

【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2月21日(2008.2.21)

【公表番号】特表2007-519633(P2007-519633A)

【公表日】平成19年7月19日(2007.7.19)

【年通号数】公開・登録公報2007-027

【出願番号】特願2006-547521(P2006-547521)

【国際特許分類】

C 0 7 C 237/24	(2006.01)
A 6 1 P 43/00	(2006.01)
A 6 1 P 29/00	(2006.01)
A 6 1 P 37/00	(2006.01)
A 6 1 P 19/02	(2006.01)
A 6 1 K 31/16	(2006.01)
A 6 1 K 31/4402	(2006.01)
A 6 1 K 31/4406	(2006.01)
A 6 1 K 31/4725	(2006.01)
A 6 1 K 31/472	(2006.01)
A 6 1 K 31/4375	(2006.01)
A 6 1 K 31/444	(2006.01)
A 6 1 K 31/426	(2006.01)
A 6 1 K 31/36	(2006.01)
A 6 1 K 31/536	(2006.01)
A 6 1 P 37/08	(2006.01)
A 6 1 P 9/10	(2006.01)
A 6 1 P 31/18	(2006.01)
C 0 7 D 213/38	(2006.01)
C 0 7 D 217/06	(2006.01)
C 0 7 D 405/12	(2006.01)
C 0 7 D 471/04	(2006.01)
C 0 7 D 277/20	(2006.01)
C 0 7 D 277/42	(2006.01)
C 0 7 D 317/58	(2006.01)
C 0 7 D 265/16	(2006.01)
C 0 7 C 317/32	(2006.01)
C 0 7 C 323/32	(2006.01)

【F I】

C 0 7 C 237/24	C S P
A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 K 31/16	
A 6 1 K 31/4402	
A 6 1 K 31/4406	
A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/472	
A 6 1 K 31/4375	

A 6 1 K 31/444
 A 6 1 K 31/426
 A 6 1 K 31/36
 A 6 1 K 31/536
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 9/10 1 0 1
 A 6 1 P 31/18
 C 0 7 D 213/38
 C 0 7 D 217/06
 C 0 7 D 405/12
 C 0 7 D 471/04 1 1 2 Z
 C 0 7 D 277/42
 C 0 7 D 317/58
 C 0 7 D 265/16
 C 0 7 C 317/32
 C 0 7 C 323/32

【手続補正書】

【提出日】平成19年12月28日(2007.12.28)

【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

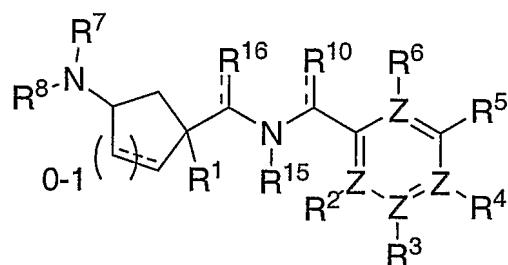
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式Iの化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および個々のジアステレオマー。

【化1】



I

[式中、

Zは、NまたはCであって、2個以下のZがNであり；

R¹は、-C₁-₆アルキル、-C₀-₆アルキル-O-C₁-₆アルキル、-C₀-₆アルキル-S-C₁-₆アルキル、-C₀-₆アルキル-SO₂-C₁-₆アルキル、-C₀-₆アルキル-SO-C₁-₆アルキル、-C₀-₆アルキル-SO₂-NR¹²、-C₀-₆アルキル、-(C₀-₆アルキル)-(C₃-₇シクロアルキル)-(C₀-₆アルキル)、ヒドロキシ、複素環、-CN、-NR¹²R¹²、-NR¹²COR¹³、-NR¹²SO₂R¹⁴、-COR¹¹、-CONR¹²R¹²およびフェニルから選択され；アルキルおよびシクロアルキルは未置換であるか独立にハロ、ヒドロキシ、-O-C₁-₃アルキル、トリフルオロメチル、C₁-₃アルキル、-O-C₁-₃アルキル、-COR¹¹、-SO₂R¹⁴、-NHCOR¹⁵、-NHSO₂CH₃、複素環、=Oおよび-CNから選択される1~7個の置換基で置換されており；フェニルおよび複素

環は独立に、未置換であるか独立にハロ、ヒドロキシ、C₁～₃アルキル、C₁～₃アルコキシ、トリフルオロメチルおよびNHCOR¹～⁵から選択される1～3個の置換基で置換されており；

R²に結合したZがNである場合にはR²は酸素であるか非存在であり、R²に結合したZがCである場合にはR²は水素、1～3個のフッ素で置換されていても良いC₁～₃アルキル、1～3個のフッ素で置換されていても良い-O-C₁～₃アルキル、ヒドロキシ、塩素、フッ素、臭素およびフェニルから選択され；

R³に結合したZがNである場合にはR³は酸素であるか非存在であり、R³に結合したZがCである場合にはR³は水素、ヒドロキシ、ハロ、C₁～₃アルキルから選択され；前記アルキルは未置換であるか独立にフッ素、ヒドロキシおよび-COR¹～¹、-NR¹～²R¹～²、-COR¹～¹、-CONR¹～²R¹～²、-NR¹～²COR¹～³、-OCONR¹～²R¹～²、-NR¹～²CONR¹～²R¹～²、-複素環、-CN、-NR¹～²-SO₂-NR¹～²R¹～²、-NR¹～²-SO₂-R¹～⁴、-SO₂-NR¹～²R¹～²およびニトロから選択される1～6個の置換基で置換されており；

R⁴に結合したZがNである場合にはR⁴は酸素であるか非存在であり、R⁴に結合したZがCである場合にはR⁴は水素、1～3個のフッ素で置換されていても良いC₁～₃アルキル、1～3個のフッ素で置換されていても良い-O-C₁～₃アルキル、ヒドロキシ、塩素、フッ素、臭素およびフェニルから選択され；

R⁵は、C₁～₆アルキル（アルキルは未置換であるかフッ素およびヒドロキシルから選択される1～6個の置換基で置換されている。）、-O-C₁～₆アルキル（アルキルは未置換であるか1～6個のフッ素で置換されている。）、-CO-C₁～₆アルキル（アルキルは未置換であるか1～6個のフッ素で置換されている。）、-S-C₁～₆アルキル（アルキルは未置換であるか1～6個のフッ素で置換されている。）、ピリジル（未置換であるかハロ、トリフルオロメチル、C₁～₄アルキルおよびCOR¹～¹から選択される1以上の置換基で置換されている。）、フッ素、塩素、臭素、-C₄～₆シクロアルキル、-O-C₄～₆シクロアルキル、フェニル（未置換であるかハロ、トリフルオロメチル、C₁～₄アルキルおよびCOR¹～¹から選択される1以上の置換基で置換されている。）、-O-フェニル（未置換であるかハロ、トリフルオロメチル、C₁～₄アルキルおよびCOR¹～¹から選択される1以上の置換基で置換されている。）、-C₃～₆シクロアルキル（アルキルは未置換であるか1～6個のフッ素で置換されている。）、-O-C₃～₆シクロアルキル（アルキルは未置換であるか1～6個のフッ素で置換されている。）、-複素環、-CNおよび-COR¹～¹から選択され；

R⁶に結合したZがNである場合にはR⁶は酸素であるか非存在であり、R⁶に結合したZがCである場合にはR⁶は水素、1～3個のフッ素で置換されていても良いC₁～₃アルキル、1～3個のフッ素で置換されていても良い-O-C₁～₃アルキル、ヒドロキシ、塩素、フッ素、臭素およびフェニルから選択され；

R⁷は、水素、C₁～₈アルキル（未置換であるかヒドロキシ、ハロ、-O-C₁～₆アルキル、-CN、-NR¹～²R¹～²、-NR¹～²COR¹～³、-NR¹～²SO₂R¹～⁴、-COR¹～¹、-CONR¹～²R¹～²、フェニルおよび複素環から選択される1～6個の置換基で置換されており、前記アルキル、フェニルおよび複素環は未置換であるかハロ、ヒドロキシ、C₁～₃アルキル、C₁～₃アルコキシ、-CO₂H、-CO₂-C₁～₆アルキルおよびトリフルオロメチルから選択される1～3個の置換基で置換されている）および-SO₂C₁～₆アルキル（未置換であるかヒドロキシ、ハロ、-O-C₁～₆アルキル、CN、-NR¹～²R¹～²、-NR¹～²COR¹～³、-NR¹～²SO₂R¹～⁴、-COR¹～¹、-CONR¹～²R¹～²、フェニルおよび複素環から選択される1～6個の置換基で置換されており、前記アルキル、フェニルおよび複素環は未置換であるかハロ、ヒドロキシ、C₁～₃アルキル、C₁～₃アルコキシ、-CO₂H、-CO₂-C₁～₆アルキルおよびトリフルオロメチルから選択される1～3個の置換基で置換されている。）から選択され；

R⁸は、C₁～₁₀アルキル、-SO₂C₁～₁₀アルキル、ピリジルまたはフェニル

から選択され；これらは未置換であるかヒドロキシ、ハロ、-O-C₁₋₆アルキル、-S-C₁₋₆アルキル、CN、-NR¹⁻²R¹⁻²、-NR¹⁻²COR¹⁻³、-NR¹⁻²S_{O₂}R¹⁻⁴、-COR¹⁻¹、-CONR¹⁻²R¹⁻²、-SO₂R¹⁻⁴、複素環、=O(酸素が二重結合を介して結合している。)、フェノキシおよびフェニルから選択される1~5個の置換基で置換されており；前記アルキル、フェニル、フェノキシおよび複素環は、未置換であるかハロ、ヒドロキシ、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、-COR¹⁻¹、-CN、-NR¹⁻²R¹⁻²、-SO₂R¹⁻⁴、-NR¹⁻²COR¹⁻³、-NR¹⁻²S_{O₂}R¹⁻⁴および-CONR¹⁻²R¹⁻²から選択される1~3個の置換基で置換されており；前記アルキルおよびアルコキシは、1~5個のフッ素で置換されていても良く；

R¹⁻⁰およびR¹⁻⁶は独立に、=O、水素、フェニル、C₁₋₃アルキル(未置換であるか以下の置換基：-COR¹⁻¹、ヒドロキシ、フッ素、塩素および-O-C₁₋₃アルキルのうちの1~6個で置換されている。)から選択され；

R¹⁻¹は独立に、ヒドロキシ、水素、C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆アルキル、ベンジル、フェニル、C₃₋₆シクロアルキルから選択される；前記アルキル、フェニル、ベンジルおよびシクロアルキル基は、未置換であるか独立にハロ、ヒドロキシ、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₆アルキルおよびトリフルオロメチルから選択される1~3個の置換基で置換されており；

R¹⁻²は、水素、C₁₋₆アルキル、ベンジル、フェニル、C₃₋₆シクロアルキルから選択され；前記アルキル、フェニル、ベンジルおよびシクロアルキル基は、未置換であるか独立にハロ、ヒドロキシ、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₆アルキルおよびトリフルオロメチルから選択される1~3個の置換基で置換されており；

R¹⁻³は、水素、C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆アルキル、ベンジル、フェニル、C₃₋₆シクロアルキルから選択され；前記アルキル、フェニル、ベンジルおよびシクロアルキル基は、未置換であるか独立にハロ、ヒドロキシ、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₆アルキルおよびトリフルオロメチルから選択される1~3個の置換基で置換されており；

R¹⁻⁴は、ヒドロキシ、C₁₋₆-アルキル、-O-C₁₋₆アルキル、ベンジル、フェニル、C₃₋₆シクロアルキルから選択され；前記アルキル、フェニル、ベンジルおよびシクロアルキル基は、未置換であるか独立にハロ、ヒドロキシ、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、-CO₂H、-CO₂-C₁₋₆アルキルおよびトリフルオロメチルから選択される1~3個の置換基で置換されており；

R¹⁻⁵は、水素およびC₁₋₃アルキルから選択され；

またはR²およびR¹⁻⁵が一体となって、-CH₂(CR¹⁻⁷R¹⁻⁷)₁₋₃-、-CH₂NR¹⁻⁸-、-NR¹⁻⁸-CR¹⁻⁷R¹⁻⁷-、-CR¹⁻⁷R¹⁻⁷O-、-CR¹⁻⁷R¹⁻⁷SO₂-、-CR¹⁻⁷R¹⁻⁷SO-、-CR¹⁻⁷R¹⁻⁷S-、-CR¹⁻⁷R¹⁻⁷-および-NR¹⁻⁸-から選択される連結基(連結基の左側がR¹⁻⁵でのアミド窒素に結合している。)を有する炭素環または複素環を形成してあり；

R¹⁻⁷は、水素、ヒドロキシ、ハロおよびC₁₋₃アルキルから選択され；前記アルキルは、未置換であるか独立にフッ素およびヒドロキシ、-NR¹⁻²R¹⁻²、COR¹⁻¹、-CONR¹⁻²R¹⁻²、-NR¹⁻²COR¹⁻³、-OCONR¹⁻²R¹⁻²、-NR¹⁻²C_ONR¹⁻²R¹⁻²、-複素環、-CN、-NR¹⁻²-SO₂-NR¹⁻²R¹⁻²、-NR¹⁻²-SO₂-R¹⁻⁴、-SO₂-NR¹⁻²R¹⁻²および=Oから選択される1~6個の置換基で置換されており；1個のR¹⁻⁷が二重結合を介して環に連結されている場合、同じ位置の他のR¹⁻⁷は非存在であり；

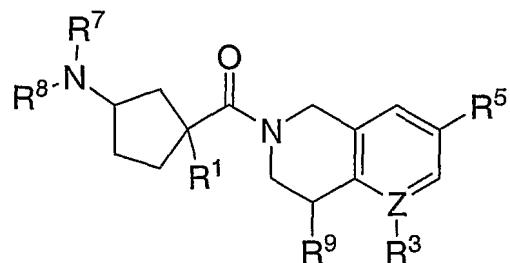
R¹⁻⁸は、水素、C₁₋₃アルキル(未置換であるか独立にフッ素およびヒドロキシ、COR¹⁻³、SO₂R¹⁻⁴およびSO₂NR¹⁻²R¹⁻²から選択される1~6個の置換基で置換されている。)から選択され；

点線は存在しても良い結合を表す。]

【請求項2】

下記式 I a の請求項 1 に記載の化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および個々のジアステレオマー。

【化 2】



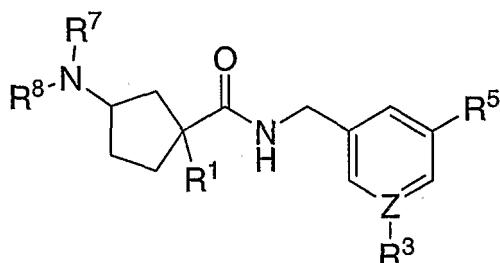
Ia

[式中、R⁹は、水素、ヒドロキシ、C₁～₃アルキル（未置換であるか独立にフッ素およびヒドロキシから選択される1～6個の置換基で置換されている）、-COR¹～¹、-CONR¹～²R¹～²、-NR¹～²COR¹～¹、-NR¹～²-SO₂-R¹～⁴、-SO₂-NR¹～²R¹～²および=Oから選択され；R⁹は二重結合を介して環に連結されている。]

【請求項 3】

下記式 I b の請求項 1 に記載の化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および個々のジアステレオマー。

【化 3】

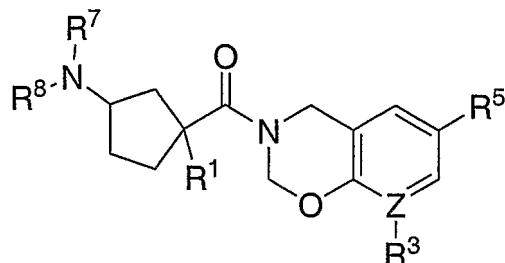


Ib

【請求項 4】

下記式 I c の請求項 1 に記載の化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および個々のジアステレオマー。

【化 4】

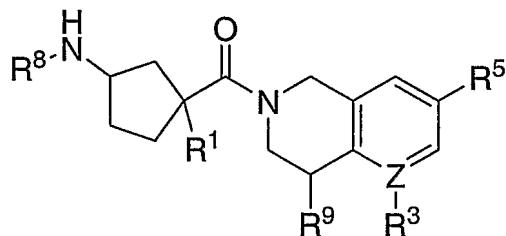


Ic

【請求項 5】

下記式 I d の請求項 1 に記載の化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および個々のジアステレオマー。

【化5】

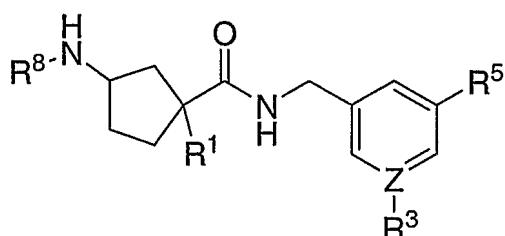


Id

【請求項6】

下記式Ieの請求項1に記載の化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および個々のジアステレオマー。

【化6】

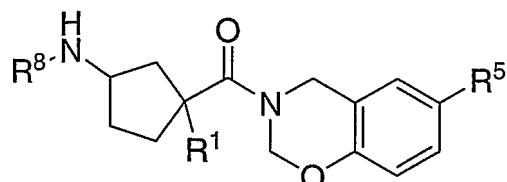


Ie

【請求項7】

下記式Ifの請求項1に記載の化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および個々のジアステレオマー。

【化7】



If

【請求項8】

R^1 が $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{0-6}$ アルキル- $O-C_{1-6}$ アルキルおよび $-(C_{0-6}$ アルキル)- $(C_{3-7}$ シクロアルキル)- $(C_{0-6}$ アルキル)から選択され：前記アルキルおよび前記シクロアルキルは、未置換であるか独立にハロ、ヒドロキシ、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、トリフルオロメチル、 C_{1-3} アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-COR^{1-1}$ 、 $-CN$ 、 $-NR^{1-2}R^{1-2}$ および $-CONR^{1-2}R^{1-2}$ から選択される1~7個の置換基で置換されている請求項1に記載の化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および個々のジアステレオマー。

【請求項9】

R^1 が、

未置換であるか独立にハロ、ヒドロキシ、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、トリフルオロメチルおよび $-COR^{1-1}$ から選択される1~6個の置換基で置換されている $-C_{1-6}$ アルキル、

未置換であるか独立にハロ、トリフルオロメチルおよび $-COR^{1-1}$ から選択される1

~ 6 個の置換基で置換されている - C₀ -₆ アルキル - O - C₁ -₆ アルキル、未置換であるか独立にハロ、ヒドロキシ、- O - C₁ -₃ アルキル、トリフルオロメチルおよび - C O R¹ から選択される 1 ~ 7 個の置換基で置換されている - (C₃ -₅ シクロアルキル) - (C₀ -₆ アルキル)

から選択される請求項 1 に記載の化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および個々のジアステレオマー。

【請求項 1 0】

R¹ が、未置換であるかヒドロキシルおよびフッ素から選択される 1 ~ 6 個の置換基で置換された C₁ -₆ アルキルである請求項 1 に記載の化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および個々のジアステレオマー。

【請求項 1 1】

R¹ が、- C H (C H₃)₂ 、- C H (O H) C H₃ および - C H₂ C F₃ から選択される請求項 1 に記載の化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および個々のジアステレオマー。

【請求項 1 2】

R¹ が、未置換であるか N H C O R¹ -⁵ で置換されているチアゾリルから選択される請求項 1 に記載の化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および個々のジアステレオマー。

【請求項 1 3】

R² に結合した Z が C である請求項 1 に記載の化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および個々のジアステレオマー。

【請求項 1 4】

R² が水素であるか、R² と R¹ -⁵ が - C H₂ - C H₂ - または - C H₂ - O - によって連結されている請求項 1 に記載の化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および個々のジアステレオマー。

【請求項 1 5】

R³ に結合した Z が N であり、R³ が非存在であるか O である請求項 1 に記載の化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および個々のジアステレオマー。

【請求項 1 6】

R³ に結合した Z が N であり、R³ が非存在である請求項 1 に記載の化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および個々のジアステレオマー。

【請求項 1 7】

R³ に結合した Z が C であり； R³ が、水素、ハロ、ヒドロキシ、C₁ -₃ アルキルから選択され； 前記アルキルが未置換であるか独立にフッ素およびヒドロキシ、- C O R¹ -⁵ 、- C O N R¹ -² R¹ -² 、- 複素環、- N R¹ -² - S O₂ - N R¹ -² R¹ -² 、- N R¹ -² - S O₂ - R¹ -⁴ 、- S O₂ - N R¹ -² R¹ -² 、- ニトロおよび - N R¹ -² R¹ -² から選択される 1 ~ 6 個の置換基で置換されている請求項 1 に記載の化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および個々のジアステレオマー。

【請求項 1 8】

R³ に結合した Z が C であり、R³ が水素である請求項 1 に記載の化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および個々のジアステレオマー。

【請求項 1 9】

R⁴ に結合した Z が C である請求項 1 に記載の化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および個々のジアステレオマー。

【請求項 2 0】

R⁴ が水素である請求項 1 に記載の化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および個々のジアステレオマー。

【請求項 2 1】

R⁵ が 1 ~ 6 個のフッ素で置換された C₁ -₆ アルキル、1 ~ 6 個のフッ素で置換された - O - C₁ -₆ アルキル、塩素、臭素およびフェニルから選択される請求項 1 に記載の

化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および個々のジアステレオマー。

【請求項 2 2】

R^5 がトリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、塩素、臭素およびフェニルから選択される請求項 1 に記載の化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および個々のジアステレオマー。

【請求項 2 3】

R^5 がトリフルオロメチルである請求項 1 に記載の化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および個々のジアステレオマー。

【請求項 2 4】

R^6 に結合した Z が C である請求項 1 に記載の化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および個々のジアステレオマー。

【請求項 2 5】

R^6 が水素である請求項 1 に記載の化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および個々のジアステレオマー。

【請求項 2 6】

R^7 が水素またはメチルである請求項 1 に記載の化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および個々のジアステレオマー。

【請求項 2 7】

R^7 が水素である請求項 1 に記載の化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および個々のジアステレオマー。

【請求項 2 8】

R^8 が、ヒドロキシで置換されても良い C_{1-8} アルキル、1 ~ 6 個のフッ素で置換された C_{1-6} アルキル、-COR^{1,1} で置換された C_{1-6} アルキル、ベンジル（未置換であるかヒドロキシ、メトキシ、塩素、フッ素、-COR^{1,1}、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている。）、-CH₂-ピリジル（未置換であるかヒドロキシ、メトキシ、塩素、フッ素、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている。）から選択される請求項 1 に記載の化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および個々のジアステレオマー。

【請求項 2 9】

R^9 がヒドロキシ、水素、=O（ R^9 は二重結合を介して環に連結されている。）から選択される請求項 1 に記載の化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および個々のジアステレオマー。

【請求項 3 0】

R^9 が水素である請求項 1 に記載の化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および個々のジアステレオマー。

【請求項 3 1】

R^{10} が水素である請求項 1 に記載の化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および個々のジアステレオマー。

【請求項 3 2】

R^{15} が水素であるか R^2 に連結されている請求項 1 に記載の化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および個々のジアステレオマー。

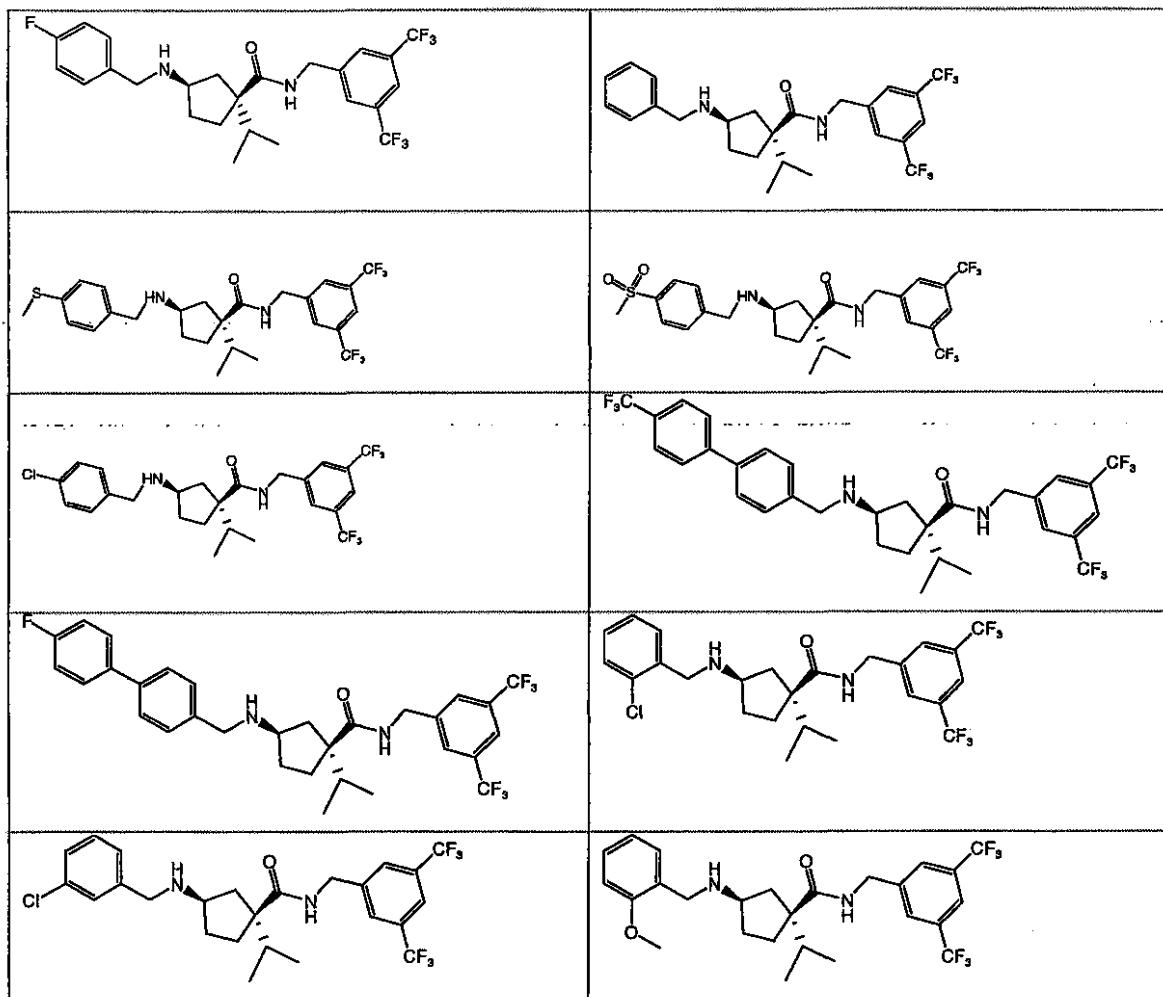
【請求項 3 3】

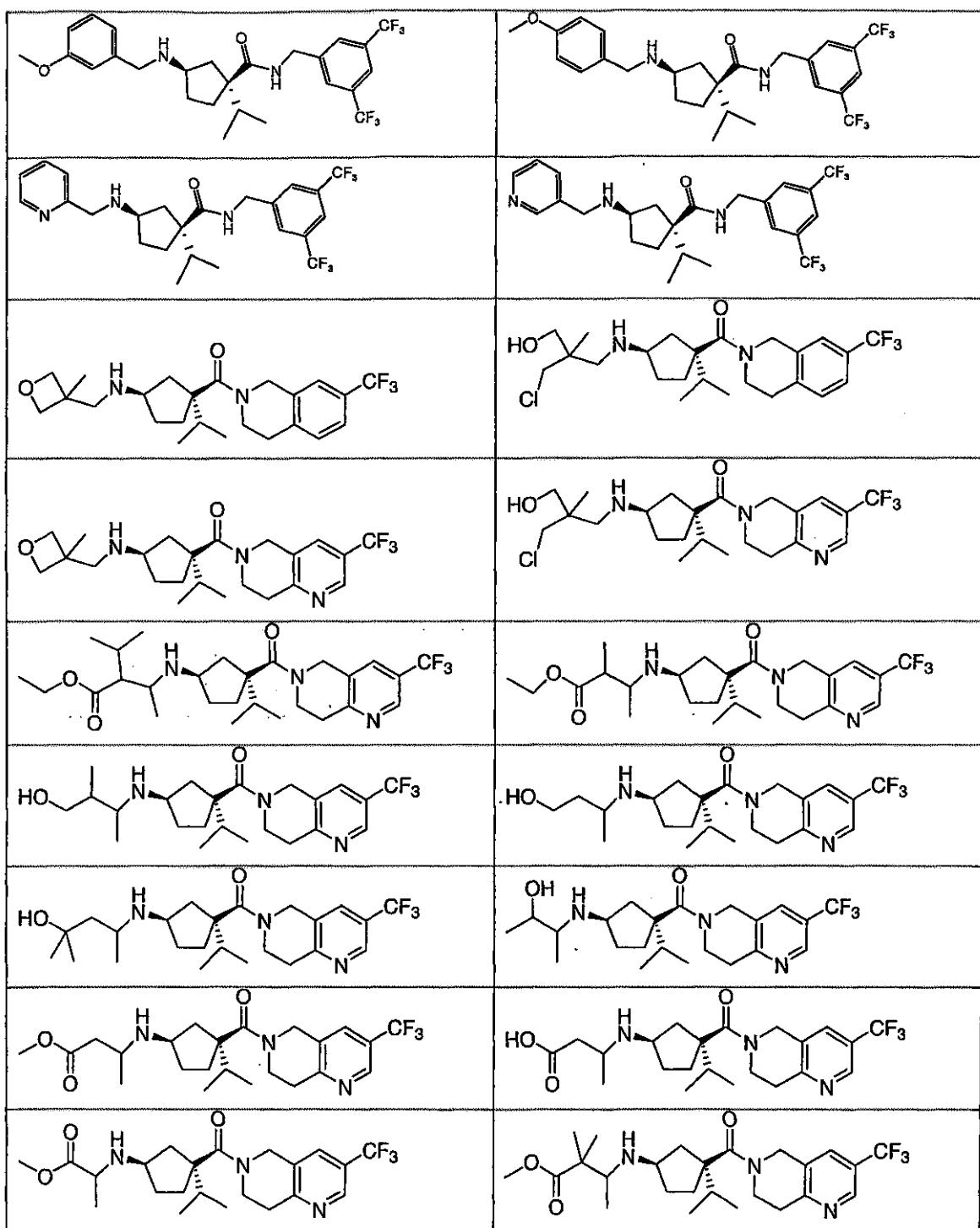
R^{16} がである請求項 1 に記載の化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および個々のジアステレオマー。

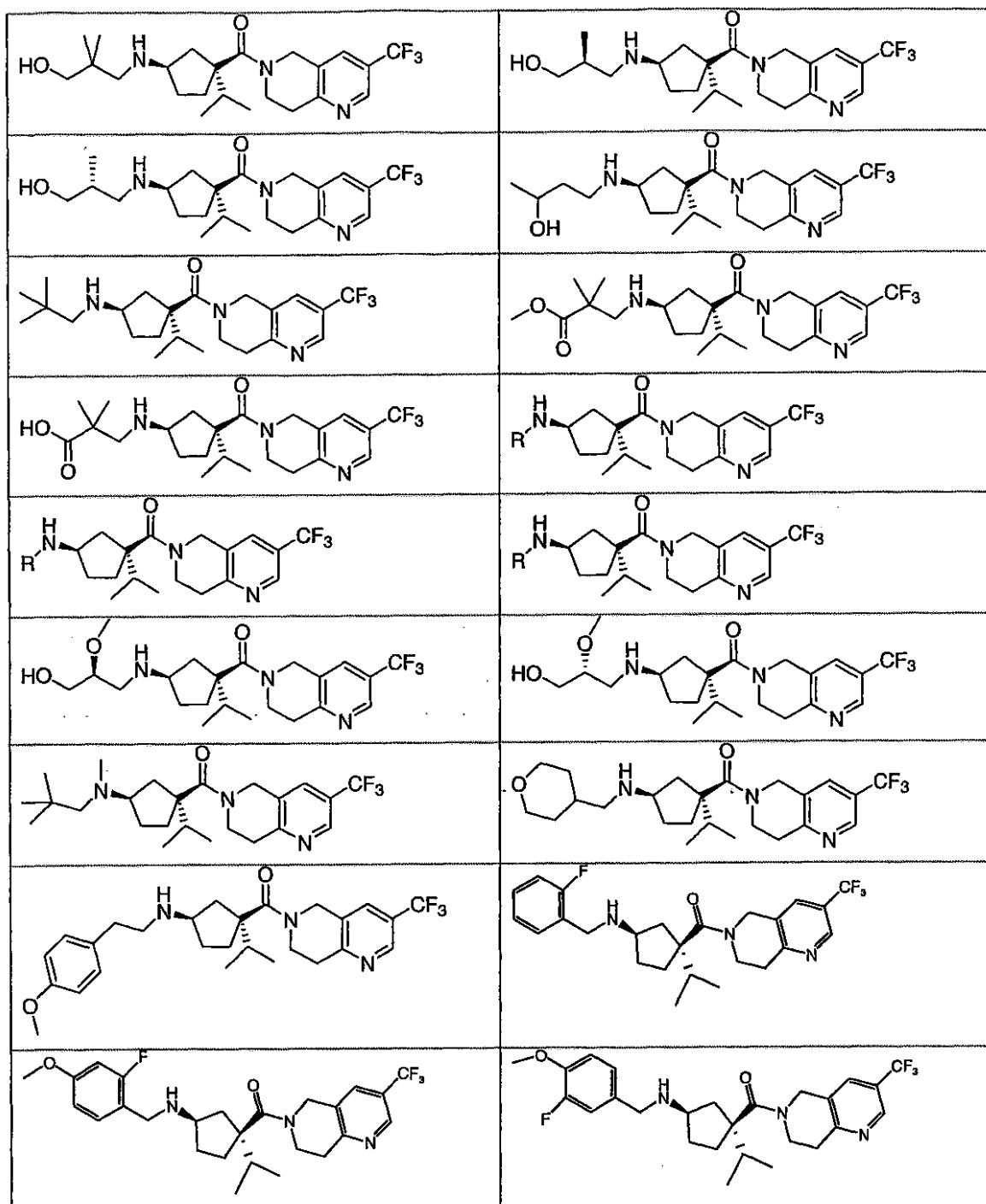
【請求項 3 4】

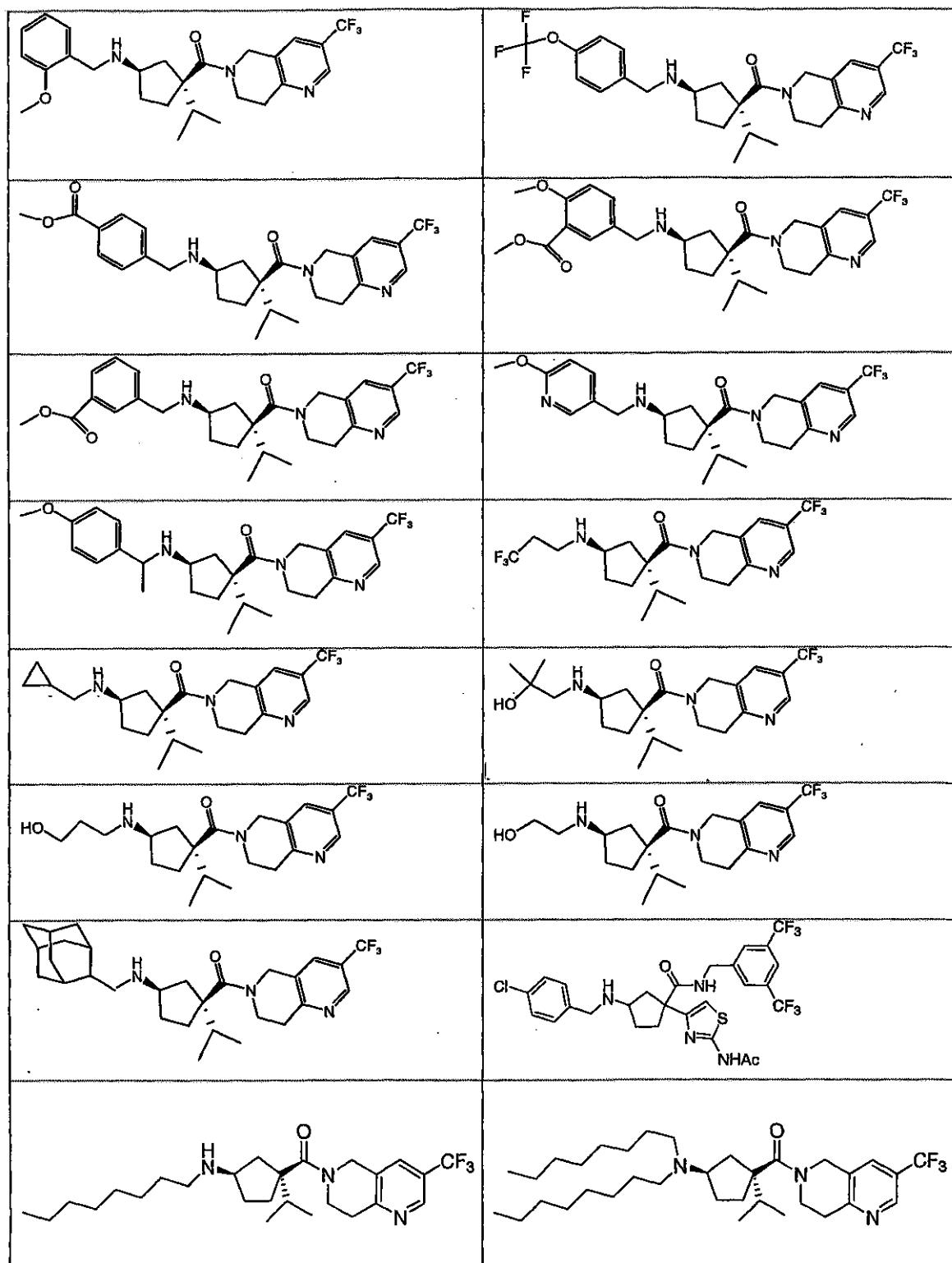
下記のものから選択される化合物ならびに該化合物の製薬上許容される塩および個々のジアステレオマー。

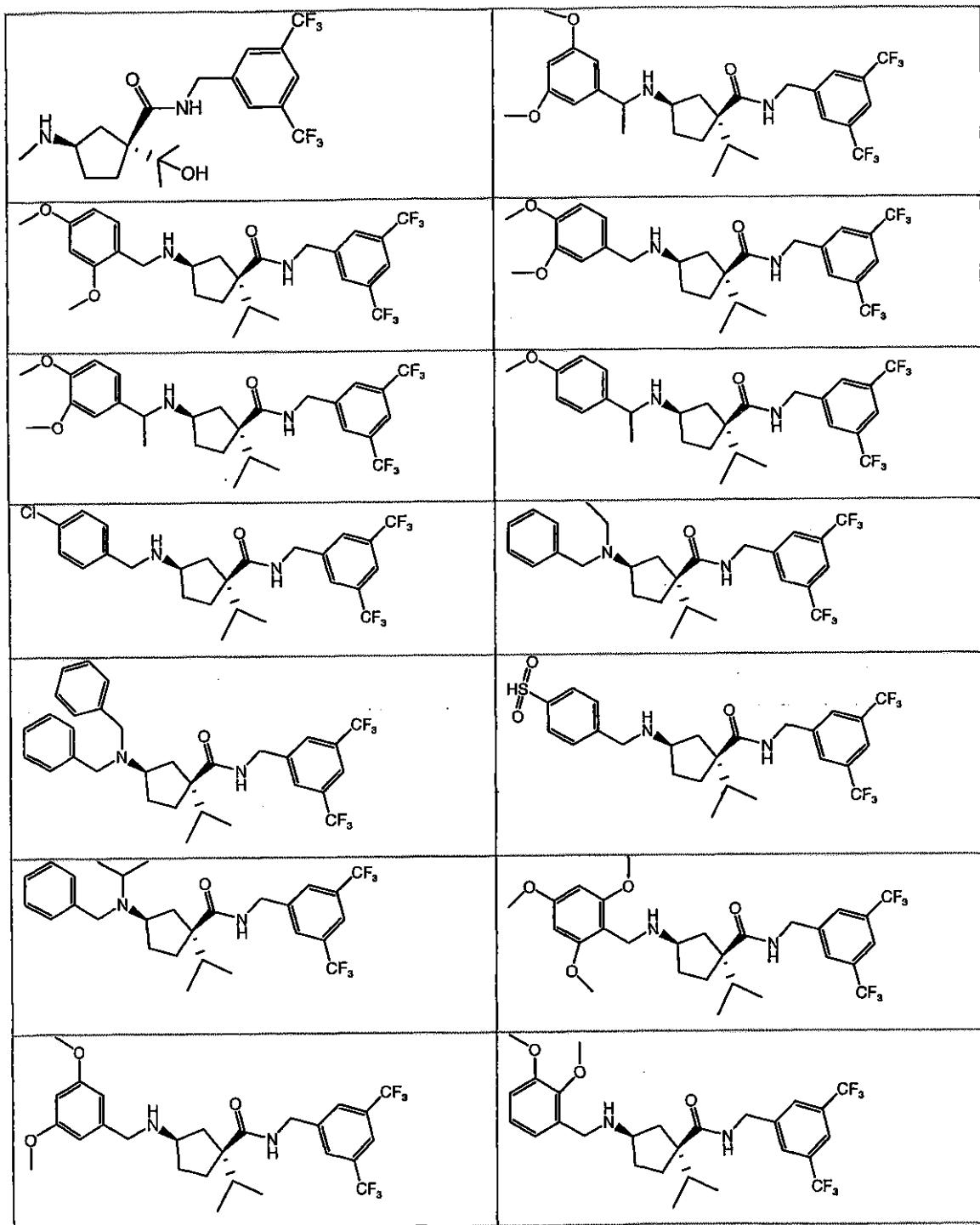
【表1】

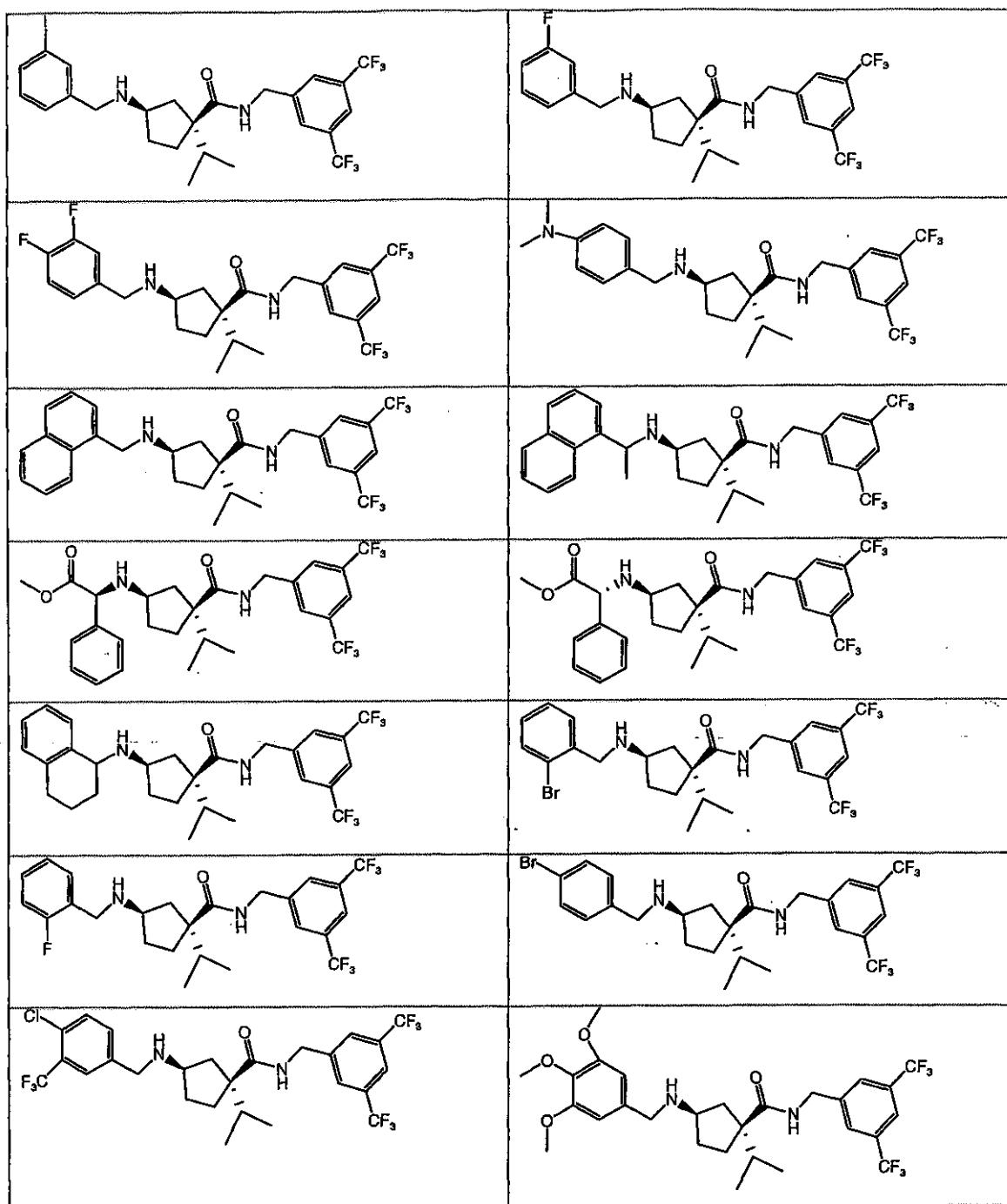


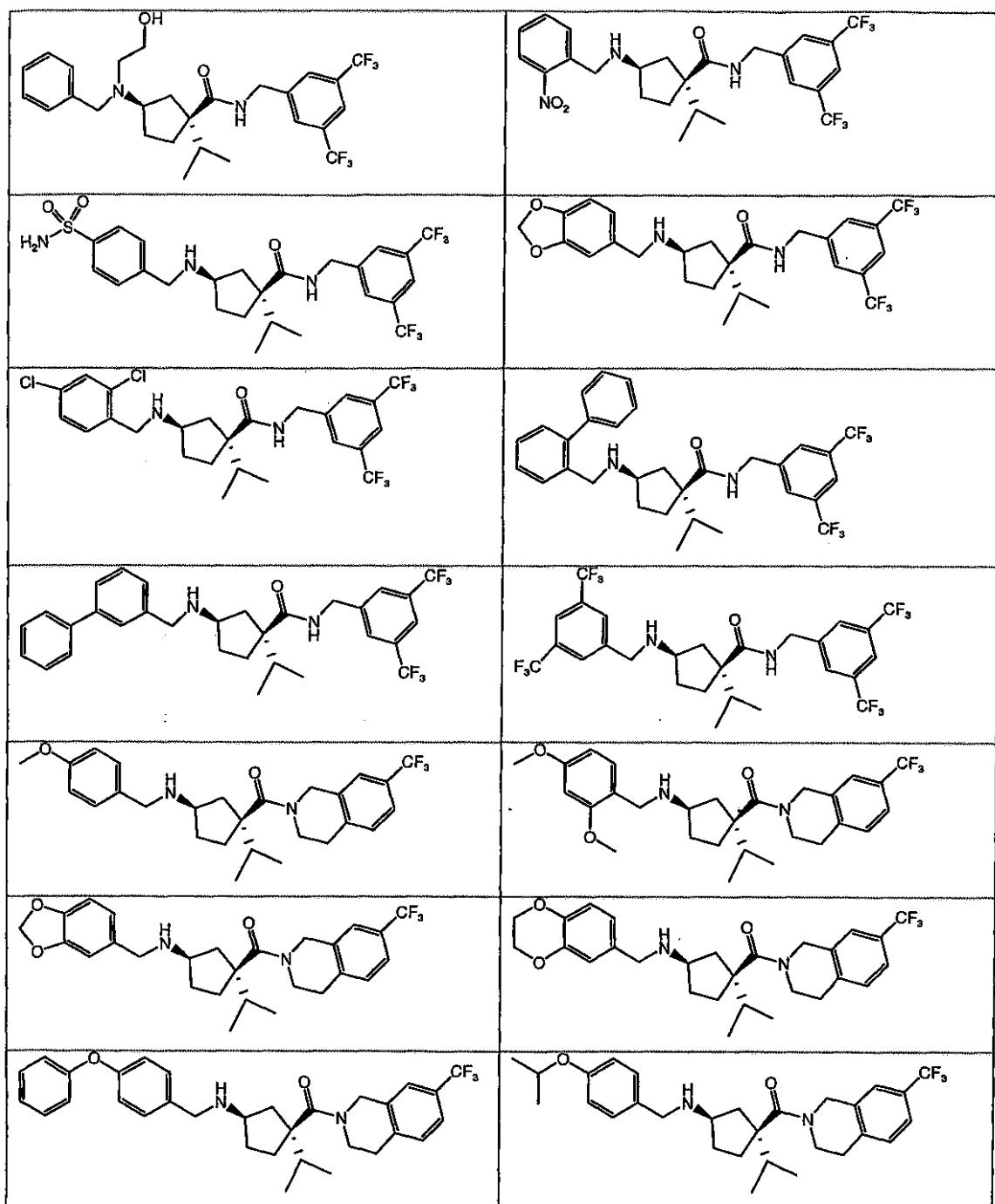


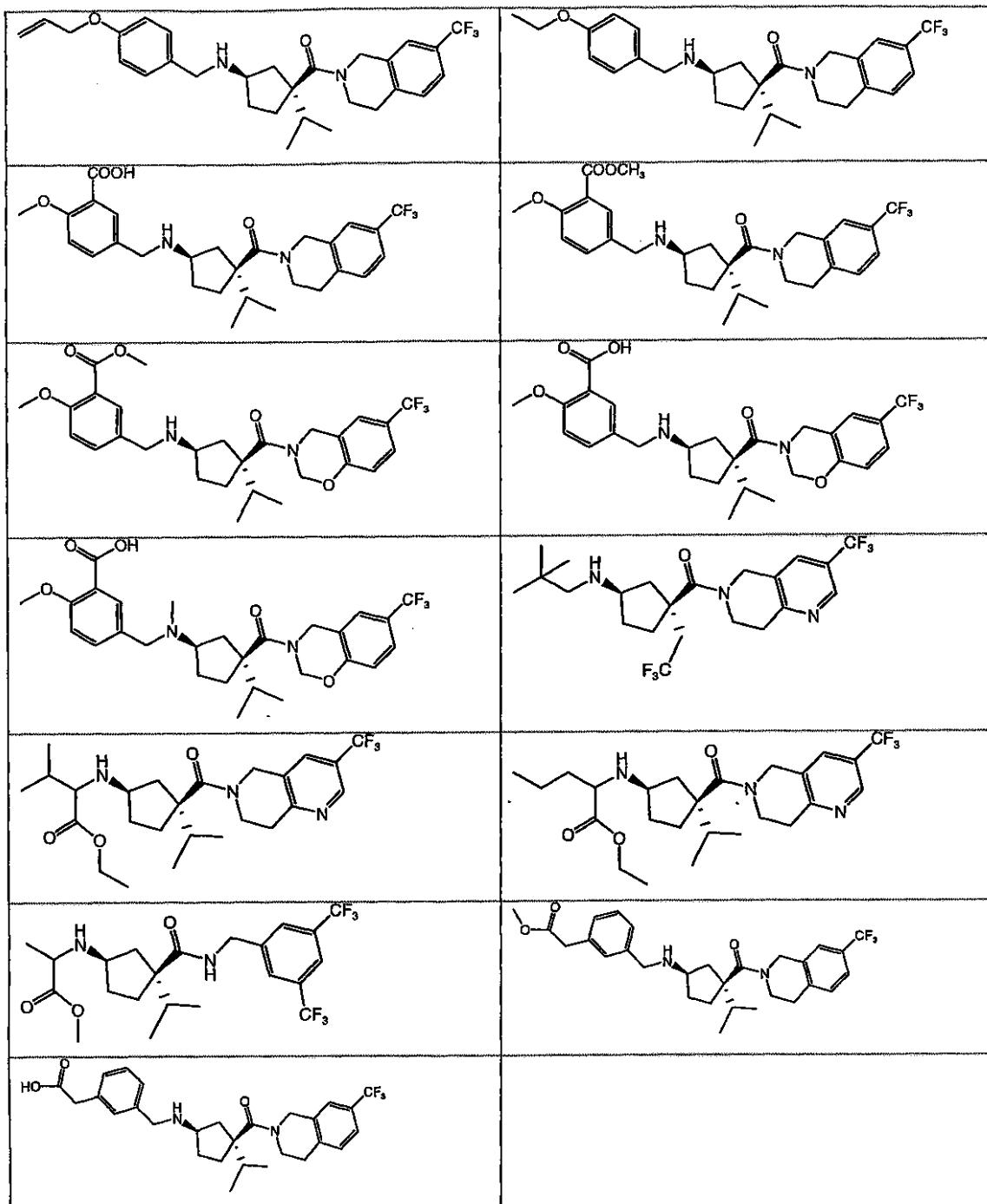












【請求項 3 5】

不活性担体および請求項 1 に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 3 6】

有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与する段階を有する、哺乳動物でのケモカイン受容体活性の調節方法。

【請求項 3 7】

患者に対して有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与する段階を有する、炎症性および免疫調節性の障害または疾患の治療、改善、管理またはリスク低下方法。

【請求項 3 8】

患者に対して有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与する段階を有する、関節リウマチの治療、改善、管理またはリスク低下方法。