

【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2月23日(2012.2.23)

【公表番号】特表2008-543874(P2008-543874A)

【公表日】平成20年12月4日(2008.12.4)

【年通号数】公開・登録公報2008-048

【出願番号】特願2008-517192(P2008-517192)

【国際特許分類】

C 07 D 207/12 (2006.01)

C 07 C 235/14 (2006.01)

C 07 D 207/416 (2006.01)

A 61 P 9/06 (2006.01)

C 07 B 61/00 (2006.01)

A 61 K 31/40 (2006.01)

【F I】

C 07 D 207/12 C S P

C 07 C 235/14 A

C 07 D 207/416

A 61 P 9/06

C 07 B 61/00 3 0 0

A 61 K 31/40

【手続補正書】

【提出日】平成23年12月28日(2011.12.28)

【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

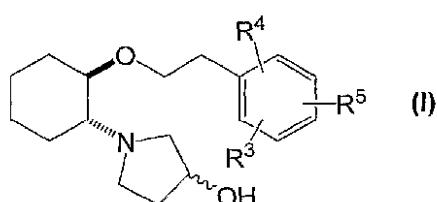
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、包接化合物、溶媒和物、多形体、立体異性体、代謝物またはプロドラッグを1個の立体異性体として、またはその混合物として製造する方法：

【化1】



(式中：

R³、R⁴およびR⁵は独立して、臭素、塩素、フッ素、カルボキシ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メタンスルホンアミド、ニトロ、シアノ、スルファミル、トリフルオロメチル、-CH₂F₂、-SO₂N(R₈)R₉、-OCF₃、C₂～C₇アルカノイルオキシ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₇～C₁₂アラルコキシ、C₂～C₇アルコキシカルボニル、C₁～C₆チオアルキル、アリールまたは-N(R₆)R₇であり；

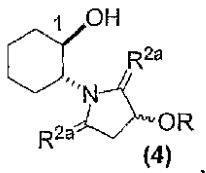
R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹はそれぞれ独立して、水素、アセチル、メタンスルホニル

または C₁ ~ C₆ アルキルから選択される)

この方法は以下の工程を含む:

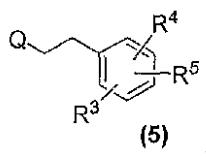
(a) 式(4)の化合物:

【化2】



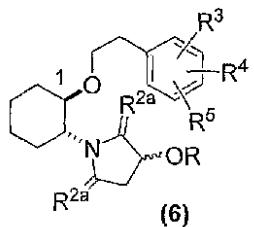
(式中、各 R^{2a} は O または H₂ であり、式(4)の化合物中の少なくとも 1 個の R^{2a} は O であり、R は、H、C₂ ~ C₅ アシルまたは酸素保護基である) と式(5)の化合物:

【化3】



(式中、R³、R⁴ および R⁵ は上に定義されるとおりであり、Q は脱離基である) とを反応させ式(6)の化合物:

【化4】



(式中、各 R^{2a} は O または H₂ であり、少なくとも 1 個の R^{2a} は O であり、R は、H、C₂ ~ C₅ アシルまたは酸素保護基であり、R³、R⁴ および R⁵ は上に定義されるとおりである)

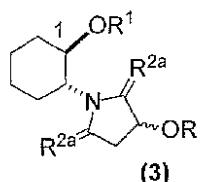
を、式(4)の化合物と式(5)の化合物とを反応させる際に、式(4)の化合物の 1 位の炭素上のヒドロキシル基の trans 相対配置が式(6)の化合物の 1 位の炭素で保持される適切な条件下で合成する工程; および

(b) 式(6)の化合物を適切な条件下で還元して式(I)の化合物を合成する工程。

【請求項 2】

式(4)の化合物と式(5)の化合物とを反応させる前に脱保護工程をさらに含み、この脱保護工程が、式(3)の化合物:

【化5】



(式中、各 R^{2a} は O または H₂ であり、少なくとも 1 個の R^{2a} は O であり、R¹ は酸素保護基であり、R は、H、C₂ ~ C₅ アシルまたは酸素保護基である)

を適切な脱保護条件下で処理し、上述の式(4)の化合物を合成する工程を含む、請求項1に記載の方法。

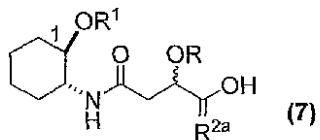
【請求項3】

R¹が場合により置換されたベンジル基であり、RがC₂～C₅アシルである、請求項2に記載の方法。

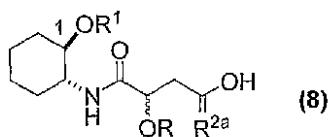
【請求項4】

式(3)の化合物を合成するための環化工程をさらに含み、この環化工程が、式(7)の化合物または式(8)の化合物または式(7)の化合物と式(8)の化合物との混合物：

【化6】



【化7】



(式中、各R¹は独立して酸素保護基であり、各R^{2a}はOまたはH₂であり、Rは、H、C₂～C₅アシルまたは酸素保護基である)

を適切な条件下で反応させ、上述の式(3)の化合物を合成する工程をさらに含む、請求項2に記載の方法。

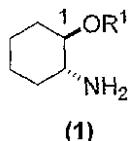
【請求項5】

R¹が場合により置換されたベンジル基であり、RがC₂～C₅アシルである、請求項4に記載の方法。

【請求項6】

式(7)の化合物または式(8)の化合物または式(7)の化合物と式(8)の化合物との混合物を合成するための縮合工程をさらに含み、この縮合工程が、式(1)の化合物：

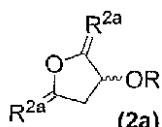
【化8】



(式中、R¹は酸素保護基である)

と式(2a)の化合物：

【化9】



(式中、各 R^{2a} は O または H_2 であり、式(2a)の化合物中の少なくとも1個の R^{2a} は O であり、 R は、 H 、 C_2 ~ C_5 アシルまたは酸素保護基である)とを上述の式(7)の化合物または式(8)の化合物または式(7)の化合物と式(8)の化合物との混合物を合成するための適切な条件下で反応させる工程を含む、請求項4に記載の方法。

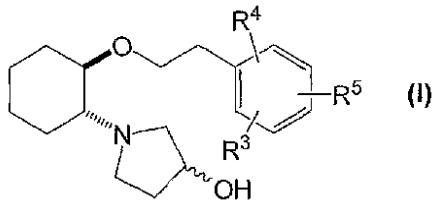
【請求項7】

R^1 が場合により置換されたベンジル基であり、 R が C_2 ~ C_5 アシルである、請求項6に記載の方法。

【請求項8】

式(I)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、包接化合物、溶媒和物、多形体、立体異性体、代謝物またはプロドラッグを1個の立体異性体として、またはその混合物として製造する方法：

【化18】



(式中：

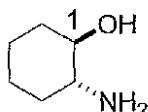
R^3 、 R^4 および R^5 は独立して、臭素、塩素、フッ素、カルボキシ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メタンスルホンアミド、ニトロ、シアノ、スルファミル、トリフルオロメチル、 $-CH_2F_2$ 、 $-SO_2N(R_8)R_9$ 、 $-OCF_3$ 、 C_2 ~ C_7 アルカノイルオキシ、 C_1 ~ C_6 アルキル、 C_1 ~ C_6 アルコキシ、 C_7 ~ C_{12} アラルコキシ、 C_2 ~ C_7 アルコキカルボニル、 C_1 ~ C_6 チオアルキル、アリールまたは $-N(R_6)R_7$ であり；

R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 はそれぞれ独立して、水素、アセチル、メタンスルホニルまたは C_1 ~ C_6 アルキルから選択される)

この方法は以下の工程を含む：

(a) 式(1a)の化合物：

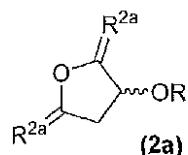
【化19】



(1a)

と式(2a)の化合物：

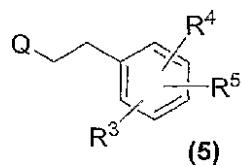
【化20】



とを適切な縮合条件下で反応させて生成物を合成する工程；

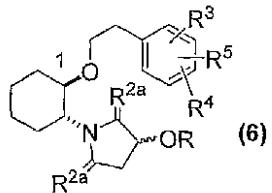
(b) (a)の生成物と式(5)の化合物：

【化21】



(式中、Qは脱離基であり、R³、R⁴およびR⁵は上に定義されるとおりである)とを適切なエーテルカップリング条件下で反応させて生成物を合成する工程; (c) (b)の生成物を適切な環化条件下で反応させ、式(6)の化合物:

【化22】



(式中、各R^{2a}はOまたはH₂であり、少なくとも1個のR^{2a}はOであり、Rは、H、C₂～C₅アシルまたは酸素保護基であり、R³、R⁴およびR⁵は上に定義されるとおりである)

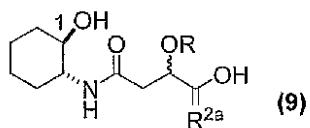
を合成する工程; および

(d)式(6)の化合物を適切な条件下で還元し、上述の式(I)の化合物を合成する工程。

【請求項9】

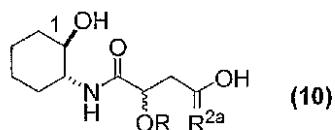
(a)の生成物が、式(9)の化合物、式(10)の化合物:

【化23】



または

【化24】



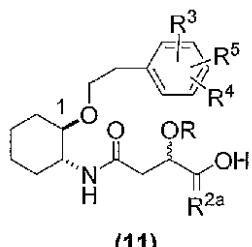
(式中、各R^{2a}はOまたはH₂であり、Rは、H、C₂～C₅アシルまたは酸素保護基である)

または式(9)の化合物と式(10)の化合物との混合物を含む、請求項8に記載の方法。

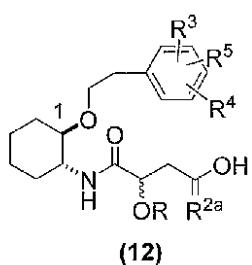
【請求項10】

(b)の生成物が、式(11)の化合物、式(12)の化合物:

【化 2 5】



【化 2 6】



(式中、各 R^2 は O または H_2 であり、 R は、 H 、 C_2 ~ C_5 アシルまたは酸素保護基であり、 R^3 、 R^4 および R^5 は上に定義されるとおりである)
または式(11)の化合物と式(12)の化合物との混合物を含む、請求項8または9に記載の方法。

【請求項 11】

式 (I) の化合物の酸付加塩を合成する工程をさらに含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

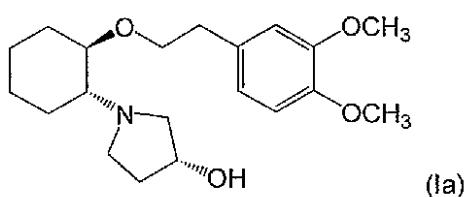
【請求項 1 2】

式(I)の化合物が、R³、R⁴およびR⁵が独立して、水素、ヒドロキシまたはC₁～C₆アルコキシであるが、但し、R³、R⁴およびR⁵が同時に全て水素ではない式(I)の化合物である、請求項1～11のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 13】

式 (I) の化合物が式 (Ia) の化合物：

【化 2 7】

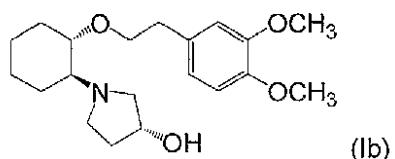


またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、包接化合物、溶媒和物、多形体、代謝物またはプロドラッグである、請求項1-2に記載の方法。

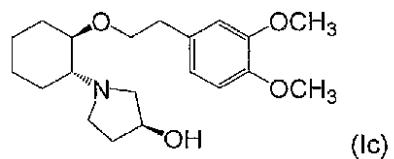
【請求項 14】

式 (I) の化合物が以下の化合物：

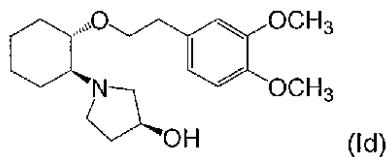
【化 2 8】



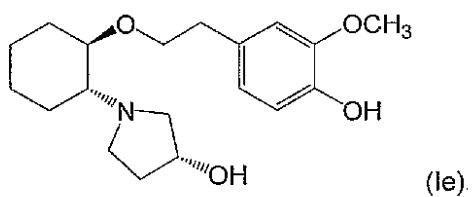
【化 2 9】



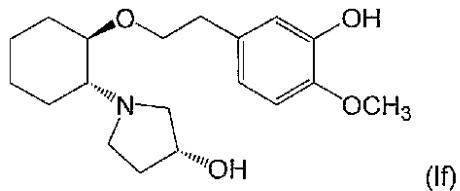
【化 3 0】



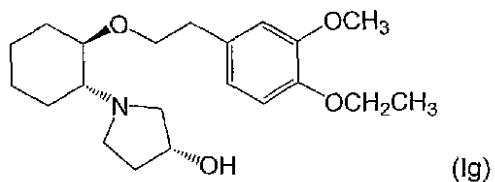
【化 3 1】



【化 3 2】

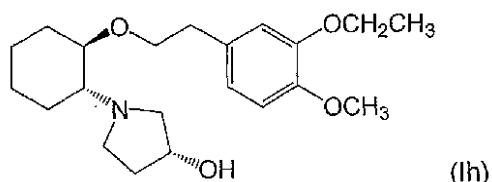


【化 3 3】



および

【化 3 4】

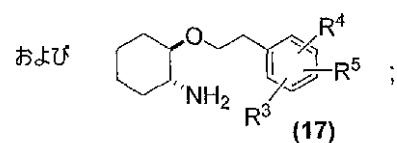
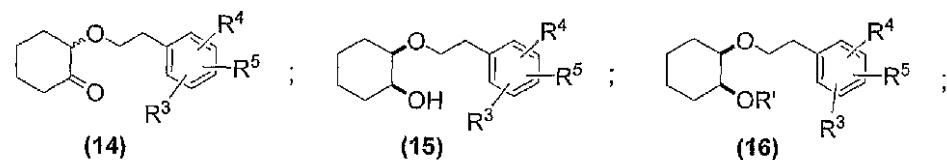
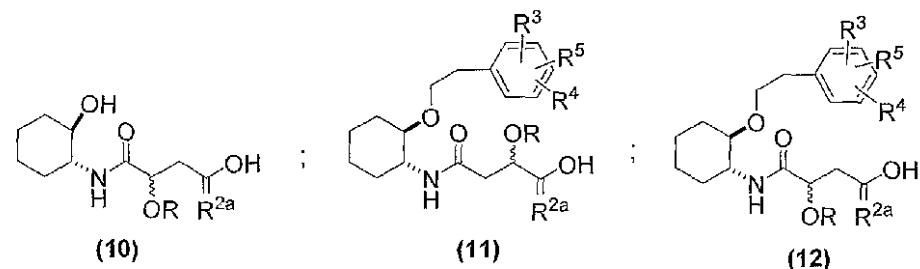
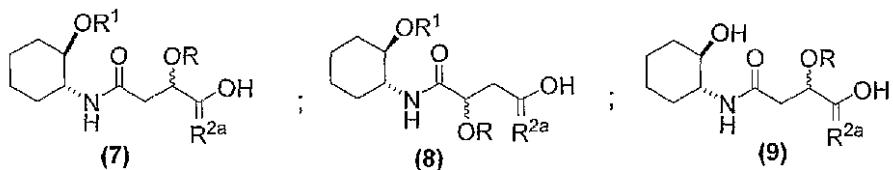
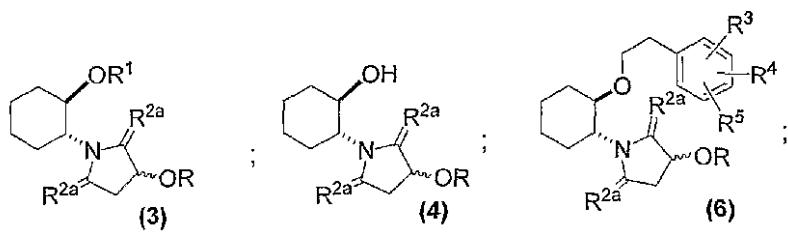


またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、包接化合物、溶媒和物、多形体、代謝物またはプロドラッグからなる群から選択される、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 5】

1 個の立体異性体として、またはその混合物として、以下の化合物：

【化52】



(式中：

R³、R⁴およびR⁵はそれぞれ独立して、臭素、塩素、フッ素、カルボキシ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メタンスルホンアミド、ニトロ、シアノ、スルファミル、トリフルオロメチル、-CH₂F₂、-SO₂N(R₈)R₉、-OCF₃、C₂～C₇アルカノイルオキシ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₇～C₁₂アラルコキシ、C₂～C₇アルコキシカルボニル、C₁～C₆チオアルキル、アリールまたは-N(R₆)R₇であり；

R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹はそれぞれ独立して、水素、アセチル、メタンスルホニルまたはC₁～C₆アルキルから選択され；

各R^{2a}はOまたはH₂であり、各化合物中の少なくとも1個のR^{2a}はOであり；

各R¹は独立して、H、C₂～C₅アシルまたは酸素保護基であり；

各R¹は、場合により置換されたアルキルスルホニルまたは場合により置換されたアリールスルホニル基であり；

各R¹は酸素保護基である；

但し、R³、R⁴およびR⁵が同時に全て水素ではない)

またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、包接化合物、溶媒和物、多形体、代謝物またはプロドラッグからなる群から選択される化合物。

【請求項 16】

式(I)の化合物が、R³、R⁴およびR⁵が独立して、水素、ヒドロキシまたはC₁～C₆アルコキシである、請求項15に記載の化合物。

【請求項 17】

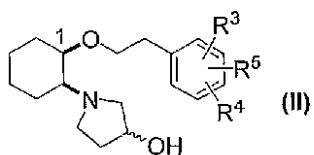
以下からなる群から選択される化合物：

(3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-フェニル)エトキシ]シクロヘキシル]-3-ピロリジノール；および
(3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシ-フェニル)エトキシ]シクロヘキシル]-3-ピロリジノール。

【請求項 18】

式(II)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、包接化合物、溶媒和物、多形体、立体異性体、代謝物またはプロドラッグを1個の立体異性体として、またはその混合物として製造する方法：

【化53】



(式中：

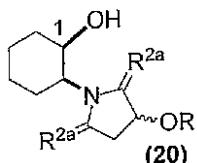
R³、R⁴およびR⁵は独立して、臭素、塩素、フッ素、カルボキシ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メタンスルホンアミド、ニトロ、シアノ、スルファミル、トリフルオロメチル、-CH₂F₂、-SO₂N(R₈)R₉、-OCF₃、C₂～C₇アルカノイルオキシ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₇～C₁₂アラルコキシ、C₂～C₇アルコキシカルボニル、C₁～C₆チオアルキル、アリールまたは-N(R₆)R₇であり；

R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹はそれぞれ独立して、水素、アセチル、メタンスルホニルまたはC₁～C₆アルキルから選択される)

この方法は以下の工程を含む：

(a) 式(20)の化合物：

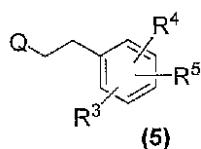
【化54】



(式中、各R^{2a}はOまたはH₂であり、式(20)の化合物中の少なくとも1個のR^{2a}はOであり、Rは、H、C₂～C₅アシルまたは酸素保護基である)

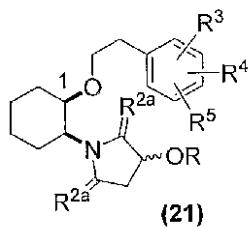
と式(5)の化合物：

【化55】



(式中、R³、R⁴およびR⁵は上に定義されるとおりであり、Qは脱離基である)とを反応させ式(21)の化合物：

【化56】



(式中、各 R^{2a} は O または H_2 であり、少なくとも 1 個の R^{2a} は O であり、R は、 H 、 C_2 ~ C_5 アシルまたは酸素保護基であり、 R^3 、 R^4 および R^5 は上に定義されるおりである)

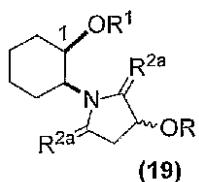
を、式(20)の化合物と式(5)の化合物とを反応させる際に、式(20)の化合物の 1 位の炭素上のヒドロキシル基の cis 相対配置が式(21)の化合物の 1 位の炭素で保持される適切な条件下で合成する工程；および

(b) 式(21)の化合物を適切な条件下で還元して式(II)の化合物を合成する工程。

【請求項19】

式(20)の化合物と式(5)の化合物とを反応させる前に脱保護工程をさらに含み、この脱保護工程が、式(19)の化合物：

【化57】



(式中、各 R^{2a} は O または H_2 であり、少なくとも 1 個の R^{2a} は O であり、 R^1 は酸素保護基であり、R は、 H 、 C_2 ~ C_5 アシルまたは酸素保護基である)

を適切な脱保護条件下で処理し、上述の式(20)の化合物を合成する工程を含む、請求項18に記載の方法。

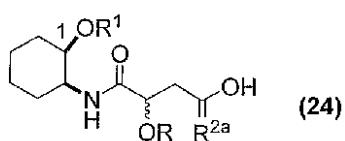
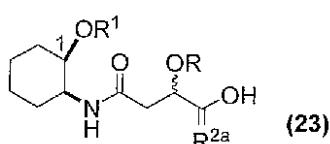
【請求項20】

R^1 が場合により置換されたベンジル基であり、R が C_2 ~ C_5 アシルである、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

式(19)の化合物を合成するための環化工程をさらに含み、この環化工程が、式(23)の化合物または式(24)の化合物：

【化58】



(式中、各 R^1 は独立して酸素保護基であり、各 R^{2a} は O または H_2 であり、R は、 H 、 C_2 ~ C_5 アシルまたは酸素保護基である)

または式(23)の化合物と式(24)の化合物との混合物を適切な条件下で反応させ、上述の式(19)の化合物を合成する工程をさらに含む、請求項19に記載の方法。

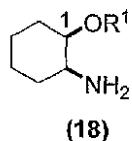
【請求項 2 2】

R¹ が場合により置換されたベンジル基であり、R が C₂ ~ C₅ アシルである、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

式(23)の化合物または式(24)の化合物または式(23)の化合物と式(24)の化合物との混合物を合成するための縮合工程をさらに含み、この縮合工程が、式(18)の化合物：

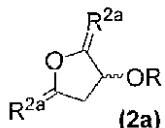
【化 5 9】



(式中、R¹ は酸素保護基である)

と式(2a)の化合物：

【化 6 0】



(式中、各 R^{2a} は O または H₂ であり、少なくとも 1 個の R^{2a} は O であり、R は、H、C₂ ~ C₅ アシルまたは酸素保護基である)

とを上述の式(23)の化合物または式(24)の化合物または式(23)の化合物と式(24)の化合物との混合物を合成するための適切な条件下で反応させる工程を含む、請求項 2 1 に記載の方法。

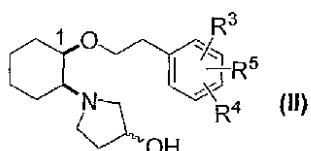
【請求項 2 4】

R¹ が場合により置換されたベンジル基であり、R が C₂ ~ C₅ アシルである、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

式(I I)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、包接化合物、溶媒和物、多形体、立体異性体、代謝物またはプロドラッグを 1 個の立体異性体として、またはその混合物として製造する方法：

【化 6 3】



(式中：

R³、R⁴ および R⁵ は独立して、臭素、塩素、フッ素、カルボキシ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メタンスルホンアミド、ニトロ、シアノ、スルファミル、トリフルオロメチル、-CH₂F₂、-SO₂N(R₈)R₉、-OCF₃、C₂ ~ C₇ アルカノイルオキシ、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、C₇ ~ C₁₂ アラルコキシ、C₂ ~ C₇ アルコキカルボニル、C₁ ~ C₆ チオアルキル、アリールまたは -N(R₆)R₇ であり；

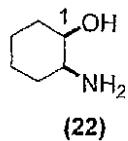
R⁶、R⁷、R⁸ および R⁹ はそれぞれ独立して、水素、アセチル、メタンスルホニル

または C₁ ~ C₆ アルキルから選択される)

この方法は以下の工程を含む:

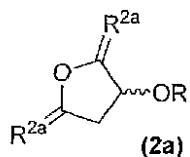
(a) 式 (22) の化合物:

【化 6 4】



と式 (2a) の化合物:

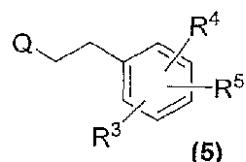
【化 6 5】



とを適切な縮合条件下で反応させて生成物を合成する工程;

(b) (a) の生成物と式 (5) の化合物:

【化 6 6】

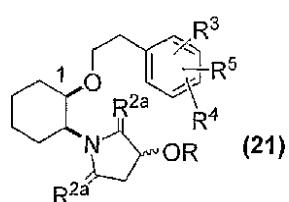


(式中、Q は脱離基であり、R³、R⁴ および R⁵ は上に定義されるとおりである)

とを適切なエーテルカップリング条件下で反応させて生成物を合成する工程;

(c) (b) の生成物を適切な環化条件下で反応させ、式 (21) の化合物:

【化 6 7】



(式中、各 R^{2a} は O または H₂ であり、R は、H、C₂ ~ C₅ アシルまたは酸素保護基であり、R³、R⁴ および R⁵ は上に定義されるとおりである)

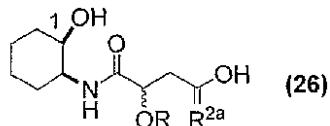
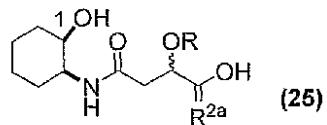
を合成する工程;

(d) 式 (21) の化合物を適切な条件下で還元し、上述の式 (II) の化合物を合成する工程。

【請求項 2 6】

(a) の生成物が、式 (25) の化合物、式 (26) の化合物:

【化68】



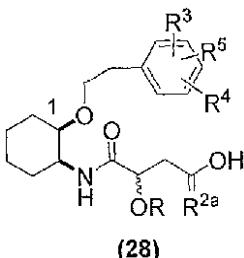
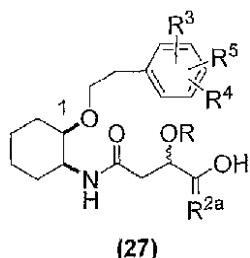
(式中、各 R^{2a} は O または H_2 であり、 R は、 H 、 C_2 ~ C_5 アシルまたは酸素保護基である)

または式(25)の化合物と式(26)の化合物との混合物を含む、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

(b)の生成物が、式(27)の化合物、式(28)の化合物：

【化69】



(式中、各 R^{2a} は O または H_2 であり、 R は、 H 、 C_2 ~ C_5 アシルまたは酸素保護基であり、 R^3 、 R^4 および R^5 は上に定義されるとおりである)

または式(27)の化合物と式(28)の化合物との混合物を含む、請求項25または26に記載の方法。

【請求項28】

式(I1)の化合物の酸付加塩を合成する工程をさらに含む、請求項18~27のいずれか1項に記載の方法。

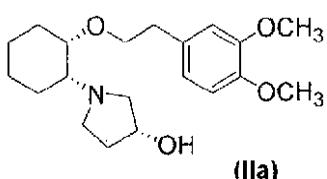
【請求項29】

式(I1)の化合物が、 R^3 、 R^4 および R^5 が独立して、水素、ヒドロキシまたは C_1 ~ C_6 アルコキシであるが、但し、 R^3 、 R^4 および R^5 が同時に全て水素ではない式(I)の化合物である、請求項18~28のいずれか1項に記載の方法。

【請求項30】

式(I1)の化合物が式(I1a)の化合物：

【化70-1】

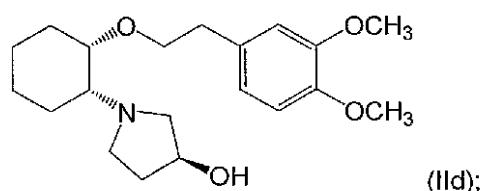
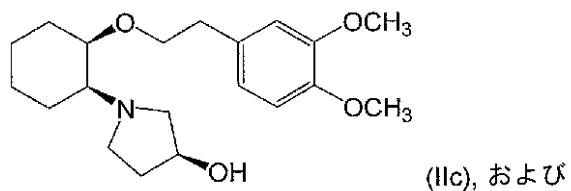
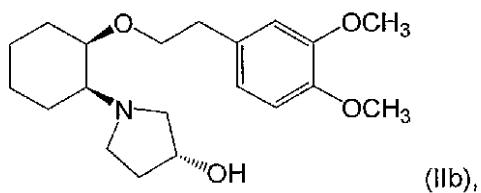


またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、包接化合物、溶媒和物、多形体、代謝物またはプロドラッグである、請求項29に記載の方法。

【請求項31】

式(I1)の化合物が以下の化合物：

【化 7 1】



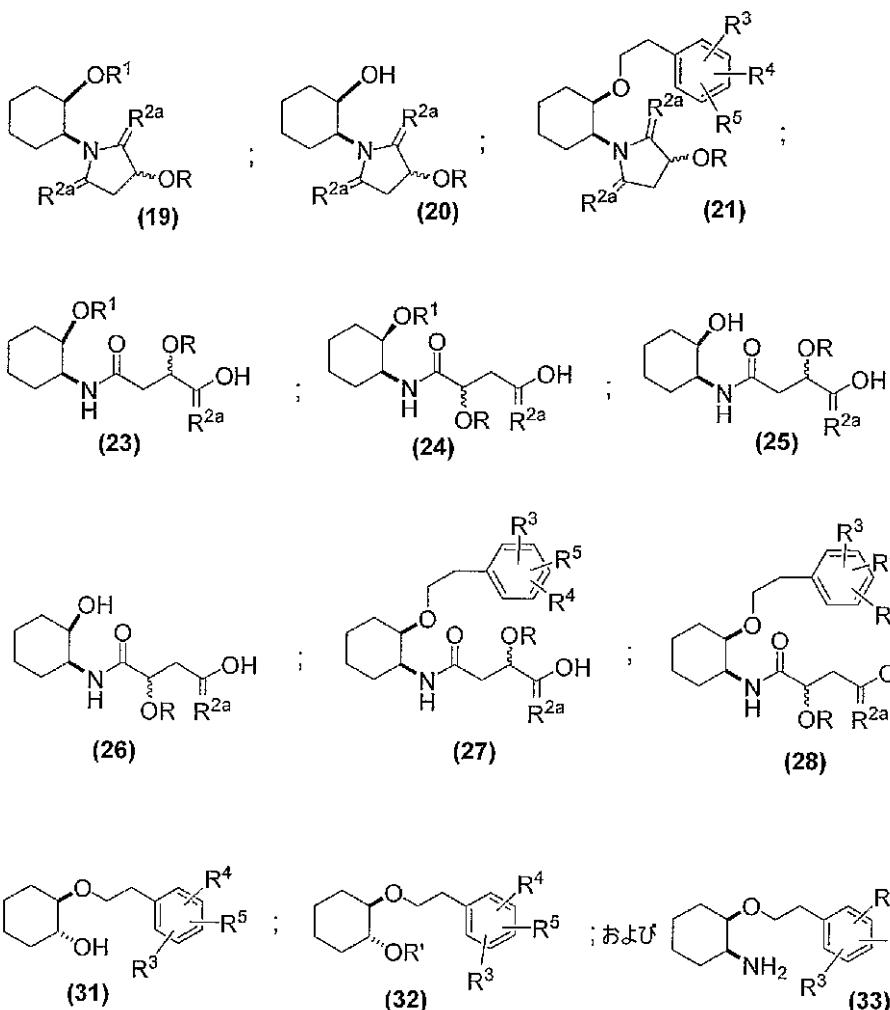
および

またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、包接化合物、溶媒和物、多形体、代謝物またはプロドラッグからなる群から選択される、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 2】

1 個の立体異性体として、またはその混合物として、以下の化合物：

【化 8 3】



(式中 :

各 R^{2a} は O または H₂ であり、各化合物中の少なくとも 1 個の R^{2a} は O であり；R³、R⁴ および R⁵ はそれぞれ独立して、臭素、塩素、フッ素、カルボキシ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メタンスルホンアミド、ニトロ、シアノ、スルファミル、トリフルオロメチル、-CH₂F₂、-SO₂N(R₈)R₉、-OCF₃、C₂～C₇アルカノイルオキシ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₇～C₁₂アラルコキシ、C₂～C₇アルコキシカルボニル、C₁～C₆チオアルキル、アリールまたは-N(R₆)R₇ であり；R⁶、R⁷、R⁸ および R⁹ はそれぞれ独立して、水素、アセチル、メタンスルホニルまたはC₁～C₆アルキルから選択され；各 R^{2a} は O または H₂ であり、各化合物中の少なくとも 1 個の R^{2a} は O であり；各 R¹ は独立して、H、C₂～C₅アシルまたは酸素保護基であり；各 R¹ は、場合により置換されたアルキルスルホニルまたは場合により置換されたアリールスルホニル基であり；各 R¹ は酸素保護基である；但し、R³、R⁴ および R⁵ が同時に全て水素ではない)

またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、包接化合物、溶媒和物、多形体、代謝物またはプロドラッグからなる群から選択される化合物。

【請求項 3 3】

式(I I)の化合物が、R³、R⁴ および R⁵ が独立して、水素、ヒドロキシまたはC₁～C₆アルコキシである、請求項 3 2 に記載の化合物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

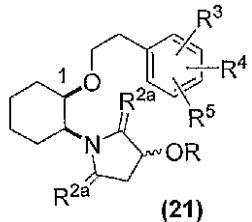
【補正対象項目名】0051

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0051】

【化111】



(式中、各 R^{2a} は O または H₂ であり、少なくとも 1 個の R^{2a} は O であり、R は、H、C₂ ~ C₅ アシルまたは酸素保護基であり、R³、R⁴ および R⁵ は上に定義されるとおりである)

を、式(20)の化合物と式(5)の化合物とを反応させる際に、式(20)の化合物の1位の炭素上のヒドロキシリル基のc i s相対配置が式(21)の化合物の1位の炭素で保持される適切な条件下で合成する工程；および

(b) 式(21)の化合物を適切な条件下で還元して式(I I)の化合物を合成する工程。