

【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】令和 2 年 8 月 20 日 (2020.8.20)

【公表番号】特表 2020-500205 (P2020-500205A)

【公表日】令和 2 年 1 月 9 日 (2020.1.9)

【年通号数】公開・登録公報 2020-001

【出願番号】特願 2019-528114 (P2019-528114)

【国際特許分類】

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 9/48 (2006.01)

A 6 1 K 9/28 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 401/04 C S P

A 6 1 P 1/04

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 9/28

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 9/10

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 7 月 9 日 (2020.7.9)

【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

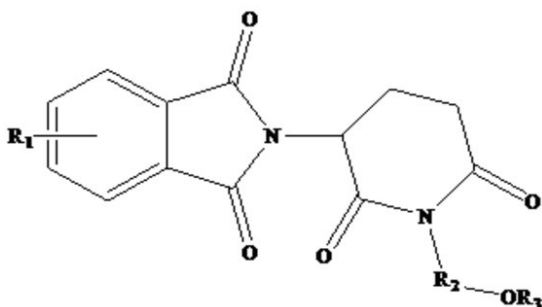
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) で表されるピペリジン - 2, 6 - ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩



式 (I)

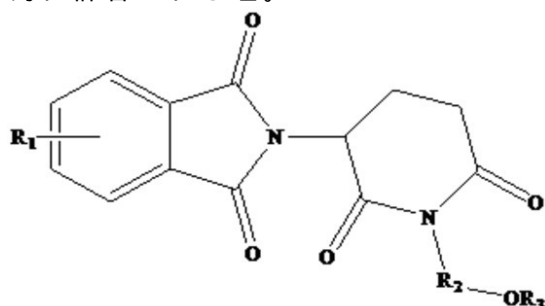
(式 (I) 中、 R_1 は、H、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ アルキル基、 $-N(C_{1-4}$ アルキル基) $_2$ 又は $-NHCO C_{1-4}$ アルキル基のうちの 1 つ以上を示し、

R_2 は、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 又は $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ を示し、

R_3 は、 $-H$ 又は $-C_{1-4}$ アルキル基を示す。）

【請求項 2】

請求項 1 に記載の式 (I) で表されるピペリジン - 2, 6 - ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩。



式 (I)

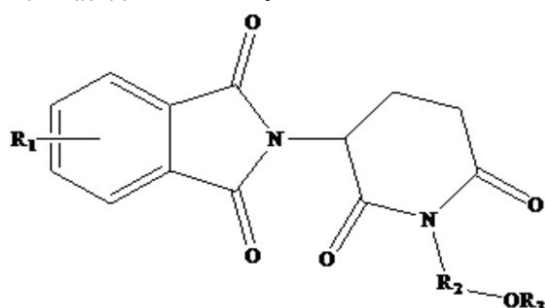
(式 (I) 中、 R_1 は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 又は $-NHCOCH_2CH_3$ のうちの 1 つ以上を示し、

R_2 は、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 又は $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ を示し、

R_3 は、 $-H$ 、 $-CH_3$ 又は $-CH_2CH_3$ を示す。）

【請求項 3】

請求項 1 に記載の式 (I) で表されるピペリジン - 2, 6 - ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩。



式 (I)

(式 (I) 中、 R_1 は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 又は $-NH_2$ のうちの 1 つ以上を示し、

R_2 は、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 又は $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ を示し、

R_3 は、 $-H$ 、 $-CH_3$ 又は $-CH_2CH_3$ を示す。）

【請求項 4】

4 - アセチルアミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - メチルアミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - ジメチルアミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - フルオロ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4, 5, 6, 7 - テトラフルオロ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン及びその薬学的に許容され

る塩、

4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

5 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 5 - ヒドロキシ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 5 - フルオロ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 7 - ヒドロキシ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アセチルアミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシプロピル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - フルオロ - 2 - (1 - (2 - メトキシプロピル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

5 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシプロピル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - エトキシエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - フルオロ - 2 - (1 - (2 - エトキシエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

5 - フルオロ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシブチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - ヒドロキシ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

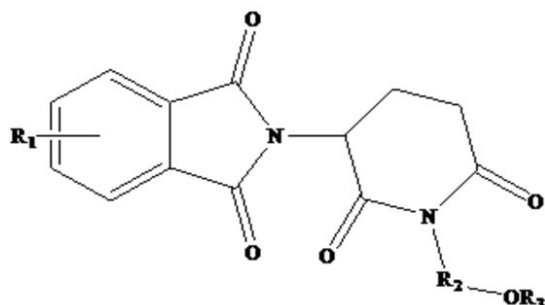
4 - メチル - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 5 - メトキシ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

、
4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシプロピル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、及び

4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

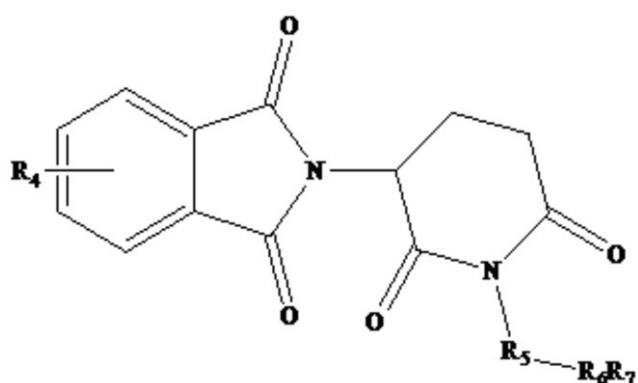
からなる群より選択される、請求項 1 に記載の式 (I) で表されるピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩。



式 (I)

【請求項 5】

式 (I I) で表されるピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩。



式 (I I)

(式 (I I) 中、 R_4 は、H、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ アルキル基、 $-N(C_{1-4}$ アルキル基) $_2$ 又は $-NHCO C_{1-4}$ アルキル基のうちの1つ以上を示し、

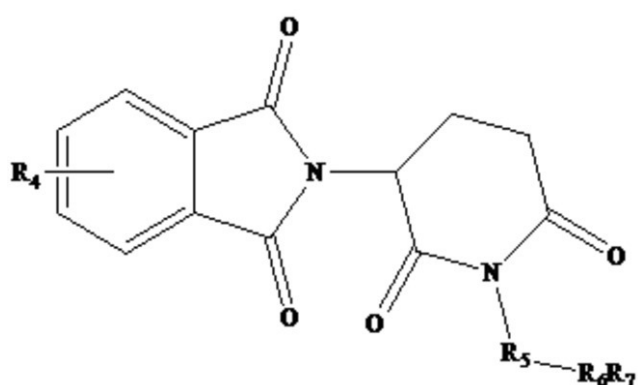
R_5 は、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 又は $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ を示し、

R_6 は、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 又は $-N(C_{1-4}$ アルキル基) $-$ を示し、

R_7 は、 $-H$ 又は $-C_{1-4}$ アルキル基を示す。)

【請求項 6】

請求項 5 に記載の式 (I I) で表されるピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩。



式 (I I)

(式 (I I) 中、 R_4 は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 又は $-NHCOCH_2CH_3$ のうちの1つ以上を示し、

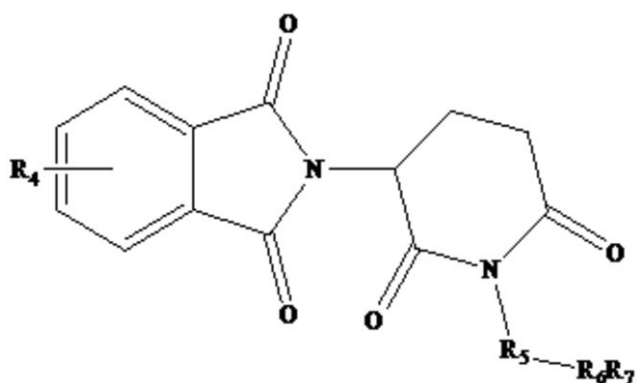
R_5 は、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 又は $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ を示し、

R_6 は、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 又は $-N(CH_3)-$ を示し、

R_7 は、 $-H$ 、 $-CH_3$ 又は $-CH_2CH_3$ を示す。)

【請求項 7】

請求項 5 に記載の式 (I I) で表されるピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩。



式 (I I)

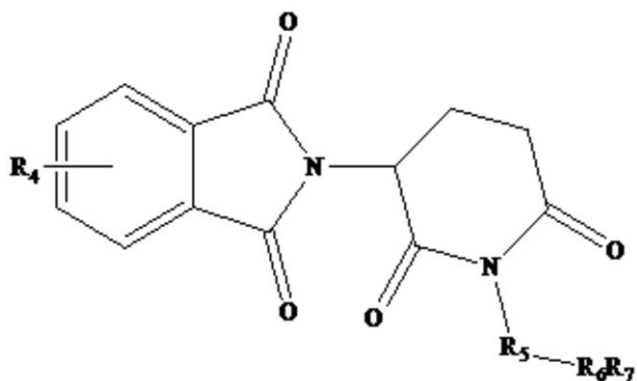
(式 (I I) 中、 R_4 は、 $-NH_2$ 又は $-NHCOCH_3$ を示し、
 R_5 は、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 又は $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ を示し、
 R_6 は、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 又は $-N(CH_3)-$ を示し、
 R_7 は、 $-H$ 、 $-CH_3$ 又は $-CH_2CH_3$ を示す。)

【請求項 8】

4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メチルチオエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メチルスルフィニルエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、及び
 4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メチルスルホニルエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

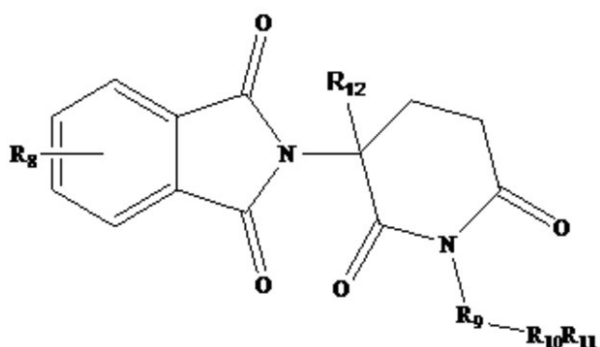
からなる群より選択される、請求項 5 に記載の式 (I I) で表されるピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩。



式 (I I)

【請求項 9】

式 (I I I) で表されるピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩。



式 (I I I)

(式 (I I I) 中、 R_8 は、 H 、ハロゲン、 $-C_{1-4}$ アルキル基、 $-NH_2$ 、 $-NH$

C_{1-4} アルキル基、 $-N(C_{1-4} \text{ アルキル基})_2$ 又は $-NHCO C_{1-4} \text{ アルキル基}$ のうちの1つ以上を示し、

R_9 は、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 又は $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ を示し、

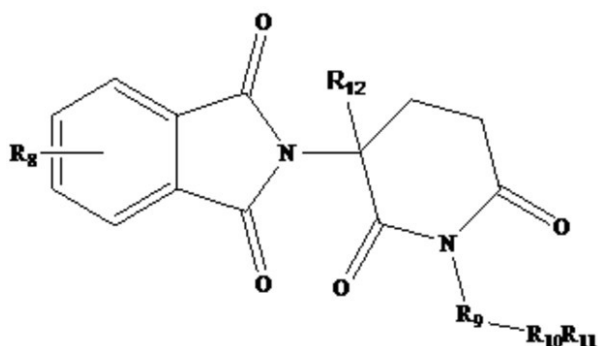
R_{10} は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 又は $-N(C_{1-4} \text{ アルキル基})-$ を示し、

R_{11} は、 $-H$ 又は $-C_{1-4} \text{ アルキル基}$ を示し、

R_{12} は、ハロゲン又は $-C_{1-4} \text{ アルキル基}$ を示す。)

【請求項10】

請求項9に記載の式(III)で表されるピペリジン-2,6-ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩。



式(III)

(式(III)中、 R_8 は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 又は $-NHCOCH_2CH_3$ のうちの1つ以上を示し、

R_9 は、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 又は $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ を示し、

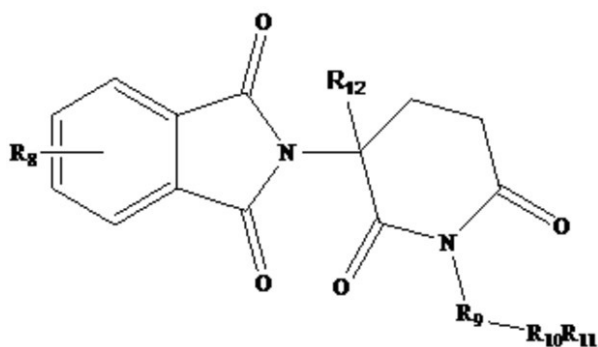
R_{10} は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SH-$ 又は $-N(CH_3)-$ を示し、

R_{11} は、 $-H$ 、 $-CH_3$ 又は $-CH_2CH_3$ を示し、

R_{12} は、ハロゲン又は $-C_{1-4} \text{ アルキル基}$ を示す。)

【請求項11】

請求項9に記載の式(III)で表されるピペリジン-2,6-ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩。



式(III)

(式(III)中、 R_8 は、 $-NH_2$ 又は $-NHCOCH_3$ を示し、

R_9 は、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 又は $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ を示し、

R_{10} は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 又は $-N(CH_3)-$ を示し、

R_{11} は、 $-H$ 、 $-CH_3$ 又は $-CH_2CH_3$ を示し、

R₁₂ は、ハロゲン又は - C₁₋₄ アルキル基を示す。)

【請求項 12】

4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 3 - フルオロ - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、
4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、
からなる群より選択される、請求項 9 に記載の式 (I I I) で表されるピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

4 - アセチルアミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、
4 - メチルアミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、
4 - ジメチルアミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、
4 - フルオロ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、
4 , 5 , 6 , 7 - テトラフルオロ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、
4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、
5 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、
4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 3 - フルオロ - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、
4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、
4 - アセチルアミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシプロピル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、
4 - アミノ - 5 - フルオロ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、
4 - アミノ - 7 - ヒドロキシ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、
4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メチルチオエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、
4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メチルスルフィニルエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、
4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メチルスルホニルエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、
4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - ジメチルアミノ乙基) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、
4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 3 - フルオロ - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、
4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 3 - メチル - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、
4 - アセチルアミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシプロピル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、
4 - フルオロ - 2 - (1 - (2 - メトキシプロピル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン -

3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、
 5 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシプロピル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、
 4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - エトキシエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、
 4 - フルオロ - 2 - (1 - (2 - エトキシエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、
 5 - フルオロ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、
 4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシブチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、
 4 - ヒドロキシ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、
 4 - メチル - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、
 4 - アミノ - 5 - メトキシ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、
 、
 4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、及び
 4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシプロピル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、
 からなる群より選択される、ピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載のピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載のピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体若しくはその薬学的に許容される塩を含む 潰瘍性大腸炎の治療薬の調製における使用。

【請求項 1 6】

前記潰瘍性結腸炎は、軽度潰瘍性結腸炎、中度潰瘍性結腸炎、重度潰瘍性結腸炎又は寛解期潰瘍性結腸炎である、請求項 1 5 に記載の 使用。

【請求項 1 7】

前記 治療薬 は、ヒトに 使用される、請求項 1 5 又は 1 6 に記載の 使用。

【請求項 1 8】

前記ピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体若しくはその薬学的に許容される塩は、経口製剤である、請求項 1 5 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の 使用。

【請求項 1 9】

前記ピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体若しくはその薬学的に許容される塩は、経口用固体製剤または液体製剤である請求項 1 8 に記載の 使用。

【請求項 2 0】

前記固体製剤は、錠剤、カプセル剤又はシュガーピルである、請求項 1 9 に記載の 使用。

【請求項 2 1】

前記錠剤は、素錠、糖衣錠又はフィルムコーティング錠である、請求項 2 0 に記載の 使用。

【請求項 2 2】

前記液体製剤は、溶液剤又は懸濁剤である、請求項 1 9 に記載の 使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0122

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0122】

実施例2

4 - メチルアミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオンの製造

4 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (4 . 0 g)、ジ - t e r t - ブチルジカーボネート (10 . 528 g) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (0 . 147 g) を反応フラスコに入れ、そこにテトラヒドロフラン (40 ml) を加え、室温で撹拌しながら一晩反応させた。反応液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して白色固体の製品 4 - ジ - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン 3 . 3 g を得た。収率は 74 . 1 % であった。MS (m / e) : 554 . 40 (M + N a ⁺)。

4 - ジ - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (2 . 05 g) をジクロロメタン (600 ml) に溶解し、テトラヒドロフラン (3 ml) を加え、反応が完全に完了するまで室温で撹拌しながら反応させた。反応液に飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させ、分液し、有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して 4 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン 1 . 66 g (H P L C 純度 98 . 62 %) を得た。収率は 100 % であった。MS (m / e) : 454 . 29 (M + N a ⁺)。

4 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (3 . 0 g)、ヨウ化メチル (2 . 96 g) 及び炭酸カリウム (2 . 88 g) を反応フラスコに入れ、N , N - ジメチルホルムアミド (30 ml) を加え、室温で撹拌しながら一晩反応させた。反応液をジクロロメタン (100 ml) で希釈し、水で有機相を洗浄し、水相をジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で有機相を洗浄し、有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して 4 - t e r t - ブトキシカルボニルメチルアミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (黄色油状物) 2 . 91 g (H P L C 純度 96 . 43 %) を得た。収率は 94 . 0 % であった。MS (m / e) : 468 . 31 (M + N a ⁺)。

4 - t e r t - ブトキシカルボニルメチルアミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2 , 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (2 . 9 g) をジクロロメタン (30 ml) に加え、テトラヒドロフラン (6 ml) を加え、室温で撹拌しながら 2 時間反応させた。反応液を減圧濃縮して粗生成物を得、粗生成物をメチル t e r t - ブチルエーテル (35 ml) で溶解し、一晩撹拌し、黄色固体製品を析出させ、濾過し、固体を収集し、減圧乾燥して黄色固体の製品 1 . 83 g (H P L C 純度 98 . 62 %) を得た。収率は 81 . 6 % であった。¹ H N M R (C D C l ₃ , 400 MHz) 7 . 538 - 7 . 499 (d d , 1 H) , 7 . 112 - 7 . 094 (d , 1 H) , 6 . 887 - 6 . 866 (d , 1 H) , 4 . 949 - 4 . 904 (m , 1 H) , 4 . 122 - 3 . 999 (m , 2 H) , 3 . 543 - 3 . 510 (m , 2 H) , 3 . 341 (s , 3 H) , 2 . 989 - 2 . 950 (m , 1 H) ,

2.981 (s, 3H), 2.820 - 2.700 (m, 2H), 2.115 - 2.060 (m, 1H)。MS (m/e): 346.24 (M + H⁺)。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0125

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0125】

実施例5

4, 5, 6, 7 - テトラフルオロ - 2 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオンの製造

実施例4の合成方法により、3, 4, 5, 6 - テトラフルオロフタル酸無水物と1 - (2 - メトキシエチル) - 3 - アミノ - 2, 6 - ピペリジンジオン酢酸塩とを反応させてタイトル化合物を得た。白色固体の製品2.93g (HPLC純度97.58%)を得た。収率は78.6%であった。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 4.99 - 4.953 (m, 1H), 4.118 - 3.984 (m, 2H), 3.530 - 3.500 (m, 2H), 3.333 (s, 3H), 3.029 - 2.991 (m, 1H), 2.803 - 2.764 (m, 2H), 2.136 - 2.117 (m, 1H)。MS (m/e): 389.22 (M + H⁺)。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0138

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0138】

実施例18

5 - アミノ - 2 - (1 - (2 - メトキシプロピル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオンの製造

実施例4の合成方法により、4 - ニトロフタル酸無水物と1 - (2 - メトキシプロピル) - 3 - アミノ - 2, 6 - ピペリジンジオン酢酸塩を反応させて5 - ニトロ - 2 - (1 - (2 - メトキシプロピル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1, 3 - ジオンを製造した。淡黄色油状の製品1.118g (HPLC純度98.44%)を得た。収率は20%であった。MS (m/e): 376.25 (M + H⁺)。

実施例7の合成方法により、5 - ニトロ - 2 - (1 - (2 - メトキシプロピル) - 2, 6 - ジオキサピペリジン - 3 - イル) - イソインドリン - 1, 3 - ジオンを反応させて淡黄色固体の製品0.697g (HPLC純度97.79%)を製造した。収率は67.7%であった。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.624 - 7.603 (d, 1H), 7.031 - 7.027 (d, 1H), 6.861 - 6.835 (dd, 1H), 4.925 - 4.879 (m, 1H), 3.977 - 3.863 (m, 2H), 3.421 - 3.390 (t, 2H), 3.301 (s, 3H), 2.969 - 2.922 (m, 1H), 2.820 - 2.676 (m, 2H), 2.108 - 2.056 (m, 1H), 1.869 - 1.794 (m, 2H)。MS (m/e): 346.24 (M + H⁺)。