

【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 21 年 5 月 28 日 (2009.5.28)

【公表番号】特表 2008-536884 (P2008-536884A)

【公表日】平成 20 年 9 月 11 日 (2008.9.11)

【年通号数】公開・登録公報 2008-036

【出願番号】特願 2008-506977 (P2008-506977)

【国際特許分類】

C 07D 413/04 (2006.01)

A 61K 31/454 (2006.01)

C 07D 498/04 (2006.01)

A 61K 31/437 (2006.01)

C 07D 513/04 (2006.01)

C 07D 417/04 (2006.01)

A 61P 3/06 (2006.01)

A 61P 3/10 (2006.01)

A 61P 9/12 (2006.01)

A 61P 3/04 (2006.01)

【FI】

C 07D 413/04 C S P

A 61K 31/454

C 07D 498/04 1 0 5

A 61K 31/437

C 07D 513/04 3 4 3

C 07D 417/04

A 61P 3/06

A 61P 3/10

A 61P 9/12

A 61P 3/04

【手続補正書】

【提出日】平成 21 年 4 月 8 日 (2009.4.8)

【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

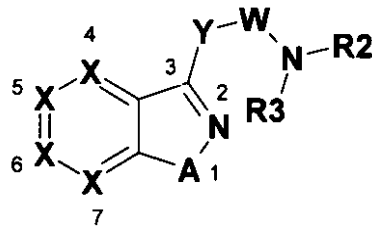
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

## 【化 1】



(I)

[ 式中、

A は S、O であり；

W は - ( C = O ) - 、 - ( S = O ) - 、 - ( S O<sub>2</sub> ) - であり；

X は同一又は異なって = C ( - R ) - 又は = N - であり；

Y は - O - 又は - N R<sub>1</sub> - であり；

R は水素、ハロゲン、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキル、( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) - アルキルオキシ - ( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) - アルキレン、ヒドロキシ、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキルメルカプト、アミノ、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキルアミノ、ジ - ( C<sub>2</sub> - C<sub>12</sub> ) - アルキルアミノ、モノ - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキルアミノカルボニル、ジ - ( C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> ) - アルキルアミノ - カルボニル、C O O R<sub>4</sub>、トリフルオロメチル、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキルスルホニル、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキルスルフィニル、アミノスルホニル、ニトロ、ペンタフルオロスルファニル、( C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> ) - アリール、C O - N R<sub>2</sub> R<sub>3</sub>、O - C O - N R<sub>2</sub> R<sub>3</sub>、O - C O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキレン - C O - O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキル、O - C O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキレン - C O - O H、O - C O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキレン - C O - N R<sub>2</sub> R<sub>3</sub>、又は非置換又はモノ若しくはポリ F 置換 ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキルオキシであり；

R<sub>1</sub> は水素、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキル、ベンジルであり；

R<sub>2</sub> は ( C<sub>5</sub> - C<sub>16</sub> ) - アルキル、( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキル - ( C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> ) - アリールであって、ここでアリールは場合によりハロゲン、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキル、( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) - アルキルオキシ、ヒドロキシ、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキルメルカプト、アミノ、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキルアミノ、ジ - ( C<sub>2</sub> - C<sub>12</sub> ) - アルキルアミノ、モノ - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキルアミノカルボニル、ジ - ( C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> ) - アルキルアミノカルボニル、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルコキシカルボニル、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキルスルホニル、アミノスルホニル、ニトロで 1 回又はそれ以上置換され得るものであり；

R<sub>3</sub> は水素、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキルであるか；又は

R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> は、これらを結合する窒素原子と一緒にあって、単環式の飽和若しくは部分不飽和の 4 ~ 7 員環系又は二環式の飽和若しくは部分不飽和の 8 ~ 14 員環系を形成し得るもので、環系の個々のメンバーは、- C H R<sub>5</sub> - 、- C R<sub>5</sub> R<sub>5</sub> - 、- ( C = R<sub>5</sub> ) - 、- N R<sub>5</sub> - 、- C ( = O ) - 、- O - 、- S - 、- S O - 、- S O<sub>2</sub> - の組からの 1 ~ 3 個の原子又は原子団で置き換えられ得るが、但し - O - 、- S - 、- S O - 、- S O<sub>2</sub> - の組からの 2 つの単位は隣接し得ないものであり；

R<sub>4</sub> は水素、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキル、ベンジルであり；

R<sub>5</sub> は ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、C O O R<sub>4</sub>、シクロプロピル、シクロプロピレンである]

の化合物、その互変異性体、及び生理学的に許容されるその塩。

## 【請求項 2】

W が - ( C = O ) - である、請求項 1 に記載の式 I の化合物。

## 【請求項 3】

W が - ( C = O ) - であり；

X が同一又は異なって = C ( - R ) - 又は = N - であり；

Y が - O - 、 - NR 1 - であり ;

R が水素、ハロゲン、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキル、ヒドロキシ、アミノ、COOR 4、トリフルオロメチル、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキルスルホニル、ニトロ、ペンタフルオロスルファニル、( C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> ) - アリール、CO - NR 2 R 3、O - CO - NR 2 R 3、又は O - CO - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキレン - CO - O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキル、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキルオキシであり ;

R 1 が水素、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキルであり ;

R 2 が ( C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> ) - アルキル、( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) - アルキル - ( C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> ) - アリールであって、ここでアリールは場合によりハロゲン、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキル、( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) - アルキルオキシ、ヒドロキシ、アミノ、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキルアミノ、トリフルオロメチル、ニトロで 1 回又はそれ以上置換され得るものであり ;

R 3 が水素、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキルであるか ; 又は

R 2 及び R 3 が、これらを結合する窒素原子と一緒にあって、単環式の飽和 5 ~ 6 員環系又は二環式の飽和若しくは部分不飽和の 9 ~ 10 員環系を形成し得るもので、環系の個々のメンバーは、- CHR 5 -、- CR 5 R 5 -、- ( C = R 5 ) -、- NR 5 -、- O -、- S - の組からの 1 ~ 3 個の原子又は原子団で置き換えられ得るが、但し - O -、- S - の組からの 2 つの単位は隣接し得ず ;

R 4 が水素、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキル、ベンジルであり ;

R 5 が ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、COOR 4、シクロプロピル、シクロプロピレンである、  
請求項 1 又は 2 に記載の式 I の化合物。

#### 【請求項 4】

W が - ( C = O ) - であり ;

X が同一又は異なって = C ( - R ) - 又は = N - であり ;

Y が - O - であり ;

R が水素、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) - アルキルオキシ又は ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキルであり ;

R 2 が ( C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> ) - アルキル又はベンジルであって、ここでベンジルは場合によりハロゲン、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキル、又はトリフルオロメチルで置換され得るものであり ;

R 3 が水素であるか ; 又は

R 2 及び R 3 が、これらを結合する窒素原子と一緒にあって、単環式の飽和 5 ~ 6 員環系を形成し得るもので、環系の個々のメンバーは、- CHR 5 -、- NR 5 - の組からの 1 ~ 2 個の原子又は原子団で置換され得るものであり ; かつ

R 5 が ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキル、トリフルオロメチル又はシクロプロピルである、  
請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物。

#### 【請求項 5】

W が - ( C = O ) - であり ;

X が同一又は異なって = C ( - R ) - 又は = N - であり ;

Y が - NR 1 - であり ;

R が水素、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) - アルキルオキシ、又は ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキルであり ;

R 1 が水素、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキルであり ;

R 2 が ( C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> ) - アルキル又はベンジルであって、ここでベンジルは場合によりハロゲン、( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) - アルキル、又はトリフルオロメチルで置換され得るものであり ;

R 3 が水素であるか ; 又は

R 2 及び R 3 が、これらを結合する窒素原子と一緒にあって、単環式の飽和 5 ~ 6 員環系を形成し得るもので、環系の個々のメンバーは、- CHR 5 -、- NR 5 - の組からの 1 ~ 2 個の原子又は原子団で置き換えられ得るものであり ; そして

R 5 が (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、トリフルオロメチル、又はシクロプロピルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物。

【請求項 6】

N R 2 R 3 がその 4 位に原子メンバーの C H R 5 を含むピペリジンである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物。

【請求項 7】

X が同一又は異なって = C ( - R ) - 又は = N - であるが、但し、厳密に 1 つの X が = N - に相当する、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物。

【請求項 8】

4 位、5 位、及び 6 位の X が、同一又は個々に = C ( - R ) - であり、7 位の X が = N - である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物。

【請求項 9】

X が同一又は異なって = C ( - R ) - である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物。

【請求項 10】

4 位及び 5 位の X が、R が水素である = C ( - R ) - であり、6 位の R が水素ではない、請求項 8 又は 9 に記載の式 I の化合物。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 に記載の式 I の化合物を 1 つ又はそれ以上含む医薬。

【請求項 12】

1 つ又はそれ以上の抗糖尿病薬、血糖降下活性成分、H M G C o A レダクターゼ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、P P A R アゴニスト、P P A R アゴニスト、P P A R / アゴニスト、フィブラート、M T P 阻害剤、胆汁酸吸収阻害剤、C E T P 阻害剤、ポリマー性胆汁酸吸着剤、L D L 受容体インデューサー、A C A T 阻害剤、抗酸化剤、リポ蛋白質リパーゼ阻害剤、A T P シトレートリラーゼ阻害剤、スクアレンシンセターゼ阻害剤、リポ蛋白質 ( a ) アンタゴニスト、リパーゼ阻害剤、インシュリン、スルホニル尿素、ピグアナイド、メグリチニド、チアゾリジンジオン、グルコシダーゼ阻害剤、細胞の A T P 依存性カリウムチャンネルに作用する活性成分、C A R T アゴニスト、N P Y アゴニスト、M C 4 アゴニスト、オレキシンアンタゴニスト、H 3 アゴニスト、T N F アゴニスト、C R F アンタゴニスト、C R F B P アンタゴニスト、ウロコルチンアゴニスト、 $\gamma$  3 アゴニスト、M S H (メラニン細胞刺激ホルモン) アゴニスト、C C K アゴニスト、セロトニン再取込阻害剤、複合セロトニン作動性・ノルアドレナリン作動性化合物、5 H T アゴニスト、ボンベシンアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、成長ホルモン、成長ホルモン放出化合物、T R H アゴニスト、脱共役蛋白質 2 モジュレーター若しくは脱共役蛋白質 3 モジュレーター、レプチンアゴニスト、D A アゴニスト (プロモクリプチン、D o p r e x i n)、リパーゼ / アミラーゼ阻害剤、P P A R モジュレーター、R X R モジュレーター、若しくは T R - アゴニスト、又はアンフェタミンをさらなる活性成分として含む、請求項 11 に記載の医薬。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物を含む、脂肪酸代謝障害及びグルコース利用障害の処置又は予防のための医薬。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物を含む、インシュリン抵抗性が関与する障害の処置又は予防のための医薬。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物を含む、真性糖尿病及びこれに関連する後遺症の処置又は予防のための医薬。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物を含む、異脂肪血症及びその後遺症の処置又は予防のための医薬。

## 【請求項 17】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物を含む、代謝異常症候群に関連する状態の処置又は予防のための医薬。

## 【請求項 18】

少なくとも 1 つのさらなる活性成分と組み合わせられた、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物を含む、インシュリン抵抗性が関与する障害の処置又は予防のための医薬。

## 【請求項 19】

請求項 1 ~ 10 に記載の式 I の化合物を 1 つ又はそれ以上含む医薬の製造方法であって、該化合物を薬学的に適切な坦体と混合すること及び該混合物を投与に適した形態に変換することからなる上記方法。

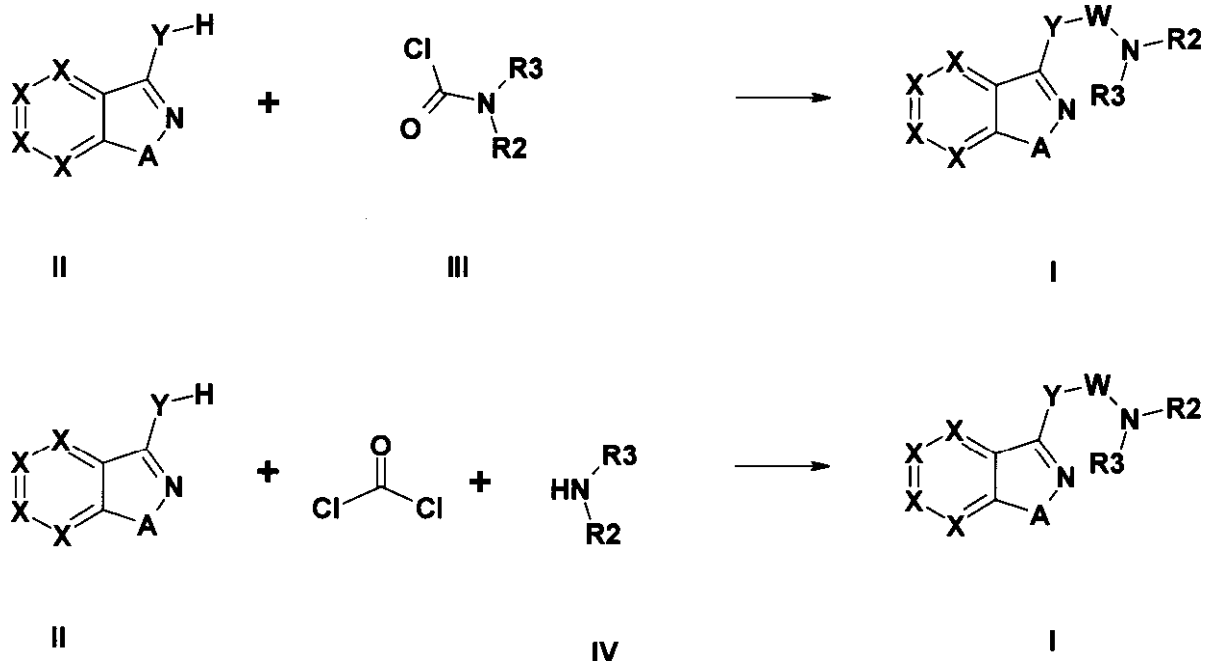
## 【請求項 20】

請求項 1 ~ 10 に記載の一般式 I の化合物の製造方法であって、式 II のアゾールを、

a) 式 III の塩化カルバモイルでアシル化すること；又は

b) 2 段階で反応させるが、はじめの段階においてホスゲン又はその等価物のクロロ炭酸トリクロロメチル、炭酸ジトリクロロメチル、若しくはクロロギ酸 4 - ニトロフェニルと反応させ、次の段階において式 IV のアミンと反応させること

## 【化 2】

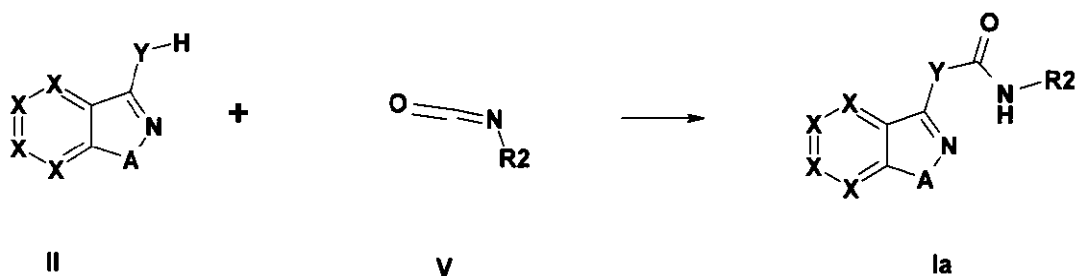


からなり、置換基は上述の意味を有する、上記方法。

## 【請求項 21】

請求項 1 ~ 10 に記載の R<sub>3</sub> が水素である一般式 I の化合物 (式 I a) の製造方法であって、式 II のアゾールを式 V のイソシアネート：O=C=N-R<sub>2</sub> と反応させること

## 【化 3】



を包含する、上記方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0049

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0049】

1つの実施態様において、式Iの化合物は、PPAR アゴニスト又はチアゾリジンジオン例えば、シグリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン若しくはDr. Reddy's Research FoundationのWO 97/41097に開示される化合物、特に5-[ [4-[ (3,4-ジヒドロ-3-メチル-4-オキソ-2-キナゾリニルメトキシ)フェニル]メチル]-2,4-チアゾリジンジオンと組み合わせて投与される。1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、WO 98/19998、WO 99/61431、WO 99/67278、WO 99/67279、WO 01/72290、WO 02/38541、WO 03/040174に記載されるようなDPPIV阻害剤、殊に、P93/01(1-シクロペンチル-3-メチル-1-オキソ-2-ペンタンアンモニウムクロリド)、P31/98、LAF2372(S)-[ (3-ヒドロキシアダマンタン-1-イル)アミノ)アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル、TS021((2S,4S)-4-フルオロ-1-[ (2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)アミノ]-アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルモノベンゼンスルホネート)と組み合わせて投与される。