

【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29年11月2日(2017.11.2)

【公表番号】特表2016-535074(P2016-535074A)

【公表日】平成28年11月10日(2016.11.10)

【年通号数】公開・登録公報2016-063

【出願番号】特願2016-544709(P2016-544709)

【国際特許分類】

C 07 H	7/04	(2006.01)
C 07 H	13/12	(2006.01)
C 07 H	7/06	(2006.01)
A 61 K	31/7004	(2006.01)
A 61 K	31/7024	(2006.01)
A 61 P	3/10	(2006.01)
A 61 K	45/00	(2006.01)
A 61 P	3/06	(2006.01)
A 61 P	3/04	(2006.01)
A 61 P	9/10	(2006.01)
A 61 P	9/12	(2006.01)

【F I】

C 07 H	7/04	C S P
C 07 H	13/12	
C 07 H	7/06	
A 61 K	31/7004	
A 61 K	31/7024	
A 61 P	3/10	
A 61 K	45/00	
A 61 P	3/06	
A 61 P	3/04	
A 61 P	9/10	
A 61 P	9/12	

【手続補正書】

【提出日】平成29年9月22日(2017.9.22)

【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

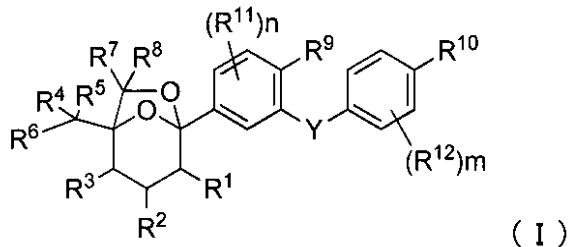
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)を有する化合物、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、ラセミ化合物、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩若しくはプロドラッグ。

【化1】



式中、R¹、R²及びR³の各々は、-OHであり、

R⁶は、-OR^{6a}又は-O-C(=O)R^{6b}であり、

R⁴及びR⁵の各々は、独立に、-H、アルキル、アルキルアミノ、アルキニル、アルケニル、シアノ、シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、ここで、前記アルキル、アルキルアミノ、アルキニル、アルケニル、シクロアルキル及びヘテロシクリルの各々は、任意に、-H、-F、-Cl、-Br、-I、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、アルキニル、アルケニル、カルボキシ、メルカプト、アルキルアミノ、-SR¹³、-C(=O)R¹³、-C(=O)OR¹³、-OC(=O)R¹³、-OC(=O)OR¹³、-NHC(=O)R¹³、-C(=O)NHR¹³、トリフルオロメチル、-S(=O)₂R¹³、-S(=O)R¹³、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルコキシ及びヘテロアリールアルコキシから独立に選ばれる1つ又はそれ以上の置換基により置換されていてもよく、あるいは

R⁴及びR⁵は、それらが結合している炭素原子とともに、環Aを形成し、ここで前記環Aは、飽和若しくは不飽和の3員～8員環であり、前記環Aは、任意に、-NH-、-O-、-S-、-C(=O)-及び-S(=O)-から独立に選ばれる1つ又はそれ以上の原子又は原子団を含んでいてもよく、また前記環Aは、-H、-F、-Cl、-Br及び-Iから独立に選ばれる1つ又はそれ以上の置換基により任意に置換されていてもよく、あるいは

R⁴は、-Hであり、

R⁵及びR⁶は、それらが結合している炭素原子とともに、環Bを形成し、前記環Bは、飽和又は不飽和の3員～8員環であり、ここで、前記環Bは、任意に、-NH-、-O-、-S-、-C(=O)-及び-S(=O)-から独立に選ばれる1つ又はそれ以上の原子又は原子団を含んでいてもよく、また前記環Bは、-H、-F、-Cl、-Br及び-Iから独立に選ばれる1つ又はそれ以上の置換基により任意に置換されていてもよく、

R^{6a}は、-H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル又はヘテロアリールアルキルであり、ここで、任意に、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル及びヘテロアリールアルキルの各々は、-H、-F、-Cl、-Br、-I、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、アルキニル、アルケニル、カルボキシ、メルカプト、トリフルオロメチル、-SR¹⁴、-C(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹⁴、-OC(=O)R¹⁴、-OC(=O)OR¹⁴、-NHC(=O)R¹⁴、-S(=O)₂R¹⁴及び-S(=O)R¹⁴から独立に選ばれる1つ又はそれ以上の置換基により置換されていてもよく、

R^{6b}は、アルキル、アルコキシ、アリールアルコキシ又はヘテロアリールアルコキシであり、ここで、任意に、前記アルコキシ、アリールアルコキシ又はヘテロアリールアルコキシの各々は、-H、-F、-Cl、-Br、-I、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、アルキニル、アルケニル、カルボキシ及びメルカプトから独立に選ばれる1つ又はそれ以上の置換基により置換されていてもよく、

R⁷は、-H、アルキル、アルキルアミノ、アルキニル又はアルケニルであり、

R⁸は、-H、アルキルアミノ、アルキニル又はアルケニルであり、

R⁴、R⁵、R⁷及びR⁸のうちの少なくとも1つは、Hではなく、

R⁹は、-H、-F、-Cl、-Br、-I又はC₁₋₆アルキルであり、

R^{10} は、 C_{1-6} アルコキシ又は C_{1-6} ハロアルコキシであり、 Y は、メチレンであり、これは、-H、-F、-Cl、-Br及びヒドロキシから独立に選ばれる1つ又はそれ以上の置換基により任意に置換されていてもよく、

各 R^{11} は、独立に、-H、-F、-Cl、-Br、-I又は C_{1-6} アルコキシであり、 n は、1、2又は3であり、

R^{12} は、独立に、-H、-F、-Cl又は-Iであり、

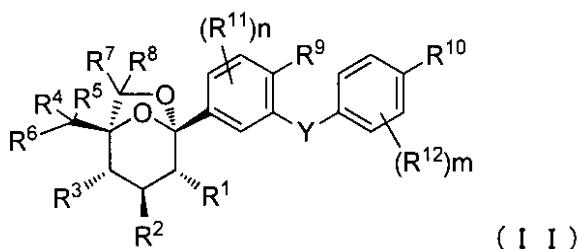
m は、1、2、3又は4であり、

各 R^{13} 及び R^{14} は、独立に、-H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、ここで、任意に、前記アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルの各々は、-H、-F、-Cl、-Br、-I、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、シクロアルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクロアルコキシ、トリフルオロメチル、カルボキシ及び-C(=O)O-アルキルから独立に選ばれる1つ又はそれ以上の置換基により置換されていてもよい。

【請求項2】

式(I I)を有する請求項1に記載の化合物、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、ラセミ化合物、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩若しくはプロドラッグ。

【化2】



【請求項3】

R^4 及び R^5 の各々は、独立に、-H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{2-4} アルキニル、 C_{2-4} アルケニル、シアノ、 C_{3-6} シクロアルキル又は C_{2-6} ヘテロシクリルであり、ここで、任意に、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{2-4} アルキニル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{3-6} シクロアルキル及び C_{2-6} ヘテロシクリルの各々は、-H、-F、-Cl、-Br、-I、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、 C_{2-4} アルキニル、 C_{2-4} アルケニル、カルボキシ、メルカブト、 C_{1-2} アルキルアミノ、-SR¹³、-C(=O)R¹³、-C(=O)OR¹³、-OC(=O)R¹³、-OC(=O)OR¹³、-NHCO(=O)R¹³、-C(=O)NHR¹³、トリフルオロメチル、-S(=O)₂R¹³、-S(=O)R¹³、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{6-10} アリール-C₁₋₆-アルキル、 C_{1-9} ヘテロアリール-C₁₋₆-アルキル、 C_{6-10} アリール-C₁₋₆-アルコキシ及び C_{1-9} ヘテロアリール-C₁₋₆-アルコキシから独立に選ばれる1つ又はそれ以上の置換基により置換されていてもよく、あるいは

R^4 及び R^5 は、それらが結合している炭素原子とともに、それらが結合している炭素原子とともに、環Aを形成し、前記環Aは、飽和又は不飽和の3員～6員環であり、ここで、前記環Aは、任意に、-NH-、-O-、-S-、-C(=O)-及び-S(=O)-から独立に選ばれる1つ又はそれ以上の原子又は原子団を含んでいてもよく、また環Aは、-H、-F、-Cl、-Br及び-Iから独立に選ばれる1つ又はそれ以上の置換基により任意に置換されていてもよい
請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

R^4 及び R^5 の各々は、独立に、-H、メチル、エチル、プロピル、アリル、シアノ、アミノメチル、メチルアミノ、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、エチルアミノ

、エチニル、1 - プロピニル、2 - プロピニル、ヒドロキシメチル、クロロメチル、シクロプロピル又はシクロブチルであるか、又は

R⁴及びR⁵は、それらが結合している炭素原子とともに、環Aを形成し、前記環Aは、飽和又は不飽和の3員～4員環であり、ここで、前記環Aは、任意に、-NH-、-O-、-S-、-C(=O)-及び-S(=O)-から選ばれる1つ又はそれ以上の原子又は原子団を含んでいてもよく、また前記環Aは、-H、-F、-Cl、-Br及び-Iから独立に選ばれる1つ又はそれ以上の置換基により置換されていてもよい

請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項5】

R⁶は、-OR^{6a}又は-O-C(=O)R^{6b}であるか、

R⁵及びR⁶は、それらが結合している炭素原子とともに、環Bを形成し、一方R⁴は、-Hであり、前記環Bは、飽和又は不飽和の3員～6員環であり、ここで、前記環Bは、任意に、-NH-、-O-、-S-、-C(=O)-及び-S(=O)-から独立に選ばれる1つ又はそれ以上の原子又は原子団を含んでいてもよく、また、前記環Bは、-H、-F、-Cl、-Br及び-Iから独立に選ばれる1つ又はそれ以上の置換基により任意に置換されていてもよい、

R^{6a}は、-H、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₆ヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉ヘテロアリール、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₆-アルキル又はC₁₋₉ヘテロアリール-C₁₋₆-アルキルであり、ここで、任意に、前記C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₆ヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉ヘテロアリール、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₆-アルキル及びC₁₋₉ヘテロアリール-C₁₋₆-アルキルの各々は、-H、-F、-Cl、-Br、-I、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C₂₋₄アルキニル、C₂₋₄アルケニル、カルボキシ、メルカプト、トリフルオロメチル、-SR¹⁴、-C(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹⁴、-OC(=O)R¹⁴、-OC(=O)OR¹⁴、-NHC(=O)R¹⁴、-S(=O)₂R¹⁴及び-S(=O)R¹⁴から独立に選ばれる1つ又はそれ以上の置換基により置換されていてもよく、

R^{6b}は、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₆-アルコキシ又はC₁₋₉ヘテロアリール-C₁₋₆-アルコキシであり、ここで、任意に、前記C₁₋₆アルコキシ、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₆-アルコキシ及びC₁₋₉ヘテロアリール-C₁₋₆-アルコキシの各々は、-H、-F、-Cl、-Br、-I、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C₂₋₄アルキニル、C₂₋₄アルケニル、カルボキシ及びメルカプトから独立に選ばれる1つ又はそれ以上の置換基により置換されていてもよい

請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項6】

R⁶は、-OR^{6a}又は-O-C(=O)R^{6b}であるか、

R⁴は、-Hであり、並びにR⁵及びR⁶は、それらが結合している炭素原子とともに、環Bを形成し、前記環Bは、飽和又は不飽和の3員～6員環であり、ここで、前記環Bは、任意に、-NH-、-O-、-S-、-C(=O)-及び-S(=O)-から独立に選ばれる1つ又はそれ以上の原子又は原子団を含んでいてもよく、また前記環Bは、-H、-F、-Cl、-Br及び-Iから独立に選ばれる1つ又はそれ以上の置換基により任意に置換されていてもよく、

R^{6a}は、-H、メチル、エチル、iso-プロピル、tert-ブチル、クロロメチル又はジクロロメチルであり、

R^{6b}は、メチル、エチル、iso-プロピル、tert-ブチル、メトキシ、エトキシ、イソ-プロポキシ又はtert-ブトキシである

請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項7】

R⁷は、-H、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルアミノ、C₂₋₄アルキニル又はC₂₋₄アルケニルであり、R⁸は、-H、C₁₋₄アルキルアミノ、C₂₋₄アルキニル又はC₂₋₄アルケニルである請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項 8】

R⁷は、-H、メチル、エチル又はイソプロピルであり、R⁸は、-Hである請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項 9】

R¹⁰は、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ又はペルフルオロエトキシである請求項1又は2に記載の化合物。

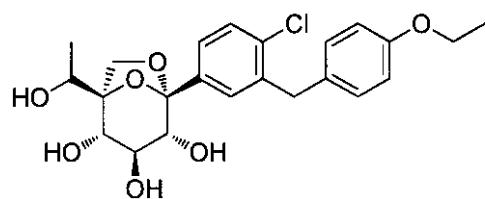
【請求項 10】

各R¹³及びR¹⁴は、独立に、-H、C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉ヘテロアリール、C₃₋₈シクロアルキル又はC₂₋₈ヘテロシクリルであり、ここで、任意に、前記C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉ヘテロアリール、C₃₋₈シクロアルキル及びC₂₋₈ヘテロシクリルの各々は、-H、-F、-Cl、-Br、-I、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、C₃₋₆シクロアルコキシ、C₆₋₁₀アリールオキシ、C₁₋₉ヘテロアリールオキシ、C₂₋₈ヘテロシクリルオキシ、トリフルオロメチル、カルボキシ及び-C(=O)O-C₁₋₄アルキルから独立に選ばれる1つ又はそれ以上の置換基により置換されていてもよい請求項1又は2に記載の化合物。

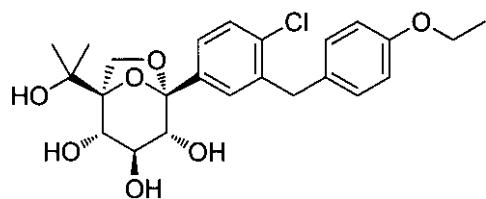
【請求項 11】

以下の構造：

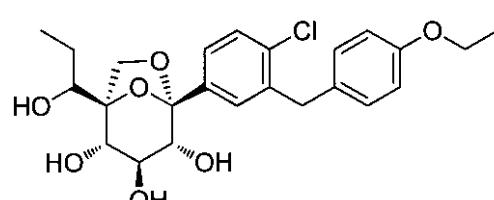
【化 3 - 1】



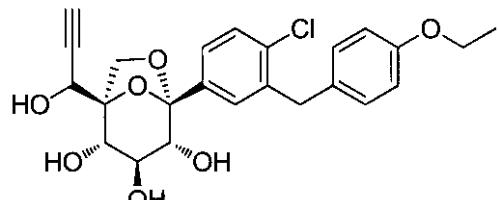
(1),



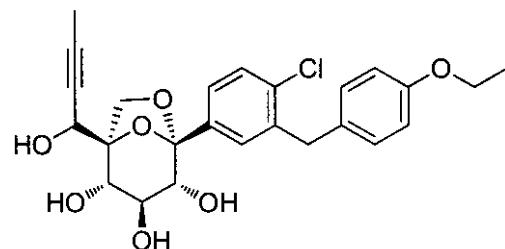
(2),



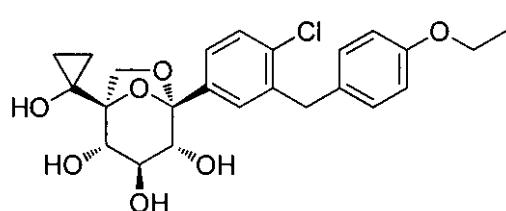
(3),



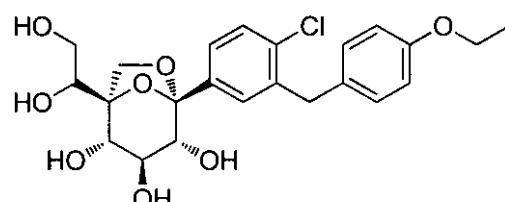
(4),



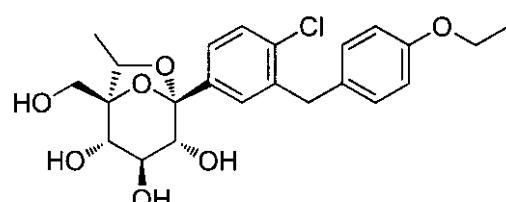
(5),



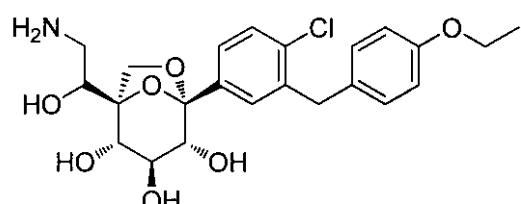
(6),



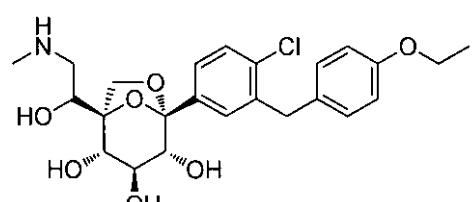
(7),



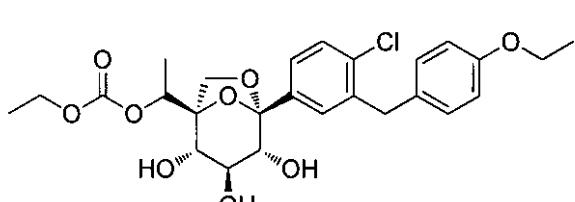
(8),



(10),

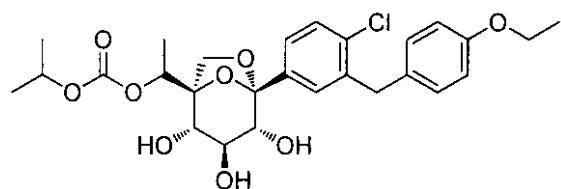


(11),

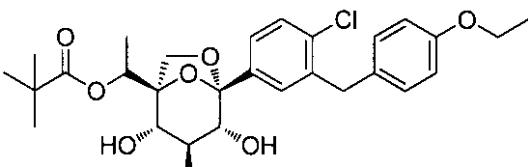


(12),

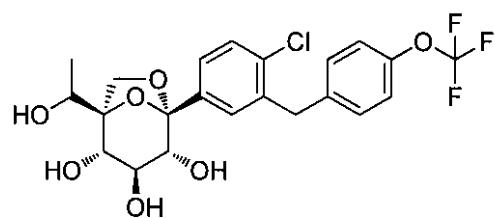
【化 3 - 2】



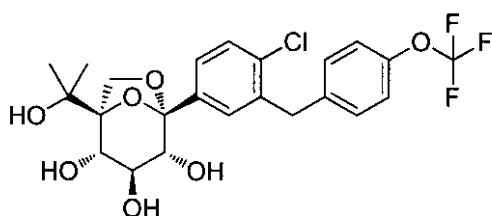
(13),



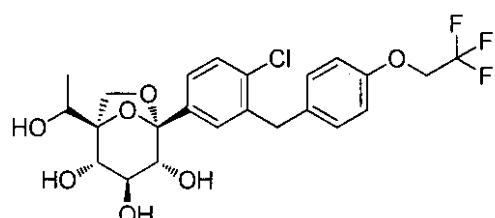
(14),



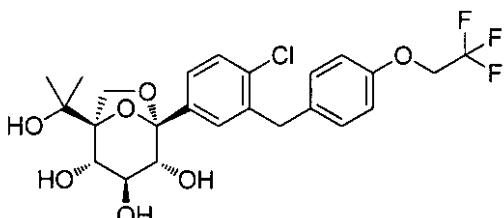
(15),



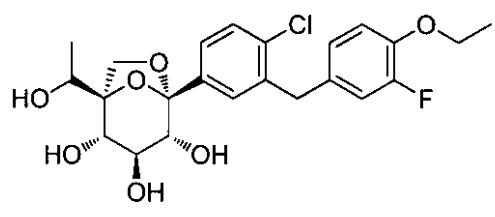
(16),



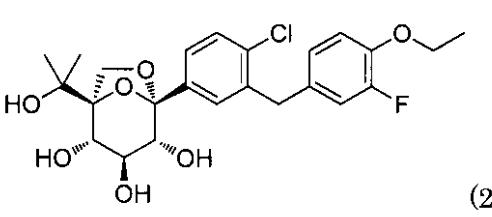
(17),



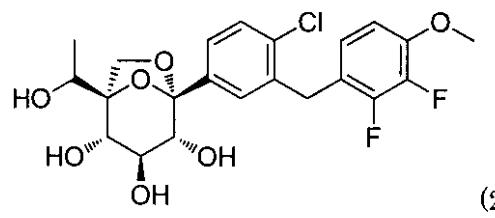
(18),



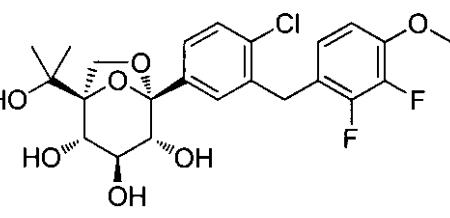
(19),



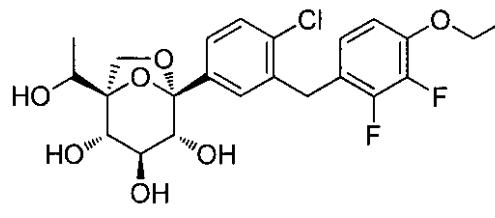
(20),



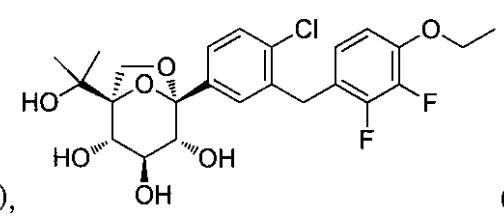
(21),



(22),

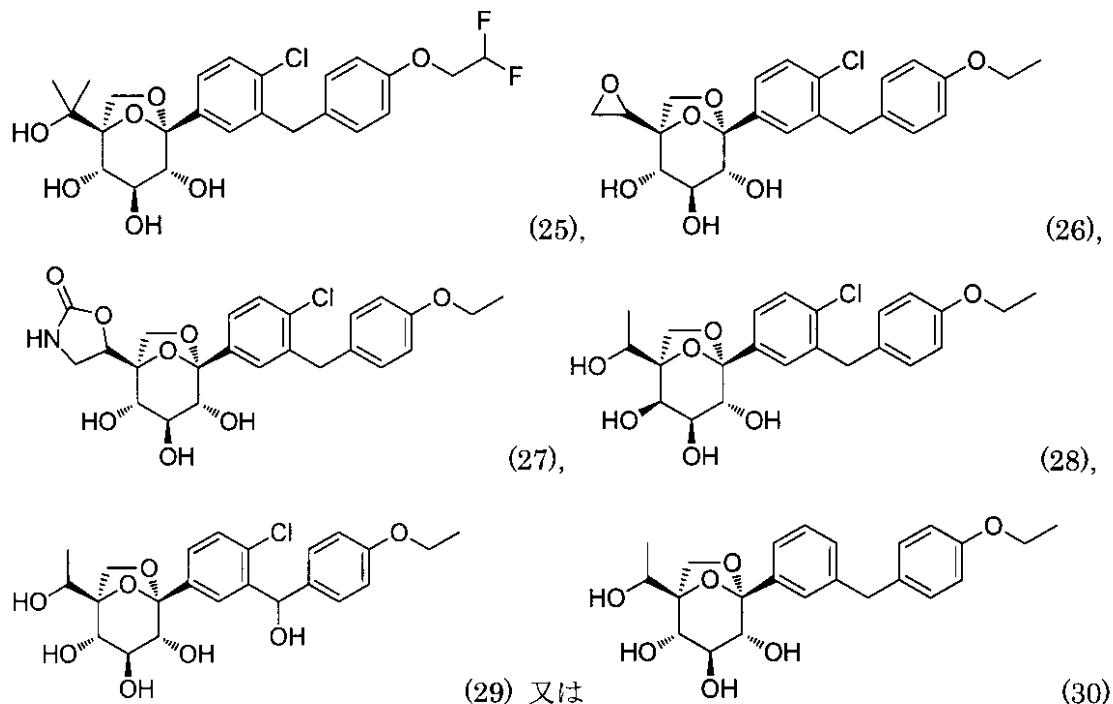


(23),



(24),

【化3-3】

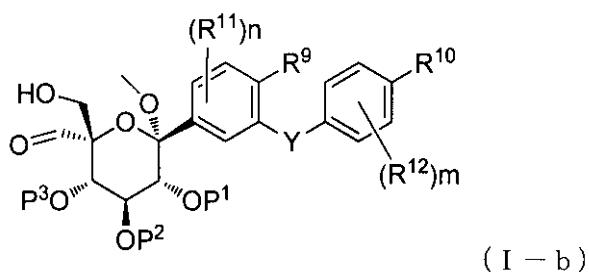


のうちの1つを有する請求項1又は2に記載の化合物、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、ラセミ化合物、水和物、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグ。

【請求項1-2】

式(I-b)：

【化4】



を有する化合物。

式中、 P^1 、 P^2 及び P^3 の各々は、独立に、ヒドロキシ保護基であり、前記ヒドロキシ保護基は、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、4-メトキシベンジル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、トリメチルシリルエトキシメチル、テトラヒドロピラニル、アリル、エトキシカルボニル又はアセチルであり、

R^9 は、-H、-F、-Cl、-Br、-I又はC₁₋₆アルキルであり、

R^{10} は、C₁₋₆アルコキシ又はC₁₋₆ハロアルコキシであり、

Yは、メチレンであり、これは、-H、-F、-Cl、-Br及びヒドロキシから独立に選ばれる1つ又はそれ以上の置換基により任意に置換されていてもよく、

各 R^{11} は、独立に、-H、-F、-Cl、-Br、-I又はC₁₋₆アルコキシであり、

nは、1、2又は3であり、

各 R^{12} は、独立に、-H、-F、-Cl又は-Iであり、

mは、1、2、3又は4であるか、又は

R⁹が、C1であり、

R¹⁰が、C₁₋₄アルコキシ又はC₁₋₄ハロアルコキシであり、

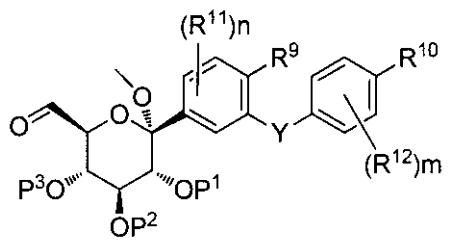
各R¹¹が、独立に、-Hであり、

各R¹²が、独立に、-H又は-Fである。

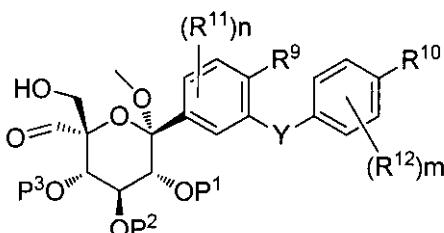
【請求項13】

式(I-a)の化合物を、極性溶媒中、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンの存在下、ホルムアルデヒドを反応させて、式(I-b)の化合物を生成させることを含む、請求項12に記載の化合物を調製するための方法。

【化5】



(I-a);



(I-b)

式中、P¹、P²及びP³の各々は、独立に、ヒドロキシ保護基であり、前記ヒドロキシ保護基は、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、4-メトキシベンジル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、トリメチルシリルエトキシメチル、テトラヒドロピラニル、アリル、エトキシカルボニル又はアセチルであり、

R⁹は、-H、-F、-Cl、-Br、-I又はC₁₋₆アルキルであり、

R¹⁰は、C₁₋₆アルコキシ又はC₁₋₆ハロアルコキシであり、

Yは、メチレンであり、これは、-H、-F、-Cl、-Br及びヒドロキシから独立に選ばれる1つ又は2つの置換により任意に置換されていてもよく、

各R¹¹は、独立に、-H、-F、-Cl、-Br、-I又はC₁₋₆アルコキシであり、

nは、1、2又は3であり、

各R¹²は、独立に、-H、-F、-Cl又はIであり、

mは、1、2、3又は4であるか、又は

R⁹は、C1であり、

R¹⁰は、C₁₋₄アルコキシ又はC₁₋₄ハロアルコキシであり、

各R¹¹は、独立に、-Hであり、

各R¹²は、独立に、-H又は-Fである。

【請求項14】

請求項1~11のいずれか1項に記載の化合物、及び薬学的に許容され得る担体、賦形剤、希釈剤、アジュバント、ビヒクル又はそれらの組合せを含む医薬組成物。

【請求項15】

追加の治療剤をさらに含有し、前記追加の治療剤は、SGLT-2阻害剤以外の抗糖尿病剤、抗高血糖症剤、抗脂肪過多症薬、抗高血圧症剤、抗血小板剤、抗アテローム硬化薬、脂質低下剤、抗炎症剤又はそれらの組合せである請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記SGLT-2阻害剤以外の抗糖尿病剤又は抗高血糖症剤が、ビグアニド、スルホニル尿素、グルコシダーゼ阻害剤、PPARアゴニスト、P2阻害剤、PPAR/デュアルアゴニスト、ジペプチジルペプチダーゼIV(DPP-IV)阻害剤、メグリチニド、インスリン、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)阻害剤、PTP1B阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファター阻害剤又はそれらの組合せである請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記脂質低下剤が、M T P 阻害剤、H M G C o A レダクターゼ阻害剤、スクアレンシンターゼ阻害剤、フィブリン酸誘導体、A C A T 阻害剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、回腸N a (+) / 胆汁酸共輸送体阻害剤、L D L 受容体活性のアップレギュレーター、ナイアシン又はその誘導体、胆汁酸捕捉剤又はそれらの組合せである請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記脂質低下剤が、プラバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アタバスタチン、ロスバスタチン又はそれらの組合せである請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

S G L T - 2 の活性を阻害するまでの使用のための、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物又は請求項14 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

疾患を予防又は治療し、疾患の症状を緩和し、疾患の進行又は発症を遅延させ、又はH D L レベルを増加させるまでの使用のための、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物又は請求項14 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物であって、前記疾患が、糖尿病、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎障害、インスリン抵抗性、高血糖症、高インスリン血症、脂肪酸又はグリセロールの上昇した血中濃度、高脂血症、肥満、高トリグリセリド血症、シンドロームX、糖尿病性合併症、アテローム硬化症又は高血圧症である該化合物又は医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 9 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 9 9】

試験方法

モックトランスフェクトF I P - i n C H O 細胞 (3×10^4 細胞)、及び発現ヒトS G L T 1 / S G L T 2 C H O 細胞を、それぞれ 96 穴プレートに播種した。その細胞を 12 時間インキュベートした。96 穴プレートの各穴を、 $150 \mu L$ の無ナトリウム緩衝液で一度洗浄した。各穴へ、異なる濃度の試験化合物及び $0.5 \mu M [^{14}C] - A M G$ を有する $50 \mu L$ のナトリウム含有緩衝液を加えた。そのインキュベーション混合物を、37 度で 1 時間インキュベートした。反応を終結するために、各穴へ $150 \mu L$ の予冷した無ナトリウム緩衝液を加えた。細胞ペレットを、無ナトリウム緩衝液で 3 度洗浄し、穴中に残留した液体を除去した。各穴へ、 $20 \mu L$ の予冷した $100 mM NaOH$ を加えた。その 96 - 穴プレートを、 $900 rpm$ で 5 分間振動させた。シンチレーション液体 ($80 \mu L$) を各穴へ加え、それを $600 rpm$ で 5 分間振動させた。 $^{14}C - A M G$ の量を、シンチレーション液体を用いて定量的に検出した。その結果を表 1 - 1 ~ 表 1 - 2 に示す。

【表 1 - 1】

例番号	$IC_{50}(SGLT-2)/$ nM	$IC_{50}(SGLT-1)/$ nM
1	1.65	260
2	1.14	110
3	9.8	-
4	9.39	4210
5	-	-
6	3.60	840
7	4.96	<u>26810</u>
8	51.8	-
10	3729	-
11	498.1	-
12	12.7	-
13	44.15	-
15	1.96	<u>3760</u>
16	2.95	<u>290</u>
17	1.22	<u>1310</u>
18	3.66	<u>820</u>
19	1.27	<u>350</u>
20	0.85	<u>180</u>
21	0.81	<u>170</u>
22	1.84	<u>120</u>
23	2.28	<u>1040</u>
24	2.19	<u>560</u>

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0400

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0400】

【表1-2】

例番号	$IC_{50}(SGLT-2)/$ nM	$IC_{50}(SGLT-1)/$ nM
25	3.48	-
26	6.85	5560
27	13.8	-
28	12.59	-
29	1.46	3400
30	12.1	-

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0409

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0409】

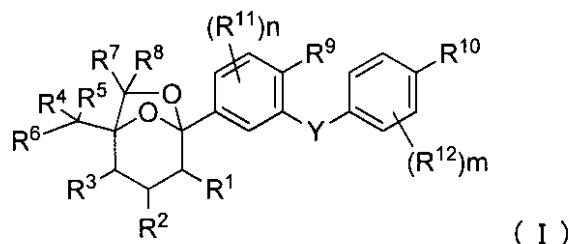
例示的な実施形態を示し、記載したが、上記実施形態は本開示を限定するようには解釈され得ず、変更、代替、及び修飾が、本開示の精神、原理、及び範囲を逸脱することなしに、実施形態においてなされ得るということは当業者によって認識されるものである。

以下に、本願出願の当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

[1]

式(I)を有する化合物、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、ラセミ化合物、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩若しくはプロドラッグ。

【化79】



式中、R¹、R²及びR³の各々は、-OHであり、

R⁶は、-OR^{6a}又は-O-C(=O)R^{6b}であり、

R⁴及びR⁵の各々は、独立に、-H、アルキル、アルキルアミノ、アルキニル、アルケニル、シアノ、シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、ここで、前記アルキル、アルキルアミノ、アルキニル、アルケニル、シクロアルキル及びヘテロシクリルの各々は、任意に、-H、-F、-Cl、-Br、-I、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、アルキニル、アルケニル、カルボキシ、メルカプト、アルキルアミノ、-SR¹³、-C(=O)R¹³、-C(=O)OR¹³、-OC(=O)R¹³、-OC(=O)OR¹³、-NHCO(=O)R¹³、-C(=O)NHR¹³、トリフルオロメチル、-S(=O)₂R¹³、-S(=O)R¹³、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルコキシ及びヘテロアリールアルコキシから独立に選ばれる1つ又はそれ以上の置換基

により置換されていてもよく、あるいは

R⁴及びR⁵は、それらが結合している炭素原子とともに、環Aを形成し、ここで前記環Aは、飽和若しくは不飽和の3員～8員環であり、前記環Aは、任意に、-NH-、-O-、-S-、-C(=O)-及び-S(=O)-から独立に選ばれる1つ又はそれ以上の原子又は原子団を含んでいてもよく、また前記環Aは、-H、-F、-Cl、-Br及び-Iから独立に選ばれる1つ又はそれ以上の置換基により任意に置換されていてもよく、あるいは

R⁴は、-Hであり、

R⁵及びR⁶は、それらが結合している炭素原子とともに、環Bを形成し、前記環Bは、飽和又は不飽和の3員～8員環であり、ここで、前記環Bは、任意に、-NH-、-O-、-S-、-C(=O)-及び-S(=O)-から独立に選ばれる1つ又はそれ以上の原子又は原子団を含んでいてもよく、また前記環Bは、-H、-F、-Cl、-Br及び-Iから独立に選ばれる1つ又はそれ以上の置換基により任意に置換されていてもよく、

R^{6a}は、-H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル又はヘテロアリールアルキルであり、ここで、任意に、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル及びヘテロアリールアルキルの各々は、-H、-F、-Cl、-Br、-I、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、アルキニル、アルケニル、カルボキシ、メルカブト、トリフルオロメチル、-SR¹⁴、-C(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹⁴、-OC(=O)R¹⁴、-OC(=O)OR¹⁴、-NHC(=O)R¹⁴、-S(=O)₂R¹⁴及び-S(=O)R¹⁴から独立に選ばれる1つ又はそれ以上の置換基により置換されていてもよく、

R^{6b}は、アルキル、アルコキシ、アリールアルコキシ又はヘテロアリールアルコキシであり、ここで、任意に、前記アルコキシ、アリールアルコキシ又はヘテロアリールアルコキシの各々は、-H、-F、-Cl、-Br、-I、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、アルキニル、アルケニル、カルボキシ及びメルカブトから独立に選ばれる1つ又はそれ以上の置換基により置換されていてもよく、

R⁷及びR⁸の各々は、独立に、-H、アルキル、アルキルアミノ、アルキニル又はアルケニルであり、

R⁴、R⁵、R⁷及びR⁸のうちの少なくとも1つは、Hではなく、

R⁹は、-H、-F、-Cl、-Br、-I又はC₁₋₆アルキルであり、

R¹⁰は、C₁₋₆アルコキシ又はC₁₋₆ハロアルコキシであり、

Yは、メチレンであり、これは、-H、-F、-Cl、-Br及びヒドロキシから独立に選ばれる1つ又はそれ以上の置換基により任意に置換されていてもよく、

各R¹¹は、独立に、-H、-F、-Cl、-Br、-I又はC₁₋₆アルコキシであり、

nは、1、2又は3であり、

R¹²は、独立に、-H、-F、-Cl又は-Iであり、

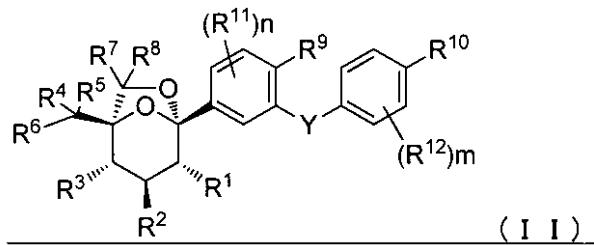
mは、1、2、3又は4であり、

各R¹³及びR¹⁴は、独立に、-H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、ここで、任意に、前記アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルの各々は、-H、-F、-Cl、-Br、-I、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、ヒドロキシアリル、シクロアルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクロアルコキシ、トリフルオロメチル、カルボキシ及び-C(=O)O-アルキルから独立に選ばれる1つ又はそれ以上の置換基により置換されていてもよい。

[2]

式(I)を有する[1]に記載の化合物、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、ラセミ化合物、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグ。

【化 8 0】



[3]

R^4 及び R^5 の各々は、独立に、-H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₄アルキルアミノ、C₂₋₄アルキニル、C₂₋₄アルケニル、シアノ、C₃₋₆シクロアルキル又はC₂₋₆ヘテロシクリルであり、ここで、任意に、前記C₁₋₆アルキル、C₁₋₄アルキルアミノ、C₂₋₄アルキニル、C₂₋₄アルケニル、C₃₋₆シクロアルキル及びC₂₋₆ヘテロシクリルの各々は、-H、-F、-Cl、-Br、-I、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C₂₋₄アルキニル、C₂₋₄アルケニル、カルボキシ、メルカブト、C₁₋₂アルキルアミノ、-SR¹³、-C(=O)R¹³、-C(=O)OR¹³、-OC(=O)R¹³、-OC(=O)OR¹³、-NHC(=O)R¹³、-C(=O)NHR¹³、トリフルオロメチル、-S(=O)₂R¹³、-S(=O)R¹³、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉ヘテロアリール、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₆-アルキル、C₁₋₉ヘテロアリール-C₁₋₆-アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₆-アルコキシ及びC₁₋₉ヘテロアリール-C₁₋₆-アルコキシから独立に選ばれる1つ又はそれ以上の置換基により置換されていてもよく、あるいは

R^4 及び R^5 は、それらが結合している炭素原子とともに、それらが結合している炭素原子とともに、環Aを形成し、前記環Aは、飽和又は不飽和の3員～6員環であり、ここで、前記環Aは、任意に、-NH-、-O-、-S-、-C(=O)-及び-S(=O)-から独立に選ばれる1つ又はそれ以上の原子又は原子団を含んでいてもよく、また環Aは、-H、-F、-Cl、-Br及び-Iから独立に選ばれる1つ又はそれ以上の置換基により任意に置換されていてもよい

[1] 又は [2] に記載の化合物。

[4]

R^4 及び R^5 の各々は、独立に、-H、メチル、エチル、プロピル、アリル、シアノ、アミノメチル、メチルアミノ、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、エチルアミノ、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、ヒドロキシメチル、クロロメチル、シクロプロピル又はシクロブチルであるか、又は

R^4 及び R^5 は、それらが結合している炭素原子とともに、環Aを形成し、前記環Aは、飽和又は不飽和の3員～4員環であり、ここで、前記環Aは、任意に、-NH-、-O-、-S-、-C(=O)-及び-S(=O)-から選ばれる1つ又はそれ以上の原子又は原子団を含んでいてもよく、また前記環Aは、-H、-F、-Cl、-Br及び-Iから独立に選ばれる1つ又はそれ以上の置換基により置換されていてもよい

[1] 又は [2] に記載の化合物。

[5]

R^6 は、-OR^{6a}又は-OC(=O)R^{6b}であるか、

R^5 及び R^6 は、それらが結合している炭素原子とともに、環Bを形成し、一方 R^4 は、-Hであり、前記環Bは、飽和又は不飽和の3員～6員環であり、ここで、前記環Bは、任意に、-NH-、-O-、-S-、-C(=O)-及び-S(=O)-から独立に選ばれる1つ又はそれ以上の原子又は原子団を含んでいてもよく、また、前記環Bは、-H、-F、-Cl、-Br及び-Iから独立に選ばれる1つ又はそれ以上の置換基により任意に置換されていてもよく、

R^6a は、-H、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₆ヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉ヘテロアリール、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₆-アルキル又はC₁₋₉ヘテロア

リール - C₁₋₆ - アルキルであり、ここで、任意に、前記 C₁₋₆ アルキル、C₃₋₆ シクロアルキル、C₂₋₆ ヘテロシクリル、C₆₋₁₀ アリール、C₁₋₉ ヘテロアリール、C₆₋₁₀ アリール - C₁₋₆ - アルキル及び C₁₋₉ ヘテロアリール - C₁₋₆ - アルキルの各々は、- H、- F、- Cl、- Br、- I、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C₂₋₄ アルキニル、C₂₋₄ アルケニル、カルボキシ、メルカブト、トリフルオロメチル、- SR¹⁴、- C(=O)R¹⁴、- C(=O)OR¹⁴、- OC(=O)R¹⁴、- OC(=O)OR¹⁴、- NH₂C(=O)R¹⁴、- S(=O)₂R¹⁴ 及び - S(=O)R¹⁴ から独立に選ばれる 1 つ又はそれ以上の置換基により置換されていてもよい。

R^{6b} は、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₆₋₁₀ アリール - C₁₋₆ - アルコキシ又は C₁₋₉ ヘテロアリール - C₁₋₆ - アルコキシであり、ここで、任意に、前記 C₁₋₆ アルコキシ、C₆₋₁₀ アリール - C₁₋₆ - アルコキシ及び C₁₋₉ ヘテロアリール - C₁₋₆ - アルコキシの各々は、- H、- F、- Cl、- Br、- I、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C₂₋₄ アルキニル、C₂₋₄ アルケニル、カルボキシ及びメルカブトから独立に選ばれる 1 つ又はそれ以上の置換基により置換されていてもよい。

[1] 又は [2] に記載の化合物。

[6]

R⁶ は、- OR^{6a} 又は - OC(=O)R^{6b} であるか。

R⁴ は、- H であり、並びに R⁵ 及び R⁶ は、それらが結合している炭素原子とともに、環 B を形成し、前記環 B は、飽和又は不飽和の 3 員 ~ 6 員環であり、ここで、前記環 B は、任意に、- NH -、- O -、- S -、- C(=O) - 及び - S(=O) - から独立に選ばれる 1 つ又はそれ以上の原子又は原子団を含んでいてもよい、また前記環 B は、- H、- F、- Cl、- Br 及び - I から独立に選ばれる 1 つ又はそれ以上の置換基により任意に置換されていてもよい。

R^{6a} は、- H、メチル、エチル、iso-プロピル、tert-ブチル、クロロメチル又はジクロロメチルであり、

R^{6b} は、メチル、エチル、iso-プロピル、tert-ブチル、メトキシ、エトキシ、イソ-プロポキシ又は tert-ブトキシである。

[1] 又は [2] に記載の化合物。

[7]

R⁷ 及び R⁸ の各々は、独立に、- H、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキルアミノ、C₂₋₄ アルキニル又は C₂₋₄ アルケニルである [1] 又は [2] に記載の化合物。

[8]

R⁷ 及び R⁸ の各々は、独立に、- H、メチル、エチル又はイソプロピルである [1] 又は [2] に記載の化合物。

[9]

R¹⁰ は、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ又はペルフルオロエトキシである [1] 又は [2] に記載の化合物。

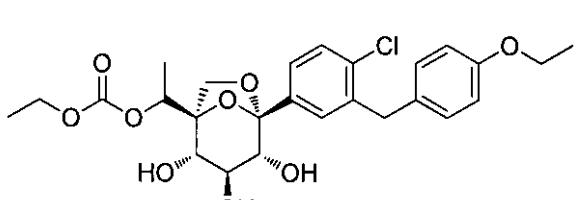
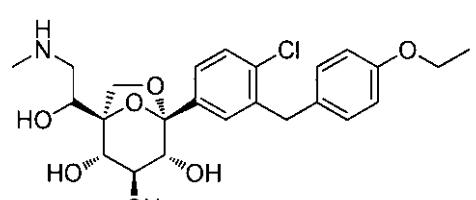
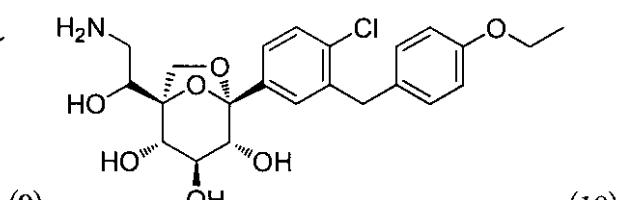
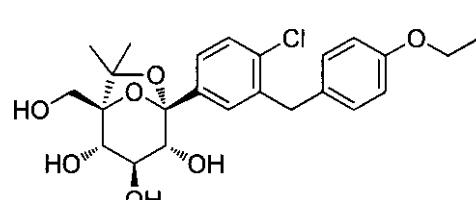
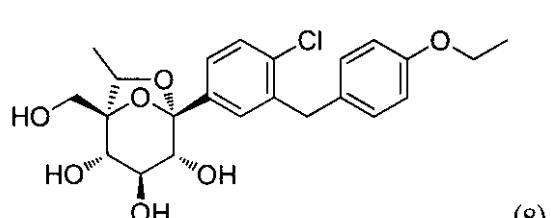
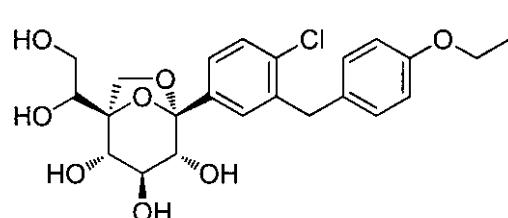
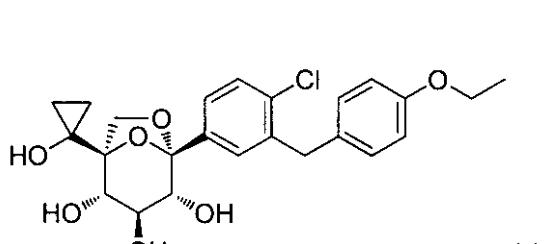
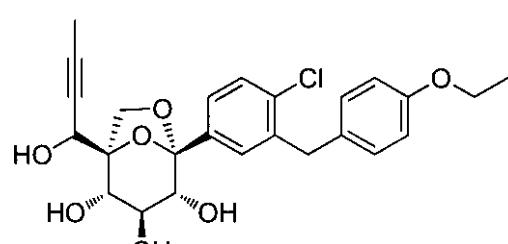
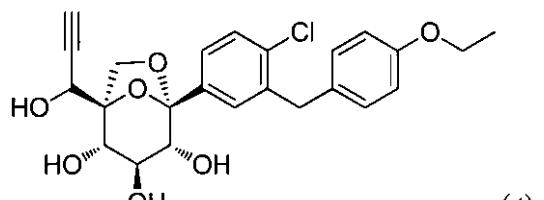
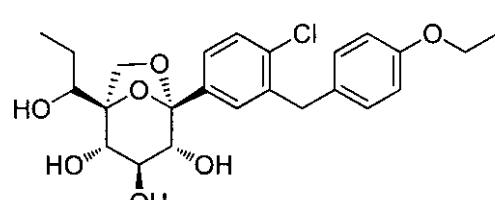
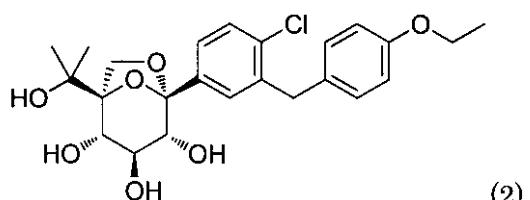
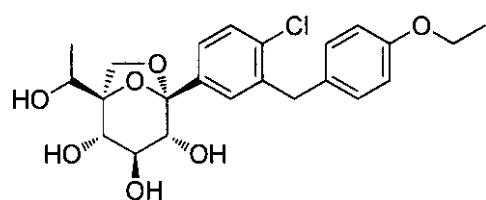
[10]

各 R¹³ 及び R¹⁴ は、独立に、- H、C₁₋₆ アルキル、C₆₋₁₀ アリール、C₁₋₉ ヘテロアリール、C₃₋₈ シクロアルキル又は C₂₋₈ ヘテロシクリルであり、ここで、任意に、前記 C₁₋₆ アルキル、C₆₋₁₀ アリール、C₁₋₉ ヘテロアリール、C₃₋₈ シクロアルキル及び C₂₋₈ ヘテロシクリルの各々は、- H、- F、- Cl、- Br、- I、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₆ アルキルアミノ、C₁₋₆ ヒドロキシアルキル、C₃₋₆ シクロアルコキシ、C₆₋₁₀ アリールオキシ、C₁₋₉ ヘテロアリールオキシ、C₂₋₈ ヘテロシクリルオキシ、トリフルオロメチル、カルボキシ及び - C(=O)O - C₁₋₄ アルキルから独立に選ばれる 1 つ又はそれ以上の置換基により置換されていてもよい [1] 又は [2] に記載の化合物。

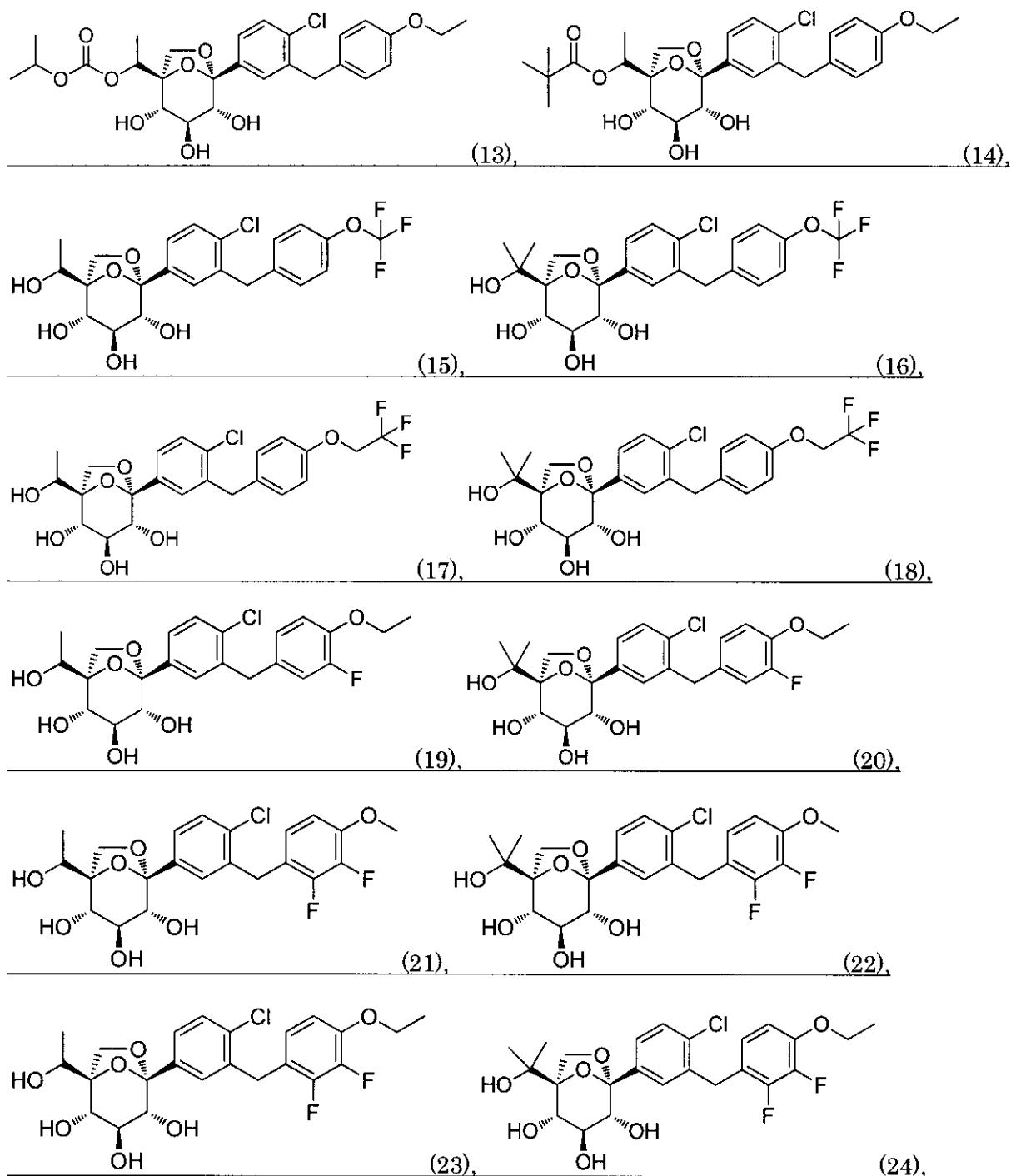
[11]

以下の構造：

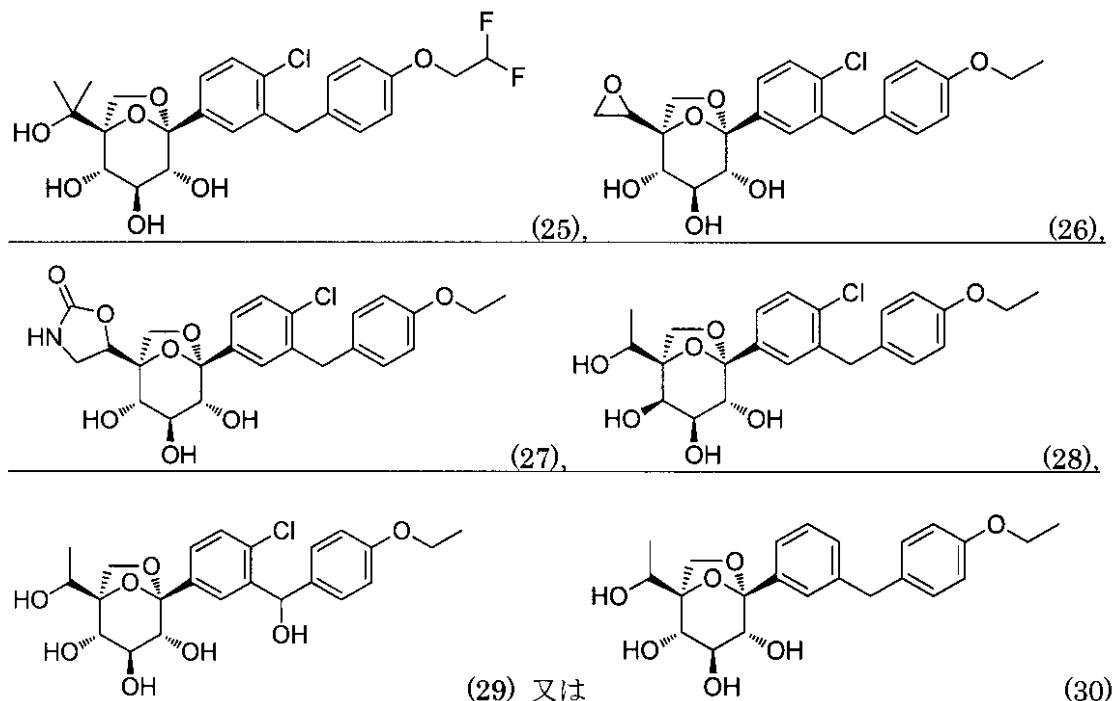
【化 8 1 - 1】



【化 8 1 - 2】



【化 8 1 - 3】

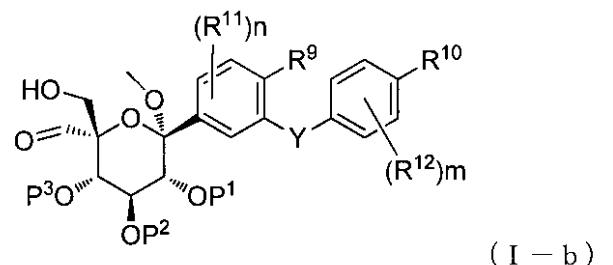


のうちの 1 つを有する [1] 又は [2] に記載の化合物、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、ラセミ化合物、水和物、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグ。

[1 2]

式 (I - b) :

【化 8 2】



を有する化合物。

式中、P¹、P²及びP³の各々は、独立に、ヒドロキシ保護基であり、前記ヒドロキシ保護基は、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、4-メトキシベンジル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、トリメチルシリルエトキシメチル、テトラヒドロピラニル、アリル、エトキシカルボニル又はアセチルであり、

R⁹は、-H、-F、-Cl、-Br、-I 又は C₁₋₆アルキルであり、

R¹⁰は、C₁₋₆アルコキシ又は C₁₋₆ハロアルコキシであり、

Yは、メチレンであり、これは、-H、-F、-Cl、-Br 及びヒドロキシから独立に選ばれる 1 つ又はそれ以上の置換基により任意に置換されていてもよく、

各 R¹¹は、独立に、-H、-F、-Cl、-Br、-I 又は C₁₋₆アルコキシであり、

n は、1、2 又は 3 であり、

各 R¹²は、独立に、-H、-F、-Cl 又は -I であり、

mは、1、2、3又は4である。

[1 3]

R⁹が、C1であり、

R¹⁰が、C₁₋₄アルコキシ又はC₁₋₄ハロアルコキシであり、

各R¹¹が、独立に、-Hであり、

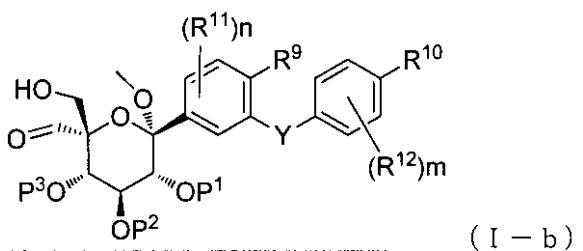
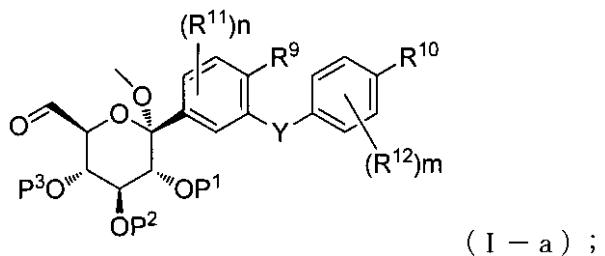
各R¹²が、独立に、-H又は-Fである

[1 2]に記載の化合物。

[1 4]

式(I-a)の化合物を、極性溶媒中、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンの存在下、ホルムアルデヒドを反応させて、式(I-b)の化合物を生成させることを含む、[1 2]に記載の化合物を調製するための方法。

【化83】



式中、P¹、P²及びP³の各々は、独立に、ヒドロキシ保護基であり、前記ヒドロキシ保護基は、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、4-メトキシベンジル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、トリメチルシリルエトキシメチル、テトラヒドロピラニル、アリル、エトキシカルボニル又はアセチルであり、

R⁹は、-H、-F、-C1、-Br、-I又はC₁₋₆アルキルであり、

R¹⁰は、C₁₋₆アルコキシ又はC₁₋₆ハロアルコキシであり、

Yは、メチレンであり、これは、-H、-F、-C1、-Br及びヒドロキシから独立に選ばれる1つ又は2つの置換により任意に置換されていてもよく、

各R¹¹は、独立に、-H、-F、-C1、-Br、-I又はC₁₋₆アルコキシであり、

nは、1、2又は3であり、

各R¹²は、独立に、-H、-F、-C1又はIであり、

mは、1、2、3又は4である。

[1 5]

R⁹は、C1であり、

R¹⁰は、C₁₋₄アルコキシ又はC₁₋₄ハロアルコキシであり、

各R¹¹は、独立に、-Hであり、

各R¹²は、独立に、-H又は-Fである

[1 4]に記載の方法。

[1 6]

[1]～[1 1]のいずれか1つに記載の化合物を含む医薬組成物。

[1 7]

薬学的に許容され得る担体、賦形剤、希釈剤、アジュバント、ビヒクル又はそれらの組合せをさらに含む[1 5]に記載の医薬組成物。

[1 8]

追加の治療剤をさらに含有し、前記追加の治療剤は、SGLT-2阻害剤以外の抗糖尿病剤、抗高血糖症剤、抗脂肪過多症薬、抗高血圧症剤、抗血小板剤、抗アテローム硬化薬、脂質低下剤、抗炎症剤又はそれらの組合せである[1 6]又は[1 7]に記載の医薬組成物。

[1 9]

前記 S G L T - 2 阻害剤以外の抗糖尿病剤又は抗高血糖症剤が、ビグアニド、スルホニル尿素、グルコシダーゼ阻害剤、P P A R アゴニスト、P 2 阻害剤、P P A R / デュアルアゴニスト、ジペプチジルペプチダーゼ I V (D P P - I V) 阻害剤、メグリチニド、インスリン、グルカゴン様ペプチド - 1 (G L P - 1) 阻害剤、P T P 1 B 阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース - 6 - ホスファターーゼ阻害剤又はそれらの組合せである [1 8] に記載の医薬組成物。

[2 0]

前記脂質低下剤が、M T P 阻害剤、H M G C o A レダクターゼ阻害剤、スクアレンシンターゼ阻害剤、フィブリン酸誘導体、A C A T 阻害剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、回腸 N a (+) / 胆汁酸共輸送体阻害剤、L D L 受容体活性のアップレギュレーター、ナイアシン又はその誘導体、胆汁酸捕捉剤又はそれらの組合せである [1 8] に記載の医薬組成物。

[2 1]

前記脂質低下剤が、プラバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アタバスタチン、ロスバスタチン又はそれらの組合せである [2 0] に記載の医薬組成物。

[2 2]

S G L T - 2 を阻害するための医薬品の製造における、[1] ~ [1 1] のいずれか 1 つに記載の化合物又は [1 6] ~ [2 1] に記載の医薬組成物の使用。

[2 3]

H D L レベルを増加させるための医薬品の製造における、[1] ~ [1 1] のいずれか 1 つに記載の化合物又は [1 6] ~ [2 1] に記載の医薬組成物の使用。

[2 4]

疾患を予防又は治療し、疾患の症状を緩和し、又は疾患の進行又は発症を遅延させるための医薬品の製造における、[1] ~ [1 1] のいずれか 1 つに記載の化合物又は [1 6] ~ [2 1] に記載の医薬組成物の使用であって、前記疾患が糖尿病、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎障害、インスリン抵抗性、高血糖症、高インスリン血症、脂肪酸又はグリセロールの上昇した血中濃度、高脂血症、肥満、高トリグリセリド血症、シンドローム X 、糖尿病性合併症、アテローム硬化症又は高血圧症である該使用。

[2 5]

治療有効量の [1] ~ [1 1] のいずれか 1 つに記載の化合物又は [1 6] ~ [2 1] に記載の医薬組成物を、必要とする患者に投与することを含む、S G L T - 2 の活性を阻害するための方法。

[2 6]

治療有効量の [1] ~ [1 1] のいずれか 1 つに記載の化合物又は [1 6] ~ [2 1] に記載の医薬組成物を、必要とする患者に投与することを含む、疾患を予防又は治療し、疾患の症状を緩和し、疾患の進行又は発症を遅延させ、又は H D L レベルを増加させるための方法であって、前記疾患が、糖尿病、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎障害、インスリン抵抗性、高血糖症、高インスリン血症、脂肪酸又はグリセロールの上昇した血中濃度、高脂血症、肥満、高トリグリセリド血症、シンドローム X 、糖尿病性合併症、アテローム硬化症又は高血圧症である該方法。

[2 7]

S G L T - 2 の活性を阻害するまでの使用のための、[1] ~ [1 1] のいずれか 1 つに記載の化合物又は [1 6] ~ [2 1] のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

[2 8]

疾患を予防又は治療し、疾患の症状を緩和し、疾患の進行又は発症を遅延させ、又は H D L レベルを増加させるまでの使用のための、[1] ~ [1 1] のいずれか 1 つに記載の化合物又は [1 6] ~ [2 1] のいずれか 1 つに記載の医薬組成物であって、前記疾患が、糖尿病、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎障害、インスリン抵抗性、高血糖症、高インスリン血症、脂肪酸又はグリセロールの上昇した血中濃度、高脂血症、肥満

満、高トリグリセリド血症、シンドロームX、糖尿病性合併症、アテローム硬化症又は高血圧症である該化合物又は医薬組成物。