

【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28年1月28日 (2016.1.28)

【公表番号】特表2015-500267(P2015-500267A)

【公表日】平成27年1月5日 (2015.1.5)

【年通号数】公開・登録公報2015-001

【出願番号】特願2014-545287(P2014-545287)

【国際特許分類】

C 0 7 D 405/04 (2006.01)

C 0 7 D 491/048 (2006.01)

A 6 1 K 31/4525 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 405/04 C S P

C 0 7 D 491/048

A 6 1 K 31/4525

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 9/00

【手続補正書】

【提出日】平成27年12月4日 (2015.12.4)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 2 0

【補正方法】変更

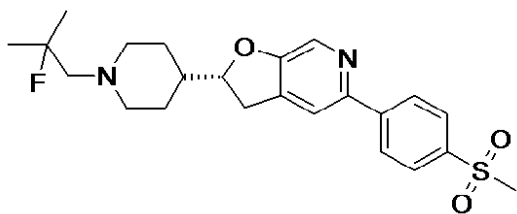
【補正の内容】

【 0 1 2 0 】

実施例 19

(R) - 2 - [1 - (2 - フルオロ - 2 - メチル - プロピル) - ピペリジン - 4 - イル]
 - 5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピ
 リジン

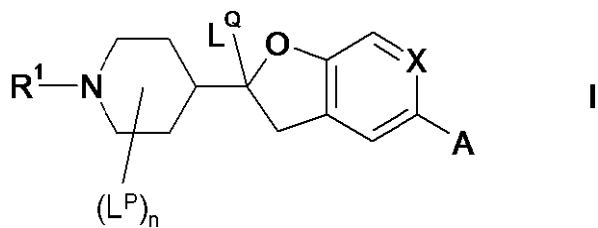
【化 9 1】



標題化合物を、(S) - 1 - { 4 - [5 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - 2 - メチル - プロパン - 2 - オールから、実施例 1 について記載されたのと同様の手順に従って調製する。LC (方法 1) : $t_R = 1.02$ 分 ; 質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 433$ [M + H]⁺。

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

〔 1 〕式 I の化合物、その互変異性体および立体異性体、又はその塩。



(式中、

R^1 は、 C_{3-6} - シクロアルキル - CH_2 - 及び直鎖状又は分岐状 C_{1-5} - アルキルからなる群 $R^1 - G1$ から選択され、ここで、 C_{3-6} - シクロアルキル及び C_{1-5} - アルキル基は、1 以上の F 原子及び / 又は 1 つの CF_3 基により置換されていてもよく、アルキル基は、2 位以降で置換されていてもよく、

A は、N で C_{1-4} - アルキル - $S(=O)_2$ - により置換された 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル環、N で C_{1-4} - アルキル - $S(=O)_2$ - により置換されたピペリジン - 4 - イル環、及び基 T により置換され、F 及び CH_3 から独立して選択される 1 又は 2 個の基により更に置換されてもよいフェニル環からなる群 A - G1 から選択され、

T は、F、Cl、Br、I、CN、OH、 NO_2 、 C_{1-6} - アルキル - 、 C_{1-6} - アルケニル - 、 C_{1-6} - アルキニル - 、 C_{3-6} - シクロアルキル、 C_{1-6} - アルキル - O - 、 C_{3-6} シクロアルキル - O - 、 C_{1-6} - アルキル - S - 、HO - C(=O) - 、 C_{1-6} - アルキル - O - C(=O) - 、 C_{1-4} - アルキル - C(=O) - 、 C_{3-6} シクロアルキル - C(=O) - 、 C_{1-4} - アルキル - S(=O) - 、 C_{1-4} - アルキル - S(=O)₂ - 、 $R^{NT1}R^{NT2}N$ - 、 $R^{NT1}R^{NT2}N - C(=O) -$ 、 $R^{NT1}R^{NT2}N - S(=O)_2 -$ 、 $R^{NT1}R^{NT2}N - C(=O) - (R^N)N -$ 、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - O - 、アリール、アリール - O - 、ヘテロアリール及びヘテロアリール - O - からなる群 T - G1 から選択され、

[ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキル基は、F、Cl、CN、OH、 C_{1-3} - アルキル、 C_{3-6} - シクロアルキル、 C_{1-3} - アルキル - O - 、 $R^{NT1}R^{NT2}N$ - 、 $R^{NT1}R^{NT2}N - C(=O) -$ 、 C_{1-4} - アルキル - S(=O) - 、 C_{1-4} - アルキル - S(=O)₂ - 、 $R^{NT1}R^{NT2}N - S(=O)_2 -$ 、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルから互いに独立に選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよく、

アリールは、フェニル又はナフチルを表し、

ヘテロアリールは、N、O 及び S から互いに独立して選択される、1 個、2 個、3 個または 4 個のヘテロ原子を含む 5 または 6 員の芳香族環であり、ここで、NH 基中の 1 つ以上の H 原子は、 R^N によって置き換えられてもよく、

ヘテロシクリルは、1 又は 2 個の - CH_2 - 基が互いに独立に NR^N 、O、- C(=O) - 、S、- S(=O) - 又は - S(=O)₂ - により置き換えられ、かつ / 又は、- C

H - 基がNによって置き換えられた、4～7員の不飽和または飽和の炭素環であり；

各アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、 L^A から互いに独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく；]

R^N は、互いに独立して、H、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル-C(=O)-、および C_{1-4} -アルキル-S(=O)₂-からなる群 R^N -G1から選択され；

R^{NT1} は、H、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-6} -アルキル-C(=O)-、 C_{1-6} -アルキル-S(=O)₂-、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群 R^{NT1} -G1から選択され、

[ここで、各アルキル及びシクロアルキル基は、F、OH、CN、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル-O-、 R^N_2N 、 C_{1-4} -アルキル-S(=O)₂-、 C_{3-6} -シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニルおよびヘテロアリールからなる群から互いに独立に選択される、1以上の置換基によって置換されていてもよく；

ヘテロシクリルは、F、 C_{1-4} -アルキル、 R^N_2N 、OHおよび C_{1-4} -アルキル-O-から互いに独立に選択される1以上の置換基によって置換されていてもよく；

ヘテロシクリルは、1個又は2個の-CH₂-基が、互いに独立に、 NR^N 、O、C(=O)、S、S(=O)又はS(=O)₂により置き換えられた、 C_{4-7} シクロアルキル環であり；

アリールは、フェニル又はナフチルであり；

ヘテロアリールは、N、O及びSから互いに独立に選択される1個、2個又は3個のヘテロ原子を含む、5または6員の芳香族環であり、ここで、1つ以上のNH基中のH原子は、 R^N で置き換えられていてもよく；

アリールおよびヘテロアリールは、1つ以上の置換基 L^A で置換されていてもよく；

]

R^{NT2} は、H及び C_{1-6} -アルキルからなる群 R^{NT2} -G1から選択され；又は、

R^{NT1} 及び R^{NT2} は、結合することにより、 C_{3-5} アルキレン基からなる群 $R^{NT1}R^{NT2}$ -G1から選択される1つの基を形成し、ここで、1個又は2個の-CH₂-基は互いに独立に NR^N 、O、C(=O)、S、S(=O)又はS(=O)₂により置き換えられ；F、 C_{1-4} -アルキル、(R^N)₂N、OH及び C_{1-4} -アルキル-O-から互いに独立に選択される1以上の置換基により置換されていてもよく；

L^A は、F、Cl、Br、CN、OH、NO₂、 C_{1-4} -アルキル-、 C_{1-4} -アルキル-O-、(R^N)₂N-C(=O)、(R^N)₂N-、及び C_{1-4} -アルキル-S(=O)₂-からなる群 L^A -G1から選択され、ここで、各アルキル基は、F、Cl、CN、OH及び C_{1-3} -アルキル-O-から互いに独立に選択される1以上の置換基により置換されていてもよく；

L^P は、F及び C_{1-3} -アルキルからなる群 L^P -G1から選択され、ここで、アルキル基は、1個以上のF原子により置換されていてもよく；

L^Q は、H及び C_{1-3} -アルキルからなる群 L^Q -G1から選択され；

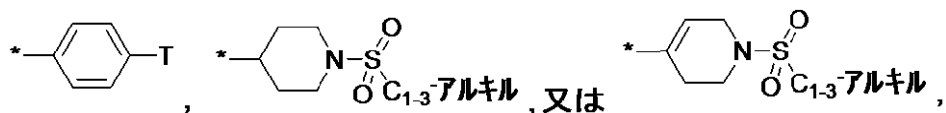
Xは、CH及びNからなる群X-G1から選択され；

nは、0、1、2、3及び4から選択される整数である)

[2] R^1 が、2-フルオロ-2-メチル-プロピル又は(1-トリフルオロメチル-シクロプロピル)-メチルである

前記[1]に記載された化合物。

[3] Aが、

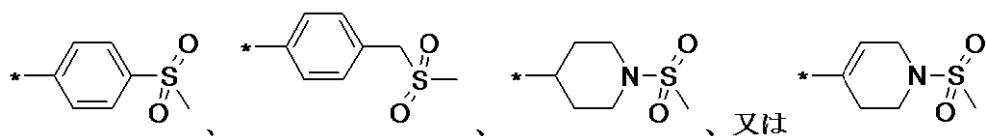


であり、

式中、フェニル基は、F及びCH₃から独立して選択される1又は2個の基により更に置換されていてもよく、Tは、前記[1]に定義された通りである

前記〔１〕又は〔２〕に記載された化合物。

〔４〕Ａが、

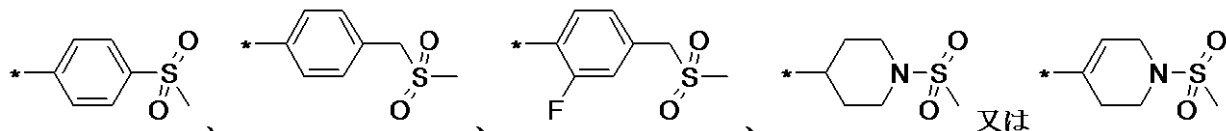


であり、

式中、フェニル基が、F及びCH₃から独立して選択される１又は２個の基により置換されていてもよい

前記〔１〕又は〔２〕に記載された化合物。

〔５〕Ａが、

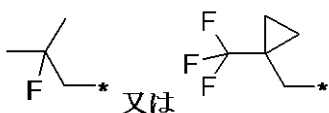


である

前記〔１〕又は〔２〕に記載された化合物。

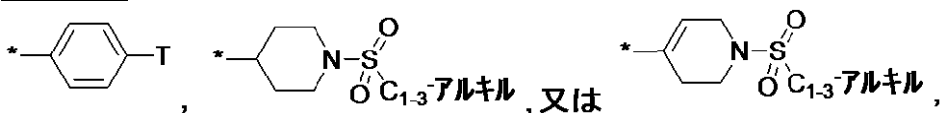
〔６〕ＸがNであり、

R¹が、



であり、

Aが、



であり、

式中、フェニル基が、F及びCH₃から独立して選択される１又は２個の基により更に置換されていてもよく、

Tが、C₁₋₄-アルキル-S(=O)₂-CH₂-又はC₁₋₄-アルキル-S(=O)₂-であり、

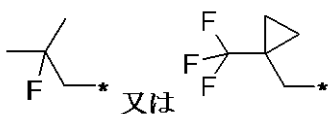
L^Qが、H又はCH₃であり、

nが0である

前記〔１〕に記載された化合物及びその薬学的に許容可能な塩。

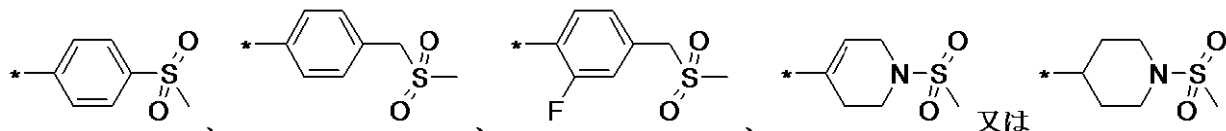
〔７〕ＸがNであり、

R¹が、



であり、

Aが、



であり、

L^Q がH又は CH_3 であり；

nが0である；

前記〔6〕に記載された化合物及びその薬学的に許容可能な塩。

〔8〕前記〔1〕乃至〔7〕のいずれかに記載された化合物の薬学的に許容可能な塩。

〔9〕前記〔1〕乃至〔7〕のいずれかに記載された1以上の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含有し、1以上の不活性担体及び/又は希釈剤を共に含んでもよい、医薬組成物。

〔10〕薬学的に有効な量の前記〔1〕乃至〔7〕のいずれかに記載された化合物又はその薬学的に許容可能な塩を患者に投与することを特徴とする、それを必要とする患者におけるGタンパク質共役受容体GPR119の活性化を媒介した、疾患または症状の治療方法。

〔11〕糖尿病、肥満症又は脂質異常症の治療方法において使用するための、前記〔1〕乃至〔7〕のいずれかに記載された化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

〔12〕糖尿病、肥満症又は脂質異常症を治療するための医薬を調製するための、前記〔1〕乃至〔7〕のいずれかに記載された化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

〔13〕前記〔1〕乃至〔7〕のいずれかに記載された1以上の化合物又はその1以上の薬学的に許容可能な塩、及び、1以上の追加治療剤を含有し、1以上の不活性担体及び/又は希釈剤を共に含んでもよい、医薬組成物。

【手続補正2】

【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

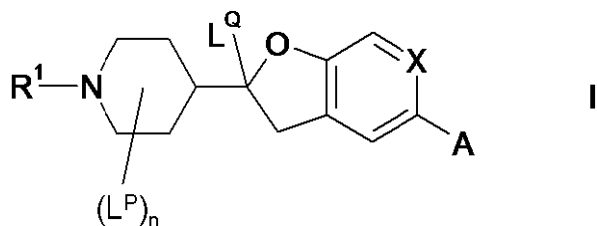
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物（そのあらゆる互変異性体および立体異性体を含む）、又はその塩。

【化1】



（式中、

R^1 は、 C_{3-6} -シクロアルキル- CH_2 -及び直鎖状又は分岐状 C_{1-5} -アルキルからなる群 R^1-G1 から選択され、ここで、 C_{3-6} -シクロアルキル及び C_{1-5} -アルキル基は、1以上のF原子及び/又は1つの CF_3 基により置換されていてもよく、アルキル基は、2位以降で置換されていてもよく、

Aは、Nで C_{1-4} -アルキル- $S(=O)_2$ -により置換された1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル環、Nで C_{1-4} -アルキル- $S(=O)_2$ -により置換されたピペリジン-4-イル環、及び基Tにより置換され、F及び CH_3 から独立して選択される1又は2個の基により更に置換されてもよいフェニル環からなる群A-G1から選択され；

Tは、F、Cl、Br、I、CN、OH、 NO_2 、 C_{1-6} -アルキル-、 C_{1-6} -アルケニル-、 C_{1-6} -アルキニル-、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-6} -アルキル-O-、 C_{3-6} -シクロアルキル-O-、 C_{1-6} -アルキル-S-、 $HO-C(=O)-$ 、 C_{1-6} -アルキル-O-C(=O)-、 C_{1-4} -アルキル-C(=O)-、 C_{3-6} -シクロアルキル-C(=O)-、 C_{1-4} -アルキル-S(=O)-、 C_{1-4} -アルキル-S(=O)₂-、 $R^{NT1}R^{NT2}N-$ 、 $R^{NT1}R^{NT2}N-C(=O)-$ 、 $R^{NT1}R^{NT2}N-S(=O)_2-$ 、 $R^{NT1}R^{NT2}N-C(=O)-(R^N)N-$ 、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル-O-、アリール、アリール

- O -、ヘテロアリール及びヘテロアリール - O - からなる群 T - G 1 から選択され、
 [ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキル基は、F、C₁、CN、OH、C₁₋₃-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₃-アルキル - O -、R^N_{T1} R^{NT2} N -、R^{NT1} R^{NT2} N - C(=O) -、C₁₋₄-アルキル - S(=O) -、C₁₋₄-アルキル - S(=O)₂ -、R^{NT1} R^{NT2} N - S(=O)₂ -、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルから互いに独立に選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよく、

アリールは、フェニル又はナフチルを表し、

ヘテロアリールは、N、O 及び S から互いに独立して選択される、1 個、2 個、3 個または 4 個のヘテロ原子を含む 5 または 6 員の芳香族環であり、ここで、1 つ以上の NH 基中の H 原子は、R^Nによって置き換えられてもよく；

ヘテロシクリルは、1 又は 2 個の - CH₂ - 基が互いに独立に N R^N、O、- C(=O) -、S、- S(=O) - 又は - S(=O)₂ - により置き換えられ、かつ / 又は、- C H - 基が N によって置き換えられた、4 ~ 7 員の不飽和または飽和の炭素環であり；

各アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、L^Aから互いに独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよく；]

R^Nは、互いに独立して、H、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキル - C(=O) -、および C₁₋₄-アルキル - S(=O)₂ - からなる群 R^N - G 1 から選択され；

R^{NT1}は、H、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₆-アルキル - C(=O) -、C₁₋₆-アルキル - S(=O)₂、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群 R^{NT1} - G 1 から選択され、

[ここで、各アルキル及びシクロアルキル基は、F、OH、CN、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキル - O -、R^N₂ N、C₁₋₄-アルキル - S(=O)₂ -、C₃₋₆-シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニルおよびヘテロアリールからなる群から互いに独立に選択される、1 以上の置換基によって置換されていてもよく；

ヘテロシクリルは、F、C₁₋₄-アルキル、R^N₂ N、OH および C₁₋₄-アルキル - O - から互いに独立に選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよく；

ヘテロシクリルは、1 個又は 2 個の - CH₂ - 基が、互いに独立に、N R^N、O、C(=O)、S、S(=O) 又は S(=O)₂ により置き換えられた、C₄₋₇シクロアルキル環であり；

アリールは、フェニル又はナフチルであり；

ヘテロアリールは、N、O 及び S から互いに独立に選択される 1 個、2 個又は 3 個のヘテロ原子を含む、5 または 6 員の芳香族環であり、ここで、1 つ以上の NH 基中の H 原子は、R^Nで置き換えられていてもよく；

アリールおよびヘテロアリールは、1 つ以上の置換基 L^Aで置換されていてもよく；]

R^{NT2}は、H 及び C₁₋₆-アルキルからなる群 R^{NT2} - G 1 から選択され；又は、

R^{NT1} 及び R^{NT2}は、結合することにより、C₃₋₅アルキレン基からなる群 R^{NT1} R^{NT2} - G 1 から選択される 1 つの基を形成し、ここで、1 個又は 2 個の - CH₂ - 基は互いに独立に N R^N、O、C(=O)、S、S(=O) 又は S(=O)₂ により置き換えられ；F、C₁₋₄-アルキル、(R^N)₂ N、OH 及び C₁₋₄-アルキル - O - から互いに独立に選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよく；

L^Aは、F、C₁、Br、CN、OH、NO₂、C₁₋₄-アルキル -、C₁₋₄-アルキル - O -、(R^N)₂ N - C(=O)、(R^N)₂ N -、及び C₁₋₄-アルキル - S(=O)₂ - からなる群 L^A - G 1 から選択され、ここで、各アルキル基は、F、C₁、CN、OH 及び C₁₋₃-アルキル - O - から互いに独立に選択される 1 以上の置換基により置換されていてもよく；

L^Pは、F 及び C₁₋₃-アルキルからなる群 L^P - G 1 から選択され、ここで、アルキル基は、1 個以上の F 原子により置換されていてもよく；

L^Qは、H 及び C₁₋₃-アルキルからなる群 L^Q - G 1 から選択され；

X は、C H 及び N からなる群 X - G 1 から選択され；
n は、0、1、2、3 及び 4 から選択される整数である）

【請求項 2】

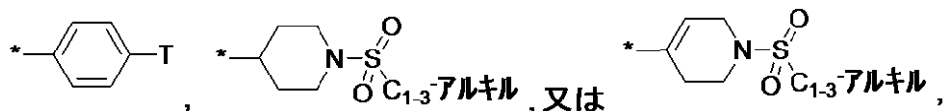
R¹ が、2 - フルオロ - 2 - メチル - プロピル又は（1 - トリフルオロメチル - シクロ
プロピル） - メチルである

請求項 1 に記載された化合物。

【請求項 3】

A が、

【化 2】



であり、

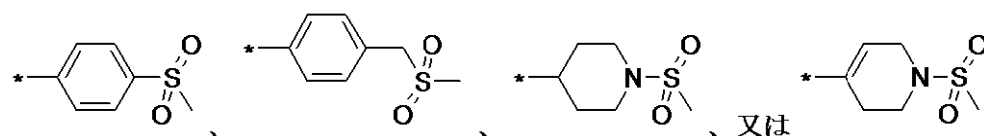
式中、フェニル基は、F 及び C H₃ から独立して選択される 1 又は 2 個の基により更に
置換されていてもよく、T は、請求項 1 に定義された通りである

請求項 1 又は 2 に記載された化合物。

【請求項 4】

A が、

【化 3】



であり、

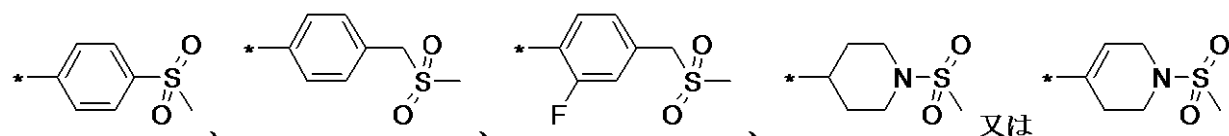
式中、フェニル基が、F 及び C H₃ から独立して選択される 1 又は 2 個の基により置換
されていてもよい

請求項 1 又は 2 に記載された化合物。

【請求項 5】

A が、

【化 4】



である

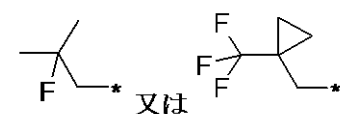
請求項 1 又は 2 に記載された化合物。

【請求項 6】

X が N であり、

R¹ が、

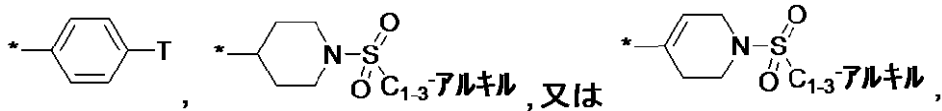
【化 5】



であり；

A が、

【化 6】



であり、

式中、フェニル基が、F 及び C H₃ から独立して選択される 1 又は 2 個の基により更に置換されていてもよく；

T が、C₁₋₄ - アルキル - S (= O)₂ - C H₂ - 又は C₁₋₄ - アルキル - S (= O)₂ - であり；

L^Q が、H 又は C H₃ であり；

n が 0 である

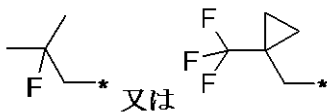
請求項 1 に記載された化合物及びその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7】

X が N であり；

R¹ が、

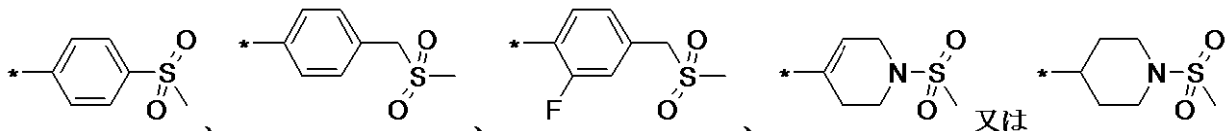
【化 7】



であり；

A が、

【化 8】



であり；

L^Q が H 又は C H₃ であり；

n が 0 である；

請求項 6 に記載された化合物及びその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8】

請求項 1 乃至 7 のいずれかに記載された化合物の薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

請求項 1 乃至 7 のいずれかに記載された 1 以上の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含有する、医薬組成物。

【請求項 10】

それを必要とする患者における G タンパク質共役受容体 G P R 1 1 9 の活性化を媒介した、疾患または症状の治療用の医薬組成物であって、請求項 1 乃至 7 のいずれかに記載された化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含有する医薬組成物。

【請求項 11】

糖尿病、肥満症又は脂質異常症の治療用の、請求項 1 乃至 7 のいずれかに記載された化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含有する医薬組成物。

【請求項 12】

糖尿病、肥満症又は脂質異常症を治療するための医薬を調製するための、請求項 1 乃至 7 のいずれかに記載された化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

【請求項 13】

請求項 1 乃至 7 のいずれかに記載された 1 以上の化合物又はその 1 以上の薬学的に許容可能な塩、及び、1 以上の追加治療剤を含有する、医薬組成物。