

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4465195号  
(P4465195)

(45) 発行日 平成22年5月19日(2010.5.19)

(24) 登録日 平成22年2月26日(2010.2.26)

(51) Int.Cl.

F 1

**C07D 413/12 (2006.01)**  
**A61K 31/5377 (2006.01)**  
**A61P 11/02 (2006.01)**  
**A61P 11/06 (2006.01)**  
**A61P 29/00 (2006.01)**

C07D 413/12 C S P  
A61K 31/5377  
A61P 11/02  
A61P 11/06  
A61P 29/00

請求項の数 7 (全 97 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-580326 (P2003-580326)  
(86) (22) 出願日 平成15年3月27日 (2003.3.27)  
(65) 公表番号 特表2005-526815 (P2005-526815A)  
(43) 公表日 平成17年9月8日 (2005.9.8)  
(86) 國際出願番号 PCT/EP2003/003335  
(87) 國際公開番号 WO2003/082861  
(87) 國際公開日 平成15年10月9日 (2003.10.9)  
審査請求日 平成18年3月24日 (2006.3.24)  
(31) 優先権主張番号 0207434.2  
(32) 優先日 平成14年3月28日 (2002.3.28)  
(33) 優先権主張国 英国(GB)  
(31) 優先権主張番号 0301608.6  
(32) 優先日 平成15年1月24日 (2003.1.24)  
(33) 優先権主張国 英国(GB)

(73) 特許権者 397009934  
グラクソ グループ リミテッド  
GLAXO GROUP LIMITED  
イギリス ミドルセックス ユービー6  
Oエヌエヌ グリーンフォード バークレー アベニュー グラクソ ウエルカム  
ハウス (番地なし)  
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN, Great Britain  
(74) 代理人 100091096  
弁理士 平木 祐輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】新規化合物

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

1-((2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル}メチル)-3-{[2-(1-メチルエチル)-2H-テトラゾール-5-イル]メチル}尿素(実施例1)、  
1-((2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル}メチル)-3-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イルメチル)尿素(実施例2)、  
5-[(((2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル}メチル)アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチル(実施例7)、  
5-[(((2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル}メチル)アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド(実施例8)、  
5-[(((2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル}メチル)アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド(実施例9)、  
1-((2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル}メチル)-3-{[5-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル}尿素(実施例10)、  
3-[((2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル}メチル)アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド(実施例11)、  
3-[((2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル}メチル)アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]

10

20

ルボニル}アミノ)メチル]-N-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド(実施例12)、

1-[(2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル]メチル]-3-[(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]尿素(実施例16)、

1-[(2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル]メチル]-3-[(3-メチル-5-イソオキサゾリル)メチル]尿素(実施例18)、

N-[(2S)-4-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-2-モルホリニル]メチル)-N'-[(3-メチル-5-イソオキサゾリル)メチル]尿素(実施例19)、

N-[(2S)-4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-2-モルホリニル]メチル)-N'-{[5-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル}尿素(実施例21)、

5-[([(2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル]メチル]アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-(1-メチルエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド(実施例24)、

5-[([(2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル]メチル]アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド(実施例36)、

5-[([(2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル]メチル]アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-(1-メチルエチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド(実施例38)、

5-[([(2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル]メチル]アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-メチル-2-フランカルボキサミド(実施例43)、

5-[([(2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル]メチル]アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-エチル-2-フランカルボキサミド(実施例44)、

5-[([(2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル]メチル]アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-(メチルエチル)-2-フランカルボキサミド(実施例45)、

5-[([(2S)-4-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-2-モルホリニル]メチル]アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-3-イソオキサゾールカルボン酸エチル(実施例49)、

5-[([(2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル]メチル]アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-3-イソオキサゾールカルボン酸エチル(実施例50)、

5-[([(2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル]メチル]アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-メチル-3-フランカルボキサミド(実施例55)、

5-[([(2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル]メチル]アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-エチル-3-フランカルボキサミド(実施例56)、

5-[([(2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル]メチル]アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-(メチルエチル)-3-フランカルボキサミド(実施例57)、

5-[([(2S)-4-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-2-モルホリニル]メチル]アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-メチル-3-フランカルボキサミド(実施例58)、

5-[([(2S)-4-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-2-モルホリニル]メチル]アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-エチル-3-フランカルボキサミド(実施例59)、

5-[([(2S)-4-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-2-モルホリニル]メチル]アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-(メチルエチル)-3-フランカルボキサミド(実施例60)、

5-[([(2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル]メチル]アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-メチル-3-イソオキサゾールカルボキサミド(実施例61)、

5-[([(2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル]メチル]アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-エチル-3-イソオキサゾールカルボキサミド(実施例62)、

5-[([(2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル]メチル]アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N,N-ジメチル-3-イソオキサゾールカルボキサミド(実施例63)、

、

5-[([(2S)-4-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-2-モルホリニル]メチル]アミノ] 50

10

20

30

40

50

カルボニル}アミノ)メチル]-N,N-ジメチル-3-イソオキサゾールカルボキサミド(実施例66)、

5-[({{{(2S)-4-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-2-モルホリニル}メチル)アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-(1-メチルエチル)-3-イソオキサゾールカルボキサミド(実施例67)、

5-[({{{(2S)-4-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-2-モルホリニル}メチル)アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-メチル-2-チオフェンカルボキサミド(実施例74)、

5-[({{{(2S)-4-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-2-モルホリニル}メチル)アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-エチル-2-チオフェンカルボキサミド(実施例75)、

5-[({{{(2S)-4-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-2-モルホリニル}メチル)アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-(1-メチルエチル)-2-チオフェンカルボキサミド(実施例76)、

4-[({{{(2S)-4-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-2-モルホリニル}メチル)アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-メチル-2-チオフェンカルボキサミド(実施例77)、

4-[({{{(2S)-4-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-2-モルホリニル}メチル)アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-エチル-2-チオフェンカルボキサミド(実施例78)、

4-[({{{(2S)-4-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-2-モルホリニル}メチル)アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-(1-メチルエチル)-2-チオフェンカルボキサミド(実施例79)、

N-[2-(シクロプロピルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル]メチル]-N'-({{{(2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル}メチル)尿素(実施例97)、

1-({{(2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル}メチル)-3-[(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)メチル]尿素(実施例99)、

1-({{(2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル}メチル)-3-{[2-(1,1-ジメチルエチル)-2H-テトラゾール-5-イル]メチル}尿素(実施例101)、

4-[({{{(2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル}メチル)アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-メチル-2-チオフェンカルボキサミド(実施例108)、

5-[({{{(2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル}メチル)アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-メチル-2-チオフェンカルボキサミド(実施例109)、

4-[({{{(2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル}メチル)アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-エチル-2-チオフェンカルボキサミド(実施例110)、

5-[({{{(2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル}メチル)アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-エチル-2-チオフェンカルボキサミド(実施例111)、

5-[({{{(2S)-4-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-2-モルホリニル}メチル)アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-(1-メチルエチル)-3-チオフェンカルボキサミド(実施例112)、

5-[({{{(2S)-4-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-2-モルホリニル}メチル)アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-エチル-3-チオフェンカルボキサミド(実施例113)、

5-[({{{(2S)-4-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-2-モルホリニル}メチル)アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-メチル-3-チオフェンカルボキサミド(実施例114)、

5-[({{{(2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル}メチル)アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-エチル-3-チオフェンカルボキサミド(実施例115)、

5-{3-[{(2S)-4-(3,4-ジクロロベンジル)-モルホリン-2-イルメチル]-ウレイドメチル}-チオフェン-3-カルボン酸メチルアミド(実施例116)、

5-[({{{(2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)エチル]-2-モルホリニル}メチル)アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-メチル-3-フランカルボキサミド(実施例117)、

5-[({{{(4-[1-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]-2-モルホリニル}メチル)アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-N-メチル-3-フランカルボキサミド(実施例118)、

N-(シクロプロピルメチル)-5-[({{{(2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル}メチル)アミノ]カルボニル}アミノ)メチル]-3-イソオキサゾールカルボキサミ

10

20

30

40

50

ド(実施例153)、

1-[(2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル]メチル)-3-{[3-(1-ピロリジニルカルボニル)-5-イソオキサゾリル]メチル}尿素(実施例154)、

5-[(2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル]メチル]アミノ]カルボニル]アミノ)メチル]-N-(1-メチルエチル)-3-イソオキサゾールカルボキサミド(実施例155)、

2-[(2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル]メチル]アミノ]カルボニル]アミノ)メチル]-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル(実施例157)、

2-[(2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル]メチル]アミノ]カルボニル]アミノ)メチル]-N-エチル-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド(実施例159)、

N-(シクロプロピルメチル)-2-[(2S)-4-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-2-モルホリニル]メチル]アミノ]カルボニル]アミノ)メチル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド(実施例160)、

2-[(2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル]メチル]アミノ]カルボニル]アミノ)メチル]-N-メチル-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド(実施例161)、

2-[(2S)-4-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-2-モルホリニル]メチル]アミノ]カルボニル]アミノ)メチル]-N-(1-メチルエチル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド(実施例163)、

2-[(2S)-4-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-2-モルホリニル]メチル]アミノ]カルボニル]アミノ)メチル]-N-(1-メチルエチル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド(実施例164)、

1-[(2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル]メチル]-3-{[4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-フラニル]メチル}尿素(実施例169)、

1-[(2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル]メチル]-3-{[4-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-フラニル]メチル}尿素(実施例170)、

1-[(2S)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-モルホリニル]メチル]-3-{[4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フラニル]メチル}尿素(実施例171)、および

5-[(2S,5R)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-5-メチル-2-モルホリニル]メチル]アミノ]カルボニル]アミノ)メチル]-N-メチル-3-フランカルボキサミド(実施例182)から選択される化合物又はその生理学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

#### 【請求項2】

有効な治療薬として使用するための、請求項1に記載の化合物又はその生理学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

#### 【請求項3】

炎症状態の治療において使用するための、請求項1に記載の化合物又はその生理学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

#### 【請求項4】

喘息又は鼻炎の治療において使用するための、請求項3に記載の化合物又はその生理学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

#### 【請求項5】

炎症状態を治療するための薬物を製造するための、請求項1に記載の化合物又はその生理学的に許容される塩若しくは溶媒和物の使用。

#### 【請求項6】

喘息又は鼻炎を治療するための薬物を製造するための、請求項5に記載の化合物又はその生理学的に許容される塩若しくは溶媒和物の使用。

#### 【請求項7】

請求項1に記載の化合物又はその生理学的に許容される塩若しくは溶媒和物を含み、さらに、場合により、1種以上の生理学的に許容される希釈剤又は担体を含んでなる、医薬組成物。

#### 【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

**【技術分野】****【0001】**

本発明は、新規な化合物、その調製方法、それを含有する医薬製剤、および治療におけるその使用に関する。

**【背景技術】****【0002】**

炎症は、組織の損傷または微生物の侵入に対する一次応答であり、内皮への白血球の接着、血管外漏出、および組織内での活性化により特性づけられる。白血球が活性化されると、有毒な酸素種(たとえば、スーパーオキシドアニオン)が生成したり、顆粒産物(たとえば、ペルオキシダーゼおよびプロテアーゼ)が放出されたりする可能性がある。循環性白血球としては、好中球、好酸球、好塩基球、単球、およびリンパ球が挙げられる。炎症の形態が異なれば、関係する浸潤性白血球のタイプも異なり、その特定のプロファイルは、組織内における接着性分子、サイトカイン、および化学走性因子の発現プロファイルにより制御される。

10

**【0003】**

白血球の主要な機能は、細菌や寄生生物のような侵入生物から宿主を守ることである。組織が損傷または感染を受けると、循環系から罹患組織への白血球の局所的動員を惹起する一連の事象が発生する。白血球の動員は、外来細胞または死滅細胞の秩序立った破壊および貧食ならびにそれに続く組織の修復および炎症性浸潤物の分解が行われるように制御される。しかしながら、慢性の炎症状態では、動員が適切に行われないことが多く、分解が適切に制御されず、炎症性反応により組織の破壊が起こる。

20

**【0004】**

喘息に特有な気管支炎症は、特殊な形態の細胞媒介性免疫を示すものであり、T-ヘルパー-2(Th2)リンパ球により放出されるIL-4およびIL-5のようなサイトカイン産物が、顆粒球の蓄積および活性化、とくに好酸球および程度は少ないが好塩基球の蓄積および活性化を調整しているという証拠が増えつつある。細胞傷害性塩基性タンパク質、炎症促進性メディエーター、および酸素ラジカルの放出により、好酸球は粘膜の損傷を引き起こし、気管支の過反応性の根底をなす機序を開始する。したがって、Th2細胞および好酸球の動員および活性化を阻止すれば、おそらく喘息において抗炎症性が得られるであろう。さらに、好酸球は、鼻炎、湿疹、過敏性腸症候群、および寄生虫感染症のような他の疾患のタイプにも関与することが示されている。

30

**【0005】**

ケモカインは、白血球の輸送および動員に関与する小さなタンパク質からなる大きなファミリーである(レビューについては、Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445 (1998)を参照されたい)。それらは多種多様な細胞により放出され、好酸球、好塩基球、好中球、マクロファージ、TおよびBリンパ球をはじめとする種々の細胞型を誘引および活性化する働きを示す。ケモカインには、ケモカインタンパク質のアミノ末端近傍の2個の保存システイン残基の間隔に基づいて分類される2つの主要なファミリー、すなわち、CXC-( )およびCC-( )ケモカインが存在する。ケモカインは、Gタンパク質共役七回膜貫通型ドメインタンパク質のファミリーに属する特異的細胞表面レセプターに結合する(レビューについては、Luster, 1998を参照されたい)。ケモカインレセプターが活性化されると、いくつかの応答の中でもとくに、細胞内カルシウムの増加、細胞形状の変化、細胞接着性分子の発現増加、脱顆粒、および細胞移動(化学走性)の促進が起こる。

40

**【0006】**

現在までのところ、いくつかのCCケモカインレセプターが同定されており、本発明にとくに重要なのは、好酸球上で、さらにまた好塩基球、マスト細胞、およびTh2細胞上で、主として発現されるCCケモカインレセプター3(CCR-3)である。RANTES、MCP-3、およびMCP-4のようにCCR-3に作用するケモカインは、好酸球を動員および活性化することが知られている。とくに興味深いのは、CCR-3に特異的に結合するエオタキシンおよびエオタキシン-2である。CCR-3ケモカインの局在位置および機能から、それらは喘息のようなアレル

50

ギー性疾患の発症において中心的な役割を担うことが示唆される。その際、CCR-3は、炎症性アレルギー性応答に関与するすべての主要な細胞型上で特異的に発現される。CCR-3に作用するケモカインは、炎症性刺激に応答して生成され、これらの細胞型を炎症部位に動員してそこでそれらの活性化を引き起こす働きを示す(たとえば、Griffiths et al., J. Exp. Med., 179, 881-887 (1994), Lloyd et al., J. Exp. Med., 191, 265-273 (2000))。このほか、抗CCR-3モノクロナール抗体は、エオタキシンと好酸球との相互作用を完全に阻害し(Heath, H. et al., J. Clin. Invest. 99 (2), 178-184 (1997))、一方、CCR-3特異的ケモカインであるエオタキシンに対する抗体は、喘息の動物モデルにおいて、気管支の過反応性および肺的好酸球増加の両方を低減させた(Gonzalo et al., J. Exp. Med., 188, 157-167 (1998))。したがって、多面的な証拠から、CCR-3レセプターのアンタゴニストは、一連の炎症性症状を処置するための治療的使用に供しうる可能性が非常に高いと考えられる。

#### 【0007】

炎症性障害における重要な役割に加えて、ケモカインおよびそれらのレセプターはまた、感染症においても役割を担う。哺乳動物サイトメガロウイルス、ヘルペスウイルス、およびポックスウイルスは、RANTESおよびMCP-3レセプターのようにヒトCCケモカインにより活性化されうるケモカインレセプター相同体を発現する(レビューについては、Wells and Schwartz, Curr. Opin. Biotech., 8, 741-748, 1997を参照されたい)。このほか、CX CR-4、CCR-5、およびCCR-3のようなヒトケモカインレセプターは、哺乳動物細胞へのヒト免疫不全ウイルス(HIV)のような微生物の感染に対してコレセプターとして作用する可能性もある。したがって、CCR-3アンタゴニストをはじめとするケモカインレセプターアンタゴニストは、CCR-3発現細胞へのHIVの感染を阻止したりまたはサイトメガロウイルスのようなウイルスによる免疫細胞応答の発生を防止したりするのに有用であろう。

#### 【0008】

国際特許出願公開WO 01/24786号(Shionogi & Co. Ltd.)には、糖尿病を治療するための特定のアリールおよびヘテロアリール誘導体が開示されている。WO 00/69830(Torrey Pines Institute for Molecular Studies)には、生物学的スクリーニングのための特定のジアザサイクリック化合物およびそれらを含むライブラリーが開示されている。WO 00/18767(Neurogen Corporation)には、ドーパミンD4レセプターアンタゴニストとしての特定のピペラジン誘導体が開示されている。米国特許第6,031,097号およびWO 99/21848(Neurogen Corporation)には、ドーパミンレセプタリガンドとしての特定のアミノイソキノリン誘導体が開示されている。WO 99/06384(Recordati Industria Chimica)には、下部尿路の神経筋機能不全の治療に有用なピペラジン誘導体が開示されている。WO 98/56771(Schering Aktiengesellschaft)には、抗炎症剤としての特定のピペラジン誘導体が開示されている。WO 97/47601(Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd.)には、ドーパミンDレセプター遮断剤としての特定の縮合複素環式化合物が開示されている。WO 96/39386(Schering Corporation)には、ニューロキニンアンタゴニストとしての特定のピペリジン誘導体が開示されている。WO 96/02534(Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH)には、ヘリコバクター細菌を制御するのに有用な特定のピペラジンチオピリジン類が開示されている。WO 95/32196(Merck Sharp & Dohme Limited)には、5-HT1Dアルファアンタゴニストとしての特定のピペラジン誘導体、ピペリジン誘導体、およびテトラヒドロピリジン誘導体が開示されている。米国特許第5,389,635号(E.I. Du Pont de Nemours and Company)には、アンギオテンシンIIアンタゴニストとしての特定の置換イミダゾール(imadazole)類が開示されている。欧州特許出願公開第0 306 440号(Schering Aktiengesellschaft)には、心臓血管剤としての特定のイミダゾール誘導体が開示されている。

#### 【0009】

このたび、CCR-3アンタゴニストである新規なグループの化合物を見いだした。これらの化合物は、好酸球の移動/化学走性を阻止するので、抗炎症性を有する。したがって、これらの化合物は、とくに、好酸球、好塩基球、マスト細胞、およびTh2細胞により惹起される組織損傷を、そのような細胞型の関与する疾患、とくに、アレルギー性疾患、たと

10

20

30

40

50

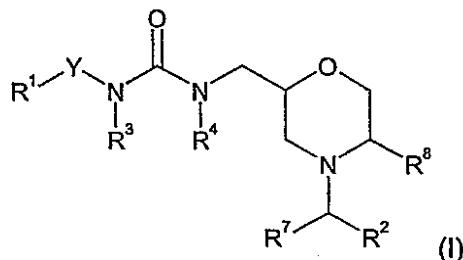
えば、限定されるものではないが、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、およびアトピー性皮膚炎において、防止するという点で、治療上有益であると考えられる。

【発明の開示】

【0010】

従って、本発明の一態様により、式(I)：

【化1】



【0011】

[式中、

R<sup>1</sup>は、置換又は非置換ヘテロアリールを表し；

Yは、-(CR<sub>n</sub>aR<sub>n</sub>b)<sub>n</sub>-を表し；

R<sub>n</sub>a及びR<sub>n</sub>bは、各々独立して、水素又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり；

nは、0~5の整数であり；

R<sup>2</sup>は、非置換若しくは置換アリール、又は、非置換若しくは置換ヘテロアリールを表し；

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、各々独立して、水素又はC<sub>1-6</sub>アルキルを表し；

R<sup>7</sup>は、水素又はC<sub>1-6</sub>アルキルを表し；

R<sup>8</sup>は、水素又はC<sub>1-6</sub>アルキルを表す]

で表される化合物並びにその塩及び溶媒和物であって、但し、以下の化合物：

N-{{[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-[(ピリジン-3-イルメチル)尿素；

N-{{[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]尿素；

5-({{[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}アミノ)カルボニル]-アミノ}メチル)ニコチンアミド；

N-{{[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-[(1H-インドール-5-イルメチル)尿素；

N-{{[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-[(1H-インドール-4-イルメチル)尿素；

N-{{[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メチル]尿素；

N-{{[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-[(チエン-2-イルメチル)尿素；

N-{{[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-[(2-チエン-2-イルエチル)尿素；

N-{{[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-[(5-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-フリル]メチル]尿素；

N-{{[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-[(3-メトキシイソチアゾール-5-イル)メチル]尿素；

N-{{[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-[(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル]尿素；

N-{{[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-[(1,3-チアゾール-2-イ

10

20

30

40

50

ルメチル)尿素；

N-{{4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-[(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]尿素；

2-({{[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}アミノ)カルボニル]-アミノ)-メチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸メチル；

N-[(5-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-N'-{{4-(3,4-ジクロロベンジル)-モルホリン-2-イル]メチル}尿素；

N-{{4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)尿素；

N-{{4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-((5-[(ジメチルアミノ)-メチル]チエン-2-イル)メチル)尿素；

N-{{4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-((2-フリルメチル)尿素；

N-{{4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-[(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)メチル]尿素；

N-{{3-(4-クロロフェニル)イソオキサゾール-5-イル]メチル}-N'-{{(2S)-4-(3,4-ジクロロベンジル)-モルホリン-2-イル]メチル}尿素；

N-{{(2S)-4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-[(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)メチル]尿素；

N-{{(2S)-4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-((4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル)尿素；

N-{{(2S)-4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-((1,3-チアゾール-2-イルメチル)尿素；

及び、

N-{{(2S)-4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-{{3-(4-メトキシフェニル)-イソオキサゾール-5-イル]メチル}尿素；

を除く前記化合物が提供される。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

##### 【0012】

ヘテロアリール基R<sup>1</sup>の例としては、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、チオフェニル、フラニル、ピラジニル、テトラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル及びピラゾリルなどを挙げることができる。R<sup>1</sup>が置換(substituted)ヘテロアリールである場合、適切な置換基としては、ホルムアミド；モルホリノC<sub>1-6</sub>アルキル；C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル；C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル；アリール；C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-6</sub>アルキル；ペルハロC<sub>1-6</sub>アルキル；シアノC<sub>1-6</sub>アルキル；カルボキシ；R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NC(O)-[ここで、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は各々独立して水素若しくはC<sub>1-6</sub>アルキルを表し得るか、又は、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-基[ここで、pは3~7の整数である]を表して、それらが結合している窒素原子と一緒に4員~8員のヘテロシクリル環を形成することができ、その際、該ヘテロシクリル環は、N及びOから選択されるさらなるヘテロ原子を含むことができる]

；C<sub>3-8</sub>シクロアルキルアミノカルボニル；アミノ；C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ；C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル；C<sub>1-6</sub>アルキル；C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル；非置換(unsubstituted)ヘテロアリール；C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ又はヒドロキシで置換されているヘテロアリール；ハロ；C<sub>1-6</sub>アルコキシ；ニトロ；C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル；ヒドロキシ；C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル；C<sub>1-6</sub>アルキルチオ；(モノ-及び-ジ-C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノC<sub>0-6</sub>アルキル；及び、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノなどを挙げることができる。

##### 【0013】

R<sup>1</sup>が非置換又は置換ヘテロアリールで置換されている場合、該ヘテロアリール基の例としては、イソオキサゾリル、トリアゾリル及びオキサジアゾリルなどを挙げることができ

10

20

30

40

50

## 【0014】

適切には、R<sup>1</sup>は、非置換ベンゾイミダゾリル、非置換ベンゾフラニル、非置換若しくは置換イミダゾリル、非置換若しくは置換ピリジル、非置換若しくは置換ピリミジニル、非置換若しくは置換イソオキサゾリル、非置換若しくは置換ピラジニル、非置換若しくは置換テトラゾリル、非置換若しくは置換トリアゾリル、非置換若しくは置換ピラゾリル、非置換若しくは置換フラニル、非置換若しくは置換チアゾリル、非置換若しくは置換チオフェニル、非置換若しくは置換オキサジアゾリル、又は、非置換若しくは置換オキサゾリルである。

## 【0015】

R<sup>1</sup>が置換イミダゾリルである場合、適切な置換基としては、アリール及びC<sub>1-6</sub>アルキルなどを挙げることができる。 10

## 【0016】

R<sup>1</sup>が置換ピリジルである場合、適切な置換基としては、アミノカルボニルなどを挙げることができる。

## 【0017】

R<sup>1</sup>が置換ピリミジルである場合、適切な置換基としては、アミノ、ヒドロキシ及びC<sub>1-6</sub>アルキルなどを挙げることができる。

## 【0018】

R<sup>1</sup>が置換イソオキサゾリルである場合、適切な置換基としては、アリール、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル及びR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NC(O)-[ここで、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は各々独立して、水素又はC<sub>1-6</sub>アルキルを表し得る]などを挙げることができる。 20

## 【0019】

R<sup>1</sup>が置換テトラゾリルである場合、適切な置換基としては、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル；C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル、ペルハロC<sub>1-6</sub>アルキル、シアノC<sub>1-6</sub>アルキル及びC<sub>1-6</sub>アルキルなどを挙げることができる。

## 【0020】

R<sup>1</sup>が置換トリアゾリルである場合、適切な置換基としては、ホルムアミド、アミノ及びC<sub>1-6</sub>アルキルなどを挙げることができる。

## 【0021】

R<sup>1</sup>が置換オキサジアゾリルである場合、適切な置換基としては、ペルハロC<sub>1-6</sub>アルキル；C<sub>1-6</sub>アルキル；C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル；R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NC(O)-[ここで、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は各々独立して水素若しくはC<sub>1-6</sub>アルキルを表し得るか、又は、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-基[ここで、pは3~7の整数である]を表して、それらが結合している窒素原子と一緒に4員~8員のヘテロシクリル環を形成することができ、その際、該ヘテロシクリル環は、酸素原子を含むことができる]；R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NC(O)-[ここで、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は各々独立して水素若しくはC<sub>1-6</sub>アルキルを表し得るか、又は、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-基[ここで、pは3~7の整数である]を表して、それらが結合している窒素原子と一緒に4員~8員のヘテロシクリル環を形成することができる]；C<sub>3-8</sub>シクロアルキルアミノカルボニル；及び、C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されているイソオキサゾリルなどを挙げることができる。 40

## 【0022】

R<sup>1</sup>が置換ピラゾリルである場合、適切な置換基としては、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル及びC<sub>1-6</sub>アルキルなどを挙げることができる。

## 【0023】

R<sup>1</sup>が置換フラニルである場合、適切な置換基としては、非置換又は置換ヘテロアリール、カルボキシ；C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル；R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NC(O)-[ここで、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は各々独立して、水素又はC<sub>1-6</sub>アルキルを表し得る]などを挙げることができる。

## 【0024】

R<sup>1</sup>が置換チアゾリルである場合、適切な置換基としては、カルボキシ；C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル；R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NC(O)-[ここで、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は各々独立して、水素又はC<sub>1-6</sub>アルキルを表 50

し得る]などを挙げることができる。

【0025】

$R^1$ が置換チオフェニルである場合、適切な置換基としては、カルボキシ； $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル；及び、 $R^5R^6NC(O)$ -[ここで、 $R^5$ 及び $R^6$ は各々独立して、水素又は $C_{1-6}$ アルキルを表し得る]などを挙げることができる。

【0026】

より適切には、 $R^1$ は、3-ホルムアミド-1,2,4-トリアゾール-5-イル、5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、5-(モルホリン-4-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、5-(N,N-ジエチルアミノメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、5-エチルアミノメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、フラン-2-イル、4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フラン-2-イル、4-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-5-イル)フラン-2-イル、4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フラン-2-イル、イミダゾール-2-イル、1-メチルイミダゾール-5-イル、イミダゾール-4-イル、3-(シクロプロピルメチルアミノカルボニル)イソオキサゾール-5-イル、3-(N-ピロリジンカルボニル)イソオキサゾール-5-イル、4-メトキシカルボニルオキサゾール-2-イル、4-エチルアミノカルボニルオキサゾール-2-イル、4-シクロプロピルメチルアミノカルボニルオキサゾール-2-イル、4-メチルアミノカルボニルオキサゾール-2-イル、4-(N-ピロリジンカルボニル)オキサゾール-2-イル、4-イソ-プロピルアミノカルボニルオキサゾール-2-イル、1-メチルカルボニルピラゾール-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、5-アミノカルボニルピリジン-3-イル、4-アミノピリミジン-5-イル、4-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-5-イル、1-メチルテトラゾール-5-イル、2-メトキシカルボニルメチルテトラゾール-5-イル、1-メトキシカルボニルメチルテトラゾール-5-イル、2-シクロプロピルメチルテトラゾール-5-イル、1-シクロプロピルメチルテトラゾール-5-イル、2-エチルテトラゾール-5-イル、1-エチルテトラゾール-5-イル、2-t-ブチルテトラゾール-5-イル、5-トリフルオロメチルテトラゾール-2-イル、2-シアノメチルテトラゾール-5-イル、1-シアノメチルテトラゾール-5-イル、2-イソ-ブチルテトラゾール-5-イル、1-イソ-ブチルテトラゾール-5-イル、4-(イソ-プロピルアミノカルボニル)チオフェン-2-イル、4-(メチルアミノカルボニル)チオフェン-2-イル、4-(エチルアミノカルボニル)チオフェン-2-イル、2-(イソ-プロピル)テトラゾール-5-イル、1,2,3-トリアゾール-4-イル、1-メチル-1,2,3-トリアゾール-4-イル、2-メチル-1,2,3-トリアゾール-4-イル、1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル、5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、3-エトキシカルボニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、3-メチルアミノカルボニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、5-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、5-メチルアミノカルボニル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、2-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル、ピラジン-2-イル、3-メチルイソオキサゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、3-(ピロリジン-N-カルボニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、5-(エチルアミノカルボニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、3-(シクロプロピルアミノカルボニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、3-(イソ-プロピル(メチル)アミノカルボニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1-イソ-プロピルテトラゾール-5-イル、テトラゾール-5-イル、3-アミノ-1,2,4-トリアゾール-5-イル、5-メチルイソオキサゾール-3-イル、1-メチルピラゾール-4-イル、2-メチルアミノカルボニル-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル、2-(イソ-プロピルアミノカルボニル)-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル、2-カルボキシフラン-5-イル、2-(エトキシカルボニル)フラン-5-イル、2-(イソ-プロピルアミノカルボニル)フラン-5-イル、1-メチルピラゾール-3-イル、ピラゾール-3-イル、3-メチルピラゾール-5-イル、3-(エトキシカルボニル)イソオキサゾール-5-イル、2-メチルテトラゾール-5-イル、3-(メチルアミノカルボニル)フラン-5-イル、3-(エチルアミノカルボニル)フラン-5-イル

10

20

30

40

50

ル、3-(イソ-プロピルアミノカルボニル)フラン-5-イル、3-(メチルアミノカルボニル)イソオキサゾール-5-イル、3-(エチルアミノカルボニル)イソオキサゾール-5-イル、3-(ジメチルアミノカルボニル)イソオキサゾール-5-イル、3-(イソ-プロピルアミノカルボニル)イソオキサゾール-5-イル、4-(メチルアミノカルボニル)チアゾール-2-イル、4-(エチルアミノカルボニル)チアゾール-2-イル、4-(ジメチルアミノカルボニル)チアゾール-2-イル、4-(イソ-プロピルアミノカルボニル)チアゾール-2-イル、4-(エトキシカルボニル)チアゾール-2-イル、4-カルボキシチアゾール-2-イル、2-(メチルアミノカルボニル)チオフェン-5-イル、2-(イソ-プロピルアミノカルボニル)チオフェン-5-イル、2-(メチルアミノカルボニル)チオフェン-4-イル、2-(エチルアミノカルボニル)チオフェン-4-イル、2-(イソ-プロピルアミノカルボニル)チオフェン-4-イル、2-(メトキシカルボニル)チオフェン-4-イル、2-カルボキシチオフェン-4-イル、2-(メトキシカルボニル)チオフェン-5-イル、2-カルボキシチオフェン-5-イル、3-(エトキシカルボニル)フラン-5-イル、3-カルボキシフラン-5-イル、ベンゾフラン-3-イル、ベンゾイミダゾール-2-イル、又は、3-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フラン-5-イルである。

## 【0027】

適切には、 $R_{n_a}$ 及び $R_{n_b}$ は、いずれも水素である。

## 【0028】

適切には、nは、0、1又は2である。

## 【0029】

好ましくは、nは、1又は2である。

## 【0030】

適切には、 $R^3$ 及び $R^4$ は、いずれも水素である。

## 【0031】

$R^2$ がアリールである場合、その例には、フェニルなどがある。

## 【0032】

$R^2$ が置換アリールである場合、適切な置換基としては、シアノ、ペルハロ $C_{1-6}$ アルキル、アミド、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、モノ-及びジ-( $C_{1-6}$ アルキル)アミノカルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ニトロ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、モノ-及び-ジ-( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ、並びに、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノなどを挙げることができる。

## 【0033】

$R^2$ がヘテロアリールである場合、その例には、チオフェニルなどがある。

## 【0034】

$R^2$ が置換ヘテロアリールである場合、適切な置換基としては、シアノ、ペルハロ $C_{1-6}$ アルキル、アミド、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、モノ-及びジ-( $C_{1-6}$ アルキル)アミノカルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ニトロ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、モノ-及び-ジ-( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ、並びに、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノなどを挙げることができる。

## 【0035】

適切には、 $R^2$ は、非置換若しくは置換フェニル、又は、非置換若しくは置換チオフェニルである。

## 【0036】

$R^2$ が置換フェニルである場合、適切な置換基としては、ハロ、特に、クロロ又はフルオロなどを挙げることができる。

## 【0037】

$R^2$ が置換チオフェニルである場合、適切な置換基としては、ハロ、特に、クロロなどを挙げることができる。

## 【0038】

より適切には、 $R^2$ は、クロロ若しくはフルオロで置換されているフェニルであるか、又

10

20

30

40

50

は、R<sup>2</sup>は、クロロで置換されているチオフェニルである。

【0039】

好ましくは、R<sup>2</sup>は、3-クロロ-4-フルオロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロチオフェン-5-イル、又は、4-フルオロフェニルである。

【0040】

適切には、R<sup>7</sup>は、水素又はメチルである。

【0041】

より適切には、R<sup>7</sup>は、水素である。

【0042】

適切には、R<sup>8</sup>は、水素又はメチルである。

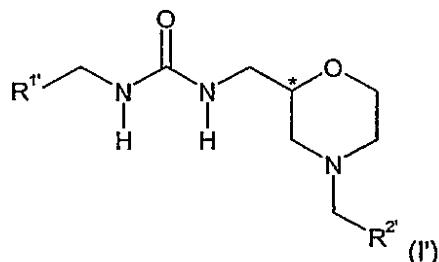
【0043】

より適切には、R<sup>8</sup>は、水素である。

【0044】

式(I)で表される化合物の好ましい亜群が存在し、それらは、式(I')：

【化2】



10

20

30

【0045】

[式中、

R<sup>1'</sup>は、非置換又は置換ヘテロアリールであり；

及び、

R<sup>2'</sup>は、ハロで置換されているフェニルである]

で表される化合物である。

【0046】

適切には、R<sup>1'</sup>は、非置換若しくは置換フラニル、非置換若しくは置換ピラゾリル、非置換若しくは置換テトラゾリル、非置換若しくは置換トリアゾリル、非置換若しくは置換オキサジアゾリル、非置換若しくは置換ピラジニル、非置換若しくは置換チアゾリル、非置換若しくは置換チオフェニル、又は、非置換若しくは置換イソオキサゾリルである。

【0047】

好ましくは、R<sup>1'</sup>は、1-メチルテトラゾール-5-イル、2-メトキシカルボニルメチルテトラゾール-5-イル、1-メトキシカルボニルメチルテトラゾール-5-イル、2-シクロプロビルメチルテトラゾール-5-イル、1-シクロプロビルメチルテトラゾール-5-イル、2-エチルテトラゾール-5-イル、1-エチルテトラゾール-5-イル、2-t-ブチルテトラゾール-5-イル、5-トリフルオロメチルテトラゾール-2-イル、2-シアノメチルテトラゾール-5-イル、1-シアノメチルテトラゾール-5-イル、2-イソ-ブチルテトラゾール-5-イル、1-イソ-ブチルテトラゾール-5-イル、4-(イソ-プロピルアミノカルボニル)チオフェン-2-イル、4-(メチルアミノカルボニル)チオフェン-2-イル、4-(エチルアミノカルボニル)チオフェン-2-イル、2-(イソ-プロピル)テトラゾール-5-イル、1,2,3-トリアゾール-4-イル、1-メチル-1,2,3-トリアゾール-4-イル、2-メチル-1,2,3-トリアゾール-4-イル、1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル、5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、3-エトキシカルボニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、3-エチルアミノカルボニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、5-(5-メチルイソオキ

40

50

サゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、5-メチルアミノカルボニル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、2-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル、ピラジン-2-イル、3-メチルイソオキサゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、3-(ピロリジン-N-カルボニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、3-(イソ-プロピルアミノカルボニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、5-(エチルアミノカルボニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、3-(シクロプロピルアミノカルボニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、3-(イソ-プロピル(メチル)アミノカルボニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1-イソ-プロピルテトラゾール-5-イル、テトラゾール-5-イル、2-アミノ-1,3,4-トリアゾール-5-イル、5-メチルイソオキサゾール-3-イル、1-メチルピラゾール-4-イル、2-メチルアミノカルボニル-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル、2-エチルアミノカルボニル-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル、2-(イソ-プロピルアミノカルボニル)-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル、2-カルボキシフラン-5-イル、2-(エトキシカルボニル)フラン-5-イル、2-(メチルアミノカルボニル)フラン-5-イル、2-(エチルアミノカルボニル)フラン-5-イル、2-(イソ-プロピルアミノカルボニル)フラン-5-イル、1-メチルピラゾール-3-イル、ピラゾール-3-イル、3-メチルピラゾール-5-イル、3-(エトキシカルボニル)イソオキサゾール-5-イル、2-メチルテトラゾール-5-イル、3-(メチルアミノカルボニル)フラン-5-イル、3-(エチルアミノカルボニル)フラン-5-イル、3-(イソ-プロピルアミノカルボニル)フラン-5-イル、3-(メチルアミノカルボニル)イソオキサゾール-5-イル、3-(ジメチルアミノカルボニル)イソオキサゾール-5-イル、3-(イソ-プロピルアミノカルボニル)チアゾール-2-イル、4-(エチルアミノカルボニル)チアゾール-2-イル、4-(ジメチルアミノカルボニル)チアゾール-2-イル、4-(エトキシカルボニル)チアゾール-2-イル、4-(エトキシカルボニル)チオフェン-5-イル、2-(エチルアミノカルボニル)チオフェン-5-イル、2-(イソ-プロピルアミノカルボニル)チオフェン-5-イル、2-(メチルアミノカルボニル)チオフェン-4-イル、2-(エチルアミノカルボニル)チオフェン-4-イル、2-(イソ-プロピルアミノカルボニル)チオフェン-4-イル、2-(メトキシカルボニル)チオフェン-4-イル、2-カルボキシチオフェン-4-イル、2-(メトキシカルボニル)チオフェン-5-イル、2-カルボキシチオフェン-5-イル、3-(エトキシカルボニル)フラン-5-イル、又は、3-カルボキシフラン-5-イルである。

## 【0048】

適切には、R<sup>2'</sup>は、クロロ若しくはフルオロで置換されているフェニルであるか、又は、クロロで置換されているチオフェニルである。

## 【0049】

好ましくは、R<sup>2'</sup>は、2-クロロチオフェン-5-イル、3,4-ジクロロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、又は、3-クロロ-4-フルオロフェニルである。

## 【0050】

適切には、「\*」が付いている位置の立体化学は、(S)である。

## 【0051】

従って、式(I')で表される化合物又はその塩若しくは溶媒和物が提供される。

## 【0052】

式(I)で表される化合物の好ましい亜群が存在し、それらは、式(Ia)：

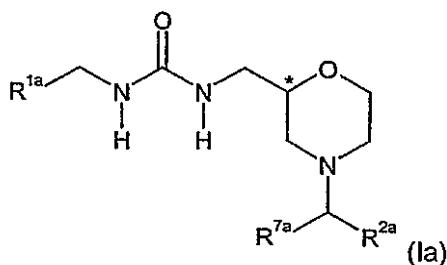
10

20

30

40

## 【化3】



10

## 【0053】

[式中、

R<sup>1a</sup>は、Cで結合している非置換又は置換テトラゾリルであり；R<sup>2a</sup>は、置換フェニルであり；

及び、

R<sup>7a</sup>は、水素又はC<sub>1-6</sub>アルキルである]

で表される化合物である。

## 【0054】

Cで結合しているテトラゾリルについての適切な置換基は、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル又はシアノC<sub>1-6</sub>アルキルである。

20

## 【0055】

適切には、R<sup>1a</sup>は、2-イソ-プロピルテトラゾール-5-イル、1-イソ-プロピルテトラゾール-5-イル、テトラゾール-5-イル、2-メチルテトラゾール-5-イル、1-メチルテトラゾール-5-イル、2-メトキシカルボニルメチルテトラゾール-5-イル、1-メトキシカルボニルメチルテトラゾール-5-イル、2-シクロプロピルメチルテトラゾール-5-イル、1-シクロプロピルメチルテトラゾール-5-イル、2-エチルテトラゾール-5-イル、1-エチルテトラゾール-5-イル、2-t-ブチルテトラゾール-5-イル、2-シアノメチルテトラゾール-5-イル、1-シアノメチルテトラゾール-5-イル、2-イソ-ブチルテトラゾール-5-イル、又は、1-イソ-ブチルテトラゾール-5-イルである。

30

## 【0056】

フェニルについての適切な置換基は、ハロ、適切には、フルオロ及びクロロである。

## 【0057】

適切には、R<sup>2a</sup>は、3,4-ジクロロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、又は、3,4-ジフルオロフェニルである。

## 【0058】

適切には、R<sup>7a</sup>は、水素又はメチルである。

## 【0059】

適切には、「\*」が付いている位置の立体化学は、(S)又は(RS)である。

## 【0060】

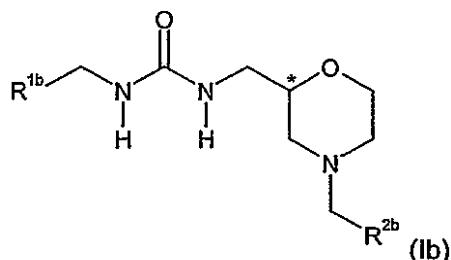
40

従って、式(Ia)で表される化合物又はその塩若しくは溶媒和物が提供される。

## 【0061】

式(I)で表される化合物の好ましい亜群が存在し、それらは、式(Ib)：

## 【化4】



10

## 【0062】

[式中、  
 $\text{R}^{1b}$ は、非置換又は置換トリアゾリルであり；  
 及び、  
 $\text{R}^{2b}$ は、置換フェニルである]  
 で表される化合物である。

## 【0063】

トリアゾリルについての適切な置換基は、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、アミノ及びホルムアミドである。

20

## 【0064】

適切には、 $\text{R}^{1b}$ は、1,2,3-トリアゾール-4-イル、1-メチル-1,2,3-トリアゾール-4-イル、2-メチル-1,2,3-トリアゾール-4-イル、1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル、3-アミノ-1,2,4-トリアゾール-5-イル、又は、3-ホルムアミド-1,2,4-トリアゾール-5-イルである。

## 【0065】

フェニルについての適切な置換基は、ハロ、適切には、クロロである。

## 【0066】

適切には、 $\text{R}^{2a}$ は、3,4-ジクロロフェニルである。

## 【0067】

適切には、「\*」が付いている位置の立体化学は、(S)である。

30

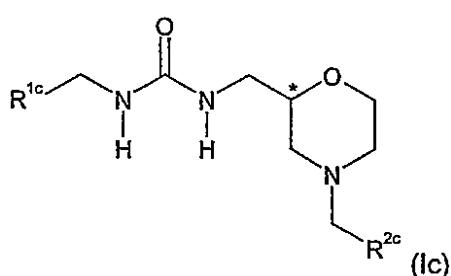
## 【0068】

従って、式(Ib)で表される化合物又はその塩若しくは溶媒和物が提供される。

## 【0069】

式(I)で表される化合物の好ましい亜群が存在し、それらは、式(Ic)：

## 【化5】



40

## 【0070】

[式中、  
 $\text{R}^{1c}$ は、非置換又は置換オキサジアゾリルであり；  
 及び、  
 $\text{R}^{2c}$ は、置換フェニルである]  
 で表される化合物である。

## 【0071】

50

オキサジアゾリルについての適切な置換基は、C<sub>1-6</sub>アルキル；C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル；(モノ-及びジ-C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノカルボニル；置換イソオキサゾリル[ここで、適切な置換基は、C<sub>1-6</sub>アルキル、好ましくは、メチルである]；ヘテロシクリルカルボニル、適切には、ピロリジニルカルボニル；ヘテロシクリルC<sub>1-6</sub>アルキル、適切には、モルホリン-4-イルメチル；及び、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルアミノカルボニルである。

#### 【0072】

適切には、R<sup>1c</sup>は、5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、3-エトキシカルボニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、3-メチルアミノカルボニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、3-エチルアミノカルボニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、5-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、5-メチルアミノカルボニル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、5-エチルアミノカルボニル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、2-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、3-イソ-プロピルアミノカルボニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、3-シクロプロピルアミノカルボニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、3-(N-メチル-N-イソ-プロピルアミノカルボニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、2-エチルアミノカルボニル-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル、2-イソ-プロピル-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル、2-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-5-メチレン、2-メチルアミノカルボニル-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル、2-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル、2-(モルホリン-4-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル、2-(N,N-ジエチルアミノメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル、又は、2-エチルアミノメチル-1,3,4-オキサジアゾール-5-イルである。 10

#### 【0073】

フェニルについての適切な置換基は、ハロ、適切には、フルオロ又はクロロである。

#### 【0074】

適切には、R<sup>2c</sup>は、3,4-ジクロロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、又は、3-クロロ-4-フルオロフェニルである。 20

#### 【0075】

適切には、「\*」が付いている位置の立体化学は、(S)である。

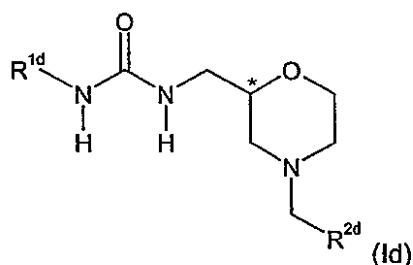
#### 【0076】

従って、式(Ic)で表される化合物又はその塩若しくは溶媒和物が提供される。 30

#### 【0077】

式(I)で表される化合物の好ましい亜群が存在し、それらは、式(Id)：

#### 【化6】



40

#### 【0078】

[式中、

R<sup>1d</sup>は、非置換ピラジニル、非置換若しくは置換ピラゾリル、非置換若しくは置換イミダゾリル、非置換若しくは置換ピリジニル、又は、置換ピリミジニルであり、その際、該ピラジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル及びピリミジニル部分は、場合により、メチレン結合又はエチレン結合により式(Id)の化合物の残部に結合することができ；及び、

R<sup>2d</sup>は、置換フェニルである]

50

で表される化合物である。

【0079】

ピラゾリルについての適切な置換基は、C<sub>1-6</sub>アルキルである。

【0080】

適切には、R<sup>1d</sup>は、ピラジン-2-イルメチレン、1-メチルピラゾール-4-イルメチレン、1-メチルピラゾール-3-イルメチレン、ピラゾール-3-イルメチレン、3-メチルピラゾール-5-イルメチレン、イミダゾール-2-イルメチレン、1-メチルイミダゾール-5-イルメチレン、イミダゾール-4-エチレン、1-メチルカルボニルピラゾール-3-イルメチレン、ピリジン-4-エチレン、ピリジン-2-エチレン、ピリジン-3-エチレン、3-アミノカルボニルピリジン-5-イルメチレン、4-アミノピリミジン-5-イルメチレン、2-メチル-4-ヒドロキシピリミジン-5-イルメチレン、ピリジン-4-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イルメチレン、又は、ピリジン-3-イルメチレンである。 10

【0081】

フェニルについての適切な置換基は、ハロ、適切には、クロロである。

【0082】

適切には、R<sup>2d</sup>は、3,4-ジクロロフェニルである。

【0083】

適切には、「\*」が付いている位置の立体化学は、(S)又は(RS)である。

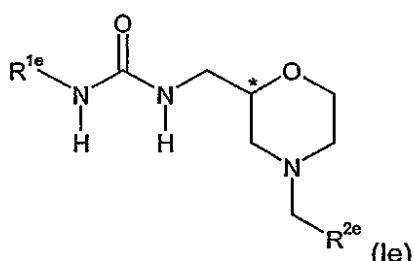
【0084】

従って、式(Id)で表される化合物又はその塩若しくは溶媒和物が提供される。 20

【0085】

式(I)で表される化合物の好ましい亜群が存在し、それらは、式(Ie)：

【化7】



【0086】

[式中、

R<sup>1e</sup>は、置換イソオキサゾリル、置換チアゾリル、又は、置換オキサゾリルであり、その際、該イソオキサゾリル、チアゾリル及びオキサゾリル基は、場合により、メチレン結合により式(Ie)の化合物の残部に結合することができ；  
及び、

R<sup>2e</sup>は、置換フェニル、又は、置換チオフェニルである]  
で表される化合物である。 40

【0087】

イソオキサゾリルについての適切な置換基は、ヘテロシクリルカルボニル、フェニル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、並びに、(モノ-及びジ-C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノカルボニルである。

【0088】

チアゾリルについての適切な置換基は、カルボキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、並びに、(モノ-及びジ-C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノカルボニルである。

【0089】

オキサゾリルについての適切な置換基は、ヘテロシクリルカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(モノ-及びジ-C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノカルボニル、並びに、C<sub>3-8</sub>シクロアルキ 50

ルC<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニルである。

【0090】

適切には、R<sup>1e</sup>は、3-メチルイソオキサゾール-5-イルメチレン、5-メチルイソオキサゾール-3-イルメチレン、3-エトキシカルボニルイソオキサゾール-5-イルメチレン、3-メチルアミノカルボニルイソオキサゾール-5-イルメチレン、3-エチルアミノカルボニルイソオキサゾール-5-イルメチレン、3-(N,N-ジメチルアミノ)カルボニルイソオキサゾール-5-イルメチレン、3-イソ-プロピルアミノカルボニルイソオキサゾール-5-イルメチレン、4-メチルアミノカルボニルチアゾール-2-イルメチレン、4-エチルアミノカルボニルチアゾール-2-イルメチレン、4-イソ-プロピルアミノカルボニルチアゾール-2-イルメチレン、4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イルメチレン、4-カルボキシチアゾール-2-イルメチレン、3-シクロプロピルメチルアミノカルボニルイソオキサゾール-5-イルメチレン、3-(N-ピロリジニルカルボニル)イソオキサゾール-5-イルメチレン、4-メトキシカルボニルオキサゾール-2-イルメチレン、4-エチルアミノカルボニルオキサゾール-2-イルメチレン、4-シクロプロピルメチルアミノカルボニルオキサゾール-2-イルメチレン、4-メチルアミノカルボニルオキサゾール-2-イルメチレン、4-イソ-プロピルアミノカルボニルオキサゾール-2-イルメチレン、3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル、又は、5-メチル-3-フェニルオキサゾール-4-イルメチレンである。  
10

【0091】

フェニルについての適切な置換基は、クロロ及びフルオロである。  
20

【0092】

チオフェニルについての適切な置換基は、クロロである。

【0093】

適切には、R<sup>2e</sup>は、3,4-ジクロロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、又は、2-クロロチオフェン-5-イルである。

【0094】

適切には、「\*」が付いている位置の立体化学は、(RS)又は(S)である。

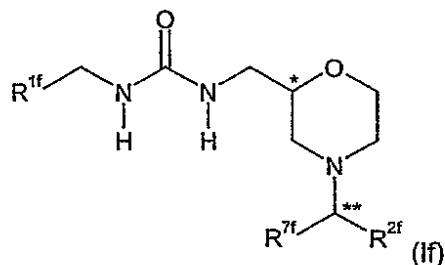
【0095】

従って、式(Ie)で表される化合物又はその塩若しくは溶媒和物が提供される。  
30

【0096】

式(I)で表される化合物の好ましい亜群が存在し、それらは、式(If)：

【化8】



【0097】

[式中、

R<sup>1f</sup>は、非置換若しくは置換フラニル、又は、置換チオフェニルであり；

R<sup>2f</sup>は、置換フェニルであり；

及び、

R<sup>7f</sup>は、水素又はC<sub>1-6</sub>アルキルである]

で表される化合物である。

【0098】

フラニルについての適切な置換基は、非置換ヘテロアリール、適切には、オキサジアゾリル、C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されているヘテロアリール、適切には、メチルで置換されてい  
50

るオキサジアゾリル又はトリアゾリル；カルボキシ；C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル；並びに、(モノ-及びジ-C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノカルボニルである。

【0099】

チオフェニルについての適切な置換基は、(モノ-及びジ-C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル並びにカルボキシである。

【0100】

適切には、R<sup>1f</sup>は、3-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フラン-5-イル、フラン-2-イルメチレン、4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フラン-2-イル、4-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-5-イル)フラン-2-イル、4-(2-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル)フラン-2-イル、2-カルボキシフラン-5-イル、2-エトキシカルボニルフラン-5-イル、2-メチルアミノカルボニルフラン-5-イル、2-エチルアミノカルボニルフラン-5-イル、2-イソ-プロピルアミノカルボニルフラン-5-イル、3-メチルアミノカルボニルフラン-5-イル、3-エチルアミノカルボニルフラン-5-イル、3-イソ-プロピルアミノカルボニルフラン-5-イル、2-メチルアミノカルボニルチオフェン-5-イル、2-エチルアミノカルボニルチオフェン-5-イル、2-イソ-プロピルアミノカルボニルチオフェン-5-イル、2-メトキシカルボニルチオフェン-4-イル、2-カルボキシチオフェン-4-イル、2-メトキシカルボニルチオフェン-5-イル、2-カルボキシチオフェン-5-イル、3-エトキシカルボニルフラン-5-イル、3-カルボキシフラン-5-イル、3-イソ-プロピルアミノカルボニルチオフェン-5-イル、3-エチルアミノカルボニルチオフェン-5-イル、又は、3-メチルアミノカルボニルチオフェン-5-イルである。

【0101】

フェニルについての適切な置換基は、クロロ及びフルオロである。

【0102】

適切には、R<sup>2f</sup>は、3,4-ジクロロフェニル、又は、3,4-ジフルオロフェニルである。

【0103】

適切には、R<sup>7f</sup>は、水素又はメチルである。

【0104】

適切には、「\*」が付いている位置の立体化学は、(RS)又は(S)である。

【0105】

適切には、「\*\*」が付いている位置の立体化学は、(RS)、(R)又は(S)である。

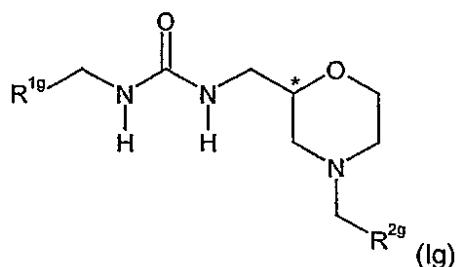
【0106】

従って、式(I<sup>f</sup>)で表される化合物又はその塩若しくは溶媒和物が提供される。

【0107】

式(I)で表される化合物の好ましい亜群が存在し、それらは、式(Ig)：

【化9】



【0108】

[式中、

R<sup>19</sup>は、Nで結合している非置換若しくは置換テトラゾリル、又は、Nで結合している非置換若しくは置換イミダゾリルであり；

及び、

10

20

30

40

50

$R^{2g}$ は、置換フェニルである]  
で表される化合物である。

## 【0109】

Nで結合しているテトラゾリルについての適切な置換基は、ペルハロC<sub>1-6</sub>アルキルである。

## 【0110】

Nで結合しているイミダゾリルについての適切な置換基は、フェニルである。

## 【0111】

適切には、 $R^{1g}$ は、5-トリフルオロメチルテトラゾール-2-イル、2-フェニルイミダゾール-1-イルメチレン、又は、イミダゾール-1-イルメチレンである。 10

## 【0112】

フェニルについての適切な置換基は、ハロ、適切には、フルオロ及びクロロである。

## 【0113】

適切には、 $R^{2g}$ は、3,4-ジフルオロフェニル、又は、3,4-ジクロロフェニルである。

## 【0114】

適切には、「\*」が付いている位置の立体化学は、(S)又は(RS)である。

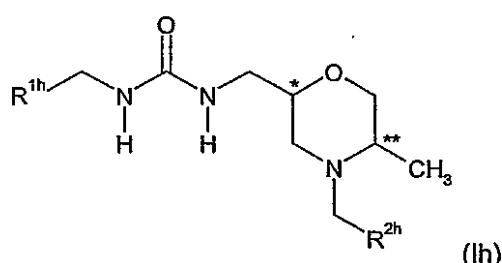
## 【0115】

従って、式(Ig)で表される化合物又はその塩若しくは溶媒和物が提供される。

## 【0116】

式(I)で表される化合物の好ましい亜群が存在し、それらは、式(Ih)： 20

## 【化10】



## 【0117】

[式中、  
 $R^{1h}$ は、置換フラニルであり；  
及び、

$R^{2h}$ は、置換フェニルである]  
で表される化合物である。

## 【0118】

フラニルについての適切な置換基は、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニルである。

## 【0119】

適切には、 $R^{1h}$ は、4-メチルアミノカルボニルフラン-2-イルである。 40

## 【0120】

フェニルについての適切な置換基は、クロロである。

## 【0121】

適切には、 $R^{2h}$ は、3,4-ジクロロフェニルである。

## 【0122】

適切には、「\*」が付いている位置の立体化学は、(S)又は(R)である。

## 【0123】

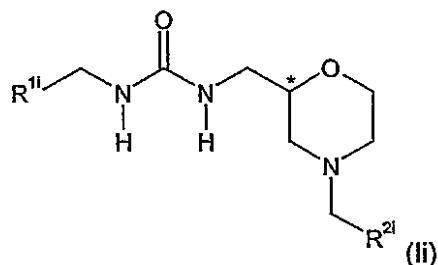
適切には、「\*\*」が付いている位置の立体化学は、(R)である。

## 【0124】

従って、式(Ih)で表される化合物又はその塩若しくは溶媒和物が提供される。

## 【0125】

式(I)で表される化合物の好ましい亜群が存在し、それらは、式(Ii)：  
【化11】



10

## 【0126】

[式中、

$R^{1i}$ は、非置換ベンゾフラニル又は非置換ベンゾイミダゾリルであり；  
及び、

$R^{2i}$ は、置換フェニルである]  
で表される化合物である。

## 【0127】

適切には、 $R^{1i}$ は、非置換ベンゾフラニル又は非置換ベンゾイミダゾリルである。

## 【0128】

20

フェニルについての適切な置換基は、クロロである。

## 【0129】

適切には、 $R^{2i}$ は、3,4-ジクロロフェニルである。

## 【0130】

適切には、「\*」が付いている位置の立体化学は、(RS)である。

## 【0131】

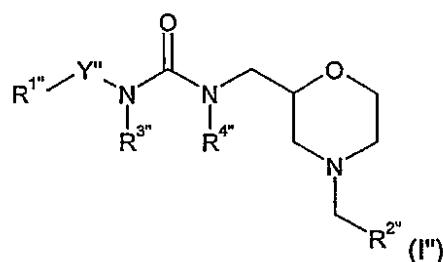
従って、式(Ii)で表される化合物又はその塩若しくは溶媒和物が提供される。

## 【0132】

言及し得る式(I)の化合物の群は、式(I'')：

## 【化12】

30



## 【0133】

[式中、

40

$R^{1''}$ は、置換又は非置換ヘテロアリールを表し；

$Y''$ は、 $-(CR_{na}...R_{nb}...)_n-$ を表し；

$R_{na}...$ 及び $R_{nb}...$ は、各々独立して、水素又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり；

$n''$ は、1~5の整数であり；

$R^{2''}$ は、非置換若しくは置換アリール、又は、非置換若しくは置換ヘテロアリールを表し；

$R^{3''}$ 及び $R^{4''}$ は、各々独立して、水素又はC<sub>1-6</sub>アルキルを表す]

で表される化合物並びにその塩及び溶媒和物からなるが、但し、下記化合物は除外する：

N-{[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-(ピリジン-3-イルメチル)尿素；

50

N-{{[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]尿素；

5-({{[{{[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}アミノ)カルボニル]-アミノ}メチル}ニコチンアミド；

N-{{[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-[(1H-インドール-5-イルメチル)尿素；

N-{{[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-[(1H-インドール-4-イルメチル)尿素；

N-{{[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メチル]尿素；

N-{{[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-[(チエン-2-イルメチル)尿素；

N-{{[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-[(2-チエン-2-イルエチル)尿素；

N-{{[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-({{5-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-フリル}メチル}尿素；

N-{{[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-[(3-メトキシイソチアゾール-5-イル)メチル]尿素；

N-{{[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-[(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル]尿素；

N-{{[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-[(1,3-チアゾール-2-イルメチル)尿素；

N-{{[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-[(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]尿素；

2-({{[{{[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}アミノ)カルボニル]-アミノ}-メチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸メチル；

N-[(5-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-N'-{{[4-(3,4-ジクロロベンジル)-モルホリン-2-イル]メチル}尿素；

N-{{[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-[(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)尿素；

N-{{[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-({{5-[(ジメチルアミノ)メチル]チエン-2-イル}メチル}尿素；

N-{{[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-[(2-フリルメチル)尿素；

N-{{[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-[(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)メチル]尿素；

N-{{[3-(4-クロロフェニル)イソオキサゾール-5-イル]メチル}-N'-{{[(2S)-4-(3,4-ジクロロベンジル)-モルホリン-2-イル]メチル}尿素；

N-{{[(2S)-4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-[(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)メチル]尿素；

N-{{[(2S)-4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-[(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル]尿素；

N-{{[(2S)-4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-[(1,3-チアゾール-2-イルメチル)-尿素；

及び、

N-{{[(2S)-4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-N'-{{[3-(4-メトキシフェニル)-イソオキサゾール-5-イル]メチル}尿素。

【0 1 3 4】

本発明の適切な化合物は、実施例(1)、(2)、(3)、(4)、(6)、(7)、(8)、(9)、(10)、(11)、(12)、(13)、(14)、(15)、(16)、(17)、(18)、(19)、(20)、(21)、(23)、(24)、(25)

10

20

30

40

50

、(26)、(27)、(28)、(29)、(32)、(33)、(34)、(35)、(36)、(38)、(40)、(42)、(43)、(44)、(45)、(46)、(47)、(48)、(49)、(50)、(51)、(52)、(53)、(54)、(55)、(56)、(57)、(58)、(59)、(60)、(61)、(62)、(63)、(64)、(65)、(66)、(67)、(68)、(69)、(70)、(71)、(74)、(75)、(76)、(77)、(78)、(79)、(93)、(95)、(97)、(98)、(99)、(101)、(104)、(106)、(108)、(109)、(110)、(111)、(112)、(113)、(114)、(115)、(116)、(117)、(118)、(120)、(139)、(141)、(142)、(146)、(150)、(153)、(154)、(155)、(156)、(157)、(158)、(159)、(160)、(161)、(162)、(163)、(164)、(169)、(170)、(171)、(181)及び(182)である。

### 【 0 1 3 5 】

本発明の好ましい化合物は、実施例(1)、(2)、(7)、(8)、(9)、(10)、(11)、(12)、(16)、(18)、(19)、(21)、(24)、(36)、(38)、(43)、(44)、(45)、(49)、(50)、(55)、(56)、(57)、(58)、(59)、(60)、(61)、(62)、(63)、(66)、(67)、(74)、(75)、(76)、(77)、(78)、(79)、(97)、(99)、(101)、(108)、(109)、(110)、(111)、(112)、(113)、(114)、(115)、(116)、(117)、(118)、(153)、(154)、(155)、(156)、(157)、(158)、(159)、(160)、(161)、(162)、(163)、(164)、(169)、(170)、(171)及び(182)である。

### 【 0 1 3 6 】

本発明のさらに好ましい化合物は、実施例(2)、(10)、(12)、(16)、(19)、(21)、(24)、(38)、(50)、(55)、(56)、(57)、(60)、(61)、(62)、(63)、(74)、(75)、(97)、(108)、(110)、(111)、(112)、(113)、(114)、(115)、(116)、(117)、(118)、(153)、(154)、(155)、(156)、(157)、(158)、(159)、(160)、(161)、(162)、(163)、(164)、(169)、(170)、(171)及び(182)である。

### 【 0 1 3 7 】

本発明の特に好ましい化合物は、実施例(2)、(12)、(16)、(19)、(38)、(50)、(55)、(56)、(57)、(60)、(61)、(74)、(75)、(97)、(111)、(113)、(114)、(115)、(116)、(159)、(170)及び(182)である。

### 【 0 1 3 8 】

式(I)で表される化合物の適切な塩には、生理学的に許容される塩、及び、生理学的には許容されないが式(I)の化合物及びその生理学的に許容される塩の調製において有用であり得る塩が含まれる。適切な場合には、無機酸又は有機酸から、酸付加塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、1-ヒドロキシ-2-ナフト工酸塩、パモ酸塩、メタンスルホン酸塩、ギ酸塩又はトリフルオロ酢酸塩などを誘導することができる。

### 【 0 1 3 9 】

適切な塩の例は、生理学的に許容される塩である。

### 【 0 1 4 0 】

溶媒和物の例には、水和物が含まれる。

### 【 0 1 4 1 】

式(I)で表される化合物の中には、キラル原子及び/又は多重結合を含み得るものがあり、それらは、1種以上の立体異性体の形態で存在し得る。本発明は、式(I)の化合物の全ての立体異性体、例えば、幾何異性体及び光学異性体などを、個々の立体異性体としても、又は、それらの混合物(ラセミ体を含む)としても包含する。

### 【 0 1 4 2 】

一般に、式(I)の化合物が単一のエナンチオマー又はジアステレオマーであることが好ましい。

### 【 0 1 4 3 】

式(I)で表される化合物の中には、数種類の互変異性体の内の1つとして存在し得るものがある。本発明が、式(I)の化合物の全ての互変異性体を、個々の互変異性体としても、又は、それらの混合物としても包含することは理解される。

### 【 0 1 4 4 】

「アリール」について言及されている場合、それは、単環式及び二環式の炭素環式芳香

10

20

30

40

50

環、例えば、ナフチル及びフェニル、特に、フェニルを意味する。

**【0145】**

任意のアリール基についての適切な置換基には、シアノ、ペルハロアルキル、アミド、ハロ、アルキル、アルコキシカルボニル、モノ-及びジ-(アルキル)アミノカルボニル、アルコキシ、ニトロ、アルキルスルホニル、ヒドロキシ、アルコキシアルキル、アルキルチオ、モノ-及び-ジ-(アルキル)アミノ並びにアルキルカルボニルアミノからなるリストから選択される1~5の置換基、適切には、1~3の置換基がある。

**【0146】**

「ヘテロアリール」について言及されている場合、それは、窒素、酸素及び硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいる単環式及び二環式のヘテロ環式芳香環を意味する。ヘテロ環式芳香環の例としては、オキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、チオフェニル、フラニル、ピラジニル、テトラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル及びピラゾリルなどを挙げることができる。

**【0147】**

任意のヘテロアリール基についての適切な置換基には、アミノカルボニル；ホルムアミド；モルホリノアルキル；シクロアルキルアルキル；シクロアルキルアルキルアミノカルボニル；アリール；アルコキシカルボニルアルキル；ペルハロアルキル；シアノアルキル；カルボキシ； $R^5R^6NC(O)-$ [ここで、 $R^5$ 及び $R^6$ は各々独立して水素若しくはC<sub>1~6</sub>アルキルを表し得るか、又は、 $R^5$ 及び $R^6$ は-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-基[ここで、pは3~7の整数である]を表して、それらが結合している窒素原子と一緒に4員~8員のヘテロシクリル環を形成することができる、その際、該ヘテロシクリル環は、N及びOから選択されるさらなるヘテロ原子を含むことができる]；シクロアルキルアミノカルボニル；アミノ；アルキルスルホニルアミノ；アルキルカルボニル；アルキル；アルコキシカルボニル；非置換ヘテロアリール；アルキル、ハロ、アルコキシ又はヒドロキシで置換されているヘテロアリール；ハロ；アルコキシ；ニトロ；アルキルスルホニル；ヒドロキシ；アルコキシアルキル；アルキルチオ；(モノ-及び-ジ-アルキル)アミノC<sub>0~6</sub>アルキル；及び、アルキルカルボニルアミノからなるリストから選択される1~5の置換基、適切には、1~3の置換基がある。

**【0148】**

「アルキル」について言及されている場合、それは、適切には6個以下の炭素原子を含んでいる対応するアルキルの直鎖脂肪族異性体及び分枝鎖脂肪族異性体の両方への言及を包含する。

**【0149】**

「シクロアルキル」について言及されている場合、それは、適切には3~8個の炭素原子を含んでいる飽和脂環式環を包含する。任意のシクロアルキル基についての適切な置換基としては、アルキル、ハロ及びヒドロキシなどを挙げることができる。

**【0150】**

「ヘテロシクリル」について言及されている場合、それは、窒素、酸素及び硫黄から選択される1~3個のヘテロ原子、並びに、2~6個、適切には、3~5個の炭素原子を含んでいる単環式のヘテロ環式脂肪族環を意味する。ヘテロ環式環の例としては、ピベリジニル、モルホリニル及びピロリジニルなどを挙げることができる。任意のヘテロシクリル基についての適切な置換基には、シクロアルキルカルボニル、アミノカルボニル、アルキルスルホニルアミノ、アルキルカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ハロ、アルコキシ、ニトロ、アルキルスルホニル、ヒドロキシ、アルコキシアルキル、アルキルチオ、モノ-及びジ-(アルキル)アミノ及びアルキルカルボニルアミノなどがある。

**【0151】**

「ハロゲン」又は「ハロ」について言及されている場合、それは、ヨード、ブロモ、クロロ又はフルオロ、特に、フルオロ又はクロロを意味する。

**【0152】**

10

20

30

40

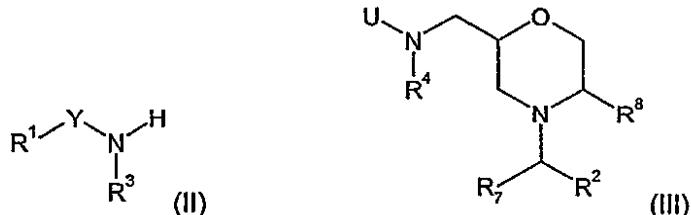
50

式(I)の化合物並びにその塩及び溶媒和物は、以下に記載されている方法により調製することができる。ここで、該方法は、本発明のさらに別の態様を構成している。

【0153】

従って、式(I)で表される化合物を調製する方法が提供され、該方法は、式(II)で表される化合物と式(III)で表される化合物：

【化13】



10

【0154】

[式中、R<sup>1</sup>、Y、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>及びR<sup>2</sup>は上記で式(I)に関して定義されている通りであり、Uは、尿素形成基である]

を反応させることを含み、その後、必要に応じて、下記任意選択的ステップ：

- (i) 式(I)で表される化合物を式(I)で表される別の化合物に変換するステップ；
- (ii) 必要とされた任意の保護基を除去するステップ；
- (iii) 形成された化合物の塩又は溶媒和物を調製するステップ；

の1つ以上を実施することを含む。

【0155】

尿素形成基は、アミノ化合物にカルボニル基及び脱離基を導入する試薬から誘導される基である。尿素形成基の例は、イミダゾリルカルボニル及びクロロカルボニルであり、さらに、R<sup>4</sup>が水素である場合は、4-ニトロフェノキシカルボニルを使用することができる。それらが誘導される試薬は、それぞれ、1,1'-カルボニルジイミダゾール、ホスゲン、及び、4-ニトロフェニルクロロホルムートである。適切な尿素形成基は、4-ニトロフェノキシカルボニルである。

【0156】

典型的には、適切な溶媒、例えば、有機溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド)中の式(II)の化合物と式(III)の化合物を、周囲温度(例えば、18~25℃)で、第三級アミン(例えば、N,N-ジイソプロピルエチルアミン)などの適切な塩基で処理する。

【0157】

さらに、式中のR<sup>7</sup>が水素を表す式(I)の化合物を調製する方法が提供され、該方法は、式中のR<sup>7</sup>が水素である式(IV)の化合物を式：R<sup>1</sup>-Y-NCO[式中、R<sup>1</sup>及びYは上記で定義されている通りである]で表される化合物と反応させることを含み、その後、必要に応じて、下記任意選択的ステップ：

- (i) 式(I)で表される化合物を式(I)で表される別の化合物に変換するステップ；
- (ii) 必要とされた任意の保護基を除去するステップ；
- (iii) 形成された化合物の塩又は溶媒和物を調製するステップ；

の1つ以上を実施することを含む。

【0158】

典型的には、適切な不活性溶媒(例えば、ジクロロメタン)の存在下、適切な温度(例えば、周囲温度)で、式中のR<sup>7</sup>が水素である式(IV)の化合物を式：R<sup>1</sup>-Y-NCOの化合物と反応させる。

【0159】

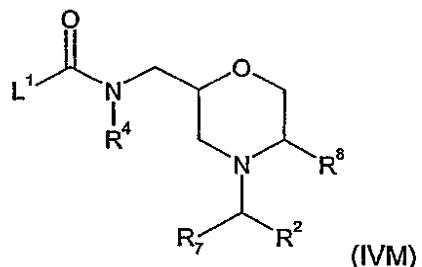
さらにまた、式(I)で表される化合物を調製する方法が提供され、該方法は、式(IVM)：

20

30

40

## 【化14】



10

## 【0160】

[式中、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は上記で定義されている通りであり、L<sup>1</sup>は、樹脂が結合している脱離基、例えば、ポリスチレン樹脂が結合している(典型的には、メリフィールド樹脂が結合している)4-チオフェノキシ基などである]で表される化合物を式(II)で表される化合物と反応させることを含み、その後、必要に応じて、下記任意選択的ステップ:

- (i) 式(I)で表される化合物を式(I)で表される別の化合物に変換するステップ;
- (ii) 必要とされた任意の保護基を除去するステップ;
- (iii) 形成された化合物の塩又は溶媒和物を調製するステップ;

の1つ以上を実施することを含む。

## 【0161】

20

典型的には、適切な溶媒(例えば、1-メチル-2-ピロリジノン)の存在下、式(IVM)の化合物を式(II)の化合物と反応させ、例えば600Wのマイクロ波オーブン中で、適切な時間(例えば、3~10分間)加熱する。次いで、適切な溶媒(例えば、ジクロロメタン)及びホルミルポリスチレン樹脂を添加し、得られた混合物を、周囲温度で12~18時間振盪する。その懸濁液を、次いで、酸性固相抽出カラム(例えば、Isolute SCXスルホン酸)に注ぎ入れ、メタノールで洗浄し、メタノール性アンモニア溶液で溶離させる。次いで、減圧下、塩基性のフラクションから溶媒を除去することにより、生成物が得られる。次いで、その生成物を、慣習的な方法(例えば、カラムクロマトグラフィー、適切には、シリカ固相抽出カートリッジ)により精製する。

## 【0162】

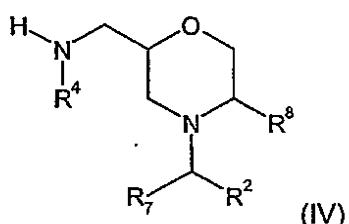
30

式(IVM)の化合物は、慣習的な方法、例えば、Tetrahedron Lett. (1998), 39(22), 3631-3634に開示されている方法により、適切なポリスチレン樹脂から調製することができる。

## 【0163】

式(III)で表される化合物は、式(IV):

## 【化15】



40

## 【0164】

[式中、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>及びR<sup>2</sup>は式(I)に関して上記で定義されている通りである]で表される化合物を式: U-L[式中、Uは上記で定義されている尿素形成基であり、Lは脱離基である]で表される化合物と反応させることにより調製することができる。適切な脱離基は、クロロなどのハロ基である。

50

## 【0165】

式(IV)の化合物と式:U-Lの化合物の間の反応は、適切な溶媒(例えば、ジクロロメタン)中、第三級アミン(例えば、トリエチルアミン)などの適切な塩基の存在下に、適切な温度(例えば、-5 ~ +5 の範囲の温度)で、適切な時間(例えば、3~5時間)行う。

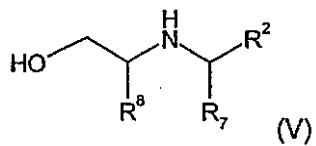
## 【0166】

式中のR<sup>4</sup>及びR<sup>7</sup>が何れも水素である式(IV)の化合物は、反応(a)により調製することができる。式中のR<sup>4</sup>及びR<sup>7</sup>が何れも水素である式(IV)の化合物は、さらにまた、反応(b)により調製することもできる。式中のR<sup>4</sup>が水素又はC<sub>1~6</sub>アルキルであり且つR<sup>7</sup>は水素又はC<sub>1~6</sub>アルキルである式(IV)の化合物は、反応(c)により調製することができる。式(IV)で表される化合物のS-エナンチオマーは、反応(b)により調製することができる。 10

## 【0167】

反応(a)。式(V)で表される化合物と式(VI)で表される化合物：

## 【化16】

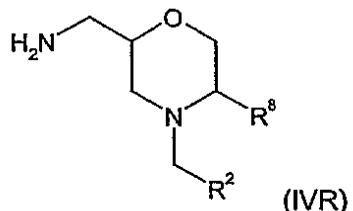


## 【0168】

20

[式中、R<sup>2</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は式(I)に関して上記で定義されている通りであり、Aは保護されているアミノ基、適切には、フタルイミドである]を反応させた後、アミノ基を脱保護して、式中のR<sup>4</sup>及びR<sup>7</sup>がいずれも水素である式(IV)の化合物、即ち、式(IVR)：

## 【化17】



30

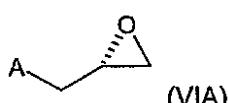
## 【0169】

[式中、R<sup>2</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は上記で定義されている通りである]で表される化合物を得る。得られた式(IVR)の化合物のエナンチオマーを場合により分割する。

## 【0170】

反応(b)。上記で定義した式(V)の化合物を式(VIA)：

## 【化18】

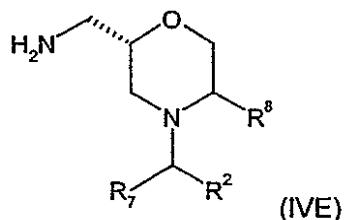


40

## 【0171】

[式中、Aは式(VI)に関して上記で定義されている通りである]で表される化合物と反応させた後、アミノ基を脱保護して、式中のR<sup>4</sup>が水素である式(IV)の化合物の対応するエナンチオマー、即ち、式(IVE)：

## 【化19】



## 【0172】

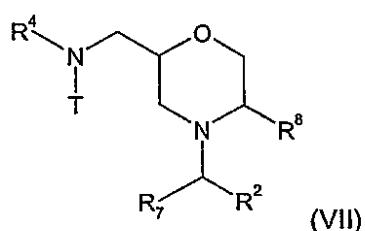
10

[式中、R<sup>2</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は上記で定義されている通りである]で表される化合物を得る。

## 【0173】

反応(c)。式(VII)：

## 【化20】



20

## 【0174】

[式中、Tはトリフルオロアセチルであり、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>及びR<sup>2</sup>は式(I)に関して上記で定義されている通りである]で表される化合物を加水分解し、次いで、得られた式(IV)の化合物のエナンチオマーを場合により分割する。

## 【0175】

反応(a)及び反応(b)の両方に関して、式(V)の化合物と式(VI)の化合物又は式(VIA)の化合物の間の反応における中間体ジオール(IVBR)及び(IVBE)の環化は、典型的には、以下に示すような光延条件下で実施する。

30

## 【0176】

典型的には、テトラヒドロフランのような適切な溶媒中の式(V)の化合物と式(VI)又は式(VIA)の化合物の混合物を、不活性雰囲気下、適切には窒素雰囲気下、好適な温度、適切には該溶媒の還流温度で、適切には20~24時間、攪拌する。次いで、溶媒をさらに添加し、得られた混合物を、適切には0~5℃に、冷却する。適切なホスフィン、例えば、トリフェニルホスフィンを添加し、得られた混合物を全ての固体が溶解するまで攪拌する。次いで、適切なアゾ化合物、例えばジイソプロピルアゾジカルボキシレートを、ある時間、適切には10~15分間かけて添加するが、その際、温度は7℃未満に維持する。その混合物をある時間、適切には2~3時間放置した後、昇温させて、適切には20~25℃とする。さらにある時間、適切には4~6時間放置した後、さらにホスフィン及びアゾ化合物を添加する。さらにある時間、適切には20~24時間放置した後、反応混合物を殆ど乾固するまで濃縮する。好適なアルコール、適切にはプロパン-2-オールを添加し、濃縮ステップを繰り返す。アルコールの添加及び濃縮ステップを繰り返す。次いで、アルコールをさらに添加し、混合物を、適切には65~75℃の温度に、加熱する。好適な時間、適切には20~45分間経過した後、得られたスラリーを冷却して、適切には20~25℃とし、次いで、適切には1.5~3時間、放置した後、生成物を濾過により単離する。濾床を多量のアルコールで洗浄し、次いで、減圧下、35~45℃で乾燥させて、それぞれ、式(IVR)の化合物又は式(IV-E)の化合物の保護されている形態のものを得る。

40

## 【0177】

上記生成物からの保護基の除去は、典型的には、以下のように行う。好適な極性溶媒、

50

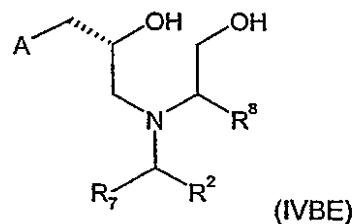
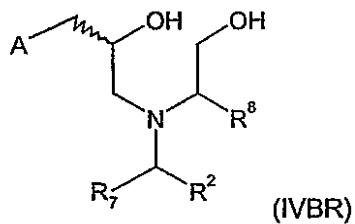
適切には水の中の、式(IVR)の化合物又は式(IVE)の化合物の保護されている形態のスラリーを加熱して、高温、適切には70~75 とし、次いで、濃鉱酸、適切には濃硫酸で滴下処理する。得られた混合物を、次いで、高温で、適切には該溶媒の還流温度で、好適な時間、適切には20~24時間加熱する。その後、反応混合物を20~25 に冷却し、次いで、好適な非極性溶媒、適切にはジクロロメタンで処理する。次いで、20~25 の温度を維持しながら、塩基、適切には0.880アンモニア溶液を滴下して加える。次いで、非極性溶媒をさらに添加し、水相を分離し、さらなる非極性溶媒で抽出する。有機相を一緒にして水で洗浄し、次いで、蒸発乾固させる。非極性溶媒をさらに添加し、再度蒸発させて、式(IVR)の化合物又は式(IVE)の化合物を得る。

## 【0178】

10

上記で記載した式(IVR)の化合物又は式(IVE)の化合物の保護されている形態の調製方法は、2つの段階で実施することができ、その際、それぞれ、式(IVBR)又は式(IVBE)：

## 【化21】



20

## 【0179】

[式中、Aは上記で式(VI)及び式(VIA)に関して定義されているとおりであり、R<sup>2</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は式(I)に関して上記で定義されているとおりである]

で表される中間体化合物を単離する。

## 【0180】

30

典型的には、テトラヒドロフランのような適切な溶媒中の式(V)の化合物と式(VI)又は式(VIA)の化合物の混合物を、不活性雰囲気下、適切には窒素雰囲気下、好適な温度、適切には該溶媒の還流温度で、適切には20~24時間、攪拌する。式(V)の化合物をさらに添加し、その混合物を、不活性雰囲気下、適切には窒素雰囲気下、好適な温度、適切には該溶媒の還流温度で、好適な時間、適切には3~6時間加熱する。次いで、反応混合物を冷却して、適切には20~25 とし、好適な共溶媒、適切にはジイソプロピルエーテルを添加することにより、該化合物を沈澱させる。式(IVBR)又は式(IVBE)の化合物を、それぞれ、濾過により単離し、さらなる共溶媒で洗浄し、減圧下に乾燥させる。

## 【0181】

式(IVR)又は式(IVE)の化合物の保護されている形態は、ホスフィン及びアゾ化合物を添加する前の還流の時間を省く以外は、上記で記載した式(V)の化合物と式(VI)又は式(VIA)の化合物の間の反応条件と同様の条件下で、式(IVBR)又は式(IVBE)の化合物から調製することができる。

## 【0182】

40

反応(c)は、典型的には、式(VII)の化合物をメタノールと水の混合物のような適切な溶媒に溶解させた溶液を攪拌し、炭酸カリウムのような適切な塩基を添加することにより実施する。この混合物を、適切な温度、例えば20~25 の範囲の温度で、適切な時間、例えば16~20時間攪拌した後、減圧下に有機溶媒を除去する。次いで、水を添加し、混合物を、適切な有機溶媒、例えば酢酸エチルで抽出する。有機相と一緒にして水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、適切な脱水剤、例えば硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に溶媒を蒸発させる。粗生成物を、次いで、フラッシュクロマトグラフィーにより精製する。

## 【0183】

式(IVE)で表される化合物の立体異性体は、当業者に周知の技術を用いて分離すること

50

ができる。例えば、ジアステレオ異性体は、カラムクロマトグラフィー、分取高性能液体クロマトグラフィー(HPLC)又は分別結晶のような慣用の技術を用いて分離することができる。エナンチオマーは、キラルカラムクロマトグラフィー若しくはキラルHPLCのような慣用の技術を用いて分割することができるか、又は、ジアステレオマー塩の分別結晶により分割することができる。

## 【0184】

式(VII)の化合物は、式(VIII)の化合物と式(IX)の化合物：

## 【化22】



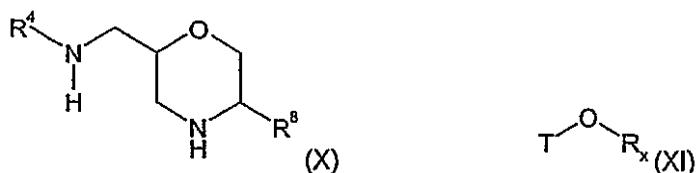
## 【0185】

[式中、T、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>及びR<sup>2</sup>は、式(VII)に関して上記で定義されているとおりであり、L<sup>2</sup>は脱離基である]を反応させることにより調製することができる。適切な脱離基L<sup>2</sup>は、ハロ基、例えば、クロロである。式(VIII)の化合物と式(IX)の化合物の間の反応は、典型的には、式(VIII)の化合物をN,N-ジメチルホルムアミドのような適切な溶媒に溶解させた溶液を、不活性雰囲気下、例えば窒素雰囲気下、炭酸カリウムのような適切な塩基及びヨウ化ナトリウムのような適切な活性化剤を添加して攪拌することにより実施する。得られた混合物に、式(IX)の化合物をN,N-ジメチルホルムアミドのような適切な溶媒に溶解させた溶液を滴下して加える。次いで、この混合物を、適切な温度、例えば20～25℃の範囲の温度で、適切な時間、例えば16～20時間攪拌した後、減圧下に揮発性成分を除去する。残渣を、ジクロロメタンのような適切な有機溶媒と飽和炭酸ナトリウム水溶液のような飽和水性塩基の間で分配させる。次いで、有機相をさらなる飽和水性塩基及び水で洗浄した後、適切な脱水剤、例えば硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に溶媒を蒸発させて粗生成物を得る。この粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製する。

## 【0186】

式(VIII)の化合物は、式(X)の化合物と式(XI)の化合物：

## 【化23】



## 【0187】

[式中、R<sup>4</sup>、R<sup>8</sup>及びTは、式(VII)に関して上記で定義されているとおりであり、R<sub>x</sub>は、アルキル基、適切にはエチルである]を反応させることにより調製することができる。

## 【0188】

式(X)の化合物と式(XI)の化合物の間の反応は、典型的には、式(X)の化合物をメタノールのような適切な有機溶媒に溶解させた溶液を、不活性雰囲気下、例えば窒素雰囲気下で攪拌し、次いで、式(XI)の化合物をエーテルのような適切な有機溶媒に溶解させた溶液を添加することにより実施する。得られた混合物を、次いで、適切な温度、例えば20～25℃の範囲の温度で、適切な時間、例えば20～40分間攪拌し、減圧下に揮発性成分を除去する。次いで、残渣を、メタノールのような適切な有機溶媒に溶解させ、減圧下に揮発性成分を除去する。

10

20

30

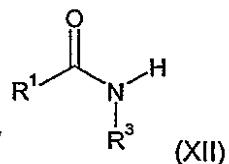
40

50

## 【0189】

式(II)[式中、Yは-CH<sub>2</sub>-である]の化合物は、市販されているか、又は、アルカリ金属ボロヒドリド若しくはジボラン-テトラヒドロフラン錯体のような適切な還元剤を用いて、式(XII)：

## 【化24】



10

## 【0190】

[式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>3</sup>は、式(I)に関して上記で定義されているとおりである]の化合物を還元することにより調製することができる。

## 【0191】

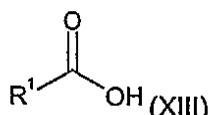
式(XII)の化合物の還元は、典型的には、メタノールとジグリムの混合物のような適切な有機溶媒中で水素化ホウ素リチウムを使用して、高温、好都合には、選択した溶媒の還流温度で、適切な時間、例えば1.5～3時間実施する。

## 【0192】

20

式(XII)の化合物は、市販されている公知化合物であるか、又は、式(XII)の化合物は、式(XIII)：

## 【化25】



## 【0193】

30

[式中、R<sup>1</sup>は、式(I)に関して上記で定義されているとおりである]の化合物を活性化した後、アミノ化することにより調製することができる。適切な活性化剤は、より不安定な脱離基をヒドロキシ基に置き換える作用物質である。適切な活性化剤は、塩化チオニルである。適切なアミノ化剤は、0.880アンモニアである。

## 【0194】

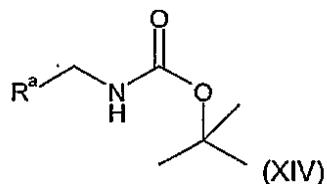
式(XIII)の化合物のアミノ化は、典型的には、式(XIII)の化合物を塩化チオニルと一緒に、不活性雰囲気下、例えば窒素雰囲気下、適切な時間、例えば1～2時間、還流温度で加熱することにより実施する。余分な塩化チオニルを蒸発させることにより除去した後、残渣を、適切な溶媒、例えば極性有機溶媒(例えば、テトラヒドロフラン)に溶解させ、周囲温度、例えば約18～25℃で、0.880アンモニアで処理する。

40

## 【0195】

式(II)[式中、R<sup>1</sup>は、5位が置換されている1,2,4-オキサジアゾール-3-イル基、3位が置換されている1,2,4-オキサジアゾール-5-イル基、又は、2位が置換されている1,3,4-オキサジアゾール-5-イル基であり、Yは-CH<sub>2</sub>-である]の化合物は、式(XIV)：

## 【化26】



## 【0196】

[式中、R<sup>a</sup>は、5位が置換されている1,2,4-オキサジアゾール-3-イル基、3位が置換されている1,2,4-オキサジアゾール-5-イル基、又は、2位が置換されている1,3,4-オキサジアゾール-5-イルである]で表される化合物を脱保護することにより調製することができる。 10

## 【0197】

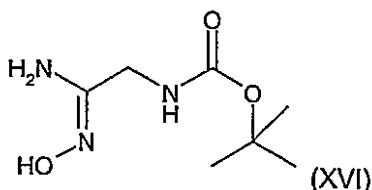
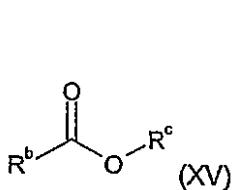
典型的には、式(XIV)の化合物の溶液を、1,4-ジオキサンのような適切な溶媒中の塩化水素の溶液に溶解させ、周囲温度、例えば約18~25℃で、適切な時間、例えば1~2時間攪拌する。

## 【0198】

式(XIV)[式中、R<sup>a</sup>は1,2,4-オキサジアゾール-3-イルである]の化合物は、式(XV)の化合物と式(XVI)の化合物：

## 【化27】

20



## 【0199】

[式中、R<sup>b</sup>は、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル部分の5位における望ましい置換基であり、R<sup>c</sup>はC<sub>1~6</sub>アルキルである]を反応させることにより調製することができる。 30

## 【0200】

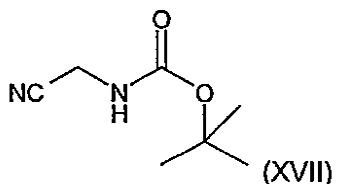
典型的には、式(XV)の化合物と式(XVI)の化合物を、適切な溶媒、例えばアルカノール(例えば、エタノール)に溶解させ、アルカリ金属アルコキシド、例えばナトリウムエトキシドを添加する。得られた反応混合物を、モレキュラーシーブ上で、好都合には選択した溶媒の還流温度で、適切な時間、例えば2~3時間加熱する。

## 【0201】

式(XVI)の化合物は、式(XVII)の化合物から、ヒドロキシリルアミンと反応させることにより調製することができる：

## 【化28】

40



## 【0202】

典型的には、式(XVII)の化合物とヒドロキシリルアミンの間の反応は、適切な極性溶媒、例えばアルカノール(例えば、エタノール)と水の混合物中で、適切な塩基、例えばアルカリ金属炭酸塩(例えば、炭酸カリウム)の存在下、高温、好都合には選択した溶媒の還流温度で、適切な時間、例えば約2日間実施する。 50

## 【0203】

式(V)で表される化合物、式(VI)で表される化合物、式(VIII)で表される化合物、式(IX)で表される化合物、式(X)[式中、R<sup>8</sup>は水素である]で表される化合物、式(XI)で表される化合物、式(XII)で表される化合物、式(XIII)で表される化合物、式(XV)で表される化合物及び式(XVI)で表される化合物、並びに、式(II)及び式(VII)で表される特定の化合物は、市販されている公知化合物であるか、及び/又は、公知手順から類推して、例えば、J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd Edition(1985), Wiley Interscience のような合成方法の標準的な参考書に開示されている方法から類推して、調製することができる。式中のR<sup>8</sup>が水素以外である式(X)の化合物は、W002/26722号及びW002/26723号に開示されている方法を用いて調製することができる。

10

## 【0204】

式(III)、式(IVBR)及び式(IVBE)で表される特定の化合物は新規であると考えられる。

## 【0205】

従って、下記：

[(2S)-4-(3-クロロ-4-フルオロ-ベンジル)モルホリン-2-イルメチル]カルバミン酸t-ブチルエステル；

C-[(2S)-4-(3-クロロ-4-フルオロ-ベンジル)-モルホリン-2-イル]-メチルアミン；

[(2S)-4-(3-クロロ-4-フルオロ-ベンジル)モルホリン-2-イルメチル]カルバミン酸4-ニトロ-フェニルエステル；

1-(5-クロロメチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルメチル)-3-[(2S)-4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イルメチル]尿素；

{(2S)-4-[1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル]モルホリン-2-イルメチル}カルバミン酸4-ニトロ-フェニルエステル；

{(2S)-4-[1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル]モルホリン-2-イルメチル}カルバミン酸4-ニトロ-フェニルエステル異性体(I)；

{(2S)-4-[1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル]モルホリン-2-イルメチル}カルバミン酸4-ニトロ-フェニルエステル異性体(II)；

C-{(2S)-4-[1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル]モルホリン-2-イル}メチルアミン二塩酸塩；

{(2S)-4-[1-(3,4-ジフルオロフェニル)-エチル]-モルホリン-2-イルメチル}-カルバミン酸t-ブチルエステル；

N'-(5-{3-[(2S)-4-(3,4-ジクロロ-ベンジル)モルホリン-2-イルメチル]ウレイドメチル}フラン-3-カルボニル)ヒドラジンカルボン酸t-ブチルエステル；

1-[(2S)-4-(3,4-ジクロロ-ベンジル)モルホリン-2-イルメチル]-3-(4-ヒドラジノカルボニル-フラン-2-イルメチル)尿素塩酸塩；

及び

1-[4-(N'-ホルミル-ヒドラジノカルボニル)フラン-2-イルメチル]-3-[(2S)-4-(3,4-ジクロロ-ベンジル)モルホリン-2-イルメチル]尿素；

からなるリストから選択される化合物が提供される。

## 【0206】

以下の化合物も新規であると考えられ、従って、本発明のさらに別の態様を形成する：

2-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)エチルアミン塩酸塩；

5-アミノメチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-カルボン酸メチルアミド塩酸塩；

2-アミノメチルオキサゾール-4-カルボン酸メチルエステル；

5-[(2,2,2-トリフルオロ-アセチルアミノ)メチル]フラン-3-カルボン酸メチルアミド；

5-アミノメチル-フラン-3-カルボン酸メチルアミド；

[3-(N'-アセチル-ヒドラジノ)-3-オキソ-プロピル]カルバミン酸t-ブチルエステル；

[2-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)エチル]カルバミン酸t-ブチルエステル；

5-アミノメチルチオフェン-3-カルボン酸メチルアミド；

40

50

5-[(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)メチル]チオフェン-3-カルボン酸メチルアミド；  
及び

(5-メチルカルバモイル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルメチル)カルバミン酸t-ブチルエステル。

**【0207】**

上記で述べた式(I)で表される化合物の式(I)で表される別の化合物への変換には、慣習的な手順を用いて達成し得る任意の変換が含まれるが、当該変換には、特に、特定の基R<sup>1</sup>を別の基R<sup>1</sup>へ変換することが含まれる。上記変換は、選択した特定の基により決定される条件下において、適切な任意の方法を用いて行うことができる。従って、特定の基R<sup>1</sup>の別の基R<sup>1</sup>への適切な変換には、以下のものが含まれる。  
10

**【0208】**

(a) アルコキシカルボニル基で置換されているヘテロアリール基を表す基R<sup>1</sup>を、カルボキシ基で置換されているヘテロアリール基を表す基R<sup>1</sup>に変換すること：そのような変換は、適切な慣習的な加水分解手順を用いて、例えば、適切に保護されている式(I)の化合物を適切な水性塩基で処理することにより実施することができる。

**【0209】**

(b) カルボキシ基で置換されているヘテロアリール基を表す基R<sup>1</sup>を、アルキルアミノカルボニル基で置換されているヘテロアリール基を表す基R<sup>1</sup>に変換すること：そのような変換は、適切な慣習的なアミノ化手順を用いて、例えば、適切に保護されている式(I)の化合物を、適切なペプチドカップリング剤の存在下、及び、必要に応じて、適切な活性化剤の存在下に、適切なアミンで処理することにより実施することができる。  
20

**【0210】**

(c) 置換されていないヘテロアリール基を表す基R<sup>1</sup>を、アルキル化ヘテロアリール基を表す基R<sup>1</sup>に変換すること：そのような変換は、適切な慣習的なアルキル化手順を用いて、例えば、適切に保護されている式(I)の化合物を、適切な塩基の存在下に、ハロゲン化アルキルで処理することにより実施することができる。

**【0211】**

(d) アルコキシカルボニル基で置換されているヘテロアリール基を表す基R<sup>1</sup>を、アルキルアミノカルボニル基、シクロアルキルアミノカルボニル基又はN-ヘテロシクリルカルボニル基で置換されているヘテロアリール基を表す基R<sup>1</sup>に変換すること：そのような変換は、適切な慣習的なアミノ化手順を用いて、例えば、適切に保護されている式(I)の化合物をアミンで処理することにより実施することができる。  
30

**【0212】**

(e) テトラゾリルを表す基R<sup>1</sup>を、2-モノ-、ジ-又はトリ-ハロメチル-1,3,4-オキサジアゾールを表す基R<sup>1</sup>に変換すること：そのような変換は、適切に保護されている式(I)の化合物を、モノ-、ジ-又はトリ-ハロ酢酸無水物で処理することにより実施することができる。

**【0213】**

(f) テトラゾリルを表す基R<sup>1</sup>を、2-(N,N-ジアルキルアミノ)メチル-1,3,4-オキサジアゾールを表す基R<sup>1</sup>に変換すること：そのような変換は、適切に保護されている式(I)の化合物を無水クロロ酢酸で処理し、次いで、得られたクロロメチル誘導体を第二級アミンで処理することにより実施することができる。  
40

**【0214】**

(g) 3-フランエチルカルボキシレート基を表す基R<sup>1</sup>を、3-フラン-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾールを表す基R<sup>1</sup>に変換すること：そのような変換は、アセトアミドオキシムを使用し、次いで、モレキュラーシーブを添加し、適切な塩基、例えばアルカリ金属アルカリシド(例えば、ナトリウムエトキシド)で処理することにより実施することができる。

**【0215】**

(h) カルボキシ基で置換されているヘテロアリール基を表す基R<sup>1</sup>を、オキサジアゾリ  
50

ル基で置換されているヘテロアリール基を表す基R<sup>1</sup>に変換すること：そのような変換は、3つのステップで実施することができる。第一に、カルボキシ基を、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、適切な第三級アミン(例えば、ジイソプロピルエチルアミン)及び適切なペプチドカップリング剤(例えば、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド)の存在下に、t-ブチルカルバジドと反応させる。第二に、第一のステップの生成物を、適切な溶媒(例えば、ジオキサン)中の鉛酸(例えば、塩酸)の溶液と反応させる。第三に、第二のステップの生成物を、適切な塩基(例えば、トリエチルアミン)及びモレキュラーシーブの存在下に、オルトギ酸トリエチルと反応させる。

## 【0216】

あるいは、カルボキシ基で置換されているヘテロアリール基を表す基R<sup>1</sup>を、トリアゾリル基で置換されているヘテロアリール基を表す基R<sup>1</sup>に変換すること：そのような変換も、3つのステップで実施することができる。第一に、カルボキシ基を、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、適切な第三級アミン(例えば、ジイソプロピルエチルアミン)及び適切なペプチドカップリング剤(例えば、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド)の存在下に、t-ブチルカルバジドと反応させる。第二に、第一のステップの生成物を、適切な溶媒(例えば、ジオキサン)中の鉛酸(例えば、塩酸)の溶液と反応させる。第三に、第二のステップの生成物に、適切なイミド酸エステル(例えば、アセトイミド酸エチル塩酸塩)を添加する。得られた溶液に、適切な第三級塩基(例えば、トリエチルアミン)及びモレキュラーシーブ(例えば、活性化させた4 粉末状モレキュラーシーブ(0.360g))を添加する。得られた懸濁液を18~24時間加熱還流する。この混合物を冷却し、溶媒を除去して、粗生成物を得る。

## 【0217】

(i) カルボキシ基で置換されているヘテロアリール基を表す基R<sup>1</sup>を、オキサジアゾリル基で置換されているヘテロアリール基を表す基R<sup>1</sup>に変換すること：そのような変換は、適切に保護されている式(I)の化合物を、適切な活性化剤(例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール)の存在下、適切な第三級塩基(例えば、N,N-ジイソプロピルエチルアミン)の存在下に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩で処理した後、得られたホルミルヒドラジノカルボニル化合物を、マイクロ波オーブン内で、(メトキシカルボニルスルファモイル)トリエチルアンモニウムヒドロキシドと一緒に加熱することにより実施することができる。

## 【0218】

(j) ピラゾリルを表す基R<sup>1</sup>を、1-アセチルピラゾリルを表す基R<sup>1</sup>に変換すること：そのような変換は、適切な慣習的なアシリ化手順を用いて、例えば、適切に保護されている式(I)の化合物を、適切な塩基の存在下に無水カルボン酸で処理することにより実施することができる。

## 【0219】

(k) 置換されていないテトラゾリル基を表す基R<sup>1</sup>を、N-アルキル基で置換されているテトラゾリル基を表す基R<sup>1</sup>に変換すること：そのような変換は、適切な慣習的なアルキル化手順を用いて、例えば、適切に保護されている式(I)の化合物を、トリフルオロ酢酸、t-ブチルアルコール及び濃硫酸と反応させることにより実施することができる。得られた混合物を、周囲温度で12~18時間攪拌した後、水を添加し、その混合物を、適切な塩基(例えば、2M水酸化ナトリウム溶液)を添加して塩基性化する。得られた粗生成物を、次いで、固相抽出のような慣習的な方法により単離する。

## 【0220】

(l) アミノ基で置換されているヘテロアリール基を表す基R<sup>1</sup>を、ホルムアミド基で置換されているヘテロアリール基を表す基R<sup>1</sup>に変換すること：そのような変換は、適切に保護されている式(I)の化合物を、適切な溶媒(例えば、アセトニトリル)中で、高温条件下に、ギ酸水溶液と反応させることにより実施することができる。

## 【0221】

上記変換は、必要に応じて、本明細書中に記載されている中間体化合物のいずれにおいて

10

20

30

40

50

ても実施することができる。上記反応のいずれにおいても、適切な保護基は、当技術分野において慣習的に使用されている保護基である。そのような保護基の形成方法及び除去方法は、保護されている分子にとって適切な慣習的な方法であり、例えば、P J Kocienski, Protecting Groups, (1994), Thieme のような合成方法の標準的な参考書において論じられている方法である。

#### 【0222】

上記で記載した反応又はプロセスのいずれに関しても、慣習的な加熱方法及び冷却方法を採用することができ、例えば、それぞれ、電気加熱マントル、及び、氷/塩浴を使用することができる。必要に応じて、慣習的な精製方法、例えば、結晶化及びカラムクロマトグラフィーを用いることができる。

10

#### 【0223】

適切な場合には、ジアステレオ異性体誘導体の分別結晶又はキラル高性能液体クロマトグラフィー(キラルHPLC)のような慣習的な方法を用いて、式(I)の化合物の個々の異性体形態を個々の異性体として調製することができる。

#### 【0224】

化合物の絶対立体化学は、X線結晶学のような慣習的な方法を用いて決定することができる。

#### 【0225】

式(I)の化合物の塩及び溶媒和物は、慣習的な手順により、調製及び単離することができる。

20

#### 【0226】

本発明の化合物は、以下のアッセイに従って、インピトロにおける生物学的活性について試験することが可能である。

#### 【0227】

##### (a) CCR-3結合アッセイ

CCR-3競合結合SPA(シンチレーション近接アッセイ)を用いて、CCR-3に対する新規化合物の親和性を評価した。CCR-3を安定的に発現するK562細胞から調製した膜(2.5 μg/ウェル)を0.25mg/ウェルの小麦胚芽凝集素SPAビーズ(Amersham)と混合し、結合バッファー(HE PES 50mM, CaCl<sub>2</sub> 1mM, MgCl<sub>2</sub> 5mM, 0.5%BSA)中で、4 ℃で1.5時間インキュベーションした。インキュベーション終了後、20pMの[<sup>125</sup>I]エオタキシン(Amersham)及び過増的濃度の化合物(1pM～30 μM)を添加し、96ウェルプレート内で、22 ℃で2時間インキュベーションし、次いで、Microbetaプレートカウンターでカウントした。全アッセイ容積は、100 μLであった。4パラメーターロジスティック式にデータをあてはめることにより、競合結合データを解析した。データは、少なくとも2回の実験から得られた平均pIC<sub>50</sub>値([<sup>125</sup>I]エオタキシン結合を50%阻害する化合物濃度の対数に負号をつけたもの)として示す。

30

#### 【0228】

##### (b) 好酸球化学走性アッセイ

好酸球化学走性に及ぼす阻害効果について化合物を評価した。既に記述されているように(Motegi & Kita, 1998; J. Immunology, 161:4340-6)、Miltenyi細胞分離カラム及び磁気Super Macs magnetを用いて、標準的なCD16細胞枯渇により、ヒト末梢血から好酸球を精製した。RPMI 1640/10%FCS溶液中に細胞を再懸濁させ、カルセイン-AM(Molecular Probes)と一緒に37 ℃で30分間インキュベーションした。インキュベーション終了後、好酸球を400gで5分間遠心し、RPMI/FCSに220万/mLで再懸濁させた。次いで、細胞を、過増的濃度の化合物(1pM～30 μM)の存在下に、37 ℃で30分間インキュベーションした。対照の応答に関しては、RPMI/FCSのみで細胞をインキュベーションした。アゴニストエオタキシン(E C<sub>80</sub>濃度)は、96ウェル化学走性プレート(5 μmフィルター: Receptor Technologies)の下側チャンバーに添加した。好酸球(200万/mL細胞の50 μL)をフィルタプレートのトップチャンバーに添加し、37 ℃で45分間インキュベーションした。化学走性フィルターの頂部に残留している細胞を除去し、移動した好酸球の数を、蛍光プレートリーダー上でプレートを読み取ることにより定量化した。4パラメーターロジスティック式にデータをあてはめ

40

50

ることにより、好酸球化学走性に及ぼす化合物の影響についての阻害曲線を解析した。下記式を用いて、機能的pK<sub>i</sub>値(fpK<sub>i</sub>)を得た(Lazareno & Birdsall, 1995. Br. J. Pharmacol 110: 1110-9)。

【数1】

$$fpKi = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[アゴニスト]}{EC_{50}}}$$

【0229】

10

CCR-3結合アッセイ及び/又は好酸球化学走性アッセイ(アッセイ(a)及び(b))において、実施例の化合物を試験した。CCR-3結合アッセイにおいて試験した実施例の化合物は、典型的には、5.0~10.0の範囲のpIC<sub>50</sub>値を有していた。CCR-3好酸球化学走性アッセイにおいて試験した実施例の化合物は、下記表に記載されているようなfpK<sub>i</sub>値を有していた。

【表1-1】

実施例 No.	fpKi
8	8.8
11	9.0
19	7.8
97	9.2
116	9.8

本発明の化合物が有益な抗炎症効果を示す可能性がある疾患状態の例としては、気道の疾患、例えば、気管支炎(例えば、慢性気管支炎)、気管支拡張症、喘息(例えば、アレルゲンにより誘発される喘息反応)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、囊胞性線維症、副鼻腔炎及び鼻炎などを挙げることができる。関連する別の疾患状態としては、胃腸管の疾患、例えば、腸の炎症性疾患、例えば、炎症性腸疾患(例えば、クローン病又は潰瘍性大腸炎)、及び、放射線暴露又はアレルゲン暴露の後で生じる腸の炎症性疾患などを挙げができる。

20

【0230】

30

さらに、本発明の化合物は、腎炎、皮膚疾患、例えば、乾癬、湿疹、アレルギー性皮膚炎及び過敏性反応、並びに、炎症性要素を有する中枢神経系の疾患(例えば、アルツハイマー病、髄膜炎、多発性硬化症)、HIV及びAIDS痴呆症を治療するために使用することができる。

【0231】

本発明の化合物は、さらにまた、鼻ポリープ症、結膜炎又はそう痒症(pruritis)の治療においても使用することができる。

【0232】

40

本発明の化合物が有益な効果を示す可能性がある疾患状態のさらに別の例としては、心臓血管の状態、例えば、アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、及び、突発性好酸球増加症候群などを挙げることができる。本発明の化合物が有益であり得る別の疾患は、チャーグ-ストラウス症候群のような、別の過好酸球増加性疾患である。さらに、好酸球増加症は、一般に、寄生生物性疾患、特に、蠕虫感染症において見られる。従って、本発明の化合物は、包虫囊胞(Echinococcus sp.)、条虫感染症(Taenia sp.)、住血吸虫感染症(schistosomiasis)、及び、線虫(round worms)感染症、例えば、十二指腸虫(Ancylostoma sp.)、回虫、糞線虫、旋毛虫、特に、リンパ性糸状虫症、例えば、オンコセルカ属、ブルギア属、糸状虫属(象皮病)などの疾患の好酸球増加状態から生じる炎症を治療するのに有用であり得る。

50

**【0233】**

本発明の化合物は、免疫抑制剤として有用であり得るので、移植後の同種異系移植組織拒絶、慢性関節リューマチ及び糖尿病のような自己免疫疾患の治療にも使用し得る。

**【0234】**

さらにまた、本発明の化合物は、転移を阻害するのに有用であり得る。

**【0235】**

主な対象となる疾患としては、喘息、COPD、並びに、季節性鼻炎及び通年性鼻炎(*perennial rhinitis*)に関連した上気道の炎症性疾患を挙げることができる。

**【0236】**

主な対象となる好ましい疾患としては、喘息、並びに、季節性鼻炎及び通年性鼻炎に関連した上気道の炎症性疾患を挙げることができる。 10

**【0237】**

同様に、主な対象となるさらに別の疾患としては、炎症性腸疾患のような胃腸管の炎症性疾患を挙げることができる。

**【0238】**

本明細書において処置又は治療について言及されている場合、それが既成の状態の治療のみではなくその予防をも包含することは、当業者には理解されるであろう。

**【0239】**

上記で述べたように、式(I)の化合物は、治療薬として有用である。

**【0240】**

従って、本発明のさらに別の態様として、有効な治療薬として使用するための式(I)の化合物又はその生理学的に許容される塩若しくは溶媒和物が提供される。 20

**【0241】**

従って、さらにまた、喘息又は鼻炎のような炎症状態の治療において使用するための式(I)の化合物又はその生理学的に許容される塩若しくは溶媒和物が提供される。

**【0242】**

本発明の別の態様により、喘息又は鼻炎のような炎症状態を治療するための薬物を製造するための、式(I)の化合物又はその生理学的に許容される塩若しくは溶媒和物の使用が提供される。

**【0243】**

さらに別の態様又は代替的態様において、喘息又は鼻炎のような炎症状態に罹患しているか又は罹患しやすいヒト又は動物の患者を治療する方法が提供され、該方法は、有効量の式(I)の化合物又はその生理学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与することを含んでなる。 30

**【0244】**

本発明の化合物は、任意の都合のよい方法で投与するために製剤化することができる。

**【0245】**

従って、さらに、式(I)の化合物又はその生理学的に許容される塩若しくは溶媒和物と、場合により、生理学的に許容される1種以上の希釈剤又は担体を含有する、医薬組成物も提供される。 40

**【0246】**

さらにまた、そのような医薬製剤を調製する方法も提供され、該方法は、式(I)の化合物又はその生理学的に許容される塩若しくは溶媒和物を生理学的に許容される1種以上の希釈剤又は担体と混合することを含んでなる。

**【0247】**

本発明の化合物は、例えば、経口投与、吸入投与、鼻腔内投与、口腔内投与、非経口投与又は直腸内投与を行うために、好ましくは、経口投与するために、製剤化することができる。

**【0248】**

経口投与するための錠剤及びカプセル剤には、慣習的な賦形剤、例えば、結合剤、例え 50

ば、シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガカントゴム、デンプンの粘質物(mucilage of starch)、セルロース若しくはポリビニルピロリドン；充填剤、例えば、乳糖、微晶質セルロース、糖、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウム若しくはソルビトール；滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、ポリエチレングリコール若しくはシリカ；崩壊剤、例えば、ジャガイモデンプン、クロスカルメロースナトリウム若しくはデンブングリコール酸ナトリウム；又は、湿潤剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウムなどを含ませることができる。錠剤には、当技術分野で周知の方法によりコーティングを施すこともできる。

## 【0249】

経口用液体調製物は、例えば、水性又は油性の、懸濁液剤、溶液剤、エマルション剤、シロップ剤又はエリキシル剤の形態であり得るか、あるいは、使用に先だって水又は別の好適なビヒクルを用いて構成するための乾燥生成物として供することが可能である。そのような液体調製物には、慣習的な添加剤、例えば、懸濁化剤、例えば、ソルビトールシロップ、メチルセルロース、グルコース/糖シロップ、ゼラチン、ヒドロキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル若しくは水素化食用脂肪；乳化剤、例えば、レシチン、ソルビタンモノオレエート若しくはアラビアゴム；非水性ビヒクル(食用油を包含し得る)、例えば、アーモンド油、ヤシ油、油性エステル、ブロピレングリコール若しくはエチルアルコール；又は、保存薬、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸プロピル若しくはソルビン酸などを含ませができる。さらにまた、該調製物には、必要に応じて、緩衝塩、着香剤、着色剤、及び/又は甘味剤(例えば、マンニトール)を含ませてもよい。

## 【0250】

口腔内投与の場合、該組成物は、慣習的な方法で製剤化された錠剤又はロゼンジ剤の形態をとることもできる。

## 【0251】

さらにまた、本発明の化合物は、例えば、慣習的な坐剤基剤(例えば、ココアバター又は別のグリセリド)を含有する坐剤として製剤化することも可能である。

## 【0252】

本発明の化合物は、ボーラス注射又は連続注入による非経口投与のために製剤化することも可能である。本発明の化合物は、単位投与形態で、例えば、アンブル、バイアル、小容積注入若しくは充填済みシリングとして供することが可能であるか、又は、保存剤を加えた複数回分の用量を含む容器に入れて供することが可能である。該組成物は、水性又は非水性のビヒクル中の、溶液剤、懸濁液剤又はエマルジョン剤のような形態をとることが可能であり、また、酸化防止剤、バッファー、抗菌薬及び/又は張性調節剤のような製剤助剤(formulatory agent)を含んでいてもよい。あるいは、該活性成分は、使用に先立つて、発熱物質を含まない滅菌水などの好適なビヒクルを用いて構成するための粉末形態であってもよい。個別の滅菌容器に無菌状態で滅菌粉末を充填することにより、又は、それぞれの容器に無菌状態で滅菌溶液を充填して凍結乾燥させるにより、乾燥固体提供物を調製することもできる。

## 【0253】

さらにまた、本発明の化合物及び医薬組成物は、別の治療薬、例えば、抗ヒスタミン薬、抗コリン作動薬、抗炎症薬、例えば、コルチコステロイド、例えば、プロピオン酸フルチカゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、フランカルボン酸モメタゾン、トリアムシノロンアセトニド若しくはブデソニド；又は、非ステロイド抗炎症薬(NSAID)、例えば、クロモグリク酸ナトリウム、ネドクロミルナトリウム、PDE-4阻害薬、ロイコトリエン拮抗薬、iNOS阻害薬、トリプターゼ及びエラスターーゼ阻害薬、-2インテグリン拮抗薬及びアデノシン2a作動薬；又は、アドレナリン作動薬、例えば、サルメテロール、サルブタモール、ホルモテロール、フェノテロール若しくはテルブタリン及びそれらの塩；又は、抗感染薬、例えば、抗生素及び抗ウイルス薬などと組み合わせて使用することもできる。吸入又は鼻腔内経路により一般に投与される別の治療薬と組み合わせて本発明の化合物を

10

20

30

40

50

投与する場合、得られた医薬組成物は、吸入又は鼻腔内経路により投与し得ることは理解されよう。

#### 【0254】

本発明の化合物は、好都合には、例えば、0.001～500mg/kg体重、好ましくは、0.01～500mg/kg体重、より好ましくは、0.01～100mg/kg体重の量で、1日当たり任意の適切な回数で、例えば、1日に1～4回投与することができる。もちろん、正確な投与計画は、治療適応症、患者の年齢及び状態、並びに、選択された特定の投与経路などの要因に依存するであろう。

#### 【0255】

本明細書及び特許請求の範囲を通して、文脈による別段の必要性がない限り、用語「含む(comprise)」並びに「含む(comprises)」及び「含んでいる(comprising)」などのその変形が、示されている整数又はステップ又は整数の群を包含するが、任意の別の整数又はステップ又は整数の群又はステップの群を排除しないことを意味することは理解されよう。

10

#### 【0256】

以下の実施例を参照することにより本発明を例証するが、本発明は、下記実施例により限定されることはない。

#### 【0257】

不確かさを回避するために、表中に記載されているR<sup>1</sup>基についている遊離状態の結合(free bond)は、分子の残部に対するR<sup>1</sup>基の結合点を示している。

20

#### 【0258】

明確にするために、説明例(Description)の化合物及び実施例(Example)の化合物が、番号、例えば、「説明例(3)」及び「実施例(26)」などにより言及されていることは、留意すべきである。言及されている実施例の化合物の構造は、表1～表9に記載されている。

#### 【実施例】

#### 【0259】

#### 全体的な実験の詳細

#### 質量指向性自動分取HPLCカラム、条件及び溶離液

質量指向性(mass-directed)自動分取高性能液体クロマトグラフィーは、LCABZ+5 μm(5cm × 10mm内径)カラムを使用し、2つの溶媒系[(A)水中の0.1%ギ酸、及び、(B)水中の0.5%ギ酸と95%アセトニトリル]を用いて毎分8mLの流速で勾配溶出させることにより実施した。質量分析は、HP1100 Diode Array Detector及びAccurate Flow Splitterを備えたVG Platform Mass Spectrometerを用いて行った。

30

#### 【0260】

#### LC/MSシステム

以下の液体クロマトグラフィー質量分析(LC/MS)システムを使用した。

このシステムでは、3 μm ABZ+PLUS(3.3cm × 4.6mm内径)カラムを使用し、溶媒[A - 水中の0.077%(w/v)酢酸アンモニウム+0.1%(v/v)ギ酸；及び、B - 95:5のアセトニトリル:水+0.05%(v/v)ギ酸]を用いて毎分3mLの流速で溶出させた。以下の勾配プロトコルを使用した：0.7分間100%A；A+B混合物，3.5分間かけて0%Bから100%Bの勾配プロフィール；1.1分間100%Bで保持；0.2分間かけて100%Aに復帰。

40

上記LC/MSシステムにおいては、エレクトロスプレーイオン化モード、正及び負イオン切替え、質量範囲80～1000a.m.u.で、マイクロ質量分析計を使用した。

#### 【0261】

#### サーモスプレー質量スペクトル

サーモスプレー質量スペクトルは、HP 5989Aエンジン質量分析計、+veサーモスプレー、ソース温度250、プローブ温度120(ステム)、190(チップ)、検出質量範囲100～850a.m.u.で測定した。化合物は、65%のメタノールと35%の0.05M酢酸アンモニウム水溶液からなる溶媒混合物(10 μL)に入れて、0.7mL/分の流速で注入した。

#### 【0262】

50

固相抽出(イオン交換)

「SCX」とは、Isolute Flash SCX-2スルホン酸固相抽出カートリッジを意味する。

## 【0263】

温度は、全て、単位である。

## 【0264】

説明例説明例(1) : 2,2,2-トリフルオロ-N-(モルホリン-2-イルメチル)アセトアミド

モルホリン-2-イルメチルアミン(3.1g)をメタノール(70mL)に溶解させた溶液を窒素下で攪拌しながら、それに、飽和水性重炭酸ナトリウム、水及びブラインで洗浄し、乾燥させておいた<sup>10</sup>、<sup>1</sup>-トリフルオロ酢酸エチルのエーテル溶液(エーテル20mL中5mL)を添加した。得られた混合物を22℃で30分間攪拌した後、減圧下に全ての揮発性物質を除去した。残渣をメタノール(10mL)に溶解させ、再度、減圧下に揮発性物質を除去して、標題化合物をパリパリした泡状物(4.9g)として得た。

サーモスプレー質量スペクトル m/z 213 [MH<sup>+</sup>]。

## 【0265】

説明例(2) : N-{{[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチル}-2,2,2-トリフルオロオロアセトアミド}

説明例(1)(3.3g)をN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)に溶解させた溶液を窒素下で攪拌しながら、それに、炭酸カリウム(2.46g)及びヨウ化ナトリウム(2.12g)を添加した。<sup>20</sup>得られた混合物に、塩化3,4-ジクロロベンジル(2mL)をN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解させた溶液を滴下して加えた。その混合物を22℃で18時間攪拌した後、減圧下に揮発性物質を除去した。残渣を、ジクロロメタン(100mL)と飽和炭酸ナトリウム水溶液(50mL)の間で分配させた。次いで、有機層を追加の飽和炭酸ナトリウム水溶液(2×50mL)及び水(50mL)で洗浄した後、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に溶媒を蒸発させて、淡黄色の油状物を得た。その油状物を、90gのシリカカートリッジを用いてシクロヘキサン中の25%酢酸エチルで溶離させるBiotageフラッシュクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を無色の油状物(2.97g)として得た。

LC/MS R<sub>t</sub> 2.63分、質量スペクトル m/z 371 [MH<sup>+</sup>]。

## 【0266】

説明例(3) : [4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチルアミン

説明例(2)(2.97g)をメタノール(15mL)と水(5mL)に溶解させた溶液を攪拌しながら、それに、炭酸カリウム(5.53g)を添加した。得られた混合物を22℃で18時間攪拌した後、減圧下にメタノールを除去した。水(25mL)を添加し、混合物を酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。有機相を一緒にして水(5mL)及び飽和塩化ナトリウム水溶液(10mL)で洗浄した後、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に溶媒を蒸発させて、淡黄色の油状物を得た。その油状物を、90gのシリカカートリッジを用いてジクロロメタン/エタノール/0.880アンモニア溶液(75:8:1)で溶離させるBiotageフラッシュクロマトグラフィーで精製した。所要のフラクションを含し、減圧下に溶媒を蒸発させて、標題化合物を無色の油状物(1.85g)として得た。

LC/MS R<sub>t</sub> 1.77分、質量スペクトル m/z 275 [MH<sup>+</sup>]。

## 【0267】

説明例(4) : [4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチルアミン(別法による合成)

2-[(3,4-ジクロロベンジル)アミノ]エタノール(Chem Abs No. 40172-06-3, 0.980g)と2-(オキシラン-2-イルメチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(1.10g)の混合物を、窒素下、80℃で3時間加熱した。得られた固体塊状物を濃硫酸(1.5mL)で処理し、次いで、150℃で24時間攪拌した。その混合物を水(100mL)で処理した後、酢酸エチル(2×100mL)で洗浄した。暗色の水相を、5Mの水性水酸化ナトリウムを用いて塩基性化してpH値を約12とし、次いで、酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。有機抽出物と一緒にして水及びブラインで洗浄し、脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下に濃縮して、標題化合物を褐色の油状物(1.02g)として<sup>50</sup>して得た。

得た。

質量スペクトル  $m/z$  275 [MH $^+$ ]。

### 【0268】

#### 説明例(5) : 1-[(2S)-4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチルアミン

説明例(3)(ラセミ混合物, 8g)を、分取キラル-HPLCにより単一のエナンチオマーに分離した。該分離は、2" × 22cm Chiralpak AD 20  $\mu$ mカラム、Merck セルフパック DAC システムを使用し、95:5:0.1(v/v)のヘプタン/無水エタノール/ジエチルアミン(流速: 55mL/分, 40分間, UV検出 225nm)で溶出させて行った。サンプル充填調製物は、20mLの3:2(v/v)無水エタノール/システム溶離液中の400mgのサンプルであった。

標題化合物(2.49g)を、分取HPLC保持時間23.0分で得た。

10

### 【0269】

#### 説明例(5) : (別法)

水(8.5mL)中の説明例(7)(1.00g)のスラリーを75℃に加熱し、次いで、濃硫酸(2.5mL)で滴下処理した。得られた混合物を、次いで、還流温度で加熱した。23時間後、その反応混合物を22℃に冷却し、次いで、ジクロロメタン(6mL)で処理した。次いで、冷却しながら、880アンモニア溶液(7mL)を滴下して加えた。さらに、ジクロロメタン(10mL)を添加した。水相を分離し、追加のジクロロメタン(10mL)で抽出した。有機相を一緒にして水(5mL)で洗浄した後、蒸発乾固させた。残渣をジクロロメタンに再溶解させ、溶媒を再度蒸発させることにより、該生成物を油状物(662mg)として得た。

### 【0270】

20

#### 説明例(6) : 1-[(2S)-4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メタンアミンのD-酒石酸塩(1:1)

説明例(3)(0.613g)をメタノール(12.3mL)に溶解させた。D-酒石酸(0.335g)を添加し、得られたスラリーを50分間加熱還流した。その混合物を0~5℃に冷却し、生じた沈澱物を濾過により単離して、標題化合物を白色の固体(0.4g)として得た。

ee : 76%ee

キラル分析用HPLC(Chiralpak AD カラム, 4.6 × 250mmカラム, 溶離液 50:50:0.1のMeOH/EtOH/ブチルアミン, 流速 0.5mL/分, UV検出 220nm) R<sub>t</sub> 8.9分。

### 【0271】

30

#### 説明例(7) : 2-[(3,4-ジクロロ-ベンジル)-モルホリン-2-イルメチル]-イソインドール-1,3-ジオン

テトラヒドロフラン(3.3mL)中の2-[(3,4-ジクロロベンジル)アミノ]エタノール(2.038g)と(S)-2-(オキシラン-2-イルメチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(2.032g)の混合物を攪拌し、窒素下、還流温度で加熱した。21.5時間後、さらに、テトラヒドロフラン(12.5mL)を添加し、混合物を3℃に冷却した。トリフェニルホスフィン(2.793g)を添加し、固体が完全に溶解するまでその混合物を攪拌した。次いで、温度を7℃未満に維持しながら、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(2.1mL)を12分間かけて添加した。2.25時間後、混合物を22℃まで昇温させた。5.3時間後、さらに、トリフェニルホスフィン(121mg)及びジイソプロピルアゾジカルボキシレート(0.09mL)を添加した。22.5時間後、反応混合物を殆ど乾固状態になるまで濃縮した。プロパン-2-オール(12mL)を添加し、前記濃縮操作を繰り返し、これをもう1度繰り返した。さらに、プロパン-2-オール(12mL)を添加し、混合物を70℃に加熱した。0.5時間後、得られたスラリーを22℃に冷却し、さらに2時間後、生成物を濾過により採取した。濾床をプロパン-2-オール(2 × 4mL)で洗浄し、次いで、減圧下に40℃で乾燥させて、該生成物(2.622g)を得た。

40

### 【0272】

#### 説明例(8) : [4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチルカルバミン酸4-ニトロフェニル

説明例(3)(0.150g, 0.545mmol)をジクロロメタン(3mL)に溶解させた溶液を窒素下20℃で攪拌しながら、それに、トリエチルアミン(0.09mL)を添加した。その溶液を0℃に冷却し、クロロギ酸4-ニトロフェニル(0.121g)をジクロロメタン(1mL)に溶解させた溶液を滴

50

下して加えた。得られた混合物を0℃で4時間攪拌した。その溶液を20℃まで昇温させ、ブライン(4mL)で洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、減圧下に濃縮した。シクロヘキサン中の35%酢酸エチルで溶離させるシリカゲルBiotageフラッシュクロマトグラフィーで精製することにより、標題化合物(0.2g)を得た。

LC-MS R<sub>t</sub> 3.1分、質量スペクトル m/z 441 [MH<sup>+</sup>]。

【0273】

説明例(9) : [(2S)-4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチルカルバミン酸4-ニトロフェニル

説明例(8)の方法と同様の方法で、説明例(5)(0.225g)及びクロロギ酸4-ニトロフェニル(0.182g)から説明例(9)を調製して、標題化合物(0.2g)を得た。 10

LC-MS R<sub>t</sub> 3.1分、質量スペクトル m/z 441 [MH<sup>+</sup>]。

【0274】

説明例(10) : [(2S)-4-(3,4-ジフルオロベンジル)モルホリン-2-イル]メチルアミン

説明例(10)は、説明例(5)の方法と同様の方法で調製した。

分取HPLC：保持時間 28.3分。

【0275】

説明例(11) : [(2S)-4-(3,4-ジフルオロベンジル)モルホリン-2-イル]メチルカルバミン酸4-ニトロフェニル

説明例(11)は、説明例(9)の方法と同様の方法で、説明例(10)及びクロロギ酸4-ニトロフェニルから調製した。 20

LC-MS R<sub>t</sub> 2.52分、質量スペクトル m/z 408 [MH<sup>+</sup>]。

【0276】

説明例(12) : [(2S)-4-(3-クロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチルアミン

説明例(12)は、説明例(5)の方法と同様の方法で調製した。

キラル分取HPLC：保持時間 26.1分。

【0277】

説明例(13) : {(2S)-4-[(5-クロロチエン-2-イル)メチル]モルホリン-2-イル}メチルアミン

説明例(13)は、説明例(5)の方法と同様の方法で調製した。 30

キラル分取HPLC：保持時間 25.2分。

【0278】

説明例(14) : [(2S)-4-[(5-クロロチエン-2-イル)メチル]モルホリン-2-イル]メチルカルバミン酸4-ニトロフェニル

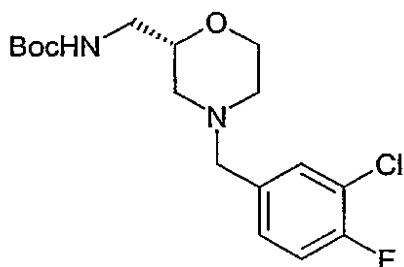
説明例(14)は、説明例(9)の方法と同様の方法で、説明例(13)及びクロロギ酸4-ニトロフェニルから調製した。

LC-MS R<sub>t</sub> 2.58分、質量スペクトル m/z 412 [MH<sup>+</sup>]。

【0279】

説明例(16) : [(2S)-4-(3-クロロ-4-フルオロ-ベンジル)モルホリン-2-イルメチル]カルバミン酸t-ブチルエステル

【化29】



【0280】

10

20

30

40

50

(R)-(2-モルホリニルメチル)-カルバミン酸1,1-ジメチルエステル[CAS 186202-57-3](0.26g)をジクロロメタン(5mL)に溶解させた溶液を、トリエチルアミン(0.167mL)及び臭化3-クロロ-4-フルオロベンジル(0.27g)で処理した。18時間攪拌した後、得られた混合物を、メタノールと次に10%0.880アンモニア/メタノールで溶離させるSCXイオン交換カートリッジ(10g)に直接適用することにより精製した。塩基性のフラクションを減圧下に蒸発させて、標題化合物(0.37g)を無色のゴム状物として得た。

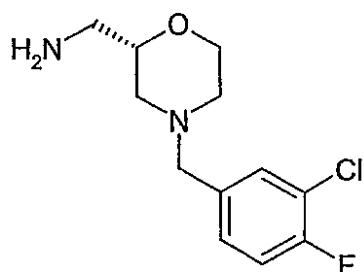
LC-MS  $R_t=2.46$ 分、質量スペクトル  $m/z$  359 [ $MH^+$ ]。

【0281】

説明例(17) : C-[(2S)-4-(3-クロロ-4-フルオロ-ベンジル)-モルホリン-2-イル]-メチルアミン

10

【化30】



20

【0282】

説明例(16)(0.36g)をジクロロメタン(1mL)に溶解させた溶液をトリフルオロ酢酸(1mL)で処理し、1時間放置した。得られた混合物を減圧下に濃縮し、残渣をジクロロメタンと水性重炭酸ナトリウムの間で分配させた。相を分離し、有機相を脱水し( $MgSO_4$ )、濾過し、減圧下に溶媒を蒸発させて、標題化合物(0.25g)を無色のゴム状物として得た。

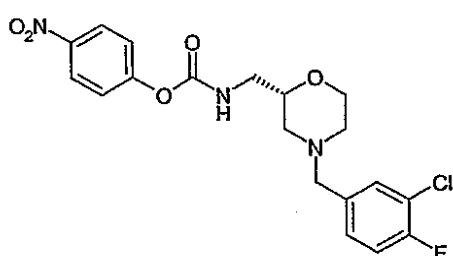
LC-MS  $R_t=0.70$ 分、質量スペクトル  $m/z$  259 [ $MH^+$ ]。

【0283】

説明例(18) : [(2S)-4-(3-クロロ-4-フルオロ-ベンジル)モルホリン-2-イルメチル]カルバミン酸4-ニトロフェニルエステル

30

【化31】



【0284】

40

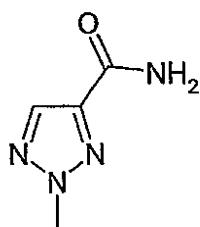
クロロギ酸4-ニトロフェニル(0.102g)を無水ジクロロメタン(5mL)に溶解させた溶液を、0で、説明例(17)(0.13g)とトリエチルアミン(0.070mL)を無水ジクロロメタン(2mL)に溶解させた溶液で滴下処理した。室温で18時間攪拌した後、得られた混合物を減圧下に濃縮した。酢酸エチル/シクロヘキサンの勾配で溶離させるシリカゲルクロマトグラフィー(Varian Bond-Elutカートリッジ、5g)で精製することにより、標題化合物(0.19g)を無色の油状物として得た。

LC-MS  $R_t=2.66$ 分、質量スペクトル  $m/z$  424 [ $MH^+$ ]。

【0285】

説明例(19) : 2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸アミド

## 【化32】



## 【0286】

10

2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(Bull. Soc. Chim. Fr. (1976), (11-12, Pt. 2), 1831-2)(0.127g)を、窒素下、塩化チオニル(2mL)と一緒に攪拌しながら1.75時間加熱還流した。余分な塩化チオニルを減圧下に蒸発させ、残渣をテトラヒドロフラン(8mL)に溶解させた。得られた溶液を室温で攪拌しながら、それに、0.880アンモニア(1mL)を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、減圧下に蒸発乾固させて、標題化合物を白色の固体(0.160g)として得た。

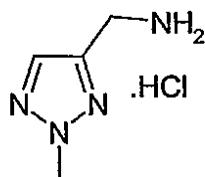
NMR(D<sub>4</sub>-MeOH) 8.0(1H, CH), 4.2(3H, CH<sub>3</sub>)。

## 【0287】

説明例(20) : C-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)メチルアミン塩酸塩

## 【化33】

20



## 【0288】

説明例(19)(0.160g)をビス(2-メトキシエチル)エーテル(ジグリム, 5mL)に溶解させた溶液を水素化ホウ素リチウム(0.066g)で処理し、加熱還流した(油浴 155°)。メタノール(0.45mL)を注意深く添加し、得られた混合物を、窒素下、攪拌しながら2時間加熱還流した。その混合物を冷却し、それに、飽和水性塩化アンモニウム(0.5mL)を添加した。その混合物をメタノール(10mL)で希釈した。得られた溶液を、直接、Isolute SCXイオン交換カートリッジ(10g)(メタノールで予め溶出させたもの)に適用し、メタノールで溶離させた後、メタノール中の10%0.880アンモニアで溶離させた。メタノール中のアンモニアのフラクションを小容積(約2mL)になるまで蒸発させ、5N水性塩酸(1mL)で酸性化し、減圧下に蒸発乾固させて、標題化合物を白色の固体(0.026g)として得た。

30

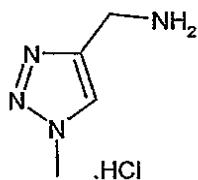
NMR(D<sub>4</sub>-MeOH) 7.7(1H, CH), 4.2(3H, CH<sub>3</sub>), 4.24(2H, CH<sub>2</sub>)。

## 【0289】

説明例(21) : C-(1-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)メチルアミン塩酸塩

## 【化34】

40



## 【0290】

1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(Bull. Chem. Soc. Jap. (1972),

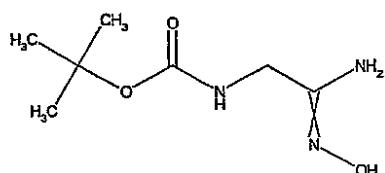
50

45(8), 2577-9)(0.050g)をビス(2-メトキシエチル)エーテル(ジグリム, 2mL)に溶解させた溶液を、水素化ホウ素リチウム(0.0264g)で処理し、加熱還流した(油浴 155 °C)。5分後と35分後の2回に分けて、メタノール(0.18mL)を滴下して加えた。得られた混合物を、窒素下、攪拌しながら1.5時間加熱還流した。その混合物を冷却し、それに、飽和水性塩化アンモニウム(0.2mL)を滴下して加えた。その混合物をメタノール(2mL)で希釈した。得られた溶液を、直接、Isolute SCXイオン交換カートリッジ(5g)(メタノールで予め溶出させたもの)に適用し、メタノールで溶離させた後、メタノール中の10%0.880アンモニアで溶離させた。メタノール中のアンモニアのフラクションを小容積(約1mL)になるまで蒸発させ、1,4-ジオキサン(1mL)中の4N塩化水素で酸性化し、減圧下に蒸発乾固させて、標題化合物(0.030g)を得た。

サーモスプレー質量スペクトル m/z 113 [MH<sup>+</sup>]。

【0291】

説明例(22) : (N-ヒドロキシカルバムイミドイルメチル)カルバミン酸t-ブチルエステル  
【化35】



10

20

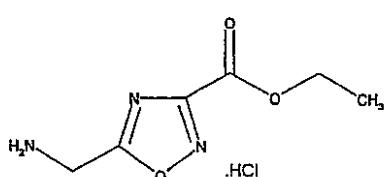
【0292】

N-(t-ブトキシカルボニル)-2-アミノアセトニトリル(20.0g)を無水エタノール(200mL)に溶解させた溶液に、ヒドロキシルアミン(9.0g)及び炭酸カリウム(17.6g)を水(50mL)に溶解させた溶液を添加した。得られた溶液を2日間加熱還流した。減圧下に無水エタノールを除去し、水性残渣を酢酸エチルで抽出した。沈澱物が形成されるまで、減圧下に溶媒の一部を除去した。得られた懸濁液を冷却し、濾過した。残渣を酢酸エチルで洗浄して、標題化合物を白色の固体(12.84g)として得た。

サーモスプレー質量スペクトル m/z 190 [MH<sup>+</sup>]。

【0293】

説明例(23) : 5-アミノメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルエステル塩酸塩  
【化36】



30

40

【0294】

1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸5-[[[1,1,ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]メチル]エチルエステル(J. Org. Chem (1995), 60(10), 3112-20に記載されているようにして調製したもの)(0.408g)をジオキサン(10mL)中の4M塩化水素に溶解させ、得られた溶液を20 °Cで0.75時間攪拌した。減圧下に溶媒を除去して、標題化合物を淡褐色の固体(0.347g)として得た。

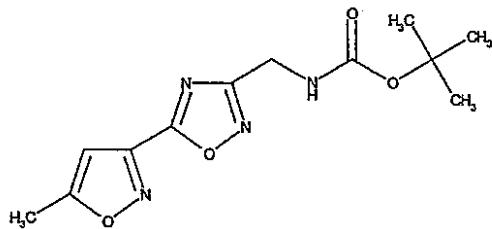
<sup>1</sup>H NMR(D6 DMSO, 400MHz) 1.32(3H, t, J=7Hz, CH<sub>3</sub>), 4.42(2H, q, J=7Hz, CH<sub>2</sub>), 4.58(2H, s, CH<sub>2</sub>), 9.04(3H, br s, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)。

【0295】

説明例(24) : [5-(5-メチル-イソオキサゾール-3-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル

50

メチルカルバミン酸t-ブチルエステル  
【化37】



10

## 【0296】

説明例(22)(0.373g)と5-メチルイソオキサゾール-3-カルボン酸エチル(0.305g)を無水エタノール(6mL)に溶解させた溶液に、ナトリウムエトキシド(エタノール中の21重量%溶液, 0.186mL)を添加した。得られた溶液に、予め乾燥させておいた粉末状の4モレキュラーシーブ(0.5g)を添加した。得られた懸濁液を2.5時間加熱還流し、濾過し、残渣をメタノール(50mL)で洗浄した。減圧下に溶媒を除去し、残渣をジクロロメタン(75mL)に溶解させた。得られた溶液を、2N水性水酸化ナトリウム(25mL)、2N塩酸(25mL)及び水(25mL)で洗浄し、脱水し( $MgSO_4$ )、減圧下に濃縮して、標題化合物を白色の固体(0.250g)として得た。

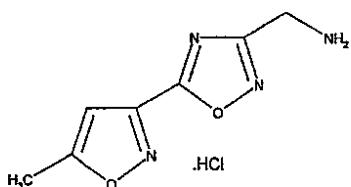
20

LC/MS  $R_t$  2.7分,  $m/z$  298 [ $MNH_4^+$ ]。

## 【0297】

説明例(25): C-[5-(5-メチル-イソオキサゾール-3-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-メチルアミン塩酸塩

## 【化38】



30

## 【0298】

説明例(24)をジオキサン(3mL)中の4M塩化水素に溶解させ、得られた溶液を20℃で1.25時間攪拌した。減圧下に溶媒を除去して、標題化合物を白色の固体(0.103g)として得た。

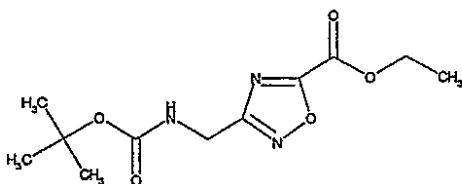
サーモスプレー質量スペクトル  $m/z$  181 [ $MH^+$ ]。

## 【0299】

説明例(26): 3-(t-ブトキカルボニルアミノ-メチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

40

## 【化39】



50

## 【0300】

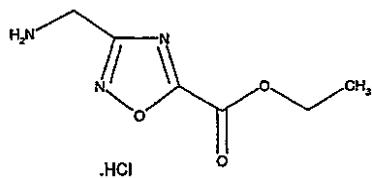
説明例(22)(1.0g)を無水エタノール(9mL)とナトリウムエトキシド(エタノール中の21重量%溶液, 0.5mL)に溶解させた溶液に、シュウ酸ジエチル(2.8mL)を添加した。予め乾燥させておいた粉末状の4-モレキュラーシープ(2g)を添加した。得られた懸濁液を3.5時間加熱還流し、濾過し、残渣を無水エタノール(20mL)で洗浄した。減圧下に溶媒を除去し、残渣をジクロロメタン(75mL)に溶解させた。得られた溶液を飽和水性炭酸水素ナトリウム(25mL)、2N塩酸(25mL)及び水(25mL)で洗浄し、脱水し( $MgSO_4$ )、減圧下に濃縮して、標題化合物を白色の固体(0.418g)として得た。

LC/MS  $R_t$  2.65分,  $m/z$  289 [ $MNH_4^+$ ]。

## 【0301】

説明例(27) : 3-アミノメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-カルボン酸エチルエステル塩酸塩

## 【化40】



## 【0302】

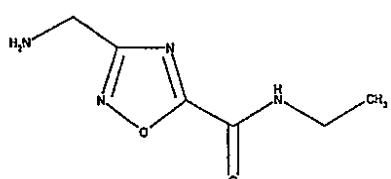
説明例(26)をジオキサン(6mL)中の4M塩化水素に溶解させ、得られた溶液を20℃で1.25時間攪拌した。減圧下に溶媒を除去して、標題化合物を無色のゴム状物(0.251g)として得た。

$^1H$  NMR(D6 DMSO, 400MHz) 1.34(3H, t,  $J=6Hz$ ,  $CH_3$ ), 4.37(2H, s,  $CH_2$ ), 4.45(2H, q,  $J=6Hz$ ,  $CH_2$ ), 8.84(3H, br s,  $NH_3^+$ )。

## 【0303】

説明例(28) : 3-アミノメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-カルボン酸エチルアミド

## 【化41】



## 【0304】

説明例(27)(0.051g)を無水エタノール(5mL)に溶解させた溶液に、エチルアミン塩酸塩(0.2g)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.44mL)を添加した。その溶液を、室温で、密封したガラス瓶(Reactivial™)内で3時間攪拌した。その溶液をスルホン酸イオン交換カートリッジ(2×10g Isolute SCX, メタノールで前処理したもの)に均一に適用した。そのカートリッジを、メタノールで溶離させた後、メタノール中の10%0.880アンモニアで溶離させ、塩基性のフラクションを減圧下に蒸発させて、標題化合物(0.037g)を得た。

$^1H$  NMR(D6 DMSO, 400MHz) 1.10(3H, t,  $J=6Hz$ ,  $CH_3$ ), 3.25(2H 溶媒により不明瞭, q,  $J=6Hz$ ,  $CH_2$ ), 3.87(2H, s,  $CH_2$ ), 9.41(3H, br s,  $NH_3^+$ )。

## 【0305】

説明例(29) : (1-メチル-ピラゾール-3-カルボキサミド)[CAS No. 89179-62-4]

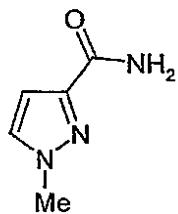
10

20

30

40

## 【化42】



## 【0306】

10

1-H-ピラゾール-3-カルボキサミド[CAS No : 33064-36-7](0.1g)をテトラヒドロフラン(10mL)とN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解させた溶液を炭酸カリウム(0.12g)及びヨウ化メチル(0.062mL)で処理し、得られた混合物を室温で3日間攪拌した。その混合物を水(50mL)で希釈し、酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。水層を減圧下に蒸発させ、得られた固体を酢酸エチルを用いて摩碎した。抽出物を減圧下に濃縮して、標題化合物(0.08g)を無色の油状物として得たが、これは、約10%の未反応出発物質(1-H-ピラゾール-3-カルボキサミド)を含んでいた。

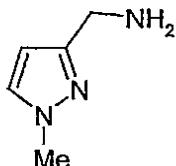
LC-MS  $R_t$ =0.7分、質量スペクトル  $m/z$  126 [ $MH^+$ ]。

## 【0307】

20

説明例(30) : (1-メチル-ピラゾール-3-メタンアミン)

## 【化43】



## 【0308】

30

説明例(29)(0.08g)を無水テトラヒドロフラン(5mL)に溶解させた溶液を、テトラヒドロフラン(3.5mL)中のボラン/テトラヒドロフラン錯体の1M溶液で処理し、得られた混合物を65℃で18時間加熱した。冷却後、直ちに、メタノールを滴下して加えた後、2N塩酸を滴下して加えることにより、その混合物を注意深くクエンチした。蒸発させることにより溶媒を除去し、残渣を、トリエチルアミンを用いて塩基性とし、減圧下に濃縮した。得られた混合物を少量のメタノールに溶解させ、それを、スルホン酸SCXイオン交換カートリッジ(10g)に適用し、メタノールで溶離させた後、メタノール中の10%0.880アンモニアで溶離させた。塩基性のフラクションを減圧下に蒸発させて、標題化合物(0.054g)を無色の油状物として得たが、それは、同様に、~10%の1H-ピラゾール-3-メタンアミン[CAS No. 37599-58-9]を含んでいた。

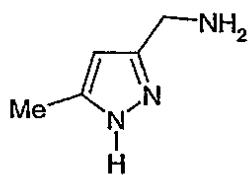
$^1H$  NMR( $D_4$  MeOH) 3.84(2H, s,  $CH_2$ ), 3.86(3H, s, Me), 6.28(1H, m, Ar), 7.53(1H, m, Ar)。

40

## 【0309】

説明例(31) : (5-メチル-ピラゾール-3-メタンアミン)

## 【化44】



## 【0310】

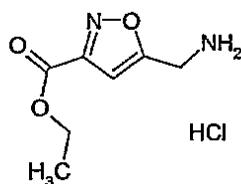
説明例(30)の方法と同様の方法で、5-メチル-ピラゾール-3-カルボキサミド[CAS No. 4 10 027-56-9](0.09g)から説明例(31)を調製して、標題化合物(0.035g)を白色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(D4 MeOH) 2.08(3H, s, Me), 3.70(2H, s, CH<sub>2</sub>), 5.9(1H, m, Ar)。

## 【0311】

説明例(32)：5-アミノメチル-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルエステル

## 【化45】



10

20

## 【0312】

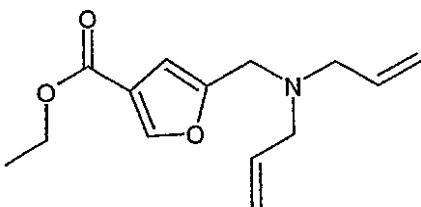
5-(t-ブトキカルボニルアミノメチル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルエステル(1.954g)(EP 0451790)をエタノール(15mL)に溶解させた溶液を攪拌しながら、それに、1,4-ジオキサン(23mL)中の4.0M塩化水素の溶液を添加した。得られた混合物を20 で22時間攪拌し、減圧下に溶媒を蒸発させて、標題化合物(1.128g)を淡褐色の固体として得た。

## 【0313】

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, D6 DMSO) 8.86 (3H, br.s, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 7.05 (1H, s, CH), 4.41-4.33 (4 30 H, q+br.q, 2 × CH<sub>2</sub>), 1.32 (3H, t, CH<sub>3</sub>)。

説明例(33)：5-ジアリルアミノメチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル

## 【化46】



40

## 【0314】

5-ホルミル-3-フランカルボン酸エチルエステル(Tetrahedron(1996), 52(12), 4245-56に記載されているようにして調製したもの)(1.61g)をジクロロメタン(20mL)に溶解させた溶液に、ジアリルアミン(1.18mL)を添加した。その溶液を冰酢酸(0.55mL)で処理し、次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(4.2g)で処理した。得られた懸濁液を室温で3.5時間攪拌し、エタノール(80mL)で処理し、室温で25分間攪拌した。減圧下に溶媒を除去し、残渣を、酢酸エチル(200mL)と飽和水性炭酸水素ナトリウム(100mL)の間で分配させた。相を分離し、有機相を飽和水性炭酸水素ナトリウム(100mL)及びブライン(50mL)で洗浄した。水相と一緒にして酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機抽出物と一緒にして脱水 50

し( $MgSO_4$ )、濾過し、減圧下に溶媒を除去した。残渣をメタノールに溶解させ、SCXスルホン酸イオン交換カートリッジ(10g × 4, メタノールで前処理したもの)に均一に適用した。そのカートリッジを、メタノールで溶離させた後、メタノール中の10%0.880アンモニアで溶離させた。塩基性のフラクションを減圧下に蒸発させて、標題化合物を流動性の油状物(2.06g)として得た。

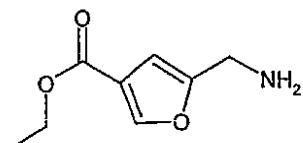
LC/MS  $R_t$  1.76分,  $m/z$  250 [ $MH^+$ ]。

**【0315】**

説明例(34) : 5-アミノメチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル

**【化47】**

10



**【0316】**

説明例(33)をジクロロメタン(15mL)に溶解させた溶液に、N,N-ジメチルバルビツール酸(4.49g)を添加した。得られた懸濁液に、パラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)(0.130g)を添加し、その混合物を窒素下35℃に4時間加熱した。さらに、パラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)(0.150g)を添加した。その混合物をさらに2時間加熱し、SCXスルホン酸イオン交換カートリッジ(10g × 6, メタノールで前処理したもの)に均一に適用した。そのカートリッジを、メタノールで溶離させた後、メタノール中の10%0.880アンモニアで溶離させた。塩基性のフラクションを減圧下に蒸発させて、橙色の油状物を得た。この残渣を、クロロホルム中の5%メタノールで溶離させる40gのシリカゲルカートリッジを用いたBiotageフラッシュクロマトグラフィーで精製することにより、標題化合物を黄色の油状物(0.573g)として得た。

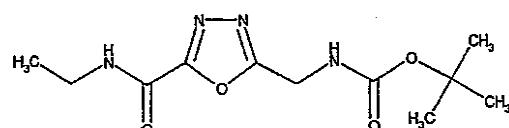
サーモスプレー質量スペクトル  $m/z$  170 [ $MH^+$ ]。

**【0317】**

説明例(35) : (5-エチルカルバモイル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルメチル)-カルバミン酸t-ブチルエステル

**【化48】**

20



**【0318】**

5-[[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸エチルエステル(JOC(1995), 60(10), 3112-20に記載されているようにして調製したもの)(0.150g)をメタノール(5mL)に溶解させた溶液に、テトラヒドロフラン(3mL)中の2.0Mエチルアミンの溶液を添加した。その溶液を20℃で1.5時間放置した。窒素流を用いて蒸発させることにより溶媒を除去して、標題化合物を黄色のゴム状物(0.139g)として得た。

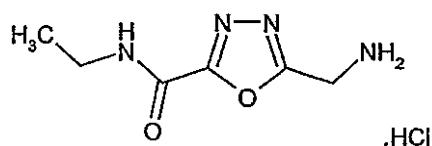
LC/MS  $R_t$  2.13分,  $m/z$  288 [ $MNH_4^+$ ]。

**【0319】**

説明例(36) : 5-アミノメチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-カルボン酸エチルアミド塩酸塩

40

## 【化49】



## 【0320】

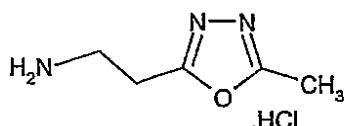
説明例(35)(0.133g)をジオキサン(5mL)中の4M塩化水素に溶解させた。この溶液を20  
で40分間放置した。窒素流を用いて蒸発させることにより溶媒を除去して、標題化合物(0  
.113g)を得た。

サーモスプレー質量スペクトル  $m/z$  188 [ $MNH_4^+$ ]。

## 【0321】

説明例(37) : 2-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)エチルアミン塩酸塩

## 【化50】



20

## 【0322】

説明例(38)をジオキサン(5mL)中の4M塩化水素に溶解させた。この溶液を20  
で1時間攪拌した。減圧下に溶媒を除去して、標題化合物を褐色のゴム状物(0.348g)として得た。

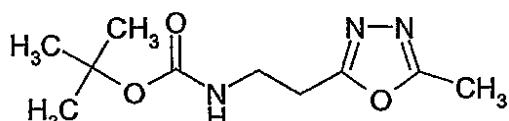
$^1H$  NMR(D6 DMSO, 400MHz) 2.60(3H, s), 3.20(4H, m), 8.33(3H, br s)。

## 【0323】

説明例(38) : [2-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)エチル]カルバミン酸t-ブ  
チルエステル

## 【化51】

30



## 【0324】

説明例(39)(0.8g)をピリジン(8mL)に溶解させた溶液に、0  
で、塩化チオニル(0.36mL)  
を添加した。得られた懸濁液を0  
で5分間攪拌し、次いで、8時間かけて20  
まで昇温させた。この混合物の一部(6mL)を15~20分間120  
に加熱した。減圧下に溶媒を除去し、残  
渣を、4:1から0:1のシクロヘキサン/酢酸エチルで溶離させるシリカSPE(10g)で精製して  
、標題化合物を褐色の油状物(0.387g)として得た。

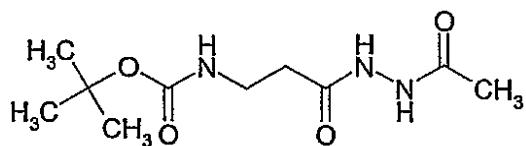
LC/MS  $R_t$  2.26分,  $m/z$  228 [ $MH^+$ ]。

40

## 【0325】

説明例(39) : [3-(N'-アセチル-ヒドラジノ)-3-オキソ-プロピル]カルバミン酸t-ブチルエ  
ステル

## 【化52】



## 【0326】

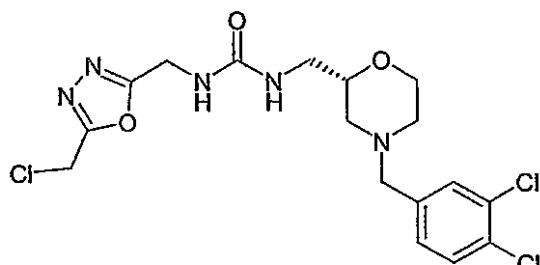
無水テトラヒドロフラン(20mL)中の1,1-カルボニルジイミダゾール(2.825g)の懸濁液に  
、0 で、N-t-ブトキシカルボニル- -アラニン(3.379g)を5分間かけて少量ずつ添加した。  
この懸濁液を20 に昇温させ、15分間攪拌した。得られた溶液に酢酸ヒドラジド(1.32g)  
を添加した。この混合物を20 で5時間攪拌した。減圧下に溶媒を除去し、残渣を、酢酸  
エチルからクロロホルム中の5%メタノールで溶離させるBiotage(90g)で精製して、標題化  
合物を白色の固体(1.435g)として得た。

LC/MS  $R_t$  1.85分, m/z 246 [MH<sup>+</sup>]。

## 【0327】

説明例(40) : 1-(5-クロロメチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルメチル)-3-[(2S)-4-(3,  
4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イルメチル]尿素

## 【化53】



10

## 【0328】

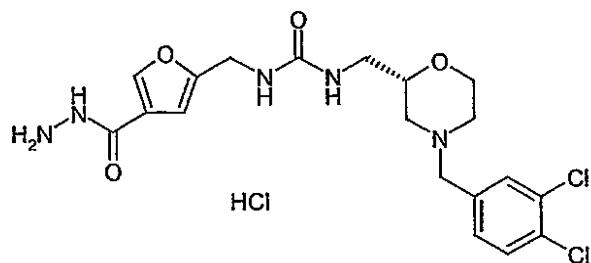
無水クロロ酢酸(0.488g)と実施例(31)(0.149g)の混合物を、空気冷却器を用いて85 に  
5時間加熱し、次いで、20 で18時間放置した。褐色の固体を酢酸エチルに溶解させ、酢  
酸エチル(200mL)、アセトニトリル(200mL)及びアセトン(400mL)で順次溶離させるシリカS  
PEカートリッジ(20g)を用いて精製した。アセトンのフラクションを減圧下に濃縮して、  
標題化合物(0.061g)を褐色のゴム状物として得た。

LC/MS  $R_t$  2.27分, 質量スペクトル m/z 448 [MH<sup>+</sup>]。

## 【0329】

説明例(41) : 1-[4-(3,4-ジクロロ-ベンジル)モルホリン-2-イルメチル]-3-(4-ヒドラジノ  
カルボニル-フラン-2-イルメチル)尿素塩酸塩

## 【化54】



20

30

40

50

## 【0330】

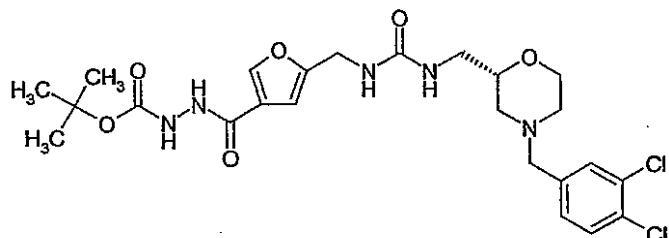
説明例(42)(0.789g)に、ジオキサン(20mL)中の4.0M塩酸を添加した。得られた懸濁液にメタノール(20mL)を添加した。得られた溶液を20℃で3時間攪拌した。減圧下に溶媒を除去して、標題化合物を白色の固体(0.97g)として得た。

LC/MS  $R_t$  2.20分, m/z 456 [MH<sup>+</sup>]。

## 【0331】

説明例(42) : N'--(5-{3-[4-(3,4-ジクロロ-ベンジル)モルホリン-2-イルメチル]ウレイドメチル}フラン-3-カルボニル)ヒドラジンカルボン酸t-ブチルエステル

## 【化55】



10

## 【0332】

実施例(85)(0.777g)をN,N-ジメチルホルムアミド(8mL)に溶解させた溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.237g)、ジイソプロピルエチルアミン(0.255mL)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(0.422g)を添加した。この溶液を20℃で5~10分間攪拌し、次いで、t-ブチルカルバジド(0.233g)で処理し、20℃で24時間攪拌した。得られた混合物を、スルホン酸イオン交換カートリッジ(10g × 3 Isolute SCX, メタノールで前処理したもの)に均一に適用した。そのカートリッジを、メタノールで溶離させた後、メタノール中の10%0.880アンモニアで溶離させた。減圧下に塩基性のフラクションから溶媒を除去した。残渣を、2:1のシクロヘキサン/酢酸エチル、酢酸エチル、20:1のクロロホルム/メタノールで順次溶離させるシリカSPE(10g × 2)でさらに精製して、標題化合物を白色の固体(0.789g)として得た。

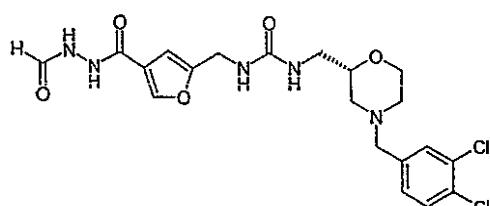
LC/MS  $R_t$  2.54分, m/z 556 [MH<sup>+</sup>]。

## 【0333】

20

説明例(43) : 1-[4-(N'-ホルミル-ヒドラジノカルボニル)フラン-2-イルメチル]-3-[(2S)-4-(3,4-ジクロロ-ベンジル)モルホリン-2-イルメチル]尿素

## 【化56】



30

## 【0334】

実施例(85)(0.110g)をN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)に溶解させた溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.031g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.04mL)及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.044g)を添加した。この溶液を20℃で2~3分間攪拌し、次いで、ホルミルヒドラジン(25mg)で処理し、20℃で7日間放置した。得られた混合物をスルホン酸イオン交換(10g, Isolute SCX, メタノールで前処理したもの)に適用し、そのカートリッジを、メタノールで溶離させた後、メタノール中の10%0.880アンモニアで溶離させた。減圧下に塩基性のフラクションから溶媒を除去して、標題化合物(0.123g)を得た。

LC/MS  $R_t$  2.08分, m/z 484 [MH<sup>+</sup>]。

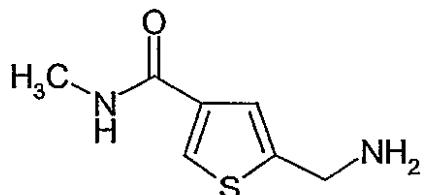
40

50

## 【0335】

説明例(44) : 5-アミノメチルチオフェン-3-カルボン酸メチルアミド

## 【化57】



10

## 【0336】

説明例(45)(0.366g)をメタノール(8mL)に溶解させた溶液に、2M水性水酸化ナトリウム(4mL)を添加した。この溶液を20℃で3時間放置し、2M水性塩酸を用いて中和してpH7とした。この中和した溶液を、スルホン酸イオン交換(10g×3, isolate SCX, メタノールで前処理したもの)に適用し、そのカートリッジを、メタノールで溶離させた後、メタノール中の10%0.880アンモニアで溶離させた。減圧下に塩基性のフラクションから溶媒を除去して、標題化合物(0.232g)を得た。

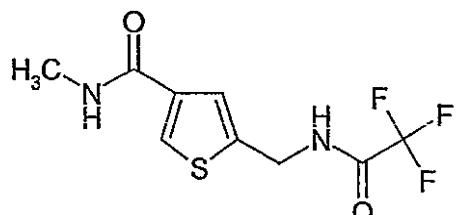
<sup>1</sup>H NMR(D6 DMSO, 400MHz) 2.75(3H, d, J=4Hz), 3.85(2H, s), 7.3(1H, s), 7.85(1H, s), 8.2(1H, q, J=4Hz)。

20

## 【0337】

説明例(45) : 5-[(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)メチル]-チオフェン-3-カルボン酸メチルアミド

## 【化58】



30

## 【0338】

水性濃硫酸(25mL)中のN-メチル-3-チオフェンカルボキサミド(1.12g)(J. Org. Chem. (1976), 41(23), 3668-74に準じて調製したもの)の懸濁液に、0~5℃で、N-(ヒドロキシメチル)トリフルオロアセトアミド(1.134g)を添加した。この懸濁液を20℃まで昇温させ、2時間攪拌した。得られた混合物を氷(150g)上に注ぎ、酢酸エチル(200mL)で希釈した。この二相混合物を飽和炭酸水素ナトリウム(200mL)で希釈し、炭酸水素ナトリウム(21g)で処理した。相を分離し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム(150mL×2)で洗浄した。水相と一緒にして酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機抽出物と一緒にして減圧下に濃縮した。残渣を予めシリカに吸収させ、1:1から0:1のシクロヘキサン/酢酸エチルで溶離させるBiota ge(90g)で精製して、標題化合物を白色の固体(0.712g)として得た。

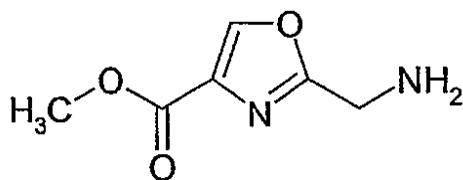
LC/MS R<sub>t</sub> 2.32分; m/z 267 [MH<sup>+</sup>]。

40

## 【0339】

説明例(46) : 2-アミノメチルオキサゾール-4-カルボン酸メチルエステル

## 【化59】



## 【0340】

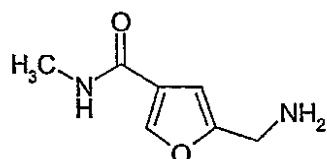
2-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)オキサゾール-4-カルボン酸メチルエステル(0.439g)(Journal of Peptide Science(1999), 5(9), 392-398に記載されているようにして調製したもの)を酢酸エチル(13mL)に溶解させ、20℃、1気圧で強く攪拌しながら、炭素担持10%パラジウム触媒(0.20g)を使用して4時間水素化した。この混合物を、セライト濾過助剤を用いて濾過し、減圧下に濾液から溶媒を蒸発させて、標題化合物を黄色の固体(0.197g)として得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 8.20(1H, s), 4.01(2H, s), 3.92(3H, s), 1.71(2H br s)。

## 【0341】

説明例(47) : 5-アミノメチル-フラン-3-カルボン酸メチルアミドメチルアミド

## 【化60】



10

20

## 【0342】

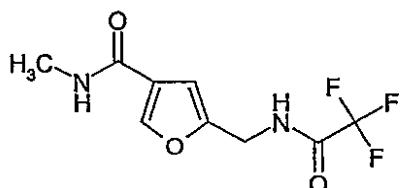
説明例(48)(0.22g)をメタノール(5mL)に溶解させた溶液に、20℃で、2M水性水酸化ナトリウム(2.5mL)を添加した。この溶液を、20℃で2.5時間放置し、2M水性塩酸(約2mL)を用いて酸性化した。この混合物を、スルホン酸イオン交換カートリッジ(10g × 2 Isolute SC X, メタノールで前処理したもの)に均一に適用した。そのカートリッジを、メタノールで溶離させた後、メタノール中の10%0.880アンモニアで溶離させ、塩基性のフラクションを減圧下に蒸発させて、標題化合物を黄色の油状物(0.116g)として得た。

<sup>1</sup>H NMR(D<sub>6</sub> DMSO, 400MHz) 2.70(3H, d, J=5Hz), 3.65(2H, s), 6.5(1H, s), 8.0(1H, s), 8.1(1H, m)。

## 【0343】

説明例(48) : 5-[(2,2,2-トリフルオロ-アセチルアミノ)メチル]フラン-3-カルボン酸メチルアミド

## 【化61】



30

40

## 【0344】

水性濃硫酸(10mL)中のN-メチル-3-フランカルボキサミド(0.404g)(Synthetic Communications(1992), 22(16), 2381-92に記載されているようにして調製したもの)の懸濁液に、0~5℃で、N-(ヒドロキシメチル)-トリフルオロアセトアミド(0.483g)を添加した。この懸濁液を20℃まで昇温させ、1時間攪拌した。得られた混合物を氷(100g)に注ぎ、酢酸

50

エチル(150mL)で希釈した。相を分離し、有機相を、飽和炭酸水素ナトリウム(50mL×2)及びブライン(30mL)で洗浄し、脱水し( $MgSO_4$ )、濾過した。減圧下に溶媒を除去して、黄色の固体を得た。この残渣を、4:1から1:3のシクロヘキサン/酢酸エチルで溶離させるシリカSPE(10g)で精製して、標題化合物を白色の固体(0.286g)として得た。

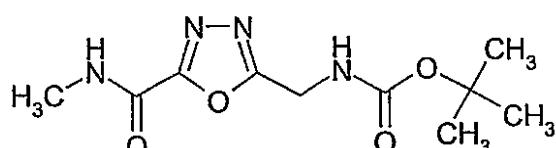
LC/MS  $R_t$  1.9分,  $m/z$  251 [ $MH^+$ ]。

**【0345】**

説明例(49) : (5-メチルカルバモイル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルメチル)カルバミン酸t-ブチルエステル

**【化62】**

10



**【0346】**

THF中の2.0Mメチルアミンを用いて、説明例(35)の方法と同様の方法で、5-[[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸エチルエステル(JOC (1995), 60(10), 3112-20 に記載されているようにして調製したもの)(0.150g)から調製した。

20

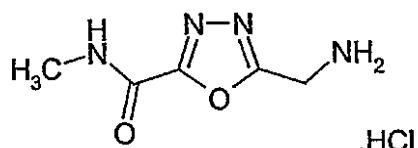
LC/MS  $R_t$  2.01分,  $m/z$  257 [ $MH_4^+$ ]。

**【0347】**

説明例(50) : 5-アミノメチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-カルボン酸メチルアミド塩酸塩

**【化63】**

30



**【0348】**

説明例(36)の方法と同様の方法で、説明例(49)から調製した。

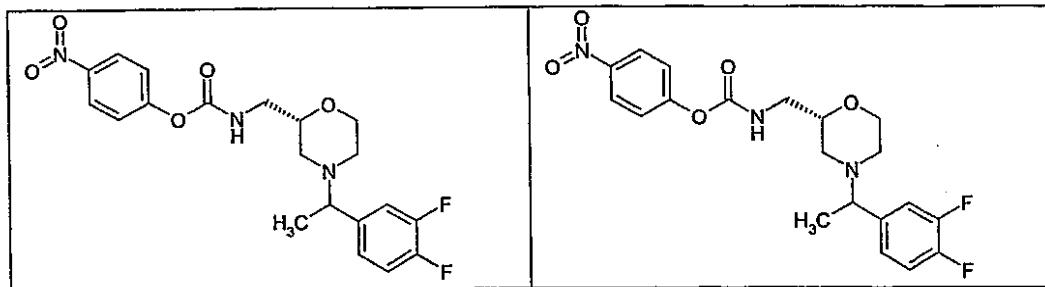
$^1H$  NMR(D6 DMSO, 400MHz) 9.37(1H, s), 8.99(3H, br s), 4.48(2H, s), 2.81(3H, d)。

**【0349】**

説明例(51) : {(2S)-4-[1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル]モルホリン-2-イルメチル}カルバミン酸4-ニトロ-フェニルエステル異性体(I)、及び、説明例(52) : {(2S)-4-[1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル]モルホリン-2-イルメチル}カルバミン酸4-ニトロ-フェニルエステル異性体(II)

40

## 【化64】



10

## 【0350】

{(2S)-4-[1-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]モルホリン-2-イル}メチルカルバミン酸4-ニトロフェニル異性体(I)及び異性体(II)(WO02/26723号に記載されている)の方法と同様の方法で、説明例(53)から調製した。

説明例(51) : LC/MS  $R_t$  2.56分, m/z 422 [MH<sup>+</sup>] ,

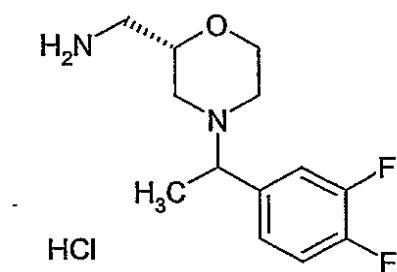
説明例(52) : LC/MS  $R_t$  2.55分, m/z 422 [MH<sup>+</sup>]。

## 【0351】

説明例(53) : C-{(2S)-4-[1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル]モルホリン-2-イル}メチルアミン二塩酸塩

## 【化65】

20



## 【0352】

30

1-{(2S)-4-[1-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]モルホリン-2-イル}メタンアミン二塩酸塩(WO02/26723号に記載されている)の方法と同様の方法で、説明例(54)から調製した。

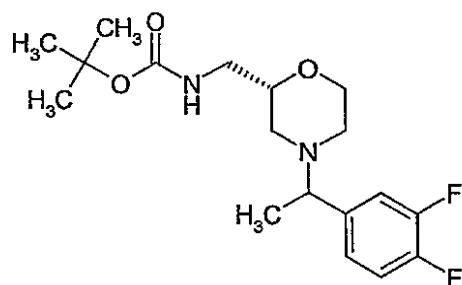
サーモスプレーMS m/z 357 [MH<sup>+</sup>]。

## 【0353】

説明例(54) : {(2S)-4-[1-(3,4-ジフルオロフェニル)-エチル]-モルホリン-2-イルメチル}-カルバミン酸t-ブチルエステル

## 【化66】

40



## 【0354】

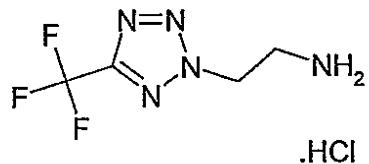
(±)-4-(1-プロモエチル)-1,2-ジフルオロベンゼンを用いて、{(2S)-4-[1-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]モルホリン-2-イル}メチルカルバミン酸t-ブチル(WO02/026723号に記載されている)の方法と同様の方法で調製した。

50

LC/MS R<sub>t</sub> 2.41分, m/z 357 [MH<sup>+</sup>]。

【0355】

説明例(55) : 2-(5-トリフルオロメチル-テトラゾール-2-イル)エチルアミン塩酸塩  
【化67】



10

【0356】

2-ブロモエチルフタルイミド(2.5g)及び5-(トリフルオロメチル)テトラゾールナトリウム塩(1.6g)(調製に関しては、Inorganic Chemistry, (1989), 28(5), 893-7を参照されたい)を乾燥DMF(35mL)に溶解させた溶液を、100℃で16時間攪拌した。この溶液を氷に注ぎ、白色の沈澱物を濾過し、脱水し、エタノール/水から再結晶させて、2-[2-(5-トリフルオロメチル-テトラゾール-2-イル)-エチル]-イソインドール-1,3-ジオン(1.9g)を得た。

融点 98~99.5℃。

【0357】

20

2-[2-(5-トリフルオロメチル-テトラゾール-2-イル)-エチル]-イソインドール-1,3-ジオン(1.9g)及びヒドラジン水和物(0.28mL)をエタノール(50mL)に溶解させた溶液を15時間還流し、次いで、蒸発乾固させた。残渣を2N HCl(50mL)中で1時間加熱し、冷却し、濾過し、濾液を蒸発させて、黄色の固体を得た。この黄色の固体を酢酸エチル/ジエチルエーテルから再結晶させて、標題化合物(0.90g)を得た。

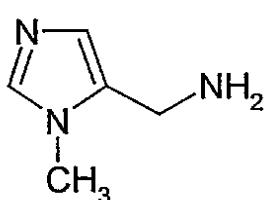
C:H:N 分析；実測値：C 22.25, H 3.42, N 30.91；期待値：C 22.08, H 3.24, N 32.19；融点 145~149℃。

【0358】

説明例(56) : C-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)-メチルアミン

【化68】

30



【0359】

底部に脱脂綿の栓を有する圧力均一化漏斗(pressure-equalizing funnel)の内部に、3-メチル-3H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド(17g)(調製に関しては、JP 61178968、CAN 106:33054を参照されたい)を配置し、テトラヒドロフラン(500mL)中の水素化アルミニウムリチウム(8g)の懸濁液で20時間持続的に抽出した。該漏斗に、水(15mL)とテトラヒドロフラン(50mL)の混合物を注意深く添加した。生じた沈澱物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留油状物を蒸留により精製して、標題化合物(10.6g)を得た。

沸点 118℃ /0.3mbar。

40

【0360】

実施例

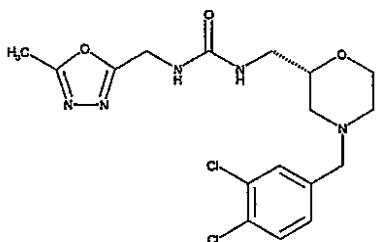
合成方法A

実施例(16) : 1-[(2S)-4-(3,4-ジクロロ-ベンジル)モルホリン-2-イルメチル]-3-(5-メチ

50

ル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルメチル)尿素

【化69】



10

【0361】

5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-メタンアミン(特許 DE 3801404 に記載されているようにして調製したもの)(0.050g)を無水N,N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解させた溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.116mL)及び説明例(9)(0.147g)を添加した。この溶液を室温で24時間攪拌し、スルホン酸イオン交換カートリッジ(10g Isolute SCX, メタノールで前処理したもの)に適用した。そのカートリッジを、メタノールで溶離させた後、メタノール中の10%0.880アンモニアで溶離させ、塩基性のフラクションを減圧下に蒸発させて、油状物を得た。この残渣を、100:8:1のジクロロメタン/エタノール/0.880アンモニア溶液で溶離させるシリカゲルBiotageフラッシュクロマトグラフィーで精製して、黄色の油状物を得た。この残渣を酢酸エチル(50mL)に溶解させ、得られた溶液を2N水性水酸化ナトリウム(3×20mL)で洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、減圧下に濃縮して、標題化合物を無色の油状物(0.094g)として得た。

LC/MS R<sub>t</sub> 2.08分, m/z 414 [MH<sup>+</sup>]。

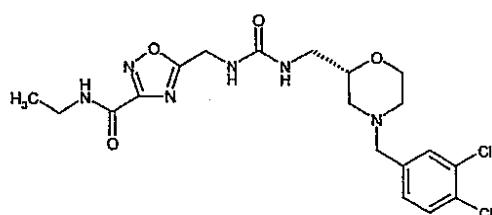
20

【0362】

合成方法B(相互変換)

実施例(9) : 5-{3-[(2S)-4-(3,4-ジクロロ-ベンジル)モルホリン-2-イルメチル]ウレイドメチル}-[1,2,4]オキサジアゾール-3-カルボン酸エチルアミド

【化70】



30

【0363】

実施例(7)(0.040g)を無水エタノール(0.7mL)に溶解させた溶液に、エチルアミン塩酸塩(0.069g)を添加し、次いで、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.147mL)を添加した。得られた懸濁液を、密封ガラス瓶内で室温で18時間攪拌した。減圧下に溶媒を除去した。残渣をメタノールに溶解させ、スルホン酸イオン交換カートリッジ(5g Isolute SCX, メタノールで前処理したもの)に適用した。そのカートリッジを、メタノールで溶離させた後、メタノール中の10%0.880アンモニアで溶離させ、塩基性のフラクションを減圧下に蒸発させて、標題化合物(0.038g)を白色の固体として得た。

LC/MS R<sub>t</sub> 2.29分, m/z 471 [MH<sup>+</sup>]。

40

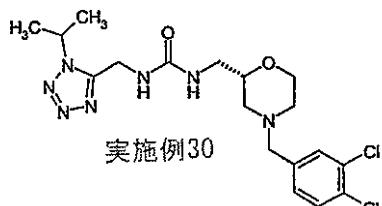
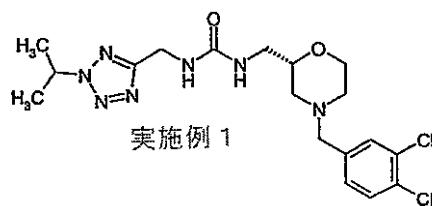
【0364】

合成方法C(相互変換)

実施例(1) : [1-[(2S)-4-(3,4-ジクロロ-ベンジル)モルホリン-2-イルメチル]-3-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イルメチル)尿素]、及び、実施例(30) : [1-[(2S)-4-(3,4-ジクロロ-ベンジル)モルホリン-2-イルメチル]-3-(1-イソプロピル-1H-テトラゾール-5-

50

イルメチル)尿素】  
【化71】



10

## 【0365】

実施例(31)(0.050g)をN,N-ジメチルホルムアミド(6mL)に溶解させた溶液を攪拌しながら、それに、炭酸カリウム(0.040g)を添加し、次いで、2-ヨードプロパン(0.0138mL)を添加した。得られた混合物を22℃で18時間攪拌した後、2g SCXイオン交換カートリッジ(メタノールで予め処理したもの)に適用した。そのカートリッジを、メタノールで溶離させた後、メタノール中の10%0.880アンモニア溶液で溶離させた。アンモニアの1番目のフラクションを減圧下に蒸発させ、残渣を、150:8:1のジクロロメタン/エタノール/0.880アンモニア溶液で溶離させるシリカゲルBiotage<sup>TM</sup>フラッシュクロマトグラフィーで精製した。最初の溶離産物のフラクションを合し、減圧下に溶媒を蒸発させて、標題化合物(実施例(1))(0.0307g)を無色のガラス状物として得た。

20

LC/MS R<sub>t</sub>=2.33分, m/z 442, 444 [MH<sup>+</sup>]。

## 【0366】

2番目の溶離産物のフラクションを合し、減圧下に溶媒を蒸発させて、標題化合物(実施例(30))(0.0079g)を無色のガラス状物として得た。

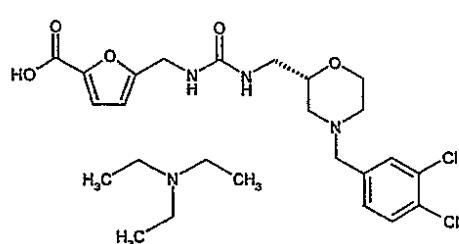
LC/MS R<sub>t</sub>=2.31分, m/z 442, 444 [MH<sup>+</sup>]。

## 【0367】

## 合成方法D

実施例(41) : 5-{3-[(2S)-4-(3,4-ジクロロ-ベンジル)モルホリン-2-イルメチル]ウレイドメチル}フラン-2-カルボン酸トリエチルアミン塩(相互変換)

30



## 【0368】

実施例(42)(0.208g)をメタノール(5.5mL)に溶解させた溶液に、2N水酸化ナトリウム(1mL)を添加した。この溶液を、20℃で1.5時間攪拌した。2N水酸化ナトリウム(1mL)をさらに添加し、この溶液を20℃でさらに2時間攪拌した。減圧下に溶媒を除去した。残渣を水(5mL)に溶解させ、2N塩酸を用いて酸性化してpHを1とした。得られた懸濁液を、スルホン酸イオン交換カートリッジ(10g Isolute SCX, 水で前処理したもの)上に適用した。そのカートリッジを、水で溶離させた後、メタノール中の10%トリエチルアミンで溶離させた。塩基性のフラクションを減圧下に蒸発させて、標題化合物を無色のガラス状物(0.195g)として得た。

40

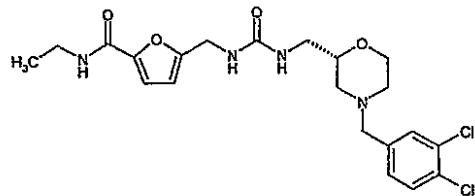
LC/MS R<sub>t</sub> 2.13分, m/z 442 [MH<sup>+</sup>]。

## 【0369】

50

実施例(44) : 5-{(2S)-4-(3,4-ジクロロ-ベンジル)モルホリン-2-イルメチル]ウレイドメチル}フラン-2-カルボン酸エチルアミド

【化73】



10

【0370】

実施例(41)をN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)に溶解させた溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.015g)及びエチルアミン塩酸塩(0.042g)を添加した。得られた懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.09mL)を添加し、次いで、1-(3-ジメチルアミノブロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.02g)を添加した。室温で16時間攪拌した後、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.030g)、エチルアミン塩酸塩(0.02g)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.09mL)をさらに添加した。得られた混合物を室温でさらに3時間攪拌し、酢酸エチル(60mL)と2N水酸化ナトリウム(20mL)の間で分配させた。相を分離し、有機相を、2N水酸化ナトリウム(20mL)及び水(20mL)で洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過した。減圧下に溶媒を除去した。残渣をメタノールに溶解させ、スルホン酸イオン交換カートリッジ(1g Isolute SCX, メタノールで前処理したもの)上に適用した。そのカートリッジを、メタノールで溶離させた後、メタノール中の10%0.880アンモニアで溶離させた。窒素流下で蒸発させることにより塩基性のフラクションから溶媒を除去した。残渣を、質量指向性分取HPLCで精製して、標題化合物を無色のゴム状物(0.064g)として得た。

LC/MS R<sub>t</sub> 2.15分, m/z 469 [MH<sup>+</sup>]。

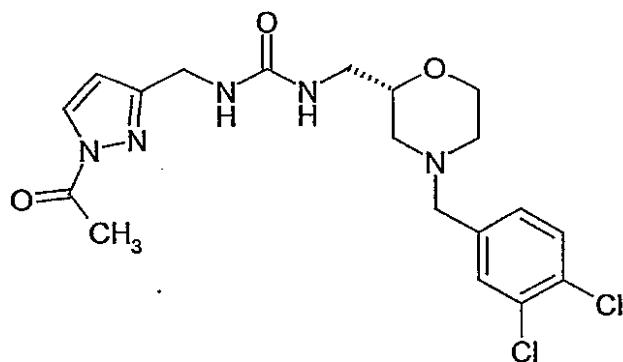
【0371】

合成方法E(相互変換)

実施例(146) : 1-(1-アセチル-1H-ピラゾール-3-イルメチル)-3-{(2S)-4-(3,4-ジクロロ-ベンジル)モルホリン-2-イルメチル]尿素

20

【化74】



30

【0372】

実施例(47)(10mg)を4:1のアセトニトリル/N,N-ジメチルホルムアミド(0.3mL)に溶解させた溶液に、ピリジン(0.1mL)及び無水酢酸(0.024mL)を添加し、得られた混合物を、窒素下、室温で18時間攪拌し、10%水性クエン酸(5mL)及びクロロホルム(5mL)の間で分配させた。有機相を蒸発させて、無色のゴム状物(4.6mg)を得た。質量指向性分取HPLCで精製して、標題化合物をゴム状物(2.29mg)として得た。

LC/MS R<sub>t</sub> 2.24分, m/z 440 [MH<sup>+</sup>]。

【0373】

40

50

合成方法 F実施例(165) : 1-[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イルメチル]-3-(2-フラン-2-イル-エチル)尿素

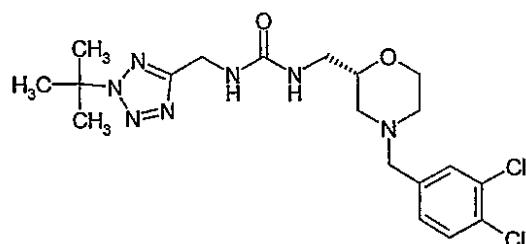
N,N-ジメチルホルムアミド(15mL)中の4-{[(ポリスチレン樹脂)メチル]チオ}フェニル4-ニトロフェニルカルボネート(Tetrahedron Lett.(1998), 39(22), 3631-3634に記載されているようにして調製したもの、1.5g @ 0.99mmol/g)の懸濁液を説明例(3)(0.80g)と一緒に22で1時間振盪した。樹脂を濾過し、N,N-ジメチルホルムアミド(×2)、ジクロロメタン(×3)及びN,N-ジメチルホルムアミドで洗浄した。再度、樹脂をN,N-ジメチルホルムアミド(15mL)及び説明例(3)(0.80g)と一緒に22 1時間振盪した後、濾過し、N,N-ジメチルホルムアミド(×2)、ジクロロメタン(×3)及びエーテル(×2)で洗浄し、減圧下に乾燥させて、中間体樹脂[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イル]メチルカルバミン酸4-{[(ポリスチレン樹脂)メチル]チオ}フェニルを橙色のビーズとして得た。試験管に入れたこの樹脂のサンプル(50mg)に、2-フラン-2-イル-エチルアミン(0.0112g)及び1滴の1-メチル-2-ピロリジノンを添加し、得られた混合物をマイクロ波オーブン内に置き、全出力(600W)で5分間加熱した。ジクロロメタン(2mL)及びホルミルポリスチレン樹脂を添加し、得られた混合物を22で18時間振盪した。得られた懸濁液を、1gの固相抽出(Isolute SCXスルホン酸)カラム上に注ぎ、それを、メタノールで洗浄した後、メタノール中の10%0.880アンモニア溶液で溶離させた。塩基性のフラクションを減圧下に蒸発させて、クリーム状の固体を得た。このクリーム状の固体を、ジクロロメタン、エーテル、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル及びメタノールで順次溶離させる1gシリカ固相抽出カートリッジ(Varian Bondelut)に通して溶離することによりさらに精製して、標題化合物を淡黄色のガラス状物(0.0052g)として得た。

LC/MS R<sub>t</sub> 2.42分、質量スペクトル m/z 412 [MH<sup>+</sup>]。

## 【0374】

合成方法 G(相互変換)実施例(101) : 1-(2-t-ブチル-2H-テトラゾール-5-イルメチル)-3-[(2S)-4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イルメチル]尿素

## 【化75】



## 【0375】

実施例(31)(0.05g)をトリフルオロ酢酸(1mL)に溶解させた溶液を攪拌しながら、それにt-ブチルアルコール(0.019g)及び濃硫酸(0.05mL)を添加した。得られた混合物を22で16時間攪拌した後、水(1mL)を添加し、その混合物を、2M水酸化ナトリウム溶液を添加することにより塩基性化した。強く攪拌しながらジクロロメタン(5mL)を添加し、その混合物を、疎水性(hydrophobic)のフリット化カートリッジを用いて分離した後、有機相を、2g SCXイオン交換カートリッジ(予めメタノールで処理したもの)に適用した。そのカートリッジを、メタノールで溶離させた後、メタノール中の10%0.880アンモニア溶液で溶離させた。アンモニアの1番目のフラクションを減圧下に蒸発させ、残渣を、ジクロロメタン(2容積)、クロロホルム(2容積)、エーテル(2容積)、酢酸エチル(2容積)、アセトニトリル(2容積)、アセトン(2容積)及びメタノール(2容積)の一連の溶媒で溶離させるSPEカートリッジ(2g, Si)に通すことによりさらに精製した。アセトンのフラクションを合し、減圧下に溶媒を蒸発させて、標題化合物(0.0164g)を無色のガラス状物として得た。

LC/MS R<sub>t</sub>=2.35分, m/z 456 [MH<sup>+</sup>]。

10

20

20

30

40

40

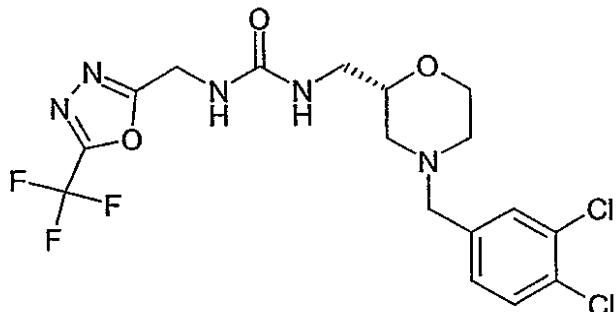
50

## 【0376】

## 合成方法H(相互変換)

実施例(139) : 1-[(2S)-4-(3,4-ジクロロ-ベンジル)モルホリン-2-イルメチル]-3-(5-トリフルオロメチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルメチル)尿素

## 【化76】



10

## 【0377】

無水クロロホルム(0.5mL)中の実施例(31)(0.050g)の懸濁液を、窒素下、無水トリフルオロ酢酸(0.044mL)で処理し、得られた混合物を20~3時間攪拌した。無水トリフルオロ酢酸(0.018mL)をさらに添加し、20~でさらに50分間攪拌を継続した。その後、得られた溶液をブローダウンして乾燥させ、メタノールと一緒に2回共沸させた。得られた物質を、質量指向性Autoprepで精製して、標題化合物(0.010g)を透明な無色の膜状物として得た。

20

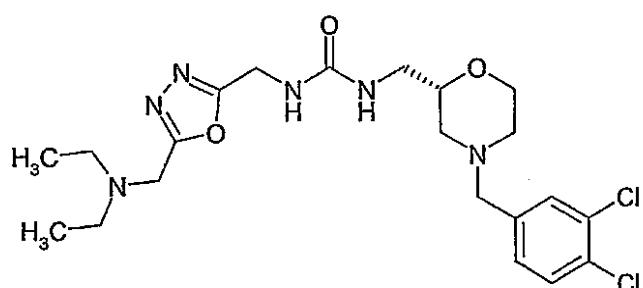
LC/MS R<sub>t</sub> 2.39分、質量スペクトル m/z 468 [MH<sup>+</sup>]。

## 【0378】

## 合成方法I(相互変換)

実施例(141) : 1-[(2S)-4-(3,4-ジクロロ-ベンジル)モルホリン-2-イルメチル]-3-(ジエチルアミノメチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルメチル)尿素

## 【化77】



30

## 【0379】

説明例(40)(0.015g)を含んでいるガラス瓶を、ジエチルアミン(テトラヒドロフラン中の2M溶液、0.3mL)、無水テトラヒドロフラン(0.5mL)及び炭酸カリウム(0.006g)で処理した。得られた混合物を20~で5日間攪拌し、次いで、ブローダウンして乾燥させ、5%メタノール/酢酸エチルに溶解させ、5%メタノール/酢酸エチル、10%メタノール/酢酸エチル及び20%メタノール/酢酸エチルで順次溶離させるシリカSPEカートリッジ(1g)を用いて精製して、標題化合物(0.007g)を透明な無色の膜状物として得た。

40

LC/M R<sub>t</sub> 1.88分、質量スペクトル m/z 485 [MH<sup>+</sup>]。

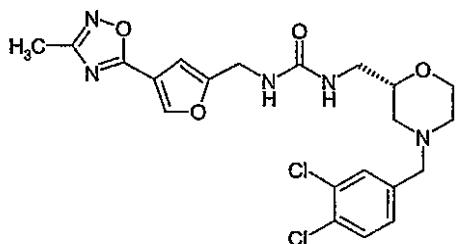
## 【0380】

## 合成方法J(相互変換)

実施例(169) : 1-[(2S)-4-(3,4-ジクロロ-ベンジル)モルホリン-2-イルメチル]-3-[4-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)フラン-2-イルメチル]尿素

50

## 【化78】



10

## 【0381】

実施例(84)(0.1g)をエタノール(2mL)に溶解させた溶液に、アセトアミドオキシム(Journal of Medicinal Chemistry (1986), 29(11), 2174-83に準じて調製したもの)(0.082g)を添加した。得られた懸濁液を、活性化させた4 粉末状モレキュラーシーブ(0.360g)で処理し、5分間攪拌した。この懸濁液に、エタノール(0.156mL)中の21%ナトリウムエトキシドを添加し、5時間加熱還流した。この混合物を、疎水性フリットを用いて濾過し、残渣をメタノール(2mL)で洗浄した。濾液を、酢酸エチル(50mL)と2M水性水酸化ナトリウム(40mL)の間で分配させた。相を分離し、有機相を、2M水性水酸化ナトリウム(20mL)及びブライン(20mL)で洗浄し、減圧下に溶媒を除去した。残渣を質量指向性Autoprepで精製して、標題化合物を白色の固体(0.0175g)として得た。

20

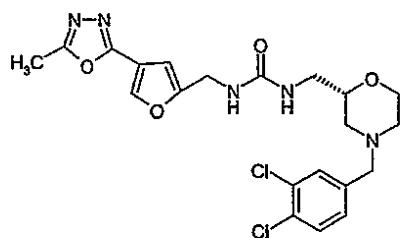
LC/MS  $R_t$  2.46分,  $m/z$  480 [ $MH^+$ ]。

## 【0382】

## 合成方法K(相互変換)

実施例(171) : 1-[(2S)-4-(3,4-ジクロロ-ベンジル)モルホリン-2-イルメチル]-3-[4-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フラン-2-イルメチル]尿素

## 【化79】



30

## 【0383】

説明例(41)(0.1g)をオルトギ酸トリエチル(2mL)とトリエチルアミン(0.132mL)の混合物に溶解させた溶液に、活性化させた4 粉末状モレキュラーシーブ(0.3g)を添加した。得られた懸濁液を19時間加熱還流し、疎水性フリットに通して濾過した。残渣をメタノールで洗浄し、濾液をスルホン酸イオン交換カートリッジ(10g Isolute SCX, メタノールで前処理したもの)上に適用した。そのカートリッジを、メタノールで溶離させた後、メタノール中の10%0.880アンモニアで溶離させ、塩基性のフラクションを減圧下に濃縮した。残渣を、酢酸エチル、20:1のクロロホルム/メタノール及び10:1のクロロホルム/メタノールで順次溶離させるシリカSPE(10g)でさらに精製して、標題化合物を白色の固体(0.0067g)として得た。

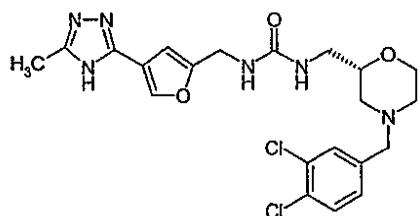
40

LC/MS  $R_t$  2.30分,  $m/z$  480 [ $MH^+$ ]。

## 【0384】

実施例(170) : 1-[(2S)-4-(3,4-ジクロロ-ベンジル)モルホリン-2-イルメチル]-3-[4-(5-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)フラン-2-イルメチル]尿素

## 【化 8 0】



## 【0385】

10

説明例(41)(0.1g)をエタノール(2mL)に溶解させた溶液に、アセトイミド酸エチル塩酸塩(0.112g)を添加した。この溶液に、トリエチルアミン(0.6mL)及び活性化させた4 粉末状モレキュラーシーブ(0.360g)を添加した。得られた懸濁液を20時間加熱還流した。この混合物を、スルホン酸イオン交換カートリッジ(10g × 2 Isolute SCX, メタノールで前処理したもの)上に均一に適用した。そのカートリッジを、メタノールで溶離させた後、メタノール中の10%0.880アンモニアで溶離させた。塩基性のフラクションから減圧下に溶媒を除去した。残渣を質量指向性Autoprepでさらに精製して、標題化合物を淡黄色の固体(0.0235g)として得た。

LC/MS R<sub>t</sub> 2.18分, m/z 479 [MH<sup>+</sup>]。

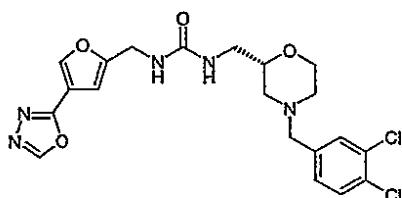
## 【0386】

20

合成方法 L(相互変換)

実施例(120) : 1-[(2S)-4-(3,4-ジクロロ-ベンジル)モルホリン-2-イルメチル]-3-(4-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル-フラン-2-イルメチル)尿素

## 【化 8 1】



30

## 【0387】

テトラヒドロフラン(3mL)中の説明例(43)(0.120g)の懸濁液に、水酸化(メトキシカルボニルスルファモイル)トリエチルアンモニウム(0.140g)を添加した。この懸濁液を、マイクロ波(100W)を用いて120 ℃に5分間加熱した。この混合物を、スルホン酸イオン交換(10g, Isolute SCX, メタノールで前処理したもの)上に適用し、そのカートリッジを、メタノールで溶離させた後、メタノール中の10%0.880アンモニアで溶離させた。塩基性のフラクションから減圧下に溶媒を除去した。残渣を質量指向性prepでさらに精製して、標題化合物を透明なゴム状物(0.007g)として得た。

40

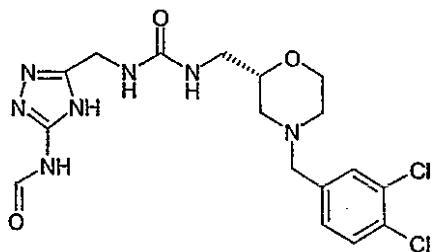
LC/MS R<sub>t</sub> 2.18分, m/z 466 [MH<sup>+</sup>]。

## 【0388】

合成方法 M(相互変換)

実施例(136) : N-(5-{3-[(2S)-4-(3,4-ジクロロ-ベンジル)モルホリン-2-イルメチル]ウレオドメチル}-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)ホルムアミド

## 【化 8 2】



## 【0389】

10

実施例(32)(19mg)を0.05~0.1%のギ酸を含有する水とアセトニトリルの混合物に溶解させた溶液を、窒素流下、溶媒が除去されるまで加熱した。残渣を質量指向性Autoprepで精製して、標題化合物を白色の固体(0.0004g)として得た。

LC/MS  $R_t$  2.06分,  $m/z$  442 [ $MH^+$ ]。

## 【0390】

## 合成方法 N

実施例(187): 1-[4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イルメチル]-3-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)尿素

説明例(3)(0.025g)をジクロロメタン(1mL)に溶解させた溶液を攪拌しながら、それに、4-イソシアナト-3,5-ジメチル-イソオキサゾール(0.0188g)を添加した。得られた混合物を22℃で18時間攪拌した後、トリス-(2-アミノエチル)アミンポリスチレン(Argonaut Technologies, 0.04g @ 3.85mmol/g)を添加した。さらに72時間攪拌を継続した後、得られた混合物を、1g固相抽出(Isolute SCXスルホン酸)カートリッジ上に注いだ。そのカートリッジを、メタノールで洗浄した後、メタノール中の10%0.880アンモニア溶液で溶離させた。塩基性のフラクションを減圧下に蒸発させて、淡黄色の固体を得た。この固体を、ジクロロメタン、エーテル、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル及びメタノールで順次溶離させる1gシリカ固相抽出カートリッジ(Varian Bondelut)に通して溶離させることにより精製して、標題化合物を白色の固体(0.0337g)として得た。

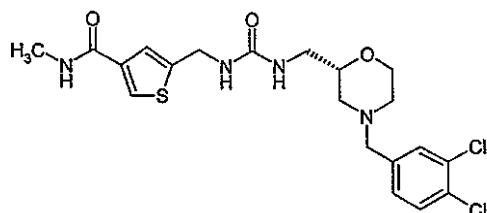
LC/MS  $R_t$  2.36分,  $m/z$  413 [ $MH^+$ ]。

## 【0391】

20

実施例(116): 5-{(2S)-4-(3,4-ジクロロベンジル)-モルホリン-2-イルメチル}-ウレイドメチル}-チオフェン-3-カルボン酸 メチルアミド

## 【化 8 3】



40

## 【0392】

説明例(9)(0.662g)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.27mL)をN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解させた溶液を説明例(44)(0.232g)に添加した。この溶液を20℃で18時間攪拌した。得られた混合物を、酢酸エチル(100mL)と2M水性水酸化ナトリウム(100mL)の間で分配させた。相を分離し、有機相を、2M水性水酸化ナトリウム(50mL×2)及びブライン(50mL×2)で洗浄した。有機相中にゲルが形成した。有機相を脱水し( $MgSO_4$ )、濾過し、 $MgSO_4$ をメタノールで洗浄して、ゲルを溶解させた。減圧下に溶媒を除去し、残渣を、スルホン酸イオン交換(10g×4, Isolute SCX, メタノールで前処理したもの)に適用した。そのカートリッジを、メタノールで溶離させた後、メタノール中の10%0.880アンモニア

50

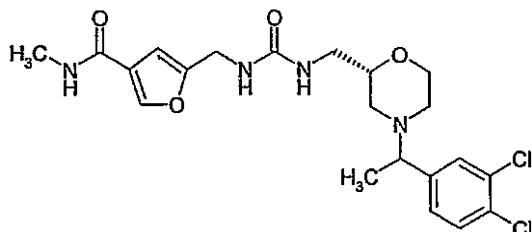
で溶離させた。塩基性のフラクションから減圧下に溶媒を除去した。残渣を、20:1のクロロホルム/メタノールで溶離させるBiotage(40g)で精製し、減圧下に溶媒を除去して、標題化合物(0.274g)を得た。

LC/MS  $R_t$  2.31分, m/z 471 [MH<sup>+</sup>]。

【0393】

実施例(117) : 5-[(2S)-4-[1-(3,4-ジクロロ-フェニル)エチル]モルホリン-2-イルメチル]ウレイドメチル)フラン-3-カルボン酸メチルアミド

【化84】



10

【0394】

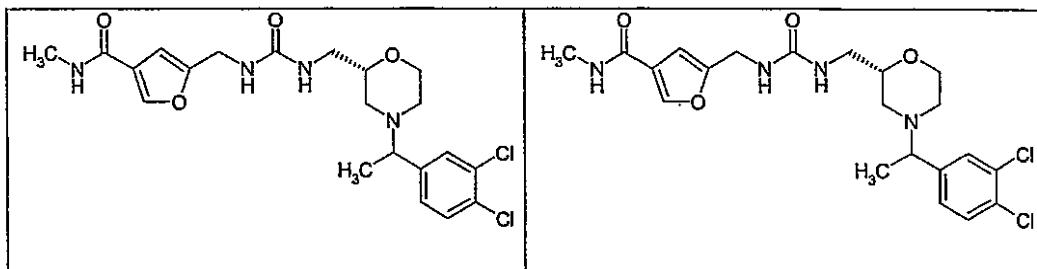
説明例(47)と{(2S)-4-[1-(3,4-ジクロロ-フェニル)-エチル]-モルホリン-2-イルメチル}カルバミン酸4-ニトロ-フェニルエステル(W002/26723号に記載されているようにして調製したもの)を用いた以外は、実施例(16)の方法と同様の方法で調製した。

LC/MS  $R_t$  2.16分, m/z 469 [MH<sup>+</sup>]。

【0395】

実施例(118) : 5-[(2S)-4-[1-(3,4-ジクロロ-フェニル)エチル]モルホリン-2-イルメチル]ウレイドメチル)フラン-3-カルボン酸メチルアミド異性体(1)、及び、実施例(119) : 5-[(2S)-4-[1-(3,4-ジクロロ-フェニル)エチル]モルホリン-2-イルメチル]ウレイドメチル)フラン-3-カルボン酸メチルアミド異性体(2)

【化85】



30

【0396】

室温で、波長 215nm、1mL/分で、15%エタノール/ヘプタンを使用して、Diacel CHIRALPAK ADカラム(0.46cm × 25cm)で実施例(117)(0.154g)を分離した。2つの異性体は、12.8分及び15.0分の保持時間を示した。

実施例(118)は白色の固体(0.032g)として得られた；LC/MS  $R_t$  2.11分, m/z 469 [MH<sup>+</sup>]。

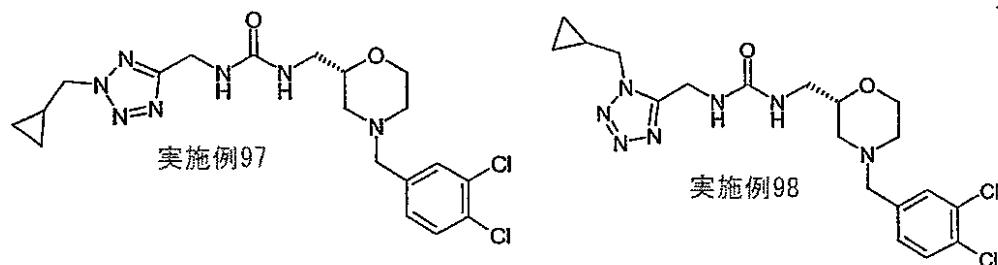
40

実施例(119)は白色の固体(0.047g)として得られた；LC/MS  $R_t$  2.11分, m/z 469 [MH<sup>+</sup>]。

【0397】

実施例(97) : 1-(2-シクロプロピルメチル-2H-テトラゾール-5-イルメチル)-3-[(2S)-4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イルメチル]-尿素、及び、実施例(98) : 1-(1-シクロプロピルメチル-1H-テトラゾール-5-イルメチル)-3-[(2S)-4-(3,4-ジクロロベンジル)モルホリン-2-イルメチル]-尿素

## 【化 8 6】



10

## 【0 3 9 8】

実施例(31)(0.063g)をN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解させた溶液を攪拌しながら、それに、炭酸カリウム(0.050g)を添加した後、(プロモメチル)シクロプロパン(0.0166mL)及びヨウ化ナトリウム(0.026g)を添加した。得られた混合物を、22°で18時間攪拌し、次いで、80°で18時間攪拌した後、冷却し、5g SCXイオン交換カートリッジ(予めメタノールで処理したもの)に適用した。そのカートリッジを、メタノールで溶離させた後、メタノール中の10%0.880アンモニア溶液で溶離させた。アンモニアの1番目のフラクションを減圧下に蒸発させ、残渣を、100:8:1のジクロロメタン/エタノール/0.880アンモニア溶液で溶離させるシリカゲルBiotage<sup>TM</sup>フラッシュクロマトグラフィーでさらに精製した。1番目の溶離産物のフラクションを合し、減圧下に溶媒を蒸発させて、標題化合物(実施例(97))(0.0261g)を無色のガラス状物として得た。

LC/MS R<sub>t</sub>=2.32分, m/z 454 [MH<sup>+</sup>]。

## 【0 3 9 9】

2番目の溶離産物のフラクションを合し、減圧下に溶媒を蒸発させて、標題化合物(実施例(98))(0.016g)を無色のガラス状物として得た。

LC/MS R<sub>t</sub>=2.30分, m/z 454 [MH<sup>+</sup>]。

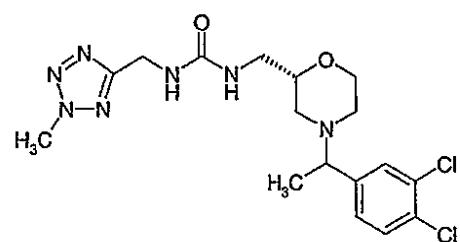
## 【0 4 0 0】

実施例(91): 1-{(2S)-4-[1-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]モルホリン-2-イルメチル}-3-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イルメチル)尿素

## 【化 8 7】

20

30



## 【0 4 0 1】

40

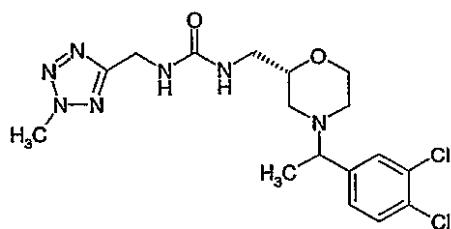
C-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-メチルアミンと{(2S)-4-[1-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]モルホリン-2-イル}メチルカルバミン酸4-ニトロフェニル異性体(I)(W002/26723号に記載されているようにして調製したもの)を使用した以外は、実施例(16)の方法と同様の方法で調製した。

LC/MS R<sub>t</sub> 2.22分, m/z 428 [MH<sup>+</sup>]。

## 【0 4 0 2】

実施例(93): 1-{(2S)-4-[1-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]モルホリン-2-イルメチル}-3-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イルメチル)尿素

## 【化88】



## 【0403】

10

C-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-メチルアミンと{(2S)-4-[1-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]モルホリン-2-イル}メチルカルバミン酸4-ニトロフェニル異性体(II)(WO02/26723号に記載されているようにして調製したもの)を使用した以外は、実施例(16)の方法と同様の方法で調製した。

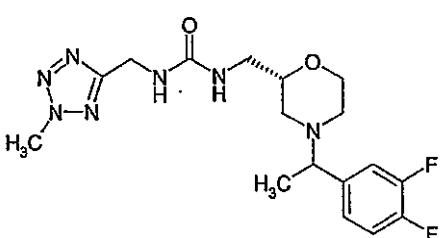
LC/MS  $R_t$  2.21分, m/z 428 [MH<sup>+</sup>]。

## 【0404】

実施例(92) : 1-{(2S)-4-[1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル]モルホリン-2-イルメチル}-3-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イルメチル)尿素

## 【化89】

20



## 【0405】

C-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-メチルアミンと説明例(51)を使用した以外は、実施例(16)の方法と同様の方法で調製した。

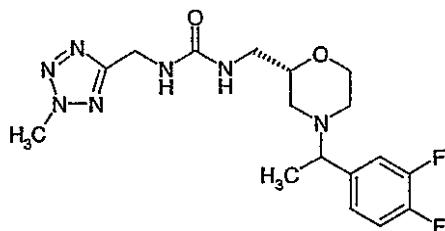
30

LC/MS  $R_t$  1.94分, m/z 396 [MH<sup>+</sup>]。

## 【0406】

実施例(94) : 1-{(2S)-4-[1-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル]モルホリン-2-イルメチル}-3-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イルメチル)尿素

## 【化90】



40

## 【0407】

C-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-メチルアミンと説明例(52)を使用した以外は、実施例(16)の方法と同様の方法で調製した。

LC/MS  $R_t$  1.91分, m/z 396 [MH<sup>+</sup>]。

## 【0408】

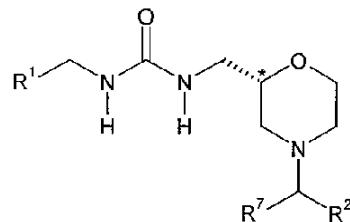
下記表に記載されているさらに別の実施例は、上記で記載した方法に準じて、又は、上

50

記で記載した方法から類推して調製した。

【表1 - 2】

表1



10

実施例 No.	合成方法	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>	についての 構造 (*): がる位置 立体化	分子量 計算値 (遊離塩基 として)	特に示されていない 限り最も質量の小さ な異性体の分子量実 測値(LC/MS) [M+H] <sup>+</sup>
1	C		3,4-ジ-ClPh	H	S	442.352	442
30	C		3,4-ジ-ClPh	H	S	442.352	442
31	A		3,4-ジ-ClPh	H	S	400.27	400
51	A		3-Cl,4-FPh	H	S	397.84	398
88	A		3,4-ジ-ClPh	H	RS	400.27	400
89	A		3,4-ジ-ClPh	H	RS	414.30	414

20

30

実施例 No.	合成方法 法	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>	(*)がついての 位置の 立体化 化する立 体化	分子量 計算値 (遊離塩基 として)	特に示されていない 限り最も質量の小さ な異性体の分子量実 測値(LC/MS) [M+H] <sup>+</sup>
90	A		3,4-ジ-FPh	H	S	381.39	382
91	A		3,4-ジ-CIPh	Me (R 又は S)	S	428.33	428
92	A		3,4-ジ-FPh	Me (R 又は S)	S	395.42	396
93	A		3,4-ジ-CIPh	Me (S 又は R)	S	428.33	428
94	A		3,4-ジ-FPh	Me (S 又は R)	S	395.42	396
95	A+C		3,4-ジ-CIPh	H	S	472.33	472

10

20

30

実施例 No.	合成方 法	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>	(*)がついて いる位置の半 立体化	分子量 計算値 (遊離塩基 として)	特に示されていない 限り最も質量の小さ な異性体の分子量実 測値(LC/MS) [M+H] <sup>+</sup>
96	A+C		3,4-ジ-ClPh	H	S	472.33	472
97	A+C		3,4-ジ-ClPh	H	S	454.36	454
98	A+C		3,4-ジ-ClPh	H	S	454.36	454
99	A+C		3,4-ジ-ClPh	H	S	428.33	428
100	A+C		3,4-ジ-ClPh	H	S	428.33	428
101	A+G		3,4-ジ-ClPh	H	S	456.38	456
104	A+C		3,4-ジ-ClPh	H	S	439.31	439

10

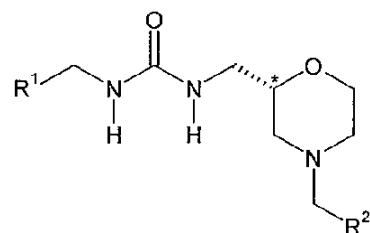
20

30

実施例 No.	合成方法	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>	つがついて いる位置の 立体化 (Sまたは R)	分子量 計算値 (遊離塩基 として)	特に示されていない 限り最も質量の小さ な異性体の分子量実 測値(LC/MS) [M+H] <sup>+</sup>
105	A+C		3,4-ジ-ClPh	H	S	439.31	439
106	A+C		3,4-ジ-ClPh	H	S	456.38	456
107	A+C		3,4-ジ-ClPh	H	S	456.38	456

【表2】

表2



10

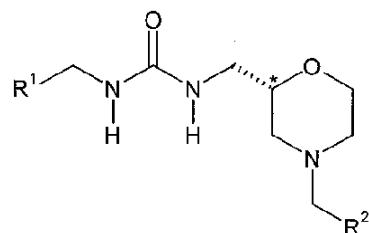
実施例 No.	合成方法	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	(*)がついている位置の立体化学	分子量計算値(遊離塩基として)	特に示されていない限り最も質量の小さな異性体の分子量実測値(LC/MS) [M+H] <sup>+</sup>
2*	A		3,4-ジ-ClPh	S	399.28	399
3*	A		3,4-ジ-ClPh	S	413.31	413
4	A		3,4-ジ-ClPh	S	413.31	413
5	A		3,4-ジ-ClPh	S	413.31	413
32	A		3,4-ジ-ClPh	S	414.30	414
136	A+M		3,4-ジ-ClPh	S	442.31	442

20

30

【表3】

表3



10

実施例No.	合成方法	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	(*)がついている位置の立体化学	分子量計算値(遊離塩基として)	特に示されていない限り最も質量の小さな異性体の分子量実測値(LC/MS) [M+H] <sup>+</sup>
6	A		3,4-ジ-ClPh	S	414.30	414
7	A		3,4-ジ-ClPh	S	472.33	472
8	B		3,4-ジ-ClPh	S	457.32	457
9	B		3,4-ジ-ClPh	S	471.35	471
10	A		3,4-ジ-ClPh	S	481.34	481

20

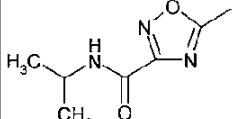
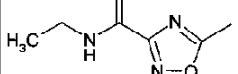
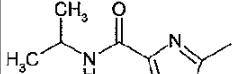
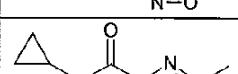
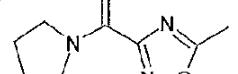
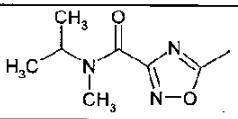
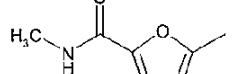
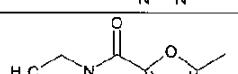
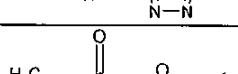
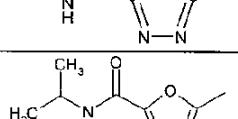
30

実施例No.	合成方法	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	(*)がついている位置の立体化学	分子量計算値(遊離塩基として)	特に示されていない限り最も質量の小さな異性体の分子量実測値(LC/MS)[M+H] <sup>+</sup>
11	A		3,4-ジ-ClPh	S	457.32	457
12	A		3,4-ジ-ClPh	S	471.35	471
13	A		3,4-ジ-FPh	S	448.43	449
14	A		3-ClPh	S	446.90	447
15	A		4-FPh	S	430.44	431
16	A		3,4-ジ-ClPh	S	414.30	414
21	A		3-Cl-4-FPh	S	464.89	465
22	A		3,4-ジ-ClPh	S	400.27	400
23	B		3,4-ジ-ClPh	S	497.39	497

10

20

30

実施例 No.	合成方法	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	(*)がついてい る位置の立体 化学	分子量計算 値(遊離塩 基として)	特に示されて いない限り最 も質量の小さ な異性体の分 子量実測値 (LC/MS) [M+H] <sup>+</sup>
24	B		3,4-ジ-ClPh	S	485.37	485
25	B		3,4-ジ-FPh	S	438.44	439
26	B		3,4-ジ-FPh	S	452.47	453
27	B		3,4-ジ-FPh	S	450.45	451
28	B		3,4-ジ-FPh	S	464.48	465
29*	B		3,4-ジ-FPh	S	466.49	467
35	A		3,4-ジ-ClPh	S	457.32	457
36	A		3,4-ジ-ClPh	S	471.35	471
37	A		3,4-ジ-FPh	S	424.41	425
38*	A		3,4-ジ-ClPh	S	485.37	485

10

20

30

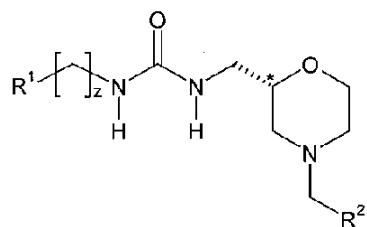
実施例 No.	合成方法	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	(*)がついてい る位置の立体 化学	分子量計算 値(遊離塩 基として)	特に示されて いない限り最 も質量の小さ な異性体の分 子量実測値 (LC/MS) [M+H] <sup>+</sup>
39*	A		3,4-ジ-FPh	S	438.43	439
40*	A		3,4-ジ-FPh	S	452.46	453
137	A		3,4-ジ CIPh	S	428.32	428
138	A+B		3,4-ジ CIPh	S	457.32	457
139	A+H		3,4-ジ CIPh	S	468.27	468
140	A+I		3,4-ジ CIPh	S	499.40	499
141	A+I		3,4-ジ CIPh	S	485.42	485
142	A+I		3,4-ジ CIPh	S	457.36	457

10

20

【表4】

表4



10

実施例 No.	合成方法	R¹	z	R²	(*)がついている位置の立体化学	分子量計算値(遊離塩基として)	特に示されていない限り最も質量の小さな異性体の分子量実測値 (LC/MS) [M+H]⁺
17	A		1	3,4-ジ-ClPh	S	410.31	410
34	A		1	3,4-ジ-ClPh	S	412.32	412
46	A		1	3,4-ジ-ClPh	S	412.32	412
47	A		1	3,4-ジ-ClPh	S	398.30	398
48	A		1	3,4-ジ-ClPh	S	412.32	412
143	A		1	3,4-ジ-ClPh	RS	398.30	398

20

30

実施例No.	合成方法	R <sup>1</sup>	z	R <sup>2</sup>	(*)がついている位置の立体化学	分子量計算値(遊離塩基として)	特に示されていない限り最も質量の小さな異性体の分子量実測値(LC/MS) [M+H] <sup>+</sup>
144	A		1	3,4-ジ ClPh	RS	412.32	412
145	A		2	3,4-ジ ClPh	S	412.32	412
146	A+E		1	3,4-ジ ClPh	S	440.33	440
147	A		2	3,4-ジ ClPh	S	423.35	423
148	A		2	3,4-ジ ClPh	S	423.35	423
149	A		2	3,4-ジ ClPh	S	423.35	423
150	A		1	3,4-ジ ClPh	S	452.34	452
151	A		1	3,4-ジ ClPh	RS	425.32	425

10

20

30

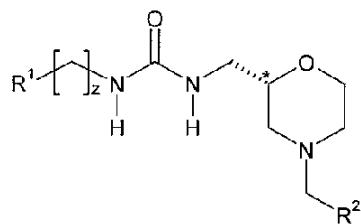
実施例 No.	合成方法	R <sup>1</sup>	z	R <sup>2</sup>	(*)がついて いる位置の 立体化学	分子量計 算値(遊離 塩基とし て)	特に示されて いない限り最 も質量の小さ な異性体の分 子量実測値 (LC/MS) [M+H] <sup>+</sup>
152	A		1	3,4-ジ ClPh	RS	440.33	440
189	A (高温条件 下)		0	3,4-ジ ClPh	RS	395.29	395
190	A (高温条件 下)		0	3,4-ジ ClPh	RS	395.29	395
191	A		0	3,4-ジ ClPh	RS	395.29	395
192	F		2	3,4-ジ ClPh	RS	423.35	423
193	F		2	3,4-ジ ClPh	RS	423.35	423

10

20

【表5】

表5

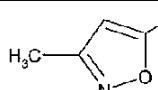
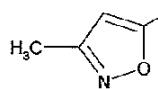
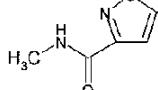
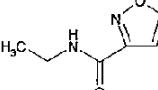
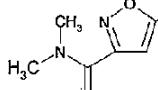
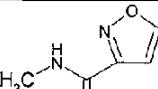
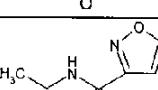
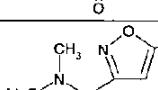
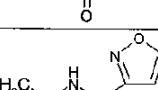


実施例 No.	合成方 法	$R^1$	$z$	$R^2$	(*)がついている 位置の立体化学	分子量計算値 (遊離塩基と して)	特に示されていな い限り最も質量の 小さな異性体の分子 量実測値(LC/MS) $[M+H]^+$
18	A		1	3,4-ジ-ClPh	S	413.31	413
19	A		1	3,4-ジ-FPh	S	380.40	381
20	A		1	3,4-ジ-ClPh	S	413.31	413
33	A		1	3,4-ジ-FPh	S	380.40	381
49	A		1	3,4-ジ-FPh	S	438.44	439
50	A		1	3,4-ジ-ClPh	S	471.34	471
52	A		1	3-Cl,4-FPh	S	396.85	397

10

20

30

実施例 No.	合成方法	R <sup>1</sup>	z	R <sup>2</sup>	(*)がついている立 位置の立体化 学	分子量計算値 (遊離塩基と して)	特に示されていな い限り最も質量の 小さな異性体の分 子量実測値(LC/MS) [M+H] <sup>+</sup>
53	A		1	3-Cl,4-FPh	S	396.85	397
54	A		1	2-クロロ-チオフ エン-5-イル	S	384.89	385
61	A+B		1	3,4-ジ-CiPh	S	456.33	456
62	A+B		1	3,4-ジ-CiPh	S	470.36	470
63	A+B		1	3,4-ジ-CiPh	S	470.36	470
64	A+B		1	3,4-ジ-FPh	S	423.42	424
65	A+B		1	3,4-ジ-FPh	S	437.45	438
66	A+B		1	3,4-ジ-FPh	S	437.45	438
67	A+B		1	3,4-ジ-FPh	S	451.48	452

10

20

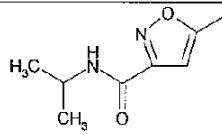
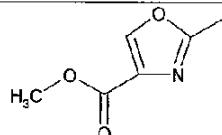
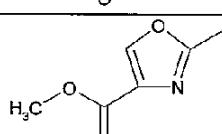
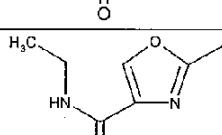
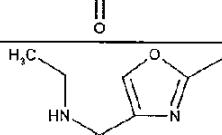
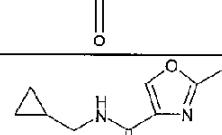
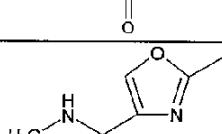
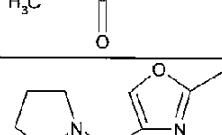
30

実施例 No.	合成方法	R <sup>1</sup>	z	R <sup>2</sup>	(*)がついている 位置の立体化学	分子量計算値 (遊離塩基と して)	特に示されていな い限り最も質量の 小さな異性体の分 子量実測値(LC/MS) [M+H] <sup>+</sup>
68	A+D		1	3,4-ジ-FPh	S	439.48	440
69	A+D		1	3,4-ジ-FPh	S	453.51	454
70	A+D		1	3,4-ジ-FPh	S	453.51	454
71	A+D		1	3,4-ジ-FPh	S	467.54	468
72	A		1	3,4-ジ-FPh	S	454.50	455
73	A+D		1	3,4-ジ-FPh	S	426.44	427
153	A+B		1	3,4-ジ-CIPh	S	496.40	496
154	A+B		1	3,4-ジ-CIPh	S	496.40	496

10

20

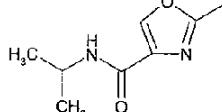
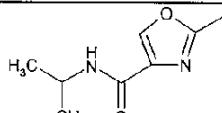
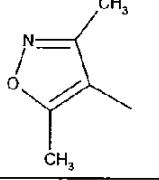
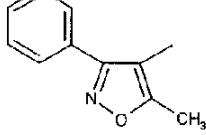
30

実施例 No.	合成方 法	R <sup>1</sup>	z	R <sup>2</sup>	Q <sup>1</sup> (+)がついてい る位置の立体化 学	分子量計算値 (遊離塩基と して)	特に示されていな い限り最も質量の 小さな異性体の分 子量実測値(LC/MS) [M+H] <sup>+</sup>
155	A+B		1	3,4-ジ ClPh	S	484.39	484
156	A		1	3,4-ジ FPh	S	424.41	425
157	A		1	3,4-ジ ClPh	S	457.32	457
158	A+B		1	3,4-ジ FPh	S	437.45	438
159	A+B		1	3,4-ジ ClPh	S	470.36	470
160	A+B		1	3,4-ジ FPh	S	463.49	464
161	A+B		1	3,4-ジ ClPh	S	456.33	457
162	A+B		1	3,4-ジ FPh	S	463.49	464

10

20

30

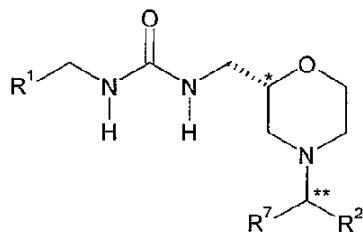
実施例 No.	合成方 法	R <sup>1</sup>	z	R <sup>2</sup>	(*)が示している 位置の立体化学	分子量計算値 (遊離塩基と して)	特に示されていな い限り最も質量の 小さな異性体の分 子量実測値(LC/MS) [M+H] <sup>+</sup>
163	A+B		1	3,4-ジ FPh	S	451.48	452
164	A+B		1	3,4-ジ ClPh	S	484.39	484
187	N		0	3,4-ジ ClPh	RS	413.31	413
188	A		1	3,4-ジ ClPh	RS	489.41	489

10

20

【表 6】

表 6



10

実施例 No.	合成方法	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>	(*)がついている 位置の立体化 化	(**)がついている 位置の立体化 化	分子量計算 値(遊離塩基 として)	特に示されて いない限り最 も質量の小さ な異性体の分 子量実測値 (LC/MS) [M+H] <sup>+</sup>
41**	D		3,4-ジ-ClPh	H	S	-	442.30	442
42	A		3,4-ジ-ClPh	H	S	-	470.36	470
43	D		3,4-ジ-ClPh	H	S	-	455.35	455
44	D		3,4-ジ-ClPh	H	S	-	469.37	469
45	D		3,4-ジ-ClPh	H	S	-	483.40	483
55	A+D		3,4-ジ-ClPh	H	S	-	455.35	455

20

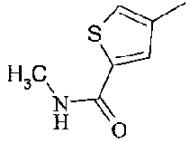
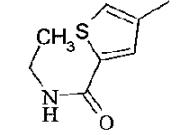
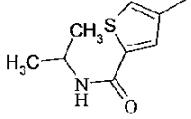
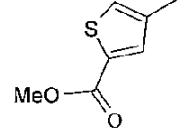
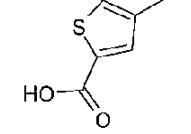
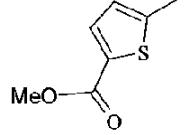
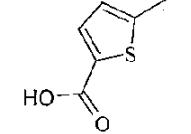
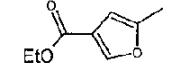
30

実施例 No.	合成方法	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>	いる 位置の立体化 化 <sup>(*)</sup> が いる場合 <sup>(*)</sup> の位置	いる 位置の立体化 化 <sup>(*)</sup> が いる場合 <sup>(*)</sup> の位置	分子量計算 値(遊離塩基 として)	特に示されて いない限り最 も質量の小さ な異性体の分 子量実測値 (LC/MS) [M+H] <sup>+</sup>
56	A+D		3,4-ジ-ClPh	H	S	-	469.37	469
57	A+D		3,4-ジ-ClPh	H	S	-	483.40	483
58	A+D		3,4-ジ-FPh	H	S	-	422.43	423
59	A+D		3,4-ジ-FPh	H	S	-	436.46	437
60	A+D		3,4-ジ-FPh	H	S	-	450.49	451
74	A+D		3,4-ジ-FPh	H	S	-	438.52	439
75	A+D		3,4-ジ-FPh	H	S	-	452.52	453
76	A+D		3,4-ジ-FPh	H	S	-	466.54	467

10

20

30

実施例 No.	合成方法	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>	特徴としている立體化物(*)がついている位置の立體化物(*)	分子量計算値(遊離塩基として)	特に示されていない限り最も質量の小さな異性体の分子量実測値(LC/MS) [M+H] <sup>+</sup>	
77	A+D		3,4-ジ-FPh	H	S	-	438.52	439
78	A+D		3,4-ジ-FPh	H	S	-	452.52	453
79	A+D		3,4-ジ-FPh	H	S	-	466.54	467
80	A		3,4-ジ-FPh	H	S	-	439.48	440
81	A+D		3,4-ジ-FPh	H	S	-	425.45	426
82	A		3,4-ジ-FPh	H	S	-	439.48	440
83	A+D		3,4-ジ-FPh	H	S	-	425.45	426
84	A		3,4-ジ-ClPh	H	S	-	470.35	470

10

20

30

実施例 No.	合成方法	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>	(*)がついている立体化位置の立位化位置 (*)がついている立体化位置の立位化位置	分子量計算 値(遊離塩基 として)	特に示されて いない限り最 も質量の小さ な異性体の分 子量実測値 (LC/MS) [M+H] <sup>+</sup>	
85	A+D		3,4-ジ-ClPh	H	S	-	442.30	442
86	A		3,4-ジ-FPh	H	S	-	437.44	438
87	A+D		3,4-ジ-FPh	H	S	-	409.39	410
108	A+D		3,4-ジ-ClPh	H	S	-	471.41	471
109	A+D		3,4-ジ-ClPh	H	S	-	471.41	471
110	A+D		3,4-ジ-ClPh	H	S	-	485.44	485
111	A+D		3,4-ジ-ClPh	H	S	-	485.44	485
112	A+D		3,4-ジ-FPh	H	S	-	466.55	467

10

20

30

実施例 No.	合成方法	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>	(*)がついている位置の立体化 単位	(*)がついている位置の立体化 単位	分子量計算 値(遊離塩基 として)	特に示されて いない限り最 も質量の小さ な異性体の分 子量実測値 (LC/MS) [M+H] <sup>+</sup>
113	A+D		3,4-ジ-FPh	H	S	-	452.53	453
114	A+D		3,4-ジ-FPh	H	S	-	438.50	439
115	A+D		3,4-ジ-ClPh	H	S	-	485.44	485
116	A+D		3,4-ジ-ClPh	H	S	-	471.41	471
117	A+D		3,4-ジ-ClPh	Me	S	RS	469.37	469
118	A+D		3,4-ジ-ClPh	Me	S	R又は S	469.37	469
119	A+D		3,4-ジ-ClPh	Me	S	S又は R	469.37	469
120	A+D+L		3,4-ジ-ClPh	H	S	-	466.33	466

10

20

30

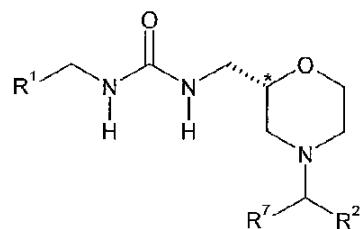
実施例 No.	合成方法	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>	(*)がついている立体化學位置の立体化學位置	(**)がついている立体化學位置の立体化學位置	分子量計算値(遊離塩基として)	特に示されていない限り最も質量の小さな異性体の分子量実測値(LC/MS) [M+H] <sup>+</sup>
165	F		3,4-ジ-ClPh	H	RS	-	412.32	412
169	A+J		3,4-ジ-ClPh	H	S	-	480.35	480
170	A+D+K		3,4-ジ-ClPh	H	S	-	479.37	479
171	A+D+K		3,4-ジ-ClPh	H	S	-	480.35	480

10

20

【表7】

表7



実施例 No.	合成方 法	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>	立 位 (*) が つ い て る か ら の 立 位 化 合 物	分子量計 算値(遊離 塩基とし て)	特に示されていない 限り最も質量の小 さな異性体の分子量実 測値(LC/MS) [M+H] <sup>+</sup>
102	A		3,4-ジ-FPh	H	S	449.39	450
103	A		3,4-ジ-ClPh	H	S	482.30	482
185	F		3,4-ジ-ClPh	H	RS	488.42	488
186	F		3,4-ジ-ClPh	H	RS	412.32	412

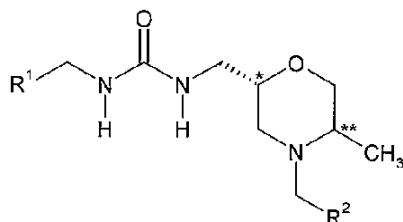
10

20

30

【表8】

表8



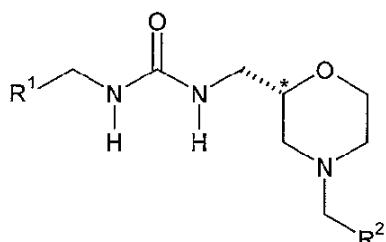
10

実施例 No.	合成方法	R¹	R²	いづついていく 立體化學 (*が付ける位 置)	いづついていく 立體化學 (*が付ける位 置)	分子量計 算値(遊離 塩基とし て)	特に示されてい ない限り最も質量の小 さな異性体の分子量実 測値(LC/MS) [M+H]⁺
181	A		3,4-ジ-ClPh	R	R	469.37	469
182	A		3,4-ジ-ClPh	S	R	469.37	469

20

【表9】

表9



30

実施例 No.	合成方法	R¹	R²	いづついていく 立體化學 (*が付ける位 置)	分子量計 算値(遊離 塩基とし て)	特に示されてい ない限り最も質量の小 さな異性体の分子量実 測値(LC/MS) [M+H]⁺
183	F		3,4-ジ-ClPh	RS	462.38	462
184	A		3,4-ジ-ClPh	RS	448.36	448

40

【0409】

実施例表1～実施例表9において、実施例(2)、実施例(3)、実施例(20)、実施例(29)、実施例(38)、実施例(39)、実施例(40)、実施例(138)、実施例(139)及び実施例(189)はギ酸塩であり、実施例(41)及び実施例(85)はトリエチルアミン塩であることは留意すべきである。

50

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 61 P 43/00 (2006.01)  
 C 07 D 413/14 (2006.01)

A 61 P 43/00 111  
 C 07 D 413/14

(74)代理人 100096183

弁理士 石井 貞次

(74)代理人 100118773

弁理士 藤田 節

(72)発明者 アンクリフ, レーチェル, アン

イギリス国 エスジー1 2エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソsmithkline

(72)発明者 クック, カロライン, メアリー

イギリス国 エスジー1 2エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソsmithkline

(72)発明者 エルドレッド, コリン, デーヴィッド

イギリス国 エスジー1 2エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソsmithkline

(72)発明者 ゴア, ポール, マーティン

イギリス国 エスジー1 2エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソsmithkline

(72)発明者 ハリソン, リー, アンドリュー

イギリス国 エスジー1 2エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソsmithkline

(72)発明者 ヘイズ, マーティン, アリストー

イギリス国 エスジー1 2エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソsmithkline

(72)発明者 ホッジソン, サイモン, ティーンバイ

イギリス国 エスジー1 2エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソsmithkline

(72)発明者 ジャッド, ダンカン, ブルース

イギリス国 エスジー1 2エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソsmithkline

(72)発明者 キーリング, スザンヌ, エレーヌ

イギリス国 エスジー1 2エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソsmithkline

(72)発明者 ルウェル, シャオ, キン

イギリス国 エスジー1 2エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソsmithkline

(72)発明者 ミルズ, ゲイル

イギリス国 エスジー1 2エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソsmithkline

(72)発明者 ロバートソン, グレアム,マイケル

イギリス国 エスジー1 2エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソsmithkline

(72)発明者 スワンソン, スティーブン

イギリス国 エスジー1 2エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソsmithkline

(72)発明者 ウォーカー, アンドリュー, ジョン

イギリス国 エスジー1 2エヌワイ ハートフォードシャー , スティーヴネイジ , ガンネルズ  
ウッド ロード , グラクソスミスクライン

(72)発明者 ウィルキンソン , マーク

イギリス国 エスジー1 2エヌワイ ハートフォードシャー , スティーヴネイジ , ガンネルズ  
ウッド ロード , グラクソスミスクライン

審査官 中西 聰

(56)参考文献 特開平04-208267(JP,A)

国際公開第02/026723(WO,A1)

特表2004-509953(JP,A)

国際公開第95/031431(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/00-421/14

A61K 31/33-31/80

A61P 1/00-43/00

REGISTRY (STN)

CAplus (STN)

MARPAT (STN)