

【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20年4月24日(2008.4.24)

【公表番号】特表2007-530550(P2007-530550A)

【公表日】平成19年11月1日(2007.11.1)

【年通号数】公開・登録公報2007-042

【出願番号】特願2007-505054(P2007-505054)

【国際特許分類】

C 07 D 471/04 (2006.01)

C 07 D 495/04 (2006.01)

A 61 K 31/4365 (2006.01)

A 61 K 31/4375 (2006.01)

A 61 K 31/5377 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 3/06 (2006.01)

A 61 P 9/10 (2006.01)

A 61 P 3/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 471/04 1 1 3

C 07 D 495/04 1 0 5 A

A 61 K 31/4365

A 61 K 31/4375

A 61 K 31/5377

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 3/06

A 61 P 9/10

A 61 P 3/00

【手続補正書】

【提出日】平成20年3月5日(2008.3.5)

【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

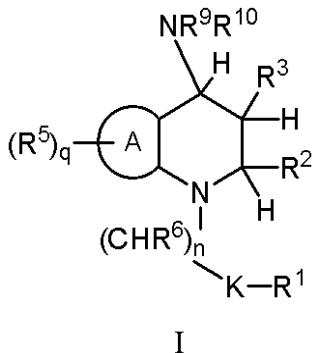
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物、またはこれらの薬理学的に許容できる塩、鏡像異性体、ラセミ化合物、ジアステレオマー、もしくはジアステレオマーの混合物：

【化1】



[式中、

q は、0、1、または2であり、

環Aは、ピリジン、ピラジン、チオフェン、ピラゾール、イソキサゾール、オキサゾールおよびチアゾールから選択され、

Kは、結合、C=O、またはS(O)_pであり、

pは、0、1、または2であり、

nは、0、1、または2であり、

nが0であるとき、KはC=OまたはS(O)_pであり、R¹は、-OC₁-C₆アルキル、-O-アリール、-OC₂-C₆アルケニル、-OC₁-C₆ハロアルキル、-OC₁-C₆アルキル複素環、-OC₃-C₈シクロアルキル、-OC₁-C₆アルキルC₃-C₈シクロアルキル、-NR⁷R⁸、-OC₁-C₆アルキルアリール、-OC₁-C₆アルキルCOR¹¹、-OC₂-C₆アルキルアルコール、-OC₁-C₆アルキルNR⁷R⁸、-OC₂-C₆アルキルシアノ、-CONR¹¹R¹²、-NR¹¹SO₂R¹²、NR¹¹COR¹²、C₂-C₃アルキルNR¹¹R¹²、C₁-C₃アルキルCOR¹¹、C₀-C₆アルキルCOOR¹¹から選択され、ここに、それぞれのシクロアルキル、アリール、および複素環基は、独立して、オキソ、ヒドロキシ、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルキル、-C₁-C₆アルキルアルコール、OC₂-C₆アルキルアルコール、C₁-C₆ハロアルコキシ、CONR¹¹R¹²、NR¹¹SO₂R¹²、NR¹¹COR¹²、C₀-C₃アルキルNR¹¹R¹²、C₁-C₃アルキルCOR¹¹、C₀-C₆アルキルCOOR¹¹、C₀-C₆アルキルシアノ、-OC₂-C₆アルキルシアノ、C₁-C₆アルキルC₃-C₈シクロアルキル、フェニル、-OC₁-C₆アルキルC₃-C₈シクロアルキル、-OC₁-C₆アルキルアリール、-OC₁-C₆アルキル複素環、およびC₁-C₆アルキルアリールから選択される1~3個の基で任意に置換されており、

nが1または2であるとき、Kは結合であり、R¹は、ヒドロキシ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆アルキル複素環、C₃-C₈シクロアルキル、C₁-C₆アルキルC₃-C₈シクロアルキル、複素環、C₁-C₆アルキルアルコール、C₁-C₆アルキルNR⁷R⁸およびC₀-C₆アルキルアリールから選択され、ここに、アリール基は1または2の基で置換されており、それぞれのシクロアルキルおよび複素環は1または2の基で任意に置換されており、その置換基は独立して、オキソ、ヒドロキシ、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルキル、-C₁-C₆アルキルアルコール、OC₂-C₆アルキルアルコール、C₁-C₆ハロアルコキシ、CONR¹¹R¹²、NR¹¹SO₂R¹²、NR¹¹COR¹²、C₀-C₃アルキルNR¹¹R¹²、C₁-C₃アルキルCOR¹¹、C₀-C₆アルキルCOOR¹¹、C₀-C₆アルキルシアノ、-OC₂-C₆アルキルシアノ、C₁-C₆アルキルC₃-C₈シクロアルキル、フェニル、-OC₁-C₆アルキルC₃-C₈シクロアルキル、-OC₁-C₆アルキルアリール、-OC₁-C₆アルキル複素環、およびC₁-C₆アルキルアリールから選択され、

R²は、水素、ハロ、C₁-C₆アルキルおよびC₃-C₈シクロアルキルから選択され、

R³は、水素、C₁-C₆アルキル、アリール、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニルから選択され、

ル、C₁ - C₆アルキルアリール、C₁ - C₆アルキル複素環、C₃ - C₈シクロアルキル、またはC₁ - C₆アルキルシクロアルキルから選択され、

R⁵は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ - C₆アルキル、C₂ - C₆アルケニル、C₂ - C₆アルキニル、C₁ - C₆アルコキシ、C₁ - C₆ハロアルキル、C₃ - C₈シクロアルキル、C₁ - C₆アルキルC₃ - C₈シクロアルキル、C₁ - C₆アルキルアリール、C₁ - C₆アルキル複素環、アリール、C₁ - C₆アルキルアリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、-OC₂ - C₆アルケニル、-OC₁ - C₆ハロアルキル、-NR⁷R⁸、および-OC₁ - C₆アルキルアリールから選択され、ここに、qが2であるとき、2つの隣接したR⁵基は、組み合わさって、縮合5または6員の、任意に環Aで置換された炭素環または複素環を形成し、

R⁶は、水素、C₁ - C₆アルキル、C₂ - C₆アルケニル、ヒドロキシ、C₁ - C₆アルコキシ、アリールオキシ、-OC₂ - C₆アルケニル、-OC₁ - C₆ハロアルキル、C₁ - C₆アルキルNR⁷R⁸、C₃ - C₈シクロアルキル、およびC₁ - C₆アルキルC₃ - C₈シクロアルキルから選択され、

R⁷およびR⁸は、独立して、水素、C₁ - C₆アルキルC₃ - C₈シクロアルキル、C₃ - C₈シクロアルキル、C₁ - C₆アルキル複素環、C₁ - C₆ハロアルキル、NR¹¹R¹²、ヒドロキシ、オキソ、COOH、C(O)OC₁ - C₄アルキル、C₁ - C₆アルキル、C₂ - C₆アルケニル、C₂ - C₆アルキニル、C₁ - C₆アルコキシ、C₁ - C₆アルキルアルコール、C₁ - C₆アルキルアミン、C₁ - C₆アルキルアリール、C₂ - C₆アルケニルアリール、C₂ - C₆アルキニルアリール、C₁ - C₆アルキル-O-C₁ - C₆アルキルアリール、C₁ - C₆アルキル-NR¹¹-C₁ - C₆アルキルアリール、C₁ - C₆アルキルシアノ、C₁ - C₆アルキルCONR⁷R⁸、C₁ - C₆アルキルNR⁷R⁸、C₁ - C₆アルキルNR¹¹COR¹²、およびアリールから選択され、ここに、それぞれのシクロアルキル基またはアリール基は、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、アミノ、COOH、C(O)OC₁ - C₄アルキル、C₁ - C₆ハロアルキル、C₁ - C₆アルキル、C₂ - C₆アルケニル、C₂ - C₆アルキニル、C₁ - C₆アルコキシ、C₁ - C₆アルキルアルコール、およびC₁ - C₆アルキルアミンで任意に置換されているか、

または、R⁷およびR⁸は、組み合わさって窒素含有複素環を形成し、これは酸素、窒素もしくは硫黄から選択される0、1もしくは2個のさらなるヘテロ原子を有してもよく、オキソまたはC₁ - C₆アルキルで任意に置換されていてもよく、

R⁹は、C₁ - C₆アルキル、C₂ - C₆アルケニル、C₃ - C₈シクロアルキル、C₁ - C₆アルキルC₃ - C₈シクロアルキル、アリール、C₁ - C₆アルキル複素環、COR⁷、CO₂R⁷、C₀ - C₃アルキルCONR⁷R⁸、C₀ - C₃アルキルS(O)_pNR⁷R⁸およびC₀ - C₃アルキルS(O)_pR⁷から選択され、ここに、R⁷は、上記記載のとおりであり、それぞれのアルキル、シクロアルキル、アリール、および複素環は、独立して、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、COOH、C(O)OC₁ - C₄アルキル、C₁ - C₆ハロアルキル、C₁ - C₆アルキル、C₂ - C₆アルケニル、C₂ - C₆アルキニル、C₁ - C₆アルコキシ、C₁ - C₆アルキルアルコール、C₁ - C₆アルキルアミン、C₁ - C₆アルキルアリール、C₂ - C₆アルケニルアリール、C₂ - C₆アルキニルアリール、C₁ - C₆アルキル複素環、-NR⁷R⁸、C₃ - C₈シクロアルキル、C₁ - C₆アルキルC₃ - C₈シクロアルキル、C₁ - C₆アルキル-O-C₁ - C₆アルキルアリール、C₁ - C₆アルキル-NR¹¹-C₁ - C₆アルキルアリール、C₁ - C₆アルキルシアノ、C₁ - C₆アルキルCONR⁷R⁸、C₁ - C₆アルキルNR⁷R⁸、C₁ - C₆アルキルNR¹¹COR¹²、およびアリールから選択される1~2個の基で任意に置換されており、ここに、それぞれのシクロアルキル、またはアリール基は、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、アミノ、COOH、C(O)OC₁ - C₄アルキル、C₁ - C₆ハロアルキル、C₁ - C₆アルキル、C₂ - C₆アルケニル、C₂ - C₆アルキニル、C₁ - C₆アルコキシ、C₁ - C₆アルキルアルコール、およびC₁ - C₆アルキルアミンで任意に置換されており、

R¹⁰は、アリール、C₁ - C₆アルキルアリール、C₂ - C₆アルケニルアリール、C₂ - C₆アルキニルアリール、C₁ - C₆ハロアルキルアリール、C₁ - C₆アルキル複素環、C₂

- C_6 アルケニル複素環、 C_1 - C_6 アルキル C_3 - C_8 シクロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキルおよび C_1 - C_6 アルキル - O - C_1 - C_6 アルキルアリールから選択され、ここに、それぞれのシクロアルキル、アリール、または複素環基は、独立して、ヒドロキシ、オキソ、-SC₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルキル、C₂ - C₆アルケニル、C₂ - C₆アルキル、C₁ - C₆ハロアルキル、ハロゲン、C₁ - C₆アルコキシ、アリールオキシ、C₂ - C₆アルケニルオキシ、C₁ - C₆ハロアルコキシアルキル、OC₀ - C₆アルキルNR¹¹R¹²、-OC₁ - C₆アルキルアリール、ニトロ、シアノ、-OC₁ - C₆ハロアルキル、C₁ - C₆ハロアルキルアルコール、およびC₁ - C₆アルキルアルコールから選択される1~3個の基で任意に置換されており、

R¹¹およびR¹²は、独立して、水素、C₁ - C₆アルキル、C₂ - C₆アルケニル、C₃ - C₈シクロアルキル、複素環、アリール、およびC₁ - C₆アルキルアリールから選択され、ここに、それぞれのアリール基は、独立して、ハロゲン、C₁ - C₆アルキル複素環、およびC₁ - C₆ハロアルキルから選択される1~3個の基で任意に置換されているか、またはR¹¹およびR¹²は、組み合わさって窒素含有複素環を形成し、これは酸素、窒素もしくは硫黄から選択される0、1もしくは2個のさらなるヘテロ原子を有してもよく、オキソもしくはC₁ - C₆アルキルで任意に置換されていてもよい]。

【請求項2】

nが0であり、KがC = Oであり、R¹が-OC₁ - C₆アルキル、O - アリール、-OC₂ - C₆アルケニル、-OC₁ - C₆ハロアルキル、-OC₃ - C₈シクロアルキル、-OC₁ - C₆アルキルC₂O₂R¹¹、-OC₂ - C₆アルキルアルコール、-OC₁ - C₆アルキルNR⁷R⁸、-OC₂ - C₆アルキルシアノ-OC₁ - C₆アルキル複素環から選択される(ここに、それぞれのシクロアルキル、アリール、および複素環基は、独立して、C₀ - C₆アルキルC(O)OR¹¹、C₀ - C₆アルキルアルコール、C₀ - C₃アルキルNR¹¹R¹²、およびC₀ - C₆アルキルシアノから選択される1~3個の基で任意に置換されている)、請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容できる塩、鏡像異性体、ラセミ化合物、ジアステレオマーもしくはジアステレオマーの混合物。

【請求項3】

nが1であり、Kが結合であり、R¹がC₂ - C₆アルケニル、C₂ - C₆ハロアルキル、C₃ - C₈シクロアルキル、アリール、および複素環から選択される(ここに、アリール基は1または2の基で置換されており、それぞれのシクロアルキルまたは複素環は1または2の基で任意に置換されており、その置換基はC₁ - C₃アルキルアルコール、C₁ - C₃アルキルアミン、C₀ - C₃アルキルC(O)OH、CONH₂、およびC₀ - C₃アルキルC(O)OC₁ - C₃アルキルから選択される)、請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容できる塩、鏡像異性体、ラセミ化合物、ジアステレオマーもしくはジアステレオマーの混合物。

【請求項4】

環Aがピリジンである、請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容できる塩、鏡像異性体、ラセミ化合物、ジアステレオマーもしくはジアステレオマーの混合物。

【請求項5】

環Aがチオフェンである、請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容できる塩、鏡像異性体、ラセミ化合物、ジアステレオマーもしくはジアステレオマーの混合物。

【請求項6】

2つのR⁵基が組み合わさって環Aをもつ縮合シクロペタンまたはシクロヘキサン環を形成する、請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容できる塩、鏡像異性体、ラセミ化合物、ジアステレオマーもしくはジアステレオマーの混合物。

【請求項7】

以下の化合物：

4 - [アセチル - (3,5-ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミノ] - 2 - エチル - 7 - メチル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - [1,8]ナフチリジン - 1 - カルボン

酸イソプロピルエステル、

c i s - 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミノ] - 2 - エチル - 6 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 5] ナフチリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル、

7 - [アセチル - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミノ] - 5 - エチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 4 - カルボン酸イソプロピルエステル、

(+ / -) - c i s - 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミノ] - 2 - エチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 5] ナフチリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル、

(+ / -) - c i s - 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミノ] - 2 - エチル - 6 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 5] ナフチリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル、

(+ / -) - c i s - 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミノ] - 2 - エチル - 6 - ジメチルアミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 5] ナフチリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル、

(+ / -) - c i s - 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミノ] - 2 - エチル - 6 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 5] ナフチリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル、

(+ / -) - c i s - 4 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 - (シクロペンチルメチル - 2 - エチル - 6 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アセトアミド

(+ / -) - c i s - 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミノ] - 6 - メトキシ - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 5] ナフチリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル、

(+ / -) - c i s - 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - エトキシカルボニル - アミノ] - 6 - メトキシ - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 5] ナフチリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル、

(+ / -) - c i s - 4 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - (3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 6 - メトキシ - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 5] ナフチリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル、

(+ / -) - c i s - N - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - N - (1 - シクロペンチル - 6 - メトキシ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - アセトアミド、

(+ / -) - c i s - 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミノ] - 2 - メチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 5] ナフチリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル、

(+ / -) - c i s - 4 - [アセチル - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - アミノ] - 2 - シクロプロピル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 5] ナフチリジン - 1 - カルボン酸イソプロピルエステル

から選択される、請求項 1 記載の化合物またはこれらの薬理学的に許容できる塩、鏡像異性体、もしくはジアステレオマー、もしくはこれらの混合物。

【請求項 8】

請求項 1 記載の化合物とキャリア、希釈剤および／または賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 9】

治療における使用のための請求項 1 記載の化合物またはその薬理学的に許容できる塩、鏡像異性体、ラセミ化合物、ジアステレオマーもしくはジアステレオマーの混合物。

【請求項 10】

異脂肪血症、冠状動脈性心疾患またはアテローム性動脈硬化症の治療における使用のための請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容できる塩、鏡像異性体、ラセミ化合物、ジアステレオマーもしくはジアステレオマーの混合物。

【請求項11】

治療が請求項1記載の化合物と1以上のスタチン、レプチニンおよびLXR、コレステロールエステル転移タンパク質(CETP)、ABC A1または脂質調節薬から選択される薬剤の投与を含む併用療法である、アテローム性動脈硬化症の治療における使用のための、請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容できる塩、鏡像異性体、ラセミ化合物、ジアステレオマーもしくはジアステレオマーの混合物。

【請求項12】

異脂肪血症、冠状動脈性心疾患またはアテローム性動脈硬化症を治療するための医薬の製造のための、請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容できる塩、鏡像異性体、ラセミ化合物、ジアステレオマーもしくはジアステレオマーの混合物の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0009

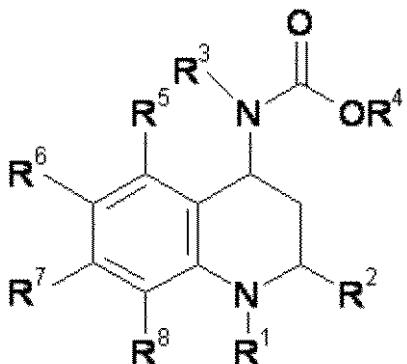
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0009】

米国特許第6,586,448 B1号および欧洲特許第0992496号は、式Iの4-カルボキシアミノ-2-置換された-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンおよびそのプロドラッグ、並びに該化合物および該プロドラッグの薬理学的に許容できる塩を記述している：

【化1】



I

式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、その中で定義されているとおりである。同様に、PCT特許出願国際公開公報第03/063868A1号、国際公開公報第00/17164号、第00/17165号および国際公開公報第00/17166号は、一般に米国特許第6,586,448 B1号(これに由来するか、またはその分割出願である)に関連したテトラヒドロキノリン化合物の多様な製剤、調製法、および使用方法を開示する。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

Schmidt et al.による欧洲特許出願第818448号は、コレステロールエステル転移タンパク質阻害剤としてのテトラヒドロキノリン誘導体を記述する。欧洲特許出願番号第818197号、Schmek et al.は、コレステロールエステ

ル転移タンパク質阻害剤としての、縮合複素環をもつピリジンを記述する。Brandeis et al. は、ドイツ特許出願番号第19627430号において、コレステロールエステル転移タンパク質阻害剤として二環式縮合ピリジン誘導体を記述する。米国特許6,207,671号においてSchmidt et al. は、CETP阻害剤としての置換されたピリジン化合物を記述する。それぞれMuller-gliemann et al. およびErfindner/Anmelderによる国際公開第98/39299号および国際公開第03/28727では、コレステロールエステル転移タンパク質阻害剤としてのキノリン誘導体を記述する。

Fukumoto Mら (STNデータベース アクセス番号2003:884545データベースChemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, U.S.)は一連の5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン誘導体を開示しており、該誘導体をG-タンパク質結合レセプターキナーゼ(GRK)阻害剤として記載する。データベースBeilstein(Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, DE, BRN 5584498, 1993)には、[(N-フェニル-N-プロピオニル)アミノ]-4-メチル-1-トランス-デカヒドロキノリン化合物が開示されている。GB 1515540には、一連の4-アミノ-トランス-デカヒドロキノリン誘導体が開示されており、これらは鎮痛および血圧降下特性を有することが示されている。