

【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29年8月17日(2017.8.17)

【公表番号】特表2016-535039(P2016-535039A)

【公表日】平成28年11月10日(2016.11.10)

【年通号数】公開・登録公報2016-063

【出願番号】特願2016-526946(P2016-526946)

【国際特許分類】

C 07 D 263/38 (2006.01)

A 61 K 31/5377 (2006.01)

A 61 P 31/04 (2006.01)

【F I】

C 07 D 263/38 C S P

A 61 K 31/5377

A 61 P 31/04

A 61 P 31/04 1 7 1

【手続補正書】

【提出日】平成29年7月5日(2017.7.5)

【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

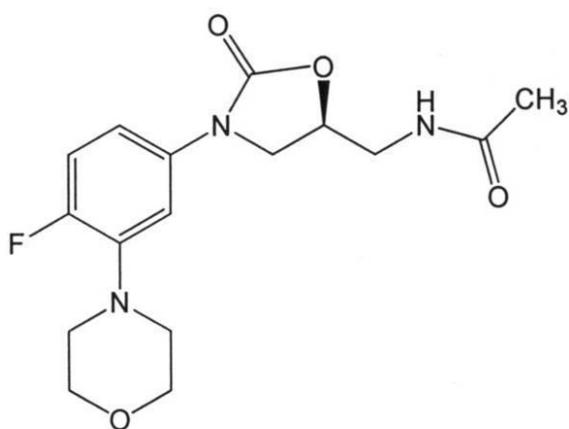
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I

【化1】



化合物I

のオキサゾリジノン抗腫瘍化合物 [ (S)-N-[ [3-[4-フルオロ-3-モルホリノフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イル]メチル]アセトアミド] その薬学

的に許容される塩、溶媒和物、又は水和物。

【請求項 2】

3 3 3 5 c m<sup>-1</sup>、3 0 8 5 c m<sup>-1</sup>、2 9 8 4 c m<sup>-1</sup>、2 9 0 0 c m<sup>-1</sup>、2 7 4 3 c m<sup>-1</sup>、2 6 9 7 c m<sup>-1</sup>、1 7 3 6 c m<sup>-1</sup>、1 6 7 1 c m<sup>-1</sup>、1 6 0 9 c m<sup>-1</sup>、1 5 9 7 c m<sup>-1</sup>、1 5 4 2 c m<sup>-1</sup>、1 5 1 2 c m<sup>-1</sup>、1 4 7 4 c m<sup>-1</sup>、1 4 2 0 c m<sup>-1</sup>、1 3 6 9 c m<sup>-1</sup>、1 3 4 8 c m<sup>-1</sup>、1 3 1 8 c m<sup>-1</sup>、1 2 8 5 c m<sup>-1</sup>、1 2 3 1 c m<sup>-1</sup>、1 1 4 2 c m<sup>-1</sup>、1 1 1 4 c m<sup>-1</sup>、1 0 8 3 c m<sup>-1</sup>のI

Rスペクトルデータを有する、請求項1に記載のオキサゾリジノン化合物。

【請求項 3】

2 . 0 1 ( s , 3 H ) p p m、3 . 0 6 ( t , 4 H ) p p m、3 . 6 0 ~ 3 . 7 8 ( m , 4 H ) p p m、3 . 8 5 ~ 3 . 8 6 ( t , 2 H ) p p m、4 . 0 3 ( t , 2 H ) p p m、4 . 7 8 ( m , 1 H ) p p m、6 . 1 2 ( s , 1 H ) p p m、6 . 8 2 ~ 6 . 8 5 ( m , 1 H ) p p m、6 . 9 8 ~ 7 . 0 3 ( q , 1 H ) p p m、7 . 3 2 ~ 7 . 3 4 ( d d , 1 H ) p p mのH-NMR: C D C 1<sub>3</sub>を有する、請求項1に記載のオキサゾリジノン化合物。

【請求項 4】

2 2 . 7 p p m、4 1 . 7 p p m、4 7 . 7 p p m、5 0 . 5 p p m、6 6 . 6 p p m、7 1 . 8 p p m、1 0 9 . 6 p p m、1 1 1 . 9 p p m、1 1 6 . 2 p p m、1 3 4 . 3 p p m、1 3 9 . 9 p p m、1 4 0 . 0 p p m、1 5 0 . 8 p p m、1 5 3 . 2 p p m、1 5 4 . 6 p p m、1 7 1 . 2 p p mの<sup>13</sup>C-NMR: C D C 1<sub>3</sub>を有する、請求項1に記載のオキサゾリジノン化合物。

【請求項 5】

3 3 8 . 3 7 ( M + 1 ) の E S I - M S ( m / z ) を有する、請求項1に記載のオキサゾリジノン化合物。

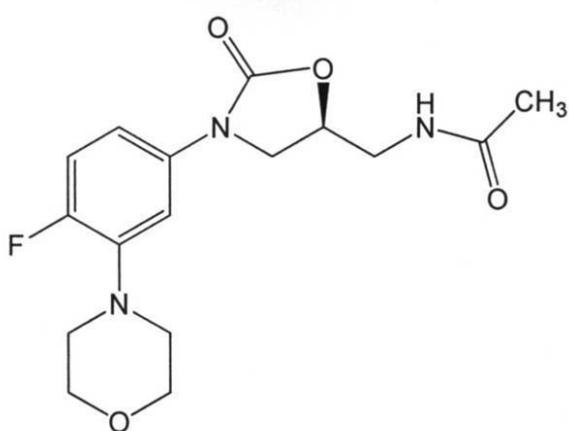
【請求項 6】

8 . 8 9 8、1 3 . 0 5、1 3 . 7 9 9、1 5 . 8 4 9、1 8 . 8 1 7、1 9 . 1 3 8、1 9 . 4 5 4、2 0 . 1 9 3、2 1 . 3 9 5、2 1 . 6 8 6、2 2 . 2 8 9、2 2 . 8 3 3、2 3 . 5 0 4、2 6 . 1 3 3及び3 2 . 4 4 8 ° 2に主ピークを有するXRDスペクトルを有する、請求項1に記載のオキサゾリジノン化合物。

【請求項 7】

式I

【化2】

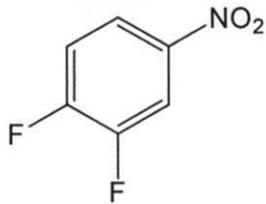


化合物I

のオキサゾリジノン化合物 (S) - N - ( (3 - (4 - フルオロ - 3 - モルホリノフェニル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル) メチル) アセトアミドを調製するための方法であつて、

a) 式II

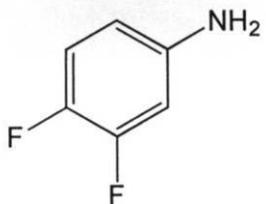
【化3】



化合物II

の3,4 - デフルオロニトロベンゼン化合物を還元して、式III

【化4】

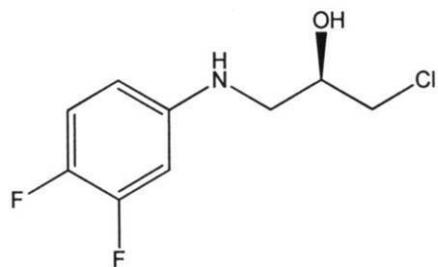


化合物III

の3,4 - デフルオロ - アニリン化合物を得るステップ；

b) 化合物IIIを(R)エピクロロヒドリンと反応させて、式IV

【化5】

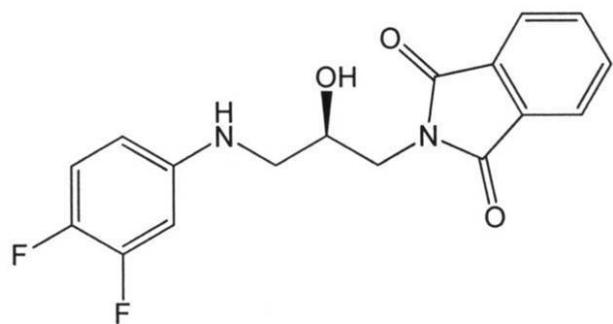


化合物IV

の (R) - 1 - クロロ - 3 - ((3, 4 - ジフルオロフェニル) アミノ) プロパン - 2 - オール化合物を得るステップ；

c) 式IVの前記 (R) - 1 - クロロ - 3 - ((3, 4 - ジフルオロフェニル) アミノ) プロパン - 2 - オール化合物をフタルイミドカリウムとカップリングさせて、式V

【化6】

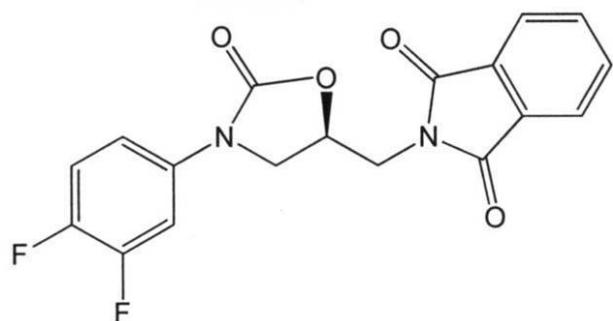


化合物V

の (R) - 2 - (3 - ((3, 4 - ジフルオロフェニル) アミノ) - 2 - ヒドロキシリルプロピル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン化合物を得るステップ；

d) C D I を用い、式Vの (R) - 2 - (3 - ((3, 4 - ジフルオロフェニル) アミノ) - 2 - ヒドロキシリルプロピル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン化合物を環化させて、式VI

【化7】

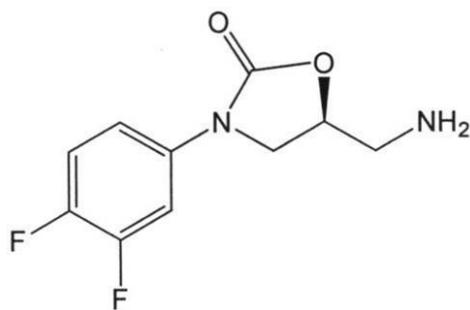


化合物VI

の (S) - 2 - ( (3 - (3,4 - ジフルオロフェニル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル) メチル) イソインドリン - 1,3 - ジオン化合物を得るステップ；

e) ヒドラジン水和物と反応させることにより、化合物VIのフタルイミド環を開環して、式VII

【化8】

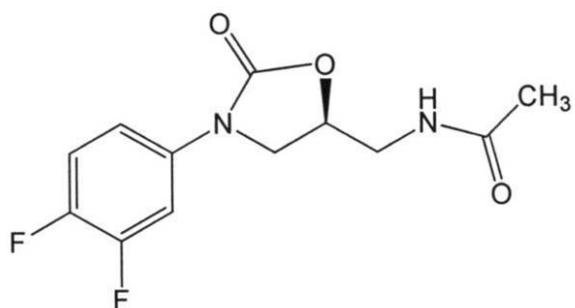


化合物VII

の (S) - 5 - (アミノメチル) - 3 - (3,4 - ジフルオロフェニル) オキサゾリジン - 2 - オン化合物を得るステップ；

f) 無水酢酸を用い化合物VIIをアシル化して、対応する式VIII

【化9】

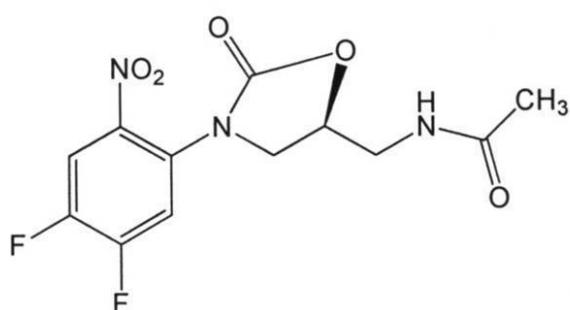


化合物VIII

の (S) - N - ((3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル) メチル) アセトアミド化合物を得るステップ；

g ) ニトロ化試薬である硝酸及び硫酸を用い化合物VIIIをニトロ化して、式IX

【化10】

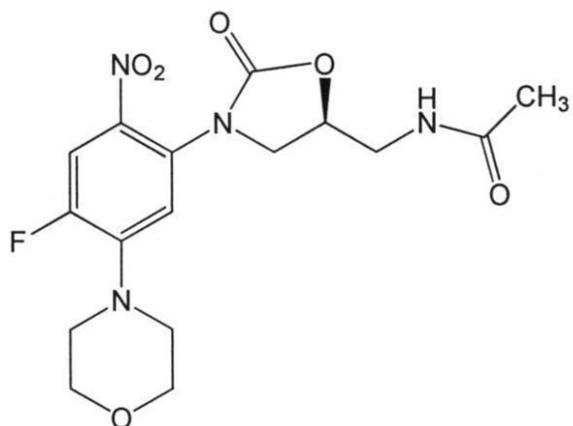


化合物IX

の (S) - N - ((3 - (4, 5 - ジフルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル) メチル) アセトアミド化合物を得るステップ；

h ) (S) - N - ((3 - (4, 5 - ジフルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル) メチル) アセトアミド化合物IXをモルホリンと反応させて、式X

【化 1 1】

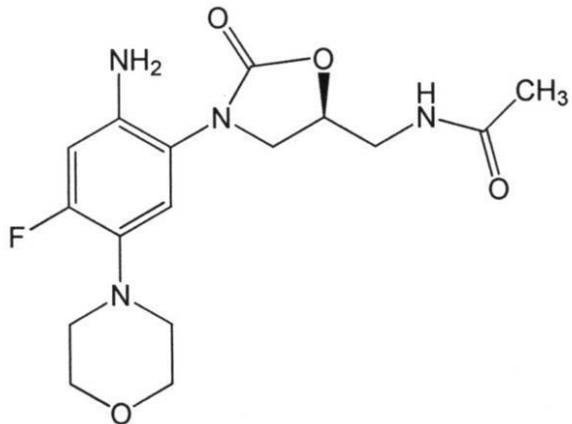


### 化合物X

の (S)-N-((3-(4-フルオロ-5-モルホリノ-2-ニトロフェニル)-2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メチル)アセトアミド化合物を得るステップ；

i) 式Xの(S)-N-((3-(4-フルオロ-5-モルホリノ-2-ニトロフェニル)-2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メチル)アセトアミド化合物を還元して、式XI

【化 1 2】

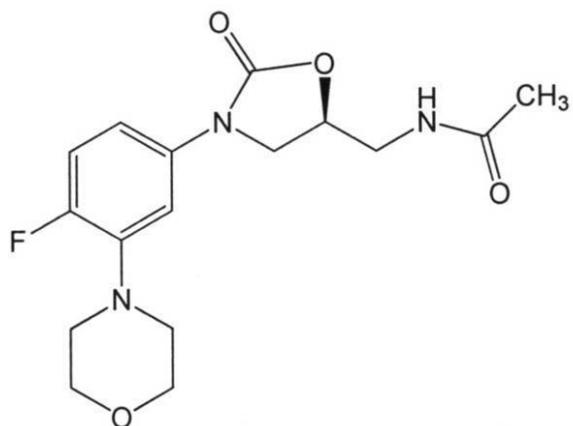


## 化合物XI

の (S)-N-((3-(2-アミノ-4-フルオロ-5-モルホリノフェニル)-2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メチル)アセトアミドを得るステップ；

j) (S)-N-((3-(2-アミノ-4-フルオロ-5-モルホリノフェニル)-2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メチル)アセトアミド(化合物XI)を脱アミノ化して、式I

## 【化13】



化合物I

の (S) - N - ((3 - (4 - フルオロ - 3 - モルホリノフェニル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 5 - イル) メチル) アセトアミド化合物を得るステップを含む、前記方法。

## 【請求項8】

鏡像異性的に純粋な、請求項1に記載の式Iの化合物。

## 【請求項9】

請求項7に記載の方法により得られる、鏡像異性的に純粋な式Iの化合物。

## 【請求項10】

薬学的に許容される担体、及び請求項1～6のいずれかに記載のオキサゾリジノン化合物I又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

## 【請求項11】

式Iの化合物を、組成物の0.1重量%～99重量%の量で含む、請求項10に記載の医薬組成物。

## 【請求項12】

請求項11に記載の医薬組成物を含む製剤。

## 【請求項13】

約1μg～約100mg/kg体重/日の量で式Iの化合物を含む、請求項12に記載の製剤。