

【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 21 年 2 月 26 日 (2009.2.26)

【公表番号】特表 2008-525398 (P2008-525398A)

【公表日】平成 20 年 7 月 17 日 (2008.7.17)

【年通号数】公開・登録公報 2008-028

【出願番号】特願 2007-547625 (P2007-547625)

【国際特許分類】

C 07 C 233/78 (2006.01)

A 61 K 31/166 (2006.01)

C 07 D 409/12 (2006.01)

A 61 K 31/4709 (2006.01)

C 07 D 215/50 (2006.01)

A 61 K 31/47 (2006.01)

C 07 D 333/20 (2006.01)

A 61 K 31/381 (2006.01)

C 07 D 295/12 (2006.01)

A 61 K 31/40 (2006.01)

A 61 K 45/00 (2006.01)

A 61 P 25/18 (2006.01)

A 61 P 25/28 (2006.01)

A 61 P 25/36 (2006.01)

A 61 P 25/24 (2006.01)

A 61 P 25/20 (2006.01)

A 61 P 25/22 (2006.01)

A 61 P 25/30 (2006.01)

A 61 P 25/32 (2006.01)

A 61 P 25/34 (2006.01)

A 61 P 1/14 (2006.01)

A 61 P 3/04 (2006.01)

A 61 P 25/14 (2006.01)

A 61 P 25/00 (2006.01)

A 61 P 9/10 (2006.01)

A 61 P 25/16 (2006.01)

A 61 P 15/10 (2006.01)

A 61 P 15/00 (2006.01)

A 61 P 15/02 (2006.01)

A 61 P 1/08 (2006.01)

A 61 P 25/08 (2006.01)

A 61 P 25/04 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

C 07 C 231/02 (2006.01)

C 07 C 211/29 (2006.01)

C 07 C 211/36 (2006.01)

C 07 C 211/40 (2006.01)

【 F I 】

C 07 C 233/78

A 61 K 31/166

C 07 D 409/12 C S P

A 6 1 K	31/4709	
C 0 7 D	215/50	
A 6 1 K	31/47	
C 0 7 D	333/20	
A 6 1 K	31/381	
C 0 7 D	295/12	Z
A 6 1 K	31/40	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/36	
A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/30	
A 6 1 P	25/32	
A 6 1 P	25/34	
A 6 1 P	1/14	
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	15/10	
A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	15/02	
A 6 1 P	1/08	
A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 0 7 C	231/02	
C 0 7 C	211/29	
C 0 7 C	211/36	
C 0 7 C	211/40	

【手続補正書】

【提出日】平成20年12月19日(2008.12.19)

【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

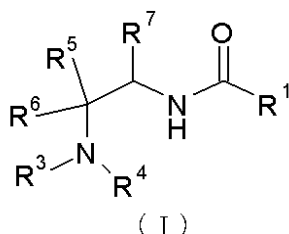
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



[式中：

R^7 は 1 個または複数の R^2 基で置換されているフェニル、1 個または複数の R^2 基で置換されていてもよいベンジル、1 個または複数の R^2 基で置換されていてもよいチオフェン、1 個または複数の R^2 基で置換されていてもよいフラン、1 個または複数の R^2 基で置換されていてもよいチアゾール、1 個または複数の R^2 基で置換されていてもよいオキサゾールおよび 1 個または複数の R^2 基で置換されていてもよいピリジルからなる群より選択され；

R^2 はハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、 $C(O)NR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 および R^{10} の各々は、独立して、水素または C_{1-4} アルキルであるか、あるいは R^9 および R^{10} はその結合する窒素原子と一緒にあって 4 -、5 -、6 - または 7 - 員の飽和環を形成し、その 4 -、5 -、6 - または 7 - 員の飽和環はさらに O、N および $S(O)_m$ (m は 0、1 または 2 である) より選択される付加的なヘテロ原子の基を含んでいてもよい)、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオおよびハロ C_{1-4} アルキルチオからなる群より選択され；

R^3 および R^4 は、独立して、水素および 1 個または複数の Y 基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルからなる群より選択されるか、あるいは R^3 および R^4 はそれらの結合する窒素原子と一緒にあって Y' 基で置換されていてもよい 4 -、5 -、6 - または 7 - 員の飽和または部分不飽和の環を形成し；

Y は C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ C_{1-4} アルコキシおよび C_{3-5} シクロアルキルからなる群より選択され；

Y' は C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロ C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキルおよび C_{5-10} アリールからなる群より選択されるか、あるいは Y' は 4 -、5 - または 6 - 員の環上の 2 個の原子の間で $-CH_2-$ または $-CH_2-CH_2-$ の架橋を形成し；

R^5 および R^6 は、独立して、1 個または複数の X 基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであるか、あるいは R^5 および R^6 はそれらの結合する炭素原子と一緒にあって 1 個または複数の X' 基で置換されていてもよい飽和 5 - または 6 - 員の炭素環式環を形成し、 R^5 および R^6 がその結合する炭素原子と一緒にあって 5 員の飽和炭素環式環を形成する場合には、該環はさらに O、N および $S(O)_m$ (ここで、 m は 0、1 または 2 である) から選択される付加的なヘテロ原子の基を含んでいてもよく；

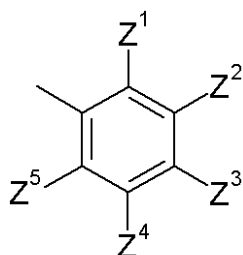
X はハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルコキシおよび C_{5-10} アリールからなる群より選択され；

X' はハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルコキシおよび C_{5-10} アリールからなる群より選択され；

R^1 は、a) および b) より選択され、ここで

a) は

【化 2】



(ここで：

Z^1 は C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ハロ C_{1-4} アルキル、フェニル、ハロ C_{1-4} アルコキシ、ハロフェニル、 C_{1-4} アルキルスルホキシ、 C_{1-4} アルキルスルホニル、プロモおよびクロロからなる群より選択され；

Z^2 は水素、ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル、フェニル、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルコキシ、ハロフェニル、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキルおよび C_{3-6} シクロアルキルからなる群より選択され；

Z^3 は水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルコキシおよび C_{3-6} シクロアルキルからなる群より選択され；

Z^4 は水素、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、フェニル、ハロ C_{1-4} アルコキシ、ハロフェニル、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキルおよび C_{3-6} シクロアルキルからなる群より選択され；

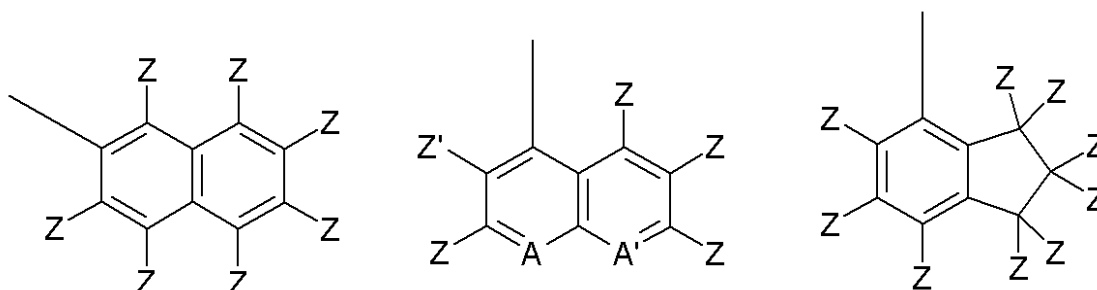
Z^5 は水素、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、フェニル、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルコキシ、ハロフェニル、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキルおよび C_{3-6} シクロアルキルからなる群より選択され；

ここで Z^1 ないし Z^5 の 1 個より多くがメトキシである場合、その場合、 Z^1 と Z^5 とだけがメトキシである)

より選択される基であり；

b) は、

【化 3】



(ここで：

A および A' は、各々、C または N から選択され、A および A' が同時に N であることはなく；

Z' は水素、ハロゲン、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキルから選択され；

Z は、各々独立して、水素、ハロゲン、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ハロ C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルホキシ、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} ジアルキルアミノ、フラニル、ピペリジニルまたはシアノから選択され；

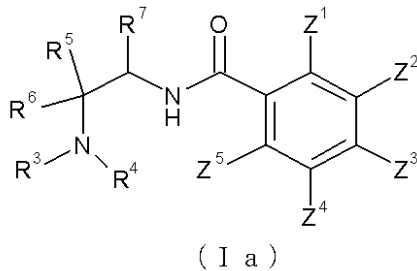
多くても 2 個の Z 基 (あるいは適当ならば、Z と Z' を一緒にして多くても 2 個の基)

は水素以外の基である)
 から選択される基である]
 で示される化合物あるいはその塩または溶媒和物。

【請求項 2】

式 (I a) :

【化 4】



[式中 :

R^7 は 1 個または複数の R^2 基で置換されているフェニル、非置換のベンジルおよび非置換のチオフェンからなる群より選択され ;

R^2 はハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキルおよびハロ C_{1-4} アルコキシからなる群より選択され ;

Z^1 は C_{1-4} アルキル、 C_{1-2} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ハロ C_{1-4} アルキルおよびクロロからなる群より選択され ;

Z^2 は水素、ハロゲン、ハロ C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルキルからなる群より選択され ;

Z^3 は水素、ハロゲン、ハロ C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルキルからなる群より選択され ;

Z^4 は水素およびハロゲンからなる群より選択され ;

Z^5 はブromo、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシおよびハロ C_{1-4} アルキルからなる群より選択され ;

R^3 および R^4 は、独立して、水素、1 個の Y 基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルから選択されるか、あるいは R^3 および R^4 はその結合する窒素原子と一緒になって 1 個の Y' 基で置換されていてもよい飽和または部分的に不飽和の 4 - 、5 - 、6 - または 7 - 員の環を形成し ;

Y は C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ、 C_{3-5} シクロアルキルおよび C_{5-10} アリールからなる群より選択され ;

Y' はハロゲンおよび C_{1-4} アルキルからなる群より選択され ;

R^5 および R^6 は、独立して、1 個または複数の X 基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであるか ; あるいは R^5 および R^6 はそれらの結合する炭素原子と一緒になって飽和 5 - または 6 - 員の炭素環式環を形成し、 R^5 および R^6 がその結合する炭素原子と一緒になって 5 員の飽和炭素環式環を形成する場合には、該環はさらに酸素のヘテロ原子を含んでいてもよく ;

X はヒドロキシおよび C_{1-4} アルコキシからなる群より選択される]

で示される化合物あるいはその塩または溶媒和物である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

実施例 1 ないし 26 のいずれかの化合物あるいはその塩または溶媒和物である、請求項 1 または請求項 2 記載の化合物。

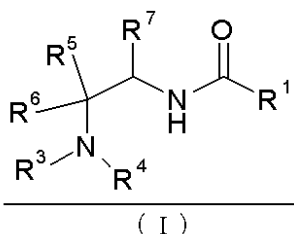
【請求項 4】

治療にて用いるための、請求項 1 ないし 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

G l y T 1 が介在する障害の治療にて用いるための、式 (I) :

【化 5】



[式中：

R^7 は 1 個または複数の R^2 基で置換されているフェニル、1 個または複数の R^2 基で置換されていてもよいベンジル、1 個または複数の R^2 基で置換されていてもよいチオフェン、1 個または複数の R^2 基で置換されていてもよいフラン、1 個または複数の R^2 基で置換されていてもよいチアゾール、1 個または複数の R^2 基で置換されていてもよいオキサゾール、1 個または複数の R^2 基で置換されていてもよいピリジル、および 1 個または複数の $R^{2'}$ 基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルからなる群より選択され；

R^2 はハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、 $C(O)NR^9R^{10}$ （ここで、 R^9 および R^{10} の各々は、独立して、水素または C_{1-4} アルキルであるか、あるいは R^9 および R^{10} はその結合する窒素原子と一緒にあって 4 -、5 -、6 - または 7 - 員の飽和環を形成し、その 4 -、5 -、6 - または 7 - 員の飽和環はさらに O、N および $S(O)_m$ （ m は 0、1 または 2 である）より選択される付加的なヘテロ原子の基を含んでいてもよい）、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオおよびハロ C_{1-4} アルキルチオからなる群より選択され；

$R^{2'}$ はハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、 $C(O)NR^9R^{10}$ （ここで、 R^9 および R^{10} の各々は、独立して、水素または C_{1-4} アルキルであるか、あるいは R^9 および R^{10} はその結合する窒素原子と一緒にあって 4 -、5 -、6 - または 7 - 員の飽和環を形成し、その 4 -、5 -、6 - または 7 - 員の飽和環はさらに O、N および $S(O)_m$ （ m は 0、1 または 2 である）より選択される付加的なヘテロ原子の基を含んでいてもよい）、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオおよびハロ C_{1-4} アルキルチオからなる群より選択され；

R^3 および R^4 は、独立して、水素および 1 個または複数の Y 基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルからなる群より選択されるか、あるいは R^3 および R^4 はそれらの結合する窒素原子と一緒にあって Y' 基で置換されていてもよい 4 -、5 -、6 - または 7 - 員の飽和または部分不飽和の環を形成し；

Y は C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ C_{1-4} アルコキシおよび C_{3-5} シクロアルキルからなる群より選択され；

Y' は C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロ C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-5} シクロアルキルおよび C_{5-10} アリールからなる群より選択されるか、あるいは Y' は 4 -、5 - または 6 - 員の環上の 2 個の原子の間に $-CH_2-$ または $-CH_2-CH_2-$ の架橋を形成し；

R^5 および R^6 は、独立して、1 個または複数の X 基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであるか、あるいは R^5 および R^6 はそれらの結合する炭素原子と一緒にあって 1 個または複数の X' 基で置換されていてもよい飽和 5 - または 6 - 員の炭素環を形成し、 R^5 および R^6 がその結合する炭素原子と一緒にあって 5 員の飽和炭素環を形成する場合には、該環はさらに O、N および $S(O)_m$ （ここで、 m は 0、1 または 2 である）から選択される付加的なヘテロ原子の基を含んでいてもよく；

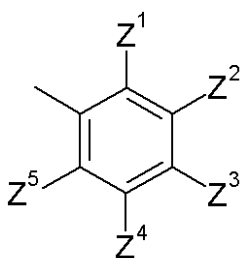
X はハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルコキシおよび C_{5-10} アリールからなる群より選択され；

X' はハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルコキシおよび C_{5-10} アリールからなる群より選択され；

R^1 は、a) および b) より選択され、ここで

a) は

【化 6】



(ここで：

Z^1 は C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ハロ C_{1-4} アルキル、フェニル、ハロ C_{1-4} アルコキシ、ハロフェニル、 C_{1-4} アルキルスルホキシ、 C_{1-4} アルキルスルホニル、プロモおよびクロロからなる群より選択され；

Z^2 は水素、ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル、フェニル、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルコキシ、ハロフェニル、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキルおよび C_{3-6} シクロアルキルからなる群より選択され；

Z^3 は水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルコキシおよび C_{3-6} シクロアルキルからなる群より選択され；

Z^4 は水素、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、フェニル、ハロ C_{1-4} アルコキシ、ハロフェニル、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキルおよび C_{3-6} シクロアルキルからなる群より選択され；

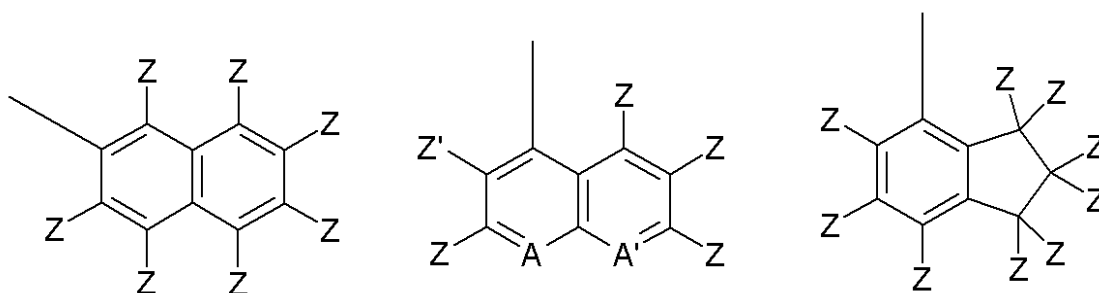
Z^5 は水素、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、フェニル、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルコキシ、ハロフェニル、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキルおよび C_{3-6} シクロアルキルからなる群より選択され；

ここで Z^1 ないし Z^5 の 1 個より多くがメトキシである場合、その場合、 Z^1 と Z^5 とだけがメトキシである)

より選択される基であり；

b) は、

【化 7】



(ここで：

A および A' は、各々、 C または N から選択され、 A および A' が同時に N であることはなく；

Z' は水素、ハロゲン、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキルから選択され；

Z は、各々独立して、水素、ハロゲン、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハ

口 C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 4 アルキルチオ、ハ口 C₁ - 4 アルキルチオ、C₁ - 4 アルキルスルホキシ、C₁ - 4 アルキルスルホニル、C₁ - 4 ジアルキルアミノ、フラニル、ピペリジニルまたはシアノから選択され；

多くても 2 個の Z 基（あるいは適当ならば、Z と Z' を一緒にして多くても 2 個の基）は水素以外の基である）

から選択される基である]

で示される化合物あるいはその塩または溶媒和物。

【請求項 6】

障害が統合失調症、認知症または注意欠陥障害を含む精神病である、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

G l y T 1 が介在する障害に罹患しているか、あるいは該障害に感受的である、ヒトを含む哺乳動物を治療する方法であって、有効量の請求項 5 記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 8】

障害が統合失調症、認知症または注意欠陥障害を含む精神病である、請求項 7 記載の方法。

【請求項 9】

G l y T 1 が介在する障害の治療用の医薬の製造における請求項 5 記載の化合物の使用。

【請求項 10】

障害が統合失調症、認知症または注意欠陥障害を含む精神病である、請求項 9 記載の使用。

【請求項 11】

請求項 5 記載の化合物および少なくとも 1 種の医薬上許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む、医薬組成物。

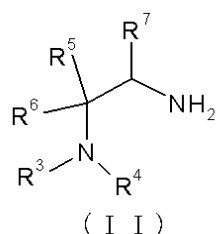
【請求項 12】

5 H T 3 アンタゴニスト、セロトニンアゴニスト、NK - 1 アンタゴニスト、選択性セロトニン再取り込み阻害剤 (S S R I)、ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (S N R I)、三環系抗鬱剤、ドーパミン作動性抗鬱剤、H 3 アンタゴニスト、5 H T 1 A アンタゴニスト、5 H T 1 B アンタゴニスト、5 H T 1 D アンタゴニスト、D 1 アゴニスト、M 1 アゴニスト、抗痙攣剤から選択される抗鬱剤；非定型抗精神病剤および向知性薬から選択される、1 種または複数の他の治療薬をさらに含む、請求項 11 記載の医薬組成物。

【請求項 13】

式 (I I)：

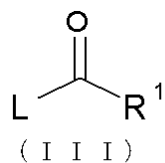
【化 8】



[式中、R³、R⁴、R⁵、R⁶ および R⁷ は請求項 1 ないし 3 のいずれか一項における式 (I) の記載と同意義である]

で示される化合物を、式 (I I I)：

【化 9】



[式中、R¹ は請求項 1 ないし 3 のいずれか一項における式 (I) の記載と同意義であり、L は適当な脱離基を意味する]

で示される化合物と反応させ、その後、所望により、

- ・ いずれの保護基も除去し、および / または
- ・ 式 (I) の化合物を式 (I) の別の化合物に変換し、および / または
- ・ 塩または溶媒和物を形成させる工程を含む、請求項 5 記載の化合物の調製方法。