

【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19年6月14日(2007.6.14)

【公表番号】特表2003-503487(P2003-503487A)

【公表日】平成15年1月28日(2003.1.28)

【出願番号】特願2001-507818(P2001-507818)

【国際特許分類】

**C 0 7 D 295/02 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/395 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/4453 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/55 (2006.01)**

**A 6 1 P 25/18 (2006.01)**

**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**

**C 0 7 D 295/06 (2006.01)**

**C 0 7 D 295/08 (2006.01)**

**C 0 7 B 61/00 (2006.01)**

【F I】

C 0 7 D 295/02 Z

A 6 1 K 31/395

A 6 1 K 31/4453

A 6 1 K 31/55

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 295/06 Z

C 0 7 D 295/08 Z

C 0 7 B 61/00 3 0 0

【手続補正書】

【提出日】平成19年4月24日(2007.4.24)

【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

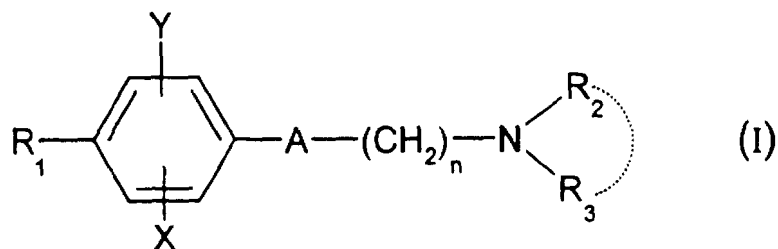
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化1】



[式中、

- A は、-C-C- ; -CH=CH- 、 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- から選択される基を示し、

- n は1又は2に等しく；

- X は、水素、塩素もしくはフッ素原子又はメチルもしくはメトキシ基を示し；  
 - Y は、水素原子又は塩素もしくはフッ素原子を示し；  
 - R<sub>1</sub> は、メチル基でモノ置換、ジ置換、トリ置換又はテトラ置換されたシクロヘキシル基；フッ素もしくは塩素原子又は(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルコキシもしくはトリフルオロメチル基でモノ置換又はジ置換されたフェニル基；シクロヘプチル、tert-ブチル、ジシクロプロピルメチル、ピシクロ[3.2.1]オクタニル、4-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロチオピラニル又は1- もしくは 2-アダマンチル基を示し；又はR<sub>1</sub>はフェニル基を示し、この場合、X 又は Yは水素以外であることが理解され；又はR<sub>1</sub> はシクロヘキシル基を示し、この場合XとYは水素以外であると理解され；

- R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、それらが結合する窒素原子とともに、5- ~ 8-員のアミン環；メチルで3及び5位が任意に置換されたモルホリニル基；又はハロゲン又はトリフルオロメチル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル又は(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ基でフェニルが任意に置換された4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジル基を形成する]

の化合物及び医薬的に許容される酸とのこれらの化合物の付加塩ならびにその溶媒和物及び水和物。

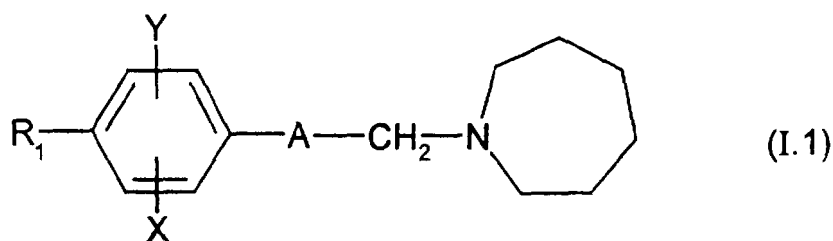
【請求項 2】

- A が、-C C- ； -CH=CH- ； -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- から選択される基を示し、  
 - n が1に等しく；  
 - X が水素又は塩素原子もしくはメチル基を示し；  
 - Y が水素又は塩素原子を示し；  
 - R<sub>1</sub>がメチル基でモノ置換、ジ置換、トリ置換又はテトラ置換されたシクロヘキシル基；フッ素もしくは塩素原子又はメトキシもしくはトリフルオロメチル基でモノ置換又はジ置換されたフェニル基；tert-ブチル又は1- もしくは 2-アダマンチル基を示し；又はR<sub>1</sub>がフェニル基を示し、この場合X とYは水素以外であると理解され；さもなければR<sub>1</sub>がシクロヘキシル基を示し、この場合XとYは水素以外であると理解され；  
 - R<sub>2</sub> とR<sub>3</sub>は、それらが結合する窒素原子とともに6- ~ 8-員のアミン環を形成する、請求項 1 による化合物及び医薬的に許容される酸とのこれらの化合物の付加塩、ならびにその溶媒和物及び水和物。

【請求項 3】

式：

【化 2】



[式中、

- Aは、-C C- ； -CH=CH- ； -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- から選択される基を示し、  
 - Xは、水素又は塩素原子を示し；  
 - Yは、水素原子又は塩素原子を示し；  
 - R<sub>1</sub>は、メチル基でモノ置換、ジ置換、トリ置換もしくはテトラ置換されたシクロヘキシル基；フッ素もしくは塩素原子又はメトキシ基でモノもしくはジ置換されたフェニル基；tert-ブチル又は1- もしくは 2-アダマンチル基を示し；R<sub>1</sub> がシクロヘキシル又はフェニル基を示し、この場合XとYは水素以外であると理解される]の請求項 1 及び 2 のいずれかによる化合物及び医薬的に許容される酸とのこれらの化合物の付加塩ならびにその溶媒和物及び水和物。

【請求項 4】

Aが  $-\text{CH}=\text{CH}-$  基、特に配置 (Z) の基を示す請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 つによる化合物。

【請求項 5】

Xが塩素原子を示し、かつYが水素原子を示す請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 つによる化合物

。

【請求項 6】

$R_1$  がフッ素もしくは塩素原子又はメトキシ基でモノ置換又はジ置換されたフェニル基を示す請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 つによる化合物、これらの化合物と医薬的に許容される酸との付加塩ならびにその溶媒和物及び水和物。

【請求項 7】

請求項 1 による化合物：

- 1-[(Z)-3-(2-クロロ-3'-フルオロビフェニル-4-イル)プロペン-2-イル]アゼパン；
  - 1-[(Z)-3-(2-クロロ-3'-5'-ジフルオロビフェニル-4-イル)プロペン-2-イル]アゼパン；
  - 1-[(Z)-3-(2-クロロ-3'-メトキシビフェニル-4-イル)プロペン-2-イル]アゼパン；
- ならびに医薬的に許容される酸とのその塩、溶媒和物及び水和物。

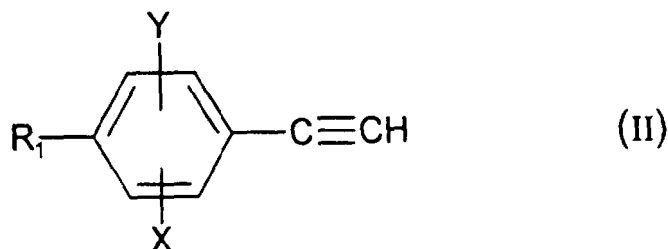
【請求項 8】

請求項 1 による化合物 1-[(Z)-3-(2-クロロ-3'-メトキシビフェニル-4-イル)プロペン-2-イル]アゼパン、ならびに医薬的に許容される酸とのその塩、溶媒和物及び水和物。

【請求項 9】

a)  $n = 1$  であれば、式：

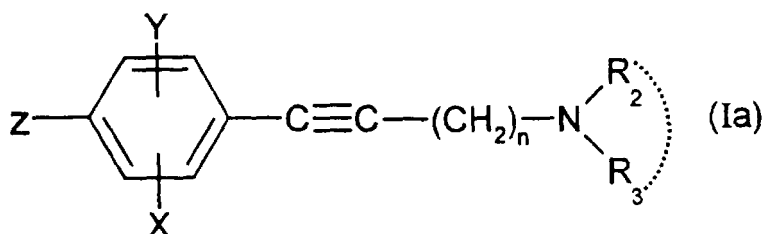
【化 3】



[ $R_1$ 、X 及び Y は (I) に定義のとおり] のフェニルアセチレン誘導体、ホルムアルデヒド及びアミン (1)  $\text{HNR}_2\text{R}_3$  [ $R_2$  と  $R_3$  は (I) に定義のとおり] の間でマンニッヒ反応を行う；

b) または、塩基及び金属触媒の存在下、式：

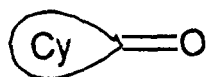
【化 4】



[X、Y、n、 $R_2$  及び  $R_3$  は (I) に定義のとおりであり、かつ Z は臭素、ヨウ素又はトリフルオロメタンスルホネート (OTf) 基を示す] の化合物と、式  $R_1-\text{B}(\text{OR})_2$  [ $R_1$  は (I) に定義のとおり、かつ R は水素原子、アルキル又はアリール基を示す] のホウ素誘導体 (2) とでスズキカップリングを行う；

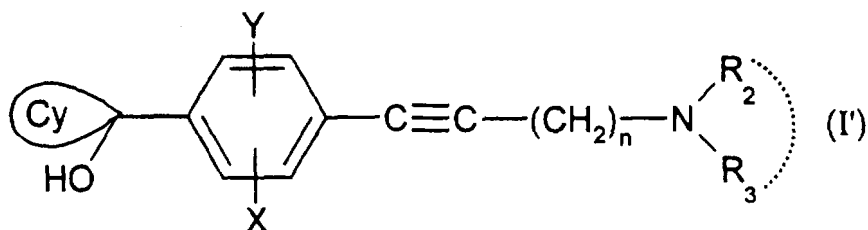
c) または、 $R_1$  が、メチル基でモノ置換、ジ置換、トリ置換又はテトラ置換されたシクロヘキシル基；シクロヘプチル、4-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロチオピラニル又はアダマンチル基を示す際に、塩基の存在下、化合物 (Ia) [Z はヨウ素又は臭素原子を示す] と、

【化 5】



で示される  $R_1$  に相当するケトン (3) とでカップリングを行い、式：

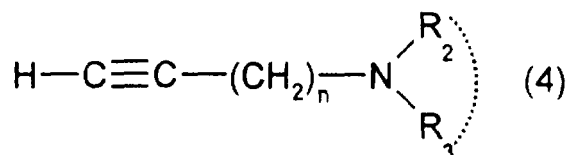
【化 6】



[X、Y、n、 $R_2$  及び  $R_3$  は (I) に定義のとおり] の中間化合物を生じ、この化合物 (I') を次いで選択的な条件下で還元する；

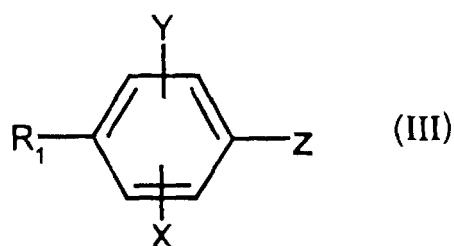
d) または、式：

【化 7】



[n、 $R_2$  及び  $R_3$  は (I) に定義のとおり] のアミンと、式：

【化 8】



[ $R_1$ 、X 及び Y は (I) に定義のとおりであり、Z は臭素又はヨウ素原子又はトリフルオロメチルスルホネート (トリフラートつまり OTf) 基を示す] の化合物とでカップリング反応を行うことを特徴とする、A が -C≡C- 基を示す請求項 1 による化合物の製造方法。

【請求項 10】

発生期の水素で又はシクロヘキセンの存在下、A がアセチレン基 -C≡C- 基を示す化合物 (I) について水素添加を行い、Z 及び E の異性体混合物形態でエチレン化合物 (I) を製造するか、あるいは、支持体上の金属触媒の存在下でこの水素添加を行ない、Z 型のエチレン化合物 (I) を製造する、あるいは A がアセチレン基 -C≡C- 基を示す化合物 (I) を金属水素化物と反応させ、E 型のエチレン化合物 (I) を製造することを特徴とする、A が -CH=CH- 基を示す請求項 1 による化合物の製造方法。

【請求項 11】

A が -CH=CH- 又は -C≡C- 基を示す化合物 (I) について水素添加を行うことを特徴とする、A が -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- 基を示す請求項 1 による化合物の製造方法。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 つによる化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項 1 3】

精神病疾患の治療用医薬品を製造するための請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 つによる化合物の使用。

【請求項 1 4】

陽性及び陰性の精神分裂病症状の治療用医薬品を製造するための請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 つによる化合物の使用。

【請求項 1 5】

精神病疾患の治療用である請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

陽性及び陰性の精神分裂病症状の治療用である請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 6】

2) A が  $-\text{CH}=\text{CH}-$  基を示す際に、発生期の水素で又はシクロヘキセンの存在下、Aがアセチレン基  $-\text{C} \equiv \text{C}-$  基を示す化合物(I)について水素添加を行い、Z及びEの異性体混合物形態でエチレン化合物(I)を製造するか、あるいは、支持体上の金属触媒の存在下でこの水素添加を行ない、Z型のエチレン化合物(I)を製造する、あるいはAがアセチレン基  $-\text{C} \equiv \text{C}-$  基を示す化合物(I)を金属水素化物と反応させ、E型のエチレン化合物(I)を製造する；

3) Aが  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  基を示す際に、Aが  $-\text{CH}=\text{CH}-$  又は  $-\text{C} \equiv \text{C}-$  基を示す化合物(I)について水素添加を行う

ことを特徴とする、式(I)化合物の製造方法でもある。