

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2006 年 3 月 9 日 (09.03.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/025517 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 211/10 (2006.01) A61K 31/4465 (2006.01)
 C07D 211/18 (2006.01) A61K 31/4535 (2006.01)
 C07D 211/22 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)
 C07D 409/04 (2006.01)

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2005/016085

(22) 国際出願日:

2005 年 9 月 2 日 (02.09.2005)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願2004-257280 2004 年 9 月 3 日 (03.09.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): アステラス製薬株式会社 (ASTELLAS PHARMA INC.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 Tokyo (JP). 寿製薬株式会社 (KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒3890697 長野県埴科郡坂城町大字坂城 6 3 5 1 番地 Nagano (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 菊池 和美 (KIKUCHI, Kazumi) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 藤安 次郎 (FUJIYASU, Jiro) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 渡辺 俊博 (WATANABE, Toshihiro) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 永倉 透記 (NAGAKURA, Yukinori) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 富山 泰 (TOMIYAMA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒3890697 長野県埴科郡坂城町大字坂城

6 3 5 1 番地 寿製薬株式会社内 Nagano (JP). 曾根川 元治 (SONEGAWA, Motoharu) [JP/JP]; 〒3890697 長野県埴科郡坂城町大字坂城 6 3 5 1 番地 寿製薬株式会社内 Nagano (JP). 徳寄 一夫 (TOKUZAKI, Kazuo) [JP/JP]; 〒3890697 長野県埴科郡坂城町大字坂城 6 3 5 1 番地 寿製薬株式会社内 Nagano (JP). 岩井 辰憲 (IWAI, Yoshinori) [JP/JP]; 〒3890697 長野県埴科郡坂城町大字坂城 6 3 5 1 番地 寿製薬株式会社内 Nagano (JP).

(74) 代理人: 渡邊 一平 (WATANABE, Kazuhira); 〒1110053 東京都台東区浅草橋 3 丁目 2 0 番 1 8 号 第 8 菊星タワービル 3 階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SODIUM CHANNEL INHIBITOR

(54) 発明の名称: ナトリウムチャネル阻害剤

(57) Abstract: A sodium channel inhibitor containing as an active ingredient a piperidine derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Also provided is the derivative or salt. The derivative or salt has a structure in which the piperidine ring is directly bonded to a benzene ring or heteroring and this benzene ring or heteroring is directly bonded to another benzene ring. The compounds not only have a high analgesic effect on neurogenic pains but are reduced in side effects.

(57) 要約: 本発明のナトリウムチャネル阻害薬における有効成分、及び本発明のピペリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩は、ピペリジン環が、ベンゼン環又はヘテロ環と直結し、さらに、このベンゼン環又はヘテロ環が他のベンゼン環と直結する構造を有しており、神経因性疼痛に対し鎮痛効果が高いだけでなく、軽減された副作用を示す。

WO 2006/025517 A1

明 細 書

ナトリウムチャネル阻害剤

技術分野

- [0001] 本発明は、ナトリウムチャネル阻害剤、並びに新規なピペリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩及びそれを有効成分として含有する医薬組成物に関する。さらに詳しくは、神経因性疼痛に対し鎮痛効果が高く、副作用の軽減されたナトリウムチャネル阻害剤、並びにナトリウムチャネル阻害剤として有用な新規なピペリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩及びそれを有効成分として含有する医薬組成物に関する。

背景技術

- [0002] 電位依存性ナトリウムチャネルは神経の活動電位の発生及び伝播を司っているタンパクである。電位依存性ナトリウムチャネルは共通構造として6回膜貫通のドメインが4つ繰り返された大きな α サブユニット、及び2つの小さな β サブユニットを有する。主なチャネル機能は α サブユニットが担っている。現在までに10種以上の α サブユニットのサブタイプが存在することが知られている(Goldin AL, Annals of the New York Academy of Sciences 868:38-50, 1999)。それぞれの電位依存性ナトリウムチャネルサブタイプは中枢及び末梢神経組織において異なる分布を示す。それらは神経の興奮性を調節し、各組織の生理機能調節に重要な役割を果たす。また様々な病態にも深く関わることを示唆されている(Goldin AL, Annual Review of Physiology 63:871-894, 2001)。

近年、電位依存性ナトリウムチャネルは疼痛の神経伝達に深く関与することが明らかになり、ナトリウムチャネル作用薬は優れた疼痛治療薬、特に神経因性疼痛治療薬となることが期待されている(Taylor CP, Current Pharmaceutical Design 2: 375-388, 1996)。

- [0003] 神経因性疼痛とは、末梢又は中枢神経機能異常による疼痛を意味し、糖尿病性神経障害の疼痛、癌性疼痛、三叉神経痛、幻肢痛、帯状疱疹後疼痛、視床痛等が挙げられる。神経因性疼痛の臨床像は、締め付けるような痛み、焼き付けるような痛み、

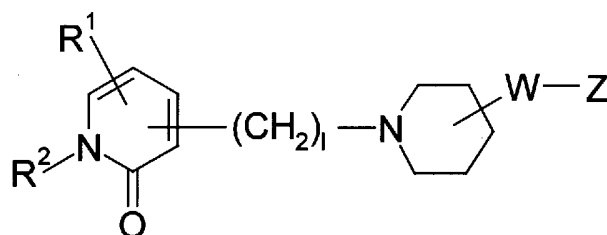
痛覚過敏及び異痛症(アロディニア)等である。

[0004] 医療現場において、疼痛緩和の目的には非ステロイド抗炎症薬及びモルヒネ等の麻薬性鎮痛薬等が使用され、さらに近年、ナトリウムチャネル阻害薬である抗不整脈薬及び抗痙攣薬も、疼痛緩和の目的に使用されるようになった。

非ステロイド抗炎症薬の場合には、その鎮痛効果は必ずしも完全に満足しうる程度とはいえず、さらに胃腸障害、腎臓障害等の副作用の問題を有する。モルヒネ等の麻薬性鎮痛薬は主に侵害受容性疼痛に対する効果は高いが、消化器系、呼吸器系、中枢神経系への副作用の問題が大きい。また一般的にこれらの薬剤は、神経因性疼痛に対して効果が弱い。既存のナトリウムチャネル阻害薬である、リドカイン、メキシレチン等の抗不整脈薬、カルバマゼピン等の抗痙攣薬も疼痛緩和に利用されるようになってきた。しかしながら、これらのナトリウムチャネル阻害薬には、痙攣、眠気等の中枢性副作用、徐脈等の末梢性副作用があるため、十分な増量が難しく、その結果十分な鎮痛効果が得られないという問題があった。

[0005] 以上のように、神経因性疼痛の治療に有用な効果を有し、かつ安全性にも優れた鎮痛薬は未だ見出されていない。従って、特に神経因性疼痛に対し鎮痛効果が高く、副作用の軽減されたナトリウムチャネル阻害薬が求められている。このようなナトリウムチャネル阻害薬として、下記一般式：

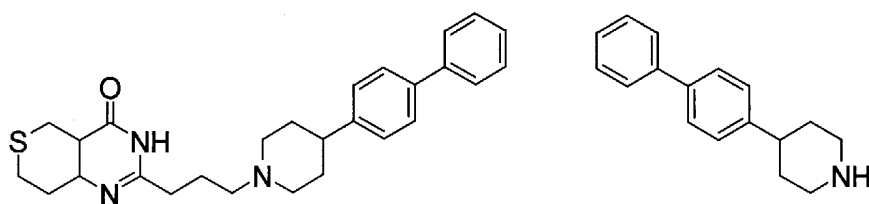
[化1]



)を介して、芳香族炭化水素環基等(Z)と結合し、ピペリジン環の1位で低級アルキレンを介して、オキシジヒドロピリジン環と結合したものであり、本発明のナトリウムチャネル阻害薬における有効成分、並びに本発明のピペリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩とは基本構造を全く異にする。

[0007] また、下記式:

[化2]



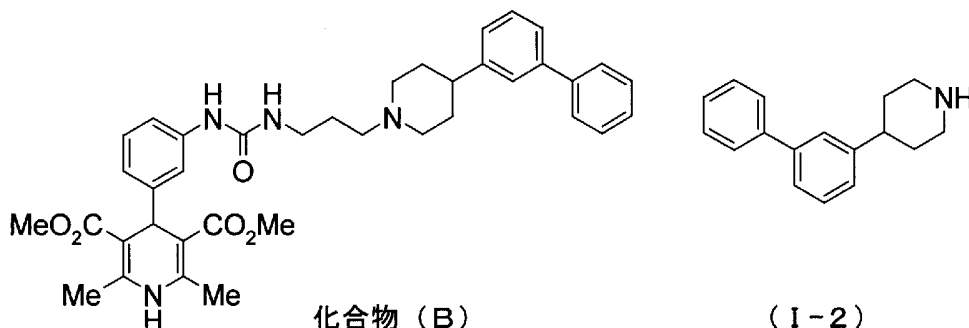
化合物 (A)

(I-1)

で示される化合物(A)の合成中間体として化合物(I-1)が、国際公開第WO03/63874号パンフレット(以下特許文献2と称す。)に開示されている(特許文献2の参考例30参照)。しかしながら、特許文献2には、化合物(A)はPARP阻害剤として神経細胞保護作用を有することが記載されているものの、化合物(A)及びその合成中間体である化合物(I-1)が、ナトリウムチャネル阻害作用を有し、神経因性疼痛に対して鎮痛作用を示すことは、示唆も開示もされていない。

[0008] さらに、下記式:

[化3]



化合物 (B)

(I-2)

で示される化合物(B)の合成中間体として化合物(I-2)が、米国特許第5668151号(以下特許文献3と称す。)に開示されている(特許文献3の実施例33参照)。しか

しながら、化合物(B)は高血圧又は肥満等の治療に用いられることが記載されているものの、化合物(B)及びその合成中間体である化合物(I-2)が、ナトリウムチャネル阻害作用を有し、神経因性疼痛に対して鎮痛作用を示すことは、示唆も開示もされていない。

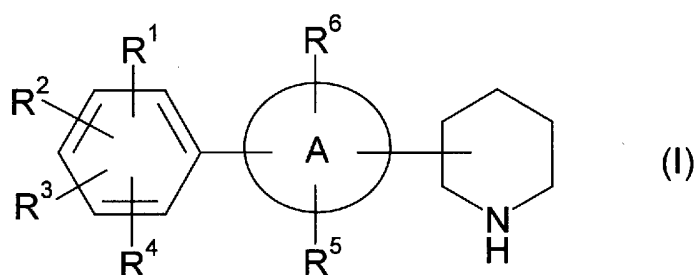
発明の開示

[0009] 本発明は、神経因性疼痛に対し鎮痛効果が高く、副作用の軽減されたナトリウムチャネル阻害剤、並びにナトリウムチャネル阻害剤として有用な新規なピペリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩及びそれを有効成分として含有する医薬組成物を提供することを目的とする。

[0010] 本発明者らはピペリジン誘導体に関し鋭意研究を行ったところ、ピペリジン環が、ベンゼン環又はヘテロ環(A環)と直結し、さらにA環がさらにベンゼン環と直結する3環系ピペリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩が、ナトリウムチャネルに対する強い阻害作用(活性)を有し、さらに病態動物モデルであるストレプトゾトシン誘発糖尿病性神経障害マウスに対して良好な鎮痛作用を有することを見出し、またベンゼン環とピペリジン環とがベンゼン環(A環)のオルト位で結合する新規な3環系ピペリジン誘導体、及びA環がチオフェン環である新規な3環系ピペリジン誘導体が、ナトリウムチャネルに対する特に強い阻害作用(活性)を有することを見出し、本発明を完成させた。すなわち、本発明によれば、以下のナトリウムチャネル阻害剤、並びにナトリウムチャネル阻害剤として有用な新規なピペリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩及びそれを有効成分として含有する医薬組成物が提供される。

[0011] [1] 下記一般式(I)：

[化4]



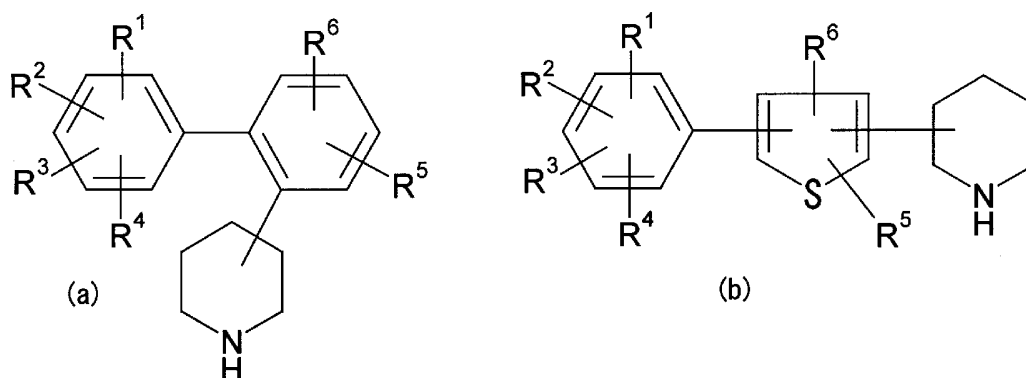
(上記式(I)中の記号は、それぞれ以下の意味を有する：

A環：ベンゼン環、又はN、S、Oから選択されるヘテロ原子を1～3個有する5若しくは6員ヘテロ環、

$R^1 \sim R^6$ ：同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、 $-O-$ 低級アルキル、 $-O-$ アリール、アリール、シクロアルキル、 $-C(=O)-$ 低級アルキル、 $COOH$ 、 $-C(=O)-O-$ 低級アルキル、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)NH-$ 低級アルキル、 $-C(=O)N-(低級アルキル)_2$ 、 OH 、 $-O-C(=O)-$ 低級アルキル、 NH_2 、 $-NH-$ 低級アルキル、 $-N-(低級アルキル)_2$ 、 $-NH-C(=O)-$ 低級アルキル、 CN 又は NO_2)で示されるピペリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するナトリウムチャンネル阻害剤(以下、「発明の第1の側面」ということがある)。

[0012] [2] 下記一般式(a)又は(b)：

[化5]

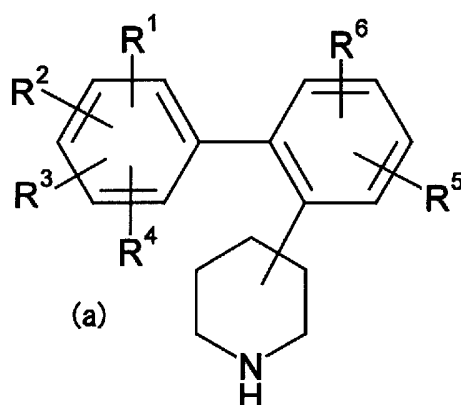


(上記式(a)又は(b)中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。

$R^1 \sim R^6$ ：同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、 $-O-$ 低級アルキル、 $-O-$ アリール、アリール、シクロアルキル、 $-C(=O)-$ 低級アルキル、 $COOH$ 、 $-C(=O)-O-$ 低級アルキル、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)NH-$ 低級アルキル、 $-C(=O)N-(低級アルキル)_2$ 、 OH 、 $-O-C(=O)-$ 低級アルキル、 NH_2 、 $-NH-$ 低級アルキル、 $-N-(低級アルキル)_2$ 、 $-NH-C(=O)-$ 低級アルキル、 CN 又は NO_2)で示されるピペリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩(以下、「発明の第2の側面」ということがある)。

[0013] [3] [2]において、ピペリジン誘導体が、下記一般式(a)：

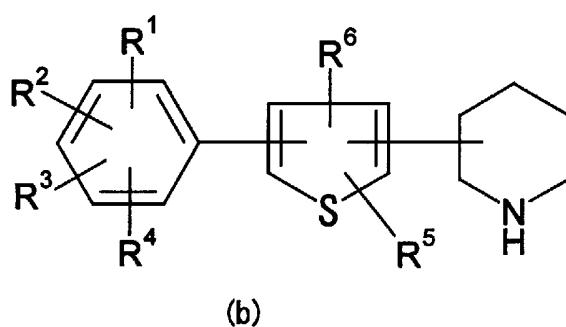
[化6]



(上記式(a)中の $R^1 \sim R^6$ は、それぞれ上記と同じ意味を有する。)で示されるものである、ピペリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

[0014] [4] [2]において、ピペリジン誘導体が、下記一般式(b)：

[化7]



(上記式(b)中の $R^1 \sim R^6$ は、それぞれ上記と同じ意味を有する。)で示されるものである、ピペリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

[0015] [5] 前記[2]～[4]の何れかに記載のピペリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[0016] [6] ナトリウムチャネル阻害剤である前記[5]に記載の医薬組成物。

[0017] 本発明によって、神経因性疼痛に対し鎮痛効果が高く、副作用の軽減されたナトリウムチャネル阻害剤、並びにナトリウムチャネル阻害剤として有用な新規なピペリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩及びそれを有効成分として含有する医薬組成物が提供される。なお、後述する薬理試験によって、本発明(発明の第1の側面

)のナトリウムチャンネル阻害薬における有効成分(上記一般式(I)で示されるピペリジン誘導体(以下、「有効成分(I)」ということがある)又はその製薬学的に許容される塩)、並びに本発明(発明の第2の側面)の上記一般式(a)又は(b)で示されるピペリジン誘導体(以下、「本発明化合物(I)」ということがある)又はその製薬学的に許容される塩は、メキシレチンより優れたナトリウムチャンネル阻害活性を有する化合物であることが確認された。また、病態動物モデルである糖尿病性神経障害マウスにおいて、経口投与で良好な鎮痛作用を示すことが確認された。

発明を実施するための最良の形態

[0018] 以下、本発明(発明の第1の側面)のナトリウムチャンネル阻害薬における有効成分(I)、及び本発明(発明の第2の側面)の本発明化合物(I)等につき具体的に説明する。

[0019] 「低級」なる用語は、特に断わらない限り、炭素数が1～6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。「低級アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル等のC₁₋₆アルキルが挙げられ、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチルである。

[0020] N、S、Oから選択されるヘテロ原子を1～3個有する5員若しくは6員ヘテロ環」としては、飽和又は不飽和の5員若しくは6員ヘテロ環を含み、具体的には、フラン、チオフェン、ピロール、ピリジン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン等の不飽和環;ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン等の飽和環が挙げられ、好ましくは、フラン、チオフェン、ピリミジン、モルホリンであり、特に好ましくは、チオフェンである。

[0021] 「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられ、好ましくは、フッ素、塩素である。

[0022] 「シクロアルキル」とは、炭素数が3～14個の1～3環系脂肪族飽和炭化水素環基を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスシクロヘプチル、ビスシクロオクチル、ビスシクロノニ

ル、ビスクロデカニル、トリシクロノニル、トリシクロデカニル、トリシクロウンデカニル、トリシクロドデカニル等が挙げられ、好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルである。

[0023] 「アリール」とは、炭素数が6～14個の1～3環系芳香族炭化水素環基を意味し、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等が挙げられ、好ましくは、フェニル、ナフチルである。

[0024] 有効成分(I)及び本発明化合物(I)は、置換基の種類によっては光学異性体(光学活性体、ジアステレオマー等)又は幾何異性体が存在する。従って、有効成分(I)及び本発明化合物(I)には、これらの光学異性体又は幾何異性体の混合物や単離されたものも含まれる。

[0025] また、有効成分(I)及び本発明化合物(I)は、酸付加塩又は塩基との塩を形成することができる。例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との酸付加塩;ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩;ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基との塩;メチルアミン、エチルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩を挙げることができる。

[0026] さらに、有効成分(I)及び本発明化合物(I)、又はその製薬学的に許容される塩は、水和物、エタノール等の溶媒和物や結晶多形を形成することができる場合がある。

[0027] さらに、有効成分(I)及び本発明化合物(I)には、生体内において代謝されて有効成分(I)及び本発明化合物(I)、又はその製薬学的に許容される塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて含まれる。有効成分(I)及び本発明化合物(I)のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5:2157-2161(1985)に記載されている基や、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163～198に記載されている基が挙げられる。具体的には、加水分解、加溶媒分解により、又は生理学的条件の下で本発明におけるような1級アミン又は2級アミン、OH、HOC(=O)―等に変換できる基であり、OHのプロドラッグとしては、例えば、置換されてもよい低級アルキ

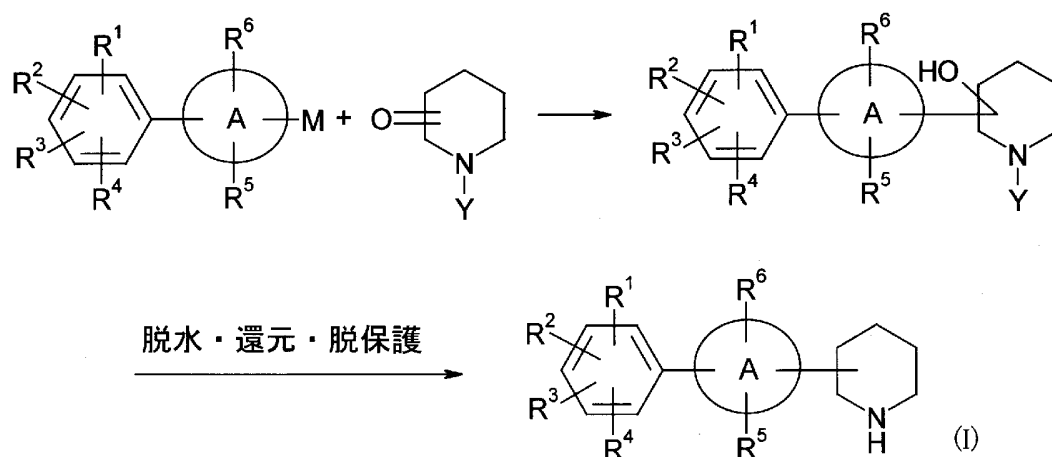
ル-C(=O)O-、置換されてもよいアリール-C(=O)O-、ROC(=O)-置換されてもよい低級アルキレン-C(=O)O- (RはH-又は低級アルキルを示す。以下同様)、ROC(=O)-置換されてもよい低級アルケニレン-C(=O)O-、ROC(=O)-低級アルキレン-O-低級アルキレン-C(=O)O-、ROC(=O)-C(=O)O-、ROS(=O)₂-置換されてもよい低級アルケニレン-C(=O)O-、フタリジル-O-、5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オン-4-イル-メチルオキシ等が挙げられる。

[0028] 以下、有効成分(I)及び本発明化合物(I)の代表的な製造法、原料合成及び処方について説明する。

[0029] [製造法]

有効成分(I)及び本発明化合物(I)は、その基本骨格又は置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の合成法を適用して製造することができる。以下に代表的な製法について説明する。

[0030] [化8]



(上記式中、R¹～R⁶は、前述の基を示す。また、MはLi、MgBr等を示す。Yはtert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等のアミノ基の保護基を示す。以下同様である。)

[0031] 有効成分(I)及び本発明化合物(I)は、その基本骨格又は置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の合成法を適用して製造することができるが、以下に一般的な製法について説明する。常法によるアリールリチウム、アリールグリニャール試薬等の

アリール金属と窒素をアミノ基の保護基で保護したオキシペリジン誘導体との反応(Bioorg. Med. Chem., 10, 371-383 (2002) ; Tetrahedron., 21, 3331-3349 (1965))、さらに生じたアルコール誘導体の脱水(J. Org. Chem., 54, 4795-4800 (1989) ; J. Org. Chem., 66, 7804-7810 (2001) ; J. Org. Chem., 66, 3593-3596 (2001))、還元(Bioorg. Med. Chem., 10, 371-383 (2002))、及び脱保護(Protective groups in Organic Synthesis, third ed., Theodora W. Greene & Peter G. M. Wuts, INC.)により得ることができる。

- [0032] 有効成分(I)及び本発明化合物(I)の原料化合物は、前述の文献(Bioorg. Med. Chem., 10, 371-383 (2002) ; Tetrahedron., 21, 3331-3349 (1965) ; J. Org. Chem., 54, 4795-4800 (1989) ; J. Org. Chem., 66, 7804-7810 (2001) ; J. Org. Chem., 66, 3593-3596 (2001) ; Bioorg. Med. Chem., 10, 371-383 (2002) ; Protective groups in Organic Synthesis, third ed., Theodora W. Greene & Peter G. M. Wuts, INC.)及び(Synlett., 3, 207-210 (1992))に記載された合成法に準じて容易に製造することができる。
- [0033] このようにして製造された有効成分(I)及び本発明化合物(I)、又はその製薬学的に許容される塩は遊離のまま、或いはその製薬学的に許容される塩として単離される。有効成分(I)及び本発明化合物(I)の塩は遊離の塩基である有効成分(I)及び本発明化合物(I)に通常の造塩反応を付すことにより製造することができる。
- [0034] このようにして製造された有効成分(I)及び本発明化合物(I)、又はその製薬学的に許容される塩の単離精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。
- [0035] 各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより、或いは異性体間の物理的又は化学的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は、適当な原料を選択することにより、或いはラセミ化合物のラセミ分割法(例えば、一般的な光学活性な酸とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等)により立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。
- [0036] [処方]

有効成分(I)及び本発明化合物(I)、又はその製薬学的に許容される塩は、一般

的に用いられている種々の処方を用いることができる。以下にその代表的な処方について説明する。有効成分(I)及び本発明化合物(I)、又はその製薬学的に許容される塩の1～2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、製薬学的に許容される担体を含むことができ、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的(舌下投与を含む)又は非経口的に投与される。

[0037] 有効成分(I)及び本発明化合物(I)、又はその製薬学的に許容される塩の投与量は適用される患者の症状、体重、年齢、性別、投与ルート等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常成人1人当たり、1日につき1mg～1000mg、好ましくは、10mg～200mgの範囲で1日1回から数回に分け経口投与されるか、成人1人当たり、1日につき1mg～500mgの範囲で、1日1回から数回に分け静脈内投与されるか、又は1日1時間～24時間の範囲で静脈内持続投与される。もちろん前述のように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もある。

[0038] 本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、少なくとも1つの活性物質が、少なくとも1つの不活性な希釈剤、例えば、乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤;デンプン、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤;ラクトースのような安定化剤;グルタミン酸、アスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は、必要により、ショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣、又は胃溶性若しくは腸溶性のフィルムで被膜してもよい。

[0039] 経口投与のための液体組成物は、製薬学的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば、精製水、エタノール等を含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化乃至溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤;甘味剤;風味剤;芳香剤;防腐剤等を含

有していてもよい。

[0040] 非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば、注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油；エタノールのようなアルコール類；ポリソルベート80（商品名）等がある。この様な組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、可溶化乃至溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは、例えば、バクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合、又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射溶媒に溶解して使用することもできる。

[0041] さらに有効成分 (I) 及び本発明化合物 (I)、又はその製薬学的に許容される塩は、疼痛に有効な他の薬剤と共に使用してもよい。併用可能な疼痛に有効な薬剤としては、麻薬性鎮痛薬、解熱性鎮痛薬、非ステロイド抗炎症薬等が挙げられる。

実施例

[0042] 次に、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。以下、有効成分 (I) 及び本発明化合物 (I) の製造例を具体的に説明する。なお、実施例で使用する原料化合物の製造例を参考例1～22として説明する。

[0043] (参考例1)

1-ブロモ-2-ヨードベンゼン2.0gのジメトキシエタン30ml溶液に水15ml、2,6-ジメチルフェニルボラン酸1.06g、炭酸ナトリウム2.25g、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム408mgを加え、1週間加熱還流した。得られた反応液を室温まで冷却後ジエチルエーテルを加えて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン）により精製して、2'-ブロモ-2,6-ジメチルビフェニル1.13gを得た。

[0044] (参考例2)

参考例1と同様にして表1に示す化合物を得た。

[0045] (参考例3)

2-ブロモ-4'-メトキシビフェニル945mgのテトラヒドロフラン25ml溶液に、アルゴン雰囲気下-78℃でn-ブチルリチウムヘキサン溶液2.39mlを加え、20分間攪拌した。これにベンジル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート879mgのテトラヒドロフラン10ml溶液を加え1時間攪拌後室温で終夜攪拌した。得られた反応液を飽和塩化ナトリウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製して、ベンジル 4-ヒドロキシ-4-(4'-メトキシビフェニル-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート941mgを得た。

[0046] (参考例4~14)

参考例3と同様にして表1、3に示す化合物を得た。

[0047] (参考例15)

マグネシウム871mgのジエチルエーテル15ml懸濁液に対してアルゴン気流下中氷冷下臭素1.38mlを滴下し、氷冷下30分間攪拌、続いて室温で約1時間攪拌した(反応液(1))。一方アルゴン気流下ブチルリチウムヘキサン溶液12.5mlに対して-78℃中3-ブロモ-2-フェニルチオフェン4.28gのジエチルエーテル溶液40mlを滴下したのち、反応液(1)を滴下した。滴下終了後室温で1時間攪拌した。得られた反応懸濁液をアルゴン雰囲気下濃縮した(反応液(2))。さらにtert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート5.35gのジエチルエーテル溶液400mlに対して-78℃中反応液(2)を滴下し、滴下終了後-78℃で1時間攪拌、さらに室温で2時間攪拌した。終了後、得られた反応液に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル)で精製して、tert-ブチル 4-ヒドロキシ-4-(2-フェニル-3-チエニル)ピペリジン-1-カルボキシレート6.35gをtert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレートとの混合物として得た。

[0048] (参考例16)

参考例15と同様にして表2に示す化合物を得た。

[0049] (参考例17)

ベンジル 4-ヒドロキシ-4-(4'-メトキシビフェニル-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート250mgのトルエン5ml溶液にp-トルエンスルホン酸1水和物22mgを加え、1時間半加熱還流した。得られた反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮してベンジル 4-(4'-メトキシビフェニル-2-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート230mgを得た。

[0050] (参考例18～22)

参考例17と同様にして表2、3に示す化合物を得た。

[0051] (実施例1)

ベンジル 4-(4'-メトキシビフェニル-2-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート220mgのメタノール3ml懸濁液にアルゴン雰囲気下10%パラジウム-活性炭素50mgを加えた後水素雰囲気下室温で終夜攪拌した。さらにアルゴン雰囲気下水酸化パラジウム50mgを加え、約3.4気圧の水素雰囲気下室温で2日間攪拌した。得られた反応液を濾過後、濾液を濃縮し、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール-アンモニア水)により精製した。精製物をエタノールに溶解させた後、4M塩酸/酢酸エチル溶液0.14mlを加え、濃縮して結晶を得た。得られた結晶をエタノール-酢酸エチルより再結晶して、4-(4'-メトキシビフェニル-2-イル)ピペリジン 1塩酸塩93mgを得た。

[0052] (実施例2～8)

実施例1と同様にして表4、5に示す化合物を得た。

[0053] (実施例9)

tert-ブチル-4-(4'-フルオロビフェニル-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート及びtert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシラートの混合物500mgに、トリエチルシラン2ml、トリフルオロ酢酸4mlを加え、室温で1時間攪拌した。得られた反応液を濃縮し、濃縮残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち濾過

し、濾液を濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール-アンモニア水)により精製して、4-(4'-フルオロビフェニル-2-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン179mgを得た。得られた4-(4'-フルオロビフェニル-2-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン179mgのエタノール5ml溶液に、1M塩酸水溶液1ml、10%パラジウム-活性炭素20mgを加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。得られた反応液を濾過後、濾液を濃縮し、得られた結晶をエタノール-酢酸エチルより再結晶して、4-(4'-フルオロビフェニル-2-イル)ピペリジン 1塩酸塩92mgを得た。

[0054] (実施例10~11)

実施例9と同様にして表5に示す化合物を得た。

[0055] (実施例12)

tert-ブチル 4-ヒドロキシ-4-(2'-メチルビフェニル-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート及びtert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシラートの混合物640mgのエタノール10ml溶液にテトラヒドロフラン2ml、水酸化パラジウム100mgを加え、約3.4気圧の水素雰囲気下室温で3日間攪拌した。得られた反応液を濾過後、濾液を濃縮し、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサナー酢酸エチル)により精製し、tert-ブチル 4-(2'-メチルビフェニル-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート150mgを得た。続いてtert-ブチル 4-(2'-メチルビフェニル-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート203mgのエタノール2ml懸濁液に4M塩酸/酢酸エチル溶液5mlを加え、室温で2時間攪拌した。得られた反応液を濃縮し、結晶化した残渣をエタノール-酢酸エチルを用いて再結晶を行い、4-(2'-メチルビフェニル-2-イル)ピペリジン 1塩酸塩157mgを得た。

[0056] (実施例13)

tert-ブチル-4-ヒドロキシ-(5-フェニル-2-チエニル)ピペリジン-1-カルボキシラート及びtert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシラートの混合物1.3gに、トリエチルシラン3ml、トリフルオロ酢酸6mlを加え、水浴で1時間攪拌した。得られた反応液を濃縮し、濃縮残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち濾過し、濾液を濃縮

した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール-アンモニア水)により精製した。精製物をエタノールに溶解させた後、4M塩酸/酢酸エチル溶液2.0mlを加え、濃縮して結晶を得た。得られた結晶をエタノール-酢酸エチルより再結晶して、4-(5-フェニル-2-チエニル)ピペリジン 1塩酸塩320mgを得た。

[0057] (実施例14~17)

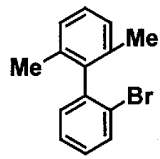
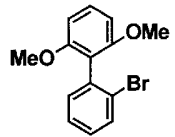
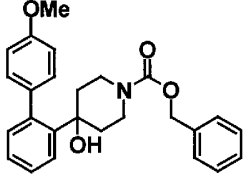
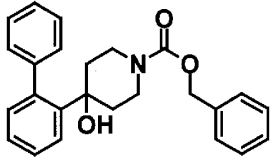
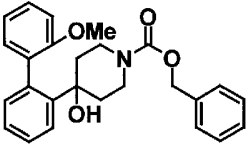
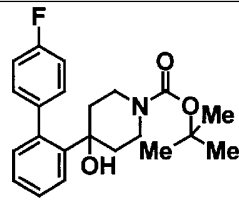
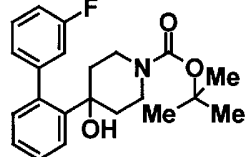
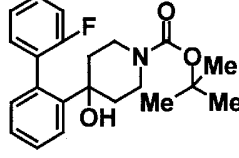
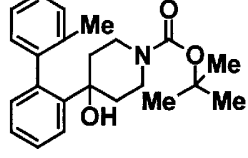
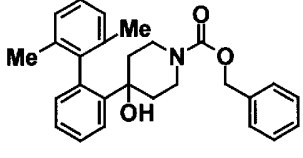
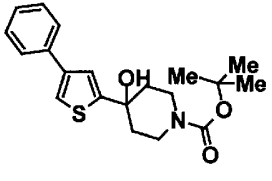
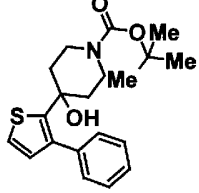
実施例13と同様にして表6に示す化合物を得た。

[0058] 参考例及び実施例で得られた化合物の化学構造式と物理化学的性状を表1~6に示す。また、表7~9に記載されている化合物は、前述の製造法、参考例、実施例の製造法、並びに通常の当業者にとって公知の製造法及びそれらの変法等を用いて容易に得ることができる。

[0059] 表中の記号は以下の意味を示す。

Rf. : 参考例番号、Ex. : 実施例番号、Me:メチル基、Salt:塩、MS:質量スペクトル(特記しない限りFAB又はESI) m/z 、NMR:核磁気共鳴スペクトル(特記しない限り 400MHz ^1H -NMR、DMSO- d_6 、TMS内部標準) δ (ppm)

[0060] [表1]

Rf.	STRUCTURE	DATA	Rf.	STRUCTURE	DATA
1		MS: 261	2		MS: 294
3		MS: 418	4		MS: 388
6		MS: 418	7		MS: 372
8		MS: 372	9		MS: 372
10		MS: 368	11		MS: 416
13		MS: 359	14		MS: 360

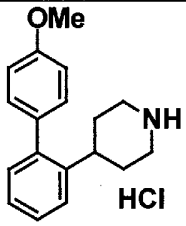
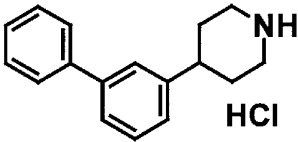
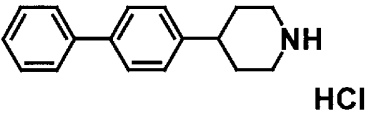
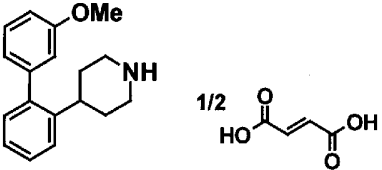
[0061] [表2]

Rf.	STRUCTURE	DATA	Rf.	STRUCTURE	DATA
15		MS: 360	16		MS: 360
17		MS: 400	18		MS: 370
20		MS: 400	21		MS: 398
22		MS: 430			

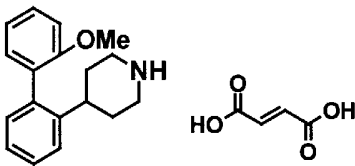
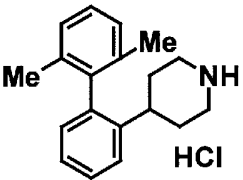
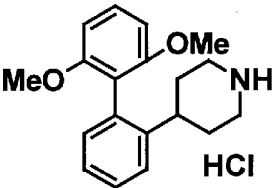
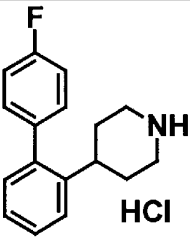
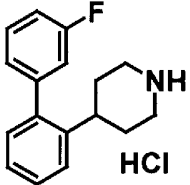
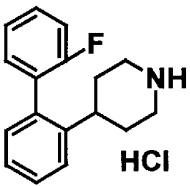
[0062] [表3]

Rf.	STRUCTURE	DATA
5		NMR(CDCl ₃): 1.72-1.87 (2H, m), 1.95-2.14 (2H, m), 3.05-3.26 (2H, m), 3.75-4.16 (5H, m), 5.12 (2H, s), 6.83-6.94 (2H, m), 7.06-7.12 (1H, m), 7.22-7.47 (10H, m)
12		NMR(CDCl ₃): 1.70-2.00 (4H, m), 3.00-3.33 (2H, m), 3.64-3.93 (8H, m), 5.10 (2H, s), 6.56-7.68 (12H, m)
19		NMR(CDCl ₃): 1.45-2.10 (2H, m), 3.37 (2H, br), 3.75-4.12 (5H, m), 5.14 (2H, br), 5.60-5.80 (1H, m), 6.83-7.85 (13H, m)

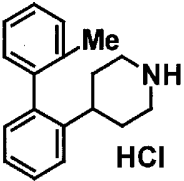
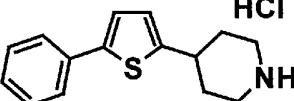
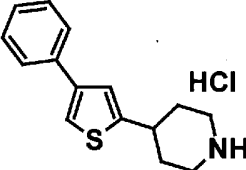
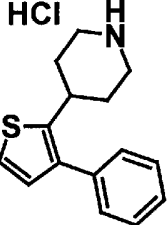
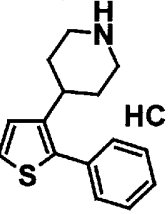
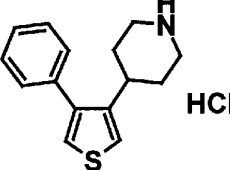
[0063] [表4]

Ex.	STRUCTURE (Salt)	DATA
1		NMR: 1.70-1.83 (2H, m), 1.85-2.02 (2H, m), 2.70-2.84 (2H, m), 2.85-2.96 (1H, m), 3.22-3.36 (2H, m), 3.81 (3H, s), 6.97-7.05 (2H, m), 7.12-7.42 (6H, m), 8.81 (1H, br) MS: 268
2		NMR: 1.72-1.85 (2H, m), 1.89-2.06 (2H, m), 2.65-2.80 (2H, m), 2.82-2.93 (1H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 7.17 (1H, d), 7.24-7.53 (8H, m), 8.95 (1H, br) MS: 238
3		NMR: 1.84-2.04 (4H, m), 2.86-3.06 (3H, m), 3.23-3.42 (2H, m), 7.24 (1H, d), 7.34-7.55 (6H, m), 7.60-7.67 (2H, m), 8.80 (1H, br) MS: 238
4		NMR: 1.80-2.01 (4H, m), 2.83-3.08 (3H, m), 3.20-3.45 (2H, m), 7.27-7.39 (3H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.58-7.68 (4H, m), 8.85 (1H, br) MS: 238
5		MS: 268

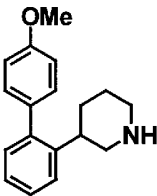
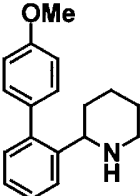
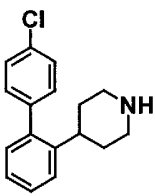
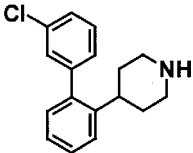
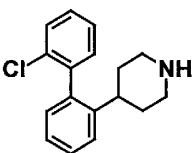
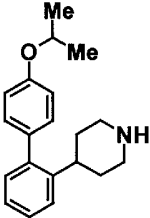
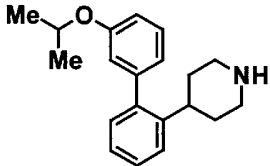
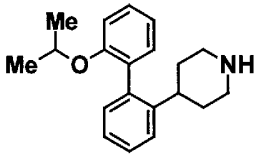
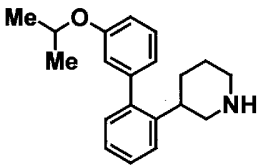
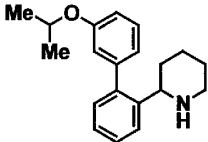
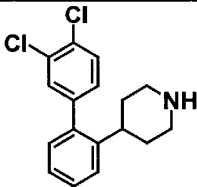
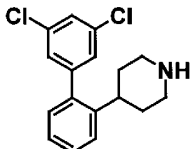
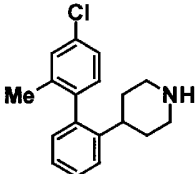
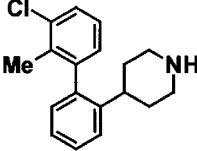
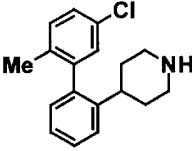
[0064] [表5]

Ex.	STRUCTURE (Salt)	DATA
6		MS: 268
7		MS: 266
8		NMR: 1.54-1.70 (2H, m), 1.82-2.00 (2H, m), 2.36-2.48 (1H, m), 2.59-2.73 (2H, m), 3.19-3.28 (2H, m), 3.64 (6H, s), 6.75 (2H, d), 6.93-7.01 (1H, m), 7.15-7.23 (1H, m), 7.25-7.38 (3H, m), 9.01 (1H, br) MS: 298
9		NMR: 1.70-1.82 (2H, m), 1.98-2.05 (2H, m), 2.70-2.89 (3H, m), 3.21-3.36 (2H, m), 7.14-7.20 (1H, m), 7.23-7.45 (7H, m), 8.83-9.00 (1H, m) MS: 256
10		MS: 256
11		MS: 256

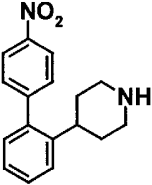
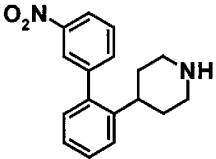
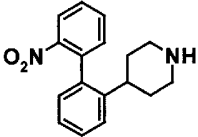
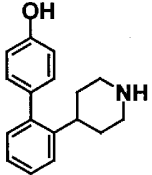
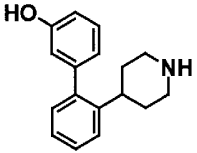
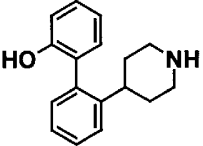
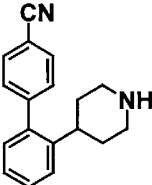
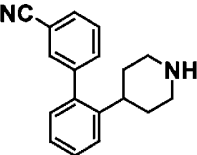
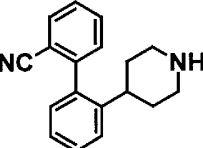
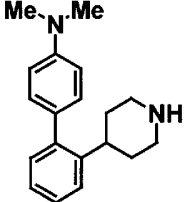
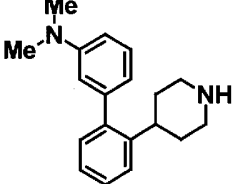
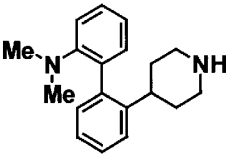
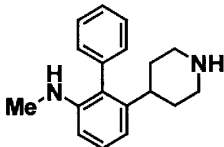
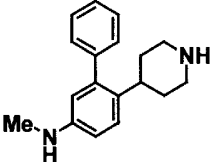
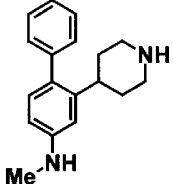
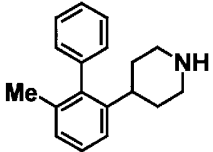
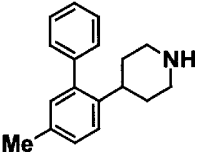
[0065] [表6]

Ex.	STRUCTURE (Salt)	DATA
12		MS: 252
13		MS: 244
14		MS: 244
15		NMR: 1.77-2.07 (4H, m), 2.85-3.00 (2H, m), 3.24-3.38 (3H, m), 7.05 (1H, d), 7.30-7.53 (6 H, m), 8.87 (1H, br) MS: 244
16		NMR: 1.72-1.90 (2H, m), 1.91-2.12 (2H, m), 2.78-3.12 (3H, m), 3.17-3.39 (2H, m), 7.08 (1 H, d), 7.32-7.52 (5H, m), 7.57 (1H, d), 9.08 (1 H, br) MS: 244
17		MS: 244

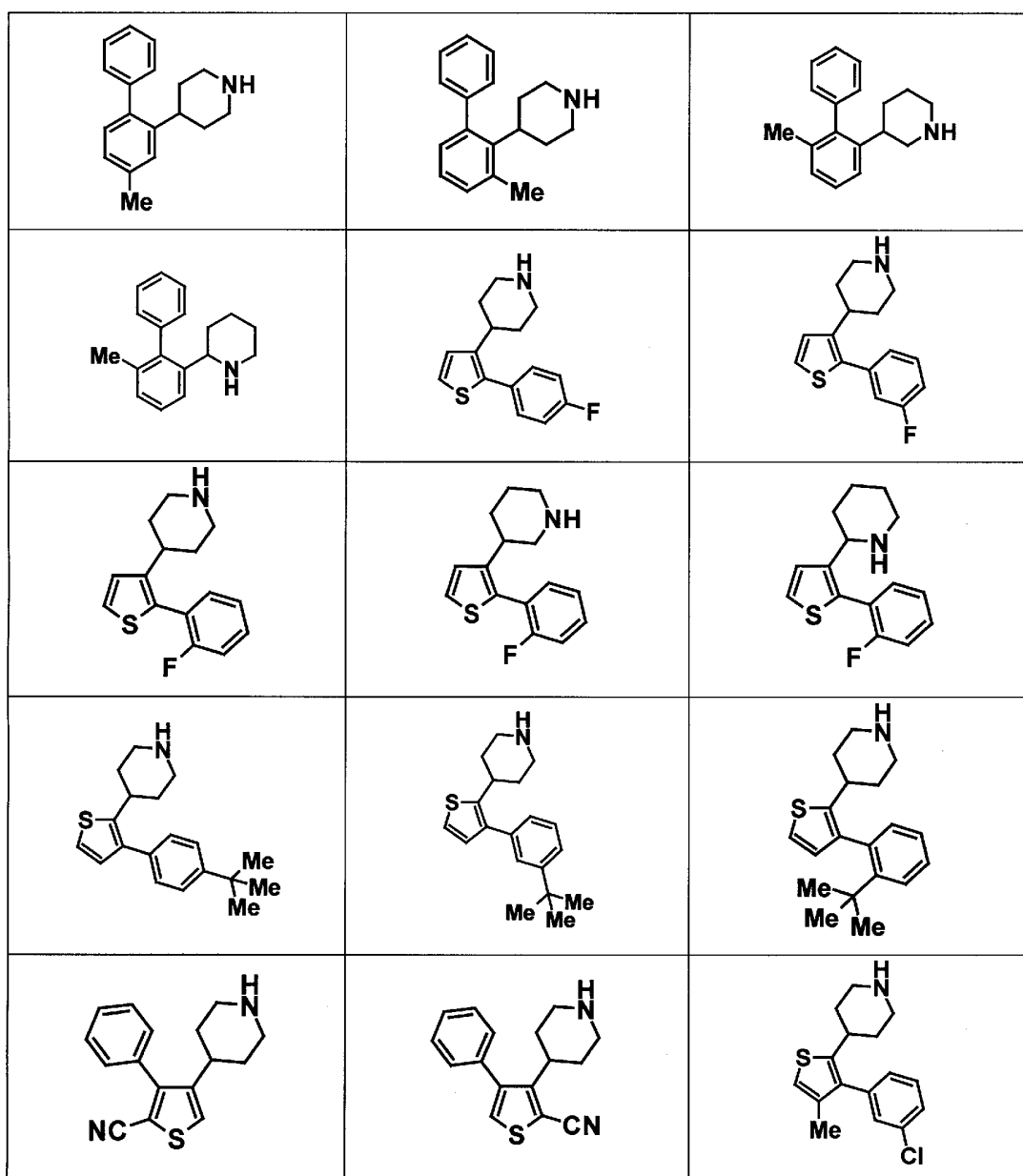
[0066] [表7]

[0067] [表8]

[0068] [表9]



[0069] [薬理試験]

(ナトリウムチャネル阻害作用試験)

有効成分 (I) 及び本発明化合物 (I) のうち代表的な化合物のナトリウムチャネル阻害作用はラットの脳組織を用いた $[^{14}\text{C}]$ グアニジン取り込み実験により確認した。 $[^{14}\text{C}]$ グアニジン取り込み実験はBonischらの方法 (British Journal of Pharmacology 108, 436-442, 1993) を改変して行った。ナトリウムのトレーサーである $[^{14}\text{C}]$ グアニジンを用い、ナトリウムチャネル活性化剤であるベラトリジンによって誘発される $[^{14}\text{C}]$ グアニジンのラット大脳皮質初代神経細胞への取り込みに対する阻害活性を測定した。

[0070] a. ラット大脳皮質初代神経細胞培養系の調製

妊娠ラット(Wistar、雌、妊娠19日齢)をエーテル麻酔し、頸動脈切断により脱血死させた。妊娠ラットより胎児を摘出し、消毒用エタノールで消毒したのち大脳皮質を摘出した。大脳皮質をパパインで消化し、培養液に分散後ポリ-L-リジンコーティングした96ウェル白色プレートに 2.5×10^5 細胞/ウェルの密度で接種し、CO₂インキュベーター(37°C、5%CO₂)で2日間培養した。

[0071] b. 試験化合物の評価

各ウェルをアッセイバッファー(135mM Choline Cl, 5mM KCl, 1mM MgSO₄, 5.5mM Glucose, 1mg/mL BSA, 10mM Hepes-Tris, pH7.4)で1回洗浄した後、アッセイバッファーを加え25°Cで10分インキュベーションを行った。その後反応溶液(試験化合物、[¹⁴C]グアニジン及び100 μMベラトリジン)に置換し、25°Cで15分インキュベーションを行った。反応の停止は冷洗浄バッファー(135mM NaCl, 5mM KCl, 1mM MgSO₄, 10mM Hepes-Tris, pH7.4)で3回洗浄することにより行った。各ウェルに17 μLの0.1N NaOHを加え攪拌後、100 μLのシンチレーターを加えさらに攪拌し、液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。各実験におけるナトリウムチャネル特異的取り込み量は、全取り込みのうち1mM メキシレチンにより阻害された部分とした。試験化合物のナトリウムチャネルへの作用は、特異的取り込みに対する50%阻害率(IC₅₀ 値)で表す。

[0072] 表10に示すように、有効成分(I)及び本発明化合物(I)は約3~30 μMのIC₅₀ 値を示し、メキシレチン(約70 μM)に比してより強力であった。

[0073] [表10]

E x .	I C ₅₀ (μ M)	E x .	I C ₅₀ (μ M)
1	6 . 0	8	2 3
2	6 . 7	9	3 . 4
3	8 . 4	1 6	4 . 1
4	1 6		

[0074] (ストレプトゾトシン誘発糖尿病性神経障害モデルにおける鎮痛作用)

有効成分(I)及び本発明化合物(I)のうち代表的な化合物の神経因性疼痛の抑制効果はストレプトゾトシン(STZ)誘発糖尿病性神経障害マウスにおける鎮痛作用の

評価により確認した。評価はKameiらの方法(Pharmacology Biochemistry & Behavior 39, 541-544, 1991)を一部改変して行った。

[0075] 雄性4週齢ICRマウスに200mg/kg体重のSTZを腹腔内投与し、糖尿病性神経障害モデルを作成した。鎮痛作用の評価法はtail pinch testを採用した。すなわち、鎮痛作用は尾をクランメで挟んでから動物が振り向き反応をとるまでの潜時の延長幅(秒)として検出した。STZ投与後14日目に試験化合物投与前試験を行い、試験化合物投与前反応潜時を測定した。試験化合物投与前反応潜時が3秒以下の動物のみを翌日(STZ投与後15日目)の試験化合物評価試験に供した。試験化合物評価試験においては試験化合物投与後反応潜時を測定した。試験化合物は30mg/kgを反応潜時測定の前45分前に経口投与した。試験化合物の鎮痛作用は、(試験化合物投与後反応潜時) - (試験化合物投与前反応潜時)の計算式によって潜時の延長幅(秒)として表す。

[0076] 表11に示すように、有効成分(I)及び本発明化合物(I)は約2～6秒の潜時の延長幅(秒)を示し、良好な鎮痛作用を有していた。

[0077] [表11]

E x .	延長幅 (秒)	E x .	延長幅 (秒)
1	2 . 4	8	2 . 8
2	5 . 2	9	3 . 6
3	2 . 0	1 5	5 . 9
4	1 . 8		

[0078] 以上のように、本発明の有効成分(I)及び本発明化合物(I)は、強いナトリウムチャネル阻害作用を有し、ストレプトゾトシン誘発糖尿病性神経障害モデルにおいて、強い鎮痛作用を示した。

[0079] (副作用との乖離の評価)

神経因性疼痛治療に現在用いられている薬剤は、鎮痛作用発現用量と副作用発現用量の乖離が小さいため、副作用発現頻度が高く増量が困難な問題がある。本発明化合物のうち代表的な化合物が、鎮痛作用発現必要用量に比してかなりの高用量を投与しても副作用を惹起し難い性質を有することは、副作用検出の古典的な手法として繁用されるロタロッド試験で確認した。評価はChristensenらの方法(Pain 93, 1

47-153, 2001)を一部改変して行った。雄性SDラットを実験に用いた。各試行においては、5分間に4 rpmから40 rpmまで一定の割合で加速するロタロッド装置に動物を乗せ、落下するまでの時間(保持時間:秒)を測定した。試験日には最初に各動物について体重測定および3回の薬物投与前の試行を行った。その3回の試行中、最長で90秒以上の保持時間を示した動物を薬物作用評価用として選別した。選別した動物を、薬物投与前の保持時間の平均値の差が各群間でなるべく小さくなるように群分けした。薬物は5 ml/kgの溶媒と共に経口投与した。薬物投与後、L5/L6脊髄神経結紮ラットにおける抗アロディニア効果測定試験と同時機に、試行を2回実施した。例えば抗アロディニア効果を薬物投与後30分の時機に測定した場合は、ロタロッド試験においても薬物投与後30分の時機に薬物投与後の試行を実施した。各動物の薬物投与後の保持時間として、2回の試行の平均を採用した。各群の保持時間は平均値±標準誤差で表した。溶媒投与群と薬物投与群の間の有意差検定はDunnett's testの手法を用いて実施し、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

本発明化合物の中には、L5/L6脊髄神経結紮ラットにおける抗アロディニア効果測定試験における有効用量と比較してかなりの高用量を投与しても副作用を惹起し難い性質を有する化合物があった。

[0080] (L5/L6脊髄神経結紮ラットにおける抗アロディニア効果)

神経因性疼痛における主要な症状の一つは触刺激に対する顕著な反応閾値低下(アロディニア)である。本発明化合物のうち代表的な化合物の神経因性疼痛の抗アロディニア効果はL5/L6脊髄神経結紮ラットにおける鎮痛作用の評価により確認した。評価は、Kim and Chungの方法(Pain 50, 355-363, 1992)を一部改変して行った。

ペントバルビタール麻酔下において、雄性5又は6週齢SDラットの左側のL5及びL6腰神経を絹糸で結紮する手術を施した。鎮痛作用の評価法はvon Freyhair testを採用した。すなわち、動物の後足裏を毛髪(hair)でつつき、足上げ反応を起こす最小の毛髪の強度を機械刺激に対する反応閾値(log gram)とした。動物の結紮側足の反応閾値は手術後7日目から14日目の間においては顕著に低下している(アロディニアの状態にある)ことが予備検討により確認出来たため、試験化合物の抗アロディニア効果は手術後7日目から14日目の間の何れかの日に評価した。試験化合

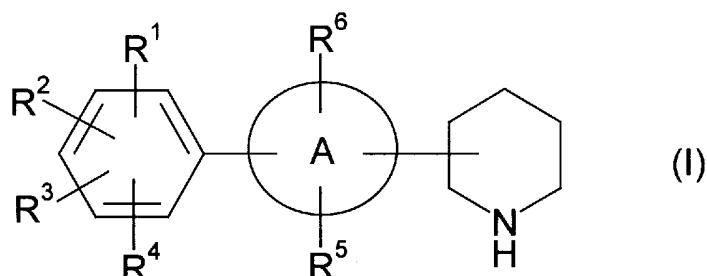
物評価前日に、試験化合物投与前反応閾値を測定した。試験化合物投与前反応閾値の群間の平均値の差及び群内のばらつきが小さくなるよう動物を4－5群に分けた。試験化合物評価試験においては試験化合物投与後反応閾値を測定した。試験化合物を反応閾値測定の前30分前に経口投与した。試験化合物の抗アロディニア作用の効力は、溶媒投与群の手術側足及び非手術側足の閾値をそれぞれ0%及び100%と定義して算出したED₅₀値として表す。

本発明化合物の中には優れたED₅₀値を示す化合物があった。一方、メキシレチンのED₅₀値は約70mg/kgであった。

請求の範囲

[1] 下記一般式(I)：

[化1]



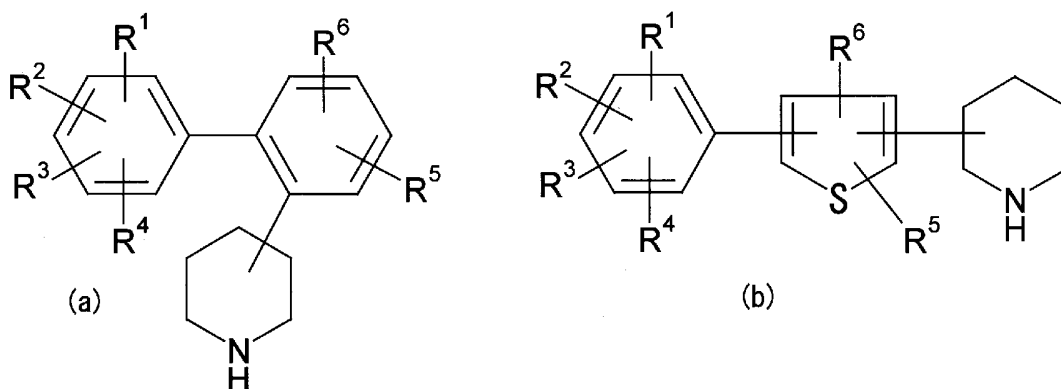
(上記式(I)中の記号は、それぞれ以下の意味を有する：

A環：ベンゼン環、又はN、S、Oから選択されるヘテロ原子を1～3個有する5若しくは6員ヘテロ環、

R¹～R⁶：同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、－O－低級アルキル、－O－アリアル、アリアル、シクロアルキル、－C(=O)－低級アルキル、COOH、－C(=O)－O－低級アルキル、－C(=O)－NH₂、－C(=O)NH－低級アルキル、－C(=O)N－(低級アルキル)₂、OH、－O－C(=O)－低級アルキル、NH₂、－NH－低級アルキル、－N－(低級アルキル)₂、－NH－C(=O)－低級アルキル、CN又はNO₂)で示されるピペリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するナトリウムチャネル阻害剤。

[2] 下記一般式(a)又は(b)：

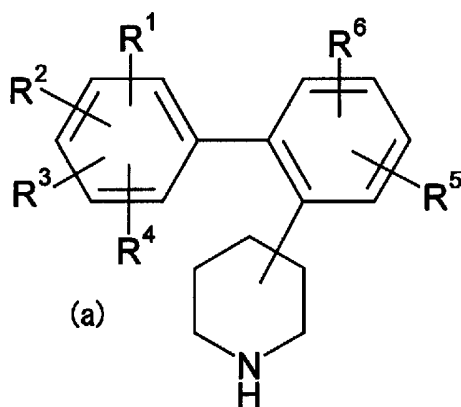
[化2]



(上記式(a)又は(b)中の $R^1 \sim R^6$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、 $-O-$ 低級アルキル、 $-O-$ アリール、アリール、シクロアルキル、 $-C(=O)-$ 低級アルキル、 $COOH$ 、 $-C(=O)-O-$ 低級アルキル、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)NH-$ 低級アルキル、 $-C(=O)N-(低級アルキル)_2$ 、 OH 、 $-O-C(=O)-$ 低級アルキル、 NH_2 、 $-NH-$ 低級アルキル、 $-N-(低級アルキル)_2$ 、 $-NH-C(=O)-$ 低級アルキル、 CN 又は NO_2 である。)で示されるピペリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

[3] 請求項2において、ピペリジン誘導体が、下記一般式(a)：

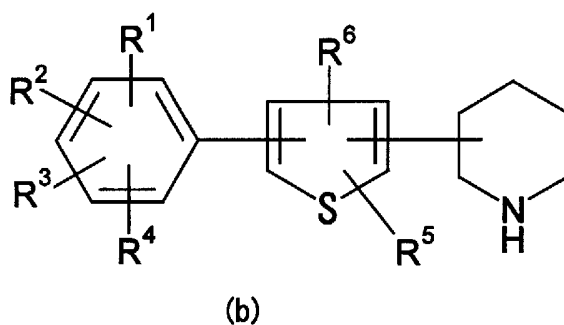
[化3]



(上記式(a)中の $R^1 \sim R^6$ は、それぞれ上記と同じ意味を有する。)で示されるものである、ピペリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

[4] 請求項2において、ピペリジン誘導体が、下記一般式(b)：

[化4]



(上記式(b)中の $R^1 \sim R^6$ は、それぞれ上記と同じ意味を有する。)で示されるものである。

る、ピペリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

- [5] 請求項2～4の何れかに記載のピペリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。
- [6] ナトリウムチャンネル阻害剤である請求項5に記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/016085

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D211/10 (2006.01), **A61K31/4465** (2006.01), **A61K31/4535** (2006.01), **A61P25/04** (2006.01), **C07D211/18** (2006.01), **C07D211/22** (2006.01), **C07D409/04** (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D211/10 (2006.01), **A61K31/4465** (2006.01), **A61K31/4535** (2006.01), **A61P25/04** (2006.01), **C07D211/18** (2006.01), **C07D211/22** (2006.01), **C07D409/04** (2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAOLD (STN), CApplus (STN), CHEMCATS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2004-517121 A (SCRAS SOC CONSEILS RECH & APPL SCI), 10 June, 2004 (10.06.04), Pages 27 to 32 & FR 2818978 A1 & WO 2002/53559 A1 & NO 200302904 A & EP 1349850 A1 & KR 2003070592 A & BR 200116581 A & AU 2002228128 A1 & US 2004/077640 A1 & CZ 200302053 A3 & CN 1483029 A & MX 2003005914 A1 & NZ 526394 A	1 2-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
15 November, 2005 (15.11.05)

Date of mailing of the international search report
06 December, 2005 (06.12.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/016085

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	HARRISON, E.A., et al., Evidence for separation of anesthetic activity from prototypic phencyclidine action in drug discrimination by molecular modification of dioxadrol, a phencyclidine-like dissociative anesthetic, NIDA Res. Monogr., 1984, Vol.55, pages 90 to 96	1 2-6
X Y	Creveling, C.R., et al, Local anesthetic properties of opioids and phencyclidines: interaction with the voltage-dependent, batrachotoxin binding site in Sodium channels, Neuropeptides, 1985, Vol.5, Nos. 4 to 6, pages 353 to 356	1 2-6
X Y	US 3262938 A (CUTLER LAB INC), 26 July, 1962 (26.07.62), Columns 7 to 29 & BE 613262 A & CA 785305 A & AU 6213399 A & FR 1812 M & FR 1358362 A & US 3256289 A & GB 971661 A & JP 68019309 B & DE 1445558 B	1 2-6
X Y	US 3256289 A (CUTLER LAB INC), 14 June, 1966 (14.06.66), Columns 7 to 29 & BE 613262 A & US 3262938 A & CA 785305 A & AU 6213399 A & FR 1812 M & FR 1358362 A & GB 971661 A & JP 68019309 B & DE 1445558 B	1 2-6
Y	WO 2003/084948 A1 (EISAI CO LTD), 16 October, 2003 (16.10.03), Pages 342 to 370 & AU 2003213361 A1 & US 2004/167224 A1 & EP 1484327 A1 & KR 2004111404 A	1-6
X	REGISTRY (STN Files), [online], Registry No. 383128-27-6, REGISTRY, Entered STN: 15 January, 2002 (15.01.02), Chemical Library (Supplier: ACB Blocks Ltd.), [retrieved on 20 September, 2005 (20.09.05)], Internet<URL: https://stnweb-japan.cas.org/ >	2,3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/016085

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra page.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☒ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee..
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/016085

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet (2)

· The subject matter of claim 1 is a sodium channel inhibitor which contains a piperidine derivative represented by the general formula (I) (hereinafter, the chemical structural formula is omitted) or a pharmaceutically acceptable salt thereof (hereinafter, statements on the salt are omitted);

· the subject matter of claim 2 is a piperidine derivative itself represented by the general formula (a) or (b);

· the subject matter of claim 3 is a piperidine derivative itself represented by the general formula (a);

· the subject matter of claim 4 is a piperidine derivative itself represented by the general formula (b);

· the subject matter of claim 5 is a medicine containing a piperidine derivative represented by the general formula (a) or (b); and

· the subject matter of claim 6 is a sodium channel inhibitor containing a piperidine derivative represented by the general formula (a) or (b).

The requirement of unity of invention for an international application is provided for in Rule 13.2 of the Regulations under the PCT. Namely, the requirement is satisfied only when there is a technical relationship among the subject matters of the claims which involves one or more, identical or corresponding special technical features. (The "special technical feature" is defined in the rule as a technical feature which clearly shows a contribution made by the claimed subject matters as a whole to the prior art.)

An investigation on this international application with respect to unity of invention is made. A technical feature common among claims 1-6 is a piperidine derivative in which a benzene ring is bonded to a piperidine ring through any monocycle (nonfused ring). However, this derivative is not novel because it is shown in the documents enumerated in "Payment Order for Additional Fee to be Paid" (see, WO 03/063874 A1, Production Example 30 and US 5668151 A, Example 33). Consequently, this common technical feature cannot be regarded as a technical feature contributing to the prior art and is hence not considered to be the special technical feature defined in the rule. In addition, there is no special technical feature defined in the rule among claims 1-6.

In view of this, claims 1-6 of this international application are not considered to comply with the requirement of unity of invention.

Next, an investigation is made on claim 2. A technical feature of this claim is a piperidine derivative represented by the general formula (a) or (b). A technical feature common between the piperidine derivative represented by the general formula (a) and the piperidine derivative represented by the general formula (b) is a piperidine derivative in which the piperidine ring is bonded to a benzene ring through an aromatic monocycle (nonfused ring). However, for the reason described above, this common technical feature is not considered to be the special technical feature defined in the rule. In view of this, claim 2 of this international application is not considered to comply with the requirement of unity of invention.

(continued to next page)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/016085

Consequently, this international application involves the following three inventions:

- (1) the subject matter of claim 1;
- (2) that part of the subject matters of claims 2, 5, and 6 which relates to a piperidine derivative represented by the general formula (a), and the subject matter of claim 3; and
- (3) that part of the subject matters of claims 2, 5, and 6 which relates to a piperidine derivative represented by the general formula (b), and the subject matter of claim 4.

The applicant contends to the effect that a search for a compound represented by the general formula (I) and a search for compounds represented by the general formulae (a) and (b) can be made simultaneously and that the judgment of unity infraction is wrong. However, the basic criterion for judgment on unity of invention is whether there is a single general inventive concept or not, and the number of searches is not matter.

The applicant further contends that this application involves two inventions, i.e., claims 1, 5, and 6, which relate to a medicinal use, and claims 2-4, which relate to a chemical substance. However, as stated above, claims 2-4, which relate to a chemical substance, do not comply with the requirement of unity invention. The contention of the applicant is hence groundless.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D211/10 (2006.01), A61K31/4465 (2006.01), A61K31/4535 (2006.01), A61P25/04 (2006.01), C07D211/16 (2006.01), C07D211/22 (2006.01), C07D409/04 (2006.01)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D211/10 (2006.01), A61K31/4465 (2006.01), A61K31/4535 (2006.01), A61P25/04 (2006.01), C07D211/16 (2006.01), C07D211/22 (2006.01), C07D409/04 (2006.01)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAOLD(STN), Caplus(STN), CHEMCATS(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP 2004-517121 A (SCRAS SOC CONSEILS RECH & APPL SCI) 2004.06.10 第27— 32頁& FR 2818978 A1 & WO 2002/53559 A1 & NO 200302904 A & EP 1349850 A1 & KR 2003070592 A & BR 200116581 A & AU 2002228128 A1 & US 2004/077640 A1 & CZ 200302053 A3 & CN 1483029 A & MX 2003005914 A1 & NZ 526394 A	1 2-6
X Y	HARRISON, E. A., et al., Evidence for separation of anesthetic activity from prototypic phencyclidine action in drug discrimination by molecular modification of dioxadrol, a phencyclidine-like dissociative anesthetic, NIDA Res. Monogr., 1984, Vol.55, pp.90-96,	1 2-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15. 11. 2005

国際調査報告の発送日

06. 12. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4 P

9837

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	Creveling, C. R. , et al., Local anesthetic properties of opioids and phencyclidines: interaction with the voltage-dependent, batrachotoxin binding site in sodium channels, <i>Neuropeptides</i> , 1985, Vol.5, No.4-6, pp. 353-356	1 2-6
X Y	US 3262938 A (CUTLER LAB INC) 1962.07.26 第7-29欄 & BE 613262 A & CA 785305 A & AU 6213399 A & FR 1812 M & FR 1358362 A & US 3256289 A & GB 971661 A & JP 68019309 B & DE 1445558 B	1 2-6
X Y	US 3256289 A (CUTLER LAB INC) 1966.06.14 第6-12欄 & BE 613262 A & US 3262938 A & CA 785305 A & AU 6213399 A & FR 1812 M & FR 1358362 A & GB 971661 A & JP 68019309 B & DE 1445558 B	1 2-6
Y	WO 2003/084948 A1 (EISAI CO LTD) 2003.10.16 第342-370頁 & AU 2003213361 A1 & US 2004/167224 A1 & EP 1484327 A1 & KR 2004111404 A	1-6
X	REGISTRY (STN Files), [online], Registry No. 383128-27-6 REGISTRY, Entered STN: 2002.01.15, Chemical Library (Supplier: ACB Blocks Ltd) [検索日 2005.09.20] インターネット<URL: https://stnweb-japan.cas.org/ >	2, 3

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

特別ページ参照。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☒ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

< 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見の続き >

- ・請求項1に係る発明は、一般式(I) (以下、化学構造式は省略する) で示されるピペリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩 (以下、塩に関する記述は省略する) を含有するナトリウムチャンネル阻害剤であり、
- ・請求項2に係る発明は一般式(a) または(b) で示されるピペリジン誘導体自体であり、
- ・請求項3に係る発明は一般式(a) で示されるピペリジン誘導体自体であり、
- ・請求項4に係る発明は一般式(b) で示されるピペリジン誘導体自体であり、
- ・請求項5に係る発明は一般式(a) または(b) で示されるピペリジン誘導体を含有する医薬であり、
- ・請求項6に係る発明は、一般式(a) または(b) で示されるピペリジン誘導体を含有するナトリウムチャンネル阻害剤である。

国際出願における発明の単一性の要件は特許協力条約に基づく規則13.2に規定されているが、これは、請求の範囲に記載された一群の発明の間に一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係があるときに限り満たされるというものである。(ここで、「特別な技術的特徴」とは、請求の範囲に記載された各発明が全体として先行技術に対して行う貢献を明示する技術的特徴をいうと同規則に規定されている。)

そこで、本件国際出願の発明の単一性について検討すると、請求項1～6に係る発明の間に共通する技術的特徴は、任意の単環(非縮合環)を介してベンゼン環とピペリジン環が結合するピペリジン誘導体であるが、これは「追加して納付すべき手数料の納付命令書」に列記した文献に記載されていることから新規なものではない(WO 03/063874 A1の製造例30、および、US 5668151 Aの実施例33を参照)。したがって、この共通する技術的特徴は、従来技術に対して貢献する技術的特徴ということはできず、上記規則に規定される特別な技術的特徴とは認められない。また、他に、請求項1～6に係る発明の間に上記規則に規定される特別な技術的特徴に該当するものは存在しない。

そうしてみると、本件国際出願の請求項1～6に係る発明は、国際出願における発明の単一性の要件を満たすものではない。

次に、請求項2に係る発明について検討する。この請求項は、一般式(a) または(b) で示されるピペリジン誘導体を技術的特徴とするものである。そして、一般式(a) で示されるピペリジン誘導体と一般式(b) で示されるピペリジン誘導体の間の共通する技術的特徴は、芳香族性を有する単環(非縮合環)を介してベンゼン環とピペリジン環が結合するピペリジン誘導体であるが、この共通する技術的特徴は、前述した理由で上記規則に規定される特別な技術的特徴とは認められない。そうしてみると、本件国際出願の請求項2に係る発明は、国際出願における発明の単一性の要件を満たすものではない。

以上に述べた点から、本件国際出願は、

- ① 請求項1に係る発明、
 - ② 請求項2、5および6に係る発明中、一般式(a) で示されるピペリジン誘導体に関する発明、並びに、請求項3に係る発明、
 - ③ 請求項2、5および6に係る発明中、一般式(b) で示されるピペリジン誘導体に関する発明、並びに、請求項4に係る発明、
- の3発明からなるものである。

出願人は、一般式(I) で示される化合物の調査と一般式(a) および(b) で示される化合物の調査は同時に可能であり、単一性違反との判断が不適切である旨の主張を行っている。しかし、発明の単一性の基本的な判断基準は、単一の発明概念の有無であって、調査の回数によって定まるものではない。

また、出願人は、この出願は、医薬用途発明に関する請求項1、5および6と、化学物質発明に関する請求項2～4の2発明である旨の主張も行っている。しかし、請求項2～4の化学物質発明が単一性の要件を満たしていないことは先に述べたとおりであって、出願人の主張には理由がない。