

【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4月20日(2006.4.20)

【公表番号】特表2005-526087(P2005-526087A)

【公表日】平成17年9月2日(2005.9.2)

【年通号数】公開・登録公報2005-034

【出願番号】特願2003-576401(P2003-576401)

【国際特許分類】

**C 0 7 D 211/46 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/4545 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/5377 (2006.01)**

**A 6 1 P 1/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 1/02 (2006.01)**

**A 6 1 P 1/04 (2006.01)**

**A 6 1 P 3/04 (2006.01)**

**A 6 1 P 3/10 (2006.01)**

**A 6 1 P 9/10 (2006.01)**

**A 6 1 P 11/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 11/02 (2006.01)**

**A 6 1 P 11/06 (2006.01)**

**A 6 1 P 15/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 17/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 17/06 (2006.01)**

**A 6 1 P 19/02 (2006.01)**

**A 6 1 P 21/04 (2006.01)**

**A 6 1 P 25/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 25/06 (2006.01)**

**A 6 1 P 25/28 (2006.01)**

**A 6 1 P 27/02 (2006.01)**

**A 6 1 P 29/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 31/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 31/18 (2006.01)**

**A 6 1 P 35/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 37/02 (2006.01)**

**A 6 1 P 37/04 (2006.01)**

**A 6 1 P 37/06 (2006.01)**

**A 6 1 P 37/08 (2006.01)**

**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**

**C 0 7 D 413/08 (2006.01)**

**C 0 7 D 413/14 (2006.01)**

**C 0 7 B 61/00 (2006.01)**

【F I】

C 0 7 D 211/46 C S P

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 1/02

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P	3/10	
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	15/00	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	25/00	
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	31/00	
A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	37/04	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	413/08	
C 0 7 D	413/14	
C 0 7 B	61/00	3 0 0

## 【手続補正書】

【提出日】平成18年3月2日(2006.3.2)

## 【手続補正1】

【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】

これらの症状の例は以下のとおりである：

(1)(呼吸気道)

閉塞性気道疾患は以下のとおり：慢性閉塞性肺疾患(COPD)(不可逆性COPD)；

喘息〔例えば、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息および塵埃喘息、とりわけ慢性または難治性喘息(例えば、遅発型喘息または気道過敏症)〕；

気管支炎(好酸球気管支炎など)；

急性、アレルギー性、萎縮性鼻炎または慢性鼻炎、例えば、乾酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化膿性鼻炎、乾燥性鼻炎または薬物性鼻炎；

膜性鼻炎、例えば、クループ鼻炎、フィブリン性鼻炎または偽膜性鼻炎、または腺病性鼻炎；

季節性鼻炎、例えば、神経性鼻炎(枯草熱)または血管運動神経性鼻炎；

サルコイドーシス、農夫肺および関連疾患；

鼻ポリープ症；

肺線維症、特発性間質性肺炎、鎮咳活性、気道の炎症性症状と関連する慢性咳または医原

性誘発の咳の処置；

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0051

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0051】

(1)(呼吸気道)

閉塞性気道疾患は以下のとおり：慢性閉塞性肺疾患(COPD)(不可逆性COPD)；

喘息{例えば、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息および塵埃喘息、とりわけ慢性または難治性喘息(例えば、遅発型喘息または気道過敏症)}；

気管支炎(好酸球気管支炎など)；

急性、アレルギー性、萎縮性鼻炎または慢性鼻炎、例えば、乾酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化膿性鼻炎、乾燥性鼻炎または薬物性鼻炎；

膜性鼻炎、例えば、クループ鼻炎、フィブリン性鼻炎または偽膜性鼻炎、または腺病性鼻炎；

季節性鼻炎、例えば、神経性鼻炎(枯草熱)または血管運動神経性鼻炎；

サルコイドーシス、農夫肺および関連疾患；

鼻ポリープ症；

肺線維症、特発性間質性肺炎、鎮咳活性、気道の炎症性症状と関連する慢性咳または医原性誘発の咳の処置；

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0054

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0054】

さらなる側面において、本発明は、喘息{例えば、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息および塵埃喘息、とりわけ慢性または難治性喘息(例えば、遅発型喘息または気道過敏症)}；または鼻炎{急性、アレルギー性、萎縮性鼻炎または慢性鼻炎、例えば、乾酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化膿性鼻炎、乾燥性鼻炎または薬物性鼻炎；膜性鼻炎、例えば、クループ鼻炎、フィブリン性鼻炎または偽膜性鼻炎または腺病性鼻炎；季節性鼻炎、例えば、神経性鼻炎(枯草熱)または血管運動神経性鼻炎}の処置に使用する式(I)もしくは(Ia)で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩を提供する。

なおさらなる側面において、式(I)もしくは(Ia)で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩は喘息の処置に有用である。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0055

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0055】

また、本発明は喘息{例えば、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息および塵埃喘息、とりわけ慢性または難治性喘息(例えば、遅発型喘息または気道過敏症)}；または鼻炎{急性、アレルギー性、萎縮性鼻炎または慢性鼻炎、例えば、乾酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化膿性鼻炎、乾燥性鼻炎または薬物性鼻炎；膜性鼻炎、例えば、クループ鼻炎、フィブリン性鼻炎または偽膜性鼻炎または腺病性鼻炎；季節性鼻炎、例えば、神経性鼻炎(枯草熱)または血管運動神経性鼻炎}の処置に使用する医薬の製造における式(I)もしくは(Ia)で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩の使用を提供する。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0063

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0063】

工程 c) : (2S) 2 - [[4 - (3,4 - ジクロロフェノキシ) - 1 - ピペリジニル]メチル] - モルホリン

工程 (b) の生成物 (5.76 g) をジクロロメタン (100 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (40 ml) を加えた。室温で 16 時間後、この溶液を蒸発させた。水性 NaOH (2 M) を添加して遊離の塩基を遊離させ、ジクロロメタン抽出した。併合した有機抽出物を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。フラッシュ・クロマトグラフィーによりジクロロメタン : メタノール : NH<sub>3</sub> (aq) (8 : 91.9 : 0.1) で溶出して精製し、標題化合物 (3.84 g) を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.75-1.88 (2H, m), 1.92-2.04 (2H, m), 2.23-2.39 (3H, m), 2.47-2.58 (2H, m), 2.72-2.93 (5H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 3.86-3.90 (1H, m), 4.22-4.31 (1H, m), 6.75 (1H, dd), 6.99 (1H, d), 7.30 (1H, d).

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0092

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0092】

好酸球 (700 μl) は 7 μl のピークルまたは化合物 (10% DMSO 中、必要な最終濃度の 100 ×) とともに 37 で 15 分間プレインキュベートした。走化性プレート (Chemotax、孔径 3 μm、Neuroprobe) には一定濃度の各実施例に対応する化合物を含む一定濃度のエオタキシン (0.1 ~ 100 nM) または溶媒 28 μl を、走化性プレートの低位ウェルに加え負荷した。次いでフィルターをウェルの上に置き、好酸球懸濁液 25 μl をフィルター上部に加えた。プレートを 95% 空気 / 5% CO<sub>2</sub> 雰囲気加湿インキュベーター中 37 で 1 時間インキュベートし、走化させた。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0099

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0099】

本発明の以下の化合物が [3H] - ピリラミン 結合を阻害した :

【表 7】

実施例	H 1 拮抗作用 p K i
1	7 . 1
2	6 . 9
5	7 . 2
6	7 . 3
7	6 . 2
8	6 . 9
9	6 . 5
1 0	6 . 1
1 1	6 . 6
1 2	7 . 5
1 3	7 . 5
1 5	7 . 6