

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-515193

(P2005-515193A)

(43) 公表日 平成17年5月26日(2005.5.26)

(51) Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 211/18

C 0 7 D 211/18

C S P

4 C 0 5 4

A 6 1 K 31/445

A 6 1 K 31/445

4 C 0 6 3

A 6 1 K 31/4525

A 6 1 K 31/4525

4 C 0 6 5

A 6 1 K 31/4535

A 6 1 K 31/4535

4 C 0 8 6

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/454

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 90 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-547387 (P2003-547387)

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

(85) 翻訳文提出日 平成16年7月28日 (2004.7.28)

(86) 国際出願番号 PCT/EP2002/013218

(87) 国際公開番号 W02003/045937

(87) 国際公開日 平成15年6月5日 (2003.6.5)

(31) 優先権主張番号 60/334, 653

(32) 優先日 平成13年11月30日 (2001.11.30)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 591003013

エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー

F. HOFFMANN-LA ROCH

E AKTIENGESELLSCHAF

T

スイス・シーエイチ-4070バーゼル・

グレンツアーヘルストラツセ124

(74) 代理人 100078662

弁理士 津国 肇

(74) 代理人 100075225

弁理士 篠田 文雄

(72) 発明者 デュ・ボイス, デイジー・ジョー

アメリカ合衆国、カリフォルニア 943

04、パロ・アルト、ウエルチ・ロード

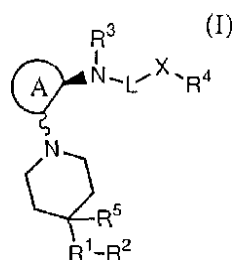
1180

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 CCR-3 受容体に対する拮抗物質 V I I I としての N-ウレイドーピペリジン

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) (式中、 R^1 、 R^5 、A、L 及び X は、明細書で定義するとおりである) の化合物に関する。この化合物は、CCR-3 受容体拮抗物質として有用であり、したがって、CCR-3 媒介疾患の処置に使用することができる。

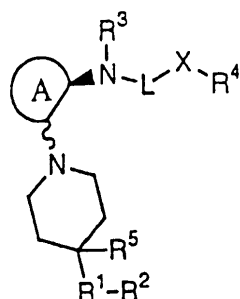


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



(I)

10

(式中、

R¹は、(C₁~C₂)アルキレンであり、R²は、場合によっては置換されているフェニルであり、R³は、水素、C₁₋₆アルキル、アシル、アリール又はアリールC₁₋₆アルキルであり、環Aは、C₃₋₇シクロアルキル、ヘテロシクリル又は場合によっては置換されているフェニルであり、

Lは、-C(=O)-、-C(=S)-、-SO₂-、-C(=O)N(R_a)-、-C(=S)N(R_a)-、SO₂N(R_a)-、-C(=O)O-、-C(=S)O-、-S(=O)₂O-であり(ここで、R_aは、水素、C₁₋₆アルキル、アシル、アリール、アリールC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシカルボニル又はベンジルオキシカルボニルである)

Xは、存在しないか、-(CR'R'')O-、-(CR'R'')S-、-(CR'R'')NR_b-又はC₁₋₆アルキレンであり(ここで、R'及びR''は、独立して、水素又はC₁₋₆アルキルであり、R_bは、水素又はC₁₋₆アルキルである)、

R⁴は、アリール又はヘテロアリールであり、R⁵は、水素又はC₁₋₆アルキルである。

ただし、R¹が-CH₂-であり、R²がフェニルであり、R³が水素であり、R⁵が水素であり、Aがフェニルであり、Lが-C(=O)NH-であり、Xが存在しない場合、R⁴は2,5-ジフルオロフェニルではない)

の化合物又はそのプロドラッグ、個々の異性体、異性体のラセミ及び非ラセミ混合物ならびに薬学的に許容しうる塩

(ただし、

「場合によっては置換されているフェニル」とは、C₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヘテロアルキル、アシル、アシルアミノ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ジC₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆アルキルチオ、C₁₋₆アルキルスルフィニル、C₁₋₆アルキルスルホニル、-SO₂NR'R''(ここで、R'及びR''は、独立して、水素又はC₁₋₆アルキルである)、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、カルバモイル、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、メルカプト、メチレンジオキシ又はエチレンジオキシからなる群より選択される1個以上の置換基によって場合によっては置換されているフェニル基をいい、

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

40

50

「アリール」とは、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヘテロアルキル、アシル、アシルアミノ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 $-SO_2N'R'R''$ (R' 及び R'' は、独立して、水素又は C_{1-6} アルキルである)、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルバモイル、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、メルカプト、メチレンジオキシ又はエチレンジオキシからなる群より選択される 1 個以上の置換基によって場合によっては置換されている、環原子 6 ~ 10 個の単環式又は二環式の芳香族炭化水素基をいい、

「ヘテロアリール」とは、N、O 又は S から選択される 1、2 又は 3 個の環ヘテロ原子を含有し、残りの環原子が C である少なくとも 1 個の芳香環を有する、環原子 5 ~ 12 個の単環式又は二環式の基をいい、ヘテロアリール基の結合点が芳香環上にあると理解され、ヘテロアリール環が、場合によっては、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヘテロアルキル、アシル、アシルアミノ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 $-SO_2NR'R''$ (ここで、 R' 及び R'' は、独立して、水素又は C_{1-6} アルキルである)、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルバモイル、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、メルカプト、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ又は場合によっては置換されているフェニルから選択される 1 個以上の置換基によって独立して置換されており、

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

「ヘテロシクリル」とは、1 又は 2 個の環原子が、 NR^x {ここで、各 R^x は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、アシル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、(C_{1-6} アルキルアミノ)スルホニル、(ジ C_{1-6} アルキルアミノ)スルホニル、カルバモイル、(C_{1-6} アルキルアミノ)カルボニル、(ジ C_{1-6} アルキルアミノ)カルボニル、(カルバモイル) C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキルアミノ)カルボニル C_{1-6} アルキル又はジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル C_{1-6} アルキルである}、O 又は $S(O)_n$ (ここで、 n は、0 ~ 2 の整数である) から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子が C である、環原子 3 ~ 8 個の飽和又は不飽和の非芳香族環式基をいい、ヘテロシクリル環が、場合によっては、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヘテロアルキル、ハロ、ニトロ、シアノ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、モノ C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、アリール C_{1-6} アルキル、 $-(X)_n-C(O)R$ (X は、O 又は NR' であり、 n は、0 又は 1 であり、 R は、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、モノ C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ又は場合によっては置換されているフェニルであり、 R' は、水素又は C_{1-6} アルキルである)、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $C(O)R$ (ここで、 R は、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、モノ C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ又は場合によっては置換されているフェニルである) 又は $-S(O)_nR^d$ (n は、0 ~ 2 の整数であり、 R^d は、水素 (ただし n が 0 である)、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、アミノ、モノ C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ又はヒドロキシ C_{1-6} アルキルである) から選択される 1、2 又は 3 個の置換基によって独立して置換されていてもよい)

10

20

30

40

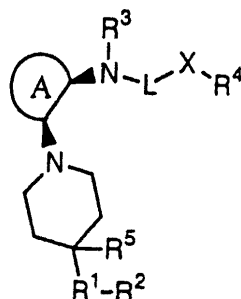
50

。

【請求項 2】

式 (II)

【化 2】



10

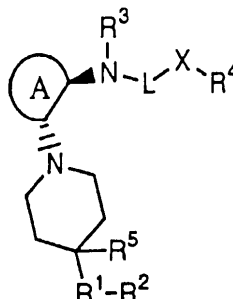
(II)

(式中、R¹ ~ R⁵、A、L 及び X は、請求項 1 で定義したとおりである) の化合物である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

式 (III)

【化 3】



20

(III)

(式中、R¹ ~ R⁵、A、L 及び X は、請求項 1 で定義したとおりである) の化合物である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

R¹ が、メチレンである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 5】

R² が、4 - クロロフェニル又は 3, 4 - ジクロロフェニルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

40

【請求項 6】

R³ が、水素である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 7】

L が、-C(=O)-、-SO₂-、-C(=O)N(R_a)-、-C(=S)N(R_a)-又は-C(=O)O-である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

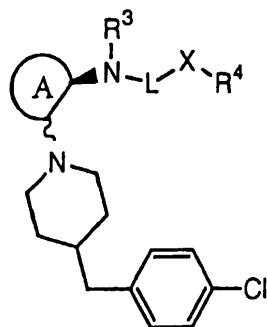
【請求項 8】

L が、-C(=O)-である、請求項 7 記載の化合物。

【請求項 9】

式 (IV)

【化 4】



(IV)

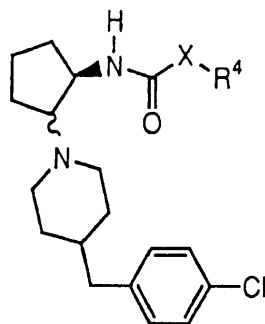
10

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

【請求項 10】

式 (VI)

【化 5】



(VI)

20

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

【請求項 11】

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

【請求項 12】

R^4 が 3, 4 - ジクロロフェニル、3, 4, 5 - トリメトキシフェニル、4 - メタンスルホニルフェニル、3 - メタンスルホニルフェニル、4 - メトキシナフタレン - 2 - イル、5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) ピリミジン - 2 - イル、フェニル、3 - フルオロフェニル、4 - エチルフェニル、3 - メトキシフェニル、2, 4 - ジフルオロフェニル、3 - トリフルオロメチルフェニル、4 - メチルフェニル、4 - フルオロフェニル、2 - フルオロフェニル、4 - カルバモイルフェニル、3 - カルバモイルフェニル、4 - アセチルフェニル、4 - ニトロフェニル、2 - メチルフェニル、2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、3, 4 - ジメトキシフェニル、2, 5 - ジメトキシフェニル、2, 3 - ジクロロフェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、4 - プロモフェニル、4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル、2 - ニトロフェニル、2 - ニトロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル、4 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、2 - クロロフェニル、3 - メチルフェニル、2 - トリフルオロメチルフェニル、2 - メトキシフェニル、3 - プロモフェニル、4 - トリフルオロメ

30

40

50

チルフェニル、3 - トリフルオロメチルフェニル、3 , 5 - ビス - トリフルオロメチルフェニル、4 - tert - ブチルフェニル、4 - エトキシフェニル、3 - シアノフェニル、4 - シアノフェニル、4 - メトキシフェニル、3 - ニトロフェニル、3 , 5 - ジメトキシフェニル、4 - ヨードフェニル、4 - イソプロピルフェニル、3 - メトキシカルボニルフェニル、3 - アセチルフェニル、2 - メチルフェニル、インドール - 2 - イル、5 - メトキシインドール - 2 - イル、5 - クロロインドール - 2 - イル、2 - メトキシカルボニルフェニル、3 , 5 - ジクロロフェニル、1 - ナフチル、3 - クロロ - 2 - メチルフェニル、2 , 5 - ジメチルフェニル、2 - チエニル、3 - エトキシフェニル、3 - イソキノリル、2 - メチルキノリン - 6 - イル、3 - メチルアミノフェニル、3 - キノリル、2 - キノリル、5 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル、8 - ヒドロキシキノリン - 2 - イル、5 , 7 - ジメチル - [1 , 8]ナフチリジン - 2 - イル、6 - キノリル、3 - (アセチルアミノ) フェニル又は 2 , 3 , 4 - トリメトキシフェニルである、請求項 11 記載の化合物。

10

【請求項 13】

R^4 が、3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル、4 - アセチルフェニル、3 - カルバモイルフェニル、4 - カルバモイルフェニル、3 - メタンスルホニルフェニル又は 4 - メタンスルホニルフェニルである、請求項 12 記載の化合物。

【請求項 14】

X が - CH_2S - であり、 R^4 が 5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - ピリミジン - 2 - イル、5 - (3 , 4 - メチレンジオキシフェニル) - ピリジミン - 2 - イル又は 5 - (4 - メトキシフェニル) ピリミジン - 2 - イルである、請求項 8 記載の化合物及びその塩

20

【請求項 15】

環 A が、 C_{3-7} シクロアルキル又はヘテロシクリル又は置換フェニルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 16】

環 A が、 C_{3-7} シクロアルキル又はヘテロシクリルである、請求項 15 記載の化合物。

【請求項 17】

R^2 が、置換フェニルである、請求項 1 記載の化合物。

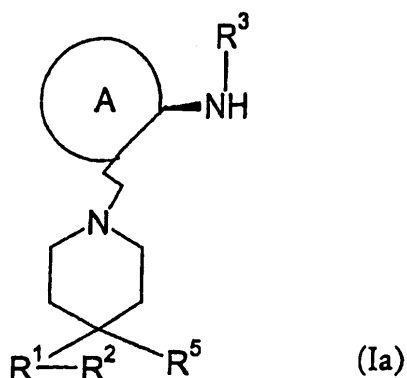
【請求項 18】

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

30

式 (I a)

【化 6】



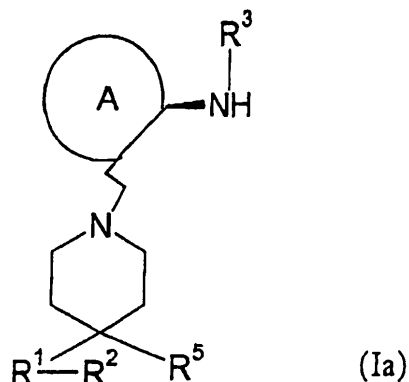
40

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

【請求項 19】

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

【化 7】



10

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

【請求項 20】

治療有効量の請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩及び賦形剤を含有する組成物。

【請求項 21】

医学的治療又は診断で使用するための、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩。

20

【請求項 22】

CCR-3 受容体拮抗物質によって処置可能な疾病の処置のための、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項記載の 1 種以上の化合物又はその塩を含む医薬を製造するための、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物又はその塩の使用。

【請求項 23】

前記疾病が喘息である、請求項 22 記載の使用。

【請求項 24】

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

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、CCR-3 受容体拮抗物質であるピペリジン誘導体、それを含有する医薬組成物、その使用及びその調製方法に関する。

【0002】

組織好酸球増加は、喘息、鼻炎、湿疹及び寄生虫感染のような多数の疾病状態の特徴である (Bousquet, J. et al., N. Eng. J. Med. 323:1033-1039 (1990) 及び Kay, A. B. and Corrigan, C. J., Br. Med. Bull. 48:51-64 (1992) を参照)。喘息では、好酸球集積及び活性化は、気管支上皮への損傷及び収縮性媒介物質に対する応答性亢進と関連している。ケモカイン、たとえば RANTES、エオタキシン及び MCP-3 は、好酸球を活性化することが知られている (Baggiolini, M. and Dahinden, C. A., Immunol. Today. 15:127-133 (1994)、Rot, A. M. et al., J. Exp. Med. 176, 1489-1495 (1992) 及び Ponath, P. D. et al., J. Clin. Invest., Vol. 97, #3, 604-612 (1996) を参照)。しかし、他の白血球タイプの移動をも誘発する RANTES 及び MCP-3 とは異なり、エオタキシンは、好酸球に対して選択的に化学走性である (Griffith-Johnson, D. A. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 197:1167 (1993) 及び Jose, P. J. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 207, 788 (1994) を参照)。皮内又は腹腔内注射によるか、エアゾール吸入によるかを問わず、エオタキシンの投与部位で特定の好酸球集積が認められた (Griffith-Johnson, D. A. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 197:1167 (1993)、Jose, 40

50

P. J. et al., J. Exp. Med. 179, 881-887 (1994)、Rothenberg. M. E. et al., J. Exp. Med. 181, 1211 (1995)及びPonath, P. D., J. Clin. Invest., Vol. 97, #3, 604-612 (1996)を参照)。

【0003】

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

【0004】

最近、CCR-3受容体は、エオタキシン、RANTES及びMCP-3に対する応答のために好酸球が使用する主要なケモカイン受容体として同定された。ネズミpre-Bリンパ腫系にトランスフェクトされると、CCR-3結合エオタキシン、RANTES及びMCP-3は、エオタキシン、RANTES及びMCP-3に対する化学走性応答をこれらの細胞に与えた(Ponath, P. D. et al., J. Exp. Med. 183, 2437-2448 (1996)を参照)。CCR-3受容体は、好酸球、T細胞(サブタイプTh-2)、好塩基球及び肥満細胞の表面で発現し、エオタキシンに対して選択性が高い。抗CCR-3 mAbによる好酸球の前処理が、エオタキシン、RANTES及びMCP-3に対する好酸球化学走性を完全に阻害するということが研究が示した(Heath, H. et al., J. Clin. Invest., Vol. 99, #2, 178-184 (1997)を参照)。発行されている出願人の米国特許第6,140,344号及び第6,166,015号ならびに1999年3月24日に公開されたEP出願EP903349は、エオタキシンのようなケモカインによる好酸球漸増を阻害するCCR-3拮抗物質を開示している。

【0005】

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

【0006】

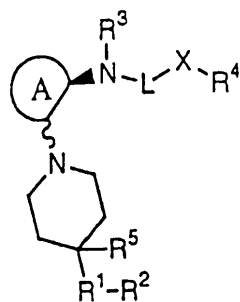
本発明は、CCR-3受容体に対するエオタキシンの結合を阻害することができ、それにより、喘息のような好酸球誘発疾患と戦うための手段を提供する新規なピペリジン誘導体に関する。

【0007】

第一の態様で、本発明は、式(I)

【0008】

【化 8】



(I)

10

【0009】

(式中、

 R^1 は、($C_1 \sim C_2$)アルキレンであり、 R^2 は、場合によっては置換されているフェニルであり、 R^3 は、水素、アルキル、アシル、アリール又はアリールアルキルであり、

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

20

Lは、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)N(R_a)-$ 、 $-C(=S)N(R_a)-$ 、 $SO_2N(R_a)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=S)O-$ 、 $-S(=O)_2O-$ であり(ここで、 R_a は、水素、アルキル、アシル、アリール、アリールアルキル、アルコキシカルボニル又はベンジルオキシカルボニルである)、

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

 R^4 は、アリール又はヘテロアリールであり、 R^5 は、水素又はアルキルである。

ただし、 R^1 が $-CH_2-$ であり、 R^2 がフェニルであり、 R^3 が水素であり、 R^5 が水素であり、Aがフェニルであり、Lが $-C(=O)NH$ であり、Xが存在しない場合、 R^4 は2,5-ジフルオロフェニルではない)

30

の化合物又はそのプロドラッグ、個々の異性体、異性体のラセミ及び非ラセミ混合物ならびに薬学的に許容しうる塩を提供する。

【0010】

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

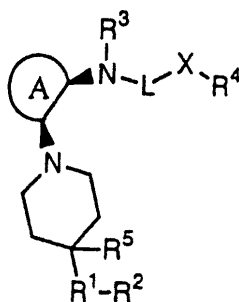
【0011】

(ii)式(II)

【0012】

40

【化 9】



(II)

10

【0013】

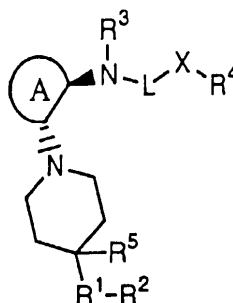
(式中、 $R^1 \sim R^5$ 、A、L 及び X は、(i) で定義したとおりである) の化合物である、(i) の化合物。

【0014】

(iii) 式 (III)

【0015】

【化 10】



(III)

20

【0016】

(式中、 $R^1 \sim R^5$ 、A、L 及び X は、(i) で定義したとおりである) の化合物である、(i) の化合物。

【0017】

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

【0018】

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

【0019】

(vi) R^3 が水素である、(i) ~ (iii) のいずれかの化合物。

40

【0020】

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

【0021】

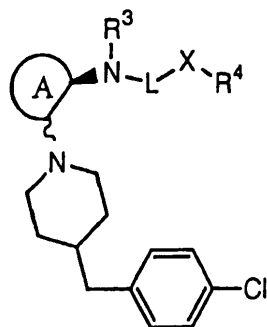
(viii) L が $-C(=O)-$ である、(vii) の化合物。

【0022】

(ix) 式 (IV)

【0023】

【化 1 1】



(IV)

10

【0024】

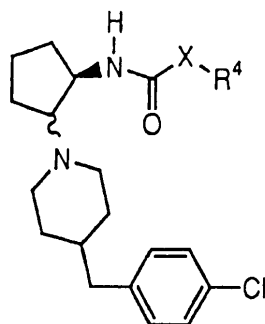
(式中、 R^3 、 R^4 、A、L 及び X は、(i) で定義したとおりである) の化合物である、(i) の化合物。

【0025】

(x) 式 (VI)

【0026】

【化 1 2】



(VI)

20

30

【0027】

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

【0028】

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

【0029】

(xii) R^4 が 3, 4 - ジクロロフェニル、3, 4, 5 - トリメトキシフェニル、4 - メタンスルホニルフェニル、3 - メタンスルホニルフェニル、4 - メトキシナフタレン - 2 - イル、5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) ピリミジン - 2 - イル、フェニル、3 - フルオロフェニル、4 - エチルフェニル、3 - メトキシフェニル、2, 4 - ジフルオロフェニル、3 - トリフルオロメチルフェニル、4 - メチルフェニル、4 - フルオロフェニル、2 - フルオロフェニル、4 - カルバモイルフェニル、3 - カルバモイルフェニル、4 - アセチルフェニル、4 - ニトロフェニル、2 - メチルフェニル、2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、3, 4 - ジメトキシフェニル、2, 5 - ジメトキシフェニル、2, 3 - ジクロロフェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、4 - プロモフェニル、4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル、2 - ニトロフェニル、2 - ニトロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル、4 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、2 - クロロフェニル、3 - メチルフェニル、2 - ト

40

50

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

10

【 0 0 3 0 】

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

【 0 0 3 1 】

(xiv) X が - CH_2S - であり、 R^4 が 5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - ピリミ
 ジン - 2 - イル、5 - (3 , 4 - メチレンジオキシフェニル) - ピリジミン - 2 - イル又
 は 5 - (4 - メトキシフェニル) ピリミジン - 2 - イルである、(viii) の化合物及びそ
 の塩。

20

【 0 0 3 2 】

(xv) 環 A がシクロアルキル又はヘテロシクリル又は置換フェニルである、(i) の化
 合物。

【 0 0 3 3 】

(xvi) 環 A がシクロアルキル又はヘテロシクリルである、(xv) の化合物。

【 0 0 3 4 】

(xvii) R^2 が置換フェニルである、(i) の化合物。

【 0 0 3 5 】

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

30

【 0 0 3 6 】

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

【 0 0 3 7 】

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

【 0 0 3 8 】

第五の態様で、本発明は、医学的医療又は診断 (たとえば喘息の処置) で使用するため
 の、式 (I) の化合物又は薬学的に許容しうるその塩を提供する。

40

【 0 0 3 9 】

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

【 0 0 4 0 】

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

【 0 0 4 1 】

「アシル」とは、基 - $C(O)R$ (ここで、R は、水素、アルキル、シクロアルキル、

50

シクロアルキルアルキル、フェニル又はフェニルアルキルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル及びフェニルアルキルは、本明細書で定義するとおりである)をいう。代表例は、ホルミル、アセチル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイル、ベンジルカルボニルを含むが、これらに限定されない。

【0042】

「アシルアルキル」とは、基 - アルキレン - C (O) R (ここで、R は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、場合によっては置換されているフェニル、ベンジル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである)をいう。代表例は、メチルカルボニルメチル、2 - (エトキシカルボニル)エチル、2 - (メトキシカルボニル)エチル、2 - カルボキシエチルを含む。

10

【0043】

「アシルアミノ」とは、基 - NR' C (O) R (ここで、R' は、水素又はアルキルであり、R は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニル又はフェニルアルキルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル及びフェニルアルキルは、本明細書で定義するとおりである)をいう。代表例は、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノ、シクロヘキシルメチルカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ベンジルカルボニルアミノを含むが、これらに限定されない。

20

【0044】

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

【0045】

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

【0046】

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

30

【0047】

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

【0048】

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

【0049】

「アルキレン」とは、炭素原子1~6個の二価の直鎖状飽和炭化水素基又は炭素原子3~6個の二価の分岐鎖状飽和炭化水素基、たとえばメチレン、エチレン、2,2 - ジメチルエチレン、プロピレン、2 - メチルプロピレン、ブチレン、ペンチレンをいう。

40

【0050】

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

【0051】

「アルキルスルホニル」とは、基 - S (O)₂R (ここで、R は、本明細書で定義するアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキル基である)、たとえばメチルスル

50

ホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニルをいう。

【 0 0 5 2 】

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

【 0 0 5 3 】

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

10

【 0 0 5 4 】

「アリール」とは、好ましくはアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、アシル、アシルアミノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、 $-SO_2N'R'R''$ (ここで、 R' 及び R'' は、独立して、水素又はアルキルである)、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、メルカプト、メチレンジオキシ又はエチレンジオキシからなる群より選択される 1 個以上の置換基、好ましくは 1、2 又は 3 個の置換基によって場合によっては置換されている、好ましくは環原子 6 ~ 10 個の単環式又は二環式の芳香族炭化水素基をいう。より具体的には、アリー

20

「アリーレン」とは、二価の、先に定義したアリール基である。

【 0 0 5 6 】

「アリールアルキル」とは、アルキル基の水素原子の 1 個がアリール基によって置換されている、本明細書で定義したアルキル基をいう。典型的なアリールアルキル基は、ベンジル、2 - フェニルエタン - 1 - イル、ナフチルメチル、2 - ナフチルエタン - 1 - イル、ナフトベンジル、2 - ナフトフェニルエタン - 1 - イルを含むが、これらに限定されない。

【 0 0 5 7 】

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

30

【 0 0 5 8 】

「カルバモイル」とは、基 - C (= O) NH₂をいう。

【 0 0 5 9 】

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

【 0 0 6 0 】

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

40

【 0 0 6 1 】

「ジアルキルアミノ」とは、基 - NR₂R' (ここで、R 及び R' は、独立して、本明細書で定義したアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキル基を表す)をいう。代表例は、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジ (1 - メチルエチル) アミノ、(シクロヘキシル) (メチル) アミノ、(シクロヘキシル) (エチル) アミノ、(シクロヘキシル) (プロピル) アミノ、(シクロヘキシルメチル) (メチル) アミノ、(シクロヘキシルメチル) (エチル) アミノを含むが、これらに限定されない。

【 0 0 6 2 】

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

50

をいう。

【0063】

「ハロアルキル」とは、1個以上の同じ又は異なるハロ原子によって置換されているアルキル、たとえば $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ をいう。

【0064】

「ヘテロアリール」とは、N、O又はSから選択される1、2又は3個の環ヘテロ原子を含有し、残りの環原子がCである少なくとも1個の芳香環を有する、環原子5～12個の単環式又は二環式の基であって、ヘテロアリール基の結合点が芳香環上にあると理解されているものをいう。ヘテロアリール環は、場合によっては、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、アシル、アシルアミノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ （ここで、 R' 及び R'' は、独立して、水素又はアルキルである）、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、メルカプト、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ又は場合によっては置換されているフェニルから選択される1個以上の置換基、好ましくは1又は2個の置換基によって独立して置換されている。より具体的には、ヘテロアリールという語は、ピリジル、フラニル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、ピラゾリル、ピリミジニル、5-(3,4-ジメトキシフェニル)-ピリミジン-2-イル、5-(4-メトキシフェニル)-ピリミジン-2-イル、5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-ピリミジン-2-イル、ベンゾフラニル、テトラヒドロベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンズオキサゾリル、キノリル、テトラヒドロキノリル、イソキノリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル又はベンゾチエニル及びそれらの誘導体を含むが、これらに限定されない。

【0065】

「ヘテロアリーレン」とは、二価の、先に定義したヘテロアリール基をいう。

【0066】

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

【0067】

「ヘテロアルキル」とは、1、2又は3個の水素原子が、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 及び $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^d$ （ここで、 n は、0～2の整数である）からなる群より独立して選択される置換基によって置換されている、本明細書で定義したアルキル基であって、ヘテロアルキル基の結合点が炭素原子を介すると理解されるもの（ここで、 R^a は、水素、アシル、アルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルであり、 R^b 及び R^c は、互いに独立して、水素、アシル、アルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルであり、 n が0である場合、 R^d は、水素、アルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルであり、 n が1又は2である場合、 R^d は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ又はジアルキルアミノである）をいう。代表例は、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシメチルエチル、3-ヒドロキシブチル、2,3-ジヒドロキシブチル、2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、2-メチルスルホニルエチル、アミノスルホニルメチル、アミノスルホニルエチル、アミノスルホニルプロピル、メチルアミノスルホニルメチル、メチルアミノスルホニルエチル、メチルアミノスルホニルプロピルを含むが、これらに限定されない。

【0068】

「ヘテロシクリル」とは、1又は2個の環原子が、 NR^x （ここで、各 R^x は、独立して、水素、アルキル、アシル、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、（アルキルアミノ）スルホニル、（ジアルキルアミノ）スルホニル、カルバモイル、（アルキルアミノ）カ

ルボニル、(ジアルキルアミノ)カルボニル、(カルバモイル)アルキル、(アルキルアミノ)カルボニルアルキル又はジアルキルアミノカルボニルアルキルである}、O又はS(O)_n(ここで、nは、0～2の整数である)から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子がCである、環原子3～8個の飽和又は不飽和の非芳香族環式基をいう。ヘテロシクリル環は、場合によっては、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、ハロ、ニトロ、シアノアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアルキル、-(X)_n-C(O)R(ここで、Xは、O又はNR'であり、nは、0又は1であり、Rは、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ又は場合によっては置換されているフェニルであり、R'は、水素又はアルキルである)、-アルキレン-C(O)R(ここで、Rは、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ又は場合によっては置換されているフェニルである)又は-S(O)_nR^d(ここで、nは、0～2の整数であり、R^dは、水素(ただしnが0である)、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ又はヒドロキシアルキルである)から選択される1、2又は3個の置換基によって独立して置換されていてもよい。より具体的には、ヘテロシクリルという語は、テトラヒドロピラニル、ピペリジノ、N-メチルピペリジン-3-イル、ピペラジノ、N-メチルピロリジン-3-イル、3-ピロリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオモルホリノ-1-オキシド、チオモルホリノ-1,1-ジオキシド、テトラヒドロチオフェニル-S, S-ジオキシド、ピロリニル、イミダゾリニル及びそれらの誘導体を含むが、これらに限定されない。

10

20

【0069】

「ヒドロキシアルキル」とは、同じ炭素原子が2個以上のヒドロキシ基を担持しないという条件で、1個以上、好ましくは1、2又は3個のヒドロキシ基によって置換されている、本明細書で定義したアルキル基をいう。代表例は、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピル、2-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル、2,3-ジヒドロキシブチル、3,4-ジヒドロキシブチル及び2-(ヒドロキシメチル)-3-ヒドロキシプロピル、好ましくは2-ヒドロキシエチル、2,3-ジヒドロキシプロピル及び1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチルを含むが、これらに限定されない。したがって、本明細書で使用する「ヒドロキシアルキル」とは、ヘテロアルキル基の一部を定義するために使用される。

30

【0070】

「脱離基」は、合成有機化学において従来からそれに伴う意味を有し、すなわち求核性基によって置換されることができる原子又は基をいい、ハロ(たとえばクロロ、ブロモ及びヨード)、アルカンスルホニルオキシ、アレーンスルホニルオキシ、アルキルカルボニルオキシ(たとえばアセトキシ)、アリールカルボニルオキシ、メシルオキシ、トシルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、アリールオキシ(たとえば2,4-ジニトロフェノキシ)、メトキシ、N,O-ジメチルヒドロキシルアミノを含む。

40

【0071】

「場合によっては置換されているフェニル」とは、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、アシル、アシルアミノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、-SO₂NR'R''(ここで、R'及びR''は、独立して、水素又はアルキルである)、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、メルカプト、メチレンジオキシ又はエチレンジオキシからなる群より好ましくは選択される1個以上の置換基、好ましくは1、2又は3個の置換基によって場合によっては置換されているフェニル基をいう。より具体的には、この語句は、フェニル、クロロフェニル、フルオロフェニル、ブロモフェニル、メチルフェニル、エチルフェニル、メトキシ

50

フェニル、シアノフェニル、4 - ニトロフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、4 - クロロフェニル、3 , 4 - ジフルオロフェニル、2 , 3 - ジクロロフェニル、3 - メチル - 4 - ニトロフェニル、3 - クロロ - 4 - メチルフェニル、3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル又は3 , 4 - ジクロロフェニル及びそれらの誘導体を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 7 2 】

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

10

【 0 0 7 3 】

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

【 0 0 7 4 】

化合物の「薬学的に許容しうる塩」とは、薬学的に許容可能であり、親化合物の所望の薬理活性を有する塩をいう。このような塩は、(1)無機酸、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などにて形成される、又は有機酸、たとえば酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルピン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3 - (4 - ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1 , 2 - エタン - ジスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4 - クロロベンゼンスルホン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、4 - トルエンスルホン酸、ショウノウスルホン酸、4 - メチルピシクロ[2 . 2 . 2] - オクト - 2 - エン - 1 - カルボン酸、グルコヘプトン酸、3 - フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、tert - ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などにて形成される酸付加塩、又は(2)親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、たとえばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン又はアルミニウムイオンによって置換されるか、有機塩基、たとえばエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N - メチルグルアミンとで配位する場合に形成される塩を含む。

20

30

【 0 0 7 5 】

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

【 0 0 7 6 】

「保護基」とは、分子中の反応性基に結合すると、その反応性を遮蔽、減退又は阻止する原子群をいう。保護基の例は、T. W. Green and P. G. Futs, Protective Groups in Organic Chemistry, (Wiley, 2nd ed. 1991)及びHarrison and Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996)に見いだすことができる。代表的なアミノ保護基は、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジロキシカルボニル(CBZ)、tert - ブトキシカルボニル(Boc)、トリメチルシリル(TMS)、2 - トリメチルシリル - エタンスルホニル(SES)、トリチル及び置換トリチル基、アリロキシカルボニル、9 - フルオレニルメチロキシカルボニル(FMOC)、ニトロ - ベラトリロキシカルボニル(NVOC)を含む。代表的なヒドロキシ保護基は、ヒドロキシ基がアシル化又はアルキル化されたもの、たとえばベンジル及びトリチルエーテルならびにアルキルエーテル、テトラヒドロピラニ

40

50

ルエーテル、トリアルキルシリルエーテル及びアリルエーテルを含む。

【0077】

疾病の「処置」は、(1) 疾病を防ぐ、すなわち、その疾病に暴露されている又はその疾病の素因を有するおそれがあるが、まだその疾病の症候を経験していない又は示していない哺乳動物中で疾病の臨床症候が発現しないようにすること、(2) 疾病を抑制する、すなわち、その疾病又はその臨床症候の発現を阻止又は軽減すること、又は(3) 疾病を緩和する、すなわち、その疾病又はその臨床症候の後退を生じさせることを含む。

【0078】

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

10

【0079】

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

20

【0080】

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

30

【0081】

本発明の化合物は、一以上の不斉中心を有することができる。したがって、このような化合物は、個々の (R) 又は (S) 立体異性体として製造することもできるし、それらの混合物として製造することもできる。断りない限り、明細書及び請求の範囲における特定の化合物の記述又は命名は、個々の化合物及びそれらの混合物（ラセミであろうと他のものでであろうと）の両方を包含することを意図する。立体化学構造の決定及び立体異性体の分割の方法は当該技術で周知である（"Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992の第4章の記載を参照）。本明細書で使用する命名法は一般に IUPAC の推奨に基づくものである。たとえば、R₁ がメチレンであり、R₂ が 4 - クロロフェニルであり、L が C (=O) NH であり、X が存在せず、A がシクロペンチルであり、R₃ が水素であり、R₄ が 2 - キノリルである式 (I) の化合物（表1の化合物1）は、(±) - トランス - 1 - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] シクロペンチル } - 3 - キノリン - 2 - イル - ウレアと命名される。

40

【0082】

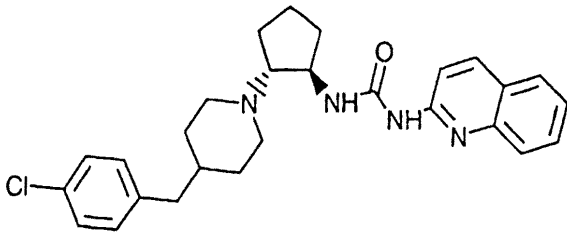
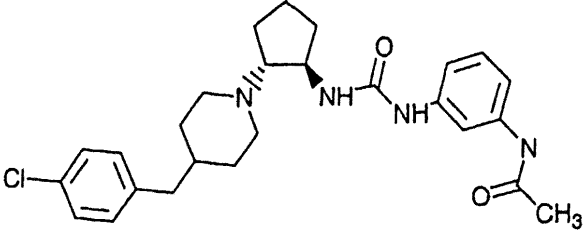
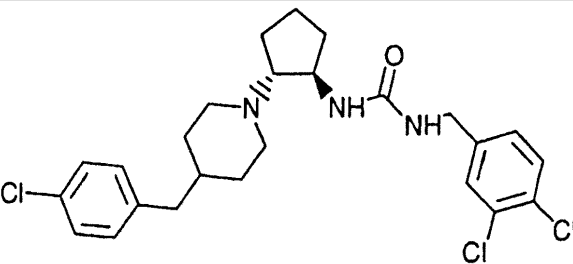
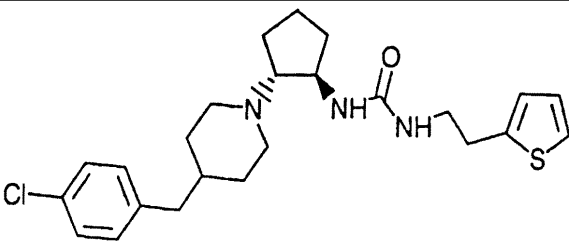
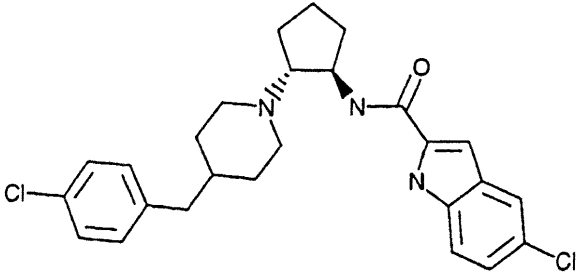
式 (I) の代表的な化合物を以下の表に示す。

【0083】

50

【表 1】

表 I

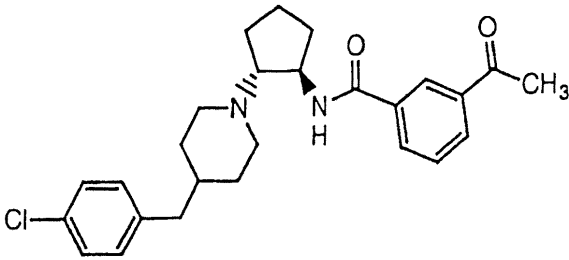
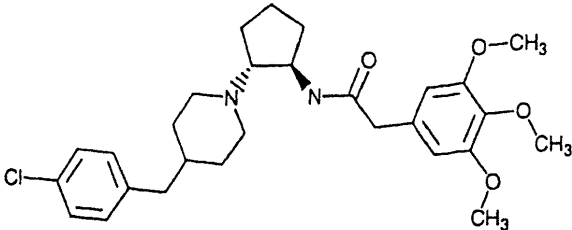
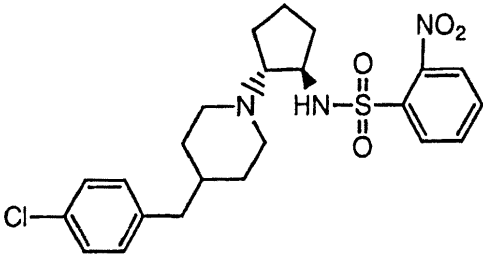
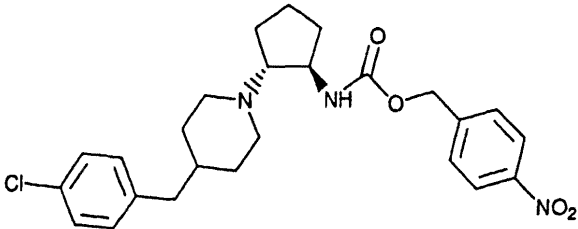
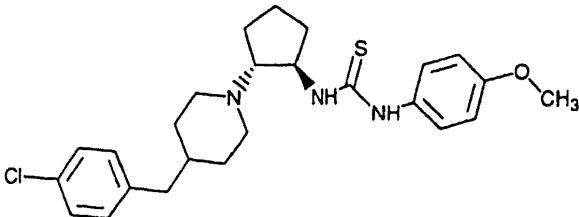
化合物	構造	融点 (°C)
1		
2		
3		
4		
5		

10

20

30

40

化合物	構造	融点 (°C)
6		
7		
8		
9		
10		

10

20

30

40

50

【 0 0 8 4 】

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

【 0 0 8 5 】

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

【 0 0 8 6 】

本発明の一つの態様は、環 A がシクロアルキル、ヘテロシクリル又は置換フェニルである式 (I) の化合物に関する。本発明のもう一つの好ましい化合物は、環 A がシクロペンチルである式 (I) の化合物である。環 A がシクロペンチルである化合物は、CCR-3 受容体に対して予想外に強力に結合する。本発明の他の好ましい化合物は、環 A がヘテロシクリル (特にテトラヒドロピラニル、S, S - ジオキソ - テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオフェニル又はピロリジニル) である式 (I) の化合物又は環 A が置換フェニルである式 (I) の化合物である。

【 0 0 8 7 】

本発明の好ましい化合物は、 R_2 が、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロ、シアノ又はニトロ、好ましくはメチル、エチル、メトキシ、トリフルオロメチル、クロロ、フルオロ又はブロモ、から選択される1又は2個の置換基によって置換されているフェニル環、もっとも好ましくは4-ニトロフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-クロロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2,3-ジクロロフェニル、3-メチル-4-ニトロフェニル、3-クロロ-4-メチルフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル又は3,4-ジクロロフェニルである式(I)の化合物である。特に好ましいものは、4-クロロフェニル又は3,4-ジクロロフェニルである。

【0088】

本発明の好ましい化合物は、 R_3 が水素又はメチル、好ましくは水素である式(I)の化合物である。

10

【0089】

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

【0090】

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

20

【0091】

本発明の好ましい化合物は、 R^4 が、場合によっては置換されているフェニル、場合によっては置換されているヘテロアリールであり、ヘテロアリール環がインドリル、チエニル、キノリル、置換ピリミジン-2-イル、たとえば(5-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリミジン-2-イル、5-(3,4-メチレンジオキシ)-ピリジミン-2-イル又は5-(4-メトキシフェニル)ピリジミン-2-イル)又は1,8-ナフチリジニルである式(I)の化合物である。好ましくは、 R^4 は、3,4-ジクロロフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、4-メタンスルホニルフェニル、3-メタンスルホニルフェニル、4-メトキシナフタレン-2-イル、5-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジミン-2-イル、フェニル、3-フルオロフェニル、4-エチルフェニル、3-メトキシフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-メチルフェニル、4-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル、4-カルボキサミドフェニル、4-アセチルフェニル、4-ニトロフェニル、2-メチルフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-クロロ-3-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル、2-ニトロ-4-トリフルオロメチルフェニル、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、3-メチルフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-ブロモフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、4-エトキシフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、4-メトキシフェニル、3-ニトロフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、4-ヨードフェニル、4-イソプロピルフェニル、3-メトキシカルボニルフェニル、3-アセチルフェニル、2-メチルフェニル、インドール-2-イル、5-メトキシインドール-2-イル、5-クロロインドール-2-イル、2-メトキシカルボニルフェニル、3,5-ジクロロフェニル、1-ナフチル、3-クロロ-2-メチルフェニル、2,5-ジメチルフェニル、2-チエニル、3-エトキシフェニル、3-イソキノリル、2-メチルキノリン-6-イル、3-メチルアミノフェニル、3-キノリル、2-キノリル、5-ヒドロキシナフタレン-2-イル、8-ヒドロキシキノリン-2-イル、5,7-ジメチル-[1,8]ナフチリジン-2-イル、6-キノリル、3-(アセチルアミノ)フェニル又は2,3,4-トリメトキシフェニルから選択される。

30

40

50

特に好ましいものは、トリメトキシフェニル、たとえば 3, 4, 5 - トリメトキシフェニル、4 - アセチルフェニル、4 - カルボキサミドフェニル及び 4 - メタンスルホニルフェニルである R^4 である。

【0092】

同じく好ましいものは、X が $-CH_2S-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2-$ であり、 R^4 がヘテロアリール、好ましくは場合によっては置換されているピリミジニル、ピラゾリル又はチエニルである化合物である。特に好ましいものは、X が $-CH_2S-$ であり、 R^4 が 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - ピリミジン - 2 - イル、5 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - ピリミジン - 2 - イル、5 - (4 - メトキシフェニル) ピリミジン - 2 - イルである化合物である。

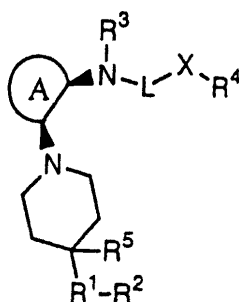
10

【0093】

式 (I) の特定の化合物は、式 (II)

【0094】

【化13】



20

(II)

【0095】

(式中、 $R^1 \sim R^5$ 、A、L 及び X は、本明細書で記載した意味のいずれかを有する) の化合物である。

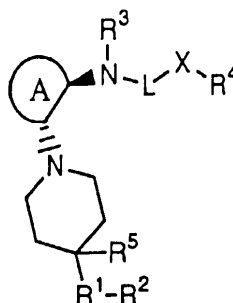
【0096】

式 (I) の特定の化合物は、式 (III)

30

【0097】

【化14】



40

(III)

【0098】

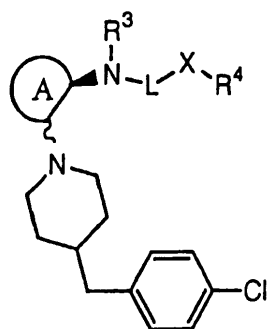
(式中、 $R^1 \sim R^5$ 、A、L 及び X は、本明細書で記載した意味のいずれかを有する) の化合物である。

【0099】

式 (I) の特定の化合物は、式 (IV)

【0100】

【化 1 5】



(IV)

10

【0 1 0 1】

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

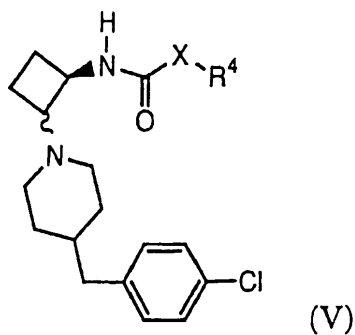
【0 1 0 2】

式 (I) の特定の化合物は、式 (V)

【0 1 0 3】

【化 1 6】

20



(V)

30

【0 1 0 4】

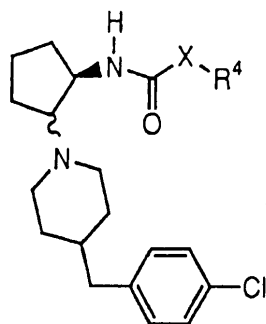
(式中、X 及び R^4 は、本明細書で記載した意味のいずれかを有する) の化合物である。

【0 1 0 5】

式 (I) の特定の化合物は、式 (VI)

【0 1 0 6】

【化 1 7】



(VI)

40

【0 1 0 7】

50

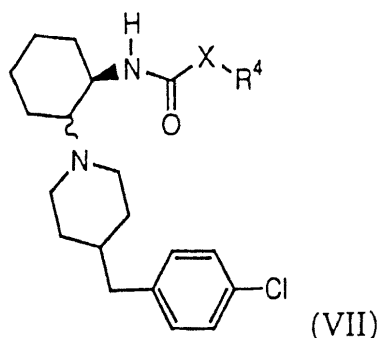
(式中、X 及び R^4 は、本明細書で記載した意味のいずれかを有する) の化合物である。

【0108】

式(I)の特定の化合物は、式(VII)

【0109】

【化18】



10

【0110】

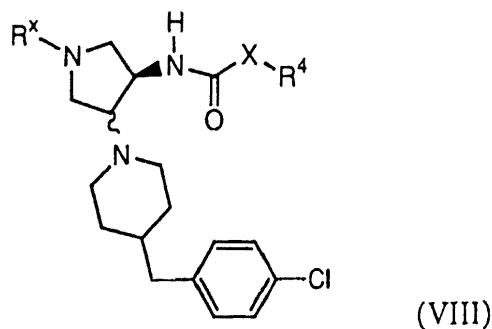
(式中、X 及び R^4 は、本明細書で記載した意味のいずれかを有する) の化合物である。

【0111】

式(I)の特定の化合物は、式(VIII)

【0112】

【化19】



30

【0113】

(式中、X 及び R^4 は、本明細書で記載した意味のいずれかを有し、 R^x は、水素、アルキル、アシル、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、(アルキルアミノ)スルホニル、(ジアルキルアミノ)スルホニル、カルバモイル、(アルキルアミノ)カルボニル、(ジアルキルアミノ)カルボニル、(カルバモイル)アルキル、(アルキルアミノ)カルボニルアルキル又はジアルキルアミノカルボニルアルキルである) の化合物である。

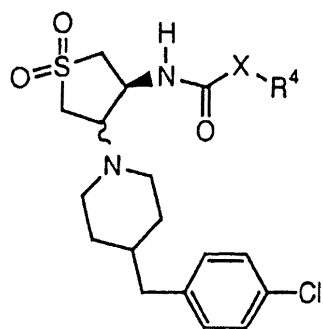
【0114】

式(I)の特定の化合物は、式(IX)

【0115】

40

【化 2 0】



(IX)

10

【0 1 1 6】

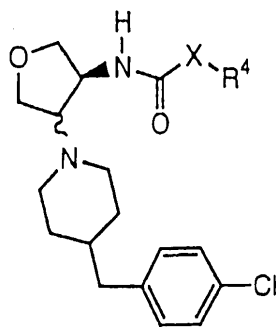
(式中、X 及び R⁴ は、本明細書で記載した意味のいずれかを有する) の化合物である。

【0 1 1 7】

式 (I) の特定の化合物は、式 (X)

【0 1 1 8】

【化 2 1】



(X)

20

【0 1 1 9】

(式中、X 及び R⁴ は、本明細書で記載した意味のいずれかを有する) の化合物である。

【0 1 2 0】

本発明の特に好ましい化合物は、

トランス - 1 - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) - ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - 3 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) ウレアヒドロクロリド、

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

(±) - 1 - { (1 R , 2 R , 4 S) - 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - 4 - ヒドロキシ - シクロペンチル } - 3 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) ウレア、

(±) - 1 - { (1 R , 2 R , 4 S) - 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - 4 - ヒドロキシメチル - シクロペンチル } - 3 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) ウレア、及び

(±) - 1 - { (1 R , 2 R , 4 S) - 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - 4 - メトキシメチル - シクロペンチル } - 3 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) ウレア

又はこれらのプロドラッグ、個々の異性体、異性体のラセミ及び非ラセミ混合物ならびに薬学的に許容しうる塩である。

【0 1 2 1】

本発明の化合物は、CCR-3 受容体拮抗物質であり、CCR-3 ケモカイン、たとえ

50

ば R A N T E S、エオタキシン、M C P - 2、M C P - 3 及び M C P - 4 による好酸球漸増を阻害する。本発明の化合物及びそれを含有する組成物は、好酸球誘発疾患、たとえば呼吸器系アレルギー性疾患、たとえば喘息、アレルギー性鼻炎、過敏性肺疾患、過敏性肺炎、好酸球性肺炎（たとえば慢性好酸球性肺炎）、炎症性腸疾患（たとえばクローン病及び潰瘍性大腸炎）ならびに乾癬及び炎症性皮膚疾患、たとえば皮膚炎及び湿疹をはじめとする炎症性又はアレルギー性疾患の処置に有用である。

【0122】

本発明の化合物の C C R - 3 拮抗活性は、インビトロアッセイ、たとえば例 4 5、4 6 及び 4 7 でさらに詳細に記載するようナリガンド結合及び化学走性アッセイによって計測することができる。インビボ活性は、例 4 8 でさらに詳細に記載するよう BALC/c 系マウスモデルにおける卵白アルブミン誘発喘息でアッセイした。

10

【0123】

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

【0124】

式 (I) の化合物の治療有効量は、1 日あたり被投与者の体重 1 キログラムあたり約 0 . 0 1 ~ 2 0 mg、好ましくは約 0 . 1 ~ 1 0 mg の範囲であることができる。たとえば、7 0 kg のヒトに投与する場合、用量範囲は、もっとも好ましくは 1 日に約 7 mg ~ 0 . 7 g であろう。

20

【0125】

一般に、本発明の化合物は、医薬組成物として、以下の経路、すなわち経口、経皮、吸入（たとえば鼻腔内又は経口吸入）又は非経口（たとえば筋肉内、静脈内又は皮下）投与のいずれか一つによって投与される。好ましい投与方法は、病気の程度に応じて調節することができる好都合な一日量方式を使用する経口投与方法である。組成物は、錠剤、丸剤、カプセル、半流動体、粉末、徐放性製剤、液剤、懸濁液、リポソーム、エリキシル剤又は他の適切な組成の形態をとることができる。本発明の化合物を投与するためのもう一つの好ましい方法は吸入法である。これは、喘息のような疾病及び他の同様な又は関連の気道障害の処置のために治療剤を直接気道に送達するのに効果的な手段である（たとえば米国特許第 5 , 6 0 7 , 9 1 5 号を参照）。

30

【0126】

処方の選択は、種々の要因、たとえば薬物の投与形態及び薬物のバイオアベイラビリティに依存する。吸入による送達の場合、化合物は、液剤もしくは懸濁液、エアゾール噴射剤又は乾燥粉末として処方し、投与のための適当なディスベンサに装填することができる。三つのタイプの医薬品吸入装置—噴霧吸入器、計量吸入器 (M D I) 及び乾燥粉末吸入器 (D P I) —がある。噴霧装置が高速気流を発生させ、この気流が治療剤（液状形態で処方されている）をミストとして噴射し、このミストが患者の気道に運び込まれる。M D I は通常、処方物を圧縮ガスで包装した状態で有している。装置は、動かされると、計った量の治療剤を圧縮ガスによって放出し、それにより、一定量の薬剤を投与する確実な方法を与える。D P I は、呼吸の際に装置によって患者の吸気流中に分散させることができるさらさらした粉末の形態で治療剤を投与する。さらさらした粉末を達成するために、治療剤は、賦形剤、たとえばラクトースと共に処方されている。計った量の治療剤は、カプセル形態で貯蔵され、作動ごとに患者に小出しされる。最近、表面積を増す、すなわち粒径を減らすことによってバイオアベイラビリティを高めることができるという原理に基づき、特に、不十分なバイオアベイラビリティしか示さない薬のための医薬製剤が開発された。たとえば、米国特許第 4 , 1 0 7 , 2 8 8 号は、活性物質が高分子の架橋マトリックス上に支持されている粒径範囲 1 0 ~ 1 , 0 0 0 nm の粒子を有する医薬製剤に記載している。米国特許第 5 , 1 4 5 , 6 8 4 号は、表面改質剤の存在下で薬物をナノ粒子（平均粒

40

50

径400nm)まで微粉碎したのち液状媒体中に分散させて顕著に高いバイオアベイラビリティを示す医薬製剤を得る、医薬製剤の製造を記載している。

【0127】

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

【0128】

固体医薬品賦形剤は、デンプン、セルロース、タルク、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦、チョコク、シリカゲル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、グリセロールモノステアレート、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルクを含む。液体及び半流動体添加物は、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノールならびに石油、動物、植物又は合成起源のものを含む種々の油脂、たとえばピーナツ油、大豆油、鉱油、ゴマ油などから選択することができる。特に注射液に好ましい液体担体は、水、生理食塩水、水性デキストロース及びグリコールを含む。

10

【0129】

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

【0130】

非経口又は経口送達のための薬物のリポソーム製剤の場合、薬物及び脂質を適当な有機溶媒、たとえばtert-ブタノール、シクロヘキサン(1%エタノール)に溶解させる。この溶液を凍結乾燥させ、脂質混合物を水性緩衝液中に懸濁させ、リポソームを形成させる。必要ならば、音波処理によってリポソームサイズを縮小することもできる(Frank Szoka, Jr. and Demetrios Papahadjopoulos, "Comparative Properties and Methods of Preparation of Lipid Vesicles (Liposomes)", Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9:467-508 (1980)及びD. D. Lasic, "Novel Applications of Liposomes", Trends in Biotech., 16:467-608, (1998)を参照)。

20

【0131】

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

30

【0132】

製剤中の化合物の濃度は、当業者によって使用される全範囲内で異なることができる。通常、製剤は、式(I)の化合物を、全製剤に基づく重量%ベースで約0.01~99.99重量%含有し、残りが1種以上の適当な医薬品賦形剤である。好ましくは、化合物は、約1~80重量%の濃度で存在する。式(I)の化合物を含有する代表的な医薬製剤が例44で記載されている。

【0133】

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

40

【0134】

これらの化合物の調製に使用される出発原料及び試薬は、供給業者、たとえばAldrich Chemical社(米ウィスコンシン州Milwaukee)、Bachem(米カリフォルニア州Torrance)、Enika Chemie又はSigma(米ミズーリ州St. Louis)、Maybridge(Dist: Ryan Scientific, P. O. Box 6496, Columbia, S. C. 92960)、Bionet Research社(英Cornwall PL32 9QZ)、Menai Organics社(英Gwynedd, N. Wales)、Butt Park社(仏Dist. Interchim, Montlucon Cedex)から市販されているか、当業者に公知の方法によって、参考文献、たとえばFieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991)、Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplements (Elsevier Science Publishers, 1989)、Organic Reactions, Volumes 1-

50

40 (John Wiley and Sons, 1991)、March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 1992)及びLarock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)に記載されている手順にしたがって調製される。これらのスキームは、本発明の化合物を合成することができるいくつかの方法を例示するだけであり、これらのスキームに対して種々の変更が可能であり、本開示を参照した当業者に対して示唆されよう。

【0135】

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

10

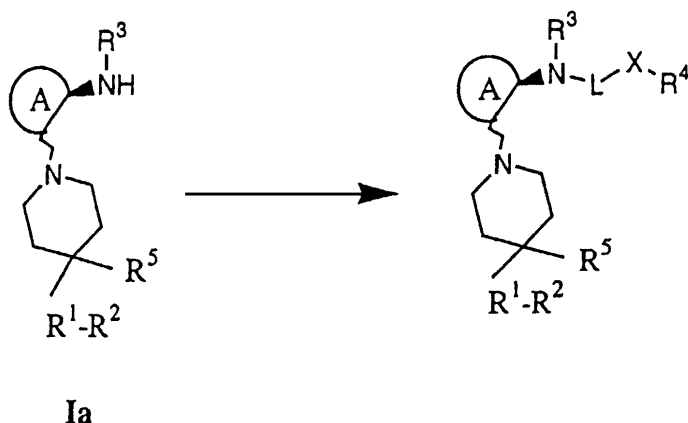
【0136】

式(I)の化合物の合成

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

【0137】

【化22】



20

【0138】

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

30

【0139】

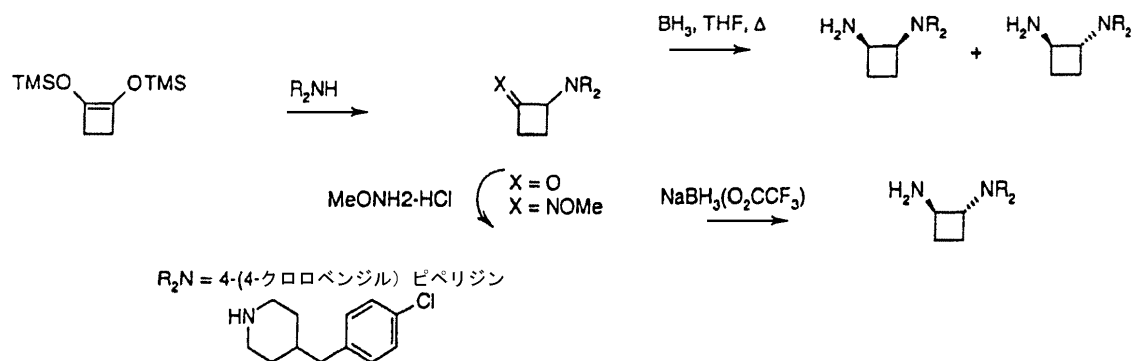
スキーム1～5は、異なる環Aを有する式Iaの化合物を調製する方法を示す。調製1～6には、 $R^1 \sim R^2$ が4-クロロベンジルである場合に関して具体例が提示されている。 R^1 及び R^2 が本発明の全範囲内で異なる類似化合物の調製は、当業者が、本明細書及び中に取り込まれている引用例を参考にして、容易に実施することができる。

【0140】

スキーム1 シクロブチルアミンの合成—環A = フェニル

【0141】

【化 2 3】



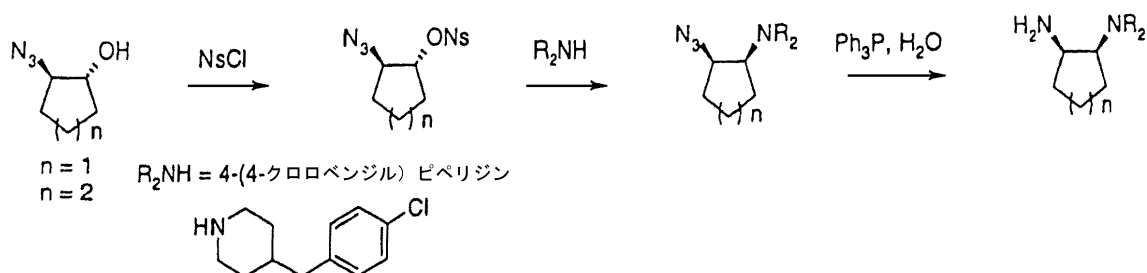
10

【 0 1 4 2】

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

【 0 1 4 3】

【化 2 4】



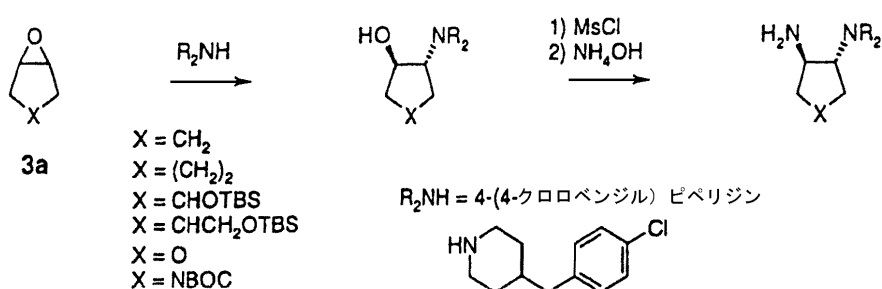
20

【 0 1 4 4】

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

【 0 1 4 5】

【化 2 5】



30

【 0 1 4 6】

一般的手順 A : (エポキシドによるアミンアルキル化)

EtOH 中アミン R_2NH の 0.5 ~ 1.5 M 溶液 (1 当量) 及び指定のエポキシド 3a (1.1 ~ 10 当量) を 80 ~ 95 で 2 ~ 4.5 日間攪拌し、室温まで放冷し、濃縮する。粗アミノアルコールをクロマトグラフィー又は再結晶によって精製する。

【 0 1 4 7】

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

0 の CH_2Cl_2 中アミノアルコール (1 当量) の 0.2 ~ 0.3 M 溶液を Et_3N (2 当量) 及び $MeSO_2Cl$ (2 当量) で順次に処理し、0 で 1 ~ 2 時間攪拌し、 CH_2Cl_2 と 10 ~ 15 % NH_4OH とに分配する。水相を CH_2Cl_2 で抽出し、抽出物を乾燥させ、濃縮する。2.5 : 1 のジオキサン : 28 ~ 30 重量 % NH_4OH 中残渣の 0.1

50

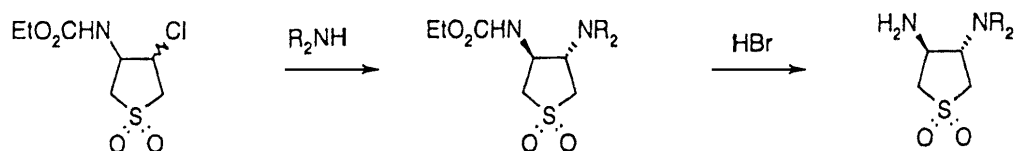
3 M 溶液を 70 ~ 80 で 2.5 ~ 18 時間攪拌し、室温まで放冷し、濃縮する。残渣を EtOAc と 1 N NaOH とに分配し、水相を EtOAc で抽出し、抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮する。粗生成物をクロマトグラフィーによって精製するか、さらに精製することなく使用する。

【 0 1 4 8 】

スキーム 4 スルホンの合成—環 A = スルホラン (これで正しいか?)

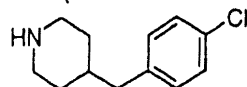
【 0 1 4 9 】

【 化 2 6 】



10

$R_2NH = 4-(4\text{-クロロベンジル})\text{ピペリジン}$

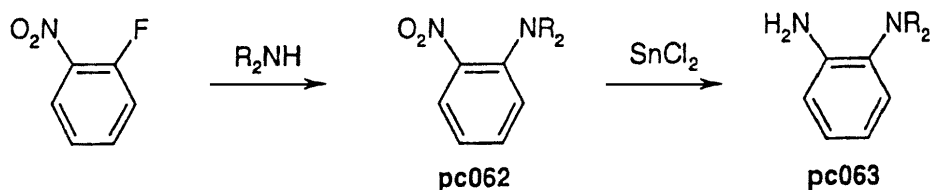


【 0 1 5 0 】

スキーム 5 アニリンの合成—環 A = フェニル

【 0 1 5 1 】

【 化 2 7 】



20

$R_2NH = 4-(4\text{-クロロベンジル})\text{ピペリジン}$

【 0 1 5 2 】

スキーム 6 及び 7 は、環 A が置換されている式 I a の化合物の調製を示す。スキーム 6 は、シクロペンチル環 A が置換されている式 I a の化合物の調製を示す。スキーム 7 は、非置換のピロリジン 7 a ($R = H$) を適切な試薬で処理して置換ピロリジン 7 b を生成することによる、ピロリジン環 A が置換されている式 I a の化合物の調製を示す。

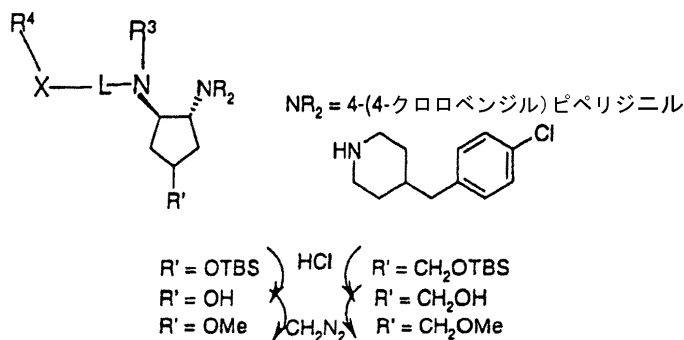
30

【 0 1 5 3 】

スキーム 6 シクロアルキル誘導体の合成

【 0 1 5 4 】

【 化 2 8 】



40

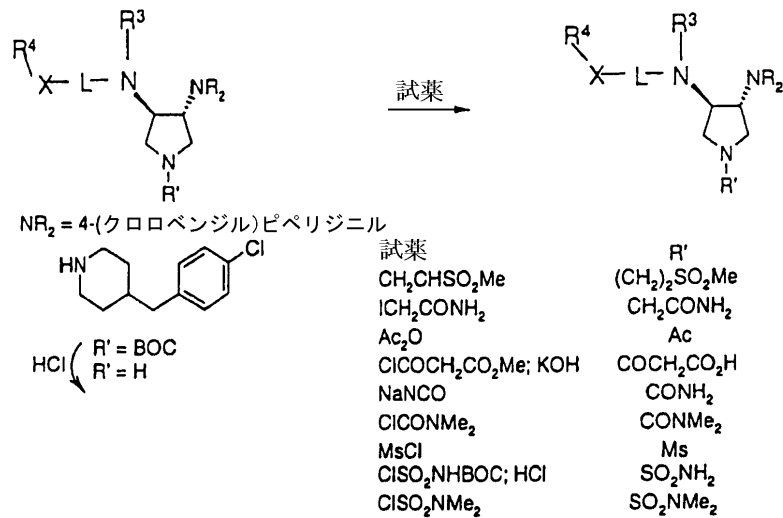
【 0 1 5 5 】

スキーム 7 ピロリジン誘導体の合成

50

【 0 1 5 6 】

【 化 2 9 】



10

【 0 1 5 7 】

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

20

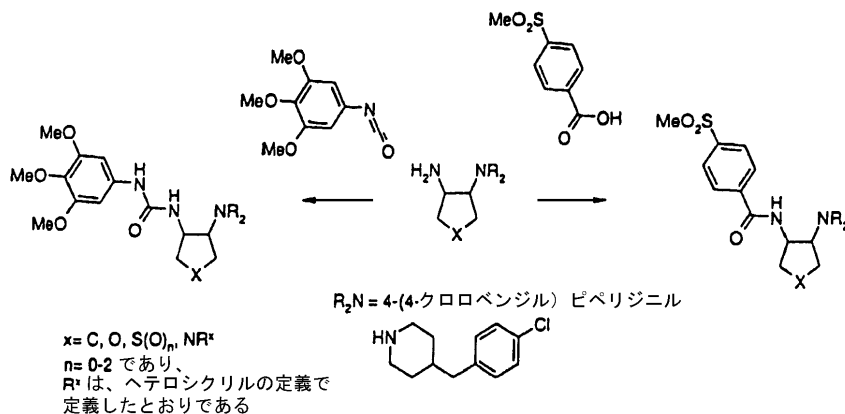
【 0 1 5 8 】

スキーム 8 第一級アミンのウレア及びベンズアミドへの転換

L が -C(=O)NR_a であり、X が存在しない式 (I) の化合物を、以下、スキーム 8 (R⁴ が 3, 4, 5 - トリメトキシフェニルである場合で例示) ならびに一般的手順 C 及び D に示すように製造する。L が -C(=O)- であり、X が存在しない式 (I) の化合物を、以下、スキーム 8 (R⁴ が 3, 4, 5 - トリメトキシフェニルである場合で例示) ならびに一般的手順 E 及び F に示すように製造する。

【 0 1 5 9 】

【 化 3 0 】



30

【 0 1 6 0 】

一般的手順 C : (イソシアネートを使用するウレア形成)

0 ~ 20 の CH₂Cl₂ 又は CH₂Cl₂ と DMF 中アミン (1 当量) の 0.1 ~ 0.6 M 溶液を指定のイソシアネート (1.1 ~ 2 当量) で処理し、0.5 ~ 1.5 時間攪拌し、CH₂Cl₂ と飽和 NaHCO₃ とに分配する。水相を CH₂Cl₂ で抽出し、抽出物を乾燥させ、濃縮する。粗ウレアをカラムクロマトグラフィー又は分取 TLC によって精製するか、さらに精製することなく次の工程に使用する。

【 0 1 6 1 】

一般的手順 D : (イソシアネートを使用するウレア形成、続いて塩形成)

50

0 ~ 20 の CH_2Cl_2 又は CH_2Cl_2 と DMF 中アミン (1 当量) の 0.1 ~ 0.6 M 溶液を指定のイソシアネート (1.1 ~ 2 当量) で処理し、0.5 ~ 1.5 時間攪拌し、 CH_2Cl_2 と飽和 NaHCO_3 とに分配する。水相を CH_2Cl_2 で抽出し、抽出物を乾燥させ、濃縮する。粗ウレアをカラムクロマトグラフィー又は分取 TLC によって精製するか、さらに精製することなく次の工程に使用する。 CH_2Cl_2 中遊離塩基の溶液を Et_2O 中 1 N HCl で処理し、濃縮して塩酸塩を得る。

【0162】

一般的手順 E : (1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール及び 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミドヒドロクロリドを使用するアミド形成)

0 の CH_2Cl_2 中アミン (1 当量) 及び指定のカルボン酸 (1.2 ~ 1.5 当量) の 0.1 ~ 0.4 M 溶液を 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールヒドレート (HOBt) (0.2 ~ 0.5 当量) 及び 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミドヒドロクロリド (DEC) (1.3 ~ 2 当量) で順次に処理し、0 ~ 20 で 2 ~ 72 時間攪拌し、 CH_2Cl_2 と飽和 NaHCO_3 とに分配する。水相を CH_2Cl_2 で抽出し、抽出物を乾燥させ、濃縮する。粗アミドをカラムクロマトグラフィー及び / 又は分取 TLC によって精製する。

10

【0163】

一般的手順 F : (1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール及び 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミドヒドロクロリドを使用するアミド形成、続いて塩形成)

20

0 の CH_2Cl_2 中アミン (1 当量) 及び指定のカルボン酸 (1.2 ~ 1.5 当量) の 0.1 ~ 0.4 M 溶液を 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールヒドレート (HOBt) (0.2 ~ 0.5 当量) 及び 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミドヒドロクロリド (DEC) (1.3 ~ 2 当量) で順次に処理し、0 ~ 20 で 2 ~ 72 時間攪拌し、 CH_2Cl_2 と飽和 NaHCO_3 とに分配する。水相を CH_2Cl_2 で抽出し、抽出物を乾燥させ、濃縮する。粗アミドをカラムクロマトグラフィー及び / 又は分取 TLC によって精製する。 CH_2Cl_2 中遊離塩基の溶液を Et_2O 中 1 N HCl で処理し、濃縮して塩酸塩を得る。

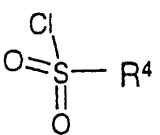
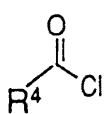
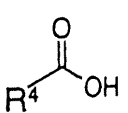
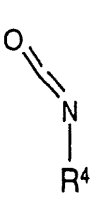
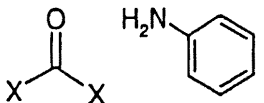
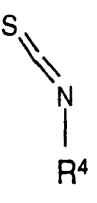
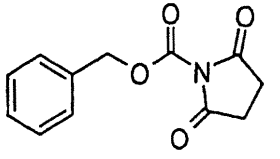
【0164】

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

30

【0165】

【表 2】

式 Ia の 化合物 +		手順 G	→ 式 I の化合物
		手順 H	
		手順 I	
		手順 J, K	
		手順 L, M	
		手順 N	
		手順 O	

10

20

30

【0166】

一般的手順 G (スルホンアミドの平行合成)

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

40

【0167】

一般的手順 H (酸塩化物からのアミドの平行合成)

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

【0168】

一般的手順 I (カルボン酸からのアミドの平行合成)

CH₂Cl₂ (2 ml) 中必要なアミン Ia (1 当量)、適切なカルボン酸 (1.5 当量)

50

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

【 0 1 6 9 】

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

CH_2Cl_2 (2 ml) 中必要なアミン I a (1 当量) 及び適切なイソシアネート (1 . 2 当量) の混合物を一夜攪拌した。混合物を濃縮して粗生成物を得て、それを、段階勾配 (2 . 5 % MeOH / CH_2Cl_2 、10 % MeOH / CH_2Cl_2) を使用する平行クロマトグラフィーによって精製した。

10

【 0 1 7 0 】

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

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

【 0 1 7 1 】

20

一般的手順 L (Phoxime 樹脂を使用するアニリンからのウレアの平行合成)

CH_2Cl_2 (2 ml) 中適切なアニリン (3 当量) 及び Phoxime 樹脂 (1 当量) の混合物を 3 時間回転させた。アニリンが溶解していなかったならば、トリエチルアミン (3 . 5 当量) を加えた。混合物を一夜回転させた。固体をろ過によって収集し、 CH_2Cl_2 、MeOH、 CH_2Cl_2 、MeOH 及び CH_2Cl_2 で洗浄した。 CH_2Cl_2 (0 . 5 ml) 及びトルエン (1 . 5 ml) 中その固体及び必要なアミン I a (1 . 1 当量) の混合物を 80 で振とうしながら一夜加熱し、室温まで放冷した。固体をろ過によって収集し、 CH_2Cl_2 、MeOH 及び CH_2Cl_2 で洗浄した。ろ液を濃縮して生成物を得た。

【 0 1 7 2 】

一般的手順 M (トリホスゲンを使用するアニリンからのウレアの平行合成)

30

CH_2Cl_2 中適切なアニリン (1 . 2 当量)、トリホスゲン (0 . 4 当量) 及びトリエチルアミン (1 . 4 当量) の混合物を 35 で 1 時間加熱した。室温まで放冷したのち、必要なアミン I a (1 当量) を加えた。混合物を一夜攪拌し、 H_2O 及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 に通し、濃縮して粗生成物を得て、それを平行クロマトグラフィーによって精製した。

【 0 1 7 3 】

一般的手順 N (チオイソシアネートからのチオウレアの平行合成)

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

40

【 0 1 7 4 】

一般的手順 O (カルバメートの平行合成)

CH_2Cl_2 (2 ml) 中必要なアミン I a (1 当量) 及び適切なスクシンイミド (1 . 5 当量) の混合物を一夜攪拌した。反応が完了していなかったならば、38 で 1 時間加熱した。混合物を H_2O 及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 に通し、濃縮して粗生成物を得て、それを平行精製 (段階勾配、5 % MeOH / CH_2Cl_2 、10 % MeOH / CH_2Cl_2) によって精製した。

【 0 1 7 5 】

50

実験部

概要

断りない限り、すべての非水性反応は窒素雰囲気下で実施し、 Na_2SO_4 を使用してすべての有機層を乾燥させた。精製は通常、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィ―又はAnaltech社（米デラウェア州Newark）のUniplateシリカゲルGF PLCプレート（ $20 \times 20 \text{ cm}$ 、 1000 ミクロン ）上での分取TLCによって実施した。使用したアルミナは塩基性であり、6重量% H_2O を含有するものであった（Brockmann III）。毛管中で記録された融点は補正していない。IRスペクトルはKBr中で測定した。断りない限り、NMRスペクトルは CDCl_3 中で実施した。 ^1H NMRスペクトルは 300 MHz 計器で記録し、 ^{13}C NMRスペクトルは 75.5 MHz で記録した。マスマスペクトル分析は、エレクトロスプレー電離を使用して達成した。分析逆相HPLCは、ダイオードアレイ分光計（範囲 $190 \sim 300 \text{ nm}$ 、Hewlett Packard）を備えた島津システムで実施した。固定相はZorbax SB-フェニル高速分解カラム（ $4.6 \text{ mm} \times 50 \text{ mm}$ 、Hewlett Packard）であり、移動相Aは 0.1% トリフルオロ酢酸であり、移動相Bは CH_3CN であった。 $20 \sim 55\%$ Bを5分間、次いで $55 \sim 20\%$ Bを5分間の線形勾配で 2.5 ml/min の流量を使用した。他の物理及び分析データは、Roche Bioscienceの物理・分析化学グループによって得られた。すべて平行合成反応は、一夜回転させる前に通気した封止管の中で実施した。アンバーライト IRA67（Aldrich Chemical社、米ウィスコンシン州Milwaukee）は、 CH_2Cl_2 、 MeOH 、 CH_2Cl_2 、 MeOH 、 CH_2Cl_2 で順次に洗浄したのち、使用の前に真空下で乾燥させた。平行合成反応から誘導されたすべての生成物は、HPLC-MSによって特性決定した。

10

20

【0176】

例

下記の例に記載するように、下記の調製（1～6）が、本発明の化合物を調製するために使用することができる合成中間体の調製に有用である。

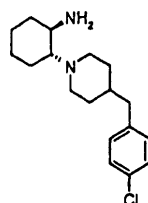
【0177】

調製1：（±）-トランス-2-〔4-（4-クロロベンジル）ピペリジン-1-イル〕-シクロヘキシルアミンの調製

【0178】

【化31】

30



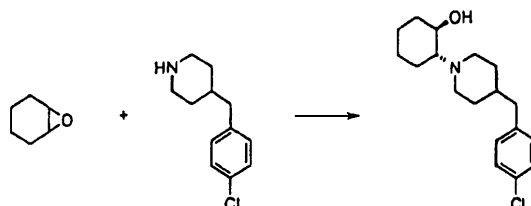
【0179】

工程A：（±）-トランス-2-〔4-（4-クロロベンジル）ピペリジン-1-イル〕-シクロヘキサノールの調製

【0180】

【化32】

40



【0181】

手順Aに従って、 EtOH （ 0.5 ml ）中7-オキサ-ビシクロ〔4.1.0〕ヘプタン（ 0.25 ml 、 2.5 mmol ）を用いて、4-（4-クロロベンジル）-ピペリジン（調

50

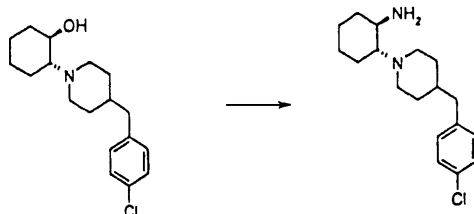
製 7 を参照) (52 mg、0.25 mmol) を、80 で 3 日間アルキル化した。粗生成物を 90 : 9.5 : 0.5 ~ 80 : 19 : 1、 CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH によってクロマトグラフィーにかけ、生成物 (68 mg、88%) を黄褐色の油状物として得、これを放置すると、クリーム色の固体として凝固した。融点 100 ~ 101.3 ; IR 3379, 2929 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 1.05-1.76 (m, 12H), 2.02 (dt, $J = 2.4, 11.6$ Hz, 1H), 2.06-2.20 (m, 2H), 2.49 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.51-2.64 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.24 (m, 2H); MS m/z 308 ($M + H$)⁺。分析 ($\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClNO}$) C, H, N。

【0182】

工程 B : (±) - トランス - 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロヘキシルアミンの調製 10

【0183】

【化33】



20

【0184】

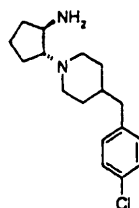
CH_2Cl_2 (6 ml) 中 (±) - トランス - 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロヘキサノール (390 mg、1.27 mmol) の溶液を、0 で Et_3N (350 μl 、2.53 mmol) 及び MeSO_2Cl (194 μl 、2.53 mmol) で順次に処理し、0 で 2 時間攪拌し、 CH_2Cl_2 と 10% NH_4OH に分配した。水相を CH_2Cl_2 で抽出し、抽出液をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。THF (3 ml) 及び 28 ~ 30 重量% NH_4OH (1.2 ml) 中の残渣の溶液を、70 で 24 時間攪拌し、室温に冷まし、 EtOAc と 1N NaOH に分配した。水相を EtOAc で抽出し、抽出液をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残渣を、アルミナ上、1 : 3 EtOAc : MeOH ~ 100% MeOH によって、次にアルミナ上、20 : 1 ヘキサン : EtOAc ~ 100% EtOAc によってクロマトグラフィーにかけ、続いて 3 : 1 EtOAc : MeOH ~ 100% MeOH によってクロマトグラフィーにかけ、生成物 (260 mg、67%) を黄褐色の油状物として得、これを放置すると凝固した ; 融点 69.1 ~ 70.4 ; ^1H NMR δ 1.03-1.34 (m, 6H), 1.37-1.52 (m, 1H), 1.57-1.77 (m, 5H), 1.92-2.05 (m, 3H), 2.48 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.45-2.64 (m, 3H), 2.73 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.23 (m, 2H); MS m/z 307 ($M + H$)⁺。 30

【0185】

調製 2 : (±) - トランス - 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチルアミンの調製 40

【0186】

【化34】

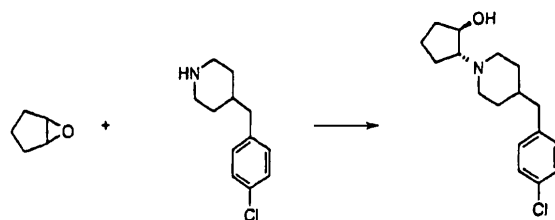


【0187】

工程 A : (±) - トランス - 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンタノールの調製 50

【 0 1 8 8 】

【 化 3 5 】



【 0 1 8 9 】

一般的手順 A に従って、EtOH (170 ml) 中 4 - (4 - クロロベンジル) - ピペリジン (17.86 g、85.05 mmol) 及び 6 - オキサ - ビシクロ [3.1.0] ヘキサン (50 g、0.6 mol) の溶液を、95 で 40 時間攪拌し、室温に冷まし、濃縮した。残渣を高温 CH₂Cl₂ (80 ml) 中で結晶化し、結晶化混合物を半分の容量に濃縮し、0 で一夜保持し、濾過し、沈殿物を冷ヘキサンですすぎ、生成物 (18.2 g、73%) を黄褐色の固体として得た。母液を半分の容量に濃縮し、CH₂Cl₂ で希釈し、-10 で 1 時間保持し、沈殿物を冷 CH₂Cl₂ 及びヘキサンですすぎ、さらなる生成物 (1.8 g、7%) を黄褐色の固体として得た：融点 104.1 ~ 105.5 ; IR 3436, 2928 cm⁻¹; ¹H NMR δ 1.19-1.75 (m, 8H), 1.81-1.99 (m, 4H), 2.06 (dt, J = 2.5, 11.7 Hz, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.50 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.23 (m, 2H); ¹³C NMR δ 21.63, 27.35, 32.01, 32.15, 34.31, 37.87, 42.47, 50.47, 52.97, 75.15, 75.22, 128.27, 130.43, 131.55, 139.04; MS m/z 294 (M + H)⁺。分析 (C₁₇H₂₄ClNO · 0.1H₂O) C, H, N.

10

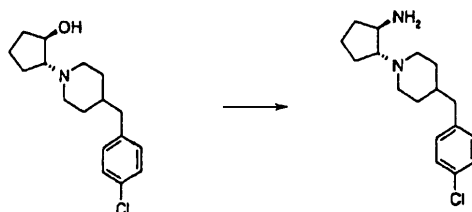
20

【 0 1 9 0 】

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

【 0 1 9 1 】

【 化 3 6 】



30

【 0 1 9 2 】

一般的手順 B に従って、CH₂Cl₂ (2.8 ml) 中 (±) - トランス - 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) - ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンタノール (205 mg、0.697 mmol) の溶液を 0 で、Et₃N (190 μl、1.4 mmol) 及び MeSO₂Cl (110 μl、1.4 mmol) で順次に処理し、0 で 1 時間攪拌し、CH₂Cl₂ と 10% NH₄OH に分配した。水相を CH₂Cl₂ で抽出し、抽出液を、乾燥させ、濃縮して油状物 220 mg を得た。ジオキサン (2 ml) 及び 28 ~ 30 重量% NH₄OH (0.8 ml) 中の残渣の溶液を 70 ~ 80 で一夜攪拌し、室温に冷まし、濃縮した。残渣を EtOAc と 1N NaOH に分配し、水相を EtOAc で抽出し、抽出液をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残渣を、アルミナ上、10 : 1 ヘキサン : EtOAc ~ 100% EtOAc によって、続いて 95 : 4.75 : 0.25 ~ 60 : 38 : 2 CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH によってクロマトグラフィーにかけ、生成物 (87 mg、85%) を油状物として得た：¹H NMR δ 1.18-1.71 (m, 9H), 1.76-2.00 (m, 3H), 2.07 (dt, J = 2.4, 11.5 Hz, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.50 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.86-2.99 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.23 (m, 2H); MS m/z 293.2 (M + H)⁺。

40

【 0 1 9 3 】

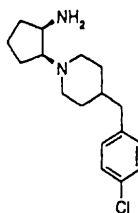
調製 3 : (±) - シス - 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シ

50

クロペンチルアミンの調製

【0194】

【化37】

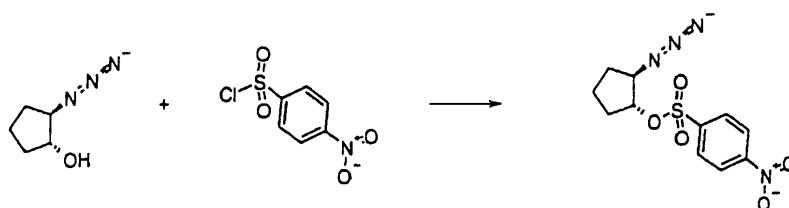


【0195】

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

【0196】

【化38】



10

20

【0197】

CH_2Cl_2 (14 ml) 中 (±)-トランス-2-アジド-シクロペンタノール (1.27 g、10.0 mmol) (Zhang, Z. da; Scheffold, R. *Helv. Chim. Acta* 1993, 76, 2602) の溶液を 0 で、ピリジン (0.88 ml、10.9 mmol) 及び 4-ニトロ-ベンゼンスルホニルクロリド (2.22 g、10.0 mmol) で順次に処理し、ゆっくりと室温に温めた。反応を4日間攪拌し、その間にさらなるピリジン (0.9 ml、11 mmol) 及び 4-ニトロ-ベンゼンスルホン酸 (2.2 g、10 mmol) を加え、 CH_2Cl_2 と 1 N HCl に分配した。水相を CH_2Cl_2 で抽出し、抽出液を飽和 NaHCO_3 で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残渣を、10:1~4:1 ヘキサン: EtOAc によってクロマトグラフィーにかけ、生成物 (2.63 g、84%) を黄色の油状物として得た： ^1H NMR δ 1.61-1.90 (m, 4H), 2.00-2.16 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 8.14 (m, 2H), 8.43 (m, 2H)。

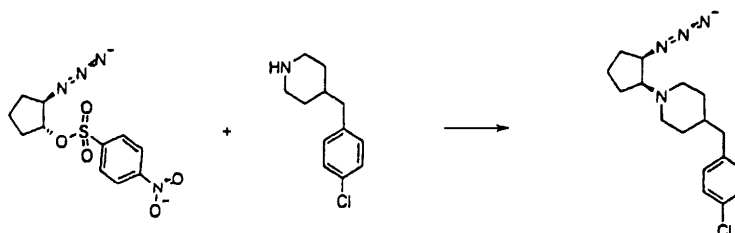
30

【0198】

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

【0199】

【化39】



40

【0200】

CH_3CN (4 ml) 中 (±)-トランス-4-ニトロ-ベンゼンスルホン酸 2-アジド-シクロペンチルエステル (630 mg、2.0 mmol)、4-(4-クロロベンジル)-ピペリジン (420 mg、2.0 mmol) 及び Et_3N (280 μl 、2.0 mmol) の濃い水溶液を、室温で10日間、さらに65 で2日間攪拌し、室温に冷まし、濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 と 1 N NaOH に分配し、水相を CH_2Cl_2 で抽出し、抽出液を乾燥させ、濃

50

縮した。残渣を、20 : 1 ~ 1 : 1 ヘキサン : EtOAc によってクロマトグラフィーにかけ、続いて 100 % CH₂Cl₂ ~ 95 : 4.75 : 0.25 CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH によってクロマトグラフィーにかけ、生成物 (145 mg、22 %) を黄褐色の油状物として得た：¹H NMR δ 1.32-1.90 (m, 13H), 2.33 (m, 1H), 2.49 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.96 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 4.04 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.23 (m, 2H); MS m/z 319.2 (M-H)⁻。

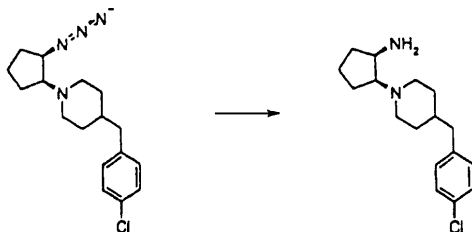
【0201】

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

【0202】

10

【化40】



【0203】

THF (2.5 ml) 中 (±) - シス - 1 - (2 - アジド - シクロペンチル) - 4 - (4 - クロロベンジル) - ピペリジン (210 mg、0.65 mmol) の溶液を、PPh₃ (514 mg、1.96 mmol) 及び H₂O (141 μl、7.83 mmol) で、順次に処理し、3.5 時間還流し、室温に冷まし、濃縮した。残渣を、90 : 9.5 : 0.5 ~ 75 : 23.75 : 1.25 CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH によってクロマトグラフィーにかけ、生成物 (183 mg、95 %) を無色の油状物として得、これを放置するとクリーム色の固体として凝固した：融点 69.6 ~ 71.3 °C；¹H NMR δ 1.20-1.35 (m, 2H), 1.43-1.93 (m, 11H), 2.17 (m, 1H), 2.49 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.89-3.02 (m, 2H), 3.34 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.23 (m, 2H); ¹³C NMR δ 20.72, 27.08, 32.48, 32.61, 38.32, 42.95, 52.14, 53.09, 53.61, 71.49, 128.63, 130.80, 131.88, 139.58; MS m/z 293.2 (M + H)⁺。

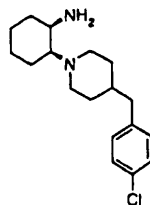
30

【0204】

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

【0205】

【化41】



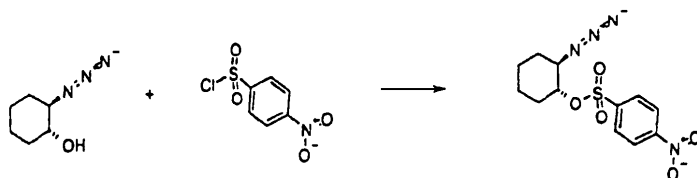
40

【0206】

工程 A : (±) - トランス - 4 - ニトロ - ベンゼンスルホン酸 2 - アジド - シクロヘキシルエステルの調製

【0207】

【化 4 2】



【0208】

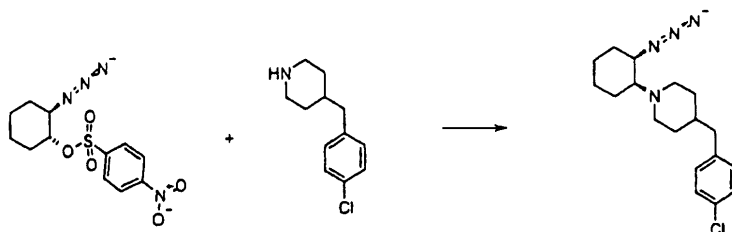
CH₂Cl₂ (110 ml) 中 (±) - トランス - 2 - アジドシクロヘキサン - 1 - オール (11.3 g、80.0 mmol) (Zhang, Z. da; Scheffold, R. *Helv. Chim. Acta* 1993, 76, 2602) の溶液を 0 で、ピリジン (14.2 ml、176 mmol) 及び 4 - ニトロ - ベンゼンスルホニルクロリド (35.6 g、160 mmol) で順次に処理し、ゆっくり室温に温め、4 時間攪拌し、CH₂Cl₂ と 1 N HCl に分配した。水相を CH₂Cl₂ で抽出し、抽出液を飽和 NaHCO₃ で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残渣を、10 : 1 ~ 1 : 1 ヘキサン : EtOAc によってクロマトグラフィーにかけ、生成物 (19 g、72%) をクリーム色の固体として得た：¹H NMR δ 1.19-1.39 (m, 3H), 1.53-1.82 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 4.35 (ddd, J = 4.7, 9.2, 10.8 Hz, 1H), 8.17 (m, 2H), 8.41 (m, 2H)。

【0209】

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

【0210】

【化 4 3】



30

【0211】

CH₃CN (11.2 ml) 中 (±) - トランス - 4 - ニトロ - ベンゼンスルホン酸 2 - アジド - シクロヘキシルエステル (1.77 g、5.41 mmol)、4 - (4 - クロロベンジル) - ピペリジン (1.14 g、5.43 mmol) 及び Et₃N (0.75 ml、5.4 mmol) の濃い溶液を、室温で 17 時間、65 で 31 時間、さらに 80 で 5 日間攪拌し、室温に冷まし、濃縮した。残渣を CH₂Cl₂ と 1 N NaOH に分配し、水相を CH₂Cl₂ で抽出し、抽出液を乾燥させ、濃縮した。残渣を、98 : 1.9 : 0.1 ~ 95 : 4.75 : 0.25 CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH ~ 100% MeOH によってクロマトグラフィーにかけ、次に 10 : 1 ヘキサン : EtOAc ~ 100% EtOAc によってクロマトグラフィーにかけ、続いて 95 : 5 EtOAc : MeOH によってクロマトグラフィーにかけて、溶離の順に、出発物質 (±) - トランス - 4 - ニトロ - ベンゼンスルホン酸 2 - アジドシクロヘキシルエステル (1.2 g、68%)、目的生成物 (155 mg、9%)、及び出発物質 4 - (4 - クロロベンジル) - ピペリジン (810 mg、71%) を得た。生成物：¹H NMR δ 1.19-1.81 (m, 12H), 1.92-2.08 (m, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.48 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.02 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.23 (m, 2H); MS m/z 333.2 (M + H)⁺。

40

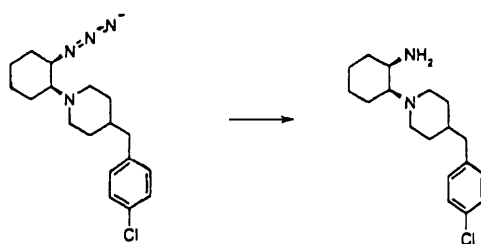
【0212】

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

50

【 0 2 1 3 】

【 化 4 4 】



10

【 0 2 1 4 】

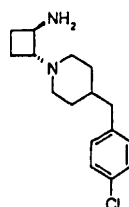
THF (1.8 ml) 中 (±) - シス - 1 - (2 - アジド - シクロヘキシル) - 4 - (4 - クロロベンジル) - ピペリジン (155 mg、0.463 mmol) の溶液を、PPH₃ (364 mg、1.39 mmol) 及び H₂O (141 μl、5.56 mmol) で順次に処理し、3 時間還流し、室温に冷まし、濃縮した。残渣を、95 : 4.75 : 0.25 ~ 75 : 23.75 : 1.25 CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH によってクロマトグラフィーにかけ、生成物 (121 mg、85%) をクリーム色の固体として得た：¹H NMR δ 1.14-1.93 (m, 15H), 1.96 (dt, J = 11.8, 3.5 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.03-3.13 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.23 (m, 2H); MS m/z 307.2 (M + H)⁺。

【 0 2 1 5 】

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

【 0 2 1 6 】

【 化 4 5 】



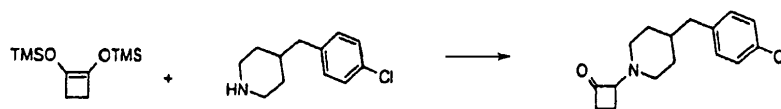
30

【 0 2 1 7 】

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

【 0 2 1 8 】

【 化 4 6 】



【 0 2 1 9 】

1, 2 - ビス (トリメチルシリルオキシ) シクロブテン (5.0 g、22 mmol) をアルゴン下 0 で、MeOH (10.9 ml) 中 4 - (4 - クロロベンジル) - ピペリジン (4.56 g、21.7 mmol) の溶液で、15 分間滴下により処理し、室温に温めた。反応を、5 時間かけて攪拌し、その間にさらなる 1, 2 - ビス (トリメチルシリルオキシ) - シクロブテン (0.99 g、4.3 mmol) を加え、濃縮した。残渣を、95 : 4.75 : 0.25 CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH によってクロマトグラフィーにかけ、生成物 (4.8 g、80%) を黄色の油状物として得た：¹H NMR δ 1.20-1.35 (m, 2H), 1.43-1.64 (m, 3H), 1.93-2.18 (m, 4H), 2.49 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.64-2.91 (m, 3H), 3.14 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.23 (m, 2H); MS m/z 278.1 (M + H)⁺。

【 0 2 2 0 】

50

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

【 0 2 2 1 】

【 化 4 7 】



【 0 2 2 2 】

MeOH (20 ml) 中 (±) - 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロブタノン (1 . 74 g、6 . 26 mmol) 及び MeONH₂ · HCl (2 . 63 g、31 . 3 mmol) の溶液を、アルゴン下で、65 で 3 時間攪拌し、室温に冷まし、濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂ と飽和 NaHCO₃ に分配し、水相を CH₂Cl₂ で抽出し、抽出液を乾燥させ、濃縮した。残渣を、95 : 4 . 75 : 0 . 25 CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH によってクロマトグラフィーにかけ、生成物 (1 . 5 g、78 %) を茶色の油状物及び主に一方の立体異性体として得た：¹H NMR δ 1.05-1.65 (m, 4.5H), 1.92-2.11 (m, 4H), 2.45-2.65 (m, 3H), 2.73-2.96 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.82 (m, 3H), 4.57 (m, 0.5H), 7.06 (m, 2H), 7.23 (m, 2H); MS m/z 307.1 (M + H)⁺。

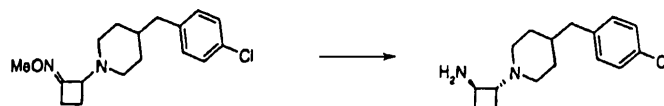
10

【 0 2 2 3 】

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

【 0 2 2 4 】

【 化 4 8 】



20

【 0 2 2 5 】

THF (13 ml) 中 NaBH₄ (604 mg、16 . 0 mmol) の混合物を、アルゴン下で、トリフルオロ酢酸 (1 . 23 ml、16 . 0 mmol) を用いて、滴下により処理し、5 分間攪拌し、THF (35 ml) 中 (±) - 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロブタノン O - メチル - オキシム (985 mg、3 . 21 mmol) の溶液を用いて、滴下により処理し、5 時間室温で攪拌した。混合物を 6 N HCl (1 . 5 ml) で pH 約 2 まで慎重に処理し、10 分間攪拌し、8 N NaOH で pH 約 10 まで塩基性化し、EtOAc と 1 N NaOH に分配した。水相を EtOAc で抽出し、抽出液をブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濃縮した。MeOH (30 ml) 及び 1 N HCl (3 ml) 中の残渣の溶液を、50 で 1 時間、さらに 75 で 5 時間攪拌し、室温に冷まし、濃縮した。残渣を CH₂Cl₂ と 1 N NaOH に分配し、水相を CH₂Cl₂ で抽出し、抽出液を乾燥させ、濃縮した。残渣を、アルミナ上、10 : 1 ヘキサン : EtOAc ~ 100 % EtOAc によってクロマトグラフィーにかけ、続いて 98 : 1 . 9 : 0 . 1 ~ 90 : 9 . 5 : 0 . 5 CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH によってクロマトグラフィーにかけ、生成物 400 mg (¹H NMR による純度 80 %) を黄色の油状物として得、これを更に精製しないで使用した：¹H NMR δ 1.19-1.90 (m, 9H), 2.11 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.44-2.59 (m, 3H), 2.80 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.23 (m, 2H); MS m/z 279.2 (M + H)⁺。

30

40

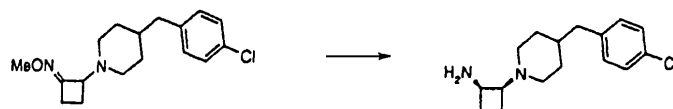
【 0 2 2 6 】

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

【 0 2 2 7 】

50

【化 4 9】



【0 2 2 8】

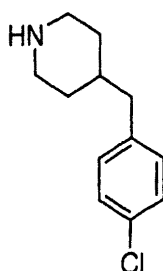
THF (13 ml) 中 (±) - 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロブタノン O - メチル - オキシム (438 mg、1.43 mmol) の溶液をアルゴン下で、THF (8.6 ml、8.6 mmol) 中 1 M $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 錯体で、滴下により処理し、室温で 3 時間、さらに 75℃ で 20 時間攪拌した。反応物を 0℃ に冷却し、6 N HCl (1 ml) で pH 約 2 まで慎重に処理した。THF を蒸発させ、EtOH (9 ml) 及び 6 N HCl (1 ml) 中の残渣の溶液を、75℃ で 1 時間攪拌した。それから室温に冷まし、8 N NaOH (4 ml) で pH 約 10 まで塩基性化し、 H_2O (5 ml) で希釈して、得られた白色の沈澱物を溶解し、濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 と 1 N NaOH に分配し、水相を CH_2Cl_2 で抽出し、抽出液を乾燥させ、濃縮した。残渣を、90 : 9.5 : 0.5 ~ 60 : 38 : 2 CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH によってクロマトグラフィーにかけ、溶離の順に、目的生成物 70 mg (^1H NMR による純度 80 %) を無色の油状物として (これは更に精製しないで使用した)、純粋な目的生成物 48 mg (12 %) を無色の油状物として、そして目的生成物、立体異性体の (±) - トランス - 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロブチルアミン及び同定されていない不純物の混合物 125 mg を得た。生成物 : ^1H NMR δ 1.19-1.70 (m, 8H), 1.89-2.05 (m, 3H), 2.50 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.23 (m, 2H) ; ^{13}C NMR δ 24.39, 25.56, 31.63, 31.76, 38.01, 42.61, 49.17, 49.63, 51.74, 62.51, 128.25, 130.42, 131.50, 139.16 ; MS m/z 279.2 ($M + 1$)⁺。

【0 2 2 9】

調製 7 : 4 - (4 - クロロベンジル) - ピペリジンの調製

【0 2 3 0】

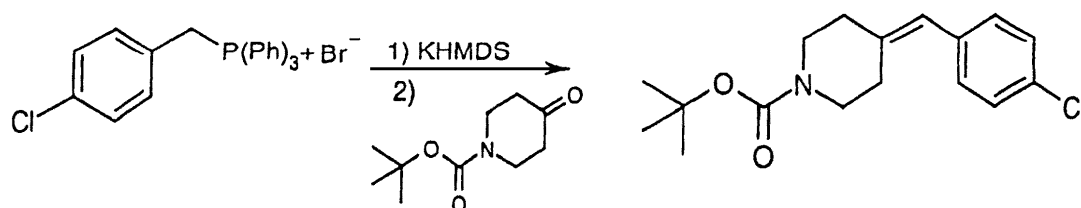
【化 5 0】



【0 2 3 1】

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

【化 5 1】



【0 2 3 2】

ホスホリウム塩 (10 g) を THF に取って、氷浴中に置いた。KHMDS (42 ml)

をゆっくり加えて、氷浴を取り外し、反応物を室温で45分間攪拌した。反応溶液を、その後-78℃に冷却し、ケトン(4.2g)をゆっくり加えた。反応物を30分間攪拌し、冷却浴を取り外し、反応物を室温で一夜攪拌した。反応溶液を、飽和NH₄Cl(100ml)溶液に注いで、層を分離し、水層をEtOAcで2回洗浄し、有機層を合わせ、乾燥(MgSO₄)させ、約40mlに濃縮した。溶液をヘキサンで希釈し、濾過して大半のP h₃P Oを取り除いた。粗生成物を、20:1~10:1ヘキサン:EtOAcによってクロマトグラフィーにかけ、生成物を無色の油状物として得た(4.7g)。

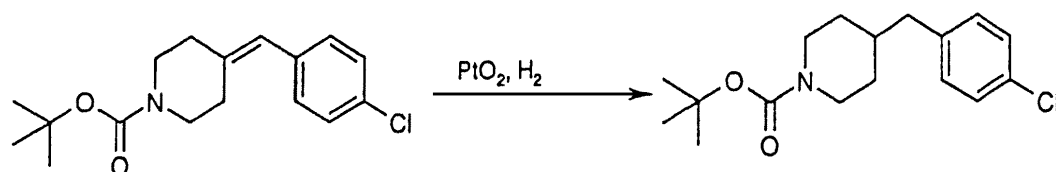
【0233】

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

10

【0234】

【化52】



【0235】

保護されたピペリジン(10g)をEtOAc(100ml)中に溶解し、PtO₂を加え、混合物をH₂下で、3時間高速で攪拌した。混合物を、セライトを通して濾過し、濃縮した。粗生成物を、高温ヘキサンに取り、濾過し、結晶化した。生成物を、高温ヘキサンで再結晶させて、清浄な生成物(8.0g)を得た。さらなる生成物を、母液から単離した。

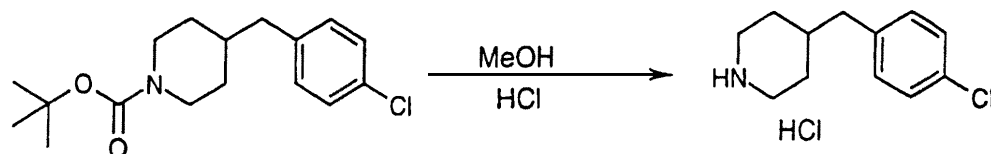
20

【0236】

工程C: 4-(クロロベンジル)ピペリジンの調製

【0237】

【化53】



30

【0238】

メタノール(400ml)を氷浴中に置き、AcCl(60ml)を加えた。添加が完了した後、溶液を室温で1時間攪拌した。保護されたピペリジン(62.8g)を加えて、溶液を室温で一夜攪拌した。反応溶液を約70mlに濃縮し(このとき生成物が初めて沈澱し始めた)、エーテル(500ml)で希釈し、生成物を濾過により収集した(44.9g)。さらなる生成物3.1gを母液から収集した。

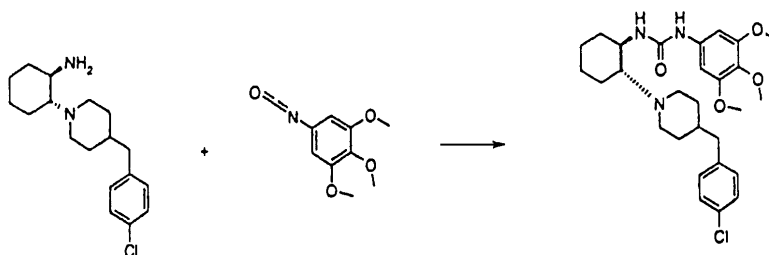
【0239】

40

例1: (±)-トランス-1-{2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-シクロヘキシル}-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ウレアの調製

【0240】

【化 5 4】



【0 2 4 1】

10

一般的手順 C に従って、(±)-トランス-2-〔4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル〕-シクロヘキシルアミン (56 mg、0.18 mmol) 及び 5-イソシアナト-1,2,3-トリメトキシベンゼン (76 mg、0.36 mmol) を、 CH_2Cl_2 (1 ml) 及び DMF (1 ml) 中、室温で 1.5 時間カップリングした。合わせた抽出物を H_2O で洗浄し、乾燥させ、濃縮した後、95:4.75:0.25 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH で、続いて 90:9.5:0.5 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH を用いた分取 TLC で、次に 93:6.65:0.35 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH を用いた分取 TLC により、生成物 (52 mg、55%) を灰色の固体として得た：融点 196.9 ~ 200.0 ; IR 1670, 1606, 1545, 1505 cm^{-1} ; ^1H NMR [(CD_3) $_2\text{SO}$, 87] δ 1.00-1.25 (m, 6H), 1.38-1.63 (m, 4H), 1.70 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.13-2.27 (m, 2H), 2.43 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 5.69 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 8.28 (s, 1H) ; MS m/z 516 ($M + \text{H}$) $^+$ 。

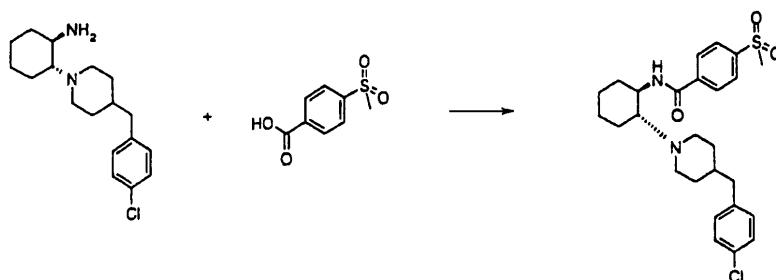
20

【0 2 4 2】

例 2 : (±)-トランス-N-〔2-〔4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル〕-シクロヘキシル〕-4-メタンスルホニル-ベンズアミドの調製

【0 2 4 3】

【化 5 5】



30

【0 2 4 4】

一般的手順 E に従って、(±)-トランス-2-〔4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル〕-シクロヘキシルアミン (92 mg、0.30 mmol) 及び 4-メタンスルホニル安息香酸 (72 mg、0.36 mmol) を、HOBt (8 mg、0.06 mmol) 及び DEC (86 mg、0.45 mmol) を使用して、 CH_2Cl_2 (2 ml) 中、室温で 16 時間カップリングした。93:6.65:0.35 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH を用いた分取 TLC による粗生成物の精製によって、生成物 (105 mg、72%) を黄褐色の固体として得た：融点 184.5 ~ 186.7 ; IR 1637 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 0.94 (ddd, J = 3.9, 11.7, 23.9 Hz, 1H), 1.09-1.93 (m, 12H), 2.05 (dt, J = 2.4, 11.5 Hz, 1H), 2.35-2.74 (m, 6H), 3.10 (m, 3H), 3.55-3.66 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 8.04 (m, 2H); MS m/z 489 ($M + \text{H}$) $^+$ 。分析 ($\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$) H, N; C: 計算値, 63.85 ; 実測値, 60.83。HPLC 純度: 99.4%。

40

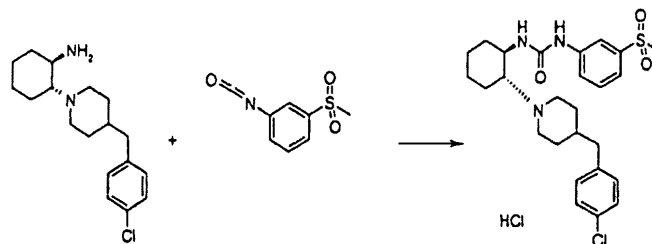
【0 2 4 5】

例 3 : (±)-トランス-1-〔2-〔4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イ 50

ル〕 - シクロヘキシル - 3 - (3 - メタンスルホニル - フェニル) ウレアヒドロクロリド
の調製

【 0 2 4 6 】

【 化 5 6 】



10

【 0 2 4 7 】

CH_2Cl_2 (3 ml) 中トリホスゲン (6 0 mg、 0 . 2 mmol) の溶液を、 CH_2Cl_2 (3 ml) 中 3 - メタンスルホニル - フェニルアミン (1 2 0 mg、 0 . 7 mmol) 及び Et_3N (1 2 5 μl 、 0 . 9 0 mmol) の溶液で処理し、 4 0 ° で 1 . 5 時間攪拌し、室温に冷まし、 CH_2Cl_2 (1 ml) 中 (±) - トランス - 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロヘキシルアミン (8 8 mg、 0 . 2 9 mmol) の溶液に 3 0 分間 2 回に分けて加えた。反応物を 1 時間攪拌し、 CH_2Cl_2 及び飽和 NaHCO_3 に分配した。水相を CH_2Cl_2 で抽出し、抽出液を乾燥させ、濃縮した。9 5 : 4 . 7 5 : 0 . 2 5 CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH を用いた分取 TLC による残渣の精製によって、遊離塩基 (1 4 0 mg、 0 . 2 8 mmol) をクリーム色の固体として得た。 CH_2Cl_2 中の遊離塩基の溶液を、 Et_2O (0 . 5 ml、 0 . 5 mmol) 及び EtOAc 中の 1 N HCl で処理し、室温で 3 日間、 0 ° で一夜、さらに - 2 0 ° で一夜放置し、濾過して、生成物 (8 0 mg、 5 0 %) を白色の固体として得た：融点 1 5 0 . 2 ~ 1 5 1 . 6 ° ; $\text{MS } m/z$ 5 0 4 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

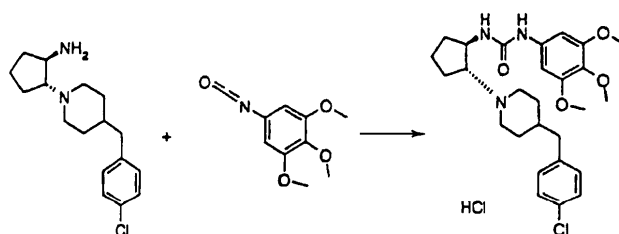
20

【 0 2 4 8 】

例 4 : (±) - トランス - 1 - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - 3 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) ウレアヒドロクロリドの調製

【 0 2 4 9 】

【 化 5 7 】



30

【 0 2 5 0 】

一般的手順 D に従って、 (±) - トランス - 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチルアミン (2 5 0 mg、 0 . 8 5 mmol) 及び 5 - イソシアナト - 1 , 2 , 3 - トリメトキシベンゼン (3 5 5 mg、 1 . 7 0 mmol) を、 CH_2Cl_2 (5 ml) 中、室温で 1 時間カップリングした。合わせた抽出液を乾燥 (MgSO_4) させ、濃縮した後、残渣を 9 5 : 4 . 7 5 : 0 . 2 5 CH_2Cl_2 : MeOH : Et_3N によってクロマトグラフィーにかけ、次に 9 8 : 1 . 9 : 0 . 1 CH_2Cl_2 : MeOH : Et_3N によってクロマトグラフィーにかけ、遊離塩基 (2 4 8 mg、 0 . 4 9 4 mmol) を白色の泡状物として得た。 CH_2Cl_2 中の遊離塩基 (1 0 0 mg、 0 . 2 mmol) の溶液を、 Et_2O (0 . 5 ml、 0 . 5 mmol) 中の 1 N HCl で処理し、濃縮して生成物 (1 0 4 mg、 5 6 %) を黄褐色の粉末として得た：融点 1 3 6 . 1 ~ 1 3 8 . 0 ° ; IR 1690, 1607, 1555, 1507 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 1.40-2.15 (m, 11H), 2.53 (m, 1.6H), 2.70 (m

40

50

, 0.4H), 2.80-2.95 (m, 2H), 3.33-3.60 (m, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 4.24-4.38 (m, 1H), 6.74 (s, 1.6H), 6.77 (s, 0.4H), 6.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.8H), 6.91 (m, 0.2H), 7.21 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 8.77 (s, 0.8H), 8.86 (s, 0.2H), 10.10-10.23 (m, 0.8H), 10.45 (m, 0.2H); ^{13}C NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 21.82, 26.88, 29.06, 32.57, 34.82, 40.68, 50.73, 51.01, 51.82, 56.02, 60.52, 71.47, 96.26, 128.51, 131.07, 131.27, 132.61, 136.25, 138.62, 153.10, 155.10; MS m/z 502 ($M + H$) $^+$.

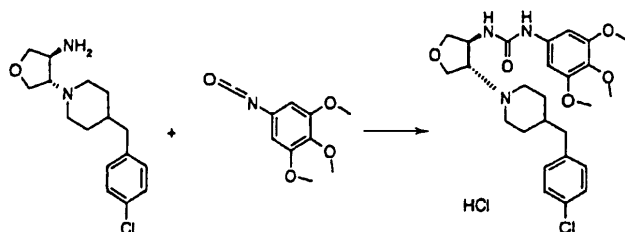
【0251】

例5: (±)-トランス-1-{4-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-テトラヒドロフラン-3-イル}-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ウレアヒドロクロリドの調製

10

【0252】

【化58】



【0253】

20

一般的手順Dに従って、(±)-トランス-4-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-テトラヒドロフラン-3-イルアミン(3.03 g、10.3 mmol)及び5-イソシアナト-1,2,3-トリメトキシベンゼン(2.37 g、11.3 mmol)を、 CH_2Cl_2 (60 ml)中、0 で1時間カップリングした。粗生成物を、1:1ヘキサン:EtOAc~100% EtOAcによって、続いて50:0.95:0.05~10:0.95:0.05 CH_2Cl_2 :MeOH:NH₄OHによってクロマトグラフィーにかけ、遊離塩基(4.62 g、9.2 mmol)を白色の泡状物として得た。 CH_2Cl_2 中の遊離塩基(3.62 g、7.2 mmol)の溶液を、 Et_2O (10 ml、10 mmol)中1N HClで処理し、濃縮して、生成物(3.61 g、83%)を白色の固体として得た:融点229.2~230.9; IR 3273 (br), 2937, 1690, 1606, 1554, 1507 cm^{-1} ; ^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 1.54-1.74 (m, 7H), 2.52 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 3.49-3.71 (m, 11H), 4.06 (m, 3H), 4.59 (m, 1H), 6.74 (s, 2H), 7.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 8.85 (s, 1H), 10.8 (br s, 1H); MS m/z 504 ($M + H$) $^+$ 。

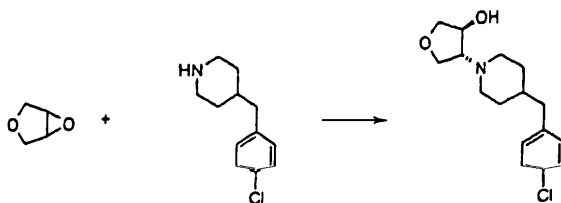
30

【0254】

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

【0255】

【化59】



40

【0256】

一般的手順Aに従って、4-(4-クロロベンジル)-ピペリジン(10.1 g、48 mmol)を、EtOH(75 ml)中、90~95 で3,6-ジオキサ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン(24.7 g、288 mmol)(Barilli, P. L.; Berti, G.; Mastroianni, E.; Tetrahedron 1993,49, 6263)で、45時間アルキル化した。粗生成物を、 CH_2Cl_2

50

2によって、続いて99:0.95:0.05~95:4.75:0.25 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OHによってクロマトグラフィーにかけ、生成物(10.7g、76%)を白色の固体として得た:¹H NMR δ 1.21 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 2.03 (tt, J = 2.5, 11.6 Hz, 2H), 2.19 (br, 1H), 2.50 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.73 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 3.61 (dd, J = 6.9, 9.3 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 3.1, 10.0 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 5.7, 10.0 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 7.0, 9.3 Hz, 1H), 4.33 (dt, J = 3.0, 5.7 Hz, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.24 (m, 2H); MS m/z 296.2 (M + H)⁺。

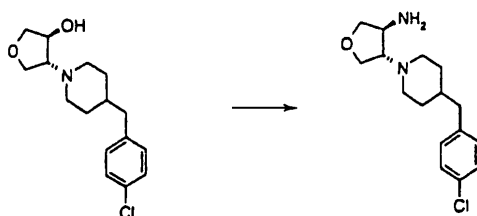
【0257】

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

10

【0258】

【化60】



【0259】

20

一般的手順Bに従って、CH₂Cl₂(150ml)中(±)-トランス-4-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-テトラヒドロフラン-3-オール(10.65g、36mmol)を、Et₃N(10.2ml、72mmol)及びMeSO₂Cl(5.53ml、72mol)で1.25時間処理し、反応生成物をジオキサン(205ml)及びNH₄OH(83ml)中、4時間加熱した。粗生成物を、100:1.9:0.1~100:19:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OHによってクロマトグラフィーにかけ、生成物(9.58g、90%)を黄色の油状物として得た:¹H NMR δ 1.21-1.68 (m, 7H), 2.01 (m, 2H), 2.50 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.58 (dt, J = 3.4, 6.8 Hz, 2H), 2.72 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.64 (dd, J = 6.5, 9.3 Hz, 1H), 3.99 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.25 (m, 2H); MS m/z 295.2 (M + H)⁺。

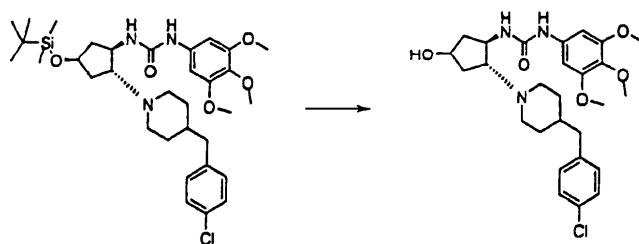
30

【0260】

例6:(±)-1-{(1R,2R,4S)-2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-4-ヒドロキシ-シクロペンチル}-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ウレアの調製

【0261】

【化61】



40

【0262】

1% HCl/EtOH(80ml)中(±)-1-{(1R,2R,4S)-4-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-シクロペンチル}-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ウレア(605mg、0.96mmol)の溶液を、室温で一夜攪拌した。EtOHを蒸発させ、残渣をCH₂Cl₂と飽和NaHCO₃に分配した。水相をCH₂Cl₂で抽出し、抽出液をブライン

50

で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) させ、濃縮した。残渣を、95 : 4.75 : 0.25 ~ 90 : 9.5 : 0.5 CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH によってクロマトグラフィーにかけ、生成物 (440 mg、89%) を黄色の固体として得た：融点 98.7 ~ 102.0 ; MS m/z 518 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

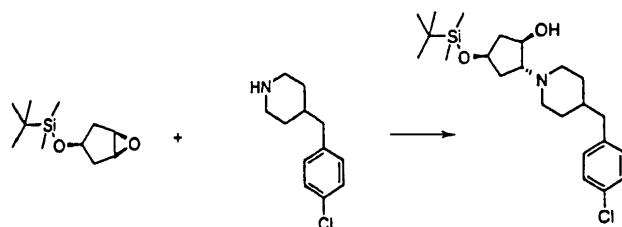
【0263】

工程 A : (±) - (1R, 2R, 4R) - 4 - (tert - ブチル - ジメチルシラニルオキシ) - 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンタノールの調製

【0264】

【化62】

10



【0265】

一般的手順 A に従って、4 - (4 - クロロベンジル) - ピペリジン (741 mg、3.53 mmol) を EtOH (5 ml) 中 90 ~ 95 でシス - tert - ブチル - ジメチル - (6 - オキサ - ビシクロ [3.1.0] ヘキサ - 3 - イルオキシ) - シラン (1.51 g、7.06 mmol) (Asami, M. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1990, 63, 1402) によって、82 時間アルキル化した。粗生成物を、 CH_2Cl_2 によって、続いて 99 : 0.95 : 0.05 ~ 95 : 4.75 : 0.25 CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH によってクロマトグラフィーにかけ、生成物 (1.16 g、78%) を黄色の泡状物として得た：¹H NMR δ 0.00 (s, 6H), 0.81 (s, 9H), 1.19-1.99 (m, 12H), 2.44 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.17 (m, 2H); ¹³C NMR δ -4.55, -4.50, 18.3, 26.1, 32.1, 32.2, 38.1, 39.8, 42.3, 44.0, 52.1, 53.0, 74.0, 75.7, 75.8, 128.7, 130.8, 131.9, 139.2 ; MS m/z 424.2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺. HPLC 純度 98.5%。

20

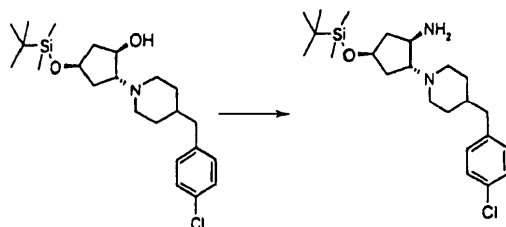
【0266】

工程 B : (±) - (1R, 2R, 4S) - 4 - (tert - ブチル - ジメチルシラニルオキシ) - 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチルアミンの調製

【0267】

【化63】

30



40

【0268】

一般的手順 B に従って、 CH_2Cl_2 (10 ml) 中 (±) - (1R, 2R, 4R) - 4 - (tert - ブチル - ジメチルシラニルオキシ) - 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンタノール (1.14 g、2.68 mmol) を、 Et_3N (740 μl 、5.36 mmol) 及び MeSO_2Cl (410 μl 、5.36 mmol) で 2 時間処理し、得られた生成物をジオキサン (15.6 ml) 及び NH_4OH (6.2 ml) 中、6 時間加熱した。粗生成物を、98 : 1.9 : 0.1 ~ 80 : 19 : 1 CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH によってクロマトグラフィーにかけ、生成物 (620 mg、55%) を無色の

50

油状物として得た： ^1H NMR δ 0.00 (s, 6H), 0.83 (s, 9H), 1.15-1.32 (m, 2H), 1.40-2.11 (m, 11H), 2.45 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.19 (m, 2H); ^{13}C NMR δ -4.85, -4.87, 17.9, 25.8, 32.0, 32.1, 37.8, 39.2, 42.4, 44.8, 51.0, 52.8, 54.8, 72.8, 75.8, 128.2, 130.4, 131.5, 139.0; MS m/z 423.2 ($M + H$) $^+$ 。HPLC 純度 99.2%。

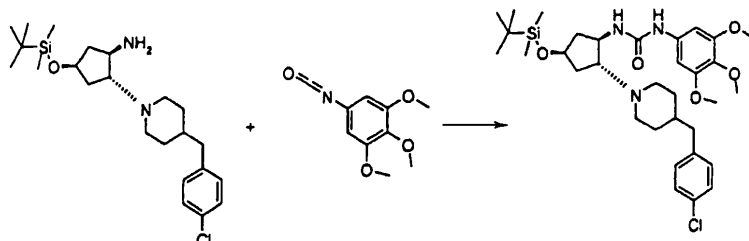
【0269】

工程C：(±) - 1 - { (1R, 2R, 4S) - 4 - (tert - ブチル - ジメチルシラニルオキシ) - 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ウレアの調製

【0270】

10

【化64】



【0271】

一般的手順Cに従って、(±) - (1R, 2R, 4S) - 4 - (tert - ブチル - ジメチルシラニルオキシ) - 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチルアミン (610 mg、1.44 mmol) 及び 5 - イソシアナト - 1, 2, 3 - トリメトキシベンゼン (603 mg、2.88 mmol) を、 CH_2Cl_2 (8.5 ml) 中、0 で1時間カップリングした。粗生成物を、1 : 1 ヘキサン : EtOAc ~ 100% EtOAc によってクロマトグラフィーにかけ、生成物 (665 mg、73%) を黄色の固体として得た：融点 81.0 ~ 84.0; IR 3379 (br), 2929, 1653, 1608, 1555, 1507 cm^{-1} ; ^1H NMR [(CD_3) $_2\text{SO}$] δ 0.03 (d, 6H), 0.86 (s, 9H), 1.12-1.69 (m, 8H), 1.95 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.46 (m, 2H), 2.79 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 3.93 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 5.94 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 8.43 (s, 1H); MS m/z 632 ($M + H$) $^+$ 。

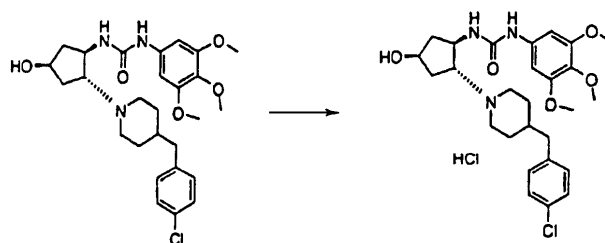
30

【0272】

例7：(±) - 1 - { (1R, 2R, 4S) - 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - 4 - ヒドロキシシクロペンチル } - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ウレアヒドロクロリドの調製

【0273】

【化65】



40

【0274】

CH_2Cl_2 中 (±) - 1 - { (1R, 2R, 4S) - 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - 4 - ヒドロキシシクロペンチル } - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ウレア (102 mg、0.20 mmol) の溶液を、 Et_2O (0.5 ml、0.5 mmol) 中 1N HCl で処理し、濃縮して生成物 (110 mg、100%) を黄色の固体として得た：融点 137.0 ~ 143.0; IR 3405 (br), 2935, 1685, 1606, 1554, 1507 cm^{-1} ; ^1H NMR [(CD_3) $_2\text{SO}$] δ 1.48-2.12 (m, 11H), 2.54 (m, 2H), 2.90 (m,

50

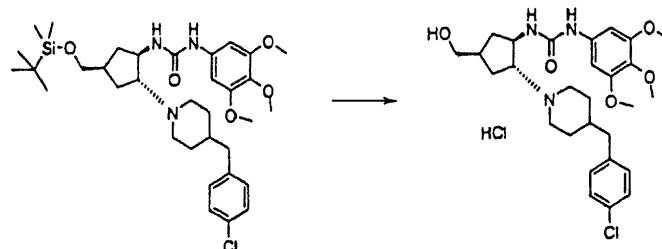
2H), 3.45 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 4.22 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 5.16 (br s, 1H), 6.42 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 10.19 (br s, 1H); MS m/z 518 ($M + H$)⁺。

【0275】

例8：(±)-1-{(1R, 2R, 4S)-2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-4-ヒドロキシメチル-シクロペンチル}-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ウレアヒドロクロリドの調製

【0276】

【化66】



10

【0277】

1% HCl/EtOH (120 ml) 中 (±)-1-{(1R, 2R, 4S)-4-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシメチル)-2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]シクロペンチル}-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ウレア (1.13 g、1.75 mmol) の溶液を、室温で1時間攪拌した。EtOHを蒸発させ、残渣をCH₂Cl₂と飽和NaHCO₃に分配した。水相をCH₂Cl₂で抽出し、抽出液をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濃縮した。残渣を、95:4.75:0.25~90:9.5:0.5 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OHによってクロマトグラフィーにかけ、遊離塩基(±)-1-{(1R, 2R, 4S)-2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-4-ヒドロキシメチル-シクロペンチル}-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ウレア (690 mg、1.30 mmol) を、黄色の固体として得た。CH₂Cl₂中の遊離塩基 (105 mg、0.20 mmol) の溶液を、Et₂O (0.5 ml、0.5 mmol) 中の1N HClで処理し、濃縮して生成物 (112 mg、74%) を黄色の固体として得た：融点138.0~143.0；IR 3417 (br), 2936, 1687, 1606, 1554, 1507 cm⁻¹; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 1.28-2.12 (m, 10H), 2.54 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 3.26-3.59 (m, 8H), 3.71 (s, 6H), 4.34 (m, 1H), 4.70 (br s, 1H), 6.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 8.78 (s, 1H), 10.13 (br s, 1H); MS m/z 532 ($M + H$)⁺。

20

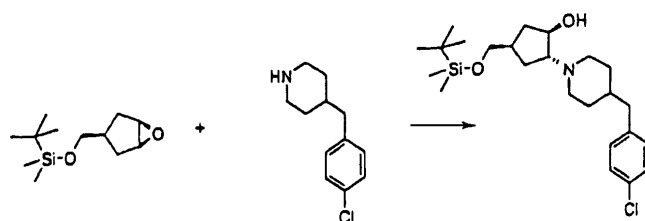
30

【0278】

工程A：(±)-(1R, 2R, 4R)-4-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシメチル)-2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-シクロペンタールの調製

【0279】

【化67】



40

【0280】

一般的手順Aに従って、4-(4-クロロベンジル)ピペリジン (946 mg、4.50

50

mmol) を EtOH (4 ml) 中 95 でシス - tert - ブチル - ジメチル - (6 - オキサ - ビシクロ [3.1.0] ヘキサ - 3 - イルメトキシ) シラン (1.13 g、4.96 mmol) (Asami, M. Takahashi, J.; Inoue, S. Tetrahedron Asymmetry 1994, 5, 1649) によって、4.5 日間アルキル化した。粗生成物を、CH₂Cl₂ によって、続いて 99:0.95:0.05 ~ 95:4.75:0.25 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH によってクロマトグラフィーにかけ、生成物 (1.38 g、74%) を茶色の油状物として得た：¹H NMR δ 0.00 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 1.34-1.86 (m, 8H), 2.08-2.31 (m, 5H), 2.48 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.19 (m, 2H); MS m/z 438.2 (M + H)⁺。

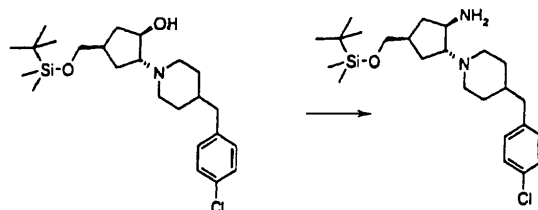
【0281】

10

工程 B: (±) - (1R, 2R, 4S) - 4 - (tert - ブチル - ジメチルシラニルオキシメチル) - 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチルアミンの調製

【0282】

【化68】



20

【0283】

一般的手順 B に従って、CH₂Cl₂ (15 ml) 中 (±) - (1R, 2R, 4R) - 4 - (tert - ブチル - ジメチルシラニルオキシメチル) - 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンタノール (1.36 g、3.0 mmol) の溶液を、Et₃N (0.83 ml、6.0 mmol) 及び MeSO₂Cl (0.46 ml、6.0 mmol) で 1 時間処理し、得られた生成物をジオキサン (17.2 ml) 及び NH₄OH (6.9 ml) 中で 2.5 時間加熱した。粗生成物を、98:1.9:0.1 ~ 90:9.5:0.5 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH によってクロマトグラフィーにかけ、生成物 (780 mg、57%) を黄色の油状物として得た。¹H NMR δ 0.00 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 0.92-1.70 (m, 11H), 1.96-2.21 (m, 3H), 2.44 (m, 3H), 2.83 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.43 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.19 (m, 2H); MS m/z 438.2 (M + H)⁺。HPLC 純度: 96.4%

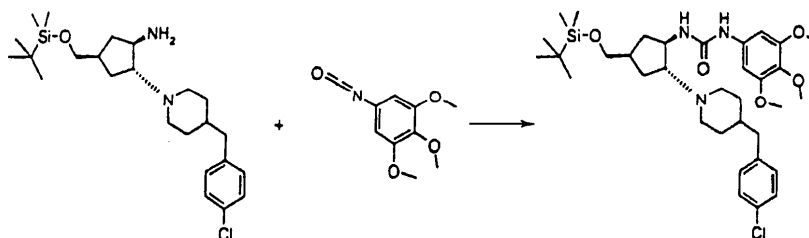
30

【0284】

工程 C: (±) - 1 - { (1R, 2R, 4S) - 4 - (tert - ブチル - ジメチルシラニルオキシメチル) - 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ウレアの調製

【0285】

【化69】



40

【0286】

一般的手順 C に従って、(±) - (1R, 2R, 4S) - 4 - (tert - ブチル - ジメチルシラニルオキシ - メチル) - 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル

50

〕 - シクロペンチルアミン (770 mg、 1.76 mmol) 及び 5 - イソシアナト - 1, 2, 3 - トリメトキシベンゼン (442 mg、 2.11 mmol) を、 CH_2Cl_2 (10 ml) 中、 0 で 30 分間カップリングし、 1.19 g の生成物を黄色の固体として得、これを次の工程に直接使用した。MS m/z 646.2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

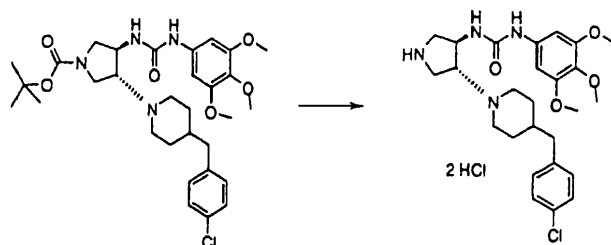
【 0287 】

例 9 : (±) - トランス - 1 - { 4 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ウレアジヒドロクロリドの調製

【 0288 】

【 化 70 】

10



【 0289 】

2 % HCl / MeOH (70 ml) 中 (±) - トランス - 3 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル } - 4 - { 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - ウレイド } - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (410 mg、 0.68 mmol) の溶液を、室温で一晩攪拌した。 MeOH を蒸発させ、残渣を CH_2Cl_2 及び飽和 NaHCO_3 に分配した。水相を CH_2Cl_2 で抽出し、抽出液をブラインによって洗浄し、乾燥 (MgSO_4) させ、濃縮した。残渣を、アルミナ上、 CH_2Cl_2 によってクロマトグラフィーにかけ、次いで 50 : 0.95 : 0.05 ~ 5 : 0.95 : 0.05 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} : \text{NH}_4\text{OH}$ によってクロマトグラフィーにかけ、遊離塩基 (±) - トランス - 1 - { 4 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - ピロリジン - 3 - イル } - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ウレア (225 mg、 0.45 mmol) を白色の固体として得た。 CH_2Cl_2 中の遊離塩基 (25 mg、 0.05 mmol) の溶液を、 Et_2O (0.15 ml、 0.15 mmol) 中の 1 N HCl で処理し、濃縮して生成物 (27 mg、 68 %) を黄色の固体として得た：融点 157.0 ~ 170.0 ; IR 3416 (br), 2935, 1686, 1606, 1554, 1507 cm^{-1} ; ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 1.50-1.81 (m, 5H), 2.60 (d, J = 6.6Hz, 2H), 3.00-3.99 (m, 20H), 4.68 (m, 1H), 6.76 (s, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.32 (m, 2H); MS m/z 504 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

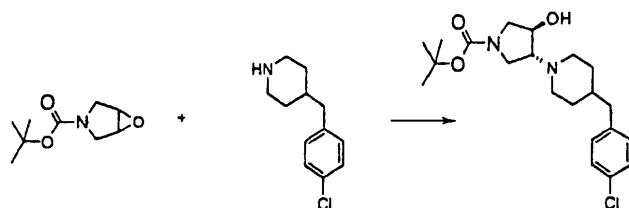
20

30

【 0290 】

工程 A : (±) - トランス - 3 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル } - 4 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの調製

【 化 71 】



40

【 0291 】

一般的手順 A に従って、4 - (4 - クロロベンジル) - ピペリジン (1.72 g、 8.19 mmol) を、 EtOH (5.5 ml) 中 95 で 6 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1.82 g、 9.82 mmol) [Okada, T.; Sato, H.; Tsuji, T.; Tsushima, T.; Nakai, H.; Yoshida, T.; Matsuura

50

, S. Chem. Pharm. Bull. Jpn. 1993, 41, 132] によって 60 時間アルキル化した。粗生成物を、 CH_2Cl_2 によって、続いて 100 : 0.95 : 0.05 ~ 30 : 0.95 : 0.05 CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH によってクロマトグラフィーにかけ、生成物 (1.85 g、54%) を黄色の固体として得た：融点 61.9 ~ 64.5 ; IR 3421 (br) cm^{-1} ; ^1H NMR δ 1.26-1.69 (m, 14H), 1.94 (br s, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.53 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.05-3.33 (m, 3H), 3.60-3.79 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.28 (m, 2H); MS m/z 395.2 ($M + H$)⁺。

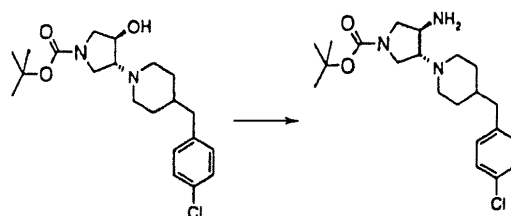
【0292】

工程 B : (±) - トランス - 3 - アミノ - 4 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの調製

10

【0293】

【化72】



【0294】

一般的手順 B に従って、 CH_2Cl_2 (20 ml) 中 (±) - トランス - 3 - [4 - (4 - クロロベンジル) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1.80 g、4.56 mmol) の溶液を、 Et_3N (1.26 ml、9.12 mmol) 及び MeSO_2Cl (0.70 ml、9.12 mmol) 中、1 時間処理し、得られた生成物をジオキサン (26.0 ml) 及び NH_4OH (10.5 ml) 中 6 時間加熱し、1.91 g の生成物 (HPLC による純度 91%) を黄色の油状物として得て、これを次の工程に直接使用した： ^1H NMR δ 1.21-1.65 (m, 17H), 2.17 (m, 2H), 2.49 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.73-3.43 (m, 7H), 7.05 (m, 2H), 7.25 (m, 2H); MS m/z 394.2 ($M + H$)⁺。

20

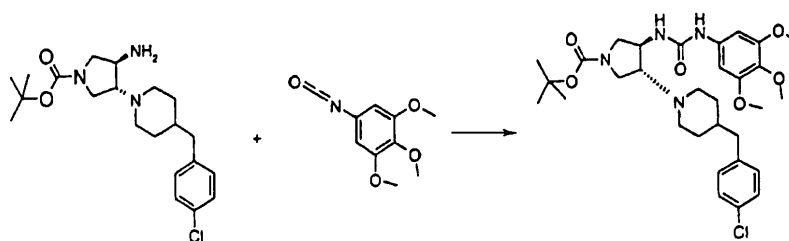
【0295】

工程 C : (±) - トランス - 3 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - 4 - [3 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) ウレイド] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの調製

30

【0296】

【化73】



40

【0297】

一般的手順 C に従って、(±) - トランス - 3 - アミノ - 4 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (394 mg、~ 0.9 mmol) 及び 5 - イソシアナト - 1,2,3 - トリメトキシベンゼン (250 mg、1.2 mmol) を、 CH_2Cl_2 (6.0 ml) 中、0 で 1 時間カップリングした。粗生成物を、1 : 1 ヘキサン : EtOAc ~ 100% EtOAc によってクロマトグラフィーにかけ、生成物 (445 mg、77% (±) - トランス - 3 - [4 - (4 - クロロベンジル) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから) を白色の固体として得た：融点 99.0 ~ 102.5 ; IR

50

3371 (br), 2932, 1655, 1607, 1552, 1507 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 1.17-1.80 (m, 14H), 2.18 (m, 2H), 2.48 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.95-3.51 (m, 8H), 3.81 (m, 9H), 4.32 (br, 1H), 5.30 (br, 1H), 6.61 (s, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.20 (m, 2H); MS m/z 603.2 ($M + H$) $^+$ 。

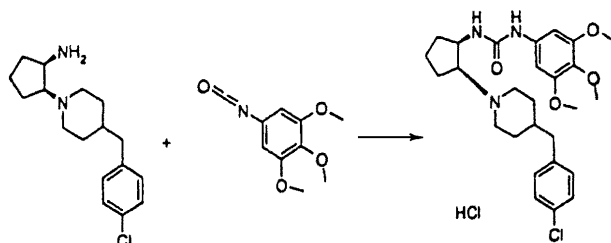
【0298】

例10：(±)-シス-1-{2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-シクロペンチル}-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ウレアヒドロクロリドの調製

【0299】

【化74】

10



【0300】

一般的手順Dに従って、 CH_2Cl_2 (2 ml) 中 (±)-シス-2-[4-(4-クロロベンジル)-ピペリジン-1-イル]-シクロペンチルアミン (110 mg、0.38 mmol) の溶液を0 で、5-イソシアナト-1,2,3-トリメトキシベンゼン (98 mg、0.47 mmol) で処理し、1時間攪拌し、 CH_2Cl_2 と飽和 NaHCO_3 に分配した。水相を CH_2Cl_2 で抽出し、抽出液を乾燥させ、濃縮した。残渣を、EtOAcによって、続いて90:9.5:0.5 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH によってクロマトグラフィーにかけ、次に1:3ヘキサン:EtOAc~100% EtOAcによって、続いて95:4.75:0.25 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH によってクロマトグラフィーにかけ、遊離塩基 (190 mg、0.38 mmol) を無色の油状物として得た。 CH_2Cl_2 (2 ml) 中の遊離塩基の溶液を、 Et_2O (1 ml、1 mmol) 中1N HClで処理し、濃縮して生成物 (193 mg、96%) を白色の固体として得た：融点117.5~122.5；IR 1692, 1606, 1557, 1507 cm^{-1} ; ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 1.33-2.15 (m, 11H), 2.51 (m, 2H), 2.64 (br d, $J = 7.8$ Hz, 0.5H), 2.80-2.95 (m, 1.5H), 3.15-3.90 (m, 1.2H), 4.41 (m, 1H), 6.74 (s, 2H), 7.08-7.24 (m, 3H), 7.34 (m, 2H), 9.01 (br s, 0.7H), 9.06 (br s, 0.3H), 9.25-9.47 (m, 1H); HRMS (FAB) $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{ClN}_3\text{O}_4$ の計算値 502.2473 ($M + H$) $^+$, 実測値 502.2471。

20

30

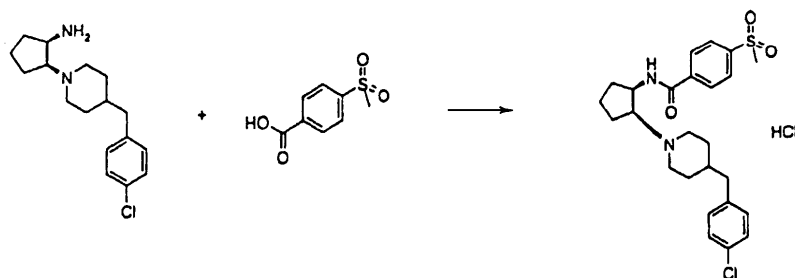
【0301】

例11：(±)-シス-N-{2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-シクロペンチル}-4-メタンスルホニル-ベンズアミドヒドロクロリドの調製

【0302】

【化75】

40



【0303】

一般的手順Fに従って、(±)-シス-2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン

50

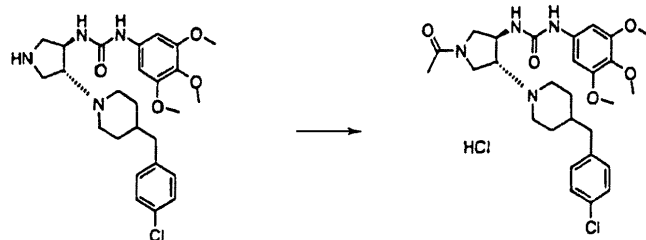
- 1 - イル} - シクロペンチルアミン (105 mg、0.358 mmol) 及び 4 - メタンスルホニル安息香酸 (86 mg、0.43 mmol) を、 CH_2Cl_2 (2 ml) 中 HOBt (10 mg、0.07 mmol) 及び DEC (138 mg、0.719 mmol) を使用して、0 で 2.5 時間、カップリングした。粗生成物を CH_2Cl_2 によって、続いて 98 : 1.9 : 0.1 CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH によってクロマトグラフィーにかけ、遊離塩基 (176 mg、0.36 mmol) を無色の油状物として得た。 CH_2Cl_2 中の遊離塩基の溶液を、 Et_2O (0.8 ml、0.8 mmol) 中 1 N HCl で処理し、濃縮して生成物 (183 mg、100%) をクリーム色の泡状物として得た：融点 125.3 ~ 131.9 ; IR 1660 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ δ 1.63-2.23 (m, 11H), 2.56 (d, $J = 6.4\text{ Hz}$, 2H), 2.56-2.85 (m, 2H), 3.05 (s, 0.3H), 3.06 (s, 2.7H), 3.20-3.34 (m, 1H), 3.60 (br d, $J = 11.7\text{ Hz}$, 1H), 3.78 (br d, $J = 10.8\text{ Hz}$, 1H), 4.93 (m, 1H), 7.00-7.11 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 8.03 (m, 2H), 8.50 (m, 2H), 8.95 (m, 0.1H), 9.06 (br d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 1H), 11.65-11.90 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ δ 21.06, 26.85, 29.18, 29.38, 33.31, 36.77, 41.57, 44.76, 50.69, 53.67, 54.39, 68.88, 127.87, 129.08, 129.85, 130.64, 132.72, 137.61, 138.20, 143.57, 166.50 ; HRMS (FAB) $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ の計算値 475.1822 ($\text{M} + \text{H}$)⁺、実測値 475.1823。

【0304】

例 12 : (±) - トランス - 1 - { 1 - アセチル - 4 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル } - ピロリジン - 3 - イル } - 3 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) ウレアヒドロクロリドの調製

【0305】

【化76】



【0306】

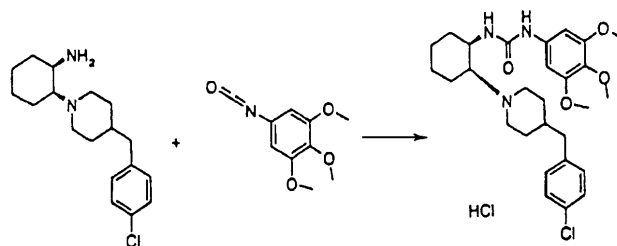
CH_2Cl_2 (1 ml) 中 (±) - トランス - 1 - { 4 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル } - ピロリジン - 3 - イル } - 3 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) ウレア (80 mg、0.16 mmol) 及び Et_3N (26 μl 、0.19 mmol) の溶液を、0 で無水酢酸 (15 μl 、0.16 mmol) で滴下により処理し、0 で 10 分間攪拌し、 CH_2Cl_2 と飽和 NaHCO_3 に分配した。水相を CH_2Cl_2 で抽出し、抽出液を乾燥させ、濃縮した。10 : 0.95 : 0.05 CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH を用いた分取 TLC による残渣の精製によって、遊離塩基を白色の固体として得た。 CH_2Cl_2 中の遊離塩基の溶液を、 Et_2O (0.2 ml、0.2 mmol) 中 1 N HCl で処理し、濃縮して、生成物 (84 mg、91%) を黄褐色の固体として得た：融点 155.0 ~ 161.0 ; IR 3415 (br), 2936, 1691, 1608, 1554, 1508 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 1.56-1.97 (m, 8H), 2.50-3.94 (m, 20H), 4.70 (m, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.98 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 8.81 (s, 1H), 10.72 (s, 1H) ; MS m/z 545 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0307】

例 13 : (±) - シス - 1 - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル } - シクロヘキシル } - 3 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) ウレアヒドロクロリドの調製

【0308】

【化 7 7】



【0309】

10

一般的手順 D に従って、(±)-シス-2-〔4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル〕-シクロヘキシルアミン (53 mg、0.17 mmol) 及び 5-イソシアナト-1,2,3-トリメトキシベンゼン (40 mg、0.19 mmol) を、 CH_2Cl_2 (1 ml) 中、0 で 1 時間カップリングした。93:6.65:0.35 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH を用いた分取 TLC による粗生成物の精製によって、遊離塩基 (75 mg、0.15 mmol) を黄褐色の泡状物として得た。 CH_2Cl_2 の遊離塩基 (100 mg、0.2 mmol) の溶液を、 Et_2O (0.3 ml、0.3 mmol) 中 1 N HCl で処理し、濃縮して生成物 (83 mg、85%) を黄褐色の泡状物として得た。融点 120.1 ~ 137.3 ; IR 1691, 1607, 1558, 1507 cm^{-1} ; ^1H NMR (CD_3OD) δ 1.35-2.15 (m, 13H), 2.58 (d, J = 6.4 Hz, 1.8H), 2.72 (m, 0.2H), 2.87-2.98 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.70 (s, 0.3H), 3.73 (s, 2.7H), 3.78 (s, 0.6H), 3.82 (s, 5.4H), 3.92 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 6.76 (s, 1.8H), 6.77 (s, 0.2H), 7.17 (m, 2H), 7.27 (m, 2H); MS m/z 516 ($\text{M} + \text{H}$)⁺. 分析 ($\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1.15\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

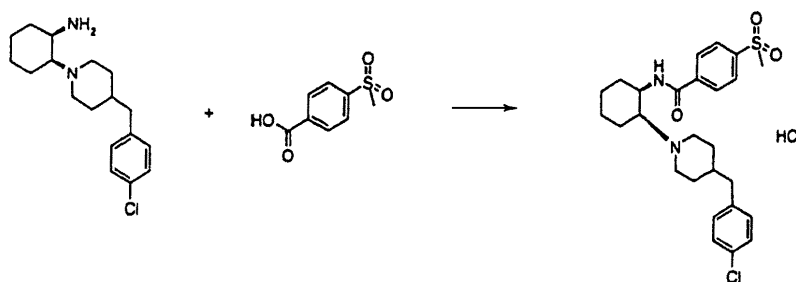
20

【0310】

例 14: (±)-シス-N-〔2-〔4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル〕-シクロヘキシル〕-4-メタンスルホニル-ベンズアミドヒドロクロリドの調製

【0311】

【化 7 8】



30

【0312】

一般的手順 F に従って、(±)-シス-2-〔4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル〕-シクロヘキシルアミン (30 mg、0.10 mmol) 及び 4-メタンスルホニル安息香酸 (24 mg、0.12 mmol) を、 CH_2Cl_2 (1 ml) 中、HOBt (3 mg、0.02 mmol) 及び DEC (30 mg、0.16 mmol) を使用して、0 で 2 時間、さらに室温で 2 時間カップリングした。90:9.5:0.5 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH を用いた分取 TLC による粗生成物の精製によって、遊離塩基 (46 mg、0.09 mmol) を白色の固体として得た。 CH_2Cl_2 中の遊離塩基の溶液を、 Et_2O (0.2 ml、0.2 mmol) 中 1 N HCl で処理し、濃縮して、生成物 (47 mg、88%) をクリーム色の固体として得た: 融点 123.7 ~ 149.4 ; IR 1659 cm^{-1} ; ^1H NMR (CD_3OD) δ 1.28-2.20 (m, 13H), 2.59 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.90-3.03 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.47-4.91 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (m, 2H), 8.10 (m, 4H); MS m/z 489 ($\text{M} + \text{H}$)⁺. 分析 ($\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$); 計算値: C, 59.42 ; H, 6.52 ; N, 5.33; 実測値: C, 55.39 ; H, 5.94 ; N, 4.88. HPLC 純

40

50

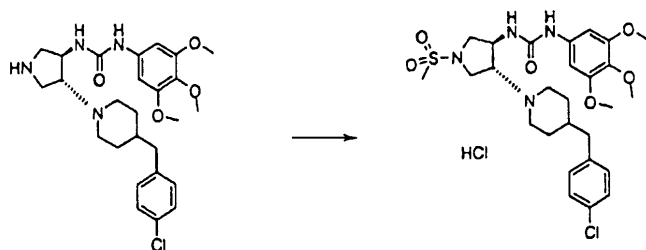
度：98.6%。

【0313】

例15：(±)-トランス-1-{4-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-1-メタンスルホニル-ピロリジン-3-イル}-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ウレアヒドロクロリドの調製

【0314】

【化79】



10

【0315】

CH_2Cl_2 (2.5 ml) 中 (±)-トランス-1-{4-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-ピロリジン-3-イル}-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ウレア (78 mg、0.15 mmol) 及びピリジン (13 μl 、0.15 mmol) の溶液を0 で、 MeSO_2Cl (12 μl 、0.15 mmol) を用いて、滴下により処理し、ゆっくり室温に温めた。反応物を1時間攪拌し、その間にさらなるピリジン (3 μl 、0.04 mmol) 及び MeSO_2Cl (3 μl 、0.04 mmol) を加え、 CH_2Cl_2 と10% NaOH 水溶液に分配した。水相を CH_2Cl_2 で抽出し、抽出液をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。10:0.95:0.05 CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH を用いた分取 TLC による残渣の精製によって、遊離塩基を黄色の半固体として得た。 CH_2Cl_2 中の遊離塩基の溶液を、 Et_2O (0.3 ml、0.3 mmol) 中1N HCl で処理し、濃縮して、生成物 (87 mg、91%) を黄褐色の固体として得た：融点 148.0 ~ 158.0 ; IR 3405 (br), 2933, 1691, 1608, 1554, 1507 cm^{-1} ; ^1H NMR [(CD_3) $_2\text{SO}$] δ 1.51-1.78 (m, 5H), 2.50 (m, 2H), 3.05-3.71 (m, 21H), 4.66 (m, 1H), 6.74 (s, 2H), 6.91 (br d, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 8.84 (s, 1H), 10.75 (s, 1H); MS m/z 581 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。分析 ($\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{S} \cdot 1.35\text{H}_2\text{O}$) C, H, N。

20

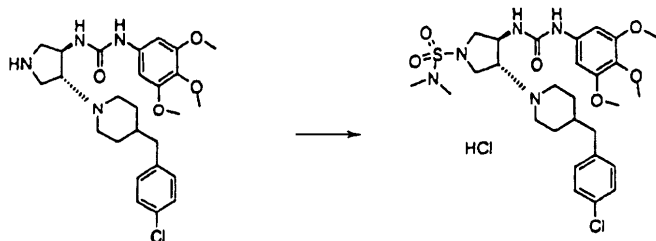
30

【0316】

例16：(±)-トランス-3-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-4-[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-ウレイド]-ピロリジン-1-スルホン酸ジメチルアミドヒドロクロリドの調製

【0317】

【化80】



40

【0318】

CH_2Cl_2 (2 ml) 中 (±)-トランス-1-{4-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-ピロリジン-3-イル}-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ウレア (80 mg、0.16 mmol) 及び Et_3N (33 μl 、0.24 mmol) の溶液を、ジメチルスルファモイルクロリド (21 μl 、0.20 mmol) で処理し、室温で20時間攪拌し、 CH_2Cl_2 と飽和 NaHCO_3 に分配した。水相を CH_2Cl_2 で抽出し、抽出

50

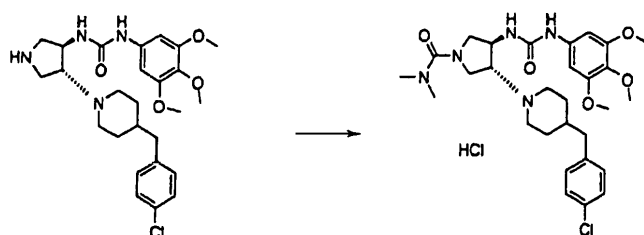
液を乾燥させ、濃縮した。10 : 0.95 : 0.05 CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH を用いた分取TLCによる残渣の精製によって、遊離塩基を白色の固体として得た。 CH_2Cl_2 中の遊離塩基の溶液を、 Et_2O (0.35 ml、0.35 mmol) 中1N HCl で処理し、濃縮して生成物 (93 mg、93%) を白色の固体として得た：融点141.0 ~ 143.0 ; IR 3378 (br), 2937, 1691, 1607, 1555, 1508 cm^{-1} ; ^1H NMR ($[(\text{CD}_3)_2\text{S}]$, D_2O 添加, 87) δ 1.53 (m, 2H), 1.86 (m, 3H), 2.58 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.84 (s, 6H), 3.07-3.86 (m, 18H), 4.60 (m, 1H), 6.74 (s, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.34 (m, 2H); MS m/z 610 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。分析 ($\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_6\text{S} \cdot 1\text{H}_2\text{O}$) C, H, N。

【0319】

例17 : (±) - トランス - 3 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル } - 4 - { 3 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) - ウレイド } - ピロリジン - 1 - カルボン酸ジメチルアミドヒドロクロリドの調製 10

【0320】

【化81】



20

【0321】

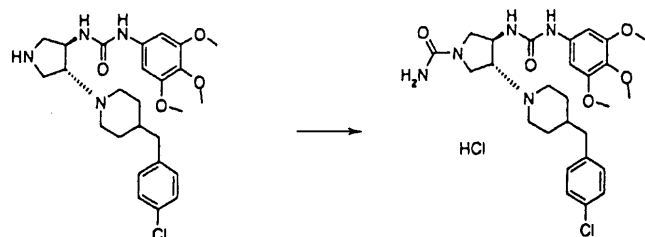
CH_2Cl_2 (2 ml) 中 (±) - トランス - 1 - { 4 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル } - ピロリジン - 3 - イル } - 3 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) ウレア (90 mg、0.18 mmol) 及び Et_3N (37 μl 、0.27 mmol) の溶液を0 で、ジメチルカルバミルクロリド (20 μl 、0.22 mmol) で処理し、ゆっくり室温に温め、75分間攪拌し、 CH_2Cl_2 と飽和 NaHCO_3 に分配した。水相を CH_2Cl_2 で抽出し、抽出液を乾燥させ、濃縮した。6 : 0.95 : 0.05 CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH を用いた分取TLCによる残渣の精製によって、遊離アミンを白色の固体として得た。 CH_2Cl_2 中の遊離塩基の溶液を、 Et_2O (0.2 ml、0.2 mmol) 中1N HCl で処理し、濃縮して、生成物 (70 mg、69%) を黄色の固体として得た：融点142.0 ~ 144.5 ; IR 3272 (br), 2936, 1685, 1608, 1555, 1507 cm^{-1} ; ^1H NMR ($[(\text{CD}_3)_2\text{S}]$, D_2O 添加, 87) δ 1.54 (m, 2H), 1.84 (m, 3H), 2.54 (m, 2H), 2.82 (s, 6H), 3.05-3.76 (m, 18H), 4.55 (m, 1H), 6.76 (s, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.34 (m, 2H); MS m/z 574 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。分析 ($\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5 \cdot 1.1\text{H}_2\text{O}$) C, H, N。 30

【0322】

例18 : (±) - トランス - 3 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル } - 4 - { 3 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) - ウレイド } - ピロリジン - 1 - カルボン酸アミドヒドロクロリドの調製

【0323】

【化82】



40

【0324】

CH_3CN (2 ml) 中 (±) - トランス - 1 - { 4 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピ 50

ペリジン - 1 - イル} - ピロリジン - 3 - イル} - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ウレア (120 mg、0.24 mmol) 及び NaOCN (36 mg、0.55 mmol) の溶液を、トリフルオロ酢酸 (36 μ l、0.48 mmol) で処理した。反応混合物を室温で 20 時間攪拌し、濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 と飽和 NaHCO_3 に分配し、水相を CH_2Cl_2 で抽出し、抽出液を乾燥させ、濃縮した。5 : 0.95 : 0.05 CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH を用いた分取 TLC による残渣の精製によって、遊離塩基を白色の固体として得た。 CH_2Cl_2 中の遊離塩基の溶液を、 Et_2O (0.2 ml、0.2 mmol) 中 1 N HCl で処理し、濃縮して生成物 (70 mg、54%) を黄色の固体として得た：融点 158.0 ~ 162.0 ; IR 3390 (br), 2935, 1654, 1605, 1554, 1508 cm^{-1} ; ^1H NMR ($[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$, D_2O 添加, 87) δ 1.53-1.86 (m, 5H), 2.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.07-3.86 (m, 18H), 4.60 (m, 1H), 6.74 (s, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.34 (m, 2H); MS m/z 546 ($M + H$)⁺。分析 ($\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5 \cdot 1.1\text{H}_2\text{O}$) C, H, N。

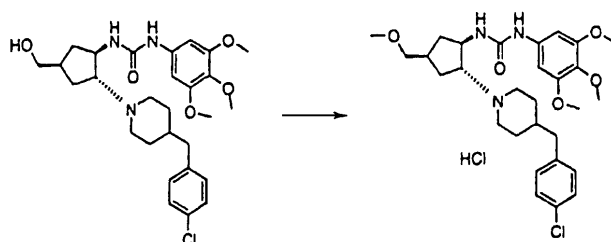
10

【0325】

例 19 : (±) - 1 - { (1R, 2R, 4S) - 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - 4 - メトキシメチル - シクロペンチル} - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ウレアヒドロクロリドの調製

【0326】

【化 83】



20

【0327】

CH_2Cl_2 (3 ml) 中 (±) - 1 - { (1R, 2R, 4S) - 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - 4 - ヒドロキシメチル - シクロペンチル} - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ウレア (160 mg、0.30 mmol) 及びシリカゲル (1.5 g) の混合物を 0 で、 Et_2O (60 ml、30 mmol) 中ジアゾメタンの新鮮な 0.5 N 溶液でゆっくり処理し、室温に温め、4 時間攪拌し、濾過した。シリカゲルをメタノールで洗浄し、濾液を濃縮した。100 : 19 : 1 CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH を用いた分取 TLC による残渣の精製によって、続いて 100 : 9.5 : 0.5 CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH を用いた別の分取 TLC によって、遊離塩基 (50 mg、0.09 mmol) を白色の泡状物として得た。 CH_2Cl_2 中の遊離塩基の溶液を、 Et_2O (0.3 ml、0.3 mmol) 中 1 N HCl で処理し、濃縮して、生成物 (48 mg、30%) を白色の固体として得た：融点 109.0 ~ 112.0 ; IR 3420 (br), 2934, 1686, 1606, 1554, 1507 cm^{-1} ; ^1H NMR ($[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$) δ 1.32-2.28 (m, 10H), 2.54 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 3.26-3.50 (m, 8H), 3.59 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 4.33 (m, 1H), 6.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 8.75 (s, 1H), 10.14 (br s, 1H); MS m/z 546 ($M + H$)⁺。分析 ($\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.9\text{H}_2\text{O}$) C, H, N。

30

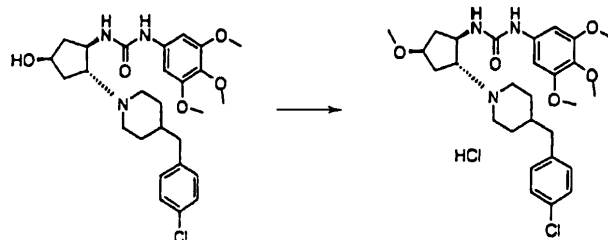
40

【0328】

例 20 : (±) - 1 - { (1R, 2R, 4S) - 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - 4 - メトキシ - シクロペンチル} - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ウレアヒドロクロリドの調製

【0329】

【化 8 4】



【0330】

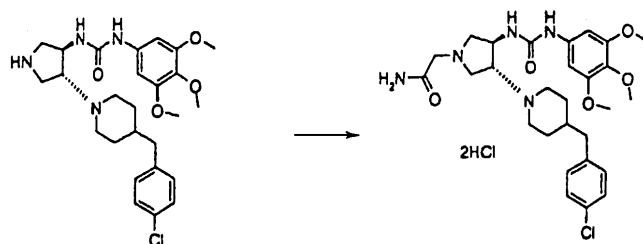
CH₂Cl₂ (2 ml) 中 (±) - 1 - { (1R, 2R, 4S) - 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル } - 4 - ヒドロキシ - シクロペンチル } - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ウレア (105 mg、0.20 mmol) 及びシリカゲル (1.0 g) の混合物を 0 で、Et₂O (45 ml、22.5 mmol) 中ジアゾメタンの新鮮な 0.5 N 溶液でゆっくり処理し、ゆっくり室温に温め、4 時間攪拌し、濾過した。シリカゲルをメタノールで洗浄し、濾液を濃縮した。100 : 19 : 1 CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH を用いた分取 TLC による残渣の精製によって、遊離塩基 (43 mg、0.08 mmol) を黄色の固体として得た。CH₂Cl₂ の遊離塩基の溶液を、Et₂O (0.3 ml、0.3 mmol) 中 1 N HCl で処理し、濃縮して生成物 (46 mg、40%) を黄褐色の固体として得た：融点 112.5 ~ 119.5 ; IR 3390 (br), 2935, 1686, 1607, 1555, 1506 cm⁻¹; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 1.46-1.98 (m, 7H), 2.22 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.58-3.85 (m, 11H), 4.50 (m, 1H), 6.36 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 10.10 (s, 1H); MS m/z 532 (M + H)⁺。分析 (C₂₈H₃₉Cl₂N₃O₅ · 0.7H₂O) C, H, N。

【0331】

例 21 : (±) - トランス - 2 - { 3 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル } - 4 - { 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - ウレイド } - ピロリジン - 1 - イル } - アセトアミドジヒドロクロリドの調製

【0332】

【化 8 5】



【0333】

無水 DMF (2.5 ml) 中 (±) - トランス - 1 - { 4 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル } - ピロリジン - 3 - イル } - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ウレア (90 mg、0.18 mmol) の溶液を、i-Pr₂NEt (47 μl、0.27 mmol) 及び 2 - ヨードアセトアミド (40 mg、0.22 mmol) で順次に処理し、室温で 24 時間攪拌し、CH₂Cl₂ と飽和 NaHCO₃ に分配した。水相を CH₂Cl₂ で抽出し、抽出液を H₂O 及びブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。10 : 0.95 : 0.05 CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH を用いた分取 TLC による残渣の精製によって、遊離アミンを黄色の固体として得た。CH₂Cl₂ 中の遊離塩基の溶液を、Et₂O (0.3 ml、0.3 mmol) 中 1 N HCl で処理し、濃縮して生成物 (54 mg、50%) を黄褐色の固体として得た：融点 160.0 ~ 165.0 ; IR 3414 (br), 2933, 1691, 1607, 1557, 1507 cm⁻¹; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 1.55-1.77 (m, 5H), 2.49 (m, 2H), 3.00-3.71 (m, 20H), 4.72 (br s, 1H), 6.76 (s, 2H), 7.01 (br d, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.58 (br s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 9.12 (br s, 1H); MS m/z 560 (M + H)

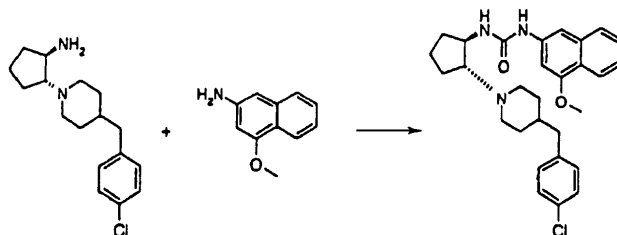
⁺。分析 ($C_{28}H_{40}Cl_3N_5O_5 \cdot 1.3H_2O$) C, H, N。

【0334】

例22：(±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル } - シクロペンチル } - 3 - (4 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) ウレアの調製

【0335】

【化86】



10

【0336】

CH_2Cl_2 (2 ml) 中トリホスゲン (47 mg、0.16 mmol) の溶液を、 CH_2Cl_2 (1 ml) 中 (±) - トランス - 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル } - シクロペンチルアミン (140 mg、0.48 mmol) 及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン (180 μ l、1.0 mmol) の溶液で、滴下により処理し、 CH_2Cl_2 (1 ml) 中 4 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イルアミン (83 mg、0.48 mmol) 及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン (180 μ l、1.0 mmol) の溶液に加えた。反応物を4時間攪拌し、1 N $KHSO_4$ 、飽和 $NaHCO_3$ 、及びブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。100 : 9.5 : 0.5 CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH を用いた分取 TLC による残渣の精製によって、生成物 (100 mg、43%) を黄色の固体として得た：融点 175 ~ 190 ; MS m/z 492(M+H)⁺。

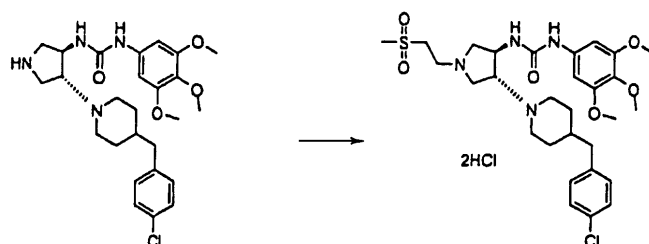
20

【0337】

例23：(±) - トランス - 1 - { 4 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル } - 1 - (2 - メタンスルホニル - エチル) - ピロリジン - 3 - イル } - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ウレアジヒドロクロリドの調製

【0338】

【化87】



30

【0339】

MeOH (1 ml) 中 (±) - トランス - 1 - { 4 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル } - ピロリジン - 3 - イル } - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ウレア (100 mg、0.20 mmol) の溶液を、メチルビニルスルホン (18 μ l、0.21 mmol) で処理した。混合物を、室温で一晩攪拌し、濃縮した。7 : 0.95 : 0.05 CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH を用いた分取 TLC による残渣の精製によって、遊離アミンを白色の固体として得た。 CH_2Cl_2 中の遊離塩基の溶液を、 Et_2O (0.5 ml、0.5 mmol) 中 1 N HCl で処理し、濃縮して生成物 (110 mg、83%) を白色の固体として得た：融点 210.2 ~ 211.8 ; IR 3422 (br), 2930, 1686, 1607, 1556, 1507 cm^{-1} ; 1H NMR [$(CD_3)_2SO$] δ 1.54-1.77 (m, 5H), 2.51 (m, 2H), 3.05-3.71 (m, 25H), 4.71 (br s, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.92 (br d, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 9.01 (s, 1H); MS m/z 609 (M + H)⁺。分析 ($C_{29}H_{43}Cl_3N_4O_6S \cdot 1.15H_2O$) C, H, N。

40

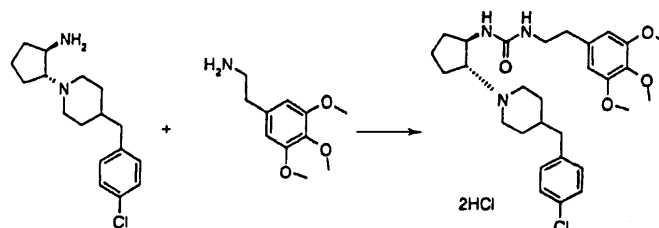
50

【0340】

例24：(±)-トランス-1-{2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-シクロペンチル}-3-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-エチル]ウレアヒドロクロリドの調製

【0341】

【化88】



10

【0342】

CH₂Cl₂ (2 ml) 中トリホスゲン (47 mg、0.16 mmol) の溶液を、CH₂Cl₂ (1 ml) 中 (±)-トランス-2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-シクロペンチルアミン (140 mg、0.48 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (180 µl、1.0 mmol) の溶液で滴下により処理し、CH₂Cl₂ (1 ml) 中 2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-エチルアミン (101 mg、0.48 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (180 µl、1.0 mmol) の溶液に加えた。反応物を一夜攪拌し、飽和 NaHCO₃ で洗浄した。水相を CH₂Cl₂ で抽出し、抽出液をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。10:1 CH₂Cl₂:MeOH を用いた分取 TLC による残渣の精製によって、遊離塩基 (83 mg、0.16 mmol) を黄色の油状物として得た。CH₂Cl₂ 中の遊離塩基の溶液を、Et₂O (0.3 ml、0.3 mmol) 中 1 N HCl で処理し、濃縮して生成物 (86 mg、32%) を黄色の固体として得た：融点 90.3 ~ 95 ; MS m/z 530(M+H)⁺。

20

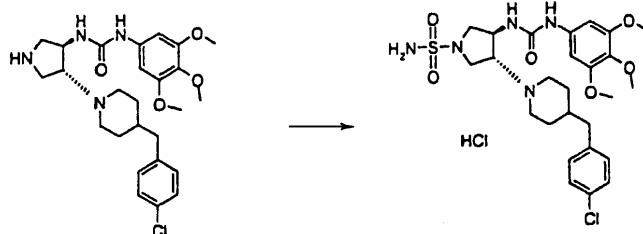
【0343】

例25：(±)-トランス-3-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-4-[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-ウレイド]-ピロリジン-1-スルホン酸アミドヒドロクロリドの調製

30

【0344】

【化89】



40

【0345】

CH₂Cl₂ (1 ml) 中クロロスルホニルイソシアネート (23 µl、0.26 mmol) の溶液を、t-BuOH (21 µl、0.22 mmol) で処理し、室温で1時間攪拌し、CH₂Cl₂ (1 ml) 中 (±)-トランス-1-{4-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-ピロリジン-3-イル}-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ウレア (110 mg、0.22 mmol) 及びピリジン (19 µl、0.24 mmol) の溶液で処理した。反応物を室温で2日間攪拌し、その間にさらなるクロロスルホニルイソシアネート (46 µl、0.52 mmol) 及び t-BuOH (42 µl、0.44 mmol) を加え、CH₂Cl₂ と飽和 NaHCO₃ に分配した。水相を CH₂Cl₂ で抽出し、抽出液を乾燥させ、濃縮した。10:0.95:0.05 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH を用いた分取

50

TLCによる残渣の精製によって、黄色の固体 55 mgを得た。

【0346】

10% HCl / MeOH (20 ml) 中の固体の溶液を、室温で一夜攪拌した。MeOHを蒸発させ、残渣をCH₂Cl₂と飽和NaHCO₃に分配した。水相をCH₂Cl₂で抽出し、抽出液を乾燥(MgSO₄)させ、濃縮した。5:0.95:0.05 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OHを用いた分取TLCによる残渣の精製によって、遊離塩基を黄色の固体として得た。CH₂Cl₂の遊離塩基の溶液を、Et₂O (0.1 ml、0.1 mmol) 中1N HClで処理し、濃縮して生成物(20 mg、48%)を黄褐色の固体として得た：融点155.7~160.0；IR 3404 (br), 1686, 1607, 1554, 1507 cm⁻¹；¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 1.48-1.77 (m, 5H), 2.54 (m, 2H), 3.00-3.83 (m, 18H), 4.60 (m, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.85 (m, 1H), 7.11 (br s, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 8.76 (s, 1H), 10.41 (s, 1H)；MS m/z 582 (M + H)⁺。分析 (C₂₆H₃₇Cl₂N₅O₆S · 1.1H₂O) C, H, N。

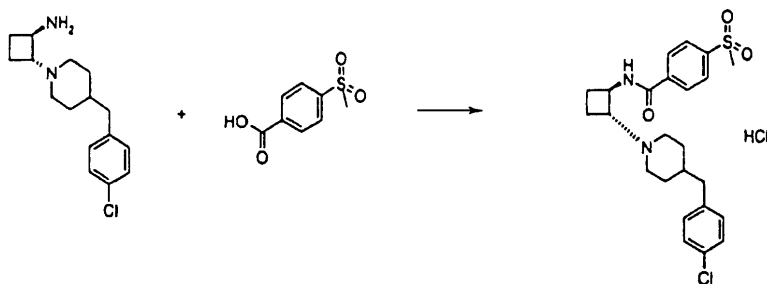
10

【0347】

例26：(±)-トランス-N-{2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-シクロブチル}-4-メタンスルホニル-ベンズアミドヒドロクロリドの調製

【0348】

【化90】



20

【0349】

一般的手順Fに従って、CH₂Cl₂ (1 ml) 中(±)-トランス-2-[4-(4-クロロベンジル)-ピペリジン-1-イル]-シクロブチルアミン(130 mg、80%純度、~0.38 mmol)及び4-メタンスルホニル-安息香酸(115 mg、0.575 mmol)の溶液を0℃で、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBT)(13 mg、0.10 mmol)及び1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド(DEC)(138 mg、0.719 mmol)で順次に処理し、ゆっくりと室温に温め、3日間攪拌し、CH₂Cl₂と飽和NaHCO₃に分配した。水相をCH₂Cl₂で抽出し、抽出液を乾燥させ、濃縮した。90:9.5:0.5 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OHを用いた分取TLCによる残渣の精製によって、遊離塩基(118 mg、0.26 mmol)を白色の固体として得た。CH₂Cl₂中、遊離塩基(93 mg、0.20 mmol)の溶液を、Et₂O (0.5 ml、0.5 mmol) 中1N HClで処理し、濃縮して生成物(90 mg、21%(±)-2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-シクロブタノン O-メチル-オキシムから)を黄褐色の粉末として得た：融点173.2~184.1；IR 1657 cm⁻¹；¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 1.45-2.20 (m, 9H), 2.52 (m, 2H), 2.65-2.80 (m, 2H), 3.20-3.45 (m, 5H), 3.68-3.79 (m, 1H), 4.79-4.92 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 8.00-8.19 (m, 4H), 9.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 11.04-11.30 (m, 1H)；¹³C NMR [(CD₃)₂SO] δ 17.86, 21.23, 28.00, 34.70, 40.50, 43.21, 46.54, 48.69, 49.15, 64.74, 126.90, 128.07, 128.34, 130.60, 130.78, 138.20, 138.35, 143.08, 164.24；MS m/z 461 (M + H)⁺。分析 (C₂₄H₃₀Cl₂N₂O₃S · 0.4 CH₂Cl₂) C, H, N。

30

40

【0350】

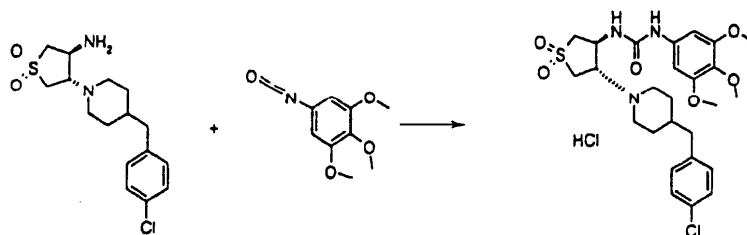
例27：(±)-トランス-1-{4-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-シクロブチル}-4-メタンスルホニル-ベンズアミドヒドロクロリドの調製

50

イル} - 1, 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - 1 λ^6 - チオフェン - 3 - イル} - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ウレアヒドロクロリドの調製

【 0 3 5 1 】

【 化 9 1 】



10

【 0 3 5 2 】

一般的手順 C に従って、(±) - トランス - 4 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - 1, 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - 1 λ^6 - チオフェン - 3 - イルアミン (60 mg、0.18 mmol) 及び 5 - イソシアナート - 1, 2, 3 - トリメトキシベンゼン (44 mg、0.21 mmol) を、 CH_2Cl_2 (1.5 ml) 中、0 で 1 時間カップリングした。90 : 9.5 : 0.5 CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH を用いた分取 TLC による、次に EtOAc を用いた分取 TLC による粗生成物の精製によって、遊離塩基 (55 mg、0.10 mmol) を黄色の固体として得た。 CH_2Cl_2 中の遊離塩基の溶液を、 Et_2O (0.3 ml、0.3 mmol) 中 1 N HCl で処理し、濃縮して生成物 (59 mg、57 %) を黄色の固体として得た：融点 162.0 ~ 166.0 ; IR 3377 (br), 2935, 1690, 1606, 1556, 1506 cm^{-1} ; ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 1.48 (m, 2H), 1.78 (m, 3H), 2.56 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.21-3.60 (m, 6H), 3.64 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 3.99 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 6.74 (s, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.31 (m, 2H); MS m/z 552 ($M + H$)⁺。分析 ($\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$) C, H, N。

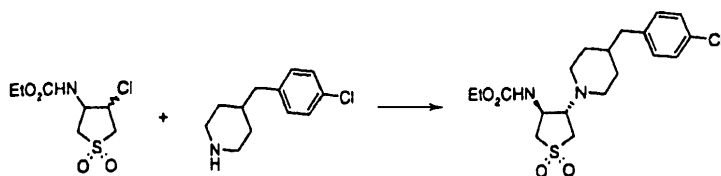
20

【 0 3 5 3 】

工程 A : (±) - トランス - 4 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - 1, 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - 1 λ^6 - チオフェン - 3 - イル } - カルバミン酸エチルエステルの調製

【 0 3 5 4 】

【 化 9 2 】



30

【 0 3 5 5 】

EtOH (5 ml) 中 (4 - クロロ - 1, 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - 1 λ^6 - チオフェン - 3 - イル) - カルバミン酸エチルエステル (500 mg、2.07 mmol) (Ohba, K. ; Mori, K. ; Kitahara, T. ; Kitamura, S. ; Matsui, M. Agr. Biol. Chem. 1974, 38, 1679) 及び 4 - (4 - クロロベンジル) - ピペリジン (599 mg、2.85 mmol) の溶液を、22 時間還流し、室温に冷まし、濃縮した。残渣を、シリカゲル上、95 : 4.75 : 0.25 ~ 90 : 9.5 : 0.5 CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH によってクロマトグラフィーにかけ、次に 10 : 1 CH_2Cl_2 : MeOH を用いた分取 TLC によって、生成物 (171 mg、20 %) を黄色の固体として得た： ^1H NMR δ 1.16-1.33 (m, 5H), 1.45-1.68 (m, 3H), 2.03 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.92-3.08 (m, 2H), 3.19-3.36 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.25 (m, 1H), 5.24 (br, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.21 (m, 2H); MS m/z 415.2 ($M + H$)⁺。

40

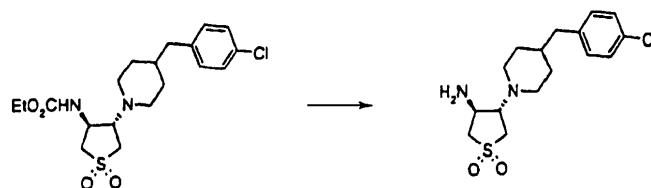
50

【0356】

工程B：(±)-トランス-4-{4-(4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル)-1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-1λ⁶-チオフェン-3-イルアミン}の調製

【0357】

【化93】



10

【0358】

48% HBr 水溶液 (3 ml) 中 (±)-トランス-{4-[4-(4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル)-1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-1λ⁶-チオフェン-3-イル]-カルバミン酸エチルエステル (170 mg、0.41 mmol) の溶液を、16 時間還流し、室温に冷まし、氷と粒状の Na₂CO₃ の混合物に注いだ。反応混合物を CH₂Cl₂ で完全に中和及び抽出し、抽出液をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。100:9.5:0.5 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH を用いた分取 TLC による残渣の精製によって、生成物 (60 mg、43%) を黄色の固体として得た：¹H NMR δ 1.26 (m, 2H), 1.49 (m, 1H), 1.66 (m, 4H), 2.00 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.50 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.77-2.91 (m, 3H), 3.00-3.22 (m, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.26 (m, 2H); MS m/z 343.1 (M+H)⁺。

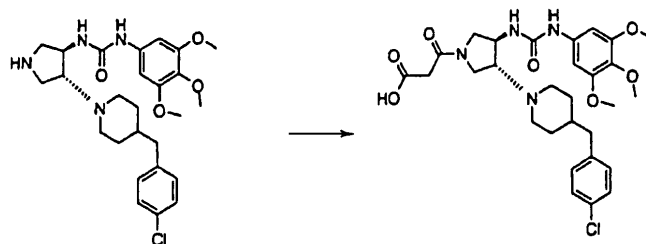
20

【0359】

例 28：(±)-トランス-3-{3-[4-(4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル)-4-[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-ウレイド]-ピロリジン-1-イル]-3-オキソ-プロピオン酸}の調製

【0360】

【化94】



30

【0361】

CH₂Cl₂ (3 ml) 中 (±)-トランス-1-{4-[4-(4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル)-ピロリジン-3-イル]-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ウレア (82 mg、0.16 mmol) の溶液を 0 で、Et₃N (27 μl、0.20 mmol) 及びメチルマロニルクロリド (19 μl、0.18 mmol) で順次に処理し、ゆっくりと室温に温めた。反応物を 19 時間攪拌し、その間にさらなる Et₃N (27 μl、0.20 mmol) 及びメチルマロニルクロリド (19 μl、0.18 mmol) を加え、CH₂Cl₂ と飽和 NaHCO₃ に分配した。水相を CH₂Cl₂ で抽出し、抽出液を乾燥させ、濃縮し、黄色の固体としてエステル 87 mg を得て、これを次の工程に直接使用した：¹H NMR δ 1.08-1.61 (m, 5H), 2.03-2.48 (m, 4H), 2.74-3.93 (m, 21H), 4.50 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 6.70 (s, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.49 (br s, 1H); MS m/z 603.2 (M+H)⁺。

40

【0362】

5% KOH/MeOH (6 ml) 中、エステルの溶液を、室温で一夜攪拌した。MeOH を蒸発させ、残渣を 1N HCl で pH 約 7 まで慎重に処理し、CH₂Cl₂ で抽出し、

50

抽出液を乾燥させ、濃縮した。MeOH : NH₄OHを用いた分取TLCによる、次に4 : 0.95 : 0.05 CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OHを用いた分取TLCによる残渣の精製によって、生成物(40mg、42%)を黄色の固体として得た：融点184.0 ~ 184.9 ; IR 3377, 2924, 1607, 1554, 1506 cm⁻¹; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 1.15-1.49 (m, 5H), 2.15 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 3.00-3.71 (m, 18H), 4.62 (m, 1H), 6.80 (s, 2H), 7.13 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 8.87 (m, 1H) ; MS m/z 589 (M + H)⁺。

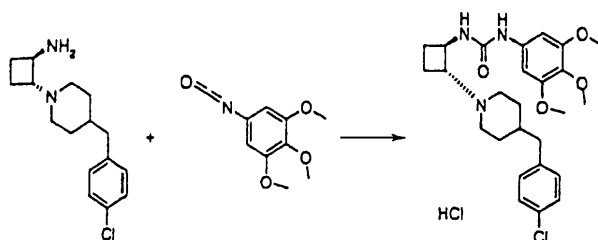
【0363】

例29 : (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル } - シクロブチル } - 3 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) ウレアヒドロクロリドの調製

10

【0364】

【化95】



20

【0365】

CH₂Cl₂ (1ml) 中 (±) - トランス - 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル } - シクロブチルアミン (130mg、80%純度、~0.38mmol) の溶液を0 で、5 - イソシアナト - 1 , 2 , 3 - トリメトキシベンゼン (110mg、0.53mmol) で処理した。反応物を0 で2時間攪拌し、その間にさらなる5 - イソシアナト - 1 , 2 , 3 - トリメトキシベンゼン (25mg、0.12mmol) を加え、CH₂Cl₂と飽和NaHCO₃に分配した。水相をCH₂Cl₂で抽出し、抽出液を乾燥させ、濃縮した。残渣を、1 : 1 ヘキサン : EtOAc ~ 100% EtOAcによって、続いて95 : 4.75 : 0.25 ~ 50 : 47.5 : 2.5 CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OHによってクロマトグラフィーにかけ、遊離塩基 (138mg、0.28mmol) をガラス性の固体として得た。CH₂Cl₂中の遊離塩基 (74mg、0.15mmol) の溶液を、Et₂O (0.5ml、0.5mmol) 中1N HClで処理し、濃縮して生成物 ((±) - 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル } - シクロブタン O - メチル - オキシムから76mg、25%) を黄色の粉末として得た：融点127.4 ~ 128.2 ; IR 1691, 1607, 1555, 1507 cm⁻¹; ¹H NMR [(CD₃)₂SO, 77] δ 1.45-1.85 (m, 6H), 1.93-2.20 (m, 3H), 2.54 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.65-2.80 (m, 2H), 3.07 (br s, 0.5H), 3.28 (m, 1H), 3.47-3.62 (m, 1.5H), 3.62 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 4.45-4.58 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 6.90-7.03 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 8.67 (br s, 0.8H), 8.76 (br s, 0.2H), 10.70-11.00 (m, 1H) ; MS m/z 488 (M + H)⁺。分析 (C₂₆H₃₄Cl₂N₃O₄ · 0.65H₂O) C, H, N。

30

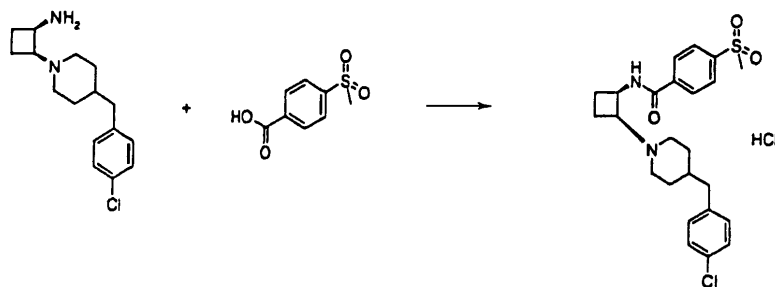
40

【0366】

例30 : (±) - シス - N - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル } - シクロブチル } - 4 - メタンスルホニル - ベンズアミドヒドロクロリドの調製

【0367】

【化 9 6】



【0368】

10

一般的手順 F に従って、(±)-シス-2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-シクロブチルアミン (100 mg、90% 純度、~0.33 mmol) 及び 4-メタンスルホニル安息香酸 (88 mg、0.44 mmol) を、HOBt (25 mg、0.18 mmol) 及び DEC (106 mg、0.55 mmol) を使用して、CH₂Cl₂ (3 ml) 中、0 で 3.5 時間カップリングした。10:0.95:0.05 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH を用いた分取 TLC による粗生成物の精製によって、遊離塩基 (102 mg、0.22 mmol) を無色の油状物として得た。CH₂Cl₂ 中の遊離塩基 (82 mg、0.18 mmol) の溶液を、Et₂O (0.5 ml、0.5 mmol) 中 1N HCl を用いて処理し、濃縮して生成物 (83 mg、64%) を白色の固体として得た：融点 130.0 ~ 132.5 ; IR 3438, 2924, 1662, 1541 cm⁻¹; MS m/z 461 (M + H)⁺。分析 (C₂₄H₃₀Cl₂N₂O₃S · 0.35H₂O) C, H, N。

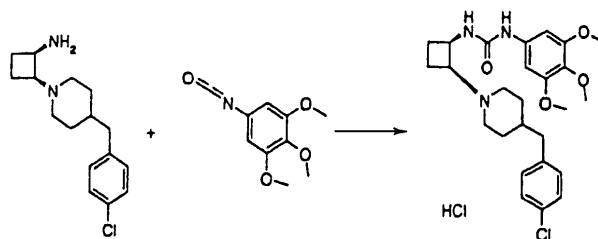
20

【0369】

例 31：(±)-シス-1-{2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-シクロブチル}-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ウレアヒドロクロリドの調製

【0370】

【化 9 7】



30

【0371】

一般的手順 D に従って、(±)-シス-2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-シクロブチルアミン (40 mg、0.15 mmol) 及び 5-イソシアナト-1,2,3-トリメトキシベンゼン (37 mg、0.18 mmol) を、CH₂Cl₂ (1 ml) 中、0 で 1 時間カップリングした。100:9.5:0.5 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH を用いた分取 TLC による、次に EtOAc を用いた分取 TLC による粗生成物の精製によって、遊離塩基を黄色の固体として得た。CH₂Cl₂ 中の遊離塩基の溶液を、Et₂O (0.1 ml、0.1 mmol) 中、1N HCl で処理し、濃縮して生成物 (26 mg、34%) を黄褐色の固体として得た：融点 123.7 ~ 127.9 ; IR 3423, 2925, 1690, 1607, 1556, 1507。分析 (C₂₆H₃₅Cl₂N₃O₄ · 0.7H₂O) C, H, N。

40

【0372】

例 32：適切なアミン及びイソシアネートを用いて、一般的手順 C を使用して、下記化合物を調製した。

(±)-トランス-1-{2-[4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル]-シクロペンチル}-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ウレア。

【0373】

50

例 3 3 : 適切なアミン及びカルボン酸を用いて、一般的手順 E を使用して、下記化合物を調製した。

(±) - トランス - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] シクロヘキシル } - 2 - [5 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - ピリミジン - 2 - イルスルファニル] アセトアミド ; 及び

(±) - トランス - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] シクロペンチル } - 2 - [5 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - ピリミジン - 2 - イルスルファニル] アセトアミド。

【 0 3 7 4 】

例 3 4 : 適切なアミン及びカルボン酸を用いて、一般的手順 F を使用して、下記化合物を調製した。

(±) - シス - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - 2 - [5 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - ピリミジン - 2 - イルスルファニル] - アセトアミドヒドロクロリド ;

(±) - シス - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロヘキシル } - 2 - [5 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - ピリミジン - 2 - イルスルファニル] - アセトアミドヒドロクロリド ; 及び

(±) - トランス - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロブチル } - 2 - [5 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - ピリミジン - 2 - イルスルファニル] - アセトアミドヒドロクロリド。

【 0 3 7 5 】

例 3 5 : 適切なアミン及び塩化スルホニルスルホニルクロリドを使用して、一般的手順 G に従って、下記化合物を調製した。

(±) - トランス - 4 - クロロ - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - ベンゼンスルホンアミド ;

(±) - トランス - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - 3 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド ;

(±) - トランス - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - 4 - エチル - ベンゼンスルホンアミド ;

(±) - トランス - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - 3 - メトキシ - ベンゼンスルホンアミド ;

(±) - トランス - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - 2 , 4 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド ;

(±) - トランス - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド ;

(±) - トランス - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド ;

(±) - トランス - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - 4 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド ;

(±) - トランス - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド ;

(±) - トランス - 2 - クロロ - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - ベンゼンスルホンアミド ;

(±) - トランス - 4 - アセチル - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - ベンゼンスルホンアミド ;

(±) - トランス - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - 4 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド ;

(±) - トランス - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - 3 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド ;

(±) - トランス - 3 - クロロ - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン

10

20

30

40

50

- 1 - イル} - シクロペンチル} - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミド ;
- (±) - トランス - ナフタレン - 1 - スルホン酸 { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル)
- ピペリジン - 1 - イル} - シクロペンチル} - アミド ;
- (±) - トランス - 2 - クロロ - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン
- 1 - イル} - シクロペンチル} - 4 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド ;
- (±) - トランス - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル} - 3 , 4 - ジメトキシ - ベンゼンスルホンアミド ;
- (±) - トランス - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル} - 2 , 5 - ジメトキシ - ベンゼンスルホンアミド ;
- (±) - トランス - 2 , 3 - ジクロロ - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペ
- リジン - 1 - イル} - シクロペンチル} - ベンゼンスルホンアミド ;
- (±) - トランス - 2 , 4 - ジクロロ - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペ
- リジン - 1 - イル} - シクロペンチル} - ベンゼンスルホンアミド ;
- (±) - トランス - 3 , 4 - ジクロロ - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペ
- リジン - 1 - イル} - シクロペンチル} - ベンゼンスルホンアミド ;
- (±) - トランス - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル} - 4 - メタンスルホニル - ベンゼンスルホンアミド ;
- (±) - トランス - 4 - プロモ - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン
- 1 - イル} - シクロペンチル} - ベンゼンスルホンアミド ;
- (±) - トランス - 4 - クロロ - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン
- 1 - イル} - シクロペンチル} - 3 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド ;
- (±) - トランス - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル} - 2 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド ; 及び
- (±) - トランス - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル} - 2 - ニトロ - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド。
- 【 0 3 7 6 】

例 3 6 : 適切なアミン及び酸塩化物を使用して、一般的手順 H に従って、下記化合物を調製した。

- (±) - トランス - 4 - クロロ - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン
- 1 - イル} - シクロペンチル} - ベンズアミド ;
- (±) - トランス - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル} - ベンズアミド ;
- (±) - トランス - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル} - 2 - フルオロ - ベンズアミド ;
- (±) - トランス - 2 - クロロ - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン
- 1 - イル} - シクロペンチル} - ベンズアミド ;
- (±) - トランス - 3 - クロロ - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン
- 1 - イル} - シクロペンチル} - ベンズアミド ;
- (±) - トランス - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル} - 2 - メチル - ベンズアミド ;
- (±) - トランス - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル} - 3 - メチル - ベンズアミド ;
- (±) - トランス - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル} - 4 - メチル - ベンズアミド ;
- (±) - トランス - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル} - 3 - メトキシ - ベンズアミド ;
- (±) - トランス - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル} - 2 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;
- (±) - トランス - N - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル} - 2 - メトキシ - ベンズアミド ;

- (±) - トランス - N - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル } - 4 - フルオロ - ベンズアミド ;
- (±) - トランス - 3 - ブロモ - N - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン
- 1 - イル } - シクロペンチル } - ベンズアミド ;
- (±) - トランス - 2 , 4 - ジクロロ - N - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペ
リジン - 1 - イル } - シクロペンチル } - ベンズアミド ;
- (±) - トランス - N - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;
- (±) - トランス - N - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ; 10
- (±) - トランス - N - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル } - 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;
- (±) - トランス - 4 - tert - ブチル - N - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペ
リジン - 1 - イル } - シクロペンチル } - ベンズアミド ;
- (±) - トランス - N - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル } - 4 - エトキシ - ベンズアミド ;
- (±) - トランス - N - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル } - 3 - シアノ - ベンズアミド ;
- (±) - トランス - N - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル } - 4 - シアノ - ベンズアミド ; 20
- (±) - トランス - N - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル } - 4 - メトキシ - ベンズアミド ;
- (±) - トランス - N - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル } - 3 - ニトロ - ベンズアミド ;
- (±) - トランス - N - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル } - 4 - ニトロ - ベンズアミド ;
- (±) - トランス - N - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル } - 3 , 5 - ジメトキシ - ベンズアミド ;
- (±) - トランス - 3 , 4 - ジクロロ - N - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペ
リジン - 1 - イル } - シクロペンチル } - ベンズアミド ; 30
- (±) - トランス - 4 - ブロモ - N - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン
- 1 - イル } - シクロペンチル } - ベンズアミド ; 及び
- (±) - トランス - N - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル } - 4 - ヨード - ベンズアミド。

【 0 3 7 7 】

例 3 7 : 適切なアミン及びカルボン酸を使用して、一般的手順 I に従って、下記化合物を調製した。

- (±) - トランス - N - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル } - 4 - イソプロピル - ベンズアミド ;
- (±) - トランス - N - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル } - イソフタルアミド酸メチルエステル ; 40
- (±) - トランス - N - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル -
シクロペンチル } - 4 - メタンスルホニル - ベンズアミド ;
- (±) - トランス - 3 - アセチル - N - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジ
ン - 1 - イル } - シクロペンチル } - ベンズアミド ;
- (±) - トランス - N - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル } - 2 - o - トリル - アセトアミド ;
- (±) - トランス - N - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル } - 2 - m - トリル - アセトアミド ;
- (±) - トランス - N - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル } 50

- シクロペンチル } - 2 - p - トリル - アセトアミド ;
- (±) - トランス - N - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル } - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - アセトアミド ;
- (±) - トランス - N - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル } - 2 - (3 - メトキシ - フェニル) - アセトアミド ;
- (±) - トランス - N - { 2 - (4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル } - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - アセトアミド ;
- (±) - トランス - N - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル } - 2 - (3 - クロロ - フェニル) - アセトアミド ;
- (±) - トランス - N - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル } - 2 - (4 - クロロ - フェニル) - アセトアミド ;
- (±) - トランス - 5 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル } - シクロペンチル } - アミド ;
- (±) - トランス - 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル } - シクロペンチル } - アミド ;
- (±) - トランス - 2 - (3 - ブロモ - フェニル) - N - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル } - シクロペンチル } - アセトアミド ;
- (±) - トランス - N - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル } - 2 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) - アセトアミド ;
- (±) - トランス - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 { 2 - { 4 - (4 - クロロベン
- ジル) ピペリジン - 1 - イル } - シクロペンチル } - アミド ;
- (±) - トランス - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 { 2 - { 4 - (4 - クロロベン
- 4 - クロロベンジル) - ピペリジン - 1 - イル } - シクロペンチル } - アミド ; 及び
- (±) - トランス - 5 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 { 2 - { 4 - (4 - クロロベン
- 4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル } - シクロペンチル } - アミド。

【 0 3 7 8 】

例 3 8 : 適切なアミン及びイソシアネートを使用して、一般的手順 J に従って、下記化合物を調製した。

- (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル } - 3 - (4 - クロロ - フェニル) ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル } - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル } - 3 - o - トリル - ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル } - 3 - (2 - クロロ - フェニル) ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル } - 3 - (3 - クロロ - フェニル) ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - (3 - ブロモ - フェニル) - 3 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベン
- ンジル) ピペリジン - 1 - イル } - シクロペンチル } - ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル } - 3 - p - トリル - ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル } - 3 - m - トリル - ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル } - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル } - 3 - (3 - メトキシ - フェニル) ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
- シクロペンチル } - 3 - (2 - メトキシ - フェニル) ウレア ;

- (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - シクロヘキシル - ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - (4 - エトキシ - フェニル) ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - (4 - イソプロピル - フェニル) ウレア ; 10
- (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - (4 - シアノ - フェニル) ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - (3 - アセチル - フェニル) - 3 - { 2 - { 4 - (4 - クロロ
 ベンジル) ピペリジン - 1 - イル } - シクロペンチル } - ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - (3 - ニトロ - フェニル) ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - (4 - ニトロ - フェニル) ウレア ;
- (±) - トランス - 2 - (3 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 -
 イル } - シクロペンチル } - ウレイド) - 安息香酸メチルエステル ; 20
- (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - (3 , 5 - ジメトキシ - フェニル) ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニル) ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベ
 ンジル) ピペリジン - 1 - イル } - シクロペンチル } - ウレア ; 30
- (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - (2 - フルオロ - フェニル) ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - (3 - フルオロ - フェニル) ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - (2 , 3 - ジクロロ - フェニル) ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - (4 - エチル - フェニル) ウレア ; 40
- (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - ナフタレン - 1 - イル - ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 3 - { 2
 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル } - シクロペンチル } - ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - (2 - ニトロ - フェニル) ウレア ; 及び
- (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - (4 - ヨード - フェニル) ウレア。

【 0 3 7 9 】

例 3 9 : 適切なアミン及びイソシアネートを使用して、一般的手順 K に従って、下記化含 50

物を調製した。

- (±) - トランス - 1 - (4 - アセチル - フェニル) - 3 - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - 3 - フェニル - ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - ベンジル - 3 - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - 3 - (3 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - 3 - フェネチル - ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - 3 - フェネチル - ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - 3 - (2, 5 - ジメチル - フェニル) ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { (1R, 2R) - 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - 3 - ((S) - 1 - フェニル - エチル) ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - 3 - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - 3 - (2 - トリフルオロメトキシ - フェニル) ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - 3 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - (4 - tert - ブチル - フェニル) - 3 - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - 3 - (2 - チオフエン - 2 - イル - エチル) ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - 3 - (4 - メチル - ベンジル) ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - 3 - (4 - クロロ - 3 - ニトロ - フェニル) ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - 3 - (4 - フルオロ - ベンジル) ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - 3 - (2 - メチル - ベンジル) ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - 3 - (3 - メチル - ベンジル) ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - (2 - クロロベンジル) - 3 - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - ウレア ;
- (±) - トランス - 1 - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - 3 - (4 - メトキシ - ベンジル) ウレア ; 及び
- (±) - トランス - 1 - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジル) ウレア。

【0380】

例 40 : 適切なアニリン及びPhoxime樹脂を使用して、一般的手順 L に従って、下記化合物を調製した。

- (±) - トランス - 1 - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シクロペンチル } - 3 - (3 - エトキシ - フェニル) ウレア ;

(±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - ナフタレン - 2 - イル - ウレア ;
 (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - イソキノリン - 3 - イル - ウレア ;
 (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - (2 - メチルキノリン - 6 - イル) ウレア ;
 (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - (3 - メチルアミノ - フェニル) ウレア ;
 (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - キノリン - 3 - イル - ウレア ;
 (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - キノリン - 2 - イル - ウレア ;
 (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - (5 - ヒドロキシ - ナフタレン - 2 - イル) ウレア ;
 (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - (8 - ヒドロキシ - キノリン - 2 - イル) ウレア ; 及び
 (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - (5 , 7 - ジメチル - { 1 , 8 } ナフチリジン - 2 - イル) ウ
 レア。

10

20

【 0 3 8 1 】

例 4 1 : 適切なアニリンを使用して、一般的手順 M に従って、下記化合物を調製した。

(±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - キノリン - 6 - イル - ウレア ;
 (±) - トランス - N - { 3 - (3 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン
 - 1 - イル } - シクロペンチル } - ウレイド) - フェニル } - アセトアミド ;
 (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - (2 , 3 , 4 - トリメトキシフェニル) ウレア ; 及び
 (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - (3 - メタンスルホニル - フェニル) ウレア。

30

【 0 3 8 2 】

例 4 2 : 適切なチオイソシアネートを使用して、一般的手順 N に従って、下記化合物を調製した。

(±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - o - トリル - チオウレア ;
 (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - m - トリル - チオウレア ;
 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル } - シクロペンチル }
 - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - チオウレア ;
 (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - p - トリル - チオウレア ;
 (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - チオウレア ; 及び
 (±) - トランス - 1 - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル }
 - シクロペンチル } - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - チオウレア。

40

【 0 3 8 3 】

例 4 3 : 適切なスクシンイミドを使用して、一般的手順 O に従って、下記化合物を調製した。

(±) - トランス - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル } - シ
 クロペンチル } - カルバミン酸 4 - フルオロ - ベンジルエステル ;
 (±) - トランス - { 2 - { 4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル } - シ

50

クロペンチル} - カルバミン酸 3 - クロロベンジルエステル ;
 (±) - トランス - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シ
 クロペンチル} - カルバミン酸 4 - クロロベンジルエステル ;
 (±) - トランス - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シ
 クロペンチル} - カルバミン酸 2 - クロロベンジルエステル ;
 (±) - トランス - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シ
 クロペンチル} - カルバミン酸 3 - ニトロ - ベンジルエステル ;
 (±) - トランス - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シ
 クロペンチル} - カルバミン酸 3 - トリフルオロメチル - ベンジルエステル ;
 (±) - トランス - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シ 10
 クロペンチル} - カルバミン酸 3 , 4 - ジクロロベンジルエステル ;
 (±) - トランス - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シ
 クロペンチル} - カルバミン酸 3 , 5 - ジクロロベンジルエステル ;
 (±) - トランス - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シ
 クロペンチル} - カルバミン酸ベンジルエステル ; 及び
 (±) - トランス - { 2 - [4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 1 - イル] - シ
 クロペンチル} - カルバミン酸 4 - ニトロ - ベンジルエステル。

【 0 3 8 4 】

例 4 4 : 処方例

下記は、式 (I) の化合物を含む代表的な医薬配合物である。

20

【 0 3 8 5 】

錠剤処方物

下記成分を、よく混合し、圧縮して、シングルスコア錠とした。

【 0 3 8 6 】

【 表 3 】

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

30

【 0 3 8 7 】

カプセル処方物

下記の成分をよく混合し、ハードシェルゼラチンカプセルに充填した。

【 0 3 8 8 】

40

【 表 4 】

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

【 0 3 8 9 】

50

懸濁剤処方物

下記の成分を混合して、経口投与用の懸濁剤を形成した。

【 0 3 9 0 】

【表 5】

成分	量	
本発明の化合物	1.0 g	
フマル酸	0.5 g	
塩化ナトリウム	2.0 g	10
メチルパラベン	0.15 g	
プロピルパラベン	0.05 g	
グラニュー糖	25.5 g	
sorbit (70%溶液)	12.85 g	
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1.0 g	
風味料	0.035 ml	
着色剤	0.5 mg	20
蒸留水	100 ml にする適量	

【 0 3 9 1 】

注射用処方物

下記の成分を混合して、注射用配合物を形成した。

【 0 3 9 2 】

【表 6】

成分	量	
本発明の化合物	0.2 g	30
酢酸ナトリウム緩衝液	0.4 M 2.0 ml	
HCl (1N) 又は NaOH (1N)	適切なpHにする適量	
水 (蒸留、滅菌)	20 ml にする適量	

【 0 3 9 3 】

リポゾーム処方物

下記の成分を混合して、リポゾーム処方物を形成した。

【 0 3 9 4 】

【表 7】

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

【0395】

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

【0396】

例45：CCR-3受容体結合アッセイ—インビトロ

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

【0397】

アッセイは、Costar 96穴ポリプロピレン丸底プレートで実施した。試験化合物をDMSOに溶解したのち、最終DMSO濃度が2%になるように結合緩衝液(50mM HEPES、1mM CaCl₂、5mM MgCl₂、0.5%ウシ血清アルブミン(BSA)、0.02%アジ化ナトリウム、pH7.24)で希釈した。試験溶液又は緩衝液のみとDMSO(対照試料)25μlを各穴に加えたのち、結合緩衝液25μl中¹²⁵Iエオタキシン(100pmol)(NEX314, New England Nuclear、米マサチューセッツ州Boston)25μl及びトランスフェクトしたCCR-3L1.2細胞1.5×10⁵個を添加した。最終反応量は75μlであった。

【0398】

反応混合物を室温で1時間インキュベートしたのち、反応混合物をポリエチレンイミン処理したPackard Unifilter GF/Cフィルタプレート(Packard、米イリノイ州Chicago)に通してろ過することにより、反応を終了させた。フィルタを、10mM HEPES及び0.5M塩化ナトリウムを含有する氷冷洗浄緩衝液(pH7.2)で4回洗浄し、65で約10分間乾燥させた。Microscint-20(登録商標)シンチレーション液(Packard)25μl/穴を加え、Packard TopCount(登録商標)を使用することにより、フィルタに保持された放射能を測定した。

【0399】

本発明の化合物はこのアッセイでは活性であった。

【0400】

10

20

【表 8】

表 1 からの化合物番号	IC50 (μM)
1	0.5574
2	0.0185
3	1.1438
4	0.8644
5	2.6906
6	1.8558
7	1.4841
8	6.0949
9	5.1191
10	0.5122

10

20

【0401】

例 46 : C C R - 3 L 1 . 2 トランスフェクタント細胞のエオタキシン媒介化学走性の阻 30
害—インビトロアッセイ

本発明の化合物の C C R - 3 拮抗活性は、Ponath, P. D. et al., J. Clin. Invest. 97: 604-612 (1996)に記載されている方法をわずかに変形して使用して、C C R - 3 L 1 . 2 トランスフェクタント細胞のエオタキシン媒介化学走性の阻害を計測することによって測定することができる。アッセイは、24穴化学走性プレート(Costar社、米マサチューセッツ州Cambridge)で実施した。C C R - 3 L 1 . 2 トランスフェクタント細胞を、R P M I 1640、10% Hyclone(登録商標)ウシ胎児血清、55 mM 2-メルカプトエタノール及びGeneticin 418(0.8 mg/ml)を含有する培地中で増殖させた。アッセイの18~24時間前に、トランスフェクトした細胞を、5 mM / 1×10^6 個/mlの最終濃度でn-酪酸で処理し、単離し、R P M I 1640及び199培地(M199)同等 40
部を0.5%ウシ血清アルブミンとともに含有するアッセイ培地中に 1×10^7 個/mlで再懸濁させた。

【0402】

リン酸緩衝生理食塩水中に1 mg/mlで懸濁させたヒトエオタキシンを最終濃度100 nmでボトムチャンバに加えた。孔径3ミクロンのTranswell培養インサート(Costar社、米マサチューセッツ州Cambridge)を各穴に挿入し、L 1 . 2 細胞(1×10^6)を最終量100 μlでトップチャンバに加えた。D M S O中の試験化合物を、最終D M S O量が0.5%になるよう、トップ及びボトムの両チャンバに加えた。2組の対照に照らしてアッセイを実施した。正の対照は、トップチャンバ中に試験化合物なしで細胞を含有し、下チャンバ中にエオタキシンのみを含有するものであった。負の対照は、トップチャンバ中に試 50

験化合物なしで細胞を含有し、下チャンバ中にエオタキシン又は試験化合物のいずれをも含有しないものであった。プレートを37℃でインキュベートした。4時間後、インサートをチャンバから取り出し、下チャンバから細胞懸濁液500 µlを1.2 ml Cluster管 (Costar) にピペットで移し、FACS上で30秒間計数することにより、ボトムチャンバに移動した細胞を計数した。

【0403】

例47：ヒト好酸球のエオタキシン媒介化学走性の阻害—インビトロアッセイ

本発明の化合物がヒト好酸球のエオタキシン媒介化学走性を阻害する能力は、Carr, M. W. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91:3652-3656 (1994)に記載されている手順をわずかに変形して使用して評価することができる。実験は、24穴化学走性プレート (Costar社、米マサチューセッツ州Cambridge) を使用して実施した。PCT出願公開番号WO96/22371に記載されている手順を使用して、血液から好酸球を単離した。使用した内皮細胞は、European Collection of Animal Cell Cultures (英国Porton Down, Salisbury) から得た内皮細胞系ECV304であった。内皮細胞を直径6.5 mmのBiocoat (登録商標) 上で培養した。孔径3.0 µmのTranswell組織培養インサート (Costar社、米マサチューセッツ州Cambridge)。ECV304細胞の培地は、M199、10%ウシ胎児血清、L-グルタミン及び抗生物質からなるものであった。アッセイ培地は、RPMI 1640及びM199同等部からなり、BSAを0.5%含むものであった。アッセイの24時間前に、ECV304細胞 2×10^5 個を24穴化学走性プレートの各インサート上で平板培養し、37℃でインキュベートした。アッセイ培地中で希釈したエオタキシン20 nMをボトムチャンバに加えた。ボトムチャンバ中の最終量は600 µlであった。内皮細胞で被覆した組織培養インサートを各穴に挿入した。アッセイ緩衝液100 µl中に懸濁させた好酸球 10^6 個をトップチャンバに加えた。DMSO中に溶解した試験化合物を、各穴の最終DMSO量が0.5%になるよう、トップ及びボトムの両チャンバに加えた。2組の対照に照らしてアッセイを実施した。正の対照は、トップチャンバ中に細胞を含有し、下チャンバ中にエオタキシンを含有するものであった。負の対照は、トップチャンバ中に細胞を含有し、下チャンバ中にアッセイ緩衝液のみを含有するものであった。プレートを、5%CO₂/95%空気中37℃で1~1.5時間インキュベートした。

【0404】

フローサイトメトリーを使用して、ボトムチャンバに移動した細胞を計数した。下チャンバから細胞懸濁液500 µlを管に入れ、30秒の設定期間、イベントを取得することによって相対細胞計数値を得た。

【0405】

例48：CCR-3拮抗物質によるオポアルブミン感作Balb/cマウスの肺への好酸球流入の阻害—インビボアッセイ

本発明の化合物が肺への白血球浸潤を阻害する能力は、エアゾールによる抗原投与攻撃誘発ののちオポアルブミン(OA)感作Balb/cマウスの細気管支肺胞(BAL)液への好酸球集積の阻害を計測することによって測定することができる。簡潔に言うと、1日目及び14日目に、体重20~25 gのオスBalb/cマウスをOA(0.2 ml水酸化アルミニウム溶液中10 µg)で腹腔内的に感作させた。1週間後、マウスを10グループに分割した。試験化合物又はビヒクルのみ(対照グループ)又は抗エオタキシン抗体(正の対照グループ)を腹腔内投与、皮下投与又は経口投与した。1時間後、マウスをPlexiglassボックスに入れ、PARISTAR(商標)噴霧器(PARI、米バージニア州Richmond)によって発生させたOAエアゾールに20分間暴露した。感作又は攻撃誘発を受けていないマウスを負の対照として含めた。24又は72時間後、マウスを麻酔処理し(ウレタン、約1 g/kg、腹腔内)、気道カニューレ(PE60管)を挿入し、肺をPBS 0.3 mlで4回洗浄した。BAL液をプラスチック管に移し、氷上に維持した。BAL液の20 µlアリコート中の総白血球をコールター計数器(商標)(Coulter、米フロリダ州Miami)によって測定した。変性ライト染色液(DiffQuick、商標)で染色しておいたCytospin(商標)標本に対

し、光学顕微鏡により、標準形態学的規準を使用して白血球分画を実施した。

【0406】

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

【0407】

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

10

【手続補正書】

【提出日】平成16年7月28日(2004.7.28)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

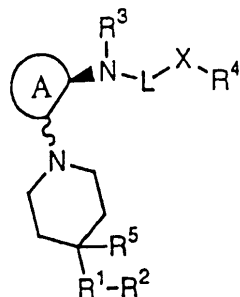
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化1】



(I)

(式中、

R¹は、(C₁~C₂)アルキレンであり、

R²は、場合によっては置換されているフェニルであり、

R³は、水素、C₁₋₆アルキル、アシル、アリール又はアリールC₁₋₆アルキルであり、

環Aは、C₃₋₇シクロアルキル、ヘテロシクリル又は場合によっては置換されているフェニルであり、

Lは、-C(=O)-、-C(=S)-、-SO₂-、-C(=O)N(R_a)-、-C(=S)N(R_a)-、SO₂N(R_a)-、-C(=O)O-、-C(=S)O-、-S(=O)₂O-であり(ここで、R_aは、水素、C₁₋₆アルキル、アシル、アリール、アリールC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシカルボニル又はベンジルオキシカルボニルである)

、

Xは、存在しないか、-(CR'R'')O-、-(CR'R'')S-、-(CR'R'')NR_b-又はC₁₋₆アルキレンであり(ここで、R'及びR''は、独立して、水素又はC₁₋₆アルキルであり、R_bは、水素又はC₁₋₆アルキルである)、

R^4 は、アリール又はヘテロアリールであり、

R^5 は、水素又は C_{1-6} アルキルである。

ただし、 R^1 が $-CH_2-$ であり、 R^2 がフェニルであり、 R^3 が水素であり、 R^5 が水素であり、 A がフェニルであり、 L が $-C(=O)NH-$ であり、 X が存在しない場合、 R^4 は 2, 5 - ジフルオロフェニルではない)

の化合物又はそのプロドラッグ、個々の異性体、異性体のラセミ及び非ラセミ混合物ならびに薬学的に許容しうる塩

(ただし、

「場合によっては置換されているフェニル」とは、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヘテロアルキル、アシル、アシルアミノ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 $-SO_2NR'R''$ (ここで、 R' 及び R'' は、独立して、水素又は C_{1-6} アルキルである)、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルバモイル、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、メルカプト、メチレンジオキシ又はエチレンジオキシからなる群より選択される 1 個以上の置換基によって場合によっては置換されているフェニル基をいい、

「アシル」とは、基 $-C(O)R$ (ここで、 R は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、フェニル又はフェニル C_{1-6} アルキルである) をいい、

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

「ヘテロアリール」とは、 N 、 O 又は S から選択される 1、2 又は 3 個の環ヘテロ原子を含有し、残りの環原子が C である少なくとも 1 個の芳香環を有する、環原子 5 ~ 12 個の単環式又は二環式の基をいい、ヘテロアリール基の結合点が芳香環上にあると理解され、ヘテロアリール環が、場合によっては、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヘテロアルキル、アシル、アシルアミノ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 $-SO_2NR'R''$ (ここで、 R' 及び R'' は、独立して、水素又は C_{1-6} アルキルである)、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルバモイル、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、メルカプト、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ又は場合によっては置換されているフェニルから選択される 1 個以上の置換基によって独立して置換されており、

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

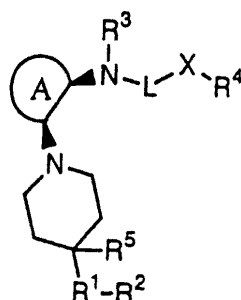
「ヘテロシクリル」とは、1 又は 2 個の環原子が、 NR^x {ここで、各 R^x は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、アシル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、(C_{1-6}

₆アルキルアミノ)スルホニル、(ジC₁₋₆アルキルアミノ)スルホニル、カルバモイル、
 (C₁₋₆アルキルアミノ)カルボニル、(ジC₁₋₆アルキルアミノ)カルボニル、(カルバ
 モイル)C₁₋₆アルキル、(C₁₋₆アルキルアミノ)カルボニルC₁₋₆アルキル又はジC₁₋₆
 アルキルアミノカルボニルC₁₋₆アルキルである}、O又はS(O)_n(ここで、nは、0
 ~ 2の整数である)から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子がCである、環原子
 3 ~ 8個の飽和又は不飽和の非芳香族環式基をいい、ヘテロシクリル環が、場合によっ
 ては、C₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルキル、ヘテロアルキル、ハロ、ニトロ、シアノC₁₋₆
 アルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、アミノ、モノC₁₋₆アルキルアミノ、ジC₁₋₆
 アルキルアミノ、アリールC₁₋₆アルキル、-(X)_n-C(O)R(Xは、O又はNR'
 であり、nは、0又は1であり、Rは、水素、C₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルキル、ヒド
 ロキシ、C₁₋₆アルコキシ、アミノ、モノC₁₋₆アルキルアミノ、ジC₁₋₆アルキルアミノ
 又は場合によっては置換されているフェニルであり、R'は、水素又はC₁₋₆アルキルで
 ある)、-C₁₋₆アルキレン-C(O)R(ここで、Rは、水素、C₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆
 アルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、アミノ、モノC₁₋₆アルキルアミノ、ジC₁₋₆
 アルキルアミノ又は場合によっては置換されているフェニルである)又は-S(O)_n
 R^d(nは、0 ~ 2の整数であり、R^dは、水素(ただしnが0である)、C₁₋₆アルキル
 、ハロC₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルキルC₁₋₆アルキル、アミ
 ノ、モノC₁₋₆アルキルアミノ、ジC₁₋₆アルキルアミノ又はヒドロキシC₁₋₆アルキルで
 ある)から選択される1、2又は3個の置換基によって独立して置換されていてもよい)

【請求項2】

式(II)

【化2】



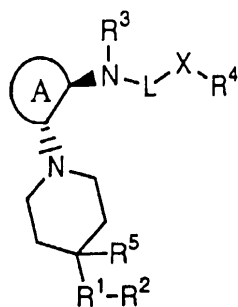
(II)

(式中、R¹ ~ R⁵、A、L及びXは、請求項1で定義したとおりである)の化合物である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

式(III)

【化 3】



(III)

(式中、 $R^1 \sim R^5$ 、A、L 及び X は、請求項 1 で定義したとおりである) の化合物である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 が、メチレンである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 5】

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

【請求項 6】

R^3 が、水素である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 7】

L が、 $-C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)N(R_a)-$ 、 $-C(=S)N(R_a)-$ 又は $-C(=O)O-$ である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

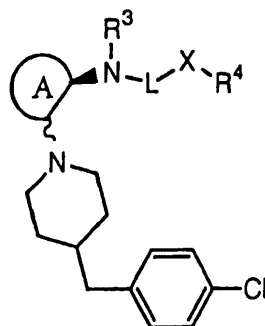
【請求項 8】

L が、 $-C(=O)-$ である、請求項 7 記載の化合物。

【請求項 9】

式 (IV)

【化 4】



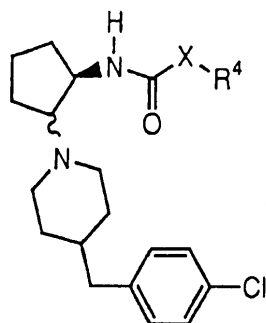
(IV)

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

【請求項 10】

式 (VI)

【化 5】



(VI)

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

【請求項 1 1】

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

【請求項 1 2】

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

【請求項 1 3】

R^4 が、3, 4, 5 - トリメトキシフェニル、4 - アセチルフェニル、3 - カルバモイルフェニル、4 - カルバモイルフェニル、3 - メタンスルホニルフェニル又は 4 - メタンスルホニルフェニルである、請求項 1 2 記載の化合物。

【請求項 1 4】

X が - CH_2S - であり、 R^4 が 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - ピリミジン - 2

- イル、5 - (3 , 4 - メチレンジオキシフェニル) - ピリジミン - 2 - イル又は 5 - (4 - メトキシフェニル) ピリミジン - 2 - イルである、請求項 8 記載の化合物及びその塩。

【請求項 15】

環 A が、 C_{3-7} シクロアルキル又はヘテロシクリル又は置換フェニルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 16】

環 A が、 C_{3-7} シクロアルキル又はヘテロシクリルである、請求項 15 記載の化合物。

【請求項 17】

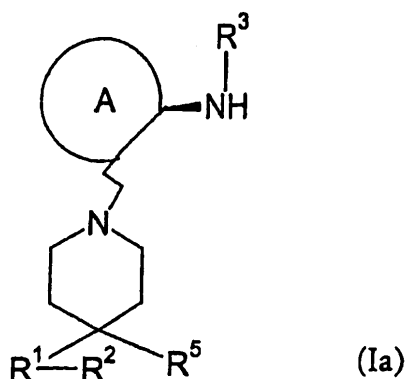
R^2 が、置換フェニルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 18】

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

式 (Ia)

【化 6】

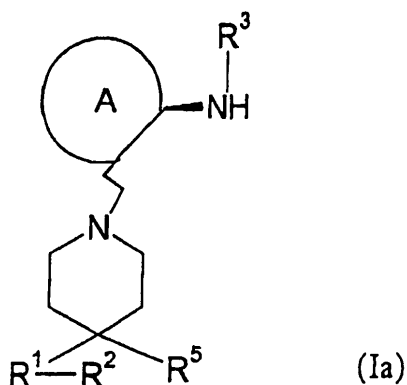


の化合物を式 $R^4 - N = C = O$ のイソシアネートと反応させることを含む方法。

【請求項 19】

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

【化 7】



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

【請求項 20】

治療有効量の請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩及び賦形剤を含有する組成物。

【請求項 21】

医学的治療又は診断で使用するための、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩。

【請求項 22】

CCR - 3 受容体拮抗物質によって処置可能な疾病の処置のための、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項記載の 1 種以上の化合物又はその塩を含む医薬を製造するための、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物又はその塩の使用。

【請求項 23】

前記疾病が喘息である、請求項 22 記載の使用。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internat Application No
 PCT/EP 02/13218

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D401/12 C07D211/18 C07D409/12 C07D401/04 C07D409/04 A61K31/454 A61P11/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 35452 A (DU PONT PHARM CO) 22 June 2000 (2000-06-22) abstract Core a,c table 3.1 claims 1-3 -----	1-24
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *C* 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. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
24 February 2003		05/03/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Diederens, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

patent family members

International Application No
PCT/EP 02/13218

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0035452 A	22-06-2000	AU 1940600 A	03-07-2000
		AU 2057200 A	03-07-2000
		AU 2482100 A	03-07-2000
		AU 3126600 A	03-07-2000
		AU 3126700 A	03-07-2000
		BR 9917038 A	02-04-2002
		CN 1335771 T	13-02-2002
		EP 1161240 A1	12-12-2001
		EP 1140086 A1	10-10-2001
		EP 1158980 A1	05-12-2001
		EP 1140087 A1	10-10-2001
		EP 1156807 A1	28-11-2001
		JP 2002532427 T	02-10-2002
		NO 20012977 A	20-08-2001
		TR 200101859 T2	21-12-2001
		US 2003013741 A1	16-01-2003
		WO 0035449 A1	22-06-2000
		WO 0035451 A1	22-06-2000
		WO 0035452 A1	22-06-2000
		WO 0035453 A1	22-06-2000
		WO 0035454 A1	22-06-2000
		US 6492400 B1	10-12-2002
		US 6331541 B1	18-12-2001
		US 6486180 B1	26-11-2002
		US 6444686 B1	03-09-2002
		ZA 200103756 A	09-05-2002

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 K 31/4545	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/4709	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/4725	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/506	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 401/04	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 405/04	C 0 7 D 405/04	
C 0 7 D 409/04	C 0 7 D 409/04	
C 0 7 D 409/12	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 471/04	C 0 7 D 471/04	1 1 4 A

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

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

F ターム(参考) 4C054 AA02 CC03 DD01 EE01 FF05 FF11
4C063 AA01 BB02 BB09 CC10 CC14 CC15 CC29 CC73 CC92 DD03
DD06 DD10 EE01
4C065 AA04 BB09 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ06 KK02 LL01 PP13
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC21 BC28 BC30 BC42 CB09 GA02
GA04 GA07 MA01 MA04 NA14 ZA59 ZC42