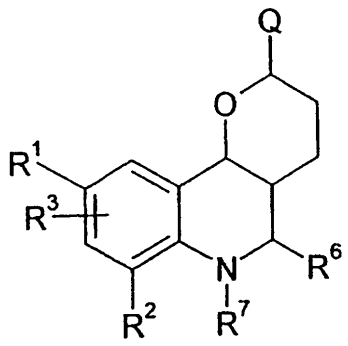
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成24年9月27日(2012.9.27)

【公表番号】特表2009-541231(P2009-541231A)
【公表日】平成21年11月26日(2009.11.26)
【年通号数】公開・登録公報2009-047
【出願番号】特願2009-515726(P2009-515726)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｄ 491/052 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4741 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/02 (2006.01)
Ｃ０７Ｂ 57/00 (2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ 491/052 ＣＳＰ
Ａ６１Ｋ 31/4741
Ａ６１Ｐ 35/00
Ａ６１Ｐ 35/02
Ｃ０７Ｂ 57/00 ３５０

【手続補正書】
【提出日】平成24年8月8日(2012.8.8)
【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】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：
【化１】



Ｉ

（式中、
R^1、R^2、R^3は互いに独立してH、A、アリール、ヘテロアリール、Hal、$-(CY_2)_n-SA$、$-(CY_2)_n-SCF_3$、$-(CY_2)_n-SCN$、$-(CY_2)_n-CF_3$、$-(CY_2)_n-OCF_3$、R、シクロアルキル、$-SCH_3$、$-SCN$、$-CF_3$、$-OCF_3$、-OA、$-(CY_2)_n-OH$、$-(CY_2)_n-CO_2R$、$-(CY_2)_n-CN$、$-(CY_2)_n-Hal$、$-(CY_2)-NR_2$、$(CY_2)_n-OA$、$(CY_2)_n-OCOA$、$-SCF_3$、$(CY_2)_n-CONR_2$、$-(CY_2)_n-NHCOA$、$-(CY_2)_n-NHSO_2A$、SF_5、$Si(CH_3)_3$、$CO-(CY_2)_n-CH_3$、$-(CY_2)_n-N$-ピロリドン、$(CH_2)_nNRCOOR$、NRCOOR、NCO、$(CH_2)_nCOOR$、NCOOR、$(CH_2)_nOH$、$NR(CH_2)_nNR_2$、$C(OH)R_2$、$NR(CH_2)_nOR$、NCOR、$(CH_2)_n$アリール、$(CH_2)_n$ヘテロアリール、$(CH_2)_nR^1$、$(CH_2)_nX(CH_2)_n$アリール、$(CH_2)_nX(CH_2)_n$ヘテ

ロアリール、$(CH_2)_nCONR_2$、$XCONR(CH_2)_nNR_2$、$N[(CH_2)_nXCOOR]CO(CH_2)_n$アリール、$N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_n$アリール、$N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_n$Xアリール、$N[(CH_2)_nXR]SO_2(CH_2)_n$アリール、
$N[(CH_2)_nNRCOOR]CO(CH_2)_n$アリール、$N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_n$アリール、$N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_n$NRアリール、$N[(CH_2)_nNR_2]SO_2(CH_2)_n$アリール、$N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_n$ヘテロアリール、
$N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_n$Xヘテロアリール、$N[(CH_2)_nXR]SO_2(CH_2)_n$ヘテロアリール、$N[(CH_2)_nNRCOOR]CO(CH_2)_n$ヘテロアリール、$N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_n$ヘテロアリール、$N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_n$NRヘテロアリールであり、$R^1$と$R^3$とは一緒になって-N-C($CF_3$)=N-、-N-CR=N-または-N-N=N-であってもよく、隣接しない基CY_2はXで置換され得る、

YはH、A、Hal、OR、E-R^1であり、

Eは-NR^1SO_2-、-NR^1CO-、NR^1CONR^1-、-NR^1COO-、-NR^1CS-、-NR^1CSNR^1-、-NR^1COS-、NR^1CSO-、-NR^1CSSまたは-NR^1-であり、

Aはアルキルまたはシクロアルキルであって、一または二以上のH原子がHalで置換され得るものであり、

HalはF、Cl、BrまたはIであり、

RはHまたはAであって、ジェミナル基Rの場合は一緒になって-$(CH_2)_5$-、-$(CH_2)_4$-または-$(CH_2)_n$-X-$(CH_2)_n$、あるいは-$(CH_2)_n$-Z-$(CH_2)_n$のこともあり、

XはO、SまたはNR^{1}であり、

QはCH_2-E-$(CH_2)_pR^1$であり、

ZはCH_2、X、$CHCONH_2$、$CH(CH_2)_nNR^1COOR^1$、
$CHNR^1COOR^1$、NCHO、$CHCON(R^1)_2$、$CH(CH_2)_nCOOR^1$、$NCOOR^1$、$CH(CH_2)_nOH$、
$N(CH_2)_nOH$、$CHNH_2$、$CH(CH_2)_nNR^1_2$、$CH(CH_2)_nNR^1_2$、$C(OH)R^1$、$CHNCOR^1$、$NCOR^1$、$N(CH_2)_n$アリール、$N(CH_2)_n$ヘテロアリール、CHR^1、NR^1、$CH(CH_2)_n$アリール、$CH(CH_2)_n$ヘテロアリール、$CH(CH_2)_nR^1$、$N(CH_2)_nCOOR^1$、
$CH(CH_2)_nX(CH_2)_n$アリール、$CH(CH_2)_nX(CH_2)_n$ヘテロアリール、$N(CH_2)_nCON(R^1)_2$、NSO_2R^1、$CHSO_2N(R^1)_2$、$XCONR(CH_2)_nN(R^1)_2$、$NCO(CH_2)_n$アリール、$NCO(CH_2)_n$Xアリール、$NSO_2(CH_2)_n$アリール、$NCO(CH_2)_n$アリール、$NCO(CH_2)_nNR^1$アリール、$NCO(CH_2)_n$ヘテロアリール、$NCO(CH_2)_n$Xヘテロアリール、$NSO_2(CH_2)_n$ヘテロアリール、$NCO(CH_2)_nNR^1$ヘテロアリール、$N(CH_2)_nNR_2CH$、$CHO(CH_2)_nN(R^1)_2$、$CHX(CH_2)_nN(R^1)_2$、$NCO(CH_2)_nNR_2$であり、

R^6は非置換アリールまたはヘテロアリール、または、Hal、NO_2、CN、OR、A、-$(CY_2)_n$-OR、-OCOR、-$(CY_2)_n$-CO_2R、-$(CY_2)_n$-CN、-NCOR、-CORもしくは-$(CY_2)_n$-NR_2によって少なくとも一箇所が置換されているアリールまたはヘテロアリール、あるいは、Hal、NO_2、CN、A、OR、OCOR、COR、NR_2、CF_3、OCF_3、$OCH(CF_3)_2$によって置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールによって少なくとも一箇所が置換されているアリールまたはヘテロアリールであり、

R^7は(C=O)-R、(C=O)-NR_2、(C=O)-OR、HまたはAであり、

nは0、1、2、3、4、5、6または7であり、

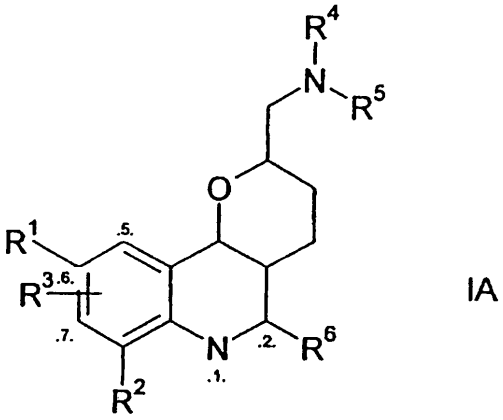
pは0、1、2、3、4または5であり、

sは0、1、2、3または4である。）

で示される鏡像異性体に富むまたは純粋な化合物、並びにそれらの医薬的に許容される互変異性体または塩を製造する方法であって、

ａ）式IA：

【化２】



IA

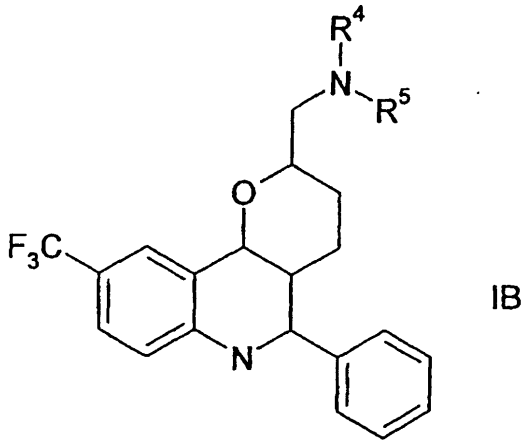
（式中、
R^1、R^2、R^3およびR^6は先に定義した通りであり、
R^4、R^5は互いに独立して$T\text{-}R^1$であり、
ここで、Tは$-SO_2-$、-CO-、-CONR1-、-COO-、-CS-、$-CSNR^1-$、-COS-、-CSO-、-CSSまたは一重結合である。）
で示されるラセミ化合物または鏡像異性的に純粋でない化合物を、鏡像異性的に純粋な(2R,3R)-(-)-ジ-O-ベンゾイル酒石酸と反応させて、結晶性複合体を形成する工程、
ｂ）式IAで示される鏡像異性体にさらに富むまたは純粋な化合物を得るために、工程ａ）で形成された複合体を単離し、塩基で処理する工程、
および任意に
ｃ）式IAで示される鏡像異性体にさらに富むまたは純粋な化合物を、式Iで示されるさらなる化合物に変換する工程
を含む方法。

【請求項２】
式IAのR^4およびR^5がいずれもHである請求項１に記載の方法。

【請求項３】
R^4がHでありR^5がメチルである請求項１に記載の方法。

【請求項４】
式IB：

【化３】



IB

（式中、R^4およびR^5はいずれもHであるか、またはR^4はHでありR^5はメチルである。）
で示される化合物を調製するための請求項１～３のいずれかに記載の方法。

【請求項５】
1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-フェニル-9-トリフルオロメチ

ル-3,4,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-2H-ピラノ[3,2-c]キノリン-2-イルメチル)-ウレアが得られる請求項１～４のいずれかに記載の方法。

【請求項６】

式Iの化合物が以下のデータを有する結晶型A1の1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-フェニル-9-トリフルオロメチル-3,4,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-2H-ピラノ[3,2-c]キノリン-2-イルメチル)-ウレアである請求項１に記載の方法。

XRPDディフラクトグラム

No.、d/Å、2θ ± 0.1、I/Io

1、13.90、6.35、100; 2、11.32、7.81、52; 3、9.74、9.07、36; 4、8.51、10.38、27; 5、6.41、13.80、37; 6、5.40、16.39、58; 7、4.86、18.22、94; 8、4.78、18.55、49; 9、4.35、20.39、55; 10、4.30、20.65、54

ラマンスペクトル

波数/cm^{-1}

3059 ±1.5m、2948 ±1.5m、2922 ±1.5m、2897 ±1.5m、2867 ±1.5m、2783 ±1.5m、1663 ±1.5w、1627 ±1.5s、1606 ±1.5m、1587 ±1.5w、1457 + 1.5m、1374 ±1.5w、1346 ±1.5w、1330 ±1.5m、1320 ±1.5w、1264 ±1.5w、1204 ±1.5w、1190 ±1.5w、1159 ±1.5w、1132 ±1.5w、1083 ±1.5w、1064 ±1.5m、1029 ±1.5m、1002 ±1.5m、955 ±1.5w、925 ±1.5w、881 ±1.5m、831 ±1.5m、797 ±1.5m、761 ±1.5m、746 ±1.5m、674 ±1.5m、621 ±1.5w、507 ±1.5w、456 ±1.5w、

IRスペクトル

波数/cm^{-1}

3452 ±1.5w、3301 ±1.5m、3063 ±1.5w、3033 ±1.5w、2945 ±1.5m、2923 ±1.5w、2896 ±1.5w、2863 ±1.5w、2830 ±1.5w、1660 ±1.5m、1627 ±1.5s、1524 ±1.5w、1496±1.5w、1455 ±1.5m、1320 ±1.5s、1262 ±1.5m、1202 ±1.5w、1189 ±1.5m、1161 ±1.5m、1129 ±1.5m、1104 ±1.5s、1070 ±1.5m、1064 ±1.5w、1029 ±1.5m、952±1.5w、941 ±1.5w、904 ±1.5w、880 ±1.5w、867 ±1.5w、833 ±1.5m、827 ±1.5m、760 ±1.5m、707 ±1.5m、672 ±1.5w、644 ±1.5w、635 ±1.5m、505 ±1.5w、455 ±1.5w

【請求項７】

式Iの化合物が以下のデータを有する結晶型A2の1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-フェニル-9-トリフルオロメチル-3,4,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-2H-ピラノ[3,2-c]キノリン-2-イルメチル)-ウレアである請求項１に記載の方法。

XRPDディフラクトグラム

No.、d/Å、2θ ± 0.1、I/Io

1、23.71、3.7、100; 2、19.44、4.5、54; 3、15.41、5.7、37; 4、12.00、7.4、27; 5、5.96、14.8、25; 6、5.36、16.5、28; 7、4.65、19.1、93; 8、4.56、19.5、27; 9、4.25、20.9、41; 10、4.20、21.1、27

ラマンスペクトル

波数/cm^{-1}

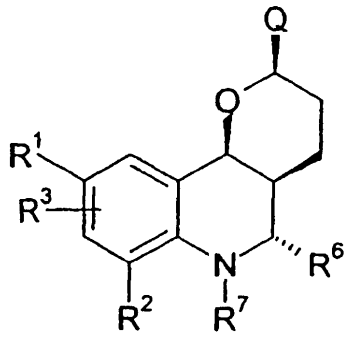
3060 ±1.5m、2946 ±1.5m、2865 ±1.5w、2779 ±1.5w、1624 ±1.5m、1606 ±1.5m、1587 ±1.5m、1443 ±1.5m、1328 ±1.5m、1261 ±1.5w、1179 ±1.5w、1157 ±1.5w、1063 ±1.5w、1030 ±1.5m、1002±1.5m、896 ±1.5m、831 ±1.5w、800 ±1.5w、764 ±1.5m、745 ±1.5 w、674 ±1.5w、621 ±1.5w、504 ±1.5w

IRスペクトル

波数/cm^{-1}

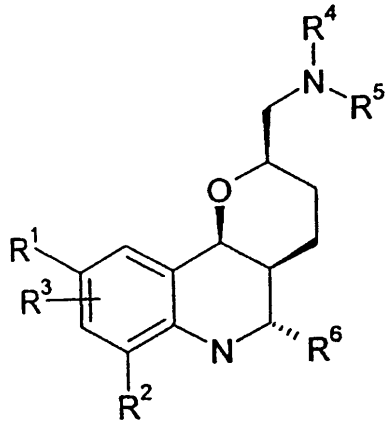
3451 ±1.5w、3306 ±1.5m、3064 ±1.5w、3032 ±1.5w、2943 ±1.5m、2924 ±1.5w、2896 ±1.5w、2861 ±1.5w、2828 ±1.5w、1658 ±1.5m、1626 ±1.5s、1570 ±1.5m、1524±1.5m、1496 ±1.5w、1455 ±1.5m、1320 ±1.5s、1261 ±1.5m、1202 ±1.5w、1188 ±1.5m、1160 ±1.5m、1131 ±1.5m、1104 ±1.5s、1071 ±1.5m、1064 ±1.5m、1029±1.5m、954 ±1.5w、941 ±1.5w、904 ±1.5w、880 ±1.5w、869 ±1.5w、833 ±1.5m、761 ±1.5m、706 ±1.5m、672 ±1.5w、645 ±1.5w、635 ±1.5m、503 ±1.5w、455 ±1.5w

【請求項８】
式Ｉの化合物が以下のデータを有する結晶型A3の1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-フェニル-9-トリフルオロメチル-3,4,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-2H-ピラノ[3,2-c]キノリン-2-イルメチル)-ウレアである請求項１に記載の方法。
ラマンスペクトル
波数/cm^{-1}
3066 ±1.5m、3060 ±1.5s、2946 ±1.5s、2863 ±1.5m、2779 ±1.5w、1624 ±1.5s、1606 ±1.5m、1444 ±1.5m、1328 ±1.5m、1261 ±1.5m、1179 ±1.5m、1157 ±1.5m、1063 ±1.5w、1030 ±1.5m、1002 ±1.5s、896 ±1.5m、831 ±1.5m、800 ±1.5m、764 ±1.5m、674 ±1.5m、621 ±1.5m、504 ±1.5m
IRスペクトル
波数/cm^{-1}
3306 ±1.5m、2943 ±1.5m、2861 ±1.5m、1658 ±1.5m、1626 ±1.5s、1570 ±1.5m、1525 ±1.5m、1455 ±1.5m、1320 ±1.5s、1261 ±1.5m、1188 ±1.5m、1160 ±1.5m、1131 ±1.5m、1104 ±1.5 m、1064 ±1.5m、1029 ±1.5m、833 ±1.5m、761 ±1.5m、706±1.5m、635 ±1.5m
【請求項９】
pは1または2であり、sは0である請求項１に記載の方法。
【請求項１０】
式Ｉの化合物が以下の式の化合物である請求項１に記載の方法。
【化４】

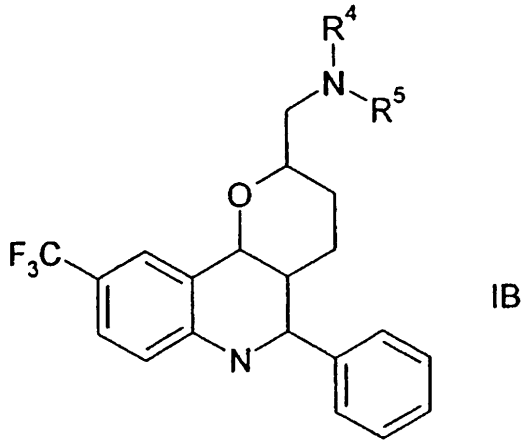


【請求項１１】
R^1はA、CF_3、OCF_3、SA、SCN、CH_2CN、-OCOA、Hal、SCF_3、好ましくは、また、ｔ－ブチル、$-CH(CH_3)CH_2CH_3$、イソプロピル、エチルまたはメチルを表し、
R^2はH、Hal、AまたはOAを表し、
R^3はH、AまたはFを表し、
R^6はフェニル、2-,3-もしくは4-ピリジル、ピリミジル、フリルまたはチエニルを表し、その各々は非置換または、Hal、CN、NO_2、OH、CF_3、$OCH(CF_3)_2$、$OCOCH_3$またはAにより単置換または多置換されており、
および、
R^7はHまたはAを表す、
請求項１に記載の方法。
【請求項１２】
R^1はｔ－ブチル、イソプロピル、エチル、CF_3、メチル、Br、Cl、SCF_3、$-CH(CH_3)CH_2CH_3$、ｎ－プロピル、OCH_3、SCH_3、ｎ－ブチル、-SCNまたはCH_2CNを表し、
R^2はBr、シクロプロピル、またはOCH_3を表し、
R^3はHまたはAを表し、
および、
R^7はHを表す、

請求項１に記載の方法。
【請求項１３】
R^1はｔ－ブチル、イソプロピル、エチル、またはCF_3を表し、
R^2はHまたはFを表し、
および、
R^3はHを表す、
請求項１に記載の方法。
【請求項１４】
式IAの化合物が以下の式の化合物である請求項４に記載の方法。
【化５】



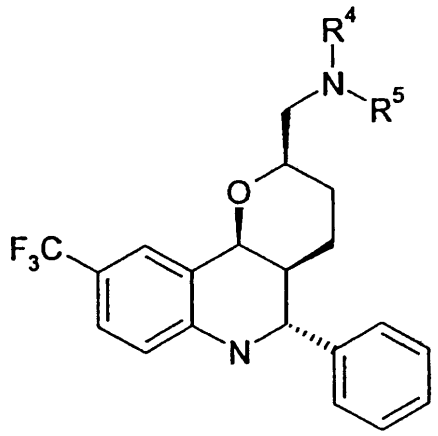
【請求項１５】
式Iの化合物が以下の式IBの化合物である請求項１に記載の方法。
【化６】



IB

【請求項１６】
式IBの化合物が以下の式の化合物である請求項１５に記載の方法。

【化７】



【請求項１７】
式IAで示される鏡像異性体にさらに富むまたは純粋な化合物が９８％を超える鏡像異性純度を有する、請求項１に記載の方法。
【請求項１８】
ｄ）Ａ１，Ａ２又はＡ３の結晶型を他の型を実質的に含まないで得るために、溶媒中で1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-フェニル-9-トリフルオロメチル-3,4,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-2H-ピラノ[3,2-c]キノリン-2-イルメチル)-ウレアの化合物を結晶化する工程、
および任意に
ｅ）異なる結晶型を他の型を実質的に含まないで得るために、ｄ）で形成した結晶型、またはｃ）およびｄ）で形成したいずれかの結晶型の混合物を再結晶化する工程、
を更に有する請求項５に記載の方法。
【請求項１９】
ｄ）において、化合物は、アセトン、アセトニトリル、アセトン／水の混合物、アセトニトリル／水の混合物の中で結晶化される、請求項１８に記載の方法。
【請求項２０】
ｅ）において、化合物または混合物は、ｎ－ヘプタンの中で再結晶化される、請求項１８に記載の方法。
【請求項２１】
ｅ）において、化合物または混合物は、ｎ－ヘプタンの中で再結晶化される、請求項１９に記載の方法。