

【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19年10月4日(2007.10.4)

【公表番号】特表2007-502781(P2007-502781A)

【公表日】平成19年2月15日(2007.2.15)

【年通号数】公開・登録公報2007-006

【出願番号】特願2006-523498(P2006-523498)

【国際特許分類】

C 0 7 C 317/32 (2006.01)

C 0 7 C 255/46 (2006.01)

A 6 1 K 31/277 (2006.01)

C 0 7 D 277/20 (2006.01)

C 0 7 D 277/30 (2006.01)

A 6 1 K 31/426 (2006.01)

A 6 1 P 19/10 (2006.01)

A 6 1 P 19/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 1/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 C 317/32 C S P

C 0 7 C 255/46

A 6 1 K 31/277

C 0 7 D 277/30

A 6 1 K 31/426

A 6 1 P 19/10

A 6 1 P 19/00

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 1/02

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 7/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 45/00

【手続補正書】

【提出日】平成19年8月10日(2007.8.10)

【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

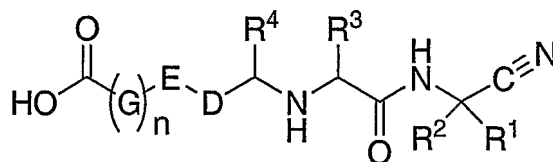
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の化学式の化合物または製薬的に許容できるその塩、立体異性体もしくはN - オキシド誘導体。

【化 1】



[式中、

R^1 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_2 \sim 6$ アルケニルであり、前記アルキル基およびアルケニル基は、1個から6個のハロ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-SR^5$ 、 $-SOR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-SO_2CH(R^a)(R^b)$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルにより場合によっては置換されており、前記アリール基、ヘテロアリール基またはヘテロシクリル基は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシおよびケトからなる群から独立に選択された1つまたは2つの置換基により場合によっては置換されており；

R^2 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_2 \sim 6$ アルケニルであり、前記アルキル基およびアルケニル基は、1個から6個のハロ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-SR^5$ 、 $-SOR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-SO_2CH(R^a)(R^b)$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルにより場合によっては置換されており、前記アリール基、ヘテロアリール基またはヘテロシクリル基は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシおよびケトからなる群から独立して選択された1つまたは2つの置換基により場合によっては置換されており；

または R^1 および R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒になって $C_3 \sim 8$ シクロアルキル環またはヘテロシクリル環を形成でき、前記環系は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキルまたはハロからなる群から独立して選択される1つまたは2つの置換基により場合によっては置換されており；

R^3 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_2 \sim 6$ アルケニルであり、前記アルキル基およびアルケニル基は、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルまたは1個から6個のハロにより場合によっては置換されており；

R^4 は、水素または1個から6個のハロにより置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルであり；
D は、アリールまたはヘテロアリールであり、単環式または二環式であってよい前記アリール基またはヘテロアリール基は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロアルキル、ハロ、ケト、アルコキシ、 $-SR^5$ 、 $-OR^5$ 、 $N(R^5)_2$ 、 $-SO_2R^5$ および $-SO_2R^a$ からなる群から独立して選択される1つから5つの置換基により炭素またはヘテロ原子のいずれかの上で場合によっては置換されており；

E は、アリールまたはヘテロアリールであり、単環式または二環式であってよい前記アリール基またはヘテロアリール基は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロアルキル、ハロ、ケト、アルコキシ、 $-SR^5$ 、 $-OR^5$ 、 $N(R^5)_2$ 、 $-SO_2R^5$ および $-SO_2R^a$ からなる群から独立して選択される1つから5つの置換基により炭素またはヘテロ原子のいずれかの上で場合によっては置換されており；

各 G は、独立して $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-O-$ 、 NR^5 、 $S(O)_m$ またはカルボニルであり、前記基は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ、ケト、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-OR^5$ 、 $-NHS(O)_2R^5$ 、 $-SO_mR^5$ 、 $-SO_mN(R^a)(R^b)$ 、 $-C(R^a)(R^b)OH$ 、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールからなる

群から独立して選択される1つから5つの置換基により炭素またはヘテロ原子のいずれかの上で場合によっては置換されており；

R^5 は、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、アリール、アリール ($C_1 - 4$) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール ($C_1 - 4$) アルキル、 $C_3 - 8$ シクロアルキル、 $C_3 - 8$ シクロアルキル ($C_1 - 4$) アルキルまたはヘテロシクリル ($C_1 - 4$) アルキルであり、前記基は、ハロ、アルコキシ、シアノ、 $-NR^a$ 、 $-SR^a$ または $-SO_m R^5$ からなる群から独立して選択される1つ、2つ、または3つの置換基により場合によっては置換されることができ；

R^a は、水素であり、またはハロおよび $-OR^5$ からなる群から独立して選択される1つ、2つ、または3つの置換基により場合によっては置換されている $C_1 - 6$ アルキルであり；

R^b は、水素であり、またはハロおよび $-OR^5$ からなる群から独立して選択される1つ、2つ、または3つの置換基により場合によっては置換されている $C_1 - 6$ アルキルであり；または

R^a および R^b は、それらが結合しているかまたはそれらの間にある窒素原子と一緒になって $C_3 - 8$ ヘテロシクリル環を形成でき、この $C_3 - 8$ ヘテロシクリル環は、 $C_1 - 6$ アルキル、ハロ、ヒドロキシアリル、ヒドロキシ、アルコキシおよびケトからなる群から独立して選択される1つまたは2つの置換基により場合によっては置換されており；

m は、ゼロから2の整数であり；

n は、1から3の整数である。]

【請求項2】

R^1 および R^2 が、それらが結合している炭素原子と一緒になって $C_3 - 8$ シクロアルキル環を形成でき、前記環系は、 $C_1 - 6$ アルキルおよびハロからなる群から選択される1つまたは2つの置換基により場合によっては置換されている請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^3 が、1個から6個のハロにより場合によっては置換されている請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

R^3 が、 n - プロピル、イソブチル、2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル、2 - トリフルオロメチルプロピル、3 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロメチル) プロピル、2, 2 - ジフルオロエチル、2, 2 - ジフルオロプロピル、3, 3, 3 - トリフルオロプロピルまたは2, 2 - ジクロロエチルである請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

R^4 が、ジフルオロメチル、2, 2 - ジフルオロエチル、トリフルオロメチルまたは3, 3, 3, 2, 2 - ペンタフルオロエチルである請求項2に記載の化合物。

【請求項6】

D が、フェニルである請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

E が、フェニルまたはヘテロアリールである請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

各Gが、独立して $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 8$ シクロアルキルまたは $SO_m CH(R^a)(R^b)$ である請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

1 - [4' - [(1S) - 1 - [[(1S) - 1 - [(1 - シアノシクロプロピル) アミノ] カルボニル] - 3 - フルオロ - 3 - メチルブチル] アミノ] - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル] - シクロプロパンカルボン酸；

N^1 - (1 - シアノシクロプロピル) - N^2 - {(1S) - 2, 2 - ジフルオロ - 1 - {4' - [1 - (カルボキシ) シクロプロピル] ビフェニル - 4 - イル} - エチル} - L - ロイシンアミド；

N^1 - (1 - シアノシクロプロピル) - N^2 - {(1S) - 2, 2 - ジフルオロ - 1 - {

4' - [1 - (カルボキシ)シクロプロピル]ピフェニル - 4 - イル } - エチル } - 4 - フルオロ - L - ロイシンアミド ;

1 - [2 - [4 - [(1S) - 1 - [[(1S) - 1 - [[(1 - シアノシクロプロピル)アミノ]カルボニル] - 3 - フルオロ - 3 - メチルブチル]アミノ] - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル]フェニル] - 4 - チアゾリル] - シクロプロパンカルボン酸 ;

1 - [[4' - [(1S) - 1 - [[(1S) - 1 - [[(1 - シアノシクロプロピル)アミノ]カルボニル] - 3 - メチルブチル]アミノ] - 2, 2 - ジフルオロエチル] [1, 1' - ピフェニル] - 3 - イル]メチル] - シクロブタンカルボン酸 ;

4' - [(1S) - 1 - [[(1S) - 1 - [[(1 - シアノシクロプロピル)アミノ]カルボニル] - 3 - フルオロ - 3 - メチルブチル]アミノ] - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - , - ジメチル - [1, 1' - ピフェニル] - 4 - プロパン酸 ;

1 - [4' - [(1S) - 1 - [[(1S) - 1 - [[(1 - シアノシクロプロピル)アミノ]カルボニル] - 3 - メチルブチル]アミノ] - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] [1, 1' - ピフェニル] - 4 - イル) - シクロプロパンカルボン酸 ;

1 - [4' - [(1S) - 1 - [[(1S) - 1 - [[(1 - シアノシクロプロピル)アミノ]カルボニル] - 3 - フルオロ - 3 - メチルブチル]アミノ] - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] [1, 1' - ピフェニル] - 3 - イル] - シクロプロパンカルボン酸 ;

4' - [(1S) - 1 - [[(1S) - 1 - [[(1 - シアノシクロプロピル)アミノ]カルボニル] - 3 - フルオロ - 3 - メチルブチル]アミノ] - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - , - メチル - [1, 1' - ピフェニル] - 4 - 酢酸 ;

4' - [(1S) - 1 - [[(1S) - 1 - [[(1 - シアノシクロプロピル)アミノ]カルボニル] - 3 - フルオロ - 3 - メチルブチル]アミノ] - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - , - ジメチル - [1, 1' - ピフェニル] - 4 - 酢酸 ;

1 - [4' - [(1S) - 1 - [[(1S) - 1 - [[(1 - シアノシクロプロピル)アミノ]カルボニル] - 3 - フルオロ - 3 - メチルブチル]アミノ] - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] [1, 1' - ピフェニル) - 4 - イル] - シクロプロパン酢酸 ;

1 - [4' - [(1S) - 1 - [[(1S) - 1 - [[(1 - シアノシクロプロピル)アミノ]カルボニル] - 3 - メチルブチル]アミノ] - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] [1, 1' - ピフェニル] - 4 - イル] - シクロプロパンカルボン酸 ;

1 - [4' - [(1S) - 1 - [[(1S) - 1 - [[(1 - シアノシクロプロピル)アミノ]カルボニル]ブチル]アミノ] - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] [1, 1' - ピフェニル] - 4 - イル] - シクロプロパンカルボン酸 ;

4' - [(1S) - 1 - [[(1S) - 1 - [[(1 - シアノシクロプロピル)アミノ]カルボニル] - 3 - フルオロ - 3 - メチルブチル]アミノ] - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - [1, 1' - ピフェニル] - 4 - 酢酸 ;

N¹ - (1 - シアノシクロプロピル) - 4 - フルオロ - N² - ((1S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - { 4' - [(1S) - 1 - カルボキシアチル]ピフェニル - 4 - イル } - エチル) - L - ロイシンアミド ;

である請求項 1 に記載の化合物、

または製薬的に許容できるその塩、立体異性体または N - オキシド誘導体。

【請求項 10】

請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物、または製薬的に許容できるその塩、立体異性体もしくは N - オキシド誘導体、および製薬用担体を含む製薬組成物。

【請求項 11】

骨粗しょう症、グルココルチコイド誘導骨粗しょう症、ページェット病、異常増加骨代謝回転、歯周病、歯の喪失、骨折、リウマチ様関節炎、骨関節炎、補てつ周囲骨変性、骨形成不全、アテローム硬化症、肥満、慢性閉塞性肺疾患、転移性骨疾患、悪性高カルシウム血症または多発性骨髄腫の治療を必要とする哺乳動物における治療に有用な薬剤の調製における、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物、または製薬的に許容できるその塩、立体異性体もしくは N - オキシド誘導体の使用。

【請求項 1 2】

請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物、または製薬的に許容できるその塩、立体異性体もしくは N - オキシド誘導体、ならびに、有機ビスホスホネート、エストロゲン受容体モジュレーター、エストロゲン受容体ベータモジュレーター、アンドロゲン受容体モジュレーター、破骨プロトン ATP アーゼの阻害剤、HMG - CoA レダクターゼの阻害剤、インテグリン受容体アンタゴニスト、破骨同化作用剤、非ステロイド系抗炎症薬、選択的シクロオキシゲナーゼ - 2 阻害剤、インターロイキン - 1 ベータ阻害剤、LOX / COX 阻害剤ならびに製薬的に許容できるその塩類およびそれらの混合物からなる群から選択される他の薬剤とを含む製薬組成物。

【請求項 1 3】

骨粗しょう症、グルココルチコイド誘導骨粗しょう症、ページェット病、異常増加骨代謝回転、歯周病、歯の喪失、骨折、リウマチ様関節炎、骨関節炎、補てつ周囲骨変性、骨形成不全、アテローム硬化症、肥満、慢性閉塞性肺疾患、転移性骨疾患、悪性高カルシウム血症または多発性骨髄腫の治療を必要とする哺乳動物における治療に有用な薬剤の調製における、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物、または製薬的に許容できるその塩、立体異性体もしくは N - オキシド誘導体、ならびに、有機ビスホスホネート、エストロゲン受容体モジュレーター、アンドロゲン受容体モジュレーター、破骨プロトン ATP アーゼの阻害剤、HMG - CoA レダクターゼの阻害剤、インテグリン受容体アンタゴニスト、または破骨同化作用剤、非ステロイド系抗炎症薬、選択的シクロオキシゲナーゼ - 2 阻害剤、インターロイキン - 1 ベータ阻害剤、LOX / COX 阻害剤ならびに製薬的に許容できるその塩類およびそれらの混合物からなる群から選択される他の薬剤の使用。