

【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 3 月 27 日 (2008.3.27)

【公表番号】特表 2007-529446 (P2007-529446A)

【公表日】平成 19 年 10 月 25 日 (2007.10.25)

【年通号数】公開・登録公報 2007-041

【出願番号】特願 2007-503255 (P2007-503255)

【国際特許分類】

C 0 7 D 277/82 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 277/82 C S P

【手続補正書】

【提出日】平成 20 年 2 月 4 日 (2008.2.4)

【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

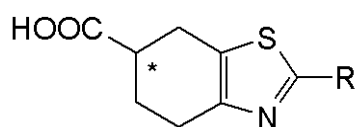
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

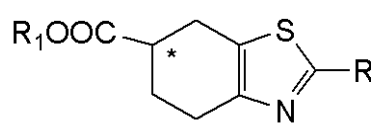
【請求項 1】

単一の (R) もしくは (S) 鏡像異性体としての式 (I) または式 (II) :

【化 1】



(I)



(II)

[式中、R は保護されたアミノ基であり、 R_1 は適宜フェニルで置換されていてもよい直鎖または分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルキルであり；アスタリスク * は立体中心炭素原子を示す]
 で示される化合物、またはその塩；または (R, S) 鏡像異性体の混合物としての式 (I, II) で示される化合物またはその塩 [ここに、R およびアスタリスク * は上記のとおりであり、 R_1 はフェニルで置換される直鎖または分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルキルである]。

【請求項 2】

2 - アセチルアミノ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾチアゾール - 6 - カルボン酸；

2 - プロピオニルアミノ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾチアゾール - 6 - カルボン酸；

2 - アセチルアミノ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾチアゾール - 6 - カルボン酸メチルエステル；

2 - アセチルアミノ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾチアゾール - 6 - カルボン酸エチルエステル；

2 - アセチルアミノ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾチアゾール - 6 - カルボン酸プロピルエステル；

2 - プロピオニルアミノ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾチアゾール - 6 - カルボン酸メチルエステル；

2 - プロピオニルアミノ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾチアゾール - 6 - カルボン酸エチルエステル；および

2 - プロピオニルアミノ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾチアゾール - 6 - カルボン酸プロピルエステル

から選択される、ラセミ (R , S) 混合物としての化合物またはその塩。

【請求項 3】

R 基がアシルアミノ、カルバモイル、アリールメチルアミノ、フタルイミドまたはシリルアミノ基の形態にて保護されたアミノ基である、請求項 1 記載の式 (I) または式 (I I) の化合物、またはその塩。

【請求項 4】

単一の (S) 鏡像異性体としての請求項 1 または 3 記載の式 (I) または式 (I I) の化合物、またはその塩。

【請求項 5】

(S) - 2 - アセチルアミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾチアゾール - 6 - カルボン酸 ;

(S) - 2 - プロピオニルアミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾチアゾール - 6 - カルボン酸 ;

(R) - 2 - アセチルアミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾチアゾール - 6 - カルボン酸 ; または

(R) - 2 - プロピオニルアミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ベンゾチアゾール - 6 - カルボン酸

である、請求項 1 記載の式 (I) の化合物、またはその塩。

【請求項 6】

少なくとも 96 % の鏡像異性体純度を有する、請求項 1、4 または 5 記載の化合物。

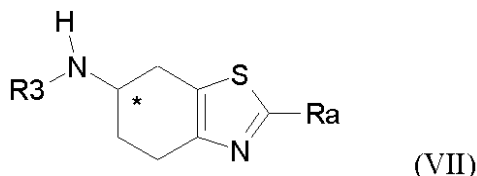
【請求項 7】

プラミペキソールまたはその医薬的に許容される塩の製造のための、請求項 1 記載の式 (I) の化合物またはその塩の使用。

【請求項 8】

単一の (S) 鏡像異性体としての式 (V I I) :

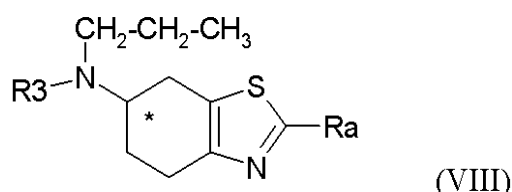
【化 2】



[式中、R a は遊離アミノ基または保護されたアミノ基であり、R₃ は水素または R₄ - O - C O - 基 (ここに、R₄ は直鎖または分枝鎖 C₁ - C₄ アルキルである) であり、アステリスク * は請求項 1 と同じ意味を有する]

で示される化合物をアルキル化して、式 (V I I I) :

【化 3】



[式中、R a、R₃ およびアステリスク * は上記定義のとおりである]

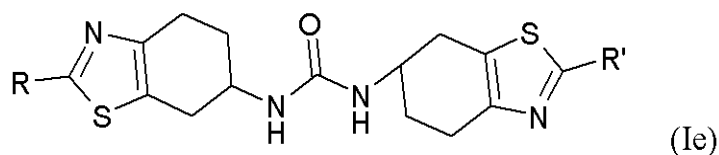
で示される化合物を得、必要ならば、

a) 単一の (S) 鏡像異性体としての式 (V I I) の化合物 (ここに、R a は保護されたアミノ基であり、R₃ は上記定義のとおりである) が、イソシアネートの形成と、それに続く求核溶媒の付加もしくは酸性試薬の存在下における水中での反応停止処理を経由した、単一の (S) 鏡像異性体としての式 (I) の化合物の転位により製造されること ; または

b) 単一の (S) 鏡像異性体としての式 (V I I) の化合物 (ここに、R a は遊離アミノ基であり、R₃ は水素である) が、イソシアネートの形成と、それに続く水の付加を経

由した、単一の (S) 鏡像異性体としての式 (I) の化合物の転位により製造されることにより特徴付けられる、第一級アミノ保護基および / または $R_4 - O - CO -$ 基の第二級アミノ基からの除去、および所望ならばその医薬的に許容される塩への変換により、式 (Ie) :

【化 4】



[式中、R' は上記定義の R と同じ意味を有する]

で示される化合物を得、次いで加水分解することを特徴とする、請求項 7 記載の使用。

【請求項 9】

a) における酸性試薬の存在下における水中での反応停止処理により、 R_3 が水素である請求項 8 に定義の式 (VII) の化合物が製造される、請求項 8 記載の使用。

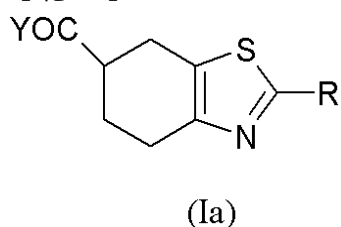
【請求項 10】

a) における R_3 が $R_4 - O - CO -$ 基 (ここに、 R_4 は請求項 8 に定義のとおりである) である請求項 8 に定義の式 (VII) の化合物を得るための求核溶媒が $C_1 - C_4$ アルカノールである、請求項 8 記載の使用。

【請求項 11】

a) における転位反応が式 (Ia) :

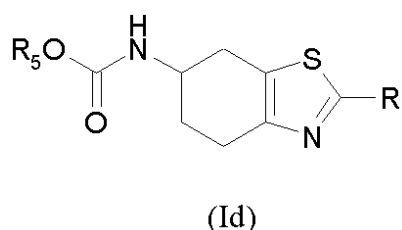
【化 5】



[式中、Y は N_3 である]

で示される化合物および式 (Id) :

【化 6】



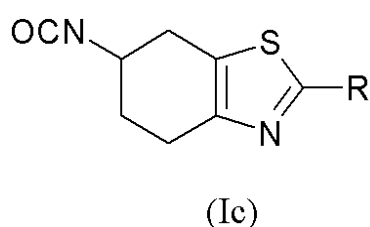
[式中、 R_5 は直鎖または分枝鎖 $C_1 - C_4$ アルキル基である]

で示される化合物の形成を経由し、中間体を回収しないで、求核溶媒中クルチウス転位により行われる、請求項 8 記載の使用。

【請求項 12】

転位が式 (Ic) :

【化 7】



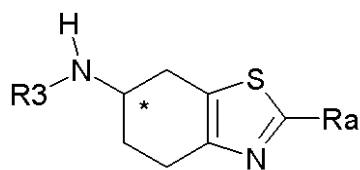
[式中、R は保護されたアミノ基である]

で示されるイソシアネートの形成と、それに続く求核溶媒の付加、または酸性試薬の存在下における水中での反応停止処理を経由して起こる、請求項 8 記載の使用。

【請求項 13】

単一の (S) 鏡像異性体または (R, S) 鏡像異性体の混合物としての式 (VII) :

【化 8】

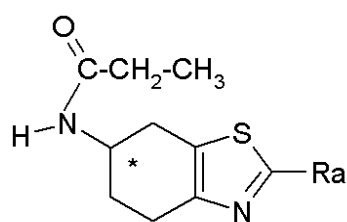


(VII)

[式中、R₃ は水素であり、R_a は遊離アミノ基または保護されたアミノ基である]

で示される化合物をプロピオン酸無水物との反応によりアシル化し、次いで得られた式 (IX) :

【化 9】

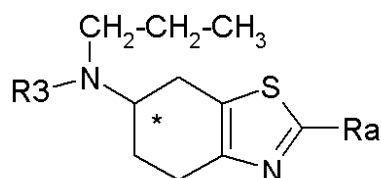


(IX)

[式中、R_a は上記定義のとおりである]

で示される化合物を、水素化ホウ素アルカリ金属およびヨウ素分子での処理により還元して式 (VIII) :

【化 10】



(VIII)

[式中、R₃ は水素であり、R_a は上記定義のとおりである]

で示される化合物を得、次いで必要ならば第一級アミノ基を脱保護し、および / または (R, S) 鏡像異性体の混合物を単一の (S) 鏡像異性体に分割し、そして所望ならばプラミペキソールをその医薬的に許容される塩に変換することを経由して、プラミペキソールまたはその医薬的に許容される塩の製造方法。

【請求項 14】

水素化ホウ素アルカリ金属が式 (IX) の化合物のモルあたり 1 ~ 5 モルの量の水素化ホウ素ナトリウムであり、ヨウ素の量が式 (IX) の化合物のモルあたり 0.5 ~ 3 モルである、請求項 13 記載の方法。

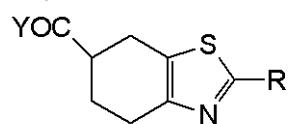
【請求項 15】

単一の (S) 鏡像異性体としての式 (VII) の化合物 (ここに、R₃ は水素であり、R_a は遊離アミノ基または保護されたアミノ基である) のアルキル化が請求項 13 または 14 記載の方法により行われる、請求項 8 記載の使用。

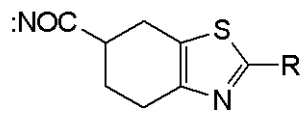
【請求項 16】

(R, S) 鏡像異性体の混合物または単一の (R) もしくは (S) 鏡像異性体としての式 (Ia)、(Ib)、(Ic) または (Ie) :

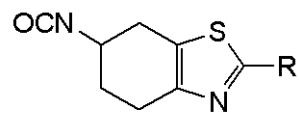
【化 1 1】



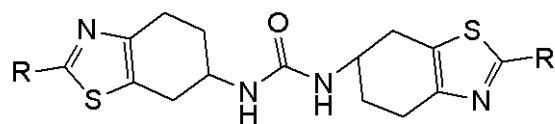
(Ia)



(Ib)



(Ic)



(Ie)

[式中、Yは NHOCOR_4 （ここに、 R_4 は直鎖または分枝鎖 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルである）、 N_3 または NH_2 であり、Rは保護されたアミノ基である]
で示される化合物。