

【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26年3月6日(2014.3.6)

【公表番号】特表2013-518846(P2013-518846A)

【公表日】平成25年5月23日(2013.5.23)

【年通号数】公開・登録公報2013-026

【出願番号】特願2012-551587(P2012-551587)

【国際特許分類】

C 07 C 229/14 (2006.01)  
C 07 D 205/04 (2006.01)  
C 07 D 207/16 (2006.01)  
C 07 D 401/06 (2006.01)  
C 07 D 213/74 (2006.01)  
A 61 K 31/397 (2006.01)  
A 61 K 31/40 (2006.01)  
A 61 K 31/197 (2006.01)  
A 61 K 31/4427 (2006.01)  
A 61 K 31/4439 (2006.01)  
A 61 K 31/44 (2006.01)  
A 61 K 45/00 (2006.01)  
A 61 P 43/00 (2006.01)  
A 61 P 37/06 (2006.01)  
A 61 P 19/02 (2006.01)  
A 61 P 29/00 (2006.01)  
A 61 P 5/14 (2006.01)  
A 61 P 37/02 (2006.01)  
A 61 P 25/00 (2006.01)  
A 61 P 21/04 (2006.01)  
A 61 P 25/04 (2006.01)  
A 61 P 17/00 (2006.01)  
A 61 P 19/08 (2006.01)  
A 61 P 35/00 (2006.01)  
A 61 P 21/00 (2006.01)  
A 61 P 3/10 (2006.01)  
A 61 P 9/10 (2006.01)  
A 61 P 7/06 (2006.01)  
A 61 P 27/02 (2006.01)  
A 61 P 17/06 (2006.01)  
A 61 P 17/14 (2006.01)  
A 61 P 37/08 (2006.01)  
A 61 P 11/06 (2006.01)  
A 61 P 11/02 (2006.01)  
A 61 P 1/04 (2006.01)  
A 61 P 11/00 (2006.01)  
A 61 P 1/16 (2006.01)  
A 61 P 13/12 (2006.01)  
A 61 P 17/08 (2006.01)  
A 61 P 9/04 (2006.01)  
A 61 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/04	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	31/18	(2006.01)
A 6 1 P	31/20	(2006.01)
A 6 1 P	31/14	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
C 0 7 C	227/20	(2006.01)
C 0 7 B	61/00	(2006.01)

## 【 F I 】

C 0 7 C	229/14	
C 0 7 D	205/04	C S P
C 0 7 D	207/16	
C 0 7 D	401/06	
C 0 7 D	213/74	
A 6 1 K	31/397	
A 6 1 K	31/40	
A 6 1 K	31/197	
A 6 1 K	31/4427	
A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/44	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	11/02	

A 6 1 P 1/04  
 A 6 1 P 11/00  
 A 6 1 P 1/16  
 A 6 1 P 13/12  
 A 6 1 P 17/08  
 A 6 1 P 9/04  
 A 6 1 P 1/00  
 A 6 1 P 9/10 1 0 3  
 A 6 1 P 9/10 1 0 1  
 A 6 1 P 9/00  
 A 6 1 P 7/04  
 A 6 1 P 35/02  
 A 6 1 P 15/00  
 A 6 1 P 31/04  
 A 6 1 P 7/00  
 A 6 1 P 31/12  
 A 6 1 P 31/18  
 A 6 1 P 31/20  
 A 6 1 P 31/14  
 A 6 1 P 25/28  
 C 0 7 C 227/20  
 C 0 7 B 61/00 3 0 0

## 【手続補正書】

【提出日】平成26年1月20日(2014.1.20)

## 【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

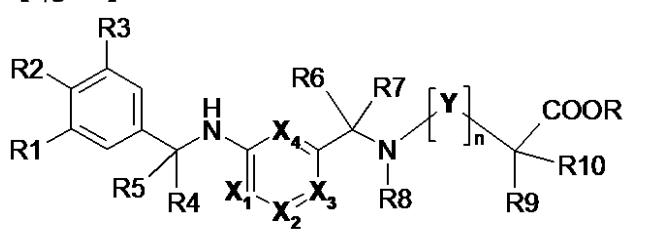
## 【補正の内容】

【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式(I)；

## 【化1】



(I)

〔式中、

R 1 は水素、ハロゲンまたは場合によりハロゲンで置換されていてよい C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり；

R 2 はハロゲン、場合によりハロゲンで置換されていてよい C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、シアノまたは場合によりハロゲンで置換されていてよい C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシであるか；

または R 1 および R 2 は、それらが結合している C 原子と一体となって 6 ~ 10 個の炭素原子のアリール環を形成し、これは、場合によりシアノ、場合によりハロゲンで置換されていてよい C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、場合によりハロゲンで置換されていてよい C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシおよびハロゲンから選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてよく；

R<sub>3</sub>は水素、ハロゲンまたは場合によりハロゲンで置換されていてよいC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルであり；

R<sub>4</sub>は水素、場合によりハロゲンで置換されていてよいC<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>シクロアルキルまたはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルであり；

R<sub>5</sub>は水素またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルであり；

R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>は独立してHおよびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルから選択されるかまたはそれらは結合している炭素原子と一体となって3~7員飽和炭素環を形成してよく；

R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>は独立してHおよびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルから選択されるかまたはR<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>は、それらが結合している原子と一体となって、場合によりハロゲンで置換されていてよいC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>-アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシまたはアミノで場合により1個所以上置換されていてよい4~7員ヘテロ環を形成してよく；

n = 1、2、3または4であり；

R<sub>10</sub>は水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、アミノ、ヒドロキシまたはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシであり；

RはH；場合によりC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてよいフェニル；および場合によりC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシまたはフェニルで置換されていてよいC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル(ここで該フェニルは場合によりC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてよい)から選択され；

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>およびX<sub>4</sub>はそれぞれ独立してNまたはCR<sub>11</sub>から選択され；

R<sub>11</sub>はそれぞれ独立してH、ハロ、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、場合によりハロで置換されていてよいC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルまたは-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルから選択され；

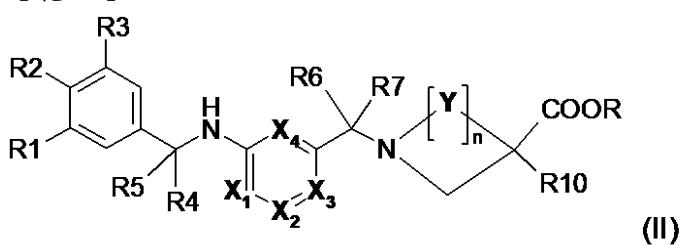
Yは、個々に独立してCR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>を意味し、ここで、R<sub>12</sub>およびR<sub>13</sub>は独立してHおよびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルから選択される。】

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項2】

式(II)

### 【化2】



〔式中、

R<sub>1</sub>は水素、ハロゲンまたは場合によりハロゲンで置換されていてよいC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルであり；

R<sub>2</sub>はハロゲン、場合によりハロゲンで置換されていてよいC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、シアノまたは場合によりハロゲンで置換されていてよいC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシであるか；

またはR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、それらが結合しているC原子と一体となって6~10個の炭素原子のアリール環を形成し、これは、場合によりシアノ、場合によりハロゲンで置換されていてよいC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>-アルキル、場合によりハロゲンで置換されていてよいC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>-アルコキシおよびハロゲンから選択される1~4個の置換基で置換されていてよく；

R<sub>3</sub>は水素、ハロゲンまたは場合によりハロゲンで置換されていてよいC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルであり；

R<sub>4</sub>は水素、場合によりハロゲンで置換されていてよいC<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>シクロアルキルまたはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルであり；

R<sub>5</sub>は水素またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルであり；

R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>は独立してHおよびC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルから選択されるかまたはそれらは結合している炭素原子と一体となって3~7員飽和炭素環を形成してよく;

n = 1、2、3または4であり;

R<sub>10</sub>は水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、アミノ、ヒドロキシまたはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシであり;

RはH;場合によりC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてよいフェニル;および場合によりC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシまたはフェニル(場合によりC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてよい)で置換されていてよいC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルから選択され;

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>およびX<sub>4</sub>はそれぞれ独立してNまたはCR<sub>11</sub>から選択され;

R<sub>11</sub>はそれぞれ独立してH、ハロ、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、場合によりハロで置換されていてよいC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルまたは-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルから選択され;

Yは、それぞれ独立してCR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>を意味し、ここで、R<sub>12</sub>およびR<sub>13</sub>は独立してHおよび場合によりハロゲンで置換されていてよいC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルから選択される。】

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項3】

R<sub>1</sub>およびRが水素である、請求項1または2記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項4】

nが2である、請求項1~3のいずれか記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項5】

X<sub>3</sub>がCR<sub>11</sub>であり、R<sub>11</sub>がメチルである、請求項1~4のいずれか記載の化合物。

#### 【請求項6】

R<sub>4</sub>がトリフルオロメチルであり、R<sub>5</sub>が水素である、請求項1~5のいずれか記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項7】

次のものから選択される、請求項1または2記載の化合物またはその薬学的に許容される塩:

1 - {3 - [1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - エチルアミノ] - ベンジル} - アゼチジン - 3 - カルボン酸、

1 - {3 - [1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - プロピルアミノ] - ベンジル} - アゼチジン - 3 - カルボン酸、

1 - {3 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - プロピルアミノ] - ベンジル} - アゼチジン - 3 - カルボン酸、

1 - {5 - [1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - プロピルアミノ] - 2 - メチル - ベンジル} - アゼチジン - 3 - カルボン酸、

1 - {3 - [1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - プロピルアミノ] - 4 - メチル - ベンジル} - アゼチジン - 3 - カルボン酸、

1 - {(1 - {3 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - プロピルアミノ] - フェニル} - エチル) - アゼチジン - 3 - カルボン酸、

1 - {3 - [1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - プロピルアミノ] - 2 - メチル - ベンジル} - アゼチジン - 3 - カルボン酸、

1 - {3 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - プロピルアミノ] - ベンジル} - 3 - メチル - アゼチジン - 3 - カルボン酸、

1 - {3 - [1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - プロピルアミノ] - 5 - メチル -



オロ - エチルアミノ] - 2 - エチル - ベンジル} - ピロリジン - 3 - カルボン酸、  
1 - { 5 - [(S) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ -  
エチルアミノ] - 2 - エチル - ベンジル} - アゼチジン - 3 - カルボン酸、  
(R) - 1 - { 5 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - プロピルアミノ] -  
2 - エチル - ベンジル} - ピロリジン - 3 - カルボン酸、  
1 - { 5 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - プロピルアミノ] - 2 - エ  
チル - ベンジル} - アゼチジン - 3 - カルボン酸、  
(R) - 1 - { 2 - クロロ - 5 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - プロピ  
ルアミノ] - ベンジル} - ピロリジン - 3 - カルボン酸、  
1 - { 3 - [(S) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ -  
エチルアミノ] - 2 - メチル - ベンジル} - アゼチジン - 3 - カルボン酸、  
3 - { 3 - [(S) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ -  
エチルアミノ] - 2 , 6 - ジメチル - ベンジルアミノ} - プロピオン酸、  
1 - { 5 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - プロピルアミノ] - 2  
- メチル - ベンジル} - アゼチジン - 3 - カルボン酸、  
(R) - 1 - { 5 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - プロピルアミ  
ノ] - 2 - メチル - ベンジル} - ピロリジン - 3 - カルボン酸、  
(R) - 1 - { 2 - クロロ - 5 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) -  
プロピルアミノ] - ベンジル} - ピロリジン - 3 - カルボン酸、  
(R) - 1 - { 5 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - エチルアミノ]  
- 2 - メチル - ベンジル} - ピロリジン - 3 - カルボン酸、  
3 - { 5 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - プロピルアミノ] - 2  
- メチル - ベンジルアミノ} - プロピオン酸、  
(R) - 1 - { 2 - クロロ - 5 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) -  
エチルアミノ] - ベンジル} - ピロリジン - 3 - カルボン酸、  
3 - { 5 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - エチルアミノ] - 2 -  
メチル - ベンジルアミノ} - プロピオン酸、  
3 - { 2 - クロロ - 5 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - プロピ  
ルアミノ] - ベンジルアミノ} - プロピオン酸、  
(R) - 3 - { 5 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - プロピルアミ  
ノ] - 2 - メチル - ベンジルアミノ} - 2 - メチル - プロピオン酸、  
3 - { 5 - [(S) - 1 - (4 - クロロ - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - 2 , 2 , 2 - トリフル  
オロ - エチルアミノ] - 2 - メチル - ベンジルアミノ} - プロピオン酸、  
3 - { 2 - クロロ - 5 - [(S) - 1 - (4 - クロロ - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - 2 , 2 ,  
2 - トリフルオロ - エチルアミノ] - ベンジルアミノ} - プロピオン酸、  
3 - { 2 - クロロ - 5 - [(S) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 2 , 2 , 2 - ト  
リフルオロ - エチルアミノ] - ベンジルアミノ} - プロピオン酸、  
3 - { 2 - クロロ - 5 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - プロピ  
ルアミノ] - ベンジルアミノ} - プロピオン酸、  
1 - { 2 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - プロピルアミノ] - 5 - フ  
ルオロ - ピリジン - 4 - イルメチル} - アゼチジン - 3 - カルボン酸、  
(R) - 1 - { 5 - クロロ - 2 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - プロピ  
ルアミノ] - ピリジン - 4 - イルメチル} - ピロリジン - 3 - カルボン酸、  
(R) - 1 - { 5 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - プロピルアミノ] -  
2 - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル} - ピロリジン - 3 - カルボン酸、  
1 - { 5 - クロロ - 2 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - プロピルアミ  
ノ] - ピリジン - 4 - イルメチル} - 3 - メチル - ピロリジン - 3 - カルボン酸、  
3 - { 5 - クロロ - 2 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - プロピルア  
ミノ] - ピリジン - 4 - イルメチル} - アミノ) - プロピオン酸、  
(R) - 1 - { 5 - クロロ - 2 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) -

プロピルアミノ] - ピリジン - 4 - イルメチル} - ピロリジン - 3 - カルボン酸、  
 (R) - 1 - {2 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - プロピルアミノ] -  
 5 - メチル - ピリジン - 4 - イルメチル} - ピロリジン - 3 - カルボン酸、  
 1 - {2 - クロロ - 5 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3, 5 - ジメチル - フェニル) - プロピ  
 ルアミノ] - ベンジル} - アゼチジン - 3 - カルボン酸、  
 1 - {2 - クロロ - 5 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - プロピルアミ  
 ノ] - ベンジル} - アゼチジン - 3 - カルボン酸、  
 1 - {2 - クロロ - 5 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 2 - メチル -  
 プロピルアミノ] - ベンジル} - アゼチジン - 3 - カルボン酸、  
 1 - {2 - クロロ - 5 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3, 5 - ジメチル - フェニル) - 2 - メ  
 チル - プロピルアミノ] - ベンジル} - アゼチジン - 3 - カルボン酸、  
 1 - {2 - クロロ - 5 - [(S) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 2, 2, 2 - ト  
 リフルオロ - エチルアミノ] - ベンジル} - 3 - メチル - アゼチジン - 3 - カルボン酸、  
 1 - {2 - クロロ - 5 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3, 5 - ジメチル - フェニル) - プロピ  
 ルアミノ] - ベンジル} - 3 - メチル - アゼチジン - 3 - カルボン酸、  
 1 - {3 - [(S) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ -  
 エチルアミノ] - ベンジル} - アゼチジン - 3 - カルボン酸、  
 1 - {3 - [(S) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ -  
 エチルアミノ] - ベンジル} - アゼチジン - 3 - カルボン酸、  
 1 - {5 - [(S) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ -  
 エチルアミノ] - 2 - トリフルオロメチル - ベンジル} - アゼチジン - 3 - カルボン酸、  
 1 - {5 - [(S) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ -  
 エチルアミノ] - 2 - メチル - ベンジル} - アゼチジン - 3 - カルボン酸、  
 1 - {5 - [(S) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ -  
 エチルアミノ] - 2 - フルオロ - ベンジル} - アゼチジン - 3 - カルボン酸、  
 1 - {2 - クロロ - 5 - [(S) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 2, 2, 2 - ト  
 リフルオロ - エチルアミノ] - ベンジル} - ピロリジン - 3 - カルボン酸、  
 3 - ((S) - 1 - {3 - [(S) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 2, 2, 2 - ト  
 リフルオロ - エチルアミノ] - フェニル} - エチルアミノ) - プロピオン酸  
 1 - {6 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - プロピルアミノ] - ピリジ  
 ン - 2 - イルメチル} - アゼチジン - 3 - カルボン酸、  
 1 - {2 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - プロピルアミノ] - ピリジ  
 ン - 4 - イルメチル} - アゼチジン - 3 - カルボン酸、  
 1 - {3 - {[ (R) - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - シクロブチル - メチル] - アミ  
 ノ} - ベンジル} - アゼチジン - 3 - カルボン酸、  
 1 - {3 - {[ (S) - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - シクロブチル - メチル] - アミ  
 ノ} - ベンジル} - アゼチジン - 3 - カルボン酸、  
 1 - {4 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - プロピルアミノ] - ピリジ  
 ン - 2 - イルメチル} - アゼチジン - 3 - カルボン酸、  
 1 - {5 - クロロ - 2 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - プロピルアミ  
 ノ] - ピリジン - 4 - イルメチル} - アゼチジン - 3 - カルボン酸、  
 3 - {5 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3, 5 - ジメチル - フェニル) - プロピルアミノ] - 2  
 - メチル - ベンジルアミノ} - 2, 2 - ジメチル - プロピオン酸、  
 (S) - 3 - {5 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3, 5 - ジメチル - フェニル) - プロピルアミ  
 ノ] - 2 - メチル - ベンジルアミノ} - 2 - メチル - プロピオン酸、  
 3 - {5 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3, 5 - ジメチル - フェニル) - プロピルアミノ] -  
 2 - メチル - ベンジル} - メチル - アミノ) - プロピオン酸、  
 1 - {5 - [(S) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ -  
 エチルアミノ] - 2 - メチル - ベンジル} - 3 - メチル - ピロリジン - 3 - カルボン酸、  
 (R) - 1 - {5 - クロロ - 2 - [(S) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 2, 2,

2 - トリフルオロ - エチルアミノ] - ピリジン - 4 - イルメチル} - ピロリジン - 3 - カルボン酸、

3 - ({ 5 - クロロ - 2 - [(S) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチルアミノ] - ピリジン - 4 - イルメチル} - アミノ) - プロピオン酸、

1 - { 5 - クロロ - 2 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - プロピルアミノ] - ピリジン - 4 - イルメチル} - 3 - メチル - ピロリジン - 3 - カルボン酸(单独立体異性体 A)および

1 - { 5 - クロロ - 2 - [(R) - 1 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - プロピルアミノ] - ピリジン - 4 - イルメチル} - 3 - メチル - ピロリジン - 3 - カルボン酸(单独立体異性体 B)。

#### 【請求項 8】

リンパ球間相互作用が仲介する疾患または障害を予防または処置するための、請求項 1 または 2 記載の式(I)または式(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含む、医薬。

#### 【請求項 9】

リンパ球間相互作用が仲介する疾患または障害の処置および / または予防用医薬の製造における、請求項 1 または 2 記載の式(I)または式(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

#### 【請求項 10】

特にリンパ球間相互作用が仲介する疾患または障害の処置および / または予防に使用するための医薬として使用するための、請求項 1 または 2 記載の式(I)または式(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項 11】

該リンパ球間相互作用が仲介する疾患または障害が移植、例えば細胞、組織または臓器同種または異種移植片の急性または慢性拒絶または臓器移植後臓器機能障害、移植片対宿主病、自己免疫性疾患、例えばリウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、神經障害性疼痛、ベーチェット病、ウェゲナー肉芽腫、強直性脊椎炎、多発性筋炎、C I D P(慢性特発性脱髄性多発神經炎)、I型またはII型糖尿病およびその合併症、脈管炎、悪性貧血、シェーグレン症候群、ブドウ膜炎、乾癬、グレーブス眼病、円形脱毛症およびその他、アレルギー性疾患、例えばアレルギー性喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎 / 結膜炎、アレルギー性接触性皮膚炎、根底となる異常反応を伴ってもよい炎症性疾患、例えば炎症性腸疾患、クローン病または潰瘍性大腸炎、内因性喘息、炎症性肺傷害、炎症性肝臓傷害、炎症性糸球体傷害、アテローム性動脈硬化症、骨関節症、刺激性接触性皮膚炎およびさらなる湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、免疫仲介障害の皮膚発現、炎症性眼疾患、角結膜炎、心筋炎または肝炎、虚血 / 再灌流傷害、例えば心筋梗塞、卒中、腸虚血、腎不全または出血性ショック、外傷性ショック、癌、例えば乳癌、T 細胞リンパ腫またはT 細胞白血病、感染症、例えば毒素ショック(例えば超抗原誘発)、敗血症性ショック、成人呼吸窮迫症候群またはウイルス感染、例えばA I D S、ウイルス性肝炎、例えばB 型またはC 型肝炎、慢性細菌感染または神經変性疾患、例えばアルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症または老人性認知症(ここで、細胞、組織または固形臓器移植の例は、例えば脾臓島、幹細胞、骨髄、角膜組織、神經組織、心臓、肺、複合心肺、腎臓、肝臓、腸、脾臓、気管または食道を含む)、脱制御された血管形成、例えば眼血管新生が原因の疾患、特に網膜症(糖尿病性網膜症、加齢黄斑変性症)；乾癬；血管芽腫、例えば“莓状血管腫” (= 血管腫)；種々の炎症性疾患、例えば関節炎、特にリウマチ性関節炎、アテローム性動脈硬化症および移植後に起こるアテローム性動脈硬化症、子宮内膜症または慢性喘息および特に、腫瘍疾患(固形腫瘍だけでなく、白血病および他の液性腫瘍も)に関連する、請求項 8 記載の医薬。

#### 【請求項 12】

該疾患または該障害が自己免疫性疾患、例えばリウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス、炎症性腸疾患、乾癬または多発性硬化症から選択されるか；または該障害が固形腫

瘍だけでなく、白血病および他の液性腫瘍のような腫瘍疾患である、請求項1記載の医薬。

### 【請求項 13】

a) 請求項 1 または 2 に記載する式(I)または式(II)の化合物またはその塩、特にその薬学的に許容される塩および b) 少なくとも 1 個の併用剤、例えば免疫抑制剤、免疫調節剤、抗炎症性、化学療法剤または抗感染剤を含む、組合せ、例えば医薬的組合せ剤またはキット。

### 【請求項 14】

請求項 1 または 2 に記載する式(I)または式(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩を薬学的に許容される希釈剤または添加物と共に含む、特に請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の方法に使用するための、医薬組成物。

【請求項 15】

請求項 1 記載の式(I)の化合物の製造方法であって：

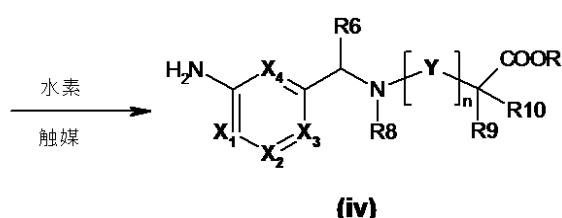
(A)式(i)のニトロアルデヒド誘導体と式(ii)のアミンを還元的アミノ化条件下、例えば水素化ホウ素ナトリウム、例えば水素化ホウ素ナトリウムトリアセテートと共に、塩基、例えばヒューニッヒ塩基の存在下で反応させてニトロ中間体(iii)を得て、

【化 3】



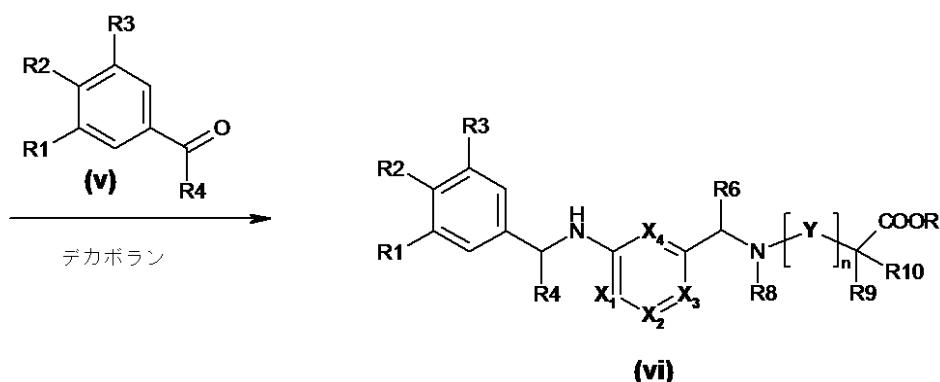
それを、化学還元、例えば触媒存在下(例えばパラジウム炭素)または触媒の非存在下(例えばSnCl<sub>4</sub>の希塩酸水溶液)の水素化によりアミノ誘導体(iv)に変換し、

【化 4】



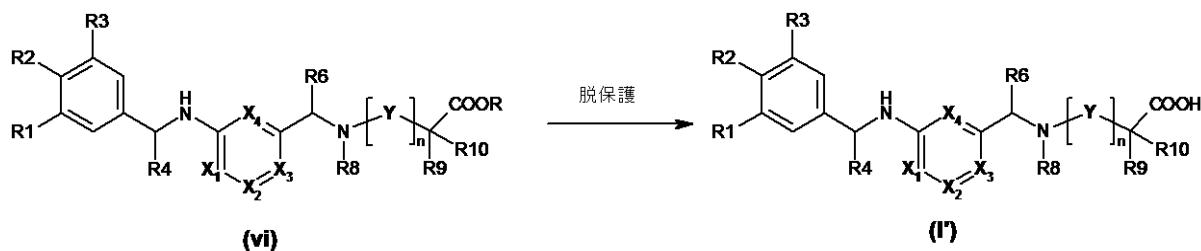
それをさらにケト誘導体(v)と、例えば還元的アミノ化条件下、例えばデカボランと反応させて、化合物(vi)を得て、

【化 5 】



それを、例えば式(vi)のエステルを塩酸のような酸あるいは塩基、例えばLiOHの水溶液で処理して酸を開裂しても開裂しなくてもよく、式(I')の定義に従う最終化合物を得る

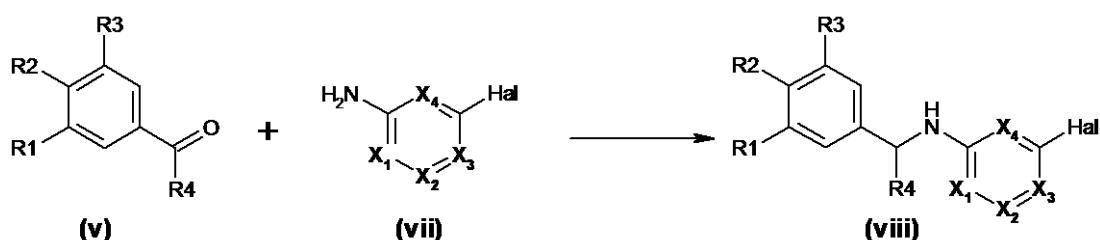
【化 6】



または：

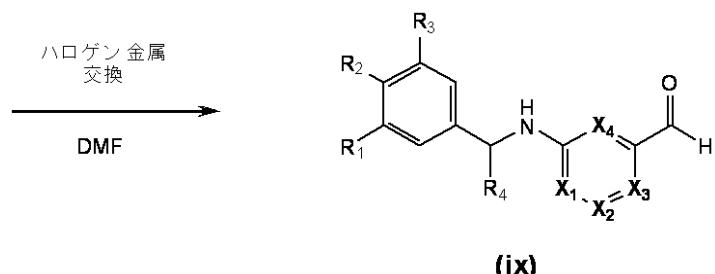
(B)式(v)のケト誘導体と式(vii)のアミン誘導体を、還元的アミノ化条件下に、例えば、デカボランと、溶媒、例えばメタノールの存在下に反応させて、式(viii)のハロ誘導体を得て、

【化7】



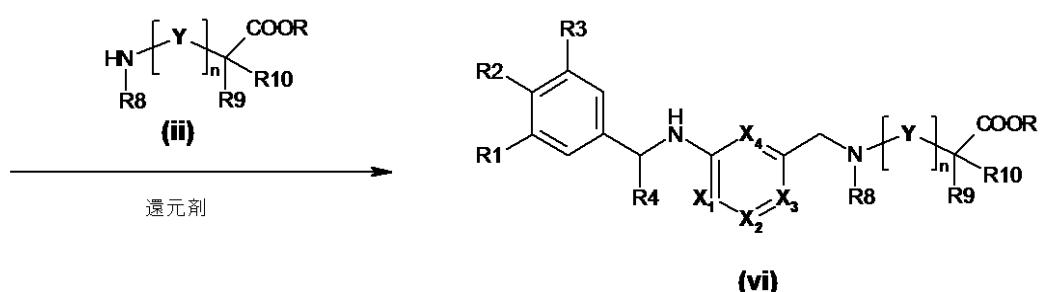
それを、例えば適当な有機リチウム試薬、例えば  $t$ -BuLi ( $t$ -ブチルリチウム)とのハロゲン金属交換反応および続く DME での反応停止により式(ix)のアルデヒドに変換し

【化 8】



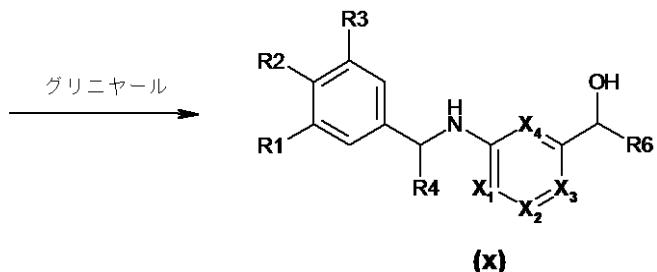
それを、式(iii)のアミンと還元条件下に反応させて式(vi)のエステルを得るか、R = 水素であるとき、式(vi)の酸を得て。

【化 9】



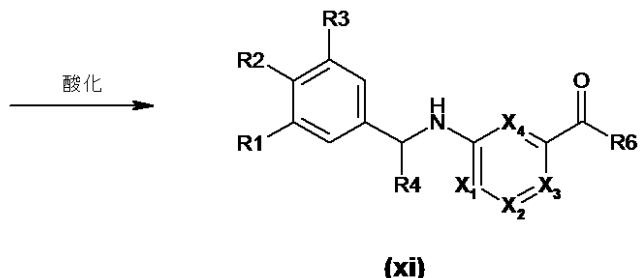
あるいは、式(ix)のアルデヒドを適當なグリニヤール試薬で変換して、アルコール誘導体(x)を得て、

## 【化10】



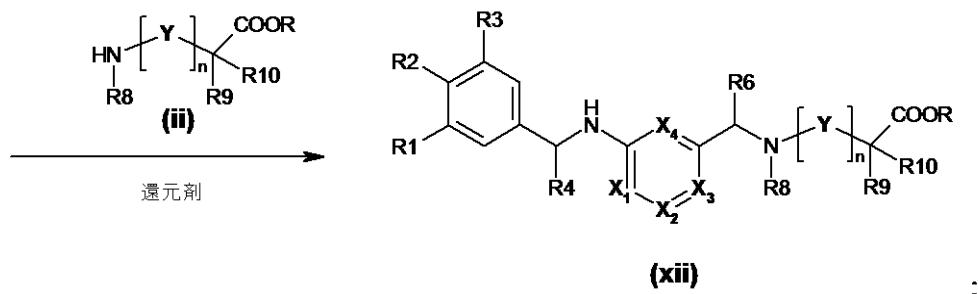
それを、酸化反応、例えばDess-Martinペルヨージナンまたはピリジン-SO<sub>3</sub>複合体を、典型的に溶媒、例えば非プロトン性溶媒、例えば塩化メチレン中で用いてケトン誘導体(xi)に変換し、

## 【化11】



そのケトン(xii)を、上に記載したとおり式(ii)のアミンとの還元的アミノ化条件下に式(xii)の最終化合物に変換し、それを場合により、例えば酸、例えば塩酸または塩基、例えばLiOHの水溶液で処理してエステルをカルボン酸(R=水素)に開裂してよく

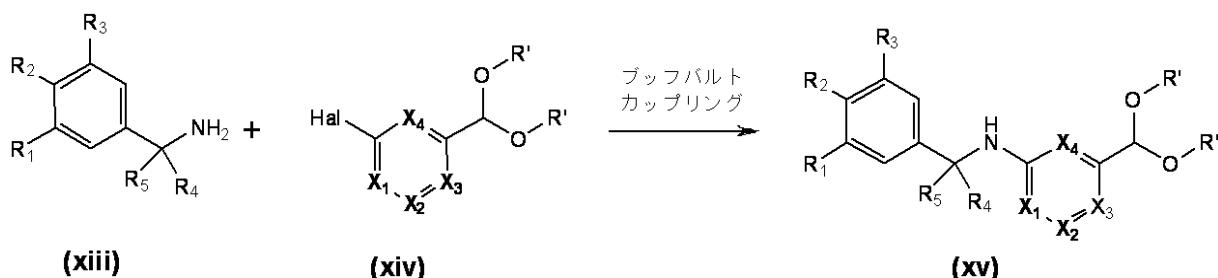
## 【化12】



または：

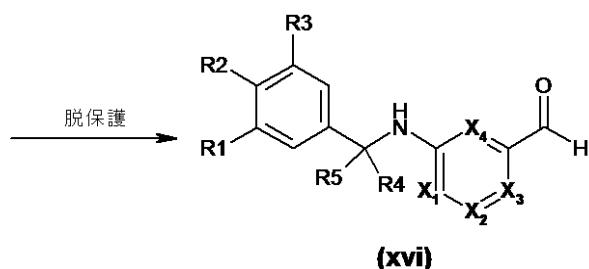
(C)式(xiii)のアミンとハロ誘導体(xiv)を、ブッファルトカップリング条件下、例えば、触媒、例えばトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)と塩基、例えばナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドまたはtert-ブトキシドの存在下反応させて、アセタール誘導体(xv)を得て、ここで、各R'は独立してC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、ベンジルであるかまたは両方のR'は、それらが結合している酸素原子と一緒にって5員、6員または7員環系、例えばメチレンジオキソラン、エチレンジオキソラン、プロピレンジオキソランを形成し、

## 【化13】



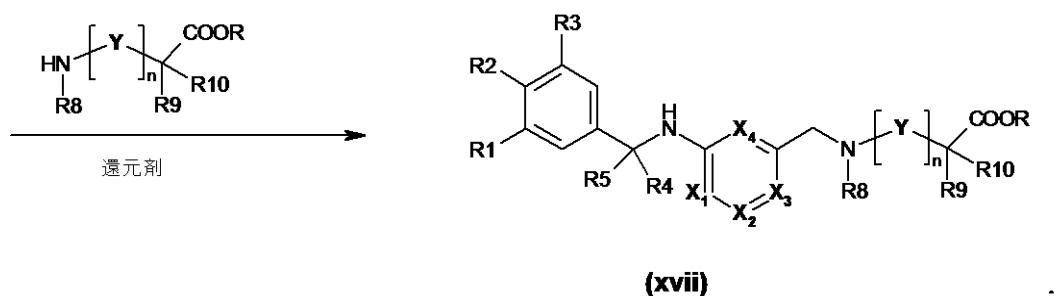
それを、例えば、アセタール誘導体と酸、例えば塩酸または臭化水素酸を反応させて脱保護して、アルデヒド(xvi)を得て、

## 【化14】



それを式(iii)のアミン誘導体と反応させて式(xvii)の最終化合物を得て、それを場合により例えば酸、例えば塩酸または塩基、例えばLiOHの水溶液で処理して、エステルをカルボン酸(R=水素)に開裂してよく

## 【化15】



または：

(D)式(xviii)のハロケトンと式(iii)のアミンを上に記載した還元的アミノ化条件下に反応させて、式(xix)のハロ-エステル中間体を得て、

## 【化16】



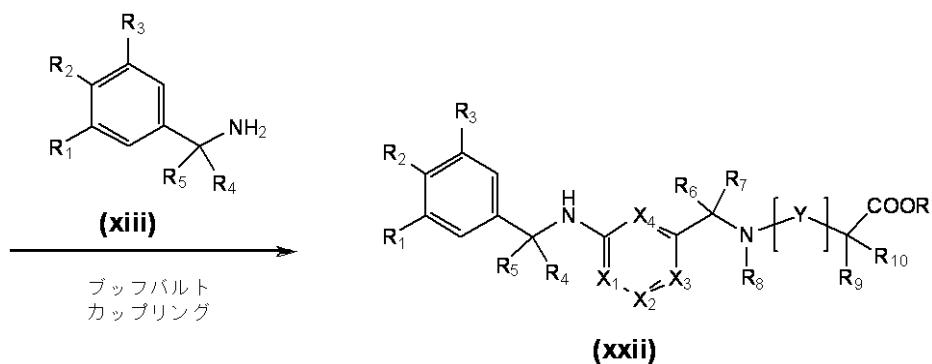
あるいは式(xx)のハロアミン誘導体をアクリル酸誘導体(xxii)とルイス酸、例えば三フッ化ホウ素エーテラートの存在下に反応させて、式(xix)のハロ-エステル中間体を得て、

## 【化17】



それを式(xiii)のアミンとブッフバルト条件下に、例えば触媒、例えばトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)と、塩基、例えばナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドまたはtert-ブトキシドの存在下に反応させて、エステル化合物(xxii)を得て、それを、場合により、例えば、酸、例えば塩酸で処理して、エステルをカルボン酸(R = 水素)に変換する

## 【化18】



工程を含む、方法。