

【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23年2月3日 (2011.2.3)

【公表番号】特表2010-516715(P2010-516715A)

【公表日】平成22年5月20日 (2010.5.20)

【年通号数】公開・登録公報2010-020

【出願番号】特願2009-546627(P2009-546627)

【国際特許分類】

C 0 7 F 9/38 (2006.01)

A 6 1 K 31/662 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/28 (2006.01)

A 6 1 K 31/64 (2006.01)

A 6 1 K 38/26 (2006.01)

A 6 1 K 31/155 (2006.01)

C 0 7 F 9/60 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 F 9/38 C S P A

A 6 1 K 31/662

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 37/26

A 6 1 K 31/64

A 6 1 K 37/28

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 31/155

C 0 7 F 9/38 D

C 0 7 F 9/60

【手続補正書】

【提出日】平成22年12月8日 (2010.12.8)

【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

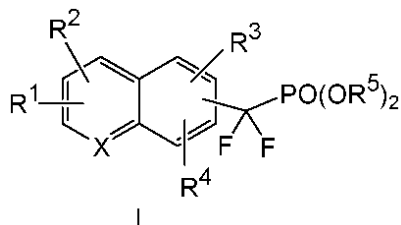
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 ( I ) :

## 【化 1】



[ 式中、

X は C H 及び N から選択され；

R<sup>1</sup> は、( a ) 1 ～ 3 個のハロゲンで置換されていてもよく、また - O H、1 ～ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい - O C<sub>1-3</sub> アルキル、- S O<sub>x</sub> C<sub>1-3</sub> アルキル及び - C N から選択される 1 個の基で置換されていてもよい C<sub>1-3</sub> アルキル；( b ) - C ( = O ) H；( c ) 1 ～ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい - C ( = O ) C<sub>1-3</sub> アルキル；( d ) - H C = N O H；( e ) - ( C H<sub>3</sub> ) C = N O H；( f ) 1 ～ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい - H C = N O C<sub>1-3</sub> アルキル；( g ) 1 ～ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい - ( C H<sub>3</sub> ) C = N O C<sub>1-3</sub> アルキル；( h ) 1 ～ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい - C ( = O ) O C<sub>1-3</sub> アルキル；( i ) - C ( = O ) N H R<sup>6</sup>；( j ) - C H = C H - フェニルであって、ここで - C H = C H - は、ハロゲン及び 1 ～ 3 個の F で置換されていてもよい C<sub>1-2</sub> アルキルから独立して選択される 1 ～ 2 個の置換基で置換されていてもよく；( k ) - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - フェニルであって、ここで - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - はハロゲン及び 1 ～ 3 個の F で置換されていてもよい C<sub>1-2</sub> アルキルから独立して選択される 1 ～ 4 個の置換基で置換されていてもよく；( l ) フェニル；( m ) - H E T - フェニルであって、ここで H E T は、O、N 及び S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員又は 6 員のヘテロ芳香族環であり；( n ) - C - C - フェニル；及び( o ) - C H<sub>2</sub> - フェニルであって、ここで - C H<sub>2</sub> - フェニルの - C H<sub>2</sub> - 基は、ハロゲン及び 1 ～ 3 個の F で置換されていてもよい C<sub>1-2</sub> アルキルから独立して選択される 1 ～ 2 個の置換基で置換されていてもよい；からなる群より選択され、ここで、フェニル及び H E T はすべての出現において、( i ) ハロゲン、( i i ) 1 ～ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい - C ( = O ) O C<sub>1-3</sub> アルキル、( i i i ) - C ( = O ) O H、( i v ) 1 ～ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい C<sub>1-3</sub> アルキル、( v ) 1 ～ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい - O C<sub>1-3</sub> アルキル、( v i ) - S O<sub>x</sub> M e、及び( v i i ) - S O<sub>2</sub> N H<sub>2</sub>、から独立して選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよく；

R<sup>6</sup> は、H、1 ～ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい C<sub>1-3</sub> アルキル、フェニル及び - C H<sub>2</sub> - フェニルからなる群より選択され、ここで、両出現におけるフェニルは、( i ) ハロゲン、( i i ) 1 ～ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい - C ( = O ) O C<sub>1-3</sub> アルキル、( i i i ) - C ( = O ) O H、( i v ) 1 ～ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい C<sub>1-3</sub> アルキル、及び( v ) 1 ～ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい - O C<sub>1-3</sub> アルキル、から独立して選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよく；

R<sup>2</sup> 及び R<sup>4</sup> は、独立して、H、ハロゲン、- C H<sub>3</sub>、- C F<sub>3</sub>、- O C H<sub>3</sub> 及び - O C F<sub>3</sub> から選択され；

R<sup>3</sup> はハロゲンであり、当該ハロゲンは、式 ( I ) の縮合芳香族環に - C F<sub>2</sub> P O ( O R<sup>5</sup> )<sub>2</sub> 基に対してオルトの位置で結合し；

各 R<sup>5</sup> 基は、独立して、H 及び 1 ～ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい C<sub>1-3</sub> アルキルからなる群より選択され；そして

x は 0、1 又は 2 である ]

で示される化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2】

H E T が、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル及びチアジアゾリルからなる群より選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

$R^1$  が、(a) 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよく、また - OH 及び - CN から選択される 1 個の基で置換されていてもよい  $C_{1-3}$  アルキル；(b) - C(=O)H；(c) 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい - C(=O) $C_{1-3}$  アルキル；(d) - HC=NOH；(e) - (CH<sub>3</sub>)C=NOH；(f) 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい - HC=NO $C_{1-3}$  アルキル；(g) 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい - (CH<sub>3</sub>)C=NO $C_{1-3}$  アルキル；(h) 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい - C(=O)O $C_{1-3}$  アルキル；(i) - C(=O)NHR<sup>6</sup>；(j) - CH=CH - フェニルであって、ここで - CH=CH - はハロゲン及び 1 ~ 3 個の F で置換されていてもよい  $C_{1-2}$  アルキルから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよく；(k) - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - フェニルであって、ここで - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - は、ハロゲン及び 1 ~ 3 個の F で置換されていてもよい  $C_{1-2}$  アルキルから独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく；及び (l) - CH<sub>2</sub> - フェニルであって、ここで - CH<sub>2</sub> - フェニルの - CH<sub>2</sub> - 基は、ハロゲン及び 1 ~ 3 個の F で置換されていてもよい  $C_{1-2}$  アルキルから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよく、ここでフェニルはすべての出現において、(i) ハロゲン、(ii) 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい - C(=O)O $C_{1-3}$  アルキル、(iii) - C(=O)OH、(iv) 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-3}$  アルキル、及び (v) 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい - O $C_{1-3}$  アルキル、から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい；  
からなる群より選択されるものである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

$R^1$  が、(a) - OH、ハロゲン及び - CN から選択される 1 個の基で置換されていてもよい  $C_{1-2}$  アルキル；(b) - C(=O)H；(c) - C(=O)CH<sub>3</sub>；(d) - HC=NOH；(e) - (CH<sub>3</sub>)C=NOCH<sub>3</sub>；(f) - C(=O)NHR<sup>6</sup>；(g) - CH=CH - フェニル；及び (h) - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - フェニルであって、ここでフェニルはすべての出現において、1 ~ 2 個のハロゲン及び 1 個の置換基 - C(=O)OH で置換されていてもよい；  
からなる群より選択されるものである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

X が、CH 及び N から選択され；

$R^1$  が、(a) - OH、ハロゲン及び - CN から選択される 1 個の基で置換されていてもよい  $C_{1-2}$  アルキル；(b) - C(=O)H；(c) - C(=O)CH<sub>3</sub>；(d) - HC=NOH；(e) - (CH<sub>3</sub>)C=NOCH<sub>3</sub>；(f) - C(=O)NHR<sup>6</sup>；(g) - CH=CH - フェニル；及び (h) - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - フェニルであって、ここでフェニルはすべての出現において、1 ~ 2 個のハロゲン及び 1 個の置換基 - C(=O)OH で置換されていてもよい；  
からなる群より選択され；

$R^6$  が、H、CH<sub>3</sub>、フェニル及び - CH<sub>2</sub> - フェニルからなる群より選択され、ただし、両出現におけるフェニルは、(i) ハロゲン、(ii) - CH<sub>3</sub>、(iii) - CF<sub>3</sub>、(iv) - OCH<sub>3</sub>、及び (v) - OCF<sub>3</sub>、から独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよく；

$R^2$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  が H であり；そして

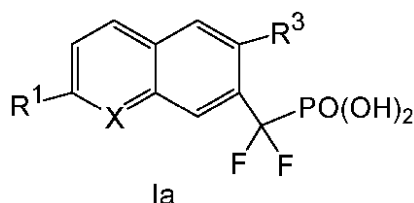
$R^3$  が Br であり、これは式 (I) の縮合芳香族環に - CF<sub>2</sub>PO(OR<sup>5</sup>)<sub>2</sub> 基に対してオルトの位置で結合する；

式 (I) で示される請求項 1 記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 6】

式 ( I a ) :

【化 2】



[ 式中、

X は、C H 及び N から選択され；

R<sup>1</sup> は、( a ) 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよく、また - O H、1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい - O C<sub>1-3</sub> アルキル、- S O<sub>x</sub> C<sub>1-3</sub> アルキル及び - C N から選択される 1 個の基で置換されていてもよい C<sub>1-3</sub> アルキル；( b ) - C ( = O ) H；( c ) 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい - C ( = O ) C<sub>1-3</sub> アルキル；( d ) - H C = N O H；( e ) - ( C H<sub>3</sub> ) C = N O H；( f ) 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい - H C = N O C<sub>1-3</sub> アルキル；( g ) 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい - ( C H<sub>3</sub> ) C = N O C<sub>1-3</sub> アルキル；( h ) 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい - C ( = O ) O C<sub>1-3</sub> アルキル；( i ) - C ( = O ) N H R<sup>6</sup>；( j ) - C H = C H - フェニルであって、ここで - C H = C H - は、ハロゲン及び 1 ~ 3 個の F で置換されていてもよい C<sub>1-2</sub> アルキルから独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよく；( k ) - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - フェニルであって、ここで - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - は、ハロゲン及び 1 ~ 3 個の F で置換されていてもよい C<sub>1-2</sub> アルキルから独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく；( l ) フェニル；( m ) - H E T - フェニルであって、ここで H E T は、O、N 及び S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員又は 6 員のヘテロ芳香族環であり；( n ) - C - C - フェニル；及び( o ) - C H<sub>2</sub> - フェニルであって、ここで - C H<sub>2</sub> - フェニルの - C H<sub>2</sub> - 基は、独立して、ハロゲン及び 1 ~ 3 個の F で置換されていてもよい C<sub>1-2</sub> アルキルから選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよく；からなる群より選択され、ここでフェニル及び H E T は、すべての出現において、( i ) ハロゲン、( i i ) 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい - C ( = O ) O C<sub>1-3</sub> アルキル、( i i i ) - C ( = O ) O H、( i v ) 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい C<sub>1-3</sub> アルキル、( v ) 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい - O C<sub>1-3</sub> アルキル、( v i ) - S O<sub>x</sub> M e、及び( v i i ) - S O<sub>2</sub> N H<sub>2</sub>、から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく；そして

R<sup>3</sup> はハロゲンであり、当該ハロゲンは式 ( I ) の縮合芳香族環に - C F<sub>2</sub> P O ( O H )<sub>2</sub> 基に対してオルトの位置で結合する ]

で示される、請求項 1 記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 7】

以下の化合物から選択される、請求項 1 記載の式 ( I ) で示される化合物又は薬学的に許容されるその塩：

## 【化 3 - 1】

Ex.	構造式	Ex.	構造式
1		2	
3		4	
5		6	
8a		8b	
8c		8d	
8e		9a	

## 【化 3 - 2】

9b		9c	
9d		9e	
9f		9g	
9h		9i	

## 【請求項 8】

請求項 1 ～ 7 のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

## 【請求項 9】

2 型糖尿病治療のための医薬の製造における、請求項 1 ～ 7 のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩の使用。

## 【請求項 10】

請求項 1 ～ 7 のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩の治療上有効な量を、その治療を必要とする患者に投与することを含む 2 型糖尿病の治療方法。

## 【請求項 11】

請求項 1 ～ 7 のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩の治療上有効な量を、その治療を必要とする患者に投与することを含む癌の治療方法。

## 【請求項 12】

(1) 請求項 1 ～ 7 のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩；

(2) 以下からなる群より選択される 1 種以上の化合物

(a) PPAR ガンマアゴニスト及び部分アゴニスト；

(b) ビグアニド；

(c) GPR40 アゴニスト；

(d) ジベプチジルベプチダーゼ IV (DP-IV) 阻害剤；

(e) インスリン又はインスリン模倣薬；

(f) スルホニルウレア；

(g) α-グルコシダーゼ阻害剤；

(h) 患者の脂質プロファイルを改善する薬剤であって、以下の群から選択されるもの

(i) HMG-CoA 還元酵素阻害剤；(ii) 胆汁酸キレート剤；(iii) ニコチンアルコール、ニコチン酸又はその塩；(iv) PPAR αアゴニスト；(v) コレステロール吸収阻害剤；(vi) アシルCoA：コレステロールアシルトランスフェラ

ーゼ ( A C A T ) 阻害剤 ; ( v i i ) C E T P 阻害剤 ; 及び ( v i i i ) フェノール性抗酸化剤 ;

( i ) P P A R / 二重アゴニスト ;

( j ) P P A R アゴニスト ;

( k ) 抗肥満化合物 ;

( l ) 回腸胆汁酸輸送阻害剤 ;

( m ) 抗炎症性薬剤 ;

( n ) グルカゴン受容体アンタゴニスト ;

( o ) G L P - 1 ;

( p ) G I P - 1 ;

( q ) G L P - 1 類似体 ; 及び

( r ) H S D - 1 阻害剤 ; 並びに

( 3 ) 薬学的に許容される担体 ;

を含む医薬組成物。