

【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4月26日(2007.4.26)

【公表番号】特表2006-522037(P2006-522037A)

【公表日】平成18年9月28日(2006.9.28)

【年通号数】公開・登録公報2006-038

【出願番号】特願2006-504602(P2006-504602)

【国際特許分類】

C 07 D 413/12 (2006.01)

C 07 D 207/16 (2006.01)

C 07 B 53/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 413/12 C S P

C 07 D 207/16

C 07 B 53/00 G

【手続補正書】

【提出日】平成19年3月8日(2007.3.8)

【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】請求項1

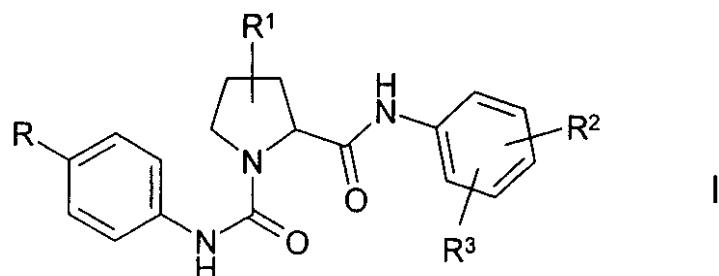
【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項1】

式I

【化1】



式中、

Rは、H又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>であり、

R<sup>1</sup>は、H、=O、Hal、A、OH、OA、A-COO-、A-CO NH-、A-CO NA-、N<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COOH、COOA、CONH<sub>2</sub>、CONHA、CON(A)<sub>2</sub>、O-アリル、O-プロパルギル、O-ベンジル、=N-OHまたは=N-OAであり、

R<sup>2</sup>は、H、Hal又はAであり、

R<sup>3</sup>は、2-オキソピペリジン-1-イル、2-オキソピロリジン-1-イル、2-オキソ-1H-ピリジン-1-イル、3-オキソモルホリン-4-イル、4-オキソ-1H-ピリジン-1-イル、2-オキソ-1H-ピラジン-1-イル、2-オキソイミダゾリジン-1-イル、2-イミノピペリジン-1-イル、2-イミノピロリジン-1-イル、3-イミノモルホリン-4-イル、2-イミノイミダゾリジン-1-イル、2-イミノ-1H-ピラジン-1-イル、2,6-ジオキソピペリジン-1-イル、2-オキソピペラジン-1-イル、2,6-ジオキソピペラジン-1-イル、2,5-ジオキソピロリジン-

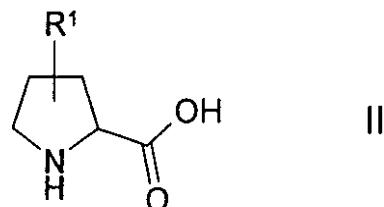
1 - イル、2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル、3 - オキソ - 2 H - ピリダジン - 2 - イル、2 - カプロラクタム - 1 - イル( = 2 - オキソアゼパン - 1 - イル)、2 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 3 - オン - 2 - イル、5 , 6 - ジヒドロ - 1 H - ピリミジン - 2 - オキソ - 1 - イル、2 - オキソ - 1 , 3 - オキサジナン - 3 - イルまたは 4 H - 1 , 4 - オキサジン - 4 - イルであり、

ここで、当該基はまた、A または O A により単または二置換されていてもよく、A は、1 ~ 10 個の炭素原子を有する非分枝状、分枝状または環状アルキルであり、ここで、さらに、1 ~ 7 個の H 原子が、F により置換されていてもよく、H a l は、F、C l 、B r または I である、

で表される化合物、または、これらの薬学的に使用可能な誘導体、溶媒和物もしくは立体異性体、またはすべての比率でのこれらの混合物の製造方法であって、

a ) 式 I I

【化 2】

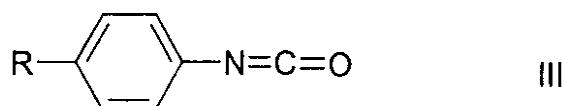


式中、

R¹ は、上記で定義した通りである、

で表される化合物を、式 I I I

【化 3】



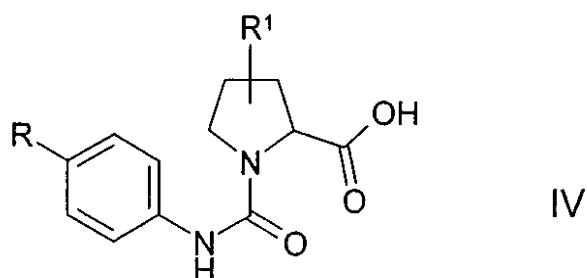
式中、

R は、上記で定義した通りである、

で表される化合物と反応させて、

式 I V

【化 4】



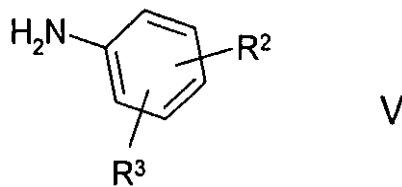
式中、

R および R¹ は、上記で定義した通りである、

で表される化合物を得、

b ) 次に、式 I V で表される化合物を、式 V

## 【化5】



式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、上記で定義した通りである、  
で表される化合物と反応させて、式Iで表される化合物を得、  
c)これを、所望により、  
式Iで表される塩基または酸をこの塩の1種に変換することにより、この薬学的に使用可能な誘導体および/または溶媒和物に変換する  
ことを特徴とする、前記方法。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項2

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【請求項2】

Rが、FまたはC1である、  
請求項1に記載の式Iで表される化合物、または、これらの薬学的に使用可能な誘導体、溶媒和物もしくは立体異性体、またはすべての比率でのこれらの混合物の製造方法。

## 【手続補正3】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項3

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【請求項3】

R<sup>1</sup>が、H、=O、OH、OA、A-COO-、N<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、O-アリルまたはO-プロパルギルである、  
請求項1または2に記載の式Iで表される化合物、または、これらの薬学的に使用可能な誘導体、溶媒和物もしくは立体異性体、またはすべての比率でのこれらの混合物の製造方法。

## 【手続補正4】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項4

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【請求項4】

R<sup>1</sup>が、HまたはOHである、  
請求項1、2または3に記載の式Iで表される化合物、または、これらの薬学的に使用可能な誘導体、溶媒和物もしくは立体異性体、またはすべての比率でのこれらの混合物の製造方法。

## 【手続補正5】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項5

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【請求項5】

$R^3$  が、2-オキソピペリジン-1-イル、2-オキソピロリジン-1-イル、2-オキソ-1H-ピリジン-1-イル、3-オキソモルホリン-4-イル、4-オキソ-1H-ピリジン-1-イル、2-オキソ-1H-ピラジン-1-イル、2-オキソイミダゾリジン-1-イル、2-オキソピペラジン-1-イルまたは3-オキソ-2H-ピリダジン-2-イルである。

請求項1～4のいずれかに記載の式Iで表される化合物、または、これらの薬学的に使用可能な誘導体、溶媒和物もしくは立体異性体、またはすべての比率でのこれらの混合物の製造方法。

#### 【手続補正6】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項6

【補正方法】変更

【補正の内容】

#### 【請求項6】

$A$  が、1～6個の炭素原子を有する非分枝状または分枝状アルキルであり、ここで、さらに、1～3個のH原子が、Fにより置換されてもよい、

請求項1～5のいずれかに記載の式Iで表される化合物、または、これらの薬学的に使用可能な誘導体、溶媒和物もしくは立体異性体、またはすべての比率でのこれらの混合物の製造方法。

#### 【手続補正7】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項7

【補正方法】変更

【補正の内容】

#### 【請求項7】

$R$  が、 $H_{a1}$  または  $C_nCH$  であり、  
 $R^1$  が、H、OHまたはOAであり、  
 $R^2$  が、H、 $H_{a1}$  またはAであり、  
 $R^3$  が、2-オキソピペリジン-1-イル、2-オキソピロリジン-1-イル、2-オキソ-1H-ピリジン-1-イル、3-オキソモルホリン-4-イル、4-オキソ-1H-ピリジン-1-イル、2-オキソ-1H-ピラジン-1-イル、2-オキソイミダゾリジン-1-イル、2-オキソピペラジン-1-イルまたは3-オキソ-2H-ピリダジン-2-イルであり、

$A$  が、1～10個の炭素原子を有する非分枝状、分枝状または環状アルキルであり、ここで、さらに、1～7個のH原子が、Fにより置換されてもよく、

$H_{a1}$  が、F、C1、BrまたはIである、

請求項1、3または5に記載の式Iで表される化合物、または、これらの薬学的に使用可能な誘導体、溶媒和物もしくは立体異性体、またはすべての比率でのこれらの混合物の製造方法。

#### 【手続補正8】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項8

【補正方法】変更

【補正の内容】

#### 【請求項8】

$R$  が、Fまたは $C_1$  であり、  
 $R^1$  が、H、=O、OH、OA、 $A-COO^-$ 、 $N_3^-$ 、 $NH_2^-$ 、O-アリルまたはO-ブロパルギルであり、  
 $R^2$  が、H、FまたはAであり、  
 $R^3$  が、2-オキソピペリジン-1-イル、2-オキソピロリジン-1-イル、2-オキ

ソ - 1 H - ピリジン - 1 - イル、3 - オキソモルホリン - 4 - イル、4 - オキソ - 1 H - ピリジン - 1 - イル、2 - オキソ - 1 H - ピラジン - 1 - イル、2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル、2 - オキソピペラジン - 1 - イルまたは3 - オキソ - 2 H - ピリダジン - 2 - イルであり、

A が、1 ~ 6 個の炭素原子を有する非分枝状または分枝状アルキルであり、ここで、さらに、1 ~ 3 個のH原子が、Fにより置換されていてもよい、

請求項 1、2、3、5 または 6 に記載の式 I で表される化合物、または、これらの薬学的に使用可能な誘導体、溶媒和物もしくは立体異性体、またはすべての比率でのこれらの混合物の製造方法。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 9】

R が、F または C 1 であり、

R<sup>1</sup> が、H または OH であり、

R<sup>2</sup> が、H、F または A であり、

R<sup>3</sup> が、3 - オキソモルホリン - 4 - イルであり、

A が、1 ~ 6 個の炭素原子を有する非分枝状または分枝状アルキルであり、ここで、さらに、1 ~ 3 個のH原子が、Fにより置換されていてもよい、

請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の式 I で表される化合物、または、これらの薬学的に使用可能な誘導体、溶媒和物もしくは立体異性体、またはすべての比率でのこれらの混合物の製造方法。

【手続補正 10】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項 16

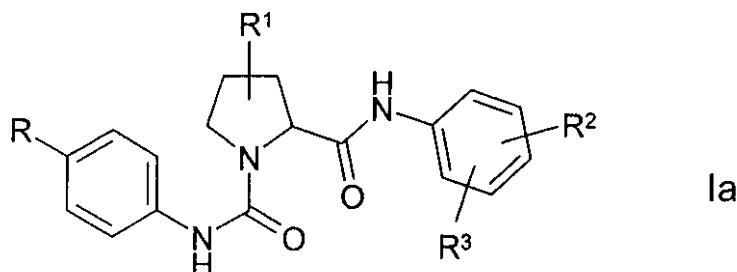
【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 16】

式 I a

【化 6】



式中、

R は、F または C 1 であり、

R<sup>1</sup> は、H または OH であり、

R<sup>2</sup> は、H、F または A であり、

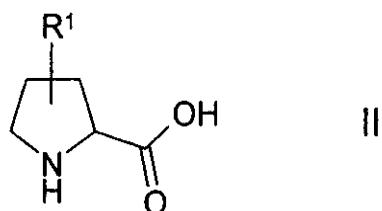
R<sup>3</sup> は、3 - オキソモルホリン - 4 - イルであり、

A は、1 ~ 6 個の炭素原子を有する非分枝状または分枝状アルキルであり、ここで、さらに、1 ~ 3 個のH原子が、Fにより置換されていてもよい、

で表される化合物、または、これらの薬学的に使用可能な誘導体、溶媒和物もしくは立体異性体、またはすべての比率でのこれらの混合物の製造方法であって、

a ) 式 II

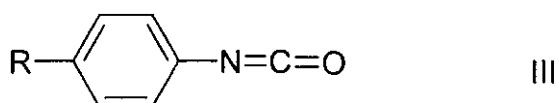
## 【化7】



式中、

R<sup>1</sup> は、 H または OH である、  
で表される化合物を、式 III

## 【化8】

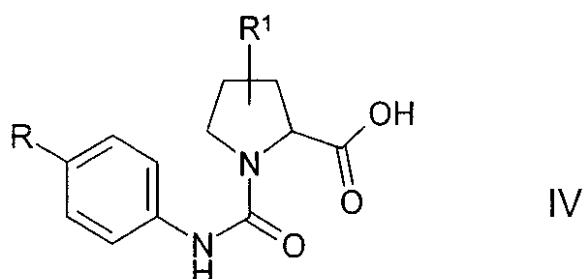


式中、

R は、 F または Cl である、  
で表される化合物と、水性アルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸塩または重炭酸塩溶  
液中で、 60 ~ 110 の温度において反応させて、

式 IV

## 【化9】

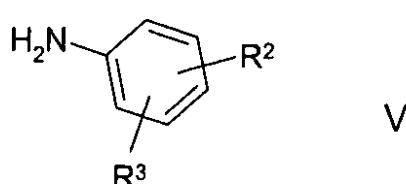


式中、

R は、 F または Cl であり、  
R<sup>1</sup> は、 H または OH である、  
で表される化合物を得、

b ) 次に、式 IV で表される化合物を、式 V

## 【化10】



式中、

R<sup>2</sup> は、 H 、 F または A であり、

R<sup>3</sup> は、 3 - オキソモルホリン - 4 - イルであり、

A は、 1 ~ 6 個の炭素原子を有する非分枝状または分枝状アルキルであり、ここで、さら  
に、 1 ~ 3 個の H 原子が、 F により置換されていてもよい、

で表される化合物と、混合無水物を生成する補助試薬の存在下で、 10 ~ 70 の温度

において反応させて、式 I a で表される化合物を得、

c ) これを、所望により、

式 I a で表される塩基または酸をこの塩の 1 種に変換することにより、この薬学的に使用可能な誘導体および / または溶媒和物に変換する

ことを特徴とする、請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の方法。

【手続補正 11】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項 17

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 17】

1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) ] - 2 - { [ 4 - ( 3 - オキソ - モルホリン - 4 - イル ) - フェニル ] } - ( 2 R , 4 R ) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド、  
 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) ] - 2 - { [ 4 - ( 3 - オキソモルホリン - 4 - イル ) フェニル ] } - ( 2 R ) - ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド、  
 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) ] - 2 - { [ 3 - メチル - 4 - ( 3 - オキソモルホリン - 4 - イル ) フェニル ] } - ( 2 R ) - ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド、  
 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) ] - 2 - { [ 3 - メチル - 4 - ( 3 - オキソモルホリン - 4 - イル ) フェニル ] } - ( 2 R , 4 R ) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド、  
 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) ] - 2 - { [ 4 - ( 3 - オキソモルホリン - 4 - イル ) フェニル ] } - ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド、  
 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) ] - 2 - { [ 2 - フルオロ - 4 - ( 3 - オキソモルホリン - 4 - イル ) フェニル ] } - ( 2 R ) - ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド、  
 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) ] - 2 - { [ 4 - ( 3 - オキソモルホリン - 4 - イル ) フェニル ] } - ( 2 R , 4 S ) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド、  
 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) ] - 2 - { [ 3 - フルオロ - 4 - ( 3 - オキソモルホリン - 4 - イル ) フェニル ] } - ( 2 R ) - ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド、  
 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) ] - 2 - { [ 3 - トリフルオロメチル - 4 - ( 3 - オキソモルホリン - 4 - イル ) フェニル ] } - ( 2 R ) - ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド、  
 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) ] - 2 - { [ 2 - フルオロ - 4 - ( 3 - オキソモルホリン - 4 - イル ) フェニル ] } - ( 2 R , 4 R ) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド、  
 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) ] - 2 - { [ 4 - ( 3 - オキソモルホリン - 4 - イル ) フェニル ] } - ( 2 R , 4 S ) - 4 - アジドピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド、  
 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) ] - 2 - { [ 4 - ( 3 - オキソモルホリン - 4 - イル ) フェニル ] } - ( 2 R , 4 S ) - 4 - アミノピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド、  
 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) ] - 2 - { [ 4 - ( 3 - オキソモルホリン - 4 - イル ) フェニル ] } - ( 2 R , 4 R ) - 4 - メトキシピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド、  
 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) ] - 2 - { [ 4 - ( 3 - オキソモルホリン - 4 - イル ) フェニル ] } - ( 2 R , 4 R ) - 4 - アセトキシピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド、  
 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) ] - 2 - { [ 4 - ( 3 - オキソモルホリン - 4 - イル ) フェニル ] } - ( 2 R ) - 4 - オキソピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド、  
 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) ] - 2 - { [ 3 - メチル - 4 - ( 3 - オキソモルホリン - 4 - イル ) フェニル ] } - ( 2 S ) - ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド、  
 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) ] - 2 - { [ 3 - フルオロ - 4 - ( 3 - オキソモルホリン - 4 - イル ) フェニル ] } - ( 2 R , 4 R ) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド、

1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) ] - 2 - { [ 4 - ( 3 - オキソモルホリン - 4 - イル ) フェニル ] } - ( 2 S , 4 S ) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド、  
1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) ] - 2 - { [ 4 - ( 3 - オキソモルホリン - 4 - イル ) フェニル ] } - ( 2 R , 4 R ) - 4 - アリルオキシピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド、

1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) ] - 2 - { [ 4 - ( 3 - オキソモルホリン - 4 - イル ) フェニル ] } - ( 2 R , 4 R ) - 4 - ( プロブ - 2 - イニルオキシ ) ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド

からなる群から選択された化合物、または、これらの薬学的に使用可能な誘導体、溶媒和物もしくは立体異性体、またはすべての比率でのこれらの混合物の製造のための、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の方法。

【手続補正 1 2】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項 1 8

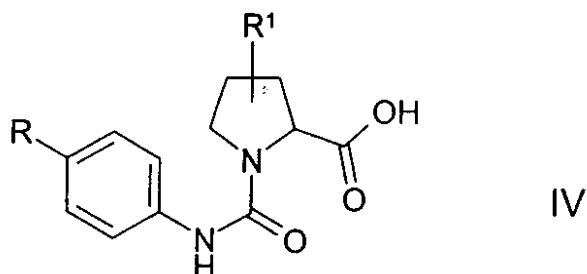
【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 1 8】

式 I V

【化 1 1】



式中、

R は、H a 1 または C C H であり、

R¹ は、H、=O、H a 1、A、OH、OA、A-COO-、A-CONH-、A-CO NA-、N₃、NH₂、NO₂、CN、COOH、COOA、CONHA、CONH₂、CON(A)₂、O-アリル、O-プロパルギル、O-ベンジル、=N-OH または =N-OA であり、

A は、1 ~ 10 個の炭素原子を有する非分枝状、分枝状または環状アルキルであり、ここで、さらに、1 ~ 7 個の H 原子が、F により置換されていてもよく、

H a 1 は、F、C 1、B r または I である、

で表される化合物、または、これらの薬学的に使用可能な誘導体、溶媒和物もしくは立体異性体、またはすべての比率でのこれらの混合物。

【手続補正 1 3】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項 1 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 1 9】

R が、F または C 1 であり、

R¹ が、H、=O、OH、OA、A-COO-、N₃、NH₂、O-アリルまたはO-プロパルギルである、

請求項 1 8 に記載の化合物、または、これらの薬学的に使用可能な誘導体、溶媒和物もし

くは立体異性体、またはすべての比率でのこれらの混合物。

【手続補正 1 4】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項 2 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 2 0】

R が、F または C 1 であり、

R<sup>1</sup> が、H または OH である、

請求項 1 8 または 1 9 に記載の化合物、または、これらの薬学的に使用可能な誘導体、溶媒和物もしくは立体異性体、またはすべての比率でのこれらの混合物。