

(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2006-522742

(P2006-522742A)

(43) 公表日 平成18年10月5日(2006.10.5)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
CO7D 213/89 (2006.01)	CO7D 213/89 CSP	4CO22
CO7D 295/18 (2006.01)	CO7D 295/18 A	4CO33
CO7D 295/08 (2006.01)	CO7D 295/08 A	4CO55
CO7D 241/08 (2006.01)	CO7D 241/08	4CO86
CO7D 241/04 (2006.01)	CO7D 241/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 68 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-504105 (P2006-504105)	(71) 出願人	505257567
(86) (22) 出願日	平成16年4月8日 (2004.4.8)		ニューロームド テクノロジーズ、インク
(85) 翻訳文提出日	平成17年12月9日 (2005.12.9)		.
(86) 国際出願番号	PCT/CA2004/000539		カナダ国、V6T 1Z4 プリティッシ
(87) 国際公開番号	W02004/089922		ュ コロンビア、バンクーバー、ヘルス
(87) 国際公開日	平成16年10月21日 (2004.10.21)		サイエンシズ モール 2389、スート
(31) 優先権主張番号	10/409,868		301
(32) 優先日	平成15年4月8日 (2003.4.8)	(74) 代理人	100080816
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 加藤 朝道
		(74) 代理人	100098648
			弁理士 内田 潔人
		(74) 代理人	100116528
			弁理士 三宅 俊男

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピペラジンから距離をおいて配置したベンズヒドリル基から成る一群のカルシウムチャンネル阻害剤

(57) 【要約】

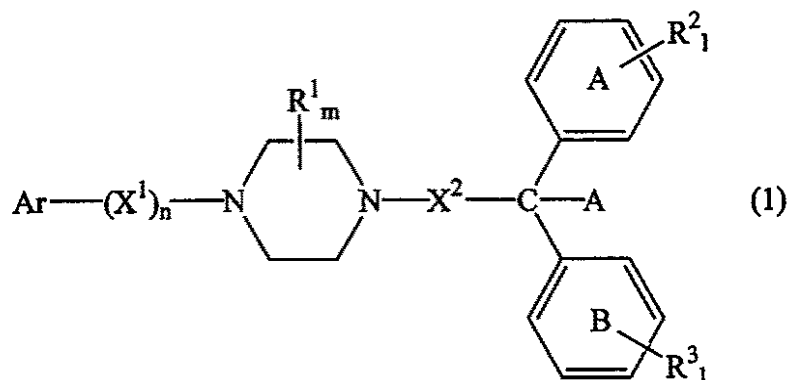
【課題】カルシウムチャンネル活性を変化させるのに有用な特定のピペラジン置換化合物を提供する。

【解決手段】ベンズヒドリル成分ヘリンカーを介して結合する少なくとも1つの窒素を含む複素環式6員環を組み合わせた化合物。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下のような式 (1) で表される化合物：



10

ここで、Ar はフェニル、複素環式芳香族である 6 員環若しくは 5 員環、又は、融合芳香族若しくは複素環式芳香族系あって、それぞれが、1 又は 2 以上の非干渉置換基で任意に置換されていてもよく；

X^1 は、1 員～5 員を含むリンカーであり；

n は 0 又は 1 であり；

20

R^1 から R^3 のそれぞれは、独立に非干渉非水素置換基を表し；

それぞれの l は、独立に 0～5 であり；

m は 0～4 であり；

X^2 は少なくとも 5 員からなる鎖を含むリンカーであり；

A は、H、OR、SR、NR₂、又はハロ、このとき R は H 又は低級アルキル (1 - 6 C) であり；

但し

(a) Ar は 5 員環若しくは 6 員環ヘテロアリアル置換基、又は置換されていてもよい融合芳香族、若しくは複素環式芳香族置換基であり；及び / 又は

(b) n は 0 であり；及び / 又は

30

(c) m は 1～4 であり；及び / 又は

(d) X^2 は = O、OR、SR、NR₂、及び / 又はハロに置換されるアルキレン基であり；及び / 又は

(e) X^2 は少なくとも 6 員からなるひとつの鎖であり；及び / 又は

(f) X^2 は N、S、O から選ばれる少なくともひとつのヘテロ原子を含み；及び / 又は

(g) A は、OR、SR、NR₂、又はハロ、このとき R は H 又は低級 (1 - 6 C) アルキル基であり；及び / 又は

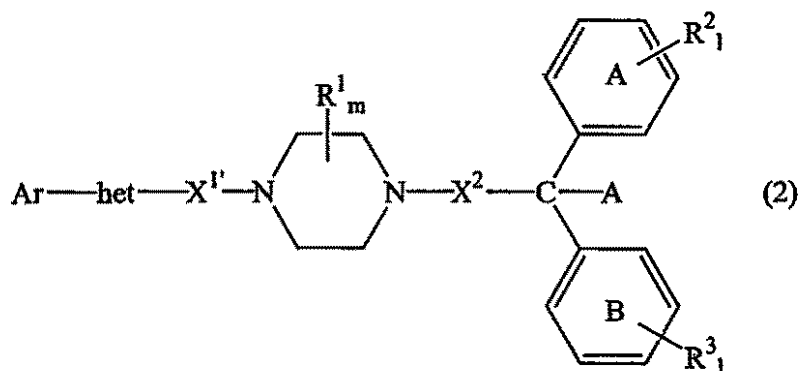
(h) Ar は少なくともひとつの t - ブチル成分、若しくは少なくともひとつの置換アルコキシ基で置換され；及び / 又は

(i) X^1 は、O、N、及び S から選ばれる少なくともひとつのヘテロ原子を含む。

40

【請求項 2】

以下のような式 (2) で表される請求項 1 の化合物：

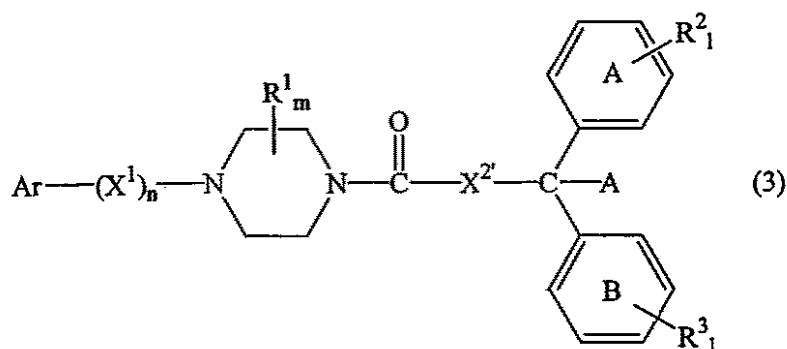


10

ここで、Ar、 $R^1 \sim R^3$ 、 l 、 m 、 X^2 、Aは上で述べた通りであり、hetはO、S、及びNから選ばれるヘテロ原子であり、並びに X^1 は1員鎖を欠いた X^1 である。

【請求項3】

以下のような式(3)で表される請求項1の化合物：

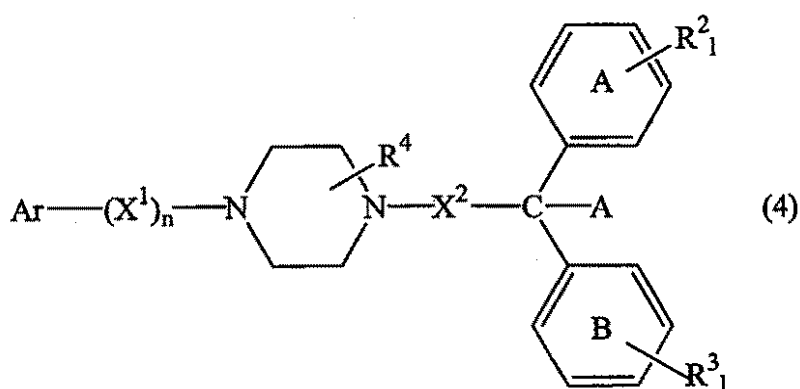


20

ここで、Ar、 X^1 、 $R^1 - R^3$ 、 l 、 m 、 n 、A、及びArは上で述べた通りであり、 X^2 は1員鎖を欠いた X^2 である。

【請求項4】

以下のような式(4)で表される請求項1の化合物：



40

ここで、 R^4 は=O、又はカルボン酸基、又はそのエステル若しくはアミド、並びにAr、 $R^2 \sim R^3$ 、 X^1 、 l 、 n 、 X^2 、及びAは上で述べた通りである。

【請求項5】

それぞれの非干渉性置換基は独立に、アルキル(1-10C)、アルケニル(2-10C)、アルキニル(2-10C)、アリール(6-10C)、アリールアルキル(7-16C)、又はアリールアルケニル(7-16C)であり、それぞれは更に任意に1個から4個のヘテロ原子(N、O、又はS)を含み、さらにそれらそれぞれが更に任意に置換さ

50

れるか、又はそれぞれの非干渉性置換基は独立に、 $=O$ 、ハロ、 CF_3 、 OCF 、 NO_2 、 NH_2 、 OH 、又は SH であり、このとき、 S は酸化されていてもよい請求項1~4の何れかの化合物。

【請求項6】

A及びBで表される前記フェニル基が1つの結合、又は1若しくはそれ以上の CR_2 成分を介して繋がり、ここで夫々のRは、H、又は低級アルキル基(1-6C)であり、前記 CR_2 の1又はそれ以上は、NR、O、若しくはSで置き換えられてもよい請求項1~5の何れかの化合物。

【請求項7】

それぞれの1が独立に0又は1である請求項1~6の何れかの化合物。

10

【請求項8】

X^2 がピペラジン環に近接した $=O$ によって置換される請求項1~7の何れかの化合物

【請求項9】

X^1 がピペラジン環の次の位置にある $=O$ によって置換される請求項1~8の何れかの化合物。

【請求項10】

それぞれの R^2 と R^3 が独立に、アルコキシ、ハロ、又はアルキルである請求項1~9の何れかの化合物。

【請求項11】

mが1であり、 R^1 が $=O$ 、カルボン酸基、又はそのエステル若しくはアミドである請求項1~10の何れかの化合物。

20

【請求項12】

Arが任意的に置換されるフェニルである請求項1~11の何れかの化合物。

【請求項13】

前記フェニルが非置換、又は1若しくは2以上の第三級ブチル、メトキシ、置換アルコキシ、ヒドロキシ、及び/又は、ハロに置換されている請求項12の化合物。

【請求項14】

前記置換アルコキシがアミノ基で置換されている請求項13の化合物。

【請求項15】

Arが任意的に置換されたピリミジル、ピリジル、ベンゾチアゾール、ベンズイミダゾール、又はインドールである請求項1~11の何れかの化合物。

30

【請求項16】

6、6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-1-[4-(2-フェニルスルファニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-ヘキサン-1-オン；

1-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキシル]-4-[2-(4-フルオロ-フェノキシ)-エチル]-ピペラジン；

1-{4-[2-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルオキシ)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサン-1-オン；

1-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキシル]-4-(2-フェニルスルファニル-エチル)-ピペラジン；

40

1-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキシル]-4-[2-(4-メトキシ-フェノキシ)-エチル]-ピペラジン；

1-{4-[2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサン-1-オン；

6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-1-[4-(2-フェノキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-ヘキサン-1-オン；

1-{4-[2-(2,4-ジクロロ-フェノキシ)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサン-1-オン；

6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-1-{4-[2-(4-メトキシ-フェノキシ)-エ

50

チル]-ピペラジン-1-イル}-ヘキサ-1-オン；

1-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキシル]-4-(2-フェノキシ-エチル)-ピペラジン；

6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-1-{4-[2-(3,4,5-トリメトキシ-フェノキシ)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-ヘキサ-1-オン；

1-{4-[2-(ベンゾチアゾール-2-イルサルファニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサ-1-オン；

[4-(2-{4-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサノイル]-ピペラジン-1-イル}-エトキシ)-2,3,6-トリメチル-フェニル]-カルバミン酸第三級ブチルエステル；

4-(2-{4-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキシル]-ピペラジン-1-イル}-エトキシ)-2,3,6-トリメチル-フェニルアミン；

1-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキシル]-4-[2-(2,4-ジクロロ-フェノキシ)-エチル]-ピペラジン；

[2-(4-{4-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキシル]-ピペラジン-1-イルメチル}-2,6-ジ-第三級ブチル-フェノキシ)-エチル]-ジメチル-アミン；

4-{4-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキシル]-ピペラジン-1-イルメチル}-2,6-ジ-第三級ブチル-フェノール；

1-[4-(3,5-ジ-第三級ブチル-4-メトキシ-ベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサ-1-オン；

1-[4-(3,5-ジ-第三級ブチル-4-メトキシ-ベンジル)-ピペラジン-1-イル]-6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサ-1-オン；

1-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキシル]-4-(3,5-ジ-第三級ブチル-4-メトキシ-ベンジル)-ピペラジン；

{4-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキシル]-ピペラジン-1-イル}-(3,5-ジ-第三級ブチル-4-メトキシ-フェニル)-メタノン；

1-{4-[3,5-ジ-第三級ブチル-4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-ベンゾイル]-ピペラジン-1-イル}-6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサ-1-オン；

1-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル-4-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキシル]-ピペラジン；

1-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキシル]-4-(3,5-ジ-第三級ブチル-ベンジル)-ピペラジン；

{4-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキシル]-ピペラジン-1-イル}-(3,5-ジ-第三級ブチル-4-ヒドロキシ-フェニル)-メタノン；

1-[4-(3,5-ジ-第三級ブチル-4-ヒドロキシ-ベンジル)-ピペラジン-1-イル]-6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサ-1-オン；

1-[4-(3,5-ジプロモ-4-ヒドロキシ-ベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサ-1-オン；

1-[4-(3,5-ジ-第三級ブチル-4-ヒドロキシ-ベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサ-1-オン；

1-[4-(3,5-ジ-第三級ブチル-ベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサ-1-オン；

1-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキシル]-4-(4-第三級ブチル-ベンジル)-ピペラジン；

1-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキシル]-4-(9H-チオキサンテン-9-イル)-ピペラジン；

2-{4-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキシル]-ピペラジン-1-イル}-ベンゾチアゾール；

6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-1-(4-ピリミジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)-ヘキサ-1-オン；

10

20

30

40

50

2 - { 4 - [6 , 6 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ヘキシル] - ピペラジン - 1 - イル } -
ピリミジン ;

6 , 6 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - [4 - (9 H - チオキサンテン - 9 - イル) - ピ
ペラジン - 1 - イル] - ヘキサ - 1 - オン ;

1 - [6 , 6 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ヘキシル] - 4 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ
シ - ベンジル) - ピペラジン - 2 - カルボン酸エチルエステル ;

6 , 6 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - { 4 - [2 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ - ベン
ジルアミノ) - エチル] - ピペラジン - 1 - イル } - ヘキサ - 1 - オン ;

9 , 9 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - [4 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ - ベンジル
) - ピペラジン - 1 - イル] - ノナン - 1 - オン ;

(2 - { 4 - [6 , 6 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ヘキシル] - ピペラジン - 1 - イル }
- エチル) - フェニル - アミン ;

1 - [9 , 9 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ノニル] - 4 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ -
ベンジル) - ピペラジン ;

(4 - { 4 - [ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - メトキシ] - ブチル } - ピペラジン - 1 - イル)
- (3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル) - メタノン ;

6 , 6 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - [4 - (4 - トリフルオロメトキシ - ベンゾイ
ル) - ピペラジン - 1 - イル] - ヘキサ - 2 - オン ;

1 - [4 - (4 - プロモ - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 6 , 6 - ビス - (4 - フルオロ -
フェニル) - ヘキサ - 1 - オン ;

6 , 6 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - ヒドロキシ - 1 - [4 - (3 , 4 , 5 - トリメト
キシ - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - ヘキサ - 1 - オン ;

1 - { 4 - [ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - メトキシ] - ブチル } - 4 - (3 , 4 , 5 - トリ
メトキシ - ベンジル) - ピペラジン ;

6 , 6 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - 6 - ヒドロキシ - 1 - [4 - (3 , 4 , 5 - トリメト
キシ - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - ヘキサ - 1 - オン ;

4 - [6 , 6 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ヘキシル] - 1 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ
シ - ベンジル) - ピペラジン - 2 - カルボン酸 ;

4 - [6 , 6 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ヘキサノイル] - 1 - (3 , 4 , 5 - トリメ
トキシ - ベンジル) - ピペラジン - 2 - オン ;

1 - [6 , 6 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ヘキサノイル] - 4 - (3 , 5 - ジ - 第三級ブ
チル - 4 - メトキシ - ベンゾイル) - ピペラジン - 2 - オン ;

1 - [6 , 6 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ヘキシル] - 4 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ
シ - ベンゾイル) - ピペラジン - 2 - オン ;

4 - [6 , 6 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ヘキシル] - 1 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ
シ - ベンジル) - ピペラジン - 2 - オン ;

4 - [6 , 6 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ヘキサノイル] - 1 - (3 , 5 - ジ - 第三級ブ
チル - 4 - メトキシ - ベンジル) - ピペラジン - 2 - オン ;

4 - [6 , 6 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ヘキサノイル] - 1 - [2 - (4 - フルオロ -
フェノキシ) - エチル] - ピペラジン - 2 - オン ;

1 - [6 , 6 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ヘキシル] - 4 - (3 , 5 - ジ - 第三級ブチル
- 4 - メトキシ - ベンゾイル) - ピペラジン - 2 - オン ;

4 - [6 , 6 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ヘキサノイル] - 1 - (3 , 5 - ジ - 第三級ブ
チル - 4 - メトキシ - ベンゾイル) - ピペラジン - 2 - オン ;

1 - [6 , 6 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ヘキシル] - 4 - (3 , 5 - ジ - 第三級ブチル
- 4 - メトキシ - ベンジル) - ピペラジン - 2 - オン ;

1 - [6 , 6 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ヘキサノイル] - 4 - (3 , 5 - ジ - 第三級ブ
チル - 4 - ヒドロキシ - ベンゾイル) - ピペラジン - 2 - オン ;

6 , 6 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - [4 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ - ベンゾイ
ル) - ピペラジン - 1 - イル] - ヘキサ - 5 - エン - 1 - オン ;

10

20

30

40

50

- 1 - { 4 - [2 - (3 , 4 -ジメトキシ-フェノキシ) -エチル] -ピペラジン-1-イル } - 6 ,
6-ビス-(4-フルオロ-フェニル) -ヘキサン-1-オン ;
- 1 - [6 , 6-ビス-(4-フルオロ-フェニル) -ヘキシル] - 4 - [2 - (3 , 4 -ジメトキシ
-フェノキシ) -エチル] -ピペラジン ;
- 1 - [6 , 6-ビス-(4-フルオロ-フェニル-) -ヘキシル] - 4 - (3 , 4 , 5 -トリメトキシ
-ベンジル) -ピペラジン-2-カルボン酸 ;
- 4 - [6 , 6-ビス-(4-フルオロ-フェニル) -ヘキシル] - 1 - (3 , 4 , 5 -トリメト
キシ-ベンジル) -ピペラジン-2-カルボン酸エチルエステル ;
- 1 - [6 , 6-ビス-(4-フルオロ-フェニル) -ヘキシル] - 4 - (3 , -4-ジメトキシ-
ベンジル) -ピペラジン ; 10
- 1 - [4 - (3 , 4 -ジメトキシ-ベンゾイル) -ピペラジン-1-イル] - 6 , 6-ビス-(4
-フルオロ-フェニル) -ヘキサン-1-オン ;
- 1 - [2 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール-5-イルオキシ) -エチル] - 4 - [6 , 6-ビ
ス-(4-フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -ピペラジン ;
- 1 - [6 , 6-ビス-(4-フルオロ-フェニル) -ヘキシル] - 4 - [2 - (3 , 4 , 5 -トリ
メトキシ-フェノキシ) -エチル-] -ピペラジン ;
- 1 - (4-アミノ-2 , 3 , 5 -トリメチル-フェノキシ) -3 - { 4 - [6 , 6-ビス-(4 -
フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -ピペラジン-1-イル } -プロパン-2-オール ;
- 1 - { 4 - [3 - (4-アミノ-2 , 3 , 5 -トリメチル-フェノキシ) -2-ヒドロキシ-プロ
ピル] -ピペラジン-1-イル } - 6 , 6-ビス-(4-フルオロ-フェニル) -ヘキサン-1-オン 20
- 1 - (4-ベンゾチアゾール-2-イル-ピペラジン-1-イル) - 6 , 6-ビス-(4-フルオ
ロ-フェニル-) -ヘキサン-1-オン ;
- 1 - [6 , 6-ビス-(4-フルオロ-フェニル) -ヘキシル] - 4 - (3 , 5-ビス-トリフル
オロメチル-ベンジル) -ピペラジン ;
- 1 - [4 - (3 , 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンゾイル) -ピペラジン-1-イル] - 6
 , 6-ビス-(4-フルオロ-フェニル) -ヘキサン-1-オン ;
- 1 - [4 - (4-第三級ブチルベンゾイル) -ピペラジン-1-イル] - 6 , 6-ビス-(4-フ
ルオロ-フェニル) -ヘキサン-1-オン ;
- 1 - [6 , 6-ビス-(4-フルオロ-フェニル) -ヘキシル] - 4 - (4-プロモ-ベンジル) 30
 -ピペラジン ;
- 2 - (2 - { 4 - [6 , 6-ビス-(4-フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -ピペラジン-1 -
イル } -エチルサルファニル) -ベンゾチアゾール ;
- 6 , 6-ビス-(4-フルオロ-フェニル) -1 - [4 - (4-ヒドロキシ-3 , 5 -ジメトキシ
-ベンゾイル) -ピペラジン-1-イル] -ヘキサン-1-オン ;
- 4 - { 4 - [6 , 6-ビス-(4-フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -ピペラジン-1-イルメ
チル } - 2 , 6-ジプロモ-フェノール ;
- 1 - [6 , 6-ビス-(4-フルオロ-フェニル) -ヘキシル] - 4 - (4-トリフルオロメト
キシ-ベンジル) -ピペラジン ;
- (2 - { 4 - [6 , 6-ビス-(4-フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -ピペラジン-1-イル 40
 } -エチル) - (3 , 4 , 5 -トリメトキシ-ベンジル) -アミン ;
- 1 - { 4 - [2 - (4-フルオロ-フェノキシ) -エチル] -ピペラジン-1-イル } - 6 , 6 -
ビス-(4-フルオロ-フェニル) -ヘキサン-1-オン ;
- 6 , 6-ビス-(4-フルオロ-フェニル) -1 - [4 - (2-フェニルアミノ-エチル) -ピペ
ラジン-1-イル] -ヘキサン-1-オン ;
- 1 - [6 , 6-ビス-(4-フルオロ-フェニル) -ヘキシル] - 4 - [2 - (2 , 4-ジフルオ
ロ-フェノキシ) -エチル] -ピペラジン ;
- N - (2 - { 4 - [6 , 6-ビス-(4-フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -ピペラジン-1 -
イル } - 2-オキソ-エチル) -ベンズアミド ;
- N - (2 - { 4 - [6 , 6-ビス-(4-フルオロ-フェニル-) -ヘキシル] -ピペラジン-1 - 50

イル}-2-オキソ-エチル)-4-クロロ-ベンズアミド;
 N-(2-{4-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキシル]-ピペラジン-1-
 イル}-2-オキソ-エチル)-4-メチル-ベンズアミド;
 N-(2-{4-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキシル]-ピペラジン-1-
 イル}-2-オキソ-エチル)-4-イソプロピル-ベンズアミド;
 N-(2-{4-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキシル]-ピペラジン-1-
 イル}-2-オキソ-エチル)-4-第三級ブチル-ベンズアミド;
 N-(2-{4-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキシル]-ピペラジン-1-
 イル}-2-オキソ-エチル)-4-フルオロ-ベンズアミド;
 N-(2-{4-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサノイル]-ピペラジン-1-
 イル}-2-オキソ-エチル)-ベンズアミド;
 N-(2-{4-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサノイル]-ピペラジン-1-
 イル}-2-オキソ-エチル)-4-クロロ-ベンズアミド;
 N-(2-{4-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサノイル]-ピペラジン-1-
 イル}-2-オキソ-エチル)-4-メチル-ベンズアミド;
 N-(2-{4-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサノイル]-ピペラジン-1-
 イル}-2-オキソ-エチル)-4-イソプロピル-ベンズアミド;
 N-(2-{4-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサノイル]-ピペラジン-1-
 イル}-2-オキソ-エチル)-4-第三級ブチル-ベンズアミド;
 N-(2-{4-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサノイル]-ピペラジン-1-
 イル}-2-オキソ-エチル)-4-フルオロ-ベンズアミド;
 1-[4-(2-ベンジルアミノ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-6,6-ビス-(4-フル
 オロ-フェニル)-ヘキサン-1-オン;
 1-{4-[2-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-6,6-
 ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサン-1-オン;
 6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-1-{4-[2-(4-メチル-ベンジルアミノ)
 -エチル]-ピペラジン-1-イル}-ヘキサン-1-オン;
 6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-1-{4-[2-(4-イソプロピル-ベンジルア
 ミノ)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-ヘキサン-1-オン;
 1-{4-[2-(4-第三級ブチル-ベンジルアミノ)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-
 6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサン-1-オン;
 1-{4-[2-(4-フルオロ-ベンジルアミノ)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-6,
 6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサン-1-オン;
 6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-1-[4-(1-ヒドロキシ-ピリジン-4-カル
 ボニル)-ピペラジン-1-イル]-ヘキサン-1-オン;
 4-{4-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキシル]-ピペラジン-1-イルメ
 チル}-2,6-ジメトキシ-フェノール;
 9,9-ジフェニル-1-[4-(3,4,5-トリメトキシ-ベンジル)-ピペラジン-1-
 イル]-ノナン-1-オン;
 1-[4-(3,5-ジ-第三級ブチル-4-メトキシ-ベンゾイル)-2-メチル-ピペラジン
 -1-イル]-6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサン-1-オン;
 1-[4-(3,5-ジ-第三級ブチル-4-メトキシ-ベンゾイル)-3-メチル-ピペラジン
 -1-イル]-6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサン-1-オン;
 1-[4-(3,5-ジ-第三級ブチル-ベンゾイル)-2-メチル-ピペラジン-1-イル]-
 6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサン-1-オン;又は
 1-[4-(4-第三級ブチル-ベンゾイル)-2-メチル-ピペラジン-1-イル]-
 6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサン-1-オン

である請求項1の化合物。

【請求項17】

カルシウムチャンネルの活性によって特徴付けられる症状を治療するための医薬組成物 50

であって、当該組成物が、医薬的に許容可能な賦形剤との混合物で、請求項 1 ~ 16 の何れかの少なくとも 1 つの化合物の単位投薬量を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 18】

患者におけるカルシウムチャンネルの活性に関連した症状を治療するための方法であって、当該方法がそのような治療を必要とする患者に、請求項 1 ~ 16 の何れか少なくとも 1 つの化合物、又はそれらの医薬組成物を投与することを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

【0001】

本出願は、2003年4月8日に出願した米国一部継続出願第10/409,868号 10
 である；そしてそれは2002年1月29日に出願した米国一部継続出願第10/060
 900号である；そしてそれは1999年12月30日に米国一部継続出願第0
 9/476927号（現在米国特許第6,387,897号）である；そしてそれは19
 99年9月23日に米国一部継続出願第09/401699号（現在米国特許第
 6,294,533号）である；そしてそれは1998年6月30日に米国一部
 継続出願第09/107037号（現在米国特許第6,011,035号）である。これ
 らの出願の内容は、引用により本書に繰り込まれる。

【技術分野】

【0002】

本発明は、異常なカルシウムチャンネル機能と関連する状態を治療するときに役立つ化合 20
 物に関するものである。より詳しくは、本発明はいくつかの状態（例えば脳卒中や痛み）
 の治療に役立つ6員環を有する複素環構造の置換型、又は、非置換型誘導体を含む化合物
 に関するものである。

【背景技術】

【0003】

2001年6月28日に公開された国際公開公報第01/45709号では、ピペリジ 30
 ン、又は、ピペラジン環が1つのベンズヒドリル構造をもう1つの芳香構造、又は、ベン
 ズヒドリル構造に結びつけている構造を有するカルシウムチャンネルブロッカーが開示され
 ている。この発表（それは上述した親出願番号第09/476927号に基づく）は、引
 用をもって本書に繰り込みここに記載されているものとみなす。これらの出願で説明され 30
 るように、天然のカルシウムチャンネルはその電気生理学的特性と薬理学的特性によってT
 、L、N、PとQタイプとして分類されてきた。T-タイプ（又は低電圧活性化型）チャ
 ンネルは、一過的に負電位によって活性化され、静止電位における様々な変化に非常に敏
 感な分子群を広範囲に1つのクラスとして記述するのに用いられている。L、N、PとQ
 -タイプチャンネルは、より高い電位で活性化され（高電圧活性化型）、多様な速度論的
 特徴と電圧依存特性を示す。これらの高電圧活性化型チャンネルの生物物理学的特性だけ
 では若干重なってしまう部分がありそれらを完全に区別することはできないので、薬理学
 的な特性がそれらをさらに区別するのに有効である。QタイプチャンネルとPタイプチャ
 ンネルが分子として異なるものとしての実体を持つのかということには議論がある。いく
 つかの型のカルシウム透過性は上述のどの範疇にもきちんとは落ちない。さらに、1つの 40
 範疇内においてさえ、これら以外のカルシウムチャンネルの亜類型がクラス分けされずに
 残されていることを示唆する特性の可変性が存在する。

【0004】

生化学的な解析は、神経細胞の高電位活性化型カルシウムチャンネルは少なくとも3つの
 異なるサブユニット（ 1、 2 及び ）からなるヘテロオリゴマーの複合体であること
 を示している。この 1サブユニットが孔を形成する主要サブユニットであり、そこに
 電位センサーとカルシウムチャンネル拮抗薬の結合部位が存在する。分子のほとんどが細
 胞外に位置する 2サブユニットはジスルフィド結合によって膜貫通型の サブユニット
 とつながっている。両者はもとは1つの遺伝子から作られた一本のポリペプチドであるが
 、生体内のタンパク分解作用によりふたつの分子に切断される。 サブユニットは糖鎖に 50

よる修飾は受けない親水性のタンパク質であり、1サブユニットの細胞質に露出している領域に高い結合親和性を有している。4番目のサブユニットであるサブユニットは、骨格筋のT細管に発現しているL型カルシウムチャンネルに特異的なものである。

【0005】

最近になって、これら1亜類型のそれぞれがクローニングされて、得られた遺伝子から組み換え体タンパク質を調製することが可能となり、より徹底的な薬理学的研究ができるようになった。これらのチャンネルは1A-1Iと1Sと称されて、上で述べられた亜類型と関連付けがされた。1AチャンネルはP/Q型に属する；1BはNを表す；1C、1D、1Fと1SはLを表す；1Eは新しい型のカルシウム透過性を表し、そして、1G-1IはT型のファミリーの構成メンバーであることを表している。

10

【0006】

N型チャンネル（それは主にニューロンに局所している）の機能に関する更なる詳細は、たとえば、米国特許第5,623,051号で開示されている。そして、その開示内容は参照によってここに組み込まれる。述べられているように、N型チャンネルはシナプス前膜に固着しているタンパク質の1つであるシタキシンに結合する部位を有している。この相互作用を遮断すると、カルシウム流入に対するシナプス前応答もまた遮断される。このように、シタキシンとその結合部位との間の相互作用を遮断する化合物は、神経保護と鎮痛に役立つかもしれない。そのような化合物には、シナプス前カルシウムチャンネルへの効果のために強化された特異性という付加的な利点がある。

20

【0007】

米国特許第5,646,149号は、Yに直接結合している1つのピペラジン、又は、ピペリジン環をふくむBにより、A-Y-Bというように記述できる一群のカルシウムチャンネルの拮抗剤について記述している。これらの分子の最も重要な構成要素はAで表されていて、それは抗酸化物でなければならない；それゆえに、ピペラジン、又は、ピペリジンそのものが重要であると言われている。ここで例証された化合物はベンズヒドリル置換基を含むが、それは既知のカルシウムチャンネル遮断剤（下記参照）に基づいたものである。ある場合には、その抗酸化物はメトキシ置換基、及び/又は、ヒドロキシル置換基を含むフェニル基でもよい。しかしながら、実例となる化合物のほとんどにおいては、1つのベンズヒドリル構造部分が、1つのCH基、又は、C=基を介して単純に複素環に結合している。アルキレン鎖がふたつのフェニル基が結合しているCHと複素環の間にある少数の化合物においては、その抗酸化物は1つの非置換型アルキレンを介して複素環に結合している必要があり、こういった場合のほとんどにおいて、その抗酸化物は二環系である。抗酸化物が単に1つのアルキレンを介して付随している1つのフェニル構造部分でありえる場合には、その複素環からフェニル構造部分へのリンカーには少なくともその鎖中に6原子を含んでいる。米国特許第5,703,071号は、虚血性疾患を治療することに役立つと言われる化合物について開示している。この分子の必須部分は、1つのトロポロン残基である；それらのベンズヒドリル誘導体を含むピペラジン誘導体は、許される置換基の1つである。米国特許第5,428,038号は、神経保護効果と抗アレルギー効果があると言われている化合物について開示している。これらの化合物は、ピペラジンと他の6員環の誘導体を含むことのあるクマリン誘導体である。その複素環上の可能な置換基の1つはジフェニルヒドロキシメチルである。このように、カルシウムチャンネルの遮断活性が含まれていることもありえる色々な効能に関する技術におけるアプローチでは、付随的にベンズヒドリルと置換されたピペリジン、又は、ピペラジン構造部分を含むけれども、付加的な置換基には機能性を維持するように要求する化合物が使われてきた。

30

40

【0008】

ベンズヒドリル部分構造とピペリジン、又は、ピペラジンの両方を含んでいるある種の化合物は、カルシウムチャンネルの拮抗剤であり、神経遮断薬であることが知られている。例えば、Gould, R. J.らは、米国科学アカデミー誌（80巻、5122ページから5125ページ）で1983年に、リドフラジン、フルスピリレン、ピモジド、クロピモジド

50

、ペンフルリドールなどの抗統合失調症神経遮断薬について述べている。フルスピリレンはN型のカルシウム流を遮断する(Grantham, C. J.らによる報告: Brit. J. Pharmacol. (1944) 111:483-488)だけではなくて、L型カルシウムチャンネルにも結合する(King, V. K.らによる報告: J. Biol. Chem. (1989) 264:5633-5641))ことも示されている。更に、鐘紡社により開発されたロメリジンは既知のカルシウムチャンネル遮断薬であるが、N型チャンネルだけに効くのでは無い。ロメリジンに関する諸発表の総説がCurrent Opinion in CPNS Investigational Drugs (1999)の1巻のページ116からページ125にDole, D.によって書かれている。

【0009】

更に、ピペリジンとピペラジンのベンズヒドリル誘導体が2000年1月13日に発表された国際公開公報第00/01375号で述べられているが、参照によってここで取り入れられる。この国際公開公報は、上で述べられた祖父出願番号第09/401699号と一致する。先行技術で知られているように、このタイプの化合物への言及は、2000年4月6日に発表された国際公開公報第00/18402号と、Chiarini, A.らによるBioorganic and Medicinal Chemistryでの1996年の記述(4巻、ページ1629からページ1635)においてもなされている。

【0010】

芳香族でないリンカーを介して結合したアリール置換基を含んでいる、他の様々なピペリジン、又は、ピペラジン誘導体が、カルシウムチャンネル遮断薬として、米国特許第5,292,726号、WO 99/43658、Breitenbucher, J. G.らによる1998年のTat Lett(39巻、ページ1295からページ1298)に述べられている。

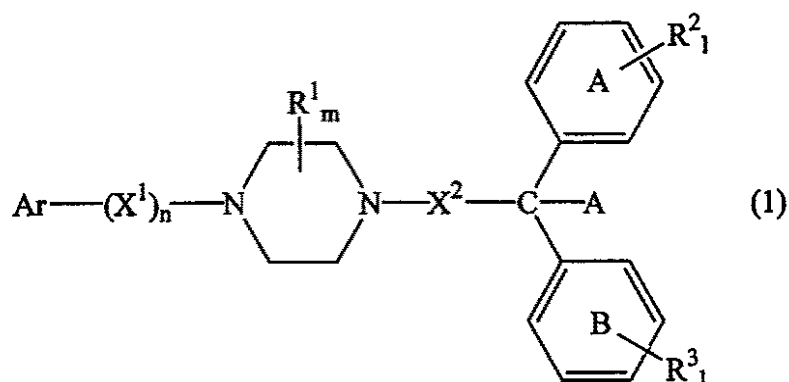
【発明の開示】

【0011】

本発明は、ベンズヒドリル成分へリンカーを介して結合している少なくとも1つの窒素を含む複素環式6員環を組み合わせることが、効果的なカルシウムチャンネル遮断活性を可能とするという認識に基づくものである。いくつかの場合には、N型チャンネル、及び/又は、T型チャンネルに対する特異性の向上が、又は、L型チャンネルに対する特異性の低下が示されている。これらの化合物は、さらに以下に記述するように、脳卒中や痛みや他のカルシウムチャンネル関連の障害の治療に有用である。これらの構造部分に焦点を当てることによって、カルシウムチャンネルの活性に関連するいくつかの効能を扱うときに有用な化合物が調製される。

【0012】

この発明は、シナプスカルシウムチャンネルによって媒介される諸機能を含むカルシウム代謝を伴う、脳卒中、不安、膀胱過敏症、炎症性腸疾患、頭部外傷、偏頭痛、慢性的神経障害性急性疼痛、癲癇、高血圧、心臓不整脈やその他の諸症状のような状態を治療するときに有用な化合物に関するものである。この発明における化合物は、その化合物のカルシウムチャンネル遮断活性を強化する置換基を有するピペラジンのいくつかのベンズヒドリル誘導体である。このように、1つの側面としては、本発明は(1)のような式で表される化合物に向けられる。



ここで、Ar はフェニル、複素環式芳香族である 6 員環若しくは 5 員環、又は、融合芳香族若しくは複素環式芳香族系あって、それぞれが、1 つ又はそれ以上の非干渉置換基で任意に置換されていてもよく；

X^1 は、1 員～5 員を含むリンカーであり；

n は 0 又は 1 であり；

R^1 から R^3 のそれぞれは、独立に 1 つの非干渉非水素置換基を表し；

それぞれの l は、独立に 0～5 であり；

m は 0～4 であり；

X^2 は少なくとも 5 員からなる 1 つの鎖を含むリンカーであり；

A は、H、OR、SR、 NR_2 、又はハロ、このとき R は H 又は低級アルキル (1 - 6 C) であり；

但し

(a) Ar は 5 員環若しくは 6 員環複素環式置換基、又は置換されていてもよい融合芳香族、若しくは複素環式芳香族置換基であり；及び / 又は

(b) n は 0 であり；及び / 又は

(c) m は 1～4 であり；及び / 又は

(d) X^2 は = O、OR、SR、 NR_2 、及び / 又はハロに置換されるアルキレン基であり；及び / 又は

(e) X^2 は少なくとも 6 員からなる 1 つの鎖であり；及び / 又は

(f) X^2 は N、S、O から選ばれる少なくとも 1 つのヘテロ原子を含み；及び / 又は

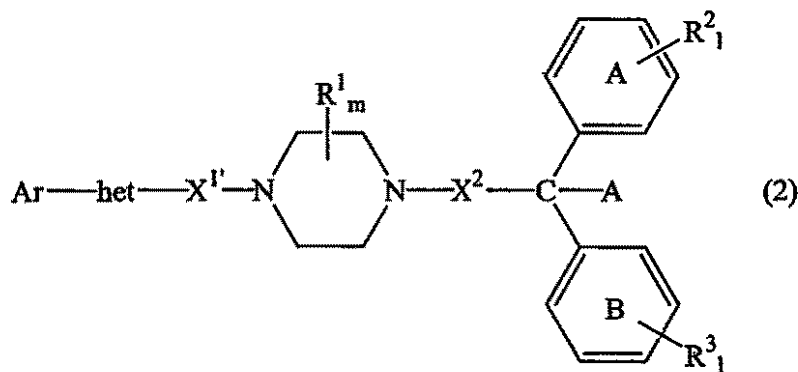
(g) A は、OR、SR、 NR_2 、又はハロ、このとき R は H 又は低級 (1 - 6 C) アルキル基であり；及び / 又は

(h) Ar は少なくとも 1 つの t - ブチル成分、若しくは少なくとも 1 つの置換アルコキシ基で置換され；及び / 又は

(i) X^1 は、O、N、及び S から選ばれる少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む。

【0013】

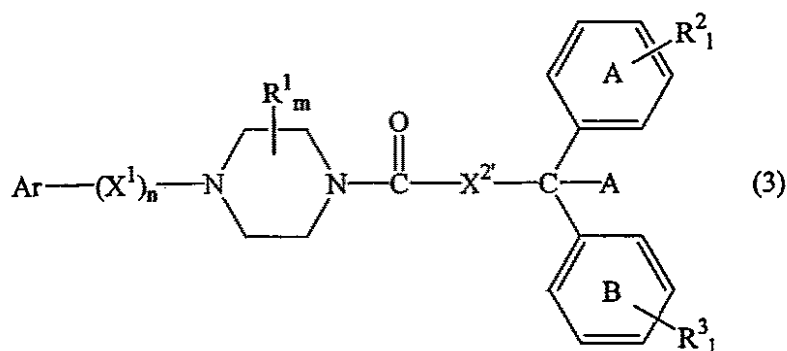
一群の好ましい実施形態においては、これらの化合物は以下のような式 (2) で表される。



ここで、Ar、 R^1 ～ R^3 、l、m、 X^2 、A は上で述べた通りであり、het は O、S、及び N から選ばれるヘテロ原子であり、並びに $X^{1'}$ は 1 員鎖を欠いた X^1 である。

【0014】

別の実施形態においては、本発明の化合物は以下のような式 (3) で表される。

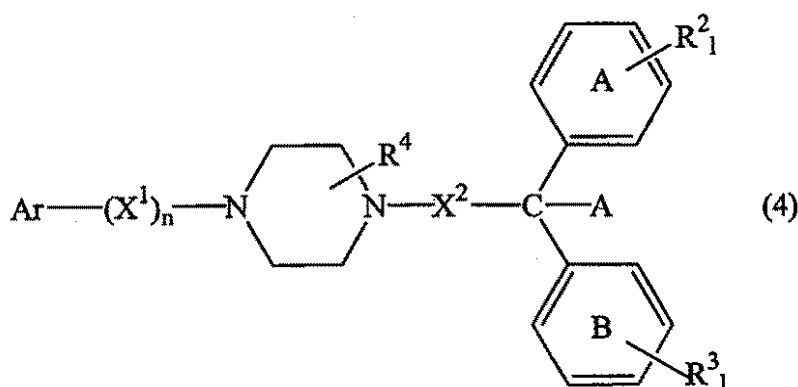


10

ここで、Ar、 X^1 、 $R^1 - R^3$ 、 l 、 m 、 n 、A、及びArは上で述べた通りであり、 X^2 は1員鎖を欠いた X^2 である。

【0015】

さらに別の実施形態においては、本発明は以下のような式(4)で表される化合物に指定される。



20

ここで、 R^4 はカルボン酸基、又は、そのエステル、若しくはアミドであり、Ar、 $R^2 - R^3$ 、 X^1 、 l 、 n 、 X^2 、Aは上で述べた通りである。

【0016】

置換基 $R^1 - R^3$ 、Arの置換基、及び、(h)における置換アルコキシの置換基は、夫々、独立に、任意に置換されていてもよい、アルキル(1-10C)、アルケニル(2-10C)、アルキニル(2-10C)、アリール(6-10C)、アリールアルキル(7-16C)、又は、アリールアルケニル(7-16C)であり、それぞれは更に任意に1個から4個のヘテロ原子(N、O、又は、S)含んでいてもよい。さらに、ここでは、アルキル、アルケニル、その他の、任意の置換基は、1つかそれ以上の=Oを含むこともある。このために、これらの置換基が各々独立に、それが結合している原子との、1つのアシル、アミド、又は、エステル結合を形成していることもある態様を含んでいる。置換基 R^1 から R^3 、Arの置換基、又は、置換アルコキシ基の置換基は、その上、各々独立に、1つかそれ以上のハロ、 CF_3 、 OCF 、 NO_2 、 NR_2 、OR、SR、COOR、及び/又は、 $CONR_2$ を含む。ここで、Rは、上述したように、Hが任意に置換されるアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、又は、アリールアルケニルである。さらに、Sは酸化されていることもある。また、同じリングの隣り合う位置でのふたつの置換基が、既述の置換環や、既述の任意にそれ自身が置換された融合環に融合し、さらに、任意に1つかそれ以上のヘテロ原子(N、S、O)を含む3から7員の飽和、又は、非飽和環を形成することもある。さらに、ここで既述の融合環は、さらに、例えばP35化合物の構造中に示されるような、付加的な芳香族部分構造に融合することもある。

30

40

【0017】

また、 R^2 と R^3 の組み合わせによって、それらが属するフェニル基間の1つの結合、又は、架橋を形成することもある。例えば、 R^2 と R^3 は一緒になって1つの結合、又は

50

、1つかそれ以上のCR₂基、1つのNR基、1つのO、又は、Sであることもある。ここでSは任意的に酸化されるか、又は、その組み合わせである。

【0018】

本発明は、また、式(1)の化合物を使って、ある好ましく無い生理的な諸症状を治療するための、カルシウムチャンネルの活性、好ましくはN型とT型のカルシウムチャンネルの活性を調節するためのいくつかの方法にも向けられる。ここで扱う症状は異常なカルシウムチャンネル活性に関連している。別の側面から言えば、本発明はこれらの化合物を含む医薬組成物と、カルシウムチャンネル活性の調整を必要とする症状の治療のための薬剤を調製するためのこれらの化合物の使用にも向けられるものである。

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

本発明の方法に役立つ式(1)の化合物は、N型、及び/又は、T型カルシウムチャンネルの活性を調節するというそれらの能力によって、それらの望ましい効果を発揮する。このことが、それらのある症状の処置において有用と為す。拮抗剤の活性が望まれるような症状のなかには、脳卒中、不安、癲癇、頭部外傷、偏頭痛、炎症性腸疾患、膀胱過敏症、慢性的神経障害性急性疼痛がある。カルシウム流動は、また、結果として、総合失調症、不安、鬱、他の精神病、神経変性疾患、薬物/アルコール中毒及び禁断症状のような、他の神経性疾患に関連している。それ以外に扱える症状としては、高血圧や心不整脈のような循環器系の症状が含まれる。加えて、T型カルシウムチャンネルは、ある型の癌、糖尿病性不妊症、性的機能不全症に関連している。

【0020】

式(1)の抗税物は一般的にこの活性を有するとはいえ、このクラスのカルシウムチャンネル調節物質が得られれば、特定の障害のための化合物の微妙な選択が可能となる。このクラスの化合物が得られることは、カルシウムチャンネルの活性に影響を受ける諸症状に対する一般的な有用性の類を提供するだけでなく、カルシウムチャンネルの特定の型との特異的な相互作用を掘り下げて調べたり、操作したりできる多数の化合物を提供することになる。既述の1A-1I型や1S型の組み替えDNA技術により作られたカルシウムチャンネルが得られれば、この選択プロセスを容易にする。参考文献; Dubel, S. J., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1992) 89:5058-5062; Fujita, Y., et al., Neuron (1993) 10:585-598; Mikami, A., et al., Nature (1989) 340:230-233; Mori, Y., et al., Nature (1991) 350:398-402; Snutch, T. P., et al., Neuron (1991) 7:45-57; Soong, T. W., et al., Science (1993) 260:1133-1136; Tomlinson, W. J., et al., Neuropharmacology (1993) 32:1117-1126; Williams, M. E., et al., Neuron (1992) 8:71-84; Williams, M. E., et al., Science (1992) 257:389-395; Perez-Reyes, et al., Nature (1998) 391:896-900; Cribbs, L. L., et al., Circulation Research (1998) 83:103-109; Lee, J. H., et al., Journal of Neuroscience (1999) 19:1912-1921; McRory, J. E., et al., Journal of Biological Chemistry (2001) 276:3999-4011.

【0021】

カルシウムチャンネルの活性が多数の病気に関係があること、また、ある型のチャンネルが特定の症状と関連があることが知られている。神経伝達と関連がある症状におけるN型とT型のチャンネルの連関は、N型受容体を標的とする本発明の化合物がこういった症状において最も有用であることを示すものである。N型チャンネルに関して、こういった症状とは以下の通り;

慢性疼痛

神経因性疼痛

糖尿病性末梢神経性神経障害

ヘルペス後神経痛

三叉神経痛

AIDS関連神経障害

癌性疼痛

10

20

30

40

50

炎症性疼痛	
変形関節炎疼痛	
関節リウマチ疼痛	
線維筋痛	
急性疼痛	
侵害受容疼痛	
術後疼痛	
気分障害	
不安障害	
全般性不安障害	10
社会不安障害	
恐慌性障害	
強迫性障害	
外傷後ストレス症	
鬱病	
嗜癮	
コカイン依存及び退薬	
オピオイド依存及び退薬	
アルコール依存及び退薬	
ニコチン依存及び退薬	20
胃腸障害	
炎症性腸疾患	
過敏性大腸症候群	
尿生殖器障害	
尿失禁	
間質性大腸炎	
性機能障害	
T型チャンネルに関して、こういった症状とは以下の通り；	
循環器疾患	30
高血圧症	
不整脈	
心房細動	
鬱血性心不全	
狭心症	
癲癇	
部分発作	
側頭葉癲癇	
欠伸発作	
全般発作	40
強直間代性発作	
糖尿病	
癌	
慢性疼痛	
神経因性疼痛	
糖尿病性末梢神経性神経障害	
ヘルペス後神経痛	
三叉神経痛	
癌性疼痛	
A I D S 関連神経障害	50

炎症性疼痛
 変形関節炎疼痛
 関節リウマチ疼痛
 線維筋痛

急性疼痛
 侵害受容疼痛
 術後疼痛

式(1)の化合物の属に含まれるものの多くは、N型チャンネル、及び/又は、T型チャンネルに対して高い親和性を示す。すなわち、以下に述べるように、それらは望ましい機能の最初の指標としてN型、及び/又は、T型チャンネルと相互作用できる能力によって選別される。化合物が1 μ Mの濃度でIC₅₀を示すことが望ましい。このIC₅₀とは、カルシウム、バリウム、又は、他の浸透性2価カチオンの流動をある実用可能な程度で阻害する濃度のことである。 10

【0022】

カルシウムチャンネルの阻害には三つの区別可能な型がある。1つめは、「開口チャンネル遮断」と呼ばれるもので、約-100mV(約-70mVの典型的な内在性の静止維持電位とは区別される)の人為的な静止負電位において示されたカルシウムチャンネルが維持されるときに、都合よく示される。これらの条件下で、提示されたチャンネルが急激に減極されるとき、カルシウムイオンはそのチャンネルを介して流れるようになり、一過的にピーク電流を示したのち、その電流は減衰する。開口チャンネル遮断阻害剤は、このピーク流で示される電流を低減し、さらには、その減衰率を速めることができる。 20

【0023】

この型の阻害は、本書において「不活性化阻害」と呼ばれる。第2のタイプの遮断と区別される。-70mVという生理的に重要な電位のような、より低電位の静止電位に維持されたとき、その急激な減極により、これらのチャンネルのあるパーセンテージのものは構造が変化して、活性化、すなわち開口状態になれなくなる。このように、カルシウムイオン流動によるピーク電流は、開口されたチャンネルが塞がれるからではなくて、それらのチャンネルの一部が開口状態になれなくなる(不活性化される)ために低減することになる。「不活性化」型阻害剤は、不活性化状態にある受容体の割合を増やす。 30

【0024】

3つめの阻害の型は、「休止チャンネル遮断」と呼ばれる。休止チャンネル遮断は、膜減極が無い状態で生じるチャンネルの阻害であり、通常は開口か不活性化に至る。例えば、休止チャンネル遮断剤は薬剤投与後の減極のとても早い時期のピーク電流の振幅を、その減極の間に付加的な抑制無しに、小さくするものである。

【0025】

治療において最大限有効に使用するために、起きるかもしれない副作用を評価することもまた有用である。例えば、特定のカルシウムチャンネルを調節することができることに加えて、その化合物が心臓で発現しているHERGカリウムチャンネルに対しては非常に低い活性しか持たないことが望ましい。このチャンネルを強い効力で遮断する化合物の場合は致死的な反応を引き起こすことになる。従って、このカルシウムチャンネルを調節する化合物に関しては、このHERGカリウムチャンネルに対する機能阻害が無いことを、更に示す必要がある。同様に、化合物がチトクロムp450の機能を阻害することも望ましくない。なぜなら、この酵素は薬剤の解毒に必要なからである。最終的には、化合物は、その活性を色々な型のカルシウムチャンネルのなかで比較されることによって、カルシウムイオンチャンネルの型に対する特異性に関する評価を受ける。そして、1つの特定のチャンネル型に対する特異性が好ましい。こういったテストを無事に通過した化合物は、それから実際の候補薬として実験動物モデルに試される。 40

【0026】

本発明の化合物はカルシウムチャンネルの活性を調節する；一般に、そのような調節と 50

はカルシウムを輸送するチャンネルの活性の障害である。以下に述べるように、カルシウムチャンネルの活性に対する特定の化合物の効果とは、手順の決まった分析評価によりすぐに確認することが可能である。その場合、その諸条件はそのチャンネルが活性化され、この活性化に対するその化合物の（促進的であれ、抑制的であれ）効果が分析評価されるように設定される。典型的な分析評価については、以下に述べられる。

【0027】

本発明の化合物

式(1)から(4)の基本構造における置換基は上に述べた通り。これらには、アルキル、アルケニル、アルキニル、その他、の置換基が含まれる。

【0028】

「アルキル」、「アルケニル」、及び、「アルキニル」という語は、直鎖、分岐鎖、及び、一価環状置換基を意味し、それらが未置換のとき、又は、他に特筆しないときは、C、及び、Hのみを含む。具体例は、メチル、エチル、イソブチル、シクロヘキシル、シクロペンチルエチル、2-プロペニル、3-ブチニル、及び、その類似分子を含む。典型的には、アルキル、アルケニル、及び、アルキニル置換基は、1-10C（アルキル）、又は、2-10C（アルケニル、又は、アルキニル）を含む。望ましくは、それらは1-6C（低級アルキル）、又は、2-6C（低級アルケニル、又は、低級アルキニル）を含む。

【0029】

ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、及び、ヘテロアルキニルは同様に定義されるが、1つかそれ以上のO、S、又は、Nヘテロ原子、または、それらの組み合わせをその骨格残基内に含んでもよい。

【0030】

本書で使用される場合は、「アシル」は、カルボニル基を介して付加的残基と結合されるアルキルアルケニル、アルキニルの定義を含み、ヘテロアシルは関連するヘテロ型を含む。

【0031】

「芳香族」部分、又は、「アリール」部分とは、フェニル、又は、ナフチルのような、単環、又は、融合二環部分構造をいう；「複素環式芳香族」も、O、S、及び、Nから選択される1又は2以上のヘテロ原子を含む単環、又は、融合二環系を言う。1つのヘテロ原子の含有は、6員環と同様に5員環の含有も許容する。従って、典型的な芳香族/複素環式芳香族化合物とは、ピリジル、ピリミジル、インドリル、ベンジミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、イソキノリル、キノリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリルなどを含む。互変異性体が理論的に可能であるので、フタルイミドもまた考慮される芳香族化合物である。その環系を介した電子分布に関して芳香性の特徴を有するどのような単環、又は、融合二環系もこの定義に含まれる。典型的には、この環系は5-12の環員原子を含む。

【0032】

同様に、「アリールアルキル」、及び、「ヘテロアリールアルキル」という語は、典型的には1-8C、又は、そのヘテロ型からなる、置換型、又は、非置換型で、飽和、又は、非飽和の炭素鎖を含む、1つの炭素鎖を介してもう1つの残基に結合している芳香族化合物、及び、複素環式芳香族化合物系を言う。これらの炭素鎖は、さらにカルボニル基を含んでもよい。従って、そのことによってそれらは、アシル、又は、ヘテロアシル部分として置換基を供与できるようになる。

【0033】

一般に、置換基に含まれるどのようなアルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、及び、アリール基も、それ自身が任意に付加的な置換基に置換されてもよい。これらの置換基の性質は、主要な置換基それら自体に関して列挙される性質と同様である。従って、1つの置換基の具体例がアルキルであるときには、このアルキルは任意に、そのことが化学的意味合いを持ち、さらに、そのことがアルキルそれ自体の大きさの制限を浸食しないように、置換基として挙げられている残りの置換基によって置換されてもよい；例えば、ア

10

20

30

40

50

ルキル、又は、アルケニルによって置換されるアルキルは、単にそれらの具体例に関する炭素原子の上限を拡大することになる。しかしながら、アリール、アミノ、アルコキシ、などにより置換されるアルキルは含まれる。

【0034】

一般に非干渉置換基には以下のものが含まれるが、これに制限はされない；アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アシル、 $=O$ 、ハロ、 OR 、 NR_2 、 SR 、 SOR 、 SO_2R 、 $OCOR$ 、 $NRCOR$ 、 $NRCONR_2$ 、 $NRCOOR$ 、 $OCONR_2$ 、 RCO 、 $COOR$ 、 SO_2R 、 $NRSOR$ 、 $NRSO_2R$ 、 SO_3R 、 $CONR_2$ 、 SO_2NR_2 。ここで、各々のRは独立に、H、又は、アルキル(1-8C)、 CN 、 CF_3 、 NO_2 、などの置換基である。

10

【0035】

本発明における化合物においては、Arは望ましくは任意に置換されたフェニル、2、3、又は、4ピリジル、インドリル、2、又は、4ピリミジル、ピリダジニル、ベンゾトリアゾリル、又は、ベンジミダゾリルである。より望ましくは、Arはフェニル、ピリジル、又は、ピリミジルである。最も好ましくは、Arはフェニルである。これらの実施形態の各々は、任意に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、O-アリール、O-アルキルアリール、O-アロイル、NR-アリール、N-アルキルアリール、NR-アロイル、ハロ、 OR 、 NR_2 、 SR 、 $OOCR$ 、 $NROCR$ 、 RCO 、 $COOR$ 、 $CONR_2$ 、及び/又は、 SO_2NR_2 のような、上で定義した基(このとき、各々のRは、独立にH、又は、アルキル(1-8C))、及び/又は、 CN 、 CF_3 、及び/又は、 NO_2 で置換されていてもよい。これらの、アルキル、アルケニル、アルキニル、及び、アリール部分は、類似の置換基によりさらに置換されてもよい。

20

【0036】

Arにおける好ましい置換基には、第三級ブチル、メトキシ、置換型アルコキシ、水酸基、及び、ハロがある。R¹の好ましい具体例は、 $=O$ 、及び、カルボキシを含む。R²とR³の好ましい実施形態は、アルコキシ、ハロ、及び、アルキルを含んでいる。

【0037】

リンカーのX¹は、あってもなくてもよい。それが存在するときは、それはピペラジン環をArに結びつけている鎖内に1から5員を典型的には有する。好ましい形は、アルキレンで、任意に、1つ、又は、それ以上、好ましくは、O、S、又は、Nから選ばれる1つのヘテロ原子を含んでいる。好ましくは、しかしながら必ずしも必要ではないが、そのヘテロ原子は式(2)で示されるように芳香基に隣接している。多くの具体例では、X¹は $=O$ を含み、好ましくは、それはピペラジン環に隣接している。

30

【0038】

リンカーのX²は必須であり、その鎖内に少なくとも5員を含む。多くの具体例において、X²はピペラジン環に隣接して置換された $=O$ を含む。X²は、さらに1つか、又は、それ以上のヘテロ原子を含んでもよい。それは好ましくはO、S、又は、Nから選ばれる1つのヘテロ原子であり、 OR 、 SR 、 NR_2 、及び/又は、ハロのような置換基をさらに含んでもよい。

【0039】

本発明の化合物は、医薬的に許容できる塩類として調製することが可能なように、イオン化できる基を有してもよい。こういった塩類は、無機、又は、有機酸を含む酸添加塩でもよいし、又は、本発明の化合物の酸型の場合には、無機、又は、有機塩基から調製されてもよい。適切な医薬的に許容できる酸と塩基というのは、技術上は良く知られているものであり、塩酸、硫酸、クエン酸、酢酸、又は、酒石酸と、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化アンモニウム、カフェイン、種々のアミン、などである。こういった適切な塩の調製方法は、先行技術において確立されている。

40

【0040】

それに加えて、ある場合には、本発明の化合物は1つ、又は、それ以上の鏡像異性中心を含む。本発明は、立体異性体の含有純度の程度を変えた立体異性体の混合物と同様に、

50

単離された立体異性型も含む。

【0041】

本発明の化合物の合成

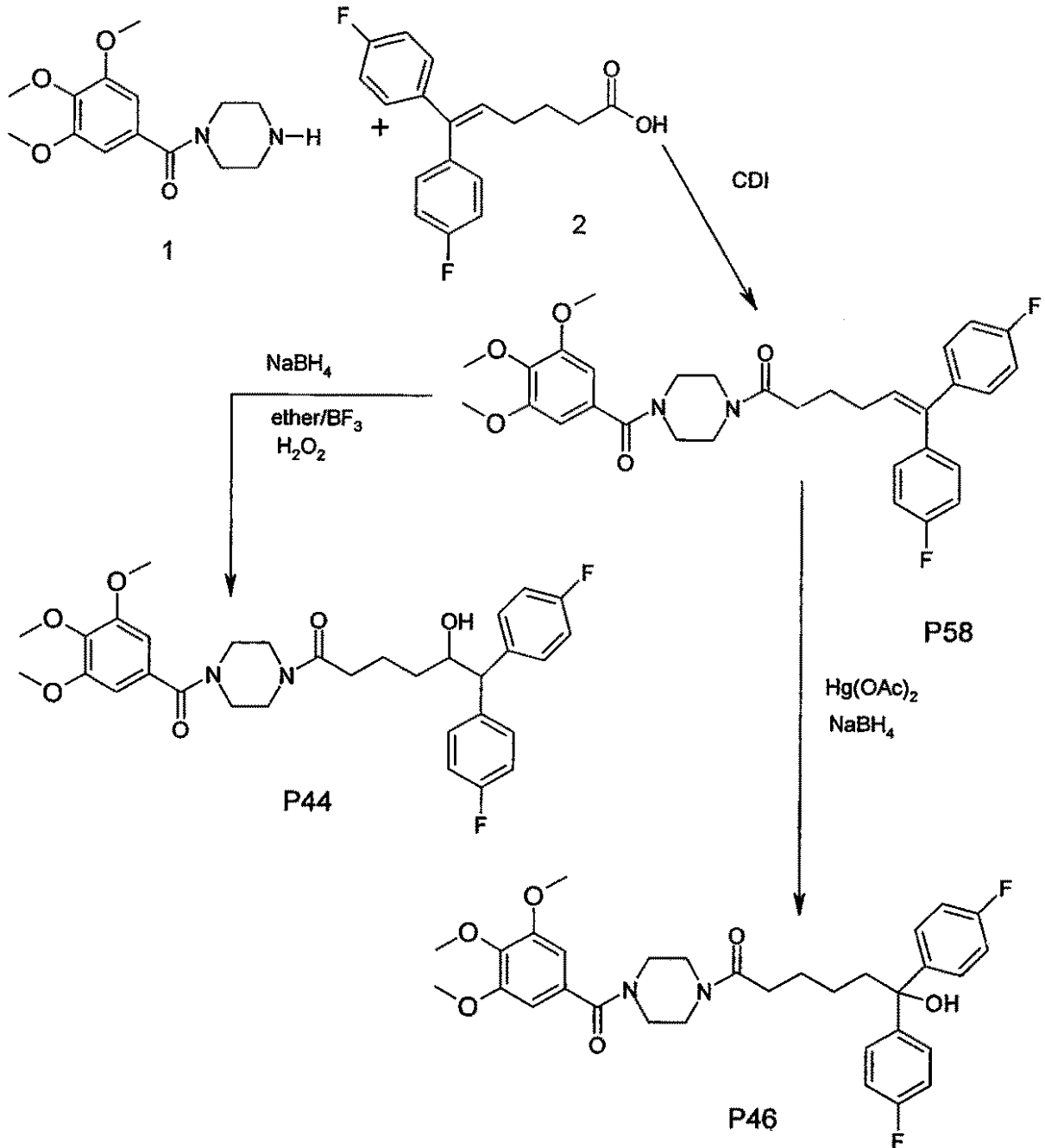
本発明の化合物は、従来の方法を使用して合成しても良い。そのような方法の実例は模式図1 5である：

【0042】

反応模式図1は、 X^1 と X^2 にケト置換基を有する本発明の化合物を調製する際に用いられる。上記の式(1)に含まれるフェニル環上の置換基を修飾することによって、示されている生成物P44と生成物P46の変形物を作製することができる。

【0043】

反応模式図1



【0044】

反応模式図2は、式(2)の実施形態の範囲内で本発明の化合物を調製するのに用いられる。Rの変形、及び、化合物6におけるフルオロ置換基の置換は、8として先に示された化合物における対応する変形を有する変異体に帰着する。特に、化合物P1、P2、P

10

20

30

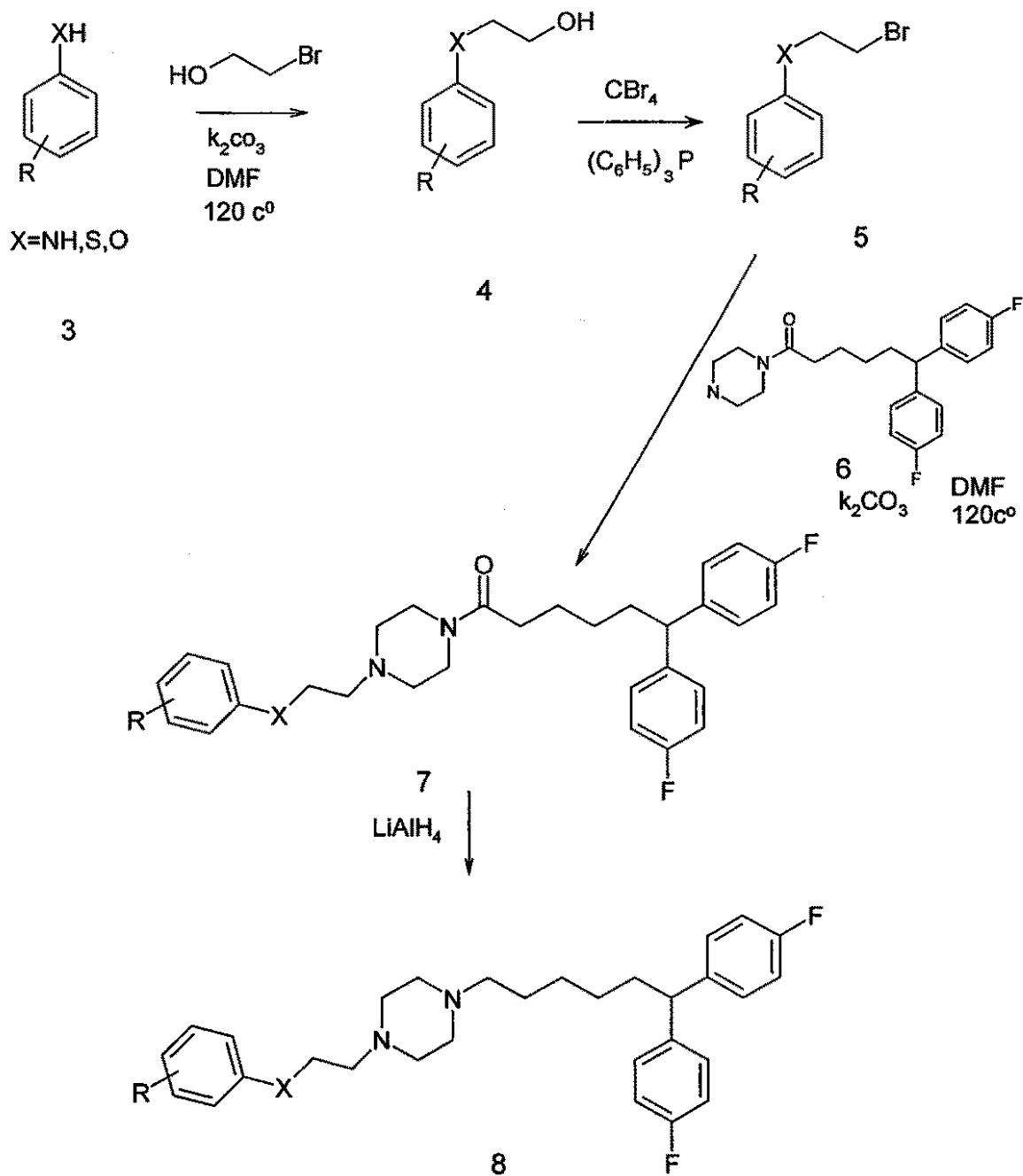
40

50

3、P 4、P 5、P 6、P 7、P 8、P 3 9、P 9、P 1 0、P 1 1、P 1 2、P 1 3、P 1 4、及び、P 1 5 は、このやり方で合成されてもよい。

【 0 0 4 5 】

反応模式図 2



10

20

30

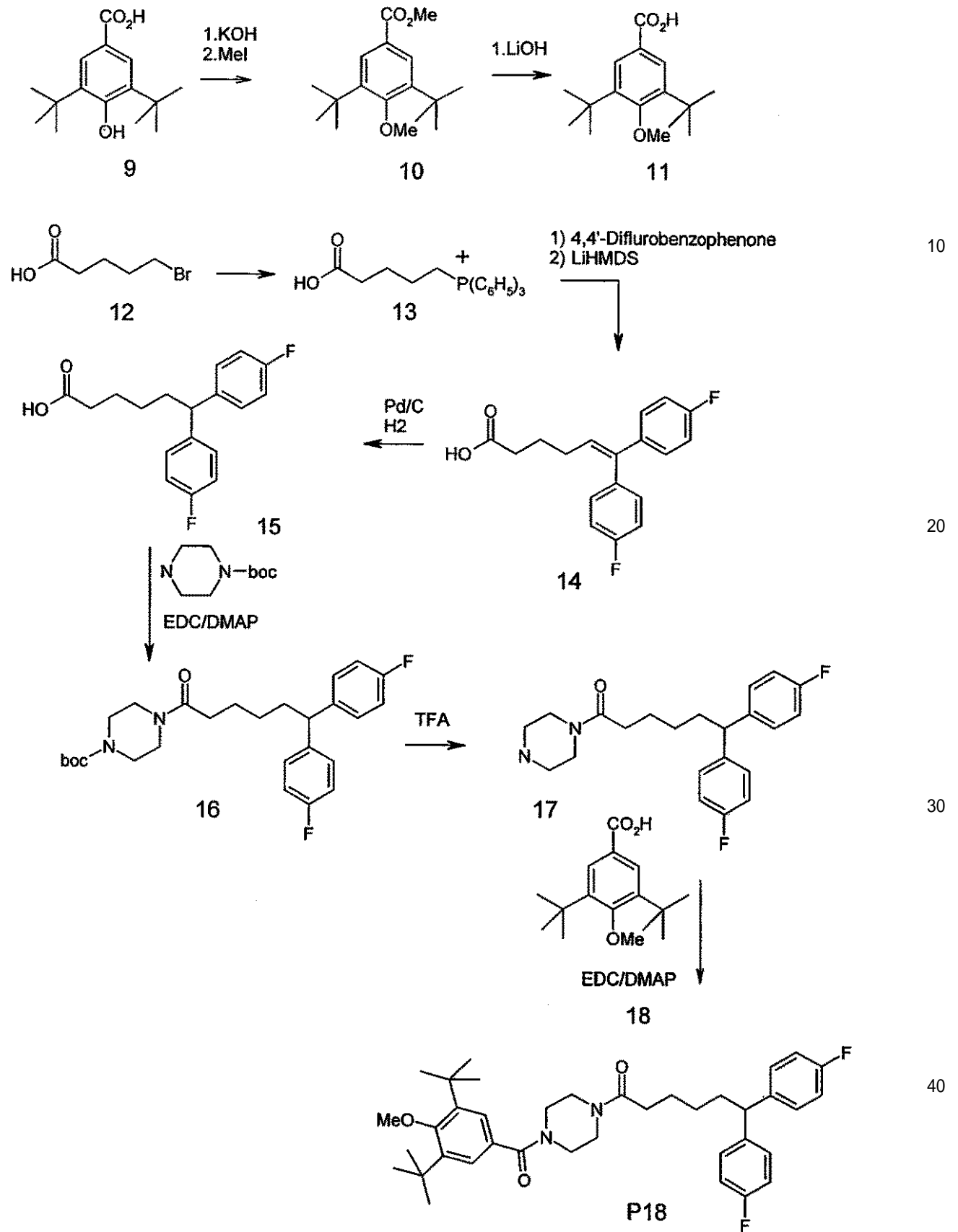
40

【 0 0 4 6 】

反応模式図 (3) は、Ar に第三級ブチル置換基を含む、本発明の化合物の合成を示している。

【 0 0 4 7 】

反応模式図 3

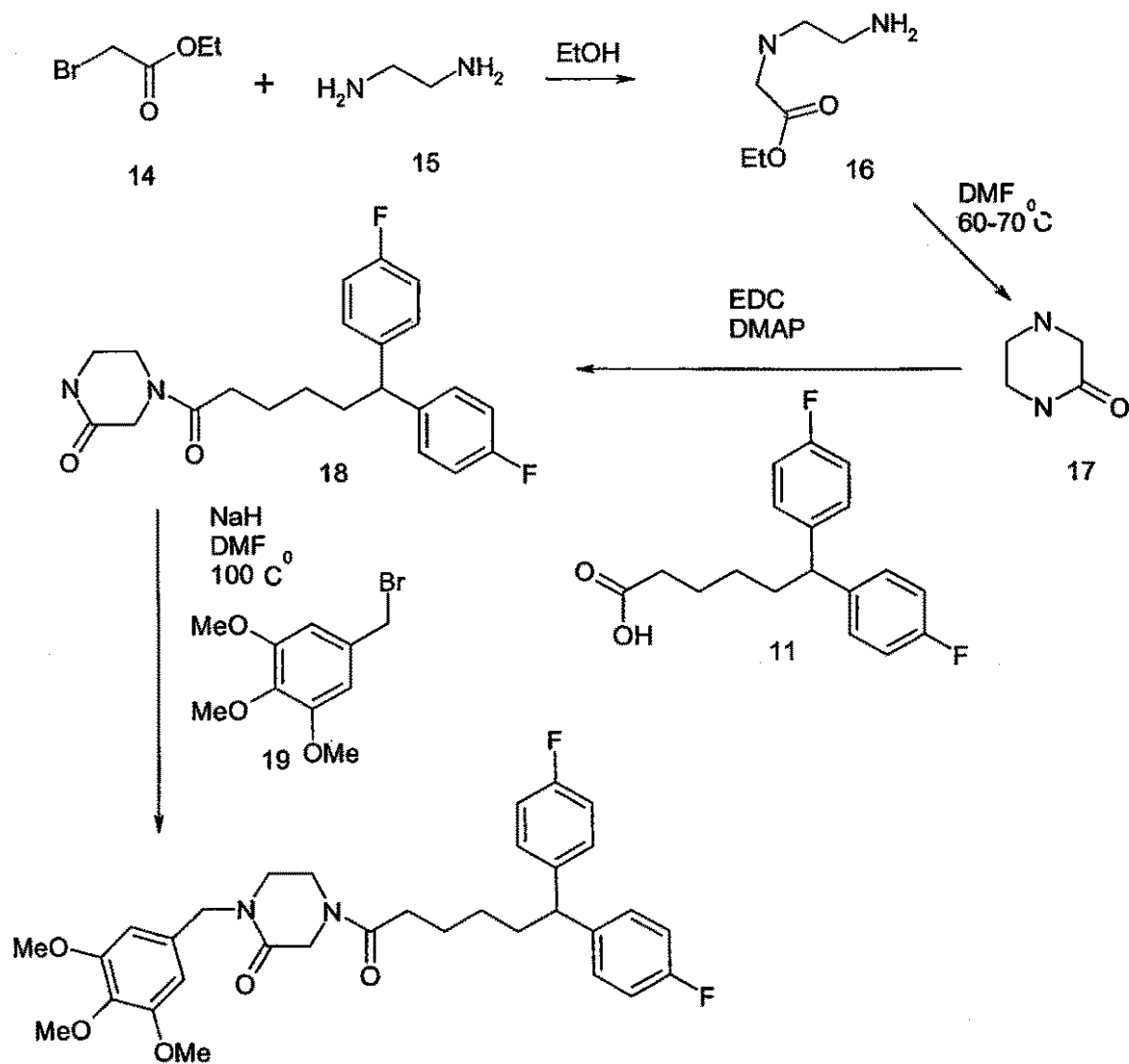


【 0 0 4 8 】

反応模式図 (4) は、例えば、化合物 P 4 8 P 5 7 において、そのピペラジン環上に1つのケト置換基を含む、本発明の化合物の合成を示している。

【 0 0 4 9 】

反応模式図 4



10

20

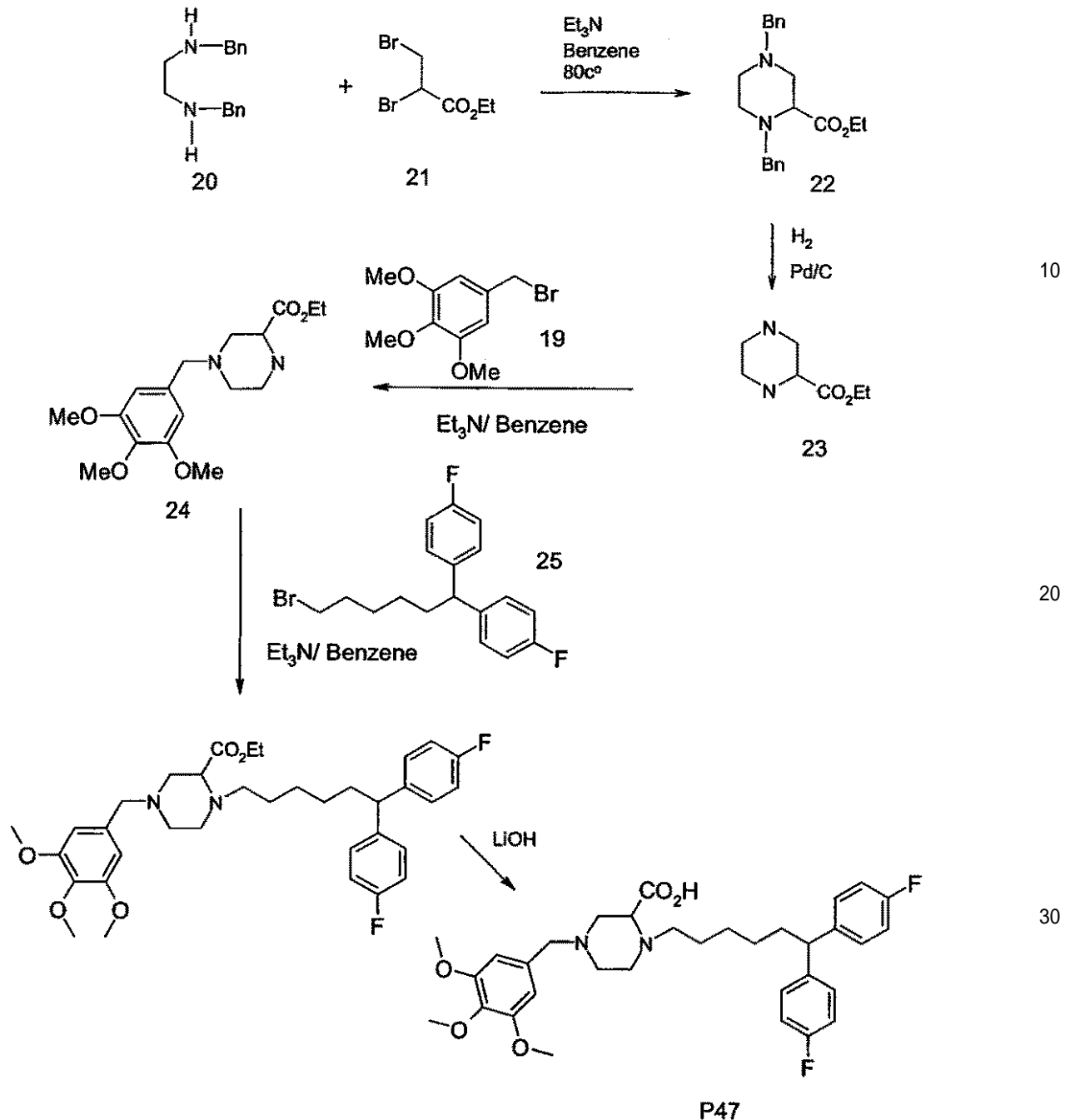
30

【 0 0 5 0 】

反応模式図 (5) は、例えば、化合物 P 3 6 P 4 7 において、そのピペラジン環上に 1 つのいろいろな置換基を含む、本発明の化合物の合成を示している。

【 0 0 5 1 】

反応模式図 5



【0052】

上記の方法を使うことで、図1に示される全ての化合物が合成される。

【0053】

ライブラリーとスクリーニング

本発明の化合物は、従来技術それ自体を使って個別にか、又は、1つのコンビナトリアル（複数の化合物を一度に合成する新しい方法）ライブラリーに含まれるかたちで、合成することができる。

【0054】

コンビナトリアルライブラリーの合成は、技術的には、現在はありふれたものになっている。そのような合成に関する適当な記述は、例えば、以下の文献に見られる；Wentworth, Jr., P., et al., *Current Opinion in Biol.* (1993) 9:109-115; Salemme, F. R., et al., *Structure* (1997) 5:319-324. こういったライブラリーは、異なる鎖長と同様に、色々な置換基、及び、色々な程度での不飽和度を有する化合物を含んでいる。このライ

10

20

30

40

50

ブラリーは、少ない場合には10種の、しかしながら典型的には数百種から数千種のものを含んでおり、それゆえに、カルシウムチャンネルの特定の亜類型、すなわち、N型チャンネルに対する特に効果的である化合物のためにスクリーニングされてもよい。加えて、標準的なスクリーニングの手順を使用することによって、こういったライブラリーはナトリウムチャンネルやカリウムチャンネルなどのような付加的なチャンネルや受容体を遮断する化合物のスクリーニングに使われてもよい。

【0055】

これらのスクリーニング機能を実行する方法は、技術として良く知られているものである。こういった方法は、また、チャンネルを活性化する、又は、抑制する、1つの化合物の能力を個々に確かめるために使うこともできる。典型的には、調べる対象となるチャンネルは、ヒト胎児腎臓細胞のような組み換え体宿主細胞の表面に発現している。ライブラリーの構成物の、テスト対象のチャンネルに結合する能力は、例えば、そのライブラリーに含まれる化合物が、そのチャンネル、又は、そのチャンネルに対する1つの抗体と通常は結合するリガンドのような、1つの標識された結合リガンドと置き換わる能力で測定される。より典型的には、チャンネルに拮抗する能力は、カルシウム、バリウム、又は、他の浸透性二価陽イオンの存在下で測定される。また、化合物の発生した信号を妨げる能力は、標準的な手法で測られる。さらに詳しく言えば、1つの方法には、放射性同位元素で標識された、標的とするカルシウムチャンネルと相互作用する試薬の結合と、それに続く、結合速度定数、解離速度定数、解離定数、及び、他の分子による競合的結合を含む、しかしながらそれらに限定されない、平衡結合測定の解析が含まれる。

10

20

【0056】

別の方法においては、電気生理学的な分析評価による化合物の効果のスクリーニングが含まれる。このとき、個々の細胞は微小電極で突き刺されて、カルシウムチャンネルを介した電流が興味対象の化合物の投与の前後で記録される。

【0057】

ハイスループット分光光度的分析評価法という、別の方法においては、細胞内カルシウム濃度に感受性のある蛍光色素の株化細胞への添加と、それに続く、塩化カリウム、又は、細胞内のカルシウム濃度を変える他の方法による減極の能力に対する、化合物の影響の検討が含まれる。

【0058】

先に述べたように、より信頼できる分析評価は、開口チャンネルの遮断剤として、又は、チャンネルの不活性化を促進することで機能するものに対抗して、又は、チャンネル遮断剤の働きを止めるように機能する、カルシウム流動の阻害剤を区別するのに使うことができる。これらの型の阻害剤を区別する方法は、より詳しく、下記の例の中で述べられる。一般には、開口型チャンネル遮断剤は、減極が候補化合物の存在下、及び、非存在下において、約-100mVのバックグラウンドの静止電位に課されたときのピーク電流のレベルを測ることで分析評価される。うまく機能する開放チャンネル遮断剤の場合には、この観測されるピーク電流を低下させて、さらに、この電流の減衰を加速することもある。不活性チャンネル遮断剤である化合物は、通常、より負電位の方向に不活性化の電圧依存性をシフトさせる能力によって決められる。このことは、また、より減極された保持電位（例えば-70mV）における、及び、より高い周波数（例えば、0.2Hz対0.03Hz）の刺激におけるピーク電流を抑える能力にも反映される。最終的には、休止チャンネル遮断剤は、薬剤投与後の非常に早い時期の減極の間、その減極の間の付加的な障害を伴うことなく、ピーク電流の振幅を減らすことになる。

30

40

【0059】

有用性と投与

ヒト、及び、動物を対象とした治療としての使用のために、本発明の化合物は、医薬、又は、獣医学上の組成物として処方することができる。投与の仕方、及び、望まれる処置の型（例えば、防止、予防、治療）は治療の対象に依存する；化合物はこれらのパラメータに合うように処方される。そのような技術の概要が以下に見る事ができる。これは、参

50

照によってここに繰り込まれる：Remington's Pharmaceutical Sciences, latest edition, Mack Publishing Co., Easton, Pa.。

【0060】

一般には、治療に使用するために、式(1)の化合物は、単独で、又は、二つかそれ以上の式(1)の化合物の混合物として、又は、他の医薬品との組み合わせで使ってもよい。投与の仕方に依存して、化合物は容易に運ばれるように適切な組成物に処方されることになる。

【0061】

調剤は、全身投与、又は、部分投与に適したやり方で調合されてもよい。全身投与は、注射(例えば、筋肉内、静脈内、又は、皮下注射)のために設計されたそれを含むか、又は、経皮的、経粘膜的、又は、経口投与のために調製されてもよい。製剤は、通常、ある場合における、免疫賦活剤、緩衝剤、防腐剤、などと同様に希釈剤を含むことになる。化合物は、また、リポソームの組成中に、又は、微粒子乳剤として投与することができる。

【0062】

注射のために、製剤は液状溶液として、又は、懸濁液で、又は、注射の前に溶液、又は、懸濁液を作るための固形型として、又は、乳剤として、従来で調製されることができる。適切な適当な賦形剤は、たとえば、水、食塩水、ブドウ糖、グリセロールなどを含む。こういった組成には、さらに、例えば、酢酸ナトリウム、一ラウリン酸ソルビタン、などのような、保湿剤、又は、乳化剤、又は、pH調整薬、などのような相当量の非中毒性の補助剤を含んでもよい。

【0063】

薬剤の、様々な持続性放出系もまた考案されてきた。例えば、米国特許第5,624,677号参照。

【0064】

全身投与は、また、座薬、経皮性貼付剤、経粘膜性送達、及び、鼻腔内投与の使用のような比較的非侵襲性的の方法を含んでもよい。経口投与もまた、本発明の化合物に適している。好ましい剤型は、従来技術において理解されるように、シロップ、カプセル、錠剤を含む。

【0065】

ヒト、及び、動物を対象とした投与のために、本発明の化合物の投与量は、典型的には、0.1~15mg/kg、望ましくは、0.1~1mg/kgである。しかしながら、投与量レベルは、その状態、薬効、患者の状態、開業医の判断、及び、投与の頻度と方法に非常に依存する。

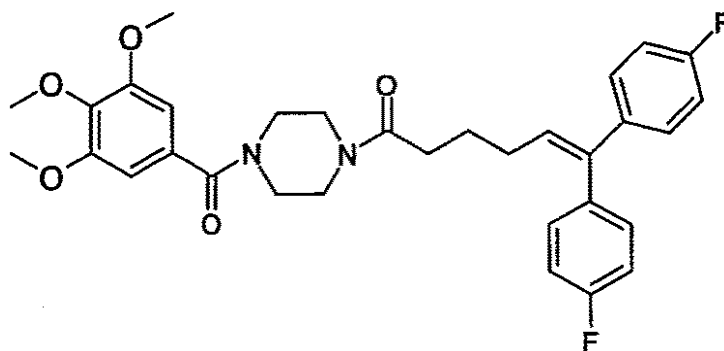
【0066】

以下の例は、実例を示すことを目的とするが、本発明に制限を加えるものではない。

【0067】

例1

6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-1-[4-(3,4,5-トリメトキシ-ベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-ヘキサ-5-エン-1-オン(P58)の合成



【0068】

10

20

30

40

50

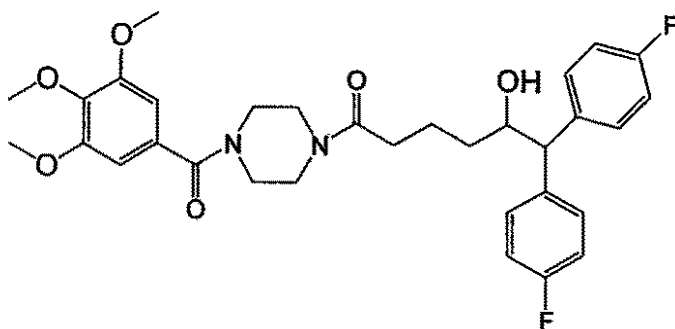
6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサ-5-エン酸(2.64g, 8.75 mmol)とヨウ素シクロデキストリン包接体(CDI)(1.42g, 8.75 mmol)を無水テトラヒドロフラン(30 ml)中で、窒素環境下、室温で1時間、撹拌した。ピペラジン-1-イル-(3,4,5,-トリメトキシ-フェニル)-メタノン(2.45g, 8.75 mmol)の無水テトラヒドロフラン溶液(30 ml)を、上記の溶液に加えて、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。得られた混合物を酢酸エチル(30 ml)で希釈し、水(30 mlで2回)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を蒸発させた後、ジクロロメタン:メタノール(15:1)を用いたカラムクロマトグラフィーにより、49%の収率で目的の産物を得た。

【0069】

10

例2

6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-5-ヒドロキシ-1-[4-(3,4,5,-トリメトキシ-ベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-ヘキサン-1-オン(P44)の合成



20

【0070】

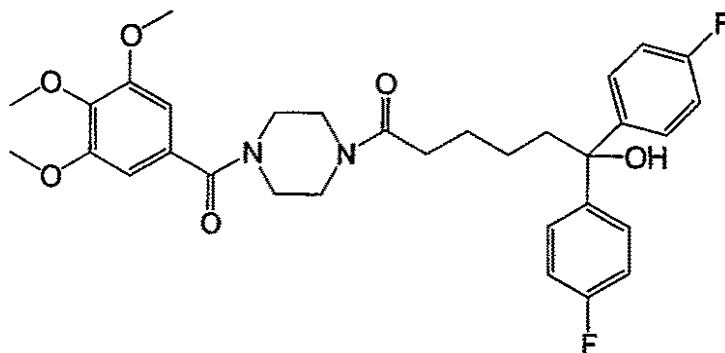
6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-1-[4-(3,4,5,-トリメトキシ-ベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-ヘキサ-5-エン-1-オン(1.3g, 2.3 mmol)の無水テトラヒドロフラン溶液(20 ml)に水酸化ホウ素ナトリウム(22 mg, 0.58 mmol)を加えた後、三フッ化ホウ素エーテル(0.2 ml, 1.43 mmol)を滴下して加える。得られた混合物を室温で3時間、撹拌した後、過剰の水酸化ホウ素ナトリウムを水(0.1 ml)を加えることにより分解した。それから、この混合物を、3 Mの水酸化ナトリウム(0.3 ml)を加え、それから過酸化水素水(0.5 ml, 3 mmol)を加えることで酸化した。30 から40 で1時間半撹拌した後、この混合物を塩水(30 ml)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し蒸発させた。残ったものを酢酸エチル:ヘキサン(3:1)を用いるカラムクロマトグラフィーで精製し、64%の収率で目的の産物を得た。

30

【0071】

例3

6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-6-ヒドロキシ-1-[4-(3,4,5,-トリメトキシ-ベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-ヘキサン-1-オン(P46)の合成



40

【0072】

50

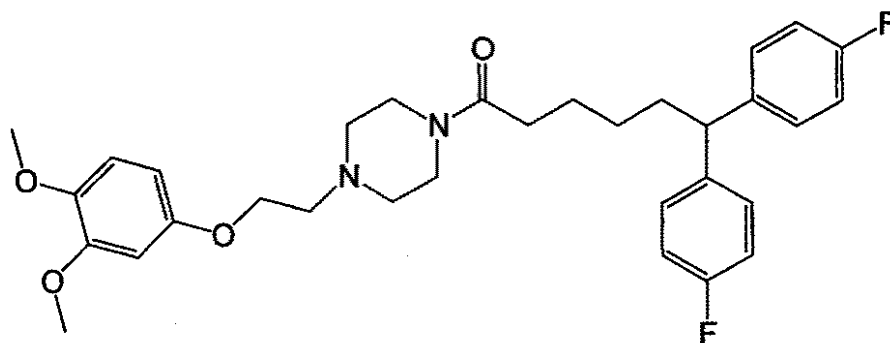
6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-1-[4-(3,4,5,-トリメトキシ-ベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-ヘキサ-5-エン-1-オン(1.62g, 2.87mmol)の無水テトラヒドロフラン溶液(20ml)に水:テトラヒドロフラン溶(1:1, 6ml)の酢酸水銀(0.9g, 2.87mmol)溶液を加えた。得られた混合物を一晩、還流した。これに水酸化ナトリウム(3M, 3ml)を加えた後、水酸化ホウ素ナトリウム(54mg, 1.43mmol)を加えた。この混合物を4時間、攪拌した後、分離した有機層を塩化ナトリウムで飽和した。

【0073】

例4

1-{4-[2-(3,4-ジメトキシ-フェノキシ)エチル]-ピペラジン-1-イル}-6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサン-1-オン(P59)の合成

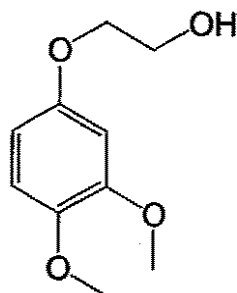
10



20

【0074】

A. 2-(3,4-ジメトキシ-フェノキシ)-エタノールの合成



30

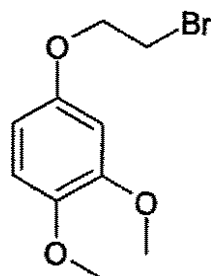
【0075】

炭酸カリウム(1.07g, 7.78mmol)を3,4,ジメトキシフェノール(1.0g, 6.48mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(15ml)溶液に加えた。2-ブロモエタノール(0.81g, 6.48mmol)を加えて、この混合物を一晩、120度に加熱した。この混合物を冷やしてから、酢酸エチルに溶かして、水(20ml)で抽出し、塩化ナトリウム(20mlで4回)で飽和した後、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で乾燥させた。得られたものを、二酸化ケイ素(ヘキサン:酢酸エチル3:1)を用いるカラムクロマトグラフィーで精製し、60%の収率で目的の産物を得た。

40

【0076】

B. 4-(2-ブロモ-エトキシ)-1,2-ジメトキシベンゼンの合成



【0077】

冷却した2-(3,4-ジメトキシ-フェノキシ)-エタノール(0.55g, 2.77 mmol)のジクロロメタン(15ml)溶液に、トリフェニルホスフィン(1.3g (5 mmol))を加えた。四臭化炭素(1.65g, 5 mmol)のジクロロメタン(3ml)溶液を上述の溶液に窒素環境下で滴下した。この溶液を30分、攪拌した。酢酸エチルを加えた後、溶媒を減圧下で蒸発させた。得られたものを、二酸化ケイ素(ヘキサン：酢酸エチル1：1)を用いるカラムクロマトグラフィーで精製し、85%の収率で目的の産物を得た。

【0078】

C. 1-{4-[2-(3,4-ジメトキシ-フェノキシ)エチル]-ピペラジン-1-イル}-6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサン-1-オン(P59)の合成

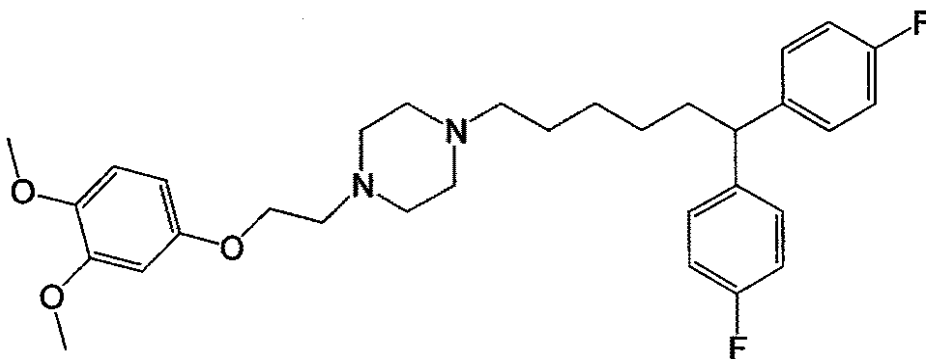
【0079】

4-(2-ブロモ-エトキシ)-1,2-ジメトキシベンゼン(1.41g, 4.86 mmol)と6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジン-1-イル-ヘキサン-1-オン(1.81g, 4.86 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(40ml)溶液に炭酸カリウム(0.8g, 5.83 mmol)を加えて、この混合物を120℃で一晩、攪拌した。酢酸エチルを加え、水(30mlで2回)と塩水(10mlで3回)で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。生成物を二酸化ケイ素(ヘキサン：酢酸エチル1：1)を用いるカラムクロマトグラフィー、次に、酢酸エチルを用いて精製し、57%の収率で目的の産物を得た。

【0080】

例5

1-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキシル]-4-[2-(3,4-ジメトキシ-フェノキシ)-エチル]-ピペラジン(P60)の合成



【0081】

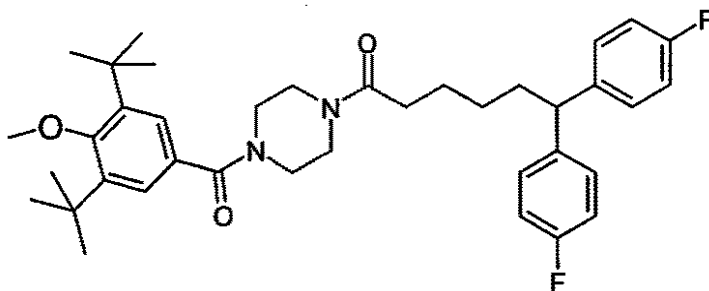
1-{4-[2-(3,4-ジメトキシ-フェノキシ)エチル]-ピペラジン-1-イル}-6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサン-1-オン(0.7g, 1.2 mmol)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液に、水素化アルミニウムリチウム(100mg, 2.4 mmol)を加えた。この混合物を窒素環境下、室温で一晩、攪拌した。酢酸エチルを加えた後、水(10mlで2回)と飽和食塩水(5mlで3回)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。得られたものを、二酸化ケイ素(ジクロロメタン：メタノール10：1)を用いるカラムクロマトグラフィーで精製し、73%の収率

で目的の産物を得た。

【0082】

例 6

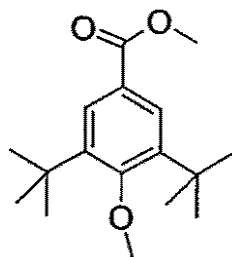
1 - [4 - (3 , 5 - ジ - 第三級ブチル - 4 - メトキシ - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 6 , 6 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ヘキサン - 1 - オン (P 1 8) の合成



10

【0083】

A . 3 , 5 - ジ - 第三級ブチル - 4 - メトキシ - 安息香酸メチルエステルの合成



20

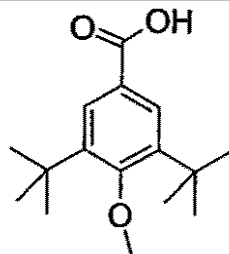
【0084】

3 , 5 - ジ - 第三級ブチル - 4 - ヒドロキシ - 安息香酸 (0 . 7 g , 2 . 7 9 m m o l) を、水酸化カリウム (3 1 3 m g , 5 . 5 9 m m o l) の無水アセトン (8 m l) 溶液に加え、得られた混合物を水酸化カリウムが全て溶けるまで、室温で一晩、攪拌する。よう化メチル (0 . 4 1 m l , 6 . 6 9 m m o l) を加えた後、得られた混合物を 2 4 時間、還流した。水 (8 m l) を加えて、水相をエーテル (2 回) で抽出した。有機相を 1 0 % の水酸化ナトリウム (1 回) と水 (1 回) と飽和塩化アンモニウムで洗浄した後、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。ヘキサン : 酢酸エチル (3 0 : 1) を用いて精製し、純粋な産物を 0 . 6 g 、得た。

30

【0085】

B . 3 , 5 - ジ - 第三級ブチル - 4 - メトキシ - 安息香酸の合成



40

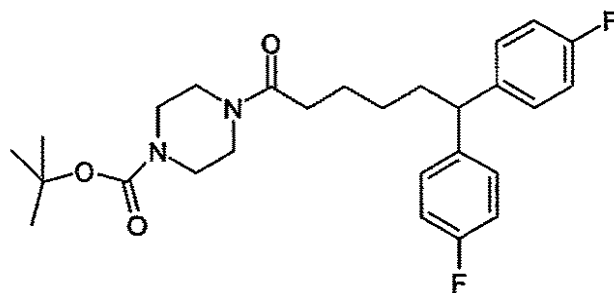
【0086】

3 , 5 - ジ - 第三級ブチル - 4 - メトキシ - 安息香酸メチルエステル (0 . 5 6 g , 2 . 0 1 m m o l) と水酸化リチウム (2 5 3 m g , 6 . 0 3 m m o l) の混合物をテトラヒドロフラン : メタノール : 水 (3 : 1 : 1 , 5 0 m l) 中、室温にて二日間、攪拌した。その後、溶媒をとばして、残ったものを水に溶かし、2 規定の塩酸で pH 3 に酸性化させた。水相を酢酸エチルで抽出し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させた。乾固させて、0 . 5 1 g の純粋な産物が単離された。

50

【 0 0 8 7 】

C . 4 - [6 , 6 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ヘキサノイル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステルの合成



10

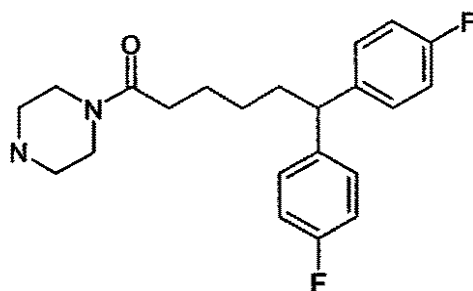
【 0 0 8 8 】

6 , 6 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ヘキサノ酸 , (2 . 9 4 g , 9 . 6 6 m m o l) の無水ジクロロメタン (8 0 m l) 溶液に、モノボc ピペリジン (1 . 9 8 g , 1 0 . 6 3 m m o l) を窒素環境下で加えた。この反応生成物にエチレンジクロライド (4 . 0 7 g , 2 1 . 2 6 m m o l) とジメチルアミノピリジン (触媒) を加えて、反応混合物を窒素環境下、室温で一晩、撹拌した。その後、反応生成物を減圧下で濃縮した。得られたものを酢酸エチル : 水 (1 0 : 1) (2 5 0 m l) に溶かした。有機物を水 (5 0 m l で 2 回) と 1 0 % の水酸化ナトリウム (5 0 m l) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、乾固するまで乾燥させた。こうして得られたものを、ヘキサン : 酢酸エチル (1 : 1) を用いて精製し、目的の産物を 7 8 % の収率で得た。

20

【 0 0 8 9 】

D . 6 , 6 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - ピペラジン - 1 - イル - ヘキサン - 1 - オンの合成



30

【 0 0 9 0 】

4 - [6 , 6 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ヘキサノイル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸第三級ブチルエステル (4 . 2 5 g , 8 . 9 9 m m o l) の無水ジクロロメタン (1 0 0 m l) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (3 2 m l) を加え、得られた混合物を室温で 3 時間、撹拌した。溶媒と過剰量のトリフルオロ酢酸を蒸発させた後、残留物をジクロロメタン (1 5 0 m l) に溶かし、飽和重炭酸ナトリウム (2 回) で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を蒸発させることによって、純粋な産物が 3 . 9 g 、得られた。

【 0 0 9 1 】

E . 1 - [4 - (3 , 5 - ジ - 第三級ブチル - 4 - メトキシ - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル] - 6 , 6 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ヘキサン - 1 - オン (P 1 8) の合成

40

【 0 0 9 2 】

6 , 6 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - ピペラジン - 1 - イル - ヘキサン - 1 - オン (1 . 4 1 g , 3 . 7 8 m m o l) の無水ジクロロメタン (6 0 m l) 溶液に、3 , 5 - ジ - 第三級ブチル - 4 - メトキシ - 安息香酸 (0 . 9 1 g , 3 . 4 4 m m o l) を窒素環境下で加えた。反応物にエチレンジクロライド (1 . 4 5 g , 7 . 5 7 m m o l) とジメチルアミノピリジン (触媒) を加え、この反応混合物を窒素環境下、室温で一晩、撹拌した。それから、反応物を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル : 水 (1 0 : 1) (1 0 0 m l) に溶かした。その有機相を水 (3 0 m l , 2 回) と、1 0 % の水酸化ナトリウム (3 0

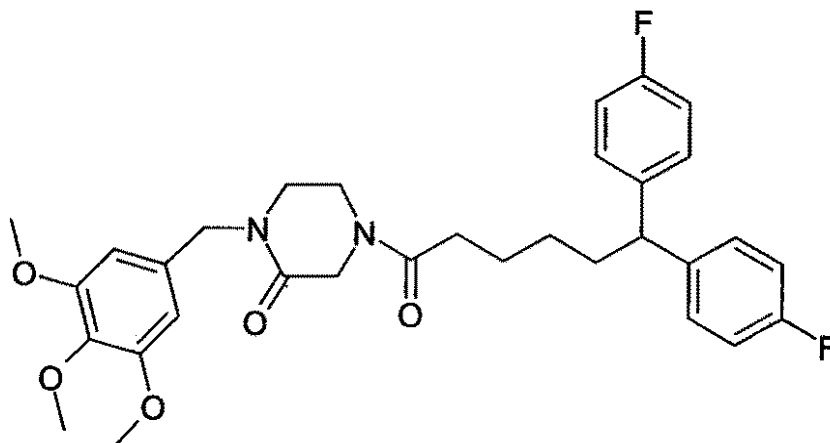
50

m l) で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥させて、乾固するまで乾燥させた。得られた残留物は、ヘキサン：酢酸エチル(1：2)を用いて精製し、目的の産物を76%の収率で得た。

【0093】

例7

4-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサノイル]-1-(3,4,5-トリメトキシ-ベンジル)-ピペラジン-2-オン(P48)の合成

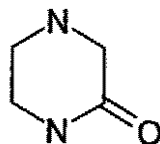


10

20

【0094】

A. 2-ケトピペラジンの合成



【0095】

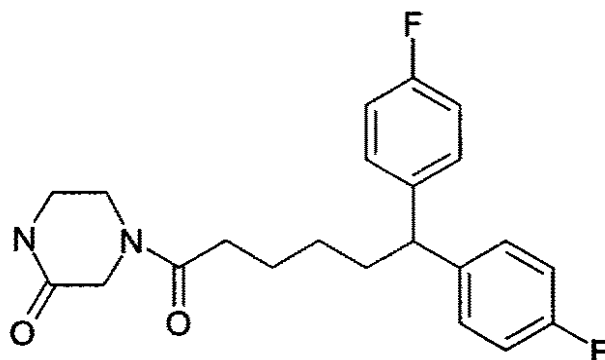
ブromo酢酸エチル(10g, 59.8mmol)の無水エタノール(80ml)溶液を、室温で、ゆっくりとエチレンジアミン(36g, 59.8mmol)の無水エタノール(140ml)溶液に加える。この操作を3時間かけてゆっくりと行った後、得られた混合物を、さらに2時間、静置する。ナトリウムエトキシド(21%wt, 22ml, 59.8mmol)をこれに滴下する。この混合物を室温で一晩、攪拌した後、溶媒を蒸発させる。この残留物にN,N-ジメチルホルムアミド(40ml)を加え、60 から70の温度で24時間、攪拌する。塩を濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をジクロロメタン：メタノール：アンモニア水(90：10：0.1)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製し、45%の収率で黄色の固体を得た。

30

【0096】

B. 4-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサノイル]-ピペラジン-2-オンの合成

40



50

【0097】

2-ケトピペラジン(400mg, 3.94mmol)の無水ジクロロメタン(30ml)溶液に、4,4-ジフルオロジフェニルヘキサン酸(1.0g, 3.28mmol)を窒素環境下で加えた。反応物にエチレンジクロライド(0.8g, 4.26mmol)とジメチルアミノピリジン(触媒)を加え、この反応混合物を窒素環境下、室温で一晩、撹拌した。それから、反応物を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル：水(10：1)(80ml)に溶かした。その有機相を水(20ml, 2回)と、10%の水酸化ナトリウム(20ml)で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥させて、乾固するまで乾燥させた。得られた残留物は、ジクロロメタン：メタノール(20：1)を用いて精製し、目的の産物を62%の収率で得た。

10

【0098】

C. 4-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサノイル]-1-(3,4,5-トリメトキシ-ベンジル)-ピペラジン-2-オン(P48)の合成

【0099】

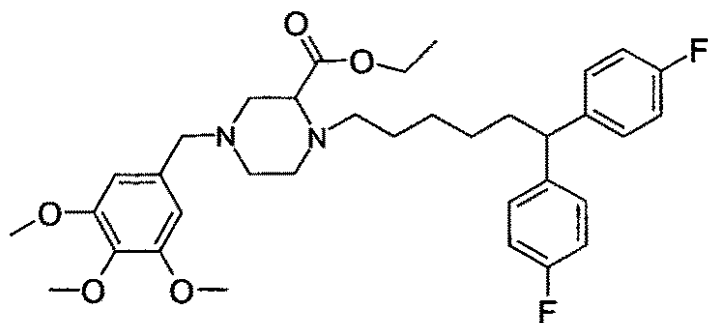
4-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサノイル]-ピペラジン-2-オン(0.5g, 1.29mmol)とトリメトキシベンジルプロマイド(337mg, 1.29mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、窒素環境下で水素化ナトリウム(60%, 60mg, 1.48mmol)を加えた。この混合物を室温で一晩、撹拌した後、水(10ml)を加え、懸濁液を酢酸エチル(40ml)で抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。これを乾固させて、ジクロロメタン：メタノール(20：1)を用いて精製し、目的の産物を63%の収率で得た。

20

【0100】

例8

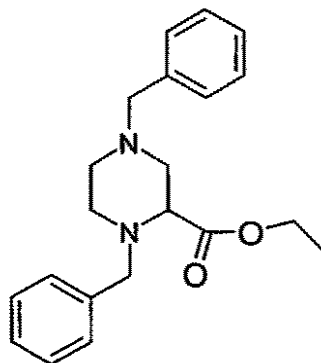
1-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキシル]-4-(3,4,5-トリメトキシ-ベンジル)-ピペラジン-2-カルボン酸エチルエステル(P36)の合成



30

【0101】

A. 1,4-ジベンジル-ピペラジン-2-カルボン酸エチルエステルの合成



40

【0102】

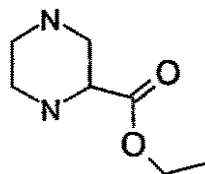
撹拌したN,N-ジベンジル-エタン-1,2-ジアミン(1当量)の無水ベンゼン溶液に、トリエチルアミン(2当量)を加え、この混合物を窒素環境下で40℃に熱した。2

50

、3-ジブromo-プロピオン酸エチルエステル(1当量)の無水ベンゼン溶液をゆっくりと加えると、高密度の白い沈殿がすぐに生じた。この混合物を3時間、80℃に熱した後、冷やしてから濾過し、その濾液を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させて、減圧下で乾固させた。得られた油を二酸化ケイ素ゲル(ヘキサン:エーテル4:1)を用いるカラムクロマトグラフィーで精製し、82%の収率を得た。

【0103】

B. ピペラジン2-カルボン酸エチルエステルの合成



10

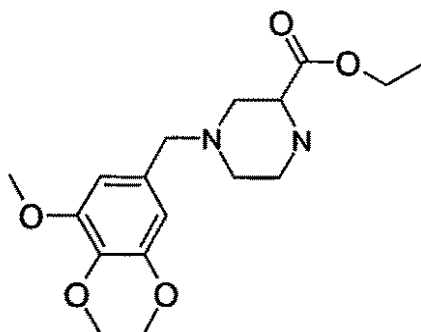
【0104】

1,4-ジベンジル-ピペラジン-2-カルボン酸エチルエステル(1当量)を暖めながらエタノールに溶かし、水素の取り込みが終わるまで、室温、常圧下にて、10%以上のパラジウムカーボン触媒を用いて水素化した。得られた混合物をセライトで濾過した後、溶媒を蒸発させることで、減圧下で蒸留された油を得た。

【0105】

C. 4-(3,4,5-トリメトキシ-ベンジル)-ピペラジン-2-カルボン酸エチルエステルの合成

20



30

【0106】

ピペラジン2-カルボン酸エチルエステル(2.25g, 14.25mmol)を無水ベンゼン(30ml)に溶かした後、トリエチルアミン(2.2ml, 15.67mmol)を加えた。トリメトキシベンジルプロマイド(3.72g, 14.25mmol)の無水ベンゼン(30ml)溶液をこれに滴下して加えた。得られた混合物を、室温で一晩、窒素環境下で撹拌した。得られた塩を濾過で除き、溶媒を乾燥させた。粗生成物をジクロロメタン:メタノール(15:1)を用いて精製し、目的の産物を62%の収率で得た。

【0107】

D. 1-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキシル]-4-(3,4,5-トリメトキシ-ベンジル)-ピペラジン-2-カルボン酸エチルエステル(P36)の合成

40

【0108】

4-(3,4,5-トリメトキシ-ベンジル)-ピペラジン-2-カルボン酸エチルエステル(2.0g, 5.91mmol)を無水ベンゼン(30ml)に溶かした後、トリエチルアミン(0.65g, 6.5mmol)を加えて、得られた溶液を1時間、撹拌した。1-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキシル]プロマイド(2.08g, 5.91mmol)の無水ベンゼン(30ml)溶液を、これに滴下して加えた。得られた混合物を窒素環境下、室温で一晩、撹拌した。この混合物を、水(30ml)で2回、洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させて、乾固した。この粗生成物をヘキサン:酢酸エチル(

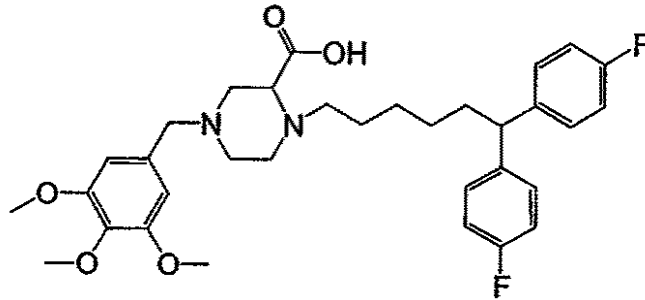
50

3 : 1) を用いて精製し、目的の産物を 5 6 % の収率で得た。

【 0 1 0 9 】

例 9

1 - [6 , 6 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ヘキシル] - 4 - (3 , 4 , 5 , - トリメトキシ - ベンジル - ピペラジン - 2 - カルボン酸の合成



10

【 0 1 1 0 】

1 - [6 , 6 - ビス - (4 - フルオロ - フェニル) - ヘキシル] - 4 - (3 , 4 , 5 , - トリメトキシ - ベンジル) - ピペラジン - 2 - カルボン酸エチルエステル (0 . 6 4 g , 1 . 0 4 m m o l) と水酸化リチウム (1 3 2 m g , 3 . 1 4 m m o l) のテトラヒドロフラン : メタノール : 水 (3 : 1 : 3 , 3 5 m l) を溶媒として用いる混合物を、室温で一晩、撹拌した。その後、溶媒を蒸発させて、残留物を水 (1 0 m l) に溶かし、2 規定の塩酸で p H 3 に合わせるように酸性化した。その水相を、酢酸エチルで抽出し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させた。ジクロロメタン : メタノール (1 5 : 1) を用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、目的の産物を 5 1 % の収率で得た。

20

【 0 1 1 1 】

例 1 0

カルシウムチャンネル遮断活性の評価

【 0 1 1 2 】

拮抗剤の活性は、定常的、又は、一過的にラット由来の N 型チャンネル (1 B + 2 b + 1 b サブユニット) を発現しているヒト胎児腎臓細胞上で、5 m M のバリウムを電荷担体として使用して、全細胞パッチ記録法により測られた。その代わりに、定常的、又は、一過的にラット由来の L 型チャンネル (1 C + 2 + 1 b c D N A サブユニット) 、及び、P / Q 型チャンネル (1 A + 2 + 1 b c D N A サブユニット) を用いてもよい。

30

【 0 1 1 3 】

一過的な発現のために、例えばヒト胎児腎臓細胞である H E K 2 9 3 (A T C C # C R L 1 5 7 3) のような、宿主細胞は、2 m M のグルタミンと 1 0 % のウシ胎児血清を補充した D M E M 培地で培養された。H E K 2 9 3 細胞は、標準的なリン酸カルシウム D N A 共沈法により、脊椎動物用の発現ベクターのったラット由来の 1 B + 1 b + 2 N 型カルシウムチャンネルのサブユニットの遺伝子によって形質転換された (例えば、Current Protocols in Molecular Biology を参照) 。

40

【 0 1 1 4 】

2 4 時間から 7 2 時間の培養の後、培養液は除去されて、外部記録溶液 (下記を参照) に交換された。全細胞パッチクランプ実験には、p C L A M P ソフトウェアをインストールした I B M 互換パーソナルコンピュータにつないだ A x o p a t c h 2 0 0 B 増幅器 (Axon Instruments, Burlingame, Calif.) が使われた。ホウケイ酸ガラス製のパッチピペット (Sutter Instrument Co., Novato, Calif.) は、メタンスルホン酸セシウム内液 (M M の組成 : 1 0 9 硫酸メチルセシウム (C s C H 3 S O 4) 、4 塩化マグネシウム、9 エチレングリコールビス 2 アミノエチルエーテル四酢酸 (E G T A) 、9 H E P E S , p H 7 . 2) で満たしたときに、約 4 M の抵抗値になるように磨かれた (Microforge, Narishige, Japan) 。細胞は、5 m M の B a + + 中に浸された (m M の比率は以下の通り

50

: 5 塩化バリウム、1 塩化マグネシウム、10 HEPES, 40 テトラエチル塩化アンモニウム、10 グルコース、87.5 塩化セシウム、pH 7.2)。示された電流のデータは、-100 mV、及び/又は、-80 mV から、いろいろな電位（最低で -20 mV、最大で +30 mV）までの、周波数 0.066 Hz のテストパルスで 100 ミリ秒連続して加えることにより誘発された。薬剤は、微小灌流システムを使って、細胞の近傍に直接、灌流された。

【0115】

規格化用量反応曲線は、IC50 値を決めるために、ヒル方程式を用いてフィッティングが行われた (Sigmaplot 4.0, SPSS Inc., Chicago, Ill.)。定常状態不活性化曲線は、+10 mV の電位上昇における、5 秒間の不活性化前パルスに続く、規格化されたテストパルスの振幅としてプロットされた。不活性化曲線は、以下のボルツマン方程式を用いてフィッティングされた (Sigmaplot 4.0) ; $I_{peak} (規格化) = 1 / (1 + \exp((V - V_h)z / 25.6))$ V、及び、 V_h は、それぞれ、順化（その条件に慣らす為の）電位、及び、半不活性化電位であり、 z は勾配因子である。

10

【0116】

例 1 1

その他の方法

【0117】

例 10 の方法は、下記の記述で説明されるわずかな修正を加えられた。

【0118】

20

A. HEK 細胞の形質転換

【0119】

N 型カルシウムチャンネルの遮断活性は、ラット脳由来 N 型カルシウムチャンネルサブユニット (1B + 2 + 1b cDNA サブユニット) で安定に形質移入されたヒト胎児腎臓細胞である HEK 293 を使って性能評価が為された。あるいは、N 型カルシウムチャンネル (1B + 2 + 1b cDNA サブユニット)、L 型カルシウムチャンネル (1C + 2 + 1b cDNA サブユニット)、及び、P/Q 型カルシウムチャンネル (1A + 2 + 1b cDNA サブユニット) が、HEK 293 細胞において一過的に発現させられた。簡単に言うと、細胞は、10% のウシ胎児由来血清、200 U/ml のペニシリン、及び、0.2 mg/ml のストレプトマイシンを添加した、ダルベッコにより内容に手が加えられたイーグル培地 (DMEM) 中で、37、5% CO₂ の条件下で培養された。集密度 85% の細胞は 0.25% トリプシン / 1 mM エチレンジアミン四酢酸によって細胞同士の接着をはずされてから、10% の集密度になるようにガラスのカバーグラス上にまかれた。12 時間後に、培養液を取り除き、標準的なリン酸カルシウム法により適当なカルシウムチャンネルの cDNA がこれらの細胞に一過的に移入された。新鮮な DMEM を加えた後、細胞は 28 / 5% CO₂ 環境下に移された。これらの細胞は、全細胞の記録まで 1 日か 2 日、培養された。

30

【0120】

B. 阻害測定

【0121】

40

全細胞パッチクランプ実験には、pCLAMP ソフトウェアをインストールしたパーソナルコンピュータにつないだ Axopatch 200B 増幅器 (Axon Instruments, Burlingame, Calif.) が使われた。外部、及び、内部記録溶液は、それぞれ、5 mM 塩化バリウム、1 mM 塩化マグネシウム、10 mM HEPES、40 mM テトラエチルアンモニウムクロライド (TEACl)、10 mM グルコース、87.5 mM 塩化セシウム (pH 7.2) と、108 mM 硫酸メチルセシウム (CsCH₃SO₄)、4 mM 塩化マグネシウム、9 mM エチレンジアミン四酢酸 (EGTA)、9 mM HEPES (pH 7.2) を含んでいる。電流は、典型的には、Clampex ソフトウェア (Axon Instruments) を用いて、-80 mV から +10 mV の維持電位から誘発された。典型的には、電流は、最初は、低周波数刺激 (0.03 Hz) により誘発され

50

て、諸化合物を適用する前に安定化された。それから、強直型遮断を評価するために、2分間から3分間の低周波数のパルス系列をくわえている間に、化合物が投与された。そして、その後、周波数依存性遮断を評価するために、そのパルス周波数は0.2 Hzまで上げられた。データはClampfit (Axon Instruments) とSigmaPlot 4.0 (Jandel Scientific) を用いて解析された。

【0122】

本発明の化合物のN型カルシウムチャンネル、P/Q型カルシウムチャンネル、及び、L型カルシウムチャンネルに関するいくつかの結果が表1に示される：

【0123】

[表1]

0.1 Hz, 5 mM Ba²⁺ で試験

化合物	N-type IC ₅₀ (μM)	P/Q-type IC ₅₀ (μM)	L-type IC ₅₀ (μM)	P/Q:N 割合	L:N 割合
P18	0.110	2.17	>100	19.7:1	>900:1
P36	0.136	0.920	>100	6.8:1	>735:1
P104	0.061	1.659	144	27.2:1	2361:1

10

【0124】

例12

いろいろな発明化合物のチャンネル遮断活性

20

【0125】

例10と11で述べられた手順を使用して、本発明のいろいろな化合物のN型カルシウムチャンネルを遮断する活性がテストされ、その結果は表2に示される。これらの結果は、0.05 μMから1 μMの範囲内のIC₅₀値を示している。加えて、図2、3、及び4は、L型カルシウムチャンネル、及び、P/Q型カルシウムチャンネルに比べてN型カルシウムチャンネルを選択的に遮断する化合物P18、P36、及び、P104の特異性を示している。

【0126】

[表2]

30

N型カルシウムチャンネル遮断のIC₅₀値

化合物	IC ₅₀ (μM) (0.067 Hz)	IC ₅₀ (μM) (0.2 Hz)
P1	0.125	0.060
P2	0.113	0.071
P3	0.119	0.089
P4	0.150	0.090
P5	0.169	0.091
P6	0.200	0.093
P7	0.168	0.109
P8	0.445	0.168
P9	0.436	0.259
P10	0.399	0.267
P11	0.525	0.270
P12	0.430	0.280
P13	0.370	0.310
P14	0.480	0.340
P15	0.599	0.354
P16	0.082	0.041
P17	0.062	0.044
P18	0.147	0.089
P19	0.191	0.098
P20	0.132	0.100
P21	0.184	0.105
P22	0.346	0.134
P23	0.182	0.134
P24	0.181	0.142
P25	0.275	0.147
P26	0.302	0.175
P27	0.242	0.192
P28	0.379	0.217
P29	0.356	0.297
P30	0.748	0.354
P31	0.122	0.101
P32	0.345	0.245
P33	0.362	0.257
P34	0.337	0.268

10

20

30

40

化合物	IC ₅₀ (μM) (0.067 Hz)	IC ₅₀ (μM) (0.2 Hz)
P35	0.403	0.296
P36	0.240	0.130
P37	0.179	0.141
P38	0.251	0.157
P39	0.280	0.173
P40	0.286	0.214
P41	0.364	0.236
P42	0.380	0.240
P43	0.312	0.250
P44	0.280	0.180
P45	0.575	0.334
P46	0.430	0.340
P47	0.420	0.290
P48	0.102	0.056
P49	0.61	0.41
P50	0.26	0.19
P51	0.15	0.085
P52	0.40	0.37
P53	0.20	0.98
P54	0.12	0.076
P55	0.19	0.15
P56	0.078	0.059
P57	0.60	0.40
P59	0.810	0.430
P60	0.970	0.790
P61	0.610	0.520
P62	0.680	0.410
P63	0.319	0.258
P64	0.541	0.390
P65	0.705	0.517
P66	0.800	0.550
P67	1.053	0.928
P68	1.585	0.975
P69	0.502	0.410
P70	1.040	1.060
P71	0.870	0.510
P72	0.808	0.630
P73	0.439	0.377
P74	0.660	0.430

10

20

30

40

化合物	IC ₅₀ (μM) (0.067 Hz)	IC ₅₀ (μM) (0.2 Hz)
P75	0.839	0.603
P76	0.680	0.514
P77	0.280	0.220
P78	0.064	0.030
P79	0.579	0.423
P80	0.960	0.660
P81	0.096	0.051
P83	0.386	0.192
P84	0.511	0.295
P101	0.277	0.203
P102	0.419	0.292
P103	0.047	0.009
P104	0.060	0.013

10

【0127】

20

例 13

1 G T型チャンネルの遮断

【0128】

標準的なパッチクランプ技術は、T型電流の遮断剤を同定するために使われた。簡単に言うと、安定にヒト 1 Gサブユニットを発現している前述のHEK株化細胞が全ての記録のために使用された(継代数4から20、37、5%CO₂環境下)。T型電流を得るために、培養液を外液(下記参照)に交換した後、半集密細胞をのせたプラスチックディッシュをZEISS AXIOVERT S100顕微鏡のステージ上に置いた。全細胞パッチは、約5 Mの抵抗値(内液に関しては下記参照)になるように、SUTTER P-97ガラス電極作製器を用いて作られたピペット(外径: 1.5 mm、内径: 0.86 mm、長さ: 10 cmのフィラメントをつけたホウケイ酸ガラス)を使って得られた。

30

【0129】

[表3]

外液500ml分の組成-pH7.4、265.5ミリオスモル

塩	最終 mM	保存 M	最終 ml
CsCl	132	1	66
CaCl ₂	2	1	1
MgCl ₂	1	1	0.5
HEPES	10	0.5	10
グルコース	10	-----	0.9 グラム

40

【0130】

[表4]

内液 50 ml 分の組成-水酸化セシウムを含む pH 7.3、270 ミリオスモル

塩	最終 mM	保存 M	最終 ml
Cs-Methanesulfonate	108	-----	1.231 gr/50 ml
MgCl ₂	2	1	0.1
HEPES	10	0.5	1
EGTA-Cs	11	0.25	2.2
ATP	2	0.2	0.025 (1 aliquot / 2.5 ml)

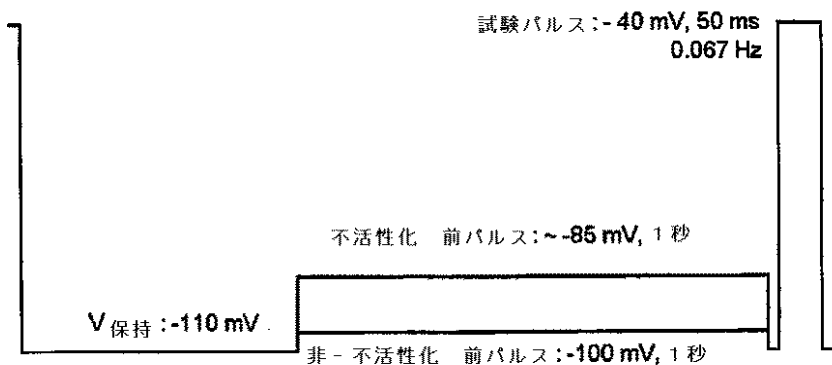
10

T型電流は、ふたつの電圧プロトコルを用いることで確実に得る事ができる：「非不活性化」、及び、「不活性化」

【0131】

非不活性化プロトコルでは、維持電位は、-110 mV に設定されて、40 mV、50 ミリ秒のテスト電流の前の -100 mV、1秒間の前パルスをとる。不活性化プロトコルにおいては、前パルスは約 -85 mV で1秒間であるが、これは、以下に示すように、約15%のT型チャンネルを不活性化する。

【0132】



20

【0133】

テスト化合物は、0.1%から0.01%ジメチルスルホキシドを含む外液に溶かされた。約10分間静置した後、それらはWPI微細管を使って細胞の近くに重力滴下により投与された。「非不活性化」前パルスは、1つの化合物の休止遮断を調べるのに用いられた。「不活性化」プロトコルは、電位依存性遮断を研究するために使われた。しかしながら、その最初のデータは、非不活性化プロトコルを用いて得られた。P18のIC₅₀値は、このプロトコルの下では、0.022 μMであることが分かった。

30

【0134】

本発明の化合物のいくつかに関する結果が表5に示される。

【0135】

[表5]

40

$\alpha_1\text{G}$ T型チャンネルの遮断

化合物	100 mV IC ₅₀ (μM)	80 mV IC ₅₀ (μM)
P18	0.022	
P36	0.202	0.047
P56	0.095	0.092
P83	0.173	0.059
P84	0.370	0.149
P103	0.243	0.105
P104	0.579	0.270

10

【0136】

例14

ホルマリン誘導型疼痛モデルにおける発明の化合物の活性

【0137】

ラットホルマリンモデルにおける膜下腔内に運ばれた本発明の化合物効果が測られた。化合物は、プロピレングリコールを溶媒とする約10 mg/mlの濃度の保存溶液として調製された。275 gから375 gの8匹の雄のホルツマンラットが1つの化合物をテストするのに無作為に選ばれた。

20

【0138】

腹腔内(IP)に投与されるテスト化合物、賦形剤コントロール(プロピレングリコール)、及び、生理食塩水によって、以下の研究グループが使われた。

【0139】

[表6]

ホルマリンモデル用量グループ

試験/対照	容量	経路	グループ当りのラット
化合物	30mg/kg	IP	6
ポリエチレングリコール	N/A	IP	4
生理食塩水	N/A	IP	7

30

N/A=適用不可能

【0140】

薬剤投与を開始する前に、基線行動データとテストデータがとられる。テスト化合物、又は、コントロールを注入後、選ばれた時間にこれらのデータが再びとられる。

【0141】

テストが行われる日の朝に、小さな金属性のバンド(0.5 g)が動物の右後ろ足のまわりにゆるく付けられた。ラットは、順応させるために、最低でも30分は円柱状のプレキシグラスの容器内におかれた。テスト化合物、又は、賦形剤コントロールは、ホルマリン(50 μlの5%ホルマリン)がラットの右後脚の背側の表面に注入される10分前に投与された。それから、動物は自動化されたホルマリン実験装置の部屋の中に入れられて、そこで、ホルマリンが注入された脚の動きが監視されて、それ以降60分以上、分刻みに脚が萎縮した回数が記録された。(Malmberg, A.M., and Yaksh, T.L., Anesthesiology (1993) 79:270-281. 参照)

40

【0142】

結果は、最大限に見込まれる影響±平均値の標準誤差として表し、生理食塩水コントロールを100%とした。

【0143】

50

[表 7]

ホルマリン誘導疼痛モデルにおける発明化合物の効力

化合物	フェーズ I	フェーズ II	フェーズ IIA
P18	79±6	80±7	67±5
P104	79±9	61±9	50±12

【 図面の簡単な説明 】

【 0 1 4 4 】

【 図 1 - 1 】 図 1 は本発明の実例となる化合物を示す。

10

【 図 1 - 2 】 図 1 は本発明の実例となる化合物を示す。

【 図 1 - 3 】 図 1 は本発明の実例となる化合物を示す。

【 図 1 - 4 】 図 1 は本発明の実例となる化合物を示す。

【 図 1 - 5 】 図 1 は本発明の実例となる化合物を示す。

【 図 1 - 6 】 図 1 は本発明の実例となる化合物を示す。

【 図 1 - 7 】 図 1 は本発明の実例となる化合物を示す。

【 図 1 - 8 】 図 1 は本発明の実例となる化合物を示す。

【 図 1 - 9 】 図 1 は本発明の実例となる化合物を示す。

【 図 1 - 10 】 図 1 は本発明の実例となる化合物を示す。

【 図 1 - 11 】 図 1 は本発明の実例となる化合物を示す。

20

【 図 1 - 12 】 図 1 は本発明の実例となる化合物を示す。

【 図 1 - 13 】 図 1 は本発明の実例となる化合物を示す。

【 図 1 - 14 】 図 1 は本発明の実例となる化合物を示す。

【 図 1 - 15 】 図 1 は本発明の実例となる化合物を示す。

【 図 1 - 16 】 図 1 は本発明の実例となる化合物を示す。

【 図 1 - 17 】 図 1 は本発明の実例となる化合物を示す。

【 図 1 - 18 】 図 1 は本発明の実例となる化合物を示す。

【 図 1 - 19 】 図 1 は本発明の実例となる化合物を示す。

【 図 1 - 20 】 図 1 は本発明の実例となる化合物を示す。

【 図 1 - 21 】 図 1 は本発明の実例となる化合物を示す。

30

【 図 1 - 22 】 図 1 は本発明の実例となる化合物を示す。

【 図 2 】 図 2 は N、PQ、T、及び、L 型チャンネルに対する本発明の化合物 P 1 8 の選択性を表すグラフである。

【 図 3 】 図 3 は N、PQ、T、及び、L 型チャンネルに対する本発明の化合物 P 3 6 の選択性を表すグラフである。

【 図 4 】 図 4 は N、PQ、T、及び、L 型チャンネルに対する本発明の化合物 P 1 0 4 の選択性を表すグラフである。

【 図 1 - 1 】

化合物	名称	構造
P1	6, 6-ビス-(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-フェニルсульファニルエチル)-ピペラジン-1-イル]-ヘキササン-1-オン	
P2	1-[6, 6-ビス-(4-フルオロフェニル)-4-(2-フルオロフェノキシ)-エチル]-ピペラジン	
P3	1-[4-[2-(ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イルオキシ)-エチル]-ピペラジン-1-イル]-6, 6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキササン-1-オン	
P4	1-[6, 6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-4-(2-フェニルエチル)-ピペラジン	
P5	1-[6, 6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-4-(2-4-メトキシフェノキシ)-エチル]-ピペラジン	

【 図 1 - 2 】

化合物	名称	構造
P6	1-[4-[2-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-エチル]-ピペラジン-1-イル]-6, 6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキササン-1-オン	
P7	6, 6-ビス-(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-フェノキシ)-エチル]-ピペラジン	
P8	1-[4-[2-(2, 4-ジクロロフェノキシ)-エチル]-ピペラジン-1-イル]-6, 6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキササン-1-オン	
P9	6, 6-ビス-(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-フェノキシ)-エチル]-ピペラジン-1-イル]-ヘキササン-1-オン	
P10	1-[6, 6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-4-(2-フェノキシ)-エチル]-ピペラジン	

【 図 1 - 3 】

化合物	名称	構造
P11	6, 6-ビス-(4-フルオロフェニル)-1-[4-[2-(3, 4, 5-トリメチルフェノキシ)-エチル]-ピペラジン-1-イル]-ヘキササン-1-オン	
P12	1-[4-[2-(ベンゾチアゾール-2-イルサルファニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル]-6, 6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキササン-1-オン	
P13	[4-(2-[4-(6, 6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキサノイル)-ピペラジン-1-イル]-エトキシ)-2, 3, 6-トリメチルフェニル]-カルバミン酸ターシャリーブチル エステル	
P14	4-(2-[4-(6, 6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル)-ピペラジン-1-イル]-エトキシ)-2, 3, 6-トリメチルフェニルアミン	
P15	1-[6, 6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-4-[2-(2, 4-ジクロロフェノキシ)-エチル]-ピペラジン	

【 図 1 - 4 】

化合物	名称	構造
P16	[2-(4-[4-(6, 6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル)-ピペラジン-1-イル]メチル)-2, 6-ジターシャリーブチルフェノキシ)-エチル]-ジメチルアミン	
P17	4-[4-(6, 6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル)-ピペラジン-1-イル]メチル]-2, 6-ジターシャリーブチルフェノール	
P18	1-[4-(3, 5-ジターシャリーブチル-4-メトキシベンジル)-ピペラジン-1-イル]-6, 6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキササン-1-オン	
P19	1-[4-(3, 5-ジターシャリーブチル-4-メトキシベンジル)-ピペラジン-1-イル]-6, 6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキササン-1-オン	
P20	1-[6, 6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-4-[2-(3, 5-ジターシャリーブチル-4-メトキシベンジル)-ピペラジン	

【 図 1 - 5 】

化合物	名称	構造
P21	1-[4-[6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-ピペラジン-1-イル]-[3,5-ジターシャリプチル-4-メトキシフェニル]-メタン	
P22	1-[4-[3,5-ジターシャリプチル-4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-ベンゾイル]-ピペラジン-1-イル]-6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキサン-1-オン	
P23	1-ベンゾ[1,3]ジオキサソール-5-イルメチル-4-[6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-ピペラジン	
P24	1-[6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-4-[3,5-ジターシャリプチル-ベンゾイル]-ピペラジン	
P25	1-[4-[6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-ピペラジン-1-イル]-[3,5-ジターシャリプチル-4-ヒドロキシフェニル]-メタン	

【 図 1 - 6 】

化合物	名称	構造
P26	1-[4-[3,5-ジターシャリプチル-4-ヒドロキシベンジル]-ピペラジン-1-イル]-6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキサン-1-オン	
P27	1-[4-[3,5-ジブromo-4-ヒドロキシベンゾイル]-ピペラジン-1-イル]-6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキサン-1-オン	
P28	1-[4-[3,5-ジターシャリプチル-4-ヒドロキシベンゾイル]-ピペラジン-1-イル]-6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキサン-1-オン	
P29	1-[4-[3,5-ジターシャリプチル-ベンゾイル]-ピペラジン-1-イル]-6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキサン-1-オン	
P30	1-[6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-4-[4-ターシャリプチル-ベンゾイル]-ピペラジン	

【 図 1 - 7 】

化合物	名称	構造
P31	1-[6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-4-[9H-チオキサンテン-9-イル]-ピペラジン	
P32	2-[4-[6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-ピペラジン-1-イル]-ベンゾチアゾール	
P33	6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-1-[4-(4-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-ヘキサン-1-オン	
P34	2-[4-[6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-ピペラジン-1-イル]-ピリジン	
P35	6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-1-[4-(9H-チオキサンテン-9-イル)-ピペラジン-1-イル]-ヘキサン-1-オン	

【 図 1 - 8 】

化合物	名称	構造
P36	1-[6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-4-[3,4,5-トリメトキシベンゾイル]-ピペラジン-2-カルボン酸 エチル エステル	
P37	6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-1-[4-[2-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)-エチル]-ピペラジン-1-イル]-ヘキサン-1-オン	
P38	9,9-ビス-(4-フルオロフェニル)-1-[4-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-ピペラジン-1-イル]-ノナン-1-オン	
P39	(2-[4-[6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-ピペラジン-1-イル]-エチル)-フェニル-アミン	
P40	1-[9,9-ビス-(4-フルオロフェニル)-1-[4-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-ピペラジン-1-イル]-ノナン-1-オン	

【 図 1 - 9 】

化合物	名称	構造
P41	4-[4-[ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-1-フルオロベンゼン-1-イル]-6-[4-(4-フルオロフェニル)-5-トリメトキシベンゾイル]-ピペラジン-2-オン	
P42	6-[6-ビス-(4-フルオロフェニル)-1-[4-(4-トリフルオロメトキシベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-ヘキサノ-2-オン	
P43	1-[4-(4-プロモベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-6-[6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキサノ-1-オン	
P44	6-[6-ビス-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1-[4-(4-トリメトキシベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-ヘキサノ-1-オン	
P45	1-[4-[ビス-(4-フルオロフェニル)-メトキシ]-4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)-ピペラジン-2-オン	
P46	6-[6-ビス-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-1-[4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-ヘキサノ-1-オン	

【 図 1 - 10 】

化合物	名称	構造
P47	4-[6-[6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-1-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)-ピペラジン-2-カルボン酸	
P48	4-[6-[6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキサノイル]-1-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)-ピペラジン-2-オン	
P49	1-[6-[6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキサノイル]-4-(3,5-ジターシャリーブチル-4-メトキシベンゾイル)-ピペラジン-2-オン	
P50	1-[6-[6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)-ピペラジン-2-オン	
P51	4-[6-[6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-1-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)-ピペラジン-2-オン	

【 図 1 - 11 】

化合物	名称	構造
P52	4-[6-[6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキサノイル]-1-(3,5-ジターシャリーブチル-4-メトキシベンゾイル)-ピペラジン-2-オン	
P53	4-[6-[6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキサノイル]-1-[2-(4-フルオロフェニル)-エチル]-ピペラジン-2-オン	
P54	1-[6-[6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキサノイル]-4-(3,5-ジターシャリーブチル-4-メトキシベンゾイル)-ピペラジン-2-オン	
P55	4-[6-[6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキサノイル]-1-(3,5-ジターシャリーブチル-4-メトキシベンゾイル)-ピペラジン-2-オン	
P56	1-[6-[6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキサノイル]-4-(3,5-ジターシャリーブチル-4-メトキシベンゾイル)-ピペラジン-2-オン	

【 図 1 - 12 】

化合物	名称	構造
P57	1-[6-[6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキサノイル]-4-(3,5-ジターシャリーブチル-4-メトキシベンゾイル)-ピペラジン-2-オン	
P58	6-[6-ビス-(4-フルオロフェニル)-1-[4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-ヘキサノ-5-エン-1-オン	
P59	1-[4-[2-(3,4-ジメトキシフェノキシ)-エチル]-ピペラジン-1-イル]-6-[6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキサノ-1-オン	
P60	1-[6-[6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキサノイル]-4-[2-(3,4-ジメトキシフェノキシ)-エチル]-ピペラジン	
P61	1-[6-[6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキサノイル]-4-(3,5-ジターシャリーブチル-4-メトキシベンゾイル)-ピペラジン-2-カルボン酸	

【 図 1 - 1 3 】

化合物	名称	構造
P62	4-[6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-ピペラジン-2-カルボン酸 エチル エステル	
P63	1-[6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-4-(3,6-ジメトキシベンジル)-ピペラジン	
P64	1-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキサノ-1-オン	
P65	1-[2-(ベンゾ[1,3]シオキサソール-5-イルオキシ)-エチル]-4-[6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-ピペラジン	
P66	1-[6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-4-[2-(3,4,5-トリメトキシフェノキシ)-エチル]-ピペラジン	

【 図 1 - 1 4 】

化合物	名称	構造
P67	1-(4-アミノ-2,3,5-トリメチルフェノキシ)-3-[4-[6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-ピペラジン-1-イル]-プロパン-2-オール	
P68	1-[4-[3-(4-アミノ-2,3,5-トリメチルフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-ピペラジン-1-イル]-6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキサノ-1-オン	
P69	1-(4-ベンゾチアゾール-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキサノ-1-オン	
P70	1-[6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-4-(3,5-ビス-トリフルオロメチルベンジル)-ピペラジン	
P71	1-[4-(3,5-ビス-トリフルオロメチルベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキサノ-1-オン	

【 図 1 - 1 5 】

化合物	名称	構造
P72	1-[4-(4-ターシャリ-フルチルベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキサノ-1-オン	
P73	1-[6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-4-(4-ブロモベンジル)-ピペラジン	
P74	2-(2-[4-[6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチルサルファニル]-ベンゾチアゾール	
P75	6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-1-[4-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンゾイル)-ピペラジン-1-イル]-ヘキサノ-1-オン	
P76	4-[4-[6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-ピペラジン-1-イルメチル]-2,6-ジプロモフェノール	

【 図 1 - 1 6 】

化合物	名称	構造
P77	1-[6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-4-(4-トリフルオロメチルベンジル)-ピペラジン	
P78	(2-[4-[6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル]-3,4,5-トリメトキシベンジル)-アミン	
P79	1-[4-[2-(4-フルオロフェノキシ)-ピペラジン-1-イル]-6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキサノ-1-オン	
P80	6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-フェニルアミノ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-ヘキサノ-1-オン	
P81	1-[6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-4-[2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-エチル]-ピペラジン	

【 図 1 - 17 】

化合物	名称	構造
P82	N-(2-[4-[6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル)-ベンズアミド	
P83	N-(2-[4-[6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル)-4-クロロベンズアミド	
P84	N-(2-[4-[6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル)-4-メチルベンズアミド	
P85	N-(2-[4-[6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル)-4-イソプロピルベンズアミド	
P86	N-(2-[4-[6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル)-4-ターシャリーブチルベンズアミド	

【 図 1 - 18 】

化合物	名称	構造
P87	N-(2-[4-[6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル)-4-フルオロベンズアミド	
P88	N-(2-[4-[6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル)-ベンズアミド	
P89	N-(2-[4-[6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキサノイル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル)-4-クロロベンズアミド	
P90	N-(2-[4-[6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキサノイル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル)-4-メチルベンズアミド	

【 図 1 - 19 】

化合物	名称	構造
P91	N-(2-[4-[6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキサノイル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル)-4-イソプロピルベンズアミド	
P92	N-(2-[4-[6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキサノイル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル)-4-ターシャリーブチルベンズアミド	
P93	N-(2-[4-[6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキサノイル]-ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル)-4-フルオロベンズアミド	
P94	1-[4-(2-ベンジルアミノエチル)-ピペラジン-1-イル]-6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキサノール	

【 図 1 - 20 】

化合物	名称	構造
P95	1-[4-[2-(4-クロロベンジルアミノ)-エチル]-ピペラジン-1-イル]-6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキサノール	
P96	6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-1-[4-[2-(4-メチルベンジルアミノ)-エチル]-ピペラジン-1-イル]-ヘキサノール	
P97	6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-1-[4-[2-(4-イソプロピルベンジルアミノ)-エチル]-ピペラジン-1-イル]-ヘキサノール	
P98	1-[4-[2-(4-ターシャリーブチルアミノ)-エチル]-ピペラジン-1-イル]-6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキサノール	

【 図 1 - 2 1 】

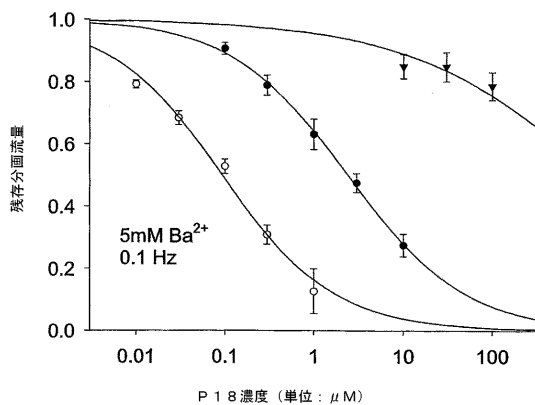
化合物	名称	構造
P99	1-[4-(2-(4-フルオロベンジルアミノ)エチル)-ピペラジン-1-イル]-6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキササン-1-オン	
P100	6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-1-[4-(1-ヒドロキシピリジン-4-カルボニル)-ピペラジン-1-イル]-ヘキササン-1-オン	
P101	4-[4-(6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキシル)-ピペラジン-1-イルメチル]-2,6-ジメトキシフェノール	
P102	9,9-ジフェニル-1-[4-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-ピペラジン-1-イル]-ノナン-1-オン	
P103	1-[4-(3,5-ジターシャリ-プチル-4-メトキシベンゾイル)-2-メチル-ピペラジン-1-イル]-6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキササン-1-オン	

【 図 1 - 2 2 】

化合物	名称	構造
P104	1-[4-(3,5-ジターシャリ-プチル-4-メトキシベンゾイル)-3-メチル-ピペラジン-1-イル]-6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキササン-1-オン	
P105	1-[4-(3,5-ジターシャリ-プチル-ベンゾイル)-2-メチル-ピペラジン-1-イル]-6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキササン-1-オン	
P106	1-[4-(4-ターシャリ-プチルベンゾイル)-2-メチル-ピペラジン-1-イル]-6,6-ビス-(4-フルオロフェニル)-ヘキササン-1-オン	

【 図 2 】

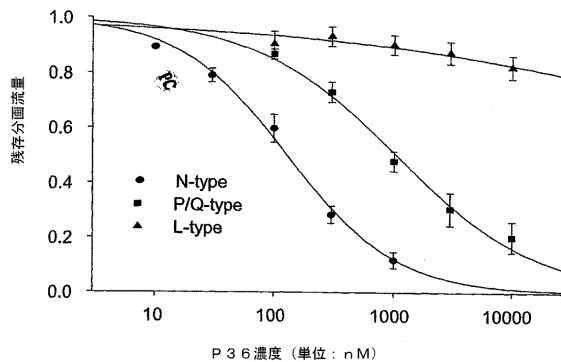
様々なカルシウムチャンネルに対する P 1 8 の選択性



- N-type IC₅₀ = 0.11 ± 0.02 μM (n=5)
- P/Q-type IC₅₀ = 2.71 ± 0.28 μM (n=5)
- ▼ L-type IC₅₀ >> 100 μM (n=5)

【 図 3 】

様々なカルシウムチャンネルに対する P 3 6 の選択性

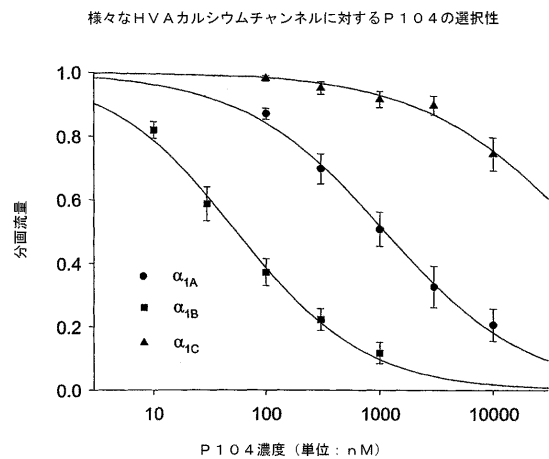


N-type IC₅₀ = 136 ± 13 nM (n=6)

P/Q-type IC₅₀ = 920 ± 123 nM (n=5)

L-type IC₅₀ >>> 10 μM (n=5)

【 図 4 】



P/Q-type $IC_{50} = 1659 \pm 811 \text{ nM}$ (n=5)

N-type $IC_{50} = 61 \pm 11 \text{ nM}$ (n=5)

L-type $IC_{50} \gg 10 \mu\text{M}$ (n=5) (estimate : 144 μM)

【 手続補正書 】

【 提出日 】 平成17年3月22日 (2005.3.22)

【 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

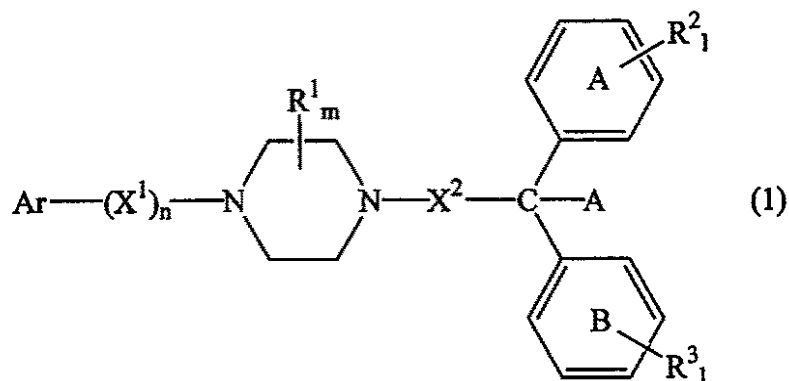
【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

以下のような式 (1) で表される化合物 :



ここで、Ar はフェニル、複素環式芳香族である 6 員環若しくは 5 員環、又は、融合芳香族若しくは複素環式芳香族系あって、それぞれが、1 又は 2 以上の非干渉性置換基で任意に置換されていてもよく；

X^1 は、1員～5員を含むリンカーであり；

n は0又は1であり；

R^1 から R^3 のそれぞれは、独立に非干渉性非水素置換基を表し；

それぞれの l は、独立に0～5であり；

m は0～4であり；

X^2 は少なくとも5員からなる鎖を含むリンカーであり；

A は、H、OR、SR、NR₂、又はハロ、このとき R はH又は低級アルキル(1-6C)であり；

ここで、 A 及び B で表されるフェニル基は、1又は2以上のCR₂成分により繋がっていてもよく、ここで、それぞれの R はH、又は低級アルキル(1-6C)であり、前記1又は2以上のCR₂はNR、O又はSで置換されていてもよく；

但し

(a) A_r は5員環若しくは6員環ヘテロアリアル置換基、又は置換されていてもよい融合芳香族、若しくは複素環式芳香族置換基であり；及び/又は

(b) n は0であり、及び A_r は非置換フェニルではなく；及び/又は

(c) m は1～4、ここで、 m が1のとき R^1 は=O、カルボン酸、又はカルボン酸エステルであり；及び/又は

(d) X^2 は=O、OR、SR、NR₂、及び/又はハロに置換されるアルキレンであり、及び少なくとも1つの l 及び/又は m は0より大きく；及び/又は

(e) X^2 は少なくとも6員からなる1つの鎖であり；及び/又は

(f) X^2 はN、S、Oから選ばれる少なくとも1つのヘテロ原子を前記鎖に含み；及び/又は

(g) A は、OR、SR、NR₂、又はハロ、このとき R はH又は低級(1-6C)アルキル基であり；及び/又は

(h) A_r は少なくとも1つの t -ブチル成分、若しくは少なくとも1つの置換アルコキシ基で置換され；及び/又は

(i) X^1 は、O、N、及びSから選ばれるC=Oに隣接しない少なくとも1つのヘテロ原子を含み；

(j) X^2 はOR、SR、NR₂、及び/又はハロにより置換されるアルキレンであり；

ここで、非干渉性置換基は式(1)の化合物にT型又はN型カルシウムチャンネル活性と拮抗する能力を維持させる置換基である。

【請求項2】

(a) A_r が5員環若しくは6員環ヘテロアリアル置換基、又は任意に置換された融合芳香族若しくは複素環式芳香族置換基であり、及び

(b) n が0である

請求項1の化合物。

【請求項3】

(c) m が1～4、及び

(d) X^2 が=O、OR、SR、NR₂、及び/又はハロにより置換されるアルキレンである

請求項1の化合物。

【請求項4】

(e) X^2 が少なくとも6員からなる鎖、及び

(f) X^2 がN、S、Oから選ばれる少なくとも1つのヘテロ原子を含む

請求項1の化合物。

【請求項5】

(g) A は、OR、SR、NR₂、又はハロ、このとき R はH又は低級(1-6C)アルキル基、及び

(h) A_r は少なくとも1つの t -ブチル成分、若しくは少なくとも1つの置換アルコキシで置換される

請求項 1 の化合物。

【請求項 6】

- (i) X^1 が O、N、及び S から選ばれる少なくとも 1 つのヘテロ原子を含み、及び
(j) X^2 が OR、SR、NR₂、及び / 又はハロにより置換されるアルキレンである

請求項 1 の化合物。

【請求項 7】

- (a) Ar が 5 員環若しくは 6 員環ヘテロアリアル置換基、又は置換されていてもよい融合芳香族、若しくは複素環式芳香族置換基であり、及び
(b) n が 0 であり、及び
(c) m が 1 ~ 4 である

請求項 1 の化合物。

【請求項 8】

- (d) X^2 が = O、OR、SR、NR₂、及び / 又はハロにより置換されるアルキレンであり、及び
(e) X^2 が少なくとも 6 員からなる鎖であり、及び
(f) X^2 が N、S、O から選ばれる少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む

請求項 1 の化合物。

【請求項 9】

- (g) A が OR、SR、NR₂、又はハロ、このとき R は H 又は低級 (1 - 6 C) アルキル基であり、及び
(h) Ar が少なくとも 1 つの t - ブチル成分、又は少なくとも 1 つの置換アルコキシで置換され、及び
(i) X^1 が O、N、及び S から選ばれる少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む

請求項 1 の化合物。

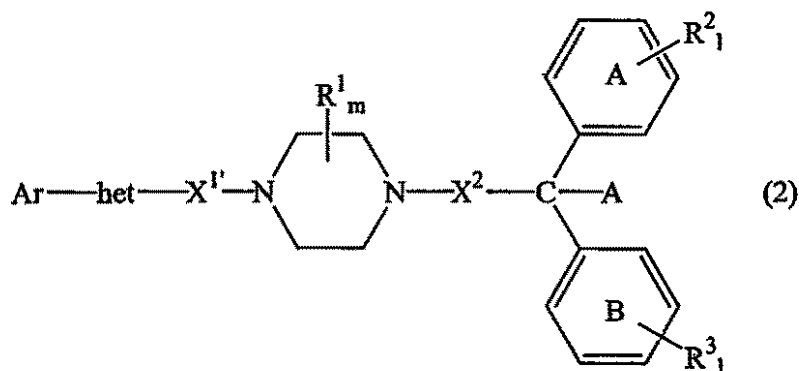
【請求項 10】

- (a) Ar は 5 員環若しくは 6 員環ヘテロアリアル置換基、又は置換されていてもよい融合芳香族、若しくは複素環式芳香族置換基であり；及び
(b) n は 0 であり；及び
(c) m は 1 ~ 4 であり；及び
(d) X^2 は = O、OR、SR、NR₂、及び / 又はハロに置換されるアルキレン基であり；及び
(e) X^2 は少なくとも 6 員からなる鎖であり；及び
(f) X^2 は N、S、O から選ばれる少なくとも 1 つのヘテロ原子を含み；及び
(g) A は、OR、SR、NR₂、又はハロ、このとき R は H 又は低級 (1 - 6 C) アルキル基であり；及び / 又は
(h) Ar は少なくとも 1 つの t - ブチル成分、若しくは少なくとも 1 つの置換アルコキシ基で置換され；及び
(i) X^1 は、O、N、及び S から選ばれる少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む

請求項 1 の化合物。

【請求項 11】

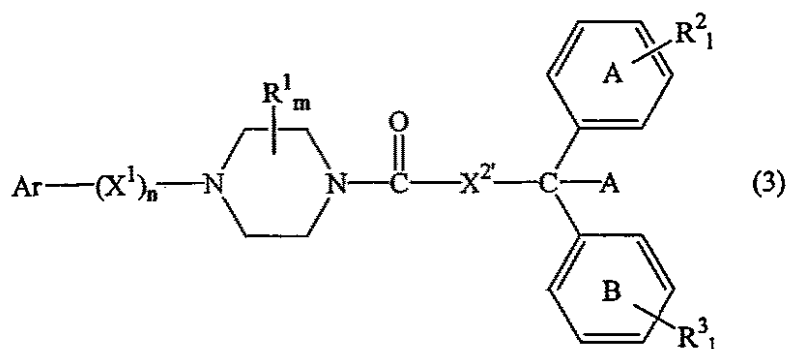
以下のような式 (2) で表される請求項 1 の化合物：



ここで、Ar、 $R^1 \sim R^3$ 、 l 、 m 、 X^2 、Aは上で述べた通りであり、hetはO、S、及びNから選ばれるヘテロ原子であり、並びに X^1 は1員鎖を欠いた X^1 である。

【請求項12】

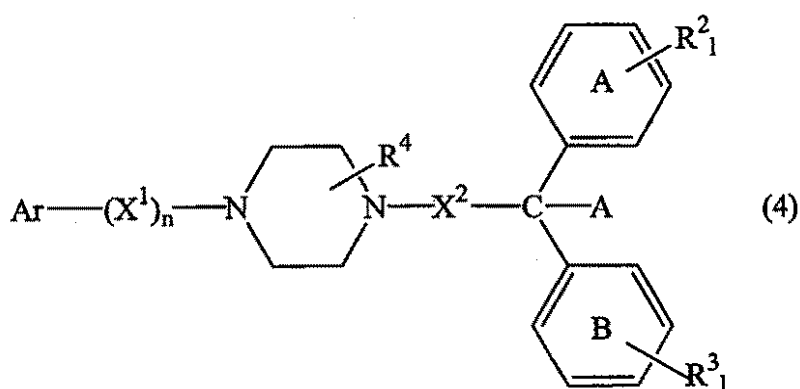
以下のような式(3)で表される請求項1の化合物：



ここで、Ar、 X^1 、 $R^1 \sim R^3$ 、 l 、 m 、 n 、A、及びArは上で述べた通りであり、 X^2 は1員鎖を欠いた X^2 である。

【請求項13】

以下のような式(4)で表される請求項1の化合物：



ここで、 R^4 は=O、又はカルボン酸基、又はそのエステル若しくはアミド、並びにAr、 $R^2 \sim R^3$ 、 X^1 、 l 、 n 、 X^2 、及びAは上で述べた通りである。

【請求項14】

Arが置換されており、及びそれぞれの非干渉性置換基は独立に、アルキル(1-10C)、アルケニル(2-10C)、アルキニル(2-10C)、アリール(6-10C)、アリールアルキル(7-16C)、又はアリールアルケニル(7-16C)であり、それぞれは更に任意に1~4個のヘテロ原子(N、O、又はS)を含み、さらにそれらそれ

それが更に任意に置換されるか、又はそれぞれの非干渉性置換基は独立に、=O、ハロ、 CF_3 、OCF、 NO_2 、 NH_2 、OH、又はSHであり、このとき、Sは酸化されていてもよい請求項1の化合物。

【請求項15】

A及びBで表される前記フェニル基が1又は2以上の CR_2 成分を介して繋がり、ここで夫々のRは、H、又は低級アルキル基(1-6C)であり、前記1又は2以上の CR_2 は、NR、O、又はSで置換されていてもよい請求項1の化合物。

【請求項16】

X^2 がピペラジン環に隣接した=Oによって置換され、又はnが1であり X^1 がピペラジン環の次の位置にある=Oによって置換される請求項1~15の何れかの化合物。

【請求項17】

それぞれの R^2 と R^3 が独立に、アルコキシ、ハロ、若しくはアルキルであり、又はmが1であり、 R^1 が=O、カルボン酸基、又はそのエステルである請求項1~15の何れかの化合物。

【請求項18】

Arが任意的に置換されたフェニル、ピリミジル、ピリジル、ベンゾチアゾール、ベンズイミダゾール、又はインドールからなる環系である請求項1~15の何れかの化合物。

【請求項19】

前記環系が非置換、又は1若しくは2以上の第三級ブチル、メトキシ、置換アルコキシ、ヒドロキシ、及び/又は、ハロに置換されている請求項18の化合物。

【請求項20】

前記置換アルコキシがアミノ基で置換されている請求項13の化合物。

【請求項21】

6、6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-1-[4-(2-フェニルスルファニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-ヘキサン-1-オン；
 1-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキシル]-4-[2-(4-フルオロ-フェノキシ)-エチル]-ピペラジン；
 1-{4-[2-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサン-1-オン；
 1-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキシル]-4-(2-フェニルスルファニル-エチル)-ピペラジン；
 1-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキシル]-4-[2-(4-メトキシ-フェノキシ)-エチル]-ピペラジン；
 1-{4-[2-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサン-1-オン；
 6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-1-[4-(2-フェノキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-ヘキサン-1-オン；
 1-{4-[2-(2,4-ジクロロ-フェノキシ)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサン-1-オン；
 6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-1-{4-[2-(4-メトキシ-フェノキシ)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-ヘキサン-1-オン；
 1-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキシル]-4-(2-フェノキシ-エチル)-ピペラジン；
 6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-1-{4-[2-(3,4,5-トリメトキシ-フェノキシ)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-ヘキサン-1-オン；
 1-{4-[2-(ベンゾチアゾール-2-イルサルファニル)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサン-1-オン；
 [4-(2-{4-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサノイル]-ピペラジン-1-イル}-エトキシ)-2,3,6-トリメチル-フェニル]-カルバミン酸第三級ブチルエステル；

4 - (2 - { 4 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -ピペラジン-1 -イル } -エトキシ) -2 , 3 , 6 -トリメチル-フェニルアミン ;
 1 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -4 - [2 - (2 , 4 -ジクロロ-フェノキシ) -エチル] -ピペラジン ;
 [2 - (4 - { 4 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -ピペラジン-1 -イルメチル } -2 , 6 -ジ-第三級ブチル-フェノキシ) -エチル] -ジメチル-アミン ;
 4 - { 4 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -ピペラジン-1 -イルメチル } -2 , 6 -ジ-第三級ブチル-フェニル ;
 1 - [4 - (3 , 5 -ジ-第三級ブチル-4 -メトキシ-ベンゾイル) -ピペラジン-1 -イル] -6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキサ-1 -オン ;
 1 - [4 - (3 , 5 -ジ-第三級ブチル-4 -メトキシ-ベンジル) -ピペラジン-1 -イル] -6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキサ-1 -オン ;
 1 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -4 - (3 , 5 -ジ-第三級ブチル-4 -メトキシ-ベンジル) -ピペラジン ;
 { 4 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -ピペラジン-1 -イル } - (3 , 5 -ジ-第三級ブチル-4 -メトキシ-フェニル) -メタノン ;
 1 - { 4 - [3 , 5 -ジ-第三級ブチル-4 - (2 -ジメチルアミノ-エトキシ) -ベンゾイル] -ピペラジン-1 -イル } -6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキサ-1 -オン ;
 1 -ベンゾ [1 , 3] ジオキソール-5 -イルメチル-4 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -ピペラジン ;
 1 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -4 - (3 , 5 -ジ-第三級ブチル-ベンジル) -ピペラジン ;
 { 4 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -ピペラジン-1 -イル } - (3 , 5 -ジ-第三級ブチル-4 -ヒドロキシ-フェニル) -メタノン ;
 1 - [4 - (3 , 5 -ジ-第三級ブチル-4 -ヒドロキシ-ベンジル) -ピペラジン-1 -イル] -6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキサ-1 -オン ;
 1 - [4 - (3 , 5 -ジプロモ-4 -ヒドロキシ-ベンゾイル) -ピペラジン-1 -イル] -6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキサ-1 -オン ;
 1 - [4 - (3 , 5 -ジ-第三級ブチル-4 -ヒドロキシ-ベンゾイル) -ピペラジン-1 -イル] -6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキサ-1 -オン ;
 1 - [4 - (3 , 5 -ジ-第三級ブチル-ベンゾイル) -ピペラジン-1 -イル] -6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキサ-1 -オン ;
 1 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -4 - (4 -第三級ブチル-ベンジル) -ピペラジン ;
 1 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -4 - (9 H-チオキサンテン-9 -イル) -ピペラジン ;
 2 - { 4 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -ピペラジン-1 -イル } -ベンゾチアゾール ;
 6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -1 - (4 -ピリミジン-2 -イル-ピペラジン-1 -イル) -ヘキサ-1 -オン ;
 2 - { 4 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -ピペラジン-1 -イル } -ピリミジン ;
 6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -1 - [4 - (9 H-チオキサンテン-9 -イル) -ピペラジン-1 -イル] -ヘキサ-1 -オン ;
 1 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -4 - (3 , 4 , 5 -トリメトキシ-ベンジル) -ピペラジン-2 -カルボン酸 エチル エステル ;
 6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -1 - { 4 - [2 - (3 , 4 , 5 -トリメトキシ-ベンジルアミノ) -エチル] -ピペラジン-1 -イル } -ヘキサ-1 -オン ;
 9 , 9 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -1 - [4 - (3 , 4 , 5 -トリメトキシ-ベンジル) -ピペラジン-1 -イル] -ノナン-1 -オン ;

(2 - { 4 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -ピペラジン-1 -イル }
 -エチル) -フェニル-アミン ;

1 - [9 , 9 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ノニル] -4 - (3 , 4 , 5 -トリメトキシ-
 ベンジル) -ピペラジン ;

(4 - { 4 - [ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -メトキシ] -ブチル } -ピペラジン-1 -イル)
) - (3 , 4 , 5 -トリメトキシ-フェニル) -メタノン ;

6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -1 - [4 - (4 -トリフルオロメトキシ-ベンゾイ
 ル) -ピペラジン-1 -イル] -ヘキサ-2 -オン ;

1 - [4 - (4 -ブromo-ベンゾイル) -ピペラジン-1 -イル] -6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-
 フェニル) -ヘキサ-1 -オン ;

6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -5 -ヒドロキシ-1 - [4 - (3 , 4 , 5 -トリメト
 キシ-ベンゾイル) -ピペラジン-1 -イル] -ヘキサ-1 -オン ;

1 - { 4 - [ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -メトキシ] -ブチル } -4 - (3 , 4 , 5 -トリ
 メトキシ-ベンジル) -ピペラジン ;

6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -6 -ヒドロキシ-1 - [4 - (3 , 4 , 5 -トリメト
 キシ-ベンゾイル) -ピペラジン-1 -イル] -ヘキサ-1 -オン ;

4 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -1 - (3 , 4 , 5 -トリメトキ
 シ-ベンジル) -ピペラジン-2 -カルボン酸 ;

4 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキサノイル] -1 - (3 , 4 , 5 -トリメ
 トキシ-ベンジル) -ピペラジン-2 -オン ;

1 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキサノイル] -4 - (3 , 5 -ジ-第三級ブ
 チル-4 -メトキシ-ベンゾイル) -ピペラジン-2 -オン ;

1 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -4 - (3 , 4 , 5 -トリメトキ
 シ-ベンゾイル) -ピペラジン-2 -オン ;

4 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -1 - (3 , 4 , 5 -トリメトキ
 シ-ベンジル) -ピペラジン-2 -オン ;

4 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキサノイル] -1 - (3 , 5 -ジ-第三級ブ
 チル-4 -メトキシ-ベンジル) -ピペラジン-2 -オン ;

4 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキサノイル] -1 - [2 - (4 -フルオロ-
 フェノキシ) -エチル] -ピペラジン-2 -オン ;

1 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -4 - (3 , 5 -ジ-第三級ブチル
 -4 -メトキシ-ベンゾイル) -ピペラジン-2 -オン ;

4 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキサノイル] -1 - (3 , 5 -ジ-第三級ブ
 チル-4 -メトキシ-ベンゾイル) -ピペラジン-2 -オン ;

1 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -4 - (3 , 5 -ジ-第三級ブチル
 -4 -メトキシ-ベンジル) -ピペラジン-2 -オン ;

1 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキサノイル] -4 - (3 , 5 -ジ-第三級ブ
 チル-4 -ヒドロキシ-ベンゾイル) -ピペラジン-2 -オン ;

6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -1 - [4 - (3 , 4 , 5 -トリメトキシ-ベンゾイ
 ル) -ピペラジン-1 -イル] -ヘキサ-5 -エン-1 -オン ;

1 - { 4 - [2 - (3 , 4 -ジメトキシ-フェノキシ) -エチル] -ピペラジン-1 -イル } -6 ,
 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキサ-1 -オン ;

1 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -4 - [2 - (3 , 4 -ジメトキシ
 -フェノキシ) -エチル] -ピペラジン ;

1 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -4 - (3 , 4 , 5 -トリメトキ
 シ-ベンジル) -ピペラジン-2 -カルボン酸 ;

4 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -1 - (3 , 4 , 5 -トリメト
 キシ-ベンジル) -ピペラジン-2 -カルボン酸エチルエステル ;

1 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -4 - (3 , 4 -ジメトキシ
 -ベンジル) -ピペラジン ;

1 - [4 - (3 , 4 -ジメトキシ-ベンゾイル) -ピペラジン-1-イル] -6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキサン-1-オン ;

1 - [2 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール-5-イルオキシ) -- エチル] -4 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -ピペラジン ;

1 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -4 - [2 - (3 , 4 , 5 -トリメトキシ-フェノキシ) -エチル-] -ピペラジン ;

1 - (4 -アミノ-2 , 3 , 5 -トリメチル-フェノキシ) -3 - { 4 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -ピペラジン-1-イル } -プロパン-2-オール ;

1 - { 4 - [3 - (4 -アミノ-2 , 3 , 5 -トリメチル-フェノキシ) -2-ヒドロキシ-プロピル] -ピペラジン-1-イル } -6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキサン-1-オン ;

1 - (4 -ベンゾチアゾール-2-イル-ピペラジン-1-イル) -6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキサン-1-オン ;

1 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -4 - (3 , 5 -ビス-トリフルオロメチル-ベンジル) -ピペラジン ;

1 - [4 - (3 , 5 -ビス-トリフルオロメチル-ベンゾイル) -ピペラジン-1-イル] -6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキサン-1-オン ;

1 - [4 - (4 -第三級ブチルベンゾイル) -ピペラジン-1-イル] -6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキサン-1-オン ;

1 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -4 - (4 -ブromo-ベンジル) -ピペラジン ;

2 - (2 - { 4 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -ピペラジン-1-イル } -エチルサルファニル) -ベンゾチアゾール ;

6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -1 - [4 - (4 -ヒドロキシ-3 , 5 -ジメトキシ-ベンゾイル) -ピペラジン-1-イル] -ヘキサン-1-オン ;

4 - { 4 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -ピペラジン-1-イルメチル } -2 , 6 -ジブromo-フェノール ;

1 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -4 - (4 -トリフルオロメトキシ-ベンジル) -ピペラジン ;

(2 - { 4 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -ピペラジン-1-イル } -エチル) - (3 , 4 , 5 -トリメトキシ-ベンジル) -アミン ;

1 - { 4 - [2 - (4 -フルオロ-フェノキシ) -エチル] -ピペラジン-1-イル } -6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキサン-1-オン ;

6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -1 - [4 - (2 -フェニルアミノ-エチル) -ピペラジン-1-イル] -ヘキサン-1-オン ;

1 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -4 - [2 - (2 , 4 -ジフルオロ-フェノキシ) -エチル] -ピペラジン ;

N - (2 - { 4 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -ピペラジン-1-イル } -2 -オキソ-エチル) -ベンズアミド ;

N - (2 - { 4 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -ピペラジン-1-イル } -2 -オキソ-エチル) -4 -クロロ-ベンズアミド ;

N - (2 - { 4 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -ピペラジン-1-イル } -2 -オキソ-エチル) -4 -メチル-ベンズアミド ;

N - (2 - { 4 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -ピペラジン-1-イル } -2 -オキソ-エチル) -4 -イソプロピル-ベンズアミド ;

N - (2 - { 4 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -ピペラジン-1-イル } -2 -オキソ-エチル) -4 -第三級ブチル-ベンズアミド ;

N - (2 - { 4 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキシル] -ピペラジン-1-イル } -2 -オキソ-エチル) -4 -フルオロ-ベンズアミド ;

N - (2 - { 4 - [6 , 6 -ビス-(4 -フルオロ-フェニル) -ヘキサノイル] -ピペラジン-

1-イル}-2-オキソ-エチル)-ベンズアミド；
 N-(2-{4-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサノイル]-ピペラジン-
 1-イル}-2-オキソ-エチル)-4-クロロ-ベンズアミド；
 N-(2-{4-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサノイル]-ピペラジン-
 1-イル}-2-オキソ-エチル)-4-メチル-ベンズアミド；
 N-(2-{4-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサノイル]-ピペラジン-
 1-イル}-2-オキソ-エチル)-4-イソプロピル-ベンズアミド；
 N-(2-{4-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサノイル]-ピペラジン-
 1-イル}-2-オキソ-エチル)-4-第三級ブチル-ベンズアミド；
 N-(2-{4-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサノイル]-ピペラジン-
 1-イル}-2-オキソ-エチル)-4-フルオロ-ベンズアミド；
 1-[4-(2-ベンジルアミノ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-6,6-ビス-(4-フル
 オロ-フェニル)-ヘキサン-1-オン；
 1-{4-[2-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-6,6
 -ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサン-1-オン；
 6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-1-{4-[2-(4-メチル-ベンジルアミノ)
 -エチル]-ピペラジン-1-イル}-ヘキサン-1-オン；
 6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-1-{4-[2-(4-イソプロピル-ベンジルア
 ミノ)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-ヘキサン-1-オン；
 1-{4-[2-(4-第三級ブチル-ベンジルアミノ)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-
 6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサン-1-オン；
 1-{4-[2-(4-フルオロ-ベンジルアミノ)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-6,
 6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサン-1-オン；
 6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-1-[4-(1-ヒドロキシ-ピリジン-4-カル
 ボニル)-ピペラジン-1-イル]-ヘキサン-1-オン；
 4-{4-[6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキシル]-ピペラジン-1-イルメ
 チル}-2,6-ジメトキシ-フェノール；
 9,9-ジフェニル-1-[4-(3,4,5-トリメトキシ-ベンジル)-ピペラジン-1-
 イル]-ノナン-1-オン；
 1-[4-(3,5-ジ-第三級ブチル-4-メトキシ-ベンゾイル)-2-メチル-ピペラジン
 -1-イル]-6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサン-1-オン；
 1-[4-(3,5-ジ-第三級ブチル-4-メトキシ-ベンゾイル)-3-メチル-ピペラジン
 -1-イル]-6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサン-1-オン；
 1-[4-(3,5-ジ-第三級ブチル-ベンゾイル)-2-メチル-ピペラジン-1-イル]-
 6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサン-1-オン；
 1-[4-(4-第三級ブチル-ベンゾイル)-2-メチル-ピペラジン-1-イル]
 -6,6-ビス-(4-フルオロ-フェニル)-ヘキサン-1-オン、及びそれらの塩か
らなる群より選択される化合物。

【請求項 2 2】

カルシウムチャンネルの活性を調節することによって改善される症状を治療するための医薬組成物であって、当該組成物が、医薬的に許容可能な賦形剤との混合物で、請求項 1 ~ 1 5、又は 2 1 の何れかの少なくとも 1 つの化合物の単位投薬量を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 2 3】

被検体のカルシウムチャンネル活性を調節することによって改善される症状を治療するための医薬をそのような治療を必要とする被検体に投与することを含む方法において、前記症状を治療するための医薬を製造するための請求項 1 ~ 1 5、又は 2 1 の何れかの化合物の使用。

【請求項 2 4】

前記症状が神経障害である請求項 2 3 の使用。

【請求項 2 5】

前記神経障害が脳卒中、不安、癲癇、頭部外傷、偏頭痛、慢性的神経障害性急性疼痛、統合失調症、鬱病、又は嗜癪である請求項 2 4 の使用。

【請求項 2 6】

前記症状が慢性的神経障害性急性疼痛である請求項 2 5 の使用。

【請求項 2 7】

前記症状が循環器疾患である請求項 2 3 の使用。

【請求項 2 8】

前記循環器疾患が高血圧症又は心不整脈である請求項 2 7 の使用。

【請求項 2 9】

前記カルシウムチャンネル活性が T 型カルシウムチャンネル活性であり、前記症状が癌、糖尿病、不妊症又は性機能障害である請求項 2 3 の使用。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/CA2004/000539
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D295/08 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 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, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2001/029258 A1 (SNUTCH TERRANCE P) 11 October 2001 (2001-10-11) paragraphs '0011! - '0021! page 8, paragraph 80	1, 3, 7, 8, 12, 17
P, Y	US 2004/034035 A1 (PAJOUHESH HOSSEIN ET AL) 19 February 2004 (2004-02-19) figure 1	1-18
Y	US 6 387 897 B1 (SNUTCH TERRANCE P) 14 May 2002 (2002-05-14) figure 1A	1-18
Y	US 6 294 533 B1 (SNUTCH TERRANCE PRESTON ET AL) 25 September 2001 (2001-09-25) the whole document	1-18
	-/--	
<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 4 November 2004	Date of mailing of the international search report 22. 12. 04	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Zellner, A	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/CA2004/000539

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/45709 A (NEUROMED TECH INC) 28 June 2001 (2001-06-28) example 4	1-18
A	US 5 646 149 A (COLLIER JR ROBERT J ET AL) 8 July 1997 (1997-07-08) the whole document	1-18
P,X	WO 03/068759 A1 (GLAXO GROUP LIMITED, UK) 21 August 2003 (2003-08-21) examples 1,2,6,11,14,19-21,23,24,43; table 5	6,7,12, 13
X	WEBSTER, KERRI L. ET AL: "Design and preparation of serine-threonine protein phosphatase inhibitors based upon the nodularin and microcystin toxin structures. Part 3" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, (14), 1673-1695 CODEN: JCSPCE; ISSN: 1472-7781, 2001, XP002304005 page 1681; examples 66g,68g	6-8,12, 13
X	JAMIESON, CRAIG ET AL: "A rapid approach for the optimization of polymer supported reagents in synthesis" SYNLETT, (11), 1603-1607 CODEN: SYNLES; ISSN: 0936-5214, 2000, XP001056501 page 1605; example 1; table 3	6-8,12, 13
X	BOGER, DALE L. ET AL: "Non-amide-based combinatorial libraries derived from N-BOC-aminodiacetic acid: solution-phase synthesis of piperazinone libraries with activity against LEF-1/.beta.-catenin-mediated transcription" HELVETICA CHIMICA ACTA, 83(8), 1825-1845 CODEN: HCACAV; ISSN: 0018-019X, 2000, XP002304006 page 1837; examples 33-A1B2C85,33-A1B3C194	6-8, 11-13
X	GB 920 416 A (LAKESIDE LAB INC) 6 March 1963 (1963-03-06) example 28	6,7,12, 13
Y	WO 01/49670 A (NEUROMED TECH INC ; SNUTCH TERRANCE P (CA)) 12 July 2001 (2001-07-12) the whole document	6-15,17, 18

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CA2004/000539

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TOLDY L ET AL: "VERSUCHE ZUR HERSTELLUNG VON PHENTIAZINEN SELEKTIVER CORONARDILATATORISCHER WIRKUNG" ACTA CHIMICA ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICA, BUDAPEST, HU, vol. 44, 1965, pages 301-325, XP000996141 ISSN: 0001-5407 the whole document	6-15, 17, 18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2004/000539**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 18 is 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.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

see additional sheet

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

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/CA2004/000539

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claim 18 is 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 II.1

Claims Nos.: -

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CA2004/000539

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2001029258 A1	11-10-2001	US 6294533 B1	25-09-2001
		US 6011035 A	04-01-2000
		AU 2495701 A	03-07-2001
		WO 0146166 A2	28-06-2001
		CA 2397681 A1	28-06-2001
		EP 1242398 A2	25-09-2002
		JP 2003518107 T	03-06-2003
		NO 20022948 A	19-08-2002
		US 2003045530 A1	06-03-2003
		US 2004034035 A1	19-02-2004
		US 2004044004 A1	04-03-2004
		US 6387897 B1	14-05-2002
		US 6310059 B1	30-10-2001
		US 2004147529 A1	29-07-2004
		US 2004209872 A1	21-10-2004
		US 2004192703 A1	30-09-2004
		AU 774482 B2	01-07-2004
		AU 4494799 A	24-01-2000
		CA 2335461 A1	13-01-2000
		WO 0001375 A2	13-01-2000
		EP 1466605 A2	13-10-2004
		EP 1091737 A2	18-04-2001
JP 2002519372 T	02-07-2002		
US 2004034035 A1	19-02-2004	US 2003045530 A1	06-03-2003
		US 6387897 B1	14-05-2002
		US 6294533 B1	25-09-2001
		US 6011035 A	04-01-2000
		WO 2004089377 A1	21-10-2004
		US 2004209872 A1	21-10-2004
		US 2004192703 A1	30-09-2004
		US 2004044004 A1	04-03-2004
		US 2004147529 A1	29-07-2004
		AU 2495601 A	03-07-2001
		BR 0016530 A	24-09-2002
		WO 0145709 A1	28-06-2001
		CA 2394327 A1	28-06-2001
		CN 1411374 T	16-04-2003
		EP 1244451 A1	02-10-2002
		JP 2003518064 T	03-06-2003
		NO 20022947 A	09-08-2002
		US 6310059 B1	30-10-2001
		US 2001029258 A1	11-10-2001
		AU 774482 B2	01-07-2004
		AU 4494799 A	24-01-2000
		CA 2335461 A1	13-01-2000
WO 0001375 A2	13-01-2000		
EP 1466605 A2	13-10-2004		
EP 1091737 A2	18-04-2001		
JP 2002519372 T	02-07-2002		
US 6387897 B1	14-05-2002	US 6294533 B1	25-09-2001
		US 6011035 A	04-01-2000
		AU 2495601 A	03-07-2001
		BR 0016530 A	24-09-2002
		WO 0145709 A1	28-06-2001
		CA 2394327 A1	28-06-2001
CN 1411374 T	16-04-2003		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CA2004/000539

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
US 6387897	B1	EP 1244451 A1	02-10-2002			
		JP 2003518064 T	03-06-2003			
		NO 20022947 A	09-08-2002			
		US 2003045530 A1	06-03-2003			
		US 2004034035 A1	19-02-2004			
		US 2004044004 A1	04-03-2004			
		US 2004147529 A1	29-07-2004			
		US 2004209872 A1	21-10-2004			
		US 2004192703 A1	30-09-2004			
		US 6310059 B1	30-10-2001			
		US 2001029258 A1	11-10-2001			
		AU 774482 B2	01-07-2004			
		AU 4494799 A	24-01-2000			
		CA 2335461 A1	13-01-2000			
		WO 0001375 A2	13-01-2000			
		EP 1466605 A2	13-10-2004			
		EP 1091737 A2	18-04-2001			
		JP 2002519372 T	02-07-2002			
		US 6294533	B1	25-09-2001	US 6011035 A	04-01-2000
				US 2003045530 A1	06-03-2003	
US 2004034035 A1	19-02-2004					
US 2004044004 A1	04-03-2004					
US 6387897 B1	14-05-2002					
US 6310059 B1	30-10-2001					
US 2004147529 A1	29-07-2004					
US 2004209872 A1	21-10-2004					
US 2004192703 A1	30-09-2004					
US 2001029258 A1	11-10-2001					
AU 774482 B2	01-07-2004					
AU 4494799 A	24-01-2000					
CA 2335461 A1	13-01-2000					
WO 0001375 A2	13-01-2000					
EP 1466605 A2	13-10-2004					
EP 1091737 A2	18-04-2001					
JP 2002519372 T	02-07-2002					
WO 0145709	A	28-06-2001	US 6387897 B1	14-05-2002		
		AU 2495601 A	03-07-2001			
		BR 0016530 A	24-09-2002			
		WO 0145709 A1	28-06-2001			
		CA 2394327 A1	28-06-2001			
		CN 1411374 T	16-04-2003			
		EP 1244451 A1	02-10-2002			
		JP 2003518064 T	03-06-2003			
		NO 20022947 A	09-08-2002			
		US 2003045530 A1	06-03-2003			
		US 2004034035 A1	19-02-2004			
		US 2004044004 A1	04-03-2004			
		US 2004147529 A1	29-07-2004			
		US 2004209872 A1	21-10-2004			
		US 2004192703 A1	30-09-2004			
		US 5646149	A	08-07-1997	AT 199716 T	15-03-2001
AU 697050 B2	24-09-1998					
AU 1336895 A	27-06-1995					
BR 9406080 A	06-02-1996					
CA 2153979 A1	15-06-1995					

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CA2004/000539

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5646149	A	CN 1117292 A ,B	21-02-1996
		DE 69426871 D1	19-04-2001
		DE 69426871 T2	21-06-2001
		DK 682664 T3	16-07-2001
		EP 0682664 A1	22-11-1995
		ES 2156934 T3	01-08-2001
		FI 953748 A	07-08-1995
		GR 3035971 T3	31-08-2001
		HK 1011685 A1	13-07-2001
		JP 8507546 T	13-08-1996
		JP 3150155 B2	26-03-2001
		NO 953093 A	09-10-1995
		PT 682664 T	29-06-2001
		WO 9515958 A1	15-06-1995
WO 03068759	A1 21-08-2003	NONE	
GB 920416	A	US 2993900 A	25-07-1961
		DK 107938 C	24-07-1967
		FR 1349115 A	17-01-1964
WO 0149670	A	US 6310059 B1	30-10-2001
		AU 2496201 A	16-07-2001
		WO 0149670 A1	12-07-2001
		CA 2394199 A1	12-07-2001
		EP 1261594 A1	04-12-2002
		JP 2003519217 T	17-06-2003

フロントページの続き

(51) Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

C 0 7 D 317/64	(2006.01)	C 0 7 D 317/64	
C 0 7 D 295/06	(2006.01)	C 0 7 D 295/06	A
C 0 7 D 335/12	(2006.01)	C 0 7 D 335/12	
C 0 7 D 277/82	(2006.01)	C 0 7 D 277/82	
C 0 7 D 239/42	(2006.01)	C 0 7 D 239/42	Z
C 0 7 D 295/12	(2006.01)	C 0 7 D 295/12	A
C 0 7 D 277/74	(2006.01)	C 0 7 D 277/74	
A 6 1 K 31/495	(2006.01)	A 6 1 K 31/495	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 3/14	(2006.01)	A 6 1 P 3/14	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 29/02	(2006.01)	A 6 1 P 29/02	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 9/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/32	(2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 15/08	(2006.01)	A 6 1 P 15/08	
A 6 1 P 15/10	(2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 25/36	(2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 25/34	(2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/34	
A 6 1 P 13/02	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/04	
		A 6 1 P 9/10	

(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, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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 ベラルデッティ、フランチェスコ
 カナダ国、V 6 R 1 P 9 ブリティッシュ コロンビア、バンクーバー、ウエスト 4番 アベ
 ニュー 4 4 4 3
- (72)発明者 パジョウヘッシュ、ハッサン
 カナダ国、V 6 Z 2 X 8 ブリティッシュ コロンビア、バンクーバー、パシフィック プール
 バード 1 0 1 0、# 6 0 6
- (72)発明者 パジョウヘッシュ、ホッセイン
 カナダ国、V 5 H 1 R 2 ブリティッシュ コロンビア、バーナビー、グリーンジ ストリート
 4 7 5 8、# 5 0 7
- (72)発明者 スナッチ、テランス、ピー .
 カナダ国、V 6 S 1 M 1 ブリティッシュ コロンビア、バンクーバー、ウエスト 2 4番 ア
 ベニュー 3 9 6 3
- (72)発明者 ツァンポーニ、ゲラルト、ダブリュ .
 カナダ国、T 4 C 1 A 2 アルバータ、コクラン、R R 2、サイト 9、ボックス 2 1

F ターム(参考) 4C022 EA02

4C033 AE09 AE13 AE17 AE20

4C055 AA17 BA01 CA01 DA58 DB02 DB10

4C086 AA01 AA02 AA03 BC50 BC84 GA02 GA04 GA07 GA08 GA10

GA12 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA15

ZA18 ZA36 ZA38 ZA40 ZA42 ZA66 ZA81 ZA94 ZA96 ZB11

ZB15 ZB26 ZC21 ZC35 ZC39 ZC55