

【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8月24日(2006.8.24)

【公表番号】特表2006-502109(P2006-502109A)

【公表日】平成18年1月19日(2006.1.19)

【年通号数】公開・登録公報2006-003

【出願番号】特願2004-519151(P2004-519151)

【国際特許分類】

C 0 7 D 405/04 (2006.01)
A 6 1 K 31/4025 (2006.01)
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
A 6 1 K 31/453 (2006.01)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)
A 6 1 P 13/12 (2006.01)
A 6 1 P 17/00 (2006.01)
A 6 1 P 31/10 (2006.01)
A 6 1 P 31/12 (2006.01)
A 6 1 P 33/00 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
C 0 7 C 65/21 (2006.01)
C 0 7 C 205/58 (2006.01)
C 0 7 C 211/52 (2006.01)
C 0 7 C 255/58 (2006.01)
C 0 7 D 405/14 (2006.01)
C 0 7 D 409/14 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 405/04 C S P
A 6 1 K 31/4025
A 6 1 K 31/4178
A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/453
A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 31/10
A 6 1 P 31/12
A 6 1 P 33/00
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 C 65/21 C
C 0 7 C 205/58
C 0 7 C 211/52
C 0 7 C 255/58
C 0 7 D 405/14
C 0 7 D 409/14

【手続補正書】

【提出日】平成18年7月6日(2006.7.6)

【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】請求項4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項4】

R₁が、非置換のフェニル、又は「ハロゲン、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ、ニトロ、NR₉R₁₀、SR₁₁、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、シアノ、カルボキシ、C₁-C₄-アルコキシカルボニル及び-C₁-C₄-アルキレンヒドロキシル」から選択される1、2又は3個の同一又は異なる置換基によって置換されているフェニル；又は6個の環原子を含む飽和、部分不飽和又は芳香族の環である複素環であり、環原子のうち1、2又は3個は、窒素、酸素及び硫黄から選択される同一又は異なるヘテロ原子であり、ここで、該複素環は、非置換、又は「ハロゲン、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ、ニトロ、NR₉R₁₀、SR₁₁、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、シアノ、カルボキシ、C₁-C₄-アルコキシカルボニル及び-C₁-C₄-アルキレンヒドロキシル」から選択される1、2又は3個の同一又は異なる置換基によって置換されている；

R₂及びR₄が水素；及び

R₃及びR₅が各々独立に、「ヒドロキシル、C₁-C₄-アルコキシ及びC₁-C₄-アルキルカルボニルオキシ」から選択される、

請求項1に記載の式(Ic)の化合物。

【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5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項5】

R₁が、ハロゲン及びニトロから選択される1、2又は3個の同一又は異なる置換基によって置換された、フェニル又はピリジニル；R₂及びR₄が水素；R₃及びR₅がヒドロキシル；Aが、一般構造(i)~(v)のいずれか1項によって表される飽和5員環であり、ここで、X₁、X₂、R₆及びR₁₃が、定義した通りである、

請求項1に記載の式(Ic)の化合物。

【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7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項7】

(+/-) - trans - 2 - (2 - クロロ - フェニル) - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 5, 7 - ジメトキシ - クロメン - 4 - オン；

(+) - trans - 2 - (2 - クロロ - フェニル) - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 5, 7 - ジメトキシ - クロメン - 4 - オン；

(+) - trans - 2 - (2 - クロロ - フェニル) - 5, 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - クロメン - 4 - オン；

(-) - trans - 2 - (2 - クロロ - フェニル) - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 5, 7 - ジメトキシ - クロメン - 4 - オン；

(-) - trans - 2 - (2 - クロロ - フェニル) - 5, 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - クロメン - 4 - オン；

(+) - trans - 2 - (2 - ブロモ - フェニル) - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1

(+ / -) - t r a n s - 5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - クロメン - 4 - オン ;

(+) - t r a n s - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - クロメン - 4 - オン ;

(+) - t r a n s - 5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - クロメン - 4 - オン ;

(-) - t r a n s - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - クロメン - 4 - オン ;

(-) - t r a n s - 5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - クロメン - 4 - オン ;

(+) - t r a n s - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 5 , 7 - ジメトキシ - 2 - フェニル - クロメン - 4 - オン ;

(+) - t r a n s - 5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 2 - フェニル - クロメン - 4 - オン ;

(+) - t r a n s - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 5 , 7 - ジメトキシ - 2 - チオフェン - 2 - イル - クロメン - 4 - オン ;

(+) - t r a n s - 5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 2 - チオフェン - 2 - イル - クロメン - 4 - オン ;

(+) - t r a n s - 4 - [5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - イル] - 3 - メチル - ベンゾニトリル ;

(+) - t r a n s - 4 - [8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - イル] - 3 - メチル - ベンゾニトリル ;

(+ / -) - t r a n s - 2 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシ - フェニル) - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 5 , 7 - ジメトキシ - クロメン - 4 - オン ;

(+ / -) - t r a n s - 2 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - クロメン - 4 - オン ;

(+) - t r a n s - 2 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシ - フェニル) - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 5 , 7 - ジメトキシ - クロメン - 4 - オン ;

(+) - t r a n s - 2 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシ - フェニル) - 5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - クロメン - 4 - オン ;

(+ / -) - t r a n s - 2 - (2 - ブロモ - 5 - ヒドロキシ - フェニル) - 5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - クロメン - 4 - オン ;

(+) - t r a n s - 2 - (2 - ブロモ - 5 - ヒドロキシ - フェニル) - 5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - クロメン - 4 - オン ;

(+ / -) - t r a n s - 2 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル) - フェニル] - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 5 , 7 - ジメトキシ - クロメン - 4 - オン ;

(+ / -) - t r a n s - 2 - [(3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル) - フェニル] - 5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - クロメン - 4 - オン ;

(+) - t r a n s - 2 - (2 - クロロ - 5 - メチル - フェニル) - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 5 , 7 - ジメトキシ - クロメン - 4 - オン ;

(+) - t r a n s - 2 - (2 - クロロ - 5 - メチル - フェニル) - 5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - クロメン - 4 - オン ;

(+) - t r a n s - 2 - (2 - ブロモ - 5 - ニトロ - フェニル) - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 5 , 7 - ジメトキシ - クロメン - 4 - オン ;

(+ / -) - t r a n s - 2 - (2 - ブロモ - 5 - ニトロ - フェニル) - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロキシ - クロメン - 4 - オン ;

(+ / -) - t r a n s - 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 5 , 7 - ジメトキシ - クロメン - 4 - オン ;

(+ / -) - t r a n s - 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - クロメン - 4 - オン ;

(+ / -) - t r a n s - 2 - (2 - ブロモ - 5 - ニトロフェニル) - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロキシ - クロメン - 4 - オン ;

(+) - t r a n s - 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - クロメン - 4 - オン ;

(+ / -) - t r a n s - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

(+ / -) - t r a n s - 5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 2 - (4 - ニトロフェニル) - クロメン - 4 - オン ;

(+ / -) - t r a n s - 2 - (4 - アミノフェニル) - 5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - クロメン - 4 - オン ;

(+ / -) - t r a n s - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - クロメン - 4 - オン ;

(+ / -) - t r a n s - 5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - ヒドロキシ - フェニル) - クロメン - 4 - オン ;

(+) - t r a n s - 3 - クロロ - 4 - [8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - イル] - ベンゾニトリル ;

(+) - t r a n s - 3 - クロロ - 4 - [5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - イル] - ベンゾニトリル ;

(+) - t r a n s - 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニル) - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 5 , 7 - ジメトキシ - クロメン - 4 - オン ;

(+) - t r a n s - 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニル) - 5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - クロメン - 4

(+ / -) - t r a n s - 酢酸 3 - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 8 - イル] - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - ピロリジン - 2 - イルメチルエステル ;

(+ / -) - t r a n s - 2 - (2 - クロロ - フェニル) - 8 - [2 - ヒドロキシメチル - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル] - 5 , 7 - ジメトキシ - クロメン - 4 - オン ;

(+ / -) - t r a n s - 2 - (2 - クロロ - フェニル) - 5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - [2 - ヒドロキシメチル - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル] - クロメン - 4 - オン ;

(+ / -) - t r a n s - 酢酸 - 3 - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 8 - イル] - 1 - プロピル - ピロリジン - 2 - イルメチルエステル ;

(+ / -) - t r a n s - 2 - (2 - クロロ - フェニル) - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - 5 , 7 - ジメトキシ - クロメン - 4 - オン ;

(+ / -) - t r a n s - 2 - (2 - クロロ - フェニル) - 5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - プロピル - ピロリジン - 3 - イル) - クロメン - 4 - オン ;

(+ / -) - t r a n s - 2 - (2 - クロロ - 4 - ニトロ - フェニル) - 5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - クロメン - 4 - オン ;

(+ / -) - t r a n s - 2 - (2 - ブロモ - 4 - ニトロ - フェニル) - 5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - クロメン - 4 - オン ;

(+ / -) - t r a n s - 3 - クロロ - 4 - [5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - イル] - 安息香酸 ;

(+ / -) - t r a n s - 3 - ブロモ - 4 - [5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - イル] - 安息香酸 ;

(+ / -) - t r a n s - 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - クロメン - 4 - オン ;

(+ / -) - t r a n s - 2 - (4 - アミノ - 2 - クロロ - フェニル) - 5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - クロメン - 4 - オン ;

(+ / -) - t r a n s - 2 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロ - フェニル) - 5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - クロメン - 4 - オン ;

(+ / -) - t r a n s - 2 - (4 - アミノ - 2 - ブロモ - フェニル) - 5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - クロメン - 4 - オン ;

(+ / -) - t r a n s - 4 - クロロ - 3 - [5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - イル] - 安息香酸 ;

(+ / -) - t r a n s - 4 - ブロモ - 3 - [5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - イル] - 安息香酸 ;

(+ / -) - t r a n s - 4 - ブロモ - 3 - [5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - イル] - N - ヒドロキシ - ベンズアミド ;

- オン；

(+) - trans - 2 - (4 - アミノ - 2 - ブロモ - フェニル) - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 5 , 7 - ジメトキシ - クロメン - 4 - オン；

(+) - trans - 2 - (4 - アミノ - 2 - ブロモ - フェニル) - 5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - クロメン - 4 - オン；

(+) - trans - 2 - (2 - ブロモ - 4 - メトキシ - フェニル) - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 5 , 7 - ジメトキシ - クロメン - 4 - オン；

(+) - trans - 2 - (2 - ブロモ - 4 - メトキシ - フェニル) - 5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - クロメン - 4 - オン；

(+) - trans - 2 - (2 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - フェニル) - 5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - クロメン - 4 - オン；

(+) - trans - 酢酸 8 - (2 - アセトキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ニトロ - フェニル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 7 - イルエステル；

(+) - trans - 2 - (2 , 4 - ジクロロ - 5 - フルオロ - フェニル) - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - 5 , 7 - ジメトキシ - クロメン - 4 - オン；又は

(+) - trans - 2 - (2 , 4 - ジクロロ - 5 - フルオロ - フェニル - 5 , 7 - ジヒドロキシ - 8 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - クロメン - 4 - オン；

である、請求項 1 に記載の一般式 (I c) の化合物。

【手続補正 4】

【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 0

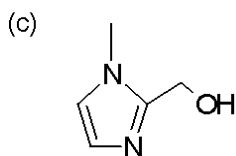
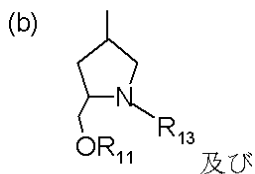
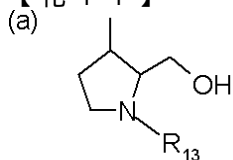
【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 2 0】

A が、

【化 1 1】



(式中、R₁₁ と R₁₃ は定義した通りである)

から選択される、請求項 18 又は請求項 19 に記載のプロセス。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0142

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0142】

の化合物

(式中、各々の場合において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び A は上記定義の通りである)

を、有機又は無機塩基と反応させること、次いで、環化を生じさせることができる該反応混合物に酸を加えること、次いで、有機又は無機塩基を加えること、及び、適宜、生じる式 (Ic) の化合物を医薬として許容できる塩に変換することによって製造できる。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0147

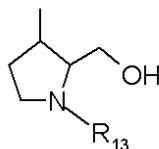
【補正方法】変更

【補正の内容】

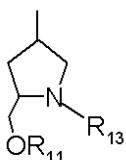
【0147】

【化 29】

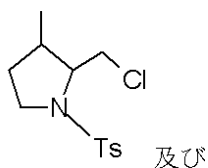
(a)



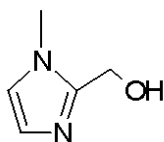
(b)



(c)



(d)



【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0153

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0153】

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_{13} 及び Z は、上記定義の通りである)

の化合物を、有機又は無機塩基の存在下、良好な脱離基によるピペリジノ環上の -OH 基の置換を生じさせるのに適切な試薬と反応させること、次いで、適切な有機溶媒存在下、適切な有機塩基を加え、ピペリジノ環の縮小を生じさせること、そして、適宜、生じた式 (XIIIA) の化合物を医薬として許容できる塩に変換すること

を含むプロセス。