

【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18年5月18日(2006.5.18)

【公表番号】特表2005-526815(P2005-526815A)

【公表日】平成17年9月8日(2005.9.8)

【年通号数】公開・登録公報2005-035

【出願番号】特願2003-580326(P2003-580326)

【国際特許分類】

C 07 D 413/12 (2006.01)

A 61 K 31/5377 (2006.01)

A 61 P 11/02 (2006.01)

A 61 P 11/06 (2006.01)

A 61 P 29/00 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

C 07 D 413/14 (2006.01)

【F I】

C 07 D 413/12 C S P

A 61 K 31/5377

A 61 P 11/02

A 61 P 11/06

A 61 P 29/00

A 61 P 43/00 1 1 1

C 07 D 413/14

C 07 M 7:00

【手続補正書】

【提出日】平成18年3月24日(2006.3.24)

【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

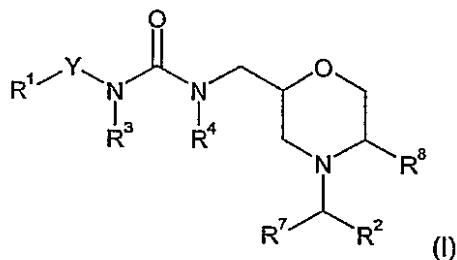
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



[式中、

R¹は、置換又は非置換ヘテロアリールを表し；

Yは、-(CR_naR_nb)_n-を表し；

R_na及びR_nbは、各々独立して、水素又はC₁₋₆アルキルであり；

nは、0～5の整数であり；

R²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；

R³及びR⁴は、各々独立して、水素又はC_{1～6}アルキルを表し；

R⁷は、水素又はC_{1～6}アルキルを表し；

R⁸は、水素又はC_{1～6}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；

を除く前記化合物。

【請求項 2】

R¹が、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、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、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-(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-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-(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-(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-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、請求項1に記載の式(I)の化合物。

【請求項3】

R_{n_a} 及び R_{n_b} がいずれも水素である、請求項1又は2に記載の式(I)の化合物。

【請求項4】

n が0、1又は2である、請求項1～3のいずれか1項に記載の式(I)の化合物。

【請求項5】

n が1又は2である、請求項4に記載の式(I)の化合物。

【請求項6】

R^3 及び R^4 がいずれも水素である、請求項1～5のいずれか1項に記載の式(I)の化合物。

【請求項7】

R^2 が、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、請求項1～6のいずれか1項に記載の式(I)の化合物。

【請求項8】

R^2 が、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、請求項7に記載の式(I)の化合物。

【請求項9】

R^7 が水素又はメチルである、請求項1～8のいずれか1項に記載の式(I)の化合物。

【請求項10】

R^7 が水素である、請求項9に記載の式(I)の化合物。

【請求項11】

R^8 が水素又はメチルである、請求項1～10のいずれか1項に記載の式(I)の化合物。

【請求項12】

R^8 が水素である、請求項11に記載の式(I)の化合物。

【請求項13】

実施例から選択される、請求項1に記載の式(I)の化合物。

【請求項14】

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)、(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)から選択される、請求項13に記載の式(I)の化合物。

【請求項15】

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)、(157)、(159)、(160)、(161)、(163)、(164)、(169)、(170)、(171)及び(182)から選択される、請求項13に記載の式(I)の化合物。

【請求項16】

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)、(153)、(155)、(159)、(164)、(169)、(170)、(171)及び(182)から選択される、請求項13に記載の式(I)の化合物。

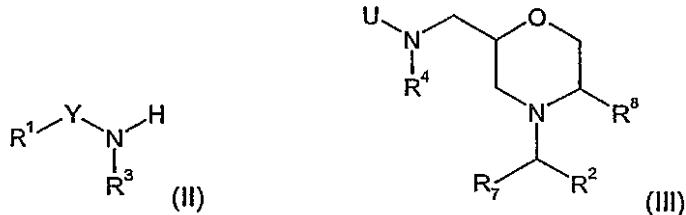
【請求項17】

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)から選択される、請求項13に記載の式(I)の化合物。

【請求項18】

請求項1で定義されている式(I)の化合物を調製する方法であって、式(II)で表される化合物と式(III)で表される化合物：

【化2】



[式中、R¹、Y、R³、R⁴、R⁷、R⁸及びR²は式(I)に関して上記で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、さらに、その後、必要な場合には、以下の任意選択的なステップ：

- (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) 上記で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又は2以上を実施することを含んでなる、前記方法。

【請求項19】

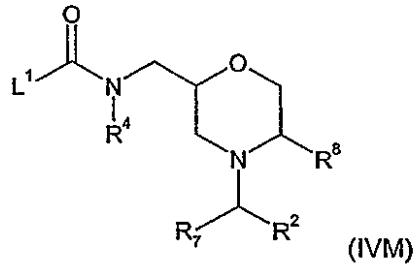
請求項1で定義されている式(I)[式中、R⁷は水素を表す]の化合物を調製する方法であって、式(IV)[式中、R⁷は水素である]で表される化合物と式R¹-Y-NCO[式中、R¹及びYは上記で定義されている通りである]で表される化合物を反応させることを含み、さらに、その後、必要な場合には、以下の任意選択的なステップ：

- (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) 上記で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又は2以上を実施することを含んでなる、前記方法。

【請求項20】

請求項1で定義されている式(I)の化合物を調製する方法であって、式(IVM)：

【化3】



[式中、R²、R⁴、R⁷及びR⁸は上記で定義されている通りであり、L¹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]で表される化合物と式(I)で表される化合物を反応させることを含み、さらに、その後、必要な場合には、以下の任意選択的なステップ:

- (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) 上記で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又は2以上を実施することを含んでなる、前記方法。

【請求項21】

有効な治療薬として使用するための、請求項1で定義されている式(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。

【請求項22】

炎症状態、例えば、喘息又は鼻炎などの治療において使用するための、請求項1で定義されている式(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。

【請求項23】

炎症状態、例えば、喘息又は鼻炎などを治療するための薬物を製造するための、請求項1で定義されている式(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。

【請求項24】

炎症状態、例えば、喘息又は鼻炎などに罹患しているか又は罹患しそうな非ヒト動物を治療する方法であって、有効量の請求項1で定義されている式(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、前記方法。

【請求項25】

請求項1で定義されている式(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。

【請求項26】

[(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。

【請求項 27】

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；

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；

からなるリストから選択される化合物。