

【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26年10月16日(2014.10.16)

【公表番号】特表2013-537913(P2013-537913A)

【公表日】平成25年10月7日(2013.10.7)

【年通号数】公開・登録公報2013-055

【出願番号】特願2013-530337(P2013-530337)

【国際特許分類】

C 07 D 271/06	(2006.01)
C 07 D 413/04	(2006.01)
C 07 D 417/12	(2006.01)
C 07 D 413/10	(2006.01)
C 07 D 417/04	(2006.01)
A 61 K 31/4439	(2006.01)
A 61 K 31/4245	(2006.01)
A 61 K 31/427	(2006.01)
A 61 P 37/06	(2006.01)
A 61 P 29/00	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 P 9/00	(2006.01)
A 61 P 25/00	(2006.01)
A 61 P 19/02	(2006.01)
A 61 P 1/00	(2006.01)
A 61 P 17/06	(2006.01)

【F I】

C 07 D 271/06	
C 07 D 413/04	C S P
C 07 D 417/12	
C 07 D 413/10	
C 07 D 417/04	
A 61 K 31/4439	
A 61 K 31/4245	
A 61 K 31/427	
A 61 P 37/06	
A 61 P 29/00	
A 61 P 43/00	1 1 1
A 61 P 9/00	
A 61 P 25/00	
A 61 P 19/02	
A 61 P 29/00	1 0 1
A 61 P 1/00	
A 61 P 17/06	

【手続補正書】

【提出日】平成26年8月28日(2014.8.28)

【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

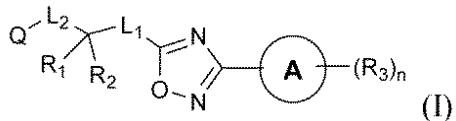
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



の化合物、またはその立体異性体、N-オキシド、もしくは塩

[式中、

環Aは、フェニルまたは5～6員ヘテロアリールであり；

R₁およびR₂は、(i)独立してC_{1～4}アルキルであるか、または(ii)それらが結合している炭素原子と一緒にになって、アダマンタニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ビシクロ[2.2.2]オクタニル、C_{3～7}シクロアルキル、および4～6員ヘテロシクロアルキルから選択される環状基を形成し、ここで該シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル環は各々0～4のR_aで置換されていてもよく；R₃は各々独立して、(i)F、Cl、C_{1～4}アルキル、-CF₃、-O(C_{1～4}アルキル)、-OCF₃、-S(O)_m(C_{1～4}アルキル)、および/または-NH₂であり、および/または(ii)-CH₂A₁、-OA₁、-OCH₂A₁、-CH₂OA₁、および/または-CH₂SO₂A₁であって、A₁はF、Cl、-NH₂、C_{1～4}アルキル、-CF₃、C_{1～4}アルコキシ、および/または-S(C_{1～4}アルキル)から独立して選択される0～2の置換基で置換されていてよい、フェニル、ピリジニル、チアゾリル、またはイミダゾリルであり；L₁は、(a)-(CR_bR_b)_{2～4}-、(b)-(CH₂)_{0～3}-CR_c=CR_c-(CH₂)_{0～3}-、または(c)-(CH₂)_{0～3}O(CH₂)_{1～3}-または-(CH₂)_{0～3}S(CH₂)_{1～3}-であり；L₂は、

(a)結合、

(b)-(CR_bR_b)_{1～4}-、(c)-(CH₂)_{0～3}-CR_c=CR_c-(CH₂)_{0～3}-、または(d)-(CH₂)_{0～3}O(CH₂)_{1～3}-または-(CH₂)_{0～3}S(CH₂)_{1～3}-であり；Qは、フェニルまたは5～6員ヘテロアリールであって、F、Cl、C_{1～3}アルキル、-CN、-NO₂、-NH₂、C_{1～2}フルオロアルキル、C_{1～3}アルコキシ、C_{1～2}フルオロアルコキシ、-NHC(O)(C_{1～3}アルキル)、-NHC(O)O(C_{1～3}アルキル)、-NHS(O)₂(C_{1～3}アルキル)、および/または-S(C_{1～3}アルキル)から独立して選択される0～3の置換基で置換されていてもよく；R_aは各々独立して、F、Cl、C_{1～3}アルキル、および/または-S(O)₂R_dであり、および/または2つのR_aがそれらと同じ炭素原子に結合して=Oを形成し；R_bは各々独立して、H、-CH₃、F、Cl、-OH、および/またはC_{1～3}アルコキシであるが、但し1つのR_bが-OHならば、それと同じ炭素に結合している2つのR_bは-OH、F、またはClではなく；R_cは各々独立して、H、F、および/またはC_{1～2}アルキルであり；R_dは、フェニルであって、F、Cl、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、および/ま

たは - OCF₃ から独立して選択される 0 ~ 2 の置換基で置換されていてもよく ;
 m は、 0、 1、 または 2 であり ; 並びに
 n は、 0、 1、 2、 または 3 である]。

【請求項 2】

環 A が、フェニルまたは少なくとも 1 つの N もしくは S ヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員ヘテロアリールであり ;

R₁ および R₂ が、

(i) 独立して C_{1 ~ 3} アルキルであるか、または

(i i) それらが結合している炭素原子と一緒にになって、C_{3 ~ 7} シクロアルキルおよび 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルから選択される環状基を形成し、ここで該シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル環は各々 0 ~ 4 の R_a で置換されていてもよく ;

R₃ が各々独立して、

(i) F、Cl、C_{1 ~ 4} アルキル、- CF₃、- O(C_{1 ~ 3} アルキル)、- OCF₃、- S(O)_m(C_{1 ~ 2} アルキル)、および / または - NH₂ であり、および / または

(i i) - CH₂A₁、- OA₁、- OCH₂A₁、- CH₂OA₁、および / または - CH₂SO₂A₁ であって、A₁ は F、Cl、- NH₂、C_{1 ~ 3} アルキル、- CF₃、および / または C_{1 ~ 2} アルコキシから独立して選択される 0 ~ 2 の置換基で置換されていてもよい、フェニル、ピリジニル、チアゾリル、またはイミダゾリルであり ;

L₁ が、

(a) - (CR_bR_b)_{2 ~ 4} - 、

(b) - (CH₂)_{0 ~ 2}-CR_c=CR_c- (CH₂)_{0 ~ 2} - 、または

(c) - (CH₂)_{0 ~ 2}O(CH₂)_{1 ~ 2} - であり ;

L₂ が、

(a) 結合、

(b) - (CR_bR_b)_{1 ~ 4} - 、

(c) - (CH₂)_{0 ~ 2}-CR_c=CR_c- (CH₂)_{0 ~ 2} - 、または

(d) - (CH₂)_{0 ~ 2}O(CH₂)_{1 ~ 2} - であり ;

Q が、フェニルまたは 5 ~ 6 員ヘテロアリールであって、F、Cl、C_{1 ~ 3} アルキル、- CN、- NO₂、- NH₂、- CF₃、C_{1 ~ 2} アルコキシ、および / または - OCF₃ から独立して選択される 0 ~ 3 の置換基で置換されていてもよく ;

R_a が各々独立して、F、Cl、および / または - CH₃ であり、および / または 2 つの R_a がそれらと同じ炭素原子に結合して = O を形成し ;

R_b が各々独立して、H、- CH₃、F、- OH、および / または C_{1 ~ 2} アルコキシであるが、但し 1 つの R_b が - OH ならば、それと同じ炭素に結合している 2 つ目の R_b は - OH または F ではなく ; 並びに

R_c が各々独立して、H、F、および / または - CH₃ である、

請求項 1 の化合物、またはその立体異性体、N - オキシド、もしくは塩。

【請求項 3】

環 A が、フェニル、少なくとも 1 つの S ヘテロ原子を有する 5 員ヘテロアリール、または少なくとも 1 つの N ヘテロ原子を有する 6 員ヘテロアリールであり ;

R₁ および R₂ が、

(i) 独立して C_{1 ~ 2} アルキルであるか、または

(i i) それらが結合している炭素原子と一緒にになって、0 ~ 3 の R_a で置換されていてもよい C_{3 ~ 7} シクロアルキルを形成し ;

R₃ が各々独立して、

(i) F、Cl、C_{1 ~ 4} アルキル、- CF₃、- O(C_{1 ~ 2} アルキル)、- OCF₃、および / または - NH₂ であり、および / または

(i i) - CH₂A₁、- OA₁、- OCH₂A₁、- CH₂OA₁、および / または - CH₂SO₂A₁ であって、A₁ は F、Cl、- NH₂、C_{1 ~ 2} アルキル、- CF₃

、および／または $-OCH_3$ から独立して選択される0～2の置換基で置換されていてもよい、フェニル、ピリジニル、チアゾリル、またはイミダゾリルであり；

L_1 が、

(a) $-(CR_bR_b)_2\sim_4-$ 、または

(b) $-(CH_2)_0\sim_2O(CH_2)_1\sim_2-$ であり；

L_2 が、

(a) 結合、

(b) $-(CR_bR_b)_1\sim_4-$ 、または

(c) $-(CH_2)_0\sim_2O(CH_2)_1\sim_2-$ であり；

Qが、フェニルまたは5～6員ヘテロアリールであって、F、Cl、C_{1～2}アルキル、-CN、-NH₂、-CF₃、-OCH₃、および／または-OCH₃から独立して選択される0～3の置換基で置換されていてもよく；並びに

R_bが各々独立して、H、-CH₃、および／または-OHであるが、但し1つのR_bが-OHならば、それと同じ炭素に結合している2つ目のR_bは-OHまたはFではない

、

請求項2の化合物、またはその立体異性体、N-オキシド、もしくは塩。

【請求項4】

環Aが、フェニル、チオフェニル、チアゾリル、ピリジニル、またはピリジノニルであり；

R₁およびR₂が、

(i) -CH₃であるか、または

(ii) それらが結合している炭素原子と一緒にになって、0～2のR_aで置換されていてもよいC_{4～6}シクロアルキルを形成し；

R₃が各々独立して、

(i) F、Cl、C_{1～4}アルキル、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃、および／または-NH₂であり、および／または

(ii) -CH₂A₁、-OA₁、-OCH₂A₁、-CH₂OA₁、および／または-C₂H₅SO₂A₁であって、A₁はF、Cl、-NH₂、C_{1～2}アルキル、-CF₃、および／または-OCH₃から独立して選択される0～2の置換基で置換されていてもよい、フェニル、ピリジニル、チアゾリル、またはイミダゾリルであり；

L₁が、 $-(CR_bR_b)_2\sim_4-$ または $-(CH_2)_0\sim_2O(CH_2)_1\sim_2-$ であり；

L₂が、結合または $-(CR_bR_b)_1\sim_4-$ であり；

Qが、フェニルであって、F、Cl、-CH₃、-CN、および／または-CF₃から独立して選択される0～3の置換基で置換されていてもよく；

R_aが各々独立して、Fおよび／または-CH₃であり、および／または2つのR_aがそれらと同じ炭素原子に結合して=Oを形成し；並びに

R_bが各々独立して、H、-CH₃、および／または-OHであるが、但し1つのR_bが-OHならば、それと同じ炭素に結合している2つ目のR_bは-OHまたはFではない

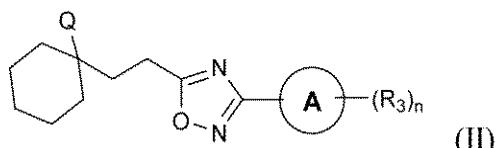
、

請求項3の化合物、またはその立体異性体、N-オキシド、もしくは塩。

【請求項5】

式(I)：

【化2】



の構造を有する、請求項4の化合物、またはその立体異性体、N-オキシド、もしくは塩

[式中、

Qは、フェニルであって、0～2のFで置換されていてもよく；

R₃は各々独立して、

(i) F、Cl、C₁～₄アルキル、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃、および/または-NH₂から選択され；および/または

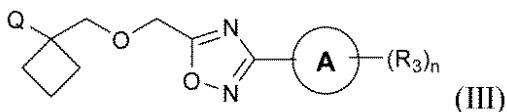
(ii) -CH₂（ジクロロイミダゾリル）、-O（トリフルオロメチルピリジル）、-OCH₂（メチルチアゾリル）、-OCH₂（クロロチアゾリル）、-OCH₂（フェニル）、-OCH₂（フルオロフェニル）、-OCH₂（クロロフェニル）、-OCH₂（ジクロロフェニル）、および/または-CH₂SO₂（クロロフェニル）から選択され；並びに

nは、0、1、または2である]。

【請求項6】

式(I II I)：

【化3】



の構造を有する、請求項4の化合物、またはその立体異性体、N-オキシド、もしくは塩
[式中、

Qは、フェニルであって、0～1のClで置換されていてもよく；

環Aは、フェニルであり；

R₃は各々独立して、F、Cl、C₁～₄アルキル、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃、および/または-NH₂から選択され；並びに

nは、0、1、または2である]。

【請求項7】

以下：

3-(5-(2-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)シクロヘキシリル)エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6-メチル-2(1H)-ピリジノン(1)；

4-(5-(2-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)シクロヘキシリル)エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2(1H)-ピリジノン(2)；

3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-(2-(1-フェニルシクロヘキシリル)エチル)-1,2,4-オキサジアゾール(3)；

3-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(2-(1-フェニルシクロヘキシリル)エチル)-1,2,4-オキサジアゾール(4)；

3-(4-フルオロフェニル)-5-(2-(1-フェニルシクロヘキシリル)エチル)-1,2,4-オキサジアゾール(5)；

3-(4-メチルフェニル)-5-(2-(1-フェニルシクロヘキシリル)エチル)-1,2,4-オキサジアゾール(6)；

3-フェニル-5-(2-(1-フェニルシクロヘキシリル)エチル)-1,2,4-オキサジアゾール(7)；

5-(2-(1-フェニルシクロヘキシリル)エチル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール(8)；

3-(3-メチルフェニル)-5-(2-(1-フェニルシクロヘキシリル)エチル)-1,2,4-オキサジアゾール(9)；

3-(4-クロロフェニル)-5-(2-(1-フェニルシクロヘキシリル)エチル)-1,2,4-オキサジアゾール(10)；

5-(2-(1-フェニルシクロヘキシリル)エチル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール(11)；

3 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 5 - (2 - (1 - フェニルシクロヘキシル) エチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (1 2) ;
3 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (2 - (1 - フェニルシクロヘキシル) エチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (1 3) ;
3 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - (2 - (1 - フェニルシクロヘキシル) エチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (1 4) ;
3 - (4 - t e r t - ブチルフェニル) - 5 - (2 - (1 - フェニルシクロヘキシル) エチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (1 5) ;
5 - (2 - (1 - フェニルシクロヘキシル) エチル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (1 6) ;
3 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 - (1 - フェニルシクロヘキシル) エチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (1 7) ;
3 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 5 - (2 - (1 - フェニルシクロヘキシル) エチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (1 8) ;
3 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 5 - (2 - (1 - フェニルシクロヘキシル) エチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (1 9) ;
3 - (4 - ((2 - フルオロベンジル) オキシ) フェニル) - 5 - (2 - (1 - フェニルシクロヘキシル) エチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (2 0) ;
3 - (3 - ((4 - クロロフェニル) スルホニル) メチル) フェニル) - 5 - (2 - (1 - フェニルシクロヘキシル) エチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (2 1) ;
3 - (4 - ((2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) メトキシ) フェニル) - 5 - (2 - (1 - フェニルシクロヘキシル) エチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (2 2) ;
3 - (4 - ((2 - クロロ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) - 5 - (2 - (1 - フェニルシクロヘキシル) エチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (2 3) ;
3 - (3 - ((4 , 5 - ジクロロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - (2 - (1 - フェニルシクロヘキシル) エチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (2 4) ;
3 - (4 - ((2 , 4 - ジクロロベンジル) オキシ) フェニル) - 5 - (2 - (1 - フェニルシクロヘキシル) エチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (2 5) ;
3 - (2 , 5 - ジメトキシフェニル) - 5 - (2 - (1 - フェニルシクロヘキシル) エチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (2 6) ;
3 - (4 - ((4 - クロロベンジル) オキシ) フェニル) - 5 - (2 - (1 - フェニルシクロヘキシル) エチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (2 7) ;
3 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 5 - (2 - (1 - フェニルシクロヘキシル) エチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (2 8) ;
4 - (5 - (2 - (1 - フェニルシクロヘキシル) エチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - ピリジンアミン (2 9) ;
2 - (5 - (2 - (1 - フェニルシクロヘキシル) エチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピリジン (3 0) ;
3 - (5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (2 - (1 - フェニルシクロヘキシル) エチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール (3 1) ;
2 - クロロ - 4 - (5 - (2 - (1 - フェニルシクロヘキシル) エチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピリジン (3 2) ;
3 - (5 - (2 - (1 - フェニルシクロヘキシル) エチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - ピリジンアミン (3 3) ;
4 - (5 - (2 - (1 - フェニルシクロヘキシル) エチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピリジン - 1 - オキシド (3 4) ;
3 - (2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) - 5 - (2 - (1 - フェニルシク

口ヘキシル)エチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール(35) ;
2 - (4 - (5 - (2 - (1 - フェニルシクロヘキシル)エチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)フェノキシ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン(36) ;
4 - (5 - (2 - (1 - フェニルシクロヘキシル)エチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピリジン(37) ;
3 - (5 - (2 - (1 - フェニルシクロヘキシル)エチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピリジン(38) ;
3 - メチル - 2 - (5 - (2 - (1 - フェニルシクロヘキシル)エチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピリジン(39) ;
3 - (3 - メチル - 2 - チエニル) - 5 - (2 - (1 - フェニルシクロヘキシル)エチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール(40) ; および
3 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 5 - ((1 - (4 - クロロフェニル)シクロブチル)メトキシ)メチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール(41)
から選択される請求項1の化合物、またはその立体異性体、N - オキシド、もしくは塩。

【請求項8】

請求項1～7のいずれか一つの化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体を含む、自己免疫疾患または慢性炎症疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項9】

自己免疫疾患または慢性炎症疾患を治療するための医薬の製造における、請求項1～7のいずれか一つの化合物またはその医薬的に許容される塩の使用。

【請求項10】

請求項1～7のいずれか一つの化合物またはその医薬的に許容される塩を含む、Gタンパク質結合受容体S1P₁の活性に関連した疾患もしくは障害を治療するための剤。