

【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19年8月30日(2007.8.30)

【公表番号】特表2003-508522(P2003-508522A)

【公表日】平成15年3月4日(2003.3.4)

【出願番号】特願2001-521728(P2001-521728)

【国際特許分類】

C 0 7 D 271/10 (2006.01)

A 6 1 K 31/4245 (2006.01)

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 413/10 (2006.01)

C 0 7 D 413/12 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 271/10

A 6 1 K 31/4245

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 413/10

C 0 7 D 413/12

C 0 7 M 7:00

【手続補正書】

【提出日】平成19年6月19日(2007.6.19)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

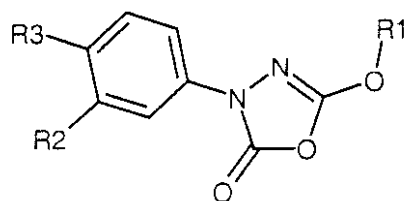
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式1：

【化1】



1

(式中、R¹はC₁～C₆-アルキルまたはC₃～C₉-シクロアルキルであり、これら両方の基は非置換であるかまたはO-C₁～C₄-アルキル、S-C₁～C₄-アルキル、N(C₁～C₄-アルキル)₂および/またはフェニルでモノ-またはポリ置換されており、このフェニルはハロゲン、C₁～C₄-アルキル、O-C₁～C₄-アルキル、ニトロ、CF₃でモノ-またはポリ置換されていてもよく、

R^2 および R^3 は互いに独立して、水素、 $C_6 \sim C_{10}$ -アリーール、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、場合により $C_1 \sim C_4$ -アルキルで置換された $C_6 \sim C_{10}$ -アリーールオキシメチル、非置換であるかまたはハロゲン、 CF_3 もしくは $C_1 \sim C_4$ -アルキルでモノ-またはポリ置換された $O-C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $O-C_6 \sim C_{10}$ -アリーールまたは O -ベンジル、またはフッ素、 $C_6 \sim C_{10}$ -アリーールもしくはアミノでモノ-またはポリ置換された $O-C_1 \sim C_6$ -アルキル(ここで、アミノは $C_1 \sim C_4$ -アルキルでモノ-またはポリ置換されていてよい)、非置換であるかまたは $N(C_1 \sim C_6$ -アルキル) $_2$ で置換された $SO_2-NH-C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $SO_2-NH-(2,2,6,6$ -テトラメチルピペリジン-4-イル)、非置換であるかまたは $C_1 \sim C_4$ -アルキルでモノ-またはポリ置換された $SO_2-NH-C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $SO_2-N(C_1 \sim C_6$ -アルキル) $_2$ または COX であり、

ここで、 X は $O-C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $NH-C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $NH-C_3 \sim C_8$ -シクロアルキルもしくは $N(C_1 \sim C_6$ -アルキル) $_2$ であり、

$N(C_1 \sim C_6$ -アルキル) $_2$ はピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノまたはピペラジノであってもよく、これらが非置換であってもよく、または $C_1 \sim C_4$ -アルキル、ベンジル、 $C_6 \sim C_{10}$ -アリーール、 $CO-C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $CO-C_6 \sim C_{10}$ -アリーール、 $CO-O-C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $SO_2-C_1 \sim C_4$ -アルキルもしくは $SO_2-C_6 \sim C_{10}$ -アリーールで置換されていてよく、

ただし、 R^2 および R^3 は同時に水素ではないものとする)

で表される置換3-フェニル-5-アルコキシ-1,3,4-オキシジアゾール-2-オン、およびその生理的に許容される塩および光学異性体。

【請求項2】 基 R^2 または R^3 の一方が水素である、請求項1に記載の式1の置換3-フェニル-5-アルコキシ-1,3,4-オキシジアゾール-2-オン。

【請求項3】 R^1 が $C_1 \sim C_6$ -アルキルであり、これが非置換であっても、またはフェニルで置換されていてよい、請求項1または2に記載の式1の置換3-フェニル-5-アルコキシ-1,3,4-オキシジアゾール-2-オン。

【請求項4】 R^2 および R^3 が互いに独立して、水素、 $C_6 \sim C_{10}$ -アリーール、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、非置換であるかまたは $C_1 \sim C_4$ -アルキルで置換された $C_6 \sim C_{10}$ -アリーールオキシメチル、非置換であるかまたは $C_1 \sim C_4$ -アルキルもしくはハロゲンでモノ-またはポリ置換された $O-C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $O-C_6 \sim C_{10}$ -アリーールまたは O -ベンジル、またはフッ素、 $C_6 \sim C_{10}$ -アリーールもしくはアミノでモノ-またはポリ置換された $O-C_1 \sim C_6$ -アルキル(ここで、アミノは $C_1 \sim C_4$ -アルキルでモノ-またはポリ置換されていてよい)、場合により $N(C_1 \sim C_6$ -アルキル) $_2$ で置換された $SO_2-NH-C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $SO_2-NH-(2,2,6,6$ -テトラメチルピペリジン-4-イル)、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルで置換された $SO_2-NH-C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $SO_2-N(C_1 \sim C_6$ -アルキル) $_2$ または $CO-N(C_1 \sim C_6$ -アルキル) $_2$ であり、 $N(C_1 \sim C_6$ -アルキル) $_2$ はまたピペリジノ、モルホリノまたはピペラジノであってもよく、これらが非置換であっても、または $C_1 \sim C_4$ -アルキルで置換されていてよい、請求項1~3の何れかに記載の式1の置換3-フェニル-5-アルコキシ-1,3,4-オキシジアゾール-2-オン。

【請求項5】 R^2 が水素、 $C_6 \sim C_{10}$ -アリーール、 $O-C_6 \sim C_{10}$ -アリーール、非置換であるかまたは $C_1 \sim C_4$ -アルキルで置換された $C_6 \sim C_{10}$ -アリーールオキシメチル、 O -ベンジル、フッ素もしくはアミノでモノ-またはポリ置換された $O-C_1 \sim C_6$ -アルキル(ここで、アミノは $C_1 \sim C_4$ -アルキルでモノ-またはポリ置換されていてよい)、非置換であるかまたは $C_1 \sim C_4$ -アルキルでモノ-またはポリ置換された $O-C_3 \sim C_8$ -シクロアルキルであり、

R^3 が水素、 $C_6 \sim C_{10}$ -アリーール、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、非置換であるかまたは $C_1 \sim C_4$ -アルキルもしくはハロゲンでモノ-またはポリ置換された $O-C_3 \sim C_8$ -シクロアルキルまたは $O-C_6 \sim C_{10}$ -アリーール、フッ素でモノ-またはポリ置換された $O-C_1 \sim C_6$ -アルキル、非置換であるかまたは $N(C_1 \sim C_6$ -アルキル) $_2$ で置換された SO_2

- NH - C₁ ~ C₆ - アルキル、SO₂ - NH - (2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル)、C₁ ~ C₄ - アルキルでモノ - またはポリ置換された SO₂ - NH - C₃ ~ C₈ - シクロアルキル、SO₂ - N(C₁ ~ C₆ - アルキル)₂、CO - N(C₁ ~ C₆ - アルキル)₂ であり、

N(C₁ ~ C₆ - アルキル)₂ はまたピペリジノ、モルホリノまたはピペラジノであってもよく、これらが非置換であっても、または C₁ ~ C₄ - アルキルで置換されていてもよい、請求項 1 ~ 4 の何れかに記載の式 1 の置換 3 - フェニル - 5 - アルコキシ - 1, 3, 4 - オキシジアゾール - 2 - オン。

【請求項 6】 R¹ がメチル、エチル、ブチル、イソプロピルまたはベンジルであり、

R² が水素、トリフルオロメトキシ、トリフルオロブトキシ、3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシルオキシ、ベンジルオキシ、フェノキシ、フェニル、2 - ジエチルアミノエチルオキシまたは 3 - メチルフェノキシメチルであり、

R³ が水素、トリフルオロメトキシ、3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシルオキシ、フェノキシ、4 - クロロフェノキシ、シクロヘキシル、フェニル、モルホリノスルホニル、3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシルアミノスルホニル、2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル - アミノスルホニル、2 - (ジイソプロピルアミノエチル)アミノスルホニル、4 - メチルピペラジン - 1 - イル - スルホニル、3, 3 - ジメチルピペリジノカルボニルまたは 3, 5 - ジクロロフェノキシである、

請求項 1 ~ 5 の何れかに記載の式 1 の置換 3 - フェニル - 5 - アルコキシ - 1, 3, 4 - オキシジアゾール - 2 - オン。

【請求項 7】 R¹ がメチル、エチル、ブチル、イソプロピルまたはベンジルであり、

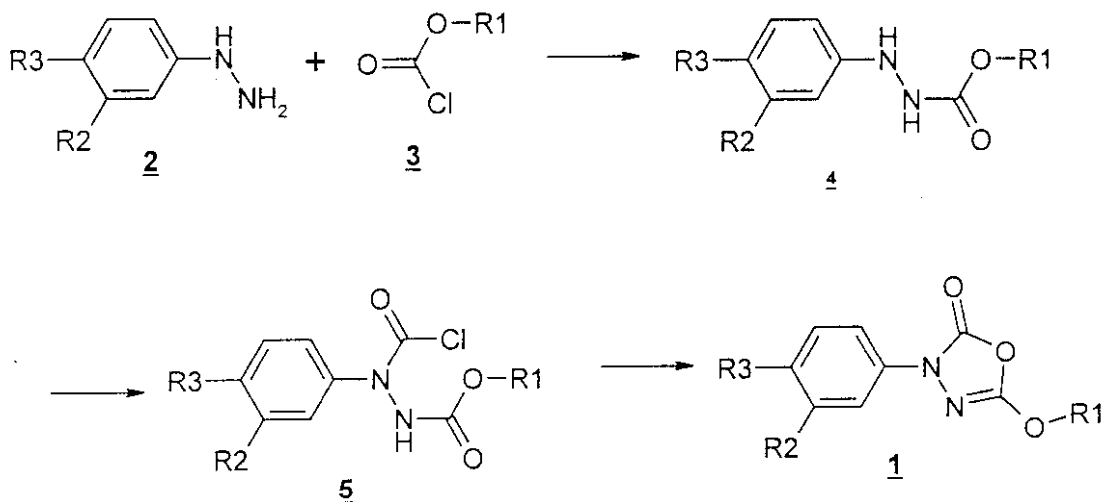
R² が水素、トリフルオロメトキシ、3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシルオキシ、ベンジルオキシまたはフェノキシであり、

R³ が水素、トリフルオロメトキシ、3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシルオキシ、フェノキシ、シクロヘキシル、フェニル、モルホリノスルホニルまたは 3, 3, 5 - トリメチルシクロヘキシルアミノスルホニルである、

請求項 1 ~ 6 の何れかに記載の式 1 の置換 3 - フェニル - 5 - アルコキシ - 1, 3, 4 - オキシジアゾール 2 - オン。

【請求項 8】 請求項 1 ~ 7 の何れかに記載の式 1 の置換 3 - フェニル - 5 - アルコキシ - 1, 3, 4 - オキシジアゾール - 2 - オンの製造方法であって、

【化 2】



式 2 のヒドラジンを式 3 のクロロギ酸エステルまたは他の反応性炭酸エステル誘導体（ここで、R¹、R²および R³ は請求項 1 ~ 7 の何れかで定義したとおりである）と反応させて式 4 の化合物を生成させ、これをホスゲン、カルボニルジイミダゾールまたはジホスゲ

ンでアシル化し、そして環化させて式 1 の化合物を生成させる上記方法。

【請求項 9】 請求項 1 ~ 7 の何れかに記載の式 1 の置換 3 - フェニル - 5 - アルコキシ - 1, 3, 4 - オキシジアゾール 2 - オンを含む、ホルモン感受性リパーゼ H S L の阻害剤。

【請求項 10】 請求項 1 ~ 7 の何れかに記載の式 1 の置換 3 - フェニル - 5 - アルコキシ - 1, 3, 4 - オキシジアゾール 2 - オンを含む医薬。

【請求項 11】 治療剤の製造のための、請求項 1 ~ 7 の何れかに記載の式 1 の置換 3 - フェニル - 5 - アルコキシ - 1, 3, 4 - オキシジアゾール - 2 - オンの使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

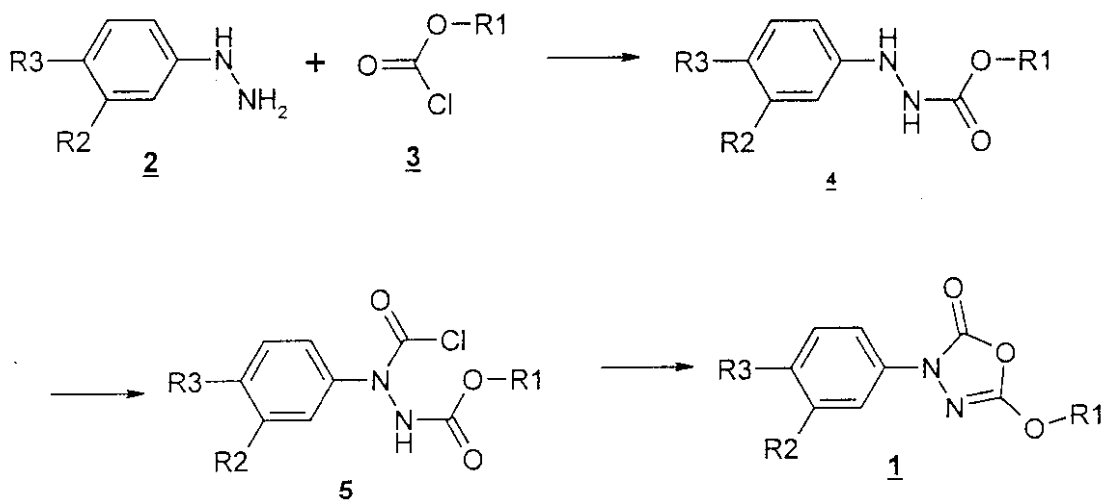
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0012】

本発明に係る式 1 の化合物は、本来公知の方法を用いて種々の経路で製造することができる。

【化 4】



例えば、式 1 の置換 3 - フェニル - 5 - アルコキシ - 1, 3, 4 - オキシジアゾール 2 -オンは、式 2 のヒドラジンを式 3 のクロロギ酸エステルまたは他の反応性炭酸エステル誘導体（ここで、R¹、R²および R³は上記で定義したとおりである）と反応させて式 4 の化合物を生成させ、これをホスゲン、カルボニルジイミダゾールまたはジホスゲンでアシル化し、そして環化させて式 1 の化合物を生成することにより製造することができる。一般的にこれらの反応において酸が遊離されるので、ピリジン、トリエチルアミン、水酸化ナトリウム水溶液またはアルカリ金属炭酸塩のような塩基を加えて反応を促進させることが推奨される。これらの反応は広い温度範囲で行うことができる。一般的に、0 から使用される溶剤の沸点までの温度で反応を行うのが有利であることが見出された。好適な溶剤は、例えば塩化メチレン、THF、DMF、トルエン、酢酸エチル、n - ヘプタン、ジオキサン、ジエチルエ - テルである。