

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4583760号
(P4583760)

(45) 発行日 平成22年11月17日 (2010.11.17)

(24) 登録日 平成22年9月10日 (2010.9.10)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 213/74 (2006.01)

C O 7 D 213/74 C S P

A 6 1 K 31/497 (2006.01)

A 6 1 K 31/497

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/08 (2006.01)

A 6 1 P 1/08

請求項の数 17 (全 115 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-565969 (P2003-565969)
 (86) (22) 出願日 平成15年1月31日 (2003.1.31)
 (65) 公表番号 特表2005-521679 (P2005-521679A)
 (43) 公表日 平成17年7月21日 (2005.7.21)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/002983
 (87) 国際公開番号 W02003/066595
 (87) 国際公開日 平成15年8月14日 (2003.8.14)
 審査請求日 平成18年1月25日 (2006.1.25)
 (31) 優先権主張番号 60/352,855
 (32) 優先日 平成14年2月1日 (2002.2.1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/411,043
 (32) 優先日 平成14年9月17日 (2002.9.17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 599108792
 ユーローセルティーク エス. エイ.
 ルクセンブルグ国 エルー 1 6 5 3 ルク
 センブルグ, アベニュー チャールズ ド
 ゴール, 2
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100095360
 弁理士 片山 英二
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74) 代理人 100110663
 弁理士 杉山 共永
 (74) 代理人 100104282
 弁理士 鈴木 康仁

前置審査

最終頁に続く

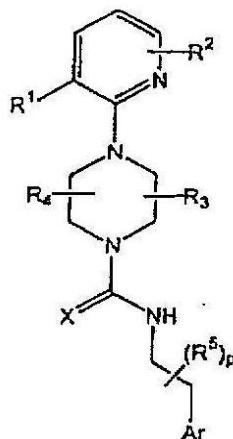
(54) 【発明の名称】 疼痛の治療に有用な治療薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式

【化 1】



(VIII)

の化合物、または、医薬上許容可能なそれらの塩。

[式中、XはOまたはSであり、

R^1 は、 $-CH_3$ またはハロであり、

R^2 は、 $-H$ であり、

R^3 は

(a) 非置換であるか、または、1つ以上の $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、もしくは $-NR^6OH$ で置換されている、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル、もしくは $-(CH_2)_nOR^6$ 、または、

(b) $-H$ 、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、または $-NH_2$ であり、

R^4 は $-H$ であり、

10

Arは、 $-(C_6)$ アリール、 $-(C_{10})$ アリール、 $-(C_{14})$ アリール、 $-(C_3\sim C_8)$ シクロアルキル、または $-(C_5\sim C_8)$ シクロアルケニルであり、これらは非置換であるか、1つ以上の R^7 基で置換されており、

各 R^5 は独立に、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-(CH_2)_n(C_3\sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n(C_5\sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(CH_2)_n(C_6)$ アリール、 $-(CH_2)_nSR^6$ 、 $-(CH_2)_nCH$ (ハロ)₂、 $-(CH_2)_nC$ (ハロ)₃、ハロ、または $-(CH_2)_nOR^6$ であり、

各 R^6 は独立に、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル、またはアリールであり、

各 R^7 は独立に、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-(CH_2)_n(C_3\sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n(C_5\sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(CH_2)_n(C_6)$ アリール、 $-(CH_2)_nSR^6$ 、 $-(CH_2)_nCH$ (ハロ)₂、 $-(CH_2)_nC$ (ハロ)₃、ハロ、または $-(CH_2)_nOR^6$ であり、

20

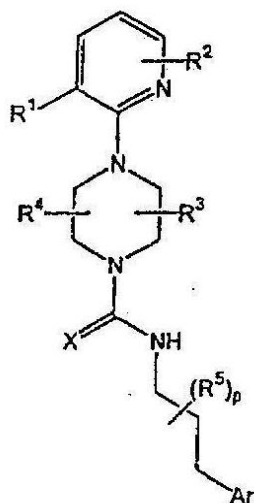
nは0から2の整数であり、ならびに、

pは0から2の整数である。]

【請求項2】

式

【化2】



30

(IX)

の化合物、または、医薬上許容可能なそれらの塩。

[式中、XはOまたはSであり、

R^1 は、 $-H$ 、ハロ、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C$ (ハロ)₃、 $-CH$ (ハロ)₂、または $-CH_2$ (ハロ)であり、

R^2 は、 $-H$ であり、

R^3 は、

50

(a) 非置換であるか、または、1つ以上の $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-ハロ$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、もしくは $-NR^6OH$ で置換されている、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル、もしくは $-(CH_2)_nOR^6$ 、または、

(b) $-H$ 、 $-ハロ$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、または $-NH_2$ であり、

Ar は、 $-(C_6)$ アリール、 $-(C_{10})$ アリール、 $-(C_{14})$ アリール、 $-(C_3\sim C_8)$ シクロアルキル、または $(C_5\sim C_8)$ シクロアルケニルであり、これらは非置換であるか、1つ以上の R^7 基で置換されており、

R^4 は $-H$ であり、

各 R^5 は独立に、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-(CH_2)_n(C_3\sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n(C_5\sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(CH_2)_n(C_6)$ アリール、 $-(CH_2)_nSR^6$ 、 $-(CH_2)_nCH(ハロ)_2$ 、 $-(CH_2)_nC(ハロ)_3$ 、 $-ハロ$ 、または $-(CH_2)_nOR^6$ であり、

各 R^6 は独立に、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル、または $-アリール$ であり、

各 R^7 は独立に、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-(CH_2)_n(C_3\sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n(C_5\sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(CH_2)_n(C_6)$ アリール、 $-(CH_2)_nSR^6$ 、 $-(CH_2)_nCH(ハロ)_2$ 、 $-(CH_2)_nC(ハロ)_3$ 、 $-ハロ$ 、または $-(CH_2)_nOR^6$ であり、

n は0から2の整数であり、ならびに、

p は0から2の整数である。]

【請求項3】

X がOである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

X がSである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項5】

R^1 がハロである、請求項3に記載の化合物。

【請求項6】

R^1 がメチルである、請求項3に記載の化合物。

【請求項7】

Ar がフェニルである、請求項1、5または6に記載の化合物。

【請求項8】

前記フェニルの4位が $-(C_1\sim C_6)$ アルキル基で置換されている、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

鎮痛有効量の、請求項1～8の何れかに記載の化合物またはその医薬上許容可能な塩、および、医薬上許容可能なキャリアまたは賦形剤を含む、鎮痛用医薬品組成物。

【請求項10】

オピオイド鎮痛薬をさらに含む、請求項9に記載の組成物。

【請求項11】

非オピオイド鎮痛薬をさらに含む、請求項9に記載の組成物。

【請求項12】

制吐薬をさらに含む、請求項9に記載の組成物。

【請求項13】

有効量の請求項1～8の何れかに記載の化合物またはその医薬上許容可能な塩を含む、動物の疼痛を治療または予防するための医薬品組成物。

【請求項14】

有効量のオピオイド鎮痛薬をさらに含む、請求項13に記載の医薬品組成物。

【請求項15】

有効量の非オピオイド鎮痛薬をさらに含む、請求項13に記載の医薬品組成物。

【請求項16】

10

20

30

40

50

有効量の制吐薬をさらに含む、請求項 13 に記載の医薬品組成物。

【請求項 17】

細胞中の V R 1 受容体機能をインビトロで阻害する方法であり、前記細胞を、有効量の請求項 1～8 の何れかに記載の化合物またはその医薬上許容可能な塩と接触させることを含む、インビトロでの阻害方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

1. 発明の技術分野

本発明は、疼痛、尿失禁 (urinary incontinence、UI)、潰瘍、炎症性腸疾患 (IBD)、過敏性腸症候群 (IBS)、嗜癇障害、パーキンソン病、パーキンソン症候群、不安症、てんかん、脳卒中、発作、掻痒状態、精神病、認識障害、記憶欠陥、脳機能不全、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、痴呆、網膜症、筋けいれん、偏頭痛、嘔吐、運動障害または抑うつ症を予防または治療する、ピペラジン化合物類、ピペラジン化合物を含む組成物、および、有効量のピペラジン化合物を、それらを必要とする動物に投与することを含む方法に関する。

【背景技術】

【0002】

2. 発明の背景

疼痛は、患者が医学的アドバイスおよび治療を求める、最も一般的な症状である。疼痛は急性または慢性的でありうる。急性の疼痛が通常は限定された過程を経るのに対して、慢性的疼痛は3ヶ月以上続き、患者の人格、生活態様、機能性能力、および、総合的な生活の質の著しい変化を引き起こす (K. M. Foley, Pain, in Cecil Textbook of Medicine 100-107 (J. C. Bennett and F. Plum eds., 20th ed. 1996))。

【0003】

疼痛には従来、例えば、アセチルサリチル酸、トリサルチル酸コリンマグネシウム、アセトアミノフェン、イブプロフェン、フェノプロフェン、ディフルジナル (diflusal)、および、ナプロキセンのような非オピオイド系鎮痛薬、または、モルヒネ、ヒドロモルフォン、メタドン、レボルファノール、フェンタニール、オキシコドン、オキシモルフォンのようなオピオイド系鎮痛薬を投与することにより処理されてきた (同著)。

【0004】

UIは、コントロール不能の排尿であり、通常は膀胱の排尿筋が不安定であることに起因する。UIは、医療環境および一般社会の両方において、全ての年齢層および健康状態の人々に影響する。現在、UIは自宅在住の老齢者の15～30%、救急治療環境にある人の3分の1、そして長期療養施設にいる人の少なくとも半数を悩ましている (R. M. Resnick, Lancet 346:94 (1995))。UIを有する人々はまた、尿路感染症、褥瘡性潰瘍、会陰部のかぶれ、および、尿路性敗血症に感染しやすくなっている。心理社会的には、UIは困惑、社会的スティグマ形成 (social stigmatization)、抑うつ症、および、施設収容のリスクを伴う (Herz の Ann. Rev. Gerontol. Geriatr. 9:74 (1989))。経済的には、UIによる損失は大きく、アメリカ合衆国だけでも、UIに関連する健康管理費用は年間150億ドルにのぼる。

【0005】

生理的な膀胱の収縮は大部分が、膀胱平滑筋上の神経節後ムスカリン性受容体部位の、アセチルコリン誘発性の刺激から生じる。UIの治療には、膀胱の排尿筋過活動の抑制に役立つ、膀胱弛緩特性のある薬剤の投与が含まれる。例えば、プロパンテリンブロミドおよびグリコピロレートのような抗コリン作用薬、ならびに、ラセミ酸オキシブチニンおよびジシクロミンまたは抗コリン作用薬の組み合わせのような、平滑筋弛緩薬の組み合わせが、UIの治療に使用されてきた (例えば、A. J. Wein, Urol. Clin. N.

10

20

30

40

50

Am. 22: 557-577 (1995); LevinらのJ. Urol. 128: 396-398 (1982); CookeらのS. Afr. Med. J. 63: 3 (1983); R. K. MirakhurらのAnaesthesia 38: 1195-1204 (1983)を参照)。しかし、これらの薬剤は、無抑制膀胱収縮を持つ患者全てには効果的でない。抗コリン作用薬の投与は、この種の治療における主要な柱である。

【0006】

しかし、現存のUI治療向け市販薬が、あらゆる種類のUI患者に対して完全な成功をおさめたことはないし、重大な副作用無しに治療ができたこともない。例えば、従来の抗UI薬剤の抗コリン性作用に関係する、眠気、口の渇き、便秘、かすみ目、頭痛、頻脈、および、心不整脈は、頻繁に発生したり、患者のコンプライアンスに有害な影響をもたらしたりする恐れがある。多くの患者における有害な抗コリン作用の発生率にも拘わらず、抗コリン薬は現在、UIを抱える患者に処方されている。The Merck Manual of Medical Information 631-634 (R. Berkow ed., 1997)。

10

【0007】

潰瘍は、消化管の内壁が胃酸または消化液によって浸食された箇所に発生するびらんである。びらんは一般的に、主として胃や十二指腸に発生する、はっきりとした円形または楕円形の病変である。約10人に1人は潰瘍が発生する。潰瘍は、胃酸、ペプシン、および、ヘリコバクターピロリ感染のような、「攻撃的要因」としても知られる酸分泌要因と、重炭酸塩、粘液、およびプロスタグランジン類の分泌のような、局所的な粘膜保護要因との間の平衡異常の結果として発生する。

20

【0008】

潰瘍の治療は一般的に、攻撃的要因を抑えるかまたは除去することを含む。例えば、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カルシウムのような制酸剤を胃酸の中和に使用することができる。しかし、制酸剤は、悪心、頭痛および衰弱の原因となるアルカローシスを引き起こす可能性がある。制酸剤はまた、血流への他の薬剤の吸収と干渉したり、下痢を引き起こす可能性がある。

【0009】

シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ニザチジンのようなH₂拮抗薬は、潰瘍治療にもまた用いられる。H₂拮抗薬は、胃および十二指腸内部のヒスタミンおよび他のH₂作用物質により誘導される、胃酸や消化酵素の分泌を低減することにより、潰瘍の治癒を促進する。しかし、H₂拮抗薬は、男性の胸部肥大およびインポテンツ、精神不安定（特に高齢者）、頭痛、めまい、悪心、筋肉痛、下痢、ただれ、ならびに、発熱を引き起こす可能性がある。

30

【0010】

オメプラゾール、ランソプラゾールのような、H⁺、K⁺-ATPアーゼ阻害剤もまた潰瘍治療に用いられる。H⁺、K⁺-ATPアーゼ阻害剤は、胃が酸を分泌する際に使われる酵素の生産を阻害する。H⁺、K⁺-ATPアーゼ阻害剤に伴う副作用としては、悪心、下痢、腹部痙攣、頭痛、めまい、眠気、皮膚のただれ、および、アミノ基転移酵素の血漿活性の一時的な上昇が挙げられる。

40

【0011】

スクラフレート (Sucrafate) もまた潰瘍治療に用いられる。スクラフレートは上皮細胞に密着し、潰瘍の底部に保護膜を形成し治癒を促進すると考えられる。しかし、スクラフレートは、便秘、口内乾燥を引き起こし、他の薬剤の吸収に干渉する可能性がある。

【0012】

抗生物質は、ヘリコバクターピロリ菌が潰瘍の根本的原因となっている場合に用いられる。抗生物質による治療は多くの場合、次サリチル酸ビスマスやコロイド状クエン酸ビスマスのような、ビスマス化合物類の投与と併用される。ビスマス化合物類は粘液およびHCO₃⁻の分泌を促進し、ペプシンの活性を阻害し、そして、ピロリ菌に対して抗菌効果を発

50

揮すると考えられる。しかし、ビスマス化合物類の摂取は、 Bi^{+3} 血漿濃度の上昇を招き、他の薬剤の吸収に干渉する可能性がある。

【0013】

ミソプロスタル (misoprostal) のようなプロスタグランジン類似体は酸の分泌を抑制し、粘液および重炭酸塩の分泌を刺激し、これらはまた、潰瘍治療、特に非ステロイド系抗炎症薬を要する患者にも用いられる。しかし、プロスタグランジン類似体の有効経口量は、下痢および腹筋のけいれんを引き起こす可能性がある。さらに、ある種のプロスタグランジン類似体は堕胎薬である。

【0014】

鉍質コルチコイド (副腎皮質ホルモン) であるカルベノキシロンもまた、潰瘍治療に用いることができる。カルベノキシロンは粘液の組成と量を変化させ、これにより粘膜防壁を強化すると思われる。しかし、カルベノキシロンは、 Na^{+} および体液の貯留、高血圧、低カリウム血症、ならびに、耐糖能異常を引き起こす可能性がある。

10

【0015】

ピレンザピン (pirenzapine) およびテレンザピン (telenzapine) のようなムスカリン性コリン作用拮抗薬もまた、酸の分泌を抑え、潰瘍を治療するために用いることができる。ムスカリン性コリン作用拮抗薬の副作用としては、口内乾燥、かすみ目、および便秘が挙げられる。The Merck Manual of Medical Information 496-500 (R. Berkow ed., 1997)、および、Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 901-915 (J. HardmanおよびL. Limbird eds., 9th ed., 1996)。

20

【0016】

IBDは、腸が炎症をおこし、多くの場合繰り返し腹筋けいれんと下痢を引き起こす、慢性疾患である。IBDの2つの種類は、クローン病および潰瘍性大腸炎である。

【0017】

クローン病は、限局性腸炎、肉芽種性回腸炎、および、回結腸炎を含むことがあり、腸壁の慢性的な炎症である。クローン病は両性別ともに同じ確率で発病し、東欧系のユダヤ人においてより一般的である。ほとんどの場合、クローン病は30歳より前に発症し、大部分は14才から24才の間に発症する。この病気は、一般には腸壁の全層に影響をおよぼす。一般的にはこの病気は小腸 (回腸) および大腸の下部に影響するが、しかし、消化管のあらゆる部分に発生する可能性がある。

30

【0018】

クローン病の初期症状は、慢性的下痢、けいれん性の腹痛、発熱、食欲不振、および体重減である。クローン病が伴う合併症としては、腸閉塞、異常な接続チャンネル (connecting channel、瘻孔)、および膿瘍の発生が挙げられる。クローン病に罹患している人々は大腸癌の危険性が高い。多くの場合、クローン病は、胆石、栄養吸収不良、類デンプン症、関節炎、上強膜炎、アフタ性口内炎、結節性紅斑、壊疽性膿皮症、脊髄炎、仙腸骨炎、ブドウ膜炎、および、原発性硬化性胆管炎のような、他の疾患を伴う。クローン病には既知の治療法が存在しない。

40

【0019】

クローン病に伴う副作用のけいれんおよび下痢は、抗コリン作用薬、ジフェノキシレート、ロペラミド、脱臭アヘンチンキ、または、コデインで緩和することができる。一般的に、それらの薬は食前に経口摂取される。

【0020】

多種多様な抗生物質が、クローン病の症状の治療のためにしばしば投与される。抗生物質のメトロニダゾルは、クローン病が大腸に影響を及ぼす、または、肛門周辺に膿瘍や瘻孔を引き起こす場合に、しばしば投与される。しかし、メトロニダゾルの長期使用は神経を損傷する恐れがあり、その結果腕および脚に針で突かれたような痛みを覚えるようになる

50

。スルファサラジンおよび化学的に関連した薬剤は、特に大腸にある、軽い炎症を鎮静させることができる。しかし、これらの薬剤は、急性、重度の激発にはあまり効果的ではない。プレドニゾンのようなコルチコステロイド類は、発熱および下痢をおさえ、腹痛や圧痛を軽減する。しかし、コルチコステロイドの長期治療は、高血糖症、感染症の危険性の増加、骨粗鬆症、水分貯留、および、皮膚の脆弱性のような、必ず重大な副作用をもたらす。アザチオプリンやメルカプトプリンのような薬剤は、免疫システムを助け、そして、他の薬剤に反応を示さないクローン病患者に、多くの場合効果がある。しかし、これらの薬剤は、効果が見られるまでに通常3～6ヶ月必要であり、アレルギー、膵炎、および白血球の減少のような、重大な副作用を引き起こす可能性がある。

【0021】

10

クローン病が腸閉塞を引き起こしたり、膿瘍や瘻孔が治癒しない場合、腸内の患部を外科手術で除去することが必要な場合がある。しかし、手術は病気を治癒できず、そして、炎症は腸が再び結合した場所に再発する傾向がある。約半数の症例で再手術が必要となる。The Merck Manual of Medical Information 528-530 (R. Berkow ed., 1997)。

【0022】

潰瘍性大腸炎は慢性病であり、大腸に炎症が起きて潰瘍化し、出血性下痢、腹筋のけいれん、および発熱を引き起こす。潰瘍性大腸炎は通常15才から30才の間に発症するが、しかし、少数の人々は50才から70才の間に初めて発症する。クローン病と異なり、潰瘍性大腸炎が小腸に影響を及ぼすことは無く、腸壁の全層に影響しない。この疾患は、通常は直腸およびS状結腸で最初に発生し、そして、最終的には大腸の一部または全体に広がる。潰瘍性大腸炎の原因は判明していない。

20

【0023】

潰瘍性大腸炎の治療は、炎症の抑制、症状の緩和、および、失われた水分や栄養の補給に振り向けられる。抗コリン作用薬および少量のジフェノキシレートまたはロペラミドは、軽症の下痢の治療に投与される。さらに深刻な下痢には、より多量のジフェノキシレートもしくはロペラミド、または、脱臭アヘンチンキもしくはコデインが投与される。スルファサラジン、オルサラジン、プレドニゾン、または、メサラミンは炎症の低減に用いることができる。アザチオプリンおよびメルカプトプリンは、あるいは長期的なコルチコステロイド治療が必要であろう潰瘍性大腸炎患者の寛解を維持するために用いられてきた。潰瘍性大腸炎の深刻な症例では、患者は入院し、コルチコステロイドを静脈注射で投与される。直腸に深刻な出血のある人は輸血と点滴を要する場合がある。中毒性大腸炎が進行し、治療が失敗した場合、大腸の除去手術が必要な場合がある。癌が診断され、前癌病変部位が発見された場合、緊急性の低い手術を行ってもよく、さもなければ、患者は絶え間ざる慢性病によって、廃疾者もしくは多量のコルチコステロイド依存になってしまうであろう。大腸と直腸の完全なる除去は、潰瘍性大腸炎を恒久的に治癒させる。The Merck Manual of Medical Information 530-532 (R. Berkow ed., 1997) および Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (J. Hardman および L. Limbird eds., 9th ed. 1996)。

30

40

【0024】

IBSは、全胃腸管の運動性障害であり、腹痛、便秘、および／または下痢を引き起こす。IBSは、男性と比べて3倍の女性に影響を及ぼす。ストレス、ダイエット、薬、ホルモン、いらつきのようなIBSの刺激は、胃腸管の異常収縮を引き起こす可能性がある。消化管のIBS収縮の発作がより強く、より頻繁になる間は、小腸を通じた食物と大便の急速な移動が生じ、しばしば下痢を引き起こす。大腸の強い収縮、および、大腸内の疼痛受容体がより敏感になった結果、けいれんがおこる。

【0025】

IBSには主に2つの種類がある。1番目の種類であるけいれん性結腸は、一般的には摂

50

食がきっかけとなり、通常は疼痛を伴う周期的な便秘と下痢を引き起こす。多くの場合、粘液が大便に見られる。疼痛は、継続的な鈍痛またはけいれんの発作として、通常は下腹部に起こりうる。けいれん性結腸タイプのIBSを患っている人はまた、鼓脹、ガス、悪心、頭痛、倦怠感、抑うつ症、不安症、および、集中困難を経験する可能性がある。2番目の種類のIBSは、通常は無痛の下痢または便秘をおこす。この下痢は、急に起こり、しかも極度な緊急性をもつことがある。下痢は、多くの場合、食後すぐにおこり、時には目覚めた直後におこることがある。

【0026】

一般的にIBSの治療には、IBS患者の食餌改善が含まれる。多くの場合、IBS患者は豆類、キャベツ、ソルビトール、および、果糖を避けるように勧められる。低脂肪、高繊維質の食餌もまた、一部のIBS患者の助けになる場合がある。規則的な運動もまた、消化管の正常な機能を維持する助けになる場合がある。プロパンテリンのような消化管の働きを緩和する薬剤は、一般的にIBS治療には効果的ではない。

ジフェノキシレートやロペラミドのような止瀉薬は、下痢に効果がある。The Merck Manual of Medical Information 525-526 (R. Berkow ed., 1997)。

【0027】

多くの薬剤は、身体的および／または精神的な嗜癖をひきおこす可能性がある。そのような薬剤の中で最も知られているものとしては、例えばヘロイン、オピウム、および、モルヒネのようなオピエート類、コカインおよびアンフェタミン類を含む交感神経興奮薬、オピオイドや交感神経興奮薬に類する効果のある、アルコール、ベンゾジアゼピン類、バルビツール酸系類を含む催眠性鎮静薬およびニコチンが挙げられる。薬物嗜癖は、薬物摂取への渴望または脅迫衝動、ならびに薬物摂取の制限が不能であることと特徴付けられる。加えて、薬物依存は、反復性の投与の後に薬物の効果が薄れる薬物耐性、および、薬物を摂取していないとき身体上および行動上の症状が現れる離脱症状を伴う。反復性の薬物投与により、1回の投薬に対する反応の増大がもたらされる場合、感作がおこる。耐性、感作、および離脱症状は、継続的な薬剤使用によって中枢神経が変化したことを示す現象である。この変化は、社会的、法的、身体的、および／または、職業的に深刻な結果を招くにもかかわらず、中毒者に薬剤の摂取を続けさせる誘因となる（例えば、Riseらの米国特許第6, 109, 269号を参照）。

【0028】

特定の医薬品が、薬物嗜癖の治療のため投与されてきた。Mayerらの米国特許第5, 556, 838号は、耐性もしくは離脱症状を予防するため、中毒性物質と共に投与される非中毒性のNMDA遮断薬の使用を開示する。Roseらの米国特許第5, 574, 052号は、中毒性物質と拮抗薬を共に投与して、中毒性物質の薬理作用の一部を遮断することを開示する。Mendelsonらの米国特許第5, 075, 341号は、混合オピエート作用薬／拮抗薬を用いたコカインおよびオピエート嗜癖の治療を開示する。Downsの米国特許第5, 232, 934号は、3-フェノキシピリジンの投与による嗜癖治療を開示する。Imperatoらの米国特許第5, 039, 680号および第5, 198, 459号は、セロトニン拮抗薬を用い薬物嗜癖を治療することを開示する。Nestlerらの米国特許第5, 556, 837号は、BDNFまたはNT-4の成長因子を注入することによって、中毒者の行動様式変化に関係した神経の順応による変化を阻害または逆転させることを開示する。Saganの米国特許第5, 762, 925号は、オピオイドの不耐性の進行を阻害するために、カプセル化された副腎の髄質細胞を動物の中枢神経に埋め込むことを開示する。Beerらの米国特許第6, 204, 284号は、ラセミ体(±)-1-(3, 4-ジクロロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの、薬物への嗜癖に起因する離脱症状の予防または軽減のための、および、薬剤依存の治療のための使用を開示する。

【0029】

パーキンソン病は、動作緩慢（動作の遅化および欠如）、筋硬直、静止振せん（通常随意

10

20

30

40

50

運動の間はおさまる)、ならびに、歩行障害および転倒につながる体のバランス機能障害を含む臨床的な症候群である。パーキンソン病の特徴は、黒質緻密部の色素性、ドーパミン作動性ニューロン、および、Lewy体として知られる細胞内の封入体の喪失である (Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics 506 (9th ed. 1996)。治療を受けないと、パーキンソン病は、患者が自身の生活管理をできないほどの、硬直した運動不能状態へと進行する。吸引性肺炎または肺塞栓症を含む動作不全の合併症により、頻繁に死亡が生じる。パーキンソン病の治療に一般的に使用されている薬剤としては、カルビドパ/レボドパ、ペルゴリド、プロモクリプチン、セレギリン、アマンタジンおよび塩酸トリヘキシフェニジルが挙げられる。しかし、パーキンソン病の治療に有用であり、改善された治療上のプロファイルを有する薬剤はいまだ求められている。

10

【0030】

不安症は、多くの場合情動不安、緊張感、頻脈および呼吸困難を伴う、心配、懸念、または身に迫る危険への恐怖である。不安症に一般的に関連したその他の症状としては、抑うつ症、特に気分変調性障害と共に起こるもの(慢性的神経症抑うつ症)、パニック障害、広場恐怖症、その他特定の恐怖症、摂食障害、数多くの性格障害が挙げられる。多くの場合、不安症は、明確に治療可能であると判明している原疾患には結び付けられない。しかし、原疾患が発見された場合、原疾患と同時に不安症に対応することが望ましい場合がある。

【0031】

20

現在、全般性不安障害に対して、ベンゾジアゼピン類が最も一般的に使用されている抗不安薬である。しかし、ベンゾジアゼピン類は、特に高齢者には、認知障害および習熟した運動機能の障害をもたらす危険をはらんでおり、これによって混乱、デレリウム(delerium)、および転倒骨折する結果を生じる恐れがある。鎮静薬もまた、不安症の治療に一般的に処方される。ブスピロンのようなアザピロン類もまた、中程度の不安症治療に用いられる。しかし、アザピロン類は、パニック発作を伴う重篤な不安症の治療には有用性が低い。

【0032】

てんかんは、再発性発作を有するという傾向で特徴づけられる障害である。病因は一般的に、腫瘍のような皮質の一部の病変、進行性の形成異常、または、外傷もしくは脳卒中のような損傷からなる。ある場合には、病因は遺伝性である。てんかん発作は、繰り返しの音、閃光、ビデオゲーム、または体の特定部分に触れることによって誘発される場合がある。てんかんは、一般的に抗発作薬で治療される。てんかんの場合、抗発作薬が効果的でなく、脳の欠損が脳内の小さい部分に分離されている場合、脳の当該部分を外科的に除去することが発作の緩和に効果的である可能性がある。発作の病因が複数ある患者、または、発作が急速に脳全体に広がる患者には、手術によって左右の脳を連結する神経線維を除去することが効果的な場合がある。

30

【0033】

発作およびてんかんを治療する薬剤としては、カルバマゼピン、エトスクシミド、ギャバペンチン、ラモトリグニン(lamotrigine)、フェノバルビタール、フェニトニン、プリミドン、バルプロ酸、トリメタジオン、ベンゾジアゼピン類、γ-ビニルGABA、アセタゾールアミド、および、フェルバメートが挙げられる。しかし、抗発作薬は、副作用を有する可能性があり、例えば、嗜眠状態、活動過多、幻覚、集中力欠陥、例えば眼振、運動失調、複視、およびめまいのような中枢および末梢神経毒性、歯肉増殖症、例えば悪心、嘔吐、上腹部の疼痛、拒食症のような胃腸障害、抗利尿ホルモン、高血糖、糖尿、骨軟化症のような内分泌効果、例えば、しょう紅熱様のただれ、麻疹様のただれ、スティーブンス-ジョンソン症候群、全身性紅斑性狼瘡、および、肝壊死のような、過敏症、ならびに、例えば、赤血球の形成不全、顆粒球減少症、血小板減少症、再生不良性貧血、および、巨赤芽球性貧血のような血液性反応が挙げられる。The Merck Manual of Medical Information 345-350 (R.

40

50

Berkow ed., 1997)。

【0034】

発作は、脳内での異常な電氣的放出により生ずる。電氣的放出は、脳内の狭い範囲に発生して、本人は奇妙な味または臭いしか知覚しないことがあり、または、脳内の広い範囲に発生して、けいれん、すなわち全身筋肉の痙攣と痙攣を引き起こす発作を引き起こすことがある。けいれんは、意識変化の短い発作、および、意識、筋肉制御機能、または膀胱の制御機能の喪失を引き起こす可能性がある。多くの場合、発作には前兆 (aura)、すなわち、臭覚、味覚、もしくは視覚の異常感覚、または、発作がこれから始まりそうだという強い感覚が先行する。発作は、通常は約2分から5分間続く。発作後、本人は頭痛、筋肉痛、異常感覚、混乱、および、極度の疲労 (発作後状態) を有することがある。通常、発作が起こった人には、発作中の出来事の記憶がない。

10

【0035】

脳卒中、または、脳血管性偶発症状は、脳への血液の欠乏、および、酸素の不足が原因で、脳組織が死ぬこと (脳梗塞) である。脳卒中は、虚血性または出血性のどちらかでありうる。虚血性脳卒中においては、アテローム性動脈硬化症のため、または血管を詰まらせた血栓のために、脳への血液供給が遮断される。出血性脳卒中においては、血管の破裂が、正常な血流を阻害し、血液を脳の領域に漏入させ、その領域を破壊する。ほとんどの脳卒中は急速に進行し、脳への損傷を数分以内に引き起こす。しかし、場合によっては、脳卒中は数時間から数日間悪化し続けることもある。脳卒中の症状は、脳のどの領域が冒されているかによって様々である。症状としては、手足または半身の感覚喪失または異常、手足または半身の虚弱または麻痺、視覚または聴覚の部分的喪失、複視、めまい、不明瞭言語、適切な言葉による思考またはその発言の障害、体の部分を知覚できなくなること、異常な運動、膀胱制御機能喪失、平衡失調および転倒ならびに、気絶が挙げられる。これらの症状は永久的である可能性もあり、昏睡または昏迷をとともなう可能性がある。脳卒中は、脳組織をさらに深刻に損傷させかねない、脳の浮腫または腫脹を引き起こす可能性がある。脳卒中に苦しむ人々には、集中的なリハビリテーションが、脳組織の欠陥に引き起こされる障害を克服する一助になる可能性がある。リハビリテーションは、以前損傷部分で行われていた仕事を担わせるため、他の脳領域を鍛える。

20

【0036】

脳卒中治療薬の例としては、ヘパリンのような抗凝血薬、ストレプトキナーゼまたは組織プラスミノゲン活性化因子のような、凝血塊を砕く薬、および、マンニトールまたはコルチコステロイド類のような腫脹を軽減する薬がある。The Merck Manual of Medical Information 352-355 (R. Berkow ed., 1997)。

30

【0037】

掻痒症は、引っ掻かずにはいられない不快な感覚である。掻痒症は、乾燥肌、疥癬、皮膚炎、疱疹、アトピー性皮膚炎、外因性掻痒症、汗疹、虫さされ、シラミ寄生症、接触性皮膚炎、薬物反応、じんま疹、妊娠のじんま疹様発疹、乾癬、扁平苔癬、慢性単純性苔癬、剥脱性皮膚炎、毛包炎、水疱性類天疱瘡、および、ファイバークラス皮膚炎に起因する可能性がある。従来、掻痒症は、B領域の紫外線またはPUVAを使った光線療法、またはナルトレキソン、ナルメフェン (nalme fene)、ダナゾール、三環系抗鬱薬、抗うつ薬のような治療薬によって治療される。

40

【0038】

代謝型グルタミン酸受容体5 (mGluR5) の選択的拮抗薬は、生体内動物モデルにおいて、鎮痛性の作用を発揮することが示されてきた (K. Walker らのNeuro pharmacology 40:1-9 (2000) およびA. DogrulらのNeuroscience Letters, 292 (2):115-118 (2000))。

【0039】

mGluR5受容体の選択的拮抗薬はまた、抗不安および抗うつ作用を発揮することが、

50

生体内動物モデルにおいて示されてきた (E. T a t a r c z y n s k a らの、Br. J Pharmacol. 132 (7) : 1423-1430 (2001) および P. J. M. Will et al., Trends in Pharmacological Sciences 22 (7) : 331-37 (2001))。

【0040】

mGluR5 受容体の選択的拮抗薬はまた、生体内において抗パーキンソン作用を発揮することが示されてきた (K. J. Ossowska et al., Neuropharmacology 41 (4) : 413-20 (2001) および P. J. M. Will et al., Trends in Pharmacological Science s 22 (7) : 331-37 (2001))。

10

【0041】

mGluR5 受容体の選択的拮抗薬はまた、生体内において抗依存作用を発揮することが示されてきた (C. Chiamulera et al., Nature Neuroscience 4 (9) : 873-74 (2001))。

【0042】

国際公開番号 WO02/08221 号は、カプサイシン受容体への選択的モジュレータとして有用であり、慢性的および急性の疼痛状態、かゆみ、および尿失禁の治療に有用な、ジアリールピペラジン化合物類およびそれに関連する化合物類を開示する。

【0043】

国際公開番号 WO99/37304 号は、Xa 要素の阻害に有用な置換オキソアザヘテロシクロ環式化合物類を開示する。

20

【0044】

Baindur らの米国特許第 6, 124, 299 号は、カルシトニンミメティック (calcitonin mimetic) として有用なピペラジン化合物類を開示する。

【0045】

国際公開番号 WO02/16318 号は、バニロイド受容体のモジュレータである、尿素およびチオ尿素化合物類を開示する。

【0046】

国際公開番号 WO98/25167 号は、ケモカイン受容体のモジュレータであるアリールピペラジン化合物類を開示する。

30

【0047】

Cook らの米国特許第 5, 922, 872 号は、抗菌物質として有用なメタベンジル型およびアルファアミド化合物類を開示する。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0048】

しかし、疼痛、UI、潰瘍、IBD、IBS、嗜癮障害、パーキンソン病、パーキンソン症候群、不安症、てんかん、脳卒中、発作、掻痒状態、精神病、認識障害、記憶欠損、脳機能障害、ハンチントン舞蹈病、ALS、痴呆症、網膜症、筋けいれん、偏頭痛、嘔吐、運動障害、または、抑うつ症の治療または予防に有効な、新薬技術に対する明確な必要性が残されている。

40

【0049】

本明細書のセクション 2 において引用した参考文献はいずれも、そのような参照文献が本発明の先行技術であるという承認として解釈するものではない。

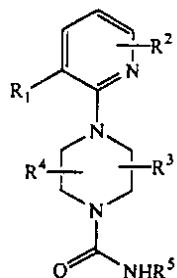
【課題を解決するための手段】

【0050】

3. 発明の概要

本発明は、式 (I)

【化 5】



10

(I)

の化合物、および、医薬上許容可能なそれらの塩を含む。

[式中、 R^1 はメチルまたはハロであり、

R^2 は、

(a) 非置換であるか、または1つ以上の $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、もしくは $-NR^6OH$ で置換されている、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2\sim C_3)$ アルケニル、 $-(CH_2)_n C(O)R^6$ 、 $-(CH_2)_n OR^6$ 、 $-(CH_2)_n SR^6$ 、

(b) 非置換であるか、または1つ以上の $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、もしくは $-NR^6OH$ で置換されている、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、または $-CHF_2$ 、または、

20

(c) $-H$ 、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、または $-NH_2$ であり、

R^3 は、

(a) 非置換であるか、または、1つ以上の $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、もしくは $-NR^6OH$ で置換されている、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-(CH_2)_n OR^6$ 、または、

(b) $-H$ 、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、または $-NH_2$ であり、

R^4 は $-H$ であり、

R^5 は、

30

(a) $-(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル、もしくは、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル、または、

(b) 非置換であるか、または、1つ以上の R^7 基で置換されている、 $-(C_3\sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5\sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(C_6)$ アリール、 $-(C_{10})$ アリール、 $-(C_{14})$ アリール、 $-(C_3\sim C_7)$ ヘテロ環、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル (C_6) アリール、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル (C_{10}) アリール、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル (C_{14}) アリール、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $(C_3\sim C_7)$ ヘテロ環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル (C_6) アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル (C_{10}) アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル (C_{14}) アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル $(C_3\sim C_7)$ ヘテロ環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $(C_3\sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $(C_5\sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル (C_6) アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル (C_{10}) アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル (C_{14}) アリール、または、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $(C_3\sim C_7)$ ヘテロ環であり、

40

各 R^6 は独立に、 $-H$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-(C_3\sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5\sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(C_6)$ アリール、 $-(C_3\sim C_5)$ ヘテロ環、 $C(H)_3$ 、または $CH(H)_2$ であり、

各 R^7 は独立に、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-(CH_2)_n(C_3\sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n(C_5\sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(CH_2)_n(C_6)$ アリール、 $-(CH_2)_n SR^6$ 、 $-(CH_2)_n CH$

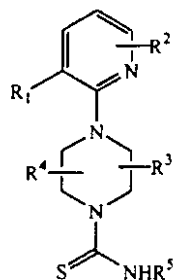
50

(ハロ)₂、 $-(CH_2)_n C$ (ハロ)₃、 $-H$ 、 $-(CH_2)_n OR^6$ であり、ならびに、
nは0から2の整数である。]

【0051】

本発明はまた、以下の式 (I I)

【化6】



(II)

の化合物、または、医薬上許容可能なそれらの塩を含む。

[式中、 R^1 はメチルまたはハロであり、

R^2 は、

(a) 非置換であるか、または1つ以上の $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、もしくは $-NR^6OH$ で置換されている、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2\sim C_3)$ アルケニル、 $-(CH_2)_n C(O)R^6$ 、 $-(CH_2)_n OR^6$ 、 $-(CH_2)_n SR^6$ 、

(b) 非置換であるか、または1つ以上の $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、もしくは $-NR^6OH$ で置換されている、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、または $-CHF_2$ 、または、

(c) $-H$ 、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、または $-NH_2$ であり、

R^3 は、

(a) 非置換であるか、または、1つ以上の $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、もしくは $-NR^6OH$ で置換されている、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-(CH_2)_n OR^6$ 、または、

(b) $-H$ 、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、または $-NH_2$ であり、

R^4 は $-H$ であり、

R^5 は、

(a) $-(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル、または、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル、

(b) 非置換であるか、または、1つ以上の R^7 基で置換されている、 $-(C_3\sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5\sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(C_6)$ アリール、 $-(C_{10})$ アリール、 $-(C_{14})$ アリール、 $-(C_3\sim C_7)$ ヘテロ環、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル (C_6)アリール、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル (C_{10})アリール、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル (C_{14})アリール、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル ($C_3\sim C_7$)ヘテロ環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル (C_6)アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル (C_{10})アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル (C_{14})アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル ($C_3\sim C_7$)ヘテロ環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル ($C_3\sim C_8$)シクロアルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル ($C_5\sim C_8$)シクロアルケニル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル (C_6)アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル (C_{10})アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル (C_{14})アリール、または、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル ($C_3\sim C_7$)ヘテロ環であり、

各 R^6 は独立に、 $-H$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-(C_3\sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5\sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(C_6)$ アリール、 $-(C_3\sim C_5)$ ヘテロ環、 C (ハロ)₃、または CH (ハロ)₂であり、

10

20

30

40

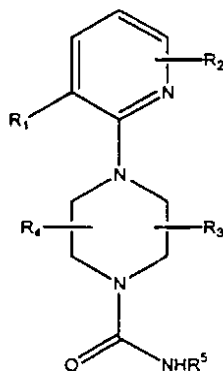
50

各 R^7 は独立に、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(CH_2)_n (C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n (C_5 \sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(CH_2)_n (C_6)$ アリール、 $-(CH_2)_n SR^6$ 、 $-(CH_2)_n CH$ (ハロ)₂、 $-(CH_2)_n C$ (ハロ)₃、 $-ハロ$ 、 $-(CH_2)_n OR^6$ であり、ならびに、 n は 0 から 2 の整数である。]

【0052】

本発明はまた、式 (III)

【化 7】



(III)

の化合物、または、医薬上許容可能なそれらの塩を含む。

[式中、 R^1 はハロであり、

R^2 は、

(a) 非置換であるか、または 1 つ以上の $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-ハロ$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、もしくは $-NR^6OH$ で置換されている、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_3)$ アルケニル、 $-(CH_2)_n C(O)R^6$ 、 $-(CH_2)_n OR^6$ 、 $-(CH_2)_n SR^6$ 、

(b) 非置換であるか、または 1 つ以上の $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、もしくは $-NR^6OH$ で置換されている、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、または $-CHF_2$ 、または、

(c) $-H$ 、 $-ハロ$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、または $-NH_2$ であり、

R^3 は、

(a) 非置換であるか、または、1 つ以上の $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-ハロ$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、もしくは $-NR^6OH$ で置換されている、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(CH_2)_n OR^6$ 、または

(b) $-H$ 、 $-ハロ$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、または $-NH_2$ であり、

R^4 は $-H$ であり、

R^5 は、

(a) $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、または、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、または、

(b) 非置換であるか、または、1 つ以上の R^7 基で置換されている、 $-(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5 \sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(C_6)$ アリール、 $-(C_{10})$ アリール、 $-(C_{14})$ アリール、 $-(C_3 \sim C_7)$ ヘテロ環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル (C_6) アリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル (C_{10}) アリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル (C_{14}) アリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $(C_3 \sim C_7)$ ヘテロ環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル (C_6) アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル (C_{10}) アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル (C_{14}) アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル $(C_3 \sim C_7)$ ヘテロ環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $(C_5 \sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル (C_6) アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル (C_{10}) アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル (C_{14}) アリール、または、 $-(C_2 \sim C_6)$

10

20

30

40

50

) アルキニル ($C_3 \sim C_7$) ヘテロ環であり、

各 R^6 は独立に、 $-H$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5 \sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(C_6)$ アリール、 $-(C_3 \sim C_5)$ ヘテロ環、 C (ハロ)₃、または CH (ハロ)₂ であり、

各 R^7 は独立に、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(CH_2)_n$ ($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ ($C_5 \sim C_8$) シクロアルケニル、 $-(CH_2)_n$ (C_6) アリール、 $-(CH_2)_n SR^6$ 、 $-(CH_2)_n CH$ (ハロ)₂、 $-(CH_2)_n C$ (ハロ)₃、 $-ハロ$ 、 $-(CH_2)_n OR^6$ であり、ならびに、

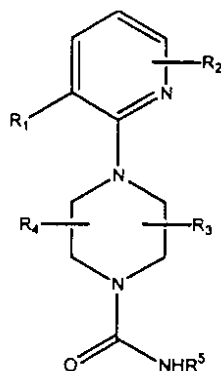
n は 0 から 2 の整数である。]

10

【0053】

本発明はまた、式 (IV)

【化8】



20

(IV)

の化合物、または、医薬上許容可能なそれらの塩を含む。

[式中、 R^1 はメチルまたはハロであり、

R^2 は、

(a) 非置換であるか、または 1 つ以上の $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-ハロ$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、もしくは $-NR^6OH$ で置換されている、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_3)$ アルケニル、 $-(CH_2)_n C(O)R^6$ 、 $-(CH_2)_n OR^6$ 、 $-(CH_2)_n SR^6$ 、

30

(b) 非置換であるか、または 1 つ以上の $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、もしくは $-NR^6OH$ で置換されている、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、もしくは $-CHF_2$ 、または、

(c) $-H$ 、 $-ハロ$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、または $-NH_2$ であり、

R^3 は、

(a) 非置換であるか、または、1 つ以上の $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-ハロ$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、もしくは $-NR^6OH$ で置換されている、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(CH_2)_n OR^6$ 、または、

40

(b) $-H$ 、 $-ハロ$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、または $-NH_2$ であり、

R^4 は $-H$ であり、

R^5 は、

(a) $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、または、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、または、

(b) 非置換であるか、または、1 つ以上の R^7 基で置換されている、 $-(C_{10})$ アリール、 $-(C_{14})$ アリール、 $-(C_3 \sim C_7)$ ヘテロ環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル (C_6) アリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル (C_{10}) アリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル (C_{14}) アリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル ($C_3 \sim C_7$) ヘテロ環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル (C_6) アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル (C_{10}) アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニ

50

ル (C_{14}) アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル ($C_3 \sim C_7$) ヘテロ環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル ($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル ($C_5 \sim C_8$) シクロアルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル (C_6) アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル (C_{10}) アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル (C_{14}) アリール、または、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル ($C_3 \sim C_7$) ヘテロ環、または、

(c) 場合により 1 つ以上の $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(CH_2)_n (C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n (C_5 \sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(CH_2)_n (C_6)$ アリール、 $-(CH_2)_n SR^6$ 、 $-(CH_2)_n CH$ (ハロ)₂、 $-(CH_2)_n C$ (ハロ)₃、 $-ハロ$ 、または $-(CH_2)_n OR^6$ 基で置換されている、 (C_6) アリールであり、

10

各 R^6 は独立に、 $-H$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5 \sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(C_6)$ アリール、 $-(C_3 \sim C_5)$ ヘテロ環、 C (ハロ)₃、または CH (ハロ)₂ であり、

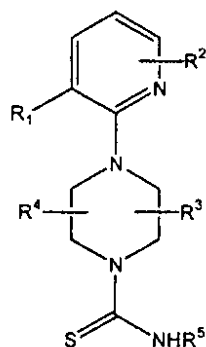
各 R^7 は独立に、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(CH_2)_n (C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n (C_5 \sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(CH_2)_n (C_6)$ アリール、 $-(CH_2)_n SR^6$ 、 $-(CH_2)_n CH$ (ハロ)₂、 $-(CH_2)_n C$ (ハロ)₃、 $-ハロ$ 、 $-(CH_2)_n OR^6$ であり、ならびに、
n は 0 から 2 の整数である。]

20

【0054】

本発明はまた、以下の式 (V)

【化 9】



30

(V)

の化合物、または、医薬上許容可能なそれらの塩を含む。

[式中、 R^1 はメチルまたはハロであり、

R^2 は、

(a) 非置換であるか、または 1 つ以上の $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-ハロ$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、もしくは $-NR^6OH$ で置換されている、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_3)$ アルケニル、 $-(CH_2)_n C(O)R^6$ 、 $-(CH_2)_n OR^6$ 、 $-(CH_2)_n SR^6$ 、

40

(b) 非置換であるか、または 1 つ以上の $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、もしくは $-NR^6OH$ で置換されている、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、または $-CHF_2$ 、または、

(c) $-H$ 、 $-ハロ$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、または $-NH_2$ であり、

R^3 は、

(a) 非置換であるか、または、1 つ以上の $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-ハロ$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、もしくは $-NR^6OH$ で置換されている、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(CH_2)_n OR^6$ 、または、

(b) $-H$ 、 $-ハロ$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、または $-NH_2$ であり、

50

R^4 は-Hであり、

R^5 は、

(a) $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、または、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、

(b) 非置換であるか、または、1つ以上の R^7 基で置換されている、 $-(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5 \sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(C_{10})$ アリール、 $-(C_{14})$ アリール、 $-(C_3 \sim C_7)$ ヘテロ環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル (C_6) アリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル (C_{10}) アリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル (C_{14}) アリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル ($C_3 \sim C_7$) ヘテロ環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル (C_6) アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル (C_{10}) アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル (C_{14}) アリール、
10 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル ($C_3 \sim C_7$) ヘテロ環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル ($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル ($C_5 \sim C_8$) シクロアルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル (C_6) アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル (C_{10}) アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル (C_{14}) アリール、または、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル ($C_3 \sim C_7$) ヘテロ環、または、

(c) 場合により1つ以上の $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(CH_2)_n (C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n (C_5 \sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(CH_2)_n (C_6)$ アリール、 $-(CH_2)_n SR^6$ 、 $-(CH_2)_n CH$ (ハロ)₂、 $-(CH_2)_m C$ (ハロ)₃、-ハロ、または $-(CH_2)_n OR^6$ 基で置換されている、 $-(C_6)$ アリールであり、
20

各 R^6 は独立に、-H、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5 \sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(C_6)$ アリール、 $-(C_3 \sim C_5)$ ヘテロ環、 C (ハロ)₃、または CH (ハロ)₂であり、

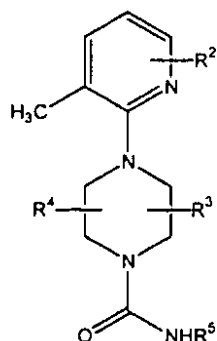
各 R^7 は独立に、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(CH_2)_n (C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n (C_5 \sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(CH_2)_n (C_6)$ アリール、 $-(CH_2)_n SR^6$ 、 $-(CH_2)_n CH$ (ハロ)₂、 $-(CH_2)_n C$ (ハロ)₃、-ハロ、 $-(CH_2)_n OR^6$ であり、ならびに、

n は0から2の整数である。]

【0055】

本発明はまた、式(VI)

【化10】



(VI)

の化合物、または、医薬上許容可能なそれらの塩を含む。

[式中、

R^2 は、

(a) 非置換であるか、または1つ以上の-CN、-OH、-ハロ、-NO₂、-CH=NR⁶、もしくは-NR⁶OHで置換されている、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim$
50

C_3) アルケニル、 $-(CH_2)_n C(O)R^6$ 、 $-(CH_2)_n OR^6$ 、 $-(CH_2)_n SR^6$ 、

(b) 非置換であるか、または1つ以上の $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、もしくは $-NR^6OH$ で置換されている、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、または $-CHF_2$ 、または、

(c) $-H$ 、 $-ハロ$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、または $-NH_2$ であり、

R^3 は、

(a) 非置換であるか、または、1つ以上の $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-ハロ$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、もしくは $-NR^6OH$ で置換されている、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-(CH_2)_n OR^6$ 、または

(b) $-H$ 、 $-ハロ$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、または $-NH_2$ であり、

R^4 は $-H$ であり、

R^5 は、

(a) $-(C_2\sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル、または、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル、

(b) 非置換であるか、または、1つ以上の R^7 基で置換されている、 $-(C_3\sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5\sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(C_{10})$ アリール、 $-(C_{14})$ アリール、 $-(C_3\sim C_7)$ ヘテロ環、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル (C_6) アリール、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル (C_{10}) アリール、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル (C_{14}) アリール、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $(C_3\sim C_7)$ ヘテロ環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル (C_6) アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル (C_{10}) アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル (C_{14}) アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル $(C_3\sim C_7)$ ヘテロ環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $(C_3\sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $(C_5\sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル (C_6) アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル (C_{10}) アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル (C_{14}) アリール、または、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $(C_3\sim C_7)$ ヘテロ環、または

(c) 場合により1つ以上の $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-(CH_2)_n (C_3\sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n (C_5\sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(CH_2)_n (C_6)$ アリール、 $-(CH_2)_n SR^6$ 、 $-(CH_2)_n CH(ハロ)_2$ 、 $-(CH_2)_n C(ハロ)_3$ 、 $-ハロ$ 、または $-(CH_2)_n OR^6$ 基で置換されている、 $-(C_6)$ アリールであり、

各 R^6 は独立に、 $-H$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-(C_3\sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5\sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(C_6)$ アリール、 $-(C_3\sim C_5)$ ヘテロ環、 $C(ハロ)_3$ 、または $CH(ハロ)_2$ であり、

各 R^7 は独立に、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-(CH_2)_n (C_3\sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n (C_5\sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(CH_2)_n (C_6)$ アリール、 $-(CH_2)_n SR^6$ 、 $-(CH_2)_n CH(ハロ)_2$ 、 $-(CH_2)_n C(ハロ)_3$ 、 $-ハロ$ 、 $-(CH_2)_n OR^6$ であり、ならびに、

n は0から2の整数である。]

【0056】

本発明はまた、以下の式(VII)

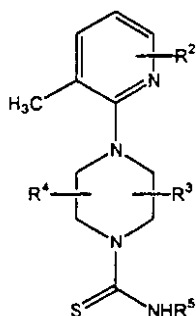
10

20

30

40

【化 1 1】



(VII)

の化合物、または、医薬上許容可能なそれらの塩を含む。

[式中、

R^2 は、

(a) 非置換であるか、または1つ以上の $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、もしくは $-NR^6OH$ で置換されている、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2\sim C_3)$ アルケニル、 $-(CH_2)_nC(O)R^6$ 、 $-(CH_2)_nOR^6$ 、 $-(CH_2)_nSR^6$ 、

(b) 非置換であるか、または1つ以上の $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、もしくは $-NR^6OH$ で置換されている、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、または $-CHF_2$ 、または、

(c) $-H$ 、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、または $-NH_2$ であり、

R^3 は

(a) 非置換であるか、または、1つ以上の $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、もしくは $-NR^6OH$ で置換されている、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-(CH_2)_nOR^6$ 、または、

(b) $-H$ 、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、または $-NH_2$ であり、

R^4 は $-H$ であり、

R^5 は、

(a) $-(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル、または、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル、または、

(b) 非置換であるか、または、1つ以上の R^7 基で置換されている、 $-(C_3\sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5\sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(C_6)$ アリール、 $-(C_{10})$ アリール、 $-(C_{14})$ アリール、 $-(C_3\sim C_7)$ ヘテロ環、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル (C_6) アリール、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル (C_{10}) アリール、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル (C_{14}) アリール、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル $(C_3\sim C_7)$ ヘテロ環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル (C_6) アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル (C_{10}) アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル (C_{14}) アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル $(C_3\sim C_7)$ ヘテロ環、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $(C_3\sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $(C_5\sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル (C_6) アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル (C_{10}) アリール、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル (C_{14}) アリール、または、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル $(C_3\sim C_7)$ ヘテロ環であり、

各 R^6 は独立に、 $-H$ 、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-(C_3\sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5\sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(C_6)$ アリール、 $-(C_3\sim C_5)$ ヘテロ環、 $C(H)_3$ 、または $CH(H)_2$ であり、

各 R^7 は独立に、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-(CH_2)_n(C_3\sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n(C_5\sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(CH_2)_n(C_6)$ アリール、 $-(CH_2)_nSR^6$ 、 $-(CH_2)_nCH$

10

20

30

40

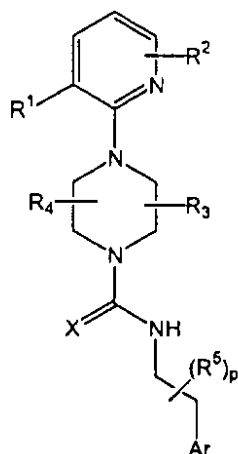
50

(ハロ)₂、 $-(CH_2)_n C (ハロ)_3$ 、 $-ハロ$ 、 $-(CH_2)_n OR^6$ であり、ならびに、
nは0から2の整数である。]

【0057】

本発明はまた、以下の式(VIII)

【化12】



(VIII)

の化合物、または、医薬上許容可能なそれらの塩を含む。

[式中、XはOまたはSであり、

R^1 は $-CH_3$ または $-ハロ$ であり、

R^2 は、

(a) 非置換であるか、または1つ以上の $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-ハロ$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、もしくは $-NR^6OH$ と置換されている、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2\sim C_3)$ アルケニル、 $-(CH_2)_n C(O)R^6$ 、 $-(CH_2)_n OR^6$ 、 $-(CH_2)_n SR^6$ 、

(b) 非置換であるか、または1つ以上の $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、もしくは $-NR^6OH$ で置換されている、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、または $-CHF_2$ 、または、

(c) $-H$ 、 $-ハロ$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、または $-NH_2$ であり、

R^3 は、

(a) 非置換であるか、または、1つ以上の $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-ハロ$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、もしくは $-NR^6OH$ で置換されている、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-(CH_2)_n OR^6$ 、または、

(b) $-H$ 、 $-ハロ$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、または $-NH_2$ であり、

R^4 は $-H$ であり、

Ar は、 $-(C_6)$ アリール、 $-(C_{10})$ アリール、 $-(C_{14})$ アリール、 $-(C_3\sim C_8)$ シクロアルキル、または $-(C_5\sim C_8)$ シクロアルケニルであり、これらは非置換であるか、1つ以上の R^7 基で置換されており、

各 R^5 は独立に、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-(CH_2)_n (C_3\sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n (C_5\sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(CH_2)_n (C_6)$ アリール、 $-(CH_2)_n SR^6$ 、 $-(CH_2)_n CH (ハロ)_2$ 、 $-(CH_2)_n C (ハロ)_3$ 、 $-ハロ$ 、 $-(CH_2)_n OR^6$ であり、

各 R^6 は独立に、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-(C_6)$ アリール、 $-(C_{10})$ アリール、 $-(C_{14})$ アリールであり、

各 R^7 は独立に、 $-(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-(CH_2)_n (C_3\sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n (C_5\sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(CH_2)_n (C_6)$ アリール、 $-(CH_2)_n SR^6$ 、 $-(CH_2)_n CH (ハロ)_2$ 、 $-(CH_2)_n C (ハロ)_3$ 、 $-ハロ$ 、 $-(CH_2)_n OR^6$ であり、

nは0から2の整数であり、ならびに、

10

20

30

40

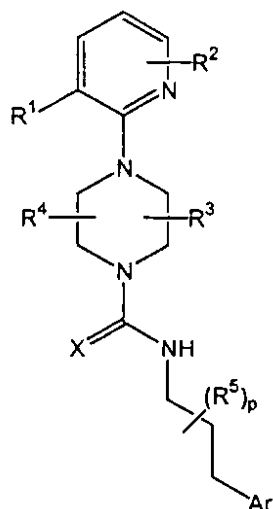
50

p は 0 から 2 の整数である。]

【0058】

本発明はまた、以下の式 (IX)

【化13】



10

20

(IX)

の化合物、または、医薬上許容可能なそれらの塩を含む。

[式中、XはOまたはSであり、

R¹は-CH₃、または-ハロであり、

R²は、

(a) 非置換であるか、または1つ以上の-CN、-OH、-ハロ、-NO₂、-CH=NR⁶、もしくは-NR⁶OHで置換されている、-(C₂~C₆)アルキル、-(C₂~C₃)アルケニル、-(CH₂)_nC(O)R⁶、-(CH₂)_nOR⁶、-(CH₂)_nSR⁶、

(b) 非置換であるか、または1つ以上の-CN、-OH、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-CH=NR⁶、もしくは-NR⁶OHで置換されている、-CH₃、-CH₂F、または-CHF₂、または、

30

(c) -H、-ハロ、-NO₂、-CN、または-NH₂であり、

R³は、

(a) 非置換であるか、または、1つ以上の-CN、-OH、-ハロ、-NO₂、-CH=NR⁶、もしくは-NR⁶OHで置換されている、-(C₁~C₆)アルキル、-(C₂~C₆)アルケニル、-(C₂~C₆)アルキニル、-(CH₂)_nOR⁶、または

(b) -H、-ハロ、-NO₂、-CN、または-NH₂であり、

Arは、-(C₆)アリール、-(C₁₀)アリール、-(C₁₄)アリール、-(C₃~C₈)シクロアルキル、または-(C₅~C₈)シクロアルケニルであり、これらは非置換であるか、1つ以上のR⁷基で置換されており、

40

R⁴は-Hであり、

各R⁵は独立に、-(C₁~C₆)アルキル、-(C₂~C₆)アルケニル、-(C₂~C₆)アルキニル、-(CH₂)_n(C₃~C₈)シクロアルキル、-(CH₂)_n(C₅~C₈)シクロアルケニル、-(CH₂)_n(C₆)アリール、-(CH₂)_nSR⁶、-(CH₂)_nCH(ハロ)₂、-(CH₂)_nC(ハロ)₃、-ハロ、-(CH₂)_nOR⁶であり、

各R⁶は独立に、-(C₁~C₆)アルキル、-(C₂~C₆)アルケニル、-(C₂~C₆)アルキニル、-(C₆)アリール、-(C₁₀)アリール、または、-(C₁₄)アリールであり、

各R⁷は独立に、-(C₁~C₆)アルキル、-(C₂~C₆)アルケニル、-(C₂~C₆

50

) アルキニル、 $-(CH_2)_n (C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n (C_5 \sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(CH_2)_n (C_6)$ アリール、 $-(CH_2)_n SR^6$ 、 $-(CH_2)_n CH$ (ハロ)₂、 $-(CH_2)_n C$ (ハロ)₃、 $-ハロ$ 、 $-(CH_2)_n OR^6$ であり、
 n は 0 から 2 の整数であり、ならびに、
 p は 0 から 2 の整数である。]

【0059】

式 (I) ~ (IX) の化合物、または、医薬上許容可能なそれらの塩 (ピペラジン化合物) は、動物の疼痛、U I、潰瘍、I B D、I B S、嗜癇障害、パーキンソン病、パーキンソン症候群、不安症、てんかん、脳卒中、発作、掻痒状態、精神病、認識障害、記憶欠損、脳機能障害不全、ハンチントン舞踏病、A L S、痴呆症、網膜症、筋けいれん、偏頭痛、嘔吐、運動障害、または、抑うつ症の治療または予防に有用である。

10

【0060】

本発明はまた、有効量のピペラジン化合物および医薬上許容可能なキャリアまたは賦形剤を含む組成物に関する。この組成物は、動物の、疼痛、U I、潰瘍、I B D、I B S、嗜癇障害、パーキンソン病、パーキンソン症候群、不安症、てんかん、脳卒中、発作、掻痒状態、精神病、認識障害、記憶欠損、脳機能障害不全、ハンチントン舞踏病、A L S、痴呆症、網膜症、筋けいれん、偏頭痛、嘔吐、運動障害、または、抑うつ症の治療または予防に有用である。

【0061】

さらに本発明は、その必要のある動物に有効量のピペラジン化合物を投与することを含む、疼痛、U I、潰瘍、I B D、I B S、嗜癇障害、パーキンソン病、パーキンソン症候群、不安症、てんかん、脳卒中、発作、掻痒状態、精神病、認識障害、記憶欠損、脳機能障害不全、ハンチントン舞踏病、A L S、痴呆症、網膜症、筋けいれん、偏頭痛、嘔吐、運動障害、または、抑うつ症を治療する方法に関する。

20

【0062】

本発明はさらに、その必要のある動物に有効量のピペラジン化合物を投与することを含む、疼痛、U I、潰瘍、I B D、I B S、嗜癇障害、パーキンソン病、パーキンソン症候群、不安症、てんかん、脳卒中、発作、掻痒状態、精神病、認識障害、記憶欠損、脳機能障害不全、ハンチントン舞踏病、A L S、痴呆症、網膜症、筋けいれん、偏頭痛、嘔吐、運動障害、または、抑うつ症を予防する方法に関する。

30

【0063】

本発明はまたさらに、バニロイド受容体 1 (V R 1) を発現する能力のある細胞を有効量のピペラジン化合物と接触させることを含む、細胞内の V R 1 機能を阻害する方法に関する。

【0064】

本発明はよりさらに、m G l u R 5 を発現する能力のある細胞を有効量のピペラジン化合物と接触させることを含む、細胞内の m G l u R 5 機能を阻害する方法に関する。

【0065】

本発明はよりさらに、代謝型グルタミン酸受容体 1 (m G l u R 1) を発現する能力のある細胞を有効量のピペラジン化合物と接触させることを含む、細胞内の m G l u R 1 機能を阻害する方法に関する。

40

【0066】

本発明はまたさらに、ピペラジン化合物および医薬上許容可能なキャリアまたは賦形剤とを混合する段階を含む、組成物を製造する方法に関する。

【0067】

本発明はまたさらに、有効量のピペラジン化合物が入った容器を含むキットに関する。

【0068】

本発明は、本発明の非限定的な実施態様を例証することを意図した以下の詳細な記載および説明のための実施例を参照することによって、より詳細に理解することが可能である。

【発明を実施するための最良の形態】

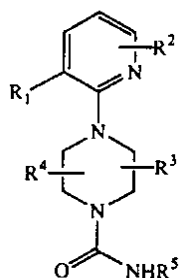
50

【0069】

4. 発明の詳細な記載

上述のように、本発明は式（I）の化合物およびその医薬上許容可能な塩類を含む。

【化14】



(I)

10

[式中、R¹～R⁵は上記で定義した通りである。]

【0070】

1つの実施態様では、R¹はメチルである。

【0071】

別の実施態様では、R¹はハロである。

【0072】

20

別の実施態様においては、R²は—(C₂～C₆)アルキル、—(C₂～C₃)アルケニル、—(CH₂)_nC(O)R⁶、—(CH₂)_nOR⁶、—(CH₂)_nSR⁶であり、これらは非置換であるか、または1つ以上の—CN、—OH、—ハロ、—NO₂、—CH=NR⁶、もしくは—NR⁶OHで置換されている。

【0073】

別の実施態様においては、R²は—CH₃、—CH₂F、または—CHF₂であり、これらは非置換であるか、または1つ以上の—CN、—OH、—Cl、—Br、—I、—NO₂、—CH=NR⁶、もしくは—NR⁶OHで置換されている。

【0074】

別の実施態様においては、R²は—H、—ハロ、—NO₂、—CN、または—NH₂である。

30

【0075】

別の実施態様においては、R²は—Hである。

【0076】

別の実施態様においては、R³は—(C₁～C₆)アルキル、—(C₂～C₆)アルケニル、—(C₂～C₆)アルキニル、—(CH₂)_nOR⁶であり、これらは非置換であるか、または、1つ以上の—CN、—OH、—ハロ、—NO₂、—CH=NR⁶、もしくは—NR⁶OHで置換されている。

【0077】

別の実施態様においては、R³は—H、—ハロ、—NO₂、—CN、または—NH₂である。

40

【0078】

別の実施態様においては、R³は—Hである。

【0079】

別の実施態様においては、R³は—CH₃である。

【0080】

別の実施態様においては、R⁵は—(C₂～C₆)アルケニル、または、—(C₂～C₆)アルキニルである。

【0081】

別の実施態様においては、R⁵は—(C₃～C₈)シクロアルキル、—(C₅～C₈)シクロ

50

アルケニル、 $-(C_6)$ アリール、 $-(C_{10})$ アリール、 $-(C_{14})$ アリール、 $-(C_3 \sim C_7)$ ヘテロ環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル (C_6) アリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル (C_{10}) アリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル (C_{14}) アリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $(C_3 \sim C_7)$ ヘテロ環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル (C_6) アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル (C_{10}) アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル (C_{14}) アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル $(C_3 \sim C_7)$ ヘテロ環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $(C_5 \sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル (C_6) アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル (C_{10}) アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル (C_{14}) アリール、または、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $(C_3 \sim C_7)$ ヘテロ環であり、これらは非置換であるか、または、1つ以上の R^7 基で置換されている。

10

【0082】

別の実施態様においては、 R^5 は、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル基で場合により置換されたフェニルである。別の実施態様においては、前記フェニル基の4位が前記 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル基で置換されている。別の実施態様においては、前記 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル基は t -ブチル基である。

【0083】

別の実施態様においては、 R^1 はメチルであり、 R^5 はフェニルである。別の実施態様においては、 R^1 はメチルであり、および、 R^5 は $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル基によって置換されたフェニルである。別の実施態様においては、 R^1 はメチルであり、および、 R^5 はフェニル基であり、前記フェニル基の4位は $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル基で置換されている。別の

20

【0084】

別の実施態様においては、 R^1 は一ハロであり、 R^5 はフェニルである。別の実施態様においては、 R^1 は一ハロであり、 R^5 は $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル基で置換されたフェニルである。別の実施態様においては、 R^1 は一ハロであり、 R^5 はフェニルであり、前記フェニル基の4位は $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル基で置換されている。別の実施態様においては、 R^1 は一ハロであり、 R^5 はフェニルであり、前記フェニル基の4位は t -ブチル基で置換されている。

【0085】

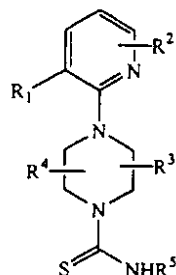
別の実施態様においては、 R^1 はクロロであり、 R^5 はフェニルである。別の実施態様においては、 R^1 はクロロであり、 R^5 は $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル基で置換されたフェニルである。別の実施態様においては、 R^1 はクロロであり、 R^5 はフェニルであり、前記フェニル基の4位は $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル基で置換されている。別の実施態様においては、 R^1 はクロロであり、 R^5 はフェニルであり、前記フェニル基の4位は t -ブチル基で置換されている。

30

【0086】

本発明はまた、式 (I I) の化合物類およびその医薬上許容可能な塩類を含む。

【化15】



40

(II)

50

[式中、 $R^1 \sim R^5$ は上記で定義した通りである。]

【0087】

1つの実施態様においては、 R^1 はメチルである。

【0088】

別の実施態様においては、 R^1 はハロである。

【0089】

別の実施態様においては、 R^2 は $-(C_2 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_3)$ アルケニル、 $-(CH_2)_n C(O)R^6$ 、 $-(CH_2)_n OR^6$ 、 $-(CH_2)_n SR^6$ であり、これらは非置換であるか、または1つ以上の $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-ハロ$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、もしくは $-NR^6OH$ で置換されている。

10

【0090】

別の実施態様においては、 R^2 は $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、または $-CHF_2$ であり、これらは非置換であるか、または1つ以上の $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、もしくは $-NR^6OH$ で置換されている。

【0091】

別の実施態様においては、 R^2 は $-H$ 、 $-ハロ$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、または $-NH_2$ である。

【0092】

別の実施態様においては、 R^2 は $-H$ である。

【0093】

20

別の実施態様においては、 R^3 は $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(CH_2)_n OR^6$ であり、これらは非置換であるか、または、1つ以上の $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-ハロ$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、もしくは $-NR^6OH$ で置換されている。

【0094】

別の実施態様においては、 R^3 は $-H$ 、 $-ハロ$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、または $-NH_2$ である。

【0095】

別の実施態様においては、 R^3 は $-H$ である。

【0096】

30

別の実施態様においては、 R^3 は $-CH_3$ である。

【0097】

別の実施態様においては、 R^5 は $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、または、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニルである。

【0098】

別の実施態様においては、 R^5 は $-(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5 \sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(C_6)$ アリール、 $-(C_{10})$ アリール、 $-(C_{14})$ アリール、 $-(C_3 \sim C_7)$ ヘテロ環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル (C_6) アリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル (C_{10}) アリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル (C_{14}) アリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $(C_3 \sim C_7)$ ヘテロ環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル (C_6) アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル (C_{10}) アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル (C_{14}) アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル $(C_3 \sim C_7)$ ヘテロ環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $(C_5 \sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル (C_6) アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル (C_{10}) アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル (C_{14}) アリール、または、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル $(C_3 \sim C_7)$ ヘテロ環であり、これらは非置換であるか、または、1つ以上の R^7 基で置換されている。

40

【0099】

別の実施態様においては、 R^5 は、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル基で場合により置換されたフェニルである。別の実施態様においては、前記フェニル基の4位が前記 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル基で置換されている。別の実施態様においては、前記 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル基は

50

t-ブチル基である。

【0100】

別の実施態様においては、 R^1 はメチルであり、 R^5 はフェニルである。別の実施態様においては、 R^1 はメチルであり、および、 R^5 は $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル基で置換されたフェニルである。別の実施態様においては、 R^1 はメチルであり、および、 R^5 はフェニルであり、前記フェニル基の4位は $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル基で置換されている。別の実施態様においては、 R^1 はメチルであり、および、 R^5 はフェニルであり、前記フェニル基の4位はt-ブチル基で置換されている。

【0101】

別の実施態様においては、 R^1 はハロであり、 R^5 はフェニルである。別の実施態様においては、 R^1 はハロであり、 R^5 は $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル基で置換されたフェニルである。別の実施態様においては、 R^1 はハロであり、 R^5 はフェニルであり、前記フェニル基の4位は $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル基で置換されている。別の実施態様においては、 R^1 はハロであり、 R^5 はフェニルであり、前記フェニル基の4位はt-ブチル基で置換されている。

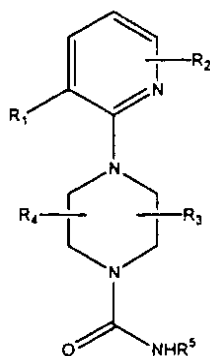
【0102】

別の実施態様においては、 R^1 はクロロであり、 R^5 はフェニルである。別の実施態様においては、 R^1 はクロロであり、 R^5 は $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル基で置換されたフェニルである。別の実施態様においては、 R^1 はクロロであり、 R^5 はフェニルであり、前記フェニル基の4位は $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル基で置換されている。別の実施態様においては、 R^1 はクロロであり、 R^5 はフェニルであり、前記フェニル基の4位はt-ブチル基で置換されている。

【0103】

本発明はまた、式(III)の化合物類およびその医薬上許容可能な塩類を含む。

【化16】



(III)

[式中、 $R^1 \sim R^5$ は上記で定義した通りである。] 好適な実施態様においては、 R^5 はフェニルである。

【0104】

1つの実施態様においては、 R^1 はクロロである。

【0105】

別の実施態様においては、 R^1 はブromoである。

【0106】

別の実施態様においては、 R^1 はヨードである。

【0107】

別の実施態様においては、 R^1 はフルオロである

【0108】

別の実施態様においては、 R^2 は $-(C_2 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_3)$ アルケニル、 $-(CH_2)_n C(O)R^6$ 、 $-(CH_2)_n OR^6$ 、 $-(CH_2)_n SR^6$ であり、これらは非

置換であるか、または1つ以上の $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}^6$ 、もしくは $-\text{NR}^6\text{OH}$ で置換されている。

【0109】

別の実施態様においては、 R^2 は $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、または $-\text{CHF}_2$ であり、これらは非置換であるか、または1つ以上の $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}^6$ 、もしくは $-\text{NR}^6\text{OH}$ で置換されている。

【0110】

別の実施態様においては、 R^2 は $-\text{H}$ 、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、または $-\text{NH}_2$ である。

【0111】

別の実施態様においては、 R^2 は $-\text{H}$ である。

【0112】

別の実施態様においては、 R^3 は $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^6$ であり、これらは非置換であるか、または、1つ以上の $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}^6$ 、もしくは $-\text{NR}^6\text{OH}$ で置換されている。

【0113】

別の実施態様においては、 R^3 は $-\text{H}$ 、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、または $-\text{NH}_2$ である。

【0114】

別の実施態様においては、 R^3 は $-\text{H}$ である。

【0115】

別の実施態様においては、 R^3 は $-\text{CH}_3$ である。

【0116】

別の実施態様においては、 R^5 は $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル、または、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニルである。

【0117】

別の実施態様においては、 R^5 は $-(\text{C}_3\sim\text{C}_8)$ シクロアルキル、 $-(\text{C}_5\sim\text{C}_8)$ シクロアルケニル、 $-(\text{C}_6)$ アリール、 $-(\text{C}_{10})$ アリール、 $-(\text{C}_{14})$ アリール、 $-(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ヘテロ環、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル (C_6) アリール、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル (C_{10}) アリール、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル (C_{14}) アリール、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ヘテロ環、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル (C_6) アリール、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル (C_{10}) アリール、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル (C_{14}) アリール、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ヘテロ環、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル $(\text{C}_3\sim\text{C}_8)$ シクロアルキル、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル $(\text{C}_5\sim\text{C}_8)$ シクロアルケニル、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル (C_6) アリール、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル (C_{10}) アリール、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル (C_{14}) アリール、または、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ヘテロ環であり、これらは非置換であるか、または、1つ以上の R^7 基で置換されている。

【0118】

別の実施態様においては、 R^5 は、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル基で場合により置換されたフェニルである。別の実施態様においては、前記フェニル基の4位が前記 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル基で置換されている。別の実施態様においては、前記 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル基は t -ブチル基である。

【0119】

別の実施態様においては、 R^1 はクロロであり、 R^5 はフェニルである。別の実施態様においては、 R^1 はクロロであり、 R^5 は $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル基で置換されたフェニルである。別の実施態様においては、 R^1 はクロロであり、 R^5 はフェニルであり、前記フェニル基の4位は $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル基で置換されている。別の実施態様においては、 R^1 はクロロであり、 R^5 はフェニルであり、前記フェニル基の4位は t -ブチル基で置換されている。

10

20

30

40

50

【0120】

別の実施態様においては、 R^1 は－ブロモであり、 R^5 はフェニルである。別の実施態様においては、 R^1 は－ブロモであり、 R^5 は－($C_1 \sim C_6$)アルキル基で置換されたフェニルである。別の実施態様においては、 R^1 は－ブロモであり、 R^5 はフェニルであり、前記フェニル基の4位は－($C_1 \sim C_6$)アルキル基で置換されている。別の実施態様においては、 R^1 は－ブロモであり、 R^5 はフェニルであり、前記フェニル基の4位は－ブチル基で置換されている。

【0121】

別の実施態様においては、 R^1 は－ヨードであり、 R^5 はフェニルである。別の実施態様においては、 R^1 は－ヨードであり、 R^5 は－($C_1 \sim C_6$)アルキル基で置換されたフェニルである。別の実施態様においては、 R^1 は－ヨードであり、および、 R^5 はフェニルであり、前記フェニル基の4位は－($C_1 \sim C_6$)アルキル基で置換されている。別の実施態様においては、 R^1 は－ヨードであり、 R^5 はフェニルであり、前記フェニル基の4位は－ブチル基で置換されている。

10

【0122】

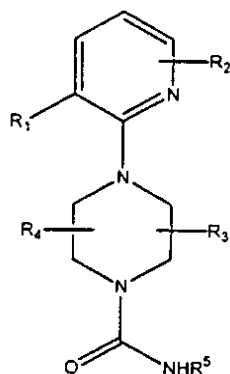
別の実施態様においては、 R^1 は－フルオロであり、 R^5 はフェニルである。別の実施態様においては、 R^1 は－フルオロであり、 R^5 は－($C_1 \sim C_6$)アルキル基で置換されたフェニルである。別の実施態様においては、 R^1 は－フルオロであり、 R^5 はフェニルであり、前記フェニル基の4位は－($C_1 \sim C_6$)アルキル基で置換されている。別の実施態様においては、 R^1 は－フルオロであり、 R^5 はフェニルであり、前記フェニル基の4位は－ブチル基で置換されている。

20

【0123】

本発明はまた、式(IV)の化合物類およびその医薬上許容可能な塩類を含む。

【化17】



30

(IV)

[式中、 $R^1 \sim R^5$ は上記で定義した通りである。] 好適な実施態様においては、 R^5 はフェニルである。

【0124】

1つの実施態様においては、 R^1 はメチルである。

40

【0125】

別の実施態様においては、 R^1 はハロである。

【0126】

別の実施態様においては、 R^1 は－クロロである。

【0127】

別の実施態様においては、 R^1 は－ブロモである。

【0128】

別の実施態様においては、 R^1 は－ヨードである。

【0129】

50

別の実施態様においては、 R^1 は—フルオロである。

【0130】

別の実施態様においては、 R^2 は—($C_2 \sim C_6$)アルキル、—($C_2 \sim C_3$)アルケニル、—(CH_2)_nC(O) R^6 、—(CH_2)_nOR⁶、—(CH_2)_nSR⁶であり、これらは非置換であるか、または1つ以上の—CN、—OH、—ハロ、—NO₂、—CH=NR⁶、もしくは—NR⁶OHで置換されている。

【0131】

別の実施態様においては、 R^2 は—CH₃、—CH₂F、または—CHF₂であり、これらは非置換であるか、または1つ以上の—CN、—OH、—Cl、—Br、—I、—NO₂、—CH=NR⁶、もしくは—NR⁶OHで置換されている。

10

【0132】

別の実施態様においては、 R^2 は—H、—ハロ、—NO₂、—CN、または—NH₂である。

【0133】

別の実施態様においては、 R^2 は—Hである。

【0134】

別の実施態様においては、 R^3 は—($C_2 \sim C_6$)アルケニル、—($C_2 \sim C_6$)アルキニル、—(CH_2)_nOR⁶であり、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立に、非置換であるか、または1つ以上の—CN、—OH、—ハロ、—NO₂、—CH=NR⁶、もしくは—NR⁶OHで置換されている。

20

【0135】

別の実施態様においては、 R^3 は—H、—ハロ、—NO₂、—CN、または—NH₂である。

【0136】

別の実施態様においては、 R^3 は—Hである。

【0137】

別の実施態様においては、 R^3 は—CH₃である。

【0138】

別の実施態様においては、 R^5 は—($C_2 \sim C_6$)アルケニル、または、—($C_2 \sim C_6$)アルキニルである。

30

【0139】

別の実施態様においては、 R^5 は—(C_{10})アリール、—(C_{14})アリール、—($C_3 \sim C_7$)ヘテロ環、—($C_1 \sim C_6$)アルキル(C_6)アリール、—($C_1 \sim C_6$)アルキル(C_{10})アリール、—($C_1 \sim C_6$)アルキル(C_{14})アリール、—($C_1 \sim C_6$)アルキル($C_3 \sim C_7$)ヘテロ環、—($C_2 \sim C_6$)アルケニル(C_6)アリール、—($C_2 \sim C_6$)アルケニル(C_{10})アリール、—($C_2 \sim C_6$)アルケニル(C_{14})アリール、—($C_2 \sim C_6$)アルケニル($C_3 \sim C_7$)ヘテロ環、—($C_2 \sim C_6$)アルキニル($C_3 \sim C_8$)シクロアルキル、—($C_2 \sim C_6$)アルキニル($C_5 \sim C_8$)シクロアルケニル、—($C_2 \sim C_6$)アルキニル(C_6)アリール、—($C_2 \sim C_6$)アルキニル(C_{10})アリール、—($C_2 \sim C_6$)アルキニル(C_{14})アリール、または、—($C_2 \sim C_6$)アルキニル($C_3 \sim C_7$)ヘテロ環であり、これらは非置換であるか、または、1つ以上の R^7 基で置換されている。

40

【0140】

別の実施態様においては、 R^5 は—(C_6)アリールであり、場合により1つ以上の—($C_2 \sim C_6$)アルケニル、—($C_2 \sim C_6$)アルキニル、—(CH_2)_n($C_3 \sim C_8$)シクロアルキル、—(CH_2)_n($C_5 \sim C_8$)シクロアルケニル、—(CH_2)_n(C_6)アリール、—(CH_2)_nSR⁶、—(CH_2)_nCH(ハロ)₂、—(CH_2)_nC(ハロ)₃、—ハロ、または—(CH_2)_nOR⁶基で置換されている。

【0141】

別の実施態様においては、 R^5 は、—($C_2 \sim C_6$)アルケニル基で場合により置換されたフェニルである。別の実施態様においては、前記フェニル基の4位が前記—($C_2 \sim C_6$)

50

アルケニル基に置換されている。

【0142】

別の実施態様においては、 R^1 はメチルであり、および、 R^5 は $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル基で場合により置換されたフェニルである。別の実施態様においては、 R^1 はメチルであり、および、 R^5 はフェニル基であり、前記フェニル基の4位は $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル基で置換されている。

【0143】

別の実施態様においては、 R^1 はクロロであり、 R^5 は $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル基で場合により置換されたフェニルである。別の実施態様においては、 R^1 はクロロであり、および、 R^5 はフェニル基であり、前記フェニル基の4位は $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル基で置換されている。

10

【0144】

別の実施態様においては、 R^1 はブロモであり、 R^5 は $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル基で場合により置換されたフェニルである。別の実施態様においては、 R^1 はブロモであり、および、 R^5 はフェニルであり、前記フェニル基の4位は $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル基で置換されている。

【0145】

別の実施態様においては、 R^1 はヨードであり、 R^5 は $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル基で場合により置換されたフェニルである。別の実施態様においては、 R^1 はヨードであり、および、 R^5 はフェニル基であり、前記フェニル基の4位は $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル基で置換されている。

20

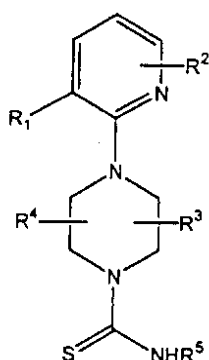
【0146】

別の実施態様においては、 R^1 はフルオロであり、 R^5 は $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル基で場合により置換されたフェニルである。別の実施態様においては、 R^1 はフルオロであり、および、 R^5 はフェニルであり、前記フェニル基の4位は $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル基で置換されている。

【0147】

本発明はまた、式(V)の化合物類およびその医薬上許容可能な塩類を含む。

【化18】



30

(V)

40

[式中、 $R^1 \sim R^5$ は上記で定義した通りである。]

【0148】

1つの実施態様においては、 R^1 はメチルである。

【0149】

別の実施態様においては、 R^1 はハロである。

【0150】

別の実施態様においては、 R^1 はクロロである。

【0151】

別の実施態様においては、 R^1 はブロモである。

50

【0152】

別の実施態様においては、 R^1 は—ヨードである。

【0153】

別の実施態様においては、 R^1 は—フルオロである

【0154】

別の実施態様においては、 R^2 は—($C_2 \sim C_6$)アルキル、—($C_2 \sim C_3$)アルケニル、—(CH_2)_nC(O) R^6 、—(CH_2)_nO R^6 、—(CH_2)_nS R^6 であり、これらは非置換であるか、または1つ以上の—CN、—OH、—ハロ、—NO₂、—CH=NR⁶、もしくは—NR⁶OHで置換されている。

【0155】

別の実施態様においては、 R^2 は—CH₃、—CH₂F、または—CHF₂であり、これらは非置換であるか、または1つ以上の—CN、—OH、—Cl、—Br、—I、—NO₂、—CH=NR⁶、もしくは—NR⁶OHで置換されている。

【0156】

別の実施態様においては、 R^2 は—H、—ハロ、—NO₂、—CN、または—NH₂である。

【0157】

別の実施態様においては、 R^2 は—Hである。

【0158】

別の実施態様においては、 R^3 は—($C_1 \sim C_6$)アルキル、—($C_2 \sim C_6$)アルケニル、—($C_2 \sim C_6$)アルキニル、—(CH_2)_nO R^6 であり、 R^3 および R^3 はそれぞれ独立して非置換であるか、または、1つ以上の—CN、—OH、—ハロ、—NO₂、—CH=NR⁶、もしくは—NR⁶OHで置換されている。

【0159】

別の実施態様においては、 R^3 は—H、—ハロ、—NO₂、—CN、または—NH₂である。

【0160】

別の実施態様においては、 R^3 は—Hである。

【0161】

別の実施態様においては、 R^3 は—CH₃である。

【0162】

別の実施態様においては、 R^5 は—($C_1 \sim C_6$)アルキル、—($C_2 \sim C_6$)アルケニル、または、—($C_2 \sim C_6$)アルキニルである。

【0163】

別の実施態様においては、 R^5 は—($C_3 \sim C_8$)シクロアルキル、—($C_5 \sim C_8$)シクロアルケニル、—(C_{10})アリール、—(C_{14})アリール、—($C_3 \sim C_7$)ヘテロ環、—($C_1 \sim C_6$)アルキル(C_6)アリール、—($C_1 \sim C_6$)アルキル(C_{10})アリール、—($C_1 \sim C_6$)アルキル(C_{14})アリール、—($C_1 \sim C_6$)アルキル($C_3 \sim C_7$)ヘテロ環、—($C_2 \sim C_6$)アルケニル(C_6)アリール、—($C_2 \sim C_6$)アルケニル(C_{10})アリール、—($C_2 \sim C_6$)アルケニル(C_{14})アリール、—($C_2 \sim C_6$)アルケニル($C_3 \sim C_7$)ヘテロ環、—($C_2 \sim C_6$)アルキニル($C_3 \sim C_8$)シクロアルキル、—($C_2 \sim C_6$)アルキニル($C_5 \sim C_8$)シクロアルケニル、—($C_2 \sim C_6$)アルキニル(C_6)アリール、—($C_2 \sim C_6$)アルキニル(C_{10})アリール、—($C_2 \sim C_6$)アルキニル(C_{14})アリール、または、—($C_2 \sim C_6$)アルキニル($C_3 \sim C_7$)ヘテロ環であり、これらは非置換であるか、または、1つ以上の R^7 基で置換されている。

【0164】

別の実施態様においては、 R^5 は—(C_6)アリールであり、場合により1つ以上の—($C_2 \sim C_6$)アルケニル、—($C_2 \sim C_6$)アルキニル、—(CH_2)_n($C_3 \sim C_8$)シクロアルキル、—(CH_2)_n($C_5 \sim C_8$)シクロアルケニル、—(CH_2)_n(C_6)アリール、—(CH_2)_nS R^6 、—(CH_2)_nCH(ハロ)₂、—(CH_2)_mC(ハロ)₃、—ハロ、ま

10

20

30

40

50

たは $-(CH_2)_nOR^6$ 基で置換されている。

【0165】

別の実施態様においては、 R^5 は、 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル基で場合により置換されたフェニルである。別の実施態様においては、前記フェニル基の4位が前記 $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル基に置換されている。

【0166】

別の実施態様においては、 R^1 はメチルであり、および、 R^5 は $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル基で場合により置換されたフェニルである。別の実施態様においては、 R^1 はメチルであり、および、 R^5 はフェニルであり、前記フェニル基の4位は $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル基で置換されている。

10

【0167】

別の実施態様においては、 R^1 はクロロであり、 R^5 は $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル基で場合により置換されたフェニルである。別の実施態様においては、 R^1 はクロロであり、および、 R^5 はフェニル基であり、前記フェニル基の4位は $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル基で置換されている。

【0168】

別の実施態様においては、 R^1 はブロモであり、 R^5 は $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル基で場合により置換されたフェニルである。別の実施態様においては、 R^1 はブロモであり、および、 R^5 はフェニルであり、前記フェニル基の4位は $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル基で置換されている。

20

【0169】

別の実施態様においては、 R^1 はヨードであり、 R^5 は $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル基で場合により置換されたフェニルである。別の実施態様においては、 R^1 はヨードであり、および、 R^5 はフェニルであり、前記フェニル基の4位は $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル基で置換されている。

【0170】

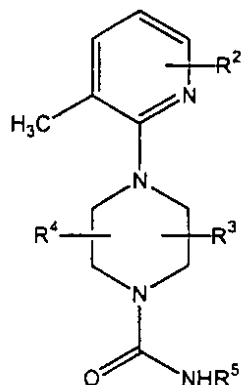
別の実施態様においては、 R^1 はフルオロであり、 R^5 は $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル基で場合により置換されたフェニルである。別の実施態様においては、 R^1 はフルオロであり、および、 R^5 はフェニルであり、前記フェニル基の4位は $-(C_2\sim C_6)$ アルケニル基で置換されている。

30

【0171】

本発明はまた、式(VI)の化合物類およびその医薬上許容可能な塩類を含む。

【化19】



40

(VI)

[式中、 $R^1\sim R^5$ は上記で定義した通りである。]

【0172】

1つの実施態様においては、 R^2 は $-(C_2\sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2\sim C_3)$ アルケニル、 $-(CH_2)_nC(O)R^6$ 、 $-(CH_2)_nOR^6$ 、 $-(CH_2)_nSR^6$ であり、これらは

50

非置換であるか、または1つ以上の $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}^6$ 、もしくは $-\text{NR}^6\text{OH}$ で置換されている。

【0173】

別の実施態様においては、 R^2 は $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、または $-\text{CHF}_2$ であり、これらは非置換であるか、または1つ以上の $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}^6$ 、もしくは $-\text{NR}^6\text{OH}$ で置換されている。

【0174】

別の実施態様においては、 R^2 は $-\text{H}$ 、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、または $-\text{NH}_2$ である。

【0175】

別の実施態様においては、 R^2 は $-\text{H}$ である。

【0176】

別の実施態様においては、 R^3 は $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^6$ であり、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立に非置換であるか、または、1つ以上の $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NR}^6$ 、もしくは $-\text{NR}^6\text{OH}$ で置換されている。

【0177】

別の実施態様においては、 R^3 は $-\text{H}$ 、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、または $-\text{NH}_2$ である。

【0178】

別の実施態様においては、 R^3 は $-\text{H}$ である。

【0179】

別の実施態様においては、 R^3 は $-\text{CH}_3$ である。

【0180】

別の実施態様においては、 R^5 は $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル、または、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニルである。

【0181】

別の実施態様においては、 R^5 は $-(\text{C}_3\sim\text{C}_8)$ シクロアルキル、 $-(\text{C}_5\sim\text{C}_8)$ シクロアルケニル、 $-(\text{C}_{10})$ アリール、 $-(\text{C}_{14})$ アリール、 $-(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ヘテロ環、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル (C_6) アリール、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル (C_{10}) アリール、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル (C_{14}) アリール、 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ヘテロ環、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル (C_6) アリール、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル (C_{10}) アリール、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル (C_{14}) アリール、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ヘテロ環、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル $(\text{C}_3\sim\text{C}_8)$ シクロアルキル、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル $(\text{C}_5\sim\text{C}_8)$ シクロアルケニル、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル (C_6) アリール、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル (C_{10}) アリール、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル (C_{14}) アリール、または、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル $(\text{C}_3\sim\text{C}_7)$ ヘテロ環であり、これらは非置換であるか、または、1つ以上の R^7 基で置換されている。

【0182】

別の実施態様においては、 R^5 は $-(\text{C}_6)$ アリールであり、場合により1つ以上の $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルキニル、 $-(\text{CH}_2)_n(\text{C}_3\sim\text{C}_8)$ シクロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_n(\text{C}_5\sim\text{C}_8)$ シクロアルケニル、 $-(\text{CH}_2)_n(\text{C}_6)$ アリール、 $-(\text{CH}_2)_n\text{SR}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{ハロ})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{ハロ})_3$ 、 $-\text{ハロ}$ 、または $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^6$ 基で置換されている。

【0183】

別の実施態様においては、 R^5 は $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル基で場合により置換されているフェニルである。別の実施態様においては、前記フェニル基の4位が前記 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_6)$ アルケニル基で置換されている。

【0184】

本発明はまた、式(VII)の化合物類およびその医薬上許容可能な塩類を含む。

10

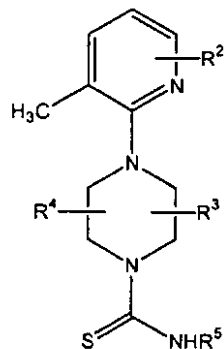
20

30

40

50

【化 20】



(VII)

[式中、 $R^1 \sim R^5$ は上記で定義した通りである。]

【0185】

1つの実施態様においては、 R^2 は $-(C_2 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_3)$ アルケニル、 $-(CH_2)_n C(O)R^6$ 、 $-(CH_2)_n OR^6$ 、 $-(CH_2)_n SR^6$ であり、これらは非置換であるか、または1つ以上の $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、もしくは $-NR^6OH$ で置換されている。

【0186】

別の実施態様においては、 R^2 は $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、または $-CHF_2$ であり、これらは非置換であるか、または1つ以上の $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、もしくは $-NR^6OH$ で置換されている。

【0187】

別の実施態様においては、 R^2 は $-H$ 、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、または $-NH_2$ である。

【0188】

別の実施態様においては、 R^2 は $-H$ である。

【0189】

別の実施態様においては、 R^3 は $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(CH_2)_n OR^6$ であり、これらは非置換であるか、または、1つ以上の $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、もしくは $-NR^6OH$ で置換されている。

【0190】

別の実施態様においては、 R^3 は $-H$ 、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、または $-NH_2$ である。

【0191】

別の実施態様においては、 R^3 は $-H$ である。

【0192】

別の実施態様においては、 R^3 は $-CH_3$ である。

【0193】

別の実施態様においては、 R^5 は $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、または、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニルである。

【0194】

別の実施態様においては、 R^5 は $-(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5 \sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(C_6)$ アリール、 $-(C_{10})$ アリール、 $-(C_{14})$ アリール、 $-(C_3 \sim C_7)$ ヘテロ環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル (C_6) アリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル (C_{10}) アリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル (C_{14}) アリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $(C_3 \sim C_7)$ ヘテロ環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル (C_6) アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケ

10

20

30

40

50

ニル (C_{10}) アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル (C_{14}) アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル ($C_3 \sim C_7$) ヘテロ環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル ($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル ($C_5 \sim C_8$) シクロアルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル (C_6) アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル (C_{10}) アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル (C_{14}) アリール、または、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル ($C_3 \sim C_7$) ヘテロ環であり、これらは非置換であるか、または、1つ以上の R^7 基で置換されている。

【0195】

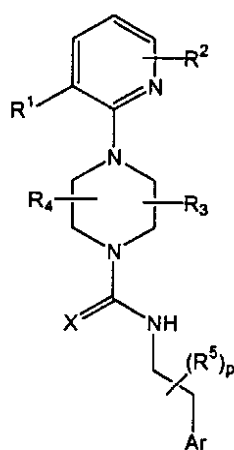
別の実施態様においては、 R^5 は、場合により $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル基で置換されているフェニルである。別の実施態様においては、前記フェニル基の4位が前記 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル基で置換される。別の実施態様においては、前記 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル基は

10

【0196】

本発明はまた、式(VIII)の化合物類およびその医薬上許容可能な塩類を含む。

【化21】



20

(VIII)

[式中、 $R^1 \sim R^5$ 、Ar、Xおよびpは上記の式VIIIで定義した通りである。]

【0197】

1つの実施態様では、XはOである。

30

【0198】

別の実施態様では、XはSである。

【0199】

別の実施態様では、 R^1 はメチルである。

【0200】

別の実施態様では、 R^1 はハロである。

【0201】

別の実施態様では R^1 はクロロである。

【0202】

別の実施態様においては、 R^1 はブロモである。

40

【0203】

別の実施態様では、 R^1 はヨードである。

【0204】

別の実施態様においては、 R^1 はフルオロである。

【0205】

別の実施態様においては、XはOであり、 R^1 はメチルである。

【0206】

別の実施態様においては、XはOであり、 R^1 はハロである。

【0207】

50

別の実施態様においては、XはOであり、R¹は—クロロである。

【0208】

別の実施態様においては、XはOであり、R¹は—ブロモである。

【0209】

別の実施態様においては、XはOであり、R¹は—ヨードである。

【0210】

別の実施態様においては、XはOであり、R¹は—フルオロである。

【0211】

別の実施態様においては、XはSであり、R¹はメチルである。

【0212】

別の実施態様においては、XはSであり、R¹はハロである。

【0213】

別の実施態様においては、XはSであり、R¹は—クロロである。

【0214】

別の実施態様においては、XはSであり、R¹は—ブロモである。

【0215】

別の実施態様においては、XはSであり、R¹は—ヨードである。

【0216】

別の実施態様においては、XはSであり、R¹は—フルオロである。

【0217】

別の実施態様においては、R²は—(C₂~C₆)アルキル、—(C₂~C₃)アルケニル、—(CH₂)_nC(O)R⁶、—(CH₂)_nOR⁶、—(CH₂)_nSR⁶であり、これらは非置換であるか、または1つ以上の—CN、—OH、—ハロ、—NO₂、—CH=NR⁶、もしくは—NR⁶OHで置換されている。

【0218】

別の実施態様においては、R²は—CH₃、—CH₂F、または—CHF₂であり、これらは非置換であるか、または1つ以上の—CN、—OH、—Cl、—Br、—I、—NO₂、—CH=NR⁶、もしくは—NR⁶OHで置換されている。

【0219】

別の実施態様においては、R²は—H、—ハロ、—NO₂、—CN、または—NH₂である。

【0220】

別の実施態様においては、R²は—Hである。

【0221】

別の実施態様においては、R³は—(C₁~C₆)アルキル、—(C₂~C₆)アルケニル、—(C₂~C₆)アルキニル、—(CH₂)_nC(O)R⁶であり、これらは非置換であるか、または、1つ以上の—CN、—OH、—ハロ、—NO₂、—CH=NR⁶、もしくは—NR⁶OHで置換されている。

【0222】

別の実施態様においては、R³は—H、—ハロ、—NO₂、—CN、または—NH₂である。

【0223】

別の実施態様においては、R³は—Hである。

【0224】

別の実施態様においては、R³は—CH₃である。

【0225】

別の実施態様においては、Arは—(C₆)アリールであり、これは非置換であるか、または1つ以上のR⁷基で置換されている。

【0226】

別の実施態様においては、Arは—(C₁₀)アリールであり、これは非置換であるか、ま

10

20

30

40

50

たは1つ以上のR⁷基で置換されている。

【0227】

別の実施態様においては、Arは—(C₁₄)アリールであり、これは非置換であるか、または1つ以上のR⁷基で置換されている。

【0228】

別の実施態様においては、Arは—(C₃~C₈)シクロアルキルであり、これは非置換であるか、または1つ以上のR⁷基で置換されている。

【0229】

別の実施態様においては、Arは—(C₅~C₈)シクロアルケニルであり、これは非置換であるか、または1つ以上のR⁷基で置換されている。

10

【0230】

別の実施態様においては、R¹はメチルであり、および、Arは—(C₁~C₆)アルキル基によって場合により置換されたフェニルである。別の実施態様においては、前記—(C₁~C₆)アルキル基はt-ブチル基である。

【0231】

別の実施態様においては、R¹はメチルであり、および、Arは4位を—(C₁~C₆)アルキル基によって置換されたフェニルである。別の実施態様においては、前記—(C₁~C₆)アルキル基はt-ブチル基である。

【0232】

別の実施態様においては、R¹は—ハロであり、および、Arは—(C₁~C₆)アルキル基によって場合により置換されたフェニルである。別の実施態様においては、前記—(C₁~C₆)アルキル基はt-ブチル基である。

20

【0233】

別の実施態様においては、R¹は—ハロであり、および、Arは4位を—(C₁~C₆)アルキル基によって置換されたフェニルである。別の実施態様においては、前記—(C₁~C₆)アルキル基はt-ブチル基である。

【0234】

別の実施態様においては、R¹は—クロロであり、および、Arは—(C₁~C₆)アルキル基によって場合により置換されたフェニルである。別の実施態様においては、前記—(C₁~C₆)アルキル基はt-ブチル基である。

30

【0235】

別の実施態様においては、R¹は—クロロであり、および、Arは4位を—(C₁~C₆)アルキル基によって置換されたフェニルである。別の実施態様においては、前記—(C₁~C₆)アルキル基はt-ブチル基である。

【0236】

別の実施態様においては、R¹は—ブロモであり、および、Arは—(C₁~C₆)アルキル基によって場合により置換されたフェニルである。別の実施態様においては、前記—(C₁~C₆)アルキル基はt-ブチル基である。

【0237】

別の実施態様においては、R¹は—ブロモであり、および、Arは4位を—(C₁~C₆)アルキル基によって置換されたフェニルである。別の実施態様においては、前記—(C₁~C₆)アルキル基はt-ブチル基である。

40

【0238】

別の実施態様においては、R¹は—ヨードであり、および、Arは—(C₁~C₆)アルキル基によって場合により置換されたフェニルである。別の実施態様においては、前記—(C₁~C₆)アルキル基はt-ブチル基である。

【0239】

別の実施態様においては、R¹は—ヨードであり、および、Arは4位を—(C₁~C₆)アルキル基によって置換されたフェニルである。別の実施態様においては、前記—(C₁~C₆)アルキル基はt-ブチル基である。

50

【0240】

別の実施態様においては、 R^1 はフルオロであり、および、 Ar は $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基によって場合により置換されたフェニルである。別の実施態様においては、前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基は t -ブチル基である。

【0241】

別の実施態様においては、 R^1 はフルオロであり、および、 Ar は4位を $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基によって置換されたフェニルである。別の実施態様においては、前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基は t -ブチル基である。

【0242】

別の実施態様においては、 p は0である。

10

【0243】

別の実施態様においては、 p は1である。

【0244】

別の実施態様においては、 p は2である。

【0245】

別の実施態様においては、 p は1であり、 R^5 は $-CH_3$ である。

【0246】

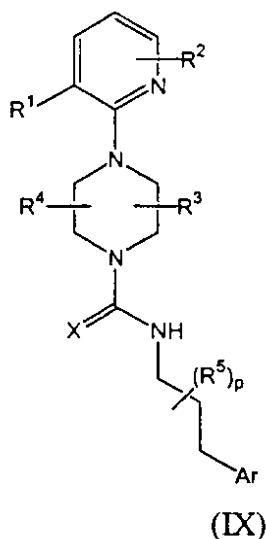
別の実施態様においては、 p は2であり、各 R^5 は $-CH_3$ である。

【0247】

本発明はまた、式(I X)の化合物類およびその医薬上許容可能な塩類を含む。

20

【化22】



30

[式中、 $R^1 \sim R^5$ 、 Ar 、 X および p は上記の式I Xで定義した通りである。]

【0248】

1つの実施態様においては、 X はOである。

【0249】

別の実施態様においては、 X はSである。

40

【0250】

別の実施態様においては、 R^1 はメチルである

【0251】

別の実施態様においては、 R^1 はハロである。

【0252】

別の実施態様においては、 R^1 はクロロである。

【0253】

別の実施態様においては、 R^1 はブロモである。

【0254】

50

別の実施態様においては、 R^1 は－ヨードである。

【0255】

別の実施態様においては、 R^1 は－フルオロである。

【0256】

別の実施態様においては、 X は O であり、 R^1 はメチルである。

【0257】

別の実施態様においては、 X は O であり、 R^1 はハロである。

【0258】

別の実施態様においては、 X は O であり、 R^1 は－クロロである。

【0259】

別の実施態様においては、 X は O であり、 R^1 は－ブロモである。

【0260】

別の実施態様においては、 X は O であり、 R^1 は－ヨードである。

【0261】

別の実施態様においては、 X は O であり、 R^1 は－フルオロである。

【0262】

別の実施態様においては、 X は S であり、 R^1 は－メチルである。

【0263】

別の実施態様においては、 X は S であり、 R^1 はハロである。

【0264】

別の実施態様においては、 X は S であり、 R^1 は－クロロである。

【0265】

別の実施態様においては、 X は S であり、 R^1 は－ブロモである。

【0266】

別の実施態様においては、 X は S であり、 R^1 は－ヨードである。

【0267】

別の実施態様においては、 X は S であり、 R^1 は－フルオロである。

【0268】

別の実施態様においては、 R^2 は－($C_2 \sim C_6$)アルキル、－($C_2 \sim C_3$)アルケニル、
－(CH_2) $_n$ $C(O)R^6$ 、－(CH_2) $_n$ OR^6 、－(CH_2) $_n$ SR^6 であり、これらは非
置換であるか、または1つ以上の－ CN 、－ OH 、－ハロ、－ NO_2 、－ $CH=NR^6$ 、も
しくは－ NR^6OH で置換されている。

【0269】

別の実施態様においては、 R^2 は－ CH_3 、－ CH_2F 、または－ CHF_2 であり、これらは
非置換であるか、または1つ以上の－ CN 、－ OH 、－ Cl 、－ Br 、－ I 、－ NO_2 、
－ $CH=NR^6$ 、もしくは－ NR^6OH で置換されている。

【0270】

別の実施態様においては、 R^2 は－ H 、－ハロ、－ NO_2 、－ CN 、または－ NH_2 である。
。

【0271】

別の実施態様においては、 R^2 は－ H である。

【0272】

別の実施態様においては、 R^3 は－($C_1 \sim C_6$)アルキル、－($C_2 \sim C_6$)アルケニル、
－($C_2 \sim C_6$)アルキニル、－(CH_2) $_n$ OR^6 であり、これらは非置換であるか、また
は、1つ以上の－ CN 、－ OH 、－ハロ、－ NO_2 、－ $CH=NR^6$ 、もしくは－ NR^6O
 H で置換されている。

【0273】

別の実施態様においては、 R^3 は－ H 、－ハロ、－ NO_2 、－ CN 、または－ NH_2 である。
。

【0274】

10

20

30

40

50

別の実施態様においては、 R^3 は-Hである。

【0275】

別の実施態様においては、 R^3 は-CH₃である。

【0276】

別の実施態様においては、Arは-(C₆)アリールであり、これは非置換であるか、または1つ以上の R^7 基で置換されている。

【0277】

別の実施態様においては、Arは-(C₁₀)アリールであり、これは非置換であるか、または1つ以上の R^7 基で置換されている。

【0278】

別の実施態様においては、Arは-(C₁₄)アリールであり、これは非置換であるか、または1つ以上の R^7 基で置換されている。

【0279】

別の実施態様においては、Arは-(C₃~C₈)シクロアルキルであり、これは非置換であるか、または1つ以上の R^7 基で置換されている。

【0280】

別の実施態様においては、Arは-(C₅~C₈)シクロアルキルであり、これは非置換であるか、または1つ以上の R^7 基で置換されている。

【0281】

別の実施態様においては、 R^1 は-メチルであり、および、Arは-(C₁~C₆)アルキル基によって場合により置換されたフェニルである。別の実施態様においては、前記-(C₁~C₆)アルキル基はt-ブチル基である。

【0282】

別の実施態様においては、 R^1 はメチルであり、および、Arは4位を-(C₁~C₆)アルキル基によって置換されたフェニルである。別の実施態様においては、前記-(C₁~C₆)アルキル基はt-ブチル基である。

【0283】

別の実施態様においては、 R^1 は-ハロであり、および、Arは-(C₁~C₆)アルキル基によって場合により置換されたフェニルである。別の実施態様においては、前記-(C₁~C₆)アルキル基はt-ブチル基である。

【0284】

別の実施態様においては、 R^1 は-ハロであり、および、Arは4位を-(C₁~C₆)アルキル基によって置換されたフェニルである。別の実施態様においては、前記-(C₁~C₆)アルキル基はt-ブチル基である。

【0285】

別の実施態様においては、 R^1 は-クロロであり、および、Arは-(C₁~C₆)アルキル基によって場合により置換されたフェニルである。別の実施態様においては、前記-(C₁~C₆)アルキル基はt-ブチル基である。

【0286】

別の実施態様においては、 R^1 は-クロロであり、および、Arは4位を-(C₁~C₆)アルキル基によって置換されたフェニルである。別の実施態様においては、前記-(C₁~C₆)アルキル基はt-ブチル基である。

【0287】

別の実施態様においては、 R^1 は-ブロモであり、および、Arは-(C₁~C₆)アルキル基によって場合により置換されたフェニルである。別の実施態様においては、前記-(C₁~C₆)アルキル基はt-ブチル基である。

【0288】

別の実施態様においては、 R^1 は-ブロモであり、および、Arは4位を-(C₁~C₆)アルキル基によって置換されたフェニルである。別の実施態様においては、前記-(C₁~C₆)アルキル基はt-ブチル基である。

10

20

30

40

50

【0289】

別の実施態様においては、 R^1 は－ヨードであり、および、 A_r は－($C_1 \sim C_6$)アルキル基によって場合により置換されたフェニルである。別の実施態様においては、前記－($C_1 \sim C_6$)アルキル基はｔ－ブチル基である。

【0290】

別の実施態様においては、 R^1 は－ヨードであり、および、 A_r は4位を－($C_1 \sim C_6$)アルキル基によって置換されたフェニルである。別の実施態様においては、前記－($C_1 \sim C_6$)アルキル基はｔ－ブチル基である。

【0291】

別の実施態様においては、 R^1 は－フルオロであり、および、 A_r は－($C_1 \sim C_6$)アルキル基によって場合により置換されたフェニルである。別の実施態様においては、前記－($C_1 \sim C_6$)アルキル基はｔ－ブチル基である。

10

【0292】

別の実施態様においては、 R^1 は－フルオロであり、および、 A_r は4位を－($C_1 \sim C_6$)アルキル基によって置換されたフェニルである。別の実施態様においては、前記－($C_1 \sim C_6$)アルキル基はｔ－ブチル基である。

【0293】

別の実施態様においては、 p は0である。

【0294】

別の実施態様においては、 p は1である。

20

【0295】

別の実施態様においては、 p は2である。

【0296】

別の実施態様においては、 p は1であり、 R^5 は－ CH_3 である。

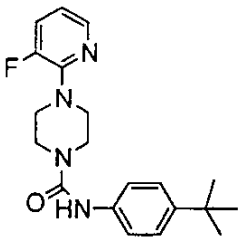
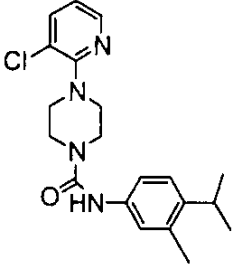
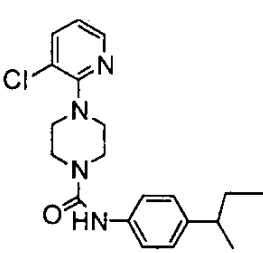
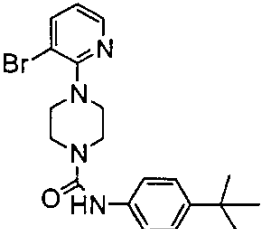
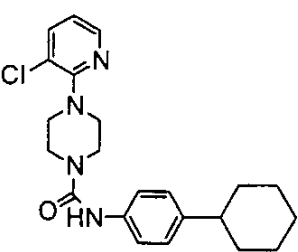
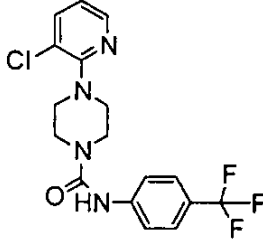
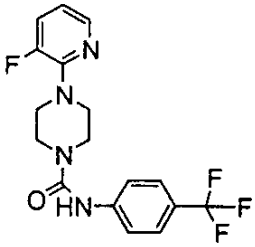
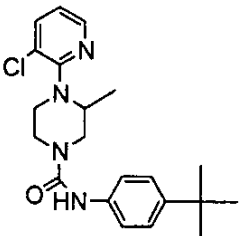
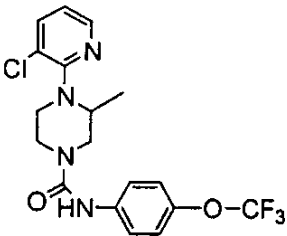
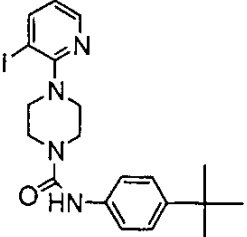
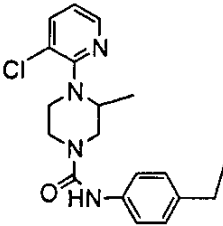
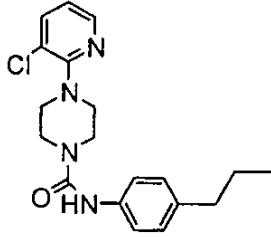
【0297】

別の実施態様においては、 p は2であり、各 R^5 は－ CH_3 である。

【0298】

本明細書に記載の方法で得られる、ピペラジン化合物類の具体例は、

【表 1】

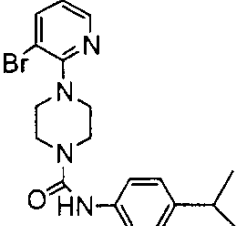
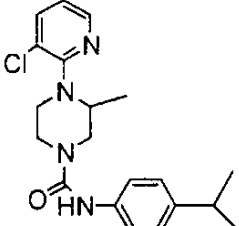
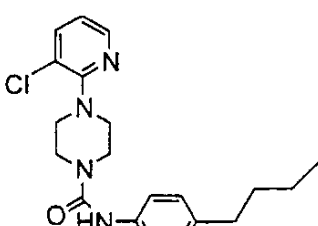
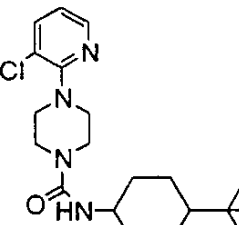
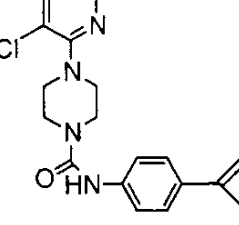
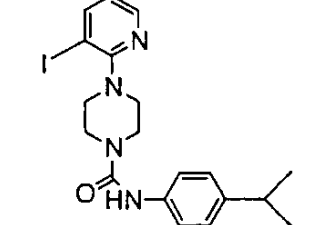
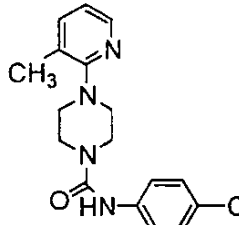
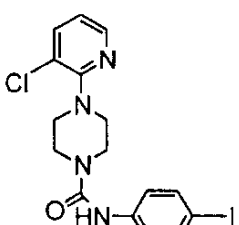
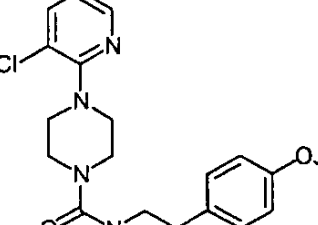
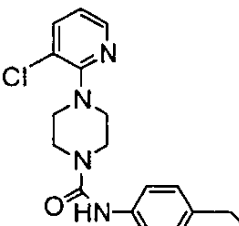
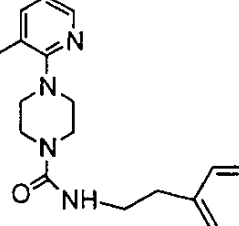
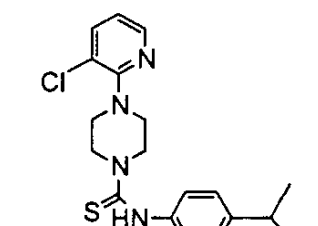
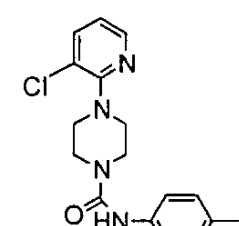
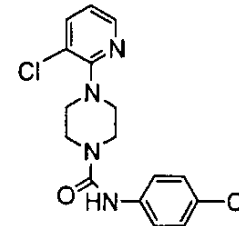
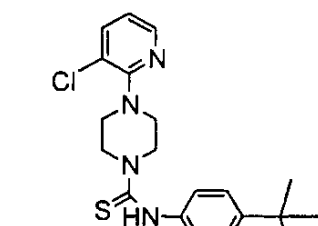
		
		
		
		

10

20

30

【表 2】

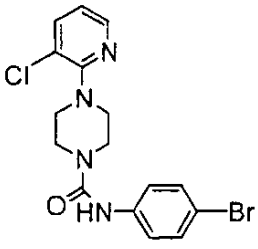
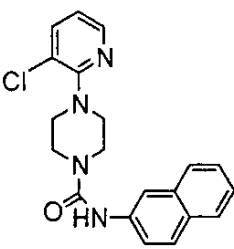
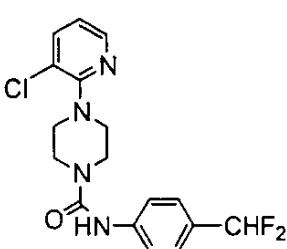
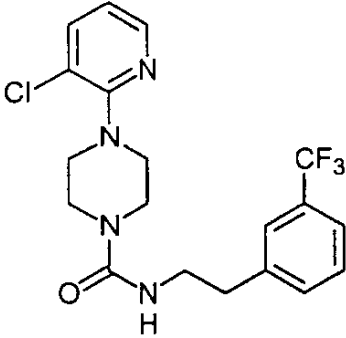
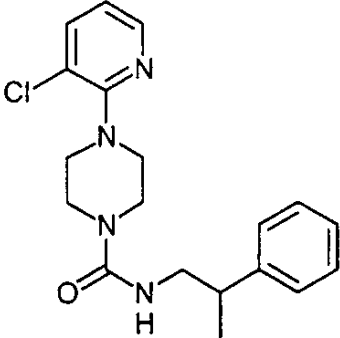
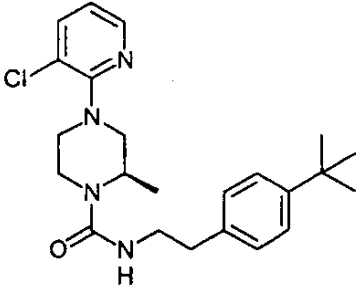
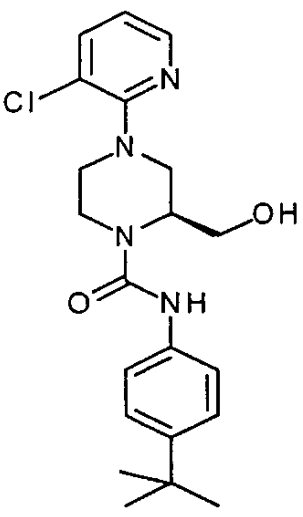
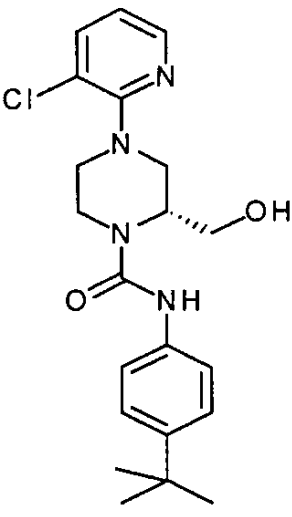
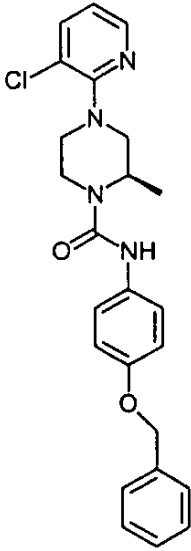
10

20

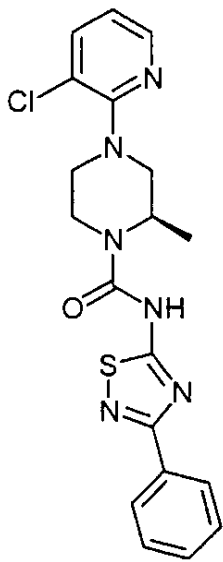
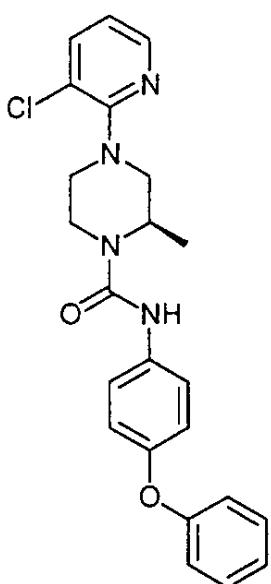
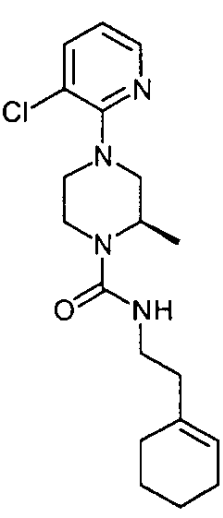
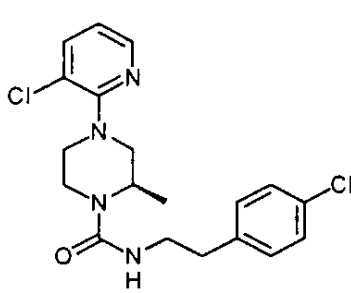
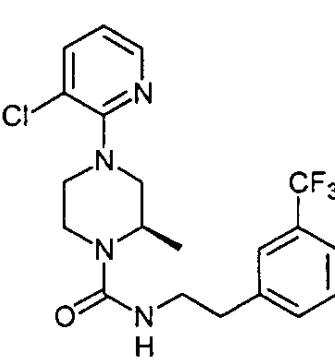
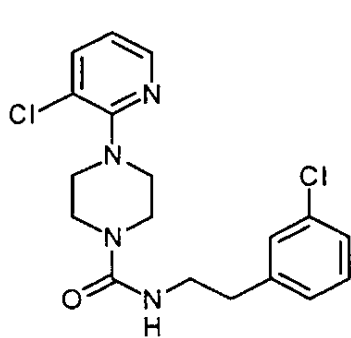
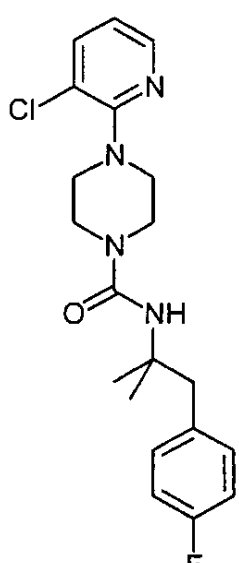
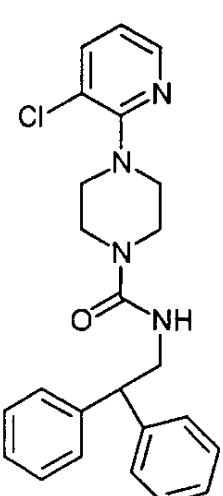
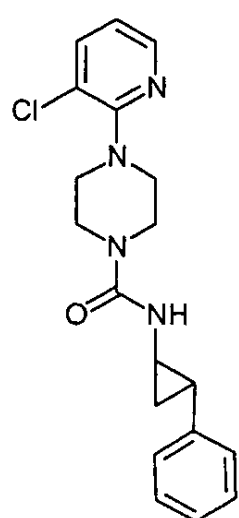
30

40

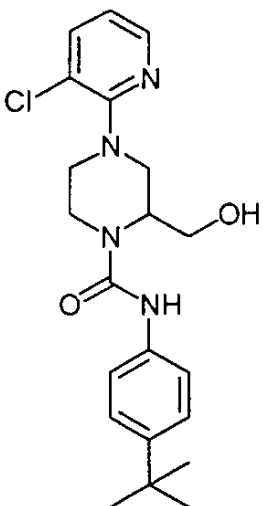
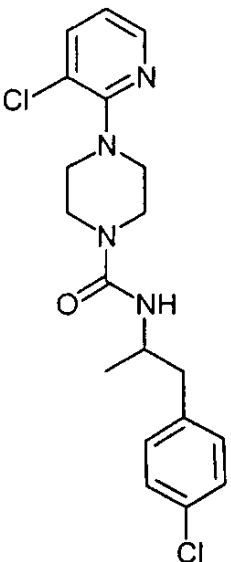
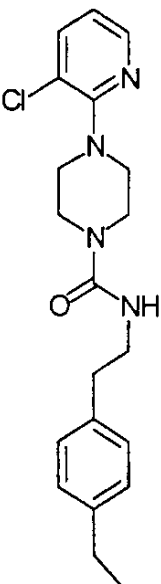
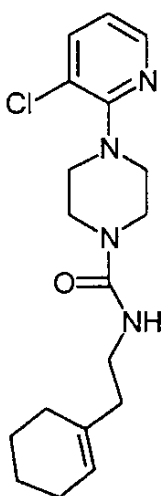
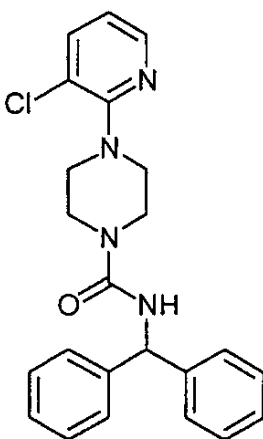
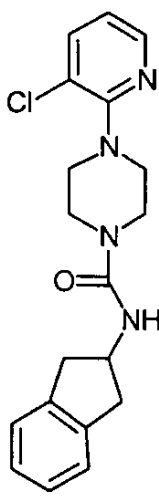
【表 3】

			10
			20
			30
			40

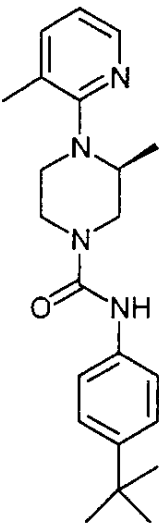
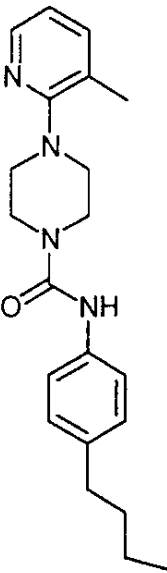
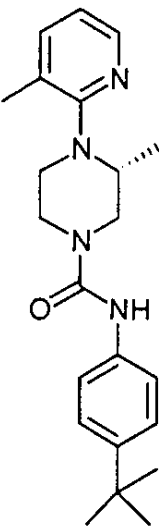
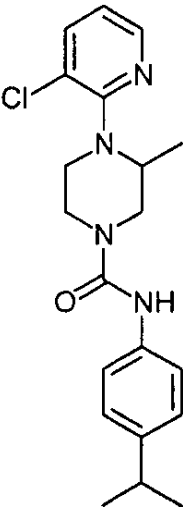
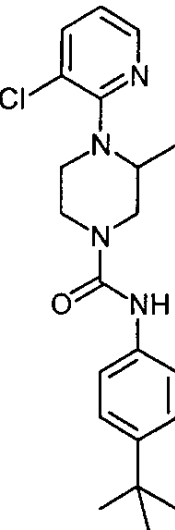
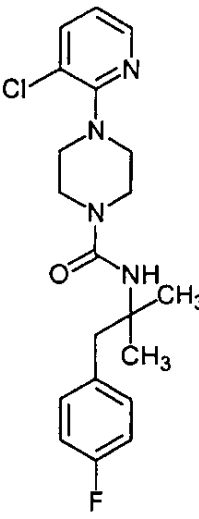
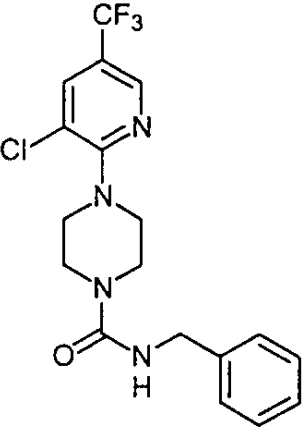
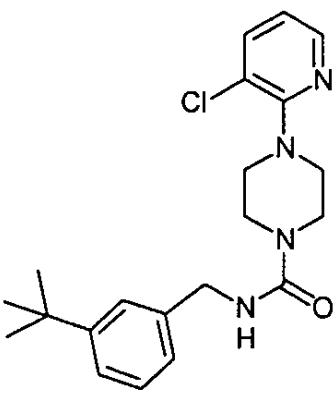
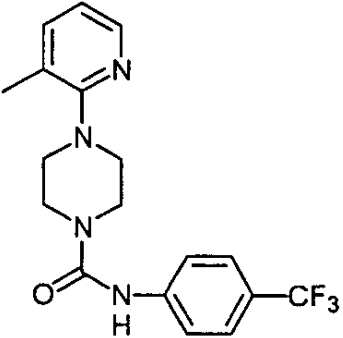
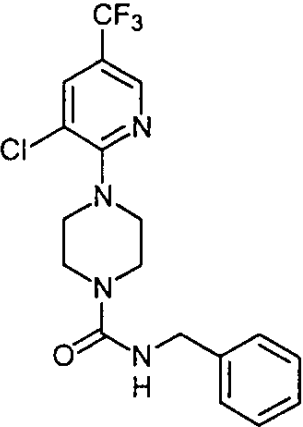
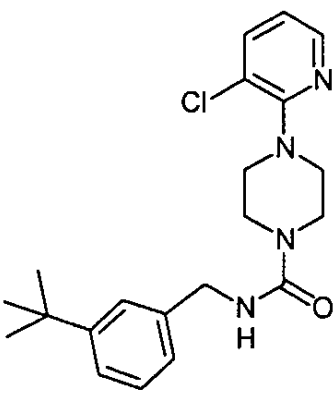
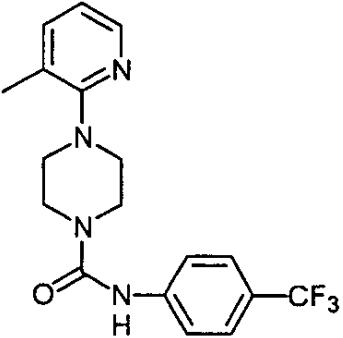
【表 4】

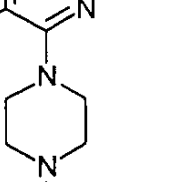
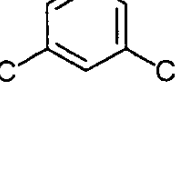
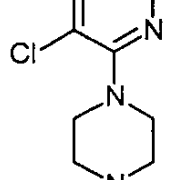
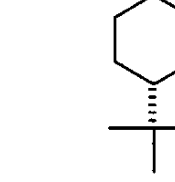
			10
			20
			30
			40

【表 5】

			10
			20 30

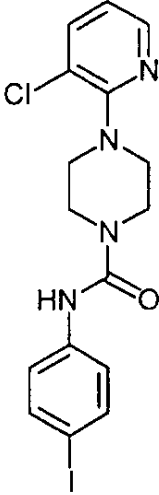
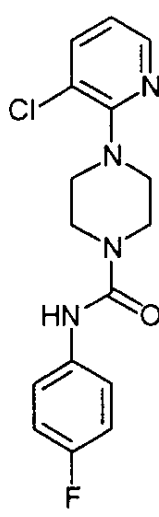
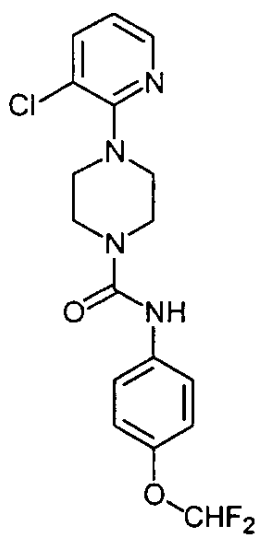
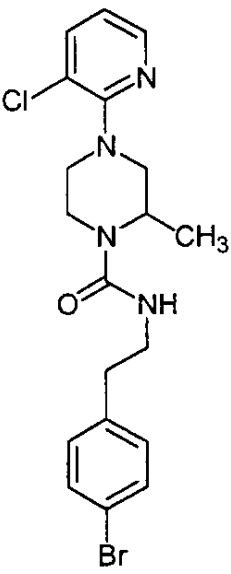
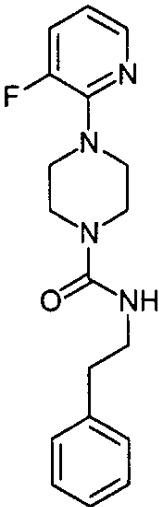
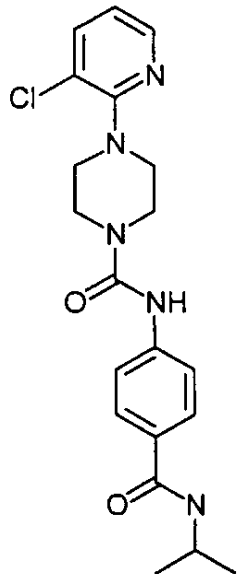
【表 6】

			10
			20
			30
			40

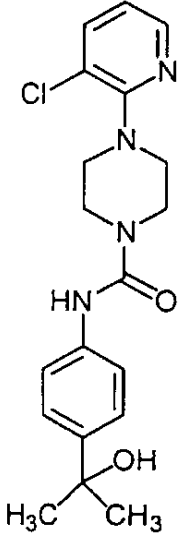
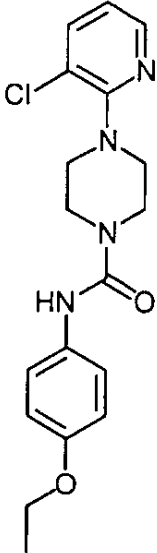
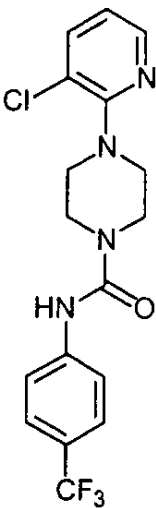
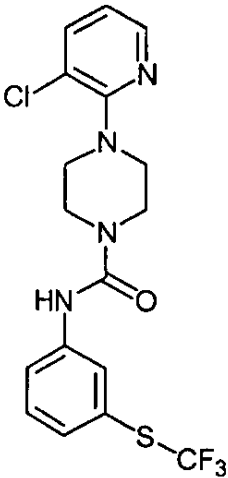
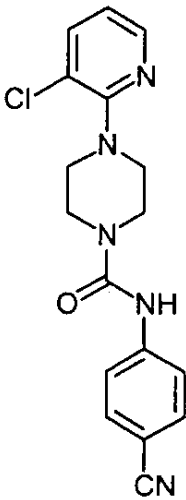
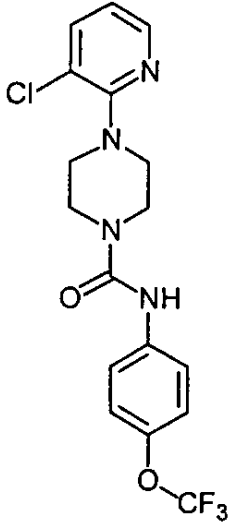
 <chem>CC1CCN(C1)C(=O)Nc2cc(F)c(F)c(F)c2Cl</chem>	 <chem>CC1CCN(C1)C(=O)Nc2ccc(CC)cc2Cl</chem>	 <chem>CC(C)c1ccc(NC(=O)N2CCN(C2)C3=CC=CC=C3Cl)cc1</chem>
 <chem>CC1(C)CC(C)(C)S1c2ccc(NC(=O)N3CCN(C3)C4=CC=CC=C4Cl)cc2</chem>	 <chem>CC1CCN(C1)C(=O)Nc2ccc(SC)cc2Cl</chem>	 <chem>CC1CCN(C1)C(=O)Nc2ccc(OCC3=CC=CC=C3)cc2Cl</chem>

30

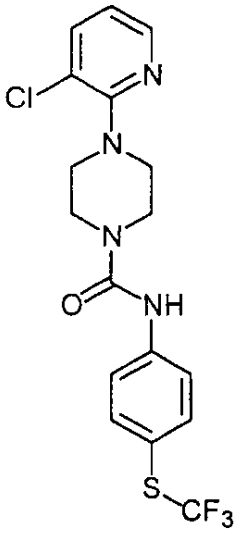
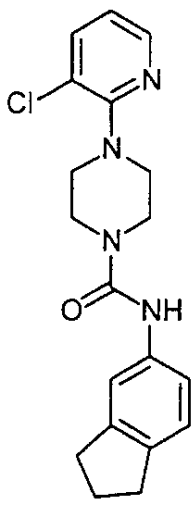
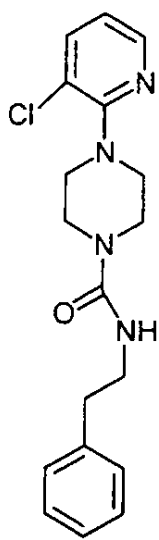
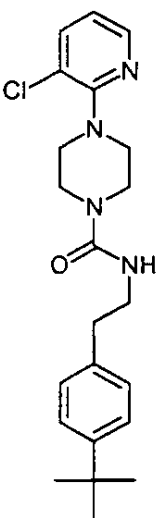
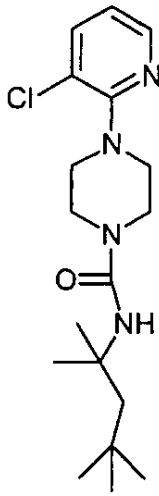
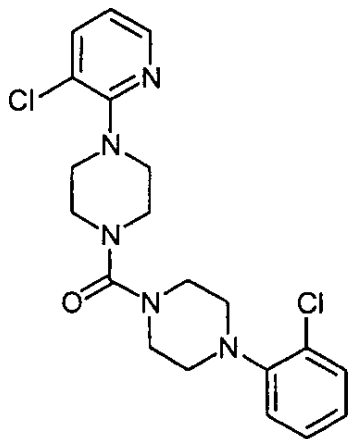
【表 8】

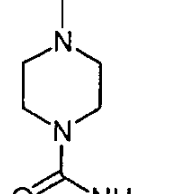
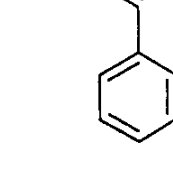
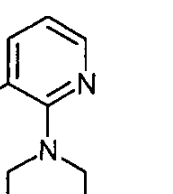
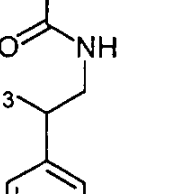
 <chem>Clc1ccncc1N2CCN(C(=O)Nc3ccc(I)cc3)CC2</chem>	 <chem>Clc1ccncc1N2CCN(C(=O)Nc3ccc(F)cc3)CC2</chem>	 <chem>Clc1ccncc1N2CCN(C(=O)Nc3ccc(OCF2)cc3)CC2</chem>	10
 <chem>Clc1ccncc1N2CC(C)N(C(=O)NCCc3ccc(Br)cc3)CC2</chem>	 <chem>Fc1ccncc1N2CCN(C(=O)NCCc3ccccc3)CC2</chem>	 <chem>Clc1ccncc1N2CCN(C(=O)Nc3ccc(C(=O)N(C)C)cc3)CC2</chem>	20 30

【表 9】

 <chem>CC(C)(O)c1ccc(NC(=O)Nc2cc(Cl)ccn2)cc1</chem>	 <chem>CCOc1ccc(NC(=O)Nc2cc(Cl)ccn2)cc1</chem>	 <chem>FC(F)(F)c1ccc(NC(=O)Nc2cc(Cl)ccn2)cc1</chem>	10
 <chem>FC(F)(F)S1=CC=C(NC(=O)Nc2cc(Cl)ccn2)C=C1</chem>	 <chem>N#Cc1ccc(NC(=O)Nc2cc(Cl)ccn2)cc1</chem>	 <chem>COc1ccc(NC(=O)Nc2cc(Cl)ccn2)cc1C(F)(F)F</chem>	20 30

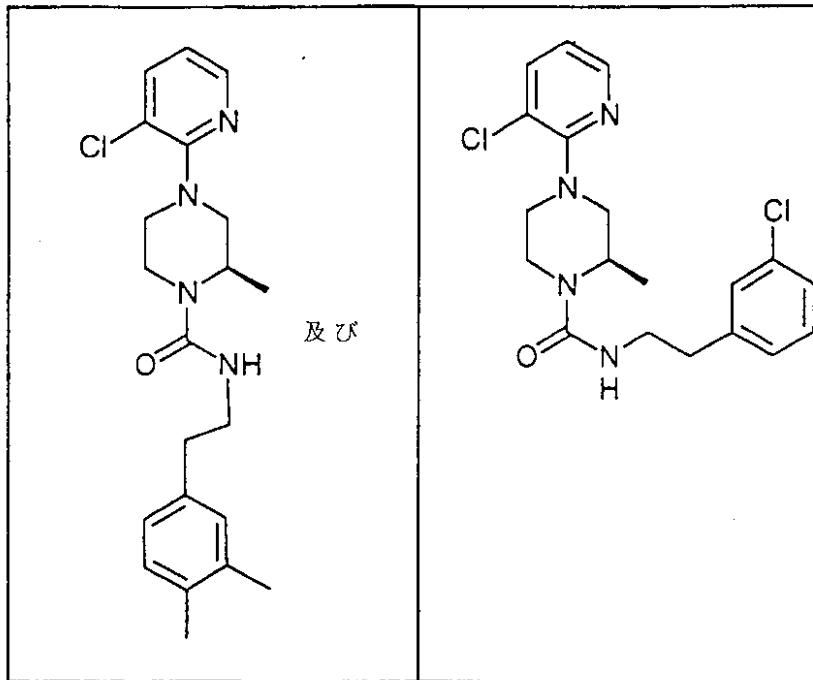
【表 10】

			10
			20 30

30

【表 1 2】



10

20

【0299】

および、薬学的に許容可能なこれらの塩類である。

【0300】

1つの実施態様において、本発明は、mGluR1を発現する能力のある細胞を、有効量の、上記に定義した式(I)～(IX)の化合物または医薬上許容可能なそれらの塩類と接触させることを含む、細胞内のmGluR1機能を阻害する方法に関する。

【0301】

1つの実施態様において、本発明は、mGluR5を発現する能力のある細胞を、有効量の、上記に定義した式(I)～(IX)の化合物、または医薬上許容可能なそれらの塩類と接触させることを含む、細胞内のmGluR5機能を阻害する方法に関する。

30

【0302】

別の実施態様において本発明は、それらを必要とする動物に、有効量の式(I)～(IX)の化合物または医薬上許容可能なそれらの塩を投与することを含む、動物の疼痛、UI、嗜癲障害、パーキンソン病、パーキンソン症候群、不安症、てんかん、脳卒中、発作、搔痒状態、精神病、認識障害、記憶欠損、脳機能障害不全、ハンチントン舞踏病、ALS、痴呆症、網膜症、筋けいれん、偏頭痛、嘔吐、運動障害、または、抑うつ症を治療または予防する方法に関する。

【0303】

別の実施態様において、本発明は、それらを必要とする動物に、有効量の式(I)～(IX)の化合物または医薬上許容可能なそれらの塩を投与することを含む、動物の嗜癲障害、パーキンソン病、パーキンソン症候群、不安症、てんかん、脳卒中、発作、精神病、認識障害、記憶欠損、脳機能障害不全、ハンチントン舞踏病、ALS、痴呆症、網膜症、筋けいれん、偏頭痛、嘔吐、運動障害、または、抑うつ症を治療または予防する方法に関する。

40

【0304】

別の実施態様において、本発明は、それらを必要とする動物に、有効量の式(I)～(IX)の化合物または医薬上許容可能なそれらの塩を投与することを含む、動物の疼痛、嗜癲障害、パーキンソン病、パーキンソン症候群、不安症、搔痒状態、または精神病を治療または予防する方法に関する。

【0305】

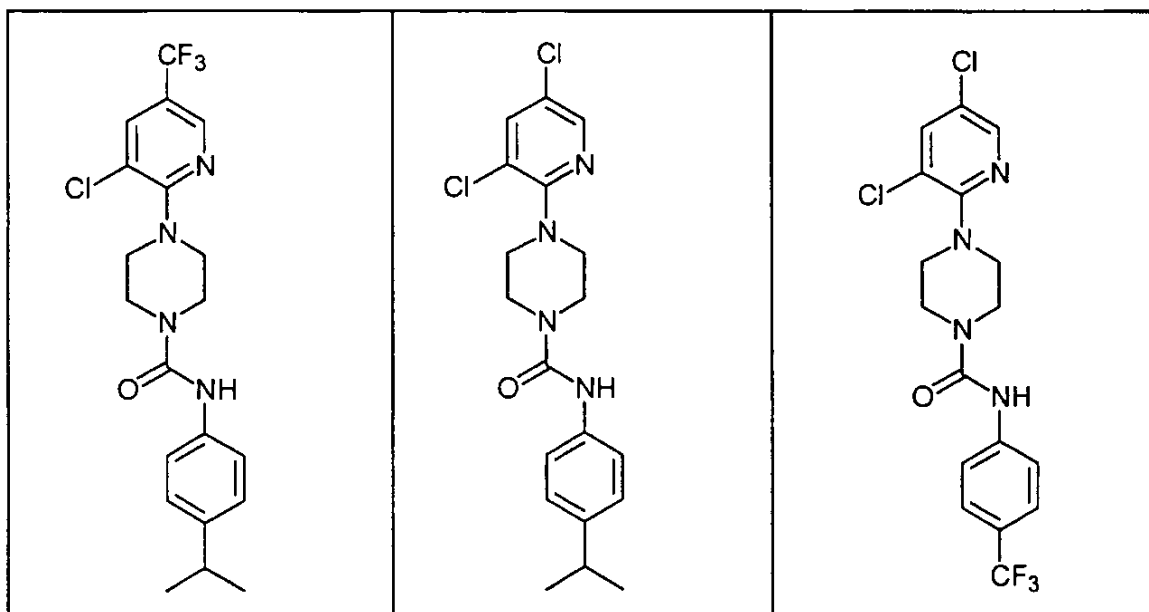
50

別の実施態様において、本発明は、それらを必要とする動物に、有効量の式 (I) ~ (IX) の化合物または医薬上許容可能なそれらの塩を投与することを含む、動物の嗜癖障害、パーキンソン病、パーキンソン症候群、不安症、または精神病を治療または予防する方法に関する。

【0306】

上記方法に有用な、式 (I) または (II) の化合物の具体例は、

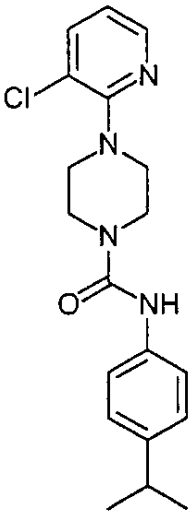
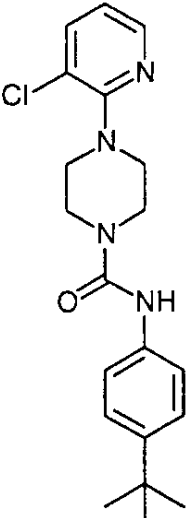
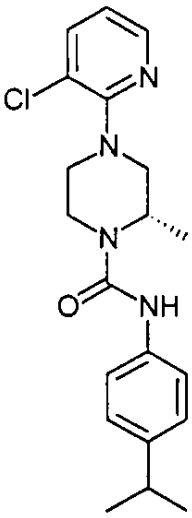
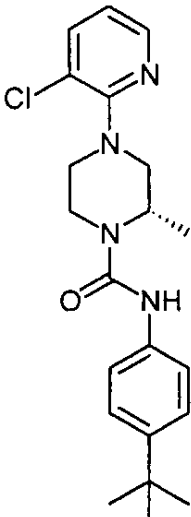
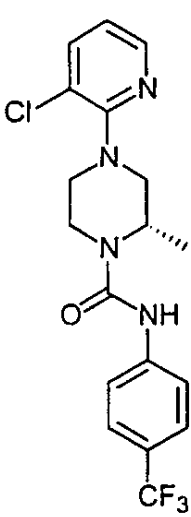
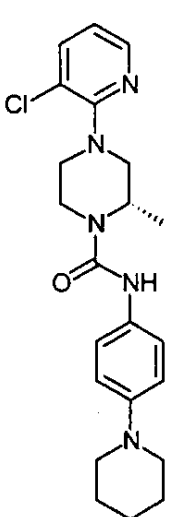
【表13】



10

20

【表 1 4】

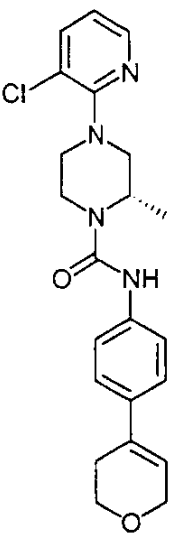
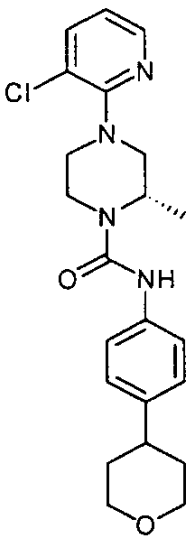
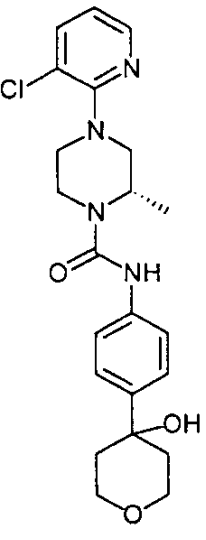
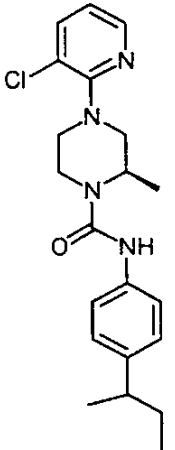
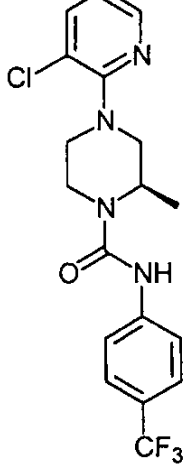
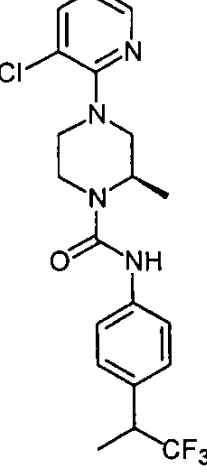
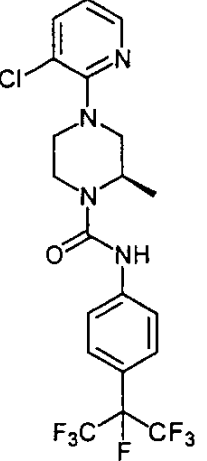
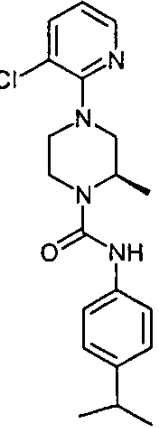
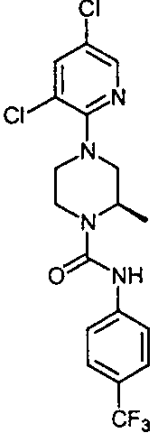
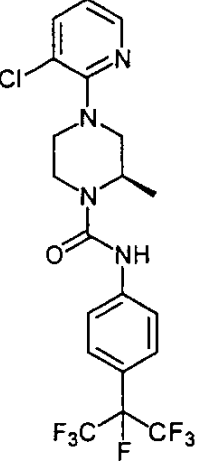
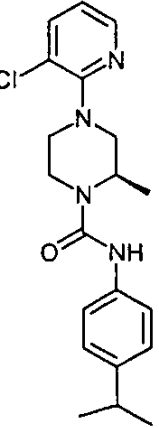
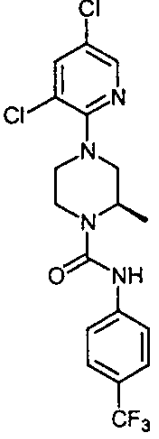
		
		

10

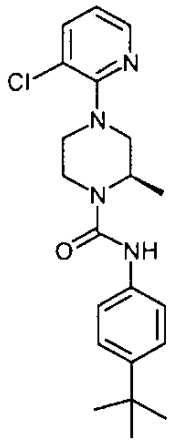
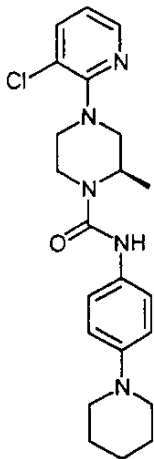
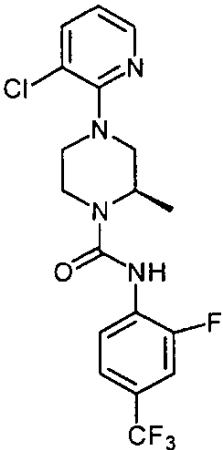
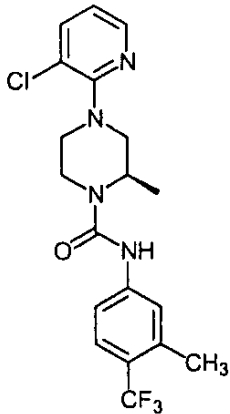
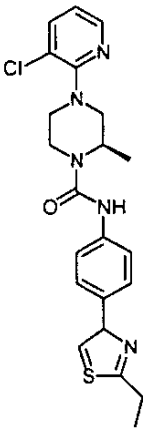
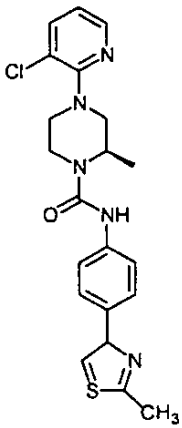
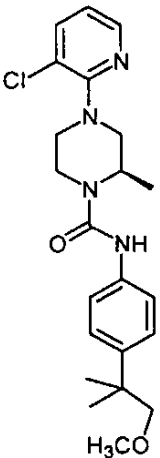
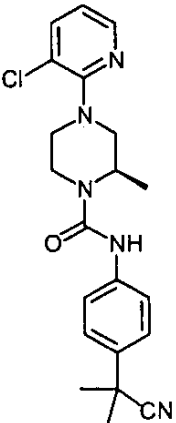
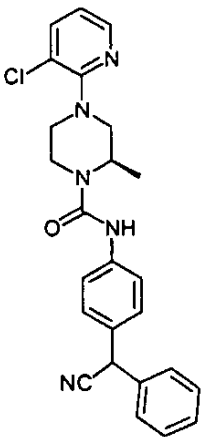
20

30

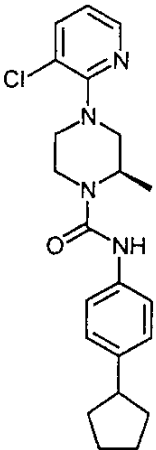
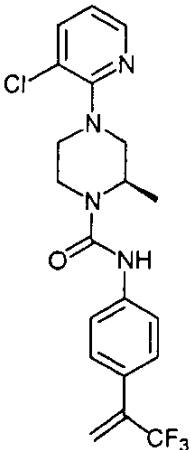
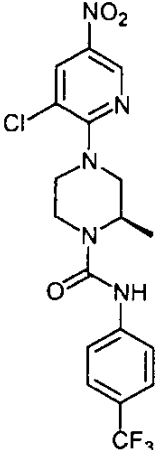
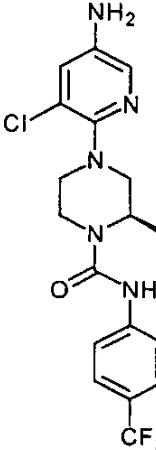
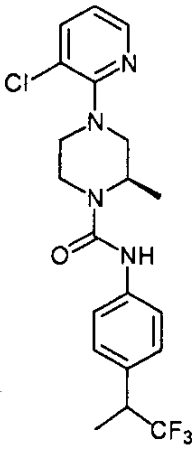
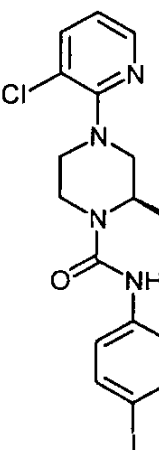
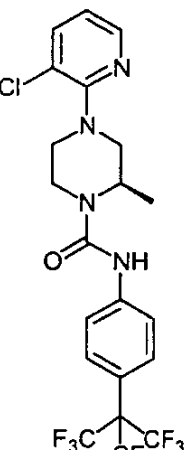
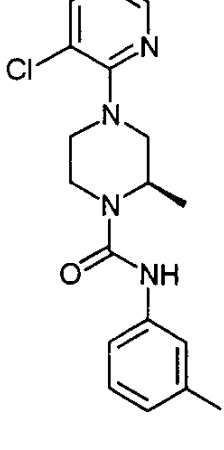
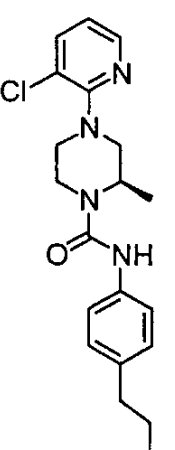
【表 1 5】

			10
			20
			30
			40

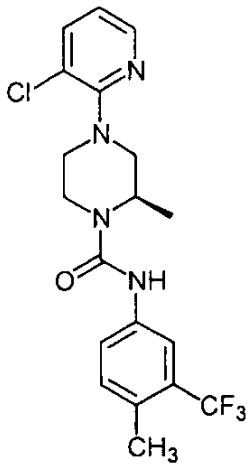
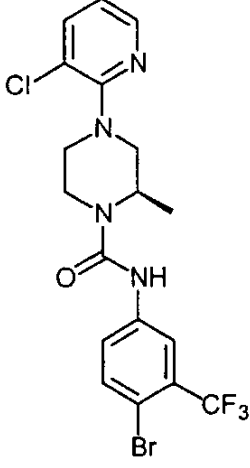
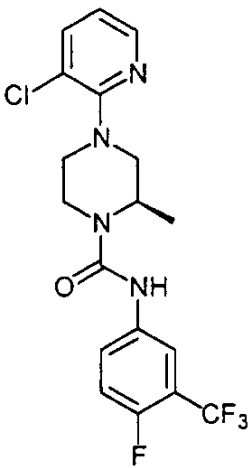
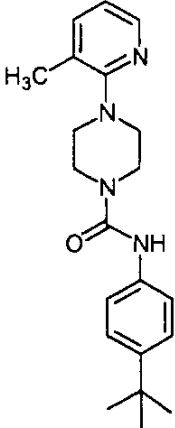
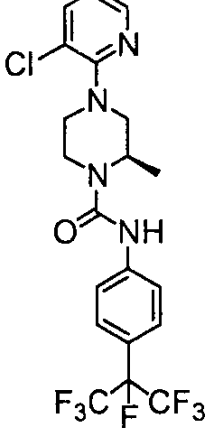
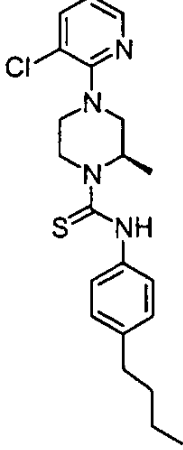
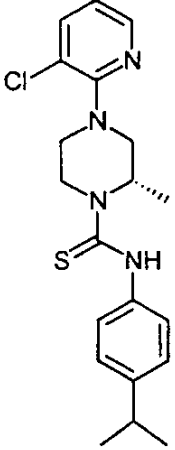
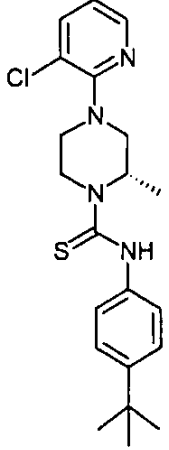
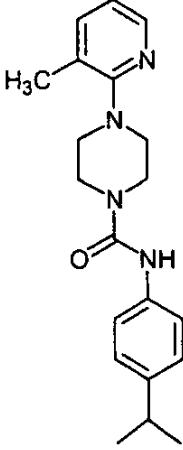
【表 1 6】

			10
			20
			30 40

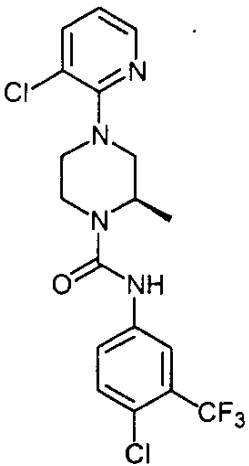
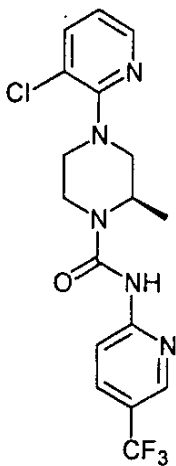
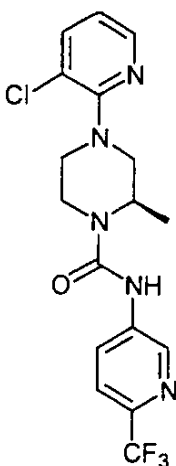
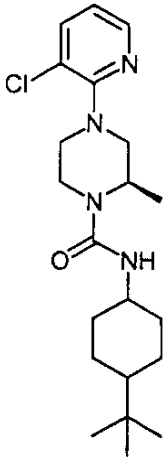
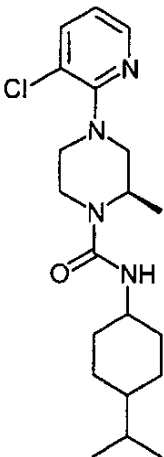
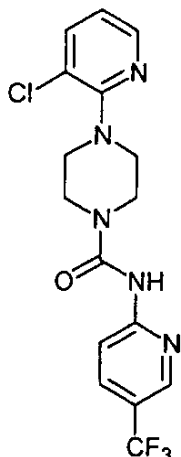
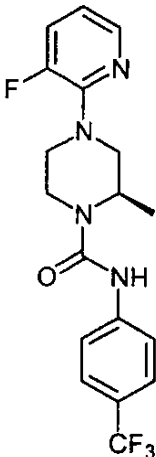
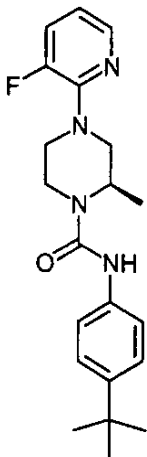
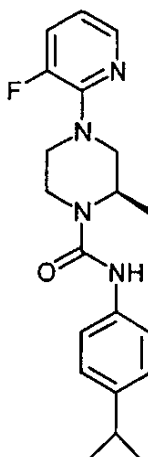
【表 1 7】

			10
			20
			30 40

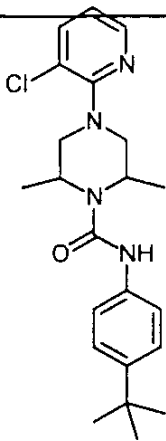
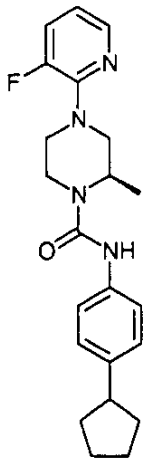
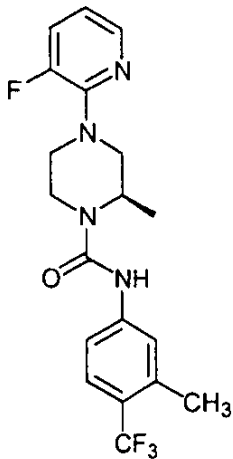
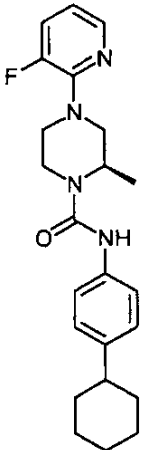
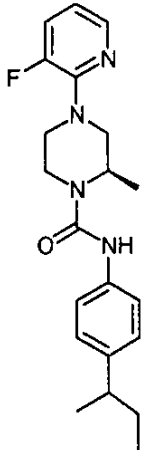
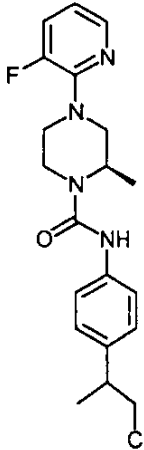
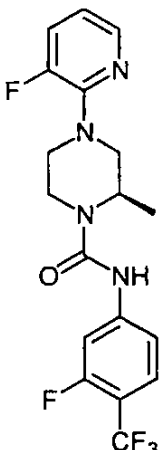
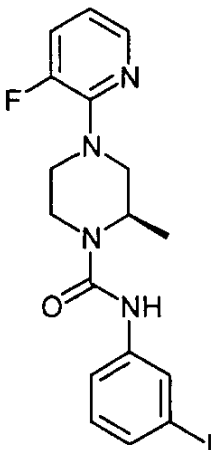
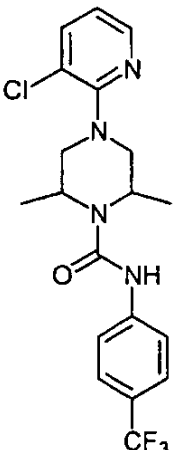
【表 18】

			10
			20
			30 40

【表 19】

			10
			20
			30 40

【表 20】

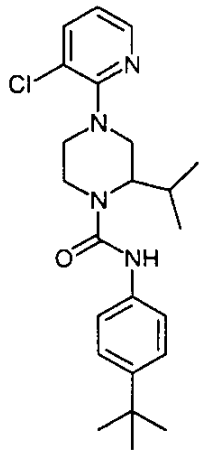
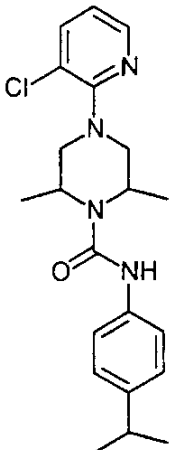
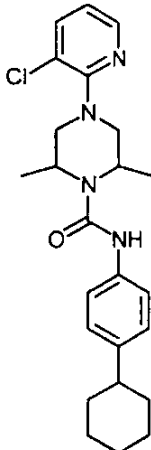
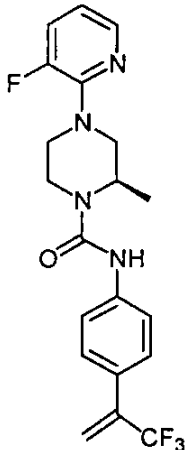
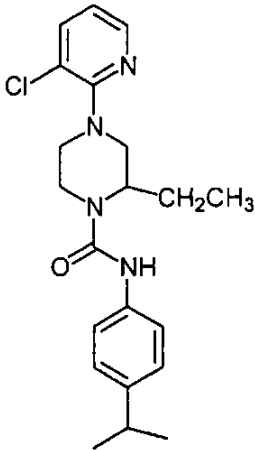
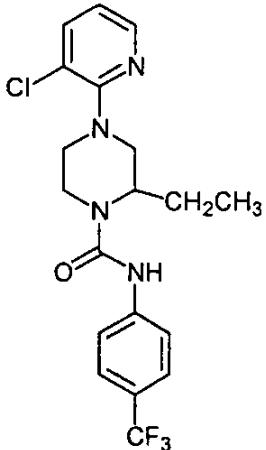
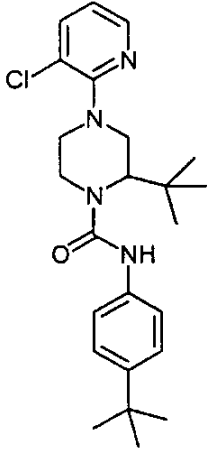
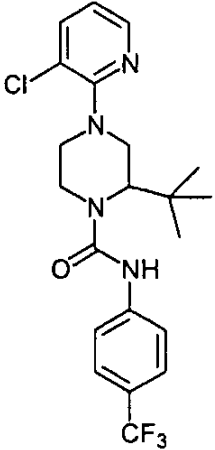
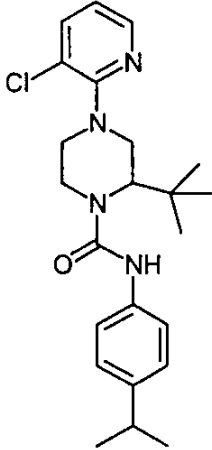
10

20

30

40

【表 2 1】

10

20

30

40

【表 2 2】

10

20

【0307】

および、これらの薬学的に許容可能な塩類である。

【0308】

30

4. 1 定義

本明細書において、上記で用いられた用語は以下の意味を有する。

【0309】

「-アルキル」は、1から10の炭素原子を有する、直鎖状または分枝した非環状の炭化水素を意味する。「-(C₁~C₄)アルキル」は、1から4の炭素原子を有するアルキル基を意味する。「-(C₁~C₆)アルキル」は、1から6の炭素原子を有するアルキル基を意味する。「-(C₂~C₆)アルキル」は、2から6の炭素原子を有するアルキル基を意味する。代表的な直鎖アルキルとしては、-メチル、-エチル、-n-プロピル、-n-ブチル、-n-ペンチル、-n-ヘキシル、-n-ヘプチル、-n-オクチル、-n-ノニル、および-n-デシルが挙げられ、分枝アルキルとしては、イソプロピル、-sec-ブチル、-イソブチル、-tert-ブチル、-イソペンチル、2-メチルブチルなどが挙げられる。

40

【0310】

「-アルケニル」は、2から10の炭素原子を持ち、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する、直鎖または分枝した非環状炭化水素を意味する。「-(C₂~C₆)アルケニル」は、2から6の炭素原子を有するアルケニル基を意味する。「-(C₂~C₃)アルケニル」は、2から3の炭素原子を有するアルケニル基を意味する。代表的な直鎖および分枝アルケニルとしては、-ビニル、-アリル、-1-ブテニル、-2-ブテニル、-イソブチレニル、-1-ペンテニル、-2-ペンテニル、-3-メチル-1-ブテニル、-2-メチル-2-ブテニル、-2,3-ジメチル-2-ブテニル、-1-ヘキシル、-2

50

－ヘキシル、－３－ヘキシルなどが挙げられる。

【０３１１】

「－アルキニル」は、２から１０の炭素原子を持ち、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を有する、直鎖または分枝した非環状炭化水素を意味する。「－（ $C_2 \sim C_6$ ）」アルキニルとは、２から６の炭素原子を有するアルキニル基を意味する。代表的な直鎖および分枝アルキニルとしては、－アセチレニル、－プロピニル、－１－ブチニル、－２－ブチニル、－１－ペンチニル、－２－ペンチニル、－３－メチル－１ブチニルなどが挙げられる。

10

【０３１２】

「－シクロアルキル」は、３から１０の炭素原子を有する飽和環状炭化水素を意味する。「－（ $C_3 \sim C_8$ ）シクロアルキル」とは、３から８の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。代表的なシクロアルキルとしては、－シクロプロピル、－シクロブチル、－シクロペンチル、－シクルヘキシル、－シクロヘプチル、－シクロオクチル、－シクロノニル、－シクロデシルが挙げられる。シクロアルキルはまた、１つ以上の芳香族（フェニルのような）または非芳香族（シクロヘキサンのような）環状炭素類と縮合したシクロアルキル（シクロペンタンまたはシクロヘキサンのような）のような、８から１４の炭素原子を有する２環式および３環式の環状システムを含む。

20

【０３１３】

「－シクロアルケニル」は、少なくとも１つの炭素－炭素２重結合を環状システムの中に有し、５から１０の炭素原子を有する環状炭化水素を意味する。「－（ $C_5 \sim C_8$ ）シクロアルケニル」は、５から８の炭素原子を有するシクロアルケニル基を意味する。代表的なシクロアルケニルとしては、－シクロペンテニル、－シクロペンタチエニル、－シクロヘキセニル、－シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、シクロヘプタトリエニル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、シクロオクタトリエニル、シクロオクタテトラエニルなどが挙げられる。シクロアルケニル類にはまた、１つ以上の芳香族（フェニルのような）または非芳香族（シクロヘキサンのような）環状炭素類と縮合したシクロアルケニル（シクロペンテンまたはシクロヘキセンのような）のような、８から１４の炭素原子を有する２環式および３環式の環状システムを含む。

30

【０３１４】

「－ハロゲン」または「－ハロ」は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を意味する。

【０３１５】

「－アリール」は、フェニル、ナフチル、アントラセニルのような芳香族炭素環式原子団を意味する。「－（ C_6 ）アリール」は、６の炭素を有するアリール基を意味する。「－（ C_{10} ）アリール」は、１０の炭素原子を有するアリール基を意味する。「－（ C_{14} ）アリール」は、１４の炭素原子を有するアリール基を意味する。

【０３１６】

「－ヘテロアリール」は、窒素、酸素、および硫黄から選択される少なくとも１つのヘテロ原子を有し、かつ少なくとも１つの炭素原子を有する、５から１０員の芳香族複素環を意味し、単環式または２環式の環状システムを含む。代表的なヘテロアリール類としては、ピリジル、フリル、ベンゾフラニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、ピロリル、インドリル、オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、シンノリニル、フタラジニル、およびキナゾリニルが挙げられる。

40

【０３１７】

「－複素環」または「－ヘテロシクロ」とは、３から７員の単環式、または７から１０員の２環式の複素環であり、飽和、不飽和もしくは芳香性のいずれかであり、窒素、酸素、

50

硫黄の中から独立に選択される1から4のヘテロ原子を含み、ここで、前記窒素および硫黄ヘテロ原子は場合によっては酸化されていてもよく、ならびに、窒素ヘテロ原子は場合により4級化してもよく、例としては、上記の複素環がベンゼン環と縮合した2環式環状化合物が挙げられる。複素環は、いずれのヘテロ原子または炭素原子を介して結合していてもよい。複素環は、上記で定義したヘテロアリールを含む。「 $-(C_3 \sim C_5)$ 複素環」は、3から5の環原子を持つ複素環を意味する。「 $-(C_3 \sim C_7)$ 複素環」は、3から7の環原子を持つ複素環を意味する。よって、上述したヘテロアリールに加えて、ヘテロ環としてはまた、モルホリニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、オキシラニル、オクセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラドロピラニル、テトラヒドロピリンジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニルなどが挙げられる。

10

【0318】

「 $-\text{アルキルアリール}$ 」は、少なくとも1つのアルキル水素原子が、上記で定義されたアリール原子団によって置換されているアルキルを意味する。具体的な $-\text{アルキルアリール}$ 基としては、ベンジル、 $-(CH_2)_2$ フェニル、 $-(CH_2)_3$ フェニル、 $-CH$ (フェニル)₂などが挙げられる。

【0319】

「 $-\text{アルキル複素環}$ 」は、アルキル基の少なくとも1つの水素が、上記で定義した複素環基で置換されているアルキル基を意味する。

20

【0320】

「 $-\text{アルケニルアリール}$ 」は、アルケニル基の少なくとも1つの水素原子が、上記で定義されたアリール基によって置換されたアルケニルを意味する。

【0321】

「 $-\text{アルケニル複素環}$ 」は、アルケニル基の少なくとも1つの水素原子が、上記で定義された複素環によって置換されたアルケニルを意味する。

【0322】

「 $-\text{アルキニルシクロアルキル}$ 」は、アルキニル基の少なくとも1つの水素原子が、上記で定義されたシクロアルキル基によって置換されたアルキニルを意味する。

【0323】

「 $-\text{アルキニルシクロアルケニル}$ 」は、アルキニル基の少なくとも1つの水素原子が、上記で定義されたシクロアルケニル基によって置換されたアルキニルを意味する。

30

【0324】

「 $-\text{アルキニルアリール}$ 」は、アルキニル基の少なくとも1つの水素原子が、上記で定義されたアリール基によって置換されたアルキニルを意味する。

【0325】

「 $-\text{アルキニル複素環}$ 」は、アルキニル基の少なくとも1つの水素原子が、上記で定義された複素環基によって置換されたアルキニルを意味する。

【0326】

ピペラジン化合物は、例えば第1基と第2基を有するR⁵のように、置換基を有していてもよい。第1基と第2基を有する置換基の例は、 $-(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5 \sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-(C_6)$ アリール、 $-(C_{10})$ アリール、 $-(C_{14})$ アリール、 $-(C_3 \sim C_7)$ ヘテロ環、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル(C₆)アリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル(C₁₀)アリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル(C₁₄)アリール、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル(C₃~C₇)複素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル(C₆)アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル(C₁₀)アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル(C₁₄)アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル(C₃~C₇)複素環、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル(C₃~C₈)シクロアルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル(C₅~C₈)シクロアルケニル、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル(C₆)アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル(C₁₀)アリール、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル(C₁₄)アリール、および、 $-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル(C₃~C₇)複

40

50

素環であり、ここで第1基と第2基はそれぞれ上記で定義した通りである。

【0327】

例えば ($C_1 \sim C_6$) アルキルが第1基であり (C_6) アリールが第2基である ($C_1 \sim C_6$) アルキル (C_6) アリールのように、置換基が第1基および第2基を含む場合、第1基はピペラジン化合物の主鎖と結合を形成し、第2基は第1基の置換基であることを理解すべきである。

【0328】

「患者」は、これらに限定されるものではないが、牛、サル、チンパンジー、ヒヒ、馬、羊、豚、鶏、七面鳥、ウズラ、猫、犬、マウス、ラット、ウサギ、およびモルモットを含む動物、より好適には哺乳類、最も好適には人を意味する。

10

【0329】

本明細書中で使用される「医薬上許容可能な塩」という語は、酸、およびピペラジン化合物の1つの塩基性窒素族原子より生成された塩を意味する。好適な塩としては、これらに限定されるものではないが、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酸性酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカル酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、および、パモエート（すなわち、1, 1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)塩）が挙げられる。「医薬上許容可能な塩」という語句はまた、カルボン酸官能基のような酸性官能基を持つピペラジン化合物と、医薬上許容可能な無機または有機塩基とから製造された塩をさす。好適な塩基としては、これらに限定されるものではないが、ナトリウム、カリウムおよびリチウムのようなアルカリ金属の水酸化物；カルシウムおよびマグネシウムのようなアルカリ土類金属の水酸化物；アルミニウムおよび亜鉛のようなその他の金属の水酸化物；アンモニア、および、非置換または水酸基置換モノー、ジー、またはトリアルキルアミンのような、有機アミン；ジシクロヘキシルアミン；トリブチルアミン；ピリジン；N-メチル、N-エチルアミン；ジエチルアミン；トリエチルアミン；モノー、ビスー、またはトリスー（2-ヒドロキシエチル）アミン、2-ヒドロキシ-tert-ブチルアミン、または、トリスー（ヒドロキシメチル）メチルアミン、N, N, -ジメチル-N-（2-ヒドロキシエチル）アミンのような、N, N, -ジ低級アルキル-N-（ヒドロキシ低級アルキル）-アミン、トリ-（2-ヒドロキシエチル）アミンのような、モノー、ビスーまたはトリスー（2-ヒドロキシ低級アルキルアミン類）；N-メチル-D-グルカミン；ならびに、アルギニン、リシンのようなアミノ酸類などが挙げられる。

20

30

【0330】

「UI」という語は尿失禁を意味する。

【0331】

「IBD」という語は、炎症性腸疾患を意味する。

【0332】

「IBS」という語は、過敏性腸症候群を意味する。

40

【0333】

「ALS」という語は、筋萎縮性側索硬化症を意味する。

【0334】

「～の治療」および「治療」という語句は、疼痛、UI、潰瘍、IBD、IBS、嗜癮障害、パーキンソン病、パーキンソン症候群、不安症、てんかん、脳卒中、発作、掻痒状態、精神病、認識障害、記憶欠損、脳機能障害不全、ハンチントン舞踏病、ALS、痴呆症、網膜症、筋けいれん、偏頭痛、嘔吐、運動障害、もしくは、抑うつ症、またはそれらの症状の、改善または停止を含む。

【0335】

50

「～の予防」および「予防」という語句は、疼痛、U I、潰瘍、I B D、I B S、嗜癮障害、パーキンソン病、パーキンソン症候群、不安症、てんかん、脳卒中、発作、掻痒状態、精神病、認識障害、記憶欠損、脳機能障害不全、ハンチントン舞踏病、A L S、痴呆症、網膜症、筋けいれん、偏頭痛、嘔吐、運動障害、もしくは、抑うつ症、またはそれらの症状の開始を回避することを含む。

【0336】

「有効量」という語句がピペラジン化合物に関して使用される場合は、(a) 疼痛、U I、潰瘍、I B D、I B S、嗜癮障害、パーキンソン病、パーキンソン症候群、不安症、てんかん、脳卒中、発作、掻痒状態、精神病、認識障害、記憶欠損、脳機能障害不全、ハンチントン舞踏病、A L S、痴呆症、網膜症、筋けいれん、偏頭痛、嘔吐、運動障害、もしくは、抑うつ症の治療または予防、または、(b) 細胞内のV R 1、m G l u R 1またはm G l u R 5機能の阻害に有効な量を意味する。

10

【0337】

「有効量」という語句が他の治療薬に関して使用される場合は、治療薬の治療効果が発揮される量を意味する。

【0338】

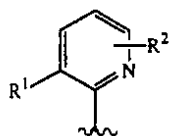
第1基が、第2基の「1つ以上によって置換」されている場合、第1基の1つ以上の水素原子が、対応する数の第2基に置き換えられている。第2基の数が2つ以上の場合、第2基はそれぞれ同一でも異っていてもよい。1つの実施態様において、第2基の数は1つまたは2つである。別の実施態様において、第2基の数は1つである。

20

【0339】

本明細書において使用されるピリジル基という語は、

【化23】



を意味する。

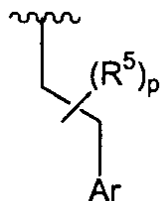
[式中、R¹およびR²は、式(I)～(IX)のピペラジン化合物において上記で定義した通りである。]

30

【0340】

本明細書中に使用される

【化24】



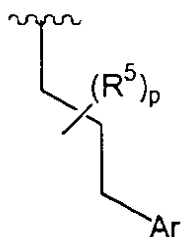
40

なる基は、末端A r基に結合したエチレン基を意味し、ここで前記エチレン基の1つの水素、または2つの各水素は、場合により、R⁵基と置換されていてもよい。

【0341】

本明細書中に使用される

【化 2 5】



なる基は、末端 Ar 基に結合した n-プロピレン基を意味し、ここで前記プロピレン基の 1 つの水素、または 2 つの各水素は、場合により、 R^5 基と置換されていてもよい。

【0342】

R^2 が $-(CH_2)_n C(O)R^6$ 、 $-(CH_2)_n OR^6$ 、または $-(CH_2)_n SR^6$ であり、 n が 0 であり、かつ、 R^6 が $-H$ ならば、 R^2 は非置換であることが理解されるべきである。

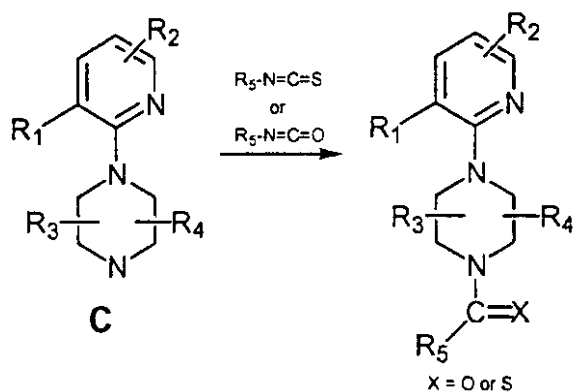
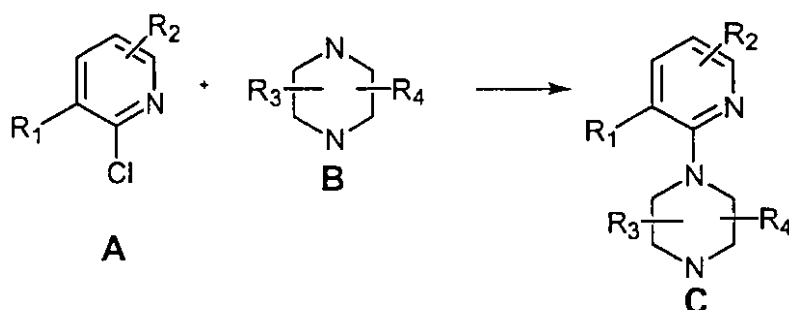
【0343】

4. 2 ピペラジン化合物の製造方法

ピペラジン化合物は、従来の有機合成を用い、または以下に例示する方法を用いて得ることができる。

【0344】

【化 2 6】



式 (I)-(IX)

[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および R_5 は上記で定義した通りである。]

【0345】

非プロトン性溶媒中で、好適には加熱して、化合物 A を化合物 B と反応させて化合物 C が得られる。適切な非プロトン性溶媒は、これらに限定されるものではないが、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジクロロメタン (DCM)、1, 2-ジクロロエタン、およびジオキサンを含む。化合物 C を反応混合物から分離し、好適にはカラムクロマトグラフィーまたは再結晶を用いて、精製する。続いて化合物 C

を適切な溶媒中、好適にはジクロロメタン中で、適切な温度、好適には室温で、イソシアネート ($R^5-N=C=O$) またはイソチオシアネート ($R^5-N=C=S$) と反応させ、それぞれ $X=O$ または $X=S$ である式 (I) の化合物を得る。

【0346】

化合物 C が水酸基またはチオール基で置換されている場合、化合物 B の水酸基またはチオール基を、イソシアネートまたはイソチオシアネートと反応させる前に、適切な保護基で保護することが望ましい。適切な水酸基の保護基として、これらに限定されるものではないが、メチルエーテル、メトキシメチルエーテル、メトキシチオメチルエーテル、2-メトキシエトキシメチルエーテル、ビス(2-クロロエトキシ)エチルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、テトラヒドロチオピラニルエーテル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニルエーテル、メトキシテトラヒドロチオピラニルエーテル、テトラヒドロフラニルエーテル、テトラヒドロチオフラニルエーテル、1-エトキシエチルエーテル、1-メチル-1-メトキシエチルエーテル、2-(フェニルセレニルエーテル)、t-ブチルエーテル、アリルエーテル、ベンジルエーテル、o-ニトロベンジルエーテル、トリフェニルメチルエーテル、o-ナフチルジフェニルメチルエーテル、p-メトキシジフェニルメチルエーテル、9-(9-フェニル-10-オキソ)アントリルエーテル(トリチロン(tritylone))、トリメチルシリルエーテル、イソプロピルジメチルシリルエーテル、t-ブチルジメチルシリルエーテル、t-ブチルジフェニルシリルエーテル、トリベンジルシリルエーテル、トリイソプロピルシリルエーテル、ギ酸エステル、酢酸エステル、トリクロロ酢酸エステル、フェノキシアセテートエステル、イソ酪酸エステル、ピバル酸エステル、アダマントエート(adamantoate)エステル、安息香酸エステル、2,4,6-トリメチル(メシトエート(mesitoate))エステル、炭酸メチル、2,2,2-トリクロロカルボネート、アリルカルボネート、p-ニトロフェニルカルボネート、ベンジルカルボネート、p-ニトロベンジルカルボネート、s-ベンジルチオカルボネート、N-フェニルカルバマート、硝酸エステル、および、2,4-ジニトロフェニルスルフェン酸エステルが挙げられる(例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley-Interscience Publication, New York, (1981)を参照)。

【0347】

チオール基の適切な保護基としては、これらに限定されるものではないが、S-ベンジルチオエーテル、S-p-メトキシベンジルチオエーテル、S-p-ニトロベンジルチオエーテル、S-4-ピコリルチオエーテル、S-2-ピコリルN-オキシドチオエーテル、S-9-アントリルメチルチオエーテル、S-ジフェニルメチルチオエーテル、S-ジ(p-メトキシフェニル)メチルチオエーテル、S-トリフェニルメチルチオエーテル、S-2,4-ジニトロフェニルチオエーテル、S-t-ブチルチオエーテル、S-イソブトキシメチルヘミチオアセタール、S-2-テトラヒドロピラニルヘミチオアセタール、S-アセトアミドメチルアミノチオアセタール、S-シアノメチルチオエーテル、S-2-ニトロ-1-フェニルエチルチオエーテル、S-2,2-ビス(カルボエトキシ)エチルチオエーテル、S-ベンゾイル誘導体、S-(N-カルバミン酸エチル)、および、S-エチルジスルフィドが挙げられる(同著)。

【0348】

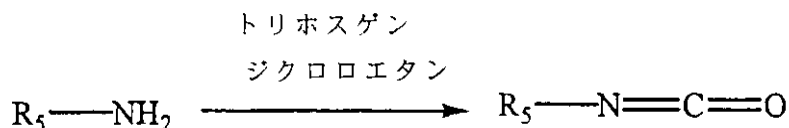
R_1 が Cl または CH_3 である化合物 A は、米国、ウィスコンシン州、ミルウォーキーの Aldrich Chemical Co. から市販されている。 R_1 が Br である化合物 A は、オランダ、ライスワイクの Specs B. V. から市販されている。 R_1 が I である化合物 A は、英国、ダービーシャーの Apollo Scientific Ltd. から市販されている。 R_1 が F である化合物 A は、3-アミノ-2-クロロピリジン(ウィスコンシン州、ミルウォーキーの Aldrich Chemical Co. より市販)と HF を $0^\circ C$ のピリジン中で混合し、1.3 当量(3-アミノ-2-クロロピリジン基準)の $NaNO_2$ を加え、反応混合物を $40 \sim 45^\circ C$ に昇温させ、そして、反応混合物

を40～45℃に10から30分間維持することにより得ることができる。

【0349】

イソシアネート $R_5-N=C=O$ は市販物、または R_5NH_2 とホスゲンを経由して公知の手法で反応させることによって得られる。(H. Eckert and B. Foster, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 26, 894 (1987); H. Eckert, Ger. Offen. DE 3440141; Chem. Abstr. 106, 4294d, (1987); および、L. Contarica et al., Synthesis, 553-576 (1996) 参照)。例えばアミン R_5-NH_2 は、以下に記すスキームに従い、トリホスゲンと反応させることができる。

【化27】



【0350】

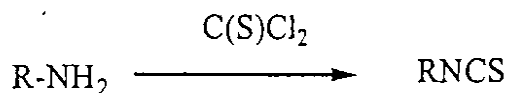
一般的には、トリホスゲン(0.3等量)の1,2-ジクロロメタン(0.3M)溶液を、攪拌されたアミン(1.0当量)の1,2-ジクロロエタン溶液(0.3M)に室温でゆっくり加える。反応混合物を、その後室温で10分攪拌し、続いて温度を70℃に上昇させる。70℃で3時間攪拌後、反応混合物を室温まで冷却し、濾過し、濾液を濃縮して所望のイソシアネートを得る。

【0351】

イソチオシアネート $R_5-N=C=S$ は市販物か、 R_5NH_2 を以下に示すスキームでチオホスゲンと反応させることによって、得ることができる(Tetrahedron. Lett., 41(37), 7207-7209(2000); Synlett, (11), 1784-1786(1999); Heterocycles, 32, 2343-2355(1991); Org. Prep., Proced., Int., 23(6), 729-734(1991); J. Heterocycle Chem., 28(4), 1091-1097(1991); J. Fluorine Chem., 41(3), 303-310(1988); および、J. Med. Chem., 32(6) 1173-1176 および 1392-1398(1989); ならびに、Tett. Lett., 42(32), 5414-5416(2001)を参照)。

【0352】

【化28】

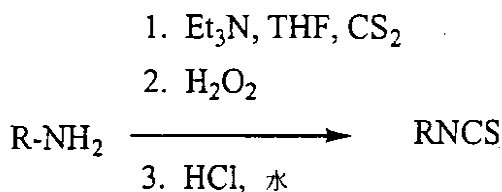


【0353】

代替として、以下に示すスキームのように、イソチオシアネート $R_5-N=C=S$ は、トリエチルアミンの存在下、テトラヒドロフラン中で R_5NH_2 を二硫化炭素と反応させ、その後過酸化水素および塩化水素酸の水溶液と反応させて得ることができる(例えば、Org. Chem., 62(13), 4539-4540(1997)参照)。

【0354】

【化 2 9】

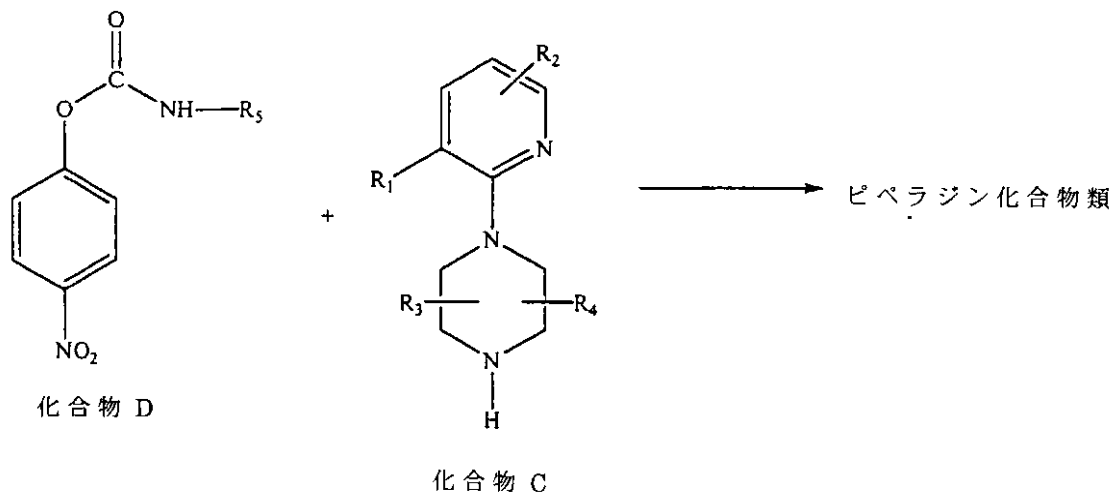
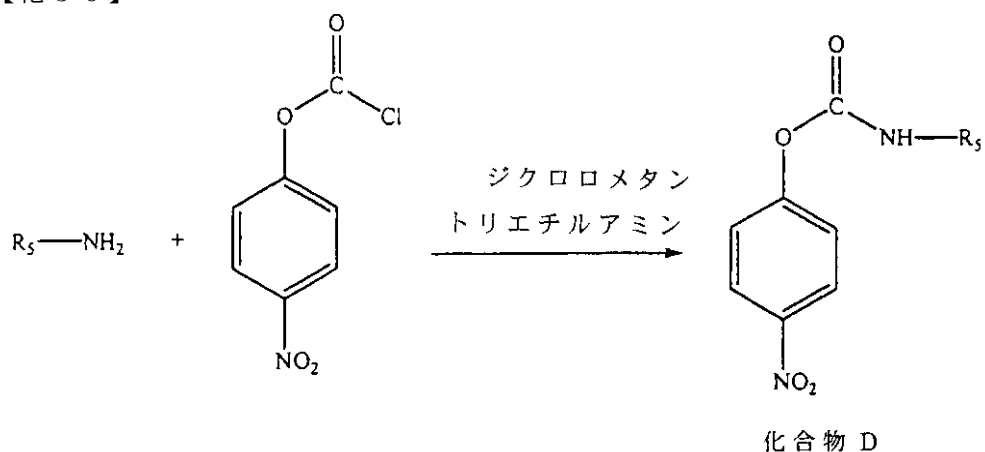


【0355】

ピペラジン化合物は、以下に示すスキームのように、 R_5NH_2 と4-ニトロフェニルクロロホルマート（ウィスコンシン州、ミルウォーキーのAldrich Chemical Co. より市販）を反応させ、カルバメート、化合物Dを得て、続いて化合物Dを化合物Cと反応させて製造することが可能である（例えば、J. Org. Chem., 63 (23), 8515-8521, (1998) および欧州特許公開第549039号参照）。

【0356】

【化 3 0】

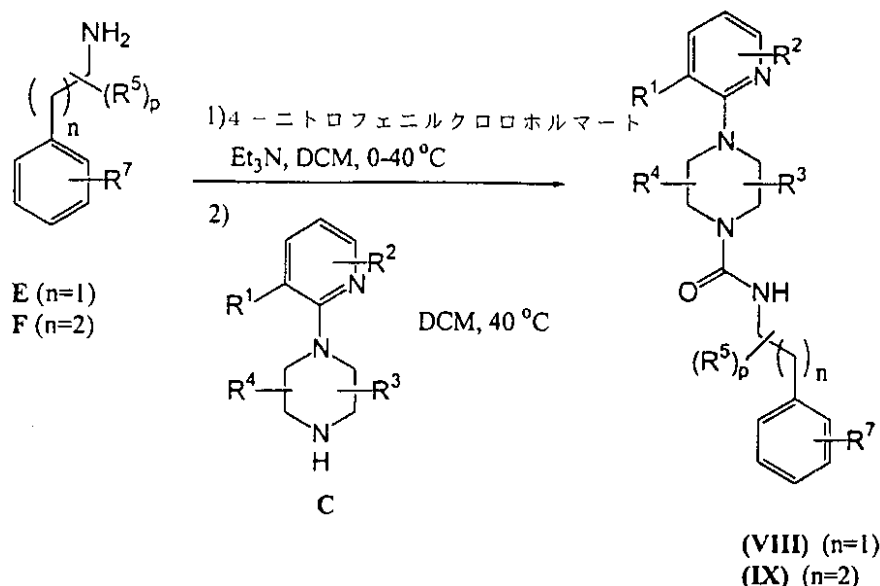


【0357】

以下のスキームは、式(VIII)または(IX)のピペラジン化合物の製造方法を説明する。これらの化合物は、化合物Cと、フェネチルアミン化合物Eまたは式Fのフェンプロピルアミン化合物を、4-ニトロフェニルクロロホルマートを用い、上述のように反応させることによって製造することができる。

【0358】

【化 3 1】



10

【0359】

図示した手順において、0 °Cの4-ニトロフェニルクロロホルマートのDCM溶液（0.5 M）に、化合物Eまたは化合物F（1.0当量）の0.5 MのDCM溶液を加え、続けてトリエチルアミン（1.1当量）を加える。得られる反応物を40 °Cに加熱し、5時間経過後、続いて真空中で反応混合物の総体積を50 %に減らし、化合物Cを加える。反応混合物を40 °Cで1時間攪拌し、真空中で濃縮し、粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（100 %ヘキサンから20 %ヘキサン／EtOAcへの傾斜溶出で5 %傾斜を用いる）を用いて精製し、式（VIII）または（IX）に対応する化合物を得る。

20

【0360】

ピペラジン化合物のR⁵の尿素またはチオ尿素窒素原子は、水素化ナトリウムを用いて無水性非プロトン性溶媒中でアルキル化可能であり、続いて、例えばヨウ化メチルのような、ハロゲン化アルキルと反応させる。

30

【0361】

特定のピペラジン化合物は、1つ以上の不斉中心を有することが可能であり、したがって、異なる鏡像体およびジアステレオマーで存在する。ピペラジン化合物は、光学異性体またはジアステレオマーの形態をとることが可能である。したがって、本発明は本明細書中に記載のように、光学異性体、ジアステレオマー、および、ラセミ混合物のようなそれらの混合物といった形態の、ピペラジン化合物およびその用途を含む。

【0362】

加えて、ピペラジン化合物の、水素、炭素、または他の原子の1つ以上が、水素、炭素、または他の原子の同位体によって置換されてもよい。本発明に含まれるこのような化合物は、代謝の薬物動態学の研究および結合アッセイにおいて、研究および診断ツールとして有用である。

40

【0363】

ピペラジン化合物において、R³基がピペラジン環の任意の炭素上にあってもよい。1つの実施態様では、R³基は水素以外の基であり、R³基は、ピリジル基に結合した窒素原子に隣接する炭素原子に結合している。別の実施態様において、R³は水素以外の基であり、R³基は窒素原子に隣接する、-C(=O)-NHR₅；-C(=S)-NHR₅；場合により1つまたは2つのR⁵基で置換された-C(=O)-NH(CH₂)₂Ar基；または、場合により1つまたは2つのR⁵基で置換された-C(=O)-NH(CH₂)₃Ar基に結合する炭素原子に結合している。

【0364】

50

別の実施態様においては、ピペラジン化合物は水素以外の R^3 基を有し、 R^3 基が結合している炭素原子は（R）配置を有する。別の実施態様においては、ピペラジン化合物は水素以外の R^3 基を有し、 R^3 基が結合する炭素原子は（S）配置を有する。

【0365】

別の実施態様において、ピペラジン化合物は水素以外の R^3 基を有し、 R^3 基はピリジル基と結合する窒素原子に隣接する炭素原子と結合し、ならびに、 R^3 基が結合している炭素原子は（R）配置を有する。別の実施態様において、ピペラジン化合物は水素以外の R^3 基を有し、 R^3 基はピリジル基と結合する窒素に隣接する炭素原子に結合し、この R^3 基と結合する炭素原子は（R）配置を有し、 R^3 は非置換の、または1つ以上のハロ基によって置換された、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキルである。別の実施態様において、ピペラジン化合物は水素以外の R^3 基を有し、 R^3 基はピリジル基と結合する窒素に隣接する炭素原子に結合し、この R^3 基と結合する炭素原子は（R）配置を有し、そして、 R^3 は $-CH_3$ である。別の実施態様において、ピペラジン化合物は水素以外の R^3 基を有し、 R^3 基はピリジル基と結合する窒素に隣接する炭素原子に結合し、この R^3 基と結合する炭素原子は（R）配置を有し、そして、 R^3 は $-CF_3$ である。別の実施態様において、ピペラジン化合物は水素以外の R^3 基を有し、 R^3 基はピリジル基と結合する窒素に隣接する炭素原子に結合し、この R^3 基と結合する炭素原子は（R）配置を有し、そして、 R^3 は $-CH_2CH_3$ である。

【0366】

別の実施態様において、ピペラジン化合物は水素以外の R^3 基を有し、 R^3 基は、 $-C(=O)-NHR_5$ ； $-C(=S)-NHR_5$ ；場合により1つまたは2つの R^5 基で置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_2Ar$ 基；または、場合により1つまたは2つの R^5 基で置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_3Ar$ 基に結合する窒素原子に隣接する炭素原子に結合し、そして、 R^3 基が結合する炭素原子は（R）配置を有する。別の実施態様において、ピペラジン化合物は水素以外の R^3 基を有し、 R^3 基は、 $-C(=O)-NHR_5$ ； $-C(=S)-NHR_5$ ；場合により1つまたは2つの R^5 基で置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_2Ar$ 基；または、場合により1つまたは2つの R^5 基で置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_3Ar$ 基に結合する窒素原子に隣接する炭素原子に結合し、そして、 R^3 基が結合する炭素原子は（R）配置を有し、そして、 R^3 は非置換の、または1つ以上のハロ基で置換された、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキルである。別の実施態様において、ピペラジン化合物は水素以外の R^3 基を有し、 R^3 基は、 $-C(=O)-NHR_5$ ； $-C(=S)-NHR_5$ ；場合により1つまたは2つの R^5 基で置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_2Ar$ 基；または、場合により1つまたは2つの R^5 基で置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_3Ar$ 基に結合する窒素原子に隣接する炭素原子に結合し、 R^3 基が結合する炭素原子は（R）配置を有し、そして、 R^3 は $-CH_3$ である。別の実施態様において、ピペラジン化合物は水素以外の R^3 基を有し、 R^3 基は、 $-C(=O)-NHR_5$ ； $-C(=S)-NHR_5$ ；場合により1つまたは2つの R^5 基で置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_2Ar$ 基；または、場合により1つまたは2つの R^5 基で置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_3Ar$ 基に結合する窒素原子に隣接する炭素原子に結合し、 R^3 基が結合する炭素原子は（R）配置を有し、そして、 R^3 は $-CF_3$ である。別の実施態様において、ピペラジン化合物は水素以外の R^3 基を有し、 R^3 基は、 $-C(=O)-NHR_5$ ； $-C(=S)-NHR_5$ ；場合により1つまたは2つの R^5 基で置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_2Ar$ 基；または、場合により1つまたは2つの R^5 基で置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_3Ar$ 基に結合する窒素原子に隣接する炭素原子に結合し、 R^3 基が結合する炭素原子は（R）配置を有し、そして、 R^3 は $-CH_2CH_3$ である。

【0367】

別の実施態様において、ピペラジン化合物は水素以外の R^3 基を有し、 R^3 基はピリジル基に結合する窒素原子に隣接する炭素原子に結合し、そして、 R^3 基が結合する炭素原子は（S）配置を有する。別の実施態様において、ピペラジン化合物は水素以外の R^3 基を有し、 R^3 基はピリジル基に結合する窒素原子に隣接する炭素原子に結合し、 R^3 基が結合す

る炭素原子は（S）配置を有し、そして、 R^3 は非置換の、または1つ以上のハロ基で置換された、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキルである。別の実施態様において、ピペラジン化合物は水素以外の R^3 基を有し、 R^3 基はピリジル基に結合する窒素原子に隣接する炭素原子に結合し、 R^3 基が結合する炭素原子は（S）配置を有し、そして、 R^3 は $-CH_3$ である。別の実施態様において、ピペラジン化合物は水素以外の R^3 基を有し、 R^3 基はピリジル基に結合する窒素原子に隣接する炭素原子に結合し、 R^3 基が結合する炭素原子は（S）配置を有し、そして、 R^3 は $-CF_3$ である。別の実施態様において、ピペラジン化合物は水素以外の R^3 基を有し、 R^3 基はピリジル基に結合する窒素原子に隣接する炭素原子に結合し、 R^3 基が結合する炭素原子は（S）配置を有し、そして、 R^3 は $-CH_2CH_3$ である。

【0368】

別の実施態様において、ピペラジン化合物は水素以外の R^3 基を有し、 R^3 基は、 $-C(=O)-NHR_5$ ； $-C(=S)-NHR_5$ ；場合により1つまたは2つの R^5 基で置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_2Ar$ 基；または、場合により1つまたは2つの R^5 基で置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_3Ar$ 基に結合する窒素原子に隣接する炭素原子に結合し、そして、 R^3 基が結合する炭素原子は（S）配置を有する。別の実施態様において、ピペラジン化合物は水素以外の R^3 基を有し、 R^3 基は、 $-C(=O)-NHR_5$ ； $-C(=S)-NHR_5$ ；場合により1つまたは2つの R^5 基で置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_2Ar$ 基；または、場合により1つまたは2つの R^5 基で置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_3Ar$ 基に結合する窒素原子に隣接する炭素原子に結合し、 R^3 基が結合する炭素原子は（S）配置を有し、そして、 R^3 は非置換の、または1つ以上のハロ基で置換された、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキルである。別の実施態様において、ピペラジン化合物は水素以外の R^3 基を有し、 R^3 基は、 $-C(=O)-NHR_5$ ； $-C(=S)-NHR_5$ ；場合により1つまたは2つの R^5 基で置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_2Ar$ 基；または、場合により1つまたは2つの R^5 基で置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_3Ar$ 基に結合する窒素原子に隣接する炭素原子に結合し、 R^3 基が結合する炭素原子は（S）配置を有し、そして、 R^3 は $-CH_3$ である。別の実施態様において、ピペラジン化合物は水素以外の R^3 基を有し、 R^3 基は、 $-C(=O)-NHR_5$ ； $-C(=S)-NHR_5$ ；場合により1つまたは2つの R^5 基で置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_2Ar$ 基；または、場合により1つまたは2つの R^5 基で置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_3Ar$ 基に結合する窒素原子に隣接する炭素原子に結合し、 R^3 基が結合する炭素原子は（S）配置を有し、そして、 R^3 は $-CF_3$ である。別の実施態様において、ピペラジン化合物は水素以外の R^3 基を有し、 R^3 基は、 $-C(=O)-NHR_5$ ； $-C(=S)-NHR_5$ ；場合により1つまたは2つの R^5 基で置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_2Ar$ 基；または、場合により1つまたは2つの R^5 基で置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_3Ar$ 基に結合する窒素原子に隣接する炭素原子に結合し、 R^3 基が結合する炭素原子は（S）配置を有し、そして、 R^3 は $-CH_2CH_3$ である。

【0369】

4. 3 ピペラジン化合物の治療用途

本発明に基づき、ピペラジン化合物は、疼痛、UI、潰瘍、IBD、IBS、嗜癮障害、パーキンソン病、パーキンソン症候群、不安症、てんかん、脳卒中、発作、掻痒状態、精神病、認識障害、記憶欠損、脳機能障害不全、ハンチントン舞蹈病、ALS、痴呆症、網膜症、筋けいれん、偏頭痛、嘔吐、運動障害、または、抑うつ症の治療または予防を必要とする動物に投薬される。

【0370】

1つの実施態様においては、有効量のピペラジン化合物は、VR1を阻害することによって治療または予防できるあらゆる状態の治療または予防に使用することができる。VR1を阻害することによって治療または予防できる状態の例としては、これらに限定されるものではないが、疼痛、UI、潰瘍、IBD、およびIBSが挙げられる。

【0371】

別の実施態様において、有効量のピペラジン化合物は、mGluR5を阻害することによ

10

20

30

40

50

って治療または予防できるあらゆる状態の治療または予防に使用することができる。m G l u R 5を阻害することによって治療または予防できる状態の例としては、これらに限定されるものではないが、疼痛、嗜癮障害、パーキンソン病、パーキンソン症候群、不安症、掻痒状態、および精神病が挙げられる。

【0372】

別の実施態様において、有効量のピペラジン化合物は、m G l u R 1を阻害することによって治療または予防できるあらゆる状態の治療または予防に使用することができる。m G l u R 1を阻害することによって治療または予防できる状態の例としては、これらに限定されるものではないが、疼痛、U I、嗜癮障害、パーキンソン病、パーキンソン症候群、不安症、てんかん、脳卒中、発作、掻痒状態、精神病、認識障害、記憶欠損、脳機能障害、ハンチントン舞蹈病、A L S、痴呆症、網膜疾患、筋けいれん、偏頭痛、嘔吐、運動障害、および抑うつ症が挙げられる。

10

【0373】

ピペラジン化合物は、急性疼痛または慢性的疼痛の治療または予防に用いることができる。ピペラジン化合物の使用によって治療または予防することができる疼痛の例としては、これらに限定されるものではないが、癌性疼痛、中心性疼痛、陣痛、心筋梗塞痛、膵臓痛、疝痛、術後痛、頭痛、筋肉痛、集中治療に付随する疼痛、関節痛、歯肉炎と歯根膜炎を含む歯周病に付随する疼痛が挙げられる。

【0374】

ピペラジン化合物は、U Iの治療または予防に使用することができる。ピペラジン化合物を用いて治療または予防可能なU Iの例としては、これらに限定されるものではないが、急迫性尿失禁、緊張性尿失禁、溢流性尿失禁、神経性尿失禁、および、総合的な尿失禁が挙げられる。

20

【0375】

ピペラジン化合物は、潰瘍の治療または予防に使用することができる。ピペラジン化合物を用いて治療または予防可能な潰瘍の例としては、これらに限定されるものではないが、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、辺縁潰瘍、食道潰瘍、またはストレス性潰瘍が挙げられる。

【0376】

ピペラジン化合物は、クローン病および潰瘍性大腸炎を含む、I B Dの治療または予防に用いることが可能である。

30

【0377】

ピペラジン化合物は、I B Sの治療または予防に用いることが可能である。ピペラジン化合物を用いて治療または予防可能なI B Sの例としては、これらに限定されるものではないが、刺激結腸タイプのI B Sおよび便秘支配性のI B Sが挙げられる。

【0378】

ピペラジン化合物は、嗜癮障害の治療または予防に用いることが可能であり、例えば、これらに限定されるものではないが、摂食障害、衝動調節障害、アルコール関連障害、ニコチン関連障害、アンフェタミン関連障害、大麻関連障害、コカイン関連障害、幻覚薬関連障害、吸入薬関連障害、および、オピオイド関連障害が挙げられ、これら全てはさらに、以下のように副分類される。

40

【0379】

摂食障害としては、これらに限定されるものではないが、神経性大食症、非パージング（p u r g i n g）タイプ；神経性大食症、パージング（p u r g i n g）タイプ；拒食症；および、他に規定のない（N O S）摂食障害が挙げられる。

【0380】

衝動調節障害としては、これらに限定されるものではないが、間欠性爆発性障害、窃盗癖、放火癖、病的ギャンブル（P a t h o l o g i c a l G a m b l i n g）、抜毛癖、および他に規定のない（N O S）衝動調節障害が挙げられる。

【0381】

アルコール関連障害としては、これらに限定されるものではないが、妄想を伴うアルコー

50

ル誘発性精神病性障害、アルコール乱用、アルコール嗜癖、アルコール離脱症、アルコール中毒譫妄、アルコール離脱譫妄、アルコール誘発性持続性痴呆、アルコール誘発性持続性健忘症、アルコール依存症、幻覚を伴うアルコール誘発性精神病性障害、アルコール誘発性感情障害、アルコール誘発性不安障害、アルコール誘発性性機能障害、アルコール誘発性睡眠障害、他に規定のない（N O S）アルコール関連障害、アルコール中毒およびアルコール離脱症が挙げられる。

【0382】

ニコチン関連障害としては、これらに限定されるものではないが、ニコチン依存症、ニコチン離脱症、および他に規定のない（N O S）ニコチン関連障害が挙げられる。

【0383】

アンフェタミン関連障害としては、これらに限定されるものではないが、アンフェタミン依存症、アンフェタミン乱用、アンフェタミン中毒、アンフェタミン離脱症、アンフェタミン中毒譫妄、妄想を伴うアンフェタミン誘発性精神病性障害、幻覚を伴うアンフェタミン誘発性精神病性障害、アンフェタミン誘発性感情障害、アンフェタミン誘発性不安障害、アンフェタミン誘発性性機能障害、アンフェタミン誘発性睡眠障害、他に規定のない（N O S）アンフェタミン関連障害、アンフェタミン中毒およびアンフェタミン離脱症状が挙げられる。

【0384】

大麻関連障害としては、これらに限定されるものではないが、大麻依存症、大麻乱用、大麻中毒、大麻中毒譫妄、妄想を伴う大麻誘発性精神病性障害、幻覚を伴う大麻誘発性精神病性障害、大麻誘発性不安障害、他に規定のない（N O S）大麻関連疾患および大麻中毒が挙げられる。

【0385】

コカイン関連障害としては、これらに限定されるものではないが、コカイン依存症、コカイン乱用、コカイン中毒、コカイン離脱症、コカイン中毒譫妄、妄想を伴うコカイン誘発性精神病性障害、幻覚を伴うコカイン誘発性精神病性障害、コカイン誘発性感情障害、コカイン誘発性不安障害、コカイン誘発性性機能障害、コカイン誘発性睡眠障害、他に規定のない（N O S）コカイン関連障害、コカイン中毒およびコカイン離脱症が挙げられる。

【0386】

幻覚薬関連障害としては、これらに限定されるものではないが、幻覚薬依存症、幻覚薬乱用、幻覚薬中毒、幻覚薬離脱症、幻覚薬中毒譫妄、妄想を伴う幻覚薬誘発性精神病性障害、幻覚を伴う幻覚薬誘発性精神病性障害、幻覚薬誘発性感情障害、幻覚薬誘発性不安障害、幻覚薬誘発性性機能障害、幻覚薬誘発性睡眠障害、他に規定のない（N O S）幻覚薬関連障害、幻覚薬中毒ならびに幻覚薬持続性知覚障害（フラッシュバック）が挙げられる。

【0387】

吸入薬関連障害としては、これらに限定されるものではないが、吸入薬依存症、吸入薬乱用、吸入薬中毒、吸入薬中毒譫妄、妄想を伴う吸入薬誘発性精神病性障害、幻覚を伴う吸入薬誘発性精神病性障害、吸入薬誘発性不安障害、他に規定のない（N O S）吸入薬関連障害および吸入薬中毒が挙げられる。

【0388】

オピオイド関連障害としては、これらに限定されるものではないが、オピオイド依存症、オピオイド乱用、オピオイド中毒、オピオイド中毒譫妄、妄想を伴うオピオイド誘発性精神病性障害、幻覚を伴うオピオイド誘発性精神病性障害、オピオイド誘発性不安障害、他に規定のない（N O S）オピオイド関連障害、オピオイド中毒およびオピオイド離脱症が挙げられる。

【0389】

ピペラジン化合物は、パーキンソン病およびパーキンソン症候群、ならびにパーキンソン病およびパーキンソン症候群に伴う症状、例えばこれらに限定されるものではないが、運動緩徐、筋硬直、静止振戦、および姿勢バランスの障害の治療または予防に用いることが可能である。

10

20

30

40

50

【0390】

ピペラジン化合物は、全般不安または高度不安、および不安症に伴う症状、例えば、これらに限定されるものではないが、情動不安、緊張、頻脈、呼吸困難、慢性「神経症性」抑うつ症を含む抑うつ症、パニック障害、広場恐怖症および他の特定の恐怖症、摂食障害、ならびに人格障害の治療または予防に用いることが可能である。

【0391】

ピペラジン化合物は、てんかん、例えば、これらに限定されるものではないが、部分てんかん、全般てんかん、および、てんかんに伴う症状、例えば、これらに限定されるものではないが、単純部分発作、ジャクソン型発作、複雑部分（精神運動）発作、けいれん性発作（大発作または強直性間代性発作）、小発作（アブサンス発作）、および、てんかん重積状態の治療または予防に用いることが可能である。

10

【0392】

ピペラジン化合物は脳卒中、例えばこれらに限定されるものではないが、虚血性脳卒中および出血性脳卒中の治療または予防に用いることが可能である。

【0393】

ピペラジン化合物は発作、これらに限定されるものではないが、乳児けいれん、熱性けいれん、および、てんかん性発作の治療または予防に用いることが可能である。

【0394】

ピペラジン化合物は、掻痒状態、例えばこれらに限定されるものではないが、乾燥肌によって引き起こされる掻痒、疥癬、皮膚炎、ヘルペス、アトピー性皮膚炎、外因性掻痒症、汗疹、虫さされ、シラミ寄生症、接触性皮膚炎、薬剤反応、じんま疹、妊娠のじんま疹様発疹、乾癬、扁平苔癬、慢性単純性苔癬、剥脱性皮膚炎、毛包炎、水疱性類天疱瘡、または、ファイバークラス皮膚炎の治療または予防に用いることが可能である。

20

【0395】

ピペラジン化合物は精神病、例えばこれらに限定されるものではないが、妄想型統合失調症、破瓜型または解体型統合失調症、緊張型統合失調症、未分化型統合失調症、ネガティブまたはデフィシットサブタイプ統合失調症（negative or deficit subtype schizophrenia）、および、ノンデフィシット統合失調症を含む統合失調症、色情サブタイプ妄想性障害、誇大妄想サブタイプ妄想性障害、嫉妬サブタイプ妄想性障害、被害サブタイプ妄想性障害、および、身体サブタイプ妄想性障害を含む妄想性障害、ならびに、短期精神病の治療または予防に用いることができる。

30

【0396】

ピペラジン化合物は認識障害、例えばこれらに限定されるものではないが、譫妄、ならびに、多発梗塞性痴呆、ボクサー痴呆、AIDSに起因する痴呆、および、アルツハイマー病に起因する痴呆などの痴呆の治療または予防に用いることが可能である。

【0397】

ピペラジン化合物は記憶欠損、例えばこれらに限定されるものではないが、解離性記憶障害および解離性徘徊症の治療または予防に用いることが可能である。

【0398】

ピペラジン化合物は脳機能障害、たとえばこれらに限定されるものではないが、外科手術または臓器移植、脳への血液供給不足、脊髄損傷、頭部損傷、低酸素症、心停止、または、低血糖症に起因する脳機能障害の治療または予防に用いることが可能である。

40

【0399】

ピペラジン化合物は、ハンチントン舞踏病の治療または予防に用いることが可能である。

【0400】

ピペラジン化合物は、ALSの治療または予防に用いることが可能である。

【0401】

ピペラジン化合物は網膜症、例えばこれらに限定されるものではないが、動脈硬化性網膜症、糖尿病性動脈硬化性網膜症、高血圧性網膜症、非増殖性網膜症、増殖性網膜症の治療または予防に用いることが可能である。

50

【0402】

ピペラジン化合物は、筋けいれんの治療または予防に用いることが可能である。

【0403】

ピペラジン化合物は、偏頭痛の治療または予防に用いることが可能である。

【0404】

ピペラジン化合物は嘔吐、例えばこれらに限定されるものではないが、悪心嘔吐、空嘔吐（レッチング）、および吐き戻し（regurgitation）の治療または予防に用いることが可能である。

【0405】

ピペラジン化合物は運動障害、例えばこれらに限定されるものではないが、遅発性運動障害および胆道運動障害の治療または予防に用いることが可能である。

10

【0406】

ピペラジン化合物は抑うつ症、例えばこれらに限定されるものではないが、大うつ病および双極性障害の治療または予防に用いることが可能である。

【0407】

出願人は、ピペラジン化合物は、VR1の拮抗薬であると考える。

【0408】

本発明はまた、有効量のピペラジン化合物を、VR1を発現する能力のある細胞に接触させることを含む、細胞中のVR1機能を抑制する方法に関する。この方法は、例えば、VR1を発現する細胞を選択するアッセイとして生体外で用いることが可能であり、よって、疼痛、UI、潰瘍、IBD、またはIBSの治療または予防に有用な化合物を選択するアッセイの一部として有用である。前記方法はまた、1つの実施態様において、有効量のピペラジン化合物を動物の細胞に接触させることにより、生体内、動物、人体の細胞中のVR1機能を阻害することにもまた有用である。1つの実施態様において、前記方法は、動物の疼痛の治療または予防に有用である。他の実施態様において、前記方法は、動物のUIの治療または予防に有用である。他の実施態様において、前記方法は、動物の潰瘍の治療または予防に有用である。他の実施態様において、前記方法は、動物のIBDの治療または予防に有用である。他の実施態様において、前記方法は、動物のIBSの治療または予防に有用である。

20

【0409】

VR1を発現する能力のある細胞を含む組織の例としては、これらに限定されるものではないが、神経、脳、腎臓、尿路上皮、および膀胱の組織が挙げられる。VR1を発現する細胞をアッセイする方法は、周知である。

30

【0410】

出願人は、ピペラジン化合物は、mGluR5の拮抗薬であると考える。

【0411】

本発明はまた、細胞中のmGluR5機能の阻害に有効な量のピペラジン化合物を、mGluR5を発現する能力のある細胞に接触させることを含む、細胞中のmGluR5機能を阻害する方法に関する。この方法は、例えば、mGluR5を発現する細胞を選択する分析法として生体外で用いることが可能であり、よって、疼痛、嗜癇障害、パーキンソン病、パーキンソン症候群、不安症、掻痒状態、または精神病の治療または予防に有用な化合物を選択する分析法の一部として有用である。前記方法はまた、1つの実施態様において、細胞中のmGluR5機能の阻害に有効な量のピペラジン化合物類を、動物のmGluR5を発現する能力のある細胞に接触させることにより、生体内、動物、人体の細胞中のmGluR5機能を抑制することに有用である。1つの実施態様において、前記方法は、必要とされる動物の疼痛の治療または予防に有用である。他の実施態様において、前記方法は、必要とされる動物の嗜癇障害の治療または予防に有用である。他の実施態様において、前記方法は、必要とされる動物のパーキンソン病の治療または予防に有用である。他の実施態様において、前記方法は、必要とされる動物のパーキンソン症候群の治療または予防に有用である。他の実施態様において、前記方法は、必要とされる動物の不安症の

40

50

治療または予防に有用である。他の実施態様において、前記方法は、必要とされる動物の掻痒状態の治療または予防に有用である。他の実施態様において、前記方法は、必要とされる動物の精神病の治療または予防に有用である。

【0412】

mGluR5を発現する能力のある細胞の例としては、中枢神経系、特に脳の神経およびグリア細胞、とりわけ側坐核が挙げられる。mGluR5を発現する細胞の分析方法は、周知である。

【0413】

出願人は、ピペラジン化合物は、mGluR1の拮抗薬であると考える。

【0414】

本発明はまた、細胞中のmGluR1機能の阻害に有効量のピペラジン化合物を、mGluR1を発現する能力のある細胞に接触させることを含む、細胞中のmGluR1機能を阻害する方法に関する。この方法は、例えば、mGluR1を発現する細胞を選択する分析法として生体外で用いることが可能であり、よって、疼痛、UI、嗜癇障害、パーキンソン病、パーキンソン症候群、不安症、てんかん、脳卒中、発作、掻痒状態、精神病、認識障害、記憶欠損、脳機能障害、ハンチントン舞蹈病、ALS、痴呆、網膜症、筋けいれん、偏頭痛、嘔吐、運動障害、または、抑うつ症の治療または予防に有用な化合物を選択する分析法の一部として有用である。前記方法はまた、1つの実施態様において、細胞中のmGluR1機能の阻害に有効な量のピペラジン化合物を、動物のmGluR1を発現する能力のある細胞に接触させることにより、生体内、動物、人体の細胞中のmGluR1機能を阻害することに有用である。1つの実施態様において、前記方法は、必要とされる動物の疼痛の治療または治療に有用である。他の実施態様において、前記方法は、必要とされる動物のUIの治療または予防に有用である。他の実施態様において、前記方法は、必要とされる動物の嗜癇障害の治療または治療に有用である。他の実施態様において、前記方法は、必要とされる動物のパーキンソン病の治療または治療に有用である。他の実施態様において、前記方法は、必要とされる動物のパーキンソン症候群の治療または予防に有用である。他の実施態様において、前記方法は、必要とされる動物の不安症の治療または予防に有用である。他の実施態様において、前記方法は、必要とされる動物のてんかんの治療または予防に有用である。他の実施態様において、前記方法は、必要とされる動物の脳卒中の治療または予防に有用である。他の実施態様において、前記方法は、必要とされる動物の発作の治療または予防に有用である。他の実施態様において、前記方法は、必要とされる動物の掻痒状態の治療または予防に有用である。他の実施態様において、前記方法は、必要とされる動物の精神病の治療または予防に有用である。他の実施態様において、前記方法は、必要とされる動物の認識障害の治療または予防に有用である。他の実施態様において、前記方法は、必要とされる動物の記憶欠損の治療または予防に有用である。他の実施態様において、前記方法は、必要とされる動物の脳機能障害の治療または予防に有用である。他の実施態様において、前記方法は、必要とされる動物のハンチントン舞蹈病の治療または治療に有用である。他の実施態様において、前記方法は、必要とされる動物のALSの治療または予防に有用である。他の実施態様において、前記方法は、必要とされる動物の痴呆の治療または予防に有用である。他の実施態様において、前記方法は、必要とされる動物の網膜症の治療または予防に有用である。他の実施態様において、前記方法は、必要とされる動物の筋けいれんの治療または予防に有用である。他の実施態様において、前記方法は、必要とされる動物の偏頭痛の治療または予防に有用である。他の実施態様において、前記方法は、必要とされる動物の嘔吐の治療または予防に有用である。他の実施態様において、前記方法は、必要とされる動物の運動障害の治療または予防に有用である。他の実施態様において、前記方法は、必要とされる動物の抑うつ症の治療または予防に有用である。

【0415】

mGluR1を発現する能力のある細胞の例としては、これらに限定されるものではないが、小脳プルキンエ神経細胞、プルキンエ細胞体（点状（punctate））、小脳の

10

20

30

40

50

脊椎の細胞、嗅球系球体の神経細胞およびニューロフィル (neurophil) 細胞、大脳皮質浅葉、海馬細胞、視床細胞、上丘細胞、および、三叉神経脊髄路核細胞が挙げられる。mGluR1を発現する細胞の分析方法は、周知である。

【0416】

4. 3. 1 本発明の治療／予防投与および組成物

それらの活性のために、ピペラジン化合物は、動物およびヒトの医薬品として、優れて有用である。上述のように、ピペラジン化合物は、必要とされる動物の、疼痛、UI、潰瘍、IBD、IBS、嗜癖障害、パーキンソン病、パーキンソン症候群、不安症、てんかん、脳卒中、発作、掻痒状態、精神病、認識障害、記憶欠損、脳機能障害、ハンチントン舞踏病、ALS、痴呆、網膜症、筋けいれん、偏頭痛、嘔吐、運動障害、または、抑うつ症の治療または予防に有用である。

10

【0417】

動物に投与される場合、ピペラジン化合物は、医薬上許容可能な担体または賦形剤を含む組成物の成分として投与される。ピペラジン化合物を含む本発明の組成物は、経口で投与可能である。本発明のピペラジン化合物類はまた、例えば、輸液または静脈内ボラス、上皮または皮膚粘膜ライニング (lining、例えば、口、小腸、および腸粘膜など) を通じた吸収、他の都合の良い経路のいずれをも用いて投与可能であり、そして、他の生物学的に活性な薬剤と共に投与可能である。投与は、全身性または局所性でよい。多様な配送システムが既知であり、ピペラジン化合物の投与に使用可能である。例として、リポソーム、微粒子、マイクロカプセル、カプセルなどへの被包が挙げられる。

20

【0418】

投与の方法としては、これらに限定されるものではないが、皮内、筋肉内、腹腔内、皮下、鼻腔内、硬膜外、口、舌下、大脳内、腔内、経皮、直腸、吸入、または、局所的に、特に耳、鼻、目または皮膚経由、が挙げられる。投与の様式は、医師の裁量による。ほとんどの場合、ピペラジン化合物は投与により血流中に放出されるであろう。

【0419】

特定の実施態様においては、ピペラジン化合物を局所的に投与することが望ましい場合がある。これは、例えばこれらに限定するものではないが、外科手術中の局所注入、または局所塗布、例えば、外科手術後の創傷包袋と併せて、注射により、カテーテル手段により、座薬または浣腸手段により、または、インプラントにより達成可能であり、ここで前記インプラントは、シアラスチック (silastic) 膜のような膜、またはファイバーを含む、多孔性、無孔性、または、ゲル状物質である。

30

【0420】

特定の実施態様において、脳室内、くも膜下、および硬膜外注射、ならびに浣腸を含む、適切な経路のいずれかを用いて、ピペラジン化合物を中枢神経系または消化管内に導入することが望ましいことがある。脳室内注射は、例えばオマヤレザバーのようなレザバーに取り付けられた、脳室内カテーテルにより行うことができる。

【0421】

例えば吸入器または噴霧器、およびエアロゾル剤を含む製剤を用い、または、フルオロカーボンまたは合成肺表面活性剤中での灌流を通じて、肺投与を用いることもまた可能である。特定の実施態様において、ピペラジン化合物は、一般的なバインダー類およびトリグリセリド類のような賦形剤を用いて坐薬として調剤することが可能である。

40

【0422】

他の実施態様において、ピペラジン化合物は、小疱内、特にリポソーム内に投与することが可能である (Langer, Science 249: 1527-1533 (1990) and Treut et al., Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer 317-327 and 353-365 (1989) を参照)。

さらに他の実施態様においては、ピペラジン化合物は、放出制御製剤または持続放出製剤により投与することが可能である (例えば、Goodson, in Medical A

50

pplications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984)を参照)。Langer, Science 249:1527-1533 (1990)中で検討されている、他の制御または持続放出製剤を用いることが可能である。他の実施態様においては、ポンプを用いてもよい(Langer, Science 249:1527-1533 (1990); Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); BuchwaldらのSurgery 88:507 (1980); およびSaudekらのN. Engl. J. Med. 321:574 (1989))。他の実施態様において、ポリマー性物質を用いることが可能である(Medical Applications of Controlled Release (LangerおよびWise eds., 1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance (SmolenおよびBall eds., 1984); RangerおよびPeppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61 (1983); LevyらのScience 228:190 (1985); DuringらのAnn. Neurol. 25:351 (1989); およびHowardらのJ. Neurosurg. 71:105 (1989)を参照)。さらに他の実施態様においては、制御または持続放出製剤は、ピペラジン化合物の標的、例えば脊柱、脳、消化管の近傍に配置することが可能であり、よって、全身適用量のほんの一部分が必要となるにすぎない。

10

【0423】

20

本発明の組成物は場合により、動物への投与に適した形状になるよう、医薬上許容可能な賦形剤を適量含んでいてもよい。

【0424】

そのような医薬品賦形剤は、水および石油、動物、植物、または、合成由来のものを含む油類、例えば、ピーナッツ油、大豆油、鉱物油、ゴマ油などのような液体であってもよい。前記医薬品賦形剤は、生理食塩水、アラビアゴム、ゼラチン、デンプンノリ、タルク、ケラチン、コロイドシリカ、尿素などであってもよい。加えて、補助剤、安定化剤、濃厚化剤、潤滑剤および着色剤が使用可能である。1つの実施態様においては、医薬上許容可能な賦形剤は、動物に投与される場合、無菌である。ピペラジン化合物を静脈内に投与する場合、水は特に有用な賦形剤である。生理食塩水およびブドウ糖水溶液およびグリセロール溶液は、液状賦形剤として、特に注射剤向けに用いることが可能である。適切な医薬品賦形剤としてはまた、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、グリセロールモノステアレート、タルク、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールなどが挙げられる。本発明の組成物は、所望の場合、少量の湿潤剤もしくは乳化剤、またはpH緩衝液を含有することが可能である。

30

【0425】

本発明の組成物は、溶液、懸濁液、乳液、タブレット、ピル、ペレット、カプセル、液体を含有するカプセル、散剤、持続放出製剤、座剤、乳剤、エアロゾル、スプレー、懸濁剤、または、使用に適する他の形状のいずれの形状をとることも可能である。1つの実施態様においては、組成物はカプセルの形状である(例えば、米国特許第5,698,155号を参照)。適する医薬品賦形剤の他の例は、RemingtonのPharmaceutical Sciences 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro ed., 19th ed. 1995)に記載され、これを参照により本明細書に援用する。

40

【0426】

1つの実施態様においては、ピペラジン化合物は、ヒトへの経口投与に適した組成物として、通常の方法により製剤化される。経口投与向けの組成物は、例えば、タブレット、トローチ、水性または油性懸濁液、粒剤、散剤、乳剤、カプセル、シロップ、またはエリキシル剤の形状でもよい。経口投与される組成物は、1つ以上の添加剤、例えばフルクトー

50

ス、アスパルテーム、またはサッカリンのような甘味剤、ペパーミント、ウインターグリーン油、またはチェリー油のような着香剤、着色剤、および、保存剤を含有させ薬学的に口当たりのよい製剤とすることが可能である。その上、タブレットまたはピル形状の場合、遅延性の崩壊および消化管での吸収によって長時間効力が持続するように、組成物をコーティングすることが可能である。選択性透過膜で取り囲まれた浸透性のドライビング化合物もまた、経口投与組成物として適切である。

【0427】

これら後者のプラットフォームにおいては、カプセルを取り囲む周囲からの液体が、膨張して開口部を通じて薬剤または薬剤組成物を移動させるドライビング化合物に吸収される。これらの配送プラットフォームでは、即時放出製剤の鋭いプロファイルとは対照的に、実質的にゼロ次の配送プロファイルが得られる。グリセロールモノステアレートまたはグリセロールステアレートのような時間遅延物質もまた、使用可能である。経口組成物は、マンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、および炭酸マグネシウムのような、標準的な賦形剤を含む。1つの実施態様においては、賦形剤は医薬品グレードのものである。

【0428】

他の実施態様においては、ピペラジン化合物類は、静脈内投与向けに調剤される。一般的には、静脈内投与向け組成物は、無菌アイソトニック水性バッファを含む。必要な場合、組成物はまた可溶化剤を含んでいてもよい。静脈内投与向けの組成物は場合により、注射箇所の痛みを減少させるため、リグノカインのような局所麻酔薬を含んでいてもよい。一般的には、処方成分は、例えばアンプルまたは活性剤の量を表示したサッシェのような密封容器中の乾燥凍結パウダーまたは水を含有しない濃縮物として、個別にまたはユニット剤型での混合のどちらかで供給される。ピペラジン化合物が輸液により投与される場合は、例えば無菌医薬品グレードの水または生理食塩水を含む輸液ボトルにより、投薬することが可能である。ピペラジン化合物を注射により投与する場合、処方成分を投与前に混合可能なように、注射用の無菌水のアンプルまたは生理食塩水を提供してもよい。

【0429】

ピペラジン化合物は、制御放出もしくは持続放出手段、または当業者に公知の配送機器により、投与可能である。例としては、これらに限定されるものではないが、米国特許第3,845,770号、第3,916,899号、第3,536,809号、第3,598,123号、第4,008,719号、第5,674,533号、第5,059,595号、第5,591,767号、第5,120,548号、第5,073,543号、第5,639,476号、第5,354,556号、および第5,733,566号の記載が挙げられ、これらはそれぞれ参照により本明細書に援用する。このような剤型を、例えば、様々な比率において所望の放出プロファイルを得るために、ヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、ゲル、透過性膜、浸透性システム、多層コーティング、微粒子、リポソーム、ミクロスフィア、またはこれらの組み合わせを用いる、1つ以上の有効成分の制御放出または持続放出を得るために用いることが可能である。適切な制御放出または持続放出製剤は、本明細書に記載のものを含み、本発明の有効成分と共に使用するため、容易に選択可能である。よって本発明は、経口投与に適切な単一ユニット剤型、例えば、これらに限定されるものではないが、制御放出または持続放出に適合されたタブレット、カプセル、ゲルカップ、およびカプレットを含む。

【0430】

制御放出または持続放出医薬品組成物は、非制御または非持続の対照物により達成される薬剤治療を改良するという共通の目的を有することが可能である。1つの実施態様においては、制御放出または持続放出組成物は、最短時間で容態を治療または制御するために最小量のピペラジン化合物を含む。制御放出または持続放出組成物の有利な点として、薬剤活性の拡張、投薬頻度の減少、および、患者の服薬順守の向上が挙げられる。さらに、制御放出または持続放出組成物は、薬の作用の発現時間、または他の特徴、例えばピペラジン化合物の血液レベルに好影響を及ぼすことが可能であり、したがって、副作用の発生を

減少することが可能である。

【0431】

制御放出または持続放出組成物は、所望の治療または予防効果を直ちに発生する量のピペラジン化合物を最初に放出し、そしてこの治療または予防効果のレベルを長時間維持できるように、次第にそして持続的に異なる量のピペラジン化合物を放出する。体内のピペラジン化合物のレベルを一定に維持するために、ピペラジン化合物は、代謝され、および体内から排出されるピペラジン化合物の量を置換するであろう速度で、剤型から放出されてもよい。有効成分の制御放出または持続放出は、様々な条件、例えばこれらに限定されるものではないが、pHの変化、温度変化、酵素の濃度もしくは有効性、水分の濃度もしくは有効性、または、他の生理的条件もしくは化合物により促進される可能性がある。

10

【0432】

疼痛、UI、潰瘍、IBD、IBS、嗜癮障害、パーキンソン病、パーキンソン症候群、不安症、てんかん、脳卒中、発作、掻痒状態、精神病、認識障害、記憶欠損、脳機能障害、ハンチントン舞蹈病、ALS、痴呆、網膜症、筋けいれん、偏頭痛、嘔吐、運動障害、または、抑うつ症の治療または予防に有用なピペラジン化合物の量は、標準的な臨床的方法で決定可能である。さらに、生体外または生体外分析を、場合により最適な投薬範囲を確認するために用いることが可能である。用いられる正確な投与量もまた、投与経路および治療される容態の深刻度により決まり、例えば出版された臨床研究を考慮して、医師の決定および各患者の状況にしたがって決定されるべきである。適切な有効投与量は、しかし、約4時間毎に約10マイクログラムから約2500マイクログラムであるが、これらは一般的には約100mg以下である。1つの実施態様においては、有効投与量の範囲は、ピペラジン化合物を約4時間毎に約0.01ミリグラムから約100ミリグラムであり、他の実施態様においては約4時間毎に約0.020ミリグラムから約50ミリグラムであり、他の実施態様においては約4時間毎に約0.025ミリグラムから約20ミリグラムである。本明細書中に記載される有効投与量は投与される全量で表され、すなわち、2つ以上のピペラジン化合物が投与される場合、その有効投与量は投与されるその全量に該当する。

20

【0433】

VR1、mGluR5、またはmGluR1を発現する能力のある細胞が生体外でピペラジン化合物と接触する場合、細胞内の受容体機能を阻害する有効量は、一般的には医薬上許容可能な担体または賦形剤の溶液または懸濁液が約0.01μg/Lから約5mg/L、1つの態様においては約0.01μg/Lから約2.5mg/L、他の実施態様においては約0.01μg/Lから約0.5mg/L、および他の実施態様においては、約0.01μg/Lから約0.25mg/Lである。1つの実施態様においては、溶液または懸濁液の体積は約1μLから約1mLである。他の実施態様においては、溶液または懸濁液の体積は約200μLである。

30

【0434】

VR1、mGluR5、またはmGluR1を発現する能力のある細胞が生体内でピペラジン化合物と接触する場合、細胞内の受容体機能を阻害する有効量は、一般的には体重kg当たり1日約0.01mgから約100mg、1つの態様においては体重kg当たり1日約0.1mgから約50mg、そして、他の実施態様においては体重kg当たり1日約1mgから約20mgの範囲である。

40

【0435】

ピペラジン化合物は、人体への使用の前に、所望の治療または予防活性のため、生体内または生体外で分析されてもよい。動物モデルシステムを用いて、安全性および有効性を立証することが可能である。

【0436】

本発明の、疼痛、UI、潰瘍、IBD、IBS、嗜癮障害、パーキンソン病、パーキンソン症候群、不安症、てんかん、脳卒中、発作、掻痒状態、精神病、認識障害、記憶欠損、脳機能障害、ハンチントン舞蹈病、ALS、痴呆、網膜症、筋けいれん、偏頭痛、嘔吐、

50

運動障害、または、抑うつ症の治療または予防を、それらを必要としている動物に行う方法は、さらに、前記のピペラジン化合物を投与される動物に他の治療薬を投与することを含む。1つの実施態様においては、他の治療薬は、有効量投与される。

【0437】

VR1を発現する能力のある細胞中のVR1機能を阻害する本発明の方法は、細胞を有効量の他の治療薬と接触させることをさらに含む。

【0438】

mGluR5を発現する能力のある細胞中のmGluR5機能を阻害する本発明の方法は、細胞を有効量の他の治療薬と接触させることをさらに含む。

【0439】

mGluR1を発現する能力のある細胞中のmGluR1機能を阻害する本発明の方法は、細胞を有効量の他の治療薬と接触させることをさらに含む。

【0440】

他の治療薬としては、これらに限定されるものではないが、オピオイド作用薬、非オピオイド鎮痛薬、非ステロイド抗炎症薬、抗偏頭痛薬、Cox-1阻害剤、制吐薬、 β -アドレナリン遮断薬、抗けいれん薬、抗うつ薬、Ca²⁺チャネル阻害剤、抗癌薬、UIの治療または予防薬、潰瘍の治療または予防薬、IBDの治療または予防薬、IBSの治療または予防薬、嗜好障害の治療または予防薬、パーキンソン病およびパーキンソン症候群の治療または予防薬、不安症の治療薬、てんかんの治療薬、脳卒中の治療薬、発作の治療薬、掻痒状態の治療薬、精神病の治療薬、ハンチントン舞蹈病の治療薬、ALSの治療薬、認識障害の治療薬、偏頭痛の治療薬、嘔吐の治療薬、運動障害の治療薬、または、抑うつ症の治療薬、および、これらの混合物が挙げられる。

【0441】

他の治療薬の有効量は当業者に公知である。しかし、他の治療薬の適当な有効量範囲を決定することは、当業者の権限の範囲である。本発明の1つの実施態様において、他の治療薬が動物に投与される場合、ピペラジン化合物の有効量は、他の治療薬が投与されない場合より少ない。この場合、理論に拘束されるものではないが、ピペラジン化合物類および他の治療薬は、疼痛、UI、潰瘍、IBD、IBS、嗜癖障害、パーキンソン病、パーキンソン症候群、不安症、てんかん、脳卒中、発作、掻痒状態、精神病、認識障害、記憶欠損、脳機能障害、ハンチントン舞蹈病、ALS、痴呆、網膜症、筋けいれん、偏頭痛、嘔吐、運動障害、または、抑うつ症の治療または予防に、相乗的に作用すると考えられる。

【0442】

有用なオピオイド作用薬の例としては、これらに限定されるものではないが、アルフェンタニール、アリルプロジン、アルファプロジン、アニレリジン、ベンジルモルヒネ、ベジトラミド (bezitramide)、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン (clonitazene)、コデイン、デソモルヒネ (desomorphine)、デキストロモルアミド、デゾシン (dezocine)、ジアンプロマイド、ジアモルホン (diamorphine)、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジメヘプタノール、ジメチルチアンプテン、ジオキサヘチルブチレート (dioxaphetyl butyrate)、ジピパノン、エプタゾシン (eptazocine)、エトヘプタジン、エチルメチルチアンプテン、エチルモルヒネ、エトニタゼンフエンタニール、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レボルファノール、レボフェンアシルモルファン (levophenacylmorphan)、ロフェンタニール、メペリジン、メプタジノール、メタゾシン、メタドン、メトポン、モルヒネ、ミロフィン (myrophine)、ナルブフィン、ナルセイン、ニコモルヒネ、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ナロルフィン、ノルモルヒネ、ノルピパノン、オピウム、オキシコドン、オキシモルホン、パパベレタム、ペンタゾシン、フェナドキソン、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロヘプタジン、プロメドール (promedol)、プロペリジン、プロピラム (propiram)、プロボキシフェン、サフェンタニール、チリ

10

20

30

40

50

ジン、トラマドール、これらの医薬上許容可能な塩、および、これらの混合物が挙げられる。

【0443】

特定の実施態様において、オピオイド作用薬は、コデイン、ヒドロモルホン、ヒドロコドン、オキシコドン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、モルヒネ、トラマドール、オキシモルホン、それらの医薬上許容可能な塩、および、これらの混合物から選ばれる。

【0444】

有用な非オピオイド鎮痛薬の例としては、アスピリン、イブプロフェン、ジクロフェナク、ナプロキセン、ペノキサプロフェン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、フルブフェン (flubufen)、ケトプロフェン、インドプロフェン、ピロプロフェン (piroprofen)、カルプロフェン (carprofen)、オキサプロジン、プラモプロフェン (pramoprofen)、ムロプロフェン (muroprofen)、トリオキサプロフェン、スプロフェン、アミノプロフェン、チアプロフェン酸、フルプロフェン (fluprofen)、ブクロキシ酸 (bucloxic acid)、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、ゾメピラック、チオピナック (tiopinac)、ジドメタシン (zidometacin)、アセメタシン、フェンチアザク、クリダナク、オキシピナク (oxpinac)、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、ニフルム酸、トルフェナム酸、ジフルリザル (diflurisal)、フルフェニザル (flufenisal)、ピロキシカム、スドキシカム (sudoxicam)、イソキシカム、および、それらの医薬上許容可能な塩、ならびに、それらの混合物などの非ステロイド型抗炎症薬が挙げられる。他の好適な非オピオイド鎮痛薬としては、これらに限定されるものではないが、以下の鎮痛、解熱、非ステロイド抗炎症薬の化学分類が挙げられる：アスピリン、サリチル酸ナトリウム、トリサリチル酸コリンマグネシウム、サルサレート、ジフルニサル、サリチルサリチル酸、スルファサラジン、および、オルサラジンを含む、サリチル酸誘導体、アセトアミノフェンおよびフェナセチンを含むパラアミノフェノール誘導体、インドメタシン、スリンダク、および、エトドラク (etodolac) を含む、インドールおよびインデン酢酸、トルメチン、ジクロフェナク、および、ケトロラクを含む、ヘテロアリアル酢酸、メフェナム酸およびメクロフェナム酸を含む、アントラニル酸 (フェナマート)、オキシカム (ピロキシカム、テノキシカム)、および、ピラゾリジンジオン (フェニルブタゾン、オキシフェンサルタゾン (oxyphen thartazone) を含む、エノール酸、ナブメトンを含むアルカノンが挙げられる。さらに詳細なNSAID類の記載は、本明細書に参照により援用される、Paul A. Insel, Analgesic-Antipyretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout, in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 617-57 (Perry B. MolinoffおよびRaymond W. Ruddon eds., 9th Ed 1996) およびGlen R. Hanso n, Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol II 1196-1221 (A . R. Gennaro ed. 19th ed. 1995) を参照。

【0445】

他の有用なCox-II阻害剤および5-リポキシゲナーゼ阻害剤は、その組み合わせもまた、本明細書に参照により完全に援用される、米国特許第6,136,839号に開示される。有用なCox-II阻害剤の例としては、これらに限定されるものではないが、ロフェコキシブ (rofekoxib) およびセレコキシブ (celecoxib) が挙げられる。

【0446】

有用な抗偏頭痛薬の例としては、これらに限定されるものではないが、アルピロプリド (

10

20

30

40

50

alpiropride)、ジヒドロエルゴタミン、ドラセトロン(dolasetron)、エルゴコルニン、エルゴコルニニン(ergocorninine)、エルゴクリプチン、エルゴット、エルゴタミン、酢酸フルメドロクソン(flumedroxone acetate)、フォナジン、リスリド、ロメリジン(lomerizine)、メチセルギドオキセトロン(methysergide oxetorone)、ピゾチリン(pizotylline)およびそれらの混合物が挙げられる。

【0447】

他の治療薬はまた、ピペラジン化合物の潜在的な副作用のいずれかの減少に有用な薬剤でもよい。例えば、他の治療薬は鎮吐薬でもよい。有用な鎮吐薬の例としては、これらに限定されるものではないが、メトクロプロミド(metoclopramide)、ドンペリドン、プロクロルペラジン、プロメタジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、オndanセトロン、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシン、モノエタノールアミン、アリザプリド(alizapride)、アザセトロン、ベンズキナミド、ビエタノーシン(bietanautine)、ブロモプリド(bromopride)、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメチルヒドリネート、ジフェニドール、ドラセトロン(dolasetron)、メクリジン、メタラタル(methallatal)、メトピマジン(metopimazine)、ナビロン、オキシペルンジル(oxyperndyl)、ピパマジン、スコポラミン、スルピリド、テトラヒドロカナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン(tropisetron)、および、それらの混合物が挙げられる。

【0448】

有用な β -アドレナリン遮断薬の例としては、これらに限定されるものではないが、アセブトロール、アルプレノロール、アモスラボール、アロチノロール、アテノロール、ブフェノロール、ベタキソロール、ベバントロール、ビソプロロール、ボピンドロール、ブクモロール、ブフェトロール、ブフラロール、ブニトロロール、ブプラノロール、ブチドリン塩酸塩、ブトフィロロール、カラゾロール、カルテオロール、カルベジロール、セリプロロール、セタモロール、クロラノロール、ジレパロール、エパノロール、エスモロール、インデノロール、ラベタロール、レボブノロール、メピンドロール、メチプラノロール、メトプロロール、モプロロール、ナドロール、ナドキシロール、ネビバロール、ニフェナロール、ニブラジロール、オキシプレノロール、ペンブトロール、ピンドロール、プラクトロール、プロネタロール、プロプラノロール、ソタロール、スルフィナロール、タリノロール、テルタトロール、チリソロール、チモロール、トリプロロールおよびキシベノロールが挙げられる。

【0449】

有用な抗けいれん薬の例としては、これらに限定されるものではないが、アセチルフェネツリド、アルブトイン、アロキシドン、アミノグルテチミド、4-アミノ-3-ヒドロキシ酪酸、アトロラクタミド、ベクラミド、ブラメート、カルシウムブロミド、カルバマゼピン、シンロミド、クロメチアゾール、クロナゼパム、デシメミド、ジエタジオン、ジメタジオン、ドキシニトロイン、エテロバルブ、エタジオン、エトスキシミド、エトトイン、フェルバメート、フルオレゾン、ガバペンチン、5-ヒドロキシトリプトファン、ラモトリジン、マグネシウムブロミド、マグネシウムスルフェート、メフェニトイン、メフォバルピタール、メタルピタール、メテトイン、メススキシミド、5-メチル-5-(3-フェナンスリル)-ヒダントイン、3-メチル-5-フェニルヒダントイン、ナルコバルピタール、ニメトラゼパム、ニトラゼパム、オキシカルバゼピン、パラメタジオン、フェナセミド、フェネタルピタール、フェネツリド、フェノバルピタール、フェンスキシミド、フェニルメチルバルピツル酸、フェニトイン、フェセニレートソディウム、臭化カリウム、プレガバリン、プリミドン、プロガビド、臭化ナトリウム、ソラナム、臭化ストロンチウム、スクロフェニド、スルチアメ、テトラントイン、チアガビン、トピラメート、トリメタジオン、バルプロン酸、バルプロミド、ビガバトリン、およびゾニサミドが挙げられる。

【0450】

有用な抗うつ薬の例としては、これらに限定されるものではないが、ビンダリン、カロキサゾン、シタロプラム、ジメタザン、フェンカミン、インダルピン、インデロキサジン塩酸塩、ネフォパム、ノミフェンシン、オキシトリプタン、オキシペルチン、パロキセチン、セルトラリン、チアゼシム、トラゾドン、ベンモキシシン、イブクロジド、イプロニアジド、イソカルボキサジド、ニアラミド、オクタモキシシン、フェネルジン、コチニン、ロリシプリン、ロリプラム、マプロチリン、メトラリンドール、ミアンセリン、ミルタゼピン、アジナゾラム、アミトリプチリン、アミトリプチリノキシド、アモキサピン、ブトリプチリン、クロミプラミン、デメキシプチリン、デシプラミン、ジベンゼピン、ジメタクリン、ドチエピン、ドキセピン、フルアシジン、イミプラミン、イミプラミンN-オキシド、イプリンドール、ロフェプラミン、メリトラセン、メタプラミン、ノルトリプチリン、ノキシプチリン、オピプラモール、ピゾチリン、プロピゼピン、プロトリプチリン、キヌプラミン、チアネプチン、トリミプラミン、アドラフィニル、ベナクチジン、ブプロピオン、ブタセチン、ジオキサドロール、ヅロキセチン、エトペリドン、フェバルバメート、フェモキセチン、フェンペンタジオール、フルオキセチン、フルボキサミン、ヘマトポルフィリン、ヒペリシン、レボファセトペラン、メジフォキサミン、ミルナシبران、ミナプリン、モクロベミド、ネファゾドン、オキサフロザン、ピベラリン、プロリントアン、ピリスクシデアノール、リタンセリン、ロキシンドール、ルビジウムクロライド、スルピリド、タンドスピロン、ソザリノン、トフェナシン、トロキサトン、トラニルシプロミン、L-トリプトファン、ベンラファキシン、ビロキサジンおよびジメルジンが挙げられる。

10

20

【0451】

有用なCa²⁺チャネル遮断薬としては、これらに限定されるものではないが、ベプリジル、クレンチアゼム、ジルチアゼム、フェンジリン、ガロパミル、ミベフラジル、プレニラミン、セモチアジル、テロジリン、ベラパミル、アムロジピン、アラニジピン、バルニジピン、ベニジピン、シルニジピン、エフォニジピン、エルゴジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レルカニジピン、マニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、シンナリジン、フルナリジン、リドフラジン、ロメリジン、ベンシ克蘭、エタフェノン、ファントファロンおよびペルヘキシリンが挙げられる。

30

【0452】

有用な抗がん薬の例としては、これらに限定されるものではないが、アシビシン、アクラルビシン、アコダゾール塩酸塩、アクロニン、アドゼレシン、アルデスロイキン、アルトレタミン、アンボマイシン、アメタントロンアセテート、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、アンスラマイシン、アスパラギナーゼ、アスペルリン、アザシチジン、アゼテパ、アゾトマイシン、バチマスタト、ベンゾデパ、ビカルタミド、ビスアントレン塩酸塩、ビスナフィドジメシレート、ビゼレシン、ブレオマイシンスルフェート、ブレキナルナトリウム、プロピリミン、ブスルファン、カクチノマイシン、カルステロン、カラセミド、カルベチメル、カルボプラチン、カルムスチン、カルビシン塩酸塩、カルゼレシン、セデフィンゴール、クロラムブシル、シロレマイシン、シスプラチン、クラドリピン、クリスナトールメシレート、シクロフォスファミド、シタラビン、デカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン塩酸塩、デシタビン、デキソルマプラチン、デザグアニン、デザグアニンメシレート、ジアジクオン、ドセタキセル、ドキシソルビシン、ドキシソルビシン塩酸酸、ドロロキシフェン、ドロロキシフェンシトレート、ドロモスタノロンプロピオネート、ヅアゾマイシン、エダトレキセート、エフロルニチン塩酸塩、エルサミトルシン、エンロプラチン、エンプロメート、エピプロピジン、エピルビシン塩酸塩、エルプロゾール、エソルビシン塩酸塩、エストラムスチン、エストラムスチンリン酸ナトリウム、エタニダゾール、エトポシド、エトポシドフォスフェート、エトプリン、ファドロゾール塩酸塩、ファザラビン、フェンレチニド、フロクスリジン、フルダラビンフォスフェート、フルオロウラシル、フルロシタビン、フォスキドン、フォストリエシンソディ

40

50

ウム、ゲムシタビン、ゲムシタビン塩酸塩、ヒドロキシウレア、イダルビシン塩酸塩、イ
 フォスファミド、イルモフォシン、インターロイキン I I (組換えインターロイキン I I
 または r I L 2 を含む)、インターフェロンアルファ-2 a、インターフェロンアルファ
 -2 b、インターフェロンアルファ-n 1、インターフェロン-n 3、インターフェロン
 ベーター I a、インターフェロンガンマー I b、イプロプラチン、イリノテカン塩酸塩、
 ランレオチドアセテート、レトロゾール、ロイプロリドアセテート、リアロゾール塩酸塩
 、ロメトレキソールソディウム、ロムスチン、ロソキサントロン塩酸塩、マソプロコール
 、マイタンシン、メクロレタミン塩酸塩、メゲストロールアセテート、メレンゲストロー
 ルアセテート、メルファラン、メノガリル、メルカプトプリン、メトトレキセート、メト
 トレキセートソディウム、メトプリン、メツレデパ、ミチンドミド、マイトカルシン、マ
 イトクロミン、マイトギリル、マイトマルシン、マイトマイシン、マイトスペル、マイト
 タン、マイトキサントロン塩酸塩、マイコフェノール酸、ノコダゾール、ノガラマイシン
 、オルマプラチン、オキシスラン、パクリタキセル、ペガスパルガーゼ、ペリオマイシン
 、ペンタムスチン、ペプロマイシンスルフェート、ペルフォスファミド、ピボプロマン、
 ピボスルファン、ピロキサントロン塩酸塩、プリカマイシン、プロメスタン、ポリフィメ
 ルソディウム、ポリフィロマイシン、プレドニムスチン、プロカルバジン塩酸塩、ピュー
 ロマイシン、ピューロマイシン塩酸塩、ピラゾフリン、リボプリン、ログレチミド、サフ
 ィンゴール、サフィンゴール塩酸塩、セムスチン、シムトラゼン、スパルフォセートソデ
 ィウム、スパルソマイシン、スピロゲルマニウム塩酸塩、スピロムスチン、スピロプラチ
 ン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、スロフェヌル、タリソマイシン、テコガラ
 ンソディウム、テガフル、テロキサントロン塩酸塩、テモポルフィン、テニポシド、テロ
 キシロン、テストラクトン、チアミプリン、チオグアニン、チオテパ、チアゾフリン、チ
 ラパザミン、トレミフェンシトレート、トレストロンアセテート、トリシリピンフォスフ
 ェート、トリメトトレキセート、トリメトトレキセートグルクロネート、トリプトレリン、ツ
 ブロゾール塩酸塩、ウラシルムスタード、ウレデパ、バプレオチド、ベルテポルフィン (
 v e r t e p o r f i n)、ビンブラスチンスルフェート、ビンクリスチンスルフェート
 、ビンデシン、ビンデシンスルフェート、ビンピジンスルフェート、ビングリシネートス
 ルフェート、ビンロイロシンスルフェート、ビノレルピンタルテート、ビンロシジンスル
 フェート、ビンゾリジンスルフェート、ボロゾール、ゼニプラチン、ジノスタチン、ゾル
 ビシン塩酸塩が挙げられる。

【0453】

他の抗がん薬の例としては、これらに限定されるものものではないが、20-エピー1、
 25ジヒドロキシビタミンD3、5-エチニルウラシル、アビラテロン、アクラルビシン
 、アシルフルベン、アデシペノール、アドゼレシン、アルデスロイキン、ALL-TK拮
 抗薬、アルトレタミン、アンバムスチン、アミドックス、アミフォスチン、アミノレプリ
 ン酸、アンルビシン、アンサクリン、アナグレリド、アナストロゾール、アンドログラフ
 ォリド、血管形成阻害剤、拮抗薬D、拮抗薬G、アンタレリックス、抗背方化形態形成タ
 ンパク-1、アンチアンドロゲン、前立腺癌、アンチエストロゲン、アンチネオプラスト
 ン、アンチセンスオリゴヌクレオチド、アフジコリングリシネート、アポトーシス遺伝
 子修飾剤、アポトーシス調節剤、アプリン酸、アラ-CDP-DL-PTBA、アルギニ
 ンデアミナーゼ、アスラクリン、アタメスタン、アトリムスチン、アキシナスタチン1、
 アキシナスタチン2、アキシナスタチン3、アザセトロン、アザトシン、アザチロシン、
 バッカチン I I I 誘導体、バラノール、バチマスタト、BCR/ABL拮抗薬、ベンゾク
 ロリン、ベンゾイルスタウロスポリン、ベータラクタム誘導体、ベータアレチン、ベータ
 クラマイシンB、ベツリン酸、bFGF阻害剤、ビカルタミド、ビスアントレン、ビスジリ
 ジニルスペルミン、ビスナフィド、ビストラテンA、ビゼレシン、ブレフレート、プロピ
 リミン、ブドチタン、ブチオニンスルフォキシミン、カルシポトリオール、カルフォスチ
 ンC、カンプトテシン誘導体、カナリボックス I L-2、カペシタビン、カルボキサミド
 -アミノトリアゾール、カルボキシアミドトリアゾール、CaRest M3、CARN
 700、カルチラーゲ誘導阻害剤、カルゼレシン、カゼインキナーゼ阻害剤 (I C O S)

、カスチノスペルミン、セクロピンB、セトロレリックス、クロルルンス、クロロキノキサリンスルフォンアミド、シカプロスト、シスーポリフィリン、クラドリビン、クロミフェン類似体、クロトリマゾール、コリスマイシンA、コリスマイシンB、コンブレタスタチンA 4、コンブレタスタチン類似体、コナゲニン、クラムベスシジン8 1 6、クリスナトール、クリプトフィシン8、クリプトフィシンA誘導体、クラシンA、シクロペンタンスラキノン、シクロプラタム、シペマイシン、シタラビンオクフォスフェート、細胞溶解因子、サイトスタチン、デクリキシマブ、デシタビン、デヒドロジデムニンB、デスロレリン、デキサメタゾン、デクシフォスファミド、デクスラゾキサラン、デクスベラパミル、ジアジクオン、ジデムニンB、ジドックス、ジエチルノルスペルミン、ジヒドロ5-アザシチジン、ジヒドロタキソール、9-、ジオキサマイシン、ジフェニルスピロムスチン、ドセタキセル、ドコサノール、ドラセトロン、ドキシフルリジン、ドロロキシフェン、ドロナビノール、ヅオカルマイシンSA、エブセレン、エコムスチン、エデルフォシン、エドレコロマブ、エフロルニチン、エレメン、エミテフル、エピルピシン、エプリステリド、エストラムスチン類似体、エストロゲン作動薬、エストロゲン拮抗薬、エタニダゾール、エトボシドフォスフェート、エキセメスタン、ファドロゾール、ファザラビン、フェンレチニド、フィルグラスチム、フィナステリド、フラボピリドール、フレゼラスチン、フルアステロン、フルダラビン、フルオロダウノルニシン塩酸塩、フォルフェニメックス、フォルメスタン、フォストリエシン、フォテムスチン、ガドリニウムテキサフィリン、ガリウムニトレート、ガロシタビン、ガニレリックス、グラチナーゼ阻害剤、ゲムシタビン、グルタチオン阻害剤、ヘプスルファム、ヘレグリン、ヘキサメチレンビスアセタミド、ハイベリシン、イバンドロン酸、イダルピシン、イドキシフェン、イドラマントン、イルモフォシン、イロマススタート、イミダゾアクリドン、イミキモド、免疫刺激ペプチド、インスリン様成長因子-1受容体阻害剤、インターフェロン作動薬、インターフェロン、インターロイキン、イオベンゲアン、ヨードドキソルピシン、イボメアノール、4-、イロプラクト、イルソグラジン、イソベンガゾール、イソホモハリコンドリンB、イタセトロン、ジャスプラキノリド、カハラリドF、ラメラリナーNトリアセテート、ランレオチド、レイナマイシン、レノグラスチム、レンチナンスルフェート、レプトルスタチン、レトロゾール、白血病阻害因子、白血球アルファインターフェロン、ロイプロリド+エストロゲン+プロゲステロン、ロイプロレリン、レバミゾール、リアロゾール、線状ポリアミン類似体、親油性2糖ペプチド、親油性白金化合物、リソクリナミド7、ロバプラチン、ロムブリシリン、ロメトレキソール、ロニダミン、ロソキサントロン、ロバスタチン、ロキソリビン、ルルトテカン、ルテチウムテキサフィリン、リソフィリン、溶解性ペプチド、マイタンシン、マンノスタチンA、マリマススタート、マソプロコール、マスピン、マトリライシン阻害剤、マトリクスメタロプロティナーゼ阻害剤、メノガリル、メルバロン、メテレリン、メチオニナーゼ、メトクロプラミド、MIF阻害剤、ミフェプリストン、ミルテフォシン、ミリモスチム、不適正二本鎖RNA、マイトグアゾン、マイトラクトール、マイトマイシン類似体、マオトナフィド、マイトトキシシン線維芽細胞成長因子-サボリン、マイトキサントロン、モファロテン、モルグラモスチム、単クローン抗体、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン、モノフォスフォリル脂質A+ミオバクテリア細胞壁sk、モピダモール、多剤耐性遺伝子阻害剤、多発性腫瘍抑制剤1-系治療、マスタード抗癌剤、ミカペロキシドB、マイコバクテリア細胞壁抽出物、ミリアポロン、N-アセチルジアナリン、N-置換ベンズアミド、ナファレリン、ナグレスチップ、ナロキソン+ペンタゾシン、ナパビン、ナフテルピン、ナルトグラスチム、ネダプラチン、ネモルピシン、ネリドロ酸、中性エンドペプチダーゼ、ニルタミド、ニサマイシン、酸化窒素修飾剤、ニトロキシド抗酸化剤、ニトルリン、O6-ベンジルグアニン、オクトレオチド、オキセノン、オリゴヌクレオチド、オナプリストン、オndanセトロン、オndanセトロン、オラシン、口腔サイトカイン誘発剤、オルマプラチン、オサテロン、オキサリプラチン、オキサウノマイシン、パクリタキセル、パクリタキセル類似体、パクリタキセル誘導体、パラウアミン、パルミトイルリゾキシシン、パミドロ酸、パナキシトリオール、パノミフェン、パラバクチン、パゼリプチン、ペガスパルガーゼ、ペルデシン、ペントサンボリスルフェートソデ

10

20

30

40

50

ィウム、ペントスタチン、ペントロゾール、ペルフルブロン、ペルフォスファミド、ペリルアルコール、フェナジノマイシン、フェニルアセテート、フォスファターゼ阻害剤、ピシバニル、ピロカルピン塩酸塩、ピラルビシン、ピリトレキシム、プラセチンA、プラセチンB、プラスミノゲン活性化剤阻害剤、白金錯体、白金化合物、白金ートリアミン錯体、ポルフィメルソディウム、ポリフィロマイシン、プレドニソン、プロピルビスアクリドン、プロスタグランジンJ2、プロテアソーム阻害剤、タンパクA系免疫修飾剤、タンパクキナーゼC阻害剤、タンパクキナーゼC阻害剤、マイクロアルガル、タンパクチロシンフォスファターゼ阻害剤、プリンヌクレオシドフォスフォリラーゼ阻害剤、プルプリン、ピラゾロアクリジン、ピリドキシル化ヘモグロビンポリオキシエチレン共役体、raf拮抗薬、ラルチトレキシド、ラモセトロン、rasファルネシルタンパクトランスフェラーゼ阻害剤、ras阻害剤、ras-GAP阻害剤、レテリプチン脱メチル化物、レニウムRel86エチドロネート、リゾキシム、リボザイム、RIIレチナミド、ログレチミド、ロヒツキン、ロムルチド、ロキニメックス、ルビギノンB1、ルボキシム、サフィンゴール、サイントピン、SarCNU、サルコフィトールA、サルグラモスチム、Sdi1擬態、セムスチン、老化誘導阻害剤1、センスオリゴヌクレオチド、シグナルトランスダクション阻害剤、シグナルトランスダクション修飾剤、一本鎖抗原結合タンパク、シゾフィラン、ソブゾキサン、ソディウムボロカブテート、ソディウムフェニルアセテート、ソルベロール、ソマトメジン結合タンパク、ソネルミン、スパルフォシン酸、スピカマイシンD、スピロムスチン、スプレノペンチン、スポンギスタチン1、スクワラミン、幹細胞阻害剤、幹細胞分割阻害剤、スチピアミド、ストメライシン阻害剤、スルフィノシン、超活性血管作用性腸ペプチド拮抗薬、スラジスタ、スラミン、スワインソニン、合成グリコサミノグリカン、タリムスチン、タモキシフェンメチオジド、タウロムスチン、タザロテン、テコガランソディウム、テガフル、テルラピリリウム、テロメラゼ阻害剤、テモポルフィン、テモゾロミド、テニポシド、テトラクロロデカオキシド、テトラゾミン、タリブラスチン、チオコラリン、スロンボポイエチン、スロンボポイエチン擬態、サイマルファシン、サイモポイエチン受容体作動薬、サイモトリナン、甲状腺刺激ホルモン、錫エチルエチオプルプリン、チラパザミン、チタノセンビクロリド、トプセンチン、トレミフェン、全能幹細胞因子、翻訳阻害剤、トレチノイン、トリアセチルウリジン、トリシリピン、トリメトレキセート、トリプトレリン、トロピセトロン、ツロステリド、チロシンキナーゼ阻害剤、チルフォスチン、UBC阻害剤、ウベニメックス、尿生殖洞誘導成長阻害因子、ウロキナーゼ受容体拮抗薬、バプレオチド、バリオリンB、ベクター系、赤血球遺伝子治療、ベラレソール、ベラミン、ベルジン、ベルテポルフィン、ビノレルビン、ビンキサルチン、ビタキシム、ボロゾール、ザノテロン、ゼニプラチン、ジラスコルブおよびジノスタチンスタマラマルが挙げられる。

【0454】

UIを治療または予防する、有用な治療薬の例としては、これらに限定されるものものではないが、プロパンテリン、イミプラミン、ヒヨスシアミン、オキシブチニン、および、ジシクロミンが挙げられる。

【0455】

潰瘍を治療または予防する、有用な治療薬の例としては、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、のような制酸薬、重炭酸ナトリウムおよび重炭酸カルシウムのような制酸薬、スクラフレート、次サリチル酸ビスマス、次クエン酸ビスマスのようなビスマス化合物、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、およびニザチジンのような、H₂拮抗薬、オメプラゾール、イアンソプラゾール (iansoprazole)、およびランソプラゾールのようなH⁺、K⁺-ATPアーゼ阻害剤、カルベノキソロン、ミスプロストール、ならびに、例えばテトラサイクリン、メトロニダゾール、チミダゾール (timidazole)、クラリスロマイシン、およびアモキシシリンのような抗菌剤が挙げられる。

【0456】

IBDを治療または予防する有用な治療薬の例としては、これらに限定されるものものではないが、抗コリン薬、ジフェノキシレート、ロペラミド、脱臭アヘンチンキ、コデイン、例

10

20

30

40

50

えばメトロニダゾル、スルファサラジン、オルサラジー (olsalazie)、メサルアミン (mesalamine)、プレドニゾン、アザチオプリン、メルカプトプリン、およびメトトレキサートのような、広域抗生物質が挙げられる。

【0457】

IBSを治療または予防する有用な治療薬の例としては、これらに限定されるものではないが、プロパンテリン、例えばピレンザピン (pirenzapine)、メトクトラミン (methoctramine)、イプラトロピウム、チオトロピウム (tiotropium)、スコポラミン、メトスコポラミン、ホマトロピン、ホマトロピンメチルブロミド、およびメタンテリンのようなムスカリン受容体拮抗薬、および、例えばジフェノキシレートおよびロメラミドのような止瀉薬が挙げられる。

10

【0458】

嗜癮障害を治療または予防する有用な治療薬の例としては、これらに限定されるものではないが、メタドン、デシプラミン、アマンタジン、フルオキセチン、ブプレノルフィン、オピエート作用薬、3-フェノキシピリジン、レボメタジル (levomethadyl) アセテートヒドロクロリド、および、セロトニン拮抗薬が挙げられる。

【0459】

パーキンソン病およびパーキンソン症候群を治療または予防する有用な治療薬の例としては、これらに限定されるものではないが、カルビドパ/レボドパ、ペルゴリド、プロモクリプチン、ロピニロール (ropinirole)、プラミベキソール (pramipexole)、エンタカポン (entacapone)、トルカポン (tolcapone)、セレギリン、アマンタジン、および、トリヘキシフェニジルヒドロクロリドが挙げられる。

20

【0460】

有用な抗不安薬の例としては、これらに限定されるものではないが、例えばアルプラゾラム、プロチゾラム、クロルジアゼポキシド、クロバザム、クロナゼパム、クロラゼペート、デモキセパム (demoxepam)、ジアゼパム、エスタゾラム、フルマゼニル、フルラゼパム、ハラゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム、ニトラゼパム、ノルダゼパム、オキサゼパム、プラゼパム、クアゼパム、テマゼパム、およびトリアゾラムのような、ベンゾジアゼピン、ブスピロン、ジェピロン、イプサプリオン、チオスピロン、ゾルピコン、ゾルピデム、およびザレプロンのような、非ベンゾジアゼピン薬、例えばバルビツール (例えばアモバルビタール、アプロバルビタール、ブタバルビタール、ブタルビタール、メフォバルビタール、メトヘキシタール、ペントバルビタール、フェノバルビタール、セコバルビタール、および、チオペンタル) およびカルバメート (例えばメプロバメートおよびチバメートプロパンジオール) のような、トランクライザーが挙げられる。

30

【0461】

てんかんを治療または予防する有用な治療薬の例としては、これらに限定されるものではないが、カルバマゼピン、エトスクシミド、ギャバペンチン、ラモトリグニン、フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン、バルプロ酸、トリメタジオン、ベンゾジアゼピン類、ギャバペンチン、ラモトリジン、γ-ビニルギャバ、アセタゾラミド、およびフェルバメートが挙げられる。

40

【0462】

脳卒中を治療または予防する有用な治療薬の例としては、これらに限定されるものではないが、例えばヘパリンのような凝固阻止薬類、例えばストレプトキナーゼまたは凝固阻止薬のような、組織血餅を壊す薬剤類、例えばマニトールまたはコルチコステロイド類のような膨張を減ずる薬剤、および、アセチルサリチル酸が挙げられる。

【0463】

発作を治療または予防する有用な治療薬の例としては、これらに限定されるものではないが、カルバマゼピン、エトスクシミド、ギャバペンチン、ラモトリグニン、フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン、バルプロ酸、トリメタジオン、ベンゾジアゼピン類、ギャバペンチン、ラモトリジン、γ-ビニルギャバ、アセタゾラミド、およびフェルバ

50

メートが挙げられる。

【0464】

掻痒状態を治療または予防する有用な治療薬の例としては、これらに限定されるものではないが、ナルトレキソン、ナルメフェン、ダナゾール、例えばアミトリプチリン、イミプラミン、およびドキセピンのような、三環類、以下に述べる抗うつ剤類、メントール、カンフル、フェノール、プラモキシシン、カプサイシン、タール、ステロイド類、および、抗ヒスタミン類が挙げられる。

【0465】

精神病を治療または予防する有用な治療薬の例としては、これらに限定されるものではないが、例えば塩酸クロルプロマジン、メソリダジンベシレート、および塩酸トリダジンのようなフェノチアジン類、例えばクロルプロチキセン、および塩酸チオチキセンのようなチオキサnten類、クロザピン、リスペリドン、オランザピン、キエチアピン、フマル酸キエチアピン、ハロペリドール、デカン酸ハロペリドール、スクシン酸ロキサピン、塩酸モリンドン、ピモジド、およびジプラシドンが挙げられる。

10

【0466】

ハンチントン舞蹈病を治療または予防する有用な治療薬の例としては、これらに限定されるものではないが、ハロペリドールおよびピモジドが挙げられる。

【0467】

ALSを治療または予防する有用な治療薬の例としては、これらに限定されるものではないが、バクロフェン、神経栄養素類、リルゾール、チザニジン、例えばクロナゼパンおよびダントロレンのようなベンゾジアゼピン類が挙げられる。

20

【0468】

認識障害を治療または予防する有用な治療薬の例としては、これらに限定されるものではないが、例えばタクリン、ドネペジル、イブuproフェンのような痴呆を治療または予防する薬剤、例えばチオリダジンおよびハロペリドールのような抗精神病薬類、ならびに、以下に示すような抗うつ薬類が挙げられる。

【0469】

偏頭痛を治療または予防する有用な治療薬の例としては、これらに限定されるものではないが、スマトリプタン、メチセルギド、エルゴタミン、カフェイン、ならびに、例えばプロパノロール、ベラパミルおよびジバルブロックスのような、 β 遮断薬類が挙げられる。

30

【0470】

嘔吐を治療または予防する有用な治療薬の例としては、これらに限定されるものではないが、例えばオンダンセトロン、ドラセトロン、グラニセトロン、およびトロピセトロンのような5-HT₃受容体拮抗薬類、例えばプロクロルペラジン、チエチルペラジン、クロルプロマジン、メトクロプラミド、およびドムペリドンのようなドーパミン受容体拮抗薬類、例えばデキサメタゾンのような糖質コルチコイド類、ならびに、例えばロラゼパム、およびアルプラゾラムのようなベンゾジアゼピンが挙げられる。

【0471】

運動障害を治療または予防する有用な治療薬の例としては、これらに限定されるものではないが、レセルピンおよびテトラベナジンが挙げられる。

40

【0472】

抑うつ症を治療または予防する有用な治療薬の例としては、これらに限定されるものではないが、例えばアミトリプチリン、アモキサピン、ブプロピオン、クロミプラミン、デシプラミン、ドキセピン、イミプラミン、マプロチリン、ネファザドン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、トラゾドン、トリミプラミン、およびベンラフラキシンのような三環系抗うつ薬類、例えばフルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、およびセトラリンのような選択的セロトニン再取り込み阻害剤、例えばイソカルボキサジド、パルギリン、フェネルジン、およびトラニルシプロミンのようなモノアミンオキシダーゼ阻害剤、ならびに、例えばデキストロアムフェタミンおよびメチルフェニデートのような精神刺激薬が挙げられる。

50

【0473】

ピペラジン化合物および他の治療薬は、付加的に、または1つの実施態様においては、相乗効果的に作用することが可能である。1つの実施態様においては、ピペラジン化合物は他の治療薬と同時に投与される。1つの実施態様においては、有効量のピペラジン化合物および有効量の他の治療薬を含む組成物を投与することができる。かわりに、有効量のピペラジン化合物を含む組成物、および有効量の治療薬を含む異なる組成物を同時に投与することができる。他の実施態様においては、有効量のピペラジン化合物は、有効量の他の治療薬の投与の前または後に投与される。

【0474】

4. 3. 2. キット類

本発明は、ピペラジン化合物の動物への投与を簡単にすることができるキット類を含む。

【0475】

本発明の一般的なキットは、ピペラジン化合物のユニット剤形を含む。1つの実施態様においては、ユニット剤形は、有効量のピペラジン化合物および医薬上許容可能な担体または賦形剤を含むコンテナであり、無菌であってもよい。キットは、疼痛、UI、潰瘍、IBD、IBS、嗜癮障害、パーキンソン病、パーキンソン症候群、不安症、てんかん、脳卒中、発作、掻痒状態、精神病、認識障害、記憶欠損、脳機能障害、ハンチントン舞蹈病、ALS、痴呆、網膜症、筋けいれん、偏頭痛、嘔吐、運動障害、または、抑うつ症を治療するピペラジン化合物の使用方を説明したラベルまたは説明書をさらに含んでもよい。キットはまた、他の治療薬のユニット剤形、例えば有効量の他の治療薬を含むコンテナをさらに含んでもよい。1つの実施態様においては、キットは有効量のピペラジン化合物および有効量の他の治療薬を含むコンテナを含む。他の治療薬の例としては、これらに限定されるものではないが、上述のものが挙げられる。

【0476】

本発明のキット類は、ユニット剤形の投与に有用な器具をさらに含んでもよい。そのような器具の例としては、これらに限定されるものではないが、注射器、点滴バッグ、パッチ、吸入器および浣腸バッグが挙げられる。

【0477】

以下の実施例は本発明の理解を補助するために記載され、もちろん、本明細書および特許請求の範囲に記載された本発明を特に限定するように解釈するべきではない。本発明のこのようなバリエーション、例えば、当業者の認識範囲内のものであろう、現在知られるまたは後に開発されるすべての同等物の置き換え、および配合の変更または実験法の小さな変更は、本明細書に記載する本発明の範囲内であると考えられる。

【0478】

5. 実施例

実施例1～7は実例としてのピペラジン化合物の合成に関する。

【0479】

5. 1 実施例1：化合物1c～1kの合成

スキームA

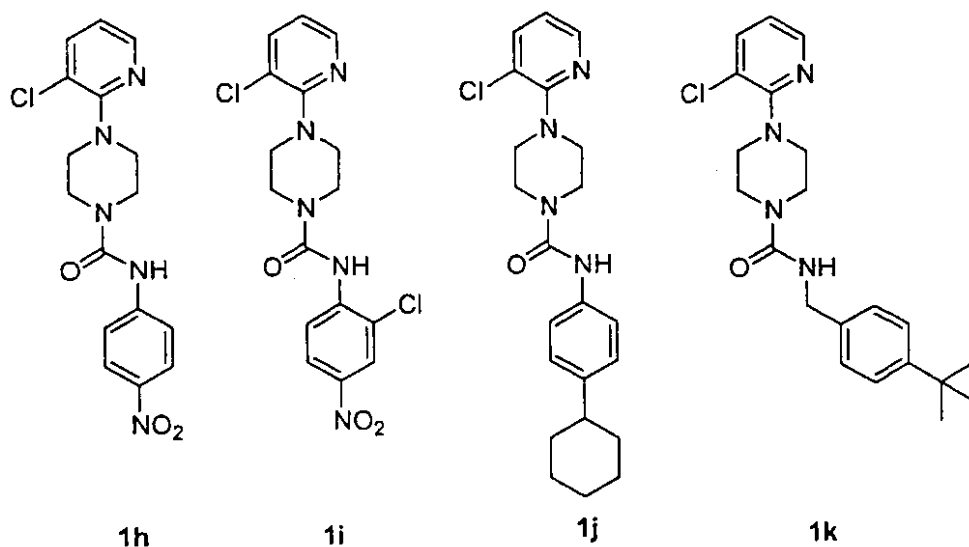
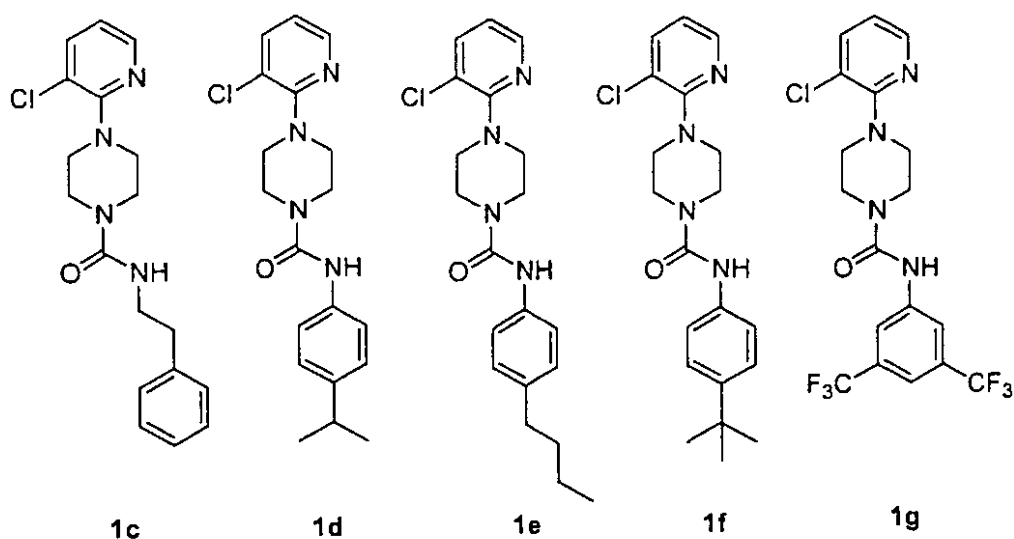
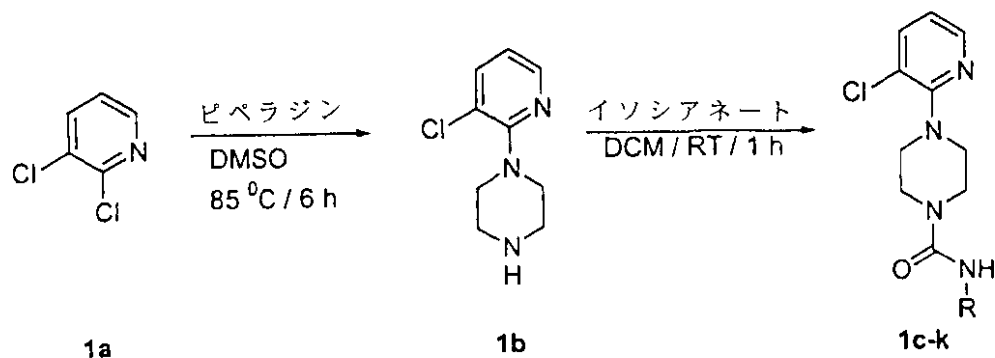
10

20

30

40

【化 3 2】



【0480】

2, 3-ジクロロピリジン 1a (0.22 g、1.45 mmol) および 1.1 当量のピペラジン (0.14 g、1.59 mmol) を 3 mL のジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、そして得られる混合物を 85 °C で 6 時間加熱した。反応混合物を続いて室温まで冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で抽出した。有機相を乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーを用いて精製し、化合物 1b を黄色の液体として得た。

【0481】

化合物 1c ~ k を化合物 1b より以下の手順に基づき製造した。

【0482】

1c: 3 ml の DMF に溶解した化合物 1b (440 mg、2.22 mmol) に、1.0 当量 (0.17 ml、0.32 mg、2.22 mmol) のフェネチルイソシアネートを加えた。得られた混合物を、室温で振盪機にかけた。反応を液体クロマトグラフィー質量分析 (LS/MS) により監視した。30 分後、反応生成物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) を用いて分離および精製し、0.11 g の化合物 1c を得た。

【0483】

1d: 3 ml の塩化メチレンに溶解した化合物 1b (110.0 mg、0.56 mmol) に、1.1 当量 (0.10 ml、0.10 g、0.61 mmol) の 4-*i*-プロピルフェニルイソシアネートを加えた。得られた混合物を、室温で振盪機にかけた。反応を LC/MS により監視した。30 分後、反応生成物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) を用いて分離および精製し、0.19 g (92%) の化合物 1d を白色固体として得た。

10

【0484】

1e: 3 ml の DMF に溶解した化合物 1b (440 mg、2.22 mmol) に、1.0 当量 (0.11 ml、0.39 g、2.22 mmol) の 4-*n*-ブチルフェニルイソシアネートを加えた。得られた混合物を、室温で振盪機にかけた。反応を LC/MS により監視した。30 分後、反応生成物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) を用いて分離および精製し、21.9 mg の化合物 1e を得た。

20

【0485】

1f: 3 ml の塩化メチレンに溶解した化合物 1b (127.6 mg、0.65 mmol) に、1.1 当量 (0.12 ml、0.12 g、0.72 mmol) の 4-*t*-ブチルフェニルイソシアネートを加えた。得られた混合物を、室温で振盪機にかけた。反応を LC/MS により監視した。30 分後、反応生成物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) を用いて分離および精製し、0.23 g (93%) の化合物 1f を白色固体として得た。

【0486】

1g: 3 ml の塩化メチレンに溶解した化合物 1b (201 mg、1.02 mmol) に、1.0 当量 (260 mg、1.02 mmol) の 3,5-ジトリフルオロメチルフェニルイソシアネートを加えた。得られた混合物を、室温で振盪機にかけた。反応を LC/MS により監視した。30 分後、反応生成物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) を用いて分離および精製し 236.4 mg の化合物 1g を得た。

30

【0487】

1h: 3 ml の塩化メチレンに溶解した化合物 1b (201 mg、1.02 mmol) に、1.0 当量 (167 mg、1.02 mmol) の 4-ニトロフェニルイソシアネートを加えた。得られた混合物を、室温で振盪機にかけた。反応を LC/MS により監視した。30 分後、反応生成物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) を用いて分離および精製し、18.9 g の化合物 1h を得た。

【0488】

1i: 3 ml の塩化メチレンに溶解した化合物 1b (201 mg、1.02 mmol) に、1.0 当量 (203 mg、1.02 mmol) の 2-クロロ-4-ニトロフェニルイソシアネートを加えた。得られた混合物を、室温で振盪機にかけた。反応を LC/MS により監視した。30 分後、反応生成物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) を用いて分離および精製し、155.7 mg の化合物 1i を得た。

40

【0489】

1j: 3 ml の塩化メチレンに溶解した化合物 1b (112 mg、0.57 mmol) に、1.5 当量 (170 mg、0.85 mmol) の 4-シクロヘキシルフェニルイソシアネートを加えた。得られた混合物を、室温で振盪機にかけた。反応を LC/MS により監視した。30 分後、反応生成物をカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン) を

50

用いて分離および精製し、202.2mgの化合物1jを得た。

【0490】

1k: 2mlのDMSOに溶解した2,3-ジクロロピリジン1a(22mg、0.14mmol)に、1.1当量(14mg、0.16mmol)のピペラジンを加えた。得られた混合物を、85℃で4時間振盪機にかけ、室温まで冷却し、1.5当量(40mg、0.21mmol)の4-tert-ブチルベンジルイソシアネートを加え、混合物を室温で1時間振盪機にかけた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)を用いて分離および精製し、8.5mgの化合物1kを得た。

【0491】

化合物1c~1kを、¹H NMRにより同定した。

10

【0492】

1c: ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.18(dd, 1H, J=4.7, 1.6), 7.60(dd, 1H, J=7.8, 1.6), 7.36-7.18(m, 5H), 6.87(dd, 1H, J=7.8, 4.7), 4.48(bs, 1H), 3.55-3.50(m, 2H), 3.48-3.45(m, 4H), 3.34-3.33(m, 4H), 2.85(t, 2H, J=7.1)。

【0493】

1d: ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.20(bd, 1H, J=4.6), 7.62(d, 1H, J=7.7), 7.29(d, 2H, J=8.4), 7.15(d, 2H, J=8.4), 6.87(dd, 1H, J=7.7, 4.8), 6.58(bs, 1H), 3.67-3.64(m, 4H), 3.41-3.39(m, 4H), 2.91-2.84(m, 1H), 1.23(d, 6H, J=6.9)。

20

【0494】

1e: ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.19(dd, 1H, J=4.7, 1.5), 7.61(dd, 1H, J=7.7, 1.5), 7.25(d, 2H, J=8.4), 7.10(d, 2H, J=8.4), 6.89(dd, 1H, J=7.7, 4.7), 6.34(s, 1H), 3.67-3.64(m, 2H), 3.42-3.40(m, 4H), 2.58(t, 2H, J=7.6), 1.56(m, 2H), 1.32(m, 2H), 0.91(t, 3H, J=7.3)。

【0495】

1f: ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.25(dd, 1H, J=4.8, 1.6), 7.67(dd, 1H, J=7.7, 1.6), 7.39-7.32(m, 4H), 6.95(dd, 1H, J=7.7, 4.7), 6.41(bs, 1H), 3.73-3.70(m, 4H), 3.49-3.46(m, 4H), 1.36(s, 9H)。

30

【0496】

1g: ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.26(dd, 1H, J=4.7, 1.6), 7.97(s, 2H), 7.70(dd, 1H, J=7.8, J=1.6), 7.59(s, 1H), 6.97(dd, 1H, J=7.8, 4.8), 6.76(s, 1H), 3.77-3.74(m, 4H), 3.51-3.48(m, 4H)。

40

【0497】

1h: ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.27-8.24(m, 3H), 7.70(dd, 1H, J=7.8, J=1.6), 7.62(dd, 2H, J=7.2, 2.0), 6.97(dd, 1H, J=7.8, 4.7), 6.80(bs, 1H), 3.78-3.75(m, 4H), 3.52-3.49(m, 4H)。

【0498】

1i: ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.58(d, 1H, J=9.3), 8.36(d, 1H, J=2.5), 8.27(dd, 1H, J=4.8, 1.7), 7.70(DD, 1H, J=7.8, 1.6), 7.48(bs, 1H), 6.98(dd, 1H, J=7.8, 4.8), 3.82-3.79(m, 4H), 3.54-3.5

50

2 (m, 4H)。

【0499】

1j: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.26 (dd, 1H, $J=4.7$, 1.6), 7.68 (dd, 1H, $J=7.8$, 1.6), 7.34 (bd, 2H $J=8.4$), 7.21 (bd, 2H $J=8.4$), 6.94 (dd, 1H, $J=7.7$, 4.7), 6.37 (bs, 1H), 3.73–3.70 (m, 4H), 3.49–3.47 (m, 4H), 2.51 (m, 1H), 1.89 (m, 4H), 1.8 (m, 1H), 1.48–1.41 (m, 4H)。

【0500】

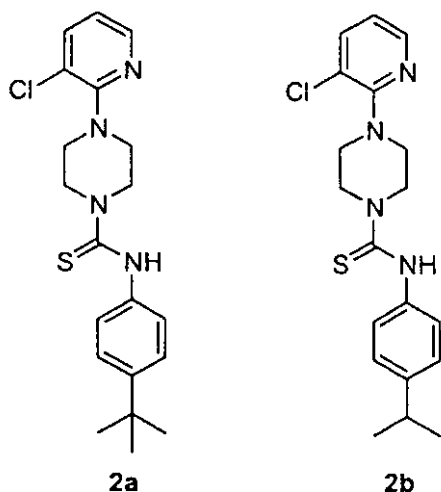
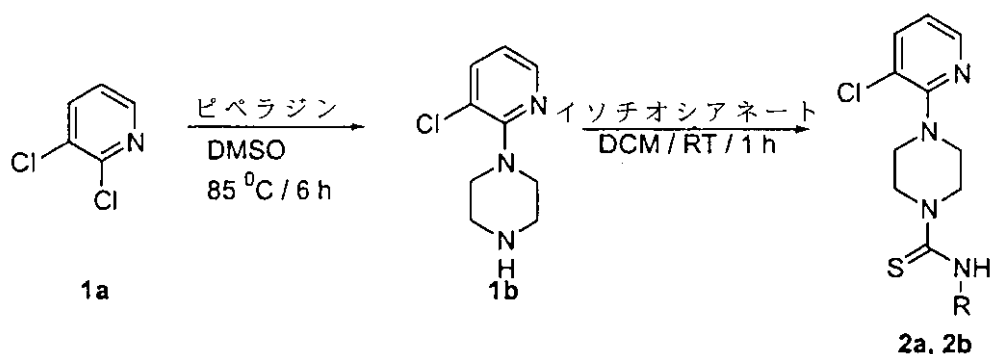
1k: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.24 (dd, 1H, $J=4.8$, 1.7), 7.66 (dd, 1H, $J=7.8$, 1.7), 7.45–7.34 (m, 4H), 6.93 (dd, 1H, $J=7.8$, 4.8), 4.78 (t, 1H, $J=5.0$), 4.48 (d, 2H, $J=5.3$), 3.62–3.59 (m, 4H), 3.43–3.40 (m, 4H), 1.37 (s, 9H)。

【0501】

5.2 実施例2：化合物2aおよび2bの合成

スキームB

【化33】



【0502】

化合物2aおよび2bを化合物1b（実施例1で製造）より以下の手順に基づき製造した。

2a：化合物1b（440mg、2.22mmol）を3mLのジメチルホルムアミドに溶解し、1当量（0.42g、2.22mmol）の4-tert-ブチルフェニルイソチオシアネートを溶液に加え、そして得られた反応混合物を室温で振盪機にかけた。反応をLC/MSを用いて監視した。30分後、反応生成物をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）を用いて分離および精製し、75.6mgの2aを白色固体として得た。

10

20

30

40

50

【0503】

2b: 化合物1b (440mg、2.22mmol) を3mLのジメチルホルムアミドに溶解し、1当量 (0.39g、2.22mmol) の4-イソプロピルフェニルイソチオシアネートを溶液に加え、そして得られた反応混合物を室温で振盪機にかけた。反応をLC/MSを用いて監視した。30分後、反応生成物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) を用いて分離および精製し、28.6mgの2aを白色固体として得た。

【0504】

化合物2aおよび2bを、 ^1H NMRにより同定した。

【0505】

2a: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.18 (dd, 1H, $J=4.7, 1.6$), 7.60 (dd, 1H, $J=7.8, 1.6$), 7.35 (d, 2H, $J=8.5$), 7.20 (s, 1H), 7.10 (d, 2H, $J=8.5$), 6.88 (dd, 1H, $J=7.8, 4.7$), 4.00–3.98 (m, 4H), 3.47–3.44 (m, 4H), 1.31 (s, 9H)。

【0506】

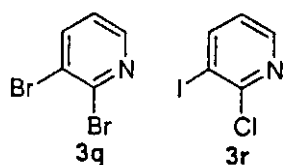
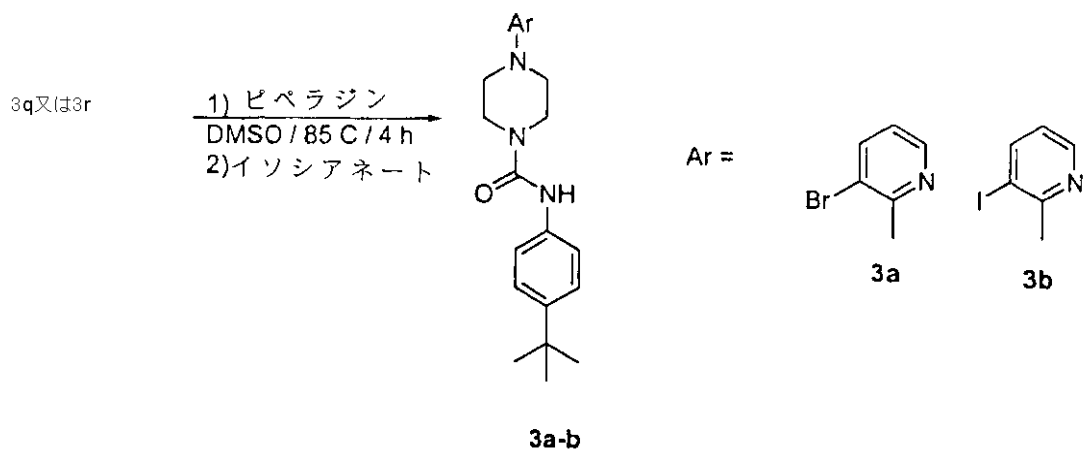
2b: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.18 (dd, 1H, $J=4.7, 1.6$), 7.60 (dd, 1H, $J=7.8, 1.6$), 7.20 (d, 2H, $J=8.4$), 7.08 (d, 2H, $J=8.4$), 6.88 (dd, 1H, $J=7.8, 4.7$), 4.00–3.98 (m, 4H), 3.47–3.44 (m, 4H), 2.93–2.86 (m, 1H), 1.24 (d, 6H, $J=6.9$)。

【0507】

5.3 実施例3: 化合物3a~3bの合成

スキームC

【化34】



【0508】

化合物3aおよび3bを以下の手順で製造した。

【0509】

3a: 3mLのDMSOに溶解した化合物3q (0.25g、1.07mmol) に、1

10

20

30

40

50

． 1 当量 (0.1 g、1.17 mmol) のピペラジンを加え、得られた反応混合物を 85℃で 4 時間、振盪機にかけた。4 時間後、反応混合物を室温まで冷却し、1.1 当量 (0.21 g、1.17 mmol) の 4-*t*-ブチルフェニルイソシアネートを加え、混合物を室温で 1 時間振盪機に入れた。続いて反応生成物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル／ヘキサン) を用いて分離および精製し、91.2 mg の 3a を白色固体として得た。

【0510】

3b : 3 ml の DMSO に溶解した化合物 3r (24 mg、0.097 mmol) に、1.2 当量 (11 mg、0.12 mmol) のピペラジンを加え、得られた反応混合物を 85℃で 4 時間、振盪機にかけた。4 時間後、反応混合物を室温まで冷却し、1.0 当量 (17 mg、0.097 mmol) の 4-*t*-ブチルフェニルイソシアネートを加え、混合物を室温で 1 時間振盪機にかけた。続いて反応生成物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル／ヘキサン) を用いて分離および精製し、20.3 mg の化合物 3b を得た。

【0511】

化合物 3a および 3b を、¹H NMR により同定した。

【0512】

3a : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.27 (dd, 1H, J = 4.7, 1.6), 7.84 (dd, 1H, J = 7.8, 1.6), 7.35–7.29 (m, 4H), 6.85 (dd, 1H, J = 7.8, 4.7), 6.35 (bs, 1H), 3.70–3.67 (m, 4H), 3.42–3.40 (m, 4H), 1.32 (s, 9H)。

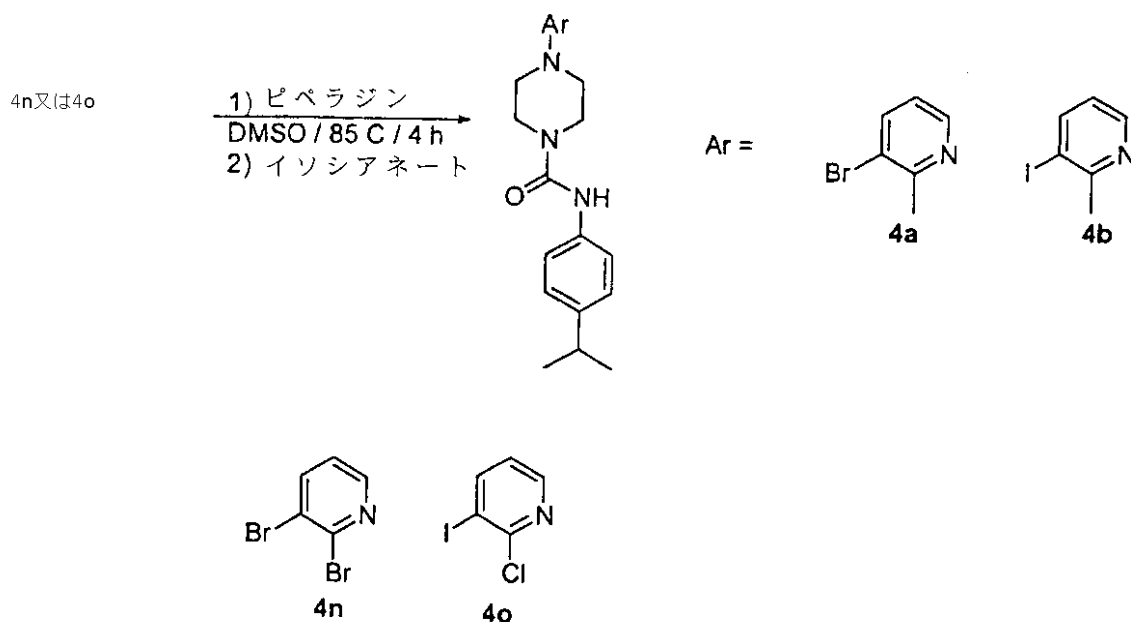
【0513】

3b : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.34 (dd, 1H, J = 4.7, 1.7), 8.15 (dd, 1H, J = 7.7, 1.7), 7.39–7.33 (m, 4H), 6.76 (dd, 1H, J = 7.7, 4.7), 6.40 (s, 1H), 3.75–3.72 (m, 4H), 3.40–3.37 (m, 4H), 1.36 (s, 9H)。

【0514】

5. 4 実施例 4 : 化合物 4a～4b の合成 スキーム D

【化 35】



【0515】

化合物 4a および 4b を以下の手順で製造した。

4 a : 3 ml の DMSO に溶解した化合物 4 n (0 . 2 4 g 、 1 . 0 1 mmol) に、1 . 1 当量 (0 . 0 9 6 g 、 1 . 1 1 mmol) のピペラジンを加え、得られた反応混合物を 8 5 °C で 4 時間、振盪機にかけた。4 時間後、反応混合物を室温まで冷却し、1 . 1 当量 (0 . 1 8 ml 、 0 . 1 8 g 、 1 . 1 1 mmol) の 4 - i - プロピルフェニルイソシアネートを加え、混合物を室温で 1 時間振盪機にかけた。続いて反応生成物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) を用いて分離および精製し、5 6 . 2 mg の化合物 4 a を白色固体として得た。

4 b : 3 m l の DMSO に溶解した化合物 4 a (2 4 m g 、 0 . 0 9 7 m m o l) に、 1 . 2 当量 (1 1 m g 、 0 . 1 2 m m o l) のピペラジンを加え、得られた反応混合物を 8 5 ° C で 4 時間、振盪機にかけた。 4 時間後、反応混合物を室温まで冷却し、 1 . 0 当量 (1 6 m g 、 0 . 0 9 7 m m o l) の 4 - i - プロピルフェニルイソシアネートを加え、混合物を室温で 1 時間振盪機にかけた。続いて反応生成物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) を用いて分離および精製し、 1 9 . 6 m g の化合物 3 b を得た。

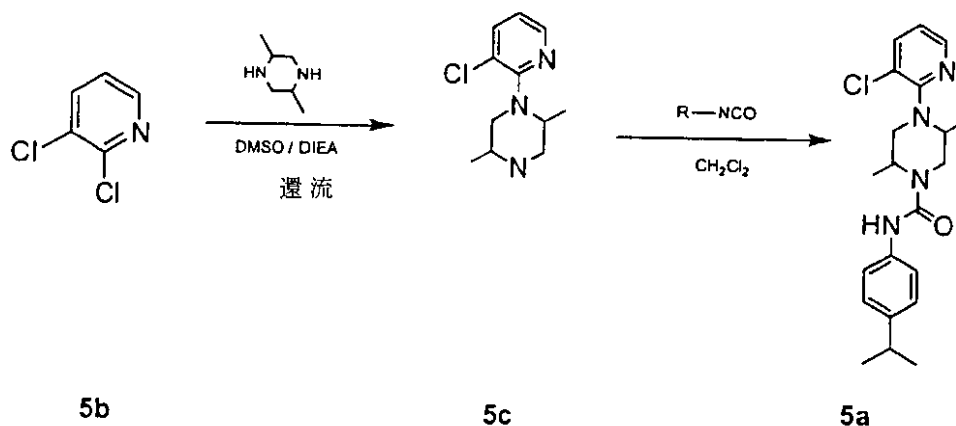
化合物 4 a および 4 b を、 ^1H NMR により同定した。

4 a : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.34 (dd, 1H, $J=4.7, 1.6$), 8.15 (dd, 1H, $J=7.7, 1.6$), 7.34 (d, 2H $J=8.5$), 7.21 (d, 2H $J=8.5$), 6.76 (dd, 1H $J=7.7, 4.7$), 6.41 (s, 1H), 3.75–3.72 (m, 4H), 3.39–3.36 (m, 4H), 2.94–2.91 (m, 1H), 1.28 (d, 6H, $J=6.9$)。

4 b : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.31 (d, 1H, $J=4.8$), 7.27 (bd, 2H, $J=8.5$), 7.13 (d, 2H, $J=8.5$), 6.51 (t, 1H, $J=4.7$), 3.86–3.83 (m, 4H), 3.56–3.53 (m, 4H), 2.85–2.82 (m, 1H), 1.20 (d, 6H, $J=6.9$) .

5. 5 実施例 5：化合物 5 a の合成

【化 3 6】



化合物 5 b (1 g) の 5 0 m L の D M S O 溶液に、2, 5-ジメチルピペラジン (3 当量) を加え、ジ-イソプロピルエチルアミン (D I E A) (0. 8 7 g) を加えた。反応混合物を 1 2 0 ° C で 1 5 時間攪拌した。水および酢酸エチルを反応混合物に加え、そして、有機相および水相を分離した。水相を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機抽出物を合わせ、

水で洗浄し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、そして濃縮し、化合物 5 c (0.44 g) を得た。化合物 5 c (0.44 g) を 4-*i*-プロピルフェニルイソシアネート (1.2 当量) と DCM (2 mL) 中で反応させ、化合物 5 a (0.028 g) を得た。化合物 5 a をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサンが 30 : 70) を用いて精製した。化合物 5 a を、¹H NMR を用いて同定した。

【0523】

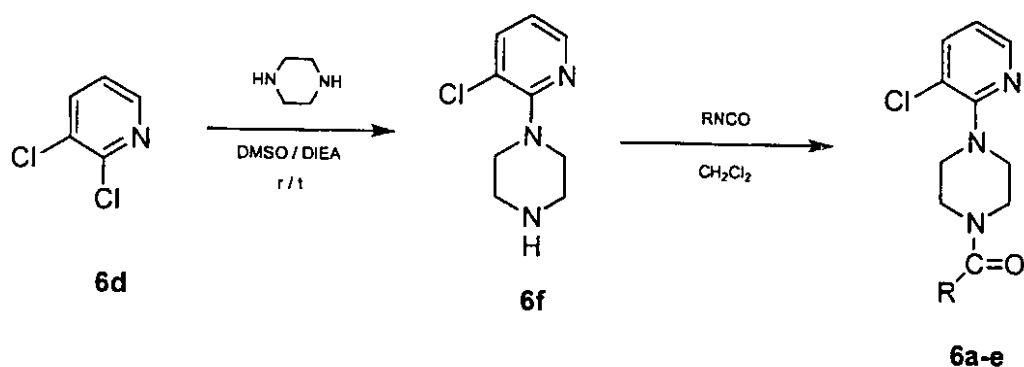
5 a : ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 1.24 (d, 3H), 1.29 (d, 6H), 2.23 (d, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.40 (d, 1H), 3.71 (q, 3H), 4.45 (bs, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.75 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.51 (dd, 1H), 8.12 (m, 1H)。

【0524】

5. 6 実施例 6 : 化合物 6 a ~ 6 e の合成

スキーム F

【化 37】



RNCO=

a	4-BrPhNCO
b	4-I-PhNCO
c	4-CH ₃ COPhNCO
d	4-(PhCH ₂ O)PhNCO
e	4-n-prPhNCO

R =

6a	4-BrPhN-
6b	4-I-PhN-
6c	4-CH ₃ COPhN-
6d	4-(PhCH ₂ O)PhN-
6e	4-n-prPhN-

【0525】

25 mL のジメチルスルホキシド (DMSO) 中の化合物 6 d (2 g) にピペラジン (3.46 g) を加え、次に DIEA (1.76 g) を加えた。反応混合物を 120 °C で 15 時間攪拌した。水および酢酸エチルを反応混合物に加え、そして、有機相および水相を分離した。水相を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機抽出物を合わせ、水で洗浄し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、そして濃縮し、化合物 6 f (1.3 g) を得た。化合物 6 f (0.2 g) を適切なイソシアネート、5 mL の DCM 中の RNCO (化合物 6 a には 0.047 g の 4-ブromoフェニルイソシアネート、化合物 6 b には 0.53 g の 4-ヨードフェニルイソシアネート、化合物 6 c には 0.43 g の 4-アセチルフェニルイソシアネート、化合物 6 d には 0.50 g の 4-ベンジルオキシフェニルイソシアネート、そして化合物 6 e には 0.16 g の 4-n-プロピルフェニルイソシアネート) と反応させ、化合物 6 a ~ 6 e を得た。化合物 6 a ~ e を、¹H NMR により同定した。

【0526】

6 a : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 3.25 (bs, 4H), 3.75 (bs, 4H), 7.01 (m, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.92 (dd, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.82 (s, 1H)。

【0527】

6 b : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 3.25 (bs, 4H), 3.75 (bs, 4H), 7.01 (m, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.92 (dd, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.82 (s, 1H)。

【0528】

6 c : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 2.25 (s, 3H), 3.35 (bs, 4H), 3.75 (bs, 4H), 7.01 (m, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 8.27 (dd, 1H), 9.05 (dd, 1H), 9.47 (s, 1H)。

【0529】

6 d : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) : 3.35 (bs, 4H), 3.75 (bs, 4H), 5.01 (s, 2H), 6.90 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 7.45–7.55 (bm, 7H), 7.77 (dd, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.40 (s, 1H)。

【0530】

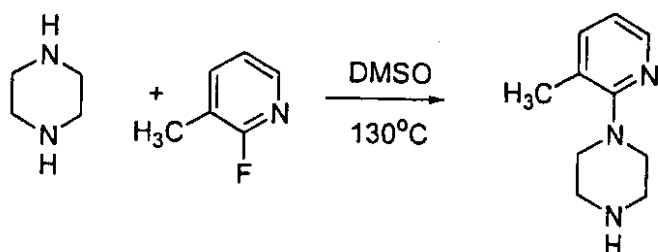
6 e : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) : 0.91 (m, 3H), 1.52 (m, 2H), 2.50 (q, 2H), 3.25 (t, 4H), 3.62 (t, 4H), 6.45 (s, 1H), 6.82 (dd, 1H), 7.15 (t, 2H), 7.25 (t, 2H), 7.78 (dd, 1H), 8.25 (dd, 1H)。

【0531】

5.7 実施例7：化合物7a～7iの合成

スキームG

【化38】



7j

【0532】

20 mLのDMSO中の5 g (43.65 mmol)の2-フルオロ-3-メチルピリジンに20 g (～5.3当量)のピペラジンを加え、そして、得られた混合物を乾燥管下で加熱し終夜還流(～130℃)した。反応物を冷却し、50 mLのH₂Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した(3×40 mL)。有機相をH₂O、飽和NaCl水溶液で洗浄し、MgSO₄を用いて乾燥させた。有機溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣を最小量のCH₂Cl₂に溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー(溶出：酢酸エチル／ヘキサンから酢酸エチル／MeOHに比率を変化させた)を用いて2.2 g (収率：28.4%)の7jを黄白色の油として得た。化合物7jを、 ^1H NMRにより同定した。クロマトグラフィー。

【0533】

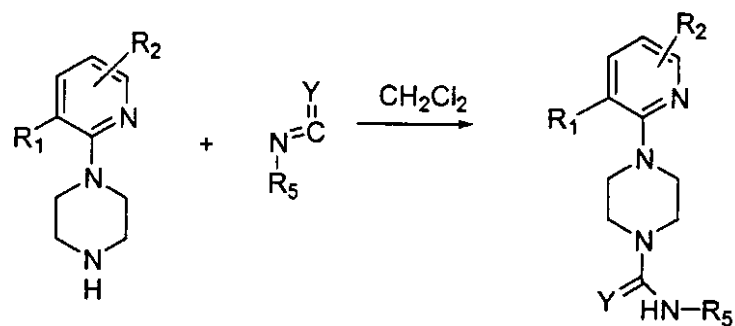
7j : ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.70 (ブロード s, 1), 2.29 (s, 3), 3.03 (t, 4), 3.11 (t, 4), 6.85 (dd, 1), 7.40 (d, 1), 8.18 (d, 1)。

【0534】

他のピペラジン化合物類は、他の適切に置換された2-フルオロピリジン類を用い、スキームHに基づき製造可能である。

スキームH

【化 3 9】



Y=O又はS

10

【0535】

10 mL の CH_2Cl_2 中の 0.239 g (1.3472 mmol) の 3-メチル 2-ピペラジニルピリジン (7j) に、0.236 g (1 当量) の 4-tert-ブチルフェニルイソシアネートを加えた。混合物を N_2 下で終夜撹拌した。続いて溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、0.34 g (収率: 71.6%) の 7a を白色の結晶として得た ($\text{R}_1 = 3\text{-CH}_3$ 、 $\text{R}_2 = \text{H}$ 、 $\text{Y} = \text{O}$ 、および $\text{R}_5 = 4\text{-tert-ブチルフェニル}$ の場合のスキーム I を参照)。

【0536】

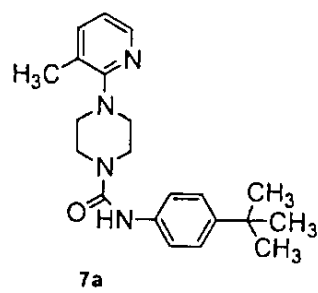
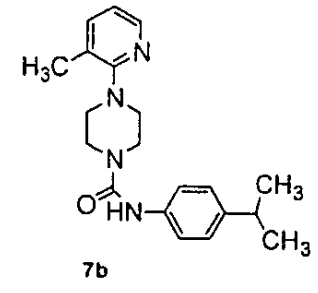
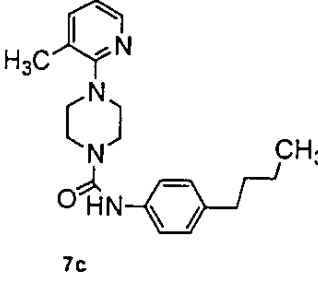
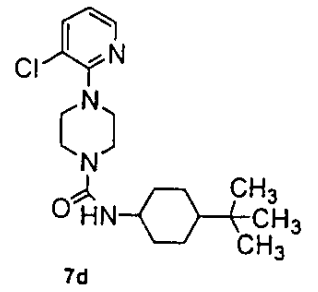
20

化合物 7b~f は、化合物 7a の製造に用いられたものと類似の方法を用い、しかし適当なイソシアネートを用いて製造された。化合物 7a~f の構造を、以下の表 I に示す。

【表 2 3】

表 I 化合物

7a-f.

R ₁	R ₂	R ₅	Y	生成物
3-Me	H	4- <i>tert</i> -ブチルフェニル	O	 7a
3-Me	H	4-イソプロピルフェニル	O	 7b
3-Me	H	4-ブチルフェニル	O	 7c
3-Cl	H	4- <i>tert</i> -ブチルシクロヘキシル	O	 7d

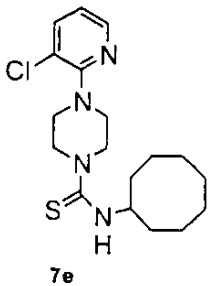
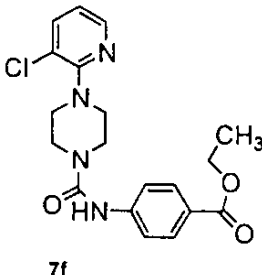
10

20

30

40

【表 2 4】

R ₁	R ₂	R ₅	Y	生成物
3-Cl	H	シクロオクチル	S	 7e
3-Cl	H	4-エチルカルボキシレート フェニル	O	 7f

【0537】

化合物 7a～f を、¹H NMR により同定した。

【0538】

7a: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.26 (s, 9), 2.30 (s, 3), 3.20 (t, 4), 3.64 (t, 4), 6.41 (ブロード s, 1), 6.89 (t, 1), 7.30 (m, 4), 7.42 (d, 1), 8.16 (d, 1)。

【0539】

7b: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.21 (d, 6), 2.29 (s, 3), 2.83 (m, 1), 3.17 (t, 4), 3.62 (t, 4), 6.62 (ブロード s, 1), 6.88 (dd, 1), 7.14 (d, 2), 7.27 (d, 2), 7.42 (dd, 1), 8.12 (dd, 1)。

【0540】

7c: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.90 (t, 3), 1.31 (m, 2), 1.53 (m, 2), 2.28 (s, 3), 2.53 (t, 3), 3.15 (t, 4), 3.60 (t, 4), 6.76 (s, 1), 6.88 (dd, 1), 7.07 (d, 2), 7.27 (d, 2), 7.42 (d, 1), 8.15 (d, 1)。

【0541】

7d: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.85 (s, 9), 0.96 (m, 1), 1.12 (m, 4), 1.79 (t, 2), 2.06 (t, 2), 3.28 (t, 4), 3.50 (t, 4), 3.60 (m, 1), 4.34 (d, 1), 7.02 (dd, 1), 7.87 (d, 1), 8.43 (d, 1)。

【0542】

7e: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.70 (m, 12), 2.06 (m, 2), 3.54 (t, 4), 4.04 (t, 4), 4.73 (m, 1), 5.65 (d, 1), 6.97 (dd, 1), 7.71 (d, 1), 8.26 (d, 1)。

【0543】

7f: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.38 (t, 3), 3.41 (t, 4), 3.68 (t, 4), 4.32 (quartet, 2), 6.89 (m, 1), 6.96 (ブロード s, 1), 7.48 (dd, 2), 7.63 (d, 1), 7.97 (

10

20

30

40

50

d, 2), 8. 19 (d, 1)。

【0544】

5. 8 実施例8：ピペラジン化合物類の、ヒトVR1受容体への結合

VR1拮抗作用は、疼痛の予防を伴ってきた（例えば、R. Wrigglesworth and C. Walpole, "Capsaicin-like Agonists," *Drugs of the Future*, 23 (5), pp. 531-538 (1998); S. Bevan P. McIntyre, "Vanilloid Receptors: Pivotal Molecules in Nociception," *Current Opinions in CPNS Investigation al Drugs*, vol. 2, no. 2, pp. 178-185 (2000) および A. Szallash and P. Blumberg, "Vanilloid (Capsaicin) Receptors and Mechanisma," *Pharmacology Reviews*, vol. 51, no. 2, pp. 159-211 (1999) を参照)

10

【0545】

VR1を阻害する能力を有する化合物類をアッセイする方法は当業者に周知であり、例えば、Duckworthらの米国特許第6, 239, 267号、McIntyreらの米国特許第6, 406, 908号、または、Juliusらの米国特許第6, 335, 180号に開示されている。

【0546】

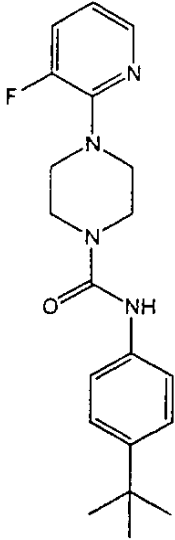
20

一般的にピペラジン化合物類は、カプサイシン誘起性活性化の阻害のためのIC₅₀値が25 μMより低く、好適には1, 000 nMより低く、さらに好適には500 nMより低く、または、pH-誘起性不活性化の阻害のためのIC₅₀値は、10 μMより低く、好適には1, 000 nMより低く、さらに好適には500 nMより低い。

【0547】

以下のピペラジン化合物は、VR1のカプサイシン誘起性活性化およびpH-誘起性不活性化を以下に示すように抑制する。

【表 2 5】

化合物	カプサイシン誘起性 活性化の抑制 IC₅₀ (nM) IC ₅₀ 平均値 ± SEM ^a (n) ^b	pH-誘起性不活性化 の抑制 IC₅₀ (nM) IC ₅₀ 平均値 ± SEM ^a (n) ^b
	1.3 ± 1.2 (3)	5.4 ± 2.5 (3)

^aSEM = 標準偏差^bn = 実験数

【0548】

5. 9 実施例 9 : ピペラジン化合物類の mGluR5 への結合

ピペラジン化合物類が mGluR5 へ結合し、その活性を調節することを説明するために、以下の星状細胞アッセイを用いることが可能である。

【0549】

細胞培養：第1のグリア培養を、スプレーグドーリー (Sprague-Dawley) 18日齢胚より製造する。胚は、切り離され、すりつぶすことにより分離する。得られた細胞ホモジネートは、ポリ-D-リシンにより被覆された T-175 フラスコ (ニュージャージー州、フランクリンレークのベクトンディッキンソン社より BIOCOAT として市販) 上の、25 mM の HEPES により緩衝されたダルベルッコ変法イーグル培地 (「DMEM」、pH 7.4) 中に塗布され、15% 牛胎児血清 (「FCS」、ネブラスカ州オマハの Hyclone Laboratories Inc. より市販) を加え、37℃ および 5% CO₂ において培養される。24 時間後、FCS の補充は 10% に減らされる。6 日目に、乏突起神経膠細胞および小神経膠細胞を、フラスコの側面を強く叩くことにより除去する。この精製ステップの1日後、第2の星状細胞の培養を、96 ポリ-D-リシンにより被覆された T175 フラスコ (BIOCOAT) 上に、DMEM および 10% FCS 中で 65,000 細胞/ウェルの密度でサブプレーティングすることにより行った。24 時間後、星状細胞を無血清培地で洗浄し、グルタミン酸塩無しの DMEM 中で、0.5% FCS、20 mM の HEPES、10 ng/mL の上皮増殖因子 (「EGF」、1 mM のピルビン酸ナトリウム、および 1 X ペニシリン/ストレプトマイシンを補充し、pH 7.5 で 3 から 5 日間 37℃ および 5% CO₂ において培養した。この方法は、S. Miller らが J. Neuroscience 15 (9) : 6103-6109 (1995) に示すように、星状細胞による mGluR5 受容体を発現させる。

【0550】

アッセイ手順：星状細胞を EGF と共に 3~5 日間培養後、127 mM の NaCl、5 mM の KCl、2 mM の MgCl₂、700 mM の NaH₂PO₄、2 mM の CaCl₂、

10

20

30

40

50

5 mMの NaHCO_3 、8 mMのHEPES、10 mMのグルコースでpH 7.4（「アッセイ緩衝液」）において洗浄し、色素Fluo-4（最終で3 mM）を含むアッセイ緩衝液を0.1 mL用いて、Fluo-4（オレゴン州ユージーンのMolecular Probes Inc. より市販）を取り込む。色素取り込みの90分後、細胞を0.2 mLのアッセイ緩衝液で2回洗浄し、0.1 mLのアッセイ緩衝液中に再懸濁する。星状細胞を含むプレートを、グルタミン酸塩の存在下および拮抗薬の存在または非存在下でのカルシウム移動フラックス（calcium mobilization flux）の評価のため、蛍光イメージングプレートリーダー（カルフォルニア州サニーベールのMolecular Devices Corporationから市販）に移した。蛍光を15秒間観測し基線を確認した後、各種濃度のピペラジン化合物を含むDMSO溶液をアッセイ緩衝液（コンペティションカーブ（competition curve）向けの4×希釈を0.05 mL）で希釈し、細胞プレートに加え、蛍光を2分間観測する。続いて、0.05 mLの4×グルタミン酸塩溶液（拮抗薬）を各ウェルに加え、10 mLの各ウェルを最終グルタミン酸塩濃度とする。続いて、拮抗薬の追加後さらに60秒間プレート蛍光を観測する。アッセイの最終DMSO濃度は1.0%である。各実験において、蛍光を時間の関数として観測し、データをマイクロソフト・エクセルおよびグラフパッド・プリズムを用いて分析する。用量反応曲線を非線形回帰（non-linear regression）を用いて適合させ、 IC_{50} 値を求める。各実験において、各実験点を2回求める。結果は、mGluR5に結合し、その活性を調節するピペラジン化合物を示す。

【0551】

ピペラジン化合物がmGluR5へ結合し、その活性を調節することを説明するために、以下のCHOアッセイを用いることが可能である。

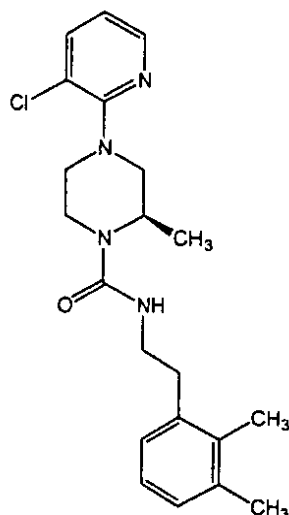
【0552】

40,000 CHO-ラットmGluR5細胞／ウェルを96ウェルプレート（Costar 3409、黒色、クリアボトム、96ウェル、組織培養処理済）に、ダルベッコ変法イーグル培地（DMEM、pH 7.4）中でのオーバーナイト培養向けに塗布し、グルタミン、10% FBS、1% ペニシリン／ストレプトマイシン、および、500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ジェネティシンを補充した。CHO-ラットmGluR5細胞を洗浄し、Optimem（Optimem）培地で処理し、そして、細胞を導入する前に1～4時間培養した。続いて細胞プレートをローディング緩衝液（127 mMのNaCl、5 mMのKCl、2 mMの MgCl_2 、700 μM の NaH_2PO_4 、2 mMの CaCl_2 、5 mMの NaHCO_3 、8 mMのHEPES、10 mMのグルコース、pH 7.4）で洗浄し、続いて、0.1 mLのローディング緩衝液中の3 μM のFluo-4（Molecular Probes Inc.、オレゴン州ユージーンより市販）を用い培養した。色素ローディングの90分後、細胞を0.2 mLのローディング緩衝液で2回洗浄し、0.1 mLのローディング緩衝液中に再懸濁する。CHO-ラットmGluR5細胞を含むプレートを、グルタミン酸塩の存在下および試験化合物の存在または非存在下でのカルシウム動員フラックス（calcium mobilization flux）の評価のため、蛍光イメージングプレートリーダー（FLIPR）（Molecular Devices Corporation、カルフォルニア州サニーベールより市販）に移した。蛍光を15秒間観測し基線を確認した後、各種濃度の試験化合物を含むDMSO溶液をローディング緩衝液（コンペティションカーブ（competition curve）向けの4×希釈を0.05 mL）で希釈し、細胞プレートに加え、蛍光を2分間観測した。続いて、0.05 mLの4×グルタミン酸塩溶液（拮抗薬）を各ウェルに加え、10 μM の各ウェルを最終グルタミン酸塩濃度とした。続いて、拮抗薬の追加後さらに60秒間プレート蛍光を観測する。アッセイの最終DMSO濃度は1.0%だった。各実験において、蛍光を時間の関数として観測し、データをマイクロソフト・エクセルおよびグラフパッド・プリズムを用いて分析する。用量反応曲線を非線形回帰を用いて適合させ、 IC_{50} 値を求めた。各実験において、各実験点を2回求めた。

【0553】

以上のCHOアッセイを用いると、以下の化合物はmGluR5を10 μMの濃度で阻害する。

【化40】



10

【0554】

5. 10: 実施例10: 疼痛の予防または治療のための生体内アッセイ

20

【0555】

実験動物: 各実験は、実験開始時に体重が200～260 gのラットを用いる。ラットは集団飼育され、食物を投与の16時間前に除去される、ピペラジン化合物の経口投与前を除き、食物および水に常に自由にアクセスできる。対照集団は、ピペラジン化合物で処理されたラットと比較される。対照集団は、ピペラジン化合物の担体を投与される。対照集団に投与される担体の量は、試験集団に投与される担体およびピペラジン化合物の量と同一である。

【0556】

急性疼痛: 急性疼痛の治療または予防におけるピペラジン化合物類の作用を評価するために、ラットのtail flick試験を用いることができる。ラットを綿製の小袋に入れ、tail flickユニット（モデル7360、イタリアUgo Basilより市販）を用いて尾の先端から3 cmの点に、焦点を絞った輻射熱のビームをあてる。熱刺激の開始から尾を振るまでの時間をTail flick潜時として求める。15秒以内に反応しない動物はtail flickユニットから除き、15秒間の離脱潜時（withdrawal latency）を割り当てる。Tail flick潜時は、ピペラジン化合物の投与の直前（前処理）、ならびに1、3、および6時間後に測定する。データはtail flick潜時として表され、最大可能な効果（maximal possible effect）すなわち15秒とのパーセンテージ（%MPE）を以下のように算出する。

30

【0557】

%MPE = { [(投与後の潜時) - (投与前の潜時)] / (15秒 投与前の潜時)} × 100

40

【0558】

ラットtail flick試験は、F. E. D'Amourらの "A Method for Determining Loss of Pain Sensation," J. Pharmacol. Exp. Ther. 72: 74-79 (1941)に記載されている。結果は、急性疼痛の治療または予防に有用なピペラジン化合物を示す。

【0559】

以下に記載のように、paw withdrawal限界値（PWT）を求めることによ

50

り、有害な機械刺激への動物の反応を測定し、急性疼痛を評価することもまた可能である。

【0560】

炎症性疼痛：炎症性疼痛の治療または予防におけるピペラジン化合物類の作用を評価するために、炎症性疼痛のフロイント完全アジュバント（FCA）モデルを用いる。FCA-誘発性のラット後肢の炎症は、持続性炎症性機械的痛覚過敏の発生を伴い、臨床上有用な鎮痛薬の抗痛覚過敏作用に信頼性の高い予測を与える（L. Barthoらの”Involvement of Capsaicin-sensitive Neurons in Hyperalgesia and Enhanced Opioid Antinociception in Inflammation,” *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 342 : 666-670 (1990)）。100%FCAの50 μ L足底内注射（intraplantar injection）により、各動物の左後肢に投与する。注射24時間後に、以下に記載のように、PWTを求めることにより、有害な機械刺激への動物の反応を評価する。ラットは、1、3、10、または30mg/Kgのピペラジン化合物、30mg/Kgのインドメタシン、または担体を一回注入により投与する。続いて、投与の2、4、6および24時間後に有害な機械刺激への反応を決定する。各動物の痛覚過敏のパーセンテージリバーサルは、以下のように決定される。

【0561】

%リバーサル = $\{ [(投与後 PWT) - (投与前 PWT)] / (基線投与前 PWT) \} \times 100$

【0562】

この結果は、炎症性疼痛の治療または予防に有用なピペラジン化合物類を示す。

【0563】

神経障害性疼痛：神経障害性疼痛の治療または予防におけるピペラジン化合物類の作用を評価するために、セルツァモデルまたはチャンモデルのどちらかを用いることができる。

【0564】

セルツァモデルにおいては、神経障害性疼痛の座骨神経部分結紮モデルを用いて、ラットの神経障害性痛覚過敏を発生させる（Z. Seltzerらの”A Novel Behavioral Model of Neuropathic Pain Disorders Produced in Rats by Partial Sciatic Nerve Injury,” *Pain* 43 : 205-218 (1990)）。左座骨神経の部分結紮は、エンフルラン/O₂吸入麻酔下で行われる。麻酔の導入に続いて、ラットの左大腿を剃り、小切開を通じて上腿レベルの座骨神経を露出させ、後方の二頭の半腱様筋神経が総座骨神経から分岐する箇所の末端の、転子周辺の結合組織を注意深く除去する。7-0絹縫合糸を、3/8弯曲、逆カッティングミニニードル（3/8 curved, reversed-cutting mini-needle）を用い神経内に挿入し、結紮内で神経の厚みが1/3から1/2に保たれるように固く結紮する。一重筋肉縫合（single muscle suture）（7-0絹）およびミシェルクリップ（Michelle clip）により創傷を閉じる。手術に続き、創傷部位に抗生物質の粉をまぶす。偽性処置ラットには、座骨神経を処理しない以外は同一の外科的処置を施す。手術に続いて、動物は重量を測定し、麻酔から回復するまでウォームパッド（warm pad）に置く。次に、行動試験を開始するまで、動物をホームケージに戻す。以下に記載のように、薬剤投与直前、および1、3、および6時間後、動物の左後肢および右後肢の両方のPWTを求めることにより、有害な機械刺激への反応について動物を評価する。神経障害性痛覚過敏のパーセンテージリバーサルは、以下のように決定される。

【0565】

%リバーサル = $100 - [(右投与前 PWT - 左投与後 PWT) / (右投与前 PWT - 左投与前 PWT)] \times 100$

【0566】

チャンモデルにおいては、神経障害性疼痛の脊髄神経結紮モデルを用いて、ラットの機械的痛覚過敏、熱的痛覚過敏、および、触覚性異痛症を発生させる。手術はイソフルラン／O₂吸入麻酔下で行う。麻酔の導入に続き、3 cmの切開を行い、左傍脊椎筋肉をL₄～S₂レベルの棘突起から分離する。一対の小さな骨鉗子を用いL₆横突起を注意深く除去し、L₄～L₆脊髄神経を視認する。左L₅（またはL₅およびL₆）脊髄神経を分離し、絹糸により固く結紮する。完全な止血を確認し、ナイロン縫合糸のような非吸収性縫合糸またはステンレス鋼ステープルを用いて創傷を縫合する。

【0567】

偽性処置ラットには、脊髄神経を処理しない以外は同一の外科的処置を施す。外科処置に続いて、動物を計量し、生理食塩水または乳酸リンゲル液を皮下注射により投与し、創傷部位に抗生物質の粉をまぶし、麻酔から回復するまでウォームパッドに保持する。次に、行動試験を開始するまで、動物をホームケージに戻す。以下に記載のように、ピペラジン化合物投与直前、および1、3、および5時間後、動物の左後肢および右後肢の両方のPWTを求めることにより、有害な機械刺激への反応について動物を評価する。有害な熱的刺激への反応または触覚性異痛症について、以下に記載のように動物を評価することもまた可能である。神経障害性疼痛のためのチャンモデルはS. H. Kim, "An Experimental Model for Peripheral Neuropathy Produced by Segmental Spinal Nerve Ligation in the Rat," *Pain* 50 (3): 355-363 (1992)に記載されている。結果は、神経障害性疼痛の治療または予防に有用なピペラジン化合物類を示す。

【0568】

機械的痛覚過敏の評価としての機械的刺激への反応

パウ圧力 (paw pressure) アッセイは、機械的痛覚過敏の評価に用いることができる。このアッセイにおいて、有害機械的刺激に対する後肢のpaw withdrawal限界値 (PWT) は、C. Stein, "Unilateral Inflammation of the Hindpaw in Rats as a Model of Prolonged Noxious Stimulation: Alterations in Behavior and Nociceptive Thresholds," *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 31: 451-455 (1988)に記載のように、アナルゲシメーター（モデル7200、イタリアUgo Basileより市販）を用いて決定される。後肢に適用することができる最大重量を250 gにセットし、肢を完全に引き戻した点を終点とする。PWTは1回ずつ各ラットの各時点で決定し、影響される肢（同側）のみを試験する。

【0569】

熱的痛覚過敏の評価としての熱的刺激への反応：

足底試験は、熱的痛覚過敏の評価に用いることができる。この試験においては、有害熱的刺激に対する後肢の引き戻し潜時を、足底試験機器（イタリアUgo Basileより市販）を用いて、K. Hargreavesらの"A New and Sensitive Method for Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hyperalgesia," *Pain* 32 (1): 77-88 (1988)に記載された手法に従い、決定する。組織の損傷を防ぐため最大暴露時間を32秒に設定し、熱源から直接の肢の引き戻しはいずれも、終点とする。各時点で3回の潜時を求め、平均する。影響された（同側）肢のみを試験する。

【0570】

触覚性異痛症の評価：

触覚性異痛症の評価のため、ラットをワイヤーメッシュの床を備えた透明なプレキシガラスの個室に入れ、少なくとも15分間馴化させた。馴化の後、各ラットの左（手術され

10

20

30

40

50

た側) 後肢の足底の表面に、一連の von Frey モノフィラメントを与える。一連の von Frey モノフィラメントは、直径が大きくなる 6 つのモノフィラメントからなり、最も直径の小さいファイバーが最初に提供される。各フィラメントに 5 回の試行が行われ、各試行は約 2 分間離される。各提供は 4 ~ 8 秒、または、侵害受容性撤回行動が観察されると終了する。フリンチング (flinching)、肢の引き戻し、または、肢のリッキング (licking) は、侵害受容性行動の反応とされる。

【0571】

5. 11 : 実施例 11 : 不安症の予防または治療の生体内アッセイ

ラットまたはマウスにおけるピペラジン化合物の抗不安作用を評価に、高架式十字迷路試験またはショックプローブ (shock-probe) 埋設試験を用いることができる。

10

【0572】

高架式十字迷路試験：

高架式十字迷路試験は、2 つの解放アームおよび 2 つの遮蔽アーム (50 × 10 × 50 cm、囲まれており開放性屋根部を有する) の、4 つのアームを有するプラットホームからなる。ラット (またはマウス) は、プラットホームの中心、4 つのアームの交差部に、遮蔽アームの 1 つにむけて配置される。開放アーム内対遮蔽アーム内での経過時間、および、テスト時間中に開放アームに入った回数が記録される。この試験は、薬剤投与前に行われ、再度薬剤投与後に行われる。試験結果は、開放アーム内での平均経過時間、および、開放アーム内に進入した平均回数で表される。既知の抗不安薬は、開放アーム内での経過時間および開放アームへの進入回数の両方を増加させる。高架式十字迷路試験は、D. Treit, "Animal Models for the Study of Anti-anxiety Agents: A Review," *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 9 (2) : 203-222 (1985) に記載されている。

20

【0573】

ショックプローブ埋設試験：

ショックプローブ埋設試験において、試験器具は、一方の端部にショックプローブ (長さ 6.5 cm、直径 0.5 cm) を挿入する小さな穴を有する約 5 cm のベッディング素材 (悪臭吸収性ネコ用吸湿剤) で均等に覆われた、40 × 30 × 40 cm のプレキシガラスの箱からなる。プレキシガラスショックプローブには、それを通じて電流を与える 2 本の銅線をらせん状に巻き付ける。電流は 2 mA に設定される。ラットは、箱内のショックプローブ無しで、4 日間連続で 30 分間試験器具に慣らされる。試験日に、薬物の投与に続いて、ラットを試験チャンバーの隅に置く。プローブはラットがその鼻または前肢で触れるまでは通電されず、通電時にはラットは短時間の 2 mA ショックを受ける。ラットが最初のショックを受けると 15 分の試験時間が始まり、プローブは残りのテスト時間中は通電されたままである。ショックは、ラットの埋設行動を惹起する。最初のショックの後、ラットがプローブに向けてまたはプローブ上に、その鼻または前肢でベッディング素材をかける (埋設行動) ために過ごした時間、および、ラットがプローブから接触に起因するショックを受ける回数を記録する。

30

40

【0574】

既知の抗不安薬は、埋設行動の量を減らす。さらに、各ショックに対するラットの反応の指標を、4 段階で記録する。15 分の試験時間内で、静止している時間の合計を、一般的活動の指標として用いる。このショックプローブ埋設試験は、上述の D. Treit, 1985 に記載されている。結果は、不安症の治療または予防に有用なピペラジン化合物類を示す。

【0575】

5. 12 : 実施例 12 : 嗜癖障害の予防または治療のための生体内アッセイ

【0576】

条件づけ場所嗜好性試験または薬物自己投与試験は、ピペラジン化合物の、既知の乱用薬

50

物の報酬特性を低減する能力を評価するために用いることが可能である。

【0577】

条件づけ場所嗜好性試験：

条件づけ場所嗜好性試験の装置は、プレキシガラスの前面壁を備える木製の大きな2つのコンパートメント（45×45×30 cm）からなる。これらの大きな2つのコンパートメントは全く異なる。大きなコンパートメントのそれぞれの後ろにあるドアは、金網の床を備え灰色に塗装された木製の小さな箱（36×18×20 cm）へと通じる。2つの大きなコンパートメントは色づけ（白色対黒色）、照明の度合い（白色のコンパートメントのプレキシガラスドアは7×7 cmの窓を除きアルミホイルで覆われている）、テクスチャ（白色のコンパートメントは、等間隔の直径5 cmの穴を9つ備える3 cm厚の床材（40×40 cm）を有し、黒色のほうは金網の床である）、ならびに、嗅覚手掛かり（白色コンパートメントでは生理食塩水、および、黒色コンパートメントでは、1 mLの10%酢酸）の点で異なる。馴化および試験の日は、小さな箱へのドアは開いたままとし、ラットが2つの大きなコンパートメントに自由にアクセスできるようにする。

10

【0578】

ラットが装置に入れられる最初のセッションは馴化セッションであり、ラットが2つの大きなコンパートメントに自由にアクセスできるように、小さな灰色の箱への入り口は開いたままとする。馴化の間は、ラットはどちらかのコンパートメントへの嗜好性を示さない。馴化に続いて、ラットに6つの条件づけセッションを与える。ラットは4グループに分けられる。キャリア事前処理+キャリア（コントロールグループ）、2-ピリミジニルピペラジン化合物事前処理+キャリア、キャリア事前処理+モルヒネ、2-ピリミジニルピペラジン化合物事前処理+モルヒネ。各条件づけセッションの間、ラットは薬物の組み合わせの1つを注射され、1つのコンパートメントに30分間閉じこめられる。次の日、ラットはキャリア+キャリア処理を受け、そして、別の大きなコンパートメントに閉じこめられる。各ラットは、3つの薬物組み合わせ-コンパートメント、および、3つのキャリア-コンパートメントの組み合わせからなる3つの条件づけセッションを受ける。注射の順番および薬物/コンパートメントの組み合わせは、グループ内で釣り合いがとられる。試験日に、ラットはテスト前（30分から1時間）にモルヒネまたはキャリアのどちらかを注射されて装置の中に入れられ、灰色のコンパートメントへのドアは開いたままにされ、そして、ラットは装置全体を20分間探索することが許される。各コンパートメントで過ごした時間を記録する。既知の乱用薬物は、薬物とペアにされたコンパートメント内で、試験セッション中に過ごす時間を増加させる。ピペラジン化合物がモルヒネに条件づけられた場所の嗜好性（報酬）の習得を遮断する場合、ピペラジン化合物で事前処理されたラットが各サイドで過ごす時間には差が無くなるであろうし、グループは、両コンパートメント内のキャリア+キャリアを与えられたラットのグループと異ならないであろう。データは各コンパートメントで経過した時間として分析されるだろう（薬物組み合わせ-ペア対キャリア-ペア）。一般的に、ピペラジン化合物の少なくとも3投与を伴い、実験を繰り返した。

20

30

【0579】

薬物自己投与試験：

薬物自己投与試験の装置は、標準的な市販されているオペラント（operant）条件づけチャンバーである。薬物試験を始める前に、ラットは食物報酬のレバーを押すよう訓練される。安定したレバー押下行動を習得した後に、ラットは薬物報酬のレバー押下の習得を試験される。ラットは、化合物の点滴投与のため慢性的な頸部留置カテーテルを埋め込まれ、訓練の開始前に7日間の回復を許される。実験セッションは5日間、毎日3時間のセッションで行われる。ラットはモルヒネのような既知の乱用薬物を自己投与するよう訓練される。続いてラットには、「作動」レバーと「不作動」レバーの2つのレバーが与えられる。作動レバーを押下すると、固定比率1（FR1）スケジュールでの薬物注入（すなわち、1つのレバー押下で注入が行われる）の後、タイムアウト時間20秒（レバーの上の照明により表示される）がとられる。不作動レバーの押下は、賦形剤の注入をも

40

50

たらず。訓練はモルヒネの総注入回数が、セッション毎に10%以内に安定するまで続けられる。続いて、訓練されたラットを、ピペラジン化合物類の事前処理の、薬物自己投与に対する効果を評価するために用いる。試験日には、ラットはピペラジン化合物または賦形剤で事前処理され、続いて通常通りの薬物自己投与を許される。ピペラジン化合物がモルヒネの報酬効果を遮断する場合は、ピペラジン化合物で事前処理されたラットは、以前の速度と比較し、および、賦形剤で事前処理されたラットと比較して、低い反応速度を示すであろう。データは、試験セッション毎の薬物注入回数の変化（試験セッション中の薬物注入回数－訓練セッション中の薬物注入回数）として分析される。結果は、嗜癮障害の治療または予防に有用なピペラジン化合物類を示す。

【0580】

10

5. 13 実施例13: mGluR1の拮抗的特性を特徴づける機能性アッセイ

mGluR1拮抗的特性を特徴づける機能性アッセイは当該技術分野において公知である。例えば以下の方法を用いることができる。

【0581】

cDNAコード化ラットmGluR1a受容体は、例えば、Prof. S. Nakanishi (Kyoto, Japan) より得られる。それは、SchlaegerらのNew Dev. New Appl. Anim. Cell Techn., Proc. ESACT Meet., 15th a (1998), 105-112および117-120に記載された方法を用いてHEK-EbNA細胞内に一時的に移入される。[Ca²⁺]測定は、Fluo-3 AM (0.5 μM最終濃度) で1時間、37℃で培養し、次にアッセイ緩衝液（ハンス塩で補足されたDMEMおよび20 mM HEPES）で4回洗浄された、mGluR1aが移入されたHEK-EbNA細胞上で行われる。[Ca²⁺]測定は、蛍光イメージングプレートリーダー、例えば、カルフォルニア州ラ・ホーヤのMolecular Devices Corporationから市販のFLIPRを用いて行われる。10 μMグルタミン酸塩を作用薬として、拮抗薬の効力の評価に用いる。

20

【0582】

濃度が増加した拮抗薬を、作用薬の適用5分前に、細胞に適用する。阻害（拮抗薬）カーブを適当なソフトウェア、例えば、マサチューセッツ州ノースハンプトンのMicrocal Software Inc. 製の逐次非直線曲線近似ソフトウェアOriginを用いて、IC₅₀およびヒル定数を与える、4パラメータロジスティック式で近似する。

30

【0583】

実施例に開示された特定の実施態様は、本発明のいくつかの性状を説明することを意図したものであり、本発明の範囲が限定されるものではなく、機能的に同等な実施態様はいずれも本発明の範囲に含まれる。確かに、本明細書に示すおよび記載される本発明に加える様々な改良は、当業者には明らかになるであろうし、特許請求の範囲内に入ることを意図する。

【0584】

数多くの参考文献が引用されたが、これらの開示は完全に、参照により本明細書に援用する。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	13/02	(2006.01)	A 6 1 P 13/02
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/04
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	25/30	(2006.01)	A 6 1 P 25/30
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 D	401/04	(2006.01)	C 0 7 D 401/04

- (72)発明者 カイル, ドナルド, ジェイ.
アメリカ合衆国, ペンシルバニア州 1 8 9 4 0, ニュータウン, ウェザーフィールド ドライブ
2 9
- (72)発明者 サン, クン
アメリカ合衆国, ニュージャージー州 0 8 5 4 0, プリンストン, ラングル コート 6 番 1
0 8

審査官 齋藤 恵

- (56)参考文献 国際公開第0 2 / 0 0 8 2 2 1 (WO, A 1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., D B名)
C07D 213/00-74
A61K 31/00-497
C07D 401/04
CA/REGISTRY(STN)