

(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2005-526087
(P2005-526087A)

(43) 公表日 平成17年9月2日(2005.9.2)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 211/46	C O 7 D 211/46 C S P	4 C O 5 4
A61K 31/4545	A 6 1 K 31/4545	4 C O 6 3
A61K 31/5377	A 6 1 K 31/5377	4 C O 8 6
A61P 1/00	A 6 1 P 1/00	4 H O 3 9
A61P 1/02	A 6 1 P 1/02	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 40 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号 特願2003-576401 (P2003-576401)
 (86) (22) 出願日 平成15年3月17日 (2003.3.17)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年9月17日 (2004.9.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/SE2003/000443
 (87) 国際公開番号 W02003/078395
 (87) 国際公開日 平成15年9月25日 (2003.9.25)
 (31) 優先権主張番号 0200844-9
 (32) 優先日 平成14年3月19日 (2002.3.19)
 (33) 優先権主張国 スウェーデン (SE)

(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 151 85セ
 ーデルテイエ
 (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

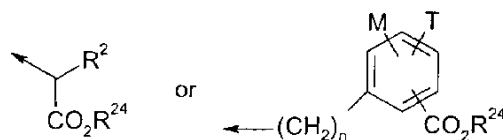
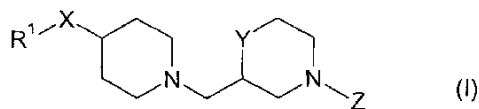
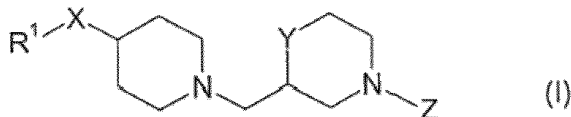
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ケモカインレセプター活性モジュレーターとして有用なピペリジン誘導体

(57) 【要約】

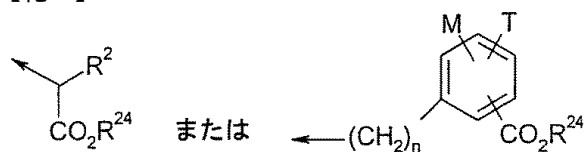
本発明は式(I) :

【化1】



[式中、Zは、(A)または(B) :

【化2】



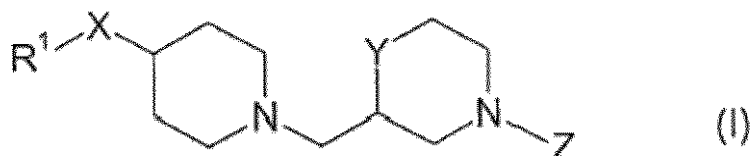
であり、他の可変記号は明細書定義のとおりである]で示される化合物、かかる化合物の製造法、およびケモカイン(CCR3など)またはH1介在病状の処置における

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

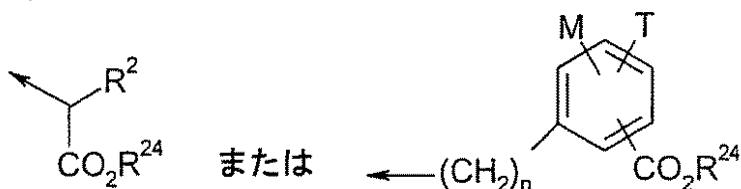
【化1】



10

[式中、Zは、

【化2】



である；

nは0または1である；

XはCH₂、C(O)、O、S、S(O)、S(O)₂またはNR³である；YはOまたはCH₂である；R¹は水素、C₁₋₆アルキル、アリールまたはヘテロシクリルである；

R²はC₃₋₇シクロアルキル{C₁₋₄アルキル、アリールまたはオキソによって所望により置換されている}、C₃₋₇シクロアルケニル{オキソ、C₁₋₆アルキルまたはアリールによって所望により置換されている}、アリールまたはヘテロシクリルである；

さらに、前記のアリールおよびヘテロシクリル部分は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、S(O)_pR⁴、OC(O)NR⁵R⁶、NR⁷R⁸、NR⁹C(O)R¹⁰、NR¹¹C(O)NR¹²R¹³、S(O)₂NR¹⁴R¹⁵、NR¹⁶S(O)₂R¹⁷、C(O)NR¹⁸R¹⁹、C(O)R²⁰、CO₂R²¹、NR²²CO₂R²³、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ(C₁₋₆)アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₁₋₆アルコキシ(C₁₋₆)アルコキシ、C₁₋₆アルキルチオ、C₁₋₆ハロアルキルチオ、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル{それ自体C₁₋₄アルキルまたはオキソによって所望により置換されている}、メチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシ、フェニル、フェニル(C₁₋₄)アルキル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル(C₁₋₄)アルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル(C₁₋₄)アルキル、ヘテロシクリルオキシまたはヘテロシクリル(C₁₋₄)アルコキシによって所望により置換されており；

30

さらに、これら置換基における前記フェニルおよびヘテロシクリル部分は、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、S(O)_q(C₁₋₄アルキル)、S(O)₂NH₂、シアノ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C(O)NH₂、C(O)NH(C₁₋₄アルキル)、C(O)N(C₁₋₄アルキル)₂(またこれらのアルキル基は、結合して下記R⁵およびR⁶について記載した環を形成してもよい)、CO₂H、CO₂(C₁₋₄アルキル)、NHC(O)(C₁₋₄アルキル)、NHS(O)₂(C₁₋₄アルキル)、C(O)(C₁₋₄アルキル)、CF₃またはOCF₃で、所望により置換されている；

40

MおよびTは独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、S(O)_pR⁴、OC(O)NR⁵R⁶、NR⁷R⁸、NR⁹C(O)R¹⁰、NR¹¹C(O)NR¹²R¹³、S(O)₂NR¹⁴R¹⁵、NR¹⁶S(O)₂R¹⁷、C(O)NR¹⁸R¹⁹、C(O)R²⁰、CO₂R²¹、NR²²CO₂R²³、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆

50

ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6}) アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6}) アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル { それ自体 C_{1-4} アルキルまたはオキソによって所望により置換されている }、メチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシ、フェニル、フェニル (C_{1-4}) アルキル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル (C_{1-4}) アルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル (C_{1-4}) アルキル、ヘテロシクリルオキシまたはヘテロシクリル (C_{1-4}) アルコキシであり；

さらに、これら置換基における前記フェニルおよびヘテロシクリル部分は、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 $S(O)_q$ (C_{1-4} アルキル)、 $S(O)_2 NH_2$ 、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ { またこれらのアルキル基は、結合して下記 R^5 および R^6 について記載した環を形成してもよい }、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHS(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 CF_3 または OCF_3 で、所望により置換されている；

p および q は独立して 0、1 または 2 である；

R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} および R^{22} は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル { ハロゲン、ヒドロキシまたは C_{3-10} シクロアルキルによって所望により置換されている }、 $CH_2(C_{2-6}$ アルケニル)、フェニル { それ自体、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ (またこれらのアルキル基は、結合して下記 R^5 および R^6 について記載した環を形成してもよい) }、 $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2 NH_2$ 、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ (またこれらのアルキル基は、結合して下記 R^5 および R^6 について記載した環を形成してもよい)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHS(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 CF_3 または OCF_3 によって所望により置換されている }、またはヘテロシクリル { それ自体、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ (またこれらのアルキル基は、結合して下記 R^5 および R^6 について記載した環を形成してもよい) }、 $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2 NH_2$ 、 $S(O)_2 NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2 N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ (またこれらのアルキル基は、結合して下記 R^5 および R^6 について記載した環を形成してもよい)、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ (またこれらのアルキル基は、結合して下記 R^5 および R^6 について記載した環を形成してもよい)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHS(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 CF_3 または OCF_3 によって所望により置換されている } である；あるいは、

$NR^5 R^6$ 、 $NR^7 R^8$ 、 $NR^{12} R^{13}$ 、 $NR^{14} R^{15}$ 、 $NR^{18} R^{19}$ が独立して、4員～7員のヘテロ環状環、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼピン、1,4-モルホリンまたは1,4-ピペラジンを形成してもよく、後者は遠位の窒素で C_{1-4} アルキルによって所望により置換されている；

R^4 、 R^{17} および R^{23} は独立して、 C_{1-6} アルキル { ハロゲン、ヒドロキシまたは C_{3-10} シクロアルキルによって所望により置換されている }、 $CH_2(C_{2-6}$ アルケニル)、フェニル { それ自体、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ (またこれらのアルキル基は、結合して上記 R^5 および R^6 について記載した環を形成してもよい) }、 $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2 NH_2$ 、 $S(O)_2 NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2 N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ (またこれらのアルキル基は、結合して上記 R^5 および R^6 について記載した環を形成してもよい) }、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ (またこれらのアルキル基は、結合して下記 R^5 および R^6 について記載した環を形成してもよい) }、

アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4} \text{アルキル})_2$ (またこれらのアルキル基は、結合して上記 R^5 および R^6 について記載した環を形成してもよい)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4} \text{アルキル})$ 、 $NHC(O)(C_{1-4} \text{アルキル})$ 、 $NHS(O)_2(C_{1-4} \text{アルキル})$ 、 $C(O)(C_{1-4} \text{アルキル})$ 、 CF_3 または OCF_3 によって所望により置換されている}、またはヘテロシクリル { それ自体、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 NH_2 、 $NH(C_{1-4} \text{アルキル})$ 、 $N(C_{1-4} \text{アルキル})_2$ (またこれらのアルキル基は、結合して上記 R^5 および R^6 について記載した環を形成してもよい)、 $S(O)_2(C_{1-4} \text{アルキル})$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4} \text{アルキル})$ 、 $S(O)_2N(C_{1-4} \text{アルキル})_2$ (またこれらのアルキル基は、結合して上記 R^5 および R^6 について記載した環を形成してもよい)、シアノ、 $C_{1-4} \text{アルキル}$ 、 $C_{1-4} \text{アルコキシ}$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4} \text{アルキル})$ 、 $C(O)N(C_{1-4} \text{アルキル})_2$ (またこれらのアルキル基は、結合して上記 R^5 および R^6 について記載した環を形成してもよい)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4} \text{アルキル})$ 、 $NHC(O)(C_{1-4} \text{アルキル})$ 、 $NHS(O)_2(C_{1-4} \text{アルキル})$ 、 $C(O)(C_{1-4} \text{アルキル})$ 、 CF_3 または OCF_3 によって所望により置換されている} である；

R^{2-4} は水素、 $C_{1-6} \text{アルキル}$ またはベンジルである]

で示される化合物またはその N - オキシド；またはその医薬的に許容し得る塩；またはその溶媒和物。

【請求項 2】

X が O である請求項 1 記載の式 (I) で示される化合物。

【請求項 3】

Y が O である請求項 1 または 2 記載の式 (I) で示される化合物。

【請求項 4】

Y が CH_2 である請求項 1 または 2 記載の式 (I) で示される化合物。

【請求項 5】

R^{2-4} が水素である請求項 1、2、3 または 4 記載の式 (I) で示される化合物。

【請求項 6】

R^1 がフッ素、塩素または $C_{1-4} \text{アルキル}$ で、所望により置換されているフェニルである請求項 1、2、3、4 または 5 記載の式 (I) で示される化合物。

【請求項 7】

R^2 がフェニルまたはヘテロシクリルであって、そのいずれもがハロ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、 $C_{1-4} \text{アルキル}$ { それ自体、 $S(O)_2(C_{1-4} \text{アルキル})$ または $S(O)_2$ フェニルによって所望により置換されている}、 $C_{1-4} \text{アルコキシ}$ 、 $S(O)_p R^4$ { ここで、p は 0、1 または 2 である}、 $C(O)NH_2$ 、 $NHS(O)_2(C_{1-4} \text{アルキル})$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4} \text{アルキル})$ または $S(O)_2N(C_{1-4} \text{アルキル})_2$ によって所望により置換されており、かつ R^4 が $C_{1-4} \text{アルキル}$ 、 $C_{1-4} \text{ヒドロキシアルキル}$ 、 $C_{3-7} \text{シクロアルキル}$ または $C_{3-7} \text{シクロアルキル}(C_{1-4} \text{アルキル})$ である請求項 1、2、3、4、5 または 6 記載の式 (I) で示される化合物。

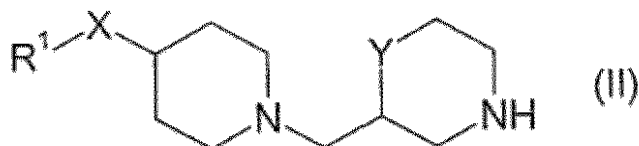
【請求項 8】

請求項 1 記載の式 (I) で示される化合物の製造法であって、

A . Z が $CHR^2CO_2R^{2-4}$ である場合、

i . 式 (II) :

【化 3】



で示される化合物を、式 (III) :

10

20

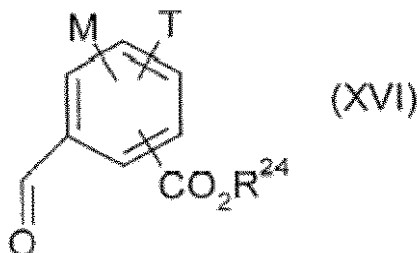
30

40

で示される化合物と、反応させること；

b. n が 1 のとき、式 (II) で示される化合物を、式 (XVI)：

【化 9】

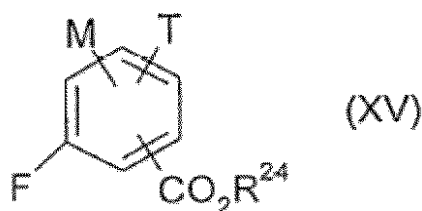


10

で示される化合物と、還元的アミノ化条件下で反応させること；および

c. n が 0 のとき、式 (II) で示される化合物を、式 (XV)：

【化 10】



20

で示される化合物と、炭酸カリウムの存在下、適切な溶媒中、適切な温度で反応させること；

を含む製造法。

【請求項 9】

請求項 1 記載の式 (I) で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、またはその溶媒和物と、医薬的に許容し得るアジュバント、希釈剤または担体とを含有してなる医薬組成物。

【請求項 10】

治療に使用する請求項 1 記載の式 (I) で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、またはその溶媒和物。

【請求項 11】

治療に使用する医薬の製造における請求項 1 記載の式 (I) で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、またはその溶媒和物。

【請求項 12】

ケモカイン介在疾患に罹患または罹患する危険性のある哺乳動物の当該疾患症状の処置方法であって、かかる処置を必要とする哺乳動物に、請求項 1 記載の式 (I) で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、またはその溶媒和物の治療有効量を投与することを含む方法。

40

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は医薬活性を有するピペリジン誘導体、かかる誘導体の製造法、かかる誘導体を含有してなる医薬組成物、およびかかる誘導体の活性治療薬としての使用に関する。

医薬活性ピペリジン誘導体は国際特許出願 WO 99 / 38514、WO 99 / 04794 および WO 00 / 35877 に開示されている。

【0002】

ヒスタミンは塩基性アミン、2-(4-イミダゾリル)-エチルアミンであり、ヒスチジンデカルボキシラーゼによりヒスチジンから形成される。ヒスタミンは身体の殆どの組織

50

に認められるが、肺、皮膚、および胃腸管に高濃度に存在する。細胞レベルでは、肥満細胞および好塩基球などの炎症性細胞がヒスタミンを大量に貯蔵する。肥満細胞および好塩基球の脱顆粒とそれに続くヒスタミンの放出がアレルギー過程の臨床的発症に関する基本的メカニズムである。ヒスタミンは特定のヒスタミンGタンパク質結合レセプターに影響することでその作用を生じるが、そのレセプターは3つの主要な型のH1、H2およびH3レセプターである。ヒスタミンH1アンタゴニストはアレルギー障害、例えば鼻炎および蕁麻疹の患者の処置に使用される最大級の投与薬物である。H1アンタゴニストは、例えば毛細血管後静脈平滑筋に対するヒスタミンの作用を遮断することによるアレルギー応答の制御に有用であり、その結果として脈管の浸透性、滲出および浮腫を低下させることができる。また、該アンタゴニストはc-型有害受容神経線維上のH1レセプターに対するヒスタミンの作用を遮断し、結果として掻痒およびくしゃみを低下させる。

10

【0003】

ケモカインは化学走化性サイトカインであって、様々な細胞により放出され、マクロファージ、T細胞、好酸球、好塩基球および好中球を炎症部位に惹き付け、また、免疫系細胞の成熟においても役割を果たす。ケモカインは喘息およびアレルギー疾患、ならびにリウマチ様関節炎、アテローム性動脈硬化症などの自己免疫病理を含む種々の疾患および障害における免疫応答および炎症性応答において重要な役割を果たす。これら小型の分泌分子は保存された4つのシステインモチーフを特徴とする8~14kDaタンパク質の増殖性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2種の主要群に分類可能であり、その特徴的構造モチーフとしてCys-X-Cys(C-X-C、または)およびCys-Cys(C-C、または)ファミリーを示す。これらはNH-近位対システイン残基間の単一アミノ酸挿入と配列類似性にもとづき識別する。

20

【0004】

C-X-Cケモカインは数種の強力な走化性誘引物質と、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)などの好中球活性化因子を含む。C-Cケモカインは単球とリンパ球の走化性誘引物質を含むが、ヒト単球走化性タンパク質1~3(MCP-1、MCP-2およびMCP-3)、RANTES(Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted)、エオタキシンおよびマクロファージ炎症性タンパク質1および1(MIP-1およびMIP-1)などの好中球のものは含まない。

30

【0005】

研究によると、ケモカインの作用にはGタンパク質結合レセプターのサブファミリーが介在することが証明されているが、とりわけそれらのレセプターをCCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3およびCXCR4と命名している。これらのレセプターは医薬品開発の好適な標的となり得るが、その理由はこれらのレセプターを変調する作用因子が、上記例示の障害および疾患の処置にとって有用となり得るからである。

【0006】

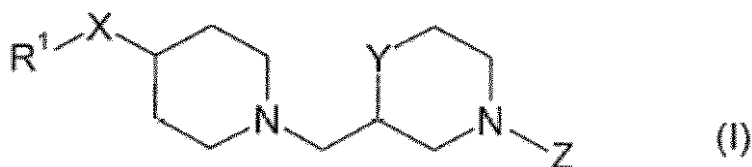
ウイルス感染症が肺炎の原因となることは知られている。実験的には感冒が気道の粘膜でエオタキシンの排出量を増加させることが示されている。エオタキシンを鼻に点滴すると感冒に似た兆候と症状を起こすことができる(参照: Greiff L et al., Allergy, (1999), 54(11), 1204-8, [Experimental common cold increase mucosal output of eotaxin in atopic individuals]、および Kawaguchi M et al., Int. Arch. Allergy Immunol., (2000), 122, S1 44, [Expression of eotaxine by normal airway epithelial cells after virus A infection])。

40

【0007】

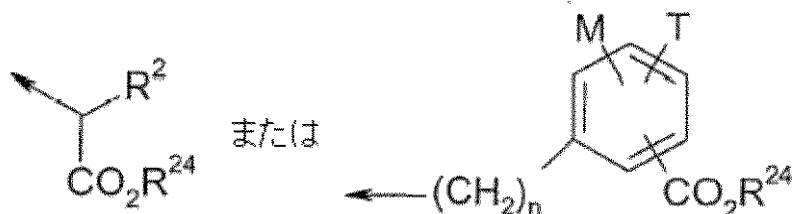
本発明は式(I):

【化1】



[式中、Zは、

【化2】



10

である；

nは0または1である；

XはCH₂、C(O)、O、S、S(O)、S(O)₂またはNR³である；YはOまたはCH₂である；

20

R¹は水素、C₁₋₆アルキル、アリールまたはヘテロシクリルである；

R²はC₃₋₇シクロアルキル{C₁₋₄アルキル、アリールまたはオキソによって所望により置換されている}、C₃₋₇シクロアルケニル{オキソ、C₁₋₆アルキルまたはアリールによって所望により置換されている}、アリールまたはヘテロシクリルである；

さらに、前記のアリールおよびヘテロシクリル部分は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、S(O)_pR⁴、OC(O)NR⁵R⁶、NR⁷R⁸、NR⁹C(O)R¹⁰、NR¹¹C(O)NR¹²R¹³、S(O)₂NR¹⁴R¹⁵、NR¹⁶S(O)₂R¹⁷、C(O)NR¹⁸R¹⁹、C(O)R²⁰、CO₂R²¹、NR²²CO₂R²³、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ(C₁₋₆)アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₁₋₆アルコキシ(C₁₋₆)アルコキシ、C₁₋₆アルキルチオ、C₁₋₆ハロアルキルチオ、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル{それ自体C₁₋₄アルキルまたはオキソによって所望により置換されている}、メチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシ、フェニル、フェニル(C₁₋₄)アルキル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル(C₁₋₄)アルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル(C₁₋₄)アルキル、ヘテロシクリルオキシまたはヘテロシクリル(C₁₋₄)アルコキシによって所望により置換されており；

30

さらに、これら置換基における前記フェニルおよびヘテロシクリル部分は、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、S(O)_q(C₁₋₄アルキル)、S(O)₂NH₂、シアノ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C(O)NH₂、C(O)NH(C₁₋₄アルキル)、C(O)N(C₁₋₄アルキル)₂{またこれらのアルキル基は、結合して下記R⁵およびR⁶について記載した環を形成してもよい}、CO₂H、CO₂(C₁₋₄アルキル)、NH C(O)(C₁₋₄アルキル)、NHS(O)₂(C₁₋₄アルキル)、C(O)(C₁₋₄アルキル)、CF₃またはOCF₃で、所望により置換されている；

40

【0008】

MおよびTは独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、S(O)_pR⁴、OC(O)NR⁵R⁶、NR⁷R⁸、NR⁹C(O)R¹⁰、NR¹¹C(O)NR¹²R¹³、S(O)₂NR¹⁴R¹⁵、NR¹⁶S(O)₂R¹⁷、C(O)NR¹⁸R¹⁹、C(O)R²⁰、CO₂R²¹、NR²²CO₂R²³、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ(C₁₋₆)アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆

50

ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6}) アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル { それ自体 C_{1-4} アルキルまたはオキソによって所望により置換されている }、メチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシ、フェニル、フェニル (C_{1-4}) アルキル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル (C_{1-4}) アルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル (C_{1-4}) アルキル、ヘテロシクリルオキシまたはヘテロシクリル (C_{1-4}) アルコキシであり；

さらに、これら置換基における前記フェニルおよびヘテロシクリル部分は、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 $S(O)_q$ (C_{1-4} アルキル)、 $S(O)_2NH_2$ 、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ { またこれらのアルキル基は、結合して下記 R^5 および R^6 について記載した環を形成してもよい }、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHS(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 CF_3 または OCF_3 で、所望により置換されている；

【0009】

p および q は独立して 0、1 または 2 である；

R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} および R^{22} は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル { ハロゲン、ヒドロキシまたは C_{3-10} シクロアルキルによって所望により置換されている }、 CH_2 (C_{2-6} アルケニル)、フェニル { それ自体、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ (またこれらのアルキル基は、結合して下記 R^5 および R^6 について記載した環を形成してもよい) }、 $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2NH_2$ 、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ (またこれらのアルキル基は、結合して下記 R^5 および R^6 について記載した環を形成してもよい)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHS(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 CF_3 または OCF_3 によって所望により置換されている }、またはヘテロシクリル { それ自体、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ (またこれらのアルキル基は、結合して下記 R^5 および R^6 について記載した環を形成してもよい) }、 $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ (またこれらのアルキル基は、結合して下記 R^5 および R^6 について記載した環を形成してもよい)、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ (またこれらのアルキル基は、結合して下記 R^5 および R^6 について記載した環を形成してもよい)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHS(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 CF_3 または OCF_3 によって所望により置換されている } である；あるいは、

NR^5R^6 、 NR^7R^8 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{18}R^{19}$ が独立して、4員～7員のヘテロ環状環、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼピン、1,4-モルホリンまたは1,4-ピペラジンを形成してもよく、後者は遠位の窒素で C_{1-4} アルキルによって所望により置換されている；

【0010】

R^4 、 R^{17} および R^{23} は独立して、 C_{1-6} アルキル { ハロゲン、ヒドロキシまたは C_{3-10} シクロアルキルによって所望により置換されている }、 CH_2 (C_{2-6} アルケニル)、フェニル { それ自体、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ (またこれらのアルキル基は、結合して上記 R^5 および R^6 について記載した環を形成してもよい) }、 $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ (またこれらのアルキル基は、結合して上記 R^5 および R^6 について記載した環を形成してもよい)

、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ (またこれらのアルキル基は、結合して上記 R^5 および R^6 について記載した環を形成してもよい)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHS(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 CF_3 または OCF_3 によって所望により置換されている}、またはヘテロシクリル { それ自体、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ (またこれらのアルキル基は、結合して上記 R^5 および R^6 について記載した環を形成してもよい)、 $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ (またこれらのアルキル基は、結合して上記 R^5 および R^6 について記載した環を形成してもよい)、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ (またこれらのアルキル基は、結合して上記 R^5 および R^6 について記載した環を形成してもよい)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHS(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 CF_3 または OCF_3 によって所望により置換されている} である；

10

$R^{2,4}$ は水素、 C_{1-6} アルキルまたはベンジルである]

で示される化合物またはその N - オキシド；またはその医薬的に許容し得る塩；またはその溶媒和物を提供する。

【0011】

本発明の一部化合物は異なる異性体の形状 (例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、幾何異性体または互変異性体など) で存在し得る。本発明はかかる異性体のすべておよびそのすべての比率の混合物を包含する。

20

【0012】

適切な塩は酸付加塩、例えば、塩酸塩、二塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酢酸塩、二酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩または p - トルエンスルホン酸塩などである。もう一つの酸付加塩の例は硫酸塩である。また、塩は金属塩、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウムの塩も包含する。

本発明の化合物は溶媒和物 (水和物など) として存在し得るものであり、本発明はかかる溶媒和物をすべて包含する。

30

【0013】

ハロゲンはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。ハロゲンとは、例えば、フッ素または塩素である。

アルキル基およびアルキル部分は直鎖または分枝鎖であり、例えば、メチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピルまたは tert - ブチルである。

アルケニル基は、例えば、ビニルまたはアリルである。

【0014】

シクロアルキルは単環、二環または三環式であり、例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルニルまたはカンホリルなどである。該シクロアルキル環は、所望によりベンゼン環と縮合している (例えば、ビシクロ[4.2.0]オクタ - 1,3,5 - トリエニルまたはインダニル環系を形成する)。

40

シクロアルケニルは、例えば、単環式であり、例えば、シクロペンテニルまたはシクロヘキセニルなどである。

アリールは、例えば、フェニルまたはナフチルである。

【0015】

ヘテロシクリルは芳香族または非芳香族の 5 員環または 6 員環であって、所望により 1 個以上の他の環と縮合しており、窒素、酸素およびイオウを含む群より選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子を含んでなる環、またはその N - オキシド、またはその S - オキシドもしくは S - ジオキシドである。ヘテロシクリルは、例えば、フリル、チエニル (チオフェニルとしても知られる)、ピロリル、2,5 - ジヒドロピロリル、チアゾリル、ピラゾ

50

リル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピペリジニル、モルホリニル、ピリジニル(例えば、6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジニル)、ピリミジニル、インドリル、2, 3 - ジヒドロインドリル、ベンゾ[b]フリル(ベンゾフリルとしても知られる)、ベンズ[b]チエニル(ベンズチエニルまたはベンズチオフェニルとしても知られる)、2, 3 - ジヒドロベンズ[b]チエニル(例えば、1 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロベンズ[b]チエニル)、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル(例えば、1 H - ベンゾチアゾール - 2 - オン - イル)、2, 3 - ジヒドロベンゾチアゾリル(例えば、2, 3 - ジヒドロベンゾチアゾール - 2 - オン - イル)、1, 2, 3 - ベンゾチアジアゾリル、イミダゾピリジニル(イミダゾ[1, 2 a]ピリジニルなど)、チエノ[3, 2 - b]ピリジン - 6 - イル、1, 2, 3 - ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾ[1, 2, 3]チアジアゾリル、2, 1, 3 - ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフラザン(2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾリルとしても知られる)、キノキサリニル、ジヒドロ - 1 - ベンゾピリリウミル(例えば、クマリニルまたはクロモニル)、3, 4 - ジヒドロ - 1 H - 2, 1 - ベンゾチアジニル(例えば、2 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - 2, 1 - ベンゾチアジニル)、ピラゾロピリジン(例えば、1 H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジニル)、プリン(例えば、3, 7 - ジヒドロプリン - 2, 6 - ジオン - 8 - イル)、キノリニル、イソキノリニル(例えば、2 H - イソキノリン - 1 - オン - イル)、ナフチリジニル(例えば、[1, 6]ナフチリジニルまたは[1, 8]ナフチリジニルまたは1 H - [1, 8]ナフチリジン - 4 - オン - イル)、ベンゾチアジニル(例えば、4 H - ベンゾ[1, 4]チアジン - 3 - オン - イル)、ベンゾ[d]イミダゾ[2, 1 - b]チアゾール - 2 - イルまたはジベンゾチオフェニル(ジベンゾチエニルとしても知られる)；またはその N - オキシド、またはその S - オキシドもしくは S - ジオキシドである。また、ヘテロシクリルはイソチアゾリルも包含する。

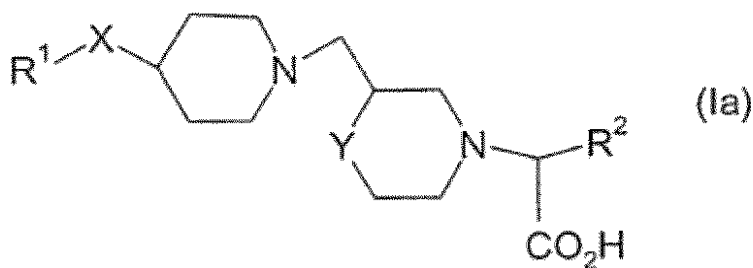
10

20

【0016】

本発明の一態様においては、式(I a)：

【化3】



30

[式中、XはCH₂、C(O)、O、S、S(O)、S(O)₂またはNR³である；

YはOまたはCH₂である；R¹は水素、C₁ - 6アルキル、アリールまたはヘテロシクリルである；

R²はC₃ - 7シクロアルキル{C₁ - 4アルキル、アリールまたはオキソによって所望により置換されている}、C₃ - 7シクロアルケニル{オキソ、C₁ - 6アルキルまたはアリールによって所望により置換されている}、アリールまたはヘテロシクリルである；

40

さらに、前記のアリールおよびヘテロシクリル部分は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、S(O)_pR⁴、OC(O)NR⁵R⁶、NR⁷R⁸、NR⁹C(O)R¹⁰、NR¹¹C(O)NR¹²R¹³、S(O)₂NR¹⁴R¹⁵、NR¹⁶S(O)₂R¹⁷、C(O)NR¹⁸R¹⁹、C(O)R²⁰、CO₂R²¹、NR²²CO₂R²³、C₁ - 6アルキル、C₁ - 6ハロアルキル、C₁ - 6アルコキシ(C₁ - 6)アルキル、C₁ - 6アルコキシ、C₁ - 6ハロアルコキシ、C₁ - 6アルコキシ(C₁ - 6)アルコキシ、C₁ - 6アルキルチオ、C₁ - 6ハロアルキルチオ、C₂ - 6アルケニル、C₂ - 6アルキニル、C₃ - 10シクロアルキル{それ自体C₁ - 4アルキルまたはオキソによって所望により置換されている}、メチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシ、フェニル、フェ

50

ニル(C₁₋₄)アルキル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル(C₁₋₄)アルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C₁₋₄)アルキル、ヘテロアリールオキシまたはヘテロアリール(C₁₋₄)アルコキシによって所望により置換されており；

さらに、これら置換基における前記フェニルおよびヘテロアリール部分は、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、S(O)_q(C₁₋₄アルキル)、S(O)₂NH₂、シアノ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C(O)NH₂、C(O)NH(C₁₋₄アルキル)、C(O)N(C₁₋₄アルキル)₂{またこれらのアルキル基は、結合して下記R⁵およびR⁶について記載した環を形成してもよい}、CO₂H、CO₂(C₁₋₄アルキル)、NHC(O)(C₁₋₄アルキル)、NHS(O)₂(C₁₋₄アルキル)、C(O)(C₁₋₄アルキル)、CF₃またはOCF₃で、所望により置換されている；

10

【0017】

pおよびqは独立して0、1または2である；

R³、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹およびR²²は独立して、水素、C₁₋₆アルキル{ハロゲン、ヒドロキシまたはC₃₋₁₀シクロアルキルによって所望により置換されている}、CH₂(C₂₋₆アルケニル)、フェニル{それ自体、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、NH₂、NH(C₁₋₄アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)₂、S(O)₂(C₁₋₄アルキル)、S(O)₂NH₂、シアノ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C(O)NH₂、C(O)NH(C₁₋₄アルキル)、C(O)N(C₁₋₄アルキル)₂(またこれらのアルキル基は、結合して下記R⁵およびR⁶について記載した環を形成してもよい)、CO₂H、CO₂(C₁₋₄アルキル)、NHC(O)(C₁₋₄アルキル)、NHS(O)₂(C₁₋₄アルキル)、C(O)(C₁₋₄アルキル)、CF₃またはOCF₃によって所望により置換されている}、またはヘテロシクリル{それ自体、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、NH₂、NH(C₁₋₄アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)₂(またこれらのアルキル基は、結合して下記R⁵およびR⁶について記載した環を形成してもよい)、S(O)₂(C₁₋₄アルキル)、S(O)₂NH₂、S(O)₂NH(C₁₋₄アルキル)、S(O)₂N(C₁₋₄アルキル)₂(またこれらのアルキル基は、結合して下記R⁵およびR⁶について記載した環を形成してもよい)、シアノ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C(O)NH₂、C(O)NH(C₁₋₄アルキル)、C(O)N(C₁₋₄アルキル)₂(またこれらのアルキル基は、結合して下記R⁵およびR⁶について記載した環を形成してもよい)、CO₂H、CO₂(C₁₋₄アルキル)、NHC(O)(C₁₋₄アルキル)、NHS(O)₂(C₁₋₄アルキル)、C(O)(C₁₋₄アルキル)、CF₃またはOCF₃によって所望により置換されている}である；

20

30

あるいは、NR⁵R⁶、NR⁷R⁸、NR¹²R¹³、NR¹⁴R¹⁵、NR¹⁸R¹⁹が独立して、4員~7員のヘテロ環状環、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼピン、1,4-モルホリンまたは1,4-ピペラジンを形成してもよく、後者は遠位の窒素でC₁₋₄アルキルによって所望により置換されている；

【0018】

R⁴、R¹⁷およびR²³は独立して、C₁₋₆アルキル{ハロゲン、ヒドロキシまたはC₃₋₁₀シクロアルキルによって所望により置換されている}、CH₂(C₂₋₆アルケニル)、フェニル{それ自体、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、NH₂、NH(C₁₋₄アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)₂(またこれらのアルキル基は、結合して上記R⁵およびR⁶について記載した環を形成してもよい)、S(O)₂(C₁₋₄アルキル)、S(O)₂NH₂、S(O)₂NH(C₁₋₄アルキル)、S(O)₂N(C₁₋₄アルキル)₂(またこれらのアルキル基は、結合して上記R⁵およびR⁶について記載した環を形成してもよい)、シアノ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C(O)NH₂、C(O)NH(C₁₋₄アルキル)、C(O)N(C₁₋₄アルキル)₂(またこれらのアルキル基は、結合して上記R⁵およびR⁶について記載した環を形成してもよい)、CO₂H、CO₂(C₁₋₄アルキル)、NHC(O)(C₁₋₄アルキル)、NHS(O)₂(C₁₋₄アルキル)、C(O)(C₁₋₄アルキル)、CF₃またはOCF₃によって所望により置換されている}、またはヘテ

40

50

ロシクリル { それ自体、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $_2$ (またこれらのアルキル基は、結合して上記 R^5 および R^6 について記載した環を形成してもよい)、 $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $_2$ (またこれらのアルキル基は、結合して上記 R^5 および R^6 について記載した環を形成してもよい)、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $_2$ (またこれらのアルキル基は、結合して上記 R^5 および R^6 について記載した環を形成してもよい)、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 CF_3 または OCF_3 によって所望により置換されている } である]

10
で示される化合物、またはその N - オキシド、またはその医薬的に許容し得る塩、またはその溶媒和物を提供する。

【0019】

一つの特定側面において、本発明は X が O である本発明の化合物を提供する。

さらなる側面において、本発明は Y が O である本発明の化合物を提供する。

なおさらなる側面において、本発明は Y が CH_2 である本発明の化合物を提供する。

もう一つの側面において、 $\text{R}^{2,4}$ は水素である。

さらにもう一つの側面において、Z は $\text{CHR}^2\text{CO}_2\text{R}^{2,4}$ である。

【0020】

もう一つの側面において、 R^1 はフェニルであって、該フェニルはフッ素、塩素、 C_{1-4} アルキル (例えば、メチル) または C_{1-4} アルコキシ (例えば、メトキシ) で、所望により置換されている。もう一つの側面において、 R^1 はフェニルであって、該フェニルはフッ素、塩素または C_{1-4} アルキル (例えば、メチル) で、所望により置換されている。

20

【0021】

さらなる側面において、 R^1 はフェニルであって、該フェニルは (例えば、1 個、2 個または 3 個の) フッ素、塩素、 C_{1-4} アルキル (例えば、メチル) または C_{1-4} アルコキシ (例えば、メトキシ) で、所望により置換されている。なおさらなる側面において、 R^1 はフェニルであって、該フェニルは、1 個、2 個または 3 個のフッ素、塩素、メチルまたはメトキシによって置換されている。例えば、 R^1 は 3,4 - ジクロロフェニル、2,4 - ジクロロ - 3 - メチルフェニル、3,4 - ジクロロ - 2 - メチルフェニル、2,4 - ジクロロフェニル、4 - クロロ - 2 - メチルフェニルまたは 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニルである。

30

【0022】

さらなる側面において、 R^2 は非置換フェニル、モノ -、ジ - もしくはトリ - 置換フェニル、非置換もしくはモノ置換ナフチルまたはモノ置換ヘテロシクリルであり、該置換基は上記のものから選択する。

なおさらなる側面において、 R^2 はオキソ置換ヘテロシクリルであり、当該ヘテロシクリルは、さらに、上記の置換基から選択される 1 種以上の置換基で、所望により置換されている。

【0023】

もう一つの側面において、 R^2 はフェニルまたはヘテロシクリルであって、そのいずれもがハロ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、 C_{1-4} アルキル { それ自体、 $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}$ アルキル) または $\text{S}(\text{O})_2$ フェニルによって所望により置換されている }、 C_{1-4} アルコキシ、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^4$ { ここで、p は 0、1 または 2 (例えば、2) である }、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) または $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $_2$ によって所望により置換されており、かつ R^4 は C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{3-7} シクロアルキルまたは C_{3-7} シクロアルキル (C_{1-4} アルキル) (例えば、シクロプロピルメチル) である。

40

【0024】

さらなる側面において、 R^2 はフェニルであって、該フェニルはハロ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、 C_{1-4} アルキル { それ自体、 $S(O)_2$ (C_{1-4} アルキル) または $S(O)_2$ フェニルによって所望により置換されている }、 C_{1-4} アルコキシ、 $S(O)_p R^4$ { ここで、 p は 0、1 または 2 (例えば、2) である }、 $C(O)NH_2$ 、 $NHS(O)_2$ (C_{1-4} アルキル)、 $S(O)_2 NH_2$ 、 $S(O)_2 NH(C_{1-4}$ アルキル) または $S(O)_2 N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ によって、所望によりモノ置換されており、かつ R^4 は C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{3-7} シクロアルキルまたは C_{3-7} シクロアルキル (C_{1-4} アルキル) (例えば、シクロプロピルメチル) である。

【0025】

ヘテロシクリルはチエニル、フラニルまたはベンゾフラニルを包含し、例えば、 C_{1-4} アルキルによりモノ置換されたフラニルである。 10

さらにもう一つの側面において、 R^2 はフェニル { ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ベンジルオキシまたは 9H-カルバジルメチルによって所望により置換されている }、ナフチレニル { C_{1-4} アルコキシによって所望により置換されている }、またはヘテロシクリル { C_{1-4} アルキルによって所望により置換されている } である。

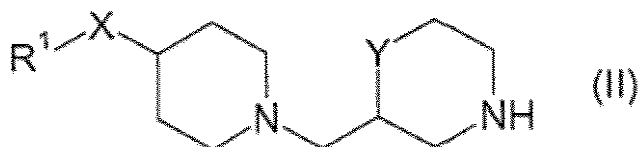
【0026】

さらなる側面において、 X が O であり、 Y が O または CH_2 であり、 R^1 がハロゲン (例えば、塩素) または C_{1-4} アルキル (例えば、メチル) によって所望により置換されているフェニルであり、 R^2 が上記定義のとおりである式 (I) の化合物を提供する。 20

【0027】

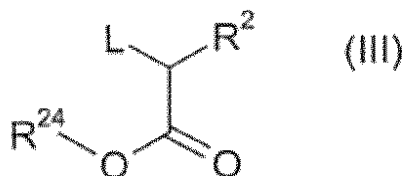
Z が $CHR^2 CO_2 R^{2-4}$ である本発明の化合物は、式 (II) :

【化4】



で示される化合物を、式 (III) :

【化5】

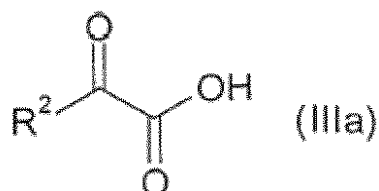


[式中、L は適切な脱離基 (例えば、ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルスルホニル) である] 20
で示される化合物と、カップリングさせることにより製造し得る。該カップリング反応は適切な溶媒 (例えば、水) 中で実施し得る。 40

【0028】

別法として、Z が $CHR^2 CO_2 R^{2-4}$ である化合物は、化合物 (II) を、式 (IIIa) :

【化6】

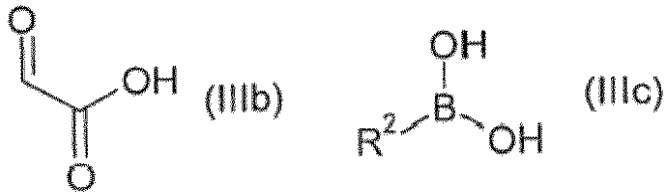


で示されるエステル (C_{1-6} アルキルエステルまたはベンジルエステルなど) 化合物で、 $NaBH(OAc)_3$ および酢酸の存在下、還元的アミノ化し、次いで要すればエステル基を除去することにより製造することができる。

【0029】

別法として、Zが $CHR^2CO_2R^{2'4}$ である化合物は、化合物(II)を、式(IIIb)および(IIIc)：

【化7】



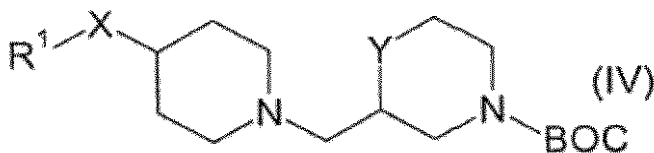
10

で示される化合物と、3成分カップリングさせることにより製造し得る。

【0030】

Xが CH_2 である式(II)で示される化合物は、WO00/35877の方法に従って製造し得る。式(II)の化合物は、式(IV)：

【化8】



20

で示される化合物を、例えば、適切な溶媒(例えば、ジクロロメタン)中でトリフルオロ酢酸を使用するか、または適切な溶媒(例えば、ジオキサン)中で塩化水素源を使用して脱保護することにより製造し得る。

【0031】

XがOである式(IV)の化合物は、式(V)：

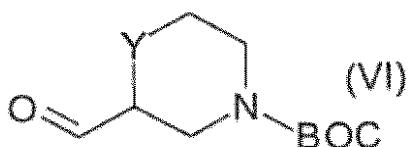
【化9】



30

で示される化合物を、式(VI)：

【化10】



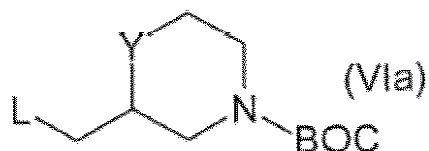
40

で示される化合物と、 $NaBH(OAc)_3$ および酢酸の存在下で、反応させることにより製造し得る。

【0032】

別法として、XがOである式(IV)の化合物は、式(V)の化合物を、式(VIa)：

【化 1 1】



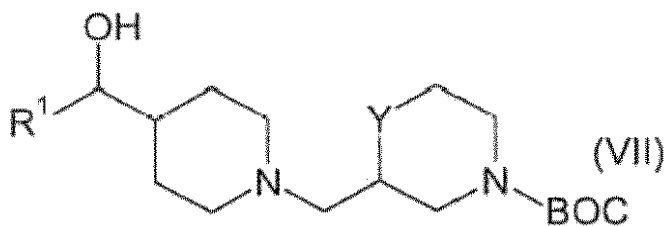
[式中、Lは適切な脱離基、例えば、メシレートを示す]で示される化合物と、適切な塩基、例えば、炭酸カリウムの存在下で、適切な溶媒、例えば、アセトン中で反応させることにより製造し得る。

10

【0033】

XがCOまたはCH₂である式(IV)の化合物は、式(VII)：

【化 1 2】



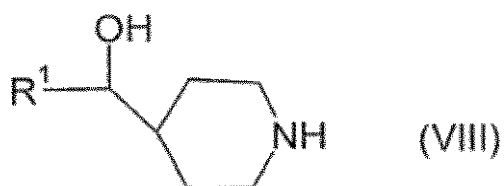
20

で示される化合物を酸化または還元することにより製造し得る。

【0034】

式(VII)の化合物は、式(VIII)：

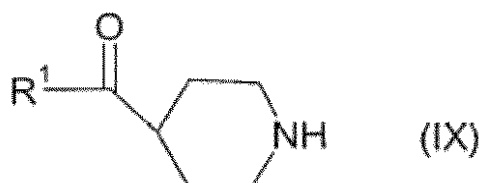
【化 1 3】



30

で示される化合物を、式(VI)で示される化合物と、NaBH(OAc)₃ および酢酸の存在下で、反応させることにより製造し得る。式(VIII)の化合物は、式(IX)：

【化 1 4】



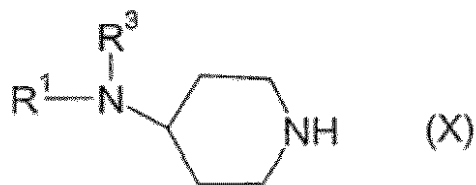
40

で示される化合物を還元することにより製造し得る。

【0035】

XがNR³である式(IV)の化合物は、式(X)：

【化15】



で示される化合物を、式(VI)で示される化合物と、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ および酢酸の存在下で、反応させることにより製造し得る。

10

【0036】

式(X)の化合物は、 NHR^1R^3 を、式(XI)：

【化16】



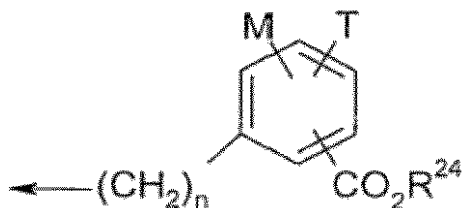
で示される化合物と、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ および酢酸の存在下で反応させ、次いでピペリジンの窒素を脱保護することにより製造し得る(例えば、適切な溶媒(ジクロロメタンなど)中でトリフルオロ酢酸を用いるか、または適切な溶媒(ジオキサンなど)中で塩化水素源を用いる)。

20

【0037】

Zが

【化17】

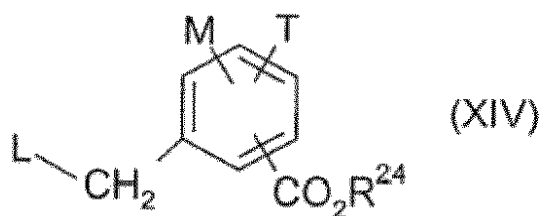


30

である場合の式(I)の化合物は、

nが1である場合、式(II)で示される化合物を、式(XIV)：

【化18】

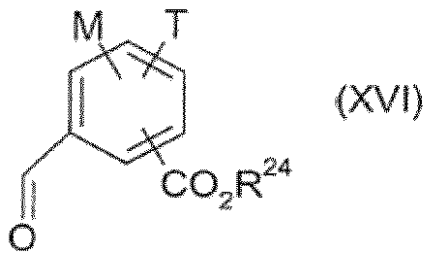


40

[式中、Lは脱離基(塩素、臭素または $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ など)である]で示される化合物と、反応させること；

nが1である場合は、式(XVI)：

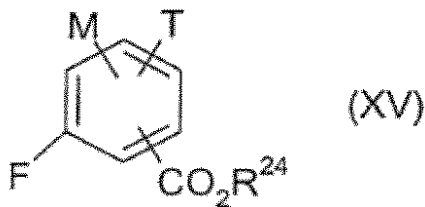
【化 19】



で示される化合物と、還元的アミノ化条件(例えば、テトラヒドロフラン中で $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ および酢酸を使用すること)で反応させること；

また、 n が 0 の場合には、式 (XV)：

【化 20】



で示される化合物と、炭酸カリウムの存在下で、適切な溶媒(例えば、 N,N -ジメチルホルムアミド)中、適切な温度(例えば、 $80 \sim 110$ の範囲)で反応させることにより製造し得る。

【0038】

$R^{2,4}$ が水素である本発明の化合物は、技術上周知の標準的エステル化反応法により $R^{2,4}$ が水素ではない本発明の化合物に変換することができる。

$R^{2,4}$ が水素ではない本発明の化合物は、技術上周知の標準的エステル加水分解方法により $R^{2,4}$ が水素である本発明の化合物に変換することができる。

【0039】

式 (VI) または式 (VIa) で示される化合物は、 $\text{WO}00/35877$ に記載の以下の方法により製造し得る。あるいは、式 (VI) または式 (VIa) で示される化合物は、対応するアルコールから文献記載のルートに従って製造し得る(例えば、 Y が CH_2 である場合：Tet. Asym., 1992, 3, 1049; Bioorg. Med. Chem. Lett., 1997, 7, 1525 and 1998, 8, 1595；および Y が O である場合：Farmaco. Ed. Sci., 1994, 49, 77; Heterocycles, 1994, 38, 1033 and 1993, 35, 105 参照)。

【0040】

本発明のさらなる化合物は上記のルート、技術上記載された方法、または下記に例示の実施例を適用することにより製造することができる。

式 (V)、(VI)、(IX) および (XI) に示される化合物は技術上記載された方法を用いるか、または適用することにより調製し得る。

もう一つの側面において、本発明は本発明の化合物の製造法を提供する。

【0041】

本発明の化合物は医薬としての活性、とりわけケモカインレセプター(例えば、 $\text{CCR}3$) 活性モジュレーターとしての活性を有し、自己免疫性、炎症性、増殖性もしくは異常増殖性疾患、または免疫系が介在する疾患(移植臓器もしくは組織の拒絶および後天性免疫不全症候群(エイズ)を含む)の処置に使用し得る。

【0042】

これらの症状の例は以下のとおりである：

(1) (呼吸気道)

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

10

20

30

40

50

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

気管支炎 (好酸球気管支炎など) ;

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

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

季節性鼻炎、例えば、神経性鼻炎 (枯草熱) または血管運動神経性鼻炎 ;

サルコイドーシス、農夫肺および関連疾患 ;

鼻ポリープ症 ;

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

【 0 0 4 3 】

(2) (骨および関節)

リウマチ様関節炎、感染性、自己免疫性関節炎など、血清反応陰性脊椎関節症 (強直性脊椎炎、乾癬性関節炎およびライター病など)

、ベーチェット病、シェーグレン症候群または全身性硬化症 ;

(3) (皮膚および眼)

乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎または他の湿疹性皮膚炎、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、角膜潰瘍または春季結膜炎 ;

【 0 0 4 4 】

(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、過敏性腸疾患、または腸から離れた部位に発現する食物関連アレルギー (例えば、偏頭痛、鼻炎または湿疹) ;

(5) (同種移植片拒絶反応)

例えば、腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚または角膜移植後の急性および慢性拒絶反応 ; または慢性移植片対宿主病 ; および / または

(6) (その他の組織または疾患)

アルツハイマー病、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 (A I D S)、

狼瘡障害 (紅斑性狼瘡または全身性狼瘡など)、紅斑、

橋本甲状腺炎、重症筋無力症、I 型糖尿病、ネフローゼ症候群、

好酸球性筋膜炎、高 I g E 症候群、ライ病 (ライ腫性ライなど)、

歯周病、セザリー症候群、特発性血小板減少性紫斑病、または月経サイクル異常。

【 0 0 4 5 】

本発明の化合物またはその医薬的に許容し得る塩またはその溶媒和物は H 1 アンタゴニストでもある (従って、アレルギー性障害の処置に使用し得る) ; また、一般には風邪と言われるものの兆候および / または症候の制御にも使用し得る (例えば、感冒またはインフルエンザまたはその他の関連する呼吸器ウイルス感染の兆候および / または症候)。

【 0 0 4 6 】

本発明のさらなる特徴によると、ケモカインの介在する病状 (例えば、CCR 3 の介在する病状) を有するか、またはその危険性のあるヒトなどの哺乳動物において、当該病状を処置する方法が提供される。該方法は、かかる処置を必要とする哺乳動物に、式 (I) もしくは (I a) で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩またはその溶媒和物の治療有効量を投与することを含む。

【 0 0 4 7 】

本発明のもう一つの特徴によると、H 1 の介在する病状を有するか、またはその危険性

10

20

30

40

50

のあるヒトなどの哺乳動物において、H1に拮抗する方法が提供されるが、該方法は、かかる処置を必要とする哺乳動物に、式(I)もしくは(Ia)で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩またはその溶媒和物の治療有効量を投与することを含む。

【0048】

本発明のもう一つの特徴によると、一般に風邪と言われる病状を有するか、またはその危険性のあるヒトなどの哺乳動物において、当該風邪の兆候および/または症候を処置する方法が提供されるが、該方法は、かかる処置を必要とする哺乳動物に、式(I)もしくは(Ia)で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩またはその溶媒和物の治療有効量を投与することを含む。

【0049】

また、本発明は治療用途の式(I)もしくは(Ia)で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩またはその溶媒和物を提供する。

もう一つの側面において、本発明は治療に使用する医薬の製造における式(I)もしくは(Ia)で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、またはその溶媒和物の使用を提供する(例えば、ケモカインレセプター活性(例えば、CCR3レセプター活性)の変調、H1拮抗、または一般に風邪と言われる兆候および/または症候の処置)。

【0050】

さらに、本発明は哺乳動物(例えば、ヒト)において以下の処置に使用する医薬の製造における式(I)もしくは(Ia)で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、またはその溶媒和物の使用を提供する：

【0051】

(1)(呼吸気道)

閉塞性気道疾患は以下のとおり：慢性閉塞性肺疾患(COPD)(不可逆性COPD)；喘息{例えば、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息および塵埃喘息、とりわけ慢性または不治性喘息(例えば、遅発型喘息または気道過敏症)}；

気管支炎(好酸球気管支炎など)；

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

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

季節性鼻炎、例えば、神経性鼻炎(枯草熱)または血管運動神経性鼻炎；

サルコイドーシス、農夫肺および関連疾患；

鼻ポリープ症；

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

【0052】

(2)(骨および関節)リウマチ様関節炎、感染性、自己免疫性関節炎など、血清反応陰性脊椎関節症(強直性脊椎炎、乾癬性関節炎およびライター病など)、ベーチェット病、シェーグレン症候群または全身性硬化症；

(3)(皮膚および眼)

乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎または他の湿疹性皮膚炎、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、色素性乾燥皮症、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、

ブドウ膜炎、円形脱毛症、角膜潰瘍または春季結膜炎；

【0053】

(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、過敏性腸疾患、または腸から離れた部位に発現する食物関連アレルギー(例えば、偏頭痛、鼻炎または湿疹)；

(5)(同種移植片拒絶反応)

10

20

30

40

50

例えば、腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚または角膜移植後の急性および慢性拒絶反応；または慢性移植片対宿主病；および/または

(6)(その他の組織または疾患)

アルツハイマー病、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)、

狼瘡障害(紅斑性狼瘡または全身性狼瘡など)、紅斑、

橋本甲状腺炎、重症筋無力症、I型糖尿病、ネフローゼ症候群、

好酸球性筋膜炎、高IgE症候群、ライ病(ライ腫性ライなど)、

歯周病、セザリ-症候群、特発性血小板減少性紫斑病、または月経サイクル異常。

【0054】

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

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

【0055】

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

【0056】

本発明の化合物またはその医薬的に許容し得る塩またはその溶媒和物をヒトなどの哺乳動物の治療処置に使用するためには、通常、当該成分を医薬組成物としての標準的製剤慣習に従って製剤化する。従って、他の側面において、本発明は式(I)または(Ia)で示される化合物、または医薬的に許容し得るその塩またはその溶媒和物(有効成分)と、医薬的に許容し得るアジュバント、希釈剤または担体とを含有してなる医薬組成物を提供する。

【0057】

さらなる側面において、本発明は有効成分と医薬的に許容し得るアジュバント、希釈剤または担体とを混合することを特徴とする当該組成物の製造法を提供する。投与様式により、該医薬組成物は有効成分として、例えば、0.05~99%w(重量パーセント)、また例えば、0.05~80%w、また例えば、0.10~70%w、また例えば、0.10~50%wを含有してなる；なお、重量パーセントはすべて組成物総量に基づく。

【0058】

本発明の医薬組成物は処置しようとする病態に応じた標準法、例えば、局所(肺および/または気道または皮膚)、経口、直腸または非経口投与により投与し得る。これらの目的のために、本発明の化合物は技術上既知の手段により製剤化することができる。本発明の適切な医薬組成物は単位投与形態の経口投与に適したものであり、例えば、有効成分0.1mgないし1gを含有する錠剤またはカプセル剤である。

各患者には、例えば、投与すべき有効成分を0.01mg/kgないし100mg/kgを1投与用量単位として、例えば、0.1mg/kgないし20mg/kgの範囲で、例えば、1日1~4回投与する。

【0059】

本発明につき制限をつけることなく以下の実施例により説明するが、特に断りのない限

10

20

30

40

50

り、以下のように記載する：

(i) ^1H -NMRデータを示す場合は、これを主たる特徴的プロトンについてデルタ値の形で引用し、テトラメチルシラン(TMS)を内部基準として100万分の1(ppm)で示し、特に断りのない限り、溶媒として過重水素化DMSO-D₆(CD₃SOCD₃)またはCDCl₃を使用して、300MHzまたは400MHzで測定したものである；

(ii)質量スペクトル(MS)は直接露出プローブを用いる化学イオン化(CI)方式において、70電子ボルトの電子エネルギーで実施した；ここに示したイオン化は電子衝撃法(EI)または高速原子衝撃法(FAB)により実施した；その値はm/zで示すが、その場合一般には親質量を示すイオンのみが報告され、特に断りのない限り、引用した質量イオンはプラスの質量イオン(M+H)⁺である；

10

【0060】

(iii)実施例および方法の標題および副題化合物は、Advanced Chemistry Development Inc.の索引名プログラムを用いて命名した；

(iv)特に断りのない限り、逆相HPLCは、Symmetry(商標)、NovaPak(商標)またはXerra(商標)逆相シリカカラムを用いて実施した；

(v)以下の略号を使用する：

RT：室温

BocまたはBOC：tert-ブトキシカルボニル

HPLC：高圧液体クロマトグラフィー

DMSO：ジメチルスルホキシド

aq：水性

20

【0061】

製造例 1

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

工程a)：(2S)-2-[[メチルスルホニル]オキシ]メチル]-2-(ヒドロキシメチル)-4-モルホリンカルボン酸・1,1-ジメチルエチル

(2S)-2-(ヒドロキシメチル)-4-モルホリンカルボン酸・1,1-ジメチルエチル(5.63g)(Heterocycles, 1993, 35, 105)およびN-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン(9ml)をジクロロメタン(200ml)に溶かした溶液に、室温で無水メタンカルボン酸(5.42g)を加えた。反応物を16時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液に注ぎ、有機相をジクロロメタンで抽出した。併合した有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濃縮して油状物(8.33g)を得た。これをさらに精製することなく使用した。

30

【0062】

工程b)：(2R)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]-4-モルホリンカルボン酸・1,1-ジメチルエチル

4-(3,4-ジクロロフェノキシ)ピペリジン(WO01/77101; 9.22g)をアセトニトリル(60ml)に溶かした溶液に、工程(a)の生成物(5.53g)を加えた。この混合物を12時間還流し、溶媒を留去した。フラッシュ・クロマトグラフィーによりジクロロメタン：メタノール：NH₃(aq)(2：97.9：0.1)で溶出して精製し、副題化合物(5.76g)を油状物として得た。

40

^1H -NMR(CDCl₃)：1.47(9H, s), 1.87-1.77(2H, m), 2.02-1.94(2H, m), 2.39-2.30(2H, m), 2.60-2.51(2H, m), 2.77-2.70(2H, m), 2.95-2.89(1H, m), 3.58-3.50(2H, m), 3.73-3.67(1H, m), 3.96-3.81(2H, m), 4.30-4.22(2H, m), 6.75(1H, dd), 6.99(1H, d), 7.30(1H, d).

【0063】

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

工程(b)の生成物(5.76g)をジクロロメタン(100ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(40ml)を加えた。室温で6時間後、この溶液を蒸発させた。水性NaOH(2M)を添

50

加して遊離の塩基を遊離させ、ジクロロメタン抽出した。併合した有機抽出物を $MgSO_4$ で乾燥し、濃縮した。フラッシュ・クロマトグラフィーによりジクロロメタン：メタノール： NH_3 (aq) (8 : 91.9 : 0.1) で溶出して精製し、標題化合物 (3.84 g) を油状物として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) : 1.75-1.88 (2H, m), 1.92-2.04 (2H, m), 2.23-2.39 (3H, m), 2.47-2.58 (2H, m), 2.72-2.93 (5H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 3.86-3.90 (1H, m), 4.22-4.31 (1H, m), 6.75 (1H, dd), 6.99 (1H, d), 7.30 (1H, d).

【0064】

製造例 2

(2R) 2 - [[4 - (3,4 - ジクロロフェノキシ) - 1 - ピペリジニル]メチル] - モルホリン (中間体 2) 10

製造例 1、工程 a の光学的に対称のモルホリンから出発して、製造例 1 の S - 異性体と同様に製造した。

【0065】

製造例 3

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

製造例 1、工程 a において適切なフェノキシピペリジン (WO 01 / 77101) から出発して、製造例 1 と同様に製造した。

1H -NMR ($CDCl_3$): 1.83-2.04 (4H, m), 2.25-2.60 (8H, m), 2.69-2.95 (5H, m), 3.55-3.70 (2H, m), 3.86 (1H, d), 4.35 (1H, s), 6.74 (1H, d), 7.18 (1H, d). 20

【0066】

製造例 4

(2R) 2 - [[4 - (2,4 - ジクロロ - 3 - メチルフェノキシ) - 1 - ピペリジニル]メチル] - モルホリン (中間体 4)

製造例 1、工程 a の光学的に対称のモルホリンから出発して、製造例 3 の S - 異性体と同様に製造した。

【0067】

製造例 5

(2S) 2 - [[4 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェノキシ) - 1 - ピペリジニル]メチル] - モルホリン (中間体 5) 30

製造例 1、工程 a において適切なフェノキシピペリジン (WO 01 / 77101) から出発して、製造例 1 の S - 異性体と同様に製造した。

1H -NMR ($CDCl_3$): 1.70 (4H, s), 1.86 (2H, dd), 1.96 (2H, dd), 2.19 (3H, s), 2.35-2.45 (2H, m), 2.67-2.77 (2H, m), 2.80-2.96 (2H, m), 3.58-3.69 (2H, m), 3.85-3.92 (1H, m), 4.26-4.34 (1H, m), 6.73 (1H, d), 7.08 (2H, td).

【0068】

製造例 6

(2R) 2 - [[4 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェノキシ) - 1 - ピペリジニル]メチル] - モルホリン (中間体 6) 40

製造例 1、工程 a の光学的に対称のモルホリンから出発して、製造例 5 の S - 異性体と同様に製造した。

【0069】

製造例 7

4 - (3,4 - ジクロロフェノキシ) - 1 - (3 - ピペリジニルメチル) - ピペリジン (中間体 7)

工程 a : 3 - [[4 - (3,4 - ジクロロフェノキシ) - 1 - ピペリジニル]メチル] - 1 - ピペリジンカルボン酸・1, 1 - ジメチルエチル

4 - (3,4 - ジクロロフェノキシ)ピペリジン (1 g) および 3 - ホルミル - 1 - ピペリジンカルボン酸・1, 1 - ジメチルエチル (Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 1595) を 50

0 にてテトラヒドロフラン(4 ml)に混合し、酢酸(0.25 ml)を加えて、その混合物を10分間攪拌し、次いでRTにて5分間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.25 g)を2回に分けて添加し、得られる混合物を16時間攪拌した。水酸化ナトリウム溶液(2 M)を加えて酸を中和した。混合物をジエチルエーテルで抽出し、抽出液を乾燥し、濾過、蒸発させて油状物を得た。これをクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール：アンモニア水(97：2：1)で溶出して副題化合物(1.63 g)を得た。

MS [M+H]⁺ (ES+) 443.

¹H-NMR (CDCl₃): 1.05-1.14 (1H, m), 1.46 (11H, s), 1.61-1.66 (2H, m), 1.76-1.81 (3H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.11-2.29 (4H, m), 2.62-2.81 (3H, m), 3.90-4.04 (2 H, m), 4.21-4.27 (1H, m), 6.75 (1H, dd), 6.99 (1H, d), 7.30 (1H, d). 10

【0070】

工程 b : 4 - (3,4 - ジクロロフェノキシ) - 1 - (ピペリジン - 3 - イルメチル)ピペリジン

3 - [[4 - (3,4 - ジクロロフェノキシ) - 1 - ピペリジニル]メチル] - 1 - ピペリジンカルボン酸・1,1 - ジメチルエチル(1.63 g)をジクロロメタン(30 ml)に溶かし、トリフルオロ酢酸(10 ml)を加えた。混合物を3時間攪拌し、次いで濃縮した。残渣を水酸化ナトリウム溶液(2 M)で中和し、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を乾燥し、濾過して蒸発させ、標題化合物(1.06 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): 0.99-1.08 (1H, m), 1.45-1.56 (1H, m), 1.67-1.84 (5H, m), 1.94 (2H, s), 2.10-2.35 (6H, m), 2.54-2.71 (3H, m), 3.05 (1H, d), 3.19 (1H, d), 4.22 -4.26 (1H, m), 6.73-6.77 (1H, m), 6.98-7.00 (1H, m), 7.27-7.32 (1H, m). 20

【0071】

実施例 1 および 2

本実施例では、(⁴ S, 2 R) - 2 - [[4 - (3,4 - ジクロロフェノキシ) - 1 - ピペリジニル]メチル] - フェニル - 4 - モルホリン酢酸および(⁴ R, 2 R) - 2 - [[4 - (3,4 - ジクロロフェノキシ) - 1 - ピペリジニル]メチル] - フェニル - 4 - モルホリン酢酸の製造について説明する。

(2 S) 2 - [[4 - (3,4 - ジクロロフェノキシ) - 1 - ピペリジニル]メチル] - モルホリン(0.300 g)のアセトニトリル(3 ml)の溶液に、フェニルボロン酸(0.106 g)およびオキソ酢酸(0.08 ml)を加えた。この混合物を50ワットでマイクロ波を用い、120 で4分間加熱した。溶媒を蒸発により除去し、2種のジアステレオアイソマーとして生成物を逆相HPLC(25% MeCN / 75% NH₃ aq(0.1%))を用いて精製し、標題化合物(0.048 gおよび0.044 g)を白色固体として得た。 30

【0072】

先に溶出する異性体：

MS: ES (+ve): 479 (M+H).

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.67-1.74 (3H, m), 1.83-1.97 (2H, m), 2.08-2.18 (1H, m), 2.44-2.51 (1H, m), 2.73-2.88 (4H, m), 2.91-3.03 (2H, m), 3.30-3.37 (1H, m), 3.64-3.74 (2H, m), 3.76-3.80 (1H, m), 4.08-4.20 (2H, m), 6.62-6.67 (1H, m), 6.87-6.91 (1H, m), 7.21-7.34 (4H, m), 7.49-7.56 (2H, m). 40

【0073】

遅れて溶出する異性体：

MS: ES (+ve): 479 (M+H).

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.72-1.85 (3H, m), 1.87-1.98 (3H, m), 2.37-2.48 (2H, m), 2.57-2.65 (3H, m), 2.68-2.85 (4H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.95-4.04 (2H, m), 4.20-4.29 (1H, m), 6.65-6.72 (1H, m), 6.90-6.95 (1H, m), 6.65-6.72 (1H, m), 6.90-6.95 (1 H, m), 7.23-7.33 (4H, m), 7.39-7.44 (2H, m).

【0074】

実施例 3 および 4

本実施例では、(⁴ S, 2 S) - 2 - [[4 - (3, 4 - ジクロロフェノキシ) - 1 - ピペリジニル]メチル] - フェニル - 4 - モルホリン酢酸および(2 S) - ((2 S) - 2 - { [4 - (3, 4 - ジクロロフェノキシ)ピペリジン - 1 - イル]メチル } モルホリン - 4 - イル)(フェニル)酢酸(⁴ R, 2 S) - 2 - [[4 - (3, 4 - ジクロロフェノキシ) - 1 - ピペリジニル]メチル] - フェニル - 4 - モルホリン酢酸の製造について説明する。

(2 R) 2 - [[4 - (3, 4 - ジクロロフェノキシ) - 1 - ピペリジニル]メチル] - モルホリン(0.345 g)のアセトニトリル(3 ml)の溶液に、フェニルボロン酸(0.122 g)およびオキソ酢酸(0.3 ml)を加えた。この混合物を50ワットでマイクロ波を用い、100 に5分間加熱した。溶媒を蒸発により除去し、2種のジアステレオアイソマーとして生成物を逆相HPLC(25% MeCN / 75% NH₃ aq(0.1%))により精製し、標題化合物(0.048 gおよび0.044 g)を白色固体として得た。

10

【0075】

先に溶出する異性体：

MS: ES (+ve): 479 (M+H).

¹H-NMR (CD₃OD): 1.25-1.35 (1H, m), 1.70-1.81 (2H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 2.32 (2H, dd), 2.36-2.44 (3H, m), 2.52 (1H, d), 2.72-2.86 (2H, m), 3.09-3.18 (1H, m), 3.58-3.62 (1H, m), 3.61-3.68 (1H, m), 3.68-3.75 (1H, m), 3.87-3.97 (1H, m), 4.32-4.43 (1H, m), 6.88 (1H, dd), 7.09 (1H, d), 7.21-7.30 (3H, m), 7.37 (1H, d), 7.52 (2H, d).

【0076】

20

遅れて溶出する異性体：

MS: ES (+ve): 479 (M+H).

¹H-NMR (CD₃OD): 1.29-1.38 (1H, m), 1.64 (1H, t), 1.69-1.79 (2H, m), 1.92-2.00 (2H, m), 2.17 (1H, dd), 2.22 (1H, dd), 2.32-2.39 (1H, m), 2.43 (1H, dd), 2.52 (1H, d), 2.68-2.78 (2H, m), 3.13 (1H, d), 3.65 (1H, s), 3.74-3.81 (1H, m), 3.82-3.89 (2H, m), 4.32-4.42 (1H, m), 6.89 (1H, dd), 7.09 (1H, d), 7.25-7.35 (3H, m), 7.39 (1H, d), 7.56 (2H, d).

【0077】

実施例5および6

本実施例では、3 - [[4 - (3, 4 - ジクロロフェノキシ) - 1 - ピペリジニル]メチル] - フェニル - 1 - ピペリジン酢酸の製造について説明する。

30

4 - (3, 4 - ジクロロフェノキシ) - 1 - (ピペリジニル - 3 - イルメチル)ピペリジン(1.0 g)のエタノール(5 ml)の溶液に、フェニルボロン酸(0.36 g)およびオキソ酢酸(0.45 ml; 50%水溶液)を加えた。この混合物を50ワットでマイクロ波を用い、100 に6分間加熱した。粗製反応混合物をメタノールで希釈し、逆相HPLCによりアセトニトリル/酢酸アンモニウム混合物(勾配: 75%水性/25%アセトニトリル~5%水性/95%アセトニトリル)で溶出精製した。これによりジアステレオアイソマーの混合物を得て、これを逆相HPLCによりアセトニトリル/酢酸アンモニウム混合物(勾配: 95%水溶液/5%アセトニトリル~50%水溶液/50%アセトニトリル)で溶出分離した。

40

【0078】

第一溶出ジアステレオアイソマー：

MS: APCI (+ve): 477 (M+H).

¹H-NMR (CD₃OD + 1滴のNaOD): 1.53-1.63 (2H, m), 1.69-1.85 (5H, m), 1.90-2.08 (4H, m), 2.18-2.38 (4H, m), 2.58-2.80 (3H, m), 3.18-3.27 (1H, m), 3.64 (1H, s), 4.33-4.46 (1H, m), 6.89 (1H, dd), 7.09 (1H, d), 7.20-7.30 (3H, m), 7.38 (1H, d), 7.54 (2H, d).

【0079】

第二溶出ジアステレオアイソマー：

MS: APCI (+ve): 477 (M+H).

50

¹H-NMR (CD₃OD + 1滴のNaOD): 1.31-1.42 (1H, m), 1.56-2.25 (14H, m), 2.52-2.67 (2H, m), 2.76-2.83 (1H, m), 3.19-3.25 (1H, m), 3.64 (1H, s), 4.26-4.37 (1H, m), 6.83-6.88 (1H, m), 7.05 (1H, d), 7.22-7.32 (3H, m), 7.37 (1H, d), 7.53 (2H, d).

【 0 0 8 0 】

実施例 7 ~ 12 の化合物は適切な中間体 (製造例 2 ~ 6) を用いて、実施例 1 ~ 6 と同様の方法で製造した。

【 表 1 】

実施例	名称	¹ H-NMR	M+H
7	2-[[4-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]- α -フェニル-, (2R)-4-モルホリン酢酸	δ (CDCl ₃) 1.80 - 2.01 (4H, m), 2.08 - 2.18 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.42 - 2.51 (1H, m), 2.62 - 2.71 (1H, m), 2.74 - 3.07 (4H, m), 3.08 - 3.31 (2H, m), 3.64 - 3.81 (3H, m), 4.04 - 4.10 (1H, m), 4.15 - 4.24 (1H, m), 4.26 - 4.34 (1H, m), 6.62 (1H, dd), 7.06 (1H, dd), 7.10 (1H, d), 7.22 - 7.33 (3H, m), 7.41 (1H, d), 7.50 - 7.53 (1H, m)	459/461
8	2-[[4-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]- α -フェニル-, (2S)-4-モルホリン酢酸	δ (CDCl ₃) 1.80 - 2.00 (4H, m), 2.07 - 2.19 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.41 - 2.54 (1H, m), 2.60 - 3.31 (6H, m), 3.65 - 3.79 (3H, m), 4.02 - 4.11 (1H, m), 4.15 - 4.24 (1H, m), 4.26 - 4.34 (1H, m), 6.62 (1H, t), 7.06 (1H, dd), 7.10 (1H, d), 7.22 - 7.34 (3H, m), 7.39 - 7.44 (1H, m), 7.49 - 7.55 (1H, m)	459/461
9	2-[[4-(2,4-ジクロロ-3-メチルフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]- α -フェニル-, (2R)-4-モルホリン酢酸	δ (CDCl ₃) 1.59 - 2.01 (5H, m), 2.19 (1H, t), 2.41 - 2.51 (4H, m), 2.89 - 3.03 (4H, m), 3.17 - 3.30 (2H, m), 3.34 - 3.42 (2H, m), 3.68 - 3.80 (2H, m), 4.17 - 4.32 (2H, m), 6.60 (1H, d), 7.17 (1H, d), 7.21 - 7.33 (3H, m), 7.50 - 7.56 (2H, m)	493/495

10

20

30

【 0 0 8 1 】

【表 2】

実施例	名称	¹ H-NMR	M+H
10	2-[[4-(2,4-ジクロロ-3-メチルフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]- α -フェニル-, (2R)-4-モルホリン酢酸	δ (CDCl ₃) 1.78 - 2.07 (5H, m), 2.30 - 2.41 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.56 - 2.89 (4H, m), 3.03 - 3.42 (4H, m), 3.66 - 3.79 (2H, m), 3.92 - 4.05 (2H, m), 4.34 (1H, s), 6.67 (1H, d), 7.18 (1H, d), 7.21 - 7.27 (3H, m), 7.36 - 7.43 (2H, m)	493/495
11	2-[[4-(2,4-ジクロロ-3-メチルフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]- α -フェニル-, (2S)-4-モルホリン酢酸	δ (CDCl ₃) 1.70 - 1.83 (2H, m), 1.88 - 1.99 (2H, m), 2.19 (1H, t), 2.42 - 2.52 (4H, m), 2.90 - 3.00 (4H, m), 3.13 - 3.47 (5H, m), 3.69 - 3.78 (3H, m), 4.19 - 4.31 (2H, m), 6.59 (1H, d), 7.17 (1H, d), 7.23 - 7.33 (3H, m), 7.55 (2H, d)	493/495
12	2-[[4-(2,4-ジクロロ-3-メチルフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]- α -フェニル-, (2S)-4-モルホリン酢酸	δ (CDCl ₃) 1.80 - 2.07 (4H, m), 2.14 - 2.14 (1H, m), 2.41 - 2.52 (3H, m), 2.66 - 3.54 (10H, m), 3.67 - 3.79 (2H, m), 4.04 - 4.14 (2H, m), 4.34 - 4.43 (1H, m), 6.66 (1H, d), 7.19 (1H, d), 7.24 - 7.31 (4H, m), 7.39 - 7.45 (1H, m)	493/495

10

20

【0082】

実施例 13

本実施例では、2-[[[(2R)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]-4-モルホリニル]メチル]安息香酸の製造について説明する。

2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]-(2S)-モルホリン(0.58g)、2-カルボキシベンズアルデヒド(0.30g)および酢酸(0.5ml)をテトラヒドロフラン(3ml)に加え、室温で5分間攪拌した。次いで、反応混合物をトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.53g)で処理し、一夜攪拌を続けた。粗製の反応混合物を濾過してメタノール(1ml)で希釈し、逆相HPLC(溶出液:0.1%酢酸アンモニウム水溶液およびアセトニトリル;勾配:95%水溶液~50%水溶液)により精製し、標題化合物(0.15g)を白色固体として得た。

MS [M-H]⁻ (ES-) 477/479.

¹H-NMR (CD₃OD): 1.59-1.73 (2H, m), 1.74-1.93 (3H, m), 2.08 (1H, d), 2.18-2.42 (4H, m), 2.57-2.71 (4H, m), 3.54 (1H, d), 3.62-3.74 (4H, m), 4.23-4.32 (1H, m), 6.78 (1H, dd), 6.98 (1H, d), 7.08-7.19 (2H, m), 7.26-7.36 (3H, m).

30

40

【0083】

実施例 14

本実施例では、2-[(2R)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]-4-モルホリニル]安息香酸メチルの製造について説明する。

2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]-(2S)-モルホリン(0.2g)、2-フルオロ安息香酸メチル(0.09g)および炭酸カリウム(0.12g)をジメチルホルムアミド(1ml)に加え、その混合物を一夜100℃に加熱した。反応混合物を水中に注ぎ、その生成物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチルを塩水で洗い、乾

50

燥 (MgSO₄) し、濾過し、減圧下に蒸発濃縮して粗製物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン中 2% メタノール、0.1% トリエチルアミンで溶出精製して標題化合物 (0.06 g) を得た。

MS [M+H]⁺ (ES+) 477/479.

【0084】

実施例 15

本実施例では、2 - [(2R) - 2 - [[4 - (3,4 - ジクロロフェノキシ) - 1 - ピペリジニル]メチル] - 4 - モルホリニル] - 安息香酸の製造について説明する。

2 - [(2R) - 2 - [[4 - (3,4 - ジクロロフェノキシ) - 1 - ピペリジニル]メチル] - 4 - モルホリニル] - 安息香酸メチル (0.06 g) をテトラヒドロフラン (1 ml) に溶かし、トリメチルシラノール酸カリウム (potassium trimethylsilylanolate) (0.02 g) で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。粗製の反応混合物をメタノール (1 ml) で希釈し、酢酸を添加して pH 5 の酸性とし、逆相 HPLC (溶出液: 0.1% 酢酸アンモニウム水溶液およびアセトニトリル; 勾配: 95% 水溶液 ~ 5% 水溶液) により精製し、標題化合物 (0.02 g) を白色固体として得た。

MS [M-H]⁻ (ES-) 463/465.

¹H-NMR (CD₃OD): 1.73-1.85 (2H, m), 1.91-2.04 (2H, m), 2.56-2.76 (5H, m), 2.86-2.96 (3H, m), 3.04-3.18 (2H, m), 3.76 (1H, td), 3.87-3.96 (2H, m), 4.35-4.44 (1H, m), 6.81 (1H, dd), 7.01-7.07 (2H, m), 7.13 (1H, d), 7.27-7.34 (2H, m), 7.58 (1H, dd).

【0085】

実施例 16 ~ 55 は式 (I) で示される化合物の例示であり、以下の一般的方法により製造した:

(2R) - 2 - {[4 - (3,4 - ジクロロフェノキシ)ピペリジン - 1 - イル]メチル}モルホリンまたは適切な場合には (2S) - 2 - {[4 - (3,4 - ジクロロフェノキシ)ピペリジン - 1 - イル]メチル}モルホリン (2.8 mg) の、ジメチルアセトアミド (0.05 ml) の溶液に、適切なボロン酸 (0.07 ml のジメチルアセトアミド中 1 モル当量) およびオキソ酢酸 (0.01 ml のジメチルアセトアミド中 50% 水溶液 1 モル当量) を添加した。マイクロ波を用い、300 ワットで 6 分間 100 に加熱した。逆相 HPLC (0.1% ギ酸水溶液 / アセトニトリル = 90 : 10 ないし 35 : 65 の勾配による) により精製して、実施例 16 ~ 55 の化合物を得た。

【0086】

10

20

30

【表 3】

実施例	名称	(M+H) ⁺
16	(2S)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]- α -(6-メトキシ-2-ナフタレニル)-4-モルホリン酢酸	559
17	(2S)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]- α -(4-メトキシフェニル)-4-モルホリン酢酸	509
18	(2S)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]- α -(4-メチルフェニル)-4-モルホリン酢酸	493
19	(2S)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]- α -(2-チエニル)-4-モルホリン酢酸	485
20	(2S)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]- α -(3-チエニル)-4-モルホリン酢酸	485
21	(2S)- α -(2-ベンゾフラニル)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]-4-モルホリン酢酸	519
22	(2S)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]- α -(2-メトキシフェニル)-4-モルホリン酢酸	509
23	(2S)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]- α -(3-フルオロ-4-プロポキシフェニル)-4-モルホリン酢酸	555
24	(2S)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]- α -[4-(1,1-ジメチルエトキシ)フェニル]-4-モルホリン酢酸	551
25	(2S)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]- α -[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-4-モルホリン酢酸	585
26	(2S)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]- α -(5-メチル-2-フラニル)-4-モルホリン酢酸	483
27	(2S)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]- α -(2,3,4-トリメトキシフェニル)-4-モルホリン酢酸	569
28	(2S)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]- α -(2,6-ジメトキシフェニル)-4-モルホリン酢酸	539
29	(2S)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]- α -(3,4-ジメトキシフェニル)-4-モルホリン酢酸	539

10

20

30

【0087】

【表 4】

実施例	名称	(M+H) ⁺
30	(2S)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル] - α -(2-フラニル)-4-モルホリン酢酸	469
31	(2S)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル] - α -(2,4-ジメトキシフェニル)-4-モルホリン酢酸	539
32	(2S)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル] - α -(4-エチルフェニル)-4-モルホリン酢酸	507
33	(2S)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル] - α -(4-ヒドロキシフェニル)-4-モルホリン酢酸	495
34	(2S)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル] - α -[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-4-モルホリン酢酸	535
35	(2S)- α -[4-(9H-カルバゾール-9-イルメチル)フェニル]-2-[[4- (3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]-4-モルホリン 酢酸	658
36	(2R)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル] - α -(6-メトキシ-2-ナフタレニル)-4-モルホリン酢酸	559
37	(2R)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル] - α -(4-メトキシフェニル)-4-モルホリン酢酸	509
38	(2R)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル] - α -(4-メチルフェニル)-4-モルホリン酢酸	493
39	(2R)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル] - α -(2-チエニル)-4-モルホリン酢酸	485
40	(2R)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル] - α -(3-チエニル)-4-モルホリン酢酸	485
41	(2R)- α -(2-ベンゾフラニル)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ) -1-ピペリジニル]メチル]-4-モルホリン酢酸	519
42	(2R)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル] - α -(2-メトキシフェニル)-4-モルホリン酢酸	509
43	(2R)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル] - α a-(3-フルオロ-4-プロポキシフェニル)-4-モルホリン酢酸	555
44	(2R)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル] - α -[4-(1,1-ジメチルエトキシ)フェニル]-4-モルホリン酢酸	551

10

20

30

【 0 0 8 8 】

40

【表 5】

実施例	名称	(M+H) ⁺
45	(2R)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]- -α-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-4-モルホリン酢酸	585
46	(2R)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]- -α-(5-メチル-2-フラニル)-4-モルホリン酢酸	483
47	(2R)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]- -α-(2,3,4-トリメトキシフェニル)-4-モルホリン酢酸	569
48	(2R)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]- -α-(2,6-ジメトキシフェニル)-4-モルホリン酢酸	539
49	(2R)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]- -α-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-モルホリン酢酸	539
50	(2R)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]- -α-(2-フラニル)-4-モルホリン酢酸	469
51	(2R)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]- -α-(2,4-ジメトキシフェニル)-4-モルホリン酢酸	539
52	(2R)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]- -α-(4-エチルフェニル)-4-モルホリン酢酸	507
53	(2R)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]- -α-(4-ヒドロキシフェニル)-4-モルホリン酢酸	495
54	(2R)-2-[[4-(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]- -α-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-4-モルホリン酢酸	535
55	(2R)-α-[4-(9H-カルバゾール-9-イルメチル)フェニル]-2-[[4- -(3,4-ジクロロフェノキシ)-1-ピペリジニル]メチル]-4-モルホリン 酢酸	658

10

20

30

【0089】

実施例 56

薬理学的分析：カルシウム流量 $[Ca^{2+}]_i$ アッセイ
ヒト好酸球

ヒト好酸球は既記載どおりに EDTA 抗凝固化末梢血から単離した (Hansel et al., J. Immunol. Methods, 1991, 145, 105-110)。この細胞を低カリウム溶液 (LKS; 118 mM の NaCl、0.8 mM の $MgSO_4$ 、5.5 mM のグルコース、8.5 mM の Na_2CO_3 、5 mM の KCl、20 mM の HEPES、1.8 mM の $CaCl_2$ 、0.1% の BSA、pH 7.4) 中に再懸濁し (5×10^6 細胞/ml)、5 μM の FLUO-3 / AM + 2.2 $\mu l/ml$ の プルロニック F 127 (Molecular Probes) を室温で 1 時間負荷した。負荷後、細胞を 200 g にて 5 分間遠心分離し、LKS に再懸濁して 2.5×10^6 細胞/ml とした。次いで、この細胞を 96 穴 FLIPr プレート (ポリ-D-リジンプレート (Becton Dickinson); 5 μM フィブロネクチンと 2 時間プレインキュベーション) に 25 μl / ウェル移した。このプレートを 200 g で 5 分間遠心分離し、細胞を LKS (200 μl ; 室温) で 2 回洗浄した。

40

【0090】

各実施例の化合物を DMSO 中に予め溶解し、最終濃度 0.1% (v/v) DMSO となるように加えた。A₅₀ 濃度のエオタキシンを加えてアッセイを開始し、fluo-3 蛍光 ($I_{Ex} = 490 nm$ および $I_{Em} = 520 nm$) の一時的な増大を、FLIPR (蛍光画像プレートリーダー (Molecular Devices, Sunnyvale, U.S.A.)) を用いてモニターした。

50

【0091】

実施例 5 7

ヒト好酸球走化性

ヒト好酸球は既記載どおりに EDTA 抗凝固化末梢血から単離した (Hansel et al., J. Immunol. Methods, 1991, 145, 105-110)。この細胞を 200 IU/ml ペニシリン、200 μ g/ml ストレプトマイシン硫酸塩を含有し、10% HIFCS を添加した RPMI 中に室温で 10×10^6 細胞/ml 再懸濁した。

【0092】

好酸球 (700 μ l) は 7 μ l のビークルまたは化合物 (10% DMSO 中、必要な最終濃度の 100 \times) とともに 37 $^{\circ}$ で 15 分間 プレインキュベートした。走化性プレート (Chemotax、孔径 3 μ m、Neuroprobe) には各実施例に対応する化合物の濃縮物を含むエオタキシンの濃縮物 (0.1 ~ 100 nM) または溶媒 28 μ l を、走化性プレートの低位ウェルに加え負荷した。次いでフィルターをウェルの上に置き、好酸球懸濁液 25 μ l をフィルター上部に加えた。プレートを 95% 空気 / 5% CO₂ 雰囲気加湿インキュベーター中 37 $^{\circ}$ で 1 時間インキュベートし、走化させた。

【0093】

移動しなかった細胞を含む培地はフィルターの上から注意深く吸い上げ、廃棄した。フィルターは 5 mM - EDTA 含有リン酸バッファー塩溶液 (PBS) で 1 回洗い、接着細胞を除去した。フィルターを通過移動した細胞は遠心分離 (室温 5 分間 300 \times g) によりペレットとし、フィルターを除き、上清を 96 穴プレート (Costar) の各ウェルに移した。ペレット化した細胞は 0.5% トリトン X 100 含有 PBS 28 μ l を添加することにより溶解し、次いで凍結 / 融解を 2 サイクル行った。次いで、細胞溶解物を上清に加えた。移動する好酸球の数はストラスらの方法に従い、上清中の好酸球ペルオキシダーゼ活性を測定することにより定量した (Strath et al., J. Immunol. Methods, 1985, 83, 209)。

実施例の化合物はエオタキシン介在ヒト好酸球走化性のアンタゴニストであることが判明した。

【0094】

【表 6】

実施例	% 阻害 (3 nM ヒト・エオタキシン)
2	96.4
5	96.9

【0095】

実施例 5 8

モルモット摘出気管：

(参照例：Harrison, R.W.S., Carswell, H. & Young, J.M. (1984) European J. Pharmacol., 106, 405-409)

オス白色種ダンキン - ハートレイモルモット (250 g) を頸部脱臼により殺し、全気管を取り出した。付着する結合組織を除いた後、その気管をそれぞれ 3 つの軟骨帯幅で 6 個の環状分節に切断し、以下の組成 (mM) のクレブス - ヘンゼライト (Krebs-Henseleit) 溶液を入れた 20 ml の臓器浴に吊るした：117.6 NaCl、0.9 NaH₂PO₄、25.0 NaHCO₃、1.2 MgSO₄、5.4 KCl、2.6 CaCl₂ および 11.1 グルコース。この緩衝液を 37 $^{\circ}$ に維持し、5% CO₂ / 酸素ガスを送った。インドメタシン (2.8 μ M) を該クレブス溶液に加え、シクロオキシゲナーゼ産物の合成による平滑筋緊張力の発生を防止した。気管の環を 2 本の並行タングステン線フックの間に吊るし、一方をオームドビーム等長力変換器に接続し、他方を臓器浴の固定支持体に接続した。等長力の変化を 2 チャンネルのセコニック (Sekonic) 平台チャート記録計で記録した。

【0096】

実験プロトコール：

各実験の開始時点で、組織に1gの力を加え、これを60分の平衡期間で、安定な静止緊張状態が得られるまで回復させた。次いで、累積ヒスタミン濃度作用($E/[A]$)曲線を、各組織について0.5の \log_{10} 単位増加として作成した。次いで、組織を洗い、約30分後に試験化合物またはピークル(20%DMSO)を加えた。60分のインキュベーション後、第二 $E/[A]$ 曲線をヒスタミンに対して作成した。

収縮応答は第一曲線最大値のパーセントで記録した。

【0097】

データ解析：

試験化合物の有無によるヒスタミンの効力($p[A_{50}]$ 値)を評価する目的で、実験 $E/[A]$ 曲線データを解析した。次いで、試験化合物の親和性(pA_2)値を以下の式：

10

$$\log(r-1) = \log[B] + pA_2$$

により算出した。

式中、 $r = (\text{試験化合物存在下}[A]_{50}) / (\text{アンタゴニスト不存在下}[A]_{50})$ ；また、 $[B]$ は試験化合物の濃度である。各実施例の化合物はH1アンタゴニストであることが判明した。

【0098】

実施例59

本発明の化合物のヒスタミンH1レセプター結合活性は、アッセイ緩衝液(2mMのMgCl₂、250mMのスクロースおよび100mMのNaCl含有50mMのトリス、pH7.4)中、ヒトH1レセプター発現組換えCHO-K1細胞(Euroscreen SA, Brussels, Belgium, 製品コードES-390-M)から調製した膜2μgに対する、室温1時間での1nM[³H]-ピリラミン(Amersham, Bucks, 製品コードTRK608, 比活性30Ci/mmol)の競合置換により評価した。

20

【0099】

本発明の以下の化合物が[³H]-ピリリミジン結合を阻害した：

【表7】

実施例	H1拮抗作用 pK _i
1	7.1
2	6.9
5	7.2
6	7.3
7	6.2
8	6.9
9	6.5
10	6.1
11	6.6
12	7.5
13	7.5
15	7.6

30

40

【 国際調査報告 】

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 03/00443

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: C07D 211/06, C07D 413/06, C07D 413/14, A61K 31/445, A61P 37/00, A61P 11/06, A61P 31/16		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC7: C07D, A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, 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.
X	WO 0035877 A1 (DU PONT PHARMACEUTICALS COMPANY), 22 June 2000 (22.06.00), the claims --	1-12
A	WO 9508535 A1 (THE BOOTS COMPANY PLC), 30 March 1995 (30.03.95), page 10, line 28, the claims --	1-12
A	WO 9641631 A1 (ELI LILLY AND COMPANY), 27 December 1996 (27.12.96), page 16, line 19 - page 17, line 21 --	1-12
<input checked="" 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: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "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 "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 "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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
26 May 2003		16 -06- 2003
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer Gerd Strandell/BS Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 03/00443

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 9310091 A2 (GLAXO GROUP LIMITED), 27 May 1993 (27.05.93), RN 150072-09-6, page 69, line 24 - line 25; page 54, line 14 - line 22</p> <p style="text-align: center;">--</p>	1-12
A	<p>STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 1988:630911, Document no. 109:230911, Lehmann, Jochen et al: "Lactones. XVIII. Synthesis of lactone-bridged 1,1-diarylpropanamines"; & Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) (1988), 321(8), 443-5</p> <p style="text-align: center;">-- -----</p>	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE03/00443

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: **12**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next sheet
2. Claims Nos.:
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. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. 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. 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.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE03/00443

Claim 12 relates to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy or diagnostic methods practised on the human or animal body (Rule 39.1(iv)). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compounds or compositions. These alleged effects must be well defined diseases or conditions. The expression "a chemokine mediated disease state" may relate to a number of different disorders and conditions, which can not be clearly defined by this expression. Thus, the search has mainly been restricted to the diseases mentioned in the description on pages 13 to 16.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

29/04/03

International application No.

PCT/SE 03/00443

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0035877 A1	22/06/00	AU 2056800 A	03/07/00
		CA 2347912 A	22/06/00
		EP 1140834 A	10/10/01
		US 6036057 A	14/03/00
		US 6331545 B	18/12/01
		US 2002119980 A	29/08/02
WO 9508535 A1	30/03/95	AU 7697394 A	10/04/95
		DE 69404158 D,T	30/10/97
		EP 0720602 A,B	10/07/96
		GB 9319534 D	00/00/00
		IL 111016 D	00/00/00
		JP 9505274 T	27/05/97
		US 5760035 A	02/06/98
		ZA 9407331 A	22/03/95
WO 9641631 A1	27/12/96	AU 5966096 A	09/01/97
		EP 0747055 A	11/12/96
WO 9310091 A2	27/05/93	AP 330 A	30/03/94
		AP 9200447 D	00/00/00
		AU 2915892 A	15/06/93
		CN 1073169 A	16/06/93
		EP 0542363 A	19/05/93
		EP 0612313 A	31/08/94
		GB 9124221 D	00/00/00
		IL 103746 D	00/00/00
		JP 7501063 T	02/02/95
		MX 9206541 A	01/04/93
		ZA 9208768 A	09/08/93
		DE 69219773 D,T	02/01/98
		EP 0587709 A,B	23/03/94
		SE 0587709 T3	
		GB 9201052 D	00/00/00
		JP 7502071 T	02/03/95
NO 934529 A	10/12/93		
US 5516586 A	14/05/96		

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 1/04	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 3/04	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	1 0 1
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 15/00	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 21/04	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/06	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
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 31/00	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 31/18	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 37/02	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/04	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 37/06	A 6 1 P 37/04	
A 6 1 P 37/08	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 37/08	
C 0 7 D 413/08	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 413/14	C 0 7 D 413/08	
// C 0 7 B 61/00	C 0 7 D 413/14	
	C 0 7 B 61/00	3 0 0

(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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, 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, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (72) 発明者 クリストファー・ラックハースト
英国エルイー 1 1 ・ 5 アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アスト
ラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド
- (72) 発明者 マシュー・ペリー
英国エルイー 1 1 ・ 5 アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アスト
ラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド
- (72) 発明者 ヒテシュ・サンガニー
英国エルイー 1 1 ・ 5 アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アスト
ラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド
- (72) 発明者 ブライアン・スプリングソープ
英国エルイー 1 1 ・ 5 アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アスト

ラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

F ターム(参考) 4C054 AA02 BB01 CC03 DD01 EE01 EE16 FF01 FF23
4C063 AA01 AA03 BB03 CC54 CC76 CC92 DD10 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC21 BC73 GA02 GA03 GA07 MA02
MA05 NA14 ZA01 ZA16 ZA34 ZA45 ZA59 ZA66 ZA68 ZA70
ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB07 ZB08 ZB09 ZB11 ZB13 ZB15
ZB26 ZC02 ZC55
4H039 CA41 CD10 CD20

【要約の続き】

かかる化合物の使用を提供する。