

【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12月22日(2005.12.22)

【公表番号】特表2004-527562(P2004-527562A)

【公表日】平成16年9月9日(2004.9.9)

【年通号数】公開・登録公報2004-035

【出願番号】特願2002-585437(P2002-585437)

【国際特許分類第7版】

C 0 7 D 498/04

A 6 1 K 31/439

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/496

A 6 1 P 1/14

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 5/24

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/16

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 25/34

A 6 1 P 43/00

C 0 7 D 519/00

【F I】

C 0 7 D 498/04 1 0 3

A 6 1 K 31/439

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/496

A 6 1 P 1/14

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 5/24

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/16

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 25/34

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 1 4

C 0 7 D 519/00 3 0 1

【手続補正書】

【提出日】平成17年4月5日(2005.4.5)

【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

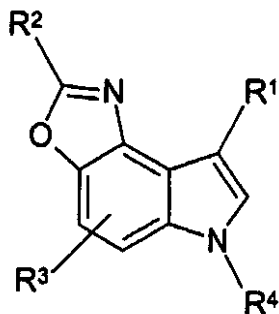
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式I

【化1】



I

式中、

$R^1$  は、H または  $Het^1$  であり、

$R^2$  は、H、A、cycloalkyl、 $-(CH_2)_p-N(R^5)_2$ 、 $-(CH_2)_p-OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-Ar$  または  $-(CH_2)_n-Het$  であり、

$R^3$  は、H、Hal、OH、OA または  $O-(CH_2)_n-Ar$  であり、

$R^4$  は、H、A または  $-(CH_2)_n-Ar$  であり、

$R^5$  は、H または A であり、

A は、1 ~ 10 個の炭素原子を有する、直鎖状または分枝状アルキル基であり、

Ar は、フェニル、ナフチルまたはビフェニルであり、この各々は、非置換であるか、または Hal、A、 $OR^5$ 、 $N(R^5)_2$ 、 $NO_2$ 、CN、 $COOR^5$ 、 $CON(R^5)_2$ 、 $NR^5COR^5$ 、 $NR^5CON(R^5)_2$ 、 $NR^5SO_2A$ 、 $COR^5$ 、 $SO_2NR^5$  もしくは  $S(O)_m A$  により単置換もしくは多置換されており、

cycloalkyl は、3 ~ 10 個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、

Hal は、F、Cl、Br または I であり、

Het は、5 ~ 10 員環の、飽和、不飽和または芳香族単環式または二環式複素環式基であり、これは、1 ~ 4 個の N および / または 1 ~ 4 個の S および / または 1 ~ 4 個の O 原子を含むことができ、ここで、複素環式基は、Hal、A、 $-[C(R^5)_2]$ 、 $-Ar$ 、 $-[C(R^5)_2]$ 、 $-cycloalkyl$ 、 $OR^5$ 、 $N(R^5)_2$ 、 $NO_2$ 、CN、 $COOR^5$ 、 $CON(R^5)_2$ 、 $NR^5COA$ 、 $NR^5CON(R^5)_2$ 、 $NR^5SO_2A$ 、 $COR^5$ 、 $SO_2NR^5$  または  $S(O)_m A$  および / またはカルボニル酸素により単置換、二置換または三置換されていてもよく、

$Het^1$  は、5 ~ 10 員環の、飽和、不飽和または芳香族単環式、二環式または三環式複素環式基であり、これは、少なくとも 1 個の N 原子を含み、ここで、複素環式基は、Hal、A、 $OR^5$ 、 $N(R^5)_2$ 、 $NO_2$ 、CN および / またはカルボニル酸素により単置換、二置換または三置換されていてもよく、

n は、0、1、2、3、4、5、6、7 または 8 であり、

m は、1 または 2 であり、

o は、0、1、2、3 または 4 であり、

p は、1、2、3、4、5、6、7 または 8 である、

で表される化合物あるいはこれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物。

【請求項 2】

$R^4$  が水素である、請求項 1 に記載の式 I で表される化合物あるいはこれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物。

【請求項 3】

$R^3$  が水素である、請求項 1 または 2 に記載の式 I で表される化合物あるいはこれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物。

【請求項 4】

$R^1$  が、水素、1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イルまたは1-メチルピペリジン-4-イルである、請求項 1~3 のいずれかに記載の式 I で表される化合物あるいはこれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物。

【請求項 5】

$R^2$  が、水素、A、cycloalkyl、フェニル、o-メトキシフェニル、ピリジン-3-イル、チエン-2-イル、ベンゾ-1,3-ジオキサソール-5-イル、テトラヒドロフラン-2-イル、ベンゾチエン-3-イル、メトキシメチル、チエン-3-イルメチル、6-メトキシ-1H-インドール-3-イルメチル、2-ジメチルアミノエチル、モルホリン-4-イルエチル、2-オキサピロリジン-1-イルエチル、(4-メチル)ピペリジン-1-イルエチルまたはイミダゾール-1-イルエチルであり、A が、1~10個の炭素原子を有するアルキルであり、cycloalkyl が、3~10個の炭素原子を有するシクロアルキルである、請求項 1~4 のいずれかに記載の式 I で表される化合物あるいはこれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物。

【請求項 6】

- a) 8-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)-2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イルメチル)-6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール；
- b) 8-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-プロピル-6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール；
- c) 8-ピペリジン-4-イル-2-チオフエン-2-イルメチル-6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール；
- d) 8-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)-2-チオフエン-2-イルメチル-6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール；
- e) 8-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)-2-(2-イミダゾール-1-イルエチル)-6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール；
- f) 2-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]-6H-オキサゾロ[4,5-e]インドール

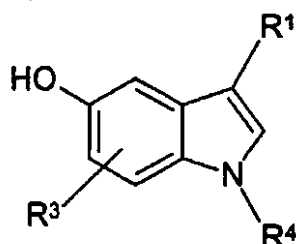
である、請求項 1 に記載の式 I で表される化合物あるいはこれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物。

【請求項 7】

請求項 1~6 のいずれかに記載の式 I で表される化合物またはこれらの生理学的に許容し得る塩の製造方法であって、

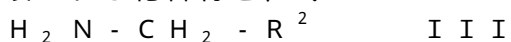
式 I I

【化 2】



II

式中、 $R^1$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、請求項 1 ~ 4 において定義した通りである、  
で表される化合物を、式 I I I



式中、

$R^2$  は、請求項 1 または 5 において定義した通りである、  
で表される化合物と、酸化剤の存在下で反応させ、所望により、基  $R^1 = H$  を、請求項 1  
または 4 において定義した他の基  $R^1$  に変換し、  
および / または  
得られた式 I で表される塩基を、この塩の 1 種に、酸での処理により変換する  
ことを特徴とする、前記方法。

【請求項 8】

医薬活性成分としての、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の式 I で表される化合物 あるいは  
これらの生理学的に許容し得る塩 または 溶媒和物。

【請求項 9】

ニコチン性アセチルコリンレセプターのリガンドとしての、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記  
載の式 I で表される化合物 あるいは これらの生理学的に許容し得る塩 または 溶媒和物。

【請求項 10】

セロトニン様リガンドとしての、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の式 I で表される化合物  
あるいは これらの生理学的に許容し得る塩 または 溶媒和物。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の式 I で表される化合物および / またはこの生理学的に許  
容し得る塩 または 溶媒和物の少なくとも 1 種を含むことを特徴とする、医薬製剤。

【請求項 12】

医薬の製造のための、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の式 I で表される化合物および / ま  
たはこれらの生理学的に許容し得る塩 または 溶媒和物の使用。

【請求項 13】

ニコチン性アセチルコリンレセプターへの結合により、臨床像の改善が生じる疾患の処置  
のための医薬の製造のための、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の式 I で表される化合物お  
よび / またはこれらの生理学的に許容し得る塩 または 溶媒和物の使用。

【請求項 14】

精神病、統合失調症、抑うつ症、不安状態、痴呆、特にアルツハイマー病およびレーヴィ  
体痴呆、神経退化障害、パーキンソン病、筋萎縮側索硬化、ハンティングトン病、ツレッ  
ト症候群、学習および記憶拘束、過食症、神経性食欲不振または他の摂食障害、強迫挙動  
、月経前症候群、年齢により誘発される記憶障害、ニコチン依存症における離脱症状の改  
善、発作または有毒化合物による脳損傷の予防または処置のための医薬の製造のための、  
請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の式 I で表される化合物および / またはこれらの生理学的  
に許容し得る塩 または 溶媒和物の使用。

【請求項 15】

過剰の循環するセロトニンまたはセロトニン作動性機能亢進により特徴づけられる障害の  
処置のための医薬の製造のための、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の式 I で表される化  
合物および / またはこれらの生理学的に許容し得る塩 または 溶媒和物の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0001

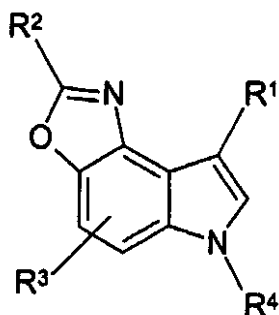
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0001】

本発明は、式 I

【化 1】



I

式中、

R<sup>1</sup> は、H または H e t<sup>1</sup> であり、R<sup>2</sup> は、H、A、cycloalkyl、- ( C H<sub>2</sub> )<sub>p</sub> - N ( R<sup>5</sup> )<sub>2</sub>、- ( C H<sub>2</sub> )<sub>p</sub> - O R<sup>5</sup>、  
- ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - A r または - ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - H e t であり、R<sup>3</sup> は、H、H a l、O H、O A または O - ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - A r であり、R<sup>4</sup> は、H、A または - ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - A r であり、R<sup>5</sup> は、H または A であり、

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0003

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0003】

H e t<sup>1</sup> は、5 ~ 10 員環の、飽和、不飽和または芳香族単環式、二環式または三環式複素環式基であり、これは、少なくとも 1 個の N 原子を含み、ここで、複素環式基は、H a l、A、O R<sup>5</sup>、N ( R<sup>5</sup> )<sub>2</sub>、N O<sub>2</sub>、C N および / またはカルボニル酸素により単置換、二置換または三置換されていてもよく、

n は、0、1、2、3、4、5、6、7 または 8 であり、

m は、1 または 2 であり、

o は、0、1、2、3 または 4 であり、

p は、1、2、3、4、5、6、7 または 8 である、

で表される 6 H - オキサゾロ [ 4 , 5 - e ] インドール誘導体 あるいはこれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物に関する。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0004

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0004】

本発明は、価値ある特性を有する新規な化合物、特に医薬の製造のために用いることができる化合物を見出す目的を有していた。

式 I で表される化合物 あるいはこれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物は、これらが中枢神経系に対して作用するため、良好に耐受され、価値ある薬理学的特性を有することが見出された。この化合物は、ニコチン性アセチルコリンレセプターリガンドおよび / またはセロトニン作動性 (serotonergic) リガンドである。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0014】

式Iで表される化合物あるいはこれらの塩または溶媒和物はまた、他の医薬活性成分の製造のための中間体として好適である。

本発明は、式Iで表される化合物またはこれらの生理学的に許容し得る酸付加塩に関する。本発明はまた、これらの化合物の溶媒和物、例えば水和物またはアルコールトに関する。

## 【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0018】

本発明はまた、医薬活性成分としての、請求項1の式Iで表される化合物あるいはこれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物に関する。

本発明は、同様に、ニコチン性アセチルコリンレセプターのリガンドとしての、請求項1の式Iで表される化合物あるいはこれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物に関する。

## 【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0019】

本発明は、同様に、セロトニン作動性リガンドとしての、請求項1の式Iで表される化合物あるいはこれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物に関する。

1回よりも多く出現し得るすべての基、例えばAまたはHa1について、これらの意味は、互いに独立している。

## 【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0042

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0042】

本発明は、特に、請求項6に記載の化合物あるいはこれらの塩または溶媒和物に関する。