

(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2005-516903

(P2005-516903A)

(43) 公表日 平成17年6月9日(2005.6.9)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 295/12

A61K 31/495

A61K 31/496

A61P 1/04

A61P 11/06

F I

C07D 295/12 C S P A

A61K 31/495

A61K 31/496

A61P 1/04

A61P 11/06

テーマコード (参考)

4C023

4C037

4C086

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 54 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-546895 (P2003-546895)

(86) (22) 出願日 平成14年11月25日 (2002.11.25)

(85) 翻訳文提出日 平成16年7月27日 (2004.7.27)

(86) 国際出願番号 PCT/EP2002/013217

(87) 国際公開番号 W02003/045393

(87) 国際公開日 平成15年6月5日 (2003.6.5)

(31) 優先権主張番号 60/334, 655

(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-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、ウエルチ・ロード

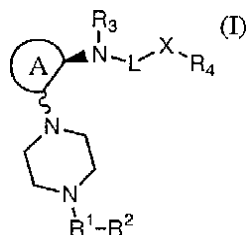
1180

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 喘息の処置におけるCCR-3受容体拮抗物質として使用するためのピペラジン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) (式中、 $R^1 \sim R^4$ 、A、L及びXは、明細書で定義するとおりである) のピペラジン誘導体に関する。この化合物は、CCR-3受容体拮抗物質として有用であり、したがって、喘息のようなCCR-3媒介疾患の処置に使用することができる。

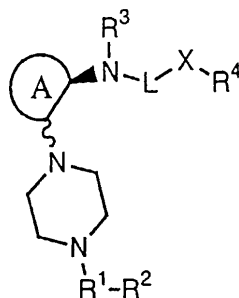


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



(I)

10

(式中、

 R^1 は、($C_1 \sim C_2$) アルキレンであり、 R^2 は、場合によっては置換されているフェニルであり、 R^3 は、水素、 C_{1-6} アルキル、アシル、アリール又はアリール C_{1-6} アルキルであり、環Aは、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクリル又は場合によっては置換されているフェニルであり、

20

Lは、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)N(R_a)-$ 、 $-C(=S)N(R_a)-$ 、 $SO_2N(R_a)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=S)O-$ 、 $-S(=O)_2O-$ であり(ここで、 R_a は、水素、 C_{1-6} アルキル、アシル、アリール、アリール C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 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る)、

Xは、存在しないか、 $-(CR'R'')O-$ 、 $-(CR'R'')S-$ 、 $-(CR'R'')NR_b-$ 又は C_{1-6} アルキレンであり(ここで、 R' 及び R'' は、独立して、水素又は C_{1-6} アルキルであり、 R_b は、水素又は C_{1-6} アルキルである)、

 R^4 は、アリール又はヘテロアリールであり、

30

ただし、式(I)の化合物は、1-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル}-3-(3-メトキシフェニル)ウレアではなく、そして

環Aが、フェニル又はシクロヘキシルである場合、 R^2 は、置換フェニルである)の化合物、そのプロドラッグ、個々の異性体、異性体のラセミ及び非ラセミ混合物ならびに薬学的に許容しうる塩

(ただし、

「場合によっては置換されているフェニル」とは、 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、 $-SO_2NR'R''$ (ここで、 R' 及び R'' は、独立して、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、メチレンジオキシ及びエチレンジオキシからなる群より選択される1個以上の置換基によって場合によっては置換されているフェニル基をいい、

40

「アシル」とは、基 $-C(O)R$ (ここで、Rは、水素、 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、フェニル又はフェニル C_{1-6} アルキルである)をいい、

「アシル C_{1-6} アルキル」とは、基 $-C_{1-6}$ アルキレン $-C(O)R$ (ここで、Rは、水素、 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

50

C₁₋₆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、C₁₋₆アルコキシ、アミノ、モノC₁₋₆アルキルアミノ又はジC₁₋₆アルキルアミノである)をいい、

「アリアル」とは、C₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヘテロアルキル、アシル、アシルアミノ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ジC₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆アルキルチオ、C₁₋₆アルキルスルフィニル、C₁₋₆アルキルスルホニル、-SO₂N'R'R''(ここで、R'及びR''は、独立して、水素又はC₁₋₆アルキルである)、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆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、メチレンジオキシ及びエチレンジオキシからなる群より選択される1個以上の置換基によって場合によっては置換されている、環原子6~10個の単環式又は二環式の芳香族炭化水素基をいい、

10

「アシル」とは、基-C(O)R(ここで、Rは、水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルキルC₁₋₆アルキル、フェニル又はフェニルC₁₋₆アルキルである)をいい、

「ヘテロシクリル」とは、1又は2個の環原子が、NR^x{ここで、各R^xは、独立して、水素、C₁₋₆アルキル、アシル、C₁₋₆アルキルスルホニル、アミノスルホニル、(C₁₋₆アルキルアミノ)スルホニル、(ジC₁₋₆アルキルアミノ)スルホニル、カルバモイル、(C₁₋₆アルキルアミノ)カルボニル、(ジC₁₋₆アルキルアミノ)カルボニル、(カルバモイル)C₁₋₆アルキル、(C₁₋₆アルキルアミノ)カルボニルC₁₋₆アルキル又はジC₁₋₆アルキルアミノカルボニルC₁₋₆アルキルである}、O又はS(O)_n(ここで、nは、0~2の整数である)から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子がCである、環原子3~8個の飽和又は不飽和の非芳香族環式基をいい、ヘテロシクリル環は、場合によっては、C₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルキル、ヘテロアルキル、ハロ、ニトロ、シアノC₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、アミノ、モノC₁₋₆アルキルアミノ、ジC₁₋₆アルキルアミノ、アリアルC₁₋₆アルキル、-(X)_n-C(O)R(ここで、Xは、O又はNR'であり、nは、0又は1であり、Rは、水素、C₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、アミノ、モノC₁₋₆アルキルアミノ、ジC₁₋₆アルキルアミノ又は場合によっては置換されているフェニルであり、R'は、水素又はC₁₋₆アルキルである)、-C₁₋₆アルキレン-C(O)R(ここで、Rは、水素、C₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、アミノ、モノC₁₋₆アルキルアミノ、ジC₁₋₆アルキルアミノ又は場合によっては置換されているフェニルである)又は-

20

30

S(O)_nR^d(nは、0~2の整数であり、R^dは、水素(ただしnが0である)、C₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルキルC₁₋₆アルキル、アミノ、モノC₁₋₆アルキルアミノ、ジC₁₋₆アルキルアミノ又はヒドロキシC₁₋₆アルキルである)から選択される1、2又は3個の置換基によって独立して置換されているもよく、

「ヘテロアリアル」とは、N、O又はSから選択される1、2又は3個の環ヘテロ原子を含有し、残りの環原子がCである少なくとも1個の芳香環を有する、環原子5~12個の単環式又は二環式の基をいい、ヘテロアリアル基の結合点が芳香環上にあると理解され、ヘテロアリアル環は、場合によっては、C₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヘテロアルキル、アシル、アシルアミノ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ジC₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆アルキルチオ、C₁₋₆アルキルスルフィニル、C₁₋₆アルキルスルホニル、-SO₂NR'R''(ここで、R'及びR''は、独立して、水素又はC₁₋₆アルキルである)、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆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、エチレンジオキシ及び場合によっては置換されているフェニルから選択される1個以上の置換基によって独立して置換されており、

40

「ヘテロアルキル」とは、1、2又は3個の水素原子が、-OR^a、-NR^bR^c及び-S(O)_nR^d(ここで、nは、0~2の整数である)からなる群より独立して選択される置換基によって置換されているC₁₋₆アルキル基をいい、ヘテロアルキル基の結合点が炭素原子を介すると理解される(ここで、R^aは、水素、アシル、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シ

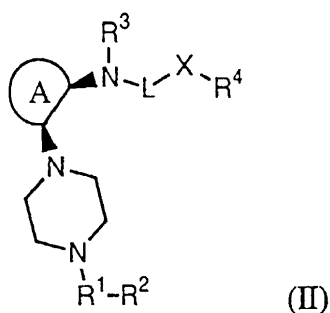
50

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、互いに独立して、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} アルキルアミノ及びジ C_{1-6} アルキルアミノである))。

【請求項2】

式(II)：

【化2】



10

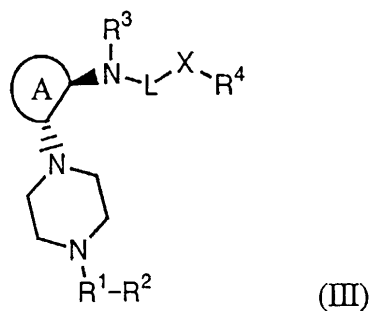
(式中、 $R^1 \sim R^4$ 、A、L及びXは、請求項1で定義したとおりである)の化合物である、請求項1記載の化合物。

20

【請求項3】

式(III)

【化3】



30

(式中、 $R^1 \sim R^4$ 、A、L及びXは、請求項1で定義したとおりである)の化合物である、請求項1記載の化合物。

【請求項4】

R^1 が、メチレンである、請求項1～3のいずれか1項記載の化合物。

【請求項5】

R^2 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1～4のいずれか1項記載の化合物。

40

【請求項6】

R^3 が、水素である、請求項1～5のいずれか1項記載の化合物。

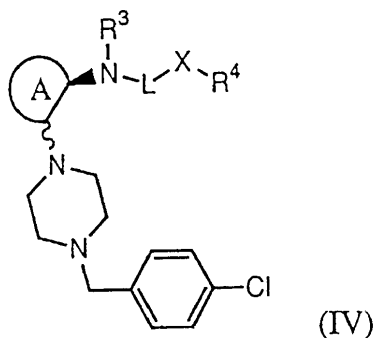
【請求項7】

Lが、 $-C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)N(R_a)-$ 、 $-C(=S)N(R_a)-$ 又は $-C(=O)O-$ である、請求項1～6のいずれか1項記載の化合物。

【請求項8】

式(IV)：

【化 4】



10

(式中、 R^3 、 R^4 、A、L及びXは、請求項1で定義したとおりである)の化合物である、請求項1記載の化合物。

【請求項9】

Xが存在しないか、メチレン、1,2-エタンジイル、1,3-プロパンジイル又は1,4-ブタンジイルである、請求項7記載の化合物。

【請求項10】

R^4 が、3,4-ジクロロフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、4-メタン
スルホニルフェニル、3-メタンスルホニルフェニル、4-メトキシナフタレン-2-イル、
5-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-イル、フェニル、3-フルオ
ロフェニル、4-エチルフェニル、3-メトキシフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、
3-トリフルオロメチルフェニル、4-メチルフェニル、4-フルオロフェニル、2-
フルオロフェニル、4-カルバモイルフェニル、3-カルバモイルフェニル、4-アセチ
ルフェニル、4-ニトロフェニル、2-メチルフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェ
ニル、3,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、2,3-ジクロロフ
ェニル、2,4-ジクロロフェニル、4-ブromoフェニル、4-クロロ-3-ニトロフェ
ニル、2-ニトロフェニル、2-ニトロ-4-トリフルオロメチルフェニル、4-クロロ
フェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、3-メチルフェニル、2-トリフ
ルオロメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-bromoフェニル、4-トリフルオロ
メチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、3,5-ビス-トリフルオロメチル
フェニル、4-tert-ブチルフェニル、4-エトキシフェニル、3-シアノフェニル、4-
シアノフェニル、4-メトキシフェニル、3-ニトロフェニル、3,5-ジメトキシフ
ェニル、4-ヨードフェニル、4-イソプロピルフェニル、3-メトキシカルボニルフェ
ニル、3-アセチルフェニル、2-メチルフェニル、インドール-2-イル、5-メトキシ
インドール-2-イル、5-クロロインドール-2-イル、2-メトキシカルボニルフェ
ニル、3,5-ジクロロフェニル、1-ナフチル、3-クロロ-2-メチルフェニル、
2,5-ジメチルフェニル、2-チエニル、3-エトキシフェニル、3-イソキノリル、
2-メチルキノリン-6-イル、3-メチルアミノフェニル、3-キノリル、2-キノリ
ル、5-ヒドロキシナフタレン-2-イル、8-ヒドロキシキノリン-2-イル、5,7-
ジメチル-[1,8]ナフチリジン-2-イル、6-キノリル、3-(アセチルアミノ)
フェニル又は2,3,4-トリメトキシフェニルである、請求項9記載の化合物。

20

30

40

【請求項11】

R^4 が、3,4,5-トリメトキシフェニル、4-アセチルフェニル、3-カルバモイル
フェニル、4-カルバモイルフェニル、3-メタンスルホニルフェニル又は4-メタン
スルホニルフェニルである、請求項10記載の化合物。

【請求項12】

N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-ピペラジン-1-イル]-フェニル}-2-チオフェン-2-イル-アセトアミド；

N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-ピペラジン-1-イル]-フェニル}

50

ル} - 3, 4-ジフルオロ-ベンズアミド ;

N - { 2 - [4 - (3, 4-ジクロロ-ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - シクロヘキシル } - 4-メチル-ベンズアミド ;

1 - { 2 - [4 - (3, 4-ジクロロ-ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - フェニル } - 3 - (3-メトキシ-フェニル) - ウレア ;

4-クロロ-N - { 2 - [4 - (3, 4-ジクロロ-ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - フェニル } - ベンズアミド ;

N - { 2 - [4 - (3, 4-ジクロロ-ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - フェニル } - 4-メチル-ベンゼンスルホンアミド ;

1 - { 4 - [4 - (4-クロロ-ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - テトラヒドロフラン - 3 - イル } - 3 - (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル) - ウレア ; 10

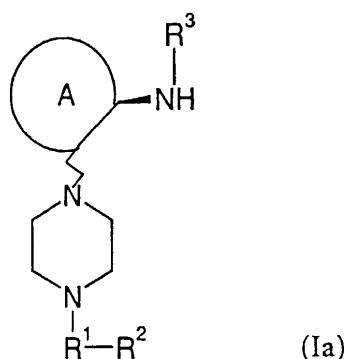
N - { 2 - [4 - (3, 4-ジクロロ-ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - フェニル } - 4-メチル-ベンズアミド ; 又は

それらの塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 3】

L が $-C(=O)NR_a-$ であり、X が存在せず、 R_a が H である、請求項 1 記載の式 (I) の化合物の調製方法であって、式 (Ia) :

【化 5】



20

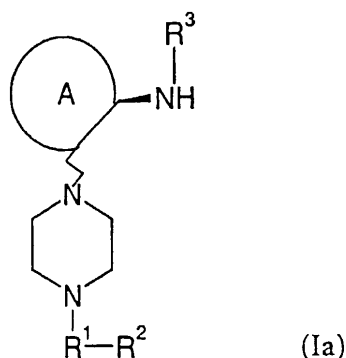
30

の化合物を、式 (XI) : $R^4-N=C=O$ のイソシアナートと反応させることを含む方法。

【請求項 1 4】

L が $-C(=O)-$ であり、X が存在しない、請求項 1 記載の式 (I) の化合物の調製方法であって、式 (Ia) :

【化 6】



40

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 5】

50

請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項記載の化合物、又はその塩の治療有効量と賦形剤を含む組成物。

【請求項 1 6】

治療上活性な物質として使用するための、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項記載の化合物、又はその塩。

【請求項 1 7】

C C R - 3 受容体拮抗物質により処置されうる疾患の処置のための、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項記載の化合物の 1 個以上を含む医薬の製造のための、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩の使用。

【請求項 1 8】

前記疾患が喘息である、請求項 1 7 記載の使用。

【請求項 1 9】

特に新規な化合物、中間体、医薬、使用及び方法を参照しながら明細書に記載するとおりの発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、C C R - 3 受容体拮抗物質であるピペラジン誘導体、それを含有する医薬組成物、喘息のような C C R - 3 媒介疾患を処置するためのそれらの使用、及びそれらの化合物の調製方法に関する。

【0 0 0 2】

組織好酸球増加は、喘息、鼻炎、湿疹及び寄生虫感染のような多数の疾病状態の特徴である (Bousquet, J. et al., N. Eng. J. Med. 323:1033-1039 (1990) 及び Kay, A. B. and Corrigan, C. J., Br. Med. Bull. 48:51-64 (1992)を参照)。喘息では、好酸球集積及び活性化は、気管支上皮への損傷及び収縮性媒介物質に対する応答性亢進と関連している。ケモカイン、たとえば R A N T E S、エオタキシン及び M C P - 3 は、好酸球を活性化することが知られている (Baggiolini, M. and Dahinden, C. A., Immunol. Today. 15:127-133 (1994)、Rot, A. M. et al., J. Exp. Med. 176, 1489-1495 (1992)及び Ponath, P. D. et al., J. Clin. Invest., Vol. 97, #3, 604-612 (1996)を参照)。しかし、他の白血球タイプの移動をも誘発する 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化学走性である (Griffith-Johnson, D. A. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 197:1167 (1993)及び Jose, P. J. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 207, 788 (1994)を参照)。皮内又は腹腔内注射によるか、エアゾール吸入によるかを問わず、エオタキシンの投与部位で特定の好酸球集積が認められた (Griffith-Johnson, D. A. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 197:1167 (1993)、Jose, P. J. et al., J. Exp. Med. 179, 881-887 (1994)、Rothenberg, M. E. et al., J. Exp. Med. 181, 1211 (1995)及び Ponath, P. D., J. Clin. Invest., Vol. 97, #3, 604-612 (1996)を参照)。

【0 0 0 3】

気管支喘息をはじめとする多くの好酸球関連障害を治療するために、デキサメタゾン、メト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使用されてきた (R. P. Schleimer et al., Am. Rev. Respir. Dis., 141, 559 (1990))。グルココルチコイドは、これらの疾病における I L - 5 及び I L - 3 媒介好酸球生存を阻害すると考えられている。しかし、グルココルチコイドの長期連用は、緑内障、骨粗しょう症及び成長遅延のような副作用を患者に招くおそれがある (Hanania, N. A. et al., J. Allergy and Clin. Immunol., Vol. 96, 571-579 (1995)及び Saha, M. T. et al., Acta Paediatrica, Vol. 86, #2, 138-142 (1997)を参照)。したがって、これらの望ましくない副作用を招くことなく好酸球関連疾病を治療する代替手段を有することが望ましい。

【0 0 0 4】

最近、C C R - 3 受容体は、エオタキシン、R A N T E S 及び M C P - 3 に対する応答

10

20

30

40

50

のために好酸球が使用する主要なケモカイン受容体として同定された。ネズミ pre-Bリンパ腫系にトランスフェクトされると、CCR-3 結合エオタキシン、RANTES 及び MCP-3 は、エオタキシン、RANTES 及び MCP-3 に対する化学走性応答をこれらの細胞に与えた (Ponath, P. D. et al., J. Exp. Med. 183, 2437-2448 (1996) を参照)。CCR-3 受容体は、好酸球、T 細胞 (サブタイプ Th-2)、好塩基球及び肥満細胞の表面で発現し、エオタキシンに対して選択性が高い。抗 CCR-3 mAb による好酸球の前処理が、エオタキシン、RANTES 及び MCP-3 に対する好酸球化学走性を完全に阻害することが研究により示された (Heath, H. et al., J. Clin. Invest., Vol. 99, #2, 178-184 (1997) を参照)。発行済みの出願人の米国特許第 6, 140, 344 号及び第 6, 166, 015 号ならびに 1999 年 3 月 24 日に公開された EP 出願 EP 9 033 49 は、エオタキシンのようなケモカインによる好酸球漸増を阻害する CCR-3 拮抗物質を開示している。

【0005】

したがって、CCR-3 受容体が RANTES、MCP-3 及びエオタキシンと結合する能力を阻止し、それにより、好酸球の漸増を防ぐことは、好酸球媒介炎症性疾患の処置を考慮することになるはずである。

【0006】

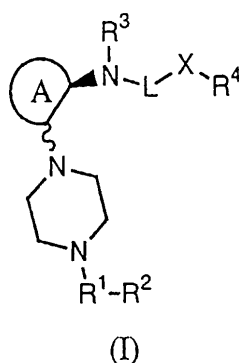
本発明は、CCR-3 受容体に対するエオタキシンの結合を阻害することができ、それにより、喘息のような好酸球誘発疾患と戦うための手段を提供する新規なピペリジン誘導体に関する。

【0007】

第一の態様で、本発明は、式 (I)

【0008】

【化7】



【0009】

(式中、

R^1 は、 $(C_1 \sim C_2)$ アルキレンであり、

R^2 は、場合によっては置換されているフェニルであり、

R^3 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っては置換されているフェニルであり、

L は、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)N(R_a)-$ 、 $-C(=S)N(R_a)-$ 、 $SO_2N(R_a)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=S)O-$ 、 $-S(=O)_2O-$ であり (ここで、 R_a 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る)、

X は、存在しないか、 $-(CR'R'')O-$ 、 $-(CR'R'')S-$ 、 $-(CR'R'')NR_b-$ 又はアルキレンであり (ここで、 R' 及び R'' は、独立して、水素又はアルキルであり、 R_b は、水素又はアルキルである)、

R^4 は、アリール又はヘテロアリールであり、

ただし、式 (I) の化合物は、1- { 2- [4- (3, 4-ジクロロベンジル) ピペラ

ジン-1-イル}シクロヘキシル}-3-(3-メトキシフェニル)ウレアではなく、そして

環Aが、フェニル又はシクロヘキシルである場合、 R^2 は、置換フェニルである)の化合物、そのプロドラッグ、個別の異性体、異性体のラセミ及び非ラセミ混合物、ならびに薬学的に許容しうる塩を提供する。

【0010】

また、先に定義した化合物(以下(i)として参照する)のうち、好ましいものは以下の化合物である。

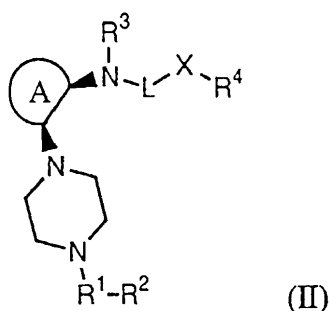
【0011】

(ii) 式(II)

10

【0012】

【化8】



20

【0013】

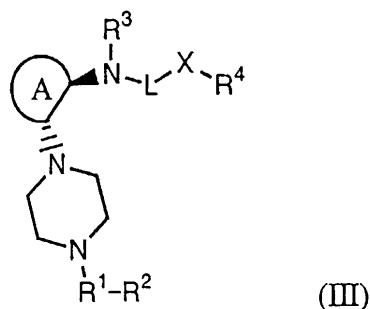
(式中、 $R^1 \sim R^4$ 、A、L及びXは、(i)で定義したとおりである)の化合物である、(i)の化合物。

【0014】

(iii) 式(III)

【0015】

【化9】



30

【0016】

(式中、 $R^1 \sim R^4$ 、A、L及びXは、(i)で定義したとおりである)の化合物である、(i)の化合物。

40

【0017】

(iv) R^1 が、メチレンである、(i)~(iii)のいずれかの化合物。

【0018】

(v) R^2 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)~(iv)のいずれかの化合物。

【0019】

(vi) R^3 が、水素である、(i)~(v)のいずれかの化合物。

【0020】

(vii) Lが、 $-C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)N(R_a)-$ 、 $-C(=S)N(R_a)-$ 又は $-C(=O)O-$ である、(i)~(vi)のいずれかの化合物。

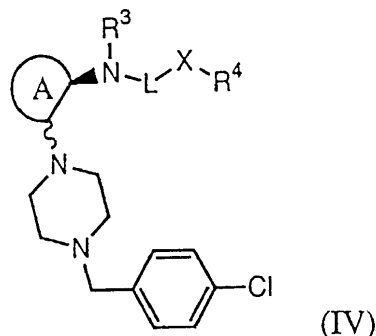
50

【0021】

(viii) 式 (IV)

【0022】

【化10】



10

【0023】

(式中、 R^3 、 R^4 、A、L及びXは、(i)で定義したとおりである)の化合物である、(i)の化合物。

【0024】

(ix) Xが存在しないか、メチレン、1, 2-エタンジイル、1, 3-プロパンジイル又は1, 4-ブタンジイルである、(vii)の化合物。

20

【0025】

(x) R^4 が、3, 4-ジクロロフェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル、4-メタンスルホニルフェニル、3-メタンスルホニルフェニル、4-メトキシナフタレン-2-イル、5-(3, 4-ジメトキシフェニル)ピリミジン-2-イル、フェニル、3-フルオロフェニル、4-エチルフェニル、3-メトキシフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-メチルフェニル、4-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル、3-カルバモイルフェニル、4-カルバモイルフェニル、4-アセチルフェニル、4-ニトロフェニル、2-メチルフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、2, 5-ジメトキシフェニル、2, 3-ジクロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-クロロ-3-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル、2-ニトロ-4-トリフルオロメチルフェニル、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、3-メチルフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-ブロモフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、3, 5-ビス-トリフルオロメチルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、4-エトキシフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、4-メトキシフェニル、3-ニトロフェニル、3, 5-ジメトキシフェニル、4-ヨードフェニル、4-イソプロピルフェニル、3-メトキシカルボニルフェニル、3-アセチルフェニル、2-メチルフェニル、インドール-2-イル、5-メトキシインドール-2-イル、5-クロロインドール-2-イル、2-メトキシカルボニルフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、1-ナフチル、3-クロロ-2-メチルフェニル、2, 5-ジメチルフェニル、2-チエニル、3-エトキシフェニル、3-イソキノリル、2-メチルキノリン-6-イル、3-メチルアミノフェニル、3-キノリル、2-キノリル、5-ヒドロキシナフタレン-2-イル、8-ヒドロキシキノリン-2-イル、5, 7-ジメチル-[1, 8]ナフチリジン-2-イル、6-キノリル、3-(アセチルアミノ)フェニル又は2, 3, 4-トリメトキシフェニルである、(ix)の化合物。

30

40

【0026】

(xi) R^4 が、3, 4, 5-トリメトキシフェニル、4-アセチルフェニル、3-カルバモイルフェニル、4-カルバモイルフェニル、3-メタンスルホニルフェニル又は4-メタンスルホニルフェニルである、(x)の化合物。

【0027】

50

(xii) N- { 2- [4- (3, 4-ジクロロ-ベンジル) -ピペラジン-1-イル] -フェニル } - 2-チオフエン-2-イル-アセトアミド ;

N- { 2- [4- (3, 4-ジクロロ-ベンジル) -ピペラジン-1-イル] -フェニル } - 3, 4-ジフルオロ-ベンズアミド ;

N- { 2- [4- (3, 4-ジクロロ-ベンジル) -ピペラジン-1-イル] -シクロヘキシル } - 4-メチル-ベンズアミド ;

1- { 2- [4- (3, 4-ジクロロ-ベンジル) -ピペラジン-1-イル] -フェニル } - 3- (3-メトキシ-フェニル) -ウレア ;

4-クロロ-N- { 2- [4- (3, 4-ジクロロ-ベンジル) -ピペラジン-1-イル] -フェニル } -ベンズアミド ;

N- { 2- [4- (3, 4-ジクロロ-ベンジル) -ピペラジン-1-イル] -フェニル } - 4-メチル-ベンゼンスルホンアミド ;

1- { 4- [4- (4-クロロ-ベンジル) -ピペラジン-1-イル] -テトラヒドロフラン-3-イル } - 3- (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル) -ウレア ;

N- { 2- [4- (3, 4-ジクロロ-ベンジル) -ピペラジン-1-イル] -フェニル } - 4-メチル-ベンズアミド ; 又は

それらの塩である、(i) の化合物。

【 0 0 2 8 】

式 (I) の化合物においてより好ましくは、 R^1 がメチレンである場合、 R^4 は、アルコキシフェニルではなく ; R^2 は、3, 4-ジクロロフェニルであり、 R^3 は、水素であり ; 環 A は、シクロヘキシルであり ; L は、 $C(=O)N(R_a)-$ であり ; X は、存在せず ; そして R_a は、水素である。

【 0 0 2 9 】

式 (I) の化合物において更により好ましくは、L が $C(=O)N(R_a)-$ である場合、A は、シクロヘキシルではなく ; X は存在せず ; そして R_a は、水素である。

【 0 0 3 0 】

第二の態様で、本発明は、治療有効量の式 (I) の化合物又は薬学的に許容しうるその塩及び薬学的に許容しうる添加物を含有する医薬組成物を提供する。

【 0 0 3 1 】

第三の態様で、本発明は、式 (I) の化合物を調製するための、本明細書で開示する方法を提供する。

【 0 0 3 2 】

第四の態様で、本発明は、式 (I) の化合物を調製するのに有用である、本明細書で開示する新規な中間体を提供する。

【 0 0 3 3 】

第五の態様で、本発明は、医学的医療又は診断で使用するための、特に喘息のような呼吸器疾患を含む C C R-3 媒介疾患の処置において使用するための、式 (I) の化合物又は薬学的に許容しうるその塩を提供する。

【 0 0 3 4 】

第六の態様で、本発明は、C C R-3 受容体拮抗物質の投与によって処置可能な哺乳動物における疾患 (たとえば喘息) の処置に有用な医薬を製造するための、式 (I) の化合物又は薬学的に許容しうるその塩の使用を提供する。

【 0 0 3 5 】

断りない限り、明細書及び請求の範囲で使用する以下の語は、以下に記す意味を有する。

【 0 0 3 6 】

「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であり、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は、本明細書で定義するとおりである) をいう。代表例は、ホルミル、アセチル、シクロヘキシルカルボニル、シク

10

20

30

40

50

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を含むが、これらに限定されない。

【0037】

「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、場合によっては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)をいう。代表例は、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-カルボキシエチルを含む。

【0038】

「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、Rは、水素、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、フェニル又はフェニルアルキルであり、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は、本明細書で定義するとおりである)をいう。代表例は、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を含むが、これらに限定されない。

10

【0039】

「アルコキシ」とは、基-OR(ここで、Rは、本明細書で定義するアルキルである)、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシをいう。

20

【0040】

「アルコキシカルボニル」とは、基-C(O)-R(ここで、Rは、本明細書で定義するアルコキシである)をいう。

【0041】

「アルケニル」とは、少なくとも1個の二重結合を含有する、炭素原子2~6個の一価の直鎖状炭化水素基又は炭素原子3~6個の一価の分岐鎖状炭化水素基、たとえばエテニル、プロペニルをいう。

【0042】

「アルキル」とは、炭素原子1~6個の一価の直鎖状飽和炭化水素基又は炭素原子3~6個の一価の分岐鎖状飽和炭化水素基、たとえばメチル、エチル、プロピル、2-プロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチルをいう。

30

【0043】

「アルキルアミノ」又は「モノアルキルアミノ」とは、基-NHR(ここで、Rは、本明細書で定義するアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキル基を表す)をいう。代表例は、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、シクロヘキシルアミンを含むが、これらに限定されない。

【0044】

「アルキレン」とは、炭素原子1~6個の二価の直鎖状飽和炭化水素基又は炭素原子3~6個の二価の分岐鎖状飽和炭化水素基、たとえばメチレン、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、ペンチレンをいう。

40

【0045】

「アルキニル」とは、少なくとも1個の三重結合を含む、炭素原子2~6個の一価の直鎖状炭化水素基又は炭素原子3~6個の一価の分岐鎖状炭化水素基、たとえばエチニル、プロピニルをいう。

【0046】

「アルキルスルホニル」とは、基-S(O)₂R(ここで、Rは、本明細書で定義するアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキル基である)、たと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、シクロヘキシルスルホニルをいう。

【0047】

50

「アルキルスルフィニル」とは、基-S (O) R (ここで、R は、本明細書で定義するアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキル基である)、たと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、シクロヘキシルスルフィニルをいう。

【0048】

「アルキルチオ」とは、基-S R (ここで、R は、先に定義したアルキルである)、たとえばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオをいう。

【0049】

「アリール」とは、好ましくはアルキル、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、-SO₂N'N'' (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1個以上の置換基、好ましくは1、2又は3個の置換基によって場合によっては置換されている、環原子6～10個の単環式又は二環式の芳香族炭化水素基をいう。より具体的には、アリールという語は、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を含むが、これらに限定されない。

【0050】

「アリーレン」とは、二価の、先に定義したアリール基である。

【0051】

「アリールアルキル」とは、アルキル基の水素原子の1個がアリール基によって置換されている、本明細書で定義したアルキル基をいう。典型的なアリールアルキル基は、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-イルを含むが、これらに限定されない。

【0052】

「アリールオキシ」とは、基-O-R (ここで、R は、本明細書で定義したアリール基である)をいう。

【0053】

「カルバモイル」とは、基-C (=O) NH₂をいう。

【0054】

「シクロアルキル」とは、環炭素3～7個の一価の飽和環式炭化水素基、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、4-メチルシクロヘキシルをいう。

【0055】

「シクロアルキルアルキル」とは、基-R^xR^y (ここで、R^xは、アルキレン基であり、R^yは、本明細書で定義したシクロアルキル基である)、たとえばシクロヘキシルメチルをいう。

【0056】

「ジアルキルアミノ」とは、基-NRR' (ここで、R及びR'は、独立して、本明細書で定義したアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキル基を表す)をいう。代表例は、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、(シクロヘキシル)(メチル)アミノ、(シクロヘキシル)(エチル)アミノ、(シクロヘキシル)(プロピル)アミノ、(シクロヘキシルメチル)(メチル)アミノ、(シクロヘキシルメチル)(エチル)アミノを含むが、これらに限定されない。

【0057】

「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いう。

【0058】

「ハロアルキル」とは、1個以上の同じ又は異なるハロ原子によって置換されているア

ルキル、たとえば $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ をいう。

【0059】

「ヘテロアリール」とは、N、O 又は S から選択される 1、2 又は 3 個の環ヘテロ原子を含有し、残りの環原子が C である少なくとも 1 個の芳香環を有する、環原子 5 ～ 12 個の単環式又は二環式の基であって、ヘテロアリール基の結合点が芳香環上にあると理解されているものをいう。ヘテロアリール環は、場合によっては、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、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ (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、エチレンジオキシ又は場合によっては置換されているフェニルから選択される 1 個以上の置換基、好ましくは 1 又は 2 個の置換基によって独立して置換されている。より具体的には、ヘテロアリールという語は、ピリジル、フランニル、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、5-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピリミジン-2-イル、5-(4-メトキシフェニル)-ピリミジン-2-イル、5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-ピリミジン-2-イル、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、ベンズオキサゾリル、キノリル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリル、ベンズイミダゾリル、ベンズ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を含むが、これらに限定されない。

【0060】

「ヘテロアリーレン」とは、二価の、先に定義したヘテロアリール基をいう。

【0061】

「ヘテロアリールアルキル」とは、アルキル基の水素原子の 1 個がヘテロアリール基によって置換されている、本明細書で定義したアルキル基をいう。

【0062】

「ヘテロアルキル」とは、1、2 又は 3 個の水素原子が、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 及び $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^d$ (ここで、 n は、0 ～ 2 の整数である) からなる群より独立して選択される置換基によって置換されている、本明細書で定義したアルキル基であって、ヘテロアルキル基の結合点が炭素原子を介すると理解されるもの (R^a 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^b 及び R^c は、互いに独立して、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^d 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^d 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) をいう。代表例は、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を含むが、これらに限定されない。

【0063】

「ヘテロシクリル」とは、1 又は 2 個の環原子が、 NR^x {ここで、各 R^x は、独立して、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 $\text{S}(\text{O})_n$ (ここで、 n は、0 ～ 2 の整数である) から選択されるヘテロ原子であり、残り

の環原子がCである、環原子3～8個の飽和又は不飽和の非芳香族環式基をいう。ヘテロシクリル環は、場合によっては、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、アリールアルキル、 $-(X)_n-C(O)R$ （ここで、Xは、O又はNR'であり、nは、0又は1であり、R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っては置換されているフェニルであり、R'は、水素又はアルキルである）、 $-アルキレン-C(O)R$ （R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っては置換されているフェニルである）又は $-S(O)_nR^d$ （ここで、nは、0～2の整数であり、R^dは、水素（ただしnが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）から選択される1、2又は3個の置換基によって独立して置換されていてもよい。より具体的には、ヘテロシクリルという語は、テトラヒドロピラニル、ペペリジノ、N-メチルペペリジン-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れらの誘導体を含むが、これらに限定されない。

10

【0064】

「ヒドロキシアルキル」とは、同じ炭素原子が2個以上のヒドロキシ基を担持しないという条件で、1個以上、好ましくは1、2又は3個のヒドロキシ基によって置換されている、本明細書で定義したアルキル基をいう。代表例は、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-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-ヒドロキシエチルを含むが、これらに限定されない。したがって、本明細書で使用する「ヒドロキシアルキル」とは、ヘテロアルキル基の一部を定義するために使用される。

20

30

【0065】

「脱離基」は、合成有機化学において従来からそれに伴う意味を有し、すなわち求核性基によって置換されることができる原子又は基をいい、ハロ（たとえばクロロ、ブロモ及びヨード）、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（たとえばアセトキシ）、アリールカルボニルオキシ、メシルオキシ、トシルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、アリールオキシ（たとえば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。

【0066】

「場合によっては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、 $-SO_2NR'R''$ （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1個以上の置換基、好ましくは1、2又は3個の置換基によって場合によっては置換されているフェニル基をいう。より具体的には、この語句は、フェニル、クロロフェニル、フルオロフェニル、プロモフェニル、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

40

50

又は3, 4-ジクロロフェニル及びそれらの誘導体を含むが、これらに限定されない。

【0067】

「場合による」又は「場合によっては」とは、その後に記載される事象又は状況が起きても起こらなくてもよく、その記載が、その事象又は状況が起こる場合及びそれが起こらない場合を含むことをいう。たとえば、「場合によってはアルキル基によってモノ又はジ置換されているアリール」とは、アルキルが存在しても存在しなくてもよく、その記載が、アリール基がアルキル基によってモノ又はジ置換されている状況及びアリール基がアルキル基によって置換されていない状況を含むことをいう。

【0068】

「薬学的に許容しうる賦形剤」とは、一般に安全かつ非毒性であり、生物学的にも他の点でも望ましくないものではない、医薬組成物を調製するのに有用である賦形剤をいい、ヒト薬学的用途だけでなく獣医学的用途にも許容可能である賦形剤を含む。明細書及び請求の範囲で使用する「薬学的に許容しうる賦形剤」は、そのような賦形剤1種及び2種以上の両方を含む。

【0069】

化合物の「薬学的に許容しうる塩」とは、薬学的に許容可能であり、親化合物の所望の薬理活性を有する塩をいう。このような塩は、(1)無機酸、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などとして形成される、又は有機酸、たとえば酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、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-メチルピシクロ[2. 2. 2]-オクト-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、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などとして形成される酸付加塩、又は(2)親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、たとえばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン又はアルミニウムイオンによって置換されるか、有機塩基、たとえばエタノールアミン、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-メチルグルカミンと配位する場合に形成される塩を含む。

【0070】

「フェニルアルキル」とは、アルキル基の水素原子の1個が場合によっては置換されているフェニルによって置換されている、本明細書で定義するアルキル基をいう。

【0071】

「保護基」とは、分子中の反応性基に結合すると、その反応性を遮蔽、減退又は阻止する原子群をいう。保護基の例は、T. W. Green and P. G. Futs, Protective Groups in Organic Chemistry, (Wiley, 2nd ed. 1991)及びHarrison and Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996)に見いだすことができる。代表的なアミノ保護基は、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)、トリチル及び置換トリチル基、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(FMOC)、ニトロベラトリルオキシカルボニル(NVOC)を含む。代表的なヒドロキシ保護基は、ヒドロキシ基がアシル化又はアルキル化されているもの、たとえばベンジル及びトリチルエーテルなら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を含む。

【0072】

疾患の「処置」は、(1)疾患を防ぐ、すなわち、その疾患に暴露されている又はその疾患の素因を有するおそれがあるが、まだその疾患の症候を経験していない又は示してい

ない哺乳動物中で疾患の臨床症候が発現しないようにすること、(2) 疾患を抑制する、すなわち、その疾患又はその臨床症候の発現を阻止又は軽減すること、又は(3) 疾患を緩和する、すなわち、その疾患又はその臨床症候の後退を生じさせることを含む。

【0073】

「治療有効量」とは、疾患の処置のために哺乳動物に投与された場合、その疾患に対して当該処置を行うのに十分である化合物の量をいう。「治療有効量」は、化合物、疾患及びその重篤度ならびに処置を受ける哺乳動物の年齢、体重などに依存して異なる。

【0074】

「プロドラッグ」とは、哺乳動物対象に投与された場合に式 I の活性親薬物をインビボで放出する化合物をいう。式 I の化合物のプロドラッグは、式 I の化合物中に存在する官能基を変性し、その変性された基をインビボで開裂させて親化合物を放出することができるようにすることによって調製される。プロドラッグは、式 I の化合物中のヒドロキシ、アミノ又はスルフヒドリル基が、インビボで開裂されてそれぞれ遊離ヒドロキシル、アミノ又はスルフヒドリル基を再生することができる基に結合している式 I の化合物を含む。プロドラッグの例は、式 I の化合物中のヒドロキシル官能基のエステル（たとえば酢酸エステル、ギ酸エステル及び安息香酸エステル誘導体）、カルバメート（たとえば N, N-ジメチルアミノカルボニル）を含むが、これらに限定されない。

10

【0075】

同じ分子式を有するが、その原子の結合の性質もしくは順位又はその原子の空間中の配置が異なる化合物は「異性体」と呼ばれる。空間中の原子の配置が異なる異性体は「立体異性体」と呼ばれる。互いに鏡像ではない立体異性体は「ジアステレオマー」と呼ばれ、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は「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、たとえば炭素原子が4個の異なる基と結合しているならば、1対のエナンチオマーが可能である。エナンチオマーは、その不斉中心の絶対立体配置によって特徴づけることができ、Cahn及びPrelogの R 及び S 順位則によって又は分子が偏光面を回転させるやり方によって記述され、右旋性又は左旋性として（すなわち、それぞれ(+)又は(-)異性体として）指定される。キラルな化合物は、個々のエナンチオマーとして存在することもできるし、その混合物として存在することもできる。等しい割合のエナンチオマーを含有する混合物は「ラセミ混合物」と呼ばれる。

20

【0076】

本発明の化合物は、一以上の不斉中心を有することができる。したがって、このような化合物は、個々の(R)又は(S)立体異性体として製造することもできるし、それらの混合物として製造することもできる。断りない限り、明細書及び請求の範囲における特定の化合物の記述又は命名は、個々のエナンチオマー及びそれらの混合物（ラセミであろうと他のものでであろうと）の両方を包含することを意図する。立体化学構造の決定及び立体異性体の分割の方法は当該技術で周知である（"Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992の第4章の記載を参照）。

30

【0077】

一般的に、本出願書で使用される命名法は、IUPAC系統的命名法を生み出すBeilstein InstituteコンピュータシステムであるAUTONOMTM(登録商標)に基づく。例えば、R¹がメチレンであり、R²が3, 4-ジクロロフェニルであり、LがC(=O)であり、Aがフェニルであり、R³が水素であり、R⁴が3, 4-ジフルオロフェニルであり、そしてXが存在しない式(I)の化合物(実施例1)は、N-{2-[4-((3E, 5E)-4, 5-ジクロロ-2-メチレン-ヘプタ-3, 5-ジエニル)-ピペラジン-1-イル]-フェニル}-3, 4-ジフルオロベンズアミドと称される。

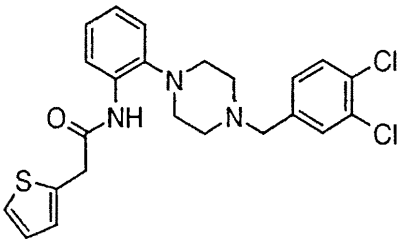
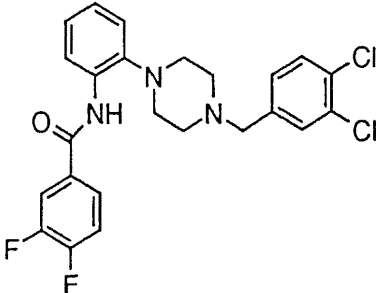
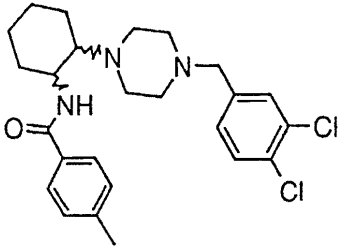
40

【0078】

式(I)の代表的な化合物が、下記の表に示されている。

【0079】

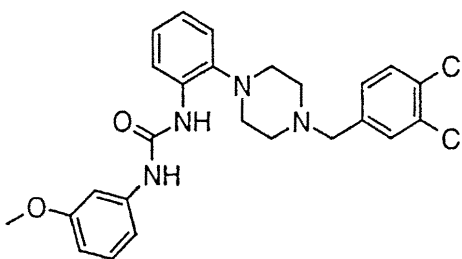
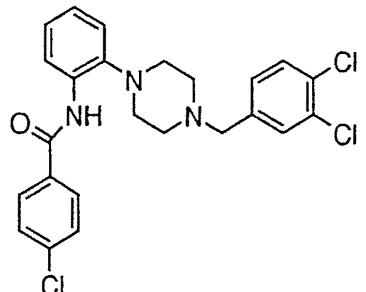
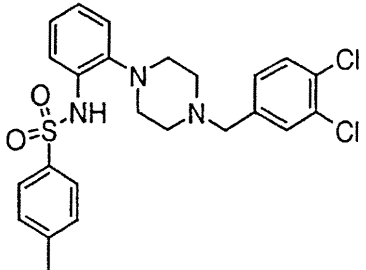
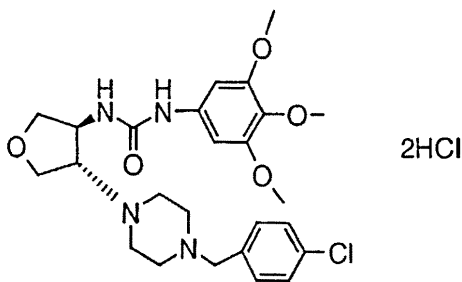
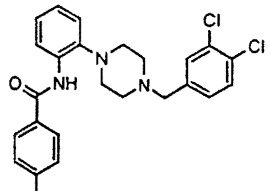
【表 1】

化合物 番号	構 造	融点 (°C)	実施例
1			5
2			1
3			

10

20

30

化合物 番号	構 造	融点 (°C)	実施例
4			4
5			6
6			3
7		190.8- 204.3	2
8			7

10

20

30

40

【 0 0 8 0 】

本発明のもっとも広い定義を先に記載したが、式（I）の特定の化合物が好ましい。

【 0 0 8 1 】

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

【 0 0 8 2 】

本発明の別の好ましい化合物は、環Aがシクロペンチルである式（I）の化合物である 50

。環Aがシクロペンチルである化合物は、CCR-3レセプターに予想外に強力に結合する。本発明の他の好ましい化合物は、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若しくはピロリジニル）である式（I）の化合物であるか、又は環Aがフェニルである式（I）の化合物である。

【0083】

本発明の好ましい化合物は、R₂が、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロ、シアノ又はニトロから、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から選択される1又は2個の置換基によって置換されているフェニル環、もっとも好ましくは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-ジクロロフェニルである式（I）の化合物である。特に好ましいものは、4-クロロフェニル又は3，4-ジクロロフェニルである。そのような置換化合物は、これらの非置換フェニル類似体と比較して、CCR-3レセプターに対して特に良好な結合を示す。

10

【0084】

本発明の好ましい化合物は、R₃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。

【0085】

本発明の好ましい化合物は、Lが-C(=O)-、-SO₂-、-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。より好ましいものは、Lが-C(=O)-、-C(=O)N(R_a)-、もっとも好ましくは-C(=O)N(R_a)-である化合物である。前記中、R_aは、好ましくは水素又はメチル、もっとも好ましくは水素である。

20

【0086】

本発明の好ましい化合物は、Xが存在しないか、メチレン、1，2-エタンジイル、1，3-プロパンジイル又は1，4-ブタンジイルである式（I）の化合物である。

【0087】

本発明の好ましい化合物は、R⁴が、場合により置換されているフェニル、場合により置換されているヘテロアリール（ここで、ヘテロアリール環は、インドリル、チエニル、キノリニル又は1，8-ナフチリジニルである）である式（I）の化合物である。好ましくはR⁴は、3，4-ジクロロフェニル、3，4，5-トリメトキシフェニル、4-メタンスルホニルフェニル、3-メタンスルホニルフェニル、4-メトキシナフタレン-2-イル、5-(3，4-ジメトキシフェニル)ピリミジン-2-イル、フェニル、3-フルオロフェニル、4-エチルフェニル、3-メトキシフェニル、2，4-ジフルオロフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-メチルフェニル、4-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル、3-カルバモイルフェニル、4-カルバモイルフェニル、4-アセチルフェニル、4-ニトロフェニル、2-メチルフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、3，4-ジメトキシフェニル、2，5-ジメトキシフェニル、2，3-ジクロロフェニル、2，4-ジクロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-クロロ-3-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル、2-ニトロ-4-トリフルオロメチルフェニル、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、3-メチルフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-ブロモフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、3，5-ビス-トリフルオロメチルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、4-エトキシフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、4-メトキシフェニル、3-ニトロフェニル、3，5-ジメトキシフェニル、4-ヨードフェニル、4-イソプロピルフェニル、3-メトキシカルボニルフェニル、3-アセチルフェニル、2-メチルフェニル、インドール-2-イル、5-メトキシインドール-2-イル、5-クロロインドール-2-イル、2-メトキシカルボニ

30

40

50

ルフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、1-ナフチル、3-クロロ-2-メチルフェニル、2, 5-ジメチルフェニル、2-チエニル、3-エトキシフェニル、3-イソキノリル、2-メチルキノリン-6-イル、3-メチルアミノフェニル、3-キノリル、2-キノリル、5-ヒドロキシナフタレン-2-イル、8-ヒドロキシキノリン-2-イル、5, 7-ジメチル-[1, 8]ナフチリジン-2-イル、6-キノリル、3-(アセチルアミノ)フェニル又は2, 3, 4-トリメトキシフェニルから選択される。

【0088】

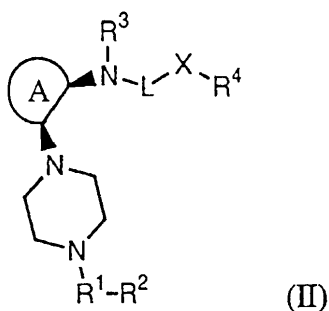
同じく好ましいものは、Xが $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり、 R^4 がヘテロアリール、好ましくは場合によっては置換されているピリミジニル、ピラゾリル又はチエニルである化合物である。特に好ましいものは、Xが $-\text{CH}_2\text{S}-$ であり、 R^4 が5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-ピリミジン-2-イル、5-(3, 4-メチレンジオキシ)-ピリジミン-2-イル、5-(4-メトキシフェニル)ピリミジン-2-イルである化合物である。

【0089】

式(I)の特定の化合物は、式(II)

【0090】

【化11】



【0091】

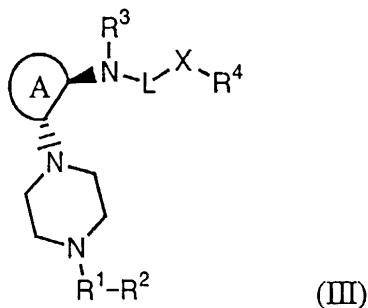
(式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ 、A、L及びXは、本明細書で記載した意味のいずれかを有する)の化合物である。

【0092】

式(I)の特定の化合物は、式(III)

【0093】

【化12】



【0094】

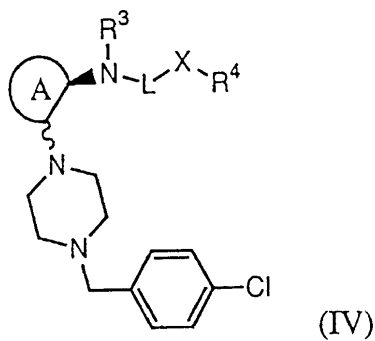
(式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ 、A、L及びXは、本明細書で記載した意味のいずれかを有する)の化合物である。

【0095】

式(I)の特定の化合物は、式(IV)

【0096】

【化 1 3】



10

【0097】

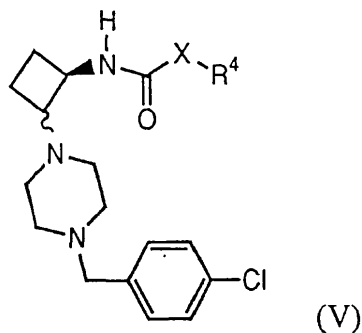
(式中、 R^3 、 R^4 、A、L 及び X は、本明細書で記載した意味のいずれかを有する)の化合物である。

【0098】

式 (I) の特定の化合物は、式 (V)

【0099】

【化 1 4】



20

【0100】

(式中、X 及び R^4 は、本明細書で記載した意味のいずれかを有する)の化合物である。

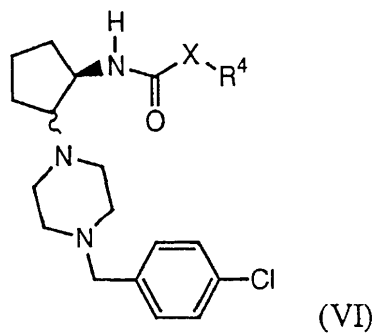
30

【0101】

式 (I) の特定の化合物は、式 (VI)

【0102】

【化 1 5】



40

【0103】

(式中、X 及び R^4 は、本明細書で記載した意味のいずれかを有する)の化合物である。

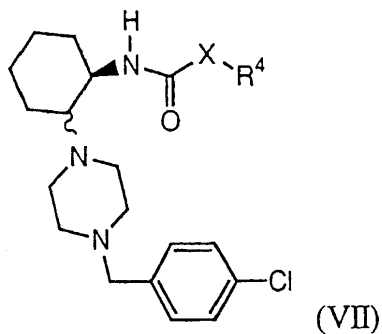
【0104】

式 (I) の特定の化合物は、式 (VII)

【0105】

50

【化 1 6】



10

【0 1 0 6】

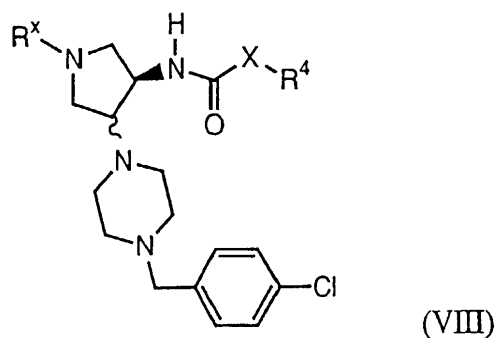
(式中、X 及び R^4 は、本明細書で記載した意味のいずれかを有する) の化合物である。

【0 1 0 7】

式 (I) の特定の化合物は、式 (VIII)

【0 1 0 8】

【化 1 7】



20

【0 1 0 9】

(式中、X 及び R^4 は、本明細書で記載した意味のいずれかを有し、 R^x 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。

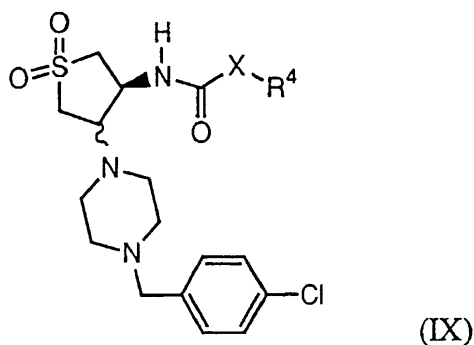
30

【0 1 1 0】

式 (I) の特定の化合物は、式 (IX)

【0 1 1 1】

【化 1 8】



40

【0 1 1 2】

50

一般に、本発明の化合物は、同様な用途に役立つ薬剤に関して受け入れられている投与形態のいずれかによって治療有効量で投与することができる。本発明の化合物、すなわち有効成分の実際の量は、多数の要因、たとえば処置される疾病の重篤度、対象者の年齢及び相対的健康度、使用される化合物の効力、投与経路及び形態ならびに他の要因に依存する。

【0120】

式(I)の化合物の治療有効量は、1日あたり被投与者の体重1キログラムあたり約0.01~20mg、好ましくは約0.1~10mgの範囲であることができる。たとえば、70kgのヒトに投与する場合、用量範囲は、もっとも好ましくは1日に約7mg~0.7gであらう。

10

【0121】

一般に、本発明の化合物は、医薬組成物として、以下の経路、すなわち経口、経皮、吸入(たとえば鼻腔内又は経口吸入)又は非経口(たとえば筋肉内、静脈内又は皮下)投与のいずれかによって投与される。好ましい投与方法は、病気の程度に応じて調節することができる好都合な一日量方式を使用する経口投与方法である。組成物は、錠剤、丸剤、カプセル、半流動体、粉末、徐放性製剤、液剤、懸濁液、リポソーム、エリキシル剤又は他の適切な組成の形態をとることができる。本発明の化合物を投与するためのもう一つの好ましい方法は吸入法である。これは、喘息のような疾病及び他の同様な又は関連の気道障害の処置のために治療剤を直接気道に送達するのに効果的な手段である(たとえば米国特許第5,607,915号を参照)。

20

【0122】

処方を選択は、種々の要因、たとえば薬物の投与形態及び薬物のバイオアベイラビリティに依存する。吸入による送達の場合、化合物は、液剤もしくは懸濁液、エアゾール噴射剤又は乾燥粉末として処方し、投与のための適当なディスペンサに装填することができる。三つのタイプの医薬品吸入装置—噴霧吸入器、計量吸入器(MDI)及び乾燥粉末吸入器(DPI)—がある。噴霧装置が高速気流を発生させ、この気流が治療剤(液状形態で配合されている)をミストとして噴射し、このミストが患者の気道に運び込まれる。MDIは通常、処方物を圧縮ガスで包装した状態で有している。装置は、動かされると、計った量の治療剤を圧縮ガスによって放出し、それにより、一定量の薬剤を投与する確実な方法を与える。DPIは、呼吸の際に装置によって患者の吸気流中に分散させることができるさらさらした粉末の形態で治療剤を投与する。さらさらした粉末を達成するために、治療剤は、賦形剤、たとえばラクトースとで処方される。計った量の治療剤は、カプセル剤の形態で貯蔵され、作動ごとに患者に与えられる。最近、表面積を増す、すなわち粒径を減らすことによってバイオアベイラビリティを高め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しか示さない薬のための医薬製剤が開発された。たとえば、米国特許第4,107,288号は、活性物質が高分子の架橋マトリックス上に支持されている粒径範囲10~1,000nm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、表面改質剤の存在下で薬物をナノ粒子(平均粒径400nm)まで微粉碎したのち液状媒体中に分散させて顕著に高いバイオアベイラビリティを示す医薬製剤を得る、医薬製剤の製造を記載している。

30

40

【0123】

組成物は一般に、少なくとも1種の薬学的に許容しうる賦形剤と組み合わせた式(I)の化合物で構成されている。許容しうる添加物は、非毒性であり、投与を支援し、式(I)の化合物の治療上の有益さに悪影響を及ぼさない。このような添加物は、当業者にとって一般に利用可能である固体、液体、半流動体又は、エアゾール組成物の場合には、気体賦形剤であることができる。

【0124】

固体医薬品賦形剤は、デンプン、セルロース、タルク、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦、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、グリセロールモノステアレート、塩化ナトリウム、乾燥スキ

50

ムミルクを含む。液体及び半流動体賦形剤は、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノールならびに石油、動物、植物又は合成起源のものを含む種々の油脂、たとえばピーナツ油、大豆油、鉱油、ゴマ油などから選択することができる。特に注射液に好ましい液体担体は、水、生理食塩水、水性デキストロース及びグリコールを含む。

【0125】

圧縮ガスを使用して本発明の化合物をエアゾール形態で分散させてもよい。この目的に適した不活性ガスは、窒素、二酸化炭素などである。

【0126】

非経口又は経口送達のための薬物のリポソーム製剤の場合、薬物及び脂質を適当な有機溶媒、たとえば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。この溶液を凍結乾燥させ、脂質混合物を水性緩衝液中に懸濁させ、リポソームを形成させる。必要ならば、音波処理によってリポソームサイズを縮小することもできる（Frank Szoka, Jr. and Demetrios Papahadjopoulos, "Comparative Properties and Methods of Preparation of Lipid Vesicles (Liposomes)", Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9:467-508 (1980)及びD. D. Lasic, "Novel Applications of Liposomes", Trends in Biotech., 16:467-608, (1998)を参照）。

10

【0127】

他の適当な医薬品賦形剤及びそれらの製剤は、E. W. Martin編集のRemington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company, 18th ed., 1990)に記載されている。

【0128】

製剤中の化合物の濃度は、当業者によって使用される全範囲内で異なることができる。通常、製剤は、式(I)の化合物を、全製剤に基づく重量%ベースで約0.01~99.99重量%含有し、残りが1種以上の適当な医薬品賦形剤である。好ましくは、化合物は、約1~80重量%の濃度で存在する。式(I)の化合物を含有する代表的な医薬製剤が例8に記載されている。

20

【0129】

本発明の化合物は、当業者に公知の多数の方法で調製することができる。好ましい方法は、以下に記載する一般的な合成手順を含むが、これに限定されない。

【0130】

これらの化合物の調製に使用される出発原料及び試薬は、供給業者、たとえばAldrich Chemical社（米ウィスコンシン州Milwaukee）、Bachem（米カリフォルニア州Torrance）、Enika Chemie又はSigma（米ミズーリ州St. Louis）、Maybridge（Dist: Ryan Scientific, P. O. Box 6496, Columbia, S. C. 92960）、Bionet Research社（英Cornwall PL32 9QZ）、Menai Organics社（英Gwynedd, N. Wales）、Butt Park社（仏Dist. Interchim, Montlucon Cedex）から市販されているか、当業者に公知の方法によって、参考文献、たとえばFieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991)、Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplements (Elsevier Science Publishers, 1989)、Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991)、March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 1992)及びLarock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)に記載されている手順にしたがって調製される。これらのスキームは、本発明の化合物を合成することができるいくつかの方法を例示するだけであり、これらのスキームに対して種々の変更が可能であり、本開示を参照した当業者に対して示唆されよう。

30

40

【0131】

出発原料及び反応の中間体は、望むならば、ろ過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィーをはじめとする通常の技術を使用して単離し、精製することができる。このような原料は、物理定数及びスペクトルデータを含む通常の手段を使用して特性決定することができる。

【0132】

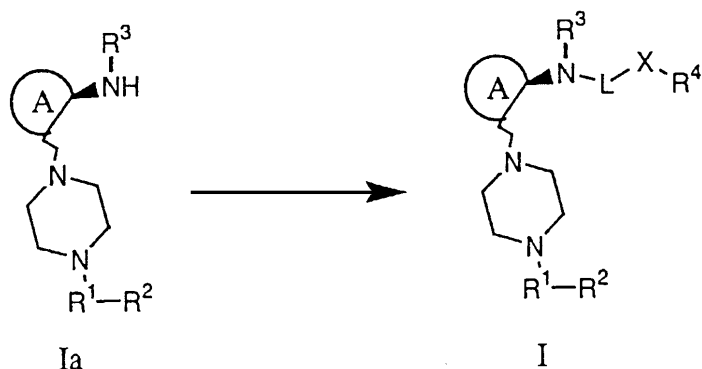
式(I)の化合物は一般に、以下に示すように、式(Ia)の前駆体アミンから調製さ

50

れる。

【0133】

【化20】



10

【0134】

式(Ia)の化合物の調製及び式Iの化合物へのその転換を以下のスキーム1～8に示す。

【0135】

スキーム1～5は、異なる環Aを有する式Iaの化合物を調製する方法を示す。調製1～6には、 $R^1 \sim R^2$ が4-クロロベンジルである場合に関して具体例が提示されている。 R^1 及び R^2 が本発明の全範囲内で異なる類似化合物の調製は、当業者が、本明細書及び援用している引用例を参考にして、容易に実施することができる。

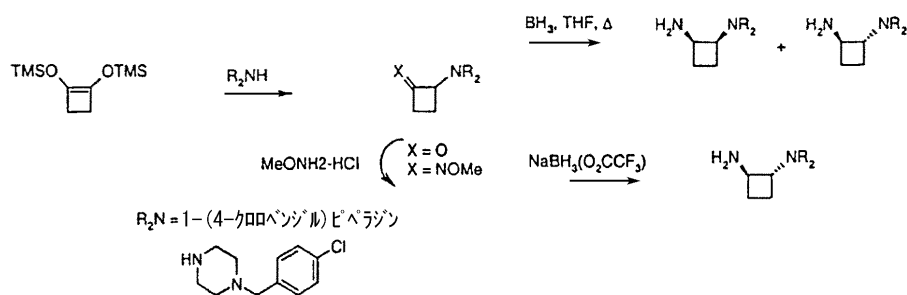
20

【0136】

スキーム1 シクロブチルアミンの合成—環A=シクロブチル

【0137】

【化21】



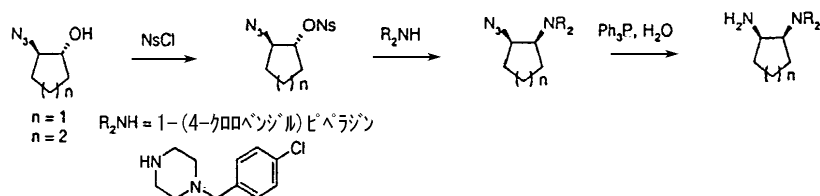
30

【0138】

スキーム2 cis-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

【0139】

【化22】



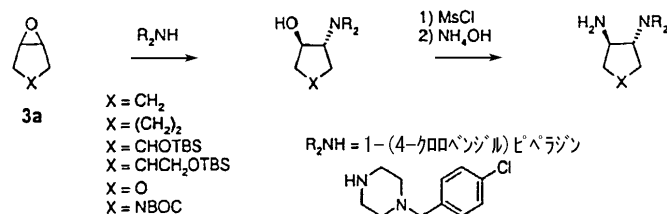
40

【0140】

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

【0141】

【化 2 3】



【0 1 4 2】

一般的手順 A : (エポキシドによるアミンアルキル化)

10

EtOH 中アミン R_2NH (1 当量) 及び指定のエポキシド 3a (1.1 ~ 1.0 当量) の 0.5 ~ 1.5 M 溶液を 80 ~ 95 °C で 2 ~ 4.5 日間攪拌し、室温まで放冷し、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って精製する。

【0 1 4 3】

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するアミン形成)

0 °C の CH_2Cl_2 中アミノアルコール (1 当量) の 0.2 ~ 0.3 M 溶液を Et_3N (2 当量) 及び MeSO_2Cl (2 当量) で順次に処理し、0 °C で 1 ~ 2 時間攪拌し、 CH_2Cl_2 と 10 ~ 15 % NH_4OH とに分配する。水相を CH_2Cl_2 で抽出し、抽出物を乾燥させ、濃縮する。2.5 : 1 のジオキサン : 28 ~ 30 重量 % NH_4OH 中残渣の 0.1 ~ 0.3 M 溶液を 70 ~ 80 °C で 2.5 ~ 18 時間攪拌し、室温まで放冷し、濃縮する。残渣を EtOAc と 1 N NaOH とに分配し、水相を EtOAc で抽出し、抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮する。粗生成物をクロマトグラフィーによって精製するか、さらに精製することなく使用する。

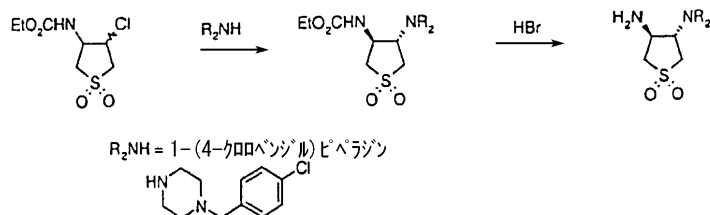
20

【0 1 4 4】

スキーム 4 スルホンの合成—環 A = スルホラン

【0 1 4 5】

【化 2 4】



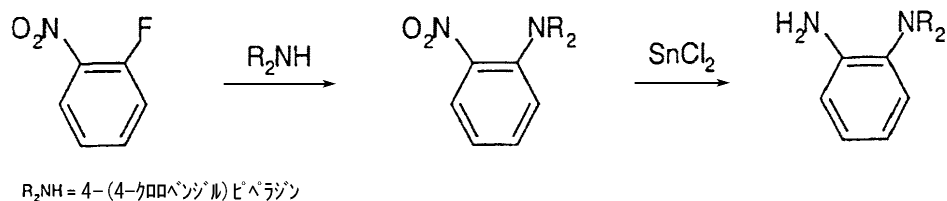
30

【0 1 4 6】

スキーム 5 アニリンの合成—環 A = フェニル

【0 1 4 7】

【化 2 5】



40

【0 1 4 8】

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、シクロペンチル環 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 7 は、非置換のピロリジン 7a (R = H) を適切な試薬で処理して置換ピロリジン 7b を生成す

50

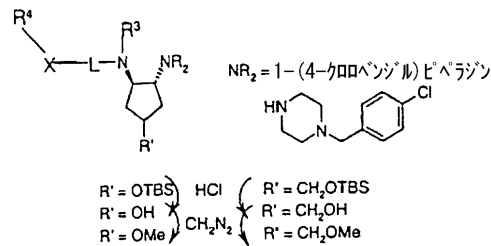
ることによる、ピロリジン環 A が置換されている式 I a の化合物の調製を示す。

【0149】

スキーム 6 ウレアの合成

【0150】

【化26】



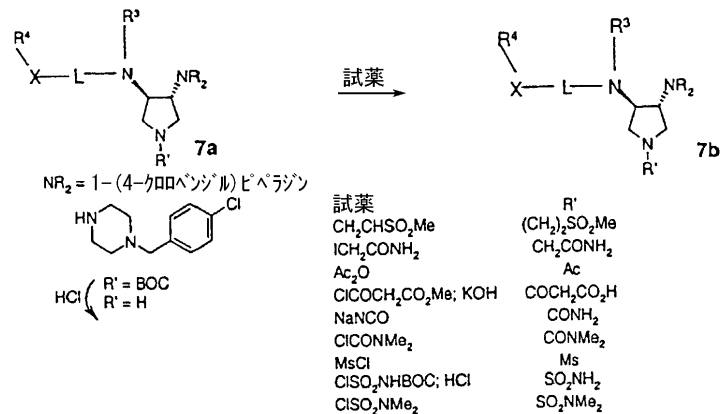
10

【0151】

スキーム 7 ピロリジン誘導体の合成

【0152】

【化27】



20

【0153】

スキーム 8 及び 9 は、式 (I a) の化合物を、L 及び A が異なっている式 (I) の化合物に転換する方法を示す。

【0154】

スキーム 8 第一級アミンのウレア及びベンズアミドへの転換

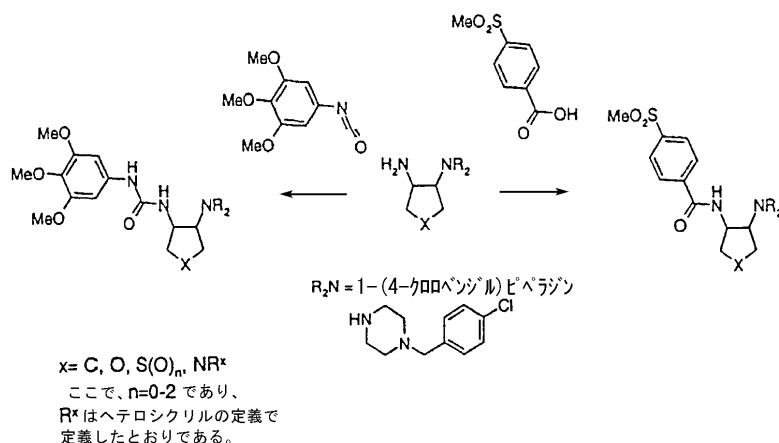
L が $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a$ であり、X が存在しない式 (I) の化合物を、以下のスキーム 8 (R^4 が 3, 4, 5-トリメトキシフェニルである場合で例示) ならびに一般的手順 C 及び D に示すように製造する。L が $-\text{C}(=\text{O})-$ であり、X が存在しない式 (I) の化合物を、以下のスキーム 8 (R^4 が 3, 4, 5-トリメトキシフェニルである場合で例示) ならびに一般的手順 E 及び F に示すように製造する。

【0155】

30

40

【化 28】



10

【0156】

一般的手順C：（イソシアネートを使用するウレア形成）

0～20℃の CH_2Cl_2 又は CH_2Cl_2 とDMF中アミン（1当量）の0.1～0.6M溶液を指定のイソシアネート（1.1～2当量）で処理し、0.5～1.5時間攪拌し、 CH_2Cl_2 と飽和 NaHCO_3 とに分配する。水相を CH_2Cl_2 で抽出し、抽出物を乾燥させ、濃縮する。粗ウレアをカラムクロマトグラフィー又は分取TLCによって精製するか、さらに精製することなく次の工程に使用する。

20

【0157】

一般的手順D：（イソシアネートを使用するウレア形成）

0～20℃の CH_2Cl_2 又は CH_2Cl_2 とDMF中アミン（1当量）の0.1～0.6M溶液を指定のイソシアネート（1.1～2当量）で処理し、0.5～1.5時間攪拌し、 CH_2Cl_2 と飽和 NaHCO_3 とに分配する。水相を CH_2Cl_2 で抽出し、抽出物を乾燥させ、濃縮する。粗ウレアをカラムクロマトグラフィー又は分取TLCによって精製するか、さらに精製することなく次の工程に使用する。 CH_2Cl_2 中遊離塩基の溶液をEt₂O中1N HClで処理し、濃縮して塩酸塩を得る。

【0158】

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するアミド形成）

30

0℃の CH_2Cl_2 中アミン（1当量）及び指定のカルボン酸（1.2～1.5当量）の0.1～0.4M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）で順次に処理し、0～20℃で2～72時間攪拌し、 CH_2Cl_2 と飽和 NaHCO_3 とに分配する。水相を CH_2Cl_2 で抽出し、抽出物を乾燥させ、濃縮する。粗アミドをカラムクロマトグラフィー及び／又は分取TLCによって精製する。

【0159】

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するアミド形成）

40

0℃の CH_2Cl_2 中アミン（1当量）及び指定のカルボン酸（1.2～1.5当量）の0.1～0.4M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）で順次に処理し、0～20℃で2～72時間攪拌し、 CH_2Cl_2 と飽和 NaHCO_3 とに分配する。水相を CH_2Cl_2 で抽出し、抽出物を乾燥させ、濃縮する。粗アミドをカラムクロマトグラフィー及び／又は分取TLCによって精製する。 CH_2Cl_2 中遊離塩基の溶液をEt₂O中1N HClで処理し、濃縮して塩酸塩を得る。

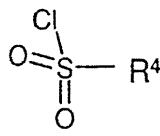
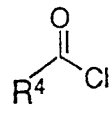
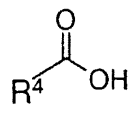
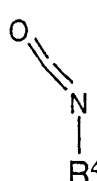
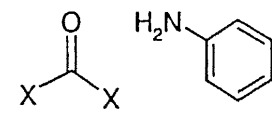
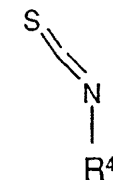
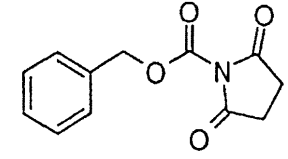
【0160】

50

スキーム 9 及び以下の手順 G～O は、式 I a の化合物を、L が異なる式 I の化合物に転換するために使用される種々の方法を記載する。

【0161】

【表 2】

式 I a の化合物 +		手順 G	
		手順 H	10
		手順 I	
		手順 J, K	20
		手順 L, M	
		手順 N	30
		手順 O	

→ 式 I の化合物

【0162】

一般的手順 G（スルホンアミドの平行合成）

CH₂Cl₂（2 ml）中必要なアミン I a（1 当量）、適切な塩化スルホニル（1.5 当量）及びAmberlite IRA67（2 当量）の混合物を一夜回転させた。混合物をPS-トリシアミン（1.2 当量）（Argonaut Technologies社、米カリフォルニア州San Carlos）で処理し、一夜回転させた。固体をろ過によって収集し、CH₂Cl₂、MeOH及びCH₂Cl₂で洗浄した。ろ液を濃縮して生成物を得た。

【0163】

一般的手順 H（酸塩化物からのアミドの平行合成）

CH₂Cl₂（2 ml）中必要なアミン I a（1 当量）、適切な酸塩化物（1.5 当量）及びAmberlite IRA67（2 当量）の混合物を一夜回転させた。混合物をPS-トリシアミン（1.2 当量）及びMP-カーボネート（2 当量）（Argonaut Technologies社、米カリフォルニア州San Carlos）で処理し、一夜回転させた。固体をろ過によって収集し、CH₂Cl₂、MeOH及びCH₂Cl₂で洗浄した。ろ液を濃縮して生成物を得た。

【0164】

一般的手順I（カルボン酸からのアミドの平行合成）

CH_2Cl_2 （2 ml）中必要なアミン Ia（1 当量）、適切なカルボン酸（1.5 当量）及び P S-カルボジイミド（2 当量）（Argonaut Technologies 社、米カリフォルニア州 San Carlos）の混合物を一夜回転させた。混合物を M P-カーボネート（2 当量）で処理し、一夜回転させた。固体をろ過によって収集し、 CH_2Cl_2 、MeOH 及び CH_2Cl_2 で洗浄した。ろ液を濃縮して生成物を得た。

【0165】

一般的手順J（イソシアネートからのウレアの平行合成及び平行クロマトグラフィーによる精製）

CH_2Cl_2 （2 ml）中必要なアミン Ia（1 当量）及び適切なイソシアネート（1.2 当量）の混合物を一夜攪拌した。混合物を濃縮して粗生成物を得て、それを、段階勾配（2.5% MeOH / CH_2Cl_2 、10% MeOH / CH_2Cl_2 ）を使用する平行クロマトグラフィーによって精製した。

【0166】

一般的手順K（イソシアネートからのウレアの平行合成及びキャッチアンドリリーススカベンジャによる精製）

CH_2Cl_2 （2 ml）中必要なアミン Ia（1 当量）及び適切なイソシアネート（1.2 当量）の混合物を一夜攪拌した。混合物を M P-TsOH で処理し、3 時間回転させた。固体をろ過によって収集し、 CH_2Cl_2 、MeOH 及び CH_2Cl_2 で洗浄した。固体を MeOH 中 2 M NH_3 と共に 2 時間回転させた。固体をろ過によって収集し、 CH_2Cl_2 、MeOH 及び CH_2Cl_2 で洗浄した。ろ液を濃縮して精製された生成物を得た。

【0167】

一般的手順L（ホキシム樹脂を使用するアニリンからのウレアの平行合成）

CH_2Cl_2 （2 ml）中適切なアニリン（3 当量）及び Phoxime 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、トリエチルアミン（3.5 当量）を加えた。混合物を一夜回転させた。固体をろ過によって収集し、 CH_2Cl_2 、MeOH、 CH_2Cl_2 、MeOH 及び CH_2Cl_2 で洗浄した。 CH_2Cl_2 （0.5 ml）及びトルエン（1.5 ml）中のその固体及び必要なアミン Ia（1.1 当量）の混合物を 80℃ で振とうしながら一夜加熱し、室温まで放冷した。固体をろ過によって収集し、 CH_2Cl_2 、MeOH 及び CH_2Cl_2 で洗浄した。ろ液を濃縮して生成物を得た。

【0168】

一般的手順M（トリホスゲンを使用するアニリンからのウレアの平行合成）

CH_2Cl_2 中適切なアニリン（1.2 当量）、トリホスゲン（0.4 当量）及びトリエチルアミン（1.4 当量）の混合物を 35℃ で 1 時間加熱した。室温まで放冷したのち、必要なアミン Ia（1 当量）を加えた。混合物を一夜攪拌し、 H_2O 及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 に通し、濃縮して粗生成物を得て、それを平行クロマトグラフィーによって精製した。

【0169】

一般的手順N（チオイソシアネートからのチオウレアの平行合成）

CH_2Cl_2 （2 ml）中必要なアミン Ia（1 当量）及び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。混合物を M P-TsOH で処理し、3 時間回転させた。固体をろ過によって収集し、 CH_2Cl_2 、MeOH 及び CH_2Cl_2 で洗浄した。固体を MeOH 中 2 M NH_3 で 2 時間回転させた。固体をろ過によって収集し、 CH_2Cl_2 、MeOH 及び CH_2Cl_2 で洗浄した。ろ液を濃縮して精製された生成物を得た。

【0170】

一般的手順O（カルバメートの平行合成）

CH_2Cl_2 （2 ml）中必要なアミン Ia（1 当量）及び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。混合物を H_2O 及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 に通し、濃縮して粗生成物を得て

10

20

30

40

50

、それを平行精製（段階勾配、5% MeOH/CH₂Cl₂、10% MeOH/CH₂Cl₂）によって精製した。

【0171】

実施例

断りない限り、すべての非水性反応は窒素雰囲気下で実施し、Na₂SO₄を使用してすべての有機層を乾燥させた。精製は通常、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー又はAnaltech社（米デラウェア州Newark）のUniplateシリカゲルGF PLCプレート（20×20cm、1000ミクロン）上での分取TLCによって実施した。使用したアルミナは塩基性であり、6重量% H₂Oを含有するものであった（Brockmann III）。毛管中で記録された融点は補正していない。IRスペクトルはKBr中で測定した。断りない限り、NMRスペクトルはCDCl₃中で実施した。¹H NMRスペクトルは300MHz計器で記録し、¹³C NMRスペクトルは75.5MHzで記録した。マスマスペクトル分析は、電気スプレー電離を使用して達成した。分析逆相HPLCは、ダイオードアレイ分光計（範囲190～300nm、Hewlett Packard）を備えたShimadzuシステムで実施した。固定相はZorbax SB-フェニル高速分解カラム（4.6mm×50mm、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CH₃CNであった。20～55% Bを5分間、次いで55～20% Bを5分間の線形勾配で2.5ml/minの流量を使用した。他の物理及び分析データは、Roche Bioscienceの物理・分析化学グループによって得られた。すべての平行合成反応は、一夜回転させる前に通気した封止管の中で実施した。Amberlite IRA67（Aldrich Chemical社、米ウィスコンシン州Milwaukee）は、CH₂Cl₂、MeOH、CH₂Cl₂、MeOH、CH₂Cl₂で順次に洗浄したのち、使用の前に真空下で乾燥させた。平行合成反応から誘導されたすべての生成物は、HPLC-MSによって特性決定した。

【0172】

下記の一般的手順（A～O）は、本発明の化合物の調製に有用である。これらの一般的手順は、下記の実施例において参照されている。

【0173】

調製1

1-（3，4-ジクロロベンジル）ピペラジン及び1-（4-クロロベンジル）ピペラジン

工程1

3，4-ジクロロベンジルブロミド（35.20g、150mmol）を、クロロホルム（100ml）中のN-（tert-ブトキシカルボニル）ピペラジン（24.84g、130mmol）及びトリエチルアミン（20.91ml、150mmol）の溶液に、30分間かけて加えた。1時間後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1N塩化水素水溶液を加えて、生成物を塩酸塩として沈殿させた。固体生成物を濾過し、水で洗浄し、次に酢酸エチル中に再懸濁した。1N塩化水酸化ナトリウム水溶液の2当量を加え、遊離アミンを酢酸エチルに抽出した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、1-（tert-ブトキシカルボニル）-4-（3，4-ジクロロベンジル）ピペラジン（45g）を得た。

【0174】

工程2

トリフルオロ酢酸（75ml、974mmol）を、クロロホルム（75ml）中の1-（tert-ブトキシカルボニル）-4-（3，4-ジクロロベンジル）ピペラジン（45g、130mmol）の溶液に加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次に水酸化ナトリウム溶液で塩基性にした。生成物を酢酸エチルに抽出し、有機層を重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、1-（3，4-ジクロロベンジル）ピペラジン（35.8g）を固体として得た。

【0175】

工程1において3，4-ジクロロベンジルブロミドを4-クロロベンジルブロミドに代

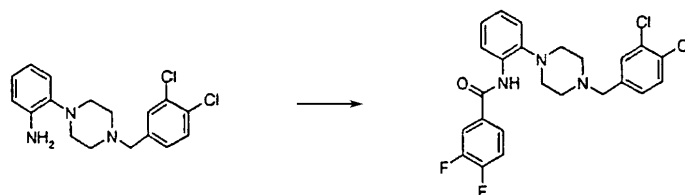
えることにより、1-(4-クロロベンジル)ピペラジンを得た。

【0176】

例1：N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-ピペラジン-1-イル]-フェニル}-3,4-ジフルオロベンズアミドの調製

【0177】

【化29】



10

【0178】

2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-ピペラジン-1-イル]-フェニルアミン (45 mg) を、ジクロロメタン中のトリエチルアミンの溶液 (3 ml、トリエチルアミン中 0.29 M) に溶解した。この溶液を、3,4-ジフルオロベンゾイルクロリド (65 mg) を含有する試験管に加えた。周囲温度で数日間放置した後、反応を、小さいシリカパッドに直接通し、ヘキサン中の10%酢酸エチル、次にヘキサン中の50%酢酸エチルで溶離した。溶媒を除去すると、生成物 49.8 mg が残留した。MS m/z 475 (M)⁺。R0114-9313

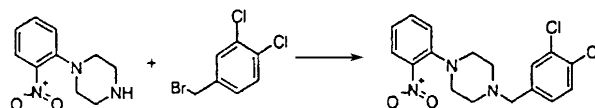
20

【0179】

工程A：1-(3,4-ジクロロベンジル)-4-(2-ニトロフェニル)-ピペラジンの調製

【0180】

【化30】



【0181】

ジクロロメタン 100 ml 中の 1-(2-ニトロフェニル)-ピペラジン (4.53 g) (Emkachem から市販されている) 及び 3,4-ジクロロベンジルブロミド (4.6 g) の混合物を、トリエチルアミン (3.4 ml) で処理した。反応を、周囲温度及び不活性雰囲気下で一晩攪拌した。溶媒を除去した後、粗反応混合物を、シリカを使用するフラッシュクロマトグラフィーに直接付した。ヘキサン、次にヘキサン中の20%酢酸エチル、最後にヘキサン中の33%酢酸エチルで溶離して、生成物を油状物 (6.4 g) として得て、それをそのまま使用した。

30

【0182】

工程B：2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-ピペラジン-1-イル]-フェニルアミンの調製

【0183】

【化31】



【0184】

4/1 酢酸エチル/メタノール 50 ml 中の 1-(3,4-ジクロロベンジル)-4-(2-ニトロフェニル)-ピペラジン (1.19 g) の溶液を、5%パラジウム担持炭 (55 mg) で処理し、水素雰囲気下に置いた。周囲温度で一晩攪拌した後、反応物を、シリ

50

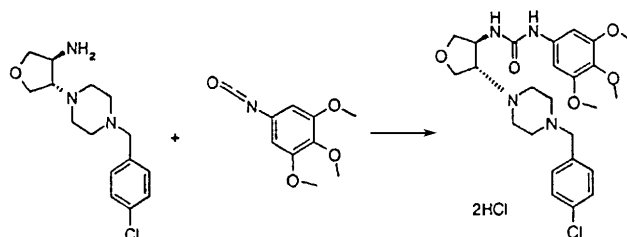
カパッドを使用して濾過し、パッドをヘキサン中の 17% 酢酸エチル、次にヘキサン中の 33% 酢酸エチルで洗浄した。溶媒を除去して、生成物 0.75 g を固体として得た。

【0185】

例 2: (±)-trans-1-{4-[4-(4-クロロベンジル)-ピペラジン-1-イル]-テトラヒドロフラン-3-イル}-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ウレア二塩酸塩

【0186】

【化 32】



10

【0187】

一般的手順 D に従って、(±)-trans-4-[4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-イル]-テトラヒドロフラン-3-イルアミン (120 mg、0.41 mmol) 及び 5-イソシアナト-1,2,3-トリメトキシベンゼン (102 mg、0.50 mmol) を、 CH_2Cl_2 (2 ml) 中、0℃で 1 時間カップリングした。粗生成物を、100% EtOAc を用いる分取 TLC、その後続いて、10:0.95:0.05 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH を用いる分取 TLC により精製して遊離塩基 (160 mg、0.32 mmol) を白色の固体として得た。 CH_2Cl_2 中の遊離塩基の溶液を、 Et_2O (0.8 ml、0.8 mmol) 中の 1N HCl で処理し、濃縮して、生成物 (180 mg、77%) を淡黄褐色の固体として得た。融点 190.8~204.3℃; MS m/z 505 ($M+H$)⁺。R0331-0138

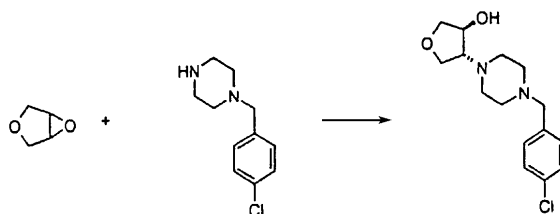
20

【0188】

工程 A: (±)-trans-4-[4-(4-クロロベンジル)-ピペラジン-1-イル]-テトラヒドロフラン-3-オール の調製

【0189】

【化 33】



30

【0190】

一般的手順 A に従って、1-(4-クロロベンジル)-ピペラジン (500 mg、2.37 mmol) を、EtOH (3 ml) 中の 3,6-ジオキサ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン (2.04 g、23.7 mmol) (Barili, P. L.; Berti, G.; Mastorilli, E.; Tetrahedron 1993, 49, 6263) により、90℃で 2 日間アルキル化した。粗生成物を、100% CH_2Cl_2 、続いて 40:0.95:0.05~10:0.95:0.05 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH を用いるクロマトグラフィーに付して、生成物 (615 mg、87%) を黄色の固体として得た。MS m/z 297 ($M+H$)⁺。

40

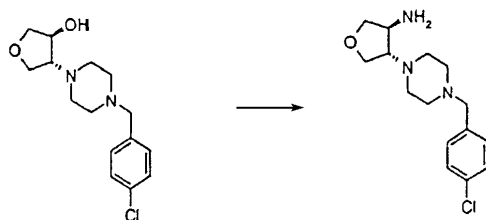
【0191】

工程 B: (±)-trans-4-[4-(4-クロロベンジル)-ピペラジン-1-イル]-テトラヒドロフラン-3-イルアミン の調製

【0192】

50

【化 3 4】



【0193】

一般的手順 B に従って、 CH_2Cl_2 (10 ml) 中の (±)-trans-4-[4-(4-クロロベンジル)-ピペラジン-1-イル]-テトラヒドロフラン-3-オール (600 mg、2.02 mmol) を、 Et_3N (0.56 ml、4.0 mmol) 及び MeSO_2Cl (0.31 ml、4.0 mmol) で 2 時間処理し、得られた生成物を、ジオキサン (11.6 ml) 及び NH_4OH (4.7 ml) 中で 6 時間加熱した。粗生成物を、100% CH_2Cl_2 、続いて 30:0.95:0.05 CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH を用いるクロマトグラフィーに付して、生成物 (330 mg、55%) を黄色の油状物として得た。MS m/z 296 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

10

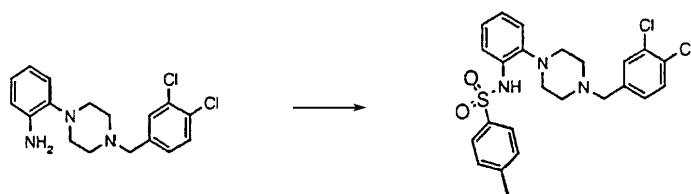
【0194】

例 3: N-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-ピペラジン-1-イル]-フェニル}-4-メチルベンゼンスルホンアミドの調製

20

【0195】

【化 3 5】



【0196】

2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-ピペラジン-1-イル]-フェニルアミン (45 mg) を、ジクロロメタン中のトリエチルアミンの溶液 (3 ml、トリエチルアミン中 0.29 M) に溶解した。この溶液を、p-トルエンスルホンクロリド (60 mg) を含有する試験管に加えた。周囲温度で数日間放置した後、反応物を、小さいシリカパッドに直接通し、ヘキサン中の 10% 酢酸エチル、次にヘキサン中の 50% 酢酸エチルで溶離した。溶媒を除去すると、生成物 57.5 mg が残留した。MS m/z 489 (M)⁺。

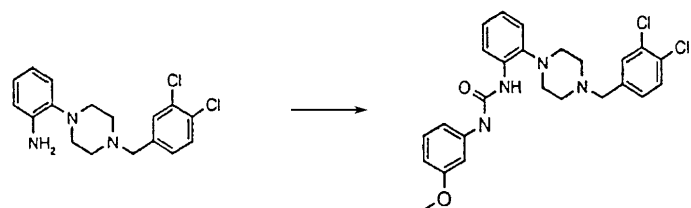
30

【0197】

例 4: 1-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-ピペラジン-1-イル]-フェニル}-3-(3-メトキシフェニル)-ウレアの調製

【0198】

【化 3 6】



40

【0199】

2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-ピペラジン-1-イル]-フェニルアミン (45 mg) を、ジクロロメタン (3 ml、トリエチルアミン中 0.29 M) 中のトリエチルアミンの溶液に溶解した。この溶液を、3-メトキシフェニルイソシアナート (45 mg)

50

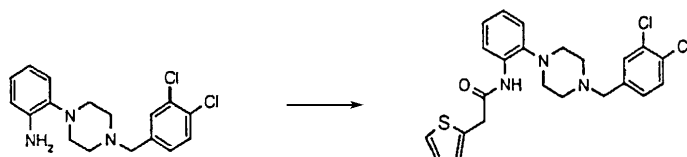
を含有する試験管に加えた。周囲温度で数日間放置した後、反応物を、小さいシリカパッドに直接通し、ヘキサン中の10%酢酸エチル、次にヘキサン中の50%酢酸エチルで溶離した。溶媒を除去すると、生成物26.2mgが残留し、それを経てシリカゲルクロマトグラフィーにより再精製して、生成物9.4mgを得た。MS m/z 484 (M)⁺。

【0200】

例5：N-〔2-〔4-（3,4-ジクロロベンジル）-ピペラジン-1-イル〕-フェニル〕-2-チオフエン-2-イル-アセトアミドの調製

【0201】

【化37】



10

【0202】

2-〔4-（3,4-ジクロロベンジル）-ピペラジン-1-イル〕-フェニルアミン（45mg）を、ジクロロメタン中のトリエチルアミンの溶液（3ml、トリエチルアミン中0.29M）に溶解した。この溶液を、2-チオフエンアセチルクロリド（50mg）を含有する試験管に加えた。周囲温度で数日間放置した後、反応物を、小さいシリカパッドに直接通し、ヘキサン中の10%酢酸エチル、次にヘキサン中の50%酢酸エチルで溶離した。溶媒を除去すると、生成物48.6mgが残留した。MS m/z 459 (M)⁺。

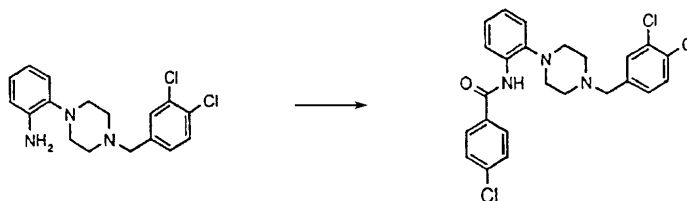
20

【0203】

例6：4-クロロ-N-〔2-〔4-（3,4-ジクロロベンジル）-ピペラジン-1-イル〕-フェニル〕-4-メチル-ベンズアミドの調製

【0204】

【化38】



30

【0205】

2-〔4-（3,4-ジクロロベンジル）-ピペラジン-1-イル〕-フェニルアミン（45mg）を、ジクロロメタン中のトリエチルアミンの溶液（3ml、トリエチルアミン中0.29M）に溶解した。この溶液を、4-クロロベンゾイルクロリド（60mg）を含有する試験管に加えた。周囲温度で数日間放置した後、反応物を、小さいシリカパッドに直接通し、ヘキサン中の10%酢酸エチル、次にヘキサン中の50%酢酸エチルで溶離した。溶媒を除去すると、生成物49.6mgが残留し、それを経てシリカゲルクロマトグラフィーにより再精製して、生成物11.4mgを得た。MS m/z 473 (M)⁺。

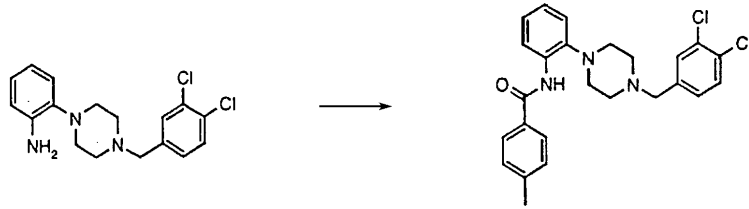
40

【0206】

例7：N-〔2-〔4-（3,4-ジクロロベンジル）-ピペラジン-1-イル〕-フェニル〕-4-メチル-ベンズアミドの調製

【0207】

【化 3 9】



【0208】

2-〔4-(3,4-ジクロロベンジル)ーピペラジンー1-イル〕ーフェニルアミン (45 mg) を、ジクロロメタン中のトリエチルアミンの溶液 (3 ml、トリエチルアミン中 0.29 M) に溶解した。この溶液を、4-メチルベンゾイルクロリド (55 mg) を含有する試験管に加えた。周囲温度で数日間放置した後、反応物を、小さいシリカパッドに直接通し、ヘキサン中の10%酢酸エチル、次にヘキサン中の50%酢酸エチルで溶離した。溶媒を除去すると、生成物10.7 mgが残留した。MS m/z 453 (M)⁺。

【0209】

実施例8：処方例

下記は、式 (I) の化合物を含有する医薬製剤の代表例である。

錠剤製剤

下記の成分を十分に混合し、シングルスコア錠に圧縮した。

【0210】

【表 3】

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

【0211】

カプセル製剤

下記の成分を十分に混合し、ハードシェルゼラチンカプセルに充填した。

【0212】

10

20

30

40

【表 4】

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

10

【0213】

懸濁液製剤

下記の成分を混合して、経口投与用の懸濁剤を形成した。

【0214】

【表 5】

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
メチルパラベン	0.15 g
プロピルパラベン	0.05 g
グラニュー糖	25.5 g
ソルビット(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	100 ml になる十分量

20

30

【0215】

注射用製剤

下記の成分を混合して、注射用製剤を形成した。

【0216】

40

【表 6】

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
HCl (1N) 又は NaOH (1N)	適切な pH になる十分量
水 (蒸留、滅菌)	20 ml になる十分量

10

【0217】

リポソーム製剤

下記の成分を混合して、リポソーム製剤を形成した。

【0218】

【表 7】

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

20

【0219】

試料をフリーズドライし、一夜凍結乾燥させた。試料を 0.9% 生理食塩水 1 ml で再構成した。リポソームサイズは音波処理によって縮小することができる。

30

【0220】

例 9: CCR-3 受容体結合アッセイインビトロ

本発明の化合物の CCR-3 拮抗活性を、CCR-3 L1.2 トランスフェクタント細胞に対する ^{125}I エオタキシンの結合を阻害するその能力によって測定した (Ponath, P. D. et al., J. Exp. Med., Vol. 183, 2437-2448 (1996) を参照)。

【0221】

アッセイは、Costar 96 穴ポリプロピレン丸底プレートで実施した。試験化合物を DMSO に溶解したのち、最終 DMSO 濃度が 2% になるように結合緩衝液 (50 mM HEPES、1 mM CaCl_2 、5 mM MgCl_2 、0.5% ウシ血清アルブミン (BSA)、0.02% アジ化ナトリウム、pH 7.4) で希釈した。試験溶液又は緩衝液のみと DMSO (対照試料) 25 μl を各穴に加えたのち、結合緩衝液 25 μl 中 ^{125}I -エオタキシン (100 pmol) (NEX314, New England Nuclear、米マサチューセッツ州 Boston) 25 μl 及びトランスフェクトした CCR-3 L1.2 細胞 1.5×10^5 個を添加した。最終反応量は 75 μl であった。

40

【0222】

反応混合物を室温で 1 時間インキュベートしたのち、反応混合物をポリエチレンイミン処理した Packard Unifilter GF/C フィルタプレート (Packard、米イリノイ州 Chigago) に通してろ過することにより、反応を終了させた。フィルタを、10 mM HEPES 及び 0.5 M 塩化ナトリウムを含有する氷冷洗浄緩衝液 (pH 7.2) で 4 回洗浄し、65°C で約 10 分間乾燥させた。Microscint-20 (登録商標) シンチレーション液 (Packard) 2

50

5 μ l/穴を加え、Packard TopCount（登録商標）を使用することにより、フィルタに保持された放射能を測定した。

【0223】

本発明の化合物はこのアッセイでは活性であった。表に示した幾つかの化合物の代表的な値を下記に示す

【0224】

【表8】

化合物番号	IC50 (μ M)
1	200
2	36
3	12.75
7	0.1099

10

【0225】

例10：CCR-3L1、2トランスフェクタント細胞のエオタキシン媒介化学走性の阻害ーインビトロアッセイ

20

本発明の化合物のCCR-3拮抗活性は、Ponath, P. D. et al., J. Clin. Invest. 97: 604-612 (1996)に記載されている方法をわずかに変形して使用して、CCR-3L1、2トランスフェクタント細胞のエオタキシン媒介化学走性の阻害を計測することによって測定することができる。アッセイは、24穴化学走性プレート（Costar社、米マサチューセッツ州Cambridge）で実施した。CCR-3L1、2トランスフェクタント細胞を、RPMI 1640、10% Hyclone（登録商標）ウシ胎児血清、55 mM 2-メルカプトエタノール及びGeneticin 418（0.8 mg/ml）を含有する培地中で増殖させた。アッセイの18～24時間前に、トランスフェクトした細胞を、5 mM/1 $\times$ 10⁶個/mlの最終濃度でn-酪酸で処理し、単離し、RPMI 1640及びMedium 199（M199）同等部を0.5%ウシ血清アルブミンとともに含有するアッセイ培地中に1 $\times$ 10⁷個/mlで再懸濁させた。

30

【0226】

リン酸緩衝生理食塩水中に1 mg/mlで懸濁させたヒトエオタキシンを最終濃度100 nmでボトムチャンバに加えた。孔径3ミクロンのTranswell培養インサート（Costar社、米マサチューセッツ州Cambridge）を各穴に挿入し、L1、2細胞（1 $\times$ 10⁶）を最終量100 μ lでトップチャンバに加えた。DMSO中の試験化合物を、最終DMSO量が0.5%になるよう、トップ及びボトムの両チャンバに加えた。2組の対照に照らしてアッセイを実施した。正の対照は、トップチャンバ中に試験化合物なしで細胞を含有し、下チャンバ中にエオタキシンのみを含有するものであった。負の対照は、トップチャンバ中に試験化合物なしで細胞を含有し、下チャンバ中にエオタキシン又は試験化合物のいずれをも含有しないものであった。プレートを37℃でインキュベートした。4時間後、インサートをチャンバから取り出し、下チャンバから細胞懸濁液500 μ lを1.2 ml Cluster管（Costar）にピペットで移し、FACS上で30秒間計数することにより、ボトムチャンバに移動した細胞を計数した。

40

【0227】

例11：ヒト好酸球のエオタキシン媒介化学走性の阻害ーインビトロアッセイ

本発明の化合物がヒト好酸球のエオタキシン媒介化学走性を阻害する能力は、Carr, M. W. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91:3652-3656 (1994)に記載されている手順をわずかに変形して使用して評価することができる。実験は、24穴化学走性プレート（Costar社、米マサチューセッツ州Cambridge）を使用して実施した。PCT出願公開番号

50

WO 96 / 2 2 3 7 1 に記載されている手順を使用して、血液から好酸球を単離した。使用した内皮細胞は、European Collection of Animal Cell Cultures (英国Porton Down、Salisbury) から得た内皮細胞系 E C V 3 0 4 であった。内皮細胞を直径 6 . 5 mm の Biocoat (登録商標) 上で培養した。孔径 3 . 0 μ m の Transwell 組織培養インサート (Costar社、米マサチューセッツ州Cambridge)。E C V 304細胞の培地は、M 1 9 9、1 0 % ウシ胎児血清、L - グルタミン及び抗生物質からなるものであった。アッセイ培地は、R P M I 1 6 4 0 及び M 1 9 9 同等部からなり、B S A を 0 . 5 % 含むものであった。アッセイの 2 4 時間前に、E C V 3 0 4 細胞 2×10^5 個を 2 4 穴化学走性プレートの各インサート上で平板培養し、3 7 °C でインキュベートした。アッセイ培地中で希釈したエオタキシン 2 0 nM をボトムチャンバに加えた。ボトムチャンバ中の最終量は 6 0 0 μ l であった。内皮細胞で被覆した組織培養インサートを各穴に挿入した。アッセイ緩衝液 1 0 0 μ l 中に懸濁させた好酸球 10^6 個をトップチャンバに加えた。D M S O 中に溶解した試験化合物を、各穴の最終 D M S O 量が 0 . 5 % になるよう、トップ及びボトムの両チャンバに加えた。2 組の対照に照らしてアッセイを実施した。正の対照は、トップチャンバ中に細胞を含有し、下チャンバ中にエオタキシンを含有するものであった。負の対照は、トップチャンバ中に細胞を含有し、下チャンバ中にアッセイ緩衝液のみを含有するものであった。プレートを、5 % C O₂ / 9 5 % 空気中 3 7 °C で 1 ~ 1 . 5 時間インキュベートした。

【0 2 2 8】

フローサイトメトリーを使用して、ボトムチャンバに移動した細胞を計数した。下チャンバから細胞懸濁液 5 0 0 μ l を管に入れ、3 0 秒の設定期間、イベントを取得することによって相対細胞計数値を得た。

【0 2 2 9】

例 1 2 : C C R - 3 拮抗物質による卵白アルブミン感作 Balb/c マウスの肺への好酸球流入の阻害 - インビボアッセイ

本発明の化合物が肺への白血球浸潤を阻害する能力は、エアゾールによる抗原投与のち卵白アルブミン (O A) 感作 Balb/c マウスの細気管支肺胞 (B A L) 液への好酸球集積の阻害を計測することによって測定することができる。簡潔に言うと、1 日目及び 1 4 日目に、体重 2 0 ~ 2 5 g のオス Balb/c マウスを O A (0 . 2 ml 水酸化アルミニウム溶液中 1 0 μ g) で腹腔内に投与して感作させた。1 週間後、マウスを 1 0 グループに分割した。試験化合物又はビヒクルのみ (対照グループ) 又は抗エオタキシン抗体 (正の対照グループ) を腹腔内投与、皮下投与又は経口投与した。1 時間後、マウスを Plexiglass ボックスに入れ、PARISTAR (商標) 噴霧器 (PARI、米バージニア州Richmond) によって発生させた O A エアゾールに 2 0 分間暴露した。感作又は抗原投与を受けていないマウスを負の対照として含めた。2 4 又は 7 2 時間後、マウスを麻酔処理し (ウレタン、約 1 g / kg、腹腔内)、気道カニューレ (P E 6 0 管) を挿入し、肺を P B S 0 . 3 ml で 4 回洗浄した。B A L 液をプラスチック管に移し、氷上に維持した。B A L 液の 2 0 μ l アリコート中の総白血球をコールター計数器 (商標) (Coulter、米フロリダ州Miami) によって測定した。変性ライト染色液 (DiffQuick、商標) で染色しておいた Cytospin (商標) 標本に対し、光学顕微鏡により、標準形態学的規準を使用して白血球分画を実施した。

【0 2 3 0】

明瞭かつ理解しやすいものにするため、前記発明を実例としていくらか詳細に記載した。請求の範囲の範囲内で変更及び変形を実施しうることが当業者には自明であろう。したがって、上記記載は、例を示すことを意図し、限定を加えることを意図しないということが理解されよう。したがって、本発明の範囲は、上記記載を参照して決定されるのではなく、請求の範囲及びその等価物の全範囲を参照することによって決定されるべきである。

【0 2 3 1】

本出願で引用するすべての特許、特許出願及び公開特許を、全体として、個々の特許、特許出願及び公開特許それぞれが個別に示された場合と同じ程度にすべての目的に関して

引用例として本明細書に取り込む。

【手続補正書】

【提出日】平成16年7月27日(2004.7.27)

【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

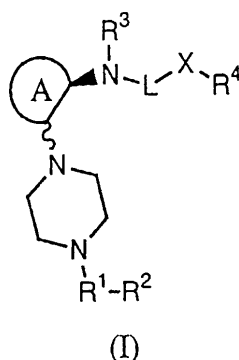
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化1】



(式中、

R^1 は、($C_1 \sim C_2$)アルキレンであり、

R^2 は、場合によっては置換されているフェニルであり、

R^3 は、水素、 C_{1-6} アルキル、アシル、アリール又はアリール C_{1-6} アルキルであり、

環Aは、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクリル又は場合によっては置換されているフェニルであり、

Lは、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)N(R_a)-$ 、 $-C(=S)N(R_a)-$ 、 $SO_2N(R_a)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=S)O-$ 、 $-S(=O)_2O-$ であり(ここで、 R_a は、水素、 C_{1-6} アルキル、アシル、アリール、アリール C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 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る)

Xは、存在しないか、 $-(CR'R'')O-$ 、 $-(CR'R'')S-$ 、 $-(CR'R'')NR_b-$ 又は C_{1-6} アルキレンであり(ここで、 R' 及び R'' は、独立して、水素又は C_{1-6} アルキルであり、 R_b は、水素又は C_{1-6} アルキルである)、

R^4 は、アリール又はヘテロアリールであり、

ただし、式(I)の化合物は、1-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル}-3-(3-メトキシフェニル)ウレアではなく、そして

環Aが、フェニル又はシクロヘキシルである場合、 R^2 は、置換フェニルである)の化合物、そのプロドラッグ、個々の異性体、異性体のラセミ及び非ラセミ混合物ならびに薬学的に許容しうる塩

(ただし、

「場合によっては置換されているフェニル」とは、 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、 $-SO_2NR'R''$ (ここで、 R' 及び R'' は、独立して、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、メチレンジオキシ及びエチレンジオキシからなる群より選択される 1 個以上の置換基によって場合によっては置換されているフェニル基をいい、

「アシル」とは、基 $-C(O)R$ (ここで、 R は、水素、 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、フェニル又はフェニル C_{1-6} アルキルである) をいい、

「アシル C_{1-6} アルキル」とは、基 $-C_{1-6}$ アルキレン $-C(O)R$ (ここで、 R は、水素、 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、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_{1-6} アルコキシ、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) をいい、

「アリール」とは、 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、 $-SO_2N'R''$ (ここで、 R' 及び R'' は、独立して、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、メチレンジオキシ及びエチレンジオキシからなる群より選択される 1 個以上の置換基によって場合によっては置換されている、環原子 6 ~ 10 個の単環式又は二環式の芳香族炭化水素基をいい、

「アシル」とは、基 $-C(O)R$ (ここで、 R は、水素、 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、フェニル又はフェニル C_{1-6} アルキルである) をいい、

「ヘテロシクリル」とは、1 又は 2 個の環原子が、 NR^x {ここで、各 R^x は、独立して、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 $S(O)_n$ (ここで、 n は、0 ~ 2 の整数である) から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子が C である、環原子 3 ~ 8 個の飽和又は不飽和の非芳香族環式基をいい、ヘテロシクリル環は、場合によっては、 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、 $-(X)_n-C(O)R$ (ここで、 X は、 O 又は NR' 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っては置換されているフェニルであり、 R' は、水素又は C_{1-6} アルキルである)、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-C(O)R$ (ここで、 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っては置換されているフェニルである) 又は $-S(O)_nR^d$ (n は、0 ~ 2 の整数であり、 R^d は、水素 (ただし n が 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) から選択される 1、2 又は 3 個の置換基によって独立して置換されているもよく、

「ヘテロアリール」とは、 N 、 O 又は S から選択される 1、2 又は 3 個の環ヘテロ原子を含有し、残りの環原子が C である少なくとも 1 個の芳香環を有する、環原子 5 ~ 12 個の単環式又は二環式の基をいい、ヘテロアリール基の結合点が芳香環上にあると理解され、ヘテロアリール環は、場合によっては、 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、 $-SO_2NR'R''$ (ここで、 R' 及び R'' は、独立して、水素又は

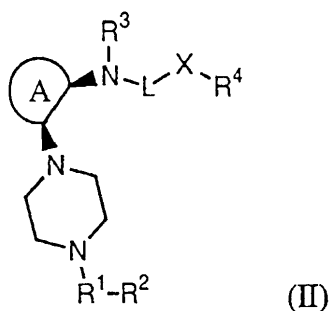
C₁₋₆アルキルである)、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコシカルボニル、カルバモイル、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、メルカプト、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ及び場合によっては置換されているフェニルから選択される1個以上の置換基によって独立して置換されており、

「ヘテロアルキル」とは、1、2又は3個の水素原子が、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 及び $-S(O)_nR^d$ （ここで、nは、0～2の整数である）からなる群より独立して選択される置換基によって置換されているC₁₋₆アルキル基をいい、ヘテロアルキル基の結合点が炭素原子を介すると理解される（ここで、R^aは、水素、アシル、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル又はC₃₋₇シクロアルキルC₁₋₆アルキルであり、R^b及びR^cは、互いに独立して、水素、アシル、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル又はC₃₋₇シクロアルキルC₁₋₆アルキルであり、nが0である場合、R^dは、水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル又はC₃₋₇シクロアルキルC₁₋₆アルキルであり、nが1又は2である場合、R^dは、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルキルC₁₋₆アルキル、アミノ、アシルアミノ、モノC₁₋₆アルキルアミノ及びジC₁₋₆アルキルアミノである））。

【請求項2】

式(II)：

【化2】

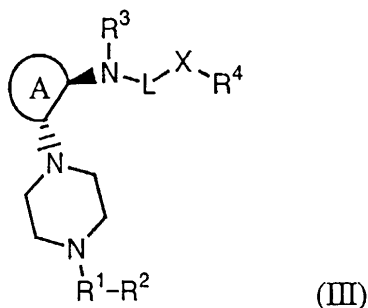


(式中、R¹～R⁴、A、L及びXは、請求項1で定義したとおりである)の化合物である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

式(III)

【化3】



(式中、R¹～R⁴、A、L及びXは、請求項1で定義したとおりである)の化合物である、請求項1記載の化合物。

【請求項4】

R¹が、メチレンである、請求項1～3のいずれか1項記載の化合物。

【請求項5】

R²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1～4のいずれか1項記載の化合物。

【請求項6】

R^3 が、水素である、請求項1～5のいずれか1項記載の化合物。

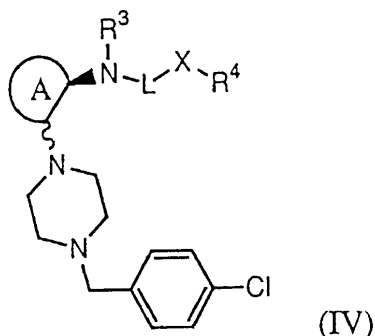
【請求項7】

Lが、 $-C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)N(R_a)-$ 、 $-C(=S)N(R_a)-$ 又は $-C(=O)O-$ である、請求項1～6のいずれか1項記載の化合物。

【請求項8】

式(IV)：

【化4】



(式中、 R^3 、 R^4 、A、L及びXは、請求項1で定義したとおりである)の化合物である、請求項1記載の化合物。

【請求項9】

Xが存在しないか、メチレン、1,2-エタンジイル、1,3-プロパンジイル又は1,4-ブタンジイルである、請求項7記載の化合物。

【請求項10】

R^4 が、3,4-ジクロロフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、4-メタンスルホニルフェニル、3-メタンスルホニルフェニル、4-メトキシナフタレン-2-イル、5-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリミジン-2-イル、フェニル、3-フルオロフェニル、4-エチルフェニル、3-メトキシフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-メチルフェニル、4-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル、4-カルバモイルフェニル、3-カルバモイルフェニル、4-アセチルフェニル、4-ニトロフェニル、2-メチルフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、4-ブromoフェニル、4-クロロ-3-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル、2-ニトロ-4-トリフルオロメチルフェニル、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、3-メチルフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-bromoフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、4-エトキシフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、4-メトキシフェニル、3-ニトロフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、4-ヨードフェニル、4-イソプロピルフェニル、3-メトキシカルボニルフェニル、3-アセチルフェニル、2-メチルフェニル、インドール-2-イル、5-メトキシインドール-2-イル、5-クロロインドール-2-イル、2-メトキシカルボニルフェニル、3,5-ジクロロフェニル、1-ナフチル、3-クロロ-2-メチルフェニル、2,5-ジメチルフェニル、2-チエニル、3-エトキシフェニル、3-イソキノリル、2-メチルキノリン-6-イル、3-メチルアミノフェニル、3-キノリル、2-キノリル、5-ヒドロキシナフタレン-2-イル、8-ヒドロキシキノリン-2-イル、5,7-ジメチル-[1,8]ナフチリジン-2-イル、6-キノリル、3-(アセチルアミノ)フェニル又は2,3,4-トリメトキシフェニルである、請求項9記載の化合物。

【請求項11】

R^4 が、3,4,5-トリメトキシフェニル、4-アセチルフェニル、3-カルバモイ

ルフェニル、4-カルバモイルフェニル、3-メタンスルホニルフェニル又は4-メタン
スルホニルフェニルである、請求項10記載の化合物。

【請求項12】

N- { 2- [4- (3, 4-ジクロロ-ベンジル) -ピペラジン-1-イル] -フェニ
ル } - 2-チオフェン-2-イル-アセトアミド；

N- { 2- [4- (3, 4-ジクロロ-ベンジル) -ピペラジン-1-イル] -フェニ
ル } - 3, 4-ジフルオロ-ベンズアミド；

N- { 2- [4- (3, 4-ジクロロ-ベンジル) -ピペラジン-1-イル] -シクロ
ヘキシル } - 4-メチル-ベンズアミド；

1- { 2- [4- (3, 4-ジクロロ-ベンジル) -ピペラジン-1-イル] -フェニ
ル } - 3- (3-メトキシ-フェニル) -ウレア；

4-クロロ-N- { 2- [4- (3, 4-ジクロロ-ベンジル) -ピペラジン-1-イ
ル] -フェニル } -ベンズアミド；

N- { 2- [4- (3, 4-ジクロロ-ベンジル) -ピペラジン-1-イル] -フェニ
ル } - 4-メチル-ベンゼンスルホンアミド；

1- { 4- [4- (4-クロロ-ベンジル) -ピペラジン-1-イル] -テトラヒドロ
フラン-3-イル } - 3- (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル) -ウレア；

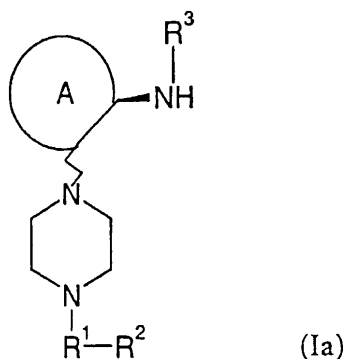
N- { 2- [4- (3, 4-ジクロロ-ベンジル) -ピペラジン-1-イル] -フェニ
ル } - 4-メチル-ベンズアミド；又は

それらの塩である、請求項1記載の化合物。

【請求項13】

Lが-C(=O)NR_aであり、Xが存在せず、R_aがHである、請求項1記載の式(I)の化合物の調製方法であって、式(Ia)：

【化5】

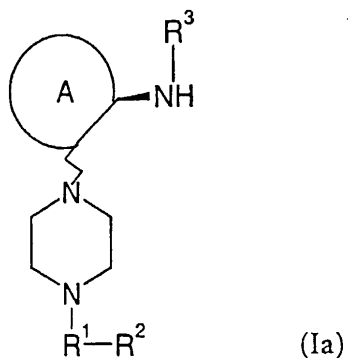


の化合物を、式(XI)：R⁴-N=C=Oのイソシアナートと反応させることを含む方法
。

【請求項14】

Lが-C(=O)-であり、Xが存在しない、請求項1記載の式(I)の化合物の調製
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 15】

請求項 1～12 のいずれか 1 項記載の化合物、又はその塩の治療有効量と賦形剤を含む組成物。

【請求項 16】

治療上活性な物質として使用するための、請求項 1～12 のいずれか 1 項記載の化合物、又はその塩。

【請求項 17】

CCR-3 受容体拮抗物質により処置されうる疾患の処置のための、請求項 1～12 のいずれか 1 項記載の化合物の 1 個以上を含む医薬の製造のための、請求項 1～12 のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩の使用。

【請求項 18】

前記疾患が喘息である、請求項 17 記載の使用。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 02/13217

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/496 A61K31/495 A61P11/06 C07D333/22 C07D295/02 C07D307/22		
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) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, 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	EP 0 903 349 A (HOFFMANN LA ROCHE) 24 March 1999 (1999-03-24) cited in the application claims 1,72; example 2	1-18
A	WO 99 65874 A (NAITO AKIRA ;NAITO KENJI (JP); OHTAKE YASUHIRO (JP); KAWANO KATSUH) 23 December 1999 (1999-12-23) compound (21) in which R16 is benzyl page 19, line 20	1-18
A	EP 1 029 851 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL) 23 August 2000 (2000-08-23) claim 1	1-18
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ 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 ** 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 24 February 2003		Date of mailing of the international search report 07. 03. 03
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 Johnson, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 02/13217

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(part), 19
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:

see additional sheet

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 Application No. PCT/EP 02 13217

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1(part),19

Present claim 1 relates to a compound defined by reference to a desirable characteristic or property, namely prodrugs. The claims cover all compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compound by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds as defined on p. 14, l. 8-10.

Present claim 19 is either unclear or redundant (Article 6 PCT). Either its scope goes beyond that of the preceding claims, in which case it is not clear exactly what is claimed. Alternatively it refers only to subject-matter already claimed in the preceding claims, in which case it is redundant.

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 Application No. PCT/EP 02 /3217

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-18 (part)

Compounds of Formula (I) in which A is a cycloalkyl or heterocyclyl ring, their processes of preparation, compositions and methods of use.

2. Claims: 1-18 (part)

Compounds of Formula (I) in which A is an optionally substituted phenyl ring, their processes of preparation, compositions and methods of use.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/13217

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0903349	A	24-03-1999	AU 744059 B2	14-02-2002
			AU 8080098 A	25-02-1999
			BR 9803179 A	28-03-2000
			CA 2245043 A1	18-02-1999
			CN 1211572 A	24-03-1999
			CZ 9802566 A3	17-03-1999
			DE 19837386 A1	25-02-1999
			EP 0903349 A2	24-03-1999
			ES 2154167 A1	16-03-2001
			FR 2767826 A1	05-03-1999
			GB 2330580 A	28-04-1999
			HR 980450 A1	30-06-1999
			HU 9801887 A2	28-06-1999
			IT MI981902 A1	18-02-2000
			JP 3014367 B2	28-02-2000
			JP 11147872 A	02-06-1999
			NO 983749 A	19-02-1999
			NZ 331319 A	27-03-2000
			PL 328049 A1	01-03-1999
			SG 70110 A1	25-01-2000
			TR 9801594 A2	22-03-1999
			US 6323223 B1	27-11-2001
			US 6339087 B1	15-01-2002
			ZA 9807448 A	22-01-1999
WO 9965874	A	23-12-1999	JP 2002179651 A	26-06-2002
			AU 4168899 A	05-01-2000
			WO 9965874 A1	23-12-1999
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
			US 2003018034 A1	23-01-2003

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 27/16	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 37/08	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 307/22	C 0 7 D 307/22	
C 0 7 D 333/24	C 0 7 D 333/24	

(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,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 カーティス, デニス・ジョン
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 0 4 3、マウンテン・ビュー、ビクトリー・アベニュー 4 5 9
- (72)発明者 シューグラン, エリック・ブライアン
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 0 4 3、マウンテン・ビュー、デル・アベニュー 4 4 2
- (72)発明者 スミス, デービッド・バーナード
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 4 0 3、サン・マテオ、ウェスト・4 0 ティーエイチ・アベニュー 2 1 8
- (72)発明者 ワン, ベイハン
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 5 0 5 1、サンタ・クララ、グラナダ・アベニュー 3 5 0
0、アパートメント 3 0 1

Fターム(参考) 4C023 EA02
4C037 DA09
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC50 GA02 GA04 GA07 MA01 MA04
NA14 ZA34 ZA59 ZA68 ZB13 ZC02