

【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 18 年 1 月 5 日 (2006.1.5)

【公表番号】特表 2005-527472 (P2005-527472A)

【公表日】平成 17 年 9 月 15 日 (2005.9.15)

【年通号数】公開・登録公報 2005-036

【出願番号】特願 2003-526930 (P2003-526930)

【国際特許分類】

C 0 7 D 487/08 (2006.01)

A 6 1 K 31/407 (2006.01)

A 6 1 K 31/436 (2006.01)

A 6 1 K 31/4365 (2006.01)

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 K 31/4725 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/22 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 27/06 (2006.01)

C 0 7 D 491/048 (2006.01)

C 0 7 D 495/04 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 487/08

A 6 1 K 31/407

A 6 1 K 31/436

A 6 1 K 31/4365

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/4725

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 27/06

C 0 7 D 491/048

C 0 7 D 495/04 1 0 5 A

【手続補正書】

【提出日】平成 17 年 9 月 1 日 (2005.9.1)

【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

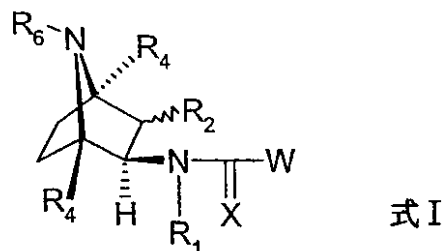
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



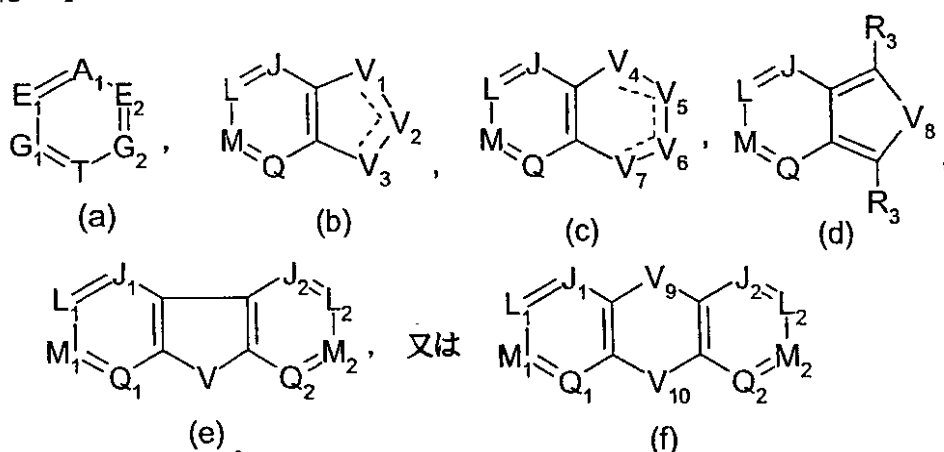
の化合物及びその医薬上許容しうる塩。

上記式中、7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン環の立体化学は、1 S、4 R であり、そして C - 2 炭素で窒素置換基は、エキソ配向を有し、そして 2 R であり；

X は、O 又は S であり；

W は、

【化 2】



であり；

A₁ は N であり；

E₁、E₂、G₁、G₂ 及び T は、それぞれ独立して C(R₃)₂ 及び N から選ばれるが、但し、E₁、E₂、G₁、G₂ 及び T のうちの二つより多くが N であることはなく、そしてさらに、E₁ が N である場合、G₁ 及び E₂ は C(R₃)₂ でなければならず、そしてさらに、E₂ が N である場合、E₁ 及び G₂ は C(R₃)₂ でなければならず；

V、V₈、V₉ 及び V₁₀ は、それぞれ O、S、N A₅ 及び C(R₃)₂ から独立して選ばれるが、但し、V₈ が C(R₃)₂ である場合、V₈ に隣接した炭素原子上の R₃ 置換基は、H 以外の部分であり；

V₁、V₂、V₃、V₄、V₅、V₆ 及び V₇ は、それぞれ O、S、N、C(R₃)、C(R₃)₂ 又は N A₅ から独立して選ばれるが、但し、V₁ 及び V₂、V₂ 及び V₃、V₄ 及び V₅、V₅ 及び V₆、並びに V₆ 及び V₇ は、同時に O もしくは S、又は O 及び S の組合せであることはなく、そしてさらに、V₁、V₂ 及び V₃ の少なくとも一つ、V₄、V₅ 及び V₆ の少なくとも一つ、そして V₅、V₆ 及び V₇ の少なくとも一つは、C(R₃)₂ 又は C(R₃)₂ であり；

J、J₁、J₂、L、L₁、L₂、M、M₁、M₂、Q、Q₁ 及び Q₂ は、それぞれ C(R₃)₂ 及び N から独立して選ばれるが、但し、J、L、M 及び Q のうちの二つより多くが、又は J₁、L₁、M₁ 及び Q₁ のうちの二つより多くが、又は J₂、L₂、M₂ 及び Q₂ のうちの二つより多くが、N であることはなく、そして、V₁、V₂ 及び V₃ が、C(R₃)₂ 及び C(R₃)₂ から独立して選ばれる場合、V₄、V₅、V₆ 及び V₇ が、C(R₃)₂ 及び C(R₃)₂ から独立して選ばれる場合、そして V₈ が C(R₃)₂ である場合、J、L、M 及び Q の少なくとも一つは、N であり、そしてさらに、V が C(R₃)₂ である場合、そして V₉ 及び V₁₀ が C(R₃)₂ である場合、J₁、L₁、M₁ 及び Q₁ の少なくとも一つ又は J₂、L₂、M₂ 及び Q₂ の少なくとも一つは、N であり；

A₅は、それぞれ独立してH、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化ヘテロシクロアルキル、R₇、R₉、-C(O)R₈、-C(S)R₈、-C(O)NR₈R₈、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、置換されたシクロアルキル、置換されたヘテロシクロアルキル、場合により、F、Cl、Br、I、R₁₃及びR₁₅から独立して選ばれる1～4個の置換基で置換されたフェニル、場合によりF、Cl、Br、I、R₁₃及びR₁₅から独立して選ばれる1～4個の置換基で置換されたナフチルであるか、又は、

A₅は、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン環のC-2炭素に結合したアミドもしくはチオアミド基の炭素への結合を形成するが、但し、R₃又はA₅の一方のみが、アミド又はチオアミド基の炭素への結合を形成し；

R₁は、H、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル又はアリールであり；

R₂は、H、アルキル、ハロゲン化アルキル、置換されたアルキル、シクロアルキル又はアリールであり；

R₃は、それぞれ独立してH、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化ヘテロシクロアルキル、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、置換されたシクロアルキル、置換されたヘテロシクロアルキル、-OR₈、-SR₈、-S(O)₂R₈、-S(O)R₈、-OS(O)₂R₈、-NR₈R₈、-C(O)R₈、-C(S)R₈、-C(O)OR₈、-C(O)NR₈R₈、-NR₈C(O)R₈、-NR₈C(O)NR₈R₈、-S(O)₂NR₈R₈、-NR₈S(O)₂R₈、R₇、R₉、場合によりF、Cl、Br、I、R₁₃及びR₁₅から独立して選ばれる1～4個の置換基で置換されたフェニル、場合によりF、Cl、Br、I、R₁₃及びR₁₅から独立して選ばれる1～4個の置換基で置換されたナフチル、又は、

同じ原子に結合した2つのR₃基は、原子価が可能ならば一緒になって=O又は=Sを形成し、又は、

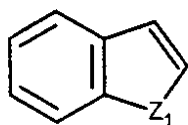
R₃は、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン環のC-2炭素に結合したアミドもしくはチオアミドの炭素への結合を形成し、但し、R₃又はA₅の一方のみが、アミド又はチオアミド基の炭素への結合を形成し；

R₄は、それぞれ独立してH、アルキル及び置換されたアルキルであり；

R₆は、H、アルキル、アミノ保護基、又はF、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NH₂、-NH(アルキル)及び-N(アルキル)₂から選ばれる1～3個の置換基を有するアルキル基であり；

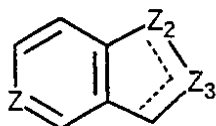
R₇は、環内に、=N-、-N(R₁₈)-、-O-及び-S-からなる群より独立して選ばれる1～3個のヘテロ原子を含み、そしてR₁₇から選ばれる0～1個の置換基を有し、そしてさらに、F、Cl、Br又はIから独立して選ばれる0～3個の置換基を有する5員複素芳香族単環式部分であるか、又はR₇は、式

【化3】



(式中、Z₁はO、S又はNR₁₈である)、

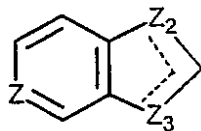
【化4】



(式中、ZはC(R₁₄)又はNであり、そしてZ₂及びZ₃は、C(R₁₄)₂、C(R₁₄)、O、

S、N及びN(R₁₈)から独立して選ばれるが、但し、Z₂及びZ₃の両方が、同時にO、同時にS又は同時にO及びSであることはない)又は

【化5】



(式中、Zは、C(R₁₄)又はNであり、そしてZ₂及びZ₃は、C(R₁₄)₂、C(R₁₄)、O、S、N及びN(R₁₈)から独立して選ばれ、そしてZは、C(R₁₄)又はNである)を含む、5員環に縮合した6員環を有する9員縮合環部分であり、それぞれの9員二環式環は、R₁₇から選ばれる0～1個の置換基及びF、Cl、Br又はIから独立して選ばれる0～3個の置換基を有し、その際、R₇部分は、原子価が可能ないずれかの環上の任意の位置で式Iに定義された他の置換基に付いており；

R₈は、それぞれ独立してH、アルキル、ハロゲン化アルキル、置換されたアルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化ヘテロシクロアルキル、置換されたヘテロシクロアルキル、R₇、R₉、場合によりF、Cl、Br、I、R₁₃及びR₁₅から独立して選ばれる1～4個の置換基で置換されたフェニル、又は場合によりF、Cl、Br、I、R₁₃及びR₁₅から独立して選ばれる1～4個の置換基で置換されたナフチルであり；

R₉は、環内に、=N-から選ばれる1～3個の環ヘテロ原子を含み、そしてR₁₅から選ばれる0～1個の置換基及びF、Cl、Br又はIから独立して選ばれる0～3個の置換基を有する6員複素芳香族単環式部分であるか、又はR₉は、一方又は両方の環内に、=N-から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含む10員複素芳香族二環式部分であってキノリニル又はイソキノリニルが含まれるが、これらに限定されず、10員縮合環部分は、それぞれR₁₇から選ばれる0～1個の置換基及びF、Cl、Br又はIから独立して選ばれる0～3個の置換基を有し、その際、R₉部分は、原子価が可能ないずれかの環上の任意の位置で式Iに定義された他の置換基に付いており；

R₁₀は、それぞれ独立してH、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、R₁₃から選ばれる1個の置換基で置換されたアルキル、R₁₃から選ばれる1個の置換基で置換されたシクロアルキル、R₁₃から選ばれる1個の置換基で置換されたヘテロシクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化ヘテロシクロアルキル又は場合によりF、Cl、Br、I、R₁₃及びR₁₅から独立して選ばれる1～4個の置換基で置換されたフェニルであり；

R₁₁は、それぞれ独立してH、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化シクロアルキル又はハロゲン化ヘテロシクロアルキルであり；

R₁₂は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化ヘテロシクロアルキル、置換されたアルキル、置換されたシクロアルキル、置換されたヘテロシクロアルキル、-OR₁₁、-SR₁₁、-S(O)₂R₁₁、-S(O)R₁₁、-OS(O)₂R₁₁、-NR₁₁R₁₁、-C(O)R₁₁、-C(S)R₁₁、-NO₂、-C(O)NR₁₁R₁₁、-CN、-NR₁₁C(O)R₁₁、-NR₁₁C(O)NR₁₁R₁₁、-S(O)₂NR₁₁R₁₁又は-NR₁₁S(O)₂R₁₁であり；

R₁₃は、-OR₁₁、-SR₁₁、-NR₁₁R₁₁、-C(O)R₁₁、-C(S)R₁₁、-C(O)NR₁₁R₁₁、-CN、-CF₃、-NR₁₁C(O)R₁₁、-NR₁₁C(O)NR₁₁R₁₁、-S(O)₂NR₁₁R₁₁、-NR₁₁S(O)₂R₁₁又は-NO₂であり；

R₁₄は、H又はアルキル、シクロアルキル、フェニルもしくはナフチルから選ばれる置換基であり、それぞれ場合によりF、Cl、Br、I、-OR₁₆、-SR₁₆、-S(O)₂R₁₆、-S(O)R₁₆、-OS(O)₂R₁₆、-NR₁₆R₁₆、-C(O)R₁₆、-C(S)R₁₆、-NO₂、-C(O)NR₁₆R₁₆、-CN、-NR₁₆C(O)R₁₆、-NR₁₆C(O)NR₁₆R₁₆、-S(O)₂NR₁₆R₁₆及び-NR₁₆S(O)₂R₁₆から独立して選ばれる1～4個の置換

基で置換されており、そしてまた、シクロアルキルは場合によりさらに = O 又は = S で置換されており；

R_{15} は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、フェニル又はナフチルであり、それぞれ場合により F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OR₁₆、-SR₁₆、-S(O)₂R₁₆、-S(O)R₁₆、-OS(O)₂R₁₆、-NR₁₆R₁₆、-C(O)R₁₆、-C(S)R₁₆、-C(O)NR₁₆R₁₆、-NR₁₆C(O)R₁₆、-NR₁₆C(O)NR₁₆R₁₆、-S(O)₂NR₁₆R₁₆ 及び -NR₁₆S(O)₂R₁₆ から独立して選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換されており、そしてまたシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、場合によりさらに = O 又は = S で置換されており；

R_{16} は、それぞれ独立して H、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル又はハロゲン化シクロアルキルであり；

R_{17} は、それぞれ独立して H、F、Cl、Br、I、 R_7 、 R_9 、-CN、-NO₂、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、ハロゲン化シクロアルキル、ハロゲン化ヘテロシクロアルキル、-OR₈、-SR₈、-S(O)₂R₈、-S(O)R₈、-OS(O)₂R₈、-NR₈R₈、-C(O)R₈、-C(S)R₈、-C(O)NR₈R₈、-NR₈C(O)R₈、-NR₈C(O)NR₈R₈、-S(O)₂NR₈R₈、-NR₈S(O)₂R₈、置換されたアルキル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、置換されたシクロアルキル、置換されたヘテロシクロアルキル、場合により F、Cl、Br、I、 R_{13} 及び R_{15} から独立して選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換されたフェニル、及び場合により F、Cl、Br、I、 R_{13} 及び R_{15} から独立して選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換されたナフチルであり；

R_{18} は、H、アルキル、ハロゲン化アルキル、置換されたアルキル、シクロアルキル、ハロゲン化シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、フェニル、-SO₂R₈、又は R_{12} から選ばれる 1 個の置換基を有し、そしてさらに F、Cl、Br 又は I から独立して選ばれる 0 ~ 3 個の置換基を有するフェニルである。

【請求項 2】

X が O である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R_1 が H、アルキル又はシクロアルキルであり、 R_2 が H、アルキル、置換されたアルキル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル又はアリールである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

W が (b) である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

(b) が、チエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル、チエノ[2,3-b]ピリジン-5-イル、チエノ[2,3-b]ピリジン-6-イル、チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル、フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル、チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル、フロ[2,3-b]ピリジン-2-イル、チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル、チエノ[3,2-b]ピリジン-6-イル、フロ[2,3-c]ピリジン-5-イル、チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル、2,3-ジヒドロフロ[2,3-c]ピリジン-5-イル、チエノ[2,3-c]ピリジン-5-イル、フロ[2,3-c]ピリジン-2-イル、チエノ[3,2-c]ピリジン-6-イル、1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル、フロ[3,2-c]ピリジン-6-イル、1-ベンゾフラン-5-イル、1-ベンゾフラン-6-イル、1-ベンゾフラン-2-イル、1-ベンゾチオフェン-5-イル、1-ベンゾチオフェン-6-イル、1-ベンゾチオフェン-2-イル、インドール-5-イル、インドール-6-イル、インドール-2-イル、1,3-ベンゾチアゾール-6-イル、1,3-ベンゾチアゾール-5-イル、1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル、1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル、ベンゾイミダゾール-6-イル、ベンゾイミダゾール-5-イル、1,3-ベンゾジオキソール-5-イル、1H-インダゾール-5-イル、1H-インダゾール-6-イル、1,

2 - ベンゾイソチアゾール - 6 - イル、1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 6 - イル、1, 3 - ベンゾチアゾール - 5 - イル、1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル、1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル、1, 3 - ベンゾジオキソール - 6 - イル、2 H - イソインドール - 5 - イル、2 H - イソインドール - 6 - イル、1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル、1 H - ベンゾイミダゾール - 6 - イル、[1, 3] チアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 6 - イル、[1, 3] チアゾロ [4, 5 - c] ピリジン - 6 - イル、[1, 3] ジオキソロ [4, 5 - c] ピリジン - 6 - イル、又は [1, 3] オキサゾロ [4, 5 - c] ピリジン - 6 - イルであり、これらはいずれも、場合により F、Cl、Br、-CN、-NO₂、アルキル、置換されたアルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、ハロゲン化アルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、ハロゲン化アルキニル、ヘテロシクロアルキル、置換されたヘテロシクロアルキル、ハロゲン化ヘテロシクロアルキル、-OR₈、-SR₈、-NR₈R₈、-NR₈C(O)R₈、又は場合により F、Cl、Br、I、R₁₃ 及び R₁₅ から独立して選ばれる 4 個までの置換基で置換されたフェニルから独立して選ばれる 4 個までの置換基で置換されている、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

W が、(c) である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 7】

(c) が、イソキノリン - 3 - イル、キノリン - 3 - イル、2, 3 - ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - c] ピリジン - 7 - イル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシノ - 6 - イル、クロマン - 6 - イル、2 H - クロメン - 6 - イル、2 H - ピラノ [2, 3 - c] ピリジン - 6 - イル、2 H - ピラノ [2, 3 - c] ピリジン - 7 - イル、3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2, 3 - c] ピリジン - 6 - イル、又は 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2, 3 - c] ピリジン - 7 - イルであり、これらは、いずれも F、Cl、Br、-CN、-NO₂、アルキル、置換されたアルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、ハロゲン化アルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、ハロゲン化アルキニル、ヘテロシクロアルキル、置換されたヘテロシクロアルキル、ハロゲン化ヘテロシクロアルキル、-OR₈、-SR₈、-NR₈R₈、-NR₈C(O)R₈、又は場合により、F、Cl、Br、I、R₁₃ 及び R₁₅ から独立して選ばれる 4 個までの置換基で置換されたフェニルから独立して選ばれる 4 個までの置換基で場合により置換されている、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

W が、(d) である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 9】

R₄ が、それぞれ独立して H、低級アルキル又は置換された低級アルキルであり、そして R₆ が、H であるか、又は F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NH₂、-NH(アルキル) 又は -N(アルキル)₂ から独立して選ばれる 3 個までの置換基で場合により置換された低級アルキルである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

(d) が、チエノ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イル、フロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イル、2 - ベンゾチオフエン - 5 - イル、2 - ベンゾチオフエン - 6 - イル、2 - ベンゾフラン - 5 - イル、又は 2 - ベンゾフラン - 6 - イルであり、これらは、いずれも F、Cl、Br、-CN、-NO₂、アルキル、置換されたアルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、ハロゲン化アルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、ハロゲン化アルキニル、ヘテロシクロアルキル、置換されたヘテロシクロアルキル、ハロゲン化ヘテロシクロアルキル、-OR₈、-SR₈、-NR₈R₈、-NR₈C(O)R₈、又は場合により、F、Cl、Br、I、R₁₃ 及び R₁₅ から独立して選ばれる 4 個までの置換基で置換されたフェニルから独立して選ばれる 4 個までの置換基で場合により置換されている、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 11】

W が、(e) である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

(e)が、[1]ベンゾチエノ[2,3-c]ピリジン-3-イル、[1]ベンゾチエノ[3,2-c]ピリジン-3-イル、[1]ベンゾフロ[3,2-c]ピリジン-3-イル、[1]ベンゾフロ[2,3-c]ピリジン-3-イル、ジベンゾ[b,d]チオフェン-2-イル、又はジベンゾ[b,d]フラン-2-イルであり、これらはいずれもF、Cl、Br、-CN、-NO₂、アルキル、置換されたアルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、ハロゲン化アルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、ハロゲン化アルキニル、ヘテロシクロアルキル、置換されたヘテロシクロアルキル、ハロゲン化ヘテロシクロアルキル、-OR₈、-SR₈、-NR₈R₈、-NR₈C(O)R₈、又は場合により、F、Cl、Br、I、R₁₃及びR₁₅から独立して選ばれる4個までの置換基で置換されたフェニルから独立して選ばれる4個までの置換基で場合により置換されている、請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、抗精神病薬及び医薬上許容しうる添加剤を含む医薬組成物。

【請求項 1 4】

治療上有効量の 7 ニコチン性アセチルコリン受容体作動薬を投与することで哺乳動物の症状が軽減されるような、疾患又は状態を治療する医薬の製造のための請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 1 5】

疾患又は状態は、統合失調症又は精神病である請求項 1 4 に記載の使用。