

【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2月20日 (2014.2.20)

【公表番号】特表2013-515698(P2013-515698A)

【公表日】平成25年5月9日 (2013.5.9)

【年通号数】公開・登録公報2013-022

【出願番号】特願2012-545331(P2012-545331)

【国際特許分類】

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 403/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

C 0 7 D 403/14 (2006.01)

C 0 7 D 417/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 11/02 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 17/04 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 27/12 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 27/04 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 401/14 C S P

C 0 7 D 403/04

A 6 1 K 31/506

C 0 7 D 403/14

C 0 7 D 417/14

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/08

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 11/02

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 17/04

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 27/12
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 27/04
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 1/04

【手続補正書】

【提出日】平成25年12月24日(2013.12.24)

【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

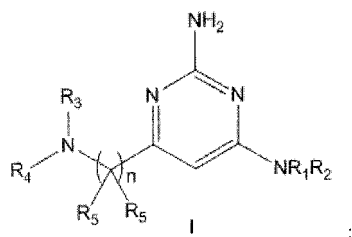
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物またはその塩であって、

【化 1】



式中、

R_1 および R_2 は、それらが結合する N 原子と一緒になって、飽和ヘテロ環式基を形成し、前記ヘテロ環式基は、1 個の N 原子を含み、他にヘテロ原子を含まないヘテロ環式基であり、ここで前記ヘテロ環式基は 1 個の -NR_aR_b 基で置換され、一つまたは複数の C₁~₄ アルキル基で置換されていてもよく、

ここで前記ヘテロ環式基は、4 ~ 7 員の単環式であり、

R_a は H または C₁ ~ ₄ アルキルを表わし、

R_b は H または C₁ ~ ₄ アルキルを表わし、

または、R_a および R_b は、それらが結合する N 原子と一緒になって、一つまたは複数の C₁ ~ ₄ アルキル基で置換されていてもよいアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニルまたはアゼパニル基を形成し、

R₃ は H または C₁ ~ ₈ アルキルを表わし、

R₄ は一つまたは複数のハロゲンで置換されていてもよい C₁ ~ ₈ アルキル、C₃ ~ ₁₀ シクロアルキル - C₀ ~ ₄ アルキル、ヘテロシクロアルキル - C₀ ~ ₄ アルキル、アリール - C₀ ~ ₄ アルキルまたはヘテロアリール - C₀ ~ ₄ アルキルを表わし、ここで、C₃ ~ ₁₀ シクロアルキル - C₀ ~ ₄ アルキル、ヘテロシクロアルキル - C₀ ~ ₄ アルキル、アリール - C₀ ~ ₄ アルキルおよびヘテロアリール - C₀ ~ ₄ アルキル基における C₀ ~ ₄ アルキルは、一つまたは複数の R₆ 基で置換されていてもよく、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル基のいずれも、C₁ ~ ₈ アルキルおよびハロゲンから独立して選択される一つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、アリールおよびヘテロアリール基のいずれも、一つまたは複数の R₇ 基で置換されていてもよく、

各 R₅ は、独立して H または C₁ ~ ₈ アルキルを表わし、

各 R₆ は、独立して C₁ ~ ₈ アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ C₀ ~ ₆ アルキル、一つもしくは

は複数の $C_1 \sim 8$ アルキル基で置換されていてもよい $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、または一つもしくは複数の R_8 で置換されていてもよいフェニルを表わし；同一の炭素原子上の 2 つの R_6 基は一緒になって結合して、一つまたは複数の $C_1 \sim 8$ アルキル基で置換されていてもよい $-C_2 \sim 5$ アルキレン-基を形成してもよく；

各 R_7 は、独立して $C_1 \sim 8$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、ヒドロキシ $C_0 \sim 6$ アルキル、 CO_2R_9 - $C_0 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールを表わし；ここで、 R_7 におけるシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリール基のいずれも、1 つまたは複数の $C_1 \sim 8$ アルキル基で置換されていてもよく；

各 R_8 は、独立して $C_1 \sim 8$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 6$ アルコキシまたは $-CN$ を表わし；

各 R_9 は、独立して H または $C_1 \sim 8$ アルキルを表わし、 n は 1 または 2 を表わす。

【請求項 2】

n が 1 である、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 3】

R_5 が H またはメチル である、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 4】

R_3 が H またはメチルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 5】

R_4 が $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル - $C_0 \sim 4$ アルキル、ヘテロシクロアルキル - $C_0 \sim 4$ アルキル、アリール - $C_0 \sim 4$ アルキル、およびヘテロアリール - $C_0 \sim 4$ アルキル からなる群から選択され、ここで、 $C_0 \sim 4$ アルキル基は一つまたは複数の R_6 基で置換されていてもよく、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル基のいずれも、 $C_1 \sim 8$ アルキルおよびハロゲンから独立して選択される一つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、アリールおよびヘテロアリール基のいずれも、一つまたは複数の R_7 基で置換されていてもよい、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 6】

R_4 が $C_3 \sim 8$ アルキルおよび $C_3 \sim 6$ シクロアルキル - $C_0 \sim 1$ アルキル からなる群から選択され、ここで、シクロアルキル基は $C_1 \sim 8$ アルキルおよびハロゲンから独立して選択される一つまたは複数の置換基で置換されていてもよい、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 7】

R_4 が $C_3 \sim 8$ アルキルおよび $C_3 \sim 6$ シクロアルキル - $C_0 \sim 1$ アルキルからなる群から選択され、ここで、アルキルは一つまたは複数の R_6 基で置換されていてもよく、シクロアルキル基は $C_1 \sim 8$ アルキルおよびハロゲンから独立して選択される一つまたは複数の置換基で置換されていてもよい、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 8】

R_4 が $C_3 \sim 6$ シクロアルキル - C_1 アルキルを表わす、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

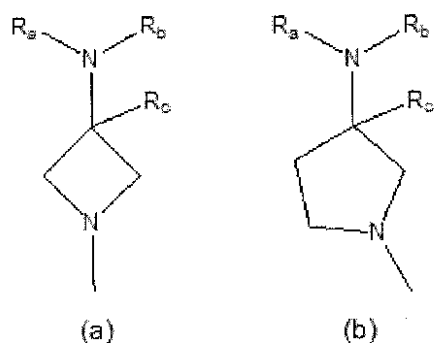
【請求項 9】

R_4 が シクロプロピルメチル、シクロブチル、およびシクロペンチル からなる群から選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 10】

R_1 および R_2 が、それらが結合する N 原子と一緒に、以下から選択される飽和ヘテロ環式基を形成し：

【化 2】



式中、 R_c は、独立してHまたは $C_1 \sim 4$ アルキルを表わす、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

【請求項11】

R_1 および R_2 が、それらが結合するN原子と一緒に、式(a)で表される飽和ヘテロ環式基を形成し、 R_c はHを表す、請求項10に記載の化合物またはその塩。

【請求項12】

R_1 および R_2 が、それらが結合するN原子と一緒に、式(b)の飽和ヘテロ環式基を形成し、 R_c はHを表す、請求項10に記載の化合物またはその塩。

【請求項13】

R_c がHを表わす、請求項10に記載の化合物またはその塩。

【請求項14】

R_a がHを表わし、 R_b がメチルを表わす、請求項10～13のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

【請求項15】

4 - ((シクロプロピルメチルアミノ)メチル) - 6 - (3 - (メチルアミノ)アゼチジン - 1 - イル)ピリミジン - 2 - アミン、4 - ((2 - アダマンチルアミノ)メチル) - 6 - (3 - (メチルアミノ)アゼチジン - 1 - イル)ピリミジン - 2 - アミン、4 - (((2, 2 - ジエチルシクロプロピル)メチルアミノ)メチル) - 6 - (3 - (メチルアミノ)アゼチジン - 1 - イル)ピリミジン - 2 - アミン、4 - ((シクロペンチルアミノ)メチル) - 6 - (3 - (メチルアミノ)アゼチジン - 1 - イル)ピリミジン - 2 - アミン、4 - (3 - (メチルアミノ)アゼチジン - 1 - イル) - 6 - ((ペンチルアミノ)メチル)ピリミジン - 2 - アミン、4 - ((シクロペンチル(メチル)アミノ)メチル) - 6 - (3 - (メチルアミノ)アゼチジン - 1 - イル)ピリミジン - 2 - アミン、4 - ((イソブチルアミノ)メチル) - 6 - (3 - (メチルアミノ)アゼチジン - 1 - イル)ピリミジン - 2 - アミン、4 - ((シクロプロピルアミノ)メチル) - 6 - (3 - (メチルアミノ)アゼチジン - 1 - イル)ピリミジン - 2 - アミン、4 - ((tert - ブチルアミノ)メチル) - 6 - (3 - (メチルアミノ)アゼチジン - 1 - イル)ピリミジン - 2 - アミン、4 - ((イソプロピルアミノ)メチル) - 6 - (3 - (メチルアミノ)アゼチジン - 1 - イル)ピリミジン - 2 - アミン、4 - (3 - (メチルアミノ)アゼチジン - 1 - イル) - 6 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエチルアミノ)メチル)ピリミジン - 2 - アミン、4 - (((1R, 2R, 4S) - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - イルアミノ)メチル) - 6 - (3 - (メチルアミノ)アゼチジン - 1 - イル)ピリミジン - 2 - アミン、(S) - 4 - ((sec - ブチルアミノ)メチル) - 6 - (3 - (メチルアミノ)アゼチジン - 1 - イル)ピリミジン - 2 - アミン、および、(R) - 4 - ((sec - ブチルアミノ)メチル) - 6 - (3 - (メチルアミノ)アゼチジン - 1 - イル)ピリミジン - 2 - アミン並びにそれらの塩からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物またはその塩。

【請求項 16】

請求項 1 ～ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬剂的に許容できる塩、および一つまたは複数の薬剂的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 17】

下記の群から選択される医学的状態の治療用の、請求項 16 に記載の組成物。

- (a) 呼吸器疾患、
- (b) 眼疾患、
- (c) 皮膚疾患、
- (d) 炎症性腸疾患、および
- (e) 自己免疫疾患

【請求項 18】

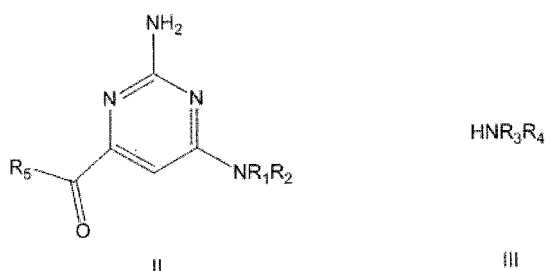
医学的状態が、アトピー性皮膚炎、乾癬、蕁麻疹、および天疱瘡からなる群から選択される、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

請求項 1 に記載の式 I の化合物を調製する方法であって、

- (a) 式 I の化合物において n が 1 である場合、還元剤の存在下で、式 I I の化合物を式 I I I の化合物（またはそのアミノ基保護形態）と反応させ、

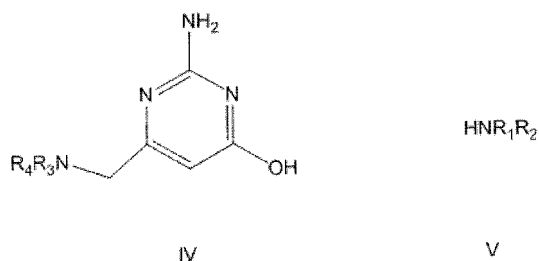
【化 3】



式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は請求項 1 に記載された意味を有し、必要ならば、その後存在し得るあらゆる保護基を除去すること、

- (b) 式 I の化合物において n が 1 であり R_5 が水素を表わす場合、式 I V の化合物を式 V の化合物（またはそのアミノ基保護形態）と反応させ、

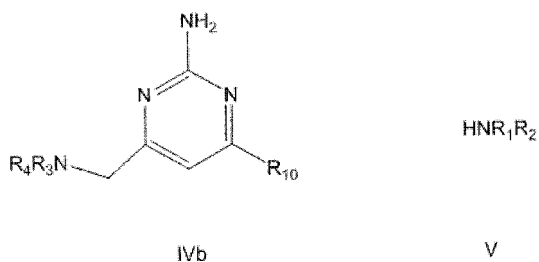
【化 4】



式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は請求項 1 に記載された意味を有し、必要ならば、その後存在し得るあらゆる保護基を除去すること、

- (c) 式 I の化合物において n が 1 であり R_5 が水素を表わす場合、式 I V b の化合物を式 V の化合物（またはそのアミノ基保護形態）と反応させ、

【化 5】

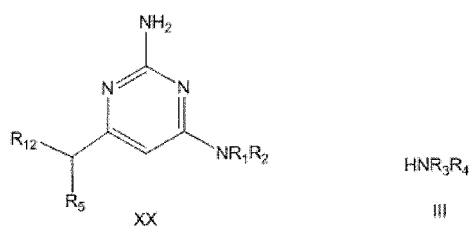


V

式中、 R_{10} は脱離基を表わし、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は請求項1に記載された意味を有し、必要ならば、その後存在し得るあらゆる保護基を除去すること、

(d) 式Iの化合物においてnが1である場合、式XXの化合物を式IIIの化合物（またはそのアミノ基保護形態）と反応させ、

【化 6】

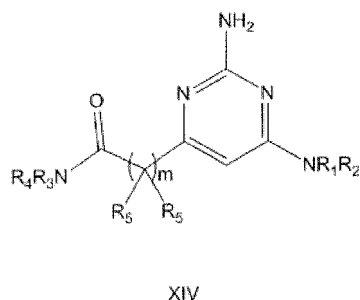


III

式中、 R_{12} は脱離基を表わし、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は請求項1に記載された意味を有し、必要ならば、その後存在し得るあらゆる保護基を除去すること、

(e) 式Iの化合物において、 $n = 1$ であり R_5 がHである場合、もしくは $n = 2$ であり $(\text{CR}_5\text{R}_5)_2$ が $-(\text{CH}_2)-(\text{CR}_5\text{R}_5)-$ を表わす場合、式XIVの化合物を還元剤で処理すること、

【化 7】



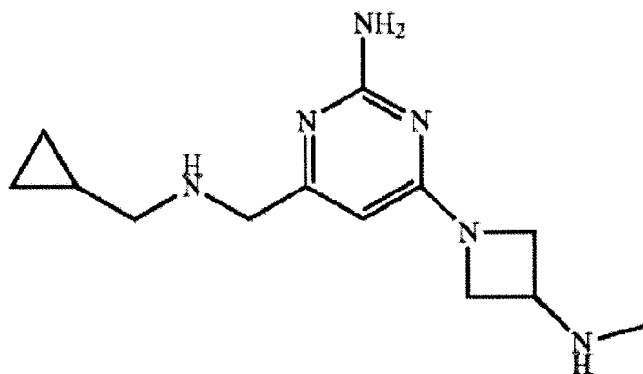
式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は請求項1に記載された意味を有し、mは0または1であること、または、

(f) 1ステップもしくはいくつかのステップにおいて、式Iの化合物を式Iの別の化合物に変換すること、を含む方法。

【請求項 20】

次の構造を有する 4 - ((シクロプロピルメチルアミノ)メチル) - 6 - (3 - (メチルアミノ)アゼチジン - 1 - イル)ピリミジン - 2 - アミンまたはその塩である、請求項1に記載の化合物またはその塩。

【化 8】



【請求項 2 1】

次の構造を有する 4 - ((シクロペンチルアミノ) メチル) - 6 - (3 - (メチルアミノ) アゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - アミンまたはその塩である、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【化 9】

