

【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18年2月16日(2006.2.16)

【公表番号】特表2006-500315(P2006-500315A)

【公表日】平成18年1月5日(2006.1.5)

【年通号数】公開・登録公報2006-001

【出願番号】特願2003-559504(P2003-559504)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/4025 (2006.01)

A 6 1 K 31/40 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 5/48 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 207/14 (2006.01)

C 0 7 D 405/06 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/4025

A 6 1 K 31/40

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 5/48

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 43/00 1 1 3

C 0 7 D 207/14

C 0 7 D 405/06

【手続補正書】

【提出日】平成17年11月25日(2005.11.25)

【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

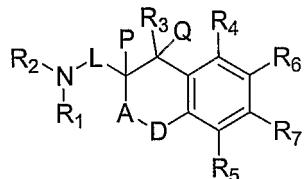
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

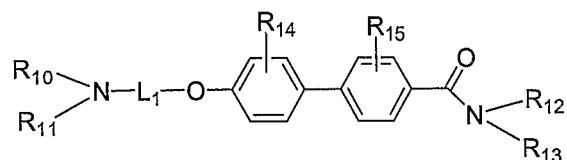
【化1】



(I),

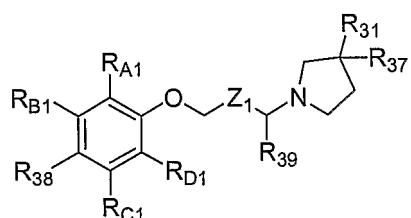
の化合物、式(III)：

【化2】



の化合物、及び式(I-V)：

【化3】



の化合物、又は医薬的に許容可能なその塩、エステル、アミド、もしくはプロトラング[式中、

Aはカルボニル及び共有結合から構成される群から選択され；

DはO及びSから構成される群から選択され；

Lは低級アルキレン、フルオロアルキレン、及びヒドロキシアルキレンから構成される群から選択され；

PとQは一緒になって共有結合を形成するか又は同時に水素であり；

R₁とR₂は各々独立して水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、及びアルキニルから構成される群から選択されるか；又はR₁とR₂は一緒になってそれらが結合している窒素原子と共に複素環を形成し；R₃は水素、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオ、アリール、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルコキシ、ハロアルキル、複素環、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メルカブト、ニトロ、-NR_AR_B、(NR_AR_B)アルキル、(NR_AR_B)カルボニル、及び(NR_AR_B)スルホニルから構成される群から選択され；R₄、R₅、R₆及びR₇は各々独立して水素、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオ、アリール、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルコキシ、ハロアルキル、複素環、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メルカブト、ニトロ、-NR_AR_B、(NR_AR_B)アルキル、(NR_AR_B)カルボニル、(NR_AR_B)スルホニル、-L₂R₂₀、及び-R₂₀L₃R₂₂から構成される群から選択され、但し、R₄、R₅、R₆又はR₇の少なくとも1個はアリール、複素環、シクロアルキル、-L₂R₂₀又は-R₂₀L₃R₂₂であり；L₂はアルキレン、アルケニレン、O、S、S(O)、S(O)₂、C(=O)、C=(NOR₂₁)、及びN(R_A)から構成される群から選択され；L₃は共有結合、アルキレン、アルケニレン、O、S、C(=O)、N(=O)R₂₁)、及びN(R_A)から構成される群から選択され；R₁₀とR₁₁は各々独立して水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環及び複素環アルキルから構成される群から選択

されるか；又は

R_{10} と R_{11} は一緒になってそれらが結合している窒素原子と共にアゼパニル、アゼチジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、2,5-ジヒドロ-1H-ピロリル、ピロリル、チオモルホリニル及び1,1-ジオキシドチオモルホリニルから構成される群から選択される複素環を形成し、但し、 R_{10} と R_{11} が一緒になってピロリジニルを形成し、前記ピロリジニルが1個の置換基で置換されている場合には、前記置換基はアルコキシ、ヒドロキシ又は- $NR_A R_B$ 以外のものであり；

R_{12} と R_{13} は各々独立して水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環及び複素環アルキルから構成される群から選択されるか；又は

R_{12} と R_{13} は一緒になってそれらが結合している窒素原子と共にアゼパニル、アゼチジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、2,5-ジヒドロ-1H-ピロリル、ピロリル、チオモルホリニル及び1,1-ジオキシドチオモルホリニルから構成される群から選択される複素環を形成し；

R_{14} と R_{15} は各々独立して水素、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオ、アルキニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メルカプト、ニトロ、- $NR_A R_B$ 、($NR_A R_B$)アルキル、($NR_A R_B$)カルボニル及び($NR_A R_B$)スルホニルから構成される群から選択され；

R_{20} はアリール、複素環、及びシクロアルキルから構成される群から選択され；

R_{21} は水素及びアルキルから構成される群から選択され；

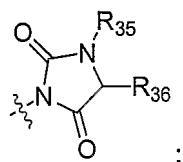
R_{22} はアリール、複素環、及びシクロアルキルから構成される群から選択され；

R_A と R_B は各々独立して水素、アルキル、アルキルカルボニル又はホルミルから選択され；

Z_1 は共有結合及び CH_2 から構成される群から選択され；

R_{31} は OR_{32} 、 $NR_{33} R_{34}$ 及び

【化4】



から構成される群から選択され；

R_{32} は水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アミノカルボニル、スルホノ及びホスホノから構成される群から選択され；

R_{33} と R_{34} は独立して水素、アルケニル、アルケニルカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルケニルスルホニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アルキニル、アルキニルカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アルキニルスルホニル、アミノカルボニル、アミノスルホニル、アリールアルキル、アリールアルケニルカルボニル、アリールアルケニルスルホニル、アリールアルキルカルボニル、アリールアルキルスルホニル、アリールアリールカルボニル、アリールアリールスルホニル、アリールカルボニル、アリール複素環カルボニル、アリール複素環スルホニル、アリールオキシアリールカルボニル、アリールオキシアリールスルホニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルキルカルボニル、シクロアルキルアルキルスルホニル、シクロアルキルカルボニル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、複素環、複素環アルキル、複素環アルキルカルボニル、複素環アルキルスルホニル、複素環アリールカルボニル、複素環アリールスルホニル、複素環

カルボニル、複素環複素環カルボニル、複素環複素環スルホニル、複素環オキシアルキルカルボニル、複素環オキシアリールカルボニル、複素環オキシアリールスルホニル、複素環スルホニル及び複素環チオアルキルカルボニルから構成される群から選択され；

$R_{3\ 5}$ と $R_{3\ 6}$ は独立して水素及びアルキルから構成される群から選択され；

$R_{3\ 7}$ は水素及びアルキルから構成される群から選択されるか；又は

$R_{3\ 1}$ と $R_{3\ 7}$ は一緒になって(=O)を形成し；

$R_{3\ 8}$ はアルキルカルボニル、アリール、アリールカルボニル、アリールカルボニルアリール、アリールカルボニル複素環、シクロアルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニルアリール、シクロアルキルカルボニル複素環、複素環、複素環カルボニル、複素環カルボニルアリール及び複素環カルボニル複素環から構成される群から選択され；

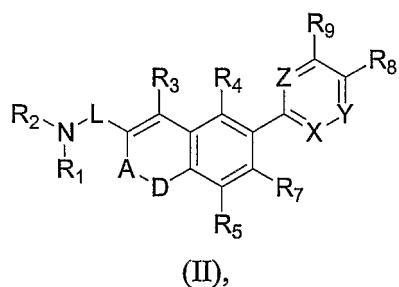
$R_{3\ 9}$ は水素と低級アルキルから構成される群から選択され；

$R_A\ 1$ 、 $R_B\ 1$ 、 $R_C\ 1$ 及び $R_D\ 1$ は独立して水素、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオ、アルキニル、アミノ、アミノアルキル、アミノカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メルカプト又はニトロから構成される群から選択される]から構成される群から選択される化合物を含む糖尿病状態の治療用医薬組成物。

【請求項 2】

前記化合物が式(II)：

【化 5】



の化合物、又は医薬的に許容可能なその塩、エステル、アミド、もしくはプロトラング[式中、

R_7 は水素、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メルカプト、ニトロ、-N($R_A\ R_B$)、(N($R_A\ R_B$))アルキル、(N($R_A\ R_B$))カルボニル又は(N($R_A\ R_B$))スルホニルから選択され；

R_8 は水素、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、シアノ、シクロアルキルカルボニル、複素環カルボニル又は(N($R_A\ R_B$))カルボニルから選択され；

R_9 は水素、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メルカプト、ニトロ、-N($R_A\ R_B$)、(N($R_A\ R_B$))アルキル、(N($R_A\ R_B$))カルボニル又は(N($R_A\ R_B$))スルホニルから選択され；

XはCH、CR_x又はNから選択され；

YはCH、CR_y又はNから選択され；

ZはCH、CR_z又はNから選択され；

R_x 、 R_y 及び R_z 基は各々独立してアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メルカブト、ニトロ、-NR_AR_B、(NR_AR_B)アルキル、(NR_AR_B)カルボニル又は(NR_AR_B)スルホニルから選択される]である請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

化合物が4-(2-{2-[2-(2R)-2-メチルピロリジニル]エチル}-1-ベンゾフラン-5-イル)ベンゾニトリル及び4-{2-[2-(2-メチル)-1-ピロリジニル]エチル}-1-ベンゾフラン-5-イル}ベンゾニトリルから構成される群から選択される請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項4】

化合物が4'-{3-[3R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジニル]プロポキシ}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニトリル及び4'-[3-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)プロポキシ]-3',5'-ジフルオロ-ビフェニル]-4-カルボニトリルである請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項5】

糖尿病状態がⅠ型糖尿病、インスリン抵抗性症候群、代謝症候群、X症候群、及び多囊胞性卵巣症候群から構成される群から選択される請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項6】

糖尿病状態がⅠ型糖尿病である請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項7】

治療対象ヒト又は動物である請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項8】

約0.003mg/kg/日から約10mg/kg/日の量の式(I)の化合物を投与する請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項9】

約0.003mg/kg/日から約30mg/kg/日の量の式(II)の化合物を投与する請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項10】

約0.01mg/kg/日から約10mg/kg/日の量の式(III)の化合物を投与する請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項11】

治療有効量のH₃受容体活性をもつ化合物を含む糖尿病状態の治療用医薬組成物。