

【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24年8月9日 (2012.8.9)

【公表番号】特表2012-509931 (P2012-509931A)

【公表日】平成24年4月26日 (2012.4.26)

【年通号数】公開・登録公報2012-017

【出願番号】特願2011-538083 (P2011-538083)

【国際特許分類】

C 07D 487/08 (2006.01)

A 61K 31/4995 (2006.01)

A 61K 31/506 (2006.01)

A 61K 31/501 (2006.01)

A 61P 43/00 (2006.01)

A 61P 19/02 (2006.01)

A 61P 29/00 (2006.01)

A 61P 9/10 (2006.01)

A 61P 17/02 (2006.01)

A 61P 37/06 (2006.01)

A 61P 25/00 (2006.01)

A 61P 29/02 (2006.01)

A 61P 25/04 (2006.01)

A 61P 3/10 (2006.01)

A 61P 1/16 (2006.01)

A 61P 31/12 (2006.01)

A 61P 35/00 (2006.01)

A 61P 11/06 (2006.01)

A 61P 37/08 (2006.01)

A 61P 11/02 (2006.01)

A 61P 27/02 (2006.01)

A 61P 17/06 (2006.01)

A 61P 19/06 (2006.01)

A 61P 17/04 (2006.01)

A 61P 17/00 (2006.01)

A 61P 1/04 (2006.01)

A 61P 7/02 (2006.01)

A 61P 27/16 (2006.01)

A 61P 19/04 (2006.01)

A 61P 9/00 (2006.01)

A 61P 25/28 (2006.01)

A 61P 31/04 (2006.01)

A 61P 11/00 (2006.01)

A 61P 13/12 (2006.01)

A 61P 15/00 (2006.01)

A 61P 3/02 (2006.01)

【F I】

C 07D 487/08 C S P

A 61K 31/4995

A 61K 31/506

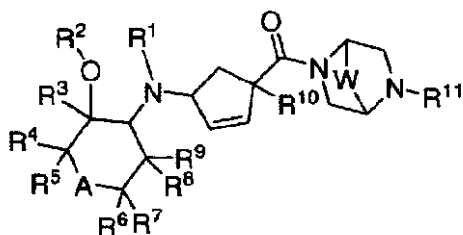
A 61K 31/501

A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	29/02	
A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	19/04	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	3/02	

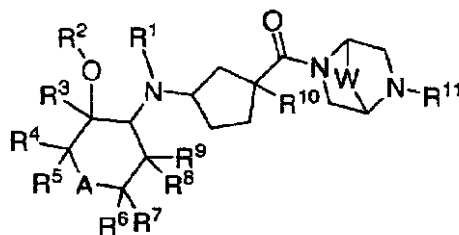
【手続補正書】**【提出日】**平成24年6月21日(2012.6.21)**【手続補正 1】****【補正対象書類名】**特許請求の範囲**【補正対象項目名】**全文**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

式 I (a) または I (b) の化合物または薬学的に許容できるその塩：

【化 1】



I(a)



I(b)

[式中、

A は、O または CF_2 であり、

W は、 $\text{CR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 CHOR^{15} 、 CHF 、 CF_2 、O または S であり、

R^1 は、H または、ハロ、OH、 CO_2H 、 $\text{CO}_2 - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ もしくは $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルコキシから選択される 1 ~ 3 個の置換基により置換されていてもよい $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルであり、

R^2 および R^3 はそれぞれ独立に、H、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ ハロアルキル、ハロ、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ シクロアルキル、CN、OH、 CO_2R 、 OCOR^{12} であり、ここで、前記 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルは、F、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルコキシ、OH、CN または CO_2R^{12} から選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、

R^8 および R^9 はそれぞれ独立に、H、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ ハロアルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ シクロアルキル、CN、OH、 CO_2R 、 OCOR^{12} であり、ここで、前記 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルは、F、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルコキシ、OH、CN または CO_2R^{12} から選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、

R^2 および R^9 は一緒になって、5 員 ~ 8 員環を形成していてもよく、

R^4 および R^7 は一緒になって、5 員 ~ 8 員環を形成していてもよく、

R^4 および R^5 はそれぞれ独立に、H、CN、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、ハロ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルコキシ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ ハロアルコキシ、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ シクロアルキル、OH、 CO_2R^{12} 、 OCOR^{12} であり、ここで、前記 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルは、F、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ、OH または CO_2R^{12} から選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、

R^6 および R^7 はそれぞれ独立に、H、CN、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、ハロ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルコキシ、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ ハロアルコキシ、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ シクロアルキル、OH、 CO_2R^{12} 、 OCOR^{12} であり、ここで、前記 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルは、F、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルコキシ、OH または CO_2R^{12} から選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよいが、または

R^2 および R^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3 員 ~ 7 員のスピロシクリル基を形成しているか、または

R^4 および R^5 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3 員 ~ 7 員のスピロシクリル基を形成しているか、または

R^3 および R^4 は、それらが結合している C 原子と一緒に、3 員 ~ 7 員の縮合シクロアルキル基または 3 員 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル基を形成しており、

R^{10} は、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ ハロアルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ ヒドロキシアルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシ、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ シクロアルキル、ヒドロキシ $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ シクロアルキル、アルコキシシクロアルキル、OH、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_5)$ ヘテロシクリル、アミノ、アリールまたは CN であり、

R^{11} は、アリールまたはヘテロアリールであり、前記 R^{11} は独立に、1 個または複

数の (C₁ ~ C₆) アルキル、ハロ、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、(C₁ ~ C₃) アルコキシ、OH、アミノ、C(O)NH₂、NH₂SO₂、SF₅ または CN により置換されていてもよく、

R^{1 2} は、H、(C₁ ~ C₄) アルキルまたは (C₃ ~ C₆) シクロアルキルであり、

R^{1 3} は、H、ハロ、(C₁ ~ C₄) アルキル、(C₁ ~ C₄) アルコキシまたは OH であり、

R^{1 4} は、H、ハロ、(C₁ ~ C₄) アルキル、(C₁ ~ C₄) アルコキシまたは OH であり、

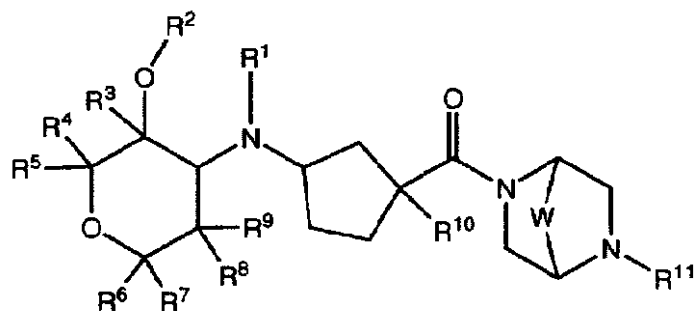
R^{1 5} は、H、(C₁ ~ C₆) アルキルまたは (C₃ ~ C₆) シクロアルキルである]

。

【請求項 2】

式 I I の化合物または薬学的に許容できるその塩：

【化 2】



(II)

[式中、

R¹ は、H、(C₁ ~ C₆) アルキルまたは (C₃ ~ C₆) シクロアルキルであり、前記 (C₁ ~ C₆) アルキルは、ハロ、CN、C(O)OH または OH により置換されていてもよく、

R² は、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) ハロアルキルまたは (C₃ ~ C₆) シクロアルキルであり、

R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ および R⁹ は独立に、H、C₁ ~ C₄ アルキル、CN、ハロまたはアミノであり、

R¹⁰ は、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、(C₁ ~ C₆) ヒドロキシアルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₃ ~ C₆) シクロアルキル、ヒドロキシ (C₃ ~ C₆) シクロアルキル、アルコキシ (C₃ ~ C₆) シクロアルキル、OH、(C₁ ~ C₅) ヘテロシクリル、アミノ、アリアルまたは CN であり、

R¹¹ は、アリアルまたはヘテロアリアルであり、前記 R¹¹ は独立に、1 個または複数の (C₁ ~ C₆) アルキル、ハロ、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、OH、アミノ、C(O)NH₂、NH₂SO₂、SF₅ または CN により置換されていてもよく、

W は、CR^{1 3}R^{1 4}、C(O)、CHOR^{1 5}、CHF、CF₂、O または S であり、

R^{1 3} および R^{1 4} は独立に、H、ハロ、(C₁ ~ C₄) アルキル、(C₁ ~ C₄) アルコキシまたは OH であり、

R^{1 5} は、H、(C₁ ~ C₆) アルキルまたは (C₃ ~ C₆) シクロアルキルである]

。

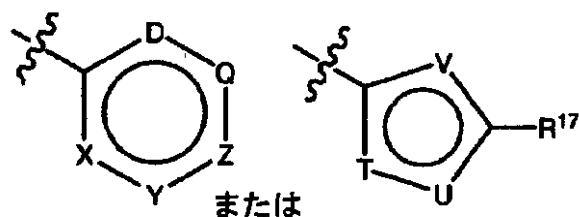
【請求項 3】

R¹ が、H または (C₁ ~ C₆) アルキルであり、

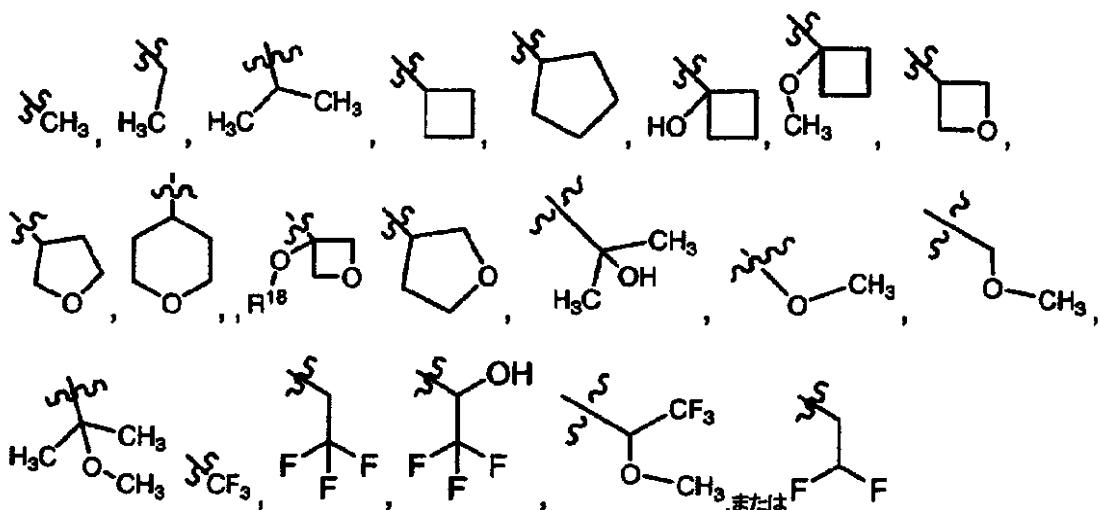
R² が、(C₁ ~ C₆) アルキルまたは (C₁ ~ C₆) ハロアルキルであり、

R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ および R⁹ がそれぞれ、H であり、

【化 3】

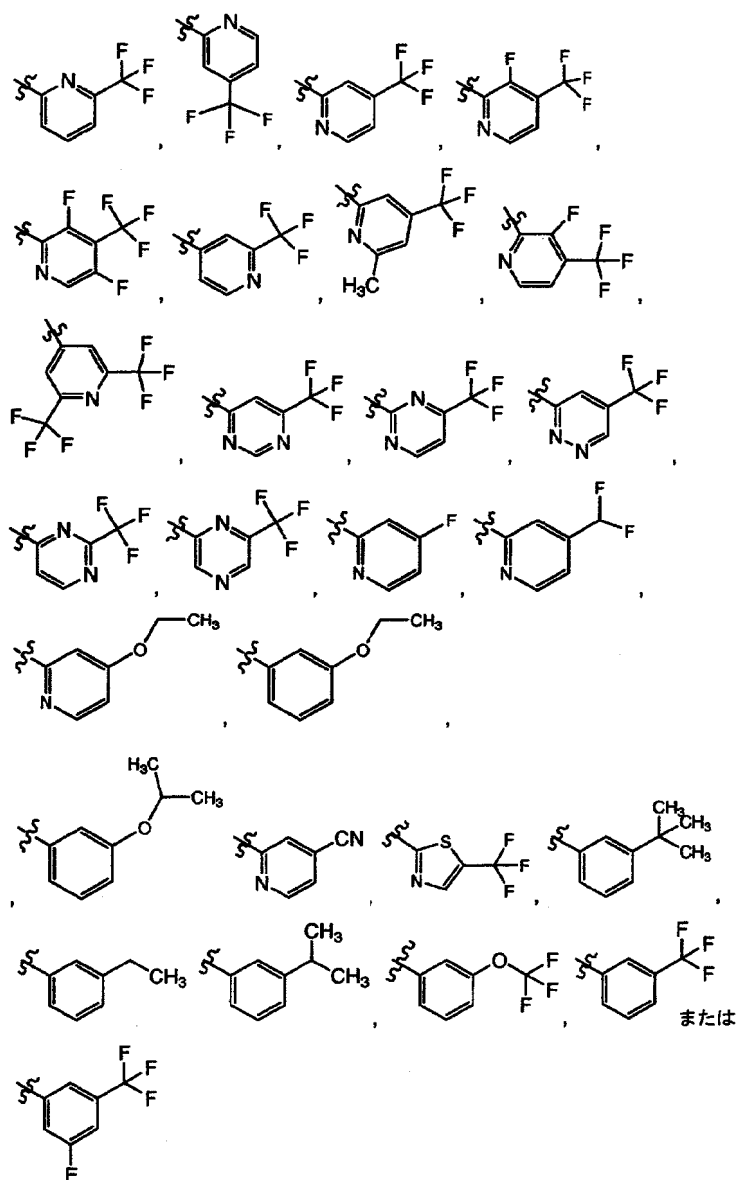


【化 4】



R¹ R¹ が、

【化 5】



である、請求項 3 に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 7】

R¹¹ が、

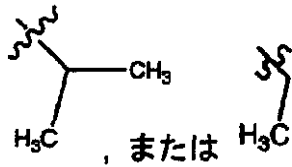
または

である、請求項 5 に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 8】

R¹⁰ が、

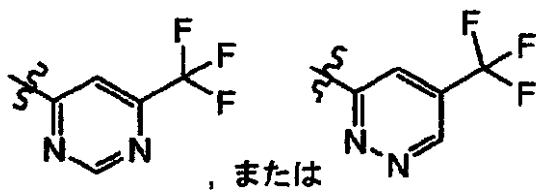
【化 7】



であり、

R¹¹ が

【化 8】



である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

1, 5 - アンヒドロ - 2, 3 - ジデオキシ - 3 - { [(1 R , 3 S) - 3 - エチル - 3 - ({ (1 S , 4 S) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イル } カルボニル) シクロペンチル] アミノ } - 4 - O - メチル - D - エリスロ - ペンチトール ;

1, 5 - アンヒドロ - 2, 3 - ジデオキシ - 3 - { [(1 R , 3 S) - 3 - エチル - 3 - ({ (1 S , 4 S) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル] - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イル } カルボニル) シクロペンチル] アミノ } - 4 - O - メチル - D - エリスロ - ペンチトール ;

1, 5 - アンヒドロ - 2, 3 - ジデオキシ - 3 - { [(1 R , 3 S) - 3 - エチル - 3 - ({ (1 S , 4 S) - 5 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イル } カルボニル) シクロペンチル] アミノ } - 4 - O - メチル - D - エリスロ - ペンチトール ;

1, 5 - アンヒドロ - 2, 3 - ジデオキシ - 3 - { [(1 R , 3 S) - 3 - エチル - 3 - ({ (1 S , 4 S) - 5 - [6 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル] - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イル } カルボニル) シクロペンチル] アミノ } - 4 - O - メチル - D - エリスロ - ペンチトール ;

1, 5 - アンヒドロ - 2, 3 - ジデオキシ - 3 - { [(1 R , 3 S) - 3 - エチル - 3 - ({ (1 S , 4 S) - 5 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル] - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イル } カルボニル) シクロペンチル] アミノ } - 4 - O - メチル - D - エリスロ - ペンチトール ;

1, 5 - アンヒドロ - 2, 3 - ジデオキシ - 3 - { [(1 R , 3 S) - 3 - エチル - 3 - ({ (1 S , 4 S) - 5 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イル } カルボニル) シクロペンチル] アミノ } - 4 - O - メチル - D - エリスロ - ペンチトール ;

1, 5 - アンヒドロ - 3 - { [(1 R , 3 S) - 3 - イソプロピル - 3 - ({ (1 S , 4 S) - 5 - [2 , 6 - ビス (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 2 , 5 - ジア

1, 5 - アンヒドロ - 2, 3 - ジデオキシ - 3 - { [(1 R , 3 S) - 3 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 3 - ({ (1 S , 4 S) - 5 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] - 2, 5 - ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタ - 2 - イル } カルボニ

ル)シクロペンチル]アミノ}-4-O-メチル-D-エリスロ-ペンチトール;

1,5-アンヒドロ-2,3-ジデオキシ-4-O-メチル-3-{[(1R,3S)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-({(1S,4S)-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル}カルボニル)シクロペンチル]アミノ}-D-エリスロ-ペンチトール;

1,5-アンヒドロ-2,3-ジデオキシ-4-O-メチル-3-{[(1R,3S)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-({(1S,4S)-5-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル}カルボニル)シクロペンチル]アミノ}-D-エリスロ-ペンチトール;

1,5-アンヒドロ-2,3-ジデオキシ-4-O-メチル-3-{[(1R,3S)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-({(1S,4S)-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル}カルボニル)シクロペンチル]アミノ}-D-エリスロ-ペンチトール;

1,5-アンヒドロ-2,3-ジデオキシ-4-O-メチル-3-{[(1R,3S)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-({(1S,4S)-5-[4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル}カルボニル)シクロペンチル]アミノ}-D-エリスロ-ペンチトール;

1,5-アンヒドロ-2,3-ジデオキシ-4-O-メチル-3-{[(1R,3S)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-({(1S,4S)-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル}カルボニル)シクロペンチル]アミノ}-D-エリスロ-ペンチトール;

1,5-アンヒドロ-2,3-ジデオキシ-4-O-メチル-3-{[(1R,3S)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-({(1S,4S)-5-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル}カルボニル)シクロペンチル]アミノ}-D-エリスロ-ペンチトール;

1,5-アンヒドロ-2,3-ジデオキシ-4-O-メチル-3-{[(1R,3S)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-({(1S,4S)-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル}カルボニル)シクロペンチル]アミノ}-D-エリスロ-ペンチトール;

1,5-アンヒドロ-2,3-ジデオキシ-4-O-メチル-3-{[(1R,3S)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-({(1S,4S)-5-[5-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル}カルボニル)シクロペンチル]アミノ}-D-エリスロ-ペンチトール;

1,5-アンヒドロ-2,3-ジデオキシ-3-{[(1S,4S)-4-イソプロピル-4-({(1S,4S)-5-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル}カルボニル)シクロペンタ-2-エン-1-イル]アミノ}-4-O-メチル-D-エリスロ-ペンチトール;

1,5-アンヒドロ-2,3-ジデオキシ-3-{[(1S,4S)-4-イソプロピル-4-({(1S,4S)-5-[4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル}カルボニル)シクロペンタ-2-エン-1-イル]アミノ}-4-O-メチル-D-エリスロ-ペンチトール;

1,5-アンヒドロ-2,3-ジデオキシ-3-{[(1S,4S)-4-イソプロピル-4-({(1S,4S)-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル}カルボニル)シクロペンタ-2-エン-1-イル]アミノ}-4-O-メチル-D-エリスロ-ペンチトール;

1,5-アンヒドロ-2,3-ジデオキシ-3-{[(1S,4S)-4-イソプロピル-4-({(1S,4S)-5-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル}カルボニル)シクロペンタ-2-エン-1-イル]アミノ}-4-O-メチル-D-エリスロ-ペンチトール;

1,5-アンヒドロ-3-{[(1R,3S)-3-3-{[(1S,4S)-5-(t e r

1, 5 - アンヒドロ - 2, 3 - ジデオキシ - 3 - { [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル
エチル) - 3 - ({ 5 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] - 2, 5
- ジアザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタ - 2 - イル } カルボニル) シクロペンチル] アミ

ノ} - 4 - O - メチルペンチトール；

1, 5 - アンヒドロ - 2, 3 - ジデオキシ - 3 - { [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 3 - ({ 5 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル] - 2, 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イル } カルボニル) シクロペンチル] アミノ

ノ} - 4 - O - メチルペンチトール；

1, 5 - アンヒドロ - 2, 3 - ジデオキシ - 3 - { [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 3 - ({ 5 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 2, 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イル } カルボニル) シクロペンチル] アミノ

ノ} - 4 - O - メチルペンチトール；

1, 5 - アンヒドロ - 2, 3 - ジデオキシ - 3 - { [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 3 - ({ 5 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 2, 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イル } カルボニル) シクロペンチル] アミノ

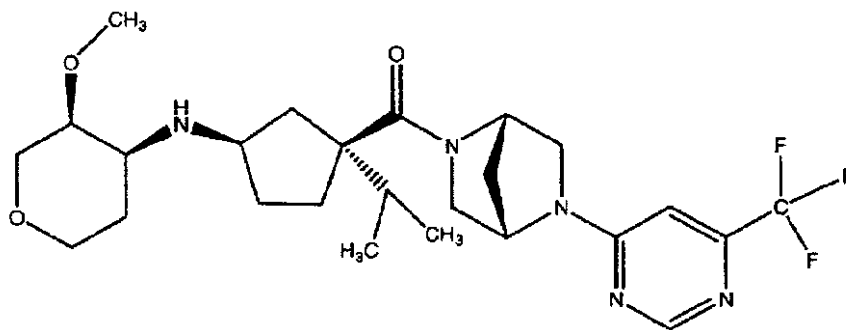
ノ} - 4 - O - メチルペンチトール；および

1, 5 - アンヒドロ - 2, 3 - ジデオキシ - 3 - { [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 3 - ({ 5 - [6 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル] - 2, 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イル } カルボニル) シクロペンチル] アミノ

【請求項 10】

下式の化合物または薬学的に許容できるその塩。

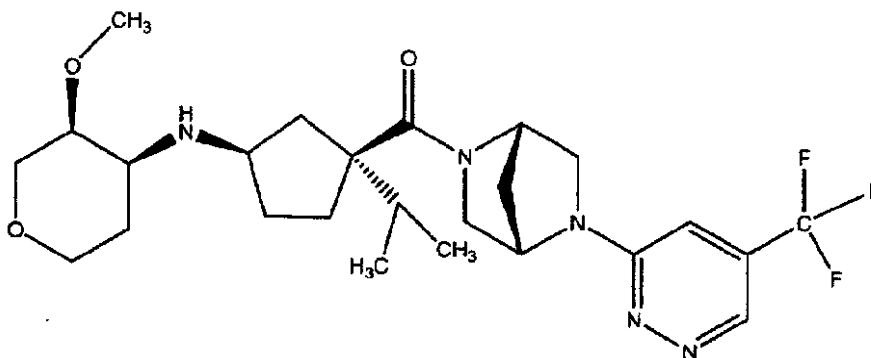
【化 9】



【請求項 11】

下式の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【化 10】



【請求項 12】

請求項 2 に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩と、担体とを含む組成物。

【請求項 13】

ケモカイン受容体の発現または活性に関連する疾患を治療するための請求項 12 に記載

の組成物。

【請求項 1 4】

前記ケモカイン受容体が C C R 2 または C C R 5 である、請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記疾患が、関節リウマチ、アテローム硬化症、狼瘡、多発性硬化症、疼痛、移植拒絶、糖尿病、肝臓線維症、ウイルス性疾患、癌、喘息、季節性および通年性アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、結膜炎、加齢性黄斑変性、食物アレルギー、サバ中毒、乾癬、未分化型脊椎関節症、通風、蕁麻疹、そう痒症、湿疹、炎症性腸疾患、血栓性疾患、中耳炎、線維症、肝硬変、心臓疾患、アルツハイマー病、敗血症、再狭窄、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、過敏性肺疾患、薬物誘発肺線維症、慢性閉塞性肺疾患、関節炎、腎炎、アトピー性皮膚炎、卒中、急性神経損傷、サルコイドーシス、肝炎、子宮内膜症、神経障害性疼痛、過敏性肺炎、好酸球肺炎、遅延型過敏症、間質性肺疾患、眼障害または肥満である、請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

前記疾患が、糖尿病性腎障害である、請求項 1 3 に記載の組成物。