S-アルキルであって環状基を形成し、または R^1 および R^1 は一緒になって



(式中、VおよびWは水素、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、1-アルケニル、1-アルキニルおよび $-R^9$ からなる群から独立して選ばれ；または

VおよびZは一緒に連結して、炭素原子に結合したヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボキシまたはアリールオキシカルボキシ（それらはリンに結合した酸素からの3個の原子である）で置換された、3～5個の原子、任意に1個のヘテロ原子を含有する環状基を形成し；または

VおよびWは一緒に連結して、炭素原子に結合したヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボキシ、アルキルチオカルボキシ、ヒドロキシメチルおよびアリールオキシカルボキシ（それらはリンに結合した酸素からの3個の原子である）で置換された3個の炭素原子を含有する環状基を形成し；

Zは $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCOR}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^2_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Ar}$ 、 $-\text{CH}(\text{Ar})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2\text{R}^2)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^2)\text{OH}$ および $-\text{R}^2$ からなる群から選ばれ；

但し、a) V、Z、Wは全て $-\text{H}$ ではない；および

b) Zが $-\text{R}^2$ の場合、VおよびWの少なくとも一方は $-\text{H}$ もしくは $-\text{R}^9$ でない）であり；

R^2 は R^3 および $-\text{H}$ からなる群から選ばれ；

R^3 はアルキル、アリール、脂環式およびアラルキルからなる群から選ばれ；

R^9 はアルキル、アラルキルおよび脂環式からなる群から選ばれる、請求項1の化合物。

18. R^1 が、適宜置換されたフェニル、適宜置換されたベンジル、 $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ および $-\text{H}$ からなる群から独立して選ばれる請求項17の化合物。

19. R^1 がHである請求項18の化合物。

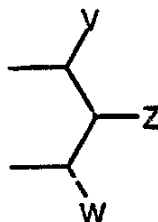
20. 少なくとも1つの R^1 がアリールまたは $-\text{C}(\text{R}^2)_2$ -アリールである請求項17の化合物。

21. 少なくとも1つの R^1 が $-\text{C}(\text{R}^2)_2-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{R}^2)_2-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{R}^2)_2-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$ である請求項17の化合物。

22. 少なくとも1つの R^1 がアルキル-S-S-アルキルヒドロキシル、-

アルキル-S-C(O)R³、およびアルキル-S-S-S-アルキルヒドロキシ、またはR¹とR¹が一緒になって環状基を形成するアルキル-S-S-アルキルである請求項17の化合物。

23. R¹とR¹が一緒になって



(式中、VおよびWは水素、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、1-アルケニル、1-アルキニルおよびR⁹からなる群から独立して選ばれ；または

VおよびZは一緒に連結して、炭素原子に結合したヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボキシまたはアリールオキシカルボキシ（それらはリンに結合した酸素からの3個の原子である）で置換された、3～5個の原子、任意に1個のヘテロ原子を含有する環状基を形成し；または

VおよびWは一緒に連結して、炭素原子に結合したヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボキシ、アルキルチオカルボキシ、ヒドロキシメチルおよびアリールオキシカルボキシ（それらはリンに結合した酸素からの3個の原子である）で置換された3個の炭素原子を含有する環状基を形成し；

Zは-CH₂OH、-CH₂OCOR³、-CH₂OC(O)SR³、-CH₂OCO₂R³、-SR³、-S(O)R³、-CH₂N³、-CH₂NR²₂、-CH₂Ar、-CH(Ar)OH、-CH(CH=CR²R²)OH、-CH(C≡CR²)OHおよびR²からなる群から選ばれ；

但し、a) V、Z、Wは全て-Hではない；および

b) Zが-R²である場合、VおよびWの少なくとも一方は-Hもしくは-R⁹ではない
であり；

R²はR³および-Hからなる群から選ばれ；

R³はアルキル、アリール、脂環式およびアラルキルからなる群から選ばれ、

R^9 はアルキル、アラルキルおよび脂環式からなる群から選ばれる)
である請求項1の化合物。

24. VおよびWが一緒になって、ヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニルオキシおよびアルコキシからなる群から選ばれる0~4の基で置換される6員炭素環を形成し、Zが $-R^2$ である請求項23の化合物。

25. VおよびWが水素、Zがヒドロキシアルキル、アシルオキシアルキル、アルキルオキシアルキル、およびアルコキシカルボキシアルキルからなる群から選ばれる請求項23の方法。

26. VおよびWが、独立して、水素、適宜置換されたアリール、および適宜置換されたヘテロアリールからなる群から選ばれ、ただしVおよびWの少なくとも1つは適宜置換されたアリールまたは適宜置換されたヘテロアリールである請求項23の方法。

27. R^1 および R^2 が、一緒になって、オメガ位置に結合した適宜置換されたラクトンである請求項1の化合物。

28. R^1 が、環中にカルボネートまたはチオカルボネートを含有する脂環式基である請求項17の化合物。

29. R^1 および R^1 が、一緒になって、メチレンを介してリン酸の酸素に結合している適宜置換された2-オキソ-1, 3-ジオキソランである請求項28の化合物。

30. A、LおよびEが、独立して、 $-NR^8_2$ 、 $-H$ 、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキルおよび低級パーハロアルキルからなる群から選ばれ；Xがアリール、アルコキシアルキル、アルキル、アルキルチオ、1, 1-ジハロアルキル、カルボニルアルキル、アルキル(ヒドロキシ)、アルキル(スルホネート)、アルキルアミノカルボニル、およびアルキルカルボニルアミノからなる群から選ばれ；各 R^4 および R^7 が、独立して、 $-H$ および低級アルキルからなる群から選ばれる請求項1の化合物。

31. A、LおよびEが、独立して、 $-H$ 、低級アルキル、ハロゲン、および $-NR^8_2$ からなる群から選ばれ；Jが $-H$ 、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-R^8_2N$ -アルキル、低級アルキル、低級アリール、ヘテロ環

および脂環式基からなる群から選ばれるか、またはYと一緒になって環状基を形成し；Xがヘテロアリアル、アルキルアミノカルボニル、1, 1-ジハロアルキルおよびアルコキシアルキルからなる群から選ばれる請求項30の化合物。

32. Aが-H、-NH₂、-Fおよび-CH₃からなる群から選ばれ；Lが-H、-F、-OCH₃、C1および-CH₃からなる群から選ばれ；Eが-Hおよび-C1からなる群から選ばれ；Jが-H、ハロ、C₁-C₅ヒドロキシアルキル、C₁-C₅脂環式基およびC₁-C₅アルキルからなる群から選ばれ；Xは-CH₂OCH₂-, 2, 5-フラニル；Yは低級アルキルである請求項31の化合物。

33. Aが-NH₂、Lが-F、Eが-H、Jが-H、Yがイソブチル、Xが2, 5-フラニルである請求項32の化合物。

34. Aが-NH₂、Lが-F、Eが-H、Jが-C1、Yがイソブチル、Xが2, 5-フラニルである請求項32の化合物。

35. Aが-H、Lが-H、Eが-C1、Jが-H、Yがイソブチル、Xが2, 5-フラニルである請求項32の化合物。

36. Aが-NH₂、Lが-F、Eが-H、Jが-H、Yがシクロプロピルメチル、Xが2, 5-フラニルである請求項32の化合物。

37. Aが-NH₂、Lが-F、Eが-H、Jがエチル、Yがイソブチル、Xが2, 5-フラニルである請求項32の化合物。

38. Aが-CH₃、Lが-C1、Eが-H、Jが-H、Yがイソブチル、Xが2, 5-フラニルである請求項32の化合物。

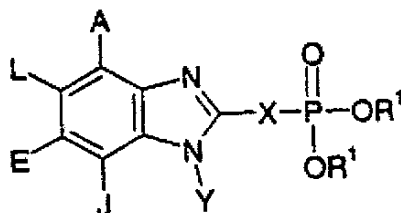
39. Aが-NH₂、Lが-F、Eが-H、Jが-Br、Yがイソブチル、Xが-CH₂OCH₂である請求項32の化合物。

40. Aが-NH₂、Lが-F、Eが-H、Jがプロモプロピル、プロモブチル、クロブチル、シクロプロピル、ヒドロキシプロピル、N, N-ジメチルアミノプロピルからなる群から選ばれ、Xが2, 5-フラニルである請求項32の化合物。

41. Aが-CH₃、Lが-CH₃、Eが-CH₃、Jが-CH₃、Yがシクロプロピルメチル、Xが2, 5-フラニルである請求項32の化合物。

42. R^1 がピバロイルオキシメチルである請求項33、34、35、36、37、38、39、40および41の化合物またはそれらの塩酸塩。

43. 動物における糖尿病を処置するための医薬組成物であって、式(I)：



I

[式中、

A、EおよびLは $-NR^8_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-H$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-C(O)NR^4_2$ 、ハロ、 $-COR^{11}$ 、 $-SO_2R^3$ 、グアニジン、アミジン、 $-NH SO_2R^5$ 、 $-SO_2NR^4_2$ 、 $-CN$ 、スルホキシド、パーハロアシル、パーハロアルキル、パーハロアルコキシ、C1～C5アルキル、C2～C5アルケニル、C2～C5アルキニルおよび低級脂環式からなる群から選ばれ、またはAおよびLは一緒になってアリール、環状アルキルおよびヘテロサイクリックを含む環状基を形成し、またはLおよびEは一緒になって該環状基を形成し、またはEおよびJは一緒になって該環状基を形成し；

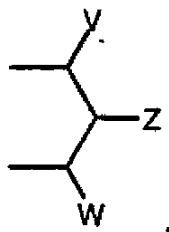
Jは $-NR^8_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-H$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-C(O)NR^4_2$ 、ハロ、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-CN$ 、スルホニル、スルホキシド、パーハロアルキル、ヒドロキシアルキル、パーハロアルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリールおよびアラルキルからなる群から選ばれ、またはYと一緒にアリエール、環状アルキルおよびヘテロサイクリックなアルキルを含む環状基を形成し；

Xはアルキルアミノ、アルキル(ヒドロキシ)、アルキル(カルボキシル)、アルキル(ホスホネート)、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキル(スルホネート)、アリール、カルボニルアルキル、1,1-ジハロアルキル、アミノカルボニルアミノ、アルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルチオ、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、脂環式、アラルキルおよびアルキルアリールからなる群から選ばれ、これらは全て置換されていてもよく；またはYと一緒にアリエール、環状アルキルおよ

びヘテロサイクリックを含む環状基を形成し；

Yは-H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、脂環式、アラルキル、アリールオキシアルキル、アルコキシアルキル、 $-C(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-C(O)-R^{11}$ 、 $-CONHR^3$ 、 $-NR^2_2$ および $-OR^3$ からなる群から選ばれ、H以外のこれらは全て置換されてもよく；またはXと一緒にアリアル、環状アルキルおよびヘテロサイクリックを含む環状基を形成し；

R^1 は-H、アルキル、アリール、脂環式（ここで、該環状部分はカルボナートもしくはチオカルボナートを含む）、 $-C(R^2)_2$ -アリール、アルキルアリール、 $-C(R^2)_2OC(O)NR^2_2$ 、 $-NR^2-C(O)-R^3$ 、 $-C(R^2)_2OC(O)R^3$ 、 $C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$ 、 $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$ 、アルキル-S-C(O) R^3 、アルキル-S-S-アルキルヒドロキシおよびアルキル-S-S-S-アルキルヒドロキシからなる群から独立して選ばれ、または R^1 および R^1 は一緒になって-アルキル-S-S-アルキルであって環状基を形成し、または R^1 および R^1 は一緒になって



式中、VおよびWは水素、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、1-アルケニル、1-アルキニルおよび $-R^9$ からなる群から独立して選ばれ；または

VおよびZは一緒に連結して、炭素原子に結合したヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボキシまたはアリールオキシカルボキシ（それらはリンに結合した酸素からの3個の原子である）で置換された、3～5個の原子、任意に1個のヘテロ原子を含有する環状基を形成し；または

VおよびWは一緒に連結して、炭素原子に結合したヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボキシ、アルキルチオカルボキシ、ヒドロキシメチルおよびアリールオキシカルボキシ（それらはリンに結合した酸素からの3個の原子である）で置換された3個の炭素原子を含有する環状基を形成し；

Zは $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCOR}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}$
 O_2R^3 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^2_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Ar}$ 、
 $-\text{CH}(\text{Ar})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2\text{R}^2)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^2)\text{OH}$ およ
 び $-\text{R}^2$ からなる群から選ばれ；

但し、a) V、Z、Wは全て $-\text{H}$ ではない；および

b) Zが $-\text{R}^2$ の場合、VおよびWの少なくとも一方は $-\text{H}$ もしくは $-\text{R}^9$ で
 はない)

であり；

R^2 は R^3 および $-\text{H}$ からなる群から選ばれ；

R^3 はアルキル、アリール、脂環式およびアラルキルからなる群から選ばれ；

R^4 は $-\text{H}$ 、低級アルキル、低級脂環式、低級アラルキルおよび低級アリール
 からなる群から独立して選ばれ；

R^5 は低級アルキル、低級アリール、低級アラルキルおよび低級脂環式からな
 る群から選ばれ；

R^6 は $-\text{H}$ および低級アルキルからなる群から独立して選ばれ；

R^7 は $-\text{H}$ 、低級アルキル、低級脂環式、低級アラルキル、低級アリールおよ
 び $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ からなる群から独立して選ばれ；

R^8 は $-\text{H}$ 、低級アルキル、低級アラルキル、低級アリール、低級脂環式、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ からなる群から独立して選ばれ、または一緒になって二座配位アル
 キルを形成し；

R^9 はアルキル、アラルキルおよび脂環式からなる群から選ばれ；

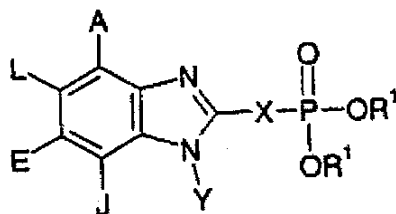
R^{10} は $-\text{H}$ 、低級アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、低級アリールおよび低級パーハロアル
 キルからなる群から選ばれ；

R^{11} はアルキル、アリール、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ および $-\text{OR}^3$ からなる群から
 選ばれる；]

で示される化合物またはその医薬上許容されるプロドラッグまたは塩の治療上有
 効な量を含む医薬組成物。

4.4. 動物における血中糖濃度を低下するための医薬組成物であって、式

(I)：



I

[式中、

A、EおよびLは $-\text{NR}^8_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4_2$ 、ハロ、 $-\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^3$ 、グアニジン、アミジン、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4_2$ 、 $-\text{CN}$ 、スルホキシド、パーハロアシル、パーハロアルキル、パーハロアルコキシ、C1～C5アルキル、C2～C5アルケニル、C2～C5アルキニルおよび低級脂環式からなる群から選ばれ、またはAおよびLは一緒になってアリール、環状アルキルおよびヘテロサイクリックを含む環状基を形成し、またはLおよびEは一緒になって該環状基を形成し、またはEおよびJは一緒になって該環状基を形成し；

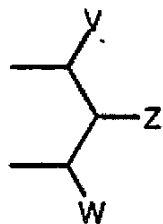
Jは $-\text{NR}^8_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4_2$ 、ハロ、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CN}$ 、スルホニル、スルホキシド、パーハロアルキル、ヒドロキシアルキル、パーハロアルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリールおよびアラルキルからなる群から選ばれ、またはYと一緒にアリエール、環状アルキルおよびヘテロサイクリックなアルキルを含む環状基を形成し；

Xはアルキルアミノ、アルキル(ヒドロキシ)、アルキル(カルボキシル)、アルキル(ホスホネート)、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキル(スルホネート)、アリール、カルボニルアルキル、1,1-ジハロアルキル、アミノカルボニルアミノ、アルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルチオ、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、脂環式、アラルキルおよびアルキルアリールからなる群から選ばれ、これらは全て置換されていてもよく；またはYと一緒にアリエール、環状アルキルおよびヘテロサイクリックを含む環状基を形成し；

Yは $-\text{H}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、脂環式、アラルキル、アリールオキシアルキル、アルコキシアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$ 、

$-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CONHR}^3$ 、 $-\text{NR}^2_2$ および $-\text{OR}^3$ からなる群から選ばれ、H以外のこれらは全て置換されてもよく；またはXと一緒にアリアル、環状アルキルおよびヘテロサイクリックを含む環状基を形成し；

R^1 は-H、アルキル、アリアル、脂環式（ここで、該環状部分はカルボナートもしくはチオカルボナートを含む）、 $-\text{C}(\text{R}^2)_2$ -アリアル、アルキルアリアル、 $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{OC}(\text{O})\text{NR}^2_2$ 、 $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{R}^2)_2-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $\text{C}(\text{R}^2)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$ 、アルキル-S-C(O) R^3 、アルキル-S-S-アルキルヒドロキシおよびアルキル-S-S-S-アルキルヒドロキシからなる群から独立して選ばれ、または R^1 および R^1 は一緒になって-アルキル-S-S-アルキルであって環状基を形成し、または R^1 および R^1 は一緒になって



式中、VおよびWは水素、アリアル、置換アリアル、ヘテロアリアル、置換ヘテロアリアル、1-アルケニル、1-アルキニルおよび $-\text{R}^9$ からなる群から独立して選ばれ；または

VおよびZは一緒に連結して、炭素原子に結合したヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボキシまたはアリアルオキシカルボキシ（それらはリンに結合した酸素からの3個の原子である）で置換された、3～5個の原子、任意に1個のヘテロ原子を含有する環状基を形成し；または

VおよびWは一緒に連結して、炭素原子に結合したヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボキシ、アルキルチオカルボキシ、ヒドロキシメチルおよびアリアルオキシカルボキシ（それらはリンに結合した酸素からの3個の原子である）で置換された3個の炭素原子を含有する環状基を形成し；

Zは $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCOR}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^2_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Ar}$ 、 $-\text{CH}(\text{Ar})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2\text{R}^2)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^2)\text{OH}$ およ

び $-R^2$ からなる群から選ばれ；

但し、a) V、Z、Wは全て $-H$ ではない；および

b) Zが $-R^2$ の場合、VおよびWの少なくとも一方は $-H$ もしくは $-R^9$ ではない)

であり；

R^2 は R^3 および $-H$ からなる群から選ばれ；

R^3 はアルキル、アリール、脂環式およびアラルキルからなる群から選ばれ；

R^4 は $-H$ 、低級アルキル、低級脂環式、低級アラルキルおよび低級アリールからなる群から独立して選ばれ；

R^5 は低級アルキル、低級アリール、低級アラルキルおよび低級脂環式からなる群から選ばれ；

R^6 は $-H$ および低級アルキルからなる群から独立して選ばれ；

R^7 は $-H$ 、低級アルキル、低級脂環式、低級アラルキル、低級アリールおよび $-C(O)R^{10}$ からなる群から独立して選ばれ；

R^8 は $-H$ 、低級アルキル、低級アラルキル、低級アリール、低級脂環式、 $-C(O)R^{10}$ からなる群から独立して選ばれ、または一緒になって二座配位アルキルを形成し；

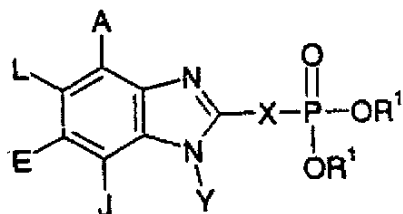
R^9 はアルキル、アラルキルおよび脂環式からなる群から選ばれ；

R^{10} は $-H$ 、低級アルキル、 $-NH_2$ 、低級アリールおよび低級パーハロアルキルからなる群から選ばれ；

R^{11} はアルキル、アリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ および $-OR^3$ からなる群から選ばれる；]

で示される化合物またはその医薬上許容されるプロドラッグまたは塩の医薬上許容される量を含む医薬組成物。

45. 患者のFBPアーゼをAMP部位において抑制するための医薬組成物であって、式(I)：



I

[式中、

A、EおよびLは $-\text{NR}^8_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4_2$ 、ハロ、 $-\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^3$ 、グアニジン、アミジン、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4_2$ 、 $-\text{CN}$ 、スルホキシド、パーハロアシル、パーハロアルキル、パーハロアルコキシ、C1～C5アルキル、C2～C5アルケニル、C2～C5アルキニルおよび低級脂環式からなる群から選ばれ、またはAおよびLは一緒になってアリール、環状アルキルおよびヘテロサイクリックを含む環状基を形成し、またはLおよびEは一緒になって該環状基を形成し、またはEおよびJは一緒になって該環状基を形成し；

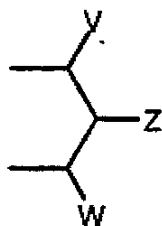
Jは $-\text{NR}^8_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4_2$ 、ハロ、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CN}$ 、スルホニル、スルホキシド、パーハロアルキル、ヒドロキシアルキル、パーハロアルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリールおよびアラルキルからなる群から選ばれ、またはYと一緒にアリエール、環状アルキルおよびヘテロサイクリックなアルキルを含む環状基を形成し；

Xはアルキルアミノ、アルキル(ヒドロキシ)、アルキル(カルボキシル)、アルキル(ホスホネート)、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキル(スルホネート)、アリール、カルボニルアルキル、1,1-ジハロアルキル、アミノカルボニルアミノ、アルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルチオ、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、脂環式、アラルキルおよびアルキルアリールからなる群から選ばれ、これらは全て置換されていてもよく；またはYと一緒にアリエール、環状アルキルおよびヘテロサイクリックを含む環状基を形成し；

Yは $-\text{H}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、脂環式、アラルキル、アリールオキシアルキル、アルコキシアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$ 、

$-C(O)-R^{11}$ 、 $-CONHR^3$ 、 $-NR^2_2$ および $-OR^3$ からなる群から選ばれ、H以外のこれらは全て置換されてもよく；またはXと一緒にアリアル、環状アルキルおよびヘテロサイクリックを含む環状基を形成し；

R^1 は-H、アルキル、アリアル、脂環式（ここで、該環状部分はカルボナートもしくはチオカルボナートを含む）、 $-C(R^2)_2$ -アリアル、アルキルアリアル、 $-C(R^2)_2OC(O)NR^2_2$ 、 $-NR^2-C(O)-R^3$ 、 $-C(R^2)_2-OC(O)R^3$ 、 $C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$ 、 $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$ 、アルキル-S-C(O) R^3 、アルキル-S-S-アルキルヒドロキシおよびアルキル-S-S-S-アルキルヒドロキシからなる群から独立して選ばれ、または R^1 および R^1 は一緒にアリアル-S-S-アルキルであって環状基を形成し、または R^1 および R^1 は一緒にアリアル



式中、VおよびWは水素、アリアル、置換アリアル、ヘテロアリアル、置換ヘテロアリアル、1-アルケニル、1-アルキニルおよび $-R^9$ からなる群から独立して選ばれ；または

VおよびZは一緒に連結して、炭素原子に結合したヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボキシまたはアリアルオキシカルボキシ（それらはリンに結合した酸素からの3個の原子である）で置換された、3～5個の原子、任意に1個のヘテロ原子を含有する環状基を形成し；または

VおよびWは一緒に連結して、炭素原子に結合したヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボキシ、アルキルチオカルボキシ、ヒドロキシメチルおよびアリアルオキシカルボキシ（それらはリンに結合した酸素からの3個の原子である）で置換された3個の炭素原子を含有する環状基を形成し；

Zは $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCOR^3$ 、 $-CH_2OC(O)SR^3$ 、 $-CH_2OC(O_2R^3)$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-CH_2N_3$ 、 $-CH_2NR^2_2$ 、 $-CH_2Ar$ 、 $-CH(Ar)OH$ 、 $-CH(CH=CR^2R^2)OH$ 、 $-CH(C\equiv CR^2)OH$ およ

び $-R^2$ からなる群から選ばれ；

但し、a) V、Z、Wは全て $-H$ ではない；および

b) Zが $-R^2$ の場合、VおよびWの少なくとも一方は $-H$ もしくは $-R^9$ ではない)

であり；

R^2 は R^3 および $-H$ からなる群から選ばれ；

R^3 はアルキル、アリール、脂環式およびアラルキルからなる群から選ばれ；

R^4 は $-H$ 、低級アルキル、低級脂環式、低級アラルキルおよび低級アリールからなる群から独立して選ばれ；

R^5 は低級アルキル、低級アリール、低級アラルキルおよび低級脂環式からなる群から選ばれ；

R^6 は $-H$ および低級アルキルからなる群から独立して選ばれ；

R^7 は $-H$ 、低級アルキル、低級脂環式、低級アラルキル、低級アリールおよび $-C(O)R^{10}$ からなる群から独立して選ばれ；

R^8 は $-H$ 、低級アルキル、低級アラルキル、低級アリール、低級脂環式、 $-C(O)R^{10}$ からなる群から独立して選ばれ、または一緒になって二座配位アルキルを形成し；

R^9 はアルキル、アラルキルおよび脂環式からなる群から選ばれ；

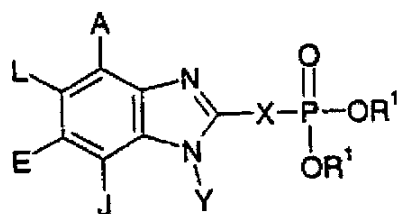
R^{10} は $-H$ 、低級アルキル、 $-NH_2$ 、低級アリールおよび低級パーハロアルキルからなる群から選ばれ；

R^{11} はアルキル、アリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ および $-OR^3$ からなる群から選ばれる；]

で示される化合物またはその医薬上許容されるプロドラッグまたは塩のFBPA一ゼの抑制量を含む医薬組成物。

46. 動物におけるブドウ糖新生を抑制するための医薬組成物であって、式

(I)：



I

[式中、

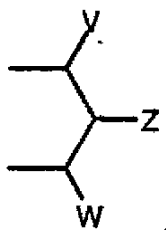
A、EおよびLは $-\text{NR}^8_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4_2$ 、ハロ、 $-\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^3$ 、グアニジン、アミジン、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4_2$ 、 $-\text{CN}$ 、スルホキシド、パーハロアシル、パーハロアルキル、パーハロアルコキシ、C1～C5アルキル、C2～C5アルケニル、C2～C5アルキニルおよび低級脂環式からなる群から選ばれ、またはAおよびLは一緒になってアリール、環状アルキルおよびヘテロサイクリックを含む環状基を形成し、またはLおよびEは一緒になって該環状基を形成し、またはEおよびJは一緒になって該環状基を形成し；

Jは $-\text{NR}^8_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4_2$ 、ハロ、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CN}$ 、スルホニル、スルホキシド、パーハロアルキル、ヒドロキシアルキル、パーハロアルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリールおよびアラルキルからなる群から選ばれ、またはYと一緒にアリエール、環状アルキルおよびヘテロサイクリックなアルキルを含む環状基を形成し；

Xはアルキルアミノ、アルキル(ヒドロキシ)、アルキル(カルボキシル)、アルキル(ホスホネート)、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキル(スルホネート)、アリール、カルボニルアルキル、1,1-ジハロアルキル、アミノカルボニルアミノ、アルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルチオ、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、脂環式、アラルキルおよびアルキルアリールからなる群から選ばれ、これらは全て置換されていてもよく；またはYと一緒にアリエール、環状アルキルおよびヘテロサイクリックを含む環状基を形成し；

Yは $-\text{H}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、脂環式、アラルキル、アリールオキシアルキル、アルコキシアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$ 、

R^1 は-H、アルキル、アリール、脂環式(ここで、該環状部分はカルボナートもしくはチオカルボナートを含む)、 $-C(R^2)_2$ -アリール、アルキルアリール、 $-C(R^2)_2OC(O)NR^2_2$ 、 $-NR^2-C(O)-R^3$ 、 $-C(R^2)_2-OC(O)R^3$ 、 $C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$ 、 $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$ 、アルキル-S-C(O) R^3 、アルキル-S-S-アルキルヒドロキシおよびアルキル-S-S-S-アルキルヒドロキシからなる群から独立して選ばれ、または R^1 および R^1 は一緒になって-アルキル-S-S-アルキルであって環状基を形成し、または R^1 および R^1 は一緒になって



VおよびZと一緒に連結して、炭素原子に結合したヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボキシまたはアリールオキシカルボキシ（それらはリンに結合した酸素からの3個の原子である）で置換された、3～5個の原子、任意に1個のヘテロ原子を含有する環状基を形成し；または

VおよびWと一緒に連結して、炭素原子に結合したヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボキシ、アルキルチオカルボキシ、ヒドロキシメチルおよびアリールオキシカルボキシ（それらはリンに結合した酸素からの3個の原子である）で置換された3個の炭素原子を含有する環状基を形成し；

– 20 –

び $-R^2$ からなる群から選ばれ；

但し、a) V、Z、Wは全て $-H$ ではない；および

b) Zが $-R^2$ の場合、VおよびWの少なくとも一方は $-H$ もしくは $-R^9$ ではない）

であり；

R^2 は R^3 および $-H$ からなる群から選ばれ；

R^3 はアルキル、アリール、脂環式およびアラルキルからなる群から選ばれ；

R^4 は $-H$ 、低級アルキル、低級脂環式、低級アラルキルおよび低級アリールからなる群から独立して選ばれ；

R^5 は低級アルキル、低級アリール、低級アラルキルおよび低級脂環式からなる群から選ばれ；

R^6 は $-H$ および低級アルキルからなる群から独立して選ばれ；

R^7 は $-H$ 、低級アルキル、低級脂環式、低級アラルキル、低級アリールおよび $-C(O)R^{10}$ からなる群から独立して選ばれ；

R^8 は $-H$ 、低級アルキル、低級アラルキル、低級アリール、低級脂環式、 $-C(O)R^{10}$ からなる群から独立して選ばれ、または一緒になって二座配位アルキルを形成し；

R^9 はアルキル、アラルキルおよび脂環式からなる群から選ばれ；

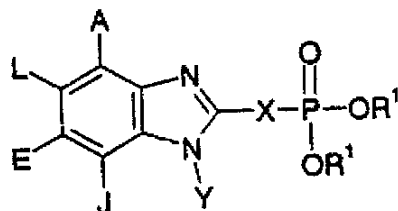
R^{10} は $-H$ 、低級アルキル、 $-NH_2$ 、低級アリールおよび低級パーハロアルキルからなる群から選ばれ；

R^{11} はアルキル、アリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ および $-OR^3$ からなる群から選ばれる；]

で示される化合物またはその医薬上許容されるプロドラッグまたは塩の有効量を含む医薬組成物。

47. 動物におけるインスリン濃度の異常上昇によって誘引される疾病を処置するための医薬組成物であって、FBPアーゼのAMP部位に結合するフラクトース-1, 6-ビスホスファターゼインヒビターの治療上有効な量を含む医薬組成物。

48. 該インヒビターが、式 (I)：



I

[式中、

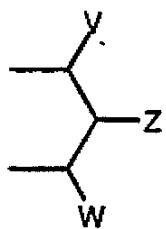
A、EおよびLは $-\text{NR}^8_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4_2$ 、ハロ、 $-\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^3$ 、グアニジン、アミジン、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4_2$ 、 $-\text{CN}$ 、スルホキシド、パーハロアシル、パーハロアルキル、パーハロアルコキシ、C1～C5アルキル、C2～C5アルケニル、C2～C5アルキニルおよび低級脂環式からなる群から選ばれ、またはAおよびLは一緒になってアリール、環状アルキルおよびヘテロサイクリックを含む環状基を形成し、またはLおよびEは一緒になって該環状基を形成し、またはEおよびJは一緒になって該環状基を形成し；

Jは $-\text{NR}^8_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4_2$ 、ハロ、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CN}$ 、スルホニル、スルホキシド、パーハロアルキル、ヒドロキシアルキル、パーハロアルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリールおよびアラルキルからなる群から選ばれ、またはYと一緒にアリエール、環状アルキルおよびヘテロサイクリックなアルキルを含む環状基を形成し；

Xはアルキルアミノ、アルキル(ヒドロキシ)、アルキル(カルボキシル)、アルキル(ホスホネート)、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキル(スルホネート)、アリール、カルボニルアルキル、1,1-ジハロアルキル、アミノカルボニルアミノ、アルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルチオ、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、脂環式、アラルキルおよびアルキルアリールからなる群から選ばれ、これらは全て置換されていてもよく；またはYと一緒にアリエール、環状アルキルおよびヘテロサイクリックを含む環状基を形成し；

Yは $-\text{H}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、脂環式、アラルキル、アリールオキシアルキル、アルコキシアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$ 、

R^1 は-H、アルキル、アリール、脂環式(ここで、該環状部分はカルボナートもしくはチオカルボナートを含む)、 $-C(R^2)_2$ -アリール、アルキルアリール、 $-C(R^2)_2OC(O)NR^2_2$ 、 $-NR^2-C(O)-R^3$ 、 $-C(R^2)_2-OC(O)R^3$ 、 $C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$ 、 $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$ 、アルキル-S-C(O) R^3 、アルキル-S-S-アルキルヒドロキシおよびアルキル-S-S-S-アルキルヒドロキシからなる群から独立して選ばれ、または R^1 および R^1 は一緒になって-アルキル-S-S-アルキルであって環状基を形成し、または R^1 および R^1 は一緒になって



VおよびZは一緒に連結して、炭素原子に結合したヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボキシまたはアリアルオキシカルボキシ（それらはリンに結合した酸素からの3個の原子である）で置換された、3～5個の原子、任意に1個のヘテロ原子を含有する環状基を形成し；または

VおよびWは一緒に連結して、炭素原子に結合したヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボキシ、アルキルチオカルボキシ、ヒドロキシメチルおよびアリールオキシカルボキシ（それらはリンに結合した酸素からの 3 個の原子である）で置換された 3 個の炭素原子を含有する環状基を形成し；

Zは $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCOR}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}$
 O_2R^3 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^2_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Ar}$ 、
 $-\text{CH}(\text{Ar})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2\text{R}^2)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^2)\text{OH}$ およ

び $-R^2$ からなる群から選ばれ；

但し、a) V、Z、Wは全て $-H$ ではない；および

b) Zが $-R^2$ の場合、VおよびWの少なくとも一方は $-H$ もしくは $-R^9$ ではない）

であり；

R^2 は R^3 および $-H$ からなる群から選ばれ；

R^3 はアルキル、アリール、脂環式およびアラルキルからなる群から選ばれ；

R^4 は $-H$ 、低級アルキル、低級脂環式、低級アラルキルおよび低級アリールからなる群から独立して選ばれ；

R^5 は低級アルキル、低級アリール、低級アラルキルおよび低級脂環式からなる群から選ばれ；

R^6 は $-H$ および低級アルキルからなる群から独立して選ばれ；

R^7 は $-H$ 、低級アルキル、低級脂環式、低級アラルキル、低級アリールおよび $-C(O)R^{10}$ からなる群から独立して選ばれ；

R^8 は $-H$ 、低級アルキル、低級アラルキル、低級アリール、低級脂環式、 $-C(O)R^{10}$ からなる群から独立して選ばれ、または一緒になって二座配位アルキルを形成し；

R^9 はアルキル、アラルキルおよび脂環式からなる群から選ばれ；

R^{10} は $-H$ 、低級アルキル、 $-NH_2$ 、低級アリールおよび低級パーハロアルキルからなる群から選ばれ；

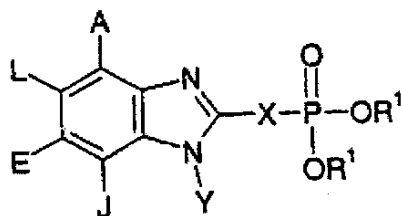
R^{11} はアルキル、アリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ および $-OR^3$ からなる群から選ばれる；]

で示される化合物またはその医薬上許容されるプロドラッグまたは塩である請求項47の医薬組成物。

49. 該疾病がアテローム性動脈硬化症である請求項47の医薬組成物。

50. 動物における過剰グリコーゲン貯留疾患を処置するための医薬組成物であって、FBPアーゼのAMP部位に結合するフラクトース-1, 6-ビスホスファターゼインヒビターの治療上有効な量を含む医薬組成物。

51. 該インヒビターが、式(I)：



I

[式中、

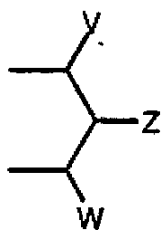
A、EおよびLは $-\text{NR}^8_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4_2$ 、ハロ、 $-\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^3$ 、グアニジン、アミジン、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4_2$ 、 $-\text{CN}$ 、スルホキシド、パーハロアシル、パーハロアルキル、パーハロアルコキシ、C1～C5アルキル、C2～C5アルケニル、C2～C5アルキニルおよび低級脂環式からなる群から選ばれ、またはAおよびLは一緒になってアリール、環状アルキルおよびヘテロサイクリックを含む環状基を形成し、またはLおよびEは一緒になって該環状基を形成し、またはEおよびJは一緒になって該環状基を形成し；

Jは $-\text{NR}^8_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4_2$ 、ハロ、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CN}$ 、スルホニル、スルホキシド、パーハロアルキル、ヒドロキシアルキル、パーハロアルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリールおよびアラールキルからなる群から選ばれ、またはYと一緒にアリエール、環状アルキルおよびヘテロサイクリックなアルキルを含む環状基を形成し；

Xはアルキルアミノ、アルキル(ヒドロキシ)、アルキル(カルボキシル)、アルキル(ホスホネート)、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキル(スルホネート)、アリール、カルボニルアルキル、1,1-ジハロアルキル、アミノカルボニルアミノ、アルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルチオ、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、脂環式、アラールキルおよびアルキルアリールからなる群から選ばれ、これらは全て置換されていてもよく；またはYと一緒にアリエール、環状アルキルおよびヘテロサイクリックを含む環状基を形成し；

Yは $-\text{H}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、脂環式、アラールキル、アリールオキシアルキル、アルコキシアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$ 、

R^1 は-H、アルキル、アリール、脂環式(ここで、該環状部分はカルボナートもしくはチオカルボナートを含む)、 $-C(R^2)_2$ -アリール、アルキルアリール、 $-C(R^2)_2OC(O)NR^2_2$ 、 $-NR^2-C(O)-R^3$ 、 $-C(R^2)_2-OC(O)R^3$ 、 $C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$ 、 $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$ 、アルキル-S-C(O) R^3 、アルキル-S-S-アルキルヒドロキシおよびアルキル-S-S-S-アルキルヒドロキシからなる群から独立して選ばれ、または R^1 および R^1 は一緒になって-アルキル-S-S-アルキルであって環状基を形成し、または R^1 および R^1 は一緒になって



VおよびZは一緒に連結して、炭素原子に結合したヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボキシまたはアリールオキシカルボキシ（それらはリンに結合した酸素からの3個の原子である）で置換された、3～5個の原子、任意に1個のヘテロ原子を含有する環状基を形成し；または

Zは $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCOR}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}$
 O_2R^3 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^2_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Ar}$ 、
 $-\text{CH}(\text{Ar})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2\text{R}^2)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^2)\text{OH}$ およ

び $-R^2$ からなる群から選ばれ；

但し、a) V、Z、Wは全て $-H$ ではない；および

b) Zが $-R^2$ の場合、VおよびWの少なくとも一方は $-H$ もしくは $-R^9$ ではない）

であり；

R^2 は R^3 および $-H$ からなる群から選ばれ；

R^3 はアルキル、アリール、脂環式およびアラルキルからなる群から選ばれ；

R^4 は $-H$ 、低級アルキル、低級脂環式、低級アラルキルおよび低級アリールからなる群から独立して選ばれ；

R^5 は低級アルキル、低級アリール、低級アラルキルおよび低級脂環式からなる群から選ばれ；

R^6 は $-H$ および低級アルキルからなる群から独立して選ばれ；

R^7 は $-H$ 、低級アルキル、低級脂環式、低級アラルキル、低級アリールおよび $-C(O)R^{10}$ からなる群から独立して選ばれ；

R^8 は $-H$ 、低級アルキル、低級アラルキル、低級アリール、低級脂環式、 $-C(O)R^{10}$ からなる群から独立して選ばれ、または一緒になって二座配位アルキルを形成し；

R^9 はアルキル、アラルキルおよび脂環式からなる群から選ばれ；

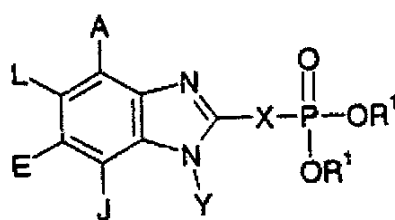
R^{10} は $-H$ 、低級アルキル、 $-NH_2$ 、低級アリールおよび低級パーハロアルキルからなる群から選ばれ；

R^{11} はアルキル、アリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ および $-OR^3$ からなる群から選ばれる；]

で示される化合物またはその医薬上許容されるプロドラッグまたは塩である請求項50の医薬組成物。

52. 経口投与される請求項43、44、45、46、47、48、49、50または51の医薬組成物。

53. 動物における糖尿病を予防するための医薬組成物であって、式(I)：



I

[式中、

A、EおよびLは $-\text{NR}^8_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4_2$ 、ハロ、 $-\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^3$ 、グアニジン、アミジン、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4_2$ 、 $-\text{CN}$ 、スルホキシド、パーハロアシル、パーハロアルキル、パーハロアルコキシ、C1～C5アルキル、C2～C5アルケニル、C2～C5アルキニルおよび低級脂環式からなる群から選ばれ、またはAおよびLは一緒になってアリール、環状アルキルおよびヘテロサイクリックを含む環状基を形成し、またはLおよびEは一緒になって該環状基を形成し、またはEおよびJは一緒になって該環状基を形成し；

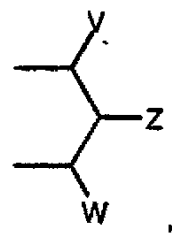
Jは $-\text{NR}^8_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4_2$ 、ハロ、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CN}$ 、スルホニル、スルホキシド、パーハロアルキル、ヒドロキシアルキル、パーハロアルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリールおよびアラルキルからなる群から選ばれ、またはYと一緒にアラルキル、環状アルキルおよびヘテロサイクリックなアルキルを含む環状基を形成し；

Xはアルキルアミノ、アルキル(ヒドロキシ)、アルキル(カルボキシル)、アルキル(ホスホネート)、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキル(スルホネート)、アリール、カルボニルアルキル、1,1-ジハロアルキル、アミノカルボニルアミノ、アルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルチオ、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、脂環式、アラルキルおよびアルキルアリールからなる群から選ばれ、これらは全て置換されていてもよく；またはYと一緒にアラルキル、環状アルキルおよびヘテロサイクリックを含む環状基を形成し；

Yは $-\text{H}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、脂環式、アラルキ

ル、アリールオキシアルキル、アルコキシアルキル、 $-C(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-C(O)-R^{11}$ 、 $-CONHR^3$ 、 $-NR^2_2$ および $-OR^3$ からなる群から選ばれ、H以外のこれらは全て置換されてもよく；またはXと一緒にアリアル、環状アルキルおよびヘテロサイクリックを含む環状基を形成し；

R^1 はH、アルキル、アリール、脂環式（ここで、該環状部分はカルボナートもしくはチオカルボナートを含む）、 $-C(R^2)_2$ -アリール、アルキルアリール、 $-C(R^2)_2OC(O)NR^2_2$ 、 $-NR^2-C(O)-R^3$ 、 $-C(R^2)_2-OC(O)R^3$ 、 $C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$ 、 $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$ 、アルキル- $S-C(O)R^3$ 、アルキル- $S-S$ -アルキルヒドロキシおよびアルキル- $S-S-S$ -アルキルヒドロキシからなる群から独立して選ばれ、または R^1 および R^1 は一緒にアリアル- $S-S$ -アルキルであって環状基を形成し、または R^1 および R^1 は一緒にアリアル



式中、VおよびWは水素、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、1-アルケニル、1-アルキニルおよび $-R^9$ からなる群から独立して選ばれ；または

VおよびZは一緒に連結して、炭素原子に結合したヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボキシまたはアリールオキシカルボキシ（それらはリンに結合した酸素からの3個の原子である）で置換された、3～5個の原子、任意に1個のヘテロ原子を含有する環状基を形成し；または

VおよびWは一緒に連結して、炭素原子に結合したヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボキシ、アルキルチオカルボキシ、ヒドロキシメチルおよびアリールオキシカルボキシ（それらはリンに結合した酸素からの3個の原子である）で置換された3個の炭素原子を含有する環状基を形成し；

Zは $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCOR^3$ 、 $-CH_2OC(O)SR^3$ 、 $-CH_2OC$

O_2R^3 、 $-SR^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-CH_2N_3$ 、 $-CH_2NR^2_2$ 、 $-CH_2Ar$ 、
 $-CH(Ar)OH$ 、 $-CH(CH=CR^2R^2)OH$ 、 $-CH(C\equiv CR^2)OH$ および
 $-R^2$ からなる群から選ばれ；

但し、a) V、Z、Wは全て-Hではない；および

b) Zが $-R^2$ の場合、VおよびWの少なくとも一方は-Hもしくは $-R^9$ で
 はない)

であり；

R^2 は R^3 および-Hからなる群から選ばれ；

R^3 はアルキル、アリール、脂環式およびアラルキルからなる群から選ばれ；

R^4 は-H、低級アルキル、低級脂環式、低級アラルキルおよび低級アリール
 からなる群から独立して選ばれ；

R^5 は低級アルキル、低級アリール、低級アラルキルおよび低級脂環式からな
 る群から選ばれ；

R^6 は-Hおよび低級アルキルからなる群から独立して選ばれ；

R^7 は-H、低級アルキル、低級脂環式、低級アラルキル、低級アリールおよ
 び $-C(O)R^{10}$ からなる群から独立して選ばれ；

R^8 は-H、低級アルキル、低級アラルキル、低級アリール、低級脂環式、 $-$
 $C(O)R^{10}$ からなる群から独立して選ばれ、または一緒になって二座配位アル
 キルを形成し；

R^9 はアルキル、アラルキルおよび脂環式からなる群から選ばれ；

R^{10} は-H、低級アルキル、 $-NH_2$ 、低級アリールおよび低級パーハロアル
 キルからなる群から選ばれ；

R^{11} はアルキル、アリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ および $-OR^3$ からなる群から
 選ばれ；

ただし、

(a) R^1 はC 1-4の低級アルキルではなく、

(b) Xがアルキルまたはアルケンるとき、Aは $-N(R^8)_2$ であり、

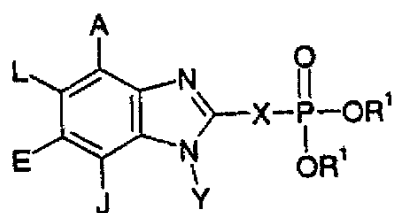
(c) Xはホスホン酸エステルおよびホスホン酸で置換されたアルキルアミンおよ
 びアルキルアミノアルキルではなく、

(d) A、L、E、J、YおよびXは一緒になって0～2環状基のみを形成してもよい。]

で示される化合物またはその医薬上許容されるプロドラッグまたは塩の医薬的有効量を、医薬上許容される賦形剤とともに含む医薬組成物。

5 4. 前記糖尿病が進行する危険性のある動物が、耐糖能障害、インスリン耐性、高血糖、肥満、促進的糖新生および肝臓のグルコース生産量の増加からなる群から選択される疾病または状態である、請求項5 3記載の医薬組成物。

5 5. 耐糖能障害を処置するための医薬組成物であって、式 (I) :



I

[式中、

A、EおよびLは $-NR^8_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-H$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-C(O)NR^4_2$ 、ハロ、 $-COR^{11}$ 、 $-SO_2R^3$ 、グアニジン、アミジン、 $-NHSO_2R^5$ 、 $-SO_2NR^4_2$ 、 $-CN$ 、スルホキシド、パーハロアシル、パーハロアルキル、パーハロアルコキシ、C1～C5アルキル、C2～C5アルケニル、C2～C5アルキニルおよび低級脂環式からなる群から選ばれ、またはAおよびLは一緒になってアリール、環状アルキルおよびヘテロサイクリックを含む環状基を形成し、またはLおよびEは一緒になって該環状基を形成し、またはEおよびJは一緒になって該環状基を形成し；

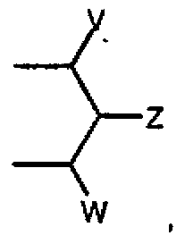
Jは $-NR^8_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-H$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-C(O)NR^4_2$ 、ハロ、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-CN$ 、スルホニル、スルホキシド、パーハロアルキル、ヒドロキシアルキル、パーハロアルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリールおよびアラルキルからなる群から選ばれ、またはYと一緒にアリエール、環状アルキルおよびヘテロサイクリックなアルキルを含む環状基を形成し；

Xはアルキルアミノ、アルキル(ヒドロキシ)、アルキル(カルボキシル)、アル

キル(ホスホネート)、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキル(スルホネート)、アリール、カルボニルアルキル、1,1-ジハロアルキル、アミノカルボニルアミノ、アルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルチオ、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、脂環式、アラルキルおよびアルキルアリールからなる群から選ばれ、これらは全て置換されていてもよく；またはYと一緒にアリアル、環状アルキルおよびヘテロサイクリックを含む環状基を形成し；

Yは-H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、脂環式、アラルキル、アリールオキシアルキル、アルコキシアルキル、 $-C(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-C(O)-R^{11}$ 、 $-CONHR^3$ 、 $-NR^2_2$ および $-OR^3$ からなる群から選ばれ、H以外のこれらは全て置換されてもよく；またはXと一緒にアリアル、環状アルキルおよびヘテロサイクリックを含む環状基を形成し；

R^1 は-H、アルキル、アリール、脂環式(ここで、該環状部分はカルボナートもしくはチオカルボナートを含む)、 $-C(R^2)_2$ -アリール、アルキルアリール、 $-C(R^2)_2OC(O)NR^2_2$ 、 $-NR^2-C(O)-R^3$ 、 $-C(R^2)_2-OC(O)R^3$ 、 $C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$ 、 $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$ 、アルキル-S-C(O) R^3 、アルキル-S-S-アルキルヒドロキシおよびアルキル-S-S-S-アルキルヒドロキシからなる群から独立して選ばれ、または R^1 および R^1 は一緒にアリアル-S-S-アルキルであって環状基を形成し、または R^1 および R^1 は一緒にアリアル



式中、VおよびWは水素、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、1-アルケニル、1-アルキニルおよび $-R^9$ からなる群から独立して選ばれ；または

VおよびZは一緒に連結して、炭素原子に結合したヒドロキシ、アシルオキシ、

アルコキシカルボキシまたはアリールオキシカルボキシ（それらはリンに結合した酸素からの3個の原子である）で置換された、3～5個の原子、任意に1個のヘテロ原子を含有する環状基を形成し；または

VおよびWは一緒に連結して、炭素原子に結合したヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボキシ、アルキルチオカルボキシ、ヒドロキシメチルおよびアリールオキシカルボキシ（それらはリンに結合した酸素からの3個の原子である）で置換された3個の炭素原子を含有する環状基を形成し；

Zは $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCOR}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^2_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Ar}$ 、 $-\text{CH}(\text{Ar})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2\text{R}^2)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^2)\text{OH}$ および $-\text{R}^2$ からなる群から選ばれ；

但し、a) V、Z、Wは全て $-\text{H}$ ではない；および

b) Zが $-\text{R}^2$ の場合、VおよびWの少なくとも一方は $-\text{H}$ もしくは $-\text{R}^9$ ではない

であり；

R^2 は R^3 および $-\text{H}$ からなる群から選ばれ；

R^3 はアルキル、アリール、脂環式およびアラルキルからなる群から選ばれ；

R^4 は $-\text{H}$ 、低級アルキル、低級脂環式、低級アラルキルおよび低級アリールからなる群から独立して選ばれ；

R^5 は低級アルキル、低級アリール、低級アラルキルおよび低級脂環式からなる群から選ばれ；

R^6 は $-\text{H}$ および低級アルキルからなる群から独立して選ばれ；

R^7 は $-\text{H}$ 、低級アルキル、低級脂環式、低級アラルキル、低級アリールおよび $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ からなる群から独立して選ばれ；

R^8 は $-\text{H}$ 、低級アルキル、低級アラルキル、低級アリール、低級脂環式、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ からなる群から独立して選ばれ、または一緒になって二座配位アルキルを形成し；

R^9 はアルキル、アラルキルおよび脂環式からなる群から選ばれ；

R^{10} は $-\text{H}$ 、低級アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、低級アリールおよび低級パーハロアル

キルからなる群から選ばれ；

R^{11} はアルキル、アリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ および $-OR^3$ からなる群から選ばれ；

ただし、

(a) R^1 はC1-4の低級アルキルではなく、

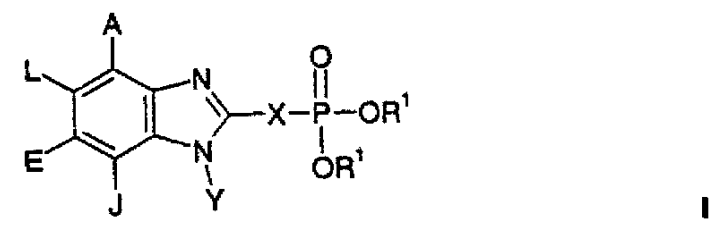
(b) Xがアルキルまたはアルケンるとき、Aは $-N(R^8)_2$ であり、

(c) Xはホスホン酸エステルおよびホスホン酸で置換されたアルキルアミンおよびアルキルアミノアルキルではなく、

(d) A、L、E、J、YおよびXは一緒になって0-2環状基のみを形成してもよい。]

で示される化合物またはその医薬上許容されるプロドラッグまたは塩の医薬的有効量を、医薬上許容される賦形剤とともに含む医薬組成物。

56. インスリン耐性を処置するための医薬組成物であって、式(I)：



[式中、

A、EおよびLは $-NR^8_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-H$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-C(O)NR^4_2$ 、ハロ、 $-COR^{11}$ 、 $-SO_2R^3$ 、グアニジン、アミジン、 $-NH-SO_2R^5$ 、 $-SO_2NR^4_2$ 、 $-CN$ 、スルホキシド、パーハロアシル、パーハロアルキル、パーハロアルコキシ、C1-C5アルキル、C2-C5アルケニル、C2-C5アルキニルおよび低級脂環式からなる群から選ばれ、またはAおよびLは一緒になってアリール、環状アルキルおよびヘテロサイクリックを含む環状基を形成し、またはLおよびEは一緒になって該環状基を形成し、またはEおよびJは一緒になって該環状基を形成し；

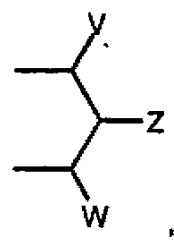
Jは $-NR^8_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-H$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-C(O)NR^4_2$ 、ハロ、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-CN$ 、スルホニル、スルホキシド、パーハロアルキル、ヒドロキシ

アルキル、パーハロアルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリーールおよびアラルキルからなる群から選ばれ、またはYと一緒に becoming アリーール、環状アルキルおよびヘテロサイクリックなアルキルを含む環状基を形成し；

Xはアルキルアミノ、アルキル(ヒドロキシ)、アルキル(カルボキシル)、アルキル(ホスホネート)、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキル(スルホネート)、アリーール、カルボニルアルキル、1,1-ジハロアルキル、アミノカルボニルアミノ、アルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルチオ、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、脂環式、アラルキルおよびアルキルアリーールからなる群から選ばれ、これらは全て置換されていてもよく；またはYと一緒に becoming アリーール、環状アルキルおよびヘテロサイクリックを含む環状基を形成し；

Yは-H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、脂環式、アラルキル、アリーールオキシアルキル、アルコキシアルキル、 $-C(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-C(O)-R^{11}$ 、 $-CONHR^3$ 、 $-NR^2_2$ および $-OR^3$ からなる群から選ばれ、H以外のこれらは全て置換されてもよく；またはXと一緒に becoming アリーール、環状アルキルおよびヘテロサイクリックを含む環状基を形成し；

R^1 は-H、アルキル、アリーール、脂環式（ここで、該環状部分はカルボナートもしくはチオカルボナートを含む）、 $-C(R^2)_2$ -アリーール、アルキルアリーール、 $-C(R^2)_2OC(O)NR^2_2$ 、 $-NR^2-C(O)-R^3$ 、 $-C(R^2)_2-OC(O)R^3$ 、 $C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$ 、 $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$ 、アルキル-S-C(O)R³、アルキル-S-S-アルキルヒドロキシおよびアルキル-S-S-S-アルキルヒドロキシからなる群から独立して選ばれ、または R^1 および R^1 は一緒に becoming -アルキル-S-S-アルキルであって環状基を形成し、または R^1 および R^1 は一緒に becoming



式中、VおよびWは水素、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、1-アルケニル、1-アルキニルおよび $-R^9$ からなる群から独立して選ばれ；または

VおよびZは一緒に連結して、炭素原子に結合したヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボキシまたはアリールオキシカルボキシ（それらはリンに結合した酸素からの3個の原子である）で置換された、3～5個の原子、任意に1個のヘテロ原子を含有する環状基を形成し；または

VおよびWは一緒に連結して、炭素原子に結合したヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボキシ、アルキルチオカルボキシ、ヒドロキシメチルおよびアリールオキシカルボキシ（それらはリンに結合した酸素からの3個の原子である）で置換された3個の炭素原子を含有する環状基を形成し；

Zは $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCOR}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^2_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Ar}$ 、 $-\text{CH}(\text{Ar})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2\text{R}^2)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^2)\text{OH}$ および $-R^2$ からなる群から選ばれ；

但し、a) V、Z、Wは全て $-\text{H}$ ではない；および

b) Zが $-R^2$ の場合、VおよびWの少なくとも一方は $-\text{H}$ もしくは $-R^9$ ではない）

であり；

R^2 は R^3 および $-\text{H}$ からなる群から選ばれ；

R^3 はアルキル、アリール、脂環式およびアラルキルからなる群から選ばれ；

R^4 は $-\text{H}$ 、低級アルキル、低級脂環式、低級アラルキルおよび低級アリールからなる群から独立して選ばれ；

R^5 は低級アルキル、低級アリール、低級アラルキルおよび低級脂環式からな

る群から選ばれ；

R^6 は-Hおよび低級アルキルからなる群から独立して選ばれ；

R^7 は-H、低級アルキル、低級脂環式、低級アラルキル、低級アリールおよび $-C(O)R^{10}$ からなる群から独立して選ばれ；

R^8 は-H、低級アルキル、低級アラルキル、低級アリール、低級脂環式、 $-C(O)R^{10}$ からなる群から独立して選ばれ、または一緒になって二座配位アルキルを形成し；

R^9 はアルキル、アラルキルおよび脂環式からなる群から選ばれ；

R^{10} は-H、低級アルキル、 $-NH_2$ 、低級アリールおよび低級パーハロアルキルからなる群から選ばれ；

R^{11} はアルキル、アリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ および $-OR^3$ からなる群から選ばれ；

ただし、

(a) R^1 はC 1 - 4 の低級アルキルではなく、

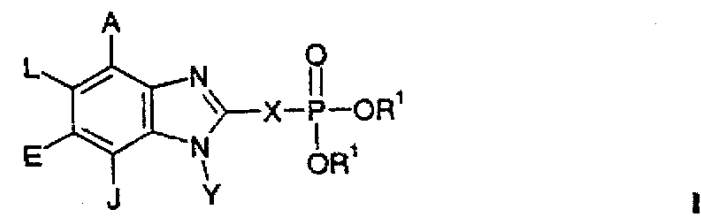
(b) Xがアルキルまたはアルケンのとき、Aは $-N(R^8)_2$ であり、

(c) Xはホスホン酸エステルおよびホスホン酸で置換されたアルキルアミンおよびアルキルアミノアルキルではなく、

(d) A、L、E、J、YおよびXは一緒になって0～2環状基のみを形成してもよい。]

で示される化合物またはその医薬上許容されるプロドラッグまたは塩の医薬的有効量を、医薬上許容される賦形剤とともに含む医薬組成物。

57. 高脂血症、アテローム性動脈硬化症、虚血性障害および高コレステロール血症からなる群から選択される疾病または状態を処置または予防するための医薬組成物であって、式 (I)：



[式中、

A、EおよびLは $-\text{NR}^8_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4_2$ 、ハロ、 $-\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^3$ 、グアニジン、アミジン、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4_2$ 、 $-\text{CN}$ 、スルホキシド、パーハロアシル、パーハロアルキル、パーハロアルコキシ、C1～C5アルキル、C2～C5アルケニル、C2～C5アルキニルおよび低級脂環式からなる群から選ばれ、またはAおよびLは一緒になってアリール、環状アルキルおよびヘテロサイクリックを含む環状基を形成し、またはLおよびEは一緒になって該環状基を形成し、またはEおよびJは一緒になって該環状基を形成し；

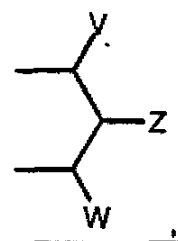
Jは $-\text{NR}^8_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4_2$ 、ハロ、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CN}$ 、スルホニル、スルホキシド、パーハロアルキル、ヒドロキシアルキル、パーハロアルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリールおよびアラールキルからなる群から選ばれ、またはYと一緒にアリエール、環状アルキルおよびヘテロサイクリックなアルキルを含む環状基を形成し；

Xはアルキルアミノ、アルキル(ヒドロキシ)、アルキル(カルボキシル)、アルキル(ホスホネート)、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキル(スルホネート)、アリール、カルボニルアルキル、1,1-ジハロアルキル、アミノカルボニルアミノ、アルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルチオ、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、脂環式、アラールキルおよびアルキルアリールからなる群から選ばれ、これらは全て置換されていてもよく；またはYと一緒にアリエール、環状アルキルおよびヘテロサイクリックを含む環状基を形成し；

Yは $-\text{H}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、脂環式、アラールキル、アリールオキシアルキル、アルコキシアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CONHR}^3$ 、 $-\text{NR}^2_2$ および $-\text{OR}^3$ からなる群から選ばれ、H以外のこれらは全て置換されてもよく；またはXと一緒にアリエール、環状アルキルおよびヘテロサイクリックを含む環状基を形成し；

R^1 は $-\text{H}$ 、アルキル、アリール、脂環式（ここで、該環状部分はカルボナー

トもしくはチオカルボナートを含む)、 $-C(R^2)_2$ -アリール、アルキルアリール、 $-C(R^2)_2OC(O)NR^2_2$ 、 $-NR^2-C(O)-R^3$ 、 $-C(R^2)_2-OC(O)R^3$ 、 $C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$ 、 $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$ 、アルキル-S-C(O)R³、アルキル-S-S-アルキルヒドロキシおよびアルキル-S-S-S-アルキルヒドロキシからなる群から独立して選ばれ、またはR¹およびR¹は一緒になって-アルキル-S-S-アルキルであって環状基を形成し、またはR¹およびR¹は一緒になって



式中、VおよびWは水素、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、1-アルケニル、1-アルキニルおよび $-R^9$ からなる群から独立して選ばれ；または

VおよびZは一緒に連結して、炭素原子に結合したヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボキシまたはアリールオキシカルボキシ（それらはリンに結合した酸素からの3個の原子である）で置換された、3～5個の原子、任意に1個のヘテロ原子を含有する環状基を形成し；または

VおよびWは一緒に連結して、炭素原子に結合したヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボキシ、アルキルチオカルボキシ、ヒドロキシメチルおよびアリールオキシカルボキシ（それらはリンに結合した酸素からの3個の原子である）で置換された3個の炭素原子を含有する環状基を形成し；

Zは $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCOR^3$ 、 $-CH_2OC(O)SR^3$ 、 $-CH_2OCO_2R^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-CH_2N_3$ 、 $-CH_2NR^2_2$ 、 $-CH_2Ar$ 、 $-CH(Ar)OH$ 、 $-CH(CH=CR^2R^2)OH$ 、 $-CH(C\equiv CR^2)OH$ および $-R^2$ からなる群から選ばれ；

但し、a) V、Z、Wは全て-Hではない；および

b) Zが $-R^2$ の場合、VおよびWの少なくとも一方は-Hもしくは $-R^9$ で

はない)

であり；

R^2 は R^3 および $-H$ からなる群から選ばれ；

R^3 はアルキル、アリール、脂環式およびアラルキルからなる群から選ばれ；

R^4 は $-H$ 、低級アルキル、低級脂環式、低級アラルキルおよび低級アリールからなる群から独立して選ばれ；

R^5 は低級アルキル、低級アリール、低級アラルキルおよび低級脂環式からなる群から選ばれ；

R^6 は $-H$ および低級アルキルからなる群から独立して選ばれ；

R^7 は $-H$ 、低級アルキル、低級脂環式、低級アラルキル、低級アリールおよび $-C(O)R^{10}$ からなる群から独立して選ばれ；

R^8 は $-H$ 、低級アルキル、低級アラルキル、低級アリール、低級脂環式、 $-C(O)R^{10}$ からなる群から独立して選ばれ、または一緒になって二座配位アルキルを形成し；

R^9 はアルキル、アラルキルおよび脂環式からなる群から選ばれ；

R^{10} は $-H$ 、低級アルキル、 $-NH_2$ 、低級アリールおよび低級パーハロアルキルからなる群から選ばれ；

R^{11} はアルキル、アリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ および $-OR^3$ からなる群から選ばれ；

ただし、

(a) R^1 はC 1-4の低級アルキルではなく、

(b) Xがアルキルまたはアルケンるとき、Aは $-N(R^8)_2$ であり、

(c) Xはホスホン酸エステルおよびホスホン酸で置換されたアルキルアミンおよびアルキルアミノアルキルではなく、

(d) A、L、E、J、YおよびXは一緒になって0～2環状基のみを形成してもよい。]

で示される化合物またはその医薬上許容されるプロドラッグまたは塩の医薬的有効量を、医薬上許容される賦形剤とともに含む医薬組成物。