

(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2005-518364

(P2005-518364A)

(43) 公表日 平成17年6月23日(2005.6.23)

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

**C07D 211/18**  
**A61K 31/451**  
**A61P 1/04**  
**A61P 11/00**  
**A61P 11/06**

F 1

C07D 211/18  
A61K 31/451  
A61P 1/04  
A61P 11/00  
A61P 11/06

C S P

テーマコード(参考)

4 C054  
4 C086

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 57 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-547369 (P2003-547369)  
(86) (22) 出願日 平成14年11月20日 (2002.11.20)  
(85) 翻訳文提出日 平成16年7月21日 (2004.7.21)  
(86) 國際出願番号 PCT/EP2002/012997  
(87) 國際公開番号 WO2003/045917  
(87) 國際公開日 平成15年6月5日 (2003.6.5)  
(31) 優先権主張番号 60/334,819  
(32) 優先日 平成13年11月30日 (2001.11.30)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

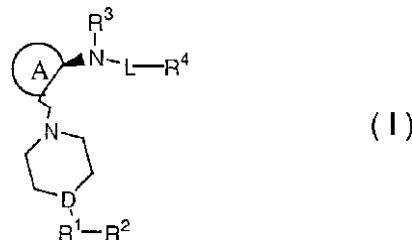
(71) 出願人 591003013  
エフ. ホフマンーラ ロシュ アーゲー  
F. HOFFMANN-LA ROCHE  
E AKTIENGESELLSCHAFT  
T  
スイス・シーエイチ-4070バーゼル・  
グレンツアーヘルストラッセ124  
(74) 代理人 100078662  
弁理士 津国 肇  
(74) 代理人 100075225  
弁理士 篠田 文雄  
(72) 発明者 デュ・ボイス, デイジー・ジョー  
アメリカ合衆国、カリフォルニア 943  
04、パロ・アルト、ウェルチ・ロード  
1180

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 CCR-3受容体アンタゴニストV11

## (57) 【要約】

本発明は、式(I)〔式中、R<sub>1</sub>、R<sub>4</sub>、A、D及びLは明細書に定義されるものである〕の化合物に関する。この化合物は、CCR-3受容体アンタゴニストとして有用であり、従ってCCR-3により媒介される疾患の処置のため使用され得る。

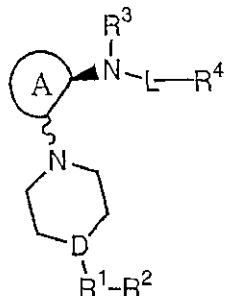


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 1】



10

(I)

## 〔式中：

 $R^1$ は、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub>)アルキレンであり； $R^2$ は、場合により置換されているフェニルであり；

20

 $R^3$ は、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、アシル、アリール又はアリールC<sub>1-6</sub>アルキルであり；環Aは、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、ヘテロシクリル又は場合により置換されているフェニルであり； $D$ は、N又はC-R<sup>b</sup>であり； $L$ は、-C(=O)-、-C(=S)-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=O)N(R<sup>a</sup>)-、-C(=S)N(R<sup>a</sup>)-、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-、-C(=O)O-、-C(=S)O-、-S(=O)<sub>2</sub>O-であり； $R^4$ は、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、ヘテロアルキル又はアシルC<sub>1-6</sub>アルキルであり； $R^a$ は、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、アシル、アリール、アリールC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル又はベンジルオキシカルボニルであり；かつ $R^b$ は、水素又はC<sub>1-6</sub>アルキルである]の化合物；並びにそのプロドラッグ、個々の異性体、異性体のラセミ混合物及び非ラセミ混合物、並びに薬学的に許容される塩

## 〔ここで、

「場合により置換されているフェニル」という用語は、C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、ヘテロアルキル、アシル、アシルアミノ、アミノ、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NR-R(式中、R及びR'は、独立に、水素又はC<sub>1-6</sub>アルキルである)、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロC<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、カルバモイル、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、メルカブト、メチレンジオキシ又はエチレンジオキシからなる群より選択される置換基1個以上で場合により置換されているフェニル基をさし；

「アシル」という用語は、基-C(=O)R(式中、Rは水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル、フェニル又はフェニルC<sub>1-6</sub>アルキルである)をさし；

「アシルC<sub>1-6</sub>アルキル」という用語は、基-C<sub>1-6</sub>アルキレン-C(=O)R(式中、Rは水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル-C<sub>1-6</sub>アルキル、場合により置換されているフェニル、ベンジル、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、アミノ、モノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ又はジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノである)をさし；

40

50

「アリール」という用語は、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、ヘテロアルキル、アシル、アシルアミノ、アミノ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、- $SO_2NR$  R (式中、R 及び R は、独立に、水素又は $C_{1-6}$ アルキルである)、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロ $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、メルカプト、メチレンジオキシ又はエチレンジオキシからなる群より選択される置換基 1 個以上で場合により置換されている 6 ~ 10 個の環原子の単環式又は二環式の芳香族炭化水素基をさし；

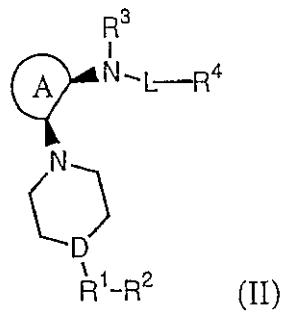
「ヘテロシクリル」という用語は、1 又は 2 個の環原子が、 $NR^x$  {式中、各  $R^x$  は、独立に、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、アシル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、アミノスルホニル、( $C_{1-6}$ アルキルアミノ)スルホニル、(ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ)スルホニル、カルバモイル、( $C_{1-6}$ アルキルアミノ)カルボニル、(ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ)カルボニル、(カルバモイル) $C_{1-6}$ アルキル、( $C_{1-6}$ アルキルアミノ)カルボニル $C_{1-6}$ アルキル又はジ $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニル $C_{1-6}$ アルキルである}、O 又は  $S(O)_n$  (式中、n は 0 ~ 2 の整数である) より選択されたヘテロ原子であり、残りの環原子が C である 3 ~ 8 個の環原子の飽和又は不飽和の非芳香族環式基をさし、そしてヘテロシクリル環は、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、ヘテロアルキル、ハロ、ニトロ、シアノ $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、アミノ、モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ、アリール $C_{1-6}$ アルキル、- $(X)_n-C(O)R$  (式中、X は O 又は  $NR^x$  であり、n は 0 又は 1 であり、R は水素、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、アミノ、モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ又は場合により置換されているフェニルであり、かつ R は水素又は $C_{1-6}$ アルキルである)、- $C_{1-6}$ アルキレン- $C(O)R$  (式中、R は水素、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、アミノ、モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ又は場合により置換されているフェニルである) 又は - $S(O)_nR^d$  (式中、n は 0 ~ 2 の整数であり、 $R^d$  は水素 (ただし、n は 0 である)、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル、アミノ、モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ又はヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキルである) より選択された置換基 1、2 又は 3 個で、独立に、場合により置換されており；

「ヘテロアルキル」という用語は、ヘテロアルキル基の結合点が炭素原子を介しているとの理解で、1、2 又は 3 個の水素原子が、- $OR^a$ 、- $NR^bR^c$  及び - $S(O)_nR^d$  (式中、n は 0 ~ 2 の整数である) (ここで、 $R^a$  は水素、アシル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル又は $C_{3-7}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキルであり； $R^b$  及び  $R^c$  は、互いに独立に、水素、アシル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル又は $C_{3-7}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキルであり；n が 0 である場合、 $R^d$  は水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル又は $C_{3-7}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキルであり、n が 1 又は 2 である場合、 $R^d$  は $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル、アミノ、アシルアミノ、モノ $C_{1-6}$ アルキルアミノ又はジ $C_{1-6}$ アルキルアミノである) からなる群より独立に選択された置換基に置換されたアルキル基をさす)。

## 【請求項 2】

式 (II) :

## 【化2】



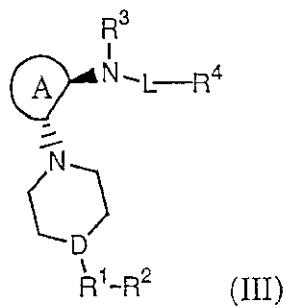
10

[式中、R<sup>1</sup>～R<sup>4</sup>、A、D及びLは、請求項1と同義である]の化合物である、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項3】

式(III)：

## 【化3】



20

[式中、R<sup>1</sup>～R<sup>4</sup>、A、D及びLは、請求項1と同義である]の化合物である、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項4】

30

R<sup>1</sup>がメチレンである、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物。

## 【請求項5】

30

R<sup>2</sup>が、4-クロロフェニル又は3,4-ジクロロフェニルである、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物。

## 【請求項6】

R<sup>3</sup>が水素である、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物。

## 【請求項7】

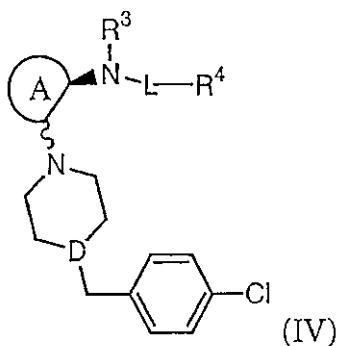
Lが、-C(=O)-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=O)N(R<sup>a</sup>)-、-C(=S)N(R<sup>a</sup>)-又は-C(=O)O-である、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物。

## 【請求項8】

40

式(IV)：

## 【化4】



[式中、R<sup>3</sup>～R<sup>4</sup>、A、D及びLは、請求項1と同義である]の化合物である、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項9】

R<sup>4</sup>が、シクロヘキシル、アリル、イソプロピル、n-ブチル又は2-(エトキシカルボニル)エチルである、請求項1～8のいずれか一項記載の化合物。

## 【請求項10】

Aがシクロペンチルである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項11】

シクロヘキサンカルボン酸{(1R,2R)-2-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジン-1-イル]-シクロペンチル}-アミド；  
 {(1R,2R)-2-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジン-1-イル]-シクロペンチル}-3-シクロヘキシル-ウレア；  
 1-アリル-3-{(1R,2R)-2-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジン-1-イル]-シクロペンチル}-ウレア；  
 1-{(1R,2R)-2-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジン-1-イル]-シクロペンチル}-3-イソプロピル-ウレア；  
 1-ブチル-3-{(1R,2R)-2-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジン-1-イル]-シクロペンチル}-ウレア；  
 3-(3-{(1R,2R)-2-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジン-1-イル]-シクロペンチル}-ウレイド)-プロピオニ酸エチルエステル；

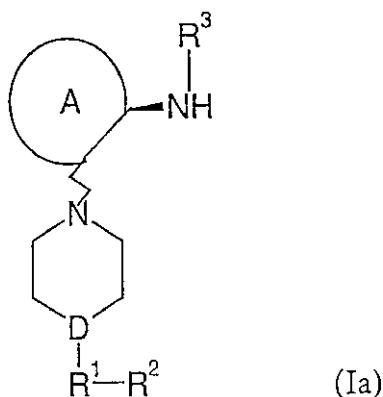
又はその塩である、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項12】

Lが-C(=O)NR<sup>a</sup>-であり、R<sup>a</sup>が水素である請求項1に記載の式(I)の化合物を調製する方法であって、

式(Ia)：

## 【化5】

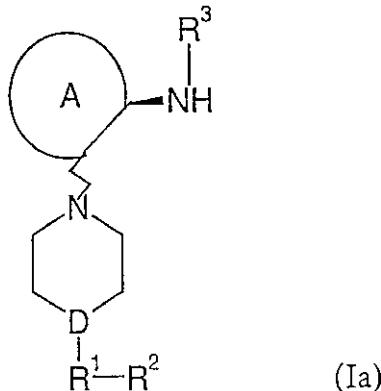


の化合物を、式 ;  $R^4 - N = C = O$  のイソシアネートと反応させることを含む方法。

【請求項 13】

L が - C ( = O ) - である請求項 1 に記載の式 ( I ) の化合物を調製する方法であって、  
式 ( I a ) :

【化 6】



10

20

の化合物を、式 :  $R^4 - C ( = O ) OH$  の化合物と反応させることを含む方法。

【請求項 14】

治療的に有効な量の請求項 1 ~ 11 のいずれか一項記載の化合物又はその塩と賦形剤とを含有する組成物。

【請求項 15】

医学的な治療又は診断において使用するための、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項記載の化合物又はその塩。

【請求項 16】

CCR-3 受容体アンタゴニストにより処置可能な疾患の処置のための、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項記載の化合物の 1 つ以上又はその塩を含む医薬の製造のための、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項記載の式 ( I ) の化合物又はその塩の使用。

【請求項 17】

疾患が喘息である、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 18】

特に、新たな化合物、中間体、医薬品、使用及び方法に関して後に記載する発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、CCR-3 受容体アンタゴニスト、それらを含有する医薬組成物、喘息のような CCR-3 により媒介される疾患を処置するためのその使用、及びそれを調製する方法に関するものである。

【0002】

組織中の好酸球増加は、喘息、鼻炎、湿疹及び寄生虫感染のような多数の病理学的状態の特質である (Bousquet, J. ら、N. Eng. J. Med. 323: 1033-1039 (1990) 並びに Kay, A. B. 及び Corrigan, C. J., Br. Med. Bull. 48: 51-64 (1992) 参照)。喘息において、好酸球の蓄積及び活性化は、気管支上皮の損傷及び収縮メディエーターに対する応答性亢進に関連している。RANTES、エオタキシン及び MCP-3 のようなケモカインは、好酸球を活性化することが既知である (Baggiolini, M. 及び Dahinden, C. A., Immuno. Today. 15: 127-133 (1994), Rot, A. M. ら、J. Exp. Med. 176, 1489-1495 (1992) 並びに Ponath, P. D. ら、J. Clin. Invest., Vol. 97, #3, 604-612 (1996) 参照)。

40

50

しかしながら、他の白血球細胞型の遊走も誘導する R A N T E S 及び M C P - 3 とは異なり、エオタキシンは、好酸球に対して選択的に走化性である (Griffith-Johnson, D. A. ら、Biochem. Biophys. Res. Commun. 197: 1167 (1993) 及び Jose, P. J. ら、Biochem. Biophys. Res. Commun. 207, 788 (1994) 参照)。皮内もしくは腹腔内投与の場合にも、又はエアロゾル吸入の場合にも、エオタキシンの投与部位には、特異的な好酸球蓄積が観察された (Griffith-Johnson, D. A. ら、Biochem. Biophys. Res. Commun. 197: 1167 (1993); Jose, P. J. ら、J. Exp. Med. 179, 881-887 (1994); Rothenberg, M. E. ら、J. Exp. Med. 181, 1211 (1995) 及び Ponath, P. D., J. Clin. Invest., Vol. 97, #3, 604-612 (1996) 参照)。

## 【0003】

10

デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン及びヒドロコルチゾンのようなグルココルチコイドが、気管支喘息を含む多くの好酸球関連障害を処置するために使用されている (R. P. Schleimer ら、Am. Rev. Respir. Dis., 141, 559 (1990))。グルココルチコイドは、これらの疾患における I L - 5 及び I L - 3 により媒介される好酸球生存を阻害すると考えられている。しかしながら、グルココルチコイドの長期使用は、縁内障、骨粗鬆症及び成長遅滞のような副作用を患者にもたらす場合がある (Hanania, N. A. ら、J. Allergy and Clin. Immunol., Vol. 96, 571-579 (1995) 及び Saha, M. T. ら、Acta Paediatrica, Vol. 86, #2, 138-142 (1997) 参照)。従って、これらの有害な副作用を招くことのない、代替的な好酸球関連疾患の処置手段を有することは望ましい。

## 【0004】

20

最近、エオタキシン、R A N T E S 及び M C P - 3 に対する応答のために好酸球が使用している主要なケモカイン受容体として、C C R - 3 受容体が同定された。マウスプレベータリンパ腫系にトランスフェクトされた場合、C C R - 3 と結合したエオタキシン、R A N T E S 及び M C P - 3 は、エオタキシン、R A N T E S 及び M C P - 3 に対する走化応答をこれらの細胞に付与した (Ponath, P. D. ら、J. Exp. Med. 183, 2437-2448 (1996) 参照)。

C C R - 3 受容体は、好酸球、T 細胞 (サブタイプ T h - 2 )、好塩基球及び肥満細胞の表面に発現しており、エオタキシンに対して高度に選択的である。研究は、抗 C C R - 3 m A b による好酸球の前処理が、エオタキシン、R A N T E S 及び M C P - 3 に対する好酸球走化性を完全に阻害することを示している (Heath, H. ら、J. Clin. Invest., Vol. 99, #2, 178-184 (1997) 参照)。本出願人らの米国特許第 6,140,344 号及び第 6,166,015 号、並びに 1999 年 3 月 24 日公開の公開された欧州出願 E P 90 33 49 は、エオタキシンのようなケモカインによる好酸球動員を阻害する C C R - 3 アンタゴニストを開示している。

30

## 【0005】

従って、C C R - 3 受容体の R A N T E S 、 M C P - 3 及びエオタキシンとの結合能の阻止、並びにそれによる好酸球の動員の防止は、好酸球により媒介される炎症性疾患の処置を提供するはずである。

## 【0006】

40

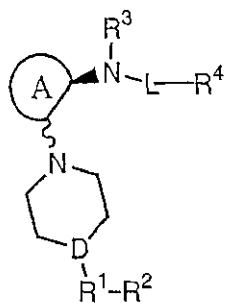
本発明は、エオタキシンの C C R - 3 受容体との結合を阻害することができ、それにより、喘息のような好酸球により誘導される疾患に対抗する手段を提供する化合物に関する。

## 【0007】

第一の態様において、本発明は、式 (I) :

## 【0008】

## 【化7】



10

(I)

## 【0009】

〔式中：

R<sup>1</sup>は、メチレン又はエチレンであり；R<sup>2</sup>は、場合により置換されているフェニルであり；R<sup>3</sup>は、水素、アルキル、アシル、アリール又はアリールアルキルであり；

環Aは、シクロアルキル、ヘテロシクリル又は場合により置換されているフェニルであり；

Dは、N又はC-R<sup>b</sup>であり；Lは、-C(=O)-、-C(=S)-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=O)N(R<sup>a</sup>)-、-C(=S)N(R<sup>a</sup>)-、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-、-C(=O)O-、-C(=S)O-、-S(=O)<sub>2</sub>O-であり；R<sup>4</sup>は、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル又はアシルアルキルであり；R<sup>a</sup>は、水素、アルキル、アシル、アリール、アリールアルキル、アルコキシカルボニル又はベンジルオキシカルボニルであり；かつR<sup>b</sup>は、水素又はアルキルである]の化合物；並びにそのプロドラッグ、個々の異性体、異性体のラセミ混合物及び非ラセミ混合物、並びに薬学的に許容される塩を提供する。

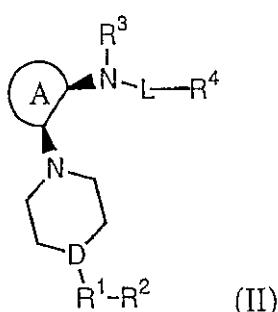
## 【0010】

また、前記定義のような化合物〔以後、(i)の下で呼ばれる〕の中で、好ましいのは以下の化合物である：

(ii) 式(II)：

## 【0011】

## 【化8】



40

## 【0012】

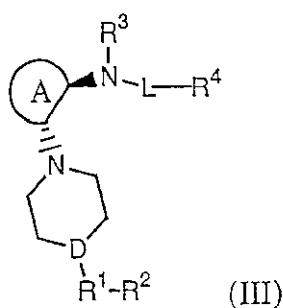
〔式中、R<sup>1</sup>～R<sup>4</sup>、A、D及びLは、(i)と同義である]の化合物である、(i)の化合物。

(iii) 式(III)：

50

【0013】

【化9】



10

【0014】

[式中、R<sup>1</sup>～R<sup>4</sup>、A、D及びLは、(i)と同義である]の化合物である、(i)の化合物

(iv) R<sup>1</sup>がメチレンである、(i)～(iii)のいずれかの化合物

(v) R<sup>2</sup>が、4-クロロフェニル又は3,4-ジクロロフェニルである、(i)～(iii)のいずれかの化合物

(vi) R<sup>3</sup>が水素である、(i)～(iii)のいずれかの化合物

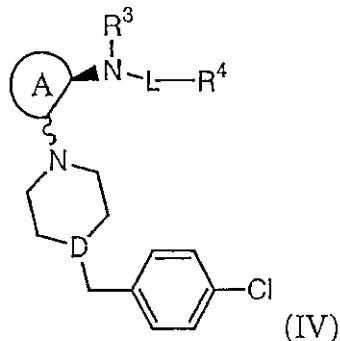
(vii) Lが-C(=O)-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=O)N(R<sup>a</sup>)-、-C(=S)N(R<sup>a</sup>)-又は-C(=O)O-である、(i)～(iii)のいずれかの化合物。

20

(viii) 式(IV)：

【0015】

【化10】



30

【0016】

[式中、R<sup>3</sup>～R<sup>4</sup>、A、D及びLは、(i)と同義である]の化合物である、(i)の化合物

(ix) R<sup>4</sup>がシクロヘキシル、アリル、イソプロピル、n-ブチル又は2-(エトキシカルボニル)エチルである、(i)～(viii)のいずれかの化合物

(x) Aがシクロペンチルである、(i)の化合物

(xi) シクロヘキサンカルボン酸{(1R,2R)-2-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジン-1-イル]-シクロペンチル}-アミド；

{(1R,2R)-2-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジン-1-イル]-シクロペンチル}-3-シクロヘキシル-ウレア；

1-アリル-3-{(1R,2R)-2-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジン-1-イル]-シクロペンチル}-ウレア；

1-{(1R,2R)-2-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジン-1-イル]-シクロペンチル}-3-イソプロピル-ウレア；

1-ブチル-3-{(1R,2R)-2-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジン-1-イル]-シクロペンチル}-ウレア；

3-{3-{(1R,2R)-2-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジン-1-イル]-シクロペンチル}-3-イソプロピル-ウレア}-

40

50

イル] - シクロペンチル] - ウレイド) - プロピオン酸エチルエステル；  
又はその塩である、(i)の化合物

## 【0017】

第二の態様において、本発明は、治療的に有効な量の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含有する医薬組成物を提供する。

## 【0018】

第三の態様において、本発明は、式(I)の化合物を調製するための本明細書に開示された方法を提供する。

## 【0019】

第四の態様において、本発明は、式(I)の化合物を調製するのに有用な、本明細書に開示された新規の中間体を提供する。

## 【0020】

第五の態様において、本発明は、医学的な治療又は診断において使用するための、特に、喘息のような呼吸器疾患を含むCCR-3により媒介される疾患の処置において使用するための、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

## 【0021】

第六の態様において、本発明は、CCR-3受容体アンタゴニストの投与により処置可能な哺乳動物における疾患(例えば、喘息)を処置するのに有用な医薬の製造のための、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

## 【0022】

特に断りない限り、本明細書及び特許請求の範囲において使用される以下の用語は、下記の意味を有する。

## 【0023】

「アシル」とは、基-C(O)R〔ここで、Rは、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニル又はフェニルアルキル(ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル及びフェニルアルキルとは、本明細書において定義されたものである)である〕を意味する。代表例には、非限定的に、ホルミル、アセチル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイル、ベンジルカルボニルがあげられるが、これらに限定されない。

## 【0024】

「アシルアルキル」とは、基-アルキレン-C(O)R〔ここで、Rは、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、場合により置換されているフェニル、ベンジル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである〕を意味する。代表例には、メチルカルボニル-メチル、2-(エトキシカルボニル)エチル、2-(メトキシカルボニル)エチル、2-カルボキシエチルがあげられるが、これらに限定されない。

## 【0025】

「アシルアミノ」とは、基-NR-C(O)R〔ここで、Rは、水素又はアルキルであり、かつRは、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニル又はフェニルアルキル(ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル及びフェニルアルキルとは、本明細書において定義されたものである)である〕を意味する。代表例には、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノ、シクロヘキシルメチル-カルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ベンジルカルボニルアミノがあげられるが、これらに限定されない。

## 【0026】

「アルコキシ」とは、基-OR〔ここで、Rは本明細書において定義されたアルキルである〕、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシを意味する。

## 【0027】

「アルコキカルボニル」とは、基-C(O)-R〔ここで、Rは本明細書において定義されたアルコキシである〕を意味する。

10

20

30

40

50

## 【0028】

「アルケニル」とは、二重結合を少なくとも1個含有している炭素原子2～6個の直鎖一価炭化水素基又は炭素原子3～6個の分岐一価炭化水素基、例えば、エテニル、プロペニルを意味する。

## 【0029】

「アルキル」とは、炭素原子1～6個の直鎖飽和一価炭化水素基又は炭素原子3～6個の分岐飽和一価炭化水素基、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、tert-ブチル、ペンチルを意味する。

## 【0030】

「アルキルアミノ」又は「モノアルキルアミノ」とは、基-NH<sub>2</sub>R〔ここで、Rは、本明細書において定義されたアルキル基、シクロアルキル基又はシクロアルキル-アルキル基を表す〕を意味する。代表例には、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、シクロヘキシリルアミノがあげられるが、これらに限定されない。

## 【0031】

「アルキレン」とは、炭素原子1～6個の直鎖飽和二価炭化水素基又は炭素原子3～6個の分岐飽和二価炭化水素基、例えば、メチレン、エチレン、2,2-ジメチルエチレン、プロピレン、2-メチルプロピレン、ブチレン、ペンチレンを意味する。

## 【0032】

「アルキニル」とは、三重結合を少なくとも1個含有している炭素原子2～6個の直鎖一価炭化水素基又は炭素原子3～6個の分岐一価炭化水素基、例えば、エチニル、プロピニルを意味する。

## 【0033】

「アルキルスルホニル」とは、基-S(=O)<sub>2</sub>R〔ここで、Rは、本明細書において定義されたアルキル基、シクロアルキル基又はシクロアルキル-アルキル基である〕、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、シクロヘキシリルスルホニルを意味する。

## 【0034】

「アルキルスルフィニル」とは、基-S(=O)R〔ここで、Rは、本明細書において定義されたアルキル基、シクロアルキル基又はシクロアルキル-アルキル基である〕、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、シクロヘキシリルスルフィニルを意味する。

## 【0035】

「アルキルチオ」とは、基-SR〔ここで、Rは、前記定義のアルキルである〕、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオを意味する。

## 【0036】

「アリール」とは、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、アシリル、アシリルアミノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NR-R〔ここで、R及びRは、独立に、水素又はアルキルである〕、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、メルカプト、メチレンジオキシ又はエチレンジオキシからなる群より好ましくは選択される置換基1個以上、好ましくは1、2又は3個で場合により置換されている、6～10環原子の单環式又は二環式の芳香族炭化水素基を意味する。より具体的には、アリールという用語には、フェニル、クロロフェニル、フルオロフェニル、メトキシフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル及びそれらの誘導体があげられるが、これらに限定されない。

## 【0037】

「アリーレン」とは、前記定義のような二価アリール基を意味する。

## 【0038】

「アリールアルキル」とは、アルキル基の水素原子のうちの1個がアリール基に置換されている本明細書において定義されたアルキル基をさす。典型的なアリールアルキル基に

10

20

30

40

50

は、ベンジル、2-フェニルエタン-1-イル、ナフチルメチル、2-ナフチルエタン-1-イル、ナフトベンジル、2-ナフトフェニルエタン-1-イルがあげられるが、これらに限定されない。

## 【0039】

「アリールオキシ」とは、基-O-R〔ここで、Rは、本明細書において定義されたアリール基である〕を意味する。

## 【0040】

「カルバモイル」とは、基-C(=O)NH<sub>2</sub>を意味する。

## 【0041】

「シクロアルキル」とは、3~7環原子の飽和一価環式炭化水素基、例えば、シクロブロピル、シクロブチル、シクロヘキシリル、4-メチルシクロヘキシリルをさす。 10

## 【0042】

「シクロアルキル-アルキル」とは、基-R<sup>x</sup>R<sup>y</sup>〔式中、R<sup>x</sup>はアルキレン基であり、かつR<sup>y</sup>は本明細書において定義されたシクロアルキル基である〕、例えば、シクロヘキシリルメチルを意味する。

## 【0043】

「ジアルキルアミノ」とは、基-NRR〔ここは、R及びRは、独立に、本明細書において定義されたアルキル基、シクロアルキル基又はシクロアルキルアルキル基を表す〕を意味する。代表例には、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジ(1-メチルエチル)-アミノ、(シクロヘキシリル)(メチル)アミノ、(シクロヘキシリル)(エチル)アミノ、(シクロヘキシリル)(プロピル)-アミノ、(シクロヘキシリルメチル)(メチル)アミノ、(シクロヘキシリルメチル)(エチル)アミノが含まれる。 20

## 【0044】

「ハロ」とは、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨード、好ましくはフルオロ及びクロロを意味する。

## 【0045】

「ハロアルキル」とは、同一の又は異なるハロ原子1個以上で置換されているアルキル、例えば、-CH<sub>2</sub>Cl、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>を意味する。

## 【0046】

「ヘテロアリール」とは、ヘテロアリール基の付着点が芳香環上にあるとの理解で、N、O又はSより選択された環ヘテロ原子1、2又は3個(残りの環原子はCである)を含有している芳香環を少なくとも1個有する5~12環原子の単環式又は二環式基を意味する。ヘテロアリール環は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、アシル、アシルアミノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NR R(式中、R及びRは、独立に、水素又はアルキルである)、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、メルカブト、メチレンジオキシ又はエチレンジオキシより選択された置換基1個以上、好ましくは1又は2個で、独立に、場合により置換されている。より具体的には、ヘテロアリールという用語には、ピリジル、フラニル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、ピラゾリル、ピリミジニル、ベンゾフラニル、テトラヒドロベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾオキサゾリル、キノリル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル又はベンゾチエニル及びそれらの誘導体が含まれる。 30

## 【0047】

「ヘテロアリーレン」とは、前記定義のような二価ヘテロアリール基を意味する。

## 【0048】

「ヘテロアリールアルキル」とは、アルキル基の水素原子のうちの1個がヘテロアリール基に交換されている、本明細書において定義されたアルキル基を意味する。 50

## 【0049】

「ヘテロアルキル」とは、ヘテロアルキル基の付着点が炭素原子を介しているとの理解で、水素原子1、2又は3個が、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>及び-S(O)<sub>n</sub>R<sup>d</sup>(ここで、nは0~2の整数である)[ここで、R<sup>a</sup>は、水素、アシル、アルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルであり；R<sup>b</sup>及びR<sup>c</sup>は、互いに独立に、水素、アシル、アルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルであり；nが0である場合、R<sup>d</sup>は、水素、アルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルであり、nが1又は2である場合、R<sup>d</sup>は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである]より独立に選択される置換基に置換されている、本明細書において定義されたアルキル基を意味する。代表例には、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシメチルエチル、3-ヒドロキシブチル、2,3-ジヒドロキシブチル、2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、2-メチルスルホニルエチル、アミノスルホニルメチル、アミノスルホニルエチル、アミノスルホニルプロピル、メチルアミノスルホニルメチル、メチルアミノスルホニルエチル、メチルアミノスルホニルプロピルがあげられるが、これらに限定されない。

10

## 【0050】

「ヘテロシクリル」とは、1又は2個の環原子が、NR<sup>x</sup>{ここで、各R<sup>x</sup>は、独立に、水素、アルキル、アシル、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、(アルキルアミノ)スルホニル、(ジアルキルアミノ)スルホニル、カルバモイル、(アルキルアミノ)カルボニル、(ジアルキルアミノ)カルボニル、(カルバモイル)アルキル、(アルキルアミノ)カルボニルアルキル又はジアルキルアミノカルボニルアルキルである}、O又はS(O)<sub>n</sub>(式中、nは0~2の整数である)より選択されたヘテロ原子であり、残りの環原子がCである、3~8環原子の飽和又は不飽和の非芳香族環式基を意味する。ヘテロシクリル環は、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、ハロ、ニトロ、シアノアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アラルキル、- (X)<sub>n</sub> - C(O)R(ここで、XはO又はNR<sup>x</sup>であり、nは0又は1であり、R<sup>x</sup>は水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ又は場合により置換されているフェニルであり、かつR<sup>x</sup>は水素又はアルキルである)、-アルキレン-C(O)R(ここで、R<sup>x</sup>は水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ又は場合により置換されているフェニルである)又は-S(O)<sub>n</sub>R<sup>d</sup>(ここで、nは0~2の整数であり、R<sup>d</sup>は水素(ただし、nは0である)、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はヒドロキシアルキルである)より選択された置換基1、2又は3個で、独立に、場合により置換されている。より具体的には、ヘテロシクリルという用語には、テトラヒドロピラニル、ピペリジノ、N-メチルピペリジン-3-イル、ピペラジノ、N-メチルピロリジン-3-イル、3-ピロリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオモルホリノ-1-オキシド、チオモルホリノ-1,1-ジオキシド、テトラヒドロチオフェニル-S,S-ジオキシド、ピロリニル、イミダゾリニル及びその誘導体があげられるが、これらに限定されない。

20

30

40

## 【0051】

「ヒドロキシアルキル」とは、ヒドロキシ基1個以上、好ましくは1、2又は3個で置換されている(但し、同一炭素原子は1個を超えるヒドロキシ基を保持していない)、本明細書において定義されたアルキル基を意味する。代表例には、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピル、2-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル、2,3-ジヒドロキシブチル、3,4-ジヒドロキシブチル及び2-(ヒドロキシメチル)-3

50

- ヒドロキシプロピル、好ましくは 2 - ヒドロキシエチル、2, 3 - ジヒドロキシプロピル及び 1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - ヒドロキシエチルがあげられるが、これらに限定されない。従って、本明細書において使用されるように、「ヒドロキシアルキル」という用語は、ヘテロアルキル基のサブセットを定義するために使用される。

【0052】

「脱離基」とは、合成有機化学において通常付随している意味を有し、即ち、求核剤により置き換え得る原子又は基を意味し、ハロ(クロロ、ブロモ及びヨードなど)、アルカンスルホニルオキシ、アレーンスルホニルオキシ、アルキルカルボニルオキシ(例えば、アセトキシ)、アリールカルボニルオキシ、メシリオキシ、トシリオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、アリールオキシ(例えば、2, 4 - ジニトロフェノキシ)、メトキシ、N, O - ジメチルヒドロキシルアミノを含む。

【0053】

「場合により置換されているフェニル」とは、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、アシル、アシルアミノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NR R

(ここで、R 及び R' は、独立して、水素又はアルキルである)、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキカルボニル、カルバモイル、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、メルカプト、メチレンジオキシ又はエチレンジオキシからなる群より好ましくは選択される置換基 1 個以上、好ましくは 1, 2 又は 3 個で場合により置換されていてもよいフェニル基を意味する。より具体的には、その用語には、フェニル、クロロフェニル、フルオロフェニル、ブロモフェニル、メチルフェニル、エチルフェニル、メトキシフェニル、シアノフェニル、4 - ニトロフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、4 - クロロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、2, 3 - ジクロロフェニル、3 - メチル - 4 - ニトロフェニル、3 - クロロ - 4 - メチルフェニル、3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル又は 3, 4 - ジクロロフェニル及びその誘導体があげられるが、それに限定されない。

【0054】

「場合による」又は「場合により」とは、その後に記載された事象又は状況が存在してもよいが、存在する必要はなく、その記載が、その事象又は状況が存在する場合と、存在しない場合とを含むことを意味する。例えば、「アルキル基で場合により一置換又は二置換されているアリール基」とは、アルキルが存在してもよいが、存在する必要はなく、その記載が、アリール基がアルキル基で一置換又は二置換されている場合と、アリール基がアルキル基で置換されていない場合とを含むことを意味する。

【0055】

「薬学的に許容される賦形剤」とは、一般的に安全で、無毒であり、かつ生物学的にもその他の面においても有害でない、医薬組成物の調製において有用な賦形剤を意味し、獣医学的使用にもヒトにおける医薬的使用にも許容される賦形剤を含む。「薬学的に許容される賦形剤」とは、本明細書及び特許請求の範囲において使用されるように、1 個のそのような賦形剤、及び複数個のそのような賦形剤の両方を含む。

【0056】

ある化合物の「薬学的に許容される塩」とは、薬学的に許容され、かつ親化合物の所望の薬理学的活性を保有している塩を意味する。そのような塩には、(1) 塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等のような無機酸により形成された; もしくは酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロヘキサンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) 安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1, 2 - エタン - ジスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4 - クロロベンゼンスルホン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、4 - トルエンスルホン酸、ショウノウスルホン酸、4 - メチルビシクロ[2.2.2]オクタ - 2 - エン - 1 - カルボン酸、グルコヘプトン酸、3 - フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、tert - ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシ

10

20

30

40

50

ナフト工酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸のような有機酸により形成された酸付加塩；又は(2)親化合物内に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオンもしくはアルミニウムイオンに置換された場合；もしくはエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンのような有機塩基と配位結合した場合に形成される塩が含まれる。

## 【0057】

「フェニルアルキル」とは、アルキル基の水素原子のうちの1個が、場合により置換されているフェニルに置換されている、本明細書において定義されたアルキル基をさす。

## 【0058】

「保護基」とは、分子内の反応基に付加された場合に、その反応性を封鎖、低下又は防止する原子の群をさす。保護基の例は、T.W. Green 及び P.G. Futs, Protective Groups in Organic Chemistry (Wiley、第2版、1991年) 並びに Harrison 及び Harrisonら、Compendium of Synthetic Organic Methods、第1～8巻 (John Wiley and Sons, 1971～1996年) に見出され得る。代表的なアミノ保護基には、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル (CBZ)、tert-ブトキシカルボニル (BOC)、トリメチルシリル (TMS)、2-トリメチルシリル-エタンスルホニル (SES)、トリチル基及び置換されたトリチル基、アリルオキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (FMO)、ニトロ-ベラトリルオキシカルボニル (NVO) が含まれる。代表的なヒドロキシ保護基には、ベンジル及びトリチルエーテル、並びにアルキルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、トリアルキルシリルエーテル及びアリルエーテルのような、ヒドロキシ基がアシル化又はアルキル化されるものが含まれる。

## 【0059】

疾患の「処置すること」又は「処置」には、(1)病気を予防すること、即ち、疾患に曝されているか、もしくはその素因を有しているかもしれないが、未だその疾患の症状を経験していないか、もしくは示していない哺乳動物において、疾患の臨床的症状を発生させないようにすること；(2)疾患を阻害すること、即ち、疾患もしくはその臨床的症状の発生を阻止するもしくは低下させること；又は(3)疾患を軽減させること、即ち、疾患もしくはその臨床的症状の寛解を引き起こすこと、が含まれる。

## 【0060】

「治療的に有効な量」とは、ある疾患を処置するために哺乳動物に投与された場合に、その疾患のためのそのような処置を達成するのに十分な化合物の量を意味する。「治療的に有効な量」は、化合物、疾患及びその重度、並びに処置を受ける哺乳動物の年齢、体重等に依って変動するであろう。

## 【0061】

「プロドラッグ」とは、そのようなプロドラッグが哺乳動物対象へ投与された場合に、in vivoで式Iの活性親薬物を放出する任意の化合物を意味する。式Iの化合物のプロドラッグは、修飾がin vivoで切断されて親化合物が放出されるよう、式Iの化合物内に存在する官能基を修飾することにより調製される。プロドラッグには、式Iの化合物内のヒドロキシ基、アミノ基又はスルフヒドリル基が、in vivoで切断されてそれぞれ遊離のヒドロキシル基、アミノ基又はスルフヒドリル基が再生されるような任意の基と結合しているような、式Iの化合物が含まれる。プロドラッグの例には、式Iの化合物内のヒドロキシ官能基のエステル (例えば、酢酸、ギ酸及び安息香酸の誘導体)、カルバメート (例えば、N,N-ジメチルアミノカルボニル) があげられるが、それに限定されない。

## 【0062】

同一の分子式を有するが、原子の結合の性質もしくは順序、又は原子の空間配置が異なる化合物は、「異性体」と呼ばれる。原子の空間配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。互いの鏡像でない立体異性体は「ジアステレオマー」と呼ばれ、重なり合わない互いの鏡像であるものは「エナンチオマー」と呼ばれる。化合物が不斉中心を有する場合、例えば、炭素原子が4個の異なる基と結合している場合、1対のエナンチオマーが

10

20

30

40

50

可能である。エナンチオマーは、その不斉中心の絶対配置により特徴付けることができ、Cahn及びPriegのR/S順位則により記載されるか、又は分子が偏光の面を回す様式により、右旋性もしくは左旋性（即ち、それぞれ（+）又は（-）-異性体）と表記される。キラル化合物は、個々のエナンチオマーとして存在してもよいし、又はそれらの混合物として存在してもよい。等しい割合のエナンチオマーを含有している混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。

## 【0063】

本発明の化合物は、1個以上の不斉中心を保有するかもしれない；従って、そのような化合物は、個々の（R）-もしくは（S）-立体異性体として、又はそれらの混合物として作製され得る。特に断りない限り、本明細書及び特許請求の範囲における特定の化合物の記載又は命名は、個々のエナンチオマー及びそれらの混合物（ラセミ化合物であってもよいし又はそうでなくてもよい）の両方を含むものとする。立体化学の決定及び立体異性体の分離のための方法は、当技術分野において周知である（「Advanced Organic Chemistry」、第4版、J.March, John Wiley and Sons, New York, 1992年のチャプター4の考察を参照のこと）。

10

20

一般に、本願において使用された名称は、IUPAC名（IUPAC systematic nomenclature）の作成のためのバイルスティングインスティテュート（Beilstein Institute）のコンピュータ化システム、AUTONOM（登録商標）に基づく。例えば、R<sub>1</sub>がメチレンであり；R<sub>2</sub>が4-クロロフェニルであり；LがC（=O）であり；Aがシクロペンチルであり；R<sup>3</sup>が水素であり；R<sub>4</sub>がシクロヘキシルであり；かつDが-CH-である式（I）の化合物（実施例1）は、シクロヘキサンカルボン酸{2-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジン-1-イル]-シクロペンチル}-アミドと命名される。

## 【0064】

代表的な式（I）の化合物を、以下の表に示す。

## 【0065】

## 【0066】

【表1】

構造	融点(°C)	実施例
		1
		3
		2
	30	2
		2
		2
	40	2

【0067】

本発明の最も広い定義は前記の通りであるが、ある種の式(I)の化合物が好ましい。

## 【0068】

好ましい本発明の化合物は、 $R^1$ がメチレンである式(I)の化合物である。

## 【0069】

もう一つ的好ましい本発明の化合物は、環Aがシクロペンチルである式(I)の化合物である。環Aがシクロペンチルである化合物は、予想外に強力にCCR-3受容体と結合する。その他の好ましい本発明の化合物は、環Aがヘテロシクリル(特に、テトラヒドロピラニル、S,S-ジオキソ-テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオフェニルもしくはピロリジニル)である式(I)の化合物又は環Aがフェニルである式(I)の化合物である。

## 【0070】

好ましい本発明の化合物は、 $R^2$ が、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロ、シアノ又はニトロ；好ましくは、メチル、エチル、メトキシ、トリフルオロメチル、クロロ、フルオロ又はブロモより選択された置換基1又は2個で置換されたフェニル環；最も好ましくは4-ニトロフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-クロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、2,3-ジクロロフェニル、3-メチル-4-ニトロフェニル、3-クロロ-4-メチルフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル又は3,4-ジクロロフェニルである式(I)の化合物である。特に好ましいのは、4-クロロフェニル又は3,4-ジクロロフェニルである。

## 【0071】

好ましい本発明の化合物は、 $R^3$ が水素又はメチル、好ましくは水素である式(I)の化合物である。

## 【0072】

好ましい本発明の化合物は、Lが- $C(=O)-$ 、- $SO_2-$ 、- $C(=O)N(R^a)$ 、- $C(=S)N(R^a)$ 又は- $C(=O)O-$ である式(I)の化合物である。より好ましいのは、Lが- $C(=O)-$ 、- $C(=O)N(R^a)$ 、最も好ましくは- $C(=O)N(R^a)$ である化合物である。ここで、 $R^a$ は、好ましくは、水素又はメチル、最も好ましくは水素である。

## 【0073】

好ましい本発明の化合物は、DがNである式(I)の化合物である。DがC- $R^b$ である場合、好ましい化合物は、 $R^b$ が水素であるものである。

## 【0074】

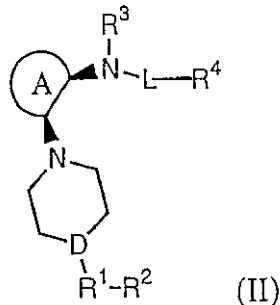
好ましい本発明の化合物は、 $R^4$ がアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルケニル又はアシルアルキル；より好ましくはシクロヘキシル、アリル、イソプロピル、n-ブチル又は2-(エトキシカルボニル)エチルである式(I)の化合物である。

## 【0075】

特定の式(I)の化合物は、式(II)：

## 【0076】

## 【化11】



## 【0077】

[式中、 $R^1 \sim R^4$ 、A、D及びLは、本明細書に記載された価値のうちのいずれかを有す

10

20

30

40

50

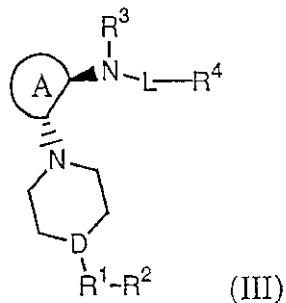
る]の化合物である。

【0078】

特定の式(I)の化合物は、式(III)：

【0079】

【化12】



10

【0080】

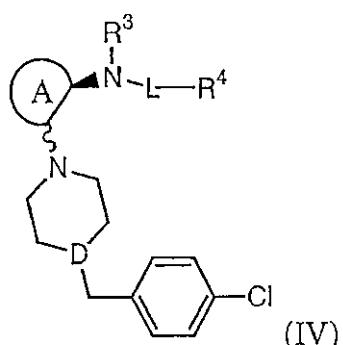
[式中、R<sup>1</sup>～R<sup>4</sup>、A、D及びLは、本明細書に記載された価値のうちのいずれかを有する]の化合物である。

【0081】

特定の式(I)の化合物は、式(IV)：

【0082】

【化13】



20

30

【0083】

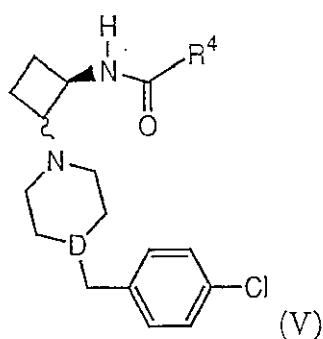
[式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、A、D及びLは、本明細書に記載された価値のうちのいずれかを有する]の化合物である。

【0084】

特定の式(I)の化合物は、式(V)：

【0085】

【化14】



40

【0086】

[式中、R<sup>4</sup>及びDは、本明細書に記載された価値のうちのいずれかを有する]の化合物

50

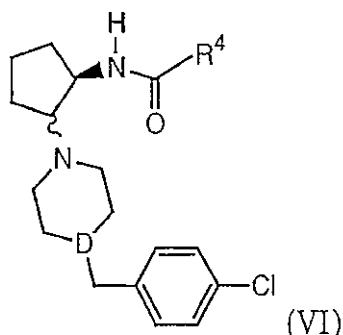
である。

【0087】

特定の式(I)の化合物は、式(VI)：

【0088】

【化15】



10

【0089】

〔式中、R<sup>4</sup>及びDは、本明細書に記載された価値のうちのいずれかを有する〕の化合物である。

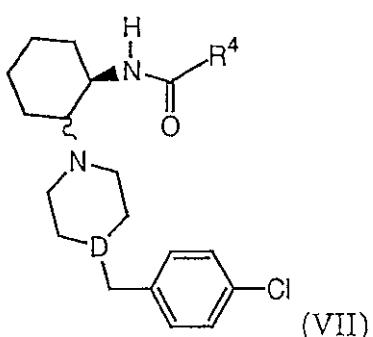
【0090】

特定の式(I)の化合物は、式(VII)：

20

【0091】

【化16】



30

【0092】

〔式中、R<sup>4</sup>及びDは、本明細書に記載された価値のうちのいずれかを有する〕の化合物である。

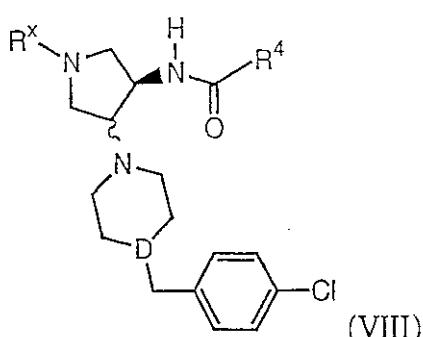
【0093】

特定の式(I)の化合物は、式(VIII)：

【0094】

【化17】

40



50

## 【0095】

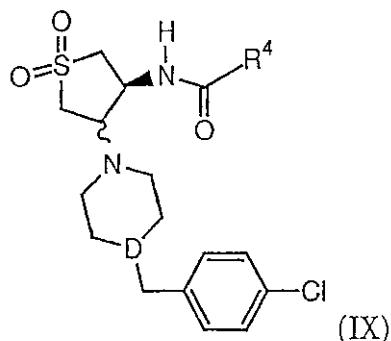
〔式中、R<sup>4</sup>及びDは、本明細書に記載された価値のうちのいずれかを有し；かつR<sup>x</sup>は、水素、アルキル、アシル、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、(アルキルアミノ)スルホニル、(ジアルキルアミノ)スルホニル、カルバモイル、(アルキルアミノ)カルボニル、(ジアルキルアミノ)カルボニル、(カルバモイル)アルキル、(アルキルアミノ)カルボニルアルキル又はジアルキルアミノカルボニルアルキルである〕の化合物である。

## 【0096】

特定の式(I)の化合物は、式(IX)：

## 【0097】

## 【化18】



20

## 【0098】

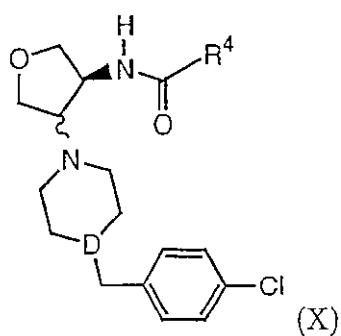
〔式中、R<sup>4</sup>及びDは、本明細書に記載された価値のうちのいずれかを有する〕の化合物である。

## 【0099】

特定の式(I)の化合物は、式(X)：

## 【0100】

## 【化19】



30

## 【0101】

〔式中、R<sup>4</sup>及びDは、本明細書に記載された価値のうちのいずれかを有する〕の化合物である。

## 【0102】

特に好ましい本発明の化合物は、

シクロヘキサンカルボン酸{(1R,2R)-2-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ペリジン-1-イル]-シクロペンチル}-アミド；

{(1R,2R)-2-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ペリジン-1-イル]-シクロペンチル}-3-シクロヘキシリ-ウレア；

1-アリル-3-{(1R,2R)-2-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ペリジン-1-イル]-シクロペンチル}-ウレア；

1-{(1R,2R)-2-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ペリジン-1-イル]}-50

- シクロペンチル} - 3 - イソプロピル - ウレア；  
 1 - ブチル - 3 - { ( 1 R , 2 R ) - 2 - [ 4 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - ピペリジン  
 - 1 - イル] - シクロペンチル} - ウレア；  
 3 - ( 3 - { ( 1 R , 2 R ) - 2 - [ 4 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - ピペリジン - 1 -  
 イル] - シクロペンチル} - ウレイド) - プロピオン酸エチルエステル；またはその塩で  
 ある。

## 【 0 1 0 3 】

本発明の化合物は、 C C R - 3 受容体アンタゴニストであり、 R A N T E S 、エオタキシン、 M C P - 2 、 M C P - 3 及び M C P - 4 のような C C R - 3 ケモカインによる好酸球動員を阻害する。本発明の化合物及びそれらを含有する組成物は、喘息、アレルギー性鼻炎、過敏性肺疾患、過敏性肺炎、好酸球性肺炎（例えば、慢性好酸球性肺炎）のような呼吸器アレルギー性疾患；炎症性腸疾患（例えば、クローン病及び潰瘍性大腸炎）；並びに乾癬並びに皮膚炎及び湿疹のような炎症性皮膚病を含む、炎症性又はアレルギー性の疾患のような好酸球により誘導される疾患の処置において有用である。

10

## 【 0 1 0 4 】

本発明の化合物の C C R - 3 アンタゴニスト活性は、実施例 4 、 5 及び 6 により詳細に記載されるようなリガンド結合アッセイ及び走化性アッセイのような *in vitro* アッセイによって測定され得る。 *in vivo* 活性は、実施例 7 により詳細に記載されるような B a l b / c マウスモデルにおけるオボアルブミンにより誘導される喘息においてアッセイされ得る。

20

## 【 0 1 0 5 】

一般に、本発明の化合物は、類似した有用性を果たす薬剤のため的一般に認められている投与形式のうちのいずれかにより、治療的に有効な量、投与され得る。本発明の化合物、即ち活性成分の実際の量は、処置される疾患の重度、対象の年齢及び相対的健康状態、使用される化合物の効力、投与の経路及び形態、並びにその他の要因のような多数の要因に依存するであろう。

## 【 0 1 0 6 】

式 ( I ) の化合物の治療的に有効な量は、 1 日当たりレシピエントの体重 1 キログラム当たりおよそ 0.01 ~ 20 mg の範囲；好ましくは、約 0.1 ~ 10 mg / kg / 日であり得る。従って、 70 kg のヒトへの投与の場合、投薬量範囲は、最も好ましくは、 1 日当たり約 7 mg ~ 0.7 g であろう。

30

## 【 0 1 0 7 】

一般に、本発明の化合物は、以下の経路のうちのいずれかによって医薬組成物として投与されるであろう：経口、経皮、吸入（例えば、鼻腔内もしくは口腔内吸入）又は非経口（例えば、筋肉内、静脈内もしくは皮下）投与。好ましい投与の様式は、罹患の程度に依って調整され得る便利な一日投薬量計画を使用した経口である。組成物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、半固体剤、散剤、徐放性製剤、液剤、懸濁液剤、リポソーム剤、エリキシル剤又はその他の任意の適切な組成物の形態をとり得る。本発明の化合物を投与するためのもう一つの好ましい様式は、吸入である。これは、喘息及びその他の類似した又は関連した気道障害のような疾患の処置のため、気道に直接治療剤を送達させるための有効な手段である（米国特許第 5,607,915 号参照）。

40

## 【 0 1 0 8 】

製剤の選択は、薬物投与の形式及び薬物物質のバイオアベイラビリティのような様々な要因に依存する。吸入を介した送達の場合、化合物は、液状の溶液もしくは懸濁液、エアロゾル噴霧剤又は乾燥粉末として製剤化され、投与のための適当なディスペンサーへ担荷させられ得る。医薬的吸入装置には、ネブライザー吸入器、定量噴霧式吸入器 ( M D I ) 及び乾燥粉末吸入器 ( D P I ) という三つの型が存在する。ネブライザー装置は、患者の気道へ運搬されるミストとして、治療剤（液状の形態で製剤化）の噴霧を引き起こす高速空気流を生成させる。 M D I は、典型的には、圧縮ガスと共に封入された製剤を有する。その装置は、作動させることにより、測定された量の治療剤を圧縮ガスによって排出し、

50

従って、設定された量の薬剤を投与する信頼性のある方法を与える。DPIは、装置により呼吸の間に患者の吸気流中に分散させられ得る流動性の高い粉末 (free flowing powder) の形態で治療剤を投与する。流動性の高い粉末を達成するため、治療剤は、乳糖のような賦形剤を用いて製剤化される。測定された量の治療薬が、カプセル形態で保管され、作動させるたび毎に患者に分配される。最近、表面積を増加させる（即ち、粒子サイズを減少させる）ことにより、バイオアベイラビリティを増加させることができるという原理に基づき、特に不十分なバイオアベイラビリティを示す薬物のための医薬製剤が開発された。例えば、米国特許第4,107,288号は、活性物質が巨大分子の架橋されたマトリックス上に支持されている10~1,000nmのサイズ範囲の粒子を有する医薬製剤を記載している。米国特許第5,145,684号は、著しく高いバイオアベイラビリティを示す医薬製剤を与えるため、原薬を表面修飾剤の存在下でナノ粒子（平均粒子サイズ400nm）へと粉碎し、次いで液体媒体に分散させる、医薬製剤の作製を記載している。10

#### 【0109】

組成物は、一般に、薬学的に許容される賦形剤少なくとも1個と組み合わせられた式(I)の化合物を含む。許容される賦形剤は、無毒であり、投与を補助し、かつ式(I)の化合物の治療的利益に悪影響を及ぼさないものである。そのような賦形剤は、当業者に一般に入手可能な、固形、液状、半固形、又はエアロゾル組成物の場合にはガス状の任意の賦形剤であり得る。

#### 【0110】

固形の医薬的賦形剤には、デンプン、セルロース、タルク、グルコース、乳糖、ショ糖、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルクが含まれる。液状及び半固形の賦形剤は、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノール、並びに石油、動物、植物又は合成起源のものを含む様々な油、例えばラッカセイ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油等より選択され得る。好ましい液状の担体には、特に注射可能溶液の場合、水、生理食塩水、水性デキストロース及びグリコールが含まれる。20

#### 【0111】

エアロゾルの形態で本発明の化合物を分散させるためには、圧縮ガスが使用され得る。この目的に適した不活性ガスは、窒素、二酸化炭素等である。

#### 【0112】

非経口又は経口の送達のための薬物のリポソーム製剤の場合には、薬物及び脂質を、適当な有機溶媒、例えばtert-ブタノール、シクロヘキサン（1%エタノール）に溶解させる。その溶液を凍結乾燥させ、脂質混合物を水性バッファーに懸濁させ、リポソームを形成させる。必要であれば、リポソームサイズは、超音波処理により低下させられ得る。（Frank Szoka, Jr. 及び Demetrios Papahadjopoulos、「脂質小胞（リポソーム）の比較特性及び調製法（Comparative Properties and Methods of Preparation of Lipid Vesicles (Liposomes)）」、Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9: 467-508 (1980) 並びにD.D. Lasic、「リポソームの新規適用（Novel Applications of Liposomes）」、Trends in Biotech., 16: 467-608, (1998) 参照）。30

#### 【0113】

その他の適当な医薬的賦形剤及びそれらの製剤化は、Remington's Pharmaceutical Sciences, E. W. Martin 編 (Mack Publishing Company、第18版、1990年) に記載されている。

#### 【0114】

製剤中の化合物のレベルは、当業者により利用される全範囲内で変動し得る。典型的には、製剤は、重量パーセント (wt%) に基づき、製剤全体に対して約0.01~99.99 wt%の式(I)の化合物を含有しているであろう（その残りは、1個以上の適当な医薬的賦形剤である）。好ましくは、化合物は、約1~80 wt%のレベルで存在する。式(I)の化合物を含有している代表的な医薬製剤は、実施例4に記載される。

#### 【0115】

50

20

30

40

50

本発明の化合物は、当業者に既知の多数の方式で調製され得る。好ましい方法には、下記の一般的な合成手順が含まれるが、これらに限定されない。

〔 0 1 1 6 〕

これらの化合物の調製において使用される出発材料及び試薬は、アルドリッヂケミカル社 (Aldrich Chemical Co.) (Milwaukee, Wis., USA)、バッケム (Bachem) (Torrance, Calif., USA)、エニカケミエ (Enika-Chemie) もしくはシグマ (Sigma) (St. Louis, Mo., USA)、メイブリッジ (Maybridge) (Dist: Ryan Scientific, P.O. Box 6496, Columbia, S.C. 92960)、バイオネットリサーチ社 (Bionet Research Ltd.) (Cornwall PL 32 9QZ, UK)、メナイオーガニクス社 (Menai Organics Ltd.) (Gwynedd, N. Wales, UK)、ブットパーク社 (Butt Park Ltd.) (Dist. Interchim, Montlucon Cedex, France) のような商業的な供給元から入手されてもよいし、又は Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis、第 1 ~ 17 卷 (John Wiley and Sons, 1991 年) ; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds、第 1 ~ 5 卷及び増補版 (Elsevier Science Publishers, 1989 年)、Organic Reactions、第 1 ~ 40 卷 (John Wiley and Sons, 1991 年)、March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 1992 年) 並びに Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989 年) のような参照に記述された手順に従い当業者に既知の方法によって調製されてもよい。これらのスキームは、本発明の化合物が合成され得るいくつかの方法を例示するものにすぎず、様々な修飾がこれらのスキームに施されてもよく、それらは、この開示を参照した後、当業者に示唆されるであろう。

10

20

〔 0 1 1 7 〕

反応の出発材料及び中間体は、ろ過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィーを含むが、これらに限定されない従来の技術を使用して、所望により、単離され精製されてもよい。そのような材料は、物理定数及びスペクトルデータを含む従来の手段を使用して特徴付けられ得る。

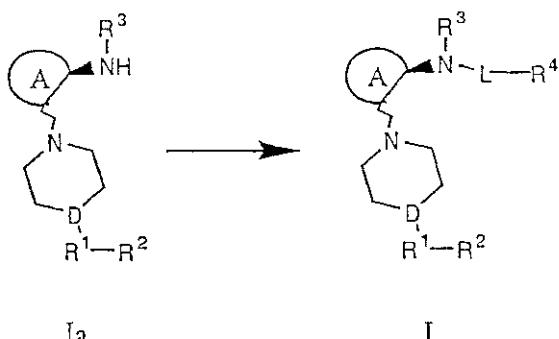
[ 0 1 1 8 ]

式 (I) の化合物は、一般に、以下のようにして式 (Ia) の前駆物質アミンから調製される。

〔 0 1 1 9 〕

【化 2 0】

30



40

[ 0 1 2 0 ]

式 (Ia) の化合物の調製及びそれらの式 I の化合物への変換を、以下のスキーム 1 ~ 8 で説明する。

【 0 1 2 1 1

スキーム 1 ~ 5 は、異なる環 A を有する式 I a の化合物を調製する方法を示している。R<sup>1</sup> - R<sup>2</sup> が 4 - クロロベンジルである具体例は、調製例 1 ~ 6 に提供される。R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> が本発明の全範囲内で変動する類似化合物の調製は、この明細書及び取り込まれた参照を考慮して当業者によって容易に調製され得る。

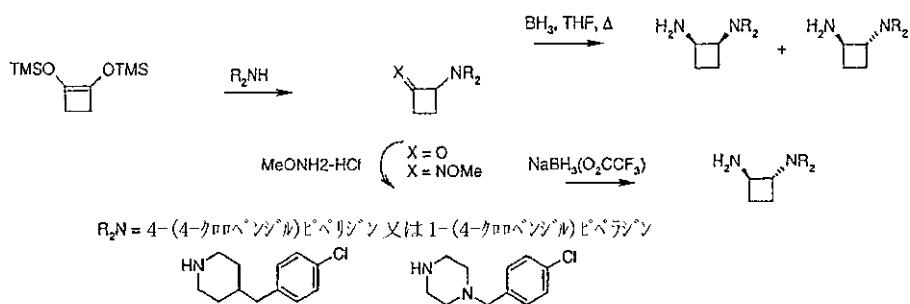
卷之二

## スキーム1 シクロブチルアミンの合成 - 環Aミシクロブチル

50

【0123】

【化21】

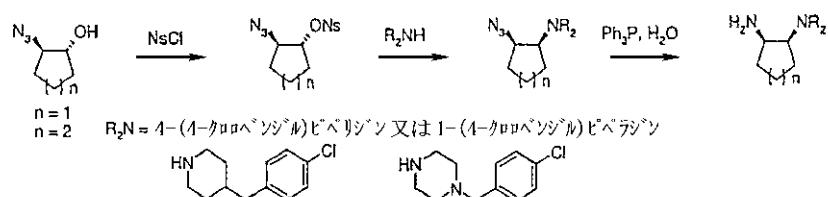


【0124】

スキーム2. シスジアミンの合成 - 環A = シクロペンチル及びシクロヘキシル

【0125】

【化22】

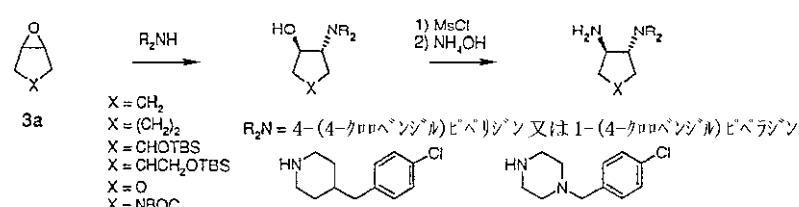


【0126】

スキーム3. トランスジアミンの合成 - 環A = シクロアルキル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル又はテトラヒドロチオフェニル

【0127】

【化23】



【0128】

一般的手順A: (エポキシドによるアミンアルキル化)

アミン  $\text{R}_2\text{NH}$  の 0.5 ~ 1.5 M 溶液 (1当量) 及び指定されたエポキシド 3a (1.1 ~ 1.0 当量) を含む EtOH を、80 ~ 95 で 2 ~ 4.5 日間攪拌し、室温に戻し、濃縮する。粗アミノアルコールをクロマトグラフィー又は再結晶により精製する。

【0129】

一般的手順B: (メタンスルホニルクロリド及び水酸化アンモニウムを使用したアミン形成)

0 の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中のアミノアルコール (1当量) 0.2 ~ 0.3 M 溶液を、Et<sub>3</sub>N (2当量) 及び  $\text{MeSO}_2\text{Cl}$  (2当量) により連続的に処理し、0 で 1 ~ 2 時間攪拌し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  と 10 ~ 15%  $\text{NH}_4\text{OH}$  とに分配させる。水相を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出し、抽出物を乾燥させ、濃縮する。2.5:1 ジオキサン: 28 ~ 30 wt%  $\text{NH}_4\text{OH}$  中のその残さの 0.13 M 溶液を、70 ~ 80 で 2.5 ~ 1.8 時間攪拌し、室温に戻し、濃縮する。その残さを EtOAc と 1N NaOH とに分配させ、水相を EtOAc で抽出し、抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮する。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製するか、又はさらなる精製なしに使用する。

【0130】

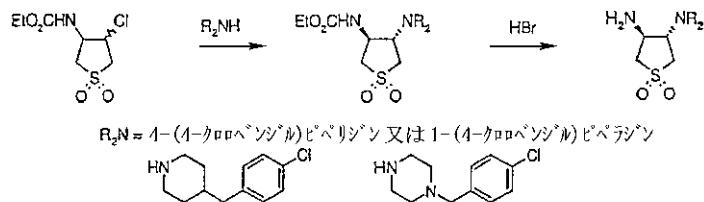
40

50

## スキーム 4. スルホンの合成 - 環 A = スルホラン

【0131】

【化24】



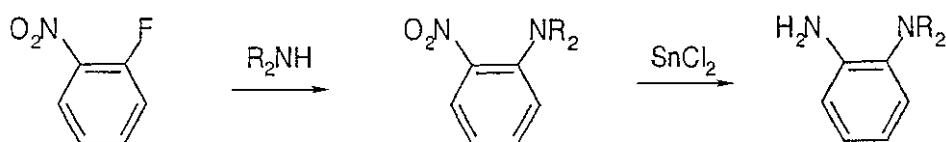
10

【0132】

## スキーム 5. アニリンの合成 - 環 A = フェニル

【0133】

【化25】



20

【0134】

R<sub>2</sub>NH = 4-(4-クロロベンジル)ピペリジン又は1-(4-クロロベンジル)ピペラジン

【0135】

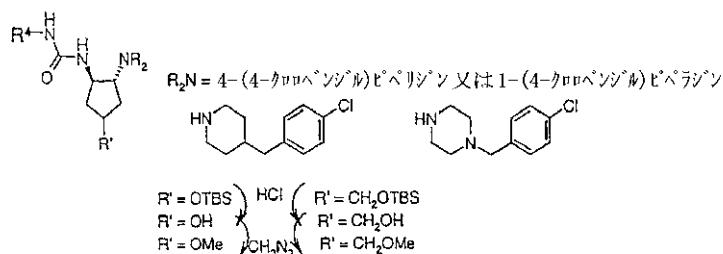
スキーム 6 及び 7 は、環 A が置換されている式 I a の化合物の調製を示す。スキーム 6 は、置換シクロペンチル環 A を含む式 I a の化合物の調製を示す。スキーム 7 は、置換ピロリジン 7 b を生成させるため、非置換ピロリジン 7 a (R = H) を適切な試薬で処理することによる、置換ピロリジン環 A を含む式 I a の化合物の調製を示す。

【0136】

## スキーム 6. 置換されたシクロアルキル環 A の合成

【0137】

【化26】



30

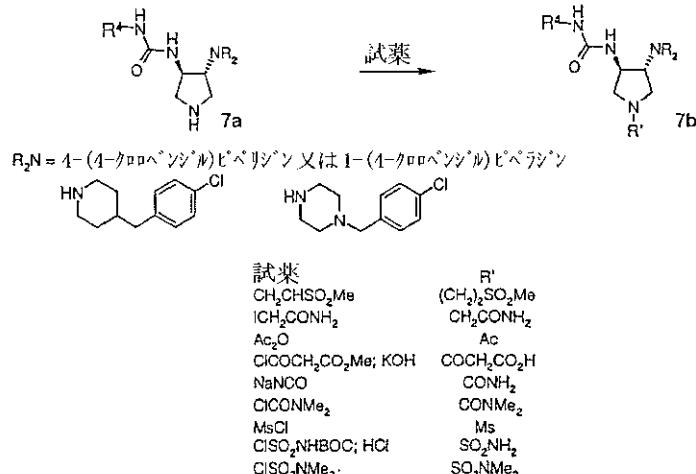
【0138】

## スキーム 7. 置換ピロリジン環 A の合成

【0139】

40

## 【化27】



## 【0140】

スキーム8及び9は、式(Ia)の化合物を式(I)の化合物(L及びAは様々である)へと変換する方法を示す。

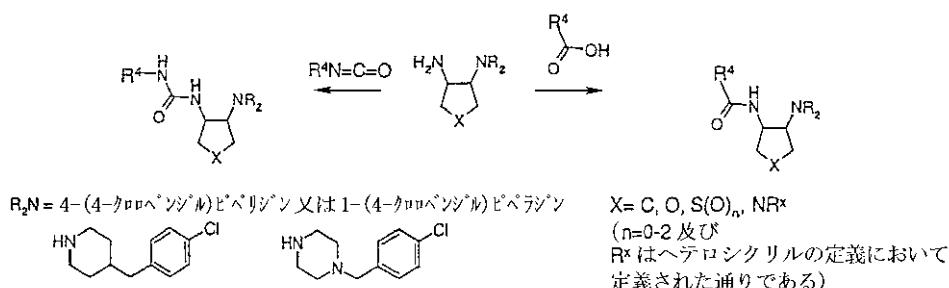
## 【0141】

## スキーム8. 第一級アミンのウレア及びアミドへの変換

Lが-C(=O)NR<sub>a</sub>である式(I)の化合物は、以下のスキーム8並びに一般的手順C及びDに示されるようにして作製される。Lが-C(=O)-である式(I)の化合物は、以下のスキーム8並びに一般的手順E及びFに示されるようにして作製される。

## 【0142】

## 【化28】



## 【0143】

一般的手順C：(イソシアネートを使用したウレア形成)

0~20%のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>又はCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>とDMF中のアミン(1当量)の0.1~0.6M溶液を、指定されたイソシアネート(1.1~2当量)で処理し、0.5~1.5時間攪拌し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>と飽和NaHCO<sub>3</sub>とに分配させる。水相をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出し、抽出物を乾燥させ、濃縮する。粗のウレアを、カラムクロマトグラフィーもしくは調製用TLCにより精製するか、又はさらなる精製なしに次の工程で使用する。

## 【0144】

一般的手順D(イソシアネートを使用したウレア形成)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>又はCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>とDMF中の0~20%のアミン(1当量)の0.1~0.6M溶液を、指定されたイソシアネート(1.1~2当量)で処理し、0.5~1.5時間攪拌し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>と飽和NaHCO<sub>3</sub>とに分配させる。水相をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出し、抽出物を乾燥させ、濃縮する。粗のウレアを、カラムクロマトグラフィーもしくは調製用TLCにより精製するか、又はさらなる精製なしに次の工程で使用する。遊離塩基を含むCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の溶液を、Et<sub>2</sub>O中の1N HClで処理し、濃縮することにより、塩酸塩を得る。

## 【0145】

一般的手順E：(1-ヒドロキシベンゾトリアゾール及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩を使用したアミド形成)

0 の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中のアミン (1当量) と指定されたカルボン酸 (1.2~1.5当量) の 0.1~0.4 M 溶液を、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBt) (0.2~0.5当量) 及び 1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (DEC) (1.3~2当量) で連続的に処理し、0~20 で 2~72 時間攪拌し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  と飽和  $\text{NaHCO}_3$  とに分配させる。水相を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出し、抽出物を乾燥させ、濃縮する。粗のアミドを、カラムクロマトグラフィー及び/又は調製用 TLC により精製する。

10

## 【0146】

一般的手順F：(1-ヒドロキシベンゾトリアゾール及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩を使用したアミド形成)

0 の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中のアミン (1当量) と指定されたカルボン酸 (1.2~1.5当量) の 0.1~0.4 M 溶液を、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBt) (0.2~0.5当量) 及び 1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (DEC) (1.3~2当量) で連続的に処理し、0~20 で 2~72 時間攪拌し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  と飽和  $\text{NaHCO}_3$  とに分配させる。水相を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出し、抽出物を乾燥させ、濃縮する。粗のアミドを、カラムクロマトグラフィー及び/又は調製用 TLC により精製する。遊離塩基を含む  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  の溶液を、Et<sub>2</sub>O 中 1N HCl で処理し、濃縮することにより、塩酸塩を得る。

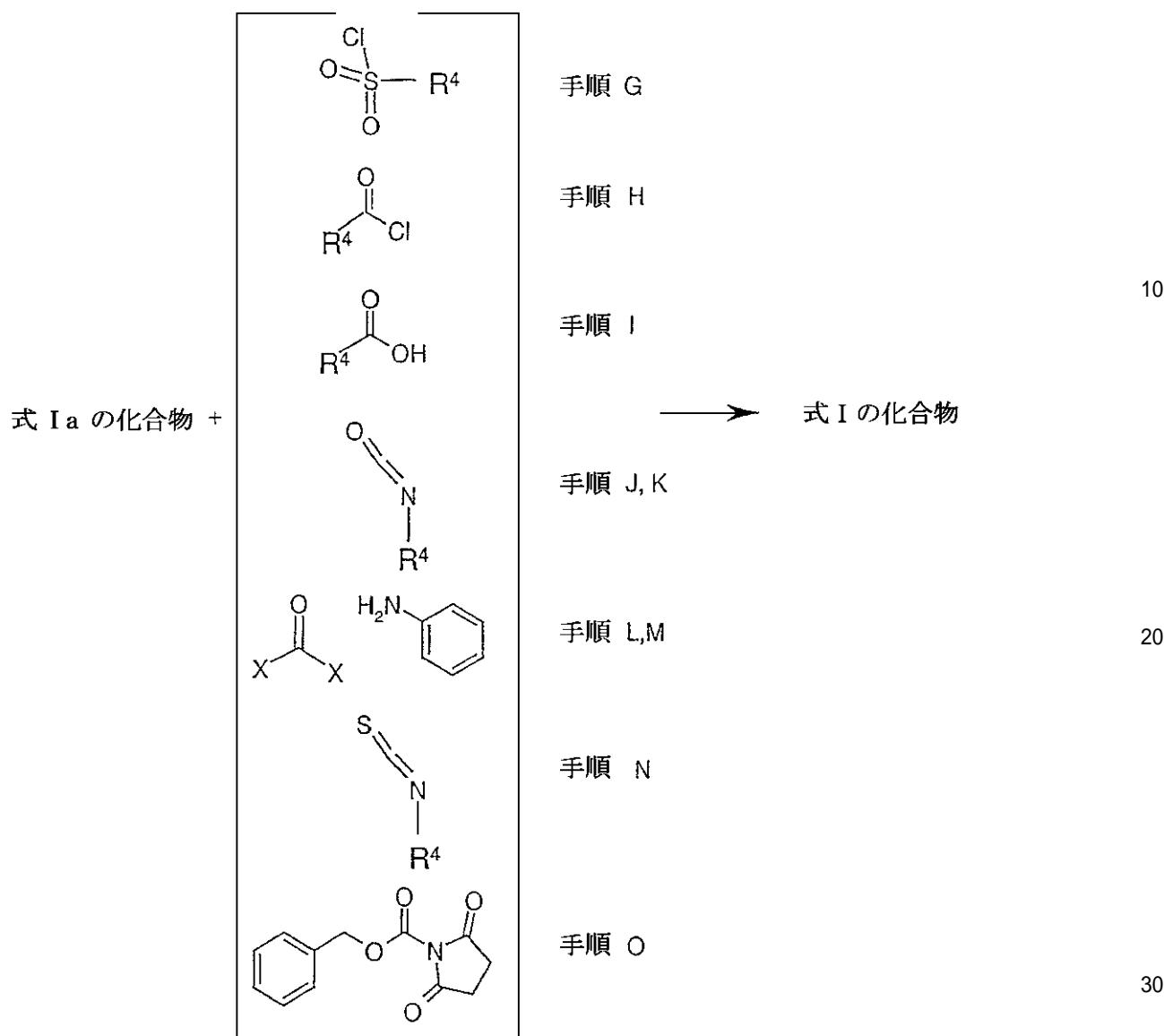
20

## 【0147】

スキーム9及び以下の手順G~Oは、式Iaの化合物を式Iの化合物 (Lは様々である) へと変換するために使用される様々な方法を記載する。

## 【0148】

## 【化29】



## 【0149】

## 一般的手順 G (スルホンアミドのパラレル合成)

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2ml) 中の必須のアミン Ia (1当量)、適切なスルホニルクロリド (1.5当量) とアンバーライト (Amberlite) IRA 67 (2当量) 混合物を、一夜回転させた。その混合物を PS - トリスアミン (trisamine) (1.2当量) (Argonaut Technologies Inc., San Carlos, CA, USA) で処理し、一夜回転させた。固体を濾過により収集し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、MeOH 及び  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で洗浄した。濾液を濃縮し、生成物を得た。

## 【0150】

## 一般的手順 H (酸塩化物からのアミドのパラレル合成)

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2ml) 中の必須のアミン Ia (1当量)、適切な酸塩化物 (1.5当量) とアンバーライト IRA 67 (2当量) の混合物を、一夜回転させた。その混合物を PS - トリスアミン (1.2当量) 及び MP - カーボネート (carbonate) (2当量) (Argonaut Technologies Inc., San Carlos, CA) で処理し、一夜回転させた。固体を濾過により収集し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、MeOH 及び  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で洗浄した。濾液を濃縮し、生成物を得た。

## 【0151】

## 一般的手順 I (カルボン酸からのアミドのパラレル合成)

40

50

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2ml) 中の必須のアミン I a (1当量)、適切なカルボン酸 (1.5当量) と PS - カルボジイミド (carbodiimide) (2当量) (Argonaut Technologies Inc., San Carlos, CA) の混合物を、一夜回転させた。その混合物を MP - カーボネート (2当量) で処理し、一夜回転させた。固体を濾過により収集し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、MeOH 及び  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で洗浄した。濾液を濃縮し、生成物を得た。

【0152】

一般的手順 J (イソシアネートからのウレアのパラレル合成及びパラレルクロマトグラフィーによる精製)

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2ml) の必須のアミン I a (1当量) と適切なイソシアネート (1.2当量) の混合物を、一夜回転させた。その混合物を濃縮して粗生成物を得、それをステップ勾配 (2.5% MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、10% MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) を使用したパラレルクロマトグラフィーにより精製した。

【0153】

一般的手順 K (イソシアネートからのウレアのパラレル合成及びキャッチアンドリースカベンジャーによる精製)

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2ml) 中の必要なアミン I a (1当量) と適切なイソシアネート (1.2当量) の混合物を、一夜回転させた。その混合物を MP - TSOH で処理し、3時間回転させた。固体を濾過により収集し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、MeOH 及び  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で洗浄した。固体を 2M  $\text{NH}_3$  を含む MeOH と共に 2 時間回転させた。固体を濾過により収集し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、MeOH 及び  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で洗浄した。濾液を濃縮し、精製された生成物を得た。

【0154】

一般的手順 L (ホキシム (Phoxime) 樹脂を使用したアニリンからのウレアのパラレル合成)

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2ml) 中の適切なアニリン (3当量) とホキシム樹脂 (1当量) の混合物を 3 時間回転させた。アニリンが溶解していない場合には、トリエタノールアミン (3.5当量) を添加した。その混合物を一夜回転させた。固体を濾過により収集し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、MeOH、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、MeOH 及び  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で洗浄した。固体及び必要なアミン I a (1.1当量) を含む  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5ml) 及びトルエン (1.5ml) の混合物を 80 で振とうしながら一夜加熱し、室温に戻した。固体を濾過により収集し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、MeOH 及び  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で洗浄した。濾液を濃縮し、生成物を得た。

【0155】

一般的手順 M (トリホスゲンを使用したアニリンからのウレアのパラレル合成)

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の適切なアニリン (1.2当量)、トリホスゲン (0.4当量) とトリエチルアミン (1.4当量) の混合物を 35 で 1 時間加熱した。室温にまで冷却した後、必須のアミン I a (1当量) を添加した。混合物を一夜攪拌し、 $\text{H}_2\text{O}$  及び塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を通過させ、濃縮し、粗生成物を得、それをパラレルクロマトグラフィーにより精製した。

【0156】

一般的手順 N (チオイソシアネートからのチオウレアのパラレル合成)

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2ml) 中の必須のアミン I a (1当量) と適切なチオイソシアネート (1.2当量) の混合物を一夜攪拌した。その混合物を MP - TSOH で処理し、3 時間回転させた。固体を濾過により収集し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、MeOH 及び  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で洗浄した。固体を、MeOH 中 2M  $\text{NH}_3$  と共に 2 時間回転させた。固体を濾過により収集し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、MeOH 及び  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で洗浄した。濾液を濃縮し、精製された生成物を得た。

【0157】

一般的手順 O (カルバメートのパラレル合成)

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2ml) 中の必須のアミン I a (1当量) と適切なスクシンイミド (1.5当量) の混合物を一夜攪拌した。反応が完了していない場合には、38 で 1 時間加熱した。その混合物を  $\text{H}_2\text{O}$  及び塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を通過させ、濃縮し、粗生成物を得、それをパラレル精製 (ステップ勾配 5% MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、10% MeOH / C

10

20

30

40

50

$\text{H}_2\text{C}\text{I}_2$ )により精製した。

【0158】

特に断りない限り、全ての非水性反応を窒素雰囲気下で実行し、全ての有機層を乾燥させるために  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  を使用した。精製は、典型的には、シリカゲル(230~400メッシュ)でのフラッシュクロマトグラフィー、又はアナルテック社(Analtech, Inc.) (Newark, DE) 製のユニプレートシリカゲル(Uniplate Silica Gel) G F P L C プレート( $20 \times 20 \text{ cm}$ 、1000ミクロン)での調製用 TLCにより実施した。使用したアルミナは、6 wt%  $\text{H}_2\text{O}$ を含む基本的なものであった(Brockmann III)。毛管で取得された融点は、未補正である。IRスペクトルは、KBr中で決定した。NMRスペクトルは、特に断りない限り、 $\text{CDCl}_3$ 中で実行した。 $^1\text{H}$  NMRスペクトルは300MHz装置で記録し、 $^{13}\text{C}$  NMRスペクトルは75.5MHzで記録した。質量スペクトル分析は、エレクトロスプレーイオン化を使用して達成した。分析用逆相HPLCは、ダイオードアレイ分光計(190~300nmの範囲; Hewlett Packard)を装備したシマズ(Shimadzu)のシステムで実施した。固定相はゾルバックス(Zorbax) SB - フェニルラピッドレスリューション(Phenyl Rapid Resolution)カラム( $4.6 \text{ mm} \times 50 \text{ mm}$ ; Hewlett Packard)であり、移動相Aは0.1%トリフルオロ酢酸であり、移動相Bは $\text{CH}_3\text{CN}$ であった。2.5ml/分の流速が、5分で20~55% B、次いで5分で55~20% Bという直線勾配で利用された。全てのパラレル合成反応を密封チューブ内で実行し、そのチューブを換気した後、一夜回転させた。アンバーライトIRA67(Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wis., USA)は、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、MeOH、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、MeOH及び $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で連続的に洗浄し、次いで真空乾燥させた後、使用した。パラレル合成反応により得られた全ての生成物を、HPLC-MSにより特徴決定した。

10

20

30

【0159】

実施例

以下の調製例(1~7)は、スキーム及び実施例に記載されたような本発明の化合物を調製するために使用され得る合成中間体を調製するために有用である。

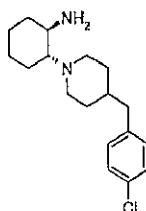
【0160】

調製例1: (±)-trans-2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-シクロヘキシリアミンの調製

30

【0161】

【化30】



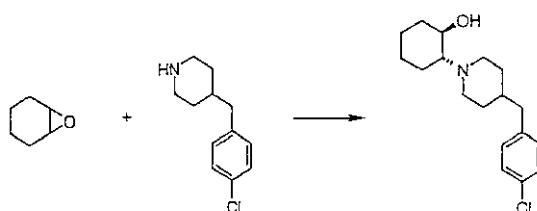
【0162】

工程A: (±)-trans-2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-シクロヘキサノールの調製

40

【0163】

【化31】



50

## 【0164】

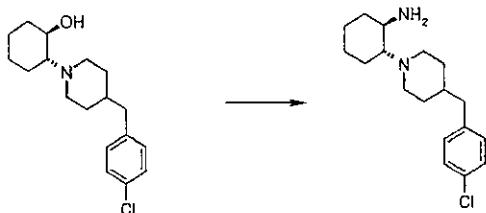
手順Aに従い、4-(4-クロロベンジル)-ピペリジン(調製例7参照)(52mg、0.25mmol)をEtOH(0.5ml)中の7-オキサ-ビシクロ[4.1.0]ヘプタン(0.25ml、2.5mmol)で80度で3日間アルキル化した。90:9.5:0.5~80:19:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OHによる粗生成物のクロマトグラフィーにより、褐色の油状物質として生成物を得(68mg、88%)、それを放置してクリーム状の固体として固体化させた：融点100~101.3；IR 3379, 2929 cm<sup>-1</sup>；<sup>1</sup>H NMR 1.05-1.76(m, 12H), 2.02(dt, J = 2.4, 11.6 Hz, 1H), 2.06-2.20(m, 2H), 2.49(d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.51-2.64(m, 2H), 2.79(m, 1H), 3.34(m, 1H), 4.05(m, 1H), 7.06(m, 2H), 7.24(m, 2H)；MS m/z 308 (M + H)<sup>+</sup>。分析 (C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>ClNO) C, H, N。

## 【0165】

工程B：(±)-trans-2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-シクロヘキシルアミンの調製

## 【0166】

## 【化32】



20

## 【0167】

0のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6ml)中の(±)-trans-2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-シクロヘキサノール(390mg、1.27mmol)溶液を、Et<sub>2</sub>N(350μL、2.53mmol)及びMeSO<sub>2</sub>Cl(194μL、2.53mmol)で連続的に処理し、0度で2時間攪拌し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>と10%NH<sub>4</sub>OHとに分配させた。水相をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出し、抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。THF(3ml)と28~30wt%NH<sub>4</sub>OH(1.2ml)中のその残さの溶液を70度で24時間攪拌し、室温に戻し、EtOAcと1N NaOHとに分配させた。水相をEtOAcで抽出し、抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。1:3 EtOAc:MeOH~100%MeOHを用いた残さのアルミナクロマトグラフィー、及びその後の20:1ヘキサン:EtOAc~100%EtOAc、続いて3:1 EtOAc:MeOH~100%MeOHを用いたアルミナクロマトグラフィーにより、褐色の油状物質として生成物を得(260mg、67%)、それを放置して固体化させた：融点69.1~70.4；<sup>1</sup>H NMR 1.03-1.34(m, 6H), 1.37-1.52(m, 1H), 1.57-1.77(m, 5H), 1.92-2.05(m, 3H), 2.48(d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.45-2.64(m, 3H), 2.73(m, 1H), 7.06(m, 2H), 7.23(m, 2H)；MS m/z 307 (M + H)<sup>+</sup>。

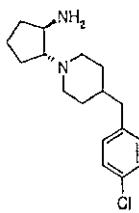
30

## 【0168】

調製例2：(±)-trans-2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-シクロペンチルアミンの調製

## 【0169】

## 【化33】



40

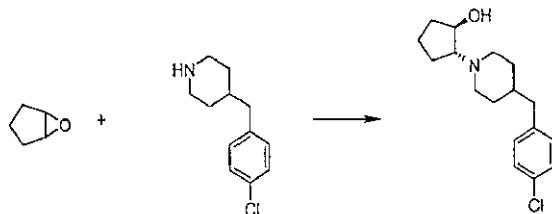
50

## 【0170】

工程 A : (±)-trans-2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-シクロペンタノールの調製

## 【0171】

## 【化34】



10

## 【0172】

一般的手順 A に従い、EtOH (170mL) 中の 4-(4-クロロベンジル)-ピペリジン (17.86g, 85.05mmol) と 6-オキサ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン (5.0g, 0.6mol) の溶液を、95°で40時間攪拌し、室温に戻し、濃縮した。その残さを熱CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80mL) 中で結晶化させ、結晶化混合物を半分の容量にまで濃縮し、0°で一夜維持し、濾過し、沈殿物を冷ヘキサンで濯ぎ、褐色の固体として生成物を得た (18.2g, 73%)。母液を半分の容量にまで濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、1時間-10°に維持し、沈殿物を冷CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>及びヘキサンで濯ぎ、褐色の固体としてさらなる生成物を得た (1.8g, 7%)：融点 104.1~105.5°；IR 3436, 2928 cm<sup>-1</sup>；<sup>1</sup>H NMR 1.19-1.75 (m, 8H), 1.81-1.99 (m, 4H), 2.06 (dt, J = 2.5, 11.7 Hz, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.50 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.23 (m, 2H)；<sup>13</sup>C NMR 21.63, 27.35, 32.01, 32.15, 34.31, 37.87, 42.47, 50.47, 52.97, 75.15, 75.22, 128.27, 130.43, 131.55, 139.04；MS m/z 294 (M + H)<sup>+</sup>。分析 (C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>ClNO · 0.1H<sub>2</sub>O) C, H, N。

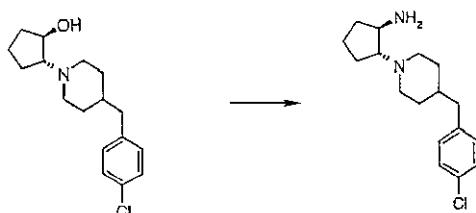
20

## 【0173】

工程 B : (±)-trans-2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-シクロペンチルアミンの調製

## 【0174】

## 【化35】



30

## 【0175】

一般的手順 B に従い、0°のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.8mL) 中の (±)-trans-2-[4-(4-クロロベンジル)-ピペリジン-1-イル]-シクロペンタノール (205mg, 0.697mmol) の溶液を、Et<sub>3</sub>N (190μL, 1.4mmol) 及びMeSO<sub>2</sub>Cl (110μL, 1.4mmol) により連続的に処理し、0°で1時間攪拌し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>と10% NH<sub>4</sub>OH とに分配させた。水相をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出し、抽出物を乾燥させ、濃縮し、油状物質 220mgを得た。ジオキサン (2mL) 及び 28~30wt% NH<sub>4</sub>OH (0.8mL) 中のその残さ (110mg) の溶液を 70~80°で一夜攪拌し、室温に戻し、濃縮した。その残さを EtOAc と 1N NaOH とに分配させ、水相を EtOAc で抽出し、抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。10:1 ヘキサン:EtOAc-100% EtOAc、繰り返して 95:4.75:0.25-60:38:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH を用いた残さのアルミナクロマトグラフィーにより、油状物質として生成物を得た (87mg, 85%) : <sup>1</sup>H NMR 1.18-1.71 (m, 9H), 1.76-2.00 (m, 3H), 2.07

40

50

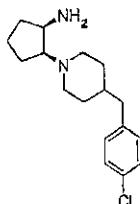
(dt,  $J = 2.4, 11.5$  Hz, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.50 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.86-2.99 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.23 (m, 2H); MS  $m/z$  293.2 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

## 【0176】

調製例3：(±)-cis-2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-シクロペンチルアミンの調製

## 【0177】

## 【化36】



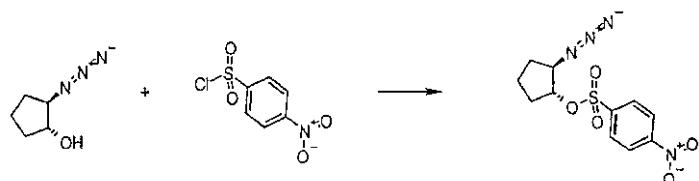
10

## 【0178】

工程A：(±)-trans-4-ニトロ-ベンゼンスルホン酸2-アジド-シクロペンチルエステルの調製

## 【0179】

## 【化37】



20

## 【0180】

0 の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (14 ml) 中の (±)-trans-2-アジド-シクロペンタノール (1.27 g, 10.0 mmol) (Zhang, Z. da; Scheffold, R. *Helv. Chim. Acta* 1993, 76, 2602) の溶液を、ピリジン (0.88 ml, 10.9 mmol) 及び 4-ニトロ-ベンゼンスルホニルクロリド (2.22 g, 10.0 mmol) により連続的に処理し、徐々に室温に戻した。途中でさらなるピリジン (0.9 ml, 11 mmol) 及び 4-ニトロ-ベンゼンスルホン酸 (2.2 g, 10 mmol) を添加しながら、反応物を 4 日間攪拌し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  と 1N  $\text{HCl}$  とに分配させた。水相を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出し、抽出物を飽和  $\text{NaHCO}_3$  で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。10:1-4:1 ヘキサン:  $\text{EtOAc}$  を用いた残さのクロマトグラフィーにより、黄色の油状物質として生成物を得た (2.63 g, 84%) :  $^1\text{H NMR}$  1.61-1.90 (m, 4H), 2.00-2.16 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 8.14 (m, 2H), 8.43 (m, 2H)。

30

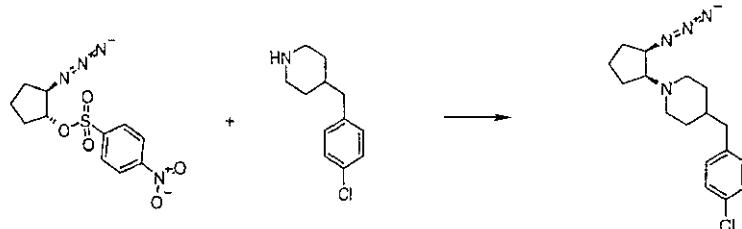
## 【0181】

工程B：(±)-cis-1-(2-アジド-シクロペンチル)-4-(4-クロロベンジル)ピペリジンの調製

40

## 【0182】

## 【化38】



50

## 【0183】

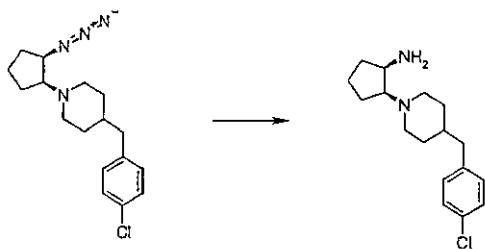
$\text{CH}_3\text{CN}$  (4 ml) 中の ( $\pm$ ) - trans - 4 - ニトロ - ベンゼンスルホン酸 2 - アジド - シクロペンチルエステル (630 mg, 2.0 mmol)、4 - (4 - クロロベンジル) - ピペリジン (420 mg, 2.0 mmol) と  $\text{Et}_3\text{N}$  (280  $\mu$ l, 2.0 mmol) の濁った溶液を、室温で 10 日間、65°で 2 日間攪拌し、室温に戻し、濃縮した。残さを  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  と 1N  $\text{NaOH}$  とに分配させ、水相を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出し、抽出物を乾燥させ、濃縮した。20 : 1 ~ 1 : 1 ヘキサン :  $\text{EtOAc}$  を用いた残さのクロマトグラフィー、続いて 100%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ~ 95 : 4.75 : 0.25  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  :  $\text{MeOH}$  :  $\text{NH}_4\text{OH}$  を用いたクロマトグラフィーにより、褐色の油状物質として生成物を得た (145 mg, 22%) :  $^1\text{H}$  NMR 1.32-1.90 (m, 13H), 2.33 (m, 1H), 2.49 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 2.96 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 4.04 (t,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.23 (m, 2H); MS  $m/z$  319.2 ( $\text{M}-\text{H}$ )<sup>+</sup>。

## 【0184】

工程 C : ( $\pm$ ) - cis - 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチルアミンの調製

## 【0185】

## 【化39】



20

## 【0186】

$\text{THF}$  (2.5 ml) 中の ( $\pm$ ) - cis - 1 - (2 - アジド - シクロペンチル) - 4 - (4 - クロロベンジル) - ピペリジン (210 mg, 0.65 mmol) 溶液を、 $\text{PhH}_3$  (514 mg, 1.96 mmol) 及び  $\text{H}_2\text{O}$  (141  $\mu$ l, 7.83 mmol) により連続的に処理し、3.5 時間還流させ、室温に戻し、濃縮した。90 : 9.5 : 0.5 ~ 75 : 23.75 : 1.25  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  :  $\text{MeOH}$  :  $\text{NH}_4\text{OH}$  を用いた残さのクロマトグラフィーにより、無色の油状物質として生成物を得 (183 mg, 95%)、それを放置してクリーム状の固体へと固体化させた：融点 69.6 ~ 71.3°； $^1\text{H}$  NMR 1.20-1.35 (m, 2H), 1.43-1.93 (m, 11H), 2.17 (m, 1H), 2.49 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 2.89-3.02 (m, 2H), 3.34 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.23 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR 20.72, 27.08, 32.48, 32.61, 38.32, 42.95, 52.14, 53.09, 53.61, 71.49, 128.63, 130.80, 131.88, 139.58; MS  $m/z$  293.2 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

30

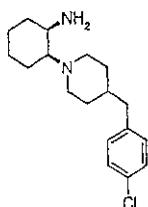
## 【0187】

調製例 4 : ( $\pm$ ) - cis - 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロヘキシリルアミンの調製

## 【0188】

## 【化40】

40



## 【0189】

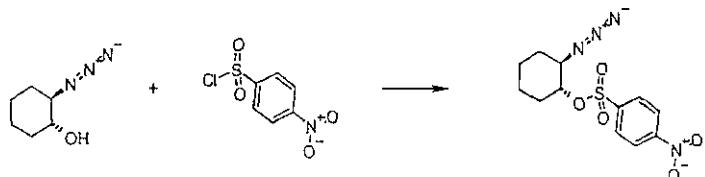
工程 A : ( $\pm$ ) - trans - 4 - ニトロ - ベンゼンスルホン酸 2 - アジド - シクロヘキ

50

## シルエステルの調製

【0190】

【化41】



【0191】

0 の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (110ml) 中の (±)-trans-2-アジドシクロヘキサン-1-オール (11.3g, 80.0mmol) [Zhang, Z. da; Scheffold, R. Helv. Chim. Acta 1993, 76, 2602] の溶液を、ピリジン (14.2ml, 176mmol) 及び 4-ニトロ-ベンゼンスルホニルクロリド (35.6g, 160mmol) で連続的に処理し、徐々に室温に戻し、4日間攪拌し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  と 1N  $\text{HCl}$  とに分配させた。水相を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出し、抽出物を飽和  $\text{NaHCO}_3$  で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。10:1~1:1 ヘキサン:EtOAc を用いた残さのクロマトグラフィーにより、クリーム状の固体として生成物を得た (19g, 72%) :  $^1\text{H}$  NMR 1.19-1.39 (m, 3H), 1.53-1.82 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 4.35 (ddd,  $J$  = 4.7, 9.2, 10.8 Hz, 1H), 8.17 (m, 2H), 8.41 (m, 2H)。

10

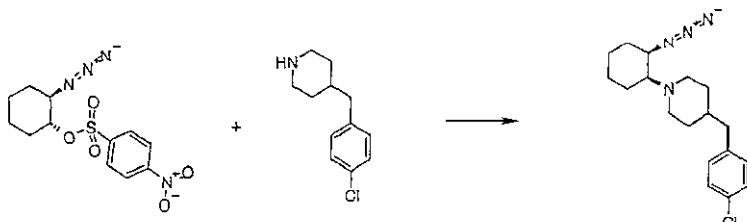
20

【0192】

工程 B: (±)-cis-1-(2-アジド-シクロヘキシル)-4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジンの調製

【0193】

【化42】



30

【0194】

$\text{CH}_3\text{CN}$  (11.2ml) 中の (±)-trans-4-ニトロ-ベンゼンスルホン酸 2-アジド-シクロヘキシルエステル (1.77g, 5.41mmol)、4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジン (1.14g, 5.43mmol) と  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.75ml, 5.4mmol) の濁った溶液を、室温で 17 時間、65 度で 31 時間、80 度で 5 日間攪拌し、室温に戻し、濃縮した。その残さを  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  と 1N  $\text{NaOH}$  とに分配させ、水相を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出し、抽出物を乾燥させ、濃縮した。98:1.9:0.1~95:4.75:0.25  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH:NH<sub>4</sub>OH~100% MeOH を用いた残さのクロマトグラフィー及びその後の 10:1 ヘキサン:EtOAc-100% EtOAc、続いて 95:5 EtOAc:MeOH を用いたクロマトグラフィーにより、溶出の順に、出発物質 (±)-trans-4-ニトロ-ベンゼンスルホン酸 2-アジドシクロヘキシルエステル (1.2g, 68%)、所望の生成物 (155mg, 9%) 及び出発物質 4-(4-クロロベンジル)-ピペリジン (810mg, 71%) を得た。生成物:  $^1\text{H}$  NMR 1.19-1.81 (m, 12H), 1.92-2.08 (m, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.48 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 3.02 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.23 (m, 2H); MS m/z 333.2 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

40

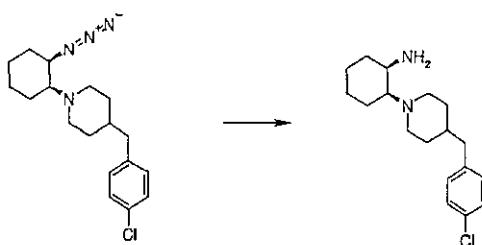
【0195】

工程 C: (±)-cis-2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-シクロヘキシルアミンの調製

50

【0196】

【化43】



【0197】

10

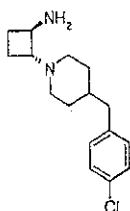
THF (1.8 ml) 中の (±)-cis-1-(2-アジド-シクロヘキシル)-4-(4-クロロベンジル)-ピペリジン (155 mg, 0.463 mmol) の溶液を、PPH<sub>3</sub> (364 mg, 1.39 mmol) 及び H<sub>2</sub>O (141 μl, 5.56 mmol) で連続的に処理し、3 時間還流させ、室温に戻し、濃縮した。95:4.75:0.25 ~ 75:23.75:1.25 C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH を用いた残さのクロマトグラフィーにより、クリーム状の固体として生成物を得た (121 mg, 85%) : <sup>1</sup>H NMR 1.14-1.93 (m, 15H), 1.96 (dt, J = 11.8, 3.5 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.03-3.13 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.23 (m, 2H); MS m/z 307.2 (M + H)<sup>+</sup>。

【0198】

調製例 5 : (±)-trans-2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-シクロブチルアミンの調製

【0199】

【化44】



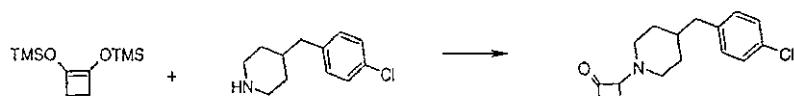
30

【0200】

工程 A : (±)-2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-シクロブタノンの調製

【0201】

【化45】



【0202】

40

アルゴン下、0 の 1,2-ビス(トリメチルシリルオキシ)シクロブテン (5.0 g, 2.2 mmol) を、MeOH (10.9 ml) 中の 4-(4-クロロベンジル)-ピペリジン (4.56 g, 21.7 mmol) の溶液を滴下して 15 分間処理し、室温に戻した。途中でさらなる 1,2-ビス(トリメチルシリルオキシ)シクロブテン (0.99 g, 4.3 mmol) を添加しながら、反応物を 5 時間攪拌し、濃縮した。95:4.75:0.25 C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH を用いた残さのクロマトグラフィーにより、黄色の油状物質として生成物を得た (4.8 g, 80%) : <sup>1</sup>H NMR 1.20-1.35 (m, 2H), 1.43-1.64 (m, 3H), 1.93-2.18 (m, 4H), 2.49 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.64-2.91 (m, 3H), 3.14 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.23 (m, 2H); MS m/z 278.1 (M + H)<sup>+</sup>。

【0203】

50

工程 B : (±)-2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-シクロブタノンO-メチル-オキシムの調製

【0204】

【化46】



【0205】

MeOH (20ml) 中の (±)-2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-シクロブタノン (1.74g, 6.26mmol) と MeONH<sub>2</sub>·HCl (2.63g, 31.3mmol) の溶液を、アルゴン下、65 で 3 時間攪拌し、室温に戻し、濃縮した。残さを CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> と飽和 NaHCO<sub>3</sub> とに分配させ、水相を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出し、抽出物を乾燥させ、濃縮した。95:4.75:0.25 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH を用いた残さのクロマトグラフィーにより、茶色の油状固体として、そして主に 1 つの立体異性体として生成物を得た (1.5g, 78%) : <sup>1</sup>H NMR 1.05-1.65 (m, 4.5H), 1.92-2.11 (m, 4H), 2.45-2.65 (m, 3H), 2.73-2.96 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.82 (m, 3H), 4.57 (m, 0.5H), 7.06 (m, 2H), 7.23 (m, 2H); MS m/z 307.1 (M + H)<sup>+</sup>。

【0206】

工程 C : (±)-trans-2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-シクロブチルアミンの調製

【0207】

【化47】



【0208】

アルゴン下の THF (13ml) 中の NaBH<sub>4</sub> (604mg, 16.0mmol) を含む混合物をトリフルオロ酢酸 (1.23ml, 16.0mmol) により滴下にて処理し、5 分間攪拌し、THF (35ml) 中の (±)-2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-シクロブタノンO-メチル-オキシム (985mg, 3.21mmol) の溶液で滴下にて処理し、室温で 5 時間攪拌した。その混合物を、pH がおよそ 2 になるまで 6N HCl (1.5ml) により注意深く処理し、10 分間攪拌し、pH がおよそ 10 になるまで 8N NaOH により塩基性化し、EtOH と 1N NaOH とに分配させた。水相を EtOAc で抽出し、抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。MeOH (30ml) と 1N HCl (3ml) 中のその残さの溶液を、50 で 1 時間、75 で 5 時間攪拌し、室温に戻し、濃縮した。その残さを CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> と 1N NaOH とに分配させ、水相を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出し、抽出物を乾燥させ、濃縮した。10:1 ヘキサン:EtOAc ~ 100% EtOAc、続いて 98:1.9:0.1 ~ 90:9.5:0.5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH を用いた残さのアルミナクロマトグラフィーにより、黄色の油状固体として生成物 400mg を得 (<sup>1</sup>H NMR 1.19-1.90 (m, 9H), 2.11 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.44-2.59 (m, 3H), 2.80 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.23 (m, 2H); MS m/z 279.2 (M + H)<sup>+</sup>。

【0209】

調製例 6 : (±)-cis-2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-シクロブチルアミンの調製

【0210】

10

20

30

40

50

## 【化48】



## 【0211】

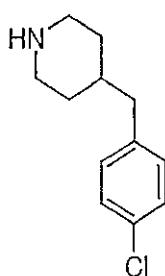
アルゴン下の THF (13ml) 中の (±)-2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-シクロブタノンO-メチル-オキシム (438mg, 1.43mmol) の溶液を、THF (8.6ml, 8.6mmol) 中 1M BH<sub>3</sub>・THF 複合体で滴下にて処理し、室温で3時間、75℃で20時間攪拌した。反応物を0℃に冷却し、pHがおよそ2になるまで6N HCl (1ml) により注意深く処理した。THFを蒸発させ、EtOH (9ml) と6N HCl (1ml) 中の残さの溶液を75℃で1時間攪拌した。次いで、それを室温に戻し、pHがおよそ10になるまで8N NaOH (4ml) により塩基性化し、生じた白色沈殿物を溶解させるためH<sub>2</sub>O (5ml) により希釈し、濃縮した。残さをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>と1N NaOH とに分配させ、水相をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出し、抽出物を乾燥させ、濃縮した。90:9.5:0.5~60:38:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH を用いた残さのクロマトグラフィーにより、溶出の順に、無色の油状固体としての所望の生成物70mg (<sup>1</sup>H NMRにより80%純粋) (これを、さらなる精製なしに使用した)、無色の油状固体としての純粋な所望の生成物48mg (12%)、及び所望の生成物と、立体異性 (±)-trans-2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-シクロブチルアミンと、未同定の不純物との混合物125mgを得た。生成物: <sup>1</sup>H NMR 1.19-1.70 (m, 8H), 1.89-2.05 (m, 3H), 2.50 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.23 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR 24.39, 25.56, 31.63, 31.76, 38.01, 42.61, 49.17, 49.63, 51.74, 62.51, 128.25, 130.42, 131.50, 139.16; MS m/z 279.2 (M + 1)<sup>+</sup>。

## 【0212】

調製例7: 4-(4-クロロベンジル)ピペリジンの調製

## 【0213】

## 【化49】



30

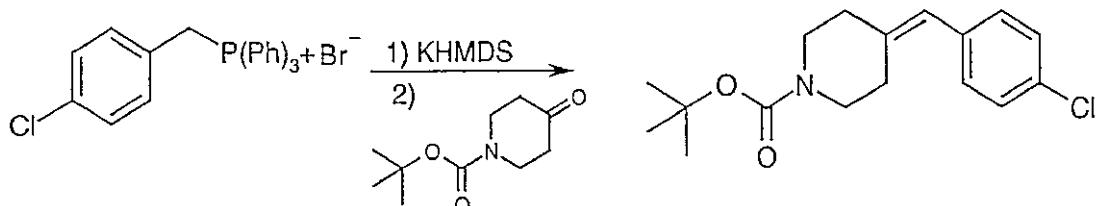
## 【0214】

工程A: 4-(4-クロロ-ベンジリデン)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの調製

40

## 【0215】

## 【化50】



## 【0216】

50

ホスホニウム塩 (10 g) を THF に採取し、氷浴中に置いた。KHMDS (42 mL) を徐々に添加し、氷浴を除去し、反応物を室温で45分間攪拌した。次いで、反応溶液を-78℃に冷却し、ケトン (4.2 g) を徐々に添加した。反応物を30分間攪拌し、冷却槽を除去し、反応物を室温で一夜攪拌した。反応溶液を飽和NH<sub>4</sub>Cl (100 mL) 溶液に注入し、層を分離させ、水層を EtOAc により2回洗浄し、有機層を合わせ、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、およそ40 mLにまで濃縮した。その溶液をヘキサンで希釈し、Ph<sub>3</sub>POの大半を除去するため濾過した。20:1~10:1 ヘキサン:EtOAc による粗生成物のクロマトグラフィーにより、無色の油状物質として生成物を得た (4.7 g)。

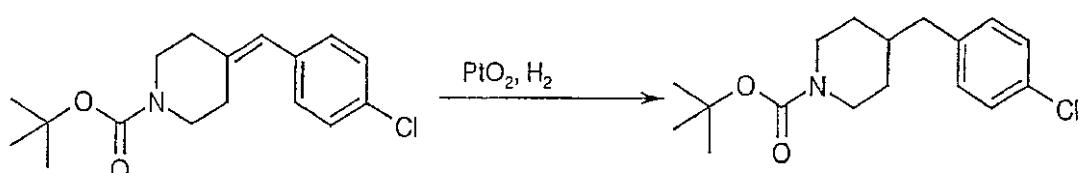
## 【0217】

10

工程B: 4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの調製

## 【0218】

## 【化51】



20

## 【0219】

保護されたピペリジン (10 g) を EtOAc (100 mL) に溶解させ、PtO<sub>2</sub>を添加し、その混合物をH<sub>2</sub>下で3時間急速に攪拌した。その混合物をセライトで濾過し、濃縮した。粗生成物を熱ヘキサンに採取し、濾過し、結晶化させた。その生成物を熱ヘキサンで再結晶させ、高純度の生成物を得た (8.0 g)。さらなる生成物を母液から単離した。

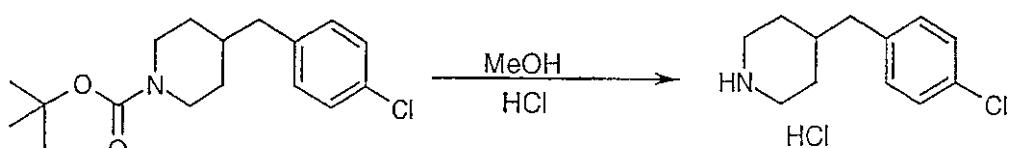
## 【0220】

30

工程C: 4-(4-クロロ-ベンジル)ピペリジンの調製

## 【0221】

## 【化52】



## 【0222】

40

メタノール (400 mL) を氷浴中に置き、AcCl (60 mL) を添加した。添加が完了した後、溶液を室温で1時間攪拌した。保護されたピペリジン (62.8 g) を添加し、溶液を室温で一夜攪拌した。反応溶液をおよそ70 mLにまで濃縮し (その時点で、最初に生成物が沈殿し始めた)、エーテル (500 mL) で希釈し、生成物を濾過により収集した (44.9 g)。さらに3.1 gの生成物を母液から収集した。

## 【0223】

実施例1: 適切なアミンIa及びカルボン酸を用いて、一般的手順Eを使用して、以下の化合物を調製した

シクロヘキサンカルボン酸{ (1R, 2R)-2-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジン-1-イル]-シクロペンチル}アミド

## 【0224】

実施例2: 適切なアミンIa及びイソシアネートR<sup>4</sup>N=C=Oを用いて、一般的手順Kを使用して、以下の化合物を調製した

1-アリル-3-{(1R, 2R)-2-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジン

50

- 1 - イル] - シクロペンチル} - ウレア；  
 1 - { ( 1 R , 2 R ) - 2 - [ 4 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - シクロペンチル} - 3 - イソプロピル - ウレア；  
 1 - ブチル - 3 - { ( 1 R , 2 R ) - 2 - [ 4 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - シクロペンチル} - ウレア；及び  
 3 - ( 3 - { ( 1 R , 2 R ) - 2 - [ 4 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - シクロペンチル} - ウレイド ) - プロピオン酸エチルエステル；

## 【0225】

実施例3：適切なアミンIa及びイソシアネートR<sup>4</sup>N=C=Oを用いて、一般的手順Jを使用して、以下の化合物を調製した

10

{ ( 1 R , 2 R ) - 2 - [ 4 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - シクロペンチル} - 3 - シクロヘキシル - ウレア

## 【0226】

実施例4：製剤例

以下は、式(I)の化合物を含有する代表的な医薬製剤である。

## 【0227】

## 錠剤

以下の成分を充分に混合し、一割線錠剤へと圧縮する。

## 【0228】

## 【表2】

20

成分	1錠当たりの量、mg
本発明の化合物	400
トウモロコシデンプン	50
クロスカルメロースナトリウム	25
乳糖	120
ステアリン酸マグネシウム	5

30

## 【0229】

## カプセル製剤

以下の成分を充分に混合し、硬ゼラチンカプセルへと担荷させる。

## 【0230】

## 【表3】

40

成分	1カプセル当たりの量、mg
本発明の化合物	200
乳糖、乾燥噴霧	148
ステアリン酸マグネシウム	2

## 【0231】

## 懸濁液製剤

以下の成分を混合して、経口投与用の懸濁液を形成させる。

## 【0232】

## 【表4】

成分	量
本発明の化合物	1.0 g
フマル酸	0.5 g
塩化ナトリウム	2.0 g
メチルバラベン	0.15 g
プロピルバラベン	0.05 g
グラニュー糖	25.5 g
sorbit (70% 溶液)	12.85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1.0 g
風味料	0.035 ml
着色剤	0.5 mg
蒸留水	適量を加えて 100 ml とする

10

20

30

40

50

## 【0233】

## 注射可能製剤

以下の成分を混合して、注射可能製剤を形成させる。

## 【0234】

## 【表5】

成分	量
本発明の化合物	0.2 g
酢酸ナトリウム緩衝液、	0.4M 2.0 ml
HC1 (1N) 又は NaOH (1N)	適量を加えて適切な pH とする
水 (蒸留、滅菌)	適量を加えて 20 ml とする

## 【0235】

## リポソーム製剤

以下の成分を混合して、リポソーム製剤を形成させる。

## 【0236】

## 【表6】

成分	量
本発明の化合物	10 mg
L-アルファ-ホスファチジルコリン	150 mg
tert-ブタノール	4 ml

## 【0237】

試料をフリーズドライし、一夜凍結乾燥させる。試料を 0.9% 生理食塩水溶液 1 ml で再生させる。超音波処理によりリポソームサイズを縮小させることができる。

## 【0238】

実施例 5 : C C R - 3 受容体結合アッセイ--*in vitro*

本発明の化合物の C C R - 3 アンタゴニスト活性を、<sup>125</sup>I-エオタキシンの C C R - 3 L 1 . 2 トランスフェクタント細胞との結合を阻害する能力により決定した (Ponath, P. D.ら、J. Exp. Med., Vol. 183, 2437-2448, (1996) 参照)。

## 【 0 2 3 9 】

アッセイは、コスター (Costar) 96穴ポリプロピレン丸底プレートで実施した。テスト化合物を D M S O に溶解させ、次いで、最終 D M S O 濃度が 2 % となるように、結合バッファー (50 mM H E P E S、1 mM C a C l<sub>2</sub>、5 mM M g C l<sub>2</sub>、0.5 % ウシ血清アルブミン (B S A)、0.02 % アジ化ナトリウム、p H 7.24) で希釈した。テスト溶液又は D M S O を含むバッファーのみ (対照試料) 25 μlを各ウェルに添加し、続いて<sup>125</sup>I-エオタキシン (100 pmol) (NEX314, New England Nuclear, Boston, Mass.) 25 μl及び C C R - 3 L 1 . 2 トランスフェクト細胞 1.5 × 10<sup>5</sup> 個を含む結合バッファー 25 μlを添加した。最終反応容量は 75 μlであった。

## 【 0 2 4 0 】

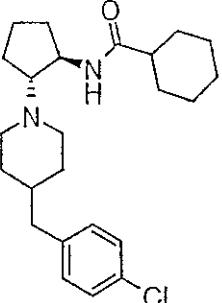
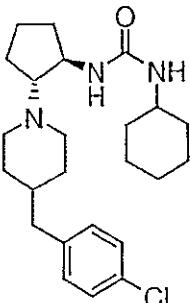
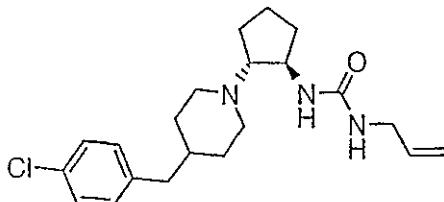
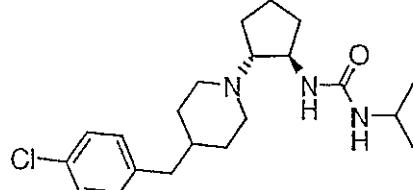
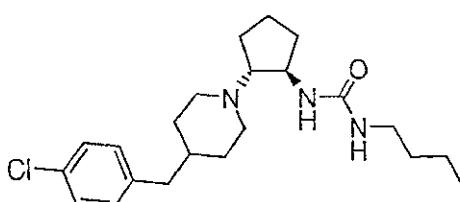
反応混合物を室温で 1 時間インキュベートした後、反応混合物をポリエチレンイミンで処理されたパッカードユニフィルター (Packard Unifilter) G F / C フィルターブレート (Packard, Chicago, Ill.) で濾過することにより反応を停止させた。そのフィルターを、10 mM H E P E S 及び 0.5 M 塩化ナトリウムを含有している氷冷洗浄バッファー (p H 7.2) で 4 回洗浄し、65 でよそ 10 分間乾燥させた。25 μl/ウェルのマイクロシント (Microscint) - 20 (登録商標) シンチレーション液 (Packard) を添加し、フィルター上に保持された放射能をパッカードトップカウント (Packard TopCount) (登録商標) を使用することにより決定した。

## 【 0 2 4 1 】

本発明の化合物は、このアッセイにおいて活性であった。

## 【 0 2 4 2 】

【表7】

化合物	IC50 (μM)
	2.9116
	0.3975
	0.4993
	0.8846
	0.5071

化合物	IC50 (μM)
	0.7289

10

## 【0243】

実施例6：エオタキシンにより媒介されるCCR-3L1.2トランスフェクタント細胞の走化性の阻害--*in vitro*アッセイ

本発明の化合物のCCR-3アンタゴニスト活性は、Ponath, P. D.ら、J. Clin. Invest. 97: 604-612 (1996) に記載された方法のわずかな修飾を使用して、エオタキシンにより媒介されるCCR-3L1.2トランスフェクタント細胞の走化性の阻害を測定することにより決定され得る。アッセイは、24穴ケモタキシスプレート (Costar Corp., Cambridge, Mass.) において実施した。CCR-3L1.2トランスフェクタント細胞を、

20

RPMI 1640、10%ハイクローン (Hyclone) (登録商標) ウシ胎仔血清、55 mM 2-メルカプトエタノール及びジェネテシン418 (0.8 mg/ml) を含有している培養培地中で増殖させた。アッセイの18~24時間前に、トランスフェクト細胞を、最終濃度5 mM / 1 × 10<sup>6</sup>細胞 / mlのn-酪酸で処理し、単離し、等部のRPMI 1640及びメディウム (Medium) 199 (M199) を0.5%ウシ血清アルブミンと共に含有しているアッセイ培地に1 × 10<sup>7</sup>個 / mlで再懸濁させた。

## 【0244】

リン酸緩衝生理食塩水に1 mg/mlで懸濁したヒトエオタキシンを、最終濃度100 nmで下室に添加した。3ミクロンの孔サイズを有するトランスウェルカルチャーアイナサート (Costar Corp., Cambridge, Mass.) を各ウェルに挿入し、L1.2細胞 (1 × 10<sup>6</sup>個) を、最終容量100 μlで上室に添加した。テスト化合物を含むDMSOを、最終DMSO容量が0.5%となるよう、上室及び下室の両方に添加した。アッセイは、2セットの対照に対して実施した。陽性対照は、上室にテスト化合物なしに細胞を含有し、下室にエオタキシンのみを含有していた。陰性対照は、上室にテスト化合物なしに細胞を含有し、下室にはエオタキシンもテスト化合物も含有していなかった。プレートを37℃でインキュベートした。4時間後、アイナサートをチャンバーから除去し、下室から1.2 mlクラスター (Cluster) チューブ (Costar) へと細胞懸濁液500 μlをピペットで取り出し、それらをFACSで30秒間計数することにより、下室へ遊走した細胞を計数した。

30

## 【0245】

実施例7：エオタキシンにより媒介されるヒト好酸球の走化性の阻害--*in vitro*アッセイ

本発明の化合物のエオタキシンにより媒介されるヒト好酸球の走化性を阻害する能力は、Carr, M. W. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91: 3652-3656 (1994) に記載された手順のわずかな改変を使用して評価され得る。実験は、24穴ケモタキシスプレート (Costar Corp., Cambridge, Mass.) を使用して実施した。PCT出願公開第WO 96/22371号に記載された手順を使用して、血液から好酸球を単離した。使用した内皮細胞は、ユーロピアンコレクションオブアニマルセルカルチャー (European Collection of Animal Cell Cultures) (Porton Down, Salisbury, U.K.) より入手した内皮細胞系ECV304であった。内皮細胞を、3.0 μMの孔サイズを有する直径6.5 mmのバイオコー

40

50

ト (Biocoat) (商標) トランスウェルティッシュカルチャーインサート (Costar Corp., Cambridge, Mass.) で培養した。E C V 3 0 4 細胞用の培養培地は、M 1 9 9、1 0 % ウシ胎仔血清、L - グルタミン及び抗生物質からなる。アッセイ培地は、等部のR P M I 1 6 4 0 及びM 1 9 9と0.5% B S A とからなる。アッセイの24時間前に、E C V 3 0 4 細胞  $2 \times 10^5$  個を24穴ケモタキシスプレートの各インサートに播き、37でインキュベートした。アッセイ培地で希釈された20nMエオタキシンを下室に添加した。下室の最終容量は600μlであった。内皮でコーティングされたティッシュカルチャーアインサートを各ウェルに挿入した。アッセイバッファー100μlに懸濁した内皮細胞10<sup>6</sup>個を、上室に添加した。D M S O に溶解したテスト化合物を、各ウェル内の最終D M S O 容量が0.5%となるよう、上室及び下室の両方に添加した。アッセイは、2セットの対照に対して実施した。陽性対照は、上室に細胞を含有し、下室にエオタキシンを含有していた。陰性対照は、上室に細胞を含有し、下室にアッセイバッファーのみを含有していた。プレートを37で5% C O<sub>2</sub> / 95% 空気中で1~1.5時間インキュベートした。

#### 【0246】

フローサイトメトリーを使用して、下室へ遊走した細胞を計数した。下室からチューブへと細胞懸濁液500μlを移し、設定された30秒という時間、イベントを獲得することにより、相対細胞数を得た。

#### 【0247】

実施例8：C C R - 3 アンタゴニストによる、オボアルブミンにより感作されたB a 1 b / c マウスの肺への好酸球流入の阻害--in vivoアッセイ

本発明の化合物の、肺への白血球浸潤を阻害する能力は、エアロゾルによる抗原チャレンジ後のオボアルブミン(O A)感作b a 1 b / c マウスの細気管支肺胞洗浄(B A L)液への好酸球蓄積の阻害を測定することにより決定され得る。簡単に説明すると、1日目及び14日目に、体重20~25gの雄b a 1 b / c マウスをO A(水酸化アルミニウム溶液0.2ml中10μg)で腹腔内感作した。1週間後、マウスを10群に分割した。テスト化合物もしくは媒体のみ(対照群)又は抗エオタキシン抗体(陽性対照群)を、腹腔内、皮下又は経口のいずれかで投与した。1時間後、マウスをプレキシグラス(Plexiglass)ボックスに置き、パリスター(P A R I S T A R) (商標) ネプライザー(PARI, Richmond, Va.)より発生したO A エアロゾルに20分間曝した。未感作又は未チャレンジのマウスを陰性対照として含めた。24時間後又は72時間後、マウスを麻酔し(ウレタン、およそ1g/kg, i. p.)、気管カニューレ(P E 6 0 チューブ)を挿入し、P B S 0.3mlで4回肺を洗浄した。B A L液をプラスチックチューブに移し、氷上で維持した。B A L液を等分したもの20μl中の全白血球を、コウルターカウンター(Coulter Counter) (商標) (Coulter, Miami, Fla.)により決定した。種類別白血球計数を、標準的な形態学的基準を使用して、光学顕微鏡により、修飾ライト(Wright's)染色(ディフクイック(DiffQuick) (商標))により染色されたサイトスピノン(Cytospin) (商標) 調製物に対して行った。

#### 【0248】

以上、明確及び理解のために、例示及び実施例によりある程度詳細に本発明を記載した。添付の特許請求の範囲の範囲内で変化及び修飾が実施され得ることは、当業者には明らかであろう。従って、先の記載は例示的なものであり、限定的なものではないことが理解される。従って、本発明の範囲は、先の記載を参照して決定されるべきではなく、以下の添付の特許請求の範囲を参照して、そのような特許請求の範囲が権利を有する等価物の全範囲と併せて、決定されるべきである。

#### 【0249】

本願において引用された全ての特許、特許出願及び公開は、あたかも個々の特許、特許出願及び公開が各々個々にそのように明示されているかのごとく、全ての目的のため完全に引用例として本明細書に取り込まれる。

#### 【手続補正書】

【提出日】平成16年7月21日(2004.7.21)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

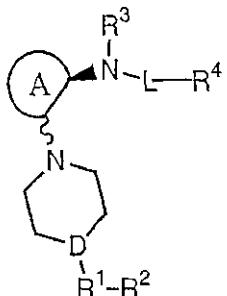
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



(I)

〔式中：

R<sup>1</sup>は、(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)アルキレンであり；

R<sup>2</sup>は、場合により置換されているフェニルであり；

R<sup>3</sup>は、水素、C<sub>1~6</sub>アルキル、アシル、アリール又はアリールC<sub>1~6</sub>アルキルであり；

環Aは、C<sub>3~7</sub>シクロアルキル、ヘテロシクリル又は場合により置換されているフェニルであり；

Dは、N又はC-R<sup>b</sup>であり；

Lは、-C(=O)-、-C(=S)-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=O)N(R<sup>a</sup>)-、-C(=S)N(R<sup>a</sup>)-、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-、-C(=O)O-、-C(=S)O-、-S(=O)<sub>2</sub>O-であり；

R<sup>4</sup>は、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>3~7</sub>シクロアルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、C<sub>2~6</sub>アルキニル、ヘテロアルキル又はアシルC<sub>1~6</sub>アルキルであり；

R<sup>a</sup>は、水素、C<sub>1~6</sub>アルキル、アシル、アリール、アリールC<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>1~6</sub>アルコキシカルボニル又はベンジルオキシカルボニルであり；かつ

R<sup>b</sup>は、水素又はC<sub>1~6</sub>アルキルであり、

但し、N-(4-((4-(2-アセチルアミノ-4-フルオロフェニル)ペピラジン-1-イル)メチル)フェニルメチル)アセタミド、N-(3,4-ジメトキシフェニルエチル)-N'-(2-アセチルアミノフェニル)-ピペラジン、N-[2-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)フェニル]メタンスルホンアミドおよびN-ベンジル-N'-(2-アセチルアミノフェニル)-ピペラジンを除く】

の化合物；並びにそのプロドラッグ、個々の異性体、異性体のラセミ混合物及び非ラセミ混合物、並びに薬学的に許容される塩

〔ここで、

「場合により置換されているフェニル」という用語は、C<sub>1~6</sub>アルキル、ハロC<sub>1~6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1~6</sub>アルキル、ヘテロアルキル、アシル、アシルアミノ、アミノ、C<sub>1~6</sub>アルキルアミノ、ジC<sub>1~6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1~6</sub>アルキルチオ、C<sub>1~6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1~6</sub>アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NR-R(式中、R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は、独立に

、水素又はC<sub>1-6</sub>アルキルである)、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロC<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、カルバモイル、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、メルカプト、メチレンジオキシ又はエチレンジオキシからなる群より選択される置換基1個以上で場合により置換されているフェニル基をさし;

「アシル」という用語は、基-C(O)R(式中、Rは水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル、フェニル又はフェニルC<sub>1-6</sub>アルキルである)をさし;

「アシルC<sub>1-6</sub>アルキル」という用語は、基-C<sub>1-6</sub>アルキレン-C(O)R(式中、Rは水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル-C<sub>1-6</sub>アルキル、場合により置換されているフェニル、ベンジル、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、アミノ、モノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ又はジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノである)をさし;

「アリール」という用語は、C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、ヘテロアルキル、アシル、アシルアミノ、アミノ、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、-SO<sub>2</sub>NR R(式中、R及びRは、独立に、水素又はC<sub>1-6</sub>アルキルである)、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロC<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、カルバモイル、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、メルカプト、メチレンジオキシ又はエチレンジオキシからなる群より選択される置換基1個以上で場合により置換されている6~10個の環原子の単環式又は二環式の芳香族炭化水素基をさし;

「ヘテロシクリル」という用語は、1又は2個の環原子が、NR<sup>x</sup>{式中、各R<sup>x</sup>は、独立に、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、アシル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、アミノスルホニル、(C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ)スルホニル、(ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ)スルホニル、カルバモイル、(C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ)カルボニル、(ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ)カルボニル、(カルバモイル)C<sub>1-6</sub>アルキル、(C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ)カルボニルC<sub>1-6</sub>アルキル又はジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニルC<sub>1-6</sub>アルキルである}、O又はS(O)<sub>n</sub>(式中、nは0~2の整数である)より選択されたヘテロ原子であり、残りの環原子がCである、3~8個の環原子の飽和又は不飽和の非芳香族環式基をさし、そしてヘテロシクリル環が、C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、ヘテロアルキル、ハロ、ニトロ、シアノC<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、アミノ、モノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、アリールC<sub>1-6</sub>アルキル、-(X)<sub>n</sub>-C(O)R(式中、XはO又はNR<sup>x</sup>であり、nは0又は1であり、R<sup>x</sup>は水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、アミノ、モノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ又は場合により置換されているフェニルであり、かつR<sup>x</sup>は水素又はC<sub>1-6</sub>アルキルである)、-C<sub>1-6</sub>アルキレン-C(O)R(式中、Rは水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、アミノ、モノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ又は場合により置換されているフェニルである)又は-S(O)<sub>n</sub>R<sup>d</sup>(式中、nは0~2の整数であり、R<sup>d</sup>は水素(ただし、nは0である)、C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノ、モノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ又はヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキルである)より選択された置換基1、2又は3個で、独立に、場合により置換されている;

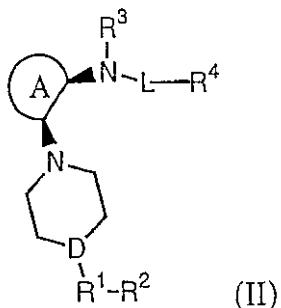
「ヘテロアルキル」という用語は、ヘテロアルキル基の結合点が炭素原子を介しているとの理解で、1、2又は3個の水素原子が、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>及び-S(O)<sub>n</sub>R<sup>d</sup>(式中、nは0~2の整数である)(ここで、R<sup>a</sup>は水素、アシル、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル又はC<sub>3-7</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキルであり; R<sup>b</sup>及びR<sup>c</sup>は、互いに独立に、水素、アシル、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル又はC<sub>3-7</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキルであり; nが0である場合、R<sup>d</sup>は水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル又はC<sub>3-7</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキルであり、nが1又は2である場合、R<sup>d</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノ、アシルアミノ、モノC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ又はジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノである)からなる群より独立

立に選択された置換基に置換されたアルキル基をさす)。

【請求項 2】

式(II) :

【化 2】

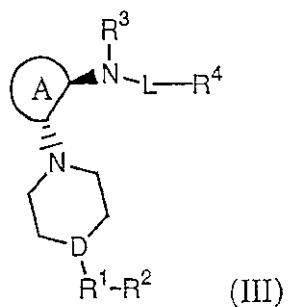


[式中、R<sup>1</sup>～R<sup>4</sup>、A、D及びLは、請求項1と同義である]の化合物である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

式(III) :

【化 3】



[式中、R<sup>1</sup>～R<sup>4</sup>、A、D及びLは、請求項1と同義である]の化合物である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 4】

R<sup>1</sup>がメチレンである、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 5】

R<sup>2</sup>が、4-クロロフェニル又は3,4-ジクロロフェニルである、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 6】

R<sup>3</sup>が水素である、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物。

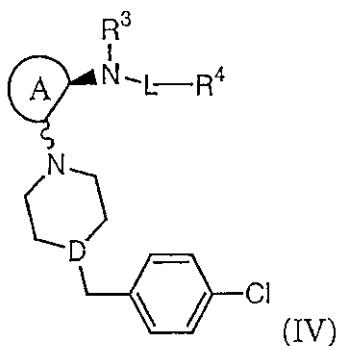
【請求項 7】

Lが、-C(=O)-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=O)N(R<sup>a</sup>)-、-C(=S)N(R<sup>a</sup>)-又は-C(=O)O-である、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 8】

式(IV) :

## 【化4】



[式中、R<sup>3</sup>～R<sup>4</sup>、A、D及びLは、請求項1と同義である]の化合物である、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項9】

R<sup>4</sup>が、シクロヘキシル、アリル、イソプロピル、n-ブチル又は2-(エトキシカルボニル)エチルである、請求項1～8のいずれか一項記載の化合物。

## 【請求項10】

Aがシクロペンチルである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項11】

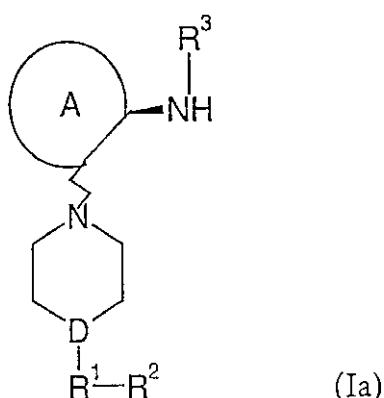
シクロヘキサンカルボン酸{(1R,2R)-2-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジン-1-イル]-シクロペンチル}-アミド；  
 {(1R,2R)-2-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジン-1-イル]-シクロペンチル}-3-シクロヘキシル-ウレア；  
 1-アリル-3-{(1R,2R)-2-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジン-1-イル]-シクロペンチル}-ウレア；  
 1-{(1R,2R)-2-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジン-1-イル]-シクロペンチル}-3-イソプロピル-ウレア；  
 1-ブチル-3-{(1R,2R)-2-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジン-1-イル]-シクロペンチル}-ウレア；  
 3-(3-{(1R,2R)-2-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジン-1-イル]-シクロペンチル}-ウレイド)-プロピオニ酸エチルエステル；  
 又はその塩である、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項12】

Lが-C(=O)NR<sup>a</sup>-であり、R<sup>a</sup>が水素である請求項1に記載の式(I)の化合物を調製する方法であって、

式(Ia)

## 【化5】

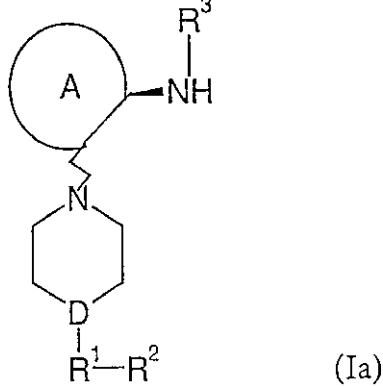


の化合物を、式； $R^4-N=C=O$ のイソシアネートと反応させることを含む方法。

【請求項 1 3】

$L$  が  $-C(=O)-$  である請求項 1 に記載の式 (I) の化合物を調製する方法であって、  
式 (Ia)

【化 6】



の化合物を、式； $R^4-C(=O)OH$ の化合物と反応させることを含む方法。

【請求項 1 4】

治療的に有効な量の請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項記載の化合物又はその塩と賦形剤とを含有する組成物。

【請求項 1 5】

医学的な治療又は診断において使用するための、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項記載の化合物又はその塩。

【請求項 1 6】

CCR-3 受容体アンタゴニストにより処置可能な疾患の処置のための、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項記載の化合物の 1 つ以上又はその塩を含む医薬の製造のための、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項記載の式 (I) の化合物又はその塩の使用。

【請求項 1 7】

疾患が喘息である、請求項 1 6 に記載の使用。

【請求項 1 8】

特に、新たな化合物、中間体、医薬品、使用及び方法に関して後に記載する発明。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/EP 02/12997
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D211/18 A61K31/4409 C07D295/12 A61K31/4965 A61P11/06		
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) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category <sup>a</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 029 851 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL) 23 August 2000 (2000-08-23) example 39; page 53, lines 3-6 and lines 25-27; claims 1 and 26 ---	1,17
X	GB 953 005 A (S.I.F.A.) 18 March 1964 (1964-03-18) claims 1,15; example 7 ---	1,14
X	GB 2 309 458 A (MERCK SHARP & DOHME) 30 July 1997 (1997-07-30) page 46, intermediate 10c ---	1 -/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 document 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		
Date of the actual completion of the International search  13 May 2003	Date of mailing of the International search report  10/06/2003	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Alfarro Faus, I	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International	cation No
PCT/EP 02/12997	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 07427 A (DAIICHI RADIOISOTOPE LABS) 1 February 2001 (2001-02-01) pages 69-70, example 19(4) -& EP 1 205 473 A (DAIICHI) 15 May 2002 (2002-05-15) example 19(4) ----	1
P, X		
A	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MASE,T. ET AL.: "Cyclohexylamides and tachykinin inhibitors containing the cyclohexylamides for pharmaceutical preparations" retrieved from STN Database accession no. 1993:539090 XP002240860 abstract and RN 149249-60-5 & JP 05 092921 A (YAMANOCHI) 16 April 1993 (1993-04-16) -----	1,17

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**Internati application No.  
PCT/EP 02/12997**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.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
  
  
  
  
2.  Claims Nos.: 1-15 (in part), 16 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:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
  
  
  
  
  
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/EP 02 A2997

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-15 (in part), 16

The scope of claims 1-15, in as far as the expression "and prodrugs" is concerned is so unclear (Article 6 PCT) that a meaningful International Search is impossible with regard to this expression.

The scope of claim 16 is so unclear (Article 6 PCT) that a meaningful International Search is impossible with regard to this claim.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/EP 02/12997

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 1029851	A 23-08-2000	AU 744577 B2		28-02-2002
		AU 9460498 A		03-05-1999
		BR 9814820 A		03-10-2000
		CA 2306811 A1		22-04-1999
		EP 1029851 A1		23-08-2000
		JP 3329337 B2		30-09-2002
		NZ 504465 A		30-11-2001
		US 6455528 B1		24-09-2002
		CN 1281438 T		24-01-2001
		WO 9919301 A1		22-04-1999
		RU 2199534 C2		27-02-2003
		US 2003055064 A1		20-03-2003
		US 2003018034 A1		23-01-2003
GB 953005	A 18-03-1964	NONE		
GB 2309458	A 30-07-1997	US 5885999 A		23-03-1999
WO 0107427	A 01-02-2001	EP 1205473 A1		15-05-2002
		WO 0107427 A1		01-02-2001
JP 5092921	A 16-04-1993	NONE		

## 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 17/00	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 27/16	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(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 0,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ワン , ベイハン

アメリカ合衆国、カリフォルニア 95051、サンタ・クララ、グラナダ・アベニュー 350  
0、アパートメント 301

F ターム(参考) 4C054 AA02 BB10 CC03 DD01 EE01 FF05 FF11  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 MA01 MA04 NA14 ZA59 ZA68 ZA89  
ZB11 ZB13 ZC02