

【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 0 7 D 295/08 (2006.01)

A 6 1 K 31/495 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 295/08 C S P A

A 6 1 K 31/495

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 25/00 1 0 1

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/08

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 29/00

A 6 1 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

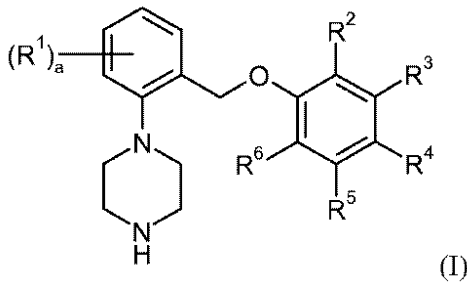
【補正の内容】

【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^1 は独立にハロまたはトリフルオロメチルであり； $R^2 \sim R^6$ は独立に水素、ハロ、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $-O-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-OCF_3$ 、 $-C_{1 \sim 4}$ アルキレン- $O-C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $-C_{0 \sim 1}$ アルキレン-フェニル、 $-O-C_{0 \sim 3}$ アルキレン-フェニル、 $-C_{0 \sim 6}$ アルキレン-OH、 $-CN$ 、 $-C_{0 \sim 2}$ アルキレン- $COOH$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-C(O)O-C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $-CH_2SH$ 、 $-S-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-C_{1 \sim 4}$ アルキレン- $S-C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $-SO_2-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-SO_2NRR$ 、 $-NH-SO_2R$ 、 $-C_{0 \sim 1}$ アルキレン- NRR 、 $-NHC(O)-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-C(O)NRR$ 、または $-NO_2$ であり；そして各 R は独立に水素または $-C_{1 \sim 4}$ 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^2 が水素、ハロ、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-O-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-C_{0 \sim 1}$ アルキレン-フェニル、 $-O-C_{0 \sim 3}$ 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^3 が水素、ハロ、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル、または $-O-C_{1 \sim 6}$ 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^4 が水素、ハロ、または $-C_{1 \sim 6}$ 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^5 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^6 が水素、ハロ、または $-C_{1 \sim 6}$ 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。

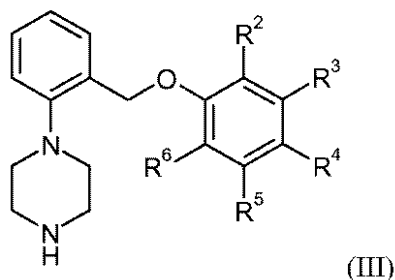
【請求項 7】

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、 $R^2 \sim R^6$ は独立に水素、ハロ、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-O-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-C_{0 \sim 1}$ アルキレン-フェニル、 $-O-C_{0 \sim 3}$ 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。

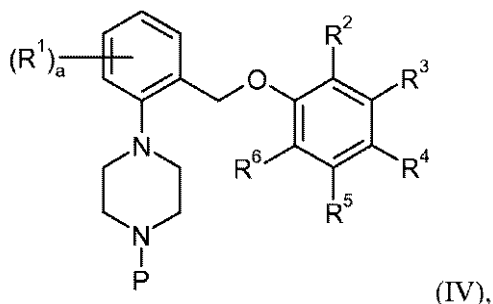
【請求項 10】

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、ナトリウムチャンネル遮断薬、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 I V 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)。

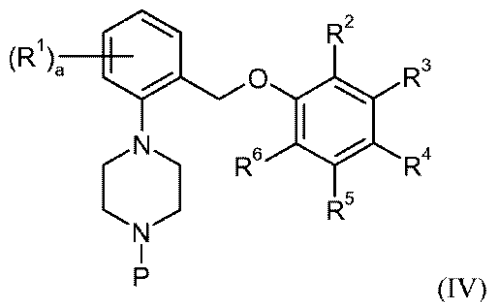
【請求項 12】

a が 0 であり；そして $R^2 \sim R^6$ が独立に水素、ハロ、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-O-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-C_{0 \sim 1}$ アルキレン-フェニル、 $-O-C_{0 \sim 3}$ 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 I V 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 R² ~ R⁶ が独立に水素、ハロ、-C₁ ~ C₆ アルキル、-O-C₁ ~ C₆ アルキル、-C₀ ~ C₁ アルキレン - フェニル、-O-C₀ ~ C₃ 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】

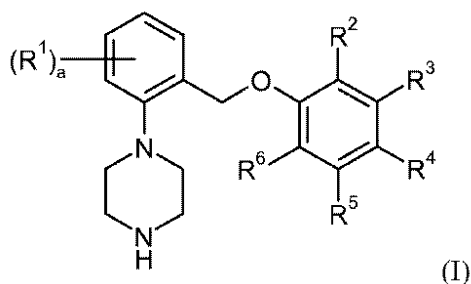
本発明のさらに他の態様は、哺乳動物におけるセロトニン再取込みを阻害するか、または哺乳動物におけるノルエピネフリン再取込みを阻害するための医薬品の製造、特に、疼痛性障害、抑うつ障害、情動障害、注意欠陥過活動性障害、認知障害、腹圧性尿失禁を治療するのに有用な医薬品の製造のための本発明の化合物の使用に関する。本発明のさらに他の態様は、研究手段としての本発明の化合物の使用に関する。本発明の他の態様および実施形態を本明細書で開示する。

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 1 6】



(式中、a は 0、1、または 2 であり；各 R¹ は独立にハロまたはトリフルオロメチルであり；R² ~ R⁶ は独立に水素、ハロ、-C₁ ~ 6 アルキル、-CF₃、-C₂ ~ 6 アルキニル、-O-C₁ ~ 6 アルキル、-OCF₃、-C₁ ~ 4 アルキレン-O-C₁ ~ 4 アルキル、-C₀ ~ 1 アルキレン-フェニル、-O-C₀ ~ 3 アルキレン-フェニル、-C₀ ~ 6 アルキレン-OH、-CN、-C₀ ~ 2 アルキレン-COOH、-CHO、-C(O)-C₁ ~ 6 アルキル、-C(O)O-C₁ ~ 4 アルキル、-CH₂SH、-S-C₁ ~ 6 アルキル、-C₁ ~ 4 アルキレン-S-C₁ ~ 4 アルキル、-SO₂-C₁ ~ 6 アルキル、-SO₂NRR、-NH-SO₂R、-C₀ ~ 1 アルキレン-NRR、-NHC(O)-C₁ ~ 6 アルキル、-C(O)NRR、または-NO₂であり；そして各 R は独立に水素または-C₁ ~ 4 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)

R² が水素、ハロ、-C₁ ~ 6 アルキル、-O-C₁ ~ 6 アルキル、-C₀ ~ 1 アルキレン-フェニル、-O-C₀ ~ 3 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)

R³ が水素、ハロ、-C₁ ~ 6 アルキル、または-O-C₁ ~ 6 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)

R⁴ が水素、ハロ、または-C₁ ~ 6 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)

R⁵ 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)

R⁶ が水素、ハロ、または-C₁ ~ 6 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。

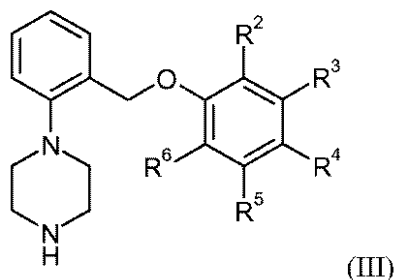
(項目 7)

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、 $R^2 \sim R^6$ は独立に水素、ハロ、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-O-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-C_{0 \sim 1}$ アルキレン・フェニル、 $-O-C_{0 \sim 3}$ 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。

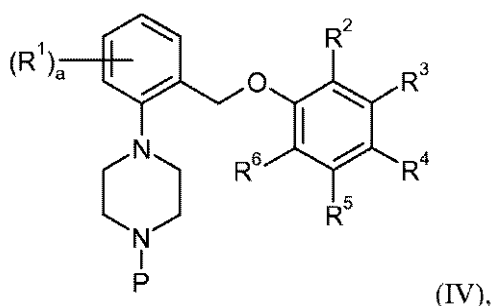
(項目 10)

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 I V 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)。

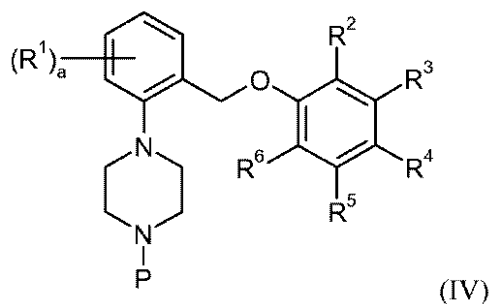
(項目 12)

a が 0 であり；そして $R^2 \sim R^6$ が独立に水素、ハロ、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-O-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-C_{0 \sim 1}$ アルキレン・フェニル、 $-O-C_{0 \sim 3}$ 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 I V 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 R² ~ ⁶ が独立に水素、ハロ、- C₁ ~ ₆ アルキル、- O - C₁ ~ ₆ アルキル、- C₀ ~ ₁ アルキレン - フェニル、- O - C₀ ~ ₃ 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。