

【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 07 D 401/04 | (2006.01) |
| A 61 P 1/04   | (2006.01) |
| A 61 K 31/454 | (2006.01) |
| A 61 K 9/20   | (2006.01) |
| A 61 K 9/48   | (2006.01) |
| A 61 K 9/28   | (2006.01) |
| A 61 K 9/08   | (2006.01) |
| A 61 K 9/10   | (2006.01) |

【F I】

|               |       |
|---------------|-------|
| C 07 D 401/04 | C S P |
| A 61 P 1/04   |       |
| A 61 K 31/454 |       |
| A 61 K 9/20   |       |
| A 61 K 9/48   |       |
| A 61 K 9/28   |       |
| A 61 K 9/08   |       |
| A 61 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

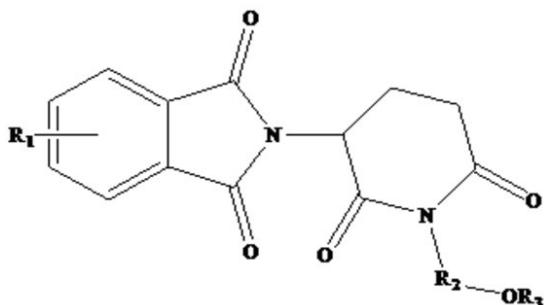
【補正方法】変更

【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。



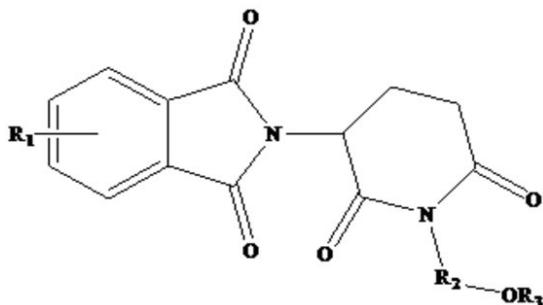
(式(I)中、R<sub>1</sub>は、H、ハロゲン、-OH、-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル基、-N(C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル基)<sub>2</sub>又は-NHCOOC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル基のうちの1つ以上を示し、

R<sub>2</sub> は、 - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - 、 - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - 又は - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - を示し、

R<sub>3</sub> は、 - H 又は - C<sub>1</sub> -<sub>4</sub> 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)

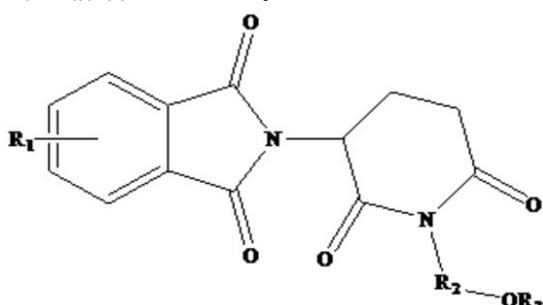
(式 (I) 中、R<sub>1</sub> は、 - H、 - F、 - C l、 - B r、 - O H、 - C H<sub>3</sub>、 - C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>、 - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>、 - N H C H<sub>3</sub>、 - N H<sub>2</sub>、 - N H C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>、 - N (C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、 - N (C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、 - N H C O C H<sub>3</sub> 又は - N H C O C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub> のうちの 1 つ以上を示し、

R<sub>2</sub> は、 - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - 、 - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - 又は - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - を示し、

R<sub>3</sub> は、 - H、 - C H<sub>3</sub> 又は - C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub> 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<sub>1</sub> は、 - H、 - F、 - O H、 - C H<sub>3</sub>、 - N H C H<sub>3</sub>、 - N (C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、 - N H C O C H<sub>3</sub> 又は - N H<sub>2</sub> のうちの 1 つ以上を示し、

R<sub>2</sub> は、 - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - 、 - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - 又は - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - を示し、

R<sub>3</sub> は、 - H、 - C H<sub>3</sub> 又は - C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub> 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、

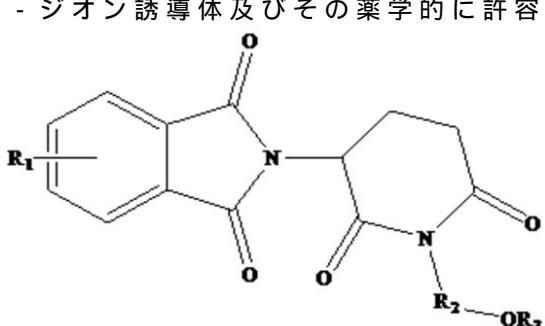
4 - メチル - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン及びその薬学的に許容される塩、

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、

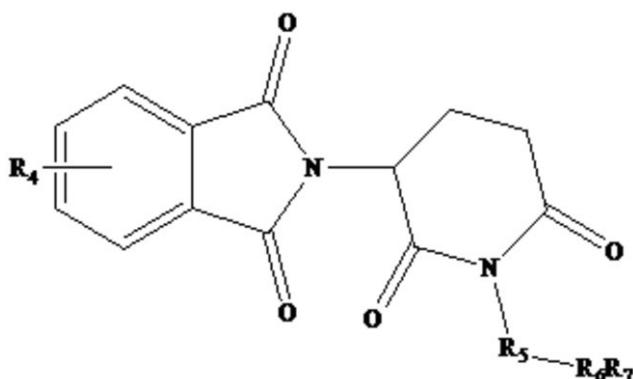
からなる群より選択される、請求項 1 に記載の式 ( I ) で表されるピペリジン - 2 , 6 - ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩。



式 ( I )

【請求項 5】

式(II)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(II)

(式(II)中、R<sub>4</sub>は、H、ハロゲン、-OH、-C<sub>1-4</sub>アルキル基、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1-4</sub>アルキル基、-N(C<sub>1-4</sub>アルキル基)<sub>2</sub>又は-NHCOC<sub>1-4</sub>アルキル基のうちの1つ以上を示し、

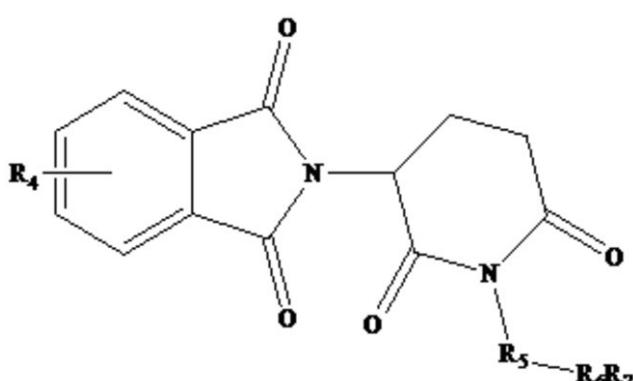
R<sub>5</sub>は、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-又は-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-を示し、

R<sub>6</sub>は、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-NH-又は-N(C<sub>1-4</sub>アルキル基)-を示し、

R<sub>7</sub>は、-H又は-C<sub>1-4</sub>アルキル基を示す。)

#### 【請求項6】

請求項5に記載の式(II)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(II)

(式(II)中、R<sub>4</sub>は、-H、-F、-Cl、-Br、-OH、-CH<sub>3</sub>、-NHC<sub>3</sub>、-NHC<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCOC<sub>3</sub>又は-NHCOC<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>のうちの1つ以上を示し、

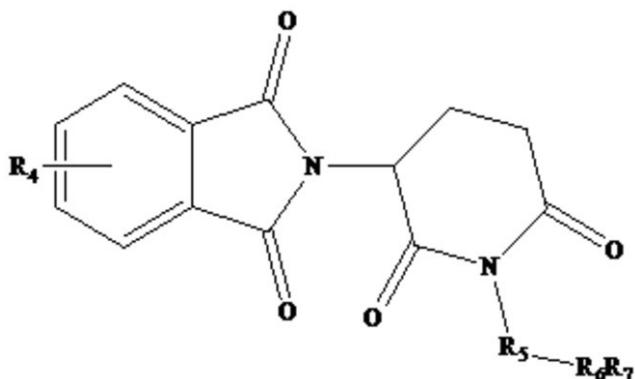
R<sub>5</sub>は、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-又は-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-を示し、

R<sub>6</sub>は、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-NH-又は-N(CH<sub>3</sub>)-を示し、

R<sub>7</sub>は、-H、-CH<sub>3</sub>又は-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>を示す。)

#### 【請求項7】

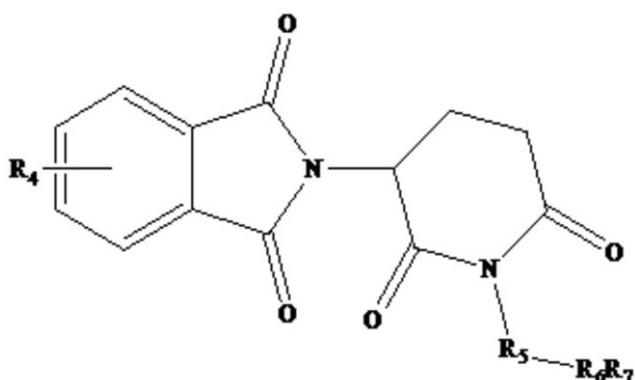
請求項5に記載の式(II)で表されるピペリジン-2,6-ジオン誘導体及びその薬学的に許容される塩。



(式 ( II ) 中、 $R_4$  は、-NH<sub>2</sub> 又は -NHC(=O)CH<sub>3</sub> を示し、  
 $R_5$  は、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 又は -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- を示し、  
 $R_6$  は、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-NH- 又は -N(CH<sub>3</sub>)- を示し、  
 $R_7$  は、-H、-CH<sub>3</sub> 又は -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> を示す。)

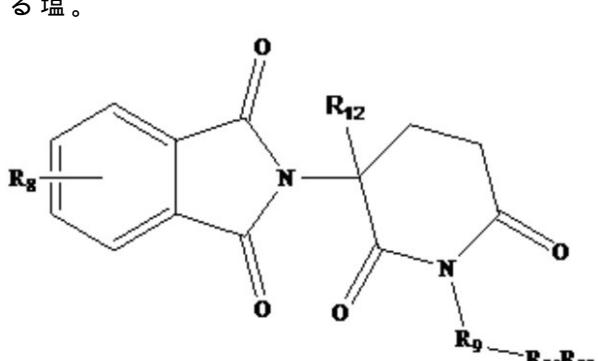
**【請求項 8】**

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 ( II ) 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 9】**

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 ) 中、 $R_8$  は、H、ハロゲン、-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub> アルキル基、-NH<sub>2</sub>、-NH

$C_{1\sim 4}$  アルキル基、 $-N(C_{1\sim 4}\text{アルキル基})_2$  又は $-NHCO C_{1\sim 4}$  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、

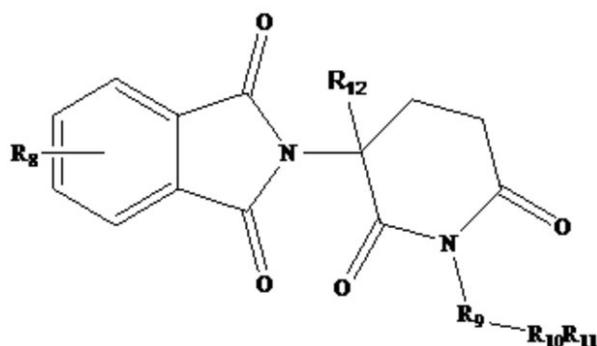
$R_{10}$  は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$  又は $-N(C_{1\sim 4}\text{アルキル基})-$  を示し、

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

$R_{12}$  は、ハロゲン又は $-C_{1\sim 4}$  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、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$  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、

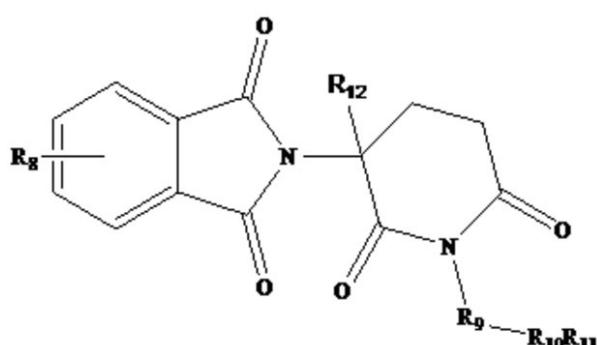
$R_{10}$  は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SH-$  又は $-N(CH_3)-$  を示し、

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

$R_{12}$  は、ハロゲン又は $-C_{1\sim 4}$  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、

R<sub>1</sub>~R<sub>2</sub>は、ハロゲン又は-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>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(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。

【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 - 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 - tert - ブチルジカーボネート ( 1 0 . 5 2 8 g ) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン ( 0 . 1 4 7 g ) を反応フラスコに入れ、そこにテトラヒドロフラン ( 4 0 m l ) を加え、室温で攪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 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン 3 . 3 g を得た。収率は 7 4 . 1 % であった。MS ( m / e ) : 5 5 4 . 4 0 ( M + Na<sup>+</sup> )。

4 - ジ - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン ( 2 . 0 5 g ) をジクロロメタン ( 6 0 0 m l ) に溶解し、テトラヒドロフラン ( 3 m l ) を加え、反応が完全に完了するまで室温で攪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 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン 1 . 6 6 g ( H P L C 純度 9 8 . 6 2 % ) を得た。収率は 1 0 0 % であった。MS ( m / e ) : 4 5 4 . 2 9 ( M + Na<sup>+</sup> )。

4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - ( 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 , 6 - ジオキソピペリジン - 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 . 9 6 g ) 及び炭酸カリウム ( 2 . 8 8 g ) を反応フラスコに入れ、N , N - ジメチルホルムアミド ( 3 0 m l ) を加え、室温で攪拌しながら一晩反応させた。反応液をジクロロメタン ( 1 0 0 m l ) 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 - tert - 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 - ジオキソピペリジン - 3 - イル ) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン ( 黄色油状物 ) 2 . 9 1 g ( H P L C 純度 9 6 . 4 3 % ) を得た。収率は 9 4 . 0 % であった。MS ( m / e ) : 4 6 8 . 3 1 ( M + Na<sup>+</sup> )。

4 - tert - 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 - ジオキソピペリジン - 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 ( 3 0 m l ) に加え、テトラヒドロフラン ( 6 m l ) を加え、室温で攪拌しながら 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tert - ブチルエーテル ( 3 5 m l ) で溶解し、一晩攪拌し、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 . 8 3 g ( H P L C 純度 9 8 . 6 2 % ) を得た。収率は 8 1 . 6 % であった。<sup>1</sup> H N M R ( C D C l<sub>3</sub> , 4 0 0 M H z ) 7 . 5 3 8 - 7 . 4 9 9 ( d d , 1 H ) , 7 . 1 1 2 - 7 . 0 9 4 ( d , 1 H ) , 6 . 8 8 7 - 6 . 8 6 6 ( d , 1 H ) , 4 . 9 4 9 - 4 . 9 0 4 ( m , 1 H ) , 4 . 1 2 2 - 3 . 9 9 9 ( m , 2 H ) , 3 . 5 4 3 - 3 . 5 1 0 ( m , 2 H ) , 3 . 3 4 1 ( s , 3 H ) , 2 . 9 8 9 - 2 . 9 5 0 ( 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。 $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 4.99, 9.453 (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 - ジオキソピペリジン - 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 - ジオキソピペリジン - 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。 $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 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 ( $M + H^+$ )。