

【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18年6月15日(2006.6.15)

【公表番号】特表2005-529926(P2005-529926A)

【公表日】平成17年10月6日(2005.10.6)

【年通号数】公開・登録公報2005-039

【出願番号】特願2004-505369(P2004-505369)

【国際特許分類】

C 07 D 401/04	(2006.01)
A 61 K 31/496	(2006.01)
A 61 P 1/14	(2006.01)
A 61 P 3/04	(2006.01)
A 61 P 3/10	(2006.01)
A 61 P 13/02	(2006.01)
A 61 P 15/10	(2006.01)
A 61 P 15/12	(2006.01)
A 61 P 25/08	(2006.01)
A 61 P 25/22	(2006.01)
A 61 P 25/28	(2006.01)
A 61 P 25/30	(2006.01)
A 61 P 27/06	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
C 07 D 401/14	(2006.01)
C 07 D 405/14	(2006.01)
C 07 D 409/14	(2006.01)

【F I】

C 07 D 401/04	C S P
A 61 K 31/496	
A 61 P 1/14	
A 61 P 3/04	
A 61 P 3/10	
A 61 P 13/02	
A 61 P 15/10	
A 61 P 15/12	
A 61 P 25/08	
A 61 P 25/22	
A 61 P 25/28	
A 61 P 25/30	
A 61 P 27/06	
A 61 P 43/00	1 2 3
C 07 D 401/14	
C 07 D 405/14	
C 07 D 409/14	
C 07 M 7:00	

【手続補正書】

【提出日】平成18年4月25日(2006.4.25)

【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

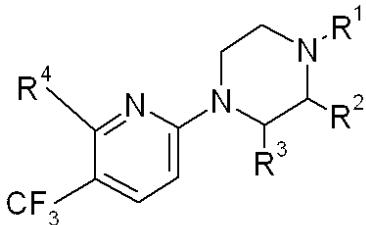
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



(I)

[式中：

R<sup>1</sup>は、H、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、2-ヒドロキシエチル、2-シアノエチル、テトラヒドロピラン-2-イル、および窒素保護基より選択され；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それぞれ独立して、HまたはCH<sub>3</sub>であり；

R<sup>4</sup>は、ハロゲン、O-R<sup>5</sup>、NH-R<sup>5</sup>またはS-R<sup>5</sup>より選択され、ここに、

R<sup>5</sup>は、アリール、アリール-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>-アルキル、アリールオキシ-C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>-アルキル、ヘテロアリールオキシ-C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>-シクロアルキル、C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>-シクロアルキル-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>-アルキル、2-テトラヒドロフリル、3-テトラヒドロフリル、2-テトラヒドロフルフリル、3-テトラヒドロフルフリル、ピペリジン-4-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>-アルキニル、C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>-アルケニル、またはフルオロ-C<sub>2</sub>-<sub>4</sub>-アルキルより選択され；

および、ここに、単独もしくは別の基の一部としてのアリールまたはヘテロアリール残基はいずれも、未置換であっても、1つまたはそれ以上のC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-アルキルチオ、C<sub>2</sub>-<sub>4</sub>-アシル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-アルキルスルホニル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>-アルケニル、C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>-アルキニル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ハロゲン、-N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリール-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-アルキル、アリール-C<sub>2</sub>-<sub>4</sub>-アルケニル、アリール-C<sub>2</sub>-<sub>4</sub>-アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリール-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-アルキル、アリール-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-アルコキシ、アリールオキシ-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-アルキル、またはジメチルアミノ-C<sub>2</sub>-<sub>4</sub>-アルコキシで置換されていてもよく、ここに、

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、互いに独立して、水素、メチルもしくはエチルであるか；または結合した窒素原子と一緒にになってピロリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンまたはピペリジン環を形成し；

およびここに、単独もしくは別の基の一部としての、アリールまたはヘテロアリールの置換基としてのアリールまたはヘテロアリール残基はいずれも、同様に、1つもしくはそれ以上の位置、好ましくは1つの位置が、互いに独立して、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシまたはジメチルアミノによって置換されていてもよい】

の化合物、およびその医薬上許容される塩、水和物、溶媒和物、幾何異性体、互変体、光学異性体、N-オキシドおよびプロドラッグ型、ただし、該化合物においてR<sup>4</sup>がハロゲンである場合、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>またはR<sup>3</sup>のうち少なくとも1つは水素ではない。

【請求項2】

R<sup>1</sup>が水素である、請求項1に記載の化合物。

**【請求項3】**

$R^4$  が塩素、 $O - R^5$ 、および $S - R^5$ より選択される、請求項1～2のいずれかに記載の化合物。

**【請求項4】**

$R^5$  が、アリール- $C_{1\sim 6}$ -アルキル、アリールオキシ- $C_{2\sim 6}$ -アルキル、ヘテロアリール- $C_{1\sim 6}$ -アルキル、ヘテロアリールオキシ- $C_{2\sim 6}$ -アルキル、 $C_{3\sim 6}$ -シクロアルキル、 $C_{3\sim 6}$ -シクロアルキル- $C_{1\sim 4}$ -アルキル、 $C_{1\sim 6}$ -アルキル、2-テトラヒドロフルフリルより選択される、請求項1～3のいずれかに記載の化合物であって、ここに、単独もしくは他の基の一部としてのアリールまたはヘテロアリール残基はいずれも、未置換であっても、1つまたはそれ以上の $C_{1\sim 4}$ -アルキル、 $C_{1\sim 4}$ -アルコキシ、シアノ、ハロゲン、もしくはアリールオキシ- $C_{1\sim 4}$ -アルキルで置換されていてもよい化合物。

**【請求項5】**

$R^5$  が、ベンジル、2-クロロベンジル、3-シアノベンジル、2-シクロヘキシリエチル、シクロペンチル、2-シクロペンチルエチル、2,3-ジフルオロベンジル、2,6-ジフルオロベンジル、2-(2,6-ジフルオロフェノキシ)エチル、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イルメチル、エチル、5-フルオロ-2-メトキシベンジル、フラン-2-イルメチル、メチル、-メチルベンジル、3-メチルベンジル、2-(ナフタレン-2-イルオキシ)エチル、2-フェノキシエチル、2-フェノキシメチルベンジル、n-プロピル、3-(ピリジン-3-イル)-n-プロピル、2-(8-キノリニルオキシ)エチル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、または3-チエニルメチルより選択される、請求項1～4のいずれかに記載の化合物。

**【請求項6】**

$R^2$  がメチルであり、 $R^1$  および $R^3$  がいずれも水素である場合、 $R^2$  が結合した炭素原子がS配置を有する、請求項1～5のいずれかに記載の化合物。

**【請求項7】**

$R^3$  がメチルであり、 $R^1$  および $R^2$  がいずれも水素である場合、 $R^3$  が結合した炭素原子がR配置を有する、請求項1～5のいずれかに記載の化合物。

**【請求項8】**

化合物が以下の：

- ・ 1-(6-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-3-(S)-メチル-ピペラジン；
- ・ 1-(6-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-3-(R)-メチルピペラジン；
- ・ 1-(6-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-2-(R)-メチル-ピペラジン；
- ・ 1-(6-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-2-(S)-メチル-ピペラジン，塩酸塩；
- ・ 1-[6-(2-フェノキシ-エトキシ)-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル]-ピペラジン，酢酸塩；
- ・ 1-[6-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イルメトキシ)-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル]-ピペラジン，酢酸塩；
- ・ 1-[6-(チオフェン-3-イルメトキシ)-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル]-ピペラジン，酢酸塩；
- ・ 3-(6-ピペラジン-1-イル-3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンゾニトリル，酢酸塩；
- ・ 1-[6-(3-メチル-ベンジルスルファニル)-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル]-ピペラジン，酢酸塩；
- ・ 1-[6-(2-クロロ-ベンジルスルファニル)-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル]-ピペラジン，酢酸塩；

- ・ 1 - [ 6 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - ベンジルオキシ ) - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ] - ピペラジン , 酢酸塩 ;
- ・ 1 - ( 6 - エチルスルファニル - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン , 酢酸塩 ;
- ・ 1 - ( 6 - プロポキシ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン , 酢酸塩 ;
- ・ 1 - ( 6 - シクロペンチルオキシ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン , 酢酸塩 ;
- ・ 1 - [ 6 - ( 1 - フェニル - エトキシ ) - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ] - ピペラジン , 酢酸塩 ;
- ・ 8 - [ 2 - ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - 3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルオキシ ) - エトキシ ] - キノリン , 酢酸塩 ;
- ・ 1 - [ 6 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - ベンジルオキシ ) - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ] - ピペラジン , 酢酸塩 ;
- ・ 1 - [ 6 - ( 3 - { ピリジン - 3 - イル } プロポキシ ) - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ] - ピペラジン , 酢酸塩 ;
- ・ 1 - ( 6 - ベンジルオキシ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン , 酢酸塩 ;
- ・ 1 - [ 6 - ( フラン - 2 - イルメトキシ ) - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ] - ピペラジン , 酢酸塩 ;
- ・ 1 - { 6 - [ 2 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - フェノキシ ) - エトキシ ] - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン , 酢酸塩 ;
- ・ 1 - [ 6 - ( 2 - クロロ - ベンジルスルファニル ) - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ] - 2 - ( R ) - メチル - ピペラジン , 酢酸塩 ;
- ・ 1 - ( 6 - エチルスルファニル - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ) - 3 - ( S ) - メチル - ピペラジン , 酢酸塩 ;
- ・ 1 - ( 6 - エチルスルファニル - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ) - 3 - ( R ) - メチル - ピペラジン , 酢酸塩 ;
- ・ 1 - ( 6 - エチルスルファニル - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ) - 2 - ( R ) - メチル - ピペラジン , 酢酸塩 ;
- ・ 1 - ( 6 - ベンジルオキシ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ) - 3 - ( S ) - メチル - ピペラジン , 酢酸塩 ;
- ・ 1 - ( 6 - ベンジルオキシ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ) - 3 - ( R ) - メチル - ピペラジン , 酢酸塩 ;
- ・ 1 - ( 6 - ベンジルオキシ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ) - 2 - ( R ) - メチル - ピペラジン , 酢酸塩 ;
- ・ 1 - ( 6 - ベンジルオキシ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ) - 2 - ( S ) - メチル - ピペラジン , 酢酸塩 ;
- ・ 1 - ( 6 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン , 酢酸塩 ;
- ・ 1 - [ 6 - ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ベンジルオキシ ) - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ] - ピペラジン , 酢酸塩 ;
- ・ 1 - { 6 - [ 2 - ( ナフタレン - 2 - イルオキシ ) - エトキシ ] - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン , 酢酸塩 ;
- ・ 1 - [ 6 - ( 2 - クロロ - ベンジルスルファニル ) - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ] - 3 - ( S ) - メチル - ピペラジン , 酢酸塩 ;
- ・ 1 - [ 6 - ( 2 - クロロ - ベンジルスルファニル ) - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ] - 2 - ( S ) - メチル - ピペラジン , 酢酸塩 ;
- ・ 1 - [ 6 - ( 2 - フェノキシメチル - ベンジルオキシ ) - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ] - ピペラジン , 酢酸塩 ;

- ・ 1 - [ 6 - テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメトキシ ) - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ] - ピペラジン , 酢酸塩 ;
- ・ 1 - [ 6 - ( 2 - シクロペンチル - エトキシ ) - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ] - ピペラジン , 酢酸塩 ; または、
- ・ 1 - [ 6 - ( 2 - シクロヘキシル - エトキシ ) - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル ] - ピペラジン , 酢酸塩

より選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9】

有効成分として請求項 1 ないし 8 のいずれかに記載の化合物、および医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 10】

対象におけるセロトニン関連障害または状態の予防または治療用の医薬組成物であって、  
有効量の請求項 1 ないし 8 のいずれかに記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 11】

セロトニン関連障害または状態が 5 - HT<sub>2c</sub> 受容体関連障害または状態である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

5 - HT<sub>2c</sub> 受容体関連障害または状態が、記憶障害；アルツハイマー病；統合失調症；気分障害；不安障害；痛覚；薬物乱用；性的機能不全；てんかん；緑内障；尿失禁；閉経および閉経後の一過性熱感；II型糖尿病；摂食障害；過食症；神経性無食欲症；病的飢餓；または抗精神病薬投与に関連した体重増加より選択される、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

5 - HT<sub>2c</sub> 受容体関連障害または状態が肥満である、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

対象がヒトである、請求項 10 ~ 13 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 15】

対象が動物である、請求項 10 ~ 13 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 16】

対象における 5 - HT<sub>2c</sub> 受容体関連活性を調節するための医薬組成物であって、  
有効量の請求項 1 ないし 8 に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 17】

対象がヒトである、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

対象が動物である、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

セロトニン関連障害または状態を予防または治療するための薬剤の製造における、請求項 1 ないし 8 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 20】

セロトニン関連障害または状態が 5 - HT<sub>2c</sub> 受容体に関連する、請求項 19 に記載の使用。

【請求項 21】

5 - HT<sub>2c</sub> 受容体関連障害または状態が、記憶障害；アルツハイマー病；統合失調症；気分障害；不安障害；痛覚；薬物乱用；性的機能不全；てんかん；緑内障；尿失禁；閉経および閉経後の一過性熱感；II型糖尿病；摂食障害；過食症；神経性無食欲症；病的飢餓；または抗精神病薬投与に関連した体重増加より選択される、請求項 20 に記載の使用。

【請求項 22】

5 - HT<sub>2c</sub> 受容体関連障害または状態が肥満である、請求項 20 に記載の使用。

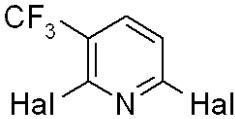
## 【請求項 2 3】

請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物を、医薬上許容される担体と組み合わせることを含む、医薬組成物の調製方法。

## 【請求項 2 4】

以下の式 (II) :

## 【化 2】

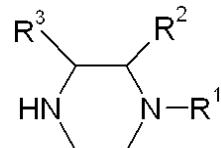


(II)

[式中 : Hal はハロゲンである]

の化合物を、式 (III) :

## 【化 3】



(III)

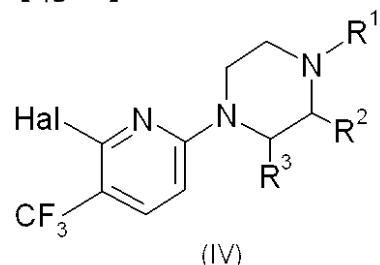
## [式中 :

R<sup>1</sup> は、H または C<sub>1</sub> ~ <sub>4</sub> アルキル、2 - ヒドロキシエチル、2 - シアノエチル、テトラヒドロピラン - 2 - イル、もしくは窒素保護基であり；および

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> はそれぞれ独立して、H または C<sub>H</sub><sub>3</sub> である]

の適当なピペラジン誘導体と反応させて、式 (IV) :

## 【化 4】



(IV)

## [式中 :

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は式 (III) のものと同じ意味を有し；および

Hal はハロゲンである]

の化合物を得ることによる、請求項 1 ないし 8 のいずれかに記載の化合物の製造方法であって、式 (IV) の化合物を、O - R<sup>5</sup>、NH - R<sup>5</sup> または S - R<sup>5</sup>、もしくはその対応するアニオンによって定義される適当なアルコール、アミンまたはチオールと反応させる方法。