

【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7日(2008.2.7)

【公表番号】特表2007-517855(P2007-517855A)

【公表日】平成19年7月5日(2007.7.5)

【年通号数】公開・登録公報2007-025

【出願番号】特願2006-548459(P2006-548459)

【国際特許分類】

C 0 7 D 295/06 (2006.01)

C 0 7 D 295/08 (2006.01)

A 6 1 K 31/495 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 295/06 A

C 0 7 D 295/08 C S P A

A 6 1 K 31/495

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 13/02

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 21/00

【手続補正書】

【提出日】平成19年12月13日(2007.12.13)

【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

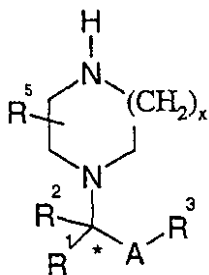
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I:

【化1】



I

の化合物、及び薬学的及び/又は獣医学的に許容されるその誘導体。

式中、

$R^1$ はHであり；

$R^2$ はアリール、h e t、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $(CH_2)_z$ アリール、又は $R^4$ であり、ここでシクロアルキル、アリール、h e t及び $R^4$ 基の各々は場合によっては、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、OH、ハロ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $O(CH_2)_yCF_3$ 、CN、 $CONH_2$ 、 $CON(H)C_{1-6}$ アルキル、 $CON(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-4}$ アルコキシ、 $SCF_3$ 、 $C_{1-6}$ アルキル- $SO_2$ 、 $C_{1-4}$ アルキル-S- $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキル-S-、 $C_{1-4}$ アルキル $NR^{10}R^{11}$ 及び $NR^{10}R^{11}$ から独立して選ばれる少なくとも一つの置換基により置換されているか；

或いは $R^1$ と $R^2$ は、それらが結合する炭素原子と一緒に5-若しくは6-員炭素環式環、又はN、O若しくはSヘテロ原子の少なくとも一つを含む5-若しくは6-員複素環式環を形成し；

$R^1$ と $R^2$ が異なる場合は、\*はキラル中心を表し；

$R^3$ はアリール、h e t又は $R^4$ であり、各々は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、h e t、OH、ハロ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $O(CH_2)_yCF_3$ 、CN、 $CONH_2$ 、 $CON(H)C_{1-6}$ アルキル、 $CON(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-4}$ アルコキシ、 $SCF_3$ 、 $C_{1-6}$ アルキル- $SO_2$ 、 $C_{1-4}$ アルキル-S- $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキル-S-、 $C_{1-4}$ アルキル $NR^{10}R^{11}$ 及び $NR^{10}R^{11}$ から独立して選ばれる少なくとも一つの置換基により置換されており；

$R^4$ は5-若しくは6-員炭素環式基に縮合したフェニル基、又はN、O若しくはSヘテロ原子の少なくとも一つを含む5-若しくは6-員複素環式基に縮合したフェニル基であり；

$R^5$ はH又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^{10}$ と $R^{11}$ は同じか異なり、そして独立してH又は $C_{1-4}$ アルキルであり；

Aは、非置換メチレン基であり；

xは1ないし3の整数であり；

yは1又は2であり；

zは1ないし3の整数であり；

アリールはフェニル、ナフチル、アントラシル又はフェナントリルであり；そして

h e tはN、O若しくはSヘテロ原子の少なくとも一つを含む芳香族若しくは非芳香族の4-、5-若しくは6-員複素環であって、場合によっては5-若しくは6-員炭素環式基、又はN、O若しくはSヘテロ原子の少なくとも一つを含む第2の4-、5-若しくは6-員複素環に縮合しており、

但し、 $R^1$ がH、 $R^2$ がフェニル、Aが $CH_2$ そしてxが1の場合は、 $R^3$ は3-ヒドロキシフェニル又は3-( $C_{1-4}$ アルコキシ)フェニルではない。

【請求項2】

$R^1$ はHである、請求項1記載の化合物又はその薬学的許容塩。

【請求項3】

$R^2$ はアリール、h e t又は $C_{3-8}$ シクロアルキルであり、各々は場合によっては、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、OH、ハロ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $O(CH_2)_yCF_3$ 、CN、 $CONH_2$ 、 $CON(H)C_{1-6}$ アルキル、 $CON(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-4}$ アルコキシ、 $SCF_3$ 、 $C_{1-6}$ アルキル- $SO_2$ 及び $C_{1-4}$ アルキル-S- $C_{1-4}$ アルキルから独立して選ばれる少なくとも一つの置換基により置換されている、請求項1又は2記載の化合物又はその薬学的許容塩。

【請求項4】

$R^2$ は、場合によっては、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、OH、ハロ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $O(CH_2)_yCF_3$ 、CN、 $CONH_2$ 、 $CON(H)C_{1-6}$ アルキル、

CON(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ-C<sub>1-4</sub>アルコキシ、SCF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキル-SO<sub>2</sub>及びC<sub>1-4</sub>アルキル-S-C<sub>1-4</sub>アルキルから独立して選ばれる少なくとも一つの置換基により置換されているアリールである、請求項3記載の化合物又はその薬学的許容塩。

【請求項5】

R<sup>2</sup>は、場合によっては、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、OH、ハロ、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>CF<sub>3</sub>、CN、CONH<sub>2</sub>、CON(H)C<sub>1-6</sub>アルキル、CON(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ-C<sub>1-4</sub>アルコキシ、SCF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキル-SO<sub>2</sub>及びC<sub>1-4</sub>アルキル-S-C<sub>1-4</sub>アルキルから独立して選ばれる少なくとも一つの置換基により置換されているフェニルである、請求項4記載の化合物又はその薬学的許容塩。

【請求項6】

R<sup>3</sup>はアリール又はR<sup>4</sup>であり、各々は、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、OH、ハロ、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>CF<sub>3</sub>、CN、CONH<sub>2</sub>、CON(H)C<sub>1-6</sub>アルキル、CON(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ-C<sub>1-4</sub>アルコキシ、SCF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキル-SO<sub>2</sub>及びC<sub>1-4</sub>アルキル-S-C<sub>1-4</sub>アルキルから独立して選ばれる少なくとも一つの置換基により置換されている、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的許容塩。

【請求項7】

R<sup>3</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、OH、ハロ、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、O(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>CF<sub>3</sub>、CN、CONH<sub>2</sub>、CON(H)C<sub>1-6</sub>アルキル、CON(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ-C<sub>1-4</sub>アルコキシ、SCF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキル-SO<sub>2</sub>及びC<sub>1-4</sub>アルキル-S-C<sub>1-4</sub>アルキルから独立して選ばれる少なくとも一つの置換基により置換されているフェニルである、請求項6記載の化合物又はその薬学的許容塩。

【請求項8】

R<sup>5</sup>はH又はC<sub>1-6</sub>アルキルである、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的許容塩。

【請求項9】

xは1である、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的許容塩。

【請求項10】

(+)又は(-)-1-[2-(2-エトキシフェニル)-1-フェニルエチル]ピペラジンである、請求項1記載の化合物又はその薬学的許容塩。

【請求項11】

1-{1-フェニル-2-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}ピペラジン、

1-{1-フェニル-2-[2-クロロ-6-フルオロフェニル]エチル}ピペラジン、

、

1-{1-フェニル-2-[2-クロロフェニル]エチル}ピペラジン、

1-{1-(3-フルオロフェニル)-2-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}ピペラジン、

1-{2-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-フェニルエチル}ピペラジン、

1-{1-(4-フルオロフェニル)-2-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}ピペラジン、

1-{1-(2-フルオロフェニル)-2-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル}ピペラジン、及び

1-[2-(2-メトキシフェニル)-1-フェニルエチル]ピペラジン

から成る群から選ばれる、請求項1記載の化合物又はその薬学的許容塩。

## 【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物若しくはその薬学的許容塩、及び薬学的に許容される補助剤、希釈剤もしくは担体を含む、医薬組成物。

## 【請求項 1 3】

医薬として使用するための請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的許容塩。

## 【請求項 1 4】

哺乳類におけるセロトニン又はノルアドレナリンの調節が関係する障害の治療用医薬の製造における、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的許容塩の使用。

## 【請求項 1 5】

セロトニン及びノルアドレナリンの調節が関係する、請求項 1 4 記載の使用。

## 【請求項 1 6】

哺乳類における尿障害、鬱病、疼痛、早漏、ADHD 又は線維筋痛の治療用医薬の製造における、請求項 1 5 に記載の化合物又はその薬学的許容塩の使用。

## 【請求項 1 7】

GSI 又は USI のような哺乳類における尿失禁を治療するための請求項 1 6 に記載の化合物又はその薬学的許容塩の使用。

## 【請求項 1 8】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的許容塩の治療有効量を含む、セロトニン又はノルアドレナリンの調節が関係する障害を治療するための医薬組成物。

## 【請求項 1 9】

セロトニン及びノルアドレナリンの調節が関係する、請求項 1 8 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 0】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的許容塩の治療有効量を含む、尿障害、鬱病、疼痛、早漏、ADHD 又は線維筋痛を治療するための医薬組成物。

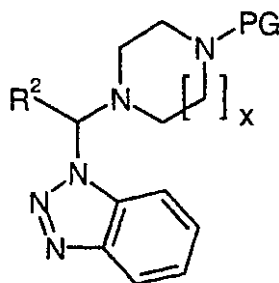
## 【請求項 2 1】

尿障害が GSI 又は USI のような尿失禁である、請求項 2 0 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 2】

式 III :

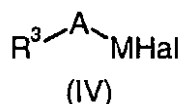
## 【化 2】



(III)

(式中、 $R^2$ 及び $x$ は請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に定義したとおりであり、そして PG は保護基である)の化合物を、式 IV :

## 【化 3】



(IV)

(式中、 $R^3$ 及び A は請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に定義したとおりであり、M は Zn

及びMgから選ばれる金属であり、そしてHalは塩素、臭素及びヨウ素から選ばれるハロゲン原子である)の化合物と反応させ、  
 そして得られた化合物を脱保護する  
 ことを含む、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的許容塩の製造方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0044

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0044】

他に指示がない限り、hetの用語はあらゆる芳香族、飽和又は不飽和の4 -、5 - 又は6 - 員の、N、O及びSから選ばれるヘテロ原子を4個まで含む複素環を含む。かかる複素環式基の例には、フリル、チエニル、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、ジオキサニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピペリジニル、ジオキサニル、モルホリノ、ジチアニル、チオモルホリノ、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジニル、スルホラニル、テトラゾリル、トリアジニル、アゼピニル、オキサザピニル(oxazapiny1)、チアゼピニル、ジアゼピニル及びチアゾリニルが含まれる。更に、複素環の用語は縮合複素環式基、例えばベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾピリジニル、ベンゾオキサジニル、ベンゾチアジニル、オキサゾロピリジニル、ベンゾフラニル、キノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ジヒドロキナズジニル(dihydroquinazdiny1)、ベンゾチアゾリル、フタルイミド、ベンゾジアゼピニル、インドリル及びイソインドリルを含む。het、ヘテロサイクリル及びヘテロサイクリックの用語は同じように解釈すべきである。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0053

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0053】

ステップ(b)

式(V)の化合物は、式(III)のベンゾトリアゾール付加物と適当な有機金属試薬( $R^3MHal$ )とを、トルエン又はTHFのような適当な溶媒中で、Katritzky外(Tetrahedron, 1991, 47, 2683又はChem. Soc. Rev. 363 (1994)及びその参考文献)の方法と同様の方法で反応させることにより調製し得る。

MがZnを示す場合の好ましい条件は： $R^3-A-ZnCl(IV)$  2当量(場合によってはその場で生成される)、THF及びトルエン中、室温で2～18時間。

MがMgを示す場合： $R^3-A-MgCl$  2.0～2.1当量(場合によってはその場で生成される)、THF及び場合によっては助溶剤としてのトルエン中、-70 から0で約2時間。

場合によってはステップ(a)及び(b)は“ワン-ポット”反応で行い得る。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0071

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0071】

ステップ(1) - エナミン形成

式(XVII)の化合物は、Yamamoto(J. Org. Chem. 1998, 63, 377-378)の方法と同様にしてケトン(XVI)と保護された環式アミンとの反応により調製し得る。

好ましい条件は：

ヘキサン中、保護された環式アミン1.2当量、触媒ヨウ化メチル(catal. MeI)、BSA1~1.5当量、50~75℃で約4時間。