

【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19年6月28日(2007.6.28)

【公表番号】特表2003-500399(P2003-500399A)

【公表日】平成15年1月7日(2003.1.7)

【出願番号】特願2000-619786(P2000-619786)

【国際特許分類】

C 0 7 C 237/04 (2006.01)
A 6 1 K 31/167 (2006.01)
A 6 1 K 31/40 (2006.01)
A 6 1 K 31/402 (2006.01)
A 6 1 K 31/4174 (2006.01)
A 6 1 K 31/4465 (2006.01)
A 6 1 K 31/495 (2006.01)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)
A 6 1 P 11/06 (2006.01)
A 6 1 P 11/08 (2006.01)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)
A 6 1 P 37/06 (2006.01)
C 0 7 C 237/42 (2006.01)
C 0 7 D 207/08 (2006.01)
C 0 7 D 207/09 (2006.01)
C 0 7 D 207/14 (2006.01)
C 0 7 D 211/46 (2006.01)
C 0 7 D 233/60 (2006.01)
C 0 7 D 239/42 (2006.01)
C 0 7 D 295/08 (2006.01)
C 0 7 D 295/12 (2006.01)

【F I】

C 0 7 C 237/04 B
A 6 1 K 31/167
A 6 1 K 31/40
A 6 1 K 31/402
A 6 1 K 31/4174
A 6 1 K 31/4465
A 6 1 K 31/495
A 6 1 K 31/506
A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 11/08
A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 37/06
C 0 7 C 237/42
C 0 7 D 207/08
C 0 7 D 207/09
C 0 7 D 207/14
C 0 7 D 211/46
C 0 7 D 233/60 1 0 1

C 0 7 D 239/42 Z
 C 0 7 D 295/08 A
 C 0 7 D 295/12 A

【誤訳訂正書】

【提出日】平成19年5月11日(2007.5.11)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】特許請求の範囲

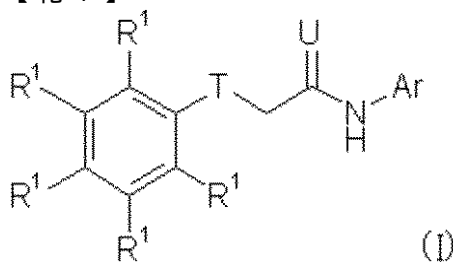
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



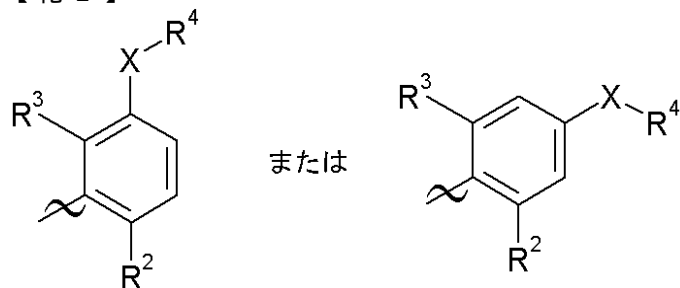
〔式中、各々の R^1 はそれぞれ水素もしくはハロゲン原子、またはトリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、 $C_1 - C_6$ アルキルもしくは $C_1 - C_6$ アルコキシを表し；

Tは酸素原子またはNHを表し；

Uは酸素または硫黄原子またはNHを表し；

Arは

【化2】



を表し；

Xは結合、酸素原子または CO 、 CH_2 、 CH_2O 、 $O(CH_2)_m$ 、 CH_2OCH_2 、 NR^5 、 CH_2NR^5 、 NR^5CH_2 、 $CH_2NR^5CH_2$ 、 $CONR^5$ 、 $S(O)_n$ または SO_2NR^5 を表し；

mは1、2または3であり；

nは0、1または2であり；

R^2 および R^3 の一方はハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシル、または所望により少なくとも一つの $C_3 - C_6$ シクロアルキルで置換された $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、所望により少なくとも一つの $C_3 - C_6$ シクロアルキルで置換された $C_1 - C_6$ アルキルオキシ、 $C_3 - C_8$ シクロアルキルオキシ、 $S(O)_p$ $C_1 - C_6$ アルキルまたは $S(O)_q$ $C_3 - C_8$ シクロアルキルから選択された基を表し、これらの基の各々は所望により1またはそれ以上のフッ素原子で置換されており、そして R^2 および R^3 の他方は水素またはハロゲン原子またはメチルを表し；

pは0、1または2であり；

qは0、1または2であり；

R^4 はジ(C₁ - C₂ アルキル)N(CH₂)_t、ここで t は 0, 1 もしくは 2 であり、またはイミダゾリルを表し、あるいは R^4 は 1 または 2 つの窒素原子を包含する 3 ~ 9 員の飽和複素環系を表し、該複素環系は、所望によりフッ素原子、ヒドロキシル、C₁ - C₆ アルキル、アセチル、ヒドロキシ C₁ - C₆ アルキル、-NR⁶R⁷、-(CH₂)_rNR⁶R⁷、-CONR⁶R⁷ およびピリジニルからそれぞれ選択された 1 またはそれ以上の置換基で置換され、あるいは R^4 は、-NR⁶R⁷、-(CH₂)_rNR⁶R⁷ および -CONR⁶R⁷ からそれぞれ選択された 1 またはそれ以上の置換基で置換された 3 ~ 8 員飽和炭素環系を表し、該環系は、所望によりフッ素原子、ヒドロキシル、C₁ - C₆ アルキルからそれぞれ選択された 1 またはそれ以上の置換基でさらに置換されており；

r は、1, 2, 3, 4, 5 または 6 であり；

R^5 は水素または C₁ - C₆ アルキルまたは C₃ - C₈ シクロアルキルを表し；

各 R^6 および R^7 は水素または C₁ - C₆ アルキルまたは C₃ - C₈ シクロアルキルをそれぞれ表し、あるいは R^6 および R^7 はそれらが結合している窒素原子と一体となって 3 ~ 8 員の飽和複素環を表す；ただし R^3 がシアノを表す場合において、X は結合以外である]

の化合物または薬学的に許容されるその塩またはその溶媒和物。

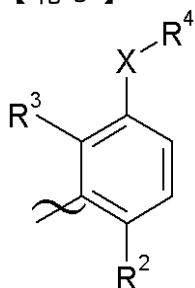
【請求項 2】 T が NH を表す請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】 U が酸素原子を表す請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】 各 R^1 がそれぞれ水素またはハロゲン原子を表す請求項 1 から請求項 3 までのいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】 Ar が

【化 3】



を表す請求項 1 から請求項 4 までのいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】 R^2 および R^3 の一方はハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシル、または所望により少なくとも一つの C₅ - C₆ シクロアルキルで置換された C₁ - C₄ アルキル、C₅ - C₆ シクロアルキル、所望により少なくとも一つの C₅ - C₆ シクロアルキルで置換された C₁ - C₄ アルキルオキシ、C₅ - C₆ シクロアルキルオキシ、S(O)_p C₁ - C₄ アルキルまたは S(O)_q C₅ - C₆ シクロアルキルから選択された基を表し、これらの基の各々は所望により 1 から 4 のフッ素原子で置換されており、そして R^2 および R^3 の他方は水素またはハロゲン原子を表す請求項 1 から請求項 5 までのいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】 R^4 は 1 または 2 つの窒素原子を包含する 3 ~ 9 員の飽和複素環系をあらわし、該複素環系は、所望によりフッ素原子、ヒドロキシル、C₁ - C₆ アルキル、ヒドロキシ C₁ - C₆ アルキル、-NR⁶R⁷、-(CH₂)_rNR⁶R⁷、-CONR⁶R⁷ およびピリジニルからそれぞれ選択された 1 から 4 つの置換基で置換された請求項 1 から請求項 6 までのいずれかに記載の化合物。

【請求項 8】 2 - (3, 4 - ジフルオロフェニルアミノ) - N - (2 - メチル - 5 - ピペラジン - 1 - イルメチル - フェニル) - アセトアミド三塩酸塩、

2 - (3, 4 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - N - (2 - メチル - 5 - ピペラジン - 1 - イルメチル - フェニル) - チオアセトアミド、

2 - (3, 4 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - N - (2 - メチル - 4 - ピペラジン - 1 - イルメチル - フェニル) - アセトアミド三塩酸塩、

N - (2 - クロロ - 5 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - 2 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - アセトアミド三塩酸塩、

(S) - 2 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - N - [2 - メチル - 4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - アセトアミド三塩酸塩、

2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルアミノ) - N - {2 - メチル - 5 - [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - プロポキシル]フェニル}アセトアミド、

(+ / -) - 2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニルアミノ) - N - [2 - メチル - 5 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アセトアミド二塩酸塩、

2 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - N - [2 - メチル - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アセトアミド二塩酸塩、

(+ / -) N - [5 - (3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - フェニル] - 2 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - アセトアミド三塩酸塩、

2 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - N - (2 - メチル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アセトアミド三塩酸塩、

(S) - 2 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - N - (2 - メチル - 5 - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - フェニル) - アセトアミド、

(S) - 2 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - N - [5 - (2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 2 - メチル - フェニル] - アセトアミド、

2 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - N - [2 - メチル - 5 - (4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - アセトアミド、

2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニルアミノ) - N - [2 - メチル - 3 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ)フェニル]アセトアミドトリフルオロ酢酸塩、

3 - [2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニルアミノ)アセチルアミノ] - N - (2 - ジメチルアミノエチル) - 2 - メチルベンズアミド、

N - [3 - (4 - アセチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 2 - メチルフェニル] - 2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニルアミノ)アセトアミド、

2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニルアミノ) - N - (3 - イミダゾール - 1 - イルメチル - 2 - メチルフェニル)アセトアミド、

または

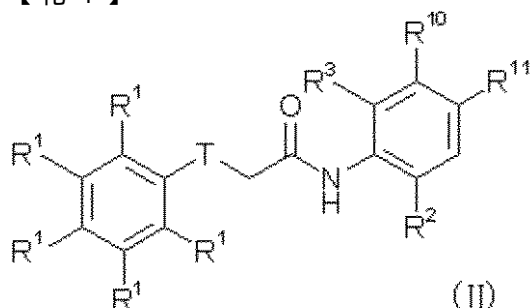
2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニルアミノ) - N - (3 - ジメチルアミノメチル - 2 - メチルフェニル)アセトアミド

である、請求項 1 に記載の (I) の化合物、または薬学的に許容されるその塩または溶媒和物。

【請求項 9】 請求項 1 に記載の式 (I) の化合物の製造方法であって、

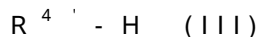
(i) U が酸素原子を表し、X が CH_2 を表し、かつ R^4 は 1 または 2 の窒素原子を包含する 3 ~ 8 員の飽和複素環系を表し、該複素環系は所望によりフッ素原子、ヒドロキシル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、ヒドロキシ $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{NR}^6 \text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}^6 \text{R}^7$ 、 $-\text{CONR}^6 \text{R}^7$ およびピリジニルからそれぞれ選択された 1 またはそれ以上の置換基で置換されている場合において、一般式

【化 4】



〔式中、 R^{10} および R^{11} の一方は水素を表し、 R^{10} および R^{11} の他方は $-CH_2L^1$ を表し、ここで L^1 は脱離基を表し、 T 、 R^1 、 R^2 および R^3 は式(I)で定義されたものである〕の化合物を、一般式

【化5】

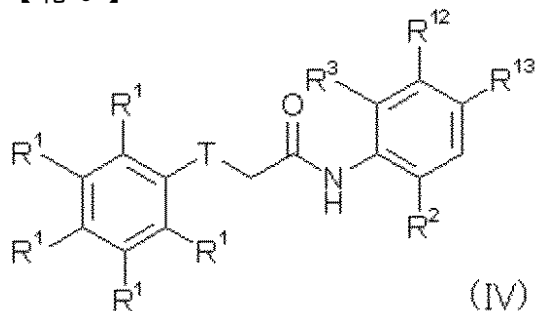


〔式中、 $R^{4'}$ は1または2の窒素原子を包含する3～8員の飽和複素環系を表し、該複素環系は所望によりフッ素原子、ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキル、 $-NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_rNR^6R^7$ 、 $-CONR^6R^7$ およびピリミジニルからそれぞれ選択された1またはそれ以上の置換基で置換され、ここで R^6 および R^7 は式(I)で定義されたものである〕

の化合物と、塩基の存在下で反応させ；または

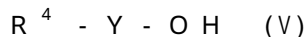
(ii) U が酸素原子を表し、 X が酸素原子または $O(CH_2)_m$ を表す場合において、一般式

【化6】



〔式中、 R^{12} および R^{13} の一方は水素を表し、 R^{12} および R^{13} の他方はヒドロキシルを表し、 T 、 R^1 、 R^2 および R^3 は式(I)で定義されたものである〕の化合物を、一般式

【化7】

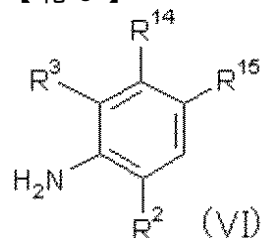


〔式中、 Y は結合または $(CH_2)_m$ を表し、 m および R^4 は式(I)で定義されたものである〕

の化合物と、1,1-(アゾジカルボニル)ジピペリジンおよびトリブチルホスフィンの存在下で反応させ；または

(iii) U が酸素原子を表し、 X が結合、酸素原子または $O(CH_2)_m$ 、 NR^5 、 NR^5CH_2 、 CO 、 $CONR^5$ 、 SO_2 または SO_2NR^5 を表す場合において、一般式

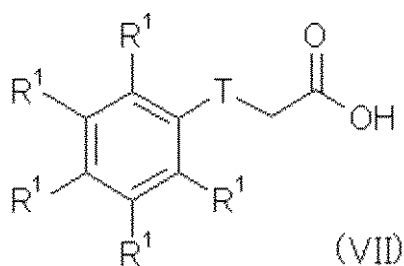
【化8】



〔式中、 R^{14} および R^{15} の一方は $-X' - R^4$ を表し、 R^{14} および R^{15} の他方は水素を表し、 X' が結合、酸素原子または $O(CH_2)_m$ 、 NR^5 、 NR^5CH_2 、 CO 、 $CONR^5$ 、 SO_2 または SO_2NR^5 を表し、 m 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は式(I)で定義されたものである〕

の化合物を、一般式

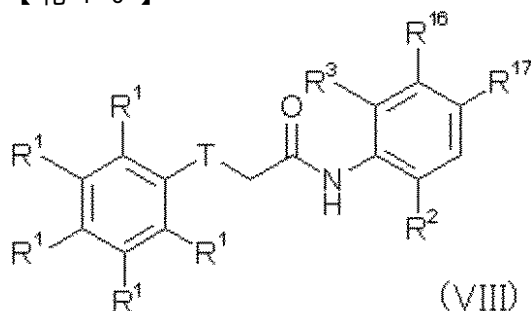
【化9】



〔式中、TおよびR¹は式(I)で定義されたものである〕
 の化合物と、縮合剤および塩基の存在下で反応させ；または

(iv) Uが酸素原子を表し、Xが結合、酸素原子またはNR⁵もしくはNR⁵CH₂を表す場合において、一般式

【化10】



〔式中、R¹⁶およびR¹⁷の一方は脱離基、L²を表し、R¹⁶およびR¹⁷の他方は水素を表し、T、R¹、R²およびR³は式(I)で定義されたものである〕
 の化合物を、一般式

【化11】



〔式中、Zは水素またはNHR⁵またはCH₂NHR⁵を表し、R⁴およびR⁵は式(I)で定義されたものである〕

の化合物と、所望によりパラジウム触媒、ホスフィンリガンドおよび塩基の存在下で反応させ；または

(v) Uが酸素原子を表し、XがCH₂Oを表す場合において、上記(i)中で定義された式(II)の化合物を、上記(ii)中で定義された式(V)〔式中、Yは結合を表す〕の化合物と、塩基の存在下または金属塩の存在下で反応させ；または

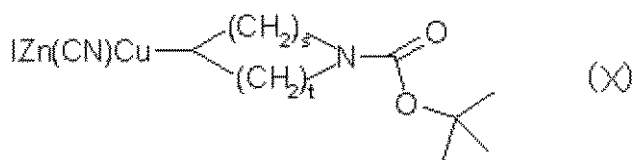
(vi) Uが酸素原子を表し、XがCH₂NR⁵を表す場合において、上記(i)中で定義された式(II)の化合物を、上記(iv)中で定義された式(IX)〔式中、ZはNHR⁵を表す〕の化合物と反応させ；または

(vii) Uが酸素原子を表し、XがCH₂OCH₂を表す場合において、上記(i)中で定義された式(II)の化合物を、上記(ii)中で定義された式(V)〔式中、YはCH₂を表す〕の化合物と、塩基の存在下または金属塩の存在下で反応させ；または

(viii) Uが酸素原子を表し、XがCH₂NR⁵CH₂を表す場合において、上記(i)中で定義された式(II)の化合物を、上記(iv)中で定義された式(IX)〔式中、ZはCH₂NHR⁵を表す〕の化合物と反応させ；または

(ix) Uが酸素原子を表し、XがCH₂を表し、R⁴が1つの窒素原子を包含する非置換4~6員の飽和複素環系を表す場合において、上記(i)中で定義された式(II)の化合物を、一般式

【化12】

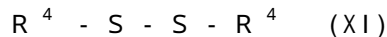


〔式中、s および t はそれぞれ 1 または 2 を表す〕

の化合物と反応させ；または

(x) U が酸素原子を表し、X が硫黄原子を表す場合において、上記 (iv) 中で定義された式 (VIII) の化合物を、n-ブチルリチウムと反応させ、次いで一般式

【化 1 3】

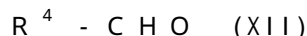


〔式中、 R^4 は式 (I) 中で定義されたものである〕

の化合物と反応させ；または

(xi) U が酸素原子を表し、X が CH_2 を表す場合において、上記 (iv) 中で定義された式 (VIII) の化合物を、n-ブチルリチウムと反応させ、次いで一般式

【化 1 4】



〔式中、 R^4 は式 (I) 中で定義されたものである〕

の化合物と反応させ、次いで還元し；または

(xii) U が酸素原子を表し、X が結合を表す場合において、上記 (iv) 中で定義された式 (VIII) の化合物を、n-ブチルリチウムと反応させ、次いで一般式

【化 1 5】



〔式中、 R^4 は式 (I) 中で定義されたものである〕

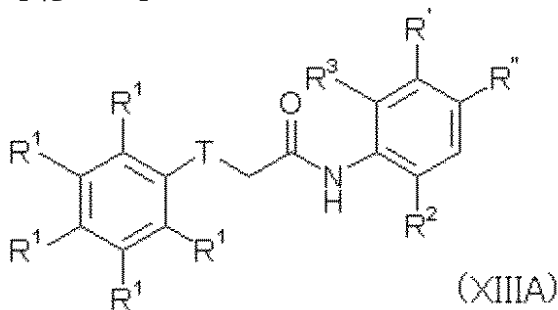
の化合物と反応させ、次いで還元し；または

(xiii) U が硫黄原子を表す場合において、U が酸素原子を表す対応する式 (I) の化合物を、硫化剤と反応させ；または

(xiv) U が NH を表す場合において、U が硫黄原子を表す対応する式 (I) の化合物を、適切なアルキル化剤と反応させ、次いで塩化アンモニウムまたはアンモニアと反応させ；または

(xv) U が酸素原子を表し、X が $CONR^5$ を表す場合において、一般式

【化 1 6】



〔式中、 R' および R'' の一方は水素を表し、 R' および R'' の他方はカルボキシル基を表し、T, R^1 , R^2 および R^3 は式 (I) で定義されたものである〕

の化合物を、一般式 (XIII B)

【化 1 7】

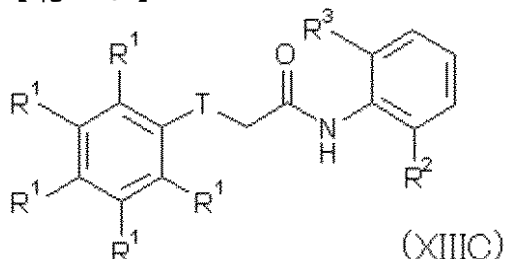


〔式中、 R^4 および R^5 は式 (I) で定義されたものである〕

の化合物と反応させ；または

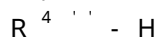
(xvi) U が酸素原子を表し、X が CH_2 を表し、 R^4 が窒素原子で X と結合している場合において、一般式

【化18】



〔式中、T、 R^1 、 R^2 および R^3 は式(I)で定義されたものである〕
 の化合物を、メタンスルホニルクロリドと反応させ、次いで一般式(XIIID)

【化19】



〔式中、 R^4 は式(I)の R^4 に定義されたもので、

・ t が 1 または 2 であるジ(C_{1-2} アルキル) $N(CH_2)_t$ 、ならびに

・ NR^6R^7 、 $-(CH_2)_rNR^6R^7$ および $-CONR^6R^7$ からそれぞれ選択された 1 またはそれ以上の置換基で置換された 3 ~ 8 員の飽和炭素環系で、該環系は所望によりフッ素原子、ヒドロキシルおよび $C_1 - C_6$ アルキルからそれぞれ選択された 1 またはそれ以上の置換基でさらに置換されている；

以外のものである〕

の化合物と反応させること；

を含む方法であって、

さらに、所望により、(i)、(ii)、(iii)、(iv)、(v)、(vi)、(vii)、(viii)、(ix)、(x)、(xi)、(xii)、(xiii)、(xiv)、(xv) または (xvi) の工程後に、式(I)の化合物を式(I)で表される他の化合物に変換し、および / または式(I)の化合物の薬学的に許容される塩または溶媒和物を形成すること；

を含む方法。

【請求項10】 薬学的に許容される添加剤、希釈剤または担体と共に、請求項1から請求項8までのいずれかに記載の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物。

【請求項11】 請求項1から請求項8までのいずれかに記載の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容される添加剤、希釈剤または担体とを混合することを含む、請求項10に記載の医薬組成物の製造方法。

【請求項12】 治療における使用のための請求項1から請求項8までのいずれかに記載の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項13】 リウマチ様関節炎の処置における使用のための、請求項1から請求項8までのいずれかに記載の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項14】 慢性閉塞性肺疾患の処置における使用のための、請求項1から請求項8までのいずれかに記載の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項15】 治療における使用のための薬物の製造における請求項1から請求項8までのいずれかに記載の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項16】 リウマチ様関節炎の処置における使用のための薬物の製造における請求項1から請求項8までのいずれかに記載の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項17】 閉塞性気道疾患の処置における使用のための薬物の製造における請求項1から請求項8までのいずれかに記載の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項 18】 閉塞性気道疾患が喘息または慢性閉塞性肺疾患である請求項 17 に記載の使用。

【請求項 19】 治療上有効な量の請求項 1 から請求項 8 までのいずれかに記載の式(1)の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を患者に対して投与することを含む免疫抑制を実現する方法。

【請求項 20】 治療上有効な量の請求項 1 から請求項 8 までのいずれかに記載の式(1)の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を患者に対して投与することを含む、閉塞性気道疾患を患っているまたはおそれのある患者における該疾患を処置するまたはリスクを減少させる方法。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0002

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0002】

P2X₇ 受容体(以前は P2Z 受容体として知られていた)は、リガンド依存性イオンチャネルであり、さまざまな細胞タイプ、主として炎症/免疫プロセスに関与するものであって、特にマクロファージ、肥満細胞およびリンパ球(TおよびB)に存在する。細胞外ヌクレオチド、特にアデノシン三リン酸による P2X₇ 受容体の活性化によって、インターロイキン-1 (IL-1) のおよび巨細胞形成(マクロファージ/ミクログリア細胞)、脱顆粒(肥満細胞)および増殖(T細胞)、アポトーシスおよび L-セレクチンの脱落(リンパ球)が起きる。P2X₇ 受容体は、また抗原提示細胞(APC)、ケラチン生成細胞、細胞、唾液腺房細胞(耳下腺細胞)、肝細胞、メサングウム細胞上にある。

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0004

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0004】

P2X₇ 受容体アンタゴニストとして、炎症、免疫または心血管疾患、P2X₇ 受容体が関与し得る病因においての使用に有効な化合物を作ることが望ましい。

【誤訳訂正 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0005

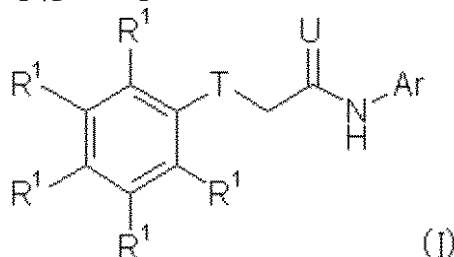
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0005】

本発明に従って、一般式

【化 20】



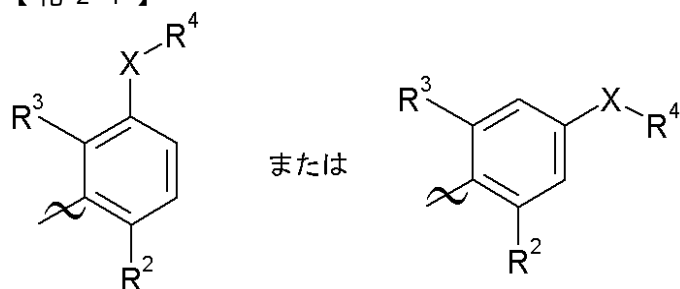
〔式中、各々の R¹ はそれぞれ水素もしくはハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素)原子、またはトリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、C₁ - C₆ アルキルもしくは C₁ - C₆ アルコキシを表し；

T は酸素原子または、好ましくは NH を表し；

Uは酸素または硫黄原子またはNH、好ましくは酸素または硫黄原子を表し；

Arは

【化21】



を表し；

Xは結合、酸素原子またはCO, CH₂, CH₂O, O(CH₂)_m, CH₂OCH₂, NR⁵, CH₂NR⁵, NR⁵CH₂, CH₂NR⁵CH₂, CONR⁵, S(O)_nまたはSO₂NR⁵を表し；

mは1, 2または3であり；

nは0, 1または2であり；

R²およびR³の一方はハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシル、または所望により少なくとも一つのC₃-C₆シクロアルキルで置換されたC₁-C₆アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、所望により少なくとも一つのC₃-C₆シクロアルキルで置換されたC₁-C₆アルキルオキシ、C₃-C₈シクロアルキルオキシ、S(O)_pC₁-C₆アルキルまたはS(O)_qC₃-C₈シクロアルキルから選択された基を表し、これらの基の各々は所望により1またはそれ以上のフッ素原子で置換されており、そしてR²およびR³の他方は水素またはハロゲン原子またはメチルを表し；

pは0, 1または2であり；

qは0, 1または2であり；

R⁴はジ(C₁-C₂アルキル)N(CH₂)_t、ここでtは0, 1もしくは2であり、またはイミダゾリルを表し、あるいはR⁴は1または2つの窒素原子を包含する3~9員の飽和複素環系をあらわし、該複素環系は、所望によりフッ素原子、ヒドロキシル、C₁-C₆アルキル、アセチル、ヒドロキシC₁-C₆アルキル、-NR⁶R⁷、-(CH₂)_rNR⁶R⁷、-CONR⁶R⁷およびピリジニルからそれぞれ選択された1またはそれ以上の置換基で置換され、あるいはR⁴は、-NR⁶R⁷、-(CH₂)_rNR⁶R⁷および-CONR⁶R⁷からそれぞれ選択された1またはそれ以上の置換基で置換された3~8員飽和炭素環系を表し、該環系は、所望によりフッ素原子、ヒドロキシル、C₁-C₆アルキルからそれぞれ選択された1またはそれ以上の置換でさらに置換されており；

rは、1, 2, 3, 4, 5または6であり；

R⁵は水素またはC₁-C₆アルキルまたはC₃-C₈シクロアルキルを表し；

各R⁶およびR⁷は水素またはC₁-C₆アルキルまたはC₃-C₈シクロアルキルをそれぞれ表し、あるいはR⁶およびR⁷はそれらが結合している窒素原子と一体となって3~8員の飽和複素環を表す；ただしR³がシアノを表す場合にはXは結合以外である]である化合物または薬学的に許容されるその塩またはその溶媒和物が提供される。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0006

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0006】

本明細書中の文脈において、そうでないと明記しない限り、アルキル置換基または置換基中のアルキル部分は、直鎖または分岐鎖であり得る。R²およびR³の一方が、所望により少なくとも一つのC₃-C₆シクロアルキルで置換されたC₁-C₆アルキル/C₁

- C₆ アルキルオキシを表す場合、該アルキルおよびシクロアルキル部分の一つまたは両方とも所望によりフッ素原子で置換され得ることを理解すべきである。1または2の窒素原子を包含する3～9員の飽和複素環系は、単環または二環系であり得る。同様に、3～8員の飽和炭素環系は、単環または二環系であり得る。ヒドロキシアルキル置換基のヒドロキシ部分は、アルキル基中の任意の適当な位置に存在し得る。一般的に、ヒドロキシ部分は直鎖アルキル基中の末端炭素原子上に存在し得る。ジアルキルアミノ部分のアルキルは同一または異なり得る。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0008

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0008】

R² および R³ の一方はハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素)、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシル、または所望により少なくとも一つ(例えば1, 2または3)のC₃ - C₆ シクロアルキル(すなわちシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル)で置換されたC₁ - C₆ アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシル)、C₃ - C₈ アルキル(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル)、所望により少なくとも一つ(例えば1, 2または3)のC₃ - C₆ シクロアルキル(すなわちシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル)で置換されたC₁ - C₆ アルキルオキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシまたはtert-ブトキシ)、C₃ - C₈ シクロアルキルオキシ(例えばシクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシまたはシクロヘキシルオキシ)、S(O)_p C₁ - C₆ アルキル(S(O)_p メチル、-エチル、-プロピル、-ブチル、-ペンチルまたは-ヘキシル)またはS(O)_q C₃ - C₈ シクロアルキル(例えばS(O)_q シクロプロピル、-シクロブチル、-シクロペンチルまたは-シクロヘキシル)から選択された基を表し、これらの基の各々は所望により1またはそれ以上(例えば1, 2, 3または4)のフッ素原子で置換されており、そしてR² および R³ の他方は水素またはハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素)またはメチルを表す。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0018

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0018】

各R⁶ および R⁷ は水素、あるいはC₁ - C₆、好ましくはC₁ - C₄、アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルもしくはヘキシル)またはC₃ - C₈、好ましくはC₃ - C₆、シクロアルキル(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルもしくはシクロヘキシル)をそれぞれ表し、あるいはR⁶ および R⁷ はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ピロリジニルまたはピペリジニル環のような3～8員の飽和複素環を表す。

【誤訳訂正8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0032

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0032】

(xiii) Uが硫黄原子を表す場合において、Uが酸素原子を表す対応する式(1)の化合物を(Lawesson試薬のような)適切な硫化剤と、例えば0 - 100 の範囲の温度で反応さ

せ；または

【誤訳訂正 9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0033

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0033】

(xiv) UがNHを表す場合において、Uが硫黄原子を表す対応する式(1)の化合物を(ヨウ化メチルのような)適切なアルキル化剤と反応させ、次いで塩化アンモニウムまたはアンモニアと反応させ；または

【誤訳訂正 10】

【訂正対象書類名】明細書

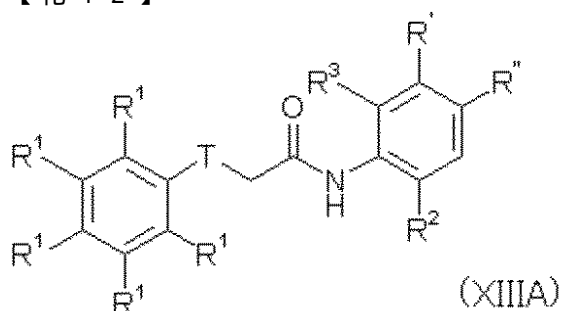
【訂正対象項目名】0034

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0034】

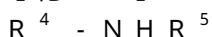
(xv) Uが酸素原子を表し、XがCONR⁵を表す場合において、一般式【化42】



〔式中、R'およびR''の一方は水素を表し、R'およびR''の他方はカルボキシルを表し、T、R¹、R²およびR³は式(1)で定義されたものである〕

の化合物を、一般式(XIII B)

【化43】



〔式中、R⁴およびR⁵は式(1)で定義されたものである〕

の化合物と反応させ；または

【誤訳訂正 11】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0036

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0036】

さらに、所望により、(i)、(ii)、(iii)、(iv)、(v)、(vi)、(vii)、(viii)、(ix)、(x)、(xi)、(xii)、(xiii)、(xiv)、(xv)または(xvi)の工程後に、式(1)の化合物を式(1)で表される他の化合物に変換し、および/または式(1)の化合物の薬学的に許容される塩または溶媒和物を形成すること；
を含む方法を提供する。

【誤訳訂正 12】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0043

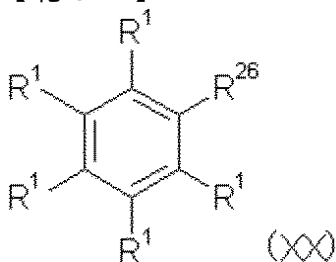
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 0 4 3 】

式(VII)の化合物は、一般式

【化52】



〔式中、 R^{26} はヒドロキシルまたは保護された窒素原子(例えば、tert - ブチルオキシカルボニルで保護された)を表し、 R^1 は式(I)で定義されたものである〕の化合物を、アルキル化剤(例えばプロモ酢酸メチル)と反応させ、次に鹼化することによって簡便に製造され得る。

【誤訳訂正13】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0065

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0065】

c) 4 - (4 - メチル - 3 - ニトロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

4 - クロロメチル - 1 - メチル - 2 - ニトロ - ベンゼン (2 g) およびトリエチルアミン (3 ml) の DMF (10 ml) 溶液に、ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (2.01 g) を加え、攪拌した反応液を 78 °C で 15 時間加熱した。室温まで冷却した後、反応液を酢酸エチル / 水中に注ぎ、有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層抽出物を合わせ、水、硫酸水素カリウム水溶液、炭酸カリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮すると、褐色油状物質として副題の化合物が残った (3.5 g)。

1H NMR (DMSO- d_6) 7.89 (1H, d), 7.56 (1H, dd), 7.46 (1H, d), 3.55 (2H, s), 3.30 (7H, m), 2.33 (4H, m), 1.39 (9H, s).

【誤訳訂正14】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0067

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0067】

e) 4 - (3 - {2 - [tert - ブトキシカルボニル - (3, 4 - ジフルオロ - フェニル) - アミノ] - アセチルアミノ} - 4 - メチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

[tert - ブトキシカルボニル - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - アミノ] - 酢酸 (0.200 g) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に、0 °C で、トリエチルアミン (110 μ l) を加え、続いてクロロギ酸イソブチル (100 μ l) を滴下した。1 時間攪拌後、トリエチルアミン (150 μ l) を加え、続いて 4 - (3 - アミノ - 4 - メチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0.234 g) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を加え、反応液を室温まで昇温し、その後 58 °C で一夜加温した。室温まで冷却した後、反応液をセライトろ過し、ろ液を集め、溶媒を減圧下除去した。NPHPLC (ジクロロメタン中 0 - 5% メタノール) で精製すると、淡黄色固体として副題の化合物を得た (0.300 g)。

1H NMR (DMSO- d_6) 9.43 (1H, brs), 7.42 (2H, m), 7.35 (1H, s), 7.21 (1H, m), 7.15 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 4.38 (2H, s), 3.42 (2H, s), 3.29 (4H, m), 2.29 (4H, m), 2.15 (3H, s), 1.39 (9H, s), 1.38 (9H, s).

【誤訳訂正 15】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0068

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0068】

f) 2 - (3, 4 - ジフルオロフェニルアミノ) - N - (2 - メチル - 5 - ピペラジン - 1 - イルメチル - フェニル) - アセトアミド三塩酸塩

4 - (3 - {2 - [tert - ブトキシカルボニル - (3, 4 - ジフルオロ - フェニル) - アミノ] - アセチルアミノ} - 4 - メチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル(0.100g)のメタノール(3ml)溶液に、塩酸(4 M ジオキサン溶液の2ml)を加えた。数時間静置した後、固体をろ過し、アセトンで洗浄し、減圧下で乾燥した。その固体をアセトン中に再び懸濁させ、5分間超音波処理し、乾燥すると、表題の化合物を得た(0.043g, 51%)。

融点：232 - 248 (分解)

質量分析(ESI) 375 (M+H)⁺ 遊離形の塩基

¹H NMR (DMSO-d₆) 9.54 (3H, brs), 7.68 (1H, m), 7.37 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.16 (1H, dd), 6.61 (1H, ddd), 6.41 (1H, m), 4.33 (2H, brs), 3.92 (2H, s), 3.43-3.11 (10 H, m), 2.17 (3H, s).

【誤訳訂正 16】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0069

【訂正方法】変更

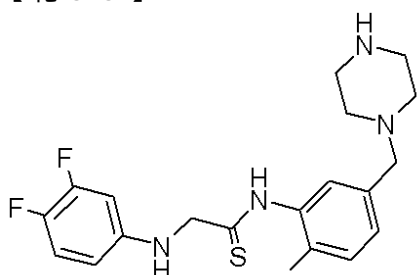
【訂正の内容】

【0069】

実施例 2

2 - (3, 4 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - N - (2 - メチル - 5 - ピペラジン - 1 - イルメチル - フェニル) - チオアセトアミド

【化55】



4 - (3 - {2 - [tert - ブトキシカルボニル - (3, 4 - ジフルオロ - フェニル) - アミノ] - アセチルアミノ} - 4 - メチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル(160mg)のトルエン(4ml)溶液に、Lawesson試薬(100mg)を加え、反応液を100

で2.5時間加熱した。室温まで冷却した後、溶媒を減圧下除去すると黄色粉末を得た。NPHPLC(ジクロロメタン中0-5%メタノール)で精製すると、4 - (3 - {2 - [tert - ブトキシカルボニル - (3, 4 - ジフルオロ - フェニル) - アミノ] - チオアセチルアミノ} - 4 - メチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル(120mg)を得た。これをジクロロメタン(1ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.63ml)を加えた。2時間攪拌の後、反応液を炭酸カリウム水溶液に注ぎ、有機層を分離し、炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濃縮すると黄色結晶が残った。これをさらに逆相HPLCで精製すると、表題の化合物を得た(14mg)。

融点：72 - 82 (分解)

質量分析(ESI) 391 (M+H)⁺ 遊離形の塩基

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 7.25 (2H, m), 7.18 (2H, m), 6.63 (2H, m), 6.45 (1H, d), 4.26 (2H, d), 3.57 (4H, m), 2.75 (4H, t), 2.35 (4H, brs), 2.06 (3H, s), (チオアミドのプロトンは観測されなかった).

【誤訳訂正 17】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0070

【訂正方法】変更

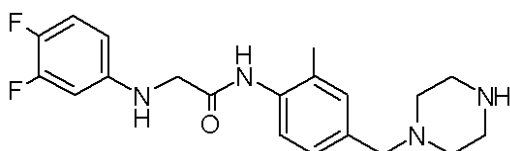
【訂正の内容】

【0070】

実施例 3

2 - (3, 4 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - N - (2 - メチル - 4 - ピペラジン - 1 - イルメチル - フェニル) - アセトアミド三塩酸塩

【化 56】



a) 4 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 2 - メチル - フェニルアミン

(3 - メチル - 4 - ニトロ - フェニル) - メタノール (1.22g) およびイミダゾール (0.99g) の N, N - ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液に、tert - ブチルジメチルシリルクロリド (0.99g) を加え、反応液を 5 時間攪拌後、酢酸エチル / 水に注ぎ、有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (イソヘキサン中 10% の酢酸エチルで溶出) で残渣を精製すると、淡褐色油状物質 1.5g を得た。これをエタノール (8ml) に溶かし、0 に冷却し、硫酸銅水溶液 (2M 溶液の 0.5ml) を加えた。水素化ホウ素ナトリウム (1.32g) を少しずつ加え、反応液を室温まで昇温した。さらに硫酸銅水溶液 (0.5ml) を、還元が完結するまで 1 時間ごとに加えた。酢酸エチルを加え、有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮すると油状物質として副題の化合物が残った (1.3g)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 6.81 (2H, m), 6.54 (1H, d), 4.73 (2H, brs), 4.48 (2H, s), 2.03 (3H, s), 0.97 (9H, s), 0.04 (6H, s).

【誤訳訂正 18】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0071

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0071】

b) (3, 4 - ジフルオロ - フェニル) - [(4 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - フェニルカルバモイル) - メチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

[tert - ブトキシカルボニル - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - アミノ] - 酢酸 (5.74g) のテトラヒドロフラン (40ml) 溶液中に、0 で、トリエチルアミン (3.2ml) を加え、続いてクロロギ酸イソブチル (2.9ml) を滴下した。1 時間攪拌後、トリエチルアミン (3.2ml) を加え、続いて 4 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 2 - メチル - フェニルアミン (5.0g) のテトラヒドロフラン (3ml) 溶液を加え、反応液を室温まで昇温し、その後 58 で一夜加温した。0 まで冷却後、フッ化テトラブチルアンモニウム (1M テトラヒドロフラン溶液の 7.6ml) を滴下し、反応液を室温まで昇温した。3 時間後、該溶液を酢酸エチル / 水に注ぎ、有機層を分離し、硫酸水素カリウム (10% 水溶液)、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 3% のメタノールで溶出) で残渣を精製すると、オレンジ色の固体を得た。2 - プロパ

ノール/イソヘキサンで再結晶すると、白色結晶として副題の化合物を得た(2.8g)。

融点：134 - 136

質量分析(ESI) 307 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) 9.41 (1H, s), 7.49 - 7.39 (3H, m), 7.23 (1H, m), 7.12 (2H, m), 5.11 (1H, t), 4.43 (2H, d), 4.37 (2H, s), 2.16 (3H, s), 1.39 (9H, s).

【誤訳訂正19】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0075

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0075】

c) 4 - (3 - アミノ - 4 - クロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

5 - (4 - tert - ブトキシカルボニル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - クロロ - 安息香酸リチウム塩(2.1g)のN, N - ジメチルホルムアミド(50ml)溶液中に、アジドリン酸ジフェニル(1.4ml)を加え、反応液を室温で1時間攪拌した。水(30ml)を加え、反応混合液を60で2時間加熱した。室温まで冷却後、反応液を酢酸エチル/水に注ぎ、有機層を分離し、水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥(MgSO₄)し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/イソヘキサン(1:3から1:1)で溶出)で残渣を精製すると、副題の生成物を得た(1.5g)。

質量分析(APCI+ve) 312 / 314 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) 6.98 (1H, d), 6.35 (1H, d), 6.19 (1H, dd), 5.12 (2H, s), 3.44 (4H, t), 2.98 (4H, t), 1.41 (9H, s).

【誤訳訂正20】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0079

【訂正方法】変更

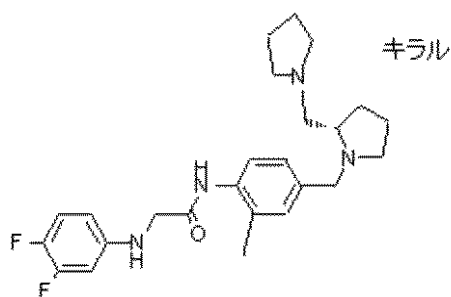
【訂正の内容】

【0079】

実施例5

(S) - 2 - (3, 4 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - N - [2 - メチル - 4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - アセトアミド三塩酸塩

【化58】



実施例3b)の(3, 4 - ジフルオロ - フェニル) - [(4 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - フェニルカルバモイル) - メチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル(0.200g)の乾燥1 - メチル - 2 - ピロリジノン(2ml)溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン(0.52ml)、ついで一度にメタンスルホニルクロリド(0.16ml)を加えた。3時間後、反応液を酢酸エチル/水中に注いだ。有機層を分離し、硫酸水素カリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)し、濃縮すると淡赤色油状物質を得、これを1 - メチル - 2 - ピロリジノン(8ml)およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン(0.52ml)に溶かし、(S) - (+) - 1 - (2 - ピロリジニルメチル) - ピロリジン(0.

41ml)を加え、反応液を95 で一夜加熱した。室温まで冷却後、反応液を酢酸エチル/水に注いだ。有機層を分離し、硫酸水素カリウム水溶液、炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濃縮すると淡赤色油状物質を得た。N P H P L C (ジクロロメタン中0-25%メタノールで溶出)で精製すると白色固体を得、メタノール(2ml)に溶かし、塩酸(4 M ジオキサソラン溶液の1ml)を加えた。2時間後、溶媒を除去し、残渣をイソプロパノール/アセトニトリルで再結晶すると、白色粉末として表題の化合物を得た(0.071g)。

融点: 178 (分解)

質量分析(ESI+ve) 443 (M+H)⁺ 遊離の塩基

¹H NMR (DMSO-d₆) 9.49 (1H, s), 7.55 (2H, m), 7.47 (1H, d), 7.16 (1H, q), 6.10 (1H, ddd), 6.40 (1H, d), 4.68 (1H, d), 4.13 (1H, dd), 3.92 (4H, m), 3.58 (3H, m), 3.20 (1H, m), 3.13 (1H, m), 2.98 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.00 (8H, m), NHは観測されなかった。

【誤訳訂正21】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0083

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0083】

d) 2-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-N-{2-メチル-5-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-プロポキシル]フェニル}アセトアミド

窒素雰囲気下、2-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ)-N-(5-ヒドロキシ-2-メチル-フェニル)-アセトアミド(0.400g)と4-メチル-1-ピペラジンプロパノール(0.270g)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液に、トリブチルホスフィン(0.64ml)と1,1'-[アゾジカルボニル]ジピペリジン(0.656g)を加え、その混合液を室温で20時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルに注ぎ、セライトろ過した。濃縮後、残渣をN P H P L C (ジクロロメタン中75%エタノールで溶出)で精製すると表題の化合物を得た(0.334g)。

質量分析(APCI+ve) 449 (M+H)⁺

¹H NMR (DMSO-d₆) 9.24 (1H, s), 7.18 - 7.05 (3H, m), 6.74 - 6.56 (3H, m), 6.35 - 6.31 (1H, t), 3.94 - 3.87 (4H, q), 2.49 - 2.26 (10H, m), 2.18 (3H, s), 2.05 (3H, s), 1.87 - 1.78 (2H, 五重線)。

【誤訳訂正22】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0084

【訂正方法】変更

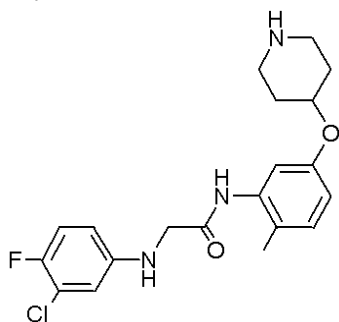
【訂正の内容】

【0084】

実施例7

(+/-)-2-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ)-N-[2-メチル-5-(ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-アセトアミド二塩酸塩

【化60】



2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニルアミノ - N - (5 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) - アセトアミド (0.10g) と 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (Synlett. 1998, 4, 379) (0.163g) のテトラヒドロフラン (3ml) 溶液に、トリブチルホスフィン (0.20ml) と 1, 1' - (アゾジカルボニル)ジピペリジン (0.204g) を加え、その混合液を 60 で 3 時間加熱した。さらに 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0.163g)、トリブチルホスフィン (0.20ml) と 1, 1' - (アゾジカルボニル)ジピペリジン (0.204g) をその後加え、加熱を続けた。3 時間後、反応液を冷却し、ジエチルエーテルに注ぎ、セライトろ過した。濃縮後、残渣を N P H P L C (ジクロロメタン中 0 - 5% エタノールで溶出) で精製すると白色固体を得、メタノール (3ml) に溶かし、塩酸 (4 M ジオキサン溶液の 2ml) を加えた。24 時間後、結晶をろ過し、ジクロロメタンで洗浄し、減圧下乾燥すると白色粉末として表題の化合物を得た (0.080g)。

融点：179 (分解)

質量分析 (APCI + ve) 392 / 394 (M + H)⁺ 遊離の塩基

¹H NMR (DMSO-d₆) 9.33 (1H, s), 8.90 (1H, brs), 8.85 (1H, brs), 7.18-7.09 (3H, m), 6.74 (2H, m), 6.60 (1H, m), 5.53 (2H, brs), 4.55 (1H, m), 3.90 (2H, s), 3.17 (2H, m), 3.05 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.06 (2H, m), 1.80 (2H, m).

【誤訳訂正23】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0088

【訂正方法】変更

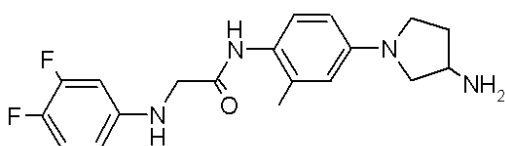
【訂正の内容】

【0088】

実施例9

(+ / -) N - [5 - (3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - フェニル] - 2 - (3, 4 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - アセトアミド三塩酸塩

【化62】



a) (+ / -) - [1 - (3 - メチル - 4 - ニトロフェニル) - ピロリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

窒素雰囲気下、4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - ニトロベンゼン (1g)、ピロリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチルエステル (1.2g)、炭酸カリウム (1.79g) およびジメチルスルホキシド (10ml) を共に 80 で 15 時間加熱した。混合液を冷却し、酢酸エチル (200ml) で希釈し、2 M 塩酸水溶液 (200ml) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (イソヘキサン中 20% 酢酸エチルで溶出) で精製すると、黄色固体として副題の化合物を得た (1.744g)。

¹H NMR (DMSO-d₆) 8.03 - 8.00 (1H, d), 7.28 - 7.21 (1H, br d), 6.51 - 6.47 (2H,

m), 4.20 - 4.12 (1H, br m), 3.61 - 3.16 (4H, m), 2.56 (3H, s), 2.20 - 2.08 (1H, m), 1.98 - 1.85 (1H, m), 1.39 (9H, s).

【誤訳訂正 2 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 9 6

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 9 6】

c) (S)-2-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)-N-(2-メチル-5-(2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-フェニル)-アセトアミド(3,4-ジフルオロフェニル)-[(5-ヒドロキシメチル-2-メチル-フェニルカルバモイル)-メチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(0.203g)の乾燥1-メチル-2-ピロリジノン(2ml)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.52ml)を加え、ついでメタンスルホニルクロリド(0.14ml)を一度に加えた。3時間後、反応液をジエチルエーテル/水に注いだ。有機層を分離し、水、硫酸水素カリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液で続けて洗浄した。その後、有機層を乾燥(Na_2SO_4)し、濃縮した。得られた残渣を1-メチル-2-ピロリジノン(5ml)に溶かし、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.17ml)を加えた。一部(50ml)を取り出して、(S)-(+)-1-(2-ピロリジニルメチル)-ピロリジン(0.4 M N,N-ジイソプロピルエチルアミンの0.2 M 1-メチル-2-ピロリジノン溶液の125ml)に加え、反応液を95で24時間加熱した。室温まで冷却した後、揮発性物質を減圧下除去した。メタノール(100ml)を加え、混合液を溶解させた後、塩酸(4 M ジオキサン溶液の150ml)を加え、反応液をさらに16時間攪拌した。揮発性物質を除去し、ジメチルスルホキシド(500ml)を加えると、表題の化合物の10 mM 溶液を得た。この溶液の一部(30ml)をジメチルスルホキシド/水(1:1混合液を220ml)で希釈し、20mm x 3.9mm Waters Symmetry C8カラムで、30% - 95% アセトニトリル/酢酸アンモニウムで溶出してHPLCで分析した。

質量分析(APCI+ve) 443 (M+H)⁺

【誤訳訂正 2 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 1 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 1 3】

e) N-[3-(4-アセチル-ピペラジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-2-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)アセトアミド

メタンスルホニルクロリド(0.06ml)を、ステップ(d)の生成物(0.12g)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.28ml)のテトラヒドロフラン(3ml)溶液に加えた。反応混合液を室温で1.5時間攪拌した。1-アセチルピペラジン(0.15g)のテトラヒドロフラン(1ml)溶液を加え、その混合液を2時間還流して加熱した。反応混合液を酢酸エチルと水の間で分液し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)し、蒸発させた。粗生成物を酢酸エチル/イソヘキサンで粉碎すると、淡黄色固体として生成物を得た。

収量0.1g。

質量分析(APCI) 417 (M+H)

¹H NMR (DMSO-d₆) 9.39 (1H, s), 7.28 (1H, d), 7.20-7.06 (3H, m), 6.60 (1H, m), 6.40 (1H, br d), 6.32 (1H, t), 3.88 (2H, d), 3.43 (2H, s), 3.37 (4H, m), 2.34 (2H, m), 2.29 (2H, m), 2.12 (3H, s), 1.97 (3H, s).

【誤訳訂正 2 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 1 7

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0117】

この方法で、実施例1から18の各表題化合物をP2X₇受容体でのアンタゴニスト活性について試験した。したがって、該試験は96ウエル平底マイクロタイタープレート中で行われ、該ウエルは、10⁻⁴ Mエチジウムブロマイドを含む200 μlのTHP-1細胞(2.5 × 10⁶ 細胞/ml)懸濁液、10⁻⁵ MbbATPを含む25 μlの高濃度カリウム緩衝液、および3 × 10⁻⁵ M試験化合物を含む25 μlの高濃度カリウム緩衝液からなる250 μlの試験溶液で満たした。該プレートを、プラスチックシートで覆い、37で1時間インキュベートした。次いで、プレートをPerkin-Elmer蛍光プレートリーダー、励光520 nm、放出595 nm、スリット幅：励起15 nm、発光20 nmで読み取った。比較の目的のため、bbATP(P2X₇受容体アゴニスト)およびピリドキサル5-リン酸エステル(P2X₇受容体アンタゴニスト)を対照として別々の試験で使用した。得られた結果から、各テスト化合物のpIC₅₀を計算し、この数値はbbATPアゴニスト活性を50%減少させるのに必要なテスト化合物濃度の負の対数である。実施例1から18までの各化合物は、アンタゴニスト活性を示し、pIC₅₀ > 4.50を有する。