

【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22年8月5日(2010.8.5)

【公表番号】特表2009-542707(P2009-542707A)

【公表日】平成21年12月3日(2009.12.3)

【年通号数】公開・登録公報2009-048

【出願番号】特願2009-518463(P2009-518463)

【国際特許分類】

C 07 C 323/20 (2006.01)
C 07 D 295/12 (2006.01)
C 07 D 211/38 (2006.01)
C 07 D 241/08 (2006.01)
C 07 D 243/08 (2006.01)
C 07 D 213/65 (2006.01)
A 61 K 31/4453 (2006.01)
A 61 K 31/5375 (2006.01)
A 61 K 31/54 (2006.01)
A 61 K 31/495 (2006.01)
A 61 K 31/445 (2006.01)
A 61 P 43/00 (2006.01)
A 61 K 45/00 (2006.01)
A 61 K 31/137 (2006.01)
A 61 K 31/5377 (2006.01)
A 61 P 25/28 (2006.01)
A 61 P 25/20 (2006.01)
A 61 P 25/18 (2006.01)
A 61 P 25/14 (2006.01)
A 61 P 11/00 (2006.01)
A 61 P 15/12 (2006.01)
A 61 P 25/16 (2006.01)
A 61 P 25/00 (2006.01)
A 61 P 25/24 (2006.01)
A 61 P 25/22 (2006.01)
A 61 P 1/08 (2006.01)
A 61 P 25/08 (2006.01)
A 61 P 25/06 (2006.01)
A 61 P 29/00 (2006.01)
A 61 P 1/14 (2006.01)
A 61 P 3/04 (2006.01)
A 61 P 25/30 (2006.01)
A 61 P 15/10 (2006.01)
A 61 P 3/02 (2006.01)
A 61 P 27/16 (2006.01)
A 61 P 27/02 (2006.01)
A 61 K 31/357 (2006.01)
A 61 K 31/551 (2006.01)
A 61 K 31/165 (2006.01)
C 07 C 217/62 (2006.01)

【F I】

C 0 7 C	323/20	C S P
C 0 7 D	295/12	Z
C 0 7 D	295/12	A
C 0 7 D	211/38	
C 0 7 D	241/08	
C 0 7 D	243/08	5 0 6
C 0 7 D	213/65	
A 6 1 K	31/4453	
A 6 1 K	31/5375	
A 6 1 K	31/54	
A 6 1 K	31/495	
A 6 1 K	31/445	
A 6 1 P	43/00	1 1 3
A 6 1 P	43/00	1 1 4
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/137	
A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 P	43/00	1 2 3
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	15/12	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	1/08	
A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	1/14	
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	25/30	
A 6 1 P	15/10	
A 6 1 P	3/02	
A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 K	31/357	
A 6 1 K	31/551	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	31/165	
C 0 7 C	217/62	

【手続補正書】**【提出日】**平成22年6月15日(2010.6.15)**【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

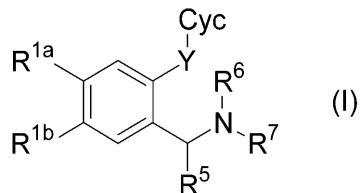
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



[式中、

R^{1a}およびR^{1b}の中の一方は

【化2】



であり

そしてもう一方は-Hであり；

R²およびR³は、各々独立して、-H；-OH、-OC₁₋₄アルキル、-NH₂、-N(R^a)R^bまたは-Fで置換されているか或は置換されていない-C₁₋₆アルキル基；-CO₂C₁₋₄アルキル；および-C₁₋₄アルキル、-OH、ハロまたは-CF₃で置換されているか或は置換されていない单環式シクロアルキル基から成る群より選択され；かつ

R^aおよびR^bは各々独立して-H、-C₁₋₆アルキルまたは单環式シクロアルキルであるか或はR^aとR^bがこれらが結合している窒素と一緒にになって单環式ヘテロシクロアルキル基を形成しているが；但し

R²およびR³の両方がHであることはないことを条件とし；或は、

R²とR³がこれらが結合している窒素と一緒にになって炭素環員が1、2または3個のR^d部分で置換されているか或は置換されておらずかつ窒素環員がR^e部分で置換されている飽和单環式ヘテロシクロアルキル基を形成しており；かつ

各R^d部分は独立して-C₁₋₆アルキル；-C₁₋₄アルキル-OH；ハロ；-OH；-OC₁₋₆アルキル；イプソ置換-OC₂₋₃アルキルO-；-CN；-NO₂；-N(R^g)R^h；-C(O)N(R^g)R^h；-N(R^g)SO₂C₁₋₆アルキル；-C(O)C₁₋₆アルキル；-S(O)₀₋₂-C₁₋₆アルキル；-SO₂N(R^g)R^h；-SCF₃；-CF₃；-OCF₃；-CO₂Hおよび-CO₂C₁₋₆アルキルから成る群より選択され；かつ

R^gおよびR^hは各々独立して-Hまたは-C₁₋₆アルキルであるか或はR^gとR^hがこれらが結合している窒素と一緒にになって单環式ヘテロシクロアルキル基を形成しており；かつ

R^eは-H；ハロ、-CN、-OH、-OC₁₋₄アルキルまたは-CF₃で置換されているか或は置換されていない-C₁₋₆アルキルもしくは-C(O)C₁₋₆アルキル基；-C(O)CF₃；-S(O)₀₋₂-C₁₋₆アルキル；-CO₂C₁₋₆アルキル；および各々が-C₁₋₄アルキル、ハロ、-CN、-OH、-OC₁₋₄アルキルまたは-CF₃で置換されているか或は置換されていないフェニル、单環式炭素結合ヘテロアリール、单環式シクロアルキルもしくは单環式炭素結合ヘテロシクロアルキル基から成る群より選択され；

R⁴は、-OH、-OC₁₋₆アルキル、-CF₃、-C₁₋₆アルキルまたはハロであり；

mは、0または1であり；

Yは、-O-、-OCH₂-、-S-、-SO-または-SO₂-であり；

Cycは、1、2または3個のR^k部分で置換されているか或は置換されていないフェニルもしくは単環式炭素結合ヘテロアリール基であり；かつ

各R^k部分は独立して-C₁₋₆アルキル、-CHF₂、-CF₃、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-OH、-OC₁₋₆アルキル、-OCHF₂、-OCF₃、-OC₃₋₆アルケニル、-OC₃₋₆アルキニル、-CN、-NO₂、-N(R¹)R^m、-N(R¹)C(O)R^m、-N(R¹)SO₂C₁₋₆アルキル、-C(O)C₁₋₆アルキル、-S(O)₀₋₂-C₁₋₆アルキル、-C(O)N(R¹)R^m、-SO₂N(R¹)R^m、-SCF₃、ハロ、-CO₂Hおよび-CO₂C₁₋₆アルキルから成る群より選択されるか；或は一緒に結合している隣接炭素原子上の2個のR^k部分が1または2個のフルオロ置換基で置換されているか或は置換されていない環式環を形成している-OC₁₋₄アルキレンO-であり；かつ

R¹およびR^mは各々独立して-Hまたは-C₁₋₆アルキルであり；

R⁵は、-Hまたは-C₁₋₆アルキルであり；

R⁶は、-H；または各々が-C₁₋₄アルキル、-OH、-OC₁₋₄アルキル、ハロ、-NH₂、-NH(C₁₋₄アルキル)、-N(C₁₋₄アルキル)₂、-CN、-CO₂Hまたは-CO₂C₁₋₄アルキルで置換されているか或は置換されていない-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₆アルケニル、-C₃₋₆アルキニル、単環式シクロアルキルもしくは-C₁₋₆アルキル-(単環式シクロアルキル)であり；そして

R⁷は、-H；または各々が-C₁₋₄アルキル、-OH、-OC₁₋₄アルキル、ハロ、-NH₂、-NH(C₁₋₄アルキル)、-N(C₁₋₄アルキル)₂、-CN、-CO₂Hまたは-CO₂C₁₋₄アルキルで置換されているか或は置換されていない-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₆アルケニル、-C₃₋₆アルキニル、単環式シクロアルキル、-C₁₋₆アルキル-(単環式シクロアルキル)もしくは-CO₂C₁₋₄アルキルであるか；或は

R⁶とR⁷がこれらが結合している窒素と一緒にになって-C₁₋₄アルキル、-OC₁₋₄アルキルまたはハロで置換されているか或は置換されていない飽和単環式ヘテロシクロアルキル基を形成している]

で表される化合物またはこれの製薬学的に許容される塩、製薬学的に許容されるプロドッグまたは製薬学的に有効な代謝産物。

【請求項2】

R^{1b}が-(CH₂)₄-N(R²)R³または-C-C-(CH₂)₂-N(R²)R³である請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R²およびR³が各々独立して-H；または各々が上述した如く置換されているか或は置換されていないメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、s-ブチル、2-メチルプロピル、シクロプロピル、シクロブチルもしくはシクロペンチルである請求項1記載の化合物。

【請求項4】

R²およびR³が各々独立して-H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、s-ブチル、2-ヒドロキシエチル、2-メトキシエチル、2-メチルアミノエチル、2-ジメチルアミノエチル、2-(シクロプロピル-メチル-アミノ)-エチル、2-ピロリジン-1-イル-エチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、3-ジメチルアミノプロピル、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルである請求項1記載の化合物。

【請求項5】

R²およびR³が各々独立して-H、メチルまたはシクロプロピルである請求項1記載の化合物。

【請求項6】

R^aおよびR^bが各々独立して-H、メチルまたはシクロプロピルであるか或はR^aとR^bが一緒にになってピロリジニルを形成している請求項1記載の化合物。

【請求項7】

R²とR³がこれらの結合している窒素と一緒にになって各々が上述した如く置換されているか或は置換されていないアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、

モルホリニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-1⁶-チオモルホリン-4-イル、ホモピペリジニル、ジアゼパニル、ピペラジノニルもしくはジアゼパノニルを形成している請求項1記載の化合物。

【請求項8】

R^2 と R^3 がこれらの結合している窒素と一緒にになってアゼチジニル、3,3-ジフルオロアゼチジニル、ピロリジニル、2-メチルピロリジニル、3-ヒドロキシピロリジニル、3-ジメチルアミノピロリジニル、2,5-ジメチルピロリジニル、2-トリフルオロメチルピロリジニル、2-ヒドロキシメチルピロリジニル、3,3-ジフルオロピロリジニル、ピペリジニル、3-フルオロピペリジニル、4-フルオロピペリジニル、3,3-ジフルオロピペリジニル、4,4-ジフルオロピペリジニル、3-トリフルオロメチルピペリジニル、4-トリフルオロメチルピペリジニル、1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デコ-8-イル、4-シアノピペリジニル、4-カルボエトキシピペリジニル、3-ヒドロキシピペリジニル、4-ヒドロキシピペリジニル、2-ヒドロキシメチルピペリジニル、3-ヒドロキシメチルピペリジニル、4-ヒドロキシメチルピペリジニル、3-ヒドロキシエチルピペリジニル、4-ヒドロキシエチルピペリジニル、4-ジメチルアミノピペリジニル、4-モルホリン-4-イル-ピペラジン-1-イル、モルホリニル、2-メチルモルホリン-4-イル、3-メチルモルホリン-4-イル、2,6-ジメチルモルホリン-4-イル、3-ヒドロキシメチルモルホリン-4-イル、2-ヒドロキシメチルモルホリン-4-イル、ピペラジニル、4-メチル-ピペラジン-1-イル、4-エチル-ピペラジン-1-イル、4-(2-フルオロエチル)-ピペラジン-1-イル、4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル、4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル、4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル、4-シクロペンチル-ピペラジン-1-イル、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル、4-(2-メトキシエチル)-ピペラジン-1-イル、4-(t-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル、4-フェニルピペラジン-1-イル、4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジニル、4-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペラジン-1-イル、4-チアゾール-2-イル-ピペラジン-1-イル、4-(2-チオフェニル)ピペラジニル、4-ピリジン-4-イル-ピペラジン-1-イル、4-アセチルピペラジン-1-イル、4-イソブチリル-ピペラジン-1-イル、4-ピペラジン-2-オニル、1-イソプロピル-4-ピペラジン-2-オニル、1-シクロプロピル-4-ピペラジン-2-オニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-1⁶-チオモルホリン-4-イル、4-イソプロピル-[1,4]ジアゼパン-1-イル、4-シクロプロピル-[1,4]ジアゼパン-1-イル、1-イソプロピル-4-ジアゼパン-5-オニルまたは1-シクロプロピル-4-ジアゼパン-5-オニルを形成している請求項1記載の化合物。

【請求項9】

R^2 と R^3 がこれらの結合している窒素と一緒にになってピペリジニル、4-フルオロピペリジニル、モルホリニル、4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル、4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル、4-ピペラジン-2-オニル、1-イソプロピル-4-ピペラジン-2-オニル、4-イソプロピル-[1,4]ジアゼパン-1-イルまたはチオモルホリニルを形成している請求項1記載の化合物。

【請求項10】

各 R^d 部分が独立してメチル、エチル、イソプロピル、ヒドロキシエチル、フルオロ、メトキシ、ジメチルアミノ、ピペリジニル、モルホリニル、アセチル、トリフルオロメチル、-CO₂Hおよび-CO₂-メチルから成る群より選択される請求項1記載の化合物。

【請求項11】

R^g および R^h が各々独立して-H、メチル、エチルまたはイソプロピルであるか或は R^g と R^h がこれらの結合している窒素と一緒にになってピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはチオモルホリニルを形成している請求項1記載の化合物。

【請求項12】

R^e が-H、メチル、エチル、イソプロピル、2-フルオロエチル、ヒドロキシエチル、

メトキシプロピル、アセチル、*t*-ブトキシカルボニル、フェニル、4-ピリジル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびピペリジニルから成る群より選択される請求項1記載の化合物。

【請求項13】

R⁹が-H、イソプロピルおよびシクロプロピルから成る群より選択される請求項1記載の化合物。

【請求項14】

R⁴がヒドロキシ、メチル、メトキシ、フルオロまたは-CF₃である請求項1記載の化合物。

【請求項15】

mが0または1である請求項1記載の化合物。

【請求項16】

Yが-O-または-S-である請求項1記載の化合物。

【請求項17】

Cycが1、2または3個のR^k部分で置換されているか或は置換されていないフェニルもしくはピリジル基である請求項1記載の化合物。

【請求項18】

Cycが1、2または3個のR^k部分で置換されているか或は置換されていないチオフェニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリジニルもしくはピラジニル基である請求項1記載の化合物。

【請求項19】

Cycがフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル、4-ヒドロキシ-3-フルオロフェニル、3,4-ジヒドロキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-エトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、4-エチルフェニル、3-エチニルフェニル、4-エチニルフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、3-ヨードフェニル、4-ヨードフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2-フルオロ-3-クロロフェニル、2-フルオロ-4-クロロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、3-フルオロ-4-クロロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、4-フルオロ-3-メチルフェニル、3-クロロ-4-メトキシフェニル、2-フルオロ-4-メトキシフェニル、3-フルオロ-4-メトキシフェニル、3-クロロ-4-ジフルオロメトキシフェニル、4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、4-ジフルオロメトキシフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、3-アセチルフェニル、4-アセチルフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、4-アミノフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、4-カルバモイルフェニル、4-メタンスルファニルフェニル、4-メタンスルフィニルフェニル、4-メタンスルホニルフェニル、4-トリフルオロメタансルファニルフェニル、3-メチル-4-メチルスルファニルフェニル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-4-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、オキサゾール-5-イル、チアゾール-5-イル、チアゾール-2-イル、2H-ピラゾール-3-イル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル、2,6-ジメチル-ピ

リジン - 3 - イル、6 - メチル - ピリジン - 3 - イル、2 - クロロ - 5 - ピリジニル、2 - ジメチルアミノ - 5 - ピリジニル、6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル、6 - メチルスルファニル - ピリジン - 3 - イル、2 - ヒドロキシ - 5 - ピリジニル、6 - ブロモ - ピリジン - 3 - イルまたはピラジン - 2 - イルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 20】

Cycがフェニル、3 - フルオロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル、4 - メタンスルファニルフェニル、3 - メチル - 4 - メタンスルファニルフェニル、2 - ピリジニル、3 - ピリジニルまたは6 - メチル - 3 - ピリジニルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 21】

各R^k部分が独立してメチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メタンスルファニル、トリフルオロメタンスルファニル、シアノおよびトリフルオロメトキシから成る群より選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 22】

R¹およびR^mが各々独立して - H またはメチルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 23】

R⁵が - H またはメチルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 24】

R⁵が - H である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 25】

R⁶が - H、各々が上述した如く置換されているか或は置換されていないメチル、エチル、イソプロピル、s - プチル、シクロプロピル、シクロブチルもしくはシクロペンチルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 26】

R⁶が - H である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 27】

R⁷が - H、各々が上述した如く置換されているか或は置換されていないメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、s - プチル、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、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチルもしくはt - ブトキシカルボニルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 28】

R⁷がメチル、エチル、イソプロピル、s - プチル、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 29】

R⁷がメチルまたはシクロプロピルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 30】

R⁶とR⁷がこれらの結合している窒素と一緒にになって各々が上述した如く置換されているか或は置換されていないアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1, 1 - ジオキソ - 1⁶ - チオモルホリン - 4 - イル、ホモペリジニル、ジアゼパニルもしくはホモモルホリニルを形成している請求項 1 記載の化合物。

【請求項 31】

R⁶とR⁷がこれらの結合している窒素と一緒にになってピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニルまたはホモモルホリニルを形成している請求項 1 記載の化合物。

【請求項 32】

下記：

[2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェノキシ) - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ブト - 1 - イニル) - ベンジル] - メチル - アミン；
メチル - [2 - (4 - メチルスルファニル - フェノキシ) - 5 - (4 - ピペリジン - 1 -

イル - プト - 1 - イニル) - ベンジル] - アミン ;
メチル - [2 - (4 - メチルスルファニル - フェノキシ) - 5 - (4 - モルホリン - 4 -
イル - プト - 1 - イニル) - ベンジル] - アミン ;
メチル - [2 - (3 - メチル - 4 - メチルスルファニル - フェノキシ) - 5 - (4 - モル
ホリン - 4 - イル - プト - 1 - イニル) - ベンジル] - アミン ;
[2 - (4 - クロロ - フェノキシ) - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - プト - 1 - イニ
ル) - ベンジル] - メチル - アミン ;
メチル - [5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - プト - 1 - イニル) - 2 - フェノキシ - ベ
ンジル] - アミン ;
メチル - [5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - プト - 1 - イニル) - 2 - (4 - トリフル
オロメチル - フェノキシ) - ベンジル] - アミン ;
[2 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - プト - 1 - イ
ニル) - ベンジル] - メチル - アミン ;
メチル - [2 - (4 - メチルスルファニル - フェノキシ) - 5 - (4 - チオモルホリン -
4 - イル - プト - 1 - イニル) - ベンジル] - アミン ;
[5 - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - プト - 1 - イニル] - 2 -
(4 - メチルスルファニル - フェノキシ) - ベンジル] - メチル - アミン ;
[5 - [4 - (4 - フルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - プト - 1 - イニル] - 2 - (4
- メチルスルファニル - フェノキシ) - ベンジル] - メチル - アミン ;
[2 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - プト - 1 - イニ
ル) - ベンジル] - メチル - アミン ;
[5 - [4 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - プト - 1 - イニル] - 2
- (4 - メチルスルファニル - フェノキシ) - ベンジル] - メチル - アミン ;
シクロプロピル - { 4 - [3 - メチルアミノメチル - 4 - (4 - メチルスルファニル - フ
ェノキシ) - フェニル] - プト - 3 - イニル } - アミン ;
シクロプロピル - { 4 - [4 - (3 , 4 - ジクロロ - フェノキシ) - 3 - メチルアミノメ
チル - フェニル] - プト - 3 - イニル } - アミン ;
シクロプロピル - メチル - { 4 - [3 - メチルアミノメチル - 4 - (4 - メチルスルファ
ニル - フェノキシ) - フェニル] - プト - 3 - イニル } - アミン ;
N , N - ジシクロプロピル - { 4 - [4 - (3 , 4 - ジクロロ - フェノキシ) - 3 - メチ
ルアミノメチル - フェニル] - プト - 3 - イニル } - アミン ;
シクロプロピル - { 4 - [4 - (3 , 4 - ジクロロ - フェノキシ) - 3 - メチルアミノメ
チル - フェニル] - プト - 3 - イニル } - メチル - アミン ;
4 - { 4 - [3 - メチルアミノメチル - 4 - (4 - メチルスルファニル - フェノキシ) -
フェニル] - プト - 3 - イニル } - ピペラジン - 2 - オン ;
[5 - [4 - (4 - イソプロピル - [1 , 4] ジアゼパン - 1 - イル) - プト - 1 - イニ
ル] - 2 - (4 - メチルスルファニル - フェノキシ) - ベンジル] - メチル - アミン ;
メチル - [5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - プト - 1 - イニル) - 2 - (ピリジン - 3
- イルオキシ) - ベンジル] - アミン ;
[2 - (4 - クロロ - フェノキシ) - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - プト - 1 - イニ
ル) - ベンジル] - シクロプロピル - アミン ;
シクロプロピル - [5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - プト - 1 - イニル) - 2 - (ピリ
ジン - 3 - イルオキシ) - ベンジル] - アミン ;
メチル - [2 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルオキシ) - 5 - (4 - モルホリン - 4
- イル - プト - 1 - イニル) - ベンジル] - アミン ;
1 - イソプロピル - 4 - { 4 - [3 - メチルアミノメチル - 4 - (4 - メチルスルファニ
ル - フェノキシ) - フェニル] - プト - 3 - イニル } - ピペラジン - 2 - オン ;
[2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェノキシ) - 5 - (4 - チオモルホリン - 4 - イル - プト
- 1 - イニル) - ベンジル] - メチル - アミン ;
[2 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - 5 - (4 - モルホリン -

4 - イル - ブト - 1 - イニル) - ベンジル] - メチル - アミン;
 [2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フエノキシ) - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イル -
 ブト - 1 - イニル) - ベンジル] - メチル - アミン;
 {2 - (3, 4 - ジクロロ - フエノキシ) - 5 - [4 - (4 - フルオロ - ピペリジン - 1
 - イル) - ブト - 1 - イニル] - ベンジル} - メチル - アミン;
 メチル - [5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ブト - 1 - イニル) - 2 - (ピリジン - 2
 - イルオキシ) - ベンジル] - アミン;
 [2 - (4 - クロロ - フェニルスルファニル) - 5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ブト
 - 1 - イニル) - ベンジル] - メチル - アミン;
 [5 - [4 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - プチル] - 2 - (4 - メ
 チルスルファニル - フエノキシ) - ベンジル] - メチル - アミン;
 [5 - [4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - プチル] - 2 - (4 - メチ
 ルスルファニル - フエノキシ) - ベンジル] - メチル - アミン;
 メチル - [2 - (4 - メチルスルファニル - フエノキシ) - 5 - (4 - チオモルホリン -
 4 - イル - プチル) - ベンジル] - アミン;
 メチル - [2 - (4 - メチルスルファニル - フエノキシ) - 5 - (4 - ピペリジン - 1 -
 イル - ブト - 1 - イニル) - ベンジル] - カルバミン酸 t - プチルエステル;
 メチル - [5 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ブト - 1 - イニル) - 2 - (4 - トリフル
 オロメチル - ピリジン - 2 - イルスルファニル) - ベンジル] - アミン; および
 メチル - [2 - (4 - メチルスルファニル - フエノキシ) - 4 - (4 - モルホリン - 4 -
 イル - ブト - 1 - イニル) - ベンジル] - アミン;
 およびこれらの製薬学的に許容される塩、
 から成る群より選択される化合物。

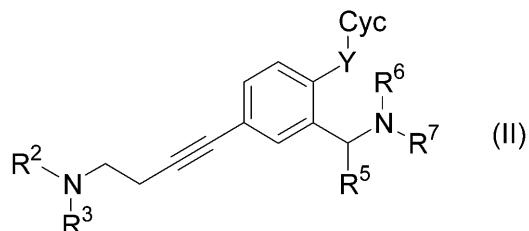
【請求項 3 3】

請求項 1 記載の化合物または製薬学的に許容される塩。

【請求項 3 4】

式(I I) :

【化 3】



[式中、

R²とR³は、これらの結合している窒素と一緒にになって炭素環員が1、2または3個のR^d部分で置換されているか或は置換されておらずかつ窒素環員がR^e部分で置換されている飽和单環式ヘテロシクロアルキル基を形成しており；かつ

各R^d部分は独立して-C₁₋₆アルキル；-C₁₋₄アルキル-OH；ハロ；-OH；-OC₁₋₆アルキル；イブソ置換-OC₂₋₃アルキルO-；-CN；-NO₂；-N(R^g)R^h；-C(O)N(R^g)R^h；-N(R^g)SO₂C₁₋₆アルキル；-C(O)C₁₋₆アルキル；-S(O)₀₋₂-C₁₋₆アルキル；-SO₂N(R^g)R^h；-SCF₃；-CF₃；-OCF₃；-CO₂Hおよび-CO₂C₁₋₆アルキルから成る群より選択され；かつ

R^gおよびR^hは各々独立して-Hまたは-C₁₋₆アルキルであるか或はR^gとR^hがこれらが結合している窒素と一緒にになって单環式ヘテロシクロアルキル基を形成しており；かつR^eは-H；ハロ、-CN、-OH、-OC₁₋₄アルキルまたは-CF₃で置換されているか或は置換されていない-C₁₋₆アルキルもしくは-C(O)C₁₋₆アルキル基；-C(O)CF₃；-S(O)₀₋₂-C₁₋₆アルキル；-CO₂C₁₋₆アルキル；および各々が-C₁₋₄アルキル、ハロ、-CN、-OH、-OC₁₋₄アルキルまたは-CF₃で置換されているか或

は置換されていないフェニル、単環式炭素結合ヘテロアリール、単環式シクロアルキルもしくは単環式炭素結合ヘテロシクロアルキル基から成る群より選択され；

Yは、-O-、-OCH₂-、-S-、-SO-または-SO₂-であり；

Cycは、1、2または3個のR^k部分で置換されているか或は置換されていないフェニルまたは単環式炭素結合ヘテロアリール基であり；かつ

各R^k部分は独立して-C₁₋₆アルキル、-CHF₂、-CF₃、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-OH、-OC₁₋₆アルキル、-OCHF₂、-OCF₃、-OC₃₋₆アルケニル、-OC₃₋₆アルキニル、-CN、-NO₂、-N(R^l)R^m、-N(R^l)C(O)R^m、-N(R^l)SO₂C₁₋₆アルキル、-C(O)C₁₋₆アルキル、-S(O)₀₋₂-C₁₋₆アルキル、-C(O)N(R^l)R^m、-SO₂N(R^l)R^m、-SCF₃、ハロ、-CO₂Hおよび-CO₂C₁₋₆アルキルから成る群より選択されるか；或は一緒に結合している隣接炭素原子上の2個のR^k部分が1または2個のフルオロ置換基で置換されているか或は置換されていない環式環を形成している-O-C₁₋₄アルキレンO-であり；かつ

R^lおよびR^mは各々独立して-Hまたは-C₁₋₆アルキルであり；

R⁵は、-Hまたは-C₁₋₆アルキルであり；

R⁶は、-H；または各々が-C₁₋₄アルキル、-OH、-OC₁₋₄アルキル、ハロ、-NH₂、-NH(C₁₋₄アルキル)、-N(C₁₋₄アルキル)₂、-CN、-CO₂Hまたは-CO₂C₁₋₄アルキルで置換されているか或は置換されていない-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₆アルケニル、-C₃₋₆アルキニル、単環式シクロアルキルもしくは-C₁₋₆アルキル-(単環式シクロアルキル)であり；そして

R⁷は、-H；または各々が-C₁₋₄アルキル、-OH、-OC₁₋₄アルキル、ハロ、-NH₂、-NH(C₁₋₄アルキル)、-N(C₁₋₄アルキル)₂、-CN、-CO₂Hまたは-CO₂C₁₋₄アルキルで置換されているか或は置換されていない-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₆アルケニル、-C₃₋₆アルキニル、単環式シクロアルキル、-C₁₋₆アルキル-(単環式シクロアルキル)もしくは-CO₂C₁₋₄アルキルであるか；或は

R⁶とR⁷がこれらの結合している窒素と一緒にになって-C₁₋₄アルキル、-OC₁₋₄アルキルまたはハロで置換されているか或は置換されていない飽和単環式ヘテロシクロアルキル基を形成している]

で表される化合物または前記化合物の製薬学的に許容される塩、製薬学的に許容されるプロドラッグまたは製薬学的に有効な代謝産物。

【請求項35】

Yが-O-である請求項34記載の化合物。

【請求項36】

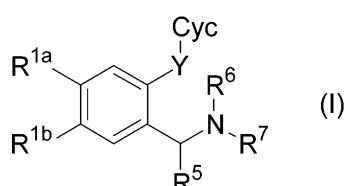
Cycが1、2または3個のR^k部分で置換されているか或は置換されていないフェニルもしくはピリジル基である請求項34記載の化合物。

【請求項37】

ヒスタミンH₃受容体および/またはセロトニン輸送体活性が媒介する病気、障害または病状を治療するための製薬学的組成物であって、

(a) 有効な量の式(I)：

【化4】



[式中、

R^{1a}およびR^{1b}の中の一方は

【化5】



であり

そしてもう一方は - H であり；

R^2 および R^3 は、各々独立して、 $-H$; $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-N(R^a)$ R^b または $-F$ で置換されているか或は置換されていない $-C_{1-6}$ アルキル基； $-CO_2C_{1-4}$ アルキル；および $-C_{1-4}$ アルキル、 $-OH$ 、ハロまたは $-CF_3$ で置換されているか或は置換されていない单環式シクロアルキル基から成る群より選択され；かつ

R^a および R^b は各々独立して $-H$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルまたは单環式シクロアルキルであるか或は R^a と R^b がこれらの結合している窒素と一緒にになって单環式ヘテロシクロアルキル基を形成しているが；但し

R^2 および R^3 の両方が H であることはないことを条件とし；或は、

R^2 と R^3 がこれらが結合している窒素と一緒にになって炭素環員が 1 、 2 または 3 個の R^d 部分で置換されているか或は置換されておらずかつ窒素環員が R^e 部分で置換されている飽和单環式ヘテロシクロアルキル基を形成しており；かつ

各 R^d 部分は独立して $-C_{1-6}$ アルキル； $-C_{1-4}$ アルキル $-OH$ ；ハロ； $-OH$ ； $-OC_{1-6}$ アルキル；イプソ置換 $-OC_{2-3}$ アルキル $O-$ ； $-CN$ ； $-NO_2$ ； $-N(R^g)R^h$ ； $-C(O)N(R^g)R^h$ ； $-N(R^g)SO_2C_{1-6}$ アルキル； $-C(O)C_{1-6}$ アルキル； $-S(O)_{0-2}-C_{1-6}$ アルキル； $-SO_2N(R^g)R^h$ ； $-SCF_3$ ； $-CF_3$ ； $-OCF_3$ ； $-CO_2H$ および $-CO_2C_{1-6}$ アルキルから成る群より選択され；かつ

R^g および R^h は各々独立して $-H$ または $-C_{1-6}$ アルキルであるか或は R^g と R^h がこれらが結合している窒素と一緒にになって单環式ヘテロシクロアルキル基を形成しており；かつ R^e は $-H$ ；ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ アルキルまたは $-CF_3$ で置換されているか或は置換されていない $-C_{1-6}$ アルキルもしくは $-C(O)C_{1-6}$ アルキル基； $-C(O)CF_3$ ； $-S(O)_{0-2}-C_{1-6}$ アルキル； $-CO_2C_{1-6}$ アルキル；および各々が $-C_{1-4}$ アルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ アルキルまたは $-CF_3$ で置換されているか或は置換されていないフェニル、单環式炭素結合ヘテロアリール、单環式シクロアルキルもしくは单環式炭素結合ヘテロシクロアルキル基から成る群より選択され；

R^4 は、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルまたはハロであり；

m は、0 または 1 であり；

Y は、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ であり；

Cyc は、1 、 2 または 3 個の R^k 部分で置換されているか或は置換されていないフェニルもしくは单環式炭素結合ヘテロアリール基であり；かつ

各 R^k 部分は独立して $-C_{1-6}$ アルキル、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OC_{3-6}$ アルケニル、 $-OC_{3-6}$ アルキニル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^l)R^m$ 、 $-N(R^l)C(O)R^m$ 、 $-N(R^l)SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_{0-2}-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(R^l)R^m$ 、 $-SO_2N(R^l)R^m$ 、 $-SCF_3$ 、ハロ、 $-CO_2H$ および $-CO_2C_{1-6}$ アルキルから成る群より選択されるか；或は一緒に結合している隣接炭素原子上の 2 個の R^k 部分が 1 または 2 個のフルオロ置換基で置換されているか或は置換されていない環式環を形成している $-OC_{1-4}$ アルキレン $O-$ であり；かつ

R^l および R^m は各々独立して $-H$ または $-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^5 は、 $-H$ または $-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^6 は、 $-H$ ；または各々が $-C_{1-4}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ アルキル、ハロ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-N(C_{1-4}$ アルキル)₂ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ または $-CO_2C_{1-4}$ アルキルで置換されているか或は置換されていない $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ アル

ケニル、-C₃₋₆アルキニル、単環式シクロアルキルもしくは-C₁₋₆アルキル-(単環式シクロアルキル)であり;そして

R⁷は、-H;または各々が-C₁₋₄アルキル、-OH、-OC₁₋₄アルキル、ハロ、-NH₂、-NH(C₁₋₄アルキル)、-N(C₁₋₄アルキル)₂、-CN、-CO₂Hまたは-CO₂C₁₋₄アルキルで置換されているか或は置換されていない-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₆アルケニル、-C₃₋₆アルキニル、単環式シクロアルキル、-C₁₋₆アルキル-(単環式シクロアルキル)もしくは-CO₂C₁₋₄アルキルであるか;或は

R⁶とR⁷がこれらの結合している窒素と一緒にになって-C₁₋₄アルキル、-OC₁₋₄アルキルまたはハロで置換されているか或は置換されていない飽和単環式ヘテロシクロアルキル基を形成している]

で表される化合物またはこの製薬学的に許容される塩、製薬学的に許容されるプロドラッグまたは製薬学的に有効な代謝産物、および

(b) 製薬学的に許容される賦形剤、

を含有して成る製薬学的組成物。

【請求項38】

更にH₁受容体アンタゴニスト、H₂受容体アンタゴニスト、H₃受容体アンタゴニスト、セロトニン・ノルエピネフリン再摂取阻害剤、選択的セロトニン再摂取阻害剤、ノルアドレナリン再摂取阻害剤、非選択的セロトニン再摂取阻害剤、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤およびモダフィニルから成る群より選択される有効成分も含有して成る請求項37記載の製薬学的組成物。

【請求項39】

請求項1~36のいずれかに記載の化合物またはこの製薬学的に許容される塩、製薬学的に許容されるプロドラッグもしくは製薬学的に有効な代謝産物を有効成分として含んでなる、ヒスタミンH₃受容体および/またはセロトニン輸送体活性が媒介する病気、障害または病状に苦しんでいるか或はそうであると診断された被験体を治療するための製薬学的製剤。

【請求項40】

前記病気、障害または病状が認知障害、睡眠障害、精神障害および他の障害から成る群より選択される請求項39記載の製薬学的製剤。

【請求項41】

前記病気、障害または病状が認知症、アルツハイマー病、認知機能障害、軽度認知障害、前認知症、注意欠陥多動性障害、注意欠陥障害および学習および記憶障害から成る群より選択される請求項39記載の製薬学的製剤。

【請求項42】

前記病気、障害または病状が学習障害、記憶障害および記憶喪失から成る群より選択される請求項39記載の製薬学的製剤。

【請求項43】

前記病気、障害または病状が不眠症、睡眠障害、関連した脱力発作を伴うか或は伴わないナルコレプシー、脱力発作、睡眠/覚醒恒常性の障害、突発性眠気、日中の異様な眠気、概日リズム障害、疲労、嗜眠および時差ボケから成る群より選択される請求項39記載の製薬学的製剤。

【請求項44】

前記病気、障害または病状が睡眠時無呼吸、閉経前後のホルモン変化、パーキンソン病、多発性硬化症、鬱病、化学療法および交代勤務制から成る群より選択される請求項39記載の製薬学的製剤。

【請求項45】

前記病気、障害または病状が統合失調症、双極性障害、躁病、鬱病、強拍性障害および心的外傷後ストレス障害から成る群より選択される請求項39記載の製薬学的製剤。

【請求項46】

前記病気、障害または病状が乗り物酔い、目まい、てんかん、片頭痛、神経性炎症、摂

食障害、肥満症、薬物乱用障害および性的機能不全から成る群より選択される請求項 3 9 記載の製薬学的製剤。

【請求項 4 7】

前記病気、障害または病状が鬱病、睡眠障害、疲労、嗜眠、認知障害、記憶障害、記憶喪失、学習障害、注意欠陥障害および摂食障害から成る群より選択される請求項 3 9 記載の製薬学的製剤。

【請求項 4 8】

更にトピラメートも含有して成る請求項 3 7 記載の製薬学的組成物。

【請求項 4 9】

前記病気、障害または病状が加齢に伴う認識衰退、REM行動障害、良性頭位目まい症、耳鳴り、運動障害、下肢静止不能症候群、眼関連障害、黄斑変性症および網膜色素変性症から成る群より選択される請求項 3 9 記載の製薬学的製剤。