

【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30年5月31日 (2018.5.31)

【公表番号】特表2017-513913(P2017-513913A)

【公表日】平成29年6月1日 (2017.6.1)

【年通号数】公開・登録公報2017-020

【出願番号】特願2016-564604(P2016-564604)

【国際特許分類】

C 07 D 417/12 (2006.01)

A 61 K 31/433 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 25/24 (2006.01)

A 61 P 25/22 (2006.01)

A 61 P 25/20 (2006.01)

A 61 P 25/18 (2006.01)

A 61 P 25/16 (2006.01)

A 61 P 25/08 (2006.01)

A 61 P 25/14 (2006.01)

A 61 P 25/04 (2006.01)

A 61 P 25/28 (2006.01)

A 61 P 25/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 417/12 C S P

A 61 K 31/433

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 25/24

A 61 P 25/22

A 61 P 25/20

A 61 P 25/18

A 61 P 25/16

A 61 P 25/08

A 61 P 25/14

A 61 P 25/04

A 61 P 25/28

A 61 P 25/00

【手続補正書】

【提出日】平成30年4月13日 (2018.4.13)

【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

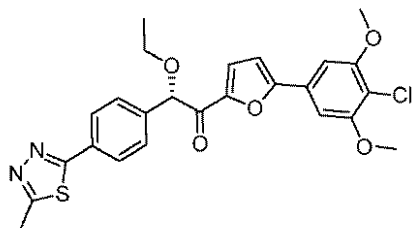
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の構造

## 【化 5 0】



を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

## 【請求項 2】

エナンチオマー的に純粋である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

請求項 1 に記載の化合物であって、その反対のエナンチオマーを実質的に含まない、化合物。

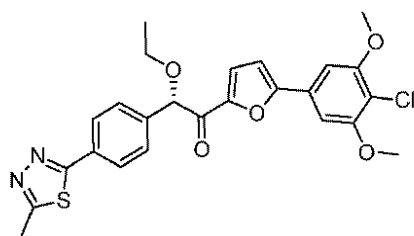
## 【請求項 4】

少なくとも 80 重量%、少なくとも 90 重量%、少なくとも 95 重量%または少なくとも 99 重量%の指定されたエナンチオマーを含む、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 5】

結晶形態の、以下の構造

## 【化 5 1】



を有する化合物。

## 【請求項 6】

約 150 K で Cu K 線を使用して測定した場合、11.2、22.8 および 25.6 での 2 ピークを含む X 線粉末回折パターンを有する、請求項 5 に記載の化合物。

## 【請求項 7】

図 1 に示されている X 線粉末回折パターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、請求項 5 に記載の化合物。

## 【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物と薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む医薬組成物。

## 【請求項 9】

温血動物における PDE 10 を阻害する ための、請求項 8 に記載の医薬組成物または請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物。

## 【請求項 10】

神経障害を有する温血動物における前記神経障害を処置する ための、請求項 8 に記載の医薬組成物または請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物であって、前記神経障害が、精神病的障害、不安障害、パーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病、脳炎、恐怖症、てんかん、失語症、ベル麻痺、脳性麻痺、睡眠障害、疼痛、トゥレット症候群、統合失調症、妄想性障害、双極性障害、外傷後ストレス障害、薬物誘発性精神病、パニック障害、強迫性障害、注意力欠如障害、破壊的行動障害、自閉症、抑うつ

、認知症、てんかん、不眠症および多発性硬化症からなる群から選択される、医薬組成物または組成物。

【請求項 1 1】

前記神経障害が統合失調症である、請求項 1 0 に記載の医薬組成物または組成物。

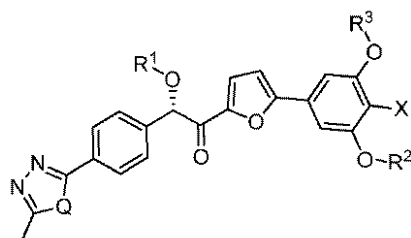
【請求項 1 2】

前記神経障害が外傷後ストレス障害である、請求項 1 0 に記載の医薬組成物または組成物。

【請求項 1 3】

式 ( I I - a ) の化合物

【化 5 2】



(II-a)

(式中、

Q は S または O であり、

X は Cl または Br であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、それぞれ独立に C<sub>(1-6)</sub> アルキルである)

を、以下の一般的スキーム ( I )

[illegible]

に従って調製するプロセスであって、  
 ボロン酸 A 1 を、活性化反応物 A 2 での前記ボロン酸の活性化によってカルボアルデヒド B 1 へ変換するステップと；  
 酸触媒作用下、オルトホルメートの適切な供給源を用いてカルボアルデヒド B 1 をアセタール C 1 へ変換するステップと；  
 金属触媒およびシアニド供給源を用いる触媒されたシアノ化によってアセタール C 1 をニトリル D 1 へ変換するステップと；  
 D 1 を適切な酸で加水分解してカルボン酸 E 1 を得るステップと；  
 適切な塩基、適切なカップリング試薬およびアミン供給源を用いてカルボン酸 E 1 をアミド F 1 へ変換するステップと；  
 構造 H 1 を有するアニオン性カップリング試薬を用いてアミド F 1 を式 ( I I ) の化合物

へ変換するステップであって、  
ここで、

Mは、I族の金属、II族の金属、CuまたはZnであり；

R、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それぞれ独立にC<sub>(1-6)</sub>アルキルであり；

mは1、2、3または4であり；

pは1、2、3または4である、ステップと；

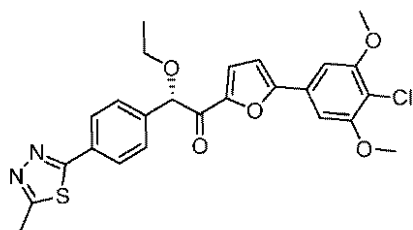
キラルHPLCにより式(II-a)の化合物を式(II-b)の化合物から分離するステップと；

任意選択で、式(II-a)の前記化合物を塩へ変換するステップとを含むプロセス。

【請求項14】

式(II-a)の前記化合物が

【化54】

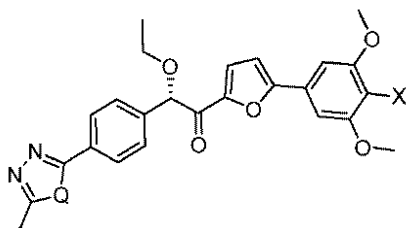


である、請求項13に記載のプロセス。

【請求項15】

式(III-a)の化合物

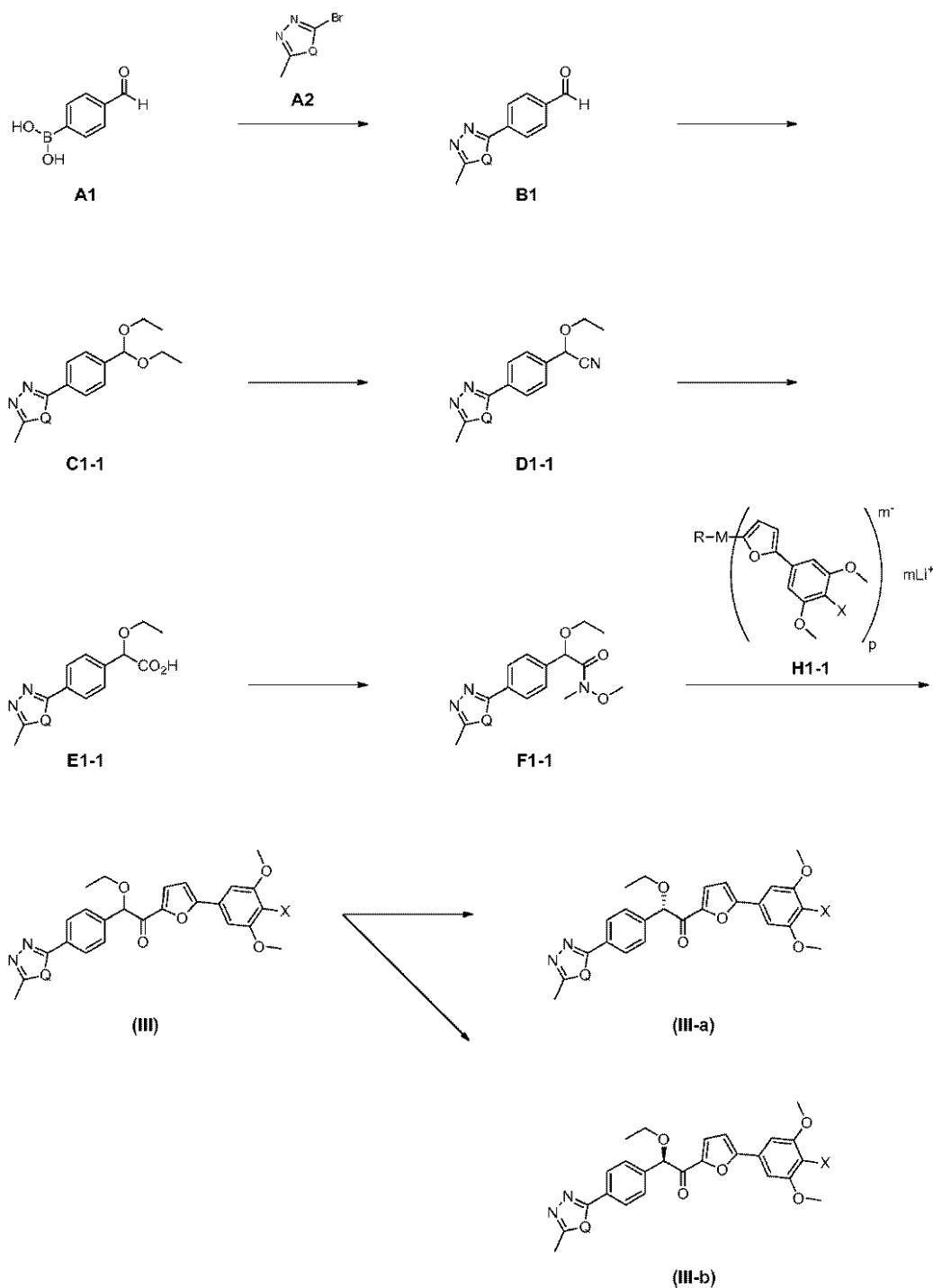
【化55】



(III-a)

(式中、QはSまたはOであり、XはClまたはBrである)  
を、以下の一般的スキーム(III)

## 【化 5 6】



に従って調製するプロセスであって、

ボロン酸 A 1 を、活性化反応物 A 2 での前記ボロン酸の活性化によってカルボアルデヒド B 1 へ変換するステップと；

酸触媒作用下、オルトホルメートの適切な供給源を用いてカルボアルデヒド B 1 をアセタール C 1 - 1 へ変換するステップと；

金属触媒およびシアニド供給源を用いる触媒されたシアノ化によってアセタール C 1 - 1 をニトリル D 1 - 1 へ変換するステップと；

D 1 - 1 を適切な酸で加水分解してカルボン酸 E 1 - 1 を得るステップと；

適切な塩基、適切なカップリング試薬およびアミン供給源を用いてカルボン酸 E 1 - 1 をアミド F 1 - 1 へ変換するステップと；

構造 H 1 - 1 を有するアニオン性カップリング試薬を用いてアミド F 1 - 1 を式 ( I I I ) の化合物へ変換するステップであって、

ここで、

M は、I 族の金属、II 族の金属、Cu または Zn であり；

R は C ( 1 ~ 6 ) アルキルであり；

m は 1、2、3 または 4 であり；

p は 1、2、3 または 4 である、ステップと；

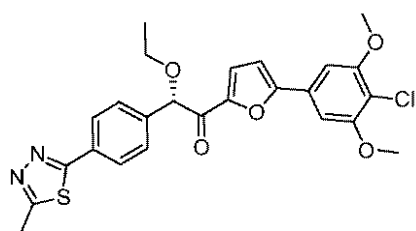
キラル H P L C によって式 ( I I I - a ) の化合物を式 ( I I I - b ) の化合物から分離するステップと；

任意選択で、式 ( I I I - a ) の前記化合物を塩へ変換するステップとを含むプロセス。

【請求項 16】

式 ( I I I - a ) の前記化合物が

【化 57】



である、請求項 15 に記載のプロセス。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0035

【補正方法】変更

【補正の内容】

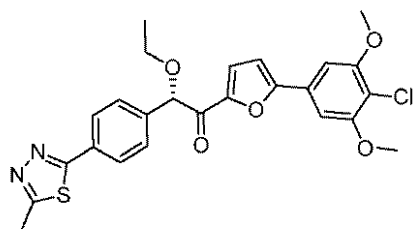
【0035】

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目 1)

以下の構造

【化 50】



を有する化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

(項目 2)

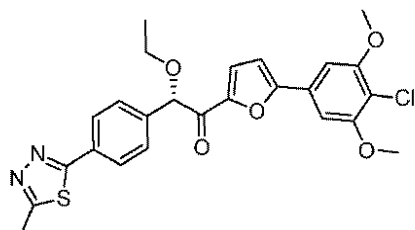
エナンチオマー的に純粋である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

項目 1 に記載の化合物であって、その反対のエナンチオマーを実質的に含まない、化合物。

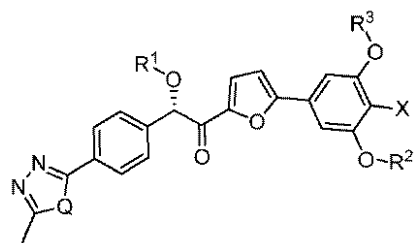
(項目 4)

少なくとも 80 重量%、少なくとも 90 重量%、少なくとも 95 重量%または少なくとも 99 重量%の指定されたエナンチオマーを含む、項目 1 に記載の化合物。

( 項目 5 )結晶形態の、以下の構造【化 5 1】を有する化合物。( 項目 6 )約 1 5 0 K で C u K 線を使用して測定した場合、[ ピーク値 ] でのピークを含む X 線粉末回折パターンを有する、項目 5 に記載の化合物。( 項目 7 )図 1 に示されている X 線粉末回折パターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、項目 5 に記載の化合物。( 項目 8 )項目 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物と薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む医薬組成物。( 項目 9 )温血動物における P D E 1 0 を阻害する方法であって、前記動物に有効量の項目 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物または項目 8 に記載の医薬組成物を投与するステップを含む方法。( 項目 1 0 )神経障害を有する温血動物における前記神経障害を処置する方法であって、前記動物に有効量の項目 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物または項目 8 に記載の医薬組成物を投与するステップを含み、前記神経障害が、精神病的障害、不安障害、パーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病、脳炎、恐怖症、てんかん、失語症、ベル麻痺、脳性麻痺、睡眠障害、疼痛、トゥレット症候群、統合失調症、妄想性障害、双極性障害、外傷後ストレス障害、薬物誘発性精神病、パニック障害、強迫性障害、注意力欠如障害、破壊的行動障害、自閉症、抑うつ、認知症、てんかん、不眠症および多発性硬化症からなる群から選択される方法。( 項目 1 1 )前記神経障害が統合失調症である、項目 1 0 に記載の方法。( 項目 1 2 )前記神経障害が外傷後ストレス障害である、項目 1 0 に記載の方法。( 項目 1 3 )式 ( I I - a ) の化合物



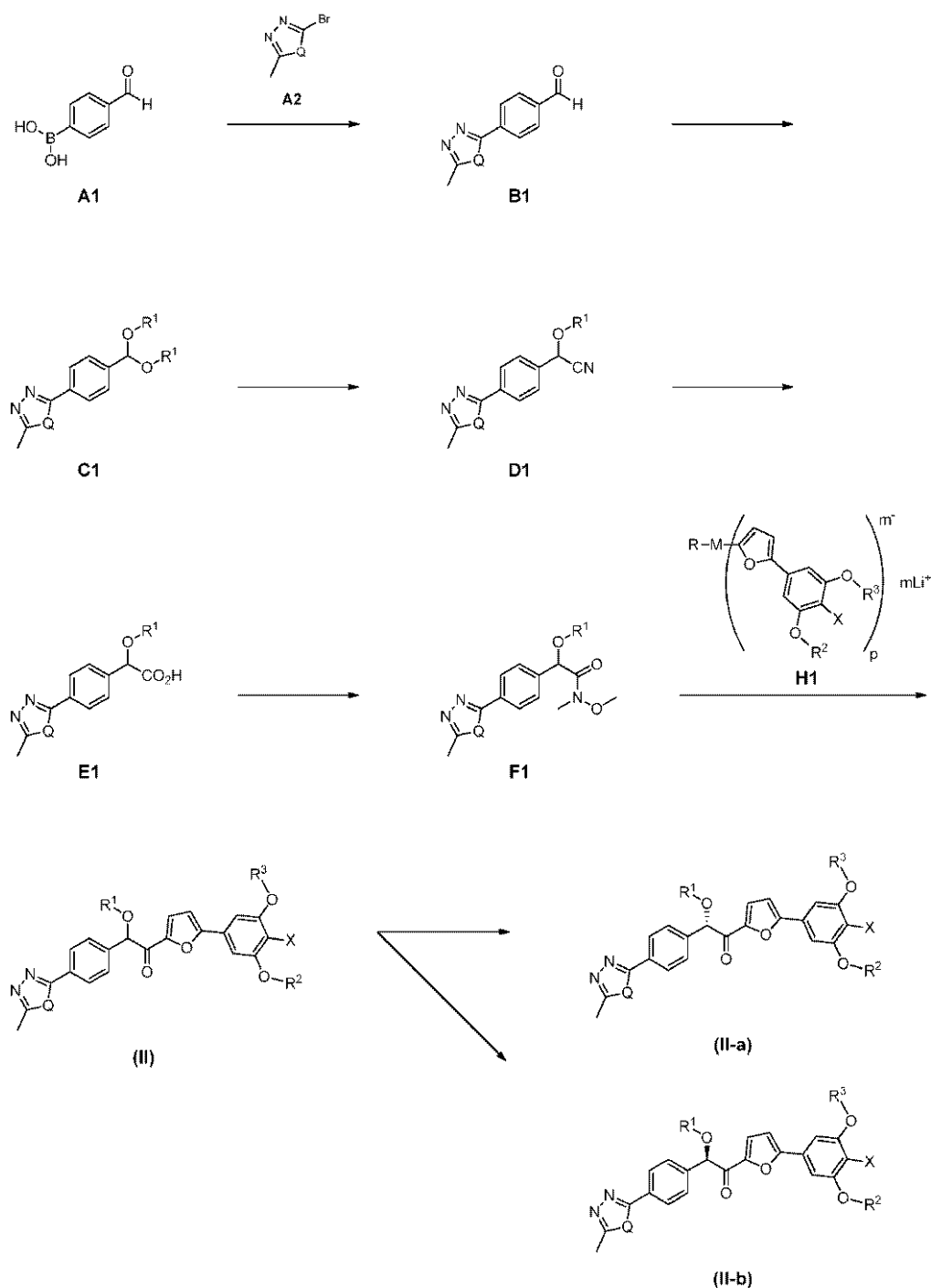
【化 5 2】



(II-a)

( 式中、Q は S または O であり、X は Cl または Br であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、それぞれ独立に C<sub>(1-6)</sub> アルキルである )を、以下の一般的スキーム ( I )

## 【化 5 3】



に従って調製するプロセスであって、

ボロン酸 A 1 を、活性化反応物 A 2 での前記ボロン酸の活性化によってカルボアルデヒド B 1 へ変換するステップと；

酸触媒作用下、オルトホルメートの適切な供給源を用いてカルボアルデヒド B 1 をアセタール C 1 へ変換するステップと；

金属触媒およびシアニド供給源を用いる触媒されたシアノ化によってアセタール C 1 をニトリル D 1 へ変換するステップと；

D 1 を適切な酸で加水分解してカルボン酸 E 1 を得るステップと；

適切な塩基、適切なカップリング試薬およびアミン供給源を用いてカルボン酸 E 1 をアミド F 1 へ変換するステップと；

構造 H 1 を有するアニオン性カップリング試薬を用いてアミド F 1 を式 ( I I ) の化合物

へ変換するステップであって、  
ここで、

Mは、I族の金属、II族の金属、CuまたはZnであり；

R、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それぞれ独立にC<sub>(1-6)</sub>アルキルであり；

mは1、2、3または4であり；

pは1、2、3または4である、ステップと；

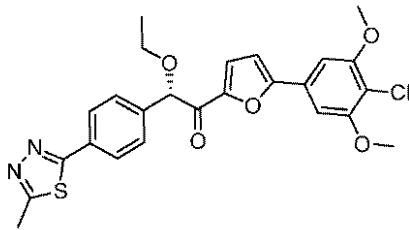
キラルHPLCにより式(II-a)の化合物を式(II-b)の化合物から分離するステップと；

任意選択で、式(II-a)の前記化合物を塩へ変換するステップとを含むプロセス。

(項目14)

式(II-a)の前記化合物が

【化54】

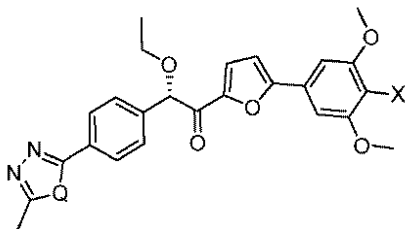


である、項目13に記載のプロセス。

(項目15)

式(III-a)の化合物

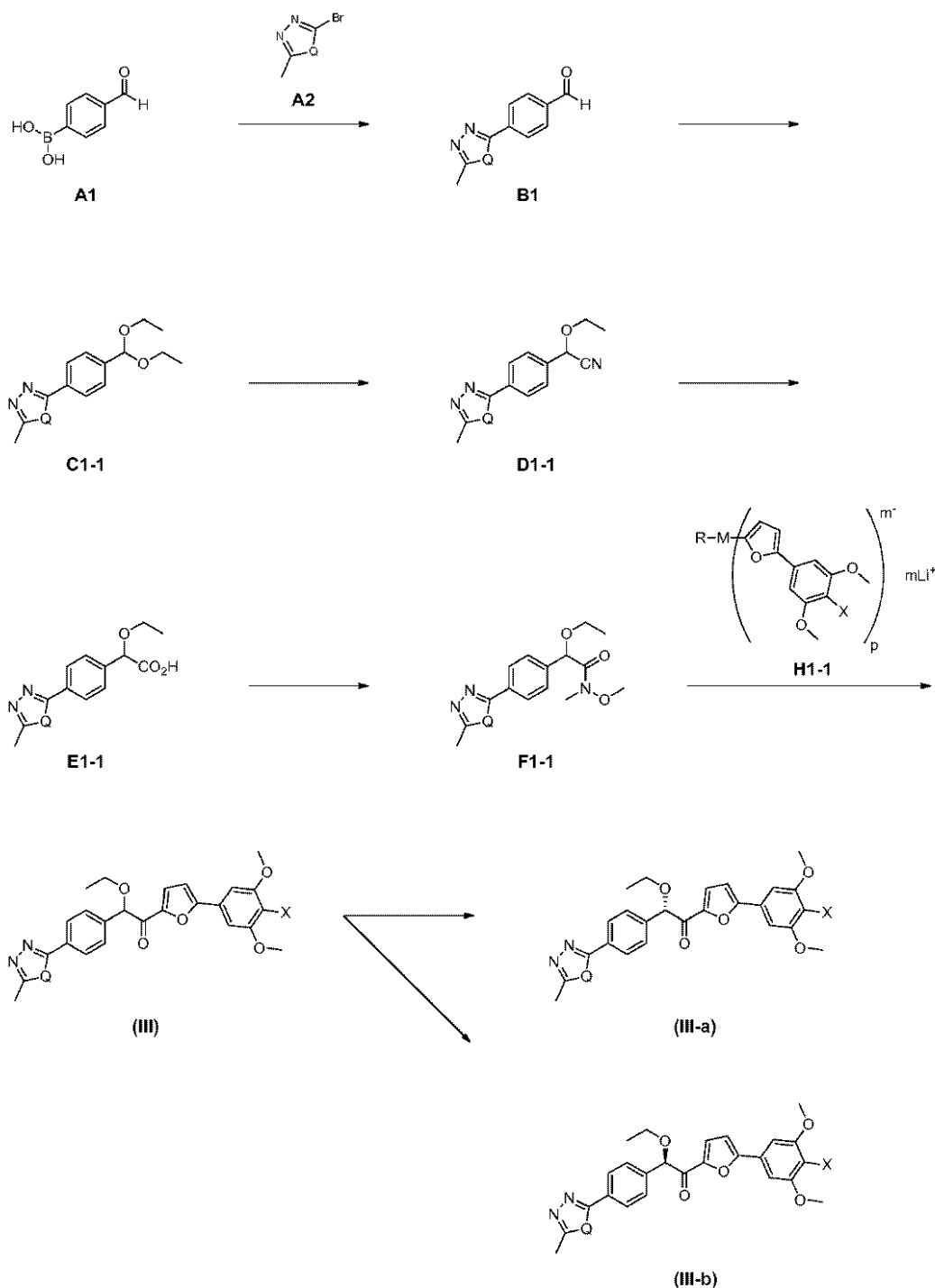
【化55】



(III-a)

(式中、QはSまたはOであり、XはClまたはBrである)  
を、以下の一般的スキーム(III)

## 【化 5 6】



に従って調製するプロセスであって、

ボロン酸 A 1 を、活性化反応物 A 2 での前記ボロン酸の活性化によってカルボアルデヒド B 1 へ変換するステップと；

酸触媒作用下、オルトホルメートの適切な供給源を用いてカルボアルデヒド B 1 をアセタール C 1 - 1 へ変換するステップと；

金属触媒およびシアニド供給源を用いる触媒されたシアノ化によってアセタール C 1 - 1 をニトリル D 1 - 1 へ変換するステップと；

D 1 - 1 を適切な酸で加水分解してカルボン酸 E 1 - 1 を得るステップと；

適切な塩基、適切なカップリング試薬およびアミン供給源を用いてカルボン酸 E 1 - 1 をアミド F 1 - 1 へ変換するステップと；

構造 H 1 - 1 を有するアニオン性カップリング試薬を用いてアミド F 1 - 1 を式 ( I I I ) の化合物へ変換するステップであって、

ここで、

M は、I 族の金属、II 族の金属、Cu または Zn であり；

R は C<sub>(1~6)</sub> アルキルであり；

m は 1、2、3 または 4 であり；

p は 1、2、3 または 4 である、ステップと；

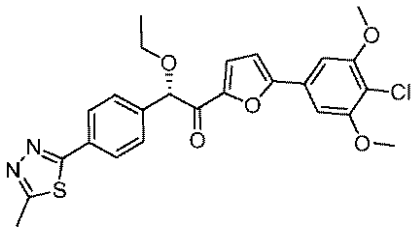
キラル H P L C によって式 ( I I I - a ) の化合物を式 ( I I I - b ) の化合物から分離するステップと；

任意選択で、式 ( I I I - a ) の前記化合物を塩へ変換するステップとを含むプロセス。

( 項目 1 6 )

式 ( I I I - a ) の前記化合物が

【化 5 7】



である、項目 1 5 に記載のプロセス。

本発明の上記および他の態様は、以下の詳細な説明を参照すれば明らかになる。この目的を達成するために、ある特定の背景情報、手順、化合物および/または組成物をより詳細に説明する様々な参考文献が本明細書で示され、それらの全体が、それぞれ参考として本明細書に援用される。