

【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 1 月 26 日 (2006.1.26)

【公表番号】特表 2005-523278 (P2005-523278A)

【公表日】平成 17 年 8 月 4 日 (2005.8.4)

【年通号数】公開・登録公報 2005-030

【出願番号】特願 2003-567877 (P2003-567877)

【国際特許分類】

**C 0 7 D 213/89 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/44 (2006.01)**

**A 6 1 K 45/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 9/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 19/10 (2006.01)**

**A 6 1 P 29/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 35/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**

【 F I 】

C 0 7 D 213/89 C S P

A 6 1 K 31/44

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 19/10

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成 17 年 11 月 30 日 (2005.11.30)

【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

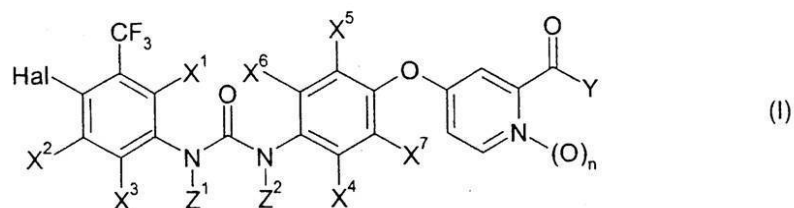
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、またはその塩、または単離されたその立体異性体：

【化 1】



式中、

Y は  $OR^1$  または  $NHR^2$  ,

Hal は塩素または臭素 ,

$R^1$  は H または  $C_1 - C_6$  アルキル ,  
 $R^2$  は H , OH ,  $CH_3$  または  $CH_2OH$  ,  
 $Z^1$  および  $Z^2$  は各自 H または OH であり、 $Z^1$  または  $Z^2$  の一つだけが OH であることができ、

$X^1$  ないし  $X^7$  は各自独立に H , OH または  $O(CO)C_1 - C_4$  アルキルであり、そして

$n$  は 0 または 1 である。

ただし、以下の条件 a ないし c の少なくとも一つを満たすことを条件とする。

a)  $Z^1$  または  $Z^2$  は OH ,

b)  $R^2$  は OH ,

c)  $n$  は 1

【請求項 2】

式 (I) の  $n$  が 1 である請求項 1 の化合物。

【請求項 3】

$Y$  が  $NHR^2$  および  $R^2$  がまたは  $CH_3$  である請求項 2 の化合物。

【請求項 4】

a)  $X^1$  ないし  $X^7$  が各自 H、または

b)  $Z^1$  および  $Z^2$  が各自 H

である請求項 2 の化合物。

【請求項 5】

a)  $X^1$  ないし  $X^7$  が各自 H、または

b)  $Z^1$  が H および  $Z^2$  が OH、または  $Z^1$  が OH および  $Z^2$  が H、または

c)  $X^1$  ないし  $X^7$  および  $Z^1$  が各自 H および  $Z^2$  が OH、または

d)  $X^1$  ないし  $X^7$  および  $Z^2$  が各自 H および  $Z^1$  が OH

である請求項 2 の化合物。

【請求項 6】

$X^1$  ないし  $X^7$  の少なくとも 1 つが OH または  $O(CO)C_1 - C_4$  アルキルである請求項 2 の化合物。

【請求項 7】

$Y$  が  $NHR^2$ 、および  $R^2$  が  $CH_2OH$  または OH である請求項 2 の化合物。

【請求項 8】

$Y$  が OH である請求項 2 の化合物。

【請求項 9】

$Z^1$  が H および  $Z^2$  が OH、または  $Z^1$  が OH および  $Z^2$  が H である請求項 1 の化合物。

【請求項 10】

$n$  が 0 である請求項 9 の化合物。

【請求項 11】

$R^2$  が H または  $CH_3$  である請求項 10 の化合物。

【請求項 12】

$X^1$  ないし  $X^7$  が各自 H である請求項 10 の化合物。

【請求項 13】

$X^1$  ないし  $X^7$  の少なくとも 1 つが OH または  $O(CO)C_1 - C_4$  アルキルである請求項 10 の化合物。

【請求項 14】

$R^2$  が  $CH_2OH$  または OH である請求項 10 の化合物。

【請求項 15】

$Y$  が OH である請求項 10 の化合物。

【請求項 16】

式 (I) において、 $Y$  が  $NHR^2$  および  $R^2$  が OH である請求項 1 の化合物。

## 【請求項 17】

n が 0 である請求項 16 の化合物。

## 【請求項 18】

$X^1$  ないし  $X^7$  が各自 H である請求項 17 の化合物。

## 【請求項 19】

$Z^1$  が H および  $Z^2$  が OH、または  $Z^1$  が OH および  $Z^2$  が H である請求項 17 の化合物。

## 【請求項 20】

$X^1$  ないし  $X^7$  の少なくとも 1 つが OH または  $O(CO)C_1 - C_4$  アルキルである請求項 17 の化合物。

## 【請求項 21】

式 (I) において Y が OH である請求項 1 の化合物。

## 【請求項 22】

n が 0 である請求項 21 の化合物。

## 【請求項 23】

$X^1$  ないし  $X^7$  が各自 H である請求項 22 の化合物。

## 【請求項 24】

$Z^1$  が H および  $Z^2$  が OH である請求項 22 の化合物。

## 【請求項 25】

$Z^1$  が OH および  $Z^2$  が H である請求項 22 の化合物。

## 【請求項 26】

$X^1$  ないし  $X^7$  の少なくとも 1 つが OH または  $O(CO)C_1 - C_4$  アルキルである請求項 22 の化合物。

## 【請求項 27】

4 - { 4 - { ( { [ 4 - クロロ - 3 - (トリフロロメチル) フェニル ] アミノ } カルボニル) アミノ } フェノキシ } - N - メチル - 2 - ピリジンカルボキサマイド - 1 - オキサイド ;

4 - { 4 - { ( { [ 4 - ブロモ - 3 - (トリフロロメチル) フェニル ] アミノ } カルボニル) アミノ } フェノキシ } - N - メチル - 2 - ピリジンカルボキサマイド - 1 - オキサイド ;

4 - { 4 - { ( { [ 4 - クロロ - 3 - (トリフロロメチル) フェニル ] アミノ } カルボニル) アミノ } フェノキシ } - 2 - ピリジンカルボキサマイド - 1 - オキサイド ;

4 - { 4 - { ( { [ 4 - ブロモ - 3 - (トリフロロメチル) フェニル ] アミノ } カルボニル) アミノ } フェノキシ } - 2 - ピリジンカルボキサマイド - 1 - オキサイド ;

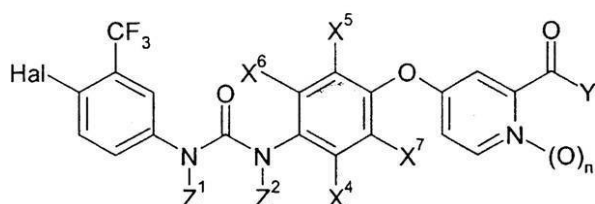
4 - { 4 - { ( { [ 4 - クロロ - 3 - (トリフロロメチル) フェニル ] アミノ } カルボニル) アミノ } フェノキシ } - N - ヒドロキシメチル - 2 - ピリジンカルボキサマイド - 1 - オキサイド ;

4 - { 4 - { ( { [ 4 - ブロモ - 3 - (トリフロロメチル) フェニル ] アミノ } カルボニル) アミノ } フェノキシ } - N - ヒドロキシメチル - 2 - ピリジンカルボキサマイド - 1 - オキサイド ; それらの塩および立体異性体よりなる群から選ばれた化合物。

## 【請求項 28】

式 (II) の化合物、またはその塩もしくは立体異性体 :

## 【化 2】



式中、

Y は  $\text{OR}^1$  または  $\text{NHR}^2$  ,

H a l は塩素または臭素 ,

$\text{R}^1$  は H または  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキル ,

$\text{R}^2$  は H , OH ,  $\text{CH}_3$  または  $\text{CH}_2\text{OH}$  ,

$\text{Z}^1$  および  $\text{Z}^2$  は各自 H または OH であり、 $\text{Z}^1$  または  $\text{Z}^2$  の 1 つだけが OH であることができる、

$\text{X}^4$  ないし  $\text{X}^7$  は各自独立に H , OH または  $\text{O}(\text{CO})\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキルであり、そして

n は 0 または 1 である。

ただし、以下の条件 a ないし c の少なくとも 1 つを満たすことを条件とする。

a)  $\text{Z}^1$  または  $\text{Z}^2$  は OH ,

b)  $\text{R}^2$  は OH ,

c) n は 1

【請求項 29】

式 (I I) において n が 1 である請求項 28 の化合物。

【請求項 30】

式 (I I) において  $\text{Z}^1$  および  $\text{Z}^2$  が各自 H である請求項 29 の化合物。

【請求項 31】

式 (I I) において  $\text{X}^4$  ないし  $\text{X}^7$  の少なくとも 1 つが OH である請求項 30 の化合物。

【請求項 32】

式 (I I) において Y が  $\text{NHR}^2$  であり、そして  $\text{R}^2$  が H である請求項 30 の化合物。

【請求項 33】

式 (I I) において n が 0、 $\text{Z}^1$  が H および  $\text{Z}^2$  が OH、または  $\text{Z}^1$  が OH および  $\text{Z}^2$  が H である請求項 28 の化合物。

【請求項 34】

式 (I I) において n が 0、 $\text{Z}^1$  および  $\text{Z}^2$  が各自 H、および  $\text{X}^4$  ないし  $\text{X}^7$  の少なくとも 1 つが OH である請求項 28 の化合物。

【請求項 35】

式 (I I) において  $\text{X}^4$  ないし  $\text{X}^7$  の少なくとも 1 つが OH である請求項 33 の化合物。

【請求項 36】

式 (I I) において Y が  $\text{NHR}^2$  および  $\text{R}^2$  が H または  $\text{CH}_3$  である請求項 33 の化合物。

【請求項 37】

式 (I I) において Y が  $\text{NHR}^2$  および  $\text{R}^2$  が OH である請求項 33 の化合物。

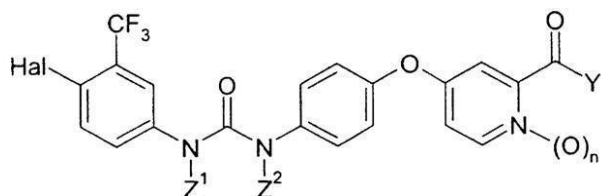
【請求項 38】

式 (I I) において  $\text{X}^4$  ないし  $\text{X}^7$  の少なくとも 1 つが OH である請求項 37 の化合物。

【請求項 39】

式 (I I I) の化合物、またはその塩もしくは立体異性体：

## 【化 3】



III

式中、

Y は  $\text{OR}^1$  または  $\text{NHR}^2$  ,

Hal は塩素または臭素 ,

$\text{R}^1$  は H または  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキル ,

$\text{R}^2$  は H , OH ,  $\text{CH}_3$  または  $\text{CH}_2\text{OH}$  ,

$\text{Z}^1$  および  $\text{Z}^2$  は各自 H または OH であり、 $\text{Z}^1$  または  $\text{Z}^2$  の 1 つだけが OH であることができる、そして

n は 0 または 1 である。

ただし、以下の条件 a ないし c の少なくとも 1 つを満たすことを条件とする。

a)  $\text{Z}^1$  または  $\text{Z}^2$  は OH ,

b)  $\text{R}^2$  は OH ,

c) n は 1

## 【請求項 40】

式 (III) において  $\text{Z}^1$  および  $\text{Z}^2$  が各自 H である請求項 39 の化合物。

## 【請求項 41】

式 (III) において Y が  $\text{NHR}^2$  および  $\text{R}^2$  が H である請求項 40 の化合物。

## 【請求項 42】

式 (III) において n が 0、 $\text{Z}^1$  が H および  $\text{Z}^2$  が OH、または  $\text{Z}^1$  が OH および  $\text{Z}^2$  が OH である請求項 39 の化合物。

## 【請求項 43】

式 (III) において Y が  $\text{NHR}^2$  および  $\text{R}^2$  が H である請求項 42 の化合物。

## 【請求項 44】

式 (III) において Y が OH である請求項 39 の化合物。

## 【請求項 45】

4 - { 4 - { ( { 4 - クロロ - 3 - (トリフロロメチル) フェニル } アミノ } カルボニル) アミノ } フェノキシ } - N - メチル - 2 - ピリジンカルボキサマイド、または

4 - { 4 - { ( { 4 - ブロモ - 3 - (トリフロロメチル) フェニル } アミノ } カルボニル) アミノ } フェノキシ } - N - メチル - 2 - ピリジンカルボキサマイド、または

4 - { 4 - { ( { 4 - クロロ - 3 - (トリフロロメチル) フェニル } アミノ } カルボニル) アミノ } フェノキシ } - 2 - ピリジンカルボキサマイド、または 4 - { 4 - { ( { 4 - ブロモ - 3 - (トリフロロメチル) フェニル } アミノ } カルボニル) アミノ } フェノキシ } - 2 - ピリジンカルボキサマイドの酸化を含む請求項 1 の化合物の製造方法。

## 【請求項 46】

4 - { 4 - { ( { 4 - クロロ - 3 - (トリフロロメチル) フェニル } アミノ } カルボニル) アミノ } フェノキシ } - N - メチル - 2 - ピリジンカルボキサマイド、または

4 - { 4 - { ( { 4 - ブロモ - 3 - (トリフロロメチル) フェニル } アミノ } カルボニル) アミノ } フェノキシ } - N - メチル - 2 - ピリジンカルボキサマイド、または

4 - { 4 - { ( { 4 - クロロ - 3 - (トリフロロメチル) フェニル } アミノ } カルボニル) アミノ } フェノキシ } - 2 - ピリジンカルボキサマイド、または

4 - { 4 - { ( { 4 - ブロモ - 3 - (トリフロロメチル) フェニル } アミノ } カルボニル) アミノ } フェノキシ } - 2 - ピリジンカルボキサマイドの酸化は、

- a)  $X^1$  ないし  $X^7$  によって表わされる位置の 1 以上のフェニル水素をヒドロキシル基で置換する；
- b) N - メチルアミドをヒドロキシメチルアミドまたはヒドロキサム酸へヒドロキシル化する；
- c) N - メチルアミドを未置換アミドへ脱メチル化する；
- d) 1 以上の尿素窒素 (= NH) を N - ヒドロキシ尿素 (= NOH) を生成するようにヒドロキシル基で置換する；
- e) N - メチルアミドをカルボキシル酸へ加水分解する；
- f) ピリジル環の窒素を対応するピリジン - 1 - オキサイドを生成するように酸化する、
- g) a) - f) の 2 以上の組合わせを提供する (ただし b), d) および f) の少なくとも 1 つが実行される) 請求項 45 の方法。

【請求項 47】

4 - { 4 - [ ( { [ 4 - クロロ - 3 - (トリフロロメチル) フェニル ] アミノ } カルボニル) アミノ ] フェノキシ } - N - メチル - 2 - ピリジンカルボキサマイド、または

4 - { 4 - [ ( { [ 4 - ブロモ - 3 - (トリフロロメチル) フェニル ] アミノ } カルボニル) アミノ ] フェノキシ } - N - メチル - 2 - ピリジンカルボキサマイド、または

4 - { 4 - [ ( { [ 4 - クロロ - 3 - (トリフロロメチル) フェニル ] アミノ } カルボニル) アミノ ] フェノキシ } - 2 - ピリジンカルボキサマイド、または

4 - { 4 - [ ( { [ 4 - ブロモ - 3 - (トリフロロメチル) フェニル ] アミノ } カルボニル) アミノ ] フェノキシ } - 2 - ピリジンカルボキサマイドの酸化は、 $X^1$  ないし  $X^7$  によって表わされる位置の 1 以上のフェニル水素をヒドロキシル基で置換し、そして  $X^1$  ないし  $X^7$  位置のヒドロキシル基の少なくとも 1 つをエステル化する請求項 45 の方法。

【請求項 48】

4 - { 4 - [ ( { [ 4 - クロロ - 3 - (トリフロロメチル) フェニル ] アミノ } カルボニル) アミノ ] フェノキシ } - N - メチル - 2 - ピリジンカルボキサマイド - 1 - オキサイド、

4 - { 4 - [ ( { [ 4 - ブロモ - 3 - (トリフロロメチル) フェニル ] アミノ } カルボニル) アミノ ] フェノキシ } - N - メチル - 2 - ピリジンカルボキサマイド - 1 - オキサイド、

4 - { 4 - [ ( { [ 4 - クロロ - 3 - (トリフロロメチル) フェニル ] アミノ } カルボニル) アミノ ] フェノキシ } - 2 - ピリジンカルボキサマイド - オキサイド、

4 - { 4 - [ ( { [ 4 - ブロモ - 3 - (トリフロロメチル) フェニル ] アミノ } カルボニル) アミノ ] フェノキシ } - 2 - ピリジンカルボキサマイド - 1 - オキサイド、

これらオキサイドの 1 つの薬学的に許容し得る塩、またはこれらオキサイドの 1 の単離された立体異性体を製造する請求項 45 の方法。

【請求項 49】

少なくとも 1 つの請求項 1 の化合物の有効量と、そして生理学的に許容し得る担体を含んでいる薬剤組成物。

【請求項 50】

4 - { 4 - [ ( { [ 4 - クロロ - 3 - (トリフロロメチル) フェニル ] アミノ } カルボニル) アミノ ] フェノキシ } - N - メチル - 2 - ピリジンカルボキサマイド - 1 - オキサイド、

4 - { 4 - [ ( { [ 4 - ブロモ - 3 - (トリフロロメチル) フェニル ] アミノ } カルボニル) アミノ ] フェノキシ } - N - メチル - 2 - ピリジンカルボキサマイド - 1 - オキサイド、

4 - { 4 - [ ( { [ 4 - クロロ - 3 - (トリフロロメチル) フェニル ] アミノ } カルボニル) アミノ ] フェノキシ } - 2 - ピリジンカルボキサマイド - オキサイド、

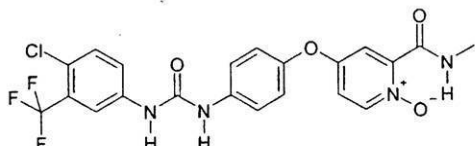
4 - { 4 - [ ( { [ 4 - ブロモ - 3 - (トリフロロメチル) フェニル ] アミノ } カルボニル) アミノ ] フェノキシ } - 2 - ピリジンカルボキサマイド - 1 - オキサイド、

これらオキサイドの1つの薬学的に許容し得る塩、またはこれらオキサイドの単離された立体異性体もしくはその混合物の有効量と、および生理学的に許容し得る担体を含んでいる薬剤組成物。

【請求項51】

N - { 4 - クロロ - 3 - (トリフロロメチル)フェニル } - N' - { 4 - { 2 - (N - メチルカルバモイル) (4 - ピリジルオキシ) }フェニル } 尿素を化学的に酸化することによりなる、下式のN - { 4 - クロロ - 3 - (トリフロロメチル)フェニル } - N' - { 4 - { 2 - (N - メチルカルバモイル) - 1 - オキソ (4 - ピリジルオキシ) }フェニル } 尿素の製造方法。

【化4】



【請求項52】

N - { 4 - クロロ - 3 - (トリフロロメチル)フェニル } - N' - { 4 - { 2 - カルバモイル - (4 - ピリジルオキシ) }フェニル } 尿素を化学的に酸化することによりなる、下式のN - { 4 - クロロ - 3 - (トリフロロメチル)フェニル } - N' - { 4 - カルバモイル - 1 - オキソ (4 - ピリジルオキシ) }フェニル } 尿素の製造方法。

【化5】

