

【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20年12月4日(2008.12.4)

【公表番号】特表2008-518975(P2008-518975A)

【公表日】平成20年6月5日(2008.6.5)

【年通号数】公開・登録公報2008-022

【出願番号】特願2007-539375(P2007-539375)

【国際特許分類】

C 0 7 D 471/08 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/541 (2006.01)

A 6 1 K 31/4709 (2006.01)

A 6 1 K 31/551 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/12 (2006.01)

A 6 1 P 1/10 (2006.01)

A 6 1 P 1/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/46 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 471/08 C S P

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/541

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 K 31/551

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 43/00 1 1 4

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/12

A 6 1 P 1/10

A 6 1 P 1/14

A 6 1 K 31/46

【手続補正書】

【提出日】平成20年10月20日(2008.10.20)

【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】全文

【補正方法】変更

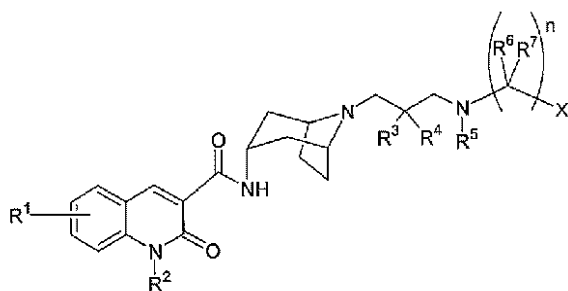
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物：

【化 1】



(I)

または、その薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物もしくは立体異性体であって、
ここで、

R^1 は、水素、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} アルコキシであり；

R^2 は、 C_{3-4} アルキル、または C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^3 は、ヒドロキシ、 C_{1-3} アルコキシ、ヒドロキシ置換 C_{1-4} アルキル、または $-OC(O)NR^aR^b$ であり；

R^4 は、水素、または C_{1-4} アルキルであり；

X は、 $-N(R^8)C(O)R^9$ 、 $-N(R^8)S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(R^{11})O_2$ 、 $-N(R^8)C(O)OR^{12}$ 、 $-N(R^8)C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-N(R^8)SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-NR^8R^{16}$ 、シアノ、 $-SR^{15}$ 、 CF_3 、ピリジニル、ピロリル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、1,1-ジオキソイソチアゾリジニル、イミダゾリル、インドリル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、およびピペリジニルから選択され、ここで、ピロリジニルはオキソによって必要に応じて置換され、ピペリジニルは1～3個のハロによって必要に応じて置換され；

R^5 は、水素、または C_{1-4} アルキルであり、ここで、 C_{1-4} アルキルは、ヒドロキシ、 C_{1-3} アルコキシ、またはシアノによって必要に応じて置換され；

R^6 と R^7 は、水素、ヒドロキシ、ハロ、および C_{1-4} アルキルから独立して選択され、ここで、 C_{1-4} アルキルは、ヒドロキシ、または C_{1-3} アルコキシによって必要に応じて置換され；

R^8 は、水素または C_{1-4} アルキルであるか；

あるいは、 R^5 と R^8 、 R^5 と R^6 、または R^6 と R^8 は一緒になって、 C_{2-5} アルキレニルを形成し、ここで、 C_{2-5} アルキレニルは、ヒドロキシ、ハロ、ヒドロキシ置換 C_{1-3} アルキル、または C_{1-3} アルコキシによって必要に応じて置換されるか；

あるいは R^3 と R^5 は一緒になって、 $-OCH_2CH_2-$ を形成するか；

あるいは R^5 と R^6 は一緒になって、 $-(CH_2)_q-Q-(CH_2)_q$ を形成し、ここで Q は酸素またはイオウであり、 q は独立して0、1、または2であり；

R^9 は、水素、フラニル、または C_{1-4} アルキルであり、ここで、 C_{1-4} アルキルは、ヒドロキシ、または1～3個のハロによって必要に応じて置換され；

R^{10} は、水素、または C_{1-4} アルキルであり、ここで、 C_{1-4} アルキルは、 $-SO_2R^c$ 、 C_{3-6} シクロアルキルによって、または、1～3個のハロによって必要に応じて置換されるか；

あるいは R^8 と R^{10} は一緒になって、 C_3 アルキレニルを形成し；

R^{11} は、水素、 C_{1-4} アルキル、または $-NR^bR^c$ であるか；

あるいは R^5 と R^{11} または R^6 と R^{11} は一緒になって、 C_{2-5} アルキレニルを形成し；

R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} は独立して、水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^{15} は、水素、または C_{1-4} アルキルであり、ここで、 C_{1-4} アルキルは、ヒドロキシによって必要に応じて置換され；

あるいは R^5 と R^{15} は一緒になって、 C_{1-4} アルキレニルを形成し；

R^{16} は、 $-(CH_2)_r-R^{17}$ であり、ここで、 r は 0、1、2、または 3 であり；

R^{17} は、水素、ヒドロキシ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C(O)-$ モルホリニル、ピリジニル、ピロリル、モルホリニル、およびテトラヒドロフラニルから選択され、ここで、 C_{1-3} アルコキシはヒドロキシによって必要に応じて置換され；

R^a 、 R^b 、および R^c は独立して、水素または C_{1-3} アルキルであり；そして n は、1、2、3、または 4 であり；

ただし、 n が 1 の場合、 X は炭素-炭素結合を形成し、該炭素原子は置換基 R^6 および R^7 を保有する、化合物、または、その薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物もしくは立体異性体。

【請求項 2】

X が、 $-N(R^8)C(O)R^9$ 、 $-N(R^8)S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(R^{11})O_2$ 、 $-N(R^8)C(O)OR^{12}$ 、 $-N(R^8)C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-N(R^8)SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-OR^{15}$ 、およびシアノから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^5 が、水素または C_{1-4} アルキルであり、ここで、 C_{1-4} アルキルは、ヒドロキシ、 C_{1-3} アルコキシ、またはシアノによって必要に応じて置換され；

R^6 および R^7 が、水素、ヒドロキシ、ハロ、および C_{1-4} アルキルから独立して選択され、ここで、 C_{1-4} アルキルは、ヒドロキシ、または C_{1-3} アルコキシによって必要に応じて置換され；

R^8 が、水素または C_{1-4} アルキルであり；

R^{10} が、水素、または C_{1-4} アルキルであり、ここで、 C_{1-4} アルキルは、 $-SO_2R^c$ 、 C_{3-6} シクロアルキルによって、または、1～3 個のハロによって必要に応じて置換され；

R^{11} が、水素、 C_{1-4} アルキル、または $-NR^bR^c$ であり；そして

R^{15} が、水素、または C_{1-4} アルキルであり、ここで、 C_{1-4} アルキルは、ヒドロキシによって必要に応じて置換される、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^2 が C_{3-4} アルキルである、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

n が 2 または 3 である、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

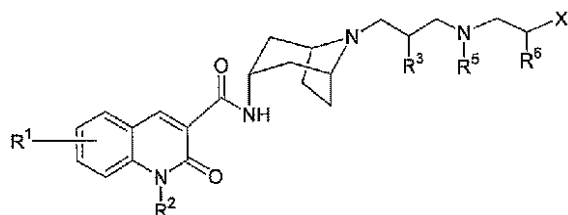
【請求項 6】

n が 2 である、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

式 (II)：

【化 2】



(II)

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物もしくは立体異性体である、請求項 1 に記載の化合物であって、ここで、

R^1 は、水素、ハロ、または C_{1-3} アルキルであり；
 R^2 は C_{3-4} アルキルであり；
 R^3 は、ヒドロキシ、 C_{1-3} アルコキシ、ヒドロキシ置換 C_{1-2} アルキル、または $-OC(O)NR^aR^b$ であり；
 R^5 は、水素、 C_{1-3} アルキル、または、末端位置においてヒドロキシもしくはシアノによって置換される C_{1-3} アルキルであり；
 R^6 は水素であり；
 X は、 $-N(R^8)C(O)R^9$ 、 $-N(R^8)S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(R^{11})O_2$ 、 $-N(R^8)C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-OR^{15}$ 、およびシアノから選択され；
 R^8 は、水素または C_{1-3} アルキルであり；
 R^9 は、水素または C_{1-3} アルキルであり；
 R^{10} は、水素または C_{1-3} アルキルであり、ここで、 C_{1-3} アルキルは、 $-SO_2R^c$ によって必要に応じて置換され、ここで、 R^c は C_{1-3} アルキルであり；
 R^{13} 、 R^{14} 、および R^{15} は独立して、水素または C_{1-3} アルキルであるか；
あるいは、 R^5 と R^8 、 R^5 と R^6 、または R^5 と R^{11} は一緒になって、 C_2 アルキレニルを形成する、化合物。

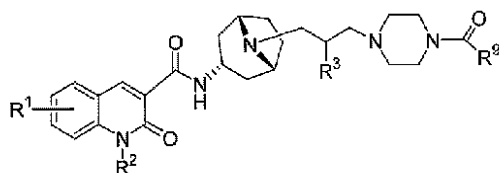
【請求項 8】

R^1 が水素であり；
 R^2 が C_{3-4} アルキルであり；
 R^3 が、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、 $-OC(O)N(H)CH_3$ 、または $-OC(O)N(CH_3)_2$ であり；
 R^6 が水素であり；
 X が、 $-N(R^8)C(O)R^9$ 、 $-N(R^8)S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(R^{11})O_2$ 、および $-N(R^8)C(O)NR^{13}R^{14}$ から選択され；
 R^5 と R^8 とは一緒になって C_2 アルキレニルを形成し；
 R^9 が、水素または C_{1-3} アルキルであり；
 R^{10} が、水素、 C_{1-3} アルキル、またはメタンスルホニルメチルであり；
 R^5 と R^{11} とは一緒になって C_2 アルキレニルを形成し；そして
 R^{13} と R^{14} は独立して、水素または C_{1-3} アルキルである、
請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記化合物が式 (III)：

【化 3】



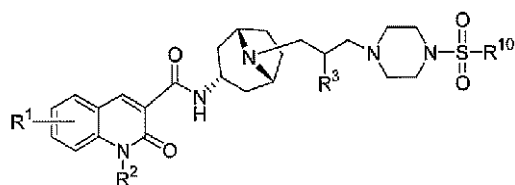
(III)

の化合物である、請求項 1、7 または 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

前記化合物が式 (IV)：

【化 4】



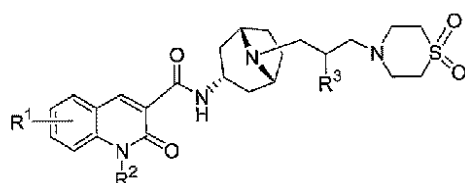
(IV)

の化合物である、請求項 1、7 または 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 1】

前記化合物が式 (V) :

【化 5】



(V)

の化合物である、請求項 1、7 または 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

前記化合物が、以下 :

1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { (1 S, 3 R, 5 R) - 8 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イル) プロピル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル } アミド ;

1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ((1 S, 3 R, 5 R) - 8 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [4 - (プロパン - 2 - スルホニル) ピペラジン - 1 - イル] プロピル } - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル) アミド ;

1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { (1 S, 3 R, 5 R) - 8 - [3 - (1, 1 - ジオキソ - 1⁶ - チオモルホリン - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル } アミド ;

1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { (1 S, 3 R, 5 R) - 8 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イル) プロピル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル } アミド ;

1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { (1 S, 3 R, 5 R) - 8 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イル) プロピル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル } アミド ;

1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { (1 S, 3 R, 5 R) - 8 - [3 - (4 - メタンスルホニルメタンスルホニルピペラジン - 1 - イル) - 2 - メトキシプロピル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル } アミド ;

1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { (1 S, 3 R, 5 R) - 8 - [3 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - メトキシプロピル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル } アミド ;

1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { (1 S, 3 R, 5 R) - 8 - [3 - (1, 1 - ジオキソ - 1⁶ - チオモルホリン - 4 - イル) -

- 2 - メトキシプロピル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル } アミド ;

メチルカルバミン酸 2 - { (1 S , 3 R , 5 R) - 3 - [(1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボニル) アミノ] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル } - 1 - (4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イル - メチル) エチルエステル ;

メチルカルバミン酸 1 - (4 - ジメチルカルバモイルピペラジン - 1 - イルメチル) - 2 - { (1 S , 3 R , 5 R) - 3 - [(1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボニル) アミノ] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル } エチルエステル ;

メチルカルバミン酸 1 - [3 - (アセチルメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イルメチル] - 2 - { (1 S , 3 R , 5 R) - 3 - [(1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボニル) アミノ] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル } エチルエステル ;

メチルカルバミン酸 1 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 2 - { (1 S , 3 R , 5 R) - 3 - [(1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボニル) アミノ] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル } エチルエステル ;

メチルカルバミン酸 (R) - 2 - { (1 S , 3 R , 5 R) - 3 - [(1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボニル) アミノ] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 8 - イル } - 1 - (4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イルメチル) エチルエステル ;

1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { (1 S , 3 R , 5 R) - 8 - [3 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イルメチル) プロピル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル } アミド、ならびに

それらの薬学的に受容可能な塩および溶媒和物および立体異性体から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

治療有効量の、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、および薬学的に受容可能なキャリアを含む、薬学的組成物。

【請求項 1 4】

消化管の運動性低下障害の処置において使用するための、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 5】

5 - H T₄ 受容体活性と関連する医学的状態を有する哺乳動物を処置するための組成物であって、薬学的に受容可能なキャリアおよび請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 1 6】

前記医学的状態が、過敏性腸管症候群、慢性便秘、機能性消化不良、胃排出遅延、胃食道逆流疾患、胃不全麻痺、術後腸閉塞、腸管擬似閉塞、および、薬物誘発性通過遅延から選択される、請求項 1 5 に記載の組成物。

【請求項 1 7】

哺乳動物において消化管の運動性低下障害を処置するための組成物であって、薬学的に受容可能なキャリアおよび請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、組成物。

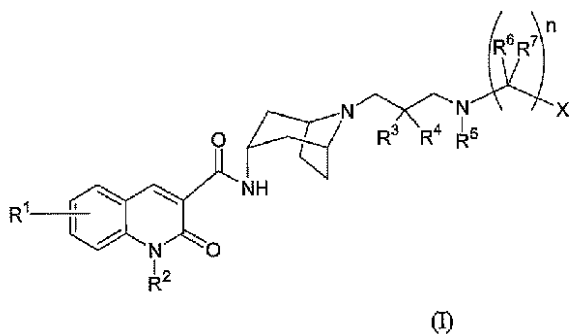
【請求項 1 8】

前記運動性低下障害が、慢性便秘、便秘が優勢な過敏性腸管症候群、糖尿病性胃不全麻痺および特発性胃不全麻痺、および、機能性消化不良から選択される、請求項 1 7 に記載の組成物。

【請求項 19】

式 (I) :

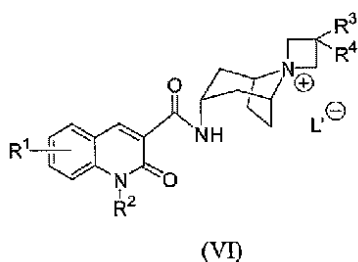
【化 6】



の化合物、またはその塩もしくは立体異性体を調製するためのプロセスであって、ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 n 、および X は請求項 1 において規定したとおりであり、該プロセスは、

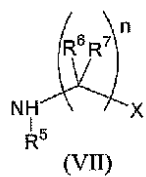
(a) L' が陰イオンである、式 (VI) :

【化 7】



の化合物を、式 (VII) :

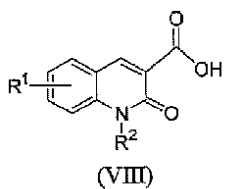
【化 8】



の化合物と反応させること ; あるいは、

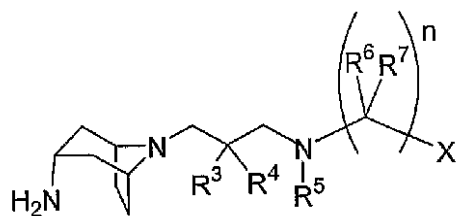
(b) 式 (VIII) :

【化 9】



の化合物を、式 (IX) :

【化 1 0】



(IX)

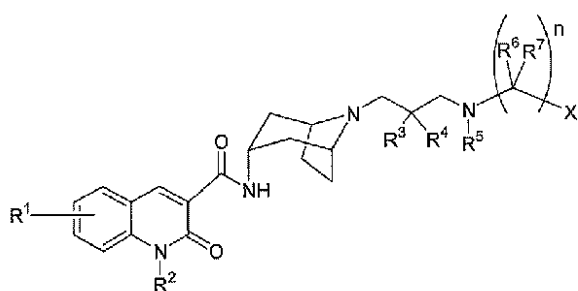
の化合物と反応させること

により、式 (I) の化合物、またはその塩もしくは立体異性体を提供する工程を包含する、プロセス。

【請求項 2 0】

式 (I) :

【化 1 1】



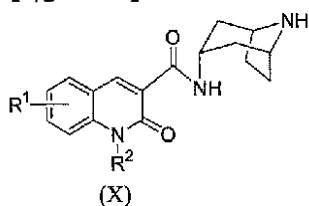
(I)

の化合物、またはその塩もしくは立体異性体を調製するためのプロセスであって、ここで、 R^3 はヒドロキシであり、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 n 、および X は、請求項 1 において規定したとおりであり、該プロセスは、

請求項 1 9 において規定した工程 (a) または工程 (b)、あるいは

(c) 式 (X) :

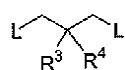
【化 1 2】



(X)

の化合物またはその塩を、式 (V I I) の化合物および L が脱離基である式 (X I) :

【化 1 3】

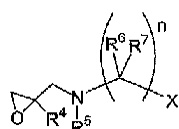


(XI)

の化合物と反応させること、あるいは

(d) 式 (X) の化合物を、式 (X I I) :

【化 1 4】



(XII)

の化合物と反応させることにより、式 (I) の化合物、またはその塩もしくは立体異性体を提供する工程を包含する、プロセス。