

【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 1 月 5 日 (2006.1.5)

【公表番号】特表 2004-524345 (P2004-524345A)

【公表日】平成 16 年 8 月 12 日 (2004.8.12)

【年通号数】公開・登録公報 2004-031

【出願番号】特願 2002-574972 (P2002-574972)

【国際特許分類】

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 401/12

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 37/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成 17 年 3 月 14 日 (2005.3.14)

【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

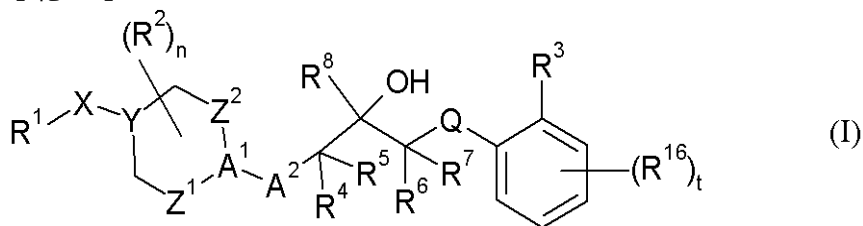
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) :

【化 1】



[式中、

R^1 は、窒素、酸素、および硫黄から選択される、少なくとも 1 つの環ヘテロ原子を含む飽和もしくは不飽和の 5 員環から 10 員環の複素環系を表し、該環系は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアル

キル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、および $-C(O)NR^{11}R^{12}$ から独立に選択される、1個もしくはそれ以上の置換基によって、任意に置換されており；

X は、酸素原子もしくは硫黄原子、または CH_2 、 $CH(CH_3)$ 、 OCH_2 、 CH_2O 、 CH_2NH 、 NH 、またはカルボニルを表し；そして

Y は、窒素原子、または CH 、または $C(OH)$ を表し；

ただし、X が、酸素原子、硫黄原子、 CH_2O 、 CH_2NH 、または NH を表す場合、Y は CH を表し；

n は、0、1、または2であり；

R^2 は、それぞれ独立に、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、 $-CH_2OH$ 、またはカルボキシルを表し；

Z^1 は、結合または $(CH_2)_q$ {式中、q は1または2である} を表し；

Z^2 は、結合または CH_2 を表し；

ただし、 Z^1 と Z^2 が同時に両方とも結合を表すことはなく；

Y が窒素原子を表す場合、 A^1 は CH を表し、かつ A^2 は NH を表すか、または

A^1 は窒素原子を表し、かつ A^2 は CH_2 を表すか、または

A^1 は窒素原子を表し、かつ A^2 は結合を表し；

または

Y が CH または $C(OH)$ を表す場合、 A^1 は窒素原子を表し、かつ A^2 は結合を表し；

Q は、酸素原子、硫黄原子、 CH_2 、または NH を表し；

R^3 は、 $-NHC(O)R^{13}$ 、または $-C(O)NR^{14}R^{15}$ を表し；

R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は、それぞれ独立に、水素原子、または $C_1 - C_6$ アルキルを表すか、または

R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は、それらが結合している2つの炭素原子を連結する $C_1 - C_4$ アルキレン鎖を表し、4員環から7員環の飽和炭素環を形成するか、または

R^5 、 R^6 、および R^7 は、それぞれ水素原子を表し、 R^4 および R^8 は、それらが結合している炭素原子と共に5員環から6員環の飽和炭素環を形成し；

R^8 は、水素原子、 $C_1 - C_6$ アルキル、または上記で定義したように R^4 と結合し；

R^9 と R^{10} は、それぞれ独立に、水素原子、または $C_1 - C_6$ アルキルを表すか、または R^9 と R^{10} は、それらが結合している窒素原子と共に4員環から7員環の飽和複素環を形成し；

R^{11} と R^{12} は、それぞれ独立に、水素原子、または $C_1 - C_6$ アルキルを表し；

R^{13} は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アダマンチル、 $C_5 - C_6$ シクロアルケニル、フェニル、または窒素、酸素、および硫黄から選択される、少なくとも1つの環ヘテロ原子を含む、飽和もしくは不飽和の5員環から10員環の複素環系を表し、それぞれの環は、ニトロ、ヒドロキシル、オキソ、ハロゲン、カルボキシル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、フェニル、および $-NHC(O)-R^{17}$ から独立に選択される、1個もしくはそれ以上の置換基によって、任意に置換され；

R^{14} と R^{15} は、それぞれ独立に、

(i) 水素原子、

(ii) 窒素、酸素、および硫黄から選択される、少なくとも1つの環ヘテロ原子を任意に含む、5員環から6員環の飽和もしくは不飽和の環 {該環は、ハロゲン、メチル、およびトリフルオロメチルから選択される、少なくとも1個の置換基で任意に置換されている}、または

(iii) ハロゲン、トリフルオロメチル、カルボキシル、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル

、および任意に窒素、酸素、および硫黄から選択される、少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む、5 員環から 6 員環の飽和もしくは不飽和の環{該環は、ハロゲン、メチル、およびトリフルオロメチルから選択される、少なくとも 1 個の置換基で任意に置換されている}によって、任意に置換されている $C_1 - C_6$ アルキル

を表すか、または

R^{14} と R^{15} は、それらが結合している窒素原子と共に 4 員環から 7 員環の飽和複素環を表し；

t は、0、1、2、または 3 であり；

R^{16} は、それぞれ独立に、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシル、ヒドロキシル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $-NR^{18}R^{19}$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド ($-SO_2NH_2$)、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-NR^{22}C(O)(NH)_vR^{23}$ 、フェニル、または任意にカルボキシルおよび $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニルから選択される、少なくとも 1 個の置換基によって任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルを表し；

R^{17} は、 $C_1 - C_6$ アルキル、アミノ ($-NH_2$)、またはフェニルを表し；

R^{18} と R^{19} は、それぞれ独立に、水素原子、または $C_1 - C_6$ アルキルを表すか、または R^{18} と R^{19} は、それらが結合している窒素原子と共に 4 員環から 7 員環の飽和複素環を表し；

R^{20} と R^{21} は、それぞれ独立に、水素原子、または $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニルによって任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルを表し；

v は、0 または 1 であり；

R^{22} は、水素原子または $C_1 - C_6$ アルキルを表し；そして

R^{23} は、水素原子、またはカルボキシル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、および $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニルから選択される、少なくとも 1 個の置換基によって、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルを表す]の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

R^1 において、複素環系が 5 員環もしくは 6 員環である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

X が、酸素原子、 CH_2 、 OCH_2 、 CH_2O 、 NH 、またはカルボニルを表す、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

Y が窒素原子または CH を表す、請求項 1 から 3 の何れか 1 つに記載の化合物。

【請求項 5】

Q が酸素原子を表す、請求項 1 から 4 の何れか 1 つに記載の化合物。

【請求項 6】

R^3 が $-NHC(O)R^{13}$ を表し、そして R^{13} が、 $C_1 - C_6$ アルキル、フェニル、または窒素、酸素、および硫黄から選択される、少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む、飽和もしくは不飽和の 5 員環から 6 員環の複素環系を表し、それぞれの環は、ニトロ、ヒドロキシル、オキソ、ハロゲン、カルボキシル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、フェニル、および $-NHC(O)-R^{17}$ から独立に選択される、1 個、2 個、3 個、または 4 個の置換基によって、任意に置換されている、請求項 1 から 5 の何れか 1 つに記載の化合物。

【請求項 7】

$N - [2 - (3 - (3 - [(5 - \text{クロロ} - 2 - \text{ピリジニル})\text{オキシ}] - 1 - \text{ピロリジニル}) - 2 - \text{ヒドロキシプロポキシ})\text{フェニル}]$ ベンズアミド；または

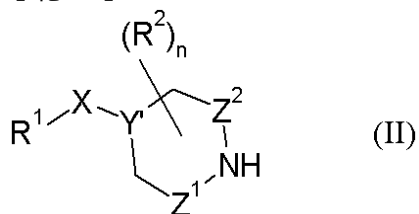
$N - [2 - (3 - \{3 - [(5 - \text{クロロ} - 2 - \text{ピリジニル})\text{オキシ}]\} - 1 - \text{ピロリジニル}) - 2$

- ヒドロキシプロポキシ}- 6 - フルオロフェニル)アセトアミド ; または
 N - [2 - (3 - (3 - [(5 - クロロ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 -
 ヒドロキシプロポキシ) - フェニル]アセトアミド ; または
 N - [2 - [(2 S) - 3 - (3 - [(5 - クロロ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニ
 ル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 4 - フルオロフェニル]アセトアミド ; または
 N - [2 - [(2 R) - 3 - (3 - [(5 - クロロ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニ
 ル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 4 - フルオロフェニル]アセトアミド ; または
 N - [2 - (3 - (3 - [(5 - クロロ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 -
 ヒドロキシプロポキシ) - フェニル] - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボキ
 シアミド ; または
 N - [2 - (3 - (3 - [(6 - クロロ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 -
 ヒドロキシプロポキシ)フェニル]ベンズアミド ; または
 N - [2 - [(2 S) - 3 - (3 - [(6 - クロロ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニ
 ル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 4 - フルオロフェニル]アセトアミド ; または
 N - [2 - (3 - (3 - [(5 - ブロモ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 -
 ヒドロキシプロポキシ)フェニル]ベンズアミド ; または
 N - [2 - (3 - (3 - [(5 - ブロモ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 -
 ヒドロキシプロポキシ) - 6 - フルオロフェニル]アセトアミド ; または
 N - [2 - (3 - (3 - [(5 - ブロモ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 -
 ヒドロキシプロポキシ)フェニル]アセトアミド ; または
 N - [2 - [(2 S) - 3 - (3 - [(5 - ブロモ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニ
 ル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 4 - フルオロフェニル]アセトアミド ; または
 N - [2 - [(2 R) - 3 - (3 - [(5 - ブロモ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニ
 ル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 4 - フルオロフェニル]アセトアミド ; または
 N - [2 - (3 - (3 - [(5 - ブロモ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 -
 ヒドロキシプロポキシ) - フェニル] - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボキ
 シアミド ; または
 N - [2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - { 3 - [(4 - メチル - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピ
 ロリジニル}プロポキシ)フェニル]ベンズアミド ; または
 N - { 4 - フルオロ - 2 - [(2 S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - { 3 - [(4 - メチル - 2 - ピリ
 ジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル}プロピル)オキシ]フェニル}アセトアミドである、請
 求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

(a) 一般式(II) :

【化 2】

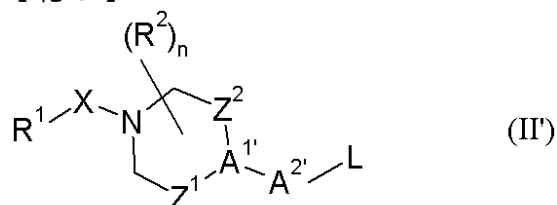


[式中、Y'は、CHまたはC(OH)を表し ; そして

R¹、X、n、R²、Z¹、およびZ²は、式(I)で定義した通りである]の化合物、
 または

一般式(II') :

【化 3】

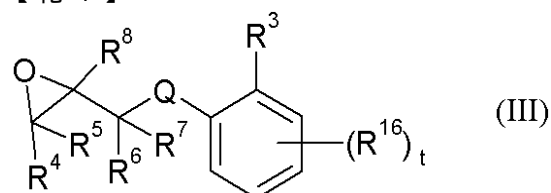


[式中、 $A^{1'}$ は CH を表し、かつ $A^{2'}$ は NH を表すか、または $A^{1'}$ は窒素原子を表し、かつ $A^{2'}$ は CH_2 もしくは結合を表し；

L は、水素原子、または活性化基を表し；そして

R^1 、 X 、 n 、 R^2 、 Z^1 、および Z^2 は、式 (I) で定義した通りである] の化合物の何れかを、一般式 (III)：

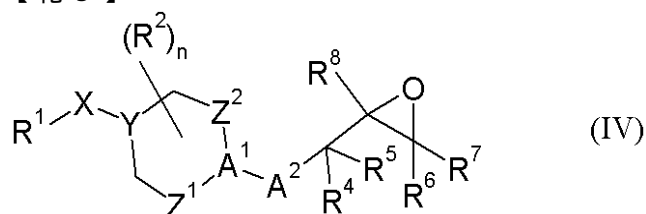
【化 4】



[式中、 Q 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 t 、および R^{16} は、式 (I) で定義した通りである] の化合物と反応させる；または

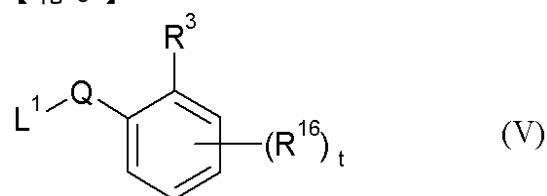
(b) 一般式 (IV)：

【化 5】



[式中、 R^1 、 X 、 Y 、 n 、 R^2 、 Z^1 、 Z^2 、 A^1 、 A^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は、式 (I) で定義した通りである] の化合物を、一般式 (V)：

【化 6】

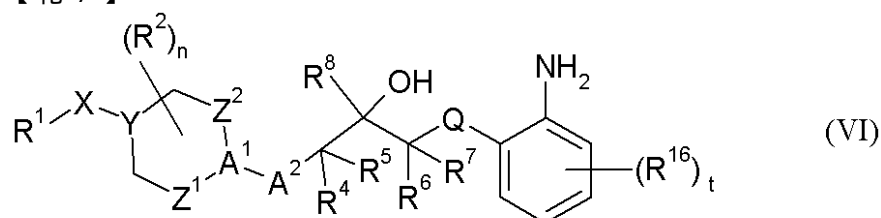


[式中、 L^1 は、水素原子、または活性化基を表し；そして

Q 、 R^3 、 t 、および R^{16} は、式 (I) で定義した通りである] の化合物と反応させる；または

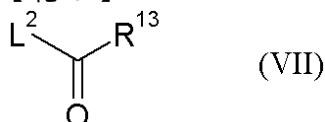
(c) R^3 が $-NHCO(R^{13})$ を表すとき、一般式 (VI)：

【化 7】



[式中、 R^1 、 X 、 Y 、 n 、 R^2 、 Z^1 、 Z^2 、 A^1 、 A^2 、 Q 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 t 、および R^{16} は、式(I)で定義した通りである]の化合物を、一般式(VII)：

【化 8】

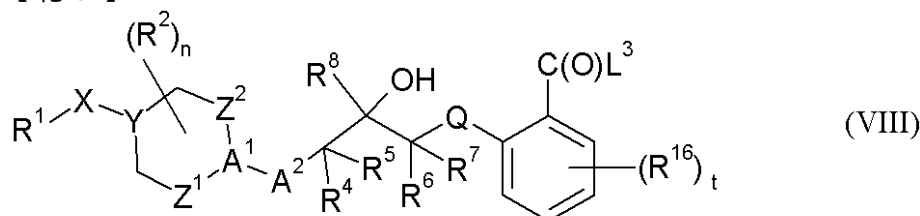


[式中、 L^2 は脱離基を表し；そして

R^{13} は、式(I)で定義した通りである]の化合物と反応させるか；または

(d) R^3 が $-C(O)NR^{14}R^{15}$ を表すとき、一般式(VIII)：

【化 9】



[式中、 L^3 は、脱離基を表し；そして

R^1 、 X 、 Y 、 n 、 R^2 、 Z^1 、 Z^2 、 A^1 、 A^2 、 Q 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8

、 t 、および R^{16} は、式(I)で定義した通りである]の化合物を、一般式(IX)： $NHR^{14}R^{15}$ [式中、 R^{14} と R^{15} は、式(I)で定義した通りである]の化合物と反応させ

；

そして、所望により(a)、(b)、(c)、または(d)の後に、得られた式(I)の化合物の薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を形成することを含む、請求項1で定義した通りの式(I)化合物の製造方法。

【請求項 9】

薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、または担体と組み合わせた、請求項1から7の何れか1つに記載の式(I)の化合物 またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物。

【請求項 10】

請求項1から7の何れか1つに記載の式(I)の化合物 またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、または担体と混合することを含む、請求項9に記載の医薬組成物の製造方法。

【請求項 11】

治療に使用するための、請求項1から7の何れか1つに記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 12】

治療に使用するための医薬の製造における、請求項1から7の何れか1つに記載の式(I)の化合物 またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項 13】

ケモカイン受容体活性の調節が有益である ヒトの疾患もしくは状態を処置するための医薬の製造における、請求項1から7の何れか1つに記載の式(I)の化合物 または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項 14】

リウマチ性関節炎を処置するのに使用するための医薬の製造における、請求項1から7の何れか1つに記載の式(I)の化合物 またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項 15】

慢性閉塞性肺疾患を処置するのに使用するための医薬の製造における、請求項 1 から 7 の何れか 1 つに記載の式 (I) の化合物 またはその薬学的に許容される塩 もしくは溶媒和物の使用。

【請求項 1 6】

喘息を処置するのに使用するための医薬の製造における、請求項 1 から 7 の何れか 1 つに記載の式 (I) の化合物 またはその薬学的に許容される塩 もしくは溶媒和物の使用。

【請求項 1 7】

多発性硬化症を処置するのに使用するための医薬の製造における、請求項 1 から 7 の何れか 1 つに記載の式 (I) の化合物 またはその薬学的に許容される塩 もしくは溶媒和物の使用。

【請求項 1 8】

治療上効果的な量の請求項 1 から 7 の何れか 1 つに記載の式 (I) の化合物 またはその薬学的に許容される塩 もしくは溶媒和物を、炎症性疾患を処置する必要がある患者に投与することを含む、炎症性疾患を処置する方法。

【請求項 1 9】

治療上効果的な量の請求項 1 から 7 の何れか 1 つに記載の式 (I) の化合物 またはその薬学的に許容される塩 もしくは溶媒和物を、気道疾患を処置する必要がある患者に投与することを含む、気道疾患を処置する方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 1】

本発明の別の具体的態様において、 R^{1-3} は、 $C_1 - C_6$ アルキル、フェニル、または窒素および酸素から独立に選択される、少なくとも 1 個の環ヘテロ原子 (例えば 1 個もしくは 2 個の環ヘテロ原子) を含む、不飽和の 5 員環から 6 員環の複素環系を表し、それぞれの環は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルコキシから独立に選択される、1 個もしくは 2 個の置換基によって、任意に置換されている。