

【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23年9月29日 (2011.9.29)

【公表番号】特表2010-540667(P2010-540667A)

【公表日】平成22年12月24日 (2010.12.24)

【年通号数】公開・登録公報2010-051

【出願番号】特願2010-528282(P2010-528282)

【国際特許分類】

C 0 7 D 213/72 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

C 0 7 D 417/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/44 (2006.01)

C 0 7 D 417/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/4465 (2006.01)

A 6 1 K 31/497 (2006.01)

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 213/72

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 13/12

C 0 7 D 417/12 C S P

A 6 1 K 31/44

C 0 7 D 417/14

C 0 7 D 401/12

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/4465

A 6 1 K 31/497

C 0 7 D 401/14

【手続補正書】

【提出日】平成23年8月12日 (2011.8.12)

【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】請求項 1

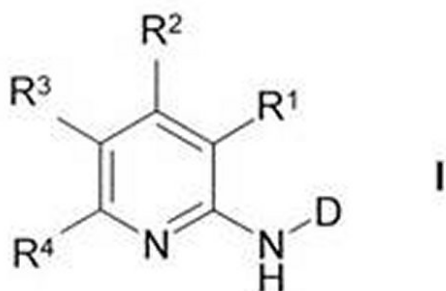
【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 1】

式 I

## 【化 1】

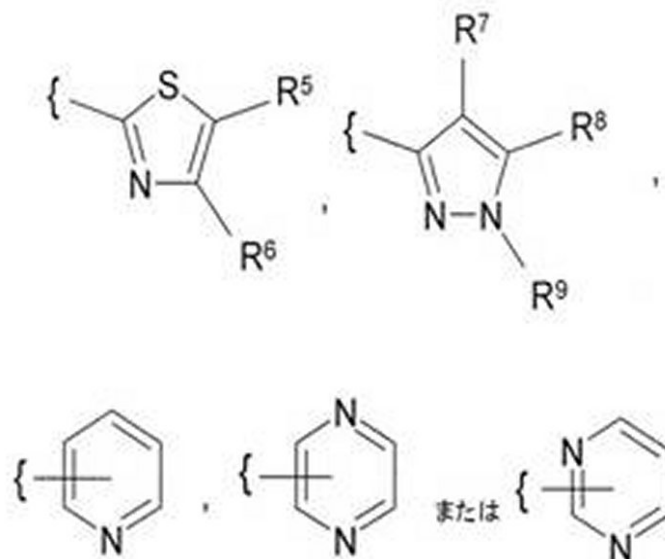


式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ は、各々、互いに独立してH、A、Hal、 $[C(R^{12})_2]_m Ar$ 、 $[C(R^{12})_2]_m Het$ 、 $[C(R^{12})_2]_m O[C(R^{12})_2]_m R^{12}$ 、 $S(O)_n R^{12}$ 、 $NR^{10} R^{11}$ 、 $NO_2$ 、CN、 $COOR^{10}$ 、 $CONR^{10} R^{11}$ 、 $NR^{10} COR^{11}$ 、 $NR^{10} CONR^{10} R^{11}$ 、 $NR^{10} SO_n R^{11}$ 、 $COR^{10}$ 、 $SO_3 H$ 、 $SO_n NR^{10} R^{11}$ 、 $O-Alk-NR^{10} R^{11}$ 、 $O-Alk-O-Alk-NR^{10} R^{11}$ 、 $O-Alk-O-R^{12}$ 、 $O[C(R^{12})_2]_m CONR^{10} R^{11}$ 、 $O-Alk-NR^{10} COR^{11}$ 、 $O[C(R^{12})_2]_m Het$ 、 $O[C(R^{12})_2]_m Ar$ 、 $S(O)_n [C(R^{12})_2]_m Het$ または $S(O)_n [C(R^{12})_2]_m Ar$ を示し、

Dは、

## 【化 2】



を示し、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ は、各々、互いに独立してH、A、 $[C(R^{12})_2]_m Ar$ 、 $[C(R^{12})_2]_m Het$ 、 $[C(R^{12})_2]_m OCOA$ 、 $[C(R^{12})_2]_m O[C(R^{12})_2]_m R^{12}$ 、 $S(O)_n R^{12}$ 、 $NR^{10} R^{11}$ 、CN、 $COOR^{10}$ 、 $CONR^{10} R^{11}$ 、 $NR^{10} COR^{11}$ 、 $NR^{10} CONR^{10} R^{11}$ 、 $NR^{10} SO_n R^{11}$ 、 $COR^{10}$ 、 $SO_3 H$ 、 $SO_n NR^{10} R^{11}$ 、 $O-Alk-NR^{10} R^{11}$ 、 $O-Alk-O-Alk-NR^{10} R^{11}$ 、 $O-Alk-NR^{10} COR^{11}$ 、 $O[C(R^{12})_2]_m CONR^{10} R^{11}$ 、 $O-Alk-NR^{10} COR^{11}$ 、 $O[C(R^{12})_2]_m Het$ 、 $O[C(R^{12})_2]_m Ar$ 、 $S(O)_n [C(R^{12})_2]_m Het$ または $S(O)_n [C(R^{12})_2]_m Ar$ を示し、  
 $R^9$ は、H、A、 $S(O)_n [C(R^{12})_2]_m R^{10}$ 、 $CONR^{10} R^{11}$ 、 $COR^{10}$ 、 $SO_n NR^{10} R^{11}$ 、 $[C(R^{12})_2]_m Ar$ または $[C(R^{12})_2]_m H$

e t を示し、

$R^{10}$ 、 $R^{11}$  は、各々、互いに独立して H、A、Ar または Het を示し、

A は、1 ~ 10 個の C 原子を有し、ここで 1 つもしくは 2 つの隣接していない  $CH_2$  基が、O、S、SO、 $SO_2$ 、NH、NA'、NAr、NHet および / または  $CH=CH$  - 基により置き換えられていてもよく、かつ / またはさらに 1 ~ 7 個の H 原子が、F、Cl、Br、= S、= NR<sup>12</sup> および / または = O により置き換えられていてもよい、非分枝状もしくは分枝状アルキルを示し、

あるいは

3 ~ 7 個の C 原子を有し、非置換であるか、または = O、F、Cl、OH、OA'、OAr'、OHet'、 $SO_nA'$ 、 $SO_nAr'$ 、 $SO_nHet'$ 、NH<sub>2</sub>、NHA'、NA'<sub>2</sub>、NHAr' および / または NHHet' により単置換、二置換もしくは三置換されているシクロアルキルを示し、

A' は、1 ~ 6 個の C 原子を有し、ここで 1 ~ 7 個の H 原子が、F および / または Cl により置き換えられていてもよい、非分枝状または分枝状アルキルを示し、

Alk は、1、2、3 または 4 個の C 原子を有する非分枝状または分枝状アルキレンを示し、

Ar は、各々が非置換であるか、または A、Hal、 $[C(R^{12})_2]_mAr'$ 、 $[C(R^{12})_2]_mHet'$ 、 $O[C(R^{12})_2]_mR^{12}$ 、 $S(O)_nR^{12}$ 、NH<sub>2</sub>、NHA'、NA'<sub>2</sub>、NHAr'、NHHet'、NO<sub>2</sub>、CN、COOR<sup>12</sup>、CON(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>12</sup>COR<sup>12</sup>、NR<sup>12</sup>CON(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>12</sup>SO<sub>n</sub>R<sup>12</sup>、COR<sup>12</sup>、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>n</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、O-Alk-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、 $O[C(R^{12})_2]_mCON(R^{12})_2$ 、O-Alk-NR<sup>12</sup>COR<sup>12</sup>、 $O[C(R^{12})_2]_mHet'$ 、 $O[C(R^{12})_2]_mAr'$ 、 $S(O)_n[C(R^{12})_2]_mHet'$  および / または  $S(O)_n[C(R^{12})_2]_mAr'$  により単置換、二置換、三置換、四置換もしくは五置換されているフェニル、ナフチルまたはビフェニルを示し、

Het は、1 ~ 4 個の N、O および / または S 原子を有し、Hal、A、 $[C(R^{12})_2]_mAr'$ 、 $[C(R^{12})_2]_mHet'$ 、 $O[C(R^{12})_2]_mAr'$ 、 $O[C(R^{12})_2]_mHet'$ 、 $[C(R^{12})_2]_m$ シクロアルキル、 $[C(R^{12})_2]_mOR^{12}$ 、 $[C(R^{12})_2]_mN(R^{12})_2$ 、NO<sub>2</sub>、CN、 $[C(R^{12})_2]_mCOOR^{12}$ 、 $O[C(R^{12})_2]_mCOOR^{12}$ 、 $[C(R^{12})_2]_mCON(R^{12})_2$ 、 $[C(R^{12})_2]_mCONR^{12}N(R^{12})_2$ 、 $O[C(R^{12})_2]_mCON(R^{12})_2$ 、 $O[C(R^{12})_2]_mCONR^{12}N(R^{12})_2$ 、 $[C(R^{12})_2]_mNR^{12}COA$ 、NR<sup>12</sup>CON(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、 $[C(R^{12})_2]_mNR^{12}SO_2A$ 、COR<sup>12</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、 $S(O)_mA$ 、= S、= NR<sup>2</sup> および / または = O (カルボニル酸素) により単置換、二置換または三置換されていてもよい、単環式または二環式の飽和、不飽和または芳香族複素環を示し、

Ar' は、各々が非置換であるか、または Hal、A、OR<sup>12</sup>、N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COOR<sup>12</sup>、CON(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>12</sup>COA、NR<sup>12</sup>CON(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>12</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、 $S(O)_nA$ 、 $[C(R^{12})_2]_mCOOR^{12}$  および / または  $O[C(R^{12})_2]_mCOOR^{12}$  により単置換、二置換もしくは三置換されている、フェニル、ナフチルまたはビフェニルを示し、

Het' は、1 ~ 4 個の N、O および / または S 原子を有し、Hal、A、OR<sup>12</sup>、N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COOR<sup>12</sup>、CON(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>12</sup>COA、NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>12</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>、 $S(O)_nA$ 、= S、= NR<sup>12</sup> および / または = O (カルボニル酸素) により単置換、二置換または三置換されていてもよい、単環式または二環式の飽和、不飽和または芳香族複素環を示し、

R<sup>12</sup> は、H または 1、2、3、4、5 もしくは 6 個の C 原子を有する非分枝状もしくは分枝状アルキルを示し、

あるいは

3 ~ 7 個の C 原子を有し、非置換であるかまたは = O により単置換されているシクロアルキルを示し、

H a l は、F、C l、B r または I を示し、

m は、0、1、2、3 または 4 を示し、

n は、0、1 または 2 を示し、

ただし、D がチアゾールを示す場合には、R<sup>1</sup> は O C H<sub>2</sub> A r または O C H<sub>2</sub> H e t とは等しくない、

で表される化合物、またはそれらの薬学的に使用可能な塩もしくは立体異性体、またはすべての比率でのそれらの混合物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項 2 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 2 6】

疾患または状態がインスリン依存性糖尿病、非インスリン依存性糖尿病、肥満、神経障害および / または腎症である、請求項 2 5 に記載の使用。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項 2 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 2 8】

( a ) 請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物および / またはその薬学的に使用可能な塩もしくは立体異性体、またはすべての比率でのそれらの混合物、の有効量、ならびに

( b ) 他の医薬活性成分の有効量

の個別のパックからなる、セット (キット)。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 2】

本発明は、グルコキナーゼ活性の不十分なレベルにより媒介された疾患、例えば糖尿病の処置および / または予防に有用な化合物ならびにかかる化合物を調製する方法に関する。また提供するの、グルコキナーゼ活性の活性低下 (underactivation) により特徴づけられるかまたはグルコキナーゼを活性化することにより処置することができる疾患および障害を処置する方法であって、本発明の化合物の有効量を投与することを含む、前記方法である。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 7】

糖尿病 ( D M ) は、インスリン欠乏およびインスリン耐性または両方により特徴づけられる、しばしば肥満と関連する進行性疾患である。空腹時血糖および食後血糖は上昇し、患者に急性および慢性合併症 ( 微小血管性および大血管性 ) をもたらし、失明、腎不全、

心臓疾患、発作および切断に至らせる。血糖コントロールの改善が、これらの合併症の危険性を低下させることが示されている。当該疾患の進行性の性質のために、血糖コントロールを維持するのに処置方法を変えていく必要がある。糖尿病の2つの形態がある：1型、即ち若年型糖尿病またはインスリン依存性糖尿病（IDDM）および2型、即ち成人発症糖尿病または非インスリン依存性糖尿病（NIDDM）である。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0009】

グルコース恒常性におけるグルコキナーゼ（GK）の重要性は、ヒトにおける糖尿病（MODY-2）とのGK変異体の関連により、ならびにトランスジェニックマウスおよび遺伝子ノックアウトマウスにおけるグルコース代謝の変化により例証されている（Froguel et al. 2003; Bali et al. 1995, Postic et al. 1999）。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0128

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0128】

本発明の化合物を、グルコキナーゼ活性の不十分なレベルにより媒介されるかまたはグルコキナーゼを活性化することにより処置することができる疾患または障害（糖尿病、耐糖能障害、IFG（空腹時血糖異常）およびIFG（空腹時高血糖）ならびに以下に記載するような他の疾患および障害が含まれるがこれらには限定されない）を処置するための予防薬または治療薬として用いることができる。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0129

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0129】

さらに、本発明の化合物をまた、境界タイプ、耐糖能障害、IFG（空腹時血糖異常）またはIFG（空腹時高血糖）の糖尿病への進行を防止するために用いることができる。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0137

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0137】

本発明の化合物を、上記で定義したように、例えば追加の薬物（1種または2種以上）、例えば糖尿病のための治療薬および/または糖尿病性合併症のための治療薬と組み合わせて用いることができる。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0138

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0138】

式Iで表される化合物と組み合わせて用いることができ糖尿病のための既知の治療薬

の例には、インスリン調製物（例えばウシまたはブタ膵臓から抽出した動物性インスリン調製物；大腸菌または酵母を用いた遺伝子工学手法により合成されたヒトインスリン調製物）、インスリンまたはその誘導体の断片（例えばINS-i）、インスリン抵抗性を改善するための剤（例えばピオグリタゾン塩酸塩、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩、GI-262570、JTT-501、MCC-555、YM-440、KRP-297、CS-Oil、FK-614）、アルファ-グルコシダーゼ阻害剤（例えばボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート）、ビッグアニド（例えばフェンホルミン、メトホルミン、ブホルミン）、インスリン分泌促進物質[スルホニル尿素（例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリビジド、グリブゾール）、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、GLP-1J、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤（例えばNVP-DPP-278、PT-100）、ベータ-3アゴニスト（例えばCL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ-40140など）、アミリンアゴニスト（例えばブラムリンチド）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例えばパナジウム酸）、糖新生阻害剤（例えばグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴンアンタゴニスト）、SGLT（ナトリウム-グルコース共輸送体）阻害剤（例えばT-1095）などが含まれる。