

【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11月28日(2013.11.28)

【公表番号】特表2013-508281(P2013-508281A)

【公表日】平成25年3月7日(2013.3.7)

【年通号数】公開・登録公報2013-012

【出願番号】特願2012-534309(P2012-534309)

【国際特許分類】

C 07 D 471/04 (2006.01)

A 61 K 31/4545 (2006.01)

C 07 D 471/10 (2006.01)

A 61 K 31/437 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 25/06 (2006.01)

A 61 P 25/00 (2006.01)

A 61 P 29/00 (2006.01)

A 61 P 11/06 (2006.01)

A 61 P 9/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 471/04 107A

C 07 D 471/04 C S P

A 61 K 31/4545

C 07 D 471/10 101

A 61 K 31/437

A 61 P 43/00 111

A 61 P 25/06

A 61 P 25/00

A 61 P 29/00

A 61 P 11/06

A 61 P 9/00

【手続補正書】

【提出日】平成25年10月9日(2013.10.9)

【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

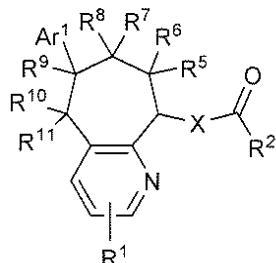
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I:

【化1】



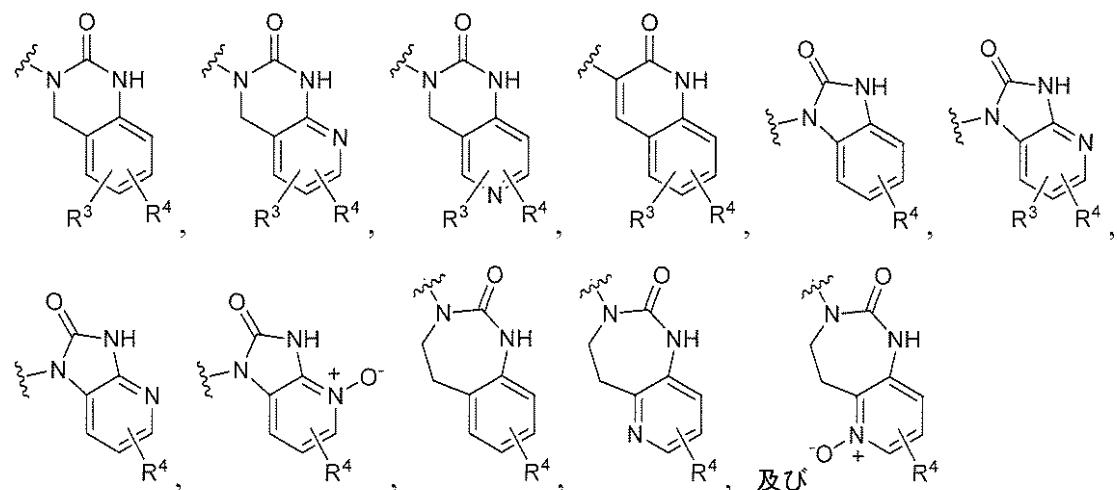
I

[式中、

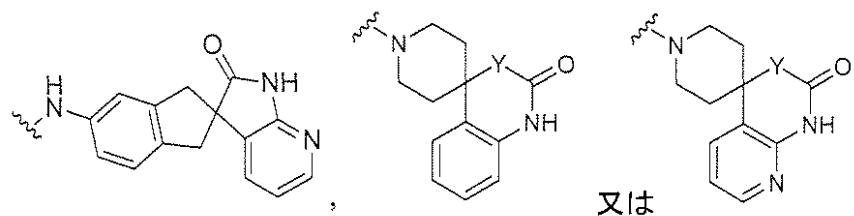
R¹は、水素、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニルであり；

R²は、式：

【化2】



【化3】



であり；

R³は、水素、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

R⁴は、水素、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

R⁵は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アジド、アミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノであり；

R⁶は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アジド、アミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノであり；

R⁷は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アジド、アミノ、アルキル

アミノ、またはジアルキルアミノであり；

R⁸は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アジド、アミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノであり；

R⁹は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アジド、アミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノであり；

R¹⁰は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アジド、アミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノであり；

R¹¹は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アジド、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシカルボニル、またはベンジルオキシカルボニルであるか、あるいは

R¹⁰およびR¹¹は一緒になって、OまたはN-OHであり；

但し、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰またはR¹¹の少なくとも1つは水素ではなく；

A^{r1}は、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシおよびアルキルSO₂からなる群から選ばれる0～3個の置換基で置換されたフェニルであり；

Xは、O、CH₂またはNHであり；そして、

Yは、結合、O、CH₂またはNHである】

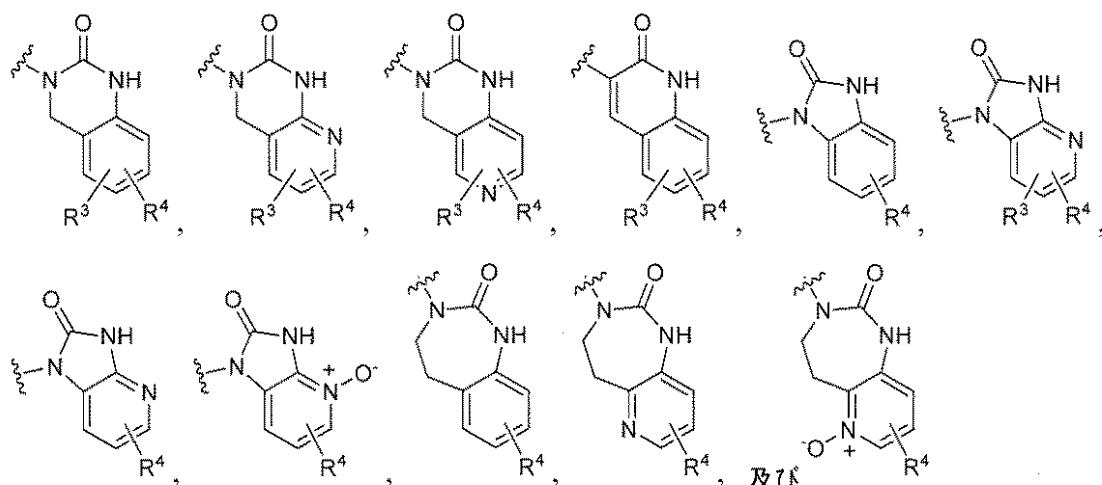
で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

【請求項2】

R¹が、水素、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アゼチジニル、ピロリジニル、またはピペリジニルである；

R²が、式：

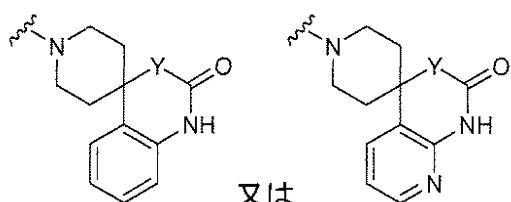
【化4】



からなる群から選ばれる1個の置換基で置換されたピペリジニルであるか、あるいは、

R²が、式：

【化5】



であり；

R³ が、水素、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシまたはハロアルコキシであり；

R⁴ が、水素、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

R⁵ が、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アジド、アミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノであり；

R⁶ が、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アジド、アミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノであり；

R⁷ が、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アジド、アミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノであり；

R⁸ が、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アジド、アミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノであり；

R⁹ が、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アジド、アミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノであり；

R¹⁰ が、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アジド、アミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノであり；

R¹¹ が、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アジド、アミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノであるか、あるいは、

R¹⁰ および R¹¹ が一緒にになって、オキソであり；

但し、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰ または R¹¹ の少なくとも 1 つが水素ではなく；

A_r¹ が、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシおよびアルキル SO₂ からなる群から選ばれる 0 ~ 3 個の置換基で置換されたフェニルであり；

X が、O、CH₂ または NH であり；そして、

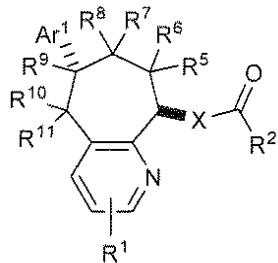
Y が、結合、O、CH₂ または NH である、

請求項 1 記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

【請求項 3】

式：

【化 6】



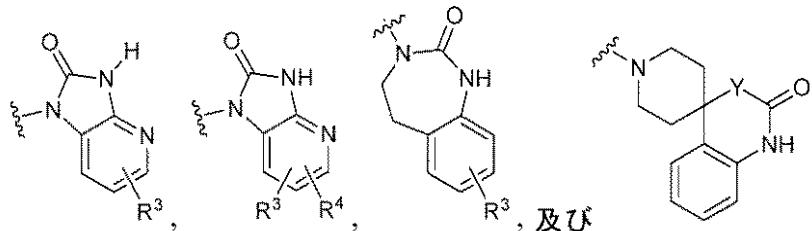
で示される指定された立体化学を有する、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

R¹ が、水素、ハロ、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノであり；

R² が、式：

【化7】



からなる群から選ばれる1個の置換基で置換されたピペリジニルであり；

R³が、水素またはハロであり；

R³が、水素またはハロであり；

R⁴が、水素またはハロであり；

R⁵が、水素またはヒドロキシであり；

R⁶が、水素であり；

R⁷が、水素であり；

R⁸が、水素であり；

R⁹が、水素またはヒドロキシであり；

R¹⁰が、水素、ヒドロキシ、アジド、アミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノであり；

R¹¹が、水素であるか、あるいは、

R¹⁰およびR¹¹が一緒になってオキソであり；

但し、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰またはR¹¹の少なくとも1つが水素ではなく；

Ar¹が、0～2個のハロ置換基で置換されたフェニルであり；

Xが、O、CH₂またはNHであり；そして、

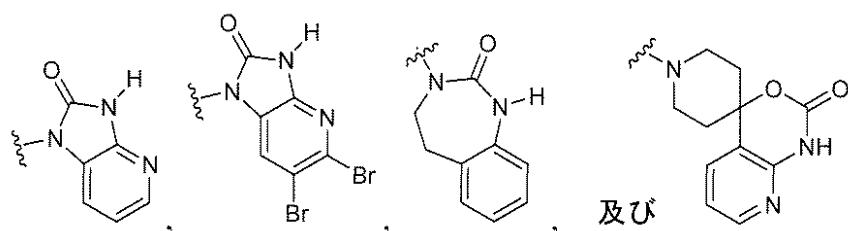
Yが、Oである、

請求項3記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

【請求項5】

R¹が水素であり；R²が式：

【化8】



からなる群から選ばれる1個の置換基で置換されたピペリジニルであり；R⁵が水素またはヒドロキシであり；R⁶が水素であり；R⁷が水素であり；R⁸が水素であり；R⁹が水素またはヒドロキシであり；R¹⁰がヒドロキシ、アジドまたはアミノであって、R¹¹が水素であり、あるいはR¹⁰およびR¹¹が一緒になってオキソであり；但し、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰またはR¹¹の少なくとも1つが水素ではなく；Ar¹がフェニルまたはジフルオロフェニルであり；XがO、CH₂またはNHであり；そして、YがOである、

請求項4記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

【請求項6】

R¹が、水素、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アゼチジニル、ピロリジニル、またはピペリジニルである、請求項1記載の化合物。

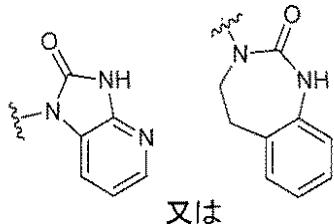
【請求項7】

R^2 が、N-ピペリジニルであって、4-置換である、請求項1記載の化合物。

【請求項8】

該置換基が、式：

【化9】



又は

である、請求項7記載の化合物。

【請求項9】

R^5 が水素であり； R^6 が水素であり； R^7 が水素であり； R^8 が水素であり； R^9 が水素であり； R^{10} がヒドロキシ、アジドまたはアミノであり；そして、 R^{11} が水素であるか；あるいは、

R^5 が水素であり； R^6 が水素であり； R^7 が水素であり； R^8 が水素であり； R^9 が水素またはヒドロキシであり；そして、 R^{10} および R^{11} が一緒になってオキソであり；あるいは、

R^5 が水素であり； R^6 が水素であり； R^7 が水素であり； R^8 が水素であり； R^9 がヒドロキシであり； R^{10} が水素またはヒドロキシであり；そして、 R^{11} が水素であるか；あるいは、

R^5 が水素であり； R^6 が水素であり； R^7 が水素であり； R^8 が水素であり； R^9 が水素であり； R^{10} が水素であり；そして、 R^{11} が水素である、

請求項1記載の化合物。

【請求項10】

A^r_1 が2個のハロ置換基で置換されたフェニルである、請求項1記載の化合物。

【請求項11】

A^r_1 が2,3-ジフルオロフェニルである、請求項10記載の化合物。

【請求項12】

XがOである、請求項1記載の化合物。

【請求項13】

式：

(6R,9R)-6-(2,3-ジフルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル 4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート；

(9R)-6-(2,3-ジフルオロフェニル)-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル 4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート；

(5S,6R,9R)-6-(2,3-ジフルオロフェニル)-5,6-ジヒドロキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル 4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート；

(5S,6S,9R)-6-(2,3-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル 4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート；

(5R,6S,9R)-6-(2,3-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル 4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート；

(5S,6R,9R)-6-(2,3-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル 4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-

-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート；

(5S,6S,9R)-5-アジド-6-(2,3-ジフルオロフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル 4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート；

(5S,6S,9R)-5-アミノ-6-(2,3-ジフルオロフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル 4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート；

(6S,9R)-6-(2,3-ジフルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル 4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート；

(5S,6S,9R)-5-アミノ-6-(3,5-ジフルオロフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル 4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート；

(5S,6S,9R)-6-(3,5-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル 4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート；

(6S,8R,9S)-6-(2,3-ジフルオロフェニル)-8-ヒドロキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル 4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート；

(5S,6S,9R)-6-(2,3-ジフルオロフェニル)-5-(メチルアミノ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル 4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート；

(6S,9R,Z)-6-(2,3-ジフルオロフェニル)-5-(ヒドロキシイミノ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル 4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート；

(6S,9R,E)-6-(2,3-ジフルオロフェニル)-5-(ヒドロキシイミノ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル 4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート；

(5S,6S,9R)-5-アミノ-6-(2,3-ジフルオロフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル 2'-オキソ-1,1',2',3-テトラヒドロスピロ[インデン-2,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-5-イルカルバメート；

tert-ブチル (5S,6S,9R)-9-アミノ-6-(2,3-ジフルオロフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-5-イルカルバメート；

tert-ブチル (5S,6S,9S)-6-(2,3-ジフルオロフェニル)-9-(2-オキソ-2-(4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-5-イルカルバメート；

tert-ブチル (5S,6S,9R)-6-(2,3-ジフルオロフェニル)-9-(2-オキソ-2-(4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-5-イルカルバメート；および、

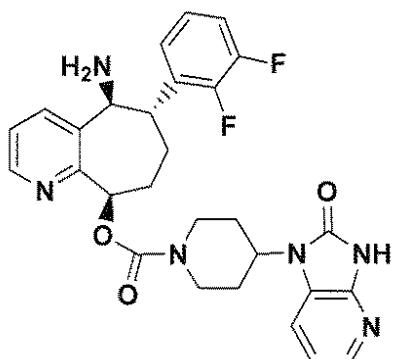
1-(1-(2-((5S,6S,9R)-5-アミノ-6-(2,3-ジフルオロフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル)アセチル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オン、

からなる群から選ばれる、請求項1記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

【請求項14】

式：

【化10】



で示される、(5S,6S,9R)-5-アミノ-6-(2,3-ジフルオロフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル 4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートである、請求項1記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

【請求項15】

異常なレベルのCGRPに関係する疾患を処置するための、請求項1乃至14のいずれか1つに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩、および医薬的に許容し得る担体を含有する、医薬組成物。

【請求項16】

疾患が、片頭痛、神経性血管拡張、神経性炎症、熱損傷、循環性ショック、更年期障害に関係する紅潮、喘息を含めた呼吸器炎症性疾患、および慢性閉塞性肺疾患(COPD)からなる群から選ばれる、請求項15記載の医薬組成物。

【請求項17】

該疾患が片頭痛である、請求項15記載の医薬組成物。

【請求項18】

CGRP受容体を阻害するための1個以上の追加化合物をさらに含有する、請求項15記載の医薬組成物。

【請求項19】

請求項1乃至14のいずれか1つに記載の化合物またはその医薬的に許容し得る塩、およびCGRP受容体を阻害するための1個以上の追加化合物を組み合わせて含有する、異常なレベルのCGRPに関係する疾患を処置するための剤。

【請求項20】

疾患が、片頭痛、神経性血管拡張、神経性炎症、熱損傷、循環性ショック、更年期障害に関係する紅潮、喘息を含めた呼吸器炎症性疾患、および慢性閉塞性肺疾患(COPD)からなる群から選ばれる、請求項19記載の剤。

【請求項21】

該疾患が片頭痛である、請求項19記載の剤。