

【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21年3月5日 (2009.3.5)

【公表番号】特表2006-514011 (P2006-514011A)

【公表日】平成18年4月27日 (2006.4.27)

【年通号数】公開・登録公報2006-017

【出願番号】特願2004-554900 (P2004-554900)

【国際特許分類】

C 0 7 D 209/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 403/06 (2006.01)

C 0 7 D 209/42 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/4045 (2006.01)

A 6 1 K 31/551 (2006.01)

A 6 1 K 31/404 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/22 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/06 (2006.01)

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/36 (2006.01)

A 6 1 P 25/20 (2006.01)

A 6 1 P 19/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/08 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 209/14 C S P

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 403/06

C 0 7 D 209/42

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/4045

A 6 1 K 31/551

A 6 1 K 31/404

A 6 1 P 43/00 1 1 4

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 25/08

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/06

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 25/36

A 6 1 P 25/20

A 6 1 P 19/00
 A 6 1 P 25/14
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 1/00
 A 6 1 P 1/08
 A 6 1 P 3/04

【手続補正書】

【提出日】平成21年1月8日(2009.1.8)

【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

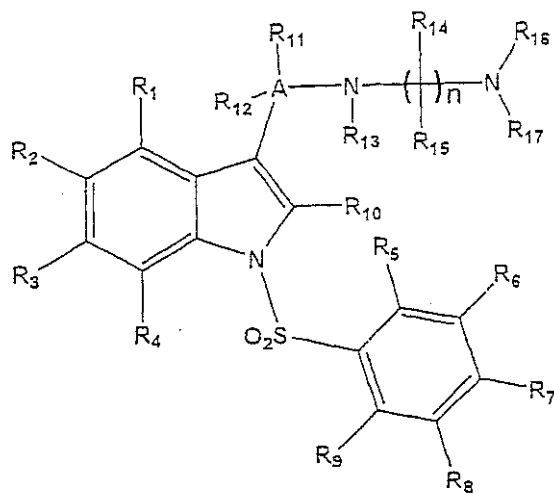
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) の化合物：

【化 1】



一般式 (I)

(式中、

A は $-\text{CH}_2-$ であってよく； R_{11} と R_{12} は、A が CH_2 であるときにはいつでもその炭素上の置換基であり；

式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{14} 、及び R_{15} は、同じでも異なってもよく、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、オキシ、チオ、ペルハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、ホルミル、アミジノ、グアニジノ、置換された若しくは置換されていない基のいずれかが可能であり、置換された若しくは置換されていない基の選択は、直鎖又は分岐鎖の ($\text{C}_1 - \text{C}_{12}$) アルキル、($\text{C}_2 - \text{C}_{12}$) アルケニル、($\text{C}_2 - \text{C}_{12}$) アルキニル、($\text{C}_3 - \text{C}_7$) シクロアルキル、($\text{C}_3 - \text{C}_7$) シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ビシクロアルケニル、($\text{C}_1 - \text{C}_{12}$) アルコキシ、シクロ ($\text{C}_3 - \text{C}_7$) アルコキシ、アリアル、アリアルオキシ、アラルキル、アラルコキシ、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアミノ、ジアリアルアミノ、アラルキルアミノ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアル

キル、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリーロキシカルボニルアミノ、アラルキルオキシカルボニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、ジアルキルアミノカルボニルアミノ、アルキルアミジノ、アルキルグアニジノ、ジアルキルグアニジノ、カルボン酸とその誘導体、スルホン酸とその誘導体から行ない；

R_{13} 、 R_{16} 、及び R_{17} は、同じでも異なってもよく、それぞれ独立に、水素、置換された若しくは置換されていない基のいずれかが可能であり、置換された若しくは置換されていない基の選択は、直鎖又は分岐鎖の($C_1 - C_{12}$)アルキル、($C_2 - C_{12}$)アルケニル、($C_2 - C_{12}$)アルキニル、($C_3 - C_7$)シクロアルキル、($C_3 - C_7$)シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ビシクロアルケニル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルアルキルからなるグループから行ない；任意に R_{13} と、 R_{16} 又は R_{17} のいずれかと、2つの窒素原子とが、6又は7員いずれかの複素環を形成していてもよく、その複素環はさらに、 R_{14} と R_{15} で置換されていてよく、1個、2個又は3個の二重結合を有してもよく；

“n”は1 - 4の整数であり、“n”で表わす炭素鎖は、直鎖又は分岐鎖のいずれかが可能である)

で表される化合物、その誘導体、その類似体、その互変異性体、その立体異性体、その幾何異性体、そのN酸化物、その多形体、その医薬として許容される塩、又はその医薬として許容される溶媒和物。

【請求項2】

1 - ベンゼンスルホニル - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 5 - ニトロ - 1 H - インドール；

1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 5 - ニトロ - 1 H - インドール；

1 - (4 - プロモベンゼンスルホニル) - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 5 - ニトロ - 1 H - インドール；

1 - (4 - フルオロベンゼンスルホニル) - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 5 - ニトロ - 1 H - インドール；

1 - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 5 - ニトロ - 1 H - インドール；

1 - (4 - イソプロピルベンゼンスルホニル) - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 5 - ニトロ - 1 H - インドール；

1 - (2 - プロモベンゼンスルホニル) - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 5 - ニトロ - 1 H - インドール；

1 - (2 - プロモベンゼンスルホニル) - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 5 - ニトロ - 1 H - インドール塩酸塩；

1 - (2 - プロモ - 4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 5 - ニトロ - 1 H - インドール；

4, 5, 6 - トリクロロ - 1 - ベンゼンスルホニル - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 1 H - インドール；

4, 5, 6 - トリクロロ - 1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 1 H - インドール；

1 - (4 - プロモベンゼンスルホニル) - 4, 5, 6 - トリクロロ - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 1 H - インドール；

4, 5, 6 - トリクロロ - 1 - (4 - イソプロピルベンゼンスルホニル) - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 1 H - インドール；

1 - (2 - プロモベンゼンスルホニル) - 4, 5, 6 - トリクロロ - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 1 H - インドール；

1 - (2 - プロモ - 4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 4, 5, 6 - トリクロロ - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 1 H - インドール；

(1 - ベンゼンスルホニル - 1 H - インドール 3 - イル) - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン ;

1 - (4 - プロモベンゼンスルホニル) - 5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (4 - メチル
ピペラジン - 1 - イルメチル) - 1 H - インドール ;

5 - プロモ - 1 - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 3 - (4 - (2 - メトキシベンゼン - 1 - イル) ピペラジン - 1 - イルメチル) - 1 H - インドール ;

(R) 1 - (1 - ベンゼンスルホニル - インドール 3 - イル) - 1 - (4 - メチルピペ
ラジン - 1 - イル) エタン ;

1 - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 3 - (4 H - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 1 H - インドール ;

1 - (4 - イソプロピルベンゼンスルホニル) - 3 - (4 H - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 1 H - インドール ;

1 - (2 - ブロモ - 4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 3 - (4 H - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 1 H - インドール ;

5 - ブロモ - 1 - (ベンゼンスルホニル) - 3 - (4 H - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 1 H - インドール ;

5 - ブロモ - 1 - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 3 - (4 H - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 1 H - インドール ;

5 - ブロモ - 1 - (4 - イソプロピルベンゼンスルホニル) - 3 - (4 H - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 1 H - インドール ;

5 - ブロモ - 1 - (2 - ブロモ - 4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 3 - (4 H - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 1 H - インドール ;

1 - [[1 - (4 - イソプロピルベンゼンスルホニル) - インドール 3 - イル] メチル] [1 , 4] ジアゼパン ;

1 - [[1 - (2 - ブロモ - 4 - メトキシベンゼンスルホニル) - インドール 3 - イル] メチル] [1 , 4] ジアゼパン ;

1 - [[1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - インドール 3 - イル] メチル] [1 , 4] ジアゼパン ;

1 - [[5 - ブロモ - 1 - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - インドール 3 - イル] メチル] [1 , 4] ジアゼパン ;

1 - [[5 - ブロモ - 1 - (4 - イソプロピルベンゼンスルホニル) - インドール 3 - イル] メチル] [1 , 4] ジアゼパン ;

1 - [[5 - ブロモ - 1 - (2 - ブロモ - 4 - メトキシベンゼンスルホニル) - インドール 3 - イル] メチル] [1 , 4] ジアゼパン ;

1 - [[5 - ブロモ - 1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - インドール 3 - イル] メチル] [1 , 4] ジアゼパン ; ならびに

これらの 医薬として許容される塩、多形体、溶媒和物の中から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

医薬として許容される担体、希釈剤、賦形剤、又は溶媒和物のいずれかと、請求項 1 に記載の化合物、その誘導体、その類似体、その互変異性体、その立体異性体、その幾何異性体、その N 酸化物、その多形体、その医薬として許容される塩、又はその医薬として許容される溶媒和物のいずれかの治療に有効な量とを含む医薬組成物。

【請求項 4】

錠剤、カプセル、粉末、シロップ、注入可能溶液、又は注入可能懸濁液の形態にある、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

医薬を調製するための、請求項 1 に記載した一般式 (I) の化合物、又は請求項 3 に記載した医薬組成物の使用。

【請求項 6】

5 - H T 活性を調節することが所望される治療のための、請求項 1 に記載した一般式 (I) の化合物、又は請求項 3 に記載した医薬組成物の使用。

【請求項 7】

5 - H T 受容体への選択的作用が示唆される臨床症状の治療薬及び / 又は予防薬を製造するための、請求項 1 に記載した化合物の使用。

【請求項 8】

不安、鬱病、痙攣性障害、強迫性人格障害、偏頭痛、認知記憶障害、A D H D (注意欠陥障害 / 過活動性症候群)、人格障害、精神病、パラフレニー、精神病性鬱病、躁病、統合失調症、統合失調症様障害、薬物乱用禁断症状、パニック発作、睡眠障害、脊椎損傷及び / 又は頭部外傷に関連する疾患などの臨床症状を治療及び / 又は予防するための、請求

項 1 に記載した化合物の使用。

【請求項 9】

軽度の認知障害、並びに他の神経変性疾患であるアルツハイマー病、パーキンソン症候群、及びハンチントン舞蹈病などを治療するための、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 10】

I B S (過敏性腸症候群) 又は化学療法によって誘導される嘔吐などの G I (胃腸) 疾患の治療のための、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 11】

過剰体重に伴う病的状態及び死亡を減少させるための、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 12】

5 - H T 受容体の機能を調節するための診断ツールとして、請求項 1 に記載の放射性ラベル化合物の使用。

【請求項 13】

5 - H T 再取り込み阻害剤、及び / 又はその 医薬として許容される塩 との組み合わせにおける、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 14】

薬剤を調製するための一般式 (I) の化合物、その誘導体、その 類似体、その互変異性体、その立体異性体、その多形体、その 医薬として許容される塩、及びその 医薬として許容される溶媒和物。

【請求項 15】

不安、痙攣性障害、強迫性人格障害、偏頭痛、認知記憶障害、A D H D (注意欠陥障害 / 過活動性症候群)、人格障害、精神病、パラフレニー、精神病性鬱病、躁病、統合失調症、統合失調症様障害、薬物乱用禁断症状、パニック発作、睡眠障害、並びに脊椎損傷及び / 又は頭部外傷に関連する疾患などの臨床症状を治療及び / 又は予防するための方法であって、その治療及び / 又は予防を必要としている患者に請求項 1 に記載した一般式 (I) の化合物の有効量を投与することを含む方法。

【請求項 16】

軽度の認知障害や、それ以外の神経変性疾患であるアルツハイマー病、パーキンソン症候群、及びハンチントン舞蹈病などを治療及び / 又は予防する方法であって、その治療及び / 又は予防を必要としている患者に請求項 1 に記載した一般式 (I) の化合物の有効量を投与することを含む方法。

【請求項 17】

I B S (過敏性腸症候群) 又は、化学療法によって誘導される嘔吐などの G I (胃腸) 疾患を請求項 1 に記載した一般式 (I) の化合物を用いて治療するための方法。

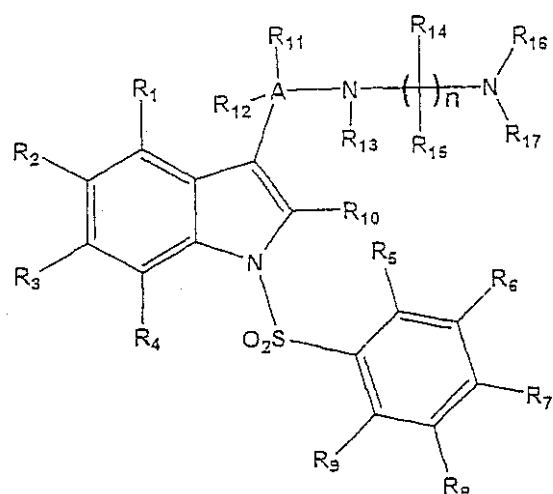
【請求項 18】

過剰体重に伴う病的状態や死亡を請求項 1 に記載した一般式 (I) の化合物を用いて減少させる方法。

【請求項 19】

一般式 (I)

【化 2】



一般式 (I)

(式中、

A は $\text{---CH}_2\text{---}$ であってよく；R₁₁とR₁₂は、A がCH₂であるときにはいつでもその炭素上の置換基であり；

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₄、及びR₁₅は、同じでも異なってもよく、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、オキソ、チオ、ペルハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、ホルミル、アミジノ、グアニジノ、置換された若しくは置換されていない基のいずれかが可能であり、置換された若しくは置換されていない基の選択は、直鎖又は分岐鎖の(C₁ - C₁₂)アルキル、(C₂ - C₁₂)アルケニル、(C₂ - C₁₂)アルキニル、(C₃ - C₇)シクロアルキル、(C₃ - C₇)シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ビシクロアルケニル、(C₁ - C₁₂)アルコキシ、シクロ(C₃ - C₇)アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アラルキルアミノ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルキルオキシカルボニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、ジアルキルアミノカルボニルアミノ、アルキルアミジノ、アルキルグアニジノ、ジアルキルグアニジノ、カルボン酸とその誘導体、スルホン酸とその誘導体からなるグループの中から行ない；

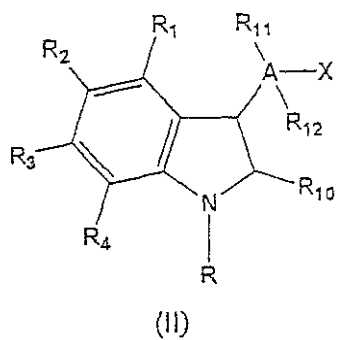
R₁₃、R₁₆、及びR₁₇は、同じでも異なってもよく、それぞれ独立に、水素、置換された若しくは置換されていない基のいずれかが可能であり、置換された若しくは置換されていない基の選択は、直鎖又は分岐鎖の(C₁ - C₁₂)アルキル、(C₂ - C₁₂)アルケニル、(C₂ - C₁₂)アルキニル、(C₃ - C₇)シクロアルキル、(C₃ - C₇)シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ビシクロアルケニル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルアルキルから行ない；任意に、R₁₃と、R₁₆又はR₁₇のいずれかと、2つの窒素原子とが、6、又は7員いずれかの複素環を形成していてもよく、その複素環はさらに、R₁₄とR₁₅で置換されていてもよく、並びに1個、2個又は3個の二重結合を有してもよく；

“n”は1 - 4の整数であり、“n”で表わす炭素鎖は、直鎖又は分岐鎖のいずれかが可能である)

で表される化合物を調製する方法であって、

以下に示す一般式 (II)：

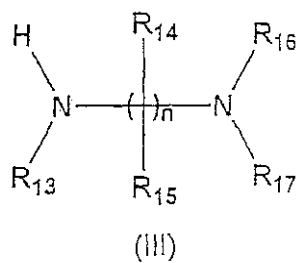
【化 3】



(式中、全ての記号は上記定義の通りであり、そしてXはハロゲン、好ましくはクロロ、
 ブロモ、又はヨードのいずれかである)

で表される化合物を、一般式(III)：

【化 4】



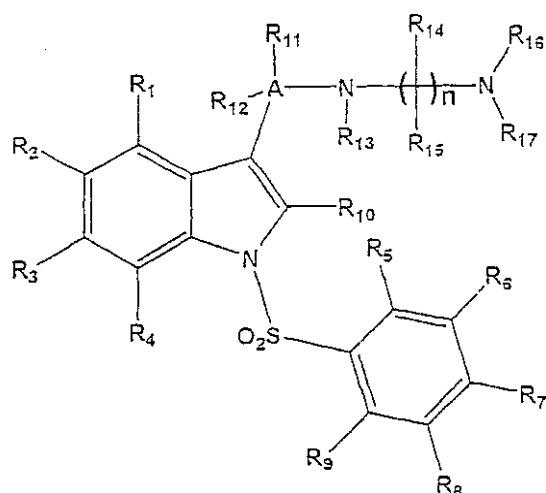
(式中、全ての記号は上記定義の通りである)

で表される化合物又はその酸添加塩と反応させることを含む方法。

【請求項 20】

一般式(I)

【化 5】



一般式 (I)

(式中、

A は -CH₂- であってよく；R₁₁とR₁₂は、A がCH₂であるときにはいつでもその炭素上の置換基であり；

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₄、及びR₁₅は、同じでも異なってもよく、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、オキソ、チオ、ペルハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、ホルミル、アミジノ、グアニジノ、置換された若しくは置換されていない基のいずれかが可能であり、置換された若しくは置換されていない基の選択は、直鎖又は分岐鎖の(C₁-C₁₂)アルキル、(C₂-C₁₂)アルケニル、(C₂-C₁₂)アルキニル、(C₃-C₇)シクロアルキル、(C₃-C₇)シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ビシクロアルケニル、(C₁-C₁₂)アルコキシ、シクロ(C₃-C₇)アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルコキシ、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アラルキルアミノ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオ、チオアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アラルキルオキシカルボニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、ジアルキルアミノカルボニルアミノ、アルキルアミジノ、アルキルグアニジノ、ジアルキルグアニジノ、カルボン酸とその誘導体、スルホン酸とその誘導体、リン酸とその誘導体から行ない；

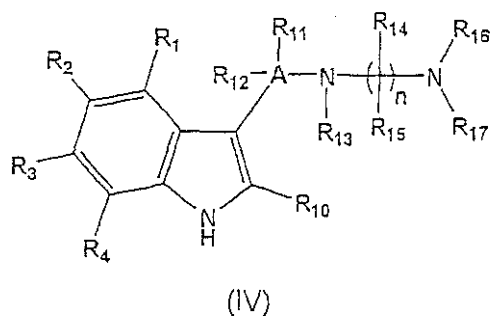
R₁₃、R₁₆、及びR₁₇は、同じでも異なってもよく、それぞれ独立に、水素、置換された若しくは置換されていない基のいずれかが可能であり、置換された若しくは置換されていない基の選択は、直鎖又は分岐鎖の(C₁-C₁₂)アルキル、(C₂-C₁₂)アルケニル、(C₂-C₁₂)アルキニル、(C₃-C₇)シクロアルキル、(C₃-C₇)シクロアルケニル、ビシクロアルキル、ビシクロアルケニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルアルキルから行ない；任意にR₁₃と、R₁₆又はR₁₇のいずれかと、2つの窒素原子とが、6又は7員いずれかの複素環を形成していてもよく、その複素環はさらに、R₁₄とR₁₅で置換されていてもよく、そして1個、2個又は3個の二重結合を有してよく；

“n”は1-4の整数であり、“n”で表わす炭素鎖は、直鎖又は分岐鎖のいずれかが可能である)

で表される化合物を調製する方法であって、

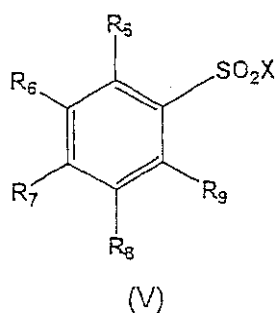
以下に示す一般式 (I V) :

【化 6】



(式中、全ての記号は上記定義した通りである)
で表される化合物を、一般式 (V) :

【化 7】



(式中、全ての記号は上記定義した通りであり、Xはハロゲン、好ましくはクロロ、ブ
ロモ、ヨードのいずれかである)

で表される化合物と、式 (I) で表される化合物を得るのに適した温度の存在下で適切な
溶媒及び塩基を用いることによって反応させることを含む方法。

【請求項 2 1】

反応中の前記溶媒が、ジメチルスルホキシド、ジメチルフラン、アセトニトリル及びテ
トラヒドロフランから選択され得る、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

反応中の前記塩基が、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウム・メトキシド
、ナトリウム・エトキシド、水酸化カリウム、炭酸カリウム及びトリエチルアミンから選
択され得る、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 3】

反応時間が、2 ~ 6 時間の範囲であってもよい、請求項 2 0 に記載の方法。