

【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1月12日(2006.1.12)

【公表番号】特表2005-507390(P2005-507390A)

【公表日】平成17年3月17日(2005.3.17)

【年通号数】公開・登録公報2005-011

【出願番号】特願2003-528813(P2003-528813)

【国際特許分類】

C 0 7 D	475/06	(2006.01)
A 6 1 K	31/519	(2006.01)
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/02	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/18	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)

【F I】

C 0 7 D	475/06
A 6 1 K	31/519
A 6 1 K	31/5377
A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	11/02
A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	17/02
A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/28

A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 31/18
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 37/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 43/00 1 2 3

【手続補正書】

【提出日】平成17年8月5日(2005.8.5)

【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

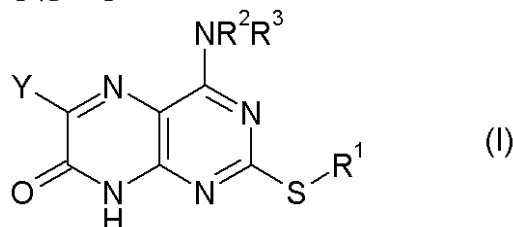
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物またはインビボで加水分解可能なエステル：

【化1】



ただし、式中、

R^1 は $C_3 - C_7$ 炭素環状、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニル基を表し、そのそれぞれがハロゲン原子、 $-OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-COOR^7$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、アリーールまたはヘテロアリーール基から独立して選択される1個以上の置換基により任意に置換されていてもよく、該置換基の后者の2つはそれぞれ自体、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 $-OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-COOR^7$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 $C_1 - C_6$ アルキルまたはトリフルオロメチル基から独立して選択される1個以上の置換基により任意に置換されていてもよい；

R^2 および R^3 はそれぞれ独立して水素原子、または $C_3 - C_7$ 炭素環状、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニル基を表し、后者の4つの基は以下の群から独立して選択される1個以上の置換基により任意に置換されていてもよい：

(a) ハロゲン原子、 $-OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-COOR^7$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ ；

(b) O、S、 NR^8 から選択される1個以上の原子を任意に含む3～8員環であって、それぞれ自体が $C_1 - C_3$ - アルキルまたはハロゲンにより任意に置換されている環；または

(c) それぞれがハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 $-OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 $C_1 - C_6$ アルキルおよびトリフルオロメチル基から独立して選択される1個以上の置換基により任意に置換されていてもよいアリーール基またはヘテロアリーール基；

R^4 は水素または $C_1 - C_6$ アルキル基を表し、後者はハロゲン原子、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^5R^6$ 、またはアリール基またはヘテロアリール基(後者の2つはハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 $C_1 - C_6$ アルキルおよびトリフルオロメチル基から独立して選択される1個以上の置換基により任意に置換されていてもよい)から独立して選択される1個以上の置換基により任意に置換されていてもよい; または R^4 はハロゲン原子、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^5R^6$ 、またはアリール基またはヘテロアリール基を表し、後者の2つはハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 $C_1 - C_6$ アルキルおよびトリフルオロメチル基から独立して選択される1個以上の置換基により任意に置換されていてもよい;

R^5 および R^6 は独立して水素原子または $C_1 - C_6$ アルキルまたはフェニル基またはヘテロアリール基を表し、後者の3つはハロゲン原子、フェニル、 $-OR^{14}$ および $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-CONR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{15}COR^{16}$ 、 $-SONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}SO_2R^{16}$ から独立して選択される1個以上の置換基により任意に置換されていてもよい;

または

R^5 および R^6 はそれらが結合する窒素原子とともにさらに酸素および窒素原子から選択されるヘテロ原子を任意に含む4員ないし7員の飽和ヘテロ環状環系を形成し、該環系はフェニル、 $-OR^{14}$ 、 $-COOR^{14}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-CONR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{15}COR^{16}$ 、 $-SONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}SO_2R^{16}$ または $C_1 - C_6$ アルキルから独立して選択される1個以上の置換基により任意に置換されていてもよく、これら置換基はそれ自体がハロゲン原子および $-NR^{15}R^{16}$ および $-OR^{17}$ 基から独立して選択される1個以上の置換基により任意に置換されていてもよい; R^{10} は $C_1 - C_6$ - アルキルまたはフェニル基を表し、両者はハロゲン原子、フェニル、 $-OR^{17}$ および $-NR^{15}R^{16}$ から独立して選択される1個以上の置換基により任意に置換されていてもよい;

Y は $NR^{20}R^{21}$ 、 OR^4 、 SR^4 、ヘテロアリール基または NR^5R^6 を表し、 R^5 および R^6 はそれらが結合する窒素原子とともにさらに酸素および窒素原子から選択されるヘテロ原子を任意に含む4員ないし7員の飽和ヘテロ環状環系を形成し、該環系はフェニル、 $-OR^{14}$ 、 $-COOR^{14}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-CONR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{15}COR^{16}$ 、 $-SONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}SO_2R^{16}$ または $C_1 - C_6$ アルキルから独立して選択される1個以上の置換基により任意に置換されていてもよく、これら置換基はそれ自体がハロゲン原子および $-NR^{15}R^{16}$ および $-OR^{17}$ 基から独立して選択される1個以上の置換基により任意に置換されていてもよい;

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ独立して水素原子または $C_1 - C_6$ アルキルまたはフェニル基を表す;

また、 R^{20} および R^{21} は R^2 および R^3 の定義と同意義である。

【請求項2】

R^1 が任意に置換基を有するベンジル基を表す請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R^1 が2個のハロゲン原子により置換されたベンジルを表す請求項2記載の化合物。

【請求項4】

R^2 および R^3 の一方が水素であり、他方が1個以上のヒドロキシ基により置換された $C_3 - C_4$ アルキルである請求項1ないし3のいずれかに記載の化合物。

【請求項5】

R^2 および R^3 の一方が水素であり、他方が $CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $CH(Et)CH_2OH$ 、 $C(CH_3)_2CH_2OH$ または $CH(CH_2OH)_2$ である請求項1ないし4のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項6】

R^2 および R^3 の一方が水素であり、他方が $CH(CH_3)CH_2OH$ である請求項 1 ないし 4 のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項 7】

(R) 異性体の形態にある請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

Y は $-NR^{20}R^{21}$ 、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、ヘテロアリール基または $-NR^5R^6$ を表し、 R^5 および R^6 はそれらが結合する窒素原子とともにさらに酸素および窒素原子から選択されるヘテロ原子を任意に含む 4 員ないし 7 員の飽和ヘテロ環状環系を形成し、該環系は $-OH$ 、 $-NH_2$ または $C_1 - C_4$ アルキルから独立して選択される 1 個以上の置換基により任意に置換されていてもよい請求項 1 ないし 7 のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項 9】

以下の化合物群から選択される請求項 1 記載の化合物：

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [(2 - ヒドロキシエチル)アミノ] - 4 - [[(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 7(8H) - プテリジノン；

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 6 - [(フェニルメチル)アミノ] - 7(8H) - プテリジノン；

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ - 4 - [[(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 6, 7 - プテリジンジオン；

6 - アミノ - 2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 7(8H) - プテリジノン；

2 - [[2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 6 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 7(8H) - プテリジノン；

2 - [[2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 6 - [(1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル)チオ] - 7(8H) - プテリジノン；

2 - [[2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 6 - メトキシ - 7(8H) - プテリジノン；

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 6 - [(3 - ピリジニルメチル)アミノ] - 7(8H) - プテリジノン；

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 6 - [(5 - メチル - 2 - フラニル)メチル]アミノ] - 7(8H) - プテリジノン；

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [(3R, 5S) - 3, 5 - ジメチル - 1 - ピペラジニル] - 4 - [[(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 7(8H) - プテリジノン；

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 6 - [メチル[(3 - メチル - 5 - イソオキサゾリル)メチル]アミノ] - 7(8H) - プテリジノン；

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 6 - [[2 - (2 - ピリミジニルアミノ)エチル]アミノ] - 7(8H) - プテリジノン；

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 6 - (4 - モルホリニル) - 7(8H) - プテリジノン；

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 6 - [[2 - (4 - モルホリニル)エチル]アミノ] - 7(8H) - プテリジノン；

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 6 - [(2 - メトキシエチル)アミノ] - 7 (8 H) - プテリジノン ;

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [(2 - フラニルメチル)アミノ] - 4 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 7 (8 H) - プテリジノン ;

6 - (1 - アゼチジニル) - 2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 7 (8 H) - プテリジノン ;

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 6 - [(5 - メチルピラジニル)メチル]アミノ] - 7 (8 H) - プテリジノン ;

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [(2 - (2 - フラニル)エチル)アミノ] - 4 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 7 (8 H) - プテリジノン ;

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 6 - [(3 - (4 - モルホリニル)プロピル]アミノ] - 7 (8 H) - プテリジノン ;

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 6 - [(3 - メチル - 5 - イソオキサゾリル)]メチル]アミノ] - 7 (8 H) - プテリジノン ;

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 6 - [(3 S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル] - 7 (8 H) - プテリジノン ;

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [(2 - フラニルメチル)チオ] - 4 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 7 (8 H) - プテリジノン ;

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 6 - [(2 - ヒドロキシプロピル)アミノ] - 7 (8 H) - プテリジノン ;

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [(2 - (ジメチルアミノ)エチル)チオ] - 4 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 7 (8 H) - プテリジノン ;

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 6 - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル]アミノ] - 7 (8 H) - プテリジノン ;

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 6 - [(3 - ヒドロキシプロピル)アミノ] - 7 (8 H) - プテリジノン ;

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [(2 - ヒドロキシエチル)メチルアミノ] - 4 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 7 (8 H) - プテリジノン ;

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 6 - [(5 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)チオ] - 7 (8 H) - プテリジノン ;

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [(4 - ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ] - 4 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 7 (8 H) - プテリジノン ;

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 6 - (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イルチオ) - 7 (8 H) - プテリジノン ;

2 - [[(2,3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [[(1S,4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンテン - 1 - イル]アミノ] - 4 - [[(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 7(8H) - プテリジノン ;

2 - [[(2,3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 6 - [(3R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル] - 7(8H) - プテリジノン ;

2 - [[(2,3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - アゼチジニル) - 4 - [[(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 7(8H) - プテリジノン ;

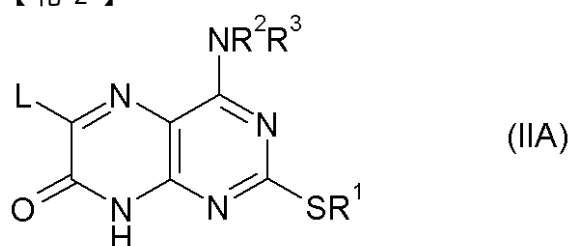
6 - [(3S) - 3 - アミノ - 1 - ピロリジニル] - 2 - [[(2,3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 7(8H) - プテリジノン ; および

6 - [(2 - アミノエチル)チオ] - 2 - [[(2,3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - [[(1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 7(8H) - プテリジノン。

【請求項 10】

(a) Y が $\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ である式(I)の化合物の製造法であって、式(IIA) :

【化 2】



(ただし、式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は式(I)の定義と同様であるか、またはその保護された誘導体であり、L はプロモなどの脱離基である)

で示される化合物をアミン $\text{HNR}^{20}\text{R}^{21}$ で処理することからなる方法 ; または

(b) Y が OR^4 である式(I)の化合物の製造法であって、式(IIA)(ただし、式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は式(I)の定義と同様であるか、またはその保護された誘導体であり、L はプロモなどの脱離基である)で示される化合物をアルコール R^4OH で処理することからなる方法 ; または

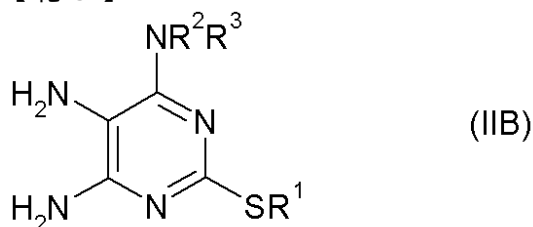
(c) Y が SR^4 である式(I)の化合物の製造法であって、式(IIA)(ただし、式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は式(I)の定義と同様であるか、またはその保護された誘導体であり、L はプロモなどの脱離基である)で示される化合物をチオール R^4SH で処理することからなる方法 ; または

(d) Y が NR^5R^6 である式(I)の化合物の製造法であって、式(IIA)(ただし、式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は式(I)の定義と同様であるか、またはその保護された誘導体であり、L はプロモなどの脱離基である)で示される化合物をアミン HNR^5R^6 で処理することからなる方法 ; または

(e) Y がヘテロアリール基である式(I)の化合物の製造法であって、式(IIA)(ただし、式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は式(I)の定義と同様であるか、またはその保護された誘導体であり、L はプロモなどの脱離基である)で示される化合物をヘテロアレールで処理することからなる方法 ; または

(f) Y が OH である式(I)の化合物の製造法であって、式(II B) :

【化 3】



(ただし、式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は式(I)の定義と同様であるか、またはその保護された誘導体である)

で示される化合物をシュウ酸ジエチルで処理することからなる方法；または

(g) Yが NH_2 である式(I)の化合物の製造法であって、式(IIB)(ただし、式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は式(I)の定義と同様であるか、またはその保護された誘導体である)で示される化合物をイミノメトキシ酢酸メチルエステル塩酸塩で処理することからなる方法；および

任意工程として、工程(a)、(b)、(c)、(d)または(e)の後、いずれかの順序で、

- ・保護基を除去する；
- ・医薬的に許容し得る塩、溶媒和物またはインビボで加水分解可能なエステルを形成する；

ことからなる製造法。

【請求項 1 1】

請求項 1 0 に定義の式(IIA)で示される中間体化合物。

【請求項 1 2】

請求項 1 ないし 9 のいずれか一つに記載した式(I)で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物もしくはインビボで加水分解可能なエステルと、医薬的に許容し得るアジュバント、増量剤または担体とを含有してなる医薬組成物。

【請求項 1 3】

請求項 1 2 記載の医薬組成物の製造方法であって、請求項 1 ないし 9 のいずれか一つに記載した式(I)で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物もしくはインビボで加水分解可能なエステルと、医薬的に許容し得るアジュバント、増量剤または担体とを混合することを特徴とする方法。

【請求項 1 4】

治療用の、請求項 1 ないし 9 のいずれか一つに記載した式(I)で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物もしくはインビボで加水分解可能なエステル。

【請求項 1 5】

治療用医薬としての請求項 1 ないし 9 のいずれか一つに記載した式(I)で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物もしくはインビボで加水分解可能なエステルの使用。

【請求項 1 6】

治療用医薬の製造における請求項 1 ないし 9 のいずれか一つに記載した式(I)で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物もしくはインビボで加水分解可能なエステルの使用。

【請求項 1 7】

ケモカインが 1 種以上のケモカインレセプターに結合することによるケモカイン介在疾患の処置方法であって、請求項 1 ないし 9 のいずれか一つに記載した式(I)で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物もしくはインビボで加水分解可能なエステルの治療有効量を患者に投与することを含む方法。

【請求項 1 8】

該ケモカインレセプターが CXC ケモカインレセプター・サブファミリーに属するものである請求項 1 7 記載の方法。

【請求項 19】

該ケモカインレセプターが C X C R 2 レセプターである請求項 17 または 18 記載の方法。

【請求項 20】

炎症性疾患の患者またはその危険のある患者の当該疾患の処置方法であって、請求項 1 ないし 9 のいずれか一つに記載した式 (I) で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物もしくはインビボで加水分解可能なエステルの治療有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項 21】

該疾患が乾癬、リウマチ様関節炎、血管新生が C X C R 2 ケモカインレベルの上昇と関連している疾患、または C O P D である請求項 20 記載の方法。

【請求項 22】

該疾患がリウマチ様関節炎である請求項 20 記載の方法。

【請求項 23】

該疾患が C O P D である請求項 20 記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0012】

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ独立して水素原子または $C_1 - C_6$ アルキルまたはフェニル基を表す；
また、 R^{20} および R^{21} は R^2 および R^3 の定義と同意義である。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

R^{10} は $C_1 - C_6$ - アルキルまたはフェニル基を表し、両者はハロゲン原子、フェニル、 $-OR^{17}$ および $-NR^{15}R^{16}$ から独立して選択される 1 個以上の置換基により任意に置換されていてもよい；

Y は $NR^{20}R^{21}$ 、 OR^4 または SR^4 である；

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ独立して水素原子または $C_1 - C_6$ アルキルまたはフェニル基を表す；
また、 R^{20} および R^{21} は R^2 および R^3 の定義と同意義である。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0024】

適切には、基 R^1 は $C_3 - C_7$ 炭素環状、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニル基を表し、そのそれぞれがハロゲン原子、 $-OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-COOR^7$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、アリールまたはヘテロアリール基から独立して選択される 1 個以上の置換基により任意に置換されていてもよく、該置換基の後者の 2 つはそれ自体、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、 $-OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-COOR^7$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2$

NR^5R^6 、 $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルまたはトリフルオロメチル基から独立して選択される 1 個以上の置換基により任意に置換されていてもよい。式 (I) で示される特に有利な化合物は R^1 が任意に置換基を有するベンジル基である化合物である。より好ましくは、 R^1 はベンジルであるか、または 1 個以上の $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルコキシ、またはハロゲン原子が置換したベンジルであり、とりわけ、2 個のハロゲン原子が置換したベンジルである。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0046

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0046】

式 (III) において R^1 が式 (I) の定義と同様であり、 X がプロモなどの脱離基である化合物は、式 (III) において R^1 が上記定義と同様であり、 X が NH_2 である化合物をプロモホルムなどのハロゲン化剤の存在下に 亜硝酸イソアミルなどのジアゾ化剤と処理することにより調製し得る。反応は DMSO などの溶媒中、0 ないし 150 の温度で実施し得る。