

【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20年12月4日 (2008.12.4)

【公表番号】特表2008-521874(P2008-521874A)

【公表日】平成20年6月26日 (2008.6.26)

【年通号数】公開・登録公報2008-025

【出願番号】特願2007-543935(P2007-543935)

【国際特許分類】

C 07 D 471/04 (2006.01)

A 61 K 31/453 (2006.01)

A 61 K 9/20 (2006.01)

A 61 K 9/48 (2006.01)

A 61 P 3/10 (2006.01)

A 61 P 3/06 (2006.01)

A 61 P 5/50 (2006.01)

A 61 P 9/10 (2006.01)

A 61 P 9/12 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 471/04 1 0 4

C 07 D 471/04 C S P

A 61 K 31/453

A 61 K 9/20

A 61 K 9/48

A 61 P 3/10

A 61 P 3/06

A 61 P 5/50

A 61 P 9/10

A 61 P 9/10 1 0 1

A 61 P 9/12

A 61 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成20年10月10日 (2008.10.10)

【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

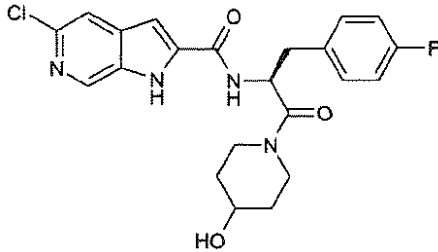
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



の化合物の塩酸塩である化合物またはその溶媒和物。

【請求項 2】

結晶形である、請求項 1 の化合物。

【請求項 3】

水和物である、請求項 1 または 2 の化合物。

【請求項 4】

15 重量%までの水を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一つの化合物。

【請求項 5】

アモルファス型である、請求項 1 の化合物。

【請求項 6】

図 2 - 5 のいずれか一つに示されるものに実質的に一致する X 線回折パターンを示すことを特徴とする、請求項 1 の化合物。

【請求項 7】

医薬的に許容される担体と混合した、請求項 1 ~ 6 のいずれか一つの化合物を含む医薬組成物。

【請求項 8】

経口投与に適した分離した単位として提供される、請求項 7 の医薬組成物。

【請求項 9】

固形製剤として提供される、請求項 7 または 8 の医薬組成物。

【請求項 10】

錠剤、サシエットまたはカプセルの形態である、請求項 7 から 9 のいずれか一つの医薬組成物。

【請求項 11】

高血糖または糖尿病の予防または治療のための、請求項 7 から 10 のいずれか一つの医薬組成物。

【請求項 12】

前糖尿病性高血糖または耐糖能障害を示すヒトにおける糖尿病の予防のための、請求項 7 から 10 のいずれか一つの医薬組成物。

【請求項 13】

高コレステロール血症、高インスリン血症、高脂血症、アテローム性動脈硬化症または心筋虚血の予防または治療のための、請求項 7 から 10 のいずれか一つの医薬組成物。

【請求項 14】

心臓保護のための、請求項 7 から 10 のいずれか一つの医薬組成物。

【請求項 15】

式 (I) の化合物を HCl で処理することを特徴とする、請求項 1 から 6 のいずれか一つにおいて定義される式 (I) の化合物の塩酸塩の製造方法。

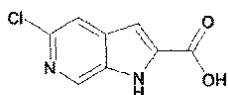
【請求項 16】

請求項 1 から 6 のいずれか一つにおいて定義される式 (I) の化合物の塩酸塩の製造方法であって、式 (I) の化合物の塩酸塩を、HCl 水およびアルコール溶媒の混合物あるいはアルコール溶媒およびアセトニトリルの混合物から再結晶することを特徴とする方法。

【請求項 17】

請求項 1 から 6 のいずれか一つにおいて定義される式 (I) の化合物の塩酸塩の製造方法であって、式 (I I) :

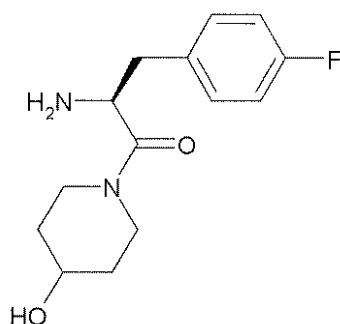
【化 2】



(II)

の化合物またはその活性誘導体を、式 (I I I) :

【化 3】



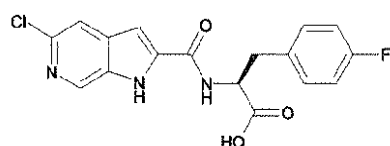
(III)

の化合物と反応させ、該反応の生成物を H C l で処理して、式 (I) の化合物の塩酸塩を形成させることを特徴とする方法。

【請求項 1 8】

請求項 1 から 6 のいずれか一つにおいて定義される式 (I) の化合物の塩酸塩の製造方法であって、式 (X V) :

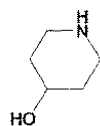
【化 4】



(XV)

の化合物またはその活性誘導体を、式 (X V I) :

【化 5】



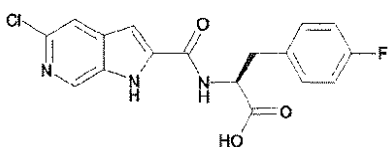
(XVI)

の化合物と反応させ、該反応の生成物を H C l で処理して、式 (I) の化合物の塩酸塩を形成させることを特徴とする方法。

【請求項 1 9】

式 (X V) :

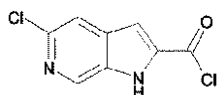
【化 6】



(XV)

の化合物またはその酸付加塩の製造方法であって、式 (X V I I I) :

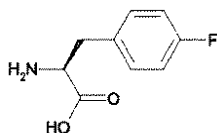
【化 7】



(XVII)

の化合物またはその酸付加塩を、式 (X V I I) :

【化 8】



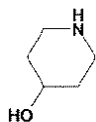
(XVI)

の化合物またはその保護誘導体と反応させることを特徴とする方法。

【請求項 20】

式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩の製造方法であって、請求項 19 の方法に従って式 (X V) の化合物を製造し、次いでそれを式 (X V I) :

【化 9】



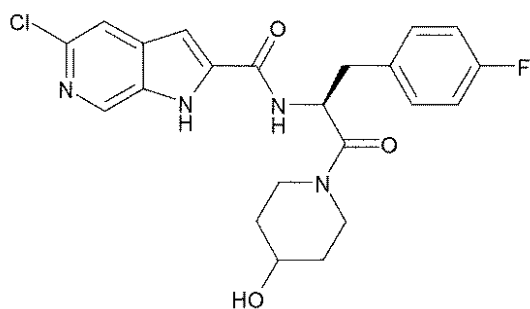
(XVI)

の化合物と反応させることを特徴とする方法。

【請求項 21】

式 (I) :

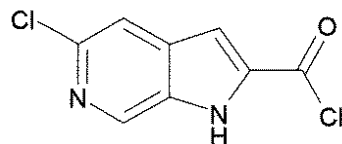
【化 10】



(I)

の化合物またはその酸付加塩の製造方法であって、式 (X V I I I) :

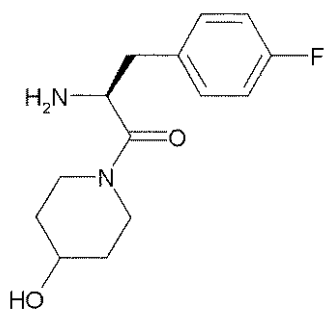
【化 11】



(XVIII)

の化合物またはその酸付加塩を、式 (I I I) :

【化 1 2】



(III)

の化合物またはその保護誘導体と反応させることを特徴とする方法。

【請求項 2 2】

塩基性水溶液中で行われる、請求項 1 9 から 2 1 のいずれか一つの方法。

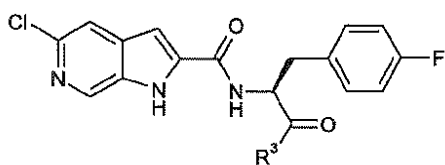
【請求項 2 3】

請求項 2 0 または 2 2 の方法であって、式 (X V) の化合物および式 (X V I) の化合物の反応生成物を H C l で処理して、あるいは式 (X V I I I) の化合物および式 (I I I) の化合物の反応生成物を H C l で処理して、式 (I) の化合物の塩酸塩を形成させる段階をさらに含む方法。

【請求項 2 4】

式 (I A) :

【化 1 3】



(IA)

[式中、

R³は

(i) 4 - 8 員環窒素含有ヘテロシクリル基 (環窒素原子を介してアミノ酸のカルボニルに結合したもの) を表し ;

該ヘテロシクリル基は、1 - 3 個の独立したハロゲン、シアノ、C₁₋₄アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、- C₀₋₄アルキル N H C (O) O (C₁₋₄アルキル)、- C₀₋₄アルキル N R⁷ R⁸、- C (O) R⁹、C₁₋₄アルコキシ C₀₋₄アルキル -、- C O O C₀₋₄アルキル、- C₀₋₄アルキル N H C (O) R⁹、- C₀₋₄アルキル C (O) N (R¹⁰)₂、- C₁₋₄アルコキシ C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシ C₀₋₄アルキル -、- N H S O₂ R¹⁰、- S O₂ (C₁₋₄アルキル)、- S O₂ N R¹¹ R¹²、5 から 6 員環ヘテロシクリル、フェニル C₀₋₂アルコキシ、またはフェニル C₀₋₂アルキル置換基で適宜置換され ;

その中で、フェニルは 1 - 2 個の独立したハロゲン、シアノ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、- N (C₀₋₄アルキル) (C₀₋₄アルキル)、- S O₂ C₁₋₄アルキル、- S O₂ N (C₀₋₄アルキル) (C₀₋₄アルキル)、ヒドロキシ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、またはトリフルオロメチル置換基で適宜置換され、あるいはヘテロシクリル基の環窒素原子における 2 つの結合はオキソ (= O) 置換基を適宜形成してもよく ; あるいは

(i i) - N R⁴ (- C₀₋₄アルキル R⁵) 部分を表し ;

その中で、R⁴は C₀₋₃アルキル、- C₂₋₃アルキル - N R⁷ R⁸、ヒドロキシ C₀₋₄アルキル

ル - によって適宜置換されヒドロキシによってさらに適宜置換される C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-2} アルコキシ C_{2-4} アルキル - 、または C_{1-2} アルキル - $S(O)_n$ - C_{2-3} アルキル - であり；

n は 0、1、または 2 であり；並びに

R^5 は水素、ヒドロキシ C_{2-3} アルキル - 、 C_{1-2} アルコキシ C_{0-4} アルキル - 、またはアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり；

ヘテロ環状窒素含有 R^5 環は、環窒素原子において C_{1-4} アルキル、ベンジル、ベンゾイル、 C_{1-4} アルキル - $C(O)$ - 、 $-SO_2C_{1-4}$ アルキル、 $-SO_2N(C_{0-4}$ アルキル) (C_{0-4} アルキル)、 C_{1-4} アルコキシカルボニルまたはアリール (C_{1-4} アルコキシ) カルボニルで適宜一置換され；並びに

R^5 環は、環炭素原子においてハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル - $C(O)$ - 、 C_{1-4} アルキル - SO_2 - 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ、 $-N(C_{0-4}$ アルキル) (C_{0-4} アルキル)、ヒドロキシ C_{0-4} アルキル - 、または C_{0-4} アルキルカルバモイル - で適宜一置換されるが、

但し、四級化された窒素原子は含まれず；あるいは

ヘテロシクリル基の環炭素原子における 2 つの結合はオキソ ($=O$) 置換基を適宜形成してもよく；

R^7 および R^8 は独立して、 C_{0-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $CO(C_{1-4}$ アルキル) であり；

R^9 は C_{1-4} アルキル、または C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^{10} は C_{0-4} アルキル、または C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^{11} および R^{12} は独立して C_{0-4} アルキルであり、あるいはそれらに結合する窒素原子と共に 4 - 6 員ヘテロ環を形成してもよい]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩の製造方法であって、請求項 19 の方法に従って式 (XV) の化合物を製造し、次いでそれを式 R^3-H のアミン化合物と反応させることを特徴とする方法。

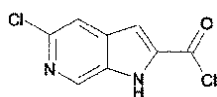
【請求項 25】

式 (XVII) の化合物がその HCl 酸付加塩として用いられる場合の、請求項 19 から 24 のいずれかの方法。

【請求項 26】

式 (XVII)：

【化 14】



(XVII)

の化合物、またはその酸付加塩。

【請求項 27】

HCl 酸付加塩の形態である、式 (XVII) の化合物。