

【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4月3日(2008.4.3)

【公表番号】特表2007-524704(P2007-524704A)

【公表日】平成19年8月30日(2007.8.30)

【年通号数】公開・登録公報2007-033

【出願番号】特願2007-500259(P2007-500259)

【国際特許分類】

C 07 D 209/14	(2006.01)
C 07 D 295/20	(2006.01)
C 07 D 243/08	(2006.01)
A 61 K 31/495	(2006.01)
A 61 K 31/551	(2006.01)
A 61 K 31/496	(2006.01)
A 61 K 31/506	(2006.01)
C 07 D 231/12	(2006.01)
C 07 D 261/08	(2006.01)
C 07 D 239/26	(2006.01)
C 07 D 277/28	(2006.01)
C 07 D 215/12	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 P 25/02	(2006.01)
A 61 P 25/04	(2006.01)
A 61 P 25/00	(2006.01)
A 61 P 1/08	(2006.01)
A 61 P 1/00	(2006.01)
A 61 P 25/08	(2006.01)
A 61 P 25/20	(2006.01)
A 61 P 9/00	(2006.01)
A 61 P 13/12	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
A 61 P 37/08	(2006.01)
A 61 P 37/02	(2006.01)
A 61 P 33/14	(2006.01)
A 61 P 31/12	(2006.01)
A 61 P 31/04	(2006.01)
A 61 P 29/00	(2006.01)
A 61 P 19/10	(2006.01)
A 61 P 11/00	(2006.01)
A 61 P 27/02	(2006.01)
A 61 P 13/02	(2006.01)

【F I】

C 07 D 209/14	C S P
C 07 D 295/20	A
C 07 D 243/08	5 0 7
A 61 K 31/495	
A 61 K 31/551	
A 61 K 31/496	
A 61 K 31/506	

C 0 7 D 231/12 Z  
 C 0 7 D 261/08  
 C 0 7 D 239/26  
 C 0 7 D 277/28  
 C 0 7 D 215/12  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 A 6 1 P 25/02 1 0 1  
 A 6 1 P 25/04  
 A 6 1 P 25/00  
 A 6 1 P 1/08  
 A 6 1 P 1/00  
 A 6 1 P 25/08  
 A 6 1 P 25/20  
 A 6 1 P 9/00  
 A 6 1 P 13/12  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 37/08  
 A 6 1 P 37/02  
 A 6 1 P 33/14  
 A 6 1 P 31/12  
 A 6 1 P 31/04  
 A 6 1 P 29/00  
 A 6 1 P 19/10  
 A 6 1 P 11/00  
 A 6 1 P 27/02  
 A 6 1 P 13/02

## 【手続補正書】

【提出日】平成20年2月18日(2008.2.18)

## 【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

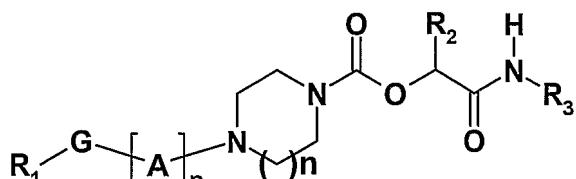
## 【補正の内容】

【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

塩基、酸付加塩、水和物又は溶媒和物の形態の、式(I)の化合物

## 【化1】



(I)

(式中、

nは、1又は2の整数を表し、

pは、1ないし7の整数を表し、

Aは、1以上の基X、Y及びZから選択され、

Xは、1又は2個の、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル又はC<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロ

アルキル - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキレン基によって場合により置換されたメチレン基を表し、Yは、1又は2個の、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> - シクロアルキルもしくは、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> - シクロアルキル - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキレン基によって場合により置換されたC<sub>2</sub> - アルケニレン基、又は、C<sub>2</sub> - アルキニレン基の何れかを表し、

Zは、式：

【化2】



の基を表し、

oは、1ないし5の整数を表し、

r及びsは、整数を表し、r+sが1ないし5の数字であるように定義され、

Gは、単結合、酸素もしくは硫黄原子、又は、SO、SO<sub>2</sub>、C=OもしくはCH(OH)基を表し、

R<sub>1</sub>は、1以上の基R<sub>5</sub>及び/又はR<sub>6</sub>によって場合により置換された基R<sub>4</sub>を表し、

R<sub>4</sub>は、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ナフタレニル、ジフェニルメチル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キナゾリニル、キナキサリニル、フタラジニル、シンノリニル、ナフチリジニル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、インダニル、インダゾリル、イソインドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ピロロピリジニル、フロピリジニル、チエノピリジニル、イミダゾピリジニル、オキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、ピラゾロピリジニル、イソオキサゾロピリジニル及びイソチアゾロピリジニルから選択される基を表し、

R<sub>5</sub>は、ハロゲン原子又はシアノ、ニトロ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、ヒドロキシリ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> チオアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> フルオロアルコキシもしくはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - フルオロチオアルキル基、基NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、NR<sub>7</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>、NR<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>、COR<sub>7</sub>、CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>もしくはSO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、又は、-O-(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキレン)-O基を表し、

R<sub>6</sub>は、フェニル、フェニルオキシ、ベンジルオキシ、ナフタレニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニルもしくはピラジニル基を表し、1以上の基R<sub>6</sub>は互いに同一または異別の1以上の基R<sub>5</sub>によって場合により置換されていてもよい、

R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>は、互いに独立に、水素原子もしくはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基を表すか、又は、それらを担う1以上の原子とともに、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、モルフォリン、チオモルフォリン、アゼピン及びピペラジンから選択され、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基もしくはベンジル基によって場合により置換された環を形成し、

R<sub>2</sub>は、水素原子又はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基を表し、

R<sub>3</sub>は、水素原子又はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> - シクロアルキルもしくはC<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> - シクロアルキル - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル基を表す。)。

【請求項2】

nが、1又は2の整数を表し、

pが、1ないし7の整数を表し、

Aが、1以上の基X及び/又はYから選択され、

Xが、1又は2個のC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル基によって場合により置換されたメチレン基を表し、

Yが、C<sub>2</sub>-アルケニレン基又はC<sub>2</sub>-アルキニレン基の何れかを表し、

Gが、単結合、酸素原子又はC=O基を表し、

R<sub>1</sub>が、1以上の基R<sub>5</sub>及び/又はR<sub>6</sub>によって場合により置換された基R<sub>4</sub>を表し、

R<sub>4</sub>が、フェニル、ナフタレニル、ジフェニルメチル、キノリニル、インドリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、ピリミジニル及びチアゾリルから選択される基を表し、

R<sub>5</sub>が、ハロゲン原子又はシアノ基、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>-アルキル基、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>フルオロアルキル基、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>フルオロアルコキシ基もしくは-O-(C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-アルキレン)-O基を表し、

R<sub>6</sub>が、フェニル、ナフタレニル又はベンジルオキシ基を表し、

R<sub>2</sub>が、水素原子又はC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>-アルキル基を表し、

R<sub>3</sub>が、水素原子又はC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>シクロアルキルもしくはC<sub>3</sub>-<sub>7</sub>シクロアルキル-C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-アルキル基を表す

ことを特徴とする、塩基、酸付加塩、水和物又は溶媒和物の形態の、請求項1に記載の式(I)の化合物。

### 【請求項3】

nが、整数を表し、

pが、1ないし4の整数を表し、

Aが、1以上の基X及び/又はYから選択され、

Xが、1又は2個のC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>-アルキル基によって場合により置換されたメチレン基を表し、

Yが、C<sub>2</sub>-アルキニレン基を表し、

Gが、単結合又は酸素原子を表し、

R<sub>1</sub>が、1以上の基R<sub>5</sub>及び/又はR<sub>6</sub>によって場合により置換された基R<sub>4</sub>を表し、

R<sub>4</sub>が、フェニル、ナフタレニル又はイソオキサゾリルから選択される基を表し、

R<sub>5</sub>が、ハロゲン原子又はシアノ基、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>フルオロアルキル基を表し、

R<sub>6</sub>が、フェニル基を表し、

R<sub>2</sub>が、水素原子又はC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>-アルキル基を表し、

R<sub>3</sub>が、水素原子又はC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>シクロアルキルもしくはC<sub>3</sub>-<sub>7</sub>シクロアルキル-C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-アルキル基を表す

ことを特徴とする、塩基、酸付加塩、水和物又は溶媒和物の形態の、請求項1又は2に記載の式(I)の化合物。

### 【請求項4】

R<sub>2</sub>は、水素原子を表し、

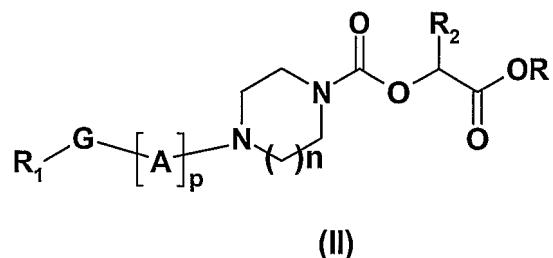
R<sub>3</sub>は、水素原子又はC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>シクロアルキルもしくはC<sub>3</sub>-<sub>7</sub>シクロアルキル-C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-アルキル基を表す

ことを特徴とする、請求項1ないし3のいずれか一項に記載の式(I)の化合物。

### 【請求項5】

一般式R<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>(R<sub>3</sub>は、一般式(I)において定義されているとおりである。)のアミンを使用するアミノ分解により、一般式(II)

## 【化3】



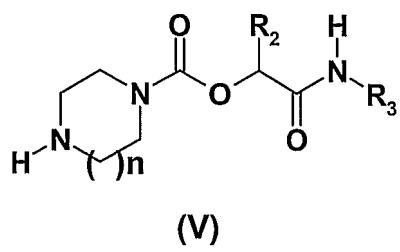
(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、G、A、p及びnは、請求項1に記載の一般式(I)において定義されているとおりであり、Rは、メチル又はエチル基を表す。)

のカルバミン酸エステルを変換する工程を含む、請求項1ないし4のいずれか一項に記載の式(I)の化合物を調製する方法。

## 【請求項6】

一般式R<sub>1</sub>-G-[A]<sub>p</sub>-W(VI)(R<sub>1</sub>、G、p及びAは、一般式(I)において定義されているとおりであり、Wは、塩素、臭素もしくはヨウ素原子、又はメシラートもしくはトシラート基を表す。)の誘導体との反応により、一般式(V)

## 【化4】



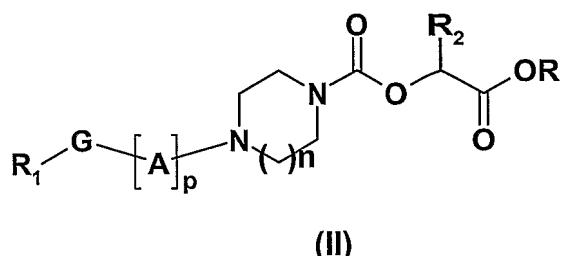
(式中、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びnは、請求項1に記載の一般式(I)において定義されているとおりである。)

のカルバミン酸アミドを変換する工程を含む、請求項1ないし4のいずれか一項に記載の式(I)の化合物の調製方法。

## 【請求項7】

一般式(II)

## 【化5】



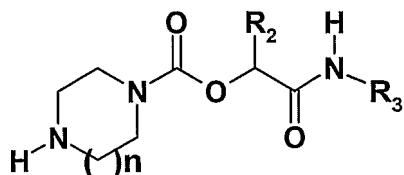
(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、G、A、p及びnは、請求項1に記載の一般式(I)に定義されているとおりであり、Rはメチル又はエチル基を表す。)

の化合物。

## 【請求項8】

一般式(V)

## 【化6】



(V)

(式中、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びnは、請求項1に記載の一般式(I)において定義されたとおりである。)

の化合物。

## 【請求項9】

医薬品としての使用のための、塩基、酸付加塩、水和物又は薬学的に許容できる溶媒和物の形態の、請求項1ないし4のいずれか一項に記載の式(I)の化合物。

## 【請求項10】

塩基、酸付加塩、水和物又は薬学的に許容できる溶媒和物の形態の請求項1ないし4のいずれか一項に記載の式(I)の少なくとも1つの化合物を含み、及び、場合により薬学的に許容できる1以上の賦形剤を含む、薬学的組成物。

## 【請求項11】

内在性カンナビノイド及び/又は酵素FAAHによって代謝されるその他の任意の基質が関与する病状の予防又は治療用の医薬品を調製するための、塩基、酸付加塩、水和物又は薬学的に許容できる溶媒和物の形態の請求項1ないし4のいずれか一項に記載の式(I)の化合物の使用。

## 【請求項12】

急性もしくは慢性の痛み、眩暈、嘔吐、吐き気、摂食障害、神経的及び精神的病状、急性もしくは慢性の神経変性疾患、癲癇、睡眠障害、心血管疾患、腎虚血、癌、免疫系障害、アレルギー性疾患、寄生虫、ウィルスもしくは細菌感染疾患、炎症性疾患、骨粗しょう症、眼病、肺病、消化器疾患又は尿失禁の予防又は治療用の医薬品を調製するための、塩基、塩、水和物又は薬学的に許容できる溶媒和物の形態の請求項1ないし4のいずれか一項に記載の式(I)の化合物の使用。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0002

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0002】

酵素FAAH(脂肪酸アミド加水分解酵素)の阻害剤である、カルバミン酸フェニルアルキル、カルバミン酸ジオキサン-2-アルキル及びカルボン酸-1-ピペラジン-及びカルボン酸-1-ホモピペラジンの誘導体は、公知であり、それぞれ、文書WO 2004/067498 A, WO 2004/020430 A及びPCT/FR2004/003289 (WO 2005/070910)に記載されている。

## 【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0097

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0097】

痛み、特に神経性の急性又は慢性の痛み：偏頭痛、ヘルペスウィルス及び糖尿病に関連する型を含む神経因性疼痛、炎症性疾患に関連する急性又は慢性の痛み：関節炎、リュー

マチ性関節炎、骨関節症、脊髄炎、痛風、脈管炎、クローン病、神経性腸症候群；急性又は慢性の末梢痛、眩暈、嘔吐、吐き気、特に、化学療法の後の吐き気；摂食障害、特に、食欲不振及び種々の悪液質；神経性及び精神医学的病状：震え、運動障害、失調、痙攣、脅迫神経性行動、トゥーレット症候群、あらゆる種類のうつ病及びある種の不安と要因、気分障害、妄想；急性及び慢性神経変性疾患：パーキンソン病、アルツハイマー病、老人性痴呆症、ハンチントン舞蹈病、脳虚血及び頭蓋に関連する損傷及び延髄外傷；癲癇；睡眠時無呼吸を含む睡眠障害；心臓血管疾患、特に高血圧、心臓不整脈、動脈硬化、心臓麻痺、心臓虚血；腎虚血；癌：両性皮膚腫瘍、乳頭腫及び脳腫瘍、前立腺癌、脳腫瘍（グリア芽腫、骨様上皮腫、髄腫瘍、神経芽細胞腫、胚細胞起源腫瘍、アストロチトーム、星状芽細胞腫、上衣細胞腫、希突起神経膠腫、叢腫瘍、神経上皮腫、骨端腫瘍、上衣芽細胞腫、悪性髄膜腫、肉腫症、悪性メラノーマ、神経鞘症）；免疫系障害、特に自己免疫疾患：乾癬、紅斑性狼瘡、結合組織疾患又は膠原病、Sjögren症候群、強直性脊髄関節炎、未分化脊髄関節炎、ベーチェット病、溶血性自己免疫貧血、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、穀粉症、移植片拒絶反応、形質細胞増加系に影響する疾患；アレルギー疾患、直接的又は遅延型過敏症、アレルギ鼻炎又は結膜炎、接触性皮膚炎、寄生虫、ウィルス又は細菌感染症：エイズ、髄膜炎；炎症性疾患、特に、関節疾患：関節炎、リュウマチ性関節炎、骨関節炎、脊髄炎、痛風、脈管炎、クローン病、過敏性腸症候群、骨粗鬆症；眼科疾患：高眼圧症、緑内障；肺疾患：気道疾患、気管支痙攣、咳、喘息、慢性気管支炎、気道閉塞症、気腫；胃腸病：過敏性腸症候群、腸炎症性疾患、潰瘍、下痢；尿失禁及び膀胱炎。