

[式中、R₁は、ハロゲン原子、-OH、-OR₁’、-OCOR₁’、-OCOCH₂CH₂COOH、-OCOCH₂CH₂COO R₁’、-NH₂、-NHR₁’、-N(R₁’)₂、-NHCOR₁’、-O(CH₂)₁₋₃COOH、あるいはO(CH₂)₁₋₃COO R₁’を表し、ここでR₁’は、C₁～C₅アルキルを表し；

R₂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-C₁～C₃アルキル、C₁～C₈アルキル、アミノ、ニトロ、C₁～C₈アルキルで一置換又は二置換されたアミノ、C₁～C₈アルコキシ、所望によりハロゲン原子で置換されたC₁～C₅アルキル、C₁～C₈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-C₁～C₃アルキル、C₁～C₈アルキル、アミノ、ニトロ、C₁～C₈アルコキシ、C₁～C₈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、CH₂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、

R₁は、フルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-OR₁’、-OCOR₁’、-OCOCH₂CH₂COOH、-OCOCH₂CH₂COOR₁’、-NH₂、-NHR₁’、-N(R₁’)₂、-NHCOR₁’、-O(CH₂)₁₋₃COOHあるいはO(CH₂)₁₋₃COOR₁’を表し、ここでR₁’は、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂を表し；

R₂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、CH₂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

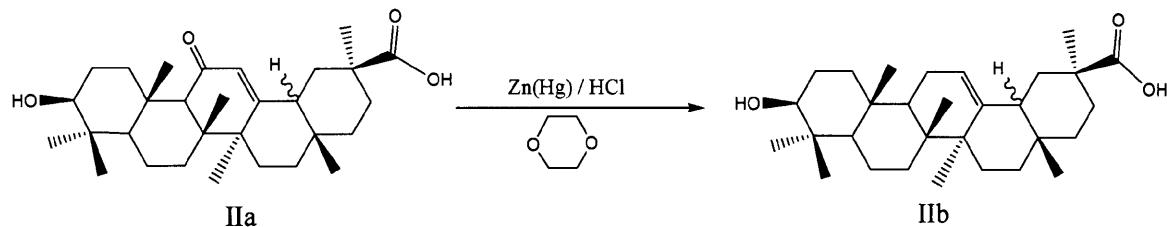
【補正の内容】

【請求項4】

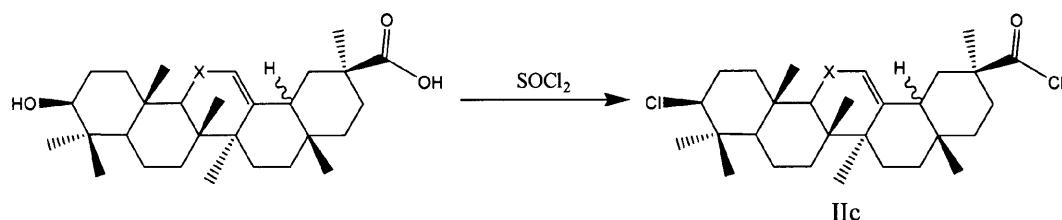
以下の工程を有する、請求項1～3のいずれかに記載の前記一般式(I)の化合物の製造方法。

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】



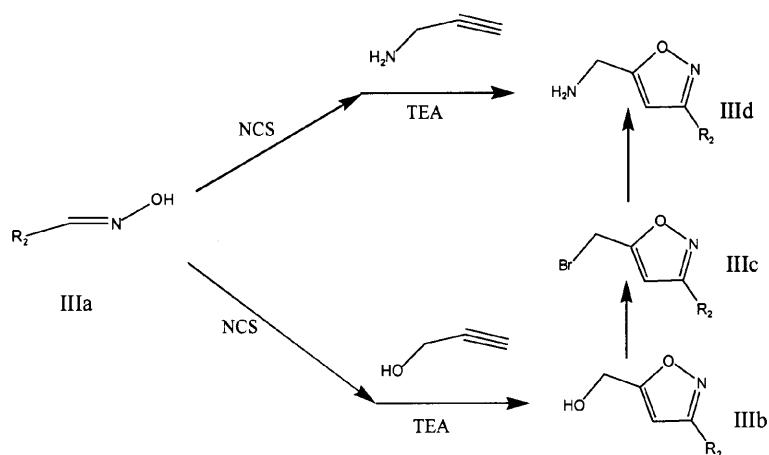
【化3】



b. 下記一般式 (IIIa) の化合物 $\text{R}_2\text{C}=\text{NOH}$ 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 (IIIc) の化合物を得る。；又は、

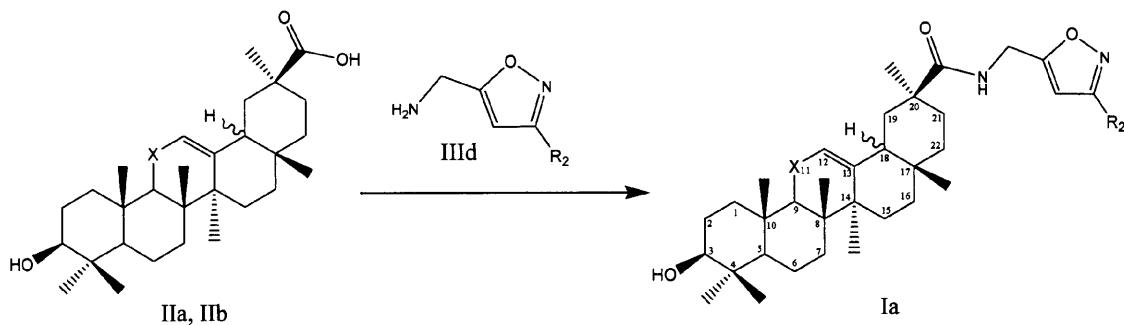
下記一般式 (IIIa) の化合物 $\text{R}_2\text{C}=\text{NOH}$ をハロゲン原子で置換されたコハク酸イミドあるいは次亜塩素酸ナトリウムと反応させた後、アルカリの存在下、プロパルギルアルコールを入れて一般式 (IIIb) の化合物を得て、臭素化して、一般式 (IIIc) の化合物を得、アミノリシス反応を通して、一般式 (IIIc) の化合物を得る。

【化4】



c. 一般式 (IIIc) 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。

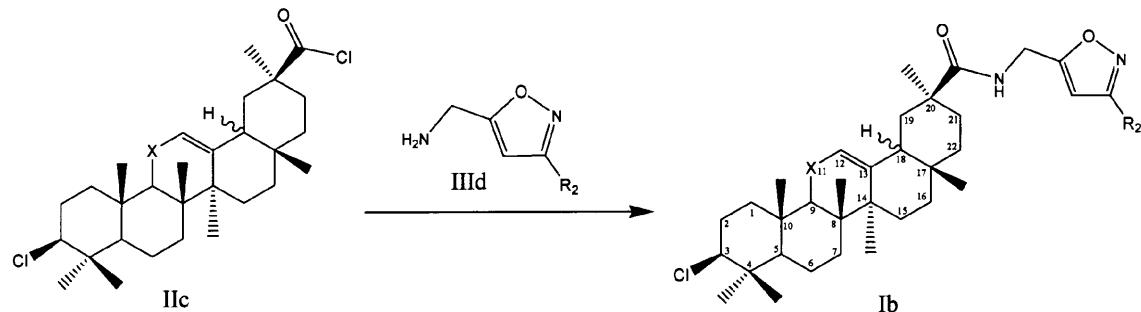
【化5】



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R₂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、カルボキシリルを有する化合物、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

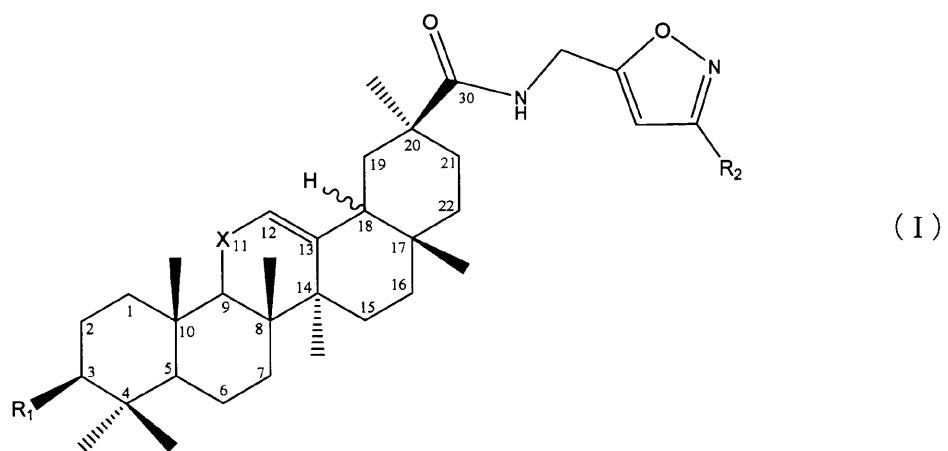
【補正対象項目名】0 0 0 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 9】

【化 1】



【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 0】

[式中、R₁は、ハロゲン原子、-OH、-OR₁’、-OCOR₁’、-OCOCH₂CH₂COOH、-OCOCH₂CH₂COO R₁’、-NH₂、-NHR₁’、-N(R₁’)₂、-NHCOR₁’、-O(CH₂)₁₋₃COOH、あるいはO(CH₂)₁₋₃COO R₁’を表し、ここでR₁’は、C₁～C₅アルキルを表し；

R₂は、フェニル、又は、ハロゲン原子、水酸基、ニトリル、カルボキシリル基、カルボキシリル-C₁～C₃アルキル、C₁～C₈アルキル、アミノ、ニトロ、C₁～C₈アルキルで一置換又は二置換されたアミノ、C₁～C₈アルコキシ、所望によりハロゲン原子で置換されたC₁～C₅アルキル、C₁～C₈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-C₁~C₃アルキル、C₁~C₈アルキル、アミノ、ニトロ、C₁~C₈アルコキシ、C₁~C₈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、CH₂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学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、

R₁はフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-OR₁’、-OCOR₁’、-OCOCH₂CH₂COOH、-OCOCH₂CH₂COOR₁’、-NH₂、-NHR₁’、-N(R₁’)₂、-NHCOOR₁’、-O(CH₂)_{1~3}COOHあるいはO(CH₂)_{1~3}COOR₁’を表し、ここでR₁’は-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂を表し；

R₂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CH₂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

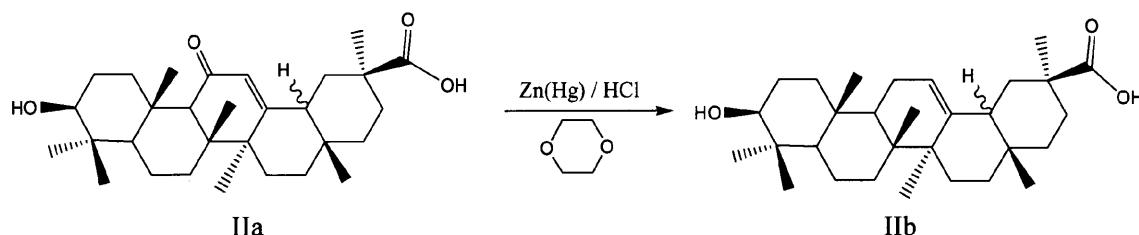
【補正対象項目名】0018

【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

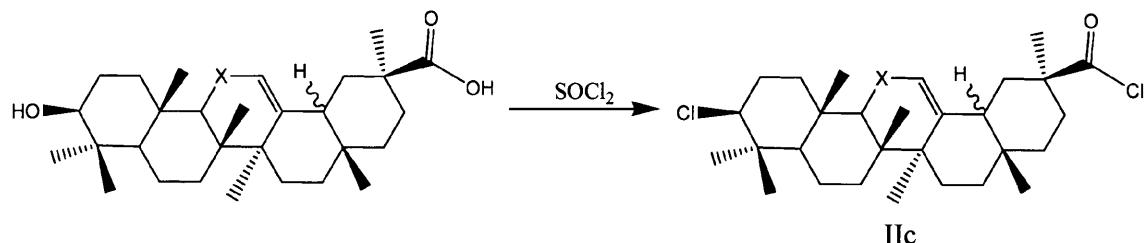
【補正対象項目名】0019

【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

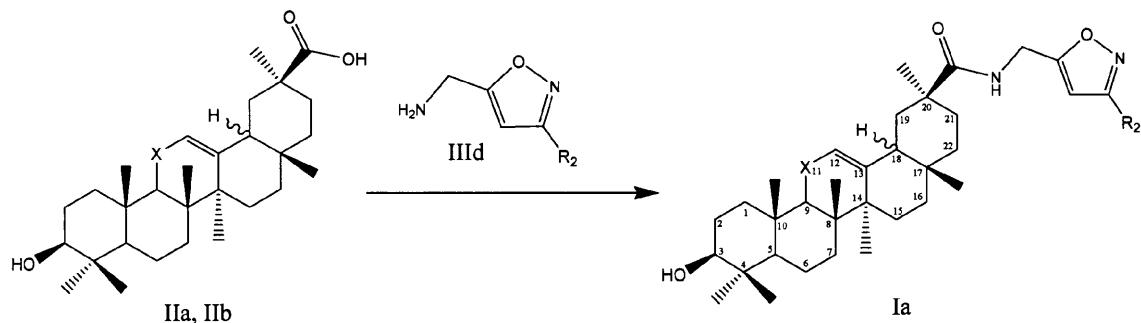
【補正対象項目名】0024

【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

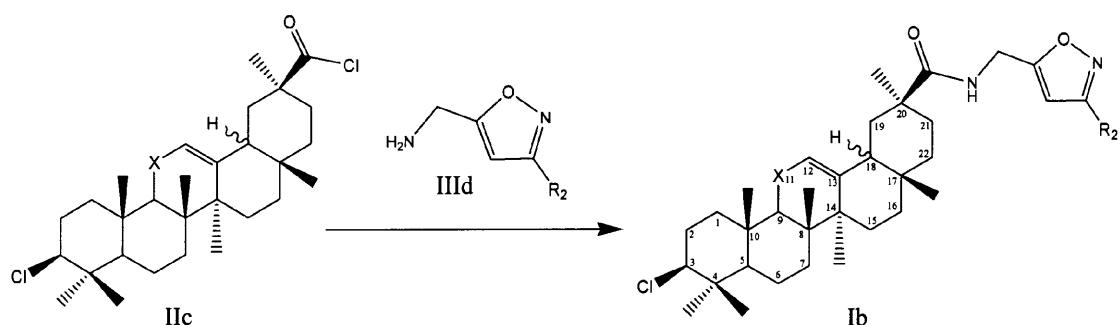
【補正対象項目名】0026

【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

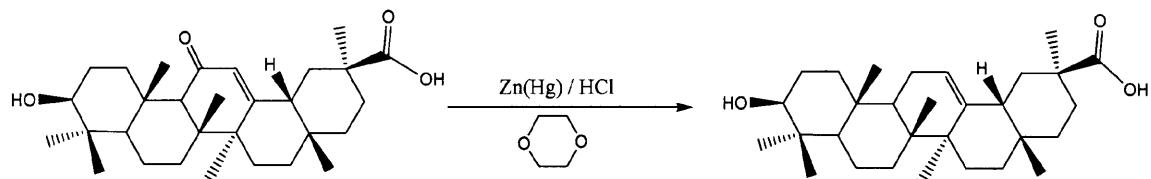
【補正対象項目名】0047

【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

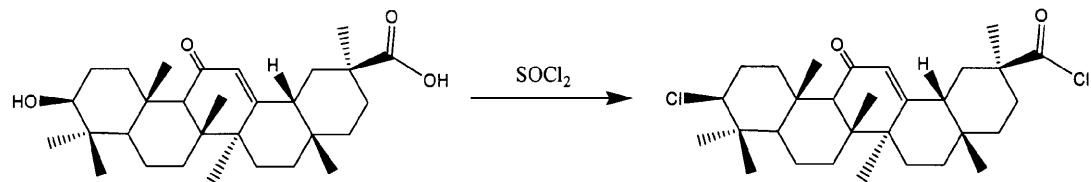
【補正対象項目名】0 0 5 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 5 0】

【化 8】



【手続補正 1 3】

【補正対象書類名】明細書

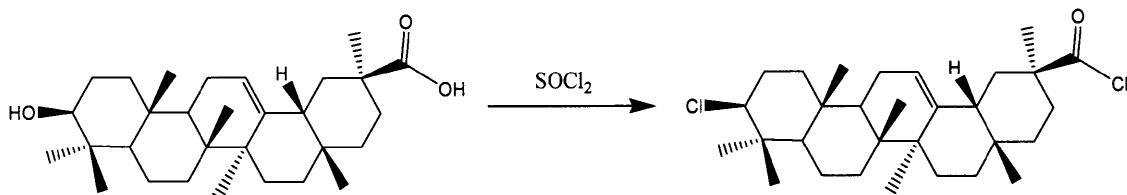
【補正対象項目名】0 0 5 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 5 3】

【化 9】



【手続補正 1 4】

【補正対象書類名】明細書

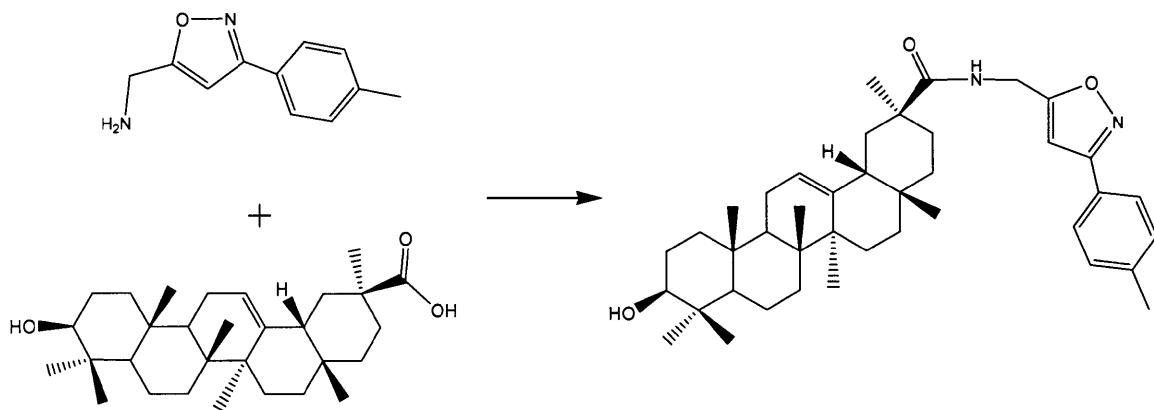
【補正対象項目名】0 0 6 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 6 1】

【化 1 1】



【手続補正15】

【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】

