

【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9月27日(2007.9.27)

【公表番号】特表2007-502783(P2007-502783A)

【公表日】平成19年2月15日(2007.2.15)

【年通号数】公開・登録公報2007-006

【出願番号】特願2006-523528(P2006-523528)

【国際特許分類】

**C 0 7 D 241/04 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/495 (2006.01)**

**A 6 1 P 25/18 (2006.01)**

**A 6 1 P 25/22 (2006.01)**

**A 6 1 P 25/24 (2006.01)**

**A 6 1 P 25/20 (2006.01)**

**A 6 1 P 25/06 (2006.01)**

**A 6 1 P 25/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 25/30 (2006.01)**

**A 6 1 P 25/34 (2006.01)**

**A 6 1 P 25/32 (2006.01)**

**C 0 7 C 35/32 (2006.01)**

**C 0 7 C 23/24 (2006.01)**

**C 1 2 P 41/00 (2006.01)**

**C 0 7 C 25/24 (2006.01)**

【F I】

C 0 7 D 241/04 C S P

A 6 1 K 31/495

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 25/20

A 6 1 P 25/06

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/30

A 6 1 P 25/34

A 6 1 P 25/32

C 0 7 C 35/32

C 0 7 C 23/24

C 1 2 P 41/00 F

C 0 7 C 25/24

【手続補正書】

【提出日】平成19年8月10日(2007.8.10)

【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

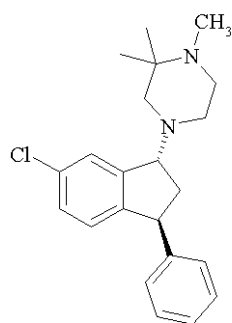
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 ( I )

【化 1】



(I)

〔トランス-4-((1R,3S)-6-クロロ-3-フェニルインダン-1-イル)-1,2,2-トリメチル  
ピペラジン〕

の化合物のコハク酸塩またはマロン酸塩。

【請求項 2】

式 ( I ) の化合物のコハク酸水素塩である、請求項 1 記載のコハク酸塩。

【請求項 3】

請求項 1 記載の化合物 I の結晶質コハク酸水素塩。

【請求項 4】

結晶形アルファである、請求項 3 記載の塩。

【請求項 5】

結晶形が図 1 のディフラクトグラムと一致する粉末 X 線ディフラクトグラムによって特徴付けられる、請求項 3 または 4 のいずれか 1 つに記載の塩。

【請求項 6】

結晶形が、CuK<sub>α</sub> 線 (  $\lambda = 1.5406$  ) を用いて得られ、以下の 2  $\theta$  角：9.36；10.23；11.81；13.45；16.21；16.57；17.49；18.89；19.20；19.63；20.01；20.30；21.15；21.53；21.93；22.34；24.37；25.34；27.27；29.65 にピークを示す粉末 X 線ディフラクトグラムによって特徴付けられる、請求項 3 ～ 5 のいずれか 1 つに記載の塩。

【請求項 7】

結晶形が約 139 ～ 141 ° で開始する吸熱を示す DSC トレースを有することによって特徴付けられる、請求項 3 ～ 6 のいずれか 1 つに記載の塩。

【請求項 8】

結晶形ベータである、請求項 3 記載の塩。

【請求項 9】

結晶形が図 2 のディフラクトグラムと一致する粉末 X 線ディフラクトグラムによって特徴付けられる、請求項 3 または 8 のいずれか 1 つに記載の塩。

【請求項 10】

結晶形が、CuK<sub>α</sub> 線 (  $\lambda = 1.5406$  ) を用いて得られ、以下の 2  $\theta$  角：8.1；10.5；11.4；14.0；14.6；15.6；15.7；16.2；17.2；17.5；17.9；18.4；18.9；19.2；20.3；21.0；21.9；22.5；23.3；26.3 にピークを示す粉末 X 線ディフラクトグラムによって特徴付けられる、請求項 3、8 または 9 のいずれか 1 つに記載の塩。

【請求項 11】

結晶形が約 135 ～ 138 ° で開始する吸熱を示す DSC トレースを有することによって特徴付けられる、請求項 3、または 8 ～ 10 のいずれか 1 つに記載の塩。

【請求項 12】

式 ( I ) の化合物のマロン酸水素塩である、請求項 1 記載のマロン酸塩。

【請求項 13】

請求項 1 記載の化合物 I の結晶質マロン酸水素塩。

## 【請求項 14】

結晶形が図3に示される粉末X線ディフラクトグラムによって特徴付けられる、請求項13記載の結晶質塩。

## 【請求項 15】

結晶形が、CuK<sub>α</sub>線( $\lambda=1.5406$ )を用いて得られ、以下の2 $\theta$ 角：8.3；10.6；11.5；12.8；14.2；14.5；14.7；15.8；16.5；17.4；17.6；18.0；18.6；19.2；21.2；22.0；22.9；23.7；24.7；28.8にピークを示す粉末X線ディフラクトグラムによって特徴付けられる、請求項13または14のいずれか1つに記載の結晶質塩。

## 【請求項 16】

少なくとも1種の薬学的に許容されるキャリアー、充填剤または希釈剤と一緒に請求項1～15のいずれか1つに記載の塩を含む医薬調合物。

## 【請求項 17】

薬剤として使用するための請求項1～15のいずれか1つに記載の塩。

## 【請求項 18】

精神病の症状の治療に使用するための請求項17記載の塩。

## 【請求項 19】

精神病の症状に関する疾患、不安障害、うつ病を含む情動障害、睡眠障害、片頭痛、神経遮断薬によって引き起こされる振せん麻痺、および乱用障害、例えばコカイン乱用、ニコチン乱用またはアルコール乱用からなる群から選択される疾患治療用の医薬の製造において、請求項1～15のいずれか1つに記載の塩を使用する方法。

## 【請求項 20】

統合失調症またはその他の精神病性障害治療用の医薬の製造において、請求項1～15のいずれか1つに記載の塩を使用する方法。

## 【請求項 21】

統合失調症、分裂病様障害、統合失調性感情障害、妄想障害、短期精神病性障害、共有精神病障害および双極性障害における躁病からなる群から選択される疾患治療用の医薬の製造において、請求項1～15のいずれか1つに記載の塩を使用する方法。

## 【請求項 22】

統合失調症の陽性症状、陰性症状および抑うつ症状のうちの1つまたはそれ以上を治療するための医薬の製造において、請求項1～15のいずれか1つに記載の塩を使用する方法。

## 【請求項 23】

式(1)の化合物の1日あたりの用量が、遊離塩基として計算して、2～55 mg/日である、請求項19～22のいずれか1つに記載の使用方法。

## 【請求項 24】

前記の1日あたりの用量が、遊離塩基として計算して、2または3 mg/日である、請求項23記載の使用方法。

## 【請求項 25】

前記の塩の含有量が、遊離塩基として計算して、2～55 mgである、請求項16記載の医薬調合物。

## 【請求項 26】

前記の塩の含有量が、遊離塩基として計算して、2または3 mgである、請求項25記載の医薬調合物。

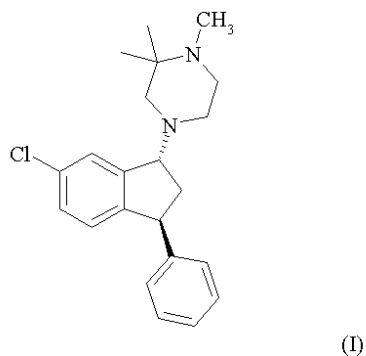
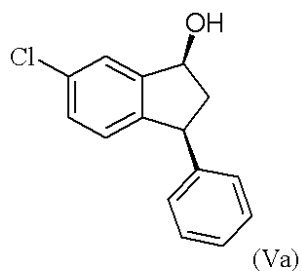
## 【請求項 27】

統合失調症またはその他の精神病性障害の治療において使用するための、請求項25または26のいずれか1つに記載の医薬調合物。

## 【請求項 28】

4-((1R,3S)-6-クロロ-3-フェニルインダン-1-イル)-1,2,2-トリメチルピペラジン(式I)またはその塩を製造する方法であって、この方法が、シス構造にある式Vaの化合物を、式Iの化合物に変換することを含み、式IおよびVaが以下の式：

## 【化 2】

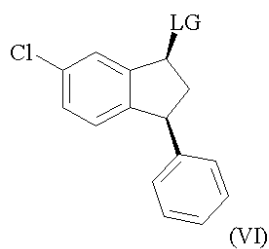


で表される、前記製造方法。

## 【請求項 29】

式Vaのシス-アルコールのアルコール基を適当な脱離基LGに変換することを含み、その結果として式VI

## 【化 3】



で表される化合物が得られる、請求項28記載の方法。

## 【請求項 30】

LGがハロゲンまたはスルホネートである、請求項29記載の方法。

## 【請求項 31】

LGがClまたはメシレートである、請求項30記載の方法。

## 【請求項 32】

化合物VIを適当な溶剤から沈殿させる、請求項29～31のいずれか1つに記載の方法。

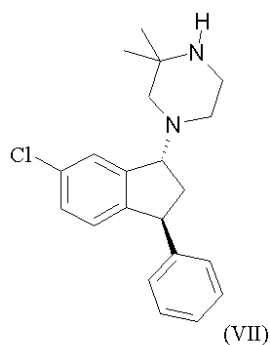
## 【請求項 33】

LGがハロゲン、好ましくはClであり、前記溶剤がアルカン、例えばヘプタンである、請求項32記載の方法。

## 【請求項 34】

化合物VIを2,2-ジメチルピペラジンと反応させることにより、式VII

## 【化 4】



で表される化合物が得られる、請求項 29～33のいずれか1つに記載の方法。

## 【請求項 3 5】

第2級アミンにおけるメチル化により式Iの化合物の遊離塩基を得ることを含む、請求項 34記載の方法。

## 【請求項 3 6】

式VIIの化合物を適当な塩、例えば有機二塩基酸のような有機酸の塩として沈殿させる、請求項34または35のいずれか1つに記載の方法。

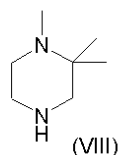
## 【請求項 3 7】

生成する塩が化合物VIIのフマル酸水素塩またはマレイン酸水素塩である、請求項36記載の方法。

## 【請求項 3 8】

化合物VIを1,2,2-トリメチルピペラジン（式VIII）

## 【化 5】

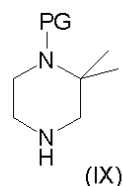


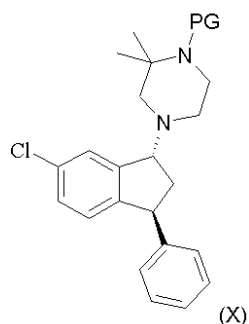
と反応させることにより式（I）の化合物の遊離塩基が得られる、請求項 29～33のいずれか1つに記載の方法。

## 【請求項 3 9】

化合物VIをPGが保護基である1位が保護された2,2-ジメチルピペラジン（IX）と反応させ、それによって式Xの化合物を得ること；および化合物Xの脱保護により化合物VIIを得るか、または化合物Xを直接化合物Iに変換することを含み、化合物IXおよびXが以下の式：

## 【化 6】





で表される、請求項29～33のいずれか1つに記載の方法。

【請求項40】

前記保護基PGがフェニルメトキシカルボニル、tert-ブチルオキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびベンジルからなる群から選択される、請求項39記載の方法。

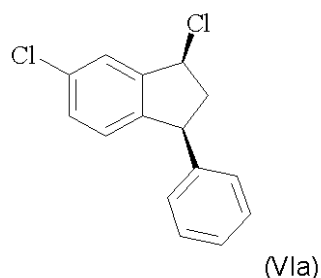
【請求項41】

式VIaの化合物（すなわちLGがClである化合物VI）を2,2-ジメチルピペラジンと反応させ、それによって式VIIの化合物を得て、引き続き第2級アミンにおいてメチル化することを含み、式Iが請求項1において定義され、式VIが請求項29において定義され、そして式VI Iが請求項34において定義される、式Iの化合物またはその塩を製造する方法。

【請求項42】

式VIa

【化7】



で表される化合物の塩基の存在下における2,2-ジメチルピペラジンとの反応、それに続く適当な試薬を用いる還元的アミノ化、それに続く式Iの化合物の遊離塩基としての、またはその塩としての単離を含み、式Iが請求項1において定義される、式Iの化合物を製造する方法。

【請求項43】

還元的アミノ化用の試薬がホルムアルデヒド、パラホルムアルデヒド、トリオキサンまたはジエトキシメタンから選択される、請求項42記載の方法。

【請求項44】

4-((1R,3S)-(6-クロロ-3-フェニルインダン-1-イル)-1,2,2-トリメチルピペラジン（式I）またはその塩を製造する方法であって、この方法が式VIIの化合物の式Iの化合物への変換を含み、式VIIが請求項34において定義される、前記製造方法。

【請求項45】

所望でないシスジアステレオ異性体を除去するために、式（I）の化合物を適当な塩、例えば有機二塩基酸のような有機酸の塩として沈殿させる、請求項28～44のいずれか1つに記載の方法。

【請求項46】

生成する塩が化合物Iのフマル酸水素塩である、請求項45記載の方法。

【請求項47】

請求項1～11のいずれか1つに記載のコハク酸塩を製造することを含む、請求項28～46の

いずれか1つに記載の方法。

【請求項48】

化合物Iのコハク酸水素塩がケトン溶剤、好ましくはアセトン、例えばアセトン水溶液中で製造される、請求項47記載の方法。

【請求項49】

請求項1または請求項12～15のいずれか1つに記載のマロン酸塩を製造することを含む、請求項28～45のいずれか1つに記載の方法。

【請求項50】

化合物Iのマロン酸水素塩がアルコール溶剤、例えば2-プロパノール中で製造される、請求項49記載の方法。

【請求項51】

式(1)の化合物の遊離塩基を請求項1～15のいずれか1つに記載の塩に変換することを含む、請求項28～50のいずれか1つに記載の方法。

【請求項52】

得られる式(1)の塩基が最初にそのフマル酸塩として単離され、場合により1回またはそれ以上再結晶化され、その後に前記フマル酸塩が式(1)の化合物の遊離塩基を遊離するために塩基で処理されて、その後にそのコハク酸塩またはマロン酸塩に変換される、請求項51記載の方法。

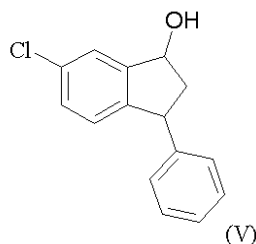
【請求項53】

引き続いて、式Iの化合物を遊離塩基として、またはその塩として、例えば、請求項1～11のいずれか1つに記載のコハク酸塩として、または請求項12～15のいずれか1つに記載のマロン酸塩として単離する、請求項28～51のいずれか1つに記載の方法。

【請求項54】

シス構造を有する化合物V

【化8】



の酵素的分割により化合物Vaが得られる、請求項28～53のいずれか1つに記載の方法。

【請求項55】

化合物Vaがキラル液体クロマトグラフィーを用いる化合物Vの分割により得られ、化合物Vが請求項54において定義される、請求項28～53のいずれか1つに記載の方法。

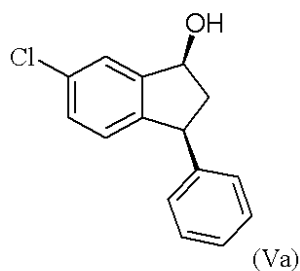
【請求項56】

分割がキラルポリマー、例えば修飾されたアミロースで被覆されたシリカゲルのキラルカラム、好ましくはシリカゲルにアミロース・トリス-(3,5-ジメチルフェニルカルバメート)が被覆されたキラルカラムにおいて、そして適当な溶剤、例えばアルコール、ニトリル、エーテルまたはアルカン、またはそれらの混合物、好ましくはエタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリルまたはメチルtert-ブチルエーテルまたはそれらの混合物、好ましくはメタノールまたはアセトニトリルを用いて実施される、請求項55記載の方法。

【請求項57】

以下の構造：

## 【化 9】

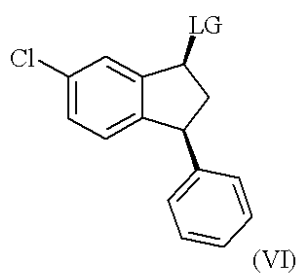


を有する化合物 (Va)。

## 【請求項 58】

LGが潜在的な脱離基である、以下の構造：

## 【化 10】



を有する化合物 (VI)。

## 【請求項 59】

LGがハロゲンまたはスルホネートからなる群から選択される、請求項58記載の化合物。

## 【請求項 60】

LGがClまたはメシレートである、請求項59記載の化合物。

## 【請求項 61】

化合物が実質的に純粋である、請求項57～60のいずれか1つに記載の化合物。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0025

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0025】

表1. 銅  $K_{\alpha 1}$  線 ( $\lambda = 1.5406$  )を用いて得られる、化合物Iのコハク酸水素塩の結晶形アルファおよびベータの、および化合物Iの結晶質マロン酸水素塩の特徴的な粉末X線ディフラクトグラム。図；それぞれ化合物Iのコハク酸水素塩の結晶多型アルファおよびベータ、およびマロン酸塩の代表的なXRPDを提供する図1、図2および図3も参照のこと。