

【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8月16日(2007.8.16)

【公表番号】特表2003-505383(P2003-505383A)
 【公表日】平成15年2月12日(2003.2.12)
 【出願番号】特願2001-511441(P2001-511441)

【国際特許分類】

C 0 7 D 401/06 (2006.01)
A 6 1 K 31/454 (2006.01)
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)
A 6 1 K 31/496 (2006.01)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
A 6 1 K 31/551 (2006.01)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
C 0 7 D 401/14 (2006.01)
C 0 7 D 405/14 (2006.01)
C 0 7 D 413/14 (2006.01)
C 0 7 D 417/14 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 401/06
 A 6 1 K 31/454
 A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/551
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 0 7 D 401/14
 C 0 7 D 405/14
 C 0 7 D 413/14
 C 0 7 D 417/14

【手続補正書】

【提出日】平成19年6月20日(2007.6.20)

【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

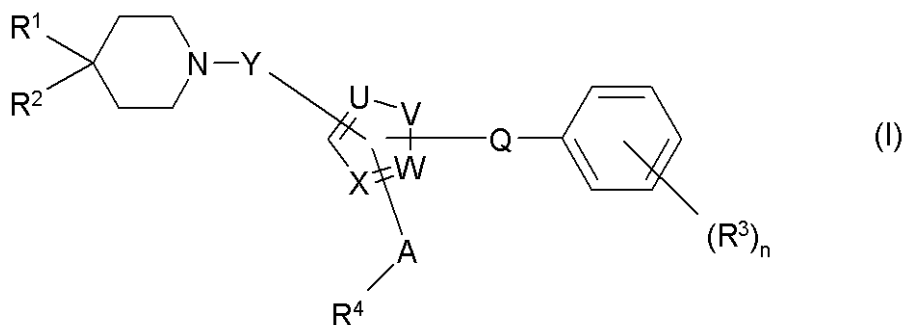
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

【化1】



〔式中、

R^1 はおよび R^2 は独立に、所望によりハロゲン、C 1 - 6アルキル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、メチレンジオキシ、C 1 - 6アルコキシ、C 1 - 6ハロアルキル、C 1 - 6ハロアルコキシまたはC 1 - 6アルキルスルホニルにより置換されたフェニルを表し；

各 R^3 は、独立にハロゲン、ニトロ、C 1 - 6アルキル、シアノ、C 1 - 6ハロアルキル、ヒドロキシまたはC 1 - 6アルコキシを表し；

各アルコキシは、所望によりさらに、ハロゲン、 NR^5R^6 、 CO_2R^7 、 $CONR^8R^9$ 、ピラゾリジノン、またはN、OおよびSから独立に選択される1 - 3ヘテロ原子を含む5員環複素芳香環によって置換され；

該複素芳香環は、所望によりさらに、1またはそれ以上のC 1 - 4アルキルにより置換され；

n は0 - 3の整数を表し；

R^4 は、水素、ヒドロキシまたは $NR^{10}R^{11}$ を表し；

Aは、 $-CO-$ 、 $-CH_2-$ または結合を表し；

Qは、C 1 - 4アルキレンを表し；

U、WおよびXは、独立に、所望によりC 1 - 4アルキルによって置換された炭素、または窒素を表し；

Vは、所望によりC 1 - 4アルキルによって置換された窒素、または酸素を表し；

Yは、C 1 - 4アルキレンまたは $-CO-$ を表し；

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 は、独立に水素またはC 1 - 6アルキルを表し；

R^{10} および R^{11} は、独立に水素、C 2 - 6不飽和アルキルまたはC 1 - 6アルキルを表し；

各アルキルは、所望によりさらに、 CO_2R^{12} 、ヒドロキシ、C 1 - 6アルコキシ、 $CONH_2$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 OCH_2CH_2OH 、またはN、OおよびSから選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含む飽和もしくは不飽和の5員環もしくは6員環複素環によって置換され；

該環は、所望により、カルボニル基を形成する環内炭素原子を含み；そして

該環は、所望によりさらに、C 1 - 4アルキルにより置換され；

あるいは、 $NR^{10}R^{11}$ は、一体となって4 - 8員環の飽和含窒素環系を表し；

該環は、所望により、N、OおよびSから選択される1つのさらなる環内ヘテロ原子を含み；

該環は、所望により、カルボニル基を形成する環内炭素原子を含み；そして

該環は、所望によりさらに、C 1 - 6アルキル、C 1 - 6ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 CO_2R^{15} 、 $CONH_2$ 、 CHO または $COCH_3$ により置換され；

R^{12} および R^{15} は、独立に水素またはC 1 - 4アルキルを表し；そして

R^{13} および R^{14} は、独立に水素、C 1 - 4アルキルまたはC 1 - 4アルカノイルを表す）

の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項2】 Vが窒素を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 R^3 がハロゲンを表す、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】 R^3 が塩素を表す、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】 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もしくは溶媒和物であって、以下から選択される化合物：

1 - [(1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)メチル] - 4,4 - ジフェニルピペリジン；

1 - {[1 - (3 - クロロベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル]メチル} - 4,4 - ジフェニルピ

ペリジン；

1 - {[1 - (3,4 - ジメチルベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル]メチル} - 4,4 - ジフェニルピペリジン；

1 - {[1 - (4 - メチルベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル]メチル} - 4,4 - ジフェニルピペリジン；

4,4 - ジフェニル - 1 - ({1 - [4 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1H - ピラゾール - 3 - イル}メチル)ピペリジン；

1 - {[1 - (2,4 - ジクロロベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル]メチル} - 4,4 - ジフェニルピペリジン；

1 - {[1 - (3,4 - ジクロロベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル]メチル} - 4,4 - ジフェニルピペリジン；

1 - {[1 - (3,4 - ジフルオロベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル]メチル} - 4,4 - ジフェニルピペリジン；

1 - {[1 - (4 - クロロベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル]メチル} - 4,4 - ジフェニルピペリジン；

1 - {[1 - (4 - フルオロベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル]メチル} - 4,4 - ジフェニルピペリジン；

1 - {[1 - (4 - クロロ - 2 - メトキシベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル]メチル} - 4,4 - ジフェニルピペリジン；

5 - クロロ - 2 - ({3 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - ピラゾール - 1 - イル}メチル)フェノール；

2 - [5 - クロロ - 2 - ({3 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - ピラゾール - 1 - イル}メチル)フェノキシ] - N,N - ジメチルアセトアミド；

1 - {[1 - (4 - クロロベンジル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル]メチル} - 4,4 - ジフェニルピペリジン；

1 - (4 - クロロベンジル) - 3 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド；

{1 - (4 - クロロベンジル) - 3 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル}メタノール；

1 - {[1 - (4 - クロロベンジル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 5 - イル]メチル} - 4,4 - ジフェニルピペリジン；

1 - {[1 - (4 - クロロベンジル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル]メチル} - 4,4 - ジフェニルピペリジン；

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボン酸；

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド；

1 - {[2 - (4 - クロロベンジル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル]メチル} - 4,4 - ジフェニルピペリジン；

1 - {[2 - (4 - クロロベンジル) - 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル]メチル} - 4,4 - ジフェニルピペリジン；

1 - {[2 - (4 - クロロベンジル) - 3 - メチル - 3H - イミダゾール - 5 - イル]メチル} - 4,4 - ジフェニルピペリジン；

[2 - (4 - クロロベンジル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル](4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メタノン；

2 - [4 - ({1 - (4 - クロロベンジル) - 3 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル}メチル) - 1 - ピペラジニル] - 1 - エタノール；

4 - ({1 - (4 - クロロベンジル) - 3 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル}メチル) - 1 - ピペラジニルカルボアルデヒド；

1 - [4 - ({1 - (4 - クロロベンジル) - 3 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] -

1H - ピラゾール - 4 - イル}メチル) - 1 - ピペラジニル] - 1 - エタノン ;
 N¹ - ({1 - (4 - クロロベンジル) - 3 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H -
 - ピラゾール - 4 - イル}メチル) - N¹, N², N² - トリメチル - 1,2 - エタンジアミン ;
 N - ({1 - (4 - クロロベンジル) - 3 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H -
 - ピラゾール - 4 - イル}メチル) - 2 - (4 - モルホリニル) - 1 - エタンアミン ;
 1 - {[4 - (1 - アゼチジニルメチル) - 1 - (4 - クロロベンジル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル
]メチル} - 4,4 - ジフェニルピペリジン ;
 N - ({1 - (4 - クロロベンジル) - 3 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H -
 - ピラゾール - 4 - イル}メチル) - 2 - (1 - ピロリジニル) - 1 - エタンアミン ;
 N - ({1 - (4 - クロロベンジル) - 3 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H -
 - ピラゾール - 4 - イル}メチル) - アラニン ;
 2 - [({1 - (4 - クロロベンジル) - 3 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H -
 - ピラゾール - 4 - イル}メチル)アミノ]酢酸 ;
 N - ({1 - (4 - クロロベンジル) - 3 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H -
 - ピラゾール - 4 - イル}メチル) - 2 - (2 - ピリジニル) - 1 - エタンアミン ;
 {1 - (4 - クロロベンジル) - 3 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - ピラ
 ザール - 4 - イル} - N - (4 - ピリジニルメチル)メタンアミン ;
 2 - [1 - ({1 - (4 - クロロベンジル) - 3 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] -
 1H - ピラゾール - 4 - イル}メチル) - 4 - ピペリジニル] - 1 - エタノール ;
 1 - ({1 - (4 - クロロベンジル) - 3 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H -
 - ピラゾール - 4 - イル}メチル) - 4 - メチル - 1,4 - ジアゼパン ;
 3 - [5 - クロロ - 2 - ({3 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - ピラゾー
 ル - 1 - イル}メチル)フェノキシ] - N,N - ジメチル - 1 - プロパンアミン ;
 2 - [5 - クロロ - 2 - ({3 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - ピラゾー
 ル - 1 - イル}メチル)フェノキシ]酢酸 ;
 2 - [5 - クロロ - 2 - ({3 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - ピラゾー
 ル - 1 - イル}メチル)フェノキシ]アセトアミド ;
 2 - [5 - クロロ - 2 - ({3 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - ピラゾー
 ル - 1 - イル}メチル)フェノキシ] - N,N - ジメチルアセトアミド ;
 2 - [5 - クロロ - 2 - ({3 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - ピラゾー
 ル - 1 - イル}メチル)フェノキシ] - N,N - ジエチルアセトアミド ;
 2 - [5 - クロロ - 2 - ({3 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - ピラゾー
 ル - 1 - イル}メチル)フェノキシ]プロパンアミド ;
 2 - [5 - クロロ - 2 - ({3 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - ピラゾー
 ル - 1 - イル}メチル)フェノキシ] - N - メチルアセトアミド ;
 1 - {2 - [5 - クロロ - 2 - ({3 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - ピラ
 ザール - 1 - イル}メチル)フェノキシ]アセチル} - 3 - ピラゾリジノン ;
 1 - [(1 - {4 - クロロ - 2 - [(3,5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリル)メトキシ]ベンジル} -
 1H - ピラゾール - 3 - イル)メチル] - 4,4 - ジフェニルピペリジン ;
 5 - クロロ - 2 - ({3 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - ピラゾール - 1
 - イル}メチル)フェニル (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル)メチルエーテル ;
 5 - クロロ - 2 - ({3 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - ピラゾール - 1
 - イル}メチル)フェニル (2 - メチル - 1,3 - チアゾール - 4 - イル)メチルエーテル ;
 {1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - イミ
 ダゾール - 5 - イル}(4 - モルホリニル)メタノン ;
 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - N,N - ジメ
 チル - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - N - (2 - メ
 トキシエチル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - N - (4 - ヒ

ドロキシシクロヘキシル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - N - [1 - (ヒドロキシメチル)プロピル] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - N - (テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 {1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - イミダゾール - 5 - イル}[2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ピペリジニル]メタノン ;
 1 - (4 - クロロベンジル) - N - [3 - (ジエチルアミノ)プロピル] - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 {1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - イミダゾール - 5 - イル}[3 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ピペリジニル]メタノン ;
 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - N - [3 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)プロピル] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 {1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - イミダゾール - 5 - イル}(1 - ピロリジニル)メタノン ;
 {1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - イミダゾール - 5 - イル}(3 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル)メタノン ;
 1 - [4 - ({1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - イミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 1 - ピペラジニル] - 1 - エタノン ;
 {1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - イミダゾール - 5 - イル}(1 - ピペリジニル)メタノン ;
 1 - (4 - クロロベンジル) - N - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - N - [2 - (4 - モルホリニル)エチル] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - N - エチル - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 {1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - イミダゾール - 5 - イル}(4 - エチル - 1 - ピペラジニル)メタノン ;
 N - (2 - アミノ - 2 - オキソエチル) - 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - N - [2 - (1 - ピロリジニル)エチル] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - N - [2 - (1H - イミダゾール - 4 - イル)エチル] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - N - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 1 - (4 - クロロベンジル) - N - (2,3 - ジヒドロキシプロピル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - N - [(1 - エチル - 2 - ピロリジニル)メチル] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;
 エチル 1 - ({1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - イミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 4 - ピペリジンカルボキシラート ;
 エチル 1 - ({1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - イミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピペリジンカルボキシラート ;

メチル 3 - [(1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - イミダゾール - 5 - イル}カルボニル)アミノ]プロパノート ;

メチル 2 - [(1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - イミダゾール - 5 - イル}カルボニル)アミノ]アセテート ;

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - N - (2 - ピリジニルメチル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - N - [2 - (2 - ピリジニル)エチル] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - N - (3 - ピリジニルメチル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - N - (2 - ヒドロキシ - 1,1 - ジメチルエチル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - N - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - N - [3 - (2 - オキソ - 1 - ピロリジニル)プロピル] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

N - [2 - (アセチルアミノ)エチル] - 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - N - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ)エチル] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - N - [1 - (ヒドロキシメチル)シクロペンチル] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - N - [2 - ヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシメチル)エチル] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - N - (3 - メトキシプロピル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

1 - ({1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - イミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 2 - ピロリジンカルボキサミド ;

1 - ({1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - イミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 2 - ピロリジンカルボキサミド ;

{1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - イミダゾール - 5 - イル}[4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペリジニル]メタノン ;

1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - N - (2 - プロピニル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ;

4 - ({1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - 1H - イミダゾール - 5 - イル}カルボニル) - 2 - ピペラジノン ;

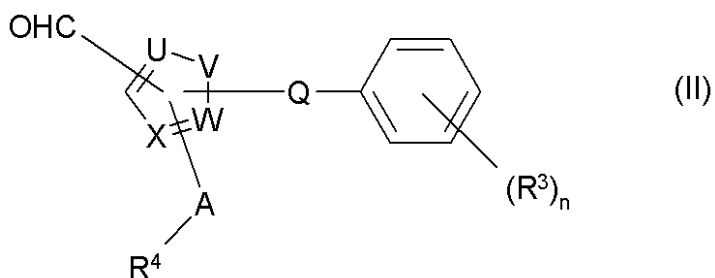
1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル)メチル] - N - [1 - (ヒドロキシメチル)プロピル] - 1H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド ; および

1 - {3 - (4 - クロロベンジル) - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - イルメチル} - 4,4 - ジフェニルピペリジン。

【請求項 6】 請求項 1 において定義した式 (I) の化合物の製造方法であって、

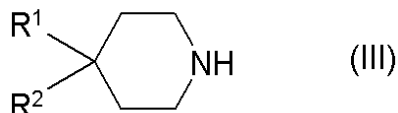
(i) Y が CH₂ を表す場合に、一般式 (II)

【化 2】



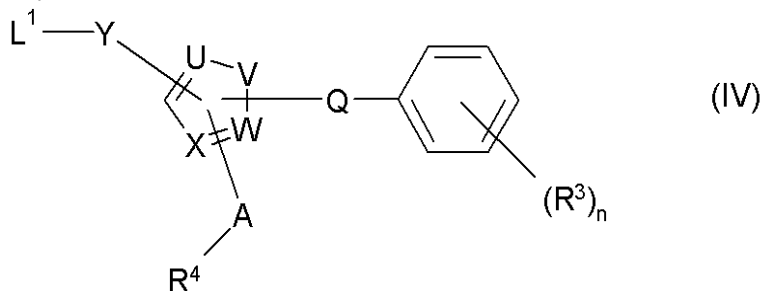
〔式中、 R^3 、 R^4 、A、Q、U、V、W、X、およびnは、請求項1で定義した意味である〕
の化合物を式(III)

【化3】



〔式中、 R^1 および R^2 は、請求項1で定義した意味である〕
の化合物で、還元的にアミノ化させること；または
(ii)YがC 1-4アルキルを表す場合に、一般式(IV)

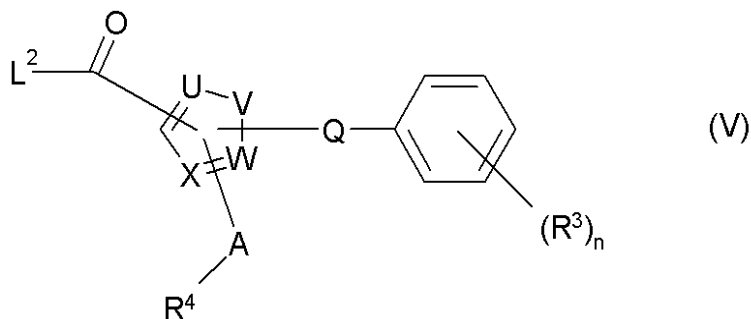
【化4】



〔式中、 R^3 、 R^4 、A、Q、U、V、W、Xおよびnは、請求項1で定義した意味であり、 L^1 は、
脱離基である〕

の化合物を一般式(III)の化合物と反応させること；または
(iii)YがCOを表す場合に、一般式(V)

【化5】

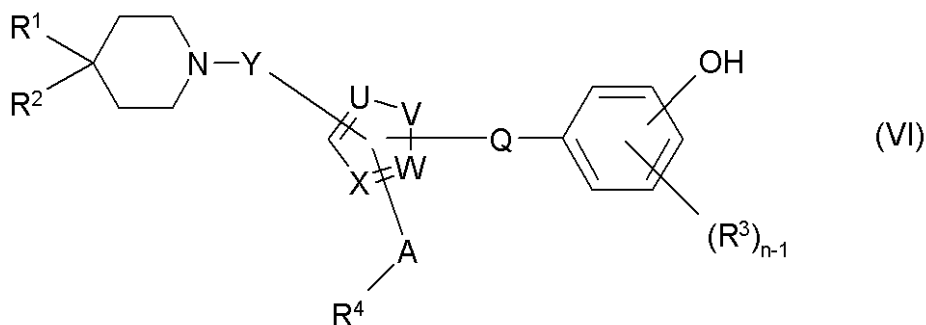


〔式中、 R^3 、 R^4 、A、Q、U、V、W、Xおよびnは、請求項1で定義した意味であり、 L^2 は、
脱離基である〕

の化合物を式(III)の化合物と反応させること；または

(iv)式(1)中の少なくとも1つの R^3 が、所望により置換されているC 1-6アルコキシを表
すとき、式(VI)

【化6】



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、A、Q、U、V、W、X、Yおよびnは請求項1で定義した意味である〕

の化合物を式(VII)

【化7】

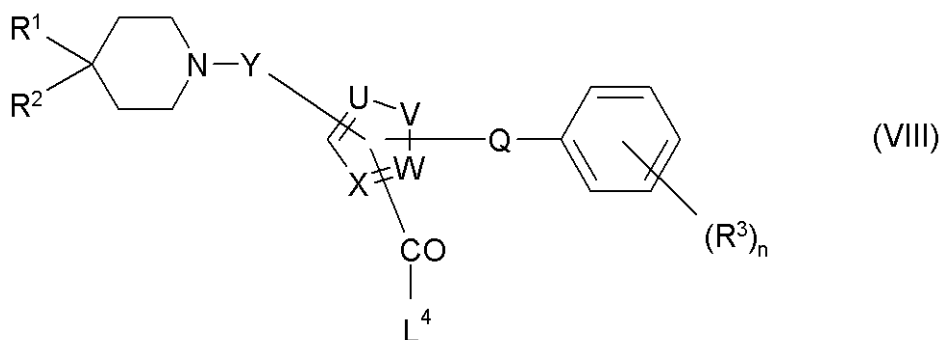
$R-L^3$ (VII)

〔式中、Rは、得られるORが、請求項1において R^3 のために定義した、所望により置換されたC1-6アルコキシとなるものであり、 L^3 は、脱離基である〕

の化合物と反応させること；

(v)AがCOを表し、 R^4 が $NR^{10}R^{11}$ を表す場合に、式(VIII)

【化8】



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、Q、U、V、W、X、Yおよびnは、請求項1で定義した意味であり、 L^4 は、脱離基である〕

の化合物を式(IX)

【化9】

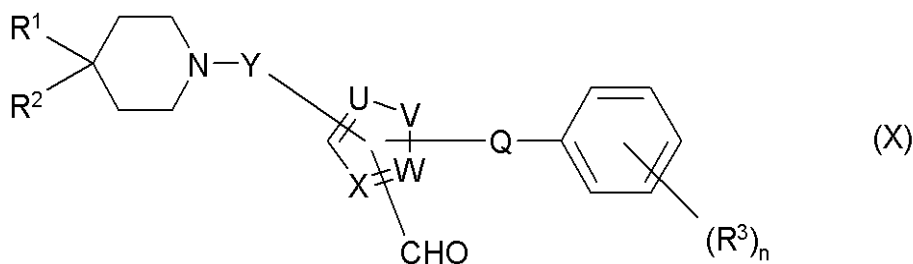
$HNR^{10}R^{11}$ (IX)

〔式中、 R^{10} および R^{11} は、請求項1で定義した意味である〕

の化合物と反応させること；または

(vi)Aが CH_2 を表し、 R^4 が $NR^{10}R^{11}$ を表す場合に、式(X)

【化10】



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、Q、U、V、W、X、Yおよびnは、請求項1で定義した意味である〕

の化合物を式(IX)

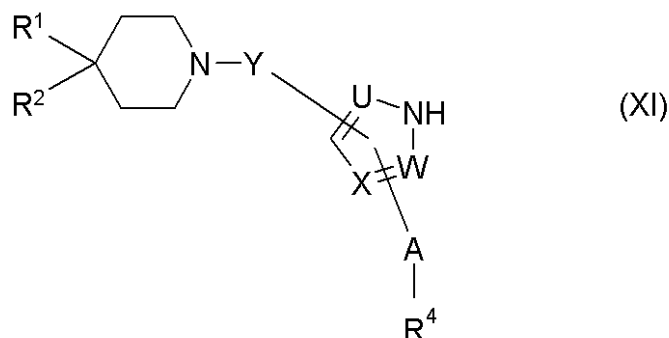
【化11】

$HNR^{10}R^{11}$ (IX)

〔式中、 R^{10} および R^{11} は、請求項1で定義した意味である〕
の化合物と、還元的にアミノ化させること；または

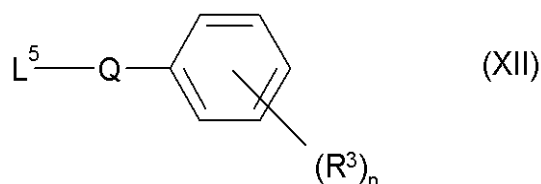
(vii) QがVに結合し、Vが窒素を表す場合に、式(XI)

【化12】



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、A、U、W、XおよびYは、請求項1で定義した意味である〕
の化合物を式(XII)

【化13】



〔式中、 R^3 、Qおよびnは、請求項1で定義した意味であり、 L^5 は脱離基である〕
の化合物と反応させること；

そして、所望により(i)、(ii)、(iii)、(iv)、(v)、(vi)または(vii)の段階の後に、式(1)の化合物を式(1)で表される他の化合物に変換すること、および/または式(1)の化合物の薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を形成すること、を含む製造方法。

【請求項7】 請求項1 - 5のいずれかに記載の式(1)の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体とを含む医薬組成物。

【請求項8】 請求項7に記載の医薬組成物の製造方法であって、請求項1 - 5のいずれかに記載の、式(1)の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と混合することを含む製造方法。

【請求項9】 治療における使用のための、請求項1 - 5のいずれかに記載の、式(1)の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項10】 治療における使用のための医薬の製剤における請求項1 - 5のいずれかに記載の、式(1)の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項11】 ケモカインレセプター活性の調節が有効である、ヒトの疾患または病状の処置のための医薬の製剤における、請求項1 - 5のいずれかに記載の、式(1)の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項12】 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剤における請求項1 - 5のいずれかに記載の、式(1)の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項13】 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剤における、請求項1 - 5のいずれかに記載の、式(1)の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項14】 炎症性疾患に罹患し、またはそのリスクのあるヒトにおける該疾患

を処置する方法であって、請求項 1 - 5 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もしく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】0029

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0029】

(ii)および(vii)の工程において、反応は一般式(III)または(XI)のアミンをそれぞれ一般式(IV)または(XII)の求電子物質と不活性溶媒中で処理することによって実施する。適当な脱離基である L^1 および L^5 は、スルホネート、トリフルオロスルホネート、メシレート、トシレート、およびクロリド、プロミドまたはイオジドの群から選択されるハライドを含む。反応は、一般に、塩基の存在下で実施する。この塩基は、過剰のアミン求核物質または反応混合物の添加剤であることができる。有力な塩基性添加剤は、金属の炭酸塩、特にアルカリ金属の炭酸塩、例えば、炭酸セシウム、金属の酸化物および水酸化物、ならびに第三級アミン塩基である。適当な有機溶媒は、例えば、アセトニトリル、ジオキサソ、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、スルホランおよびC1-4アルコールである。好ましい実施態様では、脱離基はクロリドである。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0030

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0030】

前記工程(iii)および(v)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攪拌することで起こさせる。その反応時間は、とりわけ、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。

【手続補正 4】

【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】

したがって、一般式(I)の化合物は、自己免疫性、炎症性、増殖性および過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使用され得る。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0049

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0049】

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、線維索性および偽膜性鼻炎を含む膜性鼻炎および腺病性鼻炎(scrofulous rhinitis)；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6】

【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】

(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、seza ry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7】

【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】

したがって、本発明は、治療における使用のための、前に定義した式(1)の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を提供する。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0056

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0056】

さらなる態様では、本発明は、治療における使用のための医薬の製剤における、前に定義した式(1)の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0061

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0061】

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、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10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0062

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0062】

本発明は、また、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、前に定義した式(1)の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物を提供する。

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0064

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0064】

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の実施例によってさらに説明する。

【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0090

【補正方法】変更

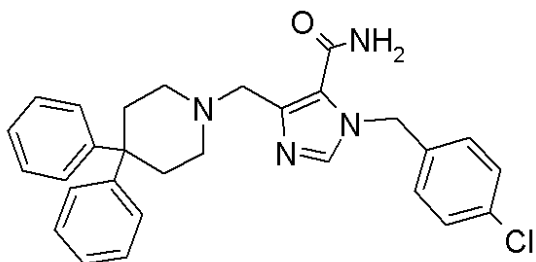
【補正の内容】

【0090】

実施例20

1-(4-クロロベンジル)-4-[(4,4-ジフェニル-1-ピペリジニル)メチル]-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

【化50】



実施例19の生成物(0.03g)をN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)に溶かし、N,N-カルボニルジイミダゾール(0.020g)を加え、その溶液を60℃で2時間加熱し、冷却した。アンモニア水溶液(1ml)を加え、混合液を室温で16時間攪拌した。食塩水および酢酸エチルを加え、有機層を分離し、乾燥し、溶媒を減圧除去すると固体を得た。エーテルで粉碎すると、固体として生成物(0.014g)を得た。融点227 - 228℃。

質量分析：APCI(+ve) 485/87 (M+H)；

¹H NMR (d₆-DMSO) 10.4 (bs, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.39 - 7.1 (m, 14H), 5.5 (s, 2H), 5.4 (bs, 2H), 3.6 (s, 2H), 2.7 - 2.2 (bm, 8H)。

【手続補正13】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0095

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0095】

(b)[2-(4-クロロベンジル)-1H-イミダゾール-5-イル](4,4-ジフェニル-1-ピペリジニル)メタノン

ステップ(a)の生成物(0.07g)をメタノール(5ml)に溶かし、2N水酸化ナトリウム水溶液を

加え、その溶液を室温で20時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、2N 塩酸を加え、溶媒を除去した。残渣を塩化チオニル(10ml)に溶かし、その溶液を2時間加熱還流し、冷却し、減圧除去した。残渣をジクロロメタン(5ml)に溶かし、4,4 - ジフェニル - 1 - ピペリジン(0.073g)およびトリエチルアミン(1ml)を加え、溶液を室温で2時間攪拌した。食塩水を加え、有機層を分離し、溶媒を除去すると、残渣を得、超臨界流体クロマトグラフにより精製すると、固体として生成物を得た(0.03g)。融点105 - 106 。

質量分析：ESI 456.18 (M+H);

¹H NMR (CDCl₃) 7.4 - 7.0 (m, 15H), 4.05 (s, 2H), 3.9 (bm, 3H), 2.95 (bt, 1H), 2.45 (m, 4H), 1.6 (m, 4H).

【手続補正 1 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 6 8

【補正方法】変更

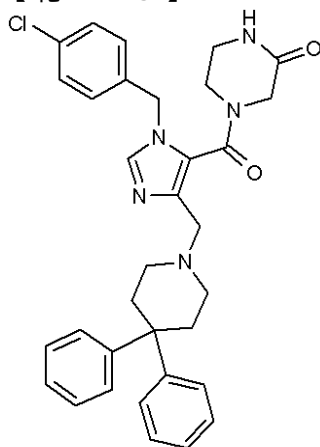
【補正の内容】

【0 1 6 8】

実施例 9 3

4 - ({ 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - [(4, 4 - ジフェニル - 1 - ピペリジニル) メチル] - 1H - イミダゾール - 5 - イル } カルボニル) - 2 - ピペラジノン

【化 1 2 3】



質量分析：APCI (+ve) 基準ピーク 513.