

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014 年 12 月 4 日(04.12.2014)



(10) 国際公開番号
WO 2014/192865 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 295/14 (2006.01) *A61P 25/18* (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01) *A61P 25/24* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01) *C07D 295/18* (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/064254
- (22) 国際出願日: 2014 年 5 月 29 日(29.05.2014)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2013-114287 2013 年 5 月 30 日(30.05.2013) JP
- (71) 出願人: 大日本住友製薬株式会社 (SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418524 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 6 番 8 号 Osaka (JP). 国立大学法人京都大学 (KYOTO UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町 3 6 番地 1 Kyoto (JP).
- (72) 発明者: 吉永 英史 (YOSHINAGA, Hidefumi); 〒5640053 大阪府吹田市江の木町 3 3 番 9 4 号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 中川 拓士 (NAKAGAWA, Hiroshi); 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 永田 龍 (NAGATA, Ryu); 〒6620945 兵庫県西宮市川東町 6-1 2

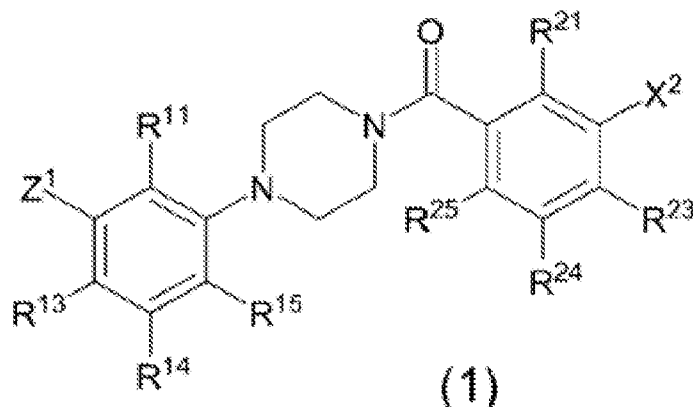
Hyogo (JP). 森 泰生 (MORI, Yasuo); 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町 3 6 番地 1 国立大学法人京都大学内 Kyoto (JP).

- (74) 代理人: 鮫島 睦, 外 (SAMEJIMA, Mutsumi et al.); 〒5300017 大阪府大阪市北区角田町 8 番 1 号 梅田阪急ビルオフィスタワー青山特許事務所 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: PHENYLPIPERAZINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: フェニルピペラジン誘導体



(57) Abstract: The present invention relates to a therapeutic agent for neurodegenerative diseases and mental diseases, which comprises, as an active ingredient, a compound represented by formula (1) [wherein Z¹ represents a halogen atom, an alkyl group or the like; R¹¹ to R²⁵ independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl group or the like; and X² represents a halogen atom], a pharmaceutically acceptable salt of the compound or the like.

(57) 要約: 本発明は、式 (1) [式中、Z¹はハロゲン原子、アルキル基等を表し; R¹¹~R²⁵は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基等を表し; X²は、ハロゲン原子を表す] で表される化合物もしくはそれらの薬学上許容される塩などを有効成分とする神経変性疾患および精神疾患の治療薬に関する。



WO 2014/192865 A1



添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：フェニルピペラジン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、TRPC3またはTRPC6チャンネルを活性化し脳由来神経成長因子（BDNF）様作用を示すフェニルピペラジン誘導体およびその塩、並びに該化合物を有効成分とする神経変性疾患および精神疾患の治療薬に関する。

背景技術

[0002] 神経成長因子（NGF）、脳由来神経成長因子（BDNF）、ニューロトロフィン3（Neurotrophin 3、NT3）などの神経栄養因子は、主に中枢神経系で恒常的に産生され、神経細胞の発達（分化）と生存維持に重要な役割を果たす。これらの神経栄養因子は、TrkA、TrkB、TrkC等の特異的な受容体型チロシンキナーゼに結合して活性化される。中でもBDNFシグナルを活性化すると、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、レット症候群、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症（ALS）などの神経変性疾患、および老年性認知症、うつ病、双極性障害、統合失調症などの精神疾患において治療効果が得られると考えられている（例えば、非特許文献1を参照）。

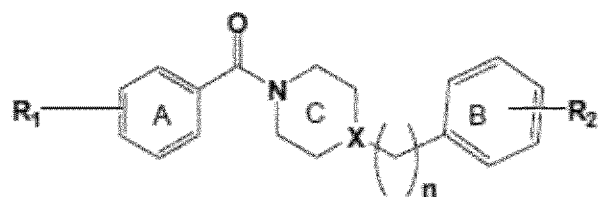
しかしながら、BDNFそのものは、末梢投与すると、血中半減期が1分以下と短い上に、脳への移行性も悪いため、神経変性疾患および精神疾患の治療薬としての有用性が極めて低い。したがって、末梢投与でBDNF様の薬効を発現する低分子化合物の発見が待ち望まれている。

BDNFと同様の効果を奏する低分子化合物（BDNF-mimic low-molecular compound）としては、TrkB受容体を直接活性化する7，8-ジヒドロフラボン誘導体（例えば、非特許文献2を参照）や、LM22化合物（例えば、非特許文献3を参照）が知られている。しかし、これらは治療薬として開発された実績はない。

一方、BDNFとTRPC3またはTRPC6チャンネルとが共役 (couple) して、BDNFシグナルが発生することが知られている（例えば、非特許文献4、5を参照）。すなわち、理論上、これらのチャンネルを直接活性化する低分子化合物は、BDNFと同様の効果を奏し、上述の神経変性疾患治療薬および精神疾患治療薬となりうる。ヨーロッパの民間伝承薬であるセイヨウオトギリソウ (St. John's Wort) の有効成分と考えられているハイパフォリン (Hyperforin) がTRPC6チャンネルを活性化することにより神経栄養因子様作用を示すという報告がなされているが（例えば、非特許文献6を参照）、TRPC3またはTRPC6チャンネルを活性化しBDNF様作用を示す他の低分子化合物の報告はほとんど見当たらない。

[0003] 下記〔表1〕に示される化合物がNADH依存性エノイルACPレダクターゼ (NADH-dependent enoyl-ACP reductase) 阻害作用を有することが知られている（非特許文献7を参照）。しかし、当該化合物がTRPCチャンネルを活性化するという記載や示唆はない。該化合物と神経変性疾患および精神疾患との関連を示唆する記載もない。

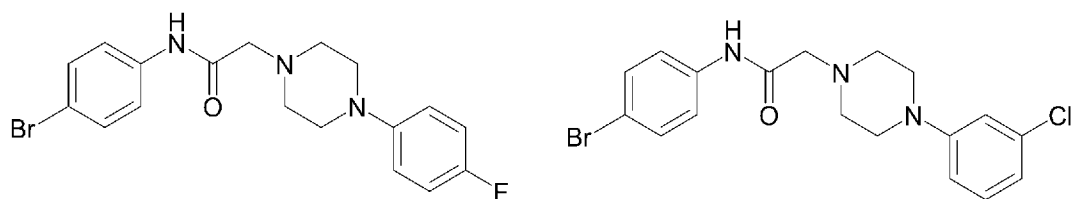
[表1]



X	n	R^1	R^2
N	0	H	H
N	0	4-CH ₃	H
N	0	4-CH ₃	3-CF ₃
N	0	4-CH ₃	3-Cl
N	0	3-CH ₃	3-Cl
N	0	3-CH ₃	4-NO ₂
N	0	3,4-Me ₂	3-Cl
N	0	3,4-Me ₂	3-CF ₃
N	0	4- <i>i</i> -Pr	3-Cl
N	0	4- <i>t</i> -Bu	3-Cl
N	0	4- <i>t</i> -Bu	3-CF ₃
N	0	4- <i>t</i> -Bu	4-CH ₃ , 3-Cl
N	0	2-F	3-Cl
N	0	4-F	3-Cl
N	0	3-Cl	3-Cl
N	0	3,4-Cl ₂	3-Cl
N	0	3,4-Cl ₂	H
N	1	H	H
C	1	3-Cl	H
C	1	2-F	H
C	1	4-CH ₃	H
C	1	3-CH ₃	H

[0004] また下記の式で表される化合物が、N-ホルミルペプチド受容体を活性化することが知られている（非特許文献8を参照）。しかしながら、当該化合物がTRPCチャンネルを活性化するという記載や示唆はない。該化合物と神経変性疾患および精神疾患との関連を示唆する記載もない。

[化1]



先行技術文献

非特許文献

- [0005] 非特許文献1 : Growth Factors 22, 123-131 (2004)
- 非特許文献2 : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 107, 2687-2692 (2010)
- 非特許文献3 : J. Clin. Invest., 120, 1774-1785 (2010)
- 非特許文献4 : Nat. Neurosci. 10, 559-567 (2007)
- 非特許文献5 : 生化学 81, 962-983 (2009)
- 非特許文献6 : FASEB J. 21, 4101-4111 (2007)
- 非特許文献7 : Bioorg. Med. Chem., 15, 6649-6658 (2007)
- 非特許文献8 : Eur. J. Med. Chem., 45, 5406-5419 (2010)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

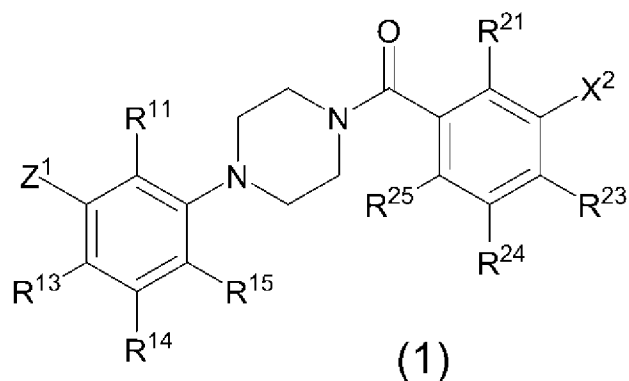
- [0006] 本発明の課題は、BDNF様作用を有する末梢投与可能な化合物の探索、および該化合物を有効成分とする神経変性疾患治療薬および精神疾患治療薬を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

- [0007] 本発明者らは、鋭意検討した結果、下記式(1)で表される化合物およびその薬学上許容される塩(以下必要に応じ「本発明の化合物」と略称することがある。)が、TRPC3またはTRPC6チャンネルを直接活性化すると共にBDNF様作用を示すことを見出し、発明を完成させるに至った。
- [0008] すなわち本発明は、以下の通りである。

[1] 式(1) :

[化2]



(1)

[式中、 Z^1 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基を表し；

R^{11} 、 R^{13} 、 R^{14} 、および R^{15} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基を表し；

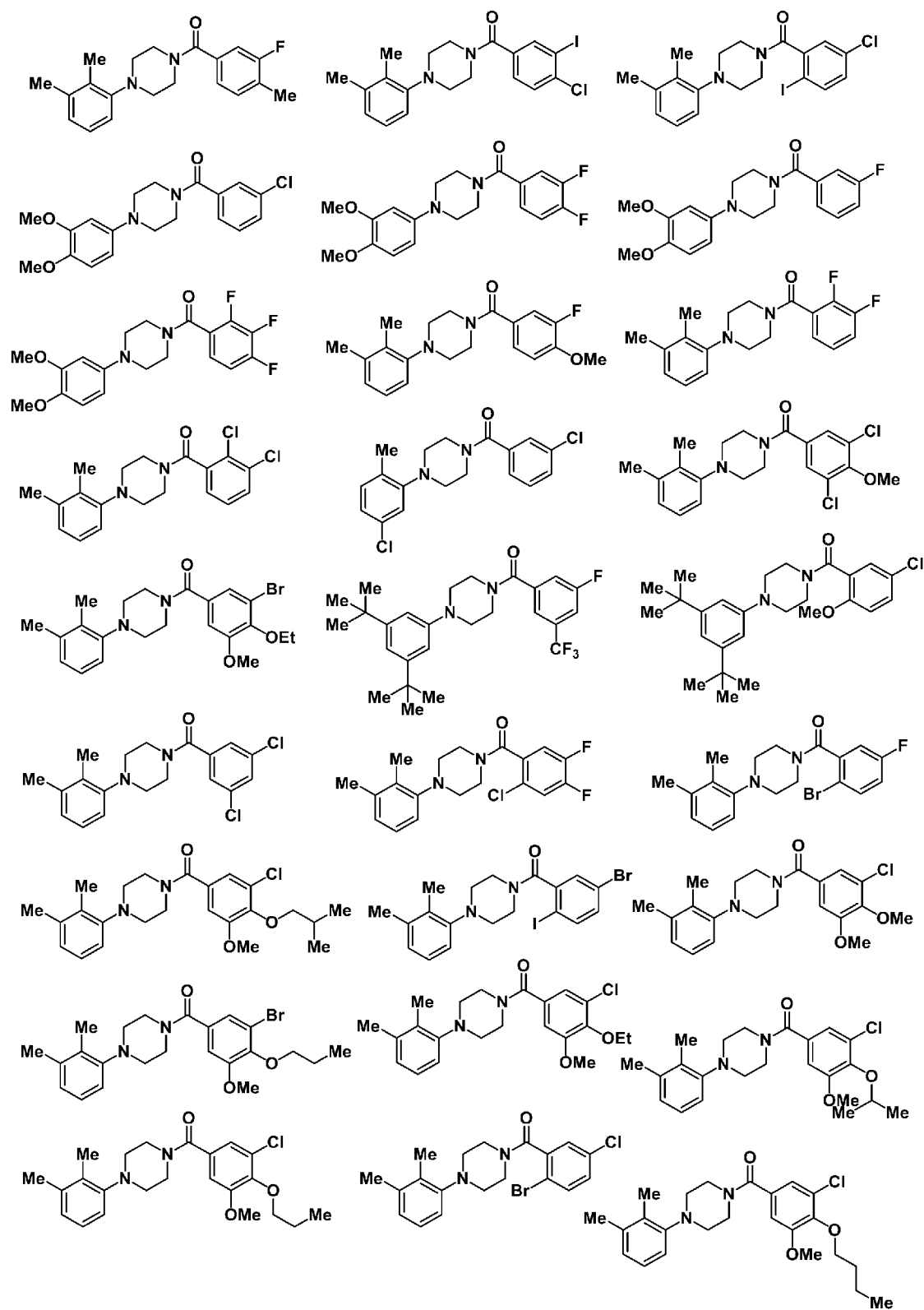
ただし、 R^{11} 、 R^{13} 、 R^{14} 、および R^{15} は同時に水素原子ではなく、または同時にハロゲン原子ではなく；

R^{21} 、 R^{23} 、 R^{24} 、および R^{25} は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} ハロアルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、またはシアノ基を表し；

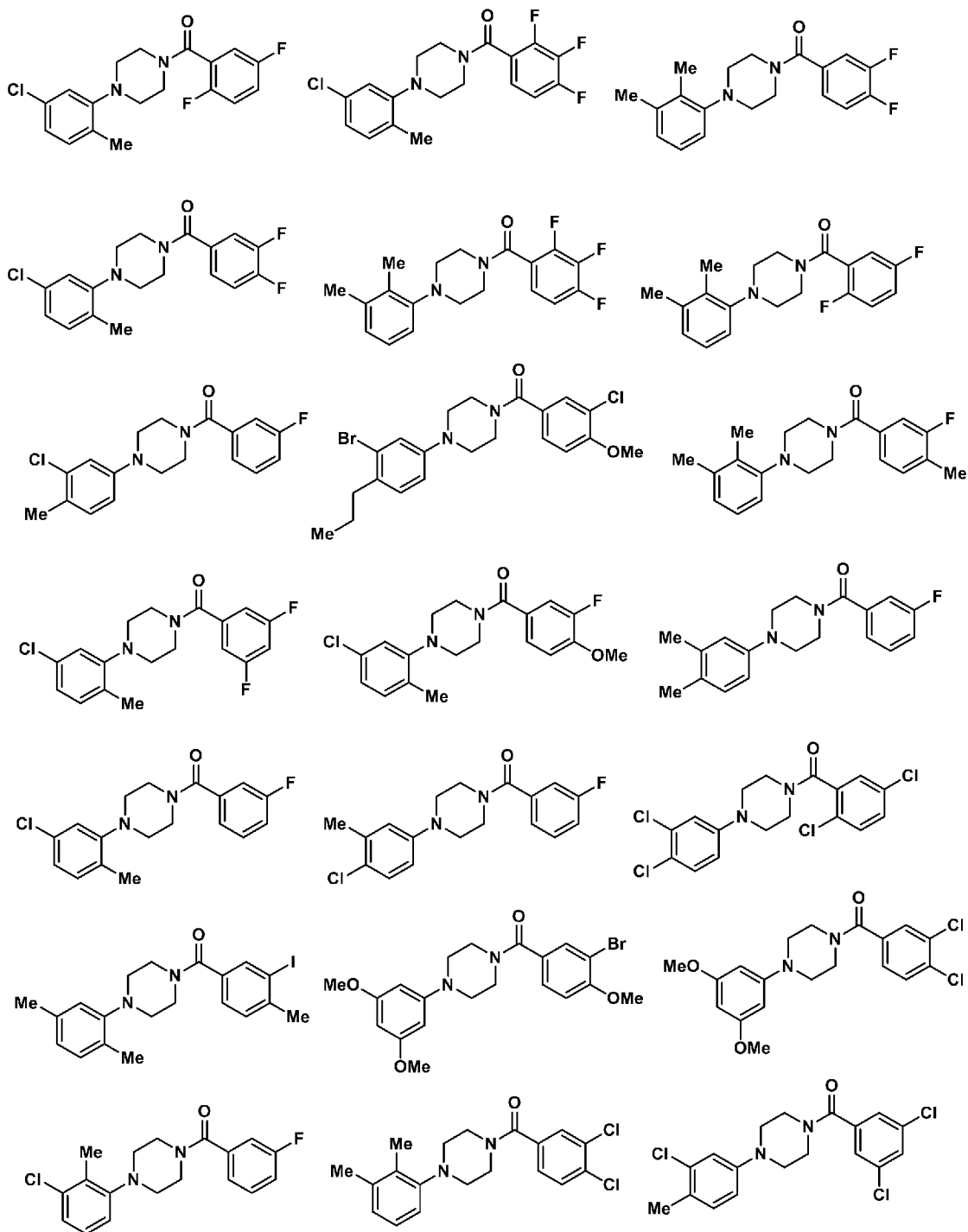
X^2 は、ハロゲン原子を表す]で表される化合物、またはその薬学上許容される塩。

ただし、以下の化合物を除く。

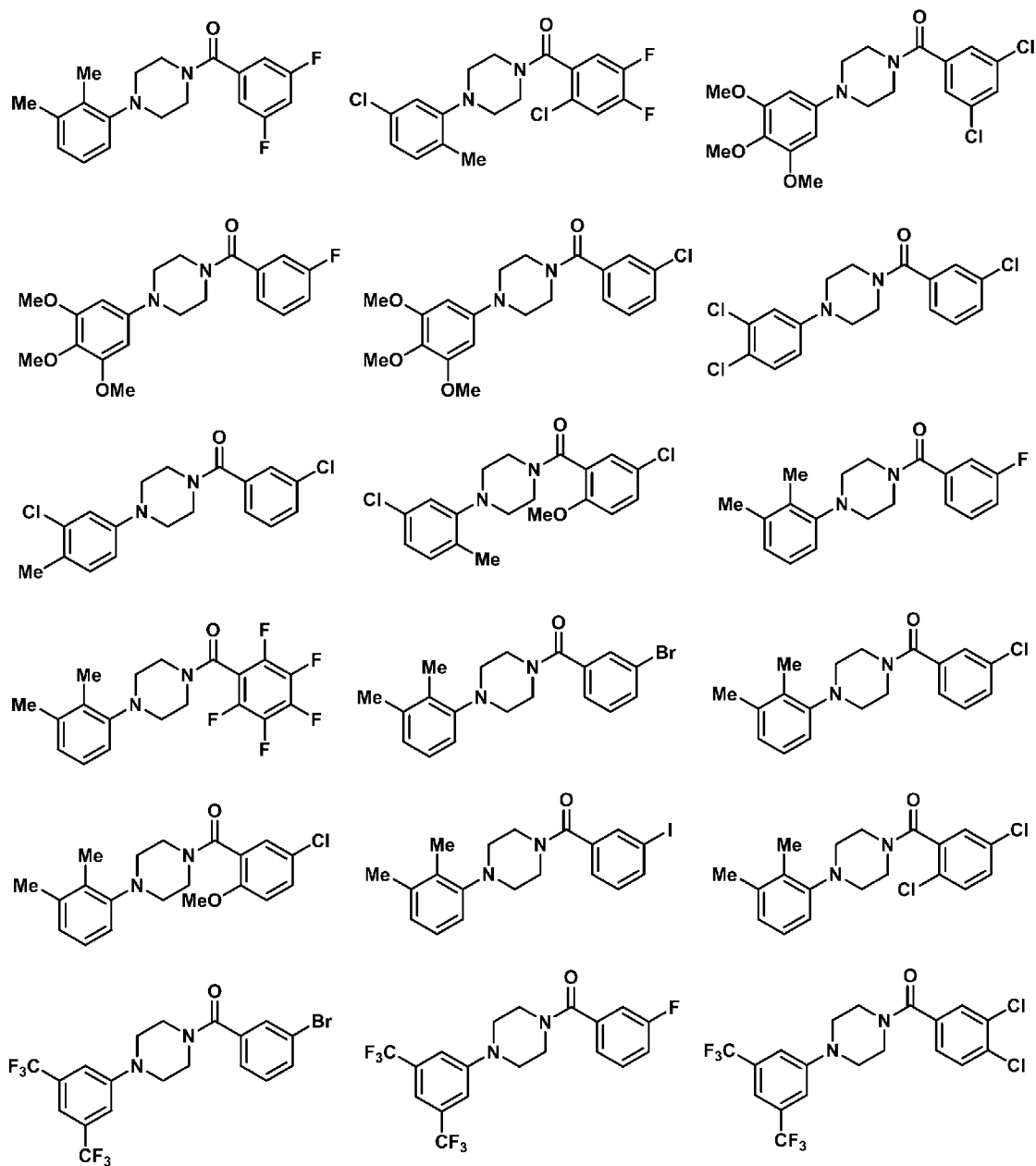
[化3]



[化4]



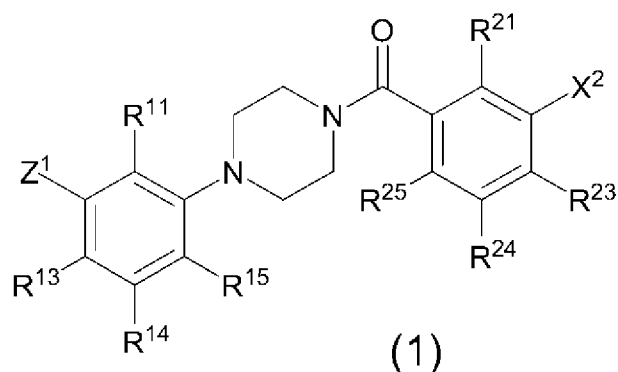
[化5]



なお、上記で除かれた化合物以外にも、本出願時において公知であった化合物は、更に除かれる。

[0009] [2] 式(1) :

[化6]



[式中、

Z^1 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、または C_{1-6} ハロアルキル基を表し；

R^{11} 、 R^{13} 、および R^{15} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基を表し；

R^{14} は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基を表し；

ただし、 R^{11} 、 R^{13} 、 R^{14} 、および R^{15} は同時に水素原子ではなく、または同時にハロゲン原子ではなく；

R^{21} は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} ハロアルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、またはシアノ基を表し；

X^2 は、フッ素原子、塩素原子、または臭素原子を表し；

R^{24} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} ハロアルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、またはシアノ基を表し；

R^{23} 、および R^{25} は、同一または異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{2-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} ハロアルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、またはシアノ基を表し；

ここにおいて、

(1) Z^1 がメチル基であるときは、 R^{11} は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{2-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基であり、 R^{13} は、水素原子、フッ素原子、臭素原子、 C_{2-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基であり；

(2) X^2 が塩素原子であり、 R^{21} 、 R^{23} 、 R^{24} および R^{25} がいずれも水素原子であるときは、 Z^1 は、フッ素原子、臭素原子、 C_{1-6} アルキル基、または C_{1-6} ハロアルキル基であり；

(3) Z^1 が塩素原子であり、 X^2 がフッ素原子であり、 R^{21} 、 R^{23} 、 R^{24} および R^{25} がいずれも水素原子であるときは、 R^{11} 、および R^{13} および R^{15} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{2-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基である]で表される化合物、またはその薬学上許容される塩。

[0010] [3] R^{11} 、および R^{13} がいずれも水素原子である[1]または[2]に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[0011] [4] R^{14} 、および R^{15} が、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、または C_{1-6} アルキルオキシ基である[1]～[3]のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

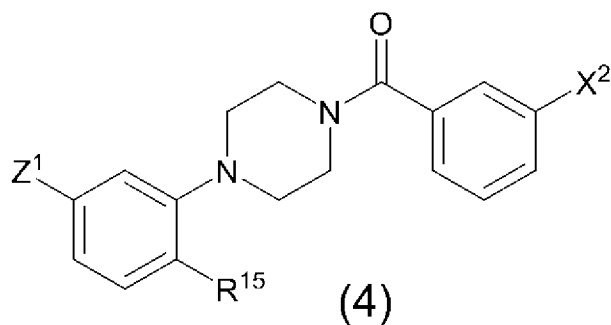
[0012] [5] R^{11} 、 R^{13} 、および R^{14} がいずれも水素原子であり、 R^{15} が、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシである[1]または[2]に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[0013] [6] R^{11} 、 R^{13} 、および R^{15} がいずれも水素原子であり、 R^{14} が、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシである[1]または[2]に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[0014] [7] R^{21} 、 R^{23} 、 R^{24} 、および R^{25} がいずれも水素原子である[1]～[6]のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[0015] [8] 式(4) :

[化7]



[式中、

Z^1 および R^{15} は、同一または異なって、ハロゲン原子、または C_{1-6} アルキル基を表し；

X^2 は、フッ素原子、または塩素原子を表し；

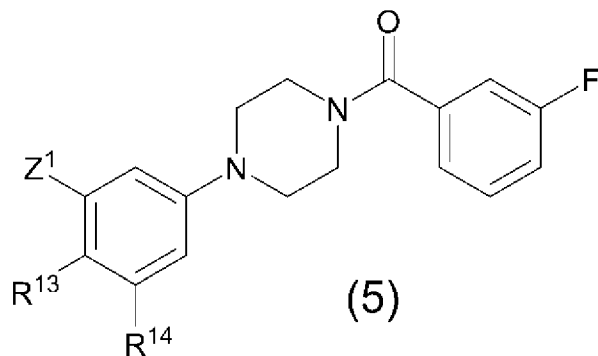
ここにおいて、 Z^1 が塩素原子であり、 R^{15} がメチル基であるときは、 X^2 は塩素原子である] で表される [1] または [2] に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[0016] [9] Z^1 および R^{15} が、同一または異なって、メチル基、フッ素原子、または塩素原子である [8] に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[0017] [10] X^2 がフッ素原子である [1] ~ [9] のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[0018] [11] 式(5) :

[化8]



[式中、

Z^1 は、ハロゲン原子、または C_{1-6} アルキル基を表し；

R^{13} および R^{14} は、同一または異なって、水素原子、またはハロゲン原子を表し；

ただし、 R^{13} および R^{14} は同時に水素原子ではなく；

ここにおいて、 R^{13} が塩素原子であるときは、 Z^1 は、ハロゲン原子、または C_{2-6} アルキル基である]で表される〔1〕または〔2〕に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

- [0019] 〔1 2〕 (4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)(2,3-ジフルオロフェニル)メタノン〔実施例1〕、
(4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)(3-フルオロ-4-メチルフェニル)メタノン〔実施例2〕、
(4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)(3-フルオロ-5-メチルフェニル)メタノン〔実施例3〕、
(4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)(5-フルオロ-2-メチルフェニル)メタノン〔実施例4〕、
(4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)(3-フルオロ-2-メチルフェニル)メタノン〔実施例5〕、
(4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)メタノン〔実施例6〕、
(4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)メタノン〔実施例7〕、
4-(4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-カルボニル)-2-フルオロベンゾニトリル〔実施例8〕、
3-(4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-カルボニル)-5-フルオロベンゾニトリル〔実施例9〕、
(4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)(5-フルオロ-2-(メチルスルフォニル)フェニル)メタノン〔実施例10〕

、

(4-(2,5-ジメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)(3-フルオロフェニル)メタノン〔実施例11〕、

(4-(2,5-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)(3-フルオロフェニル)メタノン〔実施例12〕、

(4-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)(3-フルオロフェニル)メタノン〔実施例13〕、

(4-(2,5-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)(3-フルオロフェニル)メタノン〔実施例14〕、

(4-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)(3-フルオロフェニル)メタノン〔実施例15〕、

(4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)(3-フルオロフェニル)メタノン〔実施例16〕、

(4-(3,5-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)(3-フルオロフェニル)メタノン〔実施例17〕、

(3-クロロフェニル)(4-(2,5-ジメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)メタノン〔実施例18〕、

(4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)メタノン〔実施例32〕、

(4-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)(3-フルオロフェニル)メタノン〔実施例33〕、

(4-(2,3-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)(3-フルオロフェニル)メタノン〔実施例34〕、

(4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)(3-フルオロフェニル)メタノン〔実施例35〕、もしくは

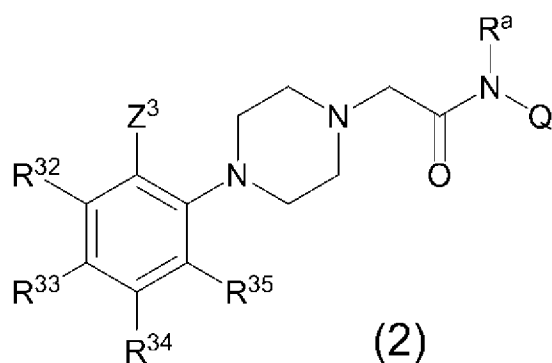
(4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)(3-クロロフェニル)メタノン〔実施例36〕、またはその薬学上許容される塩

。

[0020] [13] (4-(2,5-ジメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)(3-フルオロフェニル)メタノン[実施例11]、
 (4-(2,5-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)(3-フルオロフェニル)メタノン[実施例12]、
 (4-(2,5-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)(3-フルオロフェニル)メタノン[実施例14]、
 (4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)(3-フルオロフェニル)メタノン[実施例16]、
 (4-(3,5-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)(3-フルオロフェニル)メタノン[実施例17]、
 (4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)(3-フルオロフェニル)メタノン[実施例35]、もしくは
 (4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)(3-クロロフェニル)メタノン[実施例36]、またはその薬学上許容される塩。

[0021] [14] 式(2)：

[化9]



[式中、

Z^3 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基を表し；

R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、および R^{35} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ

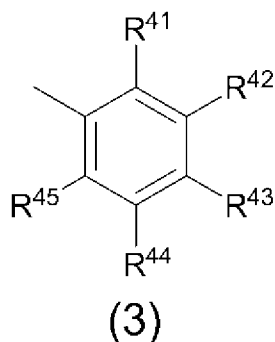
基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基を表し；

R^a は、水素原子、または C_{1-6} アルキル基を表し；

Qは、アダマンチル基、 C_{3-7} シクロアルキル基（該基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルキルオキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい）、または下記式（3）

：

[化10]



（式中、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、および R^{45} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基を表す）で表される基を表し；

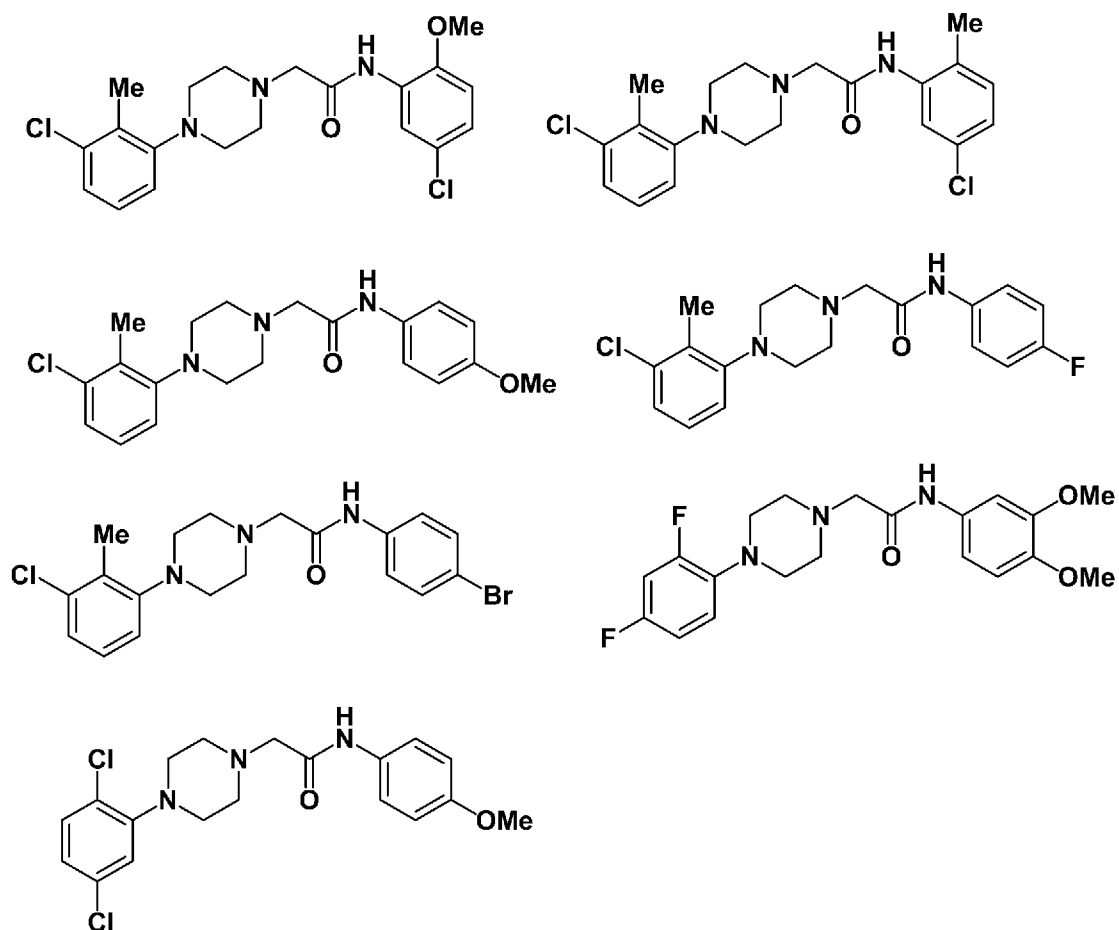
ここにおいて、

（1） R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、および R^{35} がいずれも水素原子であるときは、 Z^3 は、 C_{2-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基であり；

（2） Z^3 がメチル基であるときは、 R^{34} は、水素原子、 C_{2-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基であり、 R^{32} 、 R^{33} 、および R^{35} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{2-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基である］で表される化合物、またはその薬学上許容される塩。

ただし、以下の化合物を除く。

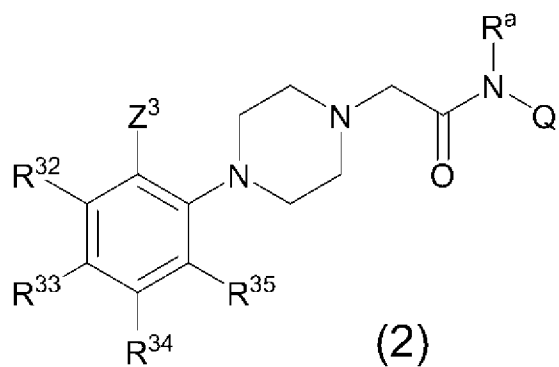
[化11]



なお、上記で除かれた化合物以外にも、本出願時において公知であった化合物は、更に除かれる。

[0022] [15] 式(2)：

[化12]



[式中、

Z^3 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} ア

ルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基を表し；

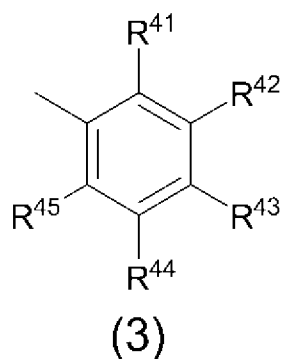
R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、および R^{35} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基を表し；

R^a は、水素原子、または C_{1-6} アルキル基を表し；

Qは、アダマンチル基、 C_{3-7} シクロアルキル基（該基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルキルオキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい）、または下記式（3）

:

[化13]



（式中、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、および R^{45} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基を表す）で表される基を表し；

ここにおいて、

（1） R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、および R^{35} がいずれも水素原子であるときは、 Z^3 は、 C_{2-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基であり；

（2） Z^3 がメチル基であるときは、 R^{34} は、水素原子、 C_{2-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基であり、 R^{32} 、 R^{33} 、および R^{35} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{2-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキ

ルオキシ基、またはC₁₋₆ハロアルキルオキシ基であり；

(3) Z³がメチル基であり、R³²が塩素原子であるときは、R⁴¹は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基、C₁₋₆アルキルオキシ基、またはC₁₋₆ハロアルキルオキシ基であり、R⁴⁴は、水素原子、フッ素原子、臭素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基、C₁₋₆アルキルオキシ基、またはC₁₋₆ハロアルキルオキシ基であり；

(4) Z³がフッ素原子であり、R³³がフッ素原子であるときは、R⁴³は、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基、C₂₋₆アルキルオキシ基、またはC₁₋₆ハロアルキルオキシ基であり；

(5) Z³が塩素原子であり、R³⁴が塩素原子であるときは、R⁴³は、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基、C₂₋₆アルキルオキシ基、またはC₁₋₆ハロアルキルオキシ基である)で表される基である]
]で表される化合物、またはその薬学上許容される塩。

[0023] [16] R³³、R³⁴、およびR³⁵がいずれも水素原子である[14]または[15]に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[0024] [17] Z³、およびR³²が、同一または異なって、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、またはC₁₋₆ハロアルキル基である[14]～[16]のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[0025] [18] Z³が、C₁₋₆アルキル基、またはC₁₋₆ハロアルキル基であり、R³²がハロゲン原子である[17]に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[0026] [19] Z³がハロゲン原子であり、R³²が、ハロゲン原子、またはC₁₋₆アルキル基である[17]に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

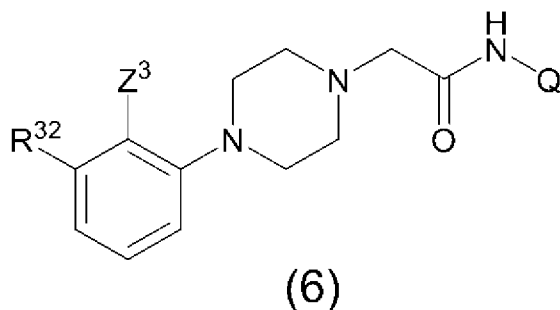
[0027] [20] Z³が、C₁₋₄ハロアルキル基である[14]～[18]のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[0028] [21] Qが、式(3)で表される基である[14]～[20]のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[0029] [22] R^{43} 、 R^{44} 、および R^{45} がいずれも水素原子である[14]～[21]のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[0030] [23] 式(6)：

[化14]



[式中、

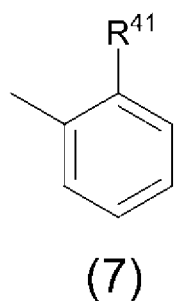
Z^3 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、または C_{1-6} ハロアルキル基を表し；

R^{32} は、水素原子、ハロゲン原子、または C_{1-6} アルキル基を表し；

Q は、アダマンチル基、 C_{3-7} シクロアルキル基（該基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルキルオキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい）、または下記式(7)

：

[化15]



(式中、 R^{41} は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基を表す)で表される基を表し；

ここにおいて、

(1) R^{32} が水素原子であるときは、 Z^3 は C_{1-6} ハロアルキル基であり；

(2) Z^3 がメチル基であるときは、 R^{32} は、ハロゲン原子、または C_{2-6} アルキル基である]で表される〔14〕～〔20〕のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[0031]〔24〕 Qが、式(7)で表される基である〔23〕に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[0032]〔25〕 Z^3 が C_{1-6} ハロアルキル基であり、 R^{32} は水素原子である〔14〕～〔16〕および〔21〕～〔24〕のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[0033]〔26〕 Z^3 および R^{32} が、同一または異なって、ハロゲン原子、または C_{1-6} アルキル基である〔14〕～〔17〕および〔21〕～〔24〕のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[0034]〔27〕 R^{41} が C_{1-6} アルキルオキシ基である〔14〕～〔26〕のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[0035]〔28〕 Qが、アダマンチル基、または C_{3-7} シクロアルキル基(該基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルキルオキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい)である〔14〕～〔20〕および〔23〕のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[0036]〔29〕 Qが、 C_{3-7} シクロアルキル基である〔28〕に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[0037]〔30〕 2-(4-(2-クロロ-3-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)-N-(2-エトキシフェニル)アセトアミド〔実施例19〕、
2-(4-(3-クロロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)-N-(2-エトキシフェニル)アセトアミド〔実施例20〕、
N-(2-エトキシフェニル)-2-(4-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド〔実施例21〕、
N-(2-エトキシフェニル)-2-(4-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド〔実施例22〕、

2- (4- (2, 3-ジクロロフェニル) ピペラジン-1-イル) -N- (2-エトキシフェニル) アセトアミド [実施例 23]、
N- (2-エトキシフェニル) -2- (4- (2- (トリフルオロメチル) フェニル) ピペラジン-1-イル) アセトアミド [実施例 24]、
2- (4- (2, 4-ジクロロフェニル) ピペラジン-1-イル) -N- (2-エトキシフェニル) アセトアミド [実施例 25]、
2- (4- (2-フルオロ-3-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) -N- (2- (トリフルオロメトキシ) フェニル) アセトアミド [実施例 26]、
N- (2-クロロフェニル) -2- (4- (2-フルオロ-3-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) アセトアミド [実施例 27]、
N- (5-クロロ-2-メトキシフェニル) -2- (4- (2-フルオロ-3-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) アセトアミド [実施例 28]、
、
N- (3, 4-ジメチルフェニル) -2- (4- (2-フルオロ-3-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) アセトアミド [実施例 29]、
N-シクロヘプチル-2- (4- (2-フルオロ-3-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) アセトアミド [実施例 30]、
N-シクロヘキシル-N-メチル-2- (4- (2-フルオロ-3-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) アセトアミド [実施例 31]、
2- (4- (3, 4-ジフルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) -N- (2-エトキシフェニル) アセトアミド [実施例 40]、
2- (4- (3, 5-ジクロロフェニル) ピペラジン-1-イル) -N- (2-エトキシフェニル) アセトアミド [実施例 41]、もしくは
2- (4- (2, 4-ジフルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) -N- (2-エトキシフェニル) アセトアミド [実施例 42]、またはその薬学上許容される塩。

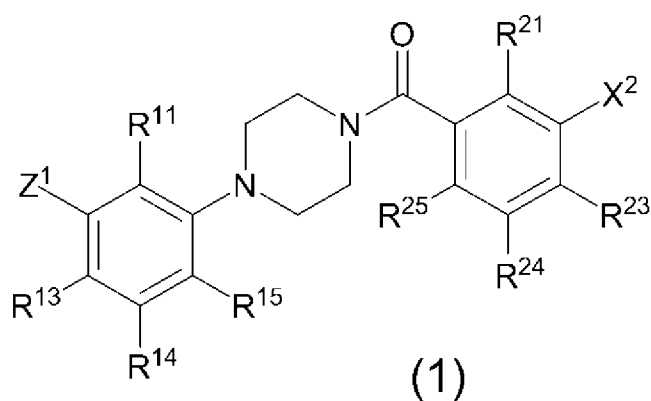
[0038] [31] 2- (4- (2-クロロ-3-メチルフェニル) ピペラジン-1

ーイル) -N-(2-エトキシフェニル) アセトアミド [実施例 19]、
 2-(4-(3-クロロ-2-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) -
 N-(2-エトキシフェニル) アセトアミド [実施例 20]、
 N-(2-エトキシフェニル) -2-(4-(2-フルオロ-3-メチルフ
 ェニル) ピペラジン-1-イル) アセトアミド [実施例 21]、
 N-(2-エトキシフェニル) -2-(4-(3-フルオロ-2-メチルフ
 ェニル) ピペラジン-1-イル) アセトアミド [実施例 22]、もしくは
 N-(2-エトキシフェニル) -2-(4-(2-(トリフルオロメチル)
 フェニル) ピペラジン-1-イル) アセトアミド [実施例 24]、またはそ
 の薬学上許容される塩。

[0039] [32] 上記 [1] ~ [31] のいずれかに記載の化合物またはその薬学
 上許容される塩を有効成分として含む、神経変性疾患または精神疾患の治療
 薬。

[0040] [33] 式 (1) :

[化16]



[式中、Z¹は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基、
 C₁₋₆アルキルオキシ基、またはC₁₋₆ハロアルキルオキシ基を表し；

R¹¹、R¹³、R¹⁴、およびR¹⁵は、同一または異なって、水素原子、ハロ
 ゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基、C₁₋₆アルキルオキシ
 基、またはC₁₋₆ハロアルキルオキシ基を表し；

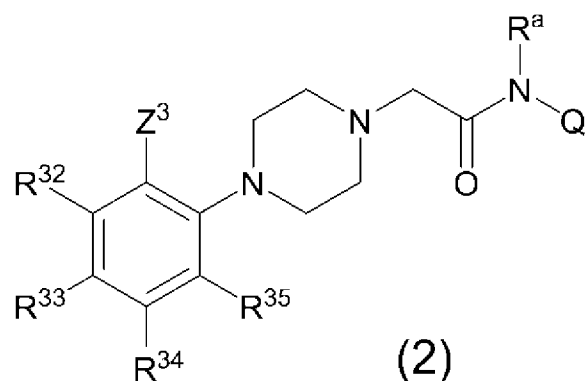
R²¹、R²³、R²⁴、およびR²⁵は、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アル

キル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} ハロアルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、またはシアノ基を表し；

X^2 は、ハロゲン原子を表す]で表される化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含む、神経変性疾患または精神疾患の治療薬。

[0041] [34] 式(2)：

[化17]



[式中、

Z^3 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基を表し；

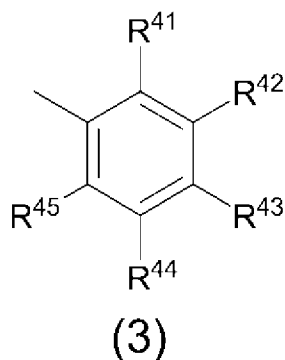
R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、および R^{35} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基を表し；

R^a は、水素原子、または C_{1-6} アルキル基を表し；

Q は、アダマンチル基、 C_{3-7} シクロアルキル基（該基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルキルオキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい）、または下記式(3)

：

[化18]



(式中、式中、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、および R^{45} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基を表す)で表される基を表す]で表される化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含む、神経変性疾患または精神疾患の治療薬。

[0042] [35] 上記[1]～[31]のいずれかに記載の化合物またはその薬学上許容される塩の治療上の有効量を治療が必要な哺乳動物に投与することを特徴とする、神経変性疾患または精神疾患の治療方法。

[0043] [36] 上記[33]または[34]に記載の化合物またはその薬学上許容される塩の治療上の有効量を治療が必要な哺乳動物に投与することを特徴とする、神経変性疾患または精神疾患の治療方法。

[0044] [37] 神経変性疾患または精神疾患の治療に使用するための上記[1]～[31]のいずれかに記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

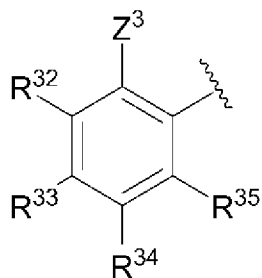
[0045] [38] 神経変性疾患または精神疾患の治療に使用するための上記[33]または[34]に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[0046] [39] 神経変性疾患または精神疾患の治療剤の製造における上記[1]～[31]のいずれかに記載の化合物、またはその薬学上許容される塩の使用。

[0047] [40] 神経変性疾患または精神疾患の治療剤の製造における上記[33]または[34]に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩の使用。

[0048] 上記式(1)または式(2)における

[化19]



の Z^3 、 $R^{32} \sim R^{35}$ においては、好ましくは4置換以下、または3置換以下、より好ましくは2置換以下であり、置換基以外は水素である。

発明の効果

[0049] 本発明の化合物は、BDNFシグナルの発生源として知られているTRPC3またはTRPC6チャンネルを直接活性化すると共に、BDNFと同様の神経突起伸展作用を有しているので、神経変性疾患および精神疾患の予防および／または治療に有用である。

図面の簡単な説明

[0050] [図1]は式(1)及び式(2)で表される化合物の試験例2の結果、およびその対照として化合物の非添加とBDNFでの結果を示す。初代培養ラット海馬由来神経細胞にて、化合物投与後の神経突起伸展作用を観察した顕微鏡写真を示してある。投与により、BDNFと同様の神経突起伸展作用の増強が認められた。

[図2]は式(1)及び式(2)で表される化合物の試験例2の結果を示す。初代培養ラット海馬由来神経細胞にて、化合物投与後の神経突起伸展作用を観察した顕微鏡写真を示してある。投与により、BDNFと同様の神経突起伸展作用の増強が認められた。

発明を実施するための形態

[0051] 以下に、本発明をさらに詳細に説明する。本明細書において「置換基」の定義における炭素の数を、例えば、「 C_{1-6} 」などと表記する場合もある。具体的には、「 C_{1-6} アルキル」なる表記は、炭素数1から6のアルキル基と同義である。

[0052] 本明細書において「基」なる用語は、1価基を意味する。例えば、「アルキル基」は、1価の飽和炭化水素基を意味する。また、本明細書における置換基の説明において、「基」なる用語を省略する場合もある。

また、特に指示した場合を除き、各々の基の説明はその基が他の基の一部または置換基である場合にも該当する。

[0053] 「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子が挙げられる。好ましくはフッ素原子または塩素原子が挙げられる。

[0054] 「C₁₋₆アルキル基」は、炭素数1～6個を有する直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素基を意味する。好ましくは、「C₁₋₄アルキル基」である。「C₁₋₆アルキル基」の具体例としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等が挙げられる。

[0055] 「C₁₋₆ハロアルキル基」は、1つまたはそれ以上の独立して選ばれるハロゲンで置換されているC₁₋₆アルキル基を意味する。好ましくは、「C₁₋₄ハロアルキル基」である。「C₁₋₆ハロアルキル基」の具体例としては、例えば、モノー、ジー又はトリフルオロメチル；モノー、ジー又はトリクロロメチル；モノー、ジー、トリ、テトラ又はペンタフルオロエチル；モノー、ジー、トリ、テトラ又はペンタクロロエチル；及び1, 2, 2, 2-テトラフルオロ-1-トリフルオロメチル-エチル等が挙げられる。代表的なハロアルキル基としては、トリフルオロメチル及びジフルオロメチルが挙げられる。

[0056] 「C₃₋₇シクロアルキル基」は、3員～7員の単環式の飽和炭化水素基を意味する。好ましくは、「C₃₋₆シクロアルキル基」である。「C₃₋₇シクロアルキル基」の具体例としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

[0057] 「C₁₋₆アルキルオキシ基」の「C₁₋₆アルキル」部分は、前記「C₁₋₆ア

ルキル」と同義である。好ましくは、「C₁₋₄アルキルオキシ基」である。「C₁₋₆アルキルオキシ基」の具体例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等が挙げられる。

[0058] 「C₁₋₆ハロアルキルオキシ基」の「C₁₋₆ハロアルキル」部分は、前記「C₁₋₆アルキル」と同義である。好ましくは、「C₁₋₄ハロアルキルオキシ基」である。「C₁₋₆ハロアルキルオキシ基」の具体例としては、例えば、モノー、ジー又はトリフルオロメトキシ；モノー、ジー又はトリクロロメトキシ；モノー、ジー、トリ、テトラ又はペンターフルオロエトキシ；モノー、ジー、トリ、テトラ又はペンタクロロエトキシ等が挙げられる。代表的なハロアルキル基としては、トリフルオロメトキシ及びジフルオロメトキシが挙げられる。

[0059] 「C₁₋₆アルキルスルホニル基」の「C₁₋₆アルキル」部分は、前記「C₁₋₆アルキル」と同義である。好ましくは、「C₁₋₄アルキルスルホニル基」である。「C₁₋₆アルキルスルホニル基」の具体例としては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ペンチルスルホニル、イソブチルスルホニル、またはブチルスルホニル等が挙げられる。

[0060] 式（１）または式（２）で表される化合物の薬学上許容される塩としては、例えば無機酸または有機酸との塩が挙げられる。無機酸との塩の具体例としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩等が挙げられる。有機酸との塩の具体例としては、例えば、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、アスコルビン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩等が挙げられる。本発明の化合物は、水和物等の溶媒和物の形態をとってもよい。

[0061] 式（１）または式（２）で表される化合物は、水和物および／または溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物またはエタノール溶媒

和物等の溶媒和物も本発明化合物に含まれる。さらに、本発明化合物はあらゆる態様の結晶形のものも包含している。

[0062] 本発明の化合物は、少なくとも一つの不斉炭素原子を有する場合もあり得る。従って、本発明化合物は、式(1)または式(2)で表される化合物のラセミ体のみならず、これらの化合物の光学活性体も包含する。式(1)または式(2)で表される化合物が、2個以上の不斉炭素原子を有する場合、立体異性を生じる場合がある。従って、本発明化合物は、これらの化合物の立体異性体およびその混合物や単離されたものも包含する。

また、式(1)または式(2)で表される化合物のいずれか1つ又は2つ以上の ^1H を ^2H (D)に変換した重水素変換体も式(1)または式(2)で表される化合物に包含される。

[0063] 本発明は、本発明化合物またはその薬学上許容される塩のプロドラッグの範囲も含まれる。一般的にかかるプロドラッグは、必要な化合物に生体内で容易に変換され得る本発明の化合物の機能性誘導体である。

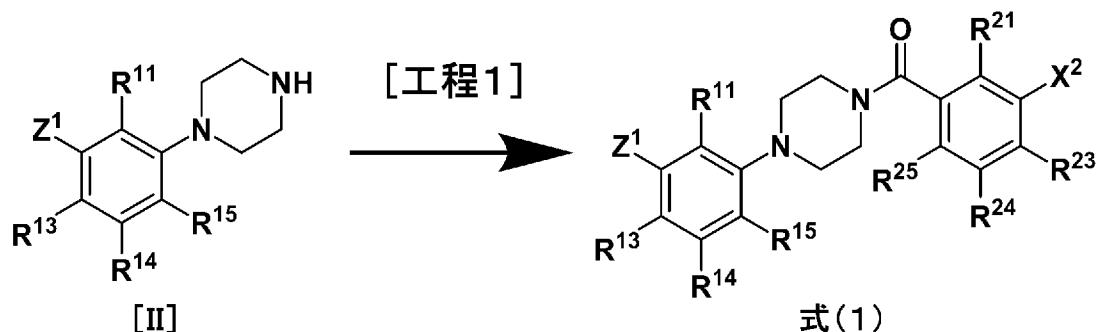
[0064] 以下に、本発明化合物の製造法について、例を挙げて説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。これらの反応は単なる例示であり、有機合成に習熟している者の知識に基づき、公知の原料化合物と常法またはそれに準じた製造方法とを適宜組み合わせることにより製造することもできる。

[0065] 製造法

式(1)で表される化合物は、例えば、下記に示す製造法A又はB等により製造することができる。なお、下記の製造法で用いられる化合物は、反応に支障を来たさない範囲において、塩を形成していてもよい。

[0066] [製造法A]

[化20]



(式中、 R^{11} 、 Z^1 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{21} 、 X^2 、 R^{23} 、 R^{24} 、および R^{25} は、前記〔1〕と同義である。)

[0067] [工程1]

化合物(11)と対応するカルボン酸等との縮合反応を行うことで、化合物(1)が得られる。本反応は常法に従って行うことができる。例えば、この反応は適当な溶媒中又は無溶媒下で、化合物(11)と各種カルボン酸等を、縮合剤等を共存させて反応を行うことで達成される。原料化合物(11)は公知の方法に準じた方法により合成される(例えば、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 18, 2008, 3513-3516, Organic Process Research & Development 10, 2006, 762-769, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14, 2004, 4417-4423を参照)。

[0068] 縮合剤の具体例としては、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・1塩酸塩、N, N'-カルボニルジイミダゾール、ジメチルアミノスルホン酸クロリド、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリン、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス(ピロリジノ)ホスホニウム-ヘキサフルオロホスファート、O-(1H-7-アザ-1-ベンゾトリアゾリル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート等が挙げられる。

これらの縮合剤は単独で、又はこれら縮合剤とN-ヒドロキシコハク酸イミド、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の縮合補助試薬とを組み合わせ

て用いることができる。

[0069] 溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン（THF）、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；ピリジン等の塩基性溶媒；もしくはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[0070] 反応温度は、用いられる原料化合物及び試薬の種類等によって異なるが、通常-20～200℃、好ましくは0～100℃である。

[0071] また、化合物（1）は、適当な溶媒中又は無溶媒下で、対応する酸クロリド又は酸無水物等と化合物（11）とを塩基等存在下に反応させることによって製造することができる。

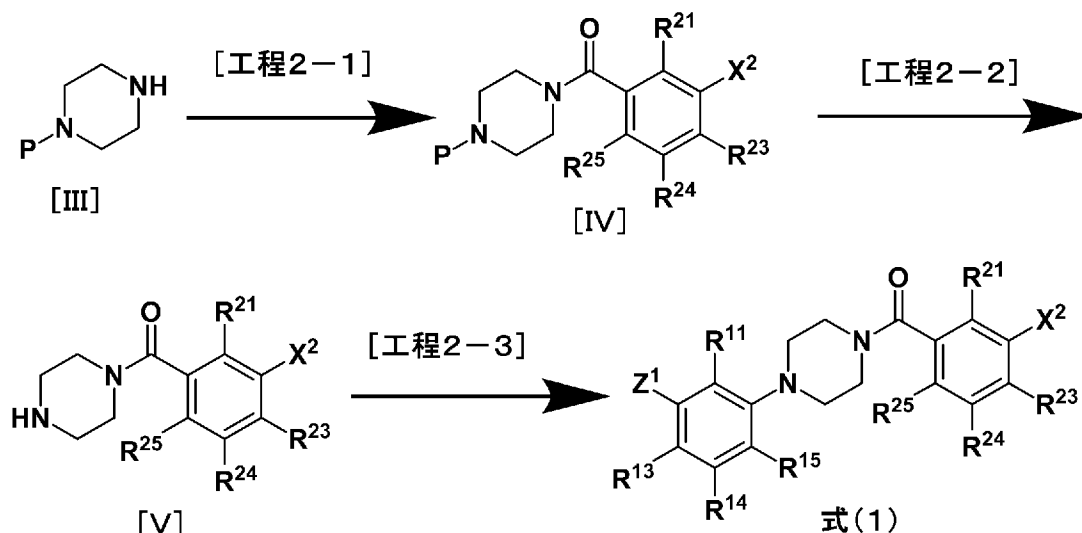
[0072] 塩基の具体例としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の無機塩基；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基等が挙げられる。

[0073] 溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン（THF）、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；ピリジン等の塩基性溶媒；もしくはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[0074] 反応温度は、用いられる原料化合物及び試薬の種類等によって異なるが、通常-20～200℃、好ましくは0～100℃である。

[0075] [製造法B]

[化21]



(式中、R¹¹、Z¹、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R²¹、X²、R²³、R²⁴、およびR²⁵は、前記〔1〕と同義である。Pは水素原子またはtert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等のアミノ基の保護基を表す。)

[0076] [工程2-1]

対応する安息香酸、酸クロリド又は酸無水物と化合物(III)とを工程1と同様の方法で反応させ、化合物(IV)を製造することができる。これらの出発原料は市販されているか、公知の方法あるいは公知の方法に準じた方法により製造される。

[0077] [工程2-2]

Pがアミノ基の保護基である場合、化合物(IV)の脱保護反応を行うことで、化合物(V)を製造することができる。本反応は、公知の方法に準じた方法により行うことができる(例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, New York, 1999を参照)。

[0078] [工程2-3]

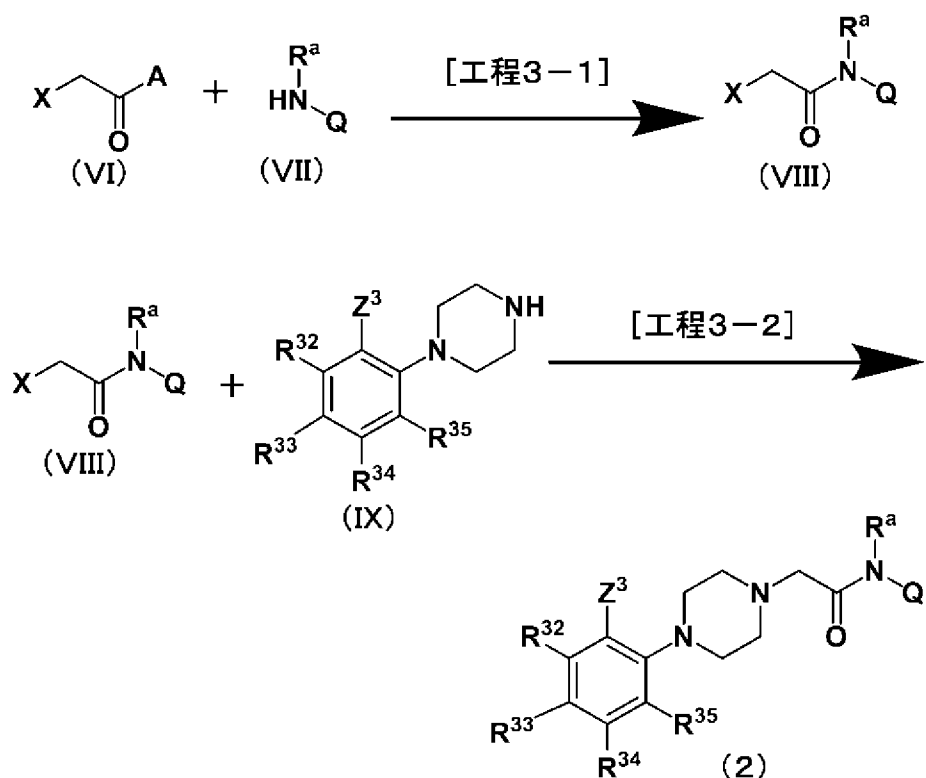
化合物(V)と各種ハロゲン化アリール等を、適当な溶媒中又は無溶媒下で、遷移金属触媒及び必要に応じて塩基等を共存させて反応を行うことにより、化合物(1)を製造することができる。本反応は、公知の方法に準じた

方法により行うことができる（例えば、Beilstein Journal of Organic Chemistry 7, 2011, 59-74, Tetrahedron 62, 2006, 9010-9016, Accounts of Chemical Research 41, 2008, 1534-1544, Chemical Science 2, 2011, 27-50 を参照）。

[0079] 式（２）で表される化合物は、例えば、下記に示す製造法Ｃ又はＤ等により製造することができる。なお、下記の製造法で用いられる化合物は、反応に支障を来たさない範囲において、塩を形成していてもよい。

[0080] [製造法Ｃ]

[化22]



（式中、 Z^3 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{a} 、および Q は、前記〔２〕と同義である。 X は、塩素原子または臭素原子を表す。 A は、 OH 、塩素原子または臭素原子を表す。）

[0081] [工程３－１]

化合物（ⅤⅠ）と化合物（ⅤⅠⅠ）とを工程１と同様の方法で反応させ、化合物（ⅤⅠⅠⅠ）を製造することができる。これらの出発原料は市販され

ているか、公知の方法あるいは公知の方法に準じた方法により製造される。

[0082] [工程3-2]

化合物(VIII)と化合物(IX)とを、適当な溶媒中又は無溶媒下で、塩基等を共存させて反応を行うことにより、化合物(2)を製造することができる。

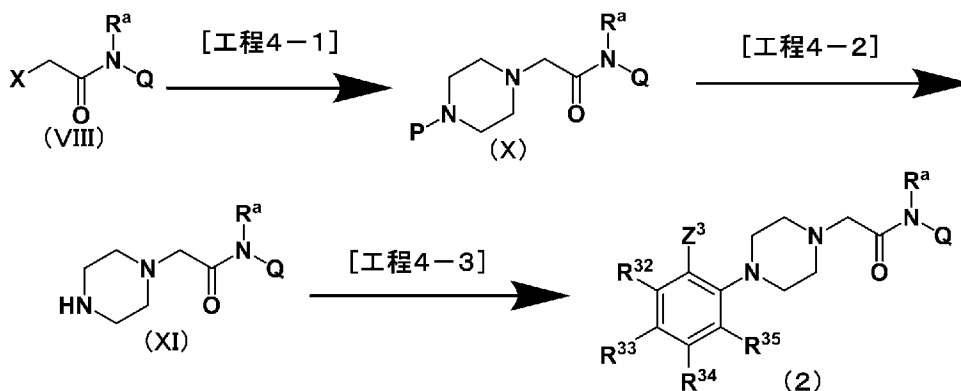
[0083] 塩基の具体例としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸バリウム、リン酸カリウム等無機塩基；ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の金属アルコキシド等が挙げられる。

[0084] 溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；ピリジン等の塩基性溶媒；もしくはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[0085] 反応温度は、用いられる原料化合物及び試薬の種類等によって異なるが、通常0～200℃、好ましくは0～150℃である。

[0086] [製造法D]

[化23]



(式中、 Z^3 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^a 、およびQは、前記〔2〕と同

義である。Xは、塩素原子または臭素原子を表す。Pは、水素原子またはtert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等のアミノ基の保護基を表す。）

[0087] [工程4-1]

化合物(V111)と対応するピペラジン化合物とを用い、工程3-2と同様の方法により、化合物(X)を製造することができる。これらの出発原料は市販されているか、公知の方法あるいは公知の方法に準じた方法により製造される。

[0088] [工程4-2]

Pがアミノ基の保護基である場合、工程2-2と同様の方法により、化合物(X)から化合物(X1)を製造することができる。

[0089] [工程4-3]

化合物(X1)と対応するハロゲン化アリール等を用い、工程2-3と同様の方法により、化合物(2)を製造することができる。

[0090] 本発明の化合物の光学異性体を純粋に得る方法としては、例えば、光学活性カラムを用いた方法、光学分割法等が挙げられる。

[0091] 本発明の化合物は、TRPC6チャンネルおよび（または）TRPC3チャンネルを直接活性化し、初代培養ラット海馬由来神経細胞において、BDNFと同様の神経突起伸展作用を示した。従って、本発明の化合物は、神経突起伸展作用剤であり、BDNFの薬効として期待されている以下の疾患、即ち、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、レット症候群、外傷性脳損傷、脊髄損傷、多発性硬化症、老年性認知症、ALS、うつ病、双極性障害、統合失調症などの神経変性疾患および精神疾患の治療薬として有用である。

[0092] 本発明で用いる「治療上の有効量」とは、組織、系、動物またはヒトにおいて、研究者または医師によって要求される生物学的または医薬的応答を誘発する薬物または医薬の量を意味する。

本発明で用いる「治療」とは、疾患のあらゆる治療（例えば、症状の改善

、症状の軽減、症状の進行の抑制など）が含まれる。

[0093] 「末梢投与」は、本発明の化合物が中枢神経系に直接、例えば脳室内または髄腔内投与される投与経路の外、任意の投与経路を包含する。例えば、経口投与；経鼻投与；舌下投与；経皮的投与；点眼的投与；経肺投与；直腸内投与；硝子体内投与；腹腔内投与；静脈内投与；皮下投与；筋肉内投与；およびこれらの投与経路の2つ以上の組み合わせからなる群から選択される経路によって投与される。

[0094] 経口的に投与する場合、通常用いられる投与形態で投与することができる。経口剤または直腸投与剤としては、例えば、カプセル、錠剤、ピル、散剤、カシェ剤、坐剤、液剤等が挙げられる。注射剤としては、例えば、無菌の溶液または懸濁液等が挙げられる。局所投与剤としては、例えば、クリーム、軟膏、ローション、経皮剤（通常のパッチ剤、マトリクス剤）等が挙げられる。

[0095] 上記の剤形は通常の方法で、薬学的に許容される賦形剤、添加剤とともに製剤化される。薬学的に許容される賦形剤、添加剤としては、担体、結合剤、香料、緩衝剤、増粘剤、着色剤、安定剤、乳化剤、分散剤、懸濁化剤、防腐剤等が挙げられる。

[0096] 薬学的に許容される担体としては、例えば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、澱粉、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、カカオバター等が挙げられる。カプセルは、本発明の化合物を薬学的に許容される担体と共に中に入れることにより製剤にできる。本発明の化合物は薬学的に許容される賦形剤と共に混合し、または賦形剤なしにカプセルの中に入れることができる。カシェ剤も同様の方法で製造できる。

[0097] 注射用液剤としては、溶液、懸濁液、乳剤等が挙げられる。例えば、水溶液、水-プロピレングリコール溶液等が挙げられる。液剤は、水を含んでもよい、ポリエチレングリコールまたは／およびプロピレングリコールの溶液

の形で製造することもできる。経口投与に適切な液剤は、本発明の化合物を水に加え、着色剤、香料、安定化剤、甘味剤、溶解剤、増粘剤等を必要に応じて加え製造することができる。また経口投与に適切な液剤は、本発明の化合物を分散剤とともに水に加え、粘稠にすることによっても製造できる。増粘剤としては、例えば、薬学的に許容される天然または合成ガム、レジン、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースまたは公知の懸濁化剤等が挙げられる。

[0098] 局所投与剤としては、上記の液剤および、クリーム、エアロゾル、スプレー、粉剤、ローション、軟膏等が挙げられる。上記の局所投与剤は、本発明の化合物と通常に使用される薬学的に許容される希釈剤および担体と混合し製造できる。軟膏およびクリームは、例えば、水性または油性の基剤に増粘剤および／またはゲル化剤を加えて製剤化して得られる。該基剤としては、例えば、水、液体パラフィン、植物油（ピーナッツ油、ひまし油等）等が挙げられる。増粘剤としては、例えばソフトパラフィン、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ラノリン、水素添加ラノリン、蜜蝋等が挙げられる。

[0099] ローションは、水性または油性の基剤に、一種類またはそれ以上の薬学的に許容される安定剤、懸濁化剤、乳化剤、拡散剤、増粘剤、着色剤、香料等を加えることができる。

[0100] 散剤は、薬学的に許容される散剤の基剤と共に製剤化される。基剤としては、タルク、ラクトース、澱粉等が挙げられる。ドロップは水性または非水性の基剤と一種またはそれ以上の薬学的に許容される拡散剤、懸濁化剤、溶解剤等と共に製剤化できる。

[0101] 局所投与剤は、必要に応じて、ヒドロキシ安息香酸メチル、ヒドロキシ安息香酸プロピル、クロロクレゾール、ベンズアルコニウムクロリド等の防腐剤、細菌増殖防止剤を含んでもよい。

[0102] 本発明の化合物またはその塩は、神経変性疾患、精神疾患を患っている患者に対して投与できる。その際の、投与量、投与回数は症状、年齢、体重、

投与形態等によって異なるが、経口投与する場合には、通常は成人に対し1日あたり約1～約500mgの範囲、好ましくは約5～約100mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。注射剤として投与する場合には約0.1～約300mgの範囲、好ましくは約1～約100mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。

実施例

[0103] 以下に本発明を、参考例、実施例および試験例により、更に具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。尚、以下の参考例及び実施例において示された化合物名は、必ずしもIUPAC命名法に従うものではない。なお、記載の簡略化のために略語を使用することもあるが、これらの略号は前記記載と同義である。

本明細書において次の略号を使用することもある。

参考例ならびに実施例のNMRデータにおいては以下の略号を使用する。

Me基：メチル基

MeO基：メトキシ基

EtO基：エトキシ基

tert-：ターシャリー

s：シングレット (singlet)

brs：ブロードシングレット (broad singlet)

d：ダブルット (doublet)

t：トリプレット (triplet)

q：カルテット (quartet)

dd：ダブルドダブルット (double doublet)

m：マルチプレット (multiplet)

J：カップリング定数 (coupling constant)

Hz：ヘルツ (Hertz)

DMF：N, N-ジメチルホルムアミド

TFA：トリフルオロ酢酸

CDCl_3 : 重クロロホルム

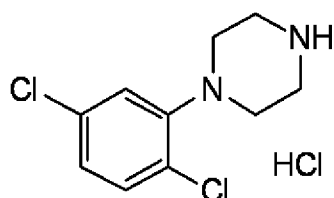
CD_3OD : 重メタノール

$\text{DMSO}-d_6$: 重ジメチルスルフォキシド

[0104] 参考例 1-1

1-(2, 5-ジクロロフェニル)ピペラジン塩酸塩

[化24]



[工程 1]

1-ブromo-2, 5-ジクロロベンゼン (500 mg)、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (343 mg)、ナトリウム tert-ブトキシド (194 mg)、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル (8 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (4 mg) をトルエン (10 mL) に加え、窒素雰囲気下 90°C にて 12 時間攪拌した。反応液をセライトろ過した後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムにて精製し、tert-ブチル 4-(2, 5-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (430 mg) を得た。

[工程 2]

工程 1 で得られた tert-ブチル 4-(2, 5-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (480 mg) を 1, 4-ジオキサン (10 mL) に溶解し、溶液を 4 mol/L 塩酸-ジオキサン溶液 (5 mL) にゆっくりと添加した。室温下にて 2 時間攪拌した後、減圧濃縮し、1-(2, 5-ジクロロフェニル)ピペラジン塩酸塩 240 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.3-7.2 (m, 1H), 7.0-6.9 (m, 2H), 3.3-3.2 (m, 8H)

[0105] 参考例 1-2 ~ 1-8

対応する原料化合物を用い、参考例 1 - 1 に記載の方法に準じ、参考例 1 - 2 ~ 1 - 8 の化合物を合成した。

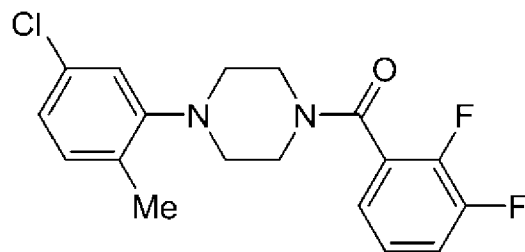
[表2]

参考例	化学構造式	参考例	化学構造式
1 - 2		1 - 3	
1 - 4		1 - 5	
1 - 6		1 - 7	
1 - 8			

[0106] 実施例 1

(4 - (5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル) (2, 3 - ジフルオロフェニル) メタノン

[化25]



1 - (5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) ピペラジン (150 mg)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール - 水合物 (131 mg)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (164 mg)、トリエチルアミン (0.15 mL) を DMF (8 mL) に溶解し、2, 3 - ジフルオロ安息香酸 (145 mg) を加えた。反応液を室温にて一夜攪拌し

、水（８０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）にて抽出した。有機層を減圧濃縮し、逆相ＨＰＬＣにて精製し、表題化合物（５４ｍｇ）を得た。

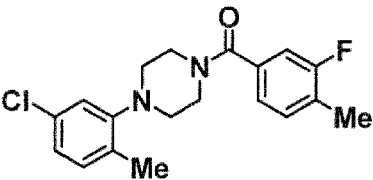
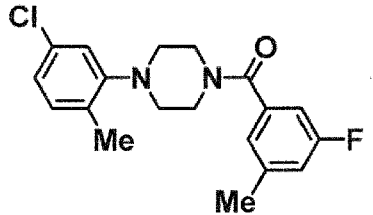
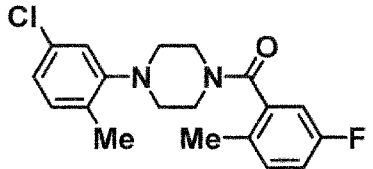
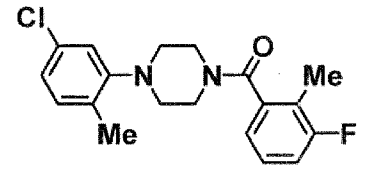
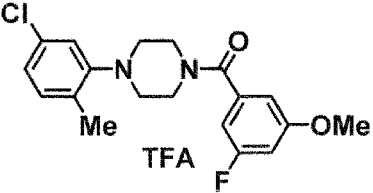
。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.3–6.9 (m, 6H), 3.99 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.28 (s, 3H)

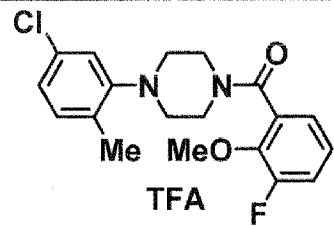
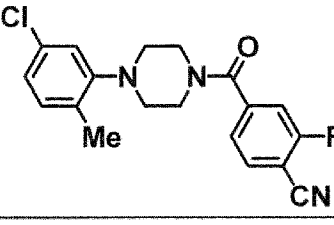
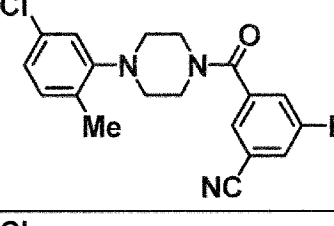
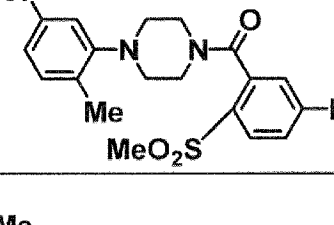
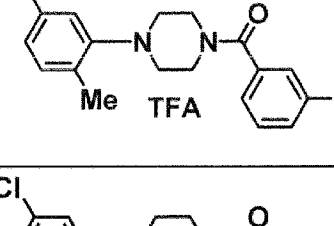
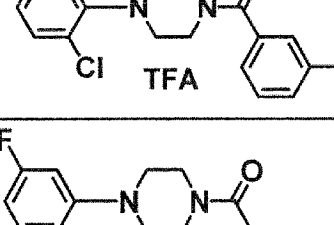
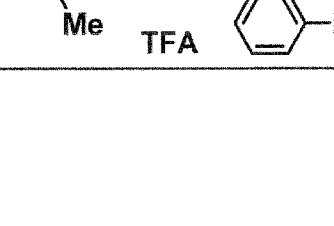
[0107] 実施例 2～18

対応するフェニルピペラジン誘導体と安息香酸誘導体を用い、実施例 1 に記載の方法に準じ、実施例 2～18 の化合物を合成した。表 3 の化学構造式中に TFA の表記があるものは、トリフルオロ酢酸塩を意味する。

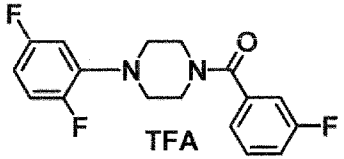
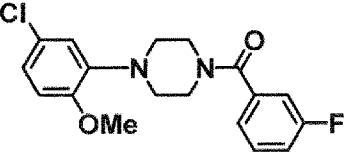
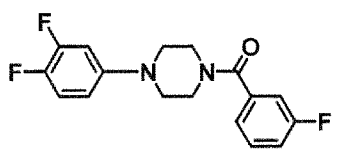
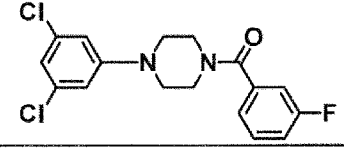
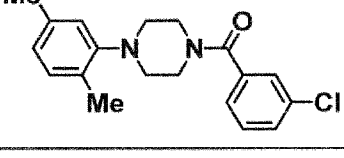
[表3-1]

実施例	化学構造式	$^1\text{H-NMR}$ δ :
2		(400 MHz, CDCl_3) 7.3–7.0 (m, 6H), 4.0–3.5 (m, 4H), 2.92 (brs, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)
3		(400 MHz, CDCl_3) 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.1–6.9 (m, 5H), 3.93 (brs, 2H), 3.58 (brs, 2H), 2.96 (brs, 2H), 2.88 (brs, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)
4		(400 MHz, CDCl_3) 7.3–6.9 (m, 6H), 3.96 (brs, 2H), 3.41 (brs, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.82 (brs, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)
5		(400 MHz, CDCl_3) 7.3–6.9 (m, 6H), 3.98 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.29 (s, 6H)
6		(400 MHz, CDCl_3) 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.1–6.9 (m, 2H), 6.8–6.6 (m, 3H), 3.95 (brs, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (brs, 2H), 3.1–2.8 (m, 4H), 2.29 (s, 3H)

[表3-2]

7		(400 MHz, CDCl_3) 7.3–6.9 (m, 6H), 6.1 (brs, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.0–3.9 (m, 2H), 3.5–3.4 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.0–2.8 (m, 2H), 2.29 (s, 3H)
8		(400 MHz, CDCl_3) 7.74 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.1–6.9 (m, 2H), 3.94 (brs, 2H), 3.54 (brs, 2H), 2.99 (brs, 2H), 2.88 (brs, 2H), 2.29 (s, 3H)
9		(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.1–7.0 (m, 2H), 3.78 (brs, 2H), 3.43 (brs, 2H), 3.0–2.8 (m, 4H), 2.25 (s, 3H)
10		(400 MHz, CDCl_3) 8.14 (m, 1H), 7.3–7.0 (m, 5H), 4.1–3.8 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.1–2.7 (m, 4H), 2.29 (s, 3H)
11		(400 MHz, MeOD) 7.52 (m, 1H), 7.3–7.2 (m, 3H), 7.03 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.88 (brs, 2H), 3.53 (brs, 2H), 2.92 (brs, 2H), 2.80 (brs, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)
12		(400 MHz, CDCl_3) 7.43 (m, 1H), 7.4–7.1 (m, 4H), 7.1–6.9 (m, 2H), 3.97 (brs, 2H), 3.61 (brs, 2H), 3.2–3.0 (m, 4H)
13		(400MHz, MeOD) 7.52 (m, 1H), 7.3–7.1 (m, 4H), 6.9–6.7 (m, 2H), 3.93 (brs, 2H), 3.61 (brs, 2H), 3.0–2.8 (m, 4H), 2.30 (s, 3H)

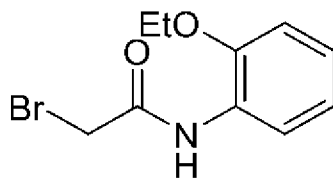
[表3-3]

14		(400 MHz, MeOD) 7.53 (m, 1H), 7.3-7.2 (m, 3H), 7.06 (m, 1H), 6.9-6.7 (m, 2H), 3.93 (brs, 2H), 3.61 (brs, 2H), 3.3-3.0 (m, 4H)
15		(400 MHz, CDCl ₃) 7.43 (m, 1H), 7.3-7.0 (m, 4H), 6.88 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.97 (brs, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.61 (brs, 2H), 3.2-3.0 (m, 4H)
16		(300 MHz, CDCl ₃) 7.5-7.3 (m, 1H), 7.2-7.0 (m, 4H), 6.8-6.7 (m, 1H), 6.6-6.5 (m, 1H), 3.88 (brs, 2H), 3.57 (brs, 2H), 3.10 (brs, 4H)
17		(300 MHz, CDCl ₃) 7.5-7.0 (m, 4H), 6.9-6.7 (m, 3H), 4.0-3.5 (m, 4H), 3.20 (brs, 4H)
18		(300 MHz, CDCl ₃) 7.4-7.3 (m, 4H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.9-6.8 (m, 2H), 4.0-3.5 (m, 4H), 3.0-2.8 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)

[0108] 参考例 2-1

2-ブロモ-N-(2-エトキシフェニル)アセトアミド

[化26]



2-エトキシアニリン (2.9 g) 及びトリエチルアミン (3.2 mL) を塩化メチレン (10 mL) に溶解し、ブromoアセチルブロミド (6.6 g) を加え、0℃にて3時間攪拌した。反応液に水 (15 mL) を加え、有機層を取り、水層を塩化メチレン (15 mL × 3) にて抽出した。有機層を合わせ減圧濃縮した後、シリカゲルカラムで精製し、表題化合物 (4 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.98 (brs, 1H), 8.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 1.51 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

[0109] 参考例 2-2 ~ 2-14

対応する原料化合物を用い、参考例 2-1 に記載の方法に準じ、参考例 2-2 ~ 2-14 の化合物を合成した。

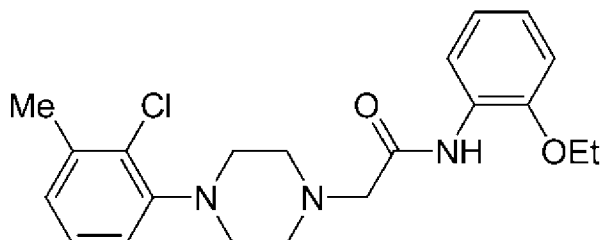
[表4]

参考例	化学構造式	参考例	化学構造式
2-2		2-3	
2-4		2-5	
2-6		2-7	
2-8		2-9	
2-10		2-11	
2-12		2-13	
2-14			

[0110] 実施例 19

2-((4-(2-クロロ-3-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)-
N-(2-エトキシフェニル)アセトアミド

[化27]



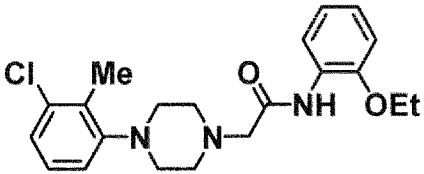
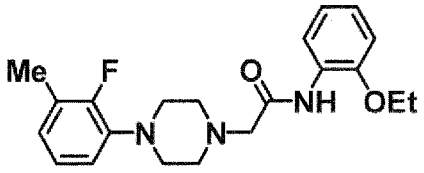
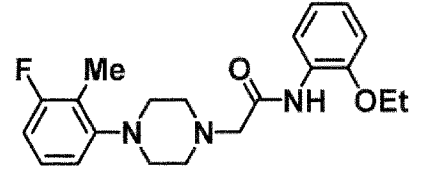
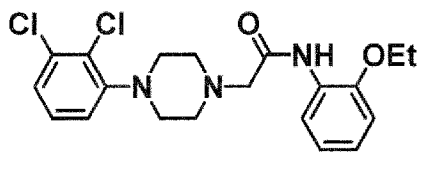
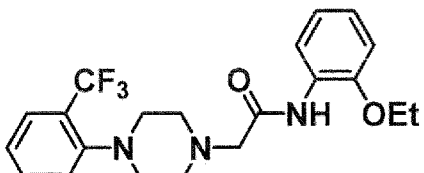
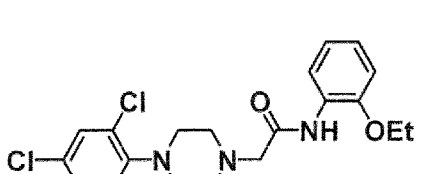
2-ブロモ-N-(2-エトキシフェニル)アセトアミド (89 mg)、
1-(2-クロロ-3-メチルフェニル)ピペラジン (60 mg)、炭酸カリウム (47 mg) をアセトニトリル (15 mL) に加え、80℃にて12時間攪拌した。反応液を水 (20 mL) に加え、塩化メチレン (15 mL) にて抽出した。有機層を水 (10 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加え乾燥させた後、減圧濃縮した。逆相HPLCにて精製し、表題化合物 (39 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.90 (brs, 1H), 8.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.2-6.9 (m, 6H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.02 (m, 4H), 2.84 (brs, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.55 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[0111] 実施例 20～31

参考例 2-1～2-14の対応する化合物と、対応する原料化合物フェニルピペラジン誘導体を用い、実施例 19に記載の方法に準じ、実施例 20～31の化合物を合成した。

[表5-1]

実施例	化学構造式	$^1\text{H-NMR } \delta$:
20		(400 MHz, CDCl_3) 9.91 (brs, 1H), 8.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.1-6.8 (m, 6H), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.21 (brs, 4H), 2.85 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.52 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)
21		(400 MHz, CDCl_3) 9.91 (brs, 1H), 8.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.1-6.8 (m, 6H), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.26 (s, 2H), 3.21 (brs, 4H), 2.85 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.52 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)
22		(400 MHz, CDCl_3) 9.91 (brs, 1H), 8.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.2-6.8 (m, 6H), 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.84 (brs, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.56 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)
23		(300 MHz, CDCl_3) 9.84 (brs, 1H), 8.41 (brs, 1H), 7.2-7.1 (m, 2H), 7.1-6.8 (m, 5H), 4.09 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.14 (brs, 4H), 2.83 (brs, 4H), 1.49 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H)
24		(300 MHz, CDCl_3) 9.87 (brs, 1H), 8.42 (m, 1H), 7.7-7.5 (m, 2H), 7.4-7.2 (m, 2H), 7.2-6.8 (m, 3H), 4.12 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.02 (brs, 4H), 2.78 (brs, 4H), 1.57 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H)
25		(300 MHz, CDCl_3) 9.83 (brs, 1H), 8.40 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.3-6.8 (m, 5H), 4.09 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.11 (s, 4H), 2.82 (brs, 4H), 1.49 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H)

[表5-2]

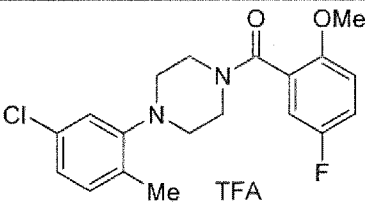
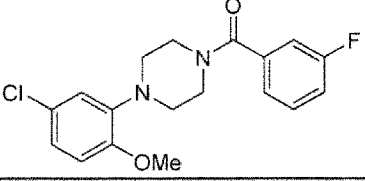
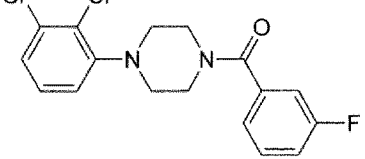
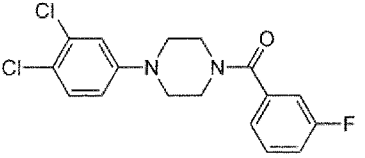
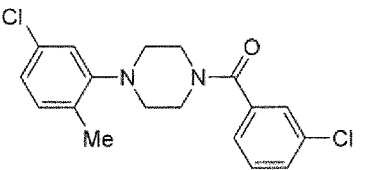
26		(300 MHz, CDCl ₃) 9.84 (brs, 1H), 8.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.3-7.2 (m, 2H), 7.1-6.7 (m, 4H), 3.23 (s, 2H), 3.14 (s, 4H), 2.82 (brs, 4H), 2.24 (s, 3H)
27		(300 MHz, CDCl ₃) 9.98 (brs, 1H), 8.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.0-6.9 (m, 2H), 6.9-6.8 (m, 2H), 6.81 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.18 (m, 4H), 2.84 (brs, 4H), 2.24 (s, 3H)
28		(300 MHz, CDCl ₃) 9.82 (brs, 1H), 8.44 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.0-6.9 (m, 2H), 6.8-6.7 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 3.15 (m, 4H), 2.80 (m, 4H), 2.24 (s, 3H)
29		(300 MHz, CDCl ₃) 9.01 (brs, 1H), 7.4-7.3 (m, 2H), 7.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.8-6.7 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.15 (m, 4H), 2.79 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)
30		(300 MHz, CDCl ₃) 7.12 (m, 1H), 6.92 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.8-6.7 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.08 (m, 4H), 3.01 (s, 2H), 2.67 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.9-1.7 (m, 2H), 1.5-1.4 (m, 10H)
31		(300 MHz, CDCl ₃) 6.91 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.8-6.7 (m, 2H), 4.39 (m, 0.5H), 3.76 (m, 0.5H), 3.23 (s, 1H), 3.19 (s, 1H), 3.2-3.0 (m, 4H), 2.87 (s, 1.5H), 2.78 (s, 1.5H), 2.7-2.6 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.9-1.0 (m, 10H)

[0112] 実施例32～36

対応するフェニルピペラジン誘導体と安息香酸誘導体を用い、実施例1に記載の方法に準じ、実施例32～36の化合物を合成した。表6の化学構造

式中に T F A の表記があるものは、トリフルオロ酢酸塩を意味する。

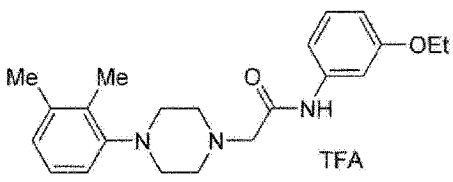
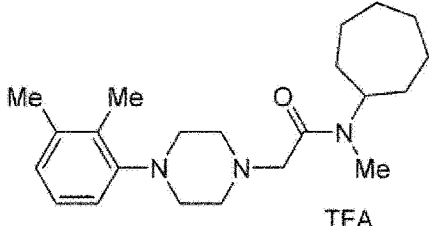
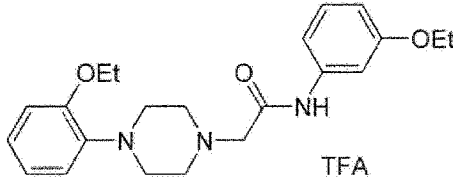
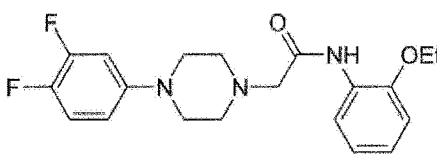
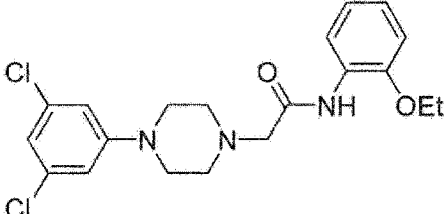
[表6]

実施例	化学構造式	$^1\text{H-NMR } \delta$:
3 2		(400 MHz, CDCl_3) 7.85 (brs, 1H), 7.1-6.9 (m, 5H), 6.90 (dd, $J = 9.0, 4.2$ Hz, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.29 (s, 3H)
3 3		(400 MHz, CDCl_3) 7.43 (m, 1H), 7.3-7.0 (m, 4H), 6.88 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.97 (brs, 2H), 3.61 (brs, 2H), 3.2-3.0 (m, 4H)
3 4		(300 MHz, CDCl_3) 7.4-7.3 (m, 1H), 7.2-7.1 (m, 5H), 6.92 (dd, $J = 7.4, 2.1$ Hz), 3.95 (brs, 2H), 3.60 (brs, 2H), 3.1-2.9 (m, 4H)
3 5		(300 MHz, CDCl_3) 7.4-7.3 (m, 1H), 7.3-7.1 (m, 4H), 6.95 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.9, 2.8$ Hz, 1H), 3.89 (brs, 2H), 3.57 (brs, 2H), 3.16 (brs, 4H)
3 6		(400 MHz, CDCl_3) 7.5-7.3 (m, 4H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.0-6.9 (m, 2H), 3.93 (brs, 2H), 3.58 (brs, 2H), 3.0-2.8 (m, 4H), 2.29 (s, 3H)

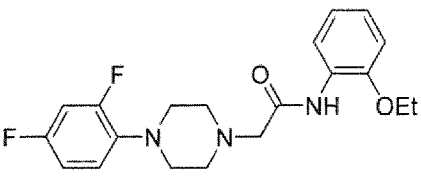
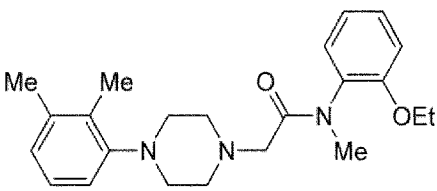
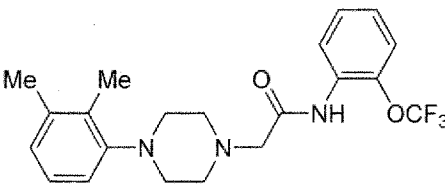
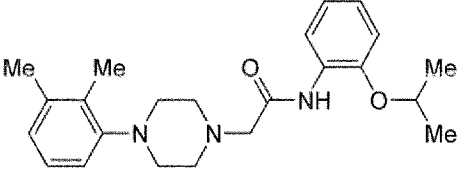
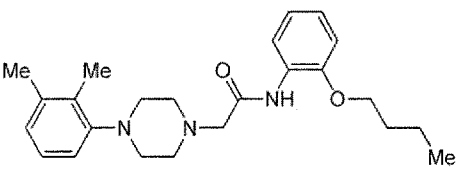
[0113] 実施例 3 7 ~ 5 1

参考例 2-1 ~ 2-3、2-8 ~ 2-14 の化合物と、対応するフェニルピペラジン誘導体を用い、実施例 18 に記載の方法に準じ、実施例 3 7 ~ 5 1 の化合物を合成した。表 7 の化学構造式中に T F A の表記があるものは、トリフルオロ酢酸塩を意味する。

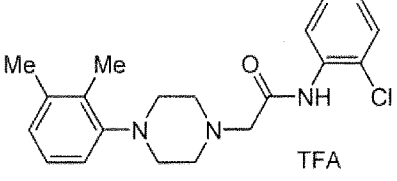
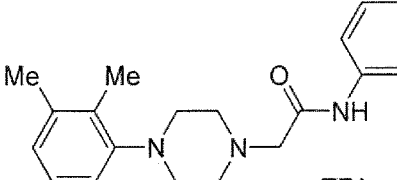
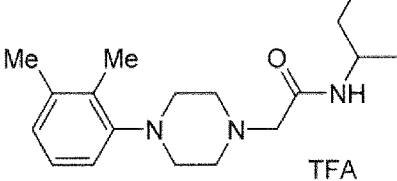
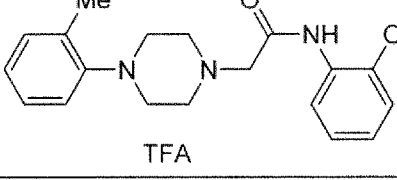
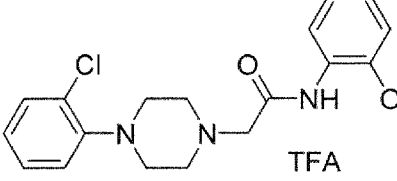
[表7-1]

実施例	化学構造式	$^1\text{H-NMR}$ δ :
37		(400 MHz, MeOD) 7.4-6.7 (m, 7H), 4.12 (s, 2H), 4.04 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.60 (brs, 4H), 3.21 (brs, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.40 (t, $J = 5.6$ Hz, 3H)
38		(400 MHz, CDCl_3) 7.12 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.98 (m, 2H), 5.2 (brs, 1H), 4.6-4.5 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.8-3.7 (brs, 4H), 3.3-3.2 (brs, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.9-1.5 (m, 12H)
39		(400 MHz, MeOD) 7.32 (m, 1H), 7.25 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.2-6.9 (m, 5H), 6.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.12 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.04 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.7-3.3 (m, 8H), 1.46 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.40 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)
40		(300 MHz, CDCl_3) 9.76 (brs, 1H), 8.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.1-6.8 (m, 4H), 6.8-6.6 (m, 1H), 6.6-6.5 (m, 1H), 4.07 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.26 (s, 6H), 2.79 (brs, 4H), 1.42 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H)
41		(300 MHz, CDCl_3) 9.75 (brs, 1H), 8.41 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.7-7.1 (m, 6H), 4.07 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.26 (m, 4H), 3.21 (s, 2H), 2.76 (m, 4H), 1.42 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H)

[表7-2]

4 2		(300 MHz, CDCl ₃) 9.82 (brs, 1H), 8.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.0-6.7 (m, 6H), 4.08 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.12 (brs, 4H), 2.81 (brs, 4H), 1.47 (t, J = 7.0 Hz, 3H)
4 3		(400MHz, CDCl ₃) 7.4-7.3 (m, 1H), 7.17 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.0-6.8 (m, 4H), 4.08 (q, J = 6.8Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.01 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.87 (m, 4H), 2.59 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.40 (t, J = 6.8 Hz, 3H)
4 4		(300 MHz, CDCl ₃) 9.91 (brs, 1H), 8.51 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.4-7.2 (m, 2H), 7.09 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.0-6.9 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.96 (brs, 4H), 2.81 (brs, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)
4 5		(300 MHz, CDCl ₃) 9.87 (brs, 1H), 8.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.1-6.8 (m, 6H), 4.62 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.23 (s, 2H), 2.99 (brs, 4H), 2.80 (brs, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 6H)
4 6		(300 MHz, CDCl ₃) 9.81 (brs, 1H), 8.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.1-6.8 (m, 6H), 4.03 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.23 (s, 2H), 2.97 (brs, 4H), 2.79 (brs, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.58 (m, 4H), 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

[表7-3]

4 7		(400 MHz, MeOD) 7.90 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.49 (t, d = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.3-6.9 (m, 3H), 4.33 (s, 2H), 3.62 (brs, 4H), 3.21 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)
4 8		(400 MHz, CDCl ₃) 9.75 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.2-7.1 (m, 4H), 6.97 (t, d = 7.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.40 (brs, 4H), 3.19 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)
4 9		(400 MHz, MeOD) 7.10 (t, d = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.8-3.3 (m, 5H), 3.20 (brs, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.0-1.2 (m, 10H)
5 0		(400 MHz, MeOD) 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.2-6.9 (m, 7H), 4.2-4.1 (m, 4H), 3.52 (brs, 4H), 3.22 (brs, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.47 (m, 3H)
5 1		(300 MHz, CDCl ₃) 9.87 (brs, 1H), 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.3-7.2 (m, 1H), 7.0-6.8 (m, 5H), 4.09 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.15 (brs, 4H), 2.83 (brs, 4H), 1.50 (t, J = 6.0 Hz, 3H)

[0114] 試験例 1

以下の試験例に従って、本発明の化合物のTRPCチャンネル活性化能を評価した。

[0115] TRPCチャンネルを一過的に発現したHEK293細胞を用いた膜電位アッセイ

HEK293細胞へのTRPCチャンネル発現には、リポフェクション法あるいはウィルスを用いて発現させた。リポフェクション法では、発現プラ

スミドをリポフェクション試薬を用いてHEK293細胞へ導入後、37℃で一晩培養した。トリプシンで細胞を剥がし、10% FBS/DMEMに懸濁し、384 ウェル black/clear プレート（細胞培養用）に 4×10^3 細胞/50 μ L/ウェルで再度播きこみ、一晩培養した。ウィルスを用いた場合には、10% FBS/DMEMに懸濁したHEK293細胞へウィルスを感染させ、384 ウェル black/clear プレートに 4×10^3 細胞/50 μ L/ウェルで再度播きこみ、一晩培養した。

次に、培地を捨て、Tyrode's Buffer(132 mM NaCl, 1 mM KCl, 1 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 , 5 mM Glucose, 5 mM HEPES(pH7.4))で調製した膜電位測定試薬 (Molecular Devices, FLIPR membrane potential assay kit BLUE Cat# R8034) を40 μ L/ウェル添加し、37℃で1時間静置した。FLIPRtetra (Molecular Devices) にて、Tyrode's Bufferで希釈した試験化合物を10 μ L/ウェル添加し、その時の蛍光強度を経時的に測定した (Ex 515_545, Em 565_625 nm)。カルバコールを添加した時の最大蛍光強度を100%とし、試験化合物10 μ Mでの変化量分を表した。

[0116] 試験例1の評価結果を以下に記す。

[表8]

実施例	ヒトTRPC3 (%)	ヒトTRPC6 (%)	マウスTRPC3 (%)	マウスTRPC6 (%)
11	41	12	32	33
12	34	6	23	16
14	34	7	24	10
16	25	6	17	7
17	57	32	43	56
19	54	22	32	22
20	43	17	22	22
21	77	57	61	73
22	74	50	50	62
24	88	44	57	70
35	30	12	28	25
37	41	18	15	20
47	34	20	16	19
48	62	56	37	54
49	76	67	59	74
50	81	79	50	86
51	82	68	52	70

[0117] 試験例 2

初代培養ラット海馬由来神経細胞を用いた神経突起伸展

Wisterラット胎仔19日齢凍結海馬（住友ベークライト社：MBX0402）から、神経細胞分散液（住友ベークライト社：MBX0802）を用いて初代神経細胞を得た。得られた海馬由来神経細胞を神経細胞培養液（住友ベークライト社：MBX9501）で 5×10^4 cells/wellとなるように調製し、ポリDリジンコート8 wellチャンバースライド（BD社：354632）に播種した。4時間後、神経細胞の接着を確認のうえBDNF（50 ng/mL）または試験化合物（100 nM）を含む神経細胞試験液（住友ベークライト社：MBX0701）に交換し、48時間培養した。48時間培養後の細胞はパラホルムアルデヒド固定した。なお、神経突起伸展作用の評価は、顕微鏡で観察することにより行った。

試験例2の結果を図1および図2に示す。試験化合物を添加することで、BDNFと同様の神経突起伸展作用の増強が認められた。

[0118] 試験例 3

初代培養ラット海馬由来神経細胞を用いた神経突起伸展の定量評価

試験例2で得られた固定化した細胞をPBSで洗浄した後、Triton X-100により膜透過処理を行った。洗浄後、1% BSA / PBSでブロッキングし、神経細胞のマーカーとして抗MAP2抗体を加えて4℃で一晩振盪した。洗浄後、2次抗体Alexa Fluor（登録商標）488-抗マウスIgG、およびアクチン繊維を染めるAlexa546（登録商標）ファロイジンを加え室温で一時間振盪した。洗浄後、スライドガラス上に封入し、共焦点レーザー顕微鏡によって観察した。MAP2のシグナルが見られる細胞について、アクチン繊維のシグナルを指標に神経突起伸長を測定した。神経突起伸長は、1細胞あたりの神経突起全長を決定して評価した。

上記の試験において、神経突起伸展の全長はコントロール群で $152.8 \mu\text{m}$ であったのに対し、BDNF添加群で $259.4 \mu\text{m}$ （Tテスト： $P < 0.001$ vs コントロール）、実施例化合物36添加群で $195.5 \mu\text{m}$ （Tテスト： $P < 0.05$ vs コントロール）、実施例化合物47添加群で $236.4 \mu\text{m}$ （Tテスト： $P < 0.001$ vs コントロ

ール)、実施例化合物 4 8 添加群で $212.5 \mu\text{m}$ (Tテスト : $P < 0.01$ vs コントロール)であった。

最長の神経突起伸展の平均長はコントロール群で $51.8 \mu\text{m}$ であったのに対し、BDNF添加群で $68.1 \mu\text{m}$ (Tテスト : $P < 0.01$ vs コントロール)、実施例化合物 3 6 添加群で $49.1 \mu\text{m}$ 、実施例化合物 4 7 添加群で $65.1 \mu\text{m}$ (Tテスト : $P < 0.05$ vs コントロール)、実施例化合物 4 8 添加群で $58.3 \mu\text{m}$ であった。

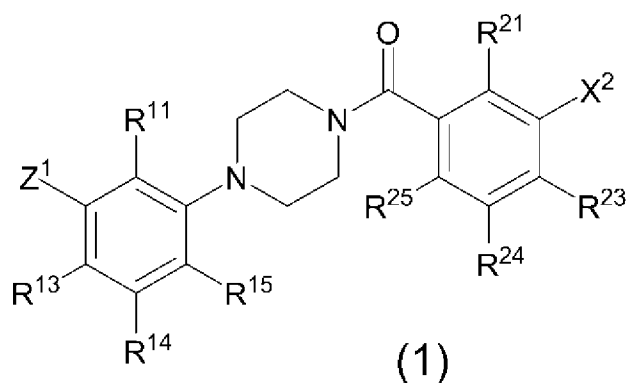
産業上の利用可能性

[0119] 本発明の化合物は、TRPC3またはTRPC6チャンネルを直接活性化し、BDNF様作用を示すので、神経変性疾患および精神疾患の予防および／または治療に有用である。

請求の範囲

[請求項1] 式(1) :

[化1]



[式中、 Z^1 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基を表し；

R^{11} 、 R^{13} 、 R^{14} 、および R^{15} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基を表し；

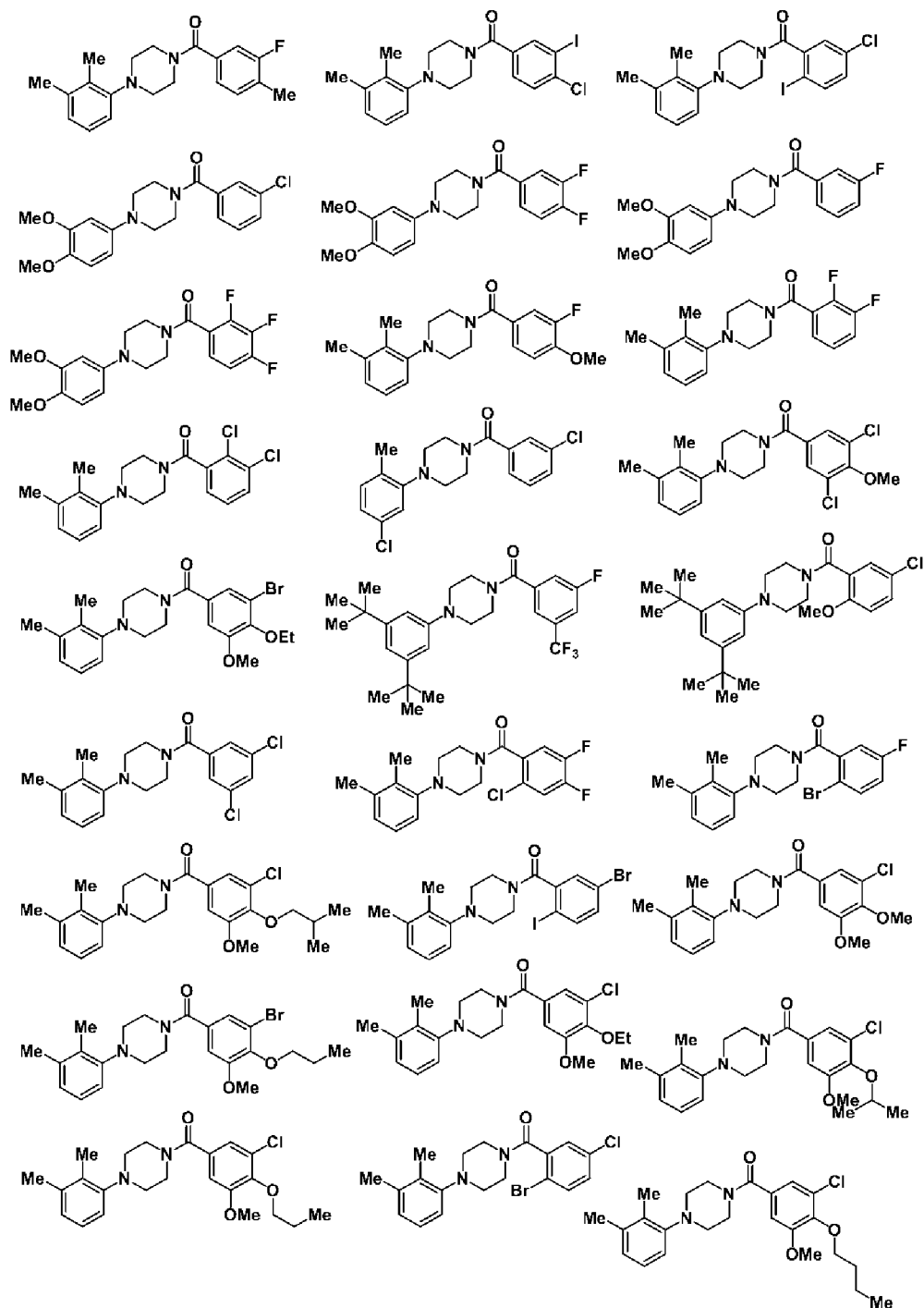
ただし、 R^{11} 、 R^{13} 、 R^{14} 、および R^{15} は同時に水素原子ではなく、または同時にハロゲン原子ではなく；

R^{21} 、 R^{23} 、 R^{24} 、および R^{25} は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} ハロアルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、またはシアノ基を表し；

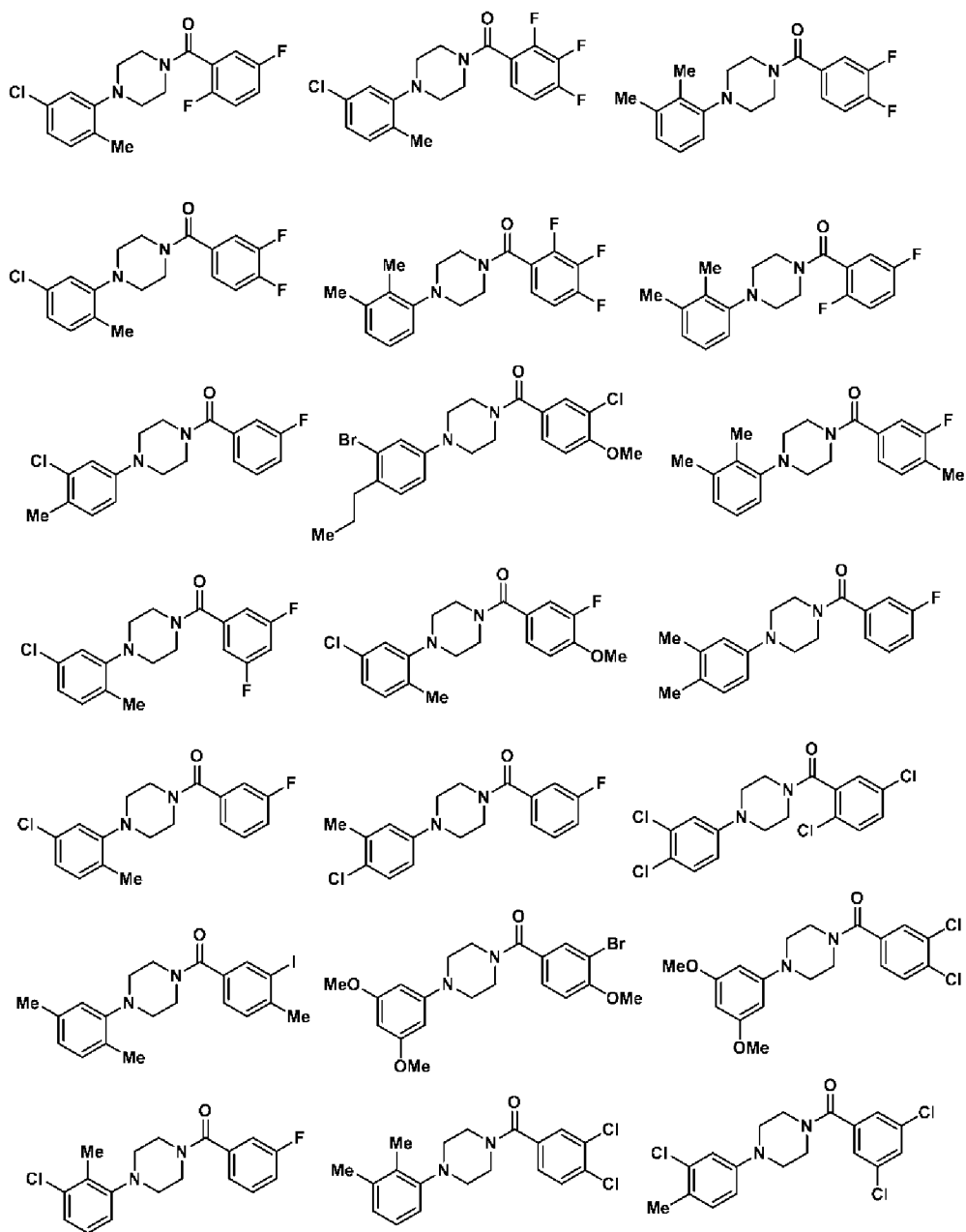
X^2 は、ハロゲン原子を表す] で表される化合物、またはその薬学上許容される塩。

ただし、以下の化合物を除く。

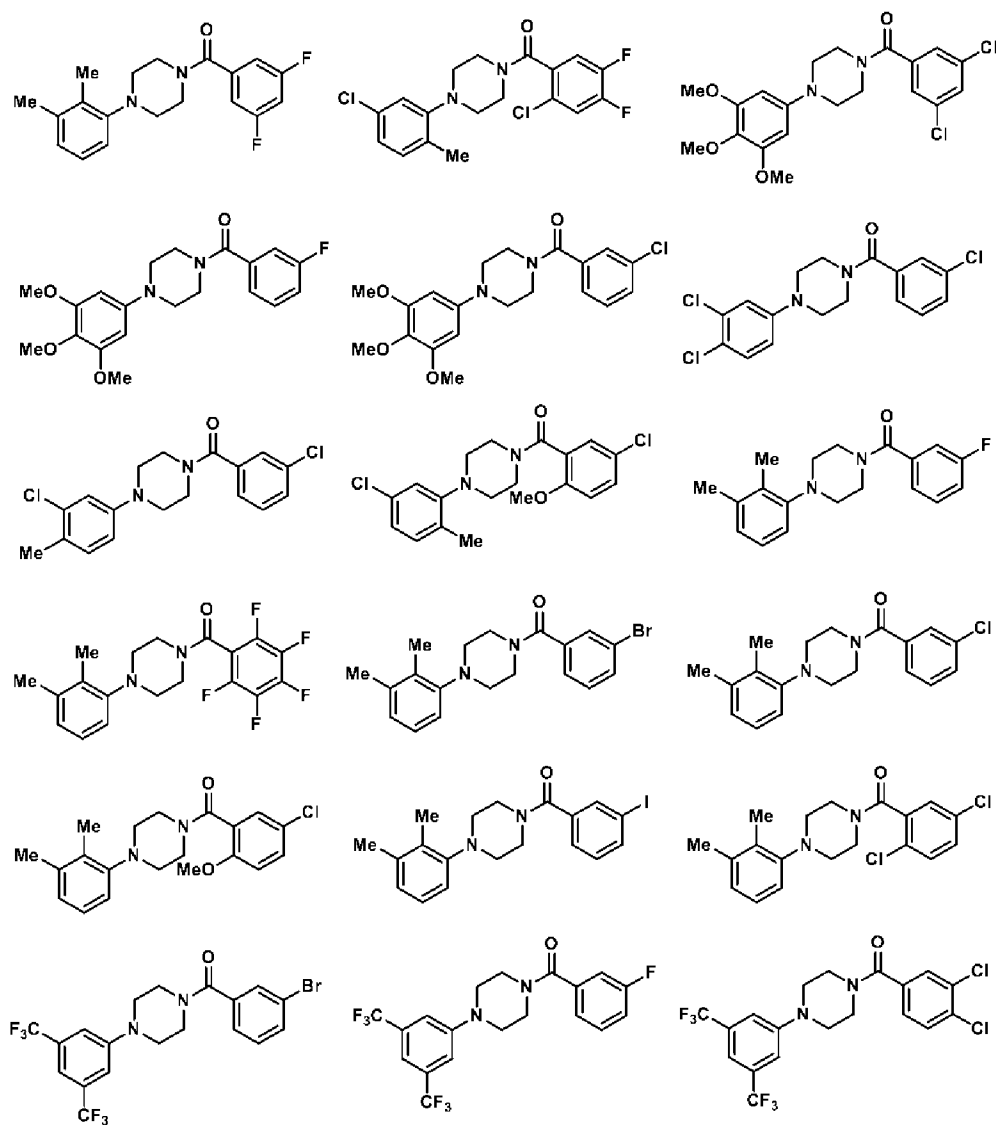
[化2]



[化3]



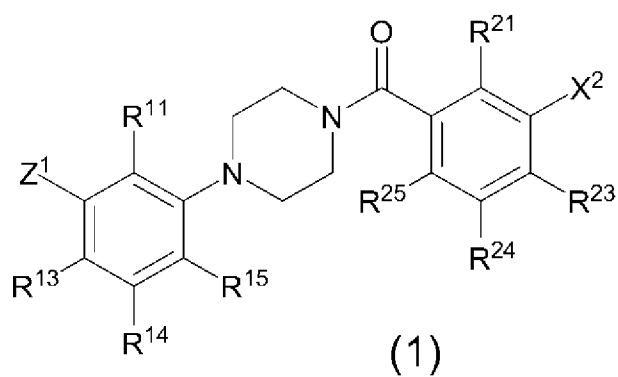
[化4]



[請求項2]

式(1) :

[化5]



[式中、

Z^1 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、または C_{1-6} ハロアルキル基を表し；

R^{11} 、 R^{13} 、および R^{15} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基を表し；

R^{14} は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基を表し；

ただし、 R^{11} 、 R^{13} 、 R^{14} 、および R^{15} は同時に水素原子ではなく、または同時にハロゲン原子ではなく；

R^{21} は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} ハロアルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、またはシアノ基を表し；

X^2 は、フッ素原子、塩素原子、または臭素原子を表し；

R^{24} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} ハロアルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、またはシアノ基を表し；

R^{23} 、および R^{25} は、同一または異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{2-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} ハロアルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、またはシアノ基を表し；

ここにおいて、

(1) Z^1 がメチル基であるときは、 R^{11} は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{2-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基であり、 R^{13} は、水素原子、フッ素原子、臭素原子、 C_{2-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基であり；

(2) X^2 が塩素原子であり、 R^{21} 、 R^{23} 、 R^{24} および R^{25} がいずれも水素原子であるときは、 Z^1 は、フッ素原子、臭素原子、 C_{1-6} アルキル基、または C_{1-6} ハロアルキル基であり；

(3) Z^1 が塩素原子であり、 X^2 がフッ素原子であり、 R^{21} 、 R^{23} 、 R^{24} および R^{25} がいずれも水素原子であるときは、 R^{11} 、および R^{13} および R^{15} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{2-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基である]で表される化合物、またはその薬学上許容される塩。

[請求項3] R^{11} 、および R^{13} がいずれも水素原子である請求項1または2に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[請求項4] R^{14} 、および R^{15} が、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、または C_{1-6} アルキルオキシ基である請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

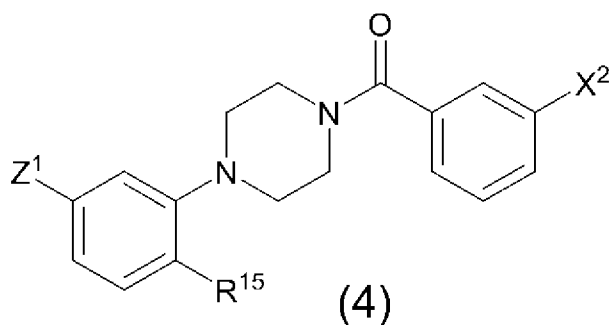
[請求項5] R^{11} 、 R^{13} 、および R^{14} がいずれも水素原子であり、 R^{15} が、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシである請求項1または2に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[請求項6] R^{11} 、 R^{13} 、および R^{15} がいずれも水素原子であり、 R^{14} が、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシである請求項1または2に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[請求項7] R^{21} 、 R^{23} 、 R^{24} 、および R^{25} がいずれも水素原子である請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[請求項8] 式(4)：

[化6]



[式中、

Z^1 および R^{15} は、同一または異なって、ハロゲン原子、または C_{1-6} アルキル基を表し；

X^2 は、フッ素原子、または塩素原子を表し；

ここにおいて、 Z^1 が塩素原子であり、 R^{15} がメチル基であるときは、 X^2 は塩素原子である] で表される請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[請求項9]

Z^1 および R^{15} が、同一または異なって、メチル基、フッ素原子、または塩素原子である請求項 8 に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

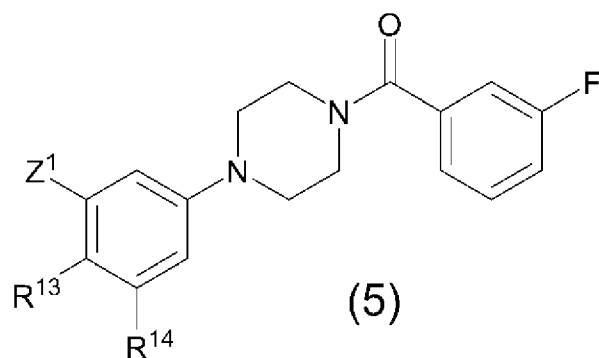
[請求項10]

X^2 がフッ素原子である請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[請求項11]

式 (5) :

[化7]



[式中、

Z¹は、ハロゲン原子、またはC₁₋₆アルキル基を表し；

R¹³およびR¹⁴は、同一または異なって、水素原子、またはハロゲン原子を表し；

ただし、R¹³およびR¹⁴は同時に水素原子ではなく；

ここにおいて、R¹³が塩素原子であるときは、Z¹は、ハロゲン原子、またはC₂₋₆アルキル基である」で表される請求項1または2に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[請求項12] (4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)
(2,3-ジフルオロフェニル)メタノン、
(4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)
(3-フルオロ-4-メチルフェニル)メタノン、
(4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)
(3-フルオロ-5-メチルフェニル)メタノン、
(4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)
(5-フルオロ-2-メチルフェニル)メタノン、
(4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)
(3-フルオロ-2-メチルフェニル)メタノン、
(4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)
(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)メタノン、
(4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)
(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)メタノン、
4-(4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-カルボニル)-2-フルオロベンゾニトリル、
3-(4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-カルボニル)-5-フルオロベンゾニトリル、
(4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)
(5-フルオロ-2-(メチルスルフォニル)フェニル)メタノン、
(4-(2,5-ジメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)(3-

フルオロフェニル) メタノン、

(4-(2, 5-ジクロロフェニル) ピペラジン-1-イル) (3-フルオロフェニル) メタノン、

(4-(5-フルオロ-2-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) (3-フルオロフェニル) メタノン、

(4-(2, 5-ジフルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) (3-フルオロフェニル) メタノン、

(4-(5-クロロ-2-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル) (3-フルオロフェニル) メタノン、

(4-(3, 4-ジフルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) (3-フルオロフェニル) メタノン、

(4-(3, 5-ジクロロフェニル) ピペラジン-1-イル) (3-フルオロフェニル) メタノン、

(3-クロロフェニル) (4-(2, 5-ジメチルフェニル) ピペラジン-1-イル) メタノン、

(4-(5-クロロ-2-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル)

(5-フルオロ-2-メトキシフェニル) メタノン、

(4-(5-クロロ-2-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル) (3-フルオロフェニル) メタノン、

(4-(2, 3-ジクロロフェニル) ピペラジン-1-イル) (3-フルオロフェニル) メタノン、

(4-(3, 4-ジクロロフェニル) ピペラジン-1-イル) (3-フルオロフェニル) メタノン、もしくは

(4-(5-クロロ-2-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル)

(3-クロロフェニル) メタノン、またはその薬学上許容される塩。

[請求項13]

(4-(2, 5-ジメチルフェニル) ピペラジン-1-イル) (3-フルオロフェニル) メタノン、

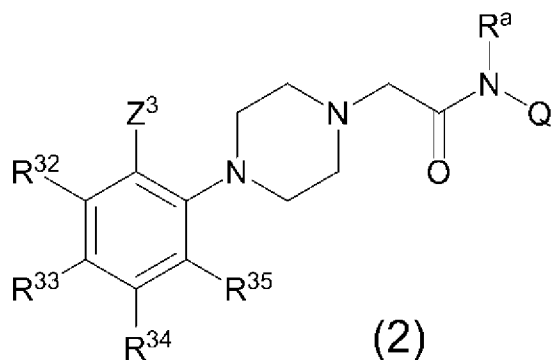
(4-(2, 5-ジクロロフェニル) ピペラジン-1-イル) (3-

フルオロフェニル) メタノン、
 (4-(2, 5-ジフルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) (3-フルオロフェニル) メタノン、
 (4-(3, 4-ジフルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) (3-フルオロフェニル) メタノン、
 (4-(3, 5-ジクロロフェニル) ピペラジン-1-イル) (3-フルオロフェニル) メタノン、
 (4-(3, 4-ジクロロフェニル) ピペラジン-1-イル) (3-フルオロフェニル) メタノン、もしくは
 (4-(5-クロロ-2-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) (3-クロロフェニル) メタノン、またはその薬学上許容される塩。

[請求項14]

式(2)：

[化8]



[式中、

Z^3 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基を表し；

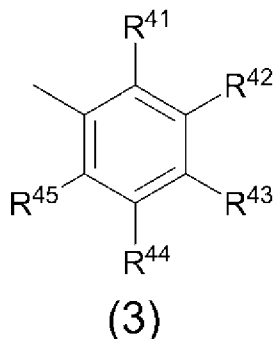
R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、および R^{35} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基を表し；

R^a は、水素原子、または C_{1-6} アルキル基を表し；

Qは、アダマンチル基、 C_{3-7} シクロアルキル基（該基は、ハロゲ

ン原子、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルキルオキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい）、または下記式（3）：

[化9]



（式中、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、および R^{45} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基を表す）で表される基を表し；

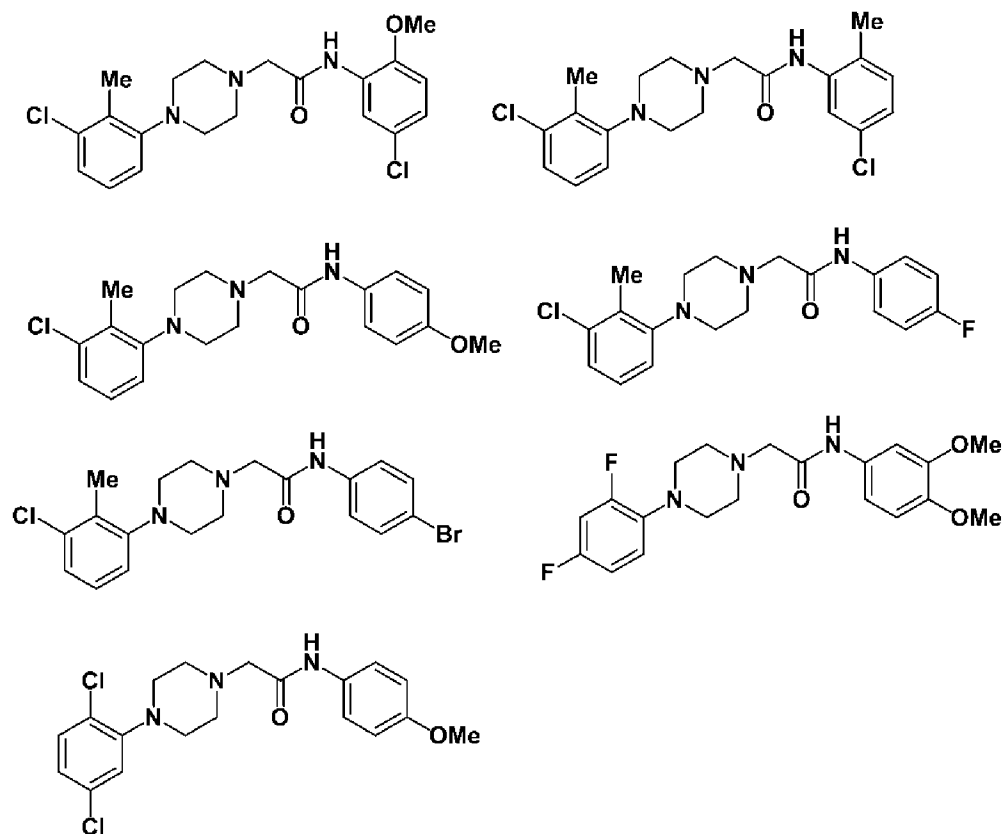
ここにおいて、

（1） R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、および R^{35} がいずれも水素原子であるときは、 Z^3 は、 C_{2-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基であり；

（2） Z^3 がメチル基であるときは、 R^{34} は、水素原子、 C_{2-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基であり、 R^{32} 、 R^{33} 、および R^{35} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{2-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基である］で表される化合物、またはその薬学上許容される塩。

ただし、以下の化合物を除く。

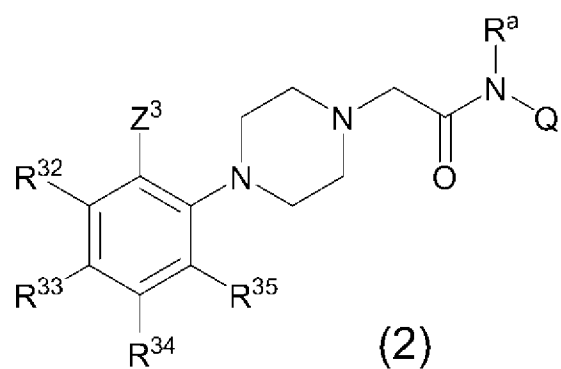
[化10]



[請求項15]

式(2) :

[化11]



[式中、

Z^3 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基を表し；

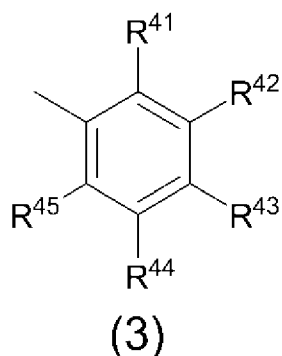
R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、および R^{35} は、同一または異なって、水素原

子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基を表し；

R^a は、水素原子、または C_{1-6} アルキル基を表し；

Qは、アダマンチル基、 C_{3-7} シクロアルキル基（該基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルキルオキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい）、または下記式（3）：

[化12]



（式中、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、および R^{45} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基を表す）で表される基を表し；

ここにおいて、

（1） R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、および R^{35} がいずれも水素原子であるときは、 Z^3 は、 C_{2-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基であり；

（2） Z^3 がメチル基であるときは、 R^{34} は、水素原子、 C_{2-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基であり、 R^{32} 、 R^{33} 、および R^{35} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{2-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基であり；

(3) Z^3 がメチル基であり、 R^{32} が塩素原子であるときは、 R^{41} は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基であり、 R^{44} は、水素原子、フッ素原子、臭素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基であり；

(4) Z^3 がフッ素原子であり、 R^{33} がフッ素原子であるときは、 R^{43} は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{2-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基であり；

(5) Z^3 が塩素原子であり、 R^{34} が塩素原子であるときは、 R^{43} は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{2-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基である)で表される基である]で表される化合物、またはその薬学上許容される塩。

[請求項16] R^{33} 、 R^{34} 、および R^{35} がいずれも水素原子である請求項14または15に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[請求項17] Z^3 、および R^{32} が、同一または異なって、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、または C_{1-6} ハロアルキル基である請求項14～16のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[請求項18] Z^3 が、 C_{1-6} アルキル基、または C_{1-6} ハロアルキル基であり、 R^{32} がハロゲン原子である請求項17に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[請求項19] Z^3 がハロゲン原子であり、 R^{32} が、ハロゲン原子、または C_{1-6} アルキル基である請求項17に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

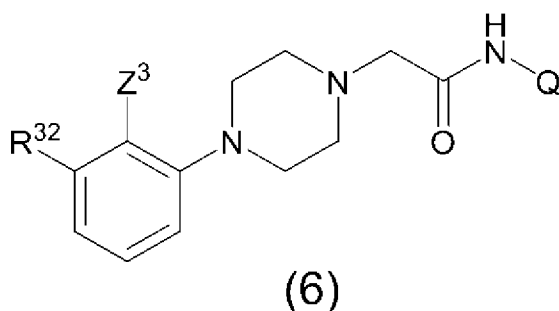
[請求項20] Z^3 が、 C_{1-4} ハロアルキル基である請求項14～18のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[請求項21] Qが、式（3）で表される基である請求項14～20のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[請求項22] R^{43} 、 R^{44} 、および R^{45} がいずれも水素原子である請求項14～21のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[請求項23] 式（6）：

[化13]



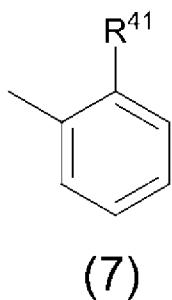
[式中、

Z^3 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、または C_{1-6} ハロアルキル基を表し；

R^{32} は、水素原子、ハロゲン原子、または C_{1-6} アルキル基を表し；

Qは、アダマンチル基、 C_{3-7} シクロアルキル基（該基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルキルオキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい）、または下記式（7）：

[化14]



(式中、 R^{41} は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基を表す)で表される基を表し；

ここにおいて、

(1) R^{32} が水素原子であるときは、 Z^3 は C_{1-6} ハロアルキル基であり；

(2) Z^3 がメチル基であるときは、 R^{32} は、ハロゲン原子、または C_{2-6} アルキル基である]で表される請求項14～20のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[請求項24] Qが、式(7)で表される基である請求項23に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[請求項25] Z^3 が C_{1-6} ハロアルキル基であり、 R^{32} は水素原子である請求項14～16および21～24のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[請求項26] Z^3 および R^{32} が、同一または異なって、ハロゲン原子、または C_{1-6} アルキル基である請求項14～17および21～24のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[請求項27] R^{41} が C_{1-6} アルキルオキシ基である請求項14～26のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[請求項28] Qが、アダマンチル基、または C_{3-7} シクロアルキル基(該基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルキルオキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい)である請求項14～20および23のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[請求項29] Qが、 C_{3-7} シクロアルキル基である請求項28に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[請求項30] 2-(4-(2-クロロ-3-メチルフェニル)ピペラジーン-1-イル)-N-(2-エトキシフェニル)アセトアミド、
2-(4-(3-クロロ-2-メチルフェニル)ピペラジーン-1-イ

ル) - N - (2 - エトキシフェニル) アセトアミド、
N - (2 - エトキシフェニル) - 2 - (4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル) アセトアミド、
N - (2 - エトキシフェニル) - 2 - (4 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル) アセトアミド、
2 - (4 - (2, 3 - ジクロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (2 - エトキシフェニル) アセトアミド、
N - (2 - エトキシフェニル) - 2 - (4 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) アセトアミド、
2 - (4 - (2, 4 - ジクロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (2 - エトキシフェニル) アセトアミド、
2 - (4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) アセトアミド、
N - (2 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル) アセトアミド、
N - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 2 - (4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル) アセトアミド、
N - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 2 - (4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル) アセトアミド、
N - シクロヘプチル - 2 - (4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル) アセトアミド、
N - シクロヘキシル - N - メチル - 2 - (4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル) アセトアミド、
2 - (4 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (2 - エトキシフェニル) アセトアミド、
2 - (4 - (3, 5 - ジクロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (2 - エトキシフェニル) アセトアミド、もしくは

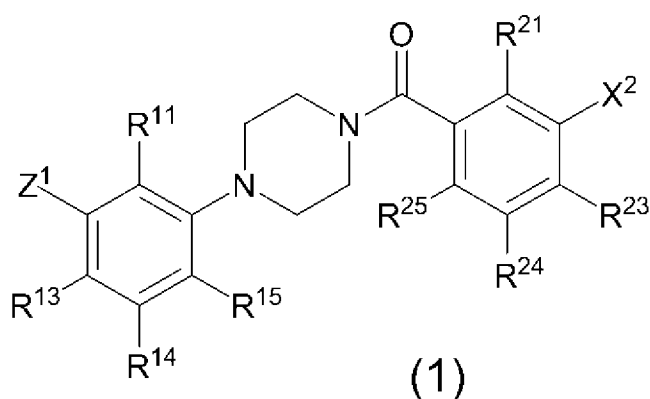
2- (4- (2, 4-ジフルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) -N- (2-エトキシフェニル) アセトアミド、またはその薬学上許容される塩。

[請求項31] 2- (4- (2-クロロ-3-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) -N- (2-エトキシフェニル) アセトアミド、
2- (4- (3-クロロ-2-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) -N- (2-エトキシフェニル) アセトアミド、
N- (2-エトキシフェニル) -2- (4- (2-フルオロ-3-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) アセトアミド、
N- (2-エトキシフェニル) -2- (4- (3-フルオロ-2-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) アセトアミド、もしくは
N- (2-エトキシフェニル) -2- (4- (2- (トリフルオロメチル) フェニル) ピペラジン-1-イル) アセトアミド、またはその薬学上許容される塩。

[請求項32] 上記請求項1～31のいずれかに記載の化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含む、神経変性疾患または精神疾患の治療薬。

[請求項33] 式(1)：

[化15]



[式中、Z¹は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル基、C₁₋₆アルキルオキシ基、またはC₁₋₆ハロアルキルオキシ基

を表し；

R^{11} 、 R^{13} 、 R^{14} 、および R^{15} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基を表し；

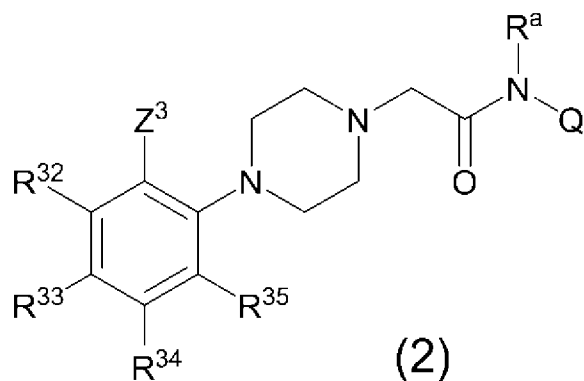
R^{21} 、 R^{23} 、 R^{24} 、および R^{25} は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} ハロアルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、またはシアノ基を表し；

X^2 は、ハロゲン原子を表す] で表される化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含む、神経変性疾患または精神疾患の治療薬。

[請求項34]

式(2)：

[化16]



[式中、

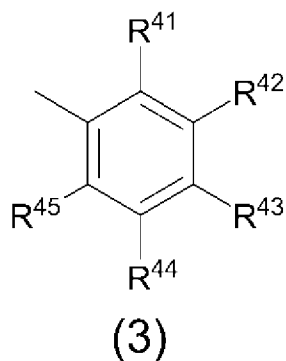
Z^3 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基を表し；

R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、および R^{35} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基を表し；

R^a は、水素原子、または C_{1-6} アルキル基を表し；

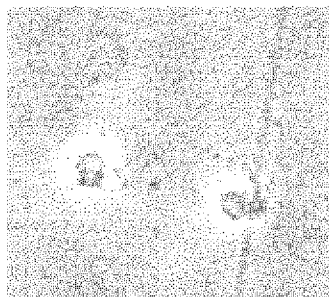
Qは、アダマンチル基、 C_{3-7} シクロアルキル基（該基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルキルオキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい）、または下記式（3）：

[化17]

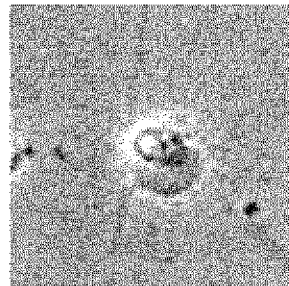


（式中、式中、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、および R^{45} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、または C_{1-6} ハロアルキルオキシ基を表す）で表される基を表す] で表される化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含む、神経変性疾患または精神疾患の治療薬。

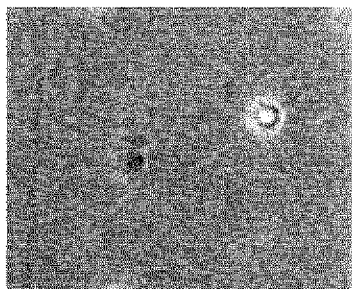
[図1]



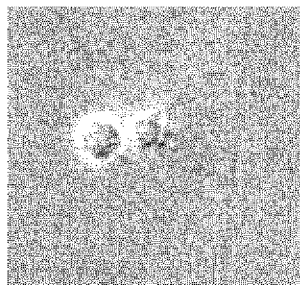
化合物非添加



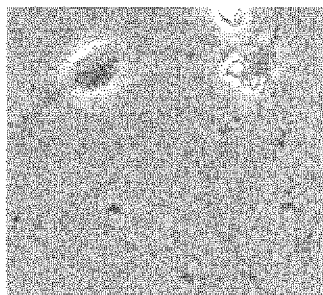
BDNF



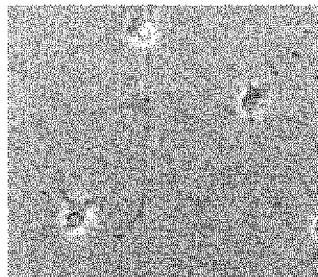
実施例 1 2



実施例 1 4

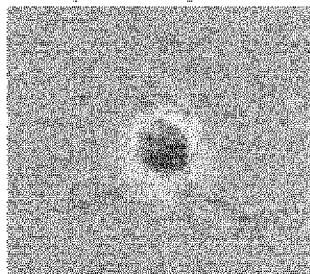


実施例 1 9

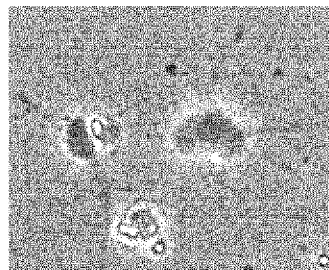


実施例 2 1

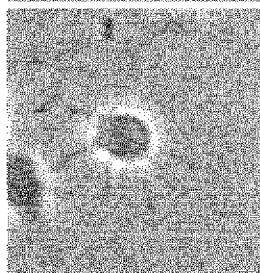
[図2]



実施例 3 6



実施例 4 7



実施例 4 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/064254

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D295/14(2006.01)i, A61K31/495(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/14(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, C07D295/18(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D295/14, A61K31/495, A61P25/00, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/18, A61P25/24, A61P25/28, C07D295/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Database REGISTRY, 2012, Retrieved from STN international [online] ;retrieved on 24 June 2014; RN 1390496-47-5	1, 10
X	Database REGISTRY, 2009, Retrieved from STN international [online] ;retrieved on 24 June 2014; RN 1181045-68-0, 1002690-30-3	1
X	WO 2009/132454 A1 (NEUROMED PHARMACEUTICALS LTD.), 05 November 2009 (05.11.2009), entire text; particularly, claims; Cmpd No.9, 12 & US 2009/270413 A1	1-3, 6, 7, 10, 32, 33

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 July, 2014 (11.07.14)

Date of mailing of the international search report
22 July, 2014 (22.07.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/064254

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 2013/033037 A2 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA), 07 March 2013 (07.03.2013), entire text; particularly, claims 55, 101 to 105 (Family: none)	33
X/A	WO 2005/023261 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 17 March 2005 (17.03.2005), entire text; particularly, claims; tables 1, 2 & JP 2007-505062 A & US 2005/0059668 A1 & EP 1703909 A1 & CN 1878554 A & KR 10-2006-0087550 A	1-6, 10, 32, 33/7-9, 11-13
X/A	WO 2005/014563 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 17 February 2005 (17.02.2005), entire text; particularly, claims; examples & JP 2007-501820 A & US 2005/0209241 A1 & EP 1656361 A1 & CN 1867554 A & KR 10-2006-0037434 A	1-6, 10, 32, 33/7-9, 11-13
X	KUMAR, S. et al, Synthesis and preliminary pharmacological evaluation of 2-[4-(aryl substituted)piperazin-1-yl]-N-phenylacetamides: potential antipsychotics, Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 2011, Vol.10, No.3, pp.265-272	34
X	KUMAR, S. et al, Synthesis, computational studies and preliminary pharmacological evaluation of new arylpiperazines, E-Journal of Chemistry, 2011, Vol.8, No.3, pp.1044-1051	34
X/A	JP 2009-46464 A (ABBOTT LABORATORIES), 05 March 2009 (05.03.2009), entire text; particularly, claims & US 2009/0054426 A1 & WO 2009/026422 A2	14-20, 23, 25, 26, 28, 32, 34/ 21, 22, 24, 27, 29, 30, 31
P, X	JP 2013-116858 A (Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.), 13 June 2013 (13.06.2013), entire text; particularly, claims (Family: none)	33, 34

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D295/14(2006.01)i, A61K31/495(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/14(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, C07D295/18(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D295/14, A61K31/495, A61P25/00, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/18, A61P25/24, A61P25/28, C07D295/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 4 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 4 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 4 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	Database REGISTRY, 2012, Retrieved from STN international [online] ;retrieved on 24 June 2014; RN 1390496-47-5	1, 10
X	Database REGISTRY, 2009, Retrieved from STN international [online] ;retrieved on 24 June 2014; RN 1181045-68-0, 1002690-30-3	1

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 1 . 0 7 . 2 0 1 4

国際調査報告の発送日

2 2 . 0 7 . 2 0 1 4

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

三上 晶子

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

4 P

4 0 4 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2009/132454 A1 (NEUROMED PHARMACEUTICALS LTD.) 2009. 11. 05, 全文、特に Claims、Cmpd No. 9, 12 & US 2009/270413 A1	1-3, 6, 7, 10, 32, 33
X	WO 2013/033037 A2 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 2013. 03. 07, 全文、特に claim 55, 101-105 (ファミリーなし)	33
X / A	WO 2005/023261 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2005. 03. 17, 全文、特に claims、Table 1, 2 & JP 2007-505062 A & US 2005/0059668 A1 & EP 1703909 A1 & CN 1878554 A & KR 10-2006-0087550 A	1-6, 10, 32, 33/ 7-9, 11-13
X / A	WO 2005/014563 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2005. 02. 17, 全文、特に claims、Example & JP 2007-501820 A & US 2005/0209241 A1 & EP 1656361 A1 & CN 1867554 A & KR 10-2006-0037434 A	1-6, 10, 32, 33/ 7-9, 11-13
X	KUMAR, S. et al, Synthesis and preliminary pharmacological evaluation of 2-[4-(aryl substituted) piperazin-1-yl]-N-phenylacetamides: potential antipsychotics, Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 2011, Vol. 10, No. 3, pp. 265-272	34
X	KUMAR, S. et al, Synthesis, computational studies and preliminary pharmacological evaluation of new arylpiperazines, E-Journal of Chemistry, 2011, Vol. 8, No. 3, pp. 1044-1051	34
X / A	JP 2009-46464 A (ABBOTT LABORATORIES) 2009. 03. 05, 全文、特に特許請求の範囲 & US 2009/0054426 A1 & WO 2009/026422 A2	14-20, 23, 25, 26, 28, 32, 34/ 21, 22, 24, 27, 29, 30, 31
P, X	JP 2013-116858 A (大日本住友製薬株式会社) 2013. 06. 13, 全文、特に特許請求の範囲 (ファミリーなし)	33, 34