

【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 21 年 8 月 6 日 (2009.8.6)

【公表番号】特表 2008-546731 (P2008-546731A)

【公表日】平成 20 年 12 月 25 日 (2008.12.25)

【年通号数】公開・登録公報 2008-051

【出願番号】特願 2008-517430 (P2008-517430)

【国際特許分類】

C 07D 239/42 (2006.01)

C 07D 239/48 (2006.01)

A 61K 31/505 (2006.01)

C 07D 239/47 (2006.01)

C 07D 239/50 (2006.01)

C 07D 487/04 (2006.01)

A 61K 31/675 (2006.01)

A 61K 31/519 (2006.01)

C 07D 403/12 (2006.01)

A 61K 31/55 (2006.01)

A 61P 25/00 (2006.01)

A 61P 25/22 (2006.01)

A 61P 25/24 (2006.01)

A 61P 25/18 (2006.01)

【F I】

C 07D 239/42 C S P Z

C 07D 239/48

A 61K 31/505

C 07D 239/47 Z

C 07D 239/50

C 07D 487/04 1 4 0

A 61K 31/675

C 07D 487/04 1 4 7

A 61K 31/519

C 07D 403/12

A 61K 31/55

A 61P 25/00

A 61P 25/22

A 61P 25/24

A 61P 25/18

【手続補正書】

【提出日】平成 21 年 6 月 18 日 (2009.6.18)

【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

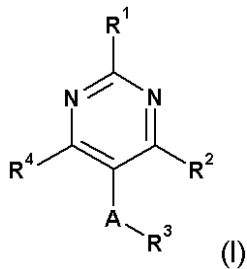
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

遊離塩基形または酸付加塩形の、式

## 【化 1】



〔式中、

$R^1$  はアルキル、ハロゲンアルキル、アルコキシ、ハロゲンアルコキシ、アルキルチオ、ハロゲンアルキルチオ、アルキルアミノまたはハロゲンアルキルアミノであり；

$R^2$  はハロゲン、ヒドロキシまたは置換アミノであって、本置換基(複数もある)は水素、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換シクロアルキル、非置換もしくは置換ビスシクロアルキル、非置換もしくは置換アダマンチル、非置換もしくは置換アルキル(CO)、非置換もしくは置換シクロアルキル(CO)、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロアリール、非置換もしくは置換ヘテロシクリル、非置換もしくは置換アラキル、非置換もしくは置換ヘテロアリールアルキルおよび非置換もしくは置換ヘテロシクリルアルキルから成る群から選択され；

$R^3$  はハロゲン、ハロゲンアルキル、ニトロ、非置換もしくは置換アリールまたは非置換もしくは置換ヘテロアリールであり；

$R^4$  は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキニル、トリアルキルシリルアルキニルまたは置換アミノであって、本置換基(複数もある)は水素、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換シクロアルキル、非置換もしくは置換アルキル(CO)、非置換もしくは置換シクロアルキル(CO)、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロアリール、非置換もしくは置換ヘテロシクリル、非置換もしくは置換アラキル、非置換もしくは置換ヘテロアリールアルキルおよび非置換もしくは置換ヘテロシクリルアルキルから成る群から選択され；そして

A は結合、アルカンジイル、アルケンジイルまたはアルキンジイルであり；そして

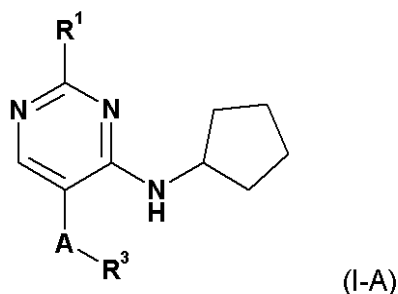
さらに置換アミノ基  $R^2$  のアミノ窒素原子が、直接結合を介してまたはカルボニル基を介して、非置換もしくは置換アリールまたは非置換もしくは置換ヘテロアリール基  $R^3$  の環炭素原子に結合できる。〕

の化合物。

## 【請求項 2】

式(I - A)

## 【化 2】



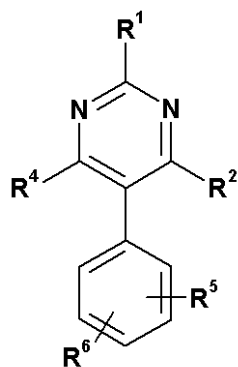
〔式中、 $R^1$ 、 $R^3$  および A は請求項 1 で定義の通りである。〕

を有する、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 3】

式(I - B)

## 【化 3】



(I-B)

〔式中、

 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^4$  は上記で定義の通りであり、そして

$R^5$  および  $R^6$  は、独立してフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード(jodo)、シアノ、ニトロ、アミノ、 $PO_3H_2$ 、 $H_2NC(O)$ 、メチル、エチル、*n*-または*iso*-プロピル、*n*-、*iso*-、*sec*-または*tert*-ブチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、メトキシ、エトキシ、*n*-または*iso*-プロポキシ、*n*-、*iso*-、*sec*-または*tert*-ブトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリフルオロメトキシカルボニル、 $C_{1-4}$ メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニルまたはトリフルオロメチルチオである。〕

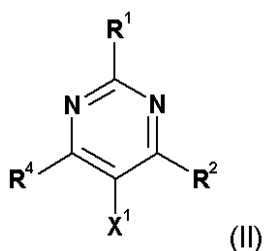
を有する、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 4】

請求項 1 記載の式 (I) の化合物、またはその塩の製造方法であって、

a : - A が単結合を示す場合 - 式 (II)

## 【化 4】

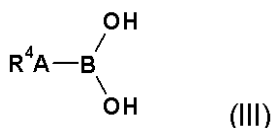


(II)

〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^4$  は上記で定義の通りであり、そして  $X^1$  は Br または I である。〕

の化合物と、式 (III)

## 【化 5】



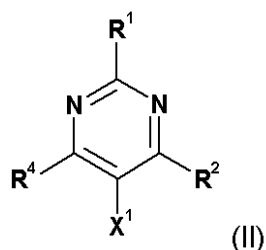
(III)

〔式中、 $R^3$  は上記で定義の通りであり、そして A は単結合である。〕

の化合物を、鈴木型のカップリング反応で反応させ、そして、得られる式 (I) の化合物を遊離塩基または酸付加塩形で回収する工程を含むか；または

b : - A がアルカンジイル、アルケンジイルまたはアルキンジイルである場合 - 式 (II)

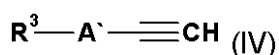
## 【化 6】



〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は上記で定義の通りであり、そしてX<sup>1</sup>はBrまたはIである。〕

の化合物と、式(IV)

## 【化 7】



〔式中、R<sup>3</sup>は上記で定義の通りであり、そしてA'は単結合(AがC<sub>2</sub>である場合)または式(I)の化合物におけるよりもC原子2個短いアルカンジイルである。〕

の化合物を、菌頭型のカップリング反応で反応させ、そして、得られる式(I)の化合物を遊離塩基または酸付加塩形で回収する工程を含み、

そして、いずれの場合も、続く所望により得られる化合物の還元、酸化または官能化および/または所望により存在する保護基の開裂、そして、そのようにして得られる式(I)の化合物の遊離塩基形または酸付加塩形での回収を含み得る、方法。

## 【請求項 5】

薬剤として使用するための、遊離塩基または薬学的に許容される酸付加塩形の請求項1記載の化合物。

## 【請求項 6】

GABA-Bにより全てまたは一部仲介される神経系障害の処置を意図した医薬組成物の製造のための、遊離塩基または薬学的に許容される酸付加塩形の請求項1記載の化合物の使用。

## 【請求項 7】

遊離塩基または薬学的に許容される酸付加塩形の請求項1記載の化合物を、医薬担体または希釈剤と共に含む、医薬組成物。

## 【請求項 8】

不安の処置用薬剤の製造のための、遊離塩基または薬学的に許容される酸付加塩形の請求項1記載の化合物の使用。

## 【請求項 9】

鬱病の処置用薬剤の製造のための、遊離塩基または薬学的に許容される酸付加塩形の請求項1記載の化合物の使用。

## 【請求項 10】

統合失調症の処置用薬剤の製造のための、遊離塩基または薬学的に許容される酸付加塩形の請求項1記載の化合物の使用。

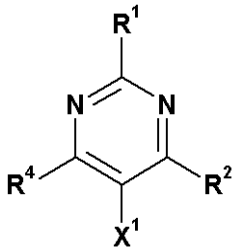
## 【請求項 11】

グルタミン酸作動性シグナル伝達の異常と関連する障害、およびGABA-Bにより全てまたは一部仲介される神経系障害の処置方法であって、このような処置を必要とする対象に、治療的有效量の遊離塩基または薬学的に許容される酸付加塩形の請求項1記載の化合物を投与することを含む、方法。

## 【請求項 12】

式(II-A)

## 【化 8】



(II-A)

〔式中、

R<sup>1</sup> および R<sup>4</sup> は請求項 1 で定義の通りであり、R<sup>2</sup> はハロゲン、ヒドロキシまたは置換アミノであって、本置換基は水素、アルキル、シクロアルキルから成る群から選択され；X<sup>1</sup> は I または Br である。〕

の化合物。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0002

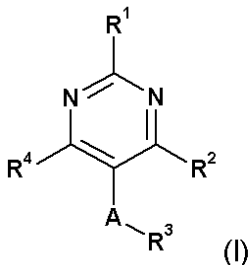
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0002】

より具体的に、本発明は、遊離塩基形または酸付加塩形の、式

## 【化 1】



(I)

〔式中、

R<sup>1</sup> はアルキル、ハロゲンアルキル、アルコキシ、ハロゲンアルコキシ、アルキルチオ、ハロゲンアルキルチオ、アルキルアミノまたはハロゲンアルキルアミノであり；R<sup>2</sup> はハロゲン、ヒドロキシまたは置換アミノであって、本置換基(複数もある)は水素、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換シクロアルキル、非置換もしくは置換ビスシクロアルキル、非置換もしくは置換アダマンチル、非置換もしくは置換アルキル(CO)、非置換もしくは置換シクロアルキル(CO)、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロアリール、非置換もしくは置換ヘテロシクリル、非置換もしくは置換アラールキル、非置換もしくは置換ヘテロアリールアルキルおよび非置換もしくは置換ヘテロシクリルアルキルから成る群から選択され；R<sup>3</sup> はハロゲン、ハロゲンアルキル、ニトロ、非置換もしくは置換アリールまたは非置換もしくは置換ヘテロアリールであり；R<sup>4</sup> は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキニル、トリアルキルシリルアルキニルまたは置換アミノであって、本置換基(複数もある)は水素、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換シクロアルキル、非置換もしくは置換アルキル(CO)、非置換もしくは置換シクロアルキル(CO)、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロアリール、非置換もしくは置換ヘテロシクリル、非置換もしくは置換アラールキル、非置換もしくは置換ヘテロアリールアルキルおよび非置換もしくは置換ヘテロシクリルアルキルから成る群から選択され；そして

A は結合、アルカンジイル、アルケンジイルまたはアルキンジイルであり；そしてさらに置換アミノ基  $R^2$  のアミノ窒素原子が、直接結合を介してまたはカルボニル基を介して、非置換もしくは置換アリールまたは非置換もしくは置換ヘテロアリール基  $R^3$  の環炭素原子に結合できる]

の化合物に関する。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0038

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0038】

以下の考察を上記の個々の反応工程に適用する：

a) 1 種以上の官能基、例えばカルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、またはメルカプトは、出発物質において保護基により保護する必要があるかもしれない。用いる保護基は、前駆体に既に存在してよく、関係する官能基を、アシル化、エーテル化、エステル化、酸化、加溶媒分解、および類似反応に対して保護しなければならない。それ自体が容易に、すなわち望ましくない二次反応なしに、典型的に加溶媒分解、還元、光分解または、例えば生理学的条件と類似の条件下での酵素活性により容易に除去され、そして最終生成物に存在しないのが保護基の特徴である。当業者は、どの保護基が上記および下記の反応に適するかを知っているか、または容易に確立できる。このような官能基のこのような保護基による保護、保護基それ自体、およびそれらの除去反応は、例えば標準参考書、例えば J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1981, "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, "Methoden der organischen Chemie" (Methods of organic chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosaeuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, peptides, proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982 および Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974 に記載されている。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0174

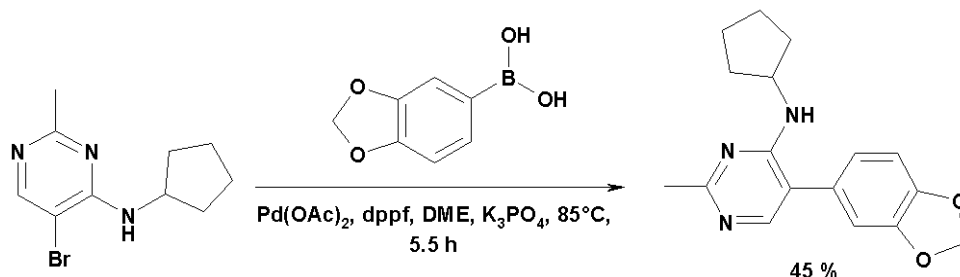
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0174】

実施例 34：5 - (1,3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - シクロペンチル - 2 - メチルピリミジン - 4 - アミン：

【化 7 2】



この化合物を実施例 12 に記載の一般法に従い、120 mg (0.47 mmol, 1.0 当量) の 5 - プロモ - N - シクロペンチル - 2 - メチルピリミジン - 4 - アミンから出発して製

造した。

外観：黄色油状物 得られた質量：63 mg

収率：45 %

LC-MS :  $T_r = 3.65$  分 (100 %) (ES-MS :  $m/z = 298.2$  (M+H)) [カラム : Nucleosil C-18HD、 $4 \times 70$  mm、 $3 \mu$  m、勾配  $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O} / \text{TFA}$  0.05 % : 20 - 100 %  $\text{CH}_3\text{CN}$  (6 分)、100 %  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1.5 分)、流速 : 1 mL / 分]。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ 、30 MHz) : 1.34 - 1.46 (m、2 H) ; 1.54 - 1.71 (m、4 H) ; 1.96 - 2.05 (m、2 H) ; 2.45 (s、3 H) ; 4.45 (quint、 $J = 7.1$  Hz、1 H) ; 5.99 (s、2 H) ; 6.78 - 6.80 (m、2 H) ; 6.89 (d、 $J = 7.9$  Hz、1 H) ; 7.72 (s、1 H)。

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ 、75 MHz) : 23.6 ; 24.3 ; 32.4 ; 52.4 ; 101.6 ; 108.8 ; 109.2 ; 117.0 ; 122.3 ; 127.5 ; 147.9 ; 148.8 ; 151.5 ; 159.7 ; 165.9。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0205

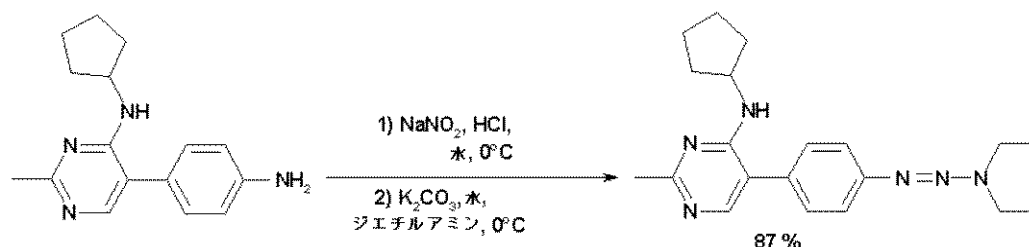
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0205】

N-シクロペンチル-5-[4-(3,3-ジエチルトリアズ-1-エン-1-イル)フェニル]-2-メチル-ピリミジン-4-イルアミン：

【化93】



100 mg (0.37 mmol、1.0 当量) の 5-(4-アミノフェニル)-N-シクロペンチル-2-メチルピリミジン-4-アミンを含む 300  $\mu$ L の濃  $\text{HCl}$  および 300  $\mu$ L の水の混合物中の溶液に、28 mg (0.40 mmol、1.08 当量) の亜硝酸ナトリウムの 100  $\mu$ L の水溶液を 0 で滴下した。反応混合物を 0 でさらに 30 分攪拌し、次いで、232 mg (1.68 mmol、4.50 当量) の  $\text{K}_2\text{CO}_3$  および 174  $\mu$ L (1.68 mmol、4.50 当量) のジエチルアミンを含む 746  $\mu$ L の水溶液に移した。それを 1 時間、0 で攪拌した。10 mL の  $\text{Et}_2\text{O}$  を添加し、溶液を分液漏斗に移した。有機相を取り、水性相をさらに 2 回 10 mL の  $\text{Et}_2\text{O}$  で抽出した。水性相を  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  飽和溶液でアルカリ性化し、それをさらに 3 回  $\text{Et}_2\text{O}$  で抽出した。合わせた有機層を 1 回 10 mL の  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  飽和溶液、1 回 10 mL の水および 1 回 10 mL の塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。粗化合物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して、114 mg の無色油状物を得た。