

【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19年11月8日(2007.11.8)

【公表番号】特表2007-508367(P2007-508367A)

【公表日】平成19年4月5日(2007.4.5)

【年通号数】公開・登録公報2007-013

【出願番号】特願2006-534849(P2006-534849)

【国際特許分類】

C 07 D 209/52 (2006.01)

A 61 K 31/403 (2006.01)

A 61 P 1/04 (2006.01)

A 61 P 25/30 (2006.01)

A 61 P 25/32 (2006.01)

A 61 P 25/24 (2006.01)

A 61 P 1/14 (2006.01)

A 61 P 25/00 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 K 31/5377 (2006.01)

【F I】

C 07 D 209/52

A 61 K 31/403

A 61 P 1/04

A 61 P 25/30

A 61 P 25/32

A 61 P 25/24

A 61 P 1/14

A 61 P 25/00

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 K 31/5377

A 61 P 43/00 1 2 3

【手続補正書】

【提出日】平成19年9月19日(2007.9.19)

【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

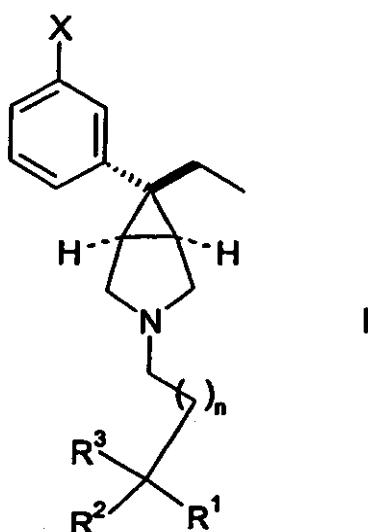
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

## 【化1】



[式中、

Xは、ハロゲン、-OH、-CN、1～3個のハロゲン原子で置換された-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-NHS(=O)<sub>2</sub>H、または-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>であり；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それらが結合している炭素と共に、結合してC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルまたは4～7員のヘテロシクロアルキルを形成し、これらはO、S、-C(=O)およびNから選ばれる1～3個のヘテロ部分を含み；ここで、該シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、場合により、1または2個の二重結合を含み；そして、該シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、場合により、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>アリールまたは5～14員のヘテロアリール基に縮合または結合しており；

R<sup>3</sup>は、場合により、1または2個の不飽和結合を含んでいてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-NH<sub>2</sub>、アミドまたはアルキル置換アミドであり；

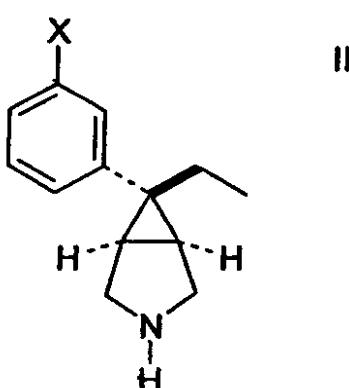
そして、nは、1またはゼロであり；

R<sup>4</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、4-(1-メチルイミダゾール)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)である]

の化合物の製造方法であって、

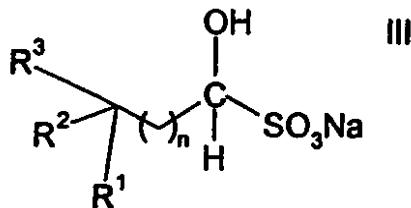
式：

## 【化2】



の化合物を、式：

【化3】



の化合物と、還元剤および有機溶媒の存在下で反応させることを含む、上記方法。

【請求項2】

$R^1$ および $R^2$ は、それらが結合している炭素と共に、結合して $C_5$ シクロアルキル基を形成する、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

還元剤が水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムである、請求項1に記載の方法。

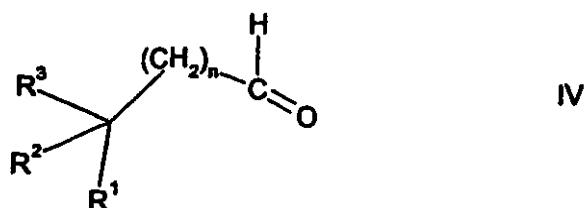
【請求項4】

有機溶媒がNMPとシクロヘキサンとの混合物である、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

式IIIの化合物が水性亜硫酸水素ナトリウムと式：

【化4】



の有機アルデヒドの付加生成物である、請求項1に記載の方法。

【請求項6】

アルデヒド - 亜硫酸水素付加物IIIが、亜硫酸水素ナトリウムと対応するアルデヒドが平衡している溶液中に存在する、請求項5に記載の方法。

【請求項7】

塩基の存在下で、アルデヒド - 亜硫酸水素付加物IIIが亜硫酸水素ナトリウムと対応するアルデヒドIVに実質的に解離している、請求項5に記載の方法。

【請求項8】

式IIIの化合物が、以下：

ヒドロキシ - (2 - ヒドロキシインダン - 2 - イル) - メタンスルホン酸、ナトリウム塩；

ヒドロキシ - [c i s - 1 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - シクロブチル] - メタンスルホン酸、ナトリウム塩；

ヒドロキシ - [c i s - 1 - ヒドロキシ - 3 - フェニル - シクロブチル] - メタンスルホン酸、ナトリウム塩；

ヒドロキシ - [c i s - 1 - ヒドロキシ - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - シクロブチル] - メタンスルホン酸、ナトリウム塩；および

ヒドロキシ - [c i s - 1 - ヒドロキシ - 3 - (4 - ブロモ - フェニル) - シクロブチル] - メタンスルホン酸、ナトリウム塩

からなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項9】

式Iの化合物が、以下：

E x o - N - { 3 - [ 6 - エチル - 3 - (2 - ヒドロキシ - インダン - 2 - イルメチル) - 3 - アザ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 6 - イル ] - フェニル } - メタンスルホ

ンアミド；

$E_{\text{xo}} - N - \{ 3 - [ 6 - \text{エチル} - 3 - (\text{c i s} - 1 - \text{ヒドロキシ} - 3 - \text{フェニル} - \text{シクロブチルメチル}) - 3 - \text{アザ} - \text{ビシクロ}[3.1.0]\text{ヘキサ} - 6 - \text{イル}] - \text{フェニル}\} - \text{プロパンスルホンアミド}；$

$E_{\text{xo}} - N - \{ 3 - [ 6 - \text{エチル} - 3 - (2 - \text{ヒドロキシ} - \text{インダン} - 2 - \text{イルメチル}) - 3 - \text{アザ} - \text{ビシクロ}[3.1.0]\text{ヘキサ} - 6 - \text{イル}] - \text{フェニル}\} - \text{プロパンスルホンアミド}；$

$E_{\text{xo}} - N - \{ 3 - [ 6 - \text{エチル} - 3 - (\text{c i s} - 1 - \text{ヒドロキシ} - 3 - (4 - \text{プロモ} - \text{フェニル}) - \text{シクロブチルメチル}) - 3 - \text{アザ} - \text{ビシクロ}[3.1.0]\text{ヘキサ} - 6 - \text{イル}] - \text{フェニル}\} - \text{メタンスルホンアミド}；$

$E_{\text{xo}} - N - \{ 3 - [ 6 - \text{エチル} - 3 - (2 - \text{ヒドロキシ} - \text{インダン} - 2 - \text{イルメチル}) - 3 - \text{アザ} - \text{ビシクロ}[3.1.0]\text{ヘキサ} - 6 - \text{イル}] - \text{フェニル}\} - (2 - \text{メトキシエタン})\text{スルホンアミド}；$

チオフェン-2-カルボン酸(3-フルオロ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)  
[ $E_{\text{xo}} - 3 - (2 - \text{ヒドロキシ} - \text{インダン} - 2 - \text{イルメチル}) - 3 - \text{アザ} - \text{ビシクロ}[3.1.0]\text{ヘキサ} - 6 - \text{イルメチル}] - \text{アミド}；$ および

$E_{\text{xo}} - N - \{ 3 - [ 6 - \text{エチル} - 3 - (2 - \text{ヒドロキシ} - \text{インダン} - 2 - \text{イルメチル}) - 3 - \text{アザ} - \text{ビシクロ}[3.1.0]\text{ヘキサ} - 6 - \text{イル}] - \text{フェニル}\} - \text{エタンスルホンアミド}、$

ならびに、その製薬的に受容可能な塩およびプロドラッグからなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

#### 【請求項10】

有機溶媒が2-メチル-テトラヒドロフランであり、そして十分な量の水酸化ナトリウム水溶液が、反応混合液のpHを9.0より大きくするために存在する、請求項7に記載の方法。

#### 【請求項11】

$n$ がゼロおよび $R^3$ がヒドロキシルである、請求項1に記載の方法。

#### 【請求項12】

式Iの化合物が、過敏性腸症候群、薬物中毒、アルコール中毒、鬱病、および摂食障害を治療するために使用される、請求項1に記載の方法。

#### 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

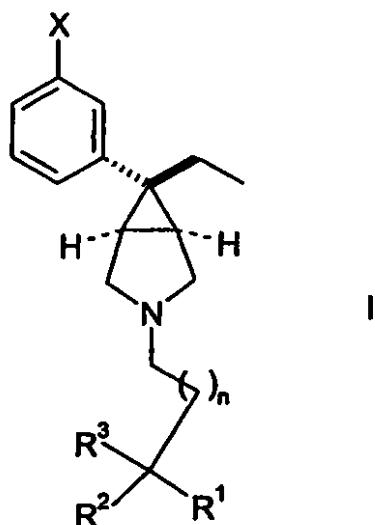
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0007】

本発明により、式：

## 【化1】



[式中、

Xは、ハロゲン、-OH、-CN、1～3個のハロゲン原子で置換された-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-NHS(=O)<sub>2</sub>H、または-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>であり；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それらが結合している炭素と共に、結合してC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルまたは4-7員のヘテロシクロアルキルを形成し、これらはO、S、-C(=O)およびNから選ばれる1～3個のヘテロ部分を含み；ここで、該シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、場合により、1または2個の二重結合を含み；そして、該シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、場合により、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>アリールまたは5-14員のヘテロアリール基に縮合または結合しており；

R<sup>3</sup>は、場合により、1または2個の不飽和結合を含んでいてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-NH<sub>2</sub>、アミドまたはアルキル置換アミドであり；

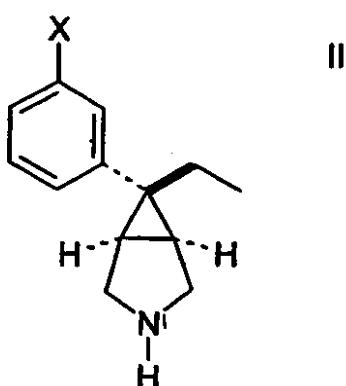
および、nは、1またはゼロであり；

R<sup>4</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、4-(1-メチルイミダゾール)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)である]

の3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン誘導体を製造するための方法であって、

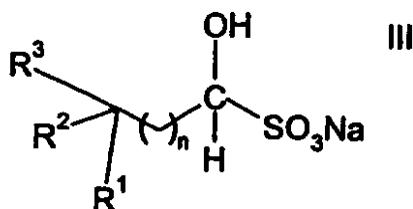
式：

## 【化2】



の化合物を、式：

## 【化3】



( $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $n$ は上記で定義されたとおり)

の化合物と、還元剤および有機溶媒の存在下で反応させることを含む、方法が提供される。

## 【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0015】

他の実施態様において、式Iの化合物は以下の化合物からなる群から選択される：

$Exo-N\{-3-[6-\text{エチル}-3-(2-\text{ヒドロキシ}-\text{インダン}-2-\text{イルメチル})-3-\text{アザ}-\text{ビシクロ}[3.1.0]\text{ヘキサ}-6-\text{イル}]-\text{フェニル}\}-\text{メタンスルホンアミド}$ ；

$Exo-N\{-3-[6-\text{エチル}-3-(cis-1-\text{ヒドロキシ}-3-\text{フェニル}-\text{シクロブチルメチル})-3-\text{アザ}-\text{ビシクロ}[3.1.0]\text{ヘキサ}-6-\text{イル}]-\text{フェニル}\}-\text{プロパンスルホンアミド}$ ；

$Exo-N\{-3-[6-\text{エチル}-3-(2-\text{ヒドロキシ}-\text{インダン}-2-\text{イルメチル})-3-\text{アザ}-\text{ビシクロ}[3.1.0]\text{ヘキサ}-6-\text{イル}]-\text{フェニル}\}-\text{プロパンスルホンアミド}$ ；

$Exo-N\{-3-[6-\text{エチル}-3-(cis-1-\text{ヒドロキシ}-3-(4-\text{プロモ}-\text{フェニル})-\text{シクロブチルメチル})-3-\text{アザ}-\text{ビシクロ}[3.1.0]\text{ヘキサ}-6-\text{イル}]-\text{フェニル}\}-\text{プロパンスルホンアミド}$ ；

$Exo-N\{-3-[6-\text{エチル}-3-(2-\text{ヒドロキシ}-\text{インダン}-2-\text{イルメチル})-3-\text{アザ}-\text{ビシクロ}[3.1.0]\text{ヘキサ}-6-\text{イル}]-\text{フェニル}\}-(2-\text{メトキシエタン})\text{スルホンアミド}$ ；

チオフェン-2-カルボン酸(3-フルオロ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)  
[ $Exo-3-(2-\text{ヒドロキシ}-\text{インダン}-2-\text{イルメチル})-3-\text{アザ}-\text{ビシクロ}[3.1.0]\text{ヘキサ}-6-\text{イルメチル}$ ]アミド；および

$Exo-N\{-3-[6-\text{エチル}-3-(2-\text{ヒドロキシ}-\text{インダン}-2-\text{イルメチル})-3-\text{アザ}-\text{ビシクロ}[3.1.0]\text{ヘキサ}-6-\text{イル}]-\text{フェニル}\}-\text{エタンスルホンアミド}$ ；

ならびにそれらの製薬的に受容可能な塩およびプロドラッグ。

## 【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0040

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0040】

実施例2

還元的アミノ化、一般法B： $Exo-N\{-3-[6-\text{エチル}-3-(2-\text{ヒドロキシ}-\text{インダン}-2-\text{イルメチル})-3-\text{アザ}-\text{ビシクロ}[3.1.0]\text{ヘキサ}-6-\text{イル}]-\text{フェニル}\}-\text{メタンスルホンアミド}$

$Exo-N\{-3-[6-\text{エチル}-3-\text{アザ}-\text{ビシクロ}[3.1.0]\text{ヘキサ}-6-\text{イ$

ル] - フェニル} - メタンスルホンアミド (12.0 g、30.4 mmol)、および、(2 - ヒドロキシインダン - 2 - イル) - カルボキシアルデヒド (10.8 g、66.7 mmol、2-Me-THFの150mL中の溶液として)\*\*を混合した。この溶液を、加熱して水を2-Me-THFとの共沸混合物として留去し、蒸留液約100mLを回収した。この溶液を室温まで冷却し、次にNa(OAc)<sub>3</sub>BH (12.9 g、61mmol)を少しづつ加えて処理し、終夜攪拌した。反応を20% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液を100mL加えてクエンチし、ついで相を分離した。有機相を水で洗浄し、次に油状になるまで濃縮した。酢酸エチル (65mL) およびエタノール (32mL) を加え、次にメタンスルホン酸 (2.0mL、31mmol) を5分間かけて滴下して加えた。得られた懸濁液を終夜攪拌し、次に30分掛けて0℃まで冷却した。濾過し、冷酢酸エチルで洗浄することにより、淡黄色の固体物が11.3 g 得られた (收率71%)。

\*\* 亜硫酸水素付加物の分解：該亜硫酸水素付加物（ヒドロキシ - (2 - ヒドロキシインダン - 2 - イル) - メタンスルホン酸ナトリウム塩）を水8容量 (mL/g) と2-Me-THFの10容量の間で分配した。次に1N NaOHの3容量をゆっくりと加え、水性pHを9~10とした。相を分離し、有機相を20% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液の各5容量で2回洗浄した。2-Me-THF溶液は直接上記の工程で用いた（アリコートを濃縮し、アルデヒドの濃縮液を得た）。

#### 【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0041

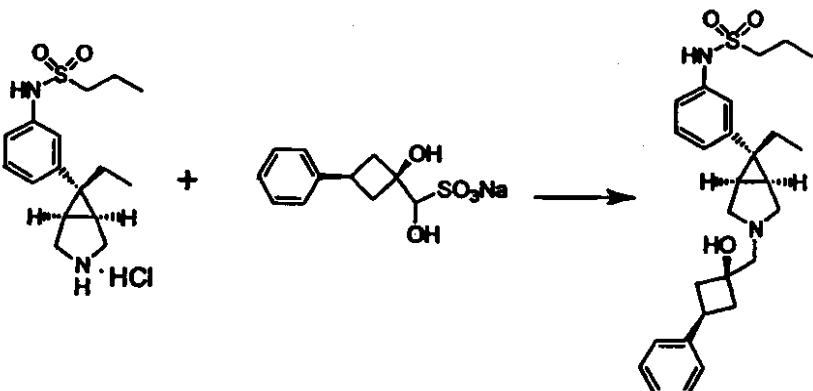
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0041】

実施例3

【化7】



E x o - N - { 3 - [ 6 - エチル - 3 - ( c i s - 1 - ヒドロキシ - 3 - フェニル - シクロプロピルメチル ) - 3 - アザ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 6 - イル ] - フェニル } - プロパンスルホンアミド :

一般法Bに従って、E x o - N - { 3 - [ 6 - エチル - 3 - アザ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 6 - イル ] - フェニル } - プロパンスルホンアミド塩酸塩 (50mg、0.16mmol)、および、ヒドロキシ - ( c i s - 1 - ヒドロキシ - 3 - フェニル - シクロプロピルメチル ) - メタンスルホン酸ナトリウム塩 (100mg、0.32mmol) を結合させ、表記の化合物を得た。

#### 【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0043

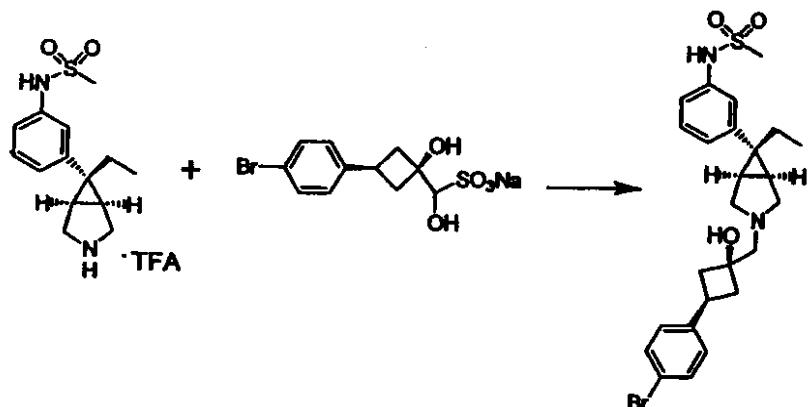
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0043】

実施例5

【化9】



Exo - N - { 3 - [ 6 - エチル - 3 - ( cis - 1 - ヒドロキシ - 3 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - シクロブチルメチル ) - 3 - アザ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 6 - イル ] - フェニル } - メタンスルホンアミド :

一般法 B に従って、Exo - N - { 3 - [ 6 - エチル - 3 - アザ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 6 - イル ] - フェニル } - メタンスルホンアミド・トリフルオロ酢酸塩 ( 100mg、0.25mmol ) 、および、ヒドロキシ - [ cis - 1 - ヒドロキシ - 3 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - シクロブチル ] - メタンスルホン酸ナトリウム塩 ( 183mg、0.51mmol ) を結合させ、表記の化合物を得た。