

【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2月14日 (2008.2.14)

【公表番号】特表2007-515442(P2007-515442A)

【公表日】平成19年6月14日 (2007.6.14)

【年通号数】公開・登録公報2007-022

【出願番号】特願2006-546011(P2006-546011)

【国際特許分類】

C 07 D 473/04 (2006.01)

C 07 D 487/04 (2006.01)

A 61 K 31/522 (2006.01)

A 61 K 31/5025 (2006.01)

A 61 P 3/10 (2006.01)

A 61 P 19/02 (2006.01)

A 61 P 3/04 (2006.01)

A 61 P 19/10 (2006.01)

A 61 P 37/06 (2006.01)

A 61 P 9/10 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 25/00 (2006.01)

A 61 P 9/12 (2006.01)

A 61 P 13/12 (2006.01)

A 61 P 11/08 (2006.01)

A 61 P 1/04 (2006.01)

A 61 P 1/18 (2006.01)

A 61 P 15/08 (2006.01)

A 61 P 15/16 (2006.01)

A 61 P 5/00 (2006.01)

A 61 P 29/00 (2006.01)

A 61 P 5/14 (2006.01)

A 61 P 31/12 (2006.01)

A 61 P 31/18 (2006.01)

A 61 P 13/08 (2006.01)

A 61 P 1/02 (2006.01)

A 61 P 25/28 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 35/04 (2006.01)

A 61 P 35/02 (2006.01)

A 61 P 25/06 (2006.01)

A 61 P 11/06 (2006.01)

A 61 P 31/04 (2006.01)

A 61 P 25/18 (2006.01)

A 61 P 25/24 (2006.01)

【 F I 】

C 07 D 473/04 C S P

C 07 D 487/04 1 4 4

A 61 K 31/522

A 61 K 31/5025

A 61 P 3/10

A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	11/08	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	15/08	
A 6 1 P	15/16	
A 6 1 P	5/00	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/24	

【手続補正書】

【提出日】平成19年12月17日(2007.12.17)

【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】全文

【補正方法】変更

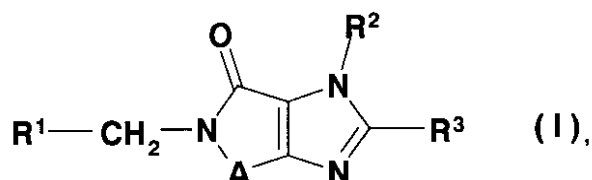
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式の化合物、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物又は塩。

## 【化 1】



(式中、

$R^1$ は、基  $R^{10} \sim R^{12}$ で置換されているピリジニル、フェニルピリジニル、(ピリジニルフェニル)カルボニル、キノリニル、フェニルキノリニル、イソキノリニル、フェニルイソキノリニル若しくはフェナントリジニル基(このとき、上記基の窒素原子は酸素原子で置換され、かつ

$R^{10}$ は、水素原子、フッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、

$C_{1-4}$ -アルキル、ヒドロキシ若しくは  $C_{1-4}$ -アルキルオキシ基、

ニトロ、アミノ、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)アミノ、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル若しくはモルフォリン-4-イル基、

$C_{1-3}$ -アルキル-カルボニルアミノ若しくはN-( $C_{1-3}$ -アルキル)- $C_{1-3}$ -アルキル-カルボニルアミノ基、

$C_{1-3}$ -アルキルスルホニルアミノ若しくはN-( $C_{1-3}$ -アルキル)- $C_{1-3}$ -アルキル-スルホニルアミノ基、

$C_{1-3}$ -アルキル-カルボニル基、

シアノ、アミノカルボニル、( $C_{1-3}$ -アルキルアミノ)カルボニル、[ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)アミノ]カルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル、ピペリジン-1-イルカルボニル若しくはモルフォリン-4-イルカルボニル基、

1～3個のフッ素原子で置換されているメチル若しくはメトキシ基、

$C_{1-3}$ -アルキルスルファニル、 $C_{1-3}$ -アルキルスルフィニル若しくは  $C_{1-3}$ -アルキルスルホニル基、

$C_{2-4}$ -アルケニル若しくは  $C_{2-4}$ -アルキニル基、

$C_{3-4}$ -アルケニルオキシ若しくは  $C_{3-4}$ -アルキニルオキシ基、

$C_{3-6}$ -シクロアルキル若しくは  $C_{3-6}$ -シクロアルキルオキシ基、

$C_{3-6}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキル若しくは  $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ基又は

アリール、アリールオキシ、アリール- $C_{1-3}$ -アルキル若しくはアリール- $C_{1-3}$ -アルキルオキシ基を意味し、

$R^{11}$ 及び  $R^{12}$ は、同一又は異なってよく、水素原子、フッ素、塩素若しくは臭素原子又はメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ若しくはシアノ基を意味する)、

又は基  $R^{10} \sim R^{12}$ で置換されているピリダジニル、フェニルピリダジニル、(ピリダジニルフェニル)カルボニル、ピリミジニル、フェニルピリミジニル、(ピリミジニルフェニル)カルボニル、ピラジニル、フェニルピラジニル、(ピラジニルフェニル)カルボニル、キノリニル、フェニルキノリニル、キナゾリニル、フェニルキナゾリニル、フタラジニル、フェニルフタラジニル、キノキサリニル、フェニルキノキサリニル、ナフチリジニル若しくはフェニルナフチリジニル基(上記基の少なくとも1つの窒素原子は酸素原子で置換され、かつ  $R^{10} \sim R^{12}$ は前記定義どおりである)を意味し、

$R^2$ は、2-メチル-2-プロペン-1-イル、2-クロロ-2-プロペン-1-イル若しくは3-ブromo-2-プロペン-1-イル基、

1-ブテン-1-イル、3-メチル-1-ブテン-1-イル、3-メチル-2-ブテン-1-イル、2-ブテン-1-イル、2-メチル-2-ブテン-1-イル若しくは2,3-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、

2-ブチン-1-イル基、

1-シクロペンテン-1-イルメチル基又は

ベンジル、2-フルオロベンジル、2-クロロベンジル、2-ブロモベンジル若しくは2-シアノベンジル基を意味し、

$R^3$ は、3-アミノピペリジン-1-イル、3-アミノ-アゼパン-1-イル、ピペラジン-1-イル若しくは[1,4]-ジアゼパン-1-イル基、

又は基  $R^4$  及び  $R^5$  で置換されているアミノ基（ここで、

$R^4$ は、メチル又はエチル基を意味し、かつ

$R^5$ は、2-アミノエチル基を意味し、同時に該2-アミノエチル基のエチル部分は1若しくは2個のメチル基で置換されていてもよい）を意味し、

かつ A は、 $-CON(R^6)-$ 基（この基の窒素原子は、一般式 I のイミダゾ環に結合しており、かつ

$R^6$ は水素原子、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル若しくはアリール基を意味する）、

$R^6$ で置換されている $-CH=CH-$ 基（ $R^6$ は前記定義どおりである）、

$-C(R^7)=N-$ 基（この基の窒素原子は、一般式 I のイミダゾ環に結合しており、かつ

$R^7$ は水素原子、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル若しくはアリール基を意味する）、

又は $-N=C(R^7)$ 基（この基の炭素原子は一般式 I のイミダゾ環に結合しており、かつ  $R^7$  は前記定義どおりである）を意味し、

同時に、上記基の定義で述べたアリール基は、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ で置換されているフェニル基を意味し、かつ  $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は前記定義どおりであり、

かつ上記アルキル及びアルケニル基は、直鎖又は分岐していてもよい。）

#### 【請求項 2】

式中、

$R^1$ が、基  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  で置換されているピリジニル、フェニルピリジニル、(ピリジニルフェニル)カルボニル、キノリニル、フェニルキノリニル、イソキノリニル、フェニルイソキノリニル若しくはフェナントリジニル基（このとき、上記基の窒素原子は酸素原子で置換され、かつ

$R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、同一又は異なってよく、水素原子、フッ素、塩素若しくは臭素原子又はメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ若しくはシアノ基を意味する）、

又は基  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  で置換されているピリミジニル、フェニルピリミジニル、(ピリミジニルフェニル)カルボニル、キナゾリニル、フェニルキナゾリニル、キノキサリニル、フェニルキノキサリニル若しくはナフチリジニル基（このとき、上記基の少なくとも1つの窒素原子は酸素原子で置換され、かつ  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は前記定義どおりである）を意味し、

$R^2$ が、2-ブチン-1-イル基を意味し、

$R^3$ が、3-アミノピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル若しくは[1,4]-ジアゼパン-1-イル基、又は

基  $R^4$  及び  $R^5$  で置換されているアミノ基（ここで、

$R^4$ はメチル又はエチル基を意味し、かつ

$R^5$ は2-アミノエチル基（該2-アミノエチル基のエチル部分は1又は2個のメチル基で置換されていてもよい）を意味し、

かつ A が、 $-CO-N(R^6)-$ 基（この基の窒素原子は一般式 I のイミダゾ環に結合しており、かつ

$R^6$ は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル又はフェニル基を意味する）、

又は $-N=C(R^7)-$ 基（この基の炭素原子は一般式 I のイミダゾ環に結合しており、かつ

$R^7$ は水素原子又はメチル基を意味する）を意味する、請求項 1 記載の一般式 I の化合物、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物又は塩。

#### 【請求項 3】

式中、

$R^1$ が、基  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  で置換されているフェニルピリジニル、キノリニル、イソキノリニル若しくはフェナントリジニル基（このとき、上記基の窒素原子は酸素原子で置換され、かつ

$R^{10}$  は水素原子又はメチル、メトキシ若しくはシアノ基を意味し、かつ

$R^{11}$  は水素原子又はメチル基を意味する）、

又は基  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  で置換されているフェニルピリミジニル、キナゾリニル、キノキサリニル若しくはナフチリジニル基（このとき、上記基の少なくとも1つの窒素原子は酸素で置換され、かつ  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は前記定義どおりである）を意味し、

$R^2$  が、2-ブチン-1-イル基を意味し、

$R^3$  が、3-アミノピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル若しくは[1,4]-ジアゼパン-1-イル基、又は

基  $R^4$  及び  $R^5$  で置換されているアミノ基（ここで、

$R^4$  はメチル基を意味し、かつ

$R^5$  は2-アミノエチル基（該2-アミノエチル基のエチル部分は1又は2個のメチル基で置換されていてもよい）を意味する）を意味し、

かつ A が、 $-CO-N(R^6)-$  基（この基の窒素原子は一般式 I のイミダゾ環に結合しており、かつ

$R^6$  は、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル又はフェニル基を意味する）、

又は  $-N=C(R^7)-$  基（この基の炭素原子は一般式 I のイミダゾ環に結合しており、かつ

$R^7$  は水素原子又はメチル基を意味する）を意味する、請求項 1 記載の一般式 I の化合物、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物又は塩。

【請求項 4】

式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び A が、請求項 1～3 と同様に定義され、かつ  $R^3$  が3-アミノピペリジン-1-イル基を意味する、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物又は塩。

【請求項 5】

式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び A が、請求項 1～3 と同様に定義され、かつ  $R^3$  がピペラジン-1-イル基を意味する、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物又は塩。

【請求項 6】

式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び A が、請求項 1～3 と同様に定義され、かつ  $R^3$  が[1,4]-ジアゼパン-1-イル基を意味する、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物又は塩。

【請求項 7】

式中、

$R^1$  が、キノリニル、イソキノリニル、メチルイソキノリニル若しくはフェナントリジニル基（このとき、上記基の窒素原子は酸素原子で置換されている）、

キナゾリニル若しくはメチルキナゾリニル基（このとき、上記基の窒素原子は酸素原子で置換されている）、

又はキノキサリニル基（ここで、両窒素原子は酸素原子で置換されている）を意味し、

$R^2$  が2-ブチン-1-イル基を意味し、

$R^3$  が3-アミノピペリジン-1-イル又はピペラジン-1-イル基を意味し、

かつ A が  $-CO-N(R^6)-$  基（この基の窒素原子は一般式 I のイミダゾ環に結合しており、かつ  $R^6$  はメチル基を意味する）、

又は  $-N=C(R^7)-$  基（この基の炭素原子は一般式 I のイミダゾ環に結合しており、かつ  $R^7$  は水素原子を意味する）を意味する、

請求項 1 記載の一般式 I の化合物、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物又は塩。

【請求項 8】

請求項 1 記載の一般式 I の以下の化合物：

- (a) 1-[(4-メチル-3-オキシ-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン、
- (b) 1-[(1-オキシ-キノリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン、
- (c) 1-[(3-メチル-2-オキシ-イソキノリン-1-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン、
- (d) 1-[(5-オキシ-フェナントリジン-6-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン、
- (e) 1-[(3-オキシ-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン、
- (f) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(1-オキシ-キノリン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン、
- (g) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(3-オキシ-キナゾリン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン、
- (h) 2-(ピペラジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(4-メチル-3-オキシ-キナゾリン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン、
- (i) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(4-メチル-3-オキシ-キナゾリン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン、
- (j) 1-[(2-オキシ-イソキノリン-3-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン、
- (k) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-(2-オキシ-イソキノリン-3-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物又は塩。

【請求項 9】

請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物の、無機又は有機酸との生理学的に許容しうる塩。

【請求項 10】

請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物又は請求項 9 記載の生理学的に許容しうる塩を含有し、任意に、1 種以上の不活性な担体及び / 又は希釈剤と一緒に含んでもよい、医薬組成物。

【請求項 11】

請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物の、I 型又はII型糖尿病、関節炎、肥満症、同種移植片移植又はカルシトニン誘導骨粗しょう症を治療するのに適した医薬組成物の調製のための使用。

【請求項 12】

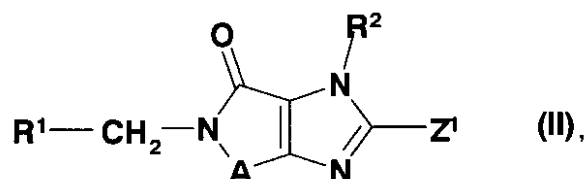
請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物を、1 種以上の不活性な担体及び / 又は希釈剤中に非化学的方法で組み入れることを特徴とする請求項 10 記載の医薬組成物の調製方法。

【請求項 13】

請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物の調製方法であって、

a) 下記一般式の化合物

【化 2】

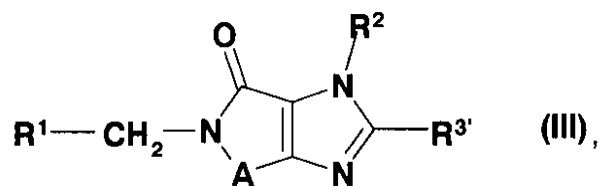


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及びAは、請求項 1 ～ 8 に記載したとおりに定義され、かつ  
 $Z^1$ は、ハロゲン原子、置換ヒドロキシ、メルカプト、スルフィニル、スルホニル又はス

ルホニルオキシ基のような脱離基を意味する)を $R^3-H$  ( $R^3$ は、前記定義どおりである)、そのエナンチオマー若しくは塩と反応させ、又は

b) 下記一般式の化合物を脱保護し、

【化3】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及びAは、請求項1～8に記載したとおりに定義され、かつ $R^{3'}$ は前記 $R^3$ の定義として与えた基の1つを意味し、ここで、該アミノ又はイミノ基は、保護基で保護されている)

及び/又は

次に、反応中に用いたいずれの保護基も切断し、及び/又は

このようにして得た一般式Iの化合物をそのエナンチオマー及び/又はジアステレオマーに分割し、及び/又は

このようにして得た式Iの化合物をその無機若しくは有機酸との塩、特に医薬品用として生理学的に許容しうる塩に変換する

ことを特徴とする方法。