

【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27年12月24日 (2015.12.24)

【公表番号】特表2015-500293(P2015-500293A)

【公表日】平成27年1月5日 (2015.1.5)

【年通号数】公開・登録公報2015-001

【出願番号】特願2014-546080(P2014-546080)

【国際特許分類】

C 0 7 D 491/048 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

A 6 1 K 31/4355 (2006.01)

A 6 1 K 31/4725 (2006.01)

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/30 (2006.01)

A 6 1 P 25/26 (2006.01)

A 6 1 P 25/32 (2006.01)

A 6 1 P 25/36 (2006.01)

A 6 1 P 25/34 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 9/48 (2006.01)

A 6 1 K 9/06 (2006.01)

A 6 1 K 9/02 (2006.01)

A 6 1 K 9/12 (2006.01)

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 9/107 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 491/048 C S P

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/4355

A 6 1 K 31/4725

A 6 1 K 31/55

A 6 1 K 31/496

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 25/30

A 6 1 P 25/26

A 6 1 P 25/32

A 6 1 P 25/36

A 6 1 P 25/34

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 9/06

A 6 1 K 9/02

A 6 1 K 9/12

A 6 1 K 9/10

A 6 1 K 9/14  
A 6 1 K 9/107

## 【手続補正書】

【提出日】平成27年11月6日(2015.11.6)

## 【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

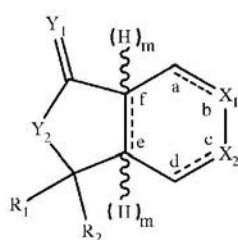
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造 (I) :

【化 1】



(I)

[ 式中、

点線は、飽和結合または不飽和結合を表し、ただし、すべての点線が不飽和結合を表すか、e と f との間の点線のみが不飽和結合であるか、またはどの点線も不飽和結合を表さないかのいずれかであり、

$X_1$  は、 $CH$ 、 $CH_2$ 、 $N$ 、または  $N - R_3$  であり、かつ  $X_2$  は、 $X_1$  が  $N$  のとき  $CH$  であり、 $X_2$  は、 $X_1$  が  $N - R_3$  のとき  $CH_2$  であり、 $X_2$  は、 $X_1$  が  $CH$  のとき  $N$  であり、かつ  $X_2$  は、 $X_1$  が  $CH_2$  のとき  $N - R_3$  であり、

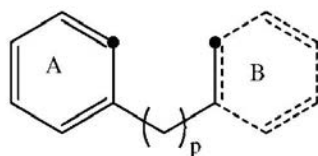
$m$  は、0 または 1 であり、

波線は、シス配置またはトランス配置を有する炭素に結合された結合を示し、

$Y_1$  は、 $O$  または  $S$  であり、 $Y_2$  は  $O$ 、 $N$ 、または  $CH_2$  であり、

$R_1$  および  $R_2$  は、一緒になって、構造 (II) :

【化 2】



(II)

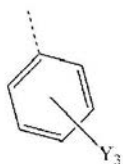
(ここで、 $p$  は、環 B が存在するとき 0 または 2 であり、かつ  $p$  は、環 B が存在しないとき 2 である)

であり、または

$R_1$  および  $R_2$  は、それぞれ独立して、メチルアルコール、フェニル、直鎖状もしくは分岐状の  $C_1 \sim 8$  アルキル、 $C_3 \sim 6$  シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$  アルケニル、 $C_2 \sim 8$  アルキニル、 $C_6 \sim 10$  アリール、またはヘテロ環、置換アリール、チオフェン、フラン、または以下の構造 :

## 【化 3】

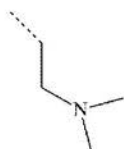
(1d)



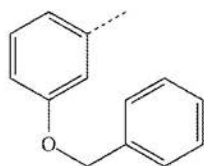
(ここで、 $Y_3$ は、環上の任意の位置に存在してもよく、かつ、H、ハロゲン、OH、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ヒドロキシルアルキル、または $CF_3$ である)

## 【化 4】

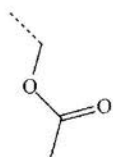
(1c)



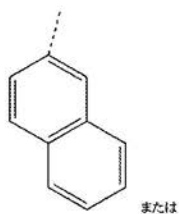
(1f)



(1g)

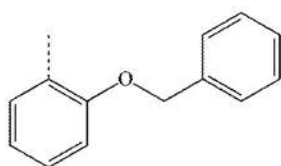


(1h)



または

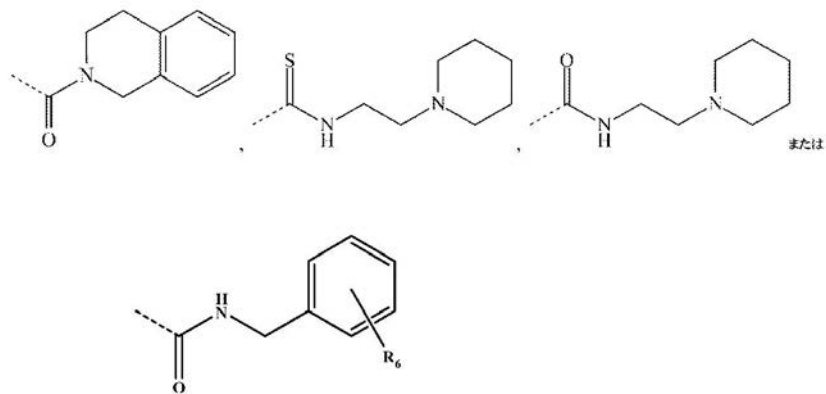
(1i)



の1つであり、かつ

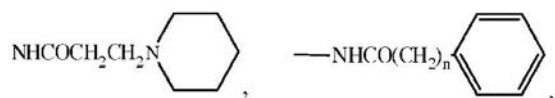
$R^3$ は、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-CONH(CH_2)_3CH_3$ 、 $-CONH(CH_2)_4CH_3$ 、

## 【化 5】



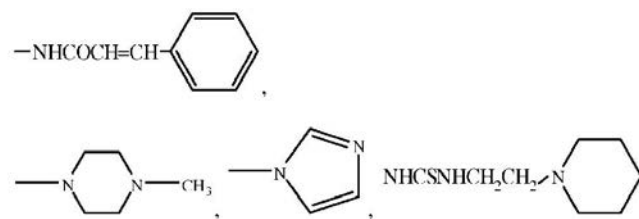
{ ここで、 $R^6$ は、環上の任意の位置に存在してもよく、かつ、 $H$ 、 $NH_2$ 、 $NHCOCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $NHCO(CH_2)_4CH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCOOC(CH_3)_3$ 、ハロゲン、

## 【化 6】



(ただし、 $n$  は 0 ~ 3 である )

## 【化 7】



である }

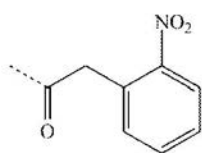
であり、

または  $R^3$  は、

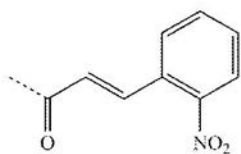
以下の構造 :

## 【化 8】

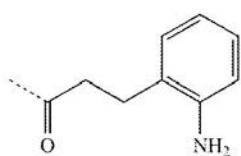
(3a)



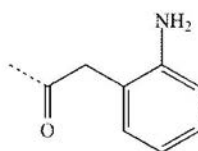
(3b)



(3c)

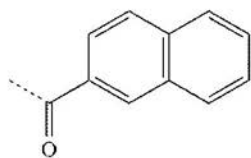


(3d)

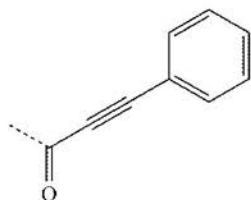


## 【化 9】

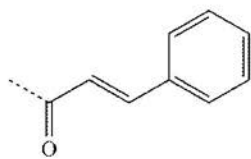
(3c)



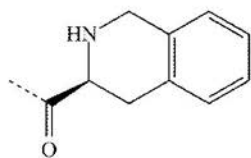
(3f)



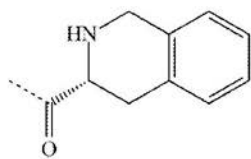
(3g)



(3h)

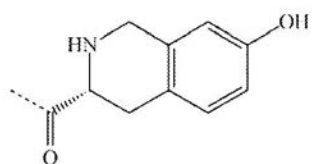


(3i)

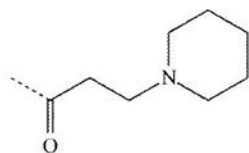


## 【化 10】

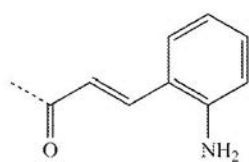
(3j)



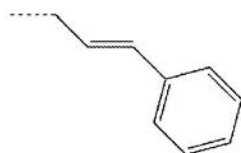
(3k)



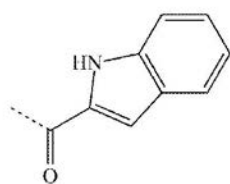
(3l)



(3m)

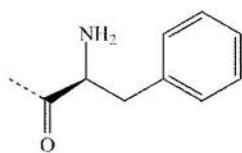


(3n)

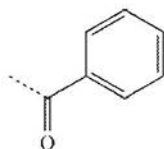


## 【化 1 1】

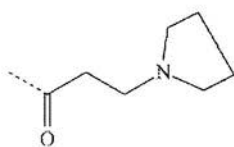
(3o)



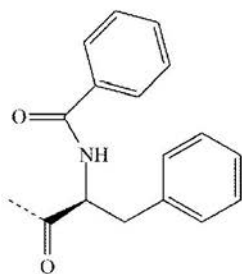
(3p)



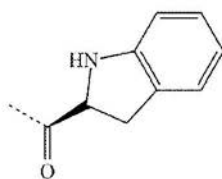
(3q)



(3r)



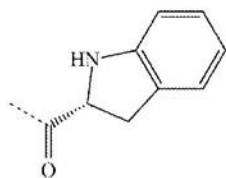
(3s)



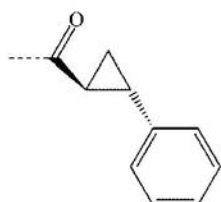


## 【化 1 2】

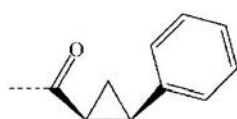
(3t)



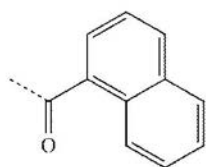
(3u)



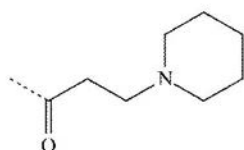
(3v)



(3w)

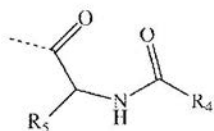


(3x)



## 【化 1 3】

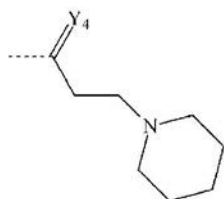
(3y)



{ここで、 $R_5$ は、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ アルケニル、 $C_2 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、ヘテロ環、置換アリール、置換チオフエン、フラン、ピロール、天然アミノ酸側鎖、またはノルロイシン、シクロヘキシルアラニン、ホモシクロヘキシルアラニン、シクロヘキシルグリシン、2 - アミノイソ酪酸、3 - シクロペンチルアラニン、ノルバリン、およびホモフェニルアラニンからなる群から選択される非天然アミノ酸側鎖であり、かつ  $R_4$ は、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ アルケニル、 $C_2 \sim 8$ アルキニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、ヘテロ環、置換アリール、置換チオフエン、フラン、ピロール、またはH、または

## 【化 1 4】

(3z)



(ここで、 $Y_4$ は、OまたはSでありうる)

である)

の1つである}

で示される化合物を含むニューロペプチドSレセプターアンタゴニスト。

## 【請求項 2】

$R_1$ がフェニルである、請求項1に記載のニューロペプチドSレセプターアンタゴニスト。

## 【請求項 3】

$R_2$ がイソブチルである、請求項1に記載のニューロペプチドSレセプターアンタゴニスト。

## 【請求項 4】

$R_1$ がフェニルであり、かつ $R_2$ がイソブチルである、請求項1に記載のニューロペプチドSレセプターアンタゴニスト。

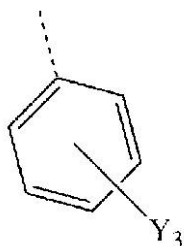
## 【請求項 5】

$X_2$ がN- $R_3$ であり、かつ $X_1$ が $CH_2$ である、請求項1に記載のニューロペプチドSレセプターアンタゴニスト。

## 【請求項 6】

$R_1$ および $R_2$ が、それぞれ独立して、3位および4位に独立してハロゲンをも有するアリール、2位および3位に独立してアルコキシ、メトキシ、エトキシ、ベンジルオキシ、ヒドロキシルをも有するアリール、4位にトリフルオロメチルをも有するアリール、または以下の構造：

## 【化 1 5】



(ここで、 $Y_3$ は、環上の任意の位置に存在してもよく、かつ、H、ハロゲン、OH、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ヒドロキシアリル、または $CF_3$ である)

の1つである、請求項1に記載のニューロペプチドSレセプターアンタゴニスト。

## 【請求項 7】

200 nM未満の結合活性 $K_e$ をも有する、請求項1に記載のニューロペプチドSレセプターアンタゴニスト。

## 【請求項 8】

100 nM未満の結合活性 $K_e$ をも有する、請求項1に記載のニューロペプチドSレセプターアンタゴニスト。

## 【請求項 9】

請求項1に記載のニューロペプチドSレセプターアンタゴニストを含む薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項 10】

有効量の請求項 1 に記載のニューロペプチド S レセプターアンタゴニストと、生理学的に許容可能な担体と、を含む医薬組成物。

## 【請求項 11】

それを必要とする被験体においてニューロペプチド S レセプターに結合させるための医薬組成物であって、請求項 1 に記載のニューロペプチド S レセプターアンタゴニストの有効量を含み、被験体に投与される、医薬組成物。

## 【請求項 12】

医薬組成物の投与が、鳥、両生動物、魚、および哺乳動物からなる群から選択される被験体において効果を提供する、請求項 11 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 13】

有効量の請求項 1 に記載のニューロペプチド S レセプターアンタゴニストまたはその塩を含み、哺乳動物に投与される、哺乳動物において、ニューロペプチド S レセプターへのアゴニストの結合に起因する疾患または病態の少なくとも 1 つを予防および / または治療するための医薬組成物。

## 【請求項 14】

疾患または病態が、物質乱用、物質乱用再発、パニック障害、恐怖症、心的外傷後ストレス障害、およびナルコレプシーを含む睡眠障害からなる群から選択される、請求項 13 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 15】

物質乱用が、アヘン中毒、コカイン中毒、ニコチン中毒、およびエタノール中毒からなる群から選択される、請求項 14 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 16】

経口摂取、注射、静脈内注射、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、エアロゾル剤、トローチ剤、ボーラス剤、坐剤、軟膏剤、粉末剤、溶液剤、分散剤、エマルション剤、および懸濁剤からなる群から選択される経路を介して投与される、請求項 13 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 17】

哺乳動物がヒトである、請求項 13 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 18】

ニューロペプチド S レセプターへのアゴニストの結合に起因する疾患または病態の少なくとも 1 つの予防剤および / または治療剤の製造のための、請求項 1 に記載のニューロペプチド S レセプターアンタゴニストの使用。

## 【請求項 19】

ニューロペプチド S レセプターへのアゴニストの結合に起因する疾患または病態の少なくとも 1 つの予防剤および / または治療剤のプロドラッグの製造のための、請求項 1 に記載のニューロペプチド S レセプターアンタゴニストの使用。

## 【請求項 20】

疾患または病態が、物質乱用、物質乱用再発、パニック障害、恐怖症、心的外傷後ストレス障害、および睡眠障害からなる群から選択される、請求項 18 に記載の使用。

## 【請求項 21】

試薬が、酸化白金、水素、および 1 当量の強酸を含む、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロフロ [3, 4 - c] ピリジン - 1 (3H) - オンの代替的に置換された類似体のテトラヒドロ誘導体を合成する方法。

## 【請求項 22】

代替的に置換された 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロフロ [3, 4 - c] ピリジン - 1 (3H) - オンおよび代替的に置換された (trans および cis 3a, 7a) - 1 - オキソ - 3, 3 - 二置換ヘキサヒドロフロ [3, 4 - c] ピリジン - 5 (1H) - カルボキサミドの製造において、還元用のホウ化ニッケルおよびエピマー化用のアルコキシド塩基をさらに含む、請求項 21 に記載の方法。