

【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18年4月20日(2006.4.20)

【公表番号】特表2005-531526(P2005-531526A)

【公表日】平成17年10月20日(2005.10.20)

【年通号数】公開・登録公報2005-041

【出願番号】特願2003-580307(P2003-580307)

【国際特許分類】

C 07 D 277/20	(2006.01)
C 07 D 277/40	(2006.01)
A 61 K 31/426	(2006.01)
A 61 K 31/506	(2006.01)
A 61 P 1/00	(2006.01)
A 61 P 1/18	(2006.01)
A 61 P 11/00	(2006.01)
A 61 P 11/02	(2006.01)
A 61 P 15/00	(2006.01)
A 61 P 19/02	(2006.01)
A 61 P 19/10	(2006.01)
A 61 P 25/00	(2006.01)
A 61 P 25/04	(2006.01)
A 61 P 29/00	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
A 61 P 37/06	(2006.01)
A 61 P 37/08	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
C 07 D 417/04	(2006.01)

【F I】

C 07 D 277/40	C S P
A 61 K 31/426	
A 61 K 31/506	
A 61 P 1/00	
A 61 P 1/18	
A 61 P 11/00	
A 61 P 11/02	
A 61 P 15/00	
A 61 P 19/02	
A 61 P 19/10	
A 61 P 25/00	
A 61 P 25/00	1 0 1
A 61 P 25/04	
A 61 P 29/00	
A 61 P 35/00	
A 61 P 37/06	
A 61 P 37/08	
A 61 P 43/00	1 1 1
C 07 D 417/04	

【手続補正書】

【提出日】平成18年3月3日(2006.3.3)

【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

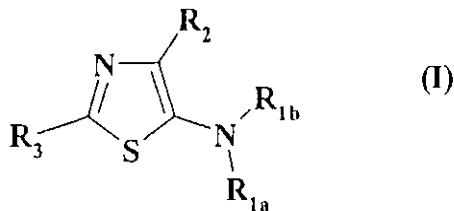
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式(I)：

【化1】



{式中、

R_{1a} は、水素、($C_1 - C_6$)アルキル、及びアリール($C_1 - C_6$)アルキルから選ばれる基を表す；

R_{1b} は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールから選ばれる基を表し、ここで、これらの基は、場合により、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、オキソ、 NR_4R_5 、 CO_2R_4 、 $CONR_4R_5$ 、 OR_4 、 $S(O)_nR_4$ 、 $-S(O)_nNR_4R_5$ 、テトラゾリル、及び場合により、 OR_4 、 NR_4R_5 、及び CO_2R_4 から相互に独立して選ばれる、1～3の、同一又は異なる基によって置換される($C_1 - C_6$)アルキルから相互に独立して選ばれる、1以上の、同一又は異なる基によって置換され、

ここで、

n は0以上2以下の整数であり；

R_4 及び R_5 は、同一又は異なり、相互に独立して、水素原子又は式-X₁-R_aにより表される基を表す、

ここで、

X_1 は、一重結合又は($C_1 - C_6$)アルキレン基を表す；

R_a は、($C_1 - C_6$)アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールから選ばれる基を表す；

R_2 は、($C_1 - C_6$)アルキル、($C_2 - C_6$)アルケニル、($C_2 - C_6$)アルキニル、アリール、及びシクロアルキルから選ばれる基を表す；

R_3 は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選ばれる基を表し、ここで、これらの基は場合により、ハロゲン、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、オキソ、($C_1 - C_6$)アルキル、 OR_6 、 NR_6R_7 、 $-COR_6$ 、 CO_2R_6 、 $-CONHOH$ 、 $CONR_6R_7$ 、 $S(O)_mR_6$ 、 $S(O)_m-NR_6R_7$ 、 NR_6COR_7 、 $NR_6SO_2R_7$ 、 $N(SO_2R_7)_2$ 、 $NR_6-CO-NR_7R_8$ 、 $C(=N-CN)NR_6R_7$ 、 $NR_8-C(=N-CN)NR_6R_7$ 及び($C_1 - C_4$)アルキルによって場合により置換されるテトラゾリルから相互に独立して選ばれる、1以上の、同一又は異なる基によって置換され；

ここで、

m は、0以上2以下の整数であり；

R_6 及び R_7 は、同一又は異なり、相互に独立して、水素原子又は式-X₂-R_bにより表される基を表す、

ここで、

X_2 は、一重結合又は (C_1-C_6) アルキレン基を表し；

R_b は、 (C_1-C_6) アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールから選ばれる基を表し、ここで、これらの基は場合により、以下の：ヒドロキシ、(C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルキル、アミノ、モノ (C_1-C_6) アルキルアミノ、(各アルキルアミノが相互に独立して、同一又は異なる)ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、カルボキシ、(C_1-C_6) アルコキシカルボニル、及びベンジルから相互に独立して選ばれる、同一又は異なる 1 ~ 3 の基によって置換され；

R_8 は、水素原子又は (C_1-C_6) アルキル基を表す。}

により表される化合物、

ここで、但し、

アリール基は、5 ~ 10 の炭素原子を含む、芳香族 1員環又は2員環系であって、2員環系の場合、1の環は性質上、芳香族であり、他の環は、芳香族又は部分的に水素化されていることができ、2員環系の場合には、第2の環が部分的に水素化されていると、それは場合により、1又は2のオキソ基で置換されると理解されており；

ヘテロアリール基は、1 ~ 4 の炭素原子が、酸素、イオウ、及び窒素から相互に独立して選ばれる、同一又は異なる、1 ~ 4 のヘテロ原子で置換された、上記のアリール基を意味し；

シクロアルキル基は、3 ~ 10 の炭素原子を含む1員環又は多員環系を意味し、この系は、飽和又は部分的に不飽和であるが、芳香族の性質を有さず、多員環系の場合には各環が一緒になって融合又は連結を形成すると理解されており；及び

ヘテロシクロアルキル基は、その中の1 ~ 4 の炭素原子が、酸素、イオウ、及び窒素から相互に独立して選ばれる、同一又は異なる 1 ~ 4 の ヘテロ原子で置換された、本明細書中で先に定義されたシクロアルキル基を意味する、

又はそのラセミ形態、その異性体、その窒素酸化物、或いは薬剤として許容可能なその酸性又は塩基性の塩。

ここで、但し、以下の：

(4 - メチル - 2 - フェニル - チアゾール - 5 - イル) - フェニル - アミン、

(2, 4 - ジフェニル - チアゾール - 5 - イル) - フェニル - アミン、

(2, 4 - ジフェニル - チアゾール - 5 - イル) - (3 - フルオロ - フェニル) - アミン、

(2, 4 - ジフェニル - チアゾール - 5 - イル) - (4 - フルオロ - フェニル) - アミン、

(4 - クロロ - フェニル) - (2, 4 - ジフェニル - チアゾール - 5 - イル) - アミン、

(2 - クロロ - フェニル) - (2, 4 - ジフェニル - チアゾール - 5 - イル) - アミン、

(2, 4 - ジフェニル - チアゾール - 5 - イル) - p - トリル - アミン、及び

(2, 4 - ジフェニル - チアゾール - 5 - イル) - (4 - メトキシ - フェニル) - アミンを除く。

【請求項 2】

R_{1b} が、置換ピリミジン又は1又は数個の他の環に融合した置換ピリミジン以外であるという条件下における、請求項1に記載の式(I)により表される化合物。

【請求項 3】

請求項1又は2に記載の、式(I)により表される化合物であって、以下の：

R_{1a} は、水素原子又は (C_1-C_6) アルキル基を表し；

R_{1b} は、それぞれが場合により、ハロゲン、トリフルオロメチル、-CO₂R₄、-OR₄ 及びテトラゾリルから選ばれる 1 ~ 3 の基によって置換された、シクロアルキル及びアリールから選ばれる基を表し、ここで、 R_4 は、水素原子又は (C_1-C_6) アルキル基を表し；

R_2 及び R_3 は、上記の式(I)の化合物において記載された通りである、

ことに特徴を有する、前記化合物、又はそのラセミ形態、その異性体、その窒素酸化物、

或いは薬剤として許容可能なその酸性又は塩基性の塩。

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の、式 (I) により表される化合物であって、以下の：

R_{1a} は、水素原子を表し；

R_{1b} は、以下の：

場合により、1 のヒドロキシ基で置換されたシクロヘキシリル基；又は

場合により、1 のテトラゾリル基又は 1 の $-CO_2R_4$ により置換されたフェニル基を表し、ここで、 R_4 は水素原子又は (C_1-C_6) アルキル基を表し；

R_2 及び R_3 は、上記の式 (I) の化合物において記載された通りである、

ことに特徴を有する、前記化合物、又はそのラセミ形態、その異性体、その窒素酸化物、或いは薬剤として許容可能なその酸性又は塩基性の塩。

【請求項 5】

請求項 1 又は 2 に記載の、式 (I) により表される化合物であって、以下の：

R_2 が (C_1-C_6) アルキル基を表し；

R_{1a} 、 R_{1b} 及び R_3 が、式 (I) の化合物について記載されたとおりである、

ことに特徴を有する、前記化合物、又はそのラセミ形態、その異性体、その窒素酸化物、或いはその薬剤として許容可能な酸性又は塩基性の塩。

【請求項 6】

請求項 1 又は 2 に記載の、式 (I) により表される化合物であって、以下の：

R_2 がメチル基を表し；

R_{1a} 、 R_{1b} 及び R_3 が、式 (I) の化合物について記載されたとおりである、

ことに特徴を有する、前記化合物、又はそのラセミ形態、その異性体、その窒素酸化物、或いはその薬剤として許容可能な酸性又は塩基性の塩。

【請求項 7】

請求項 1 又は 2 に記載の、式 (I) により表される化合物であって、以下の：

R_3 は、アリール、及びヘテロアリールから選ばれる基を表し、ここで、これらの基は、場合により以下の：ハロゲン、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、オキソ、(C_1-C_6) アルキル、 OR_6 、 NR_6R_7 、 $-COR_6$ 、 $-CO_2R_6$ 、 $-CONHOH$ 、 $CONR_6R_7$ 、 $S(O)_mR_6$ 、 $S(O)_m-NR_6R_7$ 、 NR_6COR_7 、 $NR_6SO_2R_7$ 、 $N(SO_2R_7)_2$ 、 $NR_6-CO-NR_7R_8$ 、及びテトラゾリルから、相互に独立して選ばれる、1 ~ 3 の同じ又は異なる基によって置換され；

ここで、

m は、0 以上 2 以下の整数であり；

R_6 及び R_7 は、同一又は異なり、相互に独立して、水素原子又は式 $-X_2-R_b$ により表される基を表し；

ここで、

X_2 は、一重結合又は (C_1-C_6) アルキレン基を表し；

R_b は、(C_1-C_6) アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールから選ばれる基を表し、ここで、これらの基は場合により、以下の：

ヒドロキシ、(C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) アルキル、アミノ、モノ (C_1-C_6) アルキルアミノ、(各アルキルアミノが相互に独立して、同一又は異なる) ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、カルボキシ、(C_1-C_6) アルコキシカルボニル、及びベンジルから相互に独立して選ばれる、同一又は異なる 1 ~ 3 の基によって置換され；

R_8 は、水素原子又は (C_1-C_6) アルキル基を表し；

R_{1a} 、 R_{1b} 及び R_2 が、式 (I) の化合物について記載されたとおりである、ことに特徴を有する、前記化合物、又はそのラセミ形態、その異性体、その窒素酸化物、或いはその薬剤として許容可能な酸性又は塩基性の塩。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の、式 (I) により表される化合物であって、以下

の：

R_3 は、フェニル、ピリジル、チエニル、イソキサゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、キノリル、キノキサリニル、1H-キノキサリニル-2-オン、キナゾリニル、3H-キナゾリニル-4-オン、1H-キナゾリニル-2,4-ジオン、インドリル、ベンズイソキサゾリル、フタラジニル、及びベンゾ[1,3]ジオキソリルから選ばれる基を表し、ここでこれらの基は場合により、以下の：ハロゲン、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、オキソ、 (C_1-C_6) アルキル、 OR_6 、 NR_6R_7 、 $-COR_6$ 、 CO_2R_6 、 $-CONHOH$ 、 $CONR_6R_7$ 、 $S(O)_{\text{m}}R_6$ 、 $S(O)_{\text{m}}-NR_6R_7$ 、 NR_6COR_7 、 $NR_6SO_2R_7$ 、 $N(SO_2R_7)_2$ 、 $NR_6-CO-NR_7R_8$ 、及びテトラゾリルから、相互に独立して選ばれる、1~3の同じ又は異なる基によって置換され；

ここで、

m は、0以上2以下の整数であり；

R_6 及び R_7 は、同一又は異なり、相互に独立して、水素原子又は式 $-X_2-R_b$ により表される基を表し；

ここで、

X_2 は、一重結合又は (C_1-C_6) アルキレン基を表し；

R_b は、 (C_1-C_6) アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールから選ばれる基を表し、ここで、これらの基は場合により、以下の：ヒドロキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルキル、アミノ、モノ (C_1-C_6) アルキルアミノ、(各アルキルアミノが相互に独立して、同一又は異なる)ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、カルボキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、及びベンジルから相互に独立して選ばれる、同一又は異なる1~3の基によって置換され；

R_8 は、水素原子又は (C_1-C_6) アルキル基を表し、

R_{1a} 、 R_{1b} 及び R_2 が、式(I)の化合物について記載されたとおりである、

ことに特徴を有する、前記化合物、又はそのラセミ形態、その異性体、その窒素酸化物、或いはその薬剤として許容可能な酸性又は塩基性の塩。

【請求項9】

請求項1、2、7及び8のいずれか1項に記載の、式(I)により表される化合物であって、以下の：

R_3 は、以下の：ハロゲン、 $-OR_6$ 、 $-CO_2R_6$ 、 $-CONR_6R_7$ 、 $-S(O)_{\text{m}}R_6$ 、 $-S(O)_{\text{m}}-NR_6R_7$ 、 $-NR_6CO$ R_7 、及びテトラゾリルから相互に独立して選ばれる、1~3の、同一又は異なる基によって置換されたフェニル基を表し；

ここで、

m は、0以上2以下の整数であり；

R_6 及び R_7 は、同一又は異なり、相互に独立して、水素原子又は式 $-X_2-R_b$ によって表される基を表し；

ここで、

X_2 は、一重結合又は (C_1-C_6) アルキレン基を表し、

R_b は、 (C_1-C_6) アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールから選ばれ、ここで、これらの基は場合により、以下の：ヒドロキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルキル、アミノ、モノ (C_1-C_6) アルキルアミノ、(各アルキルアミノが相互に独立して、同一又は異なる)ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、カルボキシ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル、及びベンジルから相互に独立して選ばれる、同一又は異なる1~3の基によって置換される、

ことに特徴を有する、前記化合物、又はそのラセミ形態、その異性体、その窒素酸化物、或いはその薬剤として許容可能な酸性又は塩基性の塩。

【請求項10】

請求項1、2、7及び8のいずれか1項に記載の、式(I)により表される化合物であって、以下の：

R_3 は、場合により、以下の：ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 OR_6 、及び NR_6R_7 から

相互に独立して選ばれる、同一又は異なる、1～3の基によって置換される、以下の：キノキサリニル、1H-キノキサリニル-2-オン、キナゾリニル、3H-キナゾリニル-4-オン、及び1H-キナゾリニル-2,4-ジオンから選ばれる基を表し；

ここで、

R_6 及び R_7 は、同一又は異なり、相互に独立して、水素原子又は式-X₂-R_bにより表される基を表し；

ここで、

X_2 は、一重結合を表し；

R_b は、場合により、以下の：ヒドロキシ、(C₁-C₆)アルコキシ、アミノ、モノ(C₁-C₆)アルキルアミノ、及び(各アルキルアミノが相互に独立して、同一又は異なる)ジ(C₁-C₆)アルキルアミノから選ばれる1の基によって置換された、(C₁-C₆)アルキル基を表す、

ことに特徴を有する、前記化合物、又はそのラセミ形態、その異性体、その窒素酸化物、或いはその薬剤として許容可能な酸性又は塩基性の塩。

【請求項 1 1】

請求項1～9のいずれか1項に記載の、式(I)により表される化合物であって、以下の：

R_{1a} は、水素原子を表し；

R_{1b} は、場合により、1のヒドロキシ基によって置換されたシクロヘキシリル基或いは場合により1のテトラゾリル基または1のCO₂R₄基、ここで、R₄は水素原子又は(C₁-C₆)アルキル基を表す、によって置換されたフェニル基を表し；

R_2 は、メチル基を表し；

R_3 は、以下の：ハロゲン、OR₆、CO₂R₆、CONR₆R₇、S(O)_mR₆、S(O)_m-NR₆R₇、NR₆COR₇、及びテトラゾリルから相互に独立して選ばれる、同一又は異なる、1～3の基によって置換されるフェニル基を表し；

ここで、

m は、0以上2以下の整数であり；

R_6 及び R_7 は、同一又は異なり、相互に独立して、水素原子又は式-X₂-R_bにより表される基を表し；

ここで、

X_2 は、一重結合又は(C₁-C₆)アルキレン基を表し；

R_b は、(C₁-C₆)アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールから選ばれる基を表し、ここで、これらの基は場合により、以下の：ヒドロキシ、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルキル、アミノ、モノ(C₁-C₆)アルキルアミノ、(各アルキルアミノが相互に独立して、同一又は異なる)ジ(C₁-C₆)アルキルアミノ、カルボキシ、(C₁-C₆)アルコキシカルボニル、及びベンジルから相互に独立して選ばれる、同一又は異なる1～3の基によって置換される、

ことに特徴を有する、前記化合物、又はそのラセミ形態、その異性体、その窒素酸化物、或いはその薬剤として許容可能な酸性又は塩基性の塩。

【請求項 1 2】

請求項1～10のいずれか1項に記載の、式(I)により表される化合物であって、以下の：

R_{1a} は、水素原子を表し；

R_{1b} は、場合により1のヒドロキシ基によって置換されたシクロヘキシリル基、又は場合により1のテトラゾリル基又は1のCO₂R₄基、ここで、R₄は水素原子又は(C₁-C₆)アルキル基を表す、によって置換されたフェニル基を表し；

R_2 は、メチル基を表し；

R_3 は、場合により、以下の：ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、OR₆、及びNR₆R₇から相互に独立して選ばれる、同一又は異なる、1～3の基によって置換される、以下の：キノキサリニル、1H-キノキサリニル-2-オン、キナゾリニル、3H-キナゾリニル-4

- オン、1H-キナゾリニル-2,4-ジオンを表し；

ここで、

R_6 及び R_7 は、同一又は異なり、相互に独立して、水素原子又は式-X₂-R_bにより表される基を表し；

ここで、

X_2 は、一重結合を表し；

R_b は、場合により以下の：ヒドロキシ、(C₁-C₆)アルコキシ、アミノ、モノ(C₁-C₆)アルキルアミノ、及び(各アルキルアミノが相互に独立して、同一又は異なる)ジ(C₁-C₆)アルキルアミノから選ばれる1の基によって置換された、(C₁-C₆)アルキル基を表す、

ことに特徴を有する、前記化合物、又はそのラセミ形態、その異性体、その窒素酸化物、或いはその薬剤として許容可能な酸性又は塩基性の塩。

【請求項13】

以下の：

N-{4-[5-(シクロヘキシルアミノ)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル}アセタミド；

N-{4-[5-[(3-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル}アセタミド；

7-[5-(シクロヘキシルアミノ)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]キナゾリン-4-アミン、及び

7-{5-[(3-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル}キナゾリン-4-アミン；

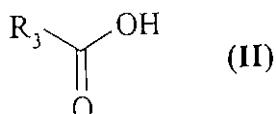
から選ばれる、請求項1に記載の化合物、又はそのラセミ形態、その異性体、或いはその薬剤として許容可能な酸性又は塩基性の塩。

【請求項14】

請求項1に記載の化合物(I)の製造方法であって、以下のステップ：

出発物質として、以下の式(II)：

【化2】

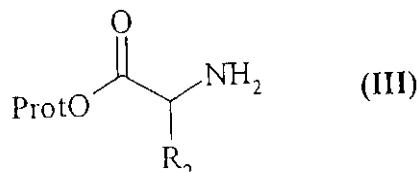


{式中、

R_3 は、式(I)の化合物について定義された通りである。}

により表される化合物を使用し、式(II)の化合物をペプチド結合条件の下で、以下の式(III)：

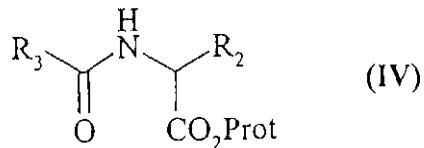
【化3】



{式中、

R_2 は、式(I)の化合物について定義された通りであり；

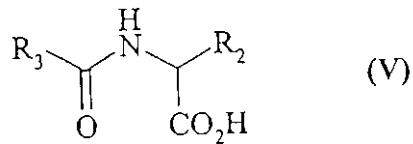
Protは、カルボキシリル基の保護基を表す。}
 により表される化合物と反応させて、以下の式(IV)：
 【化4】



{式中、R₂、R₃及びProtは、先に定義されたとおりである。}
 により表される化合物を得ること；

はじめのステップにおいて、式(IV)の化合物を、保護基の性質によって酸又は塩基で処理することによって脱保護し、以下の式(V)：

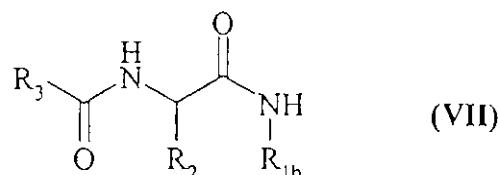
【化5】



{式中、
 R₂及びR₃は、本書中で先に定義されたとおりである。}
 により表される、対応する遊離のカルボン酸化合物を得ること；
 そして、次のステップにおいて、ペプチド結合条件において、カップリング剤と以下の式(VI)：
 【化6】



{式中、
 R_{1b}は、式(I)において定義された通りである。}
 により表される一級アミンの存在下で、以下の式(VII)：
 【化7】

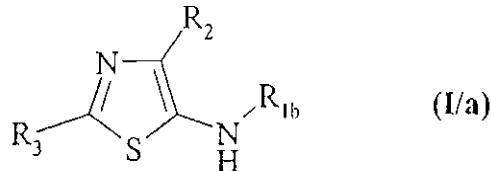


{式中、

R_{1b} 、 R_2 及び R_3 は、本書において先に定義した通りである。 }

により表される化合物を得ること；

式(VII)の化合物を、塩基性溶媒中のLawesson's試薬で処理して、以下の式(I/a)：
【化8】



{ 式中、

R_{1b} 、 R_2 及び R_3 は、本書において先に定義された通りである。 }

により表される、式(I)の化合物の特別な場合である化合物を得ること；

式(I/a)の化合物を、場合によりアルカリ溶媒の下で以下の式(VIII)：

【化9】

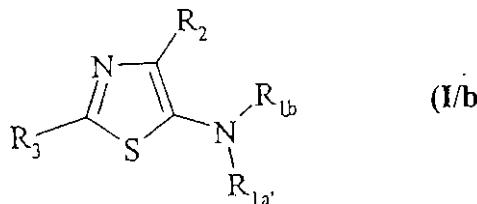


{ 式中、

$R_{1a} \cdot$ は、水素原子の定義以外は、式(I)の化合物中の R_{1a} 基と同じ定義を有し、及び L_1 が脱離基を表す。 }

により表される化合物で処理し、以下の式(I/b)：

【化10】



{ 式中、

$R_{1a} \cdot$ 、 R_{1b} 、 R_2 及び R_3 は、本書中で先に定義されたとおりである。 }

により表される、式(I)の特別な場合である化合物を得ること；及び

本発明の化合物を構成する、式(I/a)及び(I/b)により表される化合物を、慣用の精製技術によって、適宜、精製し、適宜、慣用の分離技術によって別々の異性体に分離し、適宜、薬剤として許容可能な酸又は塩基によってそれらの付加塩に、又はそれらの窒素酸化物に変換すること；

を含む、前記方法。

【請求項15】

請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物の有効量を活性成分として、単独で、又は1以上の薬剤として許容可能な賦形剤若しくは担体との組み合わせで含む、医薬組成物

【請求項 1 6】

PDE7阻害剤による治療に関する病気の治療のために有用な、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物の有効量を有効物質として含む、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

治療される上記病気が、以下の：T細胞に関連する病気、自己免疫疾患、炎症性の病気、呼吸器疾患、CNS疾患、アレルギー疾患、内分泌又は外分泌の膵臓疾患、生殖に関する病気及び消化器疾患から選ばれる、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

治療される上記病気が、以下の：内臓痛、炎症性の腸疾患、骨関節炎、多発性硬化症、骨粗鬆症、慢性の閉塞性肺疾患(COPD)、アレルギー性鼻炎、喘息、癌、後天性免疫不全症候群(AIDS)、及び移植片拒絶から選ばれる、請求項16に記載の医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0041

【補正方法】変更

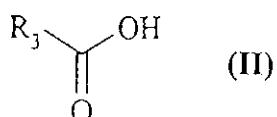
【補正の内容】

【0041】

本発明はまた、式(I)の化合物の製造方法であって、以下のステップ：

出発物質として、以下の式(II)：

【化4】

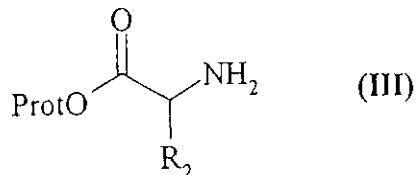


{式中、

R_3 は、式(I)の化合物について定義された通りである。}

により表される化合物を使用し、式(II)の化合物をペプチド結合条件の下で、以下の式(III)：

【化5】



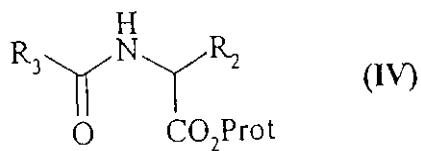
{式中、

R_2 は、式(I)の化合物について定義された通りであり；

Protは、通常、有機合成において使用されるカルボキシル基の保護基、例えば、制限されることなく、メチル基又はtert-ブチル基を表す。}

により表される化合物と反応させて、以下の式(IV)：

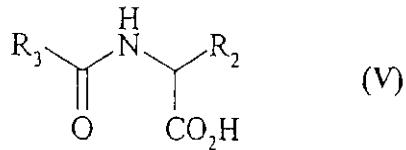
【化6】



{ 式中、R₂、R₃及びProtは、先に定義されたとおりである。 }
により表される化合物を得ること；

はじめのステップにおいて、式(IV)の化合物を、保護基の性質によって酸又は塩基で処理することによって脱保護し、以下の式(V)：

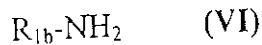
【化7】



{ 式中、
R₂及びR₃は、本明細書中で先に定義されたとおりである。 }
により表される、対応する遊離のカルボン酸化合物を得ること；

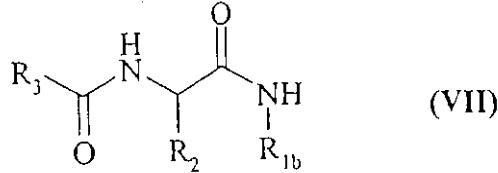
そして、次のステップにおいて、ペプチド結合条件において、例えば、ジシクロヘキシリカルボジイミド又は1，1'-カルボニルジイミダゾールのようなカップリング剤と、以下の式(VI)：

【化8】



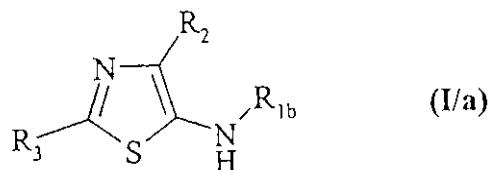
{ 式中、
R_{1b}は、式(I)において定義された通りである。 }
により表される一級アミンとを使用して以下の式(VII)：

【化9】



{ 式中、
R_{1b}、R₂及びR₃は、本明細書において先に定義した通りである。 }
により表される化合物を得ること；
式(VII)の化合物を、例えば、ピリジン、のような塩基性溶媒中のLawesson's試薬で処理して、以下の式(I/a)：

【化10】



{式中、

R_{1b}、R₂及びR₃は、本明細書において先に定義された通りである。}

により表される、式(I)の化合物の特別な場合である化合物を得ること；

式(I/a)の化合物を、場合によりアルカリ溶媒の下で以下の式(VIII)：

【化11】

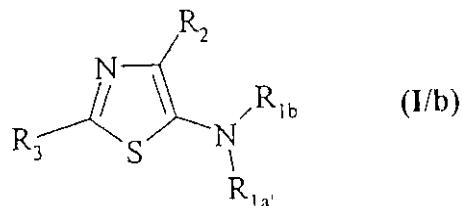


{式中、

R_{1a'}は、水素原子の定義以外は、式(I)の化合物中のR_{1a}基と同じ定義を有し、L₁は例えれば、いかなる制限も課さずに、塩素、臭素、ヨウ素、トシリル、トリフル、又はメシル基のような脱離基を表す。}

により表される化合物で処理し、以下の式(I/b)：

【化12】



{式中、

R_{1a'}、R_{1b}、R₂及びR₃は、本明細書中で先に定義されたとおりである。}

により表される、式(I)の特別な場合である化合物を得ること；及び

式(I/a)及び(I/b)により表される化合物が本発明の化合物を構成し、それらは慣用の精製技術によって、適宜、精製され、適宜、慣用の分離技術によって別々の異性体に分離され、適宜、薬剤として許容可能な酸又は塩基によってそれらの付加塩に、又はそれらの窒素酸化物に変換される；

を含む、前記方法にも関する。