

【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21年10月8日 (2009.10.8)

【公表番号】特表2009-511511(P2009-511511A)

【公表日】平成21年3月19日 (2009.3.19)

【年通号数】公開・登録公報2009-011

【出願番号】特願2008-534857(P2008-534857)

【国際特許分類】

C 07 J 63/00 (2006.01)

A 61 K 31/58 (2006.01)

A 61 P 29/00 (2006.01)

A 61 P 37/08 (2006.01)

A 61 P 1/16 (2006.01)

A 61 P 31/12 (2006.01)

A 61 P 25/04 (2006.01)

A 61 P 11/14 (2006.01)

【 F I 】

C 07 J 63/00 C S P

A 61 K 31/58

A 61 P 29/00

A 61 P 37/08

A 61 P 1/16

A 61 P 31/12

A 61 P 25/04

A 61 P 11/14

【手続補正書】

【提出日】平成21年8月18日 (2009.8.18)

【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】請求項 1

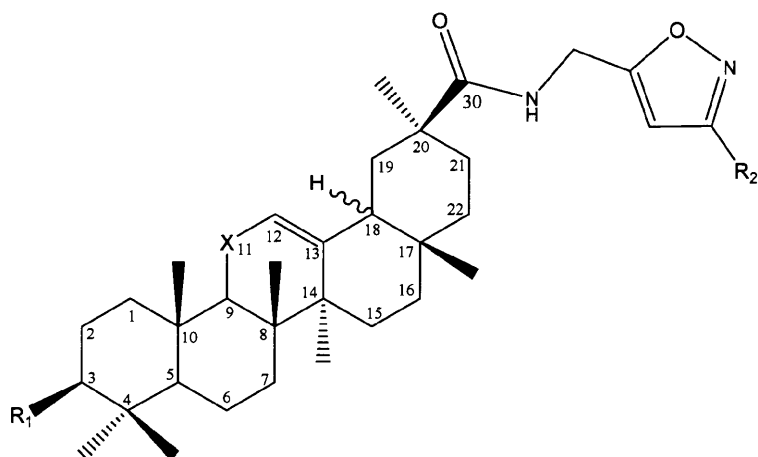
【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 1】

一般式 ( I )

【化 1】



( I )

[ 式中、 $R_1$  は、ハロゲン原子、 $-OH$ 、 $-OR_1'$ 、 $-OCOR_1'$ 、 $-OCOCH_2CH_2COOH$ 、 $-OCOCH_2CH_2COOR_1'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_1'$ 、 $-N(R_1')_2$ 、 $-NHCOR_1'$ 、 $-O(CH_2)_{1-3}COOH$ 、あるいは $O(CH_2)_{1-3}COOR_1'$ を表し、ここで  $R_1'$  は、 $C_1 \sim C_5$  アルキルを表し；

$R_2$  は、フェニル、又は、ハロゲン原子、水酸基、ニトリル、カルボキシル基、カルボキシル- $C_1 \sim C_3$  アルキル、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、アミノ、ニトロ、 $C_1 \sim C_8$  アルキルで一置換又は二置換されたアミノ、 $C_1 \sim C_8$  アルコキシ、所望によりハロゲン原子で置換された $C_1 \sim C_5$  アルキル、 $C_1 \sim C_8$  アルキルカルボニルで、一置換あるいは多置換されたフェニル；又は、ヘテロ原子として硫黄、酸素、窒素有する五員又は六員複素環式化合物、又は、ハロゲン原子、水酸基、ニトリル、カルボキシル、カルボキシル- $C_1 \sim C_3$  アルキル、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、アミノ、ニトロ、 $C_1 \sim C_8$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$  アルキルカルボニルで一置換或いは多置換された五員又は六員複素環式化合物を表し；

Xは、 $CH_2$ あるいは $C=O$ を表し、

18位の水素原子は、S型またはR型立体異性体である。]

で示される化合物、又は薬理学的に許容されるその塩。

【**手続補正2**】

【**補正対象書類名**】特許請求の範囲

【**補正対象項目名**】請求項2

【**補正方法**】変更

【**補正の内容**】

【**請求項2**】

前記一般式(I)の化合物であって、

$R_1$  は、フルオロ、クロロ、ブロモ、 $-OH$ 、 $-OR_1'$ 、 $-OCOR_1'$ 、 $-OCOCH_2CH_2COOH$ 、 $-OCOCH_2CH_2COOR_1'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_1'$ 、 $-N(R_1')_2$ 、 $-NHCOR_1'$ 、 $-O(CH_2)_{1-3}COOH$ あるいは $O(CH_2)_{1-3}COOR_1'$ を表し、ここで  $R_1'$  は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ を表し；

$R_2$  は、フェニル、又は、フルオロ、クロロ、ブロモ、水酸基、ニトリル、カルボキシル、カルボキシメチル、アミノ、ニトロ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、アセチル、プロピオニル、トリフルオロメチルで一置換または二置換されたフェニルを表し；あるいは、イミダゾリル、ピリジル、オキサゾル、イソキサゾル、フリル、チアゾリル、ピラゾリル、チエニル、ピロリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルを表し；

あるいはフルオロ、クロロ、ブロモ、水酸基、ニトリル、カルボキシル、カルボキシメチル、アミノ、ニトロ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、アセチル、プロピオニル、トリフルオロメチルで一置換または二置換された上記の複素環式化合物を表し；

Xは、 $CH_2$ あるいは $C=O$ を表し、

18位の水素原子は、S型またはR型立体異性体である、

請求項1記載の一般式(I)の化合物、又は薬理学的に許容されるその塩。

【**手続補正3**】

【**補正対象書類名**】特許請求の範囲

【**補正対象項目名**】請求項4

【**補正方法**】変更

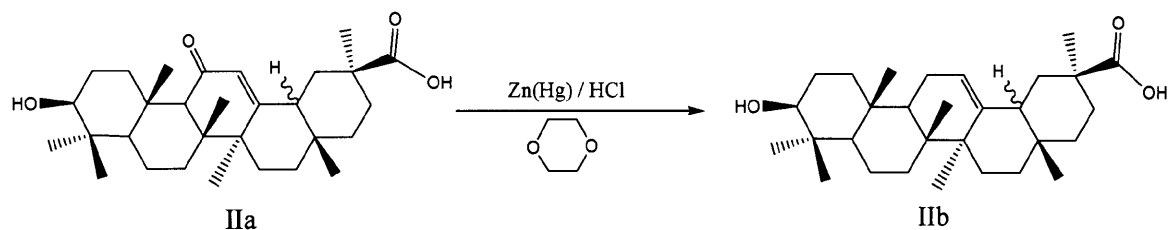
【**補正の内容**】

【**請求項4**】

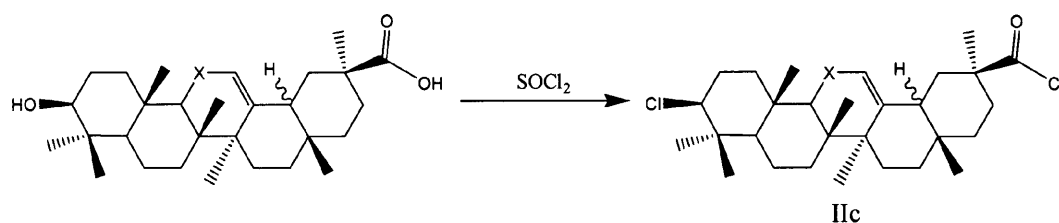
以下の工程を有する、請求項1～3のいずれかに記載の前記一般式(I)の化合物の製造方法。

a. ジオキサンと塩酸の存在下、亜鉛アマルガムを用いて、一般式(IIa)の化合物を反応させて一般式(IIb)の化合物を得て、一般式(IIa)または(IIb)の化合物から塩化反応により一般式(IIc)の化合物を得る。；

## 【化 2】

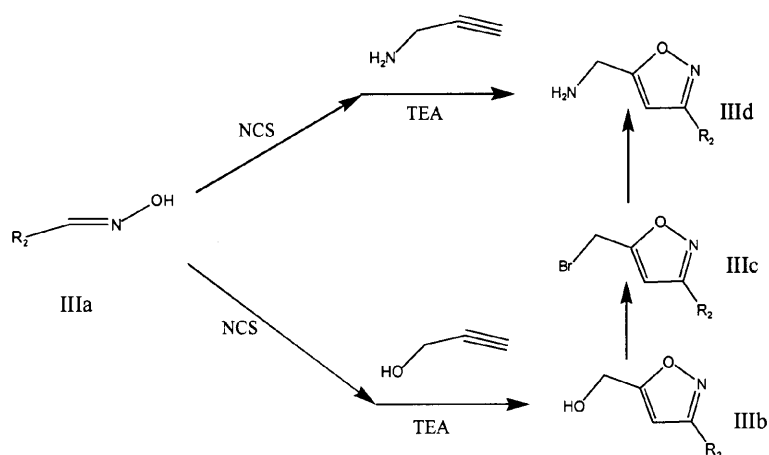


## 【化 3】



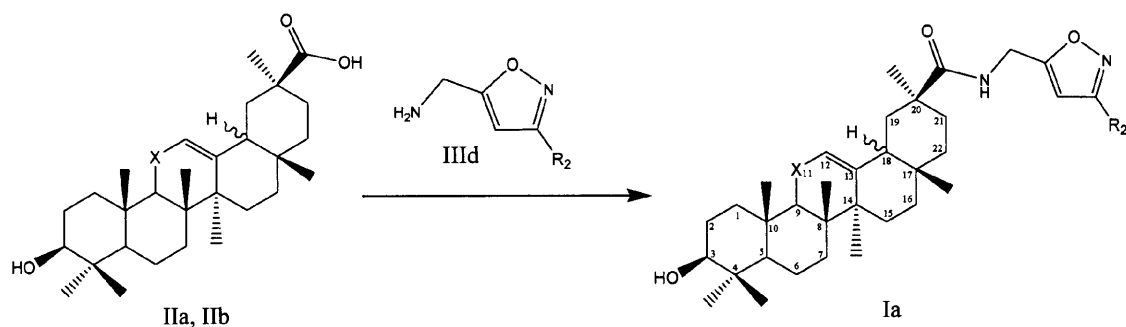
b. 下記一般式 (IIIa) の化合物  $R_2C=NOH$  をハロゲン原子で置換されたコハク酸イミド又は次亜塩素酸ナトリウムと反応させた後、アルカリの存在下で、プロパルギルアミンを入れて一般式 (III d) の化合物を得る。；又は、  
 下記一般式 (IIIa) の化合物  $R_2C=NOH$  をハロゲン原子で置換されたコハク酸イミドあるいは次亜塩素酸ナトリウムと反応させた後、アルカリの存在下、プロパルギルアルコールを入れて一般式 (III b) の化合物を得て、臭素化して、一般式 (III c) の化合物を得、アミノリシス反応を通して、一般式 (III d) の化合物を得る。

## 【化 4】



c. 一般式 (III d) の化合物を一般式 (IIa) あるいは (IIb) の化合物と反応させて、下記一般式 (Ia) の化合物を得る。

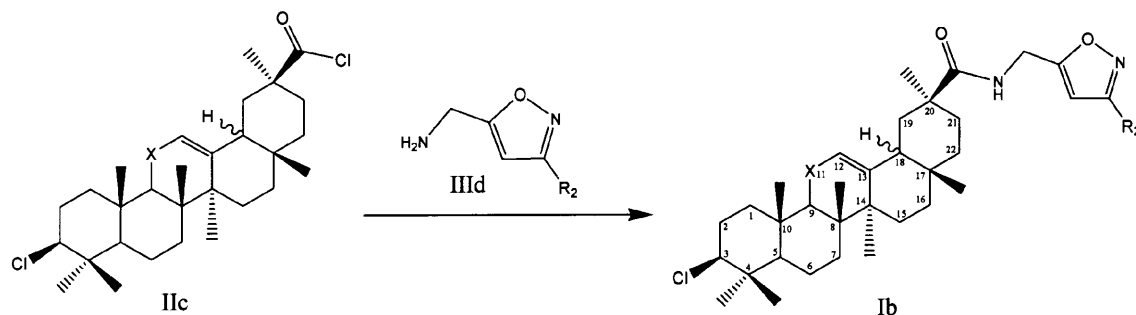
## 【化 5】



又は、

一般式 (III d) の化合物を一般式 (II c) の化合物と反応させて、下記一般式 (I b) の化合物を得る。

【化 6】



ここで、XとR<sub>2</sub>は請求項1のとおりである。また、一般式 (I a) の化合物をアセチルハロゲン、プロモアルキル、カルボキシルを有する化合物、あるいはその他の試薬と反応させて、又は、一般式 (I b) の化合物をアンモニア、アミノ、アルコールあるいはその他の試薬と反応させて、一般式 (I) の化合物を製造する。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

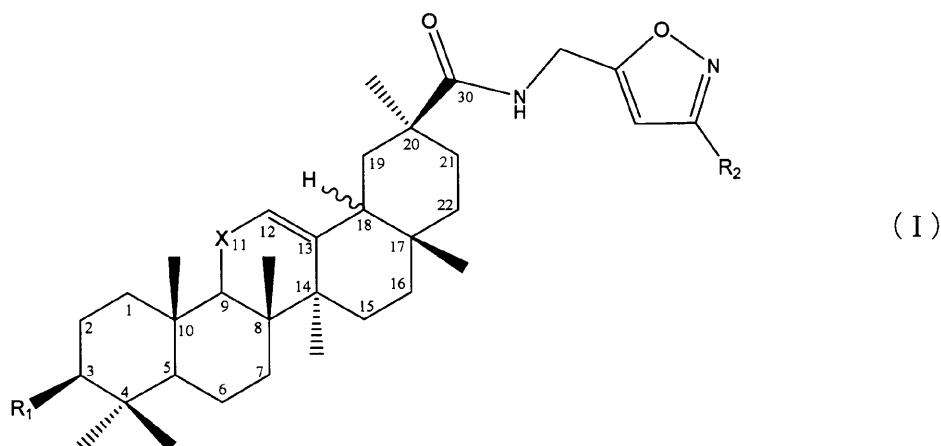
【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0009】

【化 1】



【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

[ 式中、R<sub>1</sub>は、ハロゲン原子、-OH、-OR<sub>1</sub>'、-OCOR<sub>1</sub>'、-OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOR<sub>1</sub>'、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sub>1</sub>'、-N(R<sub>1</sub>')<sub>2</sub>、-NHCOR<sub>1</sub>'、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COOH、あるいはO(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COOR<sub>1</sub>'を表し、ここで R<sub>1</sub>'は、C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>アルキルを表し；

R<sub>2</sub>は、フェニル、又は、ハロゲン原子、水酸基、ニトリル、カルボキシル基、カルボキシル-C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル、アミノ、ニトロ、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキルで一置換又は二置換されたアミノ、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルコキシ、所望によりハロゲン原子で置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキルカルボニルで、一置換あるいは多置換されたフェニル；又は、

ヘテロ原子として硫黄、酸素、窒素を有する五員又は六員複素環式化合物、又は、ハロゲン原子、水酸基、ニトリル、カルボキシル、カルボキシル -  $C_1 \sim C_3$  アルキル、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、アミノ、ニトロ、 $C_1 \sim C_8$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$  アルキルカルボニルで一置換或いは多置換された五員又は六員複素環式化合物を表し；

Xは、 $CH_2$  あるいは  $C=O$  を表し、

18位の水素原子は、S型またはR型立体異性体である。]

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

一般式(I)で示された化合物のなかで優先的に以下の化合物または薬理的に許容される塩が選択されることを特徴とする。ここで、

$R_1$  はフルオロ、クロロ、ブロモ、 $-OH$ 、 $-OR_1'$ 、 $-OCOR_1'$ 、 $-OCOCH_2CH_2COOH$ 、 $-OCOCH_2CH_2COOR_1'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_1'$ 、 $-N(R_1')_2$ 、 $-NHCOR_1'$ 、 $-O(CH_2)_{1-3}COOH$  あるいは  $O(CH_2)_{1-3}COOR_1'$  を表し、ここで  $R_1'$  は  $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$  を表し；

$R_2$  は、フェニル、置換されていてもよいフルオロ、クロロ、ブロモ、水酸基、ニトリル、カルボキシル、カルボキシメチル、アミノ、ニトロ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、アセチル、プロピオニル、トリフルオロメチルで一置換または多置換されたフェニルを表し；

あるいはイミダゾリル、ピリジル、オキサゾル、イソキサゾル、フリル、チアゾリル、ピラゾリル、チエニル、ピロリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルを表し；

あるいはフルオロ、クロロ、ブロモ、水酸基、ニトリル、カルボキシル、カルボキシメチル、アミノ、ニトロ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、アセチル、プロピオニル、トリフルオロメチルで一置換または多置換された上記の複素環式化合物を表し；

Xは $CH_2$  あるいは  $C=O$  を表し、18位の水素原子はS型またはR型立体異性体である。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

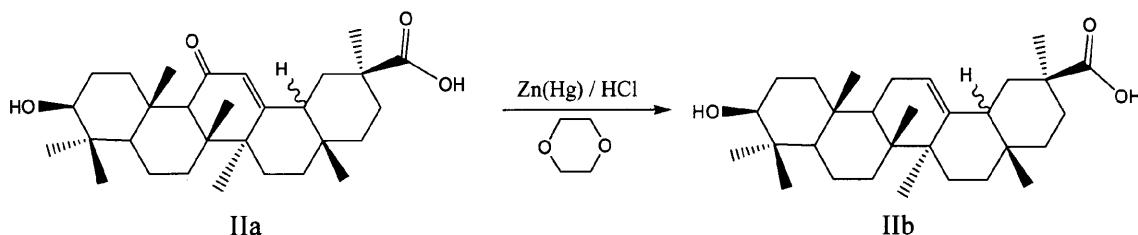
【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0018】

【化2】



【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

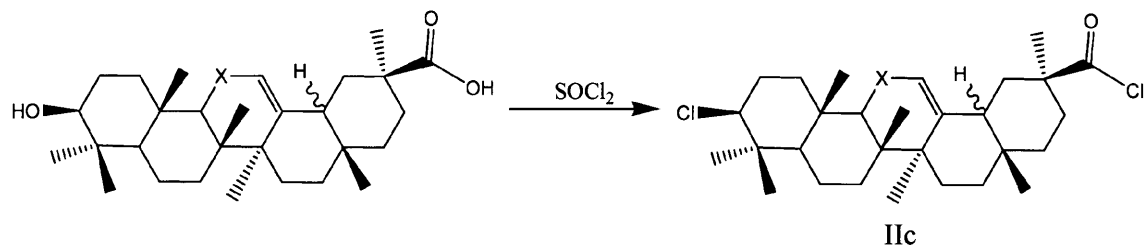
【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

## 【化 3】



## 【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

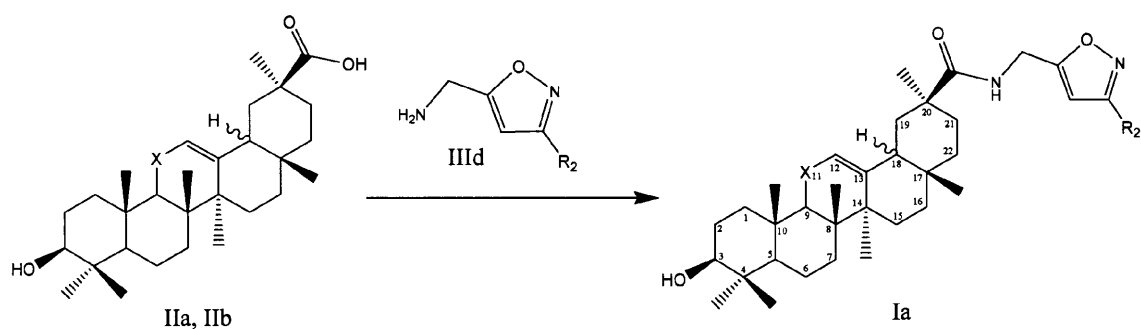
【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0024】

## 【化 5】



## 【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

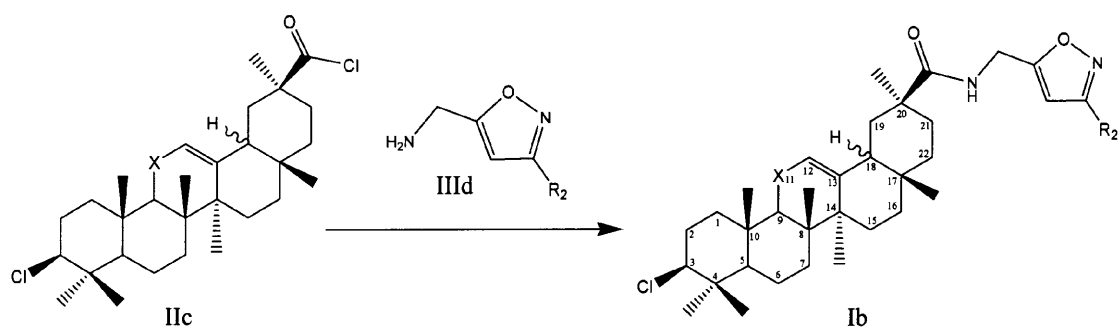
【補正対象項目名】0026

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0026】

## 【化 6】



## 【手続補正 11】

【補正対象書類名】明細書

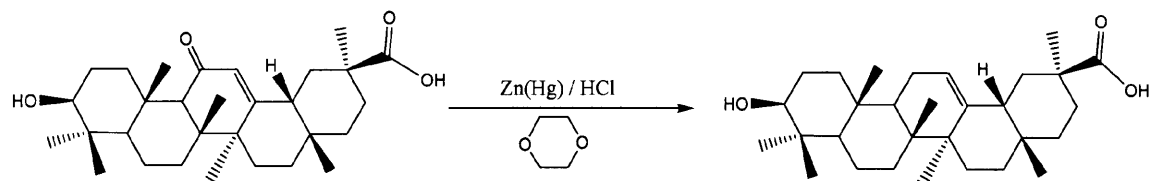
【補正対象項目名】0047

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0047】

## 【化 7】



## 【手続補正 1 2】

【補正対象書類名】明細書

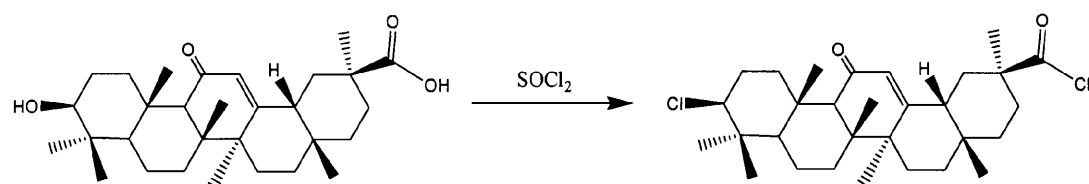
【補正対象項目名】0050

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0050】

## 【化 8】



## 【手続補正 1 3】

【補正対象書類名】明細書

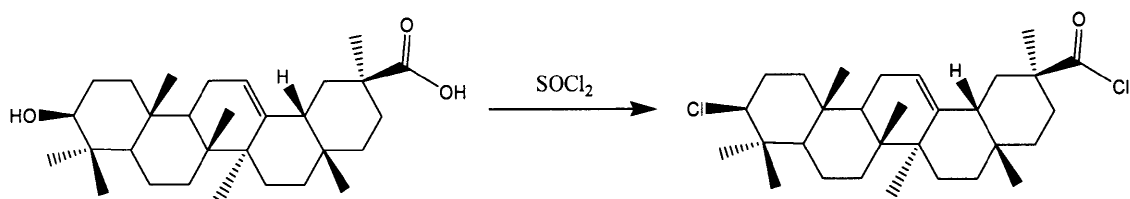
【補正対象項目名】0053

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0053】

## 【化 9】



## 【手続補正 1 4】

【補正対象書類名】明細書

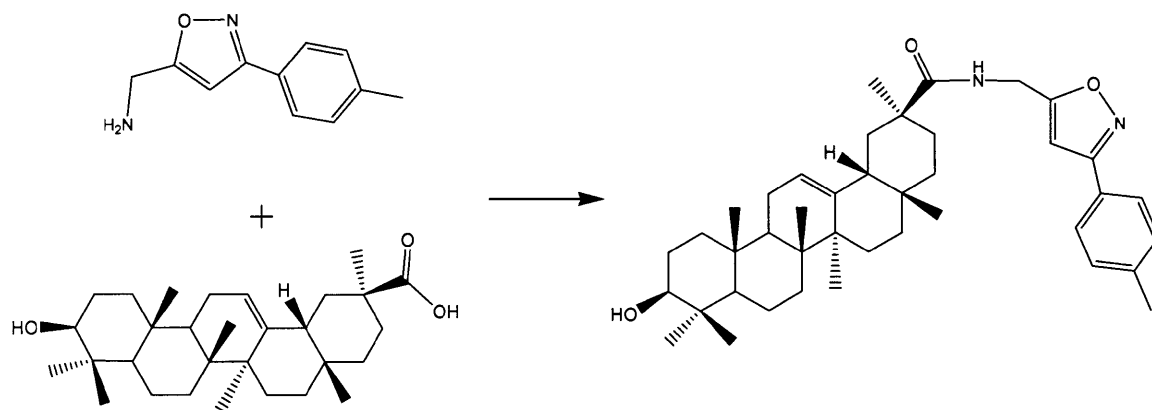
【補正対象項目名】0061

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0061】

## 【化 1 1】



## 【手続補正 1 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 7 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 7 9】

## 【化 1 2】

