

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成24年3月22日 (2012.3.22)

【公表番号】特表2011-517316(P2011-517316A)

【公表日】平成23年6月2日 (2011.6.2)

【年通号数】公開・登録公報2011-022

【出願番号】特願2010-548032(P2010-548032)

【国際特許分類】

C 07 C 275/40 (2006.01)

A 61 P 11/00 (2006.01)

A 61 P 11/06 (2006.01)

A 61 P 15/06 (2006.01)

A 61 P 27/06 (2006.01)

A 61 P 25/00 (2006.01)

A 61 P 9/00 (2006.01)

A 61 P 29/00 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 K 31/17 (2006.01)

A 61 K 31/4704 (2006.01)

C 07 D 215/26 (2006.01)

【F I】

C 07 C 275/40 C S P

A 61 P 11/00

A 61 P 11/06

A 61 P 15/06

A 61 P 27/06

A 61 P 25/00

A 61 P 9/00

A 61 P 29/00

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 K 31/17

A 61 K 31/4704

C 07 D 215/26

【手続補正書】

【提出日】平成24年2月6日 (2012.2.6)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

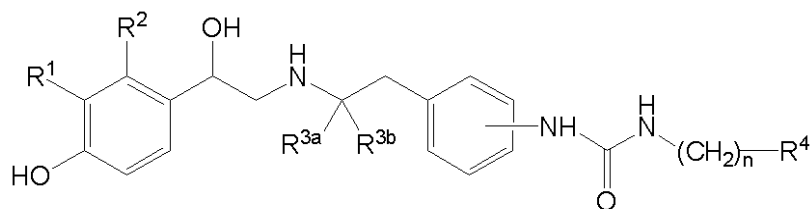
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 1】



式(I)

[ 式中、

R<sup>1</sup> は -CH<sub>2</sub>OH、-NHCOH から選択される基であり、そして

R<sup>2</sup> は水素原子であるか；または

R<sup>1</sup> が R<sup>2</sup> と一緒になって基 -NHCOCH=CH- を形成する（式中の窒素原子は R<sup>1</sup> を担持するフェニル環の炭素原子に結合し、炭素原子は R<sup>2</sup> を担持するフェニル環の炭素原子に結合する）；

R<sup>3a</sup> および R<sup>3b</sup> は独立して、水素原子および C<sub>1-4</sub> アルキル基からなる群より選択される；

n は 0 ないし 6 から選択される整数である；

R<sup>4</sup> は任意に置換されていてもよい単環式もしくは多環式 C<sub>3-10</sub> シクロアルキル基、任意に置換されていてもよい単環式 C<sub>5-10</sub> アリール基、および C<sub>5-10</sub> アリールおよび C<sub>5-10</sub> アリールオキシ基から選択される 1 個以上の置換基で置換されるメチル基からなる群より選択される；

ただし、単環式もしくは多環式 C<sub>3-10</sub> シクロアルキルおよび単環式 C<sub>5-10</sub> アリール基は独立して、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>5-10</sub> アリールおよび C<sub>5-10</sub> アリールオキシ基から選択される 1 個以上の置換基により置換されていてもよい]

で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物もしくは立体異性体。

## 【請求項 2】

R<sup>1</sup> が R<sup>2</sup> と一緒になって基 -NHCOCH=CH- を形成し、式中の窒素原子が R<sup>1</sup> を担持するフェニル環の炭素原子に結合し、炭素原子が R<sup>2</sup> を担持するフェニル環の炭素原子に結合する請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 3】

R<sup>3a</sup> および R<sup>3b</sup> が独立して、水素原子およびメチル基からなる群より選択される請求項 1 または 2 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

R<sup>3a</sup> が水素原子を表わし、R<sup>3b</sup> が水素原子およびメチル基からなる群より選択される請求項 3 に記載の化合物。

## 【請求項 5】

n が 0 ないし 3 の値を有する請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 6】

n が 0 または 1 の値を有する請求項 5 に記載の化合物。

## 【請求項 7】

R<sup>4</sup> が単環式もしくは多環式 C<sub>4-10</sub> シクロアルキル、フェニル基、およびフェニル基およびフェニルオキシ基から選択される 1 個または 2 個の置換基が置換するメチル基からなる群より選択され；該シクロアルキルおよびフェニル基が、独立して、フッ素および塩素原子、メトキシ、フェニルおよびフェノキシ基から選択される 1 個以上の置換基により任意に置換されていてもよい請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 8】

$R^4$  が、 $-\text{CH}(\text{Ph})_2$ 、シクロヘキシル、1-アダマンチル、およびフェニル基からなる群より選択され；該フェニル基がメトキシ、フェニルおよびフェノキシ基から選択される1個以上の置換基により任意に置換されていてもよい請求項7に記載の化合物。

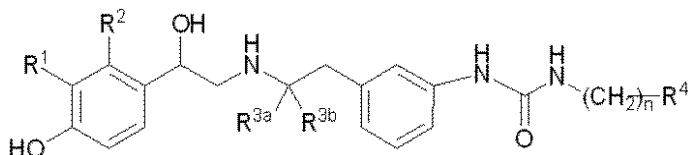
【請求項9】

$R^4$  が、 $-\text{CH}(\text{Ph})_2$  およびフェニル基からなる群より選択され；該フェニル基がメトキシ、およびフェニル基から選択される1個または2個の置換基により任意に置換されていてもよい請求項8に記載の化合物。

【請求項10】

式(IA)：

【化2】



式(IA)

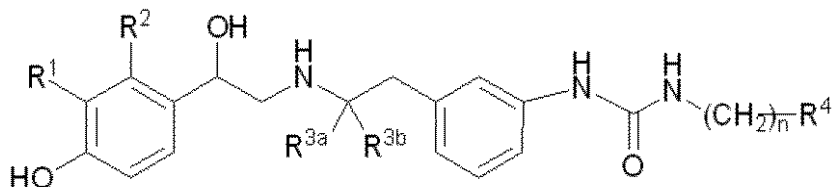
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$  および  $n$  は請求項1～9のいずれか1項に定義したとおりである)

で示される請求項1～9のいずれかに記載の化合物。

【請求項11】

式(IA)：

【化3】



式(IA)

(式中、

$R^1$  は  $R^2$  と一緒になって基  $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$  を形成する(式中の窒素原子は  $R^1$  を担持するフェニル環の炭素原子に結合し、炭素原子は  $R^2$  を担持するフェニル環の炭素原子に結合する)；

$R^{3a}$  は水素原子を表わし、 $R^{3b}$  は水素原子およびメチル基からなる群より選択される；そして

$n$  は0または1の値をもつ；

$R^4$  はフェニル基および  $-\text{CH}(\text{Ph})_2$  基からなる群より選択され；該フェニル基がメトキシ、およびフェニル基から選択される1個または2個の置換基により任意に置換されていてもよい)

を有する請求項1～10のいずれかに記載の化合物。

【請求項12】

以下の化合物の一つである請求項1記載の化合物：

N-ベンジル-N'-{3-[ (2R,S)-2-( { (2R,S)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)-フェニル]エチル} アミノ) プロピル] フェニル} ウレア

N-ベンジル-N'-{4-[ (2R,S)-2-( { (2R,S)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)-フェニル]エチル} アミノ) プロピル] フェニル} ウレア

N-ベンジル-N'-[3-( (2R,S)-2-{ [(2R,S)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル] アミ

ノ}プロピル)フェニル]ウレア

N - { 3 - [ ( 2 R, S ) - 2 - ( { ( 2 R, S ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [ 4 - ヒドロキシ - 3 - ( ヒドロキシメチル ) フェニル ] - エチル } アミノ ) プロピル ] フェニル } - N' - ( 2 - メトキシベンジル ) ウレア

N - ( 2, 6 - ジメトキシベンジル ) - N' - { 3 - [ ( 2 R, S ) - 2 - ( { ( 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [ 4 - ヒドロキシ - 3 - ( ヒドロキシメチル ) フェニル ] エチル } アミノ ) プロピル ] フェニル } ウレア

N - [ 3 - ( ( 2 R, S ) - 2 - { [ ( 2 R, S ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル ) エチル ] アミノ } プロピル ) フェニル ] - N' - ( 2 - メトキシベンジル ) ウレア

N - ベンジル - N' - { 3 - [ 2 - ( { ( 2 R, S ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [ 4 - ヒドロキシ - 3 - ( ヒドロキシメチル ) フェニル ] - エチル } アミノ ) エチル ] フェニル } ウレア

N - ベンジル - N' - [ 3 - ( 2 - { [ ( 2 R, S ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル ) エチル ] アミノ } エチル ) フェニル ] ウレア

N - [ 3 - ( 2 - { [ ( 2 R, S ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル ) エチル ] - アミノ } エチル ) フェニル ] - N' - ( 2 - メトキシベンジル ) ウレア

N - ( 4 - フルオロベンジル ) - N' - [ 3 - ( 2 - { [ ( 2 R, S ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル ) エチル ] アミノ } エチル ) フェニル ] ウレア

N - [ 3 - ( 2 - { [ ( 2 R, S ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル ) エチル ] - アミノ } エチル ) フェニル ] - N' - ( 2 - フェニルエチル ) ウレア

N - [ 3 - ( 2 - { [ ( 2 R, S ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル ) エチル ] - アミノ } エチル ) フェニル ] - N' - ( 3 - フェニルプロピル ) ウレア

N - { 3 - [ 2 - ( { ( 2 R, S ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [ 4 - ヒドロキシ - 3 - ( ヒドロキシメチル ) フェニル ] エチル } - アミノ ) エチル ] フェニル } - N' - ( 3 - フェニルプロピル ) ウレア

N - ( ジフェニルメチル ) - N' - [ 3 - ( 2 - { [ ( 2 R, S ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル ) エチル ] アミノ } エチル ) フェニル ] ウレア

N - [ 3 - ( 2 - { [ ( 2 R, S ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル ) エチル ] - アミノ } エチル ) フェニル ] - N' - フェニルウレア

N - 1 - アダマンチル - N' - [ 3 - ( 2 - { [ ( 2 R, S ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル ) エチル ] アミノ } エチル ) フェニル ] ウレア

N - ( 2, 6 - ジクロロベンジル ) - N' - [ 3 - ( 2 - { [ ( 2 R, S ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル ) エチル ] アミノ } エチル ) フェニル ] ウレア

N - ビフェニル - 2 - イル - N' - [ 3 - ( 2 - { [ ( 2 R, S ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル ) エチル ] アミノ } エチル ) フェニル ] ウレア

N - シクロヘキシル - N' - [ 3 - ( 2 - { [ ( 2 R, S ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル ) エチル ] アミノ } エチル ) フェニル ] ウレア

N - [ 3 - ( 2 - { [ ( 2 R, S ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 8 - ヒドロキシ - 2 - オキ

ソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] - アミノ} エチル) フェニル] - N' -  
 - ( 4 - フェニルブチル) ウレア  
 N - [ 3 - ( 2 - { [ ( 2 R, S ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 8 - ヒドロキシ - 2 - オキ  
 ソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] - アミノ} エチル) フェニル] - N' -  
 - ( 4 - メトキシフェニル) ウレア  
 N - ビフェニル - 4 - イル - N' - [ 3 - ( 2 - { [ ( 2 R, S ) - 2 - ヒドロキシ - 2 -  
 ( 8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ  
 } エチル) フェニル] ウレア  
 N - ( 1 - アダマンチルメチル) - N' - [ 3 - ( 2 - { [ ( 2 R, S ) - 2 - ヒドロキシ  
 - 2 - ( 8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ  
 } エチル) フェニル] ウレア  
 N - [ 3 - ( 2 - { [ ( 2 R, S ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 8 - ヒドロキシ - 2 - オキ  
 ソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] - アミノ} エチル) フェニル] - N' -  
 - ( 3 - フェノキシフェニル) ウレア  
 N - [ 3 - ( 2 - { [ ( 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ -  
 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] - アミノ} エチル) フェニル] - N' - ( 3 -  
 フェニルプロピル) ウレア  
 N - ( ジフェニルメチル) - N' - [ 3 - ( 2 - { [ ( 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 8 -  
 ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ} エチル)  
 フェニル] ウレア  
 N - ビフェニル - 2 - イル - N' - [ 3 - ( 2 - { [ ( 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 8 -  
 ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ} エチル)  
 フェニル] ウレア  
 N - ビフェニル - 2 - イル - N' - { 3 - [ 2 - ( { ( 2 R ) - 2 - [ 3 - ( ホルミルア  
 ミノ) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 2 - ヒドロキシ - エチル} アミノ) エチル] フェニ  
 ル} ウレア  
 N - ビフェニル - 2 - イル - N' - [ 3 - ( 2 - { [ ( 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 8 -  
 ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ} プロ  
 ピル) フェニル] ウレア ( 異性体 A )  
 N - ビフェニル - 2 - イル - N' - { 3 - [ 2 - ( { ( 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [ 4 -  
 ヒドロキシ - 3 - ( ヒドロキシメチル) フェニル] - エチル} アミノ) プロピル] フェ  
 ニル} ウレア ( 異性体 B )  
 N - ビフェニル - 2 - イル - N' - { 3 - [ 2 - ( { ( 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [ 4 -  
 ヒドロキシ - 3 - ( ヒドロキシメチル) フェニル] - エチル} アミノ) プロピル] フェ  
 ニル} ウレア ( 異性体 A )  
 N - ビフェニル - 2 - イル - N' - [ 3 - ( 2 - { [ ( 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 8 -  
 ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ} プロ  
 ピル) フェニル] ウレア ( 異性体 B )  
 N - ( 4 - t e r t - ブチルベンジル) - N' - [ 3 - ( 2 - { [ ( 2 R, S ) - 2 - ヒド  
 ロキシ - 2 - ( 8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エ  
 チル] アミノ} エチル) フェニル] ウレア  
 N - ビフェニル - 2 - イル - N' - [ 4 - ( 2 - { [ ( 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 8 -  
 ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ} エ  
 チル) フェニル] ウレア  
 N - [ 4 - ( 2 - { [ ( 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ -  
 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ} - エチル) フェニル] - N' - ( 3 -  
 フェニルプロピル) ウレア  
 N - ( ジフェニルメチル) - N' - [ 4 - ( 2 - { [ ( 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 8 -  
 ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチル] アミノ} エ  
 チル) フェニル] ウレア

N - 1 - アダマンチル - N' - { 3 - [ 2 - ( { ( 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [ 4 - ヒドロキシ - 3 - ( ヒドロキシメチル ) フェニル ] - エチル } アミノ ) プロピル ] フェニル } ウレア、異性体 a

N - ビフェニル - 2 - イル - N' - [ 3 - ( - { [ 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル ) - エチル ] アミノ } 2 - 2 メチルプロピル ) フェニル ] ウレア

ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物。

【請求項 1 3】

請求項 1 ないし 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療有効量および薬学的に許容される担体を含むしてなる医薬組成物。

【請求項 1 4】

該組成物がさらに 1 種以上の他の治療薬の治療有効量を含むしてなる請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

該他の治療薬がコルチコステロイド、抗コリン作動薬、または P D E 4 インヒビターである請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

該組成物が吸入による投与用に製剤化したものである請求項 1 3 ないし 1 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

請求項 1 ないし 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物および請求項 1 4 または 1 5 に定義した 1 種以上の他の治療薬を含んでなる組合せ剤。

【請求項 1 8】

2 アドレナリン受容体活性に関連する病理学的症状または疾患の処置に使用する請求項 1 ないし 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 9】

該病理学的症状または疾患が、肺疾患から選択される請求項 1 8 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

該肺疾患が喘息または慢性閉塞性肺疾患である請求項 1 9 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

該病理学的症状または疾患が、早産、緑内障、神経障害、心臓障害および炎症からなる群より選択される請求項 1 8 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

請求項 1 8 ないし 2 1 のいずれか 1 項に定義した病理学的症状または疾患の処置用の医薬の製造のための請求項 1 ないし 1 2 のいずれか 1 項に定義した化合物の使用。

【請求項 2 3】

請求項 1 8 ないし 2 1 のいずれか 1 項に定義した病理学的症状または疾患に罹患した患者の処置方法であって、請求項 1 ないし 1 2 のいずれか 1 項に定義した化合物の有効量を当該患者に投与することからなる方法。

【請求項 2 4】

請求項 1 4 または 1 5 に定義した 1 種以上の他の治療薬の治療有効量をさらに投与することからなる請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

2 アドレナリン受容体活性の変調方法であって、請求項 1 ないし 1 2 のいずれか 1 項に記載した化合物の変調量で 2 アドレナリン受容体を刺激することからなる方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 4

【補正方法】変更

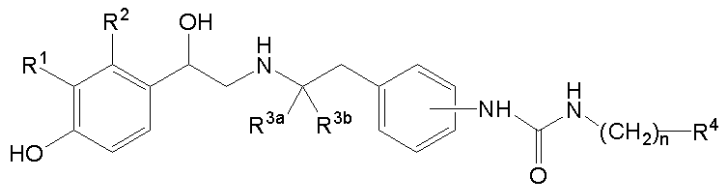
【補正の内容】

## 【 0 0 0 4 】

## 発明の概要

本発明は 2 - アドレナリン受容体アゴニスト活性を有する新規化合物を提供する。従って、本発明により、式 ( I ) :

## 【化 1】



式(I)

[ 式中、

R<sup>1</sup> は - CH<sub>2</sub>OH、- NHCOH から選択される基であり、そして

R<sup>2</sup> は水素原子であるか；または

R<sup>1</sup> が R<sup>2</sup> と一緒になって基 - NHC(O)CH=CH- を形成する ( 式中の窒素原子は R<sup>1</sup> を担持するフェニル環の炭素原子に結合し、炭素原子は R<sup>2</sup> を担持するフェニル環の炭素原子に結合する ) ；

R<sup>3a</sup> および R<sup>3b</sup> は独立して、水素原子および C<sub>1</sub> - 4 アルキル基からなる群より選択される；

n は 0 ないし 6 から選択される整数である；

R<sup>4</sup> は任意に置換されていてもよい単環式もしくは多環式 C<sub>3</sub> - 10 シクロアルキル基、任意に置換されていてもよい単環式 C<sub>5</sub> - 10 アリール基、および C<sub>5</sub> - 10 アリールおよび C<sub>5</sub> - 10 アリールオキシ基から選択される 1 個以上の置換基で置換されるメチル基からなる群より選択される；ただし、単環式もしくは多環式 C<sub>3</sub> - 10 シクロアルキルおよび単環式 C<sub>5</sub> - 10 アリール基は独立して、ハロゲン原子、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、C<sub>5</sub> - 10 アリールおよび C<sub>5</sub> - 10 アリールオキシ基から選択される 1 個以上の置換基により置換されていてもよい]

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物もしくは立体異性体が提供される。

## 【 手続補正 3 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 0 1 1

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

## 【 0 0 1 1 】

当該任意に置換されていてもよいアルキル基とは、典型的には、非置換であるか、または同一もしくは異なってもよい 1、2 もしくは 3 個の置換基により置換されている。特に特定しない限り、該置換基は、好ましくは、ハロゲン原子、好ましくはフッ素原子、ヒドロキシ基、および 1 ないし 4 個の炭素原子を有するアルコキシ基から選択される。代表的なアルキル基上の置換基はそれ自体非置換である。好適な任意に置換されていてもよいアルキル基は非置換であるか、または 1、2 もしくは 3 個のフッ素原子で置換されている。特に特定しない限り、アルキル基は一般に非置換である。

## 【 手続補正 4 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 0 1 3

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

## 【 0 0 1 3 】

アルコキシ基は、典型的には、非置換であるか、または同一もしくは異なってもよい

い1、2もしくは3個の置換基により置換されている。特に特定しない限り、該置換基は好ましくは、ハロゲン原子、好ましくはフッ素原子、ヒドロキシ基およびC<sub>1</sub> - 4 アルコキシ基から選択される。一般に、アルコキシ基上の置換基それ自体は非置換である。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0025

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0025】

認識すべきことは、用語の“またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物もしくは立体異性体”とは、式(I)で示される化合物の溶媒和物または薬学的に許容される塩または立体異性体など、塩、溶媒和物および立体異性体の組合せのすべてを包含するものとする。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0035

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0035】

典型的には、R<sup>4</sup>位置のメチル基は、C<sub>5</sub> - 10 アリールおよびC<sub>5</sub> - 10 アリールオキシ基から選択される1個または2個の置換基、好ましくはC<sub>5</sub> - 10 アリール基から選択される2個の置換基、より好ましくは2個のフェニル基により置換されている。

典型的には、R<sup>4</sup>位置のメチル基上の置換基はそれ自体非置換である。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0036

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0036】

典型的には、R<sup>4</sup>位置の単環式もしくは多環式C<sub>5</sub> - 10 シクロアルキルおよび単環式C<sub>5</sub> - 10 アリール基は、非置換であるか、またはハロゲン原子、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、C<sub>5</sub> - 10 アリールおよびC<sub>5</sub> - 10 アリールオキシ基から選択される1個または2個の置換基により置換されている。

典型的には、R<sup>4</sup>位置の単環式もしくは多環式C<sub>5</sub> - 10 シクロアルキルおよび単環式C<sub>5</sub> - 10 アリール基上の置換基は、それ自体は非置換である。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0038

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0038】

本発明の別の実施態様において、R<sup>4</sup>はシクロヘキシル、1-アダマンチル、-CHR'<sub>2</sub>およびフェニル基からなる群より選択され、そのフェニル基は非置換であるか、またはメトキシ、フェニルおよびフェノキシ基から選択される1個以上の置換基により置換されており、その場合のR'は非置換のフェニル基である。好ましくは、R<sup>4</sup>は-CHR'<sub>2</sub>およびフェニル基からなる群より選択され、そのフェニル基はメトキシおよびフェニル基から選択される1個または2個の置換基により任意に置換されており、その場合のR'は非置換のフェニル基である。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 4 1

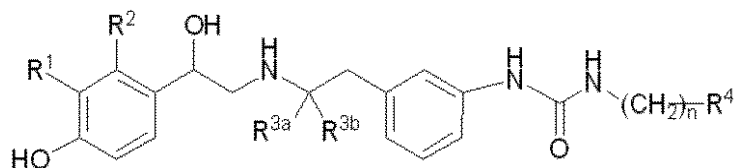
【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 4 1 】

別の実施態様において、本発明は式 ( I A ) :

【化 3】



式 (IA)

[ 式中、

$R^1$  は  $-CH_2OH$ 、 $-NHC(O)CH=CH-$  から選択される基であり、そして

$R^2$  は水素原子であるか；または

$R^1$  が  $R^2$  と一緒になって基  $-NHC(O)CH=CH-$  を形成する ( 式中の窒素原子は  $R^1$  を担持するフェニル環の炭素原子に結合し、炭素原子は  $R^2$  を担持するフェニル環の炭素原子に結合する ) ；

$R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は独立して、水素原子およびメチル基からなる群より選択される；

$n$  は 0 ないし 4 から選択される整数である；

$R^4$  は非置換の単環式もしくは多環式  $C_{3-10}$  シクロアルキル基、任意に置換されていてもよいフェニル基、および  $-CHR'_2$  基からなる群より選択される；ただし、該フェニル基は、塩素原子、フッ素原子、メトキシ、フェニルおよびフェノキシ基から選択される 1 個または 2 個の置換基により任意に置換されていてもよい；ただし、 $R'$  は非置換のフェニル基である ]

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物もしくは立体異性体が提供される。

【手続補正 1 0】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 0 4 4

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 4 4 】

本発明はまた上記定義の化合物の治療有効量と薬学的に許容される担体とを含有してなる医薬組成物を包含する。

本発明の一実施態様において、当該医薬組成物はさらに 1 種以上の他の治療薬、特に、コルチコステロイド、抗コリン作動薬および PDE 4 インヒビターからなる群より選択される 1 種以上の薬物の治療有効量を含有してなる。

【手続補正 1 1】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 1 0 0

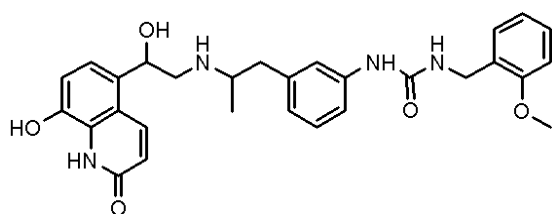
【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 1 0 0 】

実施例 6 :  $N-[3-( (2R,S)-2-\{[(2R,S)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]アミノ\}プロピル)フェニル]-N'-(2-メトキシベンジル)ウレア$

## 【化 1 3】



メタノール（25 mL）中、中間体 20（0.25 g、0.41 mmol）の溶液にパラジウム／炭素（0.05 g、10％）を加えた。反応混合物を風船圧下に 20 時間水素化した。触媒をセライト（Celite；登録商標）で濾過し、溶媒を減圧下に除去した。粗生成物を塩化メチレンで処理し、沈殿を濾取し、酢酸エチルで洗浄して、標題化合物を黄色固体（0.183 g、82％）として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz，ジメチルスルホキシド-D<sub>6</sub>）：1.09（bs，3H）；2.49 - 2.55（m，2H）；2.96（bs，3H）；3.88（s，3H）；4.3（d， $J = 4.67\text{ Hz}$ ，2H）；5.24（bs，1H）；6.60（d， $J = 7.97\text{ Hz}$ ，1H）；6.76（t， $J = 6.87\text{ Hz}$ ，1H）；6.94 - 7.05（m，3H）；7.15 - 7.35（m，6H）；8.25（bs，1H）；8.75（bs，1H）。

MS（M<sup>+</sup>）：517。

## 【手続補正 1 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0114

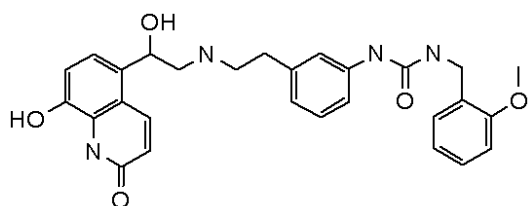
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0114】

実施例 9：N-[3-(2-{[(2R,S)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチル]-アミノ}エチル)フェニル]-N'-(2-メトキシベンジル)ウレア

## 【化 1 6】



中間体 31（0.28 g、0.47 mmol）およびパラジウム／炭素（0.056 g、10％）から、実施例 6 に記載した方法と同じ方法で取得した（反応時間：48 時間）。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより、塩化メチレン／メタノール／アンモニウム（40：5：0.5）で溶出精製して、標題化合物を黄色固体（0.102 g、42％）として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz，ジメチルスルホキシド-D<sub>6</sub>）：2.69 - 2.85（m，8H）；4.32（s，3H）；6.5（bs，1H）；6.57（d， $J = 9.61\text{ Hz}$ ，1H）；6.79（d， $J = 6.60\text{ Hz}$ ，1H）；6.96 - 7.00（m，2H）；7.05 - 7.20（m，3H）；7.26 - 7.32（m，4H）；8.23（d， $J = 9.62\text{ Hz}$ ，1H）；8.61（s，1H）。

MS（M<sup>+</sup>）：503。

## 【手続補正 1 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0192

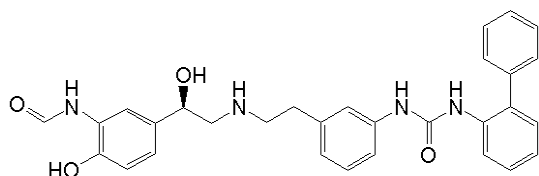
【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【 0 1 9 2 】

実施例 28 : N - ビフェニル - 2 - イル - N' - { 3 - [ 2 - ( { ( 2 R ) - 2 - [ 3 - ( ホルミルアミノ ) - 4 - ヒドロキシフェニル ] - 2 - ヒドロキシ - エチル } アミノ ) エチル ] フェニル } ウレア

## 【 化 3 5 】



メタノール ( 1 0 m L ) 中、中間体 9 0 ( 0 . 2 5 g 、 0 . 4 2 m m o l ) の溶液に、パラジウム / 炭素 ( 0 . 0 4 g 、 1 0 % ) を加えた。反応混合物を室温、3 0 p s i で一夜水素化した。触媒をセライト ( Celite ; 登録商標 ) で濾過し、減圧下に溶媒を除去した。粗生成物をエーテルで処理し、標題化合物を固体 ( 0 . 1 3 6 g 、 7 1 % ) として得た。

$^1\text{H}$  - NMR ( 3 0 0 M H z , ジメチルスルホキシド - D 6 ) : 2 . 5 9 - 2 . 8 2 ( m , 6 H ) ; 4 . 5 ( b s , 1 H ) ; 6 . 7 8 - 6 . 8 7 ( m , 3 H ) ; 7 . 0 6 - 7 . 2 2 ( m , 5 H ) ; 7 . 3 - 7 . 5 2 ( m , 6 H ) ; 7 . 6 4 ( b s , 1 H ) ; 7 . 9 2 ( d , J = 7 . 6 9 H z , 1 H ) ; 8 . 0 2 ( b s , 1 H ) ; 8 . 2 5 ( b s , 1 H ) ; 8 . 9 7 ( b s , 1 H ) ; 9 . 5 4 ( b s , 1 H ) 。

M S ( M + ) : 5 1 1 。

## 【 手続補正 1 4 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 2 3 8

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

## 【 0 2 3 8 】

中間体 1 2 8 : [ 2 - ( 3 - { [ ( 1 - アダマンチルアミノ ) カルボニル ] アミノ } フェニル ) - 1 - メチルエチル ] カルバミン酸 t e r t - ブチル、異性体 a

中間体 1 0 9 ( 2 . 6 g 、 1 0 . 5 m m o l ) および 1 - イソシアナートアダマンタン ( 2 . 2 g 、 1 2 . 6 m m o l ) から、中間体 8 5 に記載した方法と同じ方法で取得した ( 反応時間 : 2 時間 ) 。得られた粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより、クロロホルム / メタノール ( 1 5 0 : 1 ないし 7 5 : 1 ) で溶出精製して、標題化合物を泡状物 ( 3 . 9 g 、 8 5 % ) として得た。

## 【 手続補正 1 5 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 2 5 7

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

## 【 0 2 5 7 】

モルモットに試験化合物または媒体の エアロゾルを浴びせた。これらの エアロゾルはデビルビス ( Devilbiss ) ネブライザー ( モデル・ウルトラネブ 2 0 0 0 、ソマーセット、P A 、 S A ) により水溶液から発生させた。ガス混合物 ( C O 2 = 5 % 、 O 2 = 2 1 % 、 N 2 = 7 4 % ) はネブライザーから 3 L / 分の割合で放出した。このネブライザーをメタクリル樹脂の箱 ( 1 7 × 1 7 × 2 5 c m ) に接続し、その中にセッション当たり 1 匹の動物を収容した。それぞれのモルモットは箱の中に合計 1 0 分間そのままとした。エアロゾルは 0 時および 5 分時にそれぞれ 6 0 秒間発生させた ( 約 5 m L の溶液を噴霧した ) 。

## 【 手続補正 1 6 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 2 5 8

【 補正方法 】 変更

## 【補正の内容】

## 【0258】

該化合物は0.1ないし300  $\mu\text{g}/\text{ml}$  のエアロゾル濃度で投与した。試験化合物の気管支保護作用は、投与1時間後または24時間後に、マムド(Mumed)PR800システムにより評価した。

## 【手続補正17】

## 【補正対象書類名】明細書

## 【補正対象項目名】0272

## 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0272】

吸入粉末用硬ゼラチンカプセルの使用に関連するその他の欠点は、(a)周囲の空気から取り込まれる湿気に対する保護が劣ること；(b)カプセルが極端な相対湿度にすでに晒されてしまった後の開封または穿孔に伴う問題であり、これは破裂または刻み目の原因となること；および(c)カプセル断片の吸入を起こし得ること；などである。さらに、吸入器中の多くのカプセルについて、不完全な放出が報告されている(例：Nielsen et al, 1997)。

## 【手続補正18】

## 【補正対象書類名】明細書

## 【補正対象項目名】0273

## 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0273】

一部のカプセル吸入器は、個々のカプセルを受容チャンバーに移送し得る貯蔵庫を有し、そこで穿孔と中身の放出が起こる(記載例：WO92/03175)。他のカプセル吸入器は、薬用量放出用の空気導管と直線上に並び得るカプセルチャンバーを備える回転式貯蔵庫を有する(例：WO91/02558およびGB2242134)。それらはPTP型吸入器と共に多回単位投与の吸入器のタイプを構成し、ディスク上またはストリップ上に限定数の単位投与量を保持する。

## 【手続補正19】

## 【補正対象書類名】明細書

## 【補正対象項目名】0279

## 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0279】

乾燥粉末吸入器による適用に加えて、本発明組成物は推進ガスを介して操作するエアロゾルとして、またはいわゆるアトマイザーにより投与することが可能であり、これにより薬理学的に活性な物質の溶液を吸入可能な微粒子のミストとなるように、高圧下で噴霧することができる。これらアトマイザーの利点は、推進ガスの使用が完全に施用し得ることである。

## 【手続補正20】

## 【補正対象書類名】明細書

## 【補正対象項目名】0281

## 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0281】

吸入による肺への局所送達用スプレー組成物は、水性溶液もしくは懸濁液として、または適当な液化噴射薬を使用する計量した投与量吸入器などの加圧箱から送達されるエアロゾルとして製剤化し得る。吸入に適するエアロゾル組成物は懸濁液かまたは溶液であり、一般に1種または複数の有効成分と適当な噴射薬を含み得る；該噴射薬は、フルオロ炭素

または水素含有クロロフルオロ炭素またはその混合物、特に、ヒドロフルオロアルカン類、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、取分け、1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロ - n - プロパンまたはその混合物である。二酸化炭素または他の適当なガスも噴射薬として使用し得る。

【手続補正 2 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 8 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 8 2】

エアロゾル組成物は添加物なしでもよく、または選択肢として当該技術分野で周知の製剤用添加物、例えば、オレイン酸またはレシチンなどの界面活性剤およびエタノールなどの共溶媒を含んでいてもよい。加圧製剤は一般にバルブ（例えば、計量バルブ）で閉鎖したキャニスター（例えば、アルミ缶）に保持し、マウスピースを備えた作動装置に装着する。

【手続補正 2 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 8 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 8 4】

微粒子化粉末により高い投与量再現性を達成することは、それらの乏しい流動性と極端な凝集傾向のために困難である。乾燥粉末組成物の効率を改善するために、粒子は吸入器中にある間は大きくあるべきであるが、呼吸気道に放出されるときには小さくあるべきである。従って、ラクトースまたはグルコースなどの添加物が一般に使用される。添加物の粒子径は通常、本発明内の吸入すべき医薬よりもかなり大きい。添加物がラクトースである場合、典型的には製粉ラクトース、好ましくは、結晶性アルファラクトースー水和物として存在する。

加圧エアロゾル組成物は、一般に、バルブ付き、取分け、計量バルブ付きのキャニスターに充填する。キャニスターは選択肢として、W 0 9 6 / 3 2 1 5 0 に記載されているように、樹脂材料、例えば、フルオロ炭素ポリマーにより被覆してあってもよい。キャニスターは口腔内送達のために備えた作動装置に装着する。

【手続補正 2 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 8 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 8 7】

好ましくは、該組成物は単位投与形態、例えば、錠剤、カプセルまたは計量エアロゾル投与体であり、患者は単回の投与量を投与し得る。

【手続補正 2 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 0 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 0 7】

製剤例 1（経口用懸濁液）

【表 2】

成 分	量
活性化合物	3 m g
クエン酸	0,5 g
塩化ナトリウム	2,0 g
メチルパラベン	0,1 g
グラニュー糖	2 5 g
ソルビトール（70%溶液）	1 1 g
ヴィーガム K（Veegum K）	1,0 g
着香料	0,0 2 g
色素	0,5 m g
蒸留水	適量で100 mLとする

## 【手続補正 25】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0311

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0311】

製剤例 5（MDI 用製剤）

【表 6】

成 分	量
活性化合物（微粒子化）	10 g
1,1,1,2,3,3,3-ヘptaフルオロ-n-プロパン	適量で200 mlとする