

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5511657号
(P5511657)

(45) 発行日 平成26年6月4日(2014.6.4)

(24) 登録日 平成26年4月4日(2014.4.4)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 471/20 (2006.01)

C O 7 D 471/20 C S P

C O 7 D 519/00 (2006.01)

C O 7 D 519/00 3 1 1

A 6 1 K 31/438 (2006.01)

A 6 1 K 31/438

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545

請求項の数 8 (全 64 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-511165 (P2010-511165)
 (86) (22) 出願日 平成20年6月2日(2008.6.2)
 (65) 公表番号 特表2010-529119 (P2010-529119A)
 (43) 公表日 平成22年8月26日(2010.8.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/006958
 (87) 国際公開番号 W02008/153849
 (87) 国際公開日 平成20年12月18日(2008.12.18)
 審査請求日 平成23年5月23日(2011.5.23)
 (31) 優先権主張番号 60/933, 212
 (32) 優先日 平成19年6月5日(2007.6.5)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 596129215
 メルク・シャープ・アンド・ドーム・コー
 ポレーション
 Merck Sharp & Dohme
 Corp.
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O
 7065-0907 ローウェイ、イース
 ト・リンカーン・アベニュー・126
 126 East Lincoln Av
 enue, Rahway, New Jer
 sey 07065-0907 U. S.
 A.

(74) 代理人 100146318
 弁理士 岩瀬 吉和

最終頁に続く

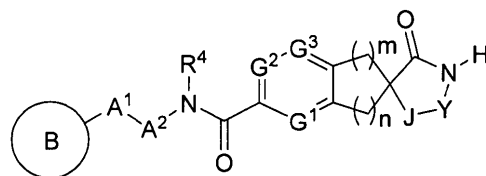
(54) 【発明の名称】 カルボキサミドヘテロ環式CGRP受容体アンタゴニスト

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】



I

〔式中、

BはC₃₋₁₀シクロアルキル、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ビフェニル、フェナントリル、アントリル、アゼパニル、アゼピニル、アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、クロマニル、シンノリニル、ジベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチオピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルスルホン、フリル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、イソクロマニル、イソインドリニル、イソ

キノリニル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オキサゾリル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、オキサゼパニル、オキサジアゾリル、2-オキソアゼピニル、4-オキソナフチリジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソピリジニル、2-オキソキノリニル、2-オキソベンゾイミダゾリニル、フタラジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリミジル、ピロリジニル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロイミダゾピリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアゼピニル、チアゾリル、チアゾリニル、チアゾリジニル、チエニル、チエノフリル、チエノチエニル、トリアゾリニル及びトリアゾリルからなる群から選択され、Bは未置換であるかまたは各々独立して R^1 、 R^2 、 R^{3a} 及び R^{3b} から選択される1～5個の置換基で置換されており；

R^1 、 R^2 、 R^{3a} 及び R^{3b} は独立して

(1) 未置換であるかまたは1～5個のハロまたはヒドロキシで置換されている C_{1-6} アルキル、

(2) C_{3-6} シクロアルキル、

(3) $-O-C_{1-6}$ アルキル、

(4) $-OCF_3$ 、

(5) トリフルオロメチル、

(6) ハロ、

(7) オキソ、

(8) $-CN$ 、

(9) $-COR^{12}$ (ここで、 R^{12} は

(a) 未置換であるかまたは1～6個のフルオロで置換されている $-C_{1-6}$ アルキル、

(b) $-C_{5-6}$ シクロアルキル、

(c) ベンジル、及び

(d) フェニル

から選択される)、

(10) $-CO_2R^{12}$ 、

(11) $-CONR^{10a}R^{11a}$ (ここで、 R^{10a} 及び R^{11a} は各々独立して

(a) 水素、

(b) 未置換であるかまたは1～6個のフルオロで置換されている $-C_{1-6}$ アルキル、

(c) $-C_{5-6}$ シクロアルキル、

(d) ベンジル、及び

(e) フェニル

から選択され、或いは R^{10a} と R^{11a} は連結して、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びモルホリニルから選択される環を形成し、この環は未置換であるかまたは各々独立して

(a) $-C_{1-6}$ アルキル、

(b) $-O-C_{1-6}$ アルキル、

(c) ハロ、

(d) ヒドロキシル、

(e) フェニル、及び

(f) ベンジル

から選択される1～5個の置換基で置換されている)、

(12) $-NR^{10a}CO_2R^9$ (ここで、 R^9 は

10

20

30

40

50

- (a) 水素、
- (b) 未置換であるかまたは1～6個のフルオロで置換されている $-C_{1-6}$ アルキル、
- (c) $-C_{5-6}$ シクロアルキル、
- (d) ベンジル、及び
- (e) フェニル

から選択される)、

(13) 未置換であるかまたは各々独立して C_{1-6} アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、ハロ、 $-OH$ 及び $-CF_3$ から選択される1～5個の置換基で置換されているフェニル、

10

(14) プリジル、プリミジニル、ピラジニル、チエニル、ピロリジニル、ピペリジニルまたはモルホリニルから選択され、未置換であるかまたは各々独立して C_{1-6} アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、ハロ、 $-OH$ 及び $-CF_3$ から選択される1～5個の置換基で置換されているヘテロ環

から選択され;或いは

R^{3a} と R^{3b} 及びこれらが結合している原子は連結して、アゼチジニル、アゼパニル、アゼピニル、シクロブチル、シクロペンテニル、シクロペンチル、シクロヘキセニル、シクロヘキシル、フェニル、ナフチル、チエニル、チアゾリル、チアゾリニル、オキサゾリル、オキサゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、プリジニル、プリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ピロリル、ピロリニル、モルホリニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロプリジニル、フラニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピロリジニル、ピペリジニル及びピペラジニルから選択される環を形成し、この環は未置換であるかまたは各々独立して

20

(a) 未置換であるかまたは各々独立して

(i) ハロ、

(ii) ヒドロキシ

(iii) 未置換であるかまたは各々独立して(I) $-O-C_{1-6}$ アルキル、(II)ハロ、及び(III)ヒドロキシから選択される1～5個の置換基で置換されている $-O-C_{1-6}$ アルキル、

30

(iv) 未置換であるかまたは各々独立して(I) $-C_{1-6}$ アルキル、(II) $-O-C_{1-6}$ アルキル、(III)ハロ、(IV)ヒドロキシ、(V)トリフルオロメチル、及び(VI) $-OCF_3$ から選択される1～5個の置換基で置換されている $-C_{3-6}$ シクロアルキル、

(v) 未置換であるかまたは各々独立して(I) $-C_{1-6}$ アルキル、(II) $-O-C_{1-6}$ アルキル、(III)ハロ、(IV)ヒドロキシ、(V)トリフルオロメチル、及び(VI) $-OCF_3$ から選択される1～5個の置換基で置換されているフェニルまたはヘテロ環(ここで、ヘテロ環はプリジニル、プリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、チエニル及びモルホリニルから選択される)、

40

(vi) $-CO_2R^9$ 、

(vii) $-NR^{10}R^{11}$ (ここで、 R^{10} 及び R^{11} は各々独立して

(I) 水素、

(II) 未置換であるかまたは1～6個のフルオロで置換されている $-C_{1-6}$ アルキル、

(III) $-C_{5-6}$ シクロアルキル、

(IV) ベンジル、

(V) フェニル、

50

- (VI) $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、及び
 (VII) $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$
 から選択される)、
 (viii) $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、
 (ix) $-\text{CONR}^{10a}\text{R}^{11a}$ 、及び
 (x) $-(\text{NR}^{10a})\text{CO}_2\text{R}^9$
 から選択される 1～3 個の置換基で置換されている $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
 (b) 未置換であるかまたは各々独立して
 (i) ハロ、
 (ii) ヒドロキシ、
 (iii) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
 (iv) トリフルオロメチル、及び
 (v) フェニル
 から選択される 1～5 個の置換基で置換されている $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、
 (c) 未置換であるかまたは各々独立して
 (i) ハロ、
 (ii) ヒドロキシ、
 (iii) $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、
 (iv) 未置換であるかまたは 1～6 個のフルオロで置換されている $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、及び
 (v) 未置換であるかまたは 1～6 個のフルオロで置換されている $-\text{C}_{1-6}$ アルキル
 から選択される 1～3 個の置換基で置換されているフェニルまたはヘテロ環（ここで、ヘテロ環はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、ピリダジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、ピペリジニル及びモルホリニルから選択される）、
 (d) ハロ、
 (e) $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、
 (f) ヒドロキシ、
 (g) 未置換であるかまたは 1～5 個のハロで置換されている $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
 (h) $-\text{CN}$ 、
 (i) $-\text{COR}^{12}$ 、
 (j) $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、
 (k) $-\text{CONR}^{10a}\text{R}^{11a}$ 、
 (l) $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、
 (m) $-(\text{NR}^{10a})\text{CO}_2\text{R}^9$ 、
 (n) $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{10a}\text{R}^{11a}$ 、
 (o) $-(\text{NR}^9)(\text{CO})\text{NR}^{10a}\text{R}^{11a}$ 、及び
 (p) オキシ
 から選択される 1～5 個の置換基で置換されており；
 A^1 及び A^2 は各々独立して
 (1) 結合、
 (2) $-\text{CR}^{13}\text{R}^{14}-$ （ここで、 R^{13} 及び R^{14} は独立して
 (a) 水素、
 (b) 未置換であるかまたは各々独立して
 (i) ハロ、
 (ii) ヒドロキシ、
 (iii) $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、
 (iv) $-\text{CONR}^{10a}\text{R}^{11a}$ 、及び
 (v) $-\text{CO}_2\text{R}^9$
 から選択される 1～5 個の置換基で置換されている C_{1-6} アルキル、

- (c) 未置換であるかまたは各々独立して
- (i) C_{1-4} アルキル、
 - (ii) ヒドロキシル、及び
 - (iii) ハロ
- から選択される 1～3 個の置換基で置換されているフェニル、
- (d) $-CONR^{10}-(C_{1-6}$ アルキル) $-NR^{15}R^{16}$ (ここで、 R^{15} は
- (i) 水素、
 - (ii) $-C_{1-6}$ アルキル、または
 - (iii) $-C_{3-6}$ シクロアルキル
- (ここで、前記したアルキルまたはシクロアルキルは未置換であるかまたは独立して
- (I) ハロ、
 - (II) ヒドロキシ、
 - (III) $-O-C_{1-6}$ アルキル、
 - (IV) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、
 - (V) 未置換であるかまたは独立して
- (イ) $-C_{1-6}$ アルキル、
 - (ロ) $-O-C_{1-6}$ アルキル、
 - (ハ) ハロ、
 - (ニ) ヒドロキシ、及び
 - (ホ) トリフルオロメチル
- から選択される 1～5 個の置換基で置換されているフェニル、
- (VI) $-CO_2R^9$ 、
 - (VII) $-NR^{10}R^{11}$ 、
 - (VIII) $-CONR^{10}R^{11}$ 、
 - (IX) $-SO_2R^{12}$ 、及び
 - (X) トリフルオロメチル
- から選択される 1～7 個の置換基で置換されている)、
- (iv) 未置換であるかまたは独立して
- (I) $-C_{1-6}$ アルキル、
 - (II) $-O-C_{1-6}$ アルキル、
 - (III) ハロ、
 - (IV) ヒドロキシ、及び
 - (V) トリフルオロメチル
- から選択される 1～5 個の置換基で置換されているフェニルまたはヘテロ環 (ここで、ヘテロ環はピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニルまたはモルホリニルから選択される)、
- (v) $-COR^9$ 、及び
 - (vi) $-CO_2R^9$
- から選択され、
- R^{16} は
- (i) 水素、
 - (ii) $-C_{1-6}$ アルキル、
 - (iii) $-COR^9$ 、及び
 - (iv) $-CO_2R^9$
- から選択される)、
- (e) $-CO_2R^9$ 、
 - (f) $-CONR^{10a}R^{11a}$ 、及び
 - (g) ヒドロキシ
- から選択される)、
- (3) $-CH_2CR^{13}R^{14}-$ 、及び

10

20

30

40

50

(4) $-C(=O)-$

から選択され；

G^1 、 G^2 及び G^3 の 1 つは $-N=$ であり、 G^1 、 G^2 及び G^3 の残り 2 つは $-C(H)=$ であり；

J は $=C(R^{6a})-$ であり、Y は $=C(R^{6b})-$ であり、 R^{6a} と R^{6b} 及びこれらが結合している原子は連結して未置換ピリジニル環を形成し；

R^4 は

(1) 水素、

(2) 未置換であるかまたは 1 ～ 6 個のフルオロで置換されている C_{1-6} アルキル、

(3) C_{5-6} シクロアルキル、

(4) ベンジル、及び

(5) フェニル

から選択され；或いは、

R^4 は B に連結して、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、アゼピニル及びモルホリニルから選択される環を形成し、この環は未置換であるかまたは各々独立して

(1) $-C_{1-6}$ アルキル、

(2) $-O-C_{1-6}$ アルキル、

(3) ハロ、

(4) ヒドロキシ、

(5) フェニル、及び

(6) ベンジル

から選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されており；

m は 1 であり；

n は 1 である]

を有する化合物、その医薬的に許容され得る塩、並びにその個々のエナンチオマー及びジアステレオマー。

【請求項 2】

B はフェニル、チエニル、ピリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ナフチル、イソオキサゾリル、インドリル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペラジニル、ピラゾリルまたはピロリジニルからなる群から選択され、これらは場合によりオキソで置換されている請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

A^1 は結合であり、 A^2 は $-CH_2-$ である請求項 1 ～ 2 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 4】

A^1 及び A^2 の両方が $CR^{13}R^{14}$ であり、 R^{13} 及び R^{14} は独立して

(a) 水素、及び

(b) 未置換であるかまたは 1 ～ 5 個のハロまたはヒドロキシで置換されている C_{1-6} アルキル

から選択される請求項 1 ～ 2 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

A^1 は $-CH_2-$ または結合であり、 A^2 は $(C=O)$ である請求項 1 ～ 2 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

R^{15} は

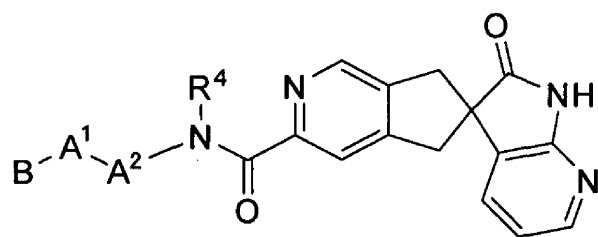
(1) 水素、

(2) 未置換であるかまたは各々独立してハロ及びフェニルから選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されている $-C_{1-4}$ アルキル

から選択される請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

式 (I I) :
【化 2】

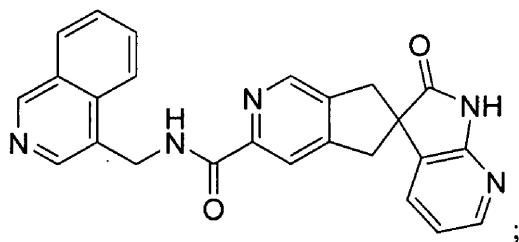


(式中、A¹、A²、B及びR⁴は請求項1に定義されている通りである)
を有する化合物である請求項1に記載の化合物。

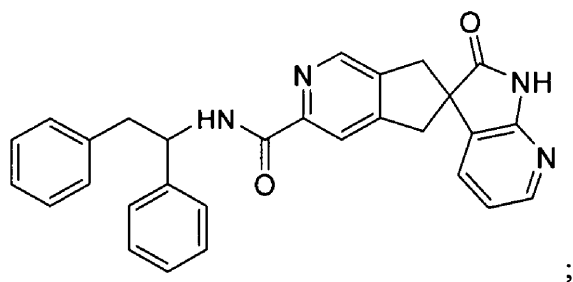
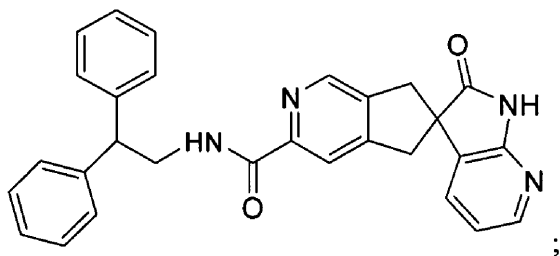
10

【請求項8】

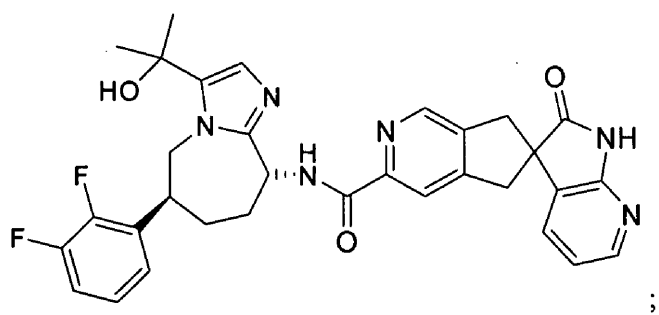
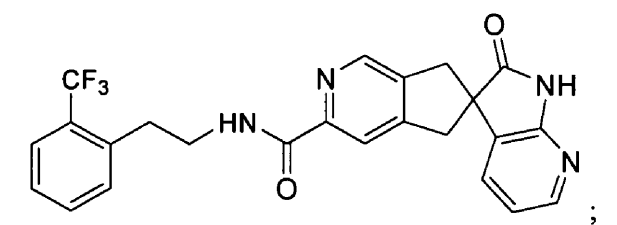
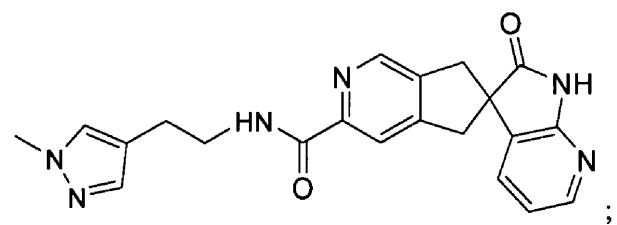
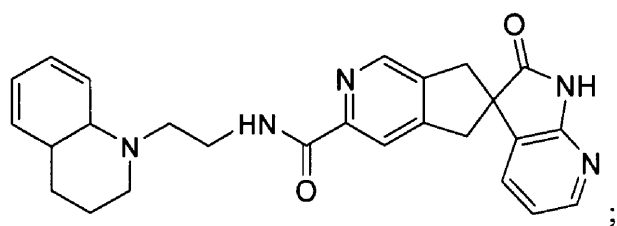
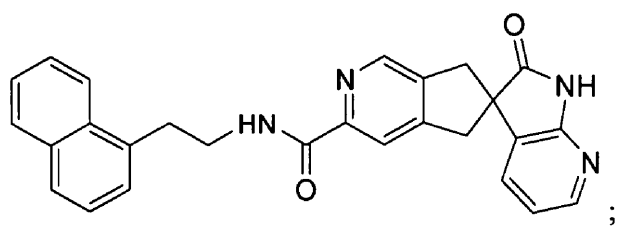
【化3】



20



30



10

20

30

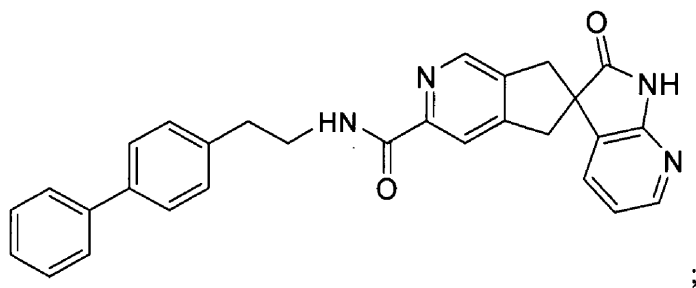


•

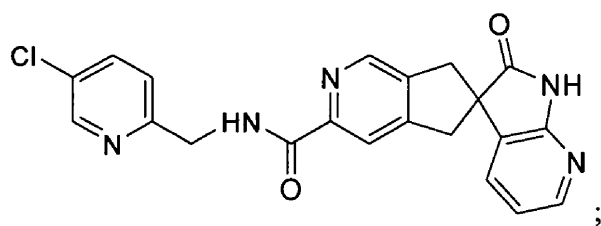
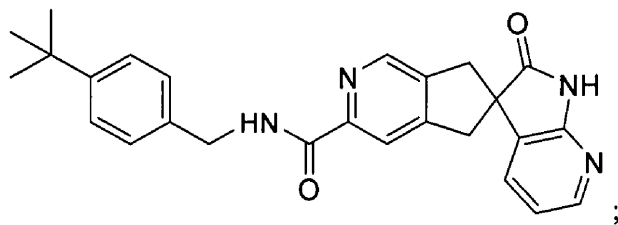
;



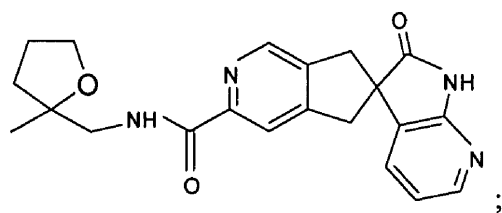
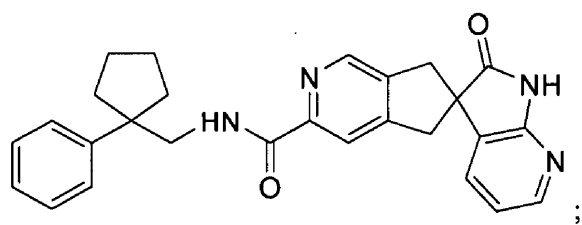
30



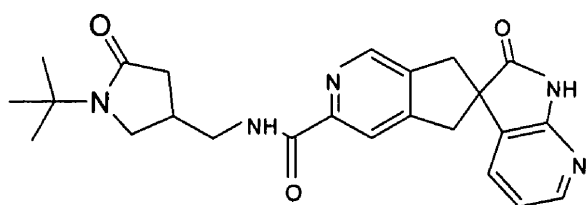
10



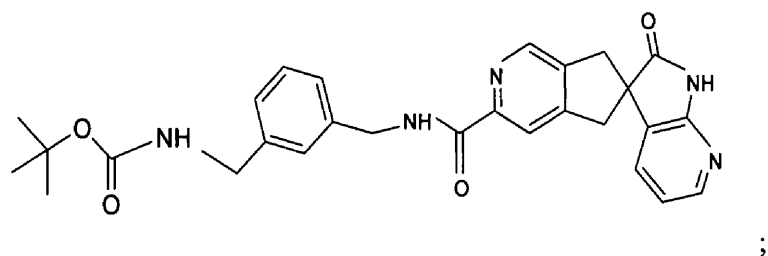
20



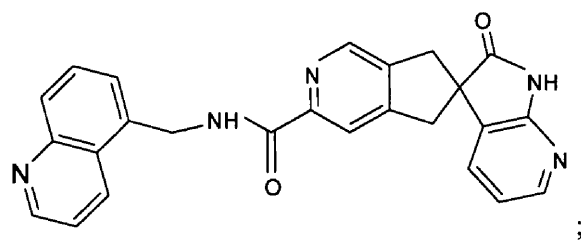
30



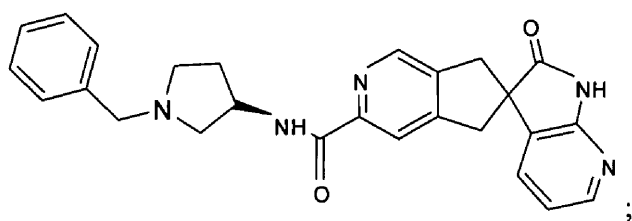
40



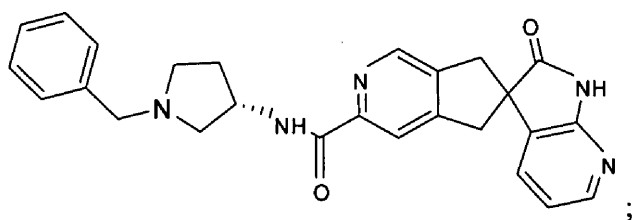
;



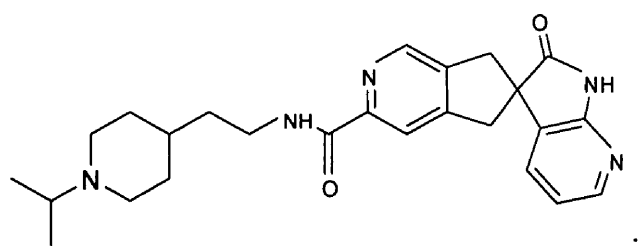
;



;



;

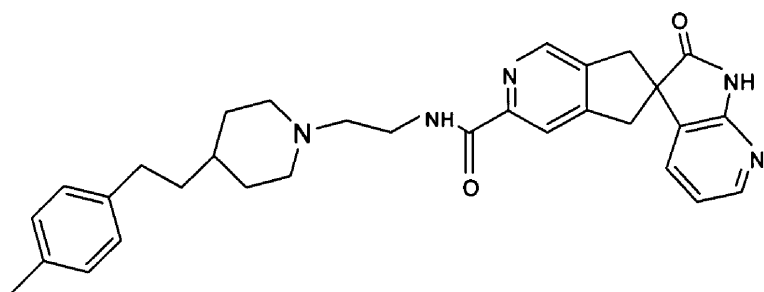
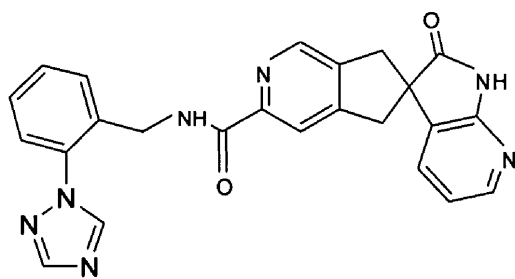
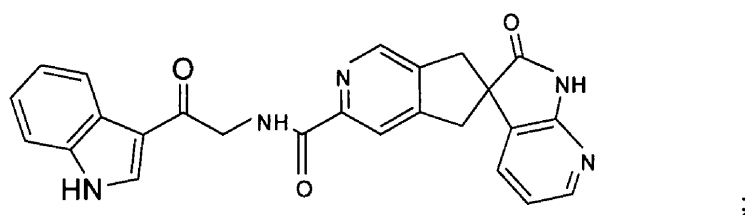
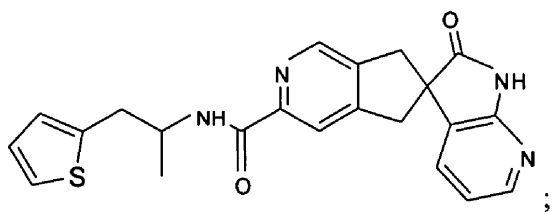
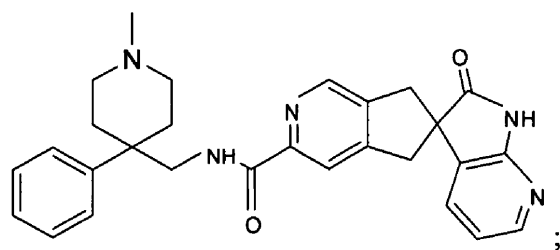
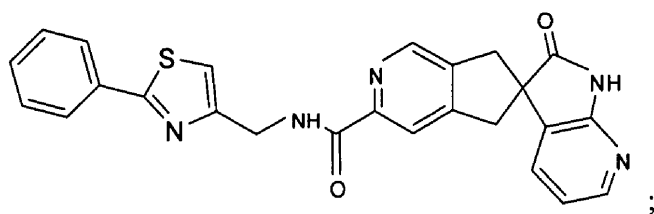


;

10

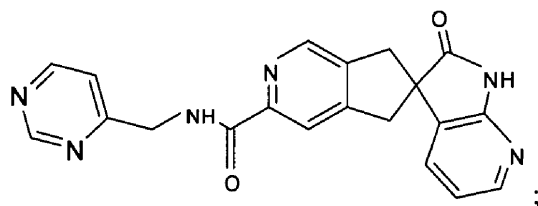
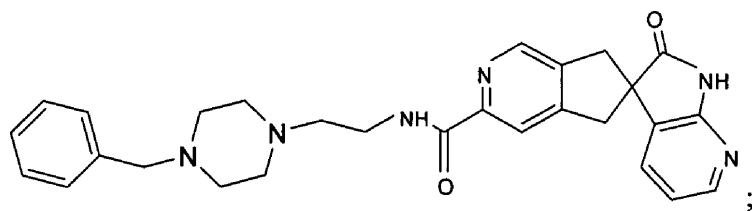
20

30

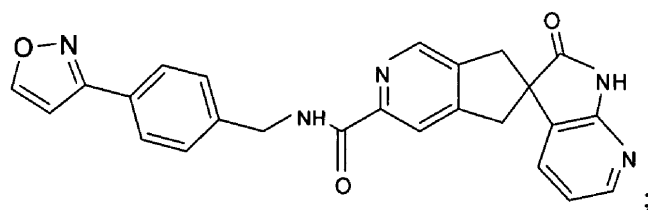
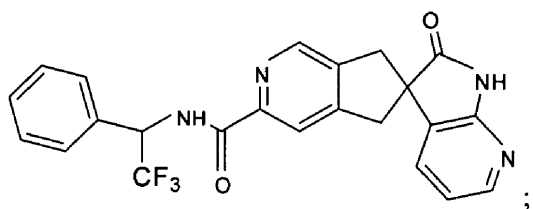


;

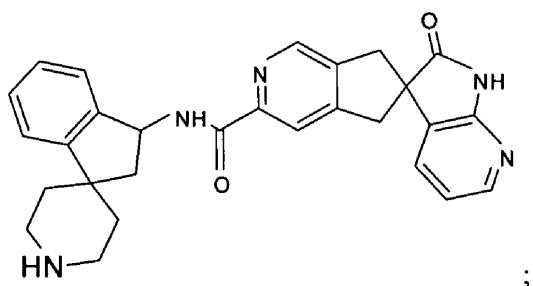




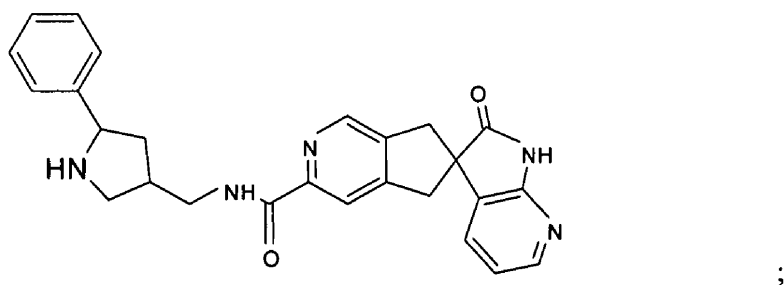
10



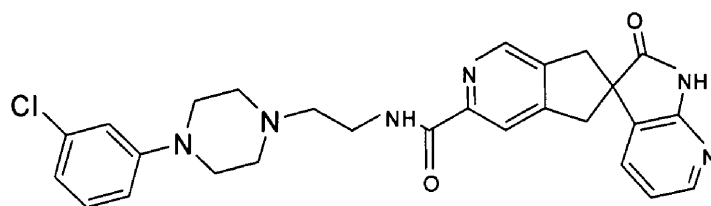
20



30



40



からなる群から選択される請求項1に記載の化合物及びその医薬的に許容され得る塩。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

50

【0001】

CGRP (カルシトニン遺伝子関連ペプチド) は、カルシトニンメッセンジャーRNAの組織特異的選択的プロセッシングにより生じる天然に存在する37アミノ酸ペプチドであり、中枢及び末梢神経系中に広く分布している。CGRPは主に感覚性求心性中枢ニューロンに局在しており、血管拡張を含めた幾つかの生物学的作用を媒介する。CGRPは、ラット及びヒトにおいてそれぞれ1個及び3個のアミノ酸だけ異なる α -及び β -形態で発現する。CGRP- α 及びCGRP- β は類似の生物学的特性を示す。細胞から放出されると、CGRPは主にアデニリルシクラーゼの活性化にカップリングされる特定の細胞表面受容体に結合することによりその生物学的応答を開始する。CGRP受容体は同定されており、脳、心血管、内皮及び平滑筋起源のものを含めた幾つかの組織及び細胞において薬理学的に評価されている。

10

【0002】

薬理学的特性に基づいて、上記受容体はCGRP₁及びCGRP₂と称される少なくとも2つのサブタイプに分けられている。7個のN末端アミノ酸残基を欠くCGRPの断片であるヒト α -CGRP-(8-37)はCGRP₁の選択的アンタゴニストであり、ジアセトアミドメチルシステインCGRP ([Cys (ACM) 2, 7] CGRP)であるCGRPの線状アナログはCGRP₂の選択的アゴニストである。CGRPは、偏頭痛や群発頭痛のような脳血管障害の病理に関与する強力な神経調節物質である。臨床研究で、偏頭痛の発作中は頸静脈中のCGRPレベルが高いことが判明しており (Goadsbyら, Ann. Neurol., 1990, 28, 183-187)、CGRPの唾液レベルは偏頭痛被験者において発作の間上昇していることが判明している (Bellamyら, Headache, 2006, 46, 24-33)。CGRPそれ自体は偏頭痛様頭痛をトリガーすることが判明している (Lassenら, Cephalalgia, 2002, 22, 54-61)。臨床トライアルで、CGRPアンタゴニストのBIBN4096BSは偏頭痛の急性発作を治療するのに有効であることが判明しており (Olesenら, New Engl. J. Med., 2004, 350, 1104-1110)、対照群においてCGRP注入により誘導される頭痛を予防することができた (Peterse

20

。

【0003】

三叉神経血管系におけるCGRP媒介活性化は偏頭痛病因において重要な役割を果たし得る。加えて、CGRPは頭蓋内血管の平滑筋上の受容体を活性化して、血管拡張を高める。これが偏頭痛発作中の頭痛の痛みの原因となると考えられている (Lance, Headache Pathogenesis: Monoamines, Neuropeptides, Purines and Nitric Oxide, Lippincott-Raven Publishers, 1997, 3-9)。硬膜の主要動脈である中硬膜動脈は、CGRPを含めた幾つかの神経ペプチドを含む三叉神経節由来の感覚線維により神経支配されている。ネコにおいて三叉神経節を刺激するとCGRPレベルが上昇し、ヒトにおいて三叉神経系を活性化すると顔面が紅潮し、外頸静脈中のCGRPレベルが上昇した (Goadsbyら, Ann. Neurol., 1988, 23, 193-196)。ラットにおいて硬膜を電気刺激すると中硬膜動脈の直径が大きくなる。この作用はペプチドCGRPアンタゴニストであるCGRP (8-37) を前投与するとブロックされた (Williamsonら, Cephalalgia, 1997, 17, 525-531)。ラットにおいて三叉神経節を刺激すると顔面血流が増加し、これはCGRP (8-37) により抑制された (Escottら, Brain Res., 1995, 669, 93-99)。マーモセットにおいて三叉神経節を電気刺激すると顔面血流が増加するが、これは非ペプチドCGRPアンタゴニストBIBN4096BSによりブロックされ得た (Doodsら, Br. J. Pharmacol., 2000, 129, 420-423)。よって、CGRPの血管作用はCGRPアンタゴニストにより減弱、防止または後退され得る。

30

40

50

【0004】

ラット中硬膜動脈のCGRP媒介血管拡張が尾部の三叉神経核のニューロンを感作することが判明した(Williamsonら, The CGRP Family: Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), Amylin, and Adrenomedullin, Landes Bioscience, 2000, 245-247)。また、偏頭痛中の硬膜血管の拡張は三叉神経ニューロンを感作し得る。頭蓋外疼痛や顔面異疼痛を含めた偏頭痛の関連症状の幾つかは三叉神経ニューロンが感作された結果であり得る(Bursteinら, Ann. Neurol., 2000, 47, 614-624)。CGRPアンタゴニストはニューロン感作の作用を減弱、防止または後退させるのに有効であり得る。

10

【0005】

本発明の化合物がCGRPアンタゴニストとして作用する能力により、該化合物はヒト及び動物、特にヒトにおけるCGRPが関与する障害に対する有用な薬物となる。前記障害には偏頭痛及び群発頭痛(Doods, Curr. Opin. Invest. Drugs, 2001, 2(9), 1261-1268; Edvinssonら, Cephalalgia, 1994, 14, 320-327);慢性緊張型頭痛(Ashinaら, Neurology, 2000, 14, 1335-1340);疼痛(Yuら, Eur. J. Pharm., 1998, 347, 275-282);慢性疼痛(Hulseboschら, Pain, 2000, 86, 163-175);神経性炎症及び炎症性疼痛(Holzer, Neurosci., 1988, 24, 739-768; Delay-Goyetら, Acta Physiol. Scand., 1992, 146, 537-538; Salmonら, Nature Neurosci., 2001, 4(4), 357-358);眼痛(Mayら, Cephalalgia, 2002, 22, 195-196);歯痛(Awawdehら, Int. Endocrin. J., 2002, 35, 30-36)、インスリン非依存性糖尿病(Molinaら, Diabetes, 1990, 39, 260-265);血管障害;炎症(Zhangら, Pain, 2001, 89, 265);関節炎、気管支過敏症、喘息(Fosterら, Ann. NY Acad. Sci., 1992, 657, 397-404; Schiniら, Am. J. Physiol., 1994, 267, H2483-H2490; Zhengら, J. Virol., 1993, 67, 5786-5791);ショック、敗血性(Beerら, Crit. Care Med., 2002, 30(8), 1794-1799);アヘン剤禁断症候群(Salmonら, Nature Neurosci., 2001, 4(4), 357-358)、モルヒネ耐性(Menardら, J. Neurosci., 1996, 16(7), 2342-2351);男性及び女性の顔面潮紅(Chenら, Lancet, 1993, 342, 49; Spetzら, J. Urology, 2001, 166, 1720-1723);アレルギー性皮膚炎(Wallengren, Contact Dermatitis, 2000, 43(3), 137-143);乾せん;脳炎、脳外傷、虚血、卒中、てんかん及び神経変性疾患(Rohrenbeckら, Neurobiol. of Disease, 1999, 6, 15-34);皮膚疾患(Geppetti and Holzer編, Neurogenic Inflammation, 1996, フロリダ州ボカ・ラトンに所在のCRC Press)、神経性皮膚発赤、酒さ及び紅斑;耳鳴(Herzogら, J. Membrane Biology, 2002, 189(3), 225);炎症性腸疾患、過敏性腸症候群(Hoffmanら, Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2002, 37(4), 414-422)及び膀胱炎が含まれる。偏頭痛や群発頭痛を含めた頭痛の急性的または予防的治療が特に重要である。

20

30

40

【0006】

本発明は、CGRP受容体に対するリガンド、特にCGRP受容体に対するアンタゴニストとして有用である化合物、前記化合物の製造方法、前記化合物の治療における使用、前記化合物を含む医薬組成物及びこれらを用いる治療方法に関する。

50

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Goadsby ら, Ann. Neurol. , 1990, 28, 183
- 187

【非特許文献2】Bellamy ら, Headache, 2006, 46, 24-33

【非特許文献3】Lassen ら, Cephalalgia, 2002, 22, 54-6
1

【非特許文献4】Olesen ら, New Engl. J. Med. , 2004, 350
, 1104-1110

10

【非特許文献5】Petersen ら, Clin. Pharmacol. Ther. , 2
005, 77, 202-213

【非特許文献6】Lance, Headache Pathogenesis: Mono
amines, Neuropeptides, Purines and Nitric
Oxide, Lippincott-Raven Publishers, 1997, 3
- 9

【非特許文献7】Goadsby ら, Ann. Neurol. , 1988, 23, 193
- 196

【非特許文献8】Williamson ら, Cephalalgia, 1997, 17,
525-531

20

【非特許文献9】Escott ら, Brain Res. , 1995, 669, 93-9
9

【非特許文献10】Doods ら, Br. J. Pharmacol. , 2000, 129
, 420-423

【非特許文献11】Williamson ら, The CGRP Family: Cal
citonin Gene-Related Peptide (CGRP), Amylin,
and Adrenomedullin, Landes Bioscience, 2
000, 245-247

【非特許文献12】Burstein ら, Ann. Neurol. , 2000, 47, 6
14-624

30

【非特許文献13】Doods, Curr. Opin. Invest. Drugs, 200
1, 2(9), 1261-1268

【非特許文献14】Edvinsson ら, Cephalalgia, 1994, 14,
320-327

【非特許文献15】Ashina ら, Neurology, 2000, 14, 1335-
1340

【非特許文献16】Yu ら, Eur. J. Pharm. , 1998, 347, 275-2
82

【非特許文献17】Hulsebosch ら, Pain, 2000, 86, 163-17
5

40

【非特許文献18】Holzer, Neurosci. , 1988, 24, 739-76
8

【非特許文献19】Delay-Goyet ら, Acta Physiol. Scand
a. , 1992, 146, 537-538

【非特許文献20】Salmon ら, Nature Neurosci. , 2001, 4
(4), 357-358

【非特許文献21】May ら, Cephalalgia, 2002, 22, 195-19
6

【非特許文献22】Awawdeh ら, Int. Endocrin. J. , 2002, 3
5, 30-36

50

【非特許文献23】Molinaら, Diabetes, 1990, 39, 260-265

【非特許文献24】Zhangら, Pain, 2001, 89, 265

【非特許文献25】Fosterら, Ann. NY Acad. Sci., 1992, 657, 397-404

【非特許文献26】Schiniら, Am. J. Physiol., 1994, 267, H2483-H2490

【非特許文献27】Zhengら, J. Virol., 1993, 67, 5786-5791

【非特許文献28】Beerら, Crit. Care Med., 2002, 30(8), 1794-1799 10

【非特許文献29】Salmonら, Nature Neurosci., 2001, 4(4), 357-358

【非特許文献30】Menardら, J. Neurosci., 1996, 16(7), 2342-2351

【非特許文献31】Chenら, Lancet, 1993, 342, 49;

【非特許文献32】Spetzら, J. Urology, 2001, 166, 1720-1723

【非特許文献33】Wallengren, Contact Dermatitis, 2000, 43(3), 137-143 20

【非特許文献34】Rohrenbeckら, Neurobiol. of Disease, 1999, 6, 15-34

【非特許文献35】Geppetti and Holzer編, Neurogenic Inflammation, 1996, フロリダ州ボカ・ラトンに所在のCRC Press

【非特許文献36】Herzogら, J. Membrane Biology, 2002, 189(3), 225

【非特許文献37】Hoffmanら, Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2002, 37(4), 414-422

【発明の概要】 30

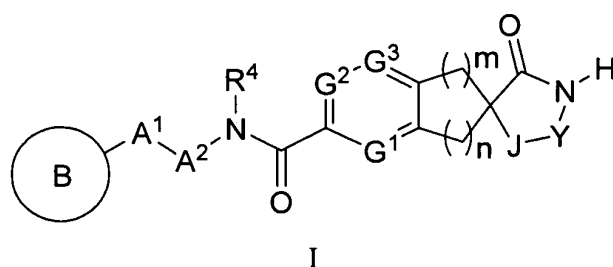
【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は、CGRP受容体のアンタゴニストであり、CGRPが関与する疾患（例えば、偏頭痛）の治療または予防において有用である式I：

【0009】

【化1】



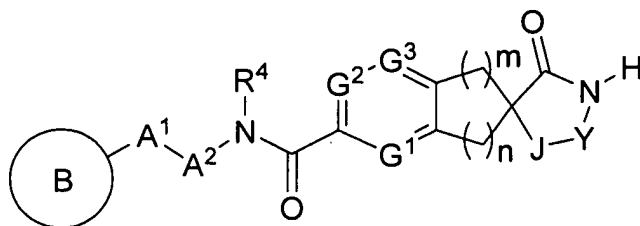
（式中、変数 A^1 、 A^2 、B、m、n、J、 R^4 、 G^1 、 G^2 、 G^3 及びYは本明細書中に定義されている通りである）

を有する化合物に関する。本発明は、前記化合物を含む医薬組成物、並びに前記した化合物及び組成物のCGRPが関与する前記疾患の予防または治療における使用にも関する。

【発明を実施するための形態】

【0010】 50

本発明は、式 I :
 【0011】
 【化2】



I

[式中、

BはC₃₋₁₀シクロアルキル、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ビフェニル、フェナントリル、アントリル、アゼパニル、アゼピニル、アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、クロマニル、シンノリニル、ジベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチオピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルスルホン、フリル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、イソクロマニル、イソインドリニル、イソキノリニル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オキサゾリル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、オキサゼパニル、オキサジアゾリル、2-オキソアゼピニル、4-オキソナフチリジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソピリジニル、2-オキソキノリニル、2-オキソベンゾイミダゾリニル、フタラジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリミジル、ピロリジニル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロイミダゾピリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアゼピニル、チアゾリル、チアゾリニル、チアゾリジニル、チエニル、チエノフリル、チエノチエニル、トリアゾリニル及びトリアゾリルからなる群から選択され、Bは未置換であるかまたは各々独立してR¹、R²、R^{3a}及びR^{3b}から選択される1～5個の置換基で置換されており；

R¹、R²、R^{3a}及びR^{3b}は独立して

(1) 未置換であるかまたは各々独立して

- (a) ハロ、
- (b) ヒドロキシ、
- (c) -O-C₁₋₆アルキル、
- (d) -C₃₋₆シクロアルキル、
- (e) 未置換であるかまたは各々独立して
 - (i) -C₁₋₆アルキル、
 - (ii) -O-C₁₋₆アルキル、
 - (iii) ハロ、
 - (iv) ヒドロキシ、
 - (v) トリフルオロメチル、及び
 - (vi) -OCF₃

から選択される1～5個の置換基で置換されているフェニルまたはヘテロ環（ここで、ヘ

10

20

30

40

50

テロ環はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、チエニル及びモルホリニルから選択される)、

(f) $-\text{CO}_2\text{R}^9$ (ここで、 R^9 は

(i) 水素、

(ii) 未置換であるかまたは1～6個のフルオロで置換されている $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、

(iii) $-\text{C}_{5-6}$ シクロアルキル、

(iv) ベンジル、及び

(v) フェニル

から選択される)、

(g) $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ {ここで、 R^{10} 及び R^{11} は各々独立して

(i) 水素、

(ii) 未置換であるかまたは1～6個のフルオロで置換されている $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、

(iii) $-\text{C}_{5-6}$ シクロアルキル、

(iv) ベンジル、

(v) フェニル、

(vi) $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、及び

(vii) $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ (ここで、 R^{12} は (I) 未置換であるかまたは1～6個のフルオロで置換されている $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、(II) $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、(III) ベンジル、及び(IV) フェニルから選択される)

から選択される}、

(h) $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、

(i) $-\text{CONR}^{10a}\text{R}^{11a}$ (ここで、 R^{10a} 及び R^{11a} は各々独立して

(i) 水素、

(ii) 未置換であるかまたは1～6個のフルオロで置換されている $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、

(iii) $-\text{C}_{5-6}$ シクロアルキル、

(iv) ベンジル、及び

(v) フェニル

から選択され、或いは R^{10a} と R^{11a} は連結して、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びモルホリニルから選択される環を形成し、この環は未置換であるかまたは各々独立して

(i) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、

(ii) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、

(iii) ハロ、

(iv) ヒドロキシル、

(v) フェニル、及び

(vi) ベンジル

から選択される1～5個の置換基で置換されている)、

(j) トリフルオロメチル、

(k) $-\text{OCO}_2\text{R}^9$ 、

(l) $-(\text{NR}^{10a})\text{CO}_2\text{R}^9$ 、

(m) $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{10a}\text{R}^{11a}$ 、及び

(n) $-(\text{NR}^9)(\text{CO})\text{NR}^{10a}\text{R}^{11a}$

から選択される1～7個の置換基で置換されている $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、

(2) 未置換であるかまたは各々独立して

(a) ハロ、

(b) ヒドロキシ、

(c) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、

10

20

30

40

50

- (d) トリフルオロメチル、及び
 (e) 未置換であるかまたは各々独立して
 (i) $-C_{1-6}$ アルキル、
 (ii) $-O-C_{1-6}$ アルキル、
 (iii) ハロ、
 (iv) ヒドロキシ、及び
 (v) トリフルオロメチル
 から選択される 1～5 個の置換基で置換されているフェニル
 から選択される 1～7 個の置換基で置換されている $-C_{3-6}$ シクロアルキル、
 (3) 未置換であるかまたは各々独立して 10
 (a) 未置換であるかまたは 1～6 個のフルオロで置換されている $-C_{1-6}$ アルキル、
 (b) ハロ、
 (c) ヒドロキシ、
 (d) 未置換であるかまたは 1～6 個のフルオロで置換されている $-O-C_{1-6}$ アルキル、
 (e) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、
 (f) 未置換であるかまたは各々独立して
 (i) $-C_{1-6}$ アルキル、
 (ii) $-O-C_{1-6}$ アルキル、 20
 (iii) ハロ、
 (iv) ヒドロキシ、及び
 (v) トリフルオロメチル
 から選択される 1～5 個の置換基で置換されているフェニルまたはヘテロ環（ここで、ヘテロ環はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル及びモルホリニルから選択される）、
 (g) $-CO_2R^9$ 、
 (h) $-NR^{10}R^{11}$ 、
 (i) $-CONR^{10}R^{11}$ 、
 (j) $-SO_2R^{12}$ 、及び 30
 (k) オキソ
 から選択される 1～5 個の置換基で置換されているフェニルまたはヘテロ環（ここで、ヘテロ環はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、ピリダジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、アゼパニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、クロマニル、フリル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、インドリニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソインドリニル、テトラヒドロイソキノリニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリル、ピロリル、キナゾリニル、テトラヒドロフリル、チアゾリニル、プリ 40
 ニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、1, 3-ジオキサラニル、オキサジアゾリル、ピペリジニル及びモルホリニルから選択される）、
 (4) ハロ、
 (5) オキソ、
 (6) ヒドロキシ、
 (7) 未置換であるかまたは 1～5 個のハロで置換されている $-O-C_{1-6}$ アルキル、
 (8) $-CN$ 、
 (9) $-CO_2R^9$ 、
 (10) $-NR^{10}R^{11}$ 、
 (11) $-SO_2R^{12}$ 、 50

- (12) $-\text{CONR}^{10a}\text{R}^{11a}$ 、
 (13) $-\text{OCO}_2\text{R}^9$ 、
 (14) $-(\text{NR}^{10a})\text{CO}_2\text{R}^9$ 、
 (15) $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{10a}\text{R}^{11a}$ 、
 (16) $-(\text{NR}^9)(\text{CO})\text{NR}^{10a}\text{R}^{11a}$ 、
 (17) $-\text{SO}_2\text{NR}^{10a}\text{R}^{11a}$ 、
 (18) $-\text{SR}^{12}$ 、
 (19) $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、
 (20) $-(\text{NR}^9)(\text{CO})\text{NR}^{10a}\text{R}^{11a}$ 、
 (21) $-(\text{CO})-(\text{CO})\text{NR}^{10a}\text{R}^{11a}$ 、及び
 (22) $-(\text{CO})-(\text{CO})\text{OR}^9$

10

から選択され；或いは

R^{3a} と R^{3b} 及びこれらが結合している原子は連結して、アゼチジニル、アゼパニル、アゼピニル、シクロブチル、シクロペンテニル、シクロペンチル、シクロヘキセニル、シクロヘキシル、フェニル、ナフチル、チエニル、チアゾリル、チアゾリニル、オキサゾリル、オキサゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ピロリル、ピロリニル、モルホリニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピベリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、フラニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピロリジニル、ピベリジニル及びピペラジニルから選択される環を形成し、この環は未置換であるかまたは各々独立して

20

(a) 未置換であるかまたは各々独立して

(i) ハロ、

(ii) ヒドロキシ

(iii) 未置換であるかまたは各々独立して (I) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、(II) ハロ、及び (III) ヒドロキシから選択される 1～5 個の置換基で置換されている $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、

(iv) 未置換であるかまたは各々独立して (I) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、(II) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、(III) ハロ、(IV) ヒドロキシ、(V) トリフルオロメチル、及び (VI) $-\text{OCF}_3$ から選択される 1～5 個の置換基で置換されている $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、

30

(v) 未置換であるかまたは各々独立して (I) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、(II) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、(III) ハロ、(IV) ヒドロキシ、(V) トリフルオロメチル、及び (VI) $-\text{OCF}_3$ から選択される 1～5 個の置換基で置換されているフェニルまたはヘテロ環（ここで、ヘテロ環はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピベリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、チエニル及びモルホリニルから選択される）、

(vi) $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、

(vii) $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、

(viii) $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、

(ix) $-\text{CONR}^{10a}\text{R}^{11a}$ 、及び

(x) $-(\text{NR}^{10a})\text{CO}_2\text{R}^9$

40

から選択される 1～3 個の置換基で置換されている $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、

(b) 未置換であるかまたは各々独立して

(i) ハロ、

(ii) ヒドロキシ、

(iii) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、

(iv) トリフルオロメチル、及び

50

(v) フェニル
 から選択される 1～5 個の置換基で置換されている $-C_{3-6}$ シクロアルキル、
 (c) 未置換であるかまたは各々独立して
 (i) ハロ、
 (ii) ヒドロキシ、
 (iii) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、
 (iv) 未置換であるかまたは 1～6 個のフルオロで置換されている $-O-C_{1-6}$ アルキル、及び

(v) 未置換であるかまたは 1～6 個のフルオロで置換されている $-C_{1-6}$ アルキル

10

から選択される 1～3 個の置換基で置換されているフェニルまたはヘテロ環（ここで、ヘテロ環はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、ピリダジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、ピペリジニル及びモルホリニルから選択される）、

- (d) ハロ、
 (e) $-SO_2 R^{12}$ 、
 (f) ヒドロキシ、
 (g) 未置換であるかまたは 1～5 個のハロで置換されている $-O-C_{1-6}$ アルキル、
 (h) $-CN$ 、
 (i) $-COR^{12}$ 、
 (j) $-NR^{10} R^{11}$ 、
 (k) $-CONR^{10a} R^{11a}$ 、
 (l) $-CO_2 R^9$ 、
 (m) $-(NR^{10a}) CO_2 R^9$ 、
 (n) $-O(CO) NR^{10a} R^{11a}$ 、
 (o) $-(NR^9)(CO) NR^{10a} R^{11a}$ 、及び
 (p) オキソ

20

から選択される 1～5 個の置換基で置換されており；

A^1 及び A^2 は各々独立して

- (1) 結合、
 (2) $-CR^{13} R^{14}-$ （ここで、 R^{13} 及び R^{14} は独立して
 (a) 水素、
 (b) 未置換であるかまたは各々独立して

30

- (i) ハロ、
 (ii) ヒドロキシ、
 (iii) $-NR^{10} R^{11}$ 、
 (iv) $-CONR^{10a} R^{11a}$ 、及び
 (v) $-CO_2 R^9$

から選択される 1～5 個の置換基で置換されている C_{1-6} アルキル、

(c) 未置換であるかまたは各々独立して

- (i) C_{1-4} アルキル、
 (ii) ヒドロキシル、及び
 (iii) ハロ

40

から選択される 1～3 個の置換基で置換されているフェニル、

(d) $-CONR^{10}-(C_{1-6} \text{ アルキル})-NR^{15} R^{16}$ （ここで、 R^{15} 及び R^{16} は各々独立して

- (i) 水素、
 (ii) $-C_{1-6}$ アルキル、
 (iii) $-COR^9$ 、及び
 (iv) $-CO_2 R^9$

から選択される）、

50

- (e) $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、
 (f) $-\text{CONR}^{10a}\text{R}^{11a}$ 、及び
 (g) ヒドロキシ

から選択される)、

- (3) $-\text{CH}_2\text{CR}^{13}\text{R}^{14}-$ 、及び

- (4) $-\text{C}(=\text{O})-$

から選択され;

G^1 、 G^2 及び G^3 は各々独立して

- (1) $-\text{C}(\text{R}^5)=$ 、

- (2) $-\text{N}=$ 、及び

- (3) $-(\text{N}^+-\text{O}^-)=$

ら選択され、ただし G^1 、 G^2 及び G^3 の2つ以下は $-\text{C}(\text{R}^5)=$ であり; 或いは
 G^1 は

- (1) $-\text{C}(\text{R}^5)=$ 、

- (2) $-\text{N}=$ 、及び

- (3) $-(\text{N}^+-\text{O}^-)=$

から選択され、 $-\text{G}^2=\text{G}^3-$ は一緒になって

- (1) $-\text{S}-$ 、

- (2) $-\text{O}-$ 、

- (3) $-\text{N}(\text{R}^{10})-$

から選択され;

J は独立して

- (1) $=\text{C}(\text{R}^{6a})-$ 、

- (2) $-\text{CR}^{13}\text{R}^{14}-$ 、

- (3) $-\text{C}(\text{O})-$ 、及び

- (4) $-\text{N}(\text{R}^{15})-$

から選択され;

Y は独立して

- (1) $=\text{C}(\text{R}^{6b})-$ 、

- (2) $-\text{CR}^{13}\text{R}^{14}-$ 、

- (3) $-\text{C}(=\text{O})-$ 、

- (4) $-\text{SO}_2-$ 、

- (5) $=\text{N}-$ 、及び

- (6) $-\text{N}(\text{R}^{6b})-$

から選択され;

R^4 は

- (1) 水素、

- (2) 未置換であるかまたは1~6個のフルオロで置換されている C_{1-6} アルキル、

- (3) C_{5-6} シクロアルキル、

- (4) ベンジル、及び

- (5) フェニル

から選択され; 或いは、

R^4 はBに連結して、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、アゼピニル及びモルホリニルから選択される環を形成し、この環は未置換であるかまたは各々独立して

- (1) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、

- (2) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、

- (3) ハロ、

- (4) ヒドロキシ、

- (5) フェニル、及び

10

20

30

40

50

(6) ベンジル

から選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されており；

R^5 は独立して

(1) 水素、

(2) C_{1-6} アルキル、

(3) $-O-C_{1-6}$ アルキル、

(4) $-OCF_3$ 、

(5) トリフルオロメチル、

(6) ハロ、

(7) ヒドロキシ、及び

(8) $-CN$

10

から選択され；

R^{6a} 及び R^{6b} は各々独立して

(1) 水素、

(2) 未置換であるかまたは各々独立して

(a) ハロ、

(b) $-O-C_{1-6}$ アルキル、

(c) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、

(d) 未置換であるかまたは各々独立して

(i) $-C_{1-6}$ アルキル、

(ii) $-O-C_{1-6}$ アルキル、

(iii) ハロ、

(iv) ヒドロキシ、

(v) トリフルオロメチル、及び

(vi) $-OCF_3$

20

から選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されているフェニルまたはヘテロ環（ここで、ヘテロ環はイミダゾリル、オキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリルまたはモルホリニルから選択される）

から選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されている $-C_{1-4}$ アルキル、

30

(3) 未置換であるかまたは各々独立して

(a) 未置換であるかまたは 1 ～ 5 個のフルオロで置換されている $-C_{1-4}$ アルキル、

(b) ハロ、

(c) ヒドロキシ、

(d) 未置換であるかまたは 1 ～ 5 個のフルオロで置換されている $-O-C_{1-4}$ アルキル、

(e) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、及び

(f) フェニル

から選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されているフェニルまたはヘテロ環（ここで、ヘテロ環はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、ピロリジニル、アゼチジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラヒドロフリル、ピペリジニル及びモルホリニルから選択される）、

40

(4) ハロ、

(5) ヒドロキシ、

(6) 未置換であるかまたは 1 ～ 5 個のハロで置換されている $-O-C_{1-6}$ アルキル、

(7) $-CN$ 、

(8) $-CO_2R^9$ 、

(9) $-NR^{10}R^{11}$ 、及び

(10) $-CONR^{10a}R^{11a}$

50

から選択され；或いは

R^a と R^b 及びこれらが結合している原子は連結して、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、フラニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チエニル、ジヒドロチエニル及びジヒドロチオピラニルから選択される環を形成し、この環は未置換であるかまたは各々独立して

(a) 未置換であるかまたは各々独立して

(i) ハロ、

(ii) ヒドロキシ、

(iii) $-O-C_{1-6}$ アルキル、

(iv) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、

(v) 未置換であるかまたは各々独立して (I) $-C_{1-6}$ アルキル、(II) $-O-C_{1-6}$ アルキル、(III) ハロ、(IV) ヒドロキシ、(V) トリフルオロメチル、及び (VI) $-OCF_3$ から選択される 1～5 個の置換基で置換されているフェニルまたはヘテロ環（ここで、ヘテロ環はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、チエニルまたはモルホリニルから選択される）、

(vi) $-CO_2 R^9$ 、

(vii) $-NR^{10} R^{11}$ 、

(viii) $-SO_2 R^{12}$ 、

(ix) $-CONR^{10a} R^{11a}$ 、及び

(x) $-(NR^{10a}) CO_2 R^9$

から選択される 1～3 個の置換基で置換されている $-C_{1-6}$ アルキル、

(b) 未置換であるかまたは各々独立して

(i) 未置換であるかまたは 1～6 個のフルオロで置換されている $-C_{1-6}$ アルキル、

(ii) 未置換であるかまたは 1～6 個のフルオロで置換されている $-O-C_{1-6}$ アルキル、

(iii) ハロ、

(iv) ヒドロキシ、及び

(v) $-C_{3-6}$ シクロアルキル

から選択される 1～3 個の置換基で置換されているフェニルまたはヘテロ環（ここで、ヘテロ環はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、ピリダジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、ピペリジニル及びモルホリニルから選択される）、

(c) ハロ、

(d) $-SO_2 R^{12}$ 、

(e) ヒドロキシ、

(f) 未置換であるかまたは 1～5 個のハロで置換されている $-O-C_{1-6}$ アルキル、

(g) $-CN$ 、

(h) $-COR^{12}$ 、

(i) $-NR^{10} R^{11}$ 、

(j) $-CONR^{10a} R^{11a}$ 、

(k) $-CO_2 R^9$ 、

(l) $-(NR^{10a}) CO_2 R^9$ 、

(m) $-O(CO)NR^{10a} R^{11a}$ 、

(n) $-(NR^9)(CO)NR^{10a} R^{11a}$ 、及び

(o) オキソ

から選択される 1～5 個の置換基で置換されており；

R^{15} は

(1) 水素、

10

20

30

40

50

- (2) $-C_{1-6}$ アルキル、または
 (3) $-C_{3-6}$ シクロアルキル
 (ここで、前記したアルキルまたはシクロアルキルは未置換であるかまたは独立して

- (a) ハロ、
 (b) ヒドロキシ、
 (c) $-O-C_{1-6}$ アルキル、
 (d) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、
 (e) 未置換であるかまたは独立して
 (i) $-C_{1-6}$ アルキル、
 (i i) $-O-C_{1-6}$ アルキル、
 (i i i) ハロ、
 (i v) ヒドロキシ、及び
 (v) トリフルオロメチル

10

から選択される 1～5 個の置換基で置換されているフェニル、

- (f) $-CO_2R^9$ 、
 (g) $-NR^{10}R^{11}$ 、
 (h) $-CONR^{10}R^{11}$ 、
 (i) $-SO_2R^{12}$ 、及び
 (j) トリフルオロメチル

から選択される 1～7 個の置換基で置換されている)、及び

20

- (3) 未置換であるかまたは独立して

- (a) $-C_{1-6}$ アルキル、
 (b) $-O-C_{1-6}$ アルキル、
 (c) ハロ、
 (d) ヒドロキシ、及び
 (e) トリフルオロメチル

から選択される 1～5 個の置換基で置換されているフェニルまたはヘテロ環（ここで、ヘテロ環はピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニルまたはモルホリニルから選択される）

から選択され；

30

m は 1 または 2 であり；

n は 1 または 2 である]

を有する化合物、その医薬的に許容され得る塩、並びにその個々のエナンチオマー及びジアステレオマーに関する。

【0012】

本発明はまた、式 (I) を有する化合物またはその医薬的に許容され得る塩及び医薬的に許容され得る担体を含む CGRP が関与する疾患または障害（例えば、偏頭痛）を治療するための薬剤または医薬組成物に関する。

【0013】

本発明はまた、式 (I) を有する化合物またはその医薬的に許容され得る塩の CGRP が関与する疾患または障害（例えば、偏頭痛）を治療するための使用に関する。

40

【0014】

本発明は更に、式 (I) を有する化合物を 1 つ以上の医薬的に許容され得る担体と組み合わせることによる CGRP が関与する疾患または障害（例えば、偏頭痛）の治療用薬剤または組成物を製造するための本発明の化合物またはその医薬的に許容され得る塩に関する。

【0015】

本発明の 1 つの実施形態では、B はフェニルである。本発明の別の実施形態では、B はチエニルである。本発明の別の実施形態では、B はピリジニルである。本発明の別の実施形態では、B はイソキノリニルである。本発明の別の実施形態では、B はテトラヒドロイ

50

ソキノリニルである。本発明の別の実施形態では、Bはナフチルである。本発明の別の実施形態では、Bはイソオキサゾリルである。本発明の別の実施形態では、Bはインドリルである。本発明の別の実施形態では、Bはピペリジニルである。本発明の別の実施形態では、Bはテトラヒドロフリルである。本発明の別の実施形態では、Bはピペラジニルである。本発明の実施形態では、Bはピラゾリルである。本発明の別の実施形態では、Bは場合によりオキソで置換されているピロリジニルである。

【0016】

本発明の実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 及び R^{3b} は独立して

(1) 未置換であるかまたは1～5個のハロまたはヒドロキシで置換されている C_{1-6} アルキル、

(2) C_{3-6} シクロアルキル、

(3) $-O-C_{1-6}$ アルキル、

(4) $-OCF_3$ 、

(5) トリフルオロメチル、

(6) ハロ、

(7) オキソ、

(8) $-CN$ 、

(9) $-COR^{12}$ 、

(10) $-CO_2R^{12}$

(11) $-CONR^{10a}R^{11a}$ 、

(12) $-NR^{10a}CO_2R^9$ 、

(13) 未置換であるかまたは各々独立して C_{1-6} アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、ハロ、 $-OH$ 及び $-CF_3$ から選択される1～5個の置換基で置換されているフェニル、

(14) ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、ピロリジニル、ピペリジニルまたはモルホリニルから選択され、未置換であるかまたは各々独立して C_{1-6} アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、ハロ、 $-OH$ 及び $-CF_3$ から選択される1～5個の置換基で置換されているヘテロ環から選択される。

【0017】

基 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 及び R^{3b} は、原子価が置換を可能にするB環の任意の位置で置換され得る。幾つかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 及び R^{3b} の各々は異なる環原子で置換されている。1つの実施形態では、変数 R^{3a} 及び R^{3b} はB基の同一環原子で置換されている。例えば、 R^{3a} 及び R^{3b} は同一炭素環原子で置換され得、上記した場合により置換されているヘテロ環式基を形成し得る。

【0018】

1つの実施形態では、 R^1 は、 A^1 及び A^2 に結合している同一B原子で置換され得る。

【0019】

本発明の別の実施形態では、 A^1 は結合であり、 A^2 は $-CH_2-$ である。本発明の別の実施形態では、 A^1 及び A^2 の両方が $CR^{13}R^{14}$ であり、 R^{13} 及び R^{14} は独立して

(a) 水素、及び

(b) 未置換であるかまたは1～5個のハロまたはヒドロキシで置換されている C_{1-6} アルキルから選択される。

【0020】

本発明の実施形態では、 A^1 は $-CH_2-$ または結合であり、 A^2 は $(C=O)$ である。

【0021】

本発明の実施形態では、Jは $=C(R^{6a})-$ 、 $-CH_2-$ 及び $-N(R^{15})-$ （ここで、 R^{6a} 及び R^{15} は本明細書中に定義されている）から選択される。本発明の別の実施形態では、Jは $-CH_2-$ である。本発明の別の実施形態では、Jは $-N(R^{15})-$ （ここで、 R^{15} は本明細書中に定義されている）である。本発明の更に別の実施形態では、Jは $=C(R^{6a})-$ （ここで、 R^{6a} は本明細書中に定義されている）である。

【0022】

本発明の実施形態では、Yは $=C(R^{6b})$ 、 $-CH_2-$ 及び $-C(=O)-$ （ここで、 R^{6b} は本明細書中に定義されている）から選択される。本発明の別の実施形態では、Yは $-CH_2-$ である。本発明の別の実施形態では、Yは $-C(=O)-$ である。本発明の更に別の実施形態では、Yは $=C(R^{6b})-$ （ここで、 R^{6b} は本明細書中に定義されている）である。

10

【0023】

1つの実施形態では、Jは $=C(R^{6a})-$ であり、Yは $=C(R^{6b})-$ （ここで、 R^{6a} と R^{6b} 及びこれらが結合している原子は連結して、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、フラニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チエニル、ジヒドロチエニル及びジヒドロチオピラニルから選択される環を形成し、この環は未置換であるかまたは各々独立して

(a) 未置換であるかまたは各々独立して

20

(i) ハロ、

(ii) ヒドロキシ、

(iii) $-O-C_{1-6}$ アルキル、

(iv) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、

(v) 未置換であるかまたは各々独立して (I) $-C_{1-6}$ アルキル、(II) $-O-C_{1-6}$ アルキル、(III) ハロ、(IV) ヒドロキシ、(V) トリフルオロメチル、及び (VI) $-OCF_3$ から選択される1～5個の置換基で置換されているフェニルまたはヘテロ環（ここで、ヘテロ環はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、チエニルまたはモルホリニルから選択される）

30

(vi) $-CO_2R^9$ 、

(vii) $-NR^{10}R^{11}$ 、

(viii) $-SO_2R^{12}$ 、

(ix) $-CONR^{10a}R^{11a}$ 、及び

(x) $-(NR^{10a})CO_2R^9$

から選択される1～3個の置換基で置換されている $-C_{1-6}$ アルキル、

(b) 未置換であるかまたは各々独立して

(i) 未置換であるかまたは1～6個のフルオロで置換されている $-C_{1-6}$ アルキル、

(ii) 未置換であるかまたは1～6個のフルオロで置換されている $-O-C_{1-6}$ アルキル、

40

(iii) ハロ、

(iv) ヒドロキシ、及び

(v) $-C_{3-6}$ シクロアルキル

から選択される1～3個の置換基で置換されているフェニルまたはヘテロ環（ここで、ヘテロ環はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、ピリダジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、ピペリジニル及びモルホリニルから選択される）、

(c) ハロ、

(d) $-SO_2R^{12}$ 、

(e) ヒドロキシ、

50

- (f) 未置換であるかまたは1～5個のハロで置換されている $-O-C_{1-6}$ アルキル、
- (g) $-CN$ 、
- (h) $-COR^{12}$ 、
- (i) $-NR^{10}R^{11}$ 、
- (j) $-CONR^{10a}R^{11a}$ 、
- (k) $-CO_2R^9$ 、
- (l) $-(NR^{10a})CO_2R^9$ 、
- (m) $-O(CO)NR^{10a}R^{11a}$ 、
- (n) $-(NR^9)(CO)NR^{10a}R^{11a}$ 、及び
- (o) オキシ

10

から選択される1～5個の置換基で置換されている。

【0024】

1つの実施形態では、Jは $=C(R^{6a})-$ であり、Yは $=C(R^{6b})-$ であり、 R^{6a} と R^{6b} 及びこれらが結合している原子は連結して未置換ピリジニル環を形成する。

【0025】

本発明の実施形態では、 R^4 は水素である。

【0026】

本発明の実施形態では、 G^1 、 G^2 及び G^3 は各々独立して $-C(R^5)=$ 及び $-N=$ から選択され、ただし G^1 、 G^2 及び G^3 の2つ以下が $-C(R^5)=$ であるように選択され、 R^5 は本明細書中に定義されている。

20

【0027】

本発明の別の実施形態では、 G^1 は $-C(R^5)=$ 及び $-N=$ から選択され、 $-G^2=G^3-$ は一緒に $-S-$ 及び $-N(R^{10})-$ から選択され、 R^5 及び R^{10} は本明細書中に定義されている。

【0028】

本発明の更に別の実施形態では、 G^1 、 G^2 及び G^3 の1つは $-N=$ であり、 G^1 、 G^2 及び G^3 の残り2つは $-C(H)=$ である。例えば、 G^1 及び G^3 は $-C(H)=$ であり得、 G^2 は $-N=$ である。

【0029】

本発明の実施形態では、 R^{15} は

30

(1) 水素、

(2) 未置換であるかまたは各々独立してハロ及びフェニルから選択される1～3個の置換基で置換されている $-C_{1-4}$ アルキルから選択される。

【0030】

本発明の実施形態では、 R^{15} は水素またはメチルである。

【0031】

本発明の実施形態では、 R^{15} はメチルである。

【0032】

本発明の実施形態では、mは1である。本発明の実施形態では、nは1である。本発明の実施形態では、nは2である。

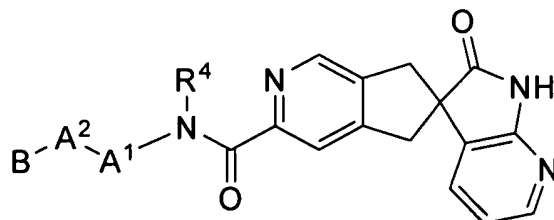
40

【0033】

1つの実施形態では、本発明は、式(II)：

【0034】

【化 3】



(式中、変数 A^1 、 A^2 、 B 及び R^4 は本明細書中に記載されている通りである)
 を有する化合物の垂属及びその医薬的に許容され得る塩に関する。本発明はまた、式 (I I) を有する化合物を含む医薬組成物、並びに式 (I I) を有する化合物及び組成物の C G R P が関与する前記疾患の予防または治療における使用に関する。

10

【0035】

本発明はまた、式 (I I) を有する化合物またはその医薬的に許容され得る塩及び医薬的に許容され得る担体を含む C G R P が関与する疾患または障害 (例えば、偏頭痛) の治療用薬剤または医薬組成物に関する。

【0036】

本発明はまた、例えば C G R P が関与する疾患または障害 (例えば、偏頭痛) の治療用医薬品において使用するための式 (I I) を有する化合物またはその医薬的に許容され得る塩に関する。

20

【0037】

本発明は更に、式 (I I) を有する化合物を 1 つ以上の医薬的に許容され得る担体と組み合わせることによる C G R P が関与する疾患または障害 (例えば、偏頭痛) の治療用薬剤または組成物を製造するための本発明の化合物またはその医薬的に許容され得る塩の使用に関する。

【0038】

式 (I I) を有する化合物の 1 つの実施形態では、 B はフェニルである。別の実施形態では、 B はチエニルである。別の実施形態では、 B はピリジニルである。別の実施形態では、 B はイソキノリニルである。別の実施形態では、 B はテトラヒドロイソキノリニルである。別の実施形態では、 B はナフチルである。別の実施形態では、 B はイソオキサゾリルである。別の実施形態では、 B はインドリルである。別の実施形態では、 B はピペリジニルである。別の実施形態では、 B はテトラヒドロフリルである。別の実施形態では、 B はピペラジニルである。別の実施形態では、 B はピラゾリルである。別の実施形態では、 B は場合によりオキノで、置換されているピロリジニルである。

30

【0039】

式 (I I) を有する化合物の実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 及び R^{3b} は独立して (1) 未置換であるかまたは 1 ~ 5 個のハロまたはヒドロキシで置換されている C_{1-6} アルキル、

(2) C_{3-6} シクロアルキル、

(3) $-O-C_{1-6}$ アルキル、

(4) $-OCF_3$ 、

(5) トリフルオロメチル、

(6) ハロ、

(7) オキシ、

(8) $-CN$ 、

(9) $-COR^{12}$ 、

(10) $-CO_2R^{12}$ 、

(11) $-CONR^{10a}R^{11a}$ 、

(12) $-NR^{10a}CO_2R^9$ 、

(13) 未置換であるかまたは各々独立して C_{1-6} アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル

40

50

、ハロ、 $-OH$ 及び $-CF_3$ から選択される1～5個の置換基で置換されているフェニル、

(14) ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、ピロリジニル、ピペリジニルまたはモルホリニルから選択され未置換であるかまたは各々独立して C_{1-6} アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、ハロ、 $-OH$ 及び $-CF_3$ から選択される1～5個の置換基で置換されているヘテロ環から選択される。

【0040】

式(I I)を有する化合物の実施形態では、 A^1 は結合であり、 A^2 は $-CH_2-$ である。

10

【0041】

本発明の別の実施形態では、 A^1 及び A^2 の両方が $CR^{13}R^{14}$ であり、 R^{13} 及び R^{14} は独立して

(a) 水素、及び

(b) 未置換であるかまたは1～5個のハロまたはヒドロキシで置換されている C_{1-6} アルキルから選択される。

【0042】

式(I I)を有する化合物の実施形態では、 A^1 は $-CH_2-$ または結合であり、 A^2 は $(C=O)$ である。

20

【0043】

式(I I)を有する化合物の実施形態では、 R^4 は水素である。

【0044】

式(I)及び(I I)を有する化合物の具体的実施形態は本明細書中に実施例1～42として記載されている。

【0045】

上記した構造またはサブ構造の1つ以上に同一呼称を有する複数の置換基が挙げられている場合には各変数は各々同様に呼称されている変数と同一でも異なってもよい。例えば、 R^9 は式Iを有する特定の配置において複数回挙げられており、式I中の R^9 の各例は独立して R^9 で定義されているサブ構造のいずれでもよい。本発明は、各 R^9 が所与の構造配置について同一でなければならない構造及びサブ構造に限定されない。構造またはサブ構造中に複数回現れる変数に関しても当てはまる。

30

【0046】

本発明の化合物は1個以上の不斉中心を含み得、よってラセミ体及びラセミ混合物、単一エナンチオマー、ジアステレオマー混合物及び個々のジアステレオマーとして存在し得る。分子上の各種置換基の種類に応じて追加の不斉中心が存在することがある。各不斉中心により独立して2つの光学異性体が生じ、混合物の形態及び純粋もしくは部分的に精製された化合物としての考えられる光学異性体及びジアステレオマーのすべてが本発明の範囲に包含されると意図される。本発明はこれらの化合物の異性体すべてを包含すると考えられる。

40

【0047】

ジアステレオマーの独立合成またはそのクロマトグラフ分離は当業界で公知のように本明細書中に開示されている方法を適当に修飾することにより達成され得る。絶対立体化学は、所要により公知の絶対配置を有する不斉中心を含む試薬を用いて誘導体化される結晶性生成物または結晶性中間体のX線結晶学により調べられ得る。

【0048】

所望により、化合物のラセミ混合物は、個々のエナンチオマーが単離されるように分離され得る。この分離は当業界で公知の方法により実施され得、例えば化合物のラセミ混合物をエナンチオマー的に純粋な化合物にカップリングしてジアステレオマー混合物を形成した後、標準的方法(例えば、分別結晶またはクロマトグラフィー)により個々のジアス

50

テレオマーに分離し得る。カップリング反応は多くの場合エナンチオマー的に純粋な酸または塩基を用いる塩の形成である。その後、ジアステレオマー誘導体は付加されたキラル残基を切断することにより純粋なエナンチオマーに変換され得る。また、化合物のラセミ混合物は当業界で公知であるキラル固定相を用いるクロマトグラフィー方法によっても直接分離され得る。

【0049】

或いは、化合物のエナンチオマーは、当業界で公知の方法により公知の立体配置を有する光学的に純粋な出発物質または試薬を用いる立体選択的合成により得られ得る。

【0050】

本明細書中に記載されている化合物の幾つかはオレフィン性二重結合を含み、別段の記載がない限り E 及び Z 幾何異性体の両方を含むことを意味する。

10

【0051】

本発明は、1つ以上の水素原子が重水素で置換されている式 I 及び I I を有する化合物を包含する。

【0052】

式 I 及び I I で定義されている化合物の互変異性体も本発明の範囲に含まれる。例えば、カルボニル— $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ —基（ケト体）を含めた化合物はヒドロキシル— $\text{CH}=\text{C}(\text{OH})$ —基（エノール体）を形成すべく互変異性を受け得る。ケト体及びエノール体のいずれもが本発明の範囲に含まれる。

【0053】

20

当業者には自明のように、本明細書中で使用されているハロまたはハロゲンハロはクロロ、フルオロ、ブロモ及びヨードを含むと意図される。

【0054】

本明細書中で使用されている「アルキル」は、炭素—炭素二重結合も三重結合も持たない線状または分岐状構造を意味すると意図される。よって、 C_{1-6} アルキルは、該基が線状または分岐状配置で1、2、3、4、5または6個の炭素を有するとして同定するように定義されており、 C_{1-6} アルキルの具体例にはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル及びヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。「シクロアルキル」は、その一部及び全部が3個以上の原子を有する環を形成しているアルキルである。 C_0 または C_0 アルキルは直接共有結合の存在を同定すると定義される。

30

【0055】

本明細書中で使用されている「アリアル」は、各環が最高7個の員を有し、少なくとも1つの環が芳香族である安定な単環式または二環式炭素環を意味すると意図される。アリアル基の例にはフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニルまたはビフェニルが含まれる。

【0056】

記載されている場合を除いて、本明細書中で使用されている用語「ヘテロ環」または「ヘテロ環式」は、飽和または不飽和であり、炭素原子及びN、O、S、P及びSiからなる群から選択される1~6個のヘテロ原子から構成されている安定な5~7員単環式または安定な8~11員二環式ヘテロ環式環系を表し、前記した窒素、硫黄及びリンヘテロ原子は場合により酸化されていてもよく、前記窒素ヘテロ原子は場合により4級化されていてもよい。この用語には上記したヘテロ環式環がベンゼン環に縮合している二環式基も含まれる。ヘテロ環式環をヘテロ原子または炭素原子で結合して安定な構造を生じさせてもよい。

40

【0057】

本明細書中で定義されているヘテロ環式基が置換されている場合、置換基は置換を可能にする原子価を有しているヘテロ環式基の環炭素原子または環ヘテロ原子（すなわち、窒素、酸素または硫黄）に結合し得る。また、ヘテロ環式基が本明細書中に置換基として定義されている場合、結合ポイントは置換を可能にする原子価を有しているヘテロ環式基の

50

環炭素原子または環ヘテロ原子（すなわち、窒素、酸素または硫黄）であり得る。

【0058】

C₁－C₆ アルコキシのような用語「アルコキシ」は、1～6個の炭素原子を有する直鎖、分岐状及び環状配置のアルコキシ基を含む。その例にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が含まれる。

【0059】

フレーズ「医薬的に許容され得る」は、しっかりした医学的判断の範囲内で過度の毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題または合併症を呈することなくヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに適しており、妥当な損益比で釣り合う化合物、物質、組成物及び／または剤形を指すために本明細書中で使用されている。

10

【0060】

本明細書中で使用されている「医薬的に許容され得る塩」は、親化合物がその酸または塩基塩を作成することにより修飾されている誘導体を指す。医薬的に許容され得る塩の例には塩基性残基（例えば、アミン）の無機または有機酸塩；酸性残基（例えば、カルボン酸）のアルカリまたは有機塩；等が含まれるが、これらに限定されない。医薬的に許容され得る塩には、例えば非毒性の無機または有機酸から形成される親化合物の慣用の非毒性の塩または第4級アンモニウム塩が含まれる。例えば、前記した慣用の非毒性塩には無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸等）から誘導される塩；及び有機酸（例えば、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸等）から製造される塩が含まれる。

20

【0061】

本発明の化合物が塩基性の場合、塩は無機酸や有機酸を含めた医薬的に許容され得る非毒性酸から製造され得る。前記酸には酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、ショウノウスルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸等が含まれる。本発明の1つの態様では、塩はクエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸、フマル酸及び酒石酸の塩である。本明細書中で使用されている場合、式Iを有する化合物への言及は医薬的に許容され得る塩をも含むことを意味すると理解される。

30

【0062】

本発明の化合物は、有効量の当該化合物を投与することを含むCGRP受容体の拮抗を要する患者（例えば、哺乳動物）におけるCGRP受容体の拮抗方法において有用である。本発明は、本明細書中に開示されている化合物のCGRP受容体のアンタゴニストとしての使用に関する。霊長類、特にヒトに加えて、各種の他の哺乳動物が本発明の方法に従って治療され得る。

【0063】

本発明の別の実施態様は、患者に対して治療有効量のCGRP受容体のアンタゴニストである化合物を投与することを含む前記患者におけるCGRP受容体が関与する疾患または障害の治療、コントロール、回復またはリスク軽減方法に関する。

40

【0064】

本発明は更に、本発明の化合物を医薬用担体または希釈剤と組み合わせることを含むヒト及び動物におけるCGRP受容体活性の拮抗用薬剤の製造方法に関する。

【0065】

本発明の方法で治療される被験者は通常、CGRP受容体活性を拮抗したい哺乳動物、例えば男性または女性のヒトである。用語「治療有効量」は、研究者、獣医師、医師または他の臨床家が求めている組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を引き

50

出す本発明の化合物の量を意味する。本明細書中で使用されている用語「治療」は、挙げられている状態の特に前記疾患または障害の素因を有する患者における治療及び予防または予防的治療の両方を指す。

【0066】

本明細書中で使用される用語「組成物」は、特定量の特定成分を含む製品及び特定量の特定成分の組合せから直接または間接的に生ずる製品を包含すると意図される。医薬組成物に関連してこの用語は、活性成分及び担体を構成する不活性成分を含む製品；及び2つ以上の成分の組合せ、複合体化または集合から、1つ以上の成分の解離から、または1つ以上の成分の他のタイプの反応または相互作用から直接または間接的に生ずる製品を包含すると意図される。従って、本発明の医薬組成物は本発明の化合物を医薬的に許容され得る担体と混合することにより作成される組成物を包含する。「医薬的に許容され得る」とは、担体、希釈剤または賦形剤が製剤の他の成分と相容性でなければならない、そのレシピエントにとって有害であってはならないことを意味する。

10

【0067】

本発明は、その範囲に本発明の化合物のプロドラッグを含む。通常、プロドラッグは、インビボで所要の化合物に容易に変換され得る本発明の化合物の官能誘導体である。よって、本発明の治療方法において、用語「化合物の投与」または「化合物を投与する」は、具体的に開示されている化合物、または具体的に開示されていないかもしれないが患者に投与した後インビボで具体的化合物に変換する化合物を用いた本明細書中に記載されている各種状態の治療を包含する。適当なプロドラッグ誘導体の選択及び製造についての一般的な方法は、例えば“Design of Prodrugs”, H. Bundgaard 編, Elsevier, 1985に記載されている。これらの化合物の代謝物は、本発明の化合物を生体環境に導入すると生ずる活性物質を含む。

20

【0068】

本発明の化合物のCGRP受容体活性のアンタゴニストとしての有用性は当業界で公知の方法により立証され得る。^{1 2 5}I-CGRPの受容体への結合の抑制及びCGRP受容体の機能性拮抗を以下のように調べた。

【0069】

未変性受容体結合アッセイ

^{1 2 5}I-CGRPのSK-N-MC細胞膜中の受容体に対する結合は本質的にEdvinssonら(2001) Eur. J. Pharmacol., 415, 39-44に記載されているように実施した。簡単に説明すると、膜(25 µ)を、10 pM ^{1 2 5}I-CGRP及びアンタゴニストを含有する結合緩衝液[10 mM HEPES, pH 7.4, 5 mM MgCl₂及び0.2% ウシ血清アルブミン(BSA)](1 ml)中でインキュベートした。室温で3時間インキュベートした後、予め0.5% ポリエチレンイミンで3時間ブロックしたGFBガラス繊維フィルタープレート(PerkinElmer)を介して濾過することによりアッセイを停止した。フィルターを氷冷アッセイ緩衝液(10 mM HEPES, pH 7.4及び5 mM MgCl₂)で3回洗浄した後、プレートを風乾した。シンチレーション流体(50 µl)を添加し、放射能をTopcount(Packard Instrument)を用いてカウントした。データ分析はプリズムを用いて実施し、K_iはチェンープルソフ式(Cheng & Prusoff (1973) Biochem. Pharmacol., 22, 3099-3108)を用いて測定した。

30

40

【0070】

組換え受容体

ヒトCL受容体(ジェンバンク寄託番号L76380)を5' NheI及び3' PmeI断片として発現ベクターpIREShyg2(BD Biosciences Clontech)にサブクローン化した。ヒトRAMP1(ジェンバンク寄託番号AJ001014)を5' NheI及び3' NotI断片として発現ベクターpIRESpuro2(BD Biosciences Clontech)にサブクローン化した。HEK2

50

93細胞（ヒト胚腎細胞；ATCC #CRL-1573）を、10% ウシ胎児血清（FBS）、100単位/mL ペニシリン及び100ug/mL ストレプトマイシンを補充した4.5g/L グルコース、1mM ピルビン酸ナトリウム及び2mM グルタミンを含むDMEMにおいて培養し、37℃及び湿度95%で維持した。HBSS中で0.1% EDTAを含む0.25% トリプシンで処理することにより細胞を継代培養した。75cm² フラスコにおいて10ugのDNAに30ugのリポフェクタミン2000（Invitrogen）をコトランスフェクトすることにより安定な細胞株を作成した。CL受容体及びRAMP1発現構築物を等量ずつコトランスフェクトした。トランスフェクションから24時間後、細胞を希釈し、翌日選択培地（増殖培地+300ug/mL ハイグロマイシン及び1ug/mL プロマイシン）を添加した。FACS Vantage SE（Becton Dickinson）を用いて1回細胞沈着することによりクローン細胞株を作成した。細胞増殖のために増殖培地を150ug/mL ハイグロマイシン及び0.5ug/mL プロマイシンに調節した。

【0071】

組換え受容体結合アッセイ

組換えヒトCL受容体/RAMP1を発現する細胞をPBSで洗浄し、50mM HEPES、1mM EDTA及び完全プロテアーゼ阻害剤（Roche）を含有する収集緩衝液中で収集した。細胞懸濁液を実験室ホモジナイザーを用いて破壊し、48,000gで遠心して、膜を単離した。ペレットを収集緩衝液+250mM スクロース中に再懸濁させ、-70℃で保存した。結合アッセイのために、20ugの膜を10pM ¹²⁵I-hCGRP（CE Healthcare）及びアンタゴニストを含有する結合緩衝液（10mM HEPES, pH7.4、5mM MgCl₂及び0.2% BSA）（1ml）中、室温で3時間インキュベートした。予め0.05% ポリエチレンイミンでブロックした96ウェルのGFBガラス繊維フィルタープレート（PerkinElmer）を介して濾過することによりアッセイを停止した。フィルターを氷冷アッセイ緩衝液（10mM HEPES, pH7.4及び5mM MgCl₂）で3回洗浄した。シンチレーション流体を添加し、プレートをTopcount（Packard）を用いてカウントした。非特異的結合を測定し、データ分析は以下の式に対して結合CPMデータをフィッティングさせる非線形最小二乗法を用いることにより求めた見かけ解離定数（K_i）を用いて実施した。

【0072】

【数1】

$$Y_{\text{obsd}} = \frac{(Y_{\text{max}} - Y_{\text{min}})(\%I_{\text{max}} - \%I_{\text{min}}/100) + Y_{\text{min}} + (Y_{\text{max}} - Y_{\text{min}})(100 - \%I_{\text{max}}/100)}{1 + ([\text{薬物}]/K_i(1 + [\text{放射標識}]/K_d))^{nH}}$$

上記式中、Yは観察された結合CPMであり、Y_{max}は総結合カウントであり、Y_{min}は非特異的結合カウントであり、（Y_{max} - Y_{min}）は特異的結合カウントであり、%I_{max}は最大抑制%であり、%I_{min}は最小抑制%であり、放射標識はプローブであり、K_dはHot飽和実験より求めた受容体に対する放射リガンドについての見かけ解離定数である。

【0073】

組換え受容体機能アッセイ

細胞を96ウェルのポリ-D-リシン被覆したプレート（Corning）において完全増殖培地中で85,000細胞/ウェルで平板培養し、アッセイ前～19時間培養した。細胞をPBSで洗浄した後、L-グルタミン及び1g/L BSAを含むCellgro完全無血清/低タンパク質培地（Mediatech, Inc.）において37℃及び湿度95%で阻害剤と一緒に30分間インキュベートした。細胞にイソブチルメチルキサンチンを300μMの濃度で添加し、37℃で30分間インキュベートした。細胞にヒトα-CGRPを0.3nMの濃度で添加し、37℃で5分間インキュベートした。α-CGRP刺激後、細胞をPBSで洗浄し、製造業者の推奨プロトコル（cAMP SPA

直接スクリーニングアッセイシステム；RPA 559；CE Healthcare）に従って２段階アッセイ手順を用いるcAMP測定のためにプロセッシングした。用量応答曲線をプロットし、 IC_{50} 値を式

$$y = ((a - d) / (1 + (x / c)^b)) + d$$

（ここで、 y ＝応答、 x ＝用量、 a ＝最大応答、 d ＝最小応答、 c ＝屈曲点、 b ＝勾配）により規定される４パラメーターロジスティックフィットから求めた。

【0074】

特に、下記実施例の化合物は上記アッセイにおいてCGRP受容体のアンタゴニストとしての活性を有しており、通常 K_i または IC_{50} 値は約50 μ M未満であった。この結果は、CGRP受容体のアンタゴニストとしての使用における化合物の固有活性を示している。

10

【0075】

本発明の化合物のCGRPアンタゴニストとして作用する能力により、本発明の化合物はヒト及び動物、特にヒトにおいてCGRPが関与する障害に対する有用な薬物となる。

【0076】

本発明の化合物は、１つ以上の以下の状態または疾患、すなわち頭痛；偏頭痛；群発頭痛；慢性緊張型頭痛；疼痛；慢性疼痛；神経性炎症及び炎症性疼痛；神経障害性疼痛；眼痛；歯痛；糖尿病；インスリン非依存性糖尿病；血管障害；炎症；関節炎；気管支過敏症、喘息；ショック；敗血症；アヘン剤禁断症候群；モルヒネ耐性；男性及び女性の顔面潮紅；アレルギー性皮膚炎；乾せん；脳炎；脳外傷；てんかん；神経変性疾患；皮膚疾患；神経性皮膚発赤、酒さ及び紅斑；炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、膀胱炎；及びCGRP受容体の拮抗により治療または予防され得る他の状態；の治療、予防、回復、コントロールまたはリスク軽減において使用される。偏頭痛や群発頭痛を含めた頭痛の急性的または予防的治療が特に重要である。

20

【0077】

本発明の化合物は、式IまたはIIを有する化合物または他の薬物が使用され得る疾患または状態の治療、予防、コントロール、回復またはリスク軽減において１つ以上の他の薬物と組み合わせて使用され得、薬物の組合せはいずれかの薬物単独の場合に比してより安全であるかまたはより有効である。前記した他の薬物は通常使用されているルート及び量で式IまたはIIを有する化合物と同時にまたは順次投与され得る。式IまたはIIを有する化合物を１つ以上の他の薬物と同時に使用する場合、他の薬物及び式IまたはIIを有する化合物を含有する単位投与形態の医薬組成物が好ましい。しかしながら、併用治療には式IまたはIIを有する化合物及び１つ以上の他の薬物を異なる重複スケジュールで投与する治療も含まれ得る。また、１つ以上の他の活性成分と組み合わせて使用するとき、本発明の化合物及び他の活性成分は各成分を単独で使用する場合よりも低い用量で使用され得ると考えられる。従って、本発明の医薬組成物には式IまたはIIを有する化合物に加えて１つ以上の他の活性成分を含むものが包含される。

30

【0078】

例えば、本発明の化合物は抗偏頭痛剤、例えばエルゴタミン及びジヒドロエルゴタミン、または他のセロトニンアゴニスト、特に5-HT_{1B/1D}アゴニスト（例：スマトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタン、ドニトリプタン及びリザトリプタン）、5-HT_{1D}アゴニスト（例：PNU-142633）及び5-HT_{1F}アゴニスト（例：LY334370）；シクロオキシゲナーゼ阻害剤、例えば選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤（例：ロフェコキシブ、エトリコキシブ、セレコキシブ、バルデコキシブまたはパラコキシブ）；非ステロイド系抗炎症剤またはサイトカイン抑制性抗炎症剤（例：イブプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、ナプロキセン、インドメタシン、スリンダク、メロキシカム、ピロキシカム、テノキシカム、ロルノキシカム、ケトロラック、エトドラック、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸、ジクロフェナック、オキサプロジン、アパゾン、ニメスリド、ナブメトン、テニダブ、エタネルセプト、トルメチン、フ

40

50

ェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ジフルニサル、サルサレート、オルサラジンまたはスルファサラジン等のような化合物)；またはグルココルチコイドと一緒に使用され得る。また、本発明の化合物は鎮痛剤、例えばアスピリン、アセトアミノフェン、フェナセチン、フェンタニル、スルフェンタニル、メタドン、アセチルメタドール、ブプレノルフィンまたはモルヒネと一緒に投与され得る。

【0079】

更に、本発明の化合物はインターロイキン阻害剤、例えばインターロイキン-1阻害剤；NK-1受容体アンタゴニスト、例えばアプレピタント；NMDAアンタゴニスト；NR2Bアンタゴニスト；ブラジキニン-1受容体アンタゴニスト；アデノシンA1受容体アゴニスト；ナトリウムチャンネルブロッカー、例えばラモトリジン；アヘン剤アゴニスト、例えば酢酸レボメタジルまたは酢酸メタジル；リポキシゲナーゼ阻害剤、例えば5-リポキシゲナーゼの阻害剤；アルファ受容体アンタゴニスト、例えばインドラミン；アルファ受容体アゴニスト；バニロイド受容体アンタゴニスト；レニン阻害剤；グランザイムB阻害剤；サブスタンスPアンタゴニスト；エンドセリンアンタゴニスト；ノルエピネフリン前駆体；抗不安剤、例えばジアゼパム、アルプラゾラム、クロロジアゼポキシド及びクロロアゼパート；セロトニン5HT₂受容体アンタゴニスト；オピオイドアゴニスト、例えばコデイン、ヒドロコドン、トラマドール、デキストロプロポキシフェン及びフェブタニル；mGluR5アゴニスト、アンタゴニストまたは増強剤；GABA A受容体モジュレーター、例えばアカムプロセートカルシウム；ニコチンを含めたニコチンアンタゴニストまたはアゴニスト；ムスカリン様アゴニストまたはアンタゴニスト；選択的セロトニン再取り込み阻害剤、例えばフルオキシセチン、パロキシセチン、セルトラリン、デュロキシセチン、エスシタロプラムまたはシタロプラム；抗うつ剤、例えばアミトリプチリン、ノルトリプチリン、クロミプラミン、イミプラミン、ベンラファキシン、ドキシペリン、プロトリプチリン、デシプラミン、トリミプラミンまたはイミプラミン；ロイコトリエンアンタゴニスト、例えばモンテルカストまたはザフィルルカスト；一酸化窒素抑制剤または一酸化窒素合成抑制剤と一緒に使用され得る。

【0080】

また、本発明の化合物はギャップ結合阻害剤；ニューロンカルシウムチャンネルブロッカー、例えばシバミド；AMPA/KAアンタゴニスト、例えばLY29355；シグマ受容体アゴニスト；及びビタミンB2と一緒に使用され得る。

【0081】

また、本発明の化合物はエルゴタミン及びジヒドロエルゴタミン以外のエルゴットアルカロイド、例えばエルゴノビン、エルゴノビン、メチルエルゴノビン、メテルゴリン、メシル酸エルゴロイド、ジヒドロエルゴコルニン、ジヒドロエルゴクリスチン、ジヒドロエルゴクリプチン、ジヒドロ- α -エルゴクリプチン、ジヒドロ- β -エルゴクリプチン、エルゴトキシシン、エルゴコルニン、エルゴクリスチン、エルゴクリプチン、 α -エルゴクリプチン、 β -エルゴクリプチン、エルゴシン、エルゴスタン、プロモクリプチンまたはメチルセルギドと一緒に使用され得る。

【0082】

加えて、本発明の化合物は β -アドレナリン作動性アンタゴニスト、例えばチモロール、プロパノロール、アテノロール、メトプロロールまたはナドロール等；MAO阻害剤、例えばフェネルジン；カルシウムチャンネルブロッカー、例えばフルナリジン、ジルチアゼム、アムロジピン、フェロジピン、ニソリピン、イスラジピン、ニモジピン、ロメリジン、ベラパミル、ニフェジピンまたはプロクロロペラジン；神経遮断剤、例えばオランザピン、ドロペリドール、プロクロロペラジン、クロロプロマジン及びクエチアピン；抗けいれん剤、例えばトピラメート、ゾニサミド、トナベルサト、カラベルサト、レベチラセタム、ラモトリジン、チアガビン、ガバペンチン、プレガバリンまたはジバルプロエクスナトリウム；降圧剤、例えばアンギオテンシンIIアンタゴニスト（例：ロサルタン、イルベサルチン、バルサルタン、エプロサルタン、テルミサルタン、オルメサルタン、メドキシミル、カンデサルタン及びカンデサルタンシレキセチル）、アンギオテンシンIアンタ

ゴニスト、アンギオテンシン変換酵素阻害剤（例：リシノプリル、エナラプリル、カプトプリル、ベナゼプリル、キナプリル、ペリンドプリル、ラミプリル及びトランドラプリル）；或いはA型またはB型ボツリヌス毒素と一緒に使用され得る。

【0083】

本発明の化合物は増強剤、例えばカフェイン、H₂-アンタゴニスト、シメチコン、水酸化アルミニウムまたはマグネシウム；うっ血除去剤、例えばオキシメタゾリン、エピネフリン、ナファゾリン、キシロメタゾリン、プロフィルヘキセドリンまたはレボデスオキシエフェドリン；鎮咳剤、例えばカラミフェン、カルベタペンタンまたはデキストロメトルファン；利尿剤；プロカイネティック剤、例えばメトクロプラミドまたはドムペリドン；鎮静性または非鎮静性抗ヒスタミン剤、例えばアクリバスチン、アザタジン、プロモジフェンヒドラミン、プロモフェニラミン、カルビノキサミン、クロロフェニラミン、クレマスチン、デキスプロモフェニラミン、デキスクロロフェニラミン、ジフェンヒドラミン、ドキシラミン、ロラタジン、フェニンダミン、フェニラミン、フェニルトロキサミン、プロメサジン、ピリラミン、テルフェナジン、トリプロリジン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミンまたはシュウドエフェドリンと一緒に使用され得る。本発明の化合物を制吐剤と一緒に使用してもよい。

10

【0084】

特に好ましい実施態様では、本発明の化合物は抗偏頭痛剤、例えばエルゴタミンまたはジヒドロエルゴタミン；5-HT₁アゴニスト、特に5-HT_{1B/1D}アゴニスト（具体的には、スマトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタン、ドニトリプタン、アビトリプタン及びリザトリプタン）及び他のセロトニンアゴニスト；及びシクロオキシゲナーゼ阻害剤、例えば選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤（具体的には、ロフェコキシブ、エトリコキシブ、セレコキシブ、バルデコキシブまたはパラコキシブ）と一緒に使用される。

20

【0085】

上記した組合せは、本発明の化合物と1つの他の活性化合物の組合せのみならず、本発明の化合物と2つ以上の他の活性化合物の組合せを含む。同様に、本発明の化合物は、本発明の化合物が有用である疾患または状態の予防、治療、コントロール、回復またはリスク軽減に使用される他の薬物と一緒に使用され得る。これらの他の薬物は通常使用されているルート及び量で、本発明の化合物と同時にまたは順次投与され得る。本発明の化合物を1つ以上の他の薬物と同時に使用する場合、本発明の化合物に加えて前記した他の薬物を含有する医薬組成物が好ましい。従って、本発明の医薬組成物には本発明の化合物に加えて1つ以上の他の活性成分をも含有するものが含まれる。

30

【0086】

本発明の化合物：他の活性成分の重量比は変更可能であり、各成分の有効量に依存する。通常、各成分の有効量が使用される。よって、例えば本発明の化合物を別の物質と組み合わせるとき、本発明の化合物：他の物質の重量比は通常約1000：1～約1：1000、または約200：1～約1：200の範囲である。本発明の化合物と他の活性成分の組合せも通常上記範囲内であるが、いずれの場合も各活性成分の有効量を使用すべきである。

40

【0087】

上記組合せにおいて、本発明の化合物と他の活性物質を別々に投与しても、一緒に投与してもよい。また、1つの成分を他の物質の投与前、投与と同時にまたは投与後に同一または異なる投与ルートを紹介して投与してもよい。

【0088】

本発明の化合物は経口により、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、ICV、槽内注射または注入、皮下注射またはインプラント）により、吸入スプレー、経鼻、経膈、直腸内、舌下または局所投与ルートにより投与され得、単独でまたは一緒に各投与ルートに適した慣用の非毒性で医薬的に許容され得る担体、佐剤及びビヒクルを含む適当な投与単位製剤に製剤化され得る。温血動物の治療に加えて、本発明の化合物はヒトに使用する

50

ために効果的である。

【0089】

本発明の化合物を投与するための医薬組成物は通常投与単位形態で提供され得、製薬業界で公知の方法により製造され得る。いずれの方法も活性成分を1つ以上の補助成分からなる担体と混合するステップを含む。通常、医薬組成物は活性成分を液体担体及び／または微細な固体担体と均一及び均密に混合した後、所要により生成物を所望の製剤に成形することにより製造される。医薬組成物には病気の経過または状態に対して所望の効果を与えるのに十分な量の活性化合物が含まれている。本明細書中で使用されている用語「組成物」は特定量の特定成分を含む製品及び特定量の特定成分の組合せから直接または間接的に生ずる製品が含まれると意図される。

10

【0090】

活性成分を含有する医薬組成物は錠剤、トローチ剤、口内錠、水性または油性懸濁液剤、分散性散剤または顆粒剤、エマルション剤、溶液剤、硬または軟カプセル剤、シロップ剤またはエリキシル剤のような経口用に適した形態をとり得る。経口用に意図されている組成物は医薬組成物を製造するために当業界で公知の方法に従って製造され得、医薬的に上品で口に合う製剤を提供するために前記組成物に甘味剤、着香剤、着色剤及び保存剤からなる群から選択される1つ以上の物質を配合してもよい。錠剤は活性成分を錠剤の製造に適している非毒性の医薬的に許容され得る賦形剤と混合して含有している。前記賦形剤の例は、不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；顆粒化及び崩壊剤、例えばトウモロコシデンプンまたはアルギン酸；結合剤、例えばデンプン、ゼラチンまたはアカシア；及び滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクであり得る。錠剤にコーティングが被せられていなくても、胃腸管での崩壊及び吸収を遅らせて、長時間にわたり持続作用を与えるために公知の技術によりコーティングを被せてもよい。例えば、徐放性材料（例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリル）が使用され得る。米国特許第4,256,105号明細書、同第4,160,452号明細書及び同第4,265,874号明細書に記載されている技術によりコーティングして、制御放出用浸透圧性治療錠剤を形成してもよい。即時放出用に経口錠剤、例えばファーストメルトタブレットまたはウェファー、即効性タブレットまたは即溶解性フィルムも製剤化され得る。

20

【0091】

経口用製剤は、活性成分が不活性固体希釈剤（例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリン）と混合されている硬ゼラチンカプセル剤；または活性成分が水または油性媒体（例えば、落花生油、流動パラフィンまたはオリーブ油）と混合されている軟ゼラチンカプセル剤としても提供され得る。

30

【0092】

水性懸濁液剤は、活性物質を水性懸濁液を製造するのに適した賦形剤と混合して含有している。前記賦形剤は、懸濁剤（例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム及びアカシアガム）である。分散または湿潤剤は天然に存在するホスファチド（例えば、レシチン）、またはアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンステアレート）、エチレンオキシドと長鎖脂肪アルコールとの縮合生成物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、エチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート）、またはエチレンオキシドと脂肪酸及び無水ヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物（例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレエート）であり得る。水性懸濁液剤は1つ以上の保存剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはn-プロピル）、1つ以上の着色剤、1つ以上の着香剤及び1つ以上の甘味剤（例えば、スクロースまたはサッカリン）をも含有し得る。

40

【0093】

油性懸濁液剤は、活性成分を植物油（例えば、アラキス油、オリーブ油、ゴマ油または

50

落花生油)または鉱油(例えば、流動パラフィン)中に懸濁させることにより製剤化され得る。この油性懸濁液剤は増粘剤(例えば、蜜ろう、固形パラフィンまたはセチルアルコール)も含有し得る。上品な経口製剤を提供するために上記したような甘味剤及び着香剤を配合してもよい。抗酸化剤(例えば、アスコルビン酸)を添加することにより上記組成物を保存することができる。

【0094】

水を添加することにより水性懸濁液を調製するのに適した分散性散剤及び顆粒剤は、分散または湿潤剤、懸濁剤及び1つ以上の保存剤と混合して活性成分を与える。適当な分散または湿潤剤及び懸濁剤の例は既に上記されている。追加の賦形剤、例えば甘味剤、着香剤及び着色剤を存在させてもよい。

10

【0095】

本発明の医薬組成物は水中油型エマルジョン剤の形態もとり得る。油相は植物油(例えば、オリーブ油またはアラキス油)及び/または鉱油(例えば、流動パラフィン)であり得る。適当な乳化剤は天然に存在するガム(例えば、アカシアガムまたはトラガカントガム)、天然に存在するホスファチド(例えば、大豆レシチン)、脂肪酸及び無水ヘキシルから誘導されるエステルまたは部分エステル(例えば、ソルビタンモノオレエート)、及び前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物(例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート)であり得る。エマルジョン剤も甘味剤及び着香剤を含み得る。

【0096】

シロップ剤及びエリキシル剤は甘味剤(例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロース)を用いて製剤化され得る。前記製剤は粘滑剤、保存剤、着香剤及び着色剤をも含み得る。

20

【0097】

医薬組成物は滅菌注射用水性または油性懸濁液の形態をとる。この懸濁液は、上に挙げた適当な分散または湿潤剤及び懸濁剤を用いて当業界で公知の方法に従って製剤化され得る。滅菌注射剤は非毒性の非経口的に許容され得る希釈剤または溶媒中の滅菌注射可能な溶液または懸濁液(例えば、1, 3-ブタンジオール溶液)でもあり得る。使用可能な許容され得るビヒクル及び溶媒には水、リンゲル液及び等張性塩化ナトリウム溶液がある。加えて、滅菌の固定油が通常溶媒または懸濁媒体として使用されている。この目的で、合成モノーまたはジグリセリドを含めた無刺激性固定油が使用され得る。加えて、注射剤の製造には脂肪酸(例えば、オレイン酸)が使用される。

30

【0098】

本発明の化合物は薬物を直腸内投与するための座剤の形態でも投与され得る。前記組成物は、常温では固体であるが直腸温で液体であり、よって直腸中で溶解して薬物を放出する適当な非刺激性賦形剤と薬物を混合することにより製造され得る。前記材料はカカオ脂及びポリエチレングリコールである。

【0099】

局所用に、本発明の化合物を含有するクリーム剤、軟膏剤、ゼリー剤、溶液剤または懸濁液剤等が使用される。局所適用のために、経皮パッチも使用され得る。

40

【0100】

本発明の医薬組成物及び方法は更に、上記した病的状態の治療に通常使用されている本明細書中に挙げられている他の治療活性化合物を含み得る。

【0101】

CGRP受容体活性の拮抗を要する状態の治療、予防、コントロール、回復またはリスク軽減において、適切な用量レベルは通常約0.01~500mg/患者の体重kg/日であり、これを1回でまたは複数回で投与し得る。適当な用量レベルは約0.01~250mg/kg/日、約0.05~100mg/kg/日、または約0.1~50mg/kg/日であり得る。この範囲内での用量は0.05~0.5、0.5~5、または5~50mg/kg/日であり得る。経口投与のためには、治療対象の患者に対する用量を症状

50

に合わせて調節するために組成物は1.0～1000mgの活性成分、特に1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0及び1000.0mgの活性成分を含有する錠剤の形態で提供され得る。化合物は1日1～4回のレジメンで投与され得、または1日1～2回投与され得る。

【0102】

頭痛、偏頭痛、群発頭痛、或いは本発明の化合物が適応される他の疾患を治療する、予防する、コントロールする、回復させるまたはリスクを軽減させる際、本発明の化合物を約0.1mg～約100mg／動物の体重kgの1日用量で投与したときに通常満足する結果が得られ、この用量を1日1回用量として、1日2～6回の分割用量で、または持続放出形態で投与する。多くの大型の哺乳動物に対する1日総用量は約1.0mg～約1000mg、または約1mg～約50mgである。70kgの成人の場合の1日総用量は通常約7～約350mgである。この投与レジメンは最適の治療効果が得られるように調節され得る。

10

【0103】

しかしながら、特定患者に対する具体的用量レベル及び投与頻度は変更可能であり、使用する具体的化合物の活性、該化合物の代謝安定性及び作用時間、年齢、体重、全身健康状態、性別、食事、投与モード、投与時間、排泄率、薬物の組合せ、具体的状態の重症度及び治療を受ける宿主を含めた各種要因に依存すると理解されたい。

20

【0104】

本発明の化合物を製造するための幾つかの方法を以下のスキーム及び実施例において説明する。出発物質は当業界で公知であるかまたは本明細書中に説明されている手順に従って製造される。

【0105】

本発明の化合物は、容易に入手し得る出発物質、試薬及び一般的な合成手順を用いて以下のスキーム及び具体的実施例またはその改変に従って容易に製造され得る。これらの反応において、当業者に公知であるが詳細に記述されていない別のものを用いることもできる。本発明において特許請求されている化合物の一般的製造方法は以下のスキームにてらして当業者には容易に理解され、認識され得る。

30

【0106】

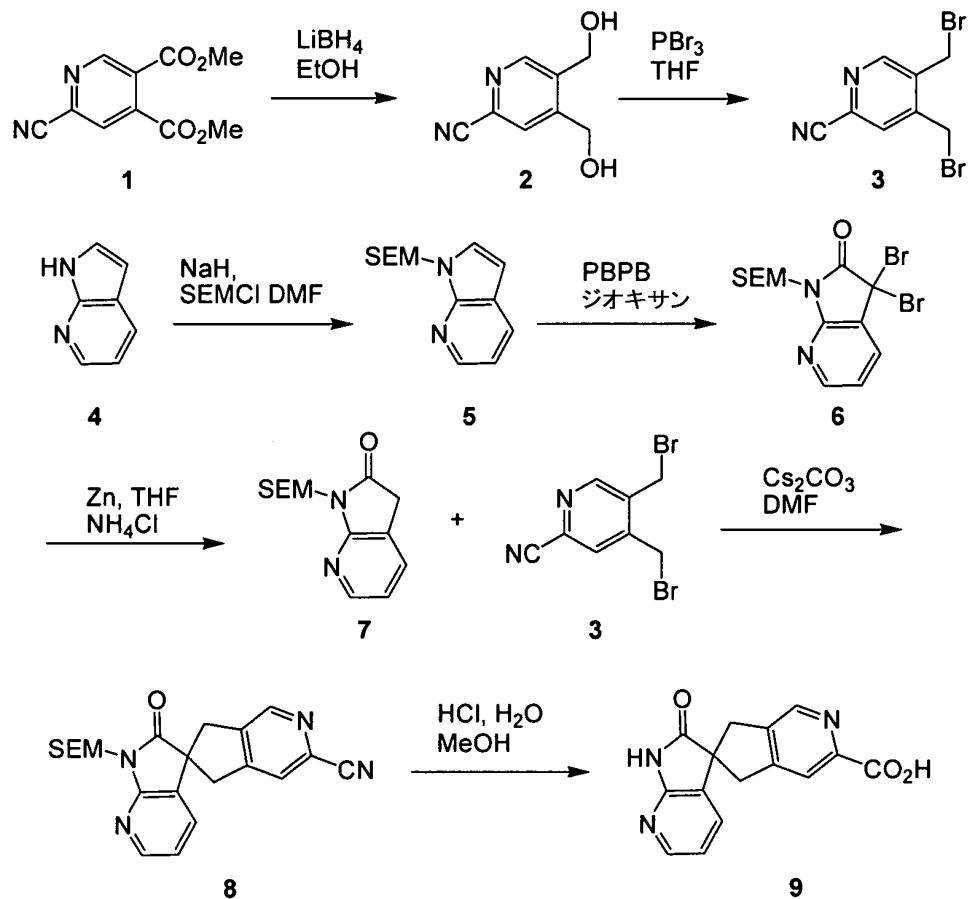
代表的なヘテロ環式酸中間体の合成をスキーム1に示す。各種置換基を有する関連中間体は適当に置換されている出発物質を使用することにより、または当業界で公知の方法により所望するように中間体及び／または最終生成物を誘導体化することにより製造され得る。公知のピリジンジエステル1 [Hashimotoら (1997) *Heterocycles*, 46, 581] はホウ水素化リチウムを用いて対応のジオール2に還元され得る。このジオールは、THF中で三臭化リンと反応させることによりジブロミド3に変換され得る。7-アザインドール(4)を各種保護基、例えばスキーム1に示す2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基で保護してもよい。5をMarfat and Carter [(1987) *Tetrahedron Lett.*, 28, 4027]の方法に従ってピリジンヒドロプロミドパーブロミドで処理すると、ジブロモアザオキシインドール6が得られ、これを亜鉛と反応させることにより対応のアザオキシインドール7に還元し得る。7のジブロミド3を用いる主要アルキル化はDMF中、炭酸セシウムを用いて実施され、こうしてスピロアザオキシインドール8が得られる。このアルキル化反応において各種の他の塩基及び溶媒が使用され得、ここに示したジブロミド以外の他のアルキル化剤を使用すると、他の生成物が得られ得る。化合物8を還流下で水性HClで処理すると、ニトリルの加水分解と同時にアザオキシインドールの脱保護が生じて、主要な酸中間体9が得られる。スキーム1に示す方法は7のようなアザオキシインドールに限定されず、対応するスピロ化合物を得るために各種の適当に保護されているヘテロ環式系に適用され得る。

40

50

【0107】

【化4】

スキーム1

【0108】

スキーム1中の化合物9のような主要なカルボン酸中間体を当業者に周知の技術を用いて分割すると、純粋なエナンチオマーが生ずる。例えば、適当中間体をキラルカラムを用いるクロマトグラフィーにかけると、個々の立体異性体が得られ得る。分割は、ジアステレオマー塩の分別結晶のような他の方法によっても実施され得、他の合成中間体または最終生成物に対して実施され得る。或いは、主要中間体の不斉合成を使用すると、エナンチオマー的に富化された最終生成物が得られ得る。

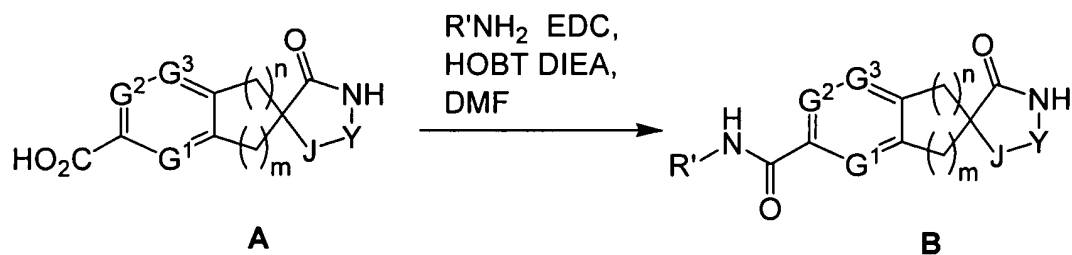
【0109】

主要カルボン酸中間体をスキーム2に示すように当業者に周知の技術を用いて更に加工すると、最終アミド生成物が得られ得る。

【0110】

【化 5】

スキーム2



10

【0111】

よって、酸Aを標準EDC-HOBTカップリング条件下でアミンR'NH₂とカップリングすると、アミドBが生じ得る。このアミドを合成する際に他の標準カップリング条件（例えば、PyBOPのような別のカップリング試薬の使用、または酸無水物または酸クロリドとしてのカルボン酸の活性化）を使用してもよい。

【0112】

本発明の化合物を製造するために使用されるアミン（R'NH₂）の多くは容易に入手できる。これらは市販業者から入手でき、または当業者に公知であり、化学文献に記載されている方法により合成され得る。

20

【0113】

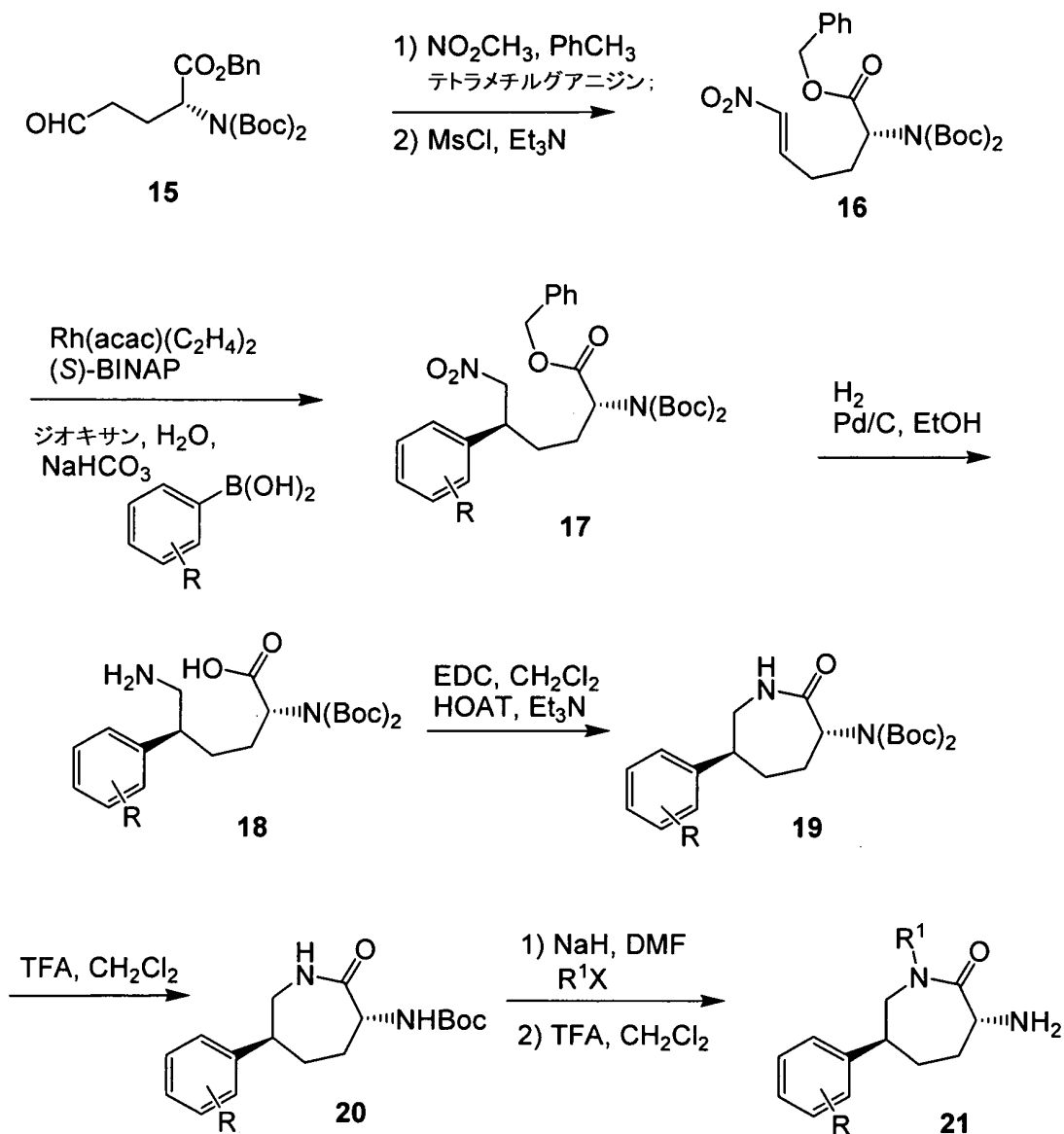
アミン中間体の幾つかはスキーム3及び4に概説されているように製造され得る。スキーム3に示すように、公知のグルタミン酸誘導アルデヒド15（Tetrahedron Asymmetry, 1998, 3381-3394）にニトロメタンを付加した後、その場で除去すると、ニトロオレフィン16が生ずる。ボロン酸誘導体または類似の均等物を介するアリール基の付加は、キラルリガンド-Rh触媒作用により立体選択的になされ得る。ニトロ還元と同時にベンジルエステルを加水分解すると、アミノ酸18が生ずる。標準条件下で閉環した後、1つのtert-ブトキシカルボニル基を除去すると、ラクタム20が得られる。18のような中間体はスキーム4に示すように更に加工され得る。

【0114】

30

【化 6】

スキーム3



【0115】

或いは、アミノ酸 18 を還元によりまたは $\text{S}_{\text{N}}2$ 置換によりアルキル化すると、22 のような中間体が生ずる（スキーム4）。標準条件下で閉環した後保護基を除去すると、ラクタム 24 が得られる。

【0116】

10

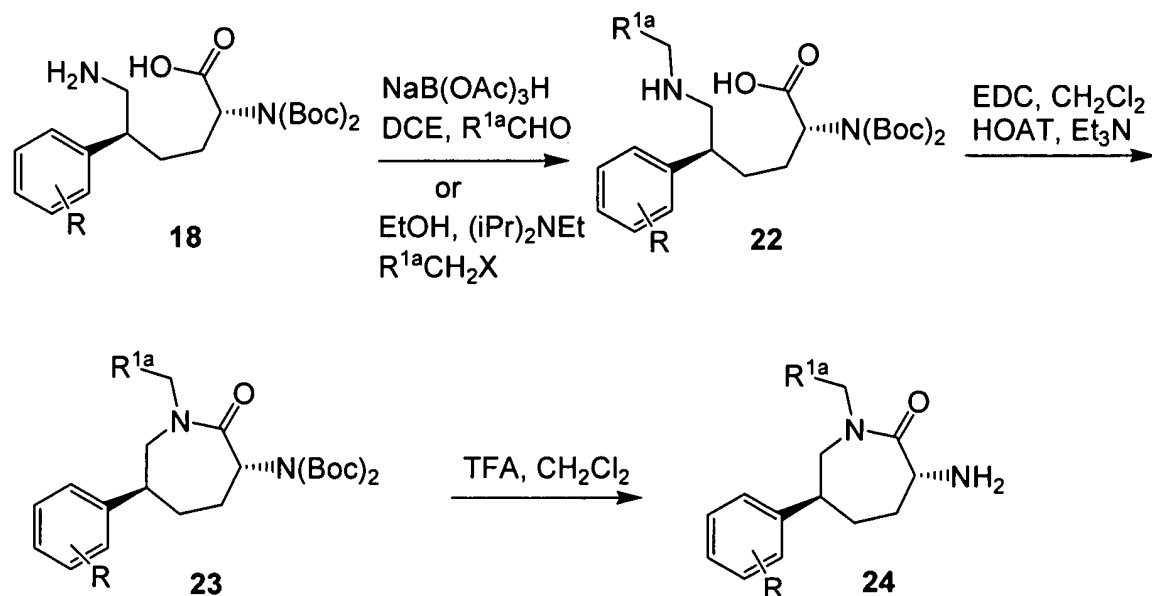
20

30

40

【化 7】

スキーム4



10

20

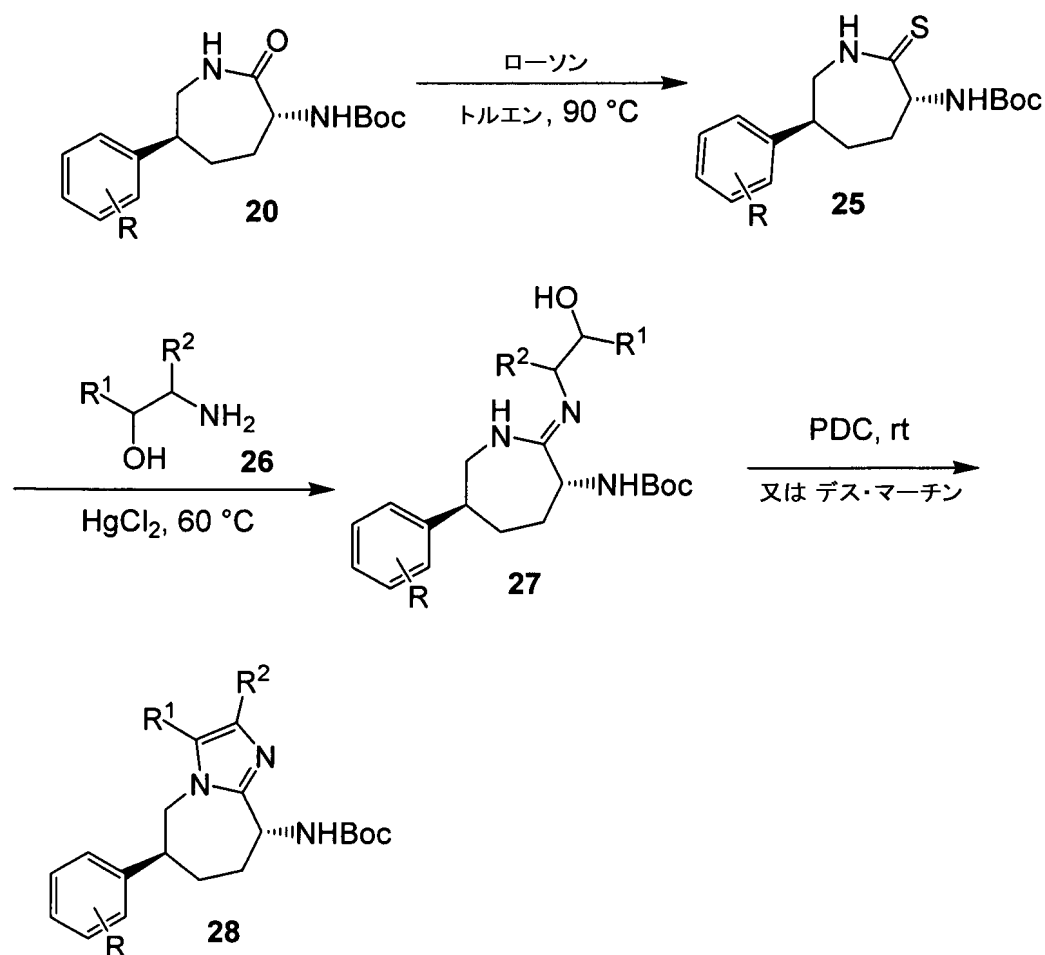
【0117】

縮合イミダゾールはスキーム5に示すように製造される。チオアミド 25 を塩化水銀 (I I) の存在下で各種アミノアルコール 26 と反応させると、アミジン 27 が生ずる。このアルコールを酸化し、同時にデス・マーチン・ペルヨージナンまたはジクロム酸ピリジニウムを用いて閉環すると、最終的に一般式を有するイミダゾール 28 が得られる。

【0118】

【化 8】

スキーム5



10

20

30

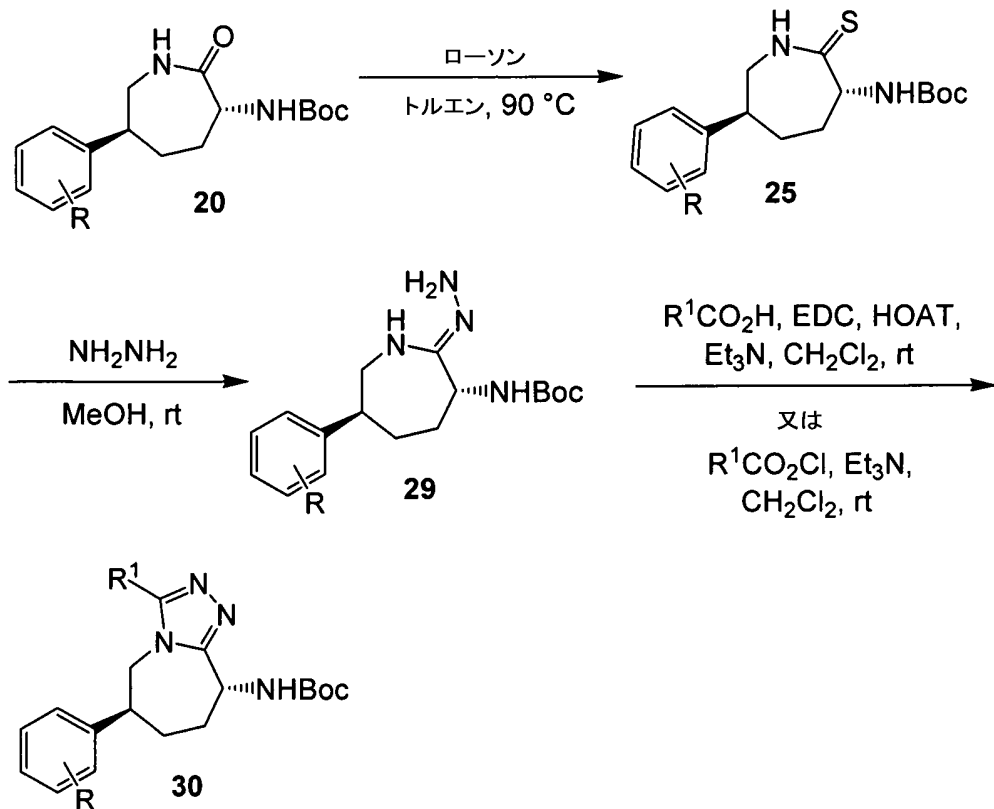
【0119】

トリアゾール誘導体はスキーム6に示すように製造される。チオアミド25にヒドラジン
 を付加すると、対応のヒドラジド29が生ずる。各種のカルボン酸または酸クロリドを
 標準条件下でカップリングにかけると、閉環後所望の縮合トリアゾール30が得られる。

【0120】

【化 9】

スキーム6



10

20

【0121】

幾つかの場合には、最終生成物B (スキーム2) は例えば置換基を操作することにより更に修飾され得る。これらの操作には、いずれにも当業者に通公知の還元、酸化、アルキル化、アシル化及び加水分解反応が含まれ得るが、これらに限定されない。

30

【0122】

幾つかの場合には、上記反応スキームを実施する順序は、反応を促進するためまたは望ましくない反応生成物を避けるために変更してもよい。

【0123】

以下の実施例は本発明がより十分に理解されるように提示されている。これらの実施例は例示にすぎず、本発明を限定するものと決して解釈してはならない。

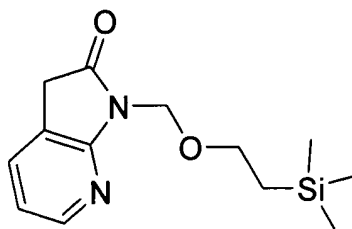
【0124】

中間体1

【0125】

【化10】

40



1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 2 - オン

50

ステップA：1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン

7-アザインドール (39.8 g, 0.337 mol) を DMF (200 mL) 中に含む溶液に 0℃ で水素化ナトリウム (鉱油中 60% 分散物; 16.2 g, 0.404 mol) を 25 分間かけて少しずつ添加し、混合物を 1 時間攪拌した。次いで、反応混合物の温度を 10℃ 以下に維持しながら、2- (トリメチルシリル) エトキシメチルクロリド (71.8 mL, 0.404 mol) を 15 分間かけてゆっくり添加した。1 時間後、反応物を水 (500 mL) でクエンチし、混合物を CH₂Cl₂ (5×300 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、高真空下で乾燥して、標記化合物を得た。MS: m/z = 249 (M+1)。

10

【0126】

ステップB：3, 3-ジブromo-1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1, 3-ジヒドロ-2H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-オン

ステップAからの 1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン (43.1 g, 0.1735 mol) をジオキサン (300 mL) 中に含む溶液をピリジンヒドロブロミドパーブロミド (277 g, 0.8677 mol) をジオキサン (300 mL) 中に含む懸濁液に 30 分間かけて 1 滴ずつ添加した。反応物を頭上攪拌機を用いて周囲温度で攪拌すると、2つの層が生じた。60分後、反応物を水 (300 mL) でクエンチし、EtOAc (500 mL) で抽出した。水性層を更に EtOAc (2×300 mL) で抽出し、合わせた有機層を H₂O (4×300 mL; 最終洗浄液の pH は 5~6)、次いでブライン (300 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。粗な生成物を直ちに CH₂Cl₂ 中に溶解し、溶液をシリカプラグを介して濾過し、プラグから暗赤色が完全に溶出されるまで CH₂Cl₂ で溶離させた。濾液を飽和水性 NaHCO₃ (400 mL) 及びブライン (400 mL) で順次洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、標記化合物を得た。MS: m/z = 423 (M+1)。

20

【0127】

ステップC：1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1, 3-ジヒドロ-2H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-オン

3, 3-ジブromo-1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1, 3-ジヒドロ-2H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-オン (65 g, 0.154 mol) を THF (880 mL) 及び飽和水性 NH₄Cl (220 mL) 中に含む溶液に亜鉛 (100 g, 1.54 mol) を添加した。3 時間後、反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を EtOAc と H₂O に分配すると、白色沈殿が生じた。両層をセライトパッドを介して濾過し、層を分離した。水性層を EtOAc (2×500 mL) で洗浄し、合わせた有機層を H₂O で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗な生成物を CH₂Cl₂: EtOAc = 90:10 で溶離させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。MS: m/z = 265 (M+1)。

30

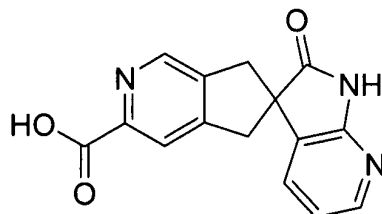
【0128】

中間体 2

40

【0129】

【化 11】



(±)-2'-オキソ-1', 2', 5, 7-テトラヒドロスピロ [シクロペンタ [c

50

〕ピリジン-6, 3'-ピロロ[2, 3-b]ピリジン]-3-カルボン酸塩酸塩

ステップA: 4, 5-ビス(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-カルボニトリル

6-シアノピリジン-3, 4-ジカルボン酸ジメチル(2.00g, 9.08ミリモル) [Hashimotoら(1997) *Heterocycles*, 46, 581] をEtOH(50mL)中に含む溶液にホウ水素化リチウム(4.54mLのTHF中2M溶液, 9.08ミリモル)を1滴ずつ添加した。反応混合物を周囲温度で3時間攪拌した後、0℃まで冷却した。飽和水性NaHCO₃(20mL)をゆっくり添加した後、クエンチした混合物をEtOAc(9×100mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。粗な生成物をCH₂Cl₂:MeOH=100:0→85:15の勾配で溶離させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。MS:m/z=165(M+1)。

10

【0130】

ステップB: 4, 5-ビス(ブロモメチル)ピリジン-2-カルボニトリル

ステップAからの4, 5-ビス(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-カルボニトリル(750mg, 4.57ミリモル)をTHF(15mL)中に含む溶液にTHF(5mL)中の三臭化リン(1.61g, 5.94ミリモル)を1滴ずつ添加した。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した後、0℃まで冷却した。飽和水性NaHCO₃(5mL)をゆっくり添加し、クエンチした混合物をCHCl₃(2×30mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。粗な生成物をヘキサン:EtOAc=100:0→27:75の勾配で溶離させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。MS:m/z=291(M+1)。

20

【0131】

ステップC: (±)-2'-オキソ-1'-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1', 2', 5, 7-テトラヒドロスピロ[シクロペンタ[c]ピリジン-6, 3'-ピロロ[2, 3-b]ピリジン]-3-カルボニトリル

ステップBからの4, 5-ビス(ブロモメチル)ピリジン-2-カルボニトリル(729mg, 2.52ミリモル)及び1'-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1, 3-ジヒドロ-2H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-オン(665mg, 2.52ミリモル, 中間体1に記載されている)をDMF(75mL)中に含む溶液に炭酸セシウム(2.46g, 7.55ミリモル)を5分間かけて少しずつ添加した。2時間後、酢酸(0.15mL)を添加し、混合物を容量約25mLまで濃縮した後、CHCl₃(100mL)と飽和水性NaHCO₃(30mL)とブライン(50mL)に分配した。有機層を除去し、水性層を更にCHCl₃(100mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。粗な生成物をヘキサン:EtOAc=100:0→0:100の勾配で溶離させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。MS:m/z=393(M+1)。

30

【0132】

ステップD: (±)-2'-オキソ-1', 2', 5, 7-テトラヒドロスピロ[シクロペンタ[c]ピリジン-6, 3'-ピロロ[2, 3-b]ピリジン]-3-カルボン酸塩酸塩

40

ステップCからの(±)-2'-オキソ-1'-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1', 2', 5, 7-テトラヒドロスピロ[シクロペンタ[c]ピリジン-6, 3'-ピロロ[2, 3-b]ピリジン]-3-カルボニトリル(6.10g, 15.5ミリモル)をTHF(30mL)中に含む溶液に3N水性HCl(360mL)を添加した。混合物を18時間還流加熱し、冷却し、真空中で濃縮乾固した。残渣を3N水性HCl(360mL)中に再溶解し、18時間還流加熱した。冷却した混合物を真空中で濃縮乾固して、標記化合物を後続ステップで使用するのに十分な純度で得た。MS:m/z=282(M+1)。

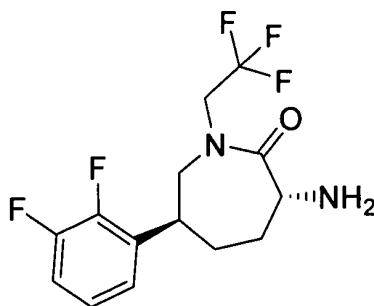
【0133】

中間体4

50

【0134】

【化12】



10

(3R, 6S) - 3-アミノ-6-(2, 3-ジフルオロフェニル) - 1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) アゼパン-2-オン

ステップA：N, N-ビス(tert-ブトキシカルボニル) - D-グルタミン酸 1-ベンジル 5-メチル

Boc-D-Glu-OBn (50.0g, 148ミリモル) を CH_2Cl_2 (400 mL) 及び MeOH (100 mL) 中に含む溶液に 0℃で (トリメチルシリル) ジアゾメタン (ヘキサン中 2.0M, 89 mL, 118ミリモル) を滴下漏斗を介して 1滴ずつ添加した。1時間後、反応物を減圧下で濃縮した。この残渣を CH_3CN (400 mL) で希釈し、活性炭ジ-tert-ブチル (48.5g, 222ミリモル) を添加した後、D 20 MAP (18.1g, 14.8ミリモル) を添加した。混合物を周囲温度で 24時間攪拌した後、真空中で濃縮した。粗な生成物をヘキサン：EtOAc-90：10→40：60の勾配で溶離させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。MS：m/z = 252 ($\text{M}-\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_4$)。

【0135】

ステップB：(2R, 5E) - 2-[ビス(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 6-ニトロヘキサ-5-エン酸ベンジル

ステップAからの N, N-ビス(tert-ブトキシカルボニル) - D-グルタミン酸 1-ベンジル 5-メチル (48.2g, 106.8ミリモル) を Et_2O (400 mL) 中に含む溶液を -78℃で攪拌し、ここに DIBAL (トルエン中 1.0M, 133 mL, 133ミリモル) を内部温度が -65℃を超えないようにゆっくり添加した。15分後、追加の DIBAL (20 mL, 20ミリモル) を添加した。更に 20分間攪拌した後、 H_2O (300 mL) を添加し、反応物を周囲温度まで加温し、30分間攪拌した。この混合物を Et_2O 及び H_2O で希釈し、層を分離し、水性相を更なる Et_2O で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和水性酒石酸ナトリウムカリウム (2×)、次いでブラインで洗浄した後、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮すると、N, N-ビス(tert-ブトキシカルボニル) - 5-オキソ-D-ノルバリン酸ベンジルが生じた。この物質をトルエン (310 mL) 中に溶解し、ニトロメタン (57.1 mL, 1.05モル) 及び 1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン (1.3 mL, 10.5ミリモル) を 0℃で添加した。30分間攪拌した後、ニトロアルドール反応は完了し、メタンスルホニルクロ 40 リド (12.2 mL, 158ミリモル) を添加した後、0℃でトリエチルアミン (22.0 mL, 158ミリモル) を添加し、反応混合物を周囲温度まで加温した。1時間後、追加のメタンスルホニルクロリド (3 mL, 39ミリモル) 及びトリエチルアミン (5.5 mL, 39ミリモル) を添加した。混合物を更に 30分間攪拌した後、 Et_2O 及び水性 NaHCO_3 で希釈した。相を分離し、水性層を更に Et_2O で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。粗な生成物をヘキサン：EtOAc-95：5→50：50の勾配で溶離させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。MS：m/z = 487 ($\text{M}+\text{Na}$)。

【0136】

ステップC：(5S) - N, N-ビス(tert-ブトキシカルボニル) - 5-(2,

50

3-ジフルオロフェニル)-6-ニトロ-D-ノルロイシン酸ベンジル

ステップBからの(2R, 5E)-2-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-ニトロヘキサ-5-エン酸ベンジル(34.0g, 73.2ミリモル)、2, 3-ジフルオロフェニルボロン酸(28.9g, 183ミリモル)及び水(4.62mL, 256ミリモル)をジオキサン(240mL)中に含む溶液をアルゴンを用いて15分間脱ガスした。この溶液に炭酸水素ナトリウム(3.08g, 36.6ミリモル)、(S)-BINAP(1.28g, 2.05ミリモル)及びアセチルアセタナトビス(エチレン)ロジウム(I)(0.472g, 1.83ミリモル)を添加した。混合物を周囲温度で2分間攪拌した後、35℃に加熱した。4時間後、(S)-BINAP(255mg, 0.41ミリモル)及びアセチルアセタナトビス(エチレン)ロジウム(I)(94mg, 0.36ミリモル)を添加した。更に2時間後、反応物をCH₂Cl₂と水性NaHCO₃に分配した。水性層を追加分のCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。粗な生成物をヘキサン:EtOAc-95:5→40:60の勾配で溶離させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。MS:m/z=379(M-C₁₀H₁₅O₄)。

【0137】

ステップD: (5S)-N², N²-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-5-(2, 3-ジフルオロフェニル)-D-リシン

ステップCからの(5S)-N, N-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-5-(2, 3-ジフルオロフェニル)-6-ニトロ-D-ノルロイシン酸ベンジル(15.5g, 26.8ミリモル)及び10% Pd/C(12.0g)をEtOH(175mL)中に含む混合物を55psiで18時間水素化した。追加分の10% Pd/C(4.0g)を添加し、反応混合物を55psiで更に18時間水素化した。反応混合物をセライトを介して濾過し、EtOHで洗浄し、濾液を真空中で濃縮して、標記化合物を得た。MS:m/z=459(M+1)。

【0138】

ステップE: (3R, 6S)-6-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-オキソアゼパン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル

ステップDからの(5S)-N², N²-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-5-(2, 3-ジフルオロフェニル)-D-リシン(22.0g, 48.0ミリモル)をCH₂Cl₂(700mL)中に含む溶液にEDC(11.0g, 57.6ミリモル)及びHOAT(3.27g, 24.0ミリモル)を添加し、次いでトリエチルアミン(10.0mL, 72.0ミリモル)を添加した。1時間後、水性NaHCO₃を添加し、層を分離し、水性相をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂:MeOH-90:10で溶離させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。MS:m/z=341(M+1)。

【0139】

ステップF: (3R, 6S)-6-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-オキソ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アゼパン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル

ステップEからの(3R, 6S)-6-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-オキソアゼパン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル(301mg, 0.884ミリモル)をDMF(7mL)中に含む溶液に-35℃で水素化ナトリウム(鉱油中60%分散物, 70.7mg, 1.06ミリモル)を添加した。15分後、トリクロロメタンスルホン酸2, 2, 2-トリフルオロエチル(0.314mL, 1.91ミリモル)を添加し、-35℃で攪拌し続けた。30分後、追加の水素化ナトリウム(27mg, 0.40ミリモル)及びトリクロロメタンスルホン酸2, 2, 2-トリフルオロエチル(0.140mL, 0.85ミリモル)を添加した。2時間後、反応物をH₂Oでクエンチし、混合物をEtOAcで抽出した。有機層を水(3×)及びブラインで順次洗浄した後、MgSO₄で乾

10

20

30

40

50

燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をヘキサン：EtOAc＝100：0→70：30の勾配で溶離させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。MS：m/z＝423 (M+1)。

【0140】

ステップG：(3R, 6S)－3－アミノ－6－(2, 3－ジフルオロフェニル)－1－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)アゼパン－2－オン

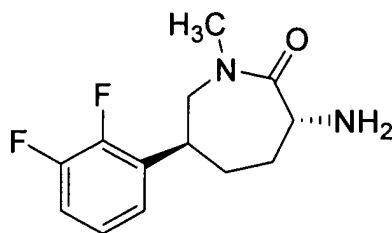
ステップFからの(3R, 6S)－(2, 3－ジフルオロフェニル)－2－オキソ－1－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)アゼパン－3－イルカルバミン酸tert－ブチル(135mg, 0.320ミリモル)をCH₂Cl₂(5mL)中に含む溶液にCF₃CO₂H(2.5mL)を添加した。30分後、溶液を真空中で濃縮し、トルエン(2×)と共沸させた。飽和水性NaHCO₃を添加し、混合物をCH₂Cl₂(3×)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、標記化合物を得た。MS：m/z＝323 (M+1)。

【0141】

中間体5

【0142】

【化13】



(3R, 6S)－3－アミノ－(2, 3－ジフルオロフェニル)－1－メチルアゼパン－2－オン

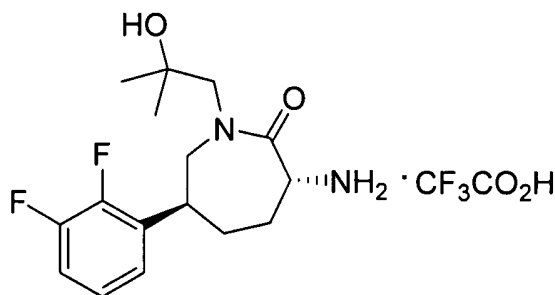
本質的に中間体4の製造について概説されている手順に従って、ただしトリクロロメタンスルホン酸2, 2, 2－トリフルオロエチルの代わりにヨードメタンを用いて、標記化合物を得た。MS：m/z＝255 (M+1)。

【0143】

中間体6

【0144】

【化14】



(3R, 6S)－3－アミノ－6－(2, 3－ジフルオロフェニル)－1－(2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル)アゼパン－2－オントリフルオロ酢酸塩

ステップA：[(3R, 6S)－6－(2, 3－ジフルオロフェニル)－1－(2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル)－2－オキソアゼパン－3－イル]イミドジ炭酸ジtert－ブチル

(5S)－N², N²－ビス(tert－ブトキシカルボニル)－5－(2, 3－ジフルオロフェニル)－D－リシン(0.569g, 1.24ミリモル, 中間体4に記載され

ている)、1-クロロ-2-メチル-2-プロパノール(0.202 g, 1.86ミリモル)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.713 mL, 4.10ミリモル)をEtOH(5 mL)中に含む混合物を75℃で18時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮乾固し、残渣をCH₂Cl₂(20 mL)中に溶解した後、EDC(0.358 g, 1.87ミリモル)、HOAT(0.252 g, 1.87ミリモル)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.650 mL, 3.73ミリモル)を添加した。生じた混合物を周囲温度で18時間攪拌した後、水性NaHCO₃を添加した。層を分離し、水性相をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をヘキサン:EtOAc=90:10→65:35の勾配で溶離させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。MS:m/z=513(M+1)。

10

【0145】

ステップB: (3R, 6S)-3-アミノ-6-(2,3-ジフルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アゼパン-2-オントリフルオロ酢酸塩

ステップAからの[(3R, 6S)-6-(2,3-ジフルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソアゼパン-3-イル]イミドジ炭酸ジ-tert-ブチル(0.095 g, 0.185ミリモル)をCH₂Cl₂(10 mL)中に含む溶液にCF₃CO₂H(3 mL)を添加した。1時間後、溶液を真空中で濃縮して、標記化合物を得た。MS:m/z=313(M+1)。

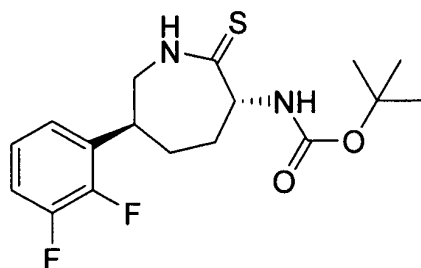
【0146】

20

中間体7

【0147】

【化15】



30

(3R, 6S)-6-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-チオキソアゼパン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル

(3R, 6S)-6-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-オキソアゼパン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル(4.79 g, 14.1ミリモル, 中間体4に記載されている)をトルエン(250 mL)中に含む懸濁液にローソン試薬[2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド](2.90 g, 7.18ミリモル)を添加し、混合物を90℃に加熱した。1時間後、反応物を周囲温度まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂:EtOAc=100:0→85:15の勾配で溶離させるシリカゲルクロマトグラフィーにより部分的に精製した。更に、ヘキサン:EtOAc=80:20→70:30の勾配で溶離させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。MS:m/z=357(M+1)。

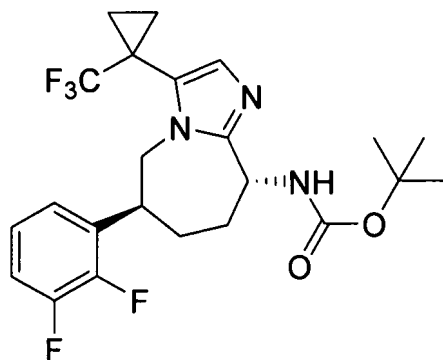
40

【0148】

中間体8

【0149】

【化 16】



10

{ (6S, 9R) - 6 - (2, 3-ジフルオロフェニル) - 3 - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [1, 2-a] アゼピン-9-イル } カルバミン酸 tert-ブチル

ステップA: [(2Z, 3R, 6S) - 6 - (2, 3-ジフルオロフェニル) - 2 - ({ 2-ヒドロキシ-2 - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] エチル } イミノ) アゼパン-3-イル] カルバミン酸 tert-ブチル

[(3R, 6S) - 6 - (2, 3-ジフルオロフェニル) - 2-チオキソアゼパン-3-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (150mg, 0.421ミリモル, 中間体7に記載されている) 及び 2-アミノ-1 - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] エタノール (569mg, 3.367ミリモル) をエタノール (5mL) 中に含む溶液に 60℃で塩化水銀 (II) (149mg, 0.547ミリモル) を添加した。10分後、反応物を周囲温度まで冷却した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。飽和水性 NaHCO₃ を添加し、混合物を CH₂Cl₂ (3×) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、標記化合物を得た。MS: m/z = 492 (M+1)。

20

【0150】

ステップB: { (6S, 9R) - 6 - (2, 3-ジフルオロフェニル) - 3 - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [1, 2-a] アゼピン-9-イル } カルバミン酸 tert-ブチル

30

ステップAからの粗な [(2Z, 3R, 6S) - 6 - (2, 3-ジフルオロフェニル) - 2 - ({ 2-ヒドロキシ-2 - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] エチル } イミノ) アゼパン-3-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (200mg, 0.407ミリモル) をアセトニトリル (5mL) 中に含む溶液にジクロム酸ピリジニウム (765mg, 2.035ミリモル) を添加した。周囲温度で70時間後、混合物を濾過し、濃縮した。飽和水性 NaHCO₃ を添加し、混合物を CH₂Cl₂ (3×) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、標記化合物を得た。MS: m/z = 472 (M+1)。

【0151】

40

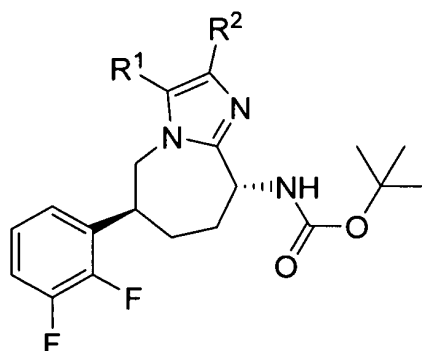
中間体9~10

本質的に中間体2に概説されている手順に従って、表1にリストされている化合物を製造した。必要な出発物質は市販されており、文献に記載されており、本明細書に記載されている方法に従って合成され、または有機合成の当業者により容易に合成された。

【0152】

【表 1】

表1



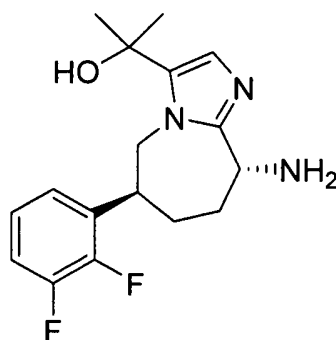
中間体	R ¹	R ²	MS (M+1)
9		H	392
10		H	436

【0153】

中間体 11

【0154】

【化17】



2-[(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-イミダゾ[1, 2-a]アゼピン-3-イル]プロパン-2-オール

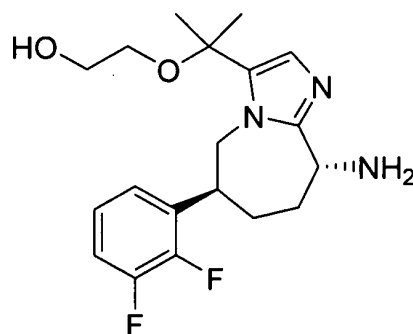
[(6S, 9R)-6-(2, 3-ジフルオロフェニル)-3-(1-メトキシ-1-メチルエチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1, 2-a]アゼピン-9-イル]カルバミン酸tert-ブチル(310mg, 0.712ミリモル)をH₂O(2mL)中に含む溶液に濃硫酸(0.335mL, 5.70ミリモル)を添加し、混合物を60℃に加熱した。2.5時間後、反応混合物を飽和水性NaHCO₃でクエンチした。混合物をCH₂Cl₂(3×)で抽出し、合わせた有機抽出物を水、飽和ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、標記化合物を得た。MS:m/z=322(M+1)。

【0155】

中間体12

【0156】

【化18】



10

2 - { 1 - [(6 S , 9 R) - 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 - 5 H - イミダゾ [1 , 2 - a] アゼピン - 3 - イル] - 1 - メチルエトキシ } エタノール

本質的に中間体11の製造について概説されている手順に従って、ただしH₂Oの代わりにエチレングリコールを用いて、標記化合物を得た。MS : m/z = 366 (M+1)。

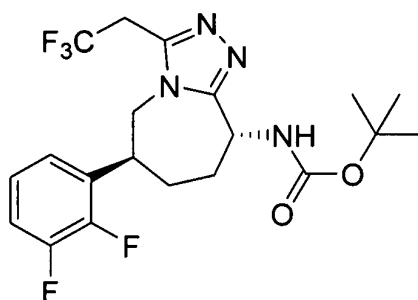
20

【0157】

中間体13

【0158】

【化19】



30

(6 S , 9 R) - 6 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] アゼピン - 9 - イルカルバミン酸 tert - ブチル

ステップA : (3 R , 6 S) - 6 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドラゾノアゼパン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチル

(3 R , 6 S) - 6 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 2 - チオキソアゼパン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (546 mg , 1 . 53 ミリモル) をメタノール (25 mL) 中に含む溶液にヒドラジン - 水和物 (2 . 23 mL , 46 . 0 ミリモル) を添加した。30分後、混合物を減圧下で濃縮した。飽和水性NaHCO₃を添加し、混合物をCH₂Cl₂ (3 ×) で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、標記化合物を得た。MS : m/z = 355 (M+1)。

40

【0159】

ステップB : (6 S , 9 R) - 6 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] アゼピン - 9 - イルカルバミン酸 tert - ブチル

ステップAからの (3 R , 6 S) - 6 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドラゾノアゼパン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (548 mg , 1 . 55 ミリモル)

50

)、3,3,3-トリフルオロプロピオン酸(0.205 mL, 2.32ミリモル)、EDC(356 mg, 1.86ミリモル)及び1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(253 mg, 1.86ミリモル)をジクロロメタン(55 mL)中に含む溶液にトリエチルアミン(0.259 mL, 1.86ミリモル)を添加した。18時間後、飽和水性NaHCO₃を添加し、混合物をCH₂Cl₂(3×)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂:MeOH=100:0→96:4の勾配で溶離させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。MS:m/z=447(M+1)。

【0160】

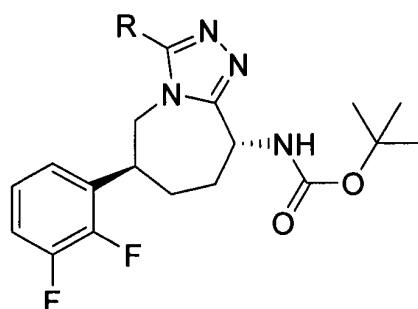
中間体14～15

本質的に中間体13に概説されている手順に従って、表2にリストされている化合物を製造した。必要な出発物質は市販されており、文献に記載されており、本明細書に記載されている方法に従って合成され、または有機合成の当業者により容易に合成された。

【0161】

【表2】

表2



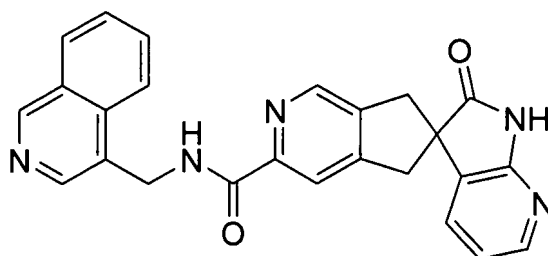
中間体	R	MS (M+1)
14		473
15		423

【0162】

実施例1

【0163】

【化20】



N-(イソキノリン-4-イルメチル)-2'-オキソ-1', 2', 5, 7-テトラ
ヒドロスピロ[シクロペンタ[c]ピリジン-6, 3'-ピロロ[2, 3-b]ピリジン
]-3-カルボキサミド

(イソキノリン-4-イルメチル)アミン二塩酸塩(20 mg, 0.087ミリモル)、(±)-2'-オキソ-1', 2', 5, 7-テトラヒドロスピロ[シクロペンタ[c]ピリジン-6, 3'-ピロロ[2, 3-b]ピリジン]-3-カルボン酸塩酸塩(28 mg, 0.087ミリモル, 中間体2に記載されている)、EDC(25 mg, 0.130ミリモル)、HOBt(20 mg, 0.130ミリモル)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.060 mL, 0.346ミリモル)の混合物をDMF(0.5 mL)中、周囲温度で18時間攪拌した。反応混合物を逆相C18カラムを用い、H₂O:CH₃CN:CF₃CO₂H=90:10:0.1→5:95:0.1の勾配で溶離させるHPLCにより直接精製した。純粋な生成物含有画分を合わせ、真空中で濃縮して、標記化合物をTFA塩として得た。MS:m/z=422(M+1)。HRMS:m/z=422.1621;計算値(C₂₅H₂₀N₅O₂)m/z=422.1612。

【0164】

実施例2～42

本質的に実施例1に概説されている手順に従って、表3にリストされている化合物を製造した。必要なアミンは市販されており、文献に記載されており、本明細書に記載されている方法に従って合成され、または有機合成の当業者により容易に合成された。幾つかの場合には、簡単な保護基戦略を用いた。

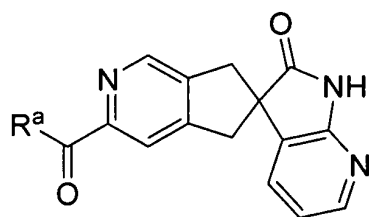
【0165】

10

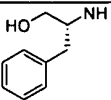
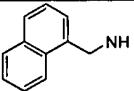
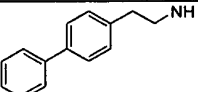
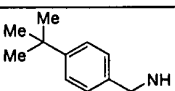
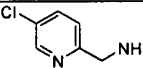
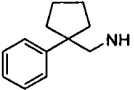
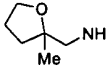
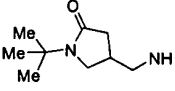
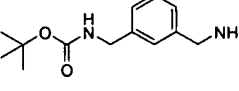
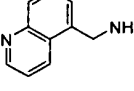
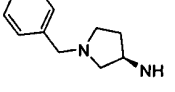
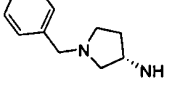
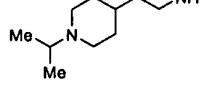
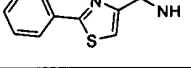
20

【表 3】

表3



実施例	R ^a	MS (M + 1)
2		461
3		461
4		435
5		440
6		389
7		453
8		585
9		443
10		485

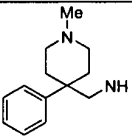
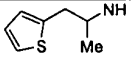
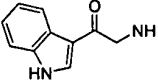
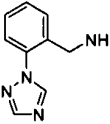
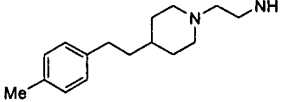
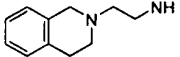
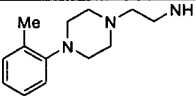
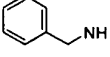
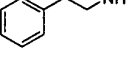
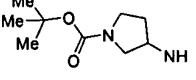
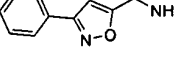
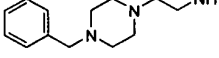
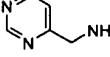
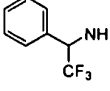
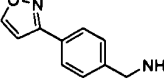
11		415
12		421
13		461
14		427
15		406
16		439
17		379
18		434
19		500
20		422
21		440
22		440
23		434
24		454

10

20

30

40

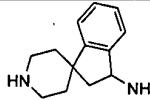
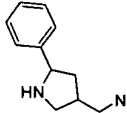
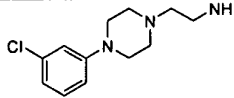
25		468
26		405
27		438
28		438
29		510
30		440
31		483
32		371
33		385
34		450
35		438
36		483
37		373
38		439
39		438

10

20

30

40

40		466
41		440
42		503

10

【0166】

具体的エナンチオマー及びジアステレオマーが上記実施例及び中間体に記載されているが、反応条件及び試薬に修飾を加える（非限定例として、出発物質に対して反対のキラルを用いる；別の触媒；試薬に対して反対のキラルを用いる；キラル分割後に別のエナンチオマーまたはジアステレオマーを使用するための選択が挙げられる）と代替のエナンチオマー及びジアステレオマーが得られ、これらのすべてが本発明の趣旨及び範囲に含まれることを当業者は十分に理解している。

【0167】

本発明を特定の具体的実施態様を参照して記載し、説明してきたが、当業者は本発明の趣旨及び範囲を逸脱することなく手順及びプロトコルに各種改変、変化、修飾、置換、削除または付加を加え得ることを認識している。例えば、上記した本発明の化合物を用いる適応症に対する治療対象の哺乳動物の応答性が異なる結果として本明細書中に上記した具体的用量以外の有効量を適用してもよい。また、観察された具体的薬理応答は、選択した特定の活性化化合物または医薬用担体の存在の有無、使用する製剤のタイプ及び投与モードに従って及びこれらに応じて異なり得、結果の予想される違いまたは差は本発明の目的及びプラクティスに従って考えられる。従って、本発明は特許請求の範囲により定義され、特許請求の範囲は合理的に広く解釈されると意図される。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K	31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06

(74)代理人 100114188
弁理士 小野 誠

(74)代理人 100119253
弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明

(74)代理人 100129713
弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司

(74)代理人 230105223
弁護士 城山 康文

(72)発明者 ベル, イアン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 セルニツク, ハロルド
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ザートマン, シー・ブレア
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

審査官 深谷 良範

(56)参考文献 国際公開第2006/031606 (WO, A1)
国際公開第2006/031513 (WO, A1)
国際公開第2007/061677 (WO, A1)
国際公開第2006/031610 (WO, A1)
特表2009-536645 (JP, A)
特表2010-511714 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 4 7 1 / , 5 1 9 /
A 6 1 K 3 1 /
REGISTRY/CAPLUS (STN)