

【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20年2月21日(2008.2.21)

【公表番号】特表2007-522111(P2007-522111A)

【公表日】平成19年8月9日(2007.8.9)

【年通号数】公開・登録公報2007-030

【出願番号】特願2006-548339(P2006-548339)

【国際特許分類】

C 0 7 C 271/16 (2006.01)

A 6 1 K 31/27 (2006.01)

A 6 1 K 31/277 (2006.01)

C 0 7 D 211/46 (2006.01)

A 6 1 K 31/445 (2006.01)

C 0 7 D 211/22 (2006.01)

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/4709 (2006.01)

A 6 1 K 31/4725 (2006.01)

C 0 7 D 207/08 (2006.01)

A 6 1 K 31/40 (2006.01)

C 0 7 D 213/65 (2006.01)

A 6 1 K 31/4406 (2006.01)

C 0 7 D 215/28 (2006.01)

A 6 1 K 31/47 (2006.01)

C 0 7 D 215/26 (2006.01)

C 0 7 D 215/20 (2006.01)

C 0 7 D 217/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/472 (2006.01)

C 0 7 D 239/34 (2006.01)

A 6 1 K 31/505 (2006.01)

C 0 7 D 277/20 (2006.01)

C 0 7 D 277/34 (2006.01)

A 6 1 K 31/426 (2006.01)

C 0 7 D 263/58 (2006.01)

A 6 1 K 31/423 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/08 (2006.01)

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

A 6 1 P 25/20 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/00 (2006.01)

A 6 1 P 33/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

**A 6 1 P 19/10 (2006.01)**  
**A 6 1 P 27/02 (2006.01)**  
**A 6 1 P 11/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 1/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 7/12 (2006.01)**  
**C 0 7 C 269/06 (2006.01)**

## 【 F I 】

C 0 7 C 271/16	C S P
A 6 1 K 31/27	
A 6 1 K 31/277	
C 0 7 D 211/46	
A 6 1 K 31/445	
C 0 7 D 211/22	
C 0 7 D 401/12	
A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/4725	
C 0 7 D 207/08	
A 6 1 K 31/40	
C 0 7 D 213/65	
A 6 1 K 31/4406	
C 0 7 D 215/28	
A 6 1 K 31/47	
C 0 7 D 215/26	
C 0 7 D 215/20	
C 0 7 D 217/02	
A 6 1 K 31/472	
C 0 7 D 239/34	
A 6 1 K 31/505	
C 0 7 D 277/34	
A 6 1 K 31/426	
C 0 7 D 263/58	
A 6 1 K 31/423	
A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 1/08	
A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 33/00	
A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 11/00	

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 7/12

C 0 7 C 269/06

## 【手続補正書】

【提出日】平成19年12月28日(2007.12.28)

## 【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

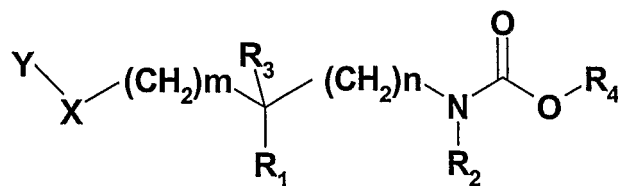
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

塩基の、酸付加塩の、水和物の又は溶媒和物の形態の、式(I)に合致する化合物。

【化 1】



(I)

(式中、

mは、0、1、2又は3を表し；

nは、0、1、2又は3を表し；

Xは、酸素若しくは硫黄原子又はSO若しくはSO<sub>2</sub>基を表し；

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、互いに独立に、水素原子若しくはC<sub>1</sub> - 3アルキル基を表し、又はR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は両者で基 - (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - (pは、n + pが2から5までの整数となるように、1から5までの整数を表す。)を形成し；

R<sub>3</sub>は、水素若しくはフッ素原子又はヒドロキシルもしくはメチル基を表し；R<sub>4</sub>は、一般式CHR<sub>5</sub>CONHR<sub>6</sub>の基を表し；(R<sub>5</sub>は、水素原子又はC<sub>1</sub> - 6アルキル基を表し、及び

R<sub>6</sub>は、水素原子又はC<sub>1</sub> - 6アルキル、C<sub>3</sub> - 7シクロアルキルもしくはC<sub>3</sub> - 7シクロアルキル - C<sub>1</sub> - 6アルキレン基を表す。)

Yは、特にフェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、チアゾリル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、シンノリニル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズオキサジアゾリル及びベンゾチアジアゾリルから選択される基Y<sub>1</sub>を表し；基Y<sub>1</sub>は、互いに同一又は異別である一又は複数の置換基Y<sub>2</sub>によって、又は基Y<sub>3</sub>によって必要に応じて置換されており；

Y<sub>2</sub>は、ハロゲン原子又はシアノ、ニトロ、C<sub>1</sub> - 8アルキル、C<sub>1</sub> - 8アルコキシ、C<sub>1</sub> - 8チオアルキル、C<sub>1</sub> - 8フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 8フルオロアルコキシ、C<sub>1</sub> - 8フルオロチオアルキル、C<sub>3</sub> - 7シクロアルキル、C<sub>3</sub> - 7シクロアルキルオキシ、C<sub>3</sub> - 7シクロアルキル - C<sub>1</sub> - 8アルキレン、C<sub>3</sub> - 7シクロアルキル - C<sub>1</sub> - 8アルキルオキシ、ヒドロキシル、NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、NHCOR<sub>7</sub>、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、COR<sub>7</sub>、CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、-O-(C<sub>1</sub> - 3アルキレ

ン) - O -、フェニルオキシ、フェニルチオ、フェニル - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキレン、フェニル - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキルオキシ又はフェニル - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキルチオ基を表し；

Y<sub>3</sub> は、特に、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルから選択される基を表し；

一又は複数の基 Y<sub>3</sub> は、互いに同一又は異別である一又は複数の基 Y<sub>2</sub> によって置換されることが可能であり；

R<sub>7</sub> 及び R<sub>8</sub> は、互いに独立に、水素原子又は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基を表し、又はそれらを担持する窒素原子とともに、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル若しくはベンジル基によって必要に応じて置換された、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、アゼピン又はピペラジン環を形成する。)

#### 【請求項 2】

Y が、特にフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、チアゾリル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル及びベンズオキサゾリルから選択される基 Y<sub>1</sub> を表し；基 Y<sub>1</sub> は、互いに同一又は異別である一又は複数の置換基 Y<sub>2</sub> によって、又は基 Y<sub>3</sub> によって必要に応じて置換されており；

Y<sub>2</sub> が、ハロゲン原子、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> フルオロアルコキシ、フェニルオキシ又はフェニル - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキレン基を表し；

Y<sub>3</sub> が、フェニル基を表し；Y<sub>3</sub> が、互いに同一又は異別である一又は複数の基 Y<sub>2</sub> によって置換されることが可能である、  
ことを特徴とする、塩基の、酸付加塩の、水和物の又は溶媒和物の形態の、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物。

#### 【請求項 3】

Y が、特にフェニル又はナフチルから選択される基 Y<sub>1</sub> を表し；基 Y<sub>1</sub> が、互いに同一又は異別である一又は複数の置換基 Y<sub>2</sub> によって、又は基 Y<sub>3</sub> によって必要に応じて置換されており；

Y<sub>2</sub> が、ハロゲン原子、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> フルオロアルコキシ、フェニルオキシ又はフェニル - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキレン基を表し；

Y<sub>3</sub> が、フェニル基を表し；Y<sub>3</sub> が、互いに同一又は異別である一又は複数の基 Y<sub>2</sub> によって置換されることが可能である、  
ことを特徴とする、塩基の、酸付加塩の、水和物の又は溶媒和物の形態の、請求項 1 又は 2 に記載の式 (I) の化合物。

#### 【請求項 4】

m が、0、1、2 又は 3 を表し；

n が、0、1、2 又は 3 を表し；

R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> が、互いに独立に、水素原子若しくは C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル基を表し、又は R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は両者で基 - (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - (p は、n + p が 2 から 5 までの整数となるように、1 から 5 までの整数を表す。) を形成し；

但し、R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> が、互いに独立に、水素原子又は C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル基を表す場合には、m + n > 1 である、

ことを特徴とする、塩基の、酸付加塩の、水和物の又は溶媒和物の形態の、請求項 1 ないし 3 の何れか一項に記載の式 (I) の化合物。

#### 【請求項 5】

m が、0、1、2 又は 3 を表し；及び / 又は

n が、0、1、2 又は 3 を表し；及び / 又は

R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> が、両者で、基 - (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - (p は、n + p が 4 に等しいように、1 から 4 までの整数を表す。) を形成する；

ことを特徴とする、塩基の、酸付加塩の、水和物の又は溶媒和物の形態の、請求項 1 ないし 4 の何れか一項に記載の式 (I) の化合物。

## 【請求項 6】

X が、酸素原子を表す；

ことを特徴とする、塩基の、酸付加塩の、水和物の又は溶媒和物の形態の、請求項 1 ないし 5 の何れか一項に記載の式 (I) の化合物。

## 【請求項 7】

R<sub>3</sub> が、水素原子を表す；

ことを特徴とする、塩基の、酸付加塩の、水和物の又は溶媒和物の形態の、請求項 1 ないし 6 の何れか一項に記載の式 (I) の化合物。

## 【請求項 8】

2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル{2 - [(4 - クロロフェニル) - オキシ]エチル}カルバメート

2 - アミノ - 2 - オキソエチル(2 - [(4 - シアノフェニル) オキシ]エチル) - カルバメート

2 - アミノ - 2 - オキソエチル[4 - (1 - ナフタレニルオキシ)ブチル] - カルバメート

2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル 4 - [(4' - フルオロ - 4 - ビフェニル) - オキシ] - 1 - ピペリジンカルボキシレート

2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル 4 - {[(4 - ブロモフェニル) オキシ] - メチル} - 1 - ピペリジンカルボキシレート

2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル 4 - {[(4' - (トリフルオロメチル) - 4 - ビフェニル) オキシ]メチル} - 1 - ピペリジンカルボキシレート

2 - アミノ - 2 - オキソエチル 4 - [(1 - ナフタレニルオキシ)メチル] - 1 - ピペリジンカルボキシレート

2 - アミノ - 2 - オキソエチル 4 - [(7 - キノリニルオキシ)メチル] - 1 - ピペリジンカルボキシレート

2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル 4 - {2 - [(4 - ブロモフェニル) - オキシ]エチル} - 1 - ピペリジンカルボキシレート

2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル 4 - {2 - [(4' - クロロ - 4 - ビフェニル) オキシ]エチル} - 1 - ピペリジンカルボキシレート

2 - アミノ - 2 - オキソエチル 4 - [2 - (7 - イソキノリニルオキシ)エチル] - 1 - ピペリジンカルバメート

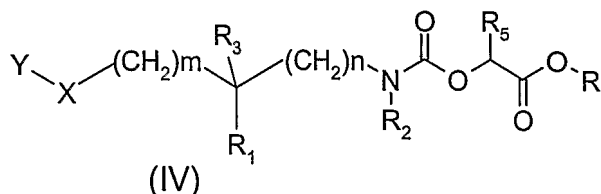
2 - アミノ - 2 - オキソエチル 3 - [(1 - ナフタレニルオキシ)メチル] - 1 - ピロリジンカルボキシレート

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物。

## 【請求項 9】

式 (IV) の化合物

## 【化 2】



(Y、X、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>、n 及び m は、請求項 1 ないし 7 の何れか一項に定義されているとおりであり、R は、メチル又はエチル基を表す。)

を、式 R<sub>6</sub>NH<sub>2</sub> のアミン (R<sub>6</sub> は、請求項 1 に記載の式 (I) に定義されているとおりである。) を用いたアミノ分解によって変換する工程を含む、請求項 1 ないし 8 の何れか一項に記載の式 (I) の化合物を調製する方法。

## 【請求項 10】

薬学的に許容される、塩基の、塩の、水和物の又は溶媒和物の形態の、請求項 1 ないし

8の何れか一項に記載の少なくとも一つの式(I)の化合物を含み、及び薬学的に許容される一又は複数の賦形剤を必要に応じて含む、薬学的組成物。

【請求項11】

医薬品として使用するための、塩基の、塩の、水和物の又は薬学的に許容される溶媒和物の形態の、請求項1ないし8の何れか一項に記載の式(I)の化合物。

【請求項12】

酵素FAAHによって代謝される内在性カンナビノイド及び/又は他の任意の基質が関与する病変を予防又は治療することを目的とする医薬品を調製するための、塩基の、塩の、水和物の又は薬学的に許容される溶媒和物の形態の、請求項1ないし8の何れか一項に記載の式(I)の化合物の使用。

【請求項13】

急性若しくは慢性疼痛、目まい、嘔吐、吐き気、摂食障害、神経及び精神病変、急性若しくは慢性神経変性疾患、てんかん、睡眠障害、心血管疾患、腎虚血、癌、免疫系の疾患、アレルギー性疾患、寄生生物、ウイルス若しくは細菌性感染疾患、炎症疾患、骨粗鬆症、眼症状、肺疾患、胃腸疾患又は尿失禁を予防又は治療することを目的とする医薬品を調製するための、塩基の、塩の、水和物の又は薬学的に許容される溶媒和物の形態の、請求項1ないし8の何れか一項に記載の式(I)の化合物の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0060

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0060】

4.3. 2-(エチルオキシ)-オキシエチル4-[(4-ブromo-フェニル)オキシ]-1-ピペリジンカルボキシレート

段階4.2.で調製した2.7g(7.58mmol)の4-[(4-ブromoフェニル)-オキシ]ピペリジン及び実施例1.1.に従って調製した1.70g(7.6mmol)のエチル{[(フェニルオキシ)カルボニル]オキシ}アセテートを、40mlのトルエン中で混合し、溶液を50℃で20時間加熱する。冷却後、この溶液を蒸発乾固し、生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル及びシクロヘキサンの40/60の混合物で溶出する。次いで、その溶出物をジイソプロピルエーテルで粉碎し、2.9gの粉状の生成物を得る。

融点( ) : 87 - 88

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0061

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0061】

4.4. 2-(メチルアミノ)-2-オキシエチル4-[(4-ブromoフェニル)オキシ]-1-ピペリジンカルボキシレート

メチルアミンの33%エタノール溶液10ml中の、段階4.3.で調製した2-(エチルオキシ)-2-オキシエチル4-[(4-ブromoフェニル)オキシ]-1-ピペリジンカルボキシレート2.9g(7.5mmol)の溶液を、室温で20時間攪拌する。蒸発させてから、生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにより精製して、酢酸エチルで溶出し、次の段階でそのまま使用する、0.8gのガム形態の生成物を得る。