

【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11月12日(2009.11.12)

【公表番号】特表2002-530268(P2002-530268A)

【公表日】平成14年9月17日(2002.9.17)

【出願番号】特願2000-542326(P2000-542326)

【国際特許分類】

C 0 7 D 487/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4985 (2006.01)
 A 6 1 P 1/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 27/14 (2006.01)
 A 6 1 P 27/16 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 487/04 1 4 0
 A 6 1 K 31/4985
 A 6 1 P 1/00
 A 6 1 P 9/10 1 0 1
 A 6 1 P 9/10 1 0 3
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 27/14
 A 6 1 P 27/16
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

【誤訳訂正書】

【提出日】平成21年9月17日(2009.9.17)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】特許請求の範囲

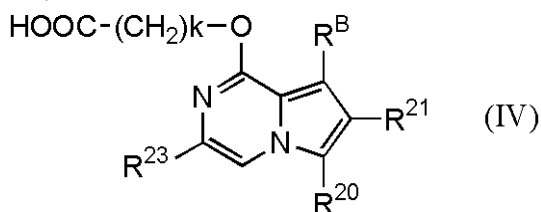
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

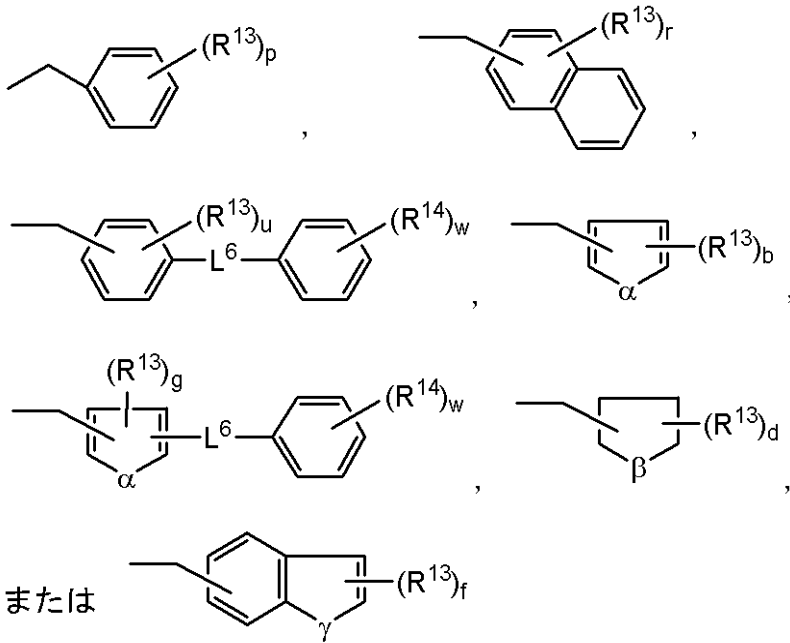
【請求項1】 一般式(IV)：

【化11】



(式中、R²⁰は式：

【化10】



[式中、

L^6 は単結合、 $-CH_2-$ 、 $C=C-$ 、 $-C-C-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ ；

R^{13} および R^{14} はそれぞれ独立してハロゲン、 $C1-C10$ アルキル、 $C1-C10$ アルキルオキシ、 $C1-C10$ アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、および $C1-C10$ ハロアルキルから独立に選択される基；

は酸素原子または硫黄原子；

は $-CH_2-$ または $-(CH_2)_2-$ ；

は酸素原子または硫黄原子；

b は $0 \sim 3$ の整数；

d は $0 \sim 4$ の整数；

f 、 p 、および w はそれぞれ独立して $0 \sim 5$ の整数；

g は $0 \sim 2$ の整数；

r は $0 \sim 7$ の整数；

u は $0 \sim 4$ の整数] で表される基；

R^{21} は $C1-C3$ アルキルまたは $C3-C4$ シクロアルキル；

R^{23} は水素原子、 $C1-C6$ アルキル、 $C7-C12$ アラルキル、 $C1-C6$ アルキルオキシ、 $C1-C6$ アルキルチオ、 $C1-C6$ ヒドロキシアルキル、 $C2-C6$ ハロアルキルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、 $C1-C6$ アルキルオキシカルボニル、アリールオキシ、アリールチオ、炭素環基、または複素環基；、および

R^B は式： $-COCONH_2$ ；

k は $1 \sim 3$ の整数) で示される化合物、そのプロドラッグ (但し、該プロドラッグとは、式 (IV) で示される化合物において式： $-O-(CH_2)_k-COOH$ のカルボキシル基が、メチルエステル、エチルエステル、 n -プロピルエステル、イソプロピルエステル、 n -ブチルエステル、イソブチルエステル、 $tert$ -ブチルエステル、モルホリノエチルエステル、 N,N -ジエチルグリコールアミドエステル、(アシルオキシ)アルキルエステルまたは (アルコキシカルボニル)オキシ)アルキルエステルである化合物である)、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項2】 [6-ベンジル-7-エチル-8-オキサモイルピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシ酢酸、

[6-シクロヘキシルメチル-7-エチル-8-オキサモイルピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキ

シ酢酸、

[7-エチル-6-(3-メトキシベンジル)-8-オキサモイルピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシ酢酸、

[6-(ベンゾ[b]チオフェン-6-イルメチル)-7-エチル-8-オキサモイルピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシ酢酸、

[6-ベンジル-7-エチル-3-メチル-8-オキサモイルピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシ酢酸、

[7-エチル-6-(4-フルオロベンジル)-3-メチル-8-オキサモイルピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシ酢酸、

[6-(2-ピフェニルメチル)-7-エチル-3-メチル-8-オキサモイルピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシ酢酸、

[6-シクロペンチルメチル-7-エチル-3-メチル-8-オキサモイルピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシ酢酸、

[6-(2-ベンジル)ベンジル-7-エチル-3-メチル-8-オキサモイルピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシ酢酸、

[7-エチル-6-(2-(4-フルオロフェニル)ベンジル)-3-メチル-8-オキサモイルピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシ酢酸、

[7-エチル-6-(3-フルオロベンジル)-3-メチル-8-オキサモイルピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシ酢酸、

[6-ベンジル-7-エチル-3-イソプロピル-8-オキサモイルピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシ酢酸、

[6-ベンジル-3,7-ジエチル-8-オキサモイルピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシ酢酸、

[6-ベンジル-7-エチル-8-オキサモイル-3-フェニルピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシ酢酸、

[6-ベンジル-7-エチル-3-イソブチル-8-オキサモイルピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシ酢酸、

[3,6-ジベンジル-7-エチル-8-オキサモイルピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシ酢酸、

[7-エチル-3-メチル-8-オキサモイル-6-(2-(2-チエニル)ベンジル)ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシ酢酸、

[7-エチル-3-メチル-8-オキサモイル-6-(2-フェニルエチニルベンジル)ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシ酢酸、

[7-エチル-3-メチル-8-オキサモイル-6-(2-フェニルオキシベンジル)ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシ酢酸、

[7-エチル-3-メチル-8-オキサモイル-6-(2-(3-チエニル)ベンジル)ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシ酢酸、

[7-エチル-3-メチル-6-(2-(5-メチルチオフェン-2-イル)ベンジル)-8-オキサモイルピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシ酢酸、

[7-エチル-6-(2-(4-メトキシフェニル)ベンジル)-3-メチル-8-オキサモイルピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシ酢酸、

[7-エチル-3-メチル-6-(2-(4-メチルフェニル)ベンジル)-8-オキサモイルピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシ酢酸、

[7-エチル-3-メチル-8-オキサモイル-6-(2-(2-フェニルエチル)ベンジル)ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシ酢酸、

[6-ベンジル-7-シクロプロピル-3-メチル-8-オキサモイルピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシ酢酸、

[7-シクロプロピル-6-(4-フルオロベンジル)-3-メチル-8-オキサモイルピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシ酢酸、

[6-ベンジル-3-シクロヘキシル-7-エチル-8-オキサモイルピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシ酢酸、

[6-(2-ピフェニルメチル)-3-シクロヘキシル-7-エチル-8-オキサモイルピロロ[1,2-a]ピ

ラジン-1-イル]オキシ酢酸、

[6-ベンジル-3,7-ジメチル-8-オキサモイルピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシ酢酸、
[7-エチル-3-メチル-6-(5-メチルチオフェン-2-イルメチル)-8-オキサモイルピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシ酢酸、

[6-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イルメチル)-7-エチル-3-メチル-8-オキサモイルピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシ酢酸、

ナトリウム [7-エチル-6-(4-フルオロベンジル)-3-メチル-8-オキサモイルピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシアセテート、

ナトリウム [7-エチル-6-(2-(4-フルオロフェニル)ベンジル)-3-メチル-8-オキサモイルピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシアセテート、

ナトリウム [7-エチル-3-メチル-8-オキサモイル-6-(2-(2-チエニル)ベンジル)ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシアセテート、

ナトリウム [7-エチル-3-メチル-8-オキサモイル-6-(2-(3-チエニル)ベンジル)ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシアセテート、 から選択されるピロロ[1,2-a]ピラジン化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項3】 メチル [7-エチル-6-(2-(4-フルオロフェニル)ベンジル)-3-メチル-8-オキサモイルピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシアセテート、

エチル [7-エチル-6-(2-(4-フルオロフェニル)ベンジル)-3-メチル-8-オキサモイルピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシアセテート、

ホルホルニルエチル [7-エチル-6-(2-(4-フルオロフェニル)ベンジル)-3-メチル-8-オキサモイルピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシアセテート、

ナトリウム [7-エチル-6-(2-(4-フルオロフェニル)ベンジル)-3-メチル-8-オキサモイルピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシアセテート、

メチル [7-エチル-3-メチル-8-オキサモイル-6-(2-(2-チエニル)ベンジル)ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシアセテート、

エチル [7-エチル-3-メチル-8-オキサモイル-6-(2-(2-チエニル)ベンジル)ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシアセテート、

ホルホルニルエチル [7-エチル-3-メチル-8-オキサモイル-6-(2-(2-チエニル)ベンジル)ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシアセテート、

ナトリウム [7-エチル-3-メチル-8-オキサモイル-6-(2-(2-チエニル)ベンジル)ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-イル]オキシアセテート、 から選択されるピロロ[1,2-a]ピラジン化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項4】 請求項1～3のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項5】 s P L A₂ 阻害剤である請求項4記載の医薬組成物。

【請求項6】 炎症性疾患の治療または予防剤である請求項4記載の医薬組成物。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0040

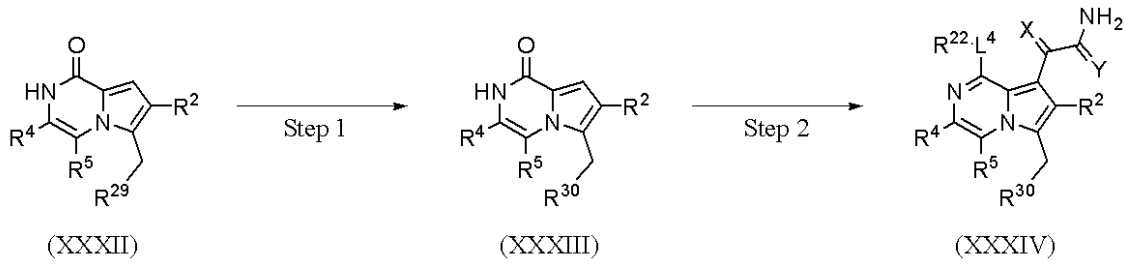
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0040】

(方法E)

【化 3 5】



(式中、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^{22} 、 L^4 、 X および Y は前記と同意義、 R^{29} はハロゲン、トリフレート等の脱離基を有するアリールまたはヘテロアリール、 R^{30} はアリール、ヘテロアリール、置換されたビニル、置換されたアセチレン、アルキルおよびアリールオキシ等が置換したアリールまたはヘテロアリール)

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0042

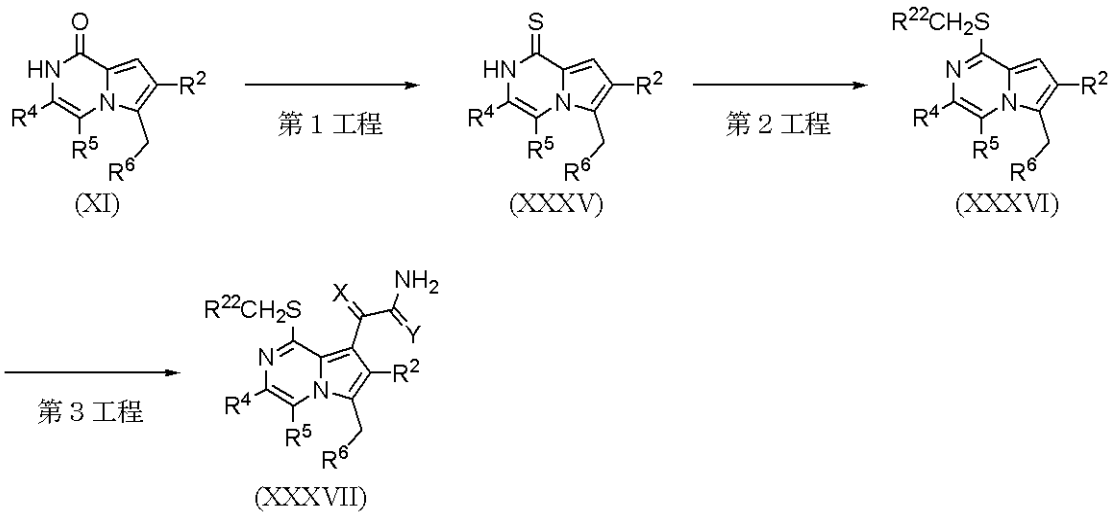
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0042】

(方法 F)

【化 3 6】



(式中、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{22} 、 X および Y は前記と同意義)

方法 A における L^4 が CH_2S の場合、本法 F によっても (XXXVII) が合成できる。

【誤訳訂正 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0044

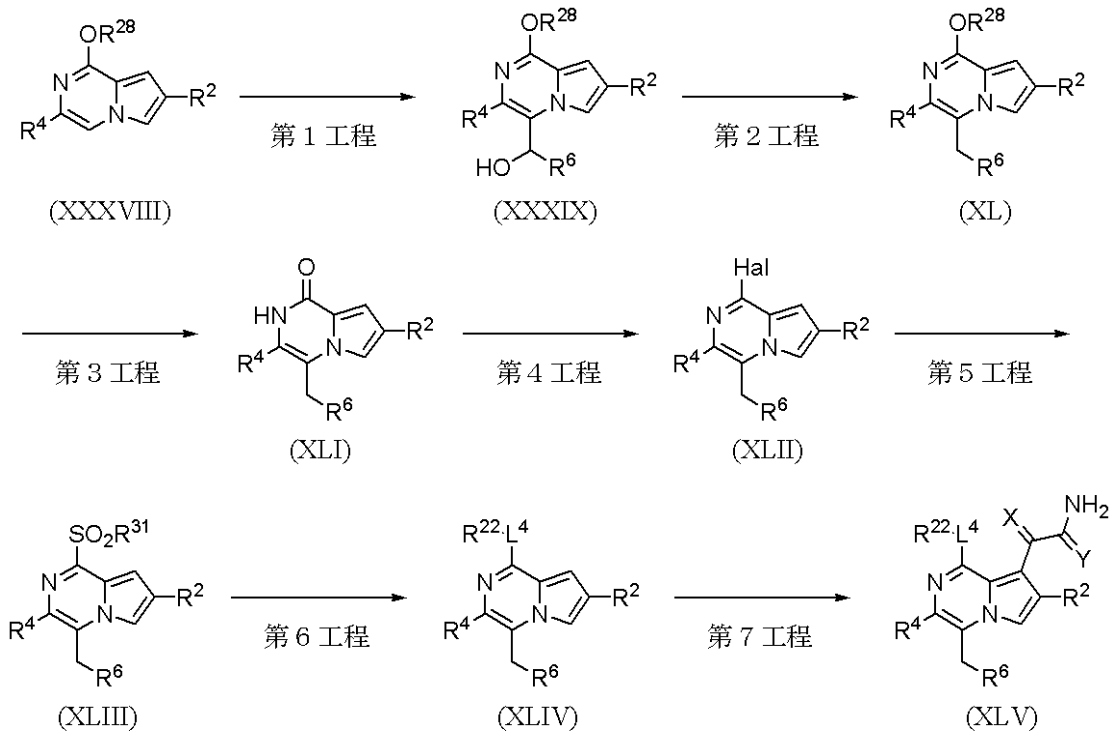
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0044】

(方法 G)

【化 3 7】



(式中、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^{22} 、 R^{28} 、 L^4 、Hal、XおよびYは前記と同意義、 R^{31} はC1-C3アルキルまたはアリール)

【誤訳訂正 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0046

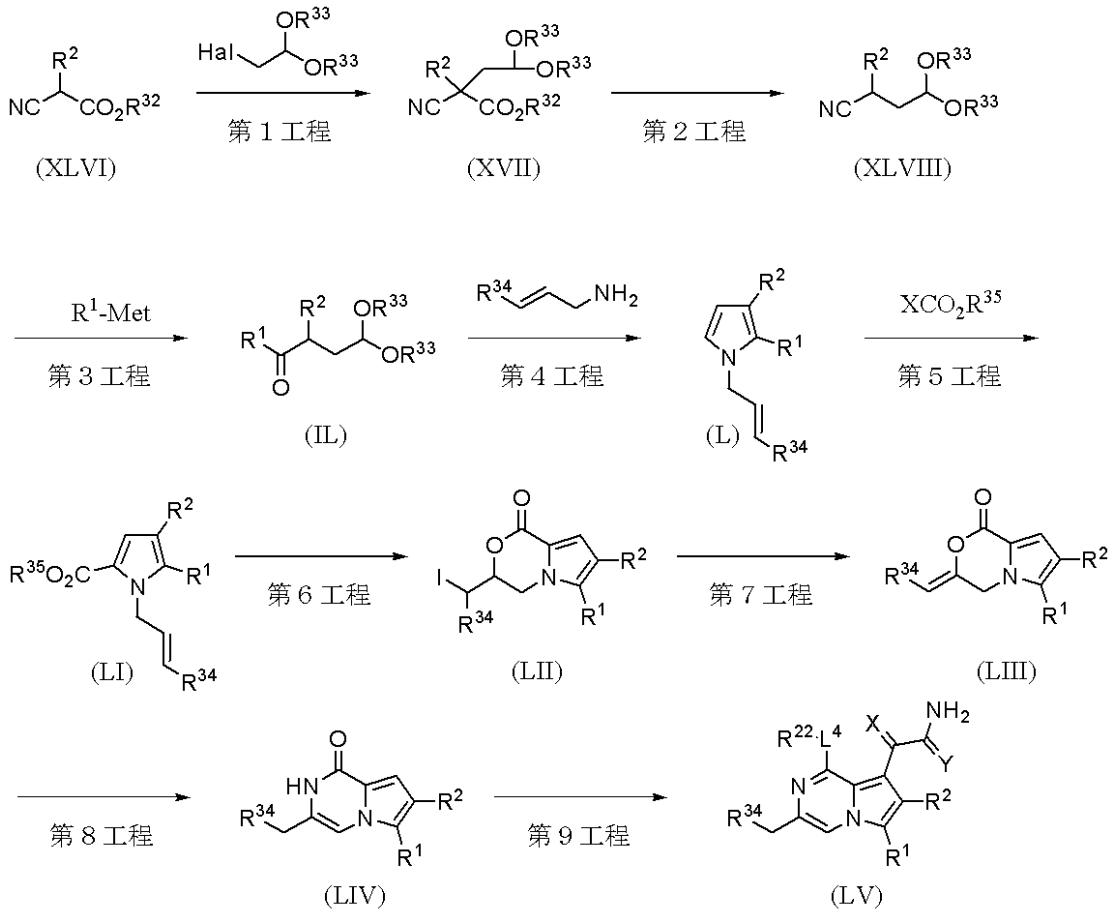
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0046】

(方法H)

【化 3 8】



(式中、R¹、R²、R²²、L⁴、X、Y、およびHalは前記と同意義、R³²およびR³⁵はC1-C3アルキル、R³³は低級アルキルまたは隣接する酸素原子と一緒に1,3ジオキソラン環あるいは1,3ジオキサソラン環を形成する基、R³⁴は水素原子、C1-C6アルキル、C7-C12アラルキル、C1-C6アルキルオキシ、C1-C6アルキルチオ、C1-C6ヒドロキシアルキル、C2-C6ハロアルキルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、C1-C6アルキルオキシカルボニル、アリーロキシ、アリールチオ、炭素環基、または複素環基、Metは金属を表わす)

【誤訳訂正 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0049

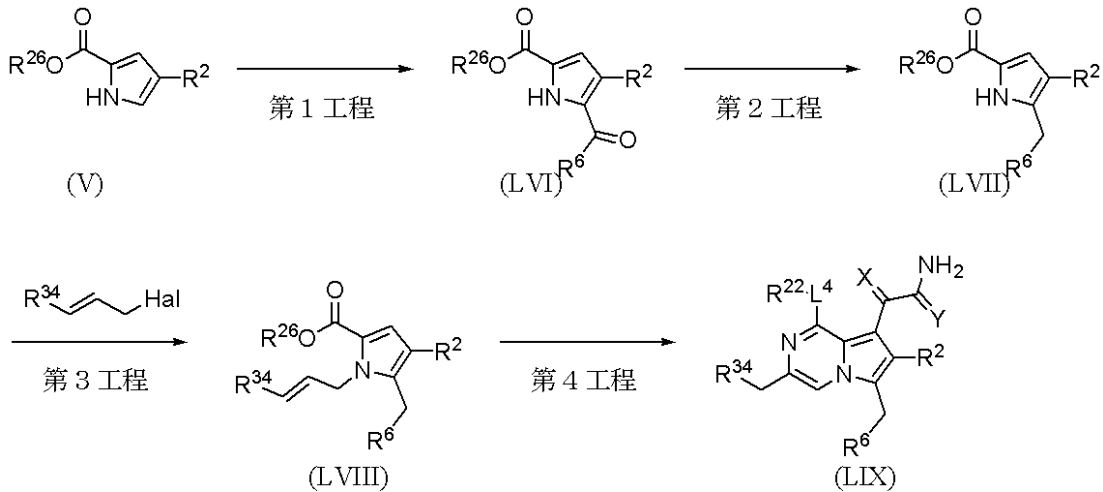
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0049】

(方法I)

【化39】



(式中、 R^2 、 R^6 、 R^{22} 、 R^{26} 、 R^{34} 、 L^4 、 X 、 Y 、および Hal は前記と同意義)

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0059

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0059】

以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

実施例中、以下の略号を使用する。

Me：メチル

Et：エチル

Pr：プロピル

Bu：ブチル

Ph：フェニル

DBU：1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン

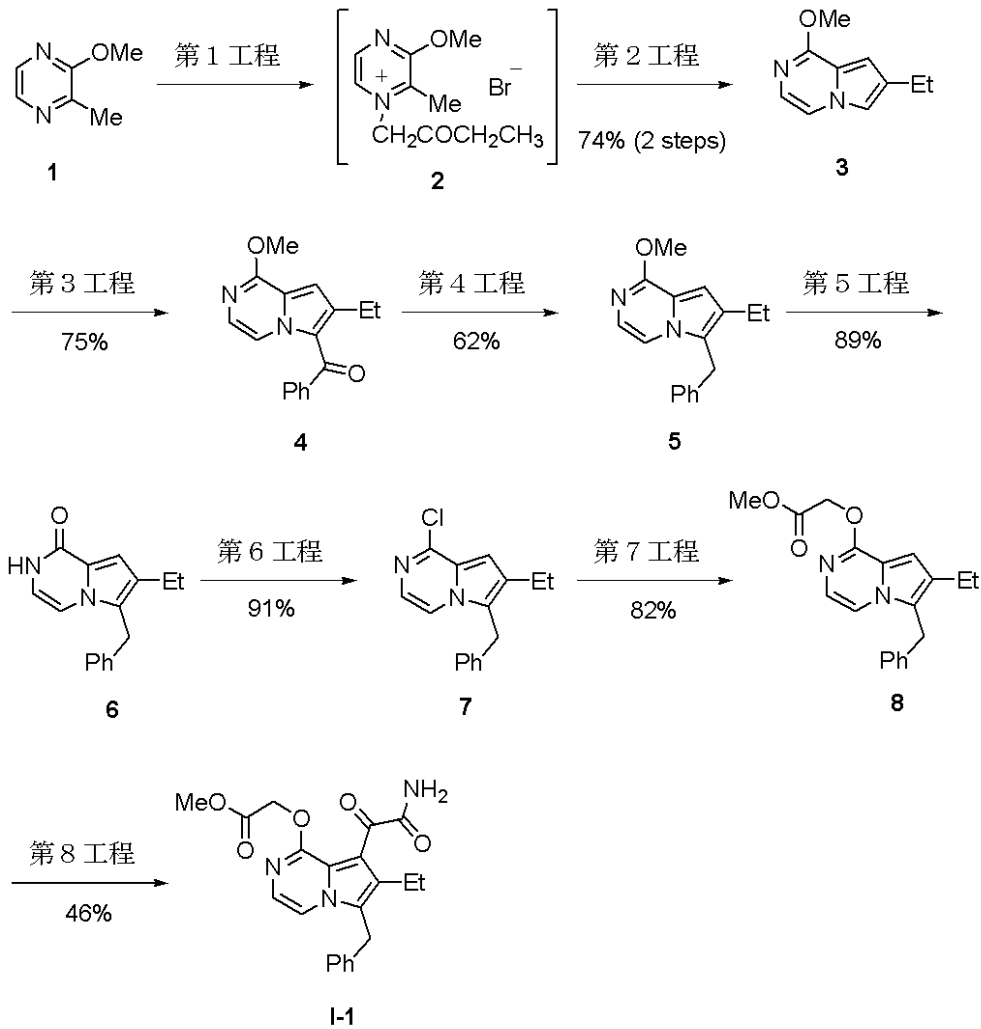
Boc：t-ブチルオキシカルボニル

DMSO：ジメチルスルホキシド

【実施例】

実施例1

【化40】



【誤訳訂正8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0062

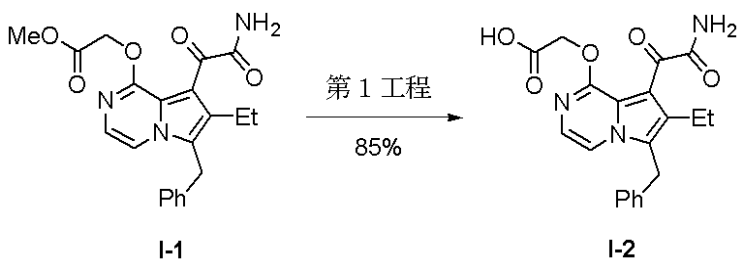
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0062】

実施例2

【化41】



実施例2 - 第1工程

化合物(I-1) 110mg (0.278ミリモル)のメタノール15ml溶液に、1規定水酸化ナトリウム0.56ml (0.556ミリモル)水溶液を加え、室温で18時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して残渣に氷水を加え、1規定塩酸0.65mlを加え室温で攪拌した後、析出した結晶を濾取して、化合物(I-2) (90mg, 収率85%)

)を得た。この粗結晶をメタノールとクロロホルムの混合溶媒で再結晶して、211-213の分解点を示す物質を得た。

NMR (DMSO- d_6) 1.07(t, J=7.2 Hz, 3H), 2.77(q, J=7.2 Hz, 2H), 4.34(s, 2H), 4.65(s, 2H), 7.10-7.31(m, 6H), 7.46(brs, 1H), 7.73(d, J=4.8 Hz, 1H), 8.03(brs, 1H).

IR (KBr) 3425, 1709, 1668, 1640 cm^{-1} .

実施例1および2と同様の方法で表1~4に示す化合物(I-3)~化合物(I-36)を合成することができる。