

【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2月12日(2010.2.12)

【公表番号】特表2009-523781(P2009-523781A)

【公表日】平成21年6月25日(2009.6.25)

【年通号数】公開・登録公報2009-025

【出願番号】特願2008-550880(P2008-550880)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/36	(2006.01)
A 6 1 K	31/357	(2006.01)
A 6 1 K	31/4433	(2006.01)
A 6 1 K	31/438	(2006.01)
A 6 1 K	31/353	(2006.01)
C 0 7 D	319/06	(2006.01)
C 0 7 D	405/04	(2006.01)
C 0 7 D	407/04	(2006.01)
C 0 7 D	319/08	(2006.01)
C 0 7 D	491/113	(2006.01)
C 0 7 D	407/06	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	3/06	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/18	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/10	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	9/08	(2006.01)
A 6 1 P	9/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)

A 6 1 P 9/14 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K	31/36	
A 6 1 K	31/357	
A 6 1 K	31/4433	
A 6 1 K	31/438	
A 6 1 K	31/353	
C 0 7 D	319/06	C S P
C 0 7 D	319/06	
C 0 7 D	405/04	
C 0 7 D	407/04	
C 0 7 D	319/08	
C 0 7 D	491/113	
C 0 7 D	407/06	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	37/04	
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	43/00	
A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/08	
A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/14	

【 手続補正書 】

【 提出日 】 平成21年12月18日 (2009.12.18)

【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】

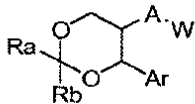
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1, 3 - ジオキサン誘導体、またはその薬学的に許容され得る塩の治療有効量を含む、個体においてペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) の活性を調節するための医学的治療方法における使用のための組成物であって、

前記誘導体は式：

【化 1】



によって表され、

式中：

A は 2 つまでの二重結合を有する、3 ~ 7 個の炭素の分枝または直鎖状炭素鎖であって、好ましくは、A は直鎖状炭素鎖であり；

W は C O O H、O H、N H₂、S O₃ H、O S O₃ H、またはそれぞれ場合により C O O H、O H もしくは N H₂ で置換されている、フェニル、1 - もしくは 2 - ナフチル、ピリジン、フラン、2 - メチルピリジンおよびジオキサランからなる群より選択される芳香族基であって、好ましくは W は C O O H であり；

A r はフェニル、または置換もしくは非置換 2 - ピリジン、3 - ピリジン、チオフェン、フラン、1 - ナフチル、2 - ナフチル、ビフェニルおよび (4 - メトキシフェノキシ) - フェニルから選択される 5 もしくは 6 員の複素環式芳香族基であり；

R a および R b は、独立して、水素、2 ~ 6 C アルケニル、場合により 3 つまでのハロゲン置換基を有する 1 ~ 8 C アルキル、ペンタフルオロフェニル、アリールもしくはアリール (1 ~ 4 C) アルキルであり、前記アリールもしくはアリール (1 ~ 4 C) アルキル置換基は、場合によりハロゲン、(1 ~ 6 C) アルキル、分枝もしくは直鎖状 (1 ~ 6 C) アルコキシ、(1 ~ 4 C) アルキレンジオキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、(2 ~ 6 C) アルカノイルオキシ、(1 ~ 6 C) アルキルチオ、(1 ~ 6 C) アルカンスルホニル、(1 ~ 6 C) アルカノイルアミノおよび 2 ~ 4 個の炭素原子のオキサポリメチレンで置換されているか、または、R a および R b は、場合により 1 または 2 個の (1 ~ 4 C) アルキル置換基を有する 2 ~ 7 個の炭素原子のポリメチレンをともに形成する、組成物。

【請求項 2】

前記炭素鎖が C 2 - C 3 または C 3 - C 4 の間の二重結合を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

A r が 2 - O H または 2 - O M e 置換フェニルまたはナフチル基である、請求項 1 に記載の組成物。

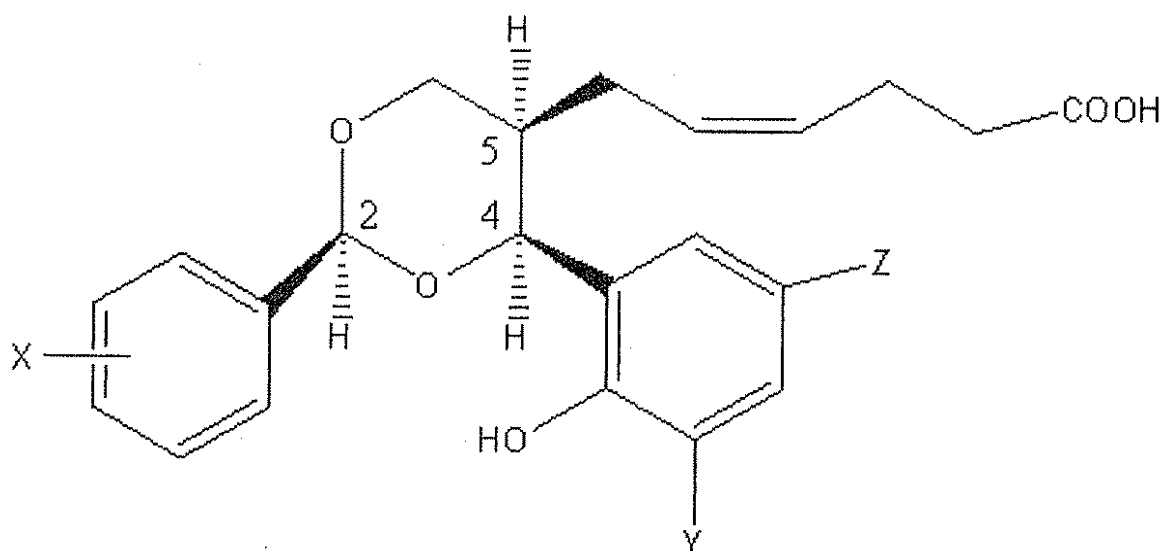
【請求項 4】

R a が H であり、R b が、それぞれ場合によりハロゲン、O H、O - アルキル、アミノ、N - モノアルキル、N - ジアルキル、ニトロアルキルまたはチオアルキルで置換されているフェニル、ベンジル、2 - または 3 - または 4 - ピリジン、フラン、ビフェニル 1 - ナフチルおよび 2 - ナフチルからなる群より選択されるアリール基である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

前記誘導体が、2, 4 - ジフェニル - 1, 3 - ジオキサン誘導体またはその薬学的に許容され得る塩であり、前記誘導体は式 I I :

【化 2 A】



によって表され、

式中 X は、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、場合により置換されたフェニル、シアノ、メトキシおよびニトロから選択されるか、またはフェニル - X 基は、場合により置換されたクロメン誘導体でもよく； Y および Z は、それぞれ水素またはハロゲンである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

式 I I によって表される前記誘導体中のジオキサン環の 2、4 および 5 位の基がシス - 相対立体化学を有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

X が 2 - フルオロ、2 - クロロ、2 - ブロモ、2 - シアノ、2 - トリフルオロメチル、3 - フルオロ、3 - クロロ、3 - シアノ、3 - ニトロ、3 - メトキシ、4 - クロロ、4 - シアノ、4 - ニトロおよび 4 - メトキシから選択され； Y が水素またはフルオロであり； Z が水素であり、好ましくは、X が 2 - クロロ、3 - クロロ、2 - シアノ、4 - シアノ、3 - ニトロおよび 4 - ニトロから選択され； Y および Z が水素である、請求項 5 または 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記誘導体が 4 (Z) - 6 - (2 - o - クロロフェニル - 4 - o - ヒドロキシフェニル - 1, 3 - ジオキサン - シス - 5 - イル) ヘキセン酸またはその薬学的に許容され得る塩である、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

A が 2 つまでの二重結合を有する 3 ~ 7 個の炭素の分枝または直鎖状炭素鎖であり、W が COOH、OH、NH₂、SO₃H、OSO₃H、またはそれぞれ場合により COOH、OH もしくは NH₂ で置換されているフェニル、1 - もしくは 2 - ナフチル、ピリジン、フラン、2 - メチルピリジンおよびジオキサランからなる群より選択される芳香族基であり；

A r がフェニル、または置換もしくは非置換 2 - ピリジン、3 - ピリジン、チオフェン、フラン、1 - ナフチル、2 - ナフチル、ビフェニルおよび (4 - メトキシフェノキシ) - フェニルから選択される 5 もしくは 6 員の複素環式芳香族基であり；

R a が H であり、R b がアリール基、または場合によりハロゲン、OH、O - アルキル、O - アリール、アミノもしくは N - モノアルキルもしくは N - ジアルキルもしくは N - モノアリールもしくは N - ジアリール、ニトロ、チオアルキルもしくはオキソからなる群よ

り選択される3つの異なる置換基で置換されている複素環である、
請求項1に記載の組成物。

【請求項10】

Aが1つの二重結合を有する5炭素直鎖状鎖であり、WがCOOHであり、Arがo-位でOHまたはOMeによって置換されているフェニルであり、Rbが複素環、またはO-アリールで置換されているフェニル基であり、好ましくは、前記誘導体が、4(Z)-6-(2-[4-メトキシフェノキシ-o-フェニル]-4-o-ヒドロキシフェニル-1,3-ジオキサン-シス-5-イル)ヘキセン酸またはその薬学的に許容され得る塩である、請求項9に記載の組成物。

【請求項11】

前記誘導体が、4(Z)-6-(2-3-[6-クロロ-4H-クロメン-4-オン]-4-o-ヒドロキシフェニル-1,3-ジオキサン-シス-5-イル)ヘキセン酸またはその薬学的に許容され得る塩である、請求項9に記載の組成物。

【請求項12】

前記誘導体が、PPAR-反応性疾患または状態の予防または治療のためであり、該疾患または状態が、インスリン抵抗性；肥満の個体における糖尿病を含む糖尿病；PPAR-によって媒介される慢性炎症性障害；炎症性腸疾患；潰瘍性大腸炎；クローン病；関節炎、特に関節リウマチもしくは多発性関節炎；喘息；眼の炎症；眼乾燥疾患；皮膚障害、特に乾癬；高脂血症；または癌、特に脂肪肉腫、前立腺癌、子宮頸癌、乳癌、多発性骨髄腫、膀胱癌、神経芽細胞腫または膀胱癌から好ましくは選択される、請求項1～11のいずれか一項に記載の組成物。

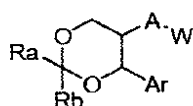
【請求項13】

PPAR媒介性疾患または状態である対象における臨床状態を治療または予防するための薬物組成物を調製するための、請求項1～12のいずれか一項において定義される組成物の使用であって、該臨床状態は、好ましくは、糖尿病、癌、炎症、AIDS、メタボリックシンドローム、肥満、糖尿病前症、高血圧および脂質異常症からなる群より選択される、使用。

【請求項14】

1,3-ジオキサン誘導体またはその薬学的に許容され得る塩であって、前記誘導体が式：

【化3】



によって表され、
式中：

Aは2つまでの二重結合を有する3～7個の炭素の分枝または直鎖状炭素鎖であり；
WはCOOH、OH、NH₂、SO₃H、OSO₃H、またはそれぞれ場合によりCOOH、OHもしくはNH₂で置換されているフェニル、1-もしくは2-ナフチル、ピリジン、フラン、2-メチルピリジンおよびジオキサランからなる群より選択される芳香族基であり；

Arはフェニル、または置換もしくは非置換2-ピリジン、3-ピリジン、チオフェン、フラン、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニルおよび(4-メトキシフェノキシ)-フェニルから選択される5もしくは6員の複素環式芳香族基であり；

RaはHであり、Rbは、アリール基、または場合によりハロゲン、OH、O-アルキル、O-アリール、アミノまたはN-モノアルキルもしくはN-ジアルキルもしくはN-モノアリールもしくはN-ジアリール、ニトロ、チオアルキルもしくはオキソからなる群より選択される3つの異なる置換基で置換されている複素環である、誘導体。

【請求項 15】

A が 1 つの二重結合を有する 5 炭素直鎖状鎖であり、W が C O O H であり、A r が o - 位で O H または O M e によって置換されているフェニルであり、R b が、O - アリールで置換されている複素環またはフェニルである、請求項 14 に記載の誘導体。

【請求項 16】

R b が (4 - メトキシフェノキシ) - フェニルであり、好ましくは、前記誘導体が、4 (Z) - 6 - (2 - [4 - メトキシフェノキシ - o - フェニル] - 4 - o - ヒドロキシフェニル - 1 , 3 - ジオキサン - シス - 5 - イル) ヘキセン酸であるか、または、R b が 6 - クロロ - 4 H - クロメン - 4 - オンであり、好ましくは、前記誘導体が、4 (Z) - 6 - (2 - 3 - [6 - クロロ - 4 H - クロメン - 4 - オン] - 4 - o - ヒドロキシフェニル - 1 , 3 - ジオキサン - シス - 5 - イル) ヘキセン酸である、請求項 15 に記載の誘導体。

【請求項 17】

P P A R 媒介性疾患または状態である対象における臨床状態を治療または予防するための、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項において定義される組成物であって、該臨床状態は、好ましくは、糖尿病、癌、炎症、A I D S、メタボリックシンドローム、肥満、糖尿病前症、高血圧および脂質異常症からなる群より選択される、組成物。