

【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 19 年 7 月 19 日 (2007.7.19)

【公表番号】特表 2003-503488 (P2003-503488A)

【公表日】平成 15 年 1 月 28 日 (2003.1.28)

【出願番号】特願 2001-507819 (P2001-507819)

【国際特許分類】

C 07 D	207/27	(2006.01)
A 61 K	31/495	(2006.01)
A 61 K	31/496	(2006.01)
A 61 K	31/5377	(2006.01)
A 61 K	31/5513	(2006.01)
A 61 P	1/00	(2006.01)
A 61 P	3/10	(2006.01)
A 61 P	5/14	(2006.01)
A 61 P	7/00	(2006.01)
A 61 P	9/00	(2006.01)
A 61 P	9/10	(2006.01)
A 61 P	11/00	(2006.01)
A 61 P	11/02	(2006.01)
A 61 P	11/06	(2006.01)
A 61 P	13/12	(2006.01)
A 61 P	17/00	(2006.01)
A 61 P	17/04	(2006.01)
A 61 P	17/06	(2006.01)
A 61 P	17/14	(2006.01)
A 61 P	19/02	(2006.01)
A 61 P	19/04	(2006.01)
A 61 P	19/08	(2006.01)
A 61 P	21/00	(2006.01)
A 61 P	21/04	(2006.01)
A 61 P	25/06	(2006.01)
A 61 P	25/28	(2006.01)
A 61 P	27/02	(2006.01)
A 61 P	29/00	(2006.01)
A 61 P	31/18	(2006.01)
A 61 P	37/08	(2006.01)
A 61 P	43/00	(2006.01)
C 07 D	211/22	(2006.01)
C 07 D	211/32	(2006.01)
C 07 D	241/04	(2006.01)
C 07 D	243/08	(2006.01)
C 07 D	295/12	(2006.01)
C 07 D	295/18	(2006.01)

【F I】

C 07 D	207/27	Z
A 61 K	31/495	
A 61 K	31/496	
A 61 K	31/5377	

A 6 1 K	31/5513	
A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/04	
A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	211/22	
C 0 7 D	211/32	
C 0 7 D	241/04	
C 0 7 D	243/08	5 0 7
C 0 7 D	295/12	A
C 0 7 D	295/18	A
C 0 7 D	295/18	Z

## 【手続補正書】

【提出日】平成19年5月30日(2007.5.30)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

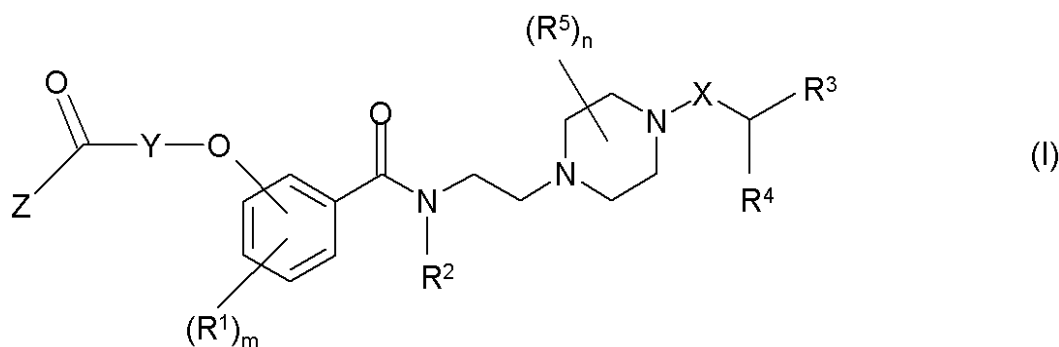
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)の化合物または薬学的に許容されるその塩または溶媒和物

;

【化1】



[式中、

各 $R^1$ は、ハロゲン、C 1-6アルキル、C 1-6アルコキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、 $SO_2NH_2$ 、C 1-6ハロアルキル、C 1-6ハロアルコキシおよびC 1-6アルキルスルフォニルから独立的选择される置換基を表す；

mは0-2の整数を表す；

$R^2$ は、水素またはC 1-4アルキルを表す；

$R^3$ および $R^4$ は独立的选择的に水素、C 1-4アルキルまたはフェニルを表し；

各フェニル基は、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、C 1-6アルキル、C 1-6アルコキシ、 $SO_3H$ 、 $SO_2NH_2$ 、C 1-6ハロアルキル、C 1-6ハロアルコキシおよびC 1-6アルキルスルフォニルから独立的选择された1以上の置換基によって所望により置換されている；

各 $R^5$ は独立的选择的に水素またはC 1-4アルキルを表す；

nは0-4の整数を表す；

Xは、結合またはC 1-4アルキルを表す；

Yは、C 1-4アルキルを表す；

Zは、OHまたは $NR^6R^7$ を表す；

$R^6$ および $R^7$ は独立的选择的に水素、C 1-6アルキル、C 2-6不飽和アルキルを表し；各アルキル基はヒドロキシル、C 1-4アルコキシ、アミノ、 $NR^8R^9$ 、1-ピロリジン-2-オイルおよび $CO_2R^{10}$ から独立的选择された1以上の置換基によって所望により置換されている；

あるいは基 $NR^6R^7$ は、一体となって3-8員飽和または不飽和含窒素環系を表し、当該環系は、N、OおよびSから独立的选择される1または2のさらなるヘテロ原子を所望により含み；

当該環系はさらに $CO_2R^{11}$ 、 $COR^{12}$ 、 $CONR^{13}R^{14}$ またはC 1-4アルキルによって所望により置換されており；当該アルキル基はさらにそれ自体ヒドロキシルによって所望によりさらに置換されている；そして

$R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は独立的选择的に水素またはC 1-4アルキルを表す]。

【請求項2】 Xが結合である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】  $R^1$ がクロロで、mが1である、請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項4】 Zが $NR^6R^7$ である、請求項1 - 3のいずれかに記載の化合物。

【請求項5】 Yが $CH_2$ である、請求項1 - 4のいずれかに記載の化合物。

【請求項6】 各 $R^5$ が、水素である、請求項1 - 5のいずれかに記載の化合物。

【請求項7】 請求項1に記載の、式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩または溶媒和物であって、以下から選択される化合物；

4-クロロ-2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキシエトキシ]-N-[2-(4-フェネチル)-1-ピペラジニル]エチル]ベンズアミド；

2-[5-クロロ-2-[(2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル]アミノ)カルボニル]フェノキシ}酢酸；

4-クロロ-N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキシエトキシ]ベンズアミド；

4-クロロ-N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-[2-[(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)アミノ]-2-オキシエトキシ]ベンズアミド；

4-クロロ-N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-[2-[(2-ヒドロキ

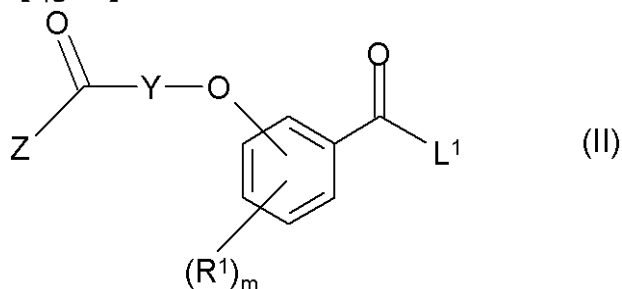
シ-1,1-ジメチルエチル)アミノ]-2-オキソエトキシ}ベンズアミド;  
 4-クロロ-N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエトキシ]ベンズアミド;  
 4-クロロ-N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-[2-オキソ-2-(1-ピロリジニル)エトキシ]ベンズアミド;  
 2-(2-アミノ-2-オキソエトキシ)-4-クロロ-N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}ベンズアミド;  
 4-クロロ-N-(2-{4-[1-(4-クロロフェニル)エチル]-1-ピペラジニル}エチル)-2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエトキシ]ベンズアミド;  
 4-クロロ-N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-[2-(ジエチルアミノ)-2-オキソエトキシ]ベンズアミド;  
 4-クロロ-N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-{2-[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ]-2-オキソエトキシ}ベンズアミド;  
 2-[(2-{5-クロロ-2-[(2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}アミノ)カルボニル]フェノキシ}アセチル)アミノ]酢酸;  
 4-クロロ-N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエトキシ]-N-メチルベンズアミド;  
 N-[2-(4-ベンズヒドリル-1-ピペラジニル)エチル]-4-クロロ-2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエトキシ]ベンズアミド;  
 4-クロロ-2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエトキシ]-N-{2-[4-(4-フルオロベンジル)-2,5-ジメチル-1-ピペラジニル]エチル}ベンズアミド;  
 E-4-クロロ-N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-2,5-ジメチル-1-ピペラジニル]エチル}-2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエトキシ]ベンズアミド;  
 4-クロロ-N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-{2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエトキシ}ベンズアミド;  
 4-クロロ-N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-[2-(4-モルフォリニル)-2-オキソエトキシ]ベンズアミド;  
 4-クロロ-N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-{2-[(2-メトキシエチル)アミノ]-2-オキソエトキシ}ベンズアミド;  
 4-クロロ-N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-{2-[3-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエトキシ}ベンズアミド;  
 4-クロロ-N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-{2-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]-2-オキソエトキシ}ベンズアミド;  
 2-[2-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-2-オキソエトキシ]-4-クロロ-N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}ベンズアミド;  
 4-クロロ-N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-{2-[エチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-オキソエトキシ}ベンズアミド;  
 4-クロロ-N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-(2-オキソ-2-{[3-(2-オキソ-1-ピロリジニル)プロピル]アミノ}エトキシ)ベンズアミド;  
 エチル 1-(2-{5-クロロ-2-[(2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}アミノ)カルボニル]フェノキシ}アセチル)-4-ピペリジンカルボキシレート;  
 エチル 1-(2-{5-クロロ-2-[(2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}アミノ)カルボニル]フェノキシ}アセチル)-3-ピペリジンカルボキシレート;  
 メチル 2-[(2-{5-クロロ-2-[(2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}アミノ)カルボニル]フェノキシ}アセチル)アミノ]アセテート;  
 4-クロロ-N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-(2-{[1-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル]アミノ}-2-オキソエトキシ)ベンズアミド;  
 4-クロロ-N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-(2-{[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]アミノ}-2-オキソエトキシ)ベンズアミド;  
 1-(2-{5-クロロ-2-[(2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}アミノ)カル

ルボニル]フェノキシ}アセチル)-2-ピロリジンカルボキサミド;  
 4-クロロ-N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-{2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペリジニル]-2-オキソエトキシ}ベンズアミド;  
 4-クロロ-N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-[2-オキソ-2-(2-プロピニルアミノ)エトキシ]ベンズアミド;  
 4-クロロ-N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-[2-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-オキソエトキシ]ベンズアミド;  
 4-クロロ-N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-(2-{[1-(ヒドロキシメチル)プロピル]アミノ}-2-オキソエトキシ)ベンズアミド;  
 4-クロロ-N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-[2-オキソ-2-(1-ピペラジニル)エトキシ]ベンズアミド;  
 N-[2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)エチル]-4-クロロ-2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエトキシ]ベンズアミド;  
 4-クロロ-2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエトキシ]-N-{2-[4-(4-フルオロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}ベンズアミド;  
 4-クロロ-2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエトキシ]-N-{2-[4-(4-メチルベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}ベンズアミド;  
 4-クロロ-N-{2-[4-(4-クロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエトキシ]ベンズアミド;  
 4-クロロ-2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエトキシ]-N-{2-[4-(3,4-ジメチルベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}ベンズアミド;  
 4-クロロ-N-{2-[4-(4-シアノベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエトキシ]ベンズアミド;  
 4-クロロ-N-{2-[4-(3-シアノベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエトキシ]ベンズアミド;  
 4-クロロ-N-{2-[4-(3-クロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエトキシ]ベンズアミド;  
 4-クロロ-N-{2-[4-(2,3-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエトキシ]ベンズアミド;  
 4-クロロ-2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエトキシ]-N-{2-[4-(2,3,4-トリフルオロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}ベンズアミド;  
 4-クロロ-2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエトキシ]-N-{2-[4-(2,4,5-トリフルオロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}ベンズアミド。

【請求項 8】 下記段階を含む、請求項 1 に定義の式 (I) の化合物の製造方法;

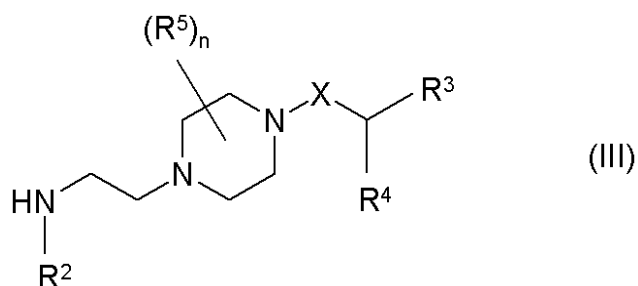
(i) 一般式 (II) の化合物を一般式 (III) の化合物またはその酸付加塩と反応させること;

【化 2】



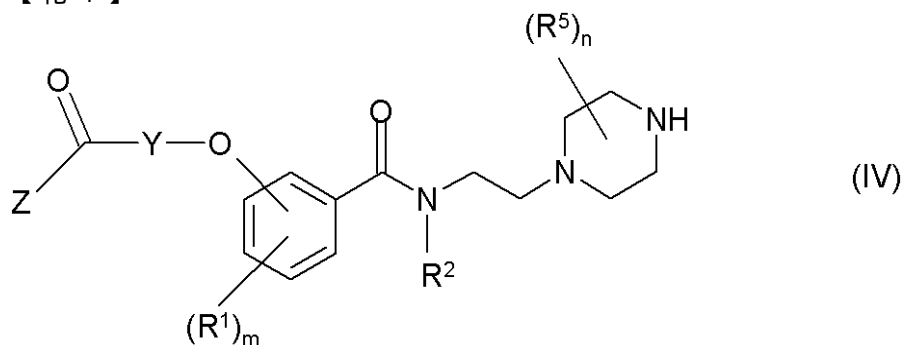
(式中、 $R^1$ 、 $m$ 、 $Y$ および $Z$ は式 (I) で定義した意味であり、 $L^1$  は脱離基を表す)

【化 3】



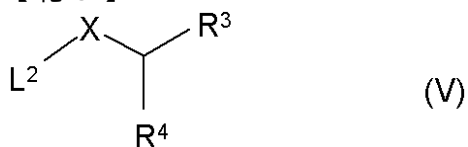
(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $X$ および $n$ は式(I)で定義した意味である) ;あるいは  
(ii)一般式(IV)の化合物を一般式(V)の化合物と反応させること ;

【化 4】



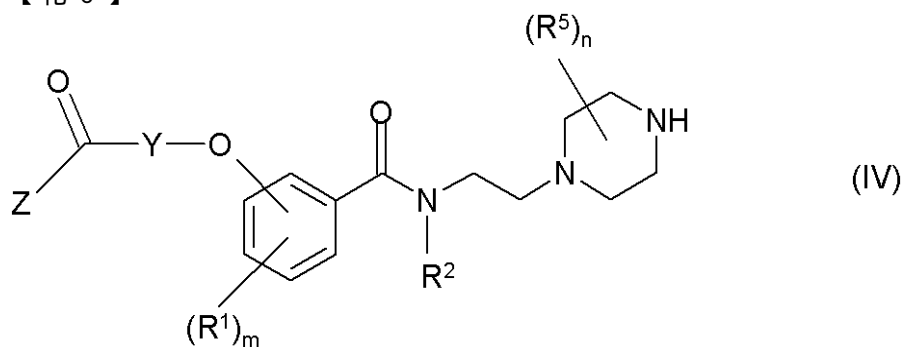
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $m$ および $n$ は式(I)で定義した意味である)

【化 5】



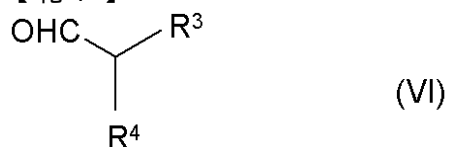
(式中、 $R^3$ 、 $R^4$ および $X$ は式(I)で定義した意味であり、 $L^2$ は、脱離基を表す)あるいは、  
(iii) $X$ が $CH_2$ を表すとき、一般式(IV)の化合物を一般式(VI)の化合物と、還元的アミノ化法を使用して反応させること ;

【化 6】



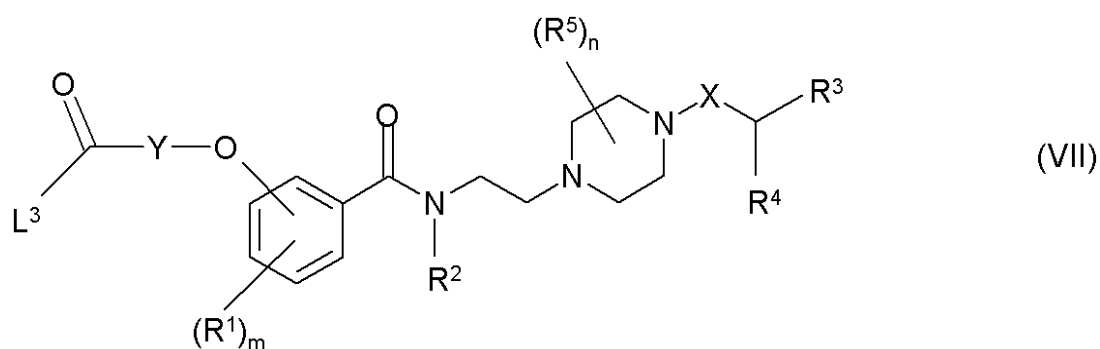
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $m$ および $n$ は式(I)で定義した意味である)

【化 7】



(式中、 $R^3$ および $R^4$ は式(I)で定義した意味である)あるいは、  
(iv) $Z$ が $NR^6R^7$ であるとき、一般式(VII)の化合物を一般式(VIII)の化合物と反応させること

【化 8】

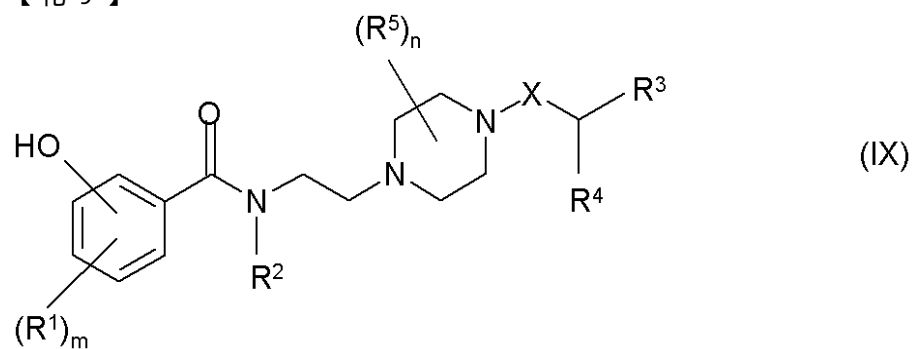


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $m$ および $n$ は式(I)で定義した意味であり、 $L^3$ は脱離基である)

$HNR^6R^7$  (VIII)

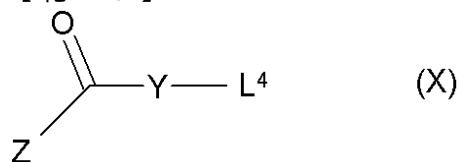
(式中、 $R^6$ および $R^7$ は式(I)で定義した意味である)あるいは  
(v)一般式(IX)の化合物を式(X)の化合物と反応させること；

【化 9】



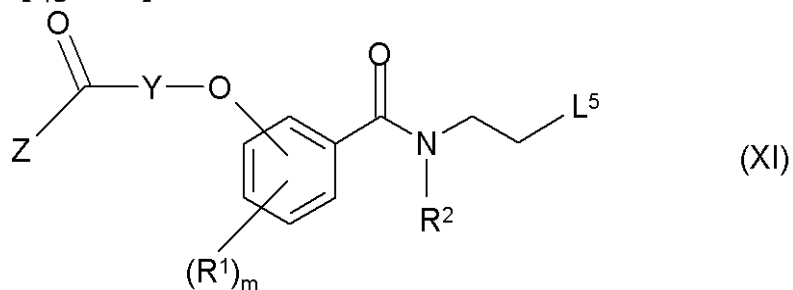
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $X$ 、 $m$ および $n$ は式(I)で定義した意味である)

【化 10】



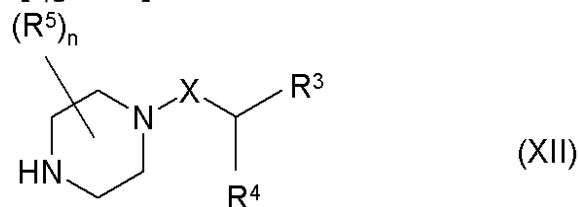
(式中、 $Y$ および $Z$ は式(I)で定義した意味であり、 $L^4$ は脱離基である)あるいは  
(vi)一般式(XI)の化合物を式(XII)の化合物と反応させること；

【化 11】



(式中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Y$ 、 $Z$ および $m$ は式(I)で定義した意味であり、 $L^5$ は脱離基である)

【化 12】



(式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $X$ および $n$ は式(I)で定義した意味である)あるいは  
 (vii)式(I)の化合物(式中、 $R^2$ はC 1-4アルキルを表す)を、対応する式(I)の化合物(式中、 $R^2$ は水素を表す)のアルキル化によって製造すること;  
 そして、所望により、(i)、(ii)、(iii)、(iv)、(v)、(vi)または(vii)の段階の後、式(I)の化合物を他の式(I)の化合物に変換することおよび/または式(I)の化合物の薬学的に許容される塩または溶媒和物を形成すること。

【請求項9】 請求項1-7のいずれかに記載の式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩または溶媒和物と、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体を含む医薬組成物。

【請求項10】 請求項9に記載の医薬組成物の製造方法であって、請求項1-7のいずれかに記載の、式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩または溶媒和物と、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体を混合することを含む製造方法。

【請求項11】 治療における使用のための、請求項1-7のいずれかに記載の、式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩または溶媒和物。

【請求項12】 治療における使用のための医薬の製造における請求項1-7のいずれかに記載の、式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩または溶媒和物の使用。

【請求項13】 ケモカインレセプター活性の調節が有益である、ヒトの疾患または病状の処置のための医薬の製造における、請求項1-7のいずれかに記載の、式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩または溶媒和物の使用。

【請求項14】 慢性閉塞性肺疾患の処置における使用のための医薬の製造における請求項1-7のいずれかに記載の、式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩または溶媒和物の使用。

【請求項15】 リウマチ様関節炎の処置における使用のための医薬の製造における、請求項1-7のいずれかに記載の、式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩または溶媒和物の使用。

【請求項16】 炎症性疾患に罹患し、またはそのリスクのあるヒトを処置する方法であって、請求項1-7のいずれかに記載の、治療的に有効な量の式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩または溶媒和物をそのヒトに投与することを含む処置方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0011】

“N、0およびSから独立的に選択される1つまたは2つのさらなるヘテロ原子を所望により含む、3-8員飽和または不飽和含窒素環系”の例は、ピロリジン、ピペリジン、モルフォリン、ピペラジン、ピロリン、ピラゾリン、イミダゾリジン、テトラヒドロアゼピンおよびペルヒドロアゼピンを含む。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

本発明の特定の化合物の例は、以下の化合物を含む：

4-クロロ-2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキシエトキシ]-N-[2-(4-フェネチル-1-ピペラジニル)エチル]ベンズアミド；

2-{5-クロロ-2-[(2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル)アミノ]カルボニル}フェノキシ酢酸；



4-クロロ-N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキシエトキシ]ベンズアミド；

4-クロロ-N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-{2-[(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)アミノ]-2-オキシエトキシ}ベンズアミド；

4-クロロ-N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-{2-[(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)アミノ]-2-オキシエトキシ}ベンズアミド；

4-クロロ-N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-[2-(メチルアミノ)-2-オキシエトキシ]ベンズアミド；

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

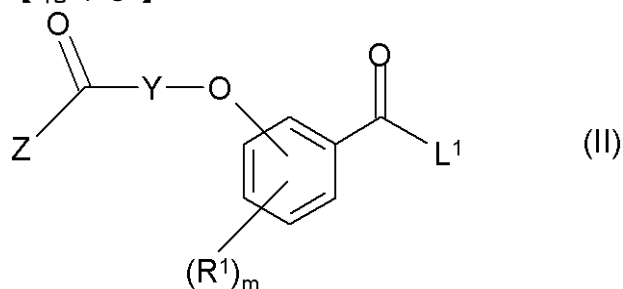
【補正の内容】

【0020】

本発明はさらに式(I)の化合物の製造方法を提供し、以下のステップを含む。

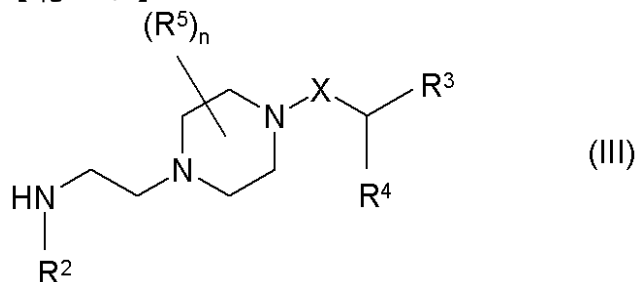
(i) 一般式(II)の化合物を、一般式(III)の化合物またはそれらの酸付加塩と反応させること；

【化15】



(式中、 $R^1$ 、 $m$ 、 $Y$ および $Z$ は(I)で定義した意味であり、 $L^1$ は、離脱基を表す)

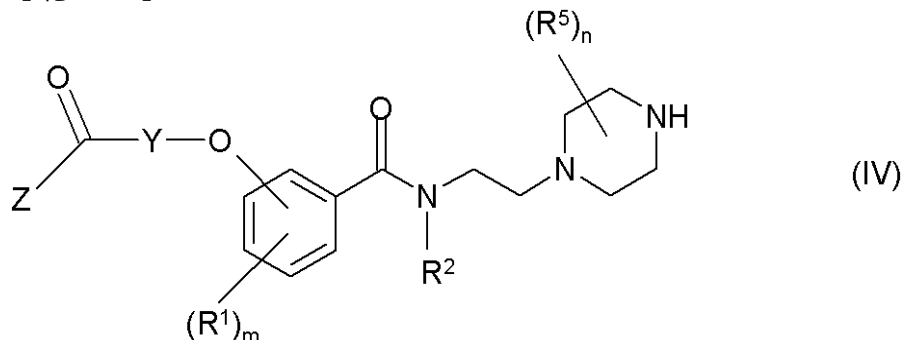
【化16】



(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $X$ および $n$ は式(I)で定義した意味である)あるいは、

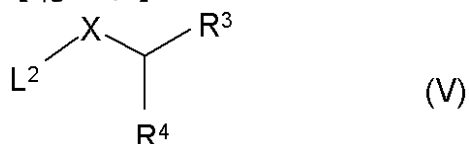
(ii) 一般式(IV)の化合物を一般式(V)の化合物と反応させること；

【化17】



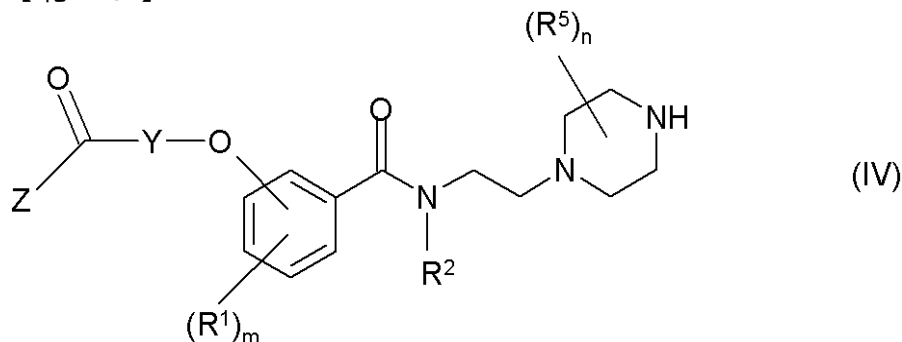
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $m$ および $n$ は式(I)で定義した意味である)

【化 18】



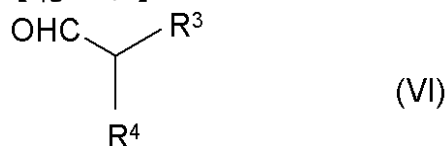
(式中、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ および $\text{X}$ は式(I)で定義した意味であり、 $\text{L}^2$ は、脱離基を表す)あるいは、  
(iii) $\text{X}$ が $\text{CH}_2$ を表すとき、一般式(IV)の化合物を一般式(VI)の化合物と還元アミノ化法を使用して反応させること；

【化 19】



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{Y}$ 、 $\text{Z}$ 、 $m$ および $n$ は式(I)で定義した意味である)

【化 20】



(式中、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ は式(I)で定義した意味である)あるいは、

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0025

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0025】

前記プロセス(i)および(iv)において、反応は、反応物の混合物を適当な温度、一般に0℃およびその溶媒の沸点の間で適当な有機溶媒中で撹拌することで起こさせる。なかんずくその反応時間は使用される溶媒、反応温度および脱離基の特性に依存する。反応を塩基の添加によって触媒し得る。使用される塩基は有機アミン(例えば、トリエチルアミンまたはピリジン)およびアルカリ金属の水酸化物、アルコキシド、炭酸塩またはヒドリドを含む。適当な脱離基である $\text{L}^1$ および $\text{L}^3$ はハロゲン(特に塩素)およびヒドロキシルを含む。脱離基がOHであるとき、式(II)および(III)の化合物の間の反応、または式(VII)および $\text{HNR}^6\text{R}^7$ の間の反応を、適当なカップリング剤、例えばCDI(1,1'-カルボニルジイミダゾール)、DCC(1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド)またはHOBt(1-ヒドロキシベンゾトリアゾール)を使用して達成し得る。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0035

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0035】

したがって、一般式(I)の化合物は、自己免疫性、炎症性、増殖性および超増殖性疾患および免疫介在性疾患であって移植された臓器および組織の拒絶および後天性免疫不全症候群(AIDS)を含む疾患の処置において有用であり得る。

## 【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0036

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0036】

これらの病状の例は以下の通りである。

(1)(気道)慢性閉塞性肺疾患(COPD)を含む閉塞性気道疾患；喘息、例えば、気管支、アレルギー性、内因性、外因性および塵埃喘息、特に慢性または難治性喘息（例えば、遅発性喘息、および気道過敏性）；気管支炎；急性、アレルギー性、萎縮性鼻炎および慢性鼻炎であって乾酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化膿性鼻炎、乾燥性鼻炎および薬物性鼻炎を含むもの；クループ性、線維素性および偽膜性鼻炎を含む膜性鼻炎および線病性鼻炎；神経性鼻炎(hay fever)および血管神経性鼻炎を含む季節性鼻炎；サルコイドーシス、農夫肺および関連疾患、肺線維症および特発性間質性肺炎；

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0039

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0039】

(5)(他の組織および全身性疾患)多発性硬化症、アテローム性動脈硬化症、後天性免疫不全症候群(AIDS)、紅斑性狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、紅斑、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、I型糖尿病、ネフローゼ症候群、好酸球増加症筋膜炎、過剰IgE症候群、らい腫らい、se zary症候群および特発性血小板減少性紫斑病；および

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0042

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0042】

予防は、問題の疾患または病状の病歴を有するか、または罹患リスクが高いと考えられるヒトの処置に特に関連すると期待される。特定の疾患または病状の発生のリスクのあるヒトは、その疾患または病状の家族病歴を有するヒト、またはその疾患または病状の発生に特にかかりやすいと遺伝子試験またはスクリーニングによって同定されたヒトを含む。

【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0044

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0044】

式(1)の化合物および薬学的に許容されるその塩および溶媒和物はそれ自体で使用され得るが、一般に、医薬組成物の形態で投与され、式(1)の化合物/塩/溶媒和物(活性成分)はその中に薬学的に許容されるアジュバント(adjutant)、希釈剤または担体と共に含まれる。投与様式に依存して、医薬組成物は好ましくは0.05-99 %w(重量パーセント)、より好ましくは0.05-80 %w、さらにより好ましくは0.10-70 %w、なおより好ましくは0.10-50 %w、の活性成分を含み、すべての重量パーセントは総組成物規準である。

【手続補正 11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0045

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0045】

本発明は、また、前に定義したような、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、または担体とともに、式(1)の化合物、または薬学的に許容されるその塩または溶媒和物を含む医薬組成物を提供する。

## 【手続補正12】

## 【補正対象書類名】明細書

## 【補正対象項目名】0047

## 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0047】

本医薬組成物は、局所的に(例えば、肺および/または気道または皮膚に)溶液、懸濁液、ヘプタフルオロアルカンエアロゾルおよび乾燥粉末製剤の形態で；または全身的に、例えば、経口投与によって、例えば、タブレット、カプセル、シロップ、粉末または顆粒の形態で、または非経腸投与によって溶液または懸濁液の形態で、または皮下投与によって、または座薬の形態で直腸投与によって、または経皮的に投与され得る。

ここで本発明を以下の例示的实施例によってさらに説明する。

## 【手続補正13】

## 【補正対象書類名】明細書

## 【補正対象項目名】0048

## 【補正方法】変更

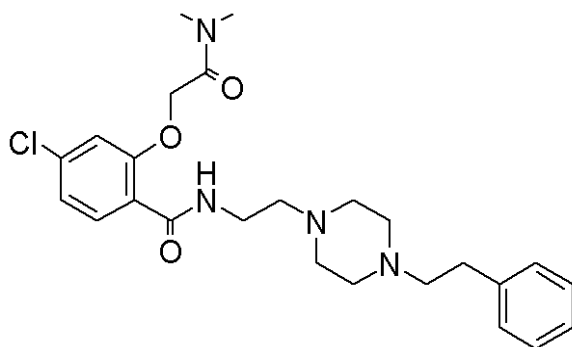
## 【補正の内容】

## 【0048】

実施例 1

4-クロロ-2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキシエトキシ]-N-[2-(4-フェネチル-1-ピペラジニル)エチル]ベンズアミド

## 【化27】



## 【手続補正14】

## 【補正対象書類名】明細書

## 【補正対象項目名】0050

## 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0050】

(b) 4-クロロ-2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキシエトキシ]安息香酸

ステップ(a)からの産物(1.0 g)を、2:1の水:メタノール混合物(15 ml)に溶解し、水酸化リチウム一水和物を添加した。2時間後、2M 塩酸水溶液および酢酸エチルを添加し、有機相を分離し、乾燥し、濃縮し、固体としての産物(1.2 g)を得た。

m.p. 141-142 .

MS: APCI(+ve) 258(M+H).

## 【手続補正15】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0053

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0053】

(e) 4-クロロ-2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキシエトキシ]-N-[2-(4-フェネチル-1-ピペラジニル)エチル]ベンズアミド

ステップ(d)からの産物(0.1 g)を、メタノール(3 ml)に溶解し、トリエチルアミン(2 ml)を添加した。溶媒を除去し、残さをN,N-ジメチルフォルムアミド(2 ml)に溶解し、フェニルアセトアルデヒド(0.041 g)次いでナトリウムトリアセトオキシボロヒドリド(0.1 g)を添加した。2時間後、溶媒を除去し、ガムをクロマトグラフィーによって精製し(酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン, 85:5:10)、固体として産物を得た(0.7 g)。

【手続補正16】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0057

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0057】

(c) 4-クロロ-N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-ヒドロキシベンズアミド

ステップ(b)の産物(3 g)のジクロロメタン(50 ml)中の溶液を-78℃に冷却し、ジクロロメタン(8.5 ml)中の三臭化ホウ素1.0Mの溶液を添加した。1時間後、溶液を室温に暖めた。3時間後、メタノール(6 ml)を添加し、溶液を濃縮した。このプロセスを反復し、残さをメタノール中に溶解し、濃塩酸で処理し、室温で3時間攪拌した。溶液を濃縮し、重炭酸ナトリウム溶液および酢酸エチルを添加し、有機相を分離し、乾燥し、濃縮し、ガムをクロマトグラフィーによって精製し(ジクロロメタン:メタノール, 97:3)、固体として産物を得た(2.0 g)。

m.p. 238-240℃.

MS: APCL(+ve) 442/444 (M+H).

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) 12.27 (s, 1H), 9.10 (t, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.2-3.97 (m, 14H).

【手続補正17】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0058

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0058】

(d)エチル(2-{5-クロロ-2-[(2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}アミノ)カルボニル]フェノキシ}酢酸ヒドロクロリド

ステップ(c)の産物(1.0 g)、エチル2-プロモアセテート(0.42 g)および炭酸セシウム(0.81 g)の混合物を攪拌して70℃で3時間加熱し、次いで冷却した。水およびエーテルを添加し、有機相を分離し、水で洗浄し、乾燥した。蒸発させオイルを得て、1.0M塩化水素エーテル溶液で処理し、固体を酢酸エチルから再結晶し、固体として産物を得て、さらなる精製なくして次のステップに使用した。

【手続補正18】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0059

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【 0 0 5 9 】

(e)(2-{5-クロロ-2-[(2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}アミノ)カルボニル]フェノキシ}酢酸

ステップ(d)からの産物(0.9 g)を、1:1メタノール:水混合物(40 ml)に溶解し、水酸化リチウム一水和物(0.25 g)を添加し、溶液を室温で3時間攪拌した。蒸発させてガムを得て、塩酸水溶液でpH6に処理し、酢酸エチルを添加した。有機相を分離し、乾燥し、蒸発させ固体を得て、クロマトグラフィーによって精製し(ジクロロメタン:メタノール, 4:1)固体として産物を得た(0.31 g)。

m.p. 118-20   .

MS: ESI 500.09(M+H).

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) 9.37 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.50 (m, 4H), 2.80 (m, 6H), 2.50 (m, 4H).

## 【 手 続 補 正 1 9 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 0 6 1

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

## 【 0 0 6 1 】

実施例2(c)(0.6 g)、炭酸セシウム(0.89 g)および2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド(0.25 g)のN,N-ジメチルホルムアミド中の溶液を、70   で5時間加熱した。溶液を冷却し、水およびエーテルを添加し、有機相を分離し、乾燥し、濃縮し、ガムを得て、クロマトグラフィーによって精製し(ジクロロメタン:メタノール, 20:1)、オイルを得た。1.0M塩化水素エーテル溶液で処理し、固体としての産物を得た(0.42 g)。

m.p. 162-63   .

MS: ESI 527.13(M+H).

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) 9.15 (t, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.40 (q, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.3-2.5 (b, 10H).

## 【 手 続 補 正 2 0 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 0 6 2

【 補 正 方 法 】 変 更

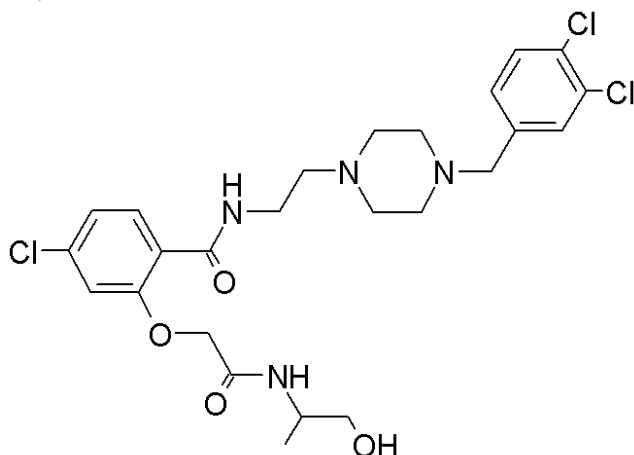
【 補 正 の 内 容 】

## 【 0 0 6 2 】

実施例 4

4-クロロ-N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]エチル}-2-{2-[(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)アミノ]-2-オキシエトキシ}ベンズアミド

## 【化 3 0】



実施例2の産物(0.3 g)を、N,N-ジメチルフォルムアミド(3 ml)に溶解した。1,1'-カルボニルジイミダゾール(0.1 g)および2-アミノ-1-プロパノール(5モル当量)を添加し、溶液を60 ℃で1.5時間加熱し、冷却した。水およびエーテルを添加し、有機相を分離し、濃縮し、ガムを得てクロマトグラフィーによって精製し(ジクロロメタン:メタノール,9:1)、固体として産物を得た(0.15 g)。

m.p. 115-116 ℃.

MS: APCI(+ve) 557/559 (M+H).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO) 8.63 (t, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.17 (dd, 1H), 4.78 (m, 3H), 3.84 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.3-3.4 (m, 6H), 2.4-2.5 (m, 8H), 1.04 (d, 3H).

## 【手続補正 2 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 7 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 7 4】

(b) E-2-[4-(4-フルオロベンジル)-2,5-ジメチル-1-ピペラジニル]エチルアミン

ステップ(a)の産物(0.71 g)、tert-ブチル2-プロモエチルカーバメート(0.77 g)およびトリエチルアミン(0.71 ml)を、N,N-ジメチルフォルムアミド(10 ml)に溶解し、溶液を室温で5日間攪拌した。酢酸エチルおよび水を添加し、有機相を分離し、濃縮し、オイルを得て、クロマトグラフィーによって精製し(酢酸エチル)オイルを得て、ジクロロメタンに溶解した。トリフルオロ酢酸(5 ml)を添加し、溶液を室温で20時間攪拌し、溶媒を蒸発させて、残った固体をさらなる精製なくして次のステップに使用した。

## 【手続補正 2 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 9 6

【補正方法】変更

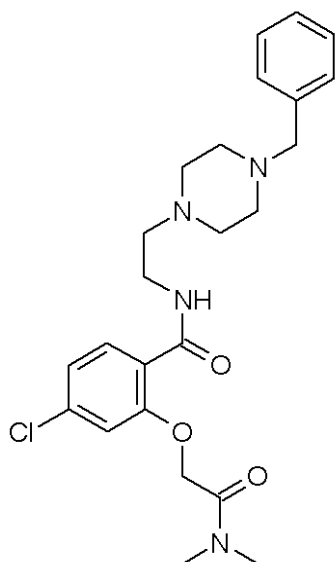
【補正の内容】

【0 0 9 6】

実施例 36

N-[2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)エチル]-4-クロロ-2-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキシエトキシ]ベンズアミド

## 【化 6 2】



実施例1(d)で製造したアミンの溶液を、N,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、トリエチルアミンおよびベンジルハライドを添加した。24時間後、溶媒を蒸発させ、オイルとして産物を得た。

M.S. APCI (+ve) Base Peak 459.

実施例36の一般方法にしたがって、適当なベンジルハライドを使用して、実施例37-46の化合物を製造した。