

【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18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2005-501870(P2005-501870A)

【公表日】平成17年1月20日(2005.1.20)

【年通号数】公開・登録公報2005-003

【出願番号】特願2003-523243(P2003-523243)

【国際特許分類】

C 07 D 471/04	(2006.01)
A 61 K 31/437	(2006.01)
A 61 K 45/00	(2006.01)
A 61 P 1/04	(2006.01)
A 61 P 31/04	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)

【F I】

C 07 D 471/04	1 0 8 E
A 61 K 31/437	
A 61 K 45/00	
A 61 P 1/04	
A 61 P 31/04	
A 61 P 43/00	1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成17年8月15日(2005.8.15)

【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

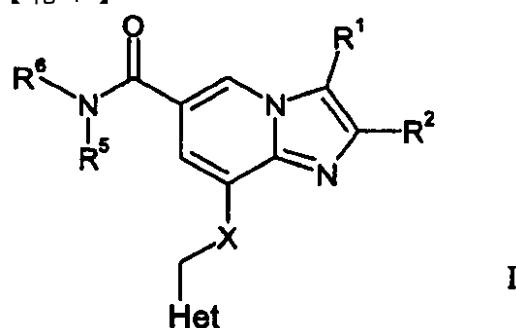
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I

【化1】



〔式中、

Hetは、オルト位でR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>基で置換された、少なくとも1個の窒素、酸素または硫黄原子を有する4員、5員または6員の芳香族または脂肪族ヘテロ環式基であり；

R<sup>1</sup>は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシル化C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルま

R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシル化C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルま

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は独立して、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシル化C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルま

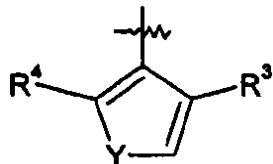
たはハロゲンの群から選択され；

$R^5$  および  $R^6$  は、式 I の化合物に 600 の分子量を与える C、H、N、O、S、Se、P およびハロゲン原子を含む独立して選択される置換基であり；そして X は、NH または O である] の化合物またはその製薬上許容される塩。

【請求項 2】

H e t が、

【化 2】



であり；

$R^1$  が、H、 $CH_3$  または  $CH_2OH$  であり；

$R^2$  が、 $CH_3$  または  $CH_2CH_3$  であり；

$R^3$  および  $R^4$  が独立して、水素原子、 $C_1 - C_6$  アルキル、ヒドロキシル化  $C_1 - C_6$  アルキルまたはハロゲンであり；

$R^5$  および  $R^6$  が、式 I の化合物に 600 の分子量を与える C、H、N、O、S、Se、P およびハロゲン原子を含む独立して選択される置換基であり；

X が、NH または O であり；そして

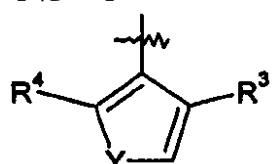
Y が、S、 $SO$ 、 $SO_2$ 、O、NH、C = N または  $N = C$  である

請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 3】

H e t が、

【化 3】



であり；

$R^1$  が、 $CH_3$  または  $CH_2OH$  であり；

$R^2$  が、 $CH_3$  または  $CH_2CH_3$  であり；

$R^3$  および  $R^4$  が独立して、H、 $C_1 - C_6$  アルキル、ヒドロキシル化  $C_1 - C_6$  アルキルまたはハロゲンであり；

$R^5$  および  $R^6$  が独立して、

(a) H、

(b)  $C_1 - C_6$  アルキル、

(c) ヒドロキシル化  $C_1 - C_6$  アルキル、

(d)  $C_1 - C_6$  アルコキシ置換  $C_1 - C_6$  アルキル、

(e)  $C_2 - C_6$  アルケニル、

(f)  $C_2 - C_6$  アルキニル、

(g) ハロゲン化  $C_1 - C_6$  アルキル、

(h)  $C_3 - C_8$  シクロアルキル、

(i) シクロアルキル置換  $C_1 - C_6$  アルキル、

(j) アリール（該アリールは、場合によりハロゲン、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、 $CF_3$ 、 $OH$ 、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_6$  アルキル-NH-、( $C_1 - C_6$  アルキル)<sub>2</sub>-N- または CN から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されたフェニル、ピリジル、チエニルまたはフラニルである）、

(k) アリール置換  $C_1 - C_6$  アルキル（該アリールは、場合によりハロゲン、 $C_1 - C_6$

アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、CF<sub>3</sub>、OH、ニトロ、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル-NH-、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>-N-またはCNから選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されたフェニル、ピリジル、チエニルまたはフラニルである)、または

(1) R<sup>8</sup>-アルキル (R<sup>8</sup>は、NH<sub>2</sub>C=O-、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル-NHC=O-、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>NC=O-、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル-OOC-、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル-SO<sub>2</sub>NH-、ArSO<sub>2</sub>NH-、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル-CO-NH-、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル-OOCNH-、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル-O-、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル-SO-、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル-S-、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル-SO<sub>2</sub>-、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル-C=O-、NH<sub>2</sub>-、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル-NH-、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>N-、ArCONH-、ArNHSO<sub>2</sub>-、(Ar)<sub>2</sub>-N-SO<sub>2</sub>-、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル-NHSO<sub>2</sub>-、ArS-、ArSO-、ArSO<sub>2</sub>-、ArC=O-、NH<sub>2</sub>CONH-C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル-NHCO-NH-、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>-NCONH-、ArNHCONH-、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>-N-SO<sub>2</sub>-、Ar-O-、Ar-NH-、Ar(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)N-または(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-であり；ここで、Arは、場合によりハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、CF<sub>3</sub>、OH、CN、ニトロ、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル-NH-または(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>N-から選択される1個またはそれ以上の置換基で置換されたフェニル、ピリジル、チエニルまたはフラニルである)であり；

Xが、NHまたはOであり；そして

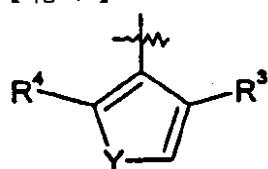
Yが、S、SO、SO<sub>2</sub>、O、NH、C=NまたはN=Cである

請求項1に記載の化合物またはその塩。

【請求項4】

He tが、

【化4】



であり；

R<sup>1</sup>が、CH<sub>3</sub>またはCH<sub>2</sub>OHであり；

R<sup>2</sup>が、CH<sub>3</sub>またはCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>であり；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が独立して、水素またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルであり；

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が独立して、H、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシル化C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ置換C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルであり；

Xが、NHであり；そして

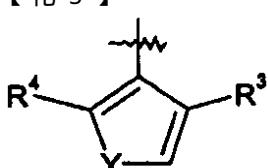
Yが、S、O、NH、C=NまたはN=Cである

請求項1に記載の化合物またはその塩。

【請求項5】

He tが、

【化5】



であり；

R<sup>1</sup>が、H、CH<sub>3</sub>またはCH<sub>2</sub>OHであり；

R<sup>2</sup>が、CH<sub>3</sub>またはCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>であり；

R<sup>3</sup>が、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルであり；

R<sup>4</sup>が、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルであり；

$R^5$  および  $R^6$  が、それぞれ水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシル化C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)、ヒドロキシル化C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)から独立して選択されるか、または  $R^5$  および  $R^6$  が、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、モルホリンまたはヒドロキシル化ピロリジンを形成してもよく；

X が、NH であり；そして

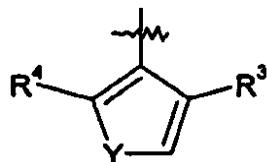
Y が、S またはO である

請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

He t が、

【化6】



であり；

$R^1$  が、CH<sub>3</sub> であり；

$R^2$  が、CH<sub>3</sub> であり；

$R^3$  が、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルであり；

$R^4$  が、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルであり；

$R^5$  および  $R^6$  が、それぞれ水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシル化C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)、ヒドロキシル化C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)から独立して選択されるか、または  $R^5$  および  $R^6$  が、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、モルホリンまたはヒドロキシル化ピロリジンを形成してもよく；

X が、NH であり；そして

Y が、S またはO である

請求項1に記載の化合物。

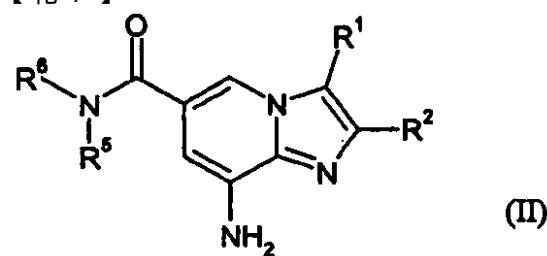
【請求項7】

8 - { [ (2,4 -ジメチルチエン - 3 -イル)メチル]アミノ } - 2,3 -ジメチルイミダゾ [1,2 - a] ピリジン - 6 -カルボキサミドである請求項1に記載の化合物またはその塩。

【請求項8】

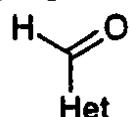
式IIの化合物

【化7】



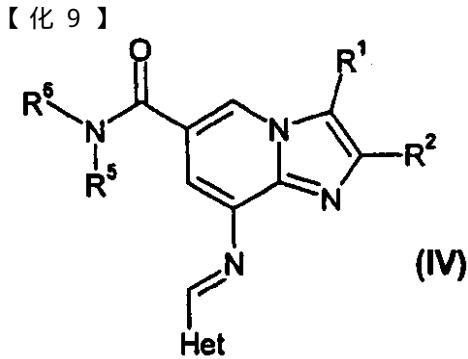
(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は請求項1で定義したとおりである)を、ルイス酸、例えば塩化亜鉛の存在下に、式IIIの化合物

【化8】



(III)

(式中、*Het* は請求項 1 で定義したとおりである) と反応させて、式 IV の化合物

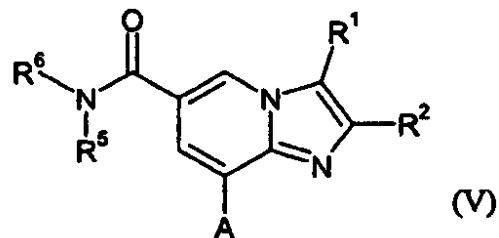


とし、次いでこの化合物を標準的条件下で、例えばメタノールまたはエタノールのような不活性溶剤中で水素化ホウ素ナトリウムまたはシアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元して、請求項 1 で定義した式 I の化合物 (式中、X は NH である) を得る段階を含む、請求項 1 ~ 7 の何れかに記載の化合物の製造方法。

【請求項 9】

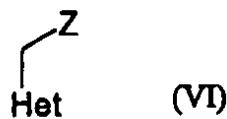
下記式 V

【化 10】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は請求項 1 で定義したとおりであり、そして A は NH<sub>2</sub> または OH である) の化合物を、アセトン、アセトニトリル、ジメトキシエタン、メタノール、エタノールまたはジメチルホルムアミドのような不活性溶剤中で、アルカリ金属水酸化物または有機アミンのような塩基を用いるかまたは用いることなく、式 VI の化合物

【化 11】

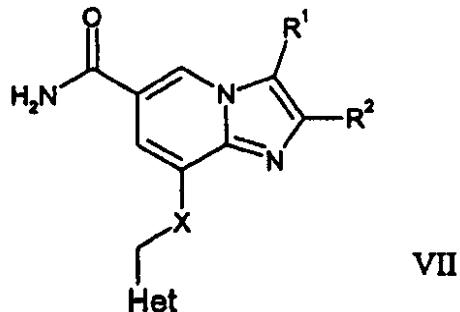


(式中、*Het* は請求項 1 で定義したとおりであり、そして Z はハライド、トシリルまたはメシリルのような脱離基である) と反応させて、請求項 1 で定義した式 I の化合物を与える段階を含む、請求項 1 ~ 7 の何れかに記載の化合物の製造方法。

【請求項 10】

a) 式 VII の化合物

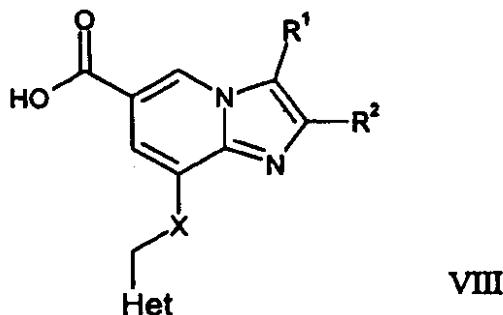
【化 12】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、*Het* および X は請求項 1 で定義したとおりである) を、標準的条件

下で加水分解して、相当する式VIIIのカルボン酸

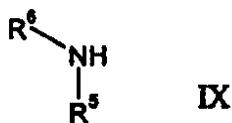
【化13】



を与える。

b) 式VIIIの化合物（式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、HetおよびXは請求項1で定義したとおりである）を、o-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（TBTU）のようなカップリング試薬の存在下に、不活性溶剤中で標準的条件下で、式IXのアミノ化合物

【化14】



（式中、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は請求項1で定義したとおりである）と反応させて、相当する式Iのアミド化合物を得る段階を含む、請求項1～7の何れかに記載の化合物の製造方法。

【請求項11】

請求項1～7の何れかに記載の式Iの化合物またはその塩を活性成分として含有するプロトンポンプ阻害剤。

【請求項12】

活性成分としての請求項1～7の何れかに記載の式Iの化合物またはその塩を製薬上許容される希釈剤または担体と組み合わせて含有する医薬組成物。

【請求項13】

胃酸分泌を阻害する医薬を製造するための請求項1～7の何れかに記載の式Iの化合物またはその塩の使用。

【請求項14】

胃腸炎症性疾患を処置する医薬を製造するための請求項1～7の何れかに記載の式Iの化合物またはその塩の使用。

【請求項15】

少なくとも1種の抗菌剤と組み合わせて投与するための、ヒト胃粘膜のヘリコバクター・ピロリによる感染に関連する状態を処置または予防する医薬を製造するための請求項1～7の何れかに記載の式Iの化合物またはその塩の使用。

【請求項16】

請求項1～7の何れかに記載の式Iの化合物またはその塩の有効量を含む、ヒトを含む哺乳類のための、胃酸分泌の阻害剤。

【請求項17】

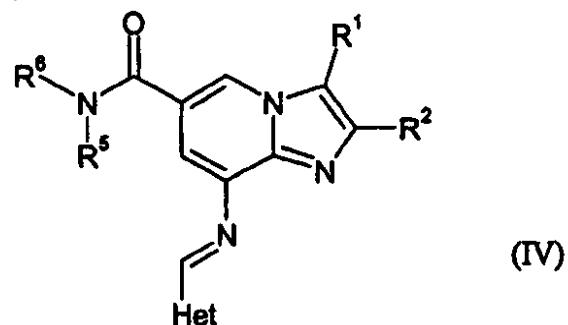
請求項1～7の何れかに記載の式Iの化合物またはその塩の有効量を含む、ヒトを含む哺乳類のための、胃腸炎症性疾患の処置剤。

【請求項18】

少なくとも1種の抗菌剤と組み合わせて投与される、請求項1～7の何れかに記載の式Iの化合物またはその塩の有効量を含有する、ヒトを含む哺乳類のための、ヒト胃粘膜のヘリコバクター・ピロリによる感染に関連する状態を処置または予防する医薬。

【請求項19】

式 (IV)  
【化 15】



の化合物（式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびHetは請求項1で定義したとおりである）  
。