

【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17年9月22日(2005.9.22)

【公表番号】特表2004-531522(P2004-531522A)

【公表日】平成16年10月14日(2004.10.14)

【年通号数】公開・登録公報2004-040

【出願番号】特願2002-580915(P2002-580915)

【国際特許分類第7版】

C 0 7 D 233/64  
A 6 1 K 31/4164  
A 6 1 K 31/4178  
A 6 1 K 31/421  
A 6 1 K 31/422  
A 6 1 K 31/426  
A 6 1 K 31/427  
A 6 1 K 31/428  
A 6 1 K 31/4355  
A 6 1 K 31/4365  
A 6 1 K 31/437  
A 6 1 K 31/4439  
A 6 1 K 31/444  
A 6 1 K 31/4709  
A 6 1 K 31/4725  
A 6 1 K 31/497  
A 6 1 K 31/498  
A 6 1 K 31/506  
A 6 1 P 9/00  
A 6 1 P 9/10  
A 6 1 P 13/02  
A 6 1 P 43/00  
C 0 7 D 233/68  
C 0 7 D 233/88  
C 0 7 D 263/32  
C 0 7 D 263/34  
C 0 7 D 277/20  
C 0 7 D 277/30  
C 0 7 D 401/04  
C 0 7 D 401/06  
C 0 7 D 401/14  
C 0 7 D 403/04  
C 0 7 D 405/04  
C 0 7 D 405/14  
C 0 7 D 409/04  
C 0 7 D 409/14  
C 0 7 D 413/04  
C 0 7 D 413/14  
C 0 7 D 417/04  
C 0 7 D 417/14  
C 0 7 D 471/04

C 0 7 D 491/048

C 0 7 D 495/04

【 F I 】

C 0 7 D 233/64 1 0 1

A 6 1 K 31/4164

A 6 1 K 31/4178

A 6 1 K 31/421

A 6 1 K 31/422

A 6 1 K 31/426

A 6 1 K 31/427

A 6 1 K 31/428

A 6 1 K 31/4355

A 6 1 K 31/4365

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 K 31/4725

A 6 1 K 31/497

A 6 1 K 31/498

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 13/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 233/68

C 0 7 D 233/88

C 0 7 D 263/32

C 0 7 D 263/34

C 0 7 D 401/04

C 0 7 D 401/06

C 0 7 D 401/14

C 0 7 D 403/04

C 0 7 D 405/04

C 0 7 D 405/14

C 0 7 D 409/04

C 0 7 D 409/14

C 0 7 D 413/04

C 0 7 D 413/14

C 0 7 D 417/04

C 0 7 D 417/14

C 0 7 D 471/04 1 0 5 E

C 0 7 D 491/048

C 0 7 D 495/04 1 0 5 A

C 0 7 D 277/30

【 手続補正書 】

【 提出日 】 平成16年2月17日 (2004.2.17)

【 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 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 5】

X が O 又は S であり、 $R^1$  が ( 1 ) カルボキシル低級アルキル基、( 2 ) 低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、( 3 ) 1 又は 2 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、或いは ( 4 ) ハロゲン原子で置換されていてもよいチエニル基であり、 $R^2$  が、( 1 ) カルボキシル低級アルキル基、( 2 ) 低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、( 3 ) ハロゲン原子で置換されていてもよいチエニル基、或いは ( 4 ) 1 又は 2 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基であり、 $R^3$  が ( 1 ) ハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾチエニル基、( 2 ) ハロゲン原子、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ基、又はジ低級アルキルアミノ基で置換されていてもよいフェニル基、( 3 ) 低級アルコキシ基又はジ低級アルキルアミノ基で置換されていてもよいピリジル基、( 4 ) ジ低級アルキルアミノ基で置換されていてもよいピリミジニル基、( 5 ) 2 個の低級アルキル基で置換されていてもよいチエニル基、( 6 ) チエノ[3, 2 - b]ピリジル基或いは ( 7 ) 低級アルキル基で置換されていてもよいインドリル基である請求項 4 記載の高コンダクタンス型カルシウム感受性 K チャンネル開口薬。

【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 1 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 1 2】

X が O 又は S であり、 $R^1$  が ( 1 ) カルボキシル低級アルキル基、( 2 ) 低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、( 3 ) 1 又は 2 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、或いは ( 4 ) ハロゲン原子で置換されていてもよいチエニル基であり、 $R^2$  が、( 1 ) カルボキシル低級アルキル基、( 2 ) 低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、( 3 ) ハロゲン原子で置換されていてもよいチエニル基、或いは ( 4 ) 1 又は 2 個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基であり、 $R^3$  が ( 1 ) ハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾチエニル基、( 2 ) ハロゲン原子、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ基、又はジ低級アルキルアミノ基で置換されていてもよいフェニル基、( 3 ) 低級アルコキシ基又はジ低級アルキルアミノ基で置換されていてもよいピリジル基、( 4 ) ジ低級アルキルアミノ基で置換されていてもよいピリミジニル基、( 5 ) 2 個の低級アルキル基で置換されていてもよいチエニル基、( 6 ) チオフェノ[3, 2 - b]ピリジル基或いは ( 7 ) 低級アルキル基で置換されていてもよいインドリル基である請求項 1 1 記載の使用。

【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 1 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 1 8】

$R^3$  がハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルキルチオ基及びモノ若しくはジ低級アルキルアミノ基から選ばれる 1 又は 2 個の置換基で置換されていてもよい複素環式基（該複素環式基はピリジル基、ピリミジニル基、ベンゾチエニル基、及びチエノ[3, 2 - b]ピリジル基から選ばれる）である、請求項 1 7 記載の化合物。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 3

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0033】

このうち特に好ましい化合物としては、XがO又はSであり、 $R^1$ が(1)カルボキシル低級アルキル基、(2)低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、(3)1又は2個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、或いは(4)ハロゲン原子で置換されていてもよいチエニル基であり、 $R^2$ が、(1)カルボキシル低級アルキル基、(2)低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、(3)ハロゲン原子で置換されていてもよいチエニル基、或いは(4)1又は2個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基であり、 $R^3$ が(1)ハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾチエニル基、(2)ハロゲン原子、低級アルキルチオ基、低級アルコキシ基、又はジ低級アルキルアミノ基で置換されていてもよいフェニル基、(3)低級アルコキシ基又はジ低級アルキルアミノ基で置換されていてもよいピリジル基、(4)ジ低級アルキルアミノ基で置換されていてもよいピリミジニル基、(5)2個の低級アルキル基で置換されていてもよいチエニル基、(6)チエノ[3, 2-b]ピリジル基或いは(7)低級アルキル基で置換されていてもよいインドリル基である化合物が挙げられる。

## 【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0040

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0040】

更に好ましい態様において、 $R^3$ がハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルキルチオ基及びモノ若しくはジ低級アルキルアミノ基から選ばれる1又は2個の基で置換されていてもよい複素環式基(該複素環式基はピリジル基、ピリミジニル基、ベンゾチエニル基、及びチエノ[3, 2-b]ピリジル基から選ばれる)である化合物が挙げられる。

## 【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0085

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0085】

(p)法:

$R^1$ 、 $R^2$ 又は $R^3$ がヒドロキシ低級アルキル基で置換された複素環式基であるか又は $R^1$ 若しくは $R^2$ がヒドロキシ低級アルキル基である化合物(I)は、対応の $R^1$ 、 $R^2$ 又は $R^3$ が低級アルコキシカルボニル低級アルキル基で置換された複素環式基であるか、又は $R^1$ 若しくは $R^2$ が低級アルコキシカルボニル低級アルキル基である化合物(I)を還元剤の存在下に反応させて製造することができる。還元剤としては、水素化リチウムアルミニウム、水素化リチウムホウ素、ボラン錯体(例えばボラン・ジメチルスルフィド錯体等)等を好適に用いることができる。本反応は、0 ~ 60 で好適に進行する。

## 【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0090

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0090】

(u)法:

$R^1$ 又は $R^2$ がシアノ低級アルキル基である化合物(I)は、対応の $R^1$ 又は $R^2$ がカルバモイル低級アルキル基である化合物(I)を脱水化剤と反応させて製造することができる。脱水化剤としては、オキシ塩化リン、無水酢酸、塩化チオニル等が挙げられる。本反応

は、50 ～ 100 で好適に進行する。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0148

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0148】

製造例135

2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - メチルチオメチル - 4 - (3 - ピリジル) イミダゾール 152 mg のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液に、氷冷下メタクロロ過安息香酸 (70 % 純度) 97 mg を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: クロロホルム: メタノール = 19 : 1) で精製後、塩化水素 - ジオキサンで処理することにより無色粉末の 2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - メチルスルフィニルメチル - 4 - (3 - ピリジル) イミダゾール 塩酸塩 140 mg を得た。

MS・APCI (m/z) : 316 (MH<sup>+</sup>)

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0232

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0232】

製造例373

2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (3 - チエニル) オキサゾール - 4 - イル酢酸 100 mg、メトキシアミン 塩酸塩 37.6 mg、3 - エチル - 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩 95 mg、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 67 mg、トリエチルアミン 0.14 ml および N, N - ジメチルホルムアミド 3 ml の混合物を室温で一晩攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出し水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去した。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: クロロホルム: メタノール = 20 : 1) で精製後、ジエチルエーテル - ヘキサンで粉末化し、無色粉末の N - メトキシ[2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (3 - チエニル) オキサゾール - 4 - イル] アセトアミド 75 mg を得た。

MS・APCI (m/z) : 333 (MH<sup>+</sup>)