

【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21年2月26日 (2009.2.26)

【公表番号】特表2008-526910(P2008-526910A)

【公表日】平成20年7月24日 (2008.7.24)

【年通号数】公開・登録公報2008-029

【出願番号】特願2007-550751(P2007-550751)

【国際特許分類】

C 0 7 D 211/78 (2006.01)

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/10 (2006.01)

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

C 0 7 D 413/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/4418 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 27/06 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/22 (2006.01)

C 0 7 D 409/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/4436 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 211/78 C S P

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 401/10

C 0 7 D 401/14

C 0 7 D 401/04

C 0 7 D 413/04

A 6 1 K 31/4418

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 9/12  
A 6 1 P 9/10 1 0 1  
A 6 1 P 9/04  
A 6 1 P 13/12  
A 6 1 P 1/16  
A 6 1 P 27/06  
A 6 1 P 43/00 1 0 5  
A 6 1 P 25/28  
A 6 1 P 25/22  
C 0 7 D 409/12  
A 6 1 K 31/4436

【手続補正書】

【提出日】平成21年1月6日(2009.1.6)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 7 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 7 7】

立体異性混合物、例えばジアステレオマーの混合物は、それらの対応する異性体に、適当な分離法の手段によりそれ自体既知の方法で分離できる。ジアステレオマー混合物は、例えばそれらの個々のジアステレオマーに、分別結晶、クロマトグラフィー、溶媒分布、および類似法の手段により分離できる。この分離は、出発化合物のいずれか 1 個または式 I の化合物それ自体のレベルのいずれかで行い得る。エナンチオマーは、例えばエナンチオマー - 純粋なキラル酸との塩形成によるジアステレオマー塩の形成を介して、またはキラルリガンドを含むクロマトグラフ支持体を使用したクロマトグラフィーの手段により、例えば H P L C により分離できる。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 0 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 0 5】

経皮投与用の適当な製剤は、治療的有効量の本発明の化合物と担体を含む。有利には、担体は、宿主の皮膚を介した通過を助けるための吸収性の薬理学的に許容される溶媒を含む。特徴的に、経皮デバイスは、裏打ち部材、化合物を所望により担体と共に含む貯蔵部、所望により化合物を宿主の皮膚へ制御され、予め決定された速度で長期間にわたり送達するための速度制御バリア、およびデバイスを皮膚に工程するための手段を含む、バンデージの形である。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 6 7

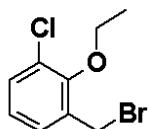
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 6 7】

中間体 7.2

## 【化 6 3】



中間体 7.2 を、対応するアルコールの臭素化により製造した中間体 7.3 の、中間体 1.5 の製造に準じた還元により合成する。無色油状物； $R_f = 0.44$  (Et<sub>2</sub>O : Hex = 1 : 4)；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.49(t, 3H), 3.92(s, 3H), 4.19(q, 2H), 4.56(s, 2H), 7.03(t, 1H), 7.29-7.34(m, 2H)。

## 【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0277

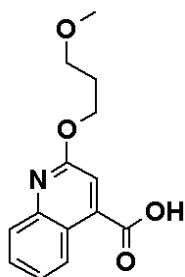
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0277】

中間体 75.4

## 【化 173】



2-クロロ-キノリン-4-カルボン酸(2.0 g、9.6 mmol)、3-メトキシ-プロパノール(2.1 g、24 mmol)、および NaH(1.0 g、26 mmol)の DMF(10 mL)中の混合物を N<sub>2</sub> 下 80 °C で攪拌する。4.5 時間攪拌後、反応混合物を濃 HCl をゆっくり添加することにより弱酸性の pH に調節し、混合物を EtOAc で抽出する。合わせた有機相を H<sub>2</sub>O、塩水で洗浄し、乾燥させる(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。減圧下の濃縮およびシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、中間体 75.4 を白色無定形物質として得る；ES-MS : M + H = 262 ; HPLC : t<sub>Ret</sub> = 3.30 分。

## 【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0290

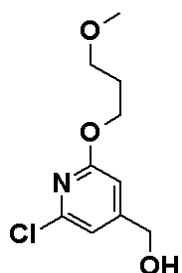
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0290】

中間体 78.4

## 【化 186】



3-メトキシ-1-プロパノール(5.16 g、57.3 mmol)および NaH(2.3 g、57

. 3 mmol) の乾燥 THF 溶液に、2 - 6 - ジクロロイソニコチン酸 (5 g、26 mmol) を 0 で添加する。反応混合物を 80 で 1.5 時間攪拌し、次いで反応を H<sub>2</sub>O の添加によりクエンチする。反応混合物を AcOEt で抽出し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下濃縮して、2 - クロロ - 6 - (3 - メトキシ - プロポキシ) - イソニコチン酸を得て、それを次反応に直接使用する。2 - クロロ - 6 - (3 - メトキシ - プロポキシ) - イソニコチン酸の溶液に、ClCO<sub>2</sub>Et (3.7 ml、39 mmol) および Et<sub>3</sub>N (5.4 ml、39 mmol) を 0 で添加する。RT で 30 分攪拌後、反応混合物をセライトを通して濾過し、減圧下濃縮する。残渣の NaBH<sub>4</sub> の EtOH (50 ml) での処理により、中間体 78.4 を無色油状物として得る；Rf = 0.43 (EtOAc : n - Hex = 1 : 3)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)； 2.12(dt, 2H), 3.36(s, 3H), 3.55(t, 2H), 4.45(s, 2H), 7.05(s, 1H), 7.32(s, 1H)。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0393

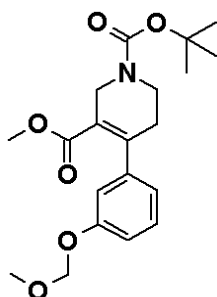
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0393】

中間体 114.6

【化 289】



中間体 114.6 を、中間体 1.4 の製造に準じた 4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 1,3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 3 - メチルエステル (5.35 g、13.7 mmol) および 3 - メトキシルメトキシフェニルボロン酸 (3.75 g、20.6 mmol) の縮合により合成する。無色油状物；ES - MS : M + H = 378；HPLC : t<sub>Ret</sub> = 4.37 分。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0434

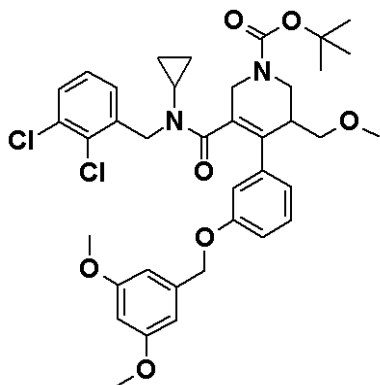
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0434】

中間体 142.1

## 【化 3 2 7】



中間体 1 4 2 . 1 を、中間体 1 . 1 の製造に準じた中間体 1 4 2 . 2 ( 1 9 4 mg、0 . 3 5 m mol ) および 1 - プロモメチル - 2 , 3 - ジクロロベンゼン ( 1 4 0 mg、0 . 5 3 mmol ) の縮合により合成する。無色油状物；E S - M S :  $M + = 711$ ；H P L C :  $t_{R\ e\ t} = 5.4$  5 分。

## 【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 4 8 8

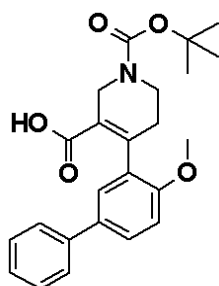
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 4 8 8】

中間体 1 5 7 . 2

## 【化 3 7 9】



中間体 1 5 7 . 2 を、中間体 1 . 3 の製造に準じた中間体 1 5 7 . 3 ( 1 7 0 mg、0 . 4 m m o l ) の加水分解により合成する。無色油状物；R f = 0 . 0 8 ( E t O A c : n - H e x = 1 : 1 )