

【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22年2月18日(2010.2.18)

【公表番号】特表2009-520765(P2009-520765A)

【公表日】平成21年5月28日(2009.5.28)

【年通号数】公開・登録公報2009-021

【出願番号】特願2008-546455(P2008-546455)

【国際特許分類】

C 07 D 401/12 (2006.01)

C 07 B 61/00 (2006.01)

A 61 K 31/4439 (2006.01)

A 61 P 7/02 (2006.01)

【F I】

C 07 D 401/12

C 07 B 61/00 300

A 61 K 31/4439

A 61 P 7/02

【手続補正書】

【提出日】平成21年12月21日(2009.12.21)

【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】

任意に置換されていてもよい4-(ベンゾイミダゾール-2-イルメチルアミノ)-ベンゾアミンの製造方法であって、

(a)任意に対応して置換されていてもよいジアミノベンゼンを2-[4-(1,2,4-オキサジアゾール-5-オン-3-イル)-フェニルアミノ]-酢酸と縮合させ、及び

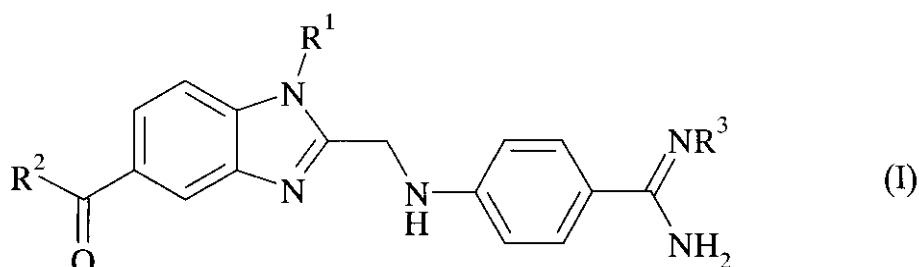
(b) i)このようにして得られた生成物を水素化し、かつ

ii)前記水素化の中間生成物を前もって単離せずに、アミジノ基をカルボニル化することを特徴とする方法。

【請求項2】

下記式(I)：

【化1】



(式中、

R¹はC<sub>1-6</sub>-アルキル又はC<sub>3-7</sub>-シクロアルキル基を表し、

R²は、

(i)C<sub>1-6</sub>-アルキル基、任意にC<sub>1-3</sub>-アルキル基で置換されていてもよいC<sub>3-7</sub>-シクロアルキ

ル基（このとき該C<sub>1-3</sub>-アルキル基がカルボキシル基、又はカルボキシ基にin vivo変換し得る基でさらに置換されていてもよい）を表し、

又は

(ii)R<sup>21</sup>NR<sup>22</sup>基を表し（ここで、

R<sup>21</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基（カルボキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、C<sub>1-3</sub>-アルキルスルホニルアミノカルボニル、フェニルスルホニルアミノカルボニル、トリフルオロスルホニルアミノ、トリフルオロスルホニルアミノカルボニル又は1H-テトラゾリル基で置換されていてもよい）、

C<sub>2-4</sub>-アルキル基（ヒドロキシ、フェニル-C<sub>1-3</sub>-アルコキシ、カルボキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1-3</sub>-アルコキシカルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ、N-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-カルボキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ又はN-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-C<sub>1-3</sub>-アルコキシカルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ基で置換され、前記基中、隣接窒素原子に対して1位の炭素原子は置換され得ない）、

又は

任意にC<sub>1-3</sub>-アルキル基で置換されていてもよいピペリジニル基を表し、かつ

R<sup>22</sup>は、水素原子、C<sub>1-6</sub>-アルキル基、任意にC<sub>1-3</sub>-アルキル基で置換されていてもよいC<sub>3-7</sub>-シクロアルキル基、又はC<sub>3-6</sub>-アルケニル若しくはC<sub>3-6</sub>-アルキニル基（このとき不飽和部分は該R<sup>21</sup>NR<sup>22</sup>基の窒素原子に直接結合し得ない）、任意にフッ素、塩素若しくは臭素原子、又はC<sub>1-3</sub>-アルキル若しくはC<sub>1-3</sub>-アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、又は任意にC<sub>1-3</sub>-アルキル基で置換されていてもよいベンジル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、チエニル若しくはイミダゾリル基を表し、或いは

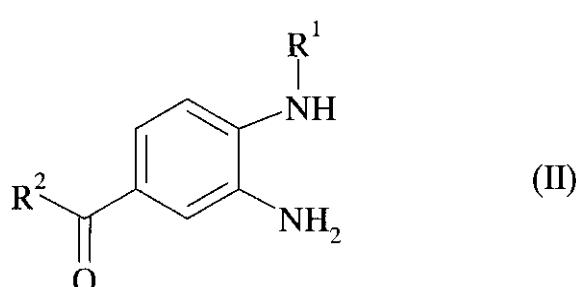
R<sup>21</sup>とR<sup>22</sup>がこれらの間の窒素原子と一緒に、任意にカルボキシ又はC<sub>1-4</sub>-アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい5-員～7-員シクロアルキレンイミノ基（さらにフェニル環が縮合していてもよい）を表す）、

かつ

R<sup>3</sup>は、C<sub>1-9</sub>-アルコキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、フェニル-C<sub>1-3</sub>-アルコキシカルボニル、ベンゾイル、p-C<sub>1-3</sub>-アルキル-ベンゾイル又はピリジノイル基（ここで、前記C<sub>1-9</sub>-アルコキシカルボニル基の2位のエトキシ部分はさらにC<sub>1-3</sub>-アルキルスルホニル又は2-(C<sub>1-3</sub>-アルコキシ)-エチル基で置換されていてもよい）を表す）

の任意に置換されていてもよい4-(ベンゾイミダゾール-2-イルメチルアミノ)-ベンゾアミジンの製造のため、工程(a)で下記式(II)：

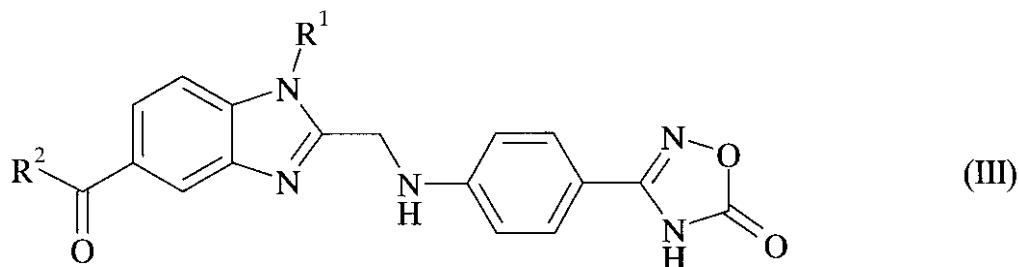
【化2】



（式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は式(I)について与えた意味を有する）

のフェニルジアミンを2-[4-(1,2,4-オキサジアゾール-5-オン-3-イル)-フェニルアミノ]-酢酸と反応させて、結果の下記式(III)：

## 【化3】



(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は式(I)について与えた意味を有する)

の生成物を工程(b)i)で水素化し、かつ引き続き、この水素化生成物を何ら前もって単離せずに、このようにして得られた式(I)の化合物(式中、R<sup>3</sup>は水素を表す)を工程(b)ii)で、下記式(IV)：



(式中、R<sup>3</sup>は式(I)について与えた意味を有し、かつ  
Xは適切な脱離基を表す)

の化合物と反応させる、請求項1に記載の方法。

## 【請求項3】

式中、

R<sup>1</sup>がC<sub>1-3</sub>-アルキル基を表し、

R<sup>2</sup>がR<sup>21</sup>NR<sup>22</sup>基を表し(ここで、

R<sup>21</sup>はC<sub>1-3</sub>アルキル基(カルボキシ、C<sub>1-3</sub>アルコキシカルボニルで置換されていてよい)を表し、

かつ

R<sup>22</sup>は水素原子、C<sub>1-3</sub>-アルキル基、任意にC<sub>1-3</sub>-アルキル基で置換されていてよいピリジニル基を表す)、

かつ

R<sup>3</sup>がC<sub>1-8</sub>-アルコキシカルボニル基を表す、

式(I)の化合物の製造のための請求項1又は2に記載の方法。

## 【請求項4】

式中、

R<sup>1</sup>がメチル基を表し、

R<sup>2</sup>がR<sup>21</sup>NR<sup>22</sup>基を表し(ここで、

R<sup>21</sup>はエトキシカルボニル基で置換されているエチル基を表し、

かつ

R<sup>22</sup>はピリジン-2-イル基を表す)、

かつ

R<sup>3</sup>がn-ヘキシリオキシカルボニル基を表す、

式(I)の化合物の製造のための請求項3に記載の方法。

## 【請求項5】

このようにして得られた式(I)の化合物を引き続き生理学的に許容しうる塩に変換することを特徴とする請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項6】

前記生理学的に許容しうる塩がメタンスルホン酸塩である、請求項5に記載の方法。

## 【請求項7】

任意に置換されていてよい4-(ベンゾイミダゾール-2-イルメチルアミノ)-ベンゾアミジンの塩の製造方法であって、

(a)任意に対応して置換されていてよいジアミノベンゼンを2-[4-(1,2,4-オキサジアゾール-5-オン-3-イル)-フェニルアミノ]-酢酸と縮合させ、

(b)このようにして得られた生成物を水素化し、及び

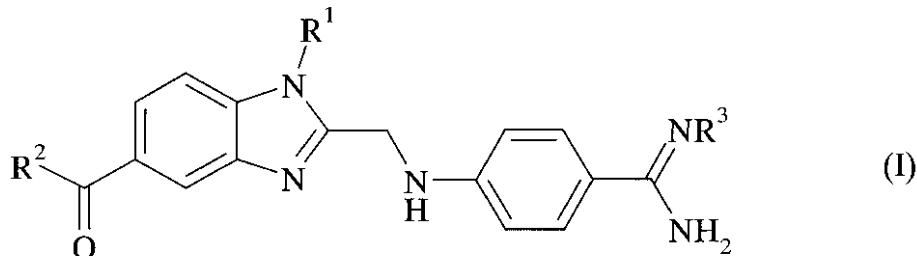
(c) i) アミジノ基をカルボニル化し、かつ

ii) 前記カルボニル化の中間生成物を前もって単離せずに所望の塩を単離する、  
前記方法。

【請求項 8】

下記式(I)：

【化 4】

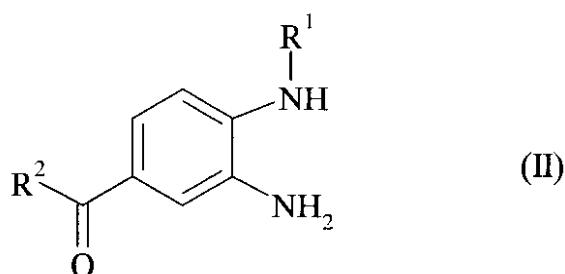


(式中、R<sup>1</sup> ~ R<sup>3</sup>は請求項 2 の定義通り)

の任意に置換されてもよい4-(ベンゾイミダゾール-2-イルメチルアミノ)-ベンゾアミジンの塩を製造するため、以下の工程：

(a) 下記式(II)：

【化 5】

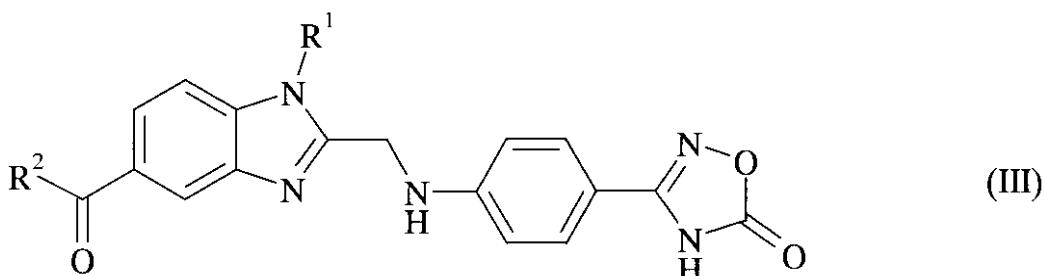


(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は式(I)について与えた意味を有する)

のフェニルジアミンを2-[4-(1,2,4-オキサジアゾール-5-オン-3-イル)-フェニルアミノ]-酢酸と反応させる工程、

(b) このようにして得られた下記式(III)：

【化 6】



(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は式(I)について与えた意味を有する)

の生成物を水素化する工程、及び

(c) i) このようにして得られた式(I)の化合物（式中、R<sup>3</sup>は水素を表す）を下記式(IV)：



(式中、R<sup>3</sup>は式(I)について与えた意味を有し、かつ

Xは適切な脱離基を表す)

の化合物と反応させる工程、及び

ii) カルボニル化生成物を前もって単離せずに、このようにして得られた式(I)の化合物の所望の塩を沈殿させる工程；

を含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

式中、

R<sup>1</sup>がC<sub>1~3</sub>-アルキル基を表し、

R<sup>2</sup>がR<sup>21</sup>NR<sup>22</sup>基を表し（ここで、

R<sup>21</sup>はC<sub>1~3</sub>アルキル基（カルボキシ、C<sub>1~3</sub>アルコキシカルボニルで置換されていてよい）を表し、

かつ

R<sup>22</sup>は水素原子、C<sub>1~3</sub>-アルキル基、任意にC<sub>1~3</sub>-アルキル基で置換されていてよいピリジニル基を表す）、

かつ

R<sup>3</sup>がC<sub>1~8</sub>-アルコキシカルボニル基を表す、

式(I)の化合物の塩の製造のための請求項 7 又は 8 に記載の方法。

【請求項 10】

式中、

R<sup>1</sup>がメチル基を表し、

R<sup>2</sup>がR<sup>21</sup>NR<sup>22</sup>基を表し（ここで、

R<sup>21</sup>はエトキシカルボニル基で置換されているエチル基を表し、

かつ

R<sup>22</sup>はピリジン-2-イル基を表す）、

R<sup>3</sup>がn-ヘキシリオキシカルボニル基を表し、かつ

対イオンがメタンスルホネートである、式(I)の化合物の塩の製造のための請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

工程(a)の縮合を不活性な希釈剤及び水結合剤の存在下で行うことを特徴とする請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

工程(b)又は(b)i)の水素化を不活性な希釈剤及び水素化触媒の存在下で行うことを特徴とする請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

2-[4-(1,2,4-オキサジアゾール-5-オン-3-イル)-フェニルアミノ]-酢酸を製造するため、弱塩基の存在下で2-[4-(1,2,4-オキサジアゾール-5-オン-3-イル)-アニリンを2-ハロ酢酸エステルと反応させ、かつ得られた2-[4-(1,2,4-オキサジアゾール-5-オン-3-イル)-フェニルアミノ]-酢酸エステルを鹼化することを特徴とする請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

2-[4-(1,2,4-オキサジアゾール-5-オン-3-イル)-アニリンを製造するため、塩基の存在下で4-アミノフェニル-アミドキシムを炭酸ジアルキルと反応させることを特徴とする請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。