

【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25年4月18日 (2013.4.18)

【公表番号】特表2012-521405(P2012-521405A)

【公表日】平成24年9月13日 (2012.9.13)

【年通号数】公開・登録公報2012-037

【出願番号】特願2012-501411(P2012-501411)

【国際特許分類】

C 07 D 513/04 (2006.01)

A 61 K 31/519 (2006.01)

A 61 P 29/00 (2006.01)

A 61 P 25/00 (2006.01)

A 61 P 11/00 (2006.01)

A 61 P 11/06 (2006.01)

A 61 P 13/02 (2006.01)

A 61 P 13/10 (2006.01)

A 61 P 1/08 (2006.01)

A 61 P 1/04 (2006.01)

A 61 P 17/02 (2006.01)

A 61 P 17/06 (2006.01)

A 61 P 17/00 (2006.01)

A 61 P 17/04 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 19/02 (2006.01)

A 61 P 25/06 (2006.01)

A 61 P 9/00 (2006.01)

A 61 P 9/10 (2006.01)

【 F I 】

C 07 D 513/04 3 5 1

C 07 D 513/04 C S P

A 61 K 31/519

A 61 P 29/00

A 61 P 25/00

A 61 P 11/00

A 61 P 11/06

A 61 P 13/02

A 61 P 13/10

A 61 P 1/08

A 61 P 1/04

A 61 P 17/02

A 61 P 17/06

A 61 P 17/00

A 61 P 17/04

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 29/00 1 0 1

A 61 P 19/02

A 61 P 25/06

A 61 P 9/00

A 61 P 9/10

【手続補正書】

【提出日】平成25年2月28日(2013.2.28)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0108

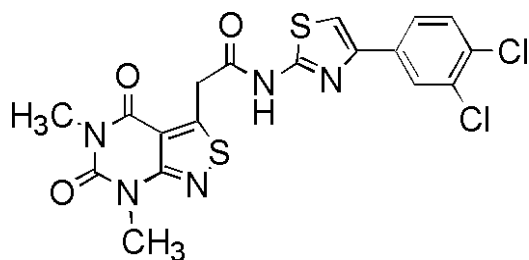
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0108】

実施例8

N-[4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-(5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]チアゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)アセトアミド
【化27】



1,2-ジクロロエタン(7.8mL)中、EDCI塩酸塩(180.4mg、0.941mmol)、HOBT(31mg、0.235mmol)及びDMAP(9.5mg、0.078mmol)の存在下で、中間体1(200mg、0.784mmol)と4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-アミン(192mg、0.784mmol)とを還流温度でカップリングさせて、淡黄色の固体として23mgの生成物を得ることにより、一般的手順(方法A)に従って表題化合物を調製した;¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 3.23(s, 3H), 3.47(s, 3H), 4.81(s, 2H), 7.70-7.75(m, 1H), 7.86-7.92(m, 2H), 8.10-8.16(m, 1H), 12.88(br s, 1H); APCI-MS(m/z) 482.13(M+H)⁺。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0115

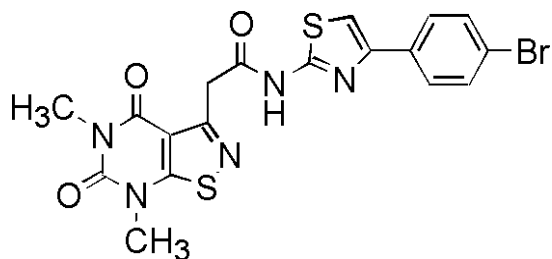
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0115】

実施例15

N-[4-(4-ブロモフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-(5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]チアゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)アセトアミド
【化34】



無水トルエン（5.3 mL）中、水素化ナトリウム（鉱油中60%分散液、42.4 mg、1.06 mmol）の存在下で、中間体3（150 mg、0.530 mmol）と4-[4-ブロモフェニル]-1,3-チアゾール-2-アミン（162 mg、0.636 mmol）とをカップリングさせて、オフホワイトの固体として50 mgの生成物を得ることにより、一般的手順（方法B）に従って表題化合物を調製した；¹H NMR（300 MHz，DMSO-d₆） 3.20（s，3H），3.48（s，3H），4.24（s，2H），7.64（d，J = 8.4，2H），7.70（s，1H），7.86（d，J = 8.4，2H），12.59（br s，1H）；APCI-MS（m/z）490.04（M-H）⁻。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0140

【補正方法】変更

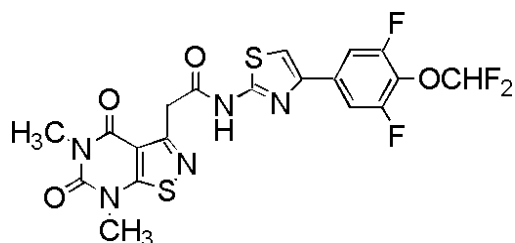
【補正の内容】

【0140】

実施例40

N-{4-[4-(ジフルオロメトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}-2-(5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロイソチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-3-イル)アセトアミド

【化59】



1,2-ジクロロエタン（8 mL）中、EDCI塩酸塩（180 mg、0.941 mmol）、HOBt（32 mg、0.235 mmol）及びDMAP（9.5 mg、0.078 mmol）の存在下で、中間体2（200 mg、0.784 mmol）と4-[4-(ジフルオロメトキシ)-3,5-ジフルオロフェニル]-1,3-チアゾール-2-アミン（216 mg、0.784 mmol）とを還流温度でカップリングさせて、オフホワイトの固体として38 mgの生成物を得ることにより、一般的手順（方法A）に従って表題化合物を調製した；¹H NMR（300 MHz，DMSO-d₆） 3.18（s，3H），3.45（s，3H），4.22（s，2H），7.26（t，J = 72.3 Hz，1H），7.76（s，1H），7.79（s，1H），7.87（s，1H），12.62（br s，1H）；APCI-MS（m/z）516.05（M+H）⁺。

【手続補正4】

【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

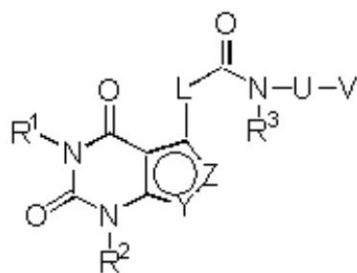
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式（I）：

【化 1】



(I)

で表される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩

(式中、

Y 及び Z は、独立して硫黄及び窒素から選択されるが、

但し、Y 及び Z は、同時には同一の原子にはならず；

R¹ 及び R² は、同一であっても異なってもよく、且つ独立して、水素、ヒドロキシル、置換又は非置換アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールアルキル、(C R^x R^y)_n O R^x、C O R^x、C O O R^x、C O N R^x R^y、(C H₂)_n N R^x R^y、(C H₂)_n C H R^x R^y、及び (C H₂)_n N H C O R^x から選択され；

R³ は、水素、置換又は非置換アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、及びシクロアルケニルから選択され；

L は、- (C R^x R^y)_n -、- O - (C R^x R^y)_n -、- C (O) -、- N R^x -、- S (O)_m N R^x -、- N R^x (C R^x R^y)_n -、及び - S (O)_m N R^x (C R^x R^y)_n から選択されるリンカーであり；

U は、置換又は非置換アリール；チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピラゾール、イミダゾール、フラン、チオフェン、ピロール、1, 2, 3 - トリアゾール、及び 1, 2, 4 - トリアゾールから選択される置換又は非置換 5 員複素環；並びにピリミジン、ピリジン、及びピリダジンから選択される置換又は非置換 6 員複素環から選択され；

V は、水素、シアノ、ニトロ、- N R^x R^y、ハロゲン、ヒドロキシル、置換又は非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキルアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルアルキル、- C (O) O R^x、- O R^x、- C (O) N R^x R^y、- C (O) R^x、及び - S O₂ N R^x R^y から選択されるか；

或いは、U 及び V は、O、S、及び N から選択される 1 以上のヘテロ原子を含んでいてもよく、置換されていてもよい 3 ~ 7 員飽和又は不飽和環を共に形成してもよく；

各出現時において、R^x 及び R^y は、独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、置換又は非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、及びヘテロシクリルアルキルから選択され；

各出現時において、「m」及び「n」は、独立して、0 以上且つ 2 以下から選択される)。

【請求項 2】

L が C H₂ である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R¹ 及び R² がメチルであり、R³ が水素である請求項 1 ~ 2 のいずれかに記載の化合物。

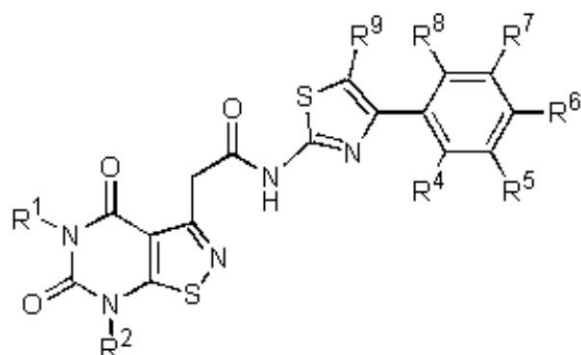
【請求項 4】

U がチアゾール、イミダゾール、イソオキサゾール、ピラゾール、チアジアゾール、又はピリミジンであり、V がフルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、ブチル、シクロヘキシル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、及びトリフルオロメトキシから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよいフェニルである請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

式 (I d) :

【化 2】



(I d)

で表される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩

(式中、

R¹ 及び R² は、同一であっても異なってもよく、且つ独立して、水素又は (C₁ - C₄) アルキルであり；

R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、及び R⁹ は、同一であっても異なってもよく、且つ独立して水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、置換又は非置換アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ビアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、及びヘテロシクリルアルキルからなる群より選択される)。

【請求項 6】

R¹ 及び R² がメチルである請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R⁴、R⁵、R⁶、及び R⁷ が、同一であっても異なってもよく、且つ独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、ブチル、シクロヘキシル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、及びトリフルオロメトキシから選択される請求項 5 ～ 6 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8】

R⁸ 又は R⁹ が水素である請求項 5 ～ 7 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9】

以下から選択される化合物：

2 - (5, 7 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ [1, 2] チアゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - {4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル} アセトアミド；

N - [4 - (4 - クロロフェニル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] - 2 - (5, 7 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ [1, 2] チアゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド；

2 - (5, 7 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ [1, 2]

]チアゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-N-{4-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アセトアמיד;
2-(5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]

]チアゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-N-{4-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アセトアמיד;
2-(5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]

]チアゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-N-{4-[2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アセトアמיד;
2-(5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]

]チアゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-N-{4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アセトアמיד;
2-(5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]

]チアゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-N-{4-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アセトアמיד;
N-[4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-(5,
7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]チアゾ
ロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)アセトアמיד;
N-{4-[2,4-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-
チアゾール-2-イル}-2-(5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-
-テトラヒドロ[1,2]チアゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)アセトアמיד
;
N-{4-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-
チアゾール-2-イル}-2-(5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-
-テトラヒドロ[1,2]チアゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)アセトアמיד
;
N-[1-(4-プロモフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(5,7-
ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]チアゾロ[3,
4-d]ピリミジン-3-イル)アセトアמיד;
N-[4-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-(5,7-
-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]チアゾロ[5,
,4-d]ピリミジン-3-イル)アセトアמיד;
2-(5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]

]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-3-イル)-N-{4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アセトアמיד;
2-(5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]

]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-3-イル)-N-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}アセトアמיד;
N-[4-(4-プロモフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-(5,7-
-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]チアゾロ[5,
,4-d]ピリミジン-3-イル)アセトアמיד;
2-(5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]

]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-3-イル)-N-[4-(4-tert-ブチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアמיד;
2-(5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]

]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-3-イル)-N-[4-(4-エチルブチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアמיד;
2-(5,7-ジメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,2]

[illegible]

N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド ;

N - { 4 - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド ;

N - { 4 - [3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド ;

N - { 4 - [2 , 3 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド ;

N - { 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 , 5 - ジフルオロフェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロイソチアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド ;

N - [4 - (2 , 4 - ジクロロ - 5 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド ;

N - [5 - (4 - プロモフェニル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド ;

N - [3 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド ;

N - [1 - (4 - プロモフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド ; 及び

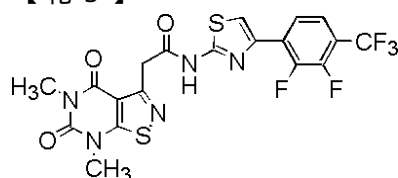
N - [3 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 2 - (5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 2] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) アセトアミド ;

又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 10】

次の構造：

【化 3】



を有する化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の化合物から選択される 1 以上の化合物と、1 以上の薬学的に許容しうる賦形剤、担体、希釈剤、又はこれらの混合物とを含む医薬組成物。

【請求項 12】

対象における TRPA1 機能に関連する疾患又は症状の予防、改善、又は治療のための組成物であって、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の化合物を含む組成物。

【請求項 13】

T R P A 1 機能に関連する疾患又は症状の症候が、疼痛、慢性疼痛、複合性局所疼痛症候群、神経因性疼痛、術後痛、関節リウマチ痛、変形性関節症痛、背痛、内臓痛、癌痛、痛覚過敏、神経痛、偏頭痛、ニューロパシー、糖尿病性ニューロパシー、坐骨神経痛、H I V 関連ニューロパシー、ヘルペス後神経痛、線維筋痛症、神経損傷、虚血、神経変性、脳卒中、脳卒中後痛、多発性硬化症、呼吸器疾患、喘息、咳、C O P D、炎症性障害、食道炎、胃食道逆流性疾患（G E R D）、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、骨盤過敏症、尿失禁、膀胱炎、火傷、乾癬、湿疹、嘔吐、胃十二指腸潰瘍、及び掻痒から選択される請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

対象における疼痛、慢性疼痛、神経因性疼痛、関節リウマチ痛、変形性関節症痛、C O P D、咳、又は喘息の治療のための組成物であって、請求項 1 ～ 1 0 のいずれかに記載の化合物を含み、前記化合物は、治療有効量含まれる組成物。