

【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25年12月19日(2013.12.19)

【公表番号】特表2013-516490(P2013-516490A)

【公表日】平成25年5月13日(2013.5.13)

【年通号数】公開・登録公報2013-023

【出願番号】特願2012-548200(P2012-548200)

【国際特許分類】

C 07 D 295/08	(2006.01)
A 61 K 31/495	(2006.01)
A 61 P 3/04	(2006.01)
A 61 P 19/02	(2006.01)
A 61 P 25/00	(2006.01)
A 61 P 25/24	(2006.01)
A 61 P 25/28	(2006.01)
A 61 P 25/16	(2006.01)
A 61 P 25/08	(2006.01)
A 61 P 25/04	(2006.01)
A 61 P 29/00	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)

【F I】

C 07 D 295/08	C S P A
A 61 K 31/495	
A 61 P 3/04	
A 61 P 19/02	
A 61 P 25/00	1 0 1
A 61 P 25/24	
A 61 P 25/28	
A 61 P 25/16	
A 61 P 25/08	
A 61 P 25/04	
A 61 P 29/00	
A 61 P 43/00	1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成25年10月25日(2013.10.25)

【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

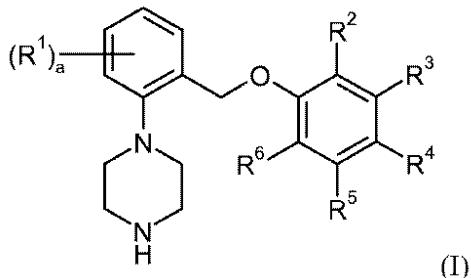
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物：

## 【化16】



(式中、aは0、1、または2であり；各R<sup>1</sup>は独立にハロまたはトリフルオロメチルであり；R<sup>2</sup>～<sup>6</sup>は独立に水素、ハロ、-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、-O-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、-OCF<sub>3</sub>、-C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキレン-O-C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、-C<sub>0</sub>～<sub>1</sub>アルキレン-フェニル、-O-C<sub>0</sub>～<sub>3</sub>アルキレン-フェニル、-C<sub>0</sub>～<sub>6</sub>アルキレン-OH、-CN、-C<sub>0</sub>～<sub>2</sub>アルキレン-COOH、-CHO、-C(O)-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、-C(O)O-C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、-CH<sub>2</sub>SH、-S-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、-SO<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R、-C<sub>0</sub>～<sub>1</sub>アルキレン-NRR、-NHC(O)-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、-C(O)NRR、または-NO<sub>2</sub>であり；そして各Rは独立に水素または-C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルである)

または薬学的に許容されるその塩であり；ただし、該式Iの化合物は、1-(2-フェノキシメチルフェニル)ピペラジン、1-[2-(3-フルオロフェノキシメチル)フェニル]ピペラジン、または1-[2-(2,3-ジフルオロフェノキシメチル)フェニル]-ピペラジンではない。

化合物または薬学的に許容されるその塩。

## 【請求項2】

R<sup>2</sup>が水素、ハロ、-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、-O-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>0</sub>～<sub>1</sub>アルキレン-フェニル、-O-C<sub>0</sub>～<sub>3</sub>アルキレン-フェニル、または-CNである、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

## 【請求項3】

R<sup>3</sup>が水素、ハロ、-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、または-O-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルである、請求項1～2のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

## 【請求項4】

R<sup>4</sup>が水素、ハロ、または-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルである、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

## 【請求項5】

R<sup>5</sup>が水素、またはハロである、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

## 【請求項6】

R<sup>6</sup>が水素、ハロ、または-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルである、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

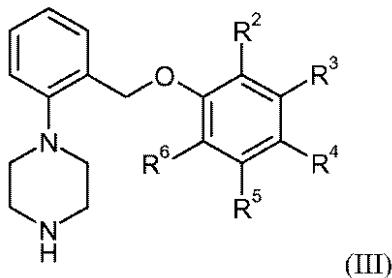
## 【請求項7】

aが0である、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

## 【請求項8】

式III：

## 【化17】



(式中、R<sup>2</sup> ~ <sup>6</sup> は独立に水素、ハロ、-C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、-O-C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、-C<sub>0</sub> ~ <sub>1</sub> アルキレン-フェニル、-O-C<sub>0</sub> ~ <sub>3</sub> アルキレン-フェニル、または-CNである)

を有する、請求項1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

## 【請求項9】

請求項1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

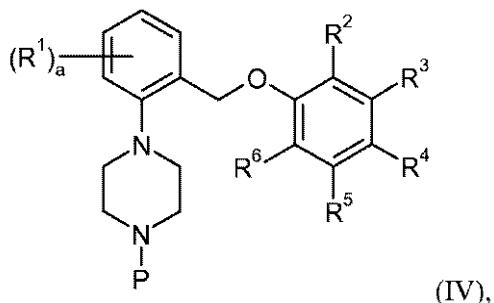
## 【請求項10】

抗アルツハイマー病薬、抗けいれん剤、抗うつ剤、抗パーキンソン病薬、デュアルセロトニン-ノルエピネフリン再取込みインヒビター、非ステロイド系抗炎症剤、ノルエピネフリン再取込みインヒビター、オピオイドアゴニスト、オピオイドアンタゴニスト、選択的セロトニン再取込みインヒビター、ナトリウムチャネル遮断薬、交感神経遮断薬およびこれらの組合せから選択される治療薬をさらに含む、請求項9に記載の医薬組成物。

## 【請求項11】

請求項1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩の合成に有用な、式IVの化合物：

## 【化18】



(式中、Pは、t-ブトキシカルボニル、トリチル、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、ホルミル、およびベンジルから選択されるアミノ保護基である)。

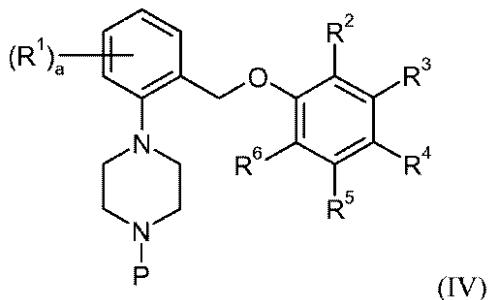
## 【請求項12】

aが0であり；そしてR<sup>2</sup> ~ <sup>6</sup> が独立に水素、ハロ、-C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、-O-C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、-C<sub>0</sub> ~ <sub>1</sub> アルキレン-フェニル、-O-C<sub>0</sub> ~ <sub>3</sub> アルキレン-フェニル、または-CNである、請求項11に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

## 【請求項13】

請求項1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を調製する方法であって、この方法が式IVの化合物：

## 【化19】



(式中、Pは、t-ブトキシカルボニル、トリチル、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、ホルミル、およびベンジルから選択されるアミノ保護基である)

またはその塩を脱保護して、式Iの化合物を提供するステップを包含する、方法。

## 【請求項14】

aが0であり；そしてR<sup>2</sup>～<sup>6</sup>が独立に水素、ハロ、-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、-O-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>0</sub>～<sub>1</sub>アルキレン-フェニル、-O-C<sub>0</sub>～<sub>3</sub>アルキレン-フェニル、または-CNである、請求項13に記載の方法。

## 【請求項15】

治療における使用のための、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、組成物。

## 【請求項16】

疼痛性障害、抑うつ障害、情動障害、注意欠陥過活動性障害、認知障害、腹圧性尿失禁、慢性疲労症候群、肥満、または閉経に伴う血管運動症状の治療における使用のための、請求項15に記載の組成物。

## 【請求項17】

前記疼痛性障害が神経因性疼痛、線維筋痛、慢性腰痛、および変形性関節症から選択される、請求項16に記載の組成物。

## 【請求項18】

疼痛性障害、抑うつ障害、情動障害、注意欠陥過活動性障害、認知障害、腹圧性尿失禁、慢性疲労症候群、肥満、または閉経に伴う血管運動症状の治療のための医薬品の製造のための、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0018】

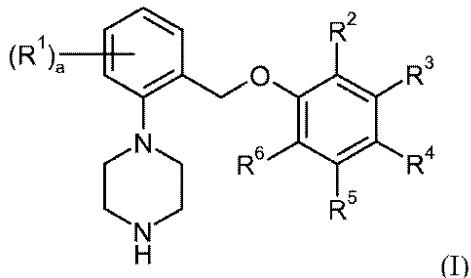
本発明のさらに他の態様は、哺乳動物におけるセロトニン再取込みを阻害するか、または哺乳動物におけるノルエピネフリン再取込みを阻害するための医薬品の製造、特に、疼痛性障害、抑うつ障害、情動障害、注意欠陥過活動性障害、認知障害、腹圧性尿失禁を治療するのに有用な医薬品の製造のための本発明の化合物の使用に関する。本発明のさらに他の態様は、研究手段としての本発明の化合物の使用に関する。本発明の他の態様および実施形態を本明細書で開示する。

例えば、本発明は以下の項目を提供する。

(項目1)

式Iの化合物：

## 【化16】



(式中、aは0、1、または2であり；各R<sup>1</sup>は独立にハロまたはトリフルオロメチルであり；R<sup>2</sup>～<sup>6</sup>は独立に水素、ハロ、-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキル、-O-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、-OCF<sub>3</sub>、-C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキレン-O-C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、-C<sub>0</sub>～<sub>1</sub>アルキレン-フェニル、-O-C<sub>0</sub>～<sub>3</sub>アルキレン-フェニル、-C<sub>0</sub>～<sub>6</sub>アルキレン-OH、-CN、-C<sub>0</sub>～<sub>2</sub>アルキレン-COOH、-CHO、-C(O)-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、-C(O)O-C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、-CH<sub>2</sub>SH、-S-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキレン-S-C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、-SO<sub>2</sub>-NRR、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R、-C<sub>0</sub>～<sub>1</sub>アルキレン-NRR、-NHCO(O)-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、-C(O)NRR、または-NO<sub>2</sub>であり；そして各Rは独立に水素または-C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルである)

または薬学的に許容されるその塩であり；ただし、該式Iの化合物は、1-(2-フェノキシメチルフェニル)ピペラジン、1-[2-(3-フルオロフェノキシメチル)フェニル]ピペラジン、または1-[2-(2,3-ジフルオロフェノキシメチル)フェニル]-ピペラジンではない、

化合物。

(項目2)

R<sup>2</sup>が水素、ハロ、-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、-O-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>0</sub>～<sub>1</sub>アルキレン-フェニル、-O-C<sub>0</sub>～<sub>3</sub>アルキレン-フェニル、または-CNである、項目1に記載の化合物。

(項目3)

R<sup>3</sup>が水素、ハロ、-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、または-O-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルである、項目1～2のいずれか一項に記載の化合物。

(項目4)

R<sup>4</sup>が水素、ハロ、または-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルである、項目1～3のいずれか一項に記載の化合物。

(項目5)

R<sup>5</sup>が水素、またはハロである、項目1～4のいずれか一項に記載の化合物。

(項目6)

R<sup>6</sup>が水素、ハロ、または-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルである、項目1～5のいずれか一項に記載の化合物。

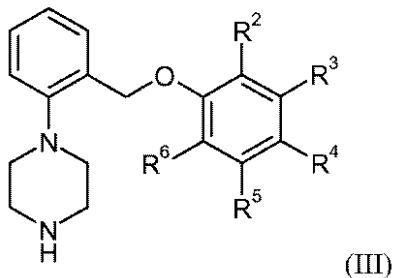
(項目7)

aが0である、項目1～6のいずれか一項に記載の化合物。

(項目8)

式III：

## 【化17】



(式中、R<sup>2</sup> ~ <sup>6</sup> は独立に水素、ハロ、-C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、-O-C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、-C<sub>0</sub> ~ <sub>1</sub> アルキレン-フェニル、-O-C<sub>0</sub> ~ <sub>3</sub> アルキレン-フェニル、または-CNである)

を有する、項目1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目9)

項目1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

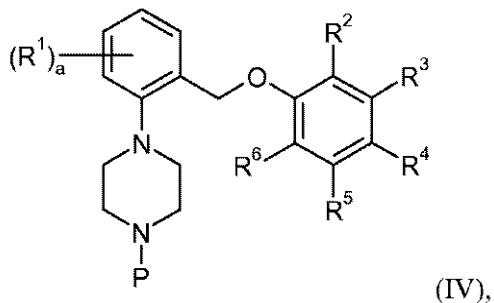
(項目10)

抗アルツハイマー病薬、抗けいれん剤、抗うつ剤、抗パーキンソン病薬、デュアルセロトニン-ノルエピネフリン再取込みインヒビター、非ステロイド系抗炎症剤、ノルエピネフリン再取込みインヒビター、オピオイドアゴニスト、オピオイドアンタゴニスト、選択的セロトニン再取込みインヒビター、ナトリウムチャネル遮断薬、交感神経遮断薬およびこれらの組合せから選択される治療薬をさらに含む、項目9に記載の医薬組成物。

(項目11)

項目1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物の合成に有用な、式IVの化合物：

## 【化18】



(式中、Pは、t-ブトキシカルボニル、トリチル、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、ホルミル、およびベンジルから選択されるアミノ保護基である)。

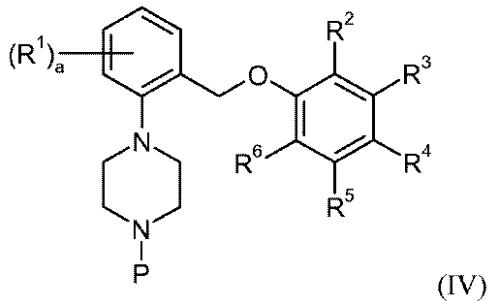
(項目12)

aが0であり；そしてR<sup>2</sup> ~ <sup>6</sup> が独立に水素、ハロ、-C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、-O-C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、-C<sub>0</sub> ~ <sub>1</sub> アルキレン-フェニル、-O-C<sub>0</sub> ~ <sub>3</sub> アルキレン-フェニル、または-CNである、項目11に記載の化合物。

(項目13)

項目1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物を調製する方法であって、この方法が式IVの化合物：

## 【化19】



(式中、Pは、t-ブトキシカルボニル、トリチル、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、ホルミル、およびベンジルから選択されるアミノ保護基である)

またはその塩を脱保護して、式Iの化合物を提供するステップを包含する、方法。

(項目14)

aが0であり；そしてR<sup>2</sup>～<sup>6</sup>が独立に水素、ハロ、-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、-O-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>0</sub>～<sub>1</sub>アルキレン-フェニル、-O-C<sub>0</sub>～<sub>3</sub>アルキレン-フェニル、または-CNである、項目13に記載の化合物。

(項目15)

治療における使用のための、項目1～8のいずれか一項に記載の化合物。

(項目16)

疼痛性障害、抑うつ障害、情動障害、注意欠陥過活動性障害、認知障害、腹圧性尿失禁、慢性疲労症候群、肥満、または閉経に伴う血管運動症状の治療における使用のための、項目15に記載の化合物。

(項目17)

前記疼痛性障害が神経因性疼痛、線維筋痛、慢性腰痛、および変形性関節症から選択される、項目16に記載の化合物。

(項目18)

疼痛性障害、抑うつ障害、情動障害、注意欠陥過活動性障害、認知障害、腹圧性尿失禁、慢性疲労症候群、肥満、または閉経に伴う血管運動症状の治療のための医薬品の製造のための、項目1～8のいずれか一項に記載の化合物の使用。