

(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2004-517081

(P2004-517081A)

(43) 公表日 平成16年6月10日(2004.6.10)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 295/12

A61K 31/495

A61P 13/10

F 1

C07D 295/12

A61K 31/495

A61P 13/10

テーマコード(参考)

4 C086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 91 頁)

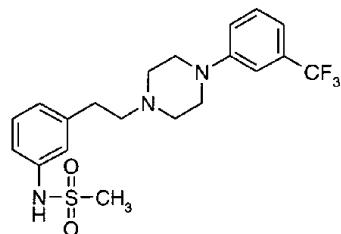
(21) 出願番号	特願2002-546529 (P2002-546529)	(71) 出願人	590005922 イーライ・リリー・アンド・カンパニー E L I L I L L Y A N D C O M P A N Y アメリカ合衆国46285インディアナ州 インディアナポリス市、リリー・コーポ レイト・センター
(86) (22) 出願日	平成13年11月16日 (2001.11.16)	(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(85) 翻訳文提出日	平成15年5月29日 (2003.5.29)	(74) 代理人	100103230 弁理士 高山 裕貢
(86) 國際出願番号	PCT/US2001/042949	(74) 代理人	100087114 弁理士 斎藤 みの里
(87) 國際公開番号	W02002/044159		
(87) 國際公開日	平成14年6月6日 (2002.6.6)		
(31) 優先権主張番号	60/250,203		
(32) 優先日	平成12年11月29日 (2000.11.29)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1-(2-m-メタンスルホンアミドフェニルエチル)-4-(m-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジンならびにその医薬的に許容しうる塩および溶媒和物

(57) 【要約】

本発明は、膀胱過活動または尿失禁の治療に有用な式(I)の化合物およびその医薬的に許容しうる塩および溶媒和物を提供する。



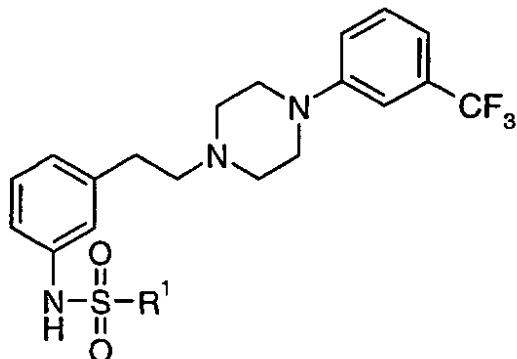
(I)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 :

【化 1】



10

[式中、R¹はC₁ - C₄アルキルである]

の化合物およびその医薬的に許容しうる塩および溶媒和物。

【請求項 2】

R¹がメチルである請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

1-(2-m-メタンスルホンアミドフェニルエチル)-4-(m-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン・塩酸塩である請求項1に記載の化合物。

20

【請求項 4】

治療を必要とする患者に有効量の組合せ5-HT_{1B}および5-HT_{1D}受容体アゴニストを投与することを含む、該患者における膀胱過活動または尿失禁の治療方法。

【請求項 5】

治療を必要とする患者に有効量の組合せ5-HT_{1A}、5-HT_{1B}および5-HT_{1D}受容体アゴニストを投与することを含む、該患者における膀胱過活動または尿失禁の治療方法。

【請求項 6】

治療を必要とする患者に5-HT_{1D}受容体アゴニストと併用する有効量の5-HT_{1B}受容体アゴニストを投与することを含む、該患者における膀胱過活動または尿失禁の治療方法。

30

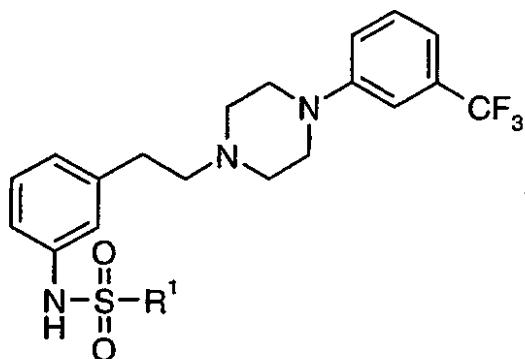
【請求項 7】

治療を必要とする患者に5-HT_{1B}受容体アゴニストおよび5-HT_{1D}受容体アゴニストと併用する有効量の5-HT_{1A}受容体アゴニストを投与することを含む、該患者における膀胱過活動または尿失禁の治療方法。

【請求項 8】

治療を必要とする患者に有効量の式:

【化2】



10

[式中、R¹はC₁ - C₄アルキルである]

の化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、該患者における膀胱過活動または尿失禁の治療方法。

【請求項9】

尿失禁が切迫性尿失禁である請求項8に記載の方法。

【請求項10】

尿失禁がストレス性尿失禁である請求項8に記載の方法。

【請求項11】

尿失禁が混合尿失禁である請求項8に記載の方法。

20

【請求項12】

有効量の請求項1～3のいずれか1つに記載の化合物および1種またはそれ以上の医薬的に許容しうる希釈剤または担体を含む医薬組成物。

【請求項13】

医薬として使用するための請求項1～3のいずれか1つに記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項14】

膀胱過活動または尿失禁の治療用の医薬の製造における請求項1～3のいずれか1つに記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩の使用。

30

【請求項15】

膀胱過活動または尿失禁の治療用の医薬の製造における組合せ5-HT_{1B}および5-HT_{1D}受容体アゴニストの使用。

【請求項16】

膀胱過活動または尿失禁の治療用の医薬の製造における組合せ5-HT_{1A}、5-HT_{1B}および5-HT_{1D}受容体アゴニストの使用。

【請求項17】

膀胱過活動または尿失禁の治療用の医薬の製造における5-HT_{1D}受容体アゴニストと併用する5-HT_{1B}受容体アゴニストの使用。

【請求項18】

膀胱過活動または尿失禁の治療用の医薬の製造における5-HT_{1B}受容体アゴニストおよび5-HT_{1D}受容体アゴニストと併用する5-HT_{1A}受容体アゴニストの使用。

40

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

膀胱過活動および尿失禁は、最も厄介であり最悪に日常生活に支障をきたす種々の症状を提供する一般的な身体状態である。これらの身体状態は、高齢の人々をしばしば養護施設またはその他の保護的環境に閉じ込めるなどを引き起こす。その状態は、すべての年齢において男性よりも女性によく見られるものであるが、両方の性別の人々の非常に多くを苦しめる。排泄トレーニングの通常の年齢を過ぎた多くの子供が夜尿に苦しんでおり、高齢

50

者もまったく同様に加齢後の膀胱過活動または尿失禁の発症に悩んでいる。しかし、いくつかの研究において、みかけは健康な若い女性の 17 % における毎日の失禁が報告されている。したがって、膀胱過活動および尿失禁を治療する確実で安全な方法が切実に必要とされていることは明らかである。

【 0 0 0 2 】

膀胱過活動および尿失禁は、パ - キンソン病、多発性硬化症、脊髄損傷、卒中およびアルツハイマ - 病などの種々の神経的障害から生じうる。膀胱過活動は、前立腺炎、慢性前立腺炎様症候群、尿道炎、間質性膀胱炎、尿路感染症、排尿開口部閉塞、良性前立腺過形成、骨盤内臓の放射線療法、糖尿病または陰門痛などの下部尿路に集中する種々の障害からも生じうる。膀胱過活動は、突発性でもありうる。

したがって、膀胱過活動および尿失禁が、今日の重大な障害であることはあきらかである。合衆国単独で約 1200 万人の人々が冒されており、60 歳以上の集団の 15 ~ 30 % に発生すると考えられる。

【 0 0 0 3 】

上記に挙げた特定の身体状態に対して現在用いられている療法は、膀胱過活動および尿失禁を解決しないことが多い。たとえば、L - ド - パは、パ - キンソン病の運動症状を治療するが、実際には膀胱過活動を悪化させる。同様に、前立腺の外科的切除およびアドレナリン受容体アンタゴニストの使用は、尿流を改善し、残尿を減少させるが、頻尿、尿切迫および夜間多尿の症状は持続することが多い。

【 0 0 0 4 】

膀胱過活動および尿失禁の主鎖的療法は、種々の度合いのカルシウムチャネル遮断活性をもつムスカリンコリン受容体アンタゴニスト（抗コリン薬）の薬剤である。有意な量で処方された唯一の化合物は、トルテロジンおよびオキシブチニンである。有意な抗コリン特性も示すイミプラミンなどの三環式抗鬱薬の承認適応症外使用も実践されている。これらの化合物は、膀胱平滑筋におけるアセチルコリンの興奮性効果を遮断することにより、膀胱の緊張を抑制して膀胱過活動を弱めることによって働く。残念ながら、これらの化合物は、膀胱過活動を抑制するだけでなく、正常な膀胱活動も抑制し、その結果として残尿の増加、すなわち、膀胱が完全に空にならず、残尿が細菌の成長の培地を提供し、尿路感染を引き起こす状態をもたらす。残留量の潜在的増加は、尿排出口、すなわち、尿道の閉塞による残尿という問題をすでにもっている BPH の患者にとって特に問題である。したがって、抗コリン薬は、BPH の患者にとって禁忌である。さらに、すべてのこれらの「抗コリン薬」は、口渴、便秘などの抗コリン薬に特有の望ましくない副作用を引き起こし、抗コリン化合物の効力は限られている。

【 0 0 0 5 】

現在、ストレス性尿失禁の治療用に指示された医薬品はない。偽エフィドリンなどの交感神経刺激薬の承認適応症外使用が実践されているが、効力は疑わしい。現在、医師によって認められている療法は、行動修正、骨盤床運動および外科手術である。

【 0 0 0 6 】

過去数年間にわたって、種々の研究が、神経伝達物質であるセロトニン（5 - ヒドロキシトリプタミン；5 - HT）が下部尿路機能に関与することを示している。5HT 末端および種々の受容体サブタイプは、下部尿路神経コントロ - ルセンタ - の求心性および遠心性要素を含む脊髄領域に深く関連している（Besson および Chaouch, Pain Headache, 9, 64 - 100 (1987); Y. Hosoya および Exp. Brain Res., 86, 224 - 228, (1991); M. Kojima および Cel 1 Tissue Res., 229, 23 - 36 (1983); N. Rajao et al., J. Comp. Neurol., 318, 1 - 17 (1992); K. B. Thor および Neuroscience, 55, 235 - 252 (1993)）。薬理学的および生理学的研究は、膀胱における 5 - HT 受容体の活性化の主な作用は、阻害的であることを示している（M. J. Epsley および Eur. J. Pharmacol., 221, 167 - 170 (1992); Fukuda および Koga, Exp. Brain Res., 50

s., 83, 303-316 (1991); Mc Mahon および Spillane, Brain Res., 234, 237-249 (1982); Steers および de Groot, Am. J. Pl. Tysiol., R1441-1449 (1989); K. B. Thorl, Brain Res. Dev. Brain Res., 54, 35-42 (1990); Thorl および Kato fiasc, /.. Pharmacol. Expt. Trier., 274, 1014-1024 (1996); および Thorl, 1998)。

【0007】

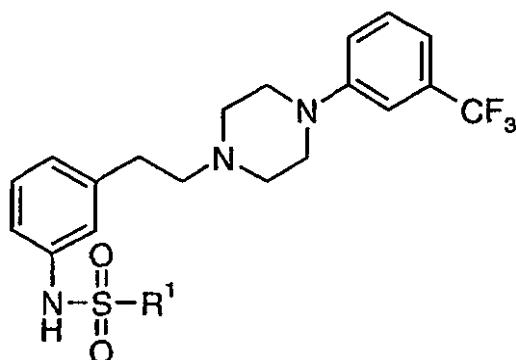
複数のタイプの5-HT受容体があることが認識されている。これらの受容体は、5-HT₁、5-HT₂、5-HT₃、5-HT₄、5-HT₅、5-HT₆ および 5-HT₇ として分類されている。これらのクラスのうち最も異質性があるのは、5-HT_{1A}、5-HT_{1B} および 5-HT_{1D} (Hamonら, Neuropsychopharmacol., 3(5/6), 349-360 (1990)) および 5-HT_{1E} (Leonhardtら, J. Neurochem., 53(2), 465-471 (1989)) としてサブ分類される 5-HT₁ であると思われる。さらなる 5-HT₁ サブクラスである 5-HT_{1F} を発現するヒト遺伝子が、Kao および共同研究者によって単離された (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 408-412 (1993))。したがって、膀胱過活動および尿失禁の治療に有効であり、望ましくない副作用の無い医薬に対するまだ満たされていない医学的需要があるのは明らかである。本発明は、このような医薬を提供する。

【発明の説明】

【0008】

本発明は、式(I)：

【化1】



[式中、R¹ は C₁ - C₄ アルキルである]

の化合物およびその医薬的に許容しうる塩および溶媒和物を提供する。

【0009】

本発明は、治療を必要とする患者に有効量の組合せ 5-HT_{1B} および 5-HT_{1D} 受容体アゴニストを投与することを含む、該患者における膀胱過活動または尿失禁の治療方法を提供する。

また本発明は、治療を必要とする患者に有効量の組合せ 5-HT_{1A}、5-HT_{1B} および 5-HT_{1D} 受容体アゴニストを投与することを含む、該患者における膀胱過活動または尿失禁の治療方法を提供する。

さらに本発明は、治療を必要とする患者に 5-HT_{1D} 受容体アゴニストと併用する有効量の 5-HT_{1B} 受容体アゴニストを投与することを含む、該患者における膀胱過活動または尿失禁の治療方法を提供する。

さらにまた本発明は、治療を必要とする患者に 5-HT_{1B} 受容体アゴニストおよび 5-HT_{1D} 受容体アゴニストと併用する有効量の 5-HT_{1A} 受容体アゴニストを投与することを含む、該患者における膀胱過活動または尿失禁の治療方法を提供する。

さらに本発明は、治療を必要とする患者に有効量の式(I)の化合物を投与することを含

10

20

30

40

50

む、該患者における膀胱過活動または尿失禁の治療方法を提供する。

他の態様において、本発明は、膀胱過活動または尿失禁の治療用の医薬の製造における式(I)の化合物またはその医薬的に許容しうる塩の使用を提供する。

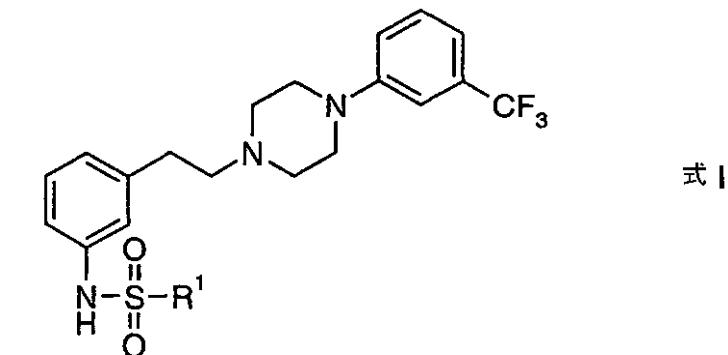
さらに、本発明は、膀胱過活動または尿失禁を治療するための式(I)の化合物またはその医薬的に許容しうる塩を提供する。

さらに、本発明は、有効量の式(I)の化合物および1種またはそれ以上の医薬的に許容しうる希釈剤または担体を含む医薬組成物を提供する。

【0010】

また本発明は、式(I)：

【化2】



10

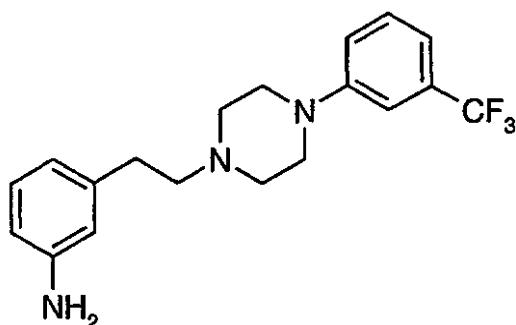
20

[式中、R¹はC₁-C₄アルキルである]

の化合物の製造方法であって、

式：

【化3】

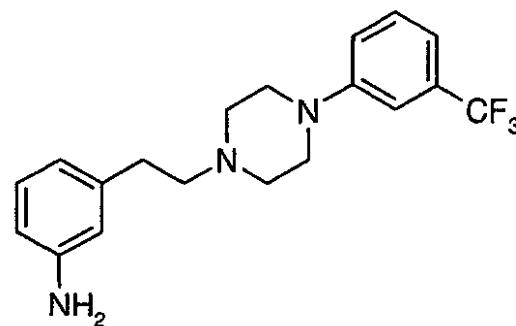


30

の化合物を、式：C₁-C₄アルキルSO₂Lg [式中、Lgは適当な脱離基である]の化合物でスルホニル化することを含む方法を提供する。

さらに、本発明は、式：

【化4】



40

の化合物を提供する。

【発明の詳細な記載】

50

【0011】

本明細書において、用語「LY217101」は、1-(2-m-メタンスルホンアミドフェニルエチル)-4-(m-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン（後記実施例を参照）を意味する。

本明細書において、用語「C₁ - C₄ アルキル」は、炭素原子1~4個の直鎖または分枝鎖の一価飽和脂肪族鎖を意味し、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルおよびt-ブチルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。当然のことながら、置換基R¹に関しては、メチルが好ましい。

本発明は、式(I)によって定義される化合物の水和物ならびに医薬的に許容しうる塩および溶媒和物を包含する。本発明化合物は、十分に塩基性の官能基をもつことができ、したがって多くの無機および有機酸と反応して医薬的に許容しうる塩を形成する。

【0012】

本明細書で用いる用語「医薬的に許容しうる塩」は、生物に対して実質的に無毒性である式(I)の化合物の塩を意味する。代表的な医薬的に許容しうる塩は、本発明化合物と医薬的に許容しうる鉱酸または有機酸との反応によって製造される塩を包含する。このような塩は、酸付加塩としても知られる。このような塩は、当業者に公知のJournal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977)に挙げられた医薬的に許容しうる塩を包含する。

酸付加塩を形成するのに通例用いられる酸は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸およびp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、シュウ酸、p-ブロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、酢酸などの有機酸である。このような医薬的に許容しうる塩の例は、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、臭化物、臭化水素酸塩、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カブリン酸塩、カブリル酸塩、アクリル酸塩、アスコルビン酸塩、ギ酸塩、塩酸塩、二塩酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオレート、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、プロピオン酸塩、フェニルプロピオン酸塩、サリチル酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スペリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、リノゴ酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、マンデル酸塩、メシレート、ニコチン酸塩、イソニコチン酸塩、桂皮酸塩、馬尿酸塩、硝酸塩、ステアリン酸塩、フタル酸塩、テレフタル酸塩、ブチン-1,4-ジオエート、ブチン-1,4-ジカルボキシレート、ヘキシン-1,4-ジカルボキシレート、ヘキシン-1,6-ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、o-アセチル安息香酸塩、ナフタレン-2-安息香酸塩、フタル酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、p-ブロモベンゼンスルホン酸塩、p-クロロベンゼンスルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、酢酸フェニル、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸フェニル、酪酸フェニル、クエン酸塩、乳酸塩、-ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、ヘミ酒石酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩、1-ナフタレンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、1,5-ナフタレンジスルホン酸塩、マンデル酸塩、酒石酸塩などである。好ましい医薬的に許容しうる酸付加塩は、塩酸および臭化水素酸などの鉱酸と形成される塩ならびにマレイン酸、シュウ酸およびメタンスルホン酸などの有機酸と形成される塩である。好ましい医薬的に許容しうる塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、およびヘミ酒石酸塩である。最も好ましい医薬的に許容しうる塩は塩酸塩である。

【0013】

当然のことながら、本発明のいずれかの塩の一部を形成する特定の対イオンは、通常、重要な性質ではなく、および全体としての塩が医薬的に許容しうるものであり、ならびに対イオンは全体としての塩に望まない品質を与えない。さらに、当然のことながら、上記塩は、溶媒和物を形成してもよいこと、あるいは無水物などの実質的に非複合体で存在して

10

20

30

40

50

もよい。本明細書で用いる用語「溶媒和物」は、結晶化溶媒などの溶媒分子が、結晶格子に組み込まれる分子複合体を意味する。溶媒和物に組み込まれた溶媒が水である場合、分子複合体は、水和物と呼ばれる。医薬的に許容しうる溶媒和物として、水和物、メタノール和物、エタノール和物、アセトニトリル和物などが挙げられる。

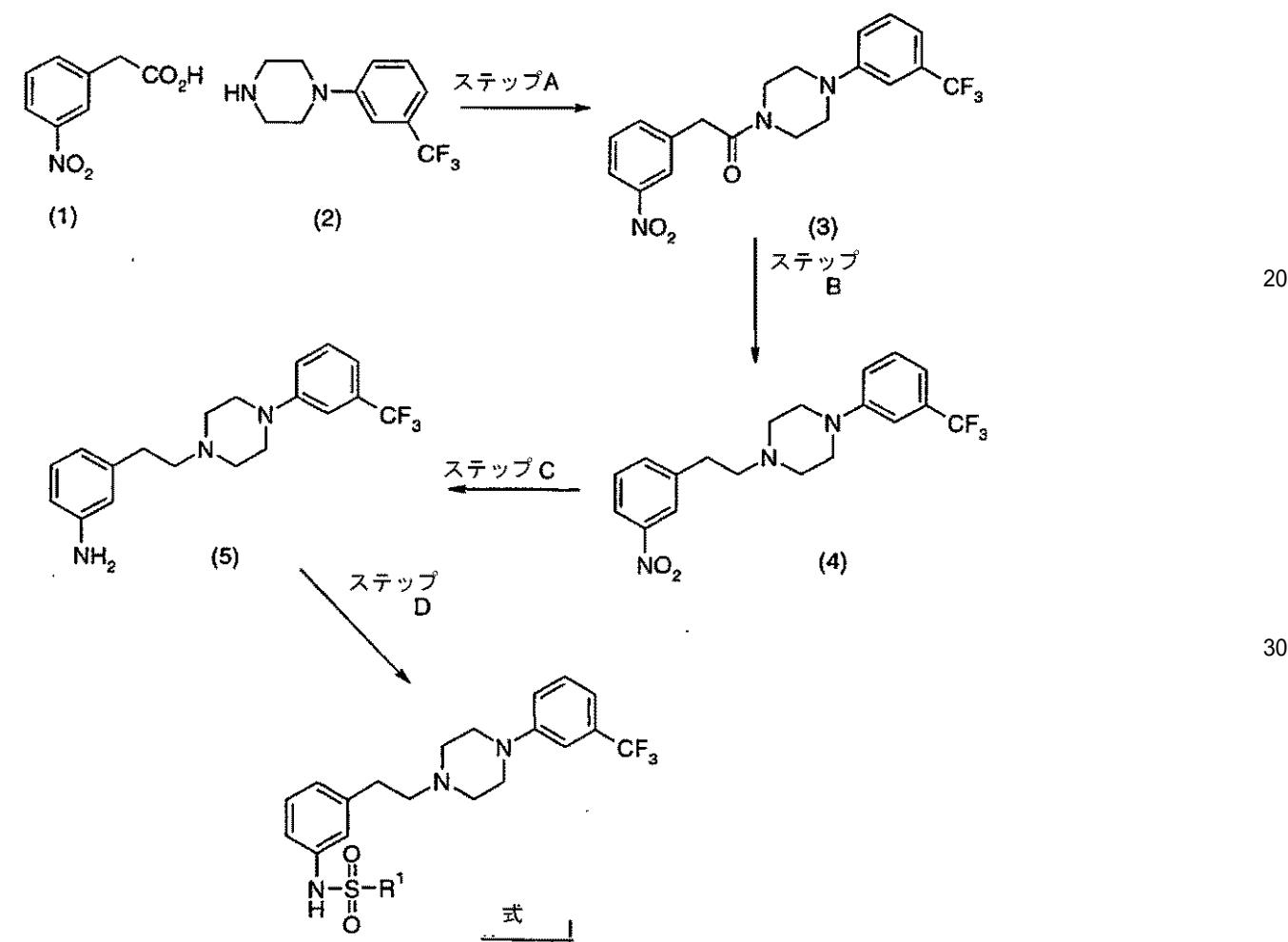
【0014】

式(I)の化合物は、たとえば、反応工程式Iに示す手順などの当業者には容易に行いうる技術および手順によって、容易に製造することができる。他に特記しない限り、すべての置換基は、前記と同意義である。試薬および出発物質は、当業者には用意に入手しうるものである。

【0015】

反応工程式I

【化5】



【0016】

反応工程式IのステップAにおいて、当業者に公知の条件下、3-ニトロフェニル酢酸(1)をN-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン(2)とカップリングさせてアミドを(3)得る。たとえば、トルエンなどの適当な有機溶媒に3-ニトロフェニル酢酸(1)を溶解し、過剰の塩化オキサリルで処理する。反応物を室温にて約1~3時間攪拌し、次いで、発熱するまで注意深く加熱する。発熱がおさまった後、反応物を約2~4時間加熱還流し、次いで、濃縮して、酸塩化物を得る。次いで、アセトンなどの適当な有機溶媒に酸塩化物を溶解し、溶液に、水/アセトン(1:1)などの適当な溶媒混合物中の1当量のN-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン(2)および1当量の炭酸ナトリウムなどの適当な塩基の攪拌溶液を滴下する。温度を30℃以下に維持する。完全に添加した後、反応物を室温にて16時間攪拌する。次いで、抽出などの当業界で公知の技術によって、アミド(3)を単離する。たとえば、アセトンを本質

的に蒸発させ、残留水性層をジエチルエーテルなどの適当な有機溶媒で抽出する。有機抽出物を合わせ、水、2NHC1、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮して、アミド(3)を得る。

【0017】

反応工程式IのステップBにおいて、標準条件下でアミド(3)を還元して、ピペラジン(4)を得る。たとえば、テトラヒドロフランなどの適当な有機溶媒にアミド(3)を溶解し、次いで、ボランなどの適当な還元剤を加える。反応物を室温にて約10~20時間攪拌する。次いで、約0~5に冷却し、2NHC1などの水性酸で処理する。次いで、反応混合物から有機溶媒を蒸発し、6NHC1などの過剰の酸を加える。次いで、混合物を90にて約1時間加熱する。次いで、ピペラジン(4)を単離し、抽出などの当業界で公知の技術によって精製する。たとえば、冷却した混合物を水酸化ナトリウムなどの適当な水性塩基で処理し、12以上のpHにする。次いで、塩基性化溶液をジエチルエーテルなどの適当な有機溶媒で抽出する。有機抽出物を合わせ、水、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮して、ピペラジン(4)を得る。

【0018】

反応工程式IのステップCにおいて、当業界で公知の条件下、ピペラジン(4)をさらに還元して、アミン(5)を得る。たとえば、ピペラジン(4)をエタノールなどの適当な有機溶媒に要海氏、溶液を触媒量のラニーニッケルで処理する。次いで、反応混合物を約60psiにて水素下に置く。反応物を室温にて約2時間水素添加する。次いで、生成物を単離し、公知の技術および手順を用いて精製する。たとえば、反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮する。次いで、粗残渣をヘキサンなどの適当な有機溶媒から再結晶して精製アミン(5)を得る。

【0019】

反応工程式IのステップDにおいて、標準条件下、アミン(5)を式: C₁-C₄アルキルSO₂Lgの化合物でスルホニル化して、式(I)のC₁-C₄アルキルスルホンアミドを当業界で公知の条件下で得る。Lgは、Cl、Brなどの適当な脱離基を表わす。たとえば、アミン(5)をピリジンなどの適当な有機溶媒に溶解し、10以下に冷却する。次いで、溶液を約1.25当量の塩化メタンスルホニルなどのC₁-C₄アルキルSO₂Lgで処理する。次いで、反応物を室温にて約10~20時間攪拌する。次いで、式(I)のC₁-C₄アルキルスルホンアミドを抽出およびクロマトグラフィーなどの標準技術を用いて単離し、精製する。たとえば、上記反応混合物に冷水を加え、混合物をジエチルエーテルなどの適当な有機溶媒で抽出する。有機抽出物を合わせ、水、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮する。次いで、粗残渣を塩化メチレン/メタノールなどの適当な溶離液を用いるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して、精製した式(I)のC₁-C₄アルキルスルホンアミドを遊離塩基で得る。

【0020】

式(I)の医薬的に許容しうる塩は、当業者であれば容易に製造することができる。たとえば、遊離塩基をメタノールまたはメタノール/ジエチルエーテル混合物などの適当な有機溶媒に溶解し、シュウ酸または塩酸などの酸で処理する。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル/メタノールなどの適当な溶媒から再結晶して、式(I)の化合物の医薬的に許容しうる塩を得る。

【0021】

表Iは、6つのセロトニン受容体における1-(2-m-メタンスルホンアミドフェニルエチル)-4-(m-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジンと1-(2-p-メタンスルホンアミドフェニルエチル)-4-(m-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン(米国特許No.3,170,926を参照)のKi(結合親和性)をその置換nMまたは%で表わした比較の結果を示す。

【0022】

【表1】

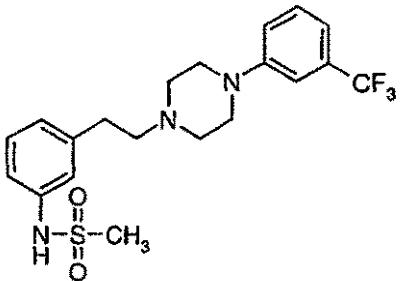
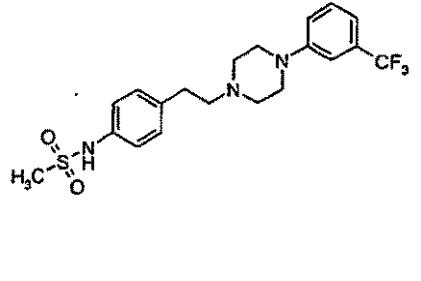
10

20

30

40

表 I

受容体		
5-HT _{1B}	1.7 nM	94.9 nM
5-HT _{1D}	1.2 nM	55.3 nM
5-HT _{1A}	0.95 nM	3.45
5-HT _{1E}	3876 nM	5% @ 1000 nM
5-HT _{1F}	32.3 nM	14% @ 1000 nM
5-HT ₇	103.8 nM	45

10

20

30

40

50

【 0 0 2 3 】

表 I は、1 - (2 - m - メタンスルホンアミドフェニルエチル) - 4 - (m - トリフルオロメチルフェニル) ピペラジンが、5 - HT_{1B} 受容体に対し、1 - (2 - p - メタンスルホンアミドフェニルエチル) - 4 - (m - トリフルオロメチルフェニル) ピペラジンと比べて 56 倍高い親和性をもつことを示す。さらに、表 I は、1 - (2 - m - メタンスルホンアミドフェニルエチル) - 4 - (m - トリフルオロメチルフェニル) ピペラジンが、5 - HT_{1D} 受容体に対し、1 - (2 - p - メタンスルホンアミドフェニルエチル) - 4 - (m - トリフルオロメチルフェニル) ピペラジンと比べて 45 倍高い親和性をもつことを示す。上記データは、1 - (2 - m - メタンスルホンアミドフェニルエチル) - 4 - (m - トリフルオロメチルフェニル) ピペラジンが、対応する位置異性体である 1 - (2 - p - メタンスルホンアミドフェニルエチル) - 4 - (m - トリフルオロメチルフェニル) ピペラジンと比べて、5 - HT_{1B} および 5 - HT_{1D} 受容体に対して驚くべき、予期しない高い結合親和性をもつという結論をサポートする。

【 0 0 2 4 】

本発明は、治療を必要とする患者に有効量の組合せ 5 - HT_{1B} および 5 - HT_{1D} 受容体アゴニストを投与することを含む、該患者における膀胱過活動または尿失禁の治療方法を提供する。

本明細書において用いる用語「組合せ 5 - HT_{1B} および 5 - HT_{1D} 受容体アゴニスト」は、5 - HT_{1B} および 5 - HT_{1D} 受容体における全または部分アゴニストである化合物を意味する。5 - HT_{1B} および 5 - HT_{1D} 受容体における部分アゴニストである化合物は、膀胱容量および括約筋 EMG 活性を少なくとも 20 % まで増加する十分な活性を示さなければならない。いずれの固有活性をもつ部分アゴニストでも、本発明方法にとって有用であるが、少なくとも約 50 % のアゴニスト効果 (Emax) をもつ部分アゴニストが好ましく、少なくとも約 80 % のアゴニスト効果 (Emax) をもつ部分アゴニストがより好ましい。5 - HT_{1B} および 5 - HT_{1D} 受容体における全アゴニストが最も好ましい。

【 0 0 2 5 】

適当な組合せ 5 - HT_{1B} および 5 - HT_{1D} 受容体アゴニストとして、R U 2 4 9 6 9、G R 1 2 7 9 3 5、エレトリプタン、ゾルミトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン、アビトリプタン、アンピロトリン、アルニジタン、B M S - 1 8 1 8 8 5 - (3 - [3 - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピリミジル) - 1 - ピペラジニル] プロピル] - 5

- (1,2-ジオキソ-4-メチル-3-シクロブテン-3-イル)アミノ-1H-インドール)および上記化合物のすべての二量体が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

上記化合物は、市販のものが入手可能であるか、または当業者であれば公知の処理および手順にしたがって容易に製造することができる(たとえば、米国特許No s. 4,196,209, 5,340,810, 5,545, 644, 5,466, 699, 4,997, 841, 5,298, 520, 5,434, 154, 5,624, 952および5,521, 188を参照)。

【0026】

さらに、本発明は、治療を必要とする患者に有効量の組合せ5-HT_{1A}、5-HT_{1B}および5-HT_{1D}受容体アゴニストを投与することを含む、該患者における膀胱過活動または尿失禁の治療方法を提供する。

本明細書において用いる用語「組合せ5-HT_{1A}、5-HT_{1B}および5-HT_{1D}受容体アゴニスト」は、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}および5-HT_{1D}受容体における全または部分アゴニストである化合物を意味する。5-HT_{1A}、5-HT_{1B}および5-HT_{1D}受容体における部分アゴニストである化合物は、膀胱容量および括約筋EMG活性を少なくとも20%まで増加する十分な活性を示さなければならない。いずれの固有活性をもつ部分アゴニストでも、本発明方法にとって有用であるが、少なくとも約50%のアゴニスト効果(Emax)をもつ部分アゴニストが好ましく、少なくとも約80%のアゴニスト効果(Emax)をもつ部分アゴニストがより好ましい。5-HT_{1A}、5-HT_{1B}および5-HT_{1D}受容体における全アゴニストが最も好ましい。

【0027】

適当な組合せ5-HT_{1A}、5-HT_{1B}および5-HT_{1D}受容体アゴニストとして、式(I)の化合物およびGR46611(たとえば、J.Med.Chem.(1996), 39(24)4717-4726を参照)が挙げられるが、これらに限定されるものではない。GR46611は、当業者であれば公知の処理および手順にしたがって容易に製造することができる。

【0028】

別の態様において、本発明は、治療を必要とする患者に有効量の5-HT_{1B}受容体アゴニスト、5-HT_{1D}受容体アゴニストを投与するかまたは5-HT_{1D}受容体アゴニストと併用する有効量の5-HT_{1B}受容体アゴニストを投与することを含む、該患者における膀胱過活動または尿失禁の治療方法を提供する。

より好ましくは、本発明は、治療を必要とする患者に5-HT_{1D}受容体アゴニストと併用する有効量の5-HT_{1B}受容体アゴニストを投与することを含む、該患者における膀胱過活動または尿失禁の治療方法を提供する。

【0029】

本明細書において用いる用語「5-HT_{1B}受容体アゴニスト」は、5-HT_{1B}受容体における全または部分アゴニストである化合物を意味する。5-HT_{1B}受容体における部分アゴニストである化合物は、膀胱容量および括約筋EMG活性を少なくとも20%まで増加する十分な活性を示さなければならない。いずれの固有活性をもつ部分アゴニストでも、本発明方法にとって有用であるが、少なくとも約50%のアゴニスト効果(Emax)をもつ部分アゴニストが好ましく、少なくとも約80%のアゴニスト効果(Emax)をもつ部分アゴニストがより好ましい。5-HT_{1B}受容体における全アゴニストが最も好ましい。

【0030】

適当な5-HT_{1B}受容体アゴニストとして、SB216641-(N-[3-(2-ジメチルアミノ)エトキシ-4-メトキシフェニル]-2'-メチル-4'-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-(1,1'-ビフェニル)-4-カルボキサミド(米国特許5,801,170を参照)が挙げられるが、これに限定されるものではない。

10

30

40

50

【0031】

本明細書において用いる用語「5-HT_{1D}受容体アゴニスト」は、5-HT_{1D}受容体における全または部分アゴニストである化合物を意味する。5-HT_{1D}受容体における部分アゴニストである化合物は、膀胱容量および括約筋EMG活性を少なくとも20%まで増加する十分な活性を示さなければならぬ。いずれの固有活性をもつ部分アゴニストでも、本発明方法にとって有用であるが、少なくとも約50%のアゴニスト効果(Emax)をもつ部分アゴニストが好ましく、少なくとも約80%のアゴニスト効果(Emax)をもつ部分アゴニストがより好ましい。5-HT_{1D}受容体における全アゴニストが最も好ましい。

【0032】

10 適当な5-HT_{1D}受容体アゴニストとして、BRL-15572-3[4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1,1-ジフェニル-2-プロパノール(Eur.J.Pharmacol.,331(2/3),169-174(1997)を参照)が挙げられるが、これに限定されるものではない。

【0033】

本明細書において用いる用語「5-HT_{1D}受容体アゴニストと併用する5-HT_{1B}受容体アゴニスト」は、5-HT_{1D}受容体における全または部分アゴニストである第2の化合物と併用する5-HT_{1B}受容体における全または部分アゴニストである第1の化合物を意味する。

【0034】

さらに、本発明は、治療を必要とする患者に5-HT_{1B}受容体アゴニストおよび5-HT_{1D}受容体アゴニストと併用する有効量の5-HT_{1A}受容体アゴニストを投与することを含む、該患者における膀胱過活動または尿失禁の治療方法を提供する。

【0035】

本明細書において用いる用語「5-HT_{1A}受容体アゴニスト」は、5-HT_{1A}受容体における全または部分アゴニストである化合物を意味する。5-HT_{1A}受容体における部分アゴニストである化合物は、膀胱容量および括約筋EMG活性を少なくとも20%まで増加する十分な活性を示さなければならぬ。いずれの固有活性をもつ部分アゴニストでも、本発明方法にとって有用であるが、少なくとも約50%のアゴニスト効果(Emax)をもつ部分アゴニストが好ましく、少なくとも約80%のアゴニスト効果(Emax)をもつ部分アゴニストがより好ましい。5-HT_{1A}受容体における全アゴニストが最も好ましい。

【0036】

適当な5-HT_{1A}受容体アゴニストとして、8-OH-ジイソプロピルアミノテトラリン、イプサビロン(米国特許4,818,756を参照)、ブスピロン(米国特許3,717,634を参照)、フレシノキサン(米国特許4,833,142を参照)、ウラピジル(米国特許3,957,786を参照)、ジェピロン(米国特許4,423,049を参照)、A-74283-(+,-)trans-2-(4-(3a,4,4a,6a,7,7a-ヘキサヒドロ-4,7-エテノ-1Hシクロブト[F]イソインドール-1,3-ジオニル)-ブチル)-9-メトキシ-2,2,2a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-ベンズ[e]イソインドール(WO90/06927を参照)、U-92016A-[(+)-R]-2-シアノ-N,N-ジプロピル1-8-アミノ-6,7,8,9-テトラヒドロ-3H-ベンズ[e]インドール](米国特許5,650,427を参照)、U-89968E,(3,4-ジクロロフェニル):4-[6-オキサゾール-5-イルピリジン-2-イルメチルアミノ)メチル]ピペリジン-1-イル:メタノン、4-ジクロロフェニル):4-[6-アゼチジノピリジン-2-イルメチルアミノ)メチル]ピペリジン-1-イル:メタノン、F11440-(4-メチル-2-4-(4-(ピリミジン-2-イル)-ピペラジノ)-ブチル]-2H,4H-1,2,4-トリアジン-3,5-ジオン)および上記化合物のすべての二量体が挙げられるが、これに限定されるものではない。

【0037】

本発明の目的にとって、当然のことながら、「5-HT_{1B}受容体アゴニストおよび5-HT_{1D}受容体アゴニストと併用する5-HT_{1A}受容体アゴニスト」は、組合せて、5-HT_{1A}受容体、5-HT_{1B}受容体および5-HT_{1D}受容体における全または部分アゴニストである少なくとも2つの化合物を意味する。たとえば、「5-HT_{1B}受容体アゴニストおよび5-HT_{1D}受容体アゴニストと併用する5-HT_{1A}受容体アゴニスト」は、5-HT_{1B}および5-HT_{1D}受容体における活性を有する化合物と併用する5-HT_{1A}受容体における活性を有する化合物である。別の言い方をすると、「5-HT_{1B}受容体アゴニストおよび5-HT_{1D}受容体アゴニストと併用する5-HT_{1A}受容体アゴニスト」は、5-HT_{1D}受容体における活性を有する化合物と併用する5-HT_{1A}および5-HT_{1B}受容体における活性を有する化合物である。当然のことながら、本発明は、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}および5-HT_{1D}受容体における全または部分アゴニスト活性が得られるいすれの組合せをも包含する。

【0038】

当然のことながら、上記の5-HT_{1A}、5-HT_{1B}および/または5-HT_{1D}受容体における全または部分アゴニスト活性をもつ化合物が、さらなる受容体における活性をもちうる。たとえば、5-HT_{1B}および5-HT_{1D}受容体における全または部分アゴニスト活性をもつ化合物が、5-HT_{1F}受容体またはアドレナリンまたはコリン受容体などの非5-HT受容体における全または部分アゴニスト活性をもつことができる。

【0039】

表ⅠⅠは、6つのセロトニン受容体における式(I)の化合物のK_i(結合親和性)をその置換nMまたは%で表わした比較の結果を示す。

【0040】

【表2】

表ⅠⅠ クローニングされたヒトセロトニン受容体における結合および機能データ

構造	5-HT _{1A}	5-HT _{1B}	5-HT _{1D}	5-HT _{1E}	5-HT _{1F}	5-HT ₇				
							K _i	EC ₅₀	E _{max}	K _b
式I		.95	1.7	1.2	3876	32.3	103.8			
							EC ₅₀	.9	.7	161.5
							E _{max}	88.2	93.4	95.5
							K _b			
										アゴニスト アゴニスト アゴニスト

【0041】

表ⅠⅠは、式(I)の化合物が、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}および5-HT_{1D}受容体におけるアゴニストであることを示す。

したがって、また本発明は、治療を必要とする患者に有効量の式(I)の化合物を投与することを含む、該患者における膀胱過活動または尿失禁の治療方法を提供する。

本明細書で用いる用語「治療する」または「治療」は、防止すること、予防すること、抑止すること、および遅延化すること、終了させること、または結果として起こる症状の進行、重篤度を逆行させるなどの一般に認められた意味を包含する。したがって、本発明方法は、治療的および予防的投与の両方を包含する。

【0042】

本明細書で用いる用語「膀胱過活動」および「排尿筋過活動」は、頻尿、尿意逼迫、夜間多尿および/または尿失禁の症状を引き起こすかまたは提示する膀胱の活動を意味する。本明細書で用いる用語「頻尿」は、膀胱の頻繁な排出の必要を意味する。用語「尿意逼迫」は、制御できないかもしれない切迫している排泄に対する緊急な感覚を意味する。本明細書で用いる用語「夜間多尿」は、排泄のために睡眠中に頻繁に目を覚ますこととして定義される。膀胱過活動に関連する身体状態として、膀胱活動亢進、膀胱過反射、不安定膀胱

10

20

30

40

50

胱、神経因性膀胱、無抑制膀胱収縮が挙げられるが、これらに限定されるものではない。本発明の目的にとって、当然のことながら、用語「膀胱」および「排尿筋」は、互換性である。

【0043】

本明細書で用いる用語「尿失禁」は、患者の膀胱活動から起こるいずれかの量の尿の自発的でない患者の身体からの排泄を意味する。

本明細書で用いる用語「切迫性尿失禁」は、患者の膀胱活動から起こるいずれかの量の尿の自発的でない患者の身体からの排泄を意味する。切迫性尿失禁は、過剰な膀胱内圧によって引き起こされる。

本明細書で用いる用語「ストレス性尿失禁」は、患者の尿道括約筋の弱さから起こるいずれかの量の尿の自発的でない患者の身体からの排泄を意味する。 10

膀胱過活動がない状態で、咳、笑いまたはくしゃみ中の漏れまたは尿をもたらす尿道括約筋の弱さが、ストレス性尿失禁の原因である。

【0044】

尿失禁は、尿道括約筋および膀胱の筋肉の制御不全の現れである。このような筋肉は、システムが正しく機能しているときは調和している。尿道括約筋は、排尿するために本人が意識的に括約筋を緩めるとき以外は、膀胱の筋肉によって持続的に行使される圧力を制止するのに十分な程度に強くなければならない。膀胱の筋肉によって持続的に行使される過剰の力の結果として膀胱内の圧力が高くなりすぎるとき、あるいは正常な膀胱内圧を制止するには尿道括約筋が弱すぎるときに尿失禁が起こる。尿失禁は、大きくは、切迫性失禁とストレス性失禁に分類される。患者には、「混合尿失禁」または「混合失禁」と呼ばれる切迫性とストレス性失禁の両方が見られることが多い。当然のことながら、切迫性失禁、ストレス性失禁および混合失禁は、用語「尿失禁または失禁」の範囲に入る。 20

【0045】

本発明方法は、膀胱過活動および尿失禁のいずれか単独または両方を治療および制御するために、このような治療を必要とするどのような年齢の患者においても用いられる。本発明方法は、尿失禁のいずれか1つ、またはストレス性、切迫性および混合型のすべてを治療および制御するために、このような治療を必要とするどのような年齢の患者においても用いられる。膀胱過活動または尿失禁の原因は、本発明の利点に対して重大なものではない。たとえば、中枢神経系、末梢神経系、膀胱または尿道の劣化、および膀胱または尿道の感染によって引き起こされる失禁はすべて、本発明方法によって効果的に治療される。 30

【0046】

パーキンソン病、多発性硬化症、脊髄損傷、卒中およびアルツハイマー病などの種々の神経学的障害によって生じたかまたは引き起こされた膀胱過活動および尿失禁のタイプはすべて、本発明方法によって効果的に治療される。さらに、前立腺炎、慢性前立腺炎様症候群、尿道炎、排尿筋不安定、間質性膀胱炎、尿路感染症、排尿開口部閉塞、良性前立腺過形成、糖尿病または陰門痛などの下部尿路に集中する種々の障害によって引き起こされるかまたは生じた膀胱過活動および失禁はすべて、本発明方法によって効果的に治療される。またさらに、骨盤外科手術、骨盤内臓の放射線療法または膀胱および尿道の位置における解剖学的变化、エストロゲン産生停止の結果としての尿道の劣化および膀胱活動亢進によってもたらされた膀胱過活動および尿失禁すべて、効果的に治療される。最終的に、突発性である膀胱過活動および失禁はすべて、本発明方法によって効果的に治療される。 40

【0047】

本発明方法が、膀胱の有効容量を増加し、同時に尿道を管理する筋肉の収縮性および神経系制御を増大することが後記実施例によって証明されるだろう。したがって、本発明が、膀胱有効容量を増加し、膀胱周辺の自発的でない膀胱活動を減少することによって、膀胱過活動および失禁の両方を制御することが明らかである。さらに、本発明は、尿道括約筋の制御を増進し、尿道筋肉組織の調子を改善することによって、ストレス性失禁を制御する。

【0048】

10

20

30

40

50

成体の雌性ネコを クロラロース (5 0 - 7 5 m g / k g i . v .) で麻酔した。全身の血圧および心拍数を測定するために、1つのカテーテルを頸動脈に挿入した。

薬剤を投与するために、第2のカテーテルを橈骨静脈に挿入した。正中腹壁切開の後、ドームを通して膀胱にカニューレを挿入し、液体の注入および膀胱内圧を記録できるようにした。尿道は、排尿反射中の液体の排出専用のままであった。

【 0 0 4 9 】

膀胱を空にし、食塩水で注入 (0 . 5 m l / 分) を開始し、次いで、液体の放出および膀胱収縮 (すなわち、排尿) が起こる容量を記録することによって、経膀胱の膀胱内圧測定図 (C M G) を記録した。この容量は、膀胱容量として定義される。腔内アプローチによって尿道の 0 . 5 c m 以内に設置した双極子フック電極で尿道周囲筋肉組織から E M G 活性を記録した。生理食塩水注入条件下で膀胱容量および E M G 活性を設立した後、注入カニューレを切り替えて、0 . 5 % 酢酸溶液を注入し、膀胱内圧測定を繰り返した。

【 0 0 5 0 】

膀胱内圧測定に続いて、膀胱を継続的に満たし、液体の放出をともなう周期的な膀胱収縮を起こした。この周期的な膀胱活動の間に、ビヒクルまたは薬剤を投与した。5分以内に、膀胱は空になった；もう1つの C M G を行って、膀胱容量および E M G 活性を再度測定した。次いで、膀胱を継続的に満たし、周期的な収縮を起こして、液体を放出させ、これらの周期的収縮の頻度を15分にわたって測定し、収縮頻度における薬剤の効果を記録した。累積用量応答曲線を作成するために、この手順を薬剤を增量しながら繰り返した。

【 0 0 5 1 】

G R 4 6 6 1 1 および G R 1 2 7 9 3 5 を 2 , 3 滴の酢酸を添加して生理食塩水に溶解した。すべてのほかの薬剤も生理食塩水に溶解した。

コントロール条件下 (図 1 A) 、約 5 m l の生理食塩水を最初は空の膀胱へ注入した後、膀胱内圧の大幅 (3 0 - 5 0 c m H₂O) で急速な増加、すなわち、中枢神経経路によって媒介された排尿収縮を記録した。これらの排尿収縮が起こる容積が、膀胱容量を定義する。酢酸の注入と切り替えた後 (図 1 B) 、膀胱容量、収縮振幅および収縮持続時間が減少し、収縮頻度は増加した。食塩水の注入中に非常に小さい尿道周囲 E M G 活性が記録され、酢酸の注入中にわずかに減少した (図 2 および 3) 。コントロール期間において記録される少量の E M G 活性が、膀胱収縮中または直後に生じ、それは短期 (1 5 0 ~ 3 5 0 ミリ秒) の静止状態によって分断された活性の相群発から構成された (各群発は 1 5 0 ~ 3 0 0 ミリ秒持続する) 。

【 0 0 5 2 】

ゾルミトリプタンおよび G R 1 2 7 9 3 5 などの組合せ 5 - H T_{1B} および 5 - H T_{1D} 受容体アゴニストまたは G R 4 6 6 1 1 および L Y 2 1 7 1 0 1 などの組合せ 5 - H T_{1A} 、 5 - H T_{1B} および 5 - H T_{1D} 受容体アゴニストのいずれかの投与によって、膀胱容量の用量依存的増加が生じた (図 2 A 、 3 A 、 4 A および 5 A) 。膀胱容量における増加は、排尿閾値容量に到る収縮の振幅または持続時間の変化を伴わなかった (図 1 C および 7 A) 。ゾルミトリプタン、 G R 1 2 7 9 3 5 、 G R 4 6 6 1 1 および L Y 2 1 7 1 0 1 の投与は、排尿収縮頻度も減少した (図 2 B 、 3 B 、 4 B および 5 B) 。ゾルミトリプタン、 G R 1 2 7 9 3 5 、 G R 4 6 6 1 1 および L Y 2 1 7 1 0 1 の投与は、外部尿道括約筋 (「 E U S 」) 筋電図 (「 E M G 」) 活性も増加した (図 1 C 、 2 C 、 3 C 、 4 C 、 5 C および 7 A) 。

【 0 0 5 3 】

5 - H T_{1A} 受容体アンタゴニストである W A Y 1 0 0 6 3 5 は、式 (I) の化合物の投与によって誘発された低血圧、徐脈、収縮頻度の減少および E M G 活性の増大を部分的に逆行させた (図 7 B) 。 W A Y 1 0 0 6 3 5 投与後の L Y 2 1 7 1 0 1 の投与は、もはや低血圧、徐脈または E M G 活性の増大を生じないが、 W A Y 1 0 0 6 3 5 投与後の L Y 2 1 7 1 0 1 の投与は、排尿収縮頻度の減少および膀胱容量の増加を持続させた (図 6 A 、 6 B 、 6 C および 7 C) 。

【 0 0 5 4 】

10

20

30

40

50

結果から、組合せ 5 - HT_{1B} および 5 - HT_{1D} 受容体アゴニストまたは組合せ 5 - HT_{1A} 、 5 - HT_{1B} および 5 - HT_{1D} 受容体アゴニストのいずれかの投与が、膀胱容量を増加することが示される。膀胱容量における増加は、膀胱過活動および尿失禁の治療のための有用性を示す。

さらに、結果から、組合せ 5 - HT_{1B} および 5 - HT_{1D} 受容体アゴニストまたは組合せ 5 - HT_{1A} 、 5 - HT_{1B} および 5 - HT_{1D} 受容体アゴニストのいずれかの投与が、EUS の EMG 活性を増大することが示される。EMG 活性の増大は、ストレス性尿失禁の治療のための有用性を示す。

【 0055 】

最終的に、結果から、いったん、膀胱収縮の大きさが、処置前に達したように、処置後に 10 有効に生じる排尿に達すると、組合せ 5 - HT_{1B} および 5 - HT_{1D} 受容体アゴニストまたは組合せ 5 - HT_{1A} 、 5 - HT_{1B} および 5 - HT_{1D} 受容体アゴニストのいずれかの投与が、膀胱収縮の大きさにおいて無効であったことが示される。これは、最初に抗コリン薬であった現行の膀胱過活動および失禁用医薬が、膀胱収縮力を損なうことによって、排尿の効率を低下し、残尿を増加するという事実を考慮すると重要である。

【 0056 】

本明細書で用いる用語「患者」は、ラット、モルモット、マウス、ネコ、イヌまたはヒトなどの哺乳動物である。当然のことながら、好ましい患者はヒトである。

当業者として、主治医は、標準的臨床および実験室試験および手順に基いて、膀胱過活動または尿失禁の治療を必要とする患者を容易に同定することができる。 20

本明細書で用いる用語「有効量」は、診断または治療の際に患者に所望の効果を提供する、式 (I) の化合物などの本発明のアゴニスト化合物の量または用量を意味する。

本明細書で用いる用語「アゴニスト化合物」は、組合せ 5 - HT_{1B} および 5 - HT_{1D} 受容体アゴニストまたは組合せ 5 - HT_{1A} 、 5 - HT_{1B} および 5 - HT_{1D} 受容体アゴニスト、 5 - HT_{1D} 受容体アゴニストと併用する 5 - HT_{1B} 受容体アゴニスト、 5 - HT_{1B} 受容体アゴニストおよび 5 - HT_{1D} 受容体アゴニストと併用する 5 - HT_{1A} 受容体アゴニストなどが挙げられる。

【 0057 】

当業者として、主治医は、公知の技術を用い、類似の状況下で得られた結果を観察することによって、有効量を容易に決定することができる。有効量または用量の決定において、主治医は、哺乳動物の種類；その大きさ、年齢および身体全体の健康；関与の程度または疾患の重篤度；個々の患者の反応；投与される特定のアゴニスト；投与形態；投与される製剤のバイオアベイラビリティ特性；選ばれる投与処方；併用薬の使用；およびその他の関連する状況などの多くの因子を考慮するが、これらに限定されるものではない。 30

式 (I) の化合物の有効量は、約 0.001 μg / 体重 kg / 日～約 100 mg / 体重 kg / 日の範囲で変化することが予想される。好ましい量は、約 0.001 μg / 体重 kg / 日～約 10 mg / 体重 kg / 日の範囲で変化することが予想される。特に好ましい量は、約 0.01 μg / 体重 kg / 日～約 1 mg / 体重 kg / 日の範囲で変化することが予想される。

【 0058 】

当然のことながら、本発明のアゴニスト化合物は、単独または併用で投与することができる。たとえば、組合せ 5 - HT_{1B} および 5 - HT_{1D} 受容体アゴニストを単独で投与する。しかし、5 - HT_{1D} 受容体アゴニストと併用する 5 - HT_{1B} 受容体アゴニストは、併用薬として投与される。

一般に、本発明のアゴニスト化合物の併用薬は、上記用量ガイドラインにしたがって各アゴニストの用量を選択し、体内で 2 つの化合物が同時に有効レベルで提供されるようないずれかの様式で各アゴニストを投与することによって創製される。それらは、1 回投与剤形で一緒に投与されてもよく、別時投与されてもよい。

【 0059 】

しかし、併用薬にとっては、1 つの医薬組成物として投与されるのが特に好ましく、した 50

がって、アゴニストの組合せを含む医薬組成物は、本発明の重要な具体例である。このような組成物は、医薬的に許容しうるどのような形態であってもよいが、経口使用できる医薬組成物が特に好ましい。このような併用的医薬組成物は、有効量の各化合物を含むが、有効量は、投与される化合物の1日用量に関連する。各併用剤の用量単位は、両方の化合物の1日用量を含んでもよいし、あるいは用量の1/3などの1日用量の一部を含んでもよい。あるいは、各用量単位が、一方の化合物の総1日用量および他方の化合物の部分用量を含んでもよい。このような場合、患者は、1つの併用薬の用量単位を1日1回摂取し、他方の化合物のみを含む単位を1回またはそれ以上摂取する。各用量単位に含まれるべき各薬剤の量は、その療法に選ばれた薬剤の性質および併用療法が行われる適応症などの他の因子に応じて変わる。

10

【0060】

膀胱過活動または尿失禁に苦しむ患者の治療を有効にすることにおいて、式(I)の化合物などの本発明のアゴニスト化合物は、該化合物をバイオアベイラブルにする、経口および非経口経路などのいずれかの剤形または様式にて投与することができる。たとえば、式(I)の化合物は、経口、皮下、経皮(percuteaneouslly)、筋肉内、静脈内、経皮(transdermally)、鼻腔内、経直腸などで投与することができる。経口投与が一般に好ましい。

製薬業者であれば、選択されたアゴニスト化合物の特定の性質、治療される疾患の状態、疾患の重篤度およびその他の関連する状況に応じて適当な投与剤形および様式を容易に選択することができる。投与経路は、何らかの変更をされてもよく、薬剤の物理的特性および患者および介護者にとっての便宜性によって制限される。

20

【0061】

当然のことながら、本発明のアゴニスト化合物を併用で投与する場合、各アゴニスト化合物を異なる経路で投与してもよい。たとえば、薬剤の一方を経口などの経路で投与し、他方を経皮などの第2の経路で投与してもよい。

式(I)の化合物などの本発明のアゴニスト化合物は、単独または医薬的に許容しうる担体または賦形剤と組合せた医薬組成物の形態で投与することができ、その比率および性質は、選択された化合物の溶解度および他の化学的特性、選択された投与経路および標準的製剤手順によって決定される。本発明アゴニスト化合物は、それ自体有効であるが、安定性、結晶化の便宜性、溶解度の増加など濃縮目的で医薬的に許容しうる塩の形態で製剤および投与することができる。

30

【0062】

別の態様において、本発明は、1つまたはそれ以上の不活性担体と混合あるいは併用して式(I)の化合物を含む組成物を提供する。これらの組成物は、たとえば、大量の発送品の作成の便宜的手段として、あるいは医薬組成物として有用である。

さらに詳しくは、本発明は、有効量の式(I)の化合物および1つまたはそれ以上の医薬的に許容しうる希釈剤または担体を含む医薬組成物を提供する。

40

【0063】

医薬組成物は、製薬業界で公知の様式で製造する。本発明の組成物の製造において、通常、有効成分を担体と混合するか、または希釈剤で希釈するか、または担体に封入し、カプセル、サシェ、紙または他の容器の形体にしてもよい。担体が希釈剤となる場合、担体は、ビヒクル、賦形剤または有効成分のための媒体となる固体、半固体または液体物質であってもよい。組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁液剤、エマルジョン、液剤、シロップ剤、エアロゾル剤、たとえば10重量%以下の有効化合物を含む軟膏剤、軟および硬ゼラチンカプセル剤、座剤、滅菌注射液および滅菌包装粉末の形体であることができる。

【0064】

適当な担体、賦形剤および希釈剤として、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、ゴム、アカシア、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリ

50

ドン、セルロース、水シロップ、メチルセルロース、メチルおよびプロピルヒドロキシベンゾエート、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鉱物油が挙げられる。製剤はさらに、滑沢剤、湿潤化剤、乳化剤および懸濁化剤、保存剤、甘味剤または香味剤を含む。本発明組成物は、当業界で公知の手順を用いて患者へ投与された後に、有効成分の放出が速放性、徐放性または遅延放出性となるように製剤することができる。

【0065】

本発明組成物は、各単位投与剤形中に、有効成分を好ましくは約1mg～約500mg、より好ましくは約5mg～約300mg（たとえば、25mg）を含むように製剤される。用語「単位投与剤形」は、ヒト患者および他の哺乳動物への单一投与に適した物理的に別々の単位を意味し、各単位は、所望の治療効果を生じるように計算された所定量の有効物質とともに適当な医薬的担体、希釈剤または賦形剤を含む。用語「有効成分」は、たとえば、式（I）の化合物を意味する。

10

一般に、すべての本発明組成物は、薬化学において通例の方法にしたがって製造される。本発明組成物の代表的な製剤のグループは、以下に言及するとおりであるが、このような製剤の原則は、非常によく知られているので詳細な議論は行わない。

20

【実施例】

【0066】

製剤例1

以下の成分を用いて、硬ゼラチンカプセル剤を製造する。

有効成分	量	
	(mg/カプセル)	
デンプン（乾燥）	5	
ステアリン酸マグネシウム	445	
合計	10	
	460mg	

【0067】

製剤例2

以下の成分を用いて、錠剤を製造する。

有効成分	量	
	(mg/カプセル)	
微結晶セルロース	10	
二酸化ケイ素、ヒュームド	640	
ステアリン酸	10	
合計	5	
	665mg	

30

成分を混和し、圧縮して各重量665mgの錠剤に成型する。

【0068】

以下の実施例において本発明をさらに説明し、前記一般式（I）の化合物の代表的な合成の典型を示す。試薬および出発物質は当業者には容易に入手可能である。本明細書において、以下の用語は、次のような意味をもつ：「eq」は当量；「g」はグラム；「mg」はミリグラム；「L」はリットル；「mL」はミリリットル；「μL」はマイクロリットル；「mol」はモル；「mmol」はミリモル；「psi」は毎平方インチ当たりポンド；「min」は分；「h」は時間；「」は摂氏温度；「TLC」は薄層クロマトグラフィー；「HPLC」は高性能液体クロマトグラフィー；「」はテトラメチルシランからの低磁場ppm；「THF」はテトラヒドロフラン；「de」はジアステレオマー過剰；「i-PrOH」はイソプロピルアルコール；「EtOH」はエタノール；「MeOH」はメタノール；および「DMF」はジメチルホルムアミドである。

40

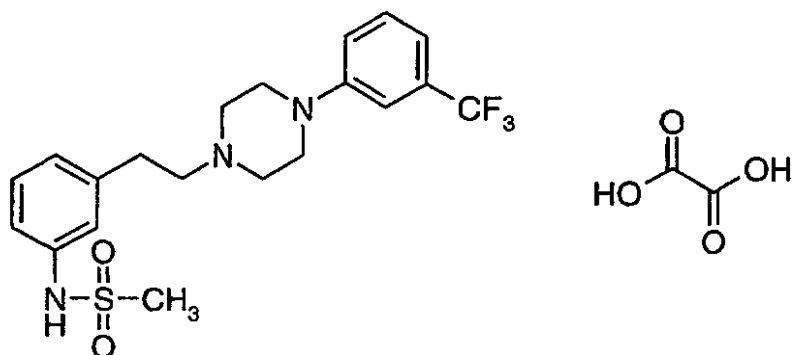
【0069】

実施例1

1-(2-m-メタンスルホニアミドフェニルエチル)-4-(m-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン・オキサレートの製造

50

【化6】



10

反応工程式I、ステップA：87.0mL (1.0mol e) の塩化オキサリルを滴下しながら、トルエン400mL中の36.2g (0.2mol e) の3-ニトロフェニル酢酸 (1) を周囲温度にて攪拌する。添加完了後、反応物を周囲温度にて1時間攪拌する。発熱反応が起こるまで (約56°) 、溶液をゆっくりと加熱する。次いで、反応が鎮まるまで外部熱源を取り外す。さらに2時間加熱還流を続ける (約95°) 。溶液を蒸発して酸塩化物中間体を粘稠油状物で得る。この粗中間体をアセトン500mLに溶解し、この溶液を、21.2g (0.2mol e) の炭酸ナトリウム、46.0g (0.2mol e) のN-(2,6-トリフルオロオルト-m-トルイル)ピペラジン (2) 、250mLの水および250mLのアセトンを含む攪拌混合物に滴下する。時々冷却して温度を30°以下に維持する。この混合物を周囲温度にて16時間攪拌する。反応混合物からアセトンを蒸発し、残っている溶液をジエチルエーテルで3回抽出する。抽出物を水、2N HCl溶液および食塩水で連続的に洗浄する。硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過した後、容積を蒸発して、次工程に用いるのに十分な純度の69.9g (97%) のアミド (3) を粘稠油状物で得る。

20

【0070】

反応工程式I、ステップB：テトラヒドロフラン (THF) 700mLに溶解した69.7g (0.19mol e) のアミド (3) の溶液を380mL (0.38mol e) の1Mボラン / THF 溶液に加える。この添加中、温度は30°に上がる。この得られる溶液を周囲温度にて16時間攪拌する。5°に冷却後、216mLの2N HCl溶液を滴下する。得られる溶液からTHFを蒸発する。残っている残渣に650mLの6N HClを加え、この混合物を約90°にて1時間加熱する。冷却し、5N水酸化ナトリウムにて塩基化 (pH > 12) する。この混合物をジエチルエーテルで3回抽出する。抽出物を水および食塩水で洗浄する。乾燥 (硫酸ナトリウム) および濾過後、溶液を蒸発して64.3g のピペラジン (4) をオレンジ色油状物で得る。前記油状物の酢酸エチル溶液に、1当量のp-トルエンスルホン酸を加えるとトシレート塩が沈澱する。この塩をエタノールから再結晶して51.3g (49%) の黄色板状晶を得る。mp 215-217°。元素分析C、H、N。

30

【0071】

反応工程式I、ステップC：エタノール225mL中の遊離塩基としての19.0g (0.05mol e) のピペラジン (4) の溶液を60psiおよび周囲温度にて2.5g のラニーニッケルで2時間水素添加する。溶液を濾過し、次いで蒸発して固体を得る。ヘキサンから再結晶して、10.4g (59%) のアミン (5) を無色結晶で得る。mp 70-72°。元素分析：C、H、N。¹H NMR (DMSO-d₆)：2.45-2.65 (m, 8H)、3.17-3.27 (m, 4H)、4.93 (s, 2H)、6.32-6.45 (m, 3H)、6.85-7.45 (m, 5H)。

40

【0072】

別法として、反応工程式I、ステップCを以下のように行うことができる：ピペラジン (4) をエタノール (100%、60mL) に溶解し、4つに分割する (3 × 30mL およ

50

び $1 \times 15 \text{ mL}$)。各部分をさらにエタノール (100%、100mL) に溶解し、Pd/C (10%、1.5g) を最初の3つに、1.0g を最後の1つに) を加える。得られる溶液を H_2 下 (60 psi) に置き、60 psi を維持するためにさらに H_2 を導入しながら還元を行う。 H_2 は、各部分について、それぞれ 20.5、21.5、17.5 および 4 時間消費される。反応の完了を陽イオン質量分析にてモニターする。部分をセライトで濾過し、無水エタノールで灌ぐ。部分を合わせ、減圧濃縮して、アミン (5) (52.27g、99%) を油状物を得る。

【0073】

反応工程式 I、ステップ D : 12.5 mL のピリジンに溶解した 1.4 g (4.0 mmol) のアミン (5) の冷溶液 (<10) に、0.38 mL (5.0 mmol) の塩化メタンスルホニルを滴下する。得られる溶液を周囲温度にて 16 時間攪拌する。溶液に 60 mL の冷水を注ぎ、ジエチルエーテルで 3 回抽出する。抽出物を水および食塩水で洗浄する。乾燥 (硫酸ナトリウム) および濾過後、溶液を蒸発して 2.13 g のオレンジ色油状物を得る。フラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 100/3、シリカゲル) により、1.83 g の 1-(2-m-メタンスルホンアミドフェニルエチル)-4-(m-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジンを得る。

【0074】

別法として、反応工程式 I、ステップ D を以下のように行うことができる：無水ピリジン (420 mL) 中のアミン (5) (47.25 g、0.135 mol) を 5 に冷却する。5 に維持しながら、塩化メタンスルホニル (13 mL、0.169 mol) を 30 分間かけて滴下する。溶液を周囲温度まで温め、16 時間攪拌する。溶液を 2 つの部分 (250 mL) に分割し、別々に抽出する。各部分に H_2O (1 L、0) を加え、 Et_2O (250 mL、3 回) で抽出する。合わせた Et_2O 層を H_2O および食塩水で 2 回洗浄する。洗浄した Et_2O 層を乾燥 (Na_2SO_4) する。別々にした部分を再度合わせ、溶媒を減圧除去して、油状物を得る。油状物をトルエン (250 mL) で 3 回処理し、減圧乾燥して、残留ピリジンを除去する。粗 1-(2-m-メタンスルホンアミドフェニルエチル)-4-(m-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン (55.9 g、97%) を得る。

【0075】

粗 1-(2-m-メタンスルホンアミドフェニルエチル)-4-(m-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジンを 4 つのバッチに分割し、4 つのシリカゲルカラムにてフラッシュクロマトグラフィーに付す。第 1 のカラムの 1-(2-m-メタンスルホンアミドフェニルエチル)-4-(m-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン (9.95 g) およびシリカゲル (550 g) を 1% ~ 5% のメタノール勾配、0.1% NH_4OH 、塩化メチレンでバランスで溶離する。第 1 のカラムの 1-(2-m-メタンスルホンアミドフェニルエチル)-4-(m-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン (10.5 g) およびシリカゲル (0.55 kg) を塩化メチレン : MeOH : NH_4OH (96.5 : 3 : 0.5) で溶離する。第 3 および第 4 のカラムをシリカゲル (1.4 kg) で充填し、1-(2-m-メタンスルホンアミドフェニルエチル)-4-(m-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン (14.64 g および 20.03 g) をロードする。第 3 のカラムの勾配は 3% ~ 5% MeOH であり、第 4 のカラムの勾配は 3.5% ~ 4% MeOH であり、両方とも 0.5% NH_4OH を含み、残りは CH_2Cl_2 である。次いで、カラムを、移動相が塩化メチレン : MeOH : NH_4OH (94 : 5 : 1) である TLC に付し、UV (254 nm) で視覚化し、ニンヒドリンで着色する。純度 99% 以上の画分を合わせて、1-(2-m-メタンスルホンアミドフェニルエチル)-4-(m-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン (16.46 g) を得る。

オキサレート塩を形成し、酢酸エチル / メタノールから再結晶して、1.66 g (80%) の最終化合物 1-(2-m-メタンスルホンアミドフェニルエチル)-4-(m-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン・オキサレートを無色結晶で得る。mp 164. 元素分析 : C, H, N. $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d6) : 2.85 - 3.15 (m, 50

8 H) 、 3 . 0 (s 、 3 H) 、 3 . 3 5 - 3 . 5 0 (m 、 4 H) 、 7 . 0 - 7 . 5 (m 、 8 H) 、 9 . 7 3 (b r s 、 1 H) 。

【 0 0 7 6 】

実施例 1 a

1 - (2 - m - メタンスルホンアミドフェニルエチル) - 4 - (m - トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン・塩酸塩の製造

1 - (2 - m - メタンスルホンアミドフェニルエチル) - 4 - (m - トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン (9 9 % 、 9 . 0 9 g 、 2 1 . 3 m m o l) を最小量の無水ジエチルエーテルに溶解し、1当量の H C l (1 M ジエチルエーテル溶液、2 1 . 3 m L) で処理し、攪拌する。得られる粗固体を蒸発乾固し、次いで、最小量の熱 M e O H に溶解し、10 ゆっくりと冷却する。溶液をさらに - 1 0 に冷却し、濾過する。濾過ケーキを氷冷メタノールで洗浄し、乾燥し、オフホワイトの粉末 (5 . 5 0 g) を得る。粉末を最小量の熱 M e O H に再溶解し、周囲温度まで冷却する。結晶を - 1 0 に冷却し、濾過する。濾過ケーキを冷 M e O H で洗浄し、乾燥し、1 - (2 - m - メタンスルホンアミドフェニルエチル) - 4 - (m - トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン・塩酸塩 (4 . 5 0 g 、 4 5 %) を得る。 m p 1 9 8 - 1 9 9 、 I R (K B r) 1 6 0 6 c m ⁻¹ ; ¹ H N M R (d 6 - D M S O 、 2 5 0 M H z 、 6 m g / m L) 1 0 . 8 5 (b s 、 1 H) 、 9 . 7 8 (s 、 1 H) 、 7 . 4 7 (t 、 1 H) 、 7 . 3 1 (m 、 3 H) 、 7 . 0 6 (m 、 4 H) 、 3 . 9 8 (d 、 2 H) 、 3 . 6 3 (d 、 2 H) 、 3 . 1 5 (m 、 8 H) 、 2 . 9 9 (s 、 3 H) ; 元素分析：計算値： C ₂ ₀ H ₂ ₄ F ₃ N ₃ O ₂ S · H C l : C 、 5 1 . 7 8 ; H 20 、 5 . 4 3 ; N 、 9 . 0 6 。 実測値： C 、 5 1 . 6 9 ; H 、 5 . 5 3 ; N 、 8 . 9 4 。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 7 7 】

【 図 1 A 】 外部尿道括約筋の筋電図 (E M G) の活性および膀胱内圧における生理食塩水コントロ - ルの注入の効果である。

【 図 1 B 】 外部尿道括約筋の筋電図 (E M G) の活性および膀胱内圧における酢酸コントロ - ルの注入の効果である。

【 図 1 C 】 外部尿道括約筋の筋電図 (E M G) の活性および膀胱内圧における酢酸注入中の G R 1 2 7 9 3 5 後の効果である。

【 図 2 A 】 膀胱容量におけるゾルミトリプタンの投与の効果である。

【 図 2 B 】 膀胱収縮頻度におけるゾルミトリプタンの投与の効果である。

【 図 2 C 】 外部尿道括約筋の E M G 活性におけるゾルミトリプタンの投与の効果である。

【 図 3 A 】 膀胱容量における G R 1 2 7 9 3 5 の投与の効果である。

【 図 3 B 】 膀胱収縮頻度における G R 1 2 7 9 3 5 の投与の効果である。

【 図 3 C 】 外部尿道括約筋の E M G 活性における G R 1 2 7 9 3 5 の投与の効果である。

【 図 4 A 】 膀胱容量における G R 4 6 6 1 1 の投与の効果である。

【 図 4 B 】 膀胱収縮頻度における G R 4 6 6 1 1 の投与の効果である。

【 図 4 C 】 外部尿道括約筋の E M G 活性における G R 4 6 6 1 1 の投与の効果である。

【 図 5 A 】 膀胱容量における L Y 2 1 7 1 0 1 の投与の効果である。

【 図 5 B 】 膀胱収縮頻度における L Y 2 1 7 1 0 1 の投与の効果である。

【 図 5 C 】 外部尿道括約筋の E M G 活性における L Y 2 1 7 1 0 1 の投与の効果である。

【 図 6 A 】 膀胱容量における W A Y 1 0 0 6 3 5 後の L Y 2 1 7 1 0 1 の投与の効果である。

【 図 6 B 】 膀胱収縮頻度における W A Y 1 0 0 6 3 5 後の L Y 2 1 7 1 0 1 の投与の効果である。

【 図 6 C 】 外部尿道括約筋の E M G 活性における W A Y 1 0 0 6 3 5 後の L Y 2 1 7 1 0 1 の投与の効果である。

【 図 7 A 】 膀胱容量、心拍数、膀胱内圧および外部尿道括約筋の E M G 活性における L Y 2 1 7 1 0 1 の 1 回投与の効果。

【 図 7 B 】 膀胱容量、心拍数、膀胱内圧および外部尿道括約筋の E M G 活性における W A 50

Y 1 0 0 6 3 5 の 1 回投与の効果。

【図 7 C】膀胱容量、心拍数、膀胱内圧および外部尿道括約筋の E M G 活性における W A Y 1 0 0 6 3 5 後の L Y 2 1 7 1 0 1 の投与の効果。

【図 1 A】

Figure 1A

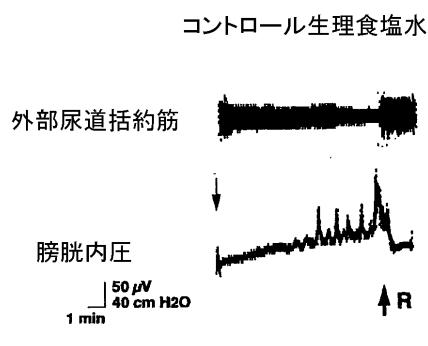


Figure 1A of 21

【図 1 B】

Figure 1B

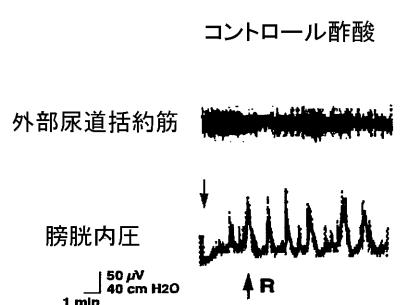


Figure 1B of 21

【図1C】

Figure 1C

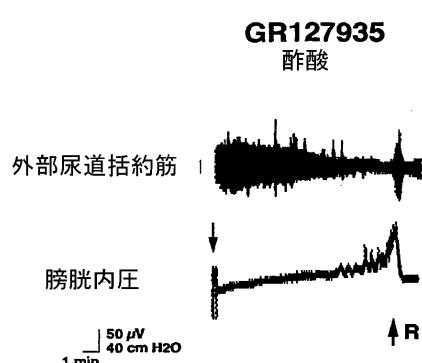


Figure 1C of 21

【図2A】

Figure 2A

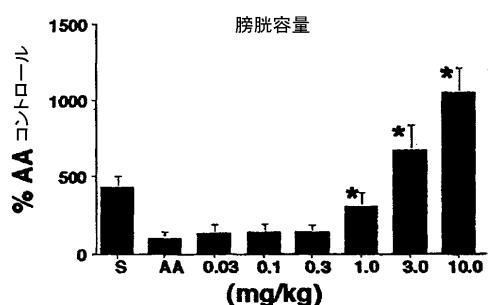
B. ゾルミトリプタン

Figure 2A of 21

【図2B】

Figure 2B

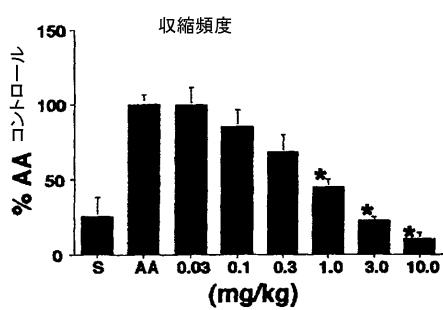
B. ゾルミトリプタン

Figure 2B of 21

【図2C】

Figure 2C

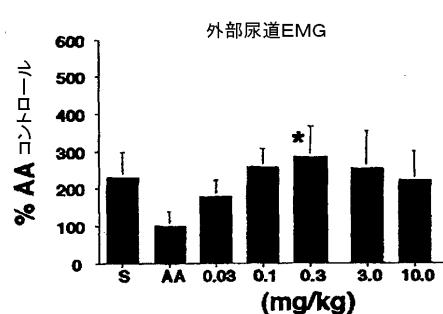
B. ゾルミトリプタン

Figure 2C of 21

【図3A】

Figure 3A

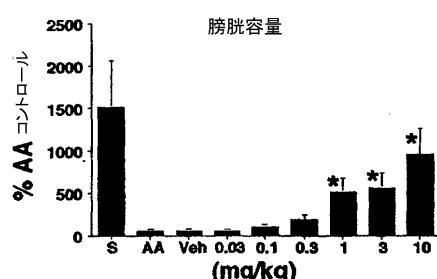
C. GR127935

Figure 3A of 21

【図3B】

Figure 3B

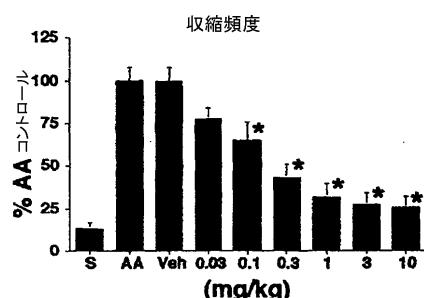
C. GR127935

Figure 3B of 21

【図3C】

Figure 3C

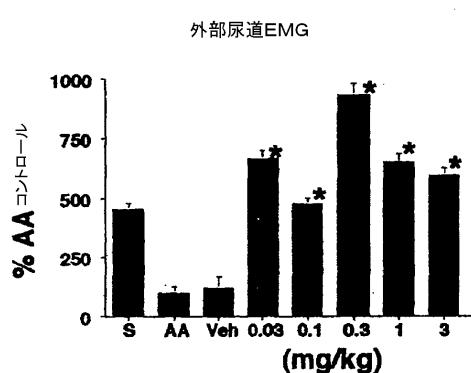
C. GR127935

Figure 3C of 21

【図4A】

Figure 4A

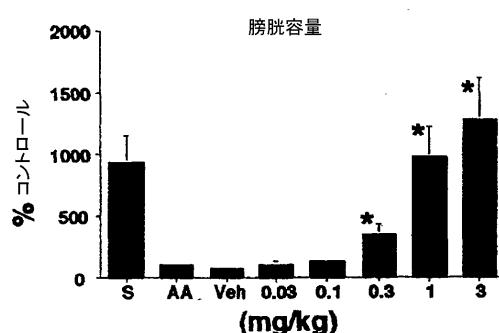
A. GR46611

Figure 4A of 21

【図4B】

Figure 4B

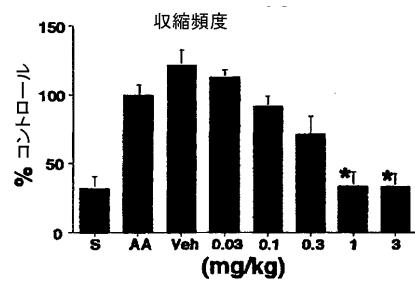
A. GR46611

Figure 4B of 21

【図4C】

Figure 4C

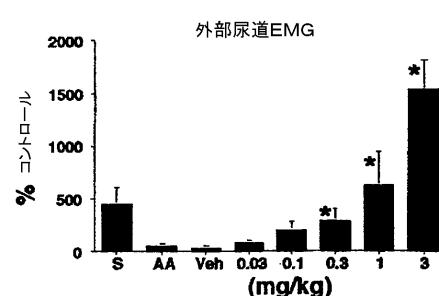
A. GR46611

Figure 4C of 21

【図5A】

Figure 5A

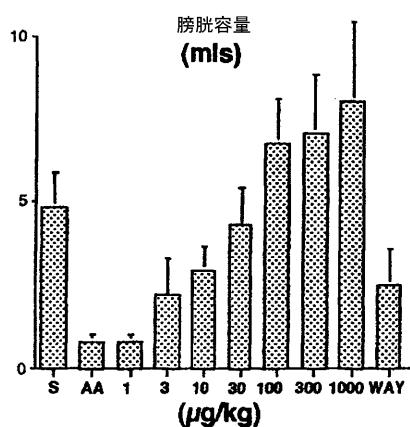
A. LY217101

Figure 5A of 21

【図5B】

Figure 5B

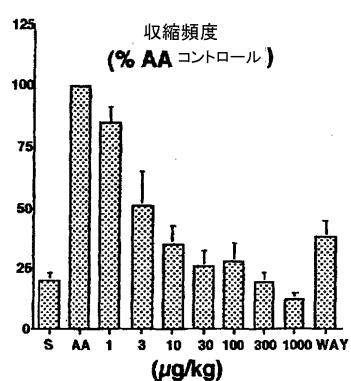
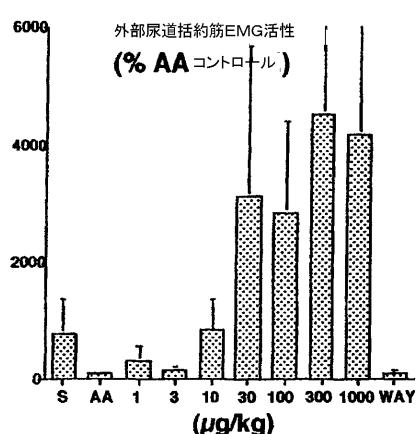
A. LY217101

Figure 5B of 21

【図5C】

Figure 5C

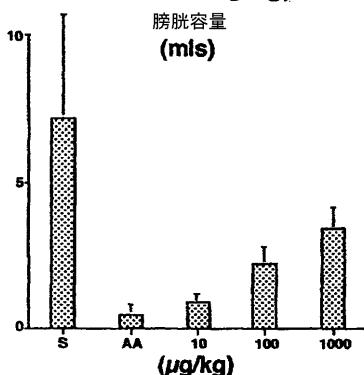
A. LY217101



【図6A】

Figure 6A

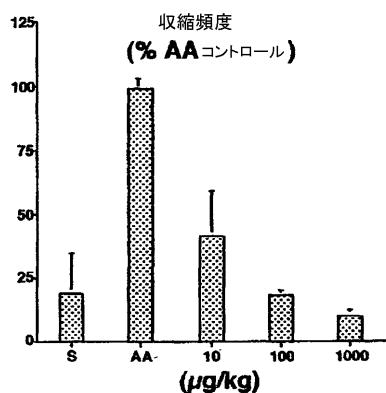
B. WAY100635 (0.3 mg/kg)後の LY217101



【図6B】

Figure 6B

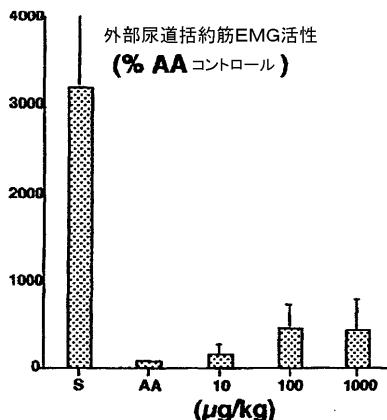
B. WAY100635 (0.3 mg/kg)後の LY217101



【図6C】

Figure 6C

B. WAY100635 (0.3 mg/kg)後の LY217101



【図7A】

Figure 7A

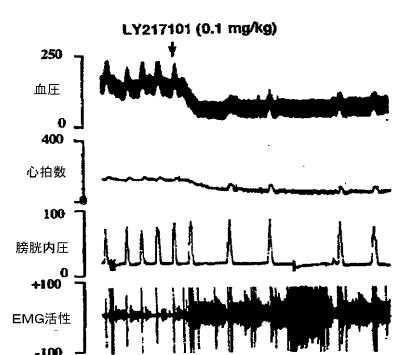


Figure 7A of 21

【図7B】

Figure 7B

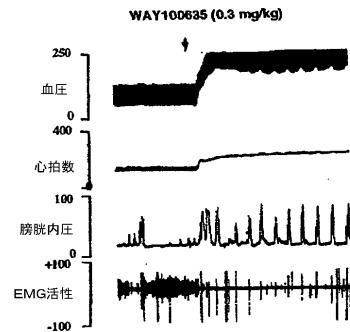


Figure 7B of 21

【図7C】

Figure 7C

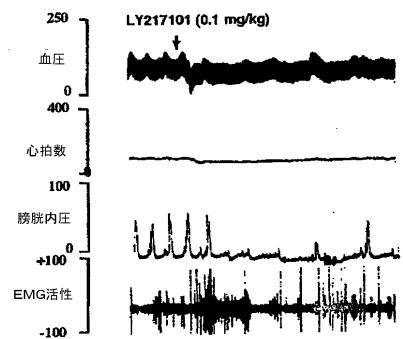


Figure 7C of 21

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
6 June 2002 (06.06.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/44159 A2

- (51) International Patent Classification⁵: C07D 295/00 46077 (US), THOMPSON, Dennis, Charles [US/US]; 1722 Friendship Drive, Indianapolis, IN 46217 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US01/42949 THOR, Karl, Bruce [US/US]; 109 Draymore Way, Morrisville, IN 27560 (US).
- (22) International Filing Date: 16 November 2001 (16.11.2001) (74) Agents: LENTZ, Nelsen, L. et al.; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).
- (25) Filing Language: English (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AT (utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, CZ (utility model), DE, DK, DK (utility model), DM, DZ, EC, EE, EE (utility model), ES, FI, FI (utility model), 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, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SE (utility model), SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (26) Publication Language: English (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
- (30) Priority Data: 60/250,203 29 November 2000 (29.11.2000) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).
- (72) Inventors; and (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
- (75) Inventors/Applicants (for US only): SCHAUER, John, Mehnert [US/US]; 135 Raintree Drive, Zionsville, IN

[Continued on next page]

(54) Title: 1-(2-m-METHANESULFONAMIDOPHENYLETHYL)-4-(m-TRIFLUOROMETHYLPHENYL)PIPERAZINE AND PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS AND SOLVENTS THEREOF

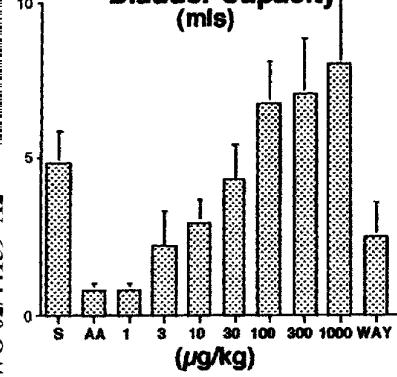


WO 02/44159 A2

A. LY217101

Bladder Capacity
(mls)

(57) Abstract: The present invention provides a compound of the formula (I), and the pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, which is useful for treating bladder over-activity or urinary incontinence.



WO 02/44159 A2



Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(iii)) for the following designations *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, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, IS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations *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, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, IS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*
- without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

-1-

1-(2-m-METHANESULFONAMIDOPHENYLETHYL)-4-(m-TRIFLUOROMETHYLPHENYL)PIPERAZINE AND PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS AND SOLVATES THEREOF

5

BACKGROUND OF THE INVENTION

Bladder over-activity and urinary incontinence are common conditions that present various symptoms that are at best embarrassing and at worst disabling. These 10 conditions are a frequent cause of elderly people's confinement to nursing homes and other protected environments. While they are more common among women than among men, at all ages, these conditions afflict significant numbers of both sexes. It is well known that many children past the usual age of toilet-training suffer from nocturnal enuresis, and that the elderly are quite likely to develop bladder over-activity or urinary 15 incontinence as they grow older. However, some studies have reported daily incontinence among as many as 17% of young, apparently healthy, women. Thus, it is clear that reliable and safe methods of treating bladder over-activity and urinary incontinence are seriously needed.

Bladder over-activity and urinary incontinence can result from various 20 neurological disorders; such as Parkinson's Disease, multiple sclerosis, spinal cord injury, stroke, and Alzheimer's Disease. Bladder over-activity can also result from various disorders localized to the lower urinary tract; such as prostatitis, prostatodynia, urethritis, interstitial cystitis, urinary tract infection, outlet obstruction, benign prostate hyperplasia, radiation therapy of the pelvic viscera, diabetes, or vulvodynia. Bladder over-activity can 25 also be idiopathic.

Thus, it is clear that bladder over-activity and urinary incontinence are major disorders of today. It is believed to afflict approximately 12 million people in the United States alone, and to occur in from 15 to 30% of the population over the age of 60. Its treatment at present is quite unsatisfactory.

30 The therapies currently used for certain conditions listed above often do not resolve bladder over-activity and incontinence. For example, L-dopa treats the motor symptoms of Parkinson's disease, but can actually exacerbate bladder over-activity. Likewise, surgical removal of the prostate and the use of alpha adrenergic receptor

-2-

antagonists can improve urine flow and decrease residual urine, but the symptoms of frequency, urgency, and nocturia often persist.

The mainstay therapy for treatment of bladder over-activity and incontinence are drugs that are muscarinic cholinergic receptor antagonists 5 ("anticholinergics") with varying degrees of calcium channel blocking activity. The only compounds prescribed in significant quantities are tolterodine and oxybutynin. Off-label use of tricyclic antidepressants, such as imipramine, which also exhibit significant anticholinergic properties is also practiced. These compounds work by blocking the excitatory effects of acetylcholine on the bladder smooth muscle, thus suppressing 10 bladder contractions and reducing bladder over-activity. Unfortunately, these compounds not only suppress bladder over-activity, but they also suppress normal bladder activity, which results in increases in residual urine, i.e., the bladder does not empty completely and the remaining urine provides a medium for bacterial growth and subsequent urinary 15 tract infections. A potential increase in residual volume is especially problematic for BPH patients who already have problems with residual urine due to obstruction of the urine outlet, i.e., the urethra. Thus, anticholinergic drugs are contraindicated for BPH patients. In addition, all of these "anticholinergics" cause undesirable side-effects typical of anticholinergic drugs such as dry mouth, constipation, etc., and the efficacy of anticholinergic compounds is only partial.

20 Currently, there are no medicines indicated for the treatment of stress urinary incontinence. Off-label use of sympathomimetics, such as pseudoephedrine, is practiced, but the efficacy is questionable. The only therapies currently recognized by physicians are behavioral modification, pelvic floor exercises, and surgery.

25 Over the last several years, various studies have implicated the neurotransmitter serotonin (5-hydroxytryptamine, 5HT) in control of lower urinary tract function. 5HT terminals and various receptor subtypes are intimately associated with spinal cord areas that contain afferent and efferent components of lower urinary tract neural control centers (Besson and Chacouch, *Pain Headache*, 9, 64-100 (1987); Y. Hosoya, et al., *Exp. Brain Res.*, 86, 224-228, (1991); M. Kojima, et al., *Cell Tissue Res.*, 30 229, 23-36 (1983); N. Rajaoefetra, *J. Comp. Neurol.*, 318, 1-17 (1992); K.B. Thor, et al., *Neuroscience*, 55, 235-252 (1993)). Pharmacological and physiological studies have indicated that the prevailing effects of 5HT receptor activation on the urinary bladder are

-3-

inhibitory. (M.J. Epsey, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 221, 167-170 (1992); Fakuda and Koga, *Exp. Brain Res.*, 83, 303-316 (1991); McMahon and Spillane, *Brain Res.*, 234, 237-249 (1982); Steers and deGroat, *Am. J. Physiol.*, R1441-1449 (1989); K.B. Thor, et al., *Brain Res. Dev. Brain Res.*, 54, 35-42 (1990); Thor and Katofias, *J. Pharmacol. Expt. Ther.*, 274, 1014-1024 (1996); and Thor et al., 1998).

It has been recognized that there are multiple types of 5-HT receptors. These receptors have been classified as 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ and 5-HT₇. The most heterogeneous of these classes appears to be 5-HT₁, subclassified as: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, and 5-HT_{1D} (Hamon et al., *Neuropsychopharmacol.*, 3(5/6), 349-360 (1990)) and 5-HT_{1E} (Leonhardt et al., *J. Neurochem.*, 53 (2), 465-471 (1989)). A human gene which expresses an additional 5-HT₁ subclass, 5-HT_{1F} was isolated by Kao and coworkers (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90, 408-412 (1993)).

Thus, it is clear that there is an unmet medical need for pharmaceuticals that are effective for the treatment of bladder over-activity and urinary incontinence, and free from undesired side effects. The present invention provides such pharmaceuticals.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

FIG. 1A, 1B, and 1C – The effect of control infusion of saline, control infusion of acetic acid and after GR127935 during the infusion of acetic acid on the activity of external urethral sphincter EMG and bladder pressure.

FIG. 2A, 2B, and 2C – The effect of the administration of zolmitriptan on bladder capacity, bladder contraction frequency, and external urethral sphincter EMG activity.

FIG. 3A, 3B, and 3C – The effect of the administration of GR127935 on bladder capacity, bladder contraction frequency, and external urethral sphincter EMG activity.

FIG. 4A, 4B, and 4C – The effect of the administration of GR46611 on bladder capacity, bladder contraction frequency, and external urethral sphincter EMG activity.

FIG. 5A, 5B, and 5C – The effect of the administration of LY217101 on bladder capacity, bladder contraction frequency, and external urethral sphincter EMG activity.

FIG. 6A, 6B, and 6C – The effect of the administration of LY217101 after WAY100635 on bladder capacity, bladder contraction frequency, and external urethral sphincter EMG activity.

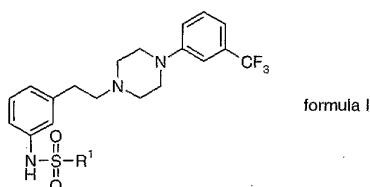
-4-

FIG. 7A, 7B, and 7C – The effect of the administration, in a single experiment, of LY217101, followed first by the administration of WAY100635, and secondly by the administration of LY217101, on bladder capacity, heart rate, bladder pressure, and external urethral sphincter EMG activity.

5

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides compounds of formula I:



wherein R¹ represents C₁-C₄ alkyl;

10 and the pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

In accordance with the present invention, there is provided a method of treating bladder over-activity or urinary incontinence in a patient in need of such treatment, comprising administering to the patient an effective amount of a combined 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor agonist.

15 The present invention also provides a method of treating bladder over-activity or urinary incontinence in a patient in need of such treatment, comprising administering to the patient an effective amount of a combined 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor agonist.

The present invention further provides a method of treating bladder over-activity or urinary incontinence in a patient in need of such treatment, comprising 20 administering to the patient an effective amount of a 5-HT_{1B} receptor agonist in combination with a 5-HT_{1D} receptor agonist.

25 Additionally, the present invention provides a method of treating bladder over-activity or urinary incontinence in a patient in need of such treatment, comprising administering to the patient an effective amount of a 5-HT_{1A} receptor agonist in combination with a 5-HT_{1B} receptor agonist and 5-HT_{1D} receptor agonist.

-5-

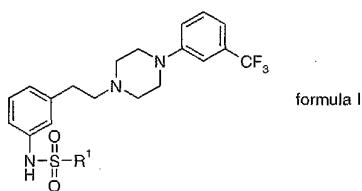
Furthermore, the present invention provides a method of treating bladder over-activity or urinary incontinence in a patient in need of such treatment, comprising administering to the patient an effective amount of a compound of formula I.

According to another aspect, the present invention provides the use of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for treating bladder over-activity or urinary incontinence.

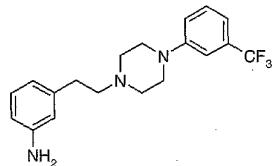
In addition, the present invention provides the use of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof for treating bladder over-activity or urinary incontinence.

Furthermore, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of formula I and one or more pharmaceutically acceptable diluents or carriers.

The invention further provides a process for preparing a compound of formula I



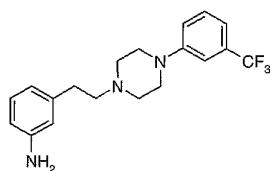
wherein R¹ represents C₁-C₄ alkyl, comprising sulfonylating a compound of the formula;



with a compound of the formula;
C₁-C₄alkylSO₂Lg;
wherein Lg is a suitable leaving group.

-6-

Furthermore, the invention provides a compound of the formula;



DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

5 As used herein the term "LY217101" refers to 1-(2-methanesulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluoromethylphenyl)piperazine (see example 1 below).

10 As used herein the term "C₁-C₄ alkyl" refers to straight or branched, monovalent, saturated aliphatic chains of 1 to 4 carbon atoms and includes, but is not limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, and t-butyl. It is understood that with regard to substituent R¹, methyl is preferred.

15 The present invention includes the hydrates and the pharmaceutically acceptable salts and solvates of the compound defined by formula I. The compound of this invention can possess a sufficiently basic functional group, and accordingly react with any of a number of inorganic and organic acids, to form a pharmaceutically acceptable salt.

20 The term "pharmaceutically acceptable salt" as used herein, refers to salts of the compound of formula I which are substantially non-toxic to living organisms. Typical pharmaceutically acceptable salts include those salts prepared by reaction of the compounds of the present invention with a pharmaceutically acceptable mineral or organic acid. Such salts are also known as acid addition salts. Such salts include the pharmaceutically acceptable salts listed in *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2-19 (1977) which are known to the skilled artisan.

25 Acids commonly employed to form acid addition salts are inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulfuric acid, phosphoric acid, and the like, and organic acids such as *p*-toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid,

-7-

benzenesulfonic acid, oxalic acid, *p*-bromophenylsulfonic acid, carbonic acid, succinic acid, citric acid, benzoic acid, acetic acid, and the like. Examples of such pharmaceutically acceptable salts are the sulfate, pyrosulfate, bisulfate, sulfite, bisulfite, phosphate, monohydrogenphosphate, dihydrogenphosphate, metaphosphate, 5 pyrophosphate, bromide, hydrobromide, iodide, acetate, propionate, decanoate, caprate, caprylate, acrylate, ascorbate, formate, hydrochloride, dihydrochloride, isobutyrate, caproate, heptanoate, propiolate, glucuronate, glutamate, propionate, phenylpropionate, salicylate, oxalate, malonate, succinate, suberate, sebacate, fumarate, malate, maleate, hydroxymaleate, mandelate, mesylate, nicotinate, isonicotinate, cinnamate, hippurate, 10 nitrate, stearate, phthalate, teraphthalate, butyne-1,4-dioate, butyne-1,4-dicarboxylate, hexyne-1,4-dicarboxylate, hexyne-1,6-dioate, benzoate, chlorobenzoate, methylbenzoate, hydroxybenzoate, methoxybenzoate, dinitrobenzoate, *o*-acetoxybenzoate, naphthalene-2-benzoate, phthalate, *p*-toluenesulfonate, *p*-bromobenzenesulfonate, *p*-chlorobenzenesulfonate, xlenenesulfonate, phenylacetate, trifluoroacetate, 15 phenylpropionate, phenylbutyrate, citrate, lactate, α -hydroxybutyrate, glycolate, tartrate, hemi-tartrate, benzenesulfonate, methanesulfonate, ethanesulfonate, propanesulfonate, hydroxyethanesulfonate, 1-naphthalenesulfonate, 2-naphthalenesulfonate, 1,5-naphthalenedisulfonate, mandelate, tartarate, and the like. Preferred pharmaceutically acceptable acid addition salts are those formed with mineral acids such as hydrochloric 20 acid and hydrobromic acid, and those formed with organic acids such as maleic acid, oxalic acid and methanesulfonic acid. Preferred pharmaceutically acceptable salts are hydrochloride, hydrobromide, oxalate, maleate, methanesulfonate, and hemi-tartrate. The most preferred pharmaceutically acceptable salt is hydrochloride.

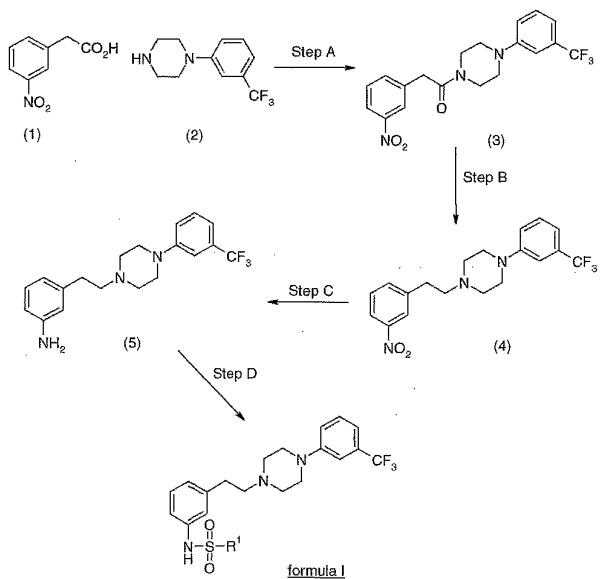
It should be recognized that the particular counterion forming a part of any 25 salt of this invention is usually not of a critical nature, so long as the salt as a whole is pharmacologically acceptable and as long as the counterion does not contribute undesired qualities to the salt as a whole. It is further understood that the above salts may form solvates, or exist in a substantially uncomplexed form, such as the anhydrous form. As used herein, the term "solvate" refers to a molecular complex wherein the solvent 30 molecule, such as the crystallizing solvent, is incorporated into the crystal lattice. When the solvent incorporated in the solvate is water, the molecular complex is called a hydrate.

-8-

Pharmaceutically acceptable solvates include hydrates, methanolates, ethanolates, acetonitrilates and the like.

- The compound of formula I can be prepared by techniques and procedures readily available to one of ordinary skill in the art, for example by following the 5 procedures as set forth in Scheme I. All substituents, unless otherwise indicated, are previously defined. The reagents and starting materials are readily available to one of ordinary skill in the art.

Scheme I



10 In Scheme I, step A, 3-nitrophenylacetic acid (1) is coupled with N-(α,α,α -trifluoro- m -tolyl)piperazine (2) under conditions well known in the art to provide the amide (3). For example, 3-nitrophenylacetic acid (1) is dissolved in a suitable organic

-9-

solvent, such as toluene and treated with an excess of oxalyl chloride. The reaction is allowed to stir at room temperature for about 1 to 3 hours and then carefully heated until an exotherm occurs. After the exotherm subsides, the reaction is heated at reflux for about 2 to 4 hours and then concentrated to provide the acid chloride. The acid chloride is then dissolved in a suitable organic solvent, such as acetone, and the solution is added dropwise to a stirring solution of one equivalent of N-(α,α,α -trifluoro-*m*-tolyl)piperazine (2), and one equivalent of a suitable base, such as sodium carbonate, in a suitable solvent mixture, such as water/acetone (1:1). The temperature is maintained below 30°C. After addition is complete, the reaction is stirred for about 16 hours at room temperature. The amide (3) is then isolated by techniques well known in the art, such as extraction. For example, the acetone is essentially evaporated and the remaining aqueous is extracted with a suitable organic solvent, such as diethyl ether. The organic extracts are combined, washed with water, 2N HCl, brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum to provide the amide (3).

In Scheme I, step B, amide (3) is reduced under standard conditions to provide the piperazine (4). For example, amide (3) is dissolved in a suitable organic solvent, such as tetrahydrofuran and then added to a suitable reducing agent, such as borane. The reaction is stirred at room temperature for about 10 to 20 hours. It is then cooled to about 0°C to 5°C and treated with aqueous acid, such as 2N HCl. The organic solvent is then evaporated from the reaction mixture and excess aqueous acid is added, such as 6N HCl. The mixture is then heated at about 90°C for about 1 hour. The piperazine (4) is then isolated and purified by techniques well known in the art, such as extraction. For example, the cooled mixture is treated with a suitable aqueous base, such as sodium hydroxide solution to achieve a pH of greater than 12. The basified solution is then extracted with a suitable organic solvent, such as diethyl ether. The organic extracts are combined, washed with water, brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum to provide piperazine (4).

In Scheme I, step C, piperazine (4) is further reduced under conditions well known in the art to provide the amine (5). For example, the piperazine (4) is dissolved in a suitable organic solvent, such as ethanol, and the solution is treated with a catalytic amount of Raney nickel. The reaction mixture is then placed under hydrogen at about 60 psi. The reaction is hydrogenated at room temperature for about 2 hours. The

-10-

product is then isolated and purified using known techniques and procedures. For example, the reaction mixture is filtered and the filtrate is concentrated under vacuum. The crude residue is then recrystallized from a suitable organic solvent, such as hexanes to provide the purified amine (5).

5 In Scheme I, step D, amine (5) is sulfonylated under standard conditions with a compound of formula C_1 - C_4 alkylSO₂Lg to provide the C_1 - C_4 alkylsulfonamide of formula I under conditions well known in the art. Lg represents a suitable leaving group, such as Cl, Br, and the like. For example, amine (5) is dissolved in a suitable organic solvent, such as pyridine and cooled to less than 10°C. The solution is then treated with
10 about 1.25 equivalents of C_1 - C_4 alkylSO₂Lg, such as methanesulfonyl chloride. The reaction is then stirred at room temperature for about 10 to 20 hours. The C_1 - C_4 alkylsulfonamide of formula I is then isolated and purified under using standard techniques, such as extraction and chromatography. For example, the above reaction mixture is poured into cold water and the mixture is extracted with a suitable organic
15 solvent, such as diethyl ether. The organic extracts are combined, washed with water, brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude residue is then purified by flash chromatography on silica gel with a suitable eluent, such as methylene chloride/methanol to provide the purified C_1 - C_4 alkylsulfonamide of formula I as the free base.

20 The pharmaceutically acceptable salt of formula I is readily prepared by one of ordinary skill in the art. For example, the free base is dissolved in a suitable organic solvent, such as methanol or a mixture of methanol/diethyl ether, and treated with an acid, such as oxalic acid or hydrochloric acid. The solvent is evaporated and the residue is recrystallized from a suitable solvent such as ethyl acetate/methanol to provide
25 the pharmaceutically acceptable salt of the compound of formula I.

Table I depicts the results of the binding affinity as a K_i in nM or % displacement of 1-(2-m-methanesulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluoromethylphenyl)piperazine as compared to 1-(2-p-methanesulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluoromethylphenyl)piperazine (see U.S. Patent
30 No. 3,170,926) at six serotonin receptors.

-11-

Table I.

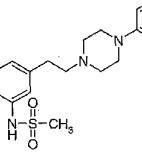
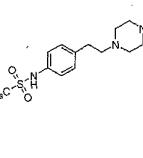
Receptor		
5-HT _{1B}	1.7 nM	94.9 nM
5-HT _{1D}	1.2 nM	55.3 nM
5-HT _{1A}	0.95 nM	3.45
5-HT _{1E}	3876 nM	5% @ 1000 nM
5-HT _{1F}	32.3 nM	14% @ 1000 nM
5-HT ₂	103.8 nM	45

Table I reveals that 1-(2-m-methanesulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluoromethylphenyl)piperazine has a 56-fold higher affinity for the 5-HT_{1B} receptor than 1-(2-p-methanesulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluoromethylphenyl)piperazine. In addition, Table I reveals that 1-(2-m-methanesulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluoromethylphenyl)piperazine has a 45-fold higher affinity for the 5-HT_{1D} receptor than 1-(2-p-methanesulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluoromethylphenyl)piperazine. The above data supports the conclusion that 1-(2-m-methanesulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluoromethylphenyl)piperazine has surprising and unexpectedly high binding affinity for the 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptors as compared to the corresponding regioisomer, 1-(2-p-methanesulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluoromethylphenyl)piperazine.

The present invention provides a method of treating bladder over-activity or urinary incontinence in a patient in need of such treatment, comprising administering to the patient an effective amount of a combined 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor agonist. The term "combined 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor agonist", as it is used in the description of the present invention, is taken to mean a compound which is a full or partial agonist at the 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptors. A compound which is a partial agonist at the 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor must exhibit sufficient activity to increase

-12-

bladder capacity and sphincter EMG activity by at least 20%. While a partial agonist of any intrinsic activity may be useful for the method of this invention, partial agonists of at least about 50% agonist effect (E_{max}) are preferred and partial agonists of at least about 80% agonist effect (E_{max}) are more preferred. Full agonists at the 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptors are most preferred.

5 Suitable combined 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor agonists include, but are not limited to, RU24969, GR127935, eletriptan, zolmitriptan, naratriptan, rizatriptan, 10 avitriptan, anpirtoline, alniditan, BMS-181885 - (3-[3-[4-(5-methoxy-4-pyrimidyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-(1,2-dioxo-4-methyl-3-cyclobuten-3-yl)amino-1H-indole), and all 15 dimerizations of the above compounds.

The above-listed compounds are commercially available or are readily prepared by one of ordinary skill in the art following known processes and procedures, for example, see U.S. Patent Nos. 4,196,209, 5,340,810, 5,545,644, 5,466,699, 4,997,841, 5,298,520, 5,434,154, 5,624,952, and 5,521,188.

15 In addition, the present invention provides a method of treating bladder overactivity or urinary incontinence in a patient in need of such treatment, comprising administering to the patient an effective amount of a combined 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor agonist.

20 The term "combined 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor agonist", as it is used in the description of the present invention, is taken to mean a compound which is a full or partial agonist at the 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptors. A compound which is a partial agonist at the 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor must exhibit sufficient activity to increase bladder capacity and sphincter EMG activity by at least 20%. While a partial agonist of any intrinsic activity may be useful for the method of this invention, 25 partial agonists of at least about 50% agonist effect (E_{max}) are preferred and partial agonists of at least about 80% agonist effect (E_{max}) are more preferred. Full agonists at the 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptors are most preferred.

25 Suitable combined 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor agonists include, but are not limited to, the compound of Formula I and GR46611. GR46611 is readily prepared by one of ordinary skill in the art following known processes and procedures, for example, see J. Med. Chem. (1996), 39(24) 4717-4726.

-13-

In another aspect, the present invention provides a method of treating bladder over-activity or urinary incontinence in a patient in need of such treatment, comprising administering to the patient an effective amount of a 5-HT_{1B} receptor agonist, a 5-HT_{1D} receptor agonist, or a 5-HT_{1B} receptor agonist in combination with a 5-HT_{1D} receptor agonist.

More preferably, the present invention provides a method of treating bladder over-activity or urinary incontinence in a patient in need of such treatment, comprising administering to the patient an effective amount of a 5-HT_{1B} receptor agonist in combination with a 5-HT_{1D} receptor agonist.

10 The term "5-HT_{1B} receptor agonist", as it is used in the description of the present invention, is taken to mean a compound which is a full or partial agonist at the 5-HT_{1B} receptor. A compound which is a partial agonist at the 5-HT_{1B} receptor must exhibit sufficient activity to increase bladder capacity and sphincter EMG activity by at least 20%. While a partial agonist of any intrinsic activity may be useful for the method 15 of this invention, partial agonists of at least about 50% agonist effect (E_{max}) are preferred and partial agonists of at least about 80% agonist effect (E_{max}) are more preferred. A full agonist at the 5-HT_{1B} receptor is most preferred.

20 Suitable 5-HT_{1B} receptor agonists include, but are not limited to, SB-216641 - (N-[3-(2-dimethylamino) ethoxy-4-methoxyphenyl]-2'-methyl-4'-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-(1,1'-biphenyl)-4-carboxamide), see U.S. Patent 5,801,170.

25 The term "5-HT_{1D} receptor agonist", as it is used in the description of the present invention, is taken to mean a compound which is a full or partial agonist at the 5-HT_{1D} receptor. A compound which is a partial agonist at the 5-HT_{1D} receptor must exhibit sufficient activity to increase bladder capacity and sphincter EMG activity by at least 20%. While a partial agonist of any intrinsic activity may be useful for the method 25 of this invention, partial agonists of at least about 50% agonist effect (E_{max}) are preferred and partial agonists of at least about 80% agonist effect (E_{max}) are more preferred. A full agonist at the 5-HT_{1D} receptor is most preferred.

30 Suitable 5-HT_{1D} agonists include, but are not limited to, BRL-15572 - 3-[4-(3-chlorophenyl) piperazin-1-yl]-1,1-diphenyl-2-propanol), see *Eur. J. Pharmacol.*, 331(2/3), 169-174 (1997)).

-14-

The term, "a 5-HT_{1B} receptor agonist in combination with a 5-HT_{1D} receptor agonist," as it is used in the description of the present invention, is taken to mean a first compound which is a full or partial agonist at the 5-HT_{1B} receptor in combination with a second compound which is a full or partial agonist at the 5-HT_{1D} receptor.

5 Further, the present invention provides a method of treating bladder over-activity or urinary incontinence in a patient in need of such treatment, comprising administering to the patient an effective amount of a 5-HT_{1A} receptor agonist in combination with a 5-HT_{1B} receptor agonist and 5-HT_{1D} receptor agonist.

10 The term "5-HT_{1A} receptor agonist", as it is used in the description of the present invention, is taken to mean a compound which is a full or partial agonist at the 5-HT_{1A} receptor. A compound which is a partial agonist at the 5-HT_{1A} receptor must exhibit sufficient activity to increase bladder capacity and sphincter EMG activity by at least 20%. While a partial agonist of any intrinsic activity may be useful for the method of this invention, partial agonists of at least about 50% agonist effect (E_{max}) are preferred. 15 and partial agonists of at least about 80% agonist effect (E_{max}) are more preferred. A full agonist at the 5-HT_{1A} receptor is most preferred.

Suitable 5-HT_{1A} agonists include, but are not limited to, 8-OH-dipropyl-aminotetraline, ipsapirone (see U.S. Patent 4,818,756), buspirone (see U.S. Patent 3,717,634), flesinoxan (see U.S. Patent 4,833,142), urapidil (see U.S. Patent 3,957,786), 20 gepirone (see U.S. Patent 4,423,049), A-74283 - (+,-) trans-2-(4-(3a,4,4a,6a,7,7a-hexahydro-4,7-etheno-1 H cyclobut[*f*] isoindol-1,3-dionyl)-butyl)-9-methoxy-2,2,2a,4,5,9b-hexahydro-*o*-1 H-benz[*c*]isoindol (see WO 90/06927), U-92016A - [(+)-R]-2-cyano-N,N-dipropyl-8-amino-6,7,8,9-tetrahydro-3H-benz[*c*]indole] (see U.S. Patent 5,650,427), U-89968E, (3, 4-dichlorophenyl):4-[(6-oxazol-5-ylpyridin-2-ylmethylamin-25 o)methyl]pip eridin-1-yl:methanone, 4-dichlorophenyl):4-[(6-azetidinopyridin-2-ylmethylamino)methyl]piper idin-1-yl:methanone, F 11440 - (4-methyl-2-[4-(pyrimidin-2-yl)-piperazine]-butyl]-2H, 4H-1,2,4-triazin-3,5-dione), and all dimerizations of the above compounds.

For purposes of the present invention, "a 5-HT_{1A} receptor agonist in combination with a 5-HT_{1B} receptor agonist and 5-HT_{1D} receptor agonist" is taken to mean at least two compounds which, in combination, are full or partial agonists at the 5-HT_{1A} receptor, the 5-HT_{1B} receptor and the 5-HT_{1D} receptor. For example "a 5-HT_{1A}

-15-

receptor agonist in combination with a 5-HT_{1B} receptor agonist and 5-HT_{1D} receptor agonist" could be a compound having activity at the 5-HT_{1A} receptor in combination with a compound having activity at the 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptors. Alternatively, "a 5-HT_{1A} receptor agonist in combination with a 5-HT_{1B} receptor agonist and 5-HT_{1D} receptor agonist" could be a compound having activity at the 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors in combination with a compound having activity at the 5-HT_{1D} receptor. It is to be appreciated that the invention of the present invention includes any combination that results in full or partial agonist activity at the 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptors.

It is to be appreciated that the compounds that have full or partial agonist activity at the 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} and/or 5-HT_{1D} receptors, as defined above, may have activity at additional receptors. For example, a compound which has full or partial agonist activity at the 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptors may also have full or partial agonist activity at the 5-HT_{1F} receptor or non 5-HT receptors, such as adrenergic or cholinergic receptors.

Table II depicts the results of the binding affinity as a K_i in nM or % displacement of the compound of formula I at six serotonin receptors.

-16-

Table II.

Binding and Functional Data in Cloned Human Serotonin Receptors

Formula	Structure	5-HT _{1A}	5-HT _{1B}	5-HT _{1D}	5-HT _{1E}	5-HT _{1F}	5-HT ₇
I		K _i EC ₅₀ E _{max} K _b	.95 .9 88.2	1.7 .7 93.4	1.2 161.5 95.5	3876 32.3	103.8

5 Table II reveals that the compound of formula I is an agonist at the 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptors.

Accordingly, the present invention also provides a method of treating bladder over-activity or urinary incontinence in a patient in need of such treatment, comprising administering to the patient an effective amount of a compound of formula I.

10 The terms "treating" or "treat" as used herein include the generally accepted meaning which encompasses prohibiting, preventing, restraining, and slowing, stopping, or reversing progression, severity, of a resultant symptom. As such, the methods of this invention encompass both therapeutic and prophylactic administration.

15 As used herein, the terms "bladder over-activity" and "detrusor over-activity" refer to activity of the urinary bladder that causes or presents symptoms of urinary frequency, urinary urgency, nocturia, and/or urinary incontinence. The term "urinary frequency" as used herein refers to a need for frequent emptying of the bladder. The term "urinary urgency" refers to an urgent sensation of an impending void that may not be controllable. The term "nocturia" as used herein is defined as awakening 20 frequently during sleep to void. The conditions associated with bladder over-activity include, but are not limited to, bladder hyperactivity, bladder hyperreflexia, unstable bladder, neurogenic bladder, uninhibited bladder contractions. For purposes of the present invention, it is understood that the terms "bladder" and "detrusor" are interchangeable.

25 As used herein, the term "urinary incontinence" refers to the involuntary voiding of any quantity of urine resulting from bladder activity by the patient from the patient's body.

-17-

The term "urge urinary incontinence" for purposes of this invention refers to the involuntary voiding of any quantity of urine resulting from bladder activity by the patient from the patient's body. Urge incontinence is caused by excessive intra-bladder pressure.

The term "stress urinary incontinence" for purposes of the present invention refers to involuntary voiding of any quantity of urine resulting from a weak urethral sphincter by the patient from the patient's body. A weak urethral sphincter that allows the leakage of urine during a cough, laugh, or sneeze in the absence of bladder over-activity results in stress incontinence.

Urinary incontinence is a manifestation of the failure of control of the muscles of the urinary sphincter and of the bladder. Those muscles are in balance, when the system is operating properly. The urinary sphincter should be sufficiently strong to hold back the pressure exerted by the muscles of the bladder, except when the subject consciously relaxes the sphincter in order to urinate. Incontinence results when the pressure within the bladder is too great, as a result of excessive force exerted by the muscles of the bladder or when the urinary sphincter is too weak to hold back the normal intra-bladder pressure. Incontinence is broadly classified as urge incontinence and stress incontinence. Patients often are seen with components of both urge and stress incontinence, a condition that is referred to herein as "mixed urinary incontinence" or "mixed incontinence". It is understood that urge incontinence, stress incontinence and mixed incontinence fall within the scope of the term urinary incontinence or incontinence.

The methods of the present invention are used to treat and control bladder over-activity and urinary incontinence, either alone or in combination, in patients of any age in need of such treatment. The methods of the present invention are used to treat and control urinary incontinence of any one, or all of the stress, urge, and mixed types, in patients of any age in need of such treatment. The cause of the bladder over-activity or urinary incontinence is not critical to the benefit of the present invention. For example, incontinence caused by deterioration of the central nervous system, the peripheral nervous system, the muscles of the bladder or urethra, and infections of bladder or urethra are all effectively treated by the present method.

The types of bladder over-activity and urinary incontinence which have resulted from or have been caused by various neurological disorders, such as Parkinson's disease, multiple sclerosis, spinal cord injury, stroke, and Alzheimer's disease are

-18-

effectively treated by the present method. Furthermore, bladder over-activity and incontinence which is caused by or has resulted from various disorders localized to the lower urinary tract, such as prostatitis, prostodynbia, urethritis, detrusor instability, interstitial cystitis, urinary tract infection, outlet obstruction, benign prostate hyperplasia, 5 diabetes, or vulvodynia are effectively treated by the present method. Still further, bladder over-activity and urinary incontinence brought about by pelvic surgery, radiation therapy of the pelvis viscera, or anatomical changes in the geometry of the bladder and urethra, urethral deterioration as a result of cessation of estrogen production, and bladder hyperactivity are all effectively treated. Finally, bladder over-activity and incontinence 10 which are idiopathic are all treated by the method of the present invention.

It will be demonstrated by the examples that follow that the methods of the present invention have the ability to increase the effective volume of the bladder, and simultaneously to increase the contractility and nervous system control of the muscles which manage the urethra. Accordingly, it is clear that the present invention controls 15 both bladder over-activity and incontinence, by increasing the effective volume of the bladder and decreasing involuntary muscular activity around the bladder. Furthermore, the present invention controls stress incontinence by increasing control of the urethral sphincter and improving the tone of the urethral musculature.

Adult female cats were anesthetized with alpha chloralose (50-75 mg/kg 20 i.v.) One catheter was inserted into the carotid artery for measuring systemic blood pressure and heart rate. A second catheter was inserted in the radial vein for administering drugs. Following a midline laparotomy, the bladder was cannulated through the dome to allow infusion of fluids and recording of intravesical pressure. The urethra remained patent to allow expulsion of fluids during reflex micturition.

25 Transvesical cystometrograms (CMGs) were recorded by emptying the bladder, beginning infusion (0.5 ml / min) with saline, and noting the volume at which fluid release and bladder contraction occurred (*i.e.* micturition). This volume is defined as bladder capacity. EMG activity was recorded from the perirethral musculature with bipolar hook electrodes placed within 0.5 cm of the urethral meatus via an intravaginal 30 approach. After establishing bladder capacity and EMG activity under conditions of saline infusion, the infusion cannula was switched to infuse 0.5% acetic acid solution and cystometry repeated.

-19-

Following cystometry, the bladder was allowed to continuously fill, which produced rhythmic bladder contractions accompanied by fluid release. During this time of rhythmic bladder activity, vehicle or drug was administered. Within 5 minutes, the bladder was emptied; another CMG was performed, and bladder capacity and EMG 5 activity were again measured. The bladder was then continuously filled to produce rhythmic contractions with fluid release, and the frequency of these rhythmic contractions was measured over a fifteen minute period to record drug effects on contraction frequency. This procedure was repeated with increasing doses of drug to produce a cumulative dose response curve.

10 GR46611 and GR127935 were dissolved with addition of a few drops of acetic acid into saline. All other drugs were dissolved in saline.

Under control conditions (FIG. 1A), large (30-50 cm H₂O), rapid increases in intravesical pressure, *i.e.* micturition contractions mediated by a central reflex pathway, were recorded after infusion of approximately 5 ml saline into an initially 15 empty bladder. The volume at which these micturitions contractions occur define bladder capacity. Upon switching to infusion of acetic acid (FIG. 1B); bladder capacity, contraction amplitude, and contraction duration were reduced, while the contraction frequency was increased. Very little peri-urethral EMG activity was recorded during infusion of saline and decreased slightly during infusion of acetic acid (FIGS. 2 and 3). 20 The small amount of EMG activity that was recorded in control periods occurred during, or immediately after, a bladder contraction and was composed of phasic bursts of activity (each burst lasting 150-300 msec) separated by short (150-350 msec) periods of quiescence.

Administration of either a combined 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor agonist, 25 such as zolmitriptan and GR127935, or a combined 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor agonist, such as GR46611 and LY217101 produced dose-dependent increases in bladder capacity (FIGS. 2A, 3A, 4A and 5A). The increase in bladder capacity was not accompanied by changes in the amplitude or duration of the contractions upon reaching micturition threshold volumes (FIGS. 1C and 7A). Administration of zolmitriptan, 30 GR127935, GR46611 and LY217101 also reduced the frequency of micturition contractions (FIGS. 2B, 3B, 4B and 5B). Administration of zolmitriptan, GR127935,

-20-

GR46611 and LY217101 also increase external urethral sphincter ("EUS") electromyographic ("EMG") activity (FIGS. 1C, 2C, 3C, 4C, 5C and 7A).

WAY100635, a 5-HT_{1A} receptor antagonist, partially reversed the hypotension, bradycardia, decrease in contraction frequency and increase in EMG activity induced by 5 the administration of the compound of Formula 1 (FIG. 7B). Although administration of LY217101 after WAY100635 no longer produces hypotension, bradycardia or increase in EMG activity, the administration of LY217101 after WAY100635 continued to reduce the frequency of micturition contractions and to increase bladder capacity (FIGS. 6A, 6B, 6C and 7C).

10 The results show that administration of either a combined 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor agonist or a combined 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor agonist increases bladder capacity. The increase in bladder capacity indicates utility for the treatment of bladder over-activity and incontinence.

15 Additionally, the results show that administration of either a combined 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor agonist or a combined 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor agonist increases EUS EMG activity. The increase in EMG activity indicates utility for the treatment of stress urinary incontinence.

20 Finally, the results show that administration of either a combined 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor agonist or a combined 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor agonist had no effect on the magnitude of the bladder contraction once it had reached micturition occurred as efficiently after treatment as it had before treatment. This is important in light of the fact that current bladder over-activity and incontinence medicines, primarily anticholinergics, cause decreased efficiency of micturition and increases in residual urine due to compromise of bladder contractile force.

25 As used herein the term "patient" refers to a mammal, such as a rat, guinea pig, mouse, cat, dog or human. It is understood that the preferred patient is a human.

Based on standard clinical and laboratory tests and procedures, an attending diagnostician, as a person skilled in the art, can readily identify those patients who are in need of treatment for bladder over-activity or urge urinary incontinence.

30 As used herein the term "effective amount" refers to the amount or dose of the agonist compound or agonist compounds of the present invention, such as a

-21-

compound of formula I, which provide the desired effect in the patient under diagnosis or treatment.

The term "agonist compound" or "agonist compounds" as used herein includes, a combined 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor agonist, a combined 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} 5 5 and 5-HT_{1D} receptor agonist, a 5-HT_{1B} receptor agonist in combination with a 5-HT_{1D} receptor agonist, and a 5-HT_{1A} receptor agonist in combination with a 5-HT_{1B} receptor agonist and 5-HT_{1D} receptor agonist.

An effective amount can be readily determined by the attending 10 diagnostician, as one skilled in the art, by the use of known techniques and by observing results obtained under analogous circumstances. In determining the effective amount or dose, a number of factors are considered by the attending diagnostician, including, but not limited to: the species of mammal; its size, age, and general health; the degree of or 15 involvement or the severity of the disease; the response of the individual patient; the particular agonist or agonists administered; the mode of administration; the bioavailability characteristics of the preparation administered; the dose regimen selected; 15 the use of concomitant medication; and other relevant circumstances.

An effective amount of a compound of formula I is expected to vary from 20 about 0.001 micrograms per kilogram of body weight per day (mg/kg/day) to about 100 mg/kg/day. Preferred amounts are expected to vary from about 0.001 mg/kg/day to about 20 mg/kg/day. Especially preferred amounts are expected to vary from about 0.01mg/kg/day to about 1 mg/kg/day.

It is to be appreciated that the agonist compounds of the present invention 25 can be administered alone or in combination. For example, a combined 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor agonist is administered alone. However, a 5-HT_{1B} receptor agonist in combination with a 5-HT_{1D} receptor agonist is administered as a combination.

Generally, a combination of the agonist compounds of the present invention 30 is created by choosing a dosage of each agonist according to the spirit of the above dosage guidelines and administering each agonist in any manner which provides effective levels of the two compounds in the body at the same time. They may be administered together, in a single dosage form, or may be administered separately.

It is particularly preferred, however, for the adjunctive combination to be administered as a single pharmaceutical composition, and so pharmaceutical

-22-

compositions incorporating a combination of agonists are important embodiments of the present invention. Such compositions may take any physical form, which is pharmaceutically acceptable, but orally usable pharmaceutical compositions are particularly preferred. Such adjunctive pharmaceutical compositions contain an effective 5 amount of each of the compounds, which effective amount is related to the daily dose of the compounds to be administered. Each adjunctive dosage unit may contain the daily doses of both compounds, or may contain a fraction of the daily doses, such as one-third of the doses. Alternatively, each dosage unit may contain the entire dose of one of the compounds, and a fraction of the dose of the other compound. In such case, the patient 10 would daily take one of the combination dosage units, and one or more units containing only the other compound. The amounts of each drug to be contained in each dosage unit depends on the identity of the drugs chosen for the therapy, and other factors such as the indication for which the adjunctive therapy is being given.

In effecting treatment of a patient suffering from bladder over-activity or 15 urinary incontinence, the agonist compounds of the present invention, such as the compound of formula I, can be administered in any form or mode which makes the compound bioavailable in effective amounts, including oral and parenteral routes. For example, compounds of formula I can be administered orally, subcutaneously, percutaneously, intramuscularly, intravenously, transdermally, intranasally, rectally, and 20 the like. Oral administration is generally preferred.

One skilled in the art of preparing formulations can readily select the proper form and mode of administration depending upon the particular characteristics of the agonist compound selected, the disease state to treated, the severity of the disease, and other relevant circumstances. The route of administration may be varied in any way, 25 limited by the physical properties of the drugs and the convenience of the patient and the caregiver.

It is to be appreciated that when the agonist compounds of the present invention are administered in combination, each agonist compound may be administered by a different route. For example, one of the drugs may be administered by one route, such as oral, and the other may be administered by a second route, such as transdermal. 30

The agonist compounds of the present invention, such as the compound of formula I can be administered alone or in the form of a pharmaceutical composition in

-23-

combination with pharmaceutically acceptable carriers or excipients, the proportion and nature of which are determined by the solubility and other chemical properties of the compound selected, the chosen route of administration, and standard pharmaceutical practice. The agonist compounds of the invention, while effective themselves, may be 5 formulated and administered in the form of their pharmaceutically acceptable salts for purposes of stability, convenience of crystallization, increased solubility, and the like.

In another embodiment, the present invention provides compositions comprising a compound of formula I in admixture or otherwise in association with one or 10 more inert carriers. These compositions are useful, for example, as a convenient means of making bulk shipments, or as pharmaceutical compositions.

More particularly, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of formula I and one or more pharmaceutically acceptable diluents or carriers.

The pharmaceutical compositions are prepared in a manner well known in 15 the pharmaceutical art. In making the compositions of the present invention, the active ingredient will usually be mixed with a carrier, or diluted by a carrier, or enclosed within a carrier, and may be in the form of a capsule, sachet, paper, or other container. When the carrier serves as a diluent, it may be a solid, semi-solid, or liquid material which acts as a vehicle, excipient, or medium for the active ingredient. The compositions can be in the 20 form of tablets, pills, powders, lozenges, sachets, cachets, elixirs, suspensions, emulsions, solutions, syrups, aerosols, ointments containing, for example, up to 10% by weight of active compound, soft and hard gelatin capsules, suppositories, sterile injectable solutions, and sterile packaged powders.

Some examples of suitable carriers, excipients, and diluents include 25 lactose, dextrose, sucrose, sorbitol, mannitol, starches, gum, acacia, calcium phosphate, alginates, tragacanth, gelatin, calcium silicate, micro-crystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, cellulose, water syrup, methyl cellulose, methyl and propyl hydroxybenzoates, talc, magnesium stearate, and mineral oil. The formulations can additionally include lubricating agents, wetting agents, emulsifying and suspending 30 agents, preserving agents, sweetening agents, or flavoring agents. Compositions of the invention may be formulated so as to provide quick, sustained, or delayed release of the

-24-

active ingredient after administration to the patient by employing procedures well known in the art.

The compositions are preferably formulated in a unit dosage form, each dosage containing from about 1 mg to about 500 mg, more preferably about 5 mg to 5 about 300 mg (for example 25 mg) of the active ingredient. The term "unit dosage form" refers to a physically discrete unit suitable as unitary dosages for human subjects and other mammals, each unit containing a predetermined quantity of active material calculated to produce the desired therapeutic effect, in association with a suitable pharmaceutical carrier, diluent, or excipient. The term "active ingredient" refers to, for 10 example, a compound of formula I.

In general all of the compositions are prepared according to methods usual in pharmaceutical chemistry. A group of typical formulae of compositions will be mentioned below, but the principles of such formulations are so well known that no detailed discussion will be provided.

-25-

Formulation 1

Hard gelatin capsules are prepared using the following ingredients

	Quantity (mg/capsule)
Active Ingredient	5
Starch, dried	445
Magnesium stearate	10
Total	460 mg

5

Formulation 2

A tablet is prepared using the ingredients below:

	Quantity (mg/capsule)
Active Ingredient	10
Cellulose, microcrystalline	640
Silicon dioxide, fumed	10
Stearic acid	5
Total	665 mg

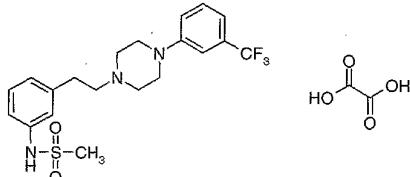
10

The components are blended and compressed to form tablets each weighing 665 mg.

15 The following examples further illustrate the invention and represent a typical syntheses of the compounds of formula I as described generally above. The reagents and starting materials are readily available to one of ordinary skill in the art. As used herein, the following terms have the meanings indicated: "eq" refers to equivalents; "g" refers to grams; "mg" refers to milligrams; "L" refers to liters; "mL" refers to milliliters; "μL" refers to microliters; "mol" refers to moles; "mmol" refers to millimoles; "psi" refers to pounds per square inch; "min" refers to minutes; "h" refers to hours; "°C"

-26-

refers to degrees Celsius; "TLC" refers to thin layer chromatography; "HPLC" refers to high performance liquid chromatography; " δ " refers to part per million down-field from tetramethylsilane; "THF" refers to tetrahydrofuran; "de" refers to diasteromeric excess; " i -PrOH" refers to isopropyl alcohol; "EtOH" refers to ethanol; "MeOH" refers to methanol; and "DMF" refers to N,N-dimethylformamide;

Example 1Preparation of 1-(2-m-methanesulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluoromethylphenyl)piperazine oxalate.

10 Scheme I, step A: 36.2 g (0.2 mole) of 3-Nitrophenylacetic acid (1) was stirred in 400 mL toluene at ambient temperature while 87.0 mL (1.0 mole) of Oxalyl chloride was added dropwise. After the addition was complete, the reaction was stirred for 1 hour at ambient temperature. The solution was slowly heated until an exothermic reaction occurred (approx. 56°C). The external heat source was then removed until the reaction subsided. Continued heating at reflux temperature (approx. 95°C) for 2 additional hours. Evaporation of the solution gave the acid chloride intermediate as a viscous oil. This crude intermediate was dissolved in 500 mL acetone and this solution added dropwise to a stirred mixture containing: 21.2 g (0.2 mole) Sodium carbonate,

15 46.0 g (0.2 mole) N-(α , α , α -trifluoro-m-tolyl) piperazine (2), 250 mL water and 250 mL acetone. The temperature was kept below 30°C with occasional cooling. This mixture was stirred at ambient temperature for 16 hours. The acetone was evaporated from the reaction mixture and the remaining solution extracted with diethyl ether three times. The extracts were washed consecutively with water, 2N HCl solution and brine. After drying

20

-27-

with sodium sulfate and filtering, the solution was evaporated to 69.9 g (97%) of the amide (3) as a viscous oil which was sufficiently pure for use in the next reaction.

Scheme I, step B: A solution of 69.7g (0.19 mole) of amide (3) dissolved in 700 mL tetrahydrofuran (THF) was added dropwise to 380 mL (0.38 mole) of a 1M Borane/THF solution. The temperature rose to 30°C during this addition. This resulting solution stirred at ambient temperature for 16 hours. After cooling to 5°C, 216 mL of a 2N HCl solution was added dropwise. The THF was evaporated from the resulting solution. Added 650 mL of a 6N HCl solution to the remaining residue and heated this mixture at approximately 90°C for one hour. Cooled and basified (pH>12) with a 5N sodium hydroxide solution. Extracted this mixture 3 times with diethyl ether. The extracts were washed with water and brine. After drying over sodium sulfate and filtering, the solution was evaporated to provide 64.3 g of piperazine (4) as an orange oil. The addition of one equivalent of p-toluenesulfonic acid to an ethyl acetate solution of the above oil precipitated the tosylate salt. Recrystallization of this salt from ethanol provided 51.3 g (49%) of yellow plates. mp 215°-217°C. Anal. C₆H₁₂N.

Scheme I, step C: A solution of 19.0g (0.05 mole) of piperazine (4), as the free base, in 225 mL ethanol was hydrogenated over 2.5g of Raney nickel at 60 PSI and ambient temperature for 2 hours. The solution was filtered and then evaporated to a solid. Recrystallization from hexanes provided 10.4 g (59%) of the amine (5) as colorless crystals. mp 70°-72°C. Anal. C₆H₁₂N. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 2.45-2.65 (m, 8H). 3.17-3.27 (m, 4H), 4.93 (s, 2H), 6.32-6.45 (m, 3H), 6.85-7.45 (m, 5H).

Alternatively, Scheme I, Step C can be performed as follows: Piperazine (4) was dissolved in ethanol (100%, 60 mL) and divided in four portions (3 x 30 mL and 1 x 15 mL). Each of the portions were further dissolved with ethanol (100%, 100 mL), and Pd/C (10%, 1.5 g for the 1st three and 1.0 g for the last portion) was added. The resulting solution was placed under H₂ (60 psi) with additional H₂ added as needed to maintain 60 psi throughout the reduction. H₂ was consumed for 20.5, 21.5, 17.5, and 4 h for each portion respectively. The reaction was monitored by positive ion mass spectroscopy until completion. The portions were filtered through Celite® and rinsed with absolute ethanol. The portions were combined and concentrated to an oil under vacuum, to yield amine (5) (52.27 g, 99%).

-28-

Scheme I, step D: To a cold solution (<10°C) of 1.4g (4.0 mmole) of amine (5) dissolved in 12.5 mL pyridine, was added dropwise 0.38 mL (5.0 mmole) of methanesulfonyl chloride. The resulting solution was stirred at ambient temperature for 16 hours. The solution was poured onto 60 mL cold water and extracted 3 times with 5 diethyl ether. The extracts were washed with water and brine. After drying over sodium sulfate and filtering, the solution was evaporated to 2.13 g of an orange oil. Flash chromatography (dichloromethane/methanol, 100/3, silica gel) provided 1.83g of 1-(2-m-methanesulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluoromethylphenyl)piperazine.

Alternatively, Scheme I, Step D can be performed as follows: Amine (5) (47.25 g. 10 0.135 mol) in anhydrous pyridine (420 mL) was cooled to 5 °C. Methanesulfonyl chloride (13 mL, 0.169 mol) was added dropwise over 30 min while maintaining 5 °C. The solution was allowed to warm to ambient temperature and stirred for 16 h. The solution was split into two portions (250 mL) and extracted separately. Each portion was poured into H₂O (1 L, 0 °C) and extracted with Et₂O (250 mL, x 3). The combined Et₂O layers were washed twice with H₂O and brine. The washed Et₂O layers were dried over 15 Na₂SO₄. The separated portions were recombined, and the solvent was removed under vacuum to yield an oil. The oil was treated 3 times with toluene (250 mL) and dried under vacuum to help remove residual pyridine. Crude 1-(2-m-methanesulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluoromethylphenyl)piperazine was obtained 20 (55.9 g, 97%).

The crude 1-(2-m-methanesulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluoromethylphenyl)piperazine was split into 4 batches and flash chromatographed on four silica gel columns. The 1st column of 1-(2-m-methanesulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluoromethylphenyl)piperazine (9.95 g) and silica gel (550 g) was eluted with 25 a gradient of MeOH running from 1% to 5%, with 0.1% NH₄OH, the balance being methylene chloride. The 2nd column of 1-(2-m-methanesulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluoromethylphenyl)piperazine (10.5 g) and silica gel (0.55 kg) was eluted with methylene chloride: MeOH: NH₄OH (96.5: 3 : 0.5). The third and fourth columns were 30 packed with silica gel (1.4 kg) and were loaded with 1-(2-m-methanesulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluoromethylphenyl)piperazine (14.64 g and 20.03 g). The third column had a gradient of 3% to 5% MeOH and the fourth was run with a gradient of 3.5% to 4% MeOH, both with 0.5% NH₄OH, and the remainder being

WO 02/44159

PCT/US01/42949

-29-

CH₂Cl₂. The columns were followed by TLC with a mobile phase of with methylene chloride: MeOH : NH₄OH (94 : 5 : 1), and visualized with UV (254 nm) and ninhydrin stain. The fractions of greater than 99% purity were combined to give 1-(2-m-methanesulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluoromethylphenyl)piperazine (16.46 g).

5 Formation of the oxalate salt and recrystallization from ethyl acetate/methanol gave 1.66g (80%) of the final title compound, 1-(2-m-methanesulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluoromethylphenyl)piperazine oxalate, as colorless crystals. mp 164°C.
Anal. C₂₁H₂₄N. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 2.85-3.15 (m, 8H), 3.0 (s, 3H), 3.35-3.50 (m, 4H), 7.0-7.5 (m, 8H), 9.73 (br s, 1H).

10

-30-

Example 1a

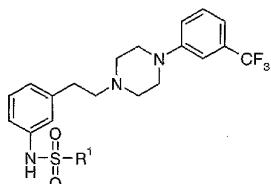
Preparation of 1-(2-m-methanesulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluoromethylphenyl)piperazine hydrochloride.

1-(2-m-Methanesulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluoromethylphenyl)piperazine (99%, 9.09 g, 21.3 mmol) was dissolved in minimal anhydrous diethyl ether and treated with one equivalent of HCl (1 M in Et₂O, 21.3 mL) and stirred. The resulting crude solid was taken to dryness under vacuum, then dissolved in minimal hot MeOH and allowed to slowly cool. The solution was further cooled to -10 °C before filtering. The filter cake was washed with ice-cold methanol and allowed to dry, yielding an off-white powder (5.50 g). The power was redissolved in minimal hot MeOH and allowed to cool to ambient temperature. The crystals were cooled to -10 °C and filtered. The filter cake was washed with cold MeOH and allowed to dry, yielding 1-(2-m-methanesulfonamidophenylethyl)-4-(m-trifluoromethylphenyl)piperazine hydrochloride (4.50 g, 45%): mp 198 - 199 °C; IR (KBr) 1606 cm⁻¹; ¹H NMR (d₆-DMSO, 250 MHz, 6 mg/mL) δ 10.85 (bs, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.06 (m, 4H), 3.98 (d, 2H), 3.63 (d, 2H), 3.15 (m, 8H), 2.99 (s, 3H); Anal. Calcd for C₂₀H₂₄F₃N₃O₂S•HCl: C, 51.78; H, 5.43; N, 9.06. Found: C, 51.69; H, 5.53; N, 8.94.

-31-

We claim:

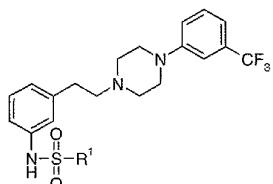
1. A compound of the formula:



- 5 wherein R¹ represents C₁-C₄ alkyl;
 and the pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.
2. A compound according to claim 1 wherein R¹ is methyl.
3. A compound according to claim 1 which is 1-(2-methanesulfonamidoethyl)-4-(m-trifluoromethylphenyl)piperazine hydrochloride.
- 10 4. A method of treating bladder over-activity or urinary incontinence in a patient in need of such treatment, comprising administrating to the patient an effective amount of a combined 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor agonist.
5. A method of treating bladder over-activity or urinary incontinence in a patient in need of such treatment, comprising administrating to the patient an effective amount of
- 15 6. A method of treating bladder over-activity or urinary incontinence in a patient in need of such treatment, comprising administering to the patient an effective amount of a 5-HT_{1B} receptor agonist in combination with a 5-HT_{1D} receptor agonist.
7. A method of treating bladder over-activity or urinary incontinence in a patient in need of such treatment, comprising administering to the patient an effective amount of
- 20 a 5-HT_{1A} receptor agonist in combination with a 5-HT_{1B} receptor agonist and 5-HT_{1D} receptor agonist.

-32-

8. A method of treating bladder over-activity or urinary incontinence in a patient in need of such treatment, comprising administering to the patient an effective amount of a compound of the formula:



5

wherein R¹ represents C₁-C₄ alkyl;

or the pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof.

9. A method of claim 8 wherein the urinary incontinence is urge urinary incontinence.

10. 10. A method of claim 8 wherein the urinary incontinence is stress urinary incontinence.

11. 11. A method of claim 8 wherein the urinary incontinence is mixed urinary incontinence.

12. 12. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 3, and one or more pharmaceutically acceptable diluents or carriers.

13. 13. A compound according to any of claims 1 to 3, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a pharmaceutical.

14. 14. The use of a compound according to any of claims 1 to 3, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for treating bladder over-activity or urinary incontinence.

15. The use of a combined 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor agonist, for the manufacture of a medicament for treating bladder over-activity or urinary incontinence.
- 5 16. The use of combined 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor agonist, for the manufacture of a medicament for treating bladder over-activity or urinary incontinence.
- 10 17. The use of a 5-HT_{1B} receptor agonist in combination with a 5-HT_{1D} receptor agonist for the manufacture of a medicament for treating bladder over-activity or urinary incontinence.
- 15 18. The use of a 5-HT_{1A} receptor agonist in combination with a 5-HT_{1B} receptor agonist and 5-HT_{1D} receptor agonist for the manufacture of a medicament for treating bladder over-activity or urinary incontinence.

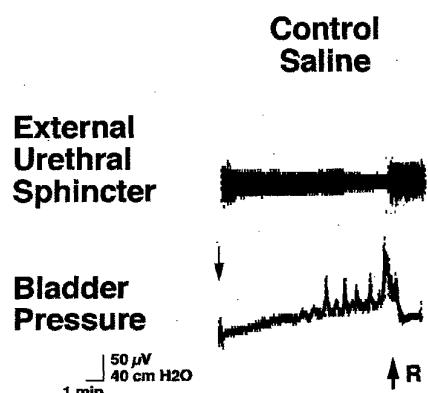
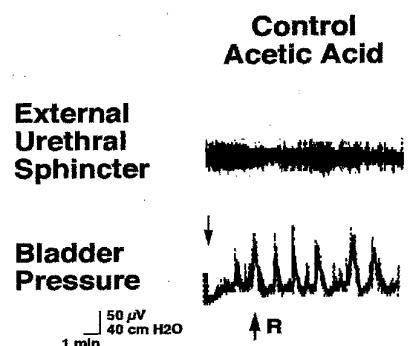
Figure 1A**Figure 1A of 21**

Figure 1B**Figure 1B of 21**

WO 02/44159

PCT/US01/42949

Figure 1C

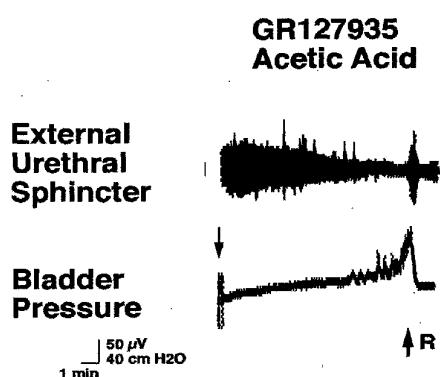


Figure 1C of 21

Figure 2A

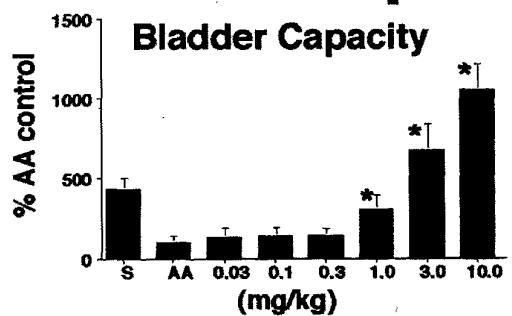
B. zolmitriptan

Figure 2A of 21

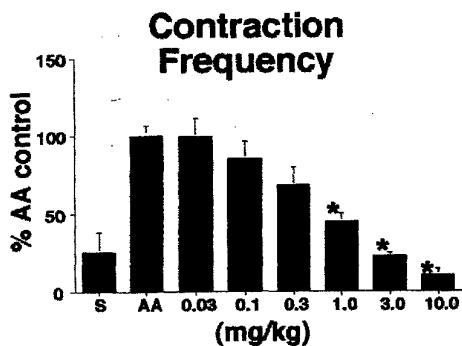
Figure 2B**B. zolmitriptan****Figure 2B of 21**

Figure 2C

B. zolmitriptan

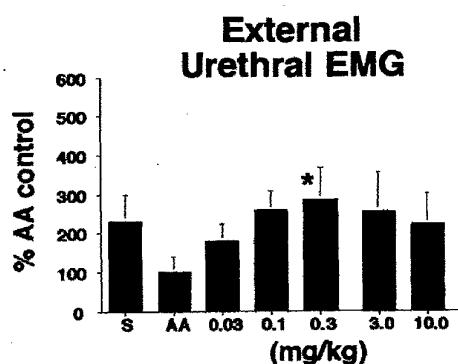
**Figure 2C of 21**

Figure 3A

C. GR127935

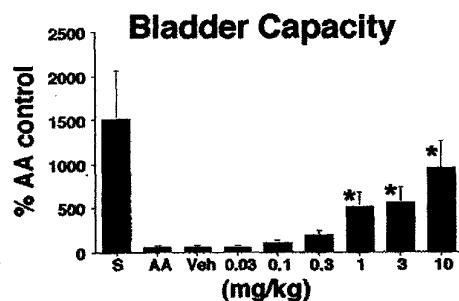


Figure 3A of 21

Figure 3B

C. GR127935

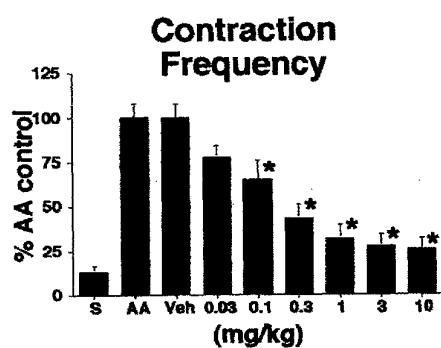
**Figure 3B of 21**

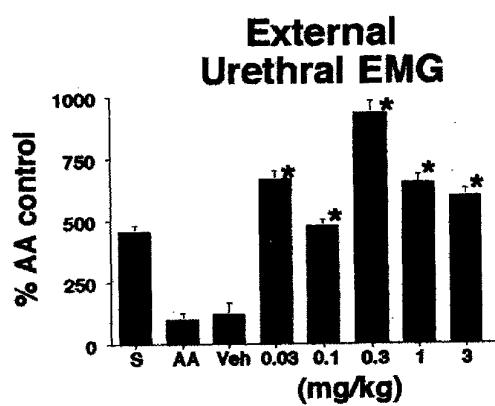
Figure 3C**C. GR127935****Figure 3C of 21**

Figure 4A

A. GR46611

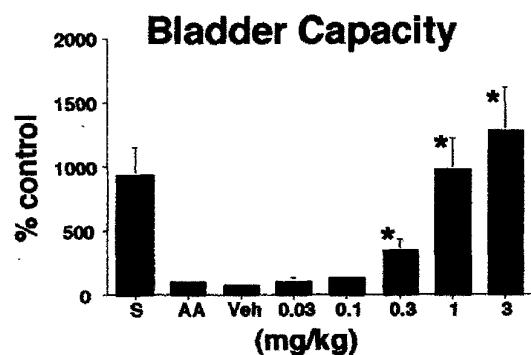


Figure 4A of 21

Figure 4B

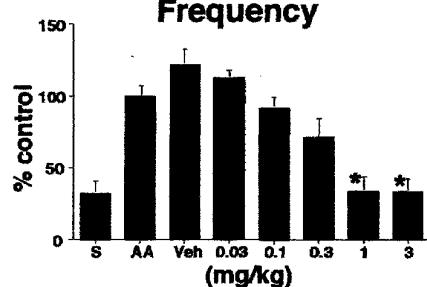
A. GR46611**Contraction
Frequency**

Figure 4B of 21

Figure 4C

A. GR46611

External Urethral EMG

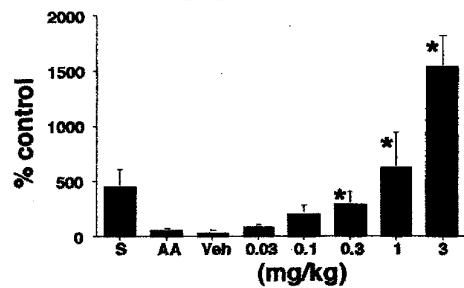


Figure 4C of 21

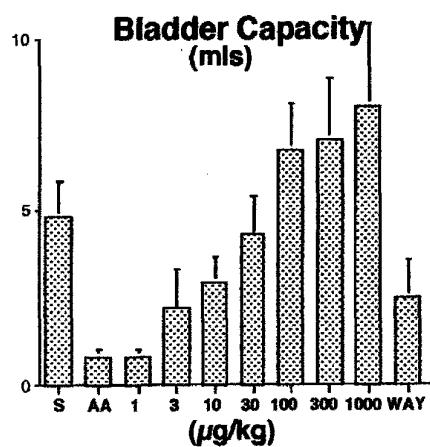
Figure 5A**A. LY217101****Figure 5A of 21**

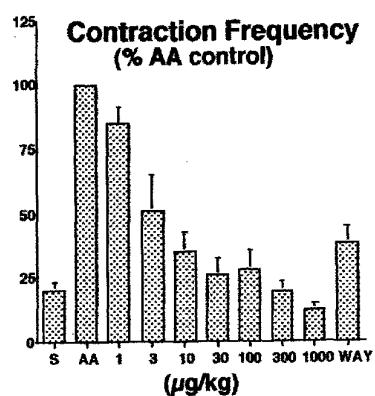
Figure 5B**A. LY217101****Figure 5B of 21**

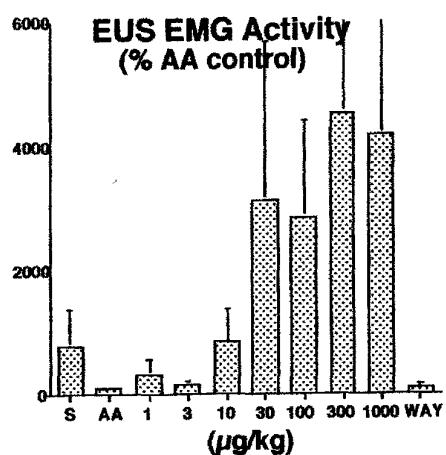
Figure 5C**A. LY217101****Figure 5C of 21**

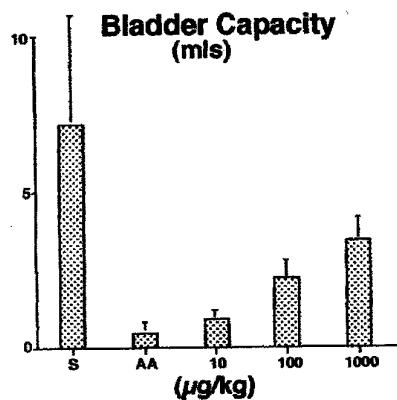
Figure 6A**B. LY217101 post WAY100635 (0.3 mg/kg)****Figure 6A of 21**

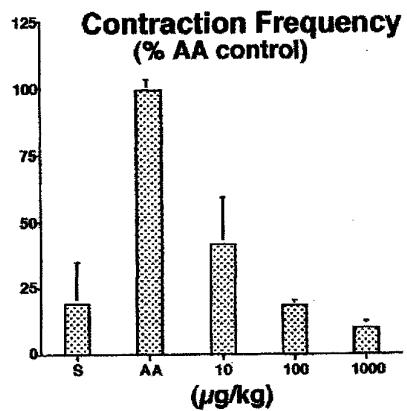
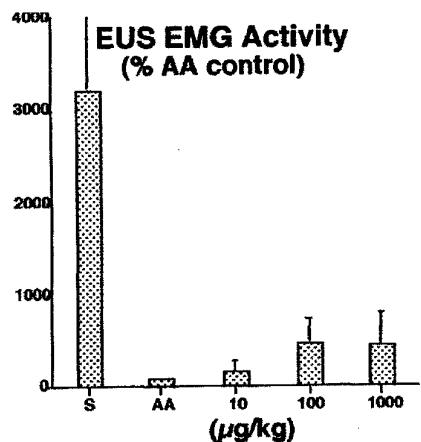
Figure 6B**B. LY217101 post WAY100635 (0.3 mg/kg)****Figure 6B of 21**

Figure 6C**B. LY217101 post WAY100635 (0.3 mg/kg)****Figure 6C of 21**

WO 02/44159

PCT/US01/42949

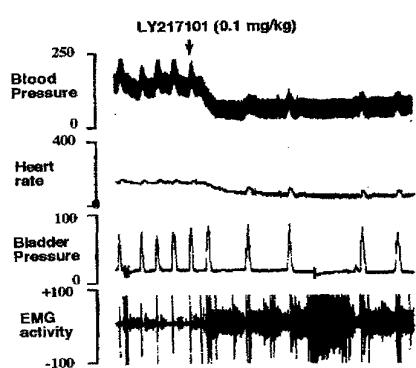
Figure 7A**Figure 7A of 21**

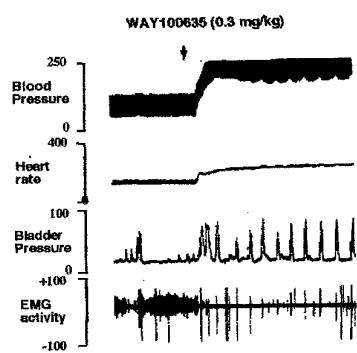
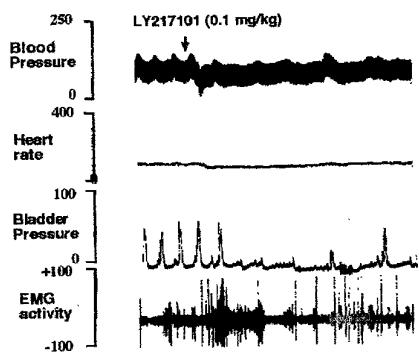
Figure 7B**Figure 7B of 21**

Figure 7C**Figure 7C of 21**

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
6 June 2002 (06.06.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/044159 A3(51) International Patent Classification*: C07D 295/12,
A61K 31/495

model), 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, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK (utility model), SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(21) International Application Number: PCT/US01/42949

16 November 2001 (16.11.2001)

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KU, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BJ, BJ, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG)

(22) International Filing Date:

16 November 2001 (16.11.2001)

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KU, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BJ, BJ, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG)

(25) Filing Language: English

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KU, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BJ, BJ, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG)

(26) Publication Language: English

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KU, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BJ, BJ, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG)

(30) Priority Data: 60/250,203 29 November 2000 (29.11.2000) US

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KU, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BJ, BJ, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG)

(71) Applicant (for all designated States except US): **LILLY AND COMPANY** [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KU, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BJ, BJ, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG)

(72) Inventors; and

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KU, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BJ, BJ, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG)

(75) Inventors/Applicants (for US only): **SCHAUS, John, Mehnert** [US/US]; 135 Raintree Drive, Zionsville, IN 46077 (US); **THOMPSON, Dennis, Charles** [US/US]; 1722 Friendship Drive, Indianapolis, IN 46217 (US); **THOR, Karl, Bruce** [US/US]; 109 Draymore Way, Morrisville, IN 27560 (US).

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KU, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BJ, BJ, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG)

(74) Agents: **LENTZ, Nelsen, L.** et al.; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KU, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BJ, BJ, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG)

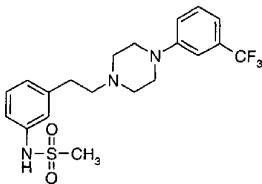
(81) Designated States (national): AL, AG, AL, AM, AT (utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CI, CZ (utility model), DR, DK (utility model), DM, DZ, EC, EE (utility model), ES, FI (utility model)

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KU, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BJ, BJ, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG)

[Continued on next page]

(54) Title: 1-(2-METHANESULFONAMIDOPHENYLETHYL)-4-(M-TRIFLUOROMETHYLPHENYL)PIPERAZINE AND PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS AND SOLVATES THEREOF AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF INCONTINENCE

WO 02/044159 A3



(I)

(57) Abstract: The present invention provides a compound of the formula (I), and the pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, which is useful for treating bladder over-activity or urinary incontinence.

WO 02/044159 A3



IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL,
PT, RO, RU, SD, SF, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SF, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:
— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
22 August 2002

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
6 June 2002 (06.06.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/044159 A3(51) International Patent Classification: C07D 295/12,
A61K 31/495IS, I1 (utility model), I1, 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,
NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK (utility
model), SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZW.

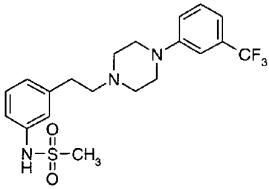
(21) International Application Number: PCT/US01/42949

(22) International Filing Date:
16 November 2001 (16.11.2001)(84) Designated States (regional): AR IPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AL, BE, CII, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IL, IT, LU, MC, NL, PL, SE, TR), OAPI patent
(BH, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).(71) Applicant (for all designated States except US): ELI
LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate
Center, Indianapolis, IN 46285 (US).Declarations under Rule 4.17:
— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(i)) for the following designations: AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
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, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE,
SG, SL, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU,
ZA, ZW, AR IPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AL, BE, CH, CY,
DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IL, IT, LU, MC, NL, PT, SE,
TR), OAPI patent (BH, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)(72) Inventors: and
(75) Inventors/Applicants (for US only): SCHAUS, John,
Mehnert [US/US]; 135 Raintree Drive, Zionsville, IN
46077 (US). THOMPSON, Dennis, Charles [US/US];
1722 Friendship Drive, Indianapolis, IN 46217 (US).
THOR, Karl, Bruce [US/US]; 109 Draymore Way,
Morrisville, NC 27560 (US).(74) Agents: LENTZ, Nelsen, L, et al.; Eli Lilly and Company,
Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).(81) Designated States (national): AL, AG, AL, AM, AI (utility
model), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE, DK
(utility model), DK, DM, DZ, EC, EE (utility model), EE,

[Continued on next page]

(54) Title: 1-(2-M-METHANESULFONAMIDOPHENYL)ETHYL-4-(M-TRIFLUOROMETHYLPHENYL)PIPERAZINE AND
PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS AND SOLVATES THEREOF AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF
INCONTINENCE

WO 02/044159 A3

(57) Abstract: The present invention
provides a compound of the formula (I), and
the pharmaceutically acceptable salts and
solvates thereof, which is useful for treating
bladder over-activity or urinary incontinence.

(1)

WO 02/044159 A3



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, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GR, IE, IT, IU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(88) Date of publication of the international search report:
22 August 2002

(48) Date of publication of this corrected version:
20 November 2003

(15) Information about Correction:
see PCT Gazette No. 47/2003 of 20 November 2003, Section II

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

Published:
— with international search report

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US 01/42949
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D295/12 A61K31/495		
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		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	WO 97 23466 A (PLOBECK NIKLAS ;ROBERTS EDWARD (CA); ASTRA PHARMA INC (CA); WAHLES) 3 July 1997 (1997-07-03) page 12, paragraph 4 claim 1 -----	1
A	EP 0 995 741 A (NIPPON KAYAKU KK) 26 April 2000 (2000-04-26) page 2, line 37-43 claim 1 -----	1
A	US 3 170 926 A (FENTON ASH ANTHONY STANLEY ET AL) 23 February 1965 (1965-02-23) cited in the application column 1, line 21-41 column 4; example III -----	1
<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 doubt on the novelty of the claimed invention or which is cited to establish the publication date of another document 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		
Date of the actual completion of the international search 29 May 2002		Date of mailing of the international search report 06/06/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Hilversum Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fanni, S

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

International Application No. PCT/US 01 A2949

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 8-11 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.1

Claims Nos.: 8-11

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 4-7, 15-18

The subject matter of present claims 4-7 and 15-18 is defined by reference to a desirable characteristic or property, namely the use of a combined 5-HT1b, 5-HT1b and/or 5-HT1d receptor antagonists. The claims cover all compounds having this property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. An attempt is made to define the compounds by reference to a result to be achieved. Again, this result in a lack of clarity such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible (Article 6 PCT). Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to compounds according to present claim 1

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members			
International Application No. PCT/US 01/42949			
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9723466	A 03-07-1997	AU 715547 B2 AU 1216297 A BR 9612204 A CN 1209124 A CZ 9801768 A3 EE 9800194 A EP 0915855 A1 HU 9901304 A2 JP 2000502679 T NO 982807 A NZ 324887 A PL 327403 A1 WO 9723466 A1 SK 82298 A3 TR 9801180 T2 US 6130222 A ZA 9610352 A	03-02-2000 17-07-1997 13-07-1999 24-02-1999 16-09-1998 15-12-1998 19-05-1999 30-08-1999 07-03-2000 19-08-1998 28-01-2000 07-12-1998 03-07-1997 04-11-1998 21-10-1998 10-10-2000 23-06-1997
EP 0995741	A 26-04-2000	AU 736510 B2 AU 7934198 A EP 0995741 A1 US 6221868 B1 CN 1261347 T WO 9900366 A1	26-07-2001 19-01-1999 26-04-2000 24-04-2001 26-07-2000 07-01-1999
US 3170926	A 23-02-1965	GB 948766 A CH 389622 A CH 405320 A CH 406228 A CH 398612 A LU 39286 A1	05-02-1964 31-03-1965 15-01-1966 31-01-1966 15-03-1966 15-12-1960

フロントページの続き

(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,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,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,NZ,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 ジョン・メナート・ショース

アメリカ合衆国 4 6 0 7 7 インディアナ州ザイオンズビル、レインツリー・ドライブ 1 3 5 番

(72)発明者 デニス・チャールズ・トンプソン

アメリカ合衆国 4 6 2 1 7 インディアナ州インディアナポリス、フレンドシップ・ドライブ 1 7 2
2 番

(72)発明者 カール・ブルース・ソー

アメリカ合衆国 2 7 5 6 0 ノースカロライナ州モリスピル、ドレイモア・ウェイ 1 0 9 番

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC50 MA01 MA02 NA14 ZA81