

(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.C1.           | F 1               | テーマコード (参考) |
| C07D 213/38 (2006.01)  | C07D 213/38       | 4 C055      |
| C07D 213/81 (2006.01)  | C07D 213/81 C S P | 4 C086      |
| A61K 31/496 (2006.01)  | A61K 31/496       |             |
| A61K 31/5377 (2006.01) | A61K 31/5377      |             |
| C07D 213/65 (2006.01)  | C07D 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

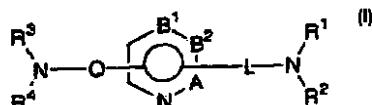
|               |                              |          |  |
|---------------|------------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号     | 特願2007-506483 (P2007-506483) | (71) 出願人 | 390033008<br>ジャンセン・ファーマシユーチカ・ナーム<br>ローゼ・フエンノートシャツブ<br>JANSSEN PHARMACEUTICAL<br>N.V. J.A.M. LOZE VENNOOT<br>SCHAP<br>ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト<br>ウルンホウトセベーグ30 |
| (86) (22) 出願日 | 平成17年3月31日 (2005.3.31)       | (72) 発明者 | 弁理士 小田島 平吉<br>カルサーズ、ニコラス・アイ<br>アメリカ合衆国カリフォルニア州9206<br>4ポウエイ・シルバーハイツロード143<br>70  |
| (85) 翻訳文提出日   | 平成18年11月28日 (2006.11.28)     | (74) 代理人 | 100060782  |
| (86) 國際出願番号   | PCT/US2005/010570            |          |  |
| (87) 國際公開番号   | W02005/097751                |          |  |
| (87) 國際公開日    | 平成17年10月20日 (2005.10.20)     |          |  |
| (31) 優先権主張番号  | 60/557,959                   |          |  |
| (32) 優先日      | 平成16年3月31日 (2004.3.31)       |          |  |
| (33) 優先権主張国   | 米国(US)                       |          |  |

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H<sub>3</sub>受容体媒介型疾患の治療で用いるに有用なヒスタミンH<sub>3</sub>調節剤である。

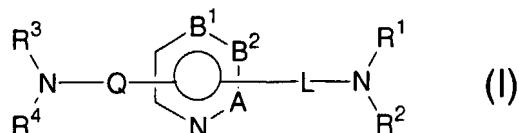


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ヒスタミン H<sub>3</sub> 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 、 B<sup>1</sup> および B<sup>2</sup> は CH であるか、II ) A は CH であり、 B<sup>1</sup> および B<sup>2</sup> の中の一方は N でありそして B<sup>1</sup> および B<sup>2</sup> の中のもう一方は CH であるか、 或はIII ) A は存在せず、 B<sup>1</sup> は CH でありそして B<sup>2</sup> は O であり、L は、 - C<sub>1</sub> -<sub>4</sub> アルキレン - または共有結合であり、Q は、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O - 、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>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

R<sup>1</sup> は、場合により R<sup>p</sup> で一置換もしくは二置換されていてもよく、 - H 、 - C<sub>1</sub> -<sub>7</sub> アルキル、 - C<sub>2</sub> -<sub>7</sub> アルケニル、 - C<sub>2</sub> -<sub>7</sub> アルキニル、 - C<sub>3</sub> -<sub>7</sub> 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<sub>1</sub> -<sub>4</sub> 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 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<sup>2</sup> は、場合により R<sup>p</sup> で一置換もしくは二置換されていてもよく、 - C<sub>1</sub> -<sub>7</sub> アルキル、 - C<sub>2</sub> -<sub>7</sub> アルケニル、 - C<sub>2</sub> -<sub>7</sub> アルキニル、 - C<sub>3</sub> -<sub>7</sub> 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<sub>1</sub> -<sub>4</sub> 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 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、

R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> は結合している窒素と一緒にになって環を形成していてもよく、ここで、前記環は

35

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 個分離て位置していて O 、 S 、 - N = 、 > NH および > NC<sub>1</sub> -<sub>4</sub> 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 あり、カルボニルである炭素員の数が 0 、 1 または 2 ありかつ置換基 R<sup>q</sup> 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 個分離て位置していて O 、 S 、 - N = 、 > NH および > NC<sub>1</sub> -<sub>4</sub> 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 あり、カルボニルである炭素員の数が 0 、 1 または 2 ありかつ置換基 R<sup>q</sup> の数が 0 、 1 または 2 である)

から成る群から選択され、

R<sup>p</sup> は、独立して、 - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル、 - C<sub>2</sub> -<sub>6</sub> アルケニル、 - C<sub>3</sub> -<sub>6</sub> 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<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル、 - OC<sub>3</sub> -<sub>6</sub> シクロアルキル、 - OFeN 、 - Oベンジル、 - SH 、 - SC<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル、 - SC<sub>3</sub> -<sub>6</sub> シクロアルキル、 - SFen 、

50

ル、 - S ベンジル、 - C N、 - N O<sub>2</sub>、 - N ( R<sup>y</sup> ) R<sup>z</sup> ( ここで、 R<sup>y</sup> および R<sup>z</sup> は独立して H および C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルから選択されるか、或は R<sup>y</sup> と R<sup>z</sup> は結合している窒素と一緒にになって O、 S、 - N =、 > N H および > N C<sub>1</sub> ~ 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<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、 - O H、 - O C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、ハロまたは - C O O C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルで置換されていてもよい ) 、 - ( C = O ) N ( R<sup>y</sup> ) R<sup>z</sup> 、 - ( C = O ) C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、 - S C F<sub>3</sub> 、 - O C F<sub>3</sub> 、 - C F<sub>3</sub> 、 - C O O C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルおよび - C O O H から成る群から選択され、

R<sup>q</sup> は、独立して、 - C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、ハロ、 - O H、 - O C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、 - C N、 - N O<sub>2</sub>、 - C F<sub>3</sub> および - C O O C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルから成る群から選択され、 10

R<sup>3</sup> は、場合により R<sup>s</sup> で一置換もしくは二置換されていてもよく、 - H、 - C<sub>1</sub> ~ 7 アルキル、 - C<sub>2</sub> ~ 7 アルケニル、 - C<sub>2</sub> ~ 7 アルキニル、 - C<sub>3</sub> ~ 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 C<sub>1</sub> ~ 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<sup>4</sup> は、場合により R<sup>s</sup> で一置換もしくは二置換されていてもよく、 - C<sub>1</sub> ~ 7 アルキル、 - C<sub>2</sub> ~ 7 アルケニル、 - C<sub>2</sub> ~ 7 アルキニル、 - C<sub>3</sub> ~ 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 C<sub>1</sub> ~ 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、 20

R<sup>s</sup> は、独立して、 - C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、 - C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、 - C<sub>3</sub> ~ 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、 - O H、 - O C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、 - O C<sub>3</sub> ~ 6 シクロアルキル、 - O フェニル、 - O ベンジル、 - S H、 - S C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、 - S C<sub>3</sub> ~ 6 シクロアルキル、 - S フェニル、 - S ベンジル、 - C N、 - N O<sub>2</sub>、 - N ( R<sup>y</sup> ) R<sup>z</sup> ( ここで、 R<sup>y</sup> および R<sup>z</sup> は独立して H および C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルから選択されるか、或は R<sup>y</sup> と R<sup>z</sup> は結合している窒素と一緒にになって O、 S、 - N =、 > N H および > N C<sub>1</sub> ~ 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<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、 - O H、 - O C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、ハロまたは - C O O C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルで置換されていてもよい ) 、 - ( C = O ) N ( R<sup>y</sup> ) R<sup>z</sup> 、 - ( C = O ) C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、 - S C F<sub>3</sub> 、 - O C F<sub>3</sub> 、 - C F<sub>3</sub> 、 - C O O C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルおよび - C O O H から成る群から選択され、 30

或は、代りに、

R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> は結合している窒素と一緒に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 =、 > N H および > N C<sub>1</sub> ~ 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<sup>t</sup> 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 =、 > N H および > N C<sub>1</sub> ~ 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<sup>t</sup> の数が 0、 1 または 2 である )

から成る群から選択され、

R<sup>t</sup> は、独立して、 - C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、ハロ、 - O H、 - O C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、 - C N、 - N O<sub>2</sub>、 - C F<sub>3</sub> および - C O O C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルから成る群から選択される ] 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、B<sup>1</sup> およびB<sup>2</sup> がCHであるか、B<sup>1</sup> がNでありそしてB<sup>2</sup> およびAがCHであるか、或はAが存在せず、B<sup>1</sup> がCHでありそしてB<sup>2</sup> 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 - 二置換ピラジンである請求項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CH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】**

B<sup>1</sup> がCHである請求項1記載の化合物。

**【請求項 12】**

B<sup>1</sup> がNである請求項1記載の化合物。

**【請求項 13】**

B<sup>2</sup> がCHである請求項1記載の化合物。

**【請求項 14】**

B<sup>2</sup> 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】**

R<sup>1</sup> 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、ピリジルエチル、ジエチルアミノエチル、プロペニル、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バ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】**

R<sup>1</sup> 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、ペリジニルエチル、モルホリニルエチル、ピリジ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21】

$R^1$ 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22】

$R^2$ 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、ペリジニルエチル、モルホリニルエチル、ピリジルエチル、ジエチルアミノエチル、プロペニル、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23】

$R^2$ 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、ペリジニルエチル、モルホリニルエチル、ピリジ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24】

$R^2$ 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25】

$R^1$ と $R^2$ が結合している窒素と一緒にになってピペリジン、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もよい請求項1記載の化合物。 20

【請求項26】

$R^1$ と $R^2$ が結合している窒素と一緒に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もよい請求項1記載の化合物。

【請求項27】

$R^1$ と $R^2$ が結合している窒素と一緒にになって4-フルオロピペリジンを形成してもよい請求項1記載の化合物。

【請求項28】

$R^1$ と $R^2$ が結合している窒素と一緒に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もよい請求項1記載の化合物。 30

【請求項29】

$R^3$ 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、ペリジニルエチル、モルホリニルエチル、ピリジルエチル、ジエチルアミノエチル、プロペニル、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30】

$R^3$ 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、ペリジニルエチル、モルホリニルエチル、ピリジ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31】

$R^3$ 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32】

$R^4$ 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、ペリジニルエチル、モルホリニルエチル、ピリジルエチル、ジエチルアミノエチル、プロペニル、プロパルギル、シクロプロピル、シクロペン

10

20

30

40

50

チル、シクロヘキシリ、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33】**

R<sup>4</sup>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34】**

R<sup>4</sup>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35】**

R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が結合している窒素と一緒にになってピペリジン、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もよい請求項1記載の化合物。

**【請求項36】**

R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が結合している窒素と一緒に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もよい請求項1記載の化合物。

**【請求項37】**

R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が結合している窒素と一緒にになって4-フルオロピペリジンを形成してもよい請求項1記載の化合物。

20

**【請求項38】**

R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が結合している窒素と一緒に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もよい請求項1記載の化合物。

**【請求項39】**

(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；

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；

(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；

30

40

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 ;  
 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 ;  
 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 ;  
 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 ;  
 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 ;

10

20

30

40

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。

## 【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;

10

20

30

40

50

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。

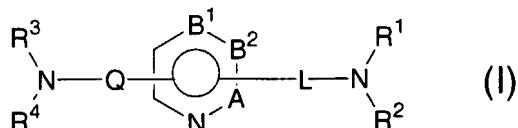
## 【請求項 4 3】

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、磷酸塩、トシリル酸塩、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、メシリ酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクチオビ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有しかつヒスタミン H<sub>3</sub> 受容体調節活性を有する式 (I) :

## 【化 2】



[ 式中、

A - および B - 含有環中の

I ) A 、 B<sup>1</sup> および B<sup>2</sup> は C H であるか、

II ) A は C H であり、 B<sup>1</sup> および B<sup>2</sup> の中の一方は N でありそして B<sup>1</sup> および B<sup>2</sup> の中のもう一方は C H であるか、 或は

III ) A は存在せず、 B<sup>1</sup> は C H でありそして B<sup>2</sup> は O であり、

L は、 - C<sub>1</sub> -<sub>4</sub> アルキレン - または共有結合であり、

Q は、 - ( C H<sub>2</sub> )<sub>m</sub> O - 、 - ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> 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、

R<sup>1</sup> は、場合により R<sup>p</sup> で一置換もしくは二置換されていてもよく、 - H 、 - C<sub>1</sub> -<sub>7</sub> アルキル、 - C<sub>2</sub> -<sub>7</sub> アルケニル、 - C<sub>2</sub> -<sub>7</sub> アルキニル、 - C<sub>3</sub> -<sub>7</sub> 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 C<sub>1</sub> -<sub>4</sub> 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 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<sup>2</sup> は、場合により R<sup>p</sup> で一置換もしくは二置換されていてもよく、 - C<sub>1</sub> -<sub>7</sub> アルキル、 - C<sub>2</sub> -<sub>7</sub> アルケニル、 - C<sub>2</sub> -<sub>7</sub> アルキニル、 - C<sub>3</sub> -<sub>7</sub> 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 C<sub>1</sub> -<sub>4</sub> 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 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、

または、代りに、

R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> は結合している窒素と一緒に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 50

1個分離れて位置していてO、S、-N=、>NHおよび>NC<sub>1-4</sub>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<sup>q</sup>の数が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>NC<sub>1-4</sub>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<sup>q</sup>の数が0、1または2である)

から成る群から選択され、

R<sup>p</sup>は、独立して、-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>2-6</sub>アルケニル、-C<sub>3-6</sub>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<sub>1-6</sub>アルキル、-OC<sub>3-6</sub>シクロアルキル、-Oフェニル、-Oベンジル、-SH、-SC<sub>1-6</sub>アルキル、-SC<sub>3-6</sub>シクロアルキル、-Sフェニル、-Sベンジル、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>y</sup>)R<sup>z</sup>(ここで、R<sup>y</sup>およびR<sup>z</sup>は独立してHおよびC<sub>1-4</sub>アルキルから選択されるか、或はR<sup>y</sup>とR<sup>z</sup>は結合している窒素と一緒にになってO、S、-N=、>NHおよび>NC<sub>1-4</sub>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員の单環式複素環式環を形成してもよく、ここで、前記環は場合により-C<sub>1-4</sub>アルキル、-OH、-OC<sub>1-4</sub>アルキル、ハロまたは-COOCC<sub>1-4</sub>アルキルで置換されていてもよい)、-(C=O)N(R<sup>y</sup>)R<sup>z</sup>、-(C=O)C<sub>1-4</sub>アルキル、-SCF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-COOC<sub>1-4</sub>アルキルおよび-COOHから成る群から選択され、

R<sup>q</sup>は、独立して、-C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロ、-OH、-OC<sub>1-6</sub>アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>および-COOCC<sub>1-4</sub>アルキルから成る群から選択され、

R<sup>3</sup>は、場合によりR<sup>s</sup>で一置換もしくは二置換されていてもよく、-H、-C<sub>1-7</sub>アルキル、-C<sub>2-7</sub>アルケニル、-C<sub>2-7</sub>アルキニル、-C<sub>3-7</sub>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<sub>1-4</sub>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員の单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<sup>4</sup>は、場合によりR<sup>s</sup>で一置換もしくは二置換されていてもよく、-C<sub>1-7</sub>アルキル、-C<sub>2-7</sub>アルケニル、-C<sub>2-7</sub>アルキニル、-C<sub>3-7</sub>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<sub>1-4</sub>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員の单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<sup>s</sup>は、独立して、-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>2-6</sub>アルケニル、-C<sub>3-6</sub>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<sub>1-6</sub>アルキル、-OC<sub>3-6</sub>シクロアルキル、-Oフェニル、-Oベンジル、-SH、-SC<sub>1-6</sub>アルキル、-SC<sub>3-6</sub>シクロアルキル、-Sフェニル、-Sベンジル、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>y</sup>)R<sup>z</sup>(ここで、R<sup>y</sup>およびR<sup>z</sup>は独立してHおよびC<sub>1-4</sub>アルキルから選択されるか、或はR<sup>y</sup>とR<sup>z</sup>は結合している窒素と一緒にになってO、S、-N=、>NHおよび>NC<sub>1-4</sub>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員の单環式複素環式環を形成してもよく、ここで、前記環は場合により-C<sub>1-4</sub>アルキル、-OH、-OC<sub>1-4</sub>アルキル、ハロまたは-COOCC<sub>1-4</sub>アルキルで置換されていてもよい)、-(C=O)N(R<sup>y</sup>)R<sup>z</sup>、-(C=O)C<sub>1-4</sub>アルキル、-SCF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-COOC<sub>1-4</sub>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<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>は結合している窒素と一緒にになって環を形成してもよく、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個分離れて位置していてO、S、-N=、>NHおよび>NC<sub>1-4</sub>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<sup>t</sup>の数が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>NC<sub>1-4</sub>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<sup>t</sup>の数が0、1または2である）

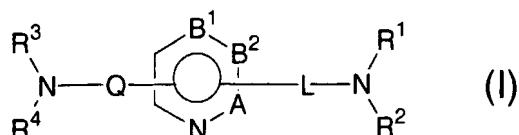
から成る群から選択され、

R<sup>t</sup>は、独立して、-C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロ、-OH、-OC<sub>1-6</sub>アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>および-COOCC<sub>1-4</sub>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、軽度認識障害（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H<sub>3</sub>受容体調節活性を有する式（I）：

#### 【化3】



[式中、

A - および B - 含有環中の

I ) A、B<sup>1</sup> および B<sup>2</sup> はCHであるか、

I I ) AはCHであり、B<sup>1</sup> および B<sup>2</sup> の中の一方はNでありそしてB<sup>1</sup> および B<sup>2</sup> の中のもう一方はCHであるか、或は

I I I ) Aは存在せず、B<sup>1</sup> はCHでありそしてB<sup>2</sup> はOであり、

Lは、-C<sub>1-4</sub>アルキレン - または共有結合であり、

Qは、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O - 、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>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、

R<sup>1</sup>は、場合によりR<sup>p</sup>で一置換もしくは二置換されていてもよく、-H、-C<sub>1-7</sub>アルキル、-C<sub>2-7</sub>アルケニル、-C<sub>2-7</sub>アルキニル、-C<sub>3-7</sub>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<sub>1-4</sub>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員の单

10

20

30

40

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、 $-C_{1\sim7}$  アルキル、 $-C_{2\sim7}$  アルケニル、 $-C_{2\sim7}$  アルキニル、 $-C_{3\sim7}$  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  $>NC_{1\sim4}$  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になって環を形成していてもよく、ここで、前記環は

10

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  $>NC_{1\sim4}$  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 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  $>NC_{1\sim4}$  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 ありかつ置換基  $R^q$  の数が 0、1 または 2 である）

20

から成る群から選択され、

$R^p$  は、独立して、 $-C_{1\sim6}$  アルキル、 $-C_{2\sim6}$  アルケニル、 $-C_{3\sim6}$  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、 $-OH$ 、 $-OC_{1\sim6}$  アルキル、 $-OC_{3\sim6}$  シクロアルキル、 $-O$ フェニル、 $-O$ ベンジル、 $-SH$ 、 $-SC_{1\sim6}$  アルキル、 $-SC_{3\sim6}$  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  $C_{1\sim4}$  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になって O、S、 $-N=$ 、 $>NH$  および  $>NC_{1\sim4}$  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  $-C_{1\sim4}$  アルキル、 $-OH$ 、 $-OC_{1\sim4}$  アルキル、ハロまたは  $-COOC_{1\sim4}$  アルキルで置換されていてもよい）、 $-(C=O)N(R^y)R^z$ 、 $-(C=O)C_{1\sim4}$  アルキル、 $-SCF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-COOC_{1\sim4}$  アルキルおよび  $-COOH$  から成る群から選択され、

30

$R^q$  は、独立して、 $-C_{1\sim6}$  アルキル、ハロ、 $-OH$ 、 $-OC_{1\sim6}$  アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$  および  $-COOC_{1\sim4}$  アルキルから成る群から選択され、

$R^3$  は、場合により  $R^s$  で一置換もしくは二置換されていてもよく、 $-H$ 、 $-C_{1\sim7}$  アルキル、 $-C_{2\sim7}$  アルケニル、 $-C_{2\sim7}$  アルキニル、 $-C_{3\sim7}$  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  $>NC_{1\sim4}$  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 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

40

$R^4$  は、場合により  $R^s$  で一置換もしくは二置換されていてもよく、 $-C_{1\sim7}$  アルキル、 $-C_{2\sim7}$  アルケニル、 $-C_{2\sim7}$  アルキニル、 $-C_{3\sim7}$  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  $>NC_{1\sim4}$  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 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、 $-C_{1\sim6}$  アルキル、 $-C_{2\sim6}$  アルケニル、 $-C_{3\sim6}$  シクロアルキル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ベンジル、ピリミジニル、ピロリル、ハロ、 $-OH$ 、 $-OC_{1\sim6}$  アルキル、 $-OC_{3\sim6}$  シクロアルキル、 $-O$ フェニル、 $-$

50

Oベンジル、-SH、-SC<sub>1-6</sub>アルキル、-SC<sub>3-6</sub>シクロアルキル、-Sフェニル、-Sベンジル、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>y</sup>)R<sup>z</sup>(ここで、R<sup>y</sup>およびR<sup>z</sup>は独立してHおよびC<sub>1-4</sub>アルキルから選択されるか、或はR<sup>y</sup>とR<sup>z</sup>は結合している窒素と一緒にになってO、S、-N=、>NHおよび>NC<sub>1-4</sub>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<sub>1-4</sub>アルキル、-OH、-OC<sub>1-4</sub>アルキル、ハロまたは-COOCC<sub>1-4</sub>アルキルで置換されていてもよい)、-(C=O)N(R<sup>y</sup>)R<sup>z</sup>、-(C=O)C<sub>1-4</sub>アルキル、-SCF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-COOC<sub>1-4</sub>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<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>は結合している窒素と一緒に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>NC<sub>1-4</sub>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<sup>t</sup>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<sub>1-4</sub>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<sup>t</sup>の数が0、1または2である)

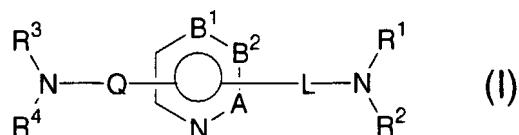
から成る群から選択され、

R<sup>t</sup>は、独立して、-C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロ、-OH、-OC<sub>1-6</sub>アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>および-COOCC<sub>1-4</sub>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H<sub>3</sub>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H<sub>3</sub>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、B<sup>1</sup>およびB<sup>2</sup>はCHであるか、

II) AはCHであり、B<sup>1</sup>およびB<sup>2</sup>の中の一方はNでありそしてB<sup>1</sup>およびB<sup>2</sup>の中のもう一方はCHであるか、或は

III) Aは存在せず、B<sup>1</sup>はCHでありそしてB<sup>2</sup>はOであり、

Lは、-C<sub>1-4</sub>アルキレン-または共有結合であり、

Qは、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>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、

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<sub>1</sub>-<sub>7</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-<sub>7</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-<sub>7</sub>アルキニル、-C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>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<sub>1</sub>-<sub>4</sub> 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、

$R^2$  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<sub>1</sub>-<sub>7</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-<sub>7</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-<sub>7</sub>アルキニル、-C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>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<sub>1</sub>-<sub>4</sub> 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 >NC<sub>1</sub>-<sub>4</sub> 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<sub>1</sub>-<sub>4</sub> 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<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルケニル、-C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>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<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、-OC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル、-OFエニル、-OBENジル、-SH、-SC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、-SC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル、-SFエニル、-SBENジル、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>y</sup>)R<sup>z</sup>（ここで、R<sup>y</sup> および R<sup>z</sup> は独立してHおよびC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルから選択されるか、或はR<sup>y</sup> と R<sup>z</sup> は結合している窒素と一緒にになってO、S、-N=、>NH および >NC<sub>1</sub>-<sub>4</sub> 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<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、-OH、-OC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、ハロまたは-COO<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルで置換されていてよい）、-(C=O)N(R<sup>y</sup>)R<sup>z</sup>、-(C=O)C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、-SCF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-COOC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>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<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、ハロ、-OH、-OC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub> および -COOC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルから成る群から選択され、

$R^3$  は、場合により  $R^s$  で一置換もしくは二置換されていてもよく、-H、-C<sub>1</sub>-<sub>7</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-<sub>7</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-<sub>7</sub>アルキニル、-C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>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<sub>1</sub>-<sub>4</sub> 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  $R^s$  で一置換もしくは二置換されていてもよく、-C<sub>1</sub>-<sub>7</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-<sub>7</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-<sub>7</sub>アルキニル、-C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>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<sub>1</sub>-<sub>4</sub> アルキルから選択されるヘテロ原子員の数が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<sup>5</sup>は、独立して、-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルケニル、-C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>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<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、-OC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル、-Oフェニル、-Oベンジル、-SH、-SC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、-SC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル、-Sフェニル、-Sベンジル、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>y</sup>)R<sup>z</sup>(ここで、R<sup>y</sup>およびR<sup>z</sup>は独立してHおよびC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルから選択されるか、或はR<sup>y</sup>とR<sup>z</sup>は結合している窒素と一緒にになってO、S、-N=、>NHおよび>NC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>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<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、-OH、-OC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、ハロまたは-COOCH<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルで置換されていてもよい)、-(C=O)N(R<sup>y</sup>)R<sup>z</sup>、-(C=O)C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、-SCF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-COOC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>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<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>は結合している窒素と一緒に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>NC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>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<sup>t</sup>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<sub>1</sub>-<sub>4</sub>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<sup>t</sup>の数が0、1または2である)

から成る群から選択され、

R<sup>t</sup>は、独立して、-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、ハロ、-OH、-OC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>および-COOCH<sub>1</sub>-<sub>4</sub>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<sup>1</sup><sup>8</sup>F標識を付けるか或は<sup>1</sup><sup>1</sup>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あつ(b)前記被験体にヒスタミンH<sub>1</sub>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あつ(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、M S 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、脳性麻痺を伴う痙攣、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つて、(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あつ( 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ればヒスタミンH<sub>3</sub>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H<sub>1</sub>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(例えは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H<sub>2</sub>受容体が媒介し(非特許文献2)、その効果はH<sub>2</sub>受容体の拮抗薬(例えはシメチジン)で妨げられる。3番目のヒスタミン受容体、即ちH<sub>3</sub>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、H<sub>3</sub>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H<sub>3</sub>受容体はまた抹消組織、例えは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H<sub>3</sub>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H<sub>4</sub>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H<sub>3</sub>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H<sub>3</sub>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あ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H<sub>3</sub>拮抗薬(例えはチオペラミド)を用いた動物薬理学実験を基にしてヒスタミンH<sub>3</sub>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H<sub>3</sub>拮抗薬は単独またはヒスタミンH<sub>1</sub>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H<sub>3</sub>拮抗薬（G T - 2 3 3 1）が同定され、G l i a t e c h I n c . がC N S 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H<sub>3</sub>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H<sub>3</sub>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K r a u s e , M . 他およびP h i l l i p s , J . G . およびA l i , 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H<sub>3</sub>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P<sub>450</sub>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H<sub>3</sub>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

30

40

#### 【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H<sub>3</sub>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H<sub>3</sub>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）。Le u r s の研究論文が公開されてからヒスタミンH<sub>3</sub>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H<sub>3</sub>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）。

#### 【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H<sub>3</sub>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H<sub>3</sub>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靈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）。

#### 【0010】

本明細書では、ヒスタミン受容体、具体的にはH<sub>3</sub>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

50

- 【特許文献4】PCT出願WO99/42458(1999年8月26日)
- 【特許文献5】PCT出願WO02/076925
- 【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、WO02/12214
- 【特許文献8】Apodaca他、WO02/12190
- 【特許文献9】Bogenstaetter他、WO02/12224
- 【特許文献10】Carruthers他、WO01/74810
- 【特許文献11】Chai他、WO01/74814
- 【特許文献12】Breitenbucher他、WO01/74815
- 【特許文献13】Breitenbucher他、WO01/74813
- 【特許文献14】Breitenbucher他、WO01/74773
- 【特許文献15】Bennani他、WO02/06223
- 【特許文献16】Bennani他、WO01/66534
- 【特許文献17】Schwartz他、EP0978512A1
- 【特許文献18】Schwartz他、WO00/06254
- 【非特許文献1】Ash, A. S. F. およびSchild, H. O. 、Br. J. Pharmac. 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: 83 20  
2 - 837
- 【非特許文献4】「The Histamine H<sub>3</sub> 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 ( 40  
50 ) : 10

5 ) : 5 0 7 - 5 2 0

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

【非特許文献 19】Glia tech 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 H<sub>3</sub> 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 : 90 10  
3 - 909

【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 Kupperberg, 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

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

【非特許文献 29】Ganelin, 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 : 30684 - 694

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

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

【非特許文献 34】Tozzer, 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】Ganelin 他、Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1998、331、395

【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

## 【発明の開示】

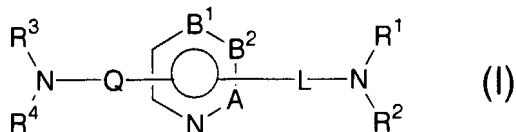
## 【0011】

## 発明の要約

本発明は、式(I)：

## 【0012】

## 【化1】



10

## 【0013】

## [式中、

A - および B - 含有環中の

I ) A、B<sup>1</sup> および B<sup>2</sup> は CH であるか、

II ) A は CH であり、B<sup>1</sup> および B<sup>2</sup> の中の一方は N でありそして B<sup>1</sup> および B<sup>2</sup> の中のもう一方は CH であるか、或は

III ) A は存在せず、B<sup>1</sup> は CH でありそして B<sup>2</sup> は O であり、

L は、-C<sub>1-4</sub> アルキレン - または共有結合であり、

Q は、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O - 、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>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、

R<sup>1</sup> は、場合により R<sup>p</sup> で一置換もしくは二置換されていてもよく、-H、-C<sub>1-7</sub> アルキル、-C<sub>2-7</sub> アルケニル、-C<sub>2-7</sub> アルキニル、-C<sub>3-7</sub> 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<sub>1-4</sub> 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 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 員の单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<sup>2</sup> は、場合により R<sup>p</sup> で一置換もしくは二置換されていてもよく、-C<sub>1-7</sub> アルキル、-C<sub>2-7</sub> アルケニル、-C<sub>2-7</sub> アルキニル、-C<sub>3-7</sub> 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<sub>1-4</sub> 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 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 員の单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<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> は結合している窒素と一緒に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 >NC<sub>1-4</sub> 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 あり、カルボニルである炭素員の数が 0、1 または 2 ありかつ置換基 R<sup>q</sup> 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<sub>1-4</sub> 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 あり、追加的二重結合の数が 0 または 1 あり、カルボニルである炭素員の数が 0、1 または 2 ありかつ置換基 R<sup>q</sup> の数が 0、1 または 2 である)

から成る群から選択され、

R<sup>p</sup> は、独立して、-C<sub>1-6</sub> アルキル、-C<sub>2-6</sub> アルケニル、-C<sub>3-6</sub> シクロアル

40

30

50

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、-O H、-O C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、-O C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル、-Oフェニル、-Oベンジル、-S H、-SC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、-SC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル、-Sフェニル、-Sベンジル、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>y</sup>)R<sup>z</sup>(ここで、R<sup>y</sup>およびR<sup>z</sup>は独立してHおよびC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルから選択されるか、或はR<sup>y</sup>とR<sup>z</sup>は結合している窒素と一緒にになってO、S、-N=、>NHおよび>NC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>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員の单環式複素環式環を形成してもよく、ここで、前記環は場合により-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、-O H、-O C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、ハロまたは-COO C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルで置換されていてもよい)、-(C=O)N(R<sup>y</sup>)R<sup>z</sup>、-(C=O)C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、-SCF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-COOC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルおよび-COOHから成る群から選択され、R<sup>q</sup>は、独立して、-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、ハロ、-O H、-O C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>および-COO C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルから成る群から選択され、R<sup>3</sup>は、場合によりR<sup>s</sup>で一置換もしくは二置換されていてもよく、-H、-C<sub>1</sub>-<sub>7</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-<sub>7</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-<sub>7</sub>アルキニル、-C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>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<sub>1</sub>-<sub>4</sub>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員の单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<sup>4</sup>は、場合によりR<sup>s</sup>で一置換もしくは二置換されていてもよく、-C<sub>1</sub>-<sub>7</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-<sub>7</sub>アルケニル、-C<sub>2</sub>-<sub>7</sub>アルキニル、-C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>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<sub>1</sub>-<sub>4</sub>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員の单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<sup>s</sup>は、独立して、-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルケニル、-C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>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、-O H、-O C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、-O C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル、-Oフェニル、-Oベンジル、-S H、-SC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、-SC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル、-Sフェニル、-Sベンジル、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>y</sup>)R<sup>z</sup>(ここで、R<sup>y</sup>およびR<sup>z</sup>は独立してHおよびC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルから選択されるか、或はR<sup>y</sup>とR<sup>z</sup>は結合している窒素と一緒にになってO、S、-N=、>NHおよび>NC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>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員の单環式複素環式環を形成してもよく、ここで、前記環は場合により-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、-O H、-O C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、ハロまたは-COO C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルで置換されていてもよい)、-(C=O)N(R<sup>y</sup>)R<sup>z</sup>、-(C=O)C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、-SCF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-COOC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>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<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>は結合している窒素と一緒にになって環を形成してもよく、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<sub>1</sub>-<sub>4</sub>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<sup>t</sup>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<sub>1</sub>-<sub>4</sub>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<sup>t</sup>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。

#### 【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)。

#### 【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(A D H D)、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、軽度認識障害(認知症前兆(p r e - d e m e n t i a))、アルツハイマー病、てんかん、脱力発作を伴うかまた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(E D S)、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、M S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、進行を抑制するかまたは治療する方法を特徴とする。

#### 【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あつヒスタミン $H_1$ 拮抗薬、例えばロラチジン[C L A R I T I N(商標)]、デスロラチジン[C L A R I N E X(商標)]フェクソフェナジン[A L L E G R A(商標)]およびセチリジン[Z Y R T E C(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。

#### 【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あ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(S S R I)、セロトニン-ノレビ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ビネフリン再取り込み阻害剤[フルオキセチン(P R O Z A C(商標)

10

20

30

40

50

) ) 、セルトラリン( Z O L O F T (商標) ) 、パロキセチン( P A X I L (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( E D S ) 、アルツハイマー病、鬱病、注意欠陥多動性障害、 M S 関連疲労、麻醉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 H<sub>3</sub>拮抗薬を共同有効量で投与しあ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。

## 【 0 0 2 0 】

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になるであろう。 10

## 【 0 0 2 1 】

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。

## 【 0 0 2 2 】

好適には、A 、 B<sup>1</sup> および B<sup>2</sup> が C H であるか、 B<sup>1</sup> が N でありそして B<sup>2</sup> および A が C H であるか、或は A が存在せず、 B<sup>1</sup> が C H でありそして B<sup>2</sup> が O である。

## 【 0 0 2 3 】

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

## 【 0 0 2 4 】

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。

## 【 0 0 2 5 】

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。

## 【 0 0 2 6 】

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。

## 【 0 0 2 7 】

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。

## 【 0 0 2 8 】

更により好適には、 A は C H であるか或は A は存在しない。 30

## 【 0 0 2 9 】

更により好適には、 B<sup>1</sup> は C H または N である。

## 【 0 0 3 0 】

更により好適には、 B<sup>2</sup> は C H または O である。

## 【 0 0 3 1 】

好適には、 L はメチレンである。

## 【 0 0 3 2 】

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。

## 【 0 0 3 3 】

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

## 【 0 0 3 4 】

好適には、 Q はカルボニルである。

## 【 0 0 3 5 】

好適には、 R<sup>1</sup> 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、ペリジニルエチル、モルホリニルエチル、ピリジルエチル、ジエチルアミノエチル、プロペニル、プロパルギル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、フェニル、ベンジル、ピリジニル、ピロリル、ピロリジニル、ペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニルおよびアゼバニルから成る群から選択する。 50

## 【0036】

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、ペリジニルエチル、モルホリニルエチル、ピリジ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。

## 【0037】

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。

## 【0038】

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、ペリジニルエチル、モルホリニルエチル、ピリジルエチル、ジエチルアミノエチル、プロペニル、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、ペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニルおよびアゼバニルから成る群から選択する。 10

## 【0039】

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、ペリジニルエチル、モルホリニルエチル、ピリジ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。

## 【0040】

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

## 【0041】

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

## 【0042】

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

## 【0043】

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

## 【0044】

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になって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もよい。

## 【0045】

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、ペリジニルエチル、モルホリニルエチル、ピリジルエチル、ジエチルアミノエチル、プロペニル、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、ペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニルおよびアゼバニルから成る群から選択する。 40

## 【0046】

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、ペリジニルエチル、モルホリニルエチル、ピリジ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。

## 【0047】

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。

## 【0048】

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、ピリジルエチル、ジエチルアミノエチル、プロペニル、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<sup>4</sup>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<sup>4</sup>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<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が結合している窒素と一緒に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<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が結合している窒素と一緒に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もよい。

## 【0053】

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

## 【0054】

更により好適には、R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が結合している窒素と一緒に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<sup>p</sup>、R<sup>q</sup>、R<sup>s</sup>またはR<sup>t</sup>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含む)、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。本発明の化合物は单一の鏡像異性体、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、单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<sup>125</sup>I、<sup>18</sup>F、<sup>11</sup>C、<sup>64</sup>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<sup>18</sup>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<sub>3</sub>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<sup>18</sup>Fまたは<sup>11</sup>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、薬理学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<sub>1 - 8</sub> アルキル、C<sub>3 - 8</sub> シクロアルキル、アリール、C<sub>2 - 10</sub> ヘテロアリールまたは C<sub>2 - 10</sub> 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、燐酸塩、トリル酸塩、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（lactiobionate）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. Berg e 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。  
10  
20

### 【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つ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。  
30

### 【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<sub>1 - 6</sub> アルキルアミンおよび第二級ジ（C<sub>1 - 6</sub> 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<sub>1 - 3</sub> アルキルアミンおよびジ（C<sub>1 - 2</sub> 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<sub>1 - 7</sub> アルキル、C<sub>5 - 7</sub> シクロアルキル、フェニルおよびフェニル（C<sub>1 - 6</sub>）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。  
40

### 【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つ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。  
50

## 【0062】

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)-<br>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]<br>-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)<br>-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]<br>-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<br>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<br>-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<br>-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<br>-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}<br>-(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<br>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-<br>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<br>-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<br>-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<br>-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<br>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<br>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<br>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<br>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<br>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<br>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<br>ル)-アミン；                         | 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 】

10

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 - プト - 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 - プト - 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 - プト - 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 - プト - 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 - プト - 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 - プト - 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 ;

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 - プト - 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 - プト - 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 - プト - 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 ;

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含む）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よい。これは通常の保護基、例えば J . F . W . McOmie 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 」、 Plenum Press 、 1973 、そして T . W . Greene 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 40

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。

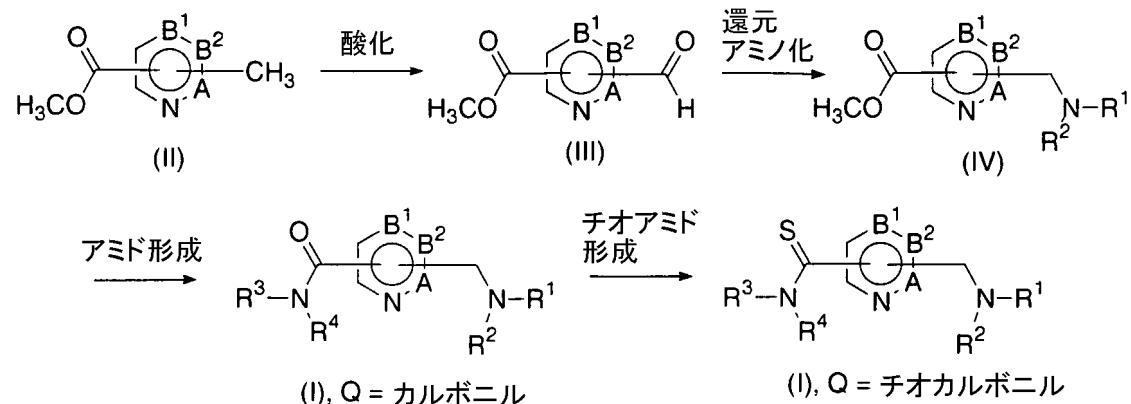
【 0 0 6 7 】

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。

【 0 0 6 8 】

【化 2】

スキームA



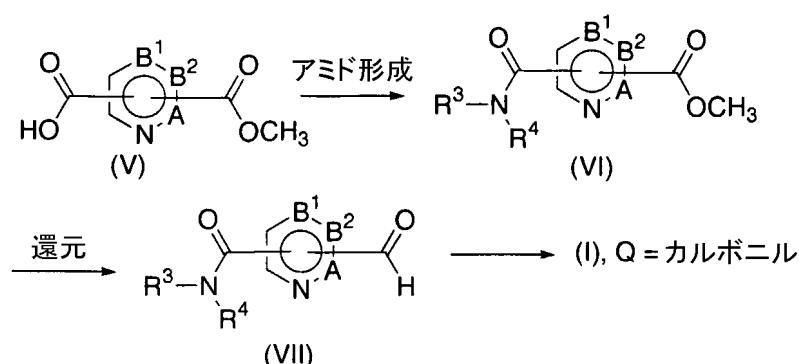
【 0 0 6 9 】

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<sub>2</sub>、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-プ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(Ⅴ)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、例えはトリアセトキシホウ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、例えは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ノ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-Emmmons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、例えはMgBr<sub>2</sub>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<sub>2</sub>S<sub>5</sub>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。

【 0 0 7 0 】

【化3】

## スキームB



10

【0071】

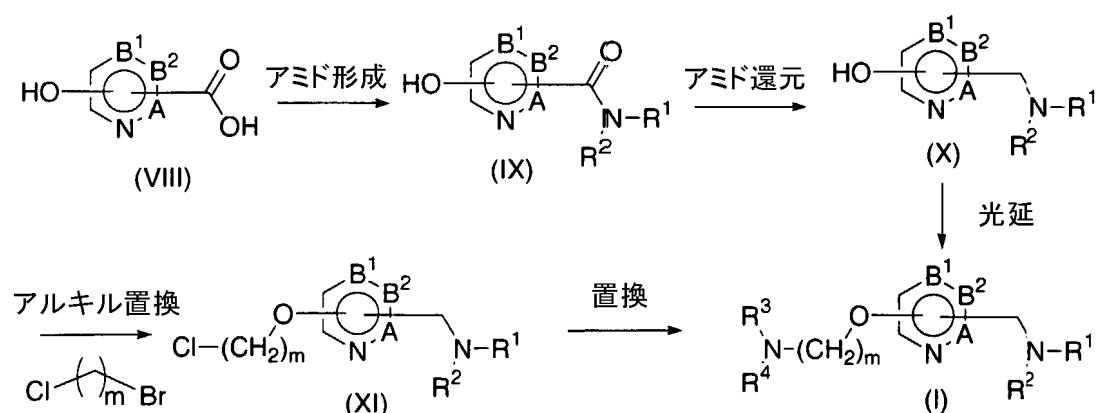
式(I)で表される化合物の調製をまたスキームBに示すようにして実施することも可能であり、それに下記の注および付け足しを加える。酸誘導体(V)に適切な第一級もしくは第二級アミンを用いた変換を連成剤、例えば水化1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミドHCl(EDC1)およびN-メチルモルホリンなどの存在下の標準的なペプチド連成条件下で受けさせることで相当するアミド(VI)を生じさせることができる。エステル基からアルデヒド(VII)を生じさせる選択的還元はDIBAL-Hを用いて実施可能であるか、或はエステルに還元を水素化物剤、例えばLiAlH<sub>4</sub>(otBu)<sub>3</sub>またはNaBH<sub>4</sub>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MnO<sub>2</sub>、Dess-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。ヒドロキシリ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K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>などの存在下で受けさせることで炭化

50

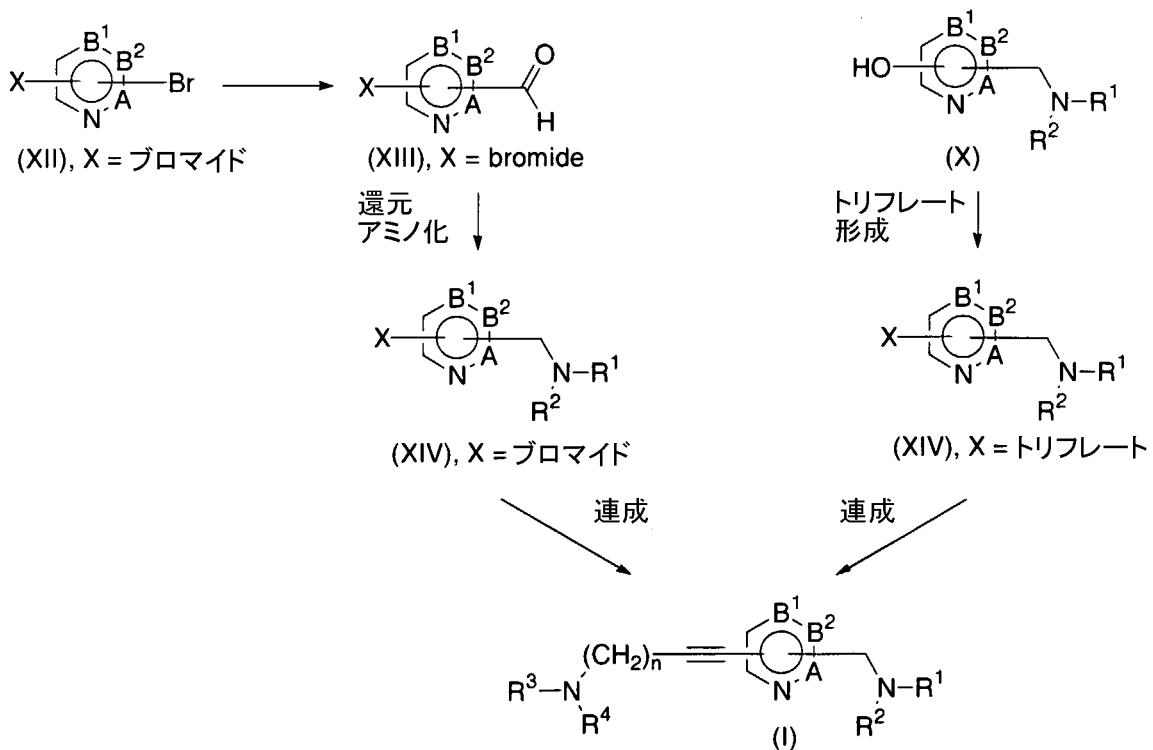
水素リンカー（X I）、例えば1-ブロモ-3-クロロプロパンまたは1-ブロモ-4-クロロプロパンなどを取り付けることができる。このアルキル置換の所望のO-位置選択性を達成する目的でAg<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を用いることも可能である。その連結させた脱離基に第一級もしくは第二級アミンによる置き換えを触媒作用のあるKIの添加有り無しで適切な塩基、例えばNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>などの存在下で受けさせててもよい。別法として、式(X)で表される化合物にアミン官能アルコール、例えば3-ピペリジン-1-イルプロパノール、標準的もしくは重合体担持トリ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。

【0074】

10

【化5】

## スキームD



【0075】

20

30

40

50

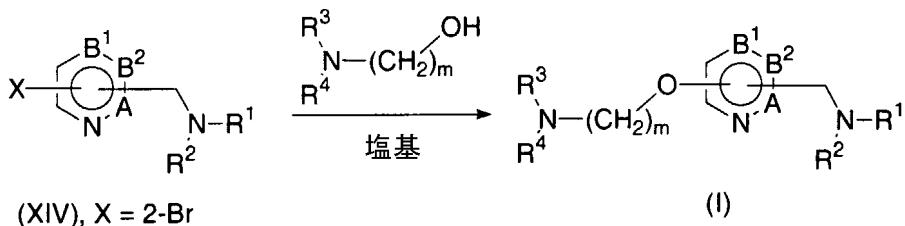
また、式(I)で表される化合物の調製をスキームDに記述するようにして実施することも可能であり、それに下記の注および付け足しを加える。Xがブロマイドである式(XII)で表される化合物に有機リチウム反応体、例えばn-BuLiなどによる処理を受けさせることでそれをブロモアルデヒド(XIII)に変化させた後、そのリチウムアニオンの反応をDMFで消滅させてもよい。その中間体であるリチウム種にn-BuMgClによる処理を受けさせることでそれを相当するグリニヤール試薬にインシトウで変化させてもよい。ブロモアルデヒドの調製は市販のカルボン酸を用い、本分野の技術者に公知の方法を用いることで実施可能である。そのアルデヒド(XIII)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(XIV)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(XIV、X=OTf)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

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】

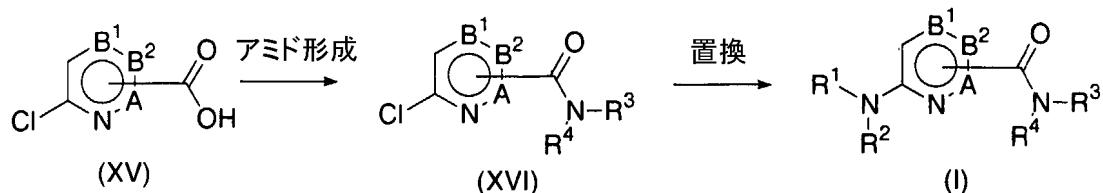
また、式(I)で表される化合物の調製をスキームEに示すようにして実施することも可能であり、それに下記の注および付け足しを加える。スキームDに記述したようにして生じさせた式(XIV)で表される2-ブロモ置換複素環に適切なアルコキサイド反応体（所望のサブユニット、例えば3-ピペリジン-1-イル-プロパン-1-オールと前記プロマイドを強塩基、例えば水素化ナトリウムなどの存在下で反応させることで生じさせた）を用いた置換を受けさせることでそれを式(I)で表される化合物に変化させることができます。

20

【0078】

【化7】

### スキームF



30

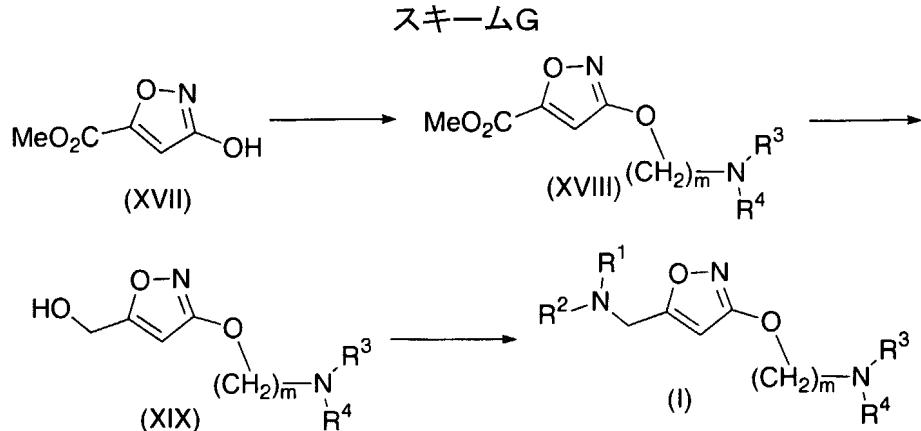
【0079】

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(XVII)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-BuOHなど中で加熱の有り無しで起こさせることでL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】



## 【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ル基に適切な官能化アミノアルコール、例えば3-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t-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。

## 【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单一の鏡像異性体、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分離方法を用いて单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。

## 【0083】

本発明の化合物はヒスタミンH<sub>3</sub>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H<sub>3</sub>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H<sub>3</sub>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H<sub>1</sub>受容体拮抗薬など)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、軽度認識障害(認知症前兆)、アルツハイマー病、てんかん、脱力発作を伴うかまた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<sub>3</sub>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)

10

20

30

40

50

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

#### 【 0 0 8 5 】

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H<sub>1</sub>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。

#### 【 0 0 8 6 】

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か或は腸溶性被膜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。

#### 【 0 0 8 7 】

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か、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-HDRO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。

#### 【 0 0 8 8 】

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よい。適切な水性媒体には、リング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

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の範囲であると予測する。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/分の範囲であってもよく、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H<sub>1</sub>受容体拮抗薬、H<sub>2</sub>受容体拮抗薬および神経伝達物質調節薬、例えばSSR I、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否かに拘わらず、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含む）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) 兩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单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。304050

## 【0093】

## 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にとて明らかに他の発明実施方法を見つける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。

## 【0094】

調製用逆相 HPLC のプロトコル

## G ilson (商標) 装置

カラム : YMC - Pack ODS - A、 $5 \mu\text{m}$ 、 $75 \times 30 \text{ mm}$

流量 :  $10 \text{ mL/min}$

検出 : =  $220$  および  $254 \text{ nm}$

勾配 (アセトニトリル /  $\text{H}_2\text{O}$ 、トリフルオロ酢酸が  $0.05\%$ )

1)  $0.0 \text{ 分}$   $20\%$  アセトニトリル /  $80\%$   $\text{H}_2\text{O}$

2)  $20.0 \text{ 分}$   $99\%$  アセトニトリル /  $1\%$   $\text{H}_2\text{O}$

## 【0095】

HPLC (逆相) のプロトコル

## Hewlett Packard Series 1100

カラム : Agilent ZORBAX (商標) C8、 $5 \mu\text{m}$ 、 $4.6 \times 150 \text{ mm}$

流量 :  $1 \text{ mL/min}$

検出 : =  $220$  および  $254 \text{ nm}$

勾配 (アセトニトリル /  $\text{H}_2\text{O}$ 、トリフルオロ酢酸が  $0.05\%$ )

1)  $0.0 \text{ 分}$   $1\%$  アセトニトリル /  $99\%$   $\text{H}_2\text{O}$

2)  $8.0 \text{ 分}$   $99\%$  アセトニトリル /  $1\%$   $\text{H}_2\text{O}$

## 【0096】

エレクトロスプレーイオン化 (ESI) が用いられている Agilent シリーズ 1100 MSD 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。

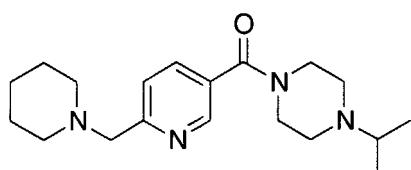
## 【0097】

Bruker モデル DPX 400 ( $400 \text{ MHz}$ ) または DPX 500 ( $500 \text{ MHz}$ ) のいずれかのスペクトロメーターを用いて NMR スペクトルを得た。 $^1\text{H}$  NMR 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 ( $\delta$  ppm) [多重度、結合定数  $J$  (Hz)、積分値]

## 【実施例 1】

## 【0098】

## 【化9】



40

## 【0099】

(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

## 【0100】

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 ( $1.00 \text{ g}$ 、 $6.62 \text{ ミリモル}$ ) とヨウ素 ( $1.68 \text{ g}$ 、 $6.62 \text{ ミリモル}$ ) と 2 - ヨード - 2 - メチルプロパン ( $0.478 \text{ g}$ 、 $2.60 \text{ ミリモル}$ ) とトリフルオロ酢酸 ( $2.26 \text{ g}$ 、 $19.8 \text{ ミリモル}$ ) を無水 DMSO に入れることで生じさせた溶液を  $160^\circ\text{C}$  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、1NのNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液(50mL)で処理した。その反応混合物のpHを1NのNaHCO<sub>3</sub>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(3×100mL)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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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<sub>2</sub>; 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(0.506g、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(0.200g、1.21ミリモル)とピペリジン(0.14mL、1.33ミリモル)をDCM(15mL)に入れることで生じさせた溶液にNaBH(OAc)<sub>3</sub>H(0.380g、1.80ミリモル)を加えた。18時間後の反応物を1NのNaOH(10mL)で希釈した後、DCM(2×50mL)で抽出した。その有機層と一緒にして、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた後、濃縮した。その残留物をクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>; MeOH中2MのNH<sub>3</sub>(1-3%)/DCM)にかけることで表題の化合物を油として得た(0.210g、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

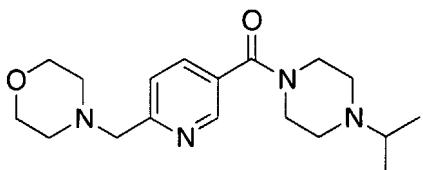
6-ピペリジン-1-イルメチル-ニコチン酸メチルエステル(0.300g、1.28ミリモル)とMgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub>(0.900g、3.84ミリモル)をTHF(15mL)に入れることで生じさせた溶液を15分間攪拌した。次に、1-イソプロピル-ピペラジン(0.325g、2.56ミリモル)をTHF(2mL)に入れることで生じさせた溶液を前記反応物に滴下した後、その混合物を還流48時間加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、1NのNaHCO<sub>3</sub>水溶液(50mL)で処理した後、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。その有機層と一緒にして、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた後、濃縮した。その残留物をクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>; MeOH中2MのNH<sub>3</sub>(3-6%)/DCM)にかけることで表題の化合物を油として得た(0.297g、70%)。

MS(ESI): C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>Oについて計算された正確な質量, 330.2; m/z 実測値, 331.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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。

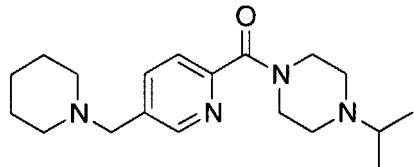
MS(ESI): C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>について計算された正確な質量, 332.2; m/z 50

/ z 実測値, 333.2 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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

ピリジン-2,5-ジカルボン酸5-メチルエステル(1.00 g、5.50ミリモル)と二塩酸1-イソプロピル-ピペラジン(1.20 g、6.10ミリモル)をDCM(100 mL)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、1.10 g、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、1.60 g、8.30ミリモル)およびN-メチルモルホリン(2.9 mL、27.0ミリモル)を加えた。18時間後の反応混合物に1NのNaHCO<sub>3</sub>水溶液(50 mL)を用いた反応消滅を受けさせた後、DCM(3 × 50 mL)による抽出を受けさせた。その有機層を一緒にして、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)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(SiO<sub>2</sub>; MeOH中2MのNH<sub>3</sub>(2-5%)/DCM)にかけることで表題の化合物を得た(1.20 g、74%)。

20

## 【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(0.500 g、1.72ミリモル)をTHF(15 mL)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-t-ブトキシアルミニオハイドライドの溶液(THF中1M、3.44 mL)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、15 mL)を用いて反応を消滅させた後、DCM(3 × 50 mL)を用いた抽出を実施した。その有機層を一緒にして、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)乾燥させた後、濃縮することで表題の化合物を得た(0.275 g、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(0.275 g、1.10ミリモル)をDCM(30 mL)に入れることで生じさせた溶液にMnO<sub>2</sub>(0.400 g、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(0.250 g、95%)。

50

## 【0110】

段階D . (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

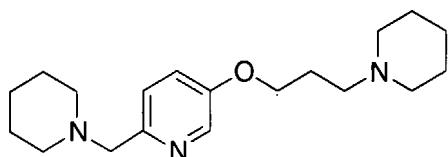
6 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - ピリジン - 3 - カルボアルデヒド (0 . 250 g、0 . 96ミリモル) とピペリジン (0 . 11 mL、1 . 10ミリモル) を DCM (20 mL) に入れることで生じさせた溶液に NaB(OAc)<sub>3</sub> H (0 . 300 g、1 . 44ミリモル) を加えた。18時間後に 1N の NaOH (15 mL) を加えた後、その混合物に DCM (3 × 25 mL) による抽出を受けさせた。その有機層を一緒にして、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させた後、濃縮した。その結果として得た残留物をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>; MeOH 中 2M の NH<sub>3</sub> (4 - 8%) / DCM) にかけることで表題の化合物を油として得た (0 . 030 g、9%)。

MS (ESI) : C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>Oについて計算された正確な質量, 330 . 2; m/z 実測値, 331 . 5 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8 . 49 (s, 1H), 7 . 77 (dd, J = 7 . 8, 2 . 0, 1H), 7 . 58 (d, J = 7 . 8, 1H), 3 . 82 (t, J = 5 . 0, 2H), 3 . 61 (t, J = 5 . 0, 2H), 3 . 49 (s, 2H), 2 . 75 - 2 . 72 (m, 1H), 2 . 62 (t, J = 5 . 0, 2H), 2 . 51 (t, J = 5 . 0, 2H), 2 . 37 (br s, 4H), 1 . 60 - 1 . 54 (m, 4H), 1 . 45 - 1 . 43 (m, 2H), 1 . 05 (d, J = 6 . 6, 6H)。

## 【実施例 4】

## 【0111】

## 【化12】



## 【0112】

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

## 【0113】

段階A . (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 5 - ヒドロキシ - 2 - ピリジンカルボン酸 (2 . 00 g、14 . 0ミリモル) とピペリジン (1 . 5 mL、15ミリモル) を DCM (150 mL) に入れることで生じさせた溶液に HOBT (2 . 80 g、21 . 0ミリモル)、EDC (4 . 00 g、21 . 0ミリモル) および N - メチルモルホリン (8 . 5 mL、84ミリモル) を加えた。18時間後の反応混合物に濃縮を受けさせた。その残留物をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>; MeOH 中 2M の NH<sub>3</sub> (5 - 10%) / DCM) にかけることで表題の化合物を固体として得た (1 . 30 g、43%)。

## 【0114】

段階B . 6 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン - 3 - オール

(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 (1 . 30 g、6 . 31ミリモル) を THF (100 mL) に入れることで生じさせた溶液にボラン - ジメチルスルフィド錯体 (1 . 75 mL、18 . 9ミリモル) を加えた。18時間後に溶媒を除去した後、その残留物を MeOH (50 mL) で希釈して、60℃に加熱した。2時間後に溶媒を蒸発させた後、その残留物をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>; MeOH 中 2M の NH<sub>3</sub> (4 - 8%) / DCM) にかけることで表題の化合物を油として得た (0 . 225 g、17%)。

## 【0115】

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

10

20

30

40

50

ン

6 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン - 3 - オール (0.225 g、1.17ミリモル) と 1 - ブロモ - 3 - クロロプロパン (0.23 mL、2.34ミリモル) と  $K_2CO_3$  (0.483 g、3.50ミリモル) をアセトン (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。10時間後の反応混合物を室温に冷却し、アセトン (50 mL) 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 (0.250 g、80%)。

## 【0116】

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

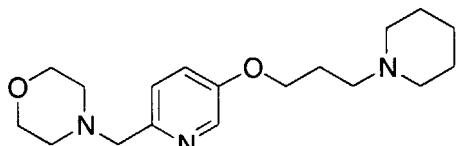
5 - (3 - クロロ - プロポキシ) - 2 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン (0.25 g、0.86ミリモル) とピペリジン (0.09 mL、0.94ミリモル) と  $KI$  (0.003 g、0.017ミリモル) と  $Na_2CO_3$  (0.045 g、0.43ミリモル) を 1 - ブタノール (5 mL) に入れることで生じさせた溶液を 95% に加熱した。18時間後の反応混合物に濃縮を受けさせ、それを DCM (50 mL) で希釈した後、ケイソウ土の詰め物に通して濾過した。その濾液に濃縮を受けさせた後、その残留物をクロマトグラフィー ( $SiO_2$ ; MeOH 中 2M 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 (0.025 g、10%)。

MS (ESI) : C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O について計算された正確な質量, 317.3; m/z 実測値, 318.5. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 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)。

## 【実施例 5】

## 【0117】

## 【化13】



## 【0118】

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

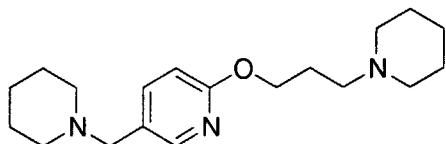
この化合物の調製を実施例 4 に示した様式と同様な様式であるが段階 A でピペリジンの代わりにモルホリンを用いて実施した。

MS (ESI) : C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 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]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 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)。

## 【実施例 6】

## 【0119】

## 【化14】



## 【0120】

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

## 【0121】

段階A . ( 6 - プロモ - 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 - プロモ - 3 - ピリジンカルボン酸を用いて実施する。

## 【0122】

段階B . 2 - プロモ - 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 - プロモ - 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。

## 【0123】

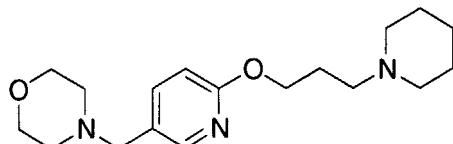
段階C . 5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - 2 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ ) - ピリジン

$\text{NaH}$  ( 1 . 5ミリモル ) を D M F 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 - プロモ - 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 ( 100mL ) による抽出を受けさせた後、1Nの $\text{NaHCO}_3$  ( 50mL ) そして $\text{H}_2\text{O}$  ( 3 × 50mL ) 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、 $\text{SiO}_2$  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】

## 【0124】

## 【化15】



## 【0125】

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】

## 【0126】

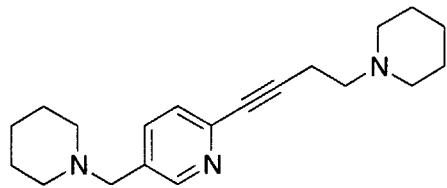
10

20

30

40

## 【化16】



## 【0127】

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

10

## 【0128】

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 . 225 g、1 . 17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 . 50 g、1 . 41ミリモル) と T E A (0 . 50 mL、3 . 50ミリモル) を D C M (20 mL) に入れることで生じさせた溶液を還流に 18 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<sub>2</sub> ; MeOH 中 2M の NH<sub>3</sub> (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 . 036 g、95%)。

## 【0129】

段階B . 2 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - プト - 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 . 10 g、0 . 31ミリモル) と 1 - プト - 3 - イニル - ピペリジン (0 . 051 g、0 . 37ミリモル) と T E A (2 mL) を無水 D M F (1 mL) 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 . 004 g、0 . 006ミリモル) およびヨウ化銅 (I) (0 . 004 g、0 . 016ミリモル) を加えた。この反応混合物を 80 °C に 4 時間加熱し、室温に冷却し、D C M (25 mL) 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 1N の Na OH (25 mL) で希釈した後、D C M (3 × 25 mL) で抽出した。その有機層を一緒にして、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 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<sub>2</sub> ; MeOH 中 2M の NH<sub>3</sub> (3 - 6%) / D C M ) にかけることで表題の化合物を得た (0 . 01 g、10%)。

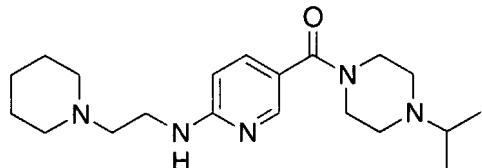
M S (E S I) : C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub> について計算された正確な質量, 311 . 2 ; m/z 実測値, 312 . 5 [M + H]<sup>+</sup> . <sup>1</sup>H N M R (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8 . 45 (d, J = 2 . 0, 1H), 7 . 62 (d, J = 8 . 3, 1H), 7 . 25 (d, J = 8 . 1, 1H), 3 . 47 (s, 2H), 2 . 74 - 2 . 70 (m, 4H), 2 . 62 - 2 . 59 (m, 4H), 2 . 37 (br s, 4H), 1 . 65 - 1 . 55 (m, 8H), 1 . 46 - 1 . 44 (m, 4H)。

## 【実施例9】

40

## 【0130】

## 【化17】



## 【0131】

(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 1N の NaOH (50 mL) で希釈した後、DCM (3 × 50 mL) で抽出した。その有機抽出液を一緒にして、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) させた後、濃縮した。その残留物をクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ ; MeOH 中 2M の  $\text{NH}_3$  (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

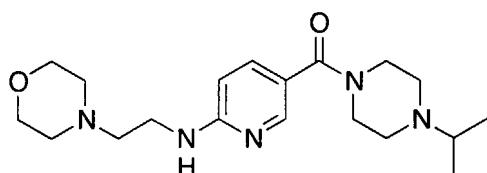
(6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン (0.20 g、0.75ミリモル) と 1 - (2 - アミノエチル) - ピペリジン (0.16 mL、1.13ミリモル) を 1 - ブタノール (10 mL) に入れることで生じさせた溶液を還流温度に加熱した。18 時間後の反応物に濃縮を受けさせ、1N の  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (25 mL) を用いた処理を受けさせた後、DCM (3 × 25 mL) を用いた抽出を受けさせた。その有機層と一緒にして、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) させた後、濃縮した。その残留物をクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ ; MeOH 中 2M の  $\text{NH}_3$  (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) :  $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}$  について計算された正確な質量, 359.3; m/z 実測値, 360.2 [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 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, 6H)。 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) :  $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$  について計算された正確な質量, 361.3; m/z 実測値, 362.2 [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 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。

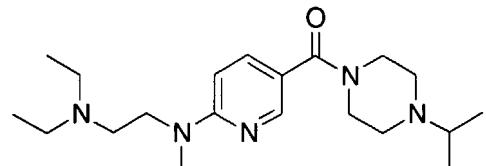
MS (ESI) : C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>Oについて計算された正確な質量, 353.46; m/z 実測値, 354.2 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.57 - 8.54 (m, 1 H) , 8.20 (s, 1 H) , 7.63 - 7.59 (m, 1 H) , 7.53 (dd, J = 8.6, 2.3, 1 H) , 7.18 - 7.14 (m, 2 H) , 6.39 (d, J = 9.2, 1 H) , 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 - ディアミンを用いて実施した。

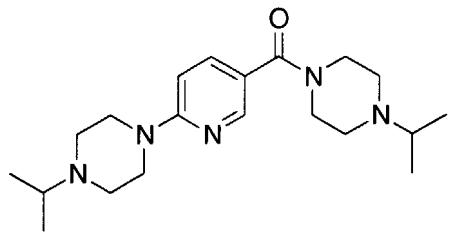
MS (ESI) : C<sub>20</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>Oについて計算された正確な質量, 361.2; m/z 実測値, 362.2 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.26 (s, 1 H) , 7.58 (dd, J = 8.8, 2.3, 1 H) , 6.47 (d, J = 9.3, 1 H) , 3.66 - 3.63 (m, 6 H) , 3.10 (s, 3 H) , 2.74 - 2.71 (m, 1 H) , 2.64 - 2.52 (m, 10 H) , 1.06 - 1.01 (m, 12 H)。

40

## 【実施例 13】

## 【0140】

## 【化21】



## 【0141】

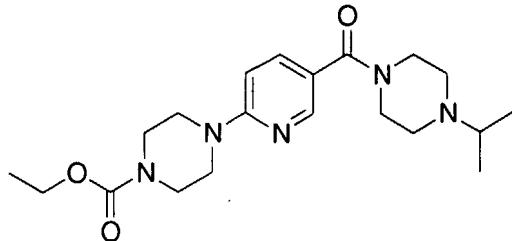
(4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [6 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - メタノン 10

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<sub>20</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O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]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 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

## 【0142】

## 【化22】



30

## 【0143】

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

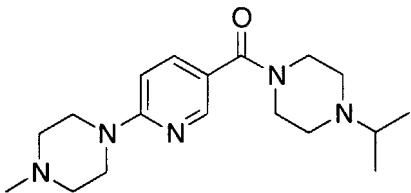
この化合物の調製を実施例9に示した様式と同様な様式であるが段階Bで1-(2-アミノエチル) - ピペリジンの代わりにピペラジン - 1 - カルボン酸エチルエステルを用いて実施した。

MS (ESI) : C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>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]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 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】

## 【0144】

## 【化23】



## 【0145】

(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

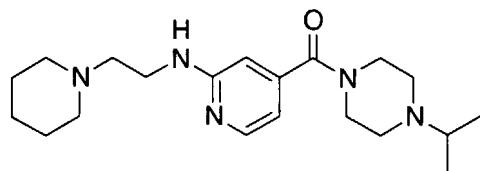
この化合物の調製を実施例9に示した様式と同様な様式であるが段階Bで1 - (2 - アミノエチル) - ピペリジンの代わりに1 - メチル - ピペラジンを用いて実施した。

MS (ESI) : C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O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]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 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16】

## 【0146】

## 【化24】



## 【0147】

(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

## 【0148】

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。

## 【0149】

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。

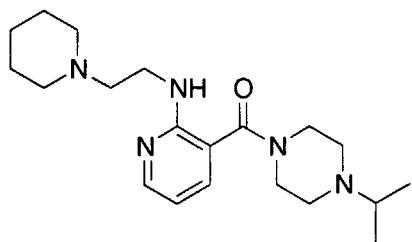
MS (ESI) : C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>Oについて計算された正確な質量, 359.3; m/z 実測値, 360.1 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.11 (d, J = 5.1, 1H), 6.48 (dd, J = 5.1, 1.3, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.34 (br s, 1H), 3.75 (br s, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 4H), 2.73 - 2.71 (m, 1H), 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17】

## 【0150】

50

## 【化25】



## 【0151】

(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

## 【0152】

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。

## 【0153】

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

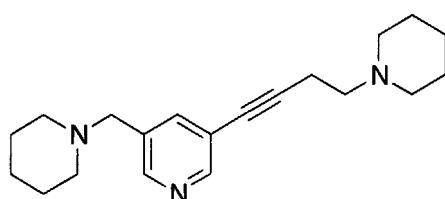
この化合物の調製を実施例9の段階Bに示した様式と同様な様式であるが(2 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル - メタノンおよび2 - ピペリジン - 1 - イル - エチルアミンを用いて実施した。 20

MS : C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O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]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 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18】 30

## 【0154】

## 【化26】



## 【0155】

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

## 【0156】

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<sub>3</sub> 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 × 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<sub>2</sub>O 50

で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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 (10.71 g)。この粗化合物を精製 ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{MeOH}$  中 2 M の  $\text{NH}_3$  (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 (4.14 g, 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 (1.13 g, 6.00 ミリモル) を  $\text{CHCl}_3$  (40 mL) に溶解させた後、 $\text{MnO}_2$  (3.60 g) 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 (0.570 g, 51 %)。

## 【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 (0.190 g, 1 ミリモル) と  $\text{NaBH}_3$  (0.320 g, 1.50 ミリモル) とピペリジン (0.090 g, 1.50 ミリモル) を DCM (8 mL) に入れて懸濁させた後、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。1 M の  $\text{NaOH}$  溶液 (5 mL) を添加して反応を消滅させた後の混合物を 1 時間攪拌した。この反応混合物に DCM (3 × 15 mL) を用いた抽出を受けさせた。その有機抽出液を一緒に  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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 (0.18 g, 71 %)。この粗生成物を次の段階で用いた。

## 【0159】

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

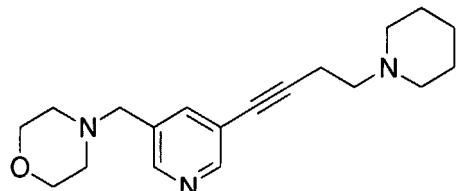
DMF (0.50 mL) と  $\text{Et}_2\text{N}$  (3.00 mL) の混合物に窒素下で 3 - プロモ - 5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジン (0.353 g, 1.38 ミリモル)、1 - プト - 3 - イニル - ピペリジン (0.380 g, 2.77 ミリモル)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (0.097 g, 0.14 ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (0.027 g, 0.14 ミリモル) および  $\text{Ph}_3\text{P}$  (0.131 g, 0.50 ミリモル) を加えた。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  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (15 mL) で処理した後、30 分間攪拌した。この反応混合物に DCM (3 × 30 mL) を用いた抽出を受けさせた後、その有機相と一緒にして、 $\text{H}_2\text{O}$  (2 × 20 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過した後、濃縮した。その残留物を精製 ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{MeOH}$  中 2 M の  $\text{NH}_3$  (0 - 7 %) / DCM) することで表題の化合物を得た (0.018 g, 8 %)。

MS (ESI) :  $C_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3$  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]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.48 (d,  $J = 1.9$ , 1 H), 8.39 (d,  $J = 1.6$ , 1 H), 7.66 - 7.64 (m, 4 H), 7.51 - 7.41 (m, 4 H), 2.40 - 2.30 (m, 4 H), 1.64 - 1.51 (m, 8 H), 1.48 - 1.37 (m, 4 H)。

## 【実施例 19】

## 【0160】

## 【化 27】



## 【0161】

4 - [ 5 - ( 4 - ピペリジン - 1 - イル - プト - 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 ( S i O <sub>2</sub> ; M e O H 中 2 M の N H <sub>3</sub> ( 0 - 3 % ) / D C M ) 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 - プト - 1 - イニル ) - ピリジン - 3 - イルメチル ] - モルホリン

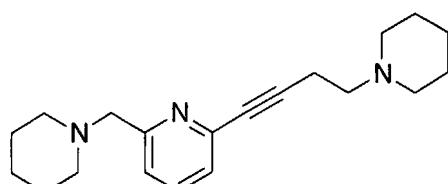
この化合物の調製を実施例18の段階Dに記述した様式と同様な様式であるが4 - ( 5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イルメチル ) - モルホリンおよび1 - プト - 3 - イニル - ピペリジンを用いて実施した ( 57 % ) 。

M S ( E S I ) : C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> 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 ] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H N M R ( 500 M H z , C D C 13 ) : 8.49 ( d , J = 1.9 , 1 H ) , 8.40 ( d , J = 1.6 , 1 H ) , 7.66 - 7.64 ( m , 1 H ) , 3.68 ( t , J = 4.5 , 4 H ) , 3.45 ( s , 2 H ) , 2.67 - 2.58 ( m , 4 H ) , 2.49 - 2.38 ( m , 8 H ) , 1.62 - 1.52 ( m , 4 H ) , 1.46 - 1.40 ( m , 2 H ) 。

## 【実施例20】

## 【0164】

## 【化28】



10

30

## 【0165】

2 - ( 4 - ピペリジン - 1 - イル - プト - 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 - B u L i ( ヘキサン中 2.5 M 、 5.6 m L 、 14 ミリモル ) を無水トルエン ( 20 m L ) 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 - B u M g C l 溶液 ( T H F 中 2 M 、 3.5 m L ) を 20 分かけて加えた。この混合物を -10 で 30 分間攪拌した。2,6 - ジブロモ - ピリジン ( 4.74 g 、 20 ミリモル ) をトルエン ( 20 m L ) 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 時間攪拌した。この混合物をカニューレで D M F ( 1.9 g 、 2.6 ミリモル ) をトルエン ( 10 m L ) 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 <sub>2</sub> O ( 15 m L ) 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 分間攪拌した後、層分離を起こさせた。その有機層を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過した後、濃縮した。その残留物を精製 ( S i O <sub>2</sub> ; 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

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 - ブロモ - 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 (S i O<sub>2</sub> ; MeOH 中 2 M の NH<sub>3</sub> (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 - プト - 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 - ブロモ - 6 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピリジンおよび 1 - プト - 3 - イニル - ピペリジンを用いて実施した (56%)。 10

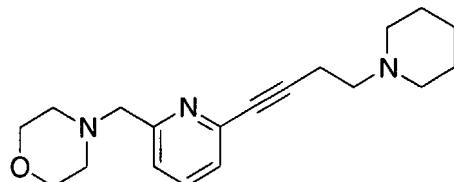
MS (ESI) : C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub> について計算された正確な質量, 311.46; m/z 実測値, 312.5 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.54 (t, J = 7.7, 1H), 7.38 (d, J = 7.7, 1H), 7.20 (d, J = 7.4, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.67 - 2.57 (m, 4H), 2.46 - 2.34 (m, 8H), 1.60 - 1.50 (m, 8H), 1.44 - 1.36 (m, 4H)。

## 【実施例 21】

## 【0169】

## 【化 29】

20



## 【0170】

4 - [6 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - プト - 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 - ブロモ - ピリジン - 2 - イルメチル) - モルホリン 30

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 (0.415 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 (S i O<sub>2</sub> ; MeOH 中 2 M の NH<sub>3</sub> (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 - プト - 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 - ブロモ - 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 - プト - 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。 40

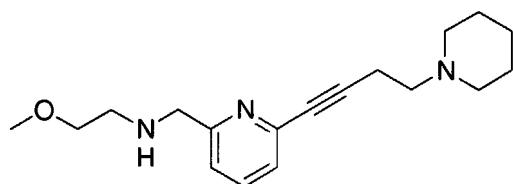
MS (ESI) : C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O について計算された正確な質量, 313.45; m/z 実測値, 314.4 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.52 (t, J = 7.8, 1H), 7.32 (dd, J = 8.0, 1.1, 1H), 7.20 (dd, J = 7.1, 1.1, 1H), 3.65 (t, J = 4.6, 4H), 3.58 (s, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 4H), 2.46 - 2.37 (m, 8H), 1.57 - 1.49 (m, 4H), 1.41 - 1.34 (m, 2H)。

## 【実施例 22】

50

【0173】

【化30】



【0174】

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

【0175】

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(0.275g、1.48ミリモル)および2-メトキシ-エチルアミン(0.111g、1.48ミリモル)を用いて実施した。その粗生成物を精製(SiO<sub>2</sub>; 0-5% MeOH/DCM)することで表題の化合物を得た(0.34g、94%)。

【0176】

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

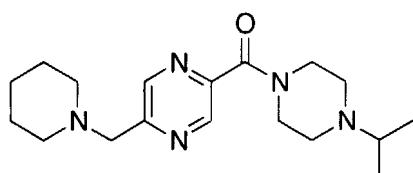
表題の化合物(13%)の調製を実施例18の段階Dに記述した様式と同様な様式であるが(6-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-(2-メトキシ-エチル)-アミン(0.300g、1.23ミリモル)および1-ブト-3-イニル-ピペリジン(0.336g、2.45ミリモル)を用いて実施した。

MS(ESI): C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>Oについて計算された正確な質量, 301.44; m/z 実測値, 302.4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.56(t, 7.7, 1H), 7.26(d, J = 7.1, 1H), 7.23(d, J = 7.7, 1H), 3.90(s, 2H), 3.52-3.45(m, 2H), 3.34(s, 3H), 2.80(t, J = 5.2, 2H), 2.70-2.59(m, 4H), 2.48-2.40(m, 4H), 1.67-1.54(m, 5H), 1.46-1.38(m, 2H)。

【実施例23】

【0177】

【化31】



【0178】

(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

【0179】

段階A. 5-ジプロモメチル-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(1.60g、10.5ミリモル; Macdonald, S. J. F. et al., J. Med. Chem. 2002, 45(18): 3878-3890)、N-ブロモスクシニミド(5.62g、31.6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<sub>4</sub> (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<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液 (2×20 mL) そしてH<sub>2</sub>O (1×30 mL) で洗浄した。その有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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<sub>2</sub>; 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<sub>2</sub>O (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NaB(OAc)<sub>3</sub>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時間攪拌した。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分間攪拌した。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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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1MのLiOH水溶液 (0.53 mL、0.53ミリモル) で処理した後、18時間攪拌した。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時間攪拌した。次に、この混合物をEDC (0.122 g、0.64ミリモル) で処理した後、攪拌を18時間継続した。1NのNaOH (10 mL) を滴下して反応を消滅させた後、攪拌を30分間実施した。この混合物をH<sub>2</sub>O (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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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<sub>2</sub>の上に置いてMeOH中2MのNH<sub>3</sub> (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) : C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>Oについて計算された正確な質量, 331.46; m/z 実測値, 332.5 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 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

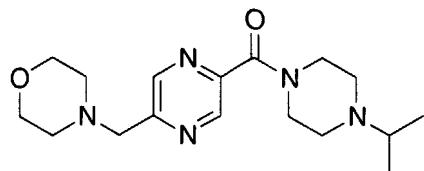
40

50

## 【実施例 2 4】

## 【0 1 8 4】

## 【化 3 2】



## 【0 1 8 5】

(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

## 【0 1 8 6】

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 2 3 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。

## 【0 1 8 7】

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

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 2 3 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)。

## 【0 1 8 8】

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

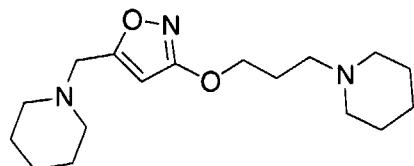
表題の化合物 (0 . 022 g、7 %) の調製を実施例 2 3 の段階 E に記述した様式と同様な様式で実施した。

M S (E S I) : C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O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]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H N M R (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 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)。

## 【実施例 2 5】

## 【0 1 8 9】

## 【化 3 3】



## 【0 1 9 0】

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

## 【0 1 9 1】

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)

10

20

40

50

、6.00ミリモル)をDCM(30mL)に溶解させた後、重合体担持Ph<sub>3</sub>P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(3×30mL)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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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<sub>2</sub>; MeOH中2MのNH<sub>3</sub>(5%)/DCM)することで表題の化合物を得た(0.88g、58%)。

MS(ESI): C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>について計算された正確な質量, 268.14; m/z 実測値, 269.4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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)。

#### 【0192】

段階B. [3-(3-ペペリジン-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-ペペリジン-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<sub>4</sub>(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(3×30mL)で抽出した。その有機抽出液を一緒にしてNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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%)。

MS(ESI): C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>について計算された正確な質量, 240.15; m/z 実測値, 241.3 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【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]-ペペリジン

[3-(3-ペペリジン-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。

#### 【0194】

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

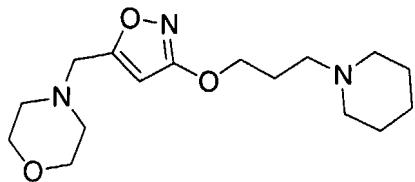
1-[3-(5-クロロメチル-イソオキサゾール-3-イルオキシ)-プロピル]-ペペリジン(0.15g、0.80ミリモル)をDCM(5mL)に溶解させた後、ペペリジン(0.24mL、2.4ミリモル)をゆっくり加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌した後、濃縮することで粗生成物(0.140g)を得た。その粗生成物を精製(SiO<sub>2</sub>; MeOH中2MのNH<sub>3</sub>(0-5%)/DCM)することで最終的生成物を得た(0.118g、47.6%)。

MS(ESI): C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>について計算された正確な質量, 307.23; m/z 実測値, 308.4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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34】



## 【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

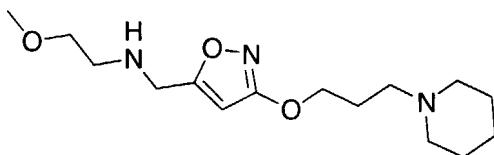
表題の化合物の調製を実施例25の段階Dに記述した様式と同様な様式で実施した。

MS ( E S I ) : C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>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]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 5.80 ( s, 1 H ), 4.27 - 4.21 ( m, 2 H ), 3.70 ( t, J = 4.7, 4 H ), 3.54 ( s, 2 H ), 2.53 - 2.32 ( m, 10 H ), 2.00 - 1.92 ( m, 2 H ), 1.61 - 1.54 ( m, 4 H ), 1.46 - 1.38 ( m, 2 H ).

## 【実施例27】

## 【0197】

## 【化35】



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

30

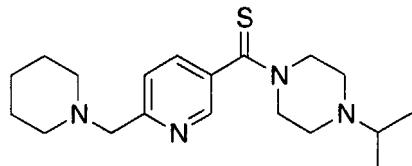
表題の化合物の調製を実施例25の段階Dに記述した様式と同様な様式で実施した。

MS ( E S I ) : C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>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]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 5.78 ( s, 1 H ), 4.26 - 4.22 ( m, 2 H ), 3.81 ( br s, 2 H ), 3.50 - 3.46 ( m, 2 H ), 3.35 ( s, 3 H ), 2.82 - 2.79 ( m, 2 H ), 2.45 - 2.40 ( m, 2 H ), 2.40 - 2.33 ( m, 3 H ), 1.99 - 1.92 ( m, 2 H ), 1.87 - 1.76 ( m, 2 H ), 1.60 - 1.54 ( m, 4 H ), 1.46 - 1.39 ( m, 2 H ).

## 【実施例28】

## 【0199】

## 【化36】



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

50

( 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、80mg、0.24ミリモル ) と Lawesson試薬 ( 210mg、0.50ミリモル ) を THFに入れることで生じさせた溶液

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、溶媒を真空中で除去した。その残留物をクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>:MeOH中2MのNH<sub>3</sub>(1-6%)/DCM)にかけることで表題の化合物を油として得た。

MS(ESI): C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>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]<sup>+</sup>。

### 【0201】

#### 生物学的実施例

##### 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400μL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0.4cmにした(Bio-Rad #165-2088)。前記細胞にスーパーコイル状のH<sub>3</sub>受容体cDNAを1μg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0.25kVに設定しあつキャパシタンスを960μFに設定した。エレクトロポレーション後の細胞を10mLの完全培地で希釈した後、4個の10cm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600μg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. [<sup>3</sup>H]-N-メチルヒスタミン結合

ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体を発現するSK-N-MC細胞から得た細胞沈澱物を50mMのTris-HCl/0.5mM EDTAに入れて均一にした。800gの回転で生じた上澄み液を集めた後、再遠心分離に30,000gで30分間かけた。沈澱物を50mMのTris/5mMのEDTA(pH7.4)に入れて再び均一にした。膜を0.8nMの[<sup>3</sup>H]-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ガラス纖維フィルター(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5mL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。10μMのヒスタミンを用いて非特異的結合を限定した。pK<sub>i</sub>値の計算をK<sub>D</sub>が0.8nMでリガンドの濃度([L])が0.8nMであることを基にして式K<sub>i</sub> = (IC<sub>50</sub>) / (1 + ([L] / (KD)))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<br>PCT/US2005/010570   |   |  |  |                           |
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>C07D213/82 A61K31/444 A61P25/00 A61P37/08 C07D213/81<br>C07D213/65 C07D213/64 C07D213/38 C07D241/24 A61K31/497<br>C07D261/12 A61K31/422 C07D213/83  |   |  |  |                           |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC   |   |  |  |                           |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br><b>C07D</b>   |   |  |  |                           |
| 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)<br><b>EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE</b>   |   |  |  |                           |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>   |   |  |  |                           |
| Category <sup>a</sup>   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  |  |  | Relevant to claim No.     |
| X   | WO 03/066604 A (NOVO NORDISK A/S;<br>BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH;<br>HOHLWEG, RO) 14 August 2003 (2003-08-14)<br>page 1, lines 3-9; examples<br>20,36,37,39,118,120,124<br>page 39, line 18 - page 42, line 31<br>claim 1<br><br>-/-/ |  |  | 1-7,9,<br>11-13,<br>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. |  |                           |
| <sup>a</sup> Special categories of cited documents :<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier document but published on or after the International filing date<br>"L" document which may throw doubt on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed |   |  |  |                           |
| Date of the actual completion of the international search<br><b>23 November 2005</b>  |   | Date of mailing of the International search report<br><b>22.12.05</b>          |  |                           |
| Name and mailing address of the ISA<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, TX. 31 661 apo nl.<br>Fax: (+31-70) 340-3016  |   | Authorized officer<br><b>Seymour, L</b>  |  |                           |

## 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  | BÜCHI J ET AL.: "Syntheses of some 2-dialkylaminoalkoxy-6-alkylaminopyridines and 2-dialkylaminoalkylamino-6-alkoxypyridines"<br><br>HELVETICA CHIMICA ACTA., vol. 48, no. 5, 1965, pages 1216-1219, XP009050917<br>CHVERLAG HELVETICA CHIMICA ACTA. BASEL.<br>the whole document<br>compounds V | 1-6,9,<br>11,13,<br>15-51 |
| X  | PAVIA M R ET AL.: "N,N-Disubstituted 6-alkoxy-2-pyridinamines as anticonvulsant agents"<br><br>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 30, no. 7, 1987, pages 1210-1214, XP002337175<br>USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON.<br>page 1212, left-hand column, last paragraph<br>compound 9       | 1-6,9,<br>11,13,<br>15-51 |
| X  | EP 0 143 630 A (SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED)<br>5 June 1985 (1985-06-05)<br>page 1, line 3 - page 2, line 3; claims 1,9; example 5   | 1-6,9,<br>11,13,<br>15-51 |
| X  | EP 0 134 096 A (SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED)<br>13 March 1985 (1985-03-13)<br>page 1, line 2 - page 2, line 8; claims 1,13; example 6  | 1-6,9,<br>11,13,<br>15-51 |
| X  | EP 0 089 153 A (SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED)<br>21 September 1983 (1983-09-21)<br>page 1, line 3 - page 2, line 8; claims 1,19; example 12   | 1-6,9,<br>11,13,<br>15-51 |
| X  | WO 84/04304 A (SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED)<br>8 November 1984 (1984-11-08)<br>page 1, line 3 - page 2, line 8; claims 1,9; example 6  | 1-6,9,<br>11,13,<br>15-51 |
| X  | WO 03/082205 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION; THOMPSON, SCOTT, K; FRAZEE, JAMES, S;) 9 October 2003 (2003-10-09)<br>page 44, line 30 - page 45, line 37;<br>claims 1,22; examples 68,69  | 1-6,9,<br>11,13,<br>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)<br><br>claims 1,7-9<br>example 21<br>table 7, entries 96 and 99<br>table 5, REx 26   | 1-6,9,<br>11,13,<br>15-51 |
| X  | WO 00/50391 A (MERCK & CO., INC;<br>BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; SMITH,<br>DAVID, W; MUÑOZ)<br>31 August 2000 (2000-08-31)<br>claim 24; example 233   | 1-6,9,<br>11,13,<br>15-51 |
| X  | DATABASE BEILSTEIN 1993,<br>XP002344011<br>Database accession no. 5702704 (CNR)<br>BRN: 5598995, 5632883, 5764929, 5774681<br>& AKHUNDOV R A ET AL.: "Synthesis and<br>psychotropic activity of amides of<br>2-aminonicotinic acid"<br>KHIMIKO-FARMATSEVTICHESKII ZHURNAL.,<br>vol. 20, no. 1, 1986, pages 48-50,<br>RUMOSCOW. | 1-6,9,<br>11,13,<br>15-51 |
| X  | HIGHFIELD J A ET AL:<br>JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN<br>TRANSACTIONS 1.,<br>vol. 16, 1999, pages 2343-2352,<br>XP002337176<br>GBCHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH.<br>abstract<br>compounds 27a and 28a  | 1-6,9,<br>11,13,<br>15-51 |
| X  | DE 25 14 334 A1 (A.CHRISTIAENS S.A)<br>9 October 1975 (1975-10-09)<br><br>page 3, paragraph 3; claims 1,8<br>pages 7,8   | 1-6,9,<br>11,13,<br>15-51 |
| X  | THUNUS L; LAPIERE C L:<br>EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY.,<br>vol. 9, no. 1, 1974, pages 55-58,<br>XP009050898<br>FEDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS.<br>abstract<br>tables I,II  | 1-6,9,<br>11,13,<br>15-51 |
| X  | DE 19 02 694 A1 (LABORATOIRES U.P.S.A;<br>LABORATOIRES U.P.S.A., GENNEVILLIERS,<br>SEINE) 4 September 1969 (1969-09-04)<br>page 2, paragraph 2; claims 1,3,5-9   | 1-6,9,<br>11,13,<br>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   | DE 817 911 C (CHEMISCHE FABRIK TEMPELHOF PREUSS & TEMMLER)<br>22 October 1951 (1951-10-22)<br>the whole document  | 1-6, 9,<br>11, 13,<br>15-51    |
| A   | STARK H: "Recent advances in histamine H3/H4 receptor ligands"<br>EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS,<br>ASHLEY PUBLICATIONS, GB,<br>vol. 13, no. 6, 2003, pages 851-865,<br>XP002298271<br>ISSN: 1354-3776<br>the whole document<br>compound 39   | 1-51                           |
| A   | "Phenylalkynes to treat histamine-mediated conditions"<br>EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS.,<br>vol. 13, no. 11, 2003, pages 1759-1762,<br>XP002337280<br>GBASHLEY PUBLICATIONS.<br>the whole document   | 1-51                           |
| X   | WO 00/76984 A (PHARMACIA & UPJOHN AB;<br>NILSSON, BJOERN; TEJBRANT, JAN; PELCMAN,<br>BENJAM) 21 December 2000 (2000-12-21)<br>page 18, line 28 - page 19, line 8; claims<br>1, 31; examples 15, 16  | 1-3, 7, 9,<br>12, 13,<br>15-51 |
| X   | DATABASE CAPLUS<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US; 1975,<br>XP002355523<br>Database accession no. 82:43345 (DN)<br>RN 54409-12-0<br>& FOKS H ET AL.: "Pyrazine derivatives.<br>III. Synthesis and tuberculostatic<br>activity of<br>6-(N-methylamino)-pyrazine-2-carboxylic<br>acid derivatives" POLISH JOURNAL OF<br>PHARMACOLOGY AND PHARMACY,<br>vol. 26, no. 5, 1974, pages 537-543,                                   | 1-3, 7, 9,<br>12, 13,<br>15-51 |
| X   | DATABASE CAPLUS<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US; 1977,<br>XP002355524<br>Database accession no. 86:72575 (DN)<br>61689-62-1, 61689-63-2, 61689-64-3,<br>61689-65-4, 61689-67-6, 61689-69-8,<br>61689-70-1, 61689-71-2, 61689-72-3,<br>61689-74-5, 61689-76-7, 61689-77-8,<br>61689-78-9, 61689-79-0, 61689-80-3,<br>61689-82-5, 61689-84-7, 61689-85-8,<br>61689-86-9, 61689-87-0, 61689-88-1,<br>61689-89-2, 61726-06-5 | 1-3, 7, 9,<br>12, 13,<br>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  | & 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,<br>EP 1 388 535 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 11 February 2004 (2004-02-11)<br>paragraphs '0030!, '0034!, '0043!;<br>claims 1,8; examples 6,9 | 1-7,9,<br>11-13,<br>15-51   |
| X  | US 6 399 607 B1 (WELCH JOHN T ET AL)<br>4 June 2002 (2002-06-04)<br>column 2, lines 24-64<br>column 5, lines 41-50  | 1-3,7,9,<br>12,13,<br>15-51 |
| X  | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 71, no. 25, 1969, Columbus, Ohio, US;<br>abstract no.: 124503b,<br>KATAOKA H:<br>"6-Morpholino-2-(morpholinocarbonyl)pyrazines"<br>page 473<br>XP002355517<br>abstract<br>& JP 44 020347 B (DAIICHI SEIYAKU CO)<br>2 September 1969 (1969-09-02)   | 1-3,7,9,<br>12,13,<br>15-51 |
| X  | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 76, no. 7, 1972, Columbus, Ohio, US;<br>abstract no.: 34291e,<br>KATAOKA H: "Pyrazine derivatives"<br>page 324<br>XP002355518<br>abstract<br>& JP 46 037595 B (DAIICHI SEIYAKU CO)<br>5 November 1971 (1971-11-05)<br>examples 1-4   | 1-3,7,9,<br>12,13,<br>15-51 |
| A  | US 4 792 547 A (ITOH ET AL)<br>20 December 1988 (1988-12-20)<br>column 4, lines 33-40; claims 1,10  | 1-3,7,9,<br>12,13,<br>15-51 |
| X  | WO 03/092686 A (ASTRAZENECA AB;<br>ASTRAZENECA UK LIMITED; STOKES, ELAINE,<br>SOPHIE, ELIZAB)<br>13 November 2003 (2003-11-13)<br>page 23, line 26 - page 27, line 2; claim<br>1; examples 9,14,15,17,18  | 1-7,9,<br>11-13,<br>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  | WO 01/85715 A (NOVARTIS AG;<br>NOVARTIS-ERFINDUNGEN<br>VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H; SEIDE)<br>15 November 2001 (2001-11-15)<br>page 11, line 6 – page 12, line 25; claim<br>1<br>page 23, line 23 – page 26, line 8                | 1-7,9,<br>11-13,<br>15-51 |
| X  | US 2003/125339 A1 (CHEN GUOQING ET AL)<br>3 July 2003 (2003-07-03)<br>paragraphs '08071 – '08231; claims 1,6,10<br>examples, particularly page 105, example<br>150 and page 113, table 4   | 1-51                      |
| X  | WO 03/037891 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V;<br>FREYNE, EDDY, JEAN, EDGARD; BUIJNSTERS,<br>PET) 8 May 2003 (2003-05-08)<br>page 46, line 8 – page 49, line 33; claim<br>1; example b3  | 1-7,9,<br>11-13,<br>15-51 |
| X  | WO 03/037869 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V;<br>FREYNE, EDDY, JEAN, EDGARD; BUIJNSTERS,<br>PET) 8 May 2003 (2003-05-08)<br>page 33, line 9 – page 36, line 33; claim<br>1; examples b2b,b2c  | 1-7,9,<br>11-13,<br>15-51 |
| X  | WO 2004/018428 A (PHARMACIA & UPJOHN<br>COMPANY; THORARENSEN, ATLI; RUBLE, CRAIG,<br>J; FISHER) 4 March 2004 (2004-03-04)<br>page 8, lines 28-32; claims 1,2<br>page 33, lines 16,33<br>page 34, lines 1,2,15,16<br>examples 3,4,3,5 | 1-6,<br>8-11,<br>13-51    |
| X  | WO 03/078398 A (FERRING BV; ROE, MICHAEL,<br>BRYAN; BATT, ANDRZEJ, ROMAN; EVANS, DAVID,<br>M) 25 September 2003 (2003-09-25)<br>claims 1,21-36; examples 54,57,58,62   | 1-6,<br>8-11,<br>13-51    |
| X  | US 5 780 393 A (NEWTON ET AL)<br>14 July 1998 (1998-07-14)<br>column 6, line 1 – column 7, line 4; claim<br>17; example 9<br>column 23, lines 42,43  | 44                        |
| P,X  | WO 2005/023247 A (SMITHKLINE BEECHAM<br>CORPORATION; HOANG, TRAM, H; THOMPSON,<br>SCOTT, K; WA) 17 March 2005 (2005-03-17)<br>claims 1,16,20-35; examples 10,11  | 1-3,8,<br>10,11,<br>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)(e) 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 or 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           |  | 02-09-2003       |
|  |   |                  | BR | 0307429 A               |  | 28-12-2004       |
|  |   |                  | CA | 2474214 A1              |  | 14-08-2003       |
|  |   |                  | CN | 1628109 A               |  | 15-06-2005       |
|  |   |                  | EP | 1474401 A2              |  | 10-11-2004       |
| EP 0143630                             | A | 05-06-1985       | AU | 3601684 A               |  | 06-06-1985       |
|  |   |                  | DK | 567184 A                |  | 02-06-1985       |
|  |   |                  | ES | 8602663 A1              |  | 16-03-1986       |
|  |   |                  | GR | 81085 A1                |  | 29-03-1985       |
|  |   |                  | JP | 60136564 A              |  | 20-07-1985       |
|  |   |                  | PT | 79569 A                 |  | 01-12-1984       |
|  |   |                  | US | 4608380 A               |  | 26-08-1986       |
|  |   |                  | US | 4738969 A               |  | 19-04-1988       |
|  |   |                  | ZA | 8409273 A               |  | 30-07-1986       |
| EP 0134096                             | A | 13-03-1985       | AU | 564650 B2               |  | 20-08-1987       |
|  |   |                  | AU | 3099184 A               |  | 31-01-1985       |
|  |   |                  | CA | 1261831 A1              |  | 26-09-1989       |
|  |   |                  | CS | 8405810 A2              |  | 15-08-1985       |
|  |   |                  | DD | 216933 A5               |  | 02-01-1985       |
|  |   |                  | DE | 3476541 D1              |  | 09-03-1989       |
|  |   |                  | DK | 368284 A                |  | 30-01-1985       |
|  |   |                  | ES | 8600254 A1              |  | 01-01-1986       |
|  |   |                  | FI | 842976 A                |  | 30-01-1985       |
|  |   |                  | GR | 82226 A1                |  | 13-12-1984       |
|  |   |                  | HU | 34743 A2                |  | 28-04-1985       |
|  |   |                  | JP | 60051179 A              |  | 22-03-1985       |
|  |   |                  | NO | 843043 A                |  | 30-01-1985       |
|  |   |                  | PT | 78977 A                 |  | 01-08-1984       |
|  |   |                  | ZA | 8405820 A               |  | 26-06-1985       |
|  |   |                  | ZW | 11584 A1                |  | 17-04-1985       |
| EP 0089153                             | A | 21-09-1983       | AU | 1254183 A               |  | 22-09-1983       |
|  |   |                  | AU | 1254283 A               |  | 22-09-1983       |
|  |   |                  | CA | 1192191 A1              |  | 20-08-1985       |
|  |   |                  | DD | 206994 A5               |  | 15-02-1984       |
|  |   |                  | DE | 3366369 D1              |  | 30-10-1986       |
|  |   |                  | DK | 123083 A                |  | 18-09-1983       |
|  |   |                  | DK | 123183 A                |  | 18-09-1983       |
|  |   |                  | EP | 0089765 A2              |  | 28-09-1983       |
|  |   |                  | ES | 8500935 A1              |  | 01-02-1985       |
|  |   |                  | FI | 830891 A                |  | 18-09-1983       |
|  |   |                  | GR | 77155 A1                |  | 07-09-1984       |
|  |   |                  | GR | 77162 A1                |  | 10-09-1984       |
|  |   |                  | NO | 830932 A                |  | 19-09-1983       |
|  |   |                  | PL | 241082 A1               |  | 21-05-1984       |
|  |   |                  | PT | 76395 A                 |  | 01-04-1983       |
|  |   |                  | RO | 85384 A1                |  | 25-11-1984       |
|  |   |                  | US | 4551466 A               |  | 05-11-1985       |
|  |   |                  | US | 4574126 A               |  | 04-03-1986       |
|  |   |                  | US | 4758576 A               |  | 19-07-1988       |
|  |   |                  | ZW | 6883 A1                 |  | 08-06-1983       |
| WO 8404304                             | A | 08-11-1984       | DE | 3471929 D1              |  | 14-07-1988       |
|  |   |                  | EP | 0132914 A2              |  | 13-02-1985       |
|  |   |                  | ES | 8505668 A1              |  | 01-10-1985       |
|  |   |                  | FI | 845095 A                |  | 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<br>HU 34744 A2<br>JP 60501207 T<br>NO 845172 A<br>PT 78498 A<br>US 4567176 A<br>ZA 8403088 A<br>ZW 6784 A1  | 12-12-1984<br>28-04-1985<br>01-08-1985<br>21-12-1984<br>01-05-1984<br>28-01-1986<br>27-02-1985<br>17-04-1985   |
| WO 03082205                            | A                | 09-10-2003 | AU 2003226094 A1<br>EP 1575495 A2   | 13-10-2003<br>21-09-2005   |
| EP 1396487                             | A                | 10-03-2004 | BR 0210030 A<br>CA 2448298 A1<br>CN 1516691 A<br>WO 02102778 A1<br>MX PA03011629 A<br>PL 367205 A1<br>US 2004192701 A1  | 10-08-2004<br>27-12-2002<br>28-07-2004<br>27-12-2002<br>01-07-2004<br>21-02-2005<br>30-09-2004   |
| WO 0050391                             | A                | 31-08-2000 | AU 773273 B2<br>AU 3241000 A<br>BR 0008965 A<br>CA 2366919 A1<br>CN 1348442 A<br>CZ 20013000 A3<br>EP 1159263 A1<br>HU 0201020 A2<br>JP 2002537376 A<br>MX PA01008606 A<br>NO 20014135 A<br>NZ 514453 A<br>PL 349781 A1 | 20-05-2004<br>14-09-2000<br>26-02-2002<br>31-08-2000<br>08-05-2002<br>13-02-2002<br>05-12-2001<br>29-07-2002<br>05-11-2002<br>05-05-2003<br>27-09-2001<br>29-04-2003<br>09-09-2002 |
| DE 2514334                             | A1               | 09-10-1975 | BE 827326 A1<br>CA 1051888 A1<br>ES 436109 A1<br>FR 2266506 A1<br>JP 50140469 A<br>LU 72195 A1<br>NL 7503975 A  | 29-09-1975<br>03-04-1979<br>01-01-1977<br>31-10-1975<br>11-11-1975<br>20-08-1975<br>07-10-1975   |
| DE 1902694                             | A1               | 04-09-1969 | AT 287713 B<br>BE 726551 A<br>CH 495359 A<br>DK 125592 B<br>FR 2000504 A5<br>NL 6900954 A<br>NO 126738 B<br>SE 351211 B<br>US 3538106 A   | 10-02-1971<br>16-06-1969<br>31-08-1970<br>12-03-1973<br>12-09-1969<br>24-07-1969<br>19-03-1973<br>20-11-1972<br>03-11-1970   |
| DE 817911                              | C                | 22-10-1951 | NONE  |  |
| WO 0076984                             | A                | 21-12-2000 | AU 777276 B2<br>AU 4969000 A<br>BR 0010783 A<br>CA 2374898 A1   | 07-10-2004<br>02-01-2001<br>09-04-2002<br>21-12-2000   |

## **INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

#### **Information on patent family members**

International Application No.

PCT/US2005/010570

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)             |  | Publication<br>date  |
|---|----|---------------------|--|--|--|
| WO 0076984                                | A  |                     | CN<br>EA<br>EP<br>JP<br>MX<br>NO<br>NZ | 1360583 A<br>5820 B1<br>1178973 A2<br>2003502317 T<br>PA01011905 A<br>20015686 A<br>515786 A | 24-07-2002<br>30-06-2005<br>13-02-2002<br>21-01-2003<br>19-03-2004<br>15-01-2002<br>30-01-2004 |
| EP 1388535                                | A  | 11-02-2004          | AU<br>BR<br>CA<br>CN<br>WO<br>MA       | 2003250159 A1<br>0313271 A1<br>2494628 A1<br>1675170 A<br>2004014842 A1<br>27330 A1          | 25-02-2004<br>21-06-2005<br>19-02-2004<br>28-09-2005<br>19-02-2004<br>02-05-2005               |
| US 6399607                                | B1 | 04-06-2002          | NONE                                   |  |  |
| JP 44020347                               | B  | --                  | --                                     |  |  |

**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 44020347                            | B                | —                       | —                |
| JP 46037595                            | B                | —                       | —                |

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

|   |
|---|
| International Application No<br>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) |
|----------------------------------|-----------------|------------|
| <b>A 6 1 K 31/4545 (2006.01)</b> | A 6 1 K 31/4545 |            |
| <b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>   | A 6 1 P 43/00   | 1 1 3      |
| <b>A 6 1 P 25/20 (2006.01)</b>   | A 6 1 P 25/20   |            |
| <b>A 6 1 P 25/28 (2006.01)</b>   | A 6 1 P 25/28   |            |
| <b>A 6 1 P 25/06 (2006.01)</b>   | A 6 1 P 25/06   |            |
| <b>A 6 1 P 25/24 (2006.01)</b>   | A 6 1 P 25/24   |            |
| <b>A 6 1 P 3/04 (2006.01)</b>    | A 6 1 P 3/04    |            |
| <b>A 6 1 P 1/08 (2006.01)</b>    | A 6 1 P 1/08    |            |
| <b>A 6 1 P 25/18 (2006.01)</b>   | A 6 1 P 25/18   |            |
| <b>A 6 1 P 25/36 (2006.01)</b>   | 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・モーニングウエイ 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