

【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 07 D 487/08	(2006.01)
A 61 K 31/4995	(2006.01)
A 61 K 31/506	(2006.01)
A 61 K 31/501	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 P 19/02	(2006.01)
A 61 P 29/00	(2006.01)
A 61 P 9/10	(2006.01)
A 61 P 17/02	(2006.01)
A 61 P 37/06	(2006.01)
A 61 P 25/00	(2006.01)
A 61 P 29/02	(2006.01)
A 61 P 25/04	(2006.01)
A 61 P 3/10	(2006.01)
A 61 P 1/16	(2006.01)
A 61 P 31/12	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
A 61 P 11/06	(2006.01)
A 61 P 37/08	(2006.01)
A 61 P 11/02	(2006.01)
A 61 P 27/02	(2006.01)
A 61 P 17/06	(2006.01)
A 61 P 19/06	(2006.01)
A 61 P 17/04	(2006.01)
A 61 P 17/00	(2006.01)
A 61 P 1/04	(2006.01)
A 61 P 7/02	(2006.01)
A 61 P 27/16	(2006.01)
A 61 P 19/04	(2006.01)
A 61 P 9/00	(2006.01)
A 61 P 25/28	(2006.01)
A 61 P 31/04	(2006.01)
A 61 P 11/00	(2006.01)
A 61 P 13/12	(2006.01)
A 61 P 15/00	(2006.01)
A 61 P 3/02	(2006.01)

【F I】

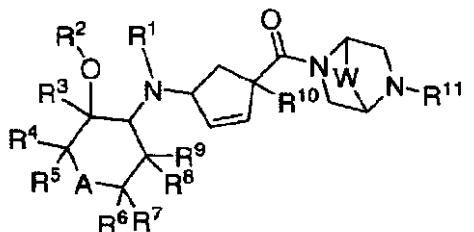
C 07 D 487/08	C S P
A 61 K 31/4995	
A 61 K 31/506	
A 61 K 31/501	

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	

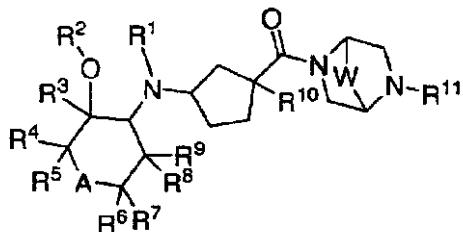
**【手続補正書】****【提出日】**平成24年6月21日(2012.6.21)**【手続補正1】****【補正対象書類名】**特許請求の範囲**【補正対象項目名】**全文**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【特許請求の範囲】****【請求項1】**

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<sub>2</sub>であり、Wは、CR<sup>1~3</sup>R<sup>1~4</sup>、C(O)、CHOR<sup>1~5</sup>、CHF、CF<sub>2</sub>、OまたはSであり、

R<sup>1</sup>は、Hまたは、ハロ、OH、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>-（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル）もしくは（C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>）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（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルキルであり、

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ独立に、H、（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルキル、（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）ハロアルキル、ハロ、（C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>）シクロアルキル、CN、OH、CO<sub>2</sub>R、OCOR<sup>1~2</sup>であり、ここで、前記（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルキルは、F、（C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>）アルコキシ、OH、CNまたはCO<sub>2</sub>R<sup>1~2</sup>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<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>はそれぞれ独立に、H、（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルキル、（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）ハロアルキル、（C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>）シクロアルキル、CN、OH、CO<sub>2</sub>R、OCOR<sup>1~2</sup>であり、ここで、前記（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルキルは、F、（C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>）アルコキシ、OH、CNまたはCO<sub>2</sub>R<sup>1~2</sup>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<sup>2</sup>およびR<sup>9</sup>は一緒になって、5員～8員環を形成してもよく、R<sup>4</sup>およびR<sup>7</sup>は一緒になって、5員～8員環を形成してもよく、

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ独立に、H、CN、（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルキル、ハロ、（C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>）アルコキシ、（C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>）ハロアルコキシ、（C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>）シクロアルキル、OH、CO<sub>2</sub>R<sup>1~2</sup>、OCOR<sup>1~2</sup>であり、ここで、前記（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルキルは、F、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ、OHまたはCO<sub>2</sub>R<sup>1~2</sup>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<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ独立に、H、CN、（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルキル、ハロ、（C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>）アルコキシ、（C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>）ハロアルコキシ、（C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>）シクロアルキル、OH、CO<sub>2</sub>R<sup>1~2</sup>、OCOR<sup>1~2</sup>であり、ここで、前記（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルキルは、F、（C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>）アルコキシ、OHまたはCO<sub>2</sub>R<sup>1~2</sup>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か、または

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、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<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、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<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それらが結合しているC原子と一緒にになって、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<sup>1~0</sup>は、（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルキル、（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）ハロアルキル、（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）ヒドロキシアルキル、（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルコキシ、（C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>）シクロアルキル、ヒドロキシ（C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>）シクロアルキル、アルコキシシクロアルキル、OH、（C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>）ヘテロシクリル、アミノ、アリールまたはCNであり、

R<sup>1~1</sup>は、アリールまたはヘテロアリールであり、前記R<sup>1~1</sup>は独立に、1個または複

数の( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> )アルキル、ハロ、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> )ハロアルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> )アルコキシ、O H、アミノ、C(O)NH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>、SF<sub>5</sub>またはCNにより置換されてもよく、

R<sup>1</sup><sup>2</sup>は、H、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> )アルキルまたは( C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> )シクロアルキルであり、

R<sup>1</sup><sup>3</sup>は、H、ハロ、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> )アルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> )アルコキシまたはO Hであり、

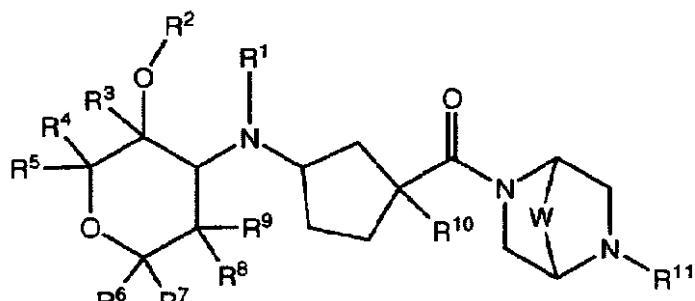
R<sup>1</sup><sup>4</sup>は、H、ハロ、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> )アルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> )アルコキシまたはO Hであり、

R<sup>1</sup><sup>5</sup>は、H、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> )アルキルまたは( C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> )シクロアルキルである】。

### 【請求項2】

式IIの化合物または薬学的に許容できるその塩：

### 【化2】



(II)

[式中、

R<sup>1</sup>は、H、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> )アルキルまたは( C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> )シクロアルキルであり、前記( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> )アルキルは、ハロ、CN、C(O)OHまたはO Hにより置換されてもよく、

R<sup>2</sup>は、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> )アルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> )ハロアルキルまたは( C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> )シクロアルキルであり、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は独立に、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル、CN、ハロまたはアミノであり、

R<sup>10</sup>は、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> )アルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> )ハロアルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> )ヒドロキシアルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> )アルコキシ、( C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> )シクロアルキル、ヒドロキシ( C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> )シクロアルキル、アルコキシ( C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> )シクロアルキル、O H、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> )ヘテロシクリル、アミノ、アリールまたはCNであり、

R<sup>11</sup>は、アリールまたはヘテロアリールであり、前記R<sup>11</sup>は独立に、1個または複数の( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> )アルキル、ハロ、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> )ハロアルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> )アルコキシ、O H、アミノ、C(O)NH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>、SF<sub>5</sub>またはCNにより置換されてもよく、

Wは、CR<sup>1</sup><sup>3</sup>R<sup>1</sup><sup>4</sup>、C(O)、CHOR<sup>1</sup><sup>5</sup>、CHF、CF<sub>2</sub>、OまたはSであり、

R<sup>1</sup><sup>3</sup>およびR<sup>1</sup><sup>4</sup>は独立に、H、ハロ、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> )アルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> )アルコキシまたはO Hであり、

R<sup>1</sup><sup>5</sup>は、H、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> )アルキルまたは( C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> )シクロアルキルである】。

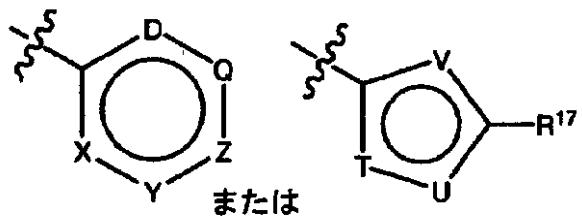
### 【請求項3】

R<sup>1</sup>が、Hまたは( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> )アルキルであり、

R<sup>2</sup>が、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> )アルキルまたは( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> )ハロアルキルであり、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>がそれぞれ、Hであり、

$R^{1-1}$  が、  
【化 3】



(式中、X、Y、Z、QおよびDは独立に、NまたはCR<sup>1-6</sup>であり、ここで、X、Y、Z、QおよびDのうちの0、1、2または3個はNであり、

T、UおよびVは独立に、CH、N、SまたはOから選択されるが、但し、TおよびUの両方が同時に、OまたはSであることはない)であり、

各R<sup>1-6</sup>が独立に、H、ハロ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)ハロアルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシまたはCNであり、

R<sup>1-7</sup>が、H、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)ハロアルキルまたは(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシであり、

Wが、CR<sup>1-3</sup>R<sup>1-4</sup>、C(O)、CHO R<sup>1-5</sup>、CHFまたはCF<sub>2</sub>である、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。

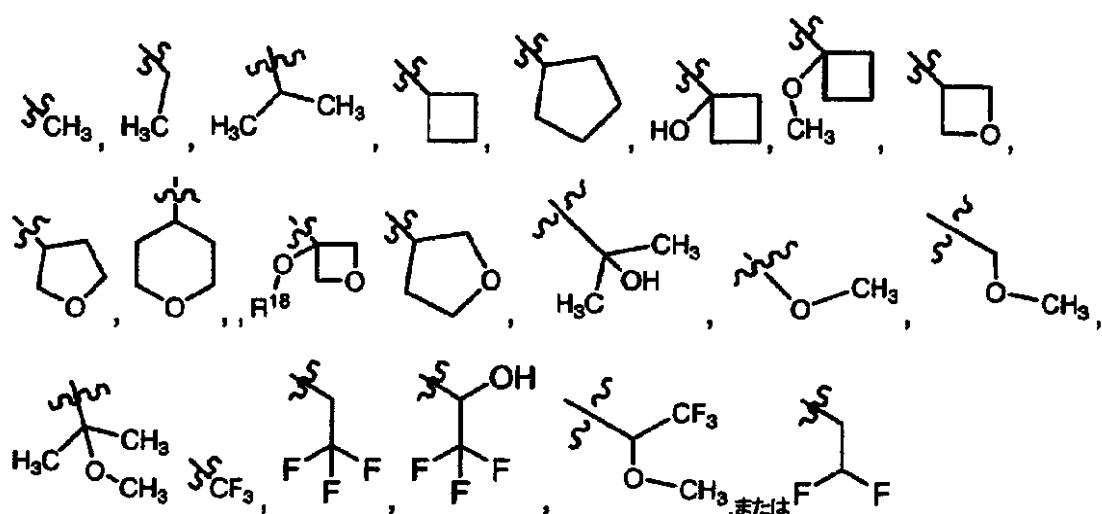
#### 【請求項4】

R<sup>2</sup>がメチルである、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5】

R<sup>1-0</sup>が、

#### 【化4】

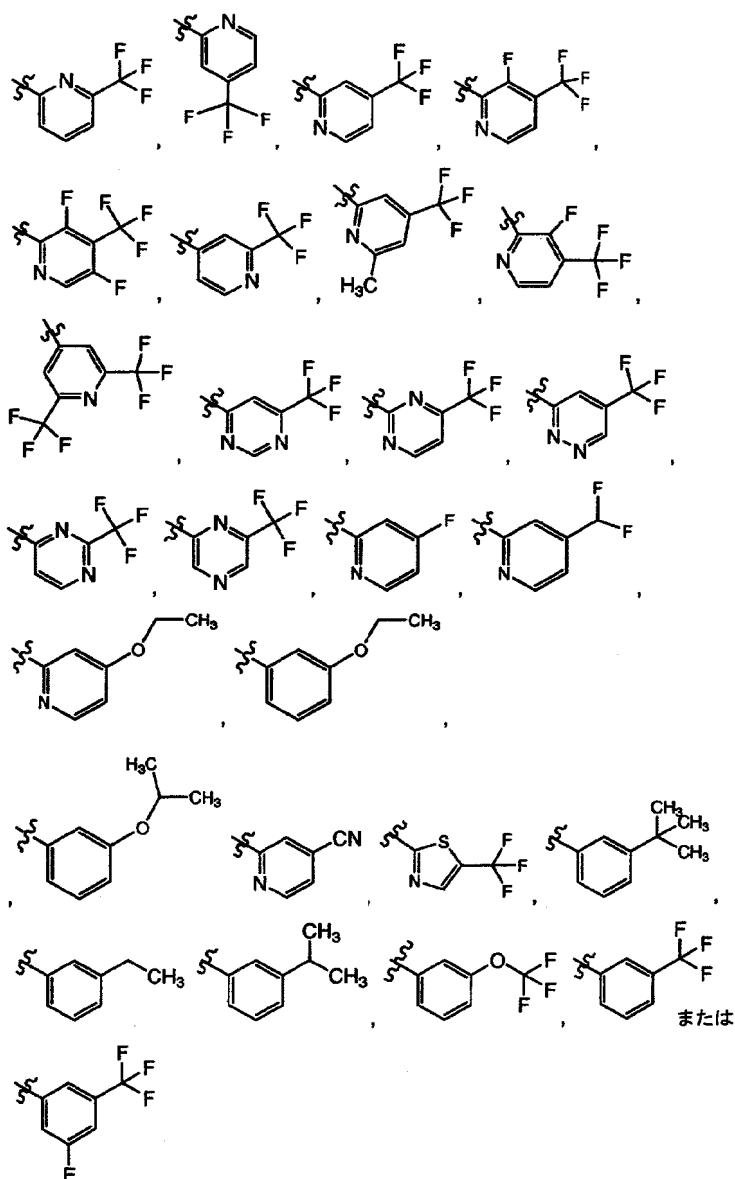


[式中、R<sup>1-8</sup>は、Hまたは(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルである]  
である、請求項4に記載の化合物。

#### 【請求項6】

R<sup>1-1</sup>が、

## 【化5】

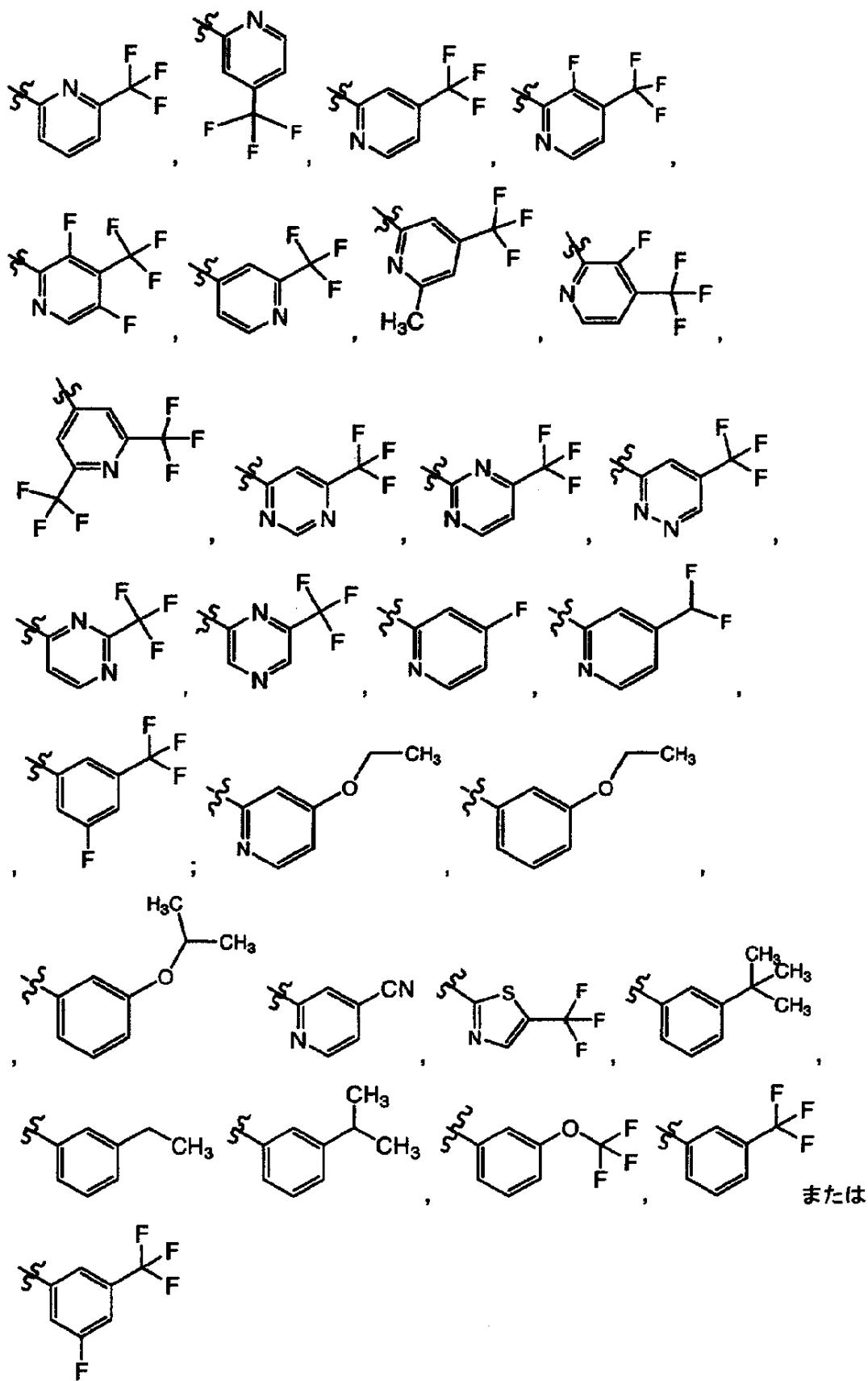


である、請求項3に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

## 【請求項7】

R<sup>1</sup>が、

【化 6】

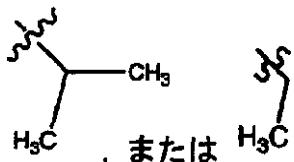


である、請求項 5 に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 8】

$R^{1\sim 0}$  が、

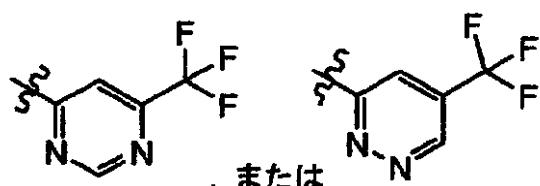
【化 7】



であり、

$R^{1\sim 1}$  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 - ( トリフォルオロメチル ) 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 - ( トリフォルオロメチル ) 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 - ( トリフォルオロメチル ) 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 - ( トリフォルオロメチル ) 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 - ( トリフォルオロメチル ) 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 - ( トリフォルオロメチル ) 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 ;









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 - [ 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；および

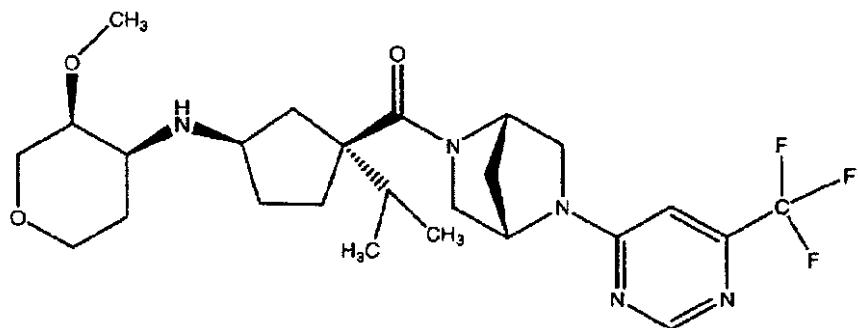
1 , 5 - アンヒドロ - 2 , 3 - ジデオキシ - 3 - { [ 3 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) - 3 - ( { 5 - [ 6 - ( トリフルオロメチル ) ピラジン - 2 - イル ] - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ - 2 - イル } カルボニル ) シクロペンチル ] アミノ } - 4 - O - メチルペンチトール

からなる群から選択される化合物。

#### 【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。

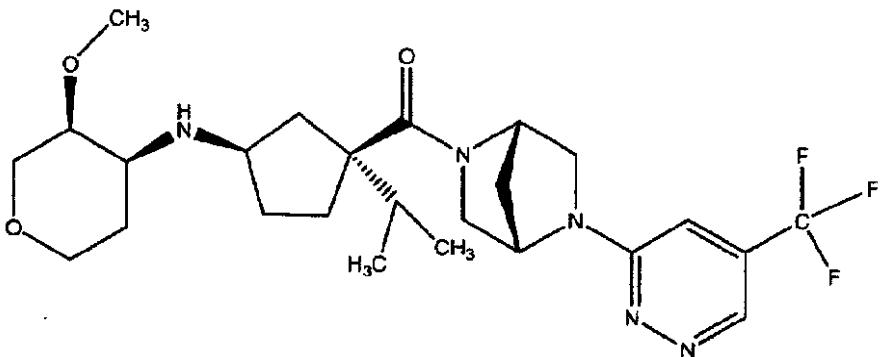
#### 【化 9】



#### 【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 1 2 に記載

の組成物。

【請求項 1 4】

前記ケモカイン受容体が CCR2 または CCR5 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。