【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2月26日(2009.2.26)

【公表番号】特表2008-525359(P2008-525359A)
【公表日】平成20年7月17日(2008.7.17)
【年通号数】公開・登録公報2008-028
【出願番号】特願2007-547368(P2007-547368)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｄ 211/14　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 413/12　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 401/12　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/422　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/454　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/497　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/445　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4515　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/53　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 29/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 11/08　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 37/08　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 7/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 11/14　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 43/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 11/00　(2006.01)
Ｃ０７Ｂ 53/00　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ 211/14　ＣＳＰ
Ｃ０７Ｄ 413/12
Ｃ０７Ｄ 401/12
Ａ６１Ｋ 31/422
Ａ６１Ｋ 31/454
Ａ６１Ｋ 31/497
Ａ６１Ｋ 31/445
Ａ６１Ｋ 31/4515
Ａ６１Ｋ 31/53
Ａ６１Ｐ 29/00
Ａ６１Ｐ 11/08
Ａ６１Ｐ 37/08
Ａ６１Ｐ 7/00
Ａ６１Ｐ 11/14
Ａ６１Ｐ 43/00　１１１
Ａ６１Ｐ 11/00
Ｃ０７Ｂ 53/00　Ｇ

【手続補正書】
【提出日】平成20年12月17日(2008.12.17)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１１６

【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１１６】
中間体Ｂ
（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシメチル－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピロリジニウムブロミド
工程Ｂ１：（Ｒ）－ピロリジン－１，２－ジカルボン酸２－ｔｅｒｔ－ブチルエステル１－エチルエステル：
アルゴンの不活性雰囲気下、ＤＣＭ（２５０ｍｌ）中、（Ｒ）－ピロリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１６．１１ｇ、９４．１ｍｍｏｌ）を、トリエチルアミン（２６ｍｌ、１８８ｍｍｏｌ）と処理し、その後、氷浴中で０℃まで冷却する。この冷却溶液に、クロロギ酸エチル（８．９９ｍｌ、９４．１ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を、３時間０℃で撹拌する。反応混合物を、１Ｍ ＨＣｌ（２×１００ｍｌ）、水、塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空下で濃縮し、表題化合物を透明油状物として得る。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１１７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１１７】
工程Ｂ２：（（Ｒ）－１－メチル－ピロリジン－２－イル）－メタノール：
冷却（０℃）した、水素化リチウムアルミニウム（ＴＨＦの１Ｍ溶液２００ｍｌ、２０７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液を、ＴＨＦ（３００ｍｌ）中（Ｒ）－ピロリジン－１，２－ジカルボン酸２－ｔｅｒｔ－ブチルエステル１－エチルエステル（２２．８６ｇ、９４．１ｍｍｏｌ）のカニューレによる滴下で処理する。添加後、反応混合物を、一晩撹拌しながら室温まで温める。その後、溶液を、ロッシェル塩（１０ｇ）と共に処理し、反応を部分的にクエンチし、３０分後、反応混合物を冷却し（０℃）、温度が１０℃を超えないようにしながら、水（５０ｍｌ）を滴下する。溶媒を、真空下で除去し、残渣を、クロロホルム：イソプロピルアルコール（３００ｍｌの７：３混合物）中に取り出し、室温で３時間撹拌する。得られる懸濁物をろ過により除去し、ろ液を真空下で濃縮する。得られる油を、クーゲルロール（Ｋｕｇｅｌｒｏｈｒ）装置での蒸留により精製し、表題化合物を透明油状物として得る。
【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１１９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１１９】
中間体Ｃ
（１Ｒ／Ｓ，２Ｒ）－３－ヒドロキシ－１－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイルメチル）－１－メチル－ピペリジニウムブロミド
工程Ｃ１：（Ｒ）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル：
冷却（０℃）した、水／ジオキサン（２００ｍｌの１：１混合物）中、（Ｒ）－３－ヒドロキシピペリジン塩酸塩（５．０ｇ、３６．３ｍｍｏｌ）を含む溶液に、炭酸水素ナトリウム（１０．７ｇ、１２７ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、ジ－ｔ－ブチルジカルボナート（９．１１ｇ、４１．７ｍｍｏｌ）を少しずつ添加する。反応混合物を、室温まで温め、２日間撹拌する。得られる懸濁液を、セライト（登録商標）フィルター材を通してろ過し、ジオキサンで洗浄する。ろ液を真空下で濃縮し、溶媒を半分除去し、その後、２Ｍク

エン酸を用いてｐＨ３まで酸性化する。この溶液を、ＤＣＭ（３×１００ｍｌ）で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ（$MgSO_4$）、真空下で濃縮し、表題生成物を褐色油状物として得る。