

【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

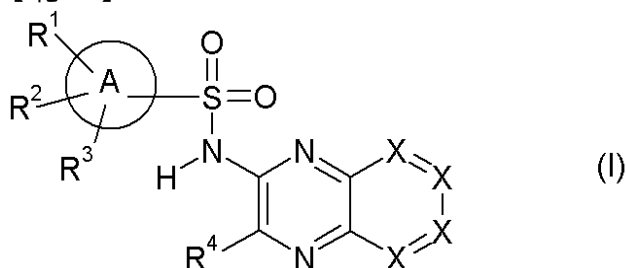
【補正の内容】

【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  $CR^5$  であり；

$R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は独立して水素、ハロゲン、シアノ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OC_1 - 6$  アルキルもしくは  $C_1 - 6$  アルキルであり；

$R^4$  はハロゲン、 $C_1 - 6$  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)、 $C_3 - 6$  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  $NR^6R^7$  で置換され得る)、 $OC_1 - 6$  アルキル  $R^8$  であり；

$R^5$  は独立して水素、 $C_1 - 6$  アルキル(ここで、該アルキル基は 1 ~ 3 個のフッ素原子、 $SO_2R^6$ 、 $SO_2NR^6R^7$ 、シアノ、ハロゲン、 $CO_2R^9$ 、 $CONR^6R^7$  で置換され得る)； $(CH_2)_nNR^6R^7$ 、 $(CH_2)_nOH$ 、 $C_1 - 6$  アルコキシ(ここで、該アルキル基は 1 ~ 3 個のフッ素原子で置換され得る)であり；

$R^6$  および  $R^7$  は独立して水素、 $C_1 - 6$  アルキル、 $C_3 - 6$  シクロアルキルもしくは  $(CH_2)_qOH$  であるか、

または  $R^6$  および  $R^7$  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  $C_1 - 6$  アルキル、 $C_1 - 6$  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；

$R^8$  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、 $C(O)NR^6R^7$ 、 $C(O)OR^9$ 、ヒドロキシ、 $=O$ 、 $=S$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $NR^6R^7$ 、 $X(CH_2)_qNR^6R^7$ 、 $(CH_2)_nNR^6R^7$ 、 $(CH_2)_nOH$  から選択される 1 ~ 3 個の基により置換され得て；

$R^9$  は独立して水素または  $C_1 - 6$  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)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】

 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  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  $C_1 \sim 6$  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  $C_3 \sim 6$  アルケニルオキシまたは  $C_3 \sim 6$  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  $NR^6R^7$  で置換され得る)である、化合物。

【請求項 5】

$R^4$  が  $C_1 \sim 6$  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 - ブロモ - 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 - ブロモ - 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。

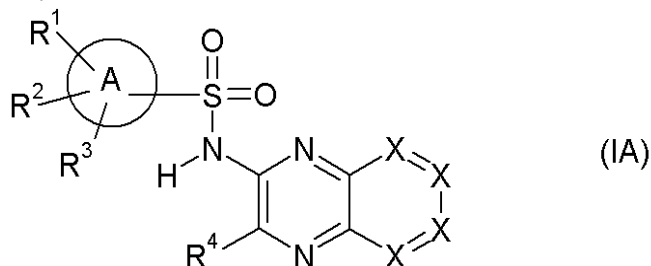
【請求項 10】

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  $CR^5$  であり；

$R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は独立して水素、ハロゲン、シアノ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OC_1 - 6$  アルキルもしくは  $C_1 - 6$  アルキルであり；

$R^4$  はハロゲン、 $C_1 - 6$  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)、 $C_3 - 6$  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、それぞれはヒドロキシもしくは  $NR^6R^7$  で所望により置換され得る)、 $OC_1 - 6$  アルキル  $R^8$  であり；

$R^5$  は独立して水素、 $C_1 - 6$  アルキル(ここで、該アルキル基は 1 ~ 3 個のフッ素原子、 $SO_2R^6$ 、 $SO_2NR^6R^7$ 、シアノ、ハロゲン、 $CO_2R^9$ 、 $CONR^6R^7$  で置換され得る)； $(CH_2)_nNR^6R^7$ 、 $(CH_2)_nOH$ 、 $C_1 - 6$  アルコキシ(ここで、該アルキル基は 1 ~ 3 個のフッ素原子で置換され得る)であり；

$R^6$  および  $R^7$  は独立して水素、 $C_1 - 6$  アルキル、 $C_3 - 6$  シクロアルキルもしくは  $(CH_2)_qOH$  であるか、

または  $R^6$  および  $R^7$  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  $C_1 - 6$  アルキル、 $C_1 - 6$  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；

$R^8$  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、 $C(O)NR^6R^7$ 、 $C(O)OR^9$ 、ヒドロキシ、 $=O$ 、 $=S$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $NR^6R^7$ 、 $X(CH_2)_qNR^6R^7$ 、 $(CH_2)_nNR^6R^7$ 、 $(CH_2)_nOH$  から選択される 1 ~ 3 個の基により置換され得て；

$R^9$  は独立して水素または  $C_1 - 6$  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 1 2】

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 1 1 に記載の方法。

## 【請求項 1 3】

ケモカイン受容体が CCR 4 受容体である、請求項 1 1 もしくは 1 2 に記載の方法。

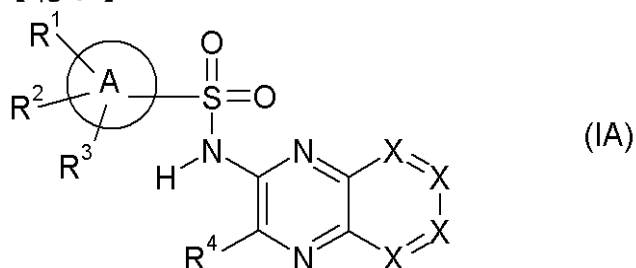
## 【請求項 1 4】

疾患が喘息である、請求項 1 3 に記載の方法。

## 【請求項 1 5】

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 C R<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>1-6</sub> アルキルもしくは C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

R<sup>4</sup> はハロゲン、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>3-6</sub> アルケニルオキシまたは C<sub>3-6</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>1-6</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>1-6</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>1-6</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>1-6</sub> アルキル、C<sub>3-6</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>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</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>1-6</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；

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-ブロモ-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-ブロモ-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；

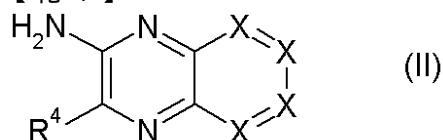
ならびにそれらの薬学的に許容される塩および溶媒和物から選択される、方法もしくは使用。

【請求項17】

式(I)の化合物の製造方法であって、

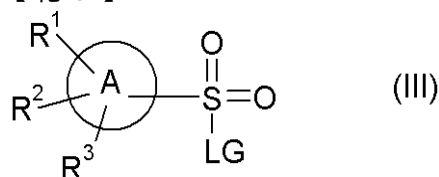
(a) 式(II)：

【化4】



[式中、 $R^4$  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(III)：

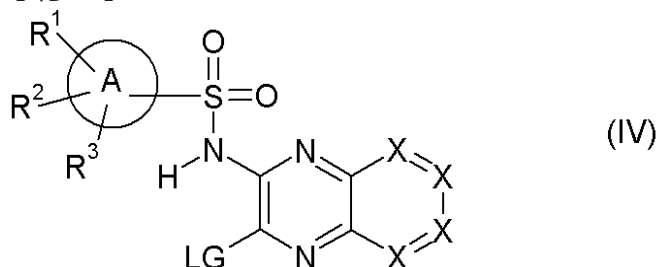
【化5】



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  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、

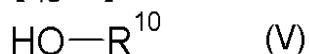
(b) 式(IV)：

【化6】



(ここで、 $LG$  は脱離基である)の化合物を式(V)：

【化7】

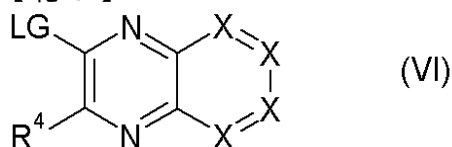


[式中、 $R^{10}$  は  $C_{1-6}$  アルコキシ(ここで、該アルキル基は1～3個のフッ素原子もし

くは1個のシアノ基で置換され得る);  $C_3 \sim 6$  アルケニルオキシまたは  $C_3 \sim 6$  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  $NR^6R^7$  で置換され得る);  $OC_1 \sim 6$  アルキル  $R^8$ 、または  $OC_2 \sim 6$  アルキル - Y -  $R^8$  {ここで、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  は式(I)および(II)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、

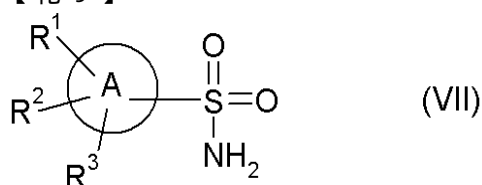
(c) 式(VI):

【化8】



[式中、 $R^4$  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(VII):

【化9】



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  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】

本発明はまたさらに、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; オンタゾラストのようなベンゾキサミン類; BII284/260のようなベンゼンカルボキシイミドアミド類; ならびにザフィルルカスト、アブルカスト、モンテルカスト、プラナルカスト、ベルルカスト(MK-679)、RG-12525、Ro-245913、イラルカスト(CGP45715A)およびBAY 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。