

【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 0 7 D 471/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

C 0 7 D 471/10 (2006.01)

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/06 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 471/04 1 0 7 A

C 0 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/4545

C 0 7 D 471/10 1 0 1

A 6 1 K 31/437

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 25/06

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 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

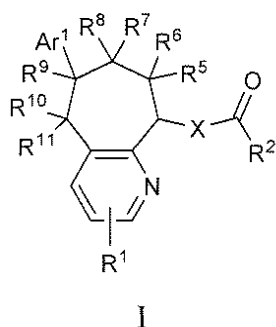
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

## 【化 1】

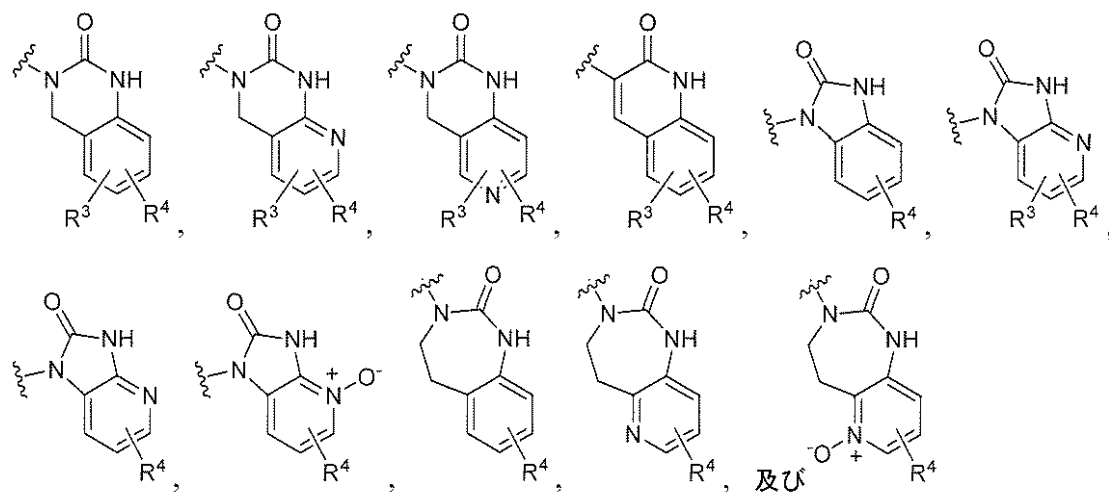


[ 式中、

R<sup>1</sup> 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；

R<sup>2</sup> は、式：

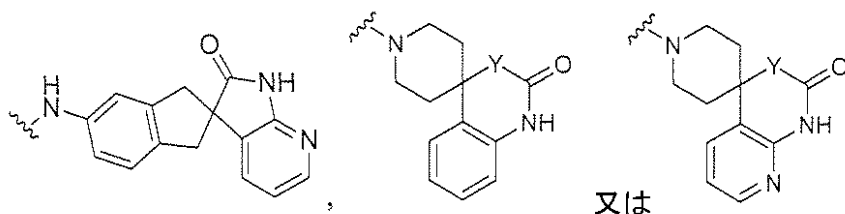
## 【化 2】



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、

R<sup>2</sup> は、式：

## 【化 3】



であり；

R<sup>3</sup> 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；

R<sup>4</sup> 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；

R<sup>5</sup> 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；

R<sup>6</sup> 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；

R<sup>7</sup> 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；

$R^8$  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；

$R^9$  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；

$R^{10}$  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；

$R^{11}$  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

$R^{10}$  および  $R^{11}$  は一緒になって、O または N - OH であり；

但し、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  または  $R^{11}$  の少なくとも 1 つは水素ではなく；

$Ar^1$  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  $SO_2$  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、 $CH_2$  または NH であり；そして、

Y は、結合、O、 $CH_2$  または NH である]

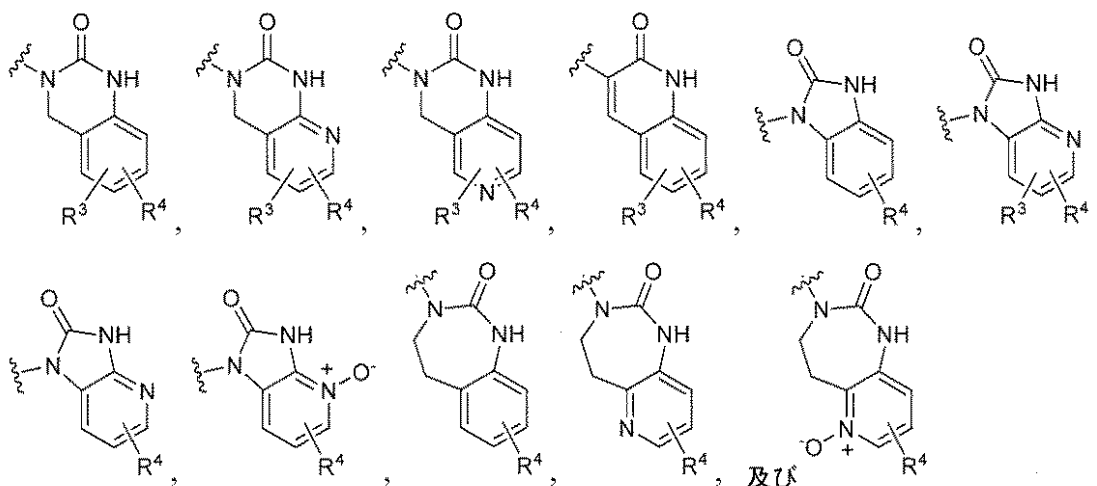
で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩。

【請求項 2】

$R^1$  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り；

$R^2$  が、式：

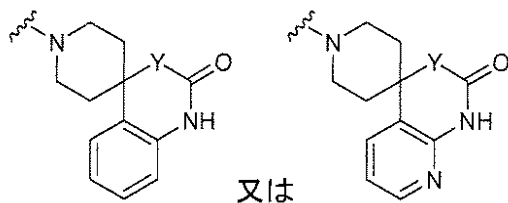
【化 4】



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、

$R^2$  が、式：

【化 5】



であり；

$R^3$  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；

$R^4$  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；

$R^5$  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；

$R^6$  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；

$R^7$  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；

$R^8$  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；

$R^9$  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；

$R^{10}$  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；

$R^{11}$  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、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  が一緒になって、オキソであり；

但し、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  または  $R^{11}$  の少なくとも 1 つが水素ではなく；

$Ar^1$  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  $SO_2$  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、 $CH_2$  または NH であり；そして、

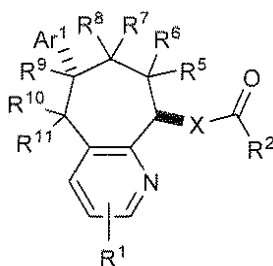
$Y$  が、結合、O、 $CH_2$  または NH である、

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】



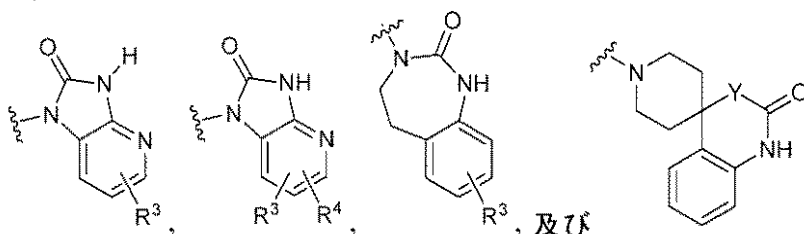
で示される指定された立体化学を有する、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

$R^1$  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；

$R^2$  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；

$R^3$  が、水素またはハロであり；

$R^3$  が、水素またはハロであり；

$R^4$  が、水素またはハロであり；

$R^5$  が、水素またはヒドロキシであり；

$R^6$  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；

$R^{10}$  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；

$R^{11}$  が、水素であるか、あるいは、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  が一緒になってオキシであり；

但し、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  または  $R^{11}$  の少なくとも 1 つが水素ではなく；

$Ar^1$  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、 $CH_2$  または NH であり；そして、

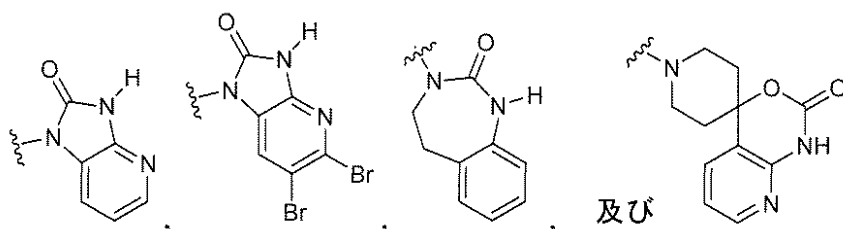
Y が、O である、

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】

$R^1$  が水素であり； $R^2$  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； $R^5$  が水素またはヒドロキシであり； $R^6$  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； $R^{10}$  がヒドロキシ、アジドまたはアミノであって、 $R^{11}$  が水素であり、あるいは  $R^{10}$  および  $R^{11}$  が一緒になってオキシであり；但し、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  または  $R^{11}$  の少なくとも 1 つが水素ではなく； $Ar^1$  がフェニルまたはジフルオロフェニルであり；X が O、 $CH_2$  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】

$R^1$  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。

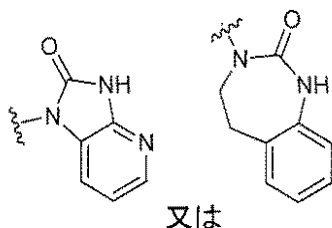
## 【請求項 7】

$R^2$  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】



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】

$Ar^1$  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】

$Ar^1$  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 ;

(5S,6S,9R)-6-(2,3-ジフルオロフェニル)-5-(ジメチルアミノ)-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、

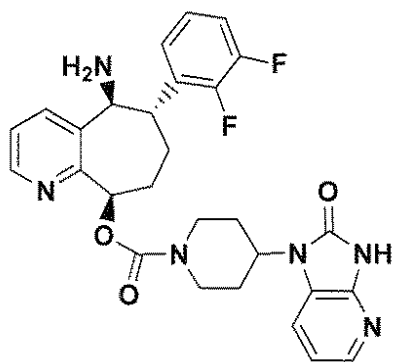
1-(1-(2-((5S,6S,9R)-5-アミノ-6-(2,3-ジフルオロフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[b]ピリジン-9-イル) アセチル) ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オン、

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 1 4】

式：

## 【化 1 0】



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 1 5】

異常なレベルの C G R P に関係する疾患を処置するための、請求項 1 乃至 1 4 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む、医薬組成物。

## 【請求項 1 6】

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 (C O P D) からなる群から選ばれる、請求項 1 5 記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 7】

該疾患が片頭痛である、請求項 1 5 記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 8】

C G R P 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む、請求項 1 5 記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 9】

請求項 1 乃至 1 4 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 C G R P 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る含有する、異常なレベルの C G R P に関係する疾患を処置するための剤。

## 【請求項 2 0】

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 (C O P D) からなる群から選ばれる、請求項 1 9 記載の剤。

## 【請求項 2 1】

該疾患が片頭痛である、請求項 1 9 記載の剤。