

【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 0 7 D 233/64

A 6 1 K 31/4178

A 6 1 K 31/4184

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 K 31/4725

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 43/00

C 0 7 D 233/84

C 0 7 D 233/88

C 0 7 D 401/06

C 0 7 D 401/14

C 0 7 D 403/06

C 0 7 D 405/14

【F I】

C 0 7 D 233/64

C 0 7 D 233/64 1 0 1

A 6 1 K 31/4178

A 6 1 K 31/4184

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 K 31/4725

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 233/84

C 0 7 D 233/88

C 0 7 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

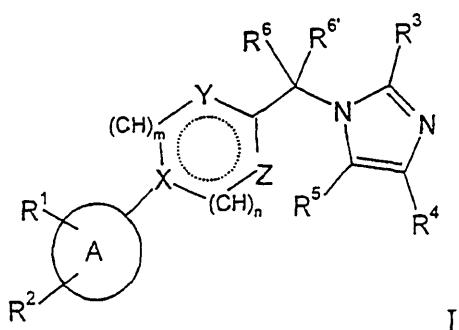
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】



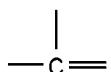
(式中、

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；

R¹及びR²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、-OCCHF₂、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になって、-CH=CH-、-CH=CH-CH=N-、-(CH₂)₃-、-O-CH₂-O-、-O-CF₂-O-、-CH₂-O-CH₂-又は-CH₂CH₂-O-であり；R³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、-NHCO(O)-低級アルキル又はヒドロキシ-低級アルキルであり；R⁴及びR⁵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になって、-(CH₂)₄-であり；R⁶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、-C R⁷=、-N=、-N R⁷-、-N=C R⁷-、=C H-N=C(R⁷)-又は=N-C H=C H-であり；

R⁷は、水素、-C H₂O H又は低級アルキルであり；

nは、0、1又は2であり；

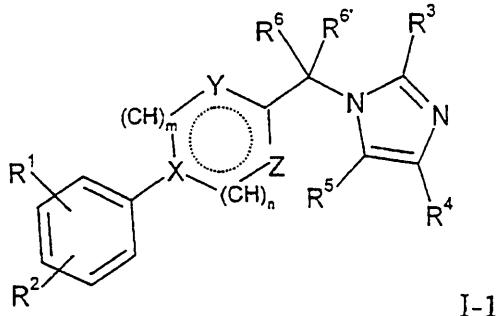
mは、0又は1であり；そして

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、

R¹及びR²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、-OCH₂F₂、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になって、-(CH₂)₃-、-O-C H₂-O-、-C H₂-O-C H₂-又は-C H₂CH₂-O-であり；

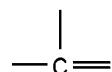
R³は、水素、低級アルキル、フェニル、S-低級アルキル、アミノ、低級アルキル-アミノ、-NHCO(O)-低級アルキル又はヒドロキシ-低級アルキルであり；

R⁴及びR⁵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になって、-(CH₂)₄-であり；

R⁶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=C H-又は-C H=であり；

Zは、-C R⁷=、-N=、-NH-、-N=C R⁷-、=C H-N=C(R⁷)-又は=N-C H=C H-であり；

R⁷は、水素又は低級アルキルであり；

nは、0、1又は2であり；

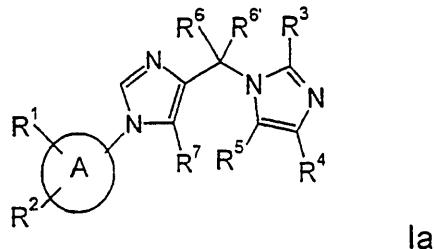
mは、0又は1であり；そして

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】



(式中、A及びR¹～R⁷は請求項1と同義であるか、又はAはフェニルであり、R¹～R⁷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、R¹及びR²が、互いに独立して、低級アルキル、-CH₂F₂、-C(低級アルキル)F₂、CF₃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なって、-(CH₂)₃-であり、R³が低級アルキル又はアミノであり、そしてR⁴、R⁵及びR⁶、R^{6'}が水素である、請求項3記載の式Iaの化合物。

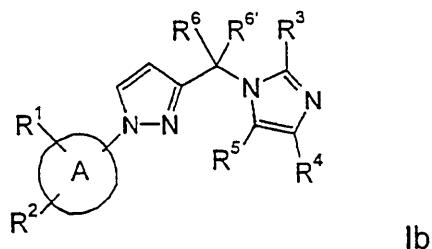
【請求項5】

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ден-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】



(式中、A及びR¹～R⁶は請求項1と同義であるか、又はAはフェニルであり、R¹～R⁶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、R¹及びR²がハロゲンであり、R³が低級アルキル又は水素であり、そしてR⁴、R⁵及びR⁶、R⁶が水素である、請求項6記載の式I bの化合物。

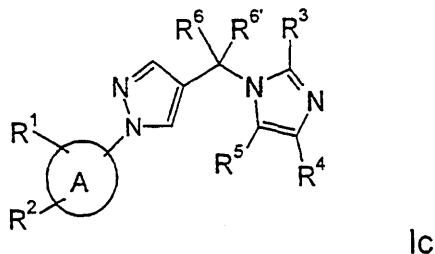
【請求項8】

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)-1H-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】



(式中、A及びR¹～R⁶は、請求項1と同義であるか、又はAはフェニルであり、R¹～R⁶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、R¹及びR²がハロゲンであり、R³が低級アルキル又は水素であり、そしてR⁴、R⁵及びR⁶、R⁶が水素である、請求項9記載の式I cの化合物。

【請求項11】

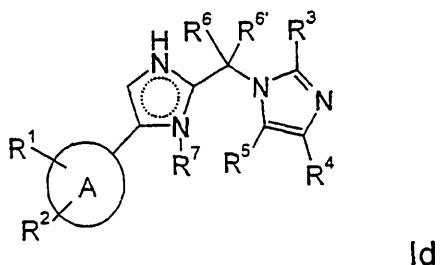
1-(3,4-ジクロロ-フェニル)-4-イミダゾール-1-イル-メチル-1H-ピラゾール、又は

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)-1H-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】



(式中、A及びR¹～R⁷は請求項1と同義であるか、又はAはフェニルであり、R¹～R⁷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、R¹及びR²がハロゲン、水素、CF₃又は低級アルキルであり、R³が低級アルキル又は水素であり、そしてR⁴、R⁵及びR⁶、R⁶が水素である、請求項12記載の式I dの化合物。

【請求項14】

1H-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]-1H-イミダゾール-2-イル]メチル]-,

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

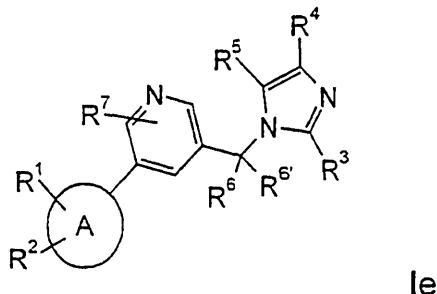
1 H - イミダゾール, 1 - [(4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル] - 2 - メチル - 、又は

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】



(式中、A 及び R¹ ~ R⁷ は請求項 1 と同義であるか、又は A はフェニルであり、R¹ ~ R⁷ 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、R¹ 及び R² が低級アルキル、ハロゲン又は CF₃ であり、R³ が低級アルキル又は水素であり、そして R⁴、R⁵ 及び R⁶、R⁷ 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、

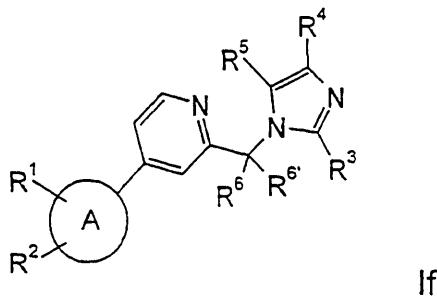
3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 5 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - メチル) - ピリジン、又は

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】



(式中、A 及び R¹ ~ R⁶ は請求項 1 と同義であるか、又は A はフェニルであり、R¹ ~ R⁶ 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、R¹及びR²がハロゲンであり、R³が低級アルキルであり、そしてR⁴、R⁵及びR⁶、R^{6'}が水素である、請求項18記載の式I fの化合物。

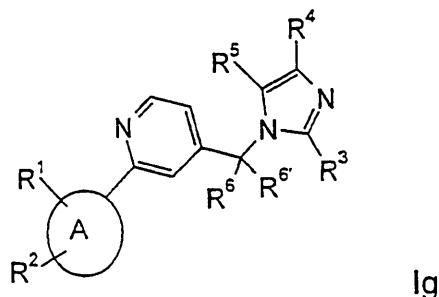
【請求項20】

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R¹～R⁶は請求項1と同義であるか、又はAはフェニルであり、R¹～R⁶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、R¹及びR²がハロゲンであり、R³が低級アルキルであり、そしてR⁴、R⁵及びR⁶、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】

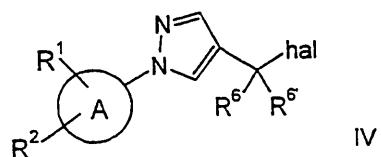
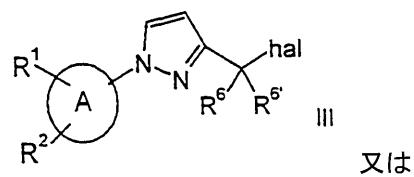
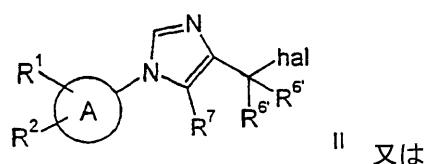
例えば発作及び脳損傷により引き起こされる急性型の神経変性；アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、ALS(筋萎縮性側索硬化症)のような慢性型の神経変性；並びに細菌又はウイルス感染に関連する神経変性、加えてうつ病及び慢性又は急性疼痛を含む、NMDAレセプターサブタイプ特異的ブロックラーの治療適応症に基づく疾患を処置するための、請求項24記載の薬剤。

【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、

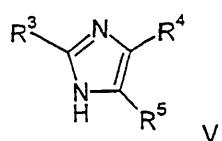
a)式II又はIII又はIV:

【化12】



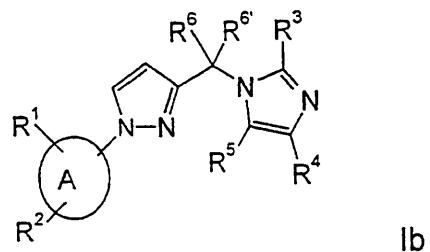
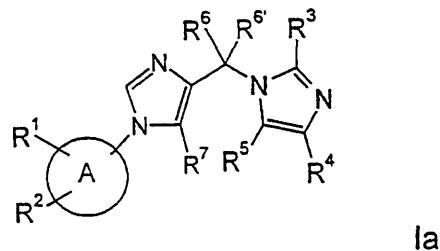
の化合物を、式V：

【化13】

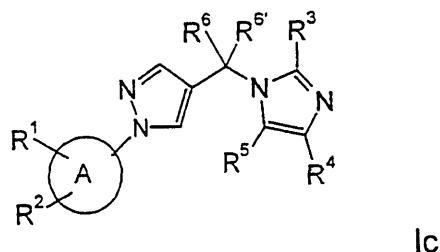


の化合物と反応させて、式Ia、Ib又はIc：

【化14】



又は

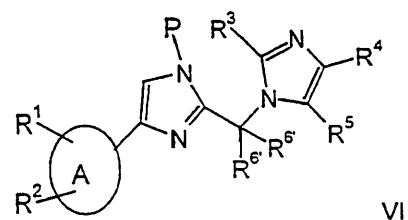


の化合物を得ること

(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、R¹～R⁷は上記で示された意味を有し、そしてh a lはBr又はClである)、或いは

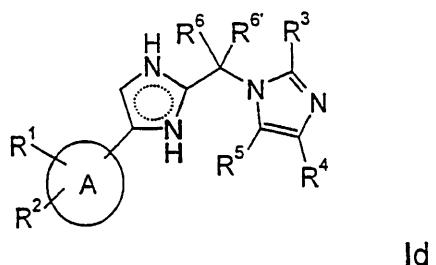
b) 式V I :

【化15】



の化合物からN保護基を切断して、式I d :

【化16】

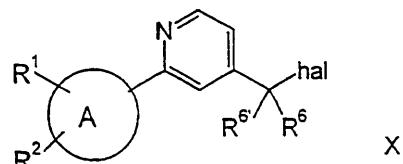
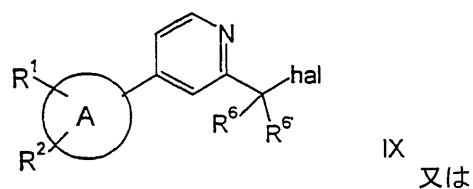
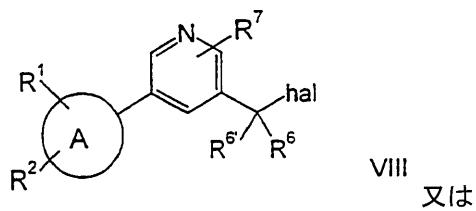


の化合物を得ること

(式中、A 及び R¹ ~ R⁶ 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

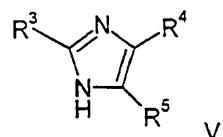
c) 式 V I I I 又は I X 又は X :

【化 17】



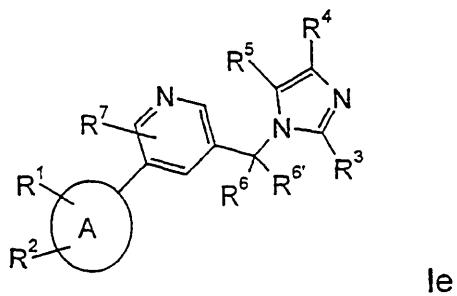
の化合物を、式 V :

【化 18】



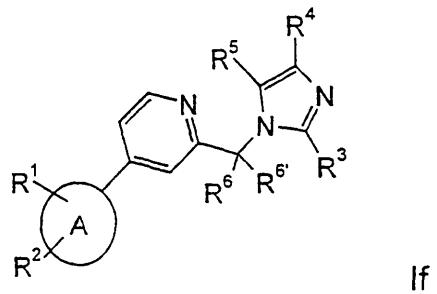
の化合物と反応させて、式 I e 又は I f 又は I g :

【化19】



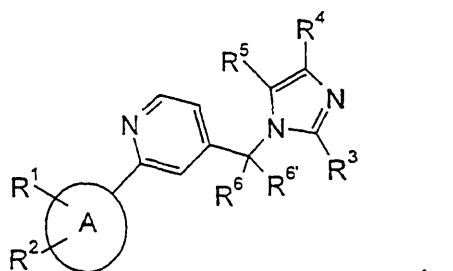
Ie

又は



If

又は



Ig

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、R¹~R⁶は上記で示された意味を有し、そしてh a lはC1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。