

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6325252号
(P6325252)

(45) 発行日 平成30年5月16日 (2018. 5. 16)

(24) 登録日 平成30年4月20日 (2018. 4. 20)

(51) Int. Cl.

F I

| | | | | | |
|----------------|---------------|-------------------|---------|--------|-------|
| A 6 1 K | 31/551 | (2006. 01) | A 6 1 K | 31/551 | |
| 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 | 43/00 | (2006. 01) | A 6 1 P | 43/00 | 1 1 1 |

請求項の数 14 (全 48 頁)

(21) 出願番号 特願2013-516451 (P2013-516451)
 (86) (22) 出願日 平成24年5月25日 (2012. 5. 25)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2012/063424
 (87) 国際公開番号 W02012/161301
 (87) 国際公開日 平成24年11月29日 (2012. 11. 29)
 審査請求日 平成27年5月21日 (2015. 5. 21)
 審判番号 不服2017-399 (P2017-399/J1)
 審判請求日 平成29年1月11日 (2017. 1. 11)
 (31) 優先権主張番号 特願2011-116965 (P2011-116965)
 (32) 優先日 平成23年5月25日 (2011. 5. 25)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 504145342
 国立大学法人九州大学
 福岡県福岡市東区箱崎六丁目10番1号
 (73) 特許権者 000228590
 日本ケミファ株式会社
 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号
 (74) 代理人 100146259
 弁理士 橋本 諭志
 (72) 発明者 今井 利安
 埼玉県三郷市彦川戸1-2-2 日本ケミフ
 ア株式会社創薬研究所内
 (72) 発明者 川崎 透
 埼玉県三郷市彦川戸1-2-2 日本ケミフ
 ア株式会社創薬研究所内

最終頁に続く

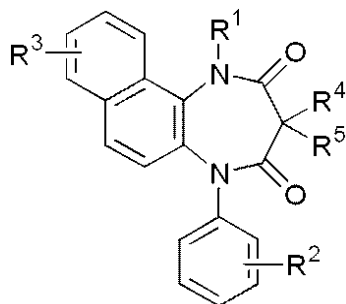
(54) 【発明の名称】 ギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛の予防又は治療剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の一般式 (V I I I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛に対する予防又は治療剤。

【化 1】



(VIII)

(式中、R¹ は水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又はフェニル基で置換された炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表し、

R² は水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 の

ハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のジアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のアシルアミノ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 2 ~ 8 のアシルアミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルスルホニルアミノ基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 8 のアシル基、アルコキシカルボニル基（アルコキシ部分の炭素数は 1 ~ 8。）、カルバモイル基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルチオ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルスルフィニル基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルスルホニル基、又はスルファモイル基を表し、

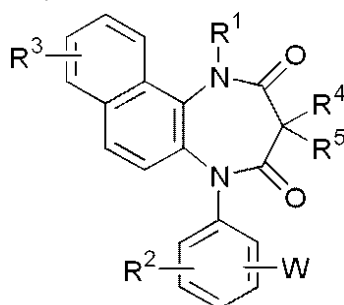
R³ は水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 8 のアシル基、又はアルコキシカルボニル基（アルコキシ部分の炭素数は 1 ~ 8。）を表し、
そして R⁴ 及び R⁵ は同一又は異なってもよく水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又は 1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基を表す。）

10

【請求項 2】

次の一般式（IX）で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛に対する予防又は治療剤。

【化 2】



(IX)

20

（式中、R¹ は水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又はフェニル基で置換された炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表し、

30

R² 及び R³ は同一又は異なってもよく水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のジアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のアシルアミノ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 2 ~ 8 のアシルアミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルスルホニルアミノ基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 8 のアシル基、アルコキシカルボニル基（アルコキシ部分の炭素数は 1 ~ 8。）、カルバモイル基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルチオ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルスルフィニル基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルスルホニル基、又はスルファモイル基を表し、

40

R⁴ 及び R⁵ は同一又は異なってもよく水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又はフェニル基で置換された炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表し、

そして、W は置換基を有していても良い環構成元素として窒素原子を 1 ~ 4 個含む 5 又は 6 員環の複素環を表す。）

【請求項 3】

W が置換基として炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、オキソ基、チオキソ基から選ばれるも

50

のを有していても良いテトラゾール、1, 2, 4 - トリアゾール、1, 2, 3 - トリアゾール、1, 2, 4 - オキサジアゾール、ピラゾール又はイミダゾールである、請求項 2 に記載のギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛に対する予防又は治療剤。

【請求項 4】

W がテトラゾールである、請求項 2 又は請求項 3 に記載のギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛に対する予防又は治療剤。

【請求項 5】

R¹ が水素原子又は炭素数 1 ~ 8 のアルキル基である、請求項 2 ~ 4 のいずれか一項に記載のギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛に対する予防又は治療剤。

【請求項 6】

R⁴ が水素原子で、R⁵ が水素原子又は炭素数 1 ~ 8 のアルキル基である、請求項 2 ~ 5 のいずれか一項に記載のギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛に対する予防又は治療剤。

【請求項 7】

R² が水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 8 のアシル基、アルコキシカルボニル基（アルコキシ部分の炭素数は 1 ~ 8。）である、請求項 2 ~ 6 のいずれか一項に記載のギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛に対する予防又は治療剤。

【請求項 8】

R³ が水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 8 のアシル基、アルコキシカルボニル基（アルコキシ部分の炭素数は 1 ~ 8。）である、請求項 2 ~ 7 のいずれか一項に記載のギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛に対する予防又は治療剤。

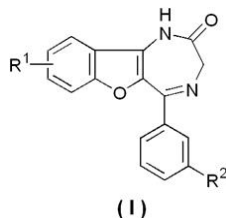
【請求項 9】

5 - [3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン カリウム塩を有効成分として含有するギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛に対する予防又は治療剤。

【請求項 10】

次の一般式 (I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛に対する予防又は治療剤。

【化 3】

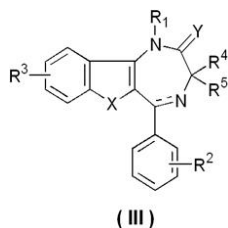


(式中、R¹ は、ハロゲンを表し、
 そして、R² は、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ又は - C (O) - O R³、- C (O) - N R⁴ R⁵、- S O₂ - O R³ 若しくは - S O₂ - N R⁴ R⁵ (式中、R³、R⁴ 及び R⁵ は、水素又は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基である) を表すか、
 又は R¹ は水素を表し、
 そして、R² は、ハロゲン、ニトロ、シアノ又は - C (O) - O R³、- C (O) - N R⁴ R⁵、- S O₂ - O R³ 若しくは - S O₂ - N R⁴ R⁵ (式中、R³、R⁴ 及び R⁵ は水素又は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基である) を表す。)

【請求項 1 1】

次の一般式（ⅠⅠⅠ）で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛に対する予防又は治療剤。

【化 4】



10

（式中、XはS又はCH₂を表し、
YはO、S又はNHを表し、

R¹は、水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、アラルキル基（アルキル部分の炭素数が1～6で、アリール部分の炭素数が6～10）、炭素数2～8のアルケニル基、カルボキシメチル基又はアルコキシカルボニルメチル基（アルコキシ部分の炭素数は1～8）を表し、

R²及びR³は同一又は異なっても良く水素原子、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシル基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、炭素数2～8のアシル基、炭素数6～10のアリール基又は5若しくは6員環の複素環基を表し、

20

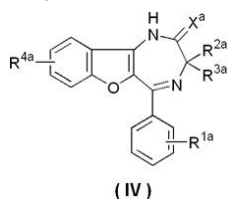
R⁴及びR⁵は同一又は異なっても良く水素原子、炭素数1～8のアルキル基、又はハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基を表し、

そして、破線と実線からなる二重線は単結合又は二重結合を表す。）

【請求項 1 2】

次の一般式（ⅠⅤ）で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛に対する予防又は治療剤。

【化 5】



30

（式中、X^aは、O、S又はNHを表し、

R^{1a}は、水酸基、テトラゾリル基、N(R^{5a})(R^{6a})、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基又は炭素数6～10個のアリール基を表し、

40

ここで、R^{5a}は、水素原子又は炭素1～8のアルキル基を表し、R^{6a}は、水素原子、炭素1～8のアルキル基又は炭素数2～8のアシル基を表し、

R^{2a}及びR^{3a}は、同一又は異なっても良く水素原子、炭素数1～8のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基を表し、

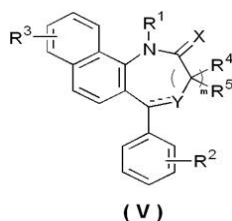
そして、R^{4a}は、水素原子、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシル基、テトラゾリル基、シアノ基、炭素数6～10のアリール基、又は5若しくは6員環の複素環基を表す。）

【請求項 1 3】

次の一般式（Ⅴ）で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として

50

【化 6】



10

20

そして Y が N の時、実線と破線からなる二重線は、二重結合を表し、Y が NR^6 の時、単結合を表す。))

30

40

塩を有効成分として含有するギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛に対する予防又は治療剤。

50

本発明はギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛の予防または治療剤に関する。

【背景技術】

【0002】

ギラン・バレー症候群（GBS）は、急性の運動麻痺をきたす末梢神経障害であり、多くの場合呼吸器あるいは消化器感染の後に発症することが知られている。

従来、GBSは末梢神経ミエリンを標的とする脱髄性多発神経炎と考えられてきたが、近年プライマリーに軸索障害をきたす軸索障害型の存在も認識されるようになってきた。

また、GBSは単相性の疾患であり、四肢の筋力低下を主徴とするが、異常感覚を含めた感覚障害を伴うことも多く、痛みは90%近い患者で認められ、神経根痛や筋痛、関節痛などを訴えることもあり、そして顔面神経麻痺、眼球運動麻痺や嚥下・構音障害などの脳神経障害を伴うこともあり、病状の極期には呼吸筋麻痺をきたして人工呼吸器が必要となったり、高血圧・低血圧、血圧の変動、頻脈、徐脈などの重篤な自律神経障害を伴うこともある。

10

一方、急性期を過ぎれば回復に向かうが、痛みは急性期を過ぎて回復期に入っても続くことがあり、回復期の痛みはリハビリテーションの障害になっており、患者の回復を遅らせる一因となっている。従来、回復期の痛みに対してはステロイド、カルバマゼピン、オピオイド、ガバペンチンなどが支持療法として用いられているが満足な鎮痛効果が得られていない場合が多い。

ギラン・バレー症候群（GBS）は、急性の運動麻痺をきたす末梢神経障害であり、多くの場合なんらかの感染症の後に発症することが知られている。従来から末梢神経ミエリンを標的とする脱髄性多発神経炎と考えられてきたが、軸索障害をきたす軸索障害型の存在も認識されるようになってきた。

20

GBSは自己免疫疾患であり、細胞性免疫及び液性免疫のそれぞれの関与を示唆する報告がある。本症の発症に先行する感染が重要な役割を果たすと考えられている。

GBSの発症は、年間10万人当たり1人ないし2人とされている。どの年齢層にもみられ、男性が女性よりもやや多い。

GBSは単相性の疾患であり、四肢の筋力低下を主徴とするが、異常感覚を含めた感覚障害を伴うことも多く、痛みは90%近い患者で認められ、神経根痛や筋痛、関節痛などを訴えることもある。病状の極期には呼吸筋麻痺をきたして人工呼吸器が必要となったり、高血圧・低血圧、血圧の変動、頻脈、徐脈などの重篤な自律神経障害を伴う症例もあることから、急性期の全身管理がきわめて重要である。急性期を過ぎれば回復に向かうが、痛みは急性期を過ぎて回復期に入っても続くことがある。回復期の痛みはリハビリテーションの障害になっており、患者の回復を遅らせる一因となっている。痛みに対してはステロイド、カルバマゼピン、オピオイド、ガバペンチンなどが支持療法として用いられているが満足な鎮痛効果が得られていない場合が多い。

30

ところで、本発明者らは、パロキセチンやジアゼピンジオン誘導体等が、 $P2X_4$ 受容体拮抗剤作用を有し、神経因性疼痛の予防及び治療剤として有用であることを見出し、特許出願している。（特許文献1，2）

しかしながら、前記特許文献には、明確にこれらの化合物がギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛の予防又は治療剤として有用である旨の記載はない。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献1】WO 2008/020651

【特許文献2】WO 2010/093061

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の課題はギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛の予防又は治療剤を提供することである。

50

【課題を解決するための手段】

【0005】

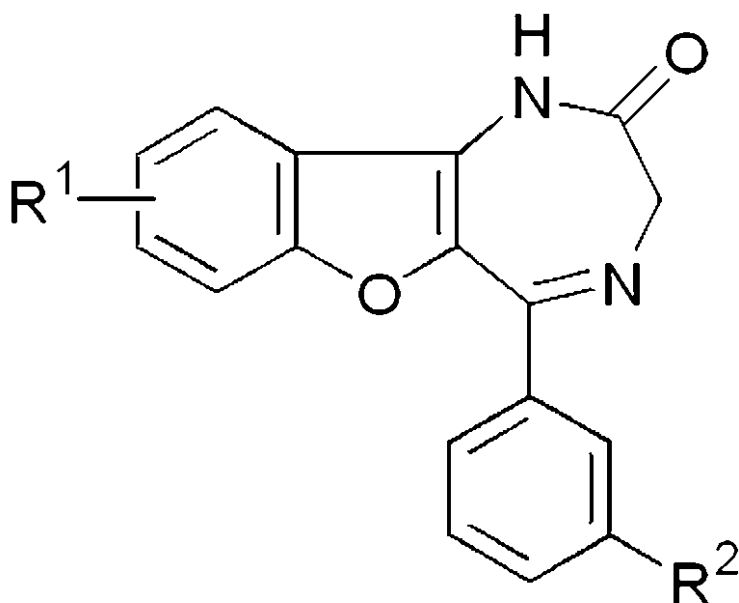
本発明者らはパロキセチンやジアゼピンジオン誘導体等の $P2X_4$ 受容体拮抗剤が、ギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛の予防又は治療剤として有用であることを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は $P2X_4$ 受容体拮抗作用を有する薬物を有効成分として含有するギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛に対する予防又は治療剤に関する。

また、本発明は、次の一般式 (I) で表される化合物又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛に対する予防又は治療剤に関する。

【0006】

【化1】



(I)

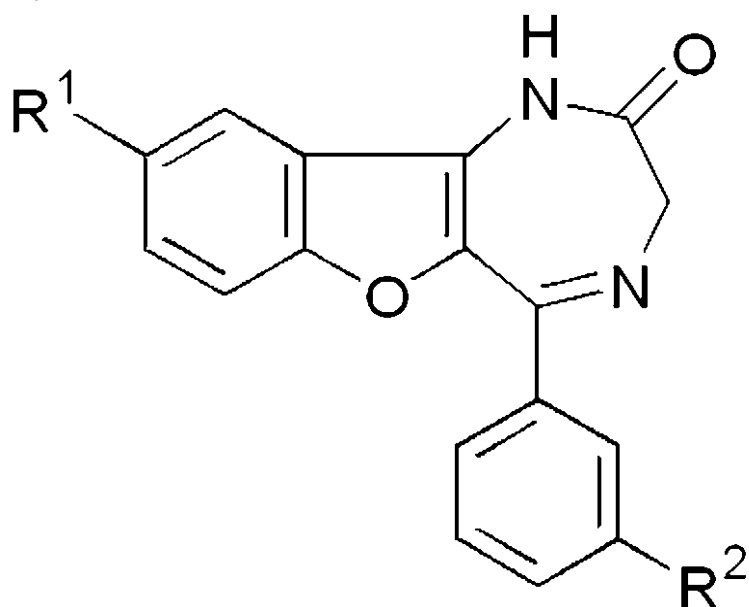
【0007】

(式中、 R^1 は、ハロゲンを表し、
 そして、 R^2 は、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ又は $-C(O)-OR^3$ 、 $-C(O)-NR^4R^5$ 、 $-SO_2-OR^3$ 若しくは $-SO_2-NR^4R^5$ (式中、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、水素又は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基である) を表すか、
 又は R^1 は水素を表し、
 そして、 R^2 は、ハロゲン、ニトロ、シアノ又は $-C(O)-OR^3$ 、 $-C(O)-NR^4R^5$ 、 $-SO_2-OR^3$ 若しくは $-SO_2-NR^4R^5$ (式中、 R^3 、 R^4 及び R^5 は水素又は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基である) を表す。)

また、本発明は、次の一般式 (Ia) で表される化合物又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛に対する予防又は治療剤に関する。

【0008】

【化 2】



(Ia)

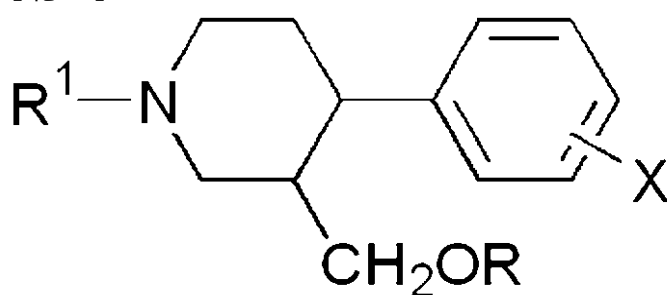
【 0 0 0 9 】

(式中、 R^1 は、塩素又は臭素であり、
 そして、 R^2 は、水素、塩素、臭素、ニトロ又はシアノであるか、
 又は、 R^1 は水素であり、
 そして、 R^2 は、塩素、臭素、ニトロ又はシアノである。)

また、本発明は、次の一般式 (II) で表される化合物又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛に対する予防又は治療剤に関する。

【 0 0 1 0 】

【化 3】



(II)

【 0 0 1 1 】

(式中、 R は炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、炭素数 2 ~ 4 のアルキニル基、フェニル基 (これは場合により低級アルキル基、アルキルチオ基、アルコキシ基、ハロゲン、ニトロ、アシルアミノ基、メチルスルホニル基又はメチレンジオキシ基によって置換されていても良い) 又はテトラヒドロナフチル基を表し、 R^1 は水素原子を表し、 X は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、トリフルオロアルキル基、ヒドロキシ基、ハロゲン、メチルチオ基、又はアリーラルコキシ基を表す。)

10

20

30

40

50

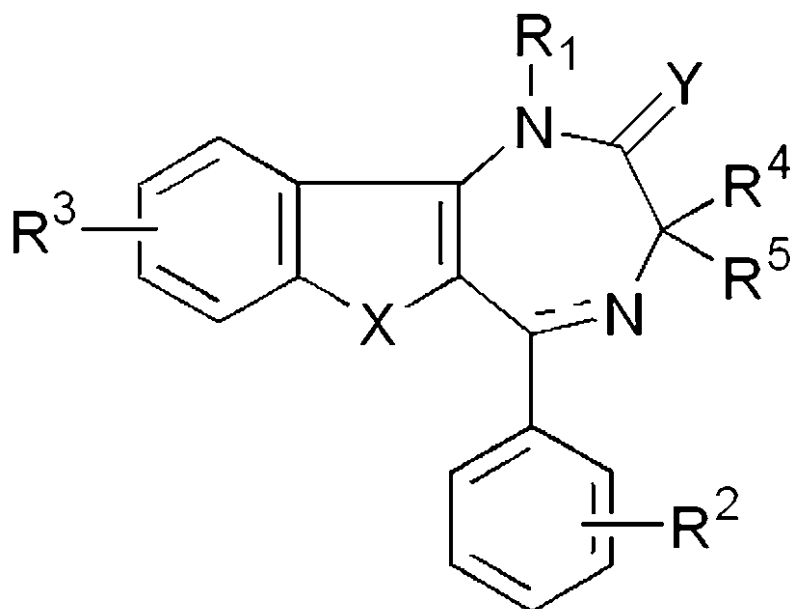
また、本発明は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤を有効成分として含有するギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛に対する予防又は治療剤に関する。

また、本発明は、イミプラミン、ノルトルプチリン、アミトリプチリン、デシプラミン、ドキシピン、フルオキシセチン、フルボキサミン及びシタロプラム又はその薬理学的に許容される塩から選択される薬物を有効成分として含有するギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛に対する予防又は治療剤に関する。

また、本発明は、次の一般式(III)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛に対する予防又は治療剤に関する。

【0012】

【化4】



(III)

【0013】

(式中、XはS又はCH₂を表し、

YはO、S又はNHを表し、

R¹は、水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、アラルキル基(アルキル部分の炭素数が1～6で、アリール部分の炭素数が6～10)、炭素数2～8のアルケニル基、カルボキシメチル基又はアルコキシカルボニルメチル基(アルコキシ部分の炭素数は1～8)を表し、

R²及びR³は同一又は異なっても良く水素原子、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、炭素数2～8のアシル基、炭素数6～10のアリール基又は5若しくは6員環の複素環基を表し、

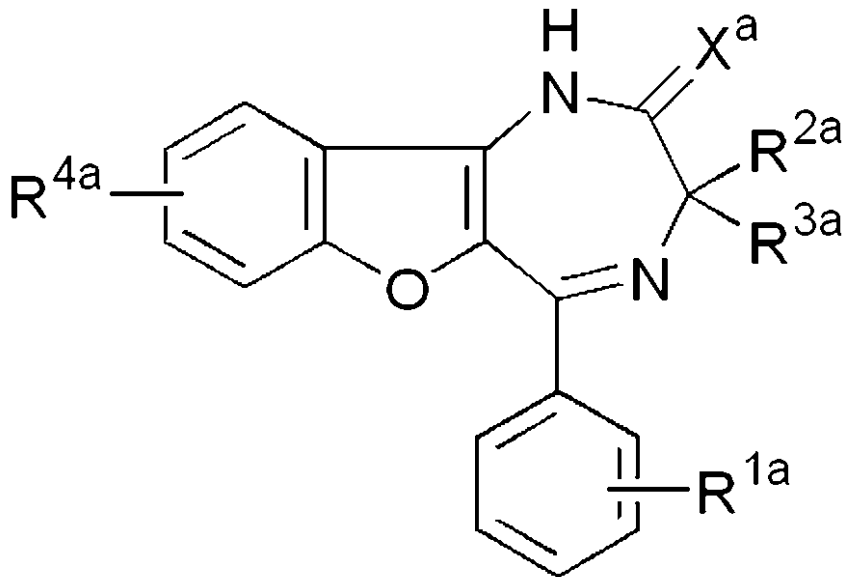
R⁴及びR⁵は同一又は異なっても良く水素原子、炭素数1～8のアルキル基、又はハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基を表し、
そして、破線と実線からなる二重線は単結合又は二重結合を表す。)

また、本発明は、次の一般式(IV)で表される化合物又はその薬理学的に許容される

塩を有効成分として含有するギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛に対する予防又は治療剤に関する。

【 0 0 1 4 】

【 化 5 】



10

20

(IV)

【 0 0 1 5 】

(式中、X^a は、O、S 又は NH を表し、

R^{1a} は、水酸基、テトラゾリル基、N(R^{5a})(R^{6a})、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、炭素数 2 ~ 8 のアルキニル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基又は炭素数 6 ~ 10 個のアリール基を表し、

ここで、R^{5a} は、水素原子又は炭素 1 ~ 8 のアルキル基を表し、R^{6a} は、水素原子、炭素 1 ~ 8 のアルキル基又は炭素数 2 ~ 8 のアシル基を表し、

30

R^{2a} 及び R^{3a} は、同一又は異なっても良く水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基を表し、

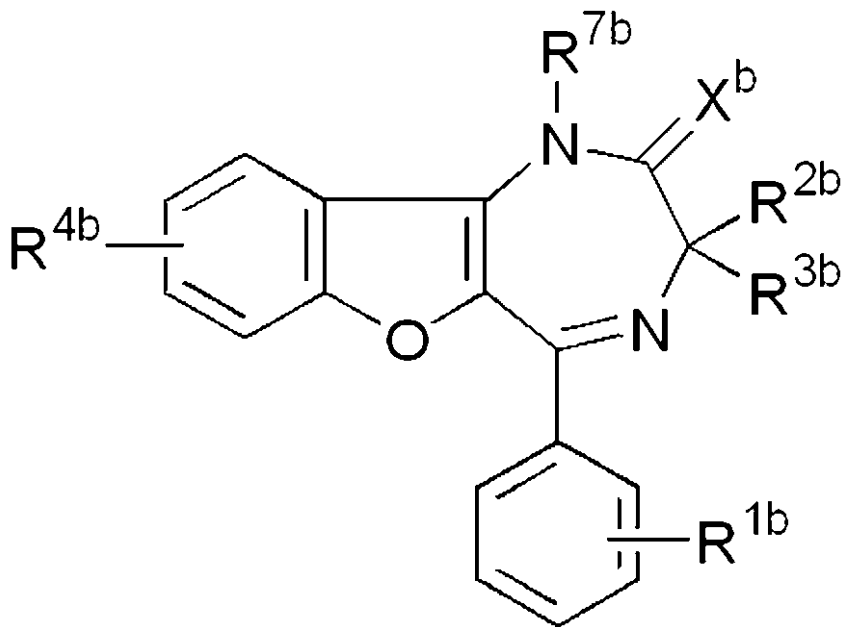
そして、R^{4a} は、水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、テトラゾリル基、シアノ基、炭素数 6 ~ 10 のアリール基、又は 5 若しくは 6 員環の複素環基を表す。)

また、本発明は、次の一般式 (I V a) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛に対する予防又は治療剤に関する。

40

【 0 0 1 6 】

【化 6】



10

(IVa)

20

【 0 0 1 7 】

(式中、X^b は、O、S 又は NH を表し、

R^{1b} は、ハロゲン原子、水酸基、テトラゾリル基、N(R^{5b})(R^{6b})、炭素数 2～8 のアルケニル基、炭素数 2～8 のアルキニル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルコキシ基又は炭素数 6～10 個のアリール基を表し、

ここで、R^{5b} は、水素原子又は炭素 1～8 のアルキル基を表し、R^{6b} は、水素原子、炭素 1～8 のアルキル基又は炭素数 2～8 のアシル基を表し、

R^{2b} 及び R^{3b} は、同一又は異なっても良く水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基を表し、

30

R^{4b} は、水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシル基、テトラゾリル基、シアノ基、炭素数 6～10 のアリール基、又は 5 若しくは 6 員環の複素環基を表し、

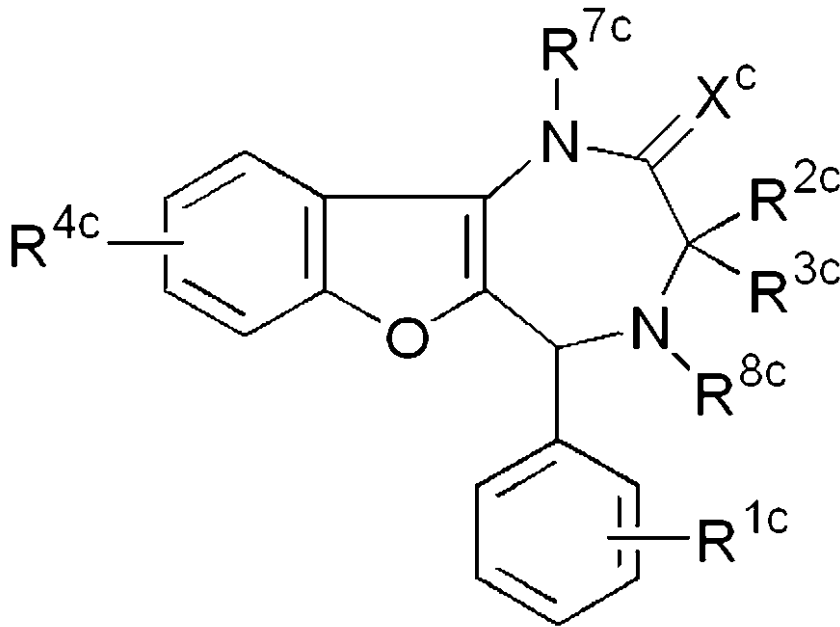
そして、R^{7b} は炭素数 1～8 のアルキル基を表す。)

また、本発明は、次の一般式(IVb)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛に対する予防又は治療剤に関する。

40

【 0 0 1 8 】

【化 7】



10

(IVb)

20

【 0 0 1 9 】

(式中、X^c は、O、S 又は NH を表し、

R^{1c} は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、水酸基、テトラゾリル基、N (R^{5c}) (R^{6c})、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、炭素数 2 ~ 8 のアルキニル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基又は炭素数 6 ~ 10 個のアリール基を表し、

ここで、R^{5c} は、水素原子又は炭素 1 ~ 8 のアルキル基を表し、R^{6c} は、水素原子、炭素 1 ~ 8 のアルキル基又は炭素数 2 ~ 8 のアシル基を表し、

30

R^{2c} 及び R^{3c} は、同一又は異なっても良く水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基を表し、

R^{4c} は、水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシル基、テトラゾリル基、シアノ基、炭素数 6 ~ 10 のアリール基、又は 5 若しくは 6 員環の複素環基を表し、

R^{7c} は、水素原子又は炭素数 1 ~ 8 のアルキル基を表し、

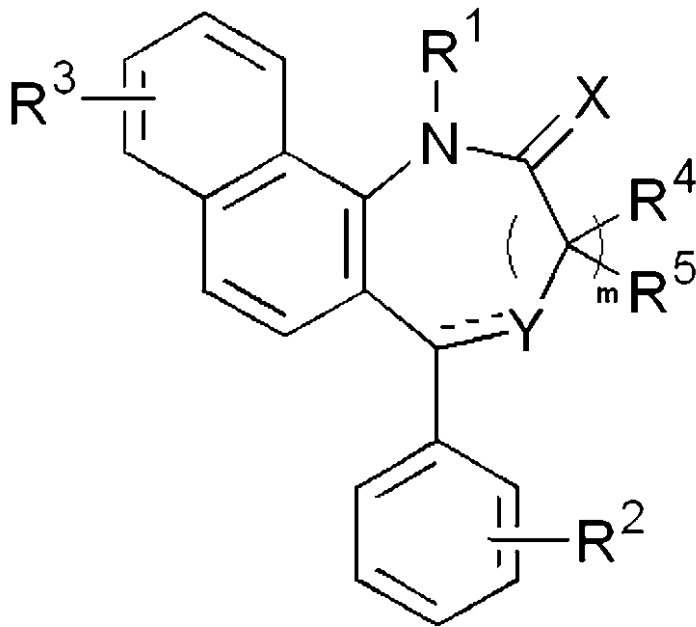
そして、R^{8c} は、水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又は炭素数 2 ~ 8 のアシル基を表す。)

40

また、本発明は、次の一般式 (V) で表される化合物又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛に対する予防又は治療剤に関する。

【 0 0 2 0 】

【化 8】



10

(V)

20

【0021】

(式中、Xは、O、S又はNHを表し、
Yは、N又はNR⁶を表し、ここで、R⁶は、水素原子又は炭素数1～8のアルキルを表し、

R¹は、水素原子、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基又はフェニル基で置換されたアルキル基を表し、

R²は、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシル基、テトラゾリル基、又はシアノ基を表し、

30

R³は、水素原子、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシル基、テトラゾリル基又はシアノ基を表し、

R⁴及びR⁵は、同一又は異なってもよく水素原子、炭素数1～8のアルキル基又は1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基を表し、

mは、1又は2を表し、

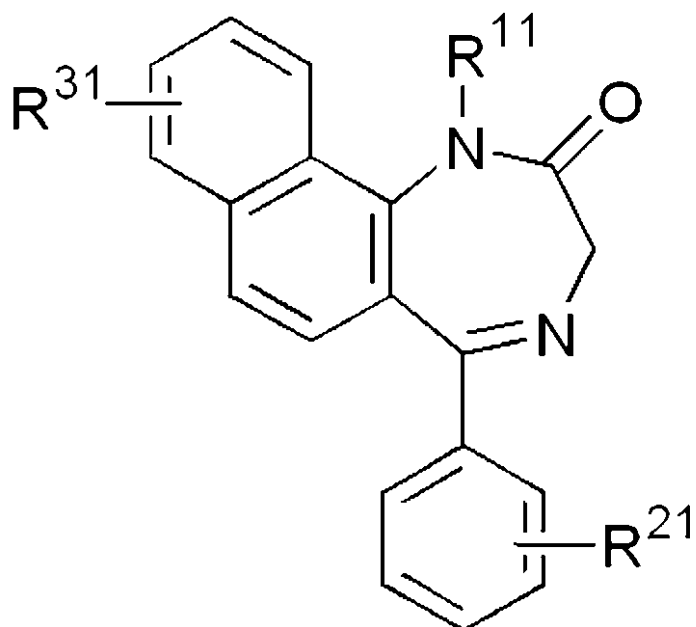
そしてYがNの時、実線と破線からなる二重線は、二重結合を表し、YがNR⁶の時、単結合を表す。)

40

また、本発明は、次の一般式(Va)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛に対する予防又は治療剤に関する。

【0022】

【化 9】



10

(Va)

20

【 0 0 2 3 】

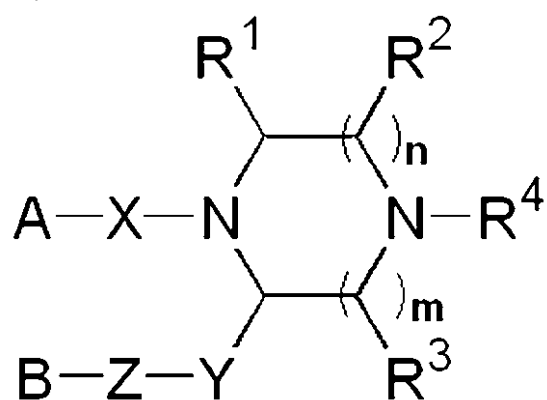
(式中、 R^{11} は、水素原子又は炭素数 1 ~ 8 のアルキル基を表し、
 R^{21} は、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又は水酸基を表し、
 そして R^{31} は、水素原子又はハロゲン原子を表す。)

また、本発明は、次の一般式 (VI) で表される化合物又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛に対する予防又は治療剤に関する。

30

【 0 0 2 4 】

【化 1 0】



40

(VI)

【 0 0 2 5 】

(式中、A は置換基を有していても良いアリール基又は複素環基を表し、
 B は置換基を有していても良いアリール基又は複素環基を表し、

50

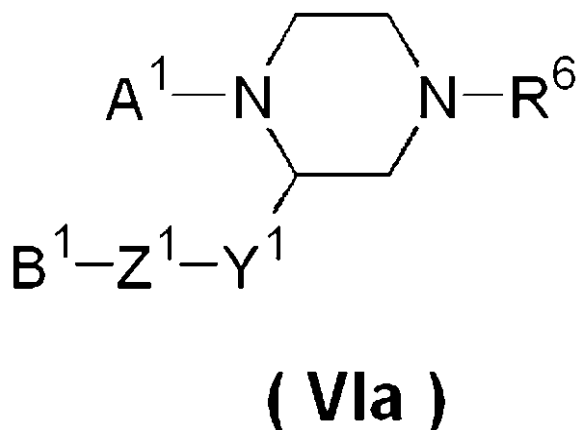
Xは炭素数1～5のアルキレン又は結合手を表し、
 Yは二重結合を有していても良い炭素数1～5のアルキレンを表し、
 ZはO、S、N(R⁵)又は結合手を表し、ここでR⁵は、水素原子又は炭素数1～8のアルキル基を表し、
 R¹、R²及びR³は同一又は異なっても良く、水素原子、炭素数1～8のアルキル基又は1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基を表し、
 R⁴は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、3～7員環のシクロアルキル基、又は3～7員環のシクロアルキル基で置換された炭素数1～8のアルキル基を表し、
 そしてn及びmは、同一又は異なっても良く1又は2を表す。
 但し、Xが結合手のとき、Aのアリール基が有していても良い置換基には、アルキル基は含まれない。)

10

また、本発明は、次の一般式(VIa)で表される化合物又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛に対する予防又は治療剤に関する。

【0026】

【化11】



20

30

【0027】

(式中、A¹は、置換基としてハロゲン原子、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、炭素数1～8のアルキルアミノ基、炭素数2～16のジアルキルアミノ基、炭素数2～8のアシルアミノ基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、アリール基又は複素環基から選択されるものを1～3個有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、

B¹は、置換基を有していても良いアリール基又は複素環基を表し、

Y¹は、二重結合を有していても良い炭素数1～5のアルキレン鎖を表し、

Z¹は、O、S、N(R⁷)又は結合手を表し、ここでR⁷は、水素原子又は炭素数1～8のアルキル基を表し、

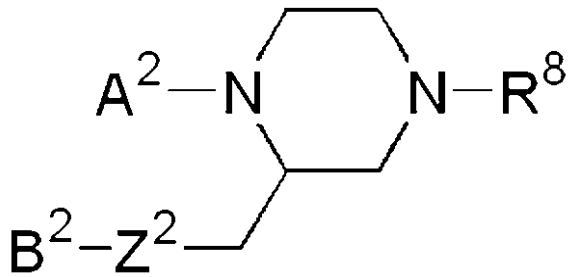
40

そしてR⁶は、水素原子、炭素数1～8のアルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基又は3～7員環のシクロアルキル基を表す。)

また、本発明は、次の一般式(VIb)で表される化合物又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛に対する予防又は治療剤に関する。

【0028】

【化 1 2】



(VIb)

【 0 0 2 9 】

(式中、 A^2 は、置換基としてハロゲン原子、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、ニトロ基、シアノ基、アセチルアミノ基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、アリール基又は複素環基から選択されるものを1～3個有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、

B^2 は、置換基としてハロゲン原子、炭素数1～8のアルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、炭素数2～8のアシルアミノ基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、炭素数6～12のアリールオキシ基、スルファモイル基、炭素数1～8のアルキルスルファモイル基、又は炭素数2～16のジアルキルスルファモイル基から選択されるものを1～3個有していても良いフェニル基、ナフチル基、ベンゾフラニル基、1,3-ベンゾ[d]ジオキサール基、キノリル基、インドリル基、ベンゾチエニル基、チエニル基又はピリジル基を表し、

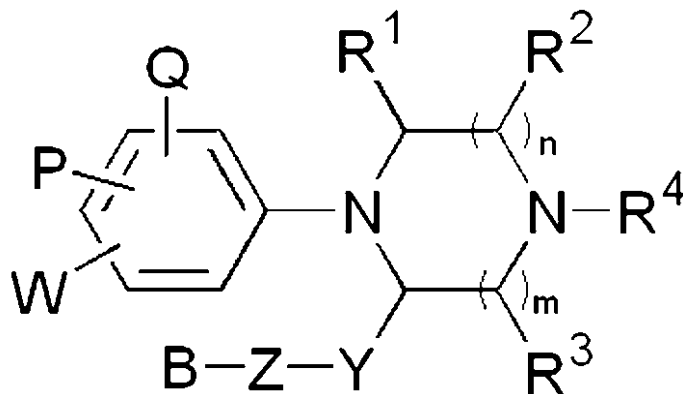
Z^2 は、O、S又はNHを表し、

そして R^8 は、水素原子又は炭素数1～8のアルキル基を表す。)

また、本発明は、次の一般式 (VII) で表される化合物又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛に対する予防又は治療剤に関する。

【 0 0 3 0 】

【化 1 3】



(VII)

10

20

30

40

50

【 0 0 3 1 】

(式中、B は置換基を有していても良いアリール基又は複素環基を表し、

Y は二重結合を有していても良い炭素数 1 ～ 5 のアルキレンを表し、

Z は O、S、N (R⁵) 又は結合手を表し、ここで R⁵ は水素原子又は炭素数 1 ～ 8 のアルキル基を表し、

R¹、R² 及び R³ は同一又は異なっても良く、水素原子、炭素数 1 ～ 8 のアルキル基又は 1 ～ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ～ 8 のアルキル基を表し、

R⁴ は水素原子、炭素数 1 ～ 8 のアルキル基、1 ～ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ～ 8 のアルキル基、3 ～ 7 員環のシクロアルキル基、又は 3 ～ 7 員環のシクロアルキル基で置換された炭素数 1 ～ 8 のアルキル基を表し、

10

P 及び Q は同一又は異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 ～ 8 のアルキル基、1 ～ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ～ 8 のアルキル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、炭素数 1 ～ 8 のアルキルアミノ基、炭素数 2 ～ 16 のジアルキルアミノ基、炭素数 2 ～ 8 のアシルアミノ基、炭素数 1 ～ 8 のアルコキシ基、1 ～ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ～ 8 のアルコキシ基又は複素環基を表し、

W は炭素数 1 ～ 8 のアルキル基又は 3 ～ 7 員環のシクロアルキル基を表すか、又は P と W がフェニル基の 2、3 位又は 3、4 位にあるとき、P と W が一緒になってプロピレン又はテトラメチレンを表し、

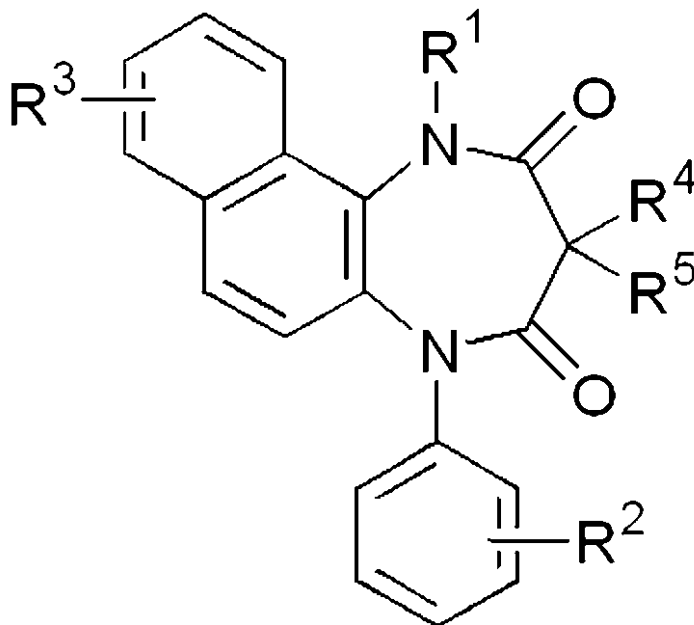
そして n 及び m は、同一又は異なっても良く 1 又は 2 を表す。)

20

また、本発明は、次の一般式 (V I I I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛に対する予防又は治療剤に関する。

【 0 0 3 2 】

【 化 1 4 】



30

(VIII)

40

【 0 0 3 3 】

(式中、R¹ は水素原子、炭素数 1 ～ 8 のアルキル基、炭素数 2 ～ 8 のアルケニル基、1 ～ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ～ 8 のアルキル基又はフェニル基で置換された炭素数 1 ～ 3 のアルキル基を表し、

R² は水素原子、炭素数 1 ～ 8 のアルキル基、炭素数 1 ～ 8 のアルコキシ基、1 ～ 3 の

50

ハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のジアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のアシルアミノ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 2 ~ 8 のアシルアミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルスルホニルアミノ基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 8 のアシル基、アルコキシカルボニル基（アルコキシ部分の炭素数は 1 ~ 8。）、カルバモイル基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルチオ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルスルフィニル基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルスルホニル基、又はスルファモイル基を表し、

R³ は水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 8 のアシル基、又はアルコキシカルボニル基（アルコキシ部分の炭素数は 1 ~ 8。）を表し、
そして R⁴ 及び R⁵ は同一又は異なってもよく水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又は 1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基を表す。）

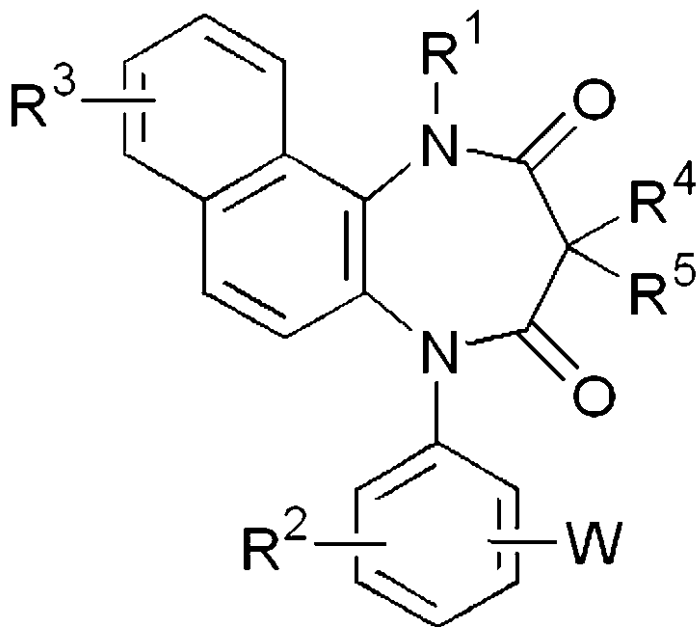
10

また、本発明は、次の一般式（IX）で表される化合物又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛に対する予防又は治療剤に関する。

【0034】

20

【化15】



30

(IX)

40

【0035】

（式中、R¹ は水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又はフェニル基で置換された炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表し、

R² 及び R³ は同一又は異なってもよく水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のジアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のアシルアミノ基、1 ~ 3 のハロゲン原子

50

で置換された炭素数 2 ~ 8 のアシルアミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルスルホニルアミノ基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 8 のアシル基、アルコキシカルボニル基（アルコキシ部分の炭素数は 1 ~ 8。）、カルバモイル基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルチオ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルスルフィニル基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルスルホニル基、又はスルファモイル基を表し、

R^4 及び R^5 は同一又は異なっているとしてもよく水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又はフェニル基で置換された炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表し、

そして、W は置換基を有していても良い環構成元素として窒素原子を 1 ~ 4 個含む 5 又は 6 員環の複素環を表す。）

10

また、本発明は、5 - [3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン カリウム塩を有効成分として含有するギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛に対する予防又は治療剤に関する。

さらにまた、本発明は、パロキセチン又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛に対する予防又は治療剤に関する。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 3 6 】

【図 1】図 1 の上図は I b a 1 陽性細胞シグナル、下図は $P2X_4$ 受容体陽性シグナルのそれぞれ免疫染色造を示す図である。左図はコントロールを、右図は E A N モデルを示す。

20

【図 2】図 2 は E A N モデルラットに化合物 A を予防的に投与した時の疼痛閾値の影響を示す図である。

【図 3】図 3 は E A N モデルラットに化合物 A を治療的に投与した時の疼痛閾値の影響を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 3 7 】

本発明を更に詳細に説明する。

本発明のギラン・バレー症候群に伴う神経因性疼痛に対する予防又は治療剤の有効成分としては、以下の化合物が挙げられる。

30

(1)

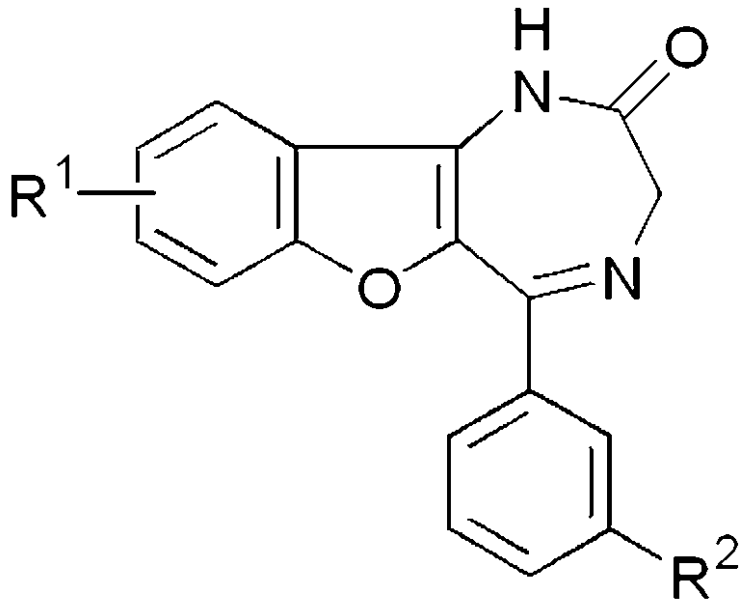
$P2X_4$ 受容体拮抗作用を有する薬物。

(2)

次の一般式 (I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【 0 0 3 8 】

【化 16】



10

(I)

20

【0039】

(式中、 R^1 は、ハロゲンを表し、
 そして、 R^2 は、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ又は $-C(O)-OR^3$ 、 $-C(O)-NR^4R^5$ 、 $-SO_2-OR^3$ 若しくは $-SO_2-NR^4R^5$ (式中、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、水素又は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基である) を表すか、
 又は R^1 は水素を表し、
 そして、 R^2 は、ハロゲン、ニトロ、シアノ又は $-C(O)-OR^3$ 、 $-C(O)-NR^4R^5$ 、 $-SO_2-OR^3$ 若しくは $-SO_2-NR^4R^5$ (式中、 R^3 、 R^4 及び R^5 は水素又は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基である) を表す。)

30

(3)

R^1 が塩素又は臭素であり、
 そして、 R^2 が水素、塩素、臭素、ニトロ、シアノ又は $-C(O)-OR^3$ 又は $-C(O)-NR^4R^5$ (式中、 R^3 、 R^4 及び R^5 は水素又は炭素数 1 ~ 4 のアルキル基である) であるか、
 又は、 R^1 が水素であり、
 そして、 R^2 が、塩素、臭素、ニトロ、シアノ又は $-C(O)-OR^3$ 又は $-C(O)-NR^4R^5$ (式中、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、水素又は炭素数 1 ~ 4 のアルキル基である。
) である (2) 記載の一般式 (I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

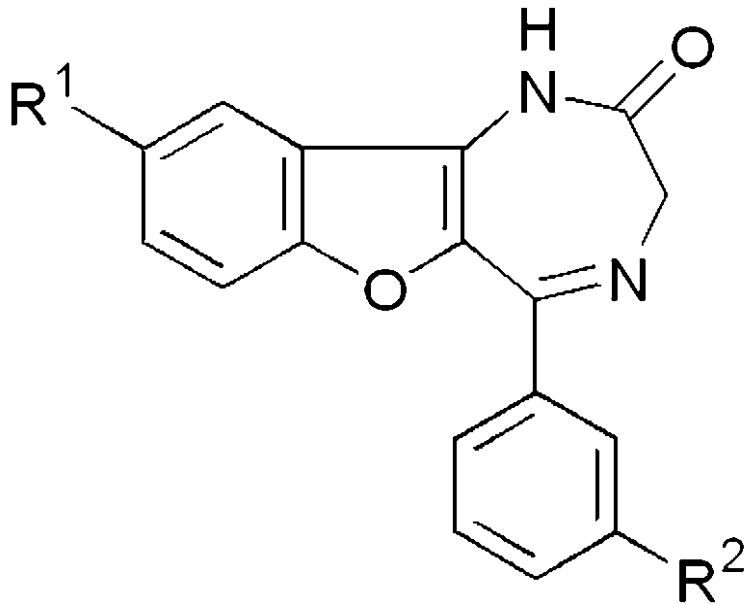
40

(4)

次の一般式 (Ia) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【0040】

【化 17】



(Ia)

【 0 0 4 1 】

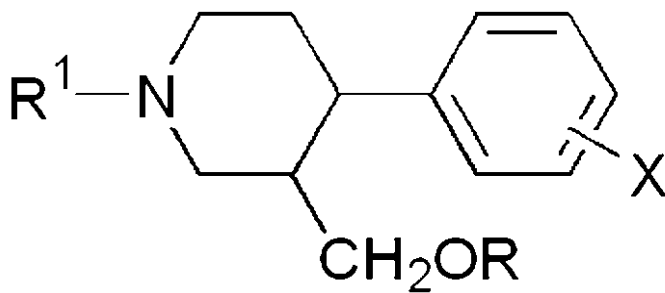
(式中、 R^1 は、塩素又は臭素であり、
 そして、 R^2 は、水素、塩素、臭素、ニトロ又はシアノであるか、
 又は、 R^1 は水素であり、
 そして、 R^2 は、塩素、臭素、ニトロ又はシアノである。)

(5)

次の一般式 (I I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【 0 0 4 2 】

【化 18】



(II)

【 0 0 4 3 】

(式中、 R は炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、炭素数 2 ~ 4 のアルキニル基、フェニル基 (これは場合により低級アルキル基、アルキルチオ基、アルコキシ基、ハロゲン、ニトロ、アシルアミノ基、メチルスルホニル基又はメチレンジオキシ基によって置換されていても良い) 又はテトラヒドロナフチル基を表し、 R^1 は水素原子を表し、 X は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、トリフルオロアルキル基、ヒドロキシ基、ハロゲン、メチルチオ基、又はアリーラルコキシ基を表す。)

(6)

選択的セロトニン再取り込み阻害作用を有する薬物。

(7)

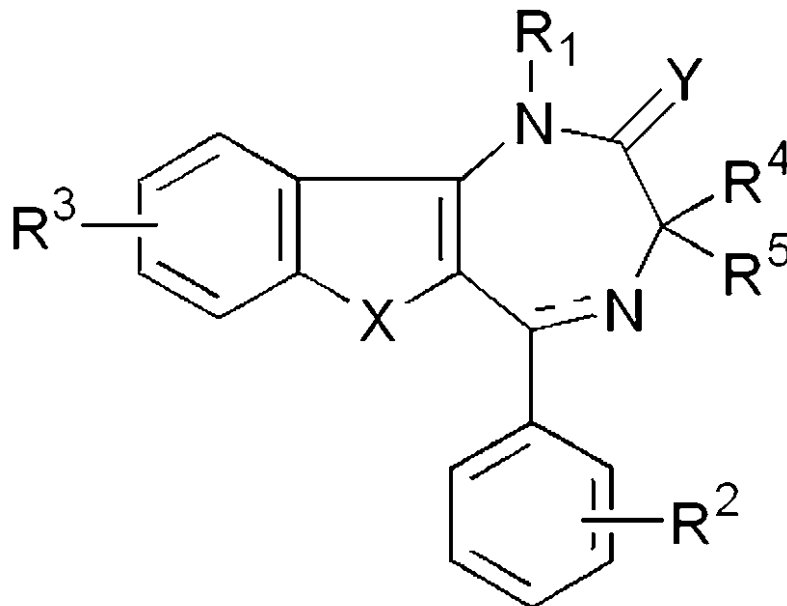
イミプラミン、ノルトルブチリン、アミトリプチリン、デシプラミン、ドキセピン、フルオキセチン、フルボキサミン及びシタロプラム又はその薬理学的に許容される塩。

(8)

次の一般式 (I I I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【 0 0 4 4 】

【 化 1 9 】



(III)

【 0 0 4 5 】

(式中、XはS又はCH₂を表し、

YはO、S又はNHを表し、

R¹は、水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、アラルキル基(アルキル部分の炭素数が1～6で、アリール部分の炭素数が6～10)、炭素数2～8のアルケニル基、カルボキシメチル基又はアルコキシカルボニルメチル基(アルコキシ部分の炭素数は1～8)を表し、

R²及びR³は同一又は異なっても良く水素原子、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシル基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、炭素数2～8のアシル基、炭素数6～10のアリール基又は5若しくは6員環の複素環基を表し、

R⁴及びR⁵は同一又は異なっても良く水素原子、炭素数1～8のアルキル基、又はハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基を表し、
そして、破線と実線からなる二重線は単結合又は二重結合を表す。)

(9)

XがSである(8)記載の一般式(I I I)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(1 0)

Y が O である (8) 記載の一般式 (I I I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(1 1)

R¹ が水素原子又は炭素数 1 ~ 8 のアルキル基である (8) 記載の一般式 (I I I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(1 2)

R² 及び R³ が同一又は異なっても良く水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、カルボキシル基、水酸基、ニトロ基又はシアノ基である (8) 記載の一般式 (I I I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

10

(1 3)

R³ が水素原子で、R² がハロゲン原子又は水酸基である (8) 記載の一般式 (I I I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(1 4)

R² の置換位置がメタ位である (8) 記載の一般式 (I I I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

20

(1 5)

R⁴ 及び R⁵ が水素原子である (8) 記載の一般式 (I I I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(1 6)

破線と実線からなる二重線が二重結合である (8) 記載の一般式 (I I I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

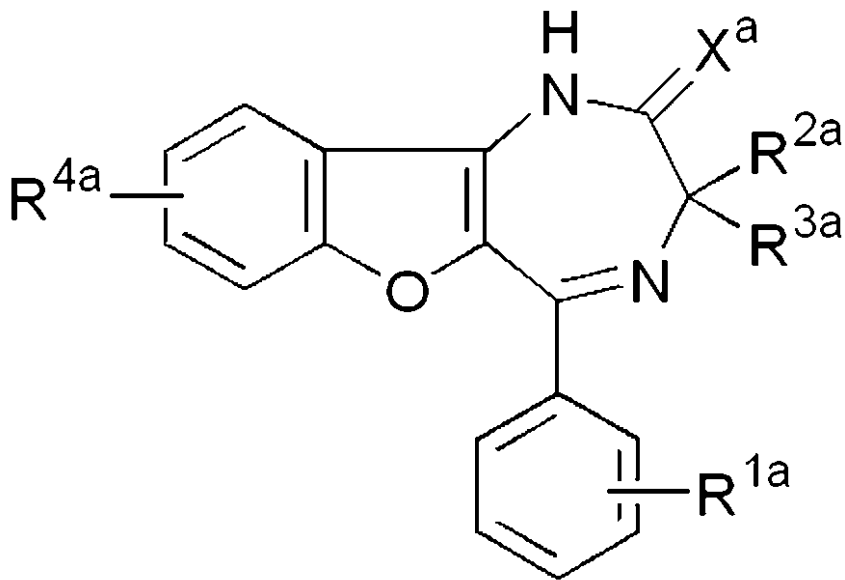
(1 7)

次の一般式 (I V) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

30

【 0 0 4 6 】

【化 20】



(IV)

【0047】

(式中、 X^a は、O、S又はNHを表し、

R^{1a} は、水酸基、テトラゾリル基、 $N(R^{5a})(R^{6a})$ 、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基又は炭素数6～10個のアリール基を表し、

ここで、 R^{5a} は、水素原子又は炭素1～8のアルキル基を表し、 R^{6a} は、水素原子、炭素1～8のアルキル基又は炭素数2～8のアシル基を表し、

R^{2a} 及び R^{3a} は、同一又は異なっても良く水素原子、炭素数1～8のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基を表し、

そして、 R^{4a} は、水素原子、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、テトラゾリル基、シアノ基、炭素数6～10のアリール基、又は5若しくは6員環の複素環基を表す。)

(18)

X^a がOである(17)記載の一般式(IV)で表される化合物又はその薬理的に許容される塩。

(19)

R^{1a} が水酸基、アミノ基、炭素数1～8のアルキルアミノ基、炭素数2～12のジアリルアミノ基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基又はフェニル基である(17)記載の一般式(IV)で表される化合物又はその薬理的に許容される塩。

(20)

R^{1a} の置換位置がメタ位である(17)記載の一般式(IV)で表される化合物又はその薬理的に許容される塩。

(21)

R^{2a} 及び R^{3a} が水素原子である(17)記載の一般式(IV)で表される化合物又

10

20

30

40

50

はその薬理的に許容される塩。

(2 2)

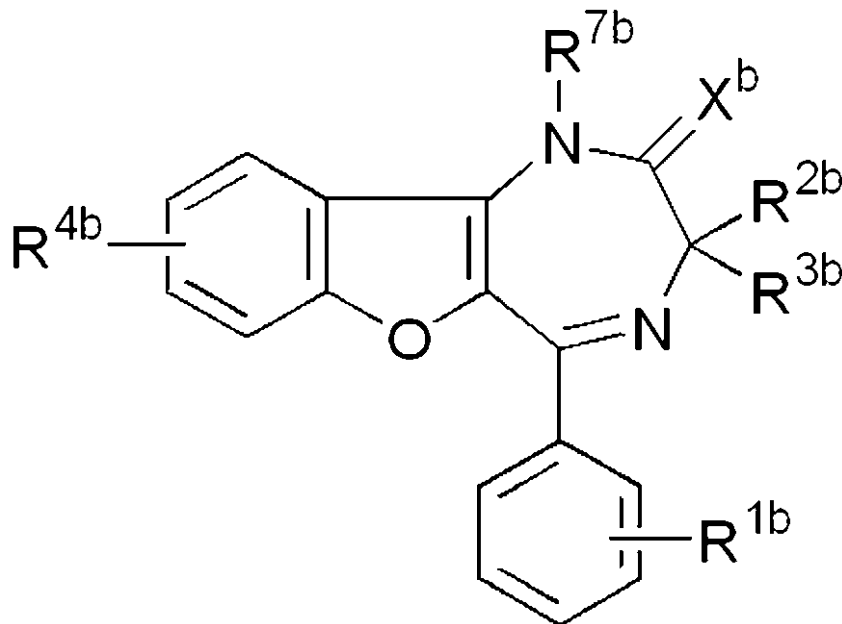
R^{4a} が水素原子である (1 7) 記載の一般式 (I V) で表される化合物又はその薬理的に許容される塩。

(2 3)

次の一般式 (I V a) で表される化合物又はその薬理的に許容される塩。

【 0 0 4 8 】

【 化 2 1 】



(IVa)

【 0 0 4 9 】

(式中、 X^b は、O、S 又は NH を表し、

R^{1b} は、ハロゲン原子、水酸基、テトラゾリル基、 $N(R^{5b})(R^{6b})$ 、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、炭素数 2 ~ 8 のアルキニル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基又は炭素数 6 ~ 10 個のアリール基を表し、

ここで、 R^{5b} は、水素原子又は炭素 1 ~ 8 のアルキル基を表し、 R^{6b} は、水素原子、炭素 1 ~ 8 のアルキル基又は炭素数 2 ~ 8 のアシル基を表し、

R^{2b} 及び R^{3b} は、同一又は異なっても良く水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基を表し、

R^{4b} は、水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシル基、テトラゾリル基、シアノ基、炭素数 6 ~ 10 のアリール基、又は 5 若しくは 6 員環の複素環基を表し、

そして、 R^{7b} は炭素数 1 ~ 8 のアルキル基を表す。)

(2 4)

X^b が O である (2 3) 記載の一般式 (I V a) で表される化合物又はその薬理的に許容される塩。

10

20

30

40

50

(2 5)

R^{1b} がハロゲン原子、水酸基、アミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又はフェニル基である (2 3) 記載の一般式 (I V a) で表される化合物又はその薬理的に許容される塩。

(2 6)

R^{1b} の置換位置がメタ位である (2 3) 記載の一般式 (I V a) で表される化合物又はその薬理的に許容される塩。

(2 7)

R^{2b} 及び R^{3b} が水素原子である (2 3) 記載の一般式 (I V a) で表される化合物又はその薬理的に許容される塩。

10

(2 8)

R^{4b} が水素原子である (2 3) 記載の一般式 (I V a) で表される化合物又はその薬理的に許容される塩。

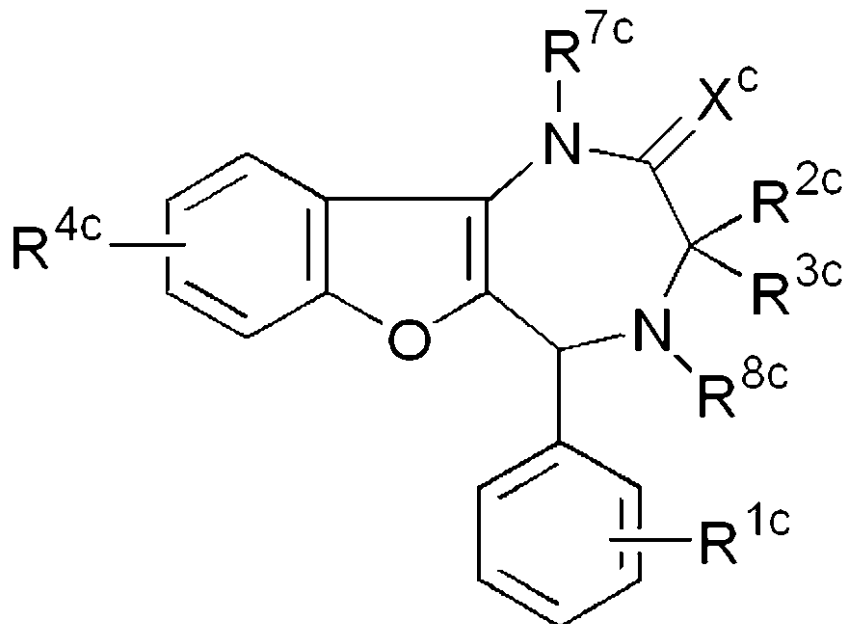
(2 9)

次の一般式 (I V b) で表される化合物又はその薬理的に許容される塩。

【 0 0 5 0 】

20

【 化 2 2 】



30

(IVb)

40

【 0 0 5 1 】

(式中、 X^c は、O、S 又は NH を表し、

R^{1c} は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、水酸基、テトラゾリル基、 $N(R^{5c})(R^{6c})$ 、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、炭素数 2 ~ 8 のアルキニル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基又は炭素数 6 ~ 10 個のアリール基を表し、

ここで、 R^{5c} は、水素原子又は炭素 1 ~ 8 のアルキル基を表し、 R^{6c} は、水素原子、炭素 1 ~ 8 のアルキル基又は炭素数 2 ~ 8 のアシル基を表し、

50

R^{2c} 及び R^{3c} は、同一又は異なっているとしても良く水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基を表し、

R^{4c} は、水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシル基、テトラゾリル基、シアノ基、炭素数 6 ~ 10 のアリール基、又は 5 若しくは 6 員環の複素環基を表し、

R^{7c} は、水素原子又は炭素数 1 ~ 8 のアルキル基を表し、

そして、 R^{8c} は、水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又は炭素数 2 ~ 8 のアシル基を表す。）

10

(3 0)

X^c が O である (2 9) 記載の一般式 (I V b) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(3 1)

R^{1c} が水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又はフェニル基である (2 9) 記載の一般式 (I V b) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

20

(3 2)

R^{1c} の置換位置がメタ位である (2 9) 記載の一般式 (I V b) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(3 3)

R^{2c} 及び R^{3c} が水素原子である (2 9) 記載の一般式 (I V b) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(3 4)

R^{4c} が水素原子又はハロゲン原子である (2 9) 記載の一般式 (I V b) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

30

(3 5)

R^{7c} が水素原子である (2 9) 記載の一般式 (I V b) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(3 6)

R^{8c} が水素原子である (2 9) 記載の一般式 (I V b) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

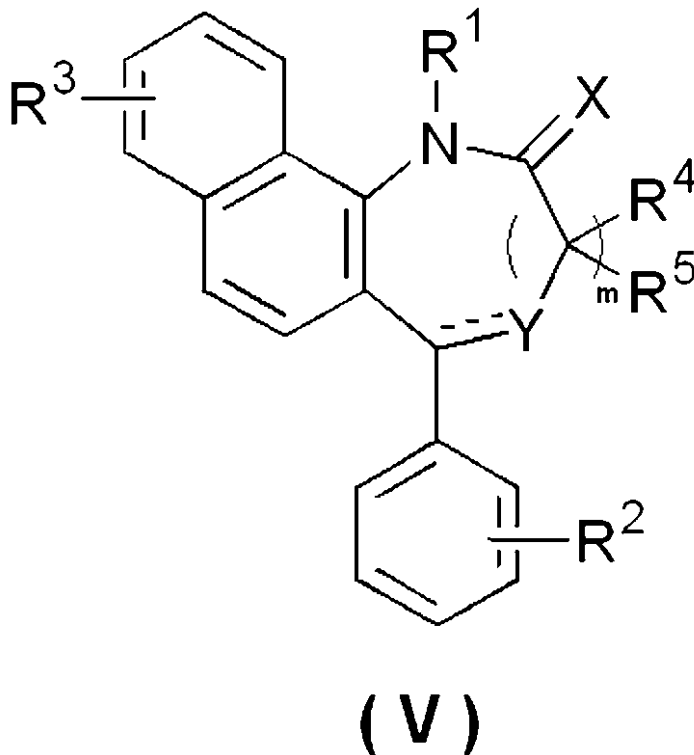
40

(3 7)

次の一般式 (V) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【 0 0 5 2 】

【化 2 3】



【 0 0 5 3 】

(式中、Xは、O、S又はNHを表し、
Yは、N又はNR⁶を表し、ここで、R⁶は、水素原子又は炭素数1～8のアルキルを表し、

R¹は、水素原子、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基又はフェニル基で置換されたアルキル基を表し、

R²は、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシル基、テトラゾリル基、又はシアノ基を表し、

R³は、水素原子、炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシル基、テトラゾリル基又はシアノ基を表し、

R⁴及びR⁵は、同一又は異なってもよく水素原子、炭素数1～8のアルキル基又は1～3のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基を表し、

mは、1又は2を表し、

そしてYがNの時、実線と破線からなる二重線は、二重結合を表し、YがNR⁶の時、単結合を表す。)

(3 8)

mが1である(3 7)記載の一般式(V)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(3 9)

XがOである(3 7)記載の一般式(V)で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(4 0)

YがNである(3 7)記載の一般式(V)で表される化合物又はその薬理学的に許容さ

10

20

30

40

50

れる塩。

(4 1)

R¹ が水素原子又は炭素数 1 ~ 8 のアルキル基である (3 7) 記載の一般式 (V) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(4 2)

R¹ が水素原子である (3 7) 記載の一般式 (V) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

10

(4 3)

R⁴ 及び R⁵ が共に水素原子である (3 7) 記載の一般式 (V) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(4 4)

R² が炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又は水酸基である (3 7) 記載の一般式 (V) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(4 5)

R² が炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基又は水酸基である (3 7) 記載の一般式 (V) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

20

(4 6)

R³ が水素原子又はハロゲン原子である (3 7) 記載の一般式 (V) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(4 7)

R³ が水素原子である (3 7) 記載の一般式 (V) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

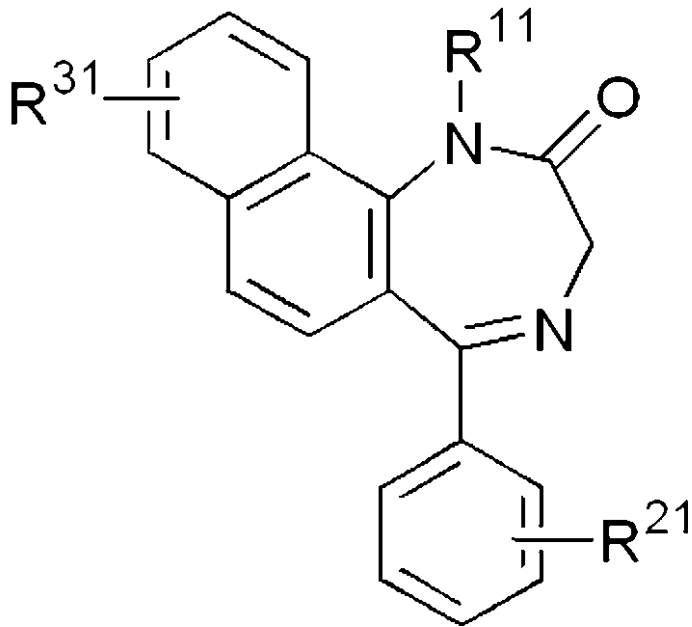
30

(4 8)

次の一般式 (V a) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【 0 0 5 4 】

【化 2 4】



10

(Va)

20

【 0 0 5 5 】

(式中、 R^{11} は、水素原子又は炭素数 1 ~ 8 のアルキル基を表し、 R^{21} は、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又は水酸基を表し、そして R^{31} は、水素原子又はハロゲン原子を表す。)

(4 9)

 R^{11} が水素原子である (4 8) 記載の一般式 (Va) で表される化合物又はその薬理的に許容される塩。

30

(5 0)

 R^{21} が炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基又は水酸基である (4 8) 記載の一般式 (Va) で表される化合物又はその薬理的に許容される塩。

(5 1)

 R^{31} が水素原子である (4 8) 記載の一般式 (Va) で表される化合物又はその薬理的に許容される塩。

(5 2)

5 - (3 - メトキシフェニル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ナフト [1 , 2 - e] - 1 , 4 - ジアゼピン - 2 - オン、
 5 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ナフト [1 , 2 - e] - 1 , 4 - ジアゼピン - 2 - オン、
 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ナフト [1 , 2 - e] - 1 , 4 - ジアゼピン - 2 - オン、
 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ナフト [1 , 2 - e] - 1 , 4 - ジアゼピン - 2 - オン、
 5 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ナフト [1 , 2 - e] - 1 , 4 - ジアゼピン - 2 - オン、

40

50

5 - (2 - メトキシフェニル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ナフト [1, 2 - e] - 1, 4 - ジアゼピン - 2 - オン、
 5 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ナフト [1, 2 - e] - 1, 4 - ジアゼピン - 2 - オン、
 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ナフト [1, 2 - e] - 1, 4 - ジアゼピン - 2 - オン及び
 5 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ナフト [1, 2 - e] - 1, 4 - ジアゼピン - 2 - オン又はその薬理的に許容される塩。

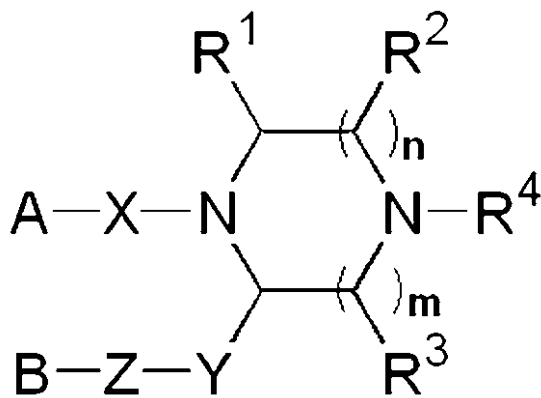
(5 3)

10

次の一般式 (V I) で表される化合物又はその薬理的に許容される塩。

【 0 0 5 6 】

【 化 2 5 】



20

(VI)

【 0 0 5 7 】

(式中、A は置換基を有していても良いアリール基又は複素環基を表し、

30

B は置換基を有していても良いアリール基又は複素環基を表し、

X は炭素数 1 ~ 5 のアルキレン又は結合手を表し、

Y は二重結合を有していても良い炭素数 1 ~ 5 のアルキレンを表し、

Z は O、S、N (R⁵) 又は結合手を表し、ここで R⁵ は、水素原子又は炭素数 1 ~ 8 のアルキル基を表し、

R¹、R² 及び R³ は同一又は異なっても良く、水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又は 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基を表し、

R⁴ は水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、3 ~ 7 員環のシクロアルキル基、又は 3 ~ 7 員環のシクロアルキル基で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基を表し、

40

そして n 及び m は、同一又は異なっても良く 1 又は 2 を表す。

但し、X が結合手のとき、A のアリール基が有していても良い置換基には、アルキル基は含まれない。)

(5 4)

A が置換基としてハロゲン原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基 (X が結合手である場合を除く)、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 16 のジアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のアシルアミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、アリール基又は複素環基から

50

選択されるものを 1 ~ 3 個有していても良いフェニル基又はチエニル基である (5 3) 記載の一般式 (V I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(5 5)

A が置換基としてハロゲン原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基 (X が結合手である場合を除く)、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基又は 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基から選択されるものを 1 ~ 3 個有していても良いフェニル基である (5 3) 記載の一般式 (V I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(5 6)

B が置換基としてハロゲン原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 16 のジアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のアシルアミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、炭素数 6 ~ 12 のアリーロキシ基、炭素数 2 ~ 9 のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数 2 ~ 9 のアルキルカルバモイル基、スルファモイル基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルスルファモイル基又は炭素数 2 ~ 16 のジアルキルスルファモイル基から選択されるものを 1 ~ 3 個有していても良いフェニル基、ナフチル基、ベンゾフラニル基、1, 3 - ベンゾ [d] ジオキソール基、キノリル基、インドリル基、ベンゾチエニル基、チエニル基又はピリジル基である (5 3) 記載の一般式 (V I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

10

20

(5 7)

B が置換基としてハロゲン原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、炭素数 6 ~ 12 のアリーロキシ基、スルファモイル基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルスルファモイル基又は炭素数 2 ~ 16 のジアルキルスルファモイル基から選択されるものを 1 ~ 3 個有していても良いフェニル基、ナフチル基、ベンゾフラニル基又は 1, 3 - ベンゾ [d] ジオキソール基である (5 3) 記載の一般式 (V I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

30

(5 8)

X が結合手である (5 3) 記載の一般式 (V I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(5 9)

Y がメチレンである (5 3) 記載の一般式 (V I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(6 0)

Z が O 又は S である (5 3) 記載の一般式 (V I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

40

(6 1)

R¹、R² 及び R³ が水素原子である (5 3) 記載の一般式 (V I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(6 2)

R⁴ が水素原子又は炭素数 1 ~ 8 のアルキル基である (5 3) 記載の一般式 (V I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

50

(6 3)

R⁴ が水素原子である (5 3) 記載の一般式 (V I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(6 4)

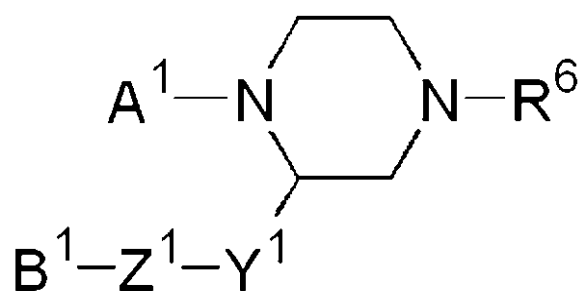
n 及び m が 1 である (5 3) 記載の一般式 (V I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(6 5)

次の一般式 (V I a) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【 0 0 5 8 】

【 化 2 6 】



(VIa)

【 0 0 5 9 】

(式中、A¹ は、置換基としてハロゲン原子、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 16 のジアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のアシルアミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、アリール基又は複素環基から選択されるものを 1 ~ 3 個有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、

B¹ は、置換基を有していても良いアリール基又は複素環基を表し、

Y¹ は、二重結合を有していても良い炭素数 1 ~ 5 のアルキレン鎖を表し、

Z¹ は、O、S、N (R⁷) 又は結合手を表し、ここで R⁷ は、水素原子又は炭素数 1 ~ 8 のアルキル基を表し、

そして R⁶ は、水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又は 3 ~ 7 員環のシクロアルキル基を表す。)

(6 6)

A¹ が置換基としてハロゲン原子、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又は炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基から選択されるものを 1 ~ 3 個有していても良いフェニル基である (6 5) 記載の一般式 (V I a) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(6 7)

B¹ が置換基としてハロゲン原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 16 のジアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のアシルアミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭

10

20

30

40

50

素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、炭素数 6 ~ 12 のアリーロキシ基、炭素数 2 ~ 9 のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数 2 ~ 9 のアルキルカルバモイル基、スルファモイル基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルスルファモイル基又は炭素数 2 ~ 16 のジアルキルスルファモイル基から選択されるものを 1 ~ 3 個有していても良いフェニル基、ナフチル基、ベンゾフラニル基、1, 3 - ベンゾ [d] ジオキソール基、キノリル基、インドリル基、ベンゾチエニル基、チエニル基又はピリジル基である (65) 記載の一般式 (V I a) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(68)

B¹ が置換基としてハロゲン原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、炭素数 6 ~ 12 のアリーロキシ基、スルファモイル基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルスルファモイル基、又は炭素数 2 ~ 16 のジアルキルスルファモイル基から選択されるものを 1 ~ 3 個有していても良いフェニル基、ナフチル基、ベンゾフラニル基又は 1, 3 - ベンゾ [d] ジオキソール基である (65) 記載の一般式 (V I a) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

10

(69)

Y¹ がメチレンである (65) 記載の一般式 (V I a) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

20

(70)

Z¹ が O 又は S である (65) 記載の一般式 (V I a) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(71)

R⁶ が水素原子又は炭素数 1 ~ 8 のアルキル基である (65) 記載の一般式 (V I a) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(72)

R⁶ が水素原子である (65) 記載の一般式 (V I a) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

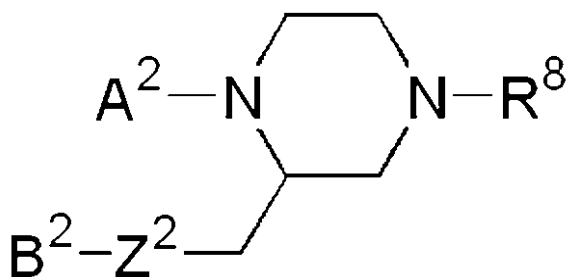
30

(73)

次の一般式 (V I b) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【 0060 】

【 化 27 】



40

(VIb)

【 0061 】

(式中、A² は、置換基としてハロゲン原子、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素

50

数 1 ~ 8 のアルキル基、ニトロ基、シアノ基、アセチルアミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、アリール基又は複素環基から選択されるものを 1 ~ 3 個有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、

B^2 は、置換基としてハロゲン原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、炭素数 2 ~ 8 のアシルアミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、炭素数 6 ~ 12 のアリールオキシ基、スルファモイル基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルスルファモイル基、又は炭素数 2 ~ 16 のジアルキルスルファモイル基から選択されるものを 1 ~ 3 個有していても良いフェニル基、ナフチル基、ベンゾフラニル基、1, 3 - ベンゾ [d] ジオキソール基、キノリル基、インドリル基、ベンゾチエニル基、チエニル基又はピリジル基を表し、

Z^2 は、O、S 又は NH を表し、

そして R^8 は、水素原子又は炭素数 1 ~ 8 のアルキル基を表す。)

10

(7 4)

A^2 が、置換基としてハロゲン原子、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ニトロ基、シアノ基又はアセチルアミノ基から選択されるものを 1 ~ 3 個有していても良いフェニル基である (7 3) 記載の一般式 (V I b) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

20

(7 5)

A^2 が、置換基としてハロゲン原子、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、又は炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基から選択されるものを 1 ~ 3 個有していても良いフェニル基である (7 3) 記載の一般式 (V I b) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(7 6)

B^2 が、置換基としてハロゲン原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、又は 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、アリールオキシ基、スルファモイル基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルスルファモイル基、又は炭素数 2 ~ 16 のジアルキルスルファモイル基から選択されるものを 1 ~ 3 個有していても良いフェニル基、ナフチル基、ベンゾフラニル基又は 1, 3 - ベンゾ [d] ジオキソール基である (7 3) 記載の一般式 (V I b) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

30

(7 7)

Z^2 が、O 又は S である (7 3) 記載の一般式 (V I b) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(7 8)

R^8 が、水素原子である (7 3) 記載の一般式 (V I b) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

40

(7 9)

1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - フェノキシフェノキシメチル) ピペラジン、1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - フェノキシフェニルスルファニルメチル) ピペラジン、2 - (4 - クロロフェノキシメチル) - 1 - (4 - イソプロポキシフェニル) ピペラジン、2 - (2, 4 - ジクロロフェノキシメチル) - 1 - (4 - イソプロポキシフェニル) ピペラジン、2 - (4 - tert - ブトキシフェノキシメチル) - 1 - (4 - イソプロポキシフェニル) ピペラジン、2 - (4 - クロロフェノキシメチル) - 1 - (3 -

50

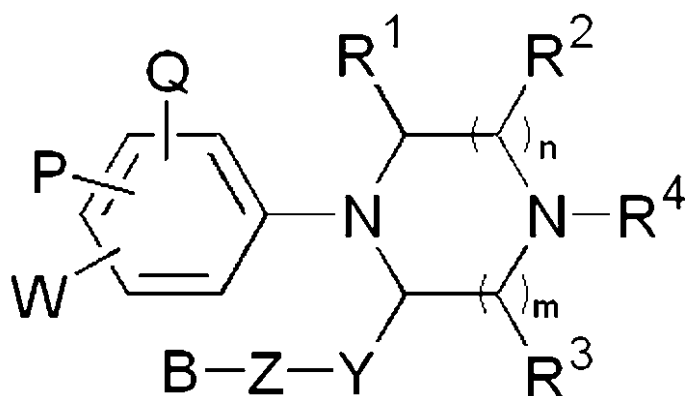
メトキシフェニル) ピペラジン及び 2 - (4 - クロロフェノキシメチル) - 1 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン又はその薬理学的に許容される塩。

(8 0)

次の一般式 (V I I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【 0 0 6 2 】

【 化 2 8 】



(VII)

【 0 0 6 3 】

(式中、 B は置換基を有していても良いアリール基又は複素環基を表し、

Y は二重結合を有していても良い炭素数 1 ~ 5 のアルキレンを表し、

Z は O、S、N (R ⁵) 又は結合手を表し、ここで R ⁵ は水素原子又は炭素数 1 ~ 8 のアルキル基を表し、

R ¹、R ² 及び R ³ は同一又は異なっても良く、水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又は 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基を表し、

R ⁴ は水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、3 ~ 7 員環のシクロアルキル基、又は 3 ~ 7 員環のシクロアルキル基で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基を表し、

P 及び Q は同一又は異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 16 のジアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のアシルアミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基又は複素環基を表し、

W は炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又は 3 ~ 7 員環のシクロアルキル基を表すか、又は P と W がフェニル基の 2、3 位又は 3、4 位にあるとき、P と W が一緒になってプロピレン又はテトラメチレンを表し、

そして n 及び m は、同一又は異なっても良く 1 又は 2 を表す。)

(8 1)

B が置換基としてハロゲン原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 16 のジアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のアシルアミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、炭素数 6 ~ 12 のアリールオキシ基、アリールアルキルオキシ基 (アルキル部分の炭素数は 1 ~ 8)、炭素数 2 ~ 9 のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数 2 ~ 9 のアルキルカルバモイル基、スルファモイル基、炭素数 1 ~ 8 の

アルキルスルファモイル基及び炭素数 2 ~ 16 のジアルキルスルファモイル基から選択されるものを 1 ~ 3 個有していても良いフェニル基、ナフチル基、ベンゾフラニル基、インドリル基、ベンゾチエニル基又はチエニル基である (80) 記載の一般式 (V I I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(82)

B が置換基としてハロゲン原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 16 のジアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のアシルアミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、炭素数 6 ~ 12 のアリアルオキシ基、アリアルアルキルオキシ基 (アルキル部分の炭素数は 1 ~ 8)、炭素数 2 ~ 9 のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数 2 ~ 9 のアルキルカルバモイル基、スルファモイル基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルスルファモイル基及び炭素数 2 ~ 16 のジアルキルスルファモイル基から選択されるものを 1 ~ 3 個有していても良いフェニル基である (80) 記載の一般式 (V I I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

10

(83)

P 及び Q が同一又は異なっても良く、水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、又は炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基である (80) 記載の一般式 (V I I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

20

(84)

P 及び Q が共に水素原子である (80) 記載の一般式 (V I I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(85)

W が炭素数 3 ~ 6 のアルキル基である (80) 記載の一般式 (V I I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

30

(86)

W が n - プロピル基、イソプロピル基、n - ブチル基、又はイソブチル基である (80) 記載の一般式 (V I I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(87)

n 及び m が 1 である (80) 記載の一般式 (V I I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(88)

Y がメチレンである (80) 記載の一般式 (V I I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

40

(89)

Z が O 又は S である (80) 記載の一般式 (V I I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(90)

R¹、R² 及び R³ が水素原子である (80) 記載の一般式 (V I I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

50

(9 1)

R⁴ が水素原子又は炭素数 1 ~ 8 のアルキル基である (8 0) 記載の一般式 (V I I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(9 2)

R⁴ が水素原子である (8 0) 記載の一般式 (V I I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(9 3)

R⁴ が水素原子で、Y がメチレンで、Z が O 又は S で、B が置換基としてハロゲン原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、シアノ基、水酸基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ベンジルオキシ基、スルファモイル基及び炭素数 1 ~ 8 のアルキルスルファモイル基から選択されるものを 1 ~ 3 個有していても良いフェニル基である (8 0) 記載の一般式 (V I I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

10

(9 4)

2 - (4 - クロロフェノキシメチル) - 1 - (4 - イソプロピルフェニル) ピペラジン、2 - (4 - クロロフェノキシメチル) - 1 - (4 - プロピルフェニル) ピペラジン、2 - (4 - クロロフェノキシメチル) - 1 - (3 - イソプロピルフェニル) ピペラジン、2 - (4 - クロロフェノキシメチル) - 1 - (2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル) ピペラジン、2 - (4 - クロロフェノキシメチル) - 1 - インダン - 5 - イル - ピペラジン、1 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - [4 - (イソプロピルスルファモイル) フェノキシメチル] ピペラジン、2 - (4 - クロロフェニルスルファニルメチル) - 1 - (4 - イソプロピルフェニル) ピペラジン、1 - (3 - イソプロピルフェニル) - 2 - [4 - (イソプロピルスルファモイル) フェノキシメチル] ピペラジン及び 1 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - (4 - フェノキシフェノキシメチル) ピペラジン又はその薬理学的に許容される塩。

20

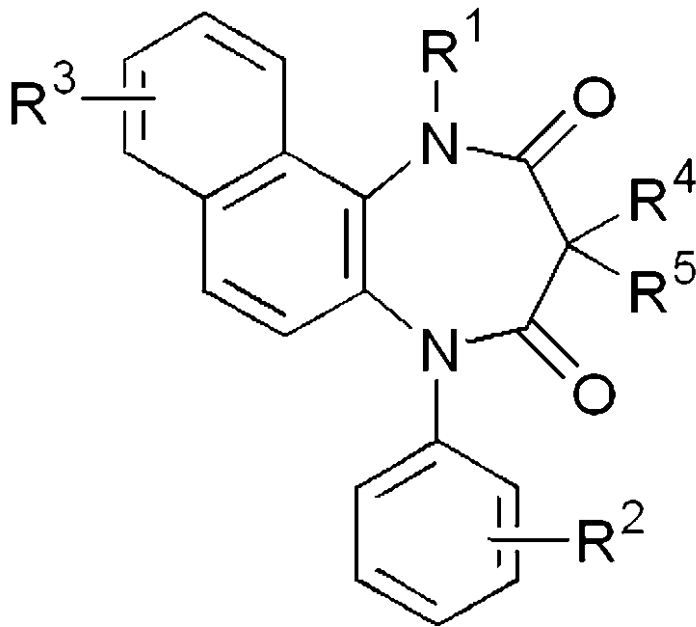
30

(9 5)

次の一般式 (V I I I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【 0 0 6 4 】

【化 2 9】



(VIII)

【 0 0 6 5 】

(式中、 R^1 は水素原子、炭素数 1 ～ 8 のアルキル基、炭素数 2 ～ 8 のアルケニル基、1 ～ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ～ 8 のアルキル基又はフェニル基で置換された炭素数 1 ～ 3 のアルキル基を表し、

R^2 は水素原子、炭素数 1 ～ 8 のアルキル基、炭素数 1 ～ 8 のアルコキシ基、1 ～ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ～ 8 のアルキル基、1 ～ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ～ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数 1 ～ 8 のアルキルアミノ基、炭素数 2 ～ 8 のジアルキルアミノ基、炭素数 2 ～ 8 のアシルアミノ基、1 ～ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 2 ～ 8 のアシルアミノ基、炭素数 1 ～ 8 のアルキルスルホニルアミノ基、カルボキシル基、炭素数 2 ～ 8 のアシル基、アルコキシカルボニル基 (アルコキシ部分の炭素数は 1 ～ 8。)、カルバモイル基、炭素数 1 ～ 8 のアルキルチオ基、炭素数 1 ～ 8 のアルキルスルフィニル基、炭素数 1 ～ 8 のアルキルスルホニル基、又はスルファモイル基を表し、

R^3 は水素原子、炭素数 1 ～ 8 のアルキル基、炭素数 1 ～ 8 のアルコキシ基、1 ～ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ～ 8 のアルキル基、1 ～ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ～ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、炭素数 2 ～ 8 のアシル基、又はアルコキシカルボニル基 (アルコキシ部分の炭素数は 1 ～ 8。) を表し、

そして R^4 及び R^5 は同一又は異なってもよく水素原子、炭素数 1 ～ 8 のアルキル基又は 1 ～ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ～ 8 のアルキル基を表す。)

(9 6)

R^1 が水素原子又は炭素数 1 ～ 8 のアルキル基である (9 5) 記載の一般式 (V I I I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(9 7)

R^1 が水素原子である (9 5) 記載の一般式 (V I I I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

(9 8)

R⁴ が水素原子で、R⁵ が水素原子又は炭素数 1 ~ 8 のアルキル基である (9 5) 記載の一般式 (V I I I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(9 9)

R⁴ 及び R⁵ が共に水素原子である (9 5) 記載の一般式 (V I I I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(1 0 0)

R² が炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、シアノ基又はアルコキシカルボニル基 (アルコキシ部分の炭素数は 1 ~ 8 。) である (9 5) 記載の一般式 (V I I I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

10

(1 0 1)

R² が炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基又はヒドロキシル基である (9 5) 記載の一般式 (V I I I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(1 0 2)

R³ が水素原子である (9 5) 記載の一般式 (V I I I) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

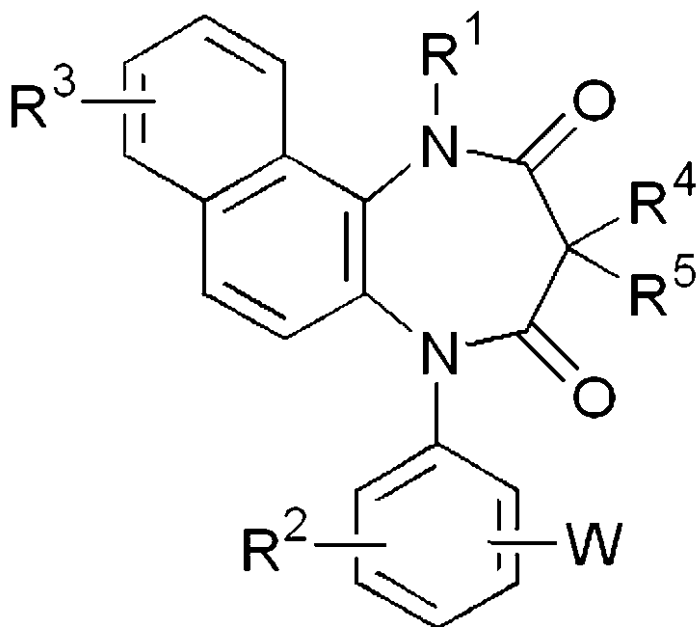
20

(1 0 3)

次の一般式 (I X) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【 0 0 6 6 】

【 化 3 0 】



30

(IX)

40

【 0 0 6 7 】

(式中、R¹ は水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又はフェニル基で置換された炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表し、

R² 及び R³ は同一又は異なってもよく水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭

50

素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のジアルキルアミノ基、炭素数 2 ~ 8 のアシルアミノ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 2 ~ 8 のアシルアミノ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルスルホニルアミノ基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 8 のアシル基、アルコキシカルボニル基（アルコキシ部分の炭素数は 1 ~ 8。）、カルバモイル基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルチオ基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルスルフィニル基、炭素数 1 ~ 8 のアルキルスルホニル基、又はスルファモイル基を表し、

R^4 及び R^5 は同一又は異なってもよく水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基又はフェニル基で置換された炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を表し、

そして、W は置換基を有していても良い環構成元素として窒素原子を 1 ~ 4 個含む 5 又は 6 員環の複素環を表す。）

10

(1 0 4)

W が置換基として炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、オキソ基、チオキソ基から選ばれるものを有していても良いテトラゾール、1, 2, 4 - トリアゾール、1, 2, 3 - トリアゾール、1, 2, 4 - オキサジアゾール、ピラゾール又はイミダゾールである (1 0 3) 記載の一般式 (I X) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

20

(1 0 5)

W が置換基として炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、ハロゲン原子、シアノ基から選ばれるものを有していても良いテトラゾール、1, 2, 4 - トリアゾール又は 1, 2, 3 - トリアゾールである (1 0 3) 記載の一般式 (I X) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(1 0 6)

W が 5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール又は 5 - チオキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾールである (1 0 3) 記載の一般式 (I X) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

30

(1 0 7)

W がテトラゾールである (1 0 3) 記載の一般式 (I X) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(1 0 8)

R^1 が水素原子又は炭素数 1 ~ 8 のアルキル基である (1 0 3) 記載の一般式 (I X) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

40

(1 0 9)

R^1 が水素原子である (1 0 3) 記載の一般式 (I X) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(1 1 0)

R^4 が水素原子で、 R^5 が水素原子又は炭素数 1 ~ 8 のアルキル基である (1 0 3) 記載の一般式 (I X) で表される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

(1 1 1)

50

R⁴ 及び R⁵ が共に水素原子である (1 0 3) 記載の一般式 (I X) で表される化合物又はその薬理的に許容される塩。

(1 1 2)

R² が水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 8 のアシル基、アルコキシカルボニル基 (アルコキシ部分の炭素数は 1 ~ 8 。) である (1 0 3) 記載の一般式 (I X) で表される化合物又はその薬理的に許容される塩。

10

(1 1 3)

R² が水素原子である (1 0 3) 記載の一般式 (I X) で表される化合物又はその薬理的に許容される塩。

(1 1 4)

R³ が水素原子、炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、1 ~ 3 のハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 8 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、炭素数 2 ~ 8 のアシル基、アルコキシカルボニル基 (アルコキシ部分の炭素数は 1 ~ 8 。) である (1 0 3) 記載の一般式 (I X) で表される化合物又はその薬理的に許容される塩。

20

(1 1 5)

R³ が水素原子である (1 0 3) 記載の一般式 (I X) で表される化合物又はその薬理的に許容される塩。

(1 1 6)

5 - [3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル] - 1 H - ナフト [1 , 2 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 , 4 (3 H , 5 H) - ジオン カリウム塩

30

(1 1 7)

パロキセチン又はその薬理的に許容される塩。

上記化合物は、例えば

上記 (2) ~ (4) 記載の化合物は、WO 2 0 0 4 / 0 8 5 4 4 0 号公報記載の方法で、

上記 (5) 及び (1 1 7) 記載の化合物は、特公昭 5 9 - 4 8 8 2 6 号公報記載の方法で、

上記 (8) ~ (1 6) 記載の化合物は、WO 2 0 0 7 / 0 7 2 9 7 4 号公報記載の方法で、

40

上記 (1 7) ~ (3 6) 記載の化合物は、WO 2 0 0 7 / 0 7 4 9 7 0 号公報記載の方法で、

上記 (3 7) ~ (5 2) 記載の化合物は、WO 2 0 0 8 / 0 2 3 8 4 7 号公報記載の方法で、

上記 (5 3) ~ (7 9) 記載の化合物は、WO 2 0 0 9 / 0 2 2 7 3 0 号公報記載の方法で

上記 (8 0) ~ (9 4) 記載の化合物は、WO 2 0 0 9 / 0 2 2 7 3 1 号公報記載の方法で、

上記 (9 5) ~ (1 0 2) 記載の化合物は、WO 2 0 1 0 / 0 9 0 3 0 0 号公報記載の

50

方法で、そして

上記(103)～(116)記載の化合物は、WO2010/093061号公報記載の方法でそれぞれ製造できる。

また、上記(7)及び(117)記載のパロキセチン、イミプラミン等は、公知化合物であり、The MERCK INDEX FOURTEENTH EDITION(2006年)等にその構造式、合成文献等が記載されており、また市販品を購入することもできる。

(6)の選択的セロトニン再取り込み阻害剤としては、パロキセチン、フルオキセチン、フルボキサミン及びシタロプラム等が挙げられる。

10

また、上記WO2004/085440号公報、WO2007/072974号公報、WO2007/074970号公報、WO2008/023847号公報、WO2009/022730号公報、WO2009/022731号公報、WO2010/090300号公報、WO2010/093061号公報、並びにWO2007/049825号公報、WO2008/020651号公報には、上記(2)～(117)記載の化合物がP2X₄受容体拮抗作用を有する旨の記載がある。

【0068】

本発明の有効成分における薬理的に許容される塩としては、塩酸、酢酸、安息香酸、フマル酸、ベシル酸等の酸との塩や、ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属塩、アミン塩等が挙げられる。

20

また本発明の有効成分には、シス・トランス異性体や光学活性体、ラセミ体等の光学異性体が存在する場合もあるが、何れも本発明に含まれる。

また、水和物が存在する場合は、これも本発明の有効成分として用いることができる。

【0069】

次に薬理実験結果について述べる。

ギラン・バレー症候群(GBS)の実験モデルとされているexperimental autoimmune neuritis(EAN)モデルラットを用いた神経因性疼痛におけるP2X₄受容体拮抗薬の作用を試験した。(実施例3及び4)

実施例3及び4並びに図2及び3の結果から、P2X₄受容体拮抗作用を有する化合物AがEANに起因する神経因性疼痛に対して鎮痛作用を示したことから、ギラン・バレー症候群神経因性疼痛にはP2X₄受容体が大きく関与していることが示唆された。

30

さらにEANモデルラットを用い、自己免疫性神経炎急性期において脊髄ミクログリア細胞が増殖、P2X₄受容体の発現増加・活性化がGBS神経因性疼痛の発現において大きな役割を担っており、P2X₄受容体拮抗薬はGBS神経因性疼痛に対して有効な治療薬となり得ることが示唆された。

【0070】

本発明の予防剤及び治療剤は、ヒトに対して経口投与又は非経口投与のような適当な投与方法により投与することができる。

製剤化するためには、製剤の技術分野における通常の方法で錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、懸濁剤、注射剤、坐薬等の剤型に製造することができる。

40

これらの調製には、例えば錠剤の場合、通常の賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、色素などが用いられる。ここで、賦形剤としては、乳糖、D-マンニトール、結晶セルロース、ブドウ糖などが、崩壊剤としては、デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム(CMC-Ca)などが、滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどが、結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ゼラチン、ポリビニルピロリドン(PVP)などが挙げられる。注射剤の調整には溶剤、安定化剤、溶解補助剤、懸濁剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤などが用いられる。

投与量は通常成人においては、注射剤の場合、本発明の有効成分を1日約0.01mg～100mg、経口投与では1日1mg～2000mgであるが、年齢、症状等により増

50

減することができる。

【実施例 1】

【0071】

(試験方法)

化合物 A (5-[3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-1H-ナフト[1,2-b][1,4]ジアゼピン-2,4(3H,5H)-ジオン カリウム塩)およびパロキセチンの P2X₄ 受容体拮抗作用を以下に従いに測定した。ATP 受容体 (ヒト P2X₄) を 1321N1 細胞に導入し、安定 ATP 受容体発現系として使用した。P2X₄ 発現 1321N1 細胞を 96 ウェルプレートに播種し、37℃, 5% CO₂ 条件下で 24 時間培養してカルシウム測定に使用した。カルシウム蛍光指示薬である Fura-2 AM をカルシウムイメージング用細胞外液に溶解させ、播種した細胞に処置し、室温で 45 分間静置することで細胞内に fura-2 AM を取り込ませた。測定にはマイクロプレートリーダーである EnVision (PerkinElmer) を使用した。キセノンランプから照射される光を 340 nm および 380 nm のフィルターにそれぞれ透過させ、細胞に照射した際に発する 510 nm の蛍光 F₃₄₀ および F₃₈₀ を観測し、レシオ値 F₃₄₀ / F₃₈₀ の変化を細胞内カルシウム変化の指標とした。測定は、ATP 最終濃度 1 μM になるように各ウェルに添加し、ATP 誘発細胞内カルシウム応答を経時的に観察することで行った。被験物質の阻害活性は被験物質を ATP 添加 15 分間前処置することにより測定し、被験物質非存在下の場合との比較により算出した。

10

20

(試験結果)

【0072】

【表 1】

| 被験物質 | IC ₅₀ (μM) |
|--------|-----------------------|
| パロキセチン | 4.6 |
| 化合物 A | 0.27 |

【実施例 2】

【0073】

EAN ラット (Beiterら: J Neuroimmunol. 2005 Mar; 160(1-2): 25-31.) を用いた研究によって、自己免疫性神経炎急性期において脊髄ミクログリア細胞が増殖する事及び P2X₄ 受容体の発現が増加する事を免疫組織学的解析により検討を行った。

30

(試験方法)

EAN モデルラットは 9 週齢雄性 LEW/Cr1Cr1j ラットにイソフルラン麻酔を施して、尾根部に adjuvant あるいは P2 peptide - adjuvant 投与液を 80 μg / 80 μL / rat の用量で皮内投与する事で作製した。なお P2 peptide - adjuvant 投与液は末梢性ミエリンアミノ酸 53-78 (TESP FKNT EISFKLGQEF ETTADNR) の neuritogenic P2 peptide を 2 mg / mL の濃度で PBS に溶解し、2 mg / mL (同濃度) の mycobacterium tuberculosis を含む complete Freund's adjuvant と混合して調製した。

40

接種後、18 日後に脊髄を 4% 中性緩衝パラホルムアルデヒドを用いた灌流固定法にて採取し、パラフィンで包埋し切片を作製した。脊髄は第五腰髄 (L5) の水準で横断面に標本を作製し、ミクログリアマーカーとして広く用いられている Iba1 抗体及び P2X₄ 受容体抗体を用いて免疫組織染色を行った。

(試験結果)

50

免疫染色像を図1に示した。神経炎発症によって脊髄L5領域において、ミクログリアの特異的抗原であるIba1陽性細胞シグナル(上図)および、P2X₄受容体陽性シグナル(下図)がadjuvantのみを投与した群と比較して増加している事が観察された。

【実施例3】

【0074】

(試験方法)

6週齢雄性LEW/Cr1Cr1jラットを約1週間馴化後、くも膜下腔内に外径0.30mmのポリスチレン製カテーテルを留置した。くも膜下腔内投与用カテーテル留置より3日以上経過したラットにイソフルラン麻酔を施して、尾根部にadjuvantあるいはP2 peptide - adjuvant投与液を80 µg / 80 µL / ratの用量で皮内投与した。化合物Aの投与はマイクロインフュージョンポンプ(プライムテック社)を用い連続的行った。ポンプの留置はP2 peptide - adjuvant投与と同時にを行い、留置と同時に薬液の投与を開始した。接種後、疼痛閾値の推移を経時的に観察した。

10

(試験結果)

EANモデルラットに化合物Aを予防的に投与した時の疼痛閾値の影響を図2に示す。P2 peptideを投与した動物では約10日目に後肢の麻痺を伴う神経炎を発症し、同時にアロディニア症状が認められた。その後、アロディニアは約50日目まで持続した。このモデル動物に予防的に化合物Aを投与すると、病態発症初期の疼痛及び後期の疼痛を抑制した。

20

【実施例4】

【0075】

(試験方法)

6週齢雄性LEW/Cr1Cr1jラットを約1週間馴化後、くも膜下腔内に外径0.30mmのポリスチレン製カテーテルを留置した。くも膜下腔内投与用カテーテル留置より3日以上経過したラットにイソフルラン麻酔を施して、尾根部にadjuvantあるいはP2 peptide - adjuvant投与液を80 µg / 80 µL / ratの用量で皮内投与した。同時にマイクロインフュージョンポンプをラット背部に留置し、くも膜下腔内に媒体の投与を開始した。接種後、症状観察(表1)及び疼痛閾値の推移を観察し、病態スコアの平均が2以上となった接種後13日目に群分けを行い、治療的に化合物Aを投与した時の疼痛閾値にあたえる影響を観察した。

30

(試験結果)

EANモデルラットに化合物Aを治療的に投与した時の疼痛閾値の影響を図3に示す。治療的投与においても予防的投与同様、病態発症後期の疼痛に対して有意な鎮痛作用が認められた。

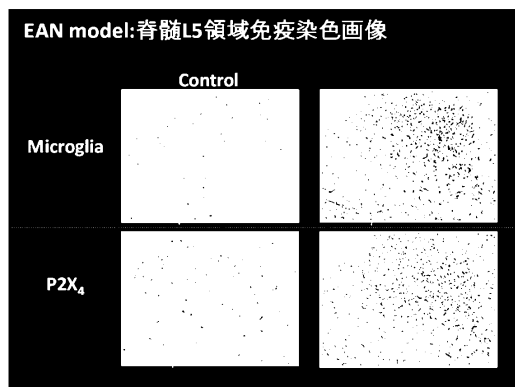
【0076】

【表 2】

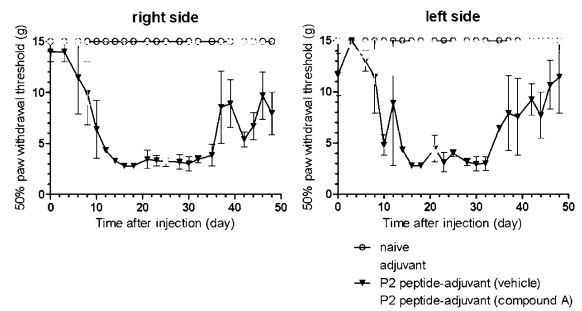
| 症状観察のスコア | |
|----------|---------|
| スコア 0 | 異常なし |
| スコア 1 | 尾部緊張の減少 |
| スコア 2 | 尾を引きずる |
| スコア 3 | 歩行異常 |
| スコア 4 | 後肢の片麻痺 |
| スコア 5 | 後肢の対麻痺 |
| スコア 6 | 四肢麻痺 |
| スコア 7 | 瀕死 |
| スコア 8 | 死亡 |

10

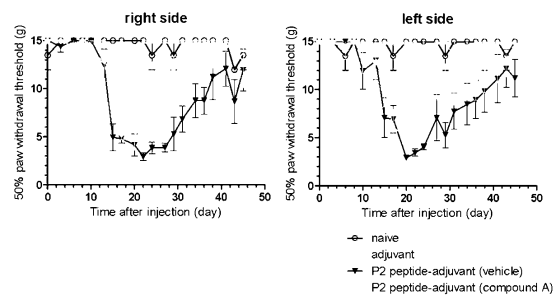
【図 1】



【図 2】



【 図 3 】



フロントページの続き

- (72)発明者 小川 亨
埼玉県三郷市彦川戸1-22 日本ケミファ株式会社創薬研究所内
- (72)発明者 井上 和秀
福岡県福岡市東区箱崎六丁目10番1号 国立大学法人九州大学内

合議体

審判長 關 政立
審判官 富永 みどり
審判官 大久保 元浩

- (56)参考文献 国際公開第2008/020651(WO,A1)
国際公開第2010/093061(WO,A1)
国際公開第2010/090300(WO,A1)
特開2009-062278(JP,A)
特開2006-521308(JP,A)
特開2009-057281(JP,A)
Treatment of Guillain-Barre Syndrome, Disease - A - Month, 2010年, Volume 56, Issue 5, Pages 279 - 287
Mechanical allodynia and spinal up-regulation of P2X4 receptor in experimental autoimmune neuritis rats., Neuroscience, 2008年, vol. 1152, no. 2, pp. 495 - 501

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 45/00-45/08
A61K 31/00-31/80
CAPLUS/REGISTRY/BIOSIS/EMBASE/MEDLINE(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)