

【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30年6月14日(2018.6.14)

【公表番号】特表2017-514865(P2017-514865A)

【公表日】平成29年6月8日(2017.6.8)

【年通号数】公開・登録公報2017-021

【出願番号】特願2016-566729(P2016-566729)

【国際特許分類】

C 0 7 D	401/14	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/497	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	9/12	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/06	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/18	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/10	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)

【F I】

C 0 7 D	401/14	C S P
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/497	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	1/04	

A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 19/10
A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 37/08

【手続補正書】

【提出日】平成30年5月1日(2018.5.1)

【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

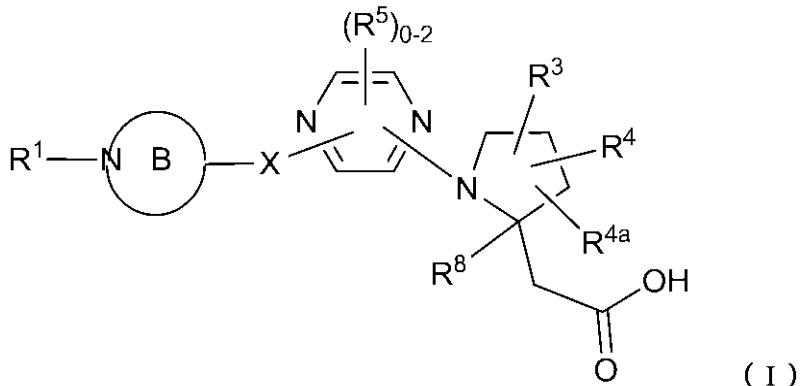
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



[式中：

Xは、結合手、O、S、NH、N(C₁-₄アルキル)、CH₂、CH₂CH₂、CH(C₁-₄アルキル)、OCH₂、CH₂O、OCH₂CH₂、およびCH₂CH₂Oより独立して選択され；

環Bは、独立して、炭素原子と、環Bにおいて示される窒素原子と、N、OおよびSより選択される0-1個のさらなるヘテロ原子とを含有する4ないし7員の飽和ヘテロサイクルであり；環Bは0-4個のR²で置換され；

R¹は、独立して、フェニル、ベンジル、ナフチル、あるいは炭素原子と、N、NR¹、OおよびSより選択される1-4個のヘテロ原子とを含有する5ないし10員のヘテロアリールであり；ここで該フェニル、ベンジル、ナフチルおよびヘテロアリールは、各々、0-3個のR⁶で置換され；

R²は、各々、=O、OH、ハロゲン、R¹⁻²(0-1個)で置換されるC₁-₆アルキル、R¹⁻²(0-1個)で置換されるC₁-₆アルコキシ、R¹⁻²(0-1個)で置換されるC₁-₄ハロアルキル、R¹⁻²(0-1個)で置換されるC₁-₄ハロアルコキシ、R¹⁻²(0-1個)で置換される-(CH₂)_m-C₃-₆カルボサイクル、および-(CH₂)_m-(炭素原子と、N、NR¹⁻¹、OおよびSより選択される1-4個のヘテロ原子とを含有する5ないし10員のヘテロアリール)より独立して選択され；ここで該ヘテロアリールは0-1個のR¹⁻²で置換され；

2個のR²基が2個の異なる炭素原子と結合する場合、それらは合わさって環Bを覆う1ないし3員の炭素原子のブリッジを形成してもよく；

2個のR²基が同一の炭素と結合する場合、それらはその結合する炭素原子と一緒に合わさって3ないし6員の炭素原子を含有するスピロ環を形成してもよく；

R^3 は、H、ハロゲン、CN、OH、 CO_2H 、 $R^{1\sim 0}$ (0 - 1個) で置換される $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $R^{1\sim 0}$ (0 - 1個) で置換される $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $R^{1\sim 0}$ (0 - 1個) で置換される $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $R^{1\sim 0}$ (0 - 1個) で置換される $C_{1\sim 4}$ ハロアルキル、 $R^{1\sim 0}$ (0 - 1個) で置換される $C_{1\sim 6}$ ハロアルコキシ、-O(CH_2)_{1~2}O(CH_2)_{1~4} $R^{1\sim 0}$ 、OR⁹、SR⁹、C(O)OR⁹、 CO_2R^9 、S(O)R⁹、 SO_2R^9 、CONHR⁹、-(O)_n-(CH_2)_m-($R^{1\sim 0}$ (0 - 2個) で置換されるフェニル)、および-(O)_n-(CH_2)_m-(炭素原子と、N、NR^{1~1}、OおよびSより選択される1 - 4個のヘテロ原子とを含有する5ないし10員のヘテロアリール)より独立して選択され；ここで該ヘテロアリールは0 - 2個の $R^{1\sim 0}$ で置換され；

R^4 および $R^{4\sim a}$ は、H、ハロゲン、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、および-(CH_2)_m- $C_{3\sim 6}$ カルボサイクルより独立して選択され；

R^5 は、各々、ハロゲン、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、および $C_{1\sim 6}$ ハロアルコキシより独立して選択され；

R^6 は、各々、ハロゲン、OH、 $C_{1\sim 4}$ アルキルチオ、CN、 $SO_2(C_{1\sim 2}$ アルキル)、N($C_{1\sim 4}$ アルキル)₂、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルコキシ、 R^7 (0 - 1個) で置換される $C_{1\sim 8}$ アルキル、 R^7 (0 - 1個) で置換される $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、-(O)_n-(CH_2)_m-(R^7 (0 - 2個) で置換される $C_{3\sim 10}$ カルボサイクル)、および-(CH_2)_m-(炭素原子と、N、NR^{1~1}、OおよびSより選択される1 - 4個のヘテロ原子とを含有する5ないし10員のヘテロアリール)より独立して選択され；ここで該ヘテロアリールは0 - 2個の R^7 で置換され；

R^7 は、各々、ハロゲン、OH、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{2\sim 4}$ アルケニル、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 4}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルコキシ、 SF_3 、CN、NO₂、NH₂、NH($C_{1\sim 4}$ アルキル)、N($C_{1\sim 4}$ アルキル)₂、 $SO_2(C_{1\sim 2}$ アルキル)、およびフェニルより独立して選択され；

R^8 は、Hおよび $C_{1\sim 4}$ アルキルより独立して選択され；

R^9 は、各々、 $R^{1\sim 0}$ (0 - 1個) で置換される $C_{1\sim 6}$ アルキル、および $R^{1\sim 0}$ (0 - 1個) で置換される $C_{1\sim 4}$ ハロアルキルより独立して選択され；

$R^{1\sim 0}$ は、各々、CN、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルコキシ、 $CO_2(C_{1\sim 4}$ アルキル)、 $SO_2(C_{1\sim 4}$ アルキル)、およびテトラゾリルより独立して選択され；

$R^{1\sim 1}$ は、各々、H、 $C_{1\sim 4}$ アルキルおよびベンジルより独立して選択され；

$R^{1\sim 2}$ は、各々、OH、ハロゲン、CN、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルコキシ、 $CO_2(C_{1\sim 4}$ アルキル)、およびテトラゾリルより独立して選択され；

mは、各々、独立して0、1、または2であり；および

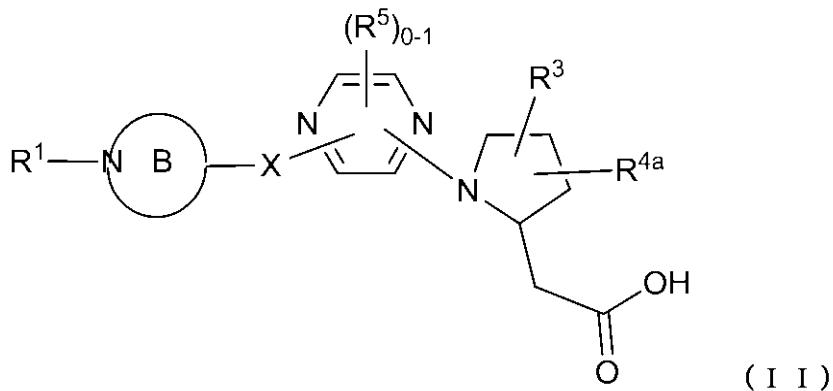
nは、各々、独立して0または1である]

で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、多形体または溶媒和物。

【請求項2】

R^4 が水素であり、 R^8 が水素である請求項1の式Iで示される化合物であって、さらに式(I I)：

【化2】



[式中：

Xは、O、N(CH₃)、CH₂、CH₂O、およびCH₂CH₂Oより独立して選択され；

環Bは、独立して、炭素原子と、環Bにおいて示される窒素原子とを含有する4ないし7員の飽和ヘテロサイクルであり；ここで該環Bは0-4個のR²で置換され；

R¹は、独立して、フェニル、ベンジル、ナフチル、あるいは炭素原子と、N、NR¹¹、OおよびSより選択される1-4個のヘテロ原子とを含有する5ないし10員のヘテロアリールであり；ここで該フェニル、ベンジル、ナフチルおよびヘテロアリールは、各々、0-3個のR⁶で置換され；

R²は、各々、=O、OH、ハロゲン、R¹⁻²(0-1個)で置換されるC₁₋₄アルキル、R¹⁻²(0-1個)で置換されるC₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄ハロアルコキシ、およびベンジルより独立して選択され；

2個のR²基が2個の異なる炭素原子と結合する場合、それらは合わさって環Bを覆う1ないし3員の炭素原子のブリッジを形成してもよく；

2個のR²基が同一の炭素と結合する場合、それらはその結合する炭素原子と一緒に合わさって3ないし6員の炭素原子を含有するスピロ環を形成してもよく；

R³は、R¹⁻⁰(0-1個)で置換されるC₁₋₆アルキル、R¹⁻⁰(0-1個)で置換されるC₁₋₆アルコキシ、R¹⁻⁰(0-1個)で置換されるC₁₋₄ハロアルキル、およびR¹⁻⁰(0-1個)で置換されるC₁₋₄ハロアルコキシ、および-O(CH₂)₁₋₂O(CH₂)₁₋₄R¹⁻⁰より独立して選択され；

R^{4a}は、H、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、および-(CH₂)_m-C₃₋₆カルボサイクルより独立して選択され；

R⁵は、各々、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、およびC₁₋₆ハロアルコキシより独立して選択され；

R⁶は、各々、ハロゲン、OH、C₁₋₄アルキルチオ、CN、SO₂(C₁₋₂アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)₂、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄ハロアルコキシ、R⁷(0-1個)で置換されるC₁₋₈アルキル、R⁷(0-1個)で置換されるC₁₋₄アルコキシ、-(O)_n-(CH₂)_m-(R⁷(0-2個)で置換されるC₃₋₆カルボサイクル)、-(CH₂)_m-(R⁷(0-2個)で置換されるナフチル)、および-(CH₂)_m-(炭素原子と、N、OおよびSより選択される1-4個のヘテロ原子とを含有する5ないし10員のヘテロアリール)(ここで該ヘテロアリールは0-2個のR⁷で置換される)より独立して選択され；

R⁷は、各々、ハロゲン、OH、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルチオ、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄ハロアルコキシ、SF₃、CN、NO₂、NH₂、NH(C₁₋₄アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)₂、SO₂(C₁₋₂アルキル)、およびフェニルより独立して選択され；

R¹⁻⁰は、各々、CN、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、CO₂(C₁₋₄アルキル)、SO₂(C₁₋₄アルキル)、およびテトラゾリルより独立して選択さ

れ；

R^{1-1} は、各々、H、C₁₋₄アルキル、およびベンジルより独立して選択され；

R^{1-2} は、各々、ハロゲン、CN、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄ハロアルコキシ、CO₂(C₁₋₄アルキル)、およびテトラゾリルより独立して選択され；

mは、各々独立して、0、1、または2であり；および

nは、各々独立して、0または1である]

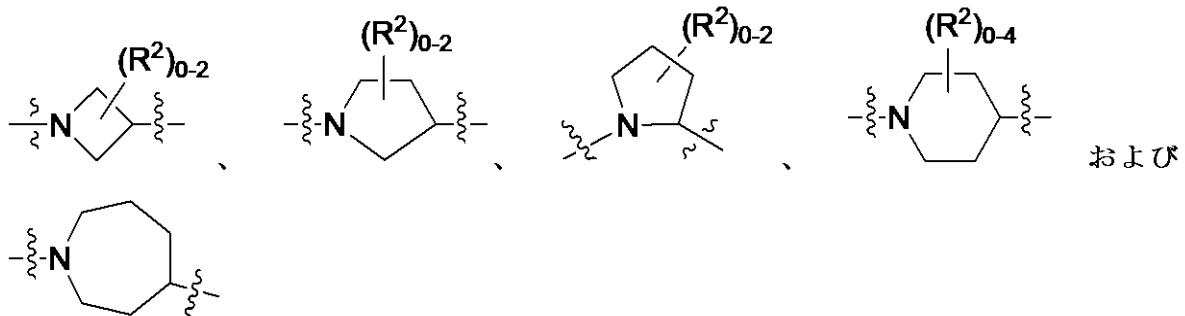
で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、多形体または溶媒和物。

【請求項3】

請求項1または2に記載の式(I)または(II)で示される化合物であって、ここで：

環Bが：

【化3】



より独立して選択され；

R^1 が、独立して、 R^6 (0-3個)で置換されるフェニル、または R^6 (0-2個)で置換されるヘテロアリールであり；ここで該ヘテロアリールが、フラニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、およびピラジニルより選択され；

R^2 が、各々、OH、ハロゲン、CN(0-1個)で置換されるC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、ベンジル、およびテトラゾリルメチルより独立して選択され；

R^3 が、 R^{1-0} (0-1個)で置換されるC₁₋₄アルキル、 R^{1-0} (0-1個)で置換されるC₁₋₄ハロアルキル、および R^{1-0} (0-1個)で置換されるC₁₋₄ハロアルコキシより独立して選択され；

R^{4-a} が、H、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、およびC₃₋₆シクロアルキルより独立して選択され；

R^6 が、各々、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄ハロアルコキシ、C₁₋₄アルキル(0-2個)で置換されるC₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₄アルキル(0-2個)で置換されるC₅₋₆シクロアルケニル、およびベンジルより独立して選択され；および

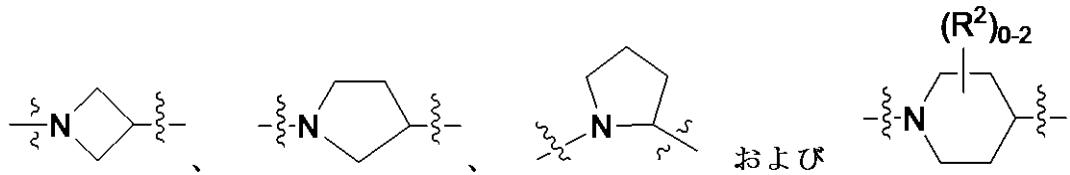
R^{1-0} が、各々、CN、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、CO₂(C₁₋₄アルキル)、およびテトラゾリルより独立して選択される、化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、多形体または溶媒和物。

【請求項4】

請求項1ないし3のいずれか一項に記載の式(I)または(II)で示される化合物であって、ここで：

環Bが、

【化4】



より独立して選択され；

R^1 が、各々独立して、 R^6 (0 - 3個) で置換されるフェニル、 R^6 (0 - 2個) で置換されるピリジニル、 R^6 (0 - 2個) で置換されるピラジニル、 R^6 (0 - 2個) で置換されるピリミジニル、または R^6 (0 - 2個) で置換されるチアゾリルであり；および

R^2 が、各々、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、およびテトラゾリルメチルより独立して選択される、

化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、多形体または溶媒和物。

【請求項5】

請求項1ないし4のいずれか一項に記載の式(I)または(II)で示される化合物であって、ここで：

R^1 が、各々独立して、 R^6 (0 - 3個) で置換されるフェニル、または R^6 (0 - 2個) で置換されるピリジニルであり；

R^3 が、各々、 C_{1-4} アルコキシ (0 - 1個) で置換される C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ (0 - 1個) で置換される C_{1-4} アルコキシ、および C_{1-4} ハロアルキルより独立して選択され；および

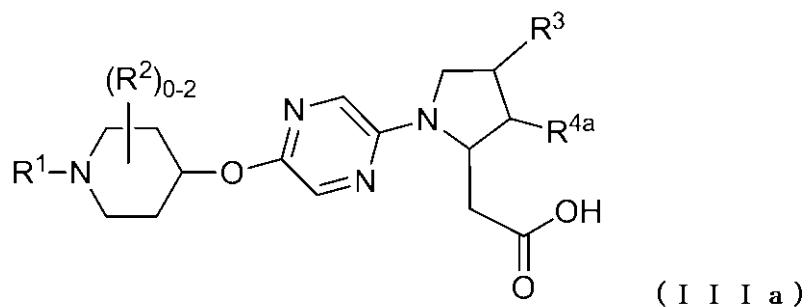
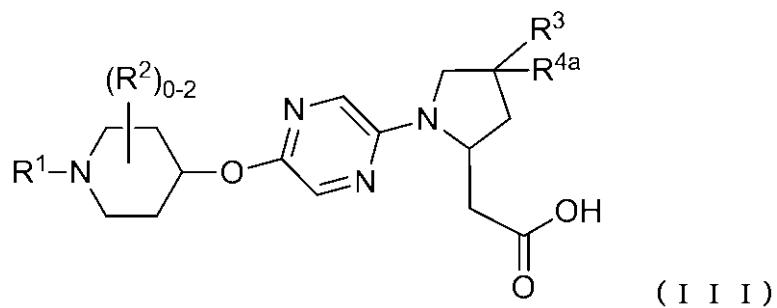
R^6 が、各々、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} アルキル (0 - 2個) で置換される C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキル (0 - 2個) で置換される C_{5-6} シクロアルケニル、およびベンジルより独立して選択される、

化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、多形体または溶媒和物。

【請求項6】

式(III)または(IIIa)：

【化5】



[式中：

R^1 は、各々独立して、 R^6 (0 - 3個)で置換されるフェニル、または R^6 (0 - 2個)で置換されるピリジニルであり；

R^2 は、各々、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、および C_{1-4} アルコキシより独立して選択され；

R^3 は、各々独立して、 C_{1-4} アルコキシ (0 - 1個)で置換される C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ (0 - 1個)で置換される C_{1-4} アルコキシ、および C_{1-4} ハロアルキルであり；

R^{4a} は、各々、H、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、およびシクロプロピルより独立して選択され；

R^5 は、各々、ハロゲン、 C_{1-4} ハロアルキル、および C_{1-6} アルコキシより独立して選択され；および

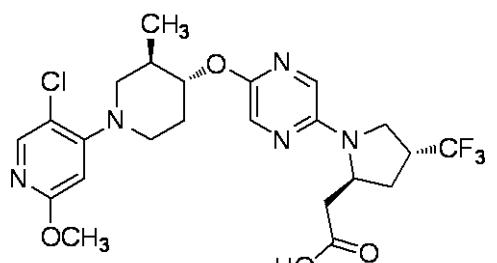
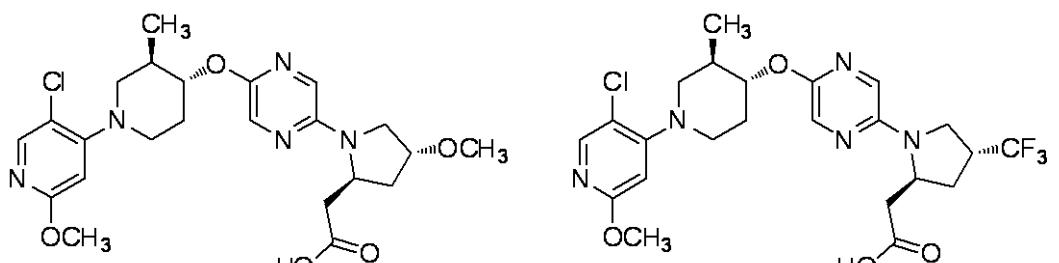
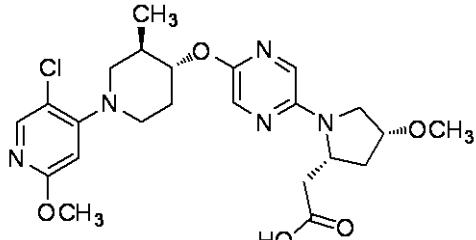
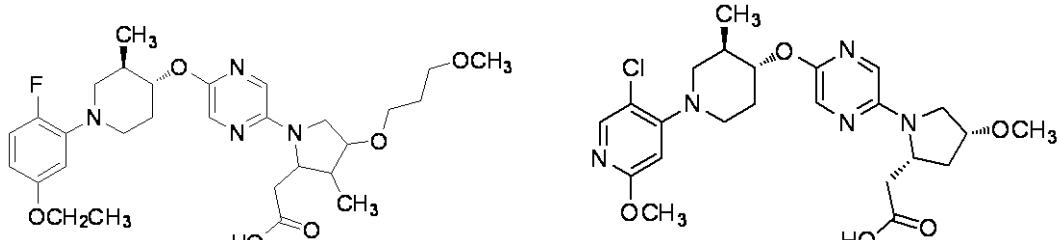
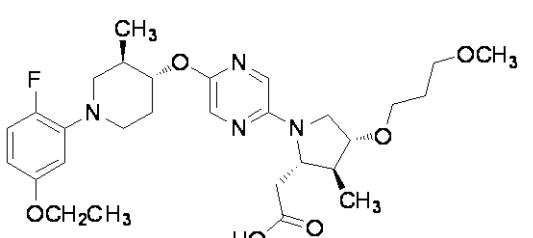
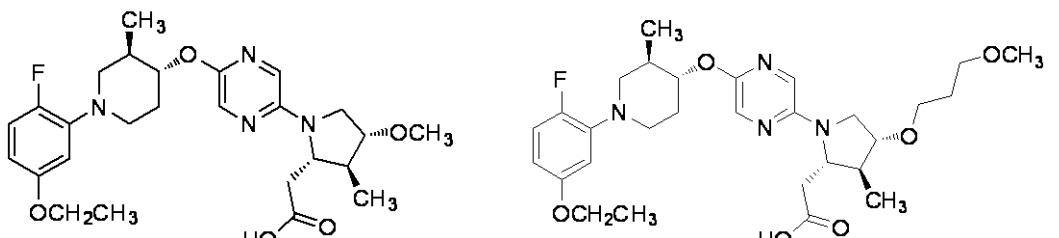
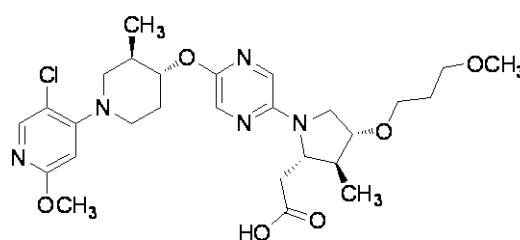
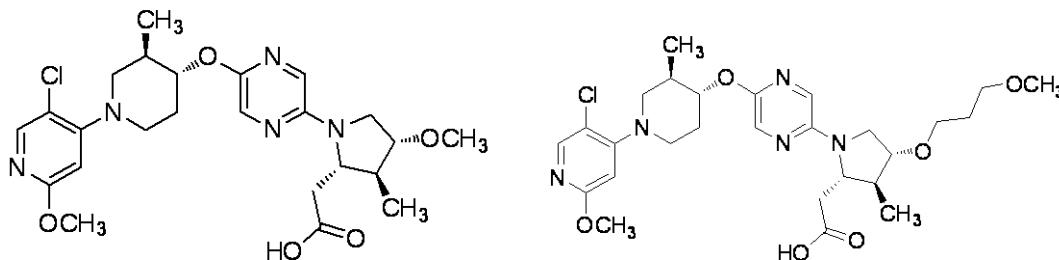
R^6 は、各々、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル (0 - 2個)で置換される C_{3-6} シクロアルキル、および C_{1-4} アルキル (0 - 2個)で置換される C_{5-6} シクロアルケニルより独立して選択される]

で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、多形体または溶媒和物。

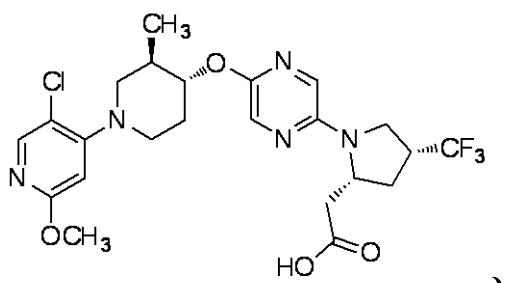
【請求項7】

構造式：

【化6】



または

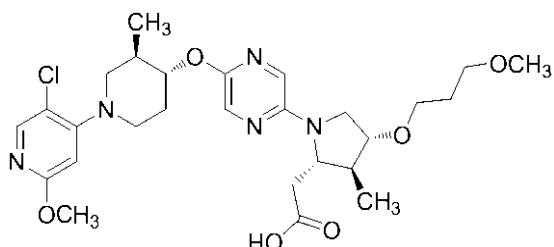


で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩。

【請求項 8】

構造式：

【化 7】

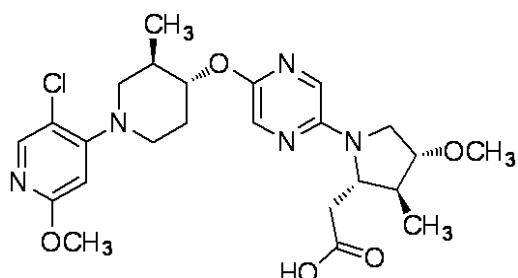


で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩。

【請求項 9】

構造式：

【化 8】

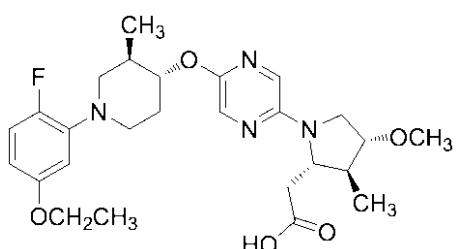


で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩。

【請求項 10】

構造式：

【化 9】

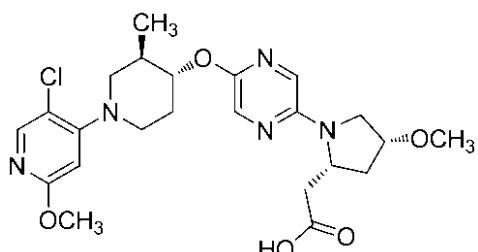


で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩。

【請求項 11】

構造式：

【化 10】

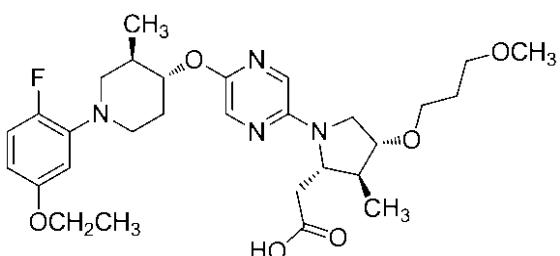


で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩。

【請求項 12】

構造式：

【化11】

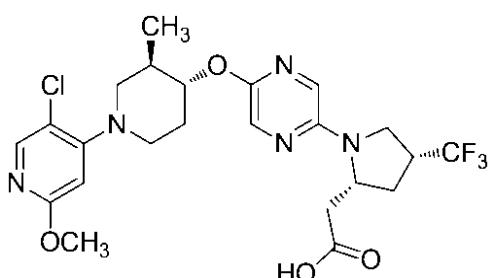


で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩。

【請求項13】

構造式：

【化12】



で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩。

【請求項14】

医薬的に許容される担体と、請求項1ないし13のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩とを含む、医薬組成物。

【請求項15】

抗糖尿病薬、抗高血糖薬、抗高インスリン血症剤、抗網膜症薬、抗神経障害薬、抗腎症薬、抗アテローム性動脈硬化薬、抗虚血薬、抗高血圧薬、抗肥満薬、抗脂質異常薬、抗高脂血症薬、抗高トリグリセリド血症薬、抗高コレステロール血症薬、抗再狭窄薬、抗腎臓病薬、脂質低下薬、食欲減退薬および食欲抑制薬より選択される1または複数の他の適切な治療薬をさらに含む、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項16】

ジペプチジルペプチダーゼ - I V 阻害剤および/またはナトリウム - グルコーストランスポータ - 2 阻害剤をさらに含む、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項17】

療法にて用いるための、請求項1ないし13のいずれか一項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項18】

糖尿病、高血糖、耐糖能異常、妊娠性糖尿病、インスリン抵抗、高インスリン血症、網膜症、神経障害、腎症、糖尿病性腎疾患、急性腎損傷、心腎臓症候群、急性冠症候群、創傷治癒の遅れ、アテローム性動脈硬化症およびその後遺症、異常な心機能、鬱血性心不全、心筋虚血、発作、代謝性症候群、高血圧症、肥満、脂肪肝疾患、ジスリピデミア、脂質異常症、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低高密度リポタンパク質(HDL)、高低密度リポタンパク質(LDL)、非心虚血、膵炎、脂質障害、神経変性疾患、認識機能障害、認知症、ならびにNASH(非アルコール性脂肪性肝炎)、NAFLD(非アルコール性脂肪肝疾患)、肝硬変などの肝臓疾患、潰瘍性結腸炎およびクローン病を包含する炎症性腸疾患、セリアック病、骨粗鬆症、腎炎、乾癬、アトピー性皮膚炎および皮膚炎症の予防、調節または治療にて用いるための請求項1ないし13のいずれか一項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項19】

医薬組成物が、1または複数のさらなる治療薬と同時に、別々に、または連続して使用される、請求項1_7または請求項1_8に記載の医薬組成物。