

【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22年8月26日(2010.8.26)

【公表番号】特表2009-544599(P2009-544599A)

【公表日】平成21年12月17日(2009.12.17)

【年通号数】公開・登録公報2009-050

【出願番号】特願2009-519995(P2009-519995)

【国際特許分類】

C 07D 245/04 (2006.01)

C 07D 401/12 (2006.01)

C 07D 413/14 (2006.01)

C 07D 413/12 (2006.01)

A 61K 31/395 (2006.01)

A 61K 31/4427 (2006.01)

A 61K 31/4439 (2006.01)

A 61P 9/00 (2006.01)

A 61P 25/00 (2006.01)

A 61P 25/28 (2006.01)

A 61P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 07D 245/04 C S P

C 07D 401/12

C 07D 413/14

C 07D 413/12

A 61K 31/395

A 61K 31/4427

A 61K 31/4439

A 61P 9/00

A 61P 25/00

A 61P 25/28

A 61P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成22年7月8日(2010.7.8)

【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

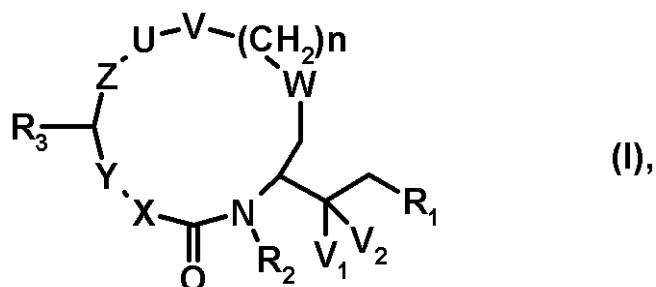
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

遊離塩基形または酸付加塩形の式

【化1】



〔式中、

R_1 は $-(CH_2)_kN(R_a)R_b$ であり、ここで
 k は 0、1 または 2 であり；

R_a は水素または所望により置換された (C_{1-8}) アルキル、(C_{3-8}) シクロアルキル、(C_{3-8}) シクロアルキル - (C_{1-4}) アルキル、アリール、アリール (C_{1-4}) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール (C_{1-4}) アルキル、クロマン - 4 - イル、イソクロマン - 4 - イル、チオクロマン - 4 - イル、イソチオクロマン - 4 - イル、1,1 - ジオキソ - 1 ラムダ * 6 * - チオクロマン - 4 - イル、2,2 - ジオキソ - 2 ラムダ * 6 * - イソチオクロマン - 4 - イル、1,2,3,4 - テトラヒドロ - キノル - 4 - イル、1,2,3,4 - テトラヒドロ - イソキノル - 4 - イル、1,2,3,4 - テトラヒドロ - 1 ラムダ * 6 * - ベンゾ [e] [1,2] チアジン - 4 - イル、2,2 - ジオキソ - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 2 ラムダ * 6 * - ベンゾ [c] [1,2] チアジン - 4 - イル、1,1 - ジオキソ - 3,4 - ジヒドロ - 1H - 1 ラムダ * 6 * - ベンゾ [c] [1,2] オキサチイン - 4 - イル、2,2 - ジオキソ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - 2 ラムダ * 6 * - ベンゾ [e] [1,2] オキサチイン - 4 - イル、2,3,4,5 - テトラヒドロ - ベンゾ [c] オキセピン - 5 - イルまたは 1,3,4,5 - テトラヒドロ - ベンゾ [c] オキセピン - 5 - イル基であり；そして

R_b は (C_{3-8}) シクロアルキル基であり、ここで

(a) R_a を担持する窒素原子に結合した炭素環員とは異なる (C_{3-8}) シクロアルキル基の炭素環員の 1 個は、所望により、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)2- および -N(R_c)- から成る群から選択されるヘテロ環員によって置換されており、ここで

R_c は水素または所望により置換された (C_{1-8}) アルキル、(C_{3-8}) シクロアルキル、(C_{3-8}) シクロアルキル (C_{1-4}) アルキル、アリール、アリール (C_{1-4}) アルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリール (C_{1-4}) アルキル基であり、

(b) (C_{3-8}) シクロアルキル基は、ハロゲン、シアノ、オキソ、ヒドロキシ、(C_{1-4}) アルコキシ、(C_{1-4}) アルコキシ (C_{1-4}) アルコキシ、(C_{1-4}) アルキルチオ、(C_{1-4}) アルキルスルフィニル、(C_{1-4}) アルキルスルホニル、(C_{1-4}) アルキルカルボニル、(C_{1-4}) アルキルカルボニルオキシ、(C_{1-4}) アルコキシカルボニル、(C_{1-4}) アルコキシカルボニルオキシ、ならびに所望により置換された (C_{1-8}) アルキル、(C_{3-8}) シクロアルキル、(C_{3-8}) シクロアルキル - (C_{1-4}) アルキル、アリール、アリール (C_{1-4}) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール (C_{1-4}) アルキル、非芳香族性ヘテロシクリル、非芳香族性ヘテロシクリル (C_{1-4}) アルキル、クロマン - 4 - イル、イソクロマン - 4 - イル、チオクロマン - 4 - イル、イソチオクロマン - 4 - イル、1,1 - ジオキソ - 1 ラムダ * 6 * - チオクロマン - 4 - イル、2,2 - ジオキソ - 2 ラムダ * 6 * - イソチオクロマン - 4 - イル、1,2,3,4 - テトラヒドロ - キノル - 4 - イル、1,2,3,4 - テトラヒドロ - イソキノル - 4 - イル、1,2,3,4 - テトラヒドロ - ナフト - 1 - イル、1,1 - ジオキソ - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 1 ラムダ * 6 * - ベンゾ [e] [1]

, 2] チアジン - 4 - イル、 2 , 2 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 ラムダ * 6 * - ベンゾ [c] [1 , 2] チアジン - 4 - イル、 1 , 1 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 1 ラムダ * 6 * - ベンゾ [c] [1 , 2] オキサチイン - 4 - イル、 2 , 2 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 2 ラムダ * 6 * - ベンゾ [e] [1 , 2] オキサチイン - 4 - イル、 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [b] オキセピン - 5 - イルまたは 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [c] オキセピン - 5 - イル基から成る群から独立して選択される 1 - 4 個の置換基で置換されており、そして

(c) (C₃ - 8) シクロアルキル基は所望により、 2 個の隣接する炭素環員で 2 個の置換基（これはそれらが結合する 2 個の隣接する炭素環員と一体となって (C₃ - 8) シクロアルキル基を形成する）によって置換されており、

(i) 前記 2 個の置換基が所望により結合している前記 2 個の隣接する炭素環員とは異なる、形成された (C₃ - 8) シクロアルキル基の炭素環員の 1 個は、 - O - 、 - S - 、 - S (= O) - 、 - S (= O)₂ - および - N (R_d) - から成る群から選択されるヘテロ環員によって置換されており、ここで

R_d は水素または所望により置換された (C₁ - 8) アルキル、 (C₃ - 8) シクロアルキル、 (C₃ - 8) シクロアルキル (C₁ - 4) アルキル、アリール、アリール (C₁ - 4) アルキル、ヘテロアリールもしくはヘテロアリール (C₁ - 4) アルキル基であり、そして

(i i) 形成された (C₃ - 8) シクロアルキル基は所望により、ハロゲン、シアノ、オキソ、ヒドロキシ、(C₁ - 4) アルコキシ、(C₁ - 4) アルコキシ (C₁ - 4) アルコキシ、(C₁ - 4) アルキルチオ、(C₁ - 4) アルキルスルフィニル、(C₁ - 4) アルキルスルホニル、(C₁ - 4) アルキルカルボニル、(C₁ - 4) アルキルカルボニルオキシ、(C₁ - 4) アルコキシカルボニル、(C₁ - 4) アルコキシカルボニルオキシ、ならびに所望により置換された (C₁ - 8) アルキル、(C₃ - 8) シクロアルキル、(C₃ - 8) シクロアルキル (C₁ - 4) アルキル、アリール、アリール (C₁ - 4) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール (C₁ - 4) アルキル、非芳香族性ヘテロシクリル、非芳香族性ヘテロシクリル (C₁ - 4) アルキル、クロマン - 4 - イル、イソクロマン - 4 - イル、チオクロマン - 4 - イル、イソチオクロマン - 4 - イル、1 , 1 - ジオキソ - 1 ラムダ * 6 * - チオクロマン - 4 - イル、2 , 2 - ジオキソ - 2 ラムダ * 6 * - イソチオクロマン - 4 - イル、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノル - 4 - イル、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノル - 4 - イル、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ナフト - 1 - イル、1 , 1 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 ラムダ * 6 * - ベンゾ [e] [1 , 2] チアジン - 4 - イル、2 , 2 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 ラムダ * 6 * - ベンゾ [c] [1 , 2] チアジン - 4 - イル、1 , 1 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 1 ラムダ * 6 * - ベンゾ [c] [1 , 2] オキサチイン - 4 - イル、2 , 2 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 2 ラムダ * 6 * - ベンゾ [e] [1 , 2] オキサチイン - 4 - イル、2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [b] オキセピン - 5 - イルまたは 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [c] オキセピン - 5 - イル基から成る群から独立して選択された 1 - 4 個の置換基で置換されており；

R₂ は水素または (C₁ - 8) アルキルであり；

R₃ は水素、(C₁ - 8) アルキル、または所望により置換された (C₁ - 8) アルキル O C (= O) NH 、(C₃ - 8) シクロアルキル O C (= O) NH 、(C₃ - 8) シクロアルキル (C₁ - 4) アルキル O C (= O) NH 、アリール (C₁ - 4) アルキル O C (= O) NH 、ヘテロアリール (C₁ - 4) アルキル O C (= O) NH 、アリール C (= O) NH 、アリール (C₁ - 4) アルキル C (= O) NH 、ヘテロアリール C (= O) NH もしくはヘテロアリール (C₁ - 4) アルキル C (= O) NH 基であり；

U は結合、C F₂ 、C F₂ C F₂ 、C H F 、C H F C H F 、シクロプロプ - 1 , 2 - イレン、(C₁ - 3) アルキレンオキシ、(C₁ - 3) アルキレンアミノ、(C₁ - 8) アル

キレン、 $N R_e$ 、または芳香環もしくはヘテロ芳香環（当該環は所望によりハロゲン、 (C_{1-8}) アルコキシ、ヒドロキシまたは (C_{1-8}) アルキルで置換されている）であり、ここで Z と V は互いにオルト位またはメタ位に存在し、ここで

R_e は水素、 (C_{1-8}) アルキルまたは (C_{3-7}) シクロアルキルであり； V は $CH=CH$ 、シクロプロブ-1,2-イレン、 $CH_2CH(OH)$ 、 $CH(OH)CH_2$ または $CR_fR_fCR_fR_f$ であり、ここで

各 R_f は独立して水素、フッ素または (C_{1-8}) アルキルであり； V_1 は水素であり、そして V_2 はヒドロキシであるか

または

V_1 と V_2 は一体となってオキソであり；

W は (C_{1-8}) アルキレン、 O 、 S 、 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)$ 、 $N(R_g)C(=O)$ 、 $C(=O)NR_g$ または NR_g であり、ここで

R_g は水素または (C_{1-8}) アルキルであり；

X は所望により置換された芳香環またはヘテロ芳香環であり、これに Y および $C(=O)NR_2$ がメタ位で互いに結合しており；

Y は結合、 O 、 $S(=O)_2$ 、 $S(=O)_2NR_h$ 、 $N(R_h)S(=O)_2$ 、 NR_h 、 $C(R_h)OH$ 、 $C(=O)NR_h$ 、 $N(R_h)C(=O)$ 、 $C(=O)N(R_h)O$ または $ON(R_h)C(=O)$ であり、ここで

R_h は水素、 (C_{1-8}) アルキルまたは (C_{3-8}) シクロアルキルであり；

Z は O 、 CH_2 、 CF_2 、 CHF 、 $CH=CH$ 、シクロプロブ-1,2-イレンまたは結合であり；そして

n は0から5であり、

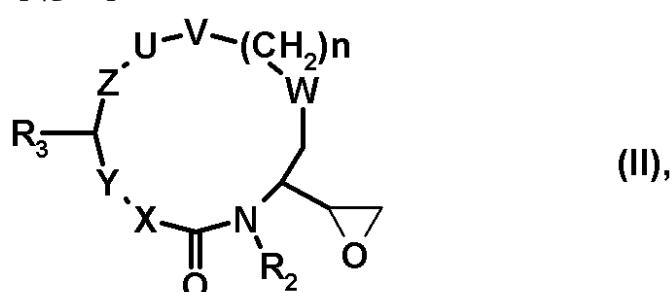
大環状環に含まれる環原子の数は14、15、16または17個である】

の化合物。

【請求項2】

遊離塩基形または酸付加塩形の請求項1に定義の式Iの化合物の製造方法であって、
a) R_1 が $N(R_a)R_b$ であり、 V_1 が水素であり、そして V_2 がヒドロキシである式Iの化合物の製造のために、式

【化2】



〔式中、 R_2 、 R_3 、 U 、 V 、 W 、 X 、 Y 、 Z および n は式Iについて定義のとおりである〕

の化合物を式

$HN(R_a)R_b$ (II)

〔式中、 R_a および R_b は式Iについて定義のとおりである〕

の化合物と反応させる工程、または

b) 各場合において開鎖の2個の末端の各々で炭素-炭素二重結合を担持している好適な開鎖前駆体化合物を、触媒の存在下でのメタセシスによって環化する工程、

次に各場合において所望により、得られた化合物の還元、酸化もしくは他の官能化、および/または所望により存在する任意の保護基の切断工程

そして上記工程によって得られた遊離塩基形または酸付加塩形の式Iの化合物を回収する工程を含む、方法。

【請求項 3】

医薬として使用するための、遊離塩基形または薬学的に許容される酸付加塩形の請求項1に定義の式Iの化合物。

【請求項 4】

ベータアミロイド生成および／または凝集に関連した神経障害または血管障害の処置に使用するための、遊離塩基形または薬学的に許容される酸付加塩形の請求項1に定義の式Iの化合物。

【請求項 5】

有効成分として遊離塩基形または薬学的に許容される酸付加塩形の請求項1に定義の式Iの化合物、および薬学的担体または希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項 6】

ベータアミロイド生成および／または凝集に関連した神経障害または血管障害の処置用医薬としての、遊離塩基形または薬学的に許容される酸付加塩形の請求項1に定義の式Iの化合物の使用。

【請求項 7】

ベータアミロイド生成および／または凝集に関連した神経障害または血管障害の処置用医薬の製造のための、遊離塩基形または薬学的に許容される酸付加塩形の請求項1に定義の式Iの化合物の使用。

【請求項 8】

遊離塩基形または薬学的に許容される酸付加塩形の請求項1に定義の式Iの化合物を有効成分として含む、ベータアミロイド生成および／または凝集に関連した神経障害または血管障害の処置剤。

【請求項 9】

治療上有効量の遊離塩基形または薬学的に許容される酸付加塩形の請求項1に定義の式Iの化合物と第2の薬剤物質を含む、同時、または個別投与のための組合せ剤。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0020】

他に定義されていない限り、炭素を含む基、部分もしくは分子は、1～8個、好ましくは1～6個、好ましくは1～4個、好ましくは1個または2個の炭素原子を含む。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0032

【補正方法】変更

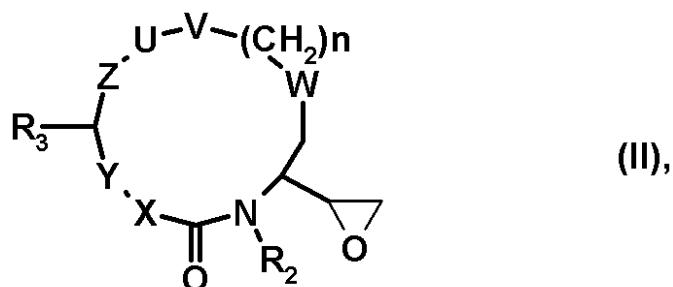
【補正の内容】

【0032】

さらなる局面において、本発明は遊離塩基形または酸付加塩形の式Iの化合物の製造方法であって、

a) R₁がN(R_a)R_bであり、V₁が水素であり、そしてV₂がヒドロキシである式Iの化合物の製造のために、式

【化2】



[式中、R₂、R₃、U、V、W、X、Y、Zおよびnは式Iについて定義のとおりである]

の化合物を式

H N (R_a) R_b (III)

[式中、R_aおよびR_bは式Iについて定義のとおりである]

の化合物と反応させる工程、または

b) 各場合においてオーブン鎖の2個の末端の各々で炭素-炭素二重結合を担持している適切な開鎖前駆体化合物を、触媒、例えばルテニウム、タンゲステンもしくはモリブデン錯体の存在下でのメタセシスによって環化する工程、

次に各場合において所望により、得られた化合物の還元、酸化もしくは他の官能化、および/または所望により存在する任意の保護基の切断工程

そして上記工程によって得られた遊離塩基形または酸付加塩形の式Iの化合物を回収する工程を含む、方法に関する。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0037

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0037】

式IIおよび式IIIの出発物質、ならびに変法b)において用いる開鎖前駆体化合物は既知であるか、または常套の方法に従って、既知の化合物から出発して、例えば実施例に記載のとおりに製造することもできる。