

【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 18 年 8 月 10 日 (2006.8.10)

【公表番号】特表 2005-535650 (P2005-535650A)

【公表日】平成 17 年 11 月 24 日 (2005.11.24)

【年通号数】公開・登録公報 2005-046

【出願番号】特願 2004-518696 (P2004-518696)

【国際特許分類】

**C 0 7 D 211/34 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/451 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/55 (2006.01)**

**A 6 1 P 25/18 (2006.01)**

**A 6 1 P 25/22 (2006.01)**

**A 6 1 P 25/24 (2006.01)**

**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**

**C 0 7 D 223/04 (2006.01)**

【 F I 】

C 0 7 D 211/34 C S P

A 6 1 K 31/451

A 6 1 K 31/55

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 223/04

【手続補正書】

【提出日】平成 18 年 6 月 22 日 (2006.6.22)

【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

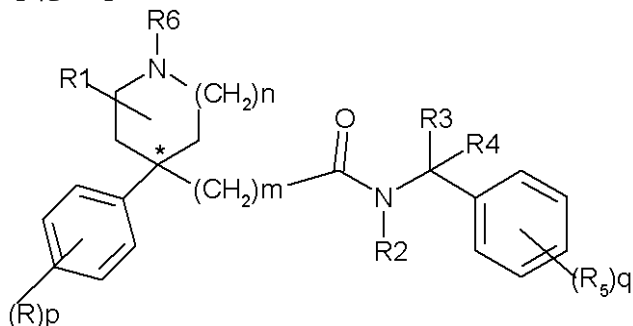
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



[ 式中、

R は、ハロゲン、C<sub>1-4</sub>アルキル、シアノ、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシを表し；

$R_1$ は、水素、ハロゲン、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、またはハロゲン、シアノもしくは $C_{1-4}$ アルコキシによって置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキルを表し；

$R_2$ は、水素または $C_{1-4}$ アルキルを表し；

$R_3$ および $R_4$ は、独立して、水素、シアノ、 $C_{1-4}$ アルキルを表すか、または、 $R_3$ は $R_4$ と一緒になって $C_{3-7}$ シクロアルキルを表し；

$R_5$ は、トリフルオロメチル、 $S(O)_t C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、トリフルオロメトキシ、ハロゲンまたはシアノを表し；

$R_6$ は、水素または $(CH_2)_r R_7$ を表し；

$R_7$ は、水素、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $NH(C_{1-4}$ アルキル $O C_{1-4}$ アルコキシ)、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $OC(O)NR_9 R_8$ 、 $NR_8 C(O)R_9$ または $C(O)NR_9 R_8$ を表し；

$R_9$ および $R_8$ は、独立して、水素、 $C_{1-4}$ アルキルまたは $C_{3-7}$ シクロアルキルを表し；

$m$ は、0、または1～4の整数を表し；

$n$ は、1または2を表し；

$p$ は、0、または1～3の整数であり；

$q$ は、1～3の整数であり；

$r$ は、1～4の整数であり；

$t$ は、0、1または2である；

ただし、 $m$ が0であり、 $p$ が2であり、 $q$ 、 $r$ および $n$ が1を表し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ および $R_7$ が水素であり、 $R$ が塩素である場合、 $R_5$ はヨウ素以外である]で示される化合物ならびにその医薬上許容される塩および溶媒和物。

#### 【請求項2】

$R$ がハロゲン、シアノ、トリフルオロメチルまたは $C_{1-4}$ アルキル基であり、 $p$ が0、または1～2の整数である、請求項1記載の化合物。

#### 【請求項3】

$R_5$ がトリフルオロメチル、シアノ、メチルまたはハロゲンであり、 $q$ が1～2の整数である、請求項1または2記載の化合物。

#### 【請求項4】

$R_6$ が水素または $(CH_2)_r R_7$ であり、ここで、 $r$ が1または2であり、 $R_7$ が水素、シクロプロピル、 $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、または $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)である、請求項1～3いずれか1項記載の化合物。

#### 【請求項5】

$R$ が $C_{1-4}$ アルキル、ハロゲン、トリフルオロメチルまたはシアノであり； $R_1$ が水素、メチル、エチルまたはハロゲンであり、 $R_2$ がメチルまたは水素であり、 $R_3$ および $R_4$ が独立して水素またはメチルであり、 $R_5$ がトリフルオロメチル、シアノ、メチル、塩素、臭素またはフッ素であり、 $R_6$ が水素、メチル、エチル、メチルシクロプロピル、または $CH_2C(O)N(CH_3)_2$ であり、 $p$ が0、または1～2の整数であり、 $m$ が0または1であり、 $n$ が1または2であり、 $q$ が1または2である、請求項1～4いずれか1項記載の化合物。

#### 【請求項6】

$m$ が1である、請求項1～5いずれか1項記載の化合物。

#### 【請求項7】

$N-(3,5-ジクロロベンジル)-2-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペリジン-4-イル]-N-メチル-アセトアミド$ ；

$N-(3,5-ジクロロベンジル)-2-[3-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)-ピペリジン-4-イル]-N-メチル-アセトアミド$ ；

$4-(4-フルオロフェニル)-ピペリジン-4-カルボン酸(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-メチルアミド$ ；

$4-(4-クロロフェニル)-ピペリジン-4-カルボン酸(3,5-ビス-トリフルオロ$

N - [ 1 - ( 3 , 5 - ジブロモ - フェニル ) - エチル ] - 2 - ( 4 - フェニル - 1 - メチル -  
 ピペリジン - 4 - イル ) - N - メチル - アセトアミド ;

N - [1 - (3, 5 - ジブプロモ - フェニル) - エチル] - 2 - [4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イル] - N - メチル - アセトアミド ;

N - [1 - (3, 5 - ジブプロモ - フェニル) - エチル] - 2 - [4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル] - N - メチル - アセトアミド ;

N - [(3, 5 - ジクロロフェニル)メチル] - 2 - { 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 1 - [2 - (メチルオキシ)エチル] - 4 - ピペリジニル } - N - メチルアセトアミド ;

N - { 1 - [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル } - 2 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ピペリジニル] - N - メチルアセトアミド ;

N - [(3, 5 - ジブプロモフェニル)メチル] - 2 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ピペリジニル] - N - メチルアセトアミド ;

N - { [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル]メチル } - 2 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 1 - メチル - 4 - ピペリジニル] - N - メチルアセトアミド ;

N - [(3, 5 - ジクロロフェニル)メチル] - 2 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 1 - メチル - 4 - ピペリジニル] - N - メチルアセトアミド ;

N - { [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル]メチル } - 2 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - ピペリジニル]アセトアミド ;

N - { [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル]メチル } - 2 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 1 - メチル - 4 - ピペリジニル]アセトアミド ;

N - [(3, 5 - ジブプロモフェニル)メチル] - 2 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 1 - メチル - 4 - ピペリジニル] - N - メチルアセトアミド ;

N - [(3, 5 - ジブプロモフェニル)メチル] - N - メチル - 2 - [4 - (2 - メチルフェニル) - 4 - ピペリジニル]アセトアミド ;

N - [(3, 5 - ジブプロモフェニル)メチル] - N - メチル - 2 - [1 - メチル - 4 - (2 - メチルフェニル) - 4 - ピペリジニル]アセトアミド ;

N - [(3, 5 - ジクロロフェニル)メチル] - 2 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 4 - ピペリジニル] - N - メチルアセトアミド ;

N - { [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル]メチル } - 2 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 4 - ピペリジニル] - N - メチルアセトアミド ;

N - [1 - (3, 5 - ジブプロモフェニル) - 1 - メチルエチル] - 2 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ピペリジニル] - N - メチルアセトアミド ;

N - [1 - (3, 5 - ジブプロモフェニル) - 1 - メチルエチル] - 2 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 4 - ピペリジニル] - N - メチルアセトアミド ;

N - [1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - 2 - [4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イル] - N - メチル - アセトアミド ;

N - [1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - 2 - [4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル] - N - メチル - アセトアミド ;

2 - [1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ピペリジニル] - N - [(3, 5 - ジブプロモフェニル)メチル] - N - メチルアセトアミド ;

2 - [4 - { 2 - [(3, 5 - ジブプロモフェニル)メチル](メチル)アミノ } - 2 - オキソエチル } - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピペリジニル] - N, N - ジメチルアセトアミド ;

N - [(3, 5 - ジブプロモフェニル)メチル] - 2 - [1 - エチル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ピペリジニル] - N - メチルアセトアミド ;

N - { 1 - [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル } - 2 - [4 - (4 - フルオロフェニル)ヘキサヒドロ - 1 H - アゼピン - 4 - イル] - N - メチルアセトアミド ;

N - { 1 - [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル } - 2 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチルヘキサヒドロ - 1 H - アゼピン - 4 - イル] - N - メチルアセトアミド ;

N - [(3, 5 - ジブロモフェニル)メチル] - 2 - [4 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 1 - メチル - 4 - ピペリジニル] - N - メチルアセトアミド ;

N - [(3, 5 - ジブロモフェニル)メチル] - 2 - [4 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ピペリジニル] - N - メチルアセトアミド ;

N - [(3, 5 - ジブロモフェニル)メチル] - 2 - [4 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 4 - ピペリジニル] - N - メチルアセトアミド ;

N - [(3, 5 - ジブロモフェニル)メチル] - 2 - [4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - ピペリジニル] - N - メチルアセトアミド ;

N - [(3, 5 - ジブロモフェニル)メチル] - 2 - [4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - メチル - 4 - ピペリジニル] - N - メチルアセトアミド ;

2 - [4 - (4 - シアノフェニル) - 4 - ピペリジニル] - N - [1 - (3, 5 - ジブロモフェニル)エチル] - N - メチルアセトアミド ;

そのジアステレオ異性体またはエナンチオマーおよびその医薬上許容される塩から選択される化合物。

【請求項 8】

[N - (3, 5 - ジブロモ - ベンジル) - 2 - [4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル] - N - メチル - アセトアミド ;

N - [1 - (S) - 1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - 2 - [4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル] - N - メチル - アセトアミド ;

N - [1 - (3, 5 - ジブロモ - フェニル) - エチル] - 2 - [4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル] - N - メチル - アセトアミド (エナンチオマー 1) ;

N - [1 - (3, 5 - ジブロモ - フェニル) - エチル] - 2 - (1 - メチル - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イル) - N - メチル - アセトアミド (エナンチオマー 1) ;

N - [1 - (3, 5 - ジクロロ - フェニル) - エチル] - 2 - [4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル] - N - メチル - アセトアミド (エナンチオマー 1) ;

およびその医薬上許容される塩から選択される化合物。

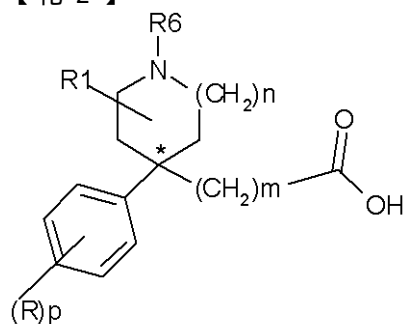
【請求項 9】

医薬上許容される塩が塩酸塩である、請求項 8 記載の化合物。

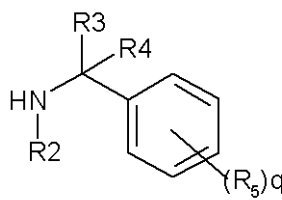
【請求項 10】

$R_6$  が窒素保護基または  $(CH_2)_r$   $R_7$  である式 (II) で示されるカルボン酸の活性誘導体をアミン (III) と反応させること ;

【化 2】



(II)



(III)

[ 式中、 $R_2$  は水素、 $C_{1-4}$  アルキルまたは窒素保護基である ]、次いで、必要に応じて、いずれもの窒素保護基を除去することを含む、請求項 1 記載の化合物の製造方法 (A) ; または式 (Ia) :

(I a)

【請求項 1 1】

【請求項 12】

【請求項 13】

請求項 1 ～ 9 いずれか 1 項記載の化合物および 1 種類またはそれ以上の医薬上許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物。