

【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7月6日(2006.7.6)

【公表番号】特表2005-533071(P2005-533071A)

【公表日】平成17年11月4日(2005.11.4)

【年通号数】公開・登録公報2005-043

【出願番号】特願2004-514659(P2004-514659)

【国際特許分類】

C 07 D 205/08 (2006.01)
A 61 K 31/397 (2006.01)
A 61 K 31/4025 (2006.01)
A 61 K 31/4985 (2006.01)
A 61 K 31/5377 (2006.01)
A 61 P 3/06 (2006.01)
A 61 P 3/10 (2006.01)
A 61 P 9/10 (2006.01)
C 07 D 487/08 (2006.01)

【F I】

C 07 D 205/08 C S P
A 61 K 31/397
A 61 K 31/4025
A 61 K 31/4985
A 61 K 31/5377
A 61 P 3/06
A 61 P 3/10
A 61 P 9/10 101
C 07 D 487/08

【手続補正書】

【提出日】平成18年5月22日(2006.5.22)

【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

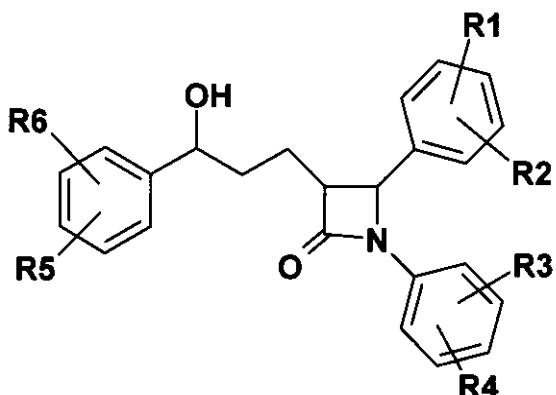
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I

【化1】



I

{式中、R1、R2、R3、R4、R5、R6は、互いに独立して($C_0 - C_{30}$) - アルキレン - (L A G)_n [ここで、nは、1~5であってよく、そしてアルキレン基の1個またはそれ以上の炭素原子は、-S(O)_n- (ここで、n=0~2)、-O-、-(C=O)-、-(C=S)-、-CH=CH-、-C-C-、-N((C₁-C₆)-アルキル)-、-N(フェニル)-、-N((C₁-C₆)-アルキル-フェニル)-、-N(CO-(CH₂)₁₋₁₀-COOH)-または-NH-によって置き換えられてもよい]；

H、F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁-C₆)-アルキル、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-アルキル、CON[(C₁-C₆)-アルキル]₂、(C₁-C₆)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、O-(C₁-C₆)-アルキル、(ここで、アルキル基中の1個またはそれ以上または全ての水素は、フッ素によって置き換えられてもよい)；

C(=NH)(NH₂)、PO₃H₂、SO₃H、SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-アルキル、SO₂N[(C₁-C₆)-アルキル]₂、S-(C₁-C₆)-アルキル、S-(CH₂)_n-フェニル、SO-(C₁-C₆)-アルキル、SO-(CH₂)_n-フェニル、SO₂-(C₁-C₆)-アルキル、SO₂-(CH₂)_n-フェニル、(ここで、n=0~6、そしてフェニル基は、F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、NH₂によって2回まで置換されてもよい)；

NH₂、NH-(C₁-C₆)-アルキル、N((C₁-C₆)-アルキル)₂、NH(C₁-C₇)-アシル、フェニル、O-(CH₂)_n-フェニル、(ここで、n=0~6であり、そしてフェニル環は、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、NH₂、NH(C₁-C₆)-アルキル、N((C₁-C₆)-アルキル)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-アルキル、CONH₂によって-~三置換されてもよい)であり；

(L A G)_nは、单、二または三環式トリアルキルアンモニウム基、单、二または三環式トリアルキルアンモニウムアルキル基、-(CH₂)₀₋₁₀-C(=NH)(NH₂)、-(CH₂)₀₋₁₀-C(=NH)(NHOH)または-NR₇-C(=NR₈)(NR₉R₁₀)であり；

R₇、R₈、R₉およびR₁₀は、互いに独立してH、(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル-フェニル、フェニル、(C₃-C₈)-シクロアルキルであり；

nは、1、2、3、4、5であり；

その際、各場合において、基R1~R6の少なくとも一つは、(C₀-C₃₀)-アルキレン-(L A G)_n [ここで、n=1~5であり、そしてアルキレン基の1個またはそれ以上の炭素原子は、-S(O)_n- (ここで、n=0~2)、-O-、-(C=O)-、-(C=S)-、-CH=CH-、-C-C-、-N((C₁-C₆)-アルキル)-、-N(フェニル)-、-N((C₁-C₆)-アルキル-フェニル)-、-N(CO-(CH₂)₁₋₁₀-COOH)-または-NH-によって置き換えられてもよい]の意味を有しなければならない}の化合物およびその医薬上許容しうる塩。

【請求項2】

R2、R4、R5、R6は、互いに独立してH、F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁ - C₆) - アルキル、CONH₂、CONH(C₁ - C₆) - アルキル、CON[(C₁ - C₆) - アルキル]₂、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₂ - C₆) - アルキニル、O - (C₁ - C₆) - アルキル、(ここで、アルキル基中の1個またはそれ以上または全ての水素は、フッ素によって置き換えられてもよい)；

C(=NH)(NH₂)、PO₃H₂、SO₃H、SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁ - C₆) - アルキル、SO₂N[(C₁ - C₆) - アルキル]₂、S - (C₁ - C₆) - アルキル、S - (CH₂)_n - フェニル、SO - (C₁ - C₆) - アルキル、SO - (CH₂)_n - フェニル、SO₂ - (C₁ - C₆) - アルキル、SO₂ - (CH₂)_n - フェニル、(ここで、n = 0 ~ 6、そしてフェニル基は、F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、NH₂によって2回まで置換されてもよい)；

NH₂、NH - (C₁ - C₆) - アルキル、N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、NH(C₁ - C₇) - アシル、フェニル、O - (CH₂)_n - フェニル、(ここで、n = 0 ~ 6、そしてフェニル環は、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、NH₂、NH(C₁ - C₆) - アルキル、N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、SO₂ - CH₃、COOH、COO - (C₁ - C₆) - アルキル、CONH₂によって～～三置換されてもよい)であり；

R1およびR3は、互いに独立して(C₀ - C₃₀) - アルキレン - (LAG) [ここで、アルキレン基の1個またはそれ以上の炭素原子は、-O-、-(C=O)-、-N(CH₃)-または-NH-によって置き換えられてもよい]；

H、F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁ - C₆) - アルキル、CONH₂、CONH(C₁ - C₆) - アルキル、CON[(C₁ - C₆) - アルキル]₂、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₂ - C₆) - アルキニル、O - (C₁ - C₆) - アルキル、(ここで、アルキル基中の1個またはそれ以上または全ての水素は、フッ素によって置き換えられてもよい)；

C(=NH)(NH₂)、PO₃H₂、SO₃H、SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁ - C₆) - アルキル、SO₂N[(C₁ - C₆) - アルキル]₂、S - (C₁ - C₆) - アルキル、S - (CH₂)_n - フェニル、SO - (C₁ - C₆) - アルキル、SO - (CH₂)_n - フェニル、SO₂ - (C₁ - C₆) - アルキル、SO₂ - (CH₂)_n - フェニル、(ここで、n = 0 ~ 6、そしてフェニル基は、F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、NH₂によって2回まで置換されてもよい)；

NH₂、NH - (C₁ - C₆) - アルキル、N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、NH(C₁ - C₇) - アシル、フェニル、O - (CH₂)_n - フェニル、(ここで、n = 0 ~ 6、そしてフェニル環は、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、NH₂、NH(C₁ - C₆) - アルキル、N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、SO₂ - CH₃、COOH、COO - (C₁ - C₆) - アルキル、CONH₂によって～～三置換されてもよい)であり；

(LAG)は、单、二または三環式トリアルキルアンモニウム基、单、二または三環式トリアルキルアンモニウムアルキル基、-(CH₂)₀₋₁₀-C(=NH)(NH₂)、-(CH₂)₀₋₁₀-C(=NH)(NHOH)または-NR7-C(=NR8)(NR9R10)であり；

R7、R8、R9およびR10は、互いに独立してH、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル - フェニル、フェニル、(C₃ - C₈) - シクロアルキルであり；

その際、各場合において、基R1またはR3の少なくとも一つは、(C₀ - C₃₀) - アルキレン - (LAG) [ここで、アルキレン基の1個またはそれ以上の炭素原子は、-O-、-(C=O)-、-N(CH₃)-または-NH-によって置き換えられてもよい]の意味を有しなければならない、請求項1に記載の式Iの化合物およびその医薬上許容しうる塩。

【請求項3】

R2、R4、R5、R6は、互いに独立してH、F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁ - C₆) - アルキル、CONH₂、CONH(C₁ - C₆) - アルキル、CON[(C₁ - C₆) - アルキル]₂、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル

ニル、(C₂ - C₆) - アルキニル、O - (C₁ - C₆) - アルキル、(ここで、アルキル基中の1個またはそれ以上または全ての水素は、フッ素によって置き換えられてもよい)；

C(=NH)(NH₂)、PO₃H₂、SO₃H、SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁ - C₆) - アルキル、SO₂N[(C₁ - C₆) - アルキル]₂、S - (C₁ - C₆) - アルキル、S - (CH₂)_n - フェニル、SO - (C₁ - C₆) - アルキル、SO - (CH₂)_n - フェニル、SO₂ - (C₁ - C₆) - アルキル、SO₂ - (CH₂)_n - フェニル、(ここで、n = 0 ~ 6、そしてフェニル基は、F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、NH₂によって2回まで置換されてもよい)；

NH₂、NH - (C₁ - C₆) - アルキル、N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、NH(C₁ - C₇) - アシル、フェニル、O - (CH₂)_n - フェニル、(ここで、n = 0 ~ 6、そしてフェニル環は、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、NH₂、NH(C₁ - C₆) - アルキル、N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、SO₂ - CH₃、COOH、COO - (C₁ - C₆) - アルキル、CONH₂によって～三置換されてもよい)であり；

R1およびR3は、互いに独立して - (CH₂)₀₋₁ - Y - W - (C₀ - C₂₅) - アルキレン - Y' - W' - (LAG) [ここで、アルキレン基の1個またはそれ以上の炭素原子は、-O-によって置き換えられてもよい]；

H、F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、N₃、CN、COOH、COO(C₁ - C₆) - アルキル、CONH₂、CONH(C₁ - C₆) - アルキル、CON[(C₁ - C₆) - アルキル]₂、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₂ - C₆) - アルキニル、O - (C₁ - C₆) - アルキル、(ここで、アルキル基中の1個またはそれ以上または全ての水素は、フッ素によって置き換えられてもよい)；

C(=NH)(NH₂)、PO₃H₂、SO₃H、SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁ - C₆) - アルキル、SO₂N[(C₁ - C₆) - アルキル]₂、S - (C₁ - C₆) - アルキル、S - (CH₂)_n - フェニル、SO - (C₁ - C₆) - アルキル、SO - (CH₂)_n - フェニル、SO₂ - (C₁ - C₆) - アルキル、SO₂ - (CH₂)_n - フェニル、(ここで、n = 0 ~ 6、そしてフェニル基は、F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、NH₂によって2回まで置換されてもよい)；

NH₂、NH - (C₁ - C₆) - アルキル、N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、NH(C₁ - C₇) - アシル、フェニル、O - (CH₂)_n - フェニル、(ここで、n = 0 ~ 6、フェニル環は、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル、NH₂、NH(C₁ - C₆) - アルキル、N((C₁ - C₆) - アルキル)₂、SO₂ - CH₃、COOH、COO - (C₁ - C₆) - アルキル、CONH₂によって～三置換されてもよい)であり；

Y、W、Y'、W'は、互いに独立してNH、NCH₃、C=O、O、結合、またはS(O)_n (ここで、n = 0 ~ 2) であるか、または

Y - WもしくはY' - W'は、それぞれ一緒になって結合であり、

(LAG)は、单、二または三環式トリアルキルアンモニウム基、单、二または三環式トリアルキルアンモニウムアルキル基、- (CH₂)₀₋₁₀ - C(=NH)(NH₂)、- (CH₂)₀₋₁₀ - C(=NH)(NHOH)または - N R 7 - C(=NR 8)(NR 9 R 10)であり；

R7、R8、R9およびR10は、互いに独立してH、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキル - フェニル、フェニル、(C₃ - C₈) - シクロアルキルであり；

その際、各場合において、基R1またはR3の少なくとも一つは、- (CH₂)₀₋₁ - Y - W - (C₀ - C₂₅) - アルキレン - Y' - W' - (LAG) [ここで、アルキレン基の1個またはそれ以上の炭素原子は、-O-によって置き換えられてもよい]の意味を有しなければならない、請求項1または2に記載の式Iの化合物およびその医薬上許容しうる塩。

【請求項4】

(LAG)が三環式トリアルキルアンモニウムアルキル基である請求項1 ~ 3のいずれか1項に記載の式Iの化合物およびその医薬上許容しうる塩。

【請求項5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の一つまたはそれ以上の化合物を含む医薬。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の一つまたはそれ以上の化合物および少なくとも一つのさらなる活性化合物を含む医薬。

【請求項 7】

さらなる活性化合物として、脂質代謝を正常化する一つまたはそれ以上の化合物を含む請求項 6 に記載の医薬。

【請求項 8】

さらなる活性化合物として、一つまたはそれ以上の、抗糖尿病薬、血糖低下活性化合物、HMG Co A 還元酵素阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、PPAR ガンマアゴニスト、PPAR アルファアゴニスト、PPAR アルファ / ガンマアゴニスト、フィブレート、MTP 阻害剤、胆汁酸吸収阻害剤、CETP 阻害剤、ポリマー性胆汁酸吸着剤、LDL 受容体誘発物質、ACAT 阻害剤、抗酸化剤、リポタンパク質リパーゼ阻害剤、ATP クエン酸リアーゼ阻害剤、スクアレンシンテターゼ阻害剤、リポタンパク質(a)アンタゴニスト、リパーゼ阻害剤、インスリン、スルホニル尿素、ビグアニド、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、ベータ細胞の ATP 依存性カリウムチャネルに作用する活性化合物、CART アゴニスト、NPY アゴニスト、MC4 アゴニスト、オレキシンアゴニスト、H3 アゴニスト、TNF アゴニスト、CRF アゴニスト、CRF B P アンタゴニスト、ウロコルチンアゴニスト、3 アゴニスト、MSH (メラノサイト刺激ホルモン) アゴニスト、CCK アゴニスト、セロトニン再摂取阻害剤、混合されたセロトニンおよびノルアドレナリン作動性化合物、5HT 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、TRH アゴニスト、デカップリングタンパク質 2 または 3 のモジュレータ、レプチニアゴニスト、DA アゴニスト (プロモクリプチン、ドブレキシン)、リパーゼ / アミラーゼ阻害剤、PPAR モジュレータ、RXR モジュレータまたは TR - - アゴニストまたはアンフェタミンを含む請求項 6 または 7 に記載の医薬。

【請求項 9】

脂質代謝の障害を治療する医薬として使用するための請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

高脂血症の治療用医薬を製造するための請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 11】

血清コレステロール濃度を低下させる医薬を製造するための請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 12】

動脈硬化症の治療用医薬を製造するための請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 13】

インスリン耐性の治療用医薬を製造するための請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。