【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16年10月28日(2004.10.28)

【公表番号】特表2000-506503(P2000-506503A)
【公表日】平成12年5月30日(2000.5.30)
【出願番号】特願平9-524033
【国際特許分類第７版】
　Ｃ０７Ｄ 471/04
　Ａ６１Ｐ　43/00
　Ａ６１Ｋ　31/437
　Ａ６１Ｋ　31/55
　Ａ６１Ｋ　31/553
　Ｃ０７Ｄ 471/20
　Ｃ０７Ｄ 487/04
　Ｃ０７Ｄ 487/14
　Ｃ０７Ｄ 487/20
　Ｃ０７Ｄ 495/14
　Ｃ０７Ｄ 498/04
【ＦＩ】
　Ｃ０７Ｄ 471/04　　１０５Ｅ
　Ａ６１Ｋ　31/00　　６４３Ｄ
　Ａ６１Ｋ　31/435　６０５
　Ａ６１Ｋ　31/55
　Ａ６１Ｋ　31/55　　６０４
　Ｃ０７Ｄ 471/20
　Ｃ０７Ｄ 487/04　　１５０
　Ｃ０７Ｄ 487/14
　Ｃ０７Ｄ 487/20
　Ｃ０７Ｄ 495/14　　Ｆ
　Ｃ０７Ｄ 498/04　　１１６

【手続補正書】
【提出日】平成15年10月21日(2003.10.21)
【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】

手 続 補 正 書

平成１５年１０月２１日

特許庁長官　今井　康夫　殿

１．事件の表示

平成９年特許願第５２４０３３号

２．補正をする者

事件との関係　　特許出願人

名称　ジヤンセン・フアーマシユーチカ・ナームローゼ・フエン

ノートシヤツプ

３．代理人

住所　　東京都港区赤坂１丁目９番１５号

日 本 自 転 車 会 館

氏名　　（6078）弁理士　小田島　平吉

電話　　０３－３５８５－２２５６

特許庁 15.10.21 出願支援課 受付

４．補正命令の日付

なし（自発補正）

５．補正の対象

請求の範囲

６．補正の内容

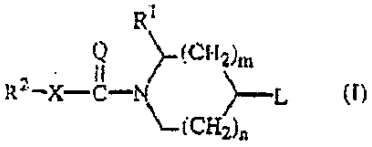
別紙のとおり

方式審査

別紙

請　求　の　範　囲

1．　式



(I)

上記式中、

ｎは、０、１または２であり、

ｍは、１または２であり、ただしｍが２である場合は、ｎが１であり、

＝Ｑは、＝Ｏまたは＝ＮＲ^{3}であり、

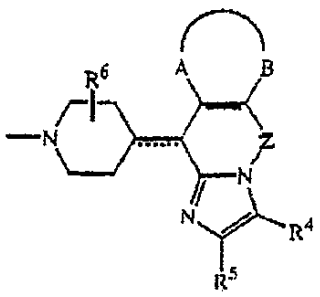
Ｘは、共有結合または式－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^{3}－の２価の基であり、

Ｒ^{1}は、Ａｒ^{1}、Ａｒ^{1}Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはジ（Ａｒ^{1}）Ｃ$_{1-6}$アルキルであり、場合によっては、各Ｃ$_{1-6}$アルキル基がヒドロキシ、Ｃ$_{1-4}$アルキルオキシ、オキソまたは式－Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－もしくは－Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－のケタール化オキソ置換基で置換され、

Ｒ^{2}は、Ａｒ^{2}、Ａｒ^{2}Ｃ$_{1-6}$アルキル、ＨｅｔまたはＨｅｔＣ$_{1-6}$アルキルであり、

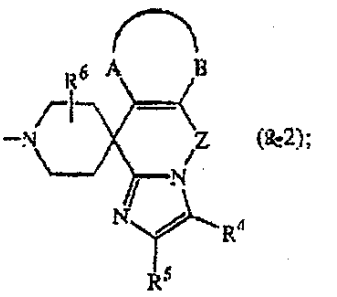
Ｒ^{3}は、水素またはＣ$_{1-6}$アルキルであり、

Ｌは、式



(a-1)

または



(a-2);

の基であり、

上記式中、点線は、場合によっては結合であり、

各－Ａ－Ｂ－は独立して、式

-Y-CR^7=CH- (b-1);
-CH=CR^7-Y- (b-2);
-CH=CH-CH=CH- (b-3);
-CH=CR^7-CH=CH- (b-4);
-CH=CH-CR^7=CH- (b-5); または
-CH=CH-CH=CR^7- (b-6);

の２価の基であり、

上記式中、各Ｙは独立して、式－Ｏ－、－Ｓ－または－ＮＲ^8－の２価の基であり、

各Ｒ^{7}は独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル；ハロ；カルボキシルもしくはＣ$_{1-6}$アルキルオキシカルボニルで置換されたエテニル；ヒドロキシＣ$_{1-6}$アルキル；ホルミル；カルボキシルまたはヒドロキシカルボニルＣ$_{1-6}$アルキルであり、あるいは

Ｒ^{7}は、－Ａ－Ｂ－が式（ｂ－１）または（ｂ－２）の基である場合は、水素であり、

Ｒ^{8}は、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはＣ$_{1-6}$アルキルカルボニルであり、

各Ｚは独立して、Ｚ^{1}またはＺ^{2}であり、

ここで、Ｚ^{1}は、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－または－ＣＨ＝ＣＨ－の２価の基であり、ただし、Ｌが式（ａ－１）の基であり、そして点線がさらなる結合である場合は、Ｚ^{1}が－ＣＨ$_2$－以外であり、

Z^2は、該２価の基の－CH_2－部分がイミダゾール環の窒素に結合する場合は、式－CH_2－CHOH、－CH_2－O－、－CH_2－C（＝O）－または－CH_2－C（＝NOH）－の２価の基であり、

各R^4は独立して、水素；C_{1-6}アルキル；ハロ；カルボキシルもしくはC_{1-6}アルキルオキシカルボニルで置換されたエテニル；カルボキシルもしくはC_{1-6}アルキルオキシカルボニルで置換されたC_{1-6}アルキル；ヒドロキシC_{1-6}アルキル；ホルミルまたはカルボキシルであり、

各R^5は独立して、水素、C_{1-6}アルキル、ヒドロキシC_{1-6}アルキル、Ar^1またはハロであり、あるいは

R^4及びR^5は一緒になって、式－CH＝CH－CH＝CH－または－CH_2－CH_2－CH_2－CH_2－の２価の基を形成してもよく、

各R^6は、水素、C_{1-6}アルキルまたはAr^1C_{1-6}アルキルであり、

Ar^1は、フェニル；ハロ、C_{1-4}アルキル、ハロC_{1-4}アルキル、シアノ、アミノカルボニル、C_{1-4}アルキルオキシまたはハロC_{1-4}アルキルオキシから各々独立して選択された１、２または３個の置換基で置換されたフェニルであり、

Ar^2は、ナフタレニル；フェニル；ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノーもしくはジ（C_{1-4}アルキル）アミノ、C_{1-4}アルキル、ハロC_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルオキシ、ハロC_{1-4}アルキルオキシ、カルボキシル、C_{1-4}アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル及びモノーもしくはジ（C_{1-4}アルキル）アミノカルボニルから各々独立して選択された１、２もしくは３

個の置換基で置換されたフェニルであり、そして

Ｈｅｔは、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びピリダジニルから選択された単環式複素環またはキノリニル、キノキサリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾフラニル及びベンゾチエニルから選択された二環式複素環であり、場合によっては、各単環式及び二環式複素環が、炭素原子においてハロ、C_{1-4}アルキルまたはモノー、ジーもしくはトリ（ハロ）メチルから選択された１または２個の置換基で置換されていてもよい、

の化合物、Ｎ－オキシド形、製薬学的に受容しうる付加塩またはその立体化学的異性体。

２．　Ｈｅｔが、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びピリダジニルから選択された単環式複素環またはキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾフラニル及びベンゾチエニルから選択された二環式複素環であり、場合によっては、各単環式及び二環式複素環が、炭素原子においてハロ、C_{1-4}アルキルまたはモノー、ジーもしくはトリ（ハロ）メチルから選択された１または２個の置換基で置換されていてもよい請求項１に記載された化合物。

３．　R^1がAr^1C_{1-6}アルキルであり、R^2が、メチルまたはトリフ

ルオロメチルから選択された２置換基で置換されたフェニルであり、Ｘが共有結合であり、そして＝Ｑが＝Ｏである請求項１または２に記載された化合物。

４．　R^1がフェニルメチルであり、R^2が、メチルまたはトリフルオロメチルから選択された２置換基で置換されたフェニルであり、ｎ及びｍが１であり、Ｘが共有結合であり、そして＝Ｑが＝Ｏである請求項１ないし３のいずれかに記載された化合物。

５．　Ｌが式（ａ－１）の基であり、この式中、－Ａ－Ｂ－が式（ｂ－１）の基で、式中、Ｙが－Ｓ－であり、そしてR^7が水素である、または－Ａ－Ｂ－が式（ｂ－２）の基で、式中、Ｙが－ＮＣＨ$_3$－であり、そしてR^7が水素である、または－Ａ－Ｂ－が式（ｂ－３）の基であり、Ｚが式－ＣＨ$_2$－または－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－の２価の基であり、ただし、点線がさらなる結合である場合は、Ｚが－ＣＨ$_2$－以外であり、R^4がホルミルであり、そしてR^5が水素であり、R^6が水素である、あるいはＬが式（ａ－２）の基であり、この式中、－Ａ－Ｂ－が式（ｂ－３）の基であり、Ｚが－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－の２価の基であり、R^4、R^5及びR^6が水素である請求項１ないし４のいずれかに記載された化合物。

６．　化合物が、

１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンゾイル］－４－（５，６－ジヒドロスピロ［１１Ｈ－イミダゾ［２，１－ｂ］［３］ベンゾアゼピン－１１，４’－ピペリジン］－１－イル）－２－（フェニルメチル）ピペリジン、

１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンゾイル］－４－［４－（５，６，９，１０－テトラヒドロ－イミダゾ［１，２－ａ］チエノ［２，３－ｄ］アゼピン－１０－イリデン）－１－ピペリジニル］－２－（フ

ェニルメチル）ピペリジン、

１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンゾイル］－４－［４－（５，６，７，１０－テトラヒドロ－－７－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［３，２－ｄ］アゼピン－１０－イリデン）－１－ピペリジニル］－２－（フェニルメチル）ピペリジン、及び

１－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンゾイル］－４－［４－（３－ホルミル－５，６－ジヒドロ－１１Ｈ－イミダゾ［２，１－ｂ］［３］ベンゾアゼピン－１１－イリデン）－１－ピペリジニル］－２－（フェニルメチル）ピペリジン、

４－［４－（５，６，７，１０－テトラヒドロ－７－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［３，２－ｄ］アゼピン－１０－イリデン）－１－ピペリジニル］－１－（３，５－ジメチルベンゾイル）－２－（フェニルメチル）ピペリジン、及び

４－［４－（５，６－ジヒドロ－６－オキソ－１０Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］チエノ［３，２－ｄ］アゼピン－１０－イリデン）－１－ピペリジニル］－１－（３，５－ジメチルベンゾイル）－２－（フェニルメチル）ピペリジン、立体異性体またはその製薬学的に受容しうる酸付加塩である請求項１に記載された化合物。

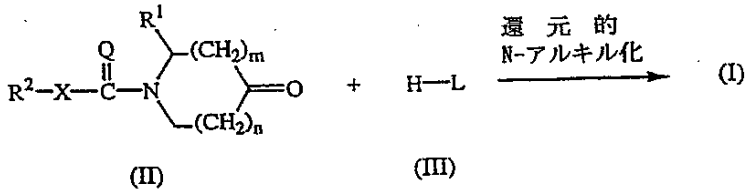
７．　製薬学的に受容しうる担体及び有効成分として治療的に有効量の請求項１ないし６のいずれかに記載された化合物を含んでなる製薬学的組成物。

８．　製薬学的に受容しうる担体を治療的に有効量の請求項１ないし６のいずれかに記載された化合物とよく混合することを特徴とする、請求項７に記載された組成物の調製方法。

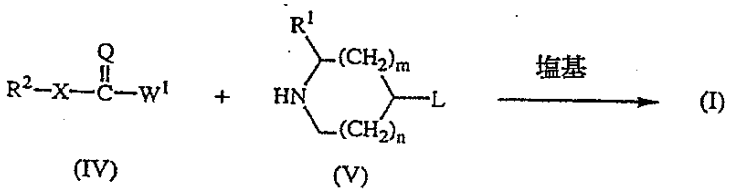
９．　医薬品としての使用のための請求項１ないし６のいずれかに記

載された化合物。

１０．　ａ）反応不活性溶媒中、還元剤の存在下で、そして場合によっては適当な触媒の存在下で、Ｌが請求の範囲１に定義したとおりである式（Ⅲ）の中間体を式（Ⅱ）（式中、R^1、R^2、Ｘ、Ｑ、ｎ及びｍが請求項１に定義したとおりである。）の中間体を用いて還元的にＮ－アルキル化し、



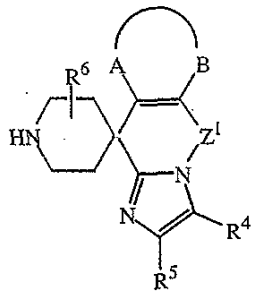
ｂ）反応不活性溶媒中、適当な塩基の存在下で、式（Ⅳ）（式中、R^2、Ｘ及びＱが請求項１に定義したとおりであり、そしてW^1が適当な脱離基である。）の中間体を式（Ｖ）（式中、R^1、Ｌ、ｎ及びｍが請求項１に定義したとおりである。）の中間体と反応させ、



そして、適切な場合、当該技術分野で知られている転化により式（Ｉ）の化合物を互いに転化し、そしてさらに、適切な場合、式（Ｉ）の化合物を酸との処理により治療に有効な無毒の酸付加塩に、もしくは塩基との処理により治療に有効な無毒の塩基付加塩に転化し、または逆に、アルカリとの処理により酸付加塩形態を遊離塩基に転化し、もしくは酸との処理により塩基付加塩を遊離酸に転化し、そして適切な場合、これらの立体化学的異性体またはＮ－オキシド形を調製することを特徴とする

請求項１に記載された化合物の調製方法。

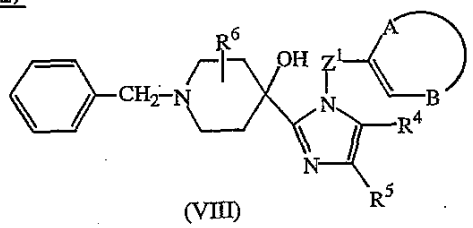
１１．式（III-a-2-1）



(III-a-2-1)

（式中、R^4、R^5、R^6、Z^1及び－A－B－は請求項１と同じ意味を表す。）で表される化合物。

１２．式(VIII)



(VIII)

（式中、R^4、R^5、R^6、Z^1及び－A－B－は請求項１と同じ意味を表す。）の中間体をトリフルオロ酢酸で環化し、接触水素化した後、こうして得られる中間体を脱ベンジル化することを特徴とする請求項１１に記載の化合物の製造方法。