

【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28年6月23日 (2016.6.23)

【公表番号】特表2015-521183(P2015-521183A)

【公表日】平成27年7月27日 (2015.7.27)

【年通号数】公開・登録公報2015-047

【出願番号】特願2015-512071(P2015-512071)

【国際特許分類】

C 07 D 213/30 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 7/02 (2006.01)

A 61 P 9/10 (2006.01)

A 61 P 9/00 (2006.01)

A 61 P 13/12 (2006.01)

A 61 P 29/00 (2006.01)

A 61 P 25/04 (2006.01)

A 61 P 11/06 (2006.01)

A 61 P 37/08 (2006.01)

A 61 P 25/08 (2006.01)

A 61 P 9/08 (2006.01)

A 61 P 25/14 (2006.01)

A 61 P 31/04 (2006.01)

A 61 P 25/00 (2006.01)

A 61 P 19/00 (2006.01)

A 61 K 31/4418 (2006.01)

A 61 P 17/00 (2006.01)

【 F I 】

C 07 D 213/30 C S P

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 7/02

A 61 P 43/00 1 0 5

A 61 P 9/10

A 61 P 9/00

A 61 P 13/12

A 61 P 29/00

A 61 P 25/04

A 61 P 11/06

A 61 P 37/08

A 61 P 25/08

A 61 P 9/08

A 61 P 25/14

A 61 P 31/04

A 61 P 25/00

A 61 P 19/00

A 61 K 31/4418

A 61 P 17/00

【手続補正書】

【提出日】平成28年4月28日 (2016.4.28)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0002

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0002】

先進国において、血栓性合併症は、死亡の主な原因の1つである。病理学的血栓形成に関連する状態の例には、深部静脈血栓症、静脈および動脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎、冠動脈および大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、播種性血管内凝固、一過性脳虚血発作、脳卒中、急性心筋梗塞、不安定狭心症、慢性安定狭心症、末梢血管疾患、妊娠高血圧腎症/子癰、ならびに血栓性血小板減少性紫斑症が含まれる。また、血管内のデバイスおよび補綴物の挿入、頸動脈内膜切除術、血管形成術、CABG（冠動脈バイパス移植）手術、血管移植手術、ならびにステント留置を含めた侵襲的手順の間または後に、血栓性および再狭窄合併症が起こり得る。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0086

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0086】

本発明はまた、深部静脈血栓症、静脈および動脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎、冠動脈および大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、播種性血管内凝固のような血栓塞栓性疾患、一過性脳虚血発作、脳卒中、急性心筋梗塞、不安定狭心症、慢性安定狭心症のような心血管障害、末梢血管疾患、妊娠高血圧腎症/子癰、および血栓性血小板減少性紫斑症、ならびに痛覚過敏、喘息、多発性硬化症、炎症性疼痛のような炎症性障害の発生および進行、血管新生、アテローム血栓症またはアレルギー応答、または再狭窄の療法および予防を含めた治療への使用のための式Iの化合物および/または薬学的に許容されるその塩および/またはそのプロドラッグに関する。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0087

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0087】

本発明はまた、LPA受容体LPAR5の阻害のための、または血小板活性化、血小板凝集および血小板脱顆粒に影響を及ぼし、血小板脱凝集、炎症反応を促進するための、および/または上述のもしくは以下の疾患の療法および予防のための、例えば、心血管障害、血栓塞栓性疾患もしくは再狭窄の療法および予防を含めた治療のための医薬品の製造のための、深部静脈血栓症、静脈および動脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎、冠動脈および大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、播種性血管内凝固、一過性脳虚血発作、脳卒中、急性心筋梗塞、不安定狭心症、慢性安定狭心症、末梢血管疾患、妊娠高血圧腎症/子癰、および血栓性血小板減少性紫斑症、ならびに痛覚過敏、喘息、多発性硬化症、血管新生、アレルギー応答およびその他のもののような炎症性障害の発生および進行の治療のための、医薬組成物もしくは医薬品の製造のための式Iの化合物および/または薬学的に許容されるその塩および/またはそのプロドラッグの使用に関する。

【手続補正 4】

【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

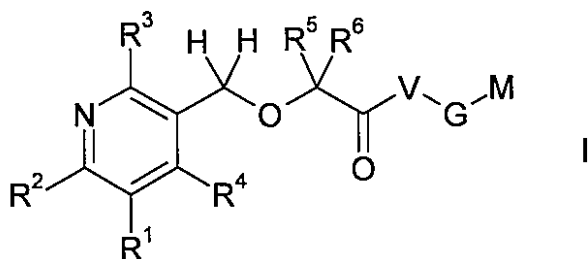
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

任意の立体異性体形態の式 I の化合物

【化 1】



[式中、

R^1 および R^2 は、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - 、Ar および Ar - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - からなる系列から互いに独立に選択され；

R^3 および R^4 は、水素、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - 、Ar および Ar - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - からなる系列から互いに独立に選択され；

R^5 および R^6 は、水素、フッ素および $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され、

または、

R^5 および R^6 は、これらを保持する炭素原子と一緒にあって、非置換であるか、もしくはフッ素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基で置換されている $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルカン環を形成し；

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、水素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され；

Ar は、フェニル、ナフチル、ならびに N、O および S から選択される 1 個または 2 個の同じまたは異なる環ヘテロ原子を含む芳香族で 5 員または 6 員の単環式複素環からなる系列から選択され、これらはすべて、非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - 、シアノおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から選択される、1 個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基で置換されており；

V は、 $R^{11} - O -$ および $R^{12} - N(R^{13}) -$ からなる系列から選択され、G および M は、存在せず、

または、

V は、 $-N(R^{14}) -$ 、 $-N(R^{14}) - (C_1 \sim C_4)$ - アルキル - 、 $-O -$ および $-O - (C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択され、

G は、直接結合、ならびに非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、シアノおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から選択される、1 個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されているフェニレンからなる系列から選択され、但し、V が、 $-N(R^{14}) -$ または $-O -$ の場合、G は直接結合でなく、ならびに

M は、 $R^{11} - O - C(O) -$ および $R^{12} - N(R^{13}) - C(O) -$ からなる系列から選択され；

ここで、すべてのアルキル基は、非置換であるか、または 1 個もしくはそれ以上のフッ素置換基によって置換されており、すべてのシクロアルキル基は、非置換であるか、またはフッ素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択される、1 個もしくはそれ

以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されている]もしくは立体異性体形態の任意の比率の混合物、または薬学的に許容されるこれらの塩。

【請求項 2】

R^1 および R^2 は、 $(C_1 \sim C_6)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル - $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - 、 Ar および $Ar - (C_1 \sim C_4)$ - アルキル - からなる系列から互いに独立に選択され；

R^3 および R^4 は、水素、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルおよび $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキルからなる系列から互いに独立に選択され；

R^5 および R^6 は、水素、フッ素および $(C_1 \sim C_6)$ - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、水素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され；

Ar は、フェニル、ならびに N 、 O および S から選択される 1 個または 2 個の同じまたは異なる環ヘテロ原子を含む芳香族で 5 員または 6 員の単環式複素環からなる系列から選択され、これらはすべて、非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル、シアノおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から選択される、1 個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

V は、 $R^{11} - O -$ からなる系列から選択され、この場合、 G および M は存在せず、または、

V は、 $-N(R^{14})-$ 、 $-N(R^{14}) - (C_1 \sim C_4)$ - アルキル - 、 $-O-$ および $-O - (C_1 \sim C_4)$ - アルキル - からなる系列から選択され、この場合

G は、直接結合、ならびに非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、シアノおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から選択される、1 個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されているフェニレンからなる系列から選択され、但し、 V が $-N(R^{14})-$ または $-O-$ の場合、 G は直接結合ではなく、

M は、 $R^{11} - O - C(O) -$ および $R^{12} - N(R^{13}) - C(O) -$ からなる系列から選択され；

ここで、すべてのアルキル基は、非置換であるか、または 1 個もしくはそれ以上のフッ素置換基によって置換されており、すべてのシクロアルキル基は、非置換であるか、またはフッ素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から選択される、1 個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されている、

請求項 1 に記載の、任意の立体異性体形態の式 I の化合物もしくは立体異性体形態の任意の比率の混合物、または薬学的に許容されるこれらの塩。

【請求項 3】

R^1 および R^2 は、 $(C_3 \sim C_7)$ - シクロアルキル、 Ar および $Ar - (C_1 \sim C_4)$ - アルキル - からなる系列から互いに独立に選択され；

R^3 および R^4 は、水素、ハロゲンおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され；

R^5 および R^6 は、水素、フッ素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、水素および $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルからなる系列から互いに独立に選択され；

Ar は、フェニル、ならびに N 、 O および S から選択される 1 個または 2 個の同じまたは異なる環ヘテロ原子を含む芳香族で 5 員または 6 員の単環式複素環からなる系列から選択され、これらはすべて、非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルおよび $(C_1 \sim C_4)$ - アルキル - O - からなる系列から選択される、1 個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されており；

V は $R^{11} - O -$ であり、この場合、 G および M は存在せず、

または、

V は、 $-N(R^{14})-$ 、 $-N(R^{14})-(C_1 \sim C_4)-$ アルキル-、 $-O-$ および $-O-(C_1 \sim C_4)-$ アルキル- からなる系列から選択され、この場合、

G は、直接結合、ならびに非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)-$ アルキル、シアノおよび $(C_1 \sim C_4)-$ アルキル- $O-$ からなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されているフェニレンからなる系列から選択され、但し、V が $-N(R^{14})-$ または $-O-$ の場合、G は直接結合ではなく、

M は、 $R^{11}-O-C(O)-$ および $R^{12}-N(R^{13})-C(O)-$ からなる系列から選択され；

ここで、すべてのアルキル基は、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上のフッ素置換基によって置換されており、すべてのシクロアルキル基は、非置換であるか、またはフッ素および $(C_1 \sim C_4)-$ アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されている、請求項1または2に記載の、任意の立体異性体形態の式Iの化合物もしくは立体異性体形態の任意の比率の混合物、または薬学的に許容されるこれらの塩。

【請求項4】

R^1 および R^2 は、Ar および $Ar-(C_1 \sim C_4)-$ アルキル- からなる系列から互いに独立に選択され；

R^3 および R^4 は、水素および $(C_1 \sim C_4)-$ アルキルからなる系列から互いに独立に選択され；

R^5 および R^6 は、水素および $(C_1 \sim C_4)-$ アルキルからなる系列から互いに独立に選択され、

R^{11} および R^{14} は、水素および $(C_1 \sim C_4)-$ アルキルからなる系列から互いに独立に選択され；

Ar は、非置換であるか、またはハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)-$ アルキルおよび $(C_1 \sim C_4)-$ アルキル- $O-$ から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されているフェニルであり；

V は、 $R^{11}-O-$ であり、この場合、G および M は、存在せず、

または、

V は、 $-N(R^{14})-$ および $-N(R^{14})-(C_1 \sim C_4)-$ アルキル- からなる系列から選択され、この場合、

G は、直接結合、ならびに非置換であるか、またはハロゲンおよび $(C_1 \sim C_4)-$ アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されているフェニレンからなる系列から選択され、但し、V が $-N(R^{14})$ の場合、G は直接結合ではなく、

M は、 $R^{11}-O-C(O)-$ であり；

ここで、すべてのアルキル基は、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上のフッ素置換基によって置換されている、請求項1～3のいずれか1項に記載の、任意の立体異性体形態の式Iの化合物もしくは立体異性体形態の任意の比率の混合物、または薬学的に許容されるこれらの塩。

【請求項5】

R^1 および R^2 は、互いに独立に Ar であり；

R^3 および R^4 は、水素であり；

R^5 および R^6 は、水素および $(C_1 \sim C_4)-$ アルキルからなる系列から互いに独立に選択され；

R^{11} は、水素および $(C_1 \sim C_4)-$ アルキルからなる系列から選択され；

R^{14} はハロゲンであり；

Ar は、非置換であるか、またはハロゲンおよび $(C_1 \sim C_4)-$ アルキルから選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されているフェニ

ルであり；

Vは、 $R^{11} - O -$ であり、この場合、GおよびMは、存在せず、

または、

Vは、 $-N(R^{14}) -$ および $-N(R^{14}) - (C_1 \sim C_4) -$ アルキル - からなる系列から選択され、この場合

Gは、直接結合、ならびに非置換であるか、またはハロゲンおよび $(C_1 \sim C_4) -$ アルキルからなる系列から選択される、1個もしくはそれ以上の同じもしくは異なる置換基によって置換されているフェニレンからなる系列から選択され、但し、Vが $-N(R^{14})$ の場合、Gは直接結合ではなく、

Mは、 $R^{11} - O - C(O) -$ であり；

ここで、すべてのアルキル基は、非置換であるか、または1個もしくはそれ以上のフッ素置換基によって置換されている、

請求項1～4のいずれか1項に記載の、任意の立体異性体形態の式Iの化合物もしくは立体異性体形態の任意の比率の混合物、または薬学的に許容されるこれらの塩。

【請求項6】

4 - { 2 - [5 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - メチル - 6 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリジン - 3 - イルメトキシ] - プロピオニルアミノ } - 安息香酸、

2 - [5 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - メチル - 6 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリジン - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオン酸、

2 - [5 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - メチル - 6 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリジン - 3 - イルメトキシ] - プロピオン酸、

[5 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - メチル - 6 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリジン - 3 - イルメトキシ] - 酢酸、

2 - [5 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - メチル - 6 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリジン - 3 - イルメトキシ] - 酪酸、

2 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 6 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリジン - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオン酸、

2 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 6 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリジン - 3 - イルメトキシ] - プロピオン酸、

[5 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 6 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリジン - 3 - イルメトキシ] - 酢酸、

2 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 6 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリジン - 3 - イルメトキシ] - 酪酸、

4 - ({ 2 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 6 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリジン - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオニルアミノ } - メチル) - 安息香酸、

{ 2 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 6 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリジン - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオニルアミノ } - 酢酸、

3 - { 2 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 6 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリジン - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオニルアミノ } - プロピオン酸、

4 - ({ 2 - [5 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - メチル - 6 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリジン - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオニルアミノ } - メチル) - 安息香酸、

4 - ({ 2 - [6 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - メチル - ピリジン - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオニルアミノ } - メチル) - 安息香酸、および

4 - { 2 - [6 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) -

2 - メチル - ピリジン - 3 - イルメトキシ] - 2 - メチル - プロピオニルアミノ } - 酪酸
からなる系列から選択される、

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の、任意の立体異性体形態の式 I の化合物もしくは立
体異性体形態の任意の比率の混合物、または薬学的に許容されるこれらの塩。

【請求項 7】

医薬品として使用するための、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物また
は薬学的に許容されるこれらの塩。

【請求項 8】

L P A 受容体 L P A R 5 の阻害、または血小板凝集もしくは血栓形成の低減もしくは阻
害、またはマスト細胞の活性化の低減もしくは阻害、またはミクログリア細胞の活性化の
低減もしくは阻害に应答する疾患の治療に使用するための、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項
に記載の式 I の化合物または薬学的に許容されるこれらの塩。

【請求項 9】

血栓塞栓性疾患、深部静脈血栓症、静脈もしくは動脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎、冠動
脈もしくは大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、播種性血管内凝固、心血管
障害、一過性脳虚血発作、脳卒中、急性心筋梗塞、不安定狭心症、慢性安定狭心症、末梢
血管疾患、妊娠高血圧腎症 / 子癇、血栓性血小板減少性紫斑症、炎症性障害、痛覚過敏、
喘息、多発性硬化症、炎症性疼痛、血管新生、アテローム血栓症、アレルギー応答、また
は再狭窄の治療に使用するための、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物ま
たは薬学的に許容されるこれらの塩。

【請求項 10】

異常血栓形成、急性心筋梗塞、不安定狭心症、血栓塞栓症、血栓溶解療法もしくは経皮
経管冠動脈形成術 (P T C A) に関連する急性血管閉鎖、一過性脳虚血発作、脳卒中、間
欠的跛行、冠動脈もしくは末梢動脈のバイパス移植、血管狭窄、冠動脈または静脈血管形
成術後の再狭窄、長期の血液透析患者のバスキュラーアクセス開通性のメンテナンス、腹
部、膝もしくは股関節手術に続いて下肢の静脈に出現する病理的血栓形成、肺血栓塞栓症
のリスク、または敗血症性ショック、ウイルス感染症もしくは癌の間に血管系に出現する
播種性全身性血管内凝固障害の治療に使用するための、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記
載の式 I の化合物または薬学的に許容されるこれらの塩。

【請求項 11】

炎症性疼痛、喘息、血管新生、中枢神経系もしくは末梢神経系の脱髄性疾患、多発性硬
化症、横断性脊髄炎、視神経炎、デビック病、ギラン・バレー症候群または慢性炎症性脱
髄性多発性神経障害の治療に使用するための、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の式 I
の化合物または薬学的に許容されるこれらの塩。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物または薬学的に許容されるこれらの
塩、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。