

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-501869

(P2005-501869A)

(43) 公表日 平成17年1月20日(2005.1.20)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

**C07D 413/04**  
**A61K 31/5377**  
**A61P 1/00**  
**A61P 1/04**  
**A61P 3/10**

F I

C O 7 D 413/04  
 A 6 1 K 31/5377  
 A 6 1 P 1/00  
 A 6 1 P 1/04  
 A 6 1 P 3/10

テーマコード (参考)

4 C O 6 3  
 4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 77 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-523238 (P2003-523238)  
 (86) (22) 出願日 平成14年8月21日 (2002.8.21)  
 (85) 翻訳文提出日 平成16年2月20日 (2004.2.20)  
 (86) 国際出願番号 PCT/SE2002/001487  
 (87) 国際公開番号 W02003/018576  
 (87) 国際公開日 平成15年3月6日 (2003.3.6)  
 (31) 優先権主張番号 0120461.9  
 (32) 優先日 平成13年8月22日 (2001.8.22)  
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

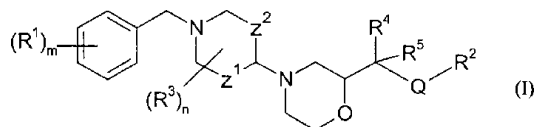
(71) 出願人 391008951  
 アストラゼネカ・アクチエボラーグ  
 ASTRAZENECA AKTIEBO  
 LAG  
 スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5 セ  
 ーデルティエ  
 (74) 代理人 100062144  
 弁理士 青山 稔  
 (74) 代理人 100067035  
 弁理士 岩崎 光隆  
 (74) 代理人 100064610  
 弁理士 中嶋 正二  
 (74) 代理人 100072730  
 弁理士 小島 一晃

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ケモカインレセプター活性の調節物質としての新規なピペリジニル-モルホリニル誘導体

## (57) 【要約】

本発明は、一般式(I) [式中、m、n、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は明細書に定義の通りである] に示される化合物；それらの製造方法；それらを含有する薬用組成物；および治療におけるそれらの使用を提供する。

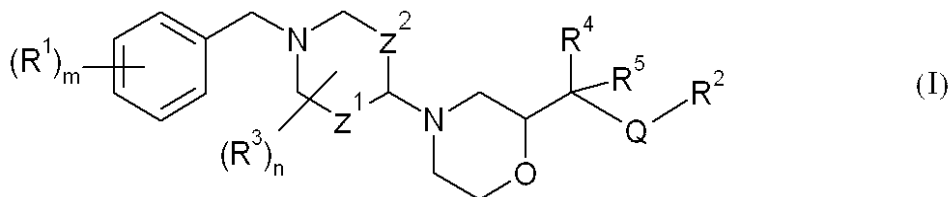


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式：

## 【化 1】



10

〔式中、

mは0、1、2または3であり；

各々の $R^1$ は、個別にハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシル、ヒドロキシル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルコキシ、 $-NR^6R^7$ 、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキルアミノ、 $C_1$ - $C_6$ アルキルチオ、 $C_1$ - $C_6$ アルキルカルボニル、 $C_1$ - $C_6$ アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、 $C_1$ - $C_6$ アルキルスルホニル、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)-(NH)_pR^{11}$ 、フェニル、または、所望によりカルボキシルおよび $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニルから選ばれる少なくとも1個の置換基で置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキルであり；

20

 $Z^1$ は、結合または基 $(CH_2)_q$ 〔式中、qは1または2である〕であり； $Z^2$ は、結合または基 $CH_2$ であり、但し、 $Z^1$ および $Z^2$ は同時に結合であることはなく；Qは、酸素もしくは硫黄原子または基 $CH_2$ もしくはNHであり；

$R^2$ は、窒素、酸素および硫黄から選ばれる少なくとも1個の環上ヘテロ原子を含み得る不飽和5ないし10員環の環系であって、この環系は所望により、ハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、カルボキシル、ヒドロキシル、 $C_2$ - $C_6$ アルケニル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルコキシ、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキルアミノ、 $C_1$ - $C_6$ アルキルチオ、 $C_1$ - $C_6$ アルキルカルボニル、フェニルカルボニル、 $C_1$ - $C_6$ アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、 $C_1$ - $C_6$ アルキルスルホニル、 $-C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニル $C_1$ - $C_6$ アルキル、フェニル、メチルテトラゾリル、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-NHC(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-OC(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OCH_2C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-NHC(O)OR^{22}$ 、 $-NHC(O)R^{23}$ 、ならびに所望によりカルボキシルおよび $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニルから選ばれる少なくとも1個の置換基で置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル自身、から選ばれる少なくとも1個の置換基によって置換されていてもよく；

30

nは0、1または2であり；

各々の $R^3$ は、個別に $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニル、 $-CH_2OH$ またはカルボキシル基であり；

 $R^4$ および $R^5$ は、各々個別に水素原子または $C_1$ - $C_6$ アルキル基であり；

$R^6$ および $R^7$ は、各々個別に水素原子または $C_1$ - $C_6$ アルキル基であるか、または $R^6$ および $R^7$ はこれらが結合している窒素原子と合して4ないし7員環飽和ヘテロ環を形成し；

40

$R^8$ および $R^9$ は、各々個別に水素原子、または、所望により少なくとも1個の $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニルで置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル基であり；

pは0または1であり；

 $R^{10}$ は、水素原子または $C_1$ - $C_6$ アルキル基であり；

$R^{11}$ は、水素原子、または、所望によりカルボキシル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシおよび $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニルから選ばれる少なくとも1個の置換基で置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル基であり；

$R^{12}$ および $R^{13}$ は、各々個別に水素原子、フェニル基、または、所望によりカルボキシルおよび $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニルから選ばれる少なくとも1個の置換基で置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル基であるか、または $R^{12}$ および $R^{13}$ はそれらが結合している窒素原子と

50

合して4ないし7員環飽和ヘテロ環を形成し；

$R^{14}$ および $R^{15}$ は、各々個別に水素原子、フェニル基、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル基、または、所望によりカルボキシルおよび $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニルから選ばれる少なくとも1個の置換基で置換されているとしてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル基であるか、または、 $R^{14}$ および $R^{15}$ はそれらが結合している窒素原子と合して4ないし7員環飽和ヘテロ環を形成し；

$R^{16}$ および $R^{17}$ は、各々個別に水素原子、または、所望によりカルボキシルおよび $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニルから選ばれる少なくとも1個の置換基で置換されているとしてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル基であるか、または、 $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれらが結合している窒素原子と合して4ないし7員環飽和ヘテロ環を形成し；

$R^{18}$ および $R^{19}$ は、各々個別に水素原子、または、所望によりカルボキシルおよび $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニルから選ばれる少なくとも1個の置換基で置換されているとしてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル基であるか、または、 $R^{18}$ および $R^{19}$ はそれらが結合している窒素原子と合して4ないし7員環飽和ヘテロ環を形成し；

$R^{20}$ および $R^{21}$ は、各々個別に水素原子、または、所望によりカルボキシルおよび $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニルから選ばれる少なくとも1個の置換基で置換されているとしてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル基であるか、または、 $R^{20}$ および $R^{21}$ はそれらが結合している窒素原子と合して4ないし7員環飽和ヘテロ環を形成し；

$R^{22}$ は、水素原子、または、所望によりカルボキシルおよび $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニルから選ばれる少なくとも1個の置換基で置換されているとしてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル基であり；

$R^{23}$ は、基 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_2$ - $C_6$ アルケニル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル、アダマンチル、 $C_5$ - $C_6$ シクロアルケニル、フェニル、または、窒素、酸素および硫黄から選ばれる少なくとも1個の環上ヘテロ原子を含む飽和もしくは不飽和5ないし10員環ヘテロ環系であって、各々の基は所望によりニトロ、ヒドロキシル、オキソ、ハロゲン、カルボキシル、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、 $C_1$ - $C_6$ アルキルチオ、 $C_1$ - $C_6$ アルキルカルボニル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニル、フェニルおよび $-NHC(O)-R^{24}$ ；から選ばれる少なくとも1個の置換基で置換されているとしてもよく；そして、

$R^{24}$ は、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、アミノ( $-NH_2$ )またはフェニル基である]

で示される化合物またはその薬学上許容し得る塩もしくは溶媒和物。

#### 【請求項2】

各々の $R^1$ が個別にハロゲン、シアノ、ニトロ、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、 $C_1$ - $C_6$ アルキルカルボニルまたは $C_1$ - $C_6$ アルキルカルボニルアミノである、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項3】

$Z^1$ および $Z^2$ が共に $CH_2$ 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】

Qが酸素原子である、請求項1ないし3のいずれか1項に記載の化合物。

#### 【請求項5】

$R^2$ の不飽和5ないし10員環の環系が、フェニル、ナフチル、1,3-ベンゾジオキサリル、ピラゾリル、チエニル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリドピロリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリルおよびベンゾトリアゾリルから選ばれる、請求項1ないし4のいずれか1項に記載の化合物。

#### 【請求項6】

$R^2$ の不飽和5ないし10員環の環系が、所望によりハロゲン、シアノ、オキソ、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_2$ - $C_6$ アルケニル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $C_1$ - $C_6$ アルキルカルボニル、フェニルカルボニル、メチルテトラゾリル、 $-C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-NHC(O)NR^{16}R^{17}$ および $-NHC(O)R^{23}$ から選ばれる少なくとも1個の置換基で置換されているとしてもよい、請求項1ないし5のいずれか1項に記載の化合物。

#### 【請求項7】

N-[2-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)フェニル]アセトアミド、

- 1-[3-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)フェニル]-1-エタノン、
- 2-[(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルオキシ)メチル]-4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]モルホリン、
- 4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-[(2-ナフチルオキシ)メチル]モルホリン、
- 4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-[(3-メトキシフェノキシ)メチル]モルホリン、
- 3-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)ベンゾニトリル、
- 4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-[3,4-ジフルオロフェノキシ)メチル]モルホリン、 10
- 4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-[(2-エトキシフェノキシ)メチル]モルホリン、
- 4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-[(2-クロロフェノキシ)メチル]モルホリン、
- N-[2-( { (2S)-4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]モルホリニル} メトキシ)フェニル]-アセトアミド、
- N-[2-( { (2R)-4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]モルホリニル} メトキシ)フェニル]-アセトアミド、
- N-[2- {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)フェニル]-ベンズアミド、 20
- 2-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)-N-フェニル-ベンズアミド、
- 2-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)-N-メチル-ベンズアミド、
- 2-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-[(1-ナフチルオキシ)メチル]モルホリン、
- 2-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール、
- [3-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)-フェニル]-(フェニル)メタノン、 30
- 4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-( {2-[(E)-1-プロペニル]フェノキシ} -メチル)-モルホリン、
- 2-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)-N-シクロプロピル-ベンズアミド、
- 4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-[(2-ヨードフェノキシ)メチル]モルホリン、
- 4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-[(4-クロロ-2-イソプロピル-5-メチルフェノキシ)-メチル]モルホリン、
- 4-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)-2-メチル-1,3-ベンズオキサゾール、 40
- 4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]モルホリン、
- N-[2-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)フェニル]ウレア、
- N-[2-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)フェニル]-N'-エチルウレア、
- N'-[2-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)フェニル]-N,N-ジメチルウレア、
- 8-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリン、 50

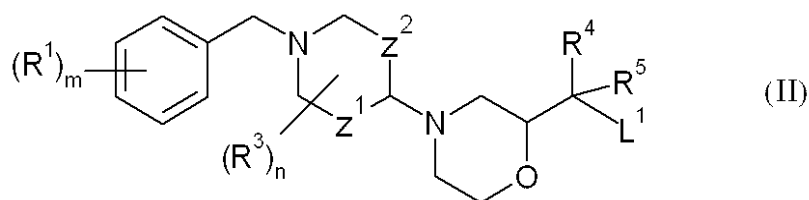
N-ベンジル-2-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)アニリン、  
 4-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)-2-メチル-1,3-ベンズオキサゾール、  
 4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2- { [2-(2-メチル)-2H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)フェノキシ]メチル} モルホリン、  
 4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-[(3,5-ジフルオロフェニル)メチル]モルホリン、  
 ならびにこれらのうちいずれか1つの薬学上許容し得る塩および溶媒和物から選ばれる、請求項1に記載の化合物。

10

## 【請求項8】

(i) Qが酸素もしくは硫黄原子または基NHである時、一般式：

## 【化2】



(II)

20

[式中、 $L^1$ は脱離基であり、 $m$ 、 $n$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ は式(I)と同意義である]

で示される化合物を一般式：

## 【化3】

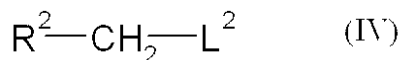


[式中、 $Q'$ は酸素もしくは硫黄原子または基NHであり、 $R^2$ は式(I)と同意義である]

で示される化合物と反応させ；または、

(ii) Qが基 $CH_2$ である時、一般式：

## 【化4】



30

[式中、 $L^2$ はハロゲン原子であり、 $R^2$ は式(I)と同意義である]

で示される化合物をアルカリ金属と反応させ、その後上記(i)の定義による式(II)の化合物と反応させ；

そして所望により(i)または(ii)の後、得られた式(I)の化合物の薬学上許容し得る塩または溶媒和物を形成させる、

事を含む、請求項1に定義の式(I)で示される化合物の製造方法。

## 【請求項9】

40

請求項1ないし7のいずれか1項に記載の式(I)の化合物またはその薬学上許容し得る塩もしくは溶媒和物を、薬学上許容し得るアジュバント、希釈剤または担体と共に含む、薬用組成物。

## 【請求項10】

請求項1ないし7のいずれか1項に記載の式(I)の化合物またはその薬学上許容し得る塩もしくは溶媒和物を、薬学上許容し得るアジュバント、希釈剤または担体と混合することを含む、請求項9に記載の薬用組成物を製造する方法。

## 【請求項11】

治療に使用するための、請求項1ないし7のいずれか1項に記載の式(I)の化合物またはその薬学上許容し得る塩もしくは溶媒和物。

50

## 【請求項 1 2】

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状態の治療のための医薬製造における、請求項1ないし7のいずれか1項に記載の式(I)の化合物またはその薬学上許容し得る塩もしくは溶媒和物の使用。

## 【請求項 1 3】

慢性関節リウマチの治療に使用するための医薬製造における、請求項1ないし7のいずれか1項に記載の式(I)の化合物またはその薬学上許容し得る塩もしくは溶媒和物の使用。

## 【請求項 1 4】

慢性閉塞性肺疾患の治療に使用するための医薬製造における、請求項1ないし7のいずれか1項に記載の式(I)の化合物またはその薬学上許容し得る塩もしくは溶媒和物の使用。

10

## 【請求項 1 5】

喘息の治療に使用するための医薬製造における、請求項1ないし7のいずれか1項に記載の式(I)の化合物またはその薬学上許容し得る塩もしくは溶媒和物の使用。

## 【請求項 1 6】

多発性硬化症の治療に使用するための医薬製造における、請求項1ないし7のいずれか1項に記載の式(I)の化合物またはその薬学上許容し得る塩もしくは溶媒和物の使用。

## 【請求項 1 7】

請求項1ないし7のいずれか1項に記載の式(I)の化合物またはその薬学上許容し得る塩もしくは溶媒和物の治療的有効量を、炎症性疾患の治療を必要とする患者に投与することを含む、炎症性疾患の治療方法。

20

## 【請求項 1 8】

請求項1ないし7のいずれか1項に記載の式(I)の化合物またはその薬学上許容し得る塩もしくは溶媒和物の治療的有効量を、気道疾患の治療を必要とする患者に投与することを含む、気道疾患の治療方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は、新規化合物、それらの製造方法、それらを含む薬用組成物および治療におけるそれらの使用に関するものである。

## 【0002】

ケモカインは、喘息およびアレルギー性疾患、ならびに慢性関節リウマチおよびアテローム性動脈硬化症のような自己免疫病理を包含する様々な疾患および異常における免疫および炎症反応において重要な役割を果たしている。これらの小さな分泌分子は、保存された4個のシステインモチーフを特徴とする8-14kDaの蛋白の増加しつつあるスーパーファミリーである。ケモカインスーパーファミリーは、特徴的構造モチーフを示す二つの主たるグループ、Cys-X-Cys (C-X-C) およびCys-Cys (C-C) ファミリーに分けることができる。これらはNH近傍のシステイン残基対の間への1個のアミノ酸の挿入および配列類似性に基づいて識別する。

30

## 【0003】

C-X-Cケモカインは幾つかの強力な化学誘引物質および好中球の活性化因子、例えばインターロイキン-8 (IL-8) および好中球活性化ペプチド2 (NAP-2) を包含する。

40

## 【0004】

C-Cケモカインは、好中球ではなく単球およびリンパ球の強力な化学誘引物質、例えばヒト単球走化性蛋白1-3 (MCP-1、MCP-2およびMCP-3)、RANTES (活性化の下に制御、正常T細胞が発現および分泌している)、エオタキシンならびにマクロファージ炎症蛋白1αおよび1β (MIP-1αおよびMIP-1β) を包含する。

## 【0005】

研究は、ケモカインの作用が、G蛋白共役レセプターのサブファミリー（その中にはCCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3およびCXCR4と呼ばれるレセプターがある）によって仲介されていることを証明している。これらのレセプターを調節する物質は先に述べたような疾患や異常の治療に

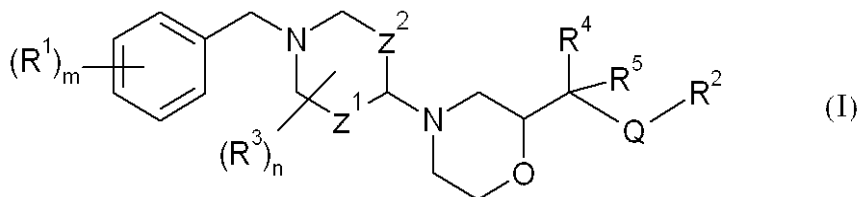
50

有用であることから、これらのレセプターは薬物開発の良好な標的である。

【0006】

故に、本発明によれば、一般式：

【化1】



(I)

10

[式中、

mは0、1、2または3であり；

各々の $R^1$ は、個別にハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシル、ヒドロキシル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルコキシ、 $NR^6R^7$ 、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキルアミノ、 $C_1$ - $C_6$ アルキルチオ、 $C_1$ - $C_6$ アルキルカルボニル、 $C_1$ - $C_6$ アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド ( $-SO_2NH_2$ )、 $C_1$ - $C_6$ アルキルスルホニル、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^{10}C(O)-(NH)_pR^{11}$ 、フェニル、または、所望によりカルボキシルおよび $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニルから選ばれる少なくとも1個の置換基で置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキルであり；

20

$Z^1$ は、結合または基 $(CH_2)_q$  [式中、qは1または2である]であり；

$Z^2$ は、結合または基 $CH_2$ であり、但し、 $Z^1$ および $Z^2$ は同時に結合であることはなく；

Qは、酸素もしくは硫黄原子または基 $CH_2$ もしくはNHであり；

$R^2$ は、窒素、酸素および硫黄から選ばれる少なくとも1個の環上ヘテロ原子を含み得る不飽和5ないし10員環の環系であって、この環系は所望により、ハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、カルボキシル、ヒドロキシル、 $C_2$ - $C_6$ アルケニル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルコキシ、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキルアミノ、 $C_1$ - $C_6$ アルキルチオ、 $C_1$ - $C_6$ アルキルカルボニル、フェニルカルボニル、 $C_1$ - $C_6$ アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド ( $-SO_2NH_2$ )、 $C_1$ - $C_6$ アルキルスルホニル、 $-C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニル $C_1$ - $C_6$ アルキル、フェニル、メチルテトラゾリル、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-NHC(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-OC(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-OCH_2C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-NHC(O)OR^{22}$ 、 $-NHC(O)R^{23}$ 、ならびに所望によりカルボキシルおよび $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニルから選ばれる少なくとも1個の置換基で置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル自身、から選ばれる少なくとも1個の置換基によって置換されていてもよく；

30

nは0、1または2であり；

各々の $R^3$ は、個別に $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニル、 $-CH_2OH$ またはカルボキシル基であり；

$R^4$ および $R^5$ は、各々個別に水素原子または $C_1$ - $C_6$ アルキル基であり；

$R^6$ および $R^7$ は、各々個別に水素原子または $C_1$ - $C_6$ アルキル基であるか、または $R^6$ および $R^7$ はこれらが結合している窒素原子と合して4ないし7員環飽和ヘテロ環を形成し；

40

$R^8$ および $R^9$ は、各々個別に水素原子、または所望により少なくとも1個の $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニルで置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル基であり；

pは0または1であり；

$R^{10}$ は、水素原子または $C_1$ - $C_6$ アルキル基であり；

$R^{11}$ は、水素原子、または、所望によりカルボキシル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシおよび $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニルから選ばれる少なくとも1個の置換基で置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル基であり；

$R^{12}$ および $R^{13}$ は、各々個別に水素原子、フェニル基、または、所望によりカルボキシルおよび $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニルから選ばれる少なくとも1個の置換基で置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル基であるか、または $R^{12}$ および $R^{13}$ はそれらが結合している窒素原子と

50

合して4ないし7員環飽和ヘテロ環を形成し；

$R^{14}$ および $R^{15}$ は、各々個別に水素原子、フェニル基、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル基、または、所望によりカルボキシルおよび $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニルから選ばれる少なくとも1個の置換基で置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル基であるか、または、 $R^{14}$ および $R^{15}$ はそれらが結合している窒素原子と合して4ないし7員環飽和ヘテロ環を形成し；

$R^{16}$ および $R^{17}$ は、各々個別に水素原子、または、所望によりカルボキシルおよび $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニルから選ばれる少なくとも1個の置換基で置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル基であるか、または、 $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれらが結合している窒素原子と合して4ないし7員環飽和ヘテロ環を形成し；

$R^{18}$ および $R^{19}$ は、各々個別に水素原子、または、所望によりカルボキシルおよび $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニルから選ばれる少なくとも1個の置換基で置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル基であるか、または、 $R^{18}$ および $R^{19}$ はそれらが結合している窒素原子と合して4ないし7員環飽和ヘテロ環を形成し；

$R^{20}$ および $R^{21}$ は、各々個別に水素原子、または、所望によりカルボキシルおよび $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニルから選ばれる少なくとも1個の置換基で置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル基であるか、または、 $R^{20}$ および $R^{21}$ はそれらが結合している窒素原子と合して4ないし7員環飽和ヘテロ環を形成し；

$R^{22}$ は、水素原子、または、所望によりカルボキシルおよび $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニルから選ばれる少なくとも1個の置換基で置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル基であり；

$R^{23}$ は、基 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_2$ - $C_6$ アルケニル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル、アダマンチル、 $C_5$ - $C_6$ シクロアルケニル、フェニル、または、窒素、酸素および硫黄から選ばれる少なくとも1個の環上ヘテロ原子を含む飽和もしくは不飽和5ないし10員環ヘテロ環系であって、各々の基は所望によりニトロ、ヒドロキシル、オキソ、ハロゲン、カルボキシル、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、 $C_1$ - $C_6$ アルキルチオ、 $C_1$ - $C_6$ アルキルカルボニル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニル、フェニルおよび $-NHC(O)-R^{24}$ ；から選ばれる少なくとも1個の置換基で置換されていてもよく；そして、

$R^{24}$ は、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、アミノ( $-NH_2$ )またはフェニル基である]

で示される化合物またはその薬学上許容し得る塩もしくは溶媒和物が提供される。

#### 【0007】

本明細書の文脈において、アルキル置換基または置換基のアルキル部分は直線状または分枝状であってよい。ハロアルキルまたはハロアルコキシ置換基は、少なくとも1個のハロゲン原子、例えば1、2、3または4個のハロゲン原子を含む。 $R^6$ および $R^7$ 、または $R^{12}$ および $R^{13}$ 、または $R^{14}$ および $R^{15}$ 、または $R^{16}$ および $R^{17}$ 、または $R^{18}$ および $R^{19}$ 、または $R^{20}$ および $R^{21}$ が飽和ヘテロ環である時、存在する唯一のヘテロ原子は $R^6$ および $R^7$ 、または $R^{12}$ および $R^{13}$ 、または $R^{14}$ および $R^{15}$ 、または $R^{16}$ および $R^{17}$ 、または $R^{18}$ および $R^{19}$ 、または $R^{20}$ および $R^{21}$ が結合している窒素原子であることを理解すべきである。 $R^{23}$ の定義において、飽和または不飽和5ないし10員環ヘテロ環系は脂環性または芳香性を持ち得るということに留意すべきである。

#### 【0008】

或る態様では、整数 $m$ は1または2である。

#### 【0009】

各々の $R^1$ は個別に、ハロゲン (例えば、塩素、フッ素、臭素またはヨウ素)、シアノ、ニトロ、カルボキシル、ヒドロキシル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル (シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル)、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、好ましくは $C_1$ - $C_4$ アルコキシ (例えば、メトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシまたは $n$ -ブトキシ)、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニル、好ましくは $C_1$ - $C_4$ アルコキシカルボニル (例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル)、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、好ましくは $C_1$ - $C_4$ ハロアルキル (例えばトリフルオロメチル)、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルコキシ、好ましくは $C_1$ - $C_4$ ハロアルコキシ (例えばトリフルオロメトキシ)、 $-NR^6R^7$ 、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキルアミノ (例えば、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノまたはシクロヘキシルアミノ)、 $C_1$ -

C<sub>6</sub>アルキルチオ、好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルチオ（例えば、メチルチオまたはエチルチオ）、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルカルボニル、好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルカルボニル（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、n-ブチルカルボニル、n-ペンチルカルボニルまたはn-ヘキシルカルボニル）、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルカルボニルアミノ、好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルカルボニルアミノ（例えば、メチルカルボニルアミノまたはエチルカルボニルアミノ）、スルホンアミド、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルスルホニル（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、n-ペンチルスルホニルまたはn-ヘキシルスルホニル）、C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、-NR<sup>10</sup>C(O)-(NH)<sub>p</sub>R<sup>11</sup>、フェニル、または、所望によりカルボキシルおよびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル）から選ばれる少なくとも1個の置換基（例えば、個別に1または2個の置換基）で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチルまたはn-ヘキシル）である。

10

### 【0010】

本発明の或る態様では、各々のR<sup>1</sup>は個別に、ハロゲン（特に塩素またはフッ素）、シアノ、ニトロ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ（特にメトキシ）、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルカルボニル（特にメチルカルボニル）またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルカルボニルアミノ（特にメチルカルボニルアミノ）である。別の態様では、各々のR<sup>1</sup>はハロゲン原子である。

Qは好ましくは酸素原子である。

20

### 【0011】

R<sup>2</sup>は、窒素、酸素および硫黄から選ばれる少なくとも1個の環上ヘテロ原子（例えば、個別に1、2または3個の環上ヘテロ原子）を含み得る5ないし10員環の不飽和環系であり、この環系は所望により、ハロゲン（例えば、塩素、フッ素、臭素またはヨウ素）、シアノ、オキソ、ニトロ、カルボキシル、ヒドロキシル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル（例えば、エテニルまたは2-プロペニル）、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル（シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル）、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシまたはn-ブトキシ）、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル）、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル（例えばトリフルオロメチル）、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルコキシ（例えばトリフルオロメトキシ）、-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルアミノ（例えば、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノまたはシクロヘキシルアミノ）、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ、好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルチオ（例えば、メチルチオまたはエチルチオ）、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルカルボニル、好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルカルボニル（例えばメチルカルボニル、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、n-ブチルカルボニル、n-ペンチルカルボニルまたはn-ヘキシルカルボニル）、フェニルカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルカルボニルアミノ、好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルカルボニルアミノ（例えば、メチルカルボニルアミノまたはエチルカルボニルアミノ）、スルホンアミド、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルスルホニル（例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、n-ペンチルスルホニルまたはn-ヘキシルスルホニル）、-C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル（例えばメトキシカルボニルメチルまたはメトキシカルボニルエチル）、フェニル、メチルテトラゾリル、-NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHC(O)NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、-OC(O)NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>、-OCH<sub>2</sub>C(O)NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>、-NHC(O)OR<sup>22</sup>、-NHC(O)R<sup>23</sup>、ならびに、所望によりカルボキシルおよびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル）から選ばれる少なくとも1個の置換基（例えば、個別に1または2個の置換基）で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチルまたはn-ヘキシル）自

30

40

50

身、から選ばれる少なくとも1個の置換基（例えば、個別に1、2、3または4個の置換基）で置換されていてもよい。

【0012】

$R^2$ の不飽和5ないし10員環の環系は単環式または多環式（融合またはその他の）、例えば二環式であってよく、その例は、フェニル、ナフチル、1,3-ベンゾジオキサリル、ピラゾリル、チエニル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリドピロリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル（例えば1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル）、チアゾリルおよびベンゾトリアゾリルを包含する。例えば、 $R^2$ の不飽和5ないし10員環の環系は、フェニル、1,3-ベンゾジオキサリル、ナフチル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリルおよびテトラヒドロキノリニルより成る群から選択できる。或いは、 $R^2$ の環系は単環式且つ5または6員環、特にフェニルである。

10

【0013】

或る態様では、 $R^2$ の不飽和5ないし10員環の環系は、所望によりハロゲン、シアノ、オキソ、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_2$ - $C_6$ アルケニル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $C_1$ - $C_6$ アルキルカルボニル、フェニルカルボニル、メチルテトラゾリル、 $-C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-NHC(O)NR^{16}R^{17}$ および $-NHC(O)R^{23}$ から選ばれる少なくとも1個の置換基で置換されていてもよい。

【0014】

各々の $R^3$ は個別に、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、好ましくは $C_1$ - $C_4$ アルキル（例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチルまたは*n*-ヘキシル）、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニル、好ましくは $C_1$ - $C_4$ アルコキシカルボニル（例えばメトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル）、 $-CH_2OH$ またはカルボキシル基である。或る態様では、各々の $R^3$ は個別にメチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 $-CH_2OH$ またはカルボキシル基である。

20

【0015】

$R^4$ および $R^5$ は、各々個別に水素原子、または $C_1$ - $C_6$ アルキル、好ましくは $C_1$ - $C_4$ アルキル（例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチルまたは*n*-ヘキシル）基である。

【0016】

$R^6$ および $R^7$ は、各々個別に水素原子、または $C_1$ - $C_6$ アルキル、好ましくは $C_1$ - $C_4$ アルキル（例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチルまたは*n*-ヘキシル）であるか、または、 $R^6$ および $R^7$ はそれらが結合している窒素原子と合して4ないし7員環飽和ヘテロ環（例えばピロリジニルまたはピペリジニル）を形成する。

30

【0017】

$R^8$ および $R^9$ は各々個別に水素原子、または、所望により少なくとも1個（例えば1または2個）の $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニル、好ましくは $C_1$ - $C_4$ アルコキシカルボニルで置換されていてもよい、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、好ましくは $C_1$ - $C_4$ アルキル（例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチルまたは*n*-ヘキシル）である。

40

【0018】

$R^{10}$ は、水素原子、または $C_1$ - $C_6$ アルキル、好ましくは $C_1$ - $C_4$ アルキル（例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチルまたは*n*-ヘキシル）である。

【0019】

$R^{11}$ は、水素原子、または、カルボキシル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、好ましくは $C_1$ - $C_4$ アルコキシおよび $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニル、好ましくは $C_1$ - $C_4$ アルコキシカルボニルから選ばれる少なくとも1個の置換基（例えば、個別に1または2個の置換基）で置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル、好ましくは $C_1$ - $C_4$ アルキル（例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチルまたは*n*-ヘキシル）である。

50

## 【0020】

$R^{12}$ および $R^{13}$ は、各々個別に水素原子、フェニル基、または、カルボキシルおよび $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニル、好ましくは $C_1$ - $C_4$ アルコキシカルボニル（例えばメトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル）から選ばれる少なくとも1個の置換基（例えば、個別に1または2個の置換基）で置換されていてもよい $C_1$ - $C_6$ アルキル、好ましくは $C_1$ - $C_4$ アルキル（例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチルまたは*n*-ヘキシル）であるか、または、 $R^{12}$ および $R^{13}$ はそれらが結合している窒素原子と合して4ないし7員環飽和ヘテロ環（例えばピロリジニルまたはピペリジニル）を形成する。

## 【0021】

$R^{14}$ および $R^{15}$ は、各々個別に水素原子、フェニル基、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル（シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル）基、または、所望によりカルボキシルおよび $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニル、好ましくは $C_1$ - $C_4$ アルコキシカルボニル（例えばメトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル）から選ばれる少なくとも1個の置換基（例えば、個別に1または2個の置換基）で置換されていてもよい、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、好ましくは $C_1$ - $C_4$ アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチルまたは*n*-ヘキシル）であるか、または、 $R^{14}$ および $R^{15}$ はそれらが結合している窒素原子と合して4ないし7員環飽和ヘテロ環（例えばピロリジニルまたはピペリジニル）を形成している。

## 【0022】

$R^{16}$ および $R^{17}$ は、各々個別に水素原子、または、所望によりカルボキシルおよび $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニル、好ましくは $C_1$ - $C_4$ アルコキシカルボニル（例えばメトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル）から選ばれる少なくとも1個の置換基（例えば、個別に1または2個の置換基）で置換されていてもよい、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、好ましくは $C_1$ - $C_4$ アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチルまたは*n*-ヘキシル）であるか、または、 $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれらが結合している窒素原子と合して4ないし7員環飽和ヘテロ環（例えばピロリジニルまたはピペリジニル）を形成している。

## 【0023】

$R^{18}$ および $R^{19}$ は、各々個別に水素原子、または、所望によりカルボキシルおよび $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニル、好ましくは $C_1$ - $C_4$ アルコキシカルボニル（例えばメトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル）から選ばれる少なくとも1個の置換基（例えば、個別に1または2個の置換基）で置換されていてもよい、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、好ましくは $C_1$ - $C_4$ アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチルまたは*n*-ヘキシル）であるか、または、 $R^{18}$ および $R^{19}$ はそれらが結合している窒素原子と合して4ないし7員環飽和ヘテロ環（例えばピロリジニルまたはピペリジニル）を形成している。

## 【0024】

$R^{20}$ および $R^{21}$ は、各々個別に水素原子、または、所望によりカルボキシルおよび $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニル、好ましくは $C_1$ - $C_4$ アルコキシカルボニル（例えばメトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル）から選ばれる少なくとも1個の置換基（例えば、個別に1または2個の置換基）で置換されていてもよい、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、好ましくは $C_1$ - $C_4$ アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチルまたは*n*-ヘキシル）であるか、または、 $R^{20}$ および $R^{21}$ はそれらが結合している窒素原子と合して4ないし7員環飽和ヘテロ環（例えばピロリジニルまたはピペリジニル）を形成している。

## 【0025】

$R^{22}$ は、水素原子、または、カルボキシルおよび $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニル、好ましくは $C_1$ - $C_4$ アルコキシカルボニル（例えばメトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル）から選ばれる少なくとも1個の置換基（例えば、個別に1または2個の置換基）で置換され

10

20

30

40

50

ていてもよい、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、好ましくは $C_1$ - $C_4$ アルキル（例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチルまたは*n*-ヘキシル）である。

#### 【0026】

$R^{23}$  は、基 $C_1$ - $C_6$ アルキル、好ましくは $C_1$ - $C_5$ アルキル（例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチルまたは*n*-ヘキシル）、 $C_2$ - $C_6$ アルケニル、好ましくは $C_2$ - $C_4$ アルケニル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル（シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル）、アダマンチル、 $C_5$ - $C_6$ シクロアルケニル、フェニル、または、窒素、酸素および硫黄から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子（例えば、個別に1、2、3または4個のヘテロ原子）を含む飽和もしくは不飽和5  
10  
ないし10員環ヘテロ環系であって、各々の基は所望によりニトロ、ヒドロキシル、オキソ、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素またはヨウ素）、カルボキシル、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、好ましくは $C_1$ - $C_4$ アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチルまたは*n*-ヘキシル）、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、好ましくは $C_1$ - $C_4$ アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシまたは*n*-ブトキシ）、 $C_1$ - $C_6$ アルキルチオ、好ましくは $C_1$ - $C_4$ アルキルチオ（例えばメチルチオまたはエチルチオ）、 $C_1$ - $C_6$ アルキルカルボニル、好ましくは $C_1$ - $C_4$ アルキルカルボニル（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、*n*-プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、*n*-ブチルカルボニル、*n*-ペンチルカルボニルまたは*n*-ヘキシルカルボニル）、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニル、好ましくは $C_1$ - $C_4$ アルコキシカルボニル（例えばメトキシカルボニル  
20  
またはエトキシカルボニル）、フェニルおよび-NHC(O)- $R^{24}$ から選ばれる少なくとも1個の置換基（例えば、個別に1、2、3または4個の置換基）で置換されていてもよい。

#### 【0027】

飽和または不飽和5ないし10員環ヘテロ環系は単環式または多環式（融合またはその他の）、例えば二環式であってよく、窒素、酸素および硫黄から個別に選ばれる4個までのヘテロ原子を含むことができる。使用できる環系の例は、ピロリジニル、ピペリジニル、ピラゾリル、チアゾリジニル、チエニル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、フラニル、チアゾリル、インドリル、キノリニル、ベンズイミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリルおよびピリジニルを包含する。

#### 【0028】

$R^{24}$ は $C_1$ - $C_6$ アルキル、好ましくは $C_1$ - $C_4$ アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチルまたは*n*-ヘキシル）、アミノまたはフェニル基である。

#### 【0029】

本発明の或る態様では、

$m$ は1であり；

$R^1$ はハロゲンであり；

$Z^1$ は $CH_2$ であり；

$Z^2$ は $CH_2$ であり；

$Q$ は酸素原子であり；

$R^2$ は、窒素、酸素および硫黄から選ばれる0ないし2個の環上ヘテロ原子を含む不飽和5ないし10員環の環系であって、この環系は所望により、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_2$ - $C_6$ アルケニル、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $C_1$ - $C_6$ アルキルカルボニル、フェニルカルボニル、 $-C(O)NR^{14}R^{15}$ 、メチルテトラゾリル、 $-NHC(O)NR^{16}R^{17}$ および $-NHC(O)R^{23}$ から個別に選ばれる少なくとも1個の置換基（例えば1ないし3個の置換基）で置換されていてもよく；

$n$ は0であり；

$R^4$ および $R^5$ は各々水素原子であり；

$R^{12}$ および $R^{13}$ は各々個別に水素原子またはフェニル基であり；

$R^{14}$ および $R^{15}$ は、各々個別に水素原子、フェニル基、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル基または $C_1$ - $C_6$   
50

アルキル基であり；

R<sup>16</sup>およびR<sup>17</sup>は各々個別に水素原子またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基であり；そして、

R<sup>23</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基またはフェニル基である。

【0030】

本発明に係る化合物の例は、

- N-[2-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)フェニル]アセトアミド、
- 1-[3-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)フェニル]-1-エタノン、
- 2-[(1,3-ベンゾジオキサール-5-イルオキシ)メチル]-4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]モルホリン、
- 4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-[(2-ナフチルオキシ)メチル]モルホリン、
- 4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-[(3-メトキシフェノキシ)メチル]モルホリン、
- 3-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)ベンゾニトリル、
- 4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-[3,4-ジフルオロフェノキシ)メチル]モルホリン、
- 4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-[(2-エトキシフェノキシ)メチル]モルホリン、
- 4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-[(2-クロロフェノキシ)メチル]モルホリン、
- N-[2-( { (2S)-4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]モルホリニル} メトキシ)フェニル]-アセトアミド、
- N-[2-( { (2R)-4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]モルホリニル} メトキシ)フェニル]-アセトアミド、
- N-[2 {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)フェニル]-ベンズアミド、
- 2-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)-N-フェニル-ベンズアミド、
- 2-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)-N-メチル-ベンズアミド、
- 2-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-[(1-ナフチルオキシ)メチル]モルホリン、
- 2-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール、
- [3-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)-フェニル]-(フェニル)メタノン、
- 4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-( {2-[(E)-1-プロペニル]フェノキシ} -メチル)-モルホリン、
- 2-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)-N-シクロプロピル-ベンズアミド、
- 4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-[(2-ヨードフェノキシ)メチル]モルホリン、
- 4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-[(4-クロロ-2-イソプロピル-5-メチルフェノキシ)-メチル]モルホリン、
- 4-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)-2-メチル-1,3-ベンズオキサゾール、
- 4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]モルホリン、
- N-[2-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)フェニル]

ル]ウレア、  
 N-[2-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)フェニ  
 ル]-N'-エチルウレア、  
 N'-[2-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)フェニ  
 ル]-N,N-ジメチルウレア、  
 8-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)-3,4-ジヒ  
 ドロ-2(1H)-キノリン、  
 N-ベンジル-2-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ  
 )アニリン、  
 4-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)-2-メチル- 10  
 1,3-ベンズオキサゾール、  
 4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2- { [2-(2-メチル)-2H-1,2,3,4-テトラゾー  
 ル-5-イル)フェノキシ]メチル} モルホリン、  
 4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-[(3,5-ジフルオロフェニル)メチル]モルホ  
 リン、  
 ならびにこれらのうちいずれかの薬学上許容し得る塩および溶媒和物を包含する。

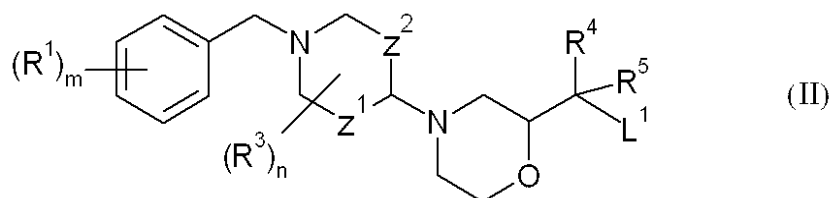
【0031】

本発明はさらに、

(i) Qが酸素もしくは硫黄原子または基NHである時、一般式：

【化2】

20



(II)

[式中、 $L^1$ は脱離基（例えば ニトロベンゼンスルホナート）であり、 $m$ 、 $n$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ は式(I)と同意義である]

で示される化合物を一般式：

30

【化3】

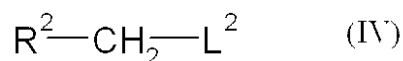


[式中、 $Q'$ は酸素もしくは硫黄原子または基NHであり、 $R^2$ は式(I)と同意義である]

で示される化合物と反応させ；または、

(ii) Qが基 $CH_2$ である時、一般式：

【化4】



40

[式中、 $L^2$ はハロゲン原子であり、 $R^2$ は式(I)と同意義である]

で示される化合物をアルカリ金属（例えばリチウムまたはナトリウム）と反応させ、その後上記(i)の定義による式(II)の化合物と反応させ；

そして所望により(i)または(ii)の後、得られた式(I)の化合物の薬学上許容し得る塩または溶媒和物を形成させる、

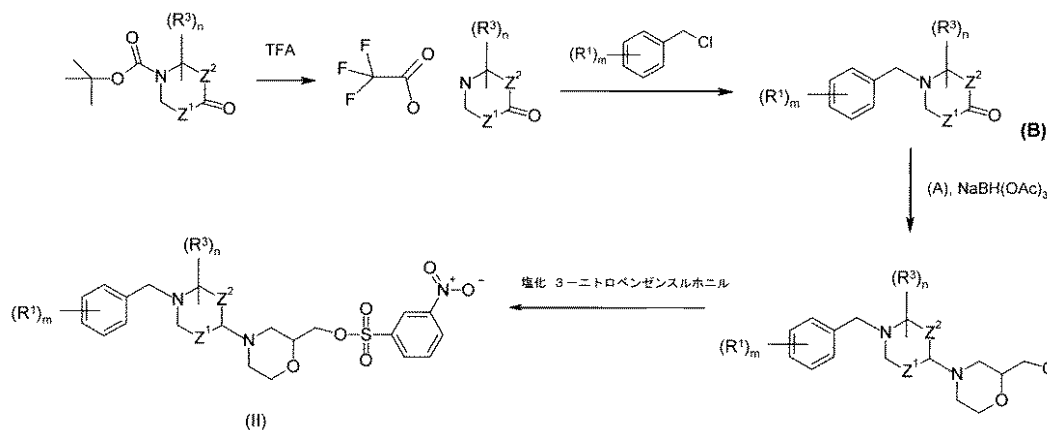
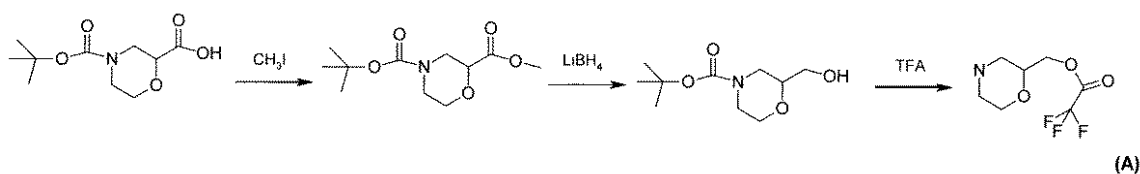
事を含む、上記定義による式(I)の化合物の製造方法を提供する。

【0032】

例えば $R^4$ および $R^5$ が共に水素である式(II)の化合物は、以下の反応式に従って都合良く製造できる：

【化5】

50



TFA = トリフルオロ酢酸

#### 【0033】

式(II)のその他の化合物ならびに式(III)および(IV)の化合物は、市販品が入手できるか、文献上周知であるか、または既知の技術を用いて容易に製造できる。

#### 【0034】

本発明に係る方法において、出発試薬または中間体化合物中のヒドロキシルまたはアミノ基といった或る種の官能基を保護基によって保護する必要があるかも知れないということは当業者に理解できるであろう。したがって、式(I)の化合物の製造は、適当な段階で1またはそれ以上の保護基の除去を含み得る。

#### 【0035】

官能基の保護と脱保護は、'Protective Groups in Organic Chemistry'、J.W.F. McOmie 編、Plenum Press (1973)および'Protective Groups in Organic Synthesis', 2nd edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991)に記載されている。

#### 【0036】

上の式(I)の化合物はその薬学上許容し得る塩または溶媒和物、好ましくは塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩またはp-トルエンスルホン酸塩といった酸付加塩に変換できる。

#### 【0037】

式(I)の化合物は立体異性体の形で存在できる。本発明は、式(I)の化合物の全ての幾何および光学異性体（回転障害異性体を包含する）ならびにラセミ体を包含するそれらの混合物の使用を包含するという事が明らかである。互変異性体およびその混合物の使用もまた本発明の一側面を形成する。鏡像異性体的に純粋な形が特に望ましい。

#### 【0038】

式(I)の化合物は、医薬、特にケモカインレセプター（特にMIP-1 $\alpha$ ケモカインレセプター）活性の調節物質としての活性を持ち、自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性および過剰増殖疾患ならびに移植臓器または組織の拒絶および後天性免疫不全症候群（AIDS）を包含する免疫仲介疾患の治療に使用できる。

#### 【0039】

これらの状態の例は、

(1)（気道）不可逆的COPDのような慢性閉塞性肺疾患（COPD）；気管支、アレルギー性、内因性、外因性および塵埃喘息といった喘息、特に慢性または難治性喘息（例えば、遅発型喘息および気道過敏症）；気管支炎；急性、アレルギー性、萎縮性鼻炎ならびに乾酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化膿性鼻炎、乾燥性鼻炎および薬物性鼻炎を包含する慢性鼻炎；クル

10

20

30

40

50

ープ性、フィブリン性および疑似膜性鼻炎ならびに腺病性鼻炎を包含する膜性鼻炎；神経性鼻炎（枯草熱）および血管運動性鼻炎を包含する季節性鼻炎；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；

(2)（骨および関節）慢性関節リウマチ、セロネガティブ脊椎関節症（強直性脊椎炎、乾癬性関節炎およびライター病を包含する）、ベーチェット病、シェーグレン症候群および全身性硬化症；

(3)（皮膚）乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎およびその他の湿疹性皮膚炎(eczmatous dermatides)、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱性天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、皮膚脈管炎(angiodermas)、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、ブドウ膜炎、円形脱毛症および春期結膜炎；

(4)（胃腸管）セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、腸から離れた部位に影響を及ぼす食物関連アレルギー、例えば偏頭痛、鼻炎および湿疹；

(5)（その他の組織および全身疾患）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）、エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス、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、好酸球性筋膜炎、高IgE症候群、らい腫らい、セザリー症候群および特発性血小板減少性紫斑病；

(6)（同種移植拒絶）例えば腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚および角膜の移植後の急性および慢性；および慢性移植片対宿主病；

(7) 癌、特に非小細胞肺癌（NSCLC）および扁平上皮肉腫；

(8) 新脈管形成がケモカインレベルの上昇に伴う疾患；および、

(9) 嚢胞性線維症、卒中、心臓、脳、末梢四肢の再灌流障害および敗血症、である。

#### 【0040】

したがって、本発明は、治療に使用するための前記定義による式(I)の化合物またはその薬学上許容し得る塩もしくは溶媒和物を提供する。

#### 【0041】

さらなる態様では、本発明は、治療に使用するための医薬の製造における、前記定義による式(I)の化合物またはその薬学上許容し得る塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

#### 【0042】

本明細書の文脈では、「治療」という語は、それに反する特段の指摘が無い限り、「予防」をも包含する。「治療の」および「治療上」という語はそれに応じて解釈すべきである。

#### 【0043】

本発明はさらに、前記定義による式(I)の化合物またはその薬学上許容し得る塩もしくは溶媒和物の治療的有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む、炎症性疾患の治療方法を提供する。

#### 【0044】

本発明はさらに、前記定義による式(I)の化合物またはその薬学上許容し得る塩もしくは溶媒和物の治療的有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む、気道疾患の治療方法を提供する。

#### 【0045】

上記の治療使用のために、投与される用量は無論使用化合物、投与方法、所望の治療および適応疾患と共に変わるであろう。式(I)の化合物の日用量は0.001mg/kgないし30mg/kgの範囲であってよい。

#### 【0046】

式(I)の化合物ならびにその薬学上許容し得る塩および溶媒和物は単独で利用できるが、一般的には式(I)の化合物/塩/溶媒和物（活性成分）を薬学上許容し得るアジュバント、希釈剤または担体と合した薬用組成物の形で投与する。投与方法に応じて、この薬用組成物は好ましくは0.05ないし99%w（重量パーセント）、より好ましくは0.05ないし80%w、さ

10

20

30

40

50

らに好ましくは0.10ないし70%w、さらに好ましくは0.01ないし50%wの活性成分を含む。重量パーセントは全て総組成物を基準としている。

#### 【0047】

本発明はさらに、薬学上許容し得るアジュバント、希釈剤または担体と合した、前記定義による式(I)の化合物またはその薬学上許容し得る塩もしくは溶媒和物を含む薬用組成物を提供する。

#### 【0048】

本発明はさらに、前記定義による式(I)の化合物またはその薬学上許容し得る塩もしくは溶媒和物を薬学上許容し得るアジュバント、希釈剤または担体と混合することを含む、本発明に係る薬用組成物の製造方法を提供する。

10

#### 【0049】

この薬用組成物は、例えばクリーム、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剤型で局所的に（例えば皮膚にまたは肺および/または気道に）；または、例えば錠剤、カプセル剤、シロップ剤、散剤もしくは顆粒剤の剤型で経口投与することにより全身的に；または、溶液もしくは懸濁液の剤型で非経口投与することにより；または皮下投与により；または坐剤の剤型で直腸投与により；または経皮的に投与することができる。

#### 【0050】

ここに本発明を以下の例示的实施例に言及することによりさらに説明するが、この実施例中、<sup>1</sup>H NMRスペクトルはVarian Unity Inova 400で記録した。クロロホルム-d ( $\delta_{\text{H}}$  7.27 ppm) の中央溶媒ピークを内部標準に使用した。低分解能質量分析および正確な質量の決定を、APCI/ESIイオン化室を装備したHewlett-Packard 1100 LC-MSシステムで記録した。全ての溶媒および市販の試薬は研究等級であり、入手したまま使用した。化合物の命名はACD/IUPAC Name Proに従って作製した。

20

#### 【実施例】

#### 【0051】

##### 実施例 1

N-[2-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)フェニル]アセトアミド

(i) 4-(tert-ブチル) 2-メチル 2,4-モルホリンジカルボキシルラート

30

乾燥ジメチルホルムアミド (DMF) (360ml) に入れた4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-モルホリンカルボン酸 (14.5g、62.6mmol) および乾燥炭酸カリウム (17.3g、125mmol) の懸濁液にヨウ化メチル (9.38ml、150mmol) を加えた。混合物を一夜攪拌し、セライトで濾過し濃縮した。残留物をジクロロメタンおよび水に分配した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して粗生成物22gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4.07 (2H, dd)、3.99 (1H, 2m)、3.77 (3H, s)、3.73 (1H, m)、3.55 (1H, m)、3.07 (2H, m)、1.45 (9H, s)。

#### 【0052】

(ii) tert-ブチル 2-(ヒドロキシメチル)-4-モルホリンカルボキシルラート

工程(i)の粗生成物 (62.6mmol) を乾燥テトラヒドロフラン (THF) (100ml) に溶解し、乾燥THF (100ml) に入れた水素化硼素リチウム (2.50g、115mmol) の懸濁液に0℃で滴下した。混合物を一夜放置して室温とした。水 (10ml) を加え、1時間攪拌した後この混合物を濃縮した。残留物を酢酸エチルおよび水に分配した。有機相を0.5M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウムおよび水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮すると標記化合物が粗生成物として得られた (13.3g)。

40

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.88 (3H, m)、3.46-3.72 (4H, m)、2.93 (1H, m)、2.75 (1H, m)、2.09 (1H, m)、1.46 (9H, s)。

#### 【0053】

(iii) 2-モルホリニルメチル 2,2,2トリフルオロアセタート (トリフルオロ酢酸塩)

工程(ii)で得られたtert-ブチル 2-(ヒドロキシメチル)-4-モルホリンカルボキシルラート

50

ト (5.13g、23.61mmol) を室温下にジクロロメタン (50ml) 中のトリフルオロ酢酸 (20mL) で3時間処理した。揮発成分を減圧除去して副題化合物を得た (収量7.6g)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz):  $\delta$  9.25 (br., s, 2H); 3.86 (dd,  $J = 3.3, 12.6$  Hz, 1H); 3.62 (m, 2H); 3.39 (m, 2H); 3.19 (m, 2H); 2.96 (t,  $J = 11.2$  Hz, 1H); 2.76 (t,  $J = 11.2$  Hz, 1H)。

【0054】

(iv) 1,4-ピペリジノン トリフルオロアセタート

ジクロロメタン ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (10mL) に入れた tert-ブチル 4-オキソ-1-ピペリジンカルボキシレート (797mg、4.0mmol) の溶液にトリフルオロ酢酸 (5mL) を加え、反応混合物を室温に90分間維持した。揮発成分を減圧除去して副題化合物 (853mg) を得、これを直接次の工程に使用した。 10

【0055】

(v) 1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジノン

工程(iv)で得られた4-ピペリジントリフルオロアセタート (853mg、4.0mmol) のDMF溶液に、トリエチルアミン (2.66mL、19.2mmol)、続いて4-クロロベンジルクロリド (753mg、4.8mmol) を加え、反応混合物を室温で一夜攪拌した。揮発成分を減圧除去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、水 ( $\text{H}_2\text{O}$ ) で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウム ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) で乾燥し、濾過、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して副題化合物を得た (350mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.37 (s, 4H); 3.6 (s, 2H); 2.78 (s, 4H); 2.42 (s, 4H) 20

【0056】

(vi) {4-[1-(4-クロロフェニル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メタノール  
メタノール (10mL) に入れた工程(v)で得られた1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジノン (953mg、4.26mmol)、工程(iii)で得られた2-モルホリニルメチル 2,2,2トリフルオロ酢酸 (トリフルオロ酢酸塩) (700mg、2.13mmol) の混合物に、水素化硼素トリアセトキシナトリウム ( $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ) (1.80mg、8.52mmol) の半量を加え、反応混合物を室温で5時間攪拌し、次いで  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  の残り半量 (4.26mmol) を加え、反応混合物を一夜室温で攪拌した。揮発成分を減圧除去し、残留物をクロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( $\text{NaHCO}_3$ ) および水 ( $\text{H}_2\text{O}$ ) で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) で乾燥し、濾過、濃縮して残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製すると副題化合物が得られた (125mg)。 30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7.25 (m, 4H); 3.90 (m, 1H); 3.72-3.50 (m, 4H); 3.41 (s, 2H); 2.94-2.62 (m, 5H); 2.38-2.08 (m, 3H); 1.95 (br. t,  $J = 10.4$  Hz, 2H); 1.78 (br. D,  $J = 12.4$  Hz, 2H); 1.52 (m, 2H)。

APCI-MS:  $m/z$  325 ( $\text{MH}^+$ )。

【0057】

(vii) {4-[1-(4-クロロフェニル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メチル-3-ニトベンゼンスルホナート

工程(vi)で得られた {4-[1-(4-クロロフェニル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メタノール (125mg、0.384mmol) のジクロロメタン ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (2mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.240mL、1.72mmol)、続いて3-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (127.5mg、0.575mmol) を加え、反応混合物を室温で一夜攪拌し続けた。揮発成分を減圧除去し、残留物をクロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム ( $\text{NaHCO}_3$ ) 水溶液および水 ( $\text{H}_2\text{O}$ ) で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) で乾燥し、濾過、濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製すると副題化合物が得られた (163mg)。 40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  8.78 (m, 1H); 8.50 (m, 1H); 8.24 (m, 1H); 7.78 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H); 7.24 (m, 4H); 4.18 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H); 3.75 (m, 2H); 3.50 (m, 3H); 2.92 (br. D,  $J = 8.0$  Hz, 2H); 2.75 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H); 2.62 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H); 2.32-1.90 (m, 5H) 1.72 (m, 2H); 1.50 (m, 2H)。

APCI-MS:  $m/z$  510 ( $MH^+$ )。

【0058】

(viii) N-[2-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)フェニル]アセトアミド

DMF (3mL) に入れた、工程(vii)で得られた {4-[1-(4-クロロフェニル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニルメチル-3-ニトロベンゼンスルホナート (137mg、0.268mmol)、2-アセトアミドフェノール (60.8mg、0.402mmol) および炭酸カリウム ( $K_2CO_3$ ) (350mg) の混合物を65°Cで4時間攪拌し続けた。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび水に分配した。有機相を硫酸ナトリウム ( $Na_2SO_4$ ) で乾燥し、濾過、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製すると標題化合物が得られた (72mg)。

10

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  8.35 (m, 1H); 8.15 (br. s, 1H); 7.30 (br. s, 4H); 7.00 (m, 2H); 6.91 (m, 1H); 4.04-3.86 (m, 4H); 3.74 (t,  $J = 11.1$  Hz, 1H); 3.52 (br. s, 2H); 2.96 (br. d,  $J = 8.4$  Hz, 2H); 2.84 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H); 2.77 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H); 2.45-2.23 (m, 3H); 2.18 (s, 3H); 2.08 (br. s, 2H); 1.80 (br. s, 2H); 1.64 (br. s, 2H)。

APCI-MS:  $m/z$  458 ( $MH^+$ )。

【0059】

実施例1の記載と同様の方法により、実施例2ないし31の化合物を製造した。

実施例 2

1-[3-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)フェニル]-1-エタノン

20

APCI-MS:  $m/z$  443 ( $MH^+$ )。

【0060】

実施例 3

2-[(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルオキシ)メチル]-4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]モルホリン

APCI-MS:  $m/z$  445 ( $MH^+$ )。

【0061】

実施例 4

4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-[(2-ナフチルオキシ)メチル]モルホリン

30

APCI-MS:  $m/z$  451 ( $MH^+$ )。

【0062】

実施例 5

4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-[(3-メトキシフェノキシ)メチル]モルホリン

APCI-MS:  $m/z$  431 ( $MH^+$ )。

【0063】

実施例 6

3-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)ベンゾニトリル

40

APCI-MS:  $m/z$  426 ( $MH^+$ )。

【0064】

実施例 7

4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-[3,4-ジフルオロフェノキシ)メチル]モルホリン

APCI-MS:  $m/z$  437 ( $MH^+$ )。

【0065】

実施例 8

4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-[(2-エトキシフェノキシ)メチル]モルホリン

50

APCI-MS:  $m/z$  445 ( $MH^+$ ).

【0066】

#### 実施例 9

4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-[(2-クロロフェノキシ)メチル]モルホリン

APCI-MS:  $m/z$  435 ( $MH^+$ ).

【0067】

#### 実施例 10

N-[2-( { (2S)-4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]モルホリニル } メトキシ)フェニル]-アセトアミド

APCI-MS:  $m/z$  458 ( $MH^+$ ).

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.36 (m, 1H); 8.17 (br., s, 1H); 7.27 (m, 4H); 7.00 (m, 2H); 6.92 (m, 1H); 4.05-3.89 (m, 4H); 3.77 (m, 1H); 3.49 (s, 2H); 2.98 (d, J = 11.7 Hz, 1H); 2.81 (m, 2H); 2.48-2.22 (m, 3H); 2.18 (s, 3H); 2.05 (br., s, 2H); 1.81 (br. d, J = 11.4 Hz, 2H); 1.62 (br. m, 2H).

【0068】

#### 実施例 11

N-[2-( { (2R)-4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]モルホリニル } メトキシ)フェニル]-アセトアミド

APCI-MS:  $m/z$  458 ( $MH^+$ ).

【0069】

#### 実施例 12

N-[2 { 4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル } メトキシ)フェニル]-ベンズアミド

(i) N-(2-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド

THF (20mL) に入れた2-アミノフェノール (1.09g, 10.0mmol) およびトリエチルアミン (2.09mL, 15.0mmol) の混合物にTHF (4mL) 中のベンゾイルクロリド (1.16mL, 10.0mmol) を0°Cで5分間かけて滴下した。添加が完了した後、反応混合物を室温で一夜攪拌し続けた。反応混合物を減圧濃縮した。残留物をメタノールに溶解し、水酸化ナトリウム水溶液 (NaOH) (8M, 5mL) を加えた。5分後、氷酢酸の添加により反応混合物のpHを7.0に調節し、減圧濃縮した。反応混合物をジクロロメタン ( $CH_2Cl_2$ ) に溶解し、1M塩酸 (HCl)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( $NaHCO_3$ ) で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム ( $Na_2SO_4$ ) で乾燥し、濾過、濃縮して所望生成物を得た (1.69g)。

$^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  9.80 (s, 1H); 9.58 (s, 1H); 8.00 (m, 2H); 7.70 (m, 1H); 7.60 (m, 1H); 7.58 (m, 3H); 7.08 (m, 1H); 6.90 (m, 1H); 6.84 (m, 1H).

【0070】

(ii) N-[2 { 4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル } メトキシ)フェニル]-ベンズアミド

APCI-MS:  $m/z$  520 ( $MH^+$ ).

【0071】

#### 実施例 13

2-( { 4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル } メトキシ)-N-フェニル-ベンズアミド

APCI-MS:  $m/z$  520 ( $MH^+$ ).

【0072】

#### 実施例 14

2-( { 4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル } メトキシ)-N-メチル-ベンズアミド

(i) 3-ヒドロキシ-N-メチルベンズアミド

3-ヒドロキシ安息香酸 (1.3g, 9.4mmol) およびエタノール性メチルアミン溶液 (33%, 1.5mL, 12.1mmol) の混合物を60°Cで48時間攪拌し、次いで溶媒を減圧で蒸発させ、残留物

10

20

30

40

50

を少量のエタノールに再溶解した。酢酸エチルの添加によりこの溶液から生成物が沈殿した。沈殿を濾取、乾燥して副題化合物を得た (1.3g、91%)。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.32 (m, 1H)、7.29 (d, 1H,  $J = 7.6$ )、7.09 (t, 1H,  $J = 7.6$ )、6.73 (dm, 1H,  $J = 7.6$ )、2.37 (s, 3H)。

【0073】

(ii) 2-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)-N-メチル-ベンズアミド

APCI-MS:  $m/z$  458 ( $\text{MH}^+$ )。

【0074】

実施例 15

10

2-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-[(1-ナフチルオキシ)メチル]モルホリン

APCI-MS:  $m/z$  451 ( $\text{MH}^+$ )。

【0075】

実施例 16

2-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール

APCI-MS:  $m/z$  458 ( $\text{MH}^+$ )。

【0076】

実施例 17

[3-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)-フェニル]- (フェニル)メタノン

20

APCI-MS:  $m/z$  505 ( $\text{MH}^+$ )。

【0077】

実施例 18

4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-( {2-[(E)-1-プロペニル]フェノキシ} -メチル)-モルホリン

APCI-MS:  $m/z$  441 ( $\text{MH}^+$ )。

【0078】

実施例 19

2-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)-N-シクロプロピル-ベンズアミド

30

(i) N-シクロプロピル-2-ヒドロキシベンズアミド

サリチル酸メチル (4.36g、28.69mmol) およびシクロプロピルアミン (1.64g、28.69mmol) の混合物を 80-100°C で 3 時間加熱した。さらに 0.5 当量のシクロプロピルアミンを加え、反応混合物を一夜 70°C に維持した。反応混合物をトルエンと共に蒸発させ残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製すると副題化合物が得られた (2.71g)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  12.36 (s, 1H); 7.40 (m, 1H); 7.31 (m, 1H); 7.00 (dd,  $J = 0.9$  Hz, 8.4 Hz, 1H); 6.83 (m, 1H); 6.53 (br.s, 1H); 2.89 (m, 1H); 0.93 (m, 2H); 0.67 (m, 2H)。

【0079】

40

(ii) 2-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)-N-シクロプロピル-ベンズアミド

APCI-MS:  $m/z$  484 ( $\text{MH}^+$ )。

【0080】

実施例 20

4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-[(2-ヨードフェノキシ)メチル]モルホリン

APCI-MS:  $m/z$  527 ( $\text{MH}^+$ )。

【0081】

実施例 21

4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-[(4-クロロ-2-イソプロピル-5-メチルフェ

50

ノキシ)-メチル]モルホリン

APCI-MS:  $m/z$  491 ( $MH^+$ )。

【0082】

#### 実施例 2 2

4-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)-2-メチル-1,3-ベンズオキサゾール

(i) 2-メチル-1,3-ベンズオキサゾール-4-オール

メタノール (15mL) に入れた 2,6-ジヒドロキシアセトフェノン (1.43g、9.4mmol)、塩酸ヒドロキシルアミン (940mg、13.6mmol)、水酸化カリウム (KOH) (1.15g、20.6mmol)、および水 (10mL) の溶液を窒素雰囲気下に還流温度で18時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルと水に分配した。有機層を1H塩酸 (HCl) で抽出し、硫酸ナトリウム ( $Na_2SO_4$ ) で乾燥し、濾過、濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製すると副題化合物が得られた (673 mg)。

APCI-MS:  $m/z$  150 ( $MH^+$ )。

$^1H$ -NMR (アセトン- $d_6$  400 MHz):  $\delta$  9.55 (br.s, 1H); 7.36 (m, 1H); 7.02 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H); 6.68 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H); 2.60 (s, 3H)。

【0083】

(ii) 4-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)-2-メチル-1,3-ベンズオキサゾール

APCI-MS:  $m/z$  456 ( $MH^+$ )。

【0084】

#### 実施例 2 3

4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]モルホリン

APCI-MS:  $m/z$  469 ( $MH^+$ )。

【0085】

#### 実施例 2 4

N-[2-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)フェニル]ウレア

APCI-MS:  $m/z$  459 ( $MH^+$ )。

【0086】

#### 実施例 2 5

N-[2-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)フェニル]-N'-エチルウレア

(i) N-エチル-N'-(2-ヒドロキシフェニル)ウレア

ジクロロメタン (15mL) に入れた 1-イソシアナート-2-メトキシベンゼン (0.32g、2.15mmol) およびエチルアミン (1mL) の溶液を室温で2日間攪拌した。次いで揮発成分を減圧除去した。残留物をジクロロメタン (15mL) に再溶解し、窒素雰囲気下で三臭化硼素 ( $BBr_3$ ) (ジクロロメタン ( $CH_2Cl_2$ ) 中 1M、6.5ml、6.5mmol) をシリンジで滴下した。1時間攪拌した後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水で3回洗浄した。生成物を HPLC (Kroma silカラム; 溶離液: アセトニトリル + 0.1% トリフルオロ酢酸 (TFA)/水 + 0.1% TFA) で精製して副題化合物を得た (167mg)。

APCI-MS:  $m/z$  181 ( $MH^+$ )。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  7.90 (br. s, 1H)、7.82 (dd, 1H,  $J$  = 10.0,  $J$  = 2.4), 6.6 6.9 (m, 3H)、3.01 (quart, 2H,  $^3J$  = 9.6) 1.05 (t, 3H,  $^3J$  = 9.6)。

【0087】

(ii) N-[2-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)フェニル]-N'-エチルウレア

APCI-MS:  $m/z$  487( $MH^+$ )。

【0088】

10

20

30

40

50

実施例 2 6

N'-[2-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)フェニル]-N,N-ジメチルウレア

(i) N'-(2-ヒドロキシフェニル)-N,N-ジメチルウレア

N-エチル-N'-(2-ヒドロキシフェニル)ウレアについて実施例25に記載した方法を使用して、1-イソシアナート-2-メトキシベンゼンおよびジメチルアミン (THF中2M溶液) から副題化合物を製造した。収率54%。

APCI-MS: m/z 181 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.78 (br. s, 1H)、7.49 (dd, 1H, J = 10.4, J = 2.4), 6.7 7.0 (m, 3H)、2.97 (s, 6H)。

10

**【0089】**

(ii) N'-[2-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)フェニル]-N,N-ジメチルウレア

APCI-MS: m/z 487 (MH<sup>+</sup>)。

**【0090】**実施例 2 7

8-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリン

(i) 3-クロロ-N-(2-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド

アセトン (20mL) に入れた2-アミノフェノール (2.18g、20mmol) の攪拌溶液に3-クロロプロピオニルクロリド (1.28g、0.87mL、10mmol) のアセトン (20 mL) 溶液を滴下した。添加が完了した後、反応混合物を室温で0.5時間攪拌し、次いで水 (50mL) で希釈した。アセトンを減圧除去し、生成した沈殿を濾取し、水洗、乾燥すると副題化合物が得られた (1.53g、77%)。

20

APCI-MS: m/z 200 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.75 (s, 1H)、9.37 (s, 1H)、7.77 (d, 1H)、6.7 7.0 (m, 3H)、3.86 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.2)、2.92 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.0)。

**【0091】**

(ii) 8-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン

3-クロロ-N-(2-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド (0.25g、1.25mmol) および塩化アルミニウム (AlCl<sub>3</sub>) (0.5g) の混合物を攪拌しながら130-135℃で5時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を水 (3ml) で反応停止させ、酢酸エチル (3 x 5ml) で抽出した。溶媒の蒸発および残留物の酢酸エチル/ヘプタン (1:1) によるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより副題化合物の無色結晶を得た (95mg、46.5%)。

30

APCI-MS: m/z 164 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.64 (s, 1H)、8.76 (s, 1H)、6.6 6.8 (m, 3H)、2.83 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.2)、2.43 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.2)。

**【0092】**

(iii) 8-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリン

40

APCI-MS: m/z 470 (MH<sup>+</sup>)。

**【0093】**実施例 2 8

N-ベンジル-2-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)アニリン

(i) 2-(ベンジルアミノ)フェノール

2-アミノフェノール (3.0g、27.5mmol)、炭酸カリウム (6.0g、43.4mmol) およびDMF (25 mL) の攪拌混合物に1-(ブromoメチル)ベンゼン (3.75mL、31.3mmol) を加えた。混合物を一夜60℃で攪拌した。調製用HPLC (Kromasil C<sub>18</sub>; 溶離液: アセトニトリル + 0.1% TFA/水 + 0.1% TFA) で精製すると副題化合物が得られた (1.82g、33%)。

50

APCI-MS:  $m/z$  200 ( $MH^+$ ).

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  7.27.4 (m, 5H)、6.66.9 (m, 4H)、4.37 (s, 2H)。

【0094】

(ii) N-ベンジル-2-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)アニリン

APCI-MS:  $m/z$  506 ( $MH^+$ ).

【0095】

#### 実施例 29

4-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)-2-メチル-1,3-ベンズオキサゾール

10

(i) N-(2,6-ジヒドロキシフェニル)アセトアミド

メタノール (100mL) に入れた2-ニトロ-1,3-ベンゼンジオール (1.55g、10mmol)、無水酢酸 (1.59g、1.47mL、15mmol) および炭素上10%パラジウム (0.3g) の混合物を大気圧中水素雰囲気下に2時間攪拌した。触媒をセライトで濾過し、溶媒を減圧蒸発させた。油性残留物をジクロロメタンで処理して無色結晶を得、これを濾取し乾燥すると副題化合物が得られた (1.09g、65%)。

APCI-MS:  $m/z$  168 ( $MH^+$ ).

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  9.34 (br. s, 1H)、6.87 (t, 1H,  $J = 8.0$ )、6.34 (d, 2H,  $J = 8.0$ )、2.10 (s, 3H)。

【0096】

20

(ii) 2-メチル-1,3-ベンズオキサゾール-4-オール

N-(2,6-ジヒドロキシフェニル)アセトアミドを200°Cで0.5時間加熱した。室温に冷却した後、生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン、1:1) で精製すると、副題生成物が無色結晶で得られた (0.77g、79%)。

APCI-MS:  $m/z$  150 ( $MH^+$ ).

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  10.15 (br. s, 1H)、7.11 (t, 1H,  $J = 8.0$ )、7.04 (d, 1H,  $J = 8.0$ )、6.70 (d, 1H,  $J = 8.0$ )、2.56 (s, 3H)。

【0097】

(iii) 4-( {4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-モルホリニル} メトキシ)-2-メチル-1,3-ベンズオキサゾール

30

APCI-MS:  $m/z$  456 ( $MH^+$ ).

【0098】

#### 実施例 30

4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2- { [2-(2-メチル)-2H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)フェノキシ]メチル } モルホリン

(i) 2-(2H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)フェノール

乾燥DMF (10mL) に入れた2-シアノフェノール (2.38g、20mmol)、アジドナトリウム (3.9g、60mmol) および塩化アンモニウム (1.39g、26mmol) の攪拌混合物を130°Cで48時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物を水 (100mL) に注ぎ、この溶液を6N塩酸でpH1に酸性化した。生成した沈殿を濾取し、乾燥すると副題化合物が得られた (3.14g、97%)。

40

APCI-MS:  $m/z$  163 ( $MH^+$ ).

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  8.01 (d, 1H,  $J = 10.0$ )、7.25 (t, 1H,  $J = 10.0$ )、7.0 7.2 (m, 2H)。

【0099】

(ii) 2-(2-メチル-2H-1,2,3,4-テトラアゾール-5-イル)フェノール

水 (15mL) に入れた2-(2H-1,2,3,4-テトラアゾール-5-イル)フェノール (0.486g、3mmol)

および水酸化ナトリウム (NaOH) (72mg、3mmol) の攪拌溶液に、テトラブチルアンモニウムクロリド (83mg、0.3mmol) の溶液を加えた。混合物を5分間攪拌し、次いでヨウ化メチル (0.425g、0.187mL、3mmol) を加え、混合物を6日間攪拌した。次に有機層を分離し、水洗し (2 x 15mL)、乾燥した。溶媒の蒸発およびシリカゲルフラッシュクロマトグラ

50

フィー（酢酸エチル/ヘプタン、1 : 1）により副題化合物を得た（0.257g、49%）。

APCI-MS:  $m/z$  177 ( $MH^+$ )。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.69 (s, 1H)、8.04 (dd, 1H,  $J = 7.9$ ,  $J = 1.7$ )、7.38 (dt, 1H,  $J = 7.3$ ,  $J = 1.7$ )、7.09 (dd, 1H,  $J = 8.4$ ,  $J = 0.9$ )、7.00 (dt, 1H,  $J = 7.5$ ,  $J = 1.0$ )、4.45 (s, 3H)。

#### 【0100】

(iii) 4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-{[2-(2-メチル)-2H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル]フェノキシ}メチル} モルホリン

APCI-MS:  $m/z$  483 ( $MH^+$ )。

#### 【0101】

### 実施例 31

4-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジニル]-2-[(3,5-ジフルオロフェニル)メチル]モルホリン

APCI-MS:  $m/z$  437 ( $MH^+$ )。

#### 【0102】

### THP-1走化性検定

#### 序論

この検定は、ヒト単球セルラインTHP-1においてMIP-1 $\alpha$ ケモカインの誘起する走化性反応を測定した。実施例に記載の化合物を、標準濃度のMIP-1 $\alpha$ ケモカインに対する走化性反応を抑制する能力によって評価した。

#### 【0103】

#### 方法

#### THP-1細胞の培養

細胞を凍結アリコートから37°Cで速やかに融解し、Glutamaxおよび10%熱不活性化牛胎児血清を添加し抗生物質を含まないRPMI-1640培地（RPMI+10%HIFCS）5mlを入れた25cmフラスコに再懸濁した。3日目に培地を廃棄し、新鮮な培地に交換した。

#### 【0104】

10%熱不活性化牛胎児血清およびグルタマックスを添加し抗生物質を含まないRPMI-1640培地でTHP-1細胞を常法により培養する。細胞の最適な増殖には、それらが3日毎に継代され、最小継代培養密度が $4 \times 10^5$ 細胞/mlである事を要する。

#### 【0105】

### 走化性検定

細胞をフラスコから取り出し、RPMI+10%HIFCS+グルタマックス中で遠心分離することにより洗浄した。次いでこの細胞を新鮮な培地（RPMI+10%HIFCS+グルタマックス）に $2 \times 10^7$ 細胞/mlで再懸濁し、ここにカルセイン-AM（保存溶液5 $\mu$ lを1mlとし、最終濃度 $5 \times 10^{-6}$ Mとする）を加えた。穏やかに混合した後、細胞を37°CのCO<sub>2</sub>インキュベーター中で30分間インキュベートした。次にこの細胞を培地で50mlに希釈し、400xgで遠心分離することにより2回洗浄した。次いで標識した細胞を $1 \times 10^7$ 細胞/mlの細胞濃度で再懸濁し、同体積のMIP-1 $\alpha$ アンタゴニスト（ $10^{-10}$ Mないし $10^{-6}$ M最終濃度）と共に加湿CO<sub>2</sub>インキュベーター中37°Cで30分間インキュベートした。

#### 【0106】

8 $\mu$ mフィルターを用いるNeuroprobe 96ウェル走化性プレート（cat no.101-8）を使用して走化性を実施した。様々な濃度のアンタゴニストまたは媒質を添加した化学誘引物質30 $\mu$ lを、プレート下部ウェル3個ずつに入れた。次いでフィルターを注意深く上部に取り付け、対応濃度のアンタゴニストまたは媒質と共にプレインキュベートした細胞25 $\mu$ lを、このフィルターの表面に加えた。次にこのプレートを、加湿CO<sub>2</sub>インキュベーター中37°Cで2時間インキュベートした。表面に残存している細胞を吸着によって取り除き、プレート全体を2000rpmで10分間遠心した。次いでフィルターをはずし、下部ウェルに移動した細胞を、細胞に結合したカルセイン-AMの蛍光によって定量した。次に、試薬ブランクを差し引いた後、細胞の移動を蛍光単位で表し、その蛍光の値を既知数の標識細胞の蛍光

10

20

30

40

50

値と比較することにより、数値を移動%に標準化した。アンタゴニストの有効性を、移動した細胞の数を媒質と比較した時の阻害%として算出した。

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
6 March 2003 (06.03.2003)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 03/018576 A1(51) International Patent Classification: C07D 413/04,  
413/14, A61K 31/5377, A61P 11/00, 19/00, 31/00, 37/00SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number: PCT/SI02/01487

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,  
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LI, MC, NL, PT, SE, SK,  
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) International Filing Date: 21 August 2002 (21.08.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 0120461.9 22 August 2001 (22.08.2001) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-  
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

## Declarations under Rule 4.17:

as to applicant's entitlement to apply for and be granted  
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations: AF,  
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI,  
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,  
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PI, PL, PT, RO, RU, SD,  
SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ,  
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW. ARIPO patent (GH, GM, KE, LS,  
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent  
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IT, LI, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF,  
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,  
TD, TG).

— of inventorship (Rule 4.17(vi)) for US only

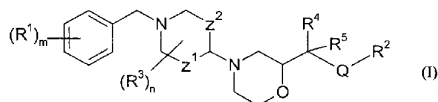
(72) Inventors: and  
(75) Inventors/Applicants (for US only): GUSTAFSSON,  
Jörgen [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87  
Lund (SE); HOSSAIN, Nafizal [IN/IN]; AstraZeneca R  
& D Lund, S-221 87 Lund (SE); NILSSON, Stenabritt  
[SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE).(74) Agent: ASTRAZENECA AB, Global Intellectual Prop-  
erty, S-151 85 Södertälje (SE).(81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, OM, PI, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,

## Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/018576 A1

(54) Title: N-((PIPERIDINYL)-MORPHOLINYL)-DERIVATIVES AS MODULATORS OF CHYMOKINE RECEPTOR ACTIV-  
ITY(57) Abstract: The invention  
provides compounds of general  
formula (I), in which m, n, Z<sup>1</sup>,  
Z<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are  
as defined in the specification;  
processes for their preparation;  
pharmaceutical compositions  
containing them; and their use in  
therapy.

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

New piperidiny1-morpholiny1 derivatives as modulators of chemokine receptor activity

The present invention relates to novel compounds, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy.

5

Chemokines play an important role in immune and inflammatory responses in various diseases and disorders, including asthma and allergic diseases, as well as autoimmune pathologies such as rheumatoid arthritis and atherosclerosis. These small secreted molecules are a growing superfamily of 8-14 kDa proteins characterised by a conserved  
10 four cysteine motif. The chemokine superfamily can be divided into two main groups exhibiting characteristic structural motifs, the Cys-X-Cys (C-X-C) and Cys-Cys (C-C) families. These are distinguished on the basis of a single amino acid insertion between the NH-proximal pair of cysteine residues and sequence similarity.

15

The C-X-C chemokines include several potent chemoattractants and activators of neutrophils such as interleukin-8 (IL-8) and neutrophil-activating peptide 2 (NAP-2).

20

The C-C chemokines include potent chemoattractants of monocytes and lymphocytes but not neutrophils such as human monocyte chemotactic proteins 1-3 (MCP-1, MCP-2 and MCP-3), RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted), eotaxin and the macrophage inflammatory proteins 1 $\alpha$  and 1 $\beta$  (MIP-1 $\alpha$  and MIP-1 $\beta$ ).

25

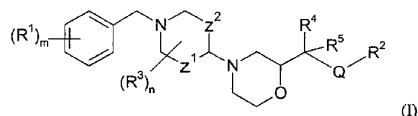
Studies have demonstrated that the actions of the chemokines are mediated by subfamilies of G protein-coupled receptors, among which are the receptors designated CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3 and CXCR4. These receptors represent good targets for drug  
development since agents which modulate these receptors would be useful in the treatment of disorders and diseases such as those previously mentioned.

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

2

In accordance with the present invention, there is therefore provided a compound of general formula



5 wherein

m is 0, 1, 2 or 3;

each R¹ independently represents halogen, cyano, nitro, carboxyl, hydroxyl,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkyl,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkoxy, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylthio,

10 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylcarbonylamino, sulphonamido (-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>),

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylsulphonyl, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>10</sup>C(O)-(NH)<sub>p</sub>R<sup>11</sup>, phenyl, or

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optionally substituted by at least one substituent selected from carboxyl and

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy carbonyl;

Z<sup>1</sup> represents a bond or a group (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> where q is 1 or 2;

15 Z<sup>2</sup> represents a bond or a group CH<sub>2</sub>, with the proviso that Z<sup>1</sup> and Z<sup>2</sup> do not both

simultaneously represent a bond;

Q represents an oxygen or sulphur atom or a group CH<sub>2</sub> or NH;

R<sup>2</sup> represents an unsaturated 5- to 10-membered ring system which may comprise at least one ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur, the ring system

20 being optionally substituted by at least one substituent selected from halogen, cyano, oxo,

nitro, carboxyl, hydroxyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkoxy, -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylcarbonyl, phenylcarbonyl,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylcarbonylamino, sulphonamido (-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylsulphonyl,

25 -C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, phenyl, methyltetrazolyl,

-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHC(O)NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -OC(O)NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, -OCH<sub>2</sub>C(O)NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>,

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

3

$-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{22}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{23}$ , and  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl itself optionally substituted by at least one substituent selected from carboxyl and  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkoxycarbonyl;

$n$  is 0, 1 or 2;

each  $\text{R}^3$  independently represents a  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkoxycarbonyl,  $-\text{CH}_2\text{OH}$  or

5 carboxyl group;

$\text{R}^4$  and  $\text{R}^5$  each independently represent a hydrogen atom or a  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl group;

$\text{R}^6$  and  $\text{R}^7$  each independently represent a hydrogen atom or a  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl group, or

$\text{R}^6$  and  $\text{R}^7$  together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered saturated heterocycle;

10  $\text{R}^8$  and  $\text{R}^9$  each independently represent a hydrogen atom or a  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl group optionally substituted by at least one  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkoxycarbonyl;

$p$  is 0 or 1;

$\text{R}^{10}$  represents a hydrogen atom or a  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl group;

$\text{R}^{11}$  represents a hydrogen atom, or a  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl group optionally substituted by at

15 least one substituent selected from carboxyl,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkoxy and  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkoxycarbonyl;

$\text{R}^{12}$  and  $\text{R}^{13}$  each independently represent a hydrogen atom, a phenyl group, or a  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl group optionally substituted by at least one substituent selected from carboxyl and  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkoxycarbonyl, or  $\text{R}^{12}$  and  $\text{R}^{13}$  together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered saturated heterocycle;

20  $\text{R}^{14}$  and  $\text{R}^{15}$  each independently represent a hydrogen atom, a phenyl group, a  $\text{C}_3\text{-C}_6$  cycloalkyl group, or a  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl group optionally substituted by at least one substituent selected from carboxyl and  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkoxycarbonyl, or  $\text{R}^{14}$  and  $\text{R}^{15}$  together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered saturated heterocycle;

25  $\text{R}^{16}$  and  $\text{R}^{17}$  each independently represent a hydrogen atom, or a  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl group optionally substituted by at least one substituent selected from carboxyl and  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkoxycarbonyl, or  $\text{R}^{16}$  and  $\text{R}^{17}$  together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered saturated heterocycle;

$\text{R}^{18}$  and  $\text{R}^{19}$  each independently represent a hydrogen atom, or a  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl group

30 optionally substituted by at least one substituent selected from carboxyl and

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

4

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy carbonyl, or R<sup>18</sup> and R<sup>19</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered saturated heterocycle;

R<sup>20</sup> and R<sup>21</sup> each independently represent a hydrogen atom, or a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl group optionally substituted by at least one substituent selected from carboxyl and

5 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy carbonyl, or R<sup>20</sup> and R<sup>21</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered saturated heterocycle;

R<sup>22</sup> represents a hydrogen atom, or a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl group optionally substituted by at least one substituent selected from carboxyl and C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy carbonyl;

R<sup>23</sup> represents a group C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl, adamantyl, 10 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkenyl, phenyl or a saturated or unsaturated 5- to 10-membered heterocyclic ring system comprising at least one ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur, each group being optionally substituted by at least one substituent selected from nitro, hydroxyl, oxo, halogen, carboxyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy carbonyl, phenyl and -NHC(O)-R<sup>24</sup>; and

15 R<sup>24</sup> represents a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, amino (-NH<sub>2</sub>) or phenyl group;

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

In the context of the present specification, an alkyl substituent group or an alkyl moiety in a substituent group may be linear or branched. A haloalkyl or haloalkoxy substituent

20 group will comprise at least one halogen atom, e.g. one, two, three or four halogen atoms. When R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup>, or R<sup>12</sup> and R<sup>13</sup>, or R<sup>14</sup> and R<sup>15</sup>, or R<sup>16</sup> and R<sup>17</sup>, or R<sup>18</sup> and R<sup>19</sup>, or R<sup>20</sup> and R<sup>21</sup> represent a saturated heterocycle, it should be understood that the only heteroatom present is the nitrogen atom to which R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup>, or R<sup>12</sup> and R<sup>13</sup>, or R<sup>14</sup> and R<sup>15</sup>, or R<sup>16</sup> and R<sup>17</sup>, or R<sup>18</sup> and R<sup>19</sup>, or R<sup>20</sup> and R<sup>21</sup> are attached. In the definition of R<sup>23</sup>, it should 25 be noted that the saturated or unsaturated 5- to 10-membered heterocyclic ring system may have alicyclic or aromatic properties.

In one embodiment, the integer m is 1 or 2.

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

5

Each  $R^1$  independently represents halogen (e.g. chlorine, fluorine, bromine or iodine), cyano, nitro, carboxyl, hydroxyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl (cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkoxy (e.g. methoxy, ethoxy, n-propoxy or n-butoxy), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkoxycarbonyl (e.g. methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalkyl (e.g. trifluoromethyl), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalkoxy (e.g. trifluoromethoxy), -NR<sup>6,7</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkylamino (e.g. cyclopropylamino, cyclobutylamino, cyclopentylamino or cyclohexylamino), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkylthio (e.g. methylthio or ethylthio), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkylcarbonyl (e.g. methylcarbonyl, ethylcarbonyl, n-propylcarbonyl, isopropylcarbonyl, n-butylcarbonyl, n-pentylcarbonyl or n-hexylcarbonyl), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkylcarbonylamino (e.g. methylcarbonylamino or ethylcarbonylamino), sulphonamido, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkylsulphonyl (e.g. methylsulphonyl, ethylsulphonyl, n-propylsulphonyl, isopropylsulphonyl, n-butylsulphonyl, n-pentylsulphonyl or n-hexylsulphonyl), -C(O)NR<sup>8,9</sup>, -NR<sup>10</sup>C(O)-(NH)<sub>p</sub>R<sup>11</sup>, phenyl, or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkyl (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl or n-hexyl) optionally substituted by at least one substituent (e.g. one or two substituents independently) selected from carboxyl and C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkoxycarbonyl (e.g. methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl).

In an embodiment of the invention, each  $R^1$  independently represents halogen (particularly chlorine or fluorine), cyano, nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy (particularly methoxy), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylcarbonyl (particularly methylcarbonyl) or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylcarbonylamino (particularly methylcarbonylamino). In another embodiment, each  $R^1$  represents a halogen atom.

Q preferably represents an oxygen atom.

$R^2$  represents an unsaturated 5- to 10-membered ring system which may comprise at least one ring heteroatom (e.g. one, two or three ring heteroatoms independently) selected from

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

6

nitrogen, oxygen and sulphur, the ring system being optionally substituted by at least one substituent (e.g. one, two, three or four substituents independently) selected from halogen (e.g. chlorine, fluorine, bromine or iodine), cyano, oxo, nitro, carboxyl, hydroxyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl (e.g. ethenyl or 2-propenyl), C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl (cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkoxy (e.g. methoxy, ethoxy, n-propoxy or n-butoxy), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkoxycarbonyl (e.g. methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalkyl (e.g. trifluoromethyl), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalkoxy (e.g. trifluoromethoxy), -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkylamino (e.g. cyclopropylamino, cyclobutylamino, cyclopentylamino or cyclohexylamino), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkylthio (e.g. methylthio or ethylthio), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkylcarbonyl (e.g. methylcarbonyl, ethylcarbonyl, n-propylcarbonyl, isopropylcarbonyl, n-butylcarbonyl, n-pentylcarbonyl or n-hexylcarbonyl), phenylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkylcarbonylamino (e.g. methylcarbonylamino or ethylcarbonylamino), sulphonamido, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkylsulphonyl (e.g. methylsulphonyl, ethylsulphonyl, n-propylsulphonyl, isopropylsulphonyl, n-butylsulphonyl, n-pentylsulphonyl or n-hexylsulphonyl), -C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxycarbonylC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxycarbonylC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl (e.g. methoxycarbonylmethyl or methoxycarbonylethyl), phenyl, methyltetrazolyl, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHC(O)NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -OC(O)NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, -OCH<sub>2</sub>C(O)NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, -NHC(O)OR<sup>22</sup>, -NHC(O)R<sup>23</sup>, and C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkyl (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl or n-hexyl) itself optionally substituted by at least one (e.g. one or two substituents independently) selected from carboxyl and C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkoxycarbonyl (e.g. methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl).

The unsaturated 5- to 10-membered ring system in R<sup>2</sup> may be monocyclic or polycyclic (fused or otherwise), e.g. bicyclic, examples of which include phenyl, naphthyl, 1,3-benzodioxolyl, pyrazolyl, thienyl, oxazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyridopyrrolyl, benzimidazolyl, indazolyl, benzothiazolyl, quinolinyl, tetrahydroquinolinyl (e.g. 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl), thiazolyl and benzotriazolyl. For example, the unsaturated 5- to

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

7

10-membered ring system in  $R^2$  may be selected from the group consisting of phenyl, 1,3-benzodioxolyl, naphthyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl and tetrahydroquinolyl. Alternatively, the ring system in  $R^2$  is monocyclic and 5- or 6-membered, especially phenyl.

5 In one embodiment, the unsaturated 5- to 10-membered ring system in  $R^2$  is optionally substituted by at least one substituent selected from halogen, cyano, oxo,  $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $C_2$ - $C_6$  alkenyl,  $C_1$ - $C_6$  alkoxy,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $C_1$ - $C_6$  alkylcarbonyl, phenylcarbonyl, methyltetrazolyl,  $-C(O)NR^{14}R^{15}$ ,  $-NHC(O)NR^{16}R^{17}$  and  $-NHC(O)R^{23}$ .

10 Each  $R^3$  independently represents a  $C_1$ - $C_6$ , preferably  $C_1$ - $C_4$ , alkyl (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl or n-hexyl),  $C_1$ - $C_6$ , preferably  $C_1$ - $C_4$ , alkoxy (e.g. methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl),  $-CH_2OH$  or carboxyl group. In one embodiment, each  $R^3$  independently represents a methyl, methoxycarbonyl, 15 ethoxycarbonyl,  $-CH_2OH$  or carboxyl group.

$R^4$  and  $R^5$  each independently represent a hydrogen atom or a  $C_1$ - $C_6$ , preferably  $C_1$ - $C_4$ , alkyl (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl or n-hexyl) group.

20  $R^6$  and  $R^7$  each independently represent a hydrogen atom or a  $C_1$ - $C_6$ , preferably  $C_1$ - $C_4$ , alkyl group (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl or n-hexyl), or  $R^6$  and  $R^7$  together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered saturated heterocycle (such as pyrrolidinyl or 25 piperidinyl).

$R^8$  and  $R^9$  each independently represent a hydrogen atom or a  $C_1$ - $C_6$ , preferably  $C_1$ - $C_4$ , alkyl group (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl or n-hexyl) optionally substituted by at least one (e.g. one or two)  $C_1$ - $C_6$ , 30 preferably  $C_1$ - $C_4$ , alkoxy group.

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

8

R<sup>10</sup> represents a hydrogen atom or a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkyl group (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl or n-hexyl).

5 R<sup>11</sup> represents a hydrogen atom, or a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkyl group (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl or n-hexyl) optionally substituted by at least one substituent (e.g. one or two substituents independently) selected from carboxyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkoxy and C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkoxycarbonyl.

10 R<sup>12</sup> and R<sup>13</sup> each independently represent a hydrogen atom, a phenyl group, or a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkyl group (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl or n-hexyl) optionally substituted by at least one substituent (e.g. one or two substituents independently) selected from carboxyl and C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably  
15 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkoxycarbonyl (e.g. methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl), or R<sup>12</sup> and R<sup>13</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered saturated heterocycle (such as pyrrolidiny or piperidiny).

R<sup>14</sup> and R<sup>15</sup> each independently represent a hydrogen atom, a phenyl group, a  
20 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl (cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl) group, or a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkyl group (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl or n-hexyl) optionally substituted by at least one substituent (e.g. one or two substituents independently) selected from carboxyl and C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkoxycarbonyl (e.g. methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl), or R<sup>14</sup> and R<sup>15</sup>  
25 together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered saturated heterocycle (such as pyrrolidiny or piperidiny).

R<sup>16</sup> and R<sup>17</sup> each independently represent a hydrogen atom, or a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkyl group (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl,  
30 n-pentyl or n-hexyl) optionally substituted by at least one substituent (e.g. one or two

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

9

substituents independently) selected from carboxyl and C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkoxycarbonyl (e.g. methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl), or R<sup>16</sup> and R<sup>17</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered saturated heterocycle (such as pyrrolidinyl or piperidinyl).

5 R<sup>18</sup> and R<sup>19</sup> each independently represent a hydrogen atom, or a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkyl group (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl or n-hexyl) optionally substituted by at least one substituent (e.g. one or two substituents independently) selected from carboxyl and C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably  
10 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkoxycarbonyl (e.g. methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl), or R<sup>18</sup> and R<sup>19</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered saturated heterocycle (such as pyrrolidinyl or piperidinyl).

R<sup>20</sup> and R<sup>21</sup> each independently represent a hydrogen atom, or a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably  
15 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkyl group (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl or n-hexyl) optionally substituted by at least one substituent (e.g. one or two substituents independently) selected from carboxyl and C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkoxycarbonyl (e.g. methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl), or R<sup>20</sup> and R<sup>21</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered  
20 saturated heterocycle (such as pyrrolidinyl or piperidinyl).

R<sup>22</sup> represents a hydrogen atom, or a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkyl group (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl or n-hexyl) optionally substituted by at least one substituent (e.g. one or two substituents independently) selected  
25 from carboxyl and C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkoxycarbonyl (e.g. methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl).

R<sup>23</sup> represents a group C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alkyl group (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl or n-hexyl), C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, preferably  
30 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl (cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl),

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

10

adamantyl, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkenyl, phenyl or a saturated or unsaturated 5- to 10-membered heterocyclic ring system comprising at least one heteroatom (e.g. one, two, three or four heteroatoms independently) selected from nitrogen, oxygen and sulphur, each group being optionally substituted by at least one substituent (e.g. one, two, three or four substituents independently) selected from nitro, hydroxyl, oxo, halogen (e.g. fluorine, chlorine, bromine or iodine), carboxyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkyl (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl or n-hexyl), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkoxy (e.g. methoxy, ethoxy, n-propoxy or n-butoxy), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkylthio (e.g. methylthio or ethylthio), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkylcarbonyl (e.g. methylcarbonyl, ethylcarbonyl, n-propylcarbonyl, isopropylcarbonyl, n-butylcarbonyl, n-pentylcarbonyl or n-hexylcarbonyl), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkoxycarbonyl (e.g. methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl), phenyl and -NHC(O)-R<sup>24</sup>.

The saturated or unsaturated 5- to 10-membered heterocyclic ring system may be monocyclic or polycyclic (fused or otherwise), e.g. bicyclic, and may comprise up to four heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulphur. Examples of ring systems that may be used include pyrrolidiny, piperidiny, pyrazolyl, thiazolidiny, thienyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, pyrrolyl, furanyl, thiazolyl, indolyl, quinoliny, benzimidazolyl, triazolyl, tetrazolyl and pyridiny.

R<sup>24</sup> represents a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkyl group (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl or n-hexyl), amino or phenyl group.

In an embodiment of the invention,

m is 1;

R<sup>1</sup> represents halogen;

Z<sup>1</sup> represents CH<sub>2</sub>;

Z<sup>2</sup> represents CH<sub>2</sub>;

Q represents an oxygen atom;

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

11

$R^2$  represents an unsaturated 5- to 10-membered ring system comprising from 0 to 2 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur, the ring system being optionally substituted by at least one substituent (e.g. from 1 to 3 substituents) independently selected from halogen, cyano, oxo,  $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $C_2$ - $C_6$  alkenyl,  $C_1$ - $C_6$  alkoxy,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $C_1$ - $C_6$  alkylcarbonyl, phenylcarbonyl,  $-C(O)NR^{14}R^{15}$ , methyltetrazolyl,  $-NHC(O)NR^{16}R^{17}$  and  $-NHC(O)R^{23}$ ;  
 $n$  is 0;  
 $R^4$  and  $R^5$  each represent a hydrogen atom;  
 $R^{12}$  and  $R^{13}$  each independently represent a hydrogen atom or a phenyl group;  
 $R^{14}$  and  $R^{15}$  each independently represent a hydrogen atom, a phenyl group, a  $C_3$ - $C_6$  cycloalkyl group or a  $C_1$ - $C_6$  alkyl group;  
 $R^{16}$  and  $R^{17}$  each independently represent a hydrogen atom or a  $C_1$ - $C_6$  alkyl group;  
and  
 $R^{23}$  represents a  $C_1$ - $C_6$  alkyl group or a phenyl group.

15

Examples of compounds of the invention include:

N-[2-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)-phenyl]acetamide,  
1-[3-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)phenyl]-1-ethanone,  
2-[(1,3-Benzodioxol-5-yloxy)methyl]-4-[1-(4-chlorobenzyl)-4-piperidinyl]morpholine,  
4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-[(2-naphthylloxy)methyl]morpholine,  
4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-[(3-methoxyphenoxy)methyl]morpholine,  
3-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)benzonitrile,  
4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-[3,4-difluorophenoxy)methyl]morpholine,  
4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-[(2-ethoxyphenoxy)methyl]morpholine,  
4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-[(2-chlorophenoxy)methyl]morpholine,  
N-[2-(((2S)-4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]morpholinyl}methoxy)phenyl)-acetamide,

30

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

12

- N-[2-((2R)-4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]morpholinyl)methoxy)phenyl]-acetamide,
- N-[2-{4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)phenyl]-benzamide,
- 2-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)-N-phenylbenzamide,
- 2-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)-N-methylbenzamide,
- 2-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-[(1-naphthylloxy)methyl]morpholine,
- 2-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)-1,3-benzothiazole,
- [3-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)-phenyl]-(phenyl)methanone,
- 4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-({2-[(E)-1-propenyl]phenoxy}-methyl)-morpholine,
- 2-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)-N-cyclopropylbenzamide,
- 4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-[(2-iodophenoxy)methyl]morpholine,
- 4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-[(4-chloro-2-isopropyl-5-methylphenoxy)-methyl]morpholine,
- 4-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)-2-methyl-1,3-benzoxazole,
- 4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-[(2,4-dichlorophenoxy)methyl]morpholine,
- N-[2-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)phenyl]urea,
- N-[2-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)phenyl]-N'-ethylurea,
- N'-[2-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)phenyl]-N,N-dimethylurea,
- 8-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinoline,
- N-Benzyl-2-({4-[1-(4-chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)aniline,

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

13

4-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)-2-methyl-1,3-benzoxazole,

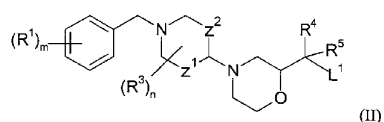
4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-{{2-(2-methyl)-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl}phenoxy}methyl}morpholine,

5 4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-[(3,5-difluorophenyl)methyl]morpholine, and pharmaceutically acceptable salts and solvates of any one thereof.

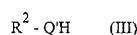
The present invention further provides a process for the preparation of a compound of formula (I) as defined above which comprises

10

(i) when Q represents an oxygen or sulphur atom or a group NH, reacting a compound of general formula



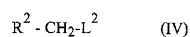
15 wherein  $L^1$  represents a leaving group (e.g. nitrobenzenesulphonate) and m, n,  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  and  $R^5$  are as defined in formula (I), with a compound of general formula



wherein Q' represents an oxygen or sulphur atom or a group NH and  $R^2$  is as defined in formula (I); or

20

(ii) when Q represents a group  $CH_2$ , reacting a compound of general formula



25 wherein  $L^2$  represents a halogen atom and  $R^2$  is as defined in formula (I), with an alkali metal (e.g. lithium or sodium), followed by reaction with a compound of formula (II) as defined in (i) above;

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

and optionally after (i) or (ii) forming a pharmaceutically acceptable salt or solvate of the compound of formula (I) obtained.

- 5 Compounds of formula (II) in which, for example,  $R^4$  and  $R^5$  both represent hydrogen may conveniently be prepared according to the following reaction scheme:

TFA = trifluoroacetic acid

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

16

Other compounds of formula (II) and compounds of formulae (III) and (IV) are either commercially available, are well known in the literature or may be prepared easily using known techniques.

5 It will be appreciated by those skilled in the art that in the process of the present invention certain functional groups such as hydroxyl or amino groups in the starting reagents or intermediate compounds may need to be protected by protecting groups. Thus, the preparation of the compounds of formula (I) may involve, at an appropriate stage, the removal of one or more protecting groups.

10 The protection and deprotection of functional groups is described in 'Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) and 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2nd edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

15 The compounds of formula (I) above may be converted to a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, preferably an acid addition salt such as a hydrochloride, hydrobromide, phosphate, acetate, fumarate, maleate, tartrate, citrate, oxalate, methanesulphonate or *p*-toluenesulphonate.

20 Compounds of formula (I) are capable of existing in stereoisomeric forms. It will be understood that the invention encompasses the use of all geometric and optical isomers (including atropisomers) of the compounds of formula (I) and mixtures thereof including racemates. The use of tautomers and mixtures thereof also form an aspect of the present invention. Enantiomerically pure forms are particularly desired.

25 The compounds of formula (I) have activity as pharmaceuticals, in particular as modulators of chemokine receptor (especially MIP-1 $\alpha$  chemokine receptor) activity, and may be used in the treatment of autoimmune, inflammatory, proliferative and hyperproliferative

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

17

diseases and immunologically-mediated diseases including rejection of transplanted organs or tissues and Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS).

Examples of these conditions are:

- 5 (1) **(the respiratory tract)** airways diseases including chronic obstructive pulmonary disease (COPD) such as irreversible COPD; asthma, such as bronchial, allergic, intrinsic, extrinsic and dust asthma, particularly chronic or inveterate asthma (e.g. late asthma and airways hyper-responsiveness); bronchitis; acute, allergic, atrophic rhinitis and chronic rhinitis including rhinitis caseosa, hypertrophic rhinitis, rhinitis purulenta, 10 rhinitis sicca and rhinitis medicamentosa; membranous rhinitis including croupous, fibrinous and pseudomembranous rhinitis and scrofulous rhinitis; seasonal rhinitis including rhinitis nervosa (hay fever) and vasomotor rhinitis; sarcoidosis, farmer's lung and related diseases, fibroid lung and idiopathic interstitial pneumonia;
- 15 (2) **(bone and joints)** rheumatoid arthritis, seronegative spondyloarthropathies (including ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and Reiter's disease), Behcet's disease, Sjogren's syndrome and systemic sclerosis;
- (3) **(skin)** psoriasis, atopic dermatitis, contact dermatitis and other eczematous 20 dermatides, seborrhoetic dermatitis, Lichen planus, Pemphigus, bullous Pemphigus, Epidermolysis bullosa, urticaria, angiodermas, vasculitides, erythemas, cutaneous eosinophilias, uveitis, Alopecia areata and vernal conjunctivitis;
- (4) **(gastrointestinal tract)** Coeliac disease, proctitis, eosinophilic gastro-enteritis, 25 mastocytosis, Crohn's disease, ulcerative colitis, food-related allergies which have effects remote from the gut, e.g., migraine, rhinitis and eczema;
- (5) **(other tissues and systemic disease)** multiple sclerosis, atherosclerosis, Acquired 30 Immunodeficiency Syndrome (AIDS), lupus erythematosus, systemic lupus, erythematosus, Hashimoto's thyroiditis, myasthenia gravis, type I diabetes, nephrotic

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

18

syndrome, eosinophilia fascitis, hyper IgE syndrome, lepromatous leprosy, sezary syndrome and idiopathic thrombocytopenia pupura;

(6) (**allograft rejection**) acute and chronic following, for example, transplantation of  
5 kidney, heart, liver, lung, bone marrow, skin and cornea; and chronic graft versus host disease;

(7) cancers, especially non-small cell lung cancer (NSCLC) and squamous sarcoma;

10 (8) diseases in which angiogenesis is associated with raised chemokine levels; and

(9) cystic fibrosis, stroke, re-perfusion injury in the heart, brain, peripheral limbs and sepsis.

15 Thus, the present invention provides a compound of formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined for use in therapy.

In a further aspect, the present invention provides the use of a compound of formula (I), or  
a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined in the  
20 manufacture of a medicament for use in therapy.

In the context of the present specification, the term "therapy" also includes "prophylaxis"  
unless there are specific indications to the contrary. The terms "therapeutic" and  
"therapeutically" should be construed accordingly.

25 The invention also provides a method of treating an inflammatory disease which comprises administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined.

30

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

19

The invention still further provides a method of treating an airways disease which comprises administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined.

5

For the above-mentioned therapeutic uses the dosage administered will, of course, vary with the compound employed, the mode of administration, the treatment desired and the disorder indicated. The daily dosage of the compound of formula (I) may be in the range from 0.001 mg/kg to 30 mg/kg.

10

The compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof may be used on their own but will generally be administered in the form of a pharmaceutical composition in which the formula (I) compound/salt/solvate (active ingredient) is in association with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

15

Depending on the mode of administration, the pharmaceutical composition will preferably comprise from 0.05 to 99 %w (per cent by weight), more preferably from 0.05 to 80 %w, still more preferably from 0.10 to 70 %w, and even more preferably from 0.10 to 50 %w, of active ingredient, all percentages by weight being based on total composition.

20

The present invention also provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined, in association with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

25

The invention further provides a process for the preparation of a pharmaceutical composition of the invention which comprises mixing a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined, with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

30

The pharmaceutical compositions may be administered topically (e.g. to the skin or to the lung and/or airways) in the form, e.g., of creams, solutions, suspensions, heptafluoroalkane

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

20

aerosols and dry powder formulations; or systemically, e.g. by oral administration in the form of tablets, capsules, syrups, powders or granules; or by parenteral administration in the form of solutions or suspensions; or by subcutaneous administration; or by rectal administration in the form of suppositories; or transdermally.

5

The invention will now be further explained by reference to the following illustrative examples, in which <sup>1</sup>H NMR spectra were recorded on Varian Unity Inova 400. The central solvent peak of chloroform-*d* ( $\delta_H$  7.27 ppm) were used as internal standard. Low resolution mass spectra and accurate mass determination were recorded on a Hewlett-

10 Packard 1100 LC-MS system equipped with APCI /ESI ionisation chambers.

All solvents and commercial reagents were laboratory grade and used as received.

The nomenclature used for the compounds was generated with ACD/IUPAC Name Pro.

#### Example 1

15 N-[2-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)-phenyl]acetamide

##### (i) 4-(*tert*-Butyl) 2-methyl 2,4-morpholinedicarboxylate

Methyl iodide (9.38 ml, 150 mmol) was added to a suspension of 4-(*tert*-butoxycarbonyl)-

20 2-morpholinecarboxylic acid (14.5 g, 62.6 mmol) and dry potassium carbonate (17.3 g, 125 mmol) in dry dimethylformamide (DMF) (360 ml). The mixture was stirred over night, filtered through Celite and concentrated. The residue was partitioned between dichloromethane and water. The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated to give 22 g of crude product.

25

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4.07 (2H, dd), 3.99 (1H, 2m), 3.77 (3H, s), 3.73 (1H, m), 3.55 (1H, m), 3.07 (2H, m), 1.45 (9H, s).

##### (ii) *tert*-Butyl 2-(hydroxymethyl)-4-morpholinecarboxylate

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

21

The crude product from step (i) (62.6 mmol) was dissolved in dry tetrahydrofuran (THF) (100 ml) and added dropwise at 0°C to a suspension of lithium borohydride (2.50 g, 115 mmol) in dry THF (100 ml). The mixture was allowed to attain room temperature over night. Water (10 ml) was added and after stirring for 1 h the mixture was concentrated.

5 The residue was partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase was washed with 0.5 M hydrochloric acid, saturated sodium hydrogen carbonate and water. Drying over magnesium sulfate and concentration gave the title compound as a crude product (13.3 g).

10 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.88 (3H, m), 3.46-3.72 (4H, m), 2.93 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.09 (1H, m), 1.46 (9H, s).

(iii) 2-Morpholinylmethyl 2,2,2 trifluoroacetate (trifluoroacetic acid salt)

*Tert*-butyl 2-(hydroxymethyl)-4-morpholinecarboxylate, obtained from step (ii) (5.13 g, 23.61 mmol) was treated with trifluoroacetic acid (20 mL) in dichloromethane (50 mL) at 15 room temperature for 3 h. The volatiles were removed in vacuo to give subtitled compound (yield 7.6 g).

20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 9.25 (br., s, 2H); 3.86 (dd, J = 3.3, 12.6 Hz, 1H); 3.62 (m, 2H); 3.39 (m, 2H); 3.19 (m, 2H); 2.96 (t, J = 11.2 Hz, 1H); 2.76 (t, J = 11.2 Hz, 1H).

(iv) 1, 4-Piperidinone trifluoroacetate

To a solution of *tert*-butyl 4-oxo-1-piperidinecarboxylate (797 mg, 4.0 mmol) in dichloromethane (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (10 mL) was added trifluoroacetic acid (5 mL) and the reaction 25 mixture was kept at room temperature for 90 min. The volatiles were removed in vacuo to give subtitled compound (853 mg) which was directly used in the next step.

(v) 1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinone

To a solution of 4-piperidine trifluoroacetate obtained from step (iv) (853 mg, 4.0 mmol) in 30 DMF was added triethylamine (2.66 mL, 19.2 mmol), followed by 4-chlorobenzyl chloride

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

22

(753 mg, 4.8 mmol) and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The volatiles were removed in vacuo, residue was dissolved in ethylacetate, washed with water (H<sub>2</sub>O), organic layer was dried over sodium sulphate (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel flash chromatography to give the  
5 subtitled compound (350 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.37 (s, 4H); 3.6 (s, 2H); 2.78 (s, 4H); 2.42 (s, 4H).

**(vi) {4-[1-(4-Chlorophenyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methanol**

10 To a mixture of 1-(4-chlorobenzyl)-4-piperidinone obtained from step (v) (953 mg, 4.26 mmol), 2-morpholinylmethyl 2,2,2 trifluoroacetate (trifluoroacetic acid salt) obtained from step (iii) (700 mg, 2.13 mmol) in methanol (10 mL) was added half portion of sodium triacetoxyborohydride (NaBH(OAc)<sub>3</sub>) (1.80 mg, 8.52 mmol) and the reaction mixture kept on stirring at room temperature for 5 h then another portion of NaBH(OAc)<sub>3</sub> (4.26 mmol)  
15 was added and the reaction mixture kept on stirring at room temperature overnight. The volatiles were removed in vacuo, residue dissolved in chloroform, washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (NaHCO<sub>3</sub>) and water (H<sub>2</sub>O). The organic layer was dried over sodium sulphate (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, concentrated and the residue was purified by silica gel flash chromatography to give the subtitled compound  
20 (125 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7.25 (m, 4H); 3.90 (m, 1H); 3.72-3.50 (m, 4H); 3.41 (s, 2H); 2.94-2.62 (m, 5H); 2.38-2.08 (m, 3H); 1.95 (br. t, J = 10.4 Hz, 2H); 1.78 (br. D, J = 12.4 Hz, 2H); 1.52 (m, 2H).

25 APCI-MS: m/z 325 (MH<sup>+</sup>).

**(vii) {4-[1-(4-Chlorophenyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methyl-3-nitrobenzenesulfonate**

To a solution of {4-[1-(4-chlorophenyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methanol obtained  
30 from step (vi) (125 mg, 0.384 mmol) in dichloromethane (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (2 mL) was added

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

23

triethylamine (0.240 mL, 1.72 mmol) followed by 3-nitrobenzenesulfonyl chloride (127.5 mg, 0.575 mmol) and the reaction mixture kept on stirring at room temperature overnight. The volatiles were removed in vacuo, residue dissolved in chloroform, washed successively with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (NaHCO<sub>3</sub>) and water (H<sub>2</sub>O). The organic layer was dried over sodium sulphate (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, concentrated and the residue was purified by silica gel flash chromatography to give the subtitled compound (163 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.78 (m, 1H); 8.50 (m, 1H); 8.24 (m, 1H); 7.78 (t, J = 8.0 Hz, 1H); 7.24 (m, 4H); 4.18 (d, J = 4.8 Hz, 2H); 3.75 (m, 2H); 3.50 (m, 3H); 2.92 (br, D J = 8.0 Hz, 2H); 2.75 (d, J = 10.8 Hz, 1H); 2.62 (d, J = 11.5 Hz, 1H); 2.32-1.90 (m, 5H) 1.72 (m, 2H); 1.50 (m, 2H).  
APCI-MS: m/z 510 (MH<sup>+</sup>).

(viii) N-[2-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)phenyl]-acetamide

A mixture of {4-[1-(4-chlorophenyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinylmethyl-3-nitrobenzenesulfonate obtained from step (vii) (137 mg, 0.268 mmol), 2-acetamidophenol (60.8 mg, 0.402 mmol) and potassium carbonate (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) (350 mg) in DMF (3 mL) was kept on stirring at 65°C for 4 h. The reaction mixture was cooled down to room temperature and partitioned between ethylacetate and water. The organic layer was dried over sodium sulphate (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel flash chromatography to give the titled compound (72 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8.35 (m, 1H); 8.15 (br. s, 1H); 7.30 (br. s, 4H); 7.00 (m, 2H); 6.91 (m, 1H); 4.04-3.86 (m, 4H); 3.74 (t, J = 11.1 Hz, 1H); 3.52 (br. s, 2H); 2.96 (br. D, J = 8.4 Hz, 2H); 2.84 (d, J = 11.0 Hz, 1H); 2.77 (d, J = 11.4 Hz, 1H); 2.45-2.23 (m, 3H); 2.18 (s, 3H); 2.08 (br. s, 2H); 1.80 (br. s, 2H); 1.64 (br. s, 2H).  
APCI-MS: m/z 458 (MH<sup>+</sup>).

30

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

24

The compounds of Examples 2 to 31 were prepared by processes similar to that described in Example 1.

**Example 2**

5 1-[3-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)phenyl]-1-ethanone

APCI-MS: m/z 443 (MH<sup>+</sup>).

10 **Example 3**

2-[(1,3-Benzodioxol-5-yloxy)methyl]-4-[1-(4-chlorobenzyl)-4-piperidinyl]morpholine

APCI-MS: m/z 445 (MH<sup>+</sup>).

15 **Example 4**

4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-[(2-naphthyloxy)methyl]morpholine

APCI-MS: m/z 451 (MH<sup>+</sup>).

20 **Example 5**

4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-[(3-methoxyphenoxy)methyl]morpholine

APCI-MS: m/z 431 (MH<sup>+</sup>).

25 **Example 6**

3-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)benzonitrile

APCI-MS: m/z 426 (MH<sup>+</sup>).

30 **Example 7**

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

25

4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-[3,4-difluorophenoxy)methyl]morpholine

APCI-MS: m/z 437 (MH<sup>+</sup>).

5 **Example 8**

4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-[(2-ethoxyphenoxy)methyl]morpholine

APCI-MS: m/z 445 (MH<sup>+</sup>).

10 **Example 9**

4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-[(2-chlorophenoxy)methyl]morpholine

APCI-MS: m/z 435 (MH<sup>+</sup>).

15 **Example-10**

N-[2-({(2S)-4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]morpholinyl}methoxy)phenyl]-acetamide

APCI-MS: m/z 458 (MH<sup>+</sup>).

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.36 (m, 1H); 8.17 (br.,s, 1H); 7.27 (m, 4H); 7.00 (m, 2H); 6.92 (m, 1H); 4.05-3.89 (m, 4H); 3.77 (m, 1H); 3.49 (s, 2H); 2.98 (d, J = 11.7 Hz, 1H); 2.81 (m, 2H); 2.48-2.22 (m, 3H); 2.18 (s, 3H); 2.05 (br.,s, 2H); 1.81 (br.d, J = 11.4 Hz, 2H); 1.62 (br.m, 2H).

25 **Example-11**

N-[2-({(2R)-4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]morpholinyl}methoxy)phenyl]-acetamide

APCI-MS: m/z 458 (MH<sup>+</sup>).

30

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

26

**Example-12****N-[2{4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy]phenyl]-benzamide**5 (i) **N-(2-Hydroxyphenyl)benzamide**

To a mixture of 2-aminophenol (1.09 g, 10.0 mmol) and triethylamine (2.09 mL, 15.0 mmol) in THF (20 mL) was added benzoyl chloride (1.16 mL, 10.0 mmol) in THF (4 mL) dropwise over a period of 5 min at 0 °C. After addition was complete the reaction mixture was kept on stirring at room temperature for overnight. The reaction mixture was concentrated at reduced pressure. The residue was taken up in methanol, aqueous sodium hydroxide (NaOH) (8M, 5 mL) was added. After 5 min the pH of the reaction mixture was adjusted to 7.0 by addition of glacial acetic acid and concentrated in vacuo. The reaction mixture was dissolved in dichloromethane (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), washed successively with 1M aqueous hydrochloric acid (HCl), saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (NaHCO<sub>3</sub>). The organic layer was dried over sodium sulphate (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and concentrated to give desired product (1.69 g).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ, 9.80 (s, 1H); 9.58 (s, 1H); 8.00 (m, 2H); 7.70 (m, 1H); 7.60 (m, 1H); 7.58 (m, 3H); 7.08 (m, 1H); 6.90 (m, 1H); 6.84 (m, 1H).

20 (ii) **N-[2{4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy]phenyl]-benzamide**APCI-MS: m/z 520 (MH<sup>+</sup>).25 **Example-13****2-([4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl]methoxy)-N-phenyl-benzamide**30 APCI-MS: m/z 520 (MH<sup>+</sup>).

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

27

**Example-14****2-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)-N-methylbenzamide**

5

**(i) 3-Hydroxy-N-methylbenzamide**

A mixture of 3-hydroxybenzoic acid (1.3 g, 9.4 mmol) and a ethanolic methylamine solution (33 %, 1.5 ml, 12.1 mmol) were stirred at 60 °C for 48 h, then the solvent was evaporated in vacuo, and the residue redissolved in a small volume of ethanol. The product precipitated from the solution by the addition of ethyl acetate. The precipitate was collected by filtration and dried to give the subtitled compound (1.3 g, 91 %).

10

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.32 (m, 1H), 7.29 (d, 1H, *J* = 7.6), 7.09 (t, 1H, *J* = 7.6), 6.73 (dm, 1H, *J* = 7.6), 2.37 (s, 3H).

15

**(ii) 2-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)-N-methylbenzamide**

APCI-MS: *m/z* 458 (MH<sup>+</sup>).

20

**Example-15****2-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-[(1-naphthyl)oxy)methyl]morpholine**

APCI-MS: *m/z* 451 (MH<sup>+</sup>).

25

**Example-16****2-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)-1,3-benzothiazole**

APCI-MS: *m/z* 458 (MH<sup>+</sup>).

30

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

28

**Example-17**

**[3-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)-phenyl]-  
(phenyl)methanone**

5 APCI-MS: m/z 505 (MH<sup>+</sup>).

**Example-18**

**4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-({2-[(E)-1-propenyl]phenoxy}-methyl)-  
morpholine**

10

APCI-MS: m/z 441 (MH<sup>+</sup>).

**Example-19**

**2-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)-N-cyclopropyl-  
benzamide**

15

**(i) N-Cyclopropyl-2-hydroxybenzamide**

A mixture of methylsalicylate (4.36 g, 28.69 mmol) and cyclopropylamine (1.64 g, 28.69 mmol) was heated at 80-100 °C for 3h. An additional 0.5 equivalent of cyclopropylamine  
20 was added and the reaction mixture was kept at 70 °C for overnight. The reaction mixture was co-evaporated with toluene and the residue was purified by silica gel flash chromatography to give the subtitle compound (2.71 g).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 12.36 (s, 1H); 7.40 (m, 1H); 7.31 (m, 1H); 7.00 (dd, J = 0.9  
25 Hz, 8.4 Hz, 1H); 6.83 (m, 1H); 6.53 (br.s, 1H); 2.89 (m, 1H); 0.93 (m, 2H); 0.67 (m, 2H).

**(ii) 2-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)-N-cyclopropyl-  
benzamide**

30 APCI-MS: m/z 484 (MH<sup>+</sup>).

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

29

**Example-20****4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-[(2-iodophenoxy)methyl]morpholine**5 APCI-MS: m/z 527 (MH<sup>+</sup>).**Example-21****4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-[(4-chloro-2-isopropyl-5-methylphenoxy)-methyl]morpholine**

10

APCI-MS: m/z 491 (MH<sup>+</sup>).**Example-22****4-([1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl)methoxy)-2-methyl-1,3-benzoxazole**

15

**(i) 2-Methyl-1,3-benzoxazol-4-ol**

A solution of 2,6-dihydroxyacetophenone (1.43 g, 9.4 mmol), hydroxylamine hydrochloride (940 mg, 13.6 mmol), potassium hydroxide (KOH) (1.15 g, 20.6 mmol), and water (10 mL) in methanol (15 mL) was heated at reflux temperature under nitrogen for 18 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated in vacuo. The residue was partitioned between ethylacetate and water. The organic layer was extracted with 1N hydrochloric acid (HCl), dried over sodium sulphate (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel flash chromatography to give subtitled compound (673 mg).

25

APCI-MS: m/z 150 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (acetone-d<sub>6</sub> 400 MHz): δ 9.55 (br.s, 1H); 7.36 (m, 1H); 7.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 6.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 2.60 (s, 3H).

30

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

30

(ii) 4-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)-2-methyl-1,3-benzoxazole

APCI-MS: m/z 456 ( $MH^+$ ).

5

**Example-23**

4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-[(2,4-dichlorophenoxy)methyl]morpholine

APCI-MS: m/z 469 ( $MH^+$ ).

10

**Example-24**

N-[2-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)phenyl]urea

APCI-MS: m/z 459 ( $MH^+$ ).

15

**Example-25**

N-[2-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)phenyl]-N'-ethylurea

20 (i) **N-Ethyl-N'-(2-hydroxyphenyl)urea**

A solution of 1-isocyanato-2-methoxybenzene (0.32 g, 2.15 mmol) and ethylamine (1 mL) in dichloromethane (15 mL) was stirred at room temperature for 2 days. Then the volatiles were removed in vacuo. The residue was redissolved in dichloromethane (15 mL), and boron tribromide ( $BBR_3$ ) (1 M in dichloromethane ( $CH_2Cl_2$ ), 6.5 mL, 6.5 mmol) was added dropwise via syringe under nitrogen. After stirring for 1 h the reaction mixture was diluted with dichloromethane and washed 3 times with water. The product was purified by HPLC (Kromasil column; eluant: acetonitrile + 0.1 % trifluoroacetic acid (TFA)/water + 0.1 % TFA) to give subtitle compound (167 mg).

30 APCI-MS: m/z 181 ( $MH^+$ ).

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

31

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.90 (br. s, 1H), 7.82 (dd, 1H, *J* = 10.0, *J* = 2.4), 6.6 – 6.9 (m, 3H), 3.01 (quart, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9.6) 1.05 (t, 3H, <sup>3</sup>*J* = 9.6).

(ii) N-[2-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)phenyl]-N'-ethylurea

APCI-MS: *m/z* 487 (MH<sup>+</sup>).

#### Example-26

N'-[2-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)phenyl]-N,N-dimethylurea

(i) N'-(2-hydroxyphenyl)-N,N-dimethylurea

The subtitled compound was prepared using the procedure as described for Example 25 for

N-ethyl-N'-(2-hydroxyphenyl)urea from 1-isocyanato-2-methoxybenzene and dimethylamine (2M solution in THF). Yield 54%.

APCI-MS: *m/z* 181 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.78 (br. s, 1H), 7.49 (dd, 1H, *J* = 10.4, *J* = 2.4), 6.7 – 7.0 (m, 3H), 2.97 (s, 6H).

(ii) N'-[2-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)phenyl]-N,N-dimethylurea

APCI-MS: *m/z* 487 (MH<sup>+</sup>).

#### Example-27

8-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinoline

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

32

**(i) 3-Chloro-N-(2-hydroxyphenyl)propanamide**

To a stirred solution of 2-aminophenol (2.18 g, 20 mmol) in acetone (20 mL) a solution of 3-chloropropionyl chloride (1.28 g, 0.87 mL, 10 mmol) in acetone (20 mL) was added dropwise. After the addition was completed, the reaction mixture was stirred at room temperature for 0.5 h and then diluted with water (50 mL). Acetone was removed in vacuo, the precipitate formed was collected by filtration, washed with water, and dried to give the subtitle compound (1.53 g, 77 %).

APCI-MS: m/z 200 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.75 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 6.7 – 7.0 (m, 3H), 3.86 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.2), 2.92 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.0).

**(ii) 8-Hydroxy-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone**

A mixture of 3-chloro-N-(2-hydroxyphenyl)propanamide (0.25 g, 1.25 mmol) and aluminium chloride (AlCl<sub>3</sub>) (0.5 g) was heated with stirring at 130 – 135 °C for 5 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was quenched with water (3 ml), and extracted with ethyl acetate (3 x 5 ml). Evaporation of the solvent and flash chromatography of the residue on silica gel with ethyl acetate/heptane (1 : 1) afforded colourless crystals of the subtitled compound (95 mg, 46.5 %).

APCI-MS: m/z 164 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.64 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 6.6 – 6.8 (m, 3H), 2.83 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.2), 2.43 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.2).

**(iii) 8-([4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl]methoxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinoline**APCI-MS: m/z 470 (MH<sup>+</sup>).**Example-28**

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

33

**N-Benzyl-2-({4-[1-(4-chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)aniline****(i) 2-(Benzylamino)phenol**

To a stirred mixture of 2-aminophenol (3.0 g, 27.5 mmol), potassium carbonate (6.0 g, 43.4 mmol) and DMF (25 mL) 1-(bromomethyl)benzene (3.75 mL, 31.3 mmol) was added. The mixture was stirred at 60 °C overnight. Purification by preparative HPLC (Kromasil C<sub>18</sub>; eluant: acetonitrile + 0.1 % TFA/water + 0.1 % TFA) gave the subtitled compound (1.82 g, 33 %).

APCI-MS: m/z 200 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.2–7.4 (m, 5H), 6.6–6.9 (m, 4H), 4.37 (s, 2H).

**(ii) N-Benzyl-2-({4-[1-(4-chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)aniline**

APCI-MS: m/z 506 (MH<sup>+</sup>).

**Example-29****4-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)-2-methyl-1,3-benzoxazole****(i) N-(2,6-dihydroxyphenyl)acetamide**

A mixture of 2-nitro-1,3-benzenediol (1.55 g 10 mmol), acetic anhydride (1.59 g, 1.47 mL, 15 mmol) and 10 % palladium on charcoal (0.3 g) in methanol (100 mL) was stirred in the atmosphere of hydrogen at atmospheric pressure for 2 h. The catalyst was filtered through celite, the solvent evaporated in vacuo. The oily residue was treated with dichloromethane to afford colourless crystals, which were collected by filtration and dried to give the subtitle compound (1.09 g, 65 %).

APCI-MS: m/z 168 (MH<sup>+</sup>).

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

34

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.34 (br. s, 1H), 6.87 (t, 1H, *J* = 8.0), 6.34 (d, 2H, *J* = 8.0), 2.10 (s, 3H).

(ii) **2-Methyl-1,3-benzoxazol-4-ol**

5 *N*-(2,6-dihydroxyphenyl)acetamide was heated at 200 °C for 0.5 h. After cooling to room temperature, the product was purified by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/heptane, 1 : 1) to afford the subtitled compound as colourless crystals (0.77 g, 79%).

APCI-MS: *m/z* 150 (MH<sup>+</sup>)

10 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.15 (br. s, 1H), 7.11 (t, 1H, *J* = 8.0), 7.04 (d, 1H, *J* = 8.0), 6.70 (d, 1H, *J* = 8.0), 2.56 (s, 3H).

(iii) **4-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)-2-methyl-1,3-benzoxazole**

15

APCI-MS: *m/z* 456 (MH<sup>+</sup>).

**Example-30**

4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-{{2-(2-methyl)-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl}phenoxy}methyl}morpholine

20

(i) **2-(2H-1,2,3,4-Tetrazol-5-yl)phenol**

A stirred mixture of 2-cyanophenol (2.38 g, 20 mmol), sodium azide (3.9 g, 60 mmol) and ammonium chloride (1.39 g, 26 mmol) in dry DMF (10 mL) was heated at 130 °C for 48 h.

25 After cooling to room temperature, the reaction mixture was poured into water (100 mL), and the solution acidified with 6 N hydrochloric acid to pH 1. The precipitate formed was collected by filtration, and dried to give subtitled compound (3.14 g, 97 %).

APCI-MS: *m/z* 163 (MH<sup>+</sup>).

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

35

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.01 (d, 1H, *J* = 10.0), 7.25 (t, 1H, *J* = 10.0), 7.0 – 7.2 (m, 2H).

(ii) 2-(2-Methyl-2H-1,2,3,4-tetraazol-5-yl)phenol

- 5 To a stirred solution of 2-(2H-1,2,3,4-tetraazol-5-yl)phenol (0.486 g, 3 mmol) and sodium hydroxide (NaOH) (72 mg, 3 mmol) in water (15 mL) a solution of tetrabutylammonium chloride (83 mg, 0.3 mmol) was added. The mixture was stirred for 5 min, then methyl iodide (0.425 g, 0.187 mL, 3 mmol) was added, and the mixture was stirred for 6 days. The organic layer was then separated, washed with water (2 x 15 mL), and dried.
- 10 Evaporation of solvent and flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/heptane, 1 : 1) afforded the subtitle compound (0.257 g, 49 %).

APCI-MS: *m/z* 177 (MH<sup>+</sup>)

- <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.69 (s, 1H), 8.04 (dd, 1H, *J* = 7.9, *J* = 1.7), 7.38 (dt, 1H, *J* = 7.3, *J* = 1.7), 7.09 (dd, 1H, *J* = 8.4, *J* = 0.9), 7.00 (dt, 1H, *J* = 7.5, *J* = 1.0), 4.45 (s, 3H).
- 15

(iii) 4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-([2-(2-methyl)-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl]phenoxy)methylmorpholine

- 20 APCI-MS: *m/z* 483 (MH<sup>+</sup>).

Example-31

4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-[(3,5-difluorophenyl)methyl]morpholine

- 25 APCI-MS: *m/z* 437 (MH<sup>+</sup>).

THP-1 Chemotaxis Assay

Introduction

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

36

The assay measured the chemotactic response elicited by MIP-1 $\alpha$  chemokine in the human monocytic cell line THP-1. The compounds of the Examples were evaluated by their ability to depress the chemotactic response to a standard concentration of MIP-1 $\alpha$  chemokine.

#### Methods

##### Culture of THP-1 cells

Cells were thawed rapidly at 37°C from frozen aliquots and resuspended in a 25 cm flask containing 5 ml of RPMI-1640 medium supplemented with Glutamax and 10% heat inactivated fetal calf serum without antibiotics (RPMI+10%HIFCS). At day 3 the medium is discarded and replaced with fresh medium.

THP-1 cells are routinely cultured in RPMI-1640 medium supplemented with 10% heat inactivated fetal calf serum and glutamax but without antibiotics. Optimal growth of the cells requires that they are passaged every 3 days and that the minimum subculture density is  $4 \times 10^5$  cells/ml.

##### Chemotaxis assay

Cells were removed from the flask and washed by centrifugation in RPMI+10%HIFCS+glutamax. The cells were then resuspended at  $2 \times 10^7$  cells/ml in fresh medium (RPMI+10%HIFCS+glutamax) to which was added calcein-AM (5  $\mu$ l of stock solution to 1 ml to give a final concentration of  $5 \times 10^{-6}$  M). After gentle mixing the cells were incubated at 37°C in a CO<sub>2</sub> incubator for 30 minutes. The cells were then diluted to 50 ml with medium and washed twice by centrifugation at 400xg. Labelled cells were then resuspended at a cell concentration of  $1 \times 10^7$  cells/ml and incubated with an equal volume of MIP-1 $\alpha$  antagonist ( $10^{-10}$  M to  $10^{-6}$  M final concentration) for 30 minutes at 37°C in a humidified CO<sub>2</sub> incubator.

Chemotaxis was performed using Neuroprobe 96-well chemotaxis plates employing 8  $\mu$ m filters (cat no. 101-8). Thirty microlitres of chemoattractant supplemented with various

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

37

concentrations of antagonists or vehicle were added to the lower wells of the plate in triplicate. The filter was then carefully positioned on top and then 25µl of cells preincubated with the corresponding concentration of antagonist or vehicle were added to the surface of the filter. The plate was then incubated for 2 hours at 37°C in a humidified CO<sub>2</sub> incubator. The cells remaining on the surface were then removed by adsorption and the whole plate was centrifuged at 2000 rpm for 10 minutes. The filter was then removed and the cells that had migrated to the lower wells were quantified by the fluorescence of cell associated calcein-AM. Cell migration was then expressed in fluorescence units after subtraction of the reagent blank and values were standardized to % migration by comparing the fluorescence values with that of a known number of labelled cells. The effect of antagonists was calculated as % inhibition when the number of migrated cells were compared with vehicle.

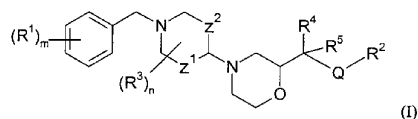
WO 03/018576

PCT/SE02/01487

38

## CLAIMS

1. A compound of general formula



wherein

m is 0, 1, 2 or 3;

each R¹ independently represents halogen, cyano, nitro, carboxyl, hydroxyl,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkyl,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkoxy, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylthio,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylcarbonylamino, sulphonamido, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylsulphonyl,

-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>10</sup>C(O)-(NH)<sub>p</sub>R<sup>11</sup>, phenyl, or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optionally substituted by at least one substituent selected from carboxyl and C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxycarbonyl;

Z<sup>1</sup> represents a bond or a group (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> where q is 1 or 2;

Z<sup>2</sup> represents a bond or a group CH<sub>2</sub>, with the proviso that Z<sup>1</sup> and Z<sup>2</sup> do not both simultaneously represent a bond;

Q represents an oxygen or sulphur atom or a group CH<sub>2</sub> or NH;

R<sup>2</sup> represents an unsaturated 5- to 10-membered ring system which may comprise at least one ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur, the ring system

being optionally substituted by at least one substituent selected from halogen, cyano, oxo,

nitro, carboxyl, hydroxyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkoxy, -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylcarbonyl, phenylcarbonyl,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylcarbonylamino, sulphonamido, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylsulphonyl, -C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxycarbonylC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, phenyl, methyltetrazolyl, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

-NHC(O)NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -OC(O)NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, -OCH<sub>2</sub>C(O)NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, -NHC(O)OR<sup>22</sup>,

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

39

$-\text{NHC(O)R}^{23}$ , and  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl itself optionally substituted by at least one substituent selected from carboxyl and  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkoxy carbonyl;

$n$  is 0, 1 or 2;

each  $\text{R}^3$  independently represents a  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkoxy carbonyl,  $-\text{CH}_2\text{OH}$  or

5 carboxyl group;

$\text{R}^4$  and  $\text{R}^5$  each independently represent a hydrogen atom or a  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl group;

$\text{R}^6$  and  $\text{R}^7$  each independently represent a hydrogen atom or a  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl group, or

$\text{R}^6$  and  $\text{R}^7$  together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered saturated heterocycle;

10  $\text{R}^8$  and  $\text{R}^9$  each independently represent a hydrogen atom or a  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl group optionally substituted by at least one  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkoxy carbonyl;

$p$  is 0 or 1;

$\text{R}^{10}$  represents a hydrogen atom or a  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl group;

$\text{R}^{11}$  represents a hydrogen atom, or a  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl group optionally substituted by at

15 least one substituent selected from carboxyl,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkoxy and  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkoxy carbonyl;

$\text{R}^{12}$  and  $\text{R}^{13}$  each independently represent a hydrogen atom, a phenyl group, or a  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl group optionally substituted by at least one substituent selected from carboxyl and  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkoxy carbonyl, or  $\text{R}^{12}$  and  $\text{R}^{13}$  together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered saturated heterocycle;

20  $\text{R}^{14}$  and  $\text{R}^{15}$  each independently represent a hydrogen atom, a phenyl group, a  $\text{C}_3\text{-C}_6$  cycloalkyl group, or a  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl group optionally substituted by at least one substituent selected from carboxyl and  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkoxy carbonyl, or  $\text{R}^{14}$  and  $\text{R}^{15}$  together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered saturated heterocycle;

25  $\text{R}^{16}$  and  $\text{R}^{17}$  each independently represent a hydrogen atom, or a  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl group optionally substituted by at least one substituent selected from carboxyl and  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkoxy carbonyl, or  $\text{R}^{16}$  and  $\text{R}^{17}$  together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered saturated heterocycle;

30  $\text{R}^{18}$  and  $\text{R}^{19}$  each independently represent a hydrogen atom, or a  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl group optionally substituted by at least one substituent selected from carboxyl and

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

40

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy carbonyl, or R<sup>18</sup> and R<sup>19</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered saturated heterocycle;

R<sup>20</sup> and R<sup>21</sup> each independently represent a hydrogen atom, or a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl group optionally substituted by at least one substituent selected from carboxyl and

5 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy carbonyl, or R<sup>20</sup> and R<sup>21</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered saturated heterocycle;

R<sup>22</sup> represents a hydrogen atom, or a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl group optionally substituted by at least one substituent selected from carboxyl and C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy carbonyl;

R<sup>23</sup> represents a group C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl, adamantyl, 10 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkenyl, phenyl or a saturated or unsaturated 5- to 10-membered heterocyclic ring system comprising at least one ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur, each group being optionally substituted by at least one substituent selected from nitro, hydroxyl, oxo, halogen, carboxyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy carbonyl, phenyl and -NHC(O)-R<sup>24</sup>; and

15 R<sup>24</sup> represents a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, amino (-NH<sub>2</sub>) or phenyl group;

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

2. A compound according to claim 1, wherein each R<sup>1</sup> independently represents halogen, cyano, nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylcarbonyl or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylcarbonylamino.

20

3. A compound according to claim 1 or claim 2, wherein Z<sup>1</sup> and Z<sup>2</sup> both represent CH<sub>2</sub>.

4. A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein Q represents an oxygen atom.

25

5. A compound according to any one of claims 1 to 4, wherein the unsaturated 5- to 10-membered ring system in R<sup>2</sup> is selected from phenyl, naphthyl, 1,3-benzodioxolyl, pyrazolyl, thienyl, oxazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyridopyrrolyl, benzimidazolyl, indazolyl, benzothiazolyl, quinolinyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, 30 tetrahydroquinolinyl, thiazolyl and benzotriazolyl.

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

41

6. A compound according to any one of claims 1 to 5, wherein the unsaturated 5- to 10-membered ring system in  $R^2$  is optionally substituted by at least one substituent selected from halogen, cyano, oxo,  $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $C_2$ - $C_6$  alkenyl,  $C_1$ - $C_6$  alkoxy,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $C_1$ - $C_6$  alkylcarbonyl, phenylcarbonyl, methyltetrazolyl,  $-C(O)NR^{14}R^{15}$ ,  $-NHC(O)NR^{16}R^{17}$  and  $-NHC(O)R^{23}$ .
7. A compound according to claim 1 being selected from:
- N-[2-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)-phenyl]acetamide,
- 1-({3-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)phenyl}-1-ethanone,
- 2-({1,3-Benzodioxol-5-yloxy)methyl}-4-[1-(4-chlorobenzyl)-4-piperidinyl]morpholine,
- 4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-({2-naphthylloxy)methyl}morpholine,
- 4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-({3-methoxyphenoxy)methyl}morpholine,
- 3-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)benzonitrile,
- 4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-({3,4-difluorophenoxy)methyl}morpholine,
- 4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-({2-ethoxyphenoxy)methyl}morpholine,
- 4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-({2-chlorophenoxy)methyl}morpholine,
- N-[2-({(2S)-4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]morpholinyl}methoxy)phenyl]-acetamide,
- N-[2-({(2R)-4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]morpholinyl}methoxy)phenyl]-acetamide,
- N-[2-{4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)phenyl]-benzamide,
- 2-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)-N-phenylbenzamide,
- 2-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)-N-methylbenzamide,

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

42

- 2-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-[(1-naphthyl)oxy)methyl]morpholine,  
2-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)-1,3-benzothiazole,  
[3-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)-phenyl]-  
(phenyl)methanone,  
5 4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-({2-[(E)-1-propenyl]phenoxy}-methyl)-  
morpholine,  
2-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)-N-cyclopropyl-  
benzamide,  
4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-[(2-iodophenoxy)methyl]morpholine,  
10 4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-[(4-chloro-2-isopropyl-5-methylphenoxy)-  
methyl]morpholine,  
4-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)-2-methyl-1,3-  
benzoxazole,  
4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-[(2,4-dichlorophenoxy)methyl]morpholine,  
15 N-[2-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)phenyl]urea,  
N-[2-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)phenyl]-N'-  
ethylurea,  
N'-[2-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)phenyl]-N,N-  
dimethylurea,  
20 8-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)-3,4-dihydro-  
2(1H)-quinoline,  
N-Benzyl-2-({4-[1-(4-chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)aniline,  
4-({4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-morpholinyl}methoxy)-2-methyl-1,3-  
benzoxazole,  
25 4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-{{2-(2-methyl)-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-  
yl}phenoxy)methyl}morpholine,  
4-[1-(4-Chlorobenzyl)-4-piperidinyl]-2-[(3,5-difluorophenyl)methyl]morpholine,  
and pharmaceutically acceptable salts and solvates of any one thereof.

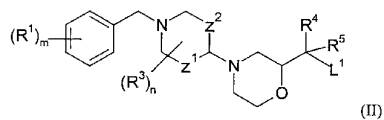
WO 03/018576

PCT/SE02/01487

43

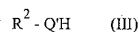
8. A process for the preparation of a compound of formula (I) as defined in claim 1 which comprises

(i) when Q represents an oxygen or sulphur atom or a group NH, reacting a compound of  
5 general formula



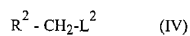
wherein  $L^1$  represents a leaving group and  $m$ ,  $n$ ,  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  and  $R^5$  are as defined in formula (I), with a compound of general formula

10



wherein  $Q'$  represents an oxygen or sulphur atom or a group NH and  $R^2$  is as defined in formula (I); or

15 (ii) when Q represents a group  $CH_2$ , reacting a compound of general formula



wherein  $L^2$  represents a halogen atom and  $R^2$  is as defined in formula (I), with an alkali metal, followed by reaction with a compound of formula (II) as defined in (i) above;

20

and optionally after (i) or (ii) forming a pharmaceutically acceptable salt or solvate of the compound of formula (I) obtained.

9. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a  
25 pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7 in association with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

44

10. A process for the preparation of a pharmaceutical composition as claimed in claim 9 which comprises mixing a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7 with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

5

11. A compound of formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7 for use in therapy.

12. Use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7 in the manufacture of a medicament for the treatment of human diseases or conditions in which modulation of chemokine receptor activity is beneficial.

13. Use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7 in the manufacture of a medicament for use in treating rheumatoid arthritis.

14. Use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7 in the manufacture of a medicament for use in treating chronic obstructive pulmonary disease.

15. Use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7 in the manufacture of a medicament for use in treating asthma.

25

16. Use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7 in the manufacture of a medicament for use in treating multiple sclerosis.

17. A method of treating an inflammatory disease which comprises administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or

30

WO 03/018576

PCT/SE02/01487

45

a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7.

18. A method of treating an airways disease which comprises administering to a patient in  
5 need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a  
pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7.

## 【国際調査報告】

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                    |                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                    | International application No.<br>PCT/SE 02/01487                        |
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER<br>IPC7: C07D 413/04, C07D 413/14, A61K 31/5377, A61P 11/00, A61P 19/00, A61P 31/00, A61P 37/00<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                    |                                                                         |
| B. FIELDS SEARCHED<br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>IPC7: C07D, A61K, A61P<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>SE,DK,FI,NO classes as above<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>EPO-INTERNAL, CHEM.ABS.DATA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                    |                                                                         |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                    |                                                                         |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No.                                                   |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | WD 0102381 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED),<br>11 January 2001 (11.01.01)<br>--        | 1-18                                                                    |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | WD 0066559 A1 (SCHERING CORPORATION),<br>9 November 2000 (09.11.00)<br>--<br>----- | 1-18                                                                    |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                    |                                                                         |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                    |                                                                         |
| Date of the actual completion of the international search<br>22 November 2002                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                    | Date of mailing of the international search report<br>25 -11- 2002      |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Swedish Patent Office<br>Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM<br>Facsimile No. +46 8 666 02 86                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                    | Authorized officer<br>EVA JOHANSSON/BS<br>Telephone No. +46 8 782 25 00 |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                                                                                                              |                                     | International application No.<br>PCT/SE02/0487                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)</b>                           |                                     |                                                                                                                                                                                                                               |
| This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons: |                                     |                                                                                                                                                                                                                               |
| 1.                                                                                                                                       | <input checked="" type="checkbox"/> | Claims Nos.: 17-18<br>because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:<br><b>see next sheet</b>                                                                                   |
| 2.                                                                                                                                       | <input type="checkbox"/>            | Claims Nos.:<br>because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: |
| 3.                                                                                                                                       | <input type="checkbox"/>            | Claims Nos.:<br>because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).                                                                                       |
| <b>Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)</b>                                   |                                     |                                                                                                                                                                                                                               |
| This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:                          |                                     |                                                                                                                                                                                                                               |
| 1.                                                                                                                                       | <input type="checkbox"/>            | As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.                                                                                      |
| 2.                                                                                                                                       | <input type="checkbox"/>            | As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.                                                                          |
| 3.                                                                                                                                       | <input type="checkbox"/>            | As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:                          |
| 4.                                                                                                                                       | <input type="checkbox"/>            | No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:              |
| <b>Remark on Protest</b>                                                                                                                 |                                     |                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/>            | The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.                                                                                                                                                       |
|                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/>            | No protest accompanied the payment of additional search fees.                                                                                                                                                                 |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

|                                           |
|-------------------------------------------|
| Intern. Application No.<br>PCT/SE02/01487 |
|-------------------------------------------|

Claims 17-18 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule. 39.1.(iv)). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

28/10/02

International application No.

PCT/SE 02/01487

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)                                                                                                        | Publication<br>date                                                                          |
|-------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| WO 0102381 A1                             | 11/01/01            | AU 5692500 A<br>EP 1196404 A<br>SE 9902551 D                                                                                      | 22/01/01<br>17/04/02<br>00/00/00                                                             |
| WO 0066559 A1                             | 09/11/00            | AU 4501000 A<br>BR 0010607 A<br>CN 1349504 T<br>CZ 20013941 A<br>EP 1175402 A<br>NO 20015365 A<br>SK 15672001 A<br>TR 200103213 T | 17/11/00<br>13/02/02<br>15/05/02<br>17/04/02<br>30/01/02<br>03/01/02<br>04/06/02<br>00/00/00 |

## フロントページの続き

| (51)Int.Cl. <sup>7</sup> | F I            | テーマコード (参考) |
|--------------------------|----------------|-------------|
| A 6 1 P 9/00             | A 6 1 P 9/00   |             |
| A 6 1 P 9/10             | A 6 1 P 9/10   |             |
| A 6 1 P 11/00            | A 6 1 P 11/00  |             |
| A 6 1 P 11/02            | A 6 1 P 11/02  |             |
| A 6 1 P 11/06            | A 6 1 P 11/06  |             |
| A 6 1 P 13/12            | A 6 1 P 13/12  |             |
| A 6 1 P 17/04            | A 6 1 P 17/04  |             |
| A 6 1 P 17/06            | A 6 1 P 17/06  |             |
| A 6 1 P 17/08            | A 6 1 P 17/08  |             |
| A 6 1 P 19/02            | A 6 1 P 19/02  |             |
| A 6 1 P 19/08            | A 6 1 P 19/08  |             |
| A 6 1 P 27/02            | A 6 1 P 27/02  |             |
| A 6 1 P 29/00            | A 6 1 P 29/00  |             |
| A 6 1 P 35/00            | A 6 1 P 29/00  | 1 0 1       |
| A 6 1 P 37/00            | A 6 1 P 35/00  |             |
| A 6 1 P 37/02            | A 6 1 P 37/00  |             |
| A 6 1 P 37/06            | A 6 1 P 37/02  |             |
| A 6 1 P 37/08            | A 6 1 P 37/06  |             |
| C 0 7 D 413/14           | A 6 1 P 37/08  |             |
| C 0 7 D 417/14           | C 0 7 D 413/14 |             |
|                          | C 0 7 D 417/14 |             |

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 イェルゲン・グスタフソン  
スウェーデン、エスー２２１ ８７ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド

(72)発明者 ナフィザル・ホサイン  
スウェーデン、エスー２２１ ８７ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド

(72)発明者 スティナブリット・ニルソン  
スウェーデン、エスー２２１ ８７ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB02 BB08 CC54 CC62 DD10 DD47 DD54 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC73 GA07 GA09 GA10 MA01 MA04 NA14  
ZA02 ZA33 ZA34 ZA45 ZA59 ZA66 ZA81 ZA89 ZA96 ZB08  
ZB09 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZC80