

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4250082号
(P4250082)

(45) 発行日 平成21年4月8日(2009.4.8)

(24) 登録日 平成21年1月23日(2009.1.23)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 211/18	(2006.01)	C07D 211/18
C07D 211/22	(2006.01)	C07D 211/22
C07D 211/34	(2006.01)	C07D 211/34
C07D 211/46	(2006.01)	C07D 211/46
C07D 211/58	(2006.01)	C07D 211/58

請求項の数 11 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-532483 (P2003-532483)
 (86) (22) 出願日 平成14年9月25日 (2002.9.25)
 (65) 公表番号 特表2005-504126 (P2005-504126A)
 (43) 公表日 平成17年2月10日 (2005.2.10)
 (86) 國際出願番号 PCT/HU2002/000093
 (87) 國際公開番号 WO2003/029233
 (87) 國際公開日 平成15年4月10日 (2003.4.10)
 審査請求日 平成16年9月30日 (2004.9.30)
 (31) 優先権主張番号 P01 03988
 (32) 優先日 平成13年9月28日 (2001.9.28)
 (33) 優先権主張国 ハンガリー (HU)

(73) 特許権者 591180314
 リヒター ゲデオン ニルバーノシャン
 ミーケデーレスペニュタールシャシャーグ
 ハンガリー国、ハーエー 1103 ブダペスト、ジェムロイ ウート 19-21
 (74) 代理人 100064012
 弁理士 浜田 治雄
 (72) 発明者 ガラムボス、ヤーノス
 ハンガリー国、ハーエー 1162 ブダペスト、チエルクート ウート 40
 (72) 発明者 ノーグラーディ、カタリン
 ハンガリー国、ハーエー 1182 ブダペスト、コッズラ ラヨス ウート 145/
 アー

最終頁に続く

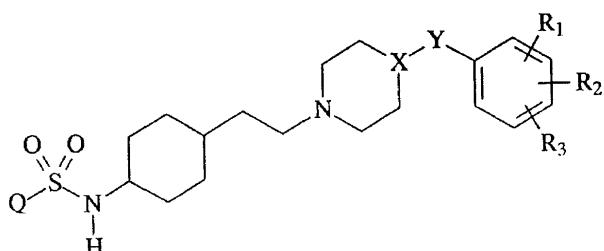
(54) 【発明の名称】 D 3 - 受容体アゴニストとしての新規なスルホンアミド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



(I)

- ここで、

- X は窒素原子又は C H 基を表し；

- Y は X が窒素を表す場合結合を表し、X が C H 基を表す場合酸素原子又は N H 又は C H₂ 又は O C H₂ 基を表し；- R₁, R₂, R₃ は同じであるか又は異なっていてよく、水素、ハロゲン、C₁ - 6 - 20

アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 $C_{1\sim 6}$ -アルキルスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、 $C_{1\sim 6}$ -アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アミノカルボニル、カルボキシ、N-ヒドロキシカルバムイミドイル(N-hydroxy carbamimidoyl)、カルバムイミドイル(carbamimidoyl)、ヒドロキシカルバモイル、チオカルバモイル、スルファモイル、一又は二環式の複素環基又は任意に置換フェニルから選択される置換基を独立して表すか、或いは R_1 , R_2 及び R_3 のうちの二つの隣接する基が結合し、任意に置換され縮合した一又は二環式の複素環基を形成するかであり；

- Qはジアルキルアミノ、任意に置換されたアルキル、アリール、アラルキル又はヘテロアラルキル基を表す；

の化合物又はその幾何異性体又は立体異性体又はジアステレオマー又は塩又は水和物又は溶媒和化合物。

【請求項2】

請求項1に規定された式(I)の化合物であって、

- ここで、
 - Xは窒素原子又はCH基を表し；
 - YはXが窒素を表す場合結合を表し、XがCH基を表す場合酸素原子又はNH又はCH₂又はOCH₂基を表し；
 - R₁, R₂, R₃は同じであるか又は異なっていてよく、水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、シアノ、アミノカルボニル、トリフルオロメチル、又は任意に置換フェニルを独立して表すか、或いはR₁, R₂及びR₃のうちの二つの隣接する基が結合し、任意に置換され縮合した一又は二環式の複素環基を形成するかであり；
 - Qはジアルキルアミノ、任意に置換されたフェニル、ビフェニル、ピリジル、チエニル、アルキル又はキノリニルを表す；
- 又はその幾何異性体又は立体異性体又はジアステレオマー又は塩又は水和物又は溶媒和化合物。

【請求項3】

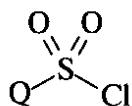
請求項1に規定された式(I)の化合物であって、

- ここで、
 - Xは窒素原子又はCH基を表し；
 - YはXが窒素を表す場合結合を表し、XがCH基を表す場合CH₂基を表し；
 - R₁, R₂, R₃は同じであるか又は異なっていてよく、水素、フッ素、臭素、塩素原子、又はシアノ、トリフルオロメチル、メチル、メトキシ、エトキシ、又は任意に置換フェニル又はアミノカルボニル基を独立して表すか、或いはR₁, R₂及びR₃のうちの二つの隣接する基が結合し、任意に置換され縮合した一又は二環式の複素環基を形成するかであり；
 - QはC_{1~4}アルキル、ジメチルアミノ、ビフェニル、アルキルフェニル、アルコキシフェニル、ハロフェニル、ニトロフェニル、トリフルオロメチルフェニル又はアミノカルボニルメチルフェニル、ピリジル又はキノリニルを表す；
- 又はその幾何異性体又は立体異性体又はジアステレオマー又は塩又は水和物又は溶媒和化合物。

【請求項4】

請求項1乃至3の何れかに規定された式(I)の化合物又はその幾何異性体又は立体異性体又はジアステレオマー又は塩又は水和物又は溶媒和化合物を調製する方法であって、式(II)

【化2】

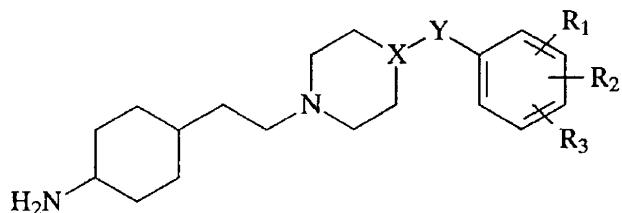


(II)

- ここにおいて、Qは請求項1乃至3の何れかに規定したとおり又はその誘導体である
、
の化合物又はその誘導体を式(I)の化合物とする。

10

【化3】



(III)

20

- ここにおいて、R1, R2, R3, X及びYは請求項1乃至3の何れかに規定したと
おりである。
の化合物又はその誘導体と反応させ、

そして

ひとつの式(I)の化合物、ここで、X, Y, Q, R1, R2及びR3は請求項1乃至
3の何れかに規定されたとおりであり、を式(I)の異なる化合物、ここで、X, Y, Q
, R1, R2及びR3は請求項1乃至3の何れかに規定されたとおりであり、へ相互転換
することからなり；

必要に応じて、式(I)の化合物の光学異性体又はジアステレオマー又はシス-及びト
ランス-異性体或いはそれに加えて中間体を分離し、ここで、X, Y, Q, R1, R2及
びR3は請求項1乃至3の何れかに従来の方法によって規定されたとおりであり、

30

そして、任意にその後、式(I)、ここで、X, Y, Q, R1, R2及びR3は請求項
1乃至3の何れかに規定されたとおりであり、の塩又は水和物又は溶媒和化合物を形成す
る、調製方法。

【請求項5】

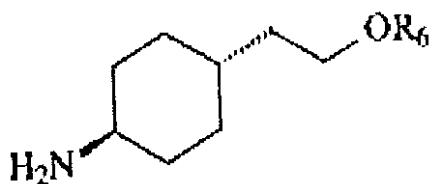
請求項1乃至3の何れかに規定された式(I)の化合物又はその幾何異性体又は立体異
性体又はジアステレオマー又は生理的に受け入れられる塩又は水和物又は溶媒和化合物を
調製する方法であって、固体担体上に式(I)の化合物を調製することからなる調製方法
。

【請求項6】

i) 式(VI)の化合物、

40

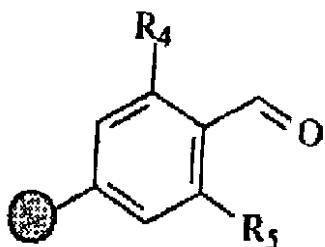
【化4】



(VI)

10

ここにおいて、 R_6 は水素又は保護基を表し、は式 (V) のポリスチレン樹脂、
【化5】



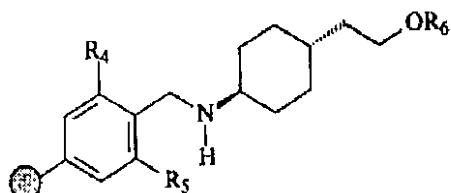
20

(V)

ここにおいて、 R_4 及び R_5 は同じであるか又は異なっていてよく、 $\text{R}_4 = \text{R}_5 = \text{H}$ 以外の水素又はメトキシ基を表す、に還元剤による還元アミノ化によって接続され；

i i) 式 (VII) の化合物、

【化6】



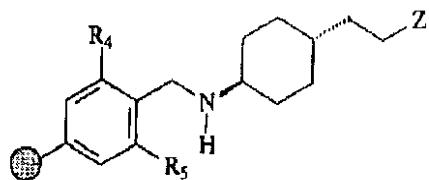
30

(VII)

ここにおいて、 R_6 の意図することは式 (V) に対して上記したとおりである、の末端ヒドロキシ基のハロゲン化剤によるハロゲン化、あるいはもしそれが保護されている場合、保護基をハロゲン化の前に除去し、その結果式 (VIII) の固体相化合物、

【化7】

40



(VIII)

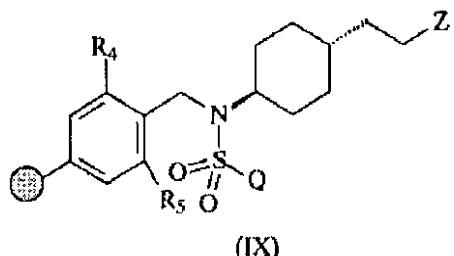
ここにおいて、 Z はハロゲンを表し、 R_4 及び R_5 の意図することは式 (V) に対して上記したとおりである、が生じ；

50

i i i) 式 (I I) のスルホクロライド、ここにおいて、Q の意図することは請求項 1 乃至 3 の何れかに規定された式 (I) に対して上記したとおりである、によって式 (V I I I) の化合物をスルホニル化し；

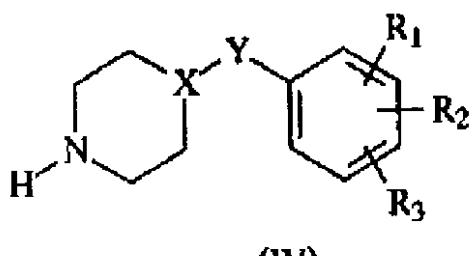
i v) 式 (I X) の化合物、

【化 8】



ここにおいて、Z , R₄ 及び R₅ の意図することは式 (V I I I) に対して上記したとおりであり、Q の意団することは請求項 1 乃至 3 の何れかに規定された式 (I) に対して上記したとおりである、によって式 (I V) 、

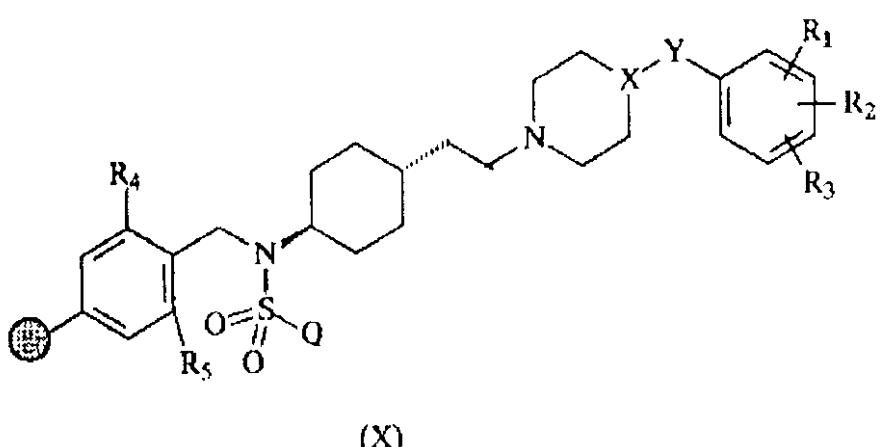
【化 9】



ここにおいて、R₁ , R₂ , R₃ , X 及び Y の意団することは請求項 1 乃至 3 の何れかに規定された式 (I) に対して上記したとおりである、の第二アミンをアルキル化し；

v) 式 (X) の固体 - 相化合物、

【化 10】



ここにおいて、Q , R₁ , R₂ , R₃ , R₄ , R₅ , X 及び Y の意団することは請求項 1 乃至 3 の何れかに規定された式 (I) に対して上記したとおりであり、から請求項 1 乃至 3 の何れかに規定された式 (I) の生成物を酸性分離によって遊離させる、ことからなる請求項 5 記載の方法。

【請求項 7】

50

請求項 1 乃至 3 の何れかに規定された式 (I) の化合物又はその幾何異性体又は立体異性体又はジアステレオマー又は生理的に受け入れられる塩又は水和物又は溶媒和化合物並びに一つ以上の生理的に受け入れられる担体からなる薬理学的組成物。

【請求項 8】

ドーパミン受容体の変調による病気を治療又は阻止する薬剤の製造における請求項 1 乃至 3 の何れかに規定された式 (I) の化合物又はその幾何異性体又は立体異性体又はジアステレオマー又は生理的に受け入れられる塩又は水和物又は溶媒和化合物の使用。

【請求項 9】

ドーパミン受容体がドーパミン D₃ 受容体である請求項 8 記載の使用。

【請求項 10】

ドーパミン受容体の変調による病気を治療又は阻止する方法に使用するための請求項 1 乃至 3 の何れかに規定された式 (I) の化合物又はその幾何異性体又は立体異性体又はジアステレオマー又は生理的に受け入れられる塩又は水和物又は溶媒和化合物。

【請求項 11】

ドーパミン受容体がドーパミン D₃ 受容体である、請求項 10 に規定される化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は式 (I) の新規な D₃ ドーパミン受容体サブタイプ選択的リガンド及び / 又はその幾何異性体及び / 又は立体異性体及び / 又はジアステレオマー及び / 又は塩及び / 又は水和物及び / 又は溶媒和化合物に関し、これは精神病（例えば、精神分裂症、分裂 - 情動障害等）及び他の中枢神経系及び眼科系疾患の治療及び / 又は阻止において有効である。本発明はまた、式 (I) の化合物の製造方法及びそれを含む薬理学的組成物に関する。

【従来技術の記述】

【0002】

国際出願公開第 98/50364 号パンフレットにはドーパミン受容体親和性を有し、抗精神病性剤として有効なテトラヒドロイソキノリン誘導体が開示されている。

【0003】

国際出願公開第 97/45403 号パンフレットには選択的ドーパミン D₃ リガンドとしてアリール置換環状アミンが開示されている。

【0004】

独国特許第 19728996 号明細書にはトリアゾル誘導体が記載されている。その化合物は、例えばパーキンソン病又は精神分裂症といった中枢神経系疾患の治療のために有効なドーパミン D₃ 受容体アンタゴニスト及び / 又はアゴニストであると言われている。

【0005】

上記公報において言及される化合物がドーパミン D₃ 受容体親和性を有するにもかかわらず、それらの化学構造は本発明の化合物の構造と異なる。

【0006】

【特許文献 1】 国際出願公開第 98/50364 号パンフレット

【特許文献 2】 国際出願公開第 97/45403 号パンフレット

【特許文献 3】 独国特許第 19728996 号明細書

【発明の概要】

【0007】

我々は、ドーパミン D₃ 受容体の高親和性及び他の受容体、特にドーパミン D₂ への選択性を有する種類のスルホンアミド誘導体を見出した。化合物の好ましくない副作用はそれほど顕著ではないので、選択性は特に重要である。

【0008】

本発明は式 (I)

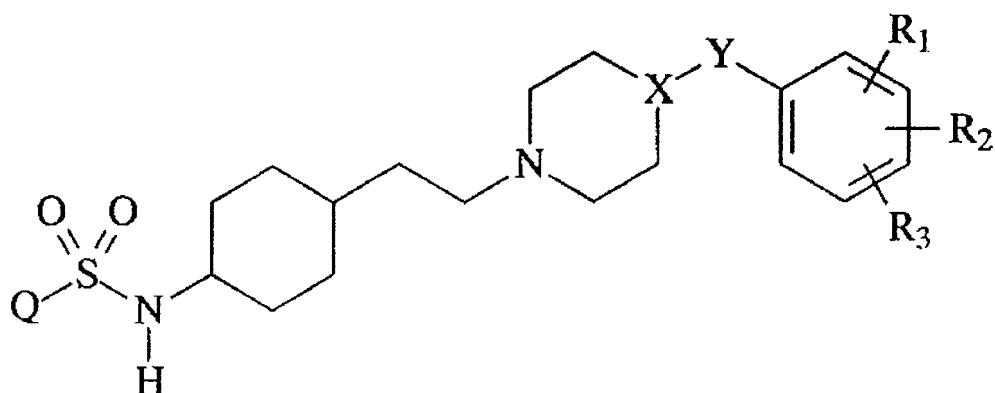
10

20

30

40

【化1】



(I)

【0009】

- ここで、
- Xは窒素原子又はCH基を表し；
- YはXが窒素を表す場合結合を表し、XがCH基を表す場合酸素原子又はNH又はCH₂又はOCH₂基を表し；
- R₁，R₂，R₃は同じであるか又は異なっていてよく、水素、ハロゲン、C₁～₆アルキル、C₁～₆アルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、C₁～₆アルキルスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、C₁～₆アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルキルスルホニアミノ、アリールスルホニアミノ、アミノカルボニル、カルボキシ、N-ヒドロキシカルバムイミドイル(N-hydroxy carbamimidoyl)、カルバムイミドイル(carbamimidoyl)、ヒドロキシカルバモイル、チオカルバモイル、スルファモイル、一又は二環式の複素環基又は任意に置換フェニルから選択される置換基を独立して表すか、或いはR₁，R₂及びR₃のうちの二つの隣接する基が結合し、任意に置換され縮合した一又は二環式の複素環基を形成するかであり；
- Qはジアルキルアミノ、任意に置換されたアルキル、アリール、アラルキル又はヘテロアラルキル基を表す；

【0010】

のスルホニアミド構造を有する新規なD₃ドーパミン受容体サブタイプ選択的リガンド、及び/又はその幾何異性体及び/又は立体異性体及び/又はジアステレオマー及び/又は塩及び/又は水和物及び/又は溶媒和化合物、その生成方法、それを含む薬理学的組成物、及び精神病（例えば精神分裂症、分裂・情動障害等）、薬物乱用（例えばアルコール、コカイン及びニコチン、オピオイド等）、精神分裂症を伴う認識障害、軽度乃至中度認識欠損症、健忘症、摂食障害（例えば神経性過食症等）、注意力欠陥障害、小児の多動性障害、心因性うつ病、躁病、偏執性及び妄想性障害、心室壁疾患（例えばパーキンソン病、神経弛緩薬誘発性パーキンソニズム、遅発性運動障害）、不安症、性的機能不全、睡眠障害、嘔吐、攻撃性、自閉症、痛み、眼科系疾患（例えば緑内障等）の治療及び/又は阻止におけるそれらの使用に関する。

【発明の詳細な説明】

【0011】

本発明は式(I)

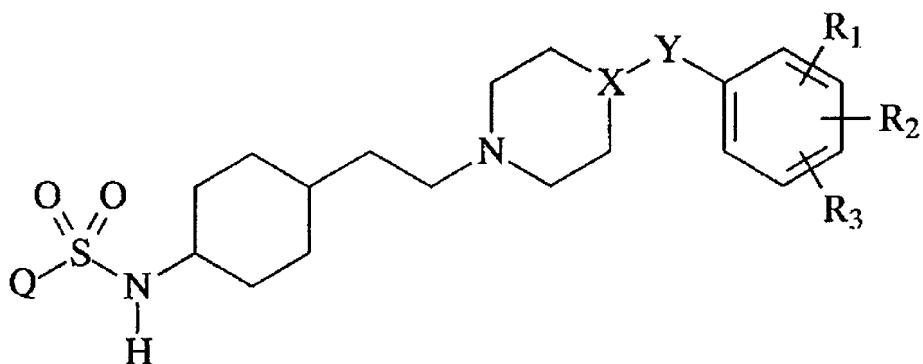
10

20

30

40

【化2】



(I)

【0012】

- ここで、
- Xは窒素原子又はCH基を表し；
- YはXが窒素を表す場合結合を表し、XがCH基を表す場合酸素原子又はNH又はCH₂又はOCH₂基を表し；
- R₁，R₂，R₃は同じであるか又は異なっていてよく、水素、ハロゲン、C₁-₆-アルキル、C₁-₆アルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、C₁-₆-アルキルスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、C₁-₆-アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルキルスルホニアミノ、アリールスルホニアミノ、アミノカルボニル、カルボキシ、N-ヒドロキシカルバムイミドイル(N-hydroxycarbamimidoyl)、カルバムイミドイル(carbamimidoyl)、ヒドロキシカルバモイル、チオカルバモイル、スルファモイル、一又は二環式の複素環基又は任意に置換フェニルから選択される置換基を独立して表すか、或いはR₁，R₂及びR₃のうちの二つの隣接する基が結合し、任意に置換され縮合した一又は二環式の複素環基を形成するかであり；
- Qはジアルキルアミノ、任意に置換されたC₁-₆-アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル又はヘテロアラルキル基を表す。

【0013】

の新規な化合物及び／又はその幾何異性体及び／又は立体異性体及び／又はジアステレオマー及び／又は塩及び／又は水和物及び／又は溶媒和化合物に関する。

【0014】

Qがアリールを表す場合、アリール骨格は状況に応じて置換された一又は二環式アリール、すなわち、フェニル又はナフチル基から選択され得る。

【0015】

ヘテロアリール環はQの意図において、単環式又は二環式環であってよい。

【0016】

单環式ヘテロアリール環はO，N又はSから選択される1乃至4つのヘテロ原子を含む状況に応じて置換された5-又は6-員の芳香族複素環基であってよい。

【0017】

5-又は6-員の複素環基の実施例としては、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、トリアゾリル(triazolyl)、トリアジニル(triazinyl)、ピリダジニル(pyridazyl)、ピリミジニル、イソチアゾリル(isothiazolyl)、イソオキサゾリル、ピラジニル及びピラゾリル(pyrazolyl)が挙げられ、望ましくはピリジル及びチエニルがよい。

10

20

30

40

50

【0018】

二環式の複素環式芳香族基の実施例としては、インダゾリル(indazolyl)、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル(benzisoxazolyl)、ベンズイソチアゾリル(benzisothiazolyl)、キノリニル、キノオキソリニル(quinoxolinyl)、キナゾリニル、シンノリニル(cinnolinyl)又はイソキノリニル(isoquinolinyl)が挙げられ、望ましくはキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル(benzothiophenyl)、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル及びインドリル基がよい。

【0019】

10

置換されたC₁₋₆-アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル又はヘテロアラルキル基の置換基はQの意図において、水素、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ、C₁₋₆-アルカノイル、メチレンジオキシ、C₁₋₆-アルキルアミノ、C₁₋₆-アルカノイルアミノ、状況に応じて置換されたアロイル、アリールオキシ、アミノスルホニル、アリールスルホニルアミド、状況に応じて置換された一又は二環式の芳香族又は複素環式芳香族基から選ばれ、ここにおいて、アリールは上記したのと同じ意味を有していてよい。

【0020】

C₁₋₆-アルカノイルオキシの置換基はR₁, R₂及びR₃の意図において、水素又はハロゲンから選択される。

20

【0021】

アミノ、アミノアルキル、アミノカルボニル、N-ヒドロキシカルバムイミドイル(N-hydroxy carbamimidoyl)、カルバムイミドイル(carbamimidoyl)、ヒドロキシカルバモイル、チオカルバモイル及びスルファモイル基はR₁, R₂及びR₃の意図において、状況に応じてN原子に置換されてもよい。

【0022】

一又は二環式の複素環基はR₁, R₂及びR₃の意図において、O, N又はSから選択される1乃至4つのヘテロ原子を含み飽和又は不飽和であってよい。

【0023】

30

式(I)の化合物においてアルキル基又はアルコキシ、アルカノイル、アルカノイルアミノ、アルカノイルオキシ基における骨格は直鎖又は枝分れしていてよく、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル-、n-ヘキシリル及び例えばイソプロピル、t-ブチル、sec-ブチル等のようなそれらの枝分れ異性体を含む。

【0024】

式(I)の化合物におけるハロゲン置換基は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素であってよく、望ましくはフッ素、臭素及び塩素がよい。

【0025】

式(I)の化合物は、シクロヘキサン環の配置に関し、シス-及びトランス-異性体の形態で存在することができる。これら及びそれらの混合物は、同様に本発明の範囲内である。望ましくは、本発明の化合物はトランス配置である。

40

【0026】

本発明はまた、酸と形成される式(I)の化合物の塩に関する。

【0027】

有機及び無機酸の両者が、酸付加塩の形成のために使用可能である。好適な無機酸は、例えば塩酸、硫酸、硝酸及びリン酸であり得る。一価の有機酸の典型例は、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸及び様々な酪酸、吉草酸及びカプリン酸であり得る。二価の有機酸の典型例は、例えばシュウ酸、マロン酸、マレイン酸、フマル酸及びコハク酸であり得る。例えばクエン酸、酒石酸といったヒドロキシ酸、又は例えば安息香酸又はサリチル酸といった芳香族カルボン酸、のみならず例えばメタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸及びp-トルエンスルホン酸といった脂肪族及び芳香族スルホン酸など、他の有機酸も使用可

50

能である。酸付加塩において特に価値のある官能基は、酸成分自身が生理的に受け入れられるものであり、その投与量において治療的効果を有せず、活性成分の効果に好ましくない影響を与えないものである。これらの酸付加塩は、薬学的に受け入れられる酸付加塩である。酸付加塩が薬学的に受け入れられる酸付加塩に属さず、本発明に属する弁明としては、それらが所望の化合物の精製及び／又は単離において有利でありえる一定の場合である。

【0028】

式(I)の化合物の溶媒和化合物及び水和物もまた、本発明の範囲内に含まれる。

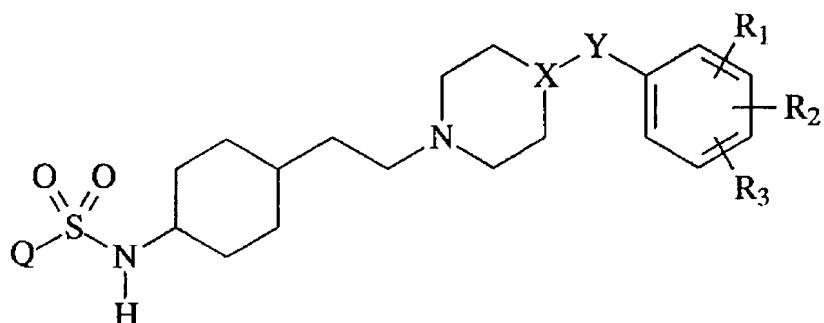
【0029】

本発明はまた、酸と形成される式(I)の化合物の塩、特に薬学的に受け入れられる酸と形成される塩に関するので、式(I)の化合物の意図することは、たとえそれが別に言及されていないとしても、遊離塩基又は塩である。

【0030】

本発明の好ましい化合物は、式(I)

【化3】



(I)

【0031】

- ここで、
- Xは窒素原子又はCH基を表し；
- YはXが窒素を表す場合結合を表し、XがCH基を表す場合酸素原子又はNH又はCH₂又はOCH₂基を表し；
- R₁，R₂，R₃は同じであるか又は異なっていてよく、水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、シアノ、アミノカルボニル、トリフルオロメチル、アミノ、アルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アミノカルボニル、カルボキシ、N-ヒドロキカルバムイミドイル(N-hydroxy carbamimidoyl)、カルバムイミドイル(carbamimidoyl)、ヒドロキカルバモイル、チオカルバモイル、スルファモイル、一又は二環式の複素環基又は任意に置換フェニルを独立して表すか、

或いはR₁，R₂及びR₃のうちの二つの隣接する基が結合し、任意に置換され縮合した一又は二環式の複素環基を形成するかであり；

- Qはジアルキルアミノ、任意に置換されたフェニル、ビフェニル、ピリジル、チエニル、アルキル又はキノリニルを表す；

【0032】

の化合物及び／又はその幾何異性体及び／又は立体異性体及び／又はジアステレオマー及び／又は塩及び／又は水和物及び／又は溶媒和化合物である。

【0033】

本発明の特に好ましい化合物は式(I)

10

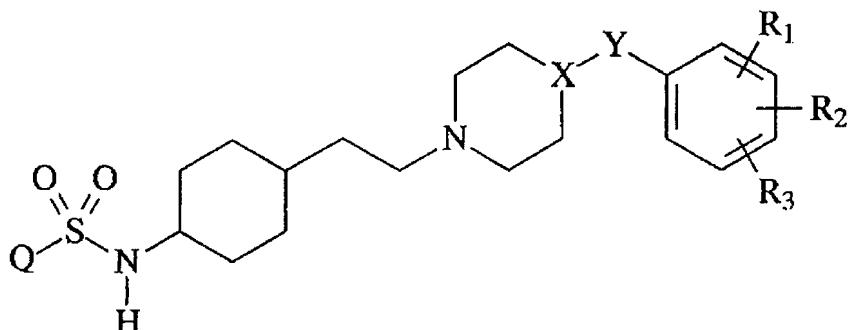
20

30

40

50

【化4】



(I)

【0034】

- ここで、
 - Xは窒素原子又はCH基を表し；
 - YはXが窒素を表す場合結合を表し、XがCH基を表す場合CH₂基を表し；
 - R₁，R₂，R₃は同じであるか又は異なっていてよく、水素、フッ素、臭素、塩素原子、又はシアノ、トリフルオロメチル、メチル、メトキシ、エトキシ、アミノカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アミノカルボニル、カルボキシ、N-ヒドロキシカルバムイミドイル(N-hydroxycarbamimidoyl)、カルバムイミドイル(carbamimidoyl)、ヒドロキシカルバモイル、チオカルバモイル、スルファモイル、一又は二環式の複素環基又は任意に置換フェニルを独立して表すか、
或いはR₁，R₂及びR₃のうちの二つの隣接する基が結合し、任意に置換され縮合した一又は二環式の複素環基を形成するかであり；
 - QはC₁₋₄アルキル、ジメチルアミノ、ビフェニル、アルキルフェニル、アルコキシフェニル、ハロフェニル、ニトロフェニル、トリフルオロメチルフェニル又はアミノカルボニルメチルフェニル、ピリジル又はキノリニルを表す；
- 20

【0035】

の化合物及び／又はその幾何異性体及び／又は立体異性体及び／又はジアステレオマー及び／又は塩及び／又は水和物及び／又は溶媒和化合物である。

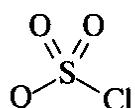
【0036】

さらに、本発明の課題は、式(I)の化合物の合成及びこれらの化合物を含む薬剤の化学的薬学的製造並びにこれらの化合物による治療及び／又は阻止方法であり、これは本発明の式(I)の化合物それ自体又は薬剤としての有効量をヒトを含む哺乳類へ治療のために投与することを意味する。

【0037】

本発明はまた、式(II)

【化5】



(II)

【0038】

- ここで、Qの意図することは式(I)に対して上記したとおりである、
のスルホクロリド又はその誘導体及び式(III)

10

20

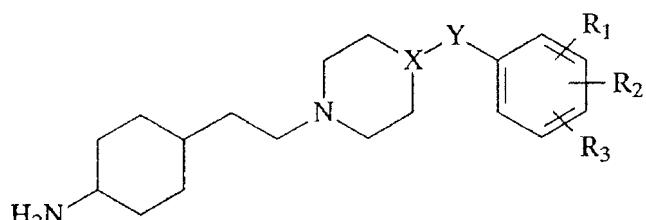
30

40

50

【0039】

【化6】



(III)

10

【0040】

- ここで、R₁，R₂，R₃，X及びYの意図することは式(I)に対して上記したとおりである。

のアミン又はその誘導体の間にスルホンアミド結合を形成することによって式(I)の化合物を調製する方法を提供する。

【0041】

スルホンアミド結合の形成は公知の方法によって実施され得、望ましくは塩基の存在下式(II)のスルホクロライドを式(III)のアミンと反応させることにより実施され得る。塩基として又は塩として酸と形成された式(II)のアミンは適切な溶媒（例えば塩素化炭素、炭化水素、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド又はアセトニトリル）に溶解され、塩基（例えばトリエチルアミン）、続いて適切なスルホクロライドが添加される。反応は望ましくは-10及び室温の間に実施される。反応としては繰り返して薄層クロマトグラフィが続く。必要な反応時間は約6-24時間である。反応混合物の試案（work-up）は別の方法で実施されることが可能である。生成物は例えば結晶化又は、必要とあらば、カラムクロマトグラフィによって精製されることが可能である。

20

【0042】

実施例によって例示されているように、出発原料は変更し得、本発明によって包含される化合物を生成するにあたり追加ステップを採用することが可能であるということを、当業者は認識することが可能である。場合によっては、上記変更のいくつかを達成するためには若干の反応機能性の保護が必要であり得る。一般に、そのような保護基の必要性、及びそのような官能基を取り付け取り外すために必要な条件は当業者にとって明白である。

30

【0043】

全ての中間体及び最終産物の構造が、IR、NMR及び質量分析によって解明された。

【0044】

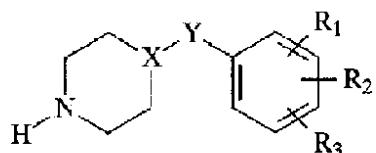
式(II)のスルホクロライドは、市販であるか又は異なる周知の方法、例えばJ.Chem.Soc., 1992, 4889-4898; J.Med.Chem., 1989, 32, 2436-2442; J.Med.Chem., 1993, 36, 320-330によって合成されることが可能である。

40

【0045】

式(III)のアミンは式(V)

【化7】



【0046】

- ここにおいて、R₁，R₂，R₃，X及びYの意図することは式(I)に対して上記 10
したとおりである。

【0047】

の化合物又はその誘導体のアルキル化によって、周知の方法、例えばJ.Med.Chem., 2000, 43, 1878-1885によって調製され得る。

【0048】

式(IV)のアミンは、市販であるか又は異なる周知の方法、例えばXがCHを表し、YがNH基を表す場合：Synlett, 1961, 537；XがCHを表し、Yが酸素又はOCH₂を表す場合：J.Med.Chem., 1974, 17, 1000；XがCHを表し、YがCH₂基を表す場合：米国特許第3,632,767号明細書；国際公開第97/23216号パンフレット；仏国特許発明第2,534,580号明細書；Yが結合であり、Xが窒素を表す場合：Tetrahedron, 1999, 55, 13285-13300；J.Med.Chem., 1989, 32, 1052-1056；米国特許第2,922,788号明細書によって合成されることが可能である。 20

【0049】

式(I)又は式(III)又は後者の保護誘導体の何れかのシス-及びトランス-異性体の分離は、従来の方法、例えばクロマトグラフィ及び/又は結晶化によって実施され、式(III)のシス-又はトランス-異性体は純粋なシス-又はトランス-異性体をアルキル化剤として使用することにより調製されることが可能である。

【0050】

得られた式(I)の誘導体は、一定の場合、更なる置換基を導入する及び/又は改質する及び/又は既存のものを除去することにより別の式(I)の化合物へ変換することが可能である。例えば、R₁及び/又はR₂及び/又はR₃を表すメトキシ基からメチル基を分離することでフェノール誘導体が得られる。メチル基の分離は、例えばジクロロメタン中の三臭化ホウ素で実施されることが可能である。シアノ基を含む式(I)の化合物は例えばジメチルスルホキシド中の水素過酸化物でそれらを加水分解することでアミドへ、或いはガス状の水素塩化物とそれらを第一にエーテル中で反応させ、次に得られたイミノエステルをアンモニアと反応させることによりアミジンへ変換すること等が可能である。 30

【0051】

式(I)のスルホンアミド誘導体はまた、固体担体上に調製されることが可能である：
i) 式(VI)の化合物（ここにおいて、R₆は水素又は保護基を表し、例えばシリル又はテトラヒドロピラニルである）は式(V)のポリスチレン樹脂（ここにおいて、R₄及びR₅は同じであるか又は異なっていてよく、R₄=R₅=H以外の水素又はメトキシ基を表す）に還元剤、例えばNaB(OAc)₃H又はNaBH₃CNによる還元アミノ化によって接続され； 40

i ii) 式(VII)の化合物（ここにおいて、R₆の意図することは式(VI)に対して上記したとおりである）の末端ヒドロキシ基のハロゲン化剤、例えばPPh₃Br₂、PPh₃I₂によるハロゲン化、望ましくは臭素化、あるいはもしそれが保護されている場合、保護基をハロゲン化の前に除去し、その結果式(VIII)の固体相化合物（ここにおいて、Zはハロゲン、望ましくは臭化物を表し、R₄及びR₅の意図することは式(V)に対して上記したとおりである）が生じ； 50

i i i) 異なるスルホクロライドである式(II)（ここにおいて、Qの意図することは式(I)（第一連結ステップ）に対して上記したとおりである）によって式(VIII)の化合物をスルホニル化し；

i v) 式(IX)の化合物（ここにおいて、Z, R₄及びR₅の意図することは式(VIII)に対して上記したとおりであり、Qの意図することは式(I)に対して上記したとおりである）によって式(IV)（ここにおいて、R₁, R₂, R₃, X及びYの意図することは式(I)（第二連結ステップ）に対して上記したとおりである）の第二アミンをアルキル化し；

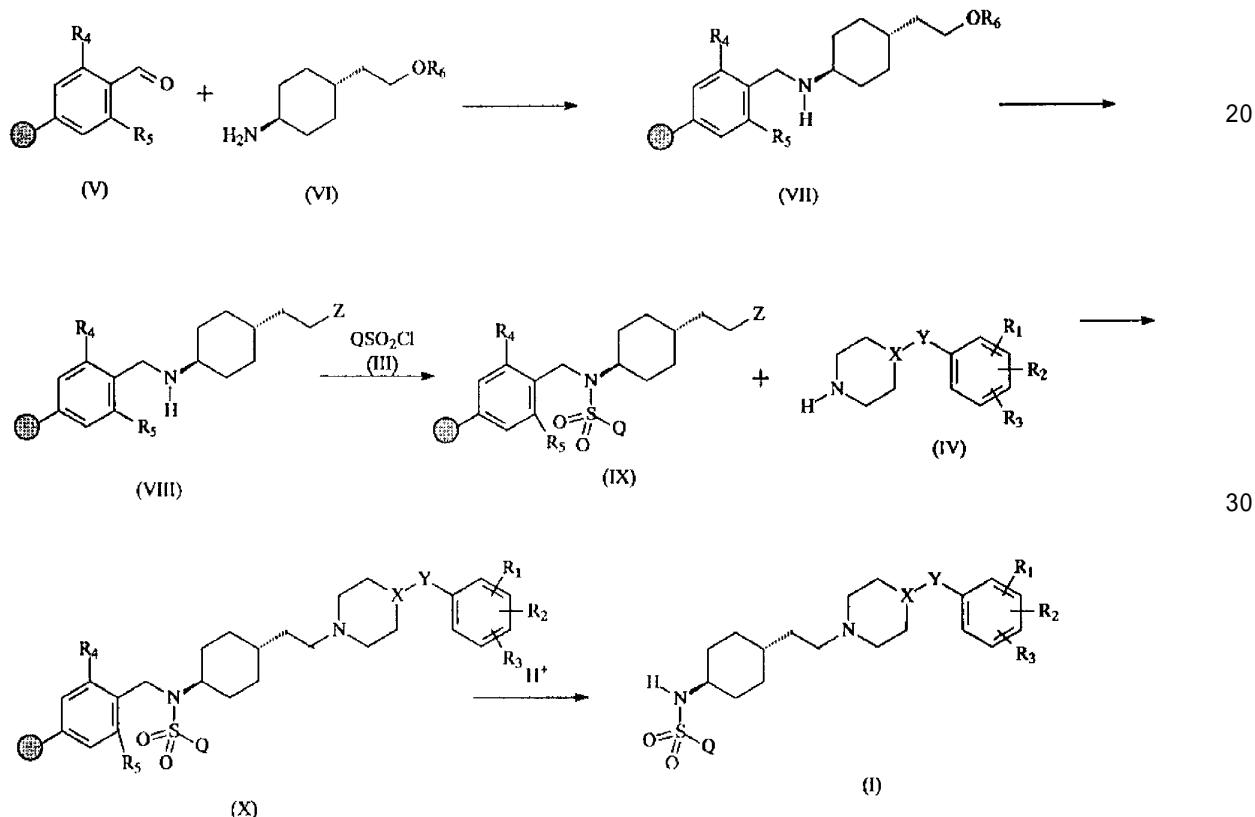
v) 式(X)の固体-相化合物（ここにおいて、Q, R₁, R₂, R₃, X及びYの意図することは式(I)に対して上記したとおりであり、R₄及びR₅の意図することは式(V)に対して上記したとおりである）から式(I)の生成物を酸性分離によって遊離させる。 10

【0052】

この合成的ルートは、参考図1によって表示される。

【0053】

【化8】



参考図1

【0054】

本発明はまた、活性成分として式(I)の化合物を含む薬理学的組成物に関する。

【0055】

本発明の式(I)の化合物は、ドーパミン受容体、特にD₃受容体への親和性を示すことが見出されており、そのような受容体の変調による疾患状態、例えば精神病又は眼科系疾患の治療において有効であることが予期される。式(I)の化合物はドーパミンD₂よりD₃受容体への親和性が大きいことが見出されている。従って、式(I)の化合物はD₃受容体の選択的モジュレータとして有利に使用され得る。

【0056】

ドーパミン作動性神経伝達物質システムの機能障害は、精神分裂症、パーキンソン病及

び薬物乱用といった神経精神病学的疾患のいくつかの病状に関係している。ドーパミンの効果は、D₁- (D₁, D₅) 又は D₂- (D₂, D₃, D₄) のファミリに属している少なくとも 5 つの異なったドーパミン受容体を経て仲介される。D₃ 受容体は、脳のドーパミン作動システムにおいて特徴のある分布を有することを示している。すなわち、側坐核及びカエハ島といった一定の辺縁構造において高密度につかた。従って、D₃ 受容体が選択的に標的を設定することは、ドーパミン作動性機能をより選択的に変調するための有望な方法であり得、そして、その結果、精神分裂症、感情又は認識機能障害及び中毒症 (Sokoloff, P. 等: Nature, 1990, 347, 146; Schwartz, J. - C. 等: Clin. Neuropharmacol., 1993, 16, 295; Levant, B. : Pharmacol. Rev., 1997, 49, 231) 10 、中毒症 (Pilla, C. 等: Nature, 1999, 400, 371) 及びパーキンソン病 (Levant, B. 等: CNS Drugs, 1999, 12, 391) 又は痛み (Levant, B. 等: Neurosci. Lett., 2001, 303, 9) のようないくつかの異常状態における成功した治療的診療のための有望な方法であり得る。ドーパミン D₃ 受容体はまた、眼圧の制御に関係し、これらの受容体におけるアゴニストは眼圧を減らすことができ (Chu, E. 等: J. Pharmacol. Exp. Ther., 2000, 292, 710)、従って D₃ 受容体アゴニストは、緑内障の治療のために有効であり得る。

【0057】

式 (I) のあるの化合物がドーパミン D₃ 受容体アンタゴニストであることが見出されており、他のものはアゴニスト又は部分的アゴニストであり得る。 20

【0058】

本発明の更なる態様において、ドーパミン D₃ 受容体の変調による病気、例えば精神分裂症、分裂・情動障害、心因性うつ病、躁病、偏執性及び妄想性障害、パーキンソン病のような心室壁疾患、神経弛緩薬誘発性パーキンソニズム、うつ病、不安症、記憶障害、性的機能不全、薬物依存症及び眼科系疾患の治療における、例えば精神病の治療方法が提供される、これは式 (I) の化合物又はその生理的に受け入れられる塩の有効量を必要とする被験者に投与することからなる。

【0059】

本発明はまた、ドーパミン D₃ 受容体の変調をする病気の治療のための薬剤の製造における、式 (I) の化合物及び / 又はその幾何異性体及び / 又は立体異性体及び / 又はジアステレオマー及び / 又は生理的に受け入れられる塩及び / 又は水和物及び / 又は溶媒和化合物の使用を提供する。 30

【0060】

本発明による D₃ アゴニスト又は部分的アゴニストは、薬物乱用 (例えばコカイン乱用等) 及び眼病 (例えば緑内障) の治療において好適に使用される。

【0061】

本発明による D₃ アンタゴニストは、精神分裂症、分裂・情動障害、心因性うつ病、躁病、偏執性及び妄想性障害、例えばパーキンソン病のような心室壁疾患、神経弛緩薬誘発性パーキンソニズム、うつ病、不安症、記憶障害、性的機能不全、薬物乱用、痛みの治療において好適に使用される。 40

【0062】

薬剤の使用のために、式 (I) の化合物及び / 又はその幾何異性体及び / 又は立体異性体及び / 又はジアステレオマー及び / 又は生理的に受け入れられる塩及び / 又は水和物及び / 又は溶媒和化合物が、標準の薬理学的組成物として通常投与される。本発明は、従って、更なる態様において、式 (I) の新規の化合物及び / 又はその幾何異性体及び / 又は立体異性体及び / 又はジアステレオマー及び / 又は生理的に受け入れられる塩及び / 又は水和物及び / 又は溶媒和化合物及び一つ以上の生理的に受け入れられる担体からなる薬理学的組成物を提供する。

【0063】

式(Ⅰ)の化合物及び/又はその幾何異性体及び/又は立体異性体及び/又はジアステレオマー及び/又は生理的に受け入れられる塩及び/又は水和物及び/又は溶媒和化合物は、如何なる便利な方法、例えば経口、非経口、口腔、舌下、鼻、直腸又は経皮投与によって投与され得、そしてその結果改造された薬理学的組成物によって投与され得る。

【0064】

式(Ⅰ)の化合物及び/又はその幾何異性体及び/又は立体異性体及び/又はジアステレオマー及び/又は生理的に受け入れられる塩及び/又は水和物及び/又は溶媒和化合物、及び経口投与されるとき活性を示すその生理的に受け入れられる塩は、液状又は固形、例えばシロップ、懸濁液又は乳剤、タブレット、カプセル及びトローチ剤として形成されることが可能である。

10

【0065】

式(Ⅰ)の化合物及び/又はその幾何異性体及び/又は立体異性体及び/又はジアステレオマー及び/又は生理的に受け入れられる塩及び/又は水和物及び/又は溶媒和化合物の液剤は、一般的に式(Ⅰ)の化合物又はそれらの生理的に受け入れられる塩の好適な液体担体、例えば水、エタノール又はグリセリンのような水性溶媒、或いはポリエチレングリコール又は油のような非-水性溶媒における懸濁液又は溶液から構成される。剤形はまた、懸濁剤、防腐剤、香料又は着色剤を含み得る。

【0066】

タブレットの固体形態の組成物は、固体製剤を調製するために通常使用される如何なる好適な薬理学的担体も使用して調製することが可能である。そのような担体の例としてはステアリン酸マグネシウム、デンプン、ラクトース、ショ糖、セルロース等が挙げられる。

20

【0067】

カプセルの固体形態の組成物はお決まりのカプセル化手順を使用して調製されることが可能である。例えば、活性成分を含むペレットが、標準的な担体を使用して調製され、それから硬いゼラチンのカプセル中に充てんされることが可能である；別の方法として、分散物又は懸濁物は如何なる好適な薬理学的担体、例えば水性ガム、セルロース、ケイ酸塩又は油を使用して調製されることが可能であり、分散物又は懸濁物はそれから軟かいゼラチンのカプセルに充填される。

【0068】

30

典型的な非経口組成物は、式(Ⅰ)の化合物及び/又はその幾何異性体及び/又は立体異性体及び/又はジアステレオマー及び/又は生理的に受け入れられる塩及び/又は水和物及び/又は溶媒和化合物の溶液又は懸濁物、或いはその生理的に受け入れられる塩を無菌の水性担体又は生理的に受け入れられる油、例えばポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、レシチン、落花生油又は胡麻油中に存在するものから成る。別の方法として、水溶液は凍結乾燥され、それから投与の直前に好適な溶媒で戻すことが可能である。

【0069】

式(Ⅰ)の化合物及び/又はその幾何異性体及び/又は立体異性体及び/又はジアステレオマー及び/又は生理的に受け入れられる塩及び/又は水和物及び/又は溶媒和化合物を含む本発明の鼻投与用の組成物は、エアロゾル、ドロップ、ゲル及び粉末として都合よく形成され得る。本発明のエアロゾル製剤は典型的には生理的に受け入れられる水性又は非水性溶媒中に式(Ⅰ)の化合物の存在する水溶液又は細かい懸濁物から成り、通常単回又は複数回投与の量で存在し、密閉容器は無菌の形態であり、これは噴霧装置と共に使用するためにカートリッジ又は詰め替えという形態を取ることが可能である。別の方法として、密封容器は単回投与鼻吸入器又は絞り弁を取り付けたエアロゾルディスペンサのような単一投薬装置であってもよく、これは一旦容器の中身が排出されると処分することを目的としている。投薬形態がエアロゾルディスペンサから成る場合、例えば圧縮空気又は有機圧縮不活性ガス（例えばフルオロクロロ炭化水素）のような圧縮ガスでありえる圧縮不活性ガスを含む。エアロゾル投与形態はまた、ポンプ-噴霧器という形を取ることも可能である。口腔又は舌下投与に好適な式(Ⅰ)の化合物を含む本発明の組成物としてはタブ

40

50

レット、トローチ及び香錠 (p a s t i l l e) が挙げられ、ここにおいて活性成分は糖及びアカシア、トラガカント又はゼラチン及びグリセリン等のような担体で形成される。

【0070】

直腸投与用の式 (I) の化合物及び / 又はその幾何異性体及び / 又は立体異性体及び / 又はジアステレオマー及び / 又は生理的に受け入れられる塩及び / 又は水和物及び / 又は溶媒和化合物を含む本発明の組成物はカカオ脂のような従来の坐薬基材を含む坐薬の形態であると都合がよい。

【0071】

経皮投与用の式 (I) の化合物及び / 又はその幾何異性体及び / 又は立体異性体及び / 又はジアステレオマー及び / 又は生理的に受け入れられる塩及び / 又は水和物及び / 又は溶媒和化合物を含む本発明の組成物としては軟膏、ゲル及び傷当てが挙げられる。 10

【0072】

式 (I) の化合物及び / 又はその幾何異性体及び / 又は立体異性体及び / 又はジアステレオマー及び / 又は生理的に受け入れられる塩及び / 又は水和物及び / 又は溶媒和化合物を含む本発明の組成物は望ましくはタブレット、カプセル又はアンプルのようなユニット投与形態である。

【0073】

経口投与用の本発明の各投与ユニットは、遊離塩基として計算して望ましくは 1 乃至 2 50 mg の式 (I) の化合物及び / 又はその幾何異性体及び / 又は立体異性体及び / 又はジアステレオマー及び / 又は生理的に受け入れられる塩及び / 又は水和物及び / 又は溶媒和化合物を含む。 20

【0074】

非経口投与用の本発明の各投与ユニットは、遊離塩基として計算して望ましくは 0.1 乃至 2.5 mg の式 (I) の化合物及び / 又はその幾何異性体及び / 又は立体異性体及び / 又はジアステレオマー及び / 又は生理的に受け入れられる塩及び / 又は水和物及び / 又は溶媒和化合物を含む。

【0075】

生理的に受け入れられる化合物式 (I) 及び / 又はその幾何異性体及び / 又は立体異性体及び / 又はジアステレオマー及び / 又は生理的に受け入れられる塩及び / 又は水和物及び / 又は溶媒和化合物は、通常（成人患者の）毎日の投薬計画に沿って、例えば 1 mg 乃至 500 mg、望ましくは 10 mg 乃至 400 mg、例えば 10 及び 250 mg の経口投与、又は式 (I) の化合物及び / 又はその幾何異性体及び / 又は立体異性体及び / 又はジアステレオマー及び / 又は生理的に受け入れられる塩及び / 又は水和物及び / 又は溶媒和化合物の遊離塩基として計算して 0.1 mg 乃至 100 mg、望ましくは 0.1 mg 乃至 50 mg、例えば 1 乃至 2.5 mg の静脈注射、皮下又は筋肉内投与といったように投与される。本発明の化合物は、日に 1 乃至 4 回投与され得る。本発明の化合物は、好適には連続的な治療の期間の間、例えば一週間又はそれ以上の間投与され得る。 30

【0076】

受容体結合分析

1. D₃ 受容体の結合

リガンドとして [³H] - スピペロン (0.4 nM) を、そして非特異的結合の決定のためにハロペリドール (10 M) を使用して、Sf9 細胞に表れるラット組み換え D₃ 受容体で結合研究を実施した。 rD₃ 受容体 (Cat. No. D-181) のためのリサーチバイオケミカルインターナショナル (Research Biochemical International) 分析プロトコールによって、分析を実行した。 40

【0077】

2. D₂ 受容体の結合

ラットの線条体組織に対する [³H] - スピペロン (0.5 nM) の結合を、シーマン (J. Neurochem., 1984, 43 221-235) の方法によって測定した。非特異的結合を、(±) - スルピリド (10 μM) の存在下決定した。 50

【0078】

本発明の化合物のD₃及びD₂受容体の結合データを、表1に列挙する。

【0079】

【表1】

コード	D3 - IC ₅₀ (nM)	D2 - IC ₅₀ (nM)
70001485	5, 5	2586
70001488	4, 3	245
70001492	2, 0	65
70001588	2, 5	102
70001589	3, 0	16
70001596	0, 6	110
70001766	5, 3	128
70001788	1, 5	290
70001934	1, 0	109
70001935	0, 3	29
70001686	3, 9	345
70001875	2, 8	66

10

20

【0080】

ドーパミンD₂及びアルファ-1受容体における優先遮断を備えた第1世代抗精神病薬化合物（例えばクロルプロマジン及びハロペリドール）の最も顕著な副作用は、遅発性ジスキネジー及び起立性低血圧症である。前者は大脳基底核中のD₂受容体が遮断された結果であり、後者はアルファ-1受容体の拮抗作用の結果である。

【0081】

表1の化合物は、D₃受容体の強力なリガンド（IC-50値は、0.3及び5.5nMの間である）であって、D₂受容体の5乃至470倍の選択性を示す。さらに、化合物はD₃受容体の性能及びD₂への選択性に関して有益な側面を有する。従って、D₂受容体に関連する副作用が本発明の化合物の治療のための利用の過程で全く発生しないか或いは非常に軽減されることが予期される。

30

【0082】

本発明は、以下の限定されない実施例によって、さらに例示される。

【0083】

実施例1

1 - (3 - シアノ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピペラジン
2.42g (13mmol) の3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリル及び6.0g (70mmol) のピペラジンを50mlのジメチルスルホキシド中に溶解させ、溶液を一日の間還流した。混合物を200mlの水に注ぎ、ジエチルエーテル(3×100ml)で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム溶液によって洗浄し、次に乾燥させ、真空にて蒸発乾固させ、85 - 87 °Cにて融解する表題の化合物2.96g (収率89.2%) を生じさせた。

40

【0084】

実施例1

トランス - (4 - {2 - [4 - (3 - シアノ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル} - シクロヘキシリル) - カルバミド酸tert - プチルエステル

50

0.63 g (2.5 mmol) の 1-(3-シアノ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペラジン及び 0.6 g (2.5 mmol) のトランス-2-[1-[4-(N-tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ]シクロヘキシリ]-アセトアルデヒドをジクロロエタン (35 ml) に溶解し、0.79 g (3.7 mmol) のトリアセトキシホウ化水素ナトリウムを徐々に添加し、反応混合物を 20 時間室温で攪拌し、次に 20% 炭酸カリウム水溶液 (20 ml) を添加した。有機層を分離し、乾燥し、真空にて蒸発乾固させた。沈殿物をアセトニトリルから再結晶し、融点 139-140 の表題の化合物 1.03 g (収率 85.8%) を生じさせた。

【0085】

以下の化合物を実施例 1 と同様の方法で調製した：

トランス- (4-[2-[4-(3-メトキシ-ビフェニル-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-エチル]-シクロヘキシリ)-カルバミド酸 *t* *e* *r* *t*-ブチルエステル, 融点: 171-172

トランス- (4-[2-[4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル]-シクロヘキシリ)-カルバミド酸 *t* *e* *r* *t*-ブチルエステル, 融点: 130-132

トランス- (4-[2-[4-(2,3-ジクロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル]-シクロヘキシリ)-カルバミド酸 *t* *e* *r* *t*-ブチルエステル, 融点: 144-145

トランス- (4-[2-[4-(3-トリフルオロメチル-フェニルメチル)-ピペリジン-1-イル]-エチル]-シクロヘキシリ)-カルバミド酸 *t* *e* *r* *t*-ブチルエステル, 融点: 107

トランス- (4-[2-[4-(3-フルオロ-フェニルメチル)-ピペリジン-1-イル]-エチル]-シクロヘキシリ)-カルバミド酸 *t* *e* *r* *t*-ブチルエステル, 融点: 128

トランス- (4-[2-[4-(3-シアノ-フェニルメチル)-ピペリジン-1-イル]-エチル]-シクロヘキシリ)-カルバミド酸 *t* *e* *r* *t*-ブチルエステル, 融点: 115-116

トランス- (4-[2-[4-(3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-エチル]-シクロヘキシリ)-カルバミド酸 *t* *e* *r* *t*-ブチルエステル, 融点: 112-113

トランス- (4-[2-[4-(3-トリフルオロメチル-フェニルメトキシ)-ピペリジン-1-イル]-エチル]-シクロヘキシリ)-カルバミド酸 *t* *e* *r* *t*-ブチルエステル, 融点: 107

トランス- (4-[2-[4-(3-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピペリジン-1-イル]-エチル]-シクロヘキシリ)-カルバミド酸 *t* *e* *r* *t*-ブチルエステル, 融点: 118-119

【0086】

実施例 2

トランス-3-[4-[2-(4-アミノ-シクロヘキシリ)-エチル]-ピペラジン-1-イル]-5-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル
1.03 g (2.1 mmol) のトランス- (4-[2-[4-(3-シアノ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル]-シクロヘキシリ)-カルバミド酸 *t* *e* *r* *t*-ブチルエステルをガス状塩酸で飽和した 10 ml の酢酸エチルを用いて 10 度でデプロテクトし、沈殿物を濾過し、260 以上で融解する表題の化合物のジヒドロクロライドの塩 0.94 g (収率 98%) を生じさせた。

【0087】

以下の化合物を実施例 2 と同様の方法で調製した：

トランス-4-[2-[4-(3-メトキシ-ビフェニル-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-エチル]-シクロヘキシリアミン ジヒドロクロライド, 融点: > 280

トランス - 4 - { 2 - [4 - (3 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシルアミン ジヒドロクロライド , 融点 : 280	
トランス - 4 - { 2 - [4 - (2 , 3 - ジクロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシルアミン ジヒドロクロライド , 融点 : 264 - 265	
トランス - 4 - { 2 - [4 - (3 - トリフルオロメチル - フェニルメチル) - ピペリジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシルアミン ジヒドロクロライド , 融点 : 268	
トランス - 4 - { 2 - [4 - (3 - フルオロメチル - フェニルメチル) - ピペリジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシルアミン ジヒドロクロライド , 融点 : 286 - 287	
トランス - 4 - { 2 - [4 - (3 - シアノ - フェニルメチル) - ピペリジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシルアミン ジヒドロクロライド , 融点 : 257 - 258	10
トランス - 4 - { 2 - [4 - (3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシルアミン ジヒドロクロライド , 融点 : 260 - 264	
トランス - 4 - { 2 - [4 - (3 - トリフルオロメチル - フェニルメトキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシルアミン ジヒドロクロライド , 融点 : 262	
トランス - 4 - { 2 - [4 - (3 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシルアミン ジヒドロクロライド , 融点 : 294	
【0088】	20
実施例 3	
トランス - N - (4 - { 2 - [4 - (3 - シアノ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシル) - ピリジン - 3 - スルホンアミド (70001503)	
0.38 g (1 mmol) のトランス - 3 - { 4 - [2 - (4 - アミノ - シクロヘキシル) - エチル] - ピペラジン - 1 - イル } - 5 - トリフルオロメチル - ベンゾニトリルをジクロロメタン (30 ml) に溶解し、次に 0.42 ml の (3 mmol) トリエチルアミンに続いて 0.24 g (1.1 mmol) のピリジン - 3 - スルホクロリド塩酸塩を加えた。混合物を 24 時間攪拌し、10% 自重炭酸ナトリウム溶液によって二度洗浄し、乾燥しそして真空にて蒸発乾固させた。残渣をシリカゲルで精製し、10% のエタノール / クロロホルムで溶出し、次に表記の化合物のジヒドロクロライドの塩に変換した。0.32 g (収率 54%) 、 194 - 195 にて融解。	30
【0089】	
以下の化合物を実施例 3 と同様の方法で調製した :	
トランス - N' - (4 - { 2 - [4 - (3 - メトキシ - ピフェニル - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシル) - N , N - ジメチル - スルファミド塩酸塩 , 融点 : 243 - 246 (70001488)	
トランス - 4 - クロロ - N - (4 - { 2 - [4 - (3 - シアノ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシル) - ベンゼンスルホンアミド塩酸塩 , 融点 : 260 - 262 (70001492)	40
トランス - 4 - クロロ - N - (4 - { 2 - [4 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシル) - ベンゼンスルホンアミド塩酸塩 , 融点 : 223 (70001552)	
トランス - N - (4 - { 2 - [4 - (3 - メトキシ - ピフェニル - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシル) - 3 - ピリジンスルホンアミドジヒドロクロライド , 融点 : 219 (70001737)	
トランス - 5 - クロロ - N - (4 - { 2 - [4 - (3 - シアノ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシル) - 2 - チオフェンスルホンアミド塩酸塩 , 融点 : 181 (70001766)	
トランス - N' - (4 - { 2 - [4 - (3 - シアノ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシル) - 2 - チオフェンスルホンアミド塩酸塩 , 融点 : 181 (70001766)	50

) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシル) - N , N - ジメチル - スルフ
アミド , 融点 : 83 - 85 (70001788)

トランス - N - (4 - { 2 - [4 - (3 - メトキシ - ビフェニル - 4 - イル) - ピペラジ
ン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシル) - ブタンスルホンアミド塩酸塩 , 融点 : 2
15 - 218 (70001485)

トランス - N - (4 - { 2 - [4 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピペラジン
- 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシル) - ブタンスルホンアミド塩酸塩 , 融点 : 22
8 - 229 (70001596)

トランス - N - (4 - { 2 - [4 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピペラジン
- 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシル) - 4 - モルホリンプロパンスルホンアミド 10
ジヒドロクロライド , 融点 : 218 - 220 (70001934)

トランス - N - (4 - { 2 - [4 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピペラジン
- 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシル) - 3 - ピリジンスルホンアミド ジヒドロク
ロライド , 融点 : 183 - 186 (70001935)

トランス - N - (4 - { 2 - [4 - (2 , 3 - ジクロロメチル - フェニル) - ピペラジン
- 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシル) - 3 - ピリジンスルホンアミド ジヒドロク
ロライド , 融点 : 272 - 274 (70002127)

トランス - 4 - ブロモ - N - (4 - { 2 - [4 - (3 - トリフルオロメチル - フェニルメ
チル) - ピペリジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシル) - ベンゼンスルホンアミ
ド , 融点 : 145 (70001539) 20

トランス - 4 - クロロ - N - (4 - { 2 - [4 - (3 - フルオロ - フェニルメチル) - ピ
ペリジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシル) - ベンゼンスルホンアミド , 融点 :
109 (70001686)

トランス - N - (4 - { 2 - [4 - (3 - トリフルオロメチル - フェニルメチル) - ピペ
リジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシル) - 3 - ピリジンスルホンアミド ジヒ
ドロクロライド , 融点 : 102 (70002060)

トランス - 4 - クロロ - N - (4 - { 2 - [4 - (3 - トリフルオロメチル - フェニルメ
チル) - ピペリジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシル) - ベンゼンスルホンアミ
ド , 融点 : 150 - 151 (70001317)

トランス - 4 - クロロ - N - (4 - { 2 - [4 - (3 - シアノ - フェニルメチル) - ピペ
リジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシル) - ベンゼンスルホンアミド塩酸塩 , 融点 :
101 (70001775) 30

トランス - N - (4 - { 2 - [4 - (3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - ピペ
リジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシル) - トリフルオロエタンスルホンアミド
塩酸塩 , 融点 : 198 (70001595)

トランス - N - (4 - { 2 - [4 - (3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - ピペ
リジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシル) - ブタンスルホンアミド塩酸塩 , 融点 :
198 (70001588)

トランス - 4 - クロロ - N - (4 - { 2 - [4 - (3 - トリフルオロメチル - フェニルア
ミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシル) - ベンゼンスルホンアミ
ド塩酸塩 , 融点 : 237 - 239 (70001589) 40

トランス - N ' - (4 - { 2 - [4 - (3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - ピ
ペリジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシル) - N , N - ジメチルスルホンアミド
塩酸塩 , 融点 : 169 - 171 (70001590)

トランス - N - (4 - { 2 - [4 - (3 - トリフルオロメチル - フェニルメトキシ) - ピ
ペリジン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシル) - 3 - ピリジンスルホンアミド ジ
ヒドロクロライド , 融点 : 73 (70001873)

トランス - N - (4 - { 2 - [4 - (3 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ピペリジ
ン - 1 - イル] - エチル } - シクロヘキシル) - 3 - ピリジンスルホンアミド ジヒドロ
クロライド , 融点 : 98 (70001875) 50

【0090】

実施例4

トランス-N-[4-[2-[4-(3-アミノカルビル-5-トリフルオロメチル-フェニル)-1-ピペリジニル]-エチル]-シクロヘキシリ]-3-ピリジンスルホンアミド(70002080)

0.37g(0.7mmol)のトランス-N-[4-[2-[4-(3-シアノ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル]-シクロヘキシリ]-ピリジン-3-スルホンアミドを2mlのジメチルスルホキシドに溶解し、80mgのK₂CO₃を添加し、0.15mlの30%H₂O₂を20℃の温度を保持しながら滴下した。2時間の搅拌の後、20mlの水を添加し、沈殿物を滤過し、水で洗浄し、融点191℃の表題の化合物を生じさせた(0.2g; 53%)。

10

【0091】

実施例5

重合・結合 トランス-2-(4-アミノ-シクロヘキシリ)-エタノール 5gの2-(4-ホルミル-3-メトキシ)フェノキシエチル ポリスチレン(1.12mmol/g)樹脂を150mlのジクロロメタンに懸濁した。振とうした懸濁物へ3.5g(4.5当量)のトランス-2-(4-アミノ-シクロヘキシリ)-エタノールを添加し、続いて4.5mlの酢酸を滴下した。1.2g(1当量)のNaBH(OAc)₃を15分以内で少しづつ加えた。搅拌3時間後、更に0.6g(0.5当量)のNaBH(OAc)₃を一度に加えた。搅拌を一晩続けた。混合物を滤過し、樹脂を以下の溶液で順に洗浄した(100ml、各2回)：ジクロロメタン、メタノール、10%トリエチルアミンのジメチルホルムアミド溶液、メタノール、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル。

20

【0092】

実施例6

重合・結合 トランス-2-(4-アミノ-シクロヘキシリ)-エチルブロマイド 20mlのジクロロメタンに1.45g(5当量)トリフェニルホスフィン及び0.28ml(5当量)Br₂を混合し新たに調製された混合物を1gの重合・結合 トランス-2-(4-アミノ-シクロヘキシリ)-エタノール及び0.38g(5当量)の1-H-イミダゾールへ添加した。懸濁物を18時間振とうし、滤過しそして樹脂を以下の溶媒で順に洗浄した(20ml、各2回)：ジクロロメタン、メタノール、10%トリエチルアミンのジメチルホルムアミド溶液、メタノール、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル。

30

【0093】

実施例7

重合・結合 トランス-4-プロモ-N-[4-(2-プロモ-エチル)-シクロヘキシリ]-ベンゼンスルホンアミド

2.5mlのテトラヒドロフラン中の0.1gの重合・結合 トランス-2-(4-アミノ-シクロヘキシリ)-エチルブロマイドへ、10mgのジメチルアミノピリジン、0.07ml(5当量)トリエチルアミン及び0.13g(5当量)4-プロモベンゼンスルホクロライドを添加した。混合物を18時間振とうし、滤過しそして樹脂を以下の溶媒で順に洗浄した(10ml、各2回)：テトラヒドロフラン、メタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、メタノール、ジクロロメタン、メタノール、ジメチルホルムアミド。

40

【0094】

実施例8

重合・結合 トランス-4-プロモ-N-[4-{2-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-シクロヘキシリ]-ベンゼンスルホンアミド 2mlのジメチルホルムアミド中の重合・結合 トランス-4-N-[4-(2-プロモ-エチル)-シクロヘキシリ]-ベンゼンスルホンアミドへ、65mg(5当量)の1

50

- (2-メトキシフェニル)-ピペラジン及び0.065ml(5当量)のジイソプロピルエチルアミンを添加し、混合物を18時間90°にて振とうした。樹脂を濾過し、以下の溶媒で順に洗浄した(10ml、各2回)：ジメチルホルムアミド、メタノール、ジメチルホルムアミド、メタノール、ジメチルホルムアミド、メタノール、ジクロロメタン。

【0095】

実施例9

トランス-4-ブロモ-N-(4-{2-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル}-シクロヘキシル)-ベンゼンスルホンアミド

ジクロロメタンの10%TFA 2ml中にて2時間振とうすると同時に、生成物を樹脂から分離した。混合物を濾過し以下の溶液で順に洗浄した(10ml、各2回)：ジクロロメタン、メタノール、ジクロロメタン及びメタノール。濾過を真空中にて蒸発させ、表記の生成物を生じさせた。

【0096】

LC/MS分析を、HP1100二成分勾配システムを使用して実行し、ケムステーション(ChemStation)ソフトウェアによって制御した。HPダイオードアレイ検出器を=240nmのUVスペクトルを得るために用いた。流速1ml/分の性能(純度、利用率)を備えた5cm×4.6mm×5μmのカラムのディスカバリーC₁₆-アミドで分析クロマトグラフの実験を行った。全ての実験を、エレクトロスプレー・イオン化ソースを備えたHP MSD単一四重質量分析計(single quadrupole mass spectrometer)を、構造を決定するために用いて実行した。

【0097】

$$[k' = t_R - t_0 / t_0 \quad t_R = \text{保持時間}]$$

$t_0 = \text{溶出剤保持時間}$

$k' = \text{利用率}$

【0098】

表2中の以下の化合物を実施例5-9と同様の方法で調製した。

10

20

【表2】

表2-その1

ID	名前	MW	MS 実測 MW	k'
80001076	2, 5-ジクロロ-N-(4-{2-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ビペリジン-1-イル]-エチル}-シクロフェニル)-ペンゼンスルホンアミド	579, 5	580, 4	4, 272
80001099	N-(4-{2-[4-(3-ブロモフェニルアミノ)-ビペリジン-1-イル]-エチル}-シクロフェニル)-4-メトキシペンゼンスルホンアミド	550, 6	551, 4	3, 842
80001109	4-クロロ-N-(4-{2-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ビペリジン-1-イル]-エチル}-シクロヘキシル)-ペンゼンスルホンアミド	530, 0	530, 5	3, 986
80001110	N-(4-{2-[4-(2-メトキシフェニル)-ビペラジン-1-イル]-エチル}-シクロヘキシル)-4-ニトロペンゼンスルホンアミド	502, 6	503, 5	3, 545
80001121	N-(4-{2-[4-(2, 3-ジクロロフェニル)-ビペラジン-1-イル]-エチル}-シクロヘキシル)-2-ニトロペンゼンスルホンアミド	541, 5	542, 5	3, 942
80001137	N-(4-{2-[4-(3-シアノ-5-トリフルオロメチルフェニル)-ビペラジン-1-イル]-エチル}-シクロヘキシル)-4-フルオロペンゼンスルホンアミド	538, 6	539, 5	3, 859
80001138	N-[4-(4-{2-[4-(4-ブロモ-2, 3-ジメチルフェニル)-ビペラジン-1-イル]-エチル}-シクロヘキシル)sulfamoyl]-フェニル)-アセトアミド	591, 6	592, 5	3, 808
80001139	N-(4-{2-[4-(3-ブロモフェニル)-ビペラジン-1-イル]-エチル}-シクロヘキシル)-2, 4, 6-トリメチルペンゼンスルホンアミド	548, 6	549, 5	4, 036
80001141	ビフェニル-4-スルホン酸(4-{2-[4-(4-ブロモ-2-エトキシフェニル)-ビペラジン-1-イル]-エチル}-シクロヘキシル)-アミド	626, 7	627, 6	4, 269
80001153	N-(4-{2-[4-(2, 5-ジクロロフェニルアミノ)-ビペリジン-1-イル]-エチル}-シクロヘキシル)-4-ニトロペンゼンスルホンアミド	555, 5	556, 5	4, 015
80001168	ビフェニル-4-スルホン酸(4-{2-[4-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-ビペラジン-1-イル]-エチル}-シクロヘキシル)-アミド	568, 2	568, 6	4, 104
80001171	N-(4-{2-[4-(3-クロロフェニル)-ビペラジン-1-イル]-エチル}-シクロヘキシル)-4-メトキシペンゼンスルホンアミド	492, 1	492, 2	3, 631
80001181	N-(4-{2-[4-(3, 5-ジクロロフェニル)-ビペラジン-1-イル]-エチル}-シクロヘキシル)-4-メチルペンゼンスルホンアミド	510, 5	511, 5	3, 939
80001187	N-(4-{2-[4-(4-クロロフェニル)-ビペラジン-1-イル]-エチル}-シクロヘキシル)-4-メトキシペンゼンスルホンアミド	492, 1	493, 1	3, 598

【0099】

【表3】

表2-その2

ID	名前	MW	MS 実測 MW	k'
80001196	N-(4-{2-[4-(4-ブロモ-2-エトキシフェニル)-ヒペラジン-1-イル]-エチル}-シクロヘキシル)-4-エトキシ-ペンゼンスルホンアミド	676, 4	677, 5	4, 032
80001210	3, 4-ジクロロ-N-(4-{2-[4-(3-メトキシペニル)-4-イル]-ヒペラジン-1-イル]-エチル}-シクロヘキシル)-ペンゼンスルホンアミド	602, 6	603, 5	4, 230
80001226	キノリン-8-スルホン酸(4-{2-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ヒペラジン-1-イル]-エチル}-シクロヘキシル)-アミド	546, 7	547, 6	3, 725
80001233	N-[4-(4-{2-[4-(3, 5-ジクロロフェニル)-ヒペラジン-1-イル]-エチル}-シクロヘキシルスルファモイル)-フェニル]-アセトアミド	553, 5	554, 5	3, 555
80001238	N-(4-{2-[4-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-ヒペラジン-1-イル]-エチル}-シクロヘキシル)-4-フルオロ-ペンゼンスルホンアミド	510, 1	510, 5	3, 521
80001239	N-[4-(4-{2-[4-(3-クロロフェニル)-ヒペラジン-1-イル]-エチル}-シクロヘキシルスルファモイル)-フェニル]-アセトアミド	519, 1	519, 6	3, 273
80001252	ビフェニル-4-スルホン酸(4-{2-[4-(2-フルオロフェニル)-ヒペラジン-1-イル]-エチル}-シクロヘキシル)-アミド	521, 7	522, 6	3, 985
80001255	N-(4-{2-[4-(2-フルオロフェニル)-ヒペラジン-1-イル]-エチル}-シクロヘキシル)-4-メトキシペンゼンスルホンアミド	475, 6	476, 6	3, 325
80001262	N-(4-{2-[4-(2-フルオロフェニル)-ヒペラジン-1-イル]-エチル}-シクロヘキシル)-4-メチルペンゼンスルホンアミド	459, 6	460, 5	3, 476
80001264	N-(4-{2-[4-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-ヒペラジン-1-イル]-エチル}-シクロヘキシル)-3-トリフルオロメチルペンゼンスルホンアミド	560, 1	560, 5	3, 804
80001271	N-(4-{2-[4-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-ヒペラジン-1-イル]-エチル}-シクロヘキシル)-3, 4-ジメトキシペンゼンスルホンアミド	552, 1	552, 6	3, 374
80001276	N-(4-{2-[4-(2-フルオロフェニル)-ヒペラジン-1-イル]-エチル}-シクロヘキシル)-3-ニトロペンゼンスルホンアミド	490, 6	491, 5	3, 442
80001280	N-(4-{2-[4-(2, 3-ジクロロフェニル)-ヒペラジン-1-イル]-エチル}-シクロヘキシル)-3, 4-ジメトキシペンゼンスルホンアミド	556, 5	557, 5	3, 713
80001294	N-(4-{2-[4-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-ヒペラジン-1-イル]-エチル}-シクロヘキシル)-4-メチルペンゼンスルホンアミド	506, 1	506, 5	3, 698

【0100】

実施例10

薬剤の処方

a) 静脈注射

式(I)の化合物

1 - 40 mg

緩衝液

pH 約 7 まで

溶媒 / 錯化剤

100 ml まで

40

【0101】

b) ボーラス注射

式(I)の化合物

1 - 40 mg

緩衝液

pH 約 7 まで

補助溶剤

5 ml まで

緩衝液：好適な緩衝液は、例えばクエン酸塩、リン酸塩、水酸化ナトリウム／塩酸を含む。

溶媒：典型的には水、しかしながらシクロデキストリン(1 - 100 mg)及び、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール及びアルコールのような補助溶剤を含んでいてもよい。

50

【0102】

c) 錠剤

式(Ⅰ)の化合物	1 - 40 mg
希釈液 / 濾過 (サイクロデキストリンを含んでもよい)	50 - 250 mg
結合剤	5 - 25 mg
錠剤分解物質 (サイクロデキストリンを含んでもよい)	5 - 50 mg
潤滑剤	1 - 5 mg
サイクロデキストリン	1 - 100 mg

希釈液：例えば、微結晶セルロース、ラクトースデンプン。

結合剤：例えば、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース。 10

錠剤分解物質：例えば、デンブングリコール酸ナトリウム、クロスボビドン。

潤滑剤：例えば、マグネシウムステアレート、ステアリルフル酸ナトリウム。

【0103】

d) 口腔懸濁物

式(Ⅰ)の化合物	1 - 40 mg
懸濁剤	0.1 - 10 mg
希釈液	20 - 60 mg
防腐剤	0.01 - 1.0 mg
緩衝液	pH 約 5 - 8 まで
補助溶剤	0 - 40 mg
香料	0.01 - 1.0 mg
色素	0.001 - 0.1 mg

懸濁剤：例えば、キサンタンガム、微結晶セルロース。

希釈液：例えば、ソルビトール溶液、典型的には水。

防腐剤：例えば、安息香酸ナトリウム。

緩衝液：例えば、クエン酸塩。

補助溶剤：例えば、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、サイクロデキストリン。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D	295/12	C 0 7 D	295/12
A 6 1 K	31/445	A 6 1 K	31/445
A 6 1 K	31/495	A 6 1 K	31/495
A 6 1 P	25/00	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/04	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	25/14	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	25/16	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	25/18	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/22	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	25/24	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	25/28	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/30	A 6 1 P	25/30
A 6 1 P	27/02	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	27/06	A 6 1 P	27/06
A 6 1 P	43/00	A 6 1 P	43/00
			1 1 1

(72)発明者 アガイナー , チヨンゴラ , エーバ
ハンガリー国、ハー - 1 0 3 1 ブダペスト、ロザーリア ウート 3 5

(72)発明者 ケセルー , ギエルギー , ミクロース
ハンガリー国、ハー - 2 0 8 9 テルキ、ベルケンイエ ウート 9

(72)発明者 パーゴー , イストバーン
ハンガリー国、ハー - 1 1 2 1 ブダペスト、デネベーラ ウート 6 4

(72)発明者 ドマーニイ , ギエルギー
ハンガリー国、ハー - 7 6 9 5 オーバーンヤ、フォー ウート 2 / ゲー

(72)発明者 キス , ベーラ
ハンガリー国、ハー - 1 1 8 2 ブダペスト、ネメスケ ウート 1 6 / セー

(72)発明者 ギエルトヤーン , イストバーン
ハンガリー国、ハー - 1 1 6 5 ブダペスト、コロナフェルト ウート 3 3

(72)発明者 ラズロフスキ , イストバーン
ハンガリー国、ハー - 1 1 1 1 ブダペスト、バルトーク ベーラ ウート 1 6

(72)発明者 ラズイー , ユディット
ハンガリー国、ハー - 2 0 9 4 ナジコバーチ、マダーチュ テール 1

審査官 福井 悟

(56)参考文献 特開平09 - 291033 (JP , A)
特表平06 - 508378 (JP , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)
C07D 211/00-213/90
A61K 31/33-33/44
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)