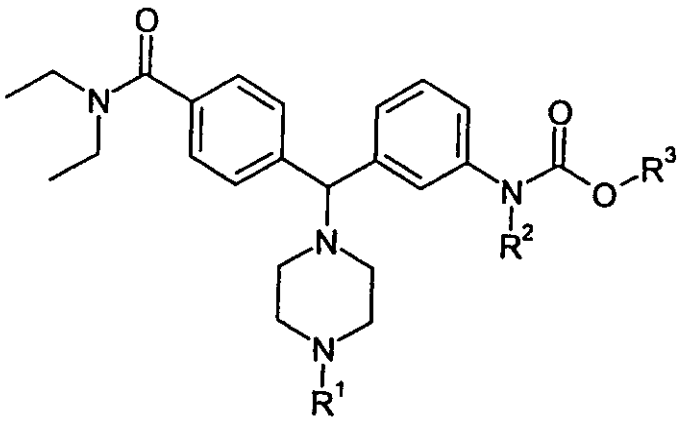
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成20年2月7日(2008.2.7)

【公表番号】特表2007-517873(P2007-517873A)
【公表日】平成19年7月5日(2007.7.5)
【年通号数】公開・登録公報2007-025
【出願番号】特願2006-549190(P2006-549190)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｄ 295/14 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/495 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/04 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/22 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 1/00 (2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ 295/14 ＣＳＰＡ
Ａ６１Ｋ 31/495
Ａ６１Ｐ 25/04
Ａ６１Ｐ 25/22
Ａ６１Ｐ 1/00

【手続補正書】
【提出日】平成19年12月13日(2007.12.13)
【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】



Ｉ

の化合物、その医薬上許容しうる塩、ジアステレオマー、鏡像異性体、またはそれらの混合物。
式中、
R^1は、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{3-6}シクロアルキルおよびC_{3-6}シクロア

ルキル－C_{1-4}アルキルから選ばれ、ここで、該C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{3-6}シクロアルキルおよびC_{3-6}シクロアルキル－C_{1-4}アルキルは、－Ｒ、－NO_2、－ＯＲ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－Ｆ、－CF_3、－Ｃ(＝Ｏ)Ｒ、－Ｃ(＝Ｏ)ＯＨ、－NH_2、－ＳＨ、－ＮＨＲ、－NR_2、－ＳＲ、－SO_3H、－SO_2R、－Ｓ(＝Ｏ)Ｒ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｃ(＝Ｏ)ＯＲ、－Ｃ(＝Ｏ)NR_2、－ＮＲＣ(＝Ｏ)Ｒおよび－ＮＲＣ(＝Ｏ)－ＯＲから選ばれる１つまたはそれ以上の基で場合により置換されており、ここで、Ｒは、独立して水素、C_{3-6}シクロアルキルまたはC_{1-6}アルキルであり；

R^2は、－Ｈ、C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルから選ばれ、ここで、該C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルは、－ＯＲ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－Ｆ、－CF_3、－Ｃ(＝Ｏ)Ｒ、－Ｃ(＝Ｏ)ＯＨ、－NH_2、－ＳＨ、－ＮＨＲ、－NR_2、－ＳＲ、－SO_3H、－SO_2R、－Ｓ(＝Ｏ)Ｒ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｃ(＝Ｏ)ＯＲ、－Ｃ(＝Ｏ)NR_2、－ＮＲＣ(＝Ｏ)Ｒおよび－ＮＲＣ(＝Ｏ)－ＯＲから選ばれる１つまたはそれ以上の基で場合により置換されており、ここで、Ｒは、独立して水素またはC_{1-6}アルキルであり；そして

R^3は、C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルから選ばれ、ここで、該C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルは、－ＯＲ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－Ｆ、－CF_3、－Ｃ(＝Ｏ)Ｒ、－Ｃ(＝Ｏ)ＯＨ、－NH_2、－ＳＨ、－ＮＨＲ、－NR_2、－ＳＲ、－SO_3H、－SO_2R、－Ｓ(＝Ｏ)Ｒ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｃ(＝Ｏ)ＯＲ、－Ｃ(＝Ｏ)NR_2、－ＮＲＣ(＝Ｏ)Ｒおよび－ＮＲＣ(＝Ｏ)－ＯＲから選ばれる１つまたはそれ以上の基で場合により置換されており、ここで、Ｒは、独立して水素またはC_{1-6}アルキルである。

【請求項２】

R^1は、C_{1-6}アルキル、C_{3-6}シクロアルキルおよびC_{3-6}シクロアルキル－メチルであり、ここで、該C_{1-6}アルキル、C_{3-6}シクロアルキルおよびC_{3-6}シクロアルキル－メチルは、C_{1-6}アルキル、－CF_3、C_{1-6}アルコキシ、クロロ、フルオロおよびブロモから選ばれる１つまたはそれ以上の基で場合により置換されており；

R^2は、－ＨおよびC_{1-3}アルキルから選ばれ；そして

R^3は、C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルから選ばれる、

請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

R^1は、C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキル－メチルから選ばれ、ここで、該C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキル－メチルは、メトキシ、エトキシおよびイソプロポキシから選ばれる１つまたはそれ以上の基で場合により置換されており；

R^2は、－Ｈから選ばれ；そして

R^3は、メチル、エチル、プロピルおよびイソプロピルから選ばれる、

請求項２に記載の化合物。

【請求項４】

R^1は、ｎ－プロピル、シクロプロピルメチル、ｎ－ペンチル、２－メトキシエチル、ｎ－ブチル、２－イソプロポキシエチル、２－エトキシエチル、３－メトキシプロピル、シクロブチルメチル、メチルおよびエチルから選ばれ；

R^2は、－Ｈから選ばれ；そして

R^3は、メチルおよびエチルから選ばれる、

請求項１に記載の化合物。

【請求項５】

化合物は、

化合物１：メチル３－｛(Ｓ)－｛４－[(ジエチルアミノ)カルボニル]フェニル｝[４－(２－メトキシエチル)ピペラジン－１－イル]メチル｝フェニルカルバメート；

化合物２：メチル３－((Ｓ)－(４－ブチルピペラジン－１－イル)｛４－[(ジエチルアミノ)カルボニル]フェニル｝メチル)フェニルカルバメート；

化合物３：メチル３－[(Ｓ)－｛４－[(ジエチルアミノ)カルボニル]フェニル｝(４－ペンチルピペラジン－１－イル)メチル]フェニルカルバメート；

化合物４：メチル３－[(Ｓ)－｛４－[(ジエチルアミノ)カルボニル]フェニル｝(４－プロピルピペラジン－１－イル)メチル]フェニルカルバメート；
化合物５：メチル３－((Ｓ)－[４－(シクロプロピルメチル)ピペラジン－１－イル]｛４－[(ジエチルアミノ)カルボニル]フェニル｝メチル)フェニルカルバメート；
化合物６：メチル３－((Ｓ)－[４－(シクロブチルメチル)ピペラジン－１－イル]｛４－[(ジエチルアミノ)カルボニル]フェニル｝メチル)フェニルカルバメート；
化合物７：メチル３－｛(Ｒ)－｛４－[(ジエチルアミノ)カルボニル]フェニル｝[４－(２－メトキシエチル)ピペラジン－１－イル]メチル｝フェニルカルバメート；
化合物８：メチル３－｛(Ｒ)－｛４－[(ジエチルアミノ)カルボニル]フェニル｝[４－(２－エトキシエチル)ピペラジン－１－イル]メチル｝フェニルカルバメート；
化合物９：メチル３－｛(Ｒ)－｛４－[(ジエチルアミノ)カルボニル]フェニル｝[４－(３－メトキシプロピル)ピペラジン－１－イル]メチル｝フェニルカルバメート；
化合物１０：メチル３－[(Ｒ)－｛４－[(ジエチルアミノ)カルボニル]フェニル｝(４－プロピルピペラジン－１－イル)メチル]フェニルカルバメート；
化合物１１：メチル３－((Ｒ)－(４－ブチルピペラジン－１－イル)｛４－[(ジエチルアミノ)カルボニル]フェニル｝メチル)フェニルカルバメート；
化合物１２：メチル３－[(Ｒ)－｛４－[(ジエチルアミノ)カルボニル]フェニル｝(４－ペンチルピペラジン－１－イル)メチル]フェニルカルバメート；
化合物１３：メチル３－((Ｒ)－[４－(シクロプロピルメチル)ピペラジン－１－イル]｛４－[(ジエチルアミノ)カルボニル]フェニル｝メチル)フェニルカルバメート；
化合物１４：メチル３－((Ｒ)－[４－(シクロブチルメチル)ピペラジン－１－イル]｛４－[(ジエチルアミノ)カルボニル]フェニル｝メチル)フェニルカルバメート；
化合物１５：エチル３－｛(Ｒ)－｛４－[(ジエチルアミノ)カルボニル]フェニル｝[４－(２－メトキシエチル)ピペラジン－１－イル]メチル｝フェニルカルバメート；
化合物１６：エチル３－((Ｒ)－(４－ブチルピペラジン－１－イル)｛４－[(ジエチルアミノ)カルボニル]フェニル｝メチル)フェニルカルバメート；
化合物１７：エチル[３－((Ｒ)－[４－(シクロプロピルメチル)ピペラジン－１－イル]｛４－[(ジエチルアミノ)カルボニル]フェニル｝メチル)フェニル]カルバメート；
化合物１８：エチル｛３－[(Ｒ)－｛４－[(ジエチルアミノ)カルボニル]フェニル｝(４－プロピルピペラジン－１－イル)メチル]フェニル｝カルバメート；
化合物１９：エチル｛３－[(Ｒ)－｛４－[(ジエチルアミノ)カルボニル]フェニル｝(４－エチルピペラジン－１－イル)メチル]フェニル｝カルバメート；
化合物２０：エチル｛３－[(Ｒ)－｛４－[(ジエチルアミノ)カルボニル]フェニル｝(４－メチルピペラジン－１－イル)メチル]フェニル｝カルバメート；
およびそれらの医薬上許容しうる塩、
から選ばれる請求項１に記載の化合物。

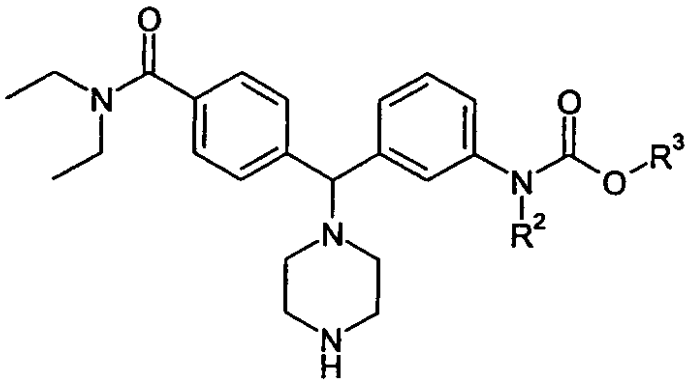
【請求項６】
医薬として使用するための請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項７】
疼痛、不安または機能性胃腸障害を治療する医薬の製造における、請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物の使用。

【請求項８】
請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物および医薬上許容しうる担体を含む医薬組成物。

【請求項９】
式II

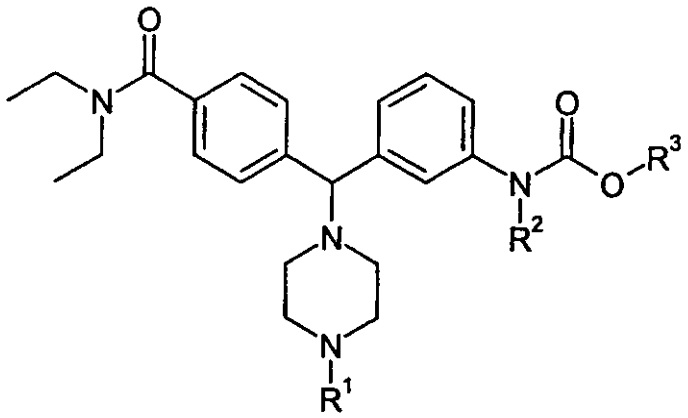
【化２】



II

の化合物をＲ[1]－Ｘと反応させることからなる、式Ｉ

【化３】



I

の化合物の製造方法。

式中、Ｘは、ハロゲンであり；

Ｒ[1]は、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキルおよびＣ$_{3-6}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキルから選ばれ、ここで、該Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキルおよびＣ$_{3-6}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキルは、－Ｒ、－ＮＯ$_2$、－ＯＲ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－Ｆ、－ＣＦ$_3$、－Ｃ(＝Ｏ)Ｒ、－Ｃ(＝Ｏ)ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＳＨ、－ＮＨＲ、－ＮＲ$_2$、－ＳＲ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$Ｒ、－Ｓ(＝Ｏ)Ｒ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｃ(＝Ｏ)ＯＲ、－Ｃ(＝Ｏ)ＮＲ$_2$、－ＮＲＣ(＝Ｏ)Ｒおよび－ＮＲＣ(＝Ｏ)－ＯＲから選ばれる１つまたはそれ以上の基で場合により置換されており、ここで、Ｒは、独立して水素またはＣ$_{1-6}$アルキルであり；

Ｒ[2]は、－Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびＣ$_{3-6}$シクロアルキルから選ばれ、ここで、該Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびＣ$_{3-6}$シクロアルキルは、－ＯＲ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－Ｆ、－ＣＦ$_3$、－Ｃ(＝Ｏ)Ｒ、－Ｃ(＝Ｏ)ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＳＨ、－ＮＨＲ、－ＮＲ$_2$、－ＳＲ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$Ｒ、－Ｓ(＝Ｏ)Ｒ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｃ(＝Ｏ)ＯＲ、－Ｃ(＝Ｏ)ＮＲ$_2$、－ＮＲＣ(＝Ｏ)Ｒおよび－ＮＲＣ(＝Ｏ)－ＯＲから選ばれる１つまたはそれ以上の基で場合により置換されており、ここで、Ｒは、独立して水素またはＣ$_{1-6}$アルキルであり；そして

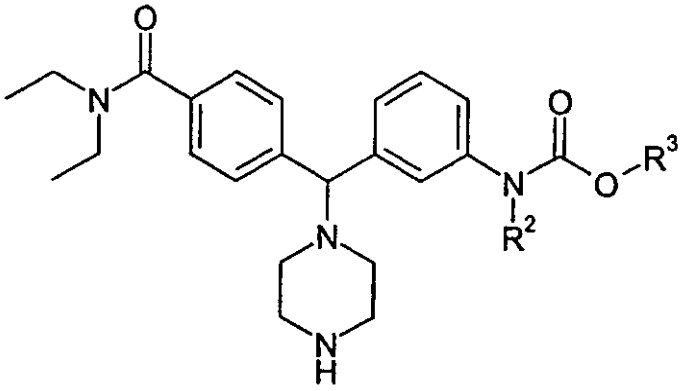
Ｒ[3]は、Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびＣ$_{3-6}$シクロアルキルから選ばれ、ここで、該Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびＣ$_{3-6}$シクロアルキルは、－ＯＲ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－Ｆ、－ＣＦ$_3$、－Ｃ(＝Ｏ)Ｒ、－Ｃ(＝Ｏ)ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＳＨ、－ＮＨＲ、－ＮＲ$_2$、－ＳＲ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$Ｒ、－Ｓ(＝Ｏ)Ｒ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｃ(＝Ｏ)ＯＲ、－Ｃ(＝Ｏ)ＮＲ$_2$、－Ｎ

ＲＣ(＝Ｏ)Ｒおよび－ＮＲＣ(＝Ｏ)－ＯＲから選ばれる１つまたはそれ以上の基で場合により置換されており、ここで、Ｒは、独立して水素またはC_{1-6}アルキルである。

【請求項１０】

式II

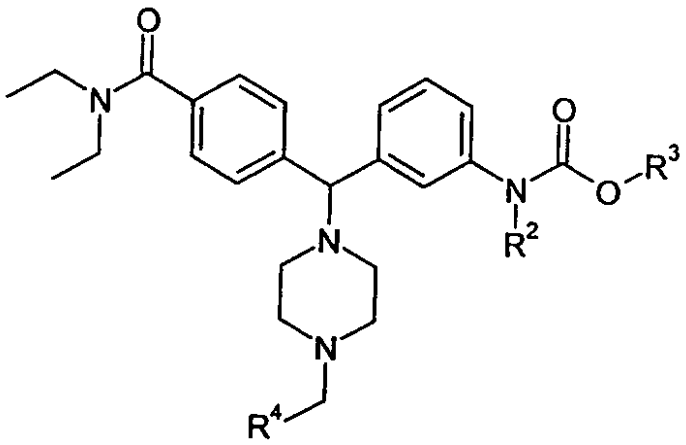
【化４】



II

の化合物をR^4－ＣＨＯと反応させることからなる、式III

【化５】



III

の化合物の製造方法。

式中、R^4は、－Ｈ、C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルから選ばれ、ここで、該C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルは、－Ｒ、－NO_2、－ＯＲ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－Ｆ、－CF_3、－Ｃ(＝Ｏ)Ｒ、－Ｃ(＝Ｏ)ＯＨ、－NH_2、－ＳＨ、－ＮＨＲ、－NR_2、－ＳＲ、－SO_3H、－SO_2R、－Ｓ(＝Ｏ)Ｒ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｃ(＝Ｏ)ＯＲ、－Ｃ(＝Ｏ)NR_2、－ＮＲＣ(＝Ｏ)Ｒおよび－ＮＲＣ(＝Ｏ)－ＯＲから選ばれる１つまたはそれ以上の基で場合により置換されており、ここで、Ｒは、独立して水素またはC_{1-6}アルキルであり；

R^2は、－Ｈ、C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルから選ばれ、ここで、該C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルは、－ＯＲ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－Ｆ、－CF_3、－Ｃ(＝Ｏ)Ｒ、－Ｃ(＝Ｏ)ＯＨ、－NH_2、－ＳＨ、－ＮＨＲ、－NR_2、－ＳＲ、－SO_3H、－SO_2R、－Ｓ(＝Ｏ)Ｒ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｃ(＝Ｏ)ＯＲ、－Ｃ(＝Ｏ)NR_2、－ＮＲＣ(＝Ｏ)Ｒおよび－ＮＲＣ(＝Ｏ)－ＯＲから選ばれる１つまたはそれ以上の基で場合により置換されており、ここで、Ｒは、独立して水素またはC_{1-6}アルキルであり；そして

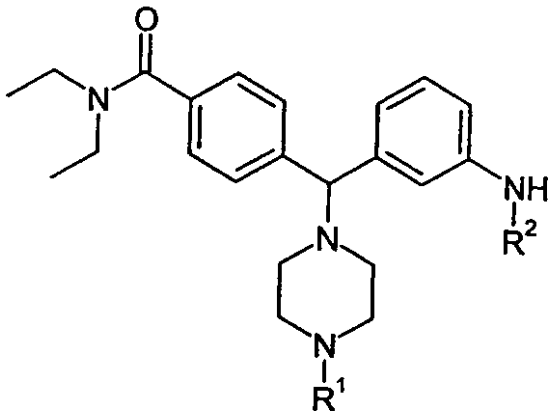
R^3は、C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルから選ばれ、ここで、該C_{1-6}アルキ

ルおよびC$_{3-6}$シクロアルキルは、C$_{1-6}$アルキル、ハロゲン化C$_{1-6}$アルキル、－CF$_3$、C$_{1-6}$アルコキシ、クロロ、フルオロおよびブロモから選ばれる１つまたはそれ以上の基で場合により置換されている。

【請求項１１】

式IV

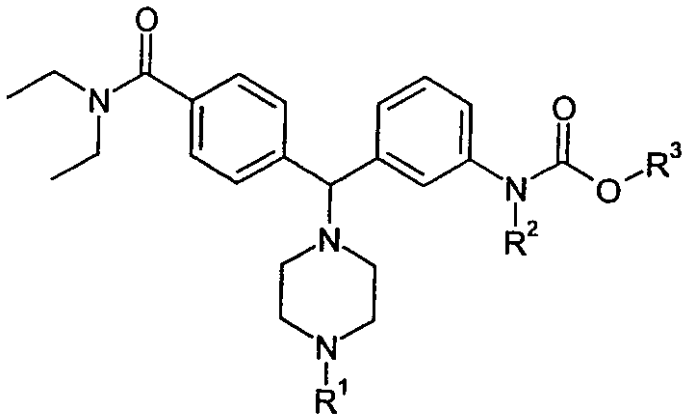
【化６】



IV

の化合物をR^3－O－C(＝O)－Xと反応させることからなる、式Ｉ

【化７】



I

の化合物の製造方法。

式中、Xは、ハロゲンであり；

R^{1}は、C$_{1-6}$アルキル、C$_{2-6}$アルケニル、C$_{3-6}$シクロアルキルおよびC$_{3-6}$シクロアルキル－C$_{1-4}$アルキルから選ばれ、ここで、該C$_{1-6}$アルキル、C$_{2-6}$アルケニル、C$_{3-6}$シクロアルキルおよびC$_{3-6}$シクロアルキル－C$_{1-4}$アルキルは、－R、－NO$_2$、－OR、－Cｌ、－Br、－I、－F、－CF$_3$、－C(＝O)R、－C(＝O)OH、－NH$_2$、－SH、－NHR、－NR$_2$、－SR、－SO$_3$H、－SO$_2$R、－S(＝O)R、－CN、－OH、－C(＝O)OR、－C(＝O)NR$_2$、－NRC(＝O)Rおよび－NRC(＝O)－ORから選ばれる１つまたはそれ以上の基で場合により置換されており、ここで、Rは、独立して水素またはC$_{1-6}$アルキルであり；

R^{2}は、－H、C$_{1-6}$アルキルおよびC$_{3-6}$シクロアルキルから選ばれ、ここで、該C$_{1-6}$アルキルおよびC$_{3-6}$シクロアルキルは、－OR、－Cｌ、－Br、－I、－F、－CF$_3$、－C(＝O)R、－C(＝O)OH、－NH$_2$、－SH、－NHR、－NR$_2$、－SR、－SO$_3$H、－SO$_2$R、－S(＝O)R、－CN、－OH、－C(＝O)OR、－C(＝O)NR$_2$、－NRC(＝O)Rおよび－NRC(＝O)－ORから選ばれる１つまたはそれ以上の基で

場合により置換されており、ここで、Ｒは、独立して水素またはC_{1-6}アルキルであり；
そして
R^3は、C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルから選ばれ、ここで、該C_{1-6}アルキルおよびC_{3-6}シクロアルキルは、－ＯＲ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－Ｆ、－CF_3、－Ｃ(＝Ｏ)Ｒ、－Ｃ(＝Ｏ)ＯＨ、－NH_2、－ＳＨ、－ＮＨＲ、－NR_2、－ＳＲ、－SO_3H、－SO_2R、－Ｓ(＝Ｏ)Ｒ、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｃ(＝Ｏ)ＯＲ、－Ｃ(＝Ｏ)NR_2、－ＮＲＣ(＝Ｏ)Ｒおよび－ＮＲＣ(＝Ｏ)－ＯＲから選ばれる１つまたはそれ以上の基で場合により置換されており、ここで、Ｒは、独立して水素またはC_{1-6}アルキルである。
【請求項１２】
エチル３－[(Ｒ)－｛４－[(ジエチルアミノ)カルボニル]フェニル｝(ピペラジン－１－イル)メチル]フェニルカルバメート；
イソブチル３－[(Ｒ)－｛４－[(ジエチルアミノ)カルボニル]フェニル｝(ピペラジン－１－イル)メチル]フェニルカルバメート；
それらの鏡像異性体、それらの医薬上許容しうる塩およびそれらの混合物、
から選ばれる化合物。