

【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 0 7 D 413/12 (2006.01)**

**C 0 7 D 207/16 (2006.01)**

**C 0 7 B 53/00 (2006.01)**

【F I】

C 0 7 D 413/12 C S P

C 0 7 D 207/16

C 0 7 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

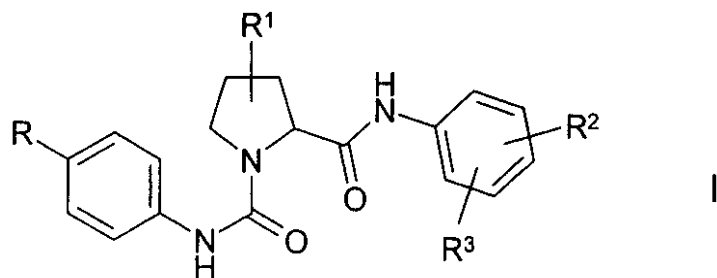
【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



式中、

R は、H a l または C C H であり、

R<sup>1</sup> は、H、= O、H a l、A、OH、O A、A - C O O -、A - C O N H -、A - C O N A -、N<sub>3</sub>、N H<sub>2</sub>、N O<sub>2</sub>、C N、C O O H、C O O A、C O N H<sub>2</sub>、C O N H A、C O N ( A )<sub>2</sub>、O - アリル、O - プロパルギル、O - ベンジル、= N - O H または = N - O A であり、

R<sup>2</sup> は、H、H a l または A であり、

R<sup>3</sup> は、2 - オキシピペリジン - 1 - イル、2 - オキシピロリジン - 1 - イル、2 - オキシ - 1 H - ピリジン - 1 - イル、3 - オキシモルホリン - 4 - イル、4 - オキシ - 1 H - ピリジン - 1 - イル、2 - オキシ - 1 H - ピラジン - 1 - イル、2 - オキシイミダゾリジン - 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 - 1 H - ピラジン - 1 - イル、2, 6 - ジオキシピペリジン - 1 - イル、2 - オキシピペラジン - 1 - イル、2, 6 - ジオキシピペラジン - 1 - イル、2, 5 - ジオキシピロリジン -

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 - オキサゼパン - 1 - イル )、2 - アザピシクロ [ 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、

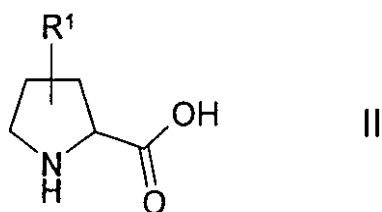
A は、1 ~ 10 個の炭素原子を有する非分枝状、分枝状または環状アルキルであり、ここで、さらに、1 ~ 7 個の H 原子が、F により置換されていてもよく、

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】

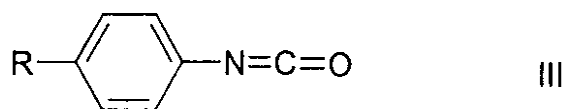


式中、

R<sup>1</sup> 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】



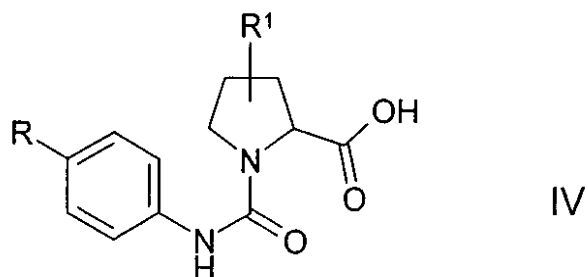
式中、

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】



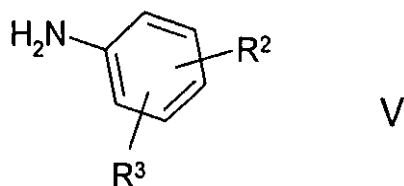
式中、

R および R<sup>1</sup> 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、 $R^2$  および  $R^3$  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 Cl 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】

$R^1$  が、H、= O、OH、OA、A - COO -、 $N_3$ 、 $NH_2$ 、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】

$R^1$  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 - 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 により置換されていてもよい、

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 a l または C C H であり、

$R^1$  が、H、OH または O A であり、

$R^2$  が、H、H a l 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 ~ 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 が、F、C l、B r 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 l であり、

$R^1$  が、H、= O、OH、O A、A - C O O -、N<sub>3</sub>、N H<sub>2</sub>、O - アリルまたは O - プロパルギルであり、

$R^2$  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 - オキシモルホリン - 4 - イル、4 - オキシ - 1 H - ピリジン - 1 - イル、2 - オキシ - 1 H - ピラジン - 1 - イル、2 - オキシイミダゾリジン - 1 - イル、2 - オキシピペラジン - 1 - イルまたは 3 - オキシ - 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<sub>1</sub> 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 - オキシモルホリン - 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

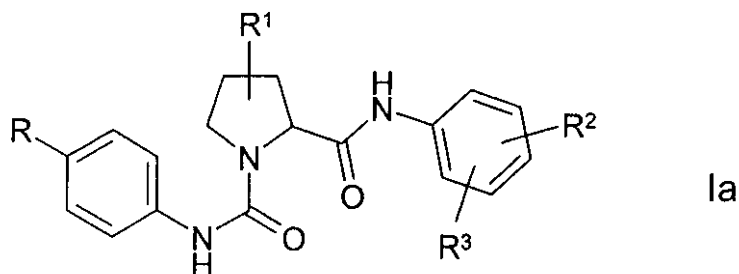
【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 16】

式 I a

【化 6】



式中、

R は、F または C<sub>1</sub> 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、

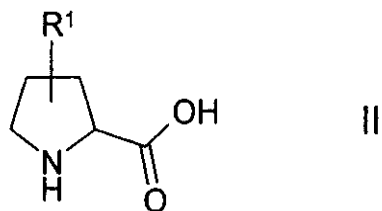
R<sup>3</sup> は、3 - オキシモルホリン - 4 - イルであり、

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 I I

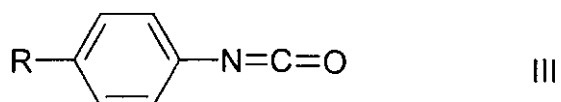
## 【化 7】



式中、

$R^1$  は、H または OH である、  
で表される化合物を、式 I I I

## 【化 8】



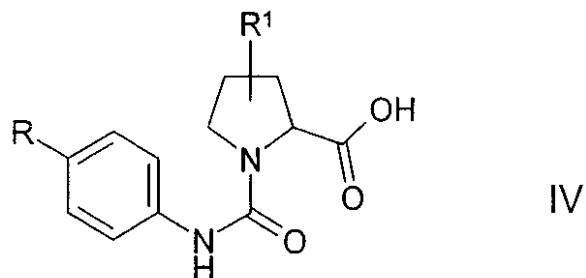
式中、

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 I V

## 【化 9】



式中、

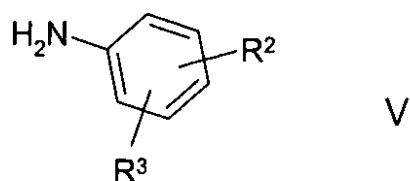
R は、F または Cl であり、

$R^1$  は、H または OH 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 10】



式中、

$R^2$  は、H、F または A であり、

$R^3$  は、3 - オキシモルホリン - 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 - ( プロパ - 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 12】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項 18

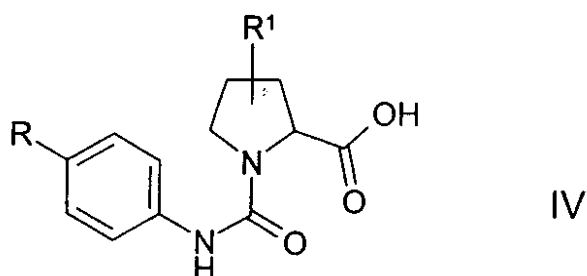
【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 18】

式 I V

【化 11】



式中、

R は、H a l または C C H であり、

R<sup>1</sup> は、H、= O、H a l、A、OH、O A、A - C O O -、A - C O N H -、A - C O N A -、N<sub>3</sub>、N H<sub>2</sub>、N O<sub>2</sub>、C N、C O O H、C O O A、C O N H A、C O N H<sub>2</sub>、C O N ( A )<sub>2</sub>、O - アリル、O - プロパルギル、O - ベンジル、= N - O H または = N - O A 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 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。

【手続補正 13】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項 19

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 19】

R が、F または C l であり、

R<sup>1</sup> が、H、= O、OH、O A、A - C O O -、N<sub>3</sub>、N H<sub>2</sub>、O - アリルまたは O - プロパルギルである、

請求項 18 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 O H 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。