

(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2006-519223

(P2006-519223A)

(43) 公表日 平成18年8月24日(2006.8.24)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
CO7C 275/52 (2006.01)	CO7C 275/52 CSP	4C036
CO7D 285/12 (2006.01)	CO7D 285/12 E	4C086
CO7D 285/135 (2006.01)	A61K 31/433	4C206
A61K 31/433 (2006.01)	A61K 31/16	4H006
A61K 31/16 (2006.01)	A61K 31/17	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 49 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-502646 (P2006-502646)	(71) 出願人	504389234 イッサム リサーチ デベロップメント カンパニー オブ ザ ヘブリュー ユニ バーシティー オブ エルサレム イスラエル国 エルサレム 91390 ピーオーボックス 39135 ギバラム エドモンド ジュー サフラ キャンパ ス ハイテクパーク
(86) (22) 出願日	平成16年2月26日 (2004.2.26)	(74) 代理人	100083806 弁理士 三好 秀和
(85) 翻訳文提出日	平成17年8月11日 (2005.8.11)	(74) 代理人	100095500 弁理士 伊藤 正和
(86) 国際出願番号	PCT/IL2004/000193	(72) 発明者	ビアラー、 メイア イスラエル国 96222 エルサレム ヘハルツストリート 36
(87) 国際公開番号	W02004/076432		最終頁に続く
(87) 国際公開日	平成16年9月10日 (2004.9.10)		
(31) 優先権主張番号	154694		
(32) 優先日	平成15年2月28日 (2003.2.28)		
(33) 優先権主張国	イスラエル (IL)		
(31) 優先権主張番号	157751		
(32) 優先日	平成15年9月4日 (2003.9.4)		
(33) 優先権主張国	イスラエル (IL)		

(54) 【発明の名称】 2, 2, 3, 3-テトラメチルシクロプロパンカルボン酸の新規アミド誘導体

(57) 【要約】

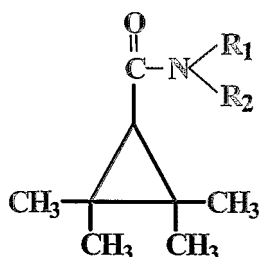
本発明は、新規 2, 2, 3, 3-テトラメチルシクロプロパンカルボキサミド誘導体化合物、その医薬組成物及び精神病性障害、神経変性疾患、てんかん及び疼痛を治療するためのその使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

その鏡像異性体、水和物、溶媒和物及び製薬上許容される塩を含む、式 I :

【化 1】



10

[式中、

R_1 は、水素又は $C_1 - C_6$ アルキル基であり、

R_2 は、

(a) 構造式 :

$-C(=O) - (CH_2)_n - NR_3R_4$

[式中、 $n = 0 - 6$ であり、 R_3 及び R_4 は、同じか又は異なり、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル基、式 $RC(=O) -$ [式中、 R は $C_1 - C_6$ アルキル基である] を有するアシル基、及び式 $RC(=O)R' -$ [式中、 R 及び R' は、同じか又は異なってもよい $C_1 - C_6$ アルキル基である] を有するケト基から独立して選択される]

20

を有する成員 ;

(b) $C_1 - C_6$ アルキルスルホンアミド基 ;

(c) ($N - C_1 - C_6$ アルキル) $C_1 - C_6$ アルキルスルホンアミド基 ;

(d) アリールスルホンアミド基 ;

(e) $C_1 - C_6$ アルキルアリールスルホンアミド基 ;

(f) チアジアゾールスルホンアミド基 ;

(g) $C_1 - C_6$ アルキル - チアジアゾールスルホンアミド基 ;

30

(h) ($N - C_1 - C_6$ アルキル) アリールスルホンアミド基 ;

(i) ($N - C_1 - C_6$ アルキル) $C_1 - C_6$ アルキルアリールスルホンアミド基 ;

(j) ($N - C_1 - C_6$ アルキル) チアジアゾールスルホンアミド基 ;

(k) ($N - C_1 - C_6$ アルキル) $C_1 - C_6$ アルキル - チアジアゾールスルホンアミド基 ; 及び

(l) $C_1 - C_6$ アルコキシ基

から選択される]

の 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボキサミド誘導体化合物。

【請求項 2】

R_1 が水素である、請求項 1 に記載の誘導体化合物。

40

【請求項 3】

R_1 のアルキル基が直鎖又は分枝鎖である、請求項 1 に記載の誘導体化合物。

【請求項 4】

R_2 のいずれかのアルキル基又はアルコキシ基が直鎖又は分枝鎖である、請求項 1 に記載の誘導体化合物。

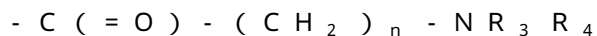
【請求項 5】

構造式 $-C(=O) - (CH_2)_n - NR_3R_4$ 中の n がゼロである、請求項 1 に記載の誘導体化合物。

【請求項 6】

R_1 が水素又は $C_1 - C_6$ アルキル基であり、及び R_2 が構造式 :

50



[式中、 $n = 0$ であり、 R_3 及び R_4 は、同じか又は異なり、水素及び $C_1 - C_6$ アルキル基から独立して選択される]

を有する成員である、請求項1に記載の誘導体化合物。

【請求項7】

R_1 、 R_3 及び R_4 が水素である、請求項6に記載の誘導体化合物。

【請求項8】

前記 R_1 、 R_3 又は R_4 の少なくとも1つがメチルである、請求項6に記載の誘導体化合物。

【請求項9】

前記 R_2 が $C_1 - C_6$ アルコキシ基である、請求項1に記載の誘導体化合物。

10

【請求項10】

前記 R_1 が水素であり、前記 R_2 が $C_1 - C_6$ アルコキシ基である、請求項1に記載の誘導体化合物。

【請求項11】

前記 $C_1 - C_6$ アルコキシ基がメトキシである、請求項9又は10に記載の誘導体化合物。

【請求項12】

R_2 がチアジアゾールスルホンアミド基である、請求項1に記載の誘導体化合物。

【請求項13】

前記 R_1 が水素であり、前記 R_2 がチアジアゾールスルホンアミド基である、請求項1に記載の誘導体化合物。

20

【請求項14】

前記 R_2 がアリールスルホンアミド基である、請求項1に記載の誘導体化合物。

【請求項15】

前記 R_1 が水素であり、前記 R_2 がアリールスルホンアミド基である、請求項1に記載の誘導体化合物。

【請求項16】

前記アリールスルホンアミド基がフェニルスルホンアミド基である、請求項14又は15に記載の誘導体化合物。

30

【請求項17】

N - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニル尿素；

1, 1 - N, N - ジメチル - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニル尿素；

1, 3 - N, N - ジメチル - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニル尿素；

N - アセチル - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニル尿素；

N - メトキシ - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボキサミド；

5 - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニルアミド - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - スルホンアミド；

40

5 - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニルアミド - 4 - メチル - 2 - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - スルホンアミド；

N - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニル - タウリンアミド；

2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニルアミドベンゼン - o - スルホンアミド；

2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニルアミドベンゼン - m - スルホンアミド；及び

2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニルアミドベンゼン - p - スルホンアミド

から選択される、請求項1に記載の誘導体化合物。

50

【請求項 18】

有効成分として請求項 1 - 17 のいずれかで定義される少なくとも 1 つの化合物の治療上有効な量及び製薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 19】

前記組成物の投与経路が、経口、非経口、吸入、局所、経皮、鼻内及び直腸から選択される、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記非経口投与経路が、静脈内、筋肉内、腹腔内及び皮下投与から選択される、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

精神病性障害、神経変性疾患、てんかん及び疼痛の治療のための、請求項 18 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 22】

精神病性障害、神経変性疾患、てんかん及び疼痛から選択される疾患を治療するための薬剤の製造における、請求項 1 - 17 のいずれかで定義される化合物の使用。

【請求項 23】

前記精神病性障害が、統合性失調症、不安、うつ病及び双極性障害から選択される、請求項 22 に記載の使用。

【請求項 24】

前記神経変性疾患が、加齢性記憶障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病及び筋萎縮性側索硬化症から選択される、請求項 22 に記載の使用。

20

【請求項 25】

前記疼痛が、神経因性疼痛、慢性疼痛、頭痛及び片頭痛から選択される、請求項 22 に記載の使用。

【請求項 26】

精神病性障害、神経変性疾患、てんかん及び疼痛から選択される医学的状態の作用を予防する、治療する又は改善するために十分な、請求項 1 - 17 のいずれかで定義される化合物の有効量を、そのような治療を必要とする哺乳動物に投与することを含む、前記哺乳動物において前記医学的状態を予防する、治療する又は改善する方法。

【請求項 27】

前記精神病性障害が、統合性失調症、不安、うつ病及び双極性障害から選択される、請求項 26 に記載の方法。

30

【請求項 28】

前記神経変性疾患が、加齢性記憶障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病及び筋萎縮性側索硬化症から選択される、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 29】

前記疼痛が、神経因性疼痛、慢性疼痛、頭痛及び片頭痛から選択される、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 30】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 26 に記載の方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボン酸の新規アミド誘導体、それらを含む医薬組成物並びにそれらの使用に関する。

【0002】

発明の背景

4 つの主要な抗てんかん薬 (AED) : フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール及びバルプロ酸 (VPA) がてんかん (てんかん発作及び痙攣) の治療のために使用される。しかし、患者の約 25% は現在の薬物治療に反応しない。さらに、AED は慢

50

性治療として繰り返し投与され、抗てんかん薬治療に関連する副作用は重要な問題となっている。主要な確立されたAEDは、催奇形性などの、一部のまれではあるが深刻な副作用に結びつく。加えて、すべてのAEDが、それらの使用を制限する他の副作用を有する。バルプロ酸自体も、致死性肝毒性を含む重大な副作用を有する。

【0003】

改善された抗てんかん薬を得るための1つのアプローチは、バルプロ酸の第一級アミド誘導体及びその類似体を製造することであった。バルノクタミド(VCD)及びプロピル-イソプロピルアセトアミド(PID)は、バルプロ酸のアミド誘導体、バルプロミド(VPD)の類似体である。それらは、VPAに比べて改善された鎮痙作用を有する。バルプロ酸のこれらのアミド類似体は非催奇形性であることが示された：O. Spiegelstein, M. Bialer, M. Radatz, H. Nau及びB. Yagen *Chirality*, 11: 645 - 650 (1999)。 10

【0004】

テトラメチルシクロプロパンカルボン酸のアミド誘導体も、これまでにそれらの鎮痙作用に関して評価されている(M. Bialer, S. Hadad, B. Kadry, A. Abdul-Hai, A. Haj-Yehia, J. Sterling, Y. Herzig及びB. Yagen *Pharm Res.* 13: 284 - 289 (1996); J. Sterlingら、1999年3月発行の米国特許第5,880,157号; N. Isoherranenら、*Epilepsy* 43: 115 - 126 (2002))。これらの誘導体は、良好な抗痙攣作用及びVPAにまさる脳浸透性を有していた。N-メチル-テトラメチルシクロプロピルカルボキサミドは、広いスペクトルの抗痙攣作用を有しており、てんかんの動物モデルにおいてVPAよりも約10倍強力である。さらに、N-メチル-テトラメチルシクロプロパンカルボキサミド及びテトラメチルシクロプロパンカルボキサミドはマウスモデルにおいて催奇形性ではなかった。 20

【0005】

現在、てんかん患者の25%が既存の薬剤では発作が消失せず、それ故治療抵抗性又は難治性てんかん患者とみなされている。

【0006】

そこで、難治性てんかん患者において有効な新しい抗てんかん及び中枢神経系(CNS)薬剤に対する実質的な需要がなおも存在する。 30

【0007】

さらに、改善された効果及び治療用量と神経毒性用量の間により大きな開きを有する抗てんかん薬が当技術分野において緊急に求められている。

【0008】

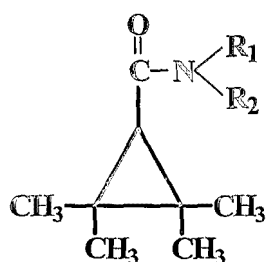
加えて、疼痛、精神病性障害及び神経変性疾患に対して有効な新しい化合物を得ることは極めて有益である。

【0009】

発明の概要

本発明の1つの態様によれば、その鏡像異性体、水和物、溶媒和物及び製薬上許容される塩を含む、式I： 40

【化1】



[I]

10

【0010】

[式中、

R₁ は、水素又はC₁ - C₆ アルキル基であり、R₂ は、

(a) 構造式：

- C(=O) - (CH₂)_n - NR₃R₄

[式中、n = 0 - 6であり、R₃ 及びR₄ は、同じか又は異なり、水素、C₁ - C₆ アルキル基、式RC(=O) - [式中、RはC₁ - C₆ アルキル基である]を有するアシル基、及び式RC(=O)R' - [式中、R及びR'は、同じか又は異なってもよいC₁ - C₆ アルキル基である]を有するケト基から独立して選択される]

20

を有する成員；

(b) C₁ - C₆ アルキルスルホンアミド基；(c) (N - C₁ - C₆ アルキル)C₁ - C₆ アルキルスルホンアミド基；

(d) アリールスルホンアミド基；

(e) C₁ - C₆ アルキルアリールスルホンアミド基；

(f) チアジアゾールスルホンアミド基；

(g) C₁ - C₆ アルキル - チアジアゾールスルホンアミド基；(h) (N - C₁ - C₆ アルキル)アリールスルホンアミド基；

30

(i) (N - C₁ - C₆ アルキル)C₁ - C₆ アルキルアリールスルホンアミド基；(j) (N - C₁ - C₆ アルキル)チアジアゾールスルホンアミド基；

(k) (N - C₁ - C₆ アルキル)C₁ - C₆ アルキル - チアジアゾールスルホンアミド基；及び

(l) C₁ - C₆ アルコキシ基

から選択される]

の2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボキサミド誘導体化合物が提供される。

【0011】

本発明のもう一つの態様によれば、有効成分として本発明において定義される少なくとも一つの化合物の治療上有効な量及び製薬上許容される担体を含有する医薬組成物が提供される。

40

【0012】

本発明のもう一つの態様によれば、有効成分として本発明において定義される少なくとも一つの化合物の治療上有効な量及び製薬上許容される担体を含有する、精神病性障害、神経変性疾患、てんかん及び疼痛の治療のための医薬組成物が提供される。

【0013】

本発明のさらなる態様によれば、精神病性障害、神経変性疾患、てんかん及び疼痛から選択される疾患を治療するための薬剤の製造における、本発明において定義される化合物の使用が提供される。

50

【0014】

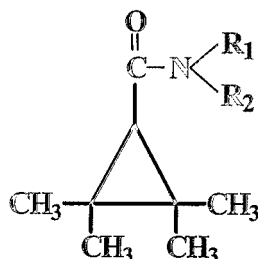
本発明のさらなる態様によれば、精神病性障害、神経変性疾患、てんかん及び疼痛から選択される医学的状態の作用を予防する、治療する又は改善するために十分な、本発明において定義される化合物の有効量を、そのような治療を必要とする哺乳動物に投与することを含む、前記哺乳動物において前記医学的状態を予防する、治療する又は改善する方法が提供される。

【0015】

発明の詳細な記述

本発明は、その鏡像異性体、水和物、溶媒和物及び製薬上許容される塩を含む、式 I :

【化 2】



[I]

10

20

【0016】

[式中、

R_1 は、水素又は $C_1 - C_6$ アルキル基であり、

R_2 は、

(a) 構造式 :

$-C(=O)-(CH_2)_n-NR_3R_4$

[式中、 $n = 0 - 6$ であり、 R_3 及び R_4 は、同じか又は異なり、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル基、式 $RC(=O)-$ [式中、 R は $C_1 - C_6$ アルキル基である] を有するアシル基、及び式 $RC(=O)R'$ - [式中、 R 及び R' は、同じか又は異なってもよい $C_1 - C_6$ アルキル基である] を有するケト基から独立して選択される]

30

を有する成員 ;

(b) $C_1 - C_6$ アルキルスルホンアミド基 ;

(c) ($N - C_1 - C_6$ アルキル) $C_1 - C_6$ アルキルスルホンアミド基 ;

(d) アリールスルホンアミド基 ;

(e) $C_1 - C_6$ アルキルアリールスルホンアミド基 ;

(f) チアジアゾールスルホンアミド基 ;

(g) $C_1 - C_6$ アルキル - チアジアゾールスルホンアミド基 ;

(h) ($N - C_1 - C_6$ アルキル) アリールスルホンアミド基 ;

(i) ($N - C_1 - C_6$ アルキル) $C_1 - C_6$ アルキルアリールスルホンアミド基 ;

(j) ($N - C_1 - C_6$ アルキル) チアジアゾールスルホンアミド基 ;

40

(k) ($N - C_1 - C_6$ アルキル) $C_1 - C_6$ アルキル - チアジアゾールスルホンアミド基 ; 及び

(l) $C_1 - C_6$ アルコキシ基

から選択される]

の 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボキサミド誘導体化合物に関する。

【0017】

本発明は、それらの全体が参照してここに組み込まれる、以下の参考文献 : M . B i a l l e r , S . H a d a d , B . K a d r y , A . A b d u l - H a i , A . H a j - Y e h i a , J . S t e r l i n g , Y . H e r z i g 及び B . Y a g e n P h a r m R e s . 1 3 : 2 8 4 - 2 8 9 (1 9 9 6) ; J . S t e r l i n g ら、米国特許第 5 , 8

50

80, 157号(1999年3月発行); N. Isoherranenら、Epilepsy 43: 115-126(2002); 国際公開第WO03/064374号(PC T/IL02/01050号)、の中で開示されている2, 2, 3, 3-テトラメチルシクロプロパンカルボキサミド誘導体化合物を除外することに留意されたい。

【0018】

ここで使用するとき、 $-C(=O)-$ (又は $-CO-$) は、式：

【化3】



10

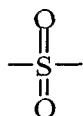
【0019】

を有するカルボニル基を表す。

【0020】

ここで使用するとき、 $-S(=O)_2-$ (又は $-SO_2-$) は、式：

【化4】



20

【0021】

を有するスルホニル基を指す。

【0022】

ここで使用するとき、「 $C_1 - C_6$ アルキル」という用語は、単独で又は他の基と組み合わせて使用するとき1-6個の炭素原子の飽和脂肪族炭化水素を指す。 $C_1 - C_6$ アルキルは、直鎖又は分枝鎖アルキルでありうる。 $C_1 - C_6$ アルキル基は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三ブチル、*sec*-ブチル、アミル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシルでありうる。

30

【0023】

好ましくは、前記アルキルは1-3個の炭素原子から成り、最も好ましくは、前記アルキルはメチルである。

【0024】

前記アルキル基は、前記化合物の末端位置にあるか、あるいは2個の異なる非末端炭素原子で隣接する他の基に結合している場合は前記化合物の非末端位置にあってもよい(この場合前記アルキルは、メチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、イソブチレン、*tert*-ブチレン、*sec*-ブチレン等のような1-6個の炭素原子を含むアルキレンを指す)。

40

【0025】

例えば式 $RC(=O)R'-$ を有するケト基の R' は、例えば構造 $-(CH_2)_n-$ [式中、 $n = 1 - 6$] を有する $C_1 - C_6$ アルキル基(アルキレン)を指す。

【0026】

ここで数字の範囲、例えば「1-6」と記述されている場合はいつでも、当該基、この場合はアルキル基が、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子等、6個の炭素原子までを含みうることを意味する。

【0027】

他に特に規定がなければ、本発明において「アルキル」という用語が使用されるときはいつでも、 $C_1 - C_6$ アルキルを指す。

50

【0028】

ここで使用するとき「 $C_1 - C_6$ アルキルスルホンアミド」という用語は、 $-(CH_2)_n S(=O)_2 NH_2$ [式中、 $n = 1 - 6$]を指す。

【0029】

ここで使用するとき「 $N - C_1 - C_6$ アルキル」という用語は、対応する化合物の N - モノアルキル又は N - ジアルキル基を指す。好ましくは、 $N - C_1 - C_6$ アルキルは N - メチル又は N - ジメチル基である。

【0030】

ここで使用するとき「 $(N - C_1 - C_6$ アルキル) $C_1 - C_6$ アルキルスルホンアミド」という用語は、 $-(CH_2)_n S(=O)_2 NR_3 R_4$ [式中、 $n = 1 - 6$ 、 R_3 及び R_4 は、 $R_3 = R_4 = H$ である場合を除き、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルから成る群より独立して選択される]を指す。 10

【0031】

ここで使用するとき「アリールスルホンアミド」という用語は、 $-アリアル - S - (=O)_2 NH_2$ を指す。

【0032】

前記で定義したアリールスルホンアミドにおける「アリール」という用語は、芳香環、例えばフェニルを指す。

【0033】

前記スルホンアミド基は、芳香環のメタ、オルト又はパラ位置で結合しうる。 20

【0034】

前記アリールスルホンアミド基はさらに置換されていてもよい。

【0035】

置換されているとき、前記アリールスルホンアミド基は、1個以上、より好ましくは1個、2個又は3個、最も好ましくは1個又は2個の置換基、好ましくはハロ基で置換されうる。

【0036】

「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨード、好ましくはクロロを指す。

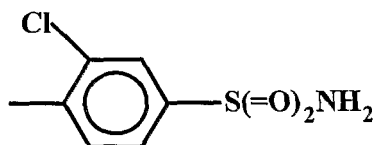
【0037】

好ましくは、前記置換アリールスルホンアミドは置換フェニルスルホンアミドである。 30

【0038】

好ましくは、前記置換アリールスルホンアミドは、以下に示すクロロベンゼンスルホンアミドである。

【化5】



40

【0039】

ここで使用するとき「 $(N - C_1 - C_6$ アルキル)アリールスルホンアミド」という用語は、 $-アリアル - S(=O)_2 NR_3 R_4$ [式中、 R_3 及び R_4 は、 $R_3 = R_4 = H$ である場合を除き、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルから成る群より独立して選択される]を指す。

【0040】

好ましくは、前記アリールはフェニルである。

【0041】

50

前記アリールはさらに置換されていてもよい。

【0042】

「 $C_1 - C_6$ アルキルアリールスルホンアミド」という用語は、 $-(CH_2)_n-$ アリール- $S(=O)_2NH_2$ [式中、 $n = 1 - 6$ 、好ましくは $n = 1 - 3$ 、最も好ましくは $n = 2$]を指す。

【0043】

前記スルホンアミド基は、芳香環のメタ、オルト又はパラ位置で結合しうる。

【0044】

好ましくは、前記アリール基はフェニルである。

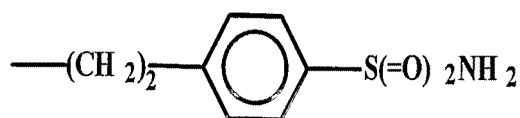
【0045】

前記アリールスルホンアミドのアリールはさらに置換されていてもよい。

【0046】

好ましくは、前記 $C_1 - C_6$ アルキルアリールスルホンアミドはエチル-ベンゼンスルホンアミド：

【化6】



10

20

【0047】

である。

【0048】

「(N-C₁-C₆アルキル)C₁-C₆アルキルアリールスルホンアミド」という用語は、 $-(CH_2)_n-$ アリール- $S(=O)_2NR_3R_4$ [式中、 $n = 1 - 6$ 、 R_3 及び R_4 は、 $R_3 = R_4 = H$ である場合を除き、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルから成る群より独立して選択される]を指す。

【0049】

好ましくは、前記アリール基はフェニルである。

30

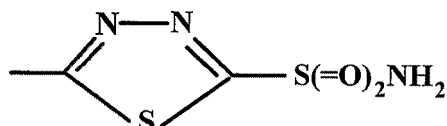
【0050】

前記アリールスルホンアミドのアリールはさらに置換されていてもよい。

【0051】

「チアジアゾールスルホンアミド」の一例は、

【化7】



40

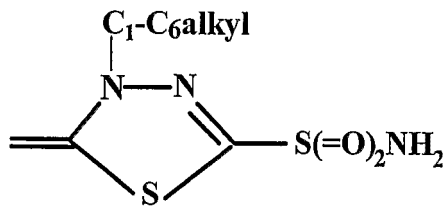
【0052】

(1,3,4-チアジアゾール-2-スルホンアミド)である。

【0053】

「 $C_1 - C_6$ アルキル-チアジアゾールスルホンアミド」の一例は、

【化 8】



【0054】

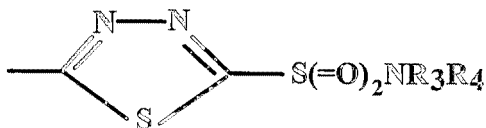
10

(C₁ - C₆ - 4 - アルキル - 2 - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - スルホンアミド) である。

【0055】

「(N - C₁ - C₆ アルキル) チアジアゾールスルホンアミド」の一例は、

【化 9】



20

【0056】

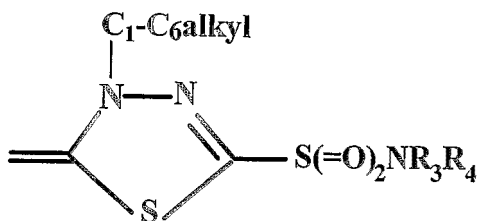
((N - C₁ - C₆ アルキル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - スルホンアミド)
 [式中、R₃ 及び R₄ は、R₃ = R₄ = Hである場合を除き、水素及び C₁ - C₆ アルキルから成る群より独立して選択される]

である。

【0057】

「(N - C₁ - C₆ アルキル) C₁ - C₆ アルキル - チアジアゾールスルホンアミド」の一例は、

【化 10】



30

【0058】

((N - C₁ - C₆ アルキル) C₁ - C₆ - 4 - アルキル - 2 - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - スルホンアミド)

40

[式中、R₃ 及び R₄ は、R₃ = R₄ = Hである場合を除き、水素及び C₁ - C₆ アルキルから成る群より独立して選択される]

である。

【0059】

ここで使用するとき「C₁ - C₆ アルコキシ」という用語は、-O - C₁ - C₆ アルキル [式中、C₁ - C₆ アルキルは、1 - 6 個の炭素原子の直鎖又は分枝鎖飽和脂肪族炭化水素である] を指す。

【0060】

本発明の好ましい実施形態によれば、構造式 I の誘導体化合物における R₁ は水素である。

50

【0061】

さらに、本発明の好ましい実施形態によれば、 R_1 のアルキル基は直鎖又は分枝鎖である。

【0062】

なおさらに、本発明の好ましい実施形態によれば、 R_2 のいずれかのアルキル基又はアルコキシ基は、直鎖又は分枝鎖である。

【0063】

例えば $C_1 - C_6$ アルキルスルホンアミド基；(N - $C_1 - C_6$ アルキル) $C_1 - C_6$ アルキルスルホンアミド基； $C_1 - C_6$ アルキルアールスルホンアミド基； $C_1 - C_6$ アルキル - チアジアゾールスルホンアミド基；(N - $C_1 - C_6$ アルキル) アールスルホンアミド基；(N - $C_1 - C_6$ アルキル) チアジアゾールスルホンアミド基；(N - $C_1 - C_6$ アルキル) $C_1 - C_6$ アルキル - チアジアゾールスルホンアミド基；及び $C_1 - C_6$ アルコキシ基の $C_1 - C_6$ アルキル基は、直鎖又は分枝鎖でありうる。

【0064】

加えて、本発明の好ましい実施形態によれば、構造式 $-C(=O) - (CH_2)_n - NR_3R_4$ における n はゼロである。

【0065】

$n = 0$ であるこの場合、 R_2 は、構造式 $-C(=O) - NR_3R_4$ [R_3 及び R_4 は、同じか又は異なり、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル基、式 $RC(=O) -$ [式中、 R は $C_1 - C_6$ アルキル基である] を有するアシル基、及び式 $RC(=O)R'$ - [式中、 R 及び R' は、同じか又は異なっているもよい $C_1 - C_6$ アルキル基である] を有するケト基から独立して選択される] を有するアミドである。

【0066】

さらに、本発明の好ましい実施形態によれば、 R_1 は水素又は $C_1 - C_6$ アルキル基であり、 R_2 は、構造式： $-C(=O) - (CH_2)_n - NR_3R_4$ [式中、 $n = 0$ 、 R_3 及び R_4 は、同じか又は異なり、水素及び $C_1 - C_6$ アルキル基から独立して選択される] を有する成員である。

【0067】

この好ましい実施形態によれば、 R_2 は、式 $-C(=O) - NR_3R_4$ を有するアミドである。

【0068】

さらに、本発明のより好ましい実施形態によれば、 R_1 、 R_3 及び R_4 は水素である。この場合、当該化合物は、N - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニル尿素である。

【0069】

さらに、本発明のより好ましい実施形態によれば、 R_1 、 R_3 又は R_4 の少なくとも1つはメチルである。

【0070】

R_1 、 R_3 又は R_4 の少なくとも1つがメチルである化合物の例は、1, 1 - N, N - ジメチル - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニル尿素及び 1, 3 - N, N - ジメチル - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニル尿素である。

【0071】

本発明のさらなる好ましい実施形態によれば、 R_2 は、構造式： $-C(=O) - NR_3R_4$ [式中、 R_3 又は R_4 は水素であり、 R_3 又は R_4 の他方は、式 $RC(=O) -$ [式中、 R は $C_1 - C_6$ アルキル基である] を有するアシル基、及び式 $RC(=O)R'$ - [式中、 R 及び R' は、同じか又は異なっているもよい $C_1 - C_6$ アルキル基である] を有するケト基から選択される] を有するアミド基である。

【0072】

より好ましくは、 R_3 又は R_4 は、式 $RC(=O) -$ [式中、 R は $C_1 - C_6$ アルキル基である] を有するアシル基である。

10

20

30

40

50

【0073】

より好ましくは、 R_1 は水素であり、前記で定義した R_2 のアミド基の R_3 又は R_4 は水素であり、及び R_3 又は R_4 の他方は、式 $RC(=O)-$ [式中、 R は $C_1 - C_6$ アルキル基である] を有するアシル基である。

【0074】

最も好ましくは、前述したアシル基の R はメチルである（この場合、当該化合物は、 N -アセチル-2,2,3,3-テトラメチルシクロプロパンカルボニル尿素である）。

【0075】

本発明のもう一つの好ましい実施形態によれば、式 I の誘導体化合物の R_2 は、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基である。

10

【0076】

本発明のもう一つのより好ましい実施形態によれば、 R_1 は水素であり、前記 R_2 は $C_1 - C_6$ アルコキシ基である。

【0077】

本発明のもう一つのさらに一層好ましい実施形態によれば、前記 $C_1 - C_6$ アルコキシ基はメトキシである。

【0078】

$C_1 - C_6$ アルコキシ基がメトキシである化合物の例は、 N -メトキシ-2,2,3,3-テトラメチルシクロプロパンカルボキサミドである。

【0079】

加えて、本発明の好ましい実施形態によれば、式 I の誘導体の R_2 は、チアジアゾールスルホンアミド基である。

20

【0080】

さらに、本発明のより好ましい実施形態によれば、 R_1 は水素であり、前記 R_2 はチアジアゾールスルホンアミド基である。好ましい化合物の例は、5-2,2,3,3-テトラメチルシクロプロパンカルボニルアミド-1,3,4-チアジアゾール-2-スルホンアミドである。

【0081】

本発明のさらなる好ましい実施形態によれば、式 I の誘導体化合物の R_2 は、 $C_1 - C_6$ アルキル-チアジアゾールスルホンアミド基である。

30

【0082】

本発明のさらなるより好ましい実施形態によれば、 R_1 は水素であり、 R_2 は $C_1 - C_6$ アルキル-チアジアゾールスルホンアミド基である。

【0083】

本発明のさらなるより一層好ましい実施形態によれば、 R_1 は水素であり、 R_2 はメチルチアジアゾールスルホンアミド基である。この実施形態に従った好ましい化合物は、5-2,2,3,3-テトラメチルシクロプロパンカルボニルアミド-4-メチル-²-1,3,4-チアジアゾール-2-スルホンアミドである。

【0084】

さらに、本発明の好ましい実施形態によれば、式 I の R_2 は、アリアルスルホンアミド基である。

40

【0085】

なおさらに、本発明のより好ましい実施形態によれば、 R_1 は水素であり、 R_2 はアリアルスルホンアミド基である。

【0086】

なおさらに、本発明のより好ましい実施形態によれば、前記アリアルスルホンアミド基はフェニルスルホンアミド基である。

【0087】

この好ましい実施形態に従った化合物の例は、2,2,3,3-テトラメチルシクロプロパンカルボニルアミドベンゼン-*o*-スルホンアミド、2,2,3,3-テトラメチル

50

シクロプロパンカルボニルアミドベンゼン - m - スルホンアミド又は 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニルアミドベンゼン - p - スルホンアミドである。

【0088】

本発明の好ましい実施形態によれば、当該誘導体化合物は、

N - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニル尿素；

1, 1 - N, N - ジメチル - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニル尿素；

1, 3 - N, N - ジメチル - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニル尿素；

N - アセチル - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニル尿素；

10

N - メトキシ - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボキサミド；

5 - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニルアミド - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - スルホンアミド；

5 - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニルアミド - 4 - メチル - ² - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - スルホンアミド；

N - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニル - タウリンアミド；

2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニルアミドベンゼン - o - スルホンアミド；

2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニルアミドベンゼン - m - スルホンアミド；及び

20

2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニルアミドベンゼン - p - スルホンアミド

から選択される。

【0089】

本発明のより好ましい実施形態によれば、前記誘導体は、N - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニル尿素である。

【0090】

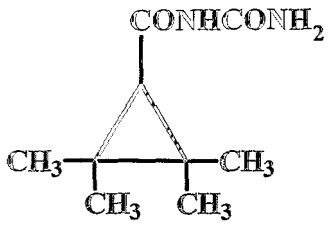
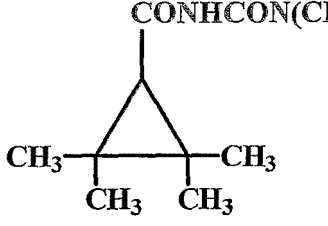
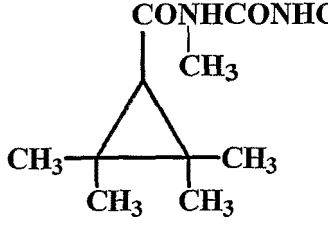
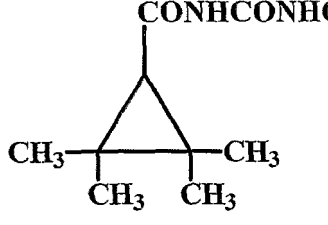
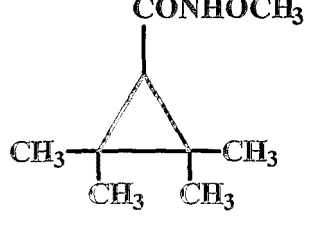
本発明の化合物の一部はキラル中心を有しうる。それらの単離された又は基本的に単離された形態のラセミ混合物及び特定立体異性体の両方が、本発明の範囲内である。

【0091】

30

前記化合物を以下の表に示す：

【表 1】

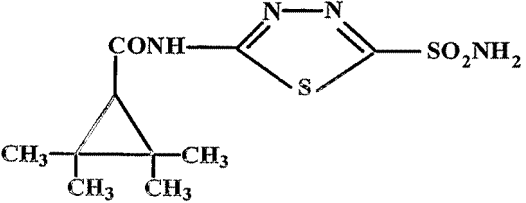
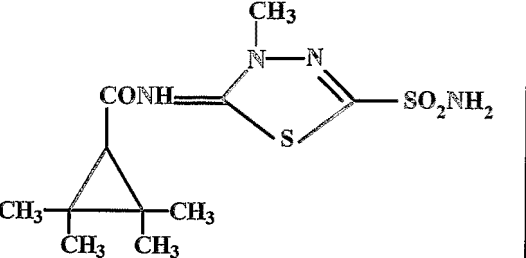
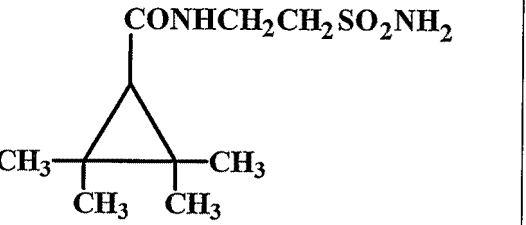
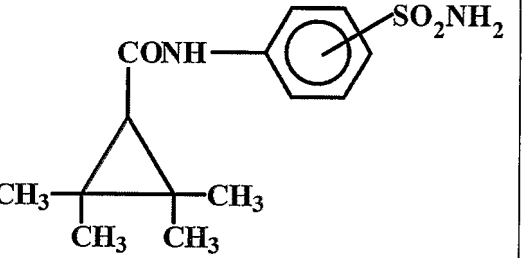
化合物番号	構造	化学名
I		N-2, 2, 3, 3- テトラメチルシクロ プロパンカルボニル尿素
II		1, 1-N, N-ジメチル -2, 2, 3, 3- テトラメチルシクロ プロパンカルボニル尿素
III		1, 3-N, N-ジメチル -2, 2, 3, 3-テトラ メチルシクロプロパン カルボニル尿素
IV		N-アセチル-2, 2, 3, 3-テトラメチル シクロプロパンカルボニル 尿素
V		N-メトキシ-2, 2, 3, 3-テトラメチル シクロプロパンカルボ キサミド

10

20

30

40

VI		<p>5-(2,2,3,3- テトラメチルシクロ プロパンカルボニル アミド)-1,3,4- チアジアゾール-2- スルホンアミド</p>	10
VII		<p>5-(2,2,3,3- テトラメチルシクロ プロパンカルボニル アミド)-4-メチル-Δ^2-1, 3,4-チアジアゾール -2-スルホンアミド</p>	20
VIII		<p>N-2,2,3,3- テトラメチルシクロ プロパンカルボニル- タウリンアミド</p>	30
IX-XI		<p>2,2,3,3-テトラ メチルシクロプロパン カルボニルアミドベン ゼン-<i>o</i>-スルホンアミド (化合物IX)</p> <p>2,2,3,3-テトラ メチルシクロプロパン カルボニルアミドベン ゼン-<i>m</i>-スルホンアミド (化合物X)</p> <p>2,2,3,3-テトラ メチルシクロプロパン カルボニルアミドベン ゼン-<i>p</i>-スルホンアミド (化合物XI)</p>	40

【0092】

本発明に従った化合物は、そのまま、又は適切な製薬上許容される担体（賦形剤）と混合された医薬組成物中で、治療される被験者（哺乳動物）に投与することができる。

【0093】

本発明はさらに、有効成分として本発明で述べる少なくとも1つの化合物の治療上有効な量及び製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0094】

ここで使用するとき「医薬組成物」は、適切な製薬上許容される担体などの他の不活性化学成分を伴う、ここで述べる1以上の化合物の製剤を指す。医薬組成物の目的は、哺乳動物への化合物の投与を容易にすることである。

【0095】

ここで使用するとき「製薬上許容される担体」という用語は、被験者（哺乳動物）に有意の刺激を引き起こさず、投与化合物の生物活性及び特性を無効にしない、不活性非毒性担体又は希釈剤を指す。

10

【0096】

限定を伴わない担体の例は、ラクトース、スクロース、水、有機溶媒及びポリエチレングリコールである。

【0097】

前記担体は、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、界面活性物質、防腐剤及び香味料などの付加的な賦形剤を含みうる。

【0098】

本発明に関する使用のための医薬組成物は、その有効成分が、意図される目的を達成するために有効な量で含有されている組成物を含む。より詳細には、治療上有効な量は、治療する被験者の疾患の1つ以上の原因、合併症又は症状を予防する、緩和する又は改善するために有効な化合物の量を意味する。

20

【0099】

本発明の好ましい実施形態によれば、前記組成物の投与経路は、経口、非経口、吸入、局所、経皮、鼻内及び直腸から選択される。

【0100】

さらに、本発明の好ましい実施形態によれば、前記非経口投与経路は、静脈内、筋肉内、腹腔内及び皮下投与から選択される。

【0101】

経口投与経路が最も好ましい。

30

【0102】

本発明の医薬組成物は、当技術分野において周知の手順を用いることにより、患者への投与後に投与形態からの有効成分の即時放出又は持続放出を提供するように製剤しうる。

【0103】

前記組成物の最終形態は、液体、シロップ、エリキシル、乳剤、懸濁液、点滴剤、スプレー、クリーム、軟膏、ローション、ゲル、ペースト、粉末、顆粒剤、錠剤（タブレット）、カプレット、丸剤、カプセル、坐薬、経皮パッチ又は注射剤を含むが、これらに限定されない。

【0104】

本発明の医薬組成物を製造するために選択される製薬上許容される担体は、組成物の最終形態に依存する。

40

【0105】

典型的には、そのような担体は、結合剤、崩壊剤、吸着剤、潤滑剤、湿潤剤、緩衝剤及び界面活性剤などの付加的な賦形剤を含む。

【0106】

本発明の医薬組成物は、好ましくは単位投与形態で存在する。ここで使用するとき単位投与形態は、各々の単位が、所望治療効果を生じるように算定されたあらかじめ定められた量の有効成分を含む、バイアル又はアンプル中の錠剤、カプセル又は粉末などの、治療する哺乳動物被験者のための単位投与剤型として適する物理的に分離した単位を指す。

50

【0107】

好ましくは、単位投与形態中の医薬組成物は、1mg - 1000mg、より好ましくは10 - 500mg、最も好ましくは20 - 200mgの量の、治療上有効な量の有効成分を含有する。

【0108】

経口投与に適する本発明の経口投与形態は、各々が、粉末又は顆粒として、あるいは水性液体、非水性液体、水中油型乳剤又は油中水型乳剤中の溶液又は懸濁液として、あらかじめ定められた量の有効成分を含有する、カプセル、カシェ剤、軟弾性ゼラチンカプセル、錠剤、タブレット又はエロゾルスプレーなどの、分離した医薬単位投与形態として提供されうる。水中油型乳剤などの投与形態は、典型的には陰イオン性界面活性剤、例えば陰イオン性リン酸エステル又はラウリル硫酸塩などの界面活性剤を含むが、陽イオン性又は非イオン性界面活性剤などの他の種類の界面活性剤も本発明の組成物において使用しうる。一般に、Remington's Pharmaceutical Science, 第18版、Mack Publishing, Easton PA (1990) 参照。

10

【0109】

錠剤投与形態を製造するためには、この分野において周知の様々な製薬担体が広く使用できる。担体の例に関しては、ラクトース、塩化ナトリウム、グルコース、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、セルロース、ケイ酸アルミニウム等のような賦形剤が使用しうる。結合剤は、例えば水、エタノール、プロパノール、グルコース溶液、デンプン溶液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、シェラック、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等でありうる。崩壊剤は、例えばデンプン、アルギン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、グリコール酸デンプンナトリウム等でありうる。湿潤剤は、例えばグリセリン、界面活性剤等でありうる。吸着剤は、例えばデンプン、ラクトース、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等でありうる。タルク、ステアリン酸塩、ポリエチレングリコール等のような潤滑剤が使用できる。錠剤製剤は、通常の錠剤剤皮で被覆した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチンフィルム被覆錠剤、腸溶剤皮で被覆した錠剤、薄膜剤皮で被覆した錠剤、又は二重層錠剤及び多重層錠剤にさらに成形することができる。

20

【0110】

カプセル投与形態を製造するためには、有効成分として式 [I] の化合物を前述した様々な担体と混合し、その混合物又はその混合物から調製した顆粒を硬ゼラチンカプセル又は軟カプセルに入れる。

30

【0111】

坐薬投与形態を製造するためには、この分野において周知の様々な担体が広く使用できる。担体の例に関しては、ポリエチレングリコール、カカオバター、高級アルコール、高級アルコールのエステル、ゼラチン、半合成グリセリド等が挙げられる。

【0112】

注射剤投与形態を製造するためには、液体製剤、乳剤製剤及び懸濁液製剤を滅菌し、さらにこれらの製剤は、好ましくは血液と等張であり、この分野において慣例的に使用されるすべての希釈剤、例えば水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール及びポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルも使用できる。

40

【0113】

加えて、等張注射用溶液を製造するために、適切な量の塩化ナトリウム、グルコース又はグリセリンを注射用製剤に添加してもよく、さらに溶解補助剤、緩衝剤、防腐剤等を添加してもよい。

【0114】

注射用乳剤製剤を製造するための製薬担体の一例は、トリグリセリド乳剤である。本発明の化合物の静脈内及び腹腔内投与において有用な許容されるトリグリセリド乳剤の一例は、Intralipid (登録商標) の商標名で市販されているトリグリセリド乳剤で

50

ある。

【0115】

さらに、必要に応じて、着色料、防腐剤、香辛料、香味料、甘味料その他を本発明の医薬製剤に添加してもよい。

【0116】

クリーム、軟膏、ペースト、ゲル、ローション、経皮パッチ、吸入剤、スプレー、エロゾル等のような局所製剤は、当分野で周知の担体及び賦形剤を使用することによって製剤される。

【0117】

本発明の組成物を製造する方法は、本発明の化合物を製薬担体と結合させる方法を含む。一般に、前記組成物は、本発明の化合物を液体、半固体又は固体担体と均質且つ緊密に結合させ、その後必要に応じて、生成物を成形することによって製造される。 10

【0118】

本発明の医薬組成物は、当業者に周知の薬学の方法によって、例えば従来の混合、溶解、粉末化、顆粒化、圧縮、乳化、溶離 (levigating) 又は凍結乾燥方法によって、製造しうる。一般に、Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16版、Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania (1980) 参照。

【0119】

本発明に従った使用のための医薬組成物は、それ故、活性化合物を医薬的に使用できる製剤に加工するのを助ける賦形剤及び補助剤を含む、1以上の製薬上許容される担体を使用して従来のように製剤しうる。適切な製剤は選択される投与経路に依存する。 20

【0120】

単一投与形態を生産するために製薬担体と組み合わせうる有効成分の量は、治療する哺乳動物及び個々の投与様式に依存して異なる。

【0121】

例えばヒトへの経口投与を意図する組成物は、総組成物の約5重量%から約95重量%まで変動しうる。

【0122】

投与単位形態は一般に、1 - 1000 mg の有効成分、より好ましくは10 - 500 mg、最も好ましくは20 - 200 mg の有効成分を含有する。 30

【0123】

ここで使用するとき「治療する」という用語は、疾患の進行を止める、予防する、緩和する、緩慢化する又は逆転させること、あるいは疾患の臨床症状の発現を実質的に予防することを含む。

【0124】

ここで使用するとき「神経変性疾患」という用語は、広く、加齢性記憶障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病及び筋萎縮性側索硬化症を含むがこれらに限定されない、神経系に影響を及ぼし、漸進的な神経細胞脱落及び/又は神経機能の漸進的喪失によって特徴付けられる障害又は疾患を指す。 40

【0125】

前記変性はまた、頭部損傷又は手術後の外傷を原因とすることもあり、外傷後の血液供給又は酸素の欠乏(虚血又は低酸素症)、卒中又は疾患経過を原因とすることもある。

【0126】

ここで使用するとき「疼痛」という用語は、すべての種類の疼痛を指す。好ましくは、「疼痛」という用語は、腰痛；関節炎、例えば変形性関節症による疼痛；関節痛、例えば膝疼痛又は手根管症候群；筋膜疼痛；片頭痛；及び神経因性疼痛などの慢性疼痛を指す。「疼痛」という用語はさらに、筋緊張及び捻挫に関連する疼痛；頭痛；手術に関連する疼痛；又は様々な形態の組織損傷、例えば炎症、感染及び虚血に関連する疼痛などの急性疼痛を含む。最も好ましくは、この用語は神経因性疼痛又は片頭痛に関する。 50

【0127】

ここで使用するとき「神経因性疼痛」という用語は、その痛みが損傷部位で経験されるか又は損傷部位から遠位で経験されるかにかかわらず、最初の原因が神経組織への損傷によるものであった疼痛を指す。

【0128】

ここで使用するとき「片頭痛」という用語は、一般に被刺激性、吐気、嘔吐、便秘又は下痢、そしてしばしば光恐怖症に結びつき、通常は一時性及び一側性に発症する、しばしば家族性の血管性頭痛の周期的発作の症候群を指し、発作は、その前に頭動脈の狭窄が先行し、通常はその結果として生じる前駆性感覚（特に眼）症状を伴い、それに続く血管拡張で始まる。

【0129】

ここで使用するとき「精神病性障害」という用語は、統合失調症、不安及び関連疾患（例えばパニック発作）、うつ病及び双極性障害を含む急性及び慢性状態の両方を指す。

【0130】

好ましくは、この用語は双極性障害に関する。

【0131】

ここで使用するとき「双極性障害」という用語は、I型双極性障害、II型双極性障害及び循環病を含む、通常は1回以上の大うつ病エピソードの併発又は既往歴を有する、躁病、混合型又は軽躁病エピソードの病歴によって特徴付けられる気分障害を指す。うつ病参照。時として単数で使用される用語は、I型双極性障害、II型双極性障害のいずれか又は両方を意味する。

【0132】

最も好ましい実施形態では、前記疾患はてんかんである。

【0133】

本発明はさらに、精神病性障害、神経変性疾患、てんかん及び疼痛から選択される疾患を治療するための薬剤の製造における、本発明で定義される化合物の使用に関する。

【0134】

好ましくは、前記精神病性障害は、統合失調症、不安、うつ病及び双極性障害から選択される。

【0135】

好ましくは、前記神経変性疾患は、加齢性記憶障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病及び筋萎縮性側索硬化症から選択される。

【0136】

好ましい実施形態では、前記疼痛は、神経因性疼痛、慢性疼痛、頭痛及び片頭痛から選択される。

【0137】

ここで使用するとき「哺乳動物」という用語は、ヒトを含む、哺乳綱のいずれかの成員を指す。

【0138】

好ましくは、ここでの哺乳動物はヒトである。

【0139】

本発明はさらに、精神病性障害、神経変性疾患、てんかん及び疼痛から選択される医学的状態の作用を予防する、治療する又は改善するために十分な、本発明において定義される化合物の有効量を、そのような治療を必要とする哺乳動物に投与することを含む、前記哺乳動物において前記医学的状態を予防する、治療する又は改善する方法を提供する。

【0140】

好ましくは、前記精神病性障害は、統合失調症、不安、うつ病及び双極性障害から選択される。

【0141】

好ましくは、前記神経変性疾患は、加齢性記憶障害、パーキンソン病、アルツハイマー

10

20

30

40

50

病、ハンチントン舞蹈病及び筋萎縮性側索硬化症から選択される。

【0142】

好ましい実施形態では、前記疼痛は、神経因性疼痛、慢性疼痛、頭痛及び片頭痛から選択される。

【0143】

好ましい実施形態によれば、前記哺乳動物はヒトである。

【0144】

それ故、本発明の医薬組成物は、精神病性障害（統合失調症、不安、うつ病又は双極性障害など、好ましくは双極性障害）、神経変性疾患（加齢性記憶障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病及び筋萎縮性側索硬化症など）、てんかん及び疼痛（神経因性疼痛、慢性疼痛、頭痛及び片頭痛など）の治療のために有用である。

10

【0145】

前記治療は、例えば手術の前に本発明の化合物を投与することによって手術後の神経因性疼痛を予防するため、あるいは例えば片頭痛又はてんかん発作の予防のように、疾患の発生を防ぐための予防法でありうる。あるいは、疾患又は状態が既に確立された後、疾患又は状態の徴候の少なくとも1つを排除する又は低減するために投与を実施しうる。

【0146】

好ましくは、経口投与する有効成分の治療上又は予防上有効な量は、24時間の間に単回又は多回投与で、1mg - 1000mg / 日、より好ましくは10mg - 500mg / 日、最も好ましくは20mg - 200mgの範囲である。経口投与に関しては、有効成分

20

【0147】

本発明の実施において、前記医薬組成物に組み込まれる化合物の量は広く変動しうる。正確な量を決定するときに考慮される因子は当業者に周知である。そのような因子の例は、治療する被験者の年齢、性別及び体重、化合物の意図される医学的用途、疾患の重症度、投与形態、使用する投与経路及び組成物を投与する頻度を含むが、これらに限定されない。

【0148】

化合物の製造

本発明の化合物は、J. Sterlingら、米国特許第5,880,157号及びM. Bialerら、Pharm Res. 13:284-289(1996)に述べられている手順に従って合成しうる。これらの参考文献の開示は、それらの全体が参照してここに組み込まれる。

30

【0149】

より好ましくは、本発明の化合物は以下に概説する方法に従って合成される。

【0150】

以下で概説する一般的な反応順序は、本発明の化合物を製造するために有用な一般的な方法であり、範囲を限定するものではない。

【0151】

本発明において定義する式Iの化合物は、反応スキームIに従って製造することができる。その方法は、塩化テトラメチルシクロプロパンカルボニル(XX)を、式(XXI)

40

【化11】



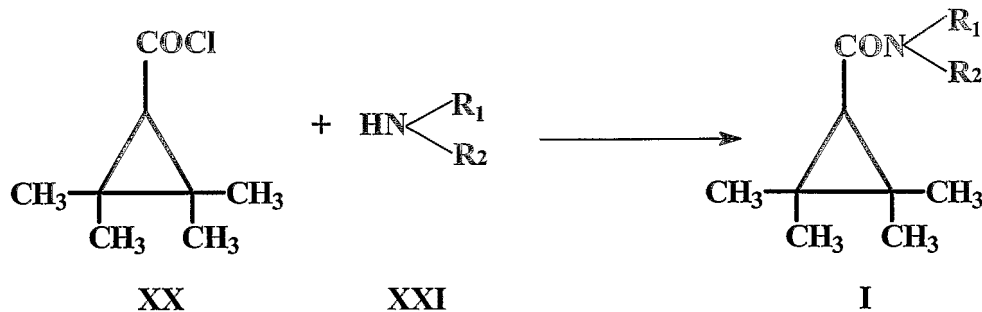
【0152】

50

[式中、 R_1 及び R_2 は、式 I において定義したとおりである]
を有する適切なアミンと反応させる工程を含む。

【化 1 2】

反応スキーム II



10

【0 1 5 3】

本発明の N - メトキシ - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボキサミド (化合物 I V) は、反応スキーム I 及び以下に述べる方法によって製造しうる。反応スキーム I に従って合成しうる化合物のさらなる非制限的な例は、2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニルアミドベンゼン - (o, m, p) - スルホンアミド (化合物 I X - X I) である。

20

【0 1 5 4】

ここで使用するとき「室温」という用語は、20 - 25 を指す。

【0 1 5 5】

前記方法は、好ましくは、

(a) 不活性有機溶媒に溶解した塩化テトラメチルシクロプロパンカルボニル (X X) を、前記で定義した式 (X X I) を有する適切なアミンの攪拌溶液に添加すること；及び
(b) 工程 (a) の反応混合物を約 2 時間 - 約 2 4 時間、好ましくは 2 - 4 時間、室温で攪拌すること
の工程を含む。

30

【0 1 5 6】

前記方法は、得られた化合物を以下の工程：

(c) 有機溶媒を蒸発させ、その後水を加えること；
(d) 適切な有機抽出媒質を用いて工程 (c) で得た生成物を抽出すること；
(e) 工程 (d) からの有機媒質分画を乾燥する、ろ過する及び蒸発させることから成る群より選択される工程；及び
(f) 適切な結晶化溶媒を用いて前記生成物を結晶化すること
によって単離することをさらに含む。

40

【0 1 5 7】

工程 (a) の有機溶媒は、例えばジクロロメタン、テトラヒドロフラン又はそれらの混合物でありうる。

【0 1 5 8】

工程 (a) のアミン溶液は、好ましくは無水ジクロロメタンなどの有機溶媒に溶解したアミン (時としてアミンは、例えば塩酸アルコキシルアミンのような塩として存在する) を含む。工程 (a) のアミン溶液に、トリエチルアミン又はピリジンなどの塩基性物質をさらに添加する。この塩基性物質は反応の収率を高めるために必要である。

【0 1 5 9】

50

カップリング反応の間にアミン溶液に添加（滴下）した塩化テトラメチルシクロプロパンカルボニルは塩酸を放出する。これは、アミンを中和して反応収率を低下させるので、塩基性物質によって捕獲される。

【0160】

時として、例えば尿素（又はその誘導体）が塩基性触媒（塩基性物質）としても機能する、反応スキーム I I I において述べられているように、ピリジン又はトリエチルアミンなどの塩基性物質を添加しないことが好ましい。

【0161】

工程（d）の抽出媒質は、例えば酢酸エチル、ジクロロメタン、クロロホルム又はそれらの混合物でありえ、好ましくは、抽出媒質は酢酸エチルである。

10

【0162】

工程（e）の有機媒質分画は、 Na_2SO_4 又は MgSO_4 などの乾燥剤上で乾燥してもよい。

【0163】

工程（f）の結晶化溶媒は、例えば少なくとも1つの適切な有機溶媒、好ましくは異なる極性を有する1-3の有機溶媒の組合せ、例えば酢酸エチル：石油エーテルの混合物、ジクロロメタン：石油エーテルの混合物又はクロロホルム：ヘキサンの混合物でありうる。より好ましくは、工程（f）の結晶化溶媒は、酢酸エチルと石油エーテルの混合物である。

【0164】

本発明の化合物は、反応スキーム I I に従って製造しうる。

20

【0165】

工程（a）では、塩化テトラメチルシクロプロパンカルボニル（XX）を、タウリン又は式 $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{SO}_3^- \text{Na}^+$ （XX I I）において $n = 1 - 6$ を有するその類似体と反応させて、テトラメチルシクロプロパンカルボニルタウリン又はその類似体（XX I I I）を得る；

工程（b）で、テトラメチルシクロプロパンカルボニルタウリン又はその類似体（XX I I I）を、塩化チオニル（XX I V）を用いて塩素化し、塩化テトラメチルシクロプロパンカルボニルタウリン又はその類似体（XX V）を得る；及び

工程（c）で、塩化テトラメチルシクロプロパンカルボニルタウリン又はその類似体（XX V）を、 NH_3 、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルアミン、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ジアルキルアミンなどの適切なアミン（XX V I）と反応させて、式 XX V I I の化合物を得る。

30

【0166】

前記アミン（XX V I）及びアミド（XX V I I）の R_3 及び R_4 は、同じか又は異なり、水素及び $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルから成る群より独立して選択される。

【0167】

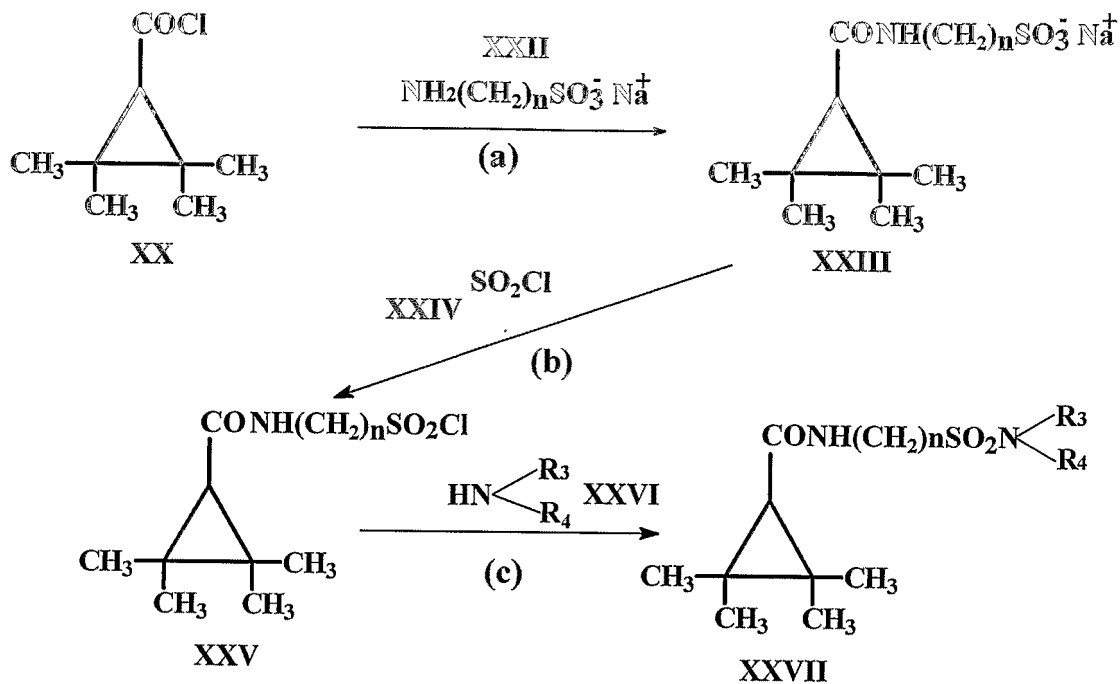
ここで使用するとき「タウリン類似体」という用語は、式 $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{SO}_3^- \text{Na}^+$ [式中、 $n = 1, 3 - 6$] の直鎖又は分枝 - $(\text{CH}_2)_n$ - アルキル基を指す。

【0168】

タウリンは、式 $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{SO}_3^- \text{Na}^+$ [式中、 $n = 2$] ($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^- \text{Na}^+$) を指す。

40

【化 1 3】

反応スキーム II

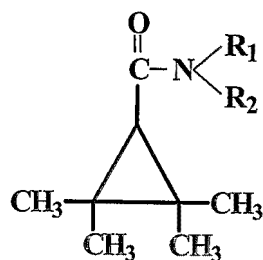
10

20

【0169】

前記方法は、式 I :

【化 1 4】



(I)

30

【0170】

[式中、 R_1 は水素であり、 R_2 は、例えば $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルスルホンアミド基又は ($\text{N} - \text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル) $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルスルホンアミド基でありうる]
を有する化合物を製造するために使用しうる。

40

【0171】

この方法によって合成される代表的化合物は、例えば本発明の中で述べる $\text{N} - 2, 2, 3, 3$ - テトラメチルシクロプロパンカルボニル - タウリンアミド (化合物 VIIII) である。

【0172】

R_1 が $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルである式 I の化合物は、工程 (a) においてタウリン又はその類似体 (XXII) の $\text{N} - \text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル誘導体を使用して同様に合成しうる。

50

【0173】

好ましくは、前記方法（反応スキームII）の工程（a）は、（a）塩化テトラメチルシクロプロパンカルボニル（XX）を、水酸化ナトリウム水溶液、好ましくは5 - 15%、より好ましくは10%水酸化ナトリウム水溶液に溶解したタウリン又はその類似体（XXII）に添加すること；及び（b）前記反応混合物を室温で攪拌することを含み、前記攪拌は、3 - 10時間、好ましくは5時間実施しうる。

【0174】

前記方法は、得られた化合物を以下の工程：（c）水を蒸発させること；（d）生じた生成物を煮沸エタノールなどの適切な抽出媒質によって抽出すること；及び（e）不溶性の塩をろ取し、適切な溶液を使用してテトラメチルシクロプロパンカルボニルタウリン又はその類似体（XXIII）を結晶化すること、によって単離することを含み、前記溶液は、例えばエタノールとジエチルエーテルの混合物でありうる。

10

【0175】

好ましくは、前記方法（反応スキームII）の塩素化工程（b）は、塩化チオニル（XXIV）を用いて無水ジクロロメタン中のテトラメチルシクロプロパンカルボニルタウリン又はその類似体（XXIII）を塩素化することを含む。

【0176】

好ましくは、前記方法（反応スキームII）の工程（c）は、（a）ジクロロメタンに溶解した塩化テトラメチルシクロプロパンカルボニルタウリン又はその類似体（XXV）を、適切なアミン（XXVI）の水溶液に緩やかに添加すること；及び（b）前記反応混合物を室温で攪拌すること、を含む。

20

【0177】

前記方法は、得られた化合物を以下の工程：（c）有機溶媒（ジクロロメタン）を蒸発させること；（d）水を加え、生じた生成物を適切な有機抽出媒質を用いて抽出すること；（e）有機媒質分画を乾燥する、ろ過する及び蒸発させることから成る群より選択される工程；及び（f）適切な結晶化溶媒を用いて前記生成物を結晶化すること、によって単離することをさらに含む。

【0178】

前記工程（c）（a）におけるアミン（XXVI）は、例えばNH₃、C₁ - C₆アルキルアミン又はC₁ - C₆ジアルキルアミンでありうる。

30

【0179】

好ましくは、工程（c）（b）における攪拌は、2 - 5時間、好ましくは約2時間実施する。

【0180】

工程（d）における有機抽出媒質は、例えばクロロホルムでありうる。

【0181】

工程（e）の有機媒質分画は、Na₂SO₄又はMgSO₄などの乾燥剤上で乾燥してもよい。

【0182】

工程（f）の結晶化溶媒は、例えばクロロホルムとヘキサンの混合物でありうる。

40

【0183】

本発明の化合物は、反応スキームIIIに従って製造することができる。

【0184】

反応スキームIIIでは、2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニルクロリド（XXXI）を、式（XXXII）：

(f) 適切な有機溶媒を用いて前記生成物を結晶化することによって単離することをさらに含む。

【0189】

工程(a)の不活性有機溶媒は、例えば有機極性溶媒、有機非極性溶媒又はそれらの混合物でありえ、好ましくは、工程(a)の不活性有機溶媒は有機極性溶媒である。

【0190】

好ましくは、前記有機極性溶媒はアセトニトリルである。前記有機非極性溶媒は、例えばベンゼン又はジクロロメタンでありうる。

【0191】

工程(d)の不活性有機溶媒は、例えば酢酸エチル、ジクロロメタン又はクロロホルムでありうる。 10

【0192】

好ましくは、工程(e)における乾燥は、 Na_2SO_4 、 MgSO_4 及びそれらの混合物などの乾燥剤上で実施する。

【0193】

結晶化のために使用する工程(f)の有機溶媒は、好ましくは異なる極性を有する1-3有機溶媒の組合せである。

【0194】

前記有機溶媒の組合せは、例えば酢酸エチル：石油エーテル、ジクロロメタン：石油エーテル又はクロロホルム：ヘキサンでありうる。酢酸エチル：石油エーテルの組合せが好ましい。 20

【0195】

前記反応スキームIIIは、 R_1 が水素又は $C_1 - C_6$ アルキル基であり、及び R_2 が、構造式： $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}_3\text{R}_4$ [式中、 $n=0$ 、 R_3 及び R_4 は、同じか又は異なり、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル基、式 $\text{RC}(=\text{O})-$ [式中、 R は $C_1 - C_6$ アルキル基である]を有するアシル基、及び式 $\text{RC}(=\text{O})\text{R}'-$ [式中、 R 及び R' は、同じか又は異なってもよい $C_1 - C_6$ アルキル基である]を有するケト基から独立して選択される]を有する成員である、本発明の化合物の合成を表す。

【0196】

R_1 が水素又は $C_1 - C_6$ アルキル基であり、及び R_2 が構造式： $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}_3\text{R}_4$ ($n=1-6$ 、 R_3 及び R_4 は、 $n=0$ について前記で定義したのと同じである)である化合物は、前記で定義した式 $\text{R}_1\text{HN}-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_3\text{R}_4$ (XXXII)を有する尿素又は尿素誘導体の代わりに式 $\text{R}_1\text{HN}-(\text{C}=\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}_3\text{R}_4$ を有する成員を使用して同様に合成しうることは認識される。式 $\text{R}_1\text{HN}-(\text{C}=\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}_3\text{R}_4$ を有する成員において、 $n=1-6$ であり、 R_1 、 R_3 及び R_4 は、式 $\text{R}_1\text{HN}-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_3\text{R}_4$ (XXXII)を有する尿素又は尿素誘導体について前記で定義したのと同じである。 30

【0197】

本発明の化合物は、反応スキームIVに従って及び、その全体が参照してここに組み込まれる、Main Group Metal Chemistry 1997, 20, 151-156に述べられている方法によって製造することができる。 40

【0198】

工程(a)では、アセタゾールアミド(XL)を加水分解して、5-アミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-スルホンアミドの酸性塩(塩酸塩など)(XLI)及び酢酸を得る；

工程(b)では、5-アミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-スルホンアミド(XLI)の酸性塩(塩酸塩など)をpH7まで中和して、5-アミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-スルホンアミド(XLII)を形成する。

【0199】

工程(c)では、TMC-Cl(XLIII)を5-アミノ-1,3,4-チアジアゾール 50

度酸性溶液にアセタゾールアミド (X L) を溶解し、還流すること (好ましくは水浴上で、好ましくは 50 - 70 で、より好ましくは 60 で) を含む。

【0204】

工程 (a) は、得られた生成物を溶媒の蒸発によって単離して、沈殿物を得ることをさらに含む。

【0205】

好ましくは、反応スキーム I I I の方法の工程 (b) は、工程 (a) で得た沈殿物 (5 - アミノ - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - スルホンアミド (X L I) の酸性塩 (塩酸塩など) を水に溶解し、NaHCO₃ などの塩基性物質によって pH 7 まで中和して、5 - アミノ - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - スルホンアミド (X L I I) を形成することを含む。

10

【0206】

工程 (b) は、得られた生成物を単離して、メタノールなどの適切な有機溶媒を用いて再結晶化する工程をさらに含む。

【0207】

好ましくは、反応スキーム I I I の前記方法の工程 (c) は、

(a) T M C - C 1 (X L I I I) を有機溶媒、好ましくは無水ジクロロメタン又は無水アセトニトリルに溶解し、塩基性物質、好ましくはピリジンの存在下で 5 - アミノ - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - スルホンアミド (X L I I) を添加すること；

20

(b) その反応混合物を、好ましくは乾燥条件下で、0 - 4 で 2 時間まで放置することを含む。

【0208】

工程 (c) は、得られた生成物を以下の工程：

(c) 溶媒を蒸発させ、その後水及び有機溶媒、好ましくは酢酸エチルを添加すること；

(d) 有機相 (例えば酢酸エチル) を分離すること；

(e) 有機相の蒸発；

(f) 適切な有機溶媒、好ましくは酢酸エチル：石油エーテルの混合物 (好ましくは 1 : 3 の割合) を使用して、工程 (e) で得た生成物を再結晶化することによって単離することをさらに含む。

30

【0209】

反応スキーム I - I V で前述したすべての工程及び以下の実施例において、反応で使用する有機溶媒は (単離工程を除いて)、好ましくは無水不活性有機溶媒であり、限定されない例は、無水ジクロロメタン、無水アセトニトリル又は無水テトラヒドロフランを含むことは認識される。

【0210】

単離工程では、有機溶媒は無水又は非無水のいずれでもよい。

【0211】

以下の実験の詳細は、本発明の理解を助けるために述べるものであり、いかなる意味においても特許請求の範囲で述べる本発明を限定すると解釈されるべきではない。

40

【0212】

実施例

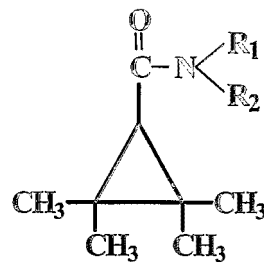
実施例 1 - 4 は、本発明の化合物の一部の一般的合成を説明する。

【0213】

実施例 1

一般式 (I) によって表される化合物の合成：

【化 1 9】



[I]

10

【0214】

[式中、 R_1 及び R_2 は、本発明において定義したとおりである]

この方法によって合成される代表的化合物は、例えば N - メトキシ - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボキサミド (化合物 IV) 及び 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニルアミドベンゼン - (o, m, p) - スルホンアミド (化合物 IX - XI) である。

【0215】

不活性有機溶媒 (ジクロロメタン又はテトラヒドロフラン) に溶解した塩化テトラメチルシクロプロパンカルボニル (TMC - Cl) を、攪拌しながら攪拌反応混合物に緩やかに加えた。前記反応混合物は、ジクロロメタンなどの有機溶媒に溶解したアミン及びトリエチルアミン又はピリジンなどの塩基性物質を含む。時として前記アミンは、例えば塩酸アルコキシルアミンのような塩として存在する。添加後、反応混合物を室温 (20 - 25) で約 2 - 24 時間、好ましくは 2 - 4 時間攪拌した。有機溶媒を蒸発させ、水を加えて、その生成物を酢酸エチル、ジクロロメタン又はクロロホルムなどの有機溶媒を使用して抽出した。有機分画を Na_2SO_4 又は $MgSO_4$ などの乾燥剤上で乾燥し、ろ過して、蒸発させた。その生成物を、少なくとも 1 つの適切な有機溶媒、好ましくは異なる極性を有する 1 - 3 の有機溶媒の組合せ、例えば酢酸エチル : 石油エーテル、ジクロロメタン : 石油エーテル又はクロロホルム : ヘキサンの混合物 (好ましくは酢酸エチルと石油エーテルの混合物) を用いて結晶化し、その化学構造を元素分析及び分光法によって特定した。

20

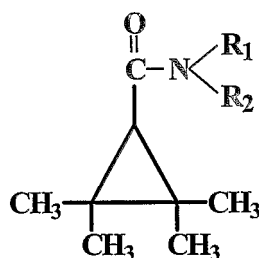
30

【0216】

実施例 2

一般式 (I) によって表される化合物の合成 :

【化 2 0】



(I)

40

【0217】

[式中、 R_1 は水素であり、 R_2 は、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホンアミド基又は ($N - C_1 - C_6$ アルキル) $C_1 - C_6$ アルキルスルホンアミド基から成る群より選択される]

この方法によって合成される代表的化合物は、例えば本発明の中で述べる N - 2, 2,

50

3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニル - タウリンアミド (化 V I I I) である。

【 0 2 1 8 】

2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニルタウリン (T M C - タウリン) は、塩化テトラメチルシクロプロパンカルボニル (T M C - クロリド) を、水酸化ナトリウム溶液、好ましくは 5 - 15 % N a O H 水溶液、より好ましくは 10 % N a O H 水溶液に溶解したタウリンに添加することによって合成される。この反応混合物を室温 (20 - 25) で 3 - 10 時間、好ましくは 5 時間攪拌する。水を蒸発させ、その生成物を煮沸エタノールによって抽出する。不溶性塩をろ取し、エタノール : ジエチルエーテル溶液を使用して T M C - タウリンを結晶化する。塩化チオニルを使用して T M C - タウリンを無水ジクロロメタン中で塩素化し、ジクロロメタン中の T M C - タウリンクロリドを、対応するアミン (反応スキーム I I における化合物 X X V I) の水溶液に緩やかに添加することによって適切なアミド (反応スキーム I I における化合物 X X V I I) を合成する。添加後、その反応混合物を室温 (20 - 25) で 2 - 5 時間、好ましくは 2 時間攪拌し、有機溶媒を蒸発させて、水を加え、その生成物をクロロホルムなどの適切な有機媒質で抽出する。有機分画を N a ₂ S O ₄ 又は M g S O ₄ などの乾燥剤を使用して乾燥し、ろ過して、蒸発させ、その生成物を、クロロホルム : ヘキサン混合物を用いて結晶化して、所望生成物を得る。その化学構造を元素分析及び分光法によって特定する。

10

【 0 2 1 9 】

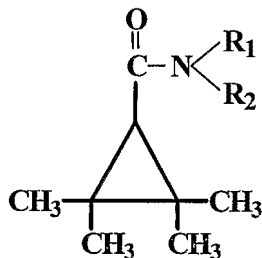
実施例 3

この実施例は、一般式 (I) によって表される化合物の合成を述べる。 :

20

【 化 2 1 】

(I)



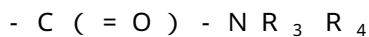
30

【 0 2 2 0 】

[式中、

R₁ は、水素又は C₁ - C₆ アルキル基であり、

R₂ は、構造式 :



[式中、 R₃ 及び R₄ は、同じか又は異なり、水素、 C₁ - C₆ アルキル基、式 R C (= O) - [式中、 R は C₁ - C₆ アルキル基である] を有するアシル基、及び式 R C (= O) R' - [式中、 R 及び R' は、同じか又は異なってもよい C₁ - C₆ アルキル基である] を有するケト基から独立して選択される]

40

を有する尿素又は尿素誘導体である]

無水不活性有機溶媒、例えばアセトニトリルなどの極性有機溶媒あるいはベンゼン又はジクロロメタンなどの非極性有機溶媒 (好ましくはアセトニトリルなどの極性有機溶媒) に溶解した 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニルクロリド (T M C - C I) を、尿素又は尿素誘導体 (反応スキーム I I I における化合物 X X X I I) の攪拌有機溶液に緩やかに加えた。この有機溶液は、例えばアセトニトリルなどの極性有機溶媒、あるいはベンゼン又はジクロロメタンなどの非極性有機溶媒を含み、好ましくはアセトニトリルなどの極性有機溶媒である。

50

【0221】

添加後、前記反応混合物をさらに2 - 24時間、好ましくは2 - 3時間、25 - 80の温度、好ましくは25 - 40で攪拌した。有機溶媒を真空下で蒸発させ、生成物を酢酸エチル、ジクロロメタン又はクロロホルムなどの不活性有機溶媒、好ましくは酢酸エチルに溶解し、水で洗った。有機分画を Na_2SO_4 又は MgSO_4 などの乾燥剤上で乾燥し、ろ過して、蒸発させた。得られた油を、少なくとも1つの適切な有機溶媒、好ましくは異なる極性を有する1 - 3の有機溶媒の組合せ、例えば酢酸エチル：石油エーテル、ジクロロメタン：石油エーテル又はクロロホルム：ヘキサンの混合物、好ましくは酢酸エチル：石油エーテルの混合物を用いて結晶化し、生成物を結晶形態で単離した。その化学構造を元素分析及び分光法によって特定した。

10

【0222】

実施例4

5 - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニルアミド - 4 - メチル - ² - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - スルホンアミドの合成

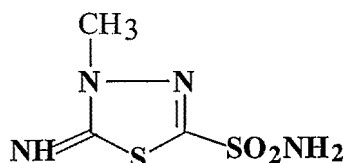
5 - イミン - 4 - メチル - ² - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - スルホンアミド (メタゾール) 及びピリジン又はトリエチルアミンなどの塩基性物質 (好ましくはトリエチルアミン) を、有機溶媒、好ましくは無水アセトニトリル (又は無水ジクロロメタン) に溶解する。有機溶媒、好ましくは無水アセトニトリル (又は無水ジクロロメタン) に溶解したTMC - クロリドを、前記メタゾール及び塩基性物質を含む有機溶液に緩やかに添加する。その反応物を室温 (20 - 25) で3 - 6時間攪拌する。溶媒を (例えば真空中で) 蒸発させる。蒸発後に得られた残留物を冷水 (好ましくは約4) に溶解し、沈殿生成物をろ過して、有機溶媒、好ましくはアセトニトリルから再結晶化する (収率約75%)。

20

【0223】

ここで使用するときメタゾールは、

【化22】



30

【0224】

を指す。

【0225】

実施例5

N - (2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニル) 尿素 (TMC - 尿素) (化合物I) の合成

TMC - 尿素 (化合物I) を、実施例3及び反応スキームIIIで述べたのと同様の方法で製造した。

40

【0226】

無水煮沸アセトニトリルに溶解した2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニルクロリド (TMC - Cl) (1.25 g, 8 mmol) を、尿素 (1.17 g, 19.5 mmol) の攪拌アセトニトリル溶液に緩やかに加えた。添加後、この反応混合物を40でさらに2時間攪拌した。有機溶媒を真空下で蒸発させ、生成物を酢酸エチル30 mlに溶解して、水10 mlで洗った。有機分画を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過して、真空下で蒸発させた。得られた油を溶媒の混合物、酢酸エチルと石油エーテル (2 : 3) を用いて結晶化し、生成物 (TMC - 尿素) を結晶形態で単離して、900 mg (収率75%) を得た。その化学構造を元素分析及び分光法によって特定した。

50

【 0 2 2 7 】

T M C - 尿素の化学構造及び特定法の結果：

【 化 2 3 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ; 300MHz): 8.2 (d, br., 2H), 5.2 (s, br., 1H), 1.6 (s, 1H), 1.3 (s, 6H), 1.2 (s, 6H) ppm.

$\text{MS}(m/z)$: 184 (1.06), 169 (35.64), 126 (38.57), 97 (52.50), 83 (37.22), 55 (100).

MP (融点): 194°C

元素分析:

実測値 (計算値) : C 58.73% (58.67%), H 8.75% (8.75%), N 15.50% (15.21%)

結晶 : 白い薄片状の結晶

10

【 0 2 2 8 】

実施例 6

1, 1 - N, N - ジメチル - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニル尿素 (化合物 I I) の合成

1, 1 - N, N - ジメチル - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニル尿素の合成は、前述した (実施例 5 において) T M C - 尿素の合成と同じであるが、この反応の中で尿素の代わりに 1, 1 - ジメチル尿素を使用するという変更を加えた。

【 0 2 2 9 】

その生成物 (1, 1 - N, N - ジメチル - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニル尿素) を結晶形態で単離し、1.5 g (収率 90%) を得た。その化学構造を元素分析及び分光法によって特定した。

30

【 0 2 3 0 】

1, 1 - N, N - ジメチル - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニル尿素の化学構造及び特定の結果

【 化 2 4 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ; 300MHz): 1.22 (d, J = 13.5, 12H), 1.81 (s, 1H), 2.97 (s, 6H), 7.56 (br s, 1H).

$\text{MS}(m/z)$: 213 ($M^+ + 1$, 3), 125 (32), 109 (41), 96 (70), 82 (68), 55 (100).

MP (融点): 105 °C.

元素分析 :

実測値 (計算値): C 62.17 (62.24), H 9.52 (9.50), N 13.13 (13.19).

結晶 : 白い結晶

40

【 0 2 3 1 】

実施例 7

50

1, 3 - N, N - ジメチル - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニル尿素 (化合物 III) の合成

1, 3 - N, N - ジメチル - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニル尿素の合成は、前述した (実施例 5 において) TMC - 尿素の合成と同じであるが、この反応の中で尿素の代わりに 1, 3 - ジメチル尿素を使用するという変更を加えた。

【0232】

その生成物 (1, 3 - N, N - ジメチル - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニル尿素) を結晶形態で単離し、1.5 g (収率 90%) を得た。その化学構造を元素分析及び分光法によって特定した。

【0233】

1, 3 - N, N - ジメチル - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニル尿素の化学構造及び特定の結果

【化25】

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3; 300\text{MHz})$: 1.20 (d, $J = 7.5$, 12H), 1.28 (s, 1H), 2.83-2.87 (m, 3H), 3.29 (q, $J = 0.6$, 3H), 9.13 (br s, 1H).

$\text{MS}(m/z)$: 212 (M^+ , 0.2), 128 (59), 96 (100), 83 (20), 69 (12), 55 (63).

MP (融点): 55-56 °C.

元素分析:

実測値 (計算値): C 62.11 (62.24), H 9.43 (9.50), N 13.24 (13.19).

結晶: 白い結晶

【0234】

実施例 8

N - メトキシ - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボキサミド (N - メトキシ TMC D) (化合物 V) の合成

N - メトキシ TMC D を、実施例 1 及び反応スキーム I で述べたのと同様の方法で合成した。

【0235】

無水ジクロロメタン 20 ml に溶解した塩化テトラメチルシクロプロパンカルボニル (TMC - Cl) (4 g; 25 mmol) を、塩酸メトキシルアミン (2.5 g; 30 mmol) 及びトリエチルアミン (6.3 g; 50 mmol) の攪拌無水ジクロロメタン溶液に緩やかに加えた。添加後、この反応混合物を室温でさらに 2 時間攪拌した。ジクロロメタンを真空下で蒸発させ、水 10 ml を加えて、生成物を酢酸エチル 30 ml で抽出した。有機分画を MgSO_4 上で乾燥し、ろ過して、真空下で蒸発させた。その生成物を、酢酸エチル 20 ml 及び石油エーテル 30 ml を使用して結晶化し、3 g (収率 75%) を得て、その化学構造を元素分析及び分光法によって特定した。

【0236】

N - メトキシ - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボキサミドの化学構造及び特定の結果

10

20

30

40

【化 2 6】

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3; 300\text{MHz})$: 1.18 (s, 6H), 1.28 (s, 7H), 3.74 (s, 3H), 7.84 (br s, 1H).

$\text{MS}(\text{m/z})$: 171 (M^+ , 0.6), 156 (21), 125 (98), 97(17), 83 (22), 55 (100).

MP (融点): 78 °C.

元素分析 :

実測値 (計算値): C 63.22%(63.13%), H 9.98%(10.01%), N 8.24%(8.18%)

結晶 : 白いウール状の物質

10

【 0 2 3 7】

実施例 9

5 - (テトラメチルシクロプロパンカルボニルアミド) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - スルホンアミド (化合物 V I) の合成

化合物 V I を反応スキーム I V で述べたのと同様の方法で合成した。

【 0 2 3 8】

(i) 5 - アミノ - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - スルホンアミドの合成のための手順 :

アセタゾールアミド 2.2 g を濃塩酸溶液 (35%) 100 ml に溶解し、水浴 (60 °) で 2 時間還流した。溶媒を蒸発させて、5 - アミノ - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - スルホンアミドを白色沈殿物として得た。これを水 50 ml に溶解し、 NaHCO_3 で pH 7 まで中和した。その生成物をメタノールから再結晶化して 1.2 g (収率 54%) を得た。

【 0 2 3 9】

白色結晶。融点 230 - 231 °。

【 0 2 4 0】

(ii) 5 - テトラメチルシクロプロパンカルボニルアミド - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - スルホンアミド (化合物 V I) の合成のための手順

無水ジクロロメタン 52 ml に溶解した TMC - Cl 4 g を、丸底フラスコ中の 5 - アミノ - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - スルホンアミド 4.5 g 及びピリジン 5.2 ml に加えた。その反応混合物を無水条件下で 1.5 時間、4 ° に保持した。溶液を真空下で 2 回蒸発させ、水 (50 ml) を加えた後、残留物を酢酸エチル 150 ml で抽出した。有機相を分離し、真空下で蒸発させた。その生成物を酢酸エチル : 石油エーテル (1 : 3) で再結晶化して、3.2 g (収率 66%) を得た。

【化 2 7】

白い結晶 . $\text{M.P.} : 239^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO): 1.189-1.218 (d, 12H), 1.543 (s, 1H), 8.265 (br,s 2H).
Anal. ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$) C, H, N.

40

【 0 2 4 1】

実施例 10

生物活性

マウス及びラットでの 2 つのてんかんモデルにおいて、化学的及び電氣的に誘導した痙攣から保護する本発明の化合物の能力に関して試験した。最初のモデルである最大電気シ

50

ヨック発作試験 (maximal electroshock seizure test) (MES) は、治療抵抗性てんかん患者において一般的なてんかんである、部分及び全身発作型てんかんに対する抗てんかん薬の効果を示すために使用される。2番目のモデルである皮下メトラゾール試験 (scMet) は発作閾値を測定するもので、発作閾値及びアブサンス発作に対する薬剤の効果を示すための標準的なスクリーニング手法である。これらのモデルは、White HSら、General principles - Discovery and preclinical development of antiepileptic drugs in: Antiepileptic Drugs, 第5版より、RH Levy, RH Mattson, BS Meldrum, E Perucca (編集)、Lippincott William & Wilkins, Philadelphia 2002, p. 36 - 48に述べられている。 10

【0242】

本発明の生物活性試験は、その中に記述されているプロトコール (White HSら、General principles - Discovery and preclinical development of antiepileptic drugs in: Antiepileptic Drugs, 第5版より、RH Levy, RH Mattson, BS Meldrum, E Perucca (編集)、Lippincott William & Wilkins, Philadelphia 2002, p. 36 - 48) に従って実施した。 20

【0243】

ここで使用するとき「p.o.」は経口投与を指す。

【0244】

ここで使用するとき「ip」は腹腔内投与を指す。

【0245】

ここで使用するとき「sc」は皮下投与を指す。

【0246】

N-2, 2, 3, 3-テトラメチルシクロプロパンカルボニル尿素 (化合物I) は、ラット-MESモデルにおいて抗痙攣作用を示した。ラットへの経口投与後のMESモデルにおけるED50 (50%有効量) は29.4 mg/kgで、95%信頼区間 (CI) は17.6 - 47.4 mg/kgであった。比較のために、N-メチル2, 2, 3, 3-テトラメチルシクロプロパンカルボキサミド (M-TMCD) は、ラット-MESにおいて82 mg/kgのED50及び64 - 103 mg/kgのCIを有し [N. Isoheranenら、Epilepsia, 43 (2): 115 - 126, 2002]、及びN-2, 2, 3, 3-テトラメチルシクロプロピルカルボニル-グリシンアミドは、82 mg/kgのED50及び61 - 103 mg/kgのCIを有していた (Bialerら、Pharm. Res. 13 (2): 284 - 289, 1996)。 30

【0247】

化合物Iはまた、scMet試験でラットにおいて抗痙攣作用を示した。scMetモデルでのED50 (ラット、p.o.) は91.8 mg/kgで、95%信頼区間 (CI) は50 - 151 mg/kgであった。比較のために、N-2, 2, 3, 3-テトラメチルシクロプロピルカルボニル-グリシンアミドは、250 mg/kgの用量で不活性であった (ED50 > 250 mg/kg) [Bialerら、Pharm. Res. 13 (2): 284 - 289, 1996]。 40

【0248】

表Iは、MES及びscMET試験における化合物IのED50生物学的応答を示す。

【表 2】

表 1 : ED50 生物学的応答

試験	用量 (mg/kg)	N/F ^(*)
MES	10	0/8
MES	20	4/8
MES	40	5/8
MES	80	7/8
scMET	25	1/8
scMET	50	3/8
scMET	100	3/8
scMET	200	6/8
scMET	400	8/8

10

20

【0249】

(*) N/F は、指定用量で応答したラットの割合を示す。

【0250】

N-2, 2, 3, 3-テトラメチルシクロプロパンカルボニル尿素(化合物 I) は、マウス-MESモデルにおいて抗痙攣作用を示した。ip投与後のマウスでのMESモデルにおけるED50は90 mg/kgで、95%信頼区間(CI)は83-96 mg/kgであった。比較のために、N-メチル2, 2, 3, 3-テトラメチルシクロプロパンカルボキサミド(M-TMCD)は、マウス-MESにおいて99 mg/kgのED50及び88-109 mg/kgのCIを有し[N. Isoherranenら、Epilepsia, 43(2): 115-126, 2002]、及びN-2, 2, 3, 3-テトラメチルシクロピルカルボニル-グリシンアミドは、173 mg/kgのED50及び149-202 mg/kgのCIを有していた(Bialerら、Pharm. Res. 13(2): 284-289, 1996)。

30

【0251】

化合物 I はまた、scMet試験でマウスにおいて抗痙攣作用を示した。scMetモデルでのED50(マウス、ip)は125 mg/kgで、95%信頼区間(CI)は93-176 mg/kgであった。

【0252】

1, 1-N, N-ジメチル-2, 2, 3, 3-テトラメチルシクロプロパンカルボニル尿素(1, 1-N, N-ジメチルTMCD尿素)は、ラット-MESモデルにおいて抗痙攣作用を示した。ラットへの経口投与後のMESモデルにおけるED50は87 mg/kgで、CI値は32-211 mg/kgであり、500 mg/kgまでの用量で神経毒性を示さなかった。

40

【0253】

N-メトキシ-2, 2, 3, 3-テトラメチルシクロプロパンカルボキサミド(化合物 V)は、ラット-scMetモデルにおいて抗痙攣作用を示した。ラットへの経口投与後のscMetモデルにおけるED50は35 mg/kgで、CIは16-54 mg/kgであった。

50

【0254】

化合物Vは、マウス-MESモデル及びマウス-scMetモデルにおいて抗痙攣作用を示した。MESモデルにおけるED50(マウス、ip)は115mg/kgで、CI値は103-126mg/kgであった。scMetモデルにおけるED50(マウス、ip)は74mg/kgで、CIは64-83mg/kgであった。

【0255】

5-2, 2, 3, 3-テトラメチルシクロプロパンカルボニルアミド-1, 3, 4-チアジアゾール-2-スルホンアミド(TMC-チアジアゾール-化合物VI)は、マウス-MESモデルにおいて抗痙攣作用を示した。ip投与後のマウスでのMESモデルにおけるED50は16mg/kgで、CIは14-22mg/kgであった。

10

【0256】

神経毒性

本発明の特許請求物質の神経毒性を、回転棒運動失調試験でマウスにおいて(ip投与)及び最小神経毒性を評価する歩行及び姿勢試験でラットにおいて(po投与)評価した。神経毒性を定量する用語は、半神経毒性用量(TD50)である。一部の種では、TD50を一定レベルより高いと決定し、記載されているよりも低い神経毒性であることを指示した。

【0257】

保護指数(PI)はTD50とED50の比と定義される($PI = TD50 / ED50$)。PIは、神経毒性と抗てんかん作用の間の有用な分離を示すために用いられる。PI

20

【0258】

神経毒性試験は、White HSら、General principles - Discovery and preclinical development of anti-epileptic drugs、Antiepileptic Drugs, in: 第5版より、RH Levy, RH Mattson, BS Meldrum, E Perucca(編集)、Lippincott William & Wilkins, Philadelphia 2002, p. 36-48に述べられているプロトコルに従って実施した。

【0259】

化合物I(N-2, 2, 3, 3-テトラメチルシクロプロパンカルボニル尿素(TMC-尿素)のTD50は、ラットへの経口投与後538mg/kgであった。比較のために、N-メチル2, 2, 3, 3-テトラメチルシクロプロパンカルボキサミド(M-TMCD)は、163mg/kgの神経毒性用量(TD50)(CI=138-179mg/kg)を有していた[N. Isoherranenら、Epilepsy, 43(2): 115-126, 2002]。VPAは280mg/kgのTD50値を有していた。N-2, 2, 3, 3-テトラメチルシクロプロピルカルボニル-グリシンアミド(TMC-グリシンアミド)は500mg/kgより高いTD50を有していた(Bialerら、Pharm. Res. 13(2): 284-289, 1996)。

30

【0260】

それ故、保護指数又は安全域、TD50/ED50は、M-TMCDについては2、VPAについては0.6、TMCグリシンアミドについては>6.1、そして化合物Iについては18.5であった。

40

【0261】

N-メトキシ-2, 2, 3, 3-テトラメチルシクロプロパンカルボキサミド(化合物V)のTD50(マウス、ip)は166mg/kgであり、CIは152-183mg/kgであった。

【0262】

合わせて考慮すると、これらの結果は、本発明の新規化合物がてんかんの治療のための薬剤として予期しない潜在能を有することを示唆する。

50

【0263】

前記結果は、N - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニル尿素及び、1, 1 - N, N - ジメチル - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニル尿素；N - メトキシ - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボキサミド；及び5 - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニルアミド - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - スルホンアミドのようなその誘導体が、それらの高い抗てんかん効力の故に好ましいことを示している。

【0264】

N - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニル尿素（化合物I）は、その高い効力及び広い安全域の故にVPAの他のシクロプロピル類似体に比べてより好ましい。

10

【0265】

実施例11

この試験の目的は、神経因性疼痛に関するラット脊髄神経結紮（SNL）モデルにおいてTMC - 尿素（化合物I）の抗異痛作用を評価することである。

【0266】

実験材料及び方法

実験動物及び実験計画

実験は、体重175 - 200gの雄性Sprague - Dawleyラット（Harlan Laboratories, Jerusalem, Israel）に関して実施した。足の機械的感受性（接触性異痛）を、0.6 - 26gの範囲の9つの異なるフォイの刺激毛（VFF）を用いた、通常は無害な機械的刺激に反応した足を引っ込めること（withdrawal）の発生によって定量した。ラットを透明なプラスチック円蓋で覆った金網床に置き、試験の前に順化期間をおいた。金網床の下から足底表面にVFFを適用した。各々の試験は、各々のVFFを小さい方から大きい方へ順に5回、各々1秒間ずつの反復適用から成った。ラットが特定VFFで5回のうち少なくとも3回足を引っ込めた場合は、それより上の刺激毛は試験せず、この刺激毛を、引っ込めることの域値（反応）とみなした。一連の漸次大きくなるVFFによる機械的刺激試験を所与の時点で2回反復した。反復測定値を平均し、所与の時点での足を引っ込めることの閾値とみなした。

20

【0267】

連続2日間（-2及び-1）15g以上の機械的刺激（フォイの刺激毛）に対して足を引っ込めなかったラットを試験に含めた。薬剤試験のために、処置後5 - 6日間、神経因性疼痛への作用を測定した。10g以下（処置した足において）の機械的刺激に反応したラットを試験に適格とした。

30

【0268】

手術処置

神経因性疼痛の誘導のために脊髄神経の結紮及び切断の処置を、上記でSheenとChung（Sheen, K.とChung, J.M., Signs of neuropathic pain depend on signals from injured nerve fibers in a rat model, Brain Research 610:62 - 68 (1993)）によって述べられているように実施した。簡単に述べると、ケタミン - キシラジン麻酔下でラットを腹臥位に置き、左傍脊柱筋をL4 - S2レベルで棘突起から分離した。L6横突起の部分除去し、L4 - L6脊髄神経を特定した。L5 - L6脊髄神経を単離し、固く結紮して、後根神経節の遠位及び坐骨神経の形成部の近位で切断した。完全なホメオスタシス後、創傷を縫合した。

40

【0269】

薬物治療

すべての試験に関して、適切な量の試験化合物を0.5%メチルセルロースに懸濁して、4mL/kg体重の容量にした。TMC - 尿素及びメチルセルロース（MC、賦形剤）を、無作為二重盲検交差試験で手術処置後7、14及び21日目にラットに腹腔内（i.

50

p) 投与した。

【0270】

50%有効量の測定

15g以上の閾値を獲得し、手術処置前の基線にもどったラットを接触性異痛なしとみなした。7-10匹の動物の群に、いかなる動物も保護されなかった用量レベルと100%の動物が保護された用量レベルの間に少なくとも4つの点が確立されるまで漸増用量のTMC-尿素を投与した。

【0271】

薬力学ソフトウェアパッケージWinNonlin、バージョン4.0.1 (SCI Software, Lexington, KY, U.S.A.)を用いて50%有効量 (ED₅₀)とその95%信頼区間を算定した。 10

【0272】

統計分析

VFF試験からの閾値データを、グラムでの実際の閾値(絶対)及び絶対応答動物のパーセントとして表す。

【0273】

統計分析には、ノンパラメトリック両側マン・ホイットニーU検定を使用した。0.05未満のp値を有意とみなした。

【0274】

結果

手術処置後、この試験に含めたすべてのラットが、手術処置前の応答と比較して、VFF刺激に対して損傷後肢を積極的に引っ込めるという応答を惹起するために必要な機械的刺激において、有意の(p<0.05、データは示していない)低下を示した。対側(未処置)は15g以上の刺激毛に対して応答しなかった。 20

【0275】

接触性異痛へのTMC-尿素の作用

i. p投与後、TMC-尿素は用量依存的に接触性異痛を低下させ、120-240分目に120-240mg/kgで起こる応答が有意に低下した(図1)。投与後120分目のED₅₀値は171mg/kg、CIは127-215mg/kgであった。120及び240mg/kgの用量のTMC-尿素は、120mg/kgでの30分目を除いて、投与後30-240分目まで賦形剤に対する優越性を有していた(p<0.05)(表1)。 30

【表 3】

表 1 : 異痛応答 (応答ラット数/総ラット数)

時間 Comp (mg/kg)	30 分	60 分	120 分	180 分	240 分	総応答動物
TMC-尿素						
20 mg/kg ip	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9
60 mg/kg ip	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9
120 mg/kg ip	0/9	1/9 **	3/9 ***	3/9 *	3/9 *	3/9
180 mg/kg ip	0/7	1/7	3/7	3/7	3/7	3/7
240 mg/kg ip	0/10 *	2/10 ***	8/10 ***	8/10 ***	8/10 ***	9/10

10

20

【0276】

統計分析は両側マン・ホイットニー検定によって算定した。

30

【0277】

p < 0.05、0.01及び0.001レベルでの賦形剤対照からの閾値の有意性をそれぞれ1個、2個及び3個の星印(*)によって示している。

【0278】

図2は、20、60、120、180及び240mg/kgのTMC-尿素のi.p投与後の閾値の変化の時間的経過を表す。賦形剤(メチルセルロース)に溶解したTMC-尿素に関して実施した実験は、各々の実験について7-10匹のラットを使用した5回の反復を含んだ。p < 0.05、0.01及び0.001レベルでの賦形剤対照からの閾値の有意性をそれぞれ1個、2個及び3個の星印(*)によって示している。

40

【0279】

本発明を、その好ましい実施形態を参照して示し、説明したが、本発明の精神及び範囲から逸脱することなく多くの代替、修正及び変更が為されうことは当業者に了解される。従って、付属の特許請求の精神及び広い範囲内に属するそのようなすべての代替、修正及び変更を包含することが意図されている。

【0280】

本明細書中で言及するすべての出版物、特許及び特許出願は、ここで、個々の出版物、特許及び特許出願が、参照してここに組み込まれることを具体的に個別に指示されているかのごとくに、その全体が参照して本明細書に組み込まれる。

【図面の簡単な説明】

【0281】

50

【図1】図1は、von frey filaments (VFF) 試験におけるパーセント絶対応答動物として表した異痛応答を示す。

【図2】図2は、VFF試験におけるグラムでの実際の閾値(絶対)として表した異痛応答を示す。

【図1】

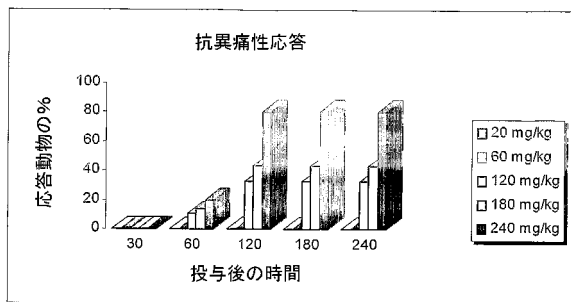


Figure 1

【図2】

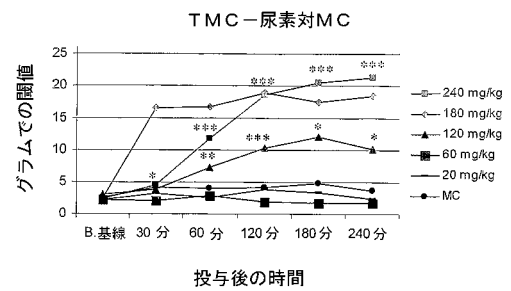


Figure 2

【手続補正書】

【提出日】平成17年1月8日(2005.1.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

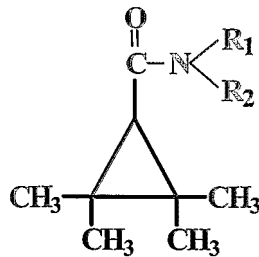
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

その鏡像異性体、水和物、溶媒和物及び製薬上許容される塩を含む、式I：

【化1】



[式中、

R₁ は、水素又は C₁ - C₆ アルキル基であり、R₂ は、

(a) 構造式：

- C (= O) - (CH₂)_n - NR₃ R₄

[式中、n = 0 - 6 であり、R₃ 及び R₄ は、同じか又は異なり、水素、C₁ - C₆ アルキル基、式 RC (= O) - [式中、R は C₁ - C₆ アルキル基である] を有するアシル基、及び式 RC (= O) R' - [式中、R 及び R' は、同じか又は異なってもよい C₁ - C₆ アルキル基である] を有するケト基から独立して選択される]

を有する成員；

(b) C₁ - C₆ アルキルスルホンアミド基；(c) (N - C₁ - C₆ アルキル) C₁ - C₆ アルキルスルホンアミド基；

(d) アリールスルホンアミド基；

(e) C₂ - C₆ アルキルアリールスルホンアミド基；

(f) チアジアゾールスルホンアミド基；

(g) C₁ - C₆ アルキル - チアジアゾールスルホンアミド基；(h) (N - C₁ - C₆ アルキル) アリールスルホンアミド基；(i) (N - C₁ - C₆ アルキル) C₁ - C₆ アルキルアリールスルホンアミド基；(j) (N - C₁ - C₆ アルキル) チアジアゾールスルホンアミド基；

(k) (N - C₁ - C₆ アルキル) C₁ - C₆ アルキル - チアジアゾールスルホンアミド基；及び

(l) C₁ - C₆ アルコキシ基

から選択される]

の 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボキサミド誘導体化合物。

【請求項2】

R₁ が水素である、請求項1に記載の誘導体化合物。

【請求項3】

R₁ のアルキル基が直鎖又は分枝鎖である、請求項1に記載の誘導体化合物。

【請求項4】

R₂ のいずれかのアルキル基又はアルコキシ基が直鎖又は分枝鎖である、請求項 1 に記載の誘導体化合物。

【請求項 5】

構造式 - C(=O) - (CH₂)_n - NR₃R₄ 中の n がゼロである、請求項 1 に記載の誘導体化合物。

【請求項 6】

R₁ が水素又は C₁ - C₆ アルキル基であり、及び R₂ が構造式：

- C(=O) - (CH₂)_n - NR₃R₄

[式中、n = 0 であり、R₃ 及び R₄ は、同じか又は異なり、水素及び C₁ - C₆ アルキル基から独立して選択される]

を有する成員である、請求項 1 に記載の誘導体化合物。

【請求項 7】

R₁、R₃ 及び R₄ が水素である、請求項 6 に記載の誘導体化合物。

【請求項 8】

前記 R₁、R₃ 又は R₄ の少なくとも 1 つがメチルである、請求項 6 に記載の誘導体化合物。

【請求項 9】

前記 R₂ が C₁ - C₆ アルコキシ基である、請求項 1 に記載の誘導体化合物。

【請求項 10】

前記 R₁ が水素であり、前記 R₂ が C₁ - C₆ アルコキシ基である、請求項 1 に記載の誘導体化合物。

【請求項 11】

前記 C₁ - C₆ アルコキシ基がメトキシである、請求項 9 又は 10 に記載の誘導体化合物。

【請求項 12】

R₂ がチアジアゾールスルホンアミド基である、請求項 1 に記載の誘導体化合物。

【請求項 13】

前記 R₁ が水素であり、前記 R₂ がチアジアゾールスルホンアミド基である、請求項 1 に記載の誘導体化合物。

【請求項 14】

前記 R₂ がアリアルスルホンアミド基である、請求項 1 に記載の誘導体化合物。

【請求項 15】

前記 R₁ が水素であり、前記 R₂ がアリアルスルホンアミド基である、請求項 1 に記載の誘導体化合物。

【請求項 16】

前記アリアルスルホンアミド基がフェニルスルホンアミド基である、請求項 14 又は 15 に記載の誘導体化合物。

【請求項 17】

N - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニル尿素；

1, 1 - N, N - ジメチル - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニル尿素；

1, 3 - N, N - ジメチル - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニル尿素；

N - アセチル - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニル尿素；

N - メトキシ - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボキサミド；

5 - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニルアミド - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - スルホンアミド；

5 - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニルアミド - 4 - メチル - 2 - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - スルホンアミド；

N - 2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニル - タウリンアミド；

2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニルアミドベンゼン - o - スルホンアミド ;

2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニルアミドベンゼン - m - スルホンアミド ; 及び

2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパンカルボニルアミドベンゼン - p - スルホンアミド

から選択される、請求項 1 に記載の誘導体化合物。

【請求項 18】

有効成分として請求項 1 - 17 のいずれかで定義される少なくとも 1 つの化合物の治療上有効な量及び製薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 19】

前記組成物の投与経路が、経口、非経口、吸入、局所、経皮、鼻内及び直腸から選択される、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記非経口投与経路が、静脈内、筋肉内、腹腔内及び皮下投与から選択される、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

精神病性障害、神経変性疾患、てんかん及び疼痛の治療のための、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

精神病性障害、神経変性疾患、てんかん及び疼痛から選択される疾患を治療するための薬剤の製造における、請求項 1 - 17 のいずれかで定義される化合物の使用。

【請求項 23】

前記精神病性障害が、統合性失調症、不安、うつ病及び双極性障害から選択される、請求項 22 に記載の使用。

【請求項 24】

前記神経変性疾患が、加齢性記憶障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病及び筋萎縮性側索硬化症から選択される、請求項 22 に記載の使用。

【請求項 25】

前記疼痛が、神経因性疼痛、慢性疼痛、頭痛及び片頭痛から選択される、請求項 22 に記載の使用。

【請求項 26】

精神病性障害、神経変性疾患、てんかん及び疼痛から選択される医学的状態の作用を予防する、治療する又は改善するために十分な、請求項 1 - 17 のいずれかで定義される化合物の有効量を、そのような治療を必要とする哺乳動物に投与することを含む、前記哺乳動物において前記医学的状態を予防する、治療する又は改善する方法。

【請求項 27】

前記精神病性障害が、統合性失調症、不安、うつ病及び双極性障害から選択される、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記神経変性疾患が、加齢性記憶障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病及び筋萎縮性側索硬化症から選択される、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 29】

前記疼痛が、神経因性疼痛、慢性疼痛、頭痛及び片頭痛から選択される、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 30】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 26 に記載の方法。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No /IL2004/000193
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D285/135 C07C275/52 A61K31/433 A61K31/17 A61K31/16 C07C259/08 C07C311/46 A61K31/18 A61K31/63		
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 C07C A61K		
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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GAO, JINMING ET AL: "Increasing Binding Constants of Ligands to Carbonic Anhydrase by Using "Greasy Tails" J. MED. CHEM., vol. 38, no. 13, 1995, pages 2292-2301, XP002283562 see compound 2L on Table 2, page 2294	1,2, 18-21
X	BIALER, MEIR ET AL: "Pharmacokinetic analysis and antiepileptic activity of tetramethylcyclopropane analogs of valpromide" PHARMACEUTICAL RESEARCH, vol. 13, no. 2, 1996, pages 284-289, XP009028319 cited in the application the whole document	1-30
----- -/-		
<input checked="" 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		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
E earlier document but published on or after the international filing date		*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*Z* document member of the same patent family
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 21 June 2004		Date of mailing of the international search report 29/06/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bueno Torres, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IL2004/000193

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95/21814 A1 (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD., ISRAEL; YISSUM RESEARCH DEVELOPME) 17 August 1995 (1995-08-17) cited in the application the whole document -----	1-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

JP/IL2004/000193

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 9521814	A1	17-08-1995	IL 108595 A	24-09-1998
			AU 1870295 A	29-08-1995
			DE 19581497 T0	18-06-1998
			US 5880157 A	09-03-1999
			ZA 9500694 A	07-02-1996

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/17	(2006.01)	A 6 1 K 31/18	
A 6 1 K 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	C 0 7 C 259/08	
C 0 7 C 259/08	(2006.01)	C 0 7 C 311/32	
C 0 7 C 311/32	(2006.01)	C 0 7 C 311/39	
C 0 7 C 311/39	(2006.01)		

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

(72) 発明者 ヤゲン、 ボリス

イスラエル国 9 3 7 0 7 エルサレム ネバ シャーナン ストリート 3 1 8

(72) 発明者 ソボル、 エヤル

イスラエル国 4 8 0 7 9 ロシュ ハ アイン オハレイ カイダー ストリート 7

(72) 発明者 カウフマン、 ダン

イスラエル国 4 2 4 3 2 ネタンヤ スミランスキ ストリート 1 6

F ターム(参考) 4C036 AD08 AD22 AD27 AD30

4C086 AA01 AA02 AA03 BC85 MA01 MA04 MA52 MA55 MA56 MA59
MA60 MA63 MA66 NA14 ZA02 ZA05 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16
ZA18

4C206 AA01 AA02 AA03 GA22 HA28 JA14 KA01 MA01 MA04 MA72
MA75 MA76 MA79 MA80 MA83 MA86 NA14 ZA02 ZA06 ZA08
ZA12 ZA15 ZA16 ZA18

4H006 AA01 AA03 AB20 AB21