

【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 07 D 401/04 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 25/00 (2006.01)

A 61 P 25/14 (2006.01)

A 61 P 25/22 (2006.01)

A 61 P 25/28 (2006.01)

A 61 P 25/32 (2006.01)

A 61 P 25/34 (2006.01)

A 61 P 25/30 (2006.01)

A 61 P 25/18 (2006.01)

A 61 P 25/24 (2006.01)

A 61 P 9/00 (2006.01)

A 61 P 25/04 (2006.01)

A 61 P 25/08 (2006.01)

A 61 P 25/06 (2006.01)

A 61 P 25/20 (2006.01)

A 61 P 3/04 (2006.01)

A 61 P 1/04 (2006.01)

A 61 P 25/16 (2006.01)

C 07 D 403/04 (2006.01)

A 61 K 31/416 (2006.01)

【 F I 】

C 07 D 401/04

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 25/00

A 61 P 25/14

A 61 P 25/22

A 61 P 25/28

A 61 P 25/32

A 61 P 25/34

A 61 P 25/30

A 61 P 25/18

A 61 P 25/24

A 61 P 9/00

A 61 P 25/04

A 61 P 25/08

A 61 P 25/06

A 61 P 25/20

A 61 P 3/04

A 61 P 1/04

A 61 P 25/16

C O 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

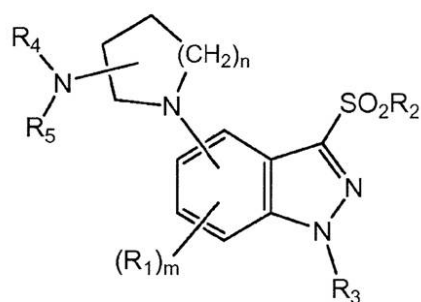
【補正の内容】

【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 R_1 基は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、CN、COR₉、OCO₂R₁₀、CO₂R₁₁、CONR₁₂R₁₃、SO_pR₁₄、NR₁₅R₁₆、OR₁₇、またはそれぞ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 R_4 および R_5 は、これらが結合している原子と一緒にあって、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、

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、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あって、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、またはそれぞれ置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ 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 R_1 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】

R_2 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 $C_1 \sim C_4$ 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】

R_3 が H または $C_1 \sim C_4$ 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】

R_4 および R_5 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。

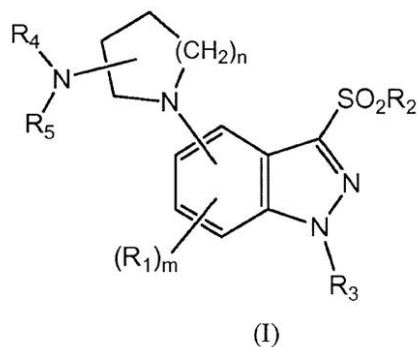
【請求項 14】

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】



[式中、

R₁ は、H、ハロゲン、CN、COR₉、OCO₂R₁₀、CO₂R₁₁、CONR₁₂、R₁₃、SO_pR₁₄、NR₁₅R₁₆、OR₁₇、またはそれぞ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 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_7$ 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、またはそれぞれ置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_4$ 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、O、 NR_{18} 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、

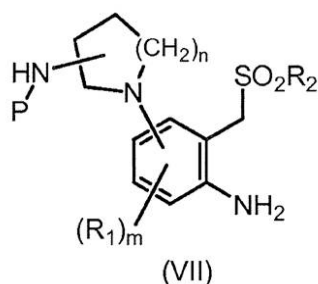
R_{14} は、それぞれ置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、またはヘテロアリール基であり、

R_{18} は、H、またはそれぞれ置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ 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、

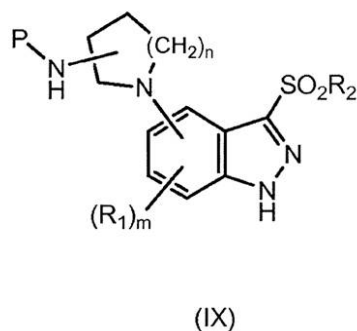
(i) 式 (VII) の化合物

【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】



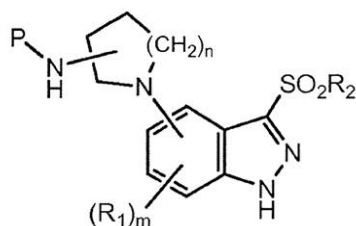
を生成するステップと、

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 (I X) 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 1 6】

環化ステップが、式 (V I I) 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 1 5 に記載の方法。

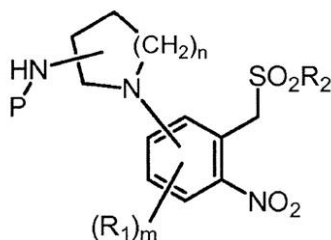
【請求項 1 7】

環化ステップを HCl の存在下で実施する、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記式 (V I I) の化合物が、式 (V I) 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 (V I I) の化合物を生成することにより調製される、請求項 1 5 から 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 9】

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 1 8 に記載の方法。

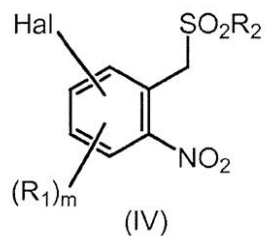
【請求項 2 0】

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 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 1】

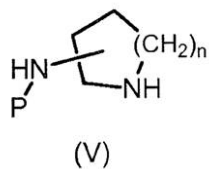
式 (V I) の化合物が、式 (I V) の塩化ベンジルスルホニル化合物

【化 7】



[式中、H a l 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 (V I) の化合物を生成することにより調製される、請求項 1 5 から 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 2】

反応ステップを塩基の存在下で実施する、請求項 2 1 に記載の方法。