

【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23年6月23日(2011.6.23)

【公表番号】特表2010-526136(P2010-526136A)

【公表日】平成22年7月29日(2010.7.29)

【年通号数】公開・登録公報2010-030

【出願番号】特願2010-507348(P2010-507348)

【国際特許分類】

C 07 D 233/84 (2006.01)  
 C 07 D 405/04 (2006.01)  
 A 61 K 31/4164 (2006.01)  
 A 61 K 31/4178 (2006.01)  
 A 61 P 43/00 (2006.01)  
 A 61 P 9/06 (2006.01)  
 A 61 P 9/08 (2006.01)  
 A 61 P 9/00 (2006.01)  
 A 61 P 25/22 (2006.01)  
 A 61 P 9/12 (2006.01)  
 A 61 P 9/04 (2006.01)  
 A 61 P 25/06 (2006.01)  
 A 61 K 45/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 233/84 C S P  
 C 07 D 405/04  
 A 61 K 31/4164  
 A 61 K 31/4178  
 A 61 P 43/00 1 1 1  
 A 61 P 9/06  
 A 61 P 9/08  
 A 61 P 9/00  
 A 61 P 25/22  
 A 61 P 9/12  
 A 61 P 9/04  
 A 61 P 25/06  
 A 61 K 45/00

【手続補正書】

【提出日】平成23年5月2日(2011.5.2)

【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

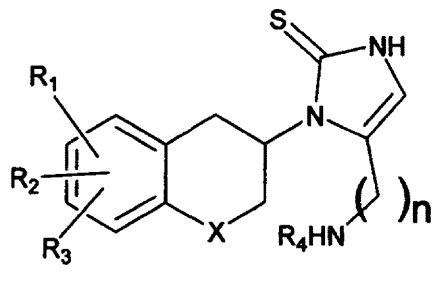
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物、並びにその個々の(R)-及び(S)-鏡像異性体、若しくはその鏡像異性体の混合物、又はこれらの医薬として許容し得る塩、若しくはエステル：

## 【化1】



I

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ は、同じであるか又は異なり、かつ水素、ハロゲン、アルキル、ニトロ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノ、又はジアルキルアミノ基を表し； $R_4$ は、-アルキル-アリール又は-アルキル-ヘテロアリールを表し； $X$ は、 $CH_2$ 、酸素原子、又はイオウ原子を表し； $n$ は、2又は3であり；ここで、用語アルキルは、直鎖又は分枝の炭化水素鎖を意味し、炭素原子1~6個を含み、アリール、アルコキシ、ハロゲン、アルコキシカルボニル、又はヒドロキシカルボニル基によって任意に置換され；用語アリールは、フェニル又はナフチル基を意味し、アルキル、アルキルオキシ、ハロゲン、又はニトロ基によって任意に置換され；用語ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を意味し；用語ヘテロアリールは、ヘテロ芳香族基を意味する。)。

## 【請求項2】

前記 $n$ が2である、請求項1記載の化合物。

## 【請求項3】

前記 $X$ が0である、請求項1又は2記載の化合物。

## 【請求項4】

前記 $R_4$ が- $CH_2$ -アリール又は- $CH_2$ -ヘテロアリールを表す、請求項1~3のいずれか一項記載の化合物。

## 【請求項5】

前記 $R_4$ のアリール基が非置換である、請求項1~4のいずれか一項記載の化合物。

## 【請求項6】

前記 $R_4$ のアリール基がフェニルである、請求項1~5のいずれか一項記載の化合物。

## 【請求項7】

前記 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ の1つが水素であり、かつ他がフッ素である、請求項1~6のいずれか一項記載の化合物。

## 【請求項8】

前記化合物がR-鏡像異性体からなる、請求項1~7のいずれか一項記載の化合物。

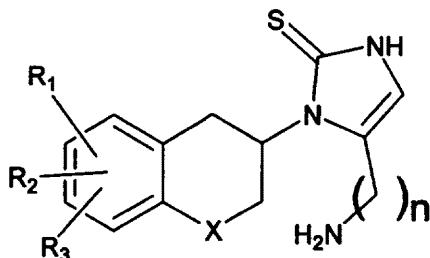
## 【請求項9】

前記式Iの化合物の塩酸塩である、請求項1~8のいずれか一項記載の化合物。

## 【請求項10】

式Iの化合物の個々の(R)-及び(S)-鏡像異性体、又は鏡像異性体の混合物、並びに医薬として許容し得る塩、又はエステルの製造方法であって、式IIIの化合物の個々の(R)-若しくは(S)-鏡像異性体、又は鏡像異性体の混合物：

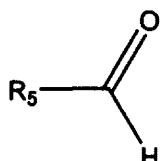
【化2】



III

(式中、X、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びnは、請求項1におけるものと同じ意味を有する。)と式IVの化合物：

【化3】



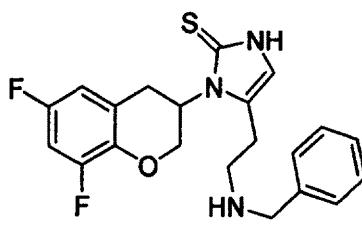
IV

(式中、R<sub>5</sub>は、アリール又はヘテロアリールを表し、ここで、用語アリールは、フェニル又はナフチル基を意味し、アルキル、アルキルオキシ、ハロゲン、又はニトロ基によって任意に置換され；用語ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を意味し；用語ヘテロアリールは、ヘテロ芳香族基を意味する。)とを還元的アルキル化の条件下で反応させることを含む、前記方法。

【請求項11】

式Xの化合物、その(R)若しくは(S)鏡像異性体、又は(R)及び(S)鏡像異性体の混合物、又は医薬として許容し得る塩、若しくはエステル：

【化4】



X

。

【請求項12】

前記化合物が式Xの化合物の(R)鏡像異性体である、請求項11記載の化合物。

【請求項13】

前記式Xの化合物の塩酸塩である、請求項11又は12記載の化合物。

【請求項14】

還元的アルキル化反応条件下での(R)-5-(2-アミノエチル)-1-(6,8-ジフルオロ-クロマニ-3-イル)-1,3-ジヒドロイミダゾール-2-チオン及びベンズアルデヒドの処理を含む、請求項11～13のいずれか一項記載の式Xの化合物の製造方法。

【請求項15】

前記還元的アルキル化が還元剤の存在下で行われる、請求項14記載の方法。

**【請求項 1 6】**

前記還元剤が、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、又は水素化触媒存在下の水素である、請求項15記載の方法。

**【請求項 1 7】**

前記処理がメタノール及びジクロロメタンの混合物中で行われる、請求項14～16のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 1 8】**

前記方法が精製工程をさらに含む、請求項14～17のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 1 9】**

請求項1～9、11～13のいずれか一項記載の化合物を含む、医薬組成物。

**【請求項 2 0】**

1つ以上の下記部類の化合物から選択される化合物をさらに含む、請求項19記載の医薬組成物：

利尿薬； -アドレナリンアンタゴニスト； 2-アドレナリンアゴニスト； 1-アドレナリンアンタゴニスト；二重 -及び -アドレナリンアンタゴニスト；カルシウムチャネル遮断薬；カリウムチャンネル活性化剤；抗不整脈薬；ACE阻害剤；AT1受容体アンタゴニスト；レニン阻害剤；脂質降下薬、バソペプチダーゼ阻害剤；硝酸薬；エンドセリンアンタゴニスト；中性エンドペプチダーゼ阻害剤；抗アンジオテンシンワクチン；血管拡張剤；ホスホジエステラーゼ阻害剤；強心配糖体；セロトニンアンタゴニスト；CNS作用薬；カルシウム感受性増強薬；HMG CoA還元酵素阻害剤；バソプレシンアンタゴニスト；アデノシンA1受容体アンタゴニスト；心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)アゴニスト；キレート化剤；コルチコトロビン放出因子受容体；グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト；ナトリウムカリウムATPアーゼ阻害剤；糖化最終産物(AGE)架橋破壊剤；混合性のネブリライシン/エンドセリン変換酵素(NEP/ECE)阻害剤；ノシセプチン受容体(ORL-1)アゴニスト；キサンチン酸化酵素阻害剤；ベンゾジアゼピンアゴニスト；心筋ミオシン活性化剤；キマーゼ阻害剤；内皮型一酸化窒素合成酵素(ENOS)転写エンハンサー；及び中性エンドペプチダーゼ阻害剤。

**【請求項 2 1】**

薬剤として使用するための、請求項1～9、11～13のいずれか一項記載の化合物。

**【請求項 2 2】**

ドーパミンからノルアドレナリンへのヒドロキシル化の低減が治療上有益である場合に、疾患の治療のための薬剤の製造における、請求項1～9、11～13のいずれか一項記載の化合物の使用。

**【請求項 2 3】**

不安障害に罹患した対象を治療するための薬剤の製造における、請求項1～9、11～13のいずれか一項記載の化合物の使用。

**【請求項 2 4】**

偏頭痛を治療するための薬剤の製造における、請求項1～9、11～13のいずれか一項記載の化合物の使用。

**【請求項 2 5】**

心血管障害に罹患した対象を治療するための薬剤の製造における、請求項1～9、11～13のいずれか一項記載の化合物の使用。

**【請求項 2 6】**

高血圧、又は慢性若しくはうっ血性心不全を治療するための薬剤の製造における、請求項1～9、11～13のいずれか一項記載の化合物の使用。

**【請求項 2 7】**

1つ以上の次の徴候：狭心症、不整脈、及びレイノー現象などの循環障害を治療するための薬剤の製造における、請求項1～9、11～13のいずれか一項記載の化合物の使用。

**【請求項 2 8】**

ドーパミン- -ヒドロキシラーゼを阻害するのに使用するための薬剤の製造における、請求項1～9、11～13のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 29】

治療上有効な量の請求項1～9、11～13のいずれか一項記載の化合物を、これを必要とする患者に投与することを含む、不安障害の治療方法。

【請求項 30】

治療上有効な量の請求項1～9、11～13のいずれか一項記載の化合物を、これを必要とする患者に投与することを含む、偏頭痛の治療方法。

【請求項 31】

治療上有効な量の請求項1～9、11～13のいずれか一項記載の化合物を、これを必要とする患者に投与することを含む、心血管障害の治療方法。

【請求項 32】

治療上有効な量の請求項1～9、11～13のいずれか一項記載の化合物を、これを必要とする患者に投与することを含む、高血圧の治療方法。

【請求項 33】

治療上有効な量の請求項1～9、11～13のいずれか一項記載の化合物を、これを必要とする患者に投与することを含む、慢性又はうっ血性心不全の治療方法。

【請求項 34】

治療上有効な量の請求項1～9、11～13のいずれか一項記載の化合物を、これを必要とする患者に投与することを含む、1つ以上の次の徴候：狭心症、不整脈、及びレイノー現象などの循環障害を治療する方法。

【請求項 35】

1つ以上の下記分類の化合物から選択される化合物の投与をさらに含む、請求項29～34のいずれか一項記載の方法：

利尿薬； -アドレナリンアンタゴニスト； 2-アドレナリンアゴニスト； 1-アドレナリンアンタゴニスト；二重 -及び -アドレナリンアンタゴニスト；カルシウムチャネル遮断薬；カリウムチャンネル活性化剤；抗不整脈薬；ACE阻害剤；AT1受容体アンタゴニスト；レニン阻害剤；脂質低下薬、バソペプチダーゼ阻害剤；硝酸薬；エンドセリンアンタゴニスト；中性エンドペプチダーゼ阻害剤；抗アンジオテンシンワクチン；血管拡張剤；ホスホジエステラーゼ阻害剤；強心配糖体；セロトニンアンタゴニスト；CNS作用薬；カルシウム感受性増強薬；HMG CoA還元酵素阻害剤；バソプレシンアンタゴニスト；アデノシンA1受容体アンタゴニスト；心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)アゴニスト；キレート化剤；コルチコトロピン放出因子受容体；グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト；ナトリウムカリウムATPアーゼ阻害剤；糖化最終産物(AGE)架橋破壊剤；混合性のネブリライシン/エンドセリン変換酵素(NEP/ECE)阻害剤；ノシセプチン受容体(ORL-1)アゴニスト；キサンチン酸化酵素阻害剤；ベンゾジアゼピンアゴニスト；心筋ミオシン活性化剤；キマーゼ阻害剤；内皮型一酸化窒素合成酵素(ENOS)転写エンハンサー；及び中性エンドペプチダーゼ阻害剤。

【請求項 36】

前記列挙した分類の化合物から選択される化合物の投与が、請求項1～9、11～13のいずれか一項記載の化合物の投与と同時である、請求項35記載の方法。

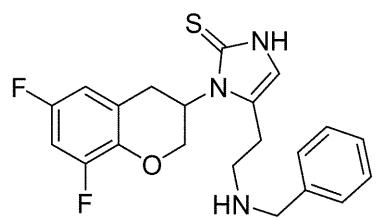
【請求項 37】

前記列挙した分類の化合物から選択される化合物の投与が、請求項1～9、11～13のいずれか一項記載の化合物の投与と順次である、請求項35記載の方法。

【請求項 38】

(R)鏡像異性体である式Xの化合物、又はその医薬として許容し得る塩：

【化 5】



(X)

◦