

【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18年10月5日(2006.10.5)

【公表番号】特表2006-503906(P2006-503906A)
【公表日】平成18年2月2日(2006.2.2)
【年通号数】公開・登録公報2006-005
【出願番号】特願2005-501216(P2005-501216)
【国際特許分類】

C 0 7 D 239/56 (2006.01)
A 6 1 K 31/505 (2006.01)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)
A 6 1 P 1/04 (2006.01)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)
A 6 1 P 5/14 (2006.01)
A 6 1 P 7/04 (2006.01)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)
A 6 1 P 11/02 (2006.01)
A 6 1 P 11/06 (2006.01)
A 6 1 P 13/12 (2006.01)
A 6 1 P 15/08 (2006.01)
A 6 1 P 17/00 (2006.01)
A 6 1 P 17/02 (2006.01)
A 6 1 P 17/04 (2006.01)
A 6 1 P 17/06 (2006.01)
A 6 1 P 17/14 (2006.01)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)
A 6 1 P 19/04 (2006.01)
A 6 1 P 19/10 (2006.01)
A 6 1 P 21/04 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/06 (2006.01)
A 6 1 P 25/08 (2006.01)
A 6 1 P 25/14 (2006.01)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)
A 6 1 P 27/02 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)
A 6 1 P 31/04 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 37/06 (2006.01)
A 6 1 P 37/08 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
C 0 7 D 239/60 (2006.01)
C 0 7 D 401/04 (2006.01)
C 0 7 D 401/12 (2006.01)
C 0 7 D 403/12 (2006.01)
C 0 7 D 413/12 (2006.01)
C 0 7 D 413/14 (2006.01)
C 0 7 D 417/12 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D	239/56	C S P
A 6 1 K	31/505	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	7/04	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	15/08	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/04	
A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	239/60	
C 0 7 D	401/04	
C 0 7 D	401/12	
C 0 7 D	403/12	
C 0 7 D	413/12	
C 0 7 D	413/14	
C 0 7 D	417/12	

【 手続補正書 】

【 提出日 】 平成18年8月18日 (2006.8.18)

【 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

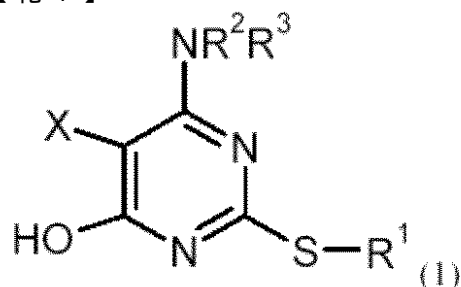
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1):

【化1】



[式中、R¹はC₃-₇カルボシクリル、C₁-₈アルキル、C₂-₆アルケニルおよびC₂-₆アルキニルから選択される基であり；ここで、この基はフルオロ、ニトリル、-OR⁴、-NR⁵R⁶、-CONR⁵R⁶、-COOR⁷、-NR⁸COR⁹、-SR¹⁰、-SO₂R¹⁰、-SO₂NR⁵R⁶、-NR⁸SO₂R⁹、フェニルまたはヘテロアリールから独立に選択される1、2または3個の置換基によって置換されており、ここで、フェニルおよびヘテロアリールはハロ、シアノ、ニトロ、-OR⁴、-NR⁵R⁶、-CONR⁵R⁶、-COOR⁷、-NR⁸COR⁹、-SR¹⁰、-SO₂R¹⁰、-SO₂NR⁵R⁶、-NR⁸SO₂R⁹、C₁-₆アルキルおよびトリフルオロメチルから独立に選択される1、2または3個の置換基によって所望により置換されており；

R²は、

(a)フルオロ、-OR⁴、-NR⁵R⁶、-CONR⁵R⁶、-COOR⁷、-NR⁸COR⁹、-SR¹⁰、-SO₂R¹⁰、-SO₂NR⁵R⁶、-NR⁸SO₂R⁹；

(b)所望によりO、S、-NR⁸から選択される1、2または3個の原子を含む3~8員環(これにより、この環はC₁-₃アルキルまたはフルオロによって所望により置換されている)；または

(c)フェニルまたはヘテロアリール(各々、ハロ、シアノ、ニトロ、-OR⁴、-NR⁵R⁶、-CONR⁵R⁶、-NR⁸COR⁹、-SO₂NR⁵R⁶、-NR⁸SO₂R⁹、C₁-₆アルキルおよびトリフルオロメチルから独立に選択される1、2または3個の置換基によって所望により置換されている)；

から独立に選択される1、2または3個の置換基によって所望により置換されているC₃-₇カルボシクリルであるか、

または、R²はヒドロキシ、アミノ、C₁-₆アルコキシ、C₁-₆アルキルアミノ、ジ(C₁-₆アルキル)アミノ、N-(C₁-₆アルキル)-N-(フェニル)アミノ、N-C₁-₆アルキルカルバモイル、N,N-(C₁-₆アルキル)₂カルバモイル、N-(C₁-₆アルキル)-N-(フェニル)カルバモイル、カルボキシ、フェノキシカルボニル、-NR⁸COR⁹、-SO₂R¹⁰、-SO₂NR⁵R⁶および-NR⁸SO₂R⁹から独立に選択される1、2または3個の置換基により置換されている、C₁-₈アルキル、C₂-₆アルケニルまたはC₂-₆アルキニルから選択される基であり；

R³は水素またはR²であり；

R⁴は水素、またはC₁-₆アルキルおよびフェニルから選択される基であり、この基は、ハロ、フェニル、-OR¹¹および-NR¹²R¹³から独立に選択される1または2個の置換基によって所望により置換されており；

R⁵およびR⁶は独立に水素、またはC₁-₆アルキルおよびフェニルから選択される基であり、この基は、ハロ、フェニル、-OR¹⁴、-NR¹⁵R¹⁶、-CONR¹⁵R¹⁶、-NR¹⁵COR¹⁶、-SONR¹⁵R¹⁶および-NR¹⁵SO₂R¹⁶から独立に選択される1、2または3個の置換基によって所望により置換されているか、

またはR⁵およびR⁶はそれらが結合している窒素原子と一緒に、所望により酸素およ

び窒素原子から選択されるさらなるヘテロ原子を含む4～7員の飽和複素環式環系を形成し、この環系はフェニル、 $-OR^{14}$ 、 $-COOR^{14}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-CONR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{15}COR^{16}$ 、 $-SONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}SO_2R^{16}$ または C_{1-6} アルキル(八口、 $-NR^{15}R^{16}$ および $-OR^{17}$ 基から独立に選択される1または2個の置換基によって所望により置換されている)から独立に選択される1、2または3個の置換基によって所望により置換されており;

R^{10} は水素、または C_{1-6} アルキルもしくはフェニルから選択される基であり、この基は、八口、フェニル、 $-OR^{17}$ および $-NR^{15}R^{16}$ から独立に選択される1、2または3個の置換基によって所望により置換されており;かつ、

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} は各々独立に水素、 C_{1-6} アルキルまたはフェニルであり;

Xは水素、八口、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ(八口、 $-OR^{11}$ および $-NR^{12}R^{13}$ から選択される1または2個の置換基によって所望により置換されている)、 $-NR^5R^6$ 、 $-COOR^7$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-NR^8COR^9$ 、チオ、チオシアノ、チオ C_{1-6} アルキル(八口、 $-OR^{17}$ 、 $-COOR^7$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-CONR^5R^6$ から選択される1または2個の置換基によって所望により置換されている)、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^8SO_2R^{10}$ 、あるいは C_{3-7} カルボシクリル、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルから選択される基(ここで、この基は八口、 $-OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-COOR^7$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、および $-NR^8SO_2R^9$ から独立に選択される1、2または3個の置換基によって所望により置換されている);あるいは-フェニル、-ヘテロアリール、-チオフェニル、-チオヘテロアリール、アミノヘテロアリール、およびチオ C_{1-6} アルキルヘテロアリール基(これらは全て八口、シアノ、ニトロ、 $-OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-COOR^7$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 C_1-C_6 アルキル、フェニル、ヘテロアリールまたはトリフルオロメチル基から独立に選択される1、2または3個の置換基によって所望により置換されている)である]

の化合物、その医薬上許容される塩、溶媒和物またはin vivoで加水分解可能なエステル。

【請求項2】

R^1 がフェニルまたはヘテロアリール(ここで、フェニルおよびヘテロアリールは八口、シアノ、 $-OR^4$ 、 $-SR^{10}$ 、 C_{1-6} アルキルおよびトリフルオロメチルから独立に選択される1、2または3個の置換基によって所望により置換されている)から独立に選択される1、2または3個の置換基によって置換されている C_{1-8} アルキルである、請求項1に記載の化合物、またはその医薬上許容される塩、溶媒和物もしくはin vivoで加水分解可能なエステル。

【請求項3】

R^2 がヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、N-(C_{1-6} アルキル)-N-(フェニル)アミノ、N-(C_{1-6} アルキル)カルバモイル、N,N-ジ(C_{1-6} アルキル)カルバモイル、N-(C_{1-6} アルキル)-N-(フェニル)カルバモイル、カルボキシ、フェノキシカルボニル、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ および $-NR^8SO_2R^9$ から独立に選択される1、2または3個の置換基により置換されている C_{1-8} アルキルであり、かつ、 R^3 が水素である、請求項1に記載の化合物、またはその医薬上許容される塩、溶媒和物もしくはin vivoで加水分解可能なエステル。

【請求項4】

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 および R^{10} が独立に水素、 C_{1-4} アルキルまたはフェニルである、請求項1に記載の化合物、またはその医薬上許容される塩、溶媒和物もしくはin vivoで加水分解可能なエステル。

【請求項5】

Xが水素、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、チオ、チオシアノ、 $-CONR^5R^6$ 、チオ C_{1-6} アルキル(ハロ、 $-OR^{17}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-CONR^5R^6$ から選択される1または2個の置換基によって所望により置換されている)、 $-NR^8SO_2R^{10}$ 、 C_{1-8} アルキル(ハロ、 $-OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-COOR^7$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ および $-NR^8SO_2R^9$ から独立に選択される1、2または3個の置換基によって所望により置換されている)、ヘテロアリアル、チオヘテロアリアルまたはチオ C_{1-6} アルキルヘテロアリアル(これらは全て、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-COOR^7$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 C_{1-6} アルキルまたはトリフルオロメチルから独立に選択される1、2または3個の置換基によって所望により置換されている)である、請求項1に記載の化合物、またはその医薬上許容される塩、溶媒和物もしくはin vivoで加水分解可能なエステル。

【請求項6】

R^1 がフルオロ、クロロ、ブロモ、メトキシ、メチルおよびトリフルオロメチルから独立に選択される1または2個の置換基によって所望により置換されているベンジルである、請求項2に記載の化合物、またはその医薬上許容される塩、溶媒和物もしくはin vivoで加水分解可能なエステル。

【請求項7】

R^2 がヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ、およびジ(C_{1-6} アルキル)アミノから独立に選択される1、2または3個の置換基により置換されている C_{1-4} アルキルであり、かつ、 R^3 が水素である、請求項3に記載の化合物、またはその医薬上許容される塩、溶媒和物もしくはin vivoで加水分解可能なエステル。

【請求項8】

Xが水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、チオシアノ、 $-NR^8SO_2R^9$ (ここで、 R^8 は水素であり、かつ、 R^9 はメチルである)、 $-$ チオイミダゾリル、 $-$ チオトリアゾリル、 $-CONH_2$ 、 $-CONMe_2$ またはシアノである、請求項4に記載の化合物、またはその医薬上許容される塩、溶媒和物もしくはin vivoで加水分解可能なエステル。

【請求項9】

2-(ベンジルチオ)-6-{[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ}-4-ピリミジノール；
 2-(ベンジルチオ)-5-クロロ-6-{[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ}-4-ピリミジノール；
 2-[(3-クロロベンジル)チオ]-6-{[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ}-4-ピリミジノール；
 5-クロロ-2-[(3-クロロベンジル)チオ]-6-{[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ}-4-ピリミジノール；
 2-[(3-クロロベンジル)チオ]-4-ヒドロキシ-6-{[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ}-5-ピリミジニルチオシアネート；
 N-(2-[(3-クロロベンジル)チオ]-4-ヒドロキシ-6-{[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ}-5-ピリミジニル)メタンスルホンアミド；
 2-[(3-クロロベンジル)チオ]-5-フルオロ-6-{[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ}-4-ピリミジノール；
 2-[(2,3-ジフルオロベンジル)チオ]-4-ヒドロキシ-6-{[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ}ピリミジン-5-カルボニトリル；
 5-クロロ-2-[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ]-6-{[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ}-4-ピリミジノール；
 2-[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]チオ]-6-{[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ}-5-ヨード-4-ピリミジノール；

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 5 - ニトロ - 4 - ピリミジノール ;

2 - [[(3 - クロロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 5 - (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イルチオ) - 4 - ピリミジノール ;

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 5 - (1 H - イミダゾール - 2 - イルチオ) - 4 - ピリミジノール ;

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 5 - [[2 - (ジメチルアミノ) エチル]チオ] - 6 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 4 - ピリミジノール ;

1 - [2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - ヒドロキシ - 6 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 5 - ピリミジニル] - 4 (1 H) - ピリジンチオン ;

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 5 - (4 - ピリジニルチオ) - 4 - ピリミジノール ;

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 5 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルチオ) - 4 - ピリミジノール ;

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 5 - [(4 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)チオ] - 4 - ピリミジノール ;

5 - [(5 - アミノ - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)チオ] - 2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 4 - ピリミジノール ;

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 5 - [[5 - (4 - ピリジニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル]チオ] - 4 - ピリミジノール ;

エチル [[2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - ヒドロキシ - 6 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 5 - ピリミジニル]チオ] - A c O H ;

2 - [[2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - ヒドロキシ - 6 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 5 - ピリミジニル]チオ] - N - メチル - アセトアミド ;

2 - [[2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - ヒドロキシ - 6 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 5 - ピリミジニル]チオ] - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - アセトアミド ;

1 - [[[2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 4 - ヒドロキシ - 6 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 5 - ピリミジニル]チオ]アセチル] - ピペラジン ;

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 5 - [(4 - メチル - 2 - オキサゾリル)チオ] - 4 - ピリミジノール ;

2 - [[(2, 3 - ジフルオロフェニル)メチル]チオ] - 6 - [[(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ] - 5 - [(1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イルメチル)チオ] - 4 - ピリミジノール ;

2 - [(2, 3 - ジフルオロベンジル)チオ] - 4 - { [(1 R) - 1, 2 - ジヒドロキシエチル]アミノ } - 6 - ヒドロキシピリミジン - 5 - カルボキサミド ;

2 - [(2, 3 - ジフルオロベンジル)チオ] - 6 - { [(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ } - 5 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピリミ

ジン - 4 - オール ;

2 - [(2, 3 - ジフルオロベンジル)チオ] - 6 - { [(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ } - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 5 - イル)ピリミジン - 4 - オール ;

2 - [(2, 3 - ジフルオロベンジル)チオ] - 4 - { [(1 R) - 1, 2 - ジヒドロキシエチル]アミノ } - 6 - ヒドロキシ - N, N - ジメチルピリミジン - 5 - カルボキサミド ;

2 - [(2, 3 - ジフルオロベンジル)チオ] - 5 - フルオロ - 6 - { [(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ } - ピリミジン - 4 - オール ;

2 - [(3, 4 - ジフルオロベンジル)チオ] - 5 - フルオロ - 6 - { [(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ } - ピリミジン - 4 - オール ;

2 - [(3 - フルオロベンジル)チオ] - 5 - フルオロ - 6 - { [(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ } ピリミジン - 4 - オール ; または

2 - [(4 - フルオロベンジル)チオ] - 5 - フルオロ - 6 - { [(1 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ } ピリミジン - 4 - オール ;

からなる群から選択される化合物、およびその医薬上許容される塩、溶媒和物または *in vivo* で加水分解可能なエステル。

【請求項 10】

医薬として用いられる請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物、その医薬上許容される塩、溶媒和物、または *in vivo* で加水分解可能なエステル。

【請求項 11】

喘息、アレルギー性鼻炎、COPD、炎症性腸疾患、骨関節炎、骨粗鬆症、慢性関節リウマチ、または乾癬の処置のための医薬として用いられる、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物、その医薬上許容される塩、溶媒和物、または *in vivo* で加水分解可能なエステル。

【請求項 12】

癌の処置のための医薬として用いられる、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物、その医薬上許容される塩、溶媒和物、または *in vivo* で加水分解可能なエステル。

【請求項 13】

COPD の処置のための医薬として用いられる、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物、その医薬上許容される塩、溶媒和物、または *in vivo* で加水分解可能なエステル。

【請求項 14】

ケモカインレセプター活性の調節が有益であるヒトの疾患または症状の処置のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物、その医薬上許容される塩、溶媒和物、または *in vivo* で加水分解可能なエステルの使用。

【請求項 15】

喘息、アレルギー性鼻炎、COPD、炎症性腸疾患、骨関節炎、骨粗鬆症、慢性関節リウマチ、または乾癬の処置のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物、その医薬上許容される塩、溶媒和物、または *in vivo* で加水分解可能なエステルの使用。

【請求項 16】

癌の処置のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物、その医薬上許容される塩、溶媒和物、または *in vivo* で加水分解可能なエステルの使用。

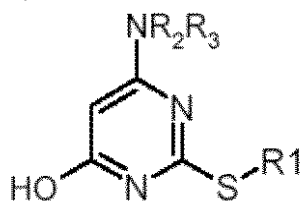
【請求項 17】

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物、その医薬上許容される塩、溶媒和物、または *in vivo* で加水分解可能なエステルと医薬上許容される希釈剤または担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 18】

上記で定義された式 (1) の化合物の製造方法であって、
(a) 式 (2) :

【化 2】



(2)

[式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は式(1)で定義された通り]

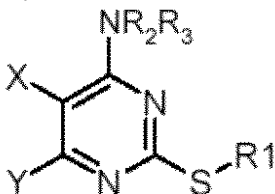
の化合物を好適な求電子試薬で処理し、その後所望により(i)、(ii)、(iii)、(iv)または(v)：

- i) 保護基を除去すること；
- ii) 式(1)の化合物を式(1)のさらなる化合物に変換すること；
- iii) 塩を形成すること；
- iv) プロドラッグを形成すること；
- v) *in vivo*で加水分解可能なエステルを形成すること；

を任意の順序で行うこと；あるいは

(b) Xが1,3-オキサゾール-5-イルである場合には、式(4)：

【化 3】



(4)

[式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は式(1)で定義された通りであり、Xは-CHOであり、Yは保護されたヒドロキシである]

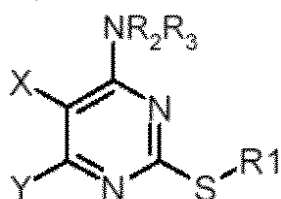
の化合物を還流しているメタノール中、イソシアン化p-トルエンスルホニルメチルおよび水酸化カリウムで処理し、その後所望により(i)、(ii)、(iii)、(iv)または(v)：

- i) 保護基を除去すること；
- ii) 式(1)の化合物を式(1)のさらなる化合物に変換すること；
- iii) 塩を形成すること；
- iv) プロドラッグを形成すること；
- v) *in vivo*で加水分解可能なエステルを形成すること；

を任意の順序で行うこと；あるいは

(c) XがCNである場合には、式(4)：

【化 4】



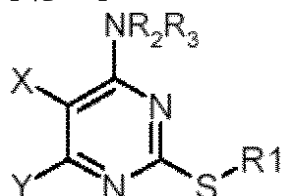
(4)

[式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は式(1)で定義された通りであり、XはCNであり、Yはハロゲンである]

の化合物を還流している水性トルエン中、カリウム *tert*-ブトキシドで処理し、その後所望により (i)、(ii)、(iii)、(iv) または (v) :

- i) 保護基を除去すること ;
 - ii) 式 (1) の化合物を式 (1) のさらなる化合物に変換すること ;
 - iii) 塩を形成すること ;
 - iv) プロドラッグを形成すること ;
 - v) *in vivo* で加水分解可能なエステルを形成すること ;
- を任意の順序で行うこと ; あるいは
(d) X が $-CONR^5R^6$ である場合には、式 (4) :

【化 5】



(4)

[式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は式 (1) で定義された通りであり、 X は $-CONR^5R^6$ であり、 Y はハロゲンである]

の化合物を好適な塩基で処理し、その後所望により (i)、(ii)、(iii)、(iv) または (v) :

- i) 保護基を除去すること ;
 - ii) 式 (1) の化合物を式 (1) のさらなる化合物に変換すること ;
 - iii) 塩を形成すること ;
 - iv) プロドラッグを形成すること ;
 - v) *in vivo* で加水分解可能なエステルを形成すること ;
- を任意の順序で行うこと
を含む方法。

【請求項 19】

式 (1) の化合物、またはその医薬上許容される塩、溶媒和物もしくは *in vivo* で加水分解可能なエステル、あるいは式 (1) の化合物を含む医薬組成物または製剤を、他の療法および / または別の医薬剤と同時または逐次に投与することを含む併用療法。

【請求項 20】

喘息、アレルギー性鼻炎、COPD、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、骨関節炎、骨粗鬆症、慢性関節リウマチ、または乾癬の処置のための、請求項 19 に記載の併用療法。

【請求項 21】

癌の処置のための、請求項 19 に記載の併用療法。

【請求項 22】

式 (1) の化合物、またはその医薬上許容される塩、溶媒和物または *in vivo* で加水分解可能なエステルを別の医薬剤と組み合わせて含む、医薬組成物。

【請求項 23】

喘息、アレルギー性鼻炎、COPD、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、骨関節炎、骨粗鬆症、慢性関節リウマチ、または乾癬の処置のための、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

癌の処置のための、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 1 6 】

ヒドロキシの好適な医薬上許容されるエステルは、リン酸エステル(ホスホルアミド環状エステルを含む)および - アシルオキシアルキルエーテルなどの無機エステル、ならびにエステルが *in vivo*加水分解の結果として切断されて親ヒドロキシ基を与える関連化合物を含む。 - アシルオキシアルキルエーテルの例は、アセトキシメトキシおよび 2, 2 - ジメチルプロピオニルオキシメトキシを含む。ヒドロキシに関する *in vivo*で加水分解可能なエステルを形成する基の選択は、 C_{1-10} アルカノイル、例えばアセチル; ベンゾイル; フェニルアセチル; 置換ベンゾイルおよびフェニルアセチル; C_{1-10} アルコキシカルボニル(アルキル炭酸エステルが与えられる)、例えばエトキシカルボニル; ジ - (C_{1-4})アルキルカルバモイルおよび *N* - (ジ - (C_{1-4})アルキルアミノエチル) - *N* - (C_{1-4})アルキルカルバモイル(カルバメートが得られる); ジ - (C_{1-4})アルキルアミノアセチルおよびカルボキシアセチルを含む。フェニルアセチルおよびベンゾイル上の環置換基の例は、アミノメチル、(C_{1-4})アルキルアミノメチルおよびジ - ((C_{1-4})アルキル)アミノメチル、および環窒素原子からそのベンゾイル環の3または4位へメチレン架橋基を介して結合したモルホリノまたはピペラジノを含む。他の着目される、*in vivo*で加水分解可能なエステルは、例えば、 $R^A C(O)O(C_{1-6})$ アルキル - CO - (ここで、 R^A は例えば、ベンジルオキシ - (C_{1-4})アルキル、またはフェニルである)を含む。このようなエステルのフェニル基上の好適な置換基は、例えば、4 - (C_{1-4})ピペラジノ - (C_{1-4})アルキル、ピペラジノ - (C_{1-4})アルキルおよびモルホリノ - (C_{1-4})アルキルを含む。

【 手 続 補 正 3 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 1 5 7

【 補 正 方 法 】 変 更

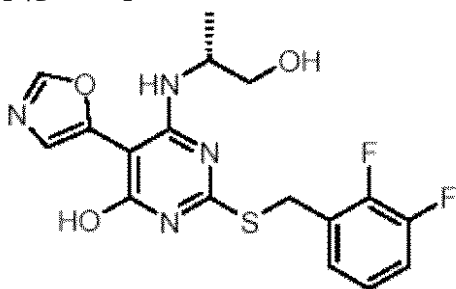
【 補 正 の 内 容 】

【 0 1 5 7 】

実施例 29

2 - [(2, 3 - ジフルオロベンジル)チオ] - 6 - {[(1*R*) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル]アミノ} - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 5 - イル)ピリミジン - 4 - オール

【 化 4 0 】



実施例 29 ステップ *iii* の副題生成物 (0.48 g) に、メタノール (10 ml)、イソシアン化 *p* - トルエンシルホニルメチル (0.18 g) および炭酸カリウム (0.13 g) を加えた。この反応混合物を還流下で 2 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣を塩酸 (1 M、10 ml) およびメタノール (30 ml) で処理した。この反応物を室温で 10 分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を *EtOAc* (2 × 50 ml) で抽出し、飽和炭酸ナトリウム (10 ml)、ブライン (20 ml) で洗浄し、乾燥させた ($MgSO_4$)。溶媒を蒸発させ、残渣を *DCM* (10 ml) で希釈し、ジエチルアミン (0.50 g) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (79 mg) で処理した。この反応物を室温で 1 時間攪拌した後、溶媒を蒸発させ、残渣を水性塩酸 (50 ml) に懸濁させ、*EtOAc* (2 × 50 ml) で抽出した。有機層をブライン (20 ml) で洗浄し、乾燥させた ($MgSO_4$)。固体を濾過し、濾液を蒸発乾固させ、青色の半固体を得た。この残渣をさらに、アセトニトリル / 0.02 M 水酸化アンモニウム (95% ~ 25% 水相、*Ex-Terra*) の濃度勾配溶出を用いた逆相 HPLC

により精製し、標題生成物を白色の固体として得た。収量 6 mg。

MS APCI (+ve) 395 [M+H]⁺

¹H NMR (CD₃OD) 8.30 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.30-7.41 (1H, m), 7.09-7.30 (2H, m), 4.40-4.70 (2H+1H, m), 3.7-3.85 (2H, m), 3.61-3.64 (1H, m), 1.21 (3H, d).

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 6 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 6 6】

v) 4 - [((1 R) - 2 - {tert - ブチル(ジメチル)シリル}オキシ) - 1 - ヒドロキシエチル)アミノ] - 2, 6 - ジクロロ - N, N - ジメチルピリミジン - 5 - カルボキサミド DMF (10 ml) 中、ステップ iv) の副題生成物 (0.50 g) の溶液に、tert - ブチルジメチルシリルクロリド (0.51 g) を - 10 で 少しずつ 加えた。次に、この混合物にイミダゾールを 少しずつ 加えた。次に、この混合物を 0 で 1 時間攪拌し室温とし、16 時間攪拌した。この混合物を水でクエンチし、EtOAc (2 × 250 ml) で抽出した。合した有機層を水 (3 × 20 ml) およびブライン (3 × 20 ml) で洗浄、有機層を乾燥させ (MgSO₄)、固体を濾過した。濾液を蒸発乾固させ、残渣を、シリカゲルで、EtOAc / イソヘキサン (1 : 1) で溶出するクロマトグラフィーに付し、副題化合物を油状物として得た。収量 1.0 g。

MS APCI (+ve) 407 [M+H]⁺

¹H NMR (CDCl₃) 6.00 (1/2H, d), 5.90 (1/2H, d), 4.20-4.40 (1H, m), 3.50-3.61 (2H, m), 3.10 (3H, s), 2.97 (3H, s), 1.22-1.28 (3H, m), 0.89-0.90 (9H, d), 0.01-0.06 (6H, m).