

【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5月11日(2006.5.11)

【公表番号】特表2005-528377(P2005-528377A)

【公表日】平成17年9月22日(2005.9.22)

【年通号数】公開・登録公報2005-037

【出願番号】特願2003-581773(P2003-581773)

【国際特許分類】

**C 0 7 D 207/22 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/402 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/4178 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/423 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/439 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/451 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/4725 (2006.01)**

**A 6 1 P 7/02 (2006.01)**

**A 6 1 P 9/10 (2006.01)**

**A 6 1 P 25/06 (2006.01)**

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

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

**C 0 7 D 207/24 (2006.01)**

**C 0 7 D 211/76 (2006.01)**

**C 0 7 D 401/12 (2006.01)**

**C 0 7 D 403/12 (2006.01)**

**C 0 7 D 413/12 (2006.01)**

【F I】

C 0 7 D 207/22 C S P

A 6 1 K 31/402

A 6 1 K 31/4178

A 6 1 K 31/423

A 6 1 K 31/439

A 6 1 K 31/451

A 6 1 K 31/4725

A 6 1 P 7/02

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/10 1 0 1

A 6 1 P 25/06

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 35/00

C 0 7 D 207/24

C 0 7 D 211/76

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 403/12

C 0 7 D 413/12

【手続補正書】

【提出日】平成18年3月6日(2006.3.6)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

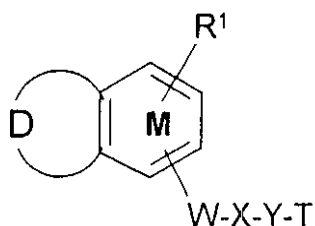
【補正対象項目名】請求項 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 1】

【化 1】



式中、

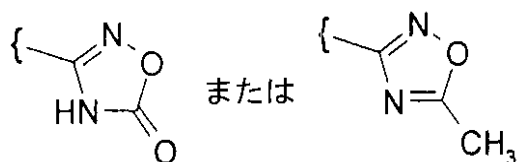
Dは存在しないか、または

飽和または完全にもしくは部分的に不飽和の3～4員アルキレン鎖であって、1～3個の炭素原子がNにより置き換えられていてもよく、および/または1または2個の炭素原子が1または2個のO原子および/または1または2個のS原子で置き換えられていてもよく、ただし、最も多くて炭素原子は3個まで置き換えられるものであり、加えて、アルキレン鎖および/または存在する場合には窒素は、Hal、A、 $-[C(R^3)_2]_n-Ar$ 、 $-[C(R^3)_2]_n-Het$ 、 $-[C(R^3)_2]_n$ -シクロアルキル、 $OR^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $COOR^2$ 、 $CON(R^2)_2$ 、 $NR^2COA$ 、 $NR^2SO_2A$ 、 $COR^2$ 、 $SO_2NR^2$  および/または $S(O)_m A$ により単置換、二置換または三置換されていてもよく、さらにまたアルキレン鎖中の1つの $CH_2$ 基は $C=O$ 基により置き換えられていても良く、

Mは、フェニル環または1～2個のN、Oおよび/またはS原子を含んでいても良い芳香族複素環式基であり、

$R^1$ は、H、Hal、A、 $OR^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $COOR^2$ 、 $CON(R^2)_2$ 、 $-[C(R^3)_2]_n-Ar$ 、 $-[C(R^3)_2]_n-Het$ 、 $-[C(R^3)_2]_n$ -シクロアルキル、 $-[C(R^3)_2]_n-N(R^3)_2$ 、または無置換または $C(=O)R^3$ 、 $COOR^3$ 、 $OR^3$  もしくは慣用のアミノ保護基により単置換されている $-C(=NH)-NH_2$ 、あるいは

【化 2】



であり、

$R^2$ は、H、A、 $-[C(R^3)_2]_n-Ar$ 、 $-[C(R^3)_2]_n-Het$ 、 $-[C(R^3)_2]_n$ -シクロアルキル、 $-[C(R^3)_2]_n-N(R^3)_2$ 、または $-[C(R^3)_2]_n-OR^3$ であり、

$R^{2'}$ は、H、A、 $-[C(R^3)_2]_n-Ar'$ 、 $-[C(R^3)_2]_n-Het'$ 、 $-[C(R^3)_2]_n$ -シクロアルキル、 $-[C(R^3)_2]_n-N(R^3)_2$ 、または $-[C(R^3)_2]_n-OR^3$ であり、

$R^{2''}$ は、H、A、 $-[C(R^3)_2]_n-Ar'$ 、 $-[C(R^3)_2]_n$ -シクロアルキル、 $-[C(R^3)_2]_n-N(R^3)_2$ 、または $-[C(R^3)_2]_n-OR^3$ であり、

$R^3$ は、HまたはAであり、

Wは、 $-C(R^2)_2-$ 、 $-[C(R^2)_2]_2-$ 、 $-OC(R^2)_2-$ 、 $-NR^2C($

$R^2$ )<sub>2</sub> -、-NR<sup>2</sup>CO-または-CONR<sup>2</sup>-であり、  
 Xは、CONR<sup>2</sup>、CONR<sup>2</sup>C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、-C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>、-C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、-C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>O-または-C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>OC(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>-であり、  
 Yは、アルキレン、シクロアルキレン、Het-ジイルまたはAr-ジイルであり、  
 Tは、単環または二環の、飽和、不飽和もしくは芳香族炭素環状または1~4個のN、O  
 および/またはS原子を有する複素環式基であって、=S、=NR<sup>2</sup>、=NOR<sup>2</sup>、=N  
 COR<sup>2</sup>、=NCOOR<sup>2</sup>または=NOCOR<sup>2</sup>により単置換または二置換されており、  
 さらにHal、A、-[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar、-[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het、-[  
 C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-シクロアルキル、OR<sup>3</sup>、N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COOR<sup>2</sup>  
 、CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>2</sup>COA、NR<sup>2</sup>CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>2</sup>  
 、SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>および/またはS(O)<sub>m</sub>Aにより単置換、二置換または三置換されて  
 いてもよく、

Aは、非分枝状または分枝状の1~10個の炭素原子を有するアルキルであって、1また  
 は2個のCH<sub>2</sub>基がOまたはS原子および/または-CH=CH-基により置き換えられ  
 てもよく、および/または加えて1~7個のH原子がFにより置き換えられていても  
 よく、

Arは、フェニル、ナフチルまたはビフェニルであって、それぞれ無置換またはHal、  
 A、OR<sup>3</sup>、N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COOR<sup>3</sup>、CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>3</sup>CO  
 A、NR<sup>3</sup>CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>3</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、S(O  
 )<sub>m</sub>A、-[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-COOR<sup>2</sup>、または-O-[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>o</sub>-COO  
 R<sup>2</sup>により単置換、二置換もしくは三置換されており、

Ar'は、フェニルまたはベンジルであって、それぞれ無置換またはHalもしくはAに  
 より単置換もしくは二置換されており、

Hetは、1~4個のN、Oおよび/またはS原子を有する、単環式または二環式、飽和  
 、不飽和または芳香族複素環式基であり、無置換または、カルボニル酸素、=S、=NR<sup>3</sup>  
 、Hal、A、-[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar、-[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het<sup>1</sup>、-[  
 C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-シクロアルキル、-[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-OR<sup>2</sup>、-[C(R<sup>3</sup>)  
 ]<sub>n</sub>-N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、-[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-COOR<sup>2</sup>、-[C  
 (R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、-[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-NR<sup>2</sup>COA、NR<sup>2</sup>  
 CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、-[C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>2</sup>、SO<sub>2</sub>  
N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>および/またはS(O)<sub>m</sub>Aにより単置換、二置換もしくは三置換されて  
 いてもよく、

Het<sup>1</sup>は、1または2個のN、Oおよび/またはS原子を有する単環式または二環式、  
 飽和、不飽和または芳香族複素環式基であり、無置換または、カルボニル酸素、=S、=  
NR<sup>3</sup>、Hal、A、OR<sup>2</sup>、N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COOR<sup>2</sup>、CON  
 (R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>2</sup>COA、NR<sup>2</sup>CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>A、CO  
 R<sup>2</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>および/またはS(O)<sub>m</sub>Aにより単置換もしくは二置換  
 されていてもよく、

Halは、F、Cl、BrまたはIであり、

nは、0、1または2であり、

mは、0、1または2であり、

oは、1、2または3である、

で表される化合物および薬学上使用可能な誘導体、溶媒和物、および全ての比でのそれら  
 の混合物を含むそれらの立体異性体。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0005

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0005】

$Ar'$  は、フェニルまたはベンジルであって、それぞれ無置換または  $Hal$  もしくは  $A$  により単置換もしくは二置換されており、

$Het$  は、1~4個のN、Oおよび/またはS原子を有する、単環式または二環式、飽和、不飽和または芳香族複素環式基であり、無置換または、カルボニル酸素、 $=S$ 、 $=NR^3$ 、 $Hal$ 、 $A$ 、 $-[C(R^3)_2]_n - Ar$ 、 $-[C(R^3)_2]_n - Het^1$ 、 $-[C(R^3)_2]_n - シクロアルキル$ 、 $-[C(R^3)_2]_n - OR^{2'}$ 、 $-[C(R^3)_2]_n - N(R^{2'})_2$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $-[C(R^3)_2]_n - COOR^{2'}$ 、 $-[C(R^3)_2]_n - CON(R^{2'})_2$ 、 $-[C(R^3)_2]_n - NR^{2'}COA$ 、 $NR^{2'}CON(R^{2'})_2$ 、 $-[C(R^3)_2]_n - NR^{2'}SO_2A$ 、 $COR^{2'}$ 、 $SO_2N(R^{2'})_2$  および/または  $S(O)_m A$  により単置換、二置換もしくは三置換されていてもよく、

$Het^1$  は、1または2個のN、Oおよび/またはS原子を有する単環式または二環式、飽和、不飽和または芳香族複素環式基であり、無置換または、カルボニル酸素、 $=S$ 、 $=NR^3$ 、 $Hal$ 、 $A$ 、 $OR^{2''}$ 、 $N(R^{2''})_2$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $COOR^{2''}$ 、 $CON(R^{2''})_2$ 、 $NR^{2''}COA$ 、 $NR^{2''}CON(R^{2''})_2$ 、 $NR^{2''}SO_2A$ 、 $COR^{2''}$ 、 $SO_2N(R^{2''})_2$  および/または  $S(O)_m A$  により単置換もしくは二置換されていてもよく、

$Hal$  は、F、Cl、BrまたはIであり、

$n$  は、0、1または2であり、

$m$  は、0、1または2であり、

$o$  は、1、2または3である、

で表される化合物および薬学上使用可能な誘導体、溶媒和物、および全ての比でのそれらの混合物を含むそれらの立体異性体に関する。

【**手続補正3**】

【**補正対象書類名**】明細書

【**補正対象項目名**】0104

【**補正方法**】変更

【**補正の内容**】

【**0104**】

52 mg (0.07 mmol) の  $(R, S) - 1 - (4 - \{2 - [3 - (tert\text{-ブトキシカルボニルアミノメチル})フェニルアミノ] - 2 - (2 - クロロフェニル)アセチルアミノ\}2 - メチルフェニル) - 5 - メチルスルファニル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピロリウム ヨウ化物$  を 10 ml エタノール (ケトンフリー) に溶解し、0.04 ml (0.36 mmol) の  $N, N$  - ジメチルエチレンジアミンを添加し、混合物を沸騰まで加熱する。2時間後、混合物を蒸発乾燥させ、残渣を 100 ml 酢酸エチルに溶解させ、30 ml の飽和  $NaHCO_3$  溶液でそれぞれ2回洗浄する。 $Na_2SO_4$  で乾燥し、蒸留により溶媒を除去し、66 mg の  $tert$ -ブチル  $\{3 - [(2 - クロロフェニル) - \{4 - [2 - (2 - ジメチルアミノエチルイミノ)ピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチルフェニルカルバモイル\}メチル)アミノ\}$  ベンジルカルバメートを得る。乾燥後、エーテル中の 10 ml  $HCl$  を添加し、粗生成物を得る。22時間後、混合物をろ過し、41 mg の生成物 "DA" を得る。