

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成17年12月22日(2005.12.22)

【公表番号】特表2005-518364(P2005-518364A)

【公表日】平成17年6月23日(2005.6.23)

【年通号数】公開・登録公報2005-024

【出願番号】特願2003-547369(P2003-547369)

【国際特許分類第7版】

C 0 7 D 211/18

A 6 1 K 31/451

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 27/16

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 43/00

【F I】

C 0 7 D 211/18 C S P

A 6 1 K 31/451

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 27/16

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成16年7月21日(2004.7.21)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

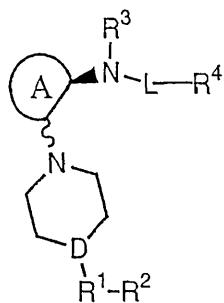
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



(I)

〔式中：

 R^1 は、(C₁ ~ C₂)アルキレンであり； R^2 は、場合により置換されているフェニルであり； R^3 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り置換されているフェニルであり；Dは、N又はC-R^b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； R^4 は、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、ヘテロアルキル又はアシルC₁₋₆アルキルであり； 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り；かつ R^b は、水素又はC₁₋₆アルキルであり、

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

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

〔ここで、

「場合により置換されているフェニル」という用語は、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、-SO₂NR₁R₂（式中、R₁及びR₂は、独立に、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置換基1個以上で場合により置換されているフェニル基をさし；「アシル」という用語は、基-C(=O)R（式中、Rは水素、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）をさし；「アシルC₁₋₆アルキル」という用語は、基-C₁₋₆アルキレン-C(=O)R（式中、Rは水素、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 - C_{1-6} アルキル、場合により置換されているフェニル、ベンジル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、モノ C_{1-6} アルキルアミノ又はジ C_{1-6} アルキルアミノである)をさし;

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

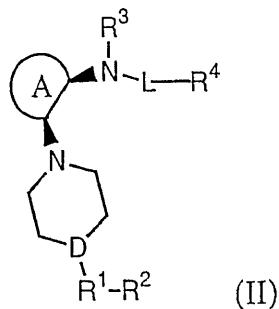
「ヘテロシクリル」という用語は、1 又は 2 個の環原子が、 NR^x {式中、各 R^x は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、アシル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、(C_{1-6} アルキルアミノ)スルホニル、(ジ C_{1-6} アルキルアミノ)スルホニル、カルバモイル、(C_{1-6} アルキルアミノ)カルボニル、(ジ C_{1-6} アルキルアミノ)カルボニル、(カルバモイル) C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキルアミノ)カルボニル C_{1-6} アルキル又はジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル C_{1-6} アルキルであ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

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

【請求項 2】

式 (11) :

【化2】

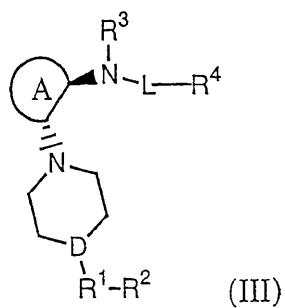


[式中、R¹～R⁴、A、D及びLは、請求項1と同義である]の化合物である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

式(III)：

【化3】



[式中、R¹～R⁴、A、D及びLは、請求項1と同義である]の化合物である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R¹がメチレンである、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物。

【請求項5】

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のいずれか一項記載の化合物。

【請求項6】

R³が水素である、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物。

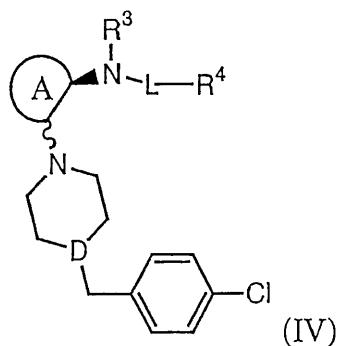
【請求項7】

Lが、-C(=O)-、-SO₂-、-C(=O)N(R^a)-、-C(=S)N(R^a)-又は-C(=O)O-である、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物。

【請求項8】

式(IV)：

【化4】



[式中、 $R^3 \sim R^4$ 、A、D及びLは、請求項1と同義である]の化合物である、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

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

【請求項10】

Aがシクロペンチルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

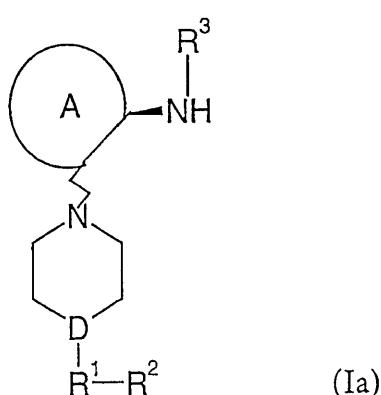
シクロヘキサンカルボン酸{(1R,2R)-2-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジン-1-イル]-シクロペンチル}-アミド；
 {(1R,2R)-2-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジン-1-イル]-シクロペンチル}-3-シクロヘキシル-ウレア；
 1-アリル-3-{(1R,2R)-2-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジン-1-イル]-シクロペンチル}-ウレア；
 1-{(1R,2R)-2-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジン-1-イル]-シクロペンチル}-3-イソプロピル-ウレア；
 1-ブチル-3-{(1R,2R)-2-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペリジン-1-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

【請求項12】

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

式(Ia)

【化5】

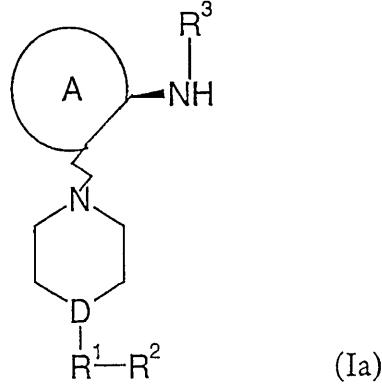


の化合物を、式； $R^4-N=C=O$ のイソシアネートと反応させることを含む方法。

【請求項 1 3】

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

【化6】



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

【請求項 1 4】

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

【請求項 1 5】

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

【請求項 1 6】

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

【請求項 1 7】

疾患が喘息である、請求項16に記載の使用。

【請求項 1 8】

特に、新たな化合物、中間体、医薬品、使用及び方法に関して後に記載する発明。