

【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11月24日(2006.11.24)

【公表番号】特表2002-526527(P2002-526527A)

【公表日】平成14年8月20日(2002.8.20)

【出願番号】特願2000-574506(P2000-574506)

【国際特許分類】

C 07 C 235/66	(2006.01)
A 61 K 31/166	(2006.01)
A 61 K 31/275	(2006.01)
A 61 K 31/445	(2006.01)
A 61 K 31/451	(2006.01)
A 61 K 31/454	(2006.01)
A 61 K 31/4545	(2006.01)
A 61 P 1/08	(2006.01)
A 61 P 9/12	(2006.01)
A 61 P 11/02	(2006.01)
A 61 P 11/06	(2006.01)
A 61 P 13/10	(2006.01)
A 61 P 17/04	(2006.01)
A 61 P 19/02	(2006.01)
A 61 P 25/06	(2006.01)
A 61 P 25/14	(2006.01)
A 61 P 25/18	(2006.01)
A 61 P 25/22	(2006.01)
A 61 P 25/24	(2006.01)
A 61 P 25/28	(2006.01)
A 61 P 29/00	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
C 07 C 231/12	(2006.01)
C 07 C 253/30	(2006.01)
C 07 C 255/57	(2006.01)
C 07 C 303/30	(2006.01)
C 07 C 309/66	(2006.01)
C 07 C 315/04	(2006.01)
C 07 C 317/44	(2006.01)
C 07 C 319/20	(2006.01)
C 07 C 323/62	(2006.01)
C 07 D 211/28	(2006.01)
C 07 D 211/30	(2006.01)
C 07 D 401/10	(2006.01)
C 07 D 413/10	(2006.01)
C 07 D 417/10	(2006.01)

【F I】

C 07 C 235/66
A 61 K 31/166
A 61 K 31/275
A 61 K 31/445
A 61 K 31/451

A 6 1 K 31/454  
A 6 1 K 31/4545  
A 6 1 P 1/08  
A 6 1 P 9/12  
A 6 1 P 11/02  
A 6 1 P 11/06  
A 6 1 P 13/10  
A 6 1 P 17/04  
A 6 1 P 19/02  
A 6 1 P 25/06  
A 6 1 P 25/14  
A 6 1 P 25/18  
A 6 1 P 25/22  
A 6 1 P 25/24  
A 6 1 P 25/28  
A 6 1 P 29/00  
A 6 1 P 35/00  
C 0 7 C 231/12  
C 0 7 C 253/30  
C 0 7 C 255/57  
C 0 7 C 303/30  
C 0 7 C 309/66  
C 0 7 C 315/04  
C 0 7 C 317/44  
C 0 7 C 319/20  
C 0 7 C 323/62  
C 0 7 D 211/28  
C 0 7 D 211/30  
C 0 7 D 401/10  
C 0 7 D 413/10  
C 0 7 D 417/10

【手続補正書】

【提出日】平成18年9月29日(2006.9.29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

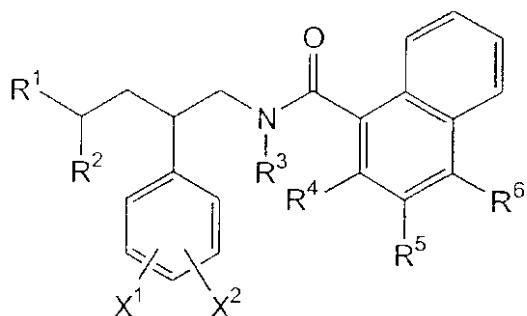
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式

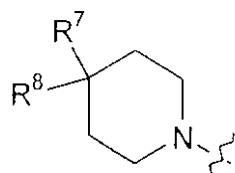
【化1】



(式中、

R<sup>1</sup>はオキソ、-OR<sup>a</sup>、-OC(=O)R<sup>b</sup>；または

【化2】



であり；

R<sup>2</sup>はHであり；または

R<sup>1</sup>は-OR<sup>c</sup>であり、R<sup>2</sup>は-OR<sup>d</sup>であり；または

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は一緒になって-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-を形成し；

R<sup>3</sup>はHまたはC<sub>1-6</sub>アルキルであり；

R<sup>4</sup>は独立して、ヒドロキシ、ハロ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル、シアノC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、カルボキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル、カルバモイル、C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル、C<sub>1-6</sub>アルカノイル、C<sub>1-6</sub>アルカノイルアミノおよびアミノスルホニルから選択され；

R<sup>5</sup>は独立して、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、ハロ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル、シアノC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、カルボキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル、カルバモイル、C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル、C<sub>1-6</sub>アルカノイル、C<sub>1-6</sub>アルカノイルアミノ、アミノスルホニルおよび置換C<sub>1-6</sub>アルキルから選択され；または

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は一緒になって-OCH<sub>2</sub>O-または-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>O-を形成し；

R<sup>6</sup>は水素、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、ハロ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル、シアノC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、カルボキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル、カルバモイル、C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル、C<sub>1-6</sub>アルカノイル、C<sub>1-6</sub>アルカノイルアミノ、アミノスルホニルおよび置換C<sub>1-6</sub>アルキルから選択され；

R<sup>7</sup>は置換フェニルであり；

R<sup>8</sup>は水素、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルカノイルオキシ、C<sub>1-6</sub>アルカノイル、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルカノイルアミノ、C<sub>1-6</sub>アルキル、カルバモイル、C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルおよびビス(C<sub>1-6</sub>アルキル)カルバモイルから選択され；

R<sup>a</sup>は水素またはC<sub>1-6</sub>アルキルであり；

R<sup>b</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル、アリールまたはアリールC<sub>1-6</sub>アルキルであり；

R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>は独立して、C<sub>1-6</sub>アルキルから選択され；

mは2、3または4であり；

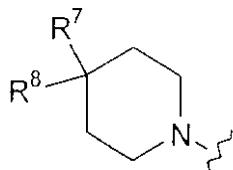
X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>は独立して、Hまたはハロゲンであり、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>の少なくとも一方はハロゲンである)

で表される化合物およびその製薬上許容される塩。

【請求項 2】  $R^1$  がオキソ、 $-OR^a$  もしくは  $-OC(=O)R^b$  であるか；または  $R^1$  が  $-OR^c$  であり、 $R^2$  が  $-OR^d$  である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】  $R^1$  が

【化 3】



であり； $R^2$  が H である、請求項 1 に記載の化合物。

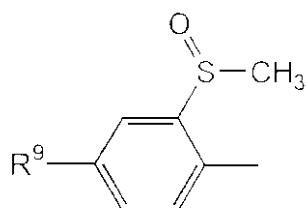
【請求項 4】  $R^7$  が、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルカンスルホニアミド、 $C_{1-6}$  アルカノイル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、サクシンアミド、カルバモイル、 $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル、ジ- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル、 $C_{1-6}$  アルコキシ- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル、 $C_{1-6}$  アルカノイルアミノ、ウレイド、 $C_{1-6}$  アルキルウレイド、ジ- $C_{1-6}$  アルキルウレイド、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノおよびジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノから選択される置換基によりオルト位で置換されたフェニル；または水素、メチル、メトキシ、アセチル、アセチルアミノ、メトキシカルボニル、メタノスルホニルアミノ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルスルフィニル、プロモ、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、メチルウレイドおよびジメチルウレイドから選択される置換基によりパラ位で置換されたフェニルであり；

$R^8$  が水素、ヒドロキシ、メトキシカルボニル、メチルカルバモイルおよびジメチルカルバモイルから選択される、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】  $R^7$  がメチルスルフィニル、メチルスルホニル、メチルウレイド、ジメチルウレイド、アミノ、メチルアミノまたはジメチルアミノであり； $R^8$  がヒドロキシまたは水素であり； $R^9$  が水素、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニルまたはカルボキシである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】  $R^7$  が

【化 4】



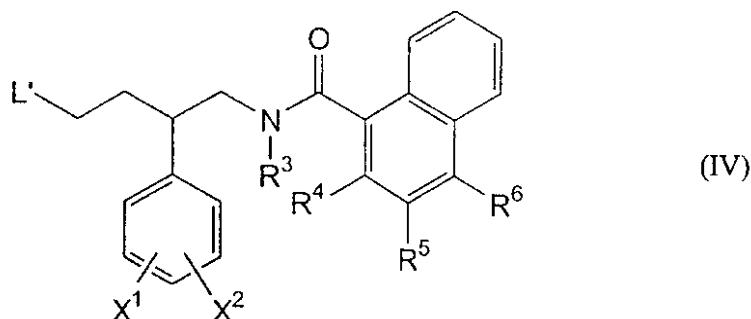
であり； $R^8$  が水素であり； $R^9$  が水素、メトキシまたはフルオロである、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】  $R^3$  が水素、メチルまたはエチルであり； $R^4$  が  $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  アルキル、ハロゲン、ハロ  $C_{1-2}$  アルコキシ、ハロ  $C_{1-4}$  アルキル、 $-CH=CHCH_3$ 、 $-S(O)_nCH_3$  または  $-OS(O)_2CH_3$  であり； $R^5$  がシアノ、窒素、水素またはハロゲンであり； $R^6$  が水素、メトキシ、シアノまたはニトロであり； $n$  が 0、1 または 2 である、請求項 2、3、4 または 6 に記載の化合物。

【請求項 8】  $R^3$  が水素、メチルまたはエチルであり； $R^4$  がメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシまたはフルオロであり； $R^5$  がシアノまたはニトロであり； $R^6$  が水素である、請求項 7 に記載の化合物。

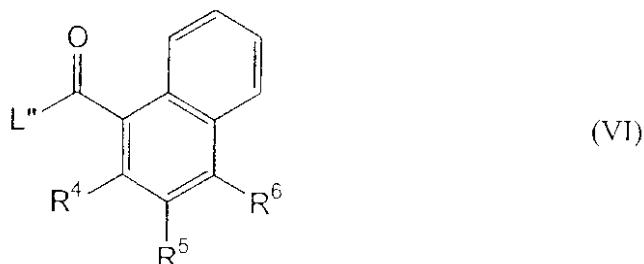
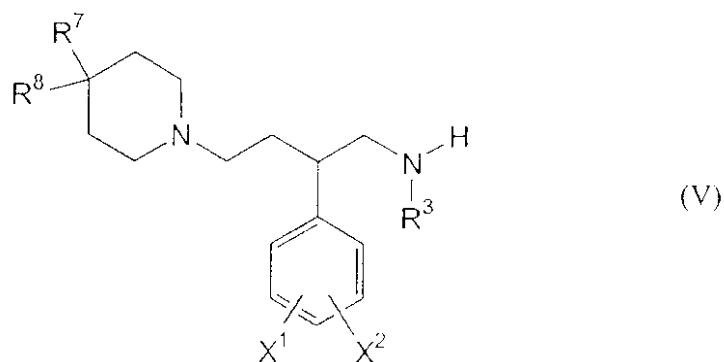
【請求項 9】 下記式 (III) の化合物を下記式 (IV) の化合物と還元アミノ化条件下で反応させる工程：

## 【化5】



(式中、R<sup>3</sup>からR<sup>8</sup>、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>は請求項3に記載のとおりであり、LおよびL'は式(III)および式(IV)の化合物の還元アミノ化でN-C結合を形成する基である)；または下記式(V)の化合物を下記式(VI)の化合物と反応させる工程：

## 【化6】



(式中、R<sup>3</sup>からR<sup>8</sup>、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>は請求項3に記載のとおりであり、L'は脱離基である)

を含む、請求項3に記載の化合物の製造方法。

【請求項10】 請求項1～8の何れかに記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項11】 うつ病、不安、喘息、慢性関節リウマチ、アルツハイマー病、癌、精神分裂病、浮腫、アレルギー性鼻炎、炎症、疼痛、胃腸過剰運動、嘔吐、ハンチントン舞蹈病、うつ病を含む精神病、高血圧、片頭痛、膀胱過剰運動またはじんま疹の治療薬を製造するための請求項1～8の何れかに記載のN<sub>K</sub><sub>1</sub>拮抗剤の化合物の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 2 2 9

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0 2 2 9】

A : 化合物は、適切な置換ナフトイルクロリドを、上記の標準的なアシリ化条件に従って、適切な置換アミンと結合させることにより製造された。B : 化合物は、適切な置換ペリジンを、上記の標準的な還元アミノ化条件に従って、適切な置換アルデヒドと結合させることにより製造された。<sup>++</sup> 2 - ジクロロフェニル - プチルキラル中心は (R) 配座のものである。<sup>+</sup> この化合物は (R) および (S) 2 - ジクロロフェニル - プチル異性体を含むエピマー混合物である。(1) 4 - (2 - トリフルオロメタンスルホニルオキシフェニル) - 1 - N - Cbz - ピペリジンを、Petrakisら; J. Am. Chem. Soc., 1987, 2831 に記載された条件に従って、ジエチルホスファイトと反応させて 4 - (2 - (ジエチルホスホノ)フェニル) - 1 - N - Cbz - ピペリジンを得て、これを水素添加により N - 脱保護して、必要な 4 - (2 - (ジエチルホスホノ)フェニル) - ピペリジンを得た。(2) 4 - (2 - カルボキシフェニル) - 1 - N - Boc - ピペリジンを、塩化オキサリルを用いて相当する酸塩化物に変え、Elworthyら, J. Med. Chem., 1997, 2674 に記載された条件に従って、2 - プロモエチルアミンと反応させて、置換オキサゾリンを得た。この材料を、DCM 中の 10% TFA で処理することにより N - 脱保護して、必要な 4 - (2 - オキサゾリン - 2 - イルフェニル) - ピペリジンを得た。(3) 適切なシクロプロピルまたは t - プチル置換アミンを、3,4 - ジクロロ - アルファ - 2 - プロペニルベンゼンアセトアルデヒド (Shenvi, A; Jacobs, RT; Miller, SC; Ohnmacht, CJ; Veale, CA. EP 6 80962) と共に還元アミノ化し、次いで標準的なアシリ化条件を用いて適切な置換ナフトイルクロリドでアシリ化した後、過沃素酸ナトリウムを用いてオレフィンを酸化開裂させ、得られた第 1 アルコールを、四酸化オスミウムを用いて相当するアルデヒドに酸化し、次いで適切な置換ペリジンと共に還元アミノ化することにより、材料を製造した。(4) 3 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - 1 - ナフト工酸メチルを、アセトン中の炭酸カリウムおよび臭化イソプロピルと共に加熱して 3 - シアノ - 2 - イソプロピルオキシ - 1 - ナフト工酸メチルを製造し、次いで鹹化して 3 - シアノ - 2 - イソプロピルオキシ - 1 - ナフト工酸を得た。(5) 2 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - ナフト工酸メチルは次のようにして製造された。2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシナフタレン (Ansink, HRW; Zelvelder, E; Cerrfontain, H.; Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 1883, 216) をトリフルオロメタンスルホン酸で処理し、次いで実施例 15 (c) に従ってメチルボロン酸と反応させて 2 - メチル - 3 - メトキシ - ナフタレンを得た。この材料を N - プロモコハク酸イミドで処理して 1 - プロモ - 2 - メトキシ - 3 - メチル - ナフタレンを得た後、実施例 1 (d) の条件に従って反応させた。次いでこのメチルエステルを鹹化して 2 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - ナフトエートを得た。(6) 2 - メトキシ - 3 - メチル - 1 - ナフト工酸メチルを四塩化炭素中の N - プロモコハク酸イミドで処理し、次いでエタノール - 水中のシアノ化カリウムと反応させた後、鹹化して 2 - メトキシ - 3 - シアノメチルナフトエートを得た。(7) メチルボロン酸の代わりに 2 - メチルプロピルボロン酸を用いた以外は実施例 15 に記載の手順に従って 3 - シアノ - 2 - イソブチル - 1 - ナフト工酸メチルを製造した。この材料を鹹化して 3 - シアノ - 2 - イソブチル - 1 - ナフト工酸を得た。(8) メチルボロン酸の代わりにプロペニルボロン酸を用いた以外は実施例 15 に記載の手順に従って 3 - シアノ - 2 - プロペニル - 1 - ナフト工酸メチルを製造した。この材料を鹹化して 3 - シアノ - 2 - (プロペニル) - 1 - ナフト工酸を得た。(10) 3 - シアノ - 4 - メトキシ - 2 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 1 - ナフト工酸エチル (実施例 17) を実施例 15 に記載の手順に従ってメチルボロン酸と反応させ、次いで鹹化して 3 - シアノ - 2 - メチル - 4 - メトキシ - 1 - ナフトエートを得た。(11) 3 - プロモ - 2,4 - ジメトキシ - 1 - ナフト工酸エチル (実施例 16) を実施例 17 (a) の手順に従って CuCN と反応させ、次いで鹹化して 3 - プロモ - 2,4 - ジメトキシ - 1 - ナフト工酸を得た。(12) 実施例 1 からの材料を実施例 15 (a) に記載の条件に従って脱メチル化

して生成物を得た。(13) 3-クロロフェノールの代わりに3-ブロモフェノールを用いた以外は実施例34のN-Cbz-4-(4-クロロ-2-(R,S)-メチルスルフィニルフェニル)-ピペリジンに関して記載された手順に従ってN-Cbz-4-(4-ブロモ-2-(R,S)-メチルスルフィニルフェニル)ピペリジンを製造した。この材料を、Wisansky, WA; Ansbacher, S; J. Am. Chem. Soc.; 1941, 2532の手順に基づいて、還流DMF中でベンジルアミン、CuIおよびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>と反応させ、次いでTFA中100℃で2h加熱することによりCbz-脱保護して、4-(4-ブロモ-2-メチルスルフィニルフェニル)ピペリジンを得た。(14) Dallacker, F.ら; Z. Naturforsch; 1979, 1434に従って、ナフト[2,3-d]-1,3-ジオキソール-4-カルボン酸を製造した。

## 【化25】

