

【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22年5月20日 (2010.5.20)

【公表番号】特表2009-530389(P2009-530389A)

【公表日】平成21年8月27日 (2009.8.27)

【年通号数】公開・登録公報2009-034

【出願番号】特願2009-501545(P2009-501545)

【国際特許分類】

C 07 D 403/10 (2006.01)

A 61 K 31/4178 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 37/06 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 29/00 (2006.01)

A 61 P 19/02 (2006.01)

A 61 P 17/02 (2006.01)

A 61 P 3/10 (2006.01)

A 61 P 25/28 (2006.01)

A 61 P 17/06 (2006.01)

A 61 P 1/04 (2006.01)

A 61 P 35/02 (2006.01)

【F I】

C 07 D 403/10 C S P

A 61 K 31/4178

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 37/06

A 61 P 35/00

A 61 P 29/00

A 61 P 29/00 1 0 1

A 61 P 19/02

A 61 P 17/02

A 61 P 3/10

A 61 P 25/28

A 61 P 17/06

A 61 P 1/04

A 61 P 35/02

【手続補正書】

【提出日】平成22年3月11日 (2010.3.11)

【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

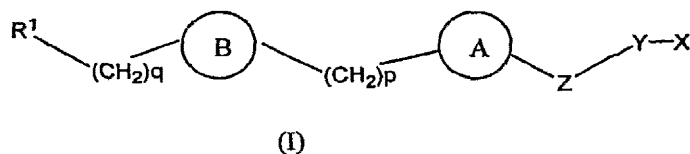
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



を有する化合物、又はその医薬として許容し得る塩

(式中、

p及びqは、独立に、0、1、2、3又は4であり；

Zは、O、NR²、S、S(O)、S(O)₂、S(O)₂NR²、(CR³R⁴)_n、C=O、C=S、C=N-R²又は直接結合であり；

nは、0、1、2、3又は4であり；

R¹は、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、C₁～C₅アルコキシ、アリール又はヘテロアリールであり；

R²は、水素、ヒドロキシル、S(O)₂、C=O、C=S、C=NH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₅アルコキシ、C₁～C₅アルキルチオ、ハロ置換C₁～C₆アルキル、ハロ置換C₁～C₅アルコキシ、アリール又はヘテロアリールであり；

R³及びR⁴は、独立に、水素、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₅アルコキシ、C₁～C₅アルキルチオ、ハロ置換C₁～C₆アルキル、ハロ置換C₁～C₅アルコキシ、アリール又はヘテロアリールであり；或いはR³及びR⁴は、一緒になって、C=Oを形成してもよく；

Xは、WC(O)OR^{5a}、WP(O)R^{5b}R^{5c}、WS(O)₂OH、WS(O)₂NH₂、WCONHSO₃H又は1H-テトラゾール-5-イルであり；

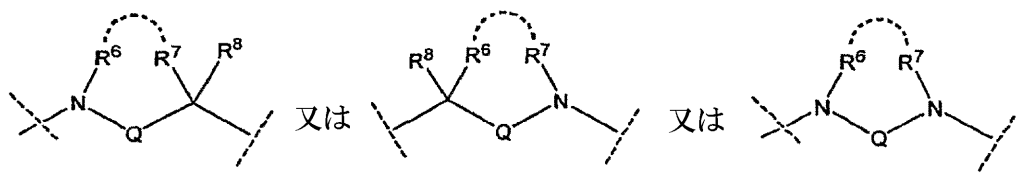
Wは、直接結合、O、又はハロ、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ基、C₁～C₄アルコキシ又はCO₂Hの1種以上で場合によって置換されたC₁～C₄アルキレンであり；

R^{5a}は、水素又はC₁～C₄アルキルであり；

R^{5b}及びR^{5c}は、独立に、水素、ヒドロキシル、C₁～C₄アルキル、又はハロ置換C₁～C₄アルキルであり；

Yは、結合、又は

【化 2】



であり；

Qは、直接結合、C=O、C=S、SO₂、C(O)NR⁹、又は(CR⁹R¹⁰)_mであり；

mは、0又は1であり；

R⁶及びR⁷は、独立に、水素、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₅アルキルチオ、C₁～C₅アルコキシ、ハロ置換C₁～C₆アルキル又はハロ置換C₁～C₅アルコキシであり；或いはR⁶及びR⁷は、それらが結合している原子と一緒に4から7員環を形成してもよく、或いはR⁶は、環Aに結合された前記アルキレン基のオメガ末端を有するアルキレン基であり；

R⁸は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₅アルキルチオ、C₁～C₅アルコキシ、ハロ置換C₁～C₆アルキル又はハロ置換C₁～C₅アルコキシであり；

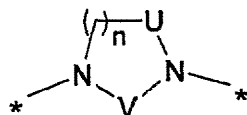
R⁹及びR¹⁰は、独立に、水素、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₅

アルコキシ、 $C_1 \sim C_5$ アルキルチオ、ハロ置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ置換 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ、又は $-CO_2R^{5a}$ であり；

Aはアリール又はヘテロアリールであり、いずれもハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_5$ アルキルチオ、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ、ハロ置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び又はハロ置換 $C_1 \sim C_5$ アルコキシからなる群から選択される1、2又は3個の置換基で場合によって置換されていてもよく；

Bは、式：

【化 3】



を有し、

式中、星印は、式Iにおける結合点を示し；

nは1又は2であり；

Uは、 CH_2 、 $C(H)CH_3$ 、 $C(CH_3)_2$ 、 $C(H)(CF_3)$ 、又は $C(CF_3)_2$ であり；及び

Vは、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、S、 $S(=O)$ 又は $S(=O)_2$ である。

【請求項 2】

Aがアリール又はヘテロアリールである、請求項1記載の化合物。

【請求項 3】

Zが $(CR^3R^4)_n$ である、請求項1記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ、アリール又はヘテロアリールである、請求項1記載の化合物。

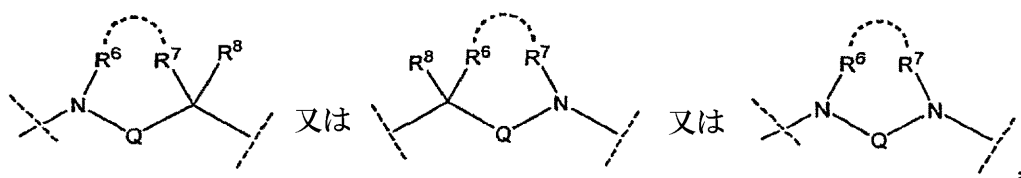
【請求項 5】

Xが $WC(O)OR^{5a}$ である、請求項1記載の化合物。

【請求項 6】

Yが、

【化 4】

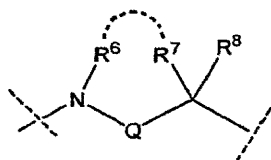


であり、Qが $(CR^9R^{10})_m$ であり、かつ R^6 及び R^7 が、それらが結合している原子と一緒になって4から7員環を形成する、請求項1記載の化合物。

【請求項 7】

Yが、

【化 5】



であり、Qが $(CR^9R^{10})_m$ であり、かつ R^6 及び R^7 が、それらが結合している原子と一緒になっ

て4から7員環を形成する、請求項1記載の化合物。

【請求項 8】

VがC(=O)であり、Aがアリール又はヘテロアリールであり、かつZが $(CR^3R^4)_n$ である、請求項1記載の化合物。

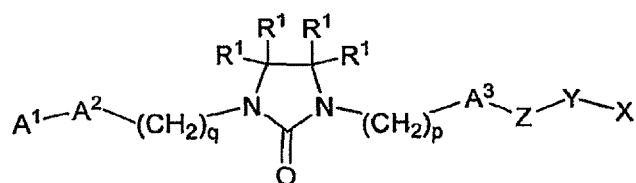
【請求項 9】

VがC(=O)であり；Aがアリール又はヘテロアリールであり、かつZが $(CR^3R^4)_n$ であり、 R^1 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ、アリール又はヘテロアリールである、請求項1記載の化合物。

【請求項 10】

式II:

【化 6】



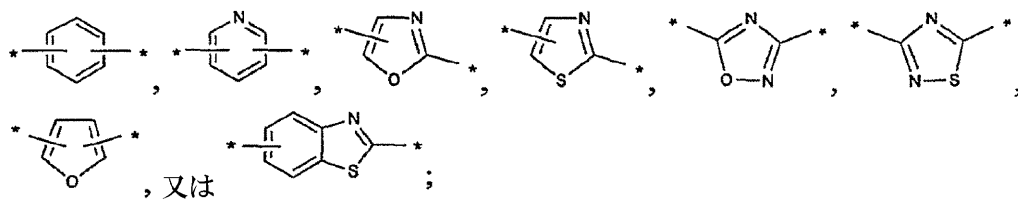
II

で表される、請求項1記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩
(式中、

A^1 は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ ； $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ ；又は $-C(R^3)_2R^2$ であり；

A^2 は、

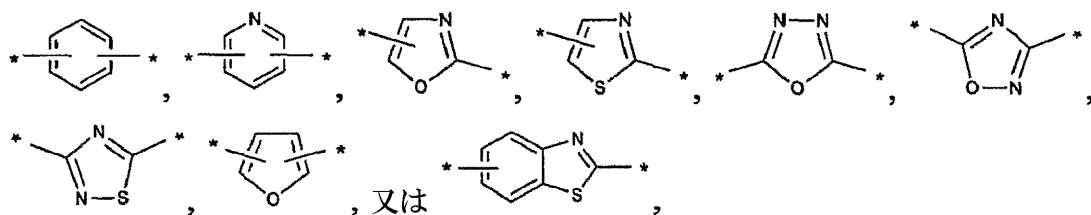
【化 7】



であり；

A^3 は、

【化 8】



であり、その各々は、ハロゲン、トリフルオロメチル又はアルコキシで場合によって置換されていてもよく；

p及びqは、独立に、0、1、2、3又は4を表し；

Zは、 $(CR^3R^4)_n$ 、C(O)、又は直接結合であり；

nは、1、2、3又は4であり；

R^1 は、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^2 は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、又はアラルキルであり；

R^3 及び R^4 は、独立に、出現するごとに、水素、ハロ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ、又はアリールを表し；

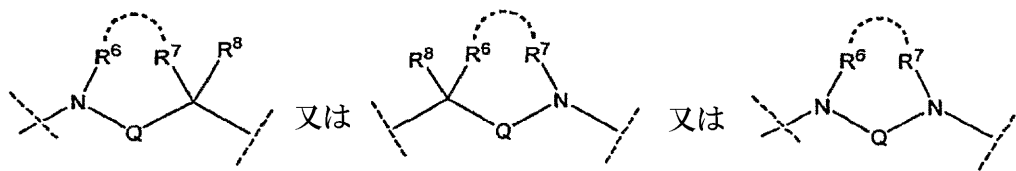
Xは、 $WC(O)OR^5$ 又は $WS(O)_2NH_2$ であり；

R^5 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

Wは、直接結合、酸素又は $C_1 \sim C_4$ アルキレンであり；

Yは結合、又は

【化 9】



であり；

Qは、直接結合、 $C=O$ 又は $(CR^9R^{10})_m$ であり；

mは1であり；

R^6 及び R^7 は、それぞれ独立に、水素、ハロ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_5$ アルコキシを表し；或いは R^6 及び R^7 は、それらが結合している原子と一緒に4から7員環を形成してもよく；

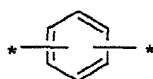
R^8 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_5$ アルコキシであり；及び

R^9 及び R^{10} は、それぞれ独立に、水素、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $-CO_2R^5$ を表す)。

【請求項 1 1】

A^2 が、

【化 1 0】



であり、

A^3 が、

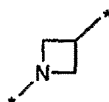
【化 1 1】



であり、

Yが、

【化 1 2】



である、請求項10記載の化合物。

【請求項 1 2】

前記医薬として許容し得る塩が、塩酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩及びカル

シウム塩からなる群から選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項 13】

1-(4-(3-(4-tert-ブチルフェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ベンジル)アゼチジン-3-カルボン酸、1-(4-(3-(4-tert-ブチルフェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ベンジル)アゼチジン-3-カルボン酸、1-(4-(3-(4-ブチルフェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ベンジル)アゼチジン-3-カルボン酸、1-(4-(3-(3-tert-ブチルフェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ベンジル)アゼチジン-3-カルボン酸、1-(4-(2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾリジン-1-イル)ベンジル)アゼチジン-3-カルボン酸、1-(4-(3-(4-ベンジルフェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ベンジル)アゼチジン-3-カルボン酸、1-(4-(3-(ピフェニル-4-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ベンジル)アゼチジン-3-カルボン酸、1-(4-(3-(3-シクロヘキシルフェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ベンジル)アゼチジン-3-カルボン酸、1-(4-(3-(3-ベンジルフェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-3-フルオロベンジル)アゼチジン-3-カルボン酸、及び1-(4-(3-(3-シクロヘキシルフェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-3-フルオロベンジル)アゼチジン-3-カルボン酸からなる群から選択される、請求項1記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 14】

S1P受容体アンタゴニストである、請求項1記載の化合物。

【請求項 15】

S1P受容体アゴニストである、請求項1記載の化合物。

【請求項 16】

S1P受容体部分アゴニストである、請求項1記載の化合物。

【請求項 17】

S1P受容体逆アゴニストである、請求項1記載の化合物。

【請求項 18】

請求項1記載の化合物及び医薬として許容し得る担体を含む医薬組成物。

【請求項 19】

請求項1記載の化合物を含む、S1P-1受容体媒介状態を治療するための医薬組成物。

【請求項 20】

前記S1P-1受容体媒介状態が、移植片拒絶、移植片拒絶、癌、自己免疫疾患、炎症性疾患、リウマチ性関節炎、狼瘡、インスリン依存性糖尿病、非インスリン依存性糖尿病、多発性硬化症、乾癬、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、クローン病、並びに急性及び慢性リンパ性白血病及びリンパ腫からなる群から選択される、請求項19記載の組成物。