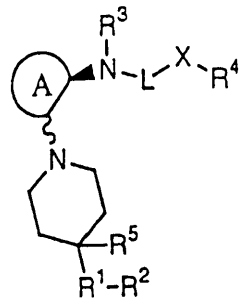
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成17年12月22日(2005.12.22)

【公表番号】特表2005-515193(P2005-515193A)
【公表日】平成17年5月26日(2005.5.26)
【年通号数】公開・登録公報2005-020
【出願番号】特願2003-547387(P2003-547387)
【国際特許分類第７版】
　Ｃ０７Ｄ 211/18
　Ａ６１Ｋ　31/445
　Ａ６１Ｋ　31/4525
　Ａ６１Ｋ　31/4535
　Ａ６１Ｋ　31/454
　Ａ６１Ｋ　31/4545
　Ａ６１Ｋ　31/4709
　Ａ６１Ｋ　31/4725
　Ａ６１Ｋ　31/506
　Ａ６１Ｐ　11/06
　Ａ６１Ｐ　43/00
　Ｃ０７Ｄ 401/04
　Ｃ０７Ｄ 401/12
　Ｃ０７Ｄ 405/04
　Ｃ０７Ｄ 409/04
　Ｃ０７Ｄ 409/12
　Ｃ０７Ｄ 471/04
【ＦＩ】
　Ｃ０７Ｄ 211/18　　ＣＳＰ
　Ａ６１Ｋ　31/445
　Ａ６１Ｋ　31/4525
　Ａ６１Ｋ　31/4535
　Ａ６１Ｋ　31/454
　Ａ６１Ｋ　31/4545
　Ａ６１Ｋ　31/4709
　Ａ６１Ｋ　31/4725
　Ａ６１Ｋ　31/506
　Ａ６１Ｐ　11/06
　Ａ６１Ｐ　43/00　　１１１
　Ｃ０７Ｄ 401/04
　Ｃ０７Ｄ 401/12
　Ｃ０７Ｄ 405/04
　Ｃ０７Ｄ 409/04
　Ｃ０７Ｄ 409/12
　Ｃ０７Ｄ 471/04　　１１４Ａ

【手続補正書】
【提出日】平成16年7月28日(2004.7.28)
【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、（C_1～C_2）アルキレンであり、
R^2は、場合によっては置換されているフェニルであり、
R^3は、水素、C_{1-6}アルキル、アシル、アリール又はアリールC_{1-6}アルキルであり、
環Ａは、C_{3-7}シクロアルキル、ヘテロシクリル又は場合によっては置換されているフェニルであり、
Ｌは、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－SO_2－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R_a）－、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（R_a）－、SO_2N（R_a）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｓ）Ｏ－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｏ－であり（ここで、R_aは、水素、C_{1-6}アルキル、アシル、アリール、アリールC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシカルボニル又はベンジルオキシカルボニルである）、
Ｘは、存在しないか、－（ＣＲ′Ｒ″）Ｏ－、－（ＣＲ′Ｒ″）Ｓ－、－（ＣＲ′Ｒ″）NR_b－又はC_{1-6}アルキレンであり（ここで、Ｒ′及びＲ″は、独立して、水素又はC_{1-6}アルキルであり、R_bは、水素又はC_{1-6}アルキルである）、
R^4は、アリール又はヘテロアリールであり、
R^5は、水素又はC_{1-6}アルキルである。
ただし、R^1が－CH_2－であり、R^2がフェニルであり、R^3が水素であり、R^5が水素であり、Ａがフェニルであり、Ｌが－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－であり、Ｘが存在しない場合、R^4は２，５－ジフルオロフェニルではない）
の化合物又はそのプロドラッグ、個々の異性体、異性体のラセミ及び非ラセミ混合物ならびに薬学的に許容しうる塩
（ただし、
「場合によっては置換されているフェニル」とは、C_{1-6}アルキル、ハロC_{1-6}アルキル、ヒドロキシC_{1-6}アルキル、ヘテロアルキル、アシル、アシルアミノ、アミノ、C_{1-6}アルキルアミノ、ジC_{1-6}アルキルアミノ、C_{1-6}アルキルチオ、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニル、－SO_2ＮＲ′Ｒ″（ここで、Ｒ′及びＲ″は、独立して、水素又はC_{1-6}アルキルである）、C_{1-6}アルコキシ、ハロC_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルコキシカルボニル、カルバモイル、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、メルカプト、メチレンジオキシ又はエチレンジオキシからなる群より選択される１個以上の置換基によって場合によっては置換されているフェニル基をいい、
「アシル」とは、基－Ｃ（Ｏ）Ｒ（ここで、Ｒは、水素、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロ

アルキル、C_{3-7}シクロアルキルC_{1-6}アルキル、フェニル又はフェニルC_{1-6}アルキルである）をいい、

「アリール」とは、C_{1-6}アルキル、ハロC_{1-6}アルキル、ヒドロキシC_{1-6}アルキル、ヘテロアルキル、アシル、アシルアミノ、アミノ、C_{1-6}アルキルアミノ、ジC_{1-6}アルキルアミノ、C_{1-6}アルキルチオ、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニル、－$SO_2N'R'R''$（R'及びR''は、独立して、水素又はC_{1-6}アルキルである）、C_{1-6}アルコキシ、ハロC_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルコキシカルボニル、カルバモイル、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、メルカプト、メチレンジオキシ又はエチレンジオキシからなる群より選択される１個以上の置換基によって場合によっては置換されている、環原子６～１０個の単環式又は二環式の芳香族炭化水素基をいい、

「ヘテロアリール」とは、Ｎ、Ｏ又はＳから選択される１、２又は３個の環ヘテロ原子を含有し、残りの環原子がＣである少なくとも１個の芳香環を有する、環原子５～１２個の単環式又は二環式の基をいい、ヘテロアリール基の結合点が芳香環上にあると理解され、ヘテロアリール環が、場合によっては、C_{1-6}アルキル、ハロC_{1-6}アルキル、ヒドロキシC_{1-6}アルキル、ヘテロアルキル、アシル、アシルアミノ、アミノ、C_{1-6}アルキルアミノ、ジC_{1-6}アルキルアミノ、C_{1-6}アルキルチオ、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニル、－$SO_2NR'R''$（ここで、R'及びR''は、独立して、水素又はC_{1-6}アルキルである）、C_{1-6}アルコキシ、ハロC_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルコキシカルボニル、カルバモイル、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、メルカプト、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ又は場合によっては置換されているフェニルから選択される１個以上の置換基によって独立して置換されており、

「ヘテロアルキル」とは、１、２又は３個の水素原子が、－OR^a、－NR^bR^c及び－$S(O)_nR^d$（ここで、ｎは、０～２の整数である）からなる群より独立して選択される置換基によって置換されているC_{1-6}アルキル基をいい、ヘテロアルキル基の結合点が炭素原子を介すると理解され（ここで、R^aは、水素、アシル、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル又はC_{3-7}シクロアルキルC_{1-6}アルキルであり、R^b及びR^cは、互いに独立して、水素、アシル、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル又はC_{3-7}シクロアルキルC_{1-6}アルキルであり、ｎが０である場合、R^dは、水素、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル又はC_{3-7}シクロアルキルC_{1-6}アルキルであり、ｎが１又は２である場合、R^dは、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、C_{3-7}シクロアルキルC_{1-6}アルキル、アミノ、アシルアミノ、モノC_{1-6}アルキルアミノ又はジC_{1-6}アルキルアミノである）、

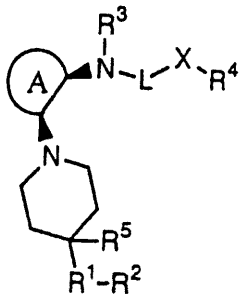
「ヘテロシクリル」とは、１又は２個の環原子が、NR^x｛ここで、各R^xは、独立して、水素、C_{1-6}アルキル、アシル、C_{1-6}アルキルスルホニル、アミノスルホニル、（C_{1-6}アルキルアミノ）スルホニル、（ジC_{1-6}アルキルアミノ）スルホニル、カルバモイル、（C_{1-6}アルキルアミノ）カルボニル、（ジC_{1-6}アルキルアミノ）カルボニル、（カルバモイル）C_{1-6}アルキル、（C_{1-6}アルキルアミノ）カルボニルC_{1-6}アルキル又はジC_{1-6}アルキルアミノカルボニルC_{1-6}アルキルである｝、Ｏ又は$S(O)_n$（ここで、ｎは、０～２の整数である）から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子がＣである、環原子３～８個の飽和又は不飽和の非芳香族環式基をいい、ヘテロシクリル環が、場合によっては、C_{1-6}アルキル、ハロC_{1-6}アルキル、ヘテロアルキル、ハロ、ニトロ、シアノC_{1-6}アルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシ、アミノ、モノC_{1-6}アルキルアミノ、ジC_{1-6}アルキルアミノ、アリールC_{1-6}アルキル、－$(X)_n$－Ｃ（Ｏ）Ｒ（Ｘは、Ｏ又はＮＲ'であり、ｎは、０又は１であり、Ｒは、水素、C_{1-6}アルキル、ハロC_{1-6}アルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシ、アミノ、モノC_{1-6}アルキルアミノ、ジC_{1-6}アルキルアミノ又は場合によっては置換されているフェニルであり、Ｒ'は、水素又はC_{1-6}アルキルである）、－C_{1-6}アルキレン－Ｃ（Ｏ）Ｒ（ここで、Ｒは、水素、C_{1-6}アルキル、ハロC_{1-6}アルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシ、アミノ、モノC_{1-6}アルキルアミノ、ジC_{1-6}アルキルアミノ又は場合によっては置換されているフェニルである）又は－$S(O)_nR^d$（ｎは、０～２の整数であり、R^dは、水素（ただしｎが０である）、C_{1-6}アルキル、ハロC_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、C_{3-7}シクロアルキルC_{1-6}アルキル、アミ

ノ、モノC_{1-6}アルキルアミノ、ジC_{1-6}アルキルアミノ又はヒドロキシC_{1-6}アルキルである）から選択される１、２又は３個の置換基によって独立して置換されていてもよい）。

【請求項２】

式（II）

【化２】



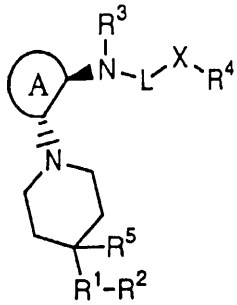
(II)

（式中、R^1～R^5、Ａ、Ｌ及びＸは、請求項１で定義したとおりである）の化合物である、請求項１記載の化合物。

【請求項３】

式（III）

【化３】



(III)

（式中、R^1～R^5、Ａ、Ｌ及びＸは、請求項１で定義したとおりである）の化合物である、請求項１記載の化合物。

【請求項４】

R^1が、メチレンである、請求項１～３のいずれか１項記載の化合物。

【請求項５】

R^2が、４－クロロフェニル又は３，４－ジクロロフェニルである、請求項１～３のいずれか１項記載の化合物。

【請求項６】

R^3が、水素である、請求項１～３のいずれか１項記載の化合物。

【請求項７】

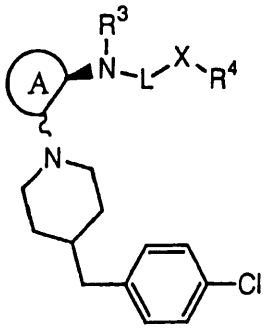
Ｌが、－Ｃ（＝Ｏ）－、－SO_2－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R_a）－、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（R_a）－又は－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－である、請求項１～３のいずれか１項記載の化合物。

【請求項８】

Ｌが、－Ｃ（＝Ｏ）－である、請求項７記載の化合物。

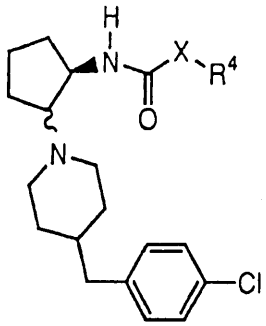
【請求項９】

式（IV）
【化４】



(IV)

（式中、R^3、R^4、Ａ、Ｌ及びＸは、請求項１で定義したとおりである）
の化合物である、請求項１記載の化合物。
【請求項１０】
式（VI）
【化５】



(VI)

（式中、Ｘ及びR^4は、請求項１で定義したとおりである）
の化合物である、請求項１記載の化合物。
【請求項１１】
Ｘが存在しないか、メチレン、１，２－エタンジイル、１，３－プロパンジイル又は１，４－ブタンジイルである、請求項７記載の化合物。
【請求項１２】
R^4が３，４－ジクロロフェニル、３，４，５－トリメトキシフェニル、４－メタンスルホニルフェニル、３－メタンスルホニルフェニル、４－メトキシナフタレン－２－イル、５－（３，４－ジメトキシフェニル）ピリミジン－２－イル、フェニル、３－フルオロフェニル、４－エチルフェニル、３－メトキシフェニル、２，４－ジフルオロフェニル、３－トリフルオロメチルフェニル、４－メチルフェニル、４－フルオロフェニル、２－フルオロフェニル、４－カルバモイルフェニル、３－カルバモイルフェニル、４－アセチルフェニル、４－ニトロフェニル、２－メチルフェニル、２－クロロ－４－フルオロフェニル、３，４－ジメトキシフェニル、２，５－ジメトキシフェニル、２，３－ジクロロフェニル、２，４－ジクロロフェニル、４－ブロモフェニル、４－クロロ－３－ニトロフェニル、２－ニトロフェニル、２－ニトロ－４－トリフルオロメチルフェニル、４－クロロフェニル、３－クロロフェニル、２－クロロフェニル、３－メチルフェニル、２－トリフル

オロメチルフェニル、２－メトキシフェニル、３－ブロモフェニル、４－トリフルオロメチルフェニル、３－トリフルオロメチルフェニル、３，５－ビス－トリフルオロメチルフェニル、４－tert－ブチルフェニル、４－エトキシフェニル、３－シアノフェニル、４－シアノフェニル、４－メトキシフェニル、３－ニトロフェニル、３，５－ジメトキシフェニル、４－ヨードフェニル、４－イソプロピルフェニル、３－メトキシカルボニルフェニル、３－アセチルフェニル、２－メチルフェニル、インドール－２－イル、５－メトキシインドール－２－イル、５－クロロインドール－２－イル、２－メトキシカルボニルフェニル、３，５－ジクロロフェニル、１－ナフチル、３－クロロ－２－メチルフェニル、２，５－ジメチルフェニル、２－チエニル、３－エトキシフェニル、３－イソキノリル、２－メチルキノリン－６－イル、３－メチルアミノフェニル、３－キノリル、２－キノリル、５－ヒドロキシナフタレン－２－イル、８－ヒドロキシキノリン－２－イル、５，７－ジメチル－[１，８]ナフチリジン－２－イル、６－キノリル、３－（アセチルアミノ）フェニル又は２，３，４－トリメトキシフェニルである、請求項１１記載の化合物。

【請求項１３】

R^4が、３，４，５－トリメトキシフェニル、４－アセチルフェニル、３－カルバモイルフェニル、４－カルバモイルフェニル、３－メタンスルホニルフェニル又は４－メタンスルホニルフェニルである、請求項１２記載の化合物。

【請求項１４】

Ｘが－CH_2S－であり、R^4が５－（３，４－ジメトキシフェニル）－ピリミジン－２－イル、５－（３，４－メチレンジオキシフェニル）－ピリジミン－２－イル又は５－（４－メトキシフェニル）ピリミジン－２－イルである、請求項８記載の化合物及びその塩。

【請求項１５】

環Ａが、C_{3-7}シクロアルキル又はヘテロシクリル又は置換フェニルである、請求項１記載の化合物。

【請求項１６】

環Ａが、C_{3-7}シクロアルキル又はヘテロシクリルである、請求項１５記載の化合物。

【請求項１７】

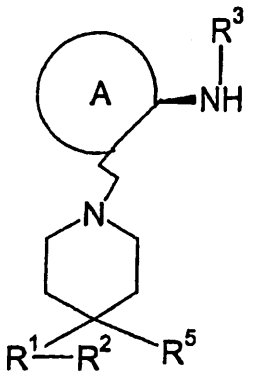
R^2が、置換フェニルである、請求項１記載の化合物。

【請求項１８】

Ｌが－Ｃ（＝Ｏ）NR_a－（R_aは水素である）である請求項１記載の式（Ｉ）の化合物を調製する方法であって、

式（Ｉａ）

【化６】



(Ia)

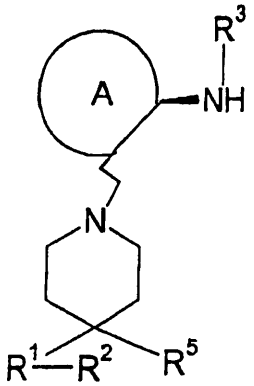
の化合物を式R^4－Ｎ＝Ｃ＝Ｏのイソシアネートと反応させることを含む方法。

【請求項１９】

Ｌが－Ｃ（＝Ｏ）－である請求項１記載の式（Ｉ）の化合物を調製する方法であって、

式（Ｉａ）

【化７】



(Ia)

の化合物を式R^4－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨの化合物と反応させることを含む方法。

【請求項２０】

治療有効量の請求項１～１７のいずれか１項記載の化合物又はその塩及び賦形剤を含有する組成物。

【請求項２１】

医学的治療又は診断で使用するための、請求項１～１７のいずれか１項記載の化合物又はその塩。

【請求項２２】

ＣＣＲ－３受容体拮抗物質によって処置可能な疾病の処置のための、請求項１～１７のいずれか１項記載の１種以上の化合物又はその塩を含む医薬を製造するための、請求項１～１７のいずれか１項記載の式（Ｉ）の化合物又はその塩の使用。

【請求項２３】

前記疾病が喘息である、請求項２２記載の使用。