

【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 9 月 28 日 (2006.9.28)

【公表番号】特表 2002-523395 (P2002-523395A)

【公表日】平成 14 年 7 月 30 日 (2002.7.30)

【出願番号】特願 2000-566241 (P2000-566241)

【国際特許分類】

C 07 C 309/65 (2006.01)

A 61 K 31/095 (2006.01)

A 61 K 31/216 (2006.01)

A 61 K 31/343 (2006.01)

A 61 P 1/08 (2006.01)

A 61 P 1/14 (2006.01)

A 61 P 7/06 (2006.01)

A 61 P 9/10 (2006.01)

A 61 P 11/06 (2006.01)

A 61 P 19/02 (2006.01)

A 61 P 21/00 (2006.01)

A 61 P 25/04 (2006.01)

A 61 P 25/28 (2006.01)

A 61 P 27/06 (2006.01)

A 61 P 29/00 (2006.01)

A 61 P 31/04 (2006.01)

A 61 P 31/12 (2006.01)

A 61 P 37/00 (2006.01)

C 07 D 307/86 (2006.01)

【F I】

C 07 C 309/65

A 61 K 31/095

A 61 K 31/216

A 61 K 31/343

A 61 P 1/08

A 61 P 1/14

A 61 P 7/06

A 61 P 9/10

A 61 P 11/06

A 61 P 19/02

A 61 P 21/00

A 61 P 25/04

A 61 P 25/28

A 61 P 27/06

A 61 P 29/00

A 61 P 31/04

A 61 P 31/12

A 61 P 37/00

C 07 D 307/86

【手続補正書】

【提出日】平成 18 年 7 月 31 日 (2006.7.31)

【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

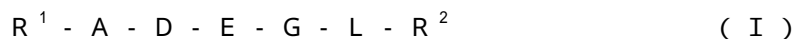
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

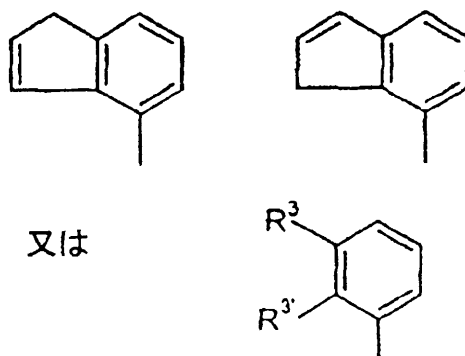
一般式 (I)



[式中、

R^1 は式

【化 1】



の基を示し、

ここで

R^3 及び $R^{3'}$ はフェニル二重結合と一緒にあって、S、N及びOより成る群からの1つもしくは2つの複素原子又は式 - NQの基を含有する5 - 員の飽和、部分的不飽和もしくは芳香族複素環を形成し、

ここで

Qは水素又は ($C_1 - C_6$) - アルキルを示し、

且つここで上記の環系のすべては場合により：

ハロゲン、カルボキシル、ヒドロキシル、フェニル、($C_1 - C_6$) - アルコキシ、($C_1 - C_6$) - アルコキシカルボニル、($C_1 - C_8$) - アルキル、それはそれ自身ハロゲン、($C_1 - C_6$) - アルキルスルホニルオキシ、アジド、アミノ、モノ ($C_1 - C_6$) - アルキルアミノ、ジ ($C_1 - C_6$) - アルキルアミノもしくはヒドロキシルにより置換されていることができる、

式 - (CO)_b - NR⁴R⁵の基、

[ここで

bは0又は1の数を示し、

R^4 及び R^5 は同一もしくは異なり、互いに独立して水素、フェニル、($C_1 - C_6$) - アシル、シクロ ($C_4 - C_7$) - アシル、ベンゾイル又は ($C_1 - C_6$) - アルキルを示し、それは場合によりアミノ、モノ ($C_1 - C_6$) - アルキルアミノ、ジ ($C_1 - C_6$) - アルキルアミノで置換されていることができ、

あるいは

R^4 及び R^5 は窒素原子と一緒にあって、5 - もしくは6 - 員の飽和複素環を形成し、それは場合によりS及びOより成る群からの1つもしくはそれより多いさらなる複素原子及び/又は1つもしくはそれより多い式 - NR⁸の基を含有することができ、

ここで

R^8 は水素、($C_1 - C_6$) - アルキル又は ($C_1 - C_6$) - アシルを示す]

ならびに

式 - N R⁶ - S O₂ - R⁷ の基、

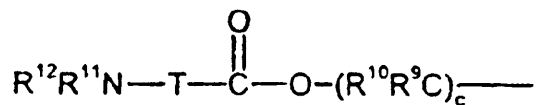
[ここで

R⁶ は水素、フェニル、(C₁ - C₆) - アルキル又は (C₁ - C₆) - アシルを示し、

R⁷ はフェニル又は (C₁ - C₆) - アルキルを示す]

ならびに式

【化 2】



の基、

[ここで

c は 1、2、3、4、5 又は 6 の数を示し、

R⁹ 及び R¹⁰ は同一もしくは異なり、水素又は (C₁ - C₆) - アルキルを示し、

T は式 - (C H₂)_d - の基を示し、

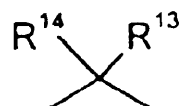
ここで

d は 1、2、3、4、5 又は 6 の数を示すか、

あるいは

T は式

【化 3】



のアミノ酸基の一部を示し、

ここで

R¹³ 及び R¹⁴ は同一もしくは異なり、水素又はメチルを示すか、

あるいは

R¹³ は水素又はメチルを示し、

R¹⁴ は (C₃ - C₈) - シクロアルキル又は (C₆ - C₁₀) - アリール又は水素又は (C₁ - C₈) - アルキルを示し、

ここで (C₁ - C₈) - アルキルは場合によりメチルチオ、ヒドロキシル、メルカプト、グアニジルによって又は式 - N R¹⁵ R¹⁶ もしくは - N R¹⁷ - O C - の基によって置換されていることができ、

ここで

R¹⁵ 及び R¹⁶ は互いに独立して水素、(C₁ - C₈) - アルキル又はフェニルを示し、

、

R¹⁷ はヒドロキシル、ベンジルオキシ、(C₁ - C₈) - アルコキシ又は上記の基 - N R¹⁵ R¹⁶ を示すか、

あるいは (C₁ - C₈) - アルキルは場合により (C₃ - C₆) - シクロアルキル又はフェニルによって置換されていることができ、それはそれ自身ヒドロキシル、ハロゲンもしくは (C₁ - C₆) - アルコキシもしくはアミノにより置換されているか、

あるいは (C₁ - C₈) - アルキルは場合によりイミダゾリル又はインドリルで置換されていることができ、ここで対応する - N H 官能基は場合により (C₁ - C₆) - アルキルによって又はアミノ保護基によって保護されていることができ、

R¹¹ 及び R¹² は同一もしくは異なり、水素、(C₁ - C₆) - アルキル又は典型的アミノ保護基を示すか、

あるいは

R^{11} 及び R^{12} は窒素原子と一緒にあって、5 - もしくは 6 - 員の飽和複素環を形成し、それは場合により S 及び O より成る群からのさらなる複素原子又は式 - NR^{18} の基を含有することができ、

ここで

R^{18} は水素、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル又はフェニルを示す]

より成る群から選ばれる 1 つもしくはそれより多い同一もしくは異なる置換基によって、場合によりジェミナル的に、置換されていることができ、

A 及び E は同一もしくは異なり、結合を示すか、又は $(C_1 - C_4)$ - アルキレンを示し、D は酸素原子を示すか、あるいは式 - $S(O)_e$ - 又は - $N(R^{19})$ - の基を示し、

ここで

e は 0、1 又は 2 の数を示し、

R^9 は水素、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル又は $(C_1 - C_6)$ - アシルを示し、

G は二重に結合している $(C_6 - C_{10})$ - アリールを示すか、あるいは S、N 及び O より成る群からの最高で 3 個の複素原子を有する二重に結合している 5 - ~ 7 - 員の芳香族複素環を示し、それは場合により：

ヒドロキシル、トリフルオロメチル、カルボキシル、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $(C_1 - C_6)$ - アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ - アルコキシカルボニルならびに式 - $CO - O - (CH_2)_f - NR^{20}R^{21}$ 、- $NR^{22} - SO_2R^{23}$ 、- $(CH_2)_g - (CO)_h - NR^{24}R^{25}$ 及び - OR^{26} の基より成る群から選ばれる 1 つもしくはそれより多い同一もしくは異なる置換基で置換されていることができ、

ここで

f は 1、2、3 又は 4 の数を示し、

g 及び h は同一もしくは異なり、0 又は 1 の数を示し、

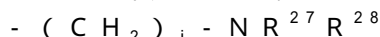
R^{20} 及び R^{21} は上記の R^4 及び R^5 の意味を有し、この意味と同一又は異なり、

R^{22} は上記の R^6 の意味を有し、この意味と同一又は異なり、

R^{23} は上記の R^7 の意味を有し、この意味と同一又は異なり、

R^{24} 及び R^{25} は上記の R^4 及び R^5 の意味を有し、この意味と同一もしくは異なるか、

あるいは互いに独立して式



の基を示し、

ここで

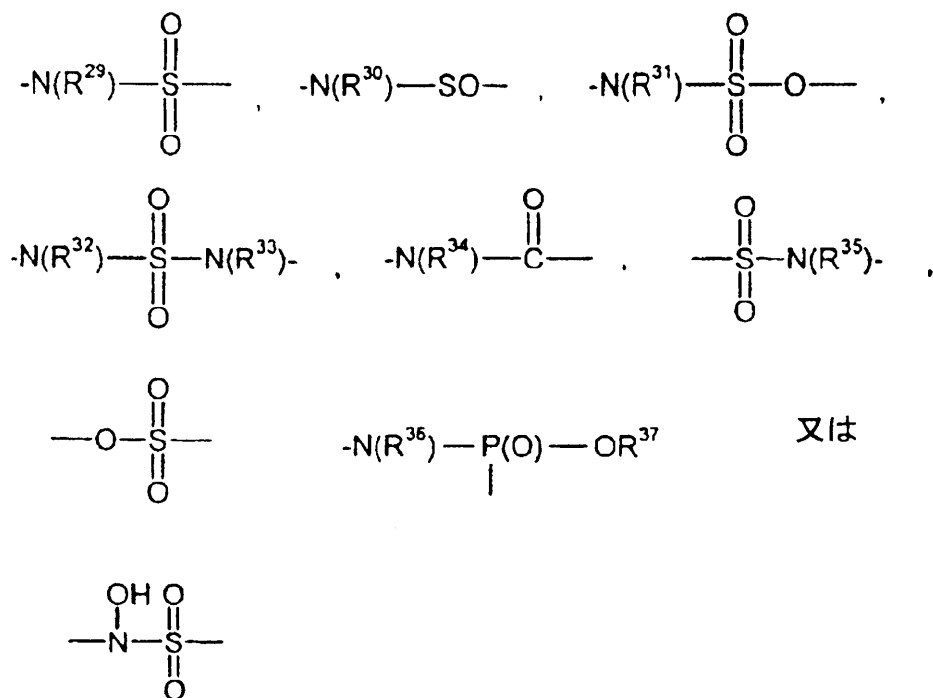
i は 1、2、3 又は 4 の数を示し、

R^{27} 及び R^{28} は上記の R^4 及び R^5 の意味を有し、この意味と同一又は異なり、

R^{26} は $(C_6 - C_{10})$ - アリールを示し、

L は式 - O - 、 - NH - 、

【化 4】



の基を示し、

ここで基の左側が G に結合しており、

且つここで R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 及び R^{37} は同一もしくは異なり、水素又は ($C_1 - C_4$) - アルキルを示すか、

あるいは

R^{29} は式 $-SO_2R^2$ の基を示し、

R^2 は ($C_6 - C_{10}$) - アリールを示すか、又は S、N 及び O より成る群からの最高で 3 個の複素原子を有する 5 - ~ 7 - 員の飽和もしくは芳香族複素環を示し、

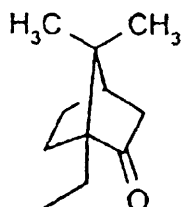
それは場合により：

ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ及び ($C_1 - C_6$) - アルキルより成る群から選ばれる 1 つもしくはそれより多い同一もしくは異なる置換基で置換されていることができるか、

あるいは

式

【化 5】



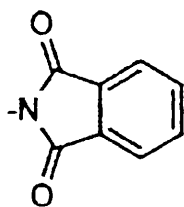
の基又はモルホリンを示すか、あるいは

$C_3 - C_8$ - シクロアルキルを示すか、あるいは

($C_1 - C_{12}$) - アルキル、($C_2 - C_{12}$) - アルケニル又は ($C_2 - C_{12}$) - アルキニルを示し、それは場合により：

ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、シアノ、アジド、($C_1 - C_6$) - アルコキシ、($C_1 - C_6$) - ペルフルオロアルコキシ、部分的にフッ素化された ($C_1 - C_6$) - アルコキシ、式

【化 6】



- N R³⁸ R³⁹の基

[ここで

R³⁸及びR³⁹は上記のR⁴及びR⁵の意味を有し、この意味と同一もしくは異なる]

場合により:

ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシル、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルコキシ
及び式 - N R⁴⁰ R⁴¹の基

[ここで

R⁴⁰及びR⁴¹は同一もしくは異なり、水素又は(C₁ - C₆) - アルキル又は(C₁ - C₆) - アシルを示す]

より成る群から選ばれる1つもしくはそれより多い同一もしくは異なる置換基で置換されていることができるフェニル、

ならびにS、N及びOより成る群からの最高で3個の複素原子を有し、場合により:

ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシル、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルコキシ
及び式 - N R⁴⁰ R⁴¹の基

[ここで

R⁴⁰及びR⁴¹は上記で定義した通りである]

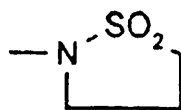
より成る群から選ばれる1つもしくはそれより多い同一もしくは異なる置換基で置換されていることができる5 - ~ 6 - 員の芳香族複素環

より成る群から選ばれる1つもしくはそれより多い同一もしくは異なる置換基で置換されていることができるか、

あるいは

L及びR²は一緒になって式

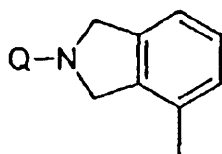
【化7】



の基を示し、

但し、R¹はQが上記で定義した通りである、上記の式

【化8】



の置換されていない基又は置換されている基を示さない]

の化合物及び製薬学的に許容され得るそれらの塩。

【請求項2】

[A] 一般式 (I I)

R¹ - A - D - E - G - M - H

(I I)

[式中、

R¹、A、D、E及びGは上記で示した意味を有し、

Mは酸素又は - N (R⁴²) - を示し、
ここで

R⁴²は水素又は (C₁ - C₄) - アルキルを示す]

の化合物を不活性溶媒中で、適宜塩基の存在下において、一般式 (I I I)

$$R^{43} - U - R^2 \quad (I I I)$$

[式中、

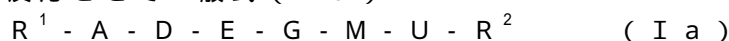
R²は請求項1で示した意味を有し、

R⁴³はハロゲン、好ましくは塩素又はヨウ素を示し、

Uは式 - S O₂ - 、 - S O - 、 - C O - 、 - P (O) (O R³⁷) - の基又は単結合を示し、
ここで

R³⁷は上記で示した意味を有する]

の化合物と反応させて一般式 (I a)



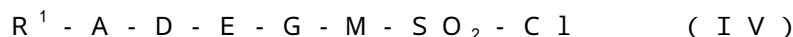
[式中、

R¹、A、D、E、G、M、U及びR²は上記で示した意味を有する]

の化合物を得るか、

あるいは

[B] 一般式 (I I) の化合物を、最初に、酸と混合されたクロロスルホン酸トリアルキルシリル、好ましくはクロロスルホン酸トリメチルシリルと反応させ、次いで塩素化剤、好ましくは五塩化リンと反応させて一般式 (I V)



[式中、

R¹、A、D、E、G及びMは上記で示した意味を有する]

の化合物を得、

続いて不活性溶媒中で、B z l - N E t₃⁺ C l⁻及び塩基の存在下において一般式 (V)

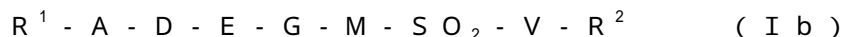
$$H - V - R^2 \quad (V)$$

[式中、

R²は請求項1で示した意味を有し、

Vは酸素又は窒素を示す]

の化合物と反応させて一般式 (I b)



[式中、

R¹、A、D、E、G、M、V及びR²は上記で示した意味を有する]

の化合物を得るか、

あるいは

[C] 一般式 (V I)



[式中、

R¹及びAは上記で示した意味を有し、

D'は酸素、硫黄又は - N (R¹⁹) - を示し、

R¹⁹は上記で示した意味を有する]

の化合物を一般式 (V I I)

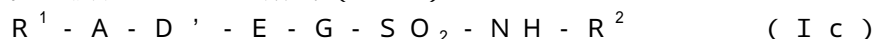


[式中、

E、G及びR²は上記で示した意味を有し、

R⁴⁴は離脱基、好ましくはハロゲン、特に好ましくはフッ素、塩素又は臭素を示す]

の化合物と反応させて一般式 (I c)

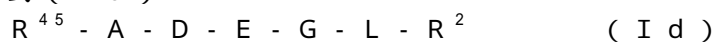


[式中、

R¹、A、D'、E、G及びR²は上記で示した意味を有する]

の化合物を得るか、
あるいは

[D] 一般式 (I d)

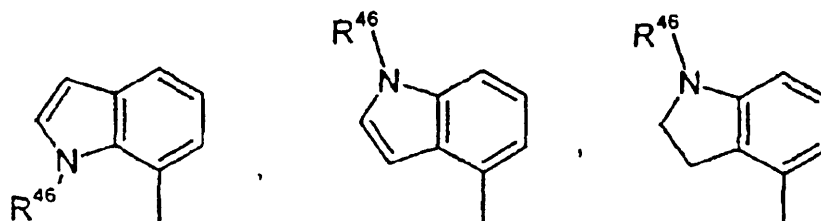


[式中、

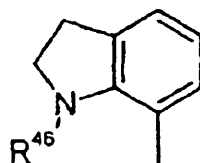
A、D、E、G、L 及び R^2 は上記の意味を有し、

R^{45} は式

【化 18】



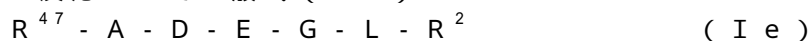
又は



の基を示し、
ここで

R^{46} は ($C_1 - C_6$) - アルキルを示す]

の化合物をクロロギ酸エステル、好ましくはクロロギ酸 1 - (1 - クロロ) エチル又はクロロギ酸メチルと反応させ、次いで適宜塩基の存在下においてアルコール、好ましくはメタノールと反応させて一般式 (I e)

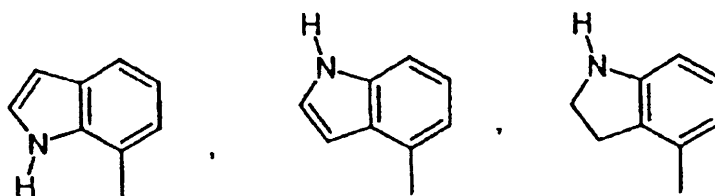


[式中、

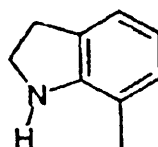
A、D、E、G、L 及び R^2 は上記で示した意味を有し、

R^{47} は式

【化 19】



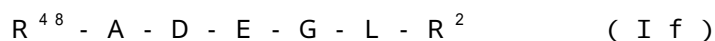
又は



の基を示す]

の化合物を得るか、
あるいは

[E] 一般式 (I e) の化合物を還元剤、好ましくは水素化シアノホウ素ナトリウムの存在下に、適宜酸の存在下で ($C_1 - C_6$) - ケトン又は ($C_1 - C_6$) - アルデヒドと反応させて一般式 (I f)



[式中、

A、D、E、G、L 及び R^2 は上記で示した意味を有し、

R^{48} は $(C_3 - C_6)$ - アルケニル又は $(C_1 - C_6)$ - アルキルを示す]

の化合物を得るか、

あるいは

[F] 一般式 (I e) の化合物を不活性溶媒中で、適宜塩基の存在下において一般式 (V I I I)

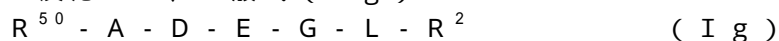


[式中、

Q は上記で示した意味を有し、

R^{49} は離脱基、好ましくはハロゲンを示す]

の化合物と反応させ、一般式 (I g)

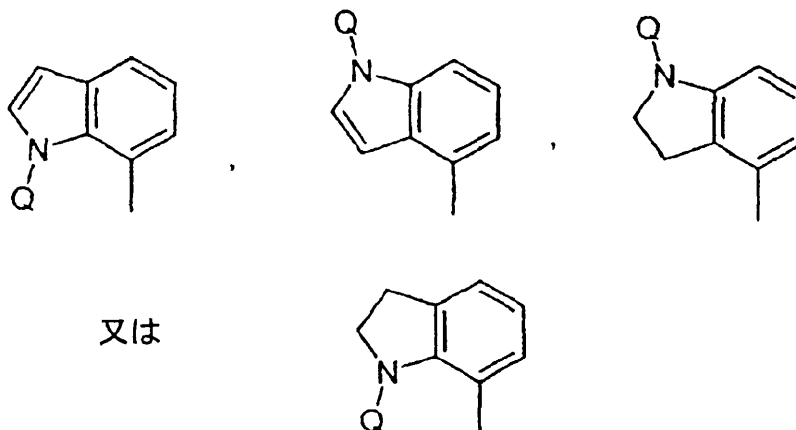


[式中、

A、D、E、G、L 及び R^2 は上記で示した意味を有し、

R^{50} は式

【化 2 0】



の基を示し、

ここで

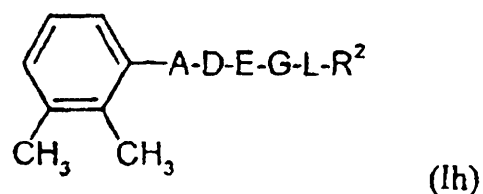
Q は上記で示した意味を有する]

の化合物を得るか、

あるいは

[G] 一般式 (I h)

【化 2 1】

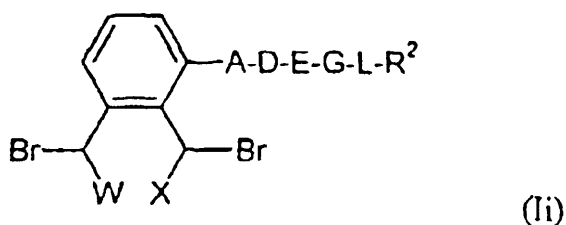


[式中、

A、D、E、G、L 及び R^2 は上記で示した意味を有する]

の化合物を不活性溶媒中で、例えば N - プロモスクシンイミドを用いて、フリーラジカル臭素化により一般式 (I i)

【化 2 2】



[式中、

A、D、E、G、L 及び R^2 は上記で示した意味を有し、
置換基 W 又は X の 1 つは臭素を示し、他は水素を示す]

の化合物に変換し、

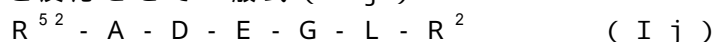
続いて不活性溶媒中で、適宜塩基の存在下において一般式 (I X)



[式中、

R^{51} は ($C_1 - C_6$) - アルキルを示す]

の化合物と反応させて一般式 (I j)

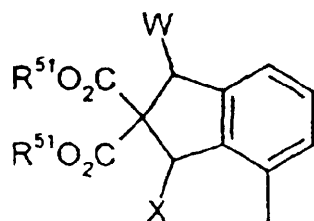


[式中、

A、D、E、G、L 及び R^2 は上記の意味を有し、

R^{52} は式

【化 2 3】



の基を示し、

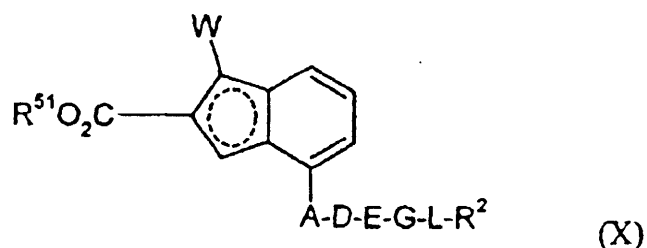
ここで

R^{51} 、W 及び X は上記で示した意味を有する]

の化合物を得、

一般式 (X)

【化 2 4】



[式中、

A、D、E、G、L、 R^2 、W 及び R^{51} は上記の意味を有する]

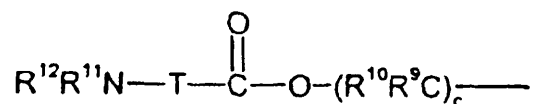
の化合物を得、

最後にメチルヒドロキシ官能基に還元するか、

あるいは

[H] R^1 が上記の環を示し、それが式

【化 2 5】



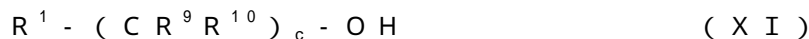
の基により置換されており、

ここで

c、T、R⁹、R¹⁰、R¹¹及びR¹²は上記で示した意味を有する

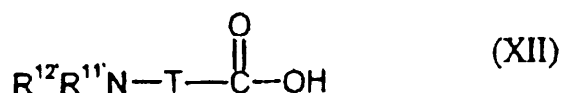
場合、

一般式 (X I)



の化合物を不活性溶媒中で、適宜塩基及び助剤の存在下に、一般式 (X I I)

【化 2 6】



[式中、

T は上記で示した意味を有し、

R¹¹ は水素を示し、

R¹² は明細書に記載するアミノ保護基の 1 つ、好ましくは t e r t - ブチルオキシカルボニルを示す]

の化合物と反応させ、

通常の方法によりアミノ保護基を開裂させ、

次いで適宜アミノ基をアルデヒド又はケトンを用いて還元的にジアルキル化もしくはアルキル化するか、

あるいはハライドを用いてアルキル化もしくはジアルキル化し、

続いて適宜、且つ上記の置換基に依存して、例えばアルキル化又はエステル化のような通常の方法により誘導化し、

最後の段階にテトラヒドロフラン中において B H₃ × S (C H₃)₂ を用いる還元を行い、

純粋なエナンチオマーの場合には、通常の方法により H P L C 分離を行い、

適宜、通常の方法により上記の置換基を導入し、誘導体化し、

D = - S O - 又は - S O₂ - の場合には、対応するチオエーテル (D = S) につき、通常の方法により酸化を行い、

アンモニウム化合物の場合には、対応するアミンにつきアルキル化を行う

ことを特徴とする請求項 1 に記載の新規なアリールスルホンアミド及び類似体の製造法。

【請求項 3】

ヒト及び動物の処置における薬剤として用いるための請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

神経変性障害の予防及び / 又は処置用の薬剤の製造のための請求項 1 に記載の化合物の使用。