

【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18年3月16日(2006.3.16)

【公表番号】特表2005-529861(P2005-529861A)

【公表日】平成17年10月6日(2005.10.6)

【年通号数】公開・登録公報2005-039

【出願番号】特願2003-580295(P2003-580295)

【国際特許分類】

**C 0 7 D 215/38 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/4706 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/472 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/5377 (2006.01)**

**A 6 1 P 1/04 (2006.01)**

**A 6 1 P 5/14 (2006.01)**

**A 6 1 P 7/02 (2006.01)**

**A 6 1 P 7/06 (2006.01)**

**A 6 1 P 9/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 11/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 11/06 (2006.01)**

**A 6 1 P 13/12 (2006.01)**

**A 6 1 P 17/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 17/02 (2006.01)**

**A 6 1 P 17/04 (2006.01)**

**A 6 1 P 17/06 (2006.01)**

**A 6 1 P 17/14 (2006.01)**

**A 6 1 P 19/02 (2006.01)**

**A 6 1 P 21/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 25/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 27/02 (2006.01)**

**A 6 1 P 27/16 (2006.01)**

**A 6 1 P 29/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 31/04 (2006.01)**

**A 6 1 P 31/12 (2006.01)**

**A 6 1 P 31/20 (2006.01)**

**A 6 1 P 35/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 35/02 (2006.01)**

**A 6 1 P 37/02 (2006.01)**

**A 6 1 P 37/06 (2006.01)**

**A 6 1 P 37/08 (2006.01)**

**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**

**C 0 7 D 215/40 (2006.01)**

**C 0 7 D 215/42 (2006.01)**

**C 0 7 D 217/22 (2006.01)**

**C 0 7 D 217/24 (2006.01)**

【 F I 】

C 0 7 D 215/38

A 6 1 K 31/4706

A 6 1 K 31/472

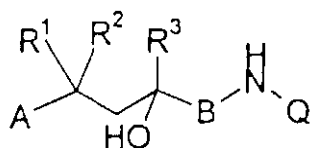
A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	31/20	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
C 0 7 D	215/40	C S P
C 0 7 D	215/42	
C 0 7 D	217/22	
C 0 7 D	217/24	
C 0 7 M	7:00	

**【手続補正書】****【提出日】**平成18年1月24日(2006.1.24)**【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】**

下記一般式 I:

## 【化 1】



(I)

〔式中、Aは、アリール基、ベンジル基又はフェネチル基を表し、ここでそれらの基は、 $C_1-C_5$ -アルキル、 $C_1-C_5$ -アルコキシ、 $C_1-C_5$ -アルキルチオ、 $C_1-C_5$ -ペルフルオロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 $-O-(CH_2)_n-O-$ 、 $-O-(CH_2)_n-CH_2-$ 、 $-O-CH=CH-$ 、又は $-(CH_2)_{n+2}-$ （ここで、 $n$ は1又は2であり、そして末端酸素原子及び/又は炭素原子は直接的に隣接する環-炭素原子により結合される）、又は $NR^4R^5$ （ここで、 $R^4$ 及び $R^5$ は、お互い独立して、水素、 $C_1-C_5$ -アルキル又は $(CO)-C_{1-5}$ -アルキルであり得る）から成る群からの1又は複数の基により任意に置換されていてもよく；

$R^1$ 及び $R^2$ は、お互い独立して、水素原子、メチル又はエチル基、あるいは炭素原子と共に、 $C_3-C_6$ -シクロアルキル環の鎖を意味し；

$R^3$ は、 $C_1-C_3$ -アルキル基、あるいは任意に部分的に又は完全に弗素化されていてもよい $C_1-C_3$ -アルキル基を意味し；

Bは、メチル又はエチル基により任意に置換されていてもよいメチレン基、あるいはカルボニル基を意味し；そして

Qは、キノリニル基又はイソキノリニル基を意味し、この基は、任意の位置を通して結合され、そして基 $C_1-C_5$ -アルキル（1～3個のヒドロキシ基及び/又は1～3個の $COOR^6$ 基により任意に置換されていてもよい）、 $C_1-C_5$ -アルコキシ、 $C_1-C_5$ -アルキルチオ、 $C_1-C_5$ -ペルフルオロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボニル-酸素原子、シアノ、ニトロ又は $NR^4R^5$ （ここで、 $R^4$ 及び $R^5$ は、お互い独立して、水素、 $C_1-C_5$ -アルキル又は $(CO)-C_{1-5}$ -アルキルであり得る）、 $COOR^6$ （ここで、 $R^6$ は水素又は $C_1-C_5$ -アルキル基を意味する）、 $(CO)NR^7R^8$ （ここで、 $R^7$ 及び $R^8$ は、お互い独立して、水素又は $C_1-C_5$ -アルキル基を意味する）、又は $(C_1-C_5$ -アルキレン)- $O-(CO)-(C_1-C_5)$ アルキルからの1又は複数の基により任意に置換されていてもよい〕

で表される化合物類、及びそれらのラセミ体、又は別々に存在する立体異性体及び任意には、それらの生理学的に適合できる塩。

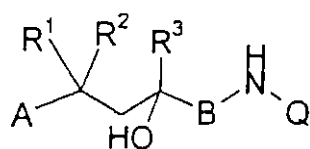
## 【請求項 2】

Qが、キノリニル基又はイソキノリニル基を意味し、この基は、任意の位置を通して結合され、そして基 $C_1-C_5$ -アルキル（1～3個のヒドロキシ基及び/又は1～3個の $COOR^6$ 基により任意に置換されていてもよい）、カルボニル-酸素原子、 $COOR^6$ （ここで、 $R^6$ は水素又は $C_1-C_5$ -アルキル基を意味する）、 $(CO)NR^7R^8$ （ここで、 $R^7$ 及び $R^8$ は、お互い独立して、水素又は $C_1-C_5$ -アルキル基を意味する）、又は $(C_1-C_5$ -アルキレン)- $O-(CO)-(C_1-C_5)$ アルキルからの1又は複数の基により任意に置換されていてもよい、請求項1記載の化合物。

## 【請求項 3】

下記一般式I：

## 【化 2】



(I)

〔式中、Aは、アリール基、ベンジル基又はフェネチル基を表し、ここでそれらの基は、 $C_1-C_5$ -アルキル、 $C_1-C_5$ -アルコキシ、 $C_1-C_5$ -アルキルチオ、 $C_1-C_5$ -ペルフルオロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 $-O-(CH_2)_n-O-$ 、 $-O-(CH_2)_n-CH_2-$ 、 $-O-CH=CH-$ 、又は $-(CH_2)_{n+2}-$ （ここで、 $n$ は1又は2であり、そして末端酸素原子及び/又は炭素原子は直接的に隣接する環-炭素原子により結合される）、又は $NR^4R^5$ （ここで、 $R^4$ 及び $R^5$ は、お互い独立して、水素、 $C_1-C_5$ -アルキル又は $(CO)-C_1-C_5$ -アルキルであり得る）から成る群からの1又は複数の基により任意に置換されていてもよく；

$R^1$ 及び $R^2$ は、お互い独立して、水素原子、メチル又はエチル基、あるいは炭素原子と共に、 $C_3-C_6$ -シクロアルキル環の鎖を意味し；

$R^3$ は、 $C_1-C_3$ -アルキル基、あるいは任意に部分的に又は完全に弗素された $C_1-C_3$ -アルキル基を意味し；

Bは、メチル又はエチル基により任意に置換されていてもよいメチレン基、あるいはカルボニル基を意味し；そして

Qは、キノリニル基又はイソキノリニル基を意味し、この基は、いずれかの位置を通して結合され、そして基 $C_1-C_5$ -アルキル、 $C_1-C_5$ -アルコキシ、 $C_1-C_5$ -アルキルチオ、 $C_1-C_5$ -ペルフルオロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ又は $NR^4R^5$ （ここで、 $R^4$ 及び $R^5$ は、お互い独立して、水素、 $C_1-C_5$ -アルキル又は $(CO)-C_1-C_5$ -アルキルであり得る）からの1又は複数の基により任意に置換されていてもよい〕

で表される化合物類、及びそれらのラセミ体、又は別々に存在する立体異性体及び任意には、それらの生理学的に適合できる塩。

## 【請求項 4】

Bがメチレン基を意味する請求項 2 又は 3 記載の化合物。

## 【請求項 5】

Aがアリール基である請求項 2 又は 3 記載の化合物。

## 【請求項 6】

Aが、アリール基であり、この基は、 $C_1-C_5$ -アルキル、 $C_1-C_5$ -アルコキシ、 $C_1-C_5$ -ペルフルオロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 $-O-(CH_2)_n-O-$ 、 $-O-(CH_2)_n-CH_2-$ 、 $-O-CH=CH-$ 、又は $-(CH_2)_{n+2}-$ （ここで、 $n$ は1又は2であり、そして末端酸素原子及び/又は炭素原子は直接的に隣接する環-炭素原子により結合される）からの1又は複数の基により任意に置換されていてもよい、請求項 5 記載の化合物。

## 【請求項 7】

$R^1$ 及び $R^2$ が、鎖の炭素原子と共に、 $C_3-C_6$ -シクロアルキル環を意味する請求項 2 又は 3 記載の化合物。

## 【請求項 8】

Qが、任意の位置を通して結合される、任意に置換されていてもよいキノリニル基を意味する請求項 2 又は 3 記載の化合物。

## 【請求項 9】

Aが、ヒドロキシ又はメトキシ基及びハロゲン原子により置換されたフェニル基である請求項 5 記載の化合物。

## 【請求項 10】

( + ) - 鏡像異性体である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 1】

( - ) - 鏡像異性体である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 2】

医薬剤の製造のためへの請求項 1 記載の化合物の使用。

【請求項 1 3】

炎症性疾患の処理のための医薬剤の製造のためへの請求項 1 記載の化合物の使用。

【請求項 1 4】

少なくとも 1 つの請求項 1 記載の化合物又はその混合物、及び医薬的に適合できるビークルを含む医薬製剤。

【請求項 1 5】

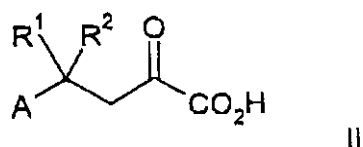
請求項 1 に記載の式 I の化合物の製造方法であって、

B が CO である場合、

A1)

下記の式 II :

【化 3】



( 式中、A、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は請求項 1 において定義される意味を有する )

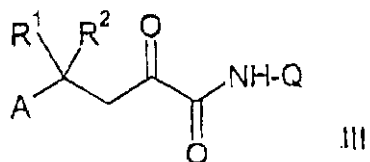
により表される - ケト酸を、場合によっては少なくとも 1 種の脱水カップリング剤の存在下で又は酸官能基を酸塩化物の転換した後に、下記の式 :

Q - NH<sub>2</sub>

( 式中、Qは場合によっては置換された、キノロニル - 、イソキノリニル - 、( 部分的に ) 水素化されたキノリニル - 又は ( 部分的に ) 水素化されたイソキノリニル - 基を表す )

により表されるアミンと反応せしめることにより、下記式 III :

【化 4】



( 式中、A、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は請求項 1 で定義されているのと同じ意味を有する )

により表される - ケトアミドを生成せしめ、そして次に、アルキル金属化合物又は下記式 IV :

( R<sup>9</sup> )<sub>3</sub> - Si - R<sup>3</sup> ( IV )

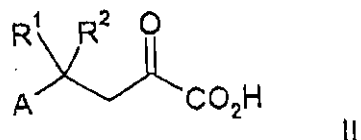
( 式中、R<sup>9</sup>はC<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> - アルキル基を意味し、そしてR<sup>3</sup>は場合によっては部分的に又は完全にフッ素化されたC<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキル基を意味する )

により表される珪素化合物を触媒の存在下で反応せしめることにより、式 I の化合物を生成せしめ ; あるいは

A2)

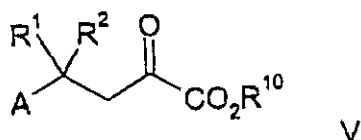
下記式 II :

【化 5】



で表される - ケト酸をエステル化して、下記式 V :

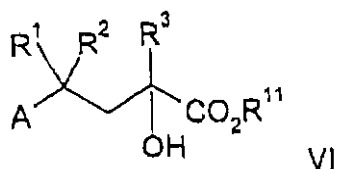
【化 6】



( 式中、 $R^{10}$  は水素又は  $C_1 - C_4$  - アルキルを意味する )

により表される - ケト酸を得、そして次に、アルキル金属化合物又は式 IV の珪素化合物と反応させることにより、下記式 VI :

【化 7】



( 式中、 $R^{11}$  は水素又は  $C_1 - C_4$  - アルキルを意味する )

で表される化合物を生成せしめ、そして場合によっては上記エステルを鹸化し、次に、上記式 VI の化合物を、活性化剤の存在下、場合によっては触媒の存在下で、下記式 :

$Q - NH_2$

( Q は、上に定義した意味を有する )

により表されるアミンと反応せしめることにより、式 I の化合物を生成せしめ ;

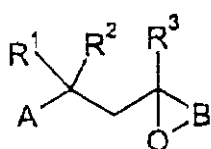
あるいは、

B が、場合によってはメチル基又はエチル基により置換されているメチレン基である場合には、

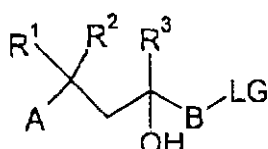
B1)

下記式 VII または VIII :

## 【化 8】



VII



VIII

(式中、LGは任意の脱離基を意味する)

により表される化合物を、下記式IXまたはX:



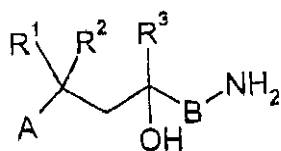
(式中、 $R^{12}$ は水素、 $C_1 - C_5$ -アシル基もしくはアルコキシ基またはアリールオキシカルボニル基を意味する)

により表される化合物と反応せしめ、そして場合によっては中間的に形成されるオキサゾリジンを開裂して、式Iの化合物を得;あるいは

B2)

式VII又はVIIIの化合物を、窒素求核試薬と反応せしめ、そして次に場合によっては当業界において知られている試薬により還元し、又は遷移金属で触媒される水添分解を行なって、下記式XI:

## 【化 9】



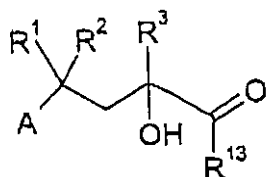
XI

で表される化合物を得、そして次に、場合によっては塩基触媒又は遷移金属触媒のもとで、キノリン、イソキノリン、部分的にもしくは完全に水素化されたキノリン又は部分的にもしくは完全に水素化されたイソキノリンのハロゲン化誘導体と反応させ;あるいは

B3)

還元的アミノ化のもとで、下記式XII:

## 【化 10】



XII

(式中、 $R^{13}$ は水素、メチル基又はエチル基を意味する)

により表される化合物を、下記式:

Q - NH<sub>2</sub>

により表される化合物と反応せしめることにより、式 I の化合物を生成せしめる ;  
ことを特徴とする方法。