

【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 6 月 2 日 (2005.6.2)

【公表番号】特表 2004-523535 (P2004-523535A)

【公表日】平成 16 年 8 月 5 日 (2004.8.5)

【年通号数】公開・登録公報 2004-030

【出願番号】特願 2002-561027 (P2002-561027)

【国際特許分類第 7 版】

C 07 D 233/64

A 61 K 31/4178

A 61 K 31/4184

A 61 K 31/4439

A 61 K 31/4709

A 61 K 31/4725

A 61 P 25/00

A 61 P 25/04

A 61 P 25/14

A 61 P 25/16

A 61 P 25/24

A 61 P 25/28

A 61 P 31/04

A 61 P 31/12

A 61 P 43/00

C 07 D 233/84

C 07 D 233/88

C 07 D 401/06

C 07 D 401/14

C 07 D 403/06

C 07 D 405/14

【F I】

C 07 D 233/64

C 07 D 233/64 1 0 1

A 61 K 31/4178

A 61 K 31/4184

A 61 K 31/4439

A 61 K 31/4709

A 61 K 31/4725

A 61 P 25/00

A 61 P 25/04

A 61 P 25/14

A 61 P 25/16

A 61 P 25/24

A 61 P 25/28

A 61 P 31/04

A 61 P 31/12

A 61 P 43/00 1 1 1

C 07 D 233/84

C 07 D 233/88

C 07 D 401/06

C 0 7 D 401/14

C 0 7 D 403/06

C 0 7 D 405/14

【手続補正書】

【提出日】平成15年9月24日(2003.9.24)

【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

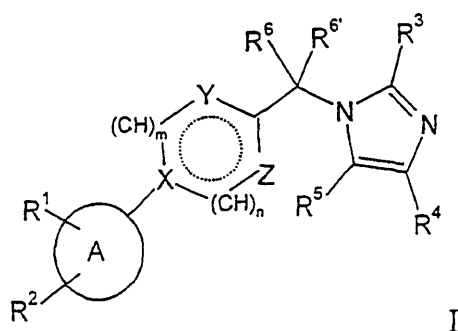
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I:

【化1】



(式中、

Aは、フェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、又はピペリジン-1-イルであり；

R^1 及び R^2 は、互いに独立して、水素、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、トリフルオロメチル、-O-トリフルオロメチル、-S-トリフルオロメチル、S-低級アルキル、低級アルコキシ、-CHF₂、-C(低級アルキル)F₂、-OCHF₂、フェニル、ニトロ、ベンジルオキシ、ヒドロキシ又はアミノであるか、或いはそれらがいずれかの隣接する位置で結合している炭素原子と一緒にあって、-CH=CH-CH=CH-、-CH=CH-CH=N-、-(CH₂)₃-、-O-CH₂-O-、-O-CF₂-O-、-CH₂-O-CH₂-又は-CH₂CH₂-O-であり；

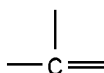
R^3 は、水素、低級アルキル、シクロアルキル、フェニル、S-低級アルキル、アミノ、低級アルキル-アミノ、-NH-C(=O)-低級アルキル又はヒドロキシ-低級アルキルであり；

R^4 及び R^5 は、互いに独立して、水素若しくは低級アルキルであるか、又はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、-(CH₂)₄-であり；

R^6 及び $R^{6'}$ は、互いに独立して、水素又は低級アルキルであり；

Xは、-N<又は下記式：

【化2】



であり；

Yは、=N-、-NH-、-N=CH-又は-CH=であり；

Z は、 $-CR^7=$ 、 $-N=$ 、 $-NR^7-$ 、 $-N=CR^7-$ 、 $=CH-N=C(R^7)-$ 又は $=N-CH=CH-$ であり；

R^7 は、水素、 $-CH_2OH$ 又は低級アルキルであり；

n は、0、1 又は 2 であり；

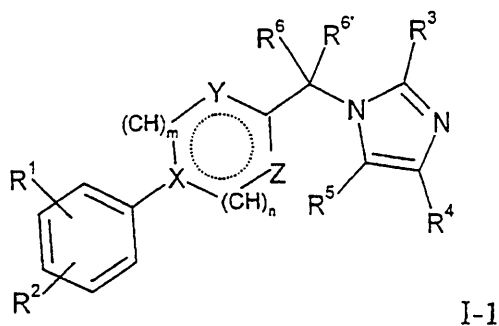
m は、0 又は 1 であり；そして

点線は、結合であってもよい) で示される化合物、並びに薬学的に許容されうるその酸付加塩。

【請求項 2】

式 I - 1：

【化 3】



(式中、

R^1 及び R^2 は、互いに独立して、水素、ハロゲン、低級アルキル、トリフルオロメチル、S - 低級アルキル、低級アルコキシ、 $-OCHF_2$ 、フェニル、ニトロ、ベンジルオキシ、ヒドロキシ又はアミノであるか、或いは

それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 又は $-CH_2CH_2-O-$ であり；

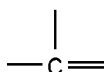
R^3 は、水素、低級アルキル、フェニル、S - 低級アルキル、アミノ、低級アルキル - アミノ、 $-NHC(O)-$ 低級アルキル又はヒドロキシ - 低級アルキルであり；

R^4 及び R^5 は、互いに独立して、水素若しくは低級アルキルであるか、又はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $-(CH_2)_4-$ であり；

R^6 及び R^6 は、互いに独立して、水素又は低級アルキルであり；

X は、 $-N<$ 又は下記式：

【化 4】



であり；

Y は、 $=N-$ 、 $-NH-$ 、 $-N=CH-$ 又は $-CH=$ であり；

Z は、 $-CR^7=$ 、 $-N=$ 、 $-NH-$ 、 $-N=CR^7-$ 、 $=CH-N=C(R^7)-$ 又は $=N-CH=CH-$ であり；

R^7 は、水素又は低級アルキルであり；

n は、0、1 又は 2 であり；

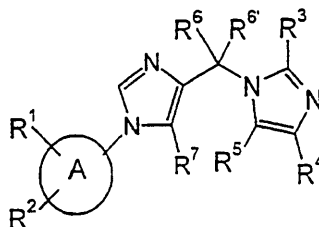
m は、0 又は 1 であり；そして

点線は、結合であってもよい) を有する請求項 1 記載の化合物、並びに薬学的に許容されうるその酸付加塩。

【請求項 3】

式 I a：

【化 5】



Ia

(式中、A 及び $R^1 \sim R^7$ は請求項 1 と同義であるか、又は A はフェニルであり、 $R^1 \sim R^7$ は請求項 2 と同義である) を有する、請求項 1 又は 2 記載の化合物。

【請求項 4】

A がフェニルであり、 R^1 及び R^2 が、互いに独立して、低級アルキル、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{C}(\text{低級アルキル})\text{F}_2$ 、 CF_3 又はハロゲンであるか、或いは対応する炭素原子と一緒にあって、 $-(\text{CH}_2)_3-$ であり、 R^3 が低級アルキル又はアミノであり、そして R^4 、 R^5 及び R^6 、 $R^{6'}$ が水素である、請求項 3 記載の式 Ia の化合物。

【請求項 5】

1H-イミダゾール，1-〔〔1-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル〕メチル〕-2-エチル-、

1H-イミダゾール，1-〔〔1-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル〕メチル〕-2-メチル-、

1H-イミダゾール，1-〔〔1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-1H-イミダゾール-4-イル〕メチル〕-2-メチル-、

1H-イミダゾール，1-〔〔1-〔4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル〕-1H-イミダゾール-4-イル〕メチル〕-2-メチル、

1-〔1-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル-メチル〕-1H-イミダゾール-2-イル-アミン、

1H-イミダゾール，1-〔〔1-〔3-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル〕-1H-イミダゾール-4-イル〕メチル〕-2-メチル-、

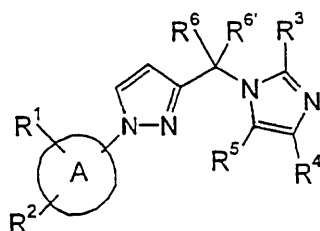
1H-イミダゾール，1-〔〔1-(3-ジフルオロメチル-4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル〕メチル〕-2-メチル-、又は

1H-イミダゾール，1-〔〔1-〔3-(1,1-ジフルオロエチル)-4-フルオロフェニル〕-1H-イミダゾール-4-イル〕メチル〕-2-メチル-である、請求項 4 記載の式 Ia の化合物。

【請求項 6】

式 Ib：

【化 6】



Ib

(式中、A 及び $R^1 \sim R^6$ は請求項 1 と同義であるか、又は A はフェニルであり、 $R^1 \sim R^6$ は、請求項 2 と同義である) を有する、請求項 1 又は 2 記載の化合物。

【請求項 7】

A がフェニルであり、 R^1 及び R^2 がハロゲンであり、 R^3 が低級アルキル又は水素であり、そして R^4 、 R^5 及び R^6 、 R^6 が水素である、請求項 6 記載の式 I b の化合物。

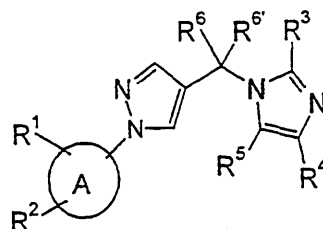
【請求項 8】

1 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - 3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - 1 H - ピラゾールである、請求項 7 記載の式 I b の化合物。

【請求項 9】

式 I c :

【化 7】



Ic

(式中、A 及び $R^1 \sim R^6$ は、請求項 1 と同義であるか、又は A はフェニルであり、 $R^1 \sim R^6$ は、請求項 2 と同義である) を有する、請求項 1 又は 2 記載の化合物。

【請求項 10】

A がフェニルであり、 R^1 及び R^2 がハロゲンであり、 R^3 が低級アルキル又は水素であり、そして R^4 、 R^5 及び R^6 、 R^6 が水素である、請求項 9 記載の式 I c の化合物。

【請求項 11】

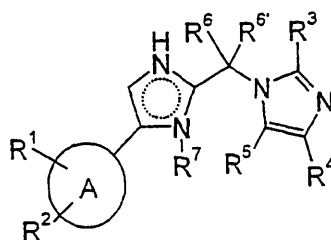
1 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - イミダゾール - 1 - イル - メチル - 1 H - ピラゾール、又は

1 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - 1 H - ピラゾールである、請求項 10 記載の式 I c の化合物。

【請求項 12】

式 I d :

【化 8】



Id

(式中、A 及び $R^1 \sim R^7$ は請求項 1 と同義であるか、又は A はフェニルであり、 $R^1 \sim R^7$ は請求項 2 と同義である) を有する、請求項 1 又は 2 記載の化合物。

【請求項 13】

A がフェニルであり、 R^1 及び R^2 がハロゲン、水素、 CF_3 又は低級アルキルであり、 R^3 が低級アルキル又は水素であり、そして R^4 、 R^5 及び R^6 、 R^6 が水素である、請求項 12 記載の式 I d の化合物。

【請求項 14】

1 H - イミダゾール, 2 - メチル - 1 - [[4 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル]メチル] - 、

1 H - イミダゾール, 1 - [[4 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル]メチル] - 2 - メチル - 、

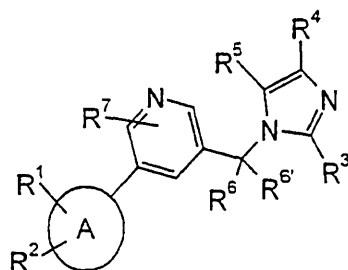
1 H - イミダゾール, 1 - [[4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] メチル] - 2 - メチル - 、又は

1 H - イミダゾール, 4 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - である、請求項 13 記載の式 I d の化合物。

【請求項 15】

式 I e :

【化 9】



Ie

(式中、A 及び $R^1 \sim R^7$ は請求項 1 と同義であるか、又は A はフェニルであり、 $R^1 \sim R^7$ は請求項 2 と同義である) を有する、請求項 1 又は 2 記載の化合物。

【請求項 16】

A がフェニルであり、 R^1 及び R^2 が低級アルキル、ハロゲン又は CF_3 であり、 R^3 が低級アルキル又は水素であり、そして R^4 、 R^5 及び R^6 、 $R^{6'}$ が水素である、請求項 15 記載の式 I e の化合物。

【請求項 17】

3 - (3 , 4 - ジメチル - フェニル) - 5 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリジン、

3 - (4 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル) - 5 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリジン、

3 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 5 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリジン、

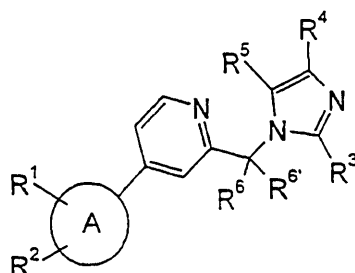
3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 5 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリジン、又は

3 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 5 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリジンである、請求項 16 記載の式 I e の化合物。

【請求項 18】

式 I f :

【化 10】



If

(式中、A 及び $R^1 \sim R^6$ は請求項 1 と同義であるか、又は A はフェニルであり、 $R^1 \sim R^6$ は請求項 2 と同義である) を有する、請求項 1 又は 2 記載の化合物。

【請求項 19】

A がフェニルであり、 R^1 及び R^2 がハロゲンであり、 R^3 が低級アルキルであり、そして R^4 、 R^5 及び R^6 、 R^6 が水素である、請求項 18 記載の式 I f の化合物。

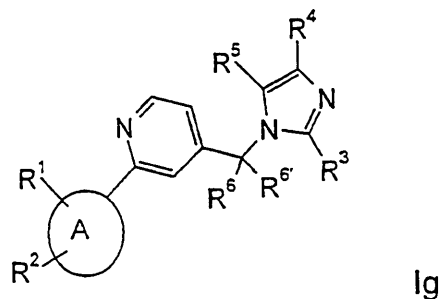
【請求項 20】

4 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリジンである、請求項 19 記載の式 I f の化合物。

【請求項 21】

式 I g :

【化 11】



(式中、A 及び $R^1 \sim R^6$ は請求項 1 と同義であるか、又は A はフェニルであり、 $R^1 \sim R^6$ は請求項 2 と同義である) を有する、請求項 1 又は 2 記載の化合物。

【請求項 22】

A がフェニルであり、 R^1 及び R^2 がハロゲンであり、 R^3 が低級アルキルであり、そして R^4 、 R^5 及び R^6 、 R^6 が水素である、請求項 21 記載の式 I g の化合物。

【請求項 23】

2 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリジンである、請求項 22 記載の式 I g の化合物。

【請求項 24】

疾患を処置するための、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項記載の式 I で示される化合物 1 個以上又は薬学的に許容されうるその塩と、不活性担体とを含む薬剤。

【請求項 25】

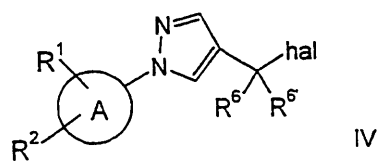
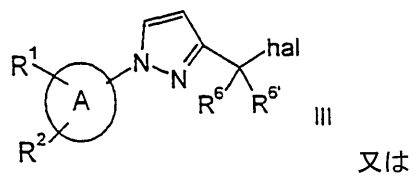
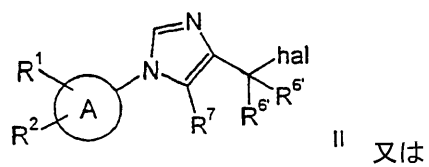
例えば発作及び脳損傷により引き起こされる急性型の神経変性；アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、ALS (筋萎縮性側索硬化症) のような慢性型の神経変性；並びに細菌又はウイルス感染に関連する神経変性、加えてうつ病及び慢性又は急性疼痛を含む、NMDA レセプターサブタイプ特異的ブロッカーの治療適応症に基づく疾患を処置するための、請求項 24 記載の薬剤。

【請求項 26】

請求項 1 記載の式 I の化合物の調製方法であって、

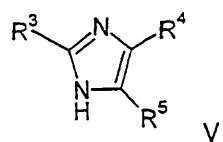
a) 式 I I 又は I I I 又は I V :

【化 1 2】



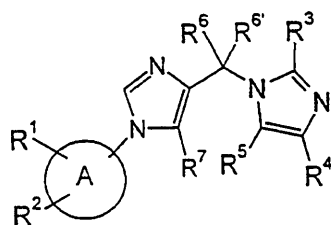
の化合物を、式 V :

【化 1 3】

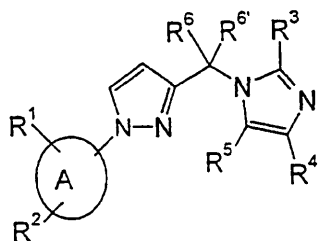


の化合物と反応させて、式 I a、I b 又は I c :

【化 1 4】

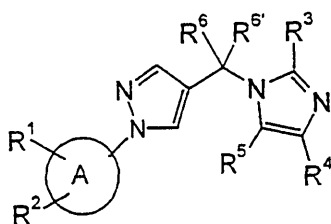


Ia



Ib

又は



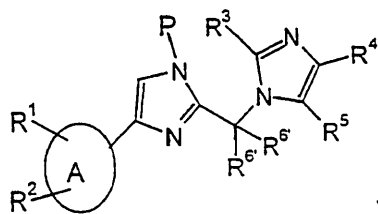
Ic

の化合物を得ること

(式中、Aはフェニル又はピリジン - 2 若しくは 3 - イルであり、 $R^1 \sim R^7$ は上記で示された意味を有し、そしてhalはBr又はClである)、或いは

b) 式VI:

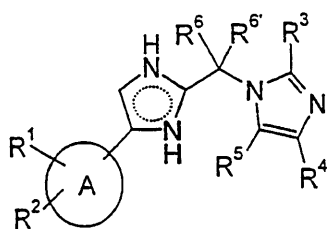
【化 1 5】



VI

の化合物からN保護基を切断して、式Id:

【化 1 6】



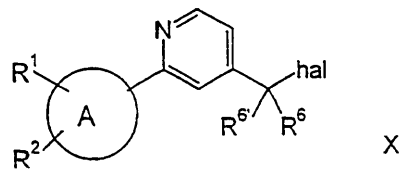
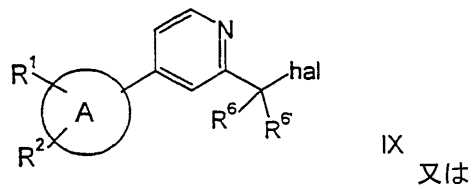
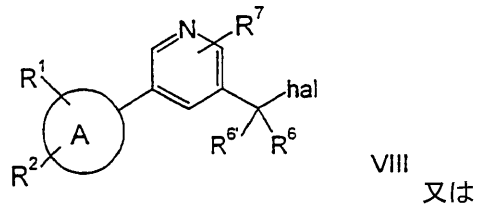
Id

の化合物を得ること

(式中、A 及び $R^1 \sim R^6$ は上記で示された意味を有し、そして P は 2 - (トリメチルシリル) - エトキシメチル基のような N 保護基である)、或いは

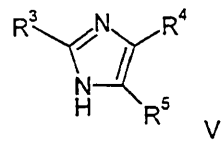
c) 式 V I I I 又は I X 又は X :

【化 1 7】



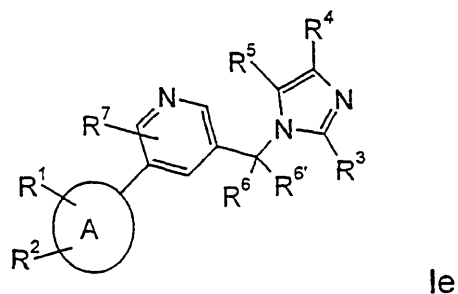
の化合物を、式 V :

【化 1 8】

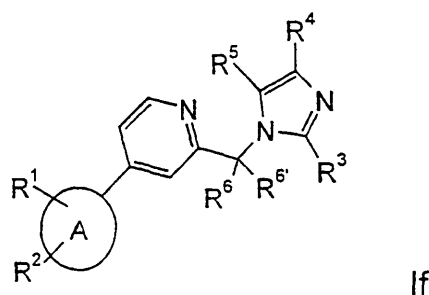


の化合物と反応させて、式 I e 又は I f 又は I g :

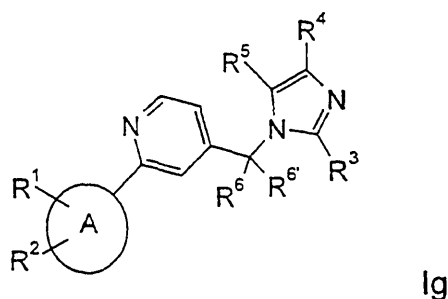
【化 19】



又は



又は



の化合物を得ること

(式中、Aはフェニル又はピリジン - 2 若しくは 3 - イルであり、 $R^1 \sim R^6$ は上記で示された意味を有し、そしてhalはCl又はBrである)、ならびに

所望であれば、得られた式Iの化合物を薬学的に許容されうる塩に変換すること、を含む方法。

【請求項 27】

請求項 26 記載の方法又は等価な方法により調製される、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項記載の式 I の化合物。

【請求項 28】

例えば発作及び脳損傷により引き起こされる急性型の神経変性、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、ALS (筋萎縮性側索硬化症) のような慢性型の神経変性、並びに細菌又はウイルス感染に関連する神経変性、加えてうつ病及び慢性又は急性疼痛を含む、NMDA レセプターサブタイプ特異的ブロッカーの治療適応症に基づく疾患を処置する薬剤を製造するための、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項記載の式 I の化合物の使用。