

【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19年4月12日(2007.4.12)

【公表番号】特表2003-502369(P2003-502369A)

【公表日】平成15年1月21日(2003.1.21)

【出願番号】特願2001-504375(P2001-504375)

【国際特許分類】

C 0 7 D 263/44	(2006.01)
A 6 1 K 31/421	(2006.01)
A 6 1 K 31/426	(2006.01)
A 6 1 K 31/427	(2006.01)
A 6 1 K 31/497	(2006.01)
A 6 1 P 3/04	(2006.01)
A 6 1 P 3/06	(2006.01)
A 6 1 P 3/10	(2006.01)
C 0 7 D 417/12	(2006.01)
C 0 7 D 277/20	(2006.01)
C 0 7 D 277/34	(2006.01)

【F I】

C 0 7 D 263/44
A 6 1 K 31/421
A 6 1 K 31/426
A 6 1 K 31/427
A 6 1 K 31/497
A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 3/06
A 6 1 P 3/10
C 0 7 D 417/12
C 0 7 D 277/34

【手続補正書】

【提出日】平成19年2月16日(2007.2.16)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

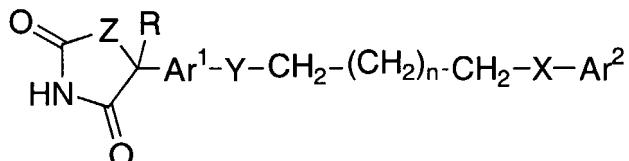
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式Iの構造を有する化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【化1】



I

[式中、

$A r^1$ は

(1) アリーレンまたは

(2) ヘテロアリーレンであり、

前記アリーレンおよびヘテロアリーレンは R^a から選択される 1 ~ 4 個の基で置換されても良く；

$A r^2$ は

(1) アリールまたは

(2) ヘテロアリールであり、

前記アリールおよびヘテロアリールは R^a から独立に選択される 1 ~ 5 個の基で置換されており；

X および Y は独立に、O、S、N - R^b または CH₂ であり；

Z は O または S であり；

n は 0 ~ 3 であり；

R は

(1) 1 ~ 7 個のフッ素原子および / または 1 ~ 3 個の塩素原子で置換されても良い C₁ ~ 3 アルキル、

(2) F または

(3) Cl

であり；

R^a は、

(1) C₁ ~ 1 5 アルカノイル、

(2) C₁ ~ 1 5 アルキル、

(3) C₂ ~ 1 5 アルケニル、

(4) C₂ ~ 1 5 アルキニル、

(5) ハロゲン、

(6) OR^b 、

(7) アリール、

(8) ヘテロアリール、

(9) 炭素原子数 3 ~ 8 個のシクロアルキル、または

(10) N、S、O および SO₂ から選択される 1 以上のヘテロ原子を有する 3 ~ 1 0 員の複素環であり；

上記のアルキル、アルケニル、アルキニルおよびアルカノイルは R^c から選択される 1 ~ 5 個の基で置換されても良く；前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよび複素環は、R^d から選択される 1 ~ 5 個の基で置換されても良く；

R^b は

(1) 水素、

(2) C₁ ~ 1 0 アルキル、

(3) C₂ ~ 1 0 アルケニル、

(4) C₂ ~ 1 0 アルキニル、

(5) アリール、

(6) ヘテロアリール、

(7) アリール C₁ ~ 1 5 アルキル、

(8) ヘテロアリール C₁ ~ 1 5 アルキル、

(9) C₁ ~ 1 5 アルカノイル、

(10) C₃ ~ 8 シクロアルキルであり；

上記のアルキル、アルケニルおよびアルキニルは R^c から独立に選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されても良く；前記シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは、R^d から独立に選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されても良く；

R^c は、

- (1) ハロゲン、
- (2) アリール、
- (3) ヘテロアリール、
- (4) CN、
- (5) NO₂、
- (6) OR^f、
- (7) S(O)_mR^f (m = 0、1または2；ただし、mが1または2の場合、R^fはHではない)、
- (8) N(R^f)₂、
- (9) N(R^f)COR^f、
- (10) N(R^f)CO₂R^f、
- (11) N(R^f)CON(R^f)₂、
- (12) N(R^f)SO₂R^f (ただし、R^fはHではない)、
- (13) COR^f、
- (14) CO₂R^f、
- (15) CON(R^f)₂、
- (16) SO₂N(R^f)₂、
- (17) OCON(R^f)₂ または
- (18) C₃-₈シクロアルキルであり；

上記のシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは、ハロゲンまたはC₁-₆アルキルである1～3個の基で置換されていても良く；

R^dは、

- (1) R^cから選択される基、
- (2) C₁-₁0アルキル、
- (3) C₂-₁0アルケニル、
- (4) C₂-₁0アルキニル、
- (5) アリールC₁-₁0アルキルまたは
- (6) ヘテロアリールC₁-₁0アルキルであり；

上記のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールC₁-₁0アルキルおよびヘテロアリールC₁-₁0アルキルはR^eから独立に選択される基で置換されていても良く；

R^eは

- (1) ハロゲン、
- (2) アミノ、
- (3) カルボキシ、
- (4) C₁-₄アルキル、
- (5) C₁-₄アルコキシ、
- (6) 水酸基、
- (7) アリール、
- (8) アリールC₁-₄アルキルまたは
- (9) アリールオキシであり；

R^fは、

- (1) 水素、
- (2) C₁-₁0アルキル、
- (3) C₂-₁0アルケニル、
- (4) C₂-₁0アルキニル、
- (5) アリール、
- (6) ヘテロアリール、
- (7) アリールC₁-₁5アルキル、
- (8) ヘテロアリールC₁-₁5アルキル、
- (9) C₁-₁5アルカノイル、

(10) C₃ - 8 シクロアルキルであり；

上記のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルカノイルおよびシクロアルキルは、R^a から独立に選択される 1 ~ 4 個の基で置換されていても良い。】

【請求項 2】 Z が硫黄である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】 Ar¹ が R^a から独立に選択される 1 ~ 4 個の基によって置換されていても良いアリーレンである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】 Ar¹ がハロゲンおよび C₁ - 4 アルキルから独立に選択される 1 ~ 2 個の基によって置換されていても良いフェニレンである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】 X および Y が独立に CH₂、O または S である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】 X および Y がそれぞれ独立に O または S である請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】 Ar² がアリールであり、そのアリールがオルト位で 1 個の R^a 基によって置換されており、R^a から独立に選択される 1 ~ 3 個の別の基で置換されていても良い請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】 オルト位にある前記 R^a が、

(1) ハロゲンおよび C₃ - 6 シクロアルキルから独立に選択される 1 ~ 4 個の基で置換されていても良い C₃ - 10 アルキル；

(2) C₃ - 10 アルケニル；または

(3) C₃ - 8 シクロアルキル

からなる群から選択される請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】 Ar² がフェニル環である請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】 適宜の置換基 R^a のうちの 2 個が前記 Ar² フェニル環において隣接する炭素原子上にあり、一体となって Ar² に縮合した 5 員または 6 員の芳香族複素環を形成しており、その環が N、O および S (O)_m から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有し、m が 0 ~ 2 であり、Ar² に縮合した前記芳香族複素環が R^a から独立に選択される 1 ~ 2 個の基で置換されていても良い請求項 9 に記載の化合物。

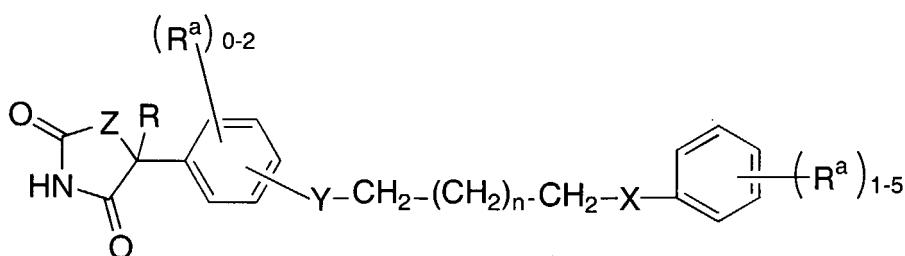
【請求項 11】 Ar² に縮合した前記芳香族複素環が、イソオキサゾール、チオフェン、チオフェン S - オキサイド、チオフェン S - ジオキサイドおよびフランから選択される請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】 n が 1 または 2 である請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 13】 R がメチルまたはフルオロである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】 下記式 Ia の構造を有する請求項 1 に記載の化合物。

【化 2】



Ia

[式中、X、Y、Z、n、R および R^a は請求項 1 で定義した通りである。]

【請求項 15】 Z が S である請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】 Z が O である請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 17】 Y が S または O であり、X が O である請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 18】 1 個の R^a 基が X に対してオルト位であって、

(1) ハロゲンおよびC₁～₃シクロアルキルから独立に選択される1～4個の基で置換されていても良いC₃～₁₀アルキル、

(2) C₃～₁₀アルケニルまたは

(3) C₃～₈シクロアルキル

からなる群から選択される請求項1～4に記載の化合物。

【請求項19】 nが1または2である請求項1～4に記載の化合物。

【請求項20】

XがOであり；

Yが

(1) Oまたは

(2) S

であり；

Xに対してオルト位である前記R^a基がC₁～₄アルキルであり；

Xに結合しているベンゼン環上の1個の適宜置換基R^aが、R^dから独立に選択される1～3個の基で置換されていても良いO-アリールまたは未置換シクロアルキルである請求項1～8に記載の化合物。

【請求項21】

ZがSであり；

YがOであり；

RがC₁～₄アルキルまたはフルオロ

である請求項20に記載の化合物。

【請求項22】 実施例1～9の化合物および表1の化合物からなる群から選択される請求項1に記載の化合物。

【請求項23】 請求項1に記載の化合物および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項24】 哺乳動物における糖尿病の治療または抑制方法であって、治療上有効量の請求項1に記載の化合物を該哺乳動物に投与する段階を有する方法。

【請求項25】 哺乳動物における高血糖の治療または抑制方法であって、治療上有効量の請求項1に記載の化合物を該哺乳動物に投与する段階を有する方法。

【請求項26】 哺乳動物における高脂血症の治療、抑制または予防方法であって、治療上有効量の請求項1に記載の化合物を該哺乳動物に投与する段階を有する方法。

【請求項27】 哺乳動物における肥満の治療、抑制または予防方法であって、治療上有効量の請求項1に記載の化合物を該哺乳動物に投与する段階を有する方法。

【請求項28】 哺乳動物における高コレステロール血症の治療、抑制または予防方法であって、治療上有効量の請求項1に記載の化合物を該哺乳動物に投与する段階を有する方法。

【請求項29】 哺乳動物における高トリグリセリド血症の治療、抑制または予防方法であって、治療上有効量の請求項1に記載の化合物を該哺乳動物に投与する段階を有する方法。

【請求項30】 哺乳動物における異常脂血症の治療、抑制または予防方法であって、治療上有効量の請求項1に記載の化合物を該哺乳動物に投与する段階を有する方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

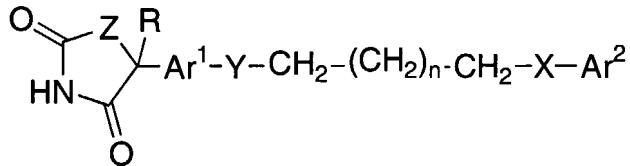
【補正対象項目名】0028

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0028】

【化6】



式中、

 $A r^1$ は

(1) アリーレンまたは

(2) ヘテロアリーレンであり、

前記アリーレンおよびヘテロアリーレンは R^a から選択される 1 ~ 4 個の基で置換されても良く； $A r^2$ は

(1) アリールまたは

(2) ヘテロアリールであり、

前記アリールおよびヘテロアリールは R^a から独立に選択される 1 ~ 5 個の基で置換されており； X および Y は独立に、O、S、N - R^b または $C H_2$ であり； Z は O または S であり； n は 0 ~ 3 であり； R は(1) 1 ~ 7 個のフッ素原子および / または 1 ~ 3 個の塩素原子で置換されても良い C_{1-3} アルキル、

(2) F または

(3) C 1

であり；

 R^a は、(1) C_{1-15} アルカノイル、(2) C_{1-15} アルキル、(3) C_{2-15} アルケニル、(4) C_{2-15} アルキニル、

(5) ハロゲン、

(6) OR^b、

(7) アリール、

(8) ヘテロアリール、

(9) 炭素原子数 3 ~ 8 個のシクロアルキル、または

(10) N、S、O および SO₂ から選択される 1 以上のヘテロ原子を有する 3 ~ 10 員の複素環であり；上記のアルキル、アルケニル、アルキニルおよびアルカノイルは R^c から選択される 1 ~ 5 個の基で置換されても良く；前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよび複素環は、 R^d から選択される 1 ~ 5 個の基で置換されても良く； R^b は

(1) 水素、

(2) C_{1-10} アルキル、(3) C_{2-10} アルケニル、(4) C_{2-10} アルキニル、

(5) アリール、

- (6) ヘテロアリール、
- (7) アリール C_{1-15} アルキル、
- (8) ヘテロアリール C_{1-15} アルキル、
- (9) C_{1-15} アルカノイル、
- (10) C_{3-8} シクロアルキルであり；

上記のアルキル、アルケニルおよびアルキニルは R^c から独立に選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていても良く；前記シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは R^d から独立に選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていても良く；
 R^c は、

- (1) ハロゲン、
- (2) アリール、
- (3) ヘテロアリール、
- (4) CN 、
- (5) NO_2 、
- (6) OR^f 、

(7) $S(O)_m R^f$ ($m = 0, 1$ または 2 ；ただし、 m が 1 または 2 の場合、 R^f は H ではない)、

- (8) $NR^f R^f$ 、
- (9) $NR^f COR^f$ 、
- (10) $NR^f CO_2 R^f$ 、
- (11) $NR^f CON(R^f)_2$ 、
- (12) $NR^f SO_2 R^f$ (ただし、 R^f は H ではない)、
- (13) COR^f 、
- (14) $CO_2 R^f$ 、
- (15) $CON(R^f)_2$ 、
- (16) $SO_2 N(R^f)_2$ 、
- (17) $OCON(R^f)_2$ または
- (18) C_{3-8} シクロアルキルであり；

上記のシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは、ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルである 1 ~ 3 個の基で置換されていても良く；

R^d は、

- (1) R^c から選択される基、
- (2) C_{1-10} アルキル、
- (3) C_{2-10} アルケニル、
- (4) C_{2-10} アルキニル、
- (5) アリール C_{1-10} アルキルまたは
- (6) ヘテロアリール C_{1-10} アルキルであり；

上記のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール C_{1-10} アルキルおよびヘテロアリール C_{1-10} アルキルは R^e から独立に選択される基で置換されていても良く；

R^e は

- (1) ハロゲン、
- (2) アミノ、
- (3) カルボキシ、
- (4) C_{1-4} アルキル、
- (5) C_{1-4} アルコキシ、
- (6) 水酸基、
- (7) アリール、
- (8) アリール C_{1-4} アルキルまたは
- (9) アリールオキシであり；

R^f は、

- (1) 水素、
- (2) C₁ - 1₀ アルキル、
- (3) C₂ - 1₀ アルケニル、
- (4) C₂ - 1₀ アルキニル、
- (5) アリール、
- (6) ヘテロアリール、
- (7) アリール C₁ - 1₅ アルキル、
- (8) ヘテロアリール C₁ - 1₅ アルキル、
- (9) C₁ - 1₅ アルカノイル、
- (10) C₃ - 8 シクロアルキルであり；

上記のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルカノイルおよびシクロアルキルは、R^o から独立に選択される1～4個の基で置換されても良い。