

【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 0 7 D 513/04	(2006.01)
A 6 1 K 31/519	(2006.01)
A 6 1 P 29/00	(2006.01)
A 6 1 P 25/00	(2006.01)
A 6 1 P 11/00	(2006.01)
A 6 1 P 11/06	(2006.01)
A 6 1 P 13/02	(2006.01)
A 6 1 P 13/10	(2006.01)
A 6 1 P 1/08	(2006.01)
A 6 1 P 1/04	(2006.01)
A 6 1 P 17/02	(2006.01)
A 6 1 P 17/06	(2006.01)
A 6 1 P 17/00	(2006.01)
A 6 1 P 17/04	(2006.01)
A 6 1 P 43/00	(2006.01)
A 6 1 P 19/02	(2006.01)
A 6 1 P 25/06	(2006.01)
A 6 1 P 9/00	(2006.01)
A 6 1 P 9/10	(2006.01)

【F I】

C 0 7 D 513/04	3 5 1
C 0 7 D 513/04	C S P
A 6 1 K 31/519	
A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 1/08	
A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 9/00	
A 6 1 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

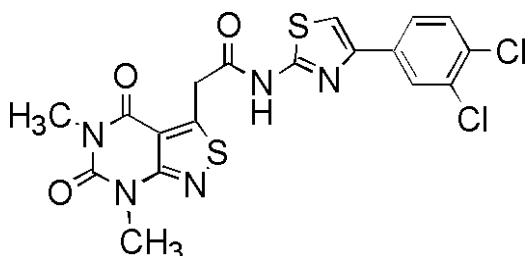
## 【補正の内容】

## 【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 . 8 m L ) 中、 E D C I 塩酸塩 ( 1 8 0 . 4 m g 、 0 . 9 4 1 m m o l ) 、 H O B t ( 3 1 m g 、 0 . 2 3 5 m m o l ) 及び D M A P ( 9 . 5 m g 、 0 . 0 7 8 m m o l ) の存在下で、中間体 1 ( 2 0 0 m g 、 0 . 7 8 4 m m o l ) と 4 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - アミン ( 1 9 2 m g 、 0 . 7 8 4 m m o l ) 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 2 3 m g 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 ; <sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 3 . 2 3 ( s , 3 H ) , 3 . 4 7 ( s , 3 H ) , 4 . 8 1 ( s , 2 H ) , 7 . 7 0 - 7 . 7 5 ( m , 1 H ) , 7 . 8 6 - 7 . 9 2 ( m , 2 H ) , 8 . 1 0 - 8 . 1 6 ( m , 1 H ) , 1 2 . 8 8 ( b r s , 1 H ) ; A P C I - M S ( m / z ) 4 8 2 . 1 3 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

## 【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

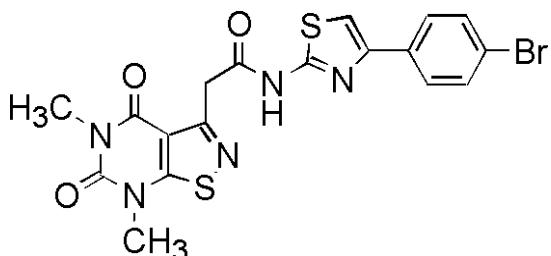
## 【補正の内容】

## 【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 [ 5 , 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、一般的の手順 (方法 B) に従って表題化合物を調製した;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 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)<sup>+</sup>。

## 【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0140

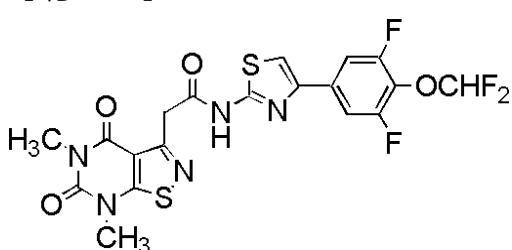
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0140】

実施例 40

N - {4 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3,5 - デフルオロフェニル] - 1,3 - チアゾール - 2 - イル} - 2 - (5,7 - デメチル - 4,6 - デオキソ - 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 - デクロロエタン (8 mL) 中、EDCI 塩酸塩 (180 mg, 0.941 mmol)、HOBr (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 - (ジフルオロメトキシ) - 3,5 - デフルオロフェニル] - 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、一般的の手順 (方法 A) に従って表題化合物を調製した;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 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)<sup>+</sup>。

## 【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

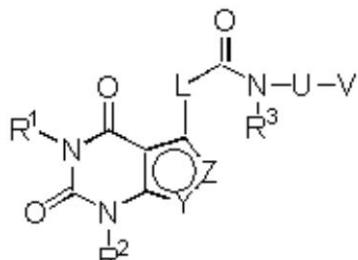
【補正の内容】

【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；

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一であっても異なっていてもよく、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、(CR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>x</sup>、COR<sup>x</sup>、COOR<sup>x</sup>、CONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、及び(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHCOR<sup>x</sup>から選択され；

R<sup>3</sup>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、-(CR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)<sub>n</sub>-、-O-(CR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)<sub>n</sub>-、-C(O)-、-NR<sup>x</sup>-、-S(O)<sub>m</sub>NR<sup>x</sup>-、-NR<sup>x</sup>(CR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)<sub>n</sub>-、及び-S(O)<sub>m</sub>NR<sup>x</sup>(CR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)<sub>n</sub>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、-NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、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)OR<sup>x</sup>、-OR<sup>x</sup>、-C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、-C(O)R<sup>x</sup>、及び-SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>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<sup>x</sup>及びR<sup>y</sup>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CH<sub>2</sub>である請求項1に記載の化合物。

## 【請求項3】

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>がメチルであり、R<sup>3</sup>が水素である請求項1~2のいずれかに記載の化合物。

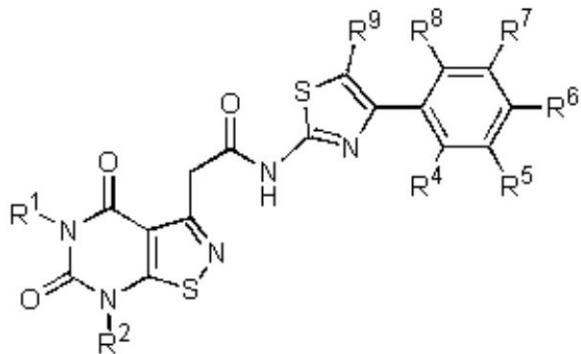
## 【請求項4】

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、

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一であっても異なっていてもよく、且つ独立して、水素又は(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルであり；

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、及びR<sup>9</sup>は、同一であっても異なっていてもよく、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、ピアリール、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】

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>がメチルである請求項5に記載の化合物。

## 【請求項7】

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、及びR<sup>7</sup>が、同一であっても異なっていてもよく、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】

R<sup>8</sup>又はR<sup>9</sup>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]



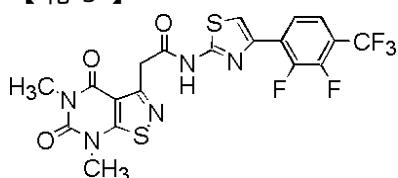


N - { 4 - [ 3 - クロロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } - 2 - ( 5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [ 1 , 2 ] チアゾロ [ 5 , 4 - d ] ピリミジン - 3 - イル ) アセトアミド ;  
N - { 4 - [ 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } - 2 - ( 5 , 7 - ジメチル - 4 , 6 - 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 - ブロモフェニル ) - 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 - ブロモフェニル ) - 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 T R P A 1 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、及び搔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1～10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。