

【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20年10月2日(2008.10.2)

【公表番号】特表2004-523529(P2004-523529A)

【公表日】平成16年8月5日(2004.8.5)

【年通号数】公開・登録公報2004-030

【出願番号】特願2002-559410(P2002-559410)

【国際特許分類】

C 0 7 D 217/26 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/5513 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 15/08 (2006.01)

A 6 1 P 15/10 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 403/12 (2006.01)

C 0 7 D 405/12 (2006.01)

C 0 7 D 409/12 (2006.01)

C 0 7 D 417/12 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 217/26

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/5513

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 15/08

A 6 1 P 15/10

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 403/12

C 0 7 D 405/12

C 0 7 D 409/12

C 0 7 D 417/12

C 0 7 B 61/00 3 0 0

C 0 7 M 7:00

【誤訳訂正書】

【提出日】平成20年8月13日(2008.8.13)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

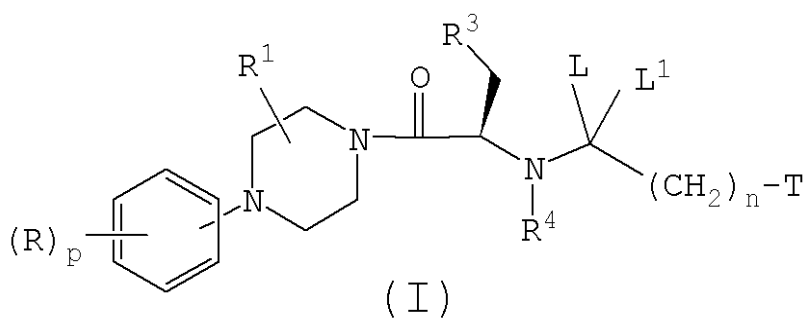
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】

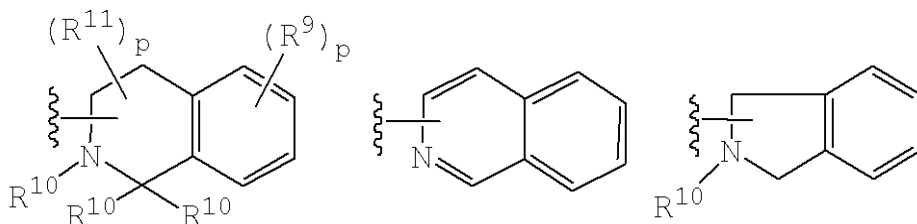


[式中、

L および L¹ は いずれも水素であるかまたは共同してオキシであり ;

T は、

【化 2】



であり ;

R は独立して :

水素、

ヒドロキシ、

シアノ、

ニトロ、

ハロ、

C₁ - C₈ アルキル 、C₁ - C₈ アルコキシ 、C₁ - C₄ ハロアルキル、(D) C (O) R⁹、(D) C (O) N (R⁹)₂、(D) N (R⁹)₂、(D) N R⁹ C O R⁹、(D) N R⁹ C O N (R⁹)₂、(D) N R⁹ C (O) O R⁹、(D) N R⁹ S O₂ R⁹、(D) N R⁹ S O₂ N (R⁹)₂、N R⁹ (C H₂)_n ヘテロアリール、(D) O R⁹、O S O₂ R⁹、(C H₂)_n ヘテロアリール、(C H₂)_n ヘテロ環、

(D) SR^9 、

(D) SOR^9 、

(D) SO_2R^9 、または

(D) $SO_2N(R^9)_2$

であり、 $C_1 - C_8$ アルキル、ヘテロ環およびヘテロアリールは、 R^8 から独立に選択される1 ~ 5 個の置換基で場合により置換されており；

R^1 は、独立に水素または $C_1 - C_8$ アルキルであり；

R^3 は、ハロまたは $C_1 - C_4$ アルコキシで置換されているアリールであり；

R^4 は、水素、 $C_1 - C_8$ アルキルまたは $(CH_2)_nO(C_1 - C_8$ アルキル)であり；

各 R^8 は、

$C_1 - C_8$ アルキル、

ヒドロキシ、

(D) $C(O)OR^9$

または

(D) SR^9 、

であり；

各 R^9 は、独立に：

水素、

$C_1 - C_8$ アルキル、

(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、

(D) フェニル、

(D) ヘテロアリールまたは

(D) ヘテロ環 (但し該ヘテロ環はNを含まない)

であり、ここでフェニル、ヘテロアリールおよびヘテロ環はそれぞれ、 $C_1 - C_8$ アルキルまたは OR^{10} から選択される 1 ~ 3 の置換基で場合により置換されており；

各 R^{10} は、 $(C_1 - C_8)$ アルキルであり；

各 R^{11} は、 $C_1 - C_8$ アルキルであり；

D は、結合または $-(CH_2)_n-$ であり；

n は、0 ~ 8 であり；

p は、0 ~ 2 である]

で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 2】

R^3 が、クロロ、フルオロ、プロモ、ヨードまたはメトキシでパラ置換されているフェニルである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^3 が、クロロ、フルオロまたはメトキシでパラ置換されたフェニルである請求項 2 に記載の化合物。

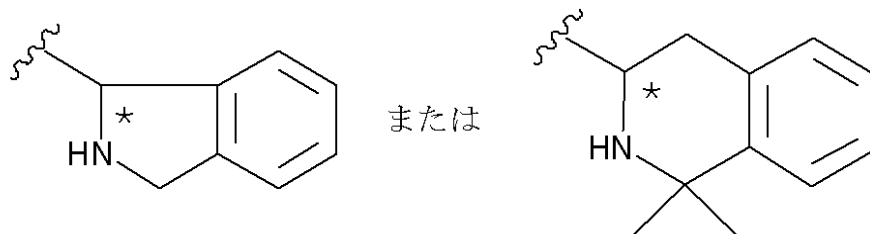
【請求項 4】

R^4 が水素である請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

$-(CH_2)_n - T$ が、

【化 3】



[ここで、* はRまたはS立体配置をとるキラル炭素を意味する]
 である請求項 4 に記載の化合物。

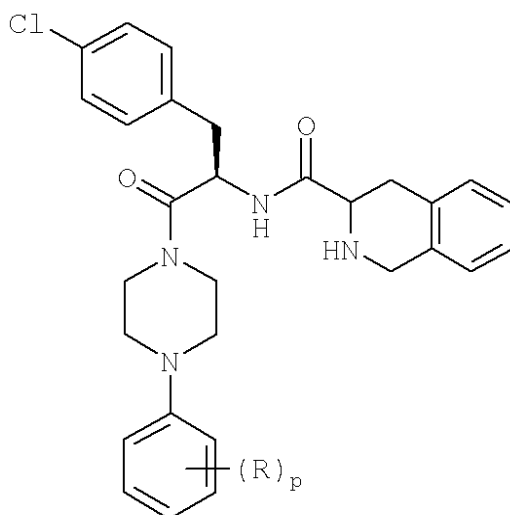
【請求項 6】

LおよびL¹が一緒になってオキソであり、キラル炭素がR立体配置をとる請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

式 I I :

【化 4】



(I I)

[式中、

\underline{p} は、0 ~ 2 であり；

n は、0 ~ 8 であり；

q は、0 ~ 1 であり；

D は、結合または $-(CH_2)_n-$ であり；

R は独立して：

水素、

ヒドロキシ、

シアノ、

ニトロ、

ハロ、

$C_1 - C_8$ アルキル、

$C_1 - C_8$ アルコキシ、

$C_1 - C_4$ ハロアルキル、

— $C(O)$ ヘテロアリール、

— $C(O)N(R^9)_2$ 、

(D) $N(R^9)_2$ 、
 (D) NR^9COR^9 、
 (D) $NR^9CON(R^9)_2$ 、

— $(D)NR^9SO_2R^9$ 、

— $NR^9(CH_2)_n$ ヘテロ環、

— $NR^9(CH_2)_n$ ヘテロアリール、

— $[O]_q(C_3 - C_7シクロアルキル)$ 、

Oフェニル、

— $(CH_2)_n$ ヘテロアリール、

— $(CH_2)_n$ ヘテロ環、

— SR^9 、

— SOR^9 または

(D) $SO_2N(R^9)_2$

であり、ここで該ヘテロ環およびヘテロアリールは、 R^8 から__選択される 1 __個の置換基で場合により置換されており；

各 R^8 は、独立に：

— $N(R^{10})_2$

$C_1 - C_8$ アルキルまたは

(D) COR^9 __

であり__；

各 R^9 は、独立に__

$C_1 - C_8$ アルキルまたは

(D) フェニル

であり__；

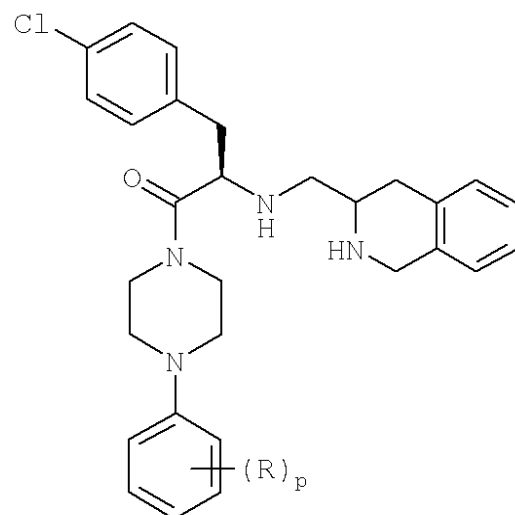
各 R^{10} は、__水素または $(C_1 - C_8)$ アルキル__である]

で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩__。

【請求項 8】

式 I I I：

【化 5】



(I I I)

[式中、

p は、 0 ~ 2 であり；

n は、0 ~ 8 であり；

D は、結合または $-(CH_2)_n-$ であり；
 R は独立して；

$C_1 - C_8$ アルキル、

$C_1 - C_4$ ハロアルキル、

$(D)N(R^9)_2$ 、
 $(D)NR^9COR^9$ 、

$NR^9SO_2R^9$ 、

$NR^9(CH_2)_n$ ヘテロアリール、

OSO_2R^9 、

$(CH_2)_n$ ヘテロアリール、

$(CH_2)_n$ ヘテロ環、

$SO_2N(R^9)_2$

であり、ここで ヘテロアリール は、 R^8 で場合により置換されており；

各 R^8 は、 $C_1 - C_8$ アルキル であり；

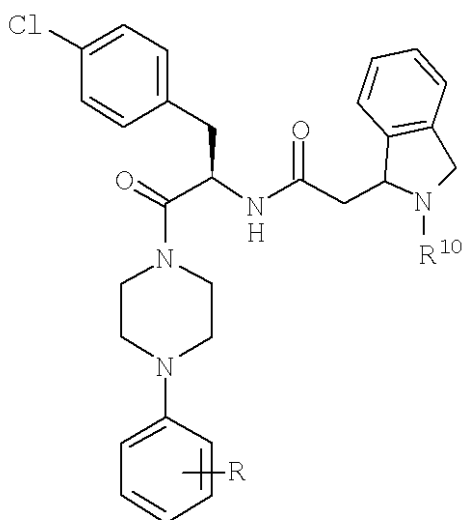
各 R^9 は、独立に 水素または $C_1 - C_8$ アルキル である]

で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは立体異性体。

【請求項 9】

式 IV：

【化 6】



(IV)

[式中、

n は、0 ~ 8 であり；

R は $(CH_2)_n$ ヘテロ環または $(CH_2)_n$ ヘテロアリール であり；

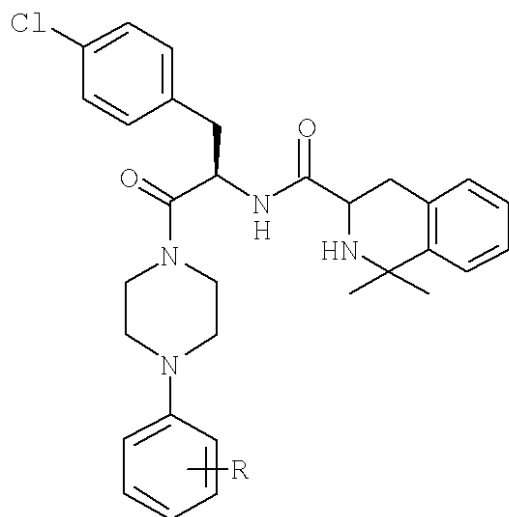
R^{10} は、 $(C_1 - C_8)$ アルキル である]

で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩__。

【請求項 10】

式 V :

【化 7】



(V)

[式中、

n は、0 ~ 8 であり；

D は、結合または - (C H ₂) _n - であり；

R は、

(D) N (R ⁹) ₂、

(D) N R ⁹ C (O) O R ⁹、

N R ⁹ S O ₂ R ⁹、または

(C H ₂) _n ヘテロ環__であり__；

各 R ⁹ は、独立に__水素または C ₁ - C ₈ アルキル__である]
で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩__。

【請求項 11】

以下からなる群から選択される化合物：

【表 1】

化合物の名称	化合物の構造
1 - (D-Tic-4-Cl-D-Phe) - 4 - (2-メタンシルホニルアミノ-フェニル) -ピペラジン	
1 - (D-Tic-4-Cl-D-Phe) - 4 - (2-ジメチルアミノメチル-フェニル) -ピペラジン	

【表 2】

化合物の名称	化合物の構造
3-(4-クロロフェニル)-2-[(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イルメチル)-アミノ]-1-[4-(2-[1,2,4]トリアゾール-1-イルメチル-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロパン-1-オン	
N-(1-(4-クロロベンジル)-2-{4-[2-(イソブチルメタンスルホニル-アミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イル)-アセトアミド	

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0009

【訂正方法】変更

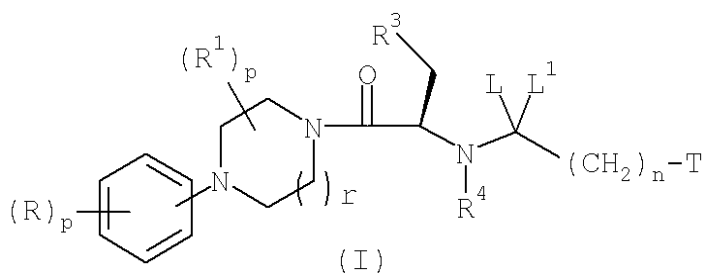
【訂正の内容】

【0009】

[発明の要約]

本発明は、式 I :

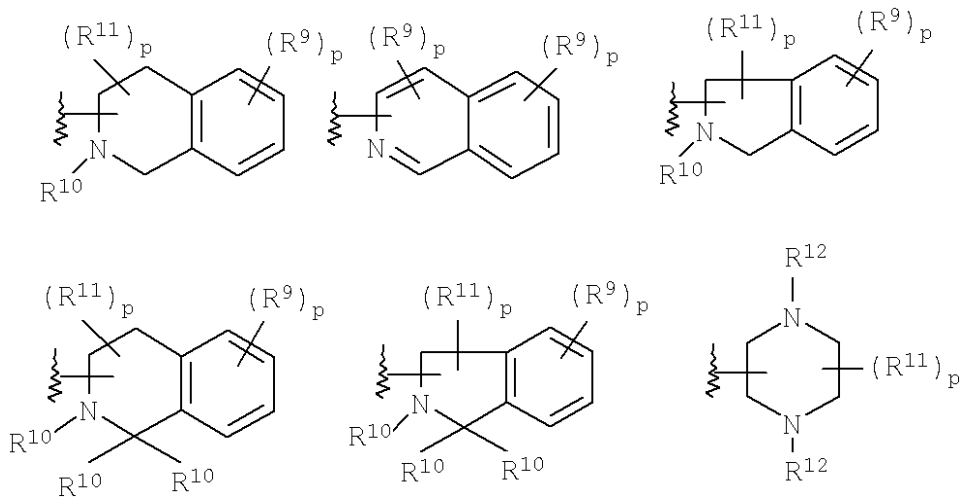
【化 1】



[式中、

L および L¹ は独立に水素または共同してオキソであり；

T は、
【化 2】



であり；

R は独立して：

水素、

ヒドロキシ、

シアノ、

ニトロ、

ハロ、

$C_1 - C_8$ アルキル、

$C_1 - C_8$ アルコキシ、

$C_1 - C_4$ ハロアルキル、

(D) $C(O)R^9$ 、

(D) $C(O)OR^9$ 、

(D) $C(O)SR^9$ 、

(D) $C(O)$ ヘテロアリール、

(D) $C(O)$ ヘテロ環、

(D) $C(O)N(R^9)_2$ 、

(D) $N(R^9)_2$ 、

(D) NR^9COR^9 、

(D) $NR^9CON(R^9)_2$ 、

(D) $NR^9C(O)OR^9$ 、

(D) $NR^9C(R^9) = N(R^9)$ 、

(D) $NR^9C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、

(D) $NR^9SO_2R^9$ 、

(D) $NR^9SO_2N(R^9)_2$ 、

(D) $NR^9(CH_2)_n$ ヘテロ環、

(D) $NR^9(CH_2)_n$ ヘテロアリール、

(D) OR^9 、

OSO_2R^9 、

(D) $[O]_q(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、

(D) $[O]_q(CH_2)_n$ アリール、

(D) $[O]_q(CH_2)_n$ ヘテロアリール、

(D) $[O]_q(CH_2)_n$ ヘテロ環 (ここで、 $q = 1$ であるとき、窒素を 1 個含むヘテロ環は除く)

(D) SR^9 、

(D) SOR^9 、

(D) SO_2R^9 、または

(D) $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$

であり、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルコキシ、 $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、 R^8 から独立に選択される1～5個の置換基で場合により置換されており；

R^1 は、独立に：

水素、 $\text{CONH}(\text{C}_1 - \text{C}_8\text{アルキル})$ 、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、(D)フェニル、(D) $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキルまたはオキソであり、但し、オキソは、アミド結合を形成する窒素に結合している同一の炭素には結合しない；

R^3 は、独立にアリールまたはチエニルであり、ここでアリールおよびチエニルは、シアノ、ハロ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、(D) $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ ハロアルキルおよび $\text{C}_1 - \text{C}_4$ ハロアルキルオキシからなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

R^4 は、独立に：

水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキルまたは $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{C}_1 - \text{C}_8\text{アルキル})$ (n は2～8である)であり；

各 R^8 は、独立に：

水素、

ハロ、

オキソ

$\text{N}(\text{R}^{10})_2$

$\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、

(D) $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、

$\text{C}_1 - \text{C}_4$ ハロアルキル、

$\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシ、

ヘテロアリール、

ヒドロキシ、

ヘテロ環(窒素を1個含むヘテロ環を除く)、

フェニル、

(D) COR^9 、

(D) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$

(D) OR^9 、

(D) OCOR^9 、

(D) OCO_2R^9 、

(D) SR^9 、

(D) SOR^9 、または

(D) SO_2R^9

であり、ここで、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

水素、

$\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、

$\text{C}_1 - \text{C}_4$ ハロアルキル、

(D) $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、

(D)アリール(ここで、アリールはフェニルまたはナフチルである)、

(D)ヘテロアリールまたは

(D)ヘテロ環(窒素を1個含むヘテロ環を除く)

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは

、オキソ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $N(R^{10})_2$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^{10} は、独立に：

水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $C(O)C_1 - C_8$ アルキル、アリールまたは $C_3 - C_7$ シクロアルキルであり；

各 R^{11} は、独立に：

水素、

$C_1 - C_8$ アルキル、

(D)アリール、

(D)ヘテロアリール

$(CH_2)_nN(R^8)_2$ 、

$(CH_2)_nNR^8C(O)C_1 - C_4$ アルキル、

$(CH_2)_nNR^8SO_2C_1 - C_4$ アルキル、

$(CH_2)_nSO_2N(R^8)_2$ 、

$(CH_2)_n[O]_qC_1 - C_8$ アルキル、

$(CH_2)_n[O]_q(CH_2)_nNR^8COR^8$ 、

$(CH_2)_n[O]_q(CH_2)_nNR^8SO_2R^8$ 、

$(CH_2)_n[O]_q$ -ヘテロ環または

$(CH_2)_n[O]_q(C_1 - C_8$ アルキル) $-$ ヘテロ環

であり、ここでnは2～8であり；

各 R^{12} は、独立に：

水素、

$C_1 - C_8$ アルキル、

(D)フェニル

$C(O)C_1 - C_8$ アルキル、

$C(O)$ フェニル、

$SO_2C_1 - C_8$ アルキルまたは

SO_2 -フェニル

であり；

Dは、結合または $-(CH_2)_n-$ であり；

nは、0～8であり；

pは、0～5であり；

qは、0～1であり；そして

rは、1～2である]

で示される、メラノコルチンレセプターアゴニストとしての新規なピペラジン誘導体またはその製薬的に許容し得る塩もしくは立体異性体に関する。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0016

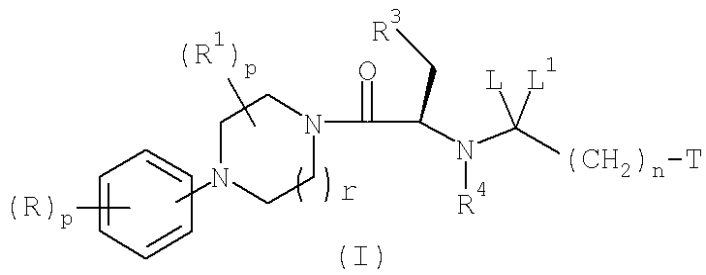
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0016】

本発明の態様は、式I：

【化 3】

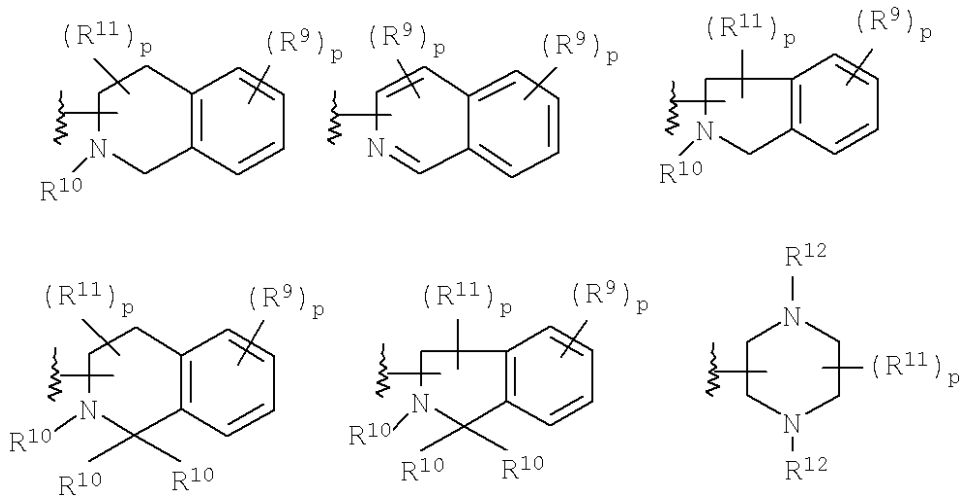


[式中、

L および L¹ は独立に水素または共同してオキシであり；

T は、

【化 4】



であり；

R は独立して：

水素、

ヒドロキシ、

シアノ、

ニトロ、

ハロ、

C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₈ アルコキシ、C₁ - C₄ ハロアルキル、(D) C(O) R⁹、(D) C(O) O R⁹、(D) C(O) S R⁹、

(D) C(O) ヘテロアリール、

(D) C(O) ヘテロ環、

(D) C(O) N(R⁹)₂、(D) N(R⁹)₂、(D) N R⁹ C O R⁹、(D) N R⁹ C O N(R⁹)₂、(D) N R⁹ C(O) O R⁹、(D) N R⁹ C(R⁹) = N(R⁹)、(D) N R⁹ C(=N R⁹) N(R⁹)₂、(D) N R⁹ S O₂ R⁹、

$(D)NR^9SO_2N(R^9)_2$ 、
 $(D)NR^9(CH_2)_n$ ヘテロ環、
 $(D)NR^9(CH_2)_n$ ヘテロアリアル、
 $(D)OR^9$ 、
 OSO_2R^9 、
 $(D)[O]q(C_3-C_7シクロアルキル)$ 、
 $(D)[O]q(CH_2)_n$ アリアル、
 $(D)[O]q(CH_2)_n$ ヘテロアリアル、
 $(D)[O]q(CH_2)_n$ ヘテロ環（ここで、 $q = 1$ であるとき、窒素を 1 個含むヘテロ環は除く）

$(D)SR^9$ 、
 $(D)SOR^9$ 、
 $(D)SO_2R^9$ 、または
 $(D)SO_2N(R^9)_2$

であり、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル、アリアル、ヘテロ環およびヘテロアリアルは、 R^8 から独立に選択される 1 ~ 5 個の置換基で場合により置換されており；

R^1 は、独立に：

水素、 $CONH(C_1-C_8アルキル)$ 、 C_1-C_8 アルキル、 (D) フェニル、 $(D)C_3-C_7$ シクロアルキルまたはオキソであり、但し、オキソは、アミド結合を形成する窒素に結合している同一の炭素には結合しない；

R^3 は、独立にアリアルまたはチエニルであり、ここでアリアルおよびチエニルは、シアノ、ハロ、 C_1-C_8 アルキル、 $(D)C_3-C_7$ シクロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキルおよび C_1-C_4 ハロアルキルオキシからなる群から選択される 1 ~ 3 の置換基で場合により置換されており；

R^4 は、独立に：

水素、 C_1-C_8 アルキル、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 C_3-C_7 シクロアルキルまたは $(CH_2)_nO(C_1-C_8アルキル)$ (n は 2 ~ 8 である) であり；

各 R^8 は、独立に：

水素、

ハロ、

オキソ

$N(R^{10})_2$

C_1-C_8 アルキル、

$(D)C_3-C_7$ シクロアルキル、

C_1-C_4 ハロアルキル、

C_1-C_4 アルコキシ、

ヘテロアリアル、

ヒドロキシ、

ヘテロ環（窒素を 1 個含むヘテロ環を除く）、

フェニル、

$(D)COR^9$ 、

$(D)C(O)OR^9$

$(D)OR^9$ 、

$(D)OCOR^9$ 、

$(D)OCO_2R^9$ 、

$(D)SR^9$ 、

$(D)SOR^9$ 、または

$(D)SO_2R^9$

であり、ここで、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキル

は、オキソ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $N(R^{10})_2$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

水素、

$C_1 - C_8$ アルキル、

$C_1 - C_4$ ハロアルキル、

(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、

(D) アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチルである）、

(D) ヘテロアリールまたは

(D) ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $N(R^{10})_2$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^{10} は、独立に：

水素、($C_1 - C_8$)アルキル、 $C(O)C_1 - C_8$ アルキル、アリールまたは $C_3 - C_7$ シクロアルキルであり；

各 R^{11} は、独立に：

水素、

$C_1 - C_8$ アルキル、

(D) アリール、

(D) ヘテロアリール

$(CH_2)_n N(R^8)_2$ 、

$(CH_2)_n NR^8 C(O)C_1 - C_4$ アルキル、

$(CH_2)_n NR^8 SO_2 C_1 - C_4$ アルキル、

$(CH_2)_n SO_2 N(R^8)_2$ 、

$(CH_2)_n [O]q C_1 - C_8$ アルキル、

$(CH_2)_n [O]q (CH_2)_n NR^8 COR^8$ 、

$(CH_2)_n [O]q (CH_2)_n NR^8 SO_2 R^8$ 、

$(CH_2)_n [O]q$ - ヘテロ環または

$(CH_2)_n [O]q (C_1 - C_8$ アルキル) - ヘテロ環

であり、ここで n は2～8であり；

各 R^{12} は、独立に：

水素、

$C_1 - C_8$ アルキル、

(D) フェニル

$C(O)C_1 - C_8$ アルキル、

$C(O)$ フェニル、

$SO_2 C_1 - C_8$ アルキルまたは

SO_2 - フェニル

であり；

D は、結合または $-(CH_2)_n-$ であり；

n は、0～8であり；

p は、0～5であり；

q は、0～1であり；そして

r は、1～2である]

で示される化合物、またはその製薬的に許容し得る塩もしくは立体異性体である。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0025

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0025】

式中、

P は、0 ~ 5 であり；

n は、0 ~ 8 であり；

q は、0 ~ 1 であり；

D は、結合または $-(CH_2)_n-$ であり；

R は独立して：

水素、

ヒドロキシ、

シアノ、

ニトロ、

ハロ、

$C_1 - C_8$ アルキル、

$C_1 - C_8$ アルコキシ、

$C_1 - C_4$ ハロアルキル、

$(D)C(O)R^9$ 、

$(D)C(O)OR^9$ 、

$(D)C(O)SR^9$ 、

$(D)C(O)$ ヘテロアリアル、

$(D)C(O)$ ヘテロ環、

$(D)C(O)N(R^9)_2$ 、

$(D)N(R^9)_2$ 、

$(D)NR^9COR^9$ 、

$(D)NR^9CON(R^9)_2$ 、

$(D)NR^9C(O)OR^9$ 、

$(D)NR^9C(R^9) = N(R^9)$ 、

$(D)NR^9C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、

$(D)NR^9SO_2R^9$ 、

$(D)NR^9SO_2N(R^9)_2$ 、

$(D)NR^9(CH_2)_n$ ヘテロ環、

$(D)NR^9(CH_2)_n$ ヘテロアリアル、

$(D)OR^9$ 、

OSO_2R^9 、

$(D)[O]q(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、

$(D)[O]q(CH_2)_n$ アリアル、

$(D)[O]q(CH_2)_n$ ヘテロアリアル、

$(D)[O]q(CH_2)_n$ ヘテロ環（ここで、 $q = 1$ であるとき、窒素 1 個を含むヘテロ環は除く）

$(D)SR^9$ 、

$(D)SOR^9$ 、

$(D)SO_2R^9$ 、または

$(D)SO_2N(R^9)_2$

であり、ここで $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、アリアル、ヘテロ環およびヘテロアリアルは、 R^9 から独立に選択される 1 ~ 5 個の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

水素、

ハロ、

オキソ

$N(R^{10})_2$

$C_1 - C_8$ アルキル、

(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、

$C_1 - C_4$ ハロアルキル、

$C_1 - C_4$ アルコキシ、

ヘテロアリール、

ヒドロキシ、

ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）、

フェニル、

(D) $CO R^9$ 、

(D) $C(O)OR^9$

(D) OR^9 、

(D) $OCOR^9$ 、

(D) OCO_2R^9 、

(D) SR^9 、

(D) SOR^9 、または

(D) SO_2R^9

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $N(R^{10})_2$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

水素、

$C_1 - C_8$ アルキル、

$C_1 - C_4$ ハロアルキル、

(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、

(D) アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチルである）

ヘテロアリールまたは

ヘテロ環；（窒素を1個含むヘテロ環を除く）

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $N(R^{10})_2$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^{10} は、独立に、水素、($C_1 - C_8$)アルキル、 $C(O)C_1 - C_8$ アルキル、アリールまたは $C_3 - C_7$ シクロアルキルである]

である、上記式I I ~ Vで示される本発明の化合物。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0032

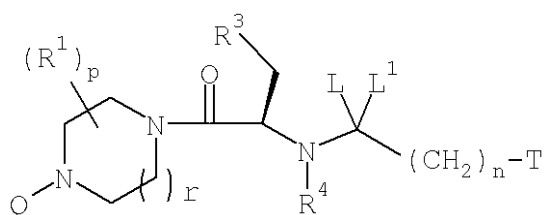
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0032】

本発明のさらに別の態様は、式I：

【化10】

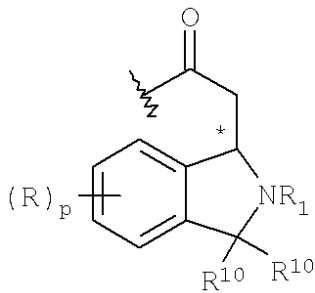


(I)

[式中、

- C L L¹ - (C H₂)_n - T は、

【化 1 1】

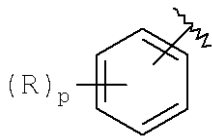


(式中、R₁は水素、C₁ - C₈アルキル、B o c、C B Z、フェニル、F M O Cまたは (C₁ - C₈アルキル) フェニルである)

であり、

Q は、

【化 1 2】



であり、

R は独立して：

水素、

ヒドロキシ、

シアノ、

ニトロ、

ハロ、

C₁ - C₈アルキル、

C₁ - C₈アルコキシ、

C₁ - C₄ハロアルキル、

(D) C (O) R⁹、

(D) C (O) O R⁹、

(D) C (O) S R⁹、

(D) C (O) ヘテロアリアル、

(D) C (O) ヘテロ環、

(D) C (O) N (R⁹)₂、

(D) N (R⁹)₂、

(D) N R⁹ C O R⁹、

(D) N R⁹ C O N (R⁹)₂、

(D) N R⁹ C (O) O R⁹、

(D) N R⁹ C (R⁹) = N (R⁹)、

(D) N R⁹ C (= N R⁹) N (R⁹)₂、

(D) N R⁹ S O₂ R⁹、

(D) N R⁹ S O₂ N (R⁹)₂、

(D) N R⁹ (C H₂)_n ヘテロ環、

(D) N R⁹ (C H₂)_n ヘテロアリアル、

(D) O R⁹、

O S O₂ R⁹、

(D) [O] q (C₃ - C₇シクロアルキル)、

(D) [O]q(CH₂)_nアリール、
 (D) [O]q(CH₂)_nヘテロアリール、
 (D) [O]q(CH₂)_nヘテロ環(ここで、q = 1であるとき、窒素を1個含むヘテロ環は除く)

(D) SR⁹、

(D) SOR⁹、

(D) SO₂R⁹、または

(D) SO₂N(R⁹)₂

であり、C₁ - C₈アルキル、C₁ - C₈アルコキシ、C₃ - C₇シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、R⁸から独立に選択される1 ~ 5個の置換基で場合により置換されており；

R¹は、独立に：

水素、CONH(C₁ - C₈アルキル)、C₁ - C₈アルキル、(D)フェニル、(D)C₃ - C₇シクロアルキルまたはオキソであり、但し、オキソは、アミド結合を形成する窒素に結合している同一の炭素には結合しない；

R³は、独立にアリールまたはチエニルであり、ここでアリールおよびチエニルは、シアノ、ハロ、C₁ - C₈アルキル、(D)C₃ - C₇シクロアルキル、C₁ - C₄アルコキシ、C₁ - C₄ハロアルキルおよびC₁ - C₄ハロアルキルオキシからなる群から選択される1 ~ 3の置換基で場合により置換されており；

R⁴は、独立に：

水素、C₁ - C₈アルキル、C(O)R⁹、C(O)OR⁹、C₃ - C₇シクロアルキルまたは(CH₂)_nO(C₁ - C₈アルキル)(nは2 ~ 8である)であり；

各R⁸は、独立に：

水素、

ハロ、

オキソ

N(R¹⁰)₂

C₁ - C₈アルキル、

(D)C₃ - C₇シクロアルキル、

C₁ - C₄ハロアルキル、

C₁ - C₄アルコキシ、

ヘテロアリール、

ヒドロキシ、

ヘテロ環(窒素を1個含むヘテロ環を除く)、

フェニル、

(D)COR⁹、

(D)C(O)OR⁹

(D)OR⁹、

(D)OCOR⁹、

(D)OCO₂R⁹、

(D)SR⁹、

(D)SOR⁹、または

(D)SO₂R⁹

であり、ここで、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、C₁ - C₈アルキル、N(R¹⁰)₂、OR¹⁰、SR¹⁰およびCO₂R¹⁰からなる群から選択される1 ~ 3の置換基で場合により置換されており；

各R⁹は、独立に：

水素、

C₁ - C₈アルキル、

C₁ - C₄ハロアルキル、

(D) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、

(D) アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチルである）、

(D) ヘテロアリールまたは

(D) ヘテロ環（窒素を 1 個含むヘテロ環を除く）

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $N(R^{10})_2$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される 1 ~ 3 の置換基で場合により置換されており；

各 R^{10} は、独立に：

水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $C(O)C_1 - C_8$ アルキル、アリールまたは $C_3 - C_7$ シクロアルキルであり；

D は、結合または $-(CH_2)_n-$ であり；

n は、0 ~ 8 であり；

p は、0 ~ 5 であり；

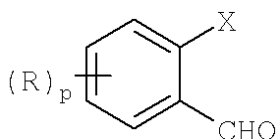
q は、0 ~ 1 であり；そして

r は、1 ~ 2 である]

で示される化合物またはその製薬的に許容し得る塩もしくは立体異性体の製造方法であって、

a) 適当な有機溶媒中、触媒および塩基の存在下、構造式 (1)：

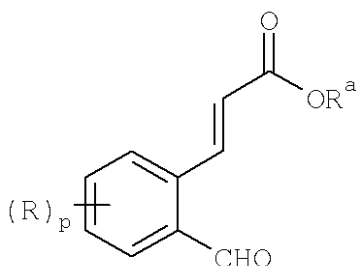
【化 1 3】



(1)

で示される化合物を $CH_2CH=C(O)OR^a$ と反応させて（ここで、 R^a は水素または $C_1 - C_8$ アルキルであり、Xはハロゲンである）、式 (2)：

【化 1 4】

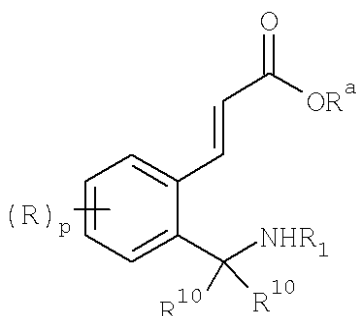


(2)

の化合物を得；

b) 酸性条件中、アミンの存在下、式 (2) の化合物を還元的にアミノ化して、式 (3)：

【化 1 5】

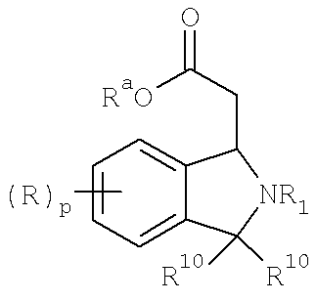


(3)

の化合物を得；

c) マイケル付加によって、式(3)の化合物を環化して、式(4)：

【化16】

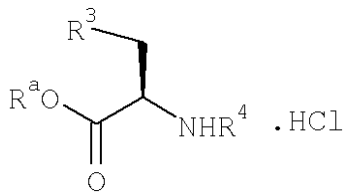


(4)

の化合物またはその立体異性体を得；

d) 式(4)の化合物またはその立体異性体(ここで、式(4)のR^aはHである)を式(5)：

【化17】

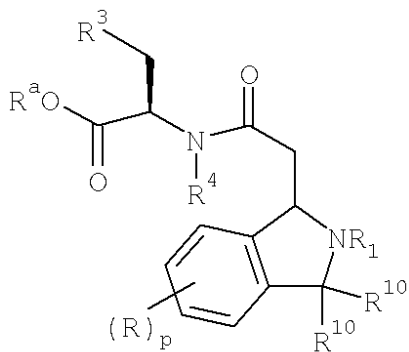


(5)

(ここで、式(5)のR^aはC₁-C₈アルキルである)

の化合物とカップリングさせて、式(6)：

【化18】



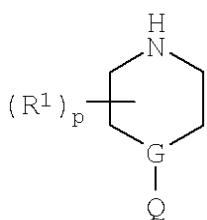
(6)

の化合物を得；次いで

e) 式(6)(ここで、R^aはHである)

の化合物を構造：

【化19】



で示される化合物とカップリングさせて、式(I)の化合物を得る工程を含む方法である。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0042

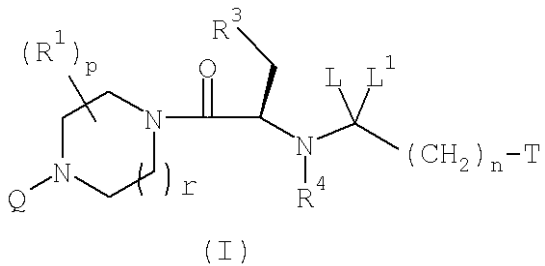
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0042】

本発明のさらに別の態様は、式 I

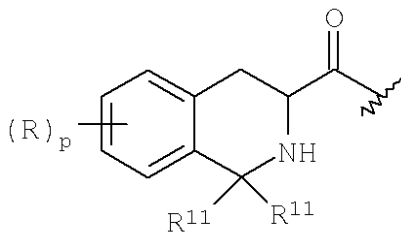
【化23】



[式中、

- C L L¹ - (CH₂)ₙ - T は、

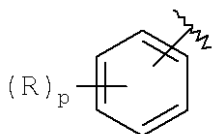
【化24】



であり、

Q は、

【化25】



であり、

R は独立して：

水素、

ヒドロキシ、

シアノ、

ニトロ、

ハロ、

C₁ - C₈アルキル、

C₁ - C₈アルコキシ、

C₁ - C₄ハロアルキル、

(D) C(O) R⁹、

(D) C(O) O R⁹、

(D) C(O) S R⁹、

(D) C(O) ヘテロアリール、

(D) C(O) ヘテロ環、

(D) C(O) N(R⁹)₂、

(D) N(R⁹)₂、

$(D)NR^9COR^9$ 、
 $(D)NR^9CON(R^9)_2$ 、
 $(D)NR^9C(O)OR^9$ 、
 $(D)NR^9C(R^9)=N(R^9)$ 、
 $(D)NR^9C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、
 $(D)NR^9SO_2R^9$ 、
 $(D)NR^9SO_2N(R^9)_2$ 、
 $(D)NR^9(CH_2)_n$ ヘテロ環、
 $(D)NR^9(CH_2)_n$ ヘテロアリール、
 $(D)OR^9$ 、
 OSO_2R^9 、
 $(D)[O]q(C_3-C_7シクロアルキル)$ 、
 $(D)[O]q(CH_2)_n$ アリール、
 $(D)[O]q(CH_2)_n$ ヘテロアリール、
 $(D)[O]q(CH_2)_n$ ヘテロ環(ここで、 $q=1$ であるとき、窒素を1個含むヘテロ環は除く)
 $(D)SR^9$ 、
 $(D)SOR^9$ 、
 $(D)SO_2R^9$ 、または
 $(D)SO_2N(R^9)_2$
 であり、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、 R^8 から独立に選択される1~5個の置換基で場合により置換されており；

R^1 は、独立に：

水素、 $CONH(C_1-C_8アルキル)$ 、 C_1-C_8 アルキル、 (D) フェニル、 $(D)C_3-C_7$ シクロアルキルまたはオキソであり、但し、オキソは、アミド結合を形成する窒素に結合している同一の炭素には結合しない；

R^3 は、独立にアリールまたはチエニルであり、ここでアリールおよびチエニルは、シアノ、ハロ、 C_1-C_8 アルキル、 $(D)C_3-C_7$ シクロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキルおよび C_1-C_4 ハロアルキルオキシからなる群から選択される1~3の置換基で場合により置換されており；

R^4 は、独立に：

水素、 C_1-C_8 アルキル、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 C_3-C_7 シクロアルキルまたは $(CH_2)_nO(C_1-C_8アルキル)$ (n は2~8である)であり；

各 R^8 は、独立に：

水素、
 ハロ、
 オキソ
 $N(R^{10})_2$
 C_1-C_8 アルキル、
 $(D)C_3-C_7$ シクロアルキル、
 C_1-C_4 ハロアルキル、
 C_1-C_4 アルコキシ、
 ヘテロアリール、
 ヒドロキシ、
 ヘテロ環(窒素を1個含むヘテロ環を除く)、
 フェニル、
 $(D)COR^9$ 、
 $(D)C(O)OR^9$
 $(D)OR^9$ 、

(D) OCOR^9 、
 (D) OCO_2R^9 、
 (D) SR^9 、
 (D) SOR^9 、または
 (D) SO_2R^9

であり、ここで、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

水素、

$\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、

$\text{C}_1 - \text{C}_4$ ハロアルキル、

(D) $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、

(D) アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチルである）、

(D) ヘテロアリールまたは

(D) ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^{10} は、独立に：

水素、($\text{C}_1 - \text{C}_8$)アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、アリールまたは $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキルであり；

各 R^{11} は、独立に水素または($\text{C}_1 - \text{C}_8$)アルキルであり、

Dは、結合または $-(\text{CH}_2)_n-$ であり；

nは、0～8であり；

pは、0～5であり；

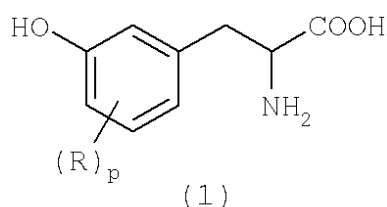
qは、0～1であり；そして

rは、1～2である]

で示される化合物またはその製薬的に許容し得る塩もしくは立体異性体の製造方法であって、

a) 式(1)：

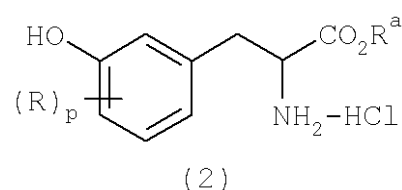
【化26】



（ここで、 R^a は $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルまたは(D)フェニルである）

の化合物をアルコール R^aOH とエステル化して、式(2)：

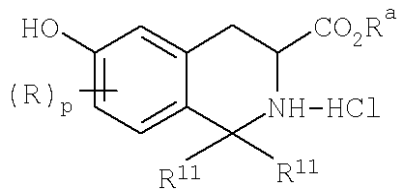
【化27】



の化合物を形成し；

b) 式(2)の化合物を $\text{R}^{11}\text{COR}^{11}$ と反応させて、式(3)：

【化 2 8】

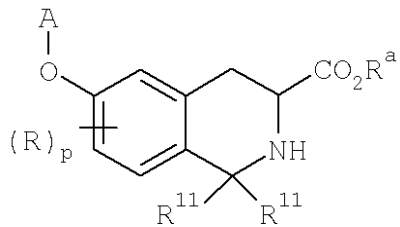


(3)

(ここで、 R^{11} は独立して、水素または $C_1 - C_4$ アルキルである)の化合物を形成し；

c) 式(3)の化合物を活性化基と反応させて、式(4)：

【化 2 9】

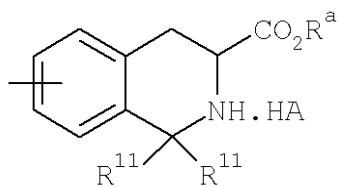


(4)

(ここで、Aは活性化基である)の化合物を形成し；

d) 水素添加によって、式(4)の化合物を脱酸素して、式(5)：

【化 3 0】

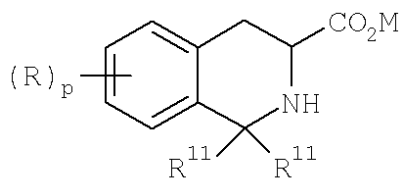


(5)

の化合物を得；

e) 必要に応じて式(5)の化合物を無機塩基と反応させて、式(6)：

【化 3 1】

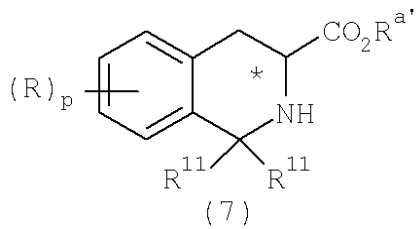


(6)

(ここで、HAは酸性基であり、Mは一価のカチオンである)の化合物を形成し；

f) 式(5)または(6)の化合物を分割して、式(7)：

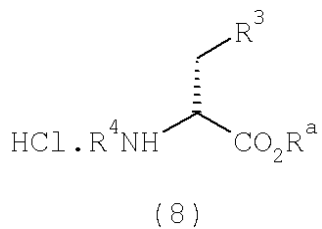
【化 3 2】



(ここで、Mは水素であり、 R^a はHまたは R^a である)
のキラル化合物を得；

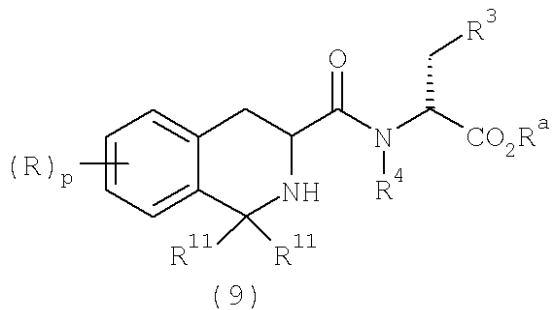
g) 式 (7) の化合物を式 (8)：

【化 3 3】



の化合物と反応させて、式 (9)：

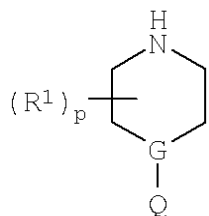
【化 3 4】



の化合物を得；次いで

h) 式 (9) の化合物を式：

【化 3 5】



で示される化合物とカップリングさせて、式 (I) の化合物を得る工程を含む方法である。

【誤訳訂正 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0043

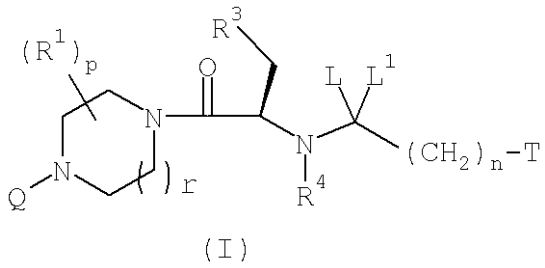
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0043】

さらに別の本発明の態様は、式 I：

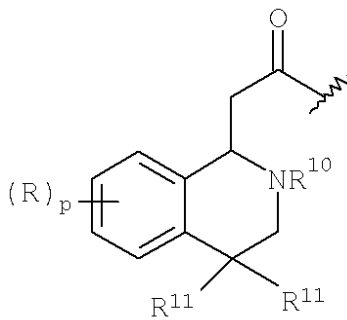
【化 3 6】



[式中、

- C L L¹ - (C H₂)ₙ - T は、

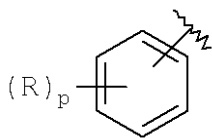
【化 3 7】



であり、

Q は、

【化 3 8】



であり、

R は独立して：

水素、

ヒドロキシ、

シアノ、

ニトロ、

ハロ、

C₁ - C₈アルキル、

C₁ - C₈アルコキシ、

C₁ - C₄ハロアルキル、

(D) C (O) R⁹、

(D) C (O) O R⁹、

(D) C (O) S R⁹、

(D) C (O) ヘテロアリール、

(D) C (O) ヘテロ環、

(D) C (O) N (R⁹)₂、

(D) N (R⁹)₂、

(D) N R⁹ C O R⁹、

(D) N R⁹ C O N (R⁹)₂、

(D) N R⁹ C (O) O R⁹、

(D) N R⁹ C (R⁹) = N (R⁹)、

$(D)NR^9C(=NR^9)N(R^9)_2$ 、
 $(D)NR^9SO_2R^9$ 、
 $(D)NR^9SO_2N(R^9)_2$ 、
 $(D)NR^9(CH_2)_n$ ヘテロ環、
 $(D)NR^9(CH_2)_n$ ヘテロアリール、
 $(D)OR^9$ 、
 OSO_2R^9 、
 $(D)[O]q(C_3-C_7シクロアルキル)$ 、
 $(D)[O]q(CH_2)_n$ アリール、
 $(D)[O]q(CH_2)_n$ ヘテロアリール、
 $(D)[O]q(CH_2)_n$ ヘテロ環(ここで、 $q = 1$ であるとき、窒素を1個含むヘテロ環は除く)
 $(D)SR^9$ 、
 $(D)SOR^9$ 、
 $(D)SO_2R^9$ 、または
 $(D)SO_2N(R^9)_2$

であり、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル、アリール、ヘテロ環およびヘテロアリールは、 R^8 から独立に選択される1~5個の置換基で場合により置換されており；

R^1 は、独立に：

水素、 $CONH(C_1-C_8アルキル)$ 、 C_1-C_8 アルキル、 (D) フェニル、 $(D)C_3-C_7$ シクロアルキルまたはオキソであり、但し、オキソは、アミド結合を形成する窒素に結合している同一の炭素には結合しない；

R^3 は、独立にアリールまたはチエニルであり、ここでアリールおよびチエニルは、シアノ、ハロ、 C_1-C_8 アルキル、 $(D)C_3-C_7$ シクロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキルおよび C_1-C_4 ハロアルキルオキシからなる群から選択される1~3の置換基で場合により置換されており；

R^4 は、独立に：

水素、 C_1-C_8 アルキル、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 C_3-C_7 シクロアルキルまたは $(CH_2)_nO(C_1-C_8アルキル)$ (n は2~8である)であり；

各 R^8 は、独立に：

水素、

ハロ、

オキソ

$N(R^{10})_2$

C_1-C_8 アルキル、

$(D)C_3-C_7$ シクロアルキル、

C_1-C_4 ハロアルキル、

C_1-C_4 アルコキシ、

ヘテロアリール、

ヒドロキシ、

ヘテロ環(窒素を1個含むヘテロ環を除く)、

フェニル、

$(D)COR^9$ 、

$(D)C(O)OR^9$

$(D)OR^9$ 、

$(D)OCOR^9$ 、

$(D)OCO_2R^9$ 、

$(D)SR^9$ 、

$(D)SOR^9$ 、または

(D) SO_2R^9

であり、ここで、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^9 は、独立に：

水素、

$\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、

$\text{C}_1 - \text{C}_4$ ハロアルキル、

(D) $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキル、

(D) アリール（ここで、アリールはフェニルまたはナフチルである）、

(D) ヘテロアリールまたは

(D) ヘテロ環（窒素を1個含むヘテロ環を除く）

であり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アルキルまたはシクロアルキルは、オキソ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} および CO_2R^{10} からなる群から選択される1～3の置換基で場合により置換されており；

各 R^{10} は、独立に：

水素、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、アリールまたは $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキルであり；

各 R^{10} は、独立に水素または $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキルであり；

Dは、結合または $-(\text{CH}_2)_n-$ であり；

nは、0～8であり；

pは、0～5であり；

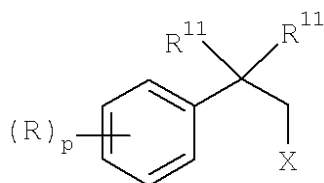
qは、0～1であり；そして

rは、1～2である]

で示される化合物またはその製薬的に許容し得る塩もしくは立体異性体の製造方法であって、

a) 式(1)：

【化39】

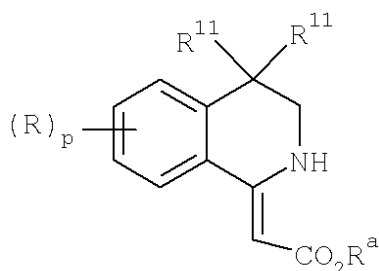


(1)

（ここで、Xはハロであり、 R^{11} は独立して、水素または $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルである）

の化合物を $\text{CNC}_2\text{H}_4\text{CO}_2\text{R}^a$ （ここで、 R^a は $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキルまたはベンジルである）と反応させて、式(2)：

【化40】

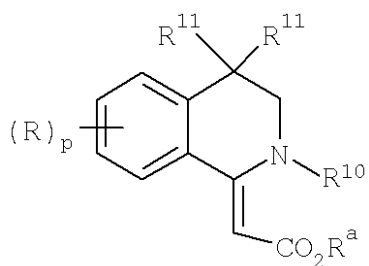


(2)

の化合物を得；

b) 式(2)の化合物を保護して、式(3)：

【化 4 1】

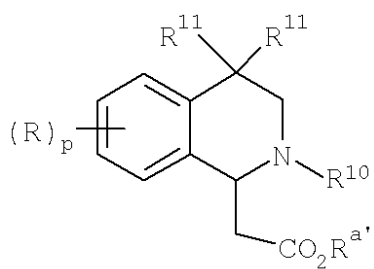


(3)

の化合物を形成し；

c) 式 (3) の化合物を水素添加して、式 (4) ；

【化 4 2】

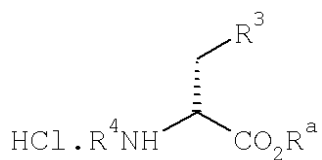


(4)

の化合物を得；

d) 式 (4) の化合物 (ここで、R^{a'} は水素またはR^aである) を式 (5) ；

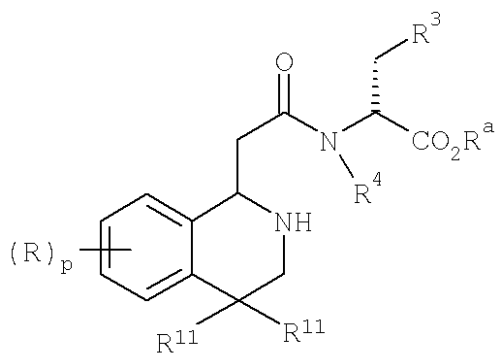
【化 4 3】



(5)

の化合物とカップリングさせて、式 (6) ；

【化 4 4】

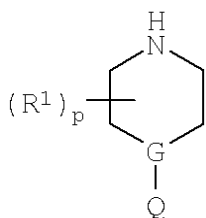


(6)

の化合物を得；次いで

e) 式 (6) の化合物を式 (7) ；

【化 4 5】



(7)

で示される化合物とカップリングさせて、式 (I) の化合物を得る工程を含む方法である。

【誤訳訂正 8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 7 5

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

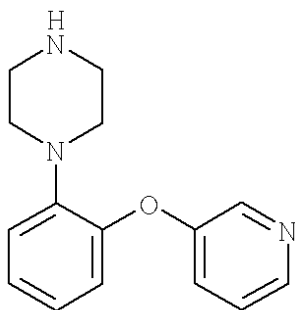
【0 1 7 5】

製造例 3 1 A

(2 - プロモフェノールの o - アリール化次いでバックウォルド)

1 - [2 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - フェニル] - ピペラジン

【化 9 5】



2 - プロモフェノール (3 5 5 m g , 2 . 0 5 m m o l) 、 3 - ピリジル - ボロン酸 (5 0 0 m g , 4 . 1 m m o l) 、 酢酸銅 (7 4 5 m g , 4 . 1 m m o l) およびピリジン (3 . 3 m L , 4 1 m m o l) をジクロロメタン (4 1 m L) に加え、空気下で約 4 8 時間攪拌した。反応物を水 (5 0 m L) で希釈し、層を分離した。有機層を 5 N N a O H で洗浄した。有機層を濃縮し、シリカゲルを用いてクロマトグラフィー (M e O H / ジクロロメタン) に付して 3 - (2 - プロモ - フェノキシ) - ピリジン (3 0 m g , 6 %) を黄色の油状物として得た。M S 実測値 : 2 4 9 . 1 M + 1 . 製造例 1 A に記載のバックウォルド反応を用いて 3 - (2 - プロモ - フェノキシ) - ピリジンをピペラジンとカップリングさせ標題の化合物を得た。L R M S (E S I +) : 2 5 6 . 1 (M + 1)

【誤訳訂正 9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 2 2

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 2 2 2】

M e O H (1 0 m L) 中の、N - b o c - 4 - (2 - ホルミル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) ピペラジン (3 5 8 m g , 1 m m o l , 1 . 0 当量) の溶液に、ピロリジン (0 . 0 9 3 m L , 1 . 1 m m o l , 1 . 1 当量) を加えた。この混合物を一晩還流した。この反応物を約 0 に冷却し、N a B H ₄ 担持アルミナ (アルミナベースに対し 1 0 重量 % 、 5 7 0 m g , 1 . 5 m m o l , 1 . 5 当量) を加えた。添加を完了した後、氷浴を取り外し、この混合物を室温で約 2 時間攪拌した。この混合物をセライトで濾過し、メタノールで洗浄し濃

縮した。この溶液を EtOAc (50 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 およびブラインで洗浄した。水層を EtOAc で抽出した (2 x)。集めた有機抽出物を乾燥 (Na_2SO_4) した後、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製 (35 g の SiO_2 、40 mL / 分、直線勾配 0 ~ 10 % $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ で 225 分間、および 10 % $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ で 27 分間) により標題の化合物 (298 mg, 0.72 mmol, 72 %) を得た。LRMS (ESI^+): 414.3 ($\text{M} + 1$)

【誤訳訂正 10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0241

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0241】

140 mL の DMF 中の、N - boc - 4 - [2 - (3 - クロロ - プロピルアミノ) - フェニル] - ピペラジン (593 mg, 1.42 mmol) の溶液に、NaH (567 mg (60 % 油中分散)、1.4 mmol) を加えた。約 1 時間攪拌した後、この混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、 EtOAc で希釈し、水およびブラインで洗浄した後、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮して約 740 mg の N - boc - 4 - [2 - (1, 1 - ジオキソ - イソチアゾリン - 2 - イル) - フェニル] - ピペラジンを得た。 - LRMS (ESI^+): 382.1 [$\text{M} + 1$]

【誤訳訂正 11】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0390

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0390】

PP4 の製造

2c ($\text{R} = 4$, 5 - OMe) を生成するための 1c のアクリル酸メチルとの Heck カップリング: 1c (906 mg, 3.70 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液に、Pd (OAc)₂ (17 mg, 0.074 mmol, 2 mol %)、P (O - トリル)₃ (45 mg, 0.148 mmol, 4 mol %)、アクリル酸メチル (0.5 mL, 5.55 mmol) および Et_3N (1.5 mL, 11.1 mmol) を加えた。混合物を 80 °C で 21 時間攪拌し、室温まで冷却し、 H_2O (40 mL) と混合した。有機化合物を EtOAc (50 mL) で抽出し、食塩水 (40 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、1c (466 mg, 47 %) を回収し、続いて 2c (4, 5 - OMe) (450 mg, 49 %) を得た。