

(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2004-524345

(P2004-524345A)

(43) 公表日 平成16年8月12日(2004.8.12)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 401/12
A61K 31/4439
A61P 11/00
A61P 11/06
A61P 25/28

F I

C07D 401/12
A61K 31/4439
A61P 11/00
A61P 11/06
A61P 25/28

テーマコード (参考)

4C063
4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 70 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-574972 (P2002-574972)
(86) (22) 出願日 平成14年3月19日 (2002.3.19)
(85) 翻訳文提出日 平成15年9月24日 (2003.9.24)
(86) 国際出願番号 PCT/SE2002/000541
(87) 国際公開番号 W02002/076457
(87) 国際公開日 平成14年10月3日 (2002.10.3)
(31) 優先権主張番号 0101038-8
(32) 優先日 平成13年3月23日 (2001.3.23)
(33) 優先権主張国 スウェーデン (SE)

(71) 出願人 391008951
アストラゼネカ・アクチエボラーグ
ASTRAZENECA AKTIEBO
LAG
スウェーデン国エスエー-151 85セ
ーデルティエ
(74) 代理人 100062144
弁理士 青山 稔
(74) 代理人 100067035
弁理士 岩崎 光隆
(74) 代理人 100064610
弁理士 中嶋 正二
(74) 代理人 100072730
弁理士 小島 一晃

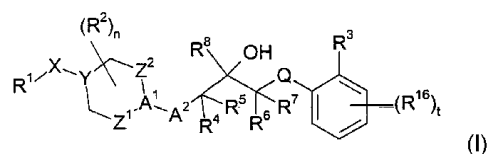
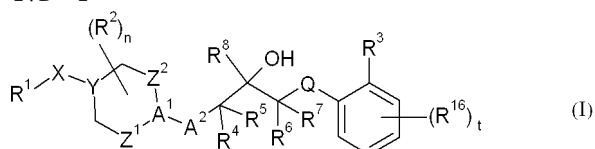
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 CCR受容体活性のモジュレーターとしての新規アミド、製法、および治療的使用

(57) 【要約】

本発明は、一般式(I)：

【化1】



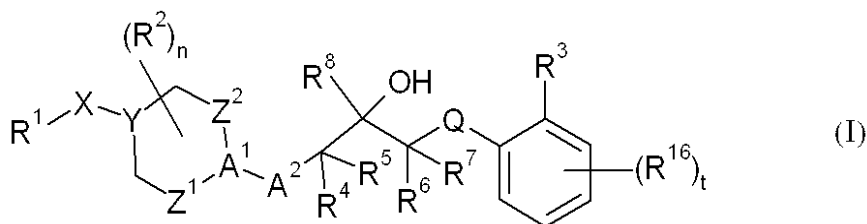
[式中、 R^1 、 X 、 Y 、 n 、 R^2 、 Z^1 、 Z^2 、 A^1 、 A^2 、 Q 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 t 、および R^{16} は、明細書中で定義した通りである]の化合物、その製造方法、それらを含む医薬組成物、および治療におけるそれらの使用を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) :

【化 1】



10

[式中、

R¹ は、窒素、酸素、および硫黄から選択される、少なくとも 1 つの環ヘテロ原子を含む飽和もしくは不飽和の 5 員環から 10 員環の複素環系を表し、該環系は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシル、ヒドロキシル、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ アルコキシカルボニル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ ハロアルコキシ、-NR⁹R¹⁰、C₃ - C₆ シクロアルキルアミノ、C₁ - C₆ アルキルチオ、C₁ - C₆ アルキルカルボニル、C₁ - C₆ アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、C₁ - C₆ アルキルスルホニル、および -C(O)NR¹¹R¹² から独立に選択される、1 個もしくはそれ以上の置換基によって、任意に置換されており；

20

X は、酸素原子もしくは硫黄原子、または CH₂、CH(CH₃)、OCH₂、CH₂O、CH₂NH、NH、またはカルボニルを表し；そして

Y は、窒素原子、または CH、または C(OH)を表し；

ただし、X が、酸素原子、硫黄原子、CH₂O、CH₂NH、または NH を表す場合、Y は CH を表し；

n は、0、1、または 2 であり；

R² は、それぞれ独立に、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシカルボニル、-CH₂OH、またはカルボキシルを表し；

Z¹ は、結合または (CH₂)_q {式中、q は 1 または 2 である} を表し；

30

Z² は、結合または CH₂ を表し；

ただし、Z¹ と Z² が同時に両方とも結合を表すことはなく；

Y が窒素原子を表す場合、A¹ は CH を表し、かつ A² は NH を表すか、または

A¹ は窒素原子を表し、かつ A² は CH₂ を表すか、または

A¹ は窒素原子を表し、かつ A² は結合を表し；

または

Y が CH または C(OH)を表す場合、A¹ は窒素原子を表し、かつ A² は結合を表し；

Q は、酸素原子、硫黄原子、CH₂、または NH を表し；

R³ は、-NHC(O)R¹³、または -C(O)NR¹⁴R¹⁵ を表し；

R⁴、R⁵、R⁶、および R⁷ は、それぞれ独立に、水素原子、または C₁ - C₆ アルキルを表すか、または

40

R⁴、R⁵、R⁶、および R⁷ は、それらが結合している 2 つの炭素原子を連結する C₁ - C₄ アルキレン鎖を表し、4 員環から 7 員環の飽和炭素環を形成するか、または R⁵、R⁶、および R⁷ は、それぞれ水素原子を表し、R⁴ および R⁸ は、それらが結合している炭素原子と共に 5 員環から 6 員環の飽和炭素環を形成し；

R⁸ は、水素原子、C₁ - C₆ アルキル、または上記で定義したように R⁴ と結合し；

R⁹ と R¹⁰ は、それぞれ独立に、水素原子、または C₁ - C₆ アルキルを表すか、または R⁹ と R¹⁰ は、それらが結合している窒素原子と共に 4 員環から 7 員環の飽和複素環を形成し；

R¹¹ と R¹² は、それぞれ独立に、水素原子、または C₁ - C₆ アルキルを表し；

50

$R^{1\ 3}$ は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アダマンチル、 $C_5 - C_6$ シクロアルケニル、フェニル、または 窒素、酸素、および硫黄から選択される、少なくとも 1 つの環ヘテロ原子を含む、飽和もしくは不飽和の 5 員環から 10 員環の複素環系を表し、それぞれの環は、ニトロ、ヒドロキシル、オキソ、ハロゲン、カルボキシル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、フェニル、および $-NH C(O) - R^{1\ 7}$ から独立に選択される、1 個もしくはそれ以上の置換基によって、任意に置換され；

$R^{1\ 4}$ と $R^{1\ 5}$ は、それぞれ独立に、

(i) 水素原子、

(ii) 窒素、酸素、および硫黄から選択される、少なくとも 1 つの環ヘテロ原子を任意に含む、5 員環から 6 員環の 飽和もしくは不飽和の環 {該環は、ハロゲン、メチル、およびトリフルオロメチルから選択される、少なくとも 1 個の置換基で任意に置換されている}、または

(iii) ハロゲン、トリフルオロメチル、カルボキシル、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、および任意に窒素、酸素、および硫黄から選択される、少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む、5 員環から 6 員環の 飽和もしくは不飽和の環 {該環は、ハロゲン、メチル、およびトリフルオロメチルから選択される、少なくとも 1 個の置換基で任意に置換されている} によって、任意に置換されている $C_1 - C_6$ アルキル

を表すか、または

$R^{1\ 4}$ と $R^{1\ 5}$ は、それらが結合している窒素原子と共に 4 員環から 7 員環の飽和複素環を表し；

t は、0、1、2、または 3 であり；

$R^{1\ 6}$ は、それぞれ独立に、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシル、ヒドロキシル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $-NR^{1\ 8} R^{1\ 9}$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド ($-SO_2 NH_2$)、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、 $-C(O)NR^{2\ 0} R^{2\ 1}$ 、 $-NR^{2\ 2} C(O)(NH)_v R^{2\ 3}$ 、フェニル、または任意にカルボキシルおよび $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニルから選択される、少なくとも 1 個の置換基によって任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルを表し；

$R^{1\ 7}$ は、 $C_1 - C_6$ アルキル、アミノ ($-NH_2$)、またはフェニルを表し；

$R^{1\ 8}$ と $R^{1\ 9}$ は、それぞれ独立に、水素原子、または $C_1 - C_6$ アルキルを表すか、または $R^{1\ 8}$ と $R^{1\ 9}$ は、それらが結合している窒素原子と共に 4 員環から 7 員環の飽和複素環を表し；

$R^{2\ 0}$ と $R^{2\ 1}$ は、それぞれ独立に、水素原子、または $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニルによって任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルを表し；

v は、0 または 1 であり；

$R^{2\ 2}$ は、水素原子または $C_1 - C_6$ アルキルを表し；そして

$R^{2\ 3}$ は、水素原子、またはカルボキシル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、および $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニルから選択される、少なくとも 1 個の置換基によって、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルを表す] の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

R^1 において、複素環系が 5 員環もしくは 6 員環である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

X が、酸素原子、 CH_2 、 OCH_2 、 CH_2O 、 NH 、またはカルボニルを表す、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

Y が窒素原子または CH を表す、請求項 1 から 3 の何れか 1 つに記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 5】

Q が酸素原子を表す、請求項 1 から 4 の何れか 1 つに記載の化合物。

【請求項 6】

R^3 が $-NH C(O) R^{13}$ を表し、そして R^{13} が、 $C_1 - C_6$ アルキル、フェニル、または窒素、酸素、および硫黄から選択される、少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む、飽和もしくは不飽和の 5 員環から 6 員環の複素環系を表し、それぞれの環は、ニトロ、ヒドロキシル、オキソ、ハロゲン、カルボキシル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、フェニル、および $-NH C(O) - R^{17}$ から独立に選択される、1 個、2 個、3 個、または 4 個の置換基によって、任意に置換されている、請求項 1 から 5 の何れか 1 つに記載の化合物。 10

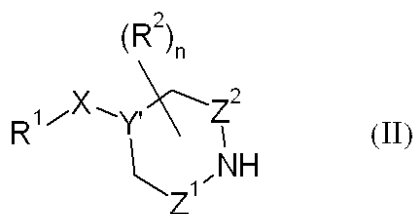
【請求項 7】

N - [2 - (3 - (3 - [(5 - クロロ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ)フェニル]ベンズアミド；または
 N - [2 - (3 - {3 - [(5 - クロロ - 2 - ピリジニル)オキシ]} - 1 - ピロリジニル} - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 6 - フルオロフェニル]アセトアミド；または
 N - [2 - (3 - (3 - [(5 - クロロ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - フェニル]アセトアミド；または
 N - [2 - [(2 S) - 3 - (3 - [(5 - クロロ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 4 - フルオロフェニル]アセトアミド；または 20
 N - [2 - [(2 R) - 3 - (3 - [(5 - クロロ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 4 - フルオロフェニル]アセトアミド；または
 N - [2 - (3 - (3 - [(5 - クロロ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - フェニル] - 3,5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボキシアミド；または
 N - [2 - (3 - (3 - [(6 - クロロ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ)フェニル]ベンズアミド；または
 N - [2 - [(2 S) - 3 - (3 - [(6 - クロロ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 4 - フルオロフェニル]アセトアミド；または
 N - [2 - (3 - (3 - [(5 - ブロモ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ)フェニル]ベンズアミド；または 30
 N - [2 - (3 - (3 - [(5 - ブロモ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 6 - フルオロフェニル]アセトアミド；または
 N - [2 - (3 - (3 - [(5 - ブロモ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ)フェニル]アセトアミド；または
 N - [2 - [(2 S) - 3 - (3 - [(5 - ブロモ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 4 - フルオロフェニル]アセトアミド；または
 N - [2 - [(2 R) - 3 - (3 - [(5 - ブロモ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 4 - フルオロフェニル]アセトアミド；または
 N - [2 - (3 - (3 - [(5 - ブロモ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - フェニル] - 3,5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボキシアミド；または 40
 N - [2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - {3 - [(4 - メチル - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル}プロポキシ)フェニル]ベンズアミド；または
 N - {4 - フルオロ - 2 - [(2 S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - {3 - [(4 - メチル - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル}プロピル)オキシ]フェニル}アセトアミドである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

(a) 一般式(II)：

【化 2】



[式中、Y'は、CHまたはC(OH)を表し；そして

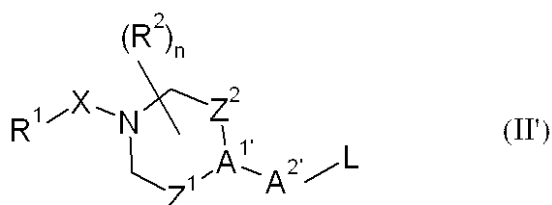
R¹、X、n、R²、Z¹、およびZ²は、式(I)で定義した通りである]の化合物、

10

または

一般式(II')：

【化 3】



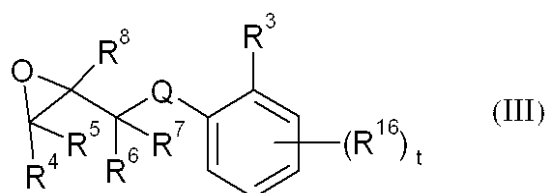
[式中、A^{1'}はCHを表し、かつA^{2'}はNHを表すか、またはA^{1'}は窒素原子を表し、かつA^{2'}はCH₂もしくは結合を表し；

20

Lは、水素原子、または活性化基を表し；そして

R¹、X、n、R²、Z¹、およびZ²は、式(I)で定義した通りである]の化合物の何れかを、一般式(III)：

【化 4】

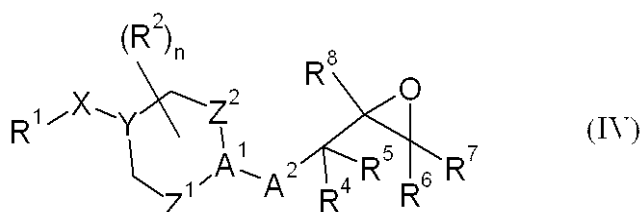


30

[式中、Q、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、t、およびR¹⁶は、式(I)で定義した通りである]の化合物と反応させる；または

(b)一般式(IV)：

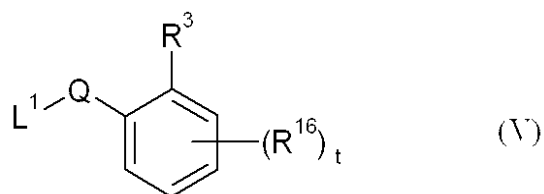
【化 5】



40

[式中、R¹、X、Y、n、R²、Z¹、Z²、A¹、A²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、およびR⁸は、式(I)で定義した通りである]の化合物を、一般式(V)：

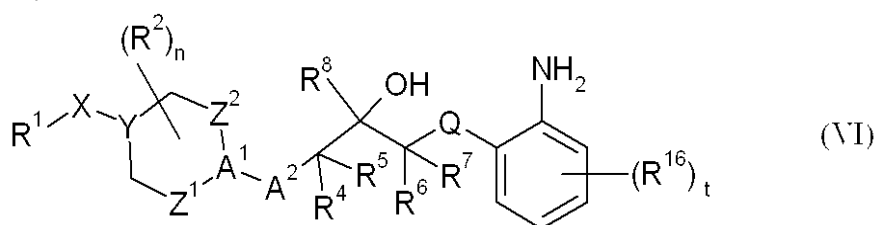
【化 6】



[式中、 L^1 は、水素原子、または活性化基を表し；そして
 Q 、 R^3 、 t 、および R^{16} は、式 (I) で定義した通りである] の化合物と反応させる；
 または

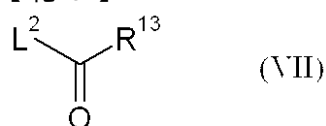
(c) R^3 が $-NHCO(R^{13})$ を表すとき、一般式 (VI)：

【化 7】



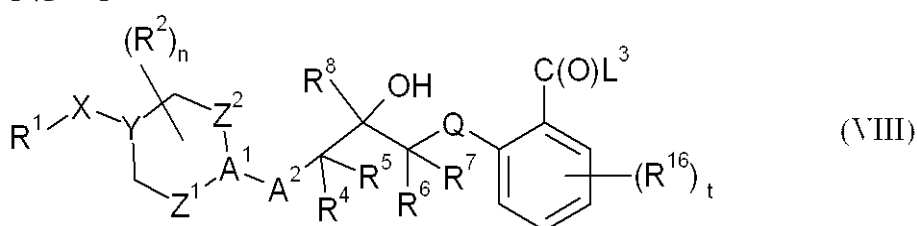
[式中、 R^1 、 X 、 Y 、 n 、 R^2 、 Z^1 、 Z^2 、 A^1 、 A^2 、 Q 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 t 、および R^{16} は、式 (I) で定義した通りである] の化合物を、一般式 (VII)：

【化 8】



[式中、 L^2 は脱離基を表し；そして
 R^{13} は、式 (I) で定義した通りである] の化合物と反応させるか；または
 (d) R^3 が $-CO(NR^{14})R^{15}$ を表すとき、一般式 (VIII)：

【化 9】



[式中、 L^3 は、脱離基を表し；そして
 R^1 、 X 、 Y 、 n 、 R^2 、 Z^1 、 Z^2 、 A^1 、 A^2 、 Q 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 t 、および R^{16} は、式 (I) で定義した通りである] の化合物を、一般式 (IX)：
 $NH(R^{14})R^{15}$ [式中、 R^{14} と R^{15} は、式 (I) で定義した通りである] の化合物と反応させ；

そして、所望により (a)、(b)、(c)、または (d) の後に、得られた式 (I) の化合物の薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を形成することを含む、請求項 1 で定義した通りの式 (I) 化合物の製造方法。

【請求項 9】

薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、または担体と組み合わせた、請求項 1 から 7 の何れか 1 つに記載の式 (I) の化合物 またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物。

【請求項 10】

10

30

40

50

請求項 1 から 7 の何れか 1 つに記載の式 (I) の化合物 またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、または担体と混合することを含む、請求項 9 に記載の医薬組成物の製造方法。

【請求項 1 1】

治療に使用するための、請求項 1 から 7 の何れか 1 つに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 2】

治療に使用するための医薬の製造における、請求項 1 から 7 の何れか 1 つに記載の式 (I) の化合物 またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項 1 3】

ケモカイン受容体活性の調節が有益である ヒトの疾患もしくは状態を処置するための医薬の製造における、請求項 1 から 7 の何れか 1 つに記載の式 (I) の化合物 または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

10

【請求項 1 4】

リウマチ性関節炎を処置するのに使用するための医薬の製造における、請求項 1 から 7 の何れか 1 つに記載の式 (I) の化合物 またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項 1 5】

慢性閉塞性肺疾患を処置するのに使用するための医薬の製造における、請求項 1 から 7 の何れか 1 つに記載の式 (I) の化合物 またはその薬学的に許容される塩 もしくは溶媒和物の使用。

20

【請求項 1 6】

喘息を処置するのに使用するための医薬の製造における、請求項 1 から 7 の何れか 1 つに記載の式 (I) の化合物 またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 7】

多発性硬化症を処置するのに使用するための医薬の製造における、請求項 1 から 7 の何れか 1 つに記載の式 (I) の化合物 またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項 1 8】

治療上効果的な量の請求項 1 から 7 の何れか 1 つに記載の式 (I) の化合物 またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、炎症性疾患を処置する必要がある患者に投与することを含む、炎症性疾患を処置する方法。

30

【請求項 1 9】

治療上効果的な量の請求項 1 から 7 の何れか 1 つに記載の式 (I) の化合物 またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、気道疾患を処置する必要がある患者に投与することを含む、気道疾患を処置する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、新規化合物、それらの製造方法、それらを含む医薬組成物、および治療におけるそれらの使用に関する。

40

【0002】

ケモカインは、喘息やアレルギー性疾患、および例えばリウマチ性関節炎やアテローム性硬化症のような自己免疫性病状を含む様々な疾患で、免疫応答や炎症応答において重要な役割を果たしている。これらの分泌性小分子は、保存された 4 つのシステインモチーフによって特徴付けられる 8 - 14 kDa のタンパク質の増大しつつあるスーパーファミリーである。ケモカインスーパーファミリーは、特徴的な構造モチーフ、Cys - X - Cys (C - X - C) ファミリーおよび Cys - Cys (C - C) ファミリーを示す 2 つの主要なグループに分類され得る。これらは、NH に隣接するシステイン残基のペアの間への 1 個のアミノ酸残基の挿入、および配列の相同性に基づいて識別される。

【0003】

50

C - X - C ケモカインは、インターロイキン - 8 (I L - 8)、および好中球活性化ペプチド 2 (N A P - 2) のような、幾つかの強力な化学誘引物質 およびアクチベーターを含む。

C - C ケモカインは、ヒトの単球の走化性タンパク 1 - 3 (M C P - 1、M C P - 2、および M C P - 3)、R A N T E S (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted)、エオタキシン、およびマクロファージ炎症性タンパク 1 および 1 (M I P - 1 および M I P - 1) のような、単球およびリンパ球の、しかし好中球のではない、強力な化学誘引物質を含む。

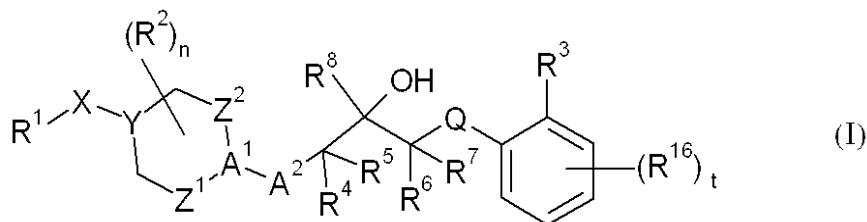
【 0 0 0 4 】

研究は、ケモカインの作用が、C C R 1、C C R 2、C C R 2 A、C C R 2 B、C C R 3、C C R 4、C C R 5、C C R 6、C C R 7、C C R 8、C C R 9、C C R 1 0、C X C R 1、C X C R 2、C X C R 3、および C X C R 4 と名付けられた G - タンパク結合受容体のサブファミリーによって媒介されることを示している。該受容体は、該受容体を調節する薬剤が、上記のような疾患の処置に有用であることから、薬物の開発において良い標的を表す。

【 0 0 0 5 】

本発明によって、一般式 (I) :

【 化 1 】



20

[式 中、

R^1 は、窒素、酸素、および硫黄から選択される、少なくとも 1 つの環ヘテロ原子を含む飽和もしくは不飽和の 5 員環から 10 員環の複素環系を表し、該環系は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $-NR^9R^{10}$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド ($-SO_2NH_2$)、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、および $-C(O)NR^{11}R^{12}$ から独立に選択される、1 個もしくはそれ以上の置換基によって、任意に置換されており；

X は、酸素原子もしくは硫黄原子、または CH_2 、 $CH(CH_3)$ 、 OCH_2 、 CH_2O 、 CH_2NH 、 NH 、またはカルボニルを表し；そして

Y は、窒素原子、または CH 、または $C(OH)$ を表し；

ただし、 X が、酸素原子、硫黄原子、 CH_2O 、 CH_2NH 、または NH を表す場合、 Y は CH を表し；

n は、0、1、または 2 であり；

R^2 は、それぞれ独立に、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、 $-CH_2OH$ 、またはカルボキシルを表し；

Z^1 は、結合または $(CH_2)_q$ { 式中、 q は 1 または 2 である } を表し；

Z^2 は、結合または CH_2 を表し；

ただし、 Z^1 と Z^2 が同時に両方とも結合を表すことはなく；

Y が窒素原子を表す場合、 A^1 は CH を表し、かつ A^2 は NH を表すか、または

A^1 は窒素原子を表し、かつ A^2 は CH_2 を表すか、または

A^1 は窒素原子を表し、かつ A^2 は結合を表し；

または

50

Y が CH または C(OH) を表す場合、 A^1 は窒素原子を表し、かつ A^2 は結合を表し；
 Q は、酸素原子、硫黄原子、 CH_2 、または NH を表し；
 R^3 は、 $-NHC(O)R^{13}$ 、または $-C(O)NR^{14}R^{15}$ を表し；
 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は、それぞれ独立に、水素原子、または $C_1 - C_6$ アルキルを表すか、または
 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は、それらが結合している 2 つの炭素原子を連結する $C_1 - C_4$ アルキレン鎖を表し、4 員環から 7 員環の飽和炭素環を形成するか、または
 R^5 、 R^6 、および R^7 は、それぞれ水素原子を表し、 R^4 および R^8 は、それらが結合している炭素原子と共に 5 員環から 6 員環の飽和炭素環を形成し；
 R^8 は、水素原子、 $C_1 - C_6$ アルキル、または上記で定義したように R^4 と結合し；
 R^9 と R^{10} は、それぞれ独立に、水素原子、または $C_1 - C_6$ アルキルを表すか、または
 R^9 と R^{10} は、それらが結合している窒素原子と共に 4 員環から 7 員環の飽和複素環を形成し；
 R^{11} と R^{12} は、それぞれ独立に、水素原子、または $C_1 - C_6$ アルキルを表し；
 R^{13} は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アダマンチル、 $C_5 - C_6$ シクロアルケニル、フェニル、または 窒素、酸素、および硫黄から選択される、少なくとも 1 つの環ヘテロ原子を含む、飽和もしくは不飽和の 5 員環から 10 員環の複素環系を表し、それぞれの環は、ニトロ、ヒドロキシル、オキソ、ハロゲン、カルボキシル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、フェニル、および $-NHC(O)-R^{17}$ から独立に選択される、1 個もしくはそれ以上の置換基によって、任意に置換され；
 R^{14} と R^{15} は、それぞれ独立に、
 (i) 水素原子、
 (ii) 窒素、酸素、および硫黄から選択される、少なくとも 1 つの環ヘテロ原子を任意に含む、5 員環から 6 員環の 飽和もしくは不飽和の環 {該環は、ハロゲン、メチル、およびトリフルオロメチルから選択される、少なくとも 1 個の置換基で任意に置換されている}、または
 (iii) ハロゲン、トリフルオロメチル、カルボキシル、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、および任意に窒素、酸素、および硫黄から選択される、少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む、5 員環から 6 員環の 飽和もしくは不飽和の環 {該環は、任意にハロゲン、メチル、およびトリフルオロメチルから選択される、少なくとも 1 個の置換基で置換されている} によって、任意に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルを表すか、または
 R^{14} と R^{15} は、それらが結合している窒素原子と共に 4 員環から 7 員環の飽和複素環を表し；
 t は、0、1、2、または 3 であり；
 R^{16} は、それぞれ独立に、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシル、ヒドロキシル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $-NR^{18}R^{19}$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド ($-SO_2NH_2$)、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-NR^{22}C(O)(NH)_vR^{23}$ 、フェニル、または任意にカルボキシルおよび $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニルから選択される、少なくとも 1 個の置換基によって、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルを表し；
 R^{17} は、 $C_1 - C_6$ アルキル、アミノ ($-NH_2$)、またはフェニルを表し；
 R^{18} と R^{19} は、それぞれ独立に、水素原子、または $C_1 - C_6$ アルキルを表すか、または
 R^{18} と R^{19} は、それらが結合している窒素原子と共に 4 員環から 7 員環の飽和複素環を表し；
 R^{20} と R^{21} は、それぞれ独立に、水素原子、または $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル

によって任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルを表し；

v は、0 または 1 であり；

$R^{2,2}$ は、水素原子または $C_1 - C_6$ アルキルを表し；そして

$R^{2,3}$ は、水素原子、またはカルボキシル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、および $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニルから選択される、少なくとも 1 個の置換基によって、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルを表す]の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0006】

本明細書の記載において、アルキルもしくはアルケニル置換基、または置換基中のアルキル部分は、直鎖であっても分枝であってもよい。ハロアルキルまたはハロアルコキシ置換基は、少なくとも 1 個のハロゲン原子、例えば 1 個、2 個、3 個もしくは 4 個のハロゲン原子を含む。 R^9 と R^{10} (または R^{14} と R^{15} 、または R^{18} と R^{19}) が、4 員環から 7 員環の飽和複素環を表す場合、存在する唯一のヘテロ原子は、 R^9 と R^{10} (または R^{14} と R^{15} 、または R^{18} と R^{19}) に結合した窒素原子であると解されるべきである。 R^1 と R^{13} のそれぞれの定義において、飽和もしくは不飽和の 5 員環から 10 員環の複素環系は、脂肪族性であっても芳香族性であってもよい。同様に、 R^{14} と R^{15} の定義において、任意に少なくとも 1 個の環ヘテロ原子を含む 5 員環から 6 員環の飽和もしくは不飽和の環は、脂肪族性であっても芳香族性であってもよい。

【0007】

R^1 は、窒素、酸素、および硫黄から選択される、少なくとも 1 個の環ヘテロ原子 (例えば 1 個、2 個、3 個、または 4 個の環ヘテロ原子) を含む、飽和もしくは不飽和の 5 員環から 10 員環の複素環系を表し、該環系は、ハロゲン (例えば塩素、フッ素、臭素、もしくはヨウ素)、シアノ、ニトロ、カルボキシル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$ アルキル、好ましくは $C_1 - C_4$ アルキル (例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、もしくは *n*-ヘキシル)、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル (シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、もしくはシクロヘキシル)、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、好ましくは $C_1 - C_4$ アルコキシ (例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、もしくは *n*-ブトキシ)、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、好ましくは $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル (例えばメトキシカルボニル、もしくはエトキシカルボニル)、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、好ましくは $C_1 - C_4$ ハロアルキル (例えばトリフルオロメチル)、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、好ましくは $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ (例えばトリフルオロメトキシ)、 $-NR^9R^{10}$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルアミノ (例えばシクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、もしくはシクロヘキシルアミノ)、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、好ましくは $C_1 - C_4$ アルキルチオ (例えばメチルチオ、もしくはエチルチオ)、 $C_1 - C_6$ アルキルカルボニル、好ましくは $C_1 - C_4$ アルキルカルボニル (例えばメチルカルボニル、エチルカルボニル、*n*-プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、*n*-ブチルカルボニル、*n*-ペンチルカルボニル、もしくは *n*-ヘキシルカルボニル)、 $C_1 - C_6$ アルキルカルボニルアミノ、好ましくは $C_1 - C_4$ アルキルカルボニルアミノ (例えばメチルカルボニルアミノ、もしくはエチルカルボニルアミノ)、スルホンアミド、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、好ましくは $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル (例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、*n*-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、*n*-ブチルスルホニル、*n*-ペンチルスルホニル、もしくは *n*-ヘキシルスルホニル)、または $-C(O)NR^{11}R^{12}$ から独立に選択される、1 個もしくはそれ以上の (例えば 1 個、2 個、3 個、または 4 個の) 置換基によって、任意に置換されている。

【0008】

飽和もしくは不飽和の 5 員環から 10 員環の複素環系は、単環式であっても多環式 (例えば二環式) であってもよく、そして窒素、酸素、および硫黄から独立に選択される、4 個以下の環ヘテロ原子を含む。用いられ得る環系の例は、ピロリジニル、ピペリジニル、ピラゾリル、チアゾリジニル、チエニル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、

10

20

30

40

50

フラニル、チアゾリル、インドリル、キノリニル、ベンズイミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、およびピリジニルを含む。

【0009】

本発明の具体的態様において、 R^1 は、少なくとも1個の環窒素原子を含む、不飽和の5員環から6員環のヘテロ環系を表し、該環系は、1個もしくはそれ以上のハロゲン原子によって、任意に置換されている。

【0010】

本発明の具体的態様において、 X は、酸素原子、 CH_2 、 OCH_2 、 CH_2O 、 NH 、またはカルボニルを表す。

別の本発明の具体的態様において、 Y は、窒素原子または CH を表す。

10

【0011】

$X - Y$ の望ましい組み合わせは、 $O - CH$ 、 $OCH_2 - CH$ 、 $NH - CH$ 、 $CH_2O - CH$ 、 $CH_2 - N$ 、 $C(O) - N$ 、および $CH_2 - CH$ を含む。

【0012】

Y 、 Z^1 、および Z^2 の望ましい組み合わせは、

【表1】

Y	Z^1	Z^2
CH	CH_2	結合
CH	結合	CH_2
CH	CH_2	CH_2
CH	$(CH_2)_2$	結合
N	CH_2	CH_2

20

を含む。

【0013】

R^2 は、それぞれ独立に、 $C_1 - C_6$ アルキル、好ましくは $C_1 - C_4$ アルキル(例えばメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、 n -ペンチル、もしくは n -ヘキシル)、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、好ましくは $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル(例えばメトキシカルボニル、もしくはエトキシカルボニル)、 $-CH_2OH$ 、またはカルボキシルを表す。本発明の具体的態様において、 n は1であり、かつ R^2 は、メチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 $-CH_2OH$ 、またはカルボキシルを表す。

30

【0014】

本発明の具体的態様において、 Q は酸素原子を表す。

R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は、それぞれ独立に、水素原子、または $C_1 - C_6$ アルキル、好ましくは $C_1 - C_4$ アルキル(例えばメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、 n -ペンチル、または n -ヘキシル)を表すか、または R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は、それらが結合している2つの炭素原子を連結する $C_1 - C_4$ アルキレン鎖を表し、4員環から7員環の飽和炭素環(例えばシクロペンチルもしくはシクロヘキシル)を形成するか、または R^5 、 R^6 、および R^7 は、それぞれ水素原子を表し、かつ R^4 と R^8 は、それらが結合している炭素原子と共に5員環から6員環の飽和炭素環(特にシクロペンチル)を表す。

40

【0015】

R^8 は、水素原子、 $C_1 - C_6$ アルキル、好ましくは $C_1 - C_4$ アルキル(例えばメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、 n -ペンチル、もしくは n -ヘキシル)を表すか、または R^4 と上記で定義したように結合している。

【0016】

R^9 と R^{10} は、それぞれ独立に、水素原子、または $C_1 - C_6$ アルキル、好ましくは C

50

$C_1 - C_4$ アルキル (例えばメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、 n -ペンチル、または n -ヘキシル)を表すか、または R^9 と R^{10} は、それらが結合している窒素原子と共に 4 員環から 7 員環の飽和複素環 (例えばピロリジニルまたはピペリジニル)を表す。

【0017】

R^{11} と R^{12} は、それぞれ独立に、水素原子、または $C_1 - C_6$ アルキル、好ましくは $C_1 - C_4$ アルキル (例えばメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、 n -ペンチル、または n -ヘキシル)を表す。

【0018】

R^{13} は、 $C_1 - C_6$ アルキル、好ましくは $C_1 - C_5$ アルキル (例えばメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、 n -ペンチル、または n -ヘキシル)、 $C_2 - C_6$ アルケニル、好ましくは $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル (シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル)、アダマンチル、 $C_5 - C_6$ シクロアルケニル、フェニル、または窒素、酸素、および硫黄から選択される、少なくとも 1 個の環ヘテロ原子 (例えば 1 個、2 個、3 個、または 4 個の環ヘテロ原子)を含む、飽和もしくは不飽和の 5 員環から 10 員環の複素環系を表し、それぞれ (すなわち列挙された基および環系)は、ニトロ、ヒドロキシル、オキソ、ハロゲン (例えばフッ素、塩素、臭素、またはヨウ素)、カルボキシル、 $C_1 - C_6$ アルキル、好ましくは $C_1 - C_4$ アルキル (例えばメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、 n -ペンチル、または n -ヘキシル)、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、好ましくは $C_1 - C_4$ アルコキシ (例えばメトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、または n -ブトキシ)、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、好ましくは $C_1 - C_4$ アルキルチオ (例えばメチルチオまたはエチルチオ)、 $C_1 - C_6$ アルキルカルボニル、好ましくは $C_1 - C_4$ アルキルカルボニル (例えばメチルカルボニル、エチルカルボニル、 n -プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、 n -ブチルカルボニル、 n -ペンチルカルボニル、または n -ヘキシルカルボニル)、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、好ましくは $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル (例えばメトキシカルボニル、またはエトキシカルボニル)、フェニル、および $-NH-C(O)-R^{17}$ から独立に選択される、1 個もしくはそれ以上 (例えば 1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個)の置換基によって、任意に置換されていてもよい。

【0019】

R^{13} において、飽和もしくは不飽和の 5 員環から 10 員環の複素環系は、単環式であっても、多環式 (例えば二環式)であってもよく、そして窒素、酸素、および硫黄から独立に選択される、4 個以下の環ヘテロ原子を含む。用いられ得る環系の例は、ピロリジニル、ピペリジニル、ピラゾリル、チアゾリジニル、チエニル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、フラニル、チアゾリル、インドリル、キノリニル、ベンゾイミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、およびピリジニルを含む。

【0020】

本発明の具体的態様において、 R^{13} は、 $C_1 - C_6$ アルキル、フェニル、または窒素、酸素、および硫黄から独立に選択される、少なくとも 1 個の環ヘテロ原子 (例えば 1 個もしくは 2 個の環ヘテロ原子)を含む、飽和もしくは不飽和の 5 員環から 6 員環の複素環系を表し、それぞれの環は、ニトロ、ヒドロキシル、オキソ、ハロゲン、カルボキシル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、フェニル、および $-NH-C(O)-R^{17}$ から独立に選択される、1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個の置換基によって、任意に置換されている。

【0021】

本発明の別の具体的態様において、 R^{13} は、 $C_1 - C_6$ アルキル、フェニル、または窒素および酸素から独立に選択される、少なくとも 1 個の環ヘテロ原子 (例えば 1 個もしくは 2 個の環ヘテロ原子)を含む、飽和もしくは不飽和の 5 員環から 6 員環の複素環系を

10

20

30

40

50

表し、それぞれの環は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルコキシから独立に選択される、1個もしくは2個の置換基によって、任意に置換されている。

【0022】

R^{14} と R^{15} は、それぞれ独立に、

(i) 水素原子；

(ii) 窒素、酸素、および硫黄から独立に選択される、少なくとも1個の環ヘテロ原子(例えば1個、2個、もしくは3個の環ヘテロ原子)を含む、5員環から6員環の飽和もしくは不飽和の環(環の例は、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル、およびフラニルを含む){該環は、ハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素、またはヨウ素)、メチル、およびトリフルオロメチルから独立に選択される、少なくとも1個の置換基(例えば1個、2個、もしくは3個の置換基)で、任意に置換されている}；または

(iii) ハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素、またはヨウ素)、トリフルオロメチル、カルボキシル、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、好ましくは $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、および 窒素、酸素、および硫黄から独立に選択される、少なくとも1個の環ヘテロ原子(例えば、1個、2個、もしくは3個の環ヘテロ原子)を任意に含む、5員環から6員環の、飽和もしくは不飽和の環(環の例は、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、チエニル、およびフラニルを含む){それぞれの環は、ハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素)、メチル、およびトリフルオロメチルから独立に選択される、少なくとも1個の置換基(例えば、1個、2個、もしくは3個の置換基)で任意に置換されている}から独立に選択される、少なくとも1個の置換基(例えば1個、2個、または3個の置換基)によって、任意に置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、好ましくは $C_1 - C_4$ アルキル(例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、または n -ヘキシル)

を表すか；または

R^{14} と R^{15} は、それらが結合している窒素原子と共に、4員環から7員環の飽和複素環(例えば ピロリジニル またはピペリジニル)を形成する。

【0023】

本発明の具体的態様において、 R^{14} と R^{15} は、それぞれ独立に、水素原子、または不飽和の $C_1 - C_6$ アルキルを表す。

【0024】

R^{16} は、それぞれ独立に、ハロゲン(例えば、塩素、フッ素、臭素、またはヨウ素)、シアノ、ニトロ、カルボキシル、ヒドロキシル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル(シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル)、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、好ましくは $C_1 - C_4$ アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、または n -ブトキシ)、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル、好ましくは $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル)、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、好ましくは $C_1 - C_4$ ハロアルキル(例えばトリフルオロメチル)、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、好ましくは $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ(例えばトリフルオロメトキシ)、 $-NR^{18}R^{19}$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルアミノ(例えばシクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、またはシクロヘキシルアミノ)、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、好ましくは $C_1 - C_4$ アルキルチオ(例えばメチルチオまたはエチルチオ)、 $C_1 - C_6$ アルキルカルボニル、好ましくは $C_1 - C_4$ アルキルカルボニル(例えばメチルカルボニル、エチルカルボニル、 n -プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、 n -ブチルカルボニル、 n -ペンチルカルボニル、または n -ヘキシルカルボニル)、 $C_1 - C_6$ アルキルカルボニルアミノ、好ましくは $C_1 - C_4$ アルキルカルボニルアミノ(例えばメチルカルボニルアミノまたはエチルカルボニルアミノ)、スルホンアミド、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、好ましくは $C_1 - C_4$ アルキルスルホニル(例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、 n -プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、 n -

ブチルスルホニル、*n*-ペンチルスルホニル、または *n*-ヘキシルスルホニル)、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-NR^{22}C(O)-(NH)_vR^{23}$ 、フェニル、またはカルボキシルおよび C_1-C_6 アルコキシカルボニル、好ましくは C_1-C_4 アルコキシカルボニル(例えばメトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル)から独立に選択される、少なくとも1個の置換基(例えば1個、2個、もしくは3個の置換基)によって、任意に置換されている C_1-C_6 アルキル、好ましくは C_1-C_4 アルキル(例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、または *n*-ヘキシル)を表す。

【0025】

本発明の具体的態様において、 R^{16} は、それぞれ独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 アルキルカルボニル、フェニル、または C_1-C_4 アルキルを表す。 10

【0026】

R^{17} は、 C_1-C_6 アルキル、好ましくは C_1-C_4 アルキル(例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、または *n*-ヘキシル)、アミノ、またはフェニルを表す。

【0027】

R^{18} と R^{19} は、それぞれ独立に、水素原子、または C_1-C_6 アルキル、好ましくは C_1-C_4 アルキル(例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、または *n*-ヘキシル)を表すか、または R^{18} と R^{19} は、それらが結合している窒素原子と共に、4員環から7員環の飽和複素環(例えばピロリジニルまたはピペリジニル)を形成する。 20

【0028】

R^{20} と R^{21} は、それぞれ独立に、水素原子、または C_1-C_6 アルコキシカルボニル、好ましくは C_1-C_4 アルコキシカルボニル置換基によって、任意に置換されている C_1-C_6 アルキル、好ましくは C_1-C_4 アルキル(例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、または *n*-ヘキシル)を表す。

【0029】

R^{22} は、水素原子、または C_1-C_6 アルキル、好ましくは C_1-C_4 アルキル(例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、または *n*-ヘキシル)を表す。 30

【0030】

R^{23} は、水素原子、またはカルボキシル、 C_1-C_6 アルコキシ、好ましくは C_1-C_4 アルコキシ、または C_1-C_6 アルコキシカルボニル、好ましくは C_1-C_4 アルコキシカルボニルから独立に選択される、少なくとも1個の置換基(例えば、1個、2個、もしくは3個の置換基)によって、任意に置換されている C_1-C_6 アルキル、好ましくは C_1-C_4 アルキル(例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、または *n*-ヘキシル)を表す。

【0031】

本発明の化合物の例は、

N-[2-(3-(3-[(5-クロロ-2-ピリジニル)オキシ]-1-ピロリジニル)-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]ベンズアミド；

N-[2-(3-{3-[(5-クロロ-2-ピリジニル)オキシ]}-1-ピロリジニル}-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-フルオロフェニル]アセトアミド；

N-[2-(3-(3-[(5-クロロ-2-ピリジニル)オキシ]-1-ピロリジニル)-2-ヒドロキシプロポキシ)-フェニル]アセトアミド；

N-[2-[(2*S*)-3-(3-[(5-クロロ-2-ピリジニル)オキシ]-1-ピロリジニル)-2-ヒドロキシプロポキシ]-4-フルオロフェニル]アセトアミド；

N-[2-[(2*R*)-3-(3-[(5-クロロ-2-ピリジニル)オキシ]-1-ピロリジニル)-2-ヒドロキシプロポキシ]-4-フルオロフェニル]アセトアミド； 50

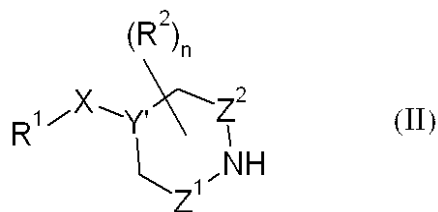
ル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 4 - フルオロフェニル]アセトアミド ;
 N - [2 - (3 - (3 - [(5 - クロロ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 -
 ヒドロキシプロポキシ) - フェニル] - 3,5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボキ
 シアミド ;
 N - [2 - (3 - (3 - [(6 - クロロ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 -
 ヒドロキシプロポキシ)フェニル]ベンズアミド ;
 N - [2 - [(2 S) - 3 - (3 - [(6 - クロロ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニ
 ル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 4 - フルオロフェニル]アセトアミド ;
 N - [2 - (3 - (3 - [(5 - ブロモ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 -
 ヒドロキシプロポキシ)フェニル]ベンズアミド ; 10
 N - [2 - (3 - (3 - [(5 - ブロモ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 -
 ヒドロキシプロポキシ) - 6 - フルオロフェニル]アセトアミド ;
 N - [2 - (3 - (3 - [(5 - ブロモ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 -
 ヒドロキシプロポキシ)フェニル]アセトアミド ;
 N - [2 - [(2 S) - 3 - (3 - [(5 - ブロモ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニ
 ル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 4 - フルオロフェニル]アセトアミド ;
 N - [2 - [(2 R) - 3 - (3 - [(5 - ブロモ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニ
 ル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 4 - フルオロフェニル]アセトアミド ;
 N - [2 - (3 - (3 - [(5 - ブロモ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 -
 ヒドロキシプロポキシ) - フェニル] - 3,5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボキ 20
 シアミド ;
 N - [2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - {3 - [(4 - メチル - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピ
 ロリジニル}プロポキシ)フェニル]ベンズアミド ; および
 N - {4 - フルオロ - 2 - [(2 S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - {3 - [(4 - メチル - 2 - ピリ
 ジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル}プロピル)オキシ]フェニル}アセトアミド ;
 を含む。

【 0 0 3 2 】

本発明は、さらに、

(a) 一般式(II) :

【化 2】

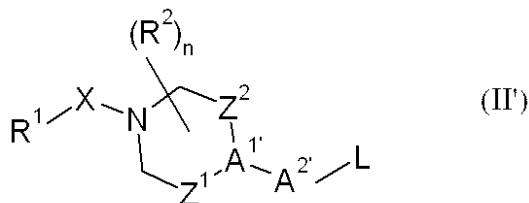


[式中、Y'は、CHまたはC(OH)を表し ; そして

R¹、X、n、R²、Z¹、およびZ²は、式(I)で定義した通りである]の化合物、
 または

一般式(II') :

【化 3】



[式中、A¹'は、CHを表し、かつA²'はNHを表すか、またはA¹'は窒素原子を表し
 、かつA²'はCH₂もしくは結合を表し ;

10

20

30

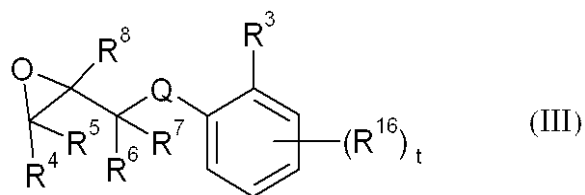
40

50

L は、水素原子、または活性化基 (例えば Li) を表し ; そして

R^1 、X、n、 R^2 、 Z^1 、および Z^2 は、式 (I) で定義した通りである] の化合物を、
一般式 (III) :

【化 4】

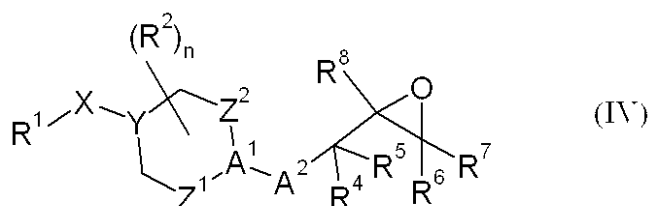


10

[式中、Q、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、t、および R^{16} は、式 (I) で定義した通りである] の化合物と反応させるか ; または

(b) 一般式 (IV) :

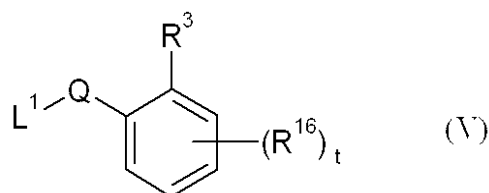
【化 5】



20

[式中、 R^1 、X、Y、n、 R^2 、 Z^1 、 Z^2 、 A^1 、 A^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は、式 (I) で定義した通りである] の化合物を、一般式 (V) :

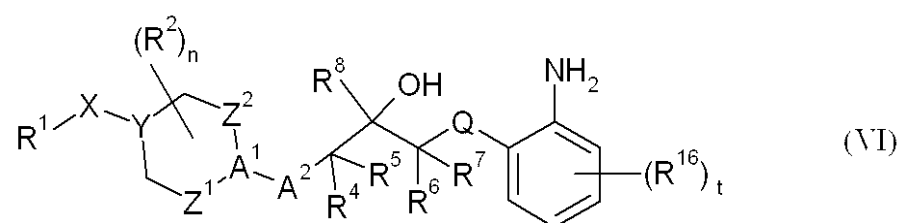
【化 6】



[式中、 L^1 は、水素原子、または活性化基 (例えば Q が CH_2 である時 Li) を表し ; そして Q、 R^3 、t、および R^{16} は、式 (I) で定義した通りである] の化合物と反応させるか ; または

(c) R^3 が $-NHCO(R^{13})$ を表すとき、一般式 (VI) :

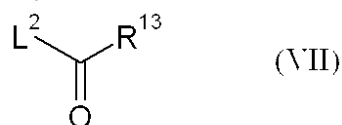
【化 7】



40

[式中、 R^1 、X、Y、n、 R^2 、 Z^1 、 Z^2 、 A^1 、 A^2 、Q、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、t、および R^{16} は、式 (I) で定義した通りである] の化合物を、一般式 (VII) :

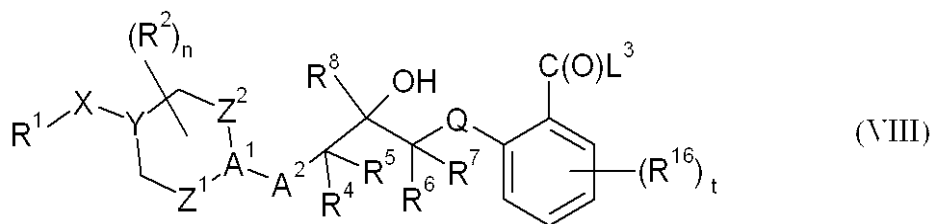
【化 8】



[式中、 L^2 は脱離基 (例えば、ヒドロキシシル基、または塩素などのハロゲン原子) を表し ; そして

50

【化 9】



そして、所望により (a)、(b)、(c)、または (d) の後に、得られた式 (I) の化合物の薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を形成することを含む、上記で定義した通りの式 (I) 化合物の製造方法を提供する。

本発明の方法は、溶媒中で、例えば有機溶媒中で、例えばアルコール(メタノールまたはエタノールなど)、炭化水素(トルエンなど)、またはテトラヒドロフラン、またはアセトニトリル中で、例えば0 または0 以上の温度で、例えば0、5、10、15、または20 から100、110、または120 の範囲の温度で、簡便に行われ得る。

式(II)、(II')、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、および(IX)の化合物は、市販されているか、文献で周知であるか、または既知の方法を用いて容易に製造され得る。

本発明の方法において、出発試薬もしくは中間体化合物中の特定の官能基、例えばヒドロキシル基、またはアミノ基は、保護基によって保護される必要があることは、当業者に認識されるであろう。従って、式(I)の化合物の方法は、適切な段階で、1個もしくはそれ以上の保護基の脱離を含み得る。

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

上記の式(I)の化合物は、その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、好ましくは酸付加塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、またはp-トルエンスルホン酸塩に変換され得る。

式(I)の化合物は、立体異性体の形態で存在し得る。本発明は、式(I)の全ての幾何異性体および光学異性体(アトロプ異性体を含む)、およびラセミ体を含むそれらの混合物を含む。互変異性体とその混合物の使用も、本発明の態様を形成する。エナンチオマーとして純粋な形態が、特に望ましい。

式(Ⅰ)の化合物は、薬剤として、特にケモカイン受容体(特にMIP-1 ケモカイン受容体)活性モジュレーターとして活性を有し、そして自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性疾患、過剰増殖性疾患、および移植された器官もしくは組織の拒絶反応と後天性免疫不

全症候群(AIDS)を含む免疫介在疾患の処置に用いられ得る。

【0040】

これらの状態の例は：

(1)[気道]

慢性閉塞性肺疾患(COPD)(非可逆性COPDなど)を含む気道疾患；

喘息{気管支喘息、アレルギー性喘息、内在性喘息、外因性喘息、または塵肺、特に慢性喘息または難治性喘息(例えば遅発性または気道過剰応答など)など}；

気管支炎；

急性鼻炎、アレルギー性鼻炎、萎縮性鼻炎、および乾酪性鼻炎(rhinitis caseosa)、肥厚性鼻炎、化膿性鼻炎、乾燥性鼻炎、および薬物性鼻炎を含む慢性鼻炎；

10

クループ性鼻炎、フィブリン性鼻炎、および偽膜性鼻炎を含む膜性鼻炎、および腺病性鼻炎；

神経性鼻炎(枯草熱)、および血管運動性鼻炎を含む季節性鼻炎；

サルコイドーシス；

農夫肺および関連する疾患；

類線維肺(fibroid lung)、および特発性間質性肺炎；

(2)[骨および関節]

リウマチ性関節炎、血清反応陰性椎骨関節症(強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、およびライター病を含む)；

ベーチェット病、シェーグレン症候群、および全身性硬化症；

20

(3)[皮膚]

乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、および他の湿疹性皮膚炎；

脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱性天疱瘡、表皮水疱症；

蕁麻疹、皮膚脈管炎(angiodermas)、脈管炎、紅斑、皮膚の好酸球増加症、ブドウ膜炎、円形脱毛症、および春季結膜炎；

(4)[消化管]

セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎；

肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎；および

腸を間接的な原因とする食物関連アレルギー(例えば偏頭痛、鼻炎、および湿疹)；

(5)[他の組織および全身性疾患]

30

多発性硬化症、アテローム性硬化症；

後天性免疫不全症候群(AIDS)；

エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス；

橋本甲状腺炎、重症筋無力症、タイプ I 糖尿病、ネフローゼ症候群；

好酸球性筋膜炎(fascitis)、過剰IgE症候群、ライ腫性ライ病；

セザリー症候群、突発性血小板減少性紫斑；

(6)[同種移植拒絶反応]

例えば、腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚、および角膜の移植後の、急性および慢性的拒絶反応；および

慢性的の移植片対宿主病；

40

(7)癌、特に非小細胞性肺癌(NSCLC)；

(8)脈管形成がケモカイン・レベル上昇を伴う疾患；および

(9)嚢胞性繊維症、卒中、心臓・脳・末梢肢における再灌流、および敗血症；

である。

【0041】

従って、本発明は、治療に使用するための、上記で定義した通りの式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0042】

さらなる態様において、本発明は、治療に使用するための医薬の製造における、上記で定義した通りの式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用

50

を提供する。

【0043】

本明細書中の文章において、“治療”という用語は、その文脈で特定の指示がない限り、“予防”も含む。“治療上の”および“治療上で”という用語も、それに従って解釈されるべきである。

【0044】

本発明はまた、治療上効果的な量の 上記で定義した通りの式(I)の化合物 またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、炎症性疾患を処置する必要がある患者に投与することを含む、炎症性疾患を処置する方法を提供する。

【0045】

本発明は、さらに、治療上効果的な量の 上記で定義した通りの式(I)の化合物 またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、気道疾患を処置する必要がある患者に投与することを含む、気道疾患を処置する方法を提供する。

【0046】

上記の治療上の使用において、投与される用量は、投与方法、望ましい処置、および適応される疾患に応じて、当然に変化する。式(I)の化合物の1日の用量は、0.001 mg/kg から30 mg/kgの範囲であり得る。

【0047】

式(I)の化合物、およびその薬学的に許容される塩と溶媒和物は、それ自身で用いられてもよいが、一般的に、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、または担体と組み合わせた、式(I)の化合物/塩/溶媒和物(活性成分)を含む医薬組成物の形態で、投与される。投与方法に依存して、医薬組成物は、好ましくは、0.05 から99 % w (重量%)、より好ましくは0.05 から80 % w、さらにより好ましくは0.10 から70 % w、いっそうより好ましくは0.10 から50 % wの活性成分を含む。全ての重量%は、全組成物の重量に基づく。

【0048】

本発明はまた、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、または担体と組み合わせた、上記で定義した通りの式(I)の化合物 またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物を提供する。

【0049】

本発明は、さらに、上記で定義した通りの式(I)の化合物 またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、もしくは担体と混合することを含む、本発明の医薬組成物の製造方法を提供する。

【0050】

該医薬組成物は、例えばクリーム、溶液、懸濁液、ヘプタフルオロアルカン・エアゾール、および乾燥粉末製剤の形態で、局所的に(例えば皮膚、または肺 および/または気道で)；例えば錠剤、カプセル、シロップ、粉末、または顆粒の形態で経口投与によって、または溶液もしくは懸濁液の形態で非経腸投与によって、または皮下投与によって、または坐薬の形態で直腸投与によって、全身的に；または経皮的に投与され得る。

【0051】

本発明は、さらに、下記の例示的な実施例で記載することによって説明される。ここで、¹H-NMRスペクトルは、Varian Unity Inova 400 で記録された。クロロホルム-dの溶媒のピークの中心(¹H 7.27 ppm)を内部標準として用いた。低分解能質量分析、および精密質量決定は、APCI /ESI ionisation chambers を備えた Hewlett-Packard 1100 LC-MS system で測定した。全ての溶媒および市販の試薬は、研究の等級であり、納入品をそのまま用いた。化合物の命名法は、ACD/IUPAC Name Pro.で行った。

【0052】

実施例 1 - 16 の出発物質

ピロリジン類

A) 5 - クロロ - 2 - (3 - ピロリジニルオキシ)ピリジン

10

20

30

40

50

THF / CH₂Cl₂ (1 : 1, 5 ml)中の、5 - クロロ - 2 - ピリジノール (323.9 mg, 2.5 mmol)と、tert - ブチル 3 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジン カルボン酸エステル (468.0 mg, 2.5 mmol)と、トリフェニルホスフィン・ポリマー結合物 (1 g, 3 mmol)の溶液に、攪拌しながら、ジエチル アゾジカルボン酸エステル (435.5 mg, 2.5 mmol)を、ゆっくりと加えた。溶液を終夜ゆっくりと攪拌した。次に樹脂をろ過によって除去し、THFで洗浄した。合わせたろ液を乾固するまで蒸発させた。得られた樹脂をRP - HPLC (10 - 40 % CH₃CN)によって精製した。純粋な物質を、95 % TFA / 5 % H₂Oで、30分間処理した。次にTFA相を蒸発させ、所望の生成物を固体として得た。

APCI - MS : m/z 199.1 [M⁺ H⁺];

¹H - NMR (400MHz, CDCl₃): 8.06 (d, 1H), 7.57 (m, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.60 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.50 (m, 3H), 2.32 (m, 2H).

【0053】

B) 5 - ブロモ - 2 - (3 - ピロリジニルオキシ)ピリジン

表題化合物を、5 - ブロモ - 2 - ピリジノール (435 mg, 2.5 mmol)から、上記のA)で記載された方法と類似の方法によって製造した。

APCI - MS : m/z 243.2 [M⁺ H⁺];

¹H - NMR (400MHz, CDCl₃): 7.98 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 5.3 (m, 1H), 3.62 (m, 4H), 2.35 (m, 2H).

【0054】

C) 4 - メチル - 2 - (3 - ピロリジニルオキシ)ピリジン

表題化合物を、4 - メチル - 2 - ピリジノール (273.0 mg, 2.5 mmol)から、上記のA)で記載された方法と類似の方法によって製造した。

APCI - MS : m/z 179.2 [M⁺ H⁺];

¹H - NMR (400MHz, CDCl₃): 8.10 (d, 1H), 7.06 (m, 2H), 5.62 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.40 (m, 2H).

【0055】

D) 2 - クロロ - 6 - (3 - ピロリジニルオキシ)ピリジン

表題化合物を、2 - クロロ - 6 - ピリジノールから、上記のA)で記載された方法と類似の方法によって製造した。

¹H - NMR (400MHz, CDCl₃): 7.50 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 5.47 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.93 (m, 1H).

【0056】

エポキシド類

E) N - [2 - フルオロ - 6 - (2 - オキシラニルメトキシ)フェニル]アセトアミド

i) 2 - アミノ - 3 - フルオロフェノール

乾燥メタノール (20 ml)中の2, 6 - ジフルオロニトロベンゼン (1100 mg, 6.9 mmol)の溶液に、攪拌しながら、乾燥メタノール (8 ml)中のナトリウム (180 mg, 7.8 mmol)の溶液を加えた。溶液を終夜攪拌した。濃縮後、水を加え、溶液をエーテルで抽出し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して黄色の残さを得た (870 mg, 5.08 mmol)。ジクロロメタン (10 ml)中の黄色の残さの溶液に、三臭化ホウ素 (1 M ジクロロメタン溶液, 10 ml)を加え、室温で終夜攪拌した。次に水を加え、溶液をさらに60分間攪拌した。

有機相を分離し、水相をエーテルで抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮し、褐色がかった残さを得た。残さをエーテルに溶かし、2 M 水酸化ナトリウムと水で洗浄した。水と水酸化ナトリウム洗浄液を合わせて6 M HClで中和し、エーテルで抽出し、MgSO₄で乾燥し、蒸発させて、黄色の残さを得た。それをシリカゲルで、EtOAc : ヘプタン 1 : 3を溶出液として、フラッシュ・クロマトグラフィーによって精製し、生成物 (720 mg, 4.6 mmol)を得た。それを水 - エタノール (30 ml)中で、パラジウム - 炭素 (140 mg)と共に直接懸濁した。水素化ホウ素ナトリウム (530 mg)を5分間に渡って加え、懸濁液を室温で攪拌した (1時間)。触媒をセライト

10

20

30

40

50

・パッドでろ過して除去した。ろ液を 6 M 塩酸で酸性にし、残っている水素化ホウ素塩を分解し、2 M 水酸化ナトリウムで中和し、次にエーテルで抽出した。エーテルの抽出物を MgSO_4 で乾燥し、蒸発させた。

APCI-MS: m/z 128.2 [$\text{M}^+ \text{H}^+$].

【0057】

ii) N - [2 - フルオロ - 6 - (2 - オキシラニルメトキシ)フェニル]アセトアミド

水 - メタノール (10 ml) 中の 2 - アミノ - 3 - フルオロフェノール (300 mg, 2.36 mmol) の溶液に、攪拌しながら、酢酸無水物を、全ての 2 - アミノ - 3 - フルオロフェノールが使用されるまで加えた。次に溶液を濃縮し、残さの N - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル)アセトアミドを得た。DMF (5 ml) 中の N - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル)アセトアミド (399 mg, 2.36 mmol) と、炭酸カリウム (652 mg, 4.72 mmol) の混合物に、エピプロモヒドリン (388 mg, 2.8 mmol) を加え、70 °C で 3 時間攪拌した。水と酢酸エチルを加え、有機相を分離し、乾燥し、濃縮した。得られた残さを RP - HPLC (10 - 40 %, CH_3CN) によって精製し、所望の生成物を固体として得た (242 mg, 1.08 mmol)。

APCI-MS: m/z 226.2 [$\text{M}^+ \text{H}^+$];

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.15 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.20 (s, 3H).

【0058】

F) 3,5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 (2 - オキシラニルメトキシ - フェニル) - アセトアミド

i) 3,5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸

THF / H_2O / MeOH (5 : 1 : 1, 30 ml) 中の 3,5 - ジメチル - 2 - ピロールカルボン酸エチル (Aldrich) (504 mg, 3 mmol) の溶液に、 H_2O (12 ml) 中の NaOH (480 mg, 12 mmol) を加えた。混合物を 75 °C で終夜攪拌した。均質混合物をエーテルで洗浄した。水相に、その pH が約 3 になるまで飽和 KHSO_4 溶液を加えた。次に溶液をジクロロメタンで抽出した。抽出物を MgSO_4 で乾燥し、蒸発させた。残さをシリカで精製し (酢酸エチル / メタノール, 90 / 10)、表題化合物を得た (375 mg, 90 %).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.75 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.38 (s, 1H).

【0059】

ii) 3,5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 (2 - フェノール) - アセトアミド

2 - アミノフェノール (545 mg, 5 mmol) と、3,5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 (695 mg, 5 mmol) と、HATU (1900 mg, 5 mmol) を、DMF (20 ml) 中で攪拌した。ジイソプロピルエチルアミンを加え pH 8 にした。混合物を終夜攪拌し、次に濃縮した。残さを RP - HPLC で精製し (アセトニトリル / 水, 10 / 90 から 40 / 60, 0.5 % トリフルオロ酢酸と共に)、表題化合物を得た (550 mg, 48 %).

APCI-MS: m/z 231.2 [$\text{M}^+ \text{H}^+$];

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): 9.22 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.24 (s, 1H).

【0060】

iii) 3,5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 (2 - オキシラニルメトキシ - フェニル) - アセトアミド

表題化合物を、3,5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 (2 - フェノール) - アセトアミド (ii) (300 mg, 1.3 mmol) から、上記の E ii) で記載された方法と類似の方法によって製造した。

APCI-MS: m/z 273.2 [$\text{M}^+ \text{H}^+$];

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.46 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.87 (m, 1H).

, 1H), 5.85(m, 1H), 4.34(m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.47 (m, 3H), 2.25 (m, 3H).

【0061】

G) N - [2 - (2 - オキシラニルメトキシ)フェニル]ベンズアミド

アセトニトリル中の N - (2 - ヒドロキシ - フェニル) - ベンズアミド (0.81 g, 3.80 mmol) と、炭酸セシウム (1.61 g, 4.94 mmol) の溶液に、攪拌しながら、エピプロモヒドリン (0.63 ml, 7.60 mmol) を加えた。4 時間後、反応混合物をジクロロメタンと水の層間に分配した。有機溶媒を蒸発させた後、残さを石油エーテルとジエチルエーテルで結晶化し、表題化合物を得た (0.741 g, 73%)。

A P C I - M S : m / z 227 [M⁺ H⁺];

¹ H - N M R (400 MHz, CDCl₃): 8.65 (bs, 1H), 8.55 (bs, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.08 (bs, 2H), 6.96 (bs, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.02, (m, 1H), 3.41 (bs, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.80 (s, 1H).

【0062】

H) N - (4 - フルオロ - 2 - [(2S) - オキシラニルメトキシ]フェニル)アセトアミド

(2S) - 2 - [(5 - フルオロ - 2 - ニトロフェノキシ)メチル]オキシラン (0.32 g, 1.5 mmol) を、酢酸エチル (40 ml) に溶解した。白金 - 炭素 (0.15 g) を加え、水素雰囲気下、室温で 3 時間大気圧で攪拌した。触媒をろ過し、フィルターを酢酸エチル (10 ml) で洗浄した。無水酢酸 (0.31 g, 0.28 ml, 3 mmol) と、エチル ジ(イソプロピル)アミン (0.39 g, 0.52 ml, 3 mmol) を溶液に加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、次に 1 M NaOH (30 ml) と塩水 (30 ml) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させ、n - ヘプタン / 酢酸エチル (25 から 75 %) で、シリカゲルでフラッシュクロマトグラフィーにかけ、表題化合物 (0.21 g, 0.92 mmol, 61%) を、無色の固体として得た。

A P C I - M S : m / z 226 [M⁺ H⁺];

¹ H - N M R (400MHz, CDCl₃): 8.30 (dd, 1H, J = 5.2, J = 9.0), 7.71 (br. S, 1H), 8.6 8.8 (m, 2H), 4.36 (dd, 1H, J = 2.3, J = 11.3), 3.90 (dd, 1H, J = 6.3, J = 11.3), 3.40 (m, 1H), 2.97 (t, 1H, J = 4.4), 2.78 (dd, 1H, J = 2.7, J = 4.8), 2.21 (s, 3H).

【0063】

I) N - (4 - フルオロ - 2 - [(2R) - オキシラニルメトキシ]フェニル)アセトアミド

表題化合物を、(2R) - 2 - [(5 - フルオロ - 2 - ニトロフェノキシ)メチル]オキシランから、上記の H) に記載された方法に従って製造した。

【0064】

実施例 1

N - [2 - (3 - (3 - [(5 - クロロ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ)フェニル]ベンズアミド

5 - クロロ - 2 - (3 - ピロリジニルオキシ)ピリジン (100 μl, 0.2 M / DMSO) と、N - [2 - (2 - オキシラニルメトキシ)フェニル]ベンズアミド (100 μl, 0.2 M / DMSO) の溶液を、3 時間還流した。

A P C I - M S : m / z 468.4 [M⁺ H⁺].

【0065】

実施例 2 から 16 の化合物を、上記の適切な出発物質から、上記の実施例 1 の方法と類似した方法によって製造した。

【0066】

実施例 2

N - [2 - (3 - {3 - [(5 - クロロ - 2 - ピリジニル)オキシ]} - 1 - ピロリジニル} - 2 - ヒドロキシプロポキシ] - 6 - フルオロフェニル]アセトアミド

A P C I - M S : m / z 424.3 [M⁺ H⁺].

【0067】

10

20

30

40

50

実施例 3

N - [2 - (3 - (3 - [(5 - クロロ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 -
 ヒドロキシプロポキシ) - フェニル]アセトアミド
 A P C I - M S : m / z 406.3 [M⁺ H⁺].
 【0068】

実施例 4

N - [2 - [(2 S) - 3 - (3 - [(5 - クロロ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニ
 ル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ] - 4 - フルオロフェニル]アセトアミド
 A P C I - M S : m / z 424.3 [M⁺ H⁺].
 【0069】

10

実施例 5

N - [2 - [(2 R) - 3 - (3 - [(5 - クロロ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニ
 ル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ] - 4 - フルオロフェニル]アセトアミド
 A P C I - M S : m / z 424.3 [M⁺ H⁺].
 【0070】

実施例 6

N - [2 - (3 - (3 - [(5 - クロロ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 -
 ヒドロキシプロポキシ) - フェニル] - 3, 5 - ジメチル - 1 - H - ピロール - 2 - カルボ
 キシアミド
 A P C I - M S : m / z 485.4 [M⁺ H⁺].
 【0071】

20

実施例 7

N - [2 - (3 - (3 - [(6 - クロロ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 -
 ヒドロキシプロポキシ)フェニル]ベンズアミド
 A P C I - M S : m / z 468.4 [M⁺ H⁺].
 【0072】

実施例 8

N - [2 - [(2 S) - 3 - (3 - [(6 - クロロ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニ
 ル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ] - 4 - フルオロフェニル]アセトアミド
 A P C I - M S : m / z 424.3 [M⁺ H⁺].
 【0073】

30

実施例 9

N - [2 - (3 - (3 - [(5 - ブロモ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 -
 ヒドロキシプロポキシ)フェニル]ベンズアミド
 A P C I - M S : m / z 512.3 [M⁺ H⁺].
 【0074】

実施例 10

N - [2 - (3 - (3 - [(5 - ブロモ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 -
 ヒドロキシプロポキシ) - 6 - フルオロフェニル]アセトアミド
 A P C I - M S : m / z 468.3 [M⁺ H⁺].
 【0075】

40

実施例 11

N - [2 - (3 - (3 - [(5 - ブロモ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 -
 ヒドロキシプロポキシ)フェニル]アセトアミド
 A P C I - M S : m / z 450.3 [M⁺ H⁺].
 【0076】

実施例 12

N - [2 - [(2 S) - 3 - (3 - [(5 - ブロモ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニ
 ル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ] - 4 - フルオロフェニル]アセトアミド
 A P C I - M S : m / z 468.3 [M⁺ H⁺].

50

【0077】

実施例 13

N - [2 - [(2R) - 3 - (3 - [(5 - ブロモ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ] - 4 - フルオロフェニル]アセトアミド

APCI - MS : m/z 468.3 $[M^+ H^+]$.

【0078】

実施例 14

N - [2 - (3 - (3 - [(5 - ブロモ - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - フェニル] - 3,5 - ジメチル - 1H - ピロール - 2 - カルボキシアミド

APCI - MS : m/z 529.4 $[M^+ H^+]$.

【0079】

実施例 15

N - [2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - {3 - [(4 - メチル - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル}プロポキシ)フェニルベンズアミド

APCI - MS : m/z 448.4 $[M^+ H^+]$.

【0080】

実施例 16

N - {4 - フルオロ - 2 - [(2S)2 - ヒドロキシ - 3 - {3 - [(4 - メチル - 2 - ピリジニル)オキシ] - 1 - ピロリジニル}プロピル)オキシ]フェニル}アセトアミド

APCI - MS : m/z 404.4 $[M^+ H^+]$.

【0081】

THP - 1 走化性アッセイ

まえおき

該アッセイは、単球細胞株 THP - 1 における MIP - 1 ケモカインによって誘発される走化性応答を測定した。実施例の化合物を標準濃度の MIP - 1 ケモカインに対する走化性応答を抑制する能力で評価した。

【0082】

方法

THP - 1 細胞の培養

細胞を冷凍したアリコートから 37 で素早く解凍し、抗生物質を含まない Glutamax と 10% 熱不活性化ウシ胎児血清を加えた 5 ml の RPMI - 1640 培地 (RPMI + 10% HIFCS) を含む 25 cm のフラスコ中に再度懸濁した。3 日後、培地を捨て、新しい培地に取り換えた。

【0083】

THP - 1 細胞を、慣例の方法で、10% 熱不活性化ウシ胎児血清と glutamax を加えた抗生物質を含まない RPMI - 1640 培地中で培養する。細胞の最適な成長には、細胞を 3 日毎に継代すること、および継代培養の最小密度が 4×10^4 個 / ml であることを要する。

【0084】

走化性アッセイ

細胞をフラスコから取り、RPMI + 10% HIFCS + glutamax 中で遠心分離することによって洗浄した。次に、細胞を、 2×10^4 個 / ml で、calcein-AM (1 ml としたとき最終濃度 5×10^{-6} M となるストック溶液 5 μ l) を加えた新しい培地 (RPMI + 10% HIFCS + glutamax) 中で再度懸濁した。穏やかに混合した後、細胞を、CO₂ インキュベーター中、37 で 30 分間インキュベートした。次に細胞を培地で 50 ml に希釈し、400 x g で遠心分離することによって、2 回洗浄した。次に、ラベルされた細胞を、 1×10^4 個 / ml の細胞濃度で再度懸濁し、等容積の MIP - 1 アンタゴニスト (10^{-10} M から 10^{-6} M の最終濃度) で、加湿 CO₂ インキュベーター中、37 で 30 分間インキュベートした。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 5 】

走化性を、8 μ mのフィルターを用いた Neuroprobe 96-well chemotaxis plates (cat n o. 101-8)を用いて行った。様々な濃度のアンタゴニストもしくはピークルを加えた30 μ lの化学誘引物質を、プレートの下ウェル3個に加えた。次にフィルターを注意深く上に置き、そしてアンタゴニストもしくはピークルに対応する濃度で前もってインキュベートした25 μ lの細胞を、フィルター表面に加えた。次に、プレートを加湿CO₂インキュベーター中、37℃で2時間インキュベートした。表面上に残った細胞を吸着させることによって除き、そしてプレート全体を2000 rpmで10分間遠心分離した。次にフィルターを除き、下のウェルに移動した細胞を、calcein-AMを伴う細胞の蛍光によって定量した。次に細胞の移動を、ブランクの値を引いた後、蛍光単位で表した。値は、その蛍光強度を既知の数のラベルされた細胞の蛍光強度と比較することによって、%移動で標準化した。アンタゴニストの効果を、移動した細胞の数をピークルと比較した場合の%阻害として計算した。

【国際公開パンフレット】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
3 October 2002 (03.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/076457 A1(51) International Patent Classification: **A61K 31/4468**,
31/4545, 31/4523, C07D 211/58, 401/04, 401/14, A61P
11/00, 19/00, 35/00SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number: PCT/SE02/00541

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

(22) International Filing Date: 19 March 2002 (19.03.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 0101038-8 23 March 2001 (23.03.2001) SE

(71) Applicant (for all designated States except US): **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): **ERIKSSON, Tomas**
[SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE).
LAWITZ, Karolina [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund,
S-221 87 Lund (SE).(74) Agents: **ASTRAZENECA AB** et al.; Global Intellectual
Property, S-151 85 Södertälje (SE).(81) Designated States (national): AF, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CL, 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, KL, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,

Declarations under Rule 4.17:

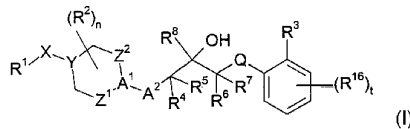
*as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations (AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG,
KI, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NO, 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, ARIPO patent (GH, GM, KI, LS,
MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CI, CG, CL,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG)*
— *of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only*

Published:

— *with international search report**For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance
Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: NOVEL AMIDES, PREPARATION AND THERAPEUTIC USE AS MODULATORS OF CCR-RECEPTOR ACTIVITY

WO 02/076457 A1



WO 02/076457

PCT/SE02/00541

NOVEL AMIDES, PREPARATION AND THERAPEUTIC USE AS MODULATORS OF CCR-RECEPTOR ACTIVITY

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

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

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

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

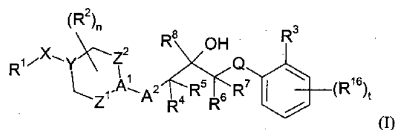
Studies have demonstrated that the actions of the chemokines are mediated by subfamilies of G protein-coupled receptors, among which are the receptors designated CCR1, CCR2,
25 CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3 and CXCR4. These receptors represent good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

WO 02/076457

PCT/SE02/00541

2

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



5 wherein

R^1 represents a saturated or unsaturated 5- to 10-membered heterocyclic ring system comprising at least one ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur, the ring system being optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, cyano, nitro, carboxyl, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkoxycarbonyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 haloalkoxy, $-NR^9R^{10}$, C_3 - C_6 cycloalkylamino, C_1 - C_6 alkylthio, C_1 - C_6 alkylcarbonyl, C_1 - C_6 alkylcarbonylamino, sulphonamido ($-SO_2NH_2$), C_1 - C_6 alkylsulphonyl and $-C(O)NR^{11}R^{12}$;

15 X represents an oxygen or sulphur atom or a CH_2 , $CH(CH_3)$, OCH_2 , CH_2O , CH_2NH , NH or carbonyl group and Y represents a nitrogen atom or a CH or C(OH) group, provided that when X represents an oxygen or sulphur atom or a CH_2O , CH_2NH or NH group, then Y represents a CH group;

n is 0, 1 or 2;

20 each R^2 independently represents a C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxycarbonyl, $-CH_2OH$ or carboxyl group;

Z^1 represents a bond or a group $(CH_2)_q$ where q is 1 or 2;

Z^2 represents a bond or a group CH_2 , with the proviso that Z^1 and Z^2 do not both simultaneously represent a bond;

25 when Y represents a nitrogen atom, then A^1 represents CH and A^2 represents NH, or A^1 represents a nitrogen atom and A^2 represents CH_2 , or A^1 represents a nitrogen atom and A^2 represents a bond; or when Y represents a group CH or C(OH), then A^1 represents a nitrogen atom and A^2 represents a bond;

WO 02/076457

PCT/SE02/00541

3

Q represents an oxygen or sulphur atom or a group CH₂ or NH;

R³ represents -NHC(O)R¹³ or -C(O)NR¹⁴R¹⁵;

R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ each independently represent a hydrogen atom or a C₁-C₆ alkyl group, or R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ together represent a C₁-C₄ alkylene chain linking the two carbon atoms to which they are attached to form a 4- to 7-membered saturated carbocycle, or R⁵, R⁶ and R⁷ each represent a hydrogen atom and R⁴ and R⁸ together with the carbon atoms to which they are attached form a 5- to 6-membered saturated carbocycle;

R⁸ represents a hydrogen atom, a C₁-C₆ alkyl group or is linked to R⁴ as defined above;

R⁹ and R¹⁰ each independently represent a hydrogen atom or a C₁-C₆ alkyl group, or R⁹ and R¹⁰ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered saturated heterocycle;

R¹¹ and R¹² each independently represent a hydrogen atom or a C₁-C₆ alkyl group;

R¹³ represents a group C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₃-C₆ cycloalkyl, adamantyl, C₅-C₆ cycloalkenyl, phenyl or a saturated or unsaturated 5- to 10-membered heterocyclic ring system comprising at least one ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur, each of which may be optionally substituted by one or more substituents independently selected from nitro, hydroxyl, oxo, halogen, carboxyl, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylthio, C₁-C₆ alkylcarbonyl, C₁-C₆ alkoxy carbonyl, phenyl and -NHC(O)-R¹⁷;

R¹⁴ and R¹⁵ each independently represent (i) a hydrogen atom, (ii) a 5- to 6-membered saturated or unsaturated ring optionally comprising at least one ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur, the ring being optionally substituted with at least one substituent selected from halogen, methyl and trifluoromethyl, or (iii) a C₁-C₆ alkyl group optionally substituted by at least one substituent selected from halogen, trifluoromethyl, carboxyl, C₁-C₆ alkoxy carbonyl and a 5- to 6-membered saturated or unsaturated ring optionally comprising at least one ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur, the ring being optionally substituted with at least one substituent selected from halogen, methyl and trifluoromethyl, or

WO 02/076457

PCT/SE02/00541

4

R^{14} and R^{15} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered saturated heterocycle;

t is 0, 1, 2 or 3;

each R^{16} independently represents halogen, cyano, nitro, carboxyl, hydroxyl,

- 5 C_3 - C_6 cycloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkoxycarbonyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 haloalkoxy, $-NR^{18,19}$, C_3 - C_6 cycloalkylamino, C_1 - C_6 alkylthio, C_1 - C_6 alkylcarbonyl, C_1 - C_6 alkylcarbonylamino, sulphonamido ($-SO_2NH_2$), C_1 - C_6 alkylsulphonyl, $-C(O)NR^{20,21}$, $-NR^{22}C(O)(NH)_vR^{23}$, phenyl, or C_1 - C_6 alkyl optionally substituted by at least one substituent selected from carboxyl and

- 10 C_1 - C_6 alkoxycarbonyl;

R^{17} represents a C_1 - C_6 alkyl, amino ($-NH_2$) or phenyl group;

R^{18} and R^{19} each independently represent a hydrogen atom or a C_1 - C_6 alkyl group, or R^{18} and R^{19} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered saturated heterocycle;

- 15 R^{20} and R^{21} each independently represent a hydrogen atom or a C_1 - C_6 alkyl group optionally substituted by C_1 - C_6 alkoxycarbonyl;

v is 0 or 1;

R^{22} represents a hydrogen atom or a C_1 - C_6 alkyl group; and

- 20 R^{23} represents a hydrogen atom, or a C_1 - C_6 alkyl group optionally substituted by at least one substituent selected from carboxyl, C_1 - C_6 alkoxy and C_1 - C_6 alkoxycarbonyl; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

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

- 25 substituent group will comprise at least one halogen atom, e.g. one, two, three or four halogen atoms. When R^9 and R^{10} (or R^{14} and R^{15} , or R^{18} and R^{19}) represent a 4- to 7-membered saturated heterocycle, it should be understood that the only heteroatom present is the nitrogen atom to which R^9 and R^{10} (or R^{14} and R^{15} , or R^{18} and R^{19}) are attached.

In the definitions of each of R^1 and R^{13} , it should be noted that the saturated or unsaturated

- 30 5- to 10-membered heterocyclic ring system may have alicyclic or aromatic properties.

WO 02/076457

PCT/SE02/00541

5

Similarly, in the definition of R^{14} and R^{15} , a 5- to 6-membered saturated or unsaturated ring optionally comprising at least one ring heteroatom may have alicyclic or aromatic properties.

- 5 R^1 represents a saturated or unsaturated 5- to 10-membered heterocyclic ring system comprising at least one ring heteroatom (e.g. one, two, three or four ring heteroatoms) selected from nitrogen, oxygen and sulphur, the ring system being optionally substituted by one or more (e.g. one, two, three or four) substituents independently selected from halogen (e.g. chlorine, fluorine, bromine or iodine), cyano, nitro, carboxyl, hydroxyl,
 10 C_1 - C_6 , preferably C_1 - C_4 , alkyl (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl or n-hexyl), C_3 - C_6 cycloalkyl (cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl), C_1 - C_6 , preferably C_1 - C_4 , alkoxy (e.g. methoxy, ethoxy, n-propoxy or n-butoxy), C_1 - C_6 , preferably C_1 - C_4 , alkoxycarbonyl (e.g. methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl), C_1 - C_6 , preferably C_1 - C_4 , haloalkyl (e.g. trifluoromethyl), C_1 - C_6 ,
 15 preferably C_1 - C_4 , haloalkoxy (e.g. trifluoromethoxy), $-NR^9R^{10}$, C_3 - C_6 cycloalkylamino (e.g. cyclopropylamino, cyclobutylamino, cyclopentylamino or cyclohexylamino), C_1 - C_6 , preferably C_1 - C_4 , alkylthio (e.g. methylthio or ethylthio), C_1 - C_6 , preferably C_1 - C_4 , alkylcarbonyl (e.g. methylcarbonyl, ethylcarbonyl, n-propylcarbonyl, isopropylcarbonyl, n-butylcarbonyl, n-pentylcarbonyl or n-hexylcarbonyl), C_1 - C_6 ,
 20 preferably C_1 - C_4 , alkylcarbonylamino (e.g. methylcarbonylamino or ethylcarbonylamino), sulphonamido, C_1 - C_6 , preferably C_1 - C_4 , alkylsulphonyl (e.g. methylsulphonyl, ethylsulphonyl, n-propylsulphonyl, isopropylsulphonyl, n-butylsulphonyl, n-pentylsulphonyl or n-hexylsulphonyl) or $-C(O)NR^{11}R^{12}$.
 25 The saturated or unsaturated 5- to 10-membered heterocyclic ring system may be monocyclic or polycyclic (e.g. bicyclic) and comprises up to four ring heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulphur. Examples of ring systems that may be used include pyrrolidinyl, piperidinyl, pyrazolyl, thiazolidinyl, thienyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, pyrrolyl, furanyl, thiazolyl, indolyl, quinolinyl, benzimidazolyl, triazolyl,
 30 tetrazolyl and pyridinyl.

WO 02/076457

PCT/SE02/00541

6

In an embodiment of the invention, R^1 represents an unsaturated 5- to 6-membered heterocyclic ring system comprising at least one ring nitrogen atom, the ring system being optionally substituted by one or more halogen atoms.

5

In an embodiment of the invention, X represents an oxygen atom or a CH_2 , OCH_2 , CH_2O , NH or carbonyl group.

In another embodiment of the invention, Y represents a nitrogen atom or CH group.

10

Preferred combinations of X - Y include O - CH, OCH_2 - CH, NH - CH, CH_2O - CH, CH_2 - N, C(O) - N and CH_2 - CH.

Preferred combinations of Y, Z^1 and Z^2 include:

15

Y	Z^1	Z^2
CH	CH_2	bond
CH	bond	CH_2
CH	CH_2	CH_2
CH	$(CH_2)_2$	bond
N	CH_2	CH_2

Each R^2 independently represents a C_1 - C_6 , preferably C_1 - C_4 , alkyl (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl or n-hexyl), C_1 - C_6 , preferably C_1 - C_4 , alkoxy carbonyl (e.g. methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl), $-CH_2OH$ or carboxyl group. In an embodiment of the invention, n is 1 and R^2 represents a methyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, $-CH_2OH$ or carboxyl group.

20

In an embodiment of the invention, Q represents an oxygen atom.

WO 02/076457

PCT/SE02/00541

7

R^4 , R^5 , R^6 and R^7 each independently represent a hydrogen atom or a C_1 - C_6 , preferably C_1 - C_4 , alkyl (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl or n-hexyl), or R^4 , R^5 , R^6 and R^7 together represent a C_1 - C_4 alkylene chain linking the two carbon atoms to which they are attached to form a 4- to 7-membered saturated carbocycle (e.g. cyclopentyl or cyclohexyl), or R^5 , R^6 and R^7 each represent a hydrogen atom and R^4 and R^8 together with the carbon atoms to which they are attached form a 5- to 6-membered saturated carbocycle (particularly cyclopentyl).

R^8 represents a hydrogen atom, a C_1 - C_6 , preferably C_1 - C_4 , alkyl group (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl or n-hexyl) or is linked to R^4 as defined above.

R^9 and R^{10} each independently represent a hydrogen atom or a C_1 - C_6 , preferably C_1 - C_4 , alkyl group (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl or n-hexyl), or R^9 and R^{10} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered saturated heterocycle (e.g. pyrrolidinyl or piperidinyl).

R^{11} and R^{12} each independently represent a hydrogen atom or a C_1 - C_6 , preferably C_1 - C_4 , alkyl group (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl or n-hexyl).

R^{13} represents a group C_1 - C_6 , preferably C_1 - C_5 , alkyl group (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl or n-hexyl), C_2 - C_6 , preferably C_2 - C_4 , alkenyl, C_3 - C_6 cycloalkyl (cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl), adamantyl, C_5 - C_6 cycloalkenyl, phenyl or a saturated or unsaturated 5- to 10-membered heterocyclic ring system comprising at least one ring heteroatom (e.g. one, two, three or four ring heteroatoms) selected from nitrogen, oxygen and sulphur, each of which (i.e. each of the recited groups and the ring system) may be optionally substituted by one or more (e.g. one, two, three or four) substituents independently selected from nitro, hydroxyl, oxo, halogen (e.g. fluorine, chlorine, bromine or iodine), carboxyl, C_1 - C_6 ,

WO 02/076457

PCT/SE02/00541

8

preferably C₁-C₄, alkyl (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl or n-hexyl), C₁-C₆, preferably C₁-C₄, alkoxy (e.g. methoxy, ethoxy, n-propoxy or n-butoxy), C₁-C₆, preferably C₁-C₄, alkylthio (e.g. methylthio or ethylthio), C₁-C₆, preferably C₁-C₄, alkylcarbonyl (e.g. methylcarbonyl, ethylcarbonyl, n-propylcarbonyl, isopropylcarbonyl, n-butylcarbonyl, n-pentylcarbonyl or n-hexylcarbonyl), C₁-C₆, preferably C₁-C₄, alkoxycarbonyl (e.g. methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl), phenyl and -NHC(O)-R¹⁷.

In R¹³, the saturated or unsaturated 5- to 10-membered heterocyclic ring system may be monocyclic or polycyclic (e.g. bicyclic) and comprises up to four ring heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulphur. Examples of ring systems that may be used include pyrrolidinyl, piperidinyl, pyrazolyl, thiazolidinyl, thienyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, pyrrolyl, furanyl, thiazolyl, indolyl, quinolinyl, benzimidazolyl, triazolyl, tetrazolyl and pyridinyl.

In an embodiment of the invention, R¹³ represents a group C₁-C₆ alkyl, phenyl or a saturated or unsaturated 5- to 6-membered heterocyclic ring system comprising at least one ring heteroatom (e.g. one or two ring heteroatoms independently) selected from nitrogen, oxygen and sulphur, each of which may be optionally substituted by one, two, three or four substituents independently selected from nitro, hydroxyl, oxo, halogen, carboxyl, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylthio, C₁-C₆ alkylcarbonyl, C₁-C₆ alkoxycarbonyl, phenyl and -NHC(O)-R¹⁷.

In another embodiment of the invention, R¹³ represents a group C₁-C₆ alkyl, phenyl or an unsaturated 5- to 6-membered heterocyclic ring system comprising at least one ring heteroatom (e.g. one or two ring heteroatoms independently) selected from nitrogen and oxygen, each of which may be optionally substituted by one or two substituents independently selected from halogen, C₁-C₆ alkyl and C₁-C₆ alkoxy.

WO 02/076457

PCT/SE02/00541

9

R¹⁴ and R¹⁵ each independently represent (i) a hydrogen atom, (ii) a 5- to 6-membered saturated or unsaturated ring optionally comprising at least one ring heteroatom (e.g. one, two or three ring heteroatoms independently) selected from nitrogen, oxygen and sulphur (examples of rings include cyclopentyl, cyclohexyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, thienyl and furanyl), the ring being optionally substituted with at least one substituent (e.g. one, two or three substituents independently) selected from halogen (e.g. fluorine, chlorine, bromine or iodine), methyl and trifluoromethyl, or (iii) a C₁-C₆, preferably C₁-C₄, alkyl group (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl or n-hexyl) optionally substituted by at least one substituent (e.g. one, two or three substituents independently) selected from halogen (e.g. fluorine, chlorine, bromine or iodine), trifluoromethyl, carboxyl, C₁-C₆, preferably C₁-C₄, alkoxycarbonyl and a 5- to 6-membered saturated or unsaturated ring optionally comprising at least one ring heteroatom (e.g. one, two or three ring heteroatoms independently) selected from nitrogen, oxygen and sulphur (examples of rings include cyclopentyl, cyclohexyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, thienyl and furanyl), the ring being optionally substituted with at least one substituent (e.g. one, two or three substituents independently) selected from halogen (e.g. fluorine, chlorine, bromine or iodine), methyl and trifluoromethyl, or R¹⁴ and R¹⁵ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered saturated heterocycle (e.g. pyrrolidinyl or piperidinyl).

In an embodiment of the invention, R¹⁴ and R¹⁵ each independently represent a hydrogen atom or an unsubstituted C₁-C₆ alkyl group.

Each R¹⁶ independently represents halogen (e.g. chlorine, fluorine, bromine or iodine), cyano, nitro, carboxyl, hydroxyl, C₃-C₆ cycloalkyl (cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl), C₁-C₆, preferably C₁-C₄, alkoxy (e.g. methoxy, ethoxy, n-propoxy or n-butoxy), C₁-C₆, preferably C₁-C₄, alkoxycarbonyl (e.g. methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl), C₁-C₆, preferably C₁-C₄, haloalkyl (e.g. trifluoromethyl), C₁-C₆, preferably C₁-C₄, haloalkoxy (e.g. trifluoromethoxy), -NR^{18,19},

WO 02/076457

PCT/SE02/00541

10

- C₃-C₆ cycloalkylamino (e.g. cyclopropylamino, cyclobutylamino, cyclopentylamino or cyclohexylamino), C₁-C₆, preferably C₁-C₄, alkylthio (e.g. methylthio or ethylthio), C₁-C₆, preferably C₁-C₄, alkylcarbonyl (e.g. methylcarbonyl, ethylcarbonyl, n-propylcarbonyl, isopropylcarbonyl, n-butylcarbonyl, n-pentylcarbonyl or n-hexylcarbonyl), C₁-C₆, preferably C₁-C₄, alkylcarbonylamino (e.g. methylcarbonylamino or ethylcarbonylamino), sulphonamido, C₁-C₆, preferably C₁-C₄, alkylsulphonyl (e.g. methylsulphonyl, ethylsulphonyl, n-propylsulphonyl, isopropylsulphonyl, n-butylsulphonyl, n-pentylsulphonyl or n-hexylsulphonyl), -C(O)NR²⁰R²¹, -NR²²C(O)-(NH)_vR²³, phenyl, or
- 10 C₁-C₆, preferably C₁-C₄, alkyl (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl or n-hexyl) optionally substituted by at least one substituent (e.g. one, two or three substituents) independently selected from carboxyl and C₁-C₆, preferably C₁-C₄, alkoxycarbonyl (e.g. methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl).
- 15 In an embodiment of the invention, each R¹⁶ independently represents halogen, hydroxyl, cyano, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ alkoxycarbonyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkylcarbonyl, phenyl or C₁-C₄ alkyl.
- R¹⁷ represents a C₁-C₆, preferably C₁-C₄, alkyl group (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl or n-hexyl), amino or phenyl group.
- 20 R¹⁸ and R¹⁹ each independently represent a hydrogen atom or a C₁-C₆, preferably C₁-C₄, alkyl group (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl or n-hexyl), or R¹⁸ and R¹⁹ together with the nitrogen atom to which they are
- 25 attached form a 4- to 7-membered saturated heterocycle (e.g. pyrrolidinyl or piperidinyl).
- R²⁰ and R²¹ each independently represent a hydrogen atom or a C₁-C₆, preferably C₁-C₄, alkyl group (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl or n-hexyl) optionally substituted by a C₁-C₆, preferably C₁-C₄, alkoxycarbonyl
- 30 substituent group.

WO 02/076457

PCT/SE02/00541

11

R²² represents a hydrogen atom or a C₁-C₆, preferably C₁-C₄, alkyl group (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl or n-hexyl).

- 5 R²³ represents a hydrogen atom, or a C₁-C₆, preferably C₁-C₄, alkyl group (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl or n-hexyl) optionally substituted by at least one substituent (e.g. one, two or three substituents independently) selected from carboxyl, C₁-C₆, preferably C₁-C₄, alkoxy or C₁-C₆, preferably C₁-C₄, alkoxycarbonyl.

10

Examples of compounds of the invention include:

N-[2-(3-{(5-Chloro-2-pyridinyl)oxy}-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy)phenyl]benzamide,

- 15 N-[2-(3-{(5-Chloro-2-pyridinyl)oxy}-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy)-6-fluorophenyl]acetamide,

N-[2-(3-{(5-Chloro-2-pyridinyl)oxy}-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy)-phenyl]acetamide,

N-[2-[(2S)-3-{(5-Chloro-2-pyridinyl)oxy}-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy)-4-fluorophenyl]acetamide,

- 20 N-[2-[(2R)-3-{(5-Chloro-2-pyridinyl)oxy}-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy)-4-fluorophenyl]acetamide,

N-[2-(3-{(5-Chloro-2-pyridinyl)oxy}-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy)-phenyl]3,5-dimethyl-1H-pyrrole-2-carboxamide,

N-[2-(3-{(6-Chloro-2-pyridinyl)oxy}-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy)

- 25 phenyl]benzamide,

N-[2-[(2S)-3-{(6-Chloro-2-pyridinyl)oxy}-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy)-4-fluorophenyl]acetamide,

N-[2-(3-{(5-Bromo-2-pyridinyl)oxy}-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy)phenyl]benzamide,

WO 02/076457

PCT/SE02/00541

12

N-[2-(3-(3-[(5-Bromo-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy)-6-fluorophenyl]acetamide,

N-[2-(3-(3-[(5-Bromo-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy)phenyl]acetamide,

5 N-[2-[(2S)-3-(3-[(5-Bromo-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy]-4-fluorophenyl]acetamide,

N-[2-[(2R)-3-(3-[(5-Bromo-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy]-4-fluorophenyl]acetamide,

10 N-[2-(3-(3-[(5-Bromo-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy)-phenyl]-3,5-dimethyl-1H-pyrrole-2-carboxamide,

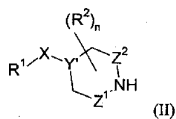
N-[2-(2-Hydroxy-3-{3-[(4-methyl-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl}propoxy)phenyl]benzamide, and

N-[4-Fluoro-2-[[[(2S)-2-hydroxy-3-{3-[(4-methyl-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl}propyl]oxy]phenyl]acetamide.

15

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

(a) reacting either a compound of general formula



20

wherein Y' represents CH or C(OH) and R^1 , X, n, R^2 , Z^1 and Z^2 are as defined in formula (I),

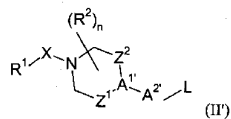
or a compound of general formula

WO 02/076457

PCT/SE02/00541

PCT/SE02/00541

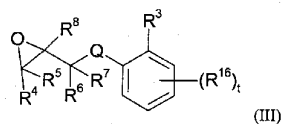
13



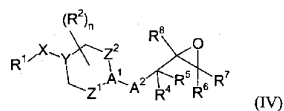
wherein $A^{1'}$ represents CH and $A^{2'}$ represents NH, or $A^{1'}$ represents a nitrogen atom and $A^{2'}$ represents CH_2 or a bond, L represents a hydrogen atom or an activating group (e.g. Li) and R^1 , X, n, R^2 , Z^1 and Z^2 are as defined in formula (I),

5

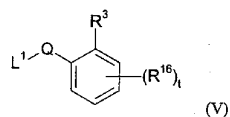
with a compound of general formula



10 wherein Q, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , t and R^{16} are as defined in formula (I); or
(b) reacting a compound of general formula



15 wherein R^1 , X, Y, n, R^2 , Z^1 , Z^2 , A^1 , A^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 and R^8 are as defined in formula (I), with a compound of general formula



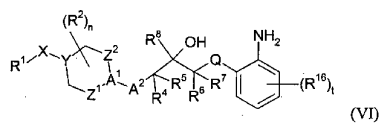
WO 02/076457

PCT/SE02/00541

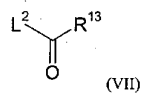
14

wherein L^1 represents a hydrogen atom or an activating group (e.g. Li when Q is CH_2) and Q, R^3 , t and R^{16} are as defined in formula (I); or

(c) when R^3 represents $-NHC(O)R^{13}$, reacting a compound of general formula

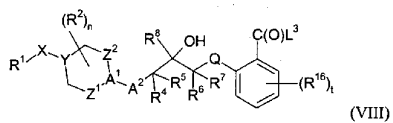


wherein R^1 , X, Y, n, R^2 , Z^1 , Z^2 , A^1 , A^2 , Q, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , t and R^{16} are as defined in formula (I), with a compound of general formula



wherein L^2 represents a leaving group (e.g. a hydroxyl group or a halogen atom such as chlorine) and R^{13} is as defined in formula (I); or

(d) when R^3 represents $-C(O)NR^{14}R^{15}$, reacting a compound of general formula



wherein L^3 represents a leaving group (e.g. a hydroxyl group or a halogen atom such as chlorine) and R^1 , X, Y, n, R^2 , Z^1 , Z^2 , A^1 , A^2 , Q, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , t and R^{16} are as defined in formula (I), with a compound of general formula (IX), $NHR^{14}R^{15}$, wherein R^{14} and R^{15} are as defined in formula (I);

and optionally after (a), (b), (c) or (d) forming a pharmaceutically acceptable salt or solvate of the compound of formula (I) obtained.

WO 02/076457

PCT/SE02/00541

15

The processes of the invention may conveniently be carried out in a solvent, e.g. an organic solvent such as an alcohol (e.g. methanol or ethanol), a hydrocarbon (e.g. toluene) or tetrahydrofuran or acetonitrile at a temperature of, for example, 0°C or above such as a
5 temperature in the range from 0, 5, 10, 15 or 20°C to 100, 110 or 120°C.

Compounds of formulae (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) and (IX) are either commercially available, are well known in the literature or may be prepared easily using known techniques.

10

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

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

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

Compounds of formula (I) are capable of existing in stereoisomeric forms. It will be understood that the invention encompasses the use of all geometric and optical isomers (including atropisomers) of the compounds of formula (I) and mixtures thereof including

WO 02/076457

PCT/SE02/00541

16

racemates. The use of tautomers and mixtures thereof also form an aspect of the present invention. Enantiomerically pure forms are particularly desired.

The compounds of formula (I) have activity as pharmaceuticals, in particular as modulators of chemokine receptor (especially MIP-1 α chemokine receptor) activity, and may be used in the treatment of autoimmune, inflammatory, proliferative and hyperproliferative diseases and immunologically-mediated diseases including rejection of transplanted organs or tissues and Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS).

Examples of these conditions are:

- (1) **(the respiratory tract)** airways diseases including chronic obstructive pulmonary disease (COPD) such as irreversible COPD; asthma, such as bronchial, allergic, intrinsic, extrinsic and dust asthma, particularly chronic or inveterate asthma (e.g. late asthma and airways hyper-responsiveness); bronchitis; acute, allergic, atrophic rhinitis and chronic rhinitis including rhinitis caseosa, hypertrophic rhinitis, rhinitis purulenta, rhinitis sicca and rhinitis medicamentosa; membranous rhinitis including croupous, fibrinous and pseudomembranous rhinitis and scrofulous rhinitis; seasonal rhinitis including rhinitis nervosa (hay fever) and vasomotor rhinitis; sarcoidosis, farmer's lung and related diseases, fibroid lung and idiopathic interstitial pneumonia;
- (2) **(bone and joints)** rheumatoid arthritis, seronegative spondyloarthropathies (including ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and Reiter's disease), Behcet's disease, Sjogren's syndrome and systemic sclerosis;
- (3) **(skin)** psoriasis, atypical dermatitis, contact dermatitis and other eczematous dermatides, seborrhoetic dermatitis, Lichen planus, Pemphigus, bullous Pemphigus, Epidermolysis bullosa, urticaria, angiodermas, vasculitides, erythemas, cutaneous eosinophilias, uveitis, Alopecia areata and vernal conjunctivitis;

WO 02/076457

PCT/SE02/00541

17

- (4) **(gastrointestinal tract)** Coeliac disease, proctitis, eosinophilic gastro-enteritis, mastocytosis, Crohn's disease, ulcerative colitis, food-related allergies which have effects remote from the gut, e.g., migraine, rhinitis and eczema;
- 5 (5) **(other tissues and systemic disease)** multiple sclerosis, atherosclerosis, Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), lupus erythematosus, systemic lupus, erythematosus, Hashimoto's thyroiditis, myasthenia gravis, type I diabetes, nephrotic syndrome, eosinophilia fascitis, hyper IgE syndrome, lepromatous leprosy, Sezary syndrome and idiopathic thrombocytopenia purpura;
- 10 (6) **(allograft rejection)** acute and chronic following, for example, transplantation of kidney, heart, liver, lung, bone marrow, skin and cornea; and chronic graft versus host disease;
- 15 (7) cancers, especially non-small cell lung cancer (NSCLC) and squamous sarcoma;
- (8) diseases in which angiogenesis is associated with raised chemokine levels; and
- (9) cystic fibrosis, stroke, re-perfusion injury in the heart, brain, peripheral limbs and
- 20 sepsis.

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

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

WO 02/076457

PCT/SE02/00541

18

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

- 5 The invention also provides a method of treating an inflammatory disease which comprises administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined.
- 10 The invention still further provides a method of treating an airways disease which comprises administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined.
- 15 For the above-mentioned therapeutic uses the dosage administered will, of course, vary with the compound employed, the mode of administration, the treatment desired and the disorder indicated. The daily dosage of the compound of formula (I) may be in the range from 0.001 mg/kg to 30 mg/kg.
- 20 The compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof may be used on their own but will generally be administered in the form of a pharmaceutical composition in which the formula (I) compound/salt/solvate (active ingredient) is in association with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier. Depending on the mode of administration, the pharmaceutical composition will preferably
- 25 comprise from 0.05 to 99 %w (per cent by weight), more preferably from 0.05 to 80 %w, still more preferably from 0.10 to 70 %w, and even more preferably from 0.10 to 50 %w, of active ingredient, all percentages by weight being based on total composition.

WO 02/076457

PCT/SE02/00541

19

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

- 5 The invention further provides a process for the preparation of a pharmaceutical composition of the invention which comprises mixing a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore defined, with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.
- 10 The pharmaceutical compositions may be administered topically (e.g. to the skin or to the lung and/or airways) in the form, e.g., of creams, solutions, suspensions, heptafluoroalkane aerosols and dry powder formulations; or systemically, e.g. by oral administration in the form of tablets, capsules, syrups, powders or granules; or by parenteral administration in the form of solutions or suspensions; or by subcutaneous administration; or by rectal
- 15 administration in the form of suppositories; or transdermally.

The invention will now be further explained by reference to the following illustrative examples, in which ^1H NMR spectra were recorded on Varian Unity Inova 400. The central solvent peak of chloroform- d (δ_{H} 7.27 ppm) were used as internal standard. Low

20 resolution mass spectra and accurate mass determination were recorded on a Hewlett-Packard 1100 LC-MS system equipped with APCI /ESI ionisation chambers.

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

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

25 **Starting materials for Examples 1-16**

Pyrrolidines

A) 5-Chloro-2-(3-pyrrolidinyl) pyridine

WO 02/076457

PCT/SE02/00541

20

To a stirred solution of 5-chloro-2-pyridinol (323.9mg; 2.5mmol), tert-butyl 3-hydroxy-1-pyrrolidinecarboxylate (468.0 mg, 2.5 mmol) and triphenylphosphine polymer bound (1g, 3mmol) in THF / CH₂Cl₂ (1:1, 5ml) slowly was added diethyl azodicarboxylate (435.5mg 2.5mmol). The solution was slowly stirred overnight. Resin was then removed by filtration and washed with THF. The combined filtrates were evaporated to dryness. The resulting residue was purified by RP-HPLC (10- 40 % CH₃CN). The pure material was treated with 95% TFA/ 5% H₂O, 30 min. The TFA phase was then evaporated to give the desired product as a solid.

10 APCI-MS: m/z 199.1 [M⁺H⁺]
1H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.06 (d,1H), 7.57 (m,1H), 6.72 (d,1H), 5.60 (m,1H), 3.63(m,1H), 3.50 (m,3H), 2.32(m,2H)

B) 5-Bromo-2-(3-pyrrolidinyloxy) pyridine

15 The title compound was prepared from 5-bromo-2-pyridinol (435mg; 2.5mmol), by a process analogous to that described in A) above.

APCI-MS: m/z 243.2 [M⁺H⁺]
1H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.98 (m,1H), 7.54 (m,1H), 7.36 (m,1H), 5.3 (m,1H), 3.62(m,4H), 2.35(m,2H).

C) 4-Methyl-2-(3-pyrrolidinyloxy) pyridine

The title compound was prepared from 4-methyl-2-pyridinol (273.0 mg; 2.5 mmol), by a process analogous to that described in A) above.

25 APCI-MS: m/z 179.2 [M⁺H⁺]
1H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.10(d,1H), 7.06 (m,2H), 5.62(m,1H), 3.64(m,2H), 3.52(m,2H), 2.42 (s,3H), 2.40(m,2H).

30 **D) 2-Chloro-6-(3-pyrrolidinyloxy) pyridine**

WO 02/076457

PCT/SE02/00541

21

The title compound was prepared from 2-chloro-6-pyridinol by a process analogous to that described in A) above.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.50(m,1H), 6.87 (d,1H), 6.63(d,1H), 5.47(m,1H),
3.17(m,1H), 3.13(m,2H), 2.93 (m,1H), 2.15(m,1H), 1.93(m,1H).

Epoxides

E) N-[2-Fluoro-6-(2-oxiranylmethoxy)phenyl]acetamide

i) 2-Amino-3-fluorophenol

To a stirred solution of 2,6-difluoronitrobenzene (1100mg, 6.9mmol) in dry methanol (20 ml) was added a solution of sodium (180mg, 7.8mmol) in dry methanol (8 ml). The solution was stirred overnight. After concentration water was added and the solution was extracted with ether, dried over MgSO₄, filtered and concentrated to a yellow residue (870mg, 5.08 mmol). To the solution of the yellow residue in dichloromethane (10ml) was added boron tribromide (1M in dichloromethane, 10 ml) and stirred at room temperature overnight. Water was then added and the solution stirred for further 60 min. The organic phase was separated and the water phase was extracted with ether. The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to give a brownish residue. The residue was taken up into ether and washed with 2M sodium hydroxide and water. The water and sodium hydroxide washings were combined and neutralized with 6M HCl and extracted with ether, dried over MgSO₄ and evaporated to give a yellow residue which was purified by flash chromatography on silica gel with EtOAc:Heptane; 1:3 as eluant to give the product (720mg, 4.6mmol) which was directly suspended with palladium-charcoal (140mg) in water-ethanol (30ml). Sodium borohydride (530mg) was added over a period of 5 minutes and the suspension was stirred at room temperature (1h). The catalyst was removed by filtration through a Celite pad. The filtrate was acidified with 6M hydrochloric acid to destroy any residual borohydride, neutralized with 2M sodium

WO 02/076457

PCT/SE02/00541

22

hydroxide, and then extracted with ether. The ethereal extracts were dried over MgSO_4 and evaporated.

APCI-MS: m/z 128.2 $[\text{M}^+ \text{H}^+]$

5

ii) **N-[2-Fluoro-6-(2-oxiranylmethoxy)phenyl]acetamide**

To a stirred solution of 2-amino-3-fluorophenol (300mg, 2.36mmol) in water-methanol (10 ml) acetic acid anhydride was added until all 2-amino-3-fluorophenol was used. The solution was then concentrated to a residue of N-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl) acetamide.

10 To a mixture of N-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl) acetamide (399 mg, 2.36mmol) and potassium carbonate (652 mg, 4.72mmol) in DMF (5 ml) was added epibromohydrin (388 mg, 2.8mmol) and was stirred at 70°C for 3hrs. Water and ethyl acetate were added, the organic phase separated, dried and concentrated. The resulting residue was purified by RP-HPLC (10-40 % CH_3CN) to give the desired product as a solid (242mg, 1.08mmol).

15

APCI-MS: m/z 226.2 $[\text{M}^+ \text{H}^+]$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.15(m,1H), 6.80 (m,2H), 6.70(d,1H),

4.3(m,1H), 3.95(m,1H), 3.3(m,1H), 2.90(m,1H), 2.75 (m,1H), 2.50(m,1H), 2.20(s,3H).

20 **F) 3,5-Dimethyl-1H-pyrrole-2-carboxylic acid (2-oxiranylmethoxy-phenyl)-acetamide**

i) **3,5-Dimethyl-1H-pyrrole-2-carboxylic acid**

To a solution of ethyl 3,5-dimethyl-2-pyrrolecarboxylate (Aldrich) (504mg, 3 mmol) in THF/ H_2O /MeOH (5:1:1, 30ml) was added NaOH (480 mg, 12mmol) in H_2O (12 ml). The mixture was stirred at 75°C overnight. The homogeneous mixture was washed with ether. To the aqueous layer was added a saturated aqueous KHSO_4 solution until the pH was about 3. The solution was then extracted with dichloromethane. The extracts were dried over MgSO_4 and evaporated. The residue was purified on silica (ethylacetate /methanol, 90/10) to give the title compound (375 mg, 90 %).

30

WO 02/076457

PCT/SE02/00541

23

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.75(s,1H), 5.83(s,1H), 2.25(s,1H), 2.38 (s,1H).

ii) **3,5-Dimethyl-1H-pyrrole-2-carboxylic acid (2-phenol)-acetamide**

2-Aminophenol (545mg, 5 mmol), 3,5 dimethyl-1H-pyrrole-2-carboxylic acid (695mg, 5 mmol) and HATU (1900mg, 5 mmol) were stirred in DMF (20 ml).

Diisopropylethylamine was added to pH 8. The mixture was stirred overnight and then concentrated. The residue was purified on RP-HPLC (acetonitrile/water, 10/90 to 40/60 with 0.5% trifluoroacetic acid) to give the title compound (550 mg, 48%).

APCI-MS: m/z 231.2 [M⁺H⁺]

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 9.22 (s,1H), 7.63(s, 1H), 7.11(m, 2H), 7.03(m, 1H), 6.88(m,1H), 5.88 (s, 1H), 2.44(s,1H), 2.24(s,1H).

iii) **3,5-Dimethyl-1H-pyrrole-2-carboxylic acid (2-oxiranylmethoxy-phenyl)-acetamide**

The title compound was prepared from 3,5-dimethyl-1H-pyrrole-2-carboxylic acid (2-phenol)-acetamide (ii) (300 mg, 1.3 mmol) by a process analogous to that described in E ii) above.

APCI-MS: m/z 273.2 [M⁺H⁺]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.46 (m,1H), 8.31 (m,1H), 6.99 (m,2H), 6.87(m,1H), 5.85(m,1H), 4.34(m,1H), 3.92 (m, 1H), 3.36 (m,1H), 2.91 (m,2H), 2.71 (m,1H), 2.47 (m, 3H), 2.25 (m,3H)

G) **N-[2-(2-Oxiranylmethoxy) phenyl]benzamide**

To a stirred solution of N-(2-hydroxy-phenyl)-benzamide (0.81g, 3.80 mmol), and cesium carbonate (1.61g, 4.94 mmol) in acetonitrile was added epibromohydrin (0.63 ml, 7.60 mmol). After 4 hours the reaction mixture was partitioned between dichloromethane and

WO 02/076457

PCT/SE02/00541

24

water. After evaporation of the organic solvent, the residue was crystallized from petroleum ether and diethyl ether yielding the title compound (0.741g, 73%).

APCI-MS: m/z 227 [M^+H^+]

5 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.65 (bs, 1H), 8.55 (bs, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.08 (bs, 2H), 6.96 (bs, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.41 (bs, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.80 (s, 1H).

H) N-(4-Fluoro-2-[(2S) oxiranylmethoxy]phenyl)acetamide

10 (2S)-2-[(5-Fluoro-2-nitrophenoxy)methyl]oxirane (0.32 g, 1.5 mmol) was dissolved in ethyl acetate (40 ml). Platinum on charcoal (0.15 g) was added, and the mixture was stirred in the atmosphere of hydrogen for 3 hours at room temperature and atmospheric pressure. The catalyst was filtered and washed on the filter with ethyl acetate (10 ml). Acetic anhydride (0.31 g, 0.28 ml, 3 mmol) and ethyl di(isopropyl)amine (0.39 g, 0.52 ml, 15 3 mmol) were added to the solution. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hours, then washed with 1M NaOH (30 ml) and brine (30 ml), and dried with Na_2SO_4 . Evaporation of the solvent and flash chromatography on silica gel with n-heptane/ethyl acetate (from 25 to 75 %) afforded the titled compound (0.21 g, 0.92 mmol, 61 %) as a colourless solid product.

20 APCI-MS: m/z 226 [M^+H^+]

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.30 (dd, 1H, $J = 5.2$, $J = 9.0$), 7.71 (br. s, 1H), 8.6 – 8.8 (m, 2H), 4.36 (dd, 1H, $J = 2.3$, $J = 11.3$), 3.90 (dd, 1H, $J = 6.3$, $J = 11.3$), 3.40 (m, 1H), 2.97 (t, 1H, $J = 4.4$), 2.78 (dd, 1H, $J = 2.7$, $J = 4.8$), 2.21 (s, 3H).

25 **I) N-(4-Fluoro-2-[(2R) oxiranylmethoxy]phenyl)acetamide**

The title compound was prepared from (2R)-2-[(5-fluoro-2-nitrophenoxy)methyl]oxirane according to the method described in H) above.

30 **Example 1**

WO 02/076457

PCT/SE02/00541

25

**N-[2-(3-(3-[(5-Chloro-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy)
phenyl]benzamide**

A solution of 5-chloro-2-(3-pyrrolidinyl)oxy pyridine (100 μ L, 0.2M / DMSO), N-[2-(2-oxiranylmethoxy)phenyl]benzamide (100 μ L, 0.2 M / DMSO) was refluxed for 3 h.

APCI-MS: m/z 468.4 [M^+H^+]

The compounds of Examples 2 to 16 were prepared from the appropriate starting materials described above by processes analogous to that of Example 1 above.

Example 2

N-[2-(3-(3-[(5-Chloro-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy)-6-fluorophenyl]acetamide

APCI-MS: m/z 424.3 [M^+H^+]

Example 3

N-[2-(3-(3-[(5-Chloro-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy)-phenyl]acetamide

APCI-MS: m/z 406.3 [M^+H^+]

Example 4

N-[2-[(2S)-3-(3-[(5-Chloro-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy)-4-fluorophenyl] acetamide

APCI-MS: m/z 424.3 [M^+H^+]

Example 5

WO 02/076457

PCT/SE02/00541

26

N-[2-[(2R)-3-(3-[(5-Chloro-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy]-4-fluorophenyl] acetamide

APCI-MS: m/z 424.3 $[M^+H^+]$

5

Example 6

N-[2-(3-(3-[(5-Chloro-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy)-phenyl] 3,5-dimethyl-1-H-pyrrole-2-carboxamide

10 APCI-MS: m/z 485.4 $[M^+H^+]$

Example 7

N-[2-(3-(3-[(6-Chloro-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy)phenyl]benzamide

15

APCI-MS: m/z 468.4 $[M^+H^+]$

Example 8

N-[2-[(2S)-3-(3-[(6-Chloro-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy]-4-fluorophenyl] acetamide

20

APCI-MS: m/z 424.3 $[M^+H^+]$

Example 9

25 N-[2-(3-(3-[(5-Bromo-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy)phenyl]benzamide

APCI-MS: m/z 512.3 $[M^+H^+]$

30 **Example 10**

WO 02/076457

PCT/SE02/00541

27

N-[2-(3-(3-[(5-Bromo-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy)-6-fluorophenyl] acetamide

APCI-MS: m/z 468.3 $[M^+H^+]$

5

Example 11

N-[2-(3-(3-[(5-Bromo-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy)phenyl]acetamide

10 APCI-MS: m/z 450.3 $[M^+H^+]$

Example 12

N-[2-[(2S)-3-(3-[(5-Bromo-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy)-4-fluorophenyl] acetamide

15

APCI-MS: m/z 468.3 $[M^+H^+]$

Example 13

N-[2-[(2R)-3-(3-[(5-Bromo-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy)-4-fluorophenyl] acetamide

20

APCI-MS: m/z 468.3 $[M^+H^+]$

Example 14

25 N-[2-(3-(3-[(5-Bromo-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy)-phenyl]-3,5-dimethyl-1H-pyrrole-2-carboxamide

APCI-MS: m/z 529.4 $[M^+H^+]$

30 **Example 15**

WO 02/076457

PCT/SE02/00541

28

N-[2-(2-Hydroxy-3-{3-[(4-methyl-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl}propoxy)
phenylbenzamide

APCI-MS: m/z 448.4 $[M^+H^+]$

5

Example 16

N-{4-Fluoro-2-[(2S)-2-hydroxy-3-{3-[(4-methyl-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl}
propyl}oxy]phenyl}acetamide

10 APCI-MS: m/z 404.4 $[M^+H^+]$

THP-1 Chemotaxis Assay**Introduction**

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

20 **Methods**

Culture of THP-1 cells

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

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

WO 02/076457

PCT/SE02/00541

29

Chemotaxis assay

Cells were removed from the flask and washed by centrifugation in RPMI+10%FIFCS+glutamax. The cells were then resuspended at 2×10^7 cells/ml in fresh medium (RPMI+10%FIFCS+glutamax) to which was added calcein-AM (5 μ l of stock solution to 1 ml to give a final concentration of 5×10^{-6} M). After gentle mixing the cells were incubated at 37°C in a CO₂ incubator for 30 minutes. The cells were then diluted to 50 ml with medium and washed twice by centrifugation at 400xg. Labelled cells were then resuspended at a cell concentration of 1×10^7 cells/ml and incubated with an equal volume of MIP-1 α antagonist (10^{-10} M to 10^{-6} M final concentration) for 30 minutes at 37°C in a humidified CO₂ incubator.

Chemotaxis was performed using Neuroprobe 96-well chemotaxis plates employing 8 μ m filters (cat no. 101-8). Thirty microlitres of chemoattractant supplemented with various concentrations of antagonists or vehicle were added to the lower wells of the plate in triplicate. The filter was then carefully positioned on top and then 25 μ l of cells preincubated with the corresponding concentration of antagonist or vehicle were added to the surface of the filter. The plate was then incubated for 2 hours at 37°C in a humidified CO₂ incubator. The cells remaining on the surface were then removed by adsorption and the whole plate was centrifuged at 2000 rpm for 10 minutes. The filter was then removed and the cells that had migrated to the lower wells were quantified by the fluorescence of cell associated calcein-AM. Cell migration was then expressed in fluorescence units after subtraction of the reagent blank and values were standardized to % migration by comparing the fluorescence values with that of a known number of labelled cells. The effect of antagonists was calculated as % inhibition when the number of migrated cells were compared with vehicle.

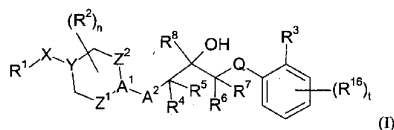
WO 02/076457

PCT/SE02/00541

30

CLAIMS

1. A compound of general formula



wherein

R^1 represents a saturated or unsaturated 5- to 10-membered heterocyclic ring system comprising at least one ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur, the ring system being optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, cyano, nitro, carboxyl, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkoxy carbonyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 haloalkoxy, $-NR^9R^{10}$, C_3 - C_6 cycloalkylamino, C_1 - C_6 alkylthio, C_1 - C_6 alkylcarbonyl, C_1 - C_6 alkylcarbonylamino, sulphonamido, C_1 - C_6 alkylsulphonyl and $-C(O)NR^{11}R^{12}$;

X represents an oxygen or sulphur atom or a CH_2 , $CH(CH_3)$, OCH_2 , CH_2O , CH_2NH , NH or carbonyl group and Y represents a nitrogen atom or a CH or $C(OH)$ group, provided that when X represents an oxygen or sulphur atom or a CH_2O , CH_2NH or NH group, then Y represents a CH group;

n is 0, 1 or 2;

each R^2 independently represents a C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy carbonyl, $-CH_2OH$ or carboxyl group;

Z^1 represents a bond or a group $(CH_2)_q$ where q is 1 or 2;

Z^2 represents a bond or a group CH_2 , with the proviso that Z^1 and Z^2 do not both simultaneously represent a bond;

when Y represents a nitrogen atom, then A^1 represents CH and A^2 represents NH , or

WO 02/076457

PCT/SE02/00541

31

A¹ represents a nitrogen atom and A² represents CH₂, or A¹ represents a nitrogen atom and A² represents a bond; or when Y represents a group CH or C(OH), then A¹ represents a nitrogen atom and A² represents a bond;

Q represents an oxygen or sulphur atom or a group CH₂ or NH;

5 R³ represents -NHC(O)R¹³ or -C(O)NR¹⁴R¹⁵;

R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ each independently represent a hydrogen atom or a C₁-C₆ alkyl group, or R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ together represent a C₁-C₄ alkylene chain linking the two carbon atoms to which they are attached to form a 4- to 7-membered saturated carbocycle, or R⁵, R⁶ and R⁷ each represent a hydrogen atom and R⁴ and R⁸ together with the carbon

10 atoms to which they are attached form a 5- to 6-membered saturated carbocycle;

R⁸ represents a hydrogen atom, a C₁-C₆ alkyl group or is linked to R⁴ as defined above;

R⁹ and R¹⁰ each independently represent a hydrogen atom or a C₁-C₆ alkyl group, or R⁹ and R¹⁰ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-

15 membered saturated heterocycle;

R¹¹ and R¹² each independently represent a hydrogen atom or a C₁-C₆ alkyl group;

R¹³ represents a group C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₃-C₆ cycloalkyl, adamantyl, C₅-C₆ cycloalkenyl, phenyl or a saturated or unsaturated 5- to 10-membered heterocyclic ring system comprising at least one ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur, each of which may be optionally substituted by one or more substituents independently selected from nitro, hydroxyl, oxo, halogen, carboxyl, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylthio, C₁-C₆ alkylcarbonyl, C₁-C₆ alkoxycarbonyl, phenyl and -NHC(O)-R¹⁷;

R¹⁴ and R¹⁵ each independently represent (i) a hydrogen atom, (ii) a 5- to 6-membered saturated or unsaturated ring optionally comprising at least one ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur, the ring being optionally substituted with at least one substituent selected from halogen, methyl and trifluoromethyl, or (iii) a C₁-C₆ alkyl group optionally substituted by at least one substituent selected from halogen, trifluoromethyl, carboxyl, C₁-C₆ alkoxycarbonyl and a 5- to 6-membered saturated or unsaturated ring optionally comprising at least one ring heteroatom selected

25

30

WO 02/076457

PCT/SE02/00541

32

from nitrogen, oxygen and sulphur, the ring being optionally substituted with at least one substituent selected from halogen, methyl and trifluoromethyl, or

R¹⁴ and R¹⁵ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered saturated heterocycle;

5 t is 0, 1, 2 or 3;

each R¹⁶ independently represents halogen, cyano, nitro, carboxyl, hydroxyl,

C₃-C₆ cycloalkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkoxycarbonyl, C₁-C₆ haloalkyl,

C₁-C₆ haloalkoxy, -NR¹⁸R¹⁹, C₃-C₆ cycloalkylamino, C₁-C₆ alkylthio,

C₁-C₆ alkylcarbonyl, C₁-C₆ alkylcarbonylamino, sulphonamido (-SO₂NH₂),

10 C₁-C₆ alkylsulphonyl, -C(O)NR²⁰R²¹, -NR²²C(O)(NH)_vR²³, phenyl, or

C₁-C₆ alkyl optionally substituted by at least one substituent selected from carboxyl and

C₁-C₆ alkoxycarbonyl;

R¹⁷ represents a C₁-C₆ alkyl, amino (-NH₂) or phenyl group;

R¹⁸ and R¹⁹ each independently represent a hydrogen atom or a C₁-C₆ alkyl group, or

15 R¹⁸ and R¹⁹ together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 7-membered saturated heterocycle;

R²⁰ and R²¹ each independently represent a hydrogen atom or a C₁-C₆ alkyl group

optionally substituted by C₁-C₆ alkoxycarbonyl;

v is 0 or 1;

20 R²² represents a hydrogen atom or a C₁-C₆ alkyl group; and

R²³ represents a hydrogen atom, or a C₁-C₆ alkyl group optionally substituted by at least one substituent selected from carboxyl, C₁-C₆ alkoxy and C₁-C₆ alkoxycarbonyl;

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

25 2. A compound according to claim 1, wherein, in R¹, the heterocyclic ring system is 5- or 6-membered.

3. A compound according to claim 1 or claim 2, wherein X represents an oxygen atom or a CH₂, OCH₂, CH₂O, NH or carbonyl group.

30

WO 02/076457

PCT/SE02/00541

33

4. A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein Y represents a nitrogen atom or CH group.
- 5 5. A compound according to any one of claims 1 to 4, wherein Q represents an oxygen atom.
6. A compound according to any one of claims 1 to 5, wherein R³ represents -NHC(O)R¹³ and R¹³ represents a group C₁-C₆ alkyl, phenyl or a saturated or unsaturated 5- to 6-membered heterocyclic ring system comprising at least one ring heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur, each of which may be optionally substituted by one, two, three or four substituents independently selected from nitro, hydroxyl, oxo, halogen, carboxyl, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylthio, C₁-C₆ alkylcarbonyl, C₁-C₆ alkoxycarbonyl, phenyl and -NHC(O)-R¹⁷.
- 15 7. A compound according to claim 1 being:
- N-[2-(3-(3-[(5-Chloro-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy)phenyl]benzamide, or
- N-[2-(3-(3-[(5-Chloro-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy)-6-fluorophenyl]acetamide, or
- 20 N-[2-(3-(3-[(5-Chloro-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy)-phenyl]acetamide, or
- N-[2-[(2S)-3-(3-[(5-Chloro-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy]-4-fluorophenyl]acetamide, or
- N-[2-[(2R)-3-(3-[(5-Chloro-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy]-4-fluorophenyl]acetamide, or
- 25 N-[2-(3-(3-[(5-Chloro-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy)-phenyl]3,5-dimethyl-1H-pyrrole-2-carboxamide, or
- N-[2-(3-(3-[(6-Chloro-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy)phenyl]benzamide, or

WO 02/076457

PCT/SE02/00541

34

N-[2-[(2S)-3-(3-[(6-Chloro-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy]-4-fluorophenyl]acetamide, or

N-[2-(3-(3-[(5-Bromo-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy)phenyl]benzamide, or

5 N-[2-(3-(3-[(5-Bromo-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy)-6-fluorophenyl]acetamide, or

N-[2-(3-(3-[(5-Bromo-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy)phenyl]acetamide, or

10 N-[2-[(2S)-3-(3-[(5-Bromo-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy]-4-fluorophenyl]acetamide, or

N-[2-[(2R)-3-(3-[(5-Bromo-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy]-4-fluorophenyl]acetamide, or

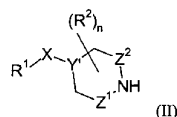
N-[2-(3-(3-[(5-Bromo-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-hydroxypropoxy)-phenyl]-3,5-dimethyl-1H-pyrrole-2-carboxamide, or

15 N-[2-(2-Hydroxy-3-{3-[(4-methyl-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl}propoxy)phenyl]benzamide, or

N-{4-Fluoro-2-[(2S)-2-hydroxy-3-{3-[(4-methyl-2-pyridinyl)oxy]-1-pyrrolidinyl}propyl)oxy]phenyl}acetamide.

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

(a) reacting either a compound of general formula



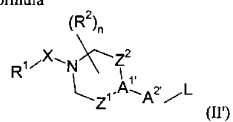
25 wherein Y' represents CH or C(OH) and R¹, X, n, R², Z¹ and Z² are as defined in formula (I),

WO 02/076457

PCT/SE02/00541

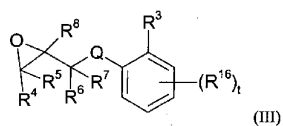
35

or a compound of general formula



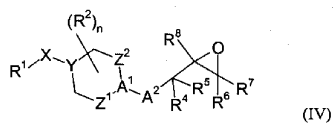
wherein A¹ represents CH and A² represents NH, or A¹ represents a nitrogen atom and A² represents CH₂ or a bond, L represents a hydrogen atom or an activating group and R¹, X, n, R², Z¹ and Z² are as defined in formula (I).

with a compound of general formula

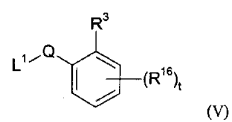


wherein Q, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, t and R¹⁶ are as defined in formula (I); or

(b) reacting a compound of general formula



wherein R¹, X, Y, n, R², Z¹, Z², A¹, A², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ are as defined in formula (I), with a compound of general formula



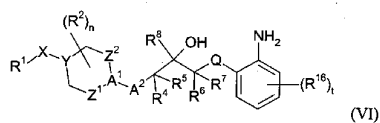
WO 02/076457

PCT/SE02/00541

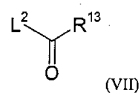
36

wherein L^1 represents a hydrogen atom or an activating group and Q , R^3 , t and R^{16} are as defined in formula (I); or

(c) when R^3 represents $-NHC(O)R^{13}$, reacting a compound of general formula

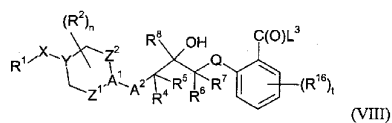


wherein R^1 , X , Y , n , R^2 , Z^1 , Z^2 , A^1 , A^2 , Q , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , t and R^{16} are as defined in formula (I), with a compound of general formula



wherein L^2 represents a leaving group and R^{13} is as defined in formula (I); or

(d) when R^3 represents $-C(O)NR^{14}R^{15}$, reacting a compound of general formula



wherein L^3 represents a leaving group and R^1 , X , Y , n , R^2 , Z^1 , Z^2 , A^1 , A^2 , Q , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , t and R^{16} are as defined in formula (I), with a compound of general formula (IX), $NHR^{14}R^{15}$, wherein R^{14} and R^{15} are as defined in formula (I);

and optionally after (a), (b), (c) or (d) forming a pharmaceutically acceptable salt or solvate of the compound of formula (I) obtained.

WO 02/076457

PCT/SE02/00541

37

9. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7 in association with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.
- 5 10. A process for the preparation of a pharmaceutical composition as claimed in claim 9 which comprises mixing a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7 with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.
- 10 11. A compound of formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7 for use in therapy.
12. Use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7 in the manufacture of a medicament for use
15 in therapy.
13. Use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7 in the manufacture of a medicament for the treatment of human diseases or conditions in which modulation of chemokine receptor
20 activity is beneficial.
14. Use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7 in the manufacture of a medicament for use in treating rheumatoid arthritis.
- 25 15. Use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7 in the manufacture of a medicament for use in treating chronic obstructive pulmonary disease.

WO 02/076457

PCT/SE02/00541

38

16. Use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7 in the manufacture of a medicament for use in treating asthma.
- 5 17. Use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7 in the manufacture of a medicament for use in treating multiple sclerosis.
18. A method of treating an inflammatory disease which comprises administering to a
10 patient in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7.
19. A method of treating an airways disease which comprises administering to a patient in
15 need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 7.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE 02/00541
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC7: A61K 31/4468, A61K 31/4545, A61K 31/4523, C07D 211/58, C07D 401/04, C07D 401/14, A61P 11/00, A61P 19/00, A61P 35/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC7: A61K, A61P, C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched SE,DK,FI,NO classes as above Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 0162757 A1 (ASTRAZENECA AB), 30 August 2001 (30.08.01), CAPLUS RN 356554-80-8 --	1-17
P,X	WO 0144227 A1 (SANOFI-SYNTHELABO), 21 June 2001 (21.06.01), page 12, line 10 - line 21, CAPLUS RN344946-74-3, 344946-75-4, 344946-76-5, 344946-77-6, 344946-78-7, 344946-80-1, 344946-84-5 --	1-17
A	EP 0903349 A2 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 24 March 1999 (24.03.99), claims 1,70 --	1-17
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 4 September 2002		Date of mailing of the international search report 04-09-2002
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer FERNANDO FARIETA/BS Telephone No. +46 8 782 25 00

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

CORRECTED

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 02/00541

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 0143744 A1 (SANOFI-SYNTHELABO), 21 June 2001 (21.06.01), page 6, line 25 - line 31, CAPLUS RN 344566-86-5, 344566-87-6, 344566-88-7 --	1-17
A	US 3203992 A (WILHELM KUNZ ET AL), 31 August 1965 (31.08.65), DATABASE CAOLD RN 3575-52-8, 3575-63-1, 3730-98-1 --	1-17
A	WO 9965895 A1 (SANOFI-SYNTHELABO), 23 December 1999 (23.12.99), page 6, line 30 - line 35, RN 252578-07-7 -- -----	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE02/00541
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.	<input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 18-19 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: see next sheet	
2.	<input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:	
3.	<input type="checkbox"/> 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.	<input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.	
2.	<input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3.	<input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4.	<input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims, it is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest		
<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.		
<input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE02/00541

Claims 18-19 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/ diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule 39.1.(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/SE 02/00541

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0162757 A1	30/08/01	AU 3629901 A	03/09/01
		AU 3630001 A	03/09/01
		AU 3630101 A	03/09/01
		AU 4322200 A	14/11/00
		EP 1176967 A	06/02/02
		SE 0006620 D	00/00/00
		WO 0162728 A	30/08/01
		WO 0162729 A	30/08/01
		AU 1906901 A	04/06/01
		SE 0002234 D	00/00/00
		SE 0003979 D	00/00/00
WO 0144227 A1	21/06/01	AU 2527301 A	25/06/01
		FR 2802533 A,B	22/06/01
EP 0903349 A2	24/03/99	AU 744059 B	14/02/02
		AU 8080098 A	25/02/99
		BR 9803179 A	28/03/00
		CA 2245043 A	18/02/99
		CN 1211572 A	24/03/99
		CZ 9802566 A	17/03/99
		DE 19837386 A	25/02/99
		ES 2154167 A,B	16/03/01
		FR 2767826 A	05/03/99
		GB 2330580 A	28/04/99
		GB 9817910 D	00/00/00
		HR 980450 A	30/06/99
		HU 9801861 D	00/00/00
		HU 9801887 A	28/06/99
		IL 125658 D	00/00/00
		IT 1304150 B	08/03/01
		IT M1981902 A	18/02/00
		JP 3014367 B	28/02/00
		JP 11147872 A	02/06/99
		NO 983749 A	19/02/99
		NZ 331319 A	27/03/00
		PL 328049 A	01/03/99
		SG 70110 A	25/01/00
		TR 9801594 A	00/00/00
		US 6323223 B	27/11/01
		US 6339087 B	15/01/02
		ZA 9807448 A	22/01/99
WO 0143744 A1	21/06/01	AU 2525801 A	25/06/01
		FR 2802531 A,B	22/06/01
		FR 2802529 A	22/06/01
US 3203992 A	31/08/65	DE 1220440 B	07/07/66
WO 9965895 A1	23/12/99	AU 4048299 A	05/01/00
		EP 1087961 A	04/04/01
		FR 2780057 A	24/12/99

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1998)

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 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/00	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 37/00	
	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,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,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,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 トーマス・エリクソン

スウェーデン、エス - 2 2 1 8 7 ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド

(72)発明者 カロリナ・ラヴィッツ

スウェーデン、エス - 2 2 1 8 7 ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB08 CC12 DD03 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC17 GA07 GA08 MA01 MA04 MA17

MA22 MA23 MA31 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA60 MA63

NA14 ZA02 ZA59 ZB11 ZB15 ZC42