

【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 1 月 5 日 (2006.1.5)

【公表番号】特表 2001-517655 (P2001-517655A)

【公表日】平成 13 年 10 月 9 日 (2001.10.9)

【出願番号】特願 2000-512813 (P2000-512813)

【国際特許分類】

C 0 7 D 215/20 (2006.01)

A 6 1 K 31/47 (2006.01)

A 6 1 K 31/4709 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

C 0 7 D 221/20 (2006.01)

C 0 7 D 401/06 (2006.01)

C 0 7 D 417/06 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 215/20

A 6 1 K 31/47

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 9/10 1 0 1

C 0 7 D 221/20

C 0 7 D 401/06

C 0 7 D 417/06

【手続補正書】

【提出日】平成 17 年 6 月 22 日 (2005.6.22)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

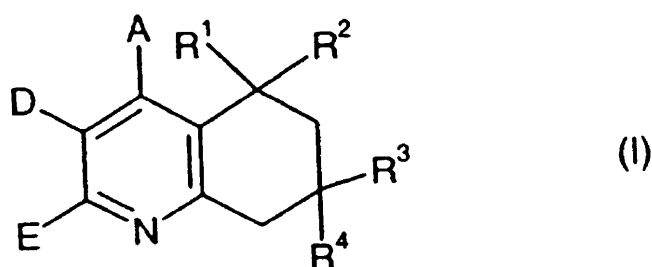
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

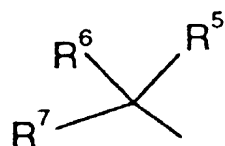
【化 1】



式中、

A は、ハロゲン、トリフルオロメチルおよび各々が最高 3 個の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝鎖アルキルもしくはアルコキシから成る群からの同一もしくは異なる置換基により最高 2 回まで場合により置換されてもよいフェニルを表し

、
D は、式
【化 2】



または $R^8-CH_2-O-CH_2-$

の基を表し、
式中、
 R^5 および R^6 は一緒にカルボニル基 ($=O$) を形成するか、
あるいは
 R^5 は、水素を表し、
そして
 R^6 は、ハロゲンまたはヒドロキシルを表すか、
あるいは
 R^5 および R^6 は水素を表し、
 R^7 および R^8 は同一もしくは異なり、そしてハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、トリフルオロメトキシから成る群からの同一もしくは異なる置換基により、または式 $-SO_2-CH_3$ もしくは $-NR^9R^{10}$

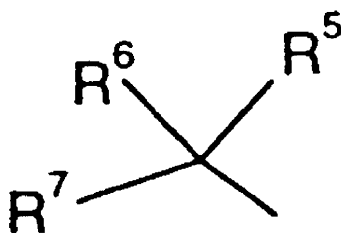
式中、
 R^9 および R^{10} は同一もしくは異なり、そして水素または直鎖もしくは分枝鎖の最高 3 個の炭素原子を有するアルキルを表す、
の基により最高 4 回まで場合により置換されてもよいフェニル、ナフチル、ベンゾチアゾリル、キノリル、ピリミジルまたはピリジルを表し、
E は、3 ~ 6 個の炭素原子を有するシクロアルキルを表すか、または最高 8 個の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝鎖アルキルを表し、

R^1 は、ヒドロキシルを表し、
そして
 R^2 は、水素を表すか、またはメチルを表し、
 R^3 および R^4 は同一もしくは異なり、そして最高 3 個の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝鎖のアルキルを表すか、
あるいは

R^3 および R^4 は一緒に 2 ~ 4 個の炭素原子を有するスピロ結合したアルキル鎖を形成する、
のテトラヒドロキノリン またはその塩もしくは N-オキシド。

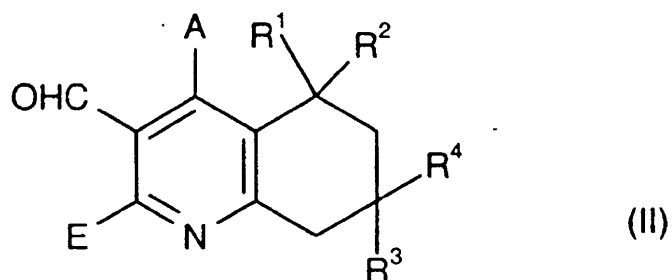
【請求項 2】 請求項 1 に記載のテトラヒドロキノリンの製造法であって、
[A] D が基

【化 5】



を表す場合、一般式 (II)

【化 6】



式中、

A、E、R¹、R²、R³およびR⁴は上記定義の通りであり、

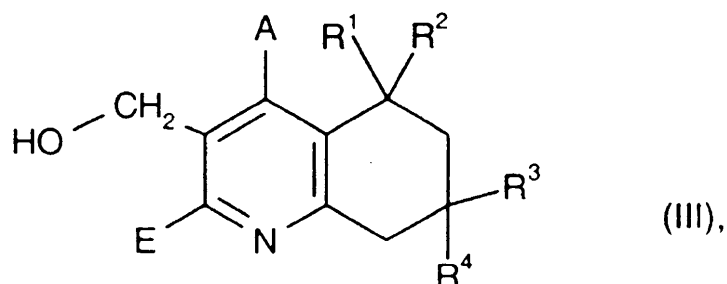
置換基Dは、グリニャール、ウィティッヒまたは有機リチウム反応で有機金属試薬を使用して不活性溶媒中で合成されるか、

またはDが式R⁸-CH₂-O-CH₂-の基を表す場合、式中R⁸は上記定義の通りである

、
の化合物中で、

[B] 一般式 (III)

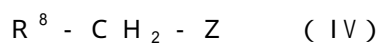
【化 7】



式中、

A、E、R¹、R²、R³およびR⁴は上記定義の通りである、

の化合物を一般式 (IV)



式中、

R⁸は、上記定義の通りであり、

そして

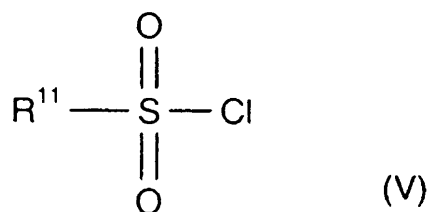
Zは、ハロゲン好ましくは塩素または臭素を表す、

の化合物と不活性溶媒中で適当ならば塩基および/または補助剤の存在中で反応させるか、

あるいは

[C] 一般式 (III) の化合物を最初に一般式 (V)

【化 8】

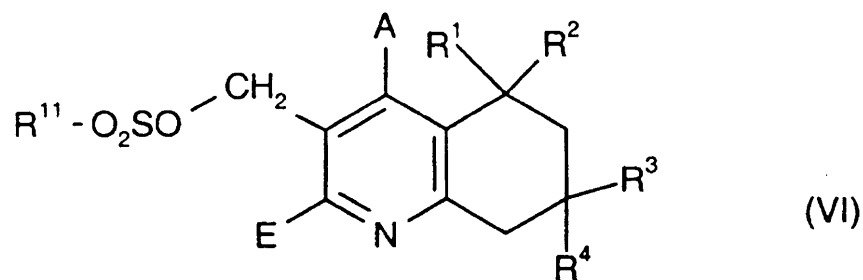


式中、

R¹¹は、最高4個の炭素原子を有する直鎖アルキルを表す、

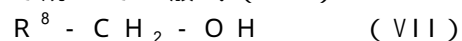
の化合物を用いた反応により、一般式 (VI)

【化 9】



式中、

A、E、R¹、R²、R³、R⁴およびR¹¹は上記定義の通りである、
の化合物に転換し、そして続いて一般式 (VII)

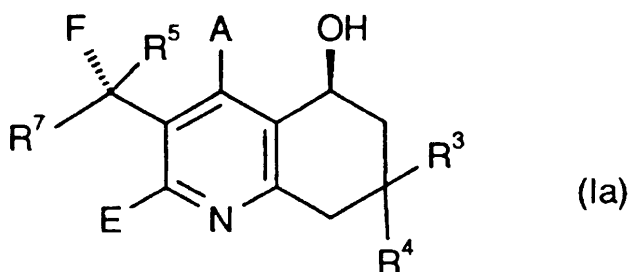


式中、

R⁸は、上記定義の通りである、
の化合物と反応させ、そして適当ならば保護基を開裂するか、
あるいは

[D] 一般式 (Ia)

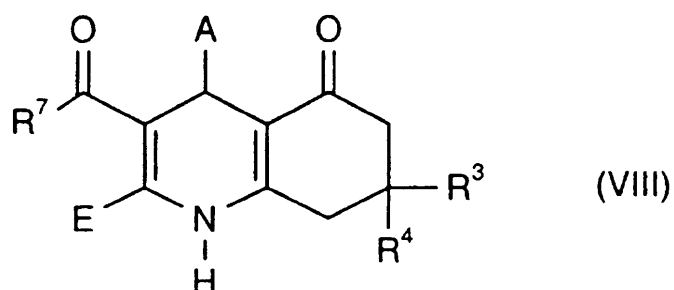
【化 10】



式中、

A、E、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は上記定義の通りである、
の化合物の場合には、一般式 (VIII)

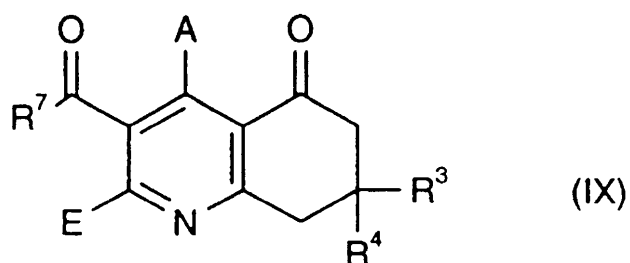
【化 11】



式中、

A、E、R³、R⁴およびR⁷は上記定義の通りである、
の化合物を、最初に一般式 (IX)

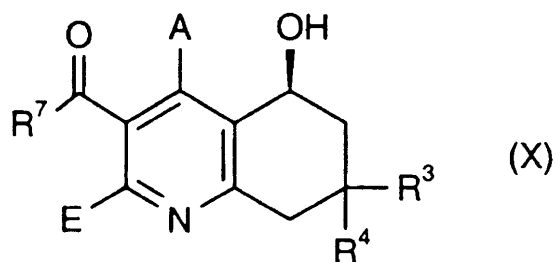
【化 12】



式中、

R^3 、 R^4 、 R^7 、A および E は上記定義の通りである、
の化合物に酸化し、これらを次の工程で一般式 (X)

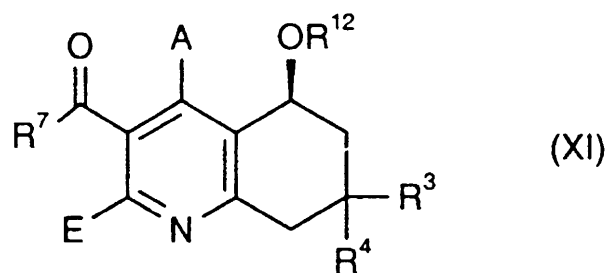
【化 1 3】



式中、

R^3 、 R^4 、 R^7 、A および E は上記定義の通りである、
の化合物に非対称的に還元することにより転換し、これらを次にヒドロキシシル -
保護基の導入により、一般式 (XI)

【化 1 4】



式中、

R^3 、 R^4 、 R^7 、A および E は上記定義の通りであり、

そして

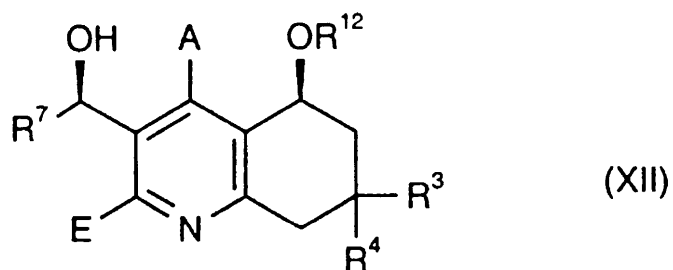
R^{12} は、ヒドロキシシル - 保護基、好ましくは式 $-\text{SiR}^{13}\text{R}^{14}\text{R}^{15}$ の基を表し、

式中、

R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は同一もしくは異なり、そして C_1 - C_4 - アルキルを
表す、

の化合物に転換し、この化合物から、次の工程で一般式 (XII)

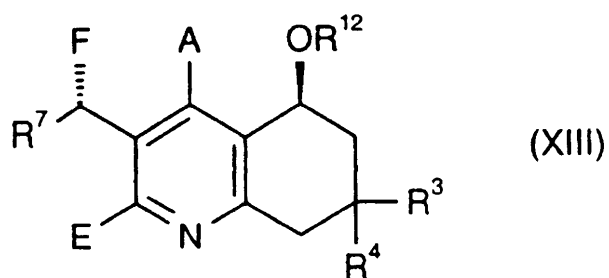
【化 1 5】



式中、

R^3 、 R^4 、 R^7 、 R^{12} 、AおよびEは上記定義の通りである、
 の化合物をジアステレオマー選択的な還元により製造し、
 そして続いて、例えばDASTおよび SF_4 誘導体のようなフッ素化剤を用いてフッ素置換基を導入することにより一般式(XIII)

【化16】



式中、

R^3 、 R^4 、 R^7 、 R^{12} 、AおよびEは上記定義の通りである、
 の化合物を製造し、
 そして続いてヒドロキシル-保護基を常法により開裂し、
 そして適当ならば、D、Eおよび/または R^1 および R^2 で挙げた置換基を、常法により変えるか、または導入することの特徴とする上記方法。

【請求項3】 請求項1に記載の少なくとも1つのテトラヒドロキノリンおよび薬理的に許容できる製剤助剤を含んで成る薬剤。