

【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23年6月30日(2011.6.30)

【公表番号】特表2010-527370(P2010-527370A)

【公表日】平成22年8月12日(2010.8.12)

【年通号数】公開・登録公報2010-032

【出願番号】特願2010-508533(P2010-508533)

【国際特許分類】

| | |
|----------------|-----------|
| C 0 7 D 401/04 | (2006.01) |
| A 6 1 P 43/00 | (2006.01) |
| A 6 1 P 25/00 | (2006.01) |
| A 6 1 P 25/14 | (2006.01) |
| A 6 1 P 25/22 | (2006.01) |
| A 6 1 P 25/28 | (2006.01) |
| A 6 1 P 25/32 | (2006.01) |
| A 6 1 P 25/34 | (2006.01) |
| A 6 1 P 25/30 | (2006.01) |
| A 6 1 P 25/18 | (2006.01) |
| A 6 1 P 25/24 | (2006.01) |
| A 6 1 P 9/00 | (2006.01) |
| A 6 1 P 25/04 | (2006.01) |
| A 6 1 P 25/08 | (2006.01) |
| A 6 1 P 25/06 | (2006.01) |
| A 6 1 P 25/20 | (2006.01) |
| A 6 1 P 3/04 | (2006.01) |
| A 6 1 P 1/04 | (2006.01) |
| A 6 1 P 25/16 | (2006.01) |
| C 0 7 D 403/04 | (2006.01) |
| A 6 1 K 31/416 | (2006.01) |

【F I】

| | |
|----------------|-------|
| C 0 7 D 401/04 | |
| A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 |
| A 6 1 P 25/00 | |
| A 6 1 P 25/14 | |
| A 6 1 P 25/22 | |
| A 6 1 P 25/28 | |
| A 6 1 P 25/32 | |
| A 6 1 P 25/34 | |
| A 6 1 P 25/30 | |
| A 6 1 P 25/18 | |
| A 6 1 P 25/24 | |
| A 6 1 P 9/00 | |
| A 6 1 P 25/04 | |
| A 6 1 P 25/08 | |
| A 6 1 P 25/06 | |
| A 6 1 P 25/20 | |
| A 6 1 P 3/04 | |
| A 6 1 P 1/04 | |
| A 6 1 P 25/16 | |

C 0 7 D 403/04 C S P
 A 6 1 K 31/416

【手続補正書】

【提出日】 平成23年5月10日(2011.5.10)

【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

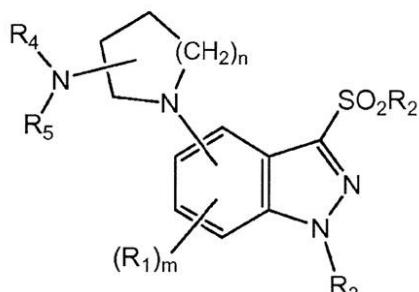
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iのアミノアザシクリル-3-スルホニルインダゾール化合物

【化1】



(I)

[式中、

各R₁基は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、C_N、C_OR₉、OCO₂R₁₀、CO₂R₁₁、CONR₁₂R₁₃、SO_pR₁₄、NR₁₅R₁₆、OR₁₇、またはそれ置換されていてもよいC₁～C₆アルキル、C₃～C₇シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール基であり、

R₂は、置換されていてもよいアリール基もしくはヘテロアリール基、または橋頭位にN原子を有し、またN、OもしくはSから選択される1、2もしくは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい、置換されていてもよい8～13員の二環式もしくは三環式の環系であり、

R₃は、HまたはC₁～C₆アルキルまたはC₃～C₇シクロアルキルであり、

R₄およびR₅は、それぞれ独立に、H、C₁～C₆アルキル、もしくはC₃～C₇シクロアルキルであり、またはR₄およびR₅は、これらが結合している原子と一緒にになって、置換されていてもよい3～7員環を形成していてもよく、

mは、整数1、2または3であり、

nは、0または整数1、2もしくは3であり、

pは、0または整数1もしくは2であり、

R₉、R₁₀、R₁₁およびR₁₇は、それぞれ独立に、H、またはそれ置換されていてもよいC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール基であり、

R₁₂、R₁₃、R₁₅およびR₁₆は、それぞれ独立に、Hもしくは置換されていてもよいC₁～C₄アルキル基であり、またはR₁₂およびR₁₃またはR₁₅およびR₁₆は、これらが結合している原子と一緒にになって、O、NR₁₈もしくはSO_pから選択されるもう一つのヘテロ原子を含んでいてもよい5～7員環を形成していてもよく、

R₁₄は、それぞれ置換されていてもよいC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、

またはヘテロアリール基であり、

R₁ は、H、またはそれ置換されていてもよいC₁ ~ C₆アルキル、C₂ ~ C₆アルケニル、C₂ ~ C₆アルキニル、C₃ ~ C₇シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール基である]もしくはその立体異性体またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項2】

各R₁基がHである、請求項1に記載の化合物もしくはその立体異性体またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項3】

R₂が置換されていてもよいフェニル基またはナフチル基である、請求項1または2に記載の化合物もしくはその立体異性体またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項4】

フェニル基またはナフチル基中に存在する任意選択の置換基がC₁ ~ C₄アルキル基またはハロゲンである、請求項3に記載の化合物もしくはその立体異性体またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項5】

R₃がHまたはC₁ ~ C₄アルキルである、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項6】

アミノアザ環式の環が3-スルホニルインダゾールに5位で結合している、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項7】

アミノアザ環式の環が1-ピペリジン-4-アミン、1-アゼチジニン-3-アミン、または1-ピロリジン-3-アミンである、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項8】

R₄およびR₅がそれぞれ独立にHまたはメチルである、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物もしくはその立体異性体またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項9】

(3R)-1-[3-(1-ナフチルスルホニル)-1H-インダゾール-5-イル]
ピロリジン-3-アミン、
1-[3-(1-ナフチルスルホニル)-1H-インダゾール-5-イル]ピペリジン-4-アミン、
1-{3-[((4-メチル-1-ナフチル)スルホニル)-1H-インダゾール-5-イル}ピペリジン-4-アミン、
1-{3-[((5-クロロ-1-ナフチル)スルホニル)-1H-インダゾール-5-イル}ピペリジン-4-アミン、
1-{3-[((3-クロロフェニル)スルホニル)-1H-インダゾール-5-イル}ピペリジン-4-アミン、
1-[3-(2-ナフチルスルホニル)-1H-インダゾール-5-イル]ピペリジン-4-アミン、
1-{3-[((4-イソプロピルフェニル)スルホニル)-1H-インダゾール-5-イル}ピペリジン-4-アミン、
1-[3-(1-ナフチルスルホニル)-1H-インダゾール-5-イル]アゼチジン-3-アミン、
(3S)-1-[3-(1-ナフチルスルホニル)-1H-インダゾール-5-イル]ピロリジン-3-アミン、
(3S)-1-(3-フェニルスルホニル-1H-インダゾール-5-イル)ピロリジン-3-アミン、

(3R)-1-(3-フェニルスルホニル-1H-インダゾール-5-イル)ピロリジン-3-アミン、

(R)-N,N-ジメチル-1-(3-(ナフタレン-1-イルスルホニル)-1H-インダゾール-5-イル)ピロリジン-3-アミン、

(S)-N,N-ジメチル-1-(3-(ナフタレン-1-イルスルホニル)-1H-インダゾール-5-イル)ピロリジン-3-アミン、

1-(3-(フェニルスルホニル)-1H-インダゾール-5-イル)アゼチジン-3-アミン、

(R)-1-(1-メチル-3-(ナフタレン-1-イルスルホニル)-1H-インダゾール-5-イル)ピロリジン-3-アミン、

(R)-1-(1-イソプロピル-3-(ナフタレン-1-イルスルホニル)-1H-インダゾール-5-イル)ピロリジン-3-アミン、

(R)-1-(1-イソブチル-3-(ナフタレン-1-イルスルホニル)-1H-インダゾール-5-イル)ピロリジン-3-アミン、

これらの立体異性体、および

これらの薬学的に許容できる塩からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物もしくはその立体異性体またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項10】

薬学的に許容できる担体と、請求項1から9のいずれか一項に記載の少なくとも1種の化合物もしくはその立体異性体またはその薬学的に許容できる塩とを含む医薬組成物。

【請求項11】

5-HT₆受容体に関連するかまたはその影響を受ける中枢神経系障害の治療に用いるための、請求項10に記載の組成物。

【請求項12】

前記障害が、運動障害、不安障害、または認知障害である、請求項11に記載の組成物。

【請求項13】

前記障害が、神経変性障害である、請求項11に記載の組成物。

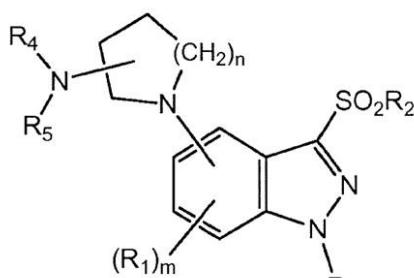
【請求項14】

前記障害が、注意欠陥障害；強迫性障害；パーキンソン病；てんかん；薬物、アルコール、またはニコチン嗜癖からの離脱；統合失調症；うつ病；およびアルツハイマー病からなる群から選択される、請求項11に記載の組成物。

【請求項15】

式Iの化合物

【化2】



(I)

[式中、

R₁は、H、ハロゲン、CN、COR₉、OCO₂R₁₀、CO₂R₁₁、CONR₁₂R₁₃、SO_pR₁₄、NR₁₅R₁₆、OR₁₇、またはそれ置換されていてもよいC₁～C₆アルキル、C₃～C₇シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール基であり、

R_2 は、置換されていてもよいアリール基もしくはヘテロアリール基、または橋頭位にN原子を有し、またN、OもしくはSから選択される1、2もしくは3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい、置換されていてもよい8～13員の二環式もしくは三環式の環系であり、

R_3 は、HまたはC₁～C₆アルキルまたはC₃～C₇シクロアルキルであり、

R_4 および R_5 は、それぞれHであり、

m は、整数1、2または3であり、

n は、0または整数1、2もしくは3であり、

p は、0または整数1もしくは2であり、

R_9 、 R_{10} 、 R_{11} および R_{17} は、それぞれ独立に、H、またはそれ置換されていてもよいC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール基であり、

R_{12} 、 R_{13} 、 R_{15} および R_{16} は、それぞれ独立に、Hもしくは置換されていてもよいC₁～C₄アルキル基であり、または R_{12} および R_{13} または R_{15} および R_{16} は、これらが結合している原子と一緒にになって、O、NR₁₈もしくはSO_pから選択されるもう一つのヘテロ原子を含んでいてもよい5～7員環を形成していてもよく、

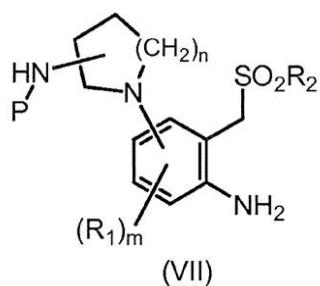
R_{14} は、それぞれ置換されていてもよいC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、またはヘテロアリール基であり、

R_{18} は、H、またはそれ置換されていてもよいC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₇シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール基である]の調製方法であって、

以下の(i)または(ii)を含む、すなわち、

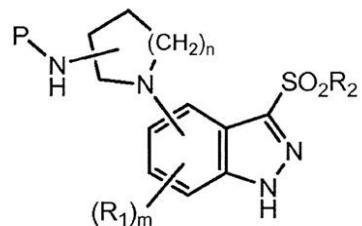
(i) 式(VII)の化合物

【化3】



[式中、Pは保護基であり、 R_1 および R_2 は式Iについて上で規定したとおりである]を環化して、式(IX)の化合物

【化4】



(IX)

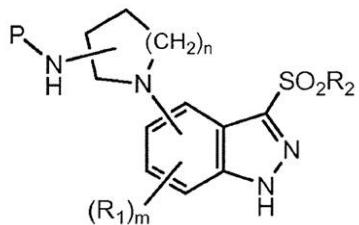
を生成するステップと、

前記式(IX)の化合物を脱保護して、式Iの R_3 がHである式(I)の化合物を得るステップとを含むか、

または

(i i) $R_3 - LG$ を、式(IX)の化合物

【化5】



(IX)

[式中、 R_3 はH以外の上述したとおりのものであり、 LG は脱離基であり、 P は保護基であり、 R_1 および R_2 は式Iについて上で規定したとおりである]と反応させるステップと、

その後保護基を除去して、 R_3 がH以外の上述したとおりのものである式(I)の化合物を得るステップとを含む方法。

【請求項16】

環化ステップが、式(VII)の化合物を硝酸ナトリウム($NaNO_2$)と反応させることを含む、請求項15に記載の方法。

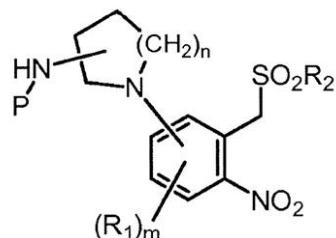
【請求項17】

環化ステップをHClの存在下で実施する、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

前記式(VII)の化合物が、式(VI)の化合物

【化6】



(VI)

[式中、 P は保護基であり、 R_1 および R_2 は式Iについて上で規定したとおりである]を還元して、式(VII)の化合物を生成することにより調製される、請求項15から17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項19】

還元ステップを塩化スズ($SnCl_2$)およびHClの存在下で実施する、請求項18に記載の方法。

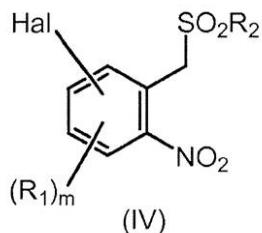
【請求項20】

還元ステップを H_2 およびパラジウム触媒の存在下で実施する、請求項18に記載の方法。

【請求項21】

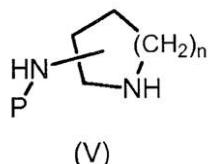
式(VI)の化合物が、式(IV)の塩化ベンジルスルホニル化合物

【化7】



[式中、Halはハロゲン原子であり、R₁およびR₂は式Iについて上で規定したとおりである]を式Vの保護されたアザシクリルアミン

【化8】



[式中、Pは保護基である]と反応させて、式(VI)の化合物を生成することにより調製される、請求項15から17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項22】

反応ステップを塩基の存在下で実施する、請求項21に記載の方法。