

【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26年10月16日 (2014.10.16)

【公表番号】特表2013-536798(P2013-536798A)

【公表日】平成25年9月26日 (2013.9.26)

【年通号数】公開・登録公報2013-052

【出願番号】特願2013-510386(P2013-510386)

【国際特許分類】

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 471/04 1 0 1

C 0 7 D 471/04 C S P

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/437

【手続補正書】

【提出日】平成26年8月27日 (2014.8.27)

【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

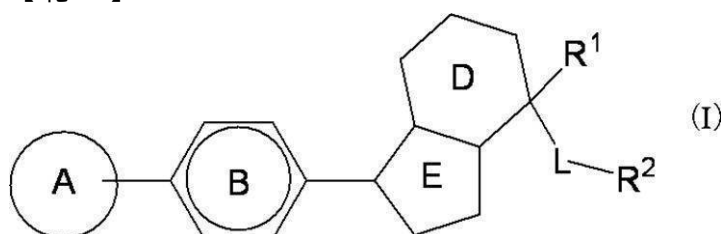
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 ( I ) :

【化 1】



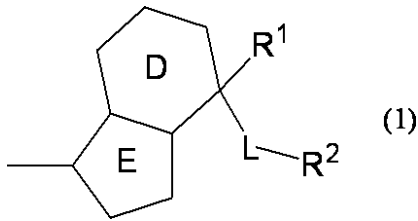
〔式中、

環 A は、置換されていてもよいオキサゾール環、置換されていてもよいトリアゾール環、置換されていてもよいイミダゾール環、置換されていてもよいピリジン環、または置換されていてもよいピラゾール環を示し、

環 B は、置換されていてもよいベンゼン環、置換されていてもよいピリジン環、または置換されていてもよいピリミジン環を示し、

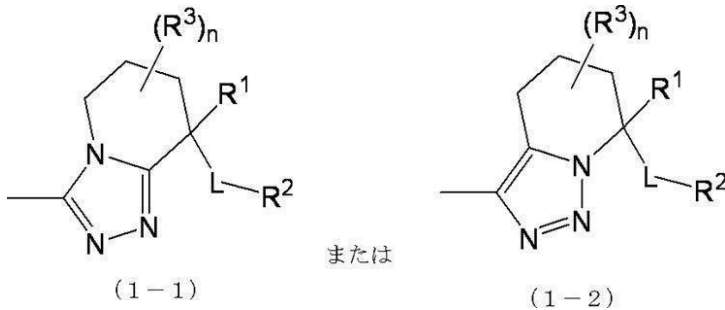
部分構造 ( 1 ) :

## 【化 2】



は、

## 【化 3】



[ 式中、

$R^1$  および  $R^2$  は、同一または異なって、それぞれ置換基を示し、

$L$  は、結合手、 $-Y-$ 、 $-O-$ 、 $-YO-$ 、 $-OY-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CONR^a-$ 、 $-NR^aCO-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-YNR^a-$ 、 $-NR^aY-$ 、 $-YCONR^a-$ 、 $-NR^aCOY-$ 、 $-OCONR^a-$ 、 $-NR^aCOO-$  または  $-NR^bCONR^a-$

( 式中、

$Y$  は、置換されていてもよい  $C_1 - 6$  アルキレン基を示し、

$R^a$  は、水素原子、または置換されていてもよい  $C_1 - 6$  アルキル基を示し、

$R^b$  は、水素原子、または置換されていてもよい  $C_1 - 6$  アルキル基を示す。)

を示し、

$R^3$  は、置換基を示し、

$n$  は 0 ~ 6 の整数を示す。]

を示す。]

で表される化合物またはその塩。

## 【請求項 2】

$R^1$  が、ヒドロキシ基、置換されていてもよい  $C_1 - 6$  アルキル基、置換されていてもよい  $C_1 - 6$  アルコキシ基、置換されていてもよいアミノカルボニル基、カルボキシ基、 $C_1 - 6$  アルキル - カルボニル基、または置換されていてもよい  $C_1 - 6$  アルコキシ - カルボニル基であり、

$R^2$  が、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素環基、または置換されていてもよい複素環基である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 3】

環 A が、置換されていてもよいオキサゾール環である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 4】

環 A が、置換されていてもよいイミダゾール環である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

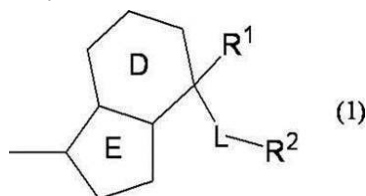
## 【請求項 5】

環 B が、置換されていてもよいベンゼン環、または置換されていてもよいピリジン環である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 6】

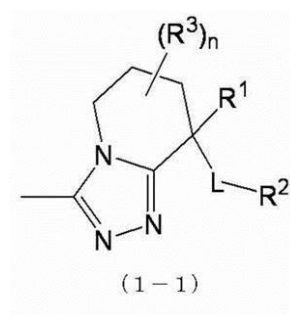
部分構造 ( 1 ) :

## 【化 4】



が、

## 【化 5】



(式中、各記号は請求項 1 と同意義を示す。)

である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 7】

$R^1$  が、ヒドロキシ基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル基である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 8】

$R^2$  が、置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基、または置換されていてもよい芳香族複素環基である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 9】

L が、-O- である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 10】

2-{8-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-3-[3-メトキシ-4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-イル}プロパン-2-オールまたはその塩。

## 【請求項 11】

2-{(8R)-3-[3-メトキシ-4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-8-(3,4,5-トリフルオロフェノキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-イル}プロパン-2-オールまたはその塩。

## 【請求項 12】

2-{3-[3-メトキシ-4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-8-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-イル}プロパン-2-オールまたはその塩。

## 【請求項 13】

2-{3-[3-メトキシ-4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-8-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-イル}プロパン-2-オールまたはその塩。

## 【請求項 14】

2-{8-(3,5-ジフルオロフェノキシ)-3-[3-メトキシ-4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-イル}プロパン-2-オールまたはその塩。

## 【請求項 15】

2-{(8R)-3-[6-メトキシ-5-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-2-イル]-8-(3,4,5-トリフルオロフェノキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジ

ン-8-イル}プロパン-2-オールまたはその塩。

【請求項 16】

請求項 1 記載の化合物またはその塩を含有する医薬。

【請求項 17】

軽度認知障害またはアルツハイマー病の予防または治療薬である、請求項 16 記載の医薬。

【請求項 18】

請求項 1 記載の化合物またはその塩を含有する、アミロイド 産生抑制剤。

【請求項 19】

請求項 1 記載の化合物またはその塩を含有する、 - セクレターゼ調節剤。

【請求項 20】

哺乳動物 (ヒトを除く) に対して、請求項 1 記載の化合物またはその塩を有効量投与することを特徴とする、当該哺乳動物におけるアミロイド 産生抑制方法。

【請求項 21】

哺乳動物 (ヒトを除く) に対して、請求項 1 記載の化合物またはその塩を有効量投与することを特徴とする、当該哺乳動物における - セクレターゼ調節方法。

【請求項 22】

アミロイド 産生抑制のための、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 23】

- セクレターゼ調節のための、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 24】

軽度認知障害またはアルツハイマー病の予防または治療のための、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 25】

アミロイド 産生抑制のための、請求項 1 記載の化合物またはその塩の使用。

【請求項 26】

- セクレターゼ調節のための、請求項 1 記載の化合物またはその塩の使用。

【請求項 27】

軽度認知障害またはアルツハイマー病の予防または治療のための、請求項 1 記載の化合物またはその塩の使用。

【請求項 28】

軽度認知障害またはアルツハイマー病の予防または治療薬の製造のための、請求項 1 記載の化合物またはその塩の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0026

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0026】

(式中、各記号は特許文献 8 で定義される通りである)

で表されるタキニン受容体アンタゴニストが記載されている。

特許文献 9 には、下記式：

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0028

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0028】

(式中、各記号は特許文献 9 で定義される通りである)

で表される mGluR5 調節剤が記載されている。

特許文献 10 には、下記式：

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0195

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0195】

(式中、各記号の定義は前記の通りである。)

化合物(I-1')は、工程B-1から工程B-3までの一連の反応工程により製造することができる。上記反応スキームには、nが0である場合を例示する。nが1~6の場合には、R<sup>3</sup>がn個導入された対応する原料化合物を用いればよく、あるいは、製造工程の途中で所定の位置にn個のR<sup>3</sup>を導入してもよい。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0342

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0342】

A) エチル(3,4-ジフルオロフェニル)アセタート

エチル(3,4-ジフルオロフェニル)アセタート(9.70 g)のエタノール(100 mL)中混合液に硫酸(55 mg)を加え、終夜加熱還流した。室温に冷却後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルに溶解させて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およ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て標題化合物(11.3 g)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.56 (2H, s), 4.16 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.94-7.02 (1H, m), 7.04-7.16 (2H, m)。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0436

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0436】

A) エチル 3-[3-メトキシ-4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-8-(3,4,5-トリフルオロフェノキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-カルボキシレート

3,4,5-トリフルオロフェノール(0.19 g)および炭酸カリウム(0.50 g)のDMF(5 mL)中混合液にエチル 8-クロロ-3-[3-メトキシ-4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-カルボキシレート(0.50 g)を室温に加え、100 で30分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニア水溶液で希釈し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(0.28 g)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.17-2.31 (1H, m), 2.34-2.52 (2H, m), 2.57 (3H, s), 2.65 (1H, dd, J = 11.0, 5.5 Hz), 4.04 (3H, s), 4.07-4.19 (1H, m), 4.26-4.44 (3H, m), 6.96 (2H, dd, J = 9.1, 6.0 Hz), 7.29 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.52 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 8.0 Hz)。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0437

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【 0 4 3 7 】

B) 2-{3-[3-メトキシ-4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-8-(3,4,5-トリフルオロフェノキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-イル}プロパン-2-オール

窒素雰囲気下、エチル 3-[3-メトキシ-4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-8-(3,4,5-トリフルオロフェノキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-カルボキシラート (0.28 g) の T H F (5 mL) 中混合液にメチルマグネシウムブロミド (1 M T H F 溶液、2.61 mL) を 0 で加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニア水溶液で希釈し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (N H , 酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、さらに、酢酸エチル / ヘキサンから再結晶を行い、標題化合物 (0.16 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.29 (3H, s), 1.59 (3H, s), 1.99-2.24 (3H, m), 2.38-2.49 (1H, m), 2.58 (3H, s), 3.97-4.09 (4H, m), 4.26-4.36 (1H, m), 4.90 (1H, brs), 6.49 (2H, dd,  $J = 9.1, 6.0$  Hz), 7.24 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz), 7.53 (1H, s), 7.86 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz).

## 【 手続補正 8 】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 4 6 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【 0 4 6 2 】

実施例 1 2 2

[ A 法 ]

2-{(8R)-3-[3-メトキシ-4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-8-(3,4,5-トリフルオロフェノキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-イル}プロパン-2-オール

2-{3-[3-メトキシ-4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-8-(3,4,5-トリフルオロフェノキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-イル}プロパン-2-オールのラセミ体 (119 mg) を H P L C (カラム: CHIRALPAK AD (商品名)、50 mmID×500 mmL、移動相: ヘキサン/2-プロパノール = 700/300) にて分取し、保持時間の小さい方の標題化合物 (60 mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.27 (3H, s), 1.57 (3H, s), 2.00-2.25 (3H, m), 2.42 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz), 2.56 (3H, s), 3.93-4.10 (4H, m), 4.30 (1H, d,  $J = 12.1$  Hz), 4.89 (1H, brs), 6.47 (2H, dd,  $J = 8.4, 6.5$  Hz), 7.21-7.24 (1H, m), 7.41-7.55 (2H, m), 7.84 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz).

## 【 手続補正 9 】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 4 6 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【 0 4 6 4 】

A) エチル 3-クロロ-2-オキシピペリジン-3-カルボキシラート

エチル 2-オキシピペリジン-3-カルボキシラート (30 g) の T H F (300 mL) 中混合液に塩化スルフリル (14.2 mL) を 0 - 5 で滴下し、室温で 1 8 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (300 mL) を 0 で加え、室温で 3 0 分間攪拌後、酢酸エチル (300 mL×3) で抽出した。抽出液を飽和食塩水 (300 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサン / 酢酸エチル (5 / 1、60 mL×2) で洗浄し、標題化合物 (32.7 g) を得た。

MS (ESI+):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  206.1.

## 【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0468

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0468】

E) エチル(8R)-3-[3-メトキシ-4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-8-(3,4,5-トリフルオロフェノキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-8-カルボキシラート

エチル(3S)-2-(メチルスルファニル)-3-(3,4,5-トリフルオロフェノキシ)-3,4,5,6-テトラヒドロピリジン-3-カルボキシラート (702 mg) および3-メトキシ-4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-5-イル)ベンゾヒドラジド (500 mg) に酢酸 (3 mL) を加え、100 で3時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、10%炭酸カリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル) で精製した。粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、標題化合物 (933 mg) を得た。

MS (ESI+): [M+H]<sup>+</sup> 529.3.

## 【手続補正 11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0606

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0606】

C) (3,4,5-トリフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸

1-(3,4,5-トリフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)エタノン (7.5 g)、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.375 g)、モルホリン (10 mL) および硫黄 (2.0 g) の混合物を120 で5時間撹拌し、室温に冷却後、反応混合物に塩酸 (20 mL) および酢酸 (20 mL) を加えた。反応混合物を100 で3時間撹拌し、室温に冷却後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (6.0 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.56 (2H, s), 7.03 (1H, ddd, J = 11.2, 6.7, 2.2 Hz), 10.64 (1H, brs), 12.51 (1H, brs).

## 【手続補正 12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0607

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0607】

D) エチル (3,4,5-トリフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)アセタート

(3,4,5-トリフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸 (6.0 g)、硫酸 (0.016 mL) およびエタノール (50 mL) の混合物を80 で終夜撹拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和して、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (5.6 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.60 (2H, d, J = 1.4 Hz), 4.20 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.62-6.16 (1H, m), 6.78 (1H, ddd, J = 10.4, 6.1, 2.5 Hz).