

【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 17 年 7 月 28 日 (2005.7.28)

【公表番号】特表 2004-525965 (P2004-525965A)

【公表日】平成 16 年 8 月 26 日 (2004.8.26)

【年通号数】公開・登録公報 2004-033

【出願番号】特願 2002-581420 (P2002-581420)

【国際特許分類第 7 版】

C 07 D 243/28

A 61 K 31/5513

A 61 P 1/06

A 61 P 25/00

A 61 P 25/04

A 61 P 25/06

A 61 P 25/14

A 61 P 25/16

A 61 P 25/18

A 61 P 25/22

A 61 P 25/24

A 61 P 25/28

A 61 P 25/34

A 61 P 25/36

A 61 P 43/00

C 07 D 401/04

C 07 D 403/10

C 07 D 403/14

C 07 D 413/10

C 07 D 417/10

【F I】

C 07 D 243/28

A 61 K 31/5513

A 61 P 1/06

A 61 P 25/00

A 61 P 25/04

A 61 P 25/06

A 61 P 25/14

A 61 P 25/16

A 61 P 25/18

A 61 P 25/22

A 61 P 25/24

A 61 P 25/28

A 61 P 25/34

A 61 P 25/36

A 61 P 43/00 1 1 1

C 07 D 401/04

C 07 D 403/10

C 07 D 403/14

C 07 D 413/10

C 07 D 417/10

【手続補正書】

【提出日】平成15年12月9日(2003.12.9)

【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

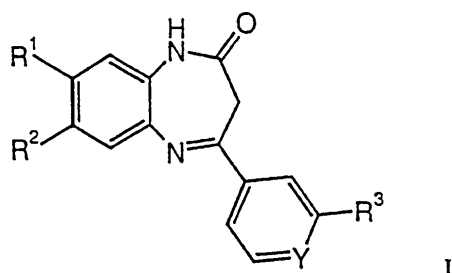
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式I；

【化1】



〔式中、

R¹は、シアノ、

フルオロ - 低級アルキル、

低級アルコキシ、

フルオロ - 低級アルコキシ、又は

ピロール - 1 - イル（これは、非置換であるか、又はフルオロ、クロロ、シアノ、フェニル（これは、場合によりハロゲンで置換されている）、- (CH₂)₁₋₄ - ヒドロキシ、フルオロ - 低級アルキル、低級アルキル、- (CH₂)_n - 低級アルコキシ、- (CH₂)_n - C(O)O - R、- (CH₂)₁₋₄ - NR₂、ヒドロキシ - 低級アルコキシ及び- (CH₂)_n - CONR₂ からなる群より選択される1～3個の置換基で置換されている）であり；

R²は、R¹が、上記で定義された場合により置換されているピロール - 1 - イルである場合、水素であるか、又は

ハロゲン、

ヒドロキシ、

低級アルキル、

フルオロ - 低級アルキル、

低級アルコキシ、

ヒドロキシメチル、

ヒドロキシエトキシ、

低級アルコキシ - (エトキシ)_n（ここで、n = 1～4）、

低級アルコキシメチル、

シアノメトキシ、

モルホリン - 4 - イル、

チオモルホリン - 4 - イル、

1 - オキシチオモルホリン - 4 - イル、

1, 1 - ジオキシチオモルホリン - 4 - イル、

4 - オキソピペリジン - 1 - イル、

4 - アルコキシ - ピペリジン - 1 - イル、

4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル、
 4 - ヒドロキシエトキシ - ピペリジン - 1 - イル、
 4 - 低級アルキル - ピペラジン - 1 - イル、
 アルコキシカルボニル、
 2 - ジアルキルアミノ - エチルスルファニル、
 N, N - ビス低級アルキルアミノ低級アルキル、
 カルバモイルメチル、
 アルキルスルホニル、
 低級アルコキシカルボニル - 低級アルキル、
 アルキルカルボキシ - 低級アルキル、
 カルボキシ - 低級アルキル、
 アルコキシカルボニルメチルスルファニル、
 カルボキシメチルスルファニル、
 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル、
 カルボキシ - 低級アルコキシ、
 シアノ - 低級アルキル、
 2, 3 - ジヒドロキシ - 低級アルコキシ、
 カルバモイルメトキシ、
 2 - オキソ - [1, 3] - ジオキソラン - 4 - イル - 低級アルコキシ、
 N - (2 - ヒドロキシ - 低級アルキル) - N - 低級アルキルアミノ、
 ヒドロキシカルバモイル - 低級アルコキシ、
 2, 2 - ジメチル - テトラヒドロ - [1, 3] ジオキソロ [4, 5 c] - ピロール - 5
 - イル、
 低級アルコキシ - カルバモイル - 低級アルコキシ、
 3 R - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル、
 3, 4 - ジヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル、
 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル、
 低級アルキル - カルバモイルメトキシ、又は
 アミノカルバモイル - 低級アルコキシであり；
 Y は、 - CH = 又は = N - であり；
 R³ は、ハロゲン、
 低級アルキル、
 フルオロ - 低級アルキル、
 低級アルコキシ、
 シアノ、
 - (CH₂)_n - C (O) - OR、
 - (CH₂)_n - C (O) - NR₂、又は
 場合により置換されている 5 員芳香族複素環（これは、ハロゲン、フルオロ - 低級アル
 キル、フルオロ - 低級アルコキシ、シアノ、 - (CH₂)_n - NR₂、 - (CH₂)_n -
 C (O) - OR、 - (CH₂)_n - C (O) - NR₂、 - (CH₂)_n - SO₂ - NR₂、
 - (CH₂)_n - C (NH₂) = NR₂、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アル
 キルチオ、又は低級アルキル（これは、場合によりフルオロ、ヒドロキシ、低級アルコ
 シ、シアノ又はカルバモイルオキシにより置換されている）により置換されていてもよい
 ）であり；
 R は、水素、
 低級アルキル、
 C₃ ~ C₆ - シクロアルキル、
 フルオロ - 低級アルキル、又は
 2 - 低級アルコキシ低級アルキルであり；
 R は、水素、

低級アルキル、

$C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル、

フルオロ - 低級アルキル、

2 - 低級アルコキシ低級アルキル、

- $(CH_2)_{2-4}$ - ジ - 低級アルキルアミノ、

- $(CH_2)_{2-4}$ - モルホリニル、

- $(CH_2)_{2-4}$ - ピロリジニル、

- $(CH_2)_{2-4}$ - ピペリジニル、又は

3 - ヒドロキシ - 低級アルキルであり；

n は 0、1、2、3 又は 4 である]

で示される化合物、及びその薬学的に許容されうる付加塩。

【請求項 2】

R^1 が、トリフルオロメチルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R^2 が、モルホリンである、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

化合物が、

4 - (8 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキソ - 7 - トリフルオロメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - ベンゾ [b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - カルボニトリル、

4 - [3 - (3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル) - フェニル] - 7 - モルホリン - 4 - イル - 8 - トリフルオロメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン、

4 - [3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 7 - モルホリン - 4 - イル - 8 - トリフルオロメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン、

4 - [3 - (3 - ヒドロキシメチル - イソオキサゾール - 5 - イル) - フェニル] - 7 - モルホリン - 4 - イル - 8 - トリフルオロメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン、及び

4 - [3 - (5 - ヒドロキシメチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - フェニル] - 7 - モルホリン - 4 - イル - 8 - トリフルオロメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オンからなる群より選択される、請求項 2 及び 3 記載の化合物

。

【請求項 5】

R^2 が、チオモルホリンである、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 6】

化合物が、

4 - [3 - (3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル) - フェニル] - 7 - チオモルホリン - 4 - イル - 8 - トリフルオロメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン、及び

4 - (4 - オキソ - 8 - チオモルホリン - 4 - イル - 7 - トリフルオロメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - ベンゾ [b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イル) - ピペリジン - 2 - カルボニトリルからなる群より選択される、請求項 2 及び 5 記載の化合物。

【請求項 7】

R^2 が、低級アルコキシである、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 8】

化合物が、

7 - メトキシ - 4 - [3 - (3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル) - フェニル] - 8 - トリフルオロメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン、

7 - メトキシ - 4 - { 3 - (5 - ピロリジン - 1 - イルメチル - { 1 , 2 , 3 } トリアゾール - 1 - イル) - フェニル } - 8 - トリフルオロメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] { 1 , 4 } ジアゼピン - 2 - オン、

4 - (8 - エトキシ - 4 - オキソ - 7 - トリフルオロメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - ベンゾ [b] { 1 , 4 } ジアゼピン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - カルボニトリル、

4 - { 3 - (5 - シクロプロピルアミノメチル - { 1 , 2 , 3 } トリアゾール - 1 - イル) - フェニル } - 7 - エトキシ - 8 - トリフルオロメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] { 1 , 4 } ジアゼピン - 2 - オン、

7 - エトキシ - 4 - (3 - { 5 - { (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチルアミノ) - メチル } - { 1 , 2 , 3 } トリアゾール - 1 - イル } - フェニル) - 8 - トリフルオロメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] { 1 , 4 } ジアゼピン - 2 - オン、

7 - エトキシ - 4 - (3 - { 1 , 2 , 3 } トリアゾール - 1 - イル - フェニル) - 8 - トリフルオロメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] { 1 , 4 } ジアゼピン - 2 - オン、及び

7 - メトキシ - 4 - (3 - { 1 , 2 , 3 } トリアゾール - 1 - イル - フェニル) - 8 - トリフルオロメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] { 1 , 4 } ジアゼピン - 2 - オンからなる群より選択される、請求項 2 及び 7 記載の化合物。

【請求項 9】

R^2 が、低級アルキル又はハロゲンである、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 10】

化合物が、

4 - (8 - メチル - 4 - オキソ - 7 - トリフルオロメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - ベンゾ [b] { 1 , 4 } ジアゼピン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - カルボニトリル、

7 - クロロ - 4 - { 3 - (3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル) - フェニル } - 8 - トリフルオロメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] { 1 , 4 } ジアゼピン - 2 - オン、

7 - クロロ - 4 - { 3 - (5 - シクロプロピルアミノメチル - { 1 , 2 , 3 } トリアゾール - 1 - イル - フェニル) - 8 - トリフルオロメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] { 1 , 4 } ジアゼピン - 2 - オン、

4 - { 3 - (5 - シクロプロピルアミノメチル - { 1 , 2 , 3 } トリアゾール - 1 - イル) - フェニル } - 7 - メチル - 8 - トリフルオロメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] { 1 , 4 } ジアゼピン - 2 - オン、

7 - メチル - 4 - { 3 - (3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル) - フェニル } - 8 - トリフルオロメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] { 1 , 4 } ジアゼピン - 2 - オン、

7 - クロロ - 4 - (3 - { 1 , 2 , 4 } トリアゾール - 1 - イル - フェニル) - 8 - トリフルオロメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] { 1 , 4 } ジアゼピン - 2 - オン、

7 - クロロ - 4 - (3 - イミダゾール - 1 - イル - フェニル) - 8 - トリフルオロメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] { 1 , 4 } ジアゼピン - 2 - オン、

7 - クロロ - 4 - (3 - { 1 , 2 , 3 } トリアゾール - 1 - イル - フェニル) - 8 - トリフルオロメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] { 1 , 4 } ジアゼピン - 2 - オン、

7 - メチル - 4 - (3 - { 1 , 2 , 4 } トリアゾール - 1 - イル - フェニル) - 8 - トリフルオロメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] { 1 , 4 } ジアゼピン - 2 - オン、

4 - (3 - イミダゾール - 1 - イル - フェニル) - 7 - メチル - 8 - トリフルオロメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] { 1 , 4 } ジアゼピン - 2 - オン

7 - メチル - 4 - (3 - { 1 , 2 , 3 } トリアゾール - 1 - イル - フェニル) - 8 - トリフルオロメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] { 1 , 4 } ジアゼピン - 2 - オン、

4 - { 3 - (2 - ヒドロキシメチル - 5 - メチル - チアゾール - 4 - イル) - フェニル } - 7 - メチル - 8 - トリフルオロメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] { 1 , 4 } ジアゼピン - 2 - オン、及び

4 - { 3 - (4 - ヒドロキシメチル - チアゾール - 2 - イル) - フェニル } - 7 - メチル - 8 - トリフルオロメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オンからなる群より選択される、請求項 2 及び 9 記載の化合物。

【請求項 1 1】

R¹ が、非置換のピロール - 1 - イルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 2】

R² が、水素、ハロゲン、低級アルコキシ - エトキシ又は低級アルコキシである、請求項 1 1 記載の化合物。

【請求項 1 3】

化合物が、

4 - (3 - ヨード - フェニル) - 8 - ピロール - 1 - イル - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン、

4 - (3 - イミダゾール - 1 - イル - フェニル) - 8 - ピロール - 1 - イル - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン、

4 - { 3 - (4 - ヒドロキシメチル - チアゾール - 2 - イル) - フェニル } - 8 - ピロール - 1 - イル - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン、

8 - ピロール - 1 - イル - 4 - (3 - { 1 , 2 , 3 } トリアゾール - 1 - イル - フェニル) - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン、

4 - (3 - オキサゾール - 2 - イル - フェニル) - 8 - ピロール - 1 - イル - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン、

5 - { 3 - (4 - オキソ - 7 - ピロール - 1 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - ベンゾ [b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イル) - フェニル } - オキサゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル、

4 - { 3 - (4 - ヒドロキシメチル - オキサゾール - 2 - イル) - フェニル } - 8 - ピロール - 1 - イル - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オン、及び

4 - { 3 - (3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イル) - フェニル } - 8 - ピロール - 1 - イル - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - オンからなる群より選択される、請求項 1 1 及び 1 2 記載の化合物。

【請求項 1 4】

R¹ が、置換されているピロール - 1 - イルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 5】

R² が、水素又は低級アルコキシである、請求項 1 4 記載の化合物。

【請求項 1 6】

化合物が、

4 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - { 2 - (3 - シアノ - フェニル) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - ベンゾ [b] [1 , 4] ジアゼピン - 7 - イル } - 1 H - ピロール - 3 - カルボニトリル、

3 - { 4 - オキソ - 7 - (3 - フェニル - ピロール - 1 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - ベンゾ [b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イル } - ベンゾニトリル、及び

3 - { 7 - (2 - tert - ブチル - ピロール - 1 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - ベンゾ [b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イル } - ベンゾニトリルからなる群より選択される、請求項 1 4 及び 1 5 記載の化合物。

【請求項 1 7】

R¹ が、シアノである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 8】

R² が、モルホリン又はチオモルホリンである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 9】

R³ が、シアノ又は場合により置換されている 5 員芳香族複素環である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 20】

請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項記載の 1 つ以上の化合物及び薬学的に許容されうる賦形剤を含む薬剤。

【請求項 21】

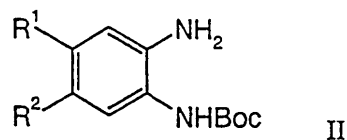
精神病、精神分裂病、アルツハイマー病、認知障害及び記憶障害を含む、急性及び／又は慢性神経障害の治療又は予防のための、請求項 20 記載の薬剤。

【請求項 22】

請求項 1 記載の式 I の化合物の製造方法であって、

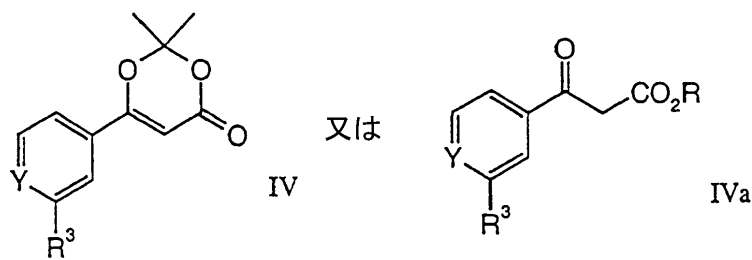
a) 式 II :

【化 2】



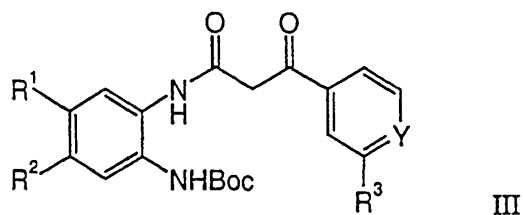
で示される化合物を、式 IV 又は IVa :

【化 3】



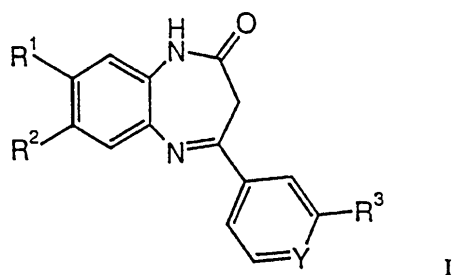
(式中、R は、低級アルキル、好ましくはエチル又は tert - ブチルである) で示される化合物と反応させて、式 III :

【化 4】



で示される化合物にすること、次いでこれが、アミノ基の脱保護及び環化を受けることにより、式 I :

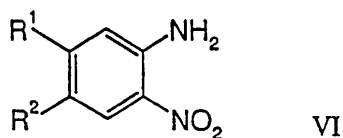
【化 5】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び Y は、上記と同義である)で示される化合物を得ること、あるいは

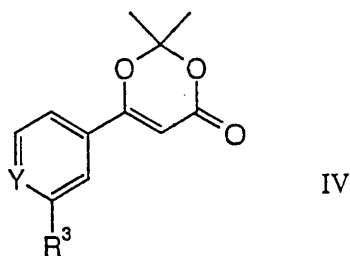
b) 式VI:

【化6】



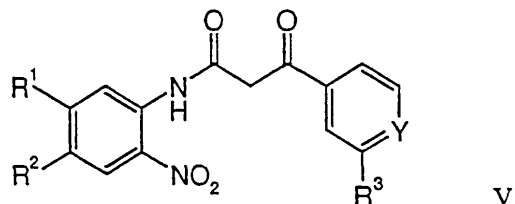
で示される化合物を式IV:

【化7】



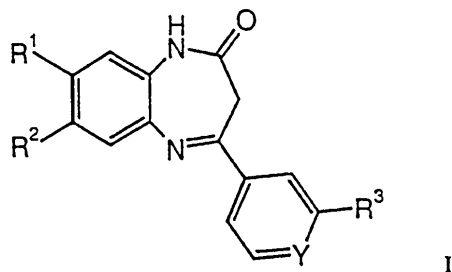
で示される化合物と反応させて、式V:

【化8】



で示される化合物にすること、次いでこれが、ニトロ基の還元及び環化を受けることにより、式I:

【化9】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び Y は、上記と同義である)で示される化合物を得ること、そして所望であれば、得られた化合物を薬学的に許容されうる酸付加塩に変換することを含む、方法。

【請求項23】

請求項22記載の方法又は同等な方法により製造される、請求項1～19のいずれか1項記載の化合物。

【請求項24】

疾患を処置又は予防するための、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 25】

精神病、精神分裂病、アルツハイマー病、認知障害及び記憶障害を含む、急性及び／又は慢性神経障害の治療又は予防用薬剤の製造のための、請求項 1 ~ 19 記載の 1 つ以上の化合物及び／又は 1 つ以上のその薬学的に許容されうる酸付加塩の使用。