

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-511625

(P2005-511625A)

(43) 公表日 平成17年4月28日(2005.4.28)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 231/12	C O 7 D 231/12	A 4 C O 6 3
A61K 31/454	A 6 1 K 31/454	4 C O 7 2
A61K 31/4545	A 6 1 K 31/4545	4 C O 8 4
A61K 31/496	A 6 1 K 31/496	4 C O 8 6
A61K 45/00	A 6 1 K 45/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 48 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2003-544044 (P2003-544044)
 (86) (22) 出願日 平成14年10月14日 (2002.10.14)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年5月14日 (2004.5.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/011464
 (87) 国際公開番号 W02003/042208
 (87) 国際公開日 平成15年5月22日 (2003.5.22)
 (31) 優先権主張番号 01126531.1
 (32) 優先日 平成13年11月14日 (2001.11.14)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

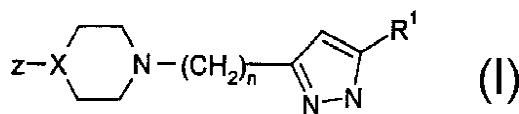
(71) 出願人 591032596
 メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ
 ト ベシュレンクテル ハフトング
 Merck Patent Gesell
 schaft mit beschræ
 nkter Haftung
 ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ
 ルムシュタット フランクフルター シュ
 トラーセ 250
 Frankfurter Str. 25
 0, D-64293 Darmstadt
 , Federal Republic o
 f Germany
 (74) 代理人 100102842
 弁理士 葛和 清司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 向精神薬としてのピラゾール誘導体

(57) 【要約】

本発明は、R¹、X、Zおよびnが本明細書中に示す意味を有する、式(I)で表されるピラゾール誘導体、それらの製造、ならびに、向精神薬としての、および/または、運動障害の処置および予防のための医薬の活性化化合物としての、および/または、錐体外路運動障害におけるパーキンソン病治療薬の副作用の処置のための医薬の製造への、および/または、神経遮断薬により誘発される錐体外路症状(EPS)の処置のための医薬の製造へのそれらの使用に関する。

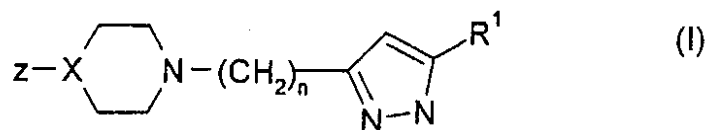


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】

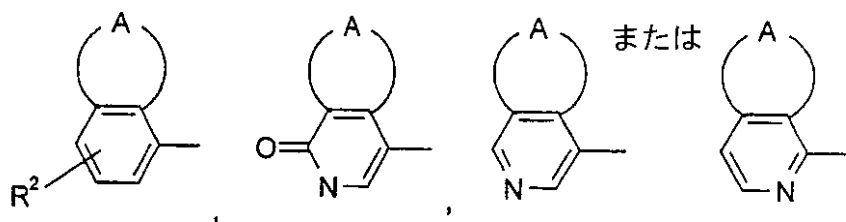


式中、

X は、N または CH であり、

Z は、

【化 2】



10

20

であり、

A は、芳香環もしくは脂肪族環であり、ここで、1 もしくは 2 以上の CH 基は N もしくは CR² で置換されていてもよく、または、1 もしくは 2 以上の CH₂ 基は NH、CO、SO、SO₂、S もしくは O で置換されていてもよく、

R¹ は、H、または 1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキルであり、

R² は、H、ハロゲン、または 1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキルもしくはアルコキシであり、ここで、1 または 2 以上の水素原子は F で置換されていてもよく、

そして、

n は、1、2、3 または 4 である、

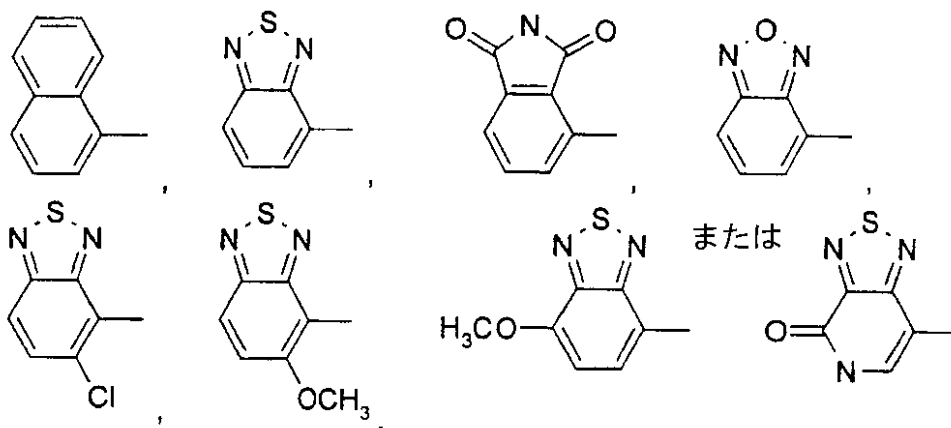
30

で表されるピラゾール誘導体、ならびにそれらの塩および溶媒和物。

【請求項 2】

基 Z が、以下の意味、

【化 3】



40

の 1 つを有することを特徴とする、式 I で表される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

X が N であることを特徴とする、式 I で表される請求項 1 または 2 に記載の化合物。

50

【請求項 4】

R¹ がメチルであることを特徴とする、式 I で表される請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物。

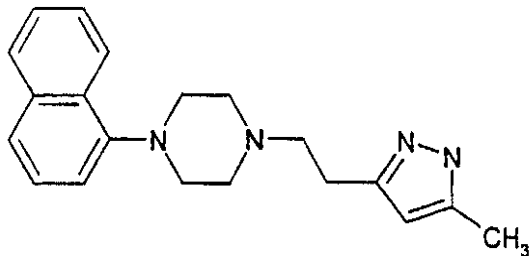
【請求項 5】

n が 2 であることを特徴とする、式 I で表される請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

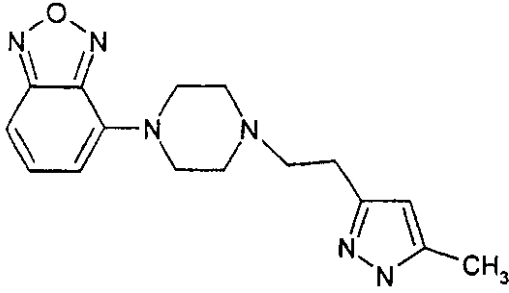
以下の化合物 I a ~ I k の群

【化 4】

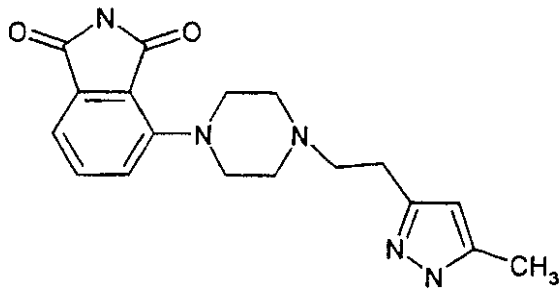


Ia

【化 5】

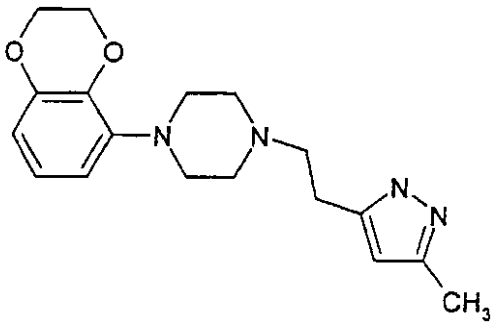


1b



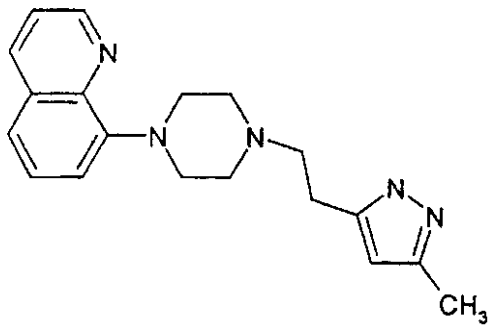
1c

10



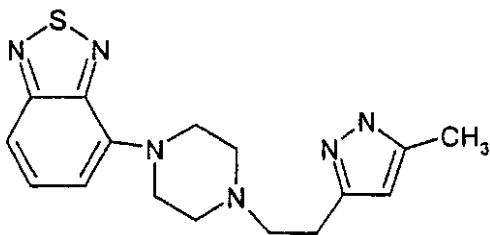
1d

20



1e

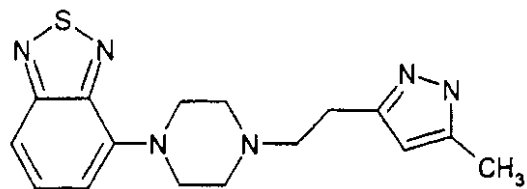
30



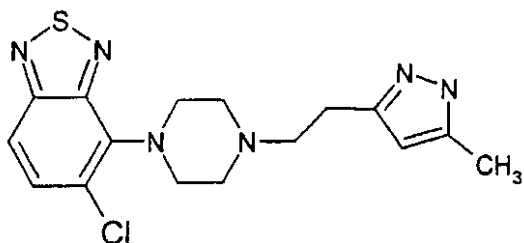
1f

40

【化6】

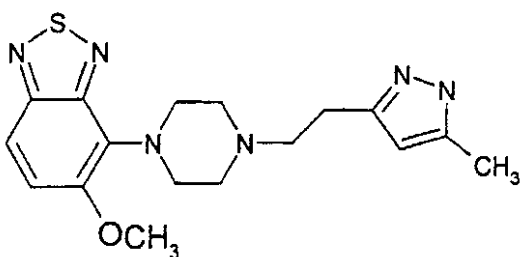


lg



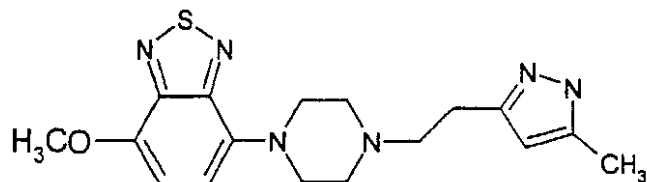
lh

10

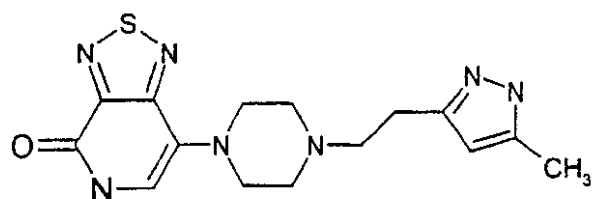


li

20



lij



lk

30

から選択される化合物、およびそれらの塩または溶媒和物。

【請求項7】

医薬有効成分としての、式Iで表される請求項1～6のいずれかに記載の化合物およびそれらの生理学的に許容され得る塩または溶媒和物。

【請求項8】

D₂レセプターアンタゴニストおよび/または5-HT_{1A}アゴニストとしての、式Iで表される請求項1～6のいずれかに記載の化合物およびそれらの生理学的に許容され得る塩または溶媒和物。

40

【請求項9】

D₂レセプターアンタゴニストおよび/または5-HT_{1A}アゴニスト特性を有する化合物により治療され、または影響を受け得る疾患の処置または予防のための、式Iで表される請求項1～6のいずれかに記載の化合物および/またはそれらの生理学的に許容され得る塩および/もしくは溶媒和物。

【請求項10】

疾患の制御に使用するための、式Iで表される請求項1～6のいずれかに記載の化合物

50

およびそれらの生理学的に許容され得る塩または溶媒和物。

【請求項 1 1】

少なくとも 1 種の、式 I で表される請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物および / またはその生理学的に許容され得る塩および / もしくは溶媒和物の 1 種を含有することを特徴とする医薬製剤。

【請求項 1 2】

式 I で表される請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物および / またはそれらの生理学的に許容され得る塩および / もしくは溶媒和物の、医薬の製造のための使用。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物および / またはそれらの生理学的に許容され得る塩および / もしくは溶媒和物の、錐体外路運動障害および / または中枢神経系の疾患の予防および処置のための医薬の製造のための使用。

10

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物および / またはそれらの生理学的に許容され得る塩および / もしくは溶媒和物の、うつ病、アルツハイマー病、脳梗塞、過剰興奮、多動、注意障害、発達障害、強迫性障害、性機能障害、睡眠および摂食障害、統合失調症型の精神障害の予防および処置、および、精神病的な不安状態、特発性パーキンソン病、特発性パーキンソン病におけるパーキンソン病治療薬の副作用、パーキンソン症候群、パーキンソン症候群におけるパーキンソン病治療薬の副作用、運動障害症候群、舞踏病症候群およびジストニア症候群、神経遮断薬により誘発された錐体外路症状、振戦、ジル・ド・ラ・トゥーレット症候群、バリズム、ミオクローヌス、レストレスレッグ症候群およびウィルソン病の制御のための、医薬の製造のための使用。

20

【請求項 1 5】

有効成分として、(i) 少なくとも 1 種の式 I で表される化合物および / またはその生理学的に許容し得る塩および / もしくは溶媒和物、および (i i) 少なくとも 1 種の従来のパーキンソン病治療薬を、1 種または 2 種以上の薬学的に許容し得る賦形剤と組み合わせて含む、医薬組成物。

【請求項 1 6】

パーキンソン病治療薬のパーキンソン病治療効果を増強させるための、請求項 1 5 に記載の組成物。

30

【請求項 1 7】

(i) 有効成分が、その塩酸塩の形態であり、(i i) 従来のパーキンソン病治療薬が、L - ドーパである、請求項 1 5 に記載の組成物。

【請求項 1 8】

(i) 有効成分が、その塩酸塩の形態であり、(i i) 従来のパーキンソン病治療薬が、ベンセラジドおよび / またはカルビドーパと組み合わせられた L - ドーパである、請求項 1 5 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

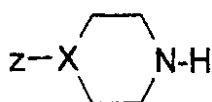
少なくとも 1 種のパーキンソン病治療薬と組み合わせでの、式 I で表される化合物および / またはその生理学的に許容し得る塩および / もしくは溶媒和物の、従来のパーキンソン病治療薬のパーキンソン病治療効果を増強する医薬的組み合わせの製造のための使用。

40

【請求項 2 0】

式 I で表される化合物、ならびにそれらの塩および溶媒和物の製造のための方法であって、式 I I

【化 7】



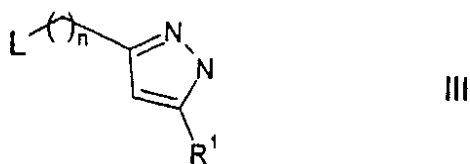
II

式中、Z および X は請求項 1 で示した意味を有する、

50

で表される化合物を、式 I I I

【化 8】



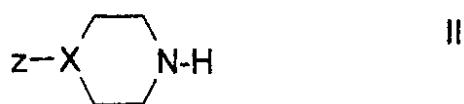
式中、 R^1 および n は、請求項 1 で示した意味を有し、そして、 L は脱離基である、
 で表される化合物と反応させ、必要に応じて、式 I で表される塩基性または酸性化合物を
 酸または塩基で処置することにより、その塩または溶媒和物の 1 種に転化することを特徴
 とする、前記方法。

10

【請求項 2 1】

式 I I

【化 9】



式中、 Z および X は請求項 1 で示した意味を有する、
 で表される化合物。

20

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

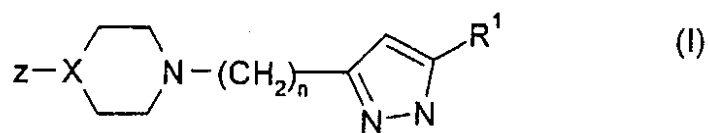
本発明は、ピラゾール誘導体、その製造、ならびに、向精神薬としての、および/または、
 運動障害の処置および予防のための医薬の活性化合物としての、および/または、錐
 体外路性運動障害におけるパーキンソン病治療薬の副作用の処置のための医薬の製造への
 、および/または、神経遮断薬により誘発された錐体外路症状 (EPS) の処置のための
 医薬の製造へのその使用に関する。

【0002】

30

本発明のピラゾール誘導体は、一般式 I

【化 1】



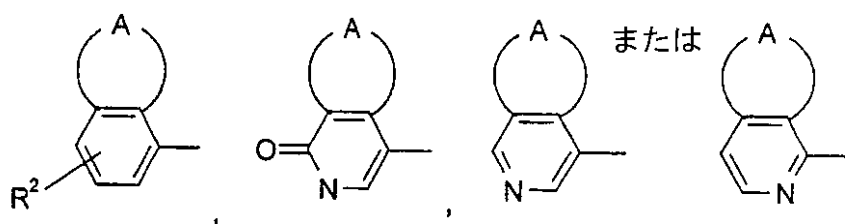
式中、

X は、 N または CH であり、

Z は、

40

【化 2】



であり、

50

H T_{1D} / 2 A / 2 C レセプターにも結合する。

【0007】

本発明の目的は、有用な医薬、特に向精神薬を提供することである。本発明のさらなる目的は、ドーパミンD₂ レセプターおよび5 - H T_{1A} レセプターの両方に結合する有用な化合物を提供することである。

この目的は、一般式Iで表される化合物、ならびにそれらの耐容され得る塩および溶媒和物によって達成された。

【0008】

式Iで表される化合物ならびにそれらの塩および溶媒和物が非常に有益な薬理学的特性と共に、良好な耐容性を有することが見出された。それらはとりわけ、中枢神経系に作用する。特に、それらは、5 - H T_{1A} タイプのレセプターおよび/またはドーパミンD₂ タイプのレセプターに対して、高い親和性を有する。

式Iで表される化合物は、特に好ましくは、同時に、5 - H T_{1A} レセプターのアゴニストであり、そしてD₂ レセプターのアнтаゴニストである。さらなる5 - H T_{1D} / 2 A / 2 C レセプターとの結合は観察されていない。

【0009】

式Iで表される化合物の結合特性は、既知の5 - H T_{1A} (セロトニン)結合試験およびドーパミン結合試験によって測定され得る(5 - H T_{1A} (セロトニン)結合試験: Matzen et al., J. Med. Chem., 43, 1149-1157, (2000)、特に1156頁とともにEur. J. Pharmacol.: 140, 143-155 (1987)を参照、ドーパミン結合試験: Boettcher et al., J. Med. Chem.: 35, 4020-4026, (1992)とともにJ. Neurochem.: 46, 1058-1067 (1986)を参照)。

式Iで表される化合物は、上記の非定型神経遮断薬とは異なる。

【0010】

本発明の化合物は、高親和性セロトニンレセプター(5 - H T_{1A} レセプター)および/またはドーパミンD₂ レセプターが関与する、セロトニンおよびドーパミン神経伝達物質系に関連する疾患の処置および予防に用いることができる。一般式Iで表される化合物の投与のための最も重要な適応症は、全てのタイプの精神病であり、特にまた、統合失調症型の精神障害である。さらに、本化合物はまた、認知機能障害を軽減するため、即ち、学習能力および記憶の改善のために用いることができる。一般式Iで表される化合物はまた、アルツハイマー病の症状の制御に適している。さらに、本発明の一般式Iの物質は、脳卒中発作および脳虚血などの脳梗塞(脳卒中)の予防および制御に適している。本物質は、さらに、病的な不安状態、過剰興奮、多動(hyperactivity)、ならびに小児および青年の注意障害、精神遅滞を伴う発達障害および社会行動の障害、うつ病、狭義(OCD)および広義(OCSD)の強迫性障害、ある種の性機能障害、睡眠障害および摂食障害、そしてまた、老年痴呆およびアルツハイマー型痴呆における精神科的症状、即ち最広義での中枢神経系の疾患などの疾患の処置および予防に適している。

【0011】

これらは、さらに、高血圧の処置における副作用の処置するため用いることができ、内分泌科および婦人科において、例えば先端巨大症、性腺機能低下症、続発性無月経、月経前症候群または不所望な産褥催乳の処置のために用いることができる。

さらにまた、本発明の化合物またはその生理学的に許容し得る塩および溶媒和物が、錐体外路性運動障害、例えば特発性パーキンソン病、パーキンソン症候群、運動障害症候群、舞蹈病症候群またはジストニア症候群、振戦、ジル・ド・ラ・トゥーレット症候群、バリズム、ミオクローヌス、レストレスレッグ症候群またはウィルソン病、および神経遮断薬により誘発された錐体外路性の運動の障害[同義の錐体外路症状(EPS)]に対する治療活性をも有することが見出された。

【0012】

さらに、本発明の化合物ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物は、錐体外路性運動障害におけるパーキンソン病治療薬の副作用に対する、特に特発性パーキンソン病またはパーキンソン症候群におけるパーキンソン病治療薬のドーパミン様副作用

10

20

30

40

50

に対する治療活性を有することが見出された。

【0013】

さらに、本発明の化合物ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物は、錐体外路性副作用を誘発する傾向が極めて低いことが見出された。例えばげっ歯類における錐体外路性運動の副作用は、薬剤のカタレプシーを誘発する能力により測定される。カタレプシーは、動物が、長時間にわたり異常な（非生理学的な「不快な」）姿勢を維持し続ける状態として定義される（例えば：M.E. StanleyおよびS.D. Glick, *Neuropharmacology*, 1996; 15: 393-394; C.J.E. NiemegeersおよびP. Janssen, *Life Sci.*, 1979, 201-2216）。例えば、ラットの後肢を上昇された高さ、例えば地面の高さの3 cm上方に上げられたプラットホーム上に配置する場合に、正常なラットは、直ちに、後肢をプラットホームから地面の高さに引っ込める。カタレプシーラットは、数分間さえもこの不自然な姿勢を維持する。

10

【0014】

式Iで表される化合物ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物は、錐体外路性運動の副作用を誘発することが知られているドーパミンアンタゴニスト性作用機構を有する(C.J.E. NiemegeersおよびP. Janssen, *Life Sci.*, 1979, 201-2216)が、意外にも、式Iで表される化合物は、前述の治療適応症の指標となる動物モデルにおける有効な用量よりさらに高い用量でも、ラットにおいて何らのカタレプシーも誘発しない。

【0015】

より一層意外なことに、式Iで表される化合物ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物は、さらに、従来の抗ドーパミン作動性薬により誘発されるカタレプシーを防止し、さらに、従来の抗ドーパミン作動性薬、例えばハロペリドールにより誘発されたすでに存在するカタレプシーを改善することができる。この抗カタレプシー効果のための用量は、前述の治療適応症の指標となる動物モデルにおいて有効であることが示された同一の用量範囲内にある。

20

【0016】

錐体外路運動系に対する有益な効果は、以前に、5-HT_{1A}アゴニスト作用を有する他の薬剤について記載されている。例えば、本来抗不安薬であるブスピロンは、進行したパーキンソン病患者において、中程度の抗ジスキネジア特性を示す(B. Kleedorfer et al., *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1991, 54: 376-377; V. Bonifati et al., *Clin Neuropharmacol*, 1994, 17: 73-82)。作用の主要な機構は、明らかに縫線核黒質経路および縫線核線状体経路の5-HT_{1A}レセプターの刺激を介している。ブスピロンとは対照的に、式Iで表される化合物ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物は、5-HT_{1A}レセプターにおける、はるかに有効なアゴニストである。

30

【0017】

さらに、式Iで表される化合物ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物は、従来の5-HT_{1A}アゴニスト、例えばブスピロンと比較して、追加の利点である、増大した用量の下でのD₂アンタゴニスト作用を示す。一方で、D₂アンタゴニスト作用は、セロトニンレセプターの刺激により生じた精神病反応の危険性を低下させ、他方、同時投与された非選択的D₁/D₂アゴニストであるL-ドーパのD₁特性を、間接的に強める。D₁レセプターの一層選択的な刺激は、パーキンソン病におけるジスキネジアの治療に有益であることが知られている(P.J. Blanchet et al., *J Neural Transm*, 1995, 45 (Suppl.): 103-112)。従って、式Iで表される化合物またはそれらの生理学的に許容し得る塩もしくは溶媒和物の5-HT_{1A}アゴニスト特性およびD₂アンタゴニスト特性は、共に、錐体外路運動系に対する有利な効果に寄与する。

40

【0018】

式Iで表される化合物ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物の薬理学的プロファイルは、さらに、ドーパミンD₃レセプターに対する高い親和性により特徴づけられる。D₃レセプターは、ジスキネジアの病因に明らかに関与する。ドーパミンD₃レセプターの遺伝子多型と、遅発性ジスキネジアを発症する素因との間の関連が、最近

50

報告された (Segmann et al. 1999, Mol-Psychiatry 4: 247)。さらに、L-ドーパ誘発性ジスキネジアを患っているパーキンソン病患者において、ドーパミンD₃レセプターの密度は明らかに増大している。従って、式Iで表される化合物またはそれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物の1種と、ドーパミンD₃レセプターとの相互作用は、特にジスキネジアの処置において、錐体外路系に対する有益な効果をもたらす追加の重要な機構である。

【0019】

非定型神経遮断薬であるクロザピンは、錐体外路効果を考慮すると - しかし、構造または副作用を考慮しなければ - 式Iで表される化合物ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物と、特に抗カタレプシー特性の範囲において一致する。最近の研究は、クロザピンが、パーキンソン病におけるジスキネジアを改善する証拠を提供する (F. Perelli et al., Acta Neurol Scan, 1998, 97: 295-299; P. Pollak et al., Lancet, 1999, 353: 2041-2041)。これに加えて、クロザピンは、錐体外路性運動障害、例えば遅発性ジスキネジア、振戦、ハンチントン病、トゥーレット症候群、アカシジアおよびドーパミン様精神病 (dopaminomimetic psychosis) などに対する種々の他の有益な効果を有することが知られている (C. PfeifferおよびM.L. Wagner, Am J Hosp Pharm, 1994, 51: 3047-3053)。式Iで表される化合物ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物は、クロザピンの致命的な副作用、例えば無顆粒球症および急性腎炎の危険性を有することなく、これらの種類の運動障害を改善する (J. Alvir et al., N Engl J Med, 1993, 329: 162-167; T. J. Elias et al., Lancet, 1999, 354: 1180-1181)。

【0020】

従って、本発明は、式Iで表される化合物またはそれらの生理学的に許容し得る塩もしくは溶媒和物の、錐体外路性運動障害の処置のための医薬の製造への使用に関する。

式Iで表される化合物の特に好ましい塩は、塩酸塩である。

さらに、本発明は、少なくとも1種の本発明の化合物またはその生体適合性の塩および溶媒和物の1種を、少なくとも1種の固体、液体または半液体賦形剤または付加物と共に含む、錐体外路性運動障害の処置のための医薬組成物の使用に関する。

【0021】

式Iで表される本発明の化合物ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物は、錐体外路性運動障害の処置、特に特発性パーキンソン病、パーキンソン症候群、ジスキネジア、舞蹈病またはジストニア症候群、神経遮断薬の錐体外路運動への副作用、振戦、ジル・ド・ラ・トゥーレット症候群、パリズム、ミオクロヌス、レストレスレッグ症候群またはウィルソン病の処置にとりわけ有用であり、および/または以下に定義する医薬組成物を含む特発性パーキンソン病またはパーキンソン症候群における副作用の処置に有用であり、好ましくは0.1~100mg、優先的には約1~20mgの用量で投与する。組成物を、1日1回または2回以上、例えば毎日2、3または4回投与することができる。各々の患者への具体的な用量は、あらゆる種類の因子、例えば用いる具体的な化合物の活性、年齢、体重、健康の一般的状態、性別、食事、投与の時間および経路、排出速度、医薬物質の組み合わせおよび療法が関係する特定の障害の重篤度に依存する。経口投与が好ましいが、また非経口経路の投与 (例えば静脈内または経皮的) を用いることができる。

【0022】

パーキンソン病治療薬は、従来薬剤、例えばL-ドーパ (レボドーパ) およびベンゼラジドまたはカルビドーパと組み合わせられたL-ドーパ、ドーパミンアゴニスト、例えばプロモクリプチン、アポモルフィン、カベルゴリン、プラミベキソール、ロピニロール (ropinirol)、ペルゴリド、ジヒドロ - - エルゴクリプチンまたはリスリド、およびドーパミンレセプターの刺激を介して作用するすべての薬剤、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) の阻害剤、例えばエンタカポンまたはトルカポン、モノアミンオキシダーゼ (MAO) の阻害剤、例えばセレギリンおよびN-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) レセプターのアンタゴニスト、例えばアマンタジンまたはブジピン (bud

ipine)である。

前述のパーキンソン病治療薬の副作用は、すべてのタイプのジスキネジア、例えば舞蹈病性、ジストニア性、パリズム性およびミオクローヌス性ジスキネジア、ならびに運動（反応）変動または精神病状態である。

従って、本発明は、式 I で表される化合物ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物の、特発性パーキンソン病におけるパーキンソン病治療薬の副作用の処置のための医薬の製造への使用に関する。

【0023】

上記で定義した、従来のパーキンソン病治療薬の副作用の処置は、P.J. Blanchet et al., *Exp. Neurology* 1998; 153: 214-222によるパーキンソン病カニクイザルの動物モデルの変法において決定した。サルを、1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(MPTP)の繰り返しの注射により、パーキンソン病とした。パーキンソン病サルを、P.J. Blanchet et al., *Mov. Disord.*, 1998; 13: 798-802による標準的なL-ドーパ療法で、長期間に処置した。L-ドーパでの長期間にわたる処置により、錐体外路運動の副作用および精神病状態が誘発され、これらを、共に、定性的および定量的に、種々の体の部分（顔、首、体幹、各肢）についての異常不随意運動尺度(P.J. Blanchet et al., *Mov. Disord.* 1998; 13: 798-802)により、およびサルの注意、反応性および運動性の観察によって精神病状態を評定することにより、評価した。式 I で表される化合物は、全体的な舞蹈病様ジスキネジアおよびジストニア性ジスキネジアならびに精神病状態を軽減した。

10

20

【0024】

さらに、本発明は、少なくとも1種の式 I で表される化合物および/またはその生体適合性の塩および/もしくは溶媒和物の1種を、少なくとも1種の固体、液体または半液体賦形剤または付加物と共に含む医薬組成物の、特発性パーキンソン病におけるパーキンソン病治療薬の副作用の処置のための使用に関する。

さらに、本発明は、式 I で表される化合物ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物の、特発性パーキンソン病の処置のための医薬の製造への使用に関する。

【0025】

特発性パーキンソン病についての代表的な動物モデルは、P.J. Blanchet et al., *Exp. Neurology* 1998; 153: 214-222によるパーキンソン病カニクイザルである。パーキンソン病症状は、以下の症状：姿勢、運動性、よじ登り、歩行、食物保持、発声、身づくろい、社会的相互作用、を測定するラバル大学障害尺度(Laval University Disability Scale)(B. Gomez-Mancilla et al., 1993; *Mov. Disord.* 8: 144-150)を用いることにより、定性的に評価した。式 I で表される化合物ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物は、すべてのパーキンソン病症状を軽減し、全体の活動性を増大させた。

30

さらに、本発明は、少なくとも1種の式 I で表される化合物および/またはこの生体適合性の塩および/もしくは溶媒和物の1種を、少なくとも1種の固体、液体または半液体賦形剤または付加物と共に含む医薬組成物の、特発性パーキンソン病の処置のための使用に関する。

【0026】

L-ドーパおよび/またはドーパミンアゴニストでのパーキンソン病の処置の限定因子は、しばしば、精神病またはジスキネジアおよび他の運動変動の発生である。

式 I で表される化合物ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物が、上記で定義したパーキンソン病治療薬のパーキンソン病治療効果を、錐体外路副作用を誘発せず高めることが見出された。

40

【0027】

従って、本発明の化合物またはそれらの生理学的に許容し得る塩もしくは溶媒和物によるアドオン療法(add-on therapy)は、ここで、前述の副作用を発生せずに、不十分な運動性（「オフ」相）の期間を抑制するために、L-ドーパおよび/またはドーパミンアゴニストおよび/または上記で定義したすべての他のパーキンソン病治療薬の用量を増加さ

50

せる可能性を開く。これは、パーキンソン病の治療において完全に新規な方法であり、患者に対して顕著な利益をもたらす。

【0028】

従って、本発明は、有効成分として、(i)少なくとも1種の式Iで表される化合物またはそれらの生理学的に許容し得る塩もしくは溶媒和物、および(ii)少なくとも1種のパーキンソン病治療薬を、1種または2種以上の薬学的に許容し得る賦形剤と組み合わせて含む、医薬組成物に関する。

特に、本発明は、有効成分として、(i)少なくとも1種の式Iで表される化合物またはそれらの生理学的に許容し得る塩もしくは溶媒和物、および(ii)1-ドーパあるいはベンセラジドまたはカルビドーパと組み合わせられた1-ドーパを、1種または2種以上の薬学的に許容し得る賦形剤と組み合わせて含む、医薬組成物に関する。

10

【0029】

したがって、その結果、式Iで表される化合物および/またはそれらの生理学的に許容し得る塩および/もしくは溶媒和物、および従来のパーキンソン病治療薬のそれぞれの量の比率は変化する。好ましくは、従来のパーキンソン病治療薬に対する、式Iで表される化合物および/またはそれらの生理学的に許容し得る塩および/もしくは溶媒和物の重量比は、1:1~1:100、好ましくは1:10~1:90および尚一層良好には1:40~1:60の範囲内である。

【0030】

本発明の他の主題は、少なくとも1種のパーキンソン病治療薬と組み合わせた、式Iで表される化合物および/またはそれらの生理学的に許容し得る塩および/もしくは溶媒和物の、該パーキンソン病治療薬のパーキンソン病治療効果を増強させることを意図する医薬的組み合わせの製造への使用である。

20

本発明において、用語「医薬的組み合わせ」は、2種の有効成分または化合物が同一の組成物の必須の構成成分である、上記で定義した医薬組成物、または、2種の別個の組成物を含み、第1の組成物が、少なくとも1種の式Iで表される化合物および/またはそれらの生理学的に許容し得る塩および/もしくは溶媒和物を単一の有効成分として含み、第2の組成物が、少なくとも1種のパーキンソン病治療薬を活性化化合物として含むキットのいずれかを意味することが意図される。

医薬的組み合わせがキットの形態である場合は、このキットを構成する2種の組成物の投与は、別個に実施する場合でも、組み合わせ療法については同時である。

30

【0031】

上記で定義したパーキンソン病治療薬の副作用は、さらに、特にパーキンソン症候群において知られる。

パーキンソン症候群は、例えば、多系統萎縮症(MSA)、スチール・リチャードソン・オルセウスキー症候群(=進行性核上麻痺)、皮質基底核変性症、オリブ橋小脳萎縮症またはシャイ・ドレーガー症候群である。

式Iで表される化合物ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物は、パーキンソン症候群、特に多系統萎縮症の処置に有用である。

【0032】

従って、本発明は、式Iで表される化合物ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物の、パーキンソン症候群における副作用の処置のための医薬の製造への使用に関する。

40

本発明は、さらに、式Iで表される化合物ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物の、パーキンソン症候群の処置のための医薬の製造への使用に関する。

【0033】

代表的な動物モデルは、レセルピン処置したラットまたはマウスである(例えば、M.S. Starr and B.S. Starr, J. Neural Transm. -Park. Dis. Dement. Sect., 1994; 7: 133-142; M. Gossel et al., J. Neural Transm. -Park. Dis. Dement. Sect., 1995; 10: 27-39; N.R. Hughes et al., Mov. Disord., 1998; 13: 228-233)。レセルピンは、モノア

50

ミンの有効な枯渴剤であり、両方の種において、ほぼ完全な無動を生じる。顕著な適用 24 時間後に従来の活動性メーター (activity meters) で測定すると、移動距離および活動的な時間はほぼ 0 であった。式 I で表される化合物ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物は、無動を用量依存的に軽減し、即ち、移動距離および活動的な時間を、ほぼ正常な動物のレベルに回復させた。

【0034】

他のより最近の動物モデルは、G.K. Wenning et al., J. Neural Transm. Suppl., 1999; 55: 103-113 による、ラットにおける線条体黒質変性法である。ラットに、左内側前脳束中への 6 - ヒドロキシドーパミンの一側性注射を施し、続いて同側の線条体中へのキノリン酸の注射を施し、黒質線条体変性を誘発させた。変性の結果、ドーパミン模倣薬、例えばアポモルフィンまたはアンフェタミンによる負荷に対し回転行動が生じる。回転行動は、自動記録装置により測定した。アポモルフィンまたはアンフェタミンにより誘発された回転行動は、式 I で表される化合物およびそれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物により、用量依存的に拮抗された。

10

【0035】

多系統萎縮症 (MSA) は、錐体外路および自律神経系における広範な神経変性に起因し、自律神経障害を伴う無動パーキンソン症候群を生じる。特発性パーキンソン病とは対照的に、中枢ドーパミンレセプターの密度は顕著に減少し、従って、MSA 患者は、ドーパミン作動性薬に対する反応が乏しい。式 I で表される化合物およびそれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物は、主に錐体外路系に対してセロトニンレセプターを介して作用するため、これらは、それ以外ではほとんど処置不能な患者において運動能力を改善することができる。

20

【0036】

従って、本発明は、式 I で表される化合物およびそれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物の、パーキンソン症候群におけるパーキンソン病治療薬の副作用の処置のための医薬の製造への使用に関する。

さらに、本発明は、少なくとも 1 種の式 I で表される化合物またはその生体適合性の塩もしくは溶媒和物の 1 種を、少なくとも 1 種の固体、液体または半液体賦形剤または付加物と共に含む医薬組成物の、パーキンソン症候群におけるパーキンソン病治療薬の副作用の処置のための使用に関する。

30

さらに、本発明は、少なくとも 1 種の式 I で表される化合物またはその生体適合性の塩もしくは溶媒和物の 1 種を、少なくとも 1 種の固体、液体または半液体賦形剤または付加物と共に含む医薬組成物の、パーキンソン症候群の処置のための使用に関する。

【0037】

本発明は、式 I で表される化合物およびそれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物の、運動障害症候群および / または舞蹈病症候群の処置のための医薬の製造への使用に関する。

運動障害症候群および / または舞蹈病症候群は、例えば、ハンチントン病、小舞蹈病または妊娠舞蹈病である。

式 I で表される化合物およびそれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物は、特に、ハンチントン病の処置に有用である。

40

【0038】

代表的な動物モデルは、C.V. Borlongan et al., Brain Res., 1995; 697: 254-257 による、ラットにおける全身性 3 - ニトロプロピオン酸 (3 - NP) モデルである。ラットを、4 日ごとに選択的線条体神経毒 3 - NP の腹腔内注射で処置した (C.V. Borlongan et al., Brain Res. Protocols, 1997; 1: 253-257)。3 - NP の 2 回の注射の後、ラットは、初期ハンチントン病の症状を反映する夜行性活動亢進を示す一方、3 - NP の 4 回の注射で処置したラットは、後期ハンチントン病の症状を反映する夜行性無動 (活動低下) を示した。夜行性活動は、従来の活動ケージ中で、赤外線ビームにより自動的に測定した。式 I で表される化合物およびそれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物は、夜

50

行性活動亢進および無動を共に軽減した。

【0039】

従って、本発明は、式Iで表される化合物およびそれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物の、運動障害症候群および/または舞蹈病症候群の処置、特にハンチントン病の処置のための医薬の製造への使用に関する。

さらに、本発明は、少なくとも1種の式Iで表される化合物またはその生体適合性の塩もしくは溶媒和物の1種を、少なくとも1種の固体、液体または半液体賦形剤または付加物と共に含む医薬組成物の、運動障害症候群および/または舞蹈病症候群の処置のための使用に関する。

【0040】

ジストニア症候群は、例えば、痙攣性(spasmodic)斜頸、書痙、眼瞼痙攣、メージ症候群またはドーパ感受性(dopasensitive)ジストニアである。式Iで表される化合物およびそれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物は、特に、痙攣性斜頸および/または眼瞼痙攣の処置に有用である。

代表的な動物モデルは、A. Richter and W. Loescher, Prog. Neurobiol. 1998; 54: 633-677による、変異ジストニアハムスターである。この遺伝子的ジストニアハムスターにおいて、動物をホームケージから取り出し、これを天秤上に配置することにより、ジストニア発作を惹起させた。ジストニア症候群は、一連の異常な動作からなり、単一の症状の重篤度を、スコア化システムにより評定した。式Iで表される化合物およびそれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物は、ジストニア症状の重篤度を、用量依存的に軽減した。

【0041】

従って、本発明は、式Iで表される化合物およびそれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物の、ジストニア症候群、特に痙攣性斜頸および/または眼瞼痙攣の処置のための医薬の製造への使用に関する。

さらに、本発明は、少なくとも1種の式Iで表される化合物またはその生体適合性の塩もしくは溶媒和物の1種を、少なくとも1種の固体、液体または半液体賦形剤または付加物と共に含む医薬組成物の、ジストニア症候群の処置のための使用に関する。

【0042】

本発明は、式Iで表される化合物およびそれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物の、神経遮断薬により誘発された錐体外路症状の処置のための医薬の製造への使用に関する。

神経遮断薬により誘発された錐体外路性の運動の障害は、例えば、初期ジスキネジア、ジストニア、アカシジア、パーキンソノイド(parkinsonoid)、特に運動緩徐または遅発性ジスキネジアである。

式Iで表される化合物およびそれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物は、特に、アカシジアおよび/または遅発性ジスキネジアおよび/またはパーキンソノイドの処置に特に有用である。

【0043】

代表的な動物モデルは、S. Wolfarth et al., Arch. Pharmacol. 1992; 345: 209-212による、ラットにおける神経遮断薬誘発性筋硬直である。ラットを、筋緊張を増強する従来の神経遮断薬であるハロペリドールで負荷をかけた。筋緊張を、後肢の受動的屈曲および伸長に対する抵抗として、電気機械的に測定した。式Iで表される化合物およびそれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物は、ハロペリドールにより増強された筋緊張を軽減した。

【0044】

他の代表的な動物モデルは、D.E. Casey, Psychopharmacology, 1996; 124: 134-140による、神経遮断薬で感作したサルである。従来の神経遮断薬で繰り返し処置したサルは、神経遮断薬のその後の負荷用量に対して高度に感受性である。負荷をかけた際に、サルは、直ちに、錐体外路運動副作用、例えばジストニア、ジスキネジア、アカシジアおよび運

10

20

30

40

50

動緩徐を示し、これを、スコア化システムにより評定した。従来の神経遮断薬であるハロペリドールを、負荷として投与した。前述の錐体外路運動副作用が生じる場合には、式Iで表される化合物またはそれらの生理学的に許容し得る塩もしくは溶媒和物を投与した。本発明の化合物は、錐体外路運動副作用を、用量依存的に軽減した。

【0045】

遅発性ジスキネジアは、神経遮断薬での長期処置の一般的な副作用である。

従って、本発明は、式Iで表される化合物およびそれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物の、神経遮断薬により誘発された錐体外路症状、特にアカシジアおよび/または遅発性ジスキネジアの処置のための医薬の製造への使用に関する。

さらに、本発明は、少なくとも1種の式Iで表される化合物またはその生体適合性の塩もしくは溶媒和物の1種を、少なくとも1種の固体、液体または半液体賦形剤または付加物と共に含む医薬組成物の、神経遮断薬により誘発された錐体外路症状の処置のための使用に関する。

10

【0046】

本発明の化合物ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物はまた、振戦の処置に有用である。

振戦は、すべてのタイプの振戦、例えば本態性振戦、活性化された生理的振戦、小脳性振戦、起立性振戦または薬剤誘発性振戦を含む。

式Iで表される化合物およびそれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物は、特に、本態性振戦および/または薬剤誘発性振戦の処置に有用である。

20

代表的な動物モデルは、遺伝子変異動物を用いるか、または、振戦が薬理的剤により誘発されているモデルである(総説として: H. Wilms et al., *Mov. Disord.*, 1999; 14: 557-571)。

【0047】

変異動物における代表的な遺伝子的モデルは、A. Richterら(*Exp. Neurology*, 1995; 134: 205-213)による、ピエトレンブタにおけるキャンパス症候群(Campus Syndrome)、またはJ.R. SimonおよびB. Ghetti (*Mol. Neurobiol.*, 1994; 9: 183-189)による、ウィーバー(Weaver)変異マウスである。キャンパス症候群モデルにおいて、これらの変異ブタは、起立させた際および運動中には、高周波数の振戦を示すが、休息中には示さない。振戦の評価を、加速度計による記録により実施した。ウィーバー変異マウスにおいて、変性性小脳萎縮症が、振戦、歩行の不安定性および数歩の歩行後の側面への転倒に関連して見出される。歩行不全および転倒の結果、移動した距離および従来の活動ケージにおける移動に費やされた時間により測定した運動活動性は劇的に減少する。

30

式Iで表される化合物またはそれらの生理学的に許容し得る塩もしくは溶媒和物の1種は、ピエトレンブタにおけるキャンパス症候群を改善し、即ち、起立した際および運動中の無力化振戦(disabling tremor)を減少させ、ウィーバー変異マウスにおける運動活動性を増強した。

【0048】

薬剤誘発性振戦についての代表的な動物モデルは、オキソトレモリン誘発性振戦である(例えば、H. Hallberg and O. Almgren, *Acta Physiol. Scand.*, 1987; 129: 407-13; J.G. Clement and W.R. Dyck, *J. Pharmacol. Meth.*, 1989; 22: 25-36)。オキソトレモリンは振戦を誘発、これを評定尺度により測定した。式Iで表される化合物およびそれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物は、オキソトレモリン誘発性振戦を抑制した。

40

【0049】

従って、本発明は、式Iで表される化合物およびそれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物の、振戦、特に本態性振戦および/または薬剤誘発性振戦の処置のための医薬の製造への使用に関する。

さらに、本発明は、少なくとも1種の式Iで表される化合物またはその生体適合性の塩もしくは溶媒和物の1種を、少なくとも1種の固体、液体または半液体賦形剤または付加物と共に含む医薬組成物の、振戦の処置のための使用に関する。

50

【0050】

本発明は、式Iで表される化合物またはその生理学的に許容し得る塩もしくは溶媒和物の、ジル・ド・ラ・トゥーレット症候群、パリズム、ミオクローヌス、レストレスレッグ症候群およびウィルソン病からなる群から選択される錐体外路性運動障害の処置のための医薬の製造への使用に関する。

ミオクローヌスの代表的な動物モデルは、D.D. Truong et al., Mov. Disord., 1994; 9: 201-206による、急性低酸素処置により誘発されたミオクローヌスである。この低酸素後ミオクローヌスのモデルにおいて、ラットは、8分間の心停止を受け、その後蘇生させられる。ミオクローヌス性運動は、自発的に発生するが、また聴覚刺激により引き起こされ得、心停止の後数日にわたり悪化する。式Iで表される化合物またはその生理学的に許容し得る塩もしくは溶媒和物の1種は、自発的および聴覚により引き起こされたミオクローヌス性運動の数を、用量依存的に減少させた。

10

【0051】

従って、本発明は、式Iで表される化合物およびそれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物の、ジル・ド・ラ・トゥーレット症候群、パリズム、ミオクローヌス、レストレスレッグ症候群およびウィルソン病からなる群から選択される錐体外路性運動障害の処置のための医薬の製造への使用に関する。

さらに、本発明は、少なくとも1種の式Iで表される化合物またはその生体適合性の塩もしくは溶媒和物の1種を、少なくとも1種の固体、液体または半液体賦形剤または付加物と共に含む医薬組成物の、ジル・ド・ラ・トゥーレット症候群、パリズム、ミオクローヌス、レストレスレッグ症候群およびウィルソン病からなる群から選択される錐体外路性運動障害の処置のための使用に関する。

20

【0052】

錐体外路性運動障害、例えばスチール・リチャードソン・オルセウスキー症候群 (= 進行性核上麻痺)、皮質基底核変性症、オリブ橋小脳萎縮症、シャイ・ドレーガー症候群、小舞蹈病、妊娠舞蹈病、書痙、眼瞼痙攣、メージ症候群、ドーパ感受性ジストニア、ジル・ド・ラ・トゥーレット症候群、パリズム、ミオクローヌス、レストレスレッグ症候群およびウィルソン病などは、通常の二重盲検試験を実施するのに十分な頻度を有しない。しかし、この分野における医学的必要性は、十分な療法が現在まで利用可能ではないため、切迫している。

30

【0053】

錐体外路性運動障害の処置および/または錐体外路性運動障害におけるパーキンソン病治療薬の副作用の処置に用いる、医学的組み合わせを包含するすべての医薬製剤は、ヒト医学または獣医学における医薬品として用いることができる。

本発明の組成物は、好ましくは、非経口的に、または尚一層良好には、経口的に投与されるが、他の投与経路、例えば直腸内投与などは、除外されない。

【0054】

好適な賦形剤は、経腸(例えば経口)、非経口または局所投与に適し、式Iで表される化合物および/またはその生体適合性の塩もしくは溶媒和物の1種と反応しない有機または無機物質、例えば水、植物油、ベンジルアルコール、アルキレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテート、ゼラチン、炭水化物、例えばラクトースまたはデンプンなど、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ワセリンである。経口投与に用いられる形態は、特に錠剤、ピル、糖衣錠、カプセル、粉末、顆粒、シロップ、液剤またはドロップであり、直腸内投与のための形態は、特に座剤であり、非経口投与のための形態は、特に溶媒、好ましくは油性または水性溶液、さらに懸濁液、エマルジョンまたはインプラントであり、局所的投与のための形態は、経皮プラスター、軟膏、クリームまたは粉末である。また、1-[4-(5-シアノインドール-3-イル)ブチル]-4-(2-カルバモイル-ベンゾフラン-5-イル)-ピペラジンおよび/またはその薬学的に許容し得る塩もしくは溶媒和物の1種を、凍結乾燥し、得られた凍結乾燥物を、例えば注射可能な製品の製造に用いてもよい。前述の製剤は、滅菌形態であることができ、および

40

50

／または補助剤、例えば流動促進剤、保存剤、安定剤および／または湿潤剤、乳化剤、浸透圧を修正するための塩、緩衝物質、着色剤、風味剤および／または他の有効成分、例えば1種または2種以上のビタミンを含むことができる。

所望により、製剤を、式Iで表される化合物またはその生体適合性の塩もしくは溶媒和物の緩徐な放出を生じるように設計してもよい。

【0055】

式Iで表される化合物およびそれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物は、病的な不安状態、うつ病、神経遮断薬またはドーパミン作動系に直接的もしくは間接的な効果を有する医薬によって誘発され得る、精神病ならびにパーキンソン病、ジスキネジアまたはアカシジアなどの運動障害の予防および処置にとりわけ有用である。

10

式Iで表される化合物およびそれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物は、抗不安薬、抗うつ薬、神経遮断薬、抗高血圧薬、抗精神病薬、および／または、強迫性障害、睡眠障害、ジスキネジア、学習障害、および年齢依存性の記憶障害、多食症などの摂食障害および／または性障害の予防および処置のための医薬のための有効成分として用いることができる。

【0056】

さらにまた、式Iで表される化合物は、医薬の有効成分の製造のための中間体として有用である。

したがって、本発明は、式Iで表される化合物およびそれらの塩または溶媒和物、および、特にそれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物、および、それらのヒト医学または獣医学における使用に関する。

20

一般式Iで表される化合物およびそれらの耐容される塩または溶媒和物は、従って、抗不安薬、抗うつ薬、神経遮断薬および／または抗高血圧薬などの医薬の有効成分として用いることができる。

【0057】

R^1 は、好ましくはH、または1～6個の炭素原子を有するアルキルであり、ここで1～7個の水素原子は任意にフッ素によって置換されている。 R^1 は分枝状または非分枝状であることができ、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチルであり、さらにまたペンチル、1-、2-または3-メチルブチル、1,1-、1,2-または2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-、2-、3-または4-メチルペンチル、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-または3,3-ジメチルブチル、1-または2-エチルブチル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、1,1,2-または1,2,2-トリメチルプロピルである。特に好ましくは、 R^1 はメチルである。

30

【0058】

R^2 は、好ましくはH、または1～6個の炭素原子を有するアルコキシである。 R^2 は分枝状または非分枝状であることができ、好ましくはメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシであり、さらにまたペントキシ、1-、2-または3-メチルブトキシ、1,1-、1,2-または2,2-ジメチルプロポキシ、1-エチルプロポキシ、ヘキシルオキシ、1-、2-、3-または4-メチルペントキシ、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-または3,3-ジメチルブトキシ、1-または2-エチルブトキシ、1-エチル-1-メチルプロポキシ、1-エチル-2-メチルプロポキシ、1,1,2-または1,2,2-トリメチルプロポキシである。特に好ましくは、 R^2 はメトキシまたはエトキシであり、特にエトキシである。

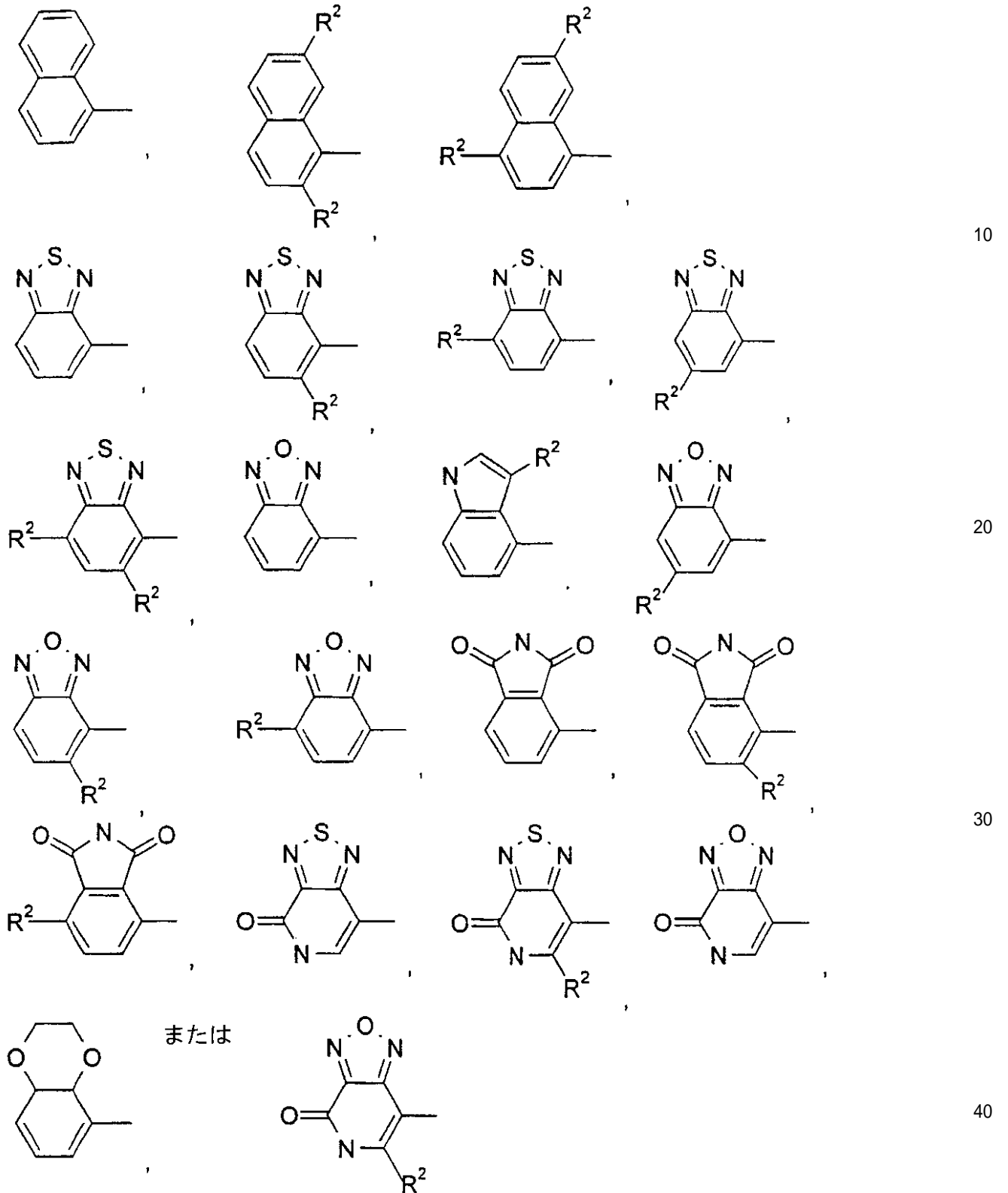
40

Xは、好ましくはNである。

【0059】

基Zは、好ましくは9または10員環、特に好ましくは9員環からなる。Zは、好ましくは以下の群から選択される。

【化3】

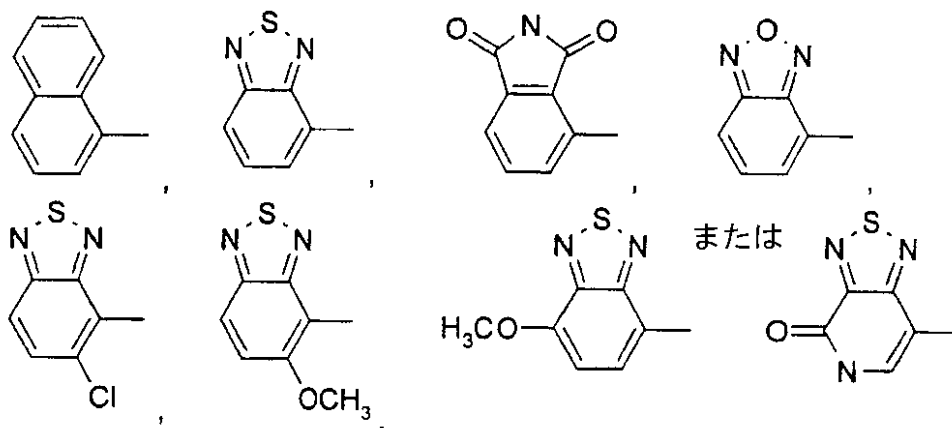


式中、 R^2 は上記で定義した意味を有する。

【0060】

特に好ましくは、Zは、以下の基の1つを表す。

【化4】



10

【0061】

ハロゲンは、好ましくはF、Cl、BrまたはIである。FおよびClが特に好ましい。

nは、好ましくは1、2または3である。nは、特に好ましくは2である。

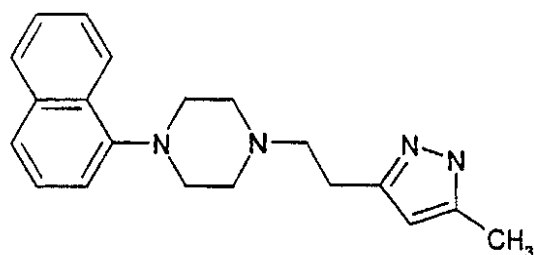
置換基 R^1 、 R^2 、X、Z、Aおよびnは、互いに独立して、上記の意味の1つを有することができる。一般式Iで表される化合物は、したがって、それらの置換基のより多くが好ましい意味を有し、そして、それらの意味がより強く好まれるほど、なお一層好ましい。

20

【0062】

以下の化合物Ia~Ikの群から選択される化合物、およびそれらの塩または溶媒和物が特に好ましい。

【化5】

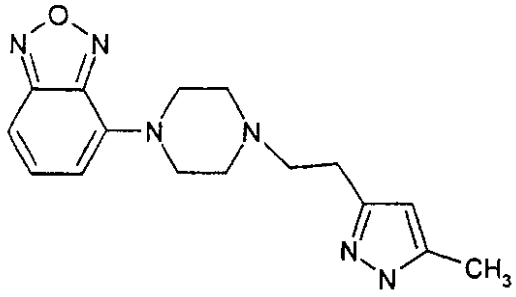


Ia

30

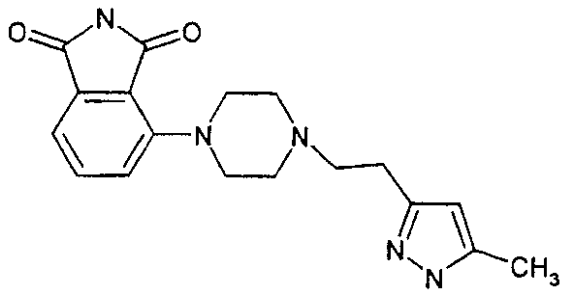
【0063】

【化 6】



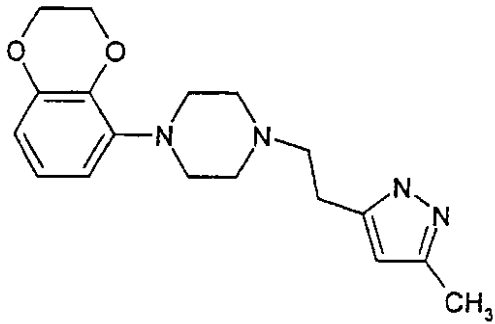
Ib

10



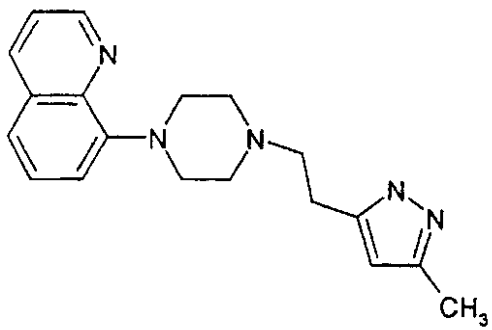
Ic

20



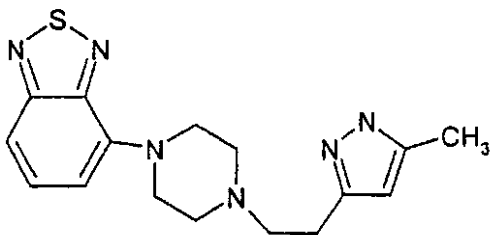
Id

30



Ie

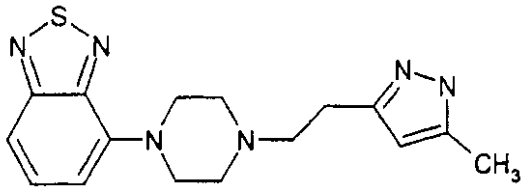
40



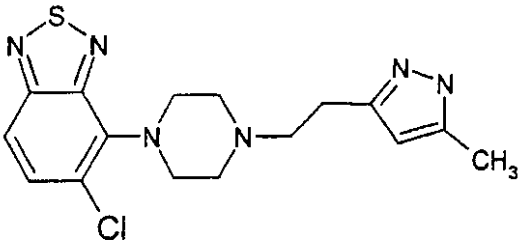
If

【 0 0 6 4 】

【化7】

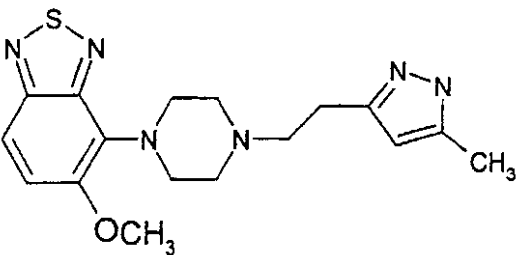


lg



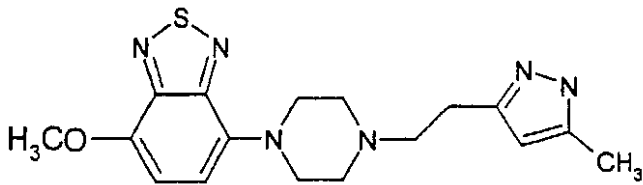
lh

10

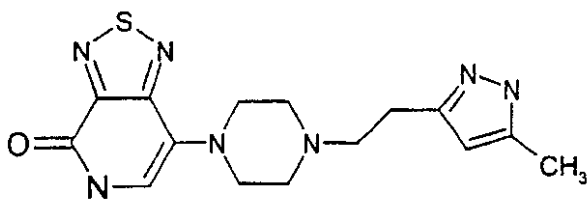


li

20



lj



lk

30

【0065】

一般式 I で表される化合物が光学活性体である場合、式 I は、単離された光学対掌体、および、考え得る任意の組成の対応する任意のラセミ混合物の両方を包含する。

一般式 I で表される化合物は、酸を用いて対応する塩（すなわち酸付加塩）に転化することができる。耐容される（すなわち、生体適合性であり、かつ、適切に生体に利用可能である）塩または溶媒和物を与える酸は、この反応に好適である。したがって、無機酸、例えば硫酸、またはハロゲン化水素酸、例えば塩酸、臭素酸、リン酸、例えばオルトリン酸、硝酸、スルファミン酸、脂肪族、脂環族、芳香脂肪族、芳香族もしくは複素環式の一塩基性または多塩基性カルボン酸、スルホン酸、または硫酸誘導体、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、ピバリン酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、安息香酸、サリチル酸、2-フェニルプロピオン酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、メタンスルホン酸もしくはエタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、ナフタレンモノスルホン酸およびナフタレンジスルホン酸、およびラウリル硫酸エステルを、対応する酸付加塩を得るため

40

50

に用いることができる。

【0066】

所望により、一般式 I の対応する遊離塩基は、それらの塩または溶媒和物を、さらなる酸基が分子中に存在しない条件下で、強塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムで処理することによって遊離させることができる。一般式 I で表わされる化合物が遊離酸基を有する最後に述べたケースでは、塩形成はまた、強塩基で処理することによって達成することもできる。好適な塩基は、アルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物、または一級、二級または三級アミンの形態の有機塩基である。

【0067】

一般式 I で表される化合物の溶媒和物は、それらの相互の引力によって形成された、溶媒分子の、式 I で表される化合物への付加体を意味すると理解される。溶媒和物は、例えば、一もしくは二水和物、または、メタノールもしくはエタノールなどのアルコールとの付加化合物である。

医薬品を合成により誘導体に（例えば、アルキルまたはアシル誘導体、糖またはオリゴペプチド誘導体などに）転化し、これを、体内で、細胞外または細胞内酵素によって代謝的に一般式 I で表される活性化合物に戻し得ることが知られている。本発明は、一般式 I で表される化合物のかかる「プロドラッグ誘導体」にも関する。

【0068】

本発明のさらなる主題は、ヒトまたは動物の疾患、特に中枢神経系の疾患、例えば病的なストレス状態、うつ病および/または精神病の処置に、高血圧の処置（例えば、メチルドーパでの）中の副作用の軽減に、内分泌疾患および/または婦人科疾患の処置、例えば、末端肥大症、生殖機能不全、続発性無月経、月経後症候群（post-menstrual syndrome）、思春期の望まない泌乳の処置に、および脳の疾患（例えば、片頭痛）、特に老人病学におけるものの、ある種の麦角アルカロイド類と同様な予防および治療に、脳卒中発作および脳虚血などの脳梗塞（脳卒中）の制御および予防に好適な医薬の製造への、一般式 I で表される化合物またはその耐容される塩もしくは溶媒和物の 1 種の使用である。さらにまた、一般式 I で表される化合物を含む医薬製剤および医薬は、認知能力の改善のため、およびアルツハイマー病の症状の処置のために適している。特に、かかる医薬は、統合失調症型の精神障害の処置のため、および精神病的な不安状態の制御のために適している。

【0069】

一般式 I で表される物質は、通常は、既知の、商業的に入手可能な医薬製剤（例えば、プロモクリプチンおよびジヒドロエルゴコルニンなど）と同様に、好ましくは、投与単位あたり 0.2 ~ 500 mg、特に 0.2 ~ 15 mg の用量で投与する。毎日の用量単位は、体重 1 kg あたり 0.001 ~ 10 mg である。低用量（投与単位あたり 0.2 ~ 1 mg、体重 1 kg あたり 0.001 ~ 0.005 mg）が、片頭痛の処置のための医薬製剤に特に適している。他の適応症については、投与単位あたり 10 ~ 50 mg の用量が好ましい。しかしながら、投与される用量は、多様な因子、例えば、対応する成分の有効性、患者の年齢、体重および健康の一般的状態に依存する。

【0070】

本発明はまた、医薬活性化合物としての、式 I で表される化合物、および、それらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物に関する。

本発明はさらに、 D_2 レセプターアンタゴニストおよび 5-HT_{1A} アゴニストとしての、式 I で表される化合物、およびそれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物に関する。

さらにまた、本発明は、 D_2 レセプターアンタゴニストおよび/または 5-HT_{1A} アゴニスト特性を有する化合物により治療され、または影響を受け得る疾患の処置または予防のための、式で表される化合物および/またはそれらの生理学的に許容され得る塩およ

10

20

30

40

50

びノもしくは溶媒和物に関する。

本発明はまた、疾患の制御に使用するための、式で表される化合物、およびそれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物に関する。

【0071】

本発明のさらなる主題は、一般式 I で表される化合物またはその耐容される塩もしくは溶媒和物の 1 種を、好適なビヒクルと共に好適な投薬形態に転化することを含む、医薬製剤の製造方法である。一般式 I で表される化合物は、少なくとも 1 種のビヒクルまたは賦形剤と共に、必要に応じて、さらなる有効成分と組み合わせて、好適な投薬形態にすることができる。

【0072】

好適なビヒクルは、経腸（例えば経口）または非経口または局所投与に適し、本発明による一般式 I の物質と反応しない有機または無機物質である。かかるビヒクルの例は、水、植物油、ベンジルアルコール、ポリエチレングリコール、ゼラチン、炭水化物、例えばラクトースおよびデンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルクおよび粗製ワセリン（raw petroleum jelly）である。錠剤、被覆錠剤、カプセル、シロップ、ジュース、ドロップまたは座剤は、特に経腸投与に用いられる。溶液、好ましくは油性もしくは水性の溶液、例えば懸濁液、エマルジョンまたは代替的にインプラントは、非経口投与に用いられる。軟膏、クリームまたは粉末は、外部に適用する場合に用いられる。一般式 I で表される化合物はまた、凍結乾燥することができ、得られた凍結乾燥物を加工して注射可能な製剤を得ることができる。

【0073】

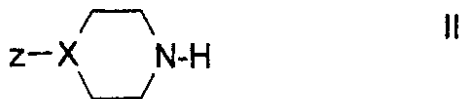
本発明はさらに、少なくとも 1 種の一般式 I で表される化合物、または、その耐容される塩もしくは溶媒和物の 1 種、および必要に応じて、ビヒクル、賦形剤などのさらなる成分を含む医薬に関する。これらの製剤は、ヒトまたは動物の疾患の処置のための医薬として使用することができる。

上記の医薬は、滅菌し、滑剤、保存剤、安定剤およびノまたは湿潤剤、乳化剤、浸透圧的に活性な物質、緩衝剤、着色剤または風味増強剤と共に加工し、別の医薬製剤を得ることができる。

【0074】

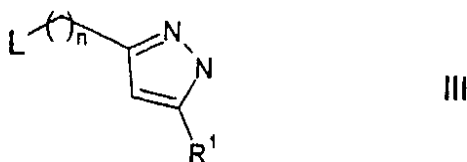
本発明のさらなる主題は、式 I で表される化合物、およびそれらの塩または溶媒和物の製造のための方法であって、式 I I

【化 8】



式中、Z および X は上記で示した意味を有する、
で表される化合物を、式 I I I

【化 9】



式中、R¹ および n は、上記で定義した意味を有し、そして、L は脱離基、特に Cl、トシレートまたは Br である、
で表される化合物と反応させ、必要に応じて、式 I で表される塩基性または酸性化合物を酸または塩基で処置することにより、その塩または溶媒和物の 1 種に転化することを特徴とする方法である。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 5 】

さもないれば、式 I で表される化合物、およびそれらの製造のための出発物質はまた、文献（例えば Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [有機化学の方法]、Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart などの標準的な著作）に記載されているような自体公知の方法により、すなわち、前述の反応に適する既知の反応条件の下で製造される。また、ここで、自体公知であるが、本明細書には一層詳細には述べない変法を用いることもできる。

所望により、出発物質は、それらを反応混合物から単離しないが、直ちにさらに反応させて、式 I で表される化合物をもたらすように、インサイチュ (in situ) で形成することもできる。

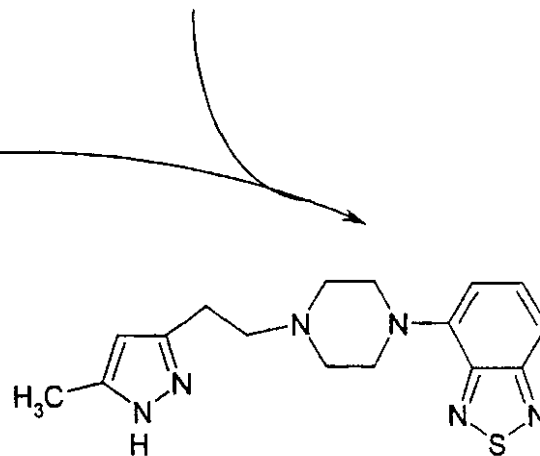
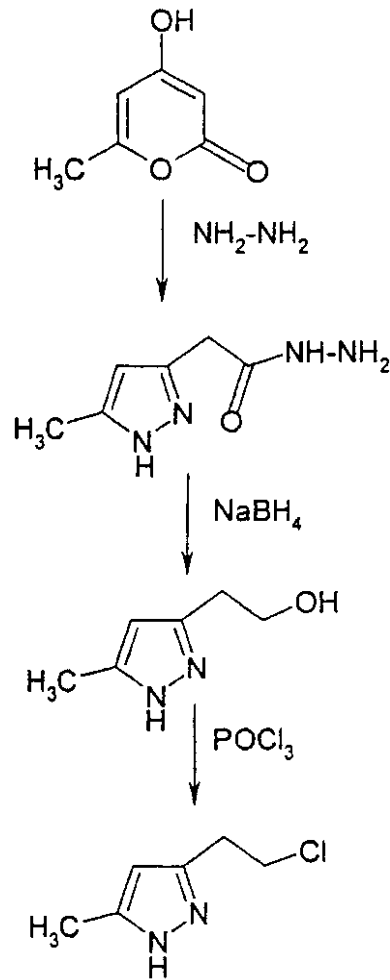
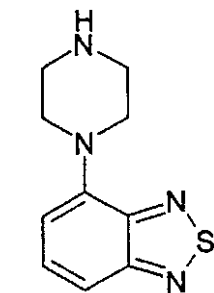
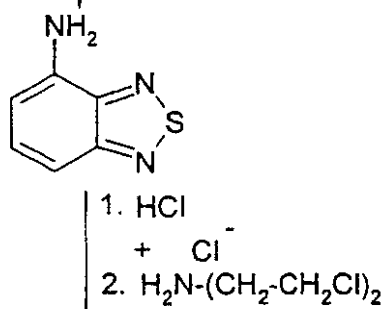
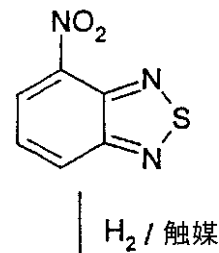
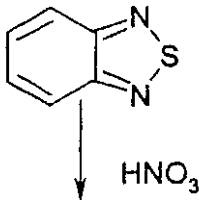
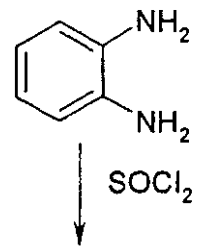
10

【 0 0 7 6 】

式 I で表されるピラゾール誘導体は、好ましくは、以下のスキームに従って製造される。

【化10】

スキーム1:



式中、A、 R^1 および R^2 は、上記で示した意味を有する。

【0077】

本発明を、以下の例により解説する。

分子量 ($\text{M} + \text{H}^+$) は、電子スプレーイオン化質量分析により決定した。質量分析データは HPLC / MSC の実行 (電子スプレーイオン化質量分析計と組み合わせた HPLC) に由来する。数値は、この手技において慣用であるように、未修飾化合物の分子量ではなく、プロトン化された化合物の分子量である (以下: $[\text{M} + \text{H}^+]$)。本方法は、次の

10

20

30

40

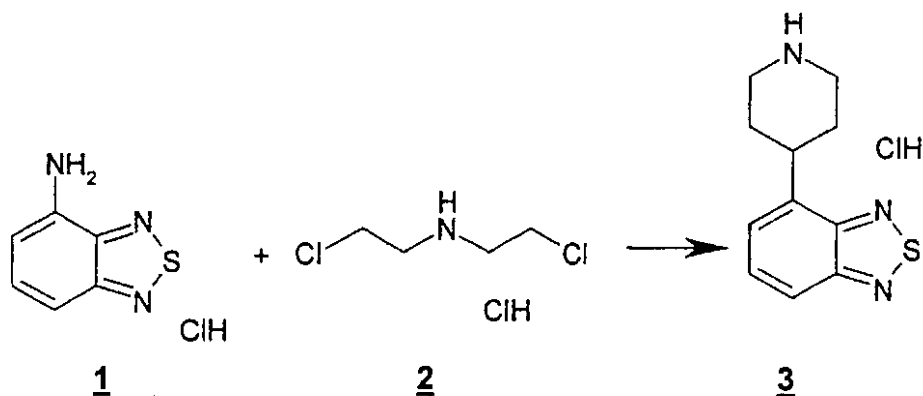
50

参考文献に記載されている：M. Yamashita, J. B. Fenn, J. Phys. Chem. 88, 1984, 445 1-4459; C. K. Meng et al., Zeitschrift fuer Physik D 10, 1988, 361-368; J. B. Fenn et al., Science 246, 1989, 64-71。

【0078】

例 1

【化11】



10

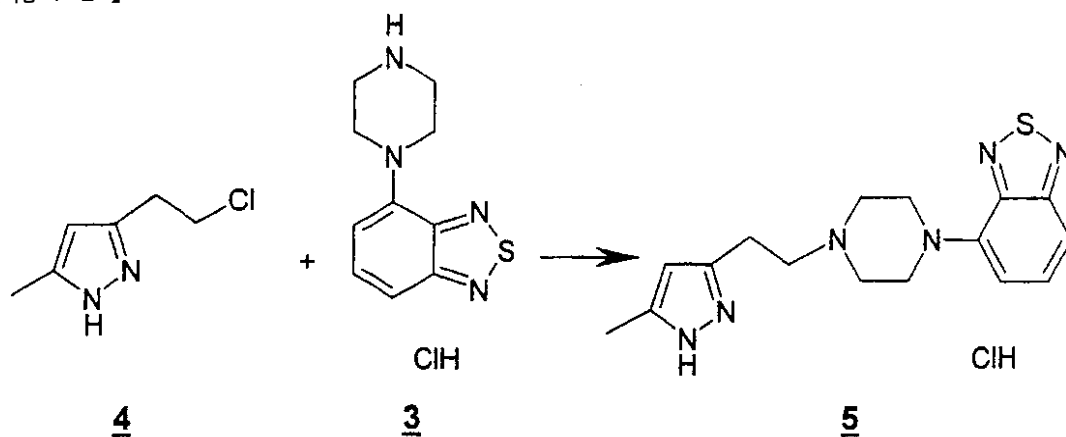
200 ml の 1 - メチル - 2 - ピロリドン中の 142.8 g の 2 の溶液を、200 ml の 1 - メチル - 2 - ピロリドン中の 60.0 g の 1 の溶液に滴加した。混合液を 1 晩攪拌した。慣用の仕上げ処理により、化合物 3 を得た (融点 238 ~ 241)。

20

【0079】

例 2

【化12】



30

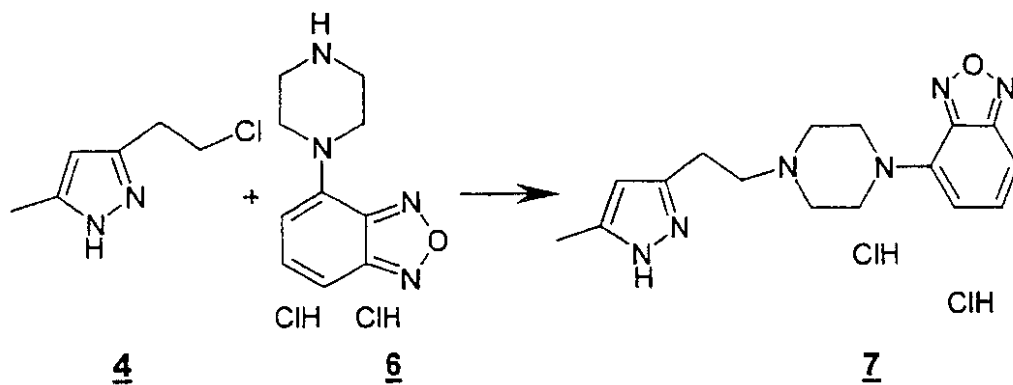
1.44 g の 4 および 2.56 g の 3 および 2.52 g の炭酸水素ナトリウムの混合物を 20 ml のアセトニトリル中に懸濁し、還流下 5 2 時間加熱した。冷却後、混合物をアルカリ性にし、慣用の仕上げ処理を行った。残油を塩酸で処理後、5 を得た (融点 198 ~ 201)。

40

【0080】

例 3

【化 1 3】



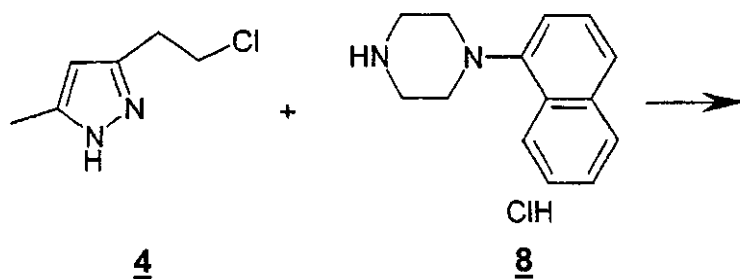
10

0.390 g の 4、0.750 g の 6、0.91 g の炭酸水素ナトリウムおよび 10 ml のアセトニトリルの混合物を還流下加熱し、例 2 に記載したとおりに仕上げ処理することにより、7 を得た（融点 248 ~ 250 ）。

【0081】

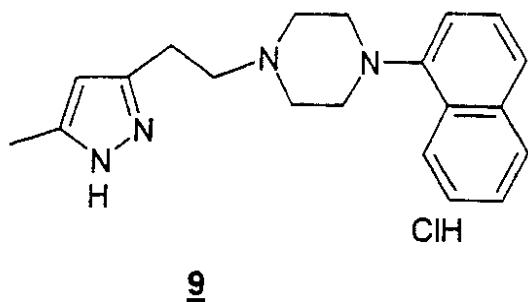
例 4

【化 1 4】



20

【化 1 5】



30

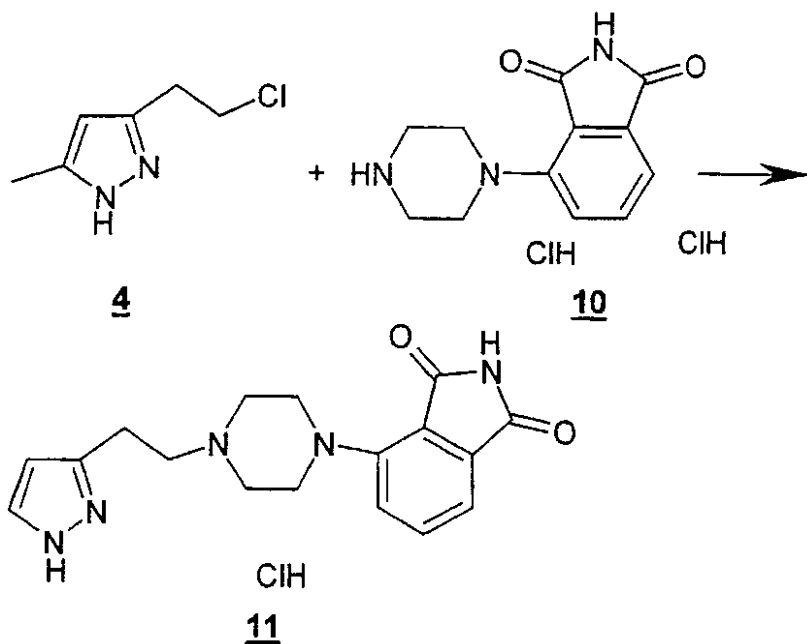
0.520 g の 4、0.900 g の 8、0.91 g の炭酸水素ナトリウムおよび 20 ml のアセトニトリルの混合物を還流下加熱し、例 2 に記載したとおりに仕上げ処理することにより、9 を得た（融点 257 ~ 259 ）。

40

【0082】

例 5

【化 1 6】



10

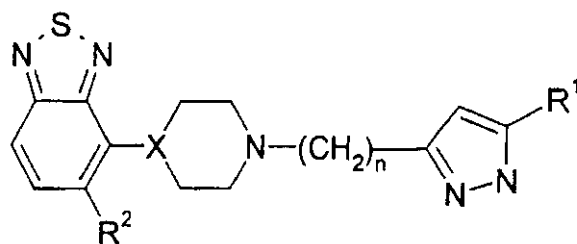
1.290 g の 4、2.800 g の 10、2.99 g の炭酸水素ナトリウムおよび 250 ml のアセトニトリルの混合物を還流下加熱し、例 2 に記載したとおりに仕上げ処理することにより、11 を得た（融点 221 ~ 223 ）。 20

以下の化合物およびそれらの酸付加塩または溶媒和物を、適切な前駆物質を用いて同様に製造した。

【0083】

例 6 ~ 34

【化 1 7】



	R ¹	R ²	X	n	
(6)	メチル	Br	N	2	10
(7)	メチル	メチル	N	2	
(8)	メチル	エチル	N	2	
(9)	メチル	メトキシ	N	2	
(10)	メチル	エトキシ	N	2	20
(11)	メチル	CF ₃	N	2	
(12)	メチル	OCF ₃	N	2	
(13)	メチル	Cl	N	2	
(14)	メチル	F	N	2	
(15)	エチル	Br	N	2	
(16)	エチル	メチル	N	2	30
(17)	エチル	エチル	N	2	
(18)	エチル	メトキシ	N	2	
(19)	エチル	エトキシ	N	2	
(20)	エチル	CF ₃	N	2	
(21)	エチル	OCF ₃	N	2	
(22)	エチル	Cl	N	2	
(23)	エチル	F	N	2	40
(24)	メチル	H	CH	2	
(25)	メチル	メチル	CH	2	
(26)	メチル	エチル	CH	2	

【 0 0 8 4 】

【化18】

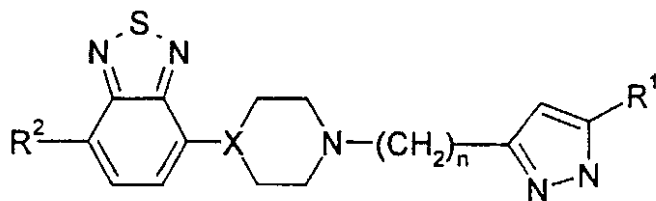
(27)	メチル	メトキシ	CH	2
(28)	メチル	エトキシ	CH	2
(29)	メチル	CF ₃	CH	2
(30)	メチル	OCF ₃	CH	2
(31)	メチル	Cl	CH	2
(32)	メチル	F	CH	2
(33)	メチル	H	N	3
(34)	メチル	H	N	4

10

【0085】

例 35 ~ 63

【化19】



20

	R ¹	R ²	X	n
(35)	メチル	Br	N	2
(36)	メチル	メチル	N	2
(37)	メチル	エチル	N	2
(38)	メチル	メトキシ	N	2
(39)	メチル	エトキシ	N	2
(40)	メチル	CF ₃	N	2
(41)	メチル	OCF ₃	N	2
(42)	メチル	Cl	N	2
(43)	メチル	F	N	2
(44)	エチル	Br	N	2
(45)	エチル	メチル	N	2

30

40

【0086】

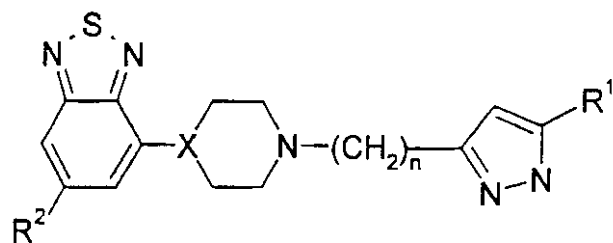
【化 2 0】

(46)	エチル	エチル	N	2	
(47)	エチル	メトキシ	N	2	
(48)	エチル	エトキシ	N	2	
(49)	エチル	CF ₃	N	2	
(50)	エチル	OCF ₃	N	2	
(51)	エチル	Cl	N	2	10
(52)	エチル	F	N	2	
(53)	メチル	Br	CH	2	
(54)	メチル	メチル	CH	2	
(55)	メチル	エチル	CH	2	
(56)	メチル	メトキシ	CH	2	
(57)	メチル	エトキシ	CH	2	20
(58)	メチル	CF ₃	CH	2	
(59)	メチル	OCF ₃	CH	2	
(60)	メチル	Cl	CH	2	
(61)	メチル	F	CH	2	
(62)	メチル	H	N	3	
(63)	メチル	H	N	4	30

【 0 0 8 7】

例 6 4 ~ 9 2

【化 2 1】



	R ¹	R ²	X	n	
(64)	メチル	Br	N	2	10
(65)	メチル	メチル	N	2	
(66)	メチル	エチル	N	2	
(67)	メチル	メトキシ	N	2	
(68)	メチル	エトキシ	N	2	
(69)	メチル	CF ₃	N	2	20
(70)	メチル	OCF ₃	N	2	
(71)	メチル	Cl	N	2	
(72)	メチル	F	N	2	
(73)	エチル	Br	N	2	
(74)	エチル	メチル	N	2	
(75)	エチル	エチル	N	2	30
(76)	エチル	メトキシ	N	2	
(77)	エチル	エトキシ	N	2	
(78)	エチル	CF ₃	N	2	
(79)	エチル	OCF ₃	N	2	
(80)	エチル	Cl	N	2	
(81)	エチル	F	N	2	40
(82)	メチル	H	CH	2	
(83)	メチル	メチル	CH	2	

【 0 0 8 8 】

【化 2 2】

(84)	メチル	エチル	CH	2
(85)	メチル	メトキシ	CH	2
(86)	メチル	エトキシ	CH	2
(87)	メチル	CF ₃	CH	2
(88)	メチル	OCF ₃	CH	2
(89)	メチル	Cl	CH	2
(90)	メチル	F	CH	2
(91)	メチル	H	N	3
(92)	メチル	H	N	4

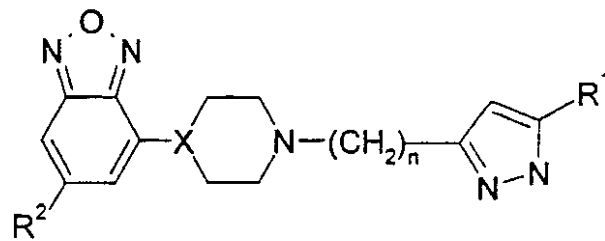
10

【 0 0 8 9 】

例 9 3 ~ 1 2 1

【化 2 3】

20



	R ¹	R ²	X	n
(93)	メチル	Br	N	2
(94)	メチル	メチル	N	2
(95)	メチル	エチル	N	2
(96)	メチル	メトキシ	N	2
(97)	メチル	エトキシ	N	2
(98)	メチル	CF ₃	N	2
(99)	メチル	OCF ₃	N	2
(100)	メチル	Cl	N	2
(101)	メチル	F	N	2

30

40

【 0 0 9 0 】

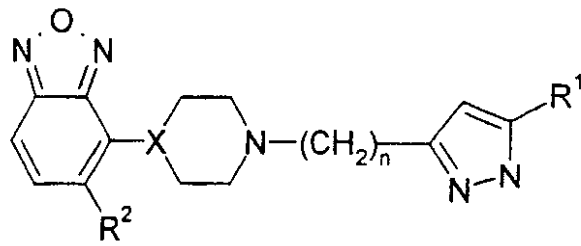
【化 2 4】

(102)	エチル	Br	N	2	
(103)	エチル	メチル	N	2	
(104)	エチル	エチル	N	2	
(105)	エチル	メトキシ	N	2	
(106)	エチル	エトキシ	N	2	
(107)	エチル	CF ₃	N	2	10
(108)	エチル	OCF ₃	N	2	
(109)	エチル	Cl	N	2	
(110)	エチル	F	N	2	
(111)	メチル	H	CH	2	
(112)	メチル	メチル	CH	2	
(113)	メチル	エチル	CH	2	20
(114)	メチル	メトキシ	CH	2	
(115)	メチル	エトキシ	CH	2	
(116)	メチル	CF ₃	CH	2	
(117)	メチル	OCF ₃	CH	2	
(118)	メチル	Cl	CH	2	
(119)	メチル	F	CH	2	30
(120)	メチル	H	N	3	
(121)	メチル	H	N	4	

【 0 0 9 1 】

例 1 2 2 ~ 1 5 0

【化 2 5】



	R ¹	R ²	X	n	
(122)	メチル	r	N	2	
(123)	メチル	メチル	N	2	
(124)	メチル	エチル	N	2	
(125)	メチル	メトキシ	N	2	
(126)	メチル	エトキシ	N	2	
(127)	メチル	CF ₃	N	2	20
(128)	メチル	OCF ₃	N	2	
(129)	メチル	Cl	N	2	
(130)	メチル	F	N	2	
(131)	エチル	Br	N	2	
(132)	エチル	メチル	N	2	30
(133)	エチル	エチル	N	2	
(134)	エチル	メトキシ	N	2	
(135)	エチル	エトキシ	N	2	
(136)	エチル	CF ₃	N	2	
(137)	エチル	OCF ₃	N	2	
(138)	エチル	Cl	N	2	
(139)	エチル	F	N	2	40
(140)	メチル	Br	CH	2	
(141)	メチル	メチル	CH	2	
(142)	メチル	エチル	CH	2	

【 0 0 9 2 】

【化 2 6】

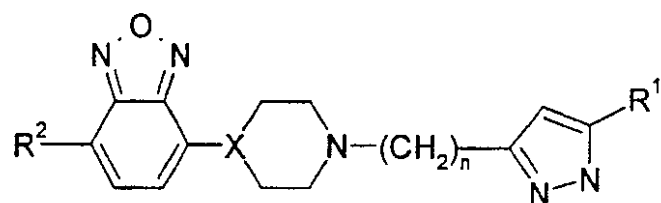
(143)	メチル	メトキシ	CH	2
(144)	メチル	エトキシ	CH	2
(145)	メチル	CF ₃	CH	2
(146)	メチル	OCF ₃	CH	2
(147)	メチル	Cl	CH	2
(148)	メチル	F	CH	2
(149)	メチル	H	N	3
(150)	メチル	H	N	4

10

【 0 0 9 3】

例 1 5 1 ~ 1 7 9

【化 2 7】



20

	R ¹	R ²	X	n
(151)	メチル	Br	N	2
(152)	メチル	メチル	N	2
(153)	メチル	エチル	N	2
(154)	メチル	メトキシ	N	2
(155)	メチル	エトキシ	N	2
(156)	メチル	CF ₃	N	2
(157)	メチル	OCF ₃	N	2
(158)	メチル	Cl	N	2
(159)	メチル	F	N	2
(160)	メチル	Br	N	2
(161)	エチル	メチル	N	2

30

40

【 0 0 9 4】

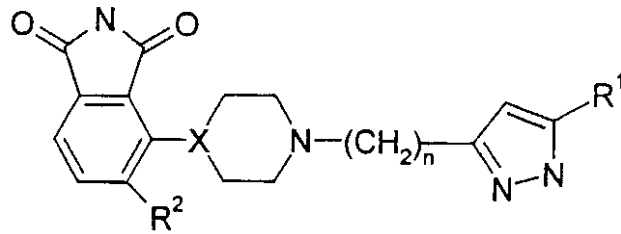
【化 2 8】

(162)	エチル	エチル	N	2	
(163)	エチル	メトキシ	N	2	
(164)	エチル	エトキシ	N	2	
(165)	エチル	CF ₃	N	2	
(166)	エチル	OCF ₃	N	2	
(167)	エチル	Cl	N	2	10
(168)	エチル	F	N	2	
(169)	メチル	Br	CH	2	
(170)	メチル	メチル	CH	2	
(171)	メチル	エチル	CH	2	
(172)	メチル	メトキシ	CH	2	
(173)	メチル	エトキシ	CH	2	20
(174)	メチル	CF ₃	CH	2	
(175)	メチル	OCF ₃	CH	2	
(176)	メチル	Cl	CH	2	
(177)	メチル	F	CH	2	
(178)	メチル	H	N	3	
(179)	メチル	H	N	4	30

【 0 0 9 5 】

例 1 8 0 ~ 2 0 8

【化 2 9】



	R ¹	R ²	X	n		
(180)	メチル	Br	N	2	10	
(181)	メチル	メチル	N	2		
(182)	メチル	エチル	N	2		
(183)	メチル	メトキシ	N	2		
(184)	メチル	エトキシ	N	2		
(185)	メチル	CF ₃	N	2		20
(186)	メチル	OCF ₃	N	2		
(187)	メチル	Cl	N	2		
(188)	メチル	F	N	2		
(189)	エチル	Br	N	2		30
(190)	エチル	メチル	N	2		
(191)	エチル	エチル	N	2		
(192)	エチル	メトキシ	N	2		
(193)	エチル	エトキシ	N	2		
(194)	エチル	CF ₃	N	2		
(195)	エチル	OCF ₃	N	2		
(196)	エチル	Cl	N	2	40	
(197)	エチル	F	N	2		
(198)	メチル	H	CH	2		
(199)	メチル	メチル	CH	2		

【 0 0 9 6 】

【化30】

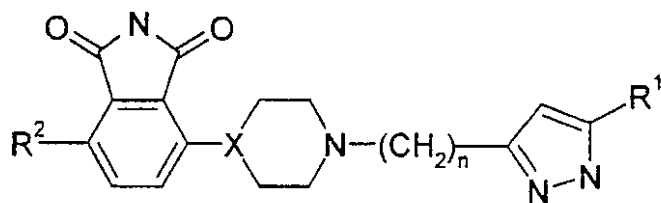
(200)	メチル	エチル	CH	2
(201)	メチル	メトキシ	CH	2
(202)	メチル	エトキシ	CH	2
(203)	メチル	CF ₃	CH	2
(204)	メチル	OCF ₃	CH	2
(205)	メチル	Cl	CH	2
(206)	メチル	F	CH	2
(207)	メチル	H	N	3
(208)	メチル	H	N	4

10

【0097】

例 209 ~ 237

【化31】



20

	R ¹	R ²	X	n
(209)	メチル	Br	N	2
(210)	メチル	メチル	N	2
(211)	メチル	エチル	N	2
(212)	メチル	メトキシ	N	2
(213)	メチル	エトキシ	N	2
(214)	メチル	CF ₃	N	2
(215)	メチル	OCF ₃	N	2
(216)	メチル	Cl	N	2
(217)	メチル	F	N	2
(218)	エチル	Br	N	2

30

40

【0098】

【化 3 2】

(219)	エチル	メチル	N	2
(220)	エチル	エチル	N	2
(221)	エチル	メトキシ	N	2
(222)	エチル	エトキシ	N	2
(223)	エチル	CF ₃	N	2
(224)	エチル	OCF ₃	N	2
(225)	エチル	Cl	N	2
(226)	エチル	F	N	2
(227)	メチル	Br	CH	2
(228)	メチル	メチル	CH	2
(229)	メチル	エチル	CH	2
(230)	メチル	メトキシ	CH	2
(231)	メチル	エトキシ	CH	2
(232)	メチル	CF ₃	CH	2
(233)	メチル	OCF ₃	CH	2
(234)	メチル	Cl	CH	2
(235)	メチル	F	CH	2
(236)	メチル	H	N	3
(237)	メチル	H	N	4

10

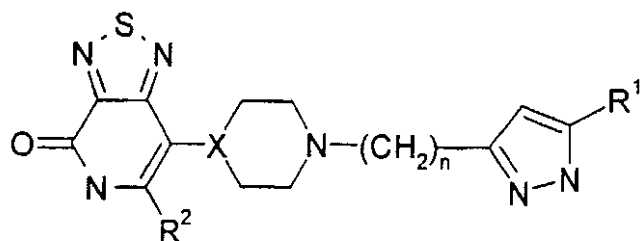
20

30

【 0 0 9 9 】

例 2 3 8 ~ 2 6 6

【化 3 3】



	R ¹	R ²	X	n	
(238)	メチル	H	N	2	10
(239)	メチル	メチル	N	2	
(240)	メチル	エチル	N	2	
(241)	メチル	メトキシ	N	2	
(242)	メチル	エトキシ	N	2	20
(243)	メチル	CF ₃	N	2	
(244)	メチル	OCF ₃	N	2	
(245)	メチル	Cl	N	2	
(246)	メチル	F	N	2	
(247)	エチル	H	N	2	
(248)	エチル	メチル	N	2	30
(249)	エチル	エチル	N	2	
(250)	エチル	メトキシ	N	2	
(251)	エチル	エトキシ	N	2	
(252)	エチル	CF ₃	N	2	
(253)	エチル	OCF ₃	N	2	
(254)	エチル	Cl	N	2	
(255)	エチル	F	N	2	40
(256)	メチル	H	CH	2	
(257)	メチル	メチル	CH	2	

【 0 1 0 0 】

【化34】

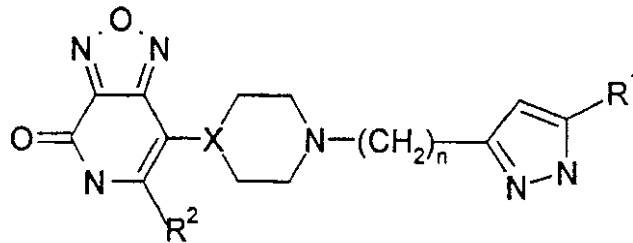
(258)	メチル	エチル	CH	2
(259)	メチル	メトキシ	CH	2
(260)	メチル	エトキシ	CH	2
(261)	メチル	CF ₃	CH	2
(262)	メチル	OCF ₃	CH	2
(263)	メチル	Cl	CH	2
(264)	メチル	F	CH	2
(265)	メチル	H	N	3
(266)	メチル	H	N	4

10

【0101】

例 267 ~ 295

【化35】



20

	R ¹	R ²	X	n
(267)	メチル	H	N	3
(268)	メチル	メチル	N	2
(269)	メチル	エチル	N	2
(270)	メチル	メトキシ	N	2
(271)	メチル	エトキシ	N	2
(272)	メチル	CF ₃	N	2
(273)	メチル	OCF ₃	N	2
(274)	メチル	Cl	N	2
(275)	メチル	F	N	2

30

40

【0102】

【化 3 6】

(276)	エチル	H	N	4	
(277)	エチル	メチル	N	2	
(278)	エチル	エチル	N	2	
(279)	エチル	メトキシ	N	2	
(280)	エチル	エトキシ	N	2	
(281)	エチル	CF ₃	N	2	10
(282)	エチル	OCF ₃	N	2	
(283)	エチル	Cl	N	2	
(284)	エチル	F	N	2	
(285)	メチル	H	CH	2	
(286)	メチル	メチル	CH	2	
(287)	メチル	エチル	CH	2	20
(288)	メチル	メトキシ	CH	2	
(289)	メチル	エトキシ	CH	2	
(290)	メチル	CF ₃	CH	2	
(291)	メチル	OCF ₃	CH	2	
(292)	メチル	Cl	CH	2	
(293)	メチル	F	CH	2	30
(294)	メチル	H	N	3	
(295)	メチル	H	N	4	

【0103】

例 A

注射用アンプル

100 g の一般式 I で表される化合物および 5 g のリン酸水素二ナトリウムの溶液を、3 l の 2 回蒸留水中で、2 N 塩酸を用いて pH 6.5 に調整し、濾過滅菌し、注射用アンプル中に充填し、凍結乾燥した。ここで、無菌条件を順守した。各々の注射用アンプルは、5 mg の一般式 I で表される有効成分を含む。 40

【0104】

例 B

20 g の一般式 I で表される化合物の混合物を、100 g の大豆レシチンおよび 1400 g のココアバターと加温して混合し、型中に注入した。各々の座剤は、20 mg の有効成分を含む。

【0105】

例 C

1 g の一般式 I で表される化合物、9.38 g の NaH₂PO₄ · 2H₂O、28.4 50

8 g の $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ および 0.1 g の塩化ベンザルコニウムを含む溶液を、940 ml の 2 回蒸留水を用いて調製した。溶液を pH 6.8 に調整し、溶液を 2 回蒸留水で 1 l にし、照射により滅菌した。この溶液は、点眼剤の形態で用いることができる。

【0106】

例 D

軟膏

500 mg の一般式 I で表される化合物を、99.5 g の粗製ワセリンと無菌条件下で混合した。

【0107】

例 E

錠剤

100 g の一般式 I で表される化合物、1 kg のラクトース、600 g の微結晶セルロース、600 g のコーンスターチ、100 g のポリビニルピロリドン、80 g のタルクおよび 10 g のステアリン酸マグネシウムを混合し、慣用の方法で圧縮して、1 個の錠剤が 100 mg の有効成分を含むように、錠剤を得た。

【0108】

例 F

被覆錠剤

例 7 と同様にして錠剤を調製し、これを次に、既知の方法で、スクロース、トウモロコシデンプン、タルク、トラガカントガムおよび着色剤で被覆した。

10

20

【0109】

例 G

カプセル

一般式 I で表される化合物を、各々のカプセルが 5 mg の有効成分を含むように、硬質ゼラチンカプセル中に慣用の方法で充填した。

【0110】

例 H

吸入スプレー

14 g の一般式 I で表される化合物を、10 l の等張生理食塩水に溶解した。該溶液を商業的に入手可能なポンプ機構を備えたスプレー容器中に充填した。該溶液は、口中または鼻中にスプレーすることができる。1 回のスプレー噴射 (約 0.1 ml) は、一般式 I で表される化合物 0.14 mg の用量に相当する。

30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No. PCT/EP 02/11464
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D417/14 C07D413/14 C07D401/14 C07D403/14 C07D403/04		
According to international Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 114 334 A (KERRIGAN FRANK ET AL) 5 September 2000 (2000-09-05) column 1, line 7 -column 3, line 27; examples 12-35; table 1 ---	1-21
Y	DE 196 02 505 A (MERCK PATENT GMBH) 31 July 1997 (1997-07-31) page 6, line 32 - line 39; claim 1 -----	1-21
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 January 2003		Date of mailing of the international search report 04/02/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer SeeImann, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP 02/11464

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6114334	A	05-09-2000	AU 6517196 A	10-02-1997
			DE 69615376 D1	25-10-2001
			DE 69615376 T2	05-09-2002
			EP 0839144 A1	06-05-1998
			JP 11508888 T	03-08-1999
			WO 9703067 A1	30-01-1997
			HR 960349 A1	30-04-1998
DE 19602505	A	31-07-1997	DE 19602505 A1	31-07-1997
			AU 715785 B2	10-02-2000
			AU 1443297 A	20-08-1997
			BR 9707467 A	20-07-1999
			CA 2244136 A1	31-07-1997
			CN 1209807 A	03-03-1999
			CZ 9802318 A3	14-10-1998
			WO 9727186 A1	31-07-1997
			EP 0879234 A1	25-11-1998
			HU 9900980 A2	28-07-1999
			JP 2000503972 T	04-04-2000
			NO 983439 A	25-09-1998
			PL 328228 A1	18-01-1999
			SK 99298 A3	11-01-1999
			ZA 9700572 A	04-08-1997

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テマコード(参考)
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 15/10	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/14	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/20	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 39/00	A 6 1 P 39/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 401/14	A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 0 7 D 403/12	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 413/12	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 413/14	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 417/04	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 417/12	C 0 7 D 417/04	C S P
C 0 7 D 417/14	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 498/04	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 513/04	C 0 7 D 498/04	1 0 5
	C 0 7 D 513/04	3 4 3

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, N O, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ベットヒェル, ヘニンク

ドイツ連邦共和国 6 4 2 8 7 ダルムシュタット、シュティフトシュトラッセ 1 2

(72) 発明者 ゼイフリート, クリストフ

ドイツ連邦共和国 6 4 3 4 2 ゼーハイム - ユーゲンハイム、マチルデンシュトラッセ 6

(72) 発明者 ファン アムステルダム, クリストフ

ドイツ連邦共和国 6 4 2 9 5 ダルムシュタット、シェップ アレー 4 7

(72) 発明者 バルトツィク, ゲルト

ドイツ連邦共和国 6 4 3 3 1 ヴァイテルシュタット、クロイツシュトラッセ 5 7

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC22 CC58 CC67 DD07 DD10 DD22

EE01

4C072 AA01 BB02 CC03 CC11 CC16 EE03 EE12 FF07 GG08 HH07

HH08 UU01

4C084 AA19 MA02 NA05 ZA031 ZA032

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC85 CB26 GA07 GA10 GA12 MA01

MA02 MA04 NA05 NA14 ZA01 ZA02 ZA03 ZA05 ZA12 ZA15

ZA16 ZA18 ZA81 ZC02 ZC42 ZC75