

(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2008-508352
(P2008-508352A)

(43) 公表日 平成20年3月21日(2008.3.21)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 207/335 (2006.01)	C07D 207/335	4C022
C07D 295/14 (2006.01)	C07D 295/14	4C023
A61K 31/495 (2006.01)	A61K 31/495	4C033
C07D 213/75 (2006.01)	C07D 213/75	4C034
A61K 31/496 (2006.01)	A61K 31/496	4C036

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 65 頁) 最終頁に続く

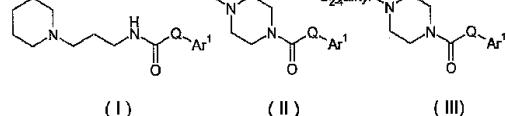
(21) 出願番号	特願2007-524767 (P2007-524767)	(71) 出願人	391008951 アストラゼネカ・アクチエボラーグ A S T R A Z E N E C A A K T I E B O L A G スウェーデン国エスエー-151 85セ ーデルティエ
(86) (22) 出願日	平成17年7月27日 (2005.7.27)	(74) 代理人	100091731 弁理士 高木 千嘉
(85) 翻訳文提出日	平成19年3月15日 (2007.3.15)	(74) 代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(86) 國際出願番号	PCT/SE2005/001188	(74) 代理人	100105290 弁理士 三輪 昭次
(87) 國際公開番号	W02006/014135	(74) 代理人	100140132 弁理士 竹林 則幸
(87) 國際公開日	平成18年2月9日 (2006.2.9)		
(31) 優先権主張番号	0401970-9		
(32) 優先日	平成16年8月2日 (2004.8.2)		
(33) 優先権主張国	スウェーデン(SE)		

最終頁に続く

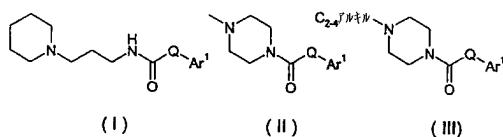
(54) 【発明の名称】うつ病の治療のためのヒスタミンH3受容体リガンドとしての新規なピペリジン誘導体

(57) 【要約】

式(I)の化合物(ここでAr¹およびQは明細書中に定義される)およびその塩、エナンチオマーならびに上記化合物を含有する医薬組成物を製造する。それらは治療、特にうつ病の治療に有用である。



【化1】

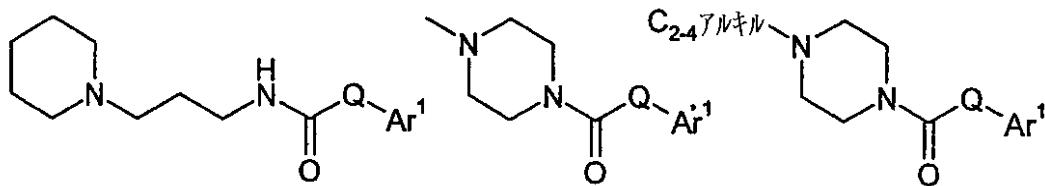


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I、 II または III :

【化 1】



10

I

II

III

の化合物、その医薬上許容しうる塩、そのジアステレオマー、エナンチオマーまたは混合物。

式中、

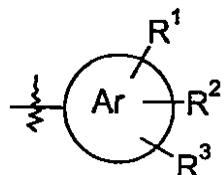
Ar¹はC₆₋₁₀アリールおよびC₂₋₉ヘテロアリールから選択され、ここで該C₆₋₁₀アリールおよびC₂₋₉ヘテロアリールは - R、 - NO₂、 - OR、 - Cl、 - Br、 - I、 - F、 - CF₃、 - OC₂F₃、 - C(=O)R、 - C(=O)OH、 - NH₂、 - SH、 - NHR、 - NR₂、 - SR、 - SO₃H、 - SO₂R、 - SO₂NR、 - S(=O)R、 - CN、 - OH、 - C(=O)OR、 - C(=O)NR₂、 - NRC(=O)R、および - NRC(=O) - ORから選択される 1 またはそれ以上の基で場合により置換され、ここで R は独立して、水素、C₃₋₆シクロアルキル、C₃₋₆ヘテロシクリル、フェニル、ベンジル、C₁₋₆アルキルまたはC₂₋₆アルケニルであり、そしてここで該 R はさらにメチル、メトキシ、ヒドロキシおよびハロゲンから選択される 1 またはそれ以上の基で場合により置換され；そして

20

Q はカルボニルを Ar¹ と結合する二価または三価の基であり、ここで該二価または三価の基は少なくとも 1 つの窒素を含み、該窒素は式 I、 II または III のカルボニル基と直接結合して、その間にアミド結合を形成し、そして該三価の基は Ar¹ と縮合するか、または Ar¹ は

20

【化 2】



30

により表され、

ここで Ar はフェニル、ピリジル、ナフチル、1,2,3,4 - テトラヒドロ - ナフチル；チエニル、フリル、チアゾリル、ベンゾ[1,3]ジオキソリル、4,5,6,7 - テトラヒドロ - チエノ[2,3 - c]ピリジニル；2,3 - ジヒドロ - ベンゾ[1,4]ジオキシニル；キノリル；イソキノリル；インドリル；ピロイル、ベンゾトリアゾリル；ベンゾイミダゾリル、2,3 - ジヒドロ - ベンゾフラニル；2,3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン - イル；ベンゾ[1,2,3]チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、および4H - ベンゾ[1,4]オキサジン - 3 - オン - イルから選択され；

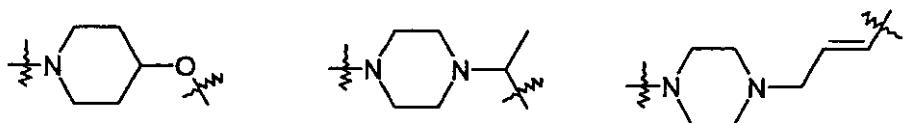
40

R¹、R² および R³ は独立して - R、 - NO₂、 - OR、 - Cl、 - Br、 - I、 - F、 - CF₃、 - C(=O)R、 - C(=O)OH、 - NH₂、 - SH、 - NHR、 - NR₂、 - SR、 - SO₃H、 - SO₂R、 - SO₂NR、 - S(=O)R、 - CN、 - OH、 - C(=O)OR、 - C(=O)NR₂、 - NRC(=O)R、および - NRC(=O) - OR から選択され、ここで R は独立して、水素、C₅₋₆シクロアルキル、C₃₋₅ヘテロシクリル、フェニル、ベンジル、C₁₋₄アルキルまたはC₂₋₄アルケニルであり、そしてここで該 R はさらにメチル、メトキシ、ヒドロキシおよびハロゲンから選択される 1 またはそれ以上の基で場合により置換され；

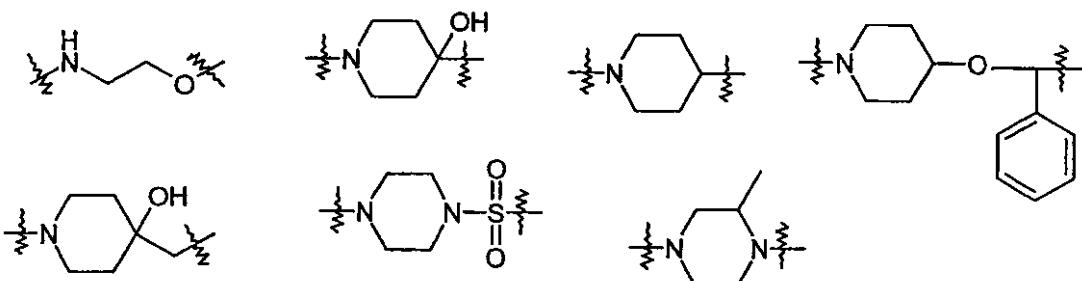
Q は以下：

50

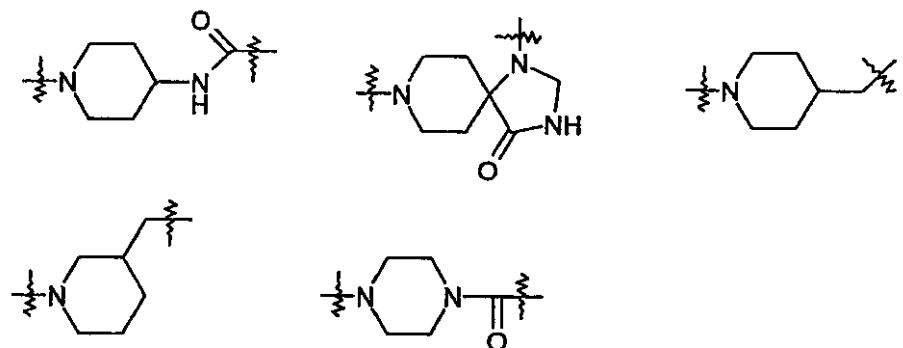
【化3】



10



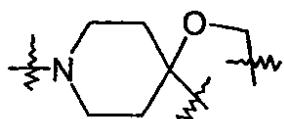
20



30

から選択されるか、またはQは三価の基、例えば

【化4】

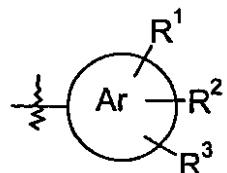
であってよく、これはAr¹と縮合し、ここでAr¹は二価の芳香族基、例えば1,2-フェニレンである。

【請求項2】

40

Ar¹が

【化5】



により表され、

ここでArはフェニル、ピリジル、ナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフチル；チエニル、フリル、チアゾリル、ベンゾ[1,3]ジオキソリル、4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ

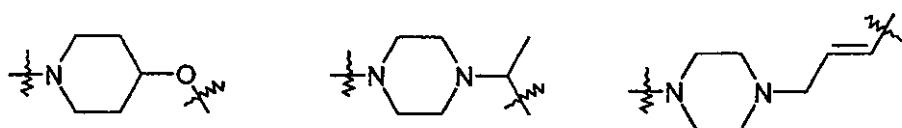
50

[2,3 - c] ピリジニル; 2,3 - ジヒドロ - ベンゾ[1,4]ジオキシニル; キノリル; イソキノリル; インドリル; ピロイル、ベンゾトリアゾリル; ベンゾイミダゾリル、2,3 - ジヒドロ - ベンゾフラニル; 2,3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン - イル; ベンゾ[1,2,3]チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、および4H - ベンゾ[1,4]オキサジン - 3 - オン - イルから選択され;

R^1 、 R^2 および R^3 が独立して - R、 - NO_2 、 - OR、 - Cl、 - Br、 - I、 - F、 - CF_3 、 - C(=O)R、 - C(=O)OH、 - NH_2 、 - SH、 - NHR、 - NR_2 、 - SR、 - SO_3H 、 - SO_2R 、 - SO_2NR 、 - S(=O)R、 - CN、 - OH、 - C(=O)OR、 - C(=O)NR₂、 - NRC(=O)R、および - NRC(=O) - ORから選択され、ここでRは独立して、水素、 C_{5-6} シクロアルキル、 C_{3-5} ヘテロシクリル、フェニル、ベンジル、 C_{1-4} アルキルまたは C_{2-4} アルケニルであり、そしてここで該Rはさらにメチル、メトキシ、ヒドロキシおよびハロゲンから選択される1またはそれ以上の基で場合により置換され；

Q が 以 下 :

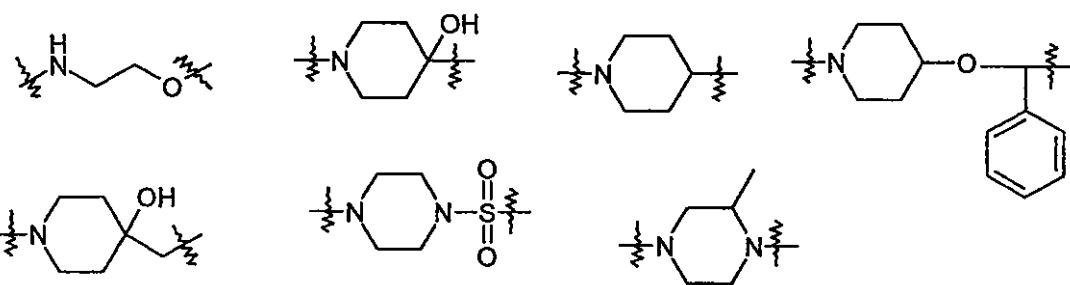
【化 6】



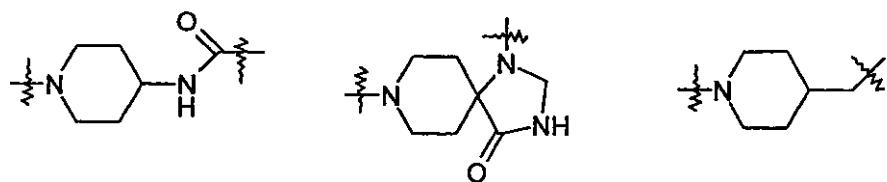
10



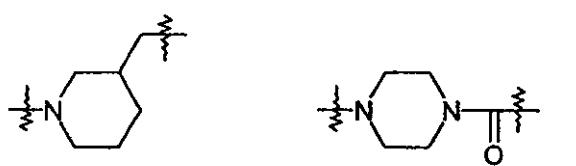
20



30

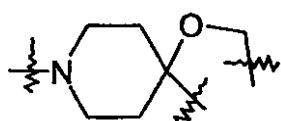


40



から選択されるか、または Q は三価の基、例えば

【化 7】



50

であってよく、これはAr¹と縮合し、ここでAr¹は二価の芳香族基、例えば1,2-フェニレンである、

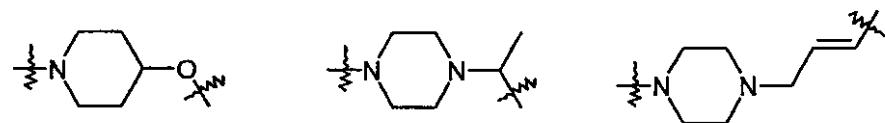
請求項1記載の化合物。

【請求項3】

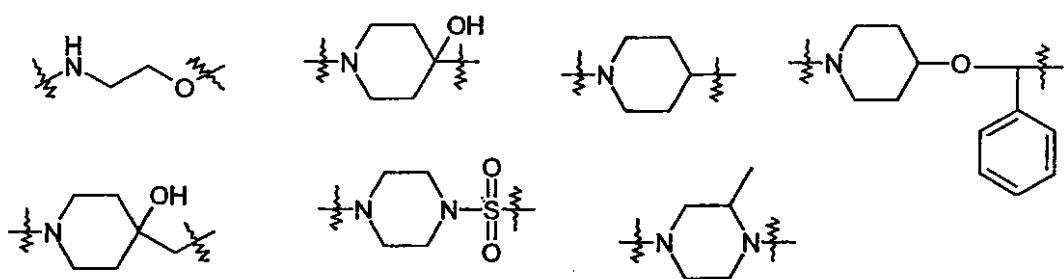
Ar¹がフェニル、2-ピリジル、4-ピリジル；1-ナフチル、2-ナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタ-1-イル；1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタ-5-イル；2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、2-チアゾリル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル；2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル；2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル；キノール-2-イル、イソキノール-5-イル；1H-インドール-4-イル、1H-インドール-3-イル、1H-インドール-2-イル、1H-インドール-7-イル、1-ピロイル、1H-ベンゾトリアゾール-5-イル、1H-ベンゾイミダゾール-5-イル、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル、2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン-2-イル；ベンゾ[1,2,3]チアジアゾール-5-イル、ベンゾ[1,2,3]チアジアゾール-6-イル、ベンゾチアゾール-6-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、および4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン-7-イルから選択され、ここでAr¹はさらにC₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルケニルオキシ、フェノキシ、4-メトキシフェノキシ、ベンジル、アセトアミノ、メチルスルホニル、メトキシカルボニル、ニトロ、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、1-ピロイル、2-メチル-ピロ-1-イル、アミノ、フェニルスルホニル、アセト、1-ピペリジニル、[1,2,3]チアジアゾール-4-イル、4-モルホリニル、メトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、メチルチオ、シアノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシ、メチルアミノスルホニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、フェニル、フェノキシ、ベンジル、4-ヒドロキシル-フェニル、ジエチルアミノ、メチルスルホニル、アミノスルホニル、シクロヘキシル、1-ピロリル、1H-ピラゾール-3-イル、5-テトラゾリル、1-ピペリジニル、1-ピラゾリル、メチルスルホニルメチル、3,5-ジメチル-ピラゾリル、ピロリジン-2-オン-1-イルから選択される1またはそれ以上の基で場合により置換され；そして

Qが以下：

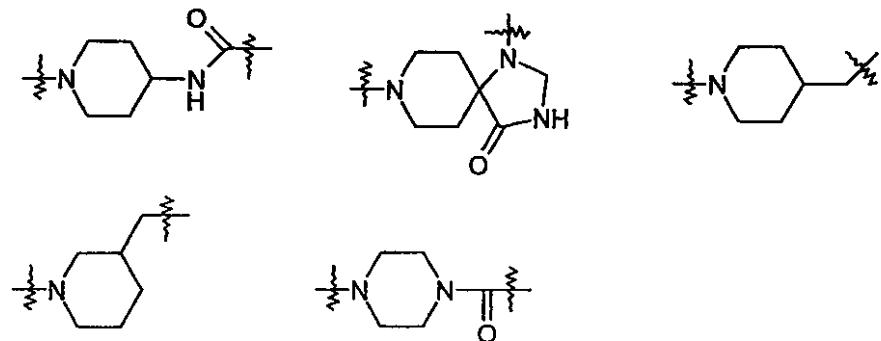
【化 8】



10



20



30

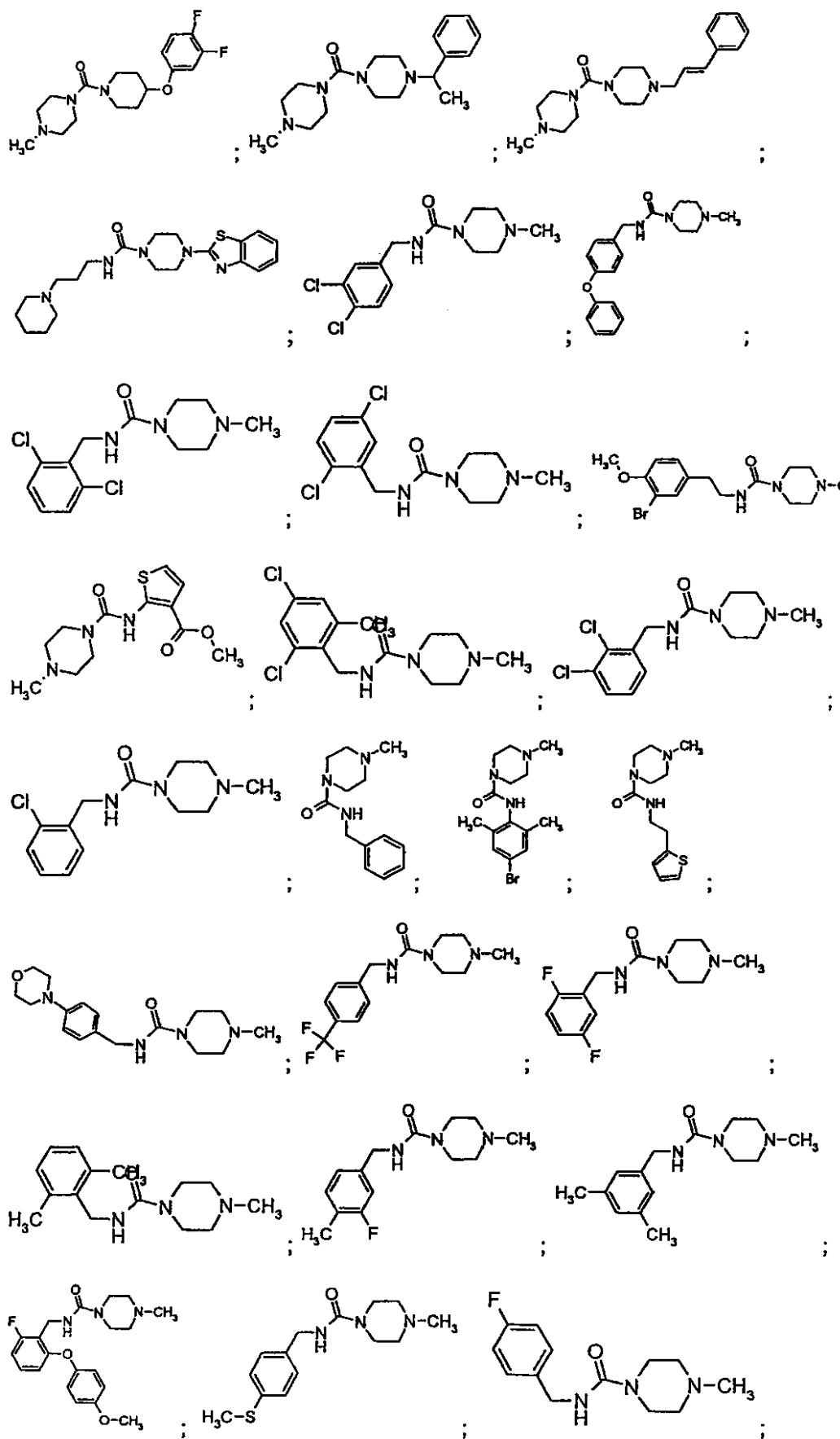
から選択される、

請求項 1 記載の化合物。

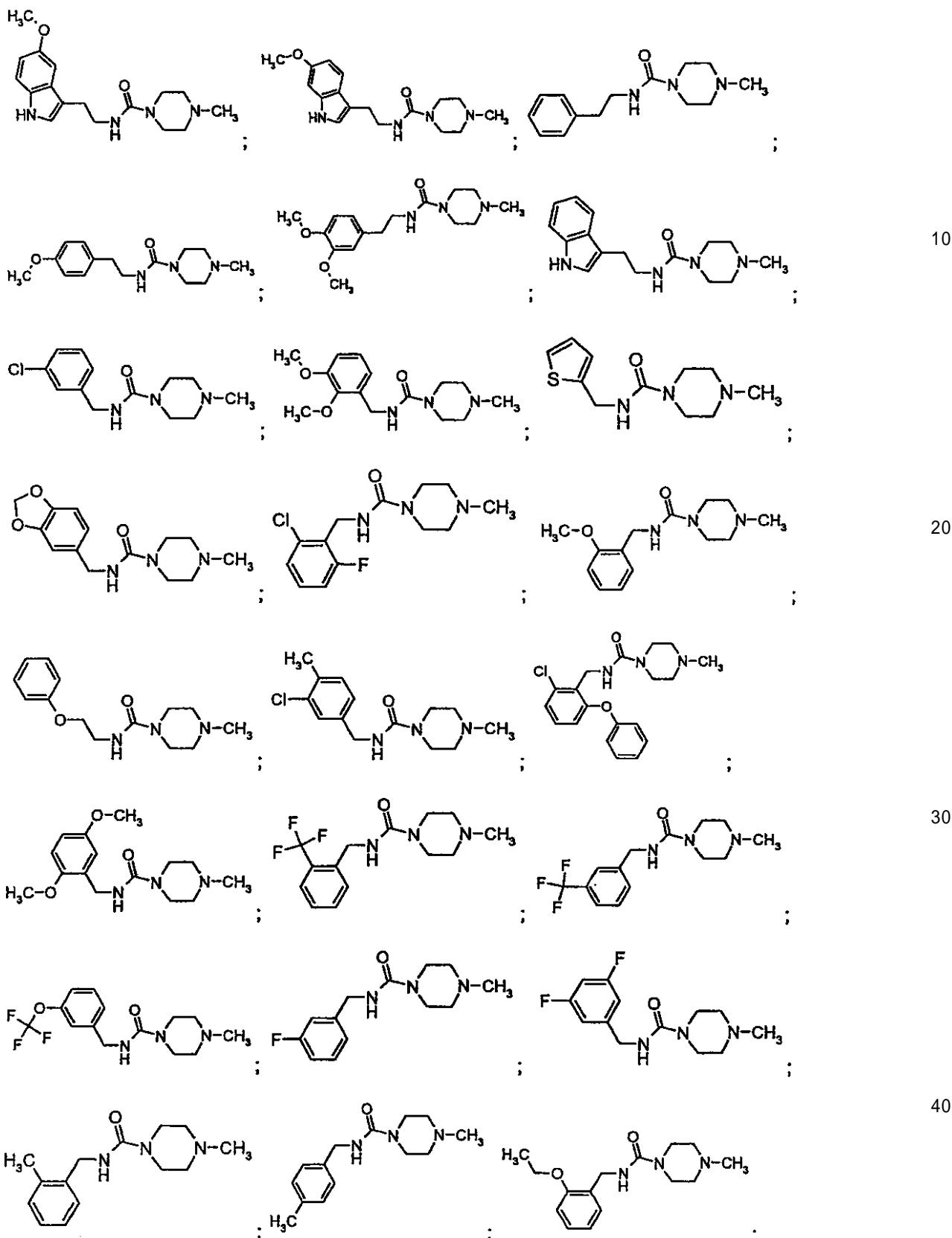
【請求項 4】

以下：

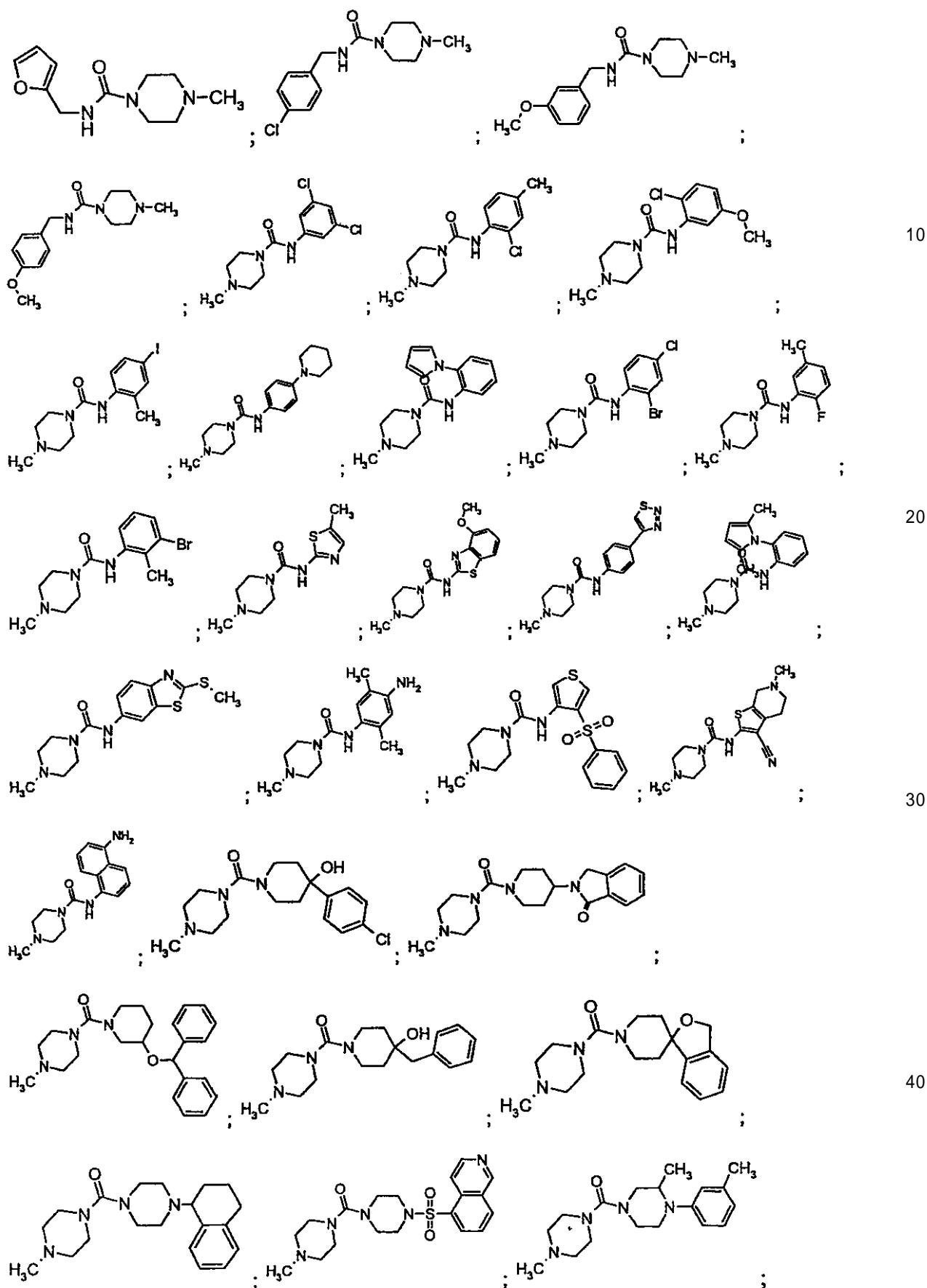
【化 9】



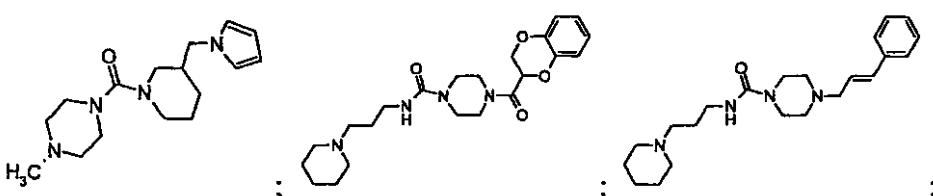
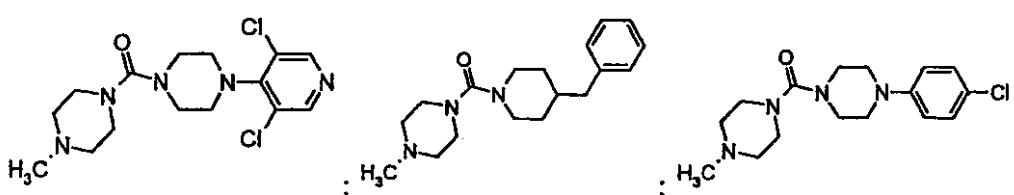
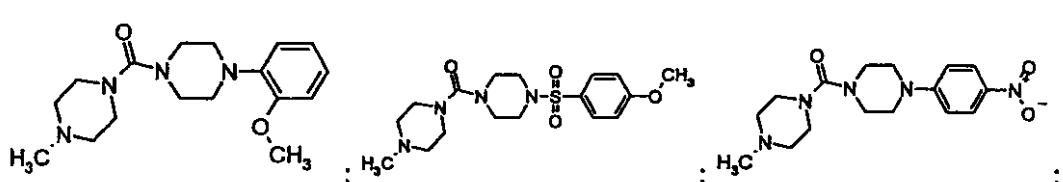
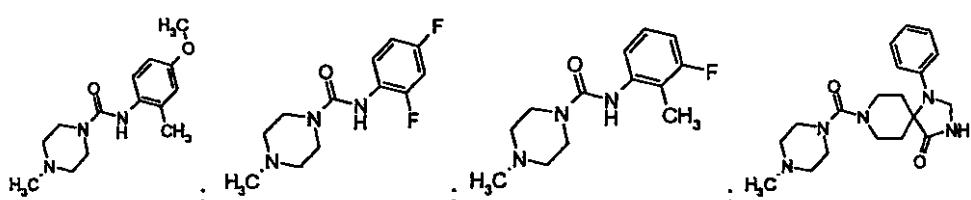
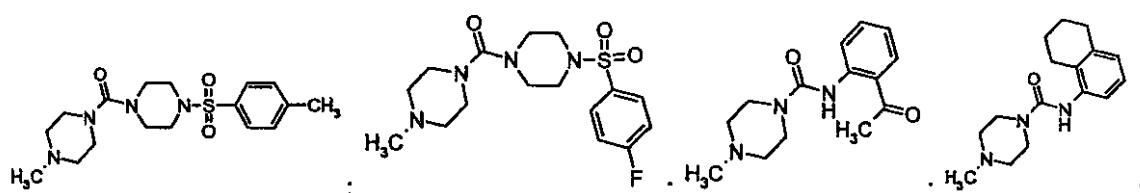
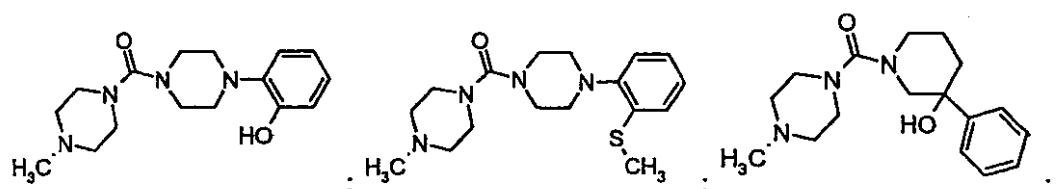
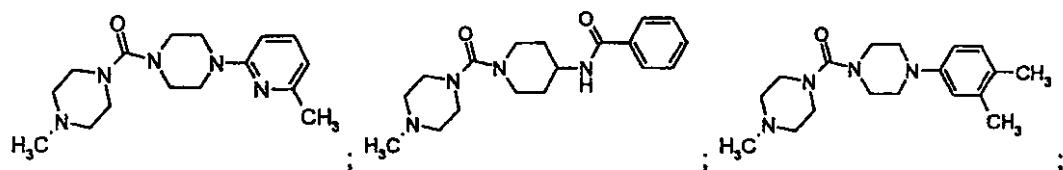
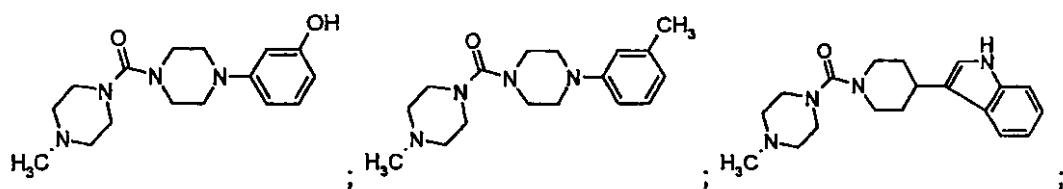
【化 1 0】



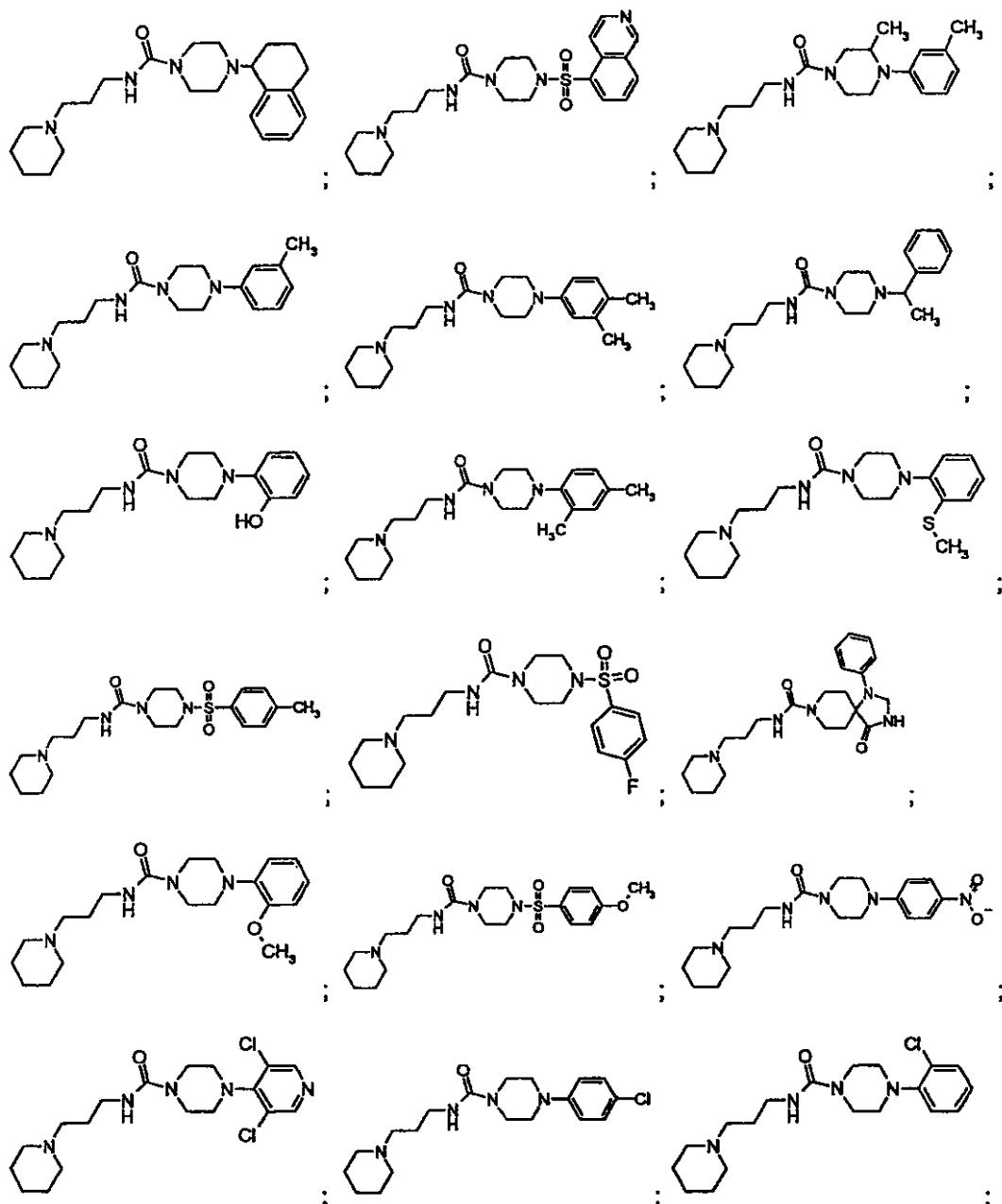
【化 11】



【化 1 2】



【化13】



から選択される化合物およびその医薬上許容しうる塩。

【請求項5】

医薬としての使用のための請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

うつ病の治療のための医薬の製造における、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項7】

請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物および医薬上許容しうる担体を含有する医薬組成物。

【請求項8】

治療的有効量の請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物をうつ病の治療を必要とする温血動物に投与する処置を含む、温血動物におけるうつ病の治疗方法。

【請求項9】

Ar¹ - Q - Hを3-(1-ピペリジノ)プロピルアミンおよびハロホルメートと反応させることを含む、式I：

10

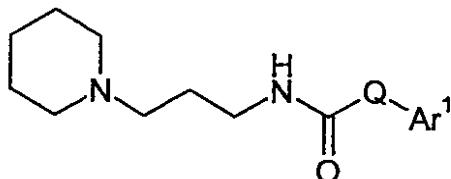
20

30

40

50

【化 1 4】



I

[式中、 Ar^1 は C_{6-10} アリールおよび C_{2-9} ヘテロアリールから選択され、ここで該 C_{6-10} アリールおよび C_{2-9} ヘテロアリールは - R 、- NO_2 、- OR 、- Cl 、- Br 、- I 、- F 、- CF_3 、- OCF_3 、- $\text{C}(\text{=O})\text{R}$ 、- $\text{C}(\text{=O})\text{OH}$ 、- NH_2 、- SH 、- NHR 、- NR_2 、- SR 、- SO_3H 、- SO_2R 、- SO_2NR 、- $\text{S}(\text{=O})\text{R}$ 、- CN 、- OH 、- $\text{C}(\text{=O})\text{OR}$ 、- $\text{C}(\text{=O})\text{NR}_2$ 、- $\text{NRC}(\text{=O})\text{R}$ 、および - $\text{NRC}(\text{=O})\text{-OR}$ から選択される 1 またはそれ以上の基で場合により置換され、ここで R は独立して、水素、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} ヘテロシクリル、フェニル、ベンジル、 C_{1-6} アルキルまたは C_{2-6} アルケニルであり、そしてここで該 R はさらにメチル、メトキシ、ヒドロキシおよびハロゲンから選択される 1 またはそれ以上の基で場合により置換され；

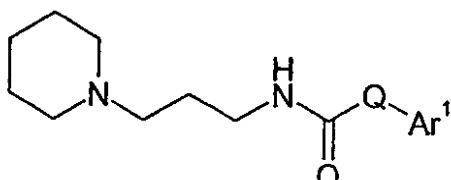
Q はカルボニルをAr¹と結合する二価または三価の基であり、ここで該二価または三価の基は少なくとも1つの窒素を含み、ここで該Qの窒素はAr¹ - Q - H中のHと結合してアミノを形成し、そして該三価の基はAr¹と縮合し；そして該Ar¹ - Q - HのQ - Hはアミノ基を形成する】

の化合物を製造する方法。

【請求項 10】

Ar¹ - Q - Hを3-(1-ピペリジノ)プロピルアミンおよびハロホルメートと結合させることを含む、式 I :

【化 1 5 】



I

[式中、Ar¹はフェニル、2-ピリジル、4-ピリジル；1-ナフチル、2-ナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタ-1-イル；1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタ-5-イル；2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、2-チアゾリル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル；2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル；2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル；キノール-2-イル、イソキノール-5-イル；1H-インドール-4-イル、1H-インドール-3-イル、1H-インドール-2-イル、1H-インドール-7-イル、1-ピロイル、1H-ベンゾトリアゾール-5-イル、1H-ベンゾイミダゾール-5-イル、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル、2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン-2-イル；ベンゾ[1,2,3]チアジアゾール-5-イル、ベンゾ[1,2,3]チアジアゾール-6-イル、ベンゾチアゾール-6-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、および4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン-7-イルから選択され、ここでAr¹はさらにC₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルケニルオキシ、フェノキシ、4-メトキシフェノキシ、ベンジル、アセトアミノ、メチルスルホニル、メトキシカルボニル、ニトロ、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、1-ピロリル、2-メチル-ピロ-1-イル、アミノ、フェニルスルホニル、アセト、1-ペリジニル、[1,2,3]チアジアゾール-4-イル、4-モルホリニル、メトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、メチルチオ、シアノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシ、メチルアミ

10

20

30

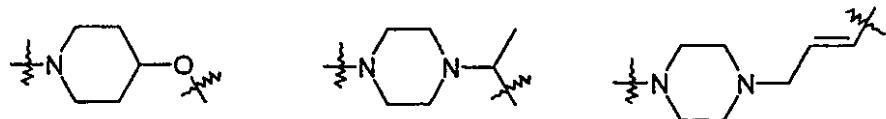
40

50

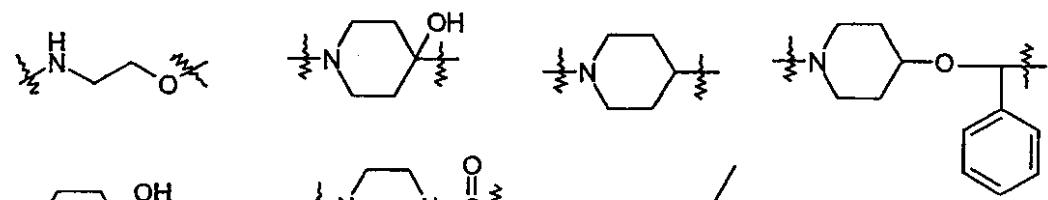
ノスルホニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、フェニル、フェノキシ、ベンジル、4-ヒドロキシル-フェニル、ジエチルアミノ、メチルスルホニル、アミノスルホニル、シクロヘキシル、1-ピロリル、1H-ピラゾール-3-イル、5-テトラゾリル、1-ピペリジニル、1-ピラゾリル、メチルスルホニルメチル、3,5-ジメチル-ピラゾリル、ピロリジン-2-オン-1-イルから選択される1またはそれ以上の基で場合により置換され; そして

Qは以下:

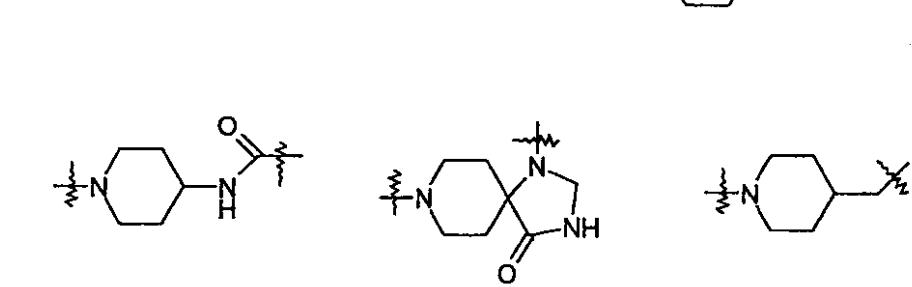
【化16】



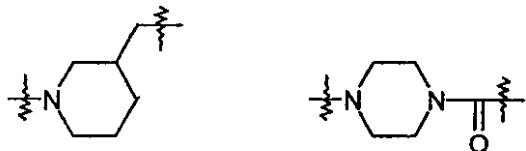
10



20



30



から選択され、そしてここでQの該に示された構造中の左側窒素原子はAr¹-Q-H中のHと結合してアミノ基を形成する]

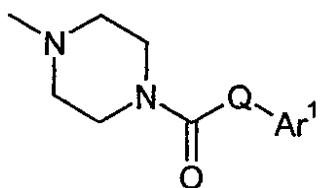
の化合物を製造する方法。

【請求項11】

Ar¹-Q-HをN-メチルピペラジンおよびハロホルメートと反応させることを含む、式I

40

【化 1 7】



III

[式中、 Ar^1 は C_{6-10} アリールおよび C_{2-9} ヘテロアリールから選択され、ここで該 C_{6-10} アリールおよび C_{2-9} ヘテロアリールは - R 、 - NO_2 、 - OR 、 - Cl 、 - Br 、 - I 、 - F 、 - CF_3 、 - OCF_3 、 - $\text{C}(\text{=O})\text{R}$ 、 - $\text{C}(\text{=O})\text{OH}$ 、 - NH_2 、 - SH 、 - NHR 、 - NR_2 、 - SR 、 - SO_3H 、 - SO_2R 、 - SO_2NR 、 - $\text{S}(\text{=O})\text{R}$ 、 - CN 、 - OH 、 - $\text{C}(\text{=O})\text{OR}$ 、 - $\text{C}(\text{=O})\text{NR}_2$ 、 - $\text{NRC}(\text{=O})\text{R}$ 、および - $\text{NRC}(\text{=O})$ - OR から選択される 1 またはそれ以上の基で場合により置換され、ここで R は独立して、水素、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} ヘテロシクリル、フェニル、ベンジル、 C_{1-6} アルキルまたは C_{2-6} アルケニルであり、そしてここで該 R はさらにメチル、メトキシ、ヒドロキシおよびハロゲンから選択される 1 またはそれ以上の基で場合により置換され；

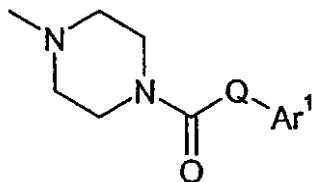
Q はカルボニルを Ar^1 と結合する二価または三価の基であり、ここで該二価または三価の基は少なくとも 1 つの窒素を含み、ここで該 Q の窒素は $\text{Ar}^1 - \text{Q} - \text{H}$ 中の H と結合してアミノを形成し、そして該三価の基は Ar^1 と縮合し；そして該 $\text{Ar}^1 - \text{Q} - \text{H}$ の Q - H はアミノ基を形成する】

の化合物を製造する方法。

【請求項 1 2】

Ar¹ - Q - HをN - メチルピペラジンおよびハロホルメートと結合させることを含む、式(1)

【化 1 8】



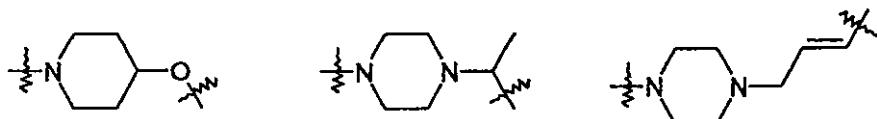
III

[式中、Ar¹はフェニル、2-ピリジル、4-ピリジル；1-ナフチル、2-ナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタ-1-イル；1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタ-5-イル；2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、2-チアゾリル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル；2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル；2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル；キノール-2-イル、イソキノール-5-イル；1H-インドール-4-イル、1H-インドール-3-イル、1H-インドール-2-イル、1H-インドール-7-イル、1-ピロイル、1H-ベンゾトリアゾール-5-イル、1H-ベンゾイミダゾール-5-イル、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル、2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン-2-イル；ベンゾ[1,2,3]チアジアゾール-5-イル、ベンゾ[1,2,3]チアジアゾール-6-イル、ベンゾチアゾール-6-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、および4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン-7-イルから選択され、ここでAr¹はさらにC₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルケニルオキシ、フェノキシ、4-メトキシフェノキシ、ベンジル、アセトアミノ、メチルスルホニル、メトキシカルボニル、ニトロ、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、1-ピロイル、2-メチル-ピロ-1-イル、アミノ、フェニルスルホニル、アセト、1-ペリジニル、[1,2,3]チアジアゾール-4-イル、4-モルホリニル、メトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、メチルチオ、シアノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシ、メチルアミ

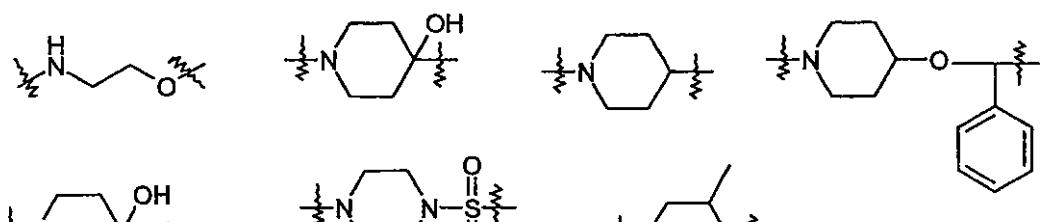
ノスルホニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、フェニル、フェノキシ、ベンジル、4-ヒドロキシル-フェニル、ジエチルアミノ、メチルスルホニル、アミノスルホニル、シクロヘキシリ、1-ピロリル、1H-ピラゾール-3-イル、5-テトラゾリル、1-ピペリジニル、1-ピラゾリル、メチルスルホニルメチル、3,5-ジメチル-ピラゾリル、ピロリジン-2-オン-1-イルから選択される1またはそれ以上の基で場合により置換され；そして

Q は 以 下 :

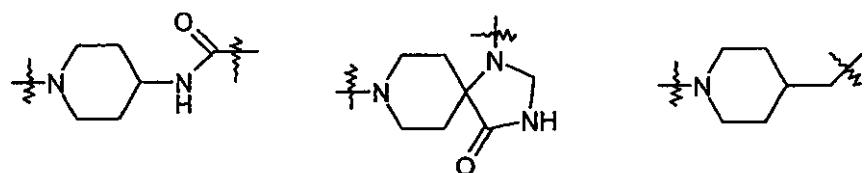
【化 1 9】



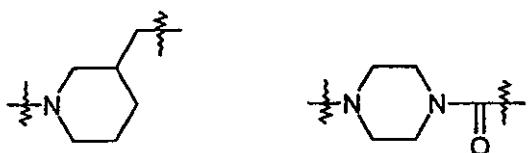
10



20



30



から選択され、そしてここで Q の該に示された構造中の左側窒素原子は $\text{Ar}^1 - \text{Q} - \text{H}$ 中の H と結合してアミノ基を形成する 1

の化合物を製造する方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

[0 0 0 1]

本発明はヒスタミン受容体リガンドに関する。より具体的には、本発明は、ヒスタミンH3受容体リガンド、その製法およびその用途に関する。

【背景技术】

[13 页、共 10 页]

ヒスタミンH3受容体は、新規医薬の開発にとって目下の関心事である。この受容体は中枢および末梢神経系の両方に、皮膚に、および器官、例えば肺、腸、おそらく脾臓および消化管に位置するシナプス前自己受容体である。最近の証拠は、H3受容体がインビトロな

50

らびにインビボにおいて、内在性の、構成的活性を示す(すなわち、アゴニストの不存在下で活性である)ことを示唆する。インバースアゴニストとして作用する化合物はこの活性を阻害することができる。ヒスタミンH3受容体が、ヒスタミンおよびまた他の神経伝達物質、例えばセロトニンおよびアセチルコリンの放出を調節することが証明されている。いくつかのヒスタミンH3リガンド、例えばヒスタミンH3受容体アンタゴニストまたはインバースアゴニストは、脳におけるこれらの神経伝達物質の放出を増大し得るが、他のヒスタミンH3リガンド、例えばヒスタミンH3受容体アゴニストはヒスタミンの生合成阻害ならびにヒスタミンおよびまた他の神経伝達物質の放出阻害をもたらし得る。このことは、ヒスタミンH3受容体アゴニスト、インバースアゴニストおよびアンタゴニストがニューロン活性のメディエイターであることを示唆する。したがって、ヒスタミンH3受容体は新規な治療薬の標的であり得る。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

イミダゾール誘導体ヒスタミンH3リガンドの製造および使用を開示する刊行物が存在する。しかし、さらなるヒスタミンH3リガンドの必要性が存在する。

【0004】

本明細書の中で特に明記しない限り、本明細書において使用される命名法は、一般に*No nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F*および*H, Pergamon Press, Oxford, 1979*に記載された例および規則に従い、これは、化学構造の命名におけるその典型的な化学構造の名称および規則について本明細書に参照により組み込まれる。

20

【0005】

単独でまたは接頭辞として使用される用語「 C_{m-n} 」または「 C_{m-n} 基」は、 $m \sim n$ 個の炭素原子を有するいずれかの基のことである。

【0006】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「炭化水素」は、炭素原子が14個までの炭素および水素原子のみを含むいずれかの構造のことである。

30

【0007】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「炭化水素基」または「ヒドロカルビル」は、炭化水素から1つまたはそれ以上の水素を除去して得られるいずれかの構造のことである。

【0008】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「アルキル」は、1 ~ 約12個の炭素原子を含む、一価の直鎖または分枝鎖炭化水素基のことである。

【0009】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「アルキレン」は、1 ~ 約12個の炭素原子を含む、二価の直鎖または分枝鎖炭化水素基のことであり、これは2つの構造を一緒に結合するのに働く。

【0010】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合を有し、そして少なくとも2個から約12個までの炭素原子を含む、一価の直鎖または分枝鎖炭化水素基のことである。

40

【0011】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合を有し、そして少なくとも2個から約12個までの炭素原子を含む、一価の直鎖または分枝鎖炭化水素基のことである。

【0012】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「シクロアルキル」は、少なくとも3個から約12個までの炭素原子を含む、一価の環含有炭化水素基のことである。

【0013】

50

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「シクロアルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有し、そして少なくとも3個から約12個までの炭素原子を含む、一価の環含有炭化水素基のことである。

【0014】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「シクロアルキニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有し、そして約7個から約12個までの炭素原子を含む、一価の環含有炭化水素基のことである。

【0015】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「アリール」は、芳香族の特性(例えば、 $4n + 2$ 個の非局在化電子)を有する1つまたはそれ以上の多不飽和の炭素環を有し、そして5個から約14までの炭素原子を含む一価の炭化水素基のことである。

10

【0016】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「アリーレン」は、芳香族の特性(例えば、 $4n + 2$ 個の非局在化電子)を有する1つまたはそれ以上の多不飽和炭素環を有し、そして5個から約14個までの炭素原子を含む二価の炭化水素基のことであり、これは2つの構造を一緒に連結するのに役立つ。

【0017】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「複素環」は、環構造の一部として、N、O、PおよびSから独立して選ばれる1つまたはそれ以上の多価ヘテロ原子を有し、そして環中に少なくとも3個から約20個までの原子を含む、環を含有する構造または分子のことである。複素環は、飽和していてもよいし、または1つまたはそれ以上の二重結合を含む不飽和であってもよく、そして複素環は複数の環を含んでいてもよい。複素環が複数の環を含む場合、環は縮合していてもよいし、または縮合してなくてもよい。縮合環は、一般に少なくとも2つの環がその間で2個の原子を共有する環のことである。複素環は芳香族の特性を有してもよいし、または芳香族の特性を有してなくてもよい。

20

【0018】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「複素芳香族」は、環構造の部分としてN、O、PおよびSから独立して選ばれる1つまたはそれ以上の多価ヘテロ原子を有し、そして環中に少なくとも3個から約20個までの原子を含む、環を含有する構造または分子のことであり、環を含有する構造または分子は、芳香族の特性(例えば、 $4n + 2$ 個の非局在化電子)を有する。

30

【0019】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「複素環式基」、「複素環式部分」、「複素環式」または「ヘテロシクロ」は、そこから1つまたはそれ以上の水素を除去することによって複素環から誘導された基のことである。

【0020】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「ヘテロシクリル」は、そこから1つの水素を除去することによって複素環から誘導された一価の基のことである。

【0021】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「ヘテロシクリレン」は、複素環から2個の水素を除去することによって複素環から誘導された二価の基のことであり、これは2つの構造を一緒に連結するのに働く。

40

【0022】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「ヘテロアリール」は、芳香族の特性を有するヘテロシクリルのことである。

【0023】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「ヘテロシクロアルキル」は、芳香族の特性を有しないヘテロシクリルのことである。

【0024】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「ヘテロアリーレン」は、芳

50

香族の特性を有するヘテロシリレンのことである。

【0025】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「ヘテロシリクロアルキレン」は、芳香族の特性を有しないヘテロシリレンのことである。

【0026】

接頭辞として使用される用語「6員」は、6個の環原子を含む環を有する基のことである。

【0027】

接頭辞として使用される用語「5員」は、5個の環原子を含む環を有する基のことである。

10

【0028】

5員環ヘテロアリールは、1、2または3個の環原子がN、OおよびSから独立して選ばれる、5個の環原子を有する環のヘテロアリールである。

【0029】

典型的な5員環ヘテロアリールは、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1,2,3-トリアゾリル、テトラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、1,3,4-チアジアゾリルおよび1,3,4-オキサジアゾリルである。

20

【0030】

6員環ヘテロアリールは、1、2または3個の環原子がN、OおよびSから独立して選ばれる、6個の環原子を有する環のヘテロアリールである。

【0031】

典型的な6員環ヘテロアリールは、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニルおよびピリダジニルである。

【0032】

接頭辞として使用される用語「置換された」は、1つまたはそれ以上の水素が、1つまたはそれ以上のC₁₋₆炭化水素基、またはN、O、S、F、Cl、Br、IおよびPから選ばれる1つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む1つまたはそれ以上の化学基で置き換えられた構造、分子または基のことである。1つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む典型的な化学基としては、-NO₂、-OR、-Cl、-Br、-I、-F、-CF₃、-C(=O)R、-C(=O)OH、-NH₂、-SH、-NHR、-NR₂、-SR、-SO₃H、-SO₂R、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、-C(=O)NR₂、-NRC(=O)R、オキソ(=O)、イミノ(=NR)、チオ(=S)およびオキシイミノ(=N-OR)が含まれ、ここにおいて、各「R」は、C₁₋₆ヒドロカルビルである。例えば、置換されたフェニルは、ニトロフェニル、メトキシフェニル、クロロフェニル、アミノフェニル等のことであってよく、ここで、フェニル環上のいずれかの適切な水素は、ニトロ、メトキシ、クロロおよびアミノ基で置き換えられていてもよい。

30

【0033】

1つまたはそれ以上の化学基の名称が後に続く第1の構造、分子または基の接尾辞として使用される用語「置換された」は、第1の構造、分子または基の1つまたはそれ以上の水素が1つまたはそれ以上の命名された化学基で置き換えられて得られた第2の構造、分子または基のことである。例えば、「ニトロによって置換されたフェニル(“phenyl substituted by nitro”)」は、ニトロフェニルのことである。

40

【0034】

複素環には、例えば単環式複素環、例えば：アジリジン、オキシラン、チイラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ジオキソラン、スルホラン 2,3-ジヒドロフラン、2,5-ジヒドロフランテトラヒドロフラン、チオファン、ピペリジン、1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、チオピラン、2,3-ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、1,4-ジヒドロピリジン、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキサン、

50

ジオキサン、ホモピペリジン、2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン ホモピペラジン、1,3-ジオキセパン、4,7-ジヒドロ-1,3-ジオキセピンおよびヘキサメチレンオキシドが含まれる。

【0035】

さらに、複素環には、芳香族複素環、例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフェン、フラン、フラザン、ピロール、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、ピラゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、1,2,3-トリアゾール、テトラゾール、1,2,3-チアジアゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-トリアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-トリアゾール、1,3,4-チアジアゾールおよび1,3,4-オキサジアゾールが含まれる。

10

【0036】

さらに、複素環には、多環式複素環、例えばインドール、インドリン、イソインドリン、キノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、1,4-ベンゾジオキサン、クマリン、ジヒドロクマリン、ベンゾフラン、2,3-ジヒドロベンゾフラン、イソベンゾフラン、クロメン、クロマン、イソクロマン、キサンテン、フェノキサチイン、チアントレン、インドリジン、イソインドール、インダゾール、プリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ブテリジン、フェナントリジン、ペリミジン、フェナントロリン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジン、1,2-ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾトリアゾール、チオキサンチン、カルバゾール、カルボリン、アクリジン、ピロリジジンおよびキノリジジンが含まれる。

20

【0037】

上記の多環式複素環に加えて、複素環には、2つまたはそれ以上の環の間の環縮合に、両方の環に共通の複数の結合および両方の環に共通の2個を超える原子が含まれる多環式複素環が含まれる。このような架橋された複素環の例としては、キヌクリジン、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタンおよび7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタンが含まれる。

【0038】

ヘテロシクリルには、例えば単環式ヘテロシクリル、例えば：アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ジオキソラニル、スルホラニル、2,3-ジヒドロフラニル、2,5-ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、チオファニル、ピペリジニル、1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピラニル、チオピラニル、2,3-ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、1,4-ジヒドロピリジニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、ジオキサニル、ホモピペリジニル、2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-アゼピニル、ホモピペラジニル、1,3-ジオキセパニル、4,7-ジヒドロ-1,3-ジオキセピニルおよびヘキサメチレンオキシジルが含まれる。

30

【0039】

さらに、ヘテロシクリルには芳香族ヘテロシクリルまたはヘテロアリール、例えばピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フリル、フラザニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1,2,3-トリアゾリル、テトラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、1,3,4-チアジアゾリルおよび1,3,4-オキサジアゾリルが含まれる。

40

【0040】

さらに、ヘテロシクリルには、多環式ヘテロシクリル(芳香族または非芳香族の両方を含む)、例えばインドリル、インドリニル、イソインドリニル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、1,4-ベンゾジオキサニル、クマリニル、ジヒドロクマリニル、ベンゾフラン、2,3-ジヒドロベンゾフラン

50

、イソベンゾフラニル、クロメニル、クロマニル、イソクロマニル、キサンテニル、フェノキサチニル、チアントレニル、インドリジニル、イソインドリル、インダゾリル、ブリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ブテリジニル、フェナントリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、チオキサンチニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、ピロリジジニルおよびキノリジジニルが含まれる。

【0041】

上記の多環式ヘテロシクリルに加えて、ヘテロシクリルには、2つまたはそれ以上の環の間の環縮合に、両方の環に共通の複数の結合および両方の環に共通の2個を超える原子が含まれる多環式ヘテロシクリルが含まれる。このような架橋された複素環の例には、キヌクリジニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチル；および7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプチルが含まれる。

【0042】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「アルコキシ」は、一般式-O-Rの基のことであり、ここにおいて、-Rは炭化水素基から選ばれる。典型的なアルコキシには、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、t-ブトキシ、イソブトキシ、シクロプロピルメトキシ、アリルオキシおよびプロパルギルオキシが含まれる。

【0043】

単独でまたは接尾辞もしくは接頭辞として使用される用語「アミン」または「アミノ」は、一般式-NRR'の基のことであり、ここにおいてRおよびR'は水素または炭化水素基から独立して選ばれる。

【0044】

ハロゲンには、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が含まれる。

【0045】

基の接頭辞として使用される「ハロゲン化された」は、基の1つまたはそれ以上の水素が1つまたはそれ以上のハロゲンで置き換えられたことを意味する。

【0046】

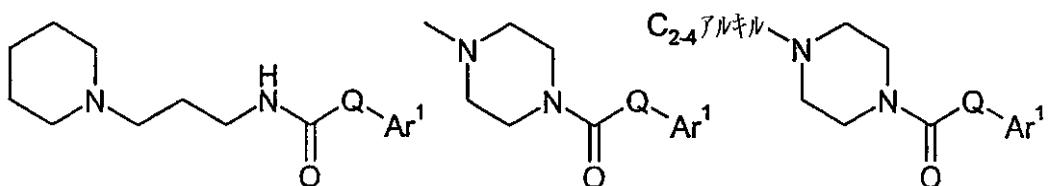
「RT」または「rt」は室温を意味する。

【課題を解決するための手段】

【0047】

一形態において、本発明は、式I、IIまたはIIIの化合物、その医薬上許容しうる塩、そのジアステレオマー、そのエナンチオマー、およびその混合物：

【化1】



I

II

III

[式中

Ar¹はC₆₋₁₀アリールおよびC₂₋₉ヘテロアリールから選択され、ここで上記C₆₋₁₀アリールおよびC₂₋₉ヘテロアリールは-R、-NO₂、-OR、-Cl、-Br、-I、-F、-CF₃、-OCF₃、-C(=O)R、-C(=O)OH、-NH₂、-SH、-NHR、-NR₂、-SR、-SO₃H、-SO₂R、-SO₂NR、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、-C(=O)NR₂、-NRC(=O)R、および-NRC(=O)-ORから選択される1またはそれ以上の基で場合により置換され、ここでRは独立し

10

20

30

40

50

て、水素、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} ヘテロシクリル、フェニル、ベンジル、 C_{1-6} アルキルまたは C_{2-6} アルケニルであり、そしてここで上記Rはさらにメチル、メトキシ、ヒドロキシおよびハロゲンから選択される1またはそれ以上の基で場合により置換され；そして

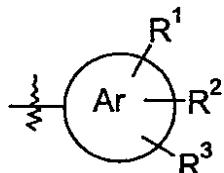
Qはカルボニルを Ar^1 と結合する二価または三価の基であり、ここで上記二価または三価の基は少なくとも1つの窒素を含み、上記窒素は式I、IIまたはIIIのカルボニル基と直接結合して、その間にアミド結合を形成し、そして上記三価の基は Ar^1 と縮合する]を提供する。

【0048】

一実施形態において、本発明の化合物は式Iの化合物であってよく、ここで Ar^1 は

【化2】

10



により表され、

ここでArはフェニル、ピリジル、ナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフチル；チエニル、フリル、チアゾリル、ベンゾ[1,3]ジオキソリル、4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[2,3-c]ピリジニル；2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシニル；キノリル；イソキノリル；インドリル；ピロイル(pyrrolyl)；ベンゾトリアゾリル；ベンゾイミダゾリル、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラニル；2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン-イル；ベンゾ[1,2,3]チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、および4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン-イルから選択され；

R^1 、 R^2 および R^3 は独立して-R、-NO₂、-OR、-Cl、-Br、-I、-F、-CF₃、-C(=O)R、-C(=O)OH、-NH₂、-SH、-NHR、-NR₂、-SR、-SO₃H、-SO₂R、-SO₂NR、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、-C(=O)NR₂、-NRC(=O)R、および-NRC(=O)-ORから選択され、ここでRは独立して、水素、 C_{5-6} シクロアルキル、 C_{3-5} ヘテロシクリル、フェニル、ベンジル、 C_{1-4} アルキルまたは C_{2-4} アルケニルであり、そしてここで上記Rはさらにメチル、メトキシ、ヒドロキシおよびハロゲンから選択される1またはそれ以上の基で場合により置換され；

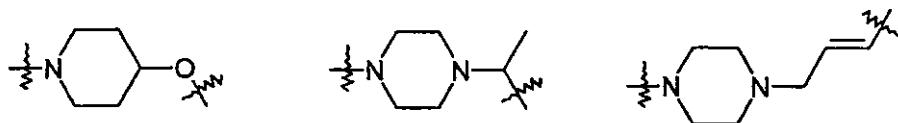
20

【0049】

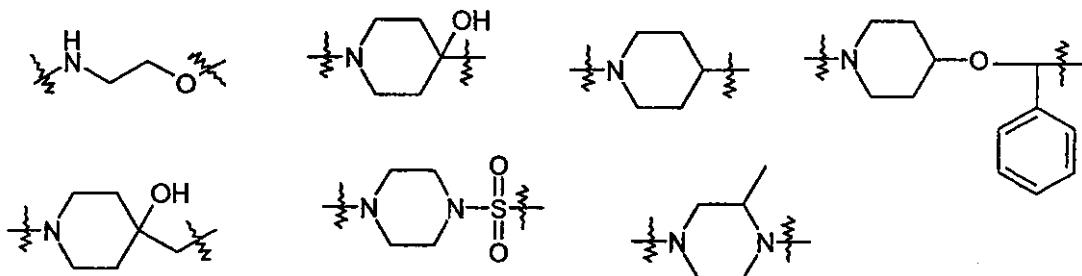
30

Qは以下：

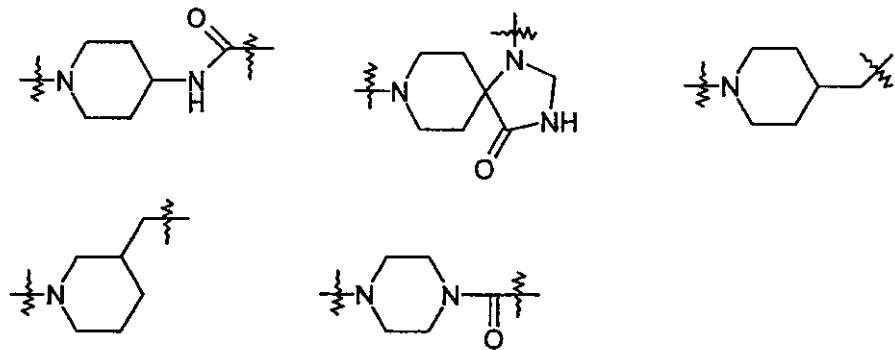
【化3】



10



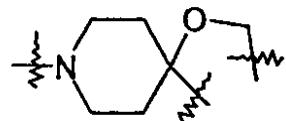
20



30

から選択されるか、またはQは三価の基、例えば

【化4】

であってよく、これはAr¹と縮合し、ここでAr¹は二価の芳香族基、例えば1,2-フェニレンである。

【0050】

40

別の実施形態において、本発明の化合物は式Iにより表され、ここでAr¹はフェニル、2-ピリジル、4-ピリジル；1-ナフチル、2-ナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタ-1-イル；1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタ-5-イル；2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、2-チアゾリル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル；2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル；2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル；キノール-2-イル、イソキノール-5-イル；1H-インドール-4-イル、1H-インドール-3-イル、1H-インドール-2-イル、1H-インドール-7-イル、1-ピロイル、1H-ベンゾトリアゾール-5-イル、1H-ベンゾイミダゾール-5-イル、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル、2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン-2-イル；ベンゾ[1,2,3]チアジアゾール-5-イル、ベンゾ

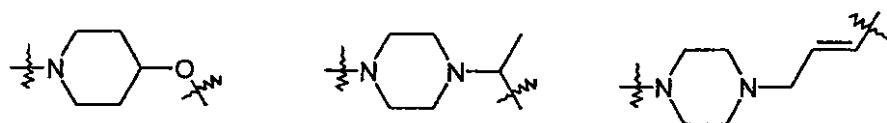
50

[1,2,3]チアジアゾール-6-イル、ベンゾチアゾール-6-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、および4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン-7-イルから選択され、ここでAr¹はさらにC₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルケニルオキシ、フェノキシ、4-メトキシフェノキシ、ベンジル、アセトアミノ、メチルスルホニル、メトキシカルボニル、ニトロ、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、1-ピロイル、2-メチル-ピロ-1-イル、アミノ、フェニルスルホニル、アセト、1-ピペリジニル、[1,2,3]チアジアゾール-4-イル、4-モルホリニル、メトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、メチルチオ(methythio)、シアノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシ、メチルアミノスルホニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、フェニル、フェノキシ、ベンジル、4-ヒドロキシル-フェニル、ジエチルアミノ、メチルスルホニル、アミノスルホニル、シクロヘキシル、1-ピロリル、1H-ピラゾール-3-イル、5-テトラゾリル、1-ピペリジニル、1-ピラゾリル、メチルスルホニルメチル、3,5-ジメチル-ピラゾリル、ピロリジン-2-オン-1-イルから選択される1またはそれ以上の基で場合により置換され；そして

【0051】

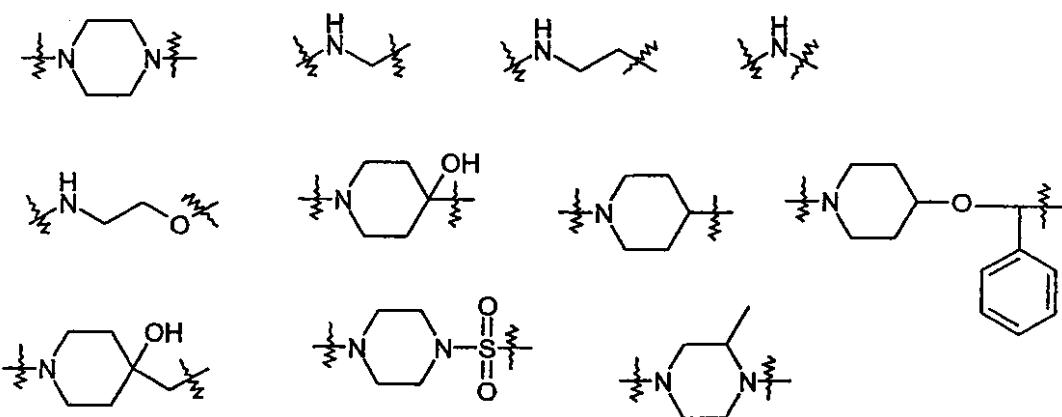
Qは以下：

【化5】

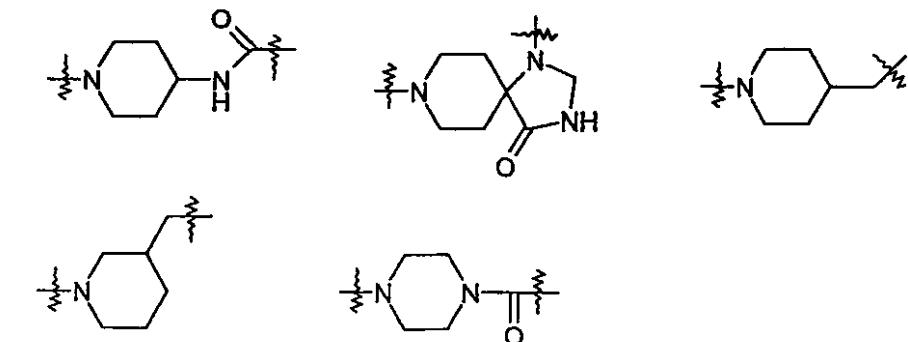


10

20



30



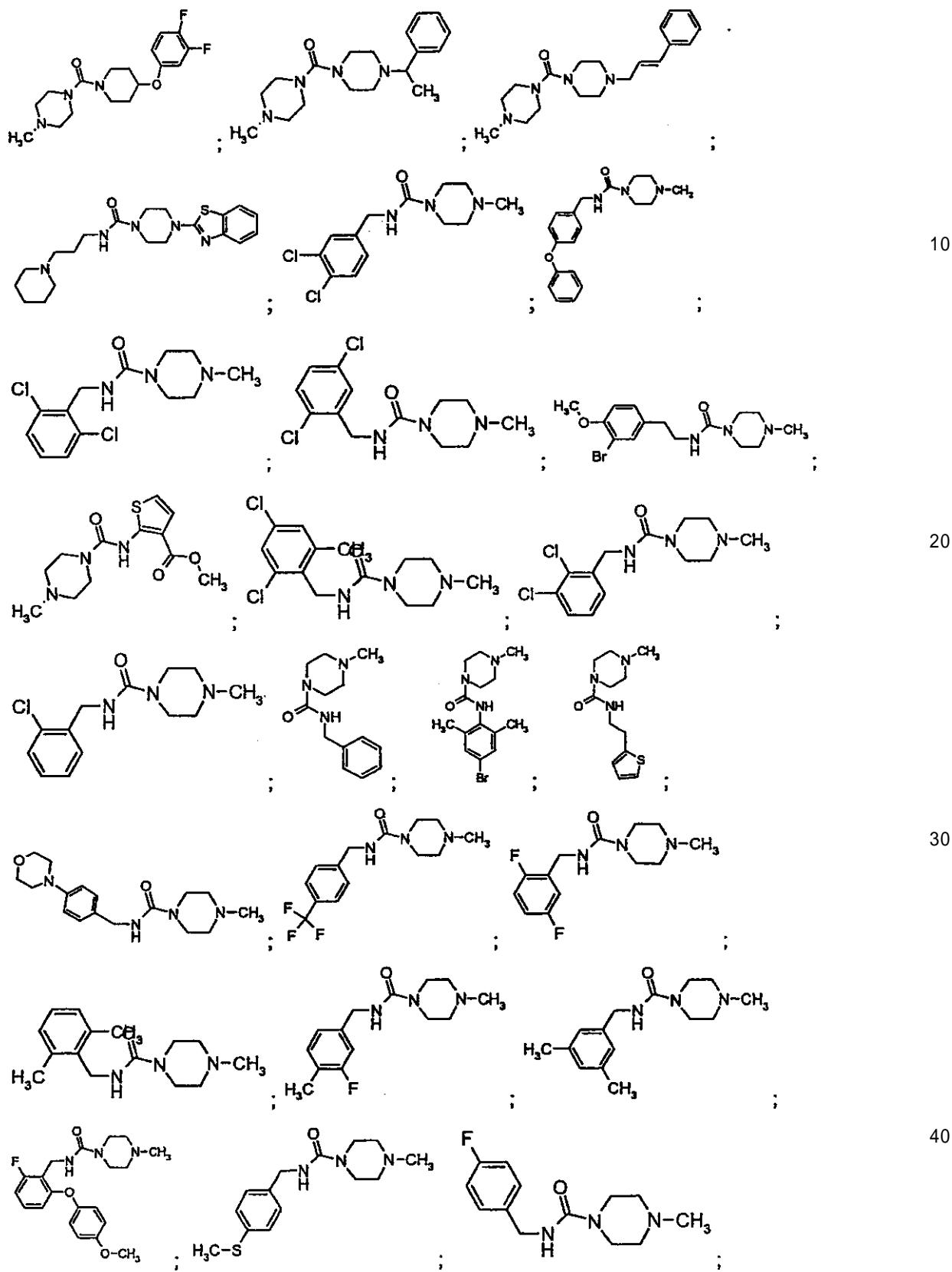
40

から選択される。

【0052】

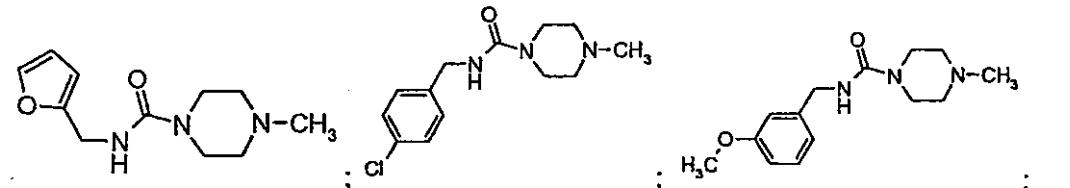
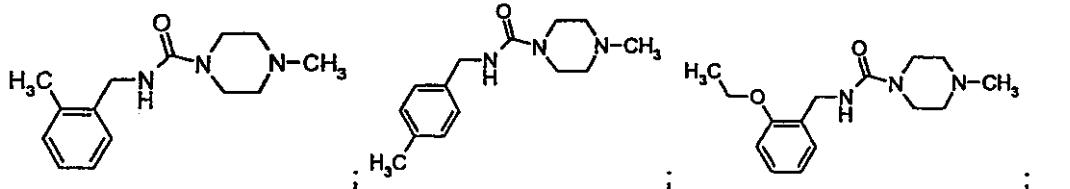
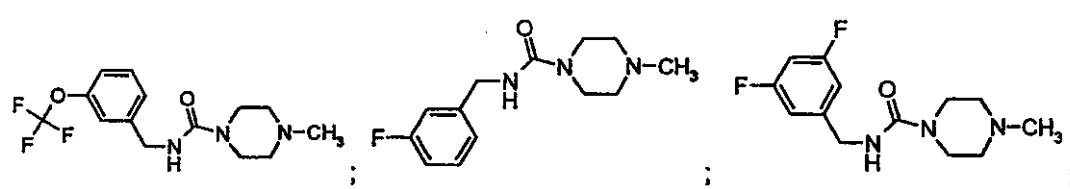
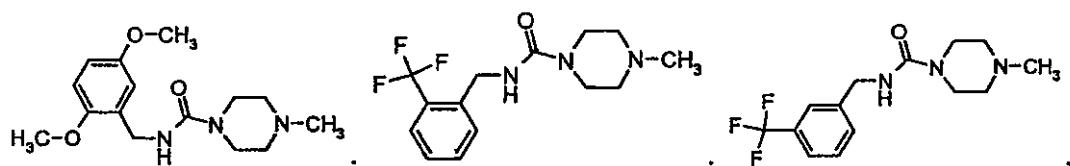
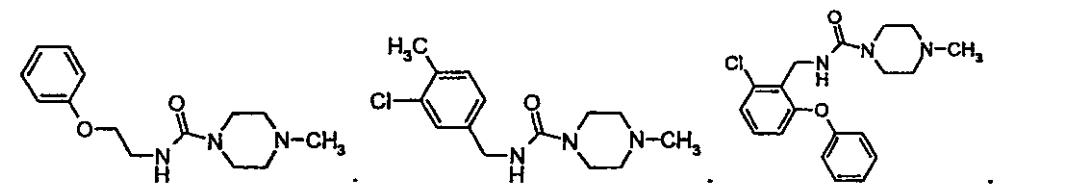
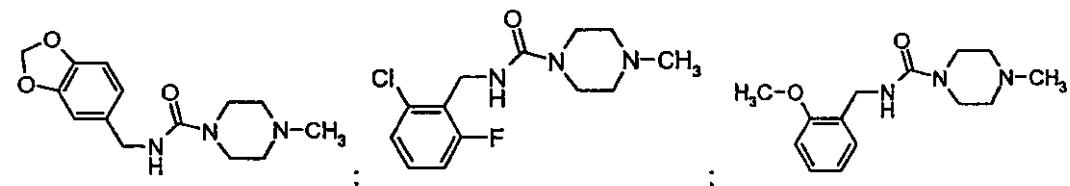
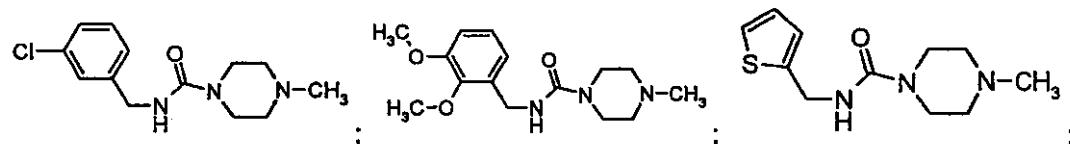
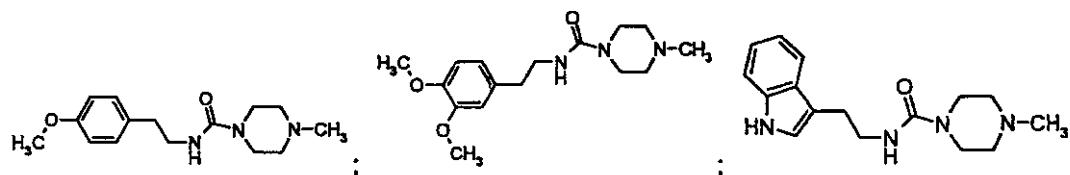
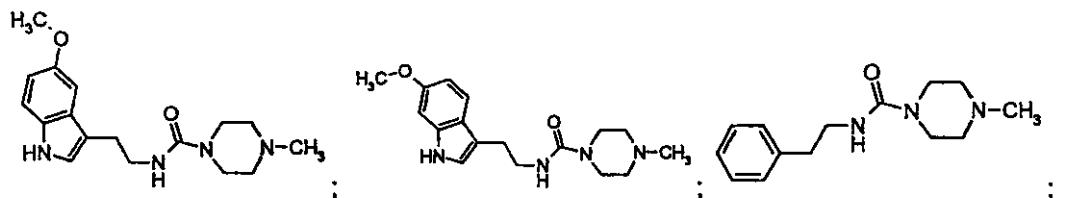
さらに別の実施形態において、本発明の化合物は以下から選択される：

【化 6】



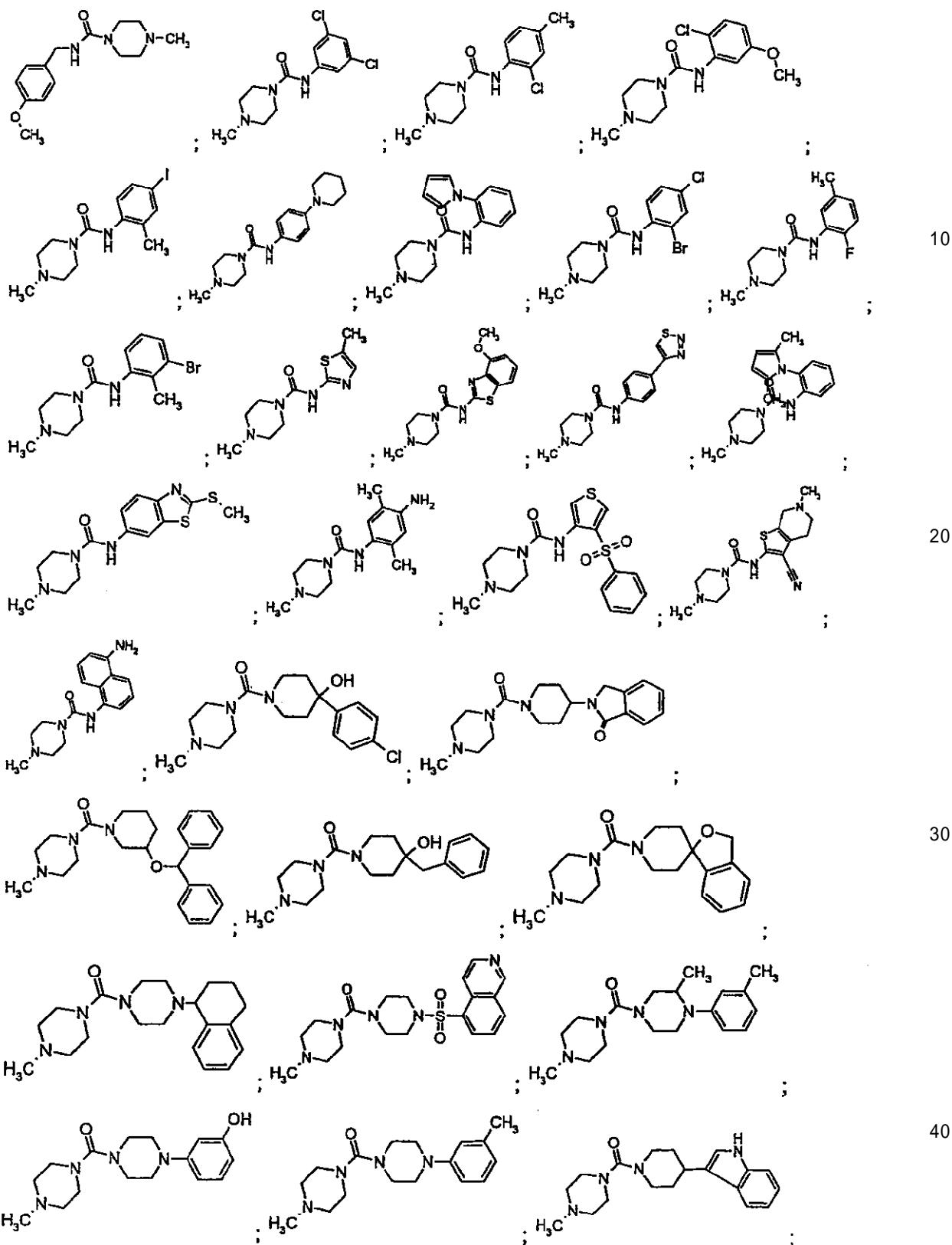
【 0 0 5 3 】

【化 7】



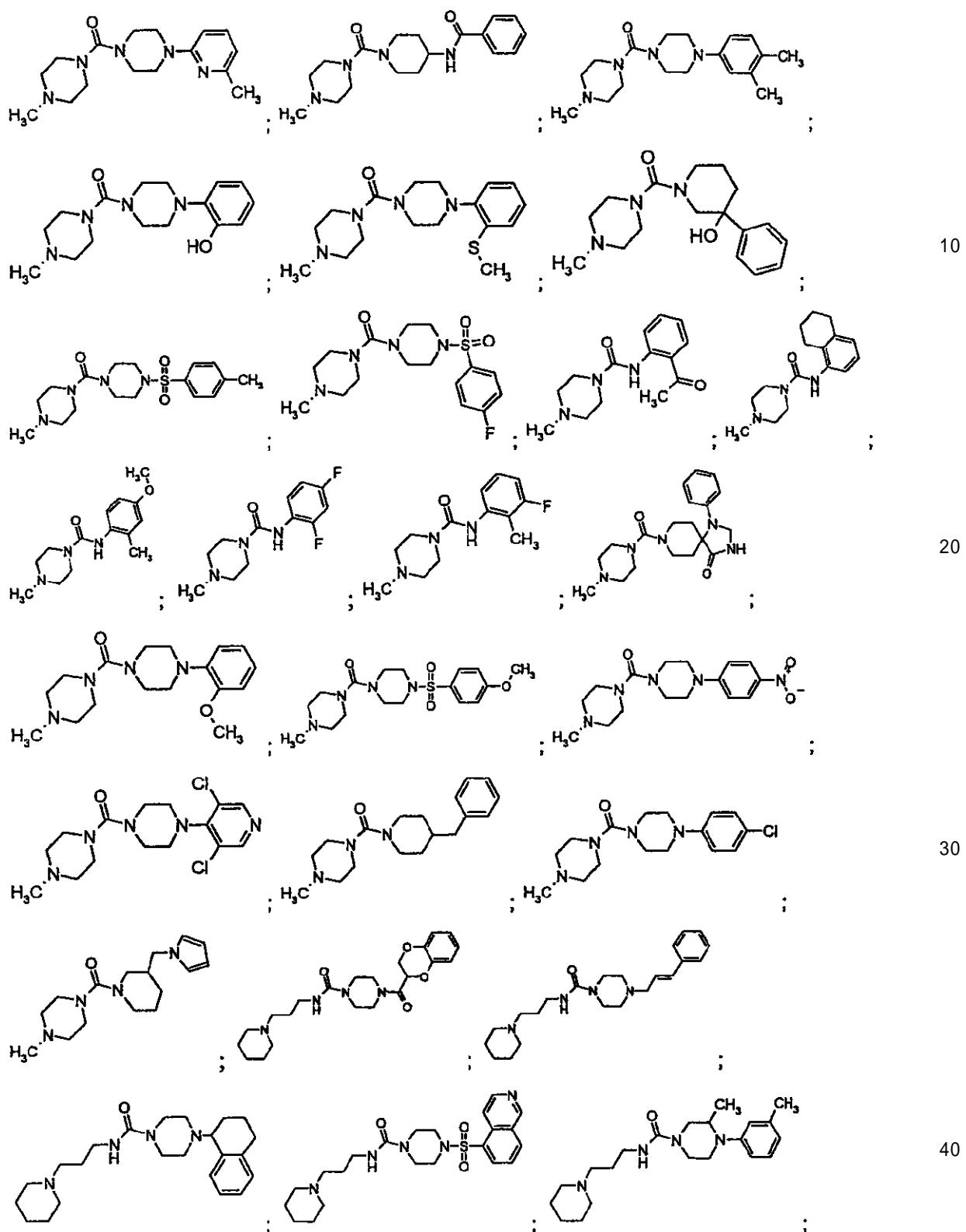
【 0 0 5 4 】

【化 8】



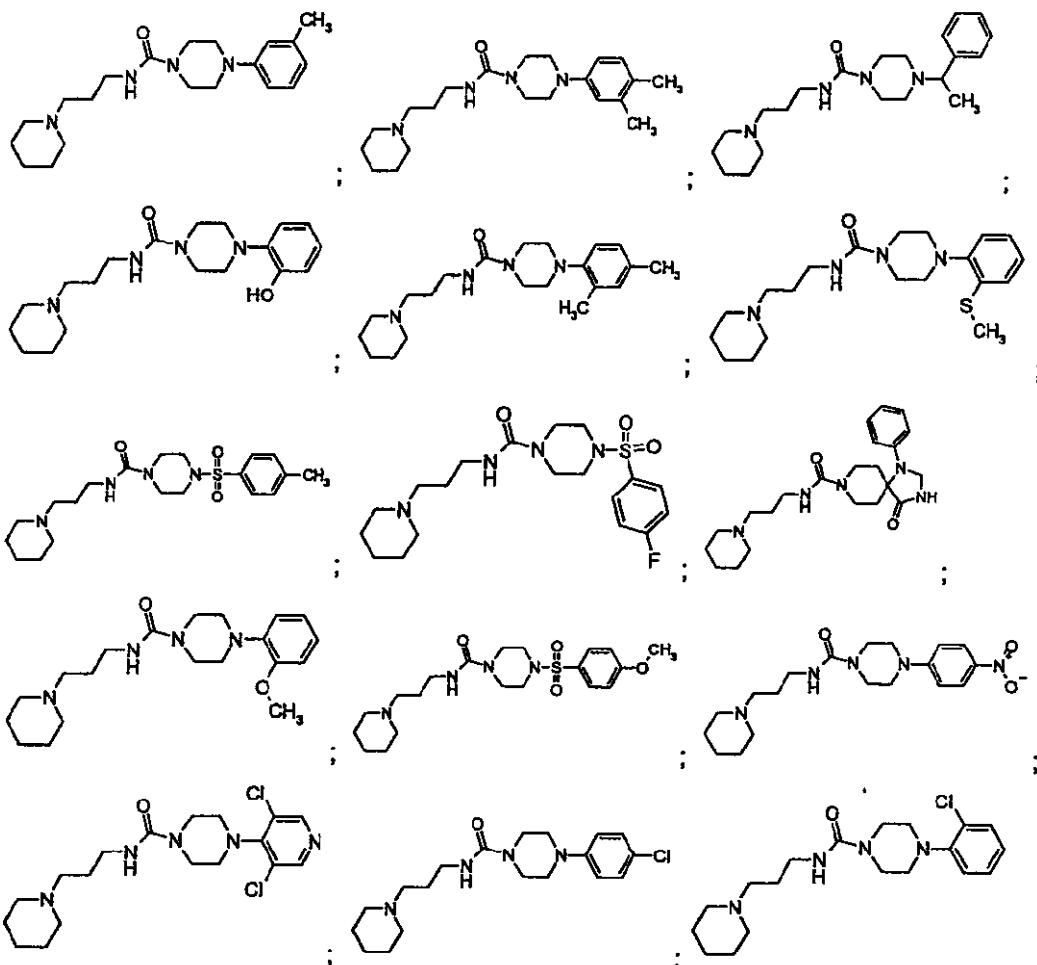
【 0 0 5 5 】

【化9】



【0056】

【化10】



およびその医薬上許容しうる塩。

【0057】

本発明の化合物が1つまたはそれ以上のキラル中心を含む場合、本発明の化合物が、エナンチオマーまたはジアステレオマーの形態でまたはラセミ混合物として存在し、それらとして単離することができることは当然であろう。本発明は、式IまたはIIの化合物の、任意の可能なエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体またはそれらの混合物を含む。本発明の化合物の光学活性な形態は、例えばラセミ体のキラルクロマトグラフ分離によって、光学活性な出発物質からの合成によって、または後に記載する手順に基づく不斉合成によって製造することができる。

【0058】

また、本発明の特定の化合物が、幾何異性体、例えばアルケンのEおよびZ異性体として存在し得ることはよく理解されるであろう。本発明は、式IまたはIIの化合物の任意の幾何異性体を含む。さらに、本発明が、式I、IIまたはIIIの化合物の互変異性体を包含することは当然であろう。

【0059】

また、本発明の特定の化合物が、非溶媒和形態と同様に溶媒和形態、例えば水和形態で存在し得ることは当然であろう。さらに、本発明が、式I、IIまたはIIIの化合物の全てのこのような溶媒和形態を包含することも当然であろう。

【0060】

また、式I、IIまたはIIIの化合物の塩は、本発明の範囲内である。一般に、本発明の化合物の医薬上許容しうる塩は、当技術分野でよく知られた標準的な方法を用いて、例えば十分に塩基性の化合物、例えばアルキルアミンを、生理学上許容しうるアニオンを提供

10

20

30

40

50

するための適切な酸、例えばHClまたは酢酸と反応させることによって得ることができる。また、対応するアルカリ金属(例えばナトリウム、カリウムまたはリチウム)またはアルカリ土類金属(例えばカルシウム)の塩は、水性媒体中で適切な酸性プロトンを有する本発明の化合物、例えばカルボン酸またはフェノールを1当量のアルカリ金属またはアルカリ土類金属水酸化物またはアルコキシド(例えばエトキシドまたはメトキシド)、または適切に塩基性の有機アミン(例えばコリンまたはメグルミン)で処理し、その後従来の精製技術で処理することによって製造可能でありうる。

【0061】

一実施形態において、上記の式I、IIまたはIIIの化合物は、その医薬上許容しうる塩または溶媒和物、特に酸付加塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩またはp-トルエンスルホン酸塩に変換することができる。

10

【0062】

本発明の化合物は、ヒスタミンH3受容体との相互作用が有益である広範な状態および障害の治療に有用である。したがって、この化合物は、例えば中枢神経系、末梢神経系、心血管系、肺系、胃腸系および内分泌系の疾患の治療における使用を見出しえる。

【0063】

本発明の化合物は、治療において、特に種々のうつ状態の治療において有用である。

【0064】

本発明の化合物は、特に、自己免疫疾患、例えば関節炎のための、皮膚移植、臓器移植および同様の外科的な必要性のための、膠原病、種々のアレルギーのための免疫調節剤として有用であり、抗腫瘍剤および抗ウイルス剤として使用するために有用である。

20

【0065】

本発明の化合物は肥満、癲癇、アルツハイマー病、痴呆、統合失調症、認識欠損(cognitive defect)、鼻炎、認識障害(cognition disorders)、中枢神経系疾患、神経障害、癲癇、注意欠陥多動障害、摂食障害、アレルギー性鼻炎、アレルギー、炎症、片頭痛、睡眠障害、ナルコレプシー、不安障害、精神医学的状態、うつ病、多発性硬化症、不安、双極性障害、発作、睡眠障害、精神障害、認知障害(cognitive disorder)およびインスリン非依存性糖尿病の治療に有用である。

【0066】

本発明の化合物は抗うつ剤として有用である。異なる特性を有する薬剤の組合せが、うつ病を治療するために必要とされる効果のバランスを得るために使用できる。

30

【0067】

また、上記議論された状態のいずれかを治療する医薬を製造するための上記式I、IIまたはIIIの化合物のいずれかの使用は、本発明の範囲内にある。

【0068】

本発明のさらなる形態は、上記議論した状態のいずれかを患う対象の治療方法であって、それによって、上記式I、IIまたはIIIの化合物の有効量がこのような治療を必要とする患者に投与される。

【0069】

従って、本発明は、治療に使用するための上記定義された式I、IIまたはIIIの化合物またはその医薬上許容しうる塩または溶媒和物を提供する。

40

【0070】

さらなる形態において、本発明は、治療に使用するための医薬の製造における上記定義された式I、IIまたはIIIの化合物またはその医薬上許容しうる塩または溶媒和物の使用を提供する。

【0071】

本明細書の文脈において、反対の特定の指示がない限り、用語「治療」にはまた「予防」が含まれる。用語「治療の」および「治療上の」は、それに応じて解釈されるべきである。本発明の文脈における用語「治療」は、さらに、本発明の化合物の有効量を投与して

50

既存の疾患状態、急性もしくは慢性、または再発状態のいずれかを緩和することを包含する。また、この定義には、再発状態を予防するための予防治療および慢性障害の継続治療が包含される。

【0072】

温血動物、例えばヒトの治療の使用において、本発明の化合物は、従来の医薬組成物の形態で、経口、筋肉内、皮下、局所的、鼻腔内、腹腔内、胸腔内(*intrathoracically*)、静脈内、硬膜外、クモ膜下腔内、脳室内を含む任意の経路によっておよび関節への注射によって投与することができる。

【0073】

本発明の一実施形態において、投与経路は、経口、静脈内または筋肉内であることができる。

【0074】

用量は、投与経路、疾患の重症度、患者の年齢および体重、ならびに特定の患者に最も適切な個別の用法および用量レベルを決定する場合に主治医によって通常考慮される他の因子に左右される。

【0075】

本発明の化合物から医薬組成物を製造する際、不活性で医薬上許容しうる担体は、固体および液体のいずれであってもよい。固体形態の製剤には、散剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル剤、カシェ剤および坐剤が含まれる。

【0076】

固体担体は、希釈剤、矯味矯臭剤、可溶化剤、滑沢剤、懸濁化剤、結合剤または錠剤崩壊剤として作用することもできる1つまたはそれ以上の物質であってもよく；また、カプセル化材料であってもよい。

【0077】

散剤では、担体は、微粉化された固体であり、それは微粉化された本発明の化合物、または活性成分との混合物中にある。錠剤では、活性成分を、必要な結合性を有する担体と共に適切な比率で混合し、所望の形状およびサイズに成形する。

【0078】

坐剤組成物を製造するには、低融点のロウ、例えば脂肪酸グリセリドとカカオ脂の混合物を最初に溶融し、活性成分を、例えば攪拌によってその中に分散させる。次いで溶融した均一な混合物を都合のよい大きさの型中へ注ぎ、そして冷却して凝固させる。

【0079】

適切な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラクトース、糖、ペクチン、デキストリン、デンブン、トラガント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点のロウ、カカオ脂、等である。

【0080】

また、組成物なる用語は、カプセルを提供する担体としてのカプセル化材料を用いた活性成分の製剤をも含むものとし、活性成分(他の担体と共に、またはなしで)が担体によってそのカプセル中に包まれ、その結果担体が活性成分と一体となっている。同様に、カシェ剤が含まれる。

【0081】

錠剤、散剤、カシェ剤およびカプセル剤は、経口投与に適した固体剤形として使用することができる。

【0082】

液体形態の組成物には、液剤、懸濁剤および乳剤が含まれる。例えば、活性化合物の滅菌水溶液または滅菌水プロピレングリコール溶液は、非経口投与に適した液体製剤であることができる。また、液体組成物は、ポリエチレングリコール水溶液の液剤に製剤化することができる。

【0083】

経口投与のための水性液剤は、活性成分を水に溶解し、所望により、適切な着色剤、矯

10

20

30

40

50

味矯臭剤、安定剤および濃稠化剤を加えることによって製造することができる。経口使用のための水性懸濁剤は、微粉化された活性成分を粘稠物質、例えば天然 合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび医薬製剤の技術分野で知られている他の懸濁化剤と共に水に分散させることによって製造することができる。

【0084】

投与方式に応じて、医薬組成物は、本発明の化合物0.05% ~ 99% w (質量パーセント)、より好ましくは0.10 ~ 50% w を含むことが好ましく、全ての質量パーセントは、全組成物に基づく。

【0085】

本発明を実施するための治療上有効量は、個々の患者の年齢、体重および反応を含む、公知の診断基準を用いて決定することができ、当業者によって治療されているかまたは予防されている疾患の範囲内で判断される。

【0086】

医薬を製造するための上記定義されたいずれかの式I、IIまたはIIIの化合物の使用は、本発明の範囲内にある。

【0087】

また、うつ病を治療する医薬を製造するためのいずれかの式I、IIまたはIIIの化合物の使用は、本発明の範囲内にある。

【0088】

さらに、種々のうつ状態を治療する医薬を製造するための式IまたはIIのいずれかの化合物の使用が提供される。

【0089】

本発明のさらなる形態は、上記で議論された状態のいずれかを患有対象の治療方法であり、それによって上記式I、IIまたはIIIの化合物の有効量が、このような治療を必要とする患者に投与される。

【0090】

さらに、医薬上許容しうる担体と組合わせて式IまたはIIの化合物またはその医薬上許容しうる塩を含む医薬組成物が提供される。

【0091】

特に、治療のため、より詳しくはうつ病の治療のため、医薬上許容しうる担体と組合わせて式IまたはIIの化合物またはその医薬上許容しうる塩を含む医薬組成物が提供される。

【0092】

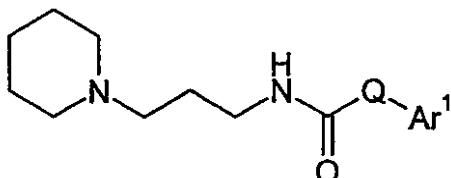
さらに、上記議論された状態のいずれかに使用するための医薬上許容しうる担体と組合わせて式IもしくはIIの化合物、またはその医薬上許容しうる塩を含む医薬組成物が提供される。

【0093】

さらに別の形態において、本発明は、

Ar¹ - Q - Hを3-(1-ピペリジノ)プロピルアミンおよびハロホルメートと反応させることを含む、式I

【化11】



I

[式中、Ar¹はC₆-10アリールおよびC₂-9ヘテロアリールから選択され、ここで上記C₆-10

10

20

30

40

50

アリールおよびC₂₋₉ヘテロアリールは - R、 - NO₂、 - OR、 - Cl、 - Br、 - I、 - F、 - C₃、 - OCF₃、 - C(=O)R、 - C(=O)OH、 - NH₂、 - SH、 - NHR、 - NR₂、 - SR、 - SO₃H、 - SO₂R、 - SO₂NR、 - S(=O)R、 - CN、 - OH、 - C(=O)OR、 - C(=O)NR₂、 - NRC(=O)R、 および - NRC(=O) - ORから選択される 1 またはそれ以上の基で場合により置換され、ここでRは独立して、水素、C₃₋₆シクロアルキル、C₃₋₆ヘテロシクリル、フェニル、ベンジル、C₁₋₆アルキルまたはC₂₋₆アルケニルであり、そしてここで上記Rはさらにメチル、メトキシ、ヒドロキシおよびハロゲンから選択される 1 またはそれ以上の基で場合により置換され；

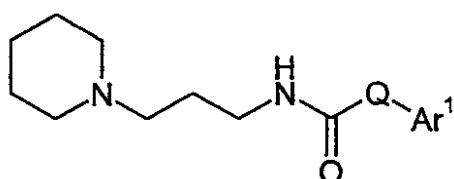
QはカルボニルをAr¹と結合する二価または三価の基であり、ここで上記二価または三価の基は少なくとも1つの窒素を含み、ここで上記Qの窒素はAr¹ - Q - H中のHと結合してアミノを形成し、そして上記三価の基はAr¹と縮合し；そして上記Ar¹ - Q - HのQ - Hはアミノ基を形成する】

の化合物を製造する方法を提供する。

【0094】

一実施形態において、式I

【化12】



10

20

I

[式中、Ar¹はフェニル、2-ピリジル、4-ピリジル；1-ナフチル、2-ナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタ-1-イル；1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタ-5-イル；2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、2-チアゾリル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル；2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル；2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル；キノール-2-イル、イソキノール-5-イル；1H-インドール-4-イル、1H-インドール-3-イル、1H-インドール-2-イル、1H-インドール-7-イル、1-ピロイル、1H-ベンゾトリアゾール-5-イル、1H-ベンゾイミダゾール-5-イル、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル、2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン-2-イル；ベンゾ[1,2,3]チアジアゾール-5-イル、ベンゾ[1,2,3]チアジアゾール-6-イル、ベンゾチアゾール-6-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、および4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン-7-イルから選択され、ここでAr¹はさらにC₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルケニルオキシ、フェノキシ、4-メトキシフェノキシ、ベンジル、アセトアミノ、メチルスルホニル、メトキシカルボニル、ニトロ、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、1-ピロイル、2-メチル-ピロ-1-イル、アミノ、フェニルスルホニル、アセト、1-ペリジニル、[1,2,3]チアジアゾール-4-イル、4-モルホリニル、メトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、メチルチオ、シアノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシ、メチルアミノスルホニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、フェニル、フェノキシ、ベンジル、4-ヒドロキシル-フェニル、ジエチルアミノ、メチルスルホニル、アミノスルホニル、シクロヘキシル、1-ピロリル、1H-ピラゾール-3-イル、5-テトラゾリル、1-ペリジニル、1-ピラゾリル、メチルスルホニルメチル、3,5-ジメチル-ピラゾリル、ピロリジン-2-オン-1-イルから選択される 1 またはそれ以上の基で場合により置換され；そして

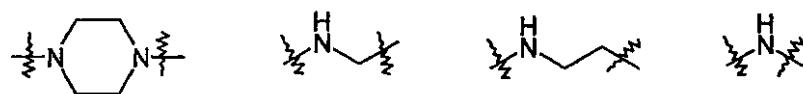
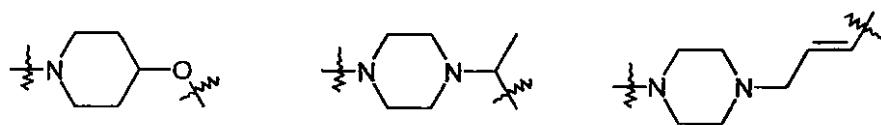
30

40

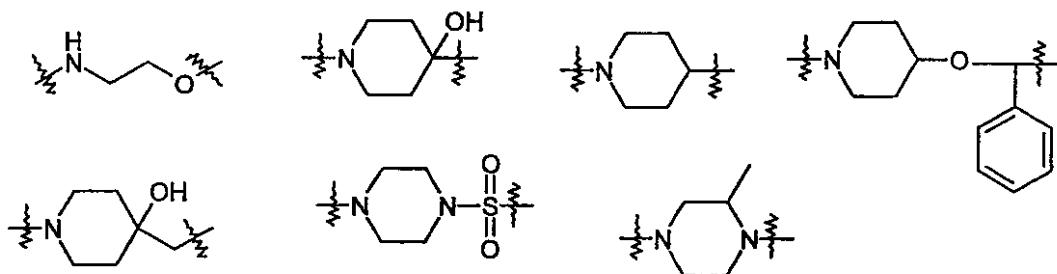
【0095】

Qは以下：

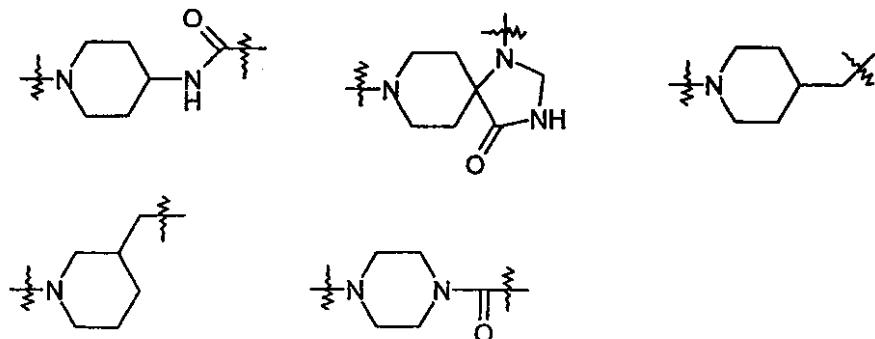
【化13】



10



20



30

から選択され、そしてここでQの上記に示された構造中の左側窒素原子はAr¹ - Q - H中のHと結合してアミノ基を形成する]の化合物を製造する方法は、

Ar¹ - Q - Hを3-(1-ピペリジノ)プロピルアミンおよびハロホルメートと結合させることを含む。

【0096】

特定の実施形態において、Ar¹ - Q - Hを3-(1-ピペリジノ)プロピルアミンおよびハロホルメートと結合させる工程は、周囲温度で、かつ有機塩基、例えばジイソプロピルエチルアミンの存在下で実施することができる。ハロホルメートは4-ニトロフェニルクロロホルメートであつてよい。

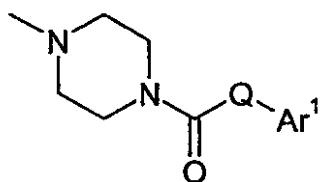
40

【0097】

さらに別の形態において、本発明は、

Ar¹ - Q - HをN-メチルピペラジンおよびハロホルメートと反応させることを含む、式II

【化 1 4】



II

[式中、Ar¹はC₆₋₁₀アリールおよびC₂₋₉ヘテロアリールから選択され、ここで上記C₆₋₁₀アリールおよびC₂₋₉ヘテロアリールは-R、-NO₂、-OR、-Cl、-Br、-I、-F、-CF₃、-OCF₃、-C(=O)R、-C(=O)OH、-NH₂、-SH、-NHR、-NR₂、-SR、-SO₃H、-SO₂R、-SO₂NR、-S(=O)R、-CN、-OH、-C(=O)OR、-C(=O)NR₂、-NRC(=O)R、および-NRC(=O)-ORから選択される1またはそれ以上の基で場合により置換され、ここでRは独立して、水素、C₃₋₆シクロアルキル、C₃₋₆ヘテロシクリル、フェニル、ベンジル、C₁₋₆アルキルまたはC₂₋₆アルケニルであり、そしてここで上記Rはさらにメチル、メトキシ、ヒドロキシおよびハロゲンから選択される1またはそれ以上の基で場合により置換され；

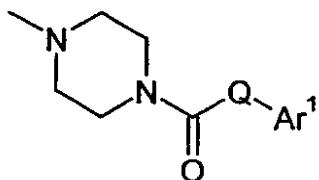
Q はカルボニルを Ar^1 と結合する二価または三価の基であり、ここで上記二価または三価の基は少なくとも 1 つの窒素を含み、ここで上記 Q の窒素は $\text{Ar}^1 - \text{Q} - \text{H}$ 中の H と結合してアミノを形成し、そして上記三価の基は Ar^1 と縮合し；そして上記 $\text{Ar}^1 - \text{Q} - \text{H}$ の Q - H はアミノ基を形成する]

の化合物を製造する方法を提供する。

〔 0 0 9 8 〕

—実施形態において、式11

【化 1 5 】



II

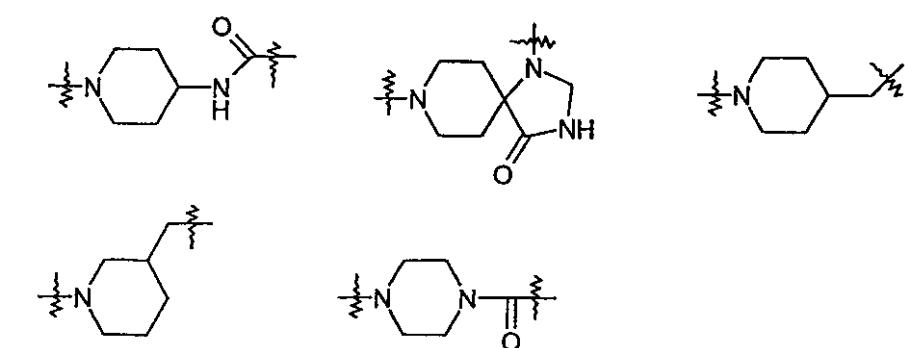
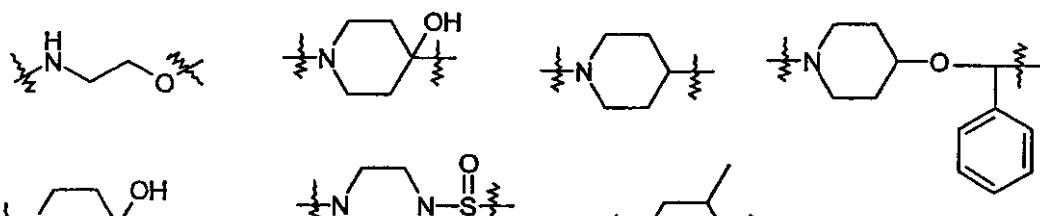
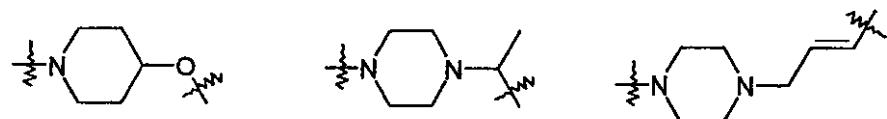
[式中、Ar¹はフェニル、2-ピリジル、4-ピリジル；1-ナフチル、2-ナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタ-1-イル；1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタ-5-イル；2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、2-チアゾリル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル；2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル；2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル；キノール-2-イル、イソキノール-5-イル；1H-インドール-4-イル、1H-インドール-3-イル、1H-インドール-2-イル、1H-インドール-7-イル、1-ピロイル、1H-ベンゾトリアゾール-5-イル、1H-ベンゾイミダゾール-5-イル、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル、2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン-2-イル；ベンゾ[1,2,3]チアジアゾール-5-イル、ベンゾ[1,2,3]チアジアゾール-6-イル、ベンゾチアゾール-6-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、および4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン-7-イルから選択され、ここでAr¹はさらにC₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルケニルオキシ、フェノキシ、4-メトキシフェノキシ、ベンジル、アセトアミノ、メチルスルホニル、メトキシカルボニル、ニトロ、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、1-ピロイル、2-メチル-ピロ-1-イル、アミノ、フェニルスルホニル、アセト、1-ペリジニル、[1,2,3]チアジアゾール-4-イル、4-モルホリニル、メトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、メチルチオ、シアノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシ、メチルアミ

ノスルホニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、フェニル、フェノキシ、ベンジル、4-ヒドロキシル-フェニル、ジエチルアミノ、メチルスルホニル、アミノスルホニル、シクロヘキシリ、1-ピロリル、1H-ピラゾール-3-イル、5-テトラゾリル、1-ピペリジニル、1-ピラゾリル、メチルスルホニルメチル、3,5-ジメチル-ピラゾリル、ピロリジン-2-オン-1-イルから選択される1またはそれ以上の基で場合により置換され；そして

【 0 0 9 9 】

Q は以下：

【化 1 6】



から選択され、そしてここで Q の上記に示された構造中の左側窒素原子は $\text{Ar}^1 - \text{Q} - \text{H}$ 中の H と結合してアミノ基を形成する]

の化合物を製造する方法は、

Ar¹ - Q - HをN - メチルピペラジンおよびハロホルメートと結合させることを含む。

【 0 1 0 0 】

特定の実施形態において、Ar¹ - Q - Hを3 - (1 - ピペリジノ)プロピルアミンおよびハロホルメートと結合させる工程は、周囲温度で、かつ有機塩基、例えばジイソプロピルエチルアミンの存在下で実施することができる。ハロホルメートは4 - ニトロフェニルクロロホルメートであってよい。

【 0 1 0 1 】

生物学的評価

本発明の化合物が、温血動物、例えばヒトにおけるH3受容体に対して活性であることが見出された。特に、本発明の化合物が有効なH3受容体リガンドであることが見出された。

以下のインビトロアッセイにおいて、これらの驚くべき活性が明らかにされる。これらの活性はインビオ活性に関連する可能性があり、そして結合親和性とは直線的には相関しない可能性がある。これらのインビトロアッセイにおいて、化合物はH3受容体に対するそれらの活性について試験され、そしてpIC₅₀を得て、H3受容体に対する特定の化合物の活性を決定する。

【0102】

ヒトH3受容体細胞培養のアンタゴニストのFLIPRアッセイ同定:

ヒスタミンに応答するH3受容体の活性は、ヒトH3受容体でトランスフェクトされたCHO-K1細胞における細胞内Ca²⁺動員を仲介する。Ca²⁺におけるこの増加は、Fluo-3AMを取り込ませたH3受容体トランスフェクト細胞を使用する蛍光イメージングプレートリーダー(FLIPR)を使用して測定できる。CHO-H3-G 16トランスフェクト細胞をT225cm²組織培養フラスコで、単層として、10% (v/v)加熱不活化したウシ胎仔血清を補充したNUT Hams (1% (v/v) グルタミンを含む)において培養し、1mg / ml Geneticin抗生物質選択および1mg / ml Zeocin選択下で増殖させた。培養物を5% CO₂の加湿雰囲気下、37°で維持し、そして3日ごとに継代した。

10

【0103】

アッセイバッファ:

ハンクス平衡塩類溶液1000mLに、HEPES(4.8g)およびプロベネシド0.714g(これを1M NaOH(5mL)中に溶解し、そして溶液に添加した)を添加した。このバッファーのpHをNaOHで7.4に調整した。10% DMSO (v/v)を含むアッセイバッファを、化合物調製プレート用に製造した。通常、200mL(20mLのニートなDMSOを含む)が12×384プレートには十分であろう。

20

【0104】

ローディングバッファ:

アッセイバッファに、100mg BSA(120mL)およびMDC FLIPR Calciumアッセイ試薬(アッセイバッファ中に溶解)1バイアルを、細胞をロードする直前に添加した。

20

【0105】

化合物ビヒクルコントロールバッファ:

DMSO(400μL)をアッセイバッファ20mLに添加し、2% (v/v)溶液(0.4% (v/v)ファイナル)を製造した。

30

【0106】

FLIPRアッセイ

ヒスタミンEC50測定: 細胞を1×解離溶液を使用して回収し、そしてポリ-D-リシンコートされたFLIPRプレートに、1.0×10⁴細胞 / ウェルで、実験の18-24時間前に播種した。培地をティッピングにより細胞から除去し、そしてプレートを組織にそっとプロットし、いくらかの過剰な培地を除去した。ローディングバッファ30μLを全てのウェルに、90分間、37°で添加した。

【0107】

96ウェルヒスタミンEC50プレートを作製し、次いで40μLで384ウェルプレート中の4つの4分区画にインデックスを付けた。96ウェル化合物ビヒクルプレートを作製し、そして384ウェルプレートの4分区画にインデックスを付けた。プレートをFLIPRに移し、そして標準プロトコルを使用して実行した。結果をヒスタミンのEC50を計測するために用いた。

40

【0108】

化合物試験: 細胞を1×解離溶液を使用して回収し、そしてポリ-D-リシンコートされたFLIPRプレートに、1.0×10⁴細胞 / ウェルで、実験の18-24時間前に播種した。培地をティッピングにより細胞から除去し、そしてプレートを組織にそっとプロットし、いくらかの過剰な培地を除去した。ローディングバッファ30μLを全てのウェルに、90分間、37°で添加した。96ウェルヒスタミンプレート(×10 EC50)を作製し、次いで60μLで384ウェルプレート中の4つの4分区画にインデックスを付けた。各96ウェル化合物プレートを作製し、そして384ウェルプレートの4分区画にインデックスを付けた。ATPプレートを96

50

ウェルプレートにおいて作製し、次いで60 μ Lで384ウェルプレート中の4つの4分区画にインデックスを付けた。プレートをFLIPRに移し、そして標準プロトコルを使用して実行した。ローディングバッファ中の細胞30 μ LをFLIPR 384プレートのウェルに置き、化合物溶液10 μ Lを添加し、化合物の効果を測定するために値を5分間読み、アゴニスト溶液10 μ Lを添加し、アゴニスト応答を測定するために値を読み、10 μ L ATPを添加し、そしてATP応答を測定するために値を5分間読んだ。

【0109】

ファイナルアッセイ濃度：化合物濃度範囲 = 10 μ M ~ 0.1 μ M；ビヒクル 0.4% DMSO；ヒスタミン = 2 \times 計測されたEC50；ATP = 11 μ M

【0110】

ヒト組み換えH4受容体に結合する[³H] - ヒスタミンの阻害剤に関するアッセイ

ヒト組み換えH4受容体を過剰発現するCHO細胞由来の膜への結合による[³H] - ヒスタミンの阻害剤の同定を可能にする結合アッセイを用いて本発明の化合物のpIC₅₀値を測定した。このアッセイを実施するのに最適な細胞が、例えばEuroscreenからカタログ番号1220として市販されている；このアッセイを実施するのに適当な[³H] - ヒスタミンが、例えばAmershamからカタログ番号TRK 631として市販されている。

【0111】

化合物をDMSO (500 μ L)中に溶解し、そしてDMSOに希釈し、化合物の式量に基づく1 mMストックを製造した。ストック溶液をDMSOで、ハーフログステップで連続希釈し、化合物濃度1000、300、100、30および10 μ Mを得た。典型的には、5ポイント・デュプリケート曲線(5 point duplicate curve)を決定した。10ポイント曲線について、単一濃度は典型的には1000、300、100、30、10、3、1、0.3、0.1および0.03 μ Mであった。アッセイバッファを上記濃度の各々に添加し、10% (v/v) DMSO (1 : 10希釈)を得た。各希釈された化合物溶液5 μ Lを、1% (v/v) DMSO中の最終化合物濃度範囲10、3、1、0.3および0.1 μ Mで、2連でアッセイした。より活性な化合物をより低い濃度でアッセイした。アッセイを、200 μ Lの最終体積において、0.1 - 10 μ M化合物または20 μ M ヒスタミン；0.015mgタンパク質 / ウェルH4メンブレンおよび3.9nMの[³H] - ヒスタミンを含む96ウェルプレートにおいて実施した。プレートを室温で1.5時間インキュベートした。ウェルの内容物をフィルター上に回収し、Tris / EDTA洗浄バッファ2 \times 1 mLで洗浄した。このフィルターを約2時間、60℃で乾燥させ、そして[³H]をシンチレーションカウンティングにより測定した。

【0112】

データを、阻害曲線を構築するために分析し、そしてpIC₅₀を、4パラメータロジスティックモデルを使用して非線形回帰により推定した。このIC₅₀はプレートコントロールに対して、50%阻害を与える化合物の濃度である。チオペラミドをこのアッセイにおいて標準化合物として使用した。

%阻害 = 100 - ((サンプルリーディング - NSB リーディング) / (コントロールリーディング - NSB リーディング) \times 100)

$$pIC_{50} = -\log(IC_{50})$$

【0113】

〔実施例〕

さらに以下の実施例によって、本発明をより詳細に説明し、これにより、本発明の化合物を、製造し、精製し、分析しあり生物學的に試験することができる方法を説明するが、これは本発明を制限するものとして解釈されるべきではない。

【0114】

以下の実施例および一般的方法条件に使用される略語：

aq.: 水性；

atm: 大気圧；

BOC: 1,1 - ジメチルエトキシカルボニル；

ACN: アセトニトリル；

10

20

30

40

40

50

DCM: ジクロロメタン;
 DMR: N,N - ジメチルホルムアミド;
 DMSO: ジメチルスルホキシド;
 EtOH: エタノール;
 Et₂O: ジエチルエーテル;
 EtOAc: 酢酸エチル;
 h: 時間;
 HPLC: 高速液体クロマトグラフィー;
 EDC・HCl: 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩;
 HOBT: 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール;
 MeOH: メタノール;
 min: 分;
 MS: 質量スペクトル;
 NMR: 核磁気共鳴;
 psi: ポンド每平方インチ;
 RT: 室温;
 sat.: 飽和;
 TEA: トリエチルアミン;
 TFA: トリフルオロ酢酸;
 THF: テトラヒドロフラン。

10

20

30

40

【0115】

温度は摂氏温度()で与えられる。特に明記しない限り、操作を室温または周囲温度(18 - 25)で実施した。

【0116】

特に明記しない限り、クロマトグラフィーはシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーを意味する。溶媒混合物組成は体積パーセントまたは体積比として与えられる。

【0117】

最終化合物をクエン酸塩に変換することを指摘したところでは、遊離塩基をMeOH、DCM、またはACNに溶解し、MeOH中のクエン酸(1.0当量)と混合し、減圧下で濃縮し、そして真空乾燥させた(25 - 60)。塩がEt₂Oからの濾過により単離されることを示した場合、化合物のクエン酸塩をEt₂O中で4 - 18時間攪拌し、濾過により回収し、Et₂Oで洗浄し、そして真空乾燥させた(25 - 60)。

【0118】

実施例1 : N - (3,4 - ジクロロベンジル) - 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド

THF (4 mL)中の3,4 - ジクロロベンジルアミン (0.195 g, 1.11mmol)およびジイソプロピルエチルアミン (0.193mL, 1.11mmol)の溶液に、THF (4 mL)中の4 - ニトロフェニルクロロホルメート (0.223 g, 1.11mmol)の予め生成された溶液を添加した。反応混合物をRTで、3.5時間攪拌した。この溶液に、N - メチルピペラジン (0.442 g, 4.42mmol)を添加し、そして生じた溶液をRTで、16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、EtOAc (50mL)で希釈し、そして溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 × 50mL)およびブライン(50mL)で洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、そして残留物を超臨界流体クロマトグラフィー (21mm × 150mmジオール - 結合SiO₂ (6 μm粒径)、均一濃度法、CO₂中の25% MeOH (0.5% イソプロピルアミンを含む))に供し、淡黄色固体として表題化合物を得た(0.245 g, 73%)。MS m/z 302.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (300.1 MHz, DMSO - d₆) 2.17 (s, 3H), 2.22 - 2.26 (m, 4H), 3.25 - 3.31 (m, 4H), 4.20 (d, J = 5.8Hz, 2H), 7.12 (t, J = 5.8Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.2, 2.0Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.2Hz, 1H)。

【0119】

上記手順は以下の化合物を合成するために用い得る:

【表1】

実施例番号	構造	名称	MW	正確な質量	MH ⁺
1		N-(3,4-ジクロロベンジル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	302.2	301.1	302.1
2		(4-(ナフタレン-2-イルスルホニル)ピペラジン-1-イル)(4-(ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン	465.58	465.2	466.2
3		1-(4-ベンジルピペラジン-1-カルボニル)-4-エチルピペラジン-2,3-ジオン	344.41	344.2	345.2
4		N-(3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル)-4-エチル-2,3-ジオキソピペラジン-1-カルボキサミド	298.38	298.2	299.2
5		N-ベンジル-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	233.31	233.2	234.2
6		N-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	326.24	325.1	326.1
7		4-メチル-N-(2-(チオフェン-2-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボキサミド	253.37	253.1	254.1
8		1-(1,4'-ビピペリジン-1'-カルボニル)-4-エチルピペラジン-2,3-ジオン	336.43	336.2	337.2
9		5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン	321.42	321.2	322.2

【表2】

(続き)

【表3】

(続き)

実施例番号	構造	名称	MW	正確な質量	MH ⁺
19		N-(2,5-ジフルオロベンジル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	269.29	269.1	270.1
20		N-(2,6-ジメチルベンジル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	261.37	261.2	262.2
21		N-(3-フルオロ-4-メチルベンジル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	265.33	265.2	266.2
22		N-(2,4-ジクロロ-6-メチルベンジル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	316.23	315.1	316.1
23		N-(3,5-ジメチルベンジル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	261.37	261.2	262.2
24		N-(2-フルオロ-6-(4-メトキシフェノキシ)ベンジル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	373.43	373.2	374.2
25		4-メチル-N-(4-(メチルチオ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキサミド	279.41	279.1	280.1
26		4-メチル-N-(4-フェノキシベンジル)ピペラジン-1-カルボキサミド	325.41	325.2	326.2
27		N-(2-(4-メトキシフェノキシ)エチル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	293.37	293.2	294.2

【表4】

(続き)

実施例番号	構造	名称	MW	正確な質量	MH ⁺
28		N-(4-フルオロベンジル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	251.3	251.1	252.2
29		N-(2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	316.4	316.2	317.2
30		N-(2-(6-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	316.4	316.2	317.2
31		N-(3-ブロモ-4-メトキシフェネチル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	356.26	355.1	356.1
32		4-メチル-N-(フェネチル)ピペラジン-1-カルボキサミド	247.34	247.2	248.2
33		N-(3,4-ジメトキシフェネチル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	307.39	307.2	308.2
34		N-(2-(1H-インドール-3-イル)エチル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	286.38	286.2	287.2
35		N-(3-クロロベンジル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	267.76	267.1	268.1
36		N-(2,3-ジメトキシベンジル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	293.37	293.2	294.2

【表5】

(続き)

実施例番号	構造	名称	MW	正確な質量	MH ⁺
37		4-メチル-N-(チオフェン-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボキサミド	239.34	239.1	240.1
38		N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルメチル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	277.32	277.1	278.2
39		N-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	285.75	285.1	286.1
40		N-(2,3-ジクロロベンジル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	302.2	301.1	302.1
41		N-(2,5-ジクロロベンジル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	302.2	301.1	302.1
42		N-(2-メトキシベンジル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	263.34	263.2	264.2
43		4-メチル-N-(2-フェノキシエチル)ピペラジン-1-カルボキサミド	263.34	263.2	264.2
44		N-(3-クロロ-4-メチルベンジル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	281.79	281.1	282.1
45		N-(2-クロロ-6-フェノキシベンジル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	359.86	359.1	360.1

【表6】

(続き)

実施例番号	構造	名称	MW	正確な質量	MH ⁺
46		N-(2,5-ジメトキシベンジル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	293.37	293.2	294.2
47		N-(2,6-ジクロロベンジル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	302.2	301.1	302.1
48		4-メチル-N-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキサミド	301.31	301.1	302.1
49		4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキサミド	301.31	301.1	302.1
50		4-メチル-N-(3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキサミド	317.31	317.1	318.1
51		N-(3-フルオロベンジル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	251.3	251.1	252.2
52		N-(3,5-ジフルオロベンジル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	269.29	269.1	270.1
53		4-メチル-N-(2-メチルベンジル)ピペラジン-1-カルボキサミド	247.34	247.2	248.2
54		4-メチル-N-(4-メチルベンジル)ピペラジン-1-カルボキサミド	247.34	247.2	248.2

【表7】

(続き)

実施例 番号	構造	名称	MW	正確な 質量	MH ⁺
55		N-(2-エトキシベンジル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	277.37	277.2	278.2
56		N-(フラン-2-イルメチル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	223.27	223.1	224.1
57		N-(4-クロロベンジル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	267.76	267.1	268.1
58		N-(2-クロロベンジル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	267.76	267.1	268.1
59		N-(3-メトキシベンジル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	263.34	263.2	264.2
60		N-(4-メトキシベンジル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	263.34	263.2	264.2
61		N-(3,5-ジクロロフェニル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	288.18	287.1	288.1
62		N-(2-クロロ-4-メチルフェニル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	267.76	267.1	268.1
63		N-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	283.76	283.1	284.1

【表8】

(続き)

実施例番号	構造	名称	MW	正確な質量	MH ⁺
64		N-(4-ヨード-2-メチルフェニル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	359.21	359.0	360.1
65		4-メチル-N-(4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド	302.42	302.2	303.2
66		N-(2-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	284.36	284.2	285.2
67		N-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	332.63	331.0	332.0
68		N-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	251.3	251.1	252.2
69		N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	312.21	311.1	312.1
70		4-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド	240.33	240.1	241.1
71		N-(4-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	306.39	306.1	307.1
72		N-(4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)フェニル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	303.39	303.1	304.1

【表9】

(続き)

実施例番号	構造	名称	MW	正確な質量	MH ⁺
73		N-(2-(2,5-ジメチル-1H-ピロ-1-イル)フェニル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	312.42	312.2	313.2
74		4-メチル-N-(2-(メチルチオ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド	322.46	322.1	323.1
75		N-(4-アミノ-2,5-ジメチルフェニル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	262.36	262.2	263.2
76		4-メチル-N-(4-(フェニルスルホニル)チオフェン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド	365.48	365.1	366.1
77		メチル2-{[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]アミノ}チオフェン-3-カルボキシレート	283.35	283.1	284.1
78		N-(3-シアノ-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	319.43	319.1	320.2
79		N-(5-アミノナフタレン-1-イル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	284.36	284.2	285.2
80		(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン	337.85	337.2	338.2
81		2-(1-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-1-オン	342.44	342.2	343.2

【表10】

(続き)

実施例番号	構造	名称	MW	正確な質量	MH ⁺
82		(3-(ベンズヒドリルオキシ)ピペリジン-1-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン	393.53	393.2	394.2
83		(4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン	317.43	317.2	318.2
84		(E)-(4-シンナミルピペラジン-1-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン	328.46	328.2	329.2
85		(4-メチルピペラジン-1-イル)(3H-スピロ[イソベンゾフラノ-1,4'-ピペリジン]-1'-イル)メタノン	315.41	315.2	316.2
86		(4-メチルピペラジン-1-イル)(4-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン	342.48	342.2	343.2
87		(4-(イソキノリン-5-イルスルホニル)ピペラジン-1-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン	403.5	403.2	404.2
88		(3-メチル-4-m-トリルピペラジン-1-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン	316.45	316.2	317.2
89		(4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン	304.39	304.2	305.2
90		(4-メチルピペラジン-1-イル)(4-m-トリルピペラジン-1-イル)メタノン	302.42	302.2	303.2

【表11】

(続き)

実施例番号	構造	名称	MW	正確な質量	MH ⁺
91		(4-(1H-インドール-3-イル)ピペラジン-1-イル) (4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン	326.44	326.2	327.2
92		(4-メチルピペラジン-1-イル) (4-(6-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン	303.41	303.2	304.2
93		N-(1-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)ベンズアミド	330.43	330.2	331.2
94		(4-(3,4-ジメチルフェニル)ピペラジン-1-イル) (4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン	316.45	316.2	317.2
95		(4-メチルピペラジン-1-イル) (4-(1-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル)メタノン	316.45	316.2	317.2
96		(4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル) (4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン	304.39	304.2	305.2
97		(4-メチルピペラジン-1-イル) (4-(2-(メチルチオ)フェニル)ピペラジン-1-イル)メタノン	334.49	334.2	335.2
98		(3-ヒドロキシ-3-フェニルピペリジン-1-イル) (4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン	303.4	303.2	304.2
99		(4-(3,4-ジフルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル) (4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン	339.38	339.2	340.2

【表12】

(続き)

実施例番号	構造	名称	MW	正確な質量	MH ⁺
100		(4-メチルピペラジン-1-イル)(4-トシリピペラジン-1-イル)メタノン	366.48	366.2	367.2
101		(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン	370.45	370.1	371.2
102		N-(2-エタノイルフェニル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	261.32	261.1	262.2
103		4-メチル-N-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド	273.38	273.2	274.2
104		N-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	263.34	263.2	264.2
105		N-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	255.27	255.1	256.1
106		N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-メチルピペラジン-1-カルボキサミド	251.3	251.1	252.2
107		8-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オン	357.46	357.2	358.2
108		(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン	318.42	318.2	319.2

【表13】

(続き)

実施例番号	構造	名称	MW	正確な質量	MH ⁺
109		(4-(4-メトキシフェニルスルホニル)ピペラジン-1-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン	382.48	382.2	383.2
110		(4-メチルピペラジン-1-イル)(4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-イル)メタノン	333.39	333.2	334.2
111		(4-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン	358.27	357.1	358.1
112		(4-ベンジルピペラジン-1-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン	301.43	301.2	302.2
113		(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン	322.84	322.2	323.2
114		(3-((1H-ピロール-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン	290.41	290.2	291.2
115		1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-3-(3-(ピペラジン-1-イル)プロピル)ウレア	325.84	325.2	326.2
116		1-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-3-(3-(ピペラジン-1-イル)プロピル)ウレア	344.5	344.3	345.3
117		1-(3-(ピペラジン-1-イル)プロピル)-3-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ウレア	293.41	293.2	294.2

【表14】

(続き)

実施例番号	構造	名称	MW	正確な質量	MH ⁺
118		1-(5-メチルチアゾール-2-イル)-3-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ウレア	282.41	282.2	283.2
119		1-(4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)フェニル)-3-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ウレア	345.47	345.2	346.2
120		1-(2-(メチルチオ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-3-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ウレア	364.54	364.1	365.1
121		1-(3,5-ジメチルピラジン-2-イル)-3-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ウレア	291.4	291.2	292.2
122		4-(2,3-ジヒドロベンzo[b][1,4]ジオキシン-2-カルボニル)-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-カルボキサミド	416.52	416.2	417.3
123		4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-カルボキサミド	379.93	379.2	380.2
124		4-ヒドロキシ-4-フェニル-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-カルボキサミド	345.48	345.2	346.2
125		3-フェニル-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミド	433.59	433.3	434.3
126		4-(1-オキソイソインドリン-2-イル)-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-カルボキサミド	384.52	384.3	385.3

【表15】

(続き)

実施例番号	構造	名称	MW	正確な質量	MH ⁺
127		3-(ベンズヒドリルオキシ)-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ピペリジン-1-カルボキサミド	435.61	435.3	436.3
128		4-ベンジル-4-ヒドロキシ-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ピペリジン-1-カルボキサミド	359.51	359.3	360.3
129		4-シンナミル-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-カルボキサミド	370.54	370.3	371.3
130		N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-4-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド	384.56	384.3	385.3
131		4-(イソキノリン-5-イルスルホニル)-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-カルボキサミド	445.59	445.2	446.2
132		3-メチル-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-4-フェニルbutanamide	358.53	358.3	359.3
133		N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-4-アリルbutanamide	344.5	344.3	345.3
134		4-(1H-インドール-3-イル)-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ピペリジン-1-カルボキサミド	368.52	368.3	369.3
135		4-(3,4-ジメチルフェニル)-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-カルボキサミド	358.53	358.3	359.3

【表16】

(続き)

実施例番号	構造	名称	MW	正確な質量	MH ⁺
136		4-(1-フェニルエチル)-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-カルボキサミド	358.53	358.3	359.3
137		4-(2-ヒドロキシフェニル)-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-カルボキサミド	346.47	346.2	347.2
138		4-(2,4-ジメチルフェニル)-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-カルボキサミド	358.53	358.3	359.3
139		4-(2-(メチルチオ)フェニル)-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-カルボキサミド	376.57	376.2	377.2
140		3-ヒドロキシ-3-フェニル-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-カルボキサミド	345.48	345.2	346.2
141		4-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-カルボキサミド	381.46	381.2	382.2
142		4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-カルボキサミド	387.55	387.2	388.2
143		8-メトキシ-5-オキソ-N-(3-ピペリジン-1-イルプロピル)-1,4a,5,10b-テトラヒドロ-2H-クロメノ[3,4-c]ピリジン-3(4H)-カルボキサミド	401.5	401.2	402.2
144		N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-4-トシリルピペラジン-1-カルボキサミド	408.56	408.2	409.2

【表17】

(続き)

実施例番号	構造	名称	MW	正確な質量	MH ⁺
145		4-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-カルボキサミド	412.53	412.2	413.2
146		1-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-3-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ウレア	315.46	315.2	316.2
147		1-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-3-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ウレア	305.42	305.2	306.2
148		メチル3-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ウレイドベンゾエート	319.4	319.2	320.2
149		4-オキソ-1-フェニル-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキサミド	399.54	399.3	400.3
150		1-(4-シアノ-5-(メチルチオ)-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ウレア	322.44	322.2	323.2
151		4-(2-メトキシフェニル)-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-カルボキサミド	360.5	360.3	361.3
152		4-(4-メトキシフェニルスルホニル)-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-カルボキサミド	424.56	424.2	425.2
153		4-(4-ニトロフェニル)-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-カルボキサミド	375.47	375.2	376.2

【表18】

(続き)

実施例番号	構造	名称	MW	正確な質量	MH ⁺
154		4-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-カルボキサミド	400.35	399.2	400.2
155		4-ベンジル-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ピペリジン-1-カルボキサミド	343.51	343.3	344.3
156		4-(4-クロロフェニル)-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-カルボキサミド	364.92	364.2	365.2
157		4-(2-クロロフェニル)-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ピペラジン-1-カルボキサミド	364.92	364.2	365.2
158		3-((1H-ピロール-1-イル)メチル)-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ピペリジン-1-カルボキサミド	332.49	332.3	333.3
159		4-メチル-N-(2-(3-(プロパ-1-エン-2-イル)フェニル)プロパン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド	301.43	301.2	302.2
160		N-(3,4-ジクロロベンジル)-4-エチルピペラジン-1-カルボキサミド	316.23	315.1	316.1
161		N-(3,4-ジクロロベンジル)-4-イソプロピルピペラジン-1-カルボキサミド	330.26	329.1	330.1

【0137】

* 高分解能分析MS法: データを、約6500の分解能で、エレクトロスプレー直交式飛行時間型質量分析計の陽イオンエレクトロスプレー modeにおいて得た。測定を、モディファイアとして0.1% ギ酸を含む線形CAN / 水勾配を使用した逆相HPLCサンプル導入により行った。実験を、ロックマス化合物としてレセルピンを用いたロックスプレーアクセサリを使用して実施した。

10

20

30

40

50

【 0 1 3 8 】

さらに、実施例 1 の手順を使用して、本明細書の前記の全ての化合物を製造することができる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE 2005/001188
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC: see extra sheet 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: C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched SE, DK, FI, NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, 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.
X	JP 58169143 A (FUJI PHOTO FILM CO LTD), 5 October 1983 (05.10.1983) --	1-3,9-10
X	DE 1183784 B (FUJI SHASHIN FILM KABUSHIKI KAISHA), 17 December 1964 (17.12.1964) --	1-3,9-10
X	Acta Chemica Scandinavica, Volume 9, 1955, Richard Dahlbom, "Esters and Amides of 2,6-Dimethyl- and 2,4,6-Trimethylphenylcarbamic Acid", sidorna 1553-1556 --	1-3,9-10
X	WO 9924035 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 20 May 1999 (20.05.1999) --	1-3,5,7,9-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
9 December 2005	14-12-2005	
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86	Authorized officer Eva Johansson/Eö Telephone No. +46 8 782 25 00	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/SE2005/001188
--

INTERNATIONAL PATENT CLASSIFICATION (IPC) :

C07D 295/215 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
C07D 277/42 (2006.01)
C07D 277/82 (2006.01)
C07D 295/13 (2006.01)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2005/001188

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 8 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic
....
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

I: Claims 1-10 directed to compounds of formula I and their use for the treatment of depression.

II: Claims 1-8, 11-12 directed to compounds of formula II and III and their use for the treatment of depression.

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-10 (partially)

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/SE2005/001188
--

Box II.1

methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compounds.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2005/001188

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 20020045615 A1 (ALANINE ET AL), 18 April 2002 (18.04.2002) --	1-10
X	FR 1589754 A (SOCIETE ANONYME DES LABORATOIRES ROBERT & CARRIERE), 15 May 1970 (15.05.1970) -----	1-3,5,7,9-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

26/11/2005

International application No.

PCT/SE 2005/001188

JP	58169143	A	05/10/1983	JP	1705807	C	27/10/1992
				JP	3073850	B	25/11/1991
DE	1183784	B	17/12/1964		NONE		
WO	9924035	A1	20/05/1999	AU	744281	B	21/02/2002
				AU	1371999	A	31/05/1999
				BR	9814956	A	03/10/2000
				CA	2309319	A	20/05/1999
				CN	1290165	A, T	04/04/2001
				EP	1037632	A	27/09/2000
				HU	0102101	A	28/11/2001
				ID	24289	A	00/00/0000
				IL	135176	D	00/00/0000
				JP	2001522800	T	20/11/2001
				NO	20002121	A	09/05/2000
				NZ	503491	A	28/08/2002
				PL	340727	A	26/02/2001
				RU	2212407	C	20/09/2003
				TR	200001312	T	00/00/0000
				TW	510898	B	00/00/0000
				US	6825355	B	30/11/2004
				US	20020123484	A	05/09/2002
				ZA	9810219	A	22/06/2000
US	20020045615	A1	18/04/2002	AU	8181701	A	02/01/2002
				BR	0112395	A	08/07/2003
				CA	2413086	A	27/12/2001
				CN	1437471	A, T	20/08/2003
				CZ	20030182	A	18/06/2003
				EP	1303272	A	23/04/2003
				HR	20020962	A	28/02/2005
				HU	0301315	A	28/08/2003
				IL	153278	D	00/00/0000
				JP	2003535887	T	02/12/2003
				MX	PA02012596	A	10/04/2003
				NO	20025978	A	12/12/2002
				NZ	522928	A	27/05/2005
				PL	360697	A	20/09/2004
				US	6521754	B	18/02/2003
				US	6835732	B	28/12/2004
				US	20030125318	A	03/07/2003
				US	20030176695	A	18/09/2003
				US	20050026906	A	03/02/2005
				WO	0197786	A	27/12/2001
				ZA	200209730	A	01/03/2004
FR	1589754	A	15/05/1970		NONE		

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 241/08 (2006.01)	C 0 7 D 241/08	4 C 0 3 7
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	C 0 7 D 401/06	4 C 0 5 0
C 0 7 D 223/24 (2006.01)	C 0 7 D 223/24	4 C 0 5 5
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	4 C 0 6 3
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	4 C 0 6 5
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C 0 6 9
C 0 7 D 209/14 (2006.01)	C 0 7 D 209/14	4 C 0 7 1
C 0 7 D 333/20 (2006.01)	C 0 7 D 333/20	4 C 0 8 6
C 0 7 D 317/58 (2006.01)	C 0 7 D 317/58	4 C 2 0 4
C 0 7 D 307/52 (2006.01)	C 0 7 D 307/52	
C 0 7 D 277/20 (2006.01)	C 0 7 D 277/44	
C 0 7 D 277/44 (2006.01)	C 0 7 D 277/82	
C 0 7 D 277/82 (2006.01)	C 0 7 D 285/06	
C 0 7 D 285/06 (2006.01)	C 0 7 D 277/70	
C 0 7 D 277/70 (2006.01)	C 0 7 D 495/04	1 0 5 A
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 491/10	
C 0 7 D 491/10 (2006.01)	C 0 7 D 217/02	
C 0 7 D 217/02 (2006.01)	C 0 7 D 471/10	
C 0 7 D 471/10 (2006.01)	C 0 7 D 231/40	
C 0 7 D 231/40 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)		

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100106769

弁理士 新井 信輔

(74) 代理人 100128543

弁理士 犬山 広樹

(72) 発明者 ジェイムズ・フォルマー

アメリカ合衆国デラウェア州 19850-5437. ウィルミントン. ピー・オー・ボックス 15437. アストラゼネカ・ウィルミントン

(72) 発明者 サイモン・フレイザー・ハント

イギリス国レスター・シア州 L E 11 5 R H. ラフバラ. ベイクウェルロード. アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・チャーンウッド

(72) 発明者 ピーター・ハムリー

ドイツ連邦共和国 61462 ケーニッヒシュタイン. アム・ノイエンハイナーヴァルト 25

(72) 発明者 スティーヴン・ウェソロウスキ

アメリカ合衆国デラウェア州 19850-5437. ウィルミントン. ピー・オー・ボックス 15437. アストラゼネカ・ウィルミントン

F ターム(参考) 4C022 CA02

4C023 CA02

4C033 AD15 AD17 AD18 AD20 AE05 AE09 AE14 AE17 AE18 AE20
4C034 AA10
4C036 AD04 AD27 AD28 AD30
4C037 HA27
4C050 AA04 AA07 BB07 CC16 EE01 FF01 GG01 HH04
4C055 AA01 BA01 CA01 DA52 DB02 DB10 FA31
4C063 AA01 BB01 BB02 BB04 BB07 CC10 CC14 CC34 DD07 DD10
DD12 EE01
4C065 AA16 BB06 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ01 KK09 LL04 PP15
QQ05
4C069 AC05 BB08 BB39 CC13
4C071 AA01 BB01 CC01 CC21 DD13 EE13 FF06 HH17 JJ08 KK14
LL01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC21 BC36 BC50 BC73 BC82 BC84
BC85 CB05 CB22 CB27 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10
GA12 MA01 MA04 NA14 ZA12 ZC41
4C204 AB01 BB01 CB03 DB13 EB02 FB01 GB25