

【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5月29日(2008.5.29)

【公表番号】特表2007-532638(P2007-532638A)

【公表日】平成19年11月15日(2007.11.15)

【年通号数】公開・登録公報2007-044

【出願番号】特願2007-508301(P2007-508301)

【国際特許分類】

C 0 7 C 255/59 (2006.01)

C 0 7 D 295/14 (2006.01)

C 0 7 D 295/18 (2006.01)

C 0 7 D 211/38 (2006.01)

C 0 7 D 207/408 (2006.01)

C 0 7 D 207/14 (2006.01)

C 0 7 D 205/04 (2006.01)

C 0 7 D 295/20 (2006.01)

C 0 7 D 265/28 (2006.01)

C 0 7 D 207/10 (2006.01)

A 6 1 K 31/495 (2006.01)

A 6 1 K 31/40 (2006.01)

A 6 1 K 31/277 (2006.01)

A 6 1 K 31/445 (2006.01)

A 6 1 K 31/5375 (2006.01)

A 6 1 K 31/4025 (2006.01)

A 6 1 K 31/397 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/198 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/22 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

C 0 7 C 237/20 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 C 255/59 C S P

C 0 7 D 295/14 A

C 0 7 D 295/14 Z

C 0 7 D 295/18 A

C 0 7 D 211/38

C 0 7 D 207/408

C 0 7 D 207/14

C 0 7 D 205/04

C 0 7 D 295/20 A

C 0 7 D 265/28

C 0 7 D 207/10

A 6 1 K 31/495

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/277

A 6 1 K 31/445

A 6 1 K 31/5375
 A 6 1 K 31/4025
 A 6 1 K 31/397
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/198
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 25/24
 A 6 1 P 25/22
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/00
 C 0 7 C 237/20

【手続補正書】

【提出日】平成20年4月4日(2008.4.4)

【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

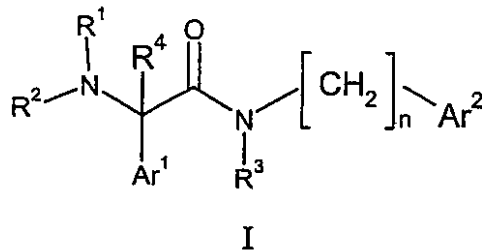
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

次の式I：

【化1】



で表わされる化合物、生体内で加水分解可能なその前駆体、及び薬学的に許容されるその塩。

上記式中、

R^1 及び R^2 は、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルケニルから独立に選択され、又は、それらが結合しているNと一緒に、4、5、6、7若しくは8個の原子を有する複素環、又は、その様な複素環であって水素；ハロゲン； C_{1-4} アルキル； C_{1-4} アルコキシ；又は1、2若しくは3個のハロゲンで置換される C_{1-4} アルキル；アミノ；又は C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、又は1、2若しくは3個のハロゲンで置換された C_{1-4} アルキルで置換されたアミノから独立に選択される基で置換された複素環を形成し；

R^3 は、 C_{1-6} アルキルであり；

R^4 は、水素であり；

n は、0、1又は2であり；

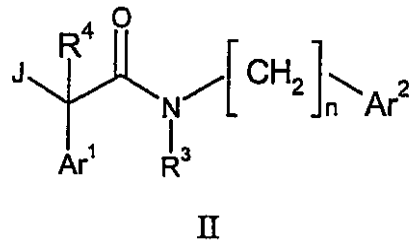
Ar^1 は、フェニル、又は、水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、又は、1、2若しくは3個のハロゲンで置換された C_{1-4} アルキルから独立に選択される基で置換されたフェニルであり；そして、

Ar^2 は、フェニル、ナフチル、テトラリン、又は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、又は、1、2若しくは3個のハロゲンで置換された C_{1-4} アルキルから、独立に選択される基で置換された、フェニル、ナフチル、テトラリンである。

【請求項 2】

次の式 II :

【化 2】

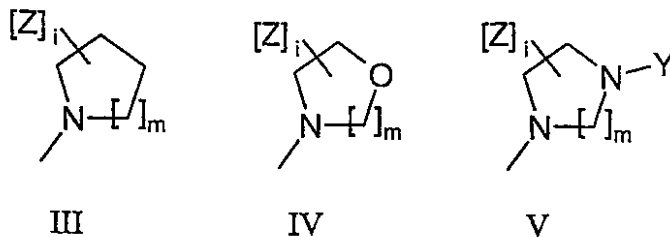


で表わされる請求項 1 に記載の化合物、生体内で加水分解可能なその前駆体、及び薬学的に許容されるその塩。

上記式中、

J は - NR¹R²であるか、又は、J は次の式 III、IV 若しくは V の基から選択され：

【化 3】



ここで、J が - NR¹R²である場合、

R¹及び R²は、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルケニル、C₁₋₆アルカノイル、-CH₂-C(=O)-O-R⁹又は複素環；

ここで、この C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルケニル、C₁₋₆アルカノイル又は複素環部分のいずれもは、1、2 又は 3 個のハロゲン；アミノ；又は C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ又は 1、2 若しくは 3 個のハロゲンで置換された C₁₋₄アルキルで置換されたアミノで置換されてもよく；そして、R⁹は、水素又は C₁₋₆アルキルから選択される；

又は、-(CH₂)_kX から独立に選択され；

ここで、X は、-OH、-OR⁵、-C(=O)R⁵又は -NR⁵R⁶から選択され、そして、k は、0、1、2、3 又は 4 であり；

ここで、R⁵及び R⁶は、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシメチレン又は C₁₋₆アルケニルから独立に選択され；

ここで、この C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシメチレン又は C₁₋₆アルケニルのいずれもは、1、2 又は 3 個のハロゲン置換基を有してもよく；又は、

R⁵及び R⁶は、それらが結合している N と一緒になって、4、5、6 若しくは 7 個の原子を有する複素環、又はその様な複素環であって、ハロゲン；C₁₋₄アルキル；C₁₋₄アルコキシ；又は C₁₋₆アルカノイル；又は 1、2 若しくは 3 個のハロゲンで置換された C₁₋₄アルキル又は C₁₋₆アルカノイル；アミノ；C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、又は、0、1、2 若しくは 3 個のハロゲンで置換された C₁₋₄アルキルで置換されたアミノから独立に選択される基で置換された複素環を形成し；

但し、

R¹及び R²は、両者とも水素ではなく；

J が式 III の基である場合、m は、0、1 又は 2 であり；

J が式 IV の基である場合、m は、2 又は 3 であり；

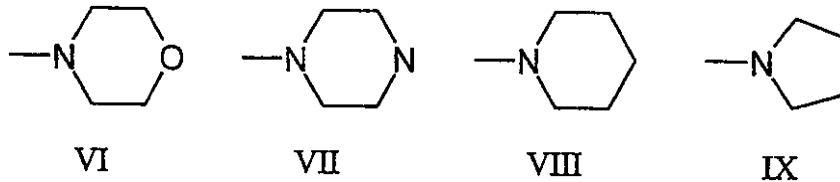
J が式 V の基である場合、m は、2 又は 3 であり、Y は、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルケニル、C₁₋₆アルカノイル又は C₁₋₆アルコキシカルボニルから選択され；ここで、こ

の C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{1-6} アルカノイル又は C_{1-6} アルコキシカルボニルのいずれもは、1、2又は3個のハロゲン置換基を有してもよく；

ここで、式III、IV又はVのいずれの基についても、Zは、 C_{1-6} アルキル、 $-NR^7R^8$ 又はハロゲンであり、そして、iは、0、1又は2であり；

ここで、 R^7 及び R^8 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル又は $-(CH_2)_kX$ から独立に選択され、ここで、Xは、H、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-C(=O)R^5$ 又は $-NR^5R^6$ から選択され、又は、 R^7 及び R^8 は、それらが結合しているNと一緒にあって、次の式VI、VII、VIII又はIXの基を形成し：

【化4】



ここで、この式VI、VII、VIII又はIXのいずれの基も、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン又はOから選択される、1、2又は3個の基で置換されてもよく；

Ar^1 は、フェニル、又は、水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ又は1、2若しくは3個のハロゲンで置換された C_{1-4} アルキルから独立に選択される基で置換されたフェニルであり；そして、

Ar^2 は、フェニル、ナフチル、テトラリン、又は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ又は1、2若しくは3個のハロゲンで置換された C_{1-4} アルキルから独立に選択された基で置換されるフェニル、ナフチル又はテトラリンであり；

但し、Jが式Vの基である場合、 Ar^2 はフェニルではない。

【請求項3】

生理学的に許容されるアニオンを供給する無機又は有機酸を用いて作られる、請求項1又は2に記載の化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項4】

無機酸又は有機酸が、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、スルファミン酸、パラトルエンスルホン酸、酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、マロン酸、フマル酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、シクロヘキシルスルファミン酸、サリチル酸及びキナ酸から選択される、請求項3に記載の薬学的に許容される塩。

【請求項5】

請求項1又は2に記載の化合物、生体内で加水分解可能なその前駆体又は薬学的に許容されるその塩、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項6】

請求項1又は2に記載の化合物、又は生体内で加水分解可能なその前駆体若しくは薬学的に許容されるその塩を含む、 NK_1 受容体の拮抗作用が有益である病状の治療用医薬。

【請求項7】

請求項1に記載の化合物、又は生体内で加水分解可能なその前駆体若しくは薬学的に許容されるその塩を含む、 NK_1 受容体の拮抗作用が有益である病状の治療用医薬。

【請求項8】

NK_1 受容体の拮抗作用又はSRI活性が有益である病状に使用する医薬品の製造における、請求項1に記載の化合物、又は生体内で加水分解可能なその前駆体若しくは薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項9】

NK_1 受容体の拮抗作用が有益である病状に使用する医薬品の製造における、請求項1又は2に記載の化合物、又は生体内で加水分解可能なその前駆体若しくは薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項 10】

請求項 1 又は 2 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を含む、癌患者のうつ病、パーキンソン病患者のうつ病、心筋梗塞後うつ病、亜症候群症状性うつ病、不妊女性のうつ病、小児性うつ病、大うつ病、単一エピソードうつ病、反復性うつ病、幼児虐待誘導性うつ病、産後うつ病、全般性不安障害、広所恐怖症、対人恐怖症、単純恐怖症、外傷後ストレス症候群、回避的人格障害、強迫神経症、パニック障害、認知症、高プロラクチン血症、小脳性運動失調症、胃腸系障害、統合失調症の陰性症状、月経前症候群及び緊張性尿失禁から選択され、そして NK_1 受容体の拮抗作用が有益である哺乳類における疾患又は状態を治療するための医薬。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0025

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0025】

化合物及びアゴニストの調製：

化合物を 10 mM の濃度になるように DMSO に溶解し、その溶液 120 μ L を、丸底 96 ウェルのポリプロピレン製保存プレート (Costar 3365) の各横列の最初のウェル (縦第 1 列) に入れた。次にその様な 2 枚のプレート上の化合物を、Biomek 2000 を用いて、DMSO で連続的に同時に希釈した。各希釈液の 4 μ L を、あらかじめ用意した、各ウェルに 400 μ L の新しく調製した作業用緩衝液が入った深底ウェルプレート (Beckman Coulter 267006) に移した。アッセイにおける最終の化合物濃度は、10 μ M と 0.1 nM の間で、3.3 倍 (half-log) 増加率の 11 点にした。