

【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25年2月14日 (2013.2.14)

【公表番号】特表2012-512178(P2012-512178A)

【公表日】平成24年5月31日 (2012.5.31)

【年通号数】公開・登録公報2012-021

【出願番号】特願2011-540973(P2011-540973)

【国際特許分類】

C 07 D 261/14 (2006.01)

A 61 K 31/42 (2006.01)

A 61 P 19/04 (2006.01)

A 61 P 17/02 (2006.01)

A 61 P 1/16 (2006.01)

A 61 P 17/00 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 9/00 (2006.01)

A 61 P 11/00 (2006.01)

A 61 P 29/00 (2006.01)

A 61 P 1/04 (2006.01)

A 61 P 13/02 (2006.01)

A 61 P 7/10 (2006.01)

A 61 P 7/12 (2006.01)

A 61 P 1/18 (2006.01)

A 61 P 9/10 (2006.01)

A 61 P 25/04 (2006.01)

A 61 P 25/02 (2006.01)

A 61 P 11/06 (2006.01)

A 61 P 11/08 (2006.01)

A 61 P 13/12 (2006.01)

A 61 P 35/02 (2006.01)

A 61 P 35/04 (2006.01)

A 61 P 27/02 (2006.01)

C 07 D 413/10 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

C 07 D 261/14 C S P

A 61 K 31/42

A 61 P 19/04

A 61 P 17/02

A 61 P 1/16

A 61 P 17/00

A 61 P 35/00

A 61 P 9/00

A 61 P 11/00

A 61 P 29/00

A 61 P 1/04

A 61 P 13/02

A 61 P 7/10

A 61 P 7/12

A 6 1 P 1/18  
 A 6 1 P 9/10  
 A 6 1 P 25/04  
 A 6 1 P 25/02 1 0 1  
 A 6 1 P 11/06  
 A 6 1 P 11/08  
 A 6 1 P 13/12  
 A 6 1 P 35/02  
 A 6 1 P 35/04  
 A 6 1 P 27/02  
 A 6 1 P 9/10 1 0 1  
 C 0 7 D 413/10  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

## 【手続補正書】

【提出日】平成24年12月13日(2012.12.13)

## 【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

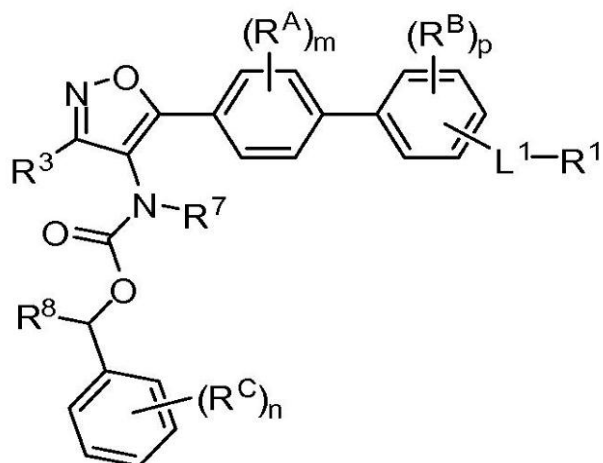
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の構造、またはその薬学的に許容可能な塩を有する化合物であり；

【化 1】



式(I)

式中、

R<sup>1</sup>は、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>D</sup>、-CN、テトラゾリル、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NHR<sup>10</sup>、-C(=O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、または-C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Hであり；R<sup>D</sup>は、HまたはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり；

L<sup>1</sup>は、存在しないか、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり；

R<sup>3</sup>は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>フルオロアルキルであり；

R<sup>7</sup>は、HまたはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり；

R<sup>8</sup>は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>フルオロアルキルであり；

R<sup>10</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>フルオロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、または置換または非置換のフェニルであり；

各R<sup>A</sup>、R<sup>B</sup>、およびR<sup>C</sup>は、H、F、Cl、Br、I、-CN、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>フルオロア

ルキル、 $C_1$ - $C_4$ フルオロアルコキシ、 $C_1$ - $C_4$ アルコキシ、および $C_1$ - $C_4$ ヘテロアルキルから独立して選択され；

$m$ は、0、1、または2であり；

$n$ は、0、1、または2であり；

$p$ は、0、1、または2であることを特徴とする化合物。

【請求項2】

$R^1$ は、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^D$ 、または $-C(=O)NHSO_2R^{10}$ であり；

$R^3$ は、 $C_1$ - $C_4$ アルキルであり；

$R^7$ は、Hであり；

$R^{10}$ は、 $C_1$ - $C_6$ アルキルまたは置換または非置換のフェニルであり；

各 $R^A$ は、H、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、および $-OCH_3$ から独立して選択され；

各 $R^B$ は、H、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、および $-OCH_3$ から独立して選択され；

各 $R^C$ は、H、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、および $-OCH_3$ から独立して選択され；

$m$ は、0または1であり；

$p$ は、0または1であることを特徴とする請求項1記載の化合物。

【請求項3】

$R^1$ は、 $-CO_2H$ または $-CO_2R^D$ であり；

$R^3$ は、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ であり；

$R^8$ は、H、 $-CH_3$ または $-CF_3$ であり；

$R^D$ は、H、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ であることを特徴とする請求項2記載の化合物。

【請求項4】

$R^1$ は、 $-CO_2H$ であり；

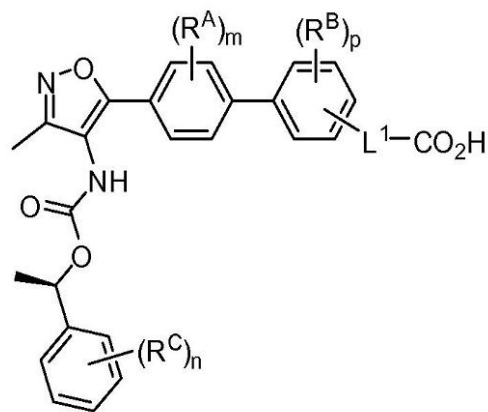
$R^3$ は、 $-CH_3$ であり；

$R^8$ は、 $-CH_3$ であり；

$L^1$ は、存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_2CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、または $-CH_2C(CH_3)_2-$ であることを特徴とする請求項3記載の化合物。

【請求項5】

【化2】



であることを特徴とする請求項4記載の化合物。

【請求項6】

$L^1$ は、存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、または $-C(CH_2CH_3)_2-$ であり；

各 $R^C$ は、H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、および $-OCH_3$ から独立して選択され；

$m$ は、0であり；

nは、0、1、または2であり；

pは、0であることを特徴とする請求項5記載の化合物。

【請求項7】

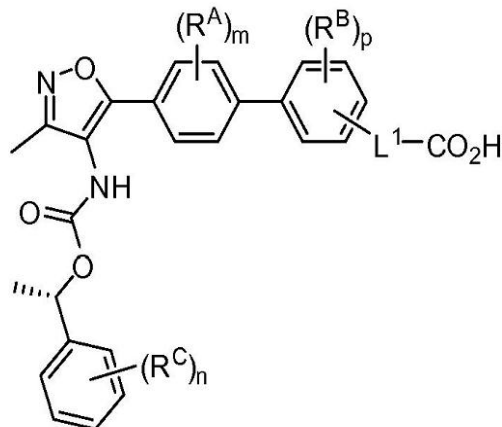
$L^1$ は、存在しないか、または $-\text{CH}_2-$ であり；

各 $R^C$ は、H、F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、および $-\text{OH}$ から独立して選択され；

nは、0、または1であることを特徴とする請求項6記載の化合物。

【請求項8】

【化3】



であることを特徴とする請求項4記載の化合物。

【請求項9】

$L^1$ は、存在しないか、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、または $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2-$ であり；

各 $R^C$ は、H、F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、および $-\text{OCH}_3$ から独立して選択され；

mは、0であり；

nは、0、1、または2であり；

pは、0であることを特徴とする請求項8記載の化合物。

【請求項10】

$L^1$ は、存在しないか、または $-\text{CH}_2-$ であり；

各 $R^C$ は、H、F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、および $-\text{OH}$ から独立して選択され；

nは、0、または1であることを特徴とする請求項9記載の化合物。

【請求項11】

$R^1$ は、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ であり；

$R^3$ は、 $-\text{CH}_3$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり；

$R^8$ は、H、 $-\text{CH}_3$ または $-\text{CF}_3$ であり；

$R^{10}$ は、 $-\text{CH}_3$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ であることを特徴とする請求項2記載の化合物。

【請求項12】

(4'-{3-メチル-4-[1-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-酢酸(化合物1)；(4'-{3-メチル-4-[1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-酢酸(化合物2)；(4'-{4-[1-(2,4-ジクロロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-酢酸(化合物3)；(4'-{4-[1-(2-フルオロ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-酢酸(化合物4)；(4'-{4-[1-(3-プロモ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-酢酸(化合物5)；(4'-{4-[1-(2-メトキシ-フェニル)-エトキシカルボニルアミノ]-3-メチル-イソキサゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-酢酸(

[illegible]

[illegible]

- エトキシカルボニルアミノ ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル } - ビフェニル - 4 - イル ) - 酢酸 ( 化合物 56 ) ; { 4' - [ 3 - メチル - 4 - ( ( S ) - 1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - ビフェニル - 4 - イル } - 酢酸 ( 化合物 57 ) ; ( 4' - { 4 - [ ( R ) - 1 - ( 3 - ヒドロキシ - フェニル ) - エトキシカルボニルアミノ ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル } - ビフェニル - 4 - イル ) - 酢酸 ( 化合物 58 ) ; { 4' - [ 3 - メチル - 4 - ( 1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ ) - イソキサゾール - 5 - イル ] - ビフェニル - 4 - イル } - 酢酸 ( 化合物 59 ) ; [ 5 - ( 4' - シアノメチル - ビフェニル - 4 - イル ) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル ] - カルバミン酸 ( R ) - 1 - ( 2 - クロロ - フェニル ) - エチルエステル ( 化合物 61 ) ; [ 5 - ( 4' - シアノメチル - ビフェニル - 4 - イル ) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル ] - カルバミン酸 ( R ) - 1 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - エチルエステル ( 化合物 62 ) ; { 3 - メチル - 5 - [ 4' - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イルメチル ) - ビフェニル - 4 - イル ] - イソキサゾール - 4 - イル } - カルバミン酸 ( R ) - 1 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - エチルエステル ( 化合物 63 ) ; { 3 - メチル - 5 - [ 4' - ( 2 H - テトラゾール - 5 - イルメチル ) - ビフェニル - 4 - イル ] - イソキサゾール - 4 - イル } - カルバミン酸 ( R ) - 1 - ( 2 - クロロ - フェニル ) - エチルエステル ( 化合物 64 ) ; [ 5 - ( 4' - カルバムイミドイルメチル - ビフェニル - 4 - イル ) - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル ] - カルバミン酸 ( R ) - 1 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - エチルエステル ( 化合物 65 ) ; { 5 - [ 4' - ( 2 - アセチルアミノ - 2 - イミノ - エチル ) - ビフェニル - 4 - イル ] - 3 - メチル - イソキサゾール - 4 - イル } - カルバミン酸 ( R ) - 1 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - エチルエステル ( 化合物 66 ) ; 2 - ( 2 - { 4' - [ 3 - メチル - 4 - ( ( R ) - 1 - フェニル - エトキシカルボニルアミノ ) - イソキサゾール - 5 - イル - ビフェニル - 4 - イル } - アセチルアミノ ) - エタンスルホン酸 ( 化合物 67 ) から選択されることを特徴とする請求項 1 記載の化合物。

#### 【請求項 13】

治療上有効な量の請求項 1 乃至 12 のいずれか 1 項記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な不活性成分を含む医薬組成物。

#### 【請求項 14】

請求項 13 記載の医薬組成物であって、該医薬組成物は：

( a ) 静脈注射、皮下注射、経口投与、吸入、経鼻投与、局所投与、点眼投与または経耳投与のために精剤され；または、

( b ) 錠剤、丸薬、カプセル剤、液剤、吸入剤、鼻腔用スプレー溶液、坐薬、懸濁剤、ゲル、コロイド剤、分散剤、懸濁剤、溶剤、エマルション、軟膏、ローション、点眼剤、または点耳剤である、ことを特徴とする医薬組成物。

#### 【請求項 15】

( a ) ヒト以外の哺乳動物における、LPAの生理学的活性を阻害する方法；

( b ) ヒト以外の哺乳動物における、LPA依存またはLPA媒介の疾患または疾病を処置または予防するための方法；

( c ) ヒト以外の哺乳動物における、器官または組織の線維症、瘢痕、肝臓病、皮膚疾患、癌、循環器疾患、呼吸器疾患または疾病、炎症性疾患、消化管疾患、腎疾患、尿路関連疾患、下部尿路の炎症性疾患、排尿障害、頻尿、脾臓疾患、動脈閉塞、脳梗塞、脳内出血、疼痛、末梢性ニューロパシー、または結合組織炎を処置または予防するための方法；または、

( d ) ヒト以外の哺乳動物における、肺線維症、喘息、慢性閉塞性肺疾患 ( COPD ) 、腎臓線維症、急性腎臓損傷、慢性腎疾患、肝臓線維症、皮膚線維症、腸の線維症、乳癌、膵癌、卵巣癌、前立腺癌、グリア芽腫、骨癌、結腸癌、腸癌、頭頸部癌、黒色腫、多発性骨髄腫、慢性リンパ球性白血病、癌性疼痛、腫瘍転移、移植臓器拒絶、強皮症、眼線維症、加

加齢黄斑変性症（AMD）、糖尿病性網膜症、コラーゲン血管病、アテローム性動脈硬化、または神経障害性疼痛を処置または予防するための方法；

であって、治療上有効な量の請求項 1 乃至 12 のいずれか 1 項記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、それを必要とする哺乳動物に投与する工程を含むことを特徴とする方法。

【請求項 16】

下記（a）乃至（d）のいずれかのための薬剤の製造における、治療上有効な量の請求項 1 乃至 12 のいずれか 1 項記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の使用；

（a）哺乳動物における、LPAの生理学的活性を阻害する；

（b）哺乳動物における、LPA依存またはLPA媒介の疾患または疾病を処置または予防する；

（c）哺乳動物における、器官または組織の線維症、瘢痕、肝臓病、皮膚疾患、癌、循環器疾患、呼吸器疾患または疾病、炎症性疾患、消化管疾患、腎疾患、尿路関連疾患、下部尿路の炎症性疾患、排尿障害、頻尿、脾臓疾患、動脈閉塞、脳梗塞、脳内出血、疼痛、末梢性ニューロパシー、または結合組織炎を処置または予防する；または、

（d）哺乳動物における、肺線維症、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、腎臓線維症、急性腎臓損傷、慢性腎疾患、肝臓線維症、皮膚線維症、腸の線維症、乳癌、膵癌、卵巣癌、前立腺癌、グリア芽腫、骨癌、結腸癌、腸癌、頭頸部癌、黒色腫、多発性骨髄腫、慢性リンパ球性白血病、癌性疼痛、腫瘍転移、移植臓器拒絶、強皮症、眼線維症、加齢黄斑変性症（AMD）、糖尿病性網膜症、コラーゲン血管病、アテローム性動脈硬化、または神経障害性疼痛を処置または予防する。