

【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19年8月16日(2007.8.16)

【公表番号】特表2007-503432(P2007-503432A)

【公表日】平成19年2月22日(2007.2.22)

【年通号数】公開・登録公報2007-007

【出願番号】特願2006-524604(P2006-524604)

【国際特許分類】

C 0 7 D 241/44	(2006.01)
A 6 1 K 31/498	(2006.01)
C 0 7 D 409/12	(2006.01)
C 0 7 D 471/04	(2006.01)
A 6 1 K 31/4985	(2006.01)
A 6 1 P 11/00	(2006.01)
A 6 1 P 11/06	(2006.01)
A 6 1 P 37/08	(2006.01)
A 6 1 P 11/02	(2006.01)
A 6 1 P 29/00	(2006.01)
A 6 1 P 19/02	(2006.01)
A 6 1 P 17/00	(2006.01)
A 6 1 P 17/06	(2006.01)
A 6 1 P 27/16	(2006.01)
A 6 1 P 43/00	(2006.01)
A 6 1 P 9/14	(2006.01)
A 6 1 P 27/02	(2006.01)
A 6 1 P 17/14	(2006.01)
A 6 1 P 1/00	(2006.01)
A 6 1 P 1/04	(2006.01)
A 6 1 P 25/28	(2006.01)
A 6 1 P 31/00	(2006.01)
A 6 1 P 31/18	(2006.01)
A 6 1 P 25/14	(2006.01)
A 6 1 P 25/00	(2006.01)
A 6 1 P 21/00	(2006.01)
A 6 1 P 21/04	(2006.01)
A 6 1 P 9/00	(2006.01)
A 6 1 P 1/16	(2006.01)
A 6 1 P 15/02	(2006.01)
A 6 1 P 13/12	(2006.01)
A 6 1 P 9/10	(2006.01)
A 6 1 P 37/00	(2006.01)
A 6 1 P 35/00	(2006.01)
A 6 1 P 35/04	(2006.01)
A 6 1 P 35/02	(2006.01)
A 6 1 P 7/02	(2006.01)

【F I】

C 0 7 D 241/44	C S P
A 6 1 K 31/498	
C 0 7 D 409/12	

C 0 7 D 471/04 1 2 0  
A 6 1 K 31/4985  
A 6 1 P 11/00  
A 6 1 P 11/06  
A 6 1 P 37/08  
A 6 1 P 11/02  
A 6 1 P 29/00 1 0 1  
A 6 1 P 19/02  
A 6 1 P 17/00  
A 6 1 P 17/06  
A 6 1 P 27/16  
A 6 1 P 43/00 1 1 1  
A 6 1 P 9/14  
A 6 1 P 27/02  
A 6 1 P 17/14  
A 6 1 P 1/00  
A 6 1 P 1/04  
A 6 1 P 25/28  
A 6 1 P 31/00  
A 6 1 P 31/18  
A 6 1 P 25/14  
A 6 1 P 25/00  
A 6 1 P 21/00  
A 6 1 P 21/04  
A 6 1 P 9/00  
A 6 1 P 1/16  
A 6 1 P 15/02  
A 6 1 P 13/12  
A 6 1 P 9/10 1 0 1  
A 6 1 P 37/00  
A 6 1 P 35/00  
A 6 1 P 35/04  
A 6 1 P 35/02  
A 6 1 P 7/02

【手続補正書】

【提出日】平成19年6月29日(2007.6.29)

【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

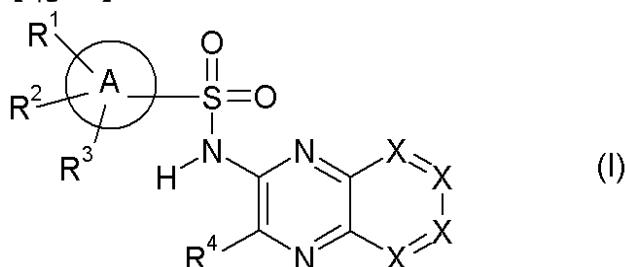
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物およびその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：

【化1】



[式中、

Aはチエニルもしくはフェニル環であり；

X基は独立してNもしくはCR<sup>5</sup>であり；R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立して水素、ハロゲン、シアノ、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルもしくはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルであり；R<sup>4</sup>はハロゲン、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ(ここで、該アルキル基は1～3個のフッ素原子もしくは1個のシアノ基で置換され得る)、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>アルケニルオキシまたはC<sub>3</sub>～<sub>6</sub>アルキニルオキシ(ここで、それぞれは所望によりヒドロキシもしくはNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>で置換され得る)、OC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルR<sup>8</sup>であり；R<sup>5</sup>は独立して水素、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル(ここで、該アルキル基は1～3個のフッ素原子、SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、シアノ、ハロゲン、CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>で置換され得る)；(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ(ここで、該アルキル基は1～3個のフッ素原子で置換され得る)であり；R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は独立して水素、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキルもしくは(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OHであるか、またはR<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それらが結合している窒素原子と一体となって、窒素、酸素および硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を含有し、かつ所望によりC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-OH、もしくはヒドロキシにより置換される4～8員環の飽和環を形成して；R<sup>8</sup>はアリール基であるか、または窒素、酸素もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5～7員環の芳香族複素環であり、それぞれは、所望によりハロゲン、C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、C(O)OR<sup>9</sup>、ヒドロキシ、=O、=S、CN、NO<sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、X(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OHから選択される1～3個の基により置換され得て；R<sup>9</sup>は独立して水素またはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル(ここで、該アルキル基は1～3個のフッ素原子で置換され得るかもしくは飽和の3～6員環を形成し得る)であり；

YはOもしくはSであり；

nは1、2、3、4もしくは5であり；そして

qは、2、3、4、5もしくは6である；

ただし、以下の化合物を除外する：

N-(3-メトキシキノキサリン-2-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド；

N-(3-メトキシキノキサリン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド；

N-[3-(2-フリルメトキシ)キノキサリン-2-イル]チオフェン-2-スルホンアミド；

N-(3-メトキシキノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

N-(3-クロロキノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；および

N-(3-クロロキノキサリン-2-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド]。

## 【請求項2】

Aがフェニルである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項3】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の二つがクロロであるかもしくは一つがメチルである、請求項1

または 2 に記載の化合物。

**【請求項 4】**

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、 $R^4$  が  $C_{1~6}$  アルコキシ(ここで、該アルキル基は 1 ~ 3 個のフッ素原子もしくは 1 個のシアノ基で置換され得る)、または  $C_{3~6}$  アルケニルオキシまたは  $C_{3~6}$  アルキニルオキシ(ここで、それぞれは所望によりヒドロキシもしくは  $N R^6 R^7$  で置換され得る)である、化合物。

**【請求項 5】**

$R^4$  が  $C_{1~6}$  アルコキシである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

**【請求項 6】**

請求項 1 に記載の化合物であって、それが：

2,3 - ジクロロ - N - (3 - メトキシキノキサリン - 2 - イル) - ベンゼンスルホンアミド；

5 - クロロ - N - (3 - メトキシキノキサリン - 2 - イル)チオフェン - 2 - スルホンアミド；

2,3 - ジクロロ - N - (3,7 - ジメトキシキノキサリン - 2 - イル)ベンゼンスルホンアミド；

2,3 - ジクロロ - N - (2 - メトキシピリド[2,3 - b]ピラジン - 3 - イル)ベンゼンスルホンアミド；

2,3 - ジクロロ - N - (3 - メトキシピリド[2,3 - b]ピラジン - 2 - イル)ベンゼンスルホンアミド；

2,3 - ジクロロ - N - (3,6,7 - トリメトキシキノキサリン - 2 - イル)ベンゼンスルホンアミド；

2,3 - ジクロロ - N - (6,7 - ジクロロ - 3 - メトキシキノキサリン - 2 - イル)ベンゼンスルホンアミド；

N - (7 - プロモ - 3 - メトキシピリド[2,3 - b]ピラジン - 2 - イル) - 2,3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド；

N - (7 - プロモ - 2 - メトキシピリド[2,3 - b]ピラジン - 3 - イル) - 2,3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド；

2,3 - ジクロロ - N - (3 - メトキシピリド[3,4 - b]ピラジン - 2 - イル)ベンゼンスルホンアミド；

およびその薬学的に許容される塩および溶媒和物

である、化合物。

**【請求項 7】**

薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤もしくは担体と組み合わせた、請求項 1 ~ 6 に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物。

**【請求項 8】**

請求項 1 に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤もしくは担体と混合することを含む、請求項 7 に記載の医薬組成物の製造方法。

**【請求項 9】**

治療における使用のための請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはその溶媒和物。

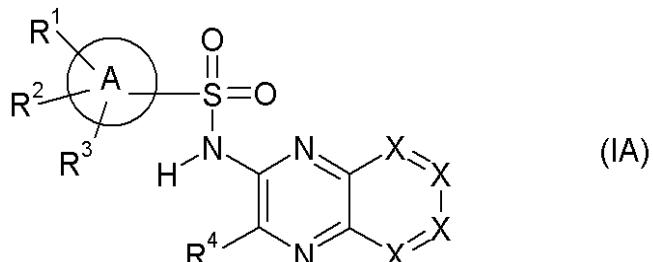
**【請求項 10】**

治療における使用のための医薬品の製造における、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

**【請求項 11】**

ケモカインが一つもしくはそれ以上のケモカイン受容体に結合する、ケモカイン介在疾患を処置する方法であって、式(I A)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療的に有効な量を患者に投与することを含む方法：

## 【化2】



[式中、

Aはチエニルもしくはフェニル環であり；

X基は独立してNもしくはCR<sup>5</sup>であり；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立して水素、ハロゲン、シアノ、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルもしくはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルであり；

R<sup>4</sup>はハロゲン、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ(ここで、該アルキル基は1～3個のフッ素原子もしくは1個のシアノ基で置換され得る)、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>アルケニルオキシまたはC<sub>3</sub>～<sub>6</sub>アルキニルオキシ(ここで、それぞれにはヒドロキシもしくはNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>で所望により置換され得る)、OC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルR<sup>8</sup>であり；

R<sup>5</sup>は独立して水素、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル(ここで、該アルキル基は1～3個のフッ素原子、SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、シアノ、ハロゲン、CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>で置換され得る)；(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ(ここで、該アルキル基は1～3個のフッ素原子で置換され得る)であり；

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は独立して水素、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキルもしくは(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OHであるか、

またはR<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それらが結合している窒素原子と一体となって、窒素、酸素および硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を含有し、かつ所望によりC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-OH、もしくはヒドロキシにより置換される4～8員環の飽和環を形成して；

R<sup>8</sup>はアリール基であるか、または窒素、酸素もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5～7員環の芳香族複素環であり、それぞれには、所望によりハロゲン、C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、C(O)OR<sup>9</sup>、ヒドロキシ、=O、=S、CN、NO<sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、X(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OHから選択される1～3個の基により置換され得て；

R<sup>9</sup>は独立して水素またはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル(ここで、該アルキル基は1～3個のフッ素原子で置換され得るかもしくは飽和の3～6員環を形成し得る)であり；

YはOもしくはSであり；

nは1、2、3、4もしくは5であり；そして

qは、2、3、4、5もしくは6である]。

## 【請求項12】

ケモカイン受容体がCCRケモカイン受容体サブファミリーに属する、請求項11に記載の方法。

## 【請求項13】

ケモカイン受容体がCCR4受容体である、請求項11もしくは12に記載の方法。

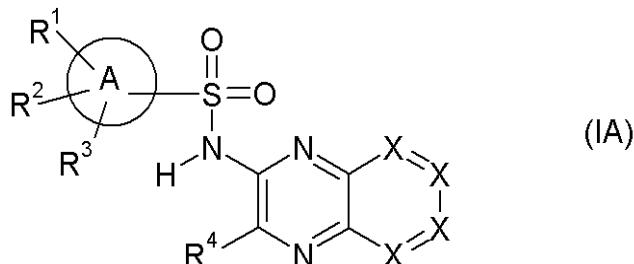
## 【請求項14】

疾患が喘息である、請求項13に記載の方法。

## 【請求項15】

ケモカイン介在疾患を処置するための医薬品の製造における式(IA)の化合物の使用：

## 【化3】



[式中、

Aはチエニルもしくはフェニル環であり；

X基は独立してNもしくはCR<sup>5</sup>であり；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立して水素、ハロゲン、シアノ、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルもしくはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルであり；

R<sup>4</sup>はハロゲン、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ(ここで、該アルキル基は1～3個のフッ素原子もしくは1個のシアノ基で置換され得る)、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>アルケニルオキシまたはC<sub>3</sub>～<sub>6</sub>アルキニルオキシ(ここで、それぞれは所望によりヒドロキシもしくはNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>で置換され得る)、OC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルR<sup>8</sup>であり；

R<sup>5</sup>は独立して水素、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル(ここで、該アルキル基は1～3個のフッ素原子、SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、シアノ、ハロゲン、CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>で置換され得る)；(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ(ここで、該アルキル基は1～3個のフッ素原子で置換され得る)であり；

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は独立して水素、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキルもしくは(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OHであるか、

またはR<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それらが結合している窒素原子と一体となって、窒素、酸素および硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を含有し、かつ所望によりC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-OH、もしくはヒドロキシにより置換される4～8員環の飽和環を形成して；

R<sup>8</sup>はアリール基であるか、または窒素、酸素もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5～7員環の芳香族複素環であり、それぞれは、所望によりハロゲン、C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、C(O)OR<sup>9</sup>、ヒドロキシ、=O、=S、CN、NO<sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、X(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OHから選択される1～3個の基により置換され得て；

R<sup>9</sup>は独立して水素またはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル(ここで、該アルキル基は1～3個のフッ素原子で置換され得るかもしくは飽和の3～6員環を形成し得る)であり；

YはOもしくはSであり；

nは1、2、3、4もしくは5であり；そして

qは、2、3、4、5もしくは6である]。

## 【請求項16】

請求項10～14のいずれか1項に記載の方法もしくは使用であって、式(IA)の化合物が：

2,3-ジクロロ-N-(3-メトキシキノキサリン-2-イル)-ベンゼンスルホンアミド；

N-(3-メトキシキノキサリン-2-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド；

N-(3-メトキシキノキサリン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド；

N-[3-(2-フリルメトキシ)キノキサリン-2-イル]チオフェン-2-スルホンアミド；

5-クロロ-N-(3-メトキシキノキサリン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド；

2,3-ジクロロ-N-(3,7-ジメトキシキノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンア

ミド；

2,3-ジクロロ-N-(2-メトキシピリド[2,3-b]ピラジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2,3-ジクロロ-N-(3-メトキシピリド[2,3-b]ピラジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2,3-ジクロロ-N-(3,6,7-トリメトキシキノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2,3-ジクロロ-N-(6,7-ジクロロ-3-メトキシキノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

N-(7-プロモ-3-メトキシピリド[2,3-b]ピラジン-2-イル)-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド；

N-(7-プロモ-2-メトキシピリド[2,3-b]ピラジン-3-イル)-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド；

2,3-ジクロロ-N-(3-メトキシピリド[3,4-b]ピラジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

ならびにそれらの薬学的に許容される塩および溶媒和物

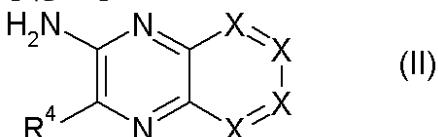
から選択される、方法もしくは使用。

【請求項17】

式(I)の化合物の製造方法であって、

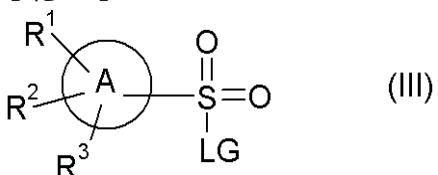
(a) 式(II)：

【化4】



[式中、R<sup>4</sup>およびXは式(I)で規定される通りであるかもしくはそれらの保護誘導体である]の化合物の式(II)：

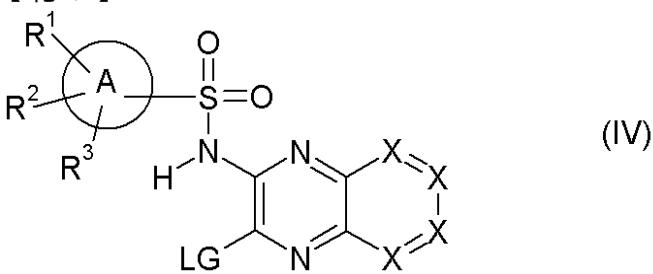
【化5】



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は式(I)で規定される通りであるかもしくはそれらの保護誘導体であって、LGは脱離基である]の化合物との反応、

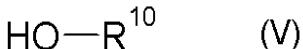
(b) 式(IV)：

【化6】



(ここで、LGは脱離基である)の化合物を式(V)：

【化7】

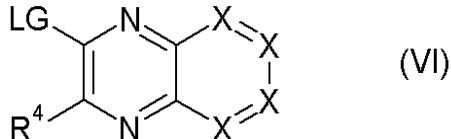


[式中、R<sup>10</sup>はC<sub>1~6</sub>アルコキシ(ここで、該アルキル基は1~3個のフッ素原子もし

くは1個のシアノ基で置換され得る) ; C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニルオキシまたはC<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニルオキシ(ここで、それぞれは所望によりヒドロキシもしくはNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>で置換され得る) ; OC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルR<sup>8</sup>、またはOC<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル-Y-R<sup>8</sup>{ここで、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は式(I)および(I I)で規定される通りである}であり得る]の化合物と反応させること、

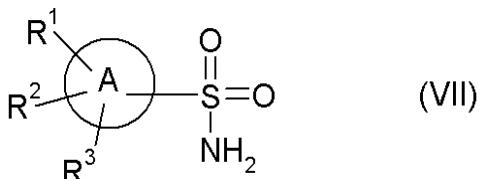
(c) 式(V I) :

【化8】



[式中、R<sup>4</sup>およびXは式(I)で規定される通りであるかもしくはそれらの保護誘導体である]の化合物を式(V I I) :

【化9】



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は式(I)で規定される通りであるかもしくはそれらの保護誘導体であって、LGは脱離基である]の化合物と反応させること、

そして、所望により工程(a)、(b)もしくは(c)の後、

- ・保護基を除去すること、
- ・式(I)の化合物を式(I)の更なる化合物へ変換すること
- ・薬学的に許容される塩を形成すること

を含む、製造方法。

【手続補正2】

【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】

Aがチエニルであるときには、好ましくは、チエニル部分は、チオフェン環の2位においてスルホンアミドに結合する。好ましくはAは、上で規定されるように所望により置換されるフェニルである。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0046

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0046】

本発明はまださらには、L-651,392のようなフェノチアジン-3-オン類；CGS-25019cのようなアミジノ化合物；オントゾラストのようなベンゾキサラミン類；B I I L 284 / 260のようなベンゼンカルボキシイミドアミド類；ならびにザフィルカスト、アブルカスト、モンテルカスト、プランルカスト、ベルルカスト(M K - 679)、RG-12525、Ro-245913、イラルカスト(C G P 45715A)およびB A Y X 7195のような化合物からなる群より選択される、ロイコトリエンLTB<sub>4</sub>、LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>およびLTE<sub>4</sub>に対する受容体アンタゴニストと、本発明の化

合物の組み合わせに関する。