

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-531753

(P2007-531753A)

(43) 公表日 平成19年11月8日(2007.11.8)

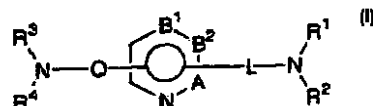
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 213/38 (2006.01)	C O 7 D 213/38	4 C O 5 5
C O 7 D 213/81 (2006.01)	C O 7 D 213/81 C S P	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C O 7 D 213/65 (2006.01)	C O 7 D 213/65	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 73 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-506483 (P2007-506483)	(71) 出願人	390033008
(86) (22) 出願日	平成17年3月31日 (2005.3.31)		ジヤンセン・ファーマシューチカ・ナーム
(85) 翻訳文提出日	平成18年11月28日 (2006.11.28)		ローゼ・フェンノートシャツプ
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/010570		JANSSEN PHARMACEUT I
(87) 国際公開番号	W02005/097751		CA NAAMLOZE VENNOOT
(87) 国際公開日	平成17年10月20日 (2005.10.20)		SCHAP
(31) 優先権主張番号	60/557, 959		ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト
(32) 優先日	平成16年3月31日 (2004.3.31)		ウルンホウトセベーク30
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100060782
			弁理士 小田島 平吉
		(72) 発明者	カルサース, ニコラス・アイ
			アメリカ合衆国カリフォルニア州9206
			4ポウエイ・シルバーハイツロード143
			70
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 非イミダゾール系複素環式化合物

(57) 【要約】

特定の非イミダゾール系複素環式化合物はヒスタミン
H₃ 受容体媒介型疾患の治療で用いるに有用なヒスタミ
ンH₃ 調節剤である。

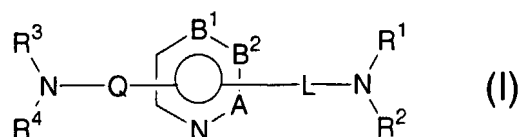


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒスタミン H₃ 受容体調節活性を有する式 (I) :

【化 1】



[式中、

10

A - および B - 含有環中の

I) A、B¹ および B² は CH であるか、

II) A は CH であり、B¹ および B² の中の一方は N でありそして B¹ および B² の中のもう一方は CH であるか、或は

III) A は存在せず、B¹ は CH でありそして B² は O であり、

L は、- C₁ - 4 アルキレン - または共有結合であり、

Q は、- (CH₂)_m O - 、 - (CH₂)_n C - C - (ここで、- O - および - C - C - 部分は環と直接結合している)、カルボニルまたはチオカルボニルであり、

m は、2、3 または 4 であり、

n は、1、2、3 または 4 であり、

20

R¹ は、場合により R^p で一置換もしくは二置換されていてもよく、- H、- C₁ - 7 アルキル、- C₂ - 7 アルケニル、- C₂ - 7 アルキニル、- C₃ - 7 シクロアルキル、フェニル、ベンジル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、および O、S、- N = 、> NH および > NC₁ - 4 アルキルから選択されるヘテロ原子員の数 1 または 2 でありかつ二重結合の数が 0、1 または 2 である 5 員、6 員もしくは 7 員の単環式非芳香複素環式環から成る群から独立して選択され、

R² は、場合により R^p で一置換もしくは二置換されていてもよく、- C₁ - 7 アルキル、- C₂ - 7 アルケニル、- C₂ - 7 アルキニル、- C₃ - 7 シクロアルキル、フェニル、ベンジル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、および O、S、- N = 、> NH および > NC₁ - 4 アルキルから選択されるヘテロ原子員の数 1 または 2 でありかつ二重結合の数が 0、1 または 2 である 5 員、6 員もしくは 7 員の単環式非芳香複素環式環から成る群から独立して選択されるか、

30

或は、代りに、

R¹ と R² は結合している窒素と一緒になって環を形成していてもよく、ここで、前記環は

i) 4 - 7 員の非芳香複素環式環 (この複素環式環は、結合の窒素から少なくとも炭素員 1 個分離れて位置していて O、S、- N = 、> NH および > NC₁ - 4 アルキルから選択される追加的ヘテロ原子員の数 0 または 1 であり、二重結合の数が 0、1 または 2 であり、カルボニルである炭素員の数 0、1 または 2 でありかつ置換基 R^q の数が 0、1 または 2 である)、および

40

ii) ベンゾもしくはピリド縮合している 4 - 7 員の非芳香複素環式環 (この複素環式環は、結合の窒素から少なくとも炭素員 1 個分離れて位置していて O、S、- N = 、> NH および > NC₁ - 4 アルキルから選択される追加的ヘテロ原子員の数 0 または 1 であり、追加的二重結合の数が 0 または 1 であり、カルボニルである炭素員の数 0、1 または 2 でありかつ置換基 R^q の数が 0、1 または 2 である)

から成る群から選択され、

R^p は、独立して、- C₁ - 6 アルキル、- C₂ - 6 アルケニル、- C₃ - 6 シクロアルキル、フェニル、ピリジニル、フラニル、チエニル、ベンジル、ピリミジニル、ピロリル、ハロ、- OH、- OC₁ - 6 アルキル、- OC₃ - 6 シクロアルキル、- O フェニル、- O ベンジル、- SH、- SC₁ - 6 アルキル、- SC₃ - 6 シクロアルキル、- S フェニ

50

ル、-Sベンジル、-CN、-NO₂、-N(R^y)R^z (ここで、R^y および R^z は独立してHおよびC₁₋₄ アルキルから選択されるか、或はR^y とR^z は結合している窒素と一緒にあってO、S、-N=、>NHおよび>NC₁₋₄ アルキルから選択される追加的ヘテロ原子員を1または2員有する5員、6員もしくは7員の単環式複素環式環を形成していてもよく、ここで、前記環は場合により-C₁₋₄ アルキル、-OH、-OC₁₋₄ アルキル、ハロまたは-COOC₁₋₄ アルキルで置換されていてもよい)、-(C=O)N(R^y)R^z、-(C=O)C₁₋₄ アルキル、-SCF₃、-OCF₃、-CF₃、-COOC₁₋₄ アルキルおよび-COOHから成る群から選択され、
R^q は、独立して、-C₁₋₆ アルキル、ハロ、-OH、-OC₁₋₆ アルキル、-CN、-NO₂、-CF₃ および-COOC₁₋₄ アルキルから成る群から選択され、
R³ は、場合によりR⁵ で一置換もしくは二置換されていてもよく、-H、-C₁₋₇ アルキル、-C₂₋₇ アルケニル、-C₂₋₇ アルキニル、-C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル、ベンジル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、およびO、S、-N=、>NHおよび>NC₁₋₄ アルキルから選択されるヘテロ原子員の数
1または2でありかつ二重結合の数が0、1または2である5員、6員もしくは7員の単環式非芳香複素環式環から成る群から独立して選択され、そして
R⁴ は、場合によりR⁵ で一置換もしくは二置換されていてもよく、-C₁₋₇ アルキル、-C₂₋₇ アルケニル、-C₂₋₇ アルキニル、-C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル、ベンジル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、およびO、S、-N=、>NHおよび>NC₁₋₄ アルキルから選択されるヘテロ原子員の数
1または2でありかつ二重結合の数が0、1または2である5員、6員もしくは7員の単環式非芳香複素環式環から成る群から独立して選択され、
R⁵ は、独立して、-C₁₋₆ アルキル、-C₂₋₆ アルケニル、-C₃₋₆ シクロアルキル、フェニル、ピリジニル、フラニル、チエニル、ベンジル、ピリミジニル、ピロリル、ハロ、-OH、-OC₁₋₆ アルキル、-OC₃₋₆ シクロアルキル、-Oフェニル、-Oベンジル、-SH、-SC₁₋₆ アルキル、-SC₃₋₆ シクロアルキル、-Sフェニル、-Sベンジル、-CN、-NO₂、-N(R^y)R^z (ここで、R^y および R^z は独立してHおよびC₁₋₄ アルキルから選択されるか、或はR^y とR^z は結合している窒素と一緒にあってO、S、-N=、>NHおよび>NC₁₋₄ アルキルから選択される追加的ヘテロ原子員を1または2員有する5員、6員もしくは7員の単環式複素環式環を形成していてもよく、ここで、前記環は場合により-C₁₋₄ アルキル、-OH、-OC₁₋₄ アルキル、ハロまたは-COOC₁₋₄ アルキルで置換されていてもよい)、-(C=O)N(R^y)R^z、-(C=O)C₁₋₄ アルキル、-SCF₃、-OCF₃、-CF₃、-COOC₁₋₄ アルキルおよび-COOHから成る群から選択され、
或は、代りに、
R³ とR⁴ は結合している窒素と一緒にあって環を形成していてもよく、ここで、前記環は
i) 4-7員の非芳香複素環式環 (この複素環式環は、結合の窒素から少なくとも炭素員1個分離れて位置してO、S、-N=、>NHおよび>NC₁₋₄ アルキルから選択される追加的ヘテロ原子員の数
0または1であり、二重結合の数が0、1または2であり、カルボニルである炭素員の数
0、1または2でありかつ置換基R^t の数が0、1または2である)、および
ii) ベンゾもしくはピリド縮合している4-7員の非芳香複素環式環 (この複素環式環は、結合の窒素から少なくとも炭素員1個分離れて位置してO、S、-N=、>NHおよび>NC₁₋₄ アルキルから選択される追加的ヘテロ原子員の数
0または1であり、追加的
二重結合の数が0または1であり、カルボニルである炭素員の数
0、1または2でありかつ置換基R^t の数が0、1または2である)
から成る群から選択され、
R^t は、独立して、-C₁₋₆ アルキル、ハロ、-OH、-OC₁₋₆ アルキル、-CN、-NO₂、-CF₃ および-COOC₁₋₄ アルキルから成る群から選択される]

10

20

30

40

50

で表される化合物、およびこれの鏡像異性体、ジアステレオマー、水化物、溶媒和物、および薬学的に受け入れられる塩、エステルおよびアミド。

【請求項 2】

A - および B - 含有環がピリジン、ピラジンおよびイソオキサゾールから成る群から選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

A、B¹ および B² が C H であるか、B¹ が N でありそして B² および A が C H であるか、或は A が存在せず、B¹ が C H でありそして B² が O である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

前記 A - および B - 含有環がピリジンである請求項 1 記載の化合物。

10

【請求項 5】

前記 A - および B - 含有環が 3 , 6 - 二置換ピリジンである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

前記 A - および B - 含有環が 2 , 5 - 二置換ピリジンである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】

前記 A - および B - 含有環が 2 , 5 - 二置換ピラジンである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

前記 A - および B - 含有環が 3 , 5 - 二置換イソオキサゾールである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

A が C H である請求項 1 記載の化合物。

20

【請求項 10】

A が存在しない請求項 1 記載の化合物。

【請求項 11】

B¹ が C H である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 12】

B¹ が N である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 13】

B² が C H である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 14】

B² が O である請求項 1 記載の化合物。

30

【請求項 15】

L がメチレンである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 16】

Q がプロピレンオキシ、エチレンオキシ、プロピン - 1 - イレン、ブチン - 1 - イレン、カルボニルおよびチオカルボニルから成る群から選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 17】

Q がプロピレンオキシ、ブチン - 1 - イレンまたはカルボニルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 18】

Q がカルボニルである請求項 1 記載の化合物。

40

【請求項 19】

R¹ が独立して - H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、メトキシエチル、ヒドロキシエチル、ピペリジニルエチル、モルホリニルエチル、ピリジニルエチル、ジエチルアミノエチル、プロベニル、プロパルギル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、ピリジニル、ピロリル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニルおよびアゼパニルから成る群から選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 20】

R¹ が独立して - H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル

50

、メトキシエチル、シクロプロピル、ピペリジニルエチル、モルホリニルエチル、ピリジニルエチルおよびジエチルアミノエチルから成る群から選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 1】

R¹ が独立して - H、メチルおよびメトキシエチルから成る群から選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 2】

R² が独立してメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、メトキシエチル、ヒドロキシエチル、ピペリジニルエチル、モルホリニルエチル、ピリジニルエチル、ジエチルアミノエチル、プロベニル、プロパルギル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、ピリジニル、ピロリル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニルおよびアゼパニルから成る群から選択される請求項 1 記載の化合物。

10

【請求項 2 3】

R² が独立してメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、メトキシエチル、シクロプロピル、ピペリジニルエチル、モルホリニルエチル、ピリジニルエチルおよびジエチルアミノエチルから成る群から選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 4】

R² が独立してメチルおよびメトキシエチルから成る群から選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 5】

R¹ と R² が結合している窒素と一緒にあってピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジンおよびピロリジンから成る群から選択される環を形成していてもよい請求項 1 記載の化合物。

20

【請求項 2 6】

R¹ と R² が結合している窒素と一緒にあってピペリジン、モルホリンおよびピペラジンから成る群から選択される環を形成していてもよい請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 7】

R¹ と R² が結合している窒素と一緒にあって 4 - フルオロピペリジンを形成していてもよい請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 8】

R¹ と R² が結合している窒素と一緒にあってピペリジンおよびモルホリンから成る群から選択される環を形成していてもよい請求項 1 記載の化合物。

30

【請求項 2 9】

R³ が独立して - H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、メトキシエチル、ヒドロキシエチル、ピペリジニルエチル、モルホリニルエチル、ピリジニルエチル、ジエチルアミノエチル、プロベニル、プロパルギル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、ピリジニル、ピロリル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニルおよびアゼパニルから成る群から選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3 0】

R³ が独立して - H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、メトキシエチル、シクロプロピル、ピペリジニルエチル、モルホリニルエチル、ピリジニルエチルおよびジエチルアミノエチルから成る群から選択される請求項 1 記載の化合物。

40

【請求項 3 1】

R³ が独立して - H、メチルおよびメトキシエチルから成る群から選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3 2】

R⁴ が独立してメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、メトキシエチル、ヒドロキシエチル、ピペリジニルエチル、モルホリニルエチル、ピリジニルエチル、ジエチルアミノエチル、プロベニル、プロパルギル、シクロプロピル、シクロペン

50

チル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、ピリジニル、ピロリル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニルおよびアゼパニルから成る群から選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3 3】

R⁴ が独立してメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、メトキシエチル、シクロプロピル、ピペリジニルエチル、モルホリニルエチル、ピリジニルエチルおよびジエチルアミノエチルから成る群から選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3 4】

R⁴ が独立してメチルおよびメトキシエチルから成る群から選択される請求項 1 記載の化合物。

10

【請求項 3 5】

R³ と R⁴ が結合している窒素と一緒にあってピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジンおよびピロリジンから成る群から選択される環を形成していてもよい請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3 6】

R³ と R⁴ が結合している窒素と一緒にあってピペリジン、モルホリンおよびピペラジンから成る群から選択される環を形成していてもよい請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3 7】

R³ と R⁴ が結合している窒素と一緒にあって 4 - フルオロピペリジンを形成していてもよい請求項 1 記載の化合物。

20

【請求項 3 8】

R³ と R⁴ が結合している窒素と一緒にあってピペリジンおよびピペラジンから成る群から選択される環を形成していてもよい請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3 9】

(4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (6 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン - 3 - イル) - メタノン ;

(4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (6 - モルホリン - 4 - イルメチル - ピリジン - 3 - イル) - メタノン ;

(4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン - 2 - イル) - メタノン ;

30

2 - ピペリジン - 1 - イルメチル - 5 - (3 - ピペリジン - 1 - イルプロポキシ) - ピリジン ;

4 - [5 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ) - ピリジン - 2 - イルメチル] - モルホリン ;

5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - 2 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ) - ピリジン ;

4 - [6 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ) - ピリジン - 2 - イルメチル] - モルホリン ;

2 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - 5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン ;

40

(4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [6 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン ;

(4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン ;

(4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [6 - (2 - ピリジン - 2 - イル - エチルアミノ) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン ;

{ 6 - [(2 - ジエチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ピリジン - 3 - イル } - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン ;

(4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [6 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン ;

50

- 4 - [5 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - ピリジン - 2 - イル]
- ピペラジン - 1 - カルボン酸エチルエステル ;
- (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 -
イル) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン ;
- (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エ
チルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - メタノン ;
- (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エ
チルアミノ) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン ;
- 3 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - 5 - ピペリジン - 1 - イルメチ
ル - ピリジン ; 10
- 4 - [5 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - ピリジン - 3 - イルメチ
ル] - モルホリン ;
- 2 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - 6 - ピペリジン - 1 - イルメチ
ル - ピリジン ;
- 4 - [6 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - ピリジン - 2 - イルメチ
ル] - モルホリン ;
- (2 - メトキシ - エチル) - [6 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) -
ピリジン - 2 - イルメチル] - アミン ;
- (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピ
ラジン - 2 - イル) - メタノン ; 20
- (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (5 - モルホリン - 4 - イルメチル - ピ
ラジン - 2 - イル) - メタノン ;
- 4 - [3 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ) - イソオキサゾール - 5 - イルメ
チル] - ピペリジン ;
- 4 - [3 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ) - イソオキサゾール - 5 - イルメ
チル] - モルホリン ;
- (2 - メトキシ - エチル) - [3 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ) - イソオ
キサゾール - 5 - イルメチル] - アミン ; および
- (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (6 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピ
リジン - 3 - イル) - メタンチオン ; 30
- から成る群から選択される化合物。
- 【請求項 40】
- (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (6 - ピペリジン - 1 - イルメチル -
ピリジン - 3 - イル) - メタノン ;
- (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (6 - モルホリン - 4 - イルメチル - ピ
リジン - 3 - イル) - メタノン ;
- (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピ
リジン - 2 - イル) - メタノン ;
- 2 - ピペリジン - 1 - イルメチル - 5 - (3 - ピペリジン - 1 - イルプロポキシ) - ピリ
ジン ; 40
- 4 - [5 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ) - ピリジン - 2 - イルメチル] -
モルホリン ;
- 2 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - 5 - ピペリジン - 1 - イルメチ
ル - ピリジン ;
- (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [6 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エ
チルアミノ) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン ;
- (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エ
チルアミノ) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン ;
- { 6 - [(2 - ジエチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ピリジン - 3 - イル } -
(4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン ; 50

(4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [6 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン ;
 (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン ;
 (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - メタノン ;
 3 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - 5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン ;
 4 - [5 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - ピリジン - 3 - イルメチル] - モルホリン ;
 2 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - 6 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン ;
 4 - [6 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - ピリジン - 2 - イルメチル] - モルホリン ;
 (2 - メトキシ - エチル) - [6 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - ピリジン - 2 - イルメチル] - アミン ;
 (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピラジン - 2 - イル) - メタノン ;
 (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (5 - モルホリン - 4 - イルメチル - ピラジン - 2 - イル) - メタノン ;
 4 - [3 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ) - イソオキサゾール - 5 - イルメチル] - ピペリジン ; および
 (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (6 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン - 3 - イル) - メタンチオン ;
 から成る群から選択される化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 4 1】

(4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (6 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン - 3 - イル) - メタノン ;
 (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン - 2 - イル) - メタノン ;
 2 - ピペリジン - 1 - イルメチル - 5 - (3 - ピペリジン - 1 - イルプロポキシ) - ピリジン ;
 2 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - 5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン ;
 (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [6 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン ;
 { 6 - [(2 - ジエチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ピリジン - 3 - イル } - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン ;
 (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [6 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン ;
 (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン ;
 (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - メタノン ;
 3 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - 5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン ;
 2 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - 6 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン ;
 (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピラジン - 2 - イル) - メタノン ;

4 - [3 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ) - イソオキサゾール - 5 - イルメチル] - ピペリジン ; および

(4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (6 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン - 3 - イル) - メタンチオン ;

から成る群から選択される化合物。

【請求項 4 2】

前記薬学的に受け入れられる塩が有効なアミノ付加塩である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4 3】

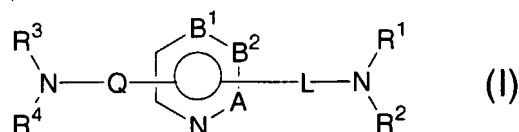
前記薬学的に受け入れられる塩が臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、しゅう酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、ホウ酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、燐酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、こはく酸塩、酒石酸塩、ナフチレート、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクチオピオネートおよびラウリルスルホン酸塩から成る群から選択される請求項 1 記載の化合物。

10

【請求項 4 4】

薬学的に受け入れられる担体を含むしかつヒスタミン H₃ 受容体調節活性を有する式 (I) :

【化 2】



20

[式中、

A - および B - 含有環中の

I) A、B¹ および B² は CH であるか、

II) A は CH であり、B¹ および B² の中の一方は N でありそして B¹ および B² のもう一方は CH であるか、或は

III) A は存在せず、B¹ は CH でありそして B² は O であり、

L は、- C₁ - 4 アルキレン - または共有結合であり、

30

Q は、- (CH₂)_m O - 、 - (CH₂)_n C - C - (ここで、- O - および - C - C - 部分は環と直接結合している)、カルボニルまたはチオカルボニルであり、

m は、2、3 または 4 であり、

n は、1、2、3 または 4 であり、

R¹ は、場合により R^p で一置換もしくは二置換されていてもよく、- H、- C₁ - 7 アルキル、- C₂ - 7 アルケニル、- C₂ - 7 アルキニル、- C₃ - 7 シクロアルキル、フェニル、ベンジル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、および O、S、- N = 、> NH および > NC₁ - 4 アルキルから選択されるヘテロ原子員数が 1 または 2 でありかつ二重結合の数が 0、1 または 2 である 5 員、6 員もしくは 7 員の単環式非芳香複素環式環から成る群から独立して選択され、

40

R² は、場合により R^p で一置換もしくは二置換されていてもよく、- C₁ - 7 アルキル、- C₂ - 7 アルケニル、- C₂ - 7 アルキニル、- C₃ - 7 シクロアルキル、フェニル、ベンジル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、および O、S、- N = 、> NH および > NC₁ - 4 アルキルから選択されるヘテロ原子員数が 1 または 2 でありかつ二重結合の数が 0、1 または 2 である 5 員、6 員もしくは 7 員の単環式非芳香複素環式環から成る群から独立して選択されるか、

或は、代りに、

R¹ と R² は結合している窒素と一緒に環を形成していてもよく、ここで、前記環は

i) 4 - 7 員の非芳香複素環式環 (この複素環式環は、結合の窒素から少なくとも炭素員

50

1 個分離れて位置していて O、S、-N=、>NH および >NC₁₋₄ アルキルから選択される追加的ヘテロ原子員の数 0 または 1 であり、二重結合の数 0、1 または 2 であり、カルボニルである炭素員の数 0、1 または 2 でありかつ置換基 R^q の数 0、1 または 2 である)、および

i i) ベンゾもしくはピリド縮合している 4 - 7 員の非芳香複素環式環 (この複素環式環は、結合の窒素から少なくとも炭素員 1 個分離れて位置していて O、S、-N=、>NH および >NC₁₋₄ アルキルから選択される追加的ヘテロ原子員の数 0 または 1 であり、追加的二重結合の数 0 または 1 であり、カルボニルである炭素員の数 0、1 または 2 でありかつ置換基 R^q の数 0、1 または 2 である)

から成る群から選択され、

R^p は、独立して、-C₁₋₆ アルキル、-C₂₋₆ アルケニル、-C₃₋₆ シクロアルキル、フェニル、ピリジル、フラニル、チエニル、ベンジル、ピリミジニル、ピロリル、ハロ、-OH、-OC₁₋₆ アルキル、-OC₃₋₆ シクロアルキル、-Oフェニル、-Oベンジル、-SH、-SC₁₋₆ アルキル、-SC₃₋₆ シクロアルキル、-Sフェニル、-Sベンジル、-CN、-NO₂、-N(R^y)R^z (ここで、R^y および R^z は独立して H および C₁₋₄ アルキルから選択されるか、或は R^y と R^z は結合している窒素と一緒にあって O、S、-N=、>NH および >NC₁₋₄ アルキルから選択される追加的ヘテロ原子員を 1 または 2 員有する 5 員、6 員もしくは 7 員の単環式複素環式環を形成していてもよく、ここで、前記環は場合により -C₁₋₄ アルキル、-OH、-OC₁₋₄ アルキル、ハロまたは -COOC₁₋₄ アルキルで置換されていてもよい)、-(C=O)N(R^y)R^z、-(C=O)C₁₋₄ アルキル、-SCF₃、-OCF₃、-CF₃、-COOC₁₋₄ アルキルおよび -COOH から成る群から選択され、

R^q は、独立して、-C₁₋₆ アルキル、ハロ、-OH、-OC₁₋₆ アルキル、-CN、-NO₂、-CF₃ および -COOC₁₋₄ アルキルから成る群から選択され、

R³ は、場合により R⁵ で一置換もしくは二置換されていてもよく、-H、-C₁₋₇ アルキル、-C₂₋₇ アルケニル、-C₂₋₇ アルキニル、-C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル、ベンジル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、および O、S、-N=、>NH および >NC₁₋₄ アルキルから選択されるヘテロ原子員の数 1 または 2 でありかつ二重結合の数 0、1 または 2 である 5 員、6 員もしくは 7 員の単環式非芳香複素環式環から成る群から独立して選択され、そして

R⁴ は、場合により R⁵ で一置換もしくは二置換されていてもよく、-C₁₋₇ アルキル、-C₂₋₇ アルケニル、-C₂₋₇ アルキニル、-C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル、ベンジル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、および O、S、-N=、>NH および >NC₁₋₄ アルキルから選択されるヘテロ原子員の数 1 または 2 でありかつ二重結合の数 0、1 または 2 である 5 員、6 員もしくは 7 員の単環式非芳香複素環式環から成る群から独立して選択され、

R⁵ は、独立して、-C₁₋₆ アルキル、-C₂₋₆ アルケニル、-C₃₋₆ シクロアルキル、フェニル、ピリジル、フラニル、チエニル、ベンジル、ピリミジニル、ピロリル、ハロ、-OH、-OC₁₋₆ アルキル、-OC₃₋₆ シクロアルキル、-Oフェニル、-Oベンジル、-SH、-SC₁₋₆ アルキル、-SC₃₋₆ シクロアルキル、-Sフェニル、-Sベンジル、-CN、-NO₂、-N(R^y)R^z (ここで、R^y および R^z は独立して H および C₁₋₄ アルキルから選択されるか、或は R^y と R^z は結合している窒素と一緒にあって O、S、-N=、>NH および >NC₁₋₄ アルキルから選択される追加的ヘテロ原子員を 1 または 2 員有する 5 員、6 員もしくは 7 員の単環式複素環式環を形成していてもよく、ここで、前記環は場合により -C₁₋₄ アルキル、-OH、-OC₁₋₄ アルキル、ハロまたは -COOC₁₋₄ アルキルで置換されていてもよい)、-(C=O)N(R^y)R^z、-(C=O)C₁₋₄ アルキル、-SCF₃、-OCF₃、-CF₃、-COOC₁₋₄ アルキルおよび -COOH から成る群から選択され、

或は、代りに、

R³ と R⁴ は結合している窒素と一緒にあって環を形成していてもよく、ここで、前記環

10

20

30

40

50

は

i) 4 - 7 員の非芳香複素環式環 (この複素環式環は、結合の窒素から少なくとも炭素員 1 個分離して位置していて O、S、- N =、> N H および > N C₁₋₄ アルキルから選択される追加的ヘテロ原子員の数 0 または 1 であり、二重結合の数 0、1 または 2 であり、カルボニルである炭素員の数 0、1 または 2 でありかつ置換基 R^t の数 0、1 または 2 である)、および

ii) ベンゾもしくはピリド縮合している 4 - 7 員の非芳香複素環式環 (この複素環式環は、結合の窒素から少なくとも炭素員 1 個分離して位置していて O、S、- N =、> N H および > N C₁₋₄ アルキルから選択される追加的ヘテロ原子員の数 0 または 1 であり、追加的二重結合の数 0 または 1 であり、カルボニルである炭素員の数 0、1 または 2 でありかつ置換基 R^t の数 0、1 または 2 である)

10

から成る群から選択され、

R^t は、独立して、- C₁₋₆ アルキル、ハロ、- O H、- O C₁₋₆ アルキル、- C N、- N O₂、- C F₃ および - C O O C₁₋₄ アルキルから成る群から選択される]

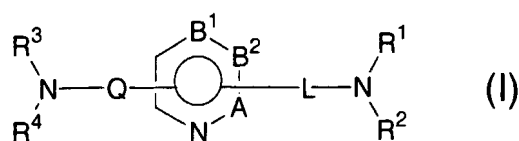
で表される化合物、またはこれの鏡像異性体、ジアステレオマー、水化物、溶媒和物、または薬学的に受け入れられる塩、エステルまたはアミドを治療的に有効な量で含んで成る薬剤組成物。

【請求項 45】

哺乳動物における睡眠 / 覚醒および覚醒 / 不眠障害 (例えば不眠症および時差ボケ) を包含する神経障害、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、学習および記憶障害、認知機能障害、片頭痛、神経性炎症、認知症、軽度認知障害 (認知症前兆)、アルツハイマー病、てんかん、脱力発作を伴うか或は伴わないナルコレプシー、脱力発作、睡眠 / 覚醒恒常性障害、突発性傾眠、日中の異様な眠気 (EDS)、概日リズム障害、睡眠 / 疲労障害、疲労、睡眠時無呼吸を伴う眠気、閉経期ホルモン変化による睡眠障害、パーキンソン関連疲労、MS 関連疲労、鬱関連疲労、化学療法誘発疲労、摂食障害、肥満、乗り物酔い、めまい、統合失調症、薬物乱用、双極性障害、躁病および鬱病から成る群から選択される CNS 疾患を治療または予防する方法であって、それに苦しんでいる哺乳動物にヒスタミン H₃ 受容体調節活性を有する式 (I) :

20

【化 3】



30

[式中、

A - および B - 含有環中の

I) A、B¹ および B² は C H であるか、

II) A は C H であり、B¹ および B² の中の一方は N でありそして B¹ および B² の中のもう一方は C H であるか、或は

III) A は存在せず、B¹ は C H でありそして B² は O であり、

40

L は、- C₁₋₄ アルキレン - または共有結合であり、

Q は、- (C H₂)_m O -、- (C H₂)_n C - C - (ここで、- O - および - C - C - 部分は環と直接結合している)、カルボニルまたはチオカルボニルであり、

m は、2、3 または 4 であり、

n は、1、2、3 または 4 であり、

R¹ は、場合により R^p で一置換もしくは二置換されていてもよく、- H、- C₁₋₇ アルキル、- C₂₋₇ アルケニル、- C₂₋₇ アルキニル、- C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル、ベンジル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、および O、S、- N =、> N H および > N C₁₋₄ アルキルから選択されるヘテロ原子員の数 1 または 2 でありかつ二重結合の数 0、1 または 2 である 5 員、6 員もしくは 7 員の単

50

環式非芳香複素環式環から成る群から独立して選択され、

R^2 は、場合により R^p で一置換もしくは二置換されていてもよく、 $-C_{1-7}$ アルキル、 $-C_{2-7}$ アルケニル、 $-C_{2-7}$ アルキニル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、ベンジル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、および O、S、 $-N=$ 、 $>NH$ および $>NC_{1-4}$ アルキルから選択されるヘテロ原子員の数が 1 または 2 でありかつ二重結合の数が 0、1 または 2 である 5 員、6 員もしくは 7 員の単環式非芳香複素環式環から成る群から独立して選択されるか、

或は、代りに、

R^1 と R^2 は結合している窒素と一緒にあって環を形成していてもよく、ここで、前記環は

i) 4 - 7 員の非芳香複素環式環 (この複素環式環は、結合の窒素から少なくとも炭素員 1 個分離れて位置していて O、S、 $-N=$ 、 $>NH$ および $>NC_{1-4}$ アルキルから選択される追加的ヘテロ原子員の数が 0 または 1 であり、二重結合の数が 0、1 または 2 であり、カルボニルである炭素員の数が 0、1 または 2 でありかつ置換基 R^q の数が 0、1 または 2 である)、および

ii) ベンゾもしくはピリド縮合している 4 - 7 員の非芳香複素環式環 (この複素環式環は、結合の窒素から少なくとも炭素員 1 個分離れて位置していて O、S、 $-N=$ 、 $>NH$ および $>NC_{1-4}$ アルキルから選択される追加的ヘテロ原子員の数が 0 または 1 であり、追加的二重結合の数が 0 または 1 であり、カルボニルである炭素員の数が 0、1 または 2 でありかつ置換基 R^q の数が 0、1 または 2 である)

から成る群から選択され、

R^p は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、フェニル、ピリジニル、フラニル、チエニル、ベンジル、ピリミジニル、ピロリル、ハロ、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{3-6}$ シクロアルキル、 $-O$ フェニル、 $-O$ ベンジル、 $-SH$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル、 $-SC_{3-6}$ シクロアルキル、 $-S$ フェニル、 $-S$ ベンジル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^y)R^z$ (ここで、 R^y および R^z は独立して H および C_{1-4} アルキルから選択されるか、或は R^y と R^z は結合している窒素と一緒にあって O、S、 $-N=$ 、 $>NH$ および $>NC_{1-4}$ アルキルから選択される追加的ヘテロ原子員を 1 または 2 員有する 5 員、6 員もしくは 7 員の単環式複素環式環を形成していてもよく、ここで、前記環は場合により $-C_{1-4}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ アルキル、ハロまたは $-COOC_{1-4}$ アルキルで置換されていてもよい)、 $-(C=O)N(R^y)R^z$ 、 $-(C=O)C_{1-4}$ アルキル、 $-SCF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-COOC_{1-4}$ アルキルおよび $-COOH$ から成る群から選択され、

R^q は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル、ハロ、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ および $-COOC_{1-4}$ アルキルから成る群から選択され、

R^3 は、場合により R^5 で一置換もしくは二置換されていてもよく、 $-H$ 、 $-C_{1-7}$ アルキル、 $-C_{2-7}$ アルケニル、 $-C_{2-7}$ アルキニル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、ベンジル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、および O、S、 $-N=$ 、 $>NH$ および $>NC_{1-4}$ アルキルから選択されるヘテロ原子員の数が 1 または 2 でありかつ二重結合の数が 0、1 または 2 である 5 員、6 員もしくは 7 員の単環式非芳香複素環式環から成る群から独立して選択され、そして

R^4 は、場合により R^5 で一置換もしくは二置換されていてもよく、 $-C_{1-7}$ アルキル、 $-C_{2-7}$ アルケニル、 $-C_{2-7}$ アルキニル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、ベンジル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、および O、S、 $-N=$ 、 $>NH$ および $>NC_{1-4}$ アルキルから選択されるヘテロ原子員の数が 1 または 2 でありかつ二重結合の数が 0、1 または 2 である 5 員、6 員もしくは 7 員の単環式非芳香複素環式環から成る群から独立して選択され、

R^5 は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、フェニル、ピリジニル、フラニル、チエニル、ベンジル、ピリミジニル、ピロリル、ハロ、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{3-6}$ シクロアルキル、 $-O$ フェニル、

10

20

30

40

50

Oベンジル、-SH、-SC₁₋₆アルキル、-SC₃₋₆シクロアルキル、-Sフェニル、-Sベンジル、-CN、-NO₂、-N(R^y)R^z(ここで、R^yおよびR^zは独立してHおよびC₁₋₄アルキルから選択されるか、或はR^yとR^zは結合している窒素と一緒にあってO、S、-N=、>NHおよび>NC₁₋₄アルキルから選択される追加的ヘテロ原子員を1または2員有する5員、6員もしくは7員の単環式複素環式環を形成していてもよく、ここで、前記環は場合により-C₁₋₄アルキル、-OH、-OC₁₋₄アルキル、ハロまたは-COOC₁₋₄アルキルで置換されていてもよい)、-(C=O)N(R^y)R^z、-(C=O)C₁₋₄アルキル、-SCF₃、-OCF₃、-CF₃、-COOC₁₋₄アルキルおよび-COOHから成る群から選択され、

或は、代りに、

R³とR⁴は結合している窒素と一緒にあって環を形成していてもよく、ここで、前記環は

i) 4-7員の非芳香複素環式環(この複素環式環は、結合の窒素から少なくとも炭素員1個分離れて位置していてO、S、-N=、>NHおよび>NC₁₋₄アルキルから選択される追加的ヘテロ原子員の数0または1であり、二重結合の数0、1または2であり、カルボニルである炭素員の数0、1または2でありかつ置換基R^tの数0、1または2である)、および

ii) ベンゾもしくはピリド縮合している4-7員の非芳香複素環式環(この複素環式環は、結合の窒素から少なくとも炭素員1個分離れて位置していてO、S、-N=、>NHおよび>NC₁₋₄アルキルから選択される追加的ヘテロ原子員の数0または1であり、追加的二重結合の数0または1であり、カルボニルである炭素員の数0、1または2でありかつ置換基R^tの数0、1または2である)

から成る群から選択され、

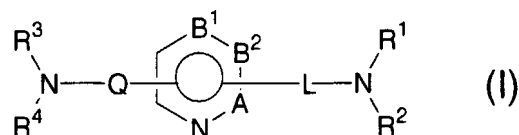
R^tは、独立して、-C₁₋₆アルキル、ハロ、-OH、-OC₁₋₆アルキル、-CN、-NO₂、-CF₃および-COOC₁₋₄アルキルから成る群から選択される]

で表される化合物、またはこれの鏡像異性体、ジアステレオマー、水化物、溶媒和物、または薬学的に受け入れられる塩、エステルまたはアミドを治療的に有効な量で投与する段階を含んで成る方法。

【請求項46】

哺乳動物における上気道アレルギー反応、喘息、かゆみ、鼻詰まりおよびアレルギー性鼻炎から成る群から選択されるヒスタミンH₃受容体媒介型疾患を治療または予防する方法であって、それに苦しんでいる哺乳動物にヒスタミンH₃受容体調節活性を有する式(I):

【化4】



[式中、

AおよびB-含有環中の

I) A、B¹およびB²はCHであるか、

II) AはCHであり、B¹およびB²の中の一つはNでありそしてB¹およびB²の中のもう一つはCHであるか、或は

III) Aは存在せず、B¹はCHでありそしてB²はOであり、

Lは、-C₁₋₄アルキレン-または共有結合であり、

Qは、-(CH₂)_mO-、-(CH₂)_nC-C-(ここで、-O-および-C-C-部分は環と直接結合している)、カルボニルまたはチオカルボニルであり、

mは、2、3または4であり、

nは、1、2、3または4であり、

10

20

30

40

50

R^1 は、場合により R^p で一置換もしくは二置換されていてもよく、 $-H$ 、 $-C_{1-7}$ アルキル、 $-C_{2-7}$ アルケニル、 $-C_{2-7}$ アルキニル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、ベンジル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、および O 、 S 、 $-N=$ 、 $>NH$ および $>NC_{1-4}$ アルキルから選択されるヘテロ原子員の数 1 または 2 でありかつ二重結合の数が 0 、 1 または 2 である 5 員、 6 員もしくは 7 員の単環式非芳香複素環式環から成る群から独立して選択され、

R^2 は、場合により R^p で一置換もしくは二置換されていてもよく、 $-C_{1-7}$ アルキル、 $-C_{2-7}$ アルケニル、 $-C_{2-7}$ アルキニル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、ベンジル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、および O 、 S 、 $-N=$ 、 $>NH$ および $>NC_{1-4}$ アルキルから選択されるヘテロ原子員の数 1 または 2 でありかつ二重結合の数が 0 、 1 または 2 である 5 員、 6 員もしくは 7 員の単環式非芳香複素環式環から成る群から独立して選択されるか、

或は、代りに、

R^1 と R^2 は結合している窒素と一緒にあって環を形成していてもよく、ここで、前記環は

i) $4-7$ 員の非芳香複素環式環 (この複素環式環は、結合の窒素から少なくとも炭素員 1 個分離して位置していて O 、 S 、 $-N=$ 、 $>NH$ および $>NC_{1-4}$ アルキルから選択される追加的ヘテロ原子員の数 0 または 1 であり、二重結合の数が 0 、 1 または 2 であり、カルボニルである炭素員の数 0 、 1 または 2 でありかつ置換基 R^q の数 0 、 1 または 2 である)、および

ii) ベンゾもしくはピリド縮合している $4-7$ 員の非芳香複素環式環 (この複素環式環は、結合の窒素から少なくとも炭素員 1 個分離して位置していて O 、 S 、 $-N=$ 、 $>NH$ および $>NC_{1-4}$ アルキルから選択される追加的ヘテロ原子員の数 0 または 1 であり、追加的二重結合の数が 0 または 1 であり、カルボニルである炭素員の数 0 、 1 または 2 でありかつ置換基 R^q の数 0 、 1 または 2 である)

から成る群から選択され、

R^p は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、フェニル、ピリジニル、フラニル、チエニル、ベンジル、ピリミジニル、ピロリル、ハロ、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{3-6}$ シクロアルキル、 $-O$ フェニル、 $-O$ ベンジル、 $-SH$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル、 $-SC_{3-6}$ シクロアルキル、 $-S$ フェニル、 $-S$ ベンジル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^y)R^z$ (ここで、 R^y および R^z は独立して H および C_{1-4} アルキルから選択されるか、或は R^y と R^z は結合している窒素と一緒にあって O 、 S 、 $-N=$ 、 $>NH$ および $>NC_{1-4}$ アルキルから選択される追加的ヘテロ原子員を 1 または 2 員有する 5 員、 6 員もしくは 7 員の単環式複素環式環を形成していてもよく、ここで、前記環は場合により $-C_{1-4}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ アルキル、ハロまたは $-COOC_{1-4}$ アルキルで置換されていてもよい)、 $-(C=O)N(R^y)R^z$ 、 $-(C=O)C_{1-4}$ アルキル、 $-SCF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-COOC_{1-4}$ アルキルおよび $-COOH$ から成る群から選択され、

R^q は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル、ハロ、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ および $-COOC_{1-4}$ アルキルから成る群から選択され、

R^3 は、場合により R^5 で一置換もしくは二置換されていてもよく、 $-H$ 、 $-C_{1-7}$ アルキル、 $-C_{2-7}$ アルケニル、 $-C_{2-7}$ アルキニル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、ベンジル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、および O 、 S 、 $-N=$ 、 $>NH$ および $>NC_{1-4}$ アルキルから選択されるヘテロ原子員の数 1 または 2 でありかつ二重結合の数が 0 、 1 または 2 である 5 員、 6 員もしくは 7 員の単環式非芳香複素環式環から成る群から独立して選択され、そして

R^4 は、場合により R^5 で一置換もしくは二置換されていてもよく、 $-C_{1-7}$ アルキル、 $-C_{2-7}$ アルケニル、 $-C_{2-7}$ アルキニル、 $-C_{3-7}$ シクロアルキル、フェニル、ベンジル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、および O 、 S 、 $-N=$ 、 $>NH$ および $>NC_{1-4}$ アルキルから選択されるヘテロ原子員の数 1 また

10

20

30

40

50

は2でありかつ二重結合の数が0、1または2である5員、6員もしくは7員の単環式非芳香複素環式環から成る群から独立して選択され、

R^5 は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、フェニル、ピリジル、フラニル、チエニル、ベンジル、ピリミジニル、ピロリル、ハロ、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{3-6}$ シクロアルキル、 $-O$ フェニル、 $-O$ ベンジル、 $-SH$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル、 $-SC_{3-6}$ シクロアルキル、 $-S$ フェニル、 $-S$ ベンジル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^y)R^z$ (ここで、 R^y および R^z は独立してHおよび C_{1-4} アルキルから選択されるか、或は R^y と R^z は結合している窒素と一緒にあって O 、 S 、 $-N=$ 、 $>NH$ および $>NC_{1-4}$ アルキルから選択される追加的ヘテロ原子員を1または2員有する5員、6員もしくは7員の単環式複素環式環を形成していてもよく、ここで、前記環は場合により $-C_{1-4}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ アルキル、ハロまたは $-COOC_{1-4}$ アルキルで置換されていてもよい)、 $-(C=O)N(R^y)R^z$ 、 $-(C=O)C_{1-4}$ アルキル、 $-SCF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-COOC_{1-4}$ アルキルおよび $-COOH$ から成る群から選択され、

或は、代りに、

R^3 と R^4 は結合している窒素と一緒にあって環を形成していてもよく、ここで、前記環は

i) 4 - 7 員の非芳香複素環式環 (この複素環式環は、結合の窒素から少なくとも炭素員1個分離れて位置していて O 、 S 、 $-N=$ 、 $>NH$ および $>NC_{1-4}$ アルキルから選択される追加的ヘテロ原子員の数が0または1であり、二重結合の数が0、1または2であり、カルボニルである炭素員の数が0、1または2でありかつ置換基 R^t の数が0、1または2である)、および

ii) ベンゾもしくはピリド縮合している4 - 7 員の非芳香複素環式環 (この複素環式環は、結合の窒素から少なくとも炭素員1個分離れて位置していて O 、 S 、 $-N=$ 、 $>NH$ および $>NC_{1-4}$ アルキルから選択される追加的ヘテロ原子員の数が0または1であり、追加的二重結合の数が0または1であり、カルボニルである炭素員の数が0、1または2でありかつ置換基 R^t の数が0、1または2である)

から成る群から選択され、

R^t は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル、ハロ、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ および $-COOC_{1-4}$ アルキルから成る群から選択される]

で表される化合物、またはこれの鏡像異性体、ジアステレオマー、水化物、溶媒和物、または薬学的に受け入れられる塩、エステルまたはアミドを治療的に有効な量で投与する段階を含んで成る方法。

【請求項47】

PETまたはSPECTで検出可能なように放射能標識が付けられている請求項1記載の化合物。

【請求項48】

ヒスタミン媒介型疾患を検査する方法であって、請求項1記載の化合物に ^{18}F 標識を付けるか或は ^{11}C 標識を付けてそれを陽電子放出型断層撮影(PET)分子プローブとして用いる段階を含んで成る方法。

【請求項49】

アレルギー性鼻炎、鼻詰まりまたはアレルギー性うっ血を治療する方法であって、(a)被験体に請求項1記載の化合物を共同有効量で投与しかつ(b)前記被験体にヒスタミン H_1 拮抗薬を共同有効量で投与することを含んで成る方法。

【請求項50】

鬱病、気分障害または統合失調症を治療する方法であって、(a)被験体に請求項1記載の化合物を共同有効量で投与しかつ(b)前記被験体に選択的セロトニン再取り込み阻害剤を共同有効量で投与することを含んで成る方法。

【請求項51】

ナルコレプシー、日中の異様な眠気(EDS)、アルツハイマー病、鬱病、注意欠陥多

10

20

30

40

50

動性障害、MS 関連疲労、麻酔後のフラフラの状態、認識機能障害、統合失調症、脳性麻痺を伴う痙直、加齢による記憶力低下、突発性傾眠または時差ボケを治療する方法であって、(a)被験体に請求項1記載の化合物を共同有効量で投与しかつ(b)前記被験体にモダフィニルを共同有効量で投与することを含んで成る方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一連の5員および6員の窒素含有複素環、それらの合成そしてそれらを例えばヒスタミンH₃受容体が媒介する疾患および病気の治療への使用に関する。

【背景技術】

【0002】

ヒスタミン{2-(イミダゾール-4-イル)エチルアミン}は伝達物質である。ヒスタミンは複数の異なるG蛋白共役受容体を通して生理学的影響を及ぼす。それは瞬時の過敏反応である役割を果たし、抗原とIgE抗体の相互作用の後にマスト細胞から放出される。その放出されたヒスタミンが血管系および平滑筋系に対して示す作用がアレルギー反応の症状の原因になっている。そのような作用はH₁受容体の所で起こり(非特許文献1)、これは古典的な抗ヒスタミン剤(例えばジフェンヒドラミン)で妨げられる。ヒスタミンはまた壁細胞に作用することで胃酸分泌の重要な調節因子でもある。このようなヒスタミンが示す効果をH₂受容体が媒介し(非特許文献2)、その効果はH₂受容体の拮抗薬(例えばシメチジン)で妨げられる。3番目のヒスタミン受容体、即ちH₃は中枢神経系(CNS)におけるヒスタミンの合成および放出を制御するシナプス前自己受容体として初めて記述された(非特許文献3)。最近、H₃受容体はまたセロトニン作動性、ノルアドレナリン作動性、ドーパミン作動性、コリン作動性およびGABA作動性(ガンマ-アミノ酪酸含有)ニューロン上のヘテロ受容体(heteroreceptors)としてシナプス前にも位置することを示す証拠が現れた。最近、そのようなH₃受容体はまた抹消組織、例えば血管の平滑筋などの中にも同定された。その結果として、ヒスタミンH₃作動薬、拮抗薬および逆作動薬は数多くの潜在的治療用途を有する(非特許文献4および5を参照)。最近、4番目のヒスタミン受容体、即ちH₄が記述された(非特許文献6)。

【0003】

動物試験を基にしてヒスタミンH₃作動薬を睡眠/覚醒および覚醒/不眠障害で用いる可能性が示唆された(非特許文献7および8)。また、それらが神経性炎症を抑制する能力を有することを基にしてそれらを片頭痛の治療で用いることも示唆された(非特許文献9)。他の用途には、ノルエピネフリン放出の阻止が有益である心筋虚血および高血圧における保護の役割が含まれ得る(非特許文献10)。ヒスタミンH₃作動薬は気道において非アドレナリン作動性で非コリン作動性(NANC)の神経伝達を低下させる能力を有しかつ微細血管漏れを軽減する能力を有することから喘息で有益であり得ることが示唆された(非特許文献11)。

【0004】

公知のヒスタミンH₃拮抗薬(例えばチオベラミド)を用いた動物薬理学実験を基にしてヒスタミンH₃拮抗薬および逆作動薬に関するいくつかの指標も同様に提案された。それらには、認知症、アルツハイマー病(非特許文献12)、てんかん(非特許文献13)、脱力発作を伴うか或は伴わないナルコレプシー、脱力発作、睡眠/覚醒恒常性障害、突発性傾眠、日中の異様な眠気(EDS)、概日リズム障害、睡眠/疲労障害、疲労、睡眠時無呼吸を伴う眠気、閉経期ホルモン変化による睡眠障害、時差ボケ、パーキンソン関連疲労、多発性硬化症(MS)関連疲労、鬱関連疲労、化学療法誘発疲労、摂食障害(非特許文献14)、乗り物酔い、めまい、注意欠陥多動性障害(ADHD)、学習および記憶(非特許文献15)および統合失調症(非特許文献16)が含まれる(また非特許文献17および18そしてそれらに引用されている文献も参照)。ヒスタミンH₃拮抗薬は単独またはヒスタミンH₁拮抗薬と組み合わせた状態で上気道アレルギー反応の治療で用いる

10

20

30

40

50

に有用であることが報告されている（特許文献 1、2 および 3）。最近、ヒスタミン H₃ 拮抗薬（GT-2331）が同定され、Gliatech Inc. が CNS 障害治療の目的で開発中である（非特許文献 19 および 20）。

【0005】

示したように、ヒスタミン H₃ リガンドに関連した文献が総括的に再吟味された（非特許文献 21）。ヒスタミン H₃ 作動薬および拮抗薬の薬化学が非特許文献 21 の中で再吟味された（それぞれ Krause, M. 他および Phillips, J. G. および Ali, S. M. を参照）。イミダゾール部分が置換基を 4 位に 1 個のみ含有することが重要であることに加えて追加的置換基を存在させると活性が悪影響を受けることが示された。特に、イミダゾール環の置換されていない残りの位置のいずれかをメチルで置換すると活性が非常に低下することが報告された。ヒスタミン H₃ 受容体のリガンドが高い親和性を示すにはイミダゾール官能が必須であると言った仮定を裏付けする追加的出版物が存在する（非特許文献 22、17 およびそれらに引用されている文献を参照）。しかしながら、いろいろなイミダゾール含有化合物はヒスタミンメチルトランスフェラーゼ、即ちヒトにおける主要なヒスタミン代謝酵素の基質であり、そのことから半減期が短くかつ生体利用率も低い（非特許文献 23 を参照）。加うるに、イミダゾール含有薬剤は、シトクロム P₄₅₀ モノオキシゲナーゼ系と相互作用することを通して酵素を誘導するか或は酵素を阻害することで望ましくない生体内変換にも参与し得る（非特許文献 24、25、26、27、28 を参照）。また、初期ヒスタミン H₃ 受容体リガンドが血液脳関門を通り抜ける度合が劣ることもイミダゾール断片に関係している可能性がある（非特許文献 29）。 10 20

【0006】

より最近になって、イミダゾール部分を含有しないヒスタミン H₃ リガンドを記述している出版物がいくつか出版された（例えば非特許文献 29、30、31、32、33、特許文献 2、4、5 および 6）。

【0007】

我々は、ここに、ヒスタミン受容体、特に H₃ 受容体の活性を調節する能力を有する一連の複素環式誘導体を記述する。

【0008】

加うるに、そのような主題に関して、より最近の論評が提示された（非特許文献 34）。Leurs の研究論文が公開されてからヒスタミン H₃ 作動薬および拮抗薬の両方に関する追加的出版物および特許が現れた。最も注目すべきは非イミダゾール系ヒスタミン H₃ 拮抗薬が開発されたことである（特許文献 7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、非特許文献 35 および 36）。 30

【0009】

本発明の化合物はイミダゾール部分を含有しないことでそれに固有の易罹病性を示さないが、それでも、ヒトヒスタミン H₃ 受容体への受容体結合（非特許文献 37 を参照）で測定した時にヒト H₃ 受容体の所の効力を保持している。ヒトの病気を治療するに適した新規な療法を同定しようとする時には特にヒト受容体を用いた選別が重要である。通常の結合検定の測定では、例えばラットのシナプトソーム（非特許文献 38）、ラットの皮質膜（非特許文献 39）およびモルモットの脳（非特許文献 40）などが用いられる。ヒト組織を用いて以前に実施された研究は極めて限られているが、そのような研究は齧歯類および霊長類の受容体の薬理学とは有意に異なることをほのめかしている（非特許文献 41）。 40

【0010】

本明細書では、ヒスタミン受容体、具体的には H₃ 受容体の活性をイミダゾール部分の存在に伴う固有の問題無しに調節する能力を有する一連の 5 員および 6 員の窒素含有芳香複素環式化合物を記述する。

【特許文献 1】米国特許第 5, 217, 986 号

【特許文献 2】米国特許第 5, 352, 707 号

【特許文献 3】米国特許第 5, 869, 479 号

- 【特許文献4】PCT出願WO99/42458(1999年8月26日)
- 【特許文献5】PCT出願WO 02/076925
- 【特許文献6】ヨーロッパ特許出願0978512(2000年2月9日)
- 【特許文献7】Apodaca他、WO 02/12214
- 【特許文献8】Apodaca他、WO 02/12190
- 【特許文献9】Bogenstaetter他、WO 02/12224
- 【特許文献10】Carruthers他、WO 01/74810
- 【特許文献11】Chai他、WO 01/74814
- 【特許文献12】Breitenbucher他、WO 01/74815
- 【特許文献13】Breitenbucher他、WO 01/74813
- 【特許文献14】Breitenbucher他、WO 01/74773
- 【特許文献15】Bennani他、WO 02/06223
- 【特許文献16】Bennani他、WO 01/66534
- 【特許文献17】Schwartz他、EP 0978512A1
- 【特許文献18】Schwartz他、WO 00/06254
- 【非特許文献1】Ash, A. S. F. および Schild, H. O.、Br. J. Pharmacol. Chemother. 1966、27:427-439
- 【非特許文献2】Black, J. W. 他、Nature、1972、236:385-390
- 【非特許文献3】Arrang, J. - M. 他、Nature、1983、302:832-837
- 【非特許文献4】「The Histamine H3 Receptor - A Target for New Drugs」、Leurs, R. および Timmerman, H. (編者)、Elsevier、1998
- 【非特許文献5】Morisset S. 他、Nature、2000、408:860-864
- 【非特許文献6】Oda T. 他、J. Biol. Chem.、2000、275(47):36781-36786
- 【非特許文献7】Lin, J. - S. 他、Brain Res. 1990、523:325-330
- 【非特許文献8】Monti, J. M. 他、Eur. J. Pharmacol. 1991、205:283-287
- 【非特許文献9】McLeod, R. L. 他、Soc. Neurosci. Abstr. 1996、22:2010
- 【非特許文献10】Imamura, M. 他、J. Pharmacol. Exp. Ther. 1994、271(3):1259-1266
- 【非特許文献11】Ichinose, M. および Barnes, P. J.、Eur. J. Pharmacol. 1989、174:49-55
- 【非特許文献12】Panula, P. 他、Soc. Neurosci. Abstr. 1995、21:1977
- 【非特許文献13】Yokoyama, H. 他、Eur. J. Pharmacol. 1993、234:129-133
- 【非特許文献14】Machidori, H. 他、Brain Res. 1992、590:180-186
- 【非特許文献15】Barnes, J. C. 他、Soc. Neurosci. Abstr. 1993、19:1813
- 【非特許文献16】Schlicker, E. および Marr. I.、Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.、1996、353:290-294
- 【非特許文献17】Stark, H. 他、Drugs Future、1996、21(

10

20

30

40

50

5) : 507 - 520

【非特許文献18】Leurs, R. 他、Prog. Drug Res. 1995、45 : 107 - 165

【非特許文献19】Gliatech Inc. Press Release 1998年11月5日

【非特許文献20】Bioworld Today、1999年3月2日

【非特許文献21】「The Histamine H3 Receptor - A Target for New Drugs」、Leurs, R. および Timmerman, H. (編者)、Elsevier、1998

【非特許文献22】Ali, S. M. 他、J. Med. Chem. 1999、42 : 903 - 909 10

【非特許文献23】Rouleau, A. 他、J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997、281(3) : 1085 - 1094

【非特許文献24】Kapetanovic, I. M. および Kupferberg, H. J.、Drug Metab. Dispos. 1984、12(5) : 560 - 564

【非特許文献25】Sheets, J. J. および Mason, J. I.、Drug Metab. Dispos. 1984、12(5) : 603 - 606

【非特許文献26】Back, D. J. および Tjia, J. F.、Br. J. Pharmacol. 1985、85 : 121 - 126

【非特許文献27】Lavrijssen, K. 他、Biochem. Pharmacol. 1986、35(11) : 1867 - 1878 20

【非特許文献28】Albengres, E. 他、Drug Safety 1998、18(2) : 83 - 97

【非特許文献29】Ganellin, C. R. 他、Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. (Weinheim, Ger.) 1998、331 : 395 - 404

【非特許文献30】Walczynski, K. 他、Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. (Weinheim, Ger.) 1999、332 : 389 - 398

【非特許文献31】Walczynski, K. 他、Farmaco 1999、54 : 684 - 694 30

【非特許文献32】Linney, I. D. 他、J. Med. Chem. 2000、43 : 2362 - 2370

【非特許文献33】Tozer, M. J. および Kalindjian, S. B.、Exp. Opin. Ther. Patents、2000、10 : 1045 - 1055

【非特許文献34】Tozer, M. T. および Kalindjian, S. B.、Exp. Opin. Ther. Patents 2000、10 : 1045

【非特許文献35】Linney 他、J. Med. Chem. 2000、43、2362

【非特許文献36】Ganellin 他、Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1998、331、395 40

【非特許文献37】Lovenberg, T. W. 他、Mol. Pharmacol. 1999、55 : 1101 - 1107

【非特許文献38】Garbarg, M. 他、J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992、263(1) : 304 - 310

【非特許文献39】West, R. E. 他、Mol. Pharmacol. 1990、38 : 610 - 613

【非特許文献40】Korte, A. 他、Biochem. Biophys. Res. Commun. 1990、168(3) : 979 - 986

【非特許文献41】West, R. E. 他、Eur. J. Pharmacol. 1990、377 : 233 - 239 50

【 発明の開示 】

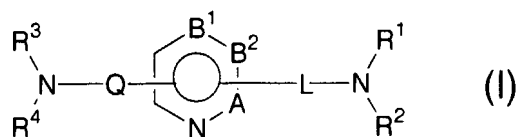
【 0 0 1 1 】

発明の要約

本発明は、式 (I) :

【 0 0 1 2 】

【 化 1 】



10

【 0 0 1 3 】

[式中、

A - および B - 含有環中の

I) A、B¹ および B² は CH であるか、II) A は CH であり、B¹ および B² の中の一方は N でありそして B¹ および B² の中のもう一方は CH であるか、或はIII) A は存在せず、B¹ は CH でありそして B² は O であり、L は、- C₁ - 4 アルキレン - または共有結合であり、Q は、- (CH₂)_m O - 、 - (CH₂)_n C - C - (ここで、- O - および - C - C - 20
部分は環と直接結合している)、カルボニルまたはチオカルボニルであり、

m は、2、3 または 4 であり、

n は、1、2、3 または 4 であり、

R¹ は、場合により R^p で一置換もしくは二置換されていてもよく、- H、- C₁ - 7 アルキル、- C₂ - 7 アルケニル、- C₂ - 7 アルキニル、- C₃ - 7 シクロアルキル、フェニル、ベンジル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、および O、S、- N =、> NH および > NC₁ - 4 アルキルから選択されるヘテロ原子員の数 30
が 1 または 2 でありかつ二重結合の数が 0、1 または 2 である 5 員、6 員もしくは 7 員の単環式非芳香複素環式環から成る群から独立して選択され、R² は、場合により R^p で一置換もしくは二置換されていてもよく、- C₁ - 7 アルキル 30
、- C₂ - 7 アルケニル、- C₂ - 7 アルキニル、- C₃ - 7 シクロアルキル、フェニル、ベンジル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、および O、S、- N =、> NH および > NC₁ - 4 アルキルから選択されるヘテロ原子員の数 30
が 1 または 2 でありかつ二重結合の数が 0、1 または 2 である 5 員、6 員もしくは 7 員の単環式非芳香複素環式環から成る群から独立して選択されるか、

或は、代りに、

R¹ と R² は結合している窒素と一緒になって環を形成していてもよく、ここで、前記環 30
はi) 4 - 7 員の非芳香複素環式環 (この複素環式環は、結合の窒素から少なくとも炭素員 40
1 個分離れて位置していて O、S、- N =、> NH および > NC₁ - 4 アルキルから選択される追加的ヘテロ原子員の数 40
が 0 または 1 であり、二重結合の数が 0、1 または 2 であり、カルボニルである炭素員の数 40
が 0、1 または 2 でありかつ置換基 R^q の数が 0、1 または 2 である)、およびii) ベンゾもしくはピリド縮合している 4 - 7 員の非芳香複素環式環 (この複素環式環 40
は、結合の窒素から少なくとも炭素員 1 個分離れて位置していて O、S、- N =、> NH および > NC₁ - 4 アルキルから選択される追加的ヘテロ原子員の数 40
が 0 または 1 であり、追加的二重結合の数が 0 または 1 であり、カルボニルである炭素員の数 40
が 0、1 または 2 でありかつ置換基 R^q の数が 0、1 または 2 である)

から成る群から選択され、

R^p は、独立して、- C₁ - 6 アルキル、- C₂ - 6 アルケニル、- C₃ - 6 シクロアル 50

50

から成る群から選択され、

R^t は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル、ハロ、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ および $-COOC_{1-4}$ アルキルから成る群から選択される] で表される複素環式化合物、およびこれの鏡像異性体、ジアステレオマー、水化物、溶媒和物、および薬学的に受け入れられる塩、エステルおよびアミドを特徴とする。

【0014】

式 (I) で表される化合物の異性体形態およびそれらの薬学的に受け入れられる塩、エステルおよびアミドも同様に本発明の範囲内に含まれ、本明細書でそのような異性体形態の中の1つを言及する場合、これは、そのような異性体形態の中の少なくとも1種を言及することを意味する。本分野の通常の技術者は、例えば本発明に従うある化合物は単一の異性体形態で存在する可能性がある一方で他の化合物は位置異性体混合物の形態で存在する可能性があることを認識するであろう。

10

【0015】

本発明は、また、前記化合物を含有させた薬剤組成物、そして前記組成物をヒスタミン H_3 受容体の活性が媒介する病気状態を治療または予防する時に用いる方法も特徴とする。

【0016】

本発明は、また、本発明の化合物および薬学的に受け入れられる担体を含んで成る薬剤組成物、そしてそのような組成物を調製または調合する方法も特徴とする。更に、本発明の組成物に含有させるのは本発明の2種以上の化合物または組み合わせ治療薬であってもよい (組み合わせ製剤または異なる様式で調合した活性薬剤の組み合わせ)。

20

【0017】

本発明は、また、特定の状態および病気を治療する方法も提供し、これらの方法は、各々、前記治療を必要としている被験体に本発明の化合物または組成物を治療的に有効 (または共同有効) 量で投与することを包含する。この開示する化合物は、睡眠 / 覚醒および覚醒 / 不眠障害 (例えば不眠症および時差ボケ) を包含する神経障害、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、学習および記憶障害、認知機能障害、片頭痛、神経性炎症、認知症、軽度認知障害 (認知症前兆 (pre-dementia))、アルツハイマー病、てんかん、脱力発作を伴うか或は伴わないナルコレプシー、脱力発作、睡眠 / 覚醒恒常性障害、突発性傾眠、日中の異様な眠気 (EDS)、概日リズム障害、睡眠 / 疲労障害、疲労、睡眠時無呼吸を伴う眠気、閉経期ホルモン変化による睡眠障害、パーキンソン関連疲労、MS 関連疲労、鬱関連疲労、化学療法誘発疲労、摂食障害、肥満、乗り物酔い、めまい、統合失調症、薬物乱用、双極性障害、躁病および鬱病ばかりでなく他のヒスタミン H_3 受容体媒介型疾患、例えば上気道アレルギー反応、喘息、かゆみ、鼻詰まりおよびアレルギー性鼻炎の治療を必要としている被験体におけるそれを治療または予防する方法で用いるに有用である。例えば、本発明は、上気道アレルギー反応、喘息、かゆみ、鼻詰まりおよびアレルギー性鼻炎を予防するか、進行を抑制するか或は治療する方法を特徴とする。

30

【0018】

この開示する化合物は、更に別の態様において、アレルギー性鼻炎、鼻詰まりおよびアレルギー性うっ血を治療する目的で H_3 拮抗薬を共同有効量で投与しかつヒスタミン H_1 拮抗薬、例えばロラチジン [CLARITIN (商標)]、デスロラチジン [CLARINEX (商標)] フェクソフェナジン [ALLEGRA (商標)] およびセチリジン [ZYRTEC (商標)] などを共同有効量で投与することを包含する組み合わせ治療方法で使用可能である。

40

【0019】

この開示する化合物は、更に別の態様において、鬱病、気分障害または統合失調症を治療する目的で H_3 拮抗薬を共同有効量で投与しかつ神経伝達物質再取り込み阻害剤、例えば選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)、セロトニン - ノレピネフリン再取り込み阻害剤、ノルアドレナリン作動性再取り込み阻害剤または非選択的セロトニン、ドーパミンもしくはノレピネフリン再取り込み阻害剤 [フルオキセチン (PROZAC (商標

50

))、セルトラリン(ZOLOFT(商標))、パロキセチン(PAXIL(商標))およびアミトリプチリンを包含]を共同有効量で投与することを包含する組み合わせ治療方法で使用可能である。この開示する化合物は、代替態様において、ナルコレプシー、日中の異様な眠気(EDS)、アルツハイマー病、鬱病、注意欠陥多動性障害、MS関連疲労、麻酔後のフラフラの状態、認識機能障害、統合失調症、脳性麻痺を伴う痙直、加齢による記憶力低下、突発性傾眠または時差ボケを治療する目的でH₃拮抗薬を共同有効量で投与しかつモダフィニルなどを共同有効量で投与することを包含する組み合わせ治療方法で使用可能である。

【0020】

以下の詳細な説明および実施例および添付請求項から本発明の追加的特徴および利点が明らかなるであろう。 10

【0021】

詳細な説明

好適には、前記A - およびB - 含有環をピリジン、ピラジンおよびイソオキサゾールから成る群から選択する。

【0022】

好適には、A、B¹ およびB² がCHであるか、B¹ がNでありそしてB² およびAがCHであるか、或はAが存在せず、B¹ がCHでありそしてB² がOである。

【0023】

より好適には、前記A - およびB - 含有環はピリジンである。 20

【0024】

より好適には、前記A - およびB - 含有環は3, 6 - 二置換ピリジンである。

【0025】

より好適には、前記A - およびB - 含有環は2, 5 - 二置換ピリジンである。

【0026】

より好適には、前記A - およびB - 含有環は2, 5 - 二置換ピラジンである。

【0027】

より好適には、前記A - およびB - 含有環は3, 5 - 二置換イソオキサゾールである。

【0028】

更により好適には、AはCHであるか或はAは存在しない。 30

【0029】

更により好適には、B¹ はCHまたはNである。

【0030】

更により好適には、B² はCHまたはOである。

【0031】

好適には、Lはメチレンである。

【0032】

好適には、Qをプロピレンオキシ、エチレンオキシ、プロピン - 1 - イレン、ブチン - 1 - イレン、カルボニルおよびチオカルボニルから成る群から選択する。

【0033】

好適には、Qはプロピレンオキシ、ブチン - 1 - イレンまたはカルボニルである。 40

【0034】

好適には、Qはカルボニルである。

【0035】

好適には、R¹ を独立して - H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、メトキシエチル、ヒドロキシエチル、ピペリジニルエチル、モルホリニルエチル、ピリジニルエチル、ジエチルアミノエチル、プロベニル、プロパルギル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、ピリジニル、ピロリル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニルおよびアゼパニルから成る群から選択する。 50

【 0 0 3 6 】

より好適には、 R^1 を独立して - H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、メトキシエチル、シクロプロピル、ピペリジニルエチル、モルホリニルエチル、ピリジニルエチルおよびジエチルアミノエチルから成る群から選択する。

【 0 0 3 7 】

更により好適には、 R^1 を独立して - H、メチルおよびメトキシエチルから成る群から選択する。

【 0 0 3 8 】

好適には、 R^2 を

独立してメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、メトキシエチル、ヒドロキシエチル、ピペリジニルエチル、モルホリニルエチル、ピリジニルエチル、ジエチルアミノエチル、プロベニル、プロパルギル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、ピリジニル、ピロリル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニルおよびアゼパニルから成る群から選択する。 10

【 0 0 3 9 】

より好適には、 R^2 を独立してメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、メトキシエチル、シクロプロピル、ピペリジニルエチル、モルホリニルエチル、ピリジニルエチルおよびジエチルアミノエチルから成る群から選択する。

【 0 0 4 0 】

更により好適には、 R^2 を独立してメチルおよびメトキシエチルから成る群から選択する。 20

【 0 0 4 1 】

好適には、 R^1 と R^2 が結合している窒素と一緒になって環を形成している場合、前記環をピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジンおよびピロリジンから成る群から選択する。

【 0 0 4 2 】

より好適には、 R^1 と R^2 が結合している窒素と一緒になってピペリジン、モルホリンおよびピペラジンから成る群から選択される環を形成していてもよい。

【 0 0 4 3 】

代替態様では、 R^1 と R^2 が結合している窒素と一緒になって 4 - フルオロピペリジンを形成していてもよい。 30

【 0 0 4 4 】

更により好適には、 R^1 と R^2 が結合している窒素と一緒になってピペリジンおよびモルホリンから成る群から選択される環を形成していてもよい。

【 0 0 4 5 】

好適には、 R^3 を独立して - H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、メトキシエチル、ヒドロキシエチル、ピペリジニルエチル、モルホリニルエチル、ピリジニルエチル、ジエチルアミノエチル、プロベニル、プロパルギル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、ピリジニル、ピロリル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニルおよびアゼパニルから成る群から選択する。 40

【 0 0 4 6 】

より好適には、 R^3 を独立して - H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、メトキシエチル、シクロプロピル、ピペリジニルエチル、モルホリニルエチル、ピリジニルエチルおよびジエチルアミノエチルから成る群から選択する。

【 0 0 4 7 】

更により好適には、 R^3 を独立して - H、メチルおよびメトキシエチルから成る群から選択する。

【 0 0 4 8 】

好適には、 R^4 を独立してメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブ 50

チル、メトキシエチル、ヒドロキシエチル、ピペリジニルエチル、モルホリニルエチル、ピリジニルエチル、ジエチルアミノエチル、プロベニル、プロパルギル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、ピリジニル、ピロリル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニルおよびアゼパニルから成る群から選択する。

【0049】

より好適には、 R^4 を独立してメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、メトキシエチル、シクロプロピル、ピペリジニルエチル、モルホリニルエチル、ピリジニルエチルおよびジエチルアミノエチルから成る群から選択する。

【0050】

更により好適には、 R^4 を独立してメチルおよびメトキシエチルから成る群から選択する。

【0051】

好適には、 R^3 と R^4 が結合している窒素と一緒になって環を形成している場合、前記環をピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジンおよびピロリジンから成る群から選択する。

【0052】

より好適には、 R^3 と R^4 が結合している窒素と一緒になってピペリジン、モルホリンおよびピペラジンから成る群から選択される環を形成していてもよい。

【0053】

代替態様では、 R^3 と R^4 が結合している窒素と一緒になって4-フルオロピペリジンを形成していてもよい。

【0054】

更により好適には、 R^3 と R^4 が結合している窒素と一緒になってピペリジンおよびピペラジンから成る群から選択される環を形成していてもよい。

【0055】

この上に記述した好適な置換基 [これらは場合により式 (I) に従う R^p 、 R^q 、 R^s または R^t のいずれかで更に置換されていてもよい] のいずれもそのように場合により置換されていてもよいことを意図する。

【0056】

本明細書に示す化合物の数種はキラリティーを持ちそして/または幾何学的異性中心を持ち、例えば E - および Z - 異性体などであると理解する。本発明は本発明の化合物を特徴付ける活性を有するそのような光学的異性体 (立体異性体およびラセミ混合物を包含)、ジアステレオマーおよび幾何学的異性体の全部を包含する。本発明の化合物は単一の鏡像異性体、鏡像異性体の混合物またはラセミ混合物として存在し得る。特定態様において、単一の鏡像異性体の絶対的配置は未知であり得る。加うるに、本明細書に示す特定の化合物は溶媒和形態ばかりでなく溶媒和していない形態でも存在し得る。本発明は本発明の化合物を特徴付ける活性を有するそのような溶媒和形態および非溶媒和形態の全部を包含すると理解する。

【0057】

また、ある種の分析技術で検出可能なように修飾を受けさせておいた本発明に従う化合物も本発明の範囲内である。本発明の化合物を画像形成または患者の放射線療法で用いる目的でそれに放射性元素、例えば ^{125}I 、 ^{18}F 、 ^{11}C 、 ^{64}Cu などによる標識を付けてもよい。そのような化合物の例は同位体標識化合物、例えば ^{18}F 同位体標識化合物などであり、それらは検出および/または画像形成技術、例えば陽電子放出型断層撮影 (PET) および単光子放射型コンピュータ断層撮影 (SPECT) などでプローブとして使用可能である。好適には、ヒスタミン H_3 受容体およびセロトニン輸送体が媒介する疾患を検査する目的で ^{18}F または ^{11}C による標識を付けておいた本発明の化合物を陽電子放出型断層撮影 (PET) 分子プローブとして用いることができる。そのような化合物の別の例は、反応速度研究で使用可能な同位体標識化合物、例えば重水素および/また

10

20

30

40

50

は三重水素標識化合物などである。本明細書に記述する化合物と適切な官能化放射性反応体を通常の化学で反応させることで放射能標識付き化合物を得ることができる。

【0058】

薬学的に受け入れられる塩、エステルおよびアミドには、有益/危険の比率が妥当な範囲内であり、薬理的に有効でありかつ患者の組織に過度の毒性も刺激もアレルギー反応も引き起こすことなく接触させるに適したカルボン酸塩（例えば C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、 C_{2-10} ヘテロアリールまたは C_{2-10} 非芳香複素環）、アミノ付加塩、酸付加塩、エステルおよびアミドが含まれる。塩基官能性を示す式（I）で表される化合物の代表的な塩には、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、しゅう酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、ホウ酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、こはく酸塩、酒石酸塩、ナフチレート（naphthylate）、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクチオビオネート（lactobionate）およびラウリルスルホン酸塩が含まれる。酸官能性を示す式（I）で表される化合物の代表的な付加塩は、無毒の塩基塩と前記化合物から生じさせた塩である。そのような塩はアルカリ金属およびアルカリ土類カチオン、例えばナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウムなどばかりでなく無毒のアンモニウム、第四級アンモニウムおよびアミンカチオン、例えばテトラメチルアンモニウム、メチルアンモニウム、トリメチルアンモニウムおよびエチルアンモニウムなどを含有し得る。例えばS. M. Berge他、「Pharmaceutical Salts」、J. Pharm. Sci.、1977、66: 1-19（引用することによって本明細書に組み入れられる）を参照のこと。

【0059】

本発明は、本発明の化合物のプロドラッグを本発明の範囲内に包含する。そのようなプロドラッグは、一般に、生体内で所望化合物に容易に変化し得る当該化合物の機能的誘導体であろう。従って、本発明の治療方法では、用語「投与する」に、記述したいろいろな疾患を具体的に開示した化合物または具体的には開示することができなかったが患者に投与した後に生体内で指定化合物に変化する化合物で治療することを包含させる。適切なプロドラッグ誘導体の選択および調製に適した通常の手順が例えば「Design of Prodrugs」、H. Bundgaard編集、Elsevier、1985などに記述されている。本発明は、塩に加えて、この記述する化合物のエステル、アミドおよび他の保護もしくは誘導体化形態も提供する。

【0060】

本発明の代表的な薬学的に受け入れられるアミドには、アンモニア、第一級 C_{1-6} アルキルアミンおよび第二級ジ（ C_{1-6} アルキル）アミンから生じたアミドが含まれる。第二級アミンには、窒素原子を少なくとも1個含有しかつ場合により追加的ヘテロ原子を1から2個含有していてもよい5員もしくは6員の複素環もしくは複素芳香環部分が含まれる。好適なアミドはアンモニア、第一級 C_{1-3} アルキルアミンおよびジ（ C_{1-2} アルキル）アミンから生じたアミドである。本発明の代表的な薬学的に受け入れられるエステルには、 C_{1-7} アルキル、 C_{5-7} シクロアルキル、フェニルおよびフェニル（ C_{1-6} ）アルキルエステルが含まれる。好適なエステルにはメチルエステルが含まれる。

【0061】

本発明は、本発明の化合物のプロドラッグを本発明の範囲内に包含する。そのようなプロドラッグは、一般に、生体内で所望化合物に容易に変化し得る当該化合物の機能的誘導体であろう。従って、本発明の治療方法では、用語「投与する」に、記述したいろいろな疾患を具体的に開示した化合物または具体的には開示することができなかったが患者に投与した後に生体内で指定化合物に変化する化合物で治療することを包含させる。適切なプロドラッグ誘導体の選択および調製に適した通常の手順が例えば「Design of Prodrugs」、H. Bundgaard編集、Elsevier、1985などに記述されている。本発明は、塩に加えて、この記述する化合物のエステル、アミドおよび他の保護もしくは誘導体化形態も提供する。

【 0 0 6 2 】

本発明の好適な化合物を下記から成る群から選択する：

実施例	化合物名	
1	(4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (6 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン - 3 - イル) - メタノン；	
2	(4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (6 - モルホリン - 4 - イルメチル - ピリジン - 3 - イル) - メタノン；	
3	(4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン - 2 - イル) - メタノン；	
4	2 - ピペリジン - 1 - イルメチル - 5 - (3 - ピペリジン - 1 - イルプロポキシ) - ピリジン；	10
5	4 - [5 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ) - ピリジン - 2 - イルメチル] - モルホリン；	
6	5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - 2 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ) - ピリジン；	
7	4 - [6 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ) - ピリジン - 2 - イルメチル] - モルホリン；	
8	2 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - 5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン；	
9	(4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [6 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン；	20
10	(4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン；	
11	(4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [6 - (2 - ピリジン - 2 - イル - エチルアミノ) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン；	
12	{ 6 - [(2 - ジエチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ピリジン - 3 - イル } - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン；	
13	(4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [6 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン；	
14	4 - [5 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - ピリジン - 2 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸エチルエステル；	30
15	(4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン；	
16	(4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - メタノン；	
17	(4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン；	
18	3 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - 5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン；	
19	4 - [5 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - ピリジン - 3 - イルメチル] - モルホリン；	40
20	2 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - 6 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン；	
21	4 - [6 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - ピリジン - 2 - イルメチル] - モルホリン；	
22	(2 - メトキシ - エチル) - [6 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - ピリジン - 2 - イルメチル] - アミン；	
23	(4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピラジン - 2 - イル) - メタノン；	
24	(4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (5 - モルホリン - 4 - イルメチル - ピラジン - 2 - イル) - メタノン；	50

ル - ピラジン - 2 - イル) - メタノン ;

25 4 - [3 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ) - イソオキサゾール - 5 - イルメチル] - ピペリジン ;

26 4 - [3 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ) - イソオキサゾール - 5 - イルメチル] - モルホリン ;

27 (2 - メトキシ - エチル) - [3 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ) - イソオキサゾール - 5 - イルメチル] - アミン ; および

28 (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (6 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン - 3 - イル) - メタンチオン。

【 0 0 6 3 】

好適な態様では、本発明の化合物を下記から成る群から選択する：

実施例

化合物名

1 (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (6 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン - 3 - イル) - メタノン ;

2 (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (6 - モルホリン - 4 - イルメチル - ピリジン - 3 - イル) - メタノン ;

3 (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン - 2 - イル) - メタノン ;

4 2 - ピペリジン - 1 - イルメチル - 5 - (3 - ピペリジン - 1 - イルプロポキシ) - ピリジン ;

5 4 - [5 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ) - ピリジン - 2 - イルメチル] - モルホリン ;

8 2 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - 5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン ;

9 (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [6 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン ;

10 (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン ;

12 { 6 - [(2 - ジエチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ピリジン - 3 - イル } - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン ;

13 (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [6 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン ;

15 (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン ;

16 (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - メタノン ;

18 3 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - 5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン ;

19 4 - [5 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - ピリジン - 3 - イルメチル] - モルホリン ;

20 2 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - 6 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン ;

21 4 - [6 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - ピリジン - 2 - イルメチル] - モルホリン ;

22 (2 - メトキシ - エチル) - [6 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - ピリジン - 2 - イルメチル] - アミン ;

23 (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピラジン - 2 - イル) - メタノン ;

24 (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (5 - モルホリン - 4 - イルメチル - ピラジン - 2 - イル) - メタノン ;

10

20

30

40

50

25 4 - [3 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ) - イソオキサゾール - 5 - イルメチル] - ピペリジン ; および

28 (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (6 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン - 3 - イル) - メタンチオン。

【 0 0 6 4 】

別の好適な態様では、本発明の化合物を下記から成る群から選択する：

実施例

化合物名

- | | | |
|----|--|----|
| 1 | (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (6 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン - 3 - イル) - メタノン ; | |
| 3 | (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン - 2 - イル) - メタノン ; | 10 |
| 4 | 2 - ピペリジン - 1 - イルメチル - 5 - (3 - ピペリジン - 1 - イルプロポキシ) - ピリジン ; | |
| 8 | 2 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - 5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン ; | |
| 9 | (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [6 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン ; | |
| 12 | { 6 - [(2 - ジエチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - ピリジン - 3 - イル } - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン ; | |
| 13 | (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [6 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン ; | 20 |
| 15 | (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン ; | |
| 16 | (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - メタノン ; | |
| 18 | 3 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - 5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン ; | |
| 20 | 2 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - 6 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン ; | |
| 23 | (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピラジン - 2 - イル) - メタノン ; | 30 |
| 25 | 4 - [3 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ) - イソオキサゾール - 5 - イルメチル] - ピペリジン ; および | |
| 28 | (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (6 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン - 3 - イル) - メタンチオン。 | |

【 0 0 6 5 】

本発明の特徴および利点は本分野の通常の技術者に明らかであろう。本分野の通常の技術者は本開示（要約、詳細な説明、背景、実施例および請求項を包含）を基にしていろいろな条件および使用に対して修飾および適応を成すことができるであろう。本明細書に記述する出版物は引用することによって全体が本明細書に組み入れられる。化学記号を用いる場合、それらを左から右に読みそしてその他の点ではそれらの空間的定位は重要でないと理解する。

【 0 0 6 6 】

この上に記述した如き化合物の製造は本分野の技術の範囲内の方法および/または以下に示すスキームおよび実施例に記述する方法に従って実施可能である。本明細書に示すいろいろな化合物を得ようとする時、最終的に望まれる置換基を適宜保護の有り無しで反応スキームを通して持ち続ける出発材料を用いてもよい。これは通常の保護基、例えば J . F . W . M c O m i e 編集「P r o t e c t i v e G r o u p s i n O r g a n i c C h e m i s t r y」、P l e n u m P r e s s、1973、そして T . W . G r e e n e および P . G . M . W u t s、「P r o t e c t i v e G r o u p s i n

Organic Synthesis」、第3版、John Wiley & Sons、1999などに記述されている如き保護基を用いて達成可能である。そのような保護基は本技術分野で公知の方法を用いて後の便利な段階で除去可能である。別法として、最終的に望まれる置換基の代わりに、反応スキームを通して持ち続けそして適宜所望の置換基に置換可能な適切な基を用いる必要もあり得る。そのような化合物、前駆体またはプロドラッグもまた本発明の範囲内である。

【0067】

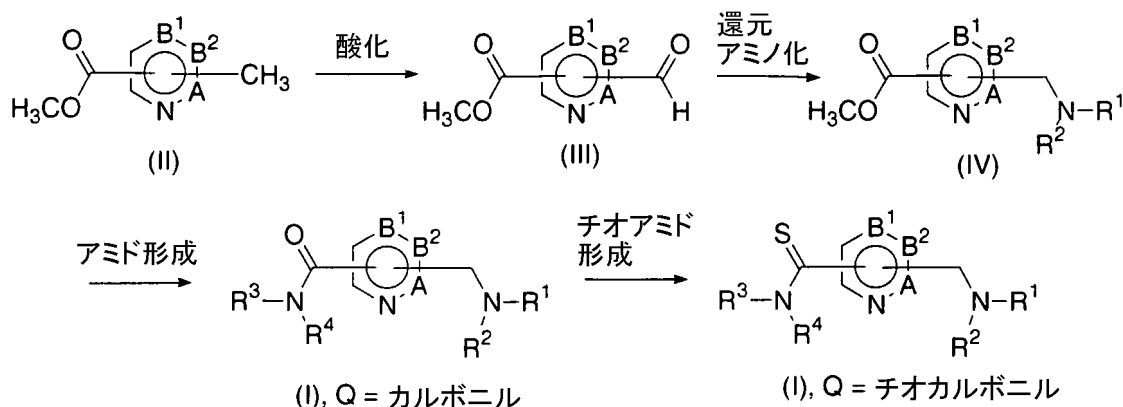
この上に記述した如き化合物の製造は以下のスキームA - Gに従って実施可能である。本分野の技術者は、特定の化合物を製造しようとする時にあるスキームを用いる方が他のスキームを用いるよりも有利であることを認識するであろう。

10

【0068】

【化2】

スキームA



20

【0069】

式(I)で表される化合物の調製はスキームAに示すようにして実施可能であり、それに下記の注および付け足しを加える。市販の複素環式エステル誘導体(II)のベンジルのメチルの位置に酸化を I_2 、塩化t-ブチル、TFAおよびDMSOなどを用いた条件下で受けさせることで相当するアルデヒド(III)を生じさせることができる。この変換をまたメチル置換基にN-ブロモスクシニミドおよびベンゾイルパーオキサイドを用いた二臭素置換を受けさせた後にその二臭化物と硝酸銀をエタノール中で加熱しながら反応させてアルデヒドを生じさせることによる2段階で実施することも可能である。次に、そのアルデヒド官能を還元アミノ化条件下で反応させることで式(IV)で表される化合物を生じさせることができる。そのアルデヒドに適切なアミンによる処理を活性化剤、例えばプロトン酸またはルイス酸などの添加有り無しで適切な還元剤、例えばトリアセトキシホウ水素化ナトリウムなどを用いて受けさせてもよい。別法として、そのアルデヒドに還元を受けさせることでそれをアルコールにし、それを脱離基、例えばクロライドなどに変化させそして以下のスキームGに示すようにして適切なアミンに置き換えることも可能である。また、そのクロライドをシアン化物アニオンに置き換えることも可能であり、そしてその結果として生じたニトリルに還元を受けさせることで、そのリンカーを追加的1個の炭素によって相同させる(homologate)ことも可能である。別法として、そのアルデヒドにHorner-Emmons化学を用いた反応を受けさせた後、二重結合に水添を受けさせることで、追加的2個の炭素を含有するアルキル鎖を導入することも可能である。そのエステルに第一級もしくは第二級アミンを用いた変換をルイス酸である活性化剤、例えば $MgBr_2$ などの存在下で受けさせることで式(I)で表されるある範囲のアミドを生じさせることができる。そのカルボキサミドに P_2S_5 またはLawesson試薬を用いた処理を受けさせることで、それを相当する式(I)で表されるチオアミドに変化させることができる。

30

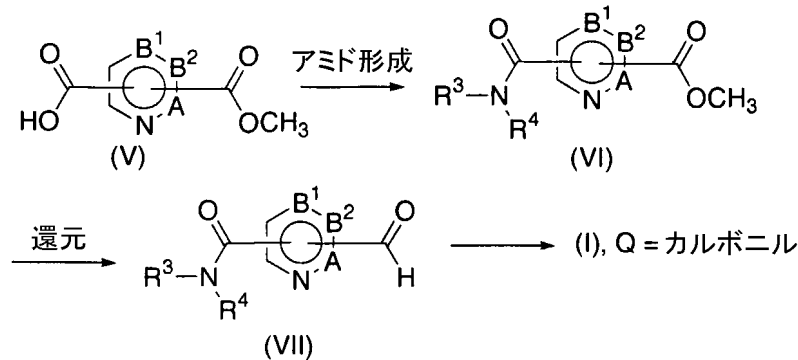
40

【0070】

50

【化3】

スキームB



10

【0071】

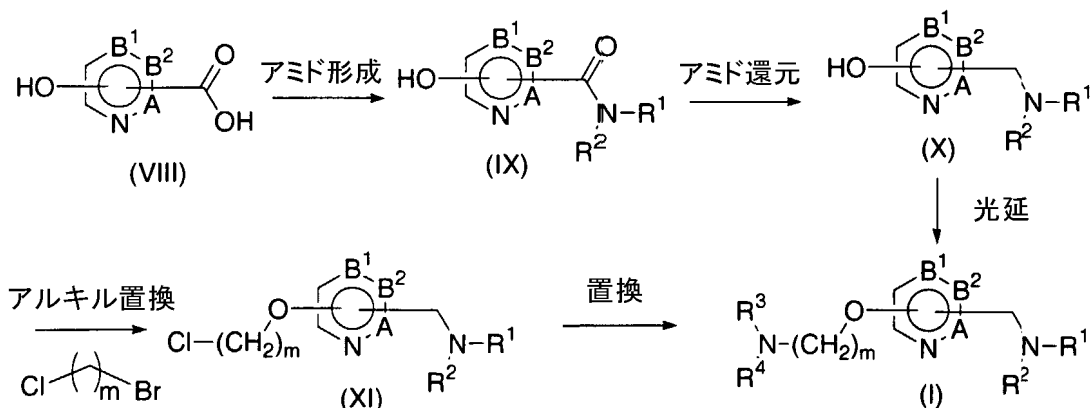
式(I)で表される化合物の調製をまたスキームBに示すようにして実施することも可能であり、それに下記の注および付け足しを加える。酸誘導体(V)に適切な第一級もしくは第二級アミンを用いた変換を連成剤、例えば水化1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミドHCL(EDCI)およびN-メチルモルホリンなどの存在下の標準的なペプチド連成条件下で受けさせることで相当するアミド(VI)を生じさせることができる。エステル基からアルデヒド(VII)を生じさせる選択的還元はDIBAL-Hを用いて実施可能であるか、或はエステルに還元を水素化物剤、例えばLiAlH₄(otBu)₃またはNaBH₄などを用いて受けさせることでアルコールを生じさせた後にMnO₂、Desse-MartinペリオジナンまたはSwern酸化を用いた酸化を受けさせてアルデヒドを生じさせる2段階手順を用いることも可能である。そのアルデヒドにスキームAに記述した方法を用いた変換を受けさせることでQがカルボニルまたはチオカルボニルである式(I)で表される化合物を生じさせることができるであろう。

20

【0072】

【化4】

スキームC



30

40

【0073】

別法として、式(I)で表される化合物の製造をまたスキームCに示すようにして実施することも可能であり、それに下記の注および付け足しを加える。複素環式ヒドロキシ酸(VIII)と第一級もしくは第二級アミンをこの上に記述した如きペプチド連成条件下で反応させることでアミド(IX)を生じさせることができる。このアミド官能に還元を適切な還元剤、例えばボラン-ジメチルスルフィドなどを用いて受けさせることで相当するアミン(X)を生じさせることができる。ヒドロキシル官能に適切なアルキル化剤を用いたアルキル置換を適切な塩基、例えばK₂CO₃などの存在下で受けさせることで炭化

50

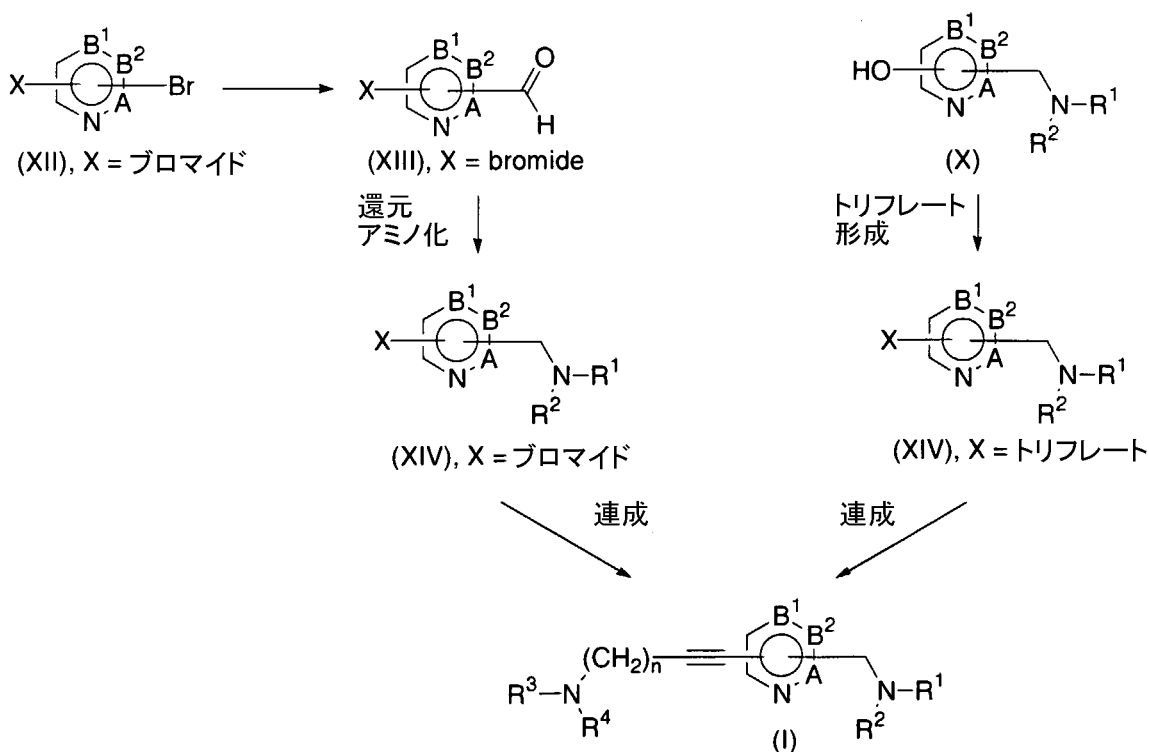
水素リンカー (X I)、例えば 1 - ブロモ - 3 - クロロプロパンまたは 1 - ブロモ - 4 - クロロプロパンなどを取り付けることができる。このアルキル置換の所望の O - 位置選択性を達成する目的で Ag_2CO_3 を用いることも可能である。その連結させた脱離基に第一級もしくは第二級アミンによる置き換えを触媒作用のある K I の添加有り無しで適切な塩基、例えば Na_2CO_3 などの存在下で受けさせてもよい。別法として、式 (X) で表される化合物にアミン官能アルコール、例えば 3 - ピペリジン - 1 - イルプロパノール、標準的もしくは重合体担持トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジ t - ブチルなどを用いた変換を光延条件下で溶媒、例えばジクロロメタンなど中で受けさせることで式 (I) で表される化合物を直接生じさせることも可能である。

【 0 0 7 4 】

10

【 化 5 】

スキーム D



20

30

【 0 0 7 5 】

また、式 (I) で表される化合物の調製をスキーム D に記述するようにして実施することも可能であり、それに下記の注および付け足しを加える。X がブロマイドである式 (X I I) で表される化合物に有機リチウム反応体、例えば $n\text{-BuLi}$ などによる処理を受けさせることでそれをプロモアルデヒド (X I I I) に変化させた後、そのリチウムアニオンの反応を DMF で消滅させてもよい。その中間体であるリチウム種に $n\text{-BuMgCl}$ による処理を受けさせることでそれを相当するグリニヤール試薬にインシトゥで変化させてもよい。プロモアルデヒドの調製は市販のカルボン酸を用い、本分野の技術者に公知の方法を用いることで実施可能である。そのアルデヒド (X I I I) にこの上に記述した如き還元アミノ化条件を用いた変換を受けさせることでアミン (X I V) を生じさせることができる。別法として、式 (X) で表されるアルコールに N - フェニルトリフルオロメタンスルホンイミドまたは無水トリフルオロメタンスルホン酸などの如き反応体を用いた変換を第三級アミン塩基、例えばトリエチルアミンなどの存在下で受けさせることで相当するトリフレート (X I V、X = O T f) を生じさせることができる。前記トリフレートおよびブロマイドとアミン置換基、例えば 1 - ブト - 3 - イニル - ピペリジンなどによる適切な官能化を受けている末端アルキン (Turner, S. C. 他、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 13 (13) : 2131 - 2136) の連成を典

40

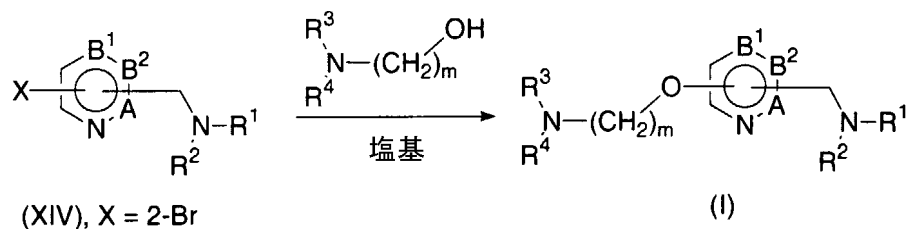
50

型的にはパラジウム触媒、例えば $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ などの存在下のパラジウム触媒作用条件下で添加剤、例えば CuI 、トリフェニルホスフィンおよびトリエチルアミンなどの使用有り無しで起こさせることで式 (I) で表される化合物を生じさせることができる。

【0076】

【化6】

スキームE



10

【0077】

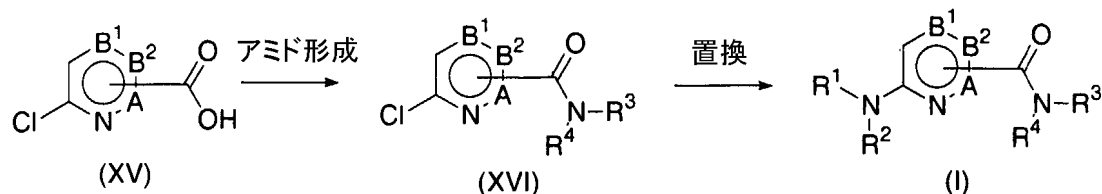
また、式 (I) で表される化合物の調製をスキームEに示すようにして実施することも可能であり、それに下記の注および付け足しを加える。スキームDに記述したようにして生じさせた式 (XIV) で表される2-プロモ置換複素環に適切なアルコキサイド反応体(所望のサブユニット、例えば3-ピペリジン-1-イル-プロパン-1-オールと前記プロマイドを強塩基、例えば水素化ナトリウムなどの存在下で反応させることで生じさせた)を用いた置換を受けさせることでそれを式 (I) で表される化合物に変化させることができる。

20

【0078】

【化7】

スキームF



30

【0079】

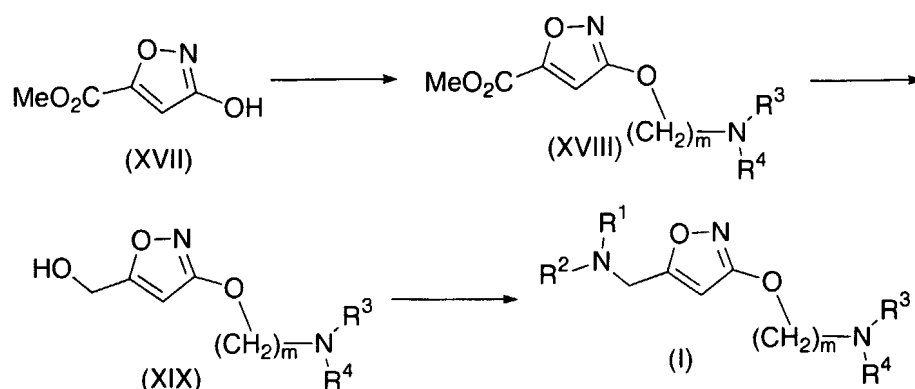
また、式 (I) で表される化合物の調製をスキームFに示すようにして実施することも可能であり、それに下記の注および付け足しを加える。2-クロロ置換基を有する複素環式酸(XV)にこの上に記述した如き変換を受けさせることで相当するアミド(XVI)を生じさせることができる。そのクロライドに適切な第一級もしくは第二級アミンによる置き換えを溶媒、例えば $n\text{-BuOH}$ など中で加熱の有り無しで起こさせることでIが存在しない式 (I) で表される化合物を生じさせることができる。

【0080】

40

【化 8】

スキームG



10

【0081】

スキームGを参照して、それに下記の注および付け足しを加える。イソオキサゾール(XVII)が有する遊離ヒドロキシ基に適切な官能化アミノアルコール、例えば3-ピペリジン-1-イルプロパン-1-オール、重合体担持トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジテ-ブチルなどを用いたアルキル置換を光延条件下で溶媒、例えばジクロロメタンなど中で受けさせてもよい。また、この上に記述したアルキル置換および置換段階を用いて前記アルコールをアミン(XVIII)に変化させることも可能である。エステル官能に還元を受けさせて式(XIX)で表されるアルコールを生じさせることができる。そのアルコールに塩化チオニルを用いた変換を受けさせることで相当するクロライドを生じさせた後、それを適切な第一級もしくは第二級アミンに置き換えることで式(I)で表される化合物を生じさせることができる。別法として、前記アルコールに酸化を受けさせることで相当するアルデヒドを生じさせた後、それに変換をこの上に記述した如き還元アミノ化条件下で受けさせてもよい。

20

【0082】

この上に記述したスキームに従って調製した化合物は単一の鏡像異性体、鏡像異性体の混合物またはラセミ混合物として得ることができる。鏡像異性体のラセミ(1:1)および非ラセミ(1:1ではない)混合物が得られる場合、本分野の技術者に公知の通常の方法を用いて単一の鏡像異性体を単離することができる。特に有用な分離方法には、キラルクロマトグラフィー、再結晶化、分割、ジアステレオマー塩生成、またはジアステレオマー付加体への誘導体化に続く分離が含まれ得る。

30

【0083】

本発明の化合物はヒスタミンH₃受容体の修飾剤であり、このように、本化合物はヒスタミンH₃媒介型病気状態の治療で用いるに有用である。

【0084】

本発明の化合物は薬剤組成物の状態でH₃受容体が媒介する疾患にかかっている患者(ヒトおよび他の哺乳動物)を治療する目的で投与可能である。この開示する化合物は単独または組み合わせ(例えばヒスタミンH₁受容体拮抗薬などと)て睡眠/覚醒および覚醒/不眠障害(例えば不眠症および時差ボケ)を包含する神経障害、注意欠陥多動性障害(ADHD)、学習および記憶障害、認知機能障害、片頭痛、神経性炎症、認知症、軽度認知障害(認知症前兆)、アルツハイマー病、てんかん、脱力発作を伴うか或は伴わないナルコレプシー、脱力発作、睡眠/覚醒恒常性障害、突発性傾眠、日中の異様な眠気(EDS)、概日リズム障害、睡眠/疲労障害、疲労、睡眠時無呼吸を伴う眠気、閉経期ホルモン変化による睡眠障害、パーキンソン関連疲労、MS関連疲労、鬱関連疲労、化学療法誘発疲労、摂食障害、肥満、乗り物酔い、めまい、統合失調症、薬物乱用、双極性障害、躁病および鬱病ばかりでなく他のヒスタミンH₃受容体媒介型疾患、例えば上気道アレルギー反応、喘息、かゆみ、鼻詰まりおよびアレルギー性鼻炎の治療または予防を必要としている被験体におけるそれを治療または予防するに有用である。日中の異様な眠気(EDS

40

50

）は睡眠時無呼吸、交代制の仕事、線維筋痛、MSなどを伴うか或は伴わないで起こり得る。

【0085】

本発明は、また、本発明の1種以上の化合物を薬学的に受け入れられる担体および場合により追加的薬剤、例えばH₁拮抗薬、SSRIまたはモダフィニルなどと一緒に含有して成る薬剤組成物も提供する。この薬剤組成物の調製は通常の薬学的賦形剤および投薬形態物調製技術分野の技術者に公知の配合技術を用いて実施可能である。本発明の化合物は経口、非経口、直腸、局所または眼経路または吸入で投与可能であると考えている。また、活性材料が徐放されるように製剤を考案することも可能である。そのような製剤の形態は錠剤、カプセル、小袋、小びん、粉末、粒子、ロゼンジ、再構成用粉末、液状製剤または座薬の形態であってもよい。化合物を好適には静脈内注入または局所的投与で投与してもよいが、より好適には経口投与で投与してもよい。

10

【0086】

経口投与の場合、本発明の化合物を錠剤またはカプセルの形態でか、溶液、乳液または懸濁液として提供してもよい。経口用途用錠剤は、本活性材料をこれが薬学的に受け入れられる賦形剤、例えば不活性希釈剤、崩壊剤、結合剤、滑剤、甘味剤、風味剤、着色剤および防腐剤などと混ざり合っている状態で含有し得る。適切な不活性充填材には、炭酸ナトリウムおよびカルシウム、磷酸ナトリウムおよびカルシウム、ラクトース、澱粉、糖、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、ソルビトールなどが含まれ、典型的な液状の経口用賦形剤には、エタノール、グリセロール、水などが含まれる。澱粉、ポリビニルピロリドン、澱粉グリコール酸ナトリウム、微結晶性セルロースおよびアルギン酸が適切な崩壊剤である。結合剤には澱粉およびゼラチンが含まれ得る。滑剤を存在させる場合、それは一般にステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクであろう。望まれるならば、胃腸管内の吸収を遅らせる目的で、錠剤にモノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの如き材料による被覆を受けさせてもよい。経口用途用カプセルには、活性材料が固体状、半固体状または液状の希釈剤と混ざり合っている硬質ゼラチン製カプセル、および活性材料が水、油、例えば落花生油またはオリーブ油、液状パラフィン、短鎖脂肪酸のモノおよびジ-グリセリドの混合物、ポリエチレングリコール400またはプロピレングリコールなどと混ざり合っている軟質ゼラチン製カプセルが含まれる。

20

30

【0087】

経口投与用の液体は、懸濁液、溶液、乳液またはシロップであってもよい。或は乾燥製品として提供してそれを水または他の適切な媒体を用いて使用前に再構成させてもよい。そのような液体の組成物に薬学的に受け入れられる賦形剤、例えば懸濁剤（例えばソルビトール、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルなど）、非水性媒体〔これには油（例えばアーモンド油または分溜ヤシ油）が含まれる〕、プロピレングリコール、エチルアルコールまたは水など、防腐剤（例えばp-ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピルまたはソルビン酸）、湿潤剤、例えばレシチンなど、および必要ならば風味剤または着色剤を含有させてもよい。

40

【0088】

また、本発明の化合物を非経口経路で投与することも可能である。そのような組成物を座薬として直腸投与するに適するように調合することも可能である。非経口用途（静脈内、筋肉内、腹腔内または皮下経路を包含）の場合、本発明の化合物を一般に無菌の水溶液もしくは懸濁液の状態で提供するが、適切なpHおよび等張性になるようにそれに緩衝剤を含有させるか或はそれを非経口的に受け入れられる油の中に入れてもよい。適切な水性媒体には、リンゲル液および等張性塩化ナトリウムが含まれる。そのような形態物を単位投薬形態物、例えばアンプルまたは使い捨て可能注射器など、多投薬形態物、例えば小ビン（これから適切な投薬量を取り出すことができる）、または注射可能製剤の調製で使用可能な固体形態または予備濃縮（pre-concentrate）形態で提供すること

50

も可能である。本発明の化合物の別の投与様式では、経皮送達作用の目的でパッチ製剤 (patch formulation) を用いることも可能である。また、本発明の化合物を吸入で投与することも可能であり、その場合、本発明の化合物および適切な担体で構成させたスプレー製剤を用いて鼻もしくは口経路で投与してもよい。

【0089】

本発明の化合物の有効量は通常方法を用いて確認可能である。所定患者に必要な具体的投薬量は数多くの要因に依存し、そのような要因には、治療すべき状態のひどさ、投与経路および患者の体重が含まれる。しかしながら、1日当たりの投薬量 (単一の投薬として投与するか或は分割した投薬として投与するかに拘わらず) は1日当たり一般に0.01から1000mgの範囲、より一般的には1日当たり1から500mg、最も一般的には1日当たり10から200mgの範囲内であると考えている。単位体重当たりの投薬量として表した典型的な用量は0.0001mg/kgから15mg/kg、特に0.01mg/kgから7mg/kg、最も特別には0.15mg/kgから2.5mg/kgの範囲であるとする。

10

【0090】

1日当たりの経口投薬量は1から4回に分割した投薬として好適には約0.05から200mg/kgの範囲である。本発明のある種の化合物の1日当たりの経口投薬量は約0.05から約50mg/kgの範囲内であり、他の化合物の1日当たりの投薬量は0.05から約20mg/kgである一方、更に他の化合物の1日当たりの投薬量は0.1から約10mg/kgであり得る。阻害剤の輸液量は約1から1000μg/kg/分の範囲であってよく、それを薬学的担体と混合した状態で数分から数日間の範囲の時間に渡って投薬する。本発明の化合物を局所的に投与する場合、それを薬学的担体と媒体に対する薬剤の濃度が約0.1%から約10%になるように混合してもよい。

20

【0091】

この開示する化合物は他の治療薬と組み合わせて用いるに有用であり、そのような他の治療薬にはH₁受容体拮抗薬、H₂受容体拮抗薬および神経伝達物質調節薬、例えばSSRI、セロトニン-ノレピネフリン再取り込み阻害剤、ノルアドレナリン作動性再取り込み阻害剤、非選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (NSSRI) または他の神経活性剤、例えばモダフィニルなどが含まれる。

【0092】

この開示する薬剤組成物または開示する薬剤組み合わせを同じ組成物の中に調合するかどうかにかかわらず、それらを治療および予防の目的で投与するに有効な投薬量を決定する方法は本技術分野で公知である。治療の目的で本明細書で用いる如き用語「共同有効量」は、各活性化合物または薬剤が単独または組み合わせた状態で研究者、獣医、医者または他の臨床医が探求する生物学的もしくは医薬的反応 (治療すべき病気または疾患の症状の軽減を包含) を組織系、動物またはヒトに引き出す量を意味する。予防の目的 (即ち疾患の発症または進行を抑制) の用語「共同有効量」は、各活性化合物または薬剤が単独または組み合わせた状態で研究者、獣医、医者または他の臨床医が探求する如き被験体における疾患の発症または進行を抑制する量 (少なくともある程度ではあるが、1種以上のヒスタミン受容体を調節することによって疾患の遅延がもたらされる) を指す。従って、本発明は2種以上の薬剤の組み合わせを提供し、この場合には、例えば、(a) 各薬剤を独立して治療的または予防的に有効な量で投与するか、(b) そのような組み合わせの中の少なくとも1種の薬剤をこれを単独で投与した時には治療的または予防的に有効な量以下の量であるが本発明に従う2番目または追加的薬剤と組み合わせて投与した時には治療的または予防的に有効である量で投与するか、或は(c) 両方の薬剤をこれらを単独で投与した時には治療的または予防的に有効な量以下の量であるが一緒に投与した時には治療的または予防的に有効である量で投与する。3種以上の薬剤の組み合わせも同様に可能である。組み合わせ治療方法には、あらゆる活性薬剤を含有させておいた単一の製剤を共投与すること、2種以上の製剤を本質的に同時に投与すること、および2種以上の活性薬剤を個別に調合して投与することが含まれる。

30

40

50

【 0 0 9 3 】

実施例

本発明を例示する目的で以下の実施例を含める。本実施例は本発明を限定するものでない。それらは単に本発明を実施する方法を提案することを意味する。本分野の技術者はかれらにとって明らかな他の発明実施方法を見つけたことができるであろう。しかしながら、そのような方法は本発明の範囲内であると考えている。

【 0 0 9 4 】

調製用逆相 H P L C のプロトコル

G i l s o n (商 標) 装 置

カラム：Y M C - P a c k O D S - A、5 μ m、7 5 x 3 0 m m

10

流量：1 0 m L / 分

検出： = 2 2 0 および 2 5 4 n m

勾配 (アセトニトリル / H₂ O、トリフルオロ酢酸が 0 . 0 5 %)1) 0 . 0 分 2 0 % アセトニトリル / 8 0 % H₂ O2) 2 0 . 0 分 9 9 % アセトニトリル / 1 % H₂ O

【 0 0 9 5 】

H P L C (逆 相) のプロトコル

H e w l e t t P a c k a r d S e r i e s 1 1 0 0

カラム：A g i l e n t Z O R B A X (商 標) C 8、5 μ m、4 . 6 x 1 5 0 m m

20

流量：1 m L / 分

検出： = 2 2 0 および 2 5 4 n m

勾配 (アセトニトリル / H₂ O、トリフルオロ酢酸が 0 . 0 5 %)1) 0 . 0 分 1 % アセトニトリル / 9 9 % H₂ O2) 8 . 0 分 9 9 % アセトニトリル / 1 % H₂ O

【 0 0 9 6 】

エレクトロスプレーイオン化 (E S I) が用いられている A g i l e n t シリーズ 1 1 0 0 M S D を示す如く正もしくは負モードのいずれかで用いて質量スペクトルを得た。

【 0 0 9 7 】

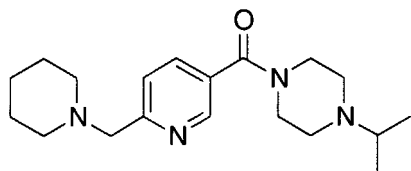
B r u k e r モデル D P X 4 0 0 (4 0 0 M H z) または D P X 5 0 0 (5 0 0 M H z) のいずれかのスペクトロメーターを用いて N M R スペクトルを得た。¹ H N M R データのフォーマットは下記である：テトラメチルシラン標準からダウンフィールドの化学シフト (p p m) [多重度、結合定数 J (H z)、積分値]

30

【 実施例 1 】

【 0 0 9 8 】

【 化 9 】



40

【 0 0 9 9 】

(4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (6 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン - 3 - イル) - メタノン

【 0 1 0 0 】

段階 A . 6 - ホルミル - ニコチン酸メチルエステル

6 - メチルニコチン酸メチルエステル (1 . 0 0 g、6 . 6 2 ミリモル) とヨウ素 (1 . 6 8 g、6 . 6 2 ミリモル) と 2 - ヨード - 2 - メチルプロパン (0 . 4 7 8 g、2 . 6 0 ミリモル) とトリフルオロ酢酸 (2 . 2 6 g、1 9 . 8 ミリモル) を無水 D M S O に入れることで生じさせた溶液を 1 6 0 に 3 時間加熱した。その反応混合物を室温 (r t

50

に冷却した後、1 Nの $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(50 mL)で処理した。その反応混合物のpHを1 Nの NaHCO_3 水溶液で調整して10にした。その反応混合物に酢酸エチル(3 x 100 mL)による抽出を受けさせた。その有機相を一緒にして、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、濃縮した。その残留物をクロマトグラフィー(SiO_2 ; 0 - 3 %の EtOH : DCM)にかけることで表題の化合物を固体として得た(0.506 g、46 %)。

【0101】

段階B. 6 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ニコチン酸メチルエステル

6 - ホルミル - ニコチン酸メチルエステル(0.200 g、1.21ミリモル)とピペリジン(0.14 mL、1.33ミリモル)を DCM (15 mL)に入れることで生じさせた溶液に $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ (0.380 g、1.80ミリモル)を加えた。18時間後の反応物を1 Nの NaOH (10 mL)で希釈した後、 DCM (2 x 50 mL)で抽出した。その有機層を一緒にして、乾燥(Na_2SO_4)させた後、濃縮した。その残留物をクロマトグラフィー(SiO_2 ; MeOH 中2 Mの NH_3 (1 - 3 %)/ DCM)にかけることで表題の化合物を油として得た(0.210 g、74 %)。

【0102】

段階C. (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (6 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン - 3 - イル) - メタノン

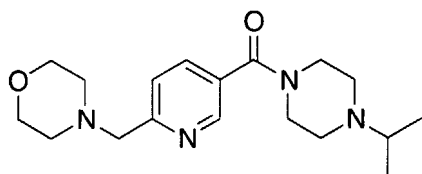
6 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ニコチン酸メチルエステル(0.300 g、1.28ミリモル)と $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (0.900 g、3.84ミリモル)を THF (15 mL)に入れることで生じさせた溶液を15分間撹拌した。次に、1 - イソプロピル - ピペラジン(0.325 g、2.56ミリモル)を THF (2 mL)に入れることで生じさせた溶液を前記反応物に滴下した後、その混合物を還流48時間加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、1 Nの NaHCO_3 水溶液(50 mL)で処理した後、酢酸エチル(3 x 50 mL)で抽出した。その有機層を一緒にして、乾燥(Na_2SO_4)させた後、濃縮した。その残留物をクロマトグラフィー(SiO_2 ; MeOH 中2 Mの NH_3 (3 - 6 %)/ DCM)にかけることで表題の化合物を油として得た(0.297 g、70 %)。

MS (ESI) : $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}$ について計算された正確な質量, 330.2; m/z 実測値, 331.2 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.55 (d, $J = 2.2$, 1H), 7.87 (dd, $J = 7.8$, 2.0, 1H), 7.62 (d, $J = 7.6$, 1H), 3.78 (br s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.48 (br s, 2H), 2.77 - 2.73 (m, 1H), 2.65 - 2.48 (m, 8H), 1.65 - 1.59 (m, 4H), 1.49 - 1.48 (m, 2H), 1.09 (d, $J = 6.6$, 6H)。

【実施例2】

【0103】

【化10】



【0104】

(4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (6 - モルホリン - 4 - イルメチル - ピリジン - 3 - イル) - メタノン

表題の化合物の合成を実施例1に示した様式と同様な様式であるが段階Bでピペリジンの代わりにモルホリンを用いて実施した。

MS (ESI) : $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$ について計算された正確な質量, 332.2; m

10

20

30

40

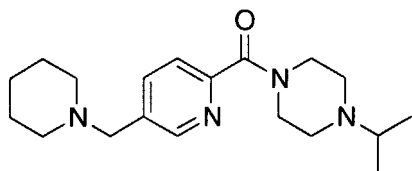
50

/ z 実測値, 333.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.60 (d, J = 2.3, 1H), 7.72 (dd, J = 7.8, 2.3, 1H), 7.48 (d, J = 7.8, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 6H), 3.67 (s, 2H), 3.44 (br s, 2H), 2.75 - 2.72 (m, 1H), 2.60 (br s, 2H), 2.52 - 2.48 (m, 6H), 1.05 (d, J = 6.6, 6H).

【実施例3】

【0105】

【化11】



10

【0106】

(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-(5-ピペリジン-1-イルメチル-ピリジン-2-イル)-メタノン

【0107】

段階A. 6-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-ニコチン酸メチルエステル

20

ピリジン-2, 5-ジカルボン酸5-メチルエステル(1.00g、5.50ミリモル)と二塩酸1-イソプロピル-ピペラジン(1.20g、6.10ミリモル)をDCM(100mL)に入れることで生じさせた溶液に水化1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT、1.10g、8.30ミリモル)、塩酸1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド(EDC、1.60g、8.30ミリモル)およびN-メチルモルホリン(2.9mL、27.0ミリモル)を加えた。18時間後の反応混合物に1NのNaHCO₃水溶液(50mL)を用いた反応消滅を受けさせた後、DCM(3×50mL)による抽出を受けさせた。その有機層を一緒にして、乾燥(Na₂SO₄)乾燥させた後、濃縮した。その残留物をクロマトグラフィー(SiO₂; MeOH中2MのNH₃(2-5%)/DCM)にかけることで表題の化合物を得た(1.20g、74%)。

30

【0108】

B. (5-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イル)-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

6-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-ニコチン酸メチルエステル(0.500g、1.72ミリモル)をTHF(15mL)に入れることで生じさせた溶液をドライアイス浴の中で-78に冷却した。次に、この反応混合物にリチウムトリ-tert-ブトキシアルミノハイドライドの溶液(THF中1M、3.44mL)を滴下した。その結果として生じた溶液を室温にして18時間攪拌した。飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液(Rochelle塩、15mL)を用いて反応を消滅させた後、DCM(3×50mL)を用いた抽出を実施した。その有機層を一緒にして、乾燥(Na₂SO₄)乾燥させた後、濃縮することで表題の化合物を得た(0.275g、61%)。

40

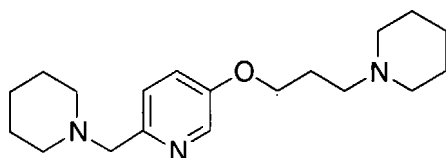
【0109】

段階C. 6-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-ピリジン-3-カルボアルデヒド

(5-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イル)-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-メタノン(0.275g、1.10ミリモル)をDCM(30mL)に入れることで生じさせた溶液にMnO₂(0.400g、5.20ミリモル)を加えた。この反応物を6時間攪拌し、ケイソウ土の詰め物に通して濾過した後、濃縮することで所望のアルデヒドを得た(0.250g、95%)。

50

【化 1 2】



段階 C . 5 - (3 - クロロ - プロポキシ) - 2 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジ

ン

6 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン - 3 - オール (0 . 2 2 5 g、1 . 1 7 ミリモル) と 1 - ブロモ - 3 - クロロプロパン (0 . 2 3 m L、2 . 3 4 ミリモル) と K_2CO_3 (0 . 4 8 3 g、3 . 5 0 ミリモル) をアセトン (1 0 m L) に入れることで生じさせた溶液を還流温度に加熱した。1 0 時間後の反応混合物を室温に冷却し、アセトン (5 0 m L) で希釈した後、ケイソウ土の詰め物に通して濾過した。その濾液に濃縮を受けさせることで粗表題化合物を油として得た (0 . 2 5 0 g、8 0 %)。

【 0 1 1 6 】

段階 D . 2 - ピペリジン - 1 - イルメチル - 5 - (3 - ピペリジン - 1 - イルプロポキシ) - ピリジン

10

5 - (3 - クロロ - プロポキシ) - 2 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン (0 . 2 5 g、0 . 8 6 ミリモル) とピペリジン (0 . 0 9 m L、0 . 9 4 ミリモル) と KI (0 . 0 0 3 g、0 . 0 1 7 ミリモル) と Na_2CO_3 (0 . 0 4 5 g、0 . 4 3 ミリモル) を 1 - ブタノール (5 m L) に入れることで生じさせた溶液を 9 5 に加熱した。1 8 時間後の反応混合物に濃縮を受けさせ、それを DCM (5 0 m L) で希釈した後、ケイソウ土の詰め物に通して濾過した。その濾液に濃縮を受けさせた後、その残留物をクロマトグラフィー (SiO_2 ; MeOH 中 2 M の NH_3 (3 - 8 %) / DCM) にかけることで表題の化合物を油として得た (0 . 0 2 5 g、1 0 %)。

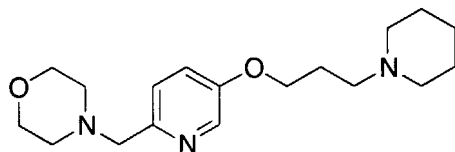
MS (ESI) : $C_{19}H_{31}N_3O$ について計算された正確な質量, 317.3 ; m/z 実測値, 318.5. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : 8.23 (d, J = 2.8, 1H), 7.29 (d, J = 8.1, 1H), 7.16 (dd, J = 8.6, 3.0, 1H), 4.03 (t, J = 6.3, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.48 - 2.40 (m, 10H), 2.01 - 1.96 (m, 2H), 1.61 - 1.46 (m, 8H), 1.43 (br s, 4H)。

20

【実施例 5】

【 0 1 1 7 】

【化 1 3】



30

【 0 1 1 8 】

4 - [5 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ) - ピリジン - 2 - イルメチル] - モルホリン

この化合物の調製を実施例 4 に示した様式と同様な様式であるが段階 A でピペリジンの代わりにモルホリンを用いて実施した。

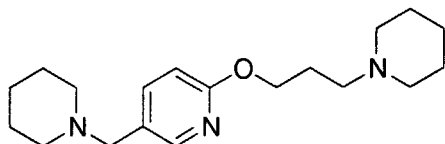
MS (ESI) : $C_{18}H_{29}N_3O_2$ について計算された正確な質量, 319.2 ; m/z 実測値, 320.5 [$M+H$]⁺. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : 8.24 (d, J = 2.5, 1H), 7.28 (d, J = 8.6, 1H), 7.16 (dd, J = 8.3, 2.8, 1H), 4.04 (t, J = 6.3, 2H), 3.72 (t, J = 4.7, 4H), 3.58 (s, 2H), 2.49 - 2.46 (m, 6H), 2.39 (br s, 4H), 2.01 - 1.96 (m, 2H), 1.61 - 1.55 (m, 4H), 1.45 - 1.43 (br s, 2H)。

40

【実施例 6】

【 0 1 1 9 】

【化 1 4】



【 0 1 2 0 】

5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - 2 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ) - ピリジン

【 0 1 2 1 】

段階 A . (6 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル - メタノン

この中間体の調製を実施例 4 の段階 A に記述した様式と同様な様式であるが 5 - ヒドロキシ - 2 - ピリジンカルボン酸の代わりに 6 - ブロモ - 3 - ピリジンカルボン酸を用いて実施する。

【 0 1 2 2 】

段階 B . 2 - ブロモ - 5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン

この中間体の調製を実施例 4 の段階 B に記述した様式と同様な様式であるが (5 - ヒドロキシ - ピリジン - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - イル - メタノンの代わりに (6 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル - メタノンを用いて実施する。

【 0 1 2 3 】

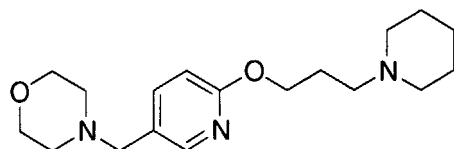
段階 C . 5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - 2 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ) - ピリジン

NaH (1 . 5 ミリモル) を DMF に入れることで生じさせた懸濁液に 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロパン - 1 - オール (1 . 1 ミリモル) を加える。30 分後の混合物に 2 - ブロモ - 5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン (1 ミリモル) を加える。18 時間後の反応物に酢酸エチル (100 mL) による抽出を受けさせた後、1 N の NaHCO₃ (50 mL) そして H₂O (3 x 50 mL) を用いた洗浄を受けさせた。その有機層を乾燥させ、濃縮した後、SiO₂ を用いたクロマトグラフィーにかけることで表題の化合物を得る。

【 実施例 7 】

【 0 1 2 4 】

【化 1 5】



【 0 1 2 5 】

4 - [6 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ) - ピリジン - 2 - イルメチル] - モルホリン

この化合物の合成を実施例 6 に示した様式と同様な様式であるが段階 A でピペリジンの代わりにモルホリンを用いて実施する。

【 実施例 8 】

【 0 1 2 6 】

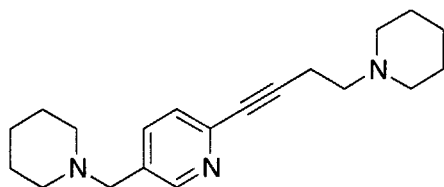
10

20

30

40

【化 1 6】



【0 1 2 7】

2 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - 5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン

10

【0 1 2 8】

段階 A . トリフルオロ - メタンスルホン酸 5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン - 2 - イルエステル

6 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン - 3 - オール (0 . 2 2 5 g 、 1 . 1 7 ミリモル) と N - フェニルトリフルオロメタンスルホンアミド (0 . 5 0 g 、 1 . 4 1 ミリモル) と T E A (0 . 5 0 m L 、 3 . 5 0 ミリモル) を D C M (2 0 m L) に入れることで生じさせた溶液を還流に 1 8 時間加熱した。溶媒を除去した後、その残留物をクロマトグラフィー (S i O ₂ ; M e O H 中 2 M の N H ₃ (0 - 3 %) / D C M) にかけることで表題の化合物を固体として得た (0 . 0 3 6 g 、 9 5 %) 。

【0 1 2 9】

20

段階 B . 2 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - 5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン

トリフルオロ - メタンスルホン酸 5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン - 2 - イルエステル (0 . 1 0 g 、 0 . 3 1 ミリモル) と 1 - ブト - 3 - イニル - ピペリジン (0 . 0 5 1 g 、 0 . 3 7 ミリモル) と T E A (2 m L) を無水 D M F (1 m L) に入れることで生じさせた溶液にジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) (0 . 0 0 4 g 、 0 . 0 0 6 ミリモル) およびヨウ化銅 (I) (0 . 0 0 4 g 、 0 . 0 1 6 ミリモル) を加えた。この反応混合物を 8 0 に 4 時間加熱し、室温に冷却し、D C M (2 5 m L) で希釈した後、ケイソウ土の詰め物に通して濾過した。その混合物を 1 N の N a O H (2 5 m L) で希釈した後、D C M (3 x 2 5 m L) で抽出した。その有機層を一緒

30

にして、乾燥 (N a ₂ S O ₄) させ、濃縮した後、その結果として得た残留物をクロマトグラフィー (S i O ₂ ; M e O H 中 2 M の N H ₃ (3 - 6 %) / D C M) にかけることで表題の化合物を得た (0 . 0 1 g 、 1 0 %) 。

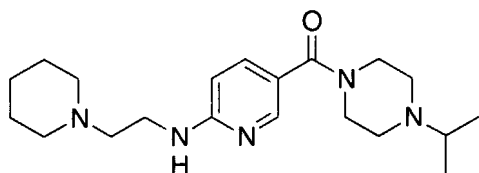
M S (E S I) : C ₂₀ H ₂₉ N ₃ について計算された正確な質量 , 3 1 1 . 2 ; m / z 実測値 , 3 1 2 . 5 [M + H] ⁺ . ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 4 5 (d , J = 2 . 0 , 1 H) , 7 . 6 2 (d , J = 8 . 3 , 1 H) , 7 . 2 5 (d , J = 8 . 1 , 1 H) , 3 . 4 7 (s , 2 H) , 2 . 7 4 - 2 . 7 0 (m , 4 H) , 2 . 6 2 - 2 . 5 9 (m , 4 H) , 2 . 3 7 (b r s , 4 H) , 1 . 6 5 - 1 . 5 5 (m , 8 H) , 1 . 4 6 - 1 . 4 4 (m , 4 H) 。

【実施例 9】

40

【0 1 3 0】

【化 1 7】



【0 1 3 1】

(4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [6 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エ

50

チルアミノ) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン

【0132】

段階A. (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン

6 - クロロニコチン酸 (0.985 g、6.25ミリモル) と 1 - イソプロピル - ピペラジン (1.50 g、7.50ミリモル) を DCM (100 mL) に入れることで生じさせた溶液に HOBt (1.20 g、9.40ミリモル)、EDC (1.80 g、9.40ミリモル) および N - メチルモルホリン (3.4 mL、31.3ミリモル) を加えた。18時間後の反応物を 1 N の NaOH (50 mL) で希釈した後、DCM (3 x 50 mL) で抽出した。その有機抽出液を一緒にして、乾燥 (Na₂SO₄) させた後、濃縮した。その残留物をクロマトグラフィー (SiO₂; MeOH 中 2 M の NH₃ (2 - 4 %) / DCM) にかけることで表題の化合物を固体として得た (0.934 g、56%)。

10

【0133】

段階B. (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [6 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン

(6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン (0.20 g、0.75ミリモル) と 1 - (2 - アミノエチル) - ピペリジン (0.16 mL、1.13ミリモル) を 1 - ブタノール (10 mL) に入れることで生じさせた溶液を還流温度に加熱した。18時間後の反応物に濃縮を受けさせ、1 N の NaHCO₃ 水溶液 (25 mL) を用いた処理を受けさせた後、DCM (3 x 25 mL) を用いた抽出を受けさせた。その有機層を一緒にして、乾燥 (Na₂SO₄) させた後、濃縮した。その残留物をクロマトグラフィー (SiO₂; MeOH 中 2 M の NH₃ (2 - 5 %) / DCM) にかけることで表題の化合物を油として得た (0.050 g、20%)。

20

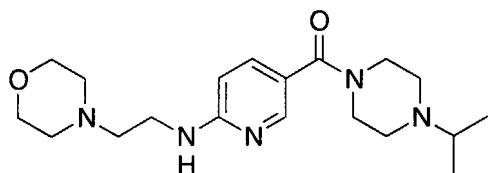
MS (ESI): C₂₀H₃₃N₅O について計算された正確な質量, 359.3; m/z 実測値, 360.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.20 (d, J = 1.8, 1H), 7.54 (dd, J = 8.6, 2.3, 1H), 6.40 (d, J = 9.0, 1H), 5.49 (br s, 1H), 3.65 (br s, 4H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 2.74 - 2.70 (m, 1H), 2.59 - 2.57 (m, 2H), 2.53 (br s, 4H), 2.42 (br s, 4H), 1.62 - 1.56 (m, 4H), 1.46 - 1.45 (m, 2H), 1.04 (d, 6.5

30

【実施例10】

【0134】

【化18】



40

【0135】

(4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン

この化合物の調製を実施例9に示した様式と同様な様式であるが段階Bで1 - (2 - アミノエチル) - ピペリジンの代わりに2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミンを用いて実施した。

MS (ESI): C₁₉H₃₁N₅O₂ について計算された正確な質量, 361.3; m/z 実測値, 362.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.20 (d, J = 1.9, 1H), 7.55 (dd, J = 8.6, 2.3, 1H), 6.40 (d, J = 9.0, 1H), 5.36 (br s, 1H), 3.73 - 3.71 (m

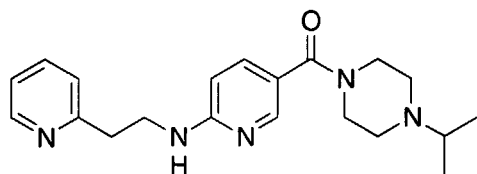
50

, 4 H), 3.66 - 3.62 (m, 4 H), 3.41 - 3.37 (m, 2 H), 2.73 - 2.70 (m, 1 H), 2.64 - 2.60 (m, 2 H), 2.52 - 2.47 (m, 8 H), 1.04 (d, J = 6.5, 6 H)。

【実施例 11】

【0136】

【化 19】



10

【0137】

(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル) - [6 - (2-ピリジン-2-イル-エチルアミノ) - ピリジン-3-イル] - メタノン

この化合物の調製を実施例 9 に示した様式と同様な様式であるが段階 B で 1 - (2-アミノエチル) - ピペリジンの代わりに 2 - ピリジン-2-イル-エチルアミンを用いて実施した。

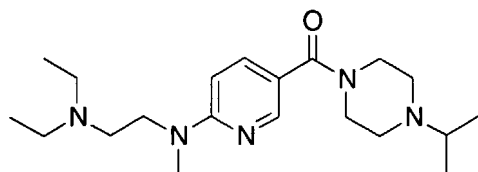
MS (ESI): $C_{20}H_{27}N_5O$ について計算された正確な質量, 353.46; m/z 実測値, 354.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.57 - 8.54 (m, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.63 - 7.59 (m, 1 H), 7.53 (dd, J = 8.6, 2.3, 1 H), 7.18 - 7.14 (m, 2 H), 6.39 (d, J = 9.2, 1 H), 5.43 (br s, 1 H), 3.78 - 3.73 (m, 2 H), 3.65 (br s, 4 H), 3.10 (t, J = 6.5, 2 H), 2.74 - 2.70 (m, 1 H), 2.52 (br s, 4 H), 1.05 (d, 6.4, 6 H)。

20

【実施例 12】

【0138】

【化 20】



30

【0139】

{6 - [(2-ジエチルアミノ-エチル) - メチル-アミノ] - ピリジン-3-イル} - (4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル) - メタノン

この化合物の調製を実施例 9 に示した様式と同様な様式であるが段階 B で 1 - (2-アミノエチル) - ピペリジンの代わりに N, N - ジエチル - N' - メチル - エタン - 1, 2 - ジアミンを用いて実施した。

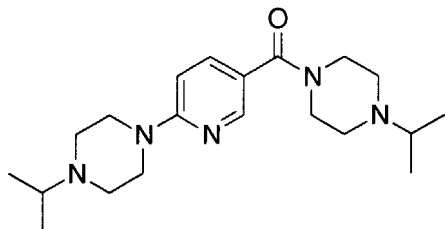
MS (ESI): $C_{20}H_{35}N_5O$ について計算された正確な質量, 361.2; m/z 実測値, 362.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.26 (s, 1 H), 7.58 (dd, J = 8.8, 2.3, 1 H), 6.47 (d, J = 9.3, 1 H), 3.66 - 3.63 (m, 6 H), 3.10 (s, 3 H), 2.74 - 2.71 (m, 1 H), 2.64 - 2.52 (m, 10 H), 1.06 - 1.01 (m, 12 H)。

40

【実施例 13】

【0140】

【化 2 1】



【 0 1 4 1】

(4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [6 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン 10

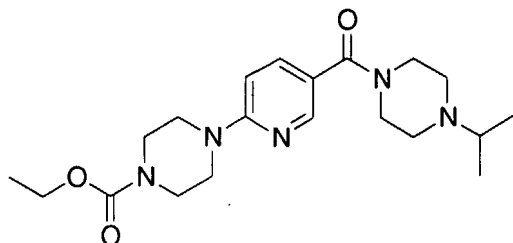
この化合物の調製を実施例 9 に示した様式と同様な様式であるが段階 B で 1 - (2 - アミノエチル) - ピペリジンの代わりに 1 - イソプロピル - ピペラジンを用いて実施した。
MS (ESI) : $C_{20}H_{33}N_5O$ について計算された正確な質量, 359.5 ; m/z 実測値, 360.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : 8.27 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.8, 2.3$, 1H), 6.62 (d, $J = 8.8$, 1H), 3.63 - 3.60 (m, 8H), 2.74 - 2.70 (m, 2H), 2.62 - 2.60 (m, 4H), 2.53 (br s, 4H), 1.07 - 1.04 (m, 12H)。

【実施例 14】

20

【 0 1 4 2】

【化 2 2】



30

【 0 1 4 3】

4 - [5 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - ピリジン - 2 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸エチルエステル

この化合物の調製を実施例 9 に示した様式と同様な様式であるが段階 B で 1 - (2 - アミノエチル) - ピペリジンの代わりにピペラジン - 1 - カルボン酸エチルエステルを用いて実施した。

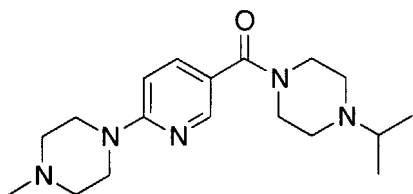
MS (ESI) : $C_{20}H_{31}N_5O_3$ について計算された正確な質量, 389.2 ; m/z 実測値, 390.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : 8.28 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.8, 2.3$, 1H), 6.62 (d, $J = 8.8$, 1H), 4.20 - 4.16 (m, 2H), 3.63 - 3.60 (m, 10H), 2.73 (br s, 1H), 2.54 (br s, 4H), 1.60 (br s, 2H), 1.31 - 1.28 (m, 3H), 1.06 (d, 6.5, 6H)。

40

【実施例 15】

【 0 1 4 4】

【化 2 3】



【0 1 4 5】

(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-[6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-メタノン

10

この化合物の調製を実施例 9 に示した様式と同様な様式であるが段階 B で 1-(2-アミノエチル)-ピペリジンの代わりに 1-メチル-ピペラジンを用いて実施した。

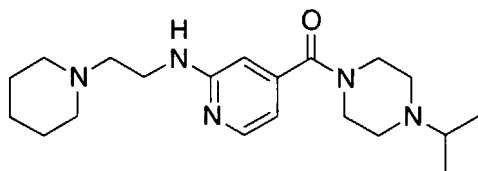
MS (ESI): $C_{18}H_{29}N_5O$ について計算された正確な質量, 331.2; m/z 実測値, 332.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.28 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.8, 2.3$, 1H), 6.62 (d, $J = 8.8$, 1H), 3.63 - 3.60 (m, 8H), 2.74 - 2.70 (m, 1H), 2.52 - 2.48 (m, 8H), 2.35 (s, 3H), 1.05 (d, $J = 6.5$, 6H)。

【実施例 1 6】

【0 1 4 6】

20

【化 2 4】



【0 1 4 7】

(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-[2-(2-ピペリジン-1-イル-エチルアミノ)-ピリジン-4-イル]-メタノン

30

【0 1 4 8】

段階 A. (2-クロロ-ピリジン-4-イル)-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

表題の化合物の調製を実施例 9 の段階 A に記述した様式と同様な様式であるが 2-クロロ-イソニコチン酸および 1-イソプロピル-ピペラジンを用いて実施した。

【0 1 4 9】

段階 B. (4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-[2-(2-ピペリジン-1-イル-エチルアミノ)-ピリジン-4-イル]-メタノン

この化合物の調製を実施例 9 の段階 B に示した様式と同様な様式であるが (2-クロロ-ピリジン-4-イル)-ピペリジン-1-イル-メタノンおよび 2-ピペリジン-1-イル-エチルアミンを用いて実施した。

40

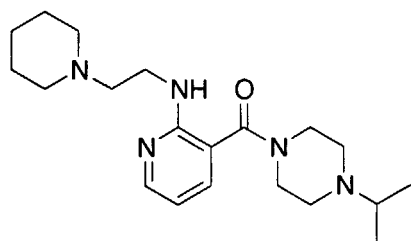
MS (ESI): $C_{20}H_{33}N_5O$ について計算された正確な質量, 359.3; m/z 実測値, 360.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.11 (d, $J = 5.1$, 1H), 6.48 (dd, $J = 5.1, 1.3$, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.34 (br s, 1H), 3.75 (br s, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 4H), 2.73 - 2.71 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 4H), 2.45 - 2.40 (m, 6H), 1.59 - 1.55 (m, 4H), 1.45 - 1.44 (m, 2H), 1.05 (d, $J = 6.5$, 6H)。

【実施例 1 7】

【0 1 5 0】

50

【化 2 5】



【0 1 5 1】

(4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン 10

【0 1 5 2】

段階 A . (2 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン

表題の化合物の調製を実施例 9 の段階 A に記述した様式と同様な様式であるが 2 - クロロ - ニコチン酸および 1 - イソプロピル - ピペラジンを用いて実施した。

【0 1 5 3】

段階 B . (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [2 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン 20

この化合物の調製を実施例 9 の段階 B に示した様式と同様な様式であるが (2 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル - メタノンおよび 2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミンを用いて実施した。

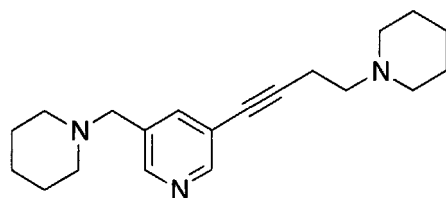
MS : $C_{20}H_{33}N_5O$ について計算された正確な質量, 359.3 ; m/z 実測値, 360.3 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : 8.11 (d, $J = 5.1$, 1 H), 6.48 (dd, $J = 5.1, 1.3$, 1 H), 6.37 (s, 1 H), 5.34 (br s, 1 H), 3.75 (br s, 2 H), 3.40 - 3.32 (m, 4 H), 2.73 - 2.71 (m, 1 H), 2.59 - 2.54 (m, 4 H), 2.45 - 2.40 (m, 6 H), 1.59 - 1.55 (m, 4 H), 1.45 - 1.44 (m, 2 H), 1.05 (d, $J = 6.5$, 6 H).

【実施例 1 8】

30

【0 1 5 4】

【化 2 6】



【0 1 5 5】

3 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - 5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン 40

【0 1 5 6】

段階 A . (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - メタノール

5 - ブロモニコチン酸 (20.00 g、97.00 ミリモル) を無水 THF (250 mL) に入れることで生じさせた溶液に BH_3 の溶液 (THF 中 1 M、197 mL) を室温で 1 時間かけてゆっくり加えた。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、還流温度に 5 時間加熱した。この反応混合物を室温に冷却した後、これに 1 M の HCl (100 mL) を滴下することによる処理を受けさせた。その結果として得た混合物を 1 時間攪拌した後、10% の $NaOH$ 水溶液で pH が 10 になるまで処理した。次に、その溶液に酢酸エチル (4 x 200 mL) を用いた抽出を受けさせた。その有機抽出液を一緒にして H_2O 50

で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、濃縮することで粗アルコールを得た(10.71g)。この粗化合物を精製(SiO_2 ; MeOH中2Mの NH_3 (0-5%) / DCM)することで(5-プロモ-ピリジン-3-イル)-メタノールを得た(4.14g、22%)。

【0157】

段階B. 5-プロモ-ピリジン-3-カルボアルデヒド

(5-プロモ-ピリジン-3-イル)-メタノール(1.13g、6.00ミリモル)を CHCl_3 (40mL)に溶解させた後、 MnO_2 (3.60g)で処理した。この反応混合物を還流温度に3時間加熱した。この反応混合物をケイソウ土の詰め物に通して熱濾過した後、その濾液に濃縮を受けさせることで表題の化合物を得た(0.570g、51%)。

10

【0158】

段階C. 3-プロモ-5-ピペリジン-1-イルメチル-ピリジン

5-プロモ-ピリジン-3-カルボアルデヒド(0.190g、1ミリモル)と $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (0.320g、1.50ミリモル)とピペリジン(0.090g、1.50ミリモル)をDCM(8mL)に入れて懸濁させた後、この反応混合物を室温で一晩撹拌した。1Mの NaOH 溶液(5mL)を添加して反応を消滅させた後の混合物を1時間撹拌した。この反応混合物にDCM(3x15mL)を用いた抽出を受けさせた。その有機抽出液を一緒にして Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、濃縮することで油状の粗生成物を得た(0.18g、71%)。この粗生成物を次の段階で用いた。

20

【0159】

段階D. 3-(4-ピペリジン-1-イル-ブト-1-イニル)-5-ピペリジン-1-イルメチル-ピリジン

DMF(0.50mL)と Et_2N (3.00mL)の混合物に窒素下で3-プロモ-5-ピペリジン-1-イルメチル-ピリジン(0.353g、1.38ミリモル)、1-ブト-3-イニル-ピペリジン(0.380g、2.77ミリモル)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.097g、0.14ミリモル)、ヨウ化銅(I)(0.027g、0.14ミリモル)および Ph_3P (0.131g、0.50ミリモル)を加えた。この系に脱気を真空下で受けさせた後に窒素で満たすことを3回受けさせた後、それを120-125℃に2時間加熱した。この反応混合物を冷却し、飽和 NaHCO_3 水溶液(15mL)で処理した後、30分間撹拌した。この反応混合物にDCM(3x30mL)を用いた抽出を受けさせた後、その有機相を一緒にして、 H_2O (2x20mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、濃縮した。その残留物を精製(SiO_2 ; MeOH中2Mの NH_3 (0-7%) / DCM)することで表題の化合物を得た(0.018g、8%)。

30

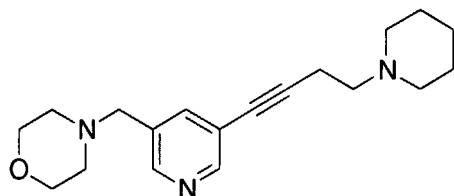
MS(ESI): $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3$ について計算された正確な質量, 311.46; m/z 実測値, 312.5 [M+H]⁺. ¹H NMR(500MHz, CDCl_3): 8.48(d, J=1.9, 1H), 8.39(d, J=1.6, 1H), 7.66-7.64(m, 1H), 3.42(s, 2H), 2.69-2.59(m, 4H), 2.51-2.41(m, 4H), 2.40-2.30(m, 4H), 1.64-1.51(m, 8H), 1.48-1.37(m, 4H)。

40

【実施例19】

【0160】

【化27】



50

【0161】

4 - [5 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - ピリジン - 3 - イルメチル] - モルホリン

【0162】

段階 A . 4 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イルメチル) - モルホリン

表題の化合物の調製を実施例 18 の段階 C に記述した様式と同様な様式であるが 5 - ブロモ - ピリジン - 3 - カルボアルデヒドおよびモルホリンを用いて実施した。その粗化合物を精製 (SiO_2 ; MeOH 中 2 M の NH_3 (0 - 3 %) / DCM) することで表題の化合物を得た (61 %)。

【0163】

段階 B . 4 - [5 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - ピリジン - 3 - イルメチル] - モルホリン

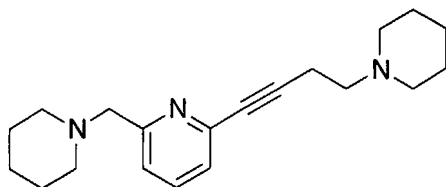
この化合物の調製を実施例 18 の段階 D に記述した様式と同様な様式であるが 4 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イルメチル) - モルホリンおよび 1 - ブト - 3 - イニル - ピペリジンを用いて実施した (57 %)。

MS (ESI) : $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$ について計算された正確な質量, 313.45 ; m/z 実測値, 314.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) : 8.49 (d, J = 1.9, 1H), 8.40 (d, J = 1.6, 1H), 7.66 - 7.64 (m, 1H), 3.68 (t, J = 4.5, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 4H), 2.49 - 2.38 (m, 8H), 1.62 - 1.52 (m, 4H), 1.46 - 1.40 (m, 2H)。

【実施例 20】

【0164】

【化 28】



【0165】

2 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - 6 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン

【0166】

段階 A . 6 - ブロモ - ピリジン - 2 - カルボアルデヒド

n-BuLi (ヘキサン中 2.5 M、5.6 mL、1.4 ミリモル) を無水トルエン (20 mL) に入れることで生じさせた -10 の溶液に温度を -10 から 0 に維持しながら n-BuMgCl 溶液 (THF 中 2 M、3.5 mL) を 20 分かけて加えた。この混合物を -10 で 30 分間撹拌した。2, 6 - ジブロモ - ピリジン (4.74 g、20 ミリモル) をトルエン (20 mL) に入れることで生じさせた溶液を温度を -5 未満に維持しながら 30 分かけて滴下した。その結果として生じた懸濁液を -10 で 2.5 時間撹拌した。この混合物をカニューレで DMF (1.9 g、2.6 ミリモル) をトルエン (10 mL) に入れることで生じさせた -10 の溶液に移した。その溶液を -5 から -10 で 30 分間放置した後、クエン酸 (8.00 g) を H_2O (15 mL) に入れることで生じさせた溶液に温度を 20 未満に維持しながら移した。その結果として生じた溶液を 10 分間撹拌した後、層分離を起こさせた。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、濃縮した。その残留物を精製 (SiO_2 ; 10 % 酢酸エチル / ヘキサン) することで表題の化合物を得た (1.94 g、52 %)。

【0167】

段階 B . 2 - ブロモ - 6 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン

10

20

30

40

50

表題の化合物の調製を実施例 18 の段階 C に記述した様式と同様な様式であるが 6 - プロモ - ピリジン - 2 - カルボアルデヒド (0.406 g、2.18 ミリモル) およびピペリジン (0.186 g、2.18 ミリモル) を用いて実施した。その粗生成物を精製 (SiO₂; MeOH 中 2 M の NH₃ (0 - 4 %) / DCM) することで表題の化合物を得た (0.46 g、83 %)。

【0168】

段階 C. 2 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - 6 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン

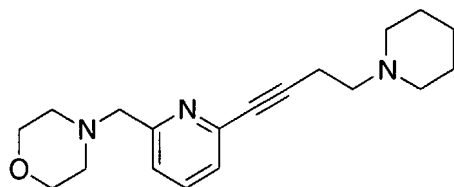
表題の化合物の調製を実施例 18 の段階 D に記述した様式と同様な様式であるが 2 - プロモ - 6 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジンおよび 1 - ブト - 3 - イニル - ピペリジンを用いて実施した (56 %)。

MS (ESI): C₂₀H₂₉N₃ について計算された正確な質量, 311.46; m/z 実測値, 312.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.54 (t, J = 7.7, 1H), 7.38 (d, J = 7.7, 1H), 7.20 (d, J = 7.4, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.67 - 2.57 (m, 4H), 2.46 - 2.34 (m, 8H), 1.60 - 1.50 (m, 8H), 1.44 - 1.36 (m, 4H)。

【実施例 21】

【0169】

【化 29】



【0170】

4 - [6 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - ピリジン - 2 - イルメチル] - モルホリン

【0171】

段階 A. 4 - (6 - プロモ - ピリジン - 2 - イルメチル) - モルホリン

表題の化合物の調製を実施例 18 の段階 C に記述した様式と同様な様式であるが 6 - プロモ - ピリジン - 2 - カルボアルデヒド (0.415 g、2.23 ミリモル) およびモルホリン (0.195 g、2.23 ミリモル) を用いて実施した。その粗生成物を精製 (SiO₂; MeOH 中 2 M の NH₃ (0 - 3 %) / DCM) することで表題の化合物を得た (0.352 g、61 %)。

【0172】

段階 B. 4 - [6 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) - ピリジン - 2 - イルメチル] - モルホリン

表題の化合物 (19 %) の調製を実施例 18 の段階 D に記述した様式と同様な様式であるが 4 - (6 - プロモ - ピリジン - 2 - イルメチル) - モルホリン (0.278 g、1.08 ミリモル) および 1 - ブト - 3 - イニル - ピペリジン (0.297 g、2.16 ミリモル) を用いて実施した。

MS (ESI): C₁₉H₂₇N₃O について計算された正確な質量, 313.45; m/z 実測値, 314.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.52 (t, J = 7.8, 1H), 7.32 (dd, J = 8.0, 1.1, 1H), 7.20 (dd, J = 7.1, 1.1, 1H), 3.65 (t, J = 4.6, 4H), 3.58 (s, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 4H), 2.46 - 2.37 (m, 8H), 1.57 - 1.49 (m, 4H), 1.41 - 1.34 (m, 2H)。

【実施例 22】

10

20

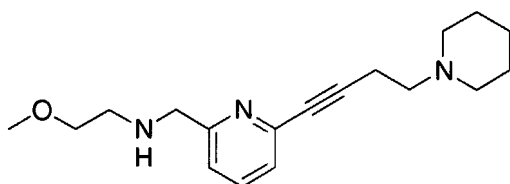
30

40

50

【 0 1 7 3 】

【 化 3 0 】



【 0 1 7 4 】

(2 - メトキシ - エチル) - [6 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 - イニル) -
ピリジン - 2 - イルメチル] - アミン 10

【 0 1 7 5 】

段階 A . (6 - ブロモ - ピリジン - 2 - イルメチル) - (2 - メトキシ - エチル) - ア
ミン

表題の化合物の調製を実施例 18 の段階 C に記述した様式と同様な様式であるが 6 - ブ
ロモ - ピリジン - 2 - カルボアルデヒド (0 . 2 7 5 g 、 1 . 4 8 ミリモル) および 2 -
メトキシ - エチルアミン (0 . 1 1 1 g 、 1 . 4 8 ミリモル) を用いて実施した。その粗
生成物を精製 (S i O₂ ; 0 - 5 % M e O H / D C M) することで表題の化合物を得た (0 . 3 4 g 、 9 4 %) 。

【 0 1 7 6 】

段階 B . (2 - メトキシ - エチル) - [6 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - ブト - 1 -
イニル) - ピリジン - 2 - イルメチル] - アミン 20

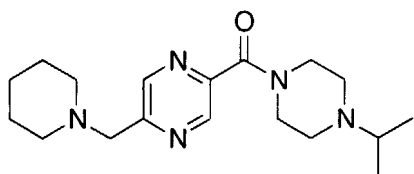
表題の化合物 (1 3 %) の調製を実施例 18 の段階 D に記述した様式と同様な様式であ
るが (6 - ブロモ - ピリジン - 2 - イルメチル) - (2 - メトキシ - エチル) - アミン (0 . 3 0 0 g 、 1 . 2 3 ミリモル) および 1 - ブト - 3 - イニル - ピペリジン (0 . 3 3 6 g 、 2 . 4 5 ミリモル) を用いて実施した。

M S (E S I) : C₁₈ H₂₇ N₃ O について計算された正確な質量 , 3 0 1 . 4 4 ; m
/ z 実測値 , 3 0 2 . 4 [M + H]⁺ . ¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l₃) : 7
. 5 6 (t , 7 . 7 , 1 H) , 7 . 2 6 (d , J = 7 . 1 , 1 H) , 7 . 2 3 (d , J =
7 . 7 , 1 H) , 3 . 9 0 (s , 2 H) , 3 . 5 2 - 3 . 4 5 (m , 2 H) , 3 . 3 4 (30
s , 3 H) , 2 . 8 0 (t , J = 5 . 2 , 2 H) , 2 . 7 0 - 2 . 5 9 (m , 4 H) , 2
. 4 8 - 2 . 4 0 (m , 4 H) , 1 . 6 7 - 1 . 5 4 (m , 5 H) , 1 . 4 6 - 1 . 3 8
(m , 2 H) 。

【 実施例 2 3 】

【 0 1 7 7 】

【 化 3 1 】



40

【 0 1 7 8 】

(4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピ
ラジン - 2 - イル) - メタノン

【 0 1 7 9 】

段階 A . 5 - ジブプロモメチル - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル

5 - メチル - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (1 . 6 0 g 、 1 0 . 5 ミリモ
ル ; M a c d o n a l d , S . J . F . 他、 J . M e d . C h e m . 2 0 0 2 、 4 5 (1
8) : 3 8 7 8 - 3 8 9 0) 、 N - ブロモスクシニミド (5 . 6 2 g 、 3 1 . 6 ミリモル 50

）およびジベンゾイルパーオキサイド（0.255 g、1.05ミリモル）を CCl_4 （80 mL）に溶解させた。この混合物を還流に18時間加熱した。この反応混合物を冷却した後、10%の Na_2SO_3 水溶液（2×20 mL）そして H_2O （1×30 mL）で洗浄した。その有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、濃縮することで油状の褐色粗材料を得た（2.41 g）。その粗生成物を精製（ SiO_2 ；0-20%酢酸エチル/ヘキサン）することで表題の化合物を得た（1.00 g、31%）。

【0180】

段階B. 5-ホルミル-ピラジン-2-カルボン酸メチルエステル

5-ジブロモメチル-ピラジン-2-カルボン酸メチルエステル（1.00 g、3.23ミリモル）をエタノール（20 mL）とTHF（10 mL）の混合物に入れることで生じさせた溶液を80 に加熱した。硝酸銀（2.20 g、12.9ミリモル）を H_2O （4 mL）に入れることで生じさせた溶液を加えた。この反応混合物を80 に1.25時間加熱した後、熱濾過した。その濾液に濃縮を受けさせることで表題の化合物を得た（1.36 g）。この材料を精製無しに次の段階で用いた。

【0181】

段階C. 5-ピペリジン-1-イルメチル-ピラジン-2-カルボン酸メチルエステル

5-ホルミル-ピラジン-2-カルボン酸メチルエステル（0.400 g、2.40ミリモル）とピペリジン（0.204 g、2.40ミリモル）と $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ （1.40 g、3.60ミリモル）をDCM（10 mL）に入れることで生じさせた混合物を室温で18時間撹拌した。10%の NaOH 水溶液（10 mL）を添加して反応を消滅させた後の混合物を30分間撹拌した。この混合物にDCM（3×20 mL）を用いた抽出を受けさせた。その有機抽出液を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、濃縮することで表題の化合物を得た（0.130 g、23%）。

【0182】

段階D. 5-ピペリジン-1-イルメチル-ピラジン-2-カルボン酸

5-ピペリジン-1-イルメチル-ピラジン-2-カルボン酸メチルエステル（0.125 g、0.53ミリモル）をジオキサン（3 mL）に入れることで生じさせた混合物を1 Mの LiOH 水溶液（0.53 mL、0.53ミリモル）で処理した後、18時間撹拌した。この混合物に濃縮を受けさせることで粗酸リチウム塩（0.120 g）を得た。

【0183】

段階E. （4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル）-（5-ピペリジン-1-イルメチル-ピラジン-2-イル）-メタノン

5-ピペリジン-1-イルメチル-ピラジン-2-カルボン酸（0.125 g、0.53ミリモル）と二塩酸1-イソプロピル-ピペラジン（0.117 g、0.58ミリモル）と HOBt （0.086 g、0.64ミリモル）とN-メチルモルホリン（0.323 g、3.19ミリモル）をDCM（7 mL）に入れることで生じさせた混合物を1時間撹拌した。次に、この混合物をEDC（0.122 g、0.64ミリモル）で処理した後、撹拌を18時間継続した。1 Nの NaOH （10 mL）を滴下して反応を消滅させた後、撹拌を30分間実施した。この混合物を H_2O （10 mL）で希釈した後、DCM（3×15 mL）で抽出した。その有機層を一緒にして Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、濃縮することで粗生成物を得た（0.145 g）。その粗生成物を SiO_2 の上に置いて MeOH 中2 Mの NH_3 （0-5%）/DCMを用いて精製することで表題の化合物を得た（0.05 g、26%）。

MS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}$ について計算された正確な質量, 331.46; m/z 実測値, 332.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.85 (d, J = 1.4, 1H), 8.64 (d, J = 1.4, 1H), 3.82 (t, J = 4.9, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.63 (t, J = 4.9, 2H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.62 (t, J = 4.9, 2H), 2.53 (t, J = 4.9, 2H), 2.48-2.42 (m, 4H), 1.63-1.57 (m, 4H), 1.49-1.42 (m, 2H), 1.05 (d, J = 6.6, 6H)。

10

20

30

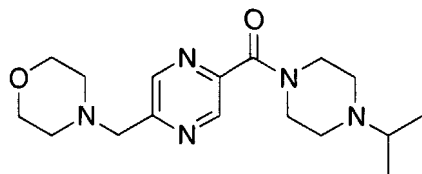
40

50

【実施例 24】

【0184】

【化32】



【0185】

10

(4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (5 - モルホリン - 4 - イルメチル - ピラジン - 2 - イル) - メタノン

【0186】

段階 A . 5 - モルホリン - 4 - イルメチル - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル
表題の化合物の調製を実施例 23 の段階 C に記述した様式と同様な様式であるが 5 - ホルミル - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (0.78 g、4.7 ミリモル) およびモルホリン (0.44 g、5.2 ミリモル) を用いて実施した。

【0187】

段階 B . 5 - モルホリン - 4 - イルメチル - ピラジン - 2 - カルボン酸

20

5 - モルホリン - 4 - イルメチル - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (0.28 g) の加水分解を実施例 23 の段階 D に記述した様式と同様な様式で実施することで粗酸リチウム塩を得た (0.224 g)。

【0188】

段階 C . (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (5 - モルホリン - 4 - イルメチル - ピラジン - 2 - イル) - メタノン

表題の化合物 (0.022 g、7%) の調製を実施例 23 の段階 E に記述した様式と同様な様式で実施した。

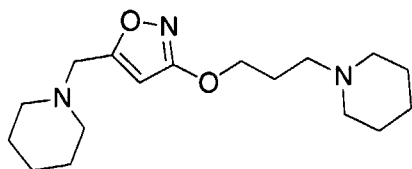
MS (ESI) : $C_{17}H_{27}N_5O$ について計算された正確な質量, 333.44 ; m/z 実測値, 334.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 8.87 (d, J = 1.4, 1H), 8.64 (d, J = 1.4, 1H), 3.84 - 3.79 (m, 2H), 3.76 - 3.71 (m, 6H), 3.63 - 3.59 (m, 2H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 2.64 - 2.60 (m, 2H), 2.55 - 2.44 (m, 6H), 1.05 (d, J = 6.6, 6H)。

30

【実施例 25】

【0189】

【化33】



40

【0190】

4 - [3 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ) - イソオキサゾール - 5 - イルメチル] - ピペリジン

【0191】

段階 A . 3 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ) - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル

3 - ヒドロキシ - イソオキサゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル (0.859 g、6.00 ミリモル) と 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロパン - 1 - オール (0.860 g

50

、6.00ミリモル)をDCM(30mL)に溶解させた後、重合体担持 Ph_3P 樹脂(3ミリモル/g、3.1g、9.30ミリモル)を加えた。この混合物を10分間攪拌した後、アゾジカルボン酸ジ-t-ブチル(2.14g、9.30ミリモル)を加えた。この反応混合物を窒素下で18時間攪拌した。1Nの NaOH (20mL)を用いて反応を消滅させた後、攪拌を30分間実施した。その結果として得た混合物にDCM(3×30 mL)を用いた抽出を受けさせた。その有機抽出液と一緒にして Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、濃縮することで油状の粗生成物(3.1g)を得て、それを精製(SiO_2 ; MeOH中2Mの NH_3 (5%)/DCM)することで表題の化合物を得た(0.88g、58%)。

MS(ESI): $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ について計算された正確な質量, 268.14; m/z 実測値, 269.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): 6.53(s, 1H), 4.34-4.30(m, 2H), 3.94(s, 3H), 2.47-2.34(m, 6H), 2.02-1.94(m, 2H), 1.61-1.54(m, 4H), 1.47-1.39(m, 2H)。

10

【0192】

段階B. [3-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-イソオキサゾール-5-イル]-メタノール

3-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-イソオキサゾール-5-カルボン酸メチルエステル(0.200g、0.750ミリモル)をEtOH(15mL)に入れることで生じさせた溶液に NaBH_4 (0.358g、11.2ミリモル)を30分かけてゆっくり加えた。この反応混合物を還流に一晩加熱した後、室温に冷却し、そして1Nの NaOH (10mL)を添加して反応を消滅させた。この混合物を1時間攪拌した後、DCM(3×30 mL)で抽出した。その有機抽出液と一緒にして Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、濃縮することで所望のアルコールを得た(0.177g、99%)。

20

MS(ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ について計算された正確な質量, 240.15; m/z 実測値, 241.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0193】

段階C. 1-[3-(5-クロロメチル-イソオキサゾール-3-イルオキシ)-プロピル]-ピペリジン

[3-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-イソオキサゾール-5-イル]-メタノール(0.150g、0.625ミリモル)と混ぜ物無しの塩化チオニル(4mL)の混合物を還流に3時間加熱した。この反応混合物を室温に冷却した後、濃縮することで所望の塩化物を得て、これをさらなる精製無しに次の段階で用いた。

30

【0194】

段階D. 4-[3-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-イソオキサゾール-5-イルメチル]-ピペリジン

1-[3-(5-クロロメチル-イソオキサゾール-3-イルオキシ)-プロピル]-ピペリジン(0.15g、0.80ミリモル)をDCM(5mL)に溶解させた後、ピペリジン(0.24mL、2.4ミリモル)をゆっくり加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌した後、濃縮することで粗生成物(0.140g)を得た。その粗生成物を精製(SiO_2 ; MeOH中2Mの NH_3 (0-5%)/DCM)することで最終的生成物を得た(0.118g、47.6%)。

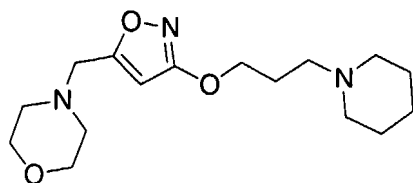
40

MS(ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ について計算された正確な質量, 307.23; m/z 実測値, 308.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): 5.75(s, 1H), 4.25-4.20(m, 2H), 3.53(s, 2H), 2.47-2.31(m, 10H), 1.98-1.90(m, 2H), 1.61-1.52(m, 8H), 1.45-1.35(m, 4H)。

【実施例26】

【0195】

【化 3 4】



【0196】

4 - [3 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ) - イソオキサゾール - 5 - イルメチル] - モルホリン

10

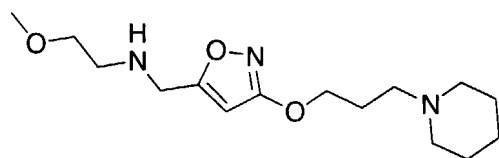
表題の化合物の調製を実施例 25 の段階 D に記述した様式と同様な様式で実施した。

MS (ESI): $C_{16}H_{27}N_3O_3$ について計算された正確な質量, 309.21; m/z 実測値, 310.5 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 5.80 (s, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 2H), 3.70 (t, $J = 4.7$, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.53 - 2.32 (m, 10H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.61 - 1.54 (m, 4H), 1.46 - 1.38 (m, 2H)。

【実施例 27】

【0197】

【化 3 5】



20

【0198】

(2 - メトキシ - エチル) - [3 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ) - イソオキサゾール - 5 - イルメチル] - アミン

表題の化合物の調製を実施例 25 の段階 D に記述した様式と同様な様式で実施した。

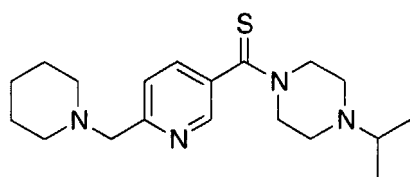
MS (ESI): $C_{15}H_{27}N_3O_3$ について計算された正確な質量, 297.21; m/z 実測値, 298.5 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 5.78 (s, 1H), 4.26 - 4.22 (m, 2H), 3.81 (br s, 2H), 3.50 - 3.46 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.82 - 2.79 (m, 2H), 2.45 - 2.40 (m, 2H), 2.40 - 2.33 (m, 3H), 1.99 - 1.92 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 2H), 1.60 - 1.54 (m, 4H), 1.46 - 1.39 (m, 2H)。

30

【実施例 28】

【0199】

【化 3 6】



40

【0200】

(4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (6 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン - 3 - イル) - メタンチオン

(4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (6 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン - 3 - イル) - メタノン (実施例 1、80 mg、0.24 ミリモル) と Lawesson 試薬 (210 mg、0.50 ミリモル) を THF に入れることで生じさせた溶液

50

を還流に48時間加熱した。この反応物を室温に冷却した後、溶媒を真空下で除去した。その残留物をクロマトグラフィー ($\text{SiO}_2 : \text{MeOH}$ 中 2 M の NH_3 (1 - 6 %) / DC M) にかけることで表題の化合物を油として得た。

MS (ESI) : $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{S}$ について計算された正確な質量, 346.22 ; m/z 実測値, 347.5 [M + H]⁺。

【0201】

生物学の実施例

A. ヒトヒスタミン受容体を細胞にトランスフェクション

細胞を約70%から80%の密集度になるまで増殖させ、トリプシンを用いてプレートから剥がした後、臨床用遠心分離器を用いて沈澱物を得た。次に、その沈澱物を400 μL の完全培地に入れて再懸濁させた後、エレクトロポレーション用キュベットに移して、電極と電極の間の間隙を0.4 cmにした (Bio-Rad #165-2088)。前記細胞にスーパーコイル状の H_3 受容体 cDNA を1 μg 加えた後、混合を穏やかに実施した。エレクトロポレーションの電圧を0.25 kVに設定しかつキャパシタンスを960 μF に設定した。エレクトロポレーション後の細胞を10 mLの完全培地で希釈した後、4個の10 cm皿の上に下記の比率で置いて平板培養した：1：20、1：10、1：5および1：2。前記細胞を24時間回復させた後、G-418を600 μg 加えた。選択に生き残ったコロニーを増殖させた後、試験を実施した。SK-N-MC細胞はアデニル酸シクラーゼの阻害に有効な結合をもたらすことから、それを用いた。ヒスタミンに反応してアデニル酸シクラーゼを最も強力に阻害するコロニーをさらなる試験で用いた。

【0202】

B. [³H] - N - メチルヒスタミン結合

ヒスタミン H_3 受容体を発現するSK-N-MC細胞から得た細胞沈澱物を50 mMのTris HCl / 0.5 mM EDTAに入れて均一にした。800 gの回転で生じた上澄み液を集めた後、再遠心分離に30,000 gで30分間かけた。沈澱物を50 mMのTris / 5 mMのEDTA (pH 7.4) に入れて再び均一にした。膜を0.8 nMの[³H] - N - メチルヒスタミンと一緒にして試験化合物の有り無しで25で60分間インキュベートした後、GF/Cガラス繊維フィルター (前以て0.3%のポリエチレンイミンで処理しておいた) を用いた迅速濾過に続く緩衝液を用いた4回の洗浄で収穫を実施した。フィルターを5 mLのシンチレーションカクテルに加えた後、液体シンチレーションカウンターを用いてシグナルの計数を実施した。10 μM のヒスタミンを用いて非特異的結合を限定した。pK_i 値の計算をK_D が0.8 nMでリガンドの濃度 ([L]) が0.8 nMであることを基にして式 $K_i = (\text{IC}_{50}) / (1 + ([L] / (K_D)))$ に従って実施した。データを表1に示す。

【0203】

【表 1】

表1. 生物学的データ

実施例	K_i (nM)		実施例	K_i (nM)
1	1		16	6
2	18		17	141
3	2		18	2
4	0.8		19	15
5	13		20	8
8	5		21	38
9	2		22	29
10	14		23	2
11	84		24	39
12	3		25	7
13	4		26	89
14	79		27	169
15	3		28	7

10

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2005/010570

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D213/82	A61K31/444	A61P25/00
C07D213/65	C07D213/64	C07D213/38
C07D261/12	A61K31/422	C07D213/83
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/066604 A (NOVO NORDISK A/S; BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; HOHLWEG, RO) 14 August 2003 (2003-08-14) page 1, lines 3-9; examples 20,36,37,39,118,120,124 page 39, line 18 - page 42, line 31 claim 1 -/-	1-7,9, 11-13, 15-51
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 November 2005		Date of mailing of the international search report 22.12.05
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Seymour, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2005/010570

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>BÜCHI J ET AL.: "Syntheses of some 2-dialkylaminoalkoxy-6-alkylaminopyridines and 2-dialkylaminoalkylamino-6-alkoxy-pyridines "</p> <p>HELVETICA CHIMICA ACTA., vol. 48, no. 5, 1965, pages 1216-1219, XP009050917 CHVERLAG HELVETICA CHIMICA ACTA. BASEL. the whole document compounds V</p>	1-6,9, 11,13, 15-51
X	<p>PAVIA M R ET AL.: "N,N-Disubstituted 6-alkoxy-2-pyridinamines as anticonvulsant agents"</p> <p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 30, no. 7, 1987, pages 1210-1214, XP002337175 USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON. page 1212, left-hand column, last paragraph compound 9</p>	1-6,9, 11,13, 15-51
X	<p>EP 0 143 630 A (SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED) 5 June 1985 (1985-06-05) page 1, line 3 - page 2, line 3; claims 1,9; example 5</p>	1-6,9, 11,13, 15-51
X	<p>EP 0 134 096 A (SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED) 13 March 1985 (1985-03-13) page 1, line 2 - page 2, line 8; claims 1,13; example 6</p>	1-6,9, 11,13, 15-51
X	<p>EP 0 089 153 A (SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED) 21 September 1983 (1983-09-21) page 1, line 3 - page 2, line 8; claims 1,19; example 12</p>	1-6,9, 11,13, 15-51
X	<p>WO 84/04304 A (SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED) 8 November 1984 (1984-11-08) page 1, line 3 - page 2, line 8; claims 1,9; example 6</p>	1-6,9, 11,13, 15-51
X	<p>WO 03/082205 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION; THOMPSON, SCOTT, K; FRAZEE, JAMES, S;) 9 October 2003 (2003-10-09) page 44, line 30 - page 45, line 37; claims 1,22; examples 68,69</p>	1-6,9, 11,13, 15-51

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2005/010570

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 396 487 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD) 10 March 2004 (2004-03-10) claims 1,7-9 example 21 table 7, entries 96 and 99 table 5, REX 26	1-6,9, 11,13, 15-51
X	WO 00/50391 A (MERCK & CO., INC; BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; SMITH, DAVID, W; MUNOZ) 31 August 2000 (2000-08-31) claim 24; example 233	1-6,9, 11,13, 15-51
X	DATABASE BEILSTEIN 1993, XP002344011 Database accession no. 5702704 (CNR) BRN: 5598995, 5632883, 5764929, 5774681 & AKHUNDOV R A ET AL.: "Synthesis and psychotropic activity of amides of 2-aminonicotinic acid" KHIMIKO-FARMATSEVTICHESKII ZHURNAL., vol. 20, no. 1, 1986, pages 48-50, RUMOSCOV.	1-6,9, 11,13, 15-51
X	HIGHFIELD J A ET AL: JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1., vol. 16, 1999, pages 2343-2352, XP002337176 GBCHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH. abstract compounds 27a and 28a	1-6,9, 11,13, 15-51
X	DE 25 14 334 A1 (A.CHRISTIAENS S.A) 9 October 1975 (1975-10-09) page 3, paragraph 3; claims 1,8 pages 7,8	1-6,9, 11,13, 15-51
X	THUNUS L; LAPIERE C L: EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 9, no. 1, 1974, pages 55-58, XP009050898 FREDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS. abstract tables I,II	1-6,9, 11,13, 15-51
X	DE 19 02 694 A1 (LABORATOIRES U.P.S.A; LABORATOIRES U.P.S.A., GENNEVILLIERS, SEINE) 4 September 1969 (1969-09-04) page 2, paragraph 2; claims 1,3,5-9	1-6,9, 11,13, 15-51
-/-		

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2005/010570

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 817 911 C (CHEMISCHE FABRIK TEMPELHOF PREUSS & TEMMLER) 22 October 1951 (1951-10-22) the whole document	1-6,9, 11,13, 15-51
A	STARK H: "Recent advances in histamine H3/H4 receptor ligands" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 13, no. 6, 2003, pages 851-865, XP002298271 ISSN: 1354-3776 the whole document compound 39	1-51
A	"Phenylalkynes to treat histamine-mediated conditions" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS., vol. 13, no. 11, 2003, pages 1759-1762, XP002337280 GBASHLEY PUBLICATIONS. the whole document	1-51
X	WO 00/76984 A (PHARMACIA & UPJOHN AB; NILSSON, BJOERN; TEJBRANT, JAN; PELCMAN, BENJAM) 21 December 2000 (2000-12-21) page 18, line 28 - page 19, line 8; claims 1,31; examples 15,16	1-3,7,9, 12,13, 15-51
X	DATABASE CAPLUS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1975, XP002355523 Database accession no. 82:43345 (DN) RN 54409-12-0 & FOKS H ET AL.: "Pyrazine derivatives. III. Synthesis and tuberculostatic activity of 6-(N-methylamino)-pyrazine-2-carboxylic acid derivatives" POLISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND PHARMACY, vol. 26, no. 5, 1974, pages 537-543,	1-3,7,9, 12,13, 15-51
X	DATABASE CAPLUS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1977, XP002355524 Database accession no. 86:72575 (DN) 61689-62-1, 61689-63-2, 61689-64-3, 61689-65-4, 61689-67-6, 61689-69-8, 61689-70-1, 61689-71-2, 61689-72-3, 61689-74-5, 61689-76-7, 61689-77-8, 61689-78-9, 61689-79-0, 61689-80-3, 61689-82-5, 61689-84-7, 61689-85-8, 61689-86-9, 61689-87-0, 61689-88-1, 61689-89-2, 61726-06-5 -/--	1-3,7,9, 12,13, 15-51

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/010570

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>& FOKS H, MANOWSKA W: "Aminomethylation of pyridine- and pyrazinecarbothioamides. V. 6-Chloro- and 6-aminopyrazine-2-carbothioamides in the Mannich reaction" ACTA POLONIAE PHARMACEUTICA, vol. 33, no. 1, 1976, pages 55-65,</p> <p>EP 1 388 535 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 11 February 2004 (2004-02-11)</p> <p>paragraphs '0030!, '0034!, '0043!; claims 1,8; examples 6,9</p>	<p>1-7,9, 11-13, 15-51</p>
X	<p>US 6 399 607 B1 (WELCH JOHN T ET AL) 4 June 2002 (2002-06-04)</p> <p>column 2, lines 24-64 column 5, lines 41-50</p>	<p>1-3,7,9, 12,13, 15-51</p>
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 71, no. 25, 1969, Columbus, Ohio, US; abstract no.: 124503b, KATAOKA H: "6-Morpholino-2-(morpholinocarbonyl)pyrazines" page 473 XP002355517 abstract & JP 44 020347 B (DAIICHI SEIYAKU CO) 2 September 1969 (1969-09-02)</p>	<p>1-3,7,9, 12,13, 15-51</p>
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 76, no. 7, 1972, Columbus, Ohio, US; abstract no.: 34291e, KATAOKA H: "Pyrazine derivatives" page 324 XP002355518 abstract -& JP 46 037595 B (DAIICHI SEIYAKU CO) 5 November 1971 (1971-11-05) examples 1-4</p>	<p>1-3,7,9, 12,13, 15-51</p>
A	<p>US 4 792 547 A (ITO ET AL) 20 December 1988 (1988-12-20)</p> <p>column 4, lines 33-40; claims 1,10</p>	<p>1-3,7,9, 12,13, 15-51</p>
X	<p>WO 03/092686 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; STOKES, ELAINE, SOPHIE, ELIZAB) 13 November 2003 (2003-11-13) page 23, line 26 - page 27, line 2; claim 1; examples 9,14,15,17,18</p>	<p>1-7,9, 11-13, 15-51</p>
-/--		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/010570

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/85715 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H; SEIDE) 15 November 2001 (2001-11-15) page 11, line 6 - page 12, line 25; claim 1 page 23, line 23 - page 26, line 8	1-7,9, 11-13, 15-51
X	US 2003/125339 A1 (CHEN GUOQING ET AL) 3 July 2003 (2003-07-03) paragraphs '0807! - '0823!; claims 1,6,10 examples, particularly page 105, example 150 and page 113, table 4	1-51
X	WO 03/037891 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V; FREYNE, EDDY, JEAN, EDGARD; BUIJNSTERS, PET) 8 May 2003 (2003-05-08) page 46, line 8 - page 49, line 33; claim 1; example b3	1-7,9, 11-13, 15-51
X	WO 03/037869 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V; FREYNE, EDDY, JEAN, EDGARD; BUIJNSTERS, PET) 8 May 2003 (2003-05-08) page 33, line 9 - page 36, line 33; claim 1; examples b2b,b2c	1-7,9, 11-13, 15-51
X	WO 2004/018428 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY; THORARENSEN, ATLI; RUBLE, CRAIG, J; FISHER) 4 March 2004 (2004-03-04) page 8, lines 28-32; claims 1,2 page 33, lines 16,33 page 34, lines 1,2,15,16 examples 3.4,3.5	1-6, 8-11, 13-51
X	WO 03/078398 A (FERRING BV; ROE, MICHAEL, BRYAN; BATT, ANDRZEJ, ROMAN; EVANS, DAVID, M) 25 September 2003 (2003-09-25) claims 1,21-36; examples 54,57,58,62	1-6, 8-11, 13-51
X	US 5 780 393 A (NEWTON ET AL) 14 July 1998 (1998-07-14) column 6, line 1 - column 7, line 4; claim 17; example 9 column 23, lines 42,43	44
P,X	WO 2005/023247 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION; HOANG, TRAM, H; THOMPSON, SCOTT, K; WA) 17 March 2005 (2005-03-17) claims 1,16,20-35; examples 10,11	1-3,8, 10,11, 14-51

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/010570

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 45, 46, 48-51 are directed to a method of treatment or to a diagnostic method practised on of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2005 /010570

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-3(part),4-6,9(part),11(part),13(part),15-51(part)

Compounds of formula I where the central ring is pyridine
and corresponding compositions and uses

2. claims: 1-3(part),7,9(part),12,13(part),15-51(part)

Compounds of formula I where the central ring is pyrazine
and corresponding compositions and uses

3. claims: 1(part),9(part),11(part),15-51(part)

Compounds of formula I where the central ring is pyrimidine
and corresponding compositions and uses

4. claims: 1-3(part),8,10,11(part),14,15-51(part)

Compounds of formula I where the central ring is isoxazole
and corresponding compositions and uses

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2005/010570

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03066604	A	14-08-2003	AU 2003203148 A1 BR 0307429 A CA 2474214 A1 CN 1628109 A EP 1474401 A2	02-09-2003 28-12-2004 14-08-2003 15-06-2005 10-11-2004
EP 0143630	A	05-06-1985	AU 3601684 A DK 567184 A ES 8602663 A1 GR 81085 A1 JP 60136564 A PT 79569 A US 4608380 A US 4738969 A ZA 8409273 A	06-06-1985 02-06-1985 16-03-1986 29-03-1985 20-07-1985 01-12-1984 26-08-1986 19-04-1988 30-07-1986
EP 0134096	A	13-03-1985	AU 564650 B2 AU 3099184 A CA 1261831 A1 CS 8405810 A2 DD 216933 A5 DE 3476541 D1 DK 368284 A ES 8600254 A1 FI 842976 A GR 82226 A1 HU 34743 A2 JP 60051179 A NO 843043 A PT 78977 A ZA 8405820 A ZW 11584 A1	20-08-1987 31-01-1985 26-09-1989 15-08-1985 02-01-1985 09-03-1989 30-01-1985 01-01-1986 30-01-1985 13-12-1984 28-04-1985 22-03-1985 30-01-1985 01-08-1984 26-06-1985 17-04-1985
EP 0089153	A	21-09-1983	AU 1254183 A AU 1254283 A CA 1192191 A1 DD 206994 A5 DE 3366369 D1 DK 123083 A DK 123183 A EP 0089765 A2 ES 8500935 A1 FI 830891 A GR 77155 A1 GR 77162 A1 NO 830932 A PL 241052 A1 PT 76395 A RO 85384 A1 US 4551466 A US 4574126 A US 4758576 A ZW 6883 A1	22-09-1983 22-09-1983 20-08-1985 15-02-1984 30-10-1986 18-09-1983 18-09-1983 28-09-1983 01-02-1985 18-09-1983 07-09-1984 10-09-1984 19-09-1983 21-05-1984 01-04-1983 25-11-1984 05-11-1985 04-03-1986 19-07-1988 08-06-1983
WO 8404304	A	08-11-1984	DE 3471929 D1 EP 0132914 A2 ES 8505668 A1 FI 845095 A	14-07-1988 13-02-1985 01-10-1985 21-12-1984

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2005/010570

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8404304	A		GR 81941 A1 HU 34744 A2 JP 60501207 T NO 845172 A PT 78498 A US 4567176 A ZA 8403088 A ZW 6784 A1	12-12-1984 28-04-1985 01-08-1985 21-12-1984 01-05-1984 28-01-1986 27-02-1985 17-04-1985
WO 03082205	A	09-10-2003	AU 2003226094 A1 EP 1575495 A2	13-10-2003 21-09-2005
EP 1396487	A	10-03-2004	BR 0210030 A CA 2448298 A1 CN 1516691 A WO 02102778 A1 MX PA03011629 A PL 367205 A1 US 2004192701 A1	10-08-2004 27-12-2002 28-07-2004 27-12-2002 01-07-2004 21-02-2005 30-09-2004
WO 0050391	A	31-08-2000	AU 773273 B2 AU 3241000 A BR 0008965 A CA 2366919 A1 CN 1348442 A CZ 20013000 A3 EP 1159263 A1 HU 0201020 A2 JP 2002537376 A MX PA01008606 A NO 20014135 A NZ 514453 A PL 349781 A1	20-05-2004 14-09-2000 26-02-2002 31-08-2000 08-05-2002 13-02-2002 05-12-2001 29-07-2002 05-11-2002 05-05-2003 27-09-2001 29-04-2003 09-09-2002
DE 2514334	A1	09-10-1975	BE 827326 A1 CA 1051888 A1 ES 436109 A1 FR 2266506 A1 JP 50140469 A LU 72195 A1 NL 7503975 A	29-09-1975 03-04-1979 01-01-1977 31-10-1975 11-11-1975 20-08-1975 07-10-1975
DE 1902694	A1	04-09-1969	AT 287713 B BE 726551 A CH 495359 A DK 125592 B FR 2000504 A5 NL 6900954 A NO 126738 B SE 351211 B US 3538106 A	10-02-1971 16-06-1969 31-08-1970 12-03-1973 12-09-1969 24-07-1969 19-03-1973 20-11-1972 03-11-1970
DE 817911	C	22-10-1951	NONE	
WO 0076984	A	21-12-2000	AU 777276 B2 AU 4969000 A BR 0010783 A CA 2374898 A1	07-10-2004 02-01-2001 09-04-2002 21-12-2000

Information on patent family members

PCT/US2005/010570

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2004)

Information on patent family members

PCT/US2005/010570

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2005/010570

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 46037595	B	—	—
US 4792547	A	20-12-1988	AU 596624 B2 10-05-1990
			AU 6658686 A 02-07-1987
			CA 1293251 C 17-12-1991
			DE 3670491 D1 23-05-1990
			DK 628086 A 27-06-1987
			EP 0227026 A1 01-07-1987
			ES 2029791 T3 01-10-1992
			FI 865251 A 27-06-1987
			HU 42475 A2 28-07-1987
			YU 218986 A1 29-02-1988
WO 03092686	A	13-11-2003	AU 2003226553 A1 17-11-2003
			BR 0309553 A 09-02-2005
			CA 2484065 A1 13-11-2003
			CN 1662236 A 31-08-2005
			EP 1501508 A1 02-02-2005
			JP 2005530748 T 13-10-2005
			US 2005222410 A1 06-10-2005
WO 0185715	A	15-11-2001	AU 7240201 A 20-11-2001
			DE 10023492 A1 22-11-2001
			US 2004224968 A1 11-11-2004
US 2003125339	A1	03-07-2003	BG 108012 A 30-11-2004
			BR 0206435 A 23-09-2003
			CA 2434277 A1 29-08-2002
			CN 1671700 A 21-09-2005
			CZ 20031863 A3 14-07-2004
			EE 200300324 A 15-12-2003
			EP 1358184 A1 05-11-2003
			HU 0302598 A2 28-11-2003
			JP 2004531484 T 14-10-2004
			MX PA03006179 A 11-12-2003
			NO 20033181 A 11-09-2003
			NZ 526868 A 29-04-2005
			SK 8582003 A3 03-08-2004
			WO 02066470 A1 29-08-2002
			US 2003225106 A1 04-12-2003
WO 03037891	A	08-05-2003	BR 0213792 A 07-12-2004
			CA 2463822 A1 08-05-2003
			CN 1582285 A 16-02-2005
			HU 0402106 A2 28-02-2005
			JP 2005507423 T 17-03-2005
			NO 20041911 A 10-05-2004
			US 2005004125 A1 06-01-2005
WO 03037869	A	08-05-2003	BR 0213791 A 07-12-2004
			CA 2463821 A1 08-05-2003
			CN 1582277 A 16-02-2005
			HU 0402330 A2 28-02-2005
			JP 2005507419 T 17-03-2005
			NO 20041891 A 07-05-2004
			US 2005176713 A1 11-08-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2005/010570

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004018428	A	04-03-2004	AU 2003264005 A1	11-03-2004
WO 03078398	A	25-09-2003	AU 2003209502 A1	29-09-2003
			CA 2478713 A1	25-09-2003
			CN 1642917 A	20-07-2005
			EP 1485356 A1	15-12-2004
			JP 2005530710 T	13-10-2005
			US 2005222139 A1	06-10-2005
US 5780393	A	14-07-1998	NONE	
WO 2005023247	A	17-03-2005	NONE	

フロントページの続き

(51) Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 3
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 1/08 (2006.01)	A 6 1 P 1/08	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/36 (2006.01)	A 6 1 P 25/36	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 シヤー, チヤンドラバダン・アール

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 2 9 サンディエゴ・ダルハウジーロード 1 4 2 1 3

(72) 発明者 スワンソン, デビン・エム

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 0 3 7 ラジヨラ・モーニングウェイ 3 1 2 1

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA27 BA52 CA02 CA27 CA42 CA58 CB02 DA01
 4C086 AA01 AA02 AA04 BC50 BC73 GA07 GA08 MA01 MA04 NA14
 ZA02 ZA05 ZA12 ZA15 ZA70 ZA71 ZC39 ZC42