

【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 17 年 12 月 22 日 (2005.12.22)

【公表番号】 特表 2004-519443 (P2004-519443A)

【公表日】 平成 16 年 7 月 2 日 (2004.7.2)

【年通号数】 公開・登録公報 2004-025

【出願番号】 特願 2002-551560 (P2002-551560)

【国際特許分類第 7 版】

C 07 D 403/12

A 61 K 31/506

A 61 P 11/06

A 61 P 43/00

C 07 D 239/38

// C 07 M 7:00

【F I】

C 07 D 403/12

A 61 K 31/506

A 61 P 11/06

A 61 P 43/00 1 1 1

C 07 D 239/38

C 07 M 7:00

【手続補正書】

【提出日】 平成 16 年 11 月 16 日 (2004.11.16)

【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

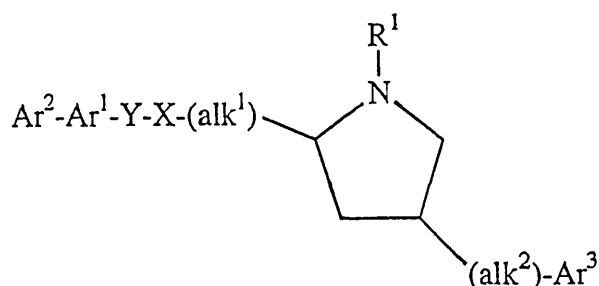
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

〔式中、R¹は、水素、C₁～C₆アルキル、アシル、ヘテロアルキル、-CONR³R⁴（ここで、R³およびR⁴は、独立して、水素またはC₁～C₆アルキルである）、-COOR⁵（ここで、R⁵は、水素、C₁～C₆アルキルまたはヘテロアルキルである）、または-SO₂R⁶（ここで、R⁶は、C₁～C₆アルキルである）であり；

alk^1 は、1～6個の炭素原子を有するアルキレン鎖であり；

Xは、 $-NHCO-$ または $-CONH-$ であり；

Yは、1～3個の炭素原子を有するアルキレン鎖、または炭素原子の1つが、 $-O-$ 、 $-NR^b-$ 〔ここで、 R^b は、水素、 $C_1\sim C_6$ アルキル、アシル、 $-CONR^7R^8$ （ここで、 R^7 および R^8 は、独立して、水素または $C_1\sim C_6$ アルキルである）、 $-COOR^9$ （ここで、 R^9 は、水素、 $C_1\sim C_6$ アルキルまたはヘテロアルキルである）、アリールまたはアリール $C_1\sim C_6$ アルキルである〕、および $-S(O)_n-$ （ここで、 n は、0～2の整数である）からなる群から選択されるヘテロ原子で置き換えられた、2もしくは3個の炭素原子を有するアルキレン鎖であり；

Ar^1 は、 Ar^2 基に加えて、水素、ハロ、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、ニトロ、アミド、アミノスルホニルおよびスルホニルアミノからなる群から選択される基で置換された、ヘテロアリール基またはフェニル基であり；

Ar^2 は、アリールであり；

alk^2 は、炭素原子の一つが、場合により、 $-CO-$ 、 $-NR^c-$ 〔ここで、 R^c は、水素、 $C_1\sim C_6$ アルキル、アシル、 $-CONR^{10}R^{11}$ （ここで、 R^{10} および R^{11} は、独立して、水素または $C_1\sim C_6$ アルキルである）、 $-COOR^{12}$ （ここで、 R^{12} は、水素、 $C_1\sim C_6$ アルキルまたはヘテロアルキルである）、アリールまたはアリール $C_1\sim C_6$ アルキルである〕、または $-S(O)_n1-$ （ここで、 $n1$ は、0～2の整数である）で置き換えられた、1～6個の炭素原子を有するアルキレン基であり；

Ar^3 は、 $C_3\sim C_7$ シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである〕で示される化合物、または薬学的に許容され得るその塩。

【請求項2】

Yが、 $-O-(CH_2)-$ 、 $-O-(CH_2)_2-$ 、 $-O-(CHCH_3)-$ 、 $-NR^b-(CH_2)-$ 、 $-NR^b-(CH_2)_2-$ 、 $-NR^b-(CHCH_3)-$ 〔ここで、 R^b は、水素、 $C_1\sim C_6$ アルキル、アシル、 $-CONR^7R^8$ （ここで、 R^7 および R^8 は、独立して、水素または $C_1\sim C_6$ アルキルである）、 $-COOR^9$ （ここで、 R^9 は、水素、 $C_1\sim C_6$ アルキルまたはヘテロアルキルである）、アリールまたはアリール $C_1\sim C_6$ アルキルである〕、 $-S(O)_n-(CH_2)-$ 、 $-S(O)_n-(CH_2)_2-$ または $-S(O)_n-(CHCH_3)-$ （ここで、 n は0～2の整数である）である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R^1 が、水素、 $C_1\sim C_6$ アルキル、アシル、 $-COOR^5$ （ここで、 R^5 は、 $C_1\sim C_6$ アルキルである）、または $-SO_2R^a$ （ここで、 R^a は、 $C_1\sim C_6$ アルキルである）である、請求項2記載の化合物。

【請求項4】

R^1 が、水素、 $C_1\sim C_6$ アルキル、アシルまたは $-SO_2R^a$ （ここで、 R^a は、 $C_1\sim C_6$ アルキルである）である、請求項3記載の化合物。

【請求項5】

R^1 が、水素、メチル、アセチル、 $-COCH_2CO_2H$ 、 $-COCH_2CO_2CH_3$ または $-CO_2$ -tert-ブチルである、請求項4記載の化合物。

【請求項6】

Yが、 $-SCH_2-$ 、 $-OCH_2-$ または $-NHCH_2-$ である、請求項2記載の化合物。

【請求項7】

Xが、 $-CONH-$ である、請求項6記載の化合物。

【請求項8】

Yが、 $-SCH_2-$ または $-OCH_2-$ である、請求項7記載の化合物。

【請求項9】

Yが、 $-OCH_2-$ であり、 alk^1 および alk^2 が、独立して、1または2個の炭素原子を有するアルキレン鎖である、請求項8記載の化合物。

【請求項10】

$A r^1$ が、ヘテロアリール基である、請求項2記載の化合物。

【請求項11】

$A r^1$ が、ピリミジン-2-イルである、請求項10記載の化合物。

【請求項12】

Yが、 $-S C H_2-$ または $-O C H_2-$ である、請求項11記載の化合物。

【請求項13】

$A r^2$ が、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシルまたはハロからなる群から選択される1もしくは2個の置換基で場合により置換されたアリールである、請求項12記載の化合物。

【請求項14】

$A r^2$ が、フェニルまたは3, 4-ジメトキシフェニルであり、ピリミジン-2-イルの5位にある、請求項13記載の化合物。

【請求項15】

$a l k^2$ が、 $-C H_2-$ であり、 $A r^3$ が、アリールである、請求項12記載の化合物。

【請求項16】

$A r^3$ が、3, 4-ジクロロフェニルである、請求項15記載の化合物。

【請求項17】

Xが、 $-C O N H-$ のとき、Yが、

(i) $-(C H_2)-$ 、 $-(C H_2)_2-$ 、 $-(C H_2)_3-$ 、 $-(C H C H_3)-$ 、 $-(C H C H_3)-(C H_2)-$ もしくは $-(C H_2)-(C H C H_3)-$ であるか；または

(ii) $-(C H_2)-O-$ 、 $-(C H_2)_2-O-$ 、 $-(C H C H_3)-O-$ 、 $-(C H_2)-N R^b-$ 、 $-(C H_2)_2-N R^b-$ 、もしくは $-(C H C H_3)-N R^b-$ 〔ここで、 R^b は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アシル、 $-C O N R^7 R^8$ （ここで、 R^7 および R^8 は、独立して、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルである）、 $-C O O R^9$ （ここで、 R^9 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはヘテロアルキルである）、アリールまたはアリール $C_1 \sim C_6$ アルキルである〕

である、請求項1記載の化合物。

【請求項18】

$A r^1$ が、ヘテロアリール基であり、 $A r^2$ が、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシルまたはハロからなる群から選択される1もしくは2個の置換基で場合により置換されたアリールである、請求項17記載の化合物。

【請求項19】

$A r^1$ が、ピリミジン-2-イルであり、 $A r^2$ が、フェニルまたは3, 4-ジメトキシフェニルであり、ピリミジン-2-イルの5位にある、請求項18記載の化合物。

【請求項20】

Xが、 $-C O N H-$ であり、 R^1 が、 $-C O C H_2 C O_2 H$ 、 $-C O C H_2 C O_2 C H_3$ または $-C O_2-tert-ブチル$ である、請求項19記載の化合物。

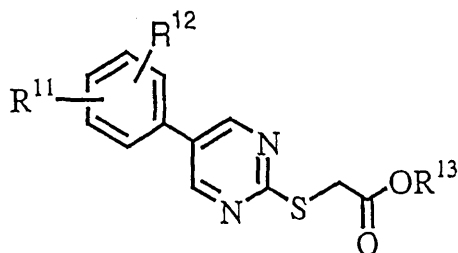
【請求項21】

Yおよび $a l k^1$ が、独立して、メチレンまたはエチレンであり、 $a l k^2$ が、メチレンであり、 $A r^3$ が、3, 4-ジクロロフェニルである、請求項20記載の化合物。

【請求項22】

式(II)：

【化 2】



〔式中、 R^{11} は、水素または $C_1\sim C_6$ アルコキシであり；

R^{12} は、 $C_1\sim C_6$ アルコキシであり；

R^{13} は、水素または $C_1\sim C_6$ アルキルである〕

で示される中間体。

【請求項 2 3】

R^{11} および R^{12} が、 $C_1\sim C_6$ アルコキシである、請求項 2 2 記載の中間体。

【請求項 2 4】

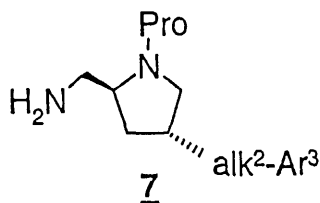
R^{11} および R^{12} が、メトキシであり、フェニル環の 3 および 4 位にある、請求項 2 3 記載の中間体。

【請求項 2 5】

式 (I) の化合物を製造する方法であって、

(i) 式 7：

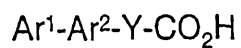
【化 3】



〔式中、 Pro は、保護基であり、 alk^2 および Ar^3 は、請求項 1 に定義されたとおりである〕

を有する化合物を、式 8：

【化 4】



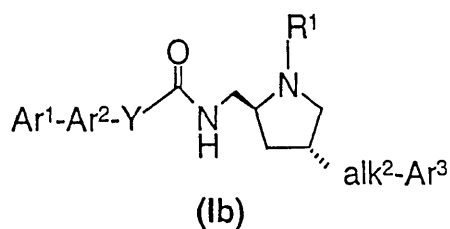
8

〔式中、 Ar^1 、 Ar^2 および Y は、請求項 1 に定義されたとおりである〕

で示される化合物とカップリングさせ；

(ii) 保護基を除去して、式 (I b)：

【化 5】



〔式中、 R^1 は、水素であり、 Ar^1 、 Ar^2 、 alk^2 および Ar^3 は、請求項1に定義されたとおりである〕

で示される化合物を得て；

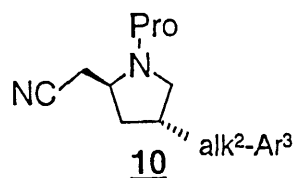
(iii) 一般式 $R^1C(O)Hal$ で示される酸ハロゲン化物、または一般式 R^1SO_2Hal で示されるハロゲン化スルホニル（式中、 Hal は、ハロゲンである）を用いて、 R^1 が、アシルまたはスルホニルである、式（I）の化合物へと変換することを含む方法。

【請求項26】

式（I）の化合物を製造する方法であって、

(i) 式10：

【化6】

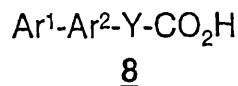


〔式中、 Pro は、保護基であり、 alk^2 および Ar^3 は、請求項1に定義されたとおりである〕

を有する化合物のシアノ基を還元し；

(ii) 式8：

【化7】

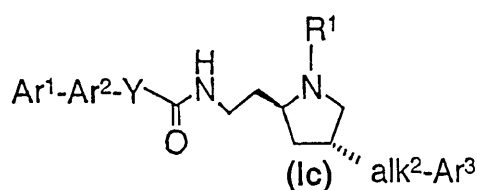


〔式中、 Ar^1 、 Ar^2 および Y は、請求項1に定義されたとおりである〕

で示される化合物とカップリングさせ；

(iii) 保護基を除去して、式（Ic）：

【化8】



〔式中、 R^1 は、水素であり、 Ar^1 、 Ar^2 、 alk^2 および Ar^3 は、請求項1に定義されたとおりである〕

で示される化合物を得て；

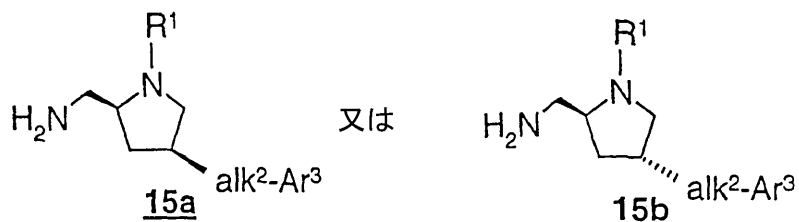
(iv) 酸ハロゲン化物 $R^1C(O)Hal$ またはハロゲン化スルホニル R^1SO_2Hal （式中、 Hal は、ハロゲンである）を用いて、 R^1 が、アシルまたはスルホニル基である、式（I）の化合物へと変換することを含む方法。

【請求項27】

式（I）の化合物を製造する方法であって、

(i) 式15aまたは15b：

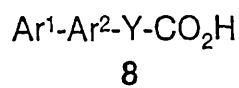
【化 9】



〔式中、 R^1 は、アルキルであり、 alk^2 および Ar^3 は、請求項1に定義されたとおりである〕

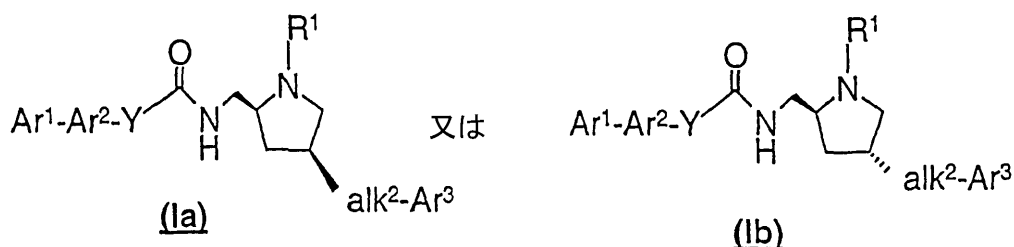
を有する化合物を、式 8：

【化 10】



〔式中、 Ar^1 、 Ar^2 およびYは、請求項1に定義されたとおりである〕
 で示される化合物とカップリングさせて、式 (I a) または (I b)：

【化 11】



〔式中、 R^1 は、アルキルであり、 Ar^1 、 Ar^2 、 alk^2 および Ar^3 は、請求項1に定義されたとおりである〕

で示される化合物を得る

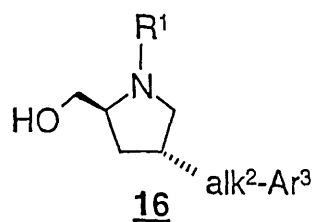
ことを含む方法。

【請求項 28】

式 (I) の化合物を製造する方法であって、

(i) 式 16：

【化 12】



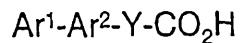
〔式中、 R^1 は、アルキルであり、 alk^2 および Ar^3 は、請求項1に定義されたとおりである〕

を有する化合物をメシル化し；

(ii) シアン化物へと変換し、次いで還元し；そして

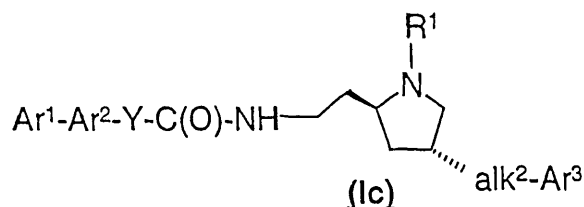
(iii) 式 8：

【化 1 3】

8

〔式中、 Ar^1 、 Ar^2 およびYは、請求項1に定義されたとおりである〕
 で示される化合物とカップリングさせて、式（I c）：

【化 1 4】



〔式中、 R^1 は、アルキルであり、 Ar^1 、 Ar^2 、 alk^2 、 Ar^3 およびYは、請求項1に定義されたとおりである〕

で示される化合物を得る

ことを含む方法。

【請求項 2 9】

治療有効量の、請求項1～21のいずれか1項に記載の化合物と、薬学的に許容され得る賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 3 0】

疾患の処置に用いるための、請求項1～21のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 3 1】

疾患が、CCR-3受容体拮抗薬の投与によって処置できる、請求項30記載の化合物。

【請求項 3 2】

疾患が喘息である、請求項31記載の化合物。

【請求項 3 3】

CCR-3受容体拮抗薬の投与によって処置できる疾患の処置のための、1種以上の式(I)の化合物を含む医薬を製造するための、請求項1～21のいずれか1項に記載の化合物の使用。