(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3771581号
(P3771581)
(45)発行日　平成18年4月26日(2006.4.26)　(24)登録日　平成18年2月17日(2006.2.17)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 295/12	(2006.01)	C07D 295/12	A	
A61K 31/495	(2006.01)	A61K 31/495		
A61P 43/00	(2006.01)	A61P 43/00	111	
A61P 25/18	(2006.01)	A61P 25/18		
A61P 25/24	(2006.01)	A61P 25/24		

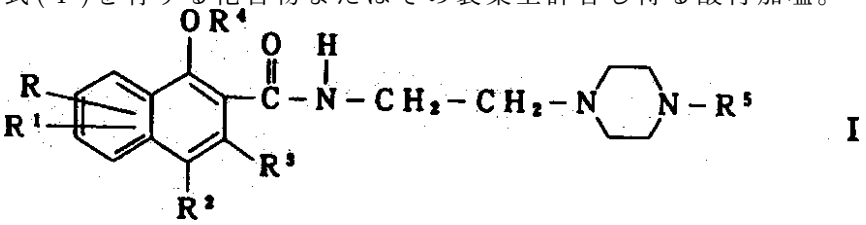
請求項の数 5　(全 13 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願平7-524636
(86)(22)出願日　平成7年2月16日(1995.2.16)
(65)公表番号　特表平9-511503
(43)公表日　平成9年11月18日(1997.11.18)
(86)国際出願番号　PCT/US1995/001974
(87)国際公開番号　WO1995/025727
(87)国際公開日　平成7年9月28日(1995.9.28)
審査請求日　平成14年2月6日(2002.2.6)
(31)優先権主張番号　08/217,395
(32)優先日　平成6年3月24日(1994.3.24)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者
ワーナー－ランバート・コンパニー
アメリカ合衆国ニュージャージー州　０７９５０．モーリス　プレインズ．テイバーロード２０１
(74)代理人
弁理士　高木　千嘉
(74)代理人
弁理士　佐藤　辰男
(74)代理人
弁理士　西村　公佑
(72)発明者　グラーゼ，シエリー・アン
アメリカ合衆国ミシガン州　４８１０５．アンアーバー．ヒル　サイドコート４４６８
最終頁に続く

(54)【発明の名称】中枢神経系薬剤としてのナフチルアミド

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式(Ｉ)を有する化合物またはその製薬上許容し得る酸付加塩。

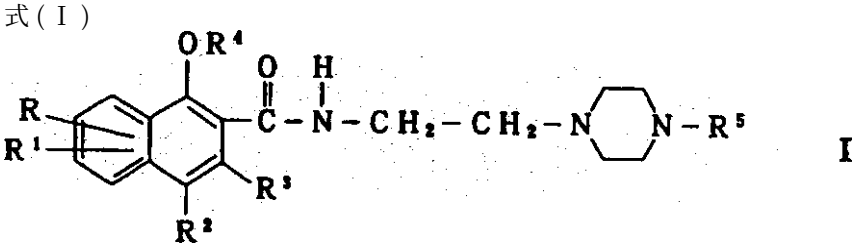


〔式中、ＲおよびR[1]は同一または異なって、それぞれが
水素、アルキル、アルコキシ、チオアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノであり；
R[2]はハロゲン、ニトロ、シアノ、アルキルまたはアルコキシであり；
R[3]は水素、ヒドロキシまたはメトキシであり；
R[4]は水素またはアルキルであり；そして
R[5]はアリールである〕
【請求項２】
R[2]がハロゲン、ニトロまたはシアノであり、そしてR[4]がメチルまたはエチルである請求項１記載の化合物。
【請求項３】

次のものからなる群から選択される請求項２記載の化合物。
４－ブロモ－Ｎ－｛２－〔４－（2,3－ジクロロフェニル）－１－ピペラジニル〕エチル｝－１－メトキシ－２－ナフタレンカルボキサミド；
４－ブロモ－１－メトキシ－Ｎ－〔２－（４－フェニル－１－ピペラジニル）エチル〕－２－ナフタレンカルボキサミド；
４－ブロモ－１－メトキシ－Ｎ－｛２－〔４－（２－メトキシフェニル）－１－ピペラジニル〕エチル｝－２－ナフタレンカルボキサミド；
４－ブロモ－１－メトキシ－Ｎ－｛２－〔４－（２－プロピルスルファニルフェニル）－１－ピペラジニル〕エチル｝－２－ナフタレンカルボキサミド；
４－ブロモ－１－メトキシ－Ｎ－〔２－（４－ｏ－トリル－１－ピペラジニル）エチル〕－２－ナフタレンカルボキサミド；
４－ブロモ－Ｎ－｛２－〔４－（2,3－ジメチルフェニル）－１－ピペラジニル〕エチル｝－１－メトキシ－２－ナフタレンカルボキサミド；
４－ブロモ－Ｎ－｛２－〔４－（２－クロロフェニル）－１－ピペラジニル〕エチル｝－１－メトキシ－２－ナフタレンカルボキサミド；
４－ブロモ－Ｎ－｛２－〔４－（３－クロロフェニル）－１－ピペラジニル〕エチル｝－１－メトキシ－２－ナフタレンカルボキサミド；
４－ブロモ－Ｎ－｛２－〔４－（４－クロロフェニル）－１－ピペラジニル〕エチル｝－１－メトキシ－２－ナフタレンカルボキサミド；
４－ブロモ－Ｎ－｛２－〔４－（３－クロロ－２－メチルフェニル）－１－ピペラジニル〕エチル｝－１－メトキシ－２－ナフタレンカルボキサミド；
４－ブロモ－１－エトキシ－Ｎ－｛２－〔４－（２－メトキシフェニル）－１－ピペラジニル〕エチル｝－２－ナフタレンカルボキサミド；および
４－シアノ－１－メトキシ－Ｎ－〔２－（４－フェニル－１－ピペラジニル）エチル〕－２－ナフタレンカルボキサミド。

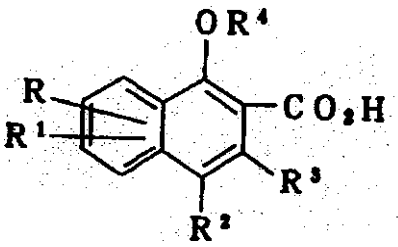
【請求項４】
製薬上許容し得る賦形剤、希釈剤または担体と混合した請求項１の化合物を治療上有効な量で包含することを特徴とする精神分裂病、精神病、精神病性うつ病、物質乱用または強迫性疾患の治療剤としての投与に適合した医薬組成物。

【請求項５】
式(Ｉ)



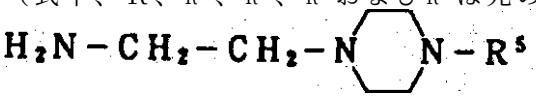
Ｉ

〔式中、ＲおよびR[1]は同一または異なって、それぞれが
水素、アルキル、アルコキシ、チオアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノであり；
R[2]はハロゲン、ニトロ、シアノ、アルキルまたはアルコキシであり；
R[3]は水素、ヒドロキシまたはメトキシであり；
R[4]は水素またはアルキルであり；そして
R[5]はアリールである〕を有する化合物またはその製薬上許容し得る酸付加塩の製法において、式(II)



(II)

（式中、R、R^1、R^2、R^3およびR^4は先の定義のとおりである）の化合物を式(III)



(III)

（式中、R^5は先の定義のとおりである）の化合物とカップリング試薬および溶媒の存在下に反応させて式(Ｉ)の化合物を生成せしめ、そして所望により式(Ｉ)の化合物を通常の手段で相当する製薬上許容し得る酸付加塩に変換し、そして所望により相当する製薬上許容し得る酸付加塩を通常の手段で式(Ｉ)の化合物に変換することを特徴とする上記製法。

【発明の詳細な説明】

技術分野

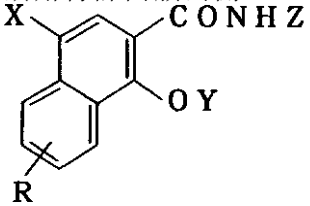
本発明は、医薬として有用である新規なナフチルアミド、その製法、これらの化合物および製薬上許容し得る担体を包含する医薬組成物、ならびに医薬による治療方法に関する。本発明の新規化合物は中枢神経系薬剤である。更に詳しくは、本発明の新規化合物は、例えば精神分裂病のような精神病を治療するための抗精神病剤として有用なドパミン作動性薬剤である。

背景技術

ドパミン（DA）D2拮抗薬は抗精神病剤であることが確立されている。更に近年に至り、ドパミンD3受容体が確認され、抗精神病薬の一部の効果を仲介しているものと考えられる（Schwartz Jean-Charles等、「抗精神病剤のターゲットとしてのドパミンD3受容体」、Novel Antipsychotic Drugs, Meltzer H.Y.編、Reven Press, New York, 1992年, 135-144頁）。脳の辺縁領域にドパミンD3受容体が限局化されていることは、選択性D3拮抗剤がD2拮抗剤の抗精神病活性を保持しているが、その神経系副作用を有してはいないことを示唆するものである（Sokoloff. P.等「神経弛緩薬のターゲットとしての新規なドパミン受容体(D3)の分子クローニングおよび特性」、Nature, 347巻, 146頁(1990年)；Sokoloff P.等、「D3ドパミン受容体の限局化および機能」、Arzneim.-Forsch.／Drug Res., 42巻(1), 224頁(1992年)）。

本発明の化合物はドパミン作動性遮断に応答する疾患の治療にも有用であり、これらの疾患には精神病性うつ病、物質乱用（Caine S.B.およびKoob G.F.,「D-3ドパミン受容体によるラットでのコカイン自動投与の変調」、Science, 260巻, 1814頁(1993年)）および強迫性疾患（Goodman W.K.等、「強迫神経症疾患の病態生理学におけるセロトニンおよびドパミンの役割」、International Clinical Psychopharmacology, 7巻(Supp.1), 35頁(1992年)）が含まれる。

欧州特許出願公開EP 539 281 A1には、式

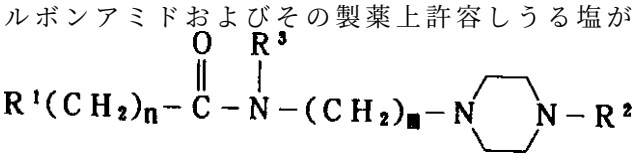


(I)

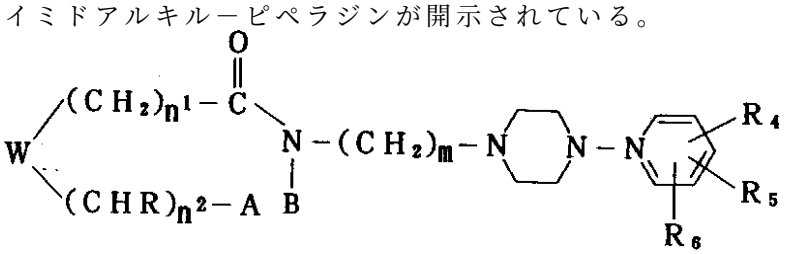
（式中、Ｘ＝Ｈ、Cl、Br、アミノ、アミノアルキル、アミノスルファモイル、Ｓ－含有基（例えば、チオシアナト、アルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニル）、メトキシ、ニトロ、シアノまたは電子吸引基；

Ｙ＝アルキルまたはアルケニル；

Ｚ＝２－アミノメチル－Ｎ－アルキルピロリジン、２－アミノエチル－N,N－ジエチルアミン、２－アミノエチル－モルホリン、２－アミノエチル－N,N－ジブチルアミン、４－アミノ－Ｎ－ブチル（またはＮ－ベンジル）－ピペリジンまたは２－アミノエチル－ピロリジンから誘導される残基；
Ｒ＝Ｈまたはメトキシ）を有する一連のナフトアミドが開示され、抗精神病剤、抗うつ剤、精神刺激薬、抗自閉症剤、抗パーキンソン氏病薬および降圧剤として有用であることも開示されている。
米国特許第5,254,552号には、中枢神経系に対する活性を有し、可能性のある抗不安－抗うつ剤として有用な次の式を有する一連のアリールおよびヘテロアリールピペラジニルカルボンアミドおよびその製薬上許容しうる塩が開示されている。



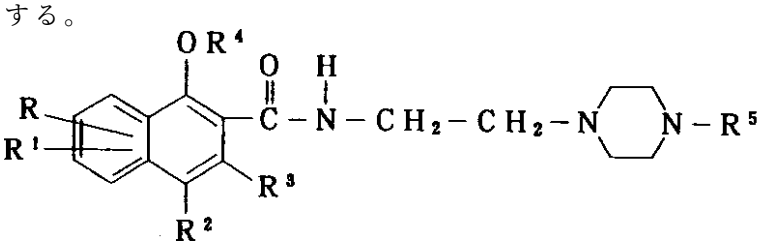
（式中、R^1は１－アダマンチル、３－メチル－１－アダマンチル、３－ノルアダマンチル、非置換または置換２－インドリル、３－インドリル、２－ベンゾフラニルまたは３－ベンゾフラニル（ここで、置換分は低級アルキル、低級アルコキシ、およびハロから選択される）であり；
R^2は非置換または置換フェニル、ベンジル、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラジニル（ここで置換分は低級アルキル、低級アルコキシ、トリフルオロメチルおよびハロから選択される）であり；
R^3はＨまたは１～３個の炭素原子を有する低級アルキルであり；
ｎは０または１の整数であり、そして
ｍは２～５の整数である）。
国際特許出願公開WO 93／21179には、次の式(Ｉ)を有する一連のアミドアルキル－およびイミドアルキル－ピペラジンが開示されている。



（Ｉ）

（式中、
Ｒ＝Ｈまたはフェニル；
ｍ＝３～８；
R_4＝NO_2またはNR_7R_8、かつｍ－またはｐ－位にあり、
R_7、R_8＝Ｈまたは１－3Cアルキル；
R_5＝Ｈ、ハロまたはCF_3、かつｏ－、ｍ－またはｐ－位にあり；
R_6＝ハロまたはCF_3、かつｏ－、ｍ－またはｐ－位にあり；
Ｗ＝芳香族環（置換されていてもよい）、複素環、炭素環あるいは置換されていてもよいメチレン基；
Ａ＝Ｈ、OH、ハロ、CF_3、１－3Cアルキル、１－3Cアルコキシ、フェニル、またはフェノキシ；
Ｂ＝Ｈ；または
Ａ＋Ｂ＝カルボニル；
n^1＝０または１；
n^2＝０または１
但し、（A）Ｗが炭素環または複素環であるときは、ＡおよびＢ＝ＨまたはＡ＋Ｂ＝カルボニル；および
（B）Ｗが置換されていてもよいメチレンであるときは、Ａ＋Ｂ＝カルボニル、かつn^1お

よびn^2はともに０ではない）。
しかし、EP 539 281 A1に開示されたナフトアミド、米国特許第5,254,552号に開示されたアリールおよびヘテロアリールピペラジニルカルボキサミド、およびWO 93／21179に開示されたアミドアルキル－およびイミドアルキル－ピペラジンは、以下に記述する本発明の化合物の構造上の変化の組合わせについては何も開示していないし、示唆もしていない。
発明の開示
従って、本発明は、次の式(Ｉ)を有する化合物またはその製薬上許容し得る酸付加塩に関する。



I

〔式中、ＲおよびR1は同一または異なって、それぞれが
水素、アルキル、アルコキシ、チオアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノであり；
R2はハロゲン、ニトロ、シアノ、SO_2NH-、アルキルまたはアルコキシであり；
R3は水素、ヒドロキシまたはメトキシであり；
R4は水素またはアルキルであり；そして
R5はアリール、２－、３－または４－ピリジニル、ハロゲンで置換された２－、３－または４－ピリジニル、２－ベンゾチアゾリル、２－ベンゾオキサゾリル、３－ベンゾ〔b〕チエニル、７－ベンゾ〔b〕フラニル、２－、３－、４－、５－、６－または７－インドリル、２－、３－、４－、５－、６－、７－または８－キノリニルあるいは１－ベンゾイソチアゾリルである〕。
ドパミンD3受容体サブタイプに対して選択性のあるドパミン作動性薬剤として、式(Ｉ)の化合物は、精神分裂病のような精神病を治療するための抗精神病剤として有用である。これらの化合物は、ドパミン作動性遮断に対して応答する疾患の治療にも有用である。従って、本発明の他の態様は、式(Ｉ)の化合物による精神病性うつ病、物質乱用および強迫性疾患の治療を包含する。
本発明の更に別の態様は、上述した治療方法において単位剤形で式(Ｉ)の化合物の有効量を投与するための医薬組成物である。最後には、本発明は式(Ｉ)の化合物の製法に係る。
式(Ｉ)の化合物において、「アルキル」なる用語は１～６個の炭素原子を有する直鎖または有枝鎖炭化水素残基を意味し、例えばメチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、sec－ブチル、イソブチル、tert－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル等を包含する。
「アルコキシ」および「チオアルコキシ」なる用語は、「アルキル」について先に定義したとおり、１～６個の炭素原子を有するＯ－アルキルまたはＳ－アルキルである。
「アリール」なる用語は、フェニル基、またはハロゲン、ヒドロキシ、先の定義のとおりのアルキル、先の定義のとおりのアルコキシ、先の定義のとおりのチオアルコキシまたはシアノから選択される置換分１～３個で置換されているフェニル基である芳香族残基を意味する。
「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素である。
「アルカリ金属」は周期率表第ＩＡ族の金属であり、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム等を包含する。
「アルカリ土類金属」は周期率表第IIA族の金属であり、例えばカルシウム、バリウム、ストロンチウム、マグネシウム等を包含する。
式(Ｉ)の化合物は更に製薬上許容し得る酸付加塩を形成することができる。これらの形態は本発明の範囲内に含まれる。
式(Ｉ)の化合物は製薬上許容し得る酸付加塩は、無毒性無機酸例えば塩酸、硝酸、りん酸

、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、亜りん酸等から誘導される塩、ならびに無毒性有機酸例えば脂肪族モノ－およびジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸、芳香族酸、脂肪族および芳香族スルホン酸等から誘導される塩を包含する。従って、このような塩は、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、りん酸一水素塩、りん酸二水素塩、メタりん酸塩、ピロりん酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩等を包含する。例えばアルギネート等のアミノ酸塩、およびグルコン酸塩、ガラクツロン酸塩もまた企図されている〔例えば、Berge S.M.等、「製薬上の塩」、Journal of Pharmaceutical Science, 66巻、1-19頁（1977年）参照〕。

前記塩基性化合物の酸付加塩は、遊離塩基形態を塩を生成するのに十分な量の所望の酸と常法で接触させることによって製造される。遊離塩基形態は、常法で塩の形態を塩基と接触させ、遊離塩基を単離することによって再生される。遊離塩基形態はある種の物理的性質例えば極性溶媒中の溶解度において若干それぞれの塩形態と相違しているが、その他の点では塩は本発明の目的についてはそれぞれの遊離塩基と均等である。

本発明の化合物のある種のものは、非溶媒和形態、ならびに水和形態を含む溶媒和形態で存在することができる。一般に、水和形態を含む溶媒和形態は非溶媒和形態と均等であり、本発明の範囲内に含まれることを企図している。

式(Ｉ)の好適な化合物は、R^2がハロゲン、ニトロまたはシアノであり、かつR^4がメチルまたはエチルである化合物である。

特に価値のある化合物は次のとおりである：

４－ブロモ－Ｎ－｛２－〔４－（2,3－ジクロロフェニル）－１－ピペラジニル〕エチル｝－１－メトキシ－２－ナフタレンカルボキサミド；

４－ブロモ－１－メトキシ－Ｎ－〔２－（４－フェニル－１－ピペラジニル）エチル〕－２－ナフタレンカルボキサミド；

４－ブロモ－１－メトキシ－Ｎ－〔２－（４－ピリジン－２－イル－１－ピペラジニル）エチル〕－２－ナフタレンカルボキサミド；

４－ブロモ－１－メトキシ－Ｎ－｛２－〔４－（２－メトキシフェニル）－１－ピペラジニル〕エチル｝－２－ナフタレンカルボキサミド；

４－ブロモ－１－メトキシ－Ｎ－｛２－〔４－（２－プロピルスルファニルフェニル）－１－ピペラジニル〕エチル｝－２－ナフタレンカルボキサミド；

４－ブロモ－１－メトキシ－Ｎ－〔２（４－ｏ－トリル－１－ピペラジニル）エチル〕－２－ナフタレンカルボキサミド；

４－ブロモ－Ｎ－｛２－〔４－（2,3－ジメチルフェニル）－１－ピペラジニル〕エチル｝－１－メトキシ－２－ナフタレンカルボキサミド；

４－ブロモ－Ｎ－｛２－〔４－（２－クロロフェニル）－１－ピペラジニル〕エチル｝－１－メトキシ－２－ナフタレンカルボキサミド；

４－ブロモ－Ｎ－｛２－〔４－（３－クロロフェニル）－１－ピペラジニル〕エチル｝－１－メトキシ－２－ナフタレンカルボキサミド；

４－ブロモ－Ｎ－｛２－〔４－（４－クロロフェニル）－１－ピペラジニル〕エチル｝－１－メトキシ－２－ナフタレンカルボキサミド；

４－ブロモ－Ｎ－｛２－〔４－（３－クロロ－２－メチルフェニル）－１－ピペラジニル〕エチル｝－１－メトキシ－２－ナフタレンカルボキサミド；

４－ブロモ－１－エトキシ－Ｎ－｛２－〔４－（２－メトキシフェニル）－１－ピペラジニル〕エチル｝－２－ナフタレンカルボキサミド；

４－ブロモ－１－エトキシ－Ｎ－〔２－（４－ピリジン－２－イル－１－ピペラジニル）エチル〕－２－ナフタレンカルボキサミド；

４－シアノ－１－メトキシ－Ｎ－〔２－（４－フェニル－１－ピペラジニル）エチル〕－２－ナフタレンカルボキサミド；
Ｎ－｛２－〔４－（1,2－ベンズイソチアゾール－３－イル）－１－ピペラジニル〕エチル｝－４－ブロモ－１－メトキシ－２－ナフタレンカルボキサミド；
Ｎ－｛２－〔４－（７－ベンゾフラニル）－１－ピペラジニル〕エチル｝－４－ブロモ－１－メトキシ－２－ナフタレンカルボキサミド；および
Ｎ－〔２－（４－ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－イル－１－ピペラジニル）エチル〕－４－ブロモ－１－メトキシ－２－ナフタレンカルボキサミド
あるいはその製薬上許容し得る酸付加塩。

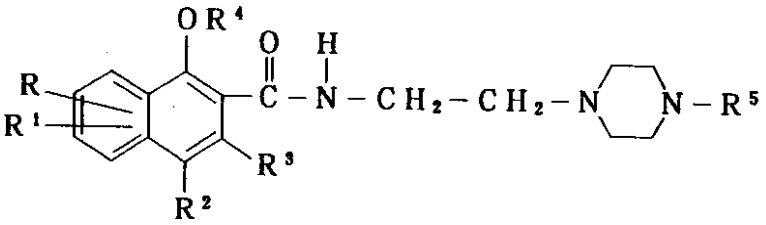
式(Ｉ)の化合物は価値のあるドパミン作動性薬剤である。ドパミンD2拮抗剤は抗精神病剤であることが確立されている。更に近年に至り、そのD3拮抗剤が確認され、抗精神病薬の一部の効果を仲介しているものと考えられる。脳の辺縁領域にドパミンD3受容体が限局化されていることは、選択性D3拮抗剤がD2拮抗剤の抗精神病活性を保持しているが、その神経系副作用を有してはいないことを示唆するものである。適用した試験から、式(Ｉ)の化合物はドパミンD3受容体に選択的に結合することが示唆されている。それで、式(Ｉ)の化合物について、Mackenzie R.G.等、「形質移入細胞系で発現されたヒトD3ドパミン受容体の特性づけ」、Eur. J. Pharmacol., 266巻, 79頁（1994年）に記載の受容体アッセイにおいて、ヒトD2およびD3受容体への〔^{3}H〕スピペロン結合の阻害によって測定したドパミン受容体への結合能力；ならびにParker R.B., Life Sci., 22巻, 1067-1076頁(1978年)に記載の方法によるラットでのアンフェタミン誘起運動刺激を逆転する能力を試験した。これはドパミン拮抗剤の抗精神病薬としての効能を予測する伝統的な試験である。アンフェタミンは脳中のDA放出を増大させ、その結果ヒトにおいて精神病様の効果を生じることが知られている。アンフェタミンをげっ歯類に投与すると、この病的状態は歩行活動の増進として発現してくる。DAの低減に因るげっ歯類のこのような歩行活動の逆転は、ヒトでの抗精神病活性を示しているものである。上述した試験法を参考として本文に組み入れる。表のデータは、式(Ｉ)の代表的な化合物の受容体結合活性および抗精神病活性を示している。

表　　Ｉ

式（Ｉ）の化合物の生物活性

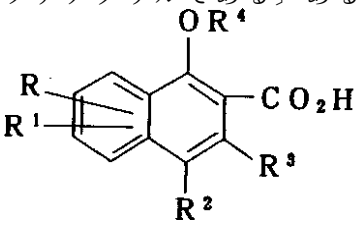
実施例	化　合　物	ヒトD3受容体K_iへの〔^{3}H〕スピペロン結合阻害(nM)	ヒトD2受容体K_iへの〔^{3}H〕スピペロン結合の阻害(nM)	ラットでの歩行活動の阻害 mg／kg SC
1	４－ブロモ－Ｎ－｛２－〔４－（2,3－ジクロロ－フェニル）－１－ピペラジニル〕エチル｝－１－メトキシ－２－ナフタレンカルボキサミド	8	＜10,000	30%
2	４－ブロモ－１－メトキシ－Ｎ－〔２－（４－フェニル－１－ピペラジニル）エチル〕－２－ナフタレンカルボキサミド	26	1507	44%

JP 3771581 B2 2006.4.26



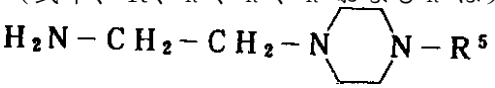
I

〔式中、RおよびR[1]は同一または異なって、それぞれが
水素、アルキル、アルコキシ、チオアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノであり；
R[2]はハロゲン、ニトロ、シアノ、SO_2NH-、アルキルまたはアルコキシであり；
R[3]は水素、ヒドロキシまたはメトキシであり；
R[4]は水素またはアルキルであり；そして
R[5]はアリール、２－、３－または４－ピリジニル、ハロゲンで置換された２－、３－または４－ピリジニル、２－ベンゾチアゾリル、２－ベンゾオキサゾリル、３－ベンゾ〔b〕チエニル、７－ベンゾ〔b〕フラニル、２－、３－、４－、５－、６－または７－インドリル、２－、３－、４－、５－、６－、７－または８－キノリニルあるいは１－ベンゾイソチアゾリルである〕あるいはその製薬上許容し得る酸付加塩は、式(II)の化合物



(II)

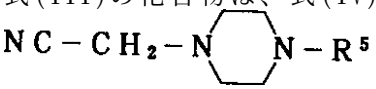
（式中、R、R[1]、R[2]、R[3]およびR[4]は先の定義のとおりである）を式(III)の化合物



(III)

（式中、R[5]は先の定義のとおりである）と例えばクロロギ酸イソブチルのようなカップリング試薬および例えばトリエチルアミン等のような塩基、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の存在下に例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン等のような溶媒中で約０℃で反応させて式(Ｉ)の化合物を生成させることによって製造される。好ましくは、反応は約０℃でテトラヒドロフラン中クロロギ酸イソブチルおよびトリエチルアミンを用いて実施される。

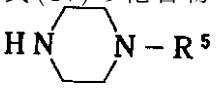
式(III)の化合物は、式(IV)の化合物



(IV)

（式中、R[5]は先の定義のとおりである）から、約０℃で例えば水素化アルミニウムリチウムのような還元剤および例えばテトラヒドロフランのような溶媒の存在下で式(III)の化合物を生成させることによって製造される。好ましくは、この反応は約０℃でテトラヒドロフラン中で水素化リチウムアルミニウムを用いて実行する。

式(IV)の化合物は、式(Ｖ)の化合物



(V)

（式中、R[5]は先の定義のとおりである）および式(VI)の化合物

Hal-CH_2-CN (VI)

（式中、Halはハロゲンである）から、室温乃至溶媒の還流温度位のところで例えばアルカリ金属炭素塩もしくは水酸化物例えば炭酸カリウムあるいはアルカリ土類金属炭酸塩もしくは水酸化物のような塩基および例えばアセトニトリル等のような溶媒の存在下で、式(IV)の化合物を生成させることによって製造される。好ましくは、この反応はほぼ還流温度でアセトニトリル中で炭酸カリウムを用いて実行する。

式(II)、式(Ｖ)および式(VI)の化合物は既知であるか、または当該技術分野で知られてい

る方法により製造可能である。
本発明の化合物は様々な経口用および非経口用剤形で調製し、投与することができる。それで、本発明の化合物は、注射によりすなわち静脈内、筋肉内、皮肉、皮下、十二指腸内または腹腔内に投与できる。また、本発明の化合物は吸入法によって例えば鼻腔内に投与することもできる。更に、本発明の化合物は経皮投与することもできる。以下に述べる剤形は活性成分として式(Ｉ)の化合物または式(Ｉ)の化合物の相当する製薬上許容し得る塩を含有し得ることが当業者に明白であろう。
本発明の化合物から医薬組成物を製造するには、製造上許容し得る担体は固体または液体のいずれでもよい。固状製剤には、散剤、錠剤、ピル、カプセル剤、カシエ剤、坐剤および分散顆粒剤が包含される。固体担体は、希釈剤、着香剤、結合剤、保存剤、錠剤崩壊剤またはカプセル充填剤としても作用を奏することができる物質の１種または２種以上であってよい。
散剤では、担体は、微粉活性成分と混合物をなしている微粉固体である。
錠剤では、活性成分は適当な割合で、必要な結合性を有する担体と混和し、所望の形状、サイズに圧縮する。
散剤および錠剤は、好ましくは活性化合物を５もしくは10乃至約70％含有している。適当な担体には、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、乳糖、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、カカオ脂等がある。「製剤」なる用語は、活性化合物とカプセルを提供する担体としてのカプセル充填物質との処方物を包含することが企図され、そこでは他の担体を伴うかまたは伴わない活性成分が担体によって包囲され、それ故に関連性がある。同様に、カシエ剤およびトローチ剤も包含される。錠剤、散剤、カプセル剤、丸剤、カシエ剤およびトローチ剤は、経口投与に適した固体剤形として使用し得る。
坐剤の製造において、例えば脂肪酸グリセリドの混合物またはカカオ脂のような低融点ワックスをまず初めに溶かし、撹拌などによってその中に活性成分を均質に分散せしめる。溶融均質混合物を通常の大きさの型に注入し、冷却し、これによって固化させる。
液状製剤には、液剤、懸濁剤および乳剤例えば水剤あるいは水－プロピレングリコール液剤が包含される。非経口注射のために、液剤は水性ポリエチレングリコール溶液で溶液に処方することができる。
経口用に適した水性溶剤は、活性成分を水に溶解し、所望により適当な着色剤、着香剤、安定剤および粘稠化剤を添加することによって製造することができる。
経口用に適した水性懸濁剤は、例えば天然または合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースのような粘稠物質およびその他の周知の懸濁剤と一緒に、微細な活性成分を水に分散させることにより製造することができる。
使用直前に、経口投与のための液状製剤に変換することを企図している固状製剤もまた包含される。このような液状剤形には液剤、懸濁剤および乳剤が包含される。これらの製剤は、活性成分に加えて、着色剤、着香剤、安定剤、緩衝剤、人工および天然甘味料、分散剤、粘稠化剤、可溶化剤等を含有していてもよい。
医薬製剤は、単位剤形であるのが好ましい。この剤形では、製剤は適切な量の活性成分を含有する単位投与量に小分けされている。単位剤形は、包装製剤、個別量の製剤を含むパッケージ、例えば小包装した錠剤、カプセル剤およびバイアルまたはアンプル中の散剤であってよい。また、単位剤形はカプセル剤、錠剤、カシエ剤またはトローチ剤それ自体であってもよいし、あるいは包装された形態での適当な数量のこれらの剤のいずれであってもよい。
単位投与量製剤中の活性成分の量は、特別な適用例および活性成分の効力に従って変えることができるし、または１mg乃至1000mg、好ましくは10mg乃至100mgに調節することもできる。所望により、組成物はその他の適合可能な治療薬を含有していてもよい。
抗精神病薬としての治療用途において、本発明の製薬方法で用いられる化合物は約１mg～約50mg／kg／日の初回投与量で投与される。約５mg～約25mg／kgの一日量の範囲が好まし

い。しかし、投与量は患者の要求、処置中の症状の程度および使用している化合物に基づいて変化させることができる。特別な状態に対する適切な投与量の決定は当業者がなし得る範囲内にある。一般には、化合物の適量よりも低い少な目の投与量で処置を始める。その後に、投与量を事情に応じて適量に達するまで、小量ずつの増加量で増加させる。所望により、便宜上、１日投与量全量を部分量に分けてその日の間に投与することもできる。

〔発明を実施するための最良の形態〕

以下の限定を企図しない実施例により、本発明の化合物を製造する好ましい方法を具体的に説明する。

実施例　１

４－ブロモ－Ｎ－｛２－〔４－（2,3－ジクロロフェニル）－１－ピペラジニル〕エチル｝－１－メトキシ－２－ナフタレンカルボキサミド

工程Ａ：４－（2,3－ジクロロフェニル）－１－ピペラジンアセトニトリルの製造

2,3－ジクロロフェニルピペラジン（5.0ｇ、0.0216mol）、クロロアセトニトリル（1.37mL、0.0216mol）および炭酸カリウム（K_2CO_3）（14.95ｇ、0.108mol）をアセトニトリル中で合し、18時間加熱還流する。反応混合物を真空濃縮し、得られた残留物を水（H_2O）とジクロロメタンとの間で分配する。有機層を乾燥し(硫酸ナトリウム)、濃縮すると黄色固体として標記化合物5.45ｇが得られる。融点89～92℃。

工程Ｂ：４－（2,3－ジクロロフェニル）－１－ピペラジンエタンアミンの製造

乾燥テトラヒドロフラン（50mL）中の４－（2,3－ジクロロフェニル）－１－ピペラジンアセトニトリル（5.45ｇ、0.0202mol）の溶液を０℃で乾燥テトラヒドロフラン（50ml）中の水素化アルミニウムリチウム（$LiAlH_4$）の懸濁液に滴加する。懸濁液を０℃で３時間撹拌し、次いで２Ｎ水酸化ナトリウム（NaOH）を滴加する。混合物をセライト（Celite）を通して濾過し、真空濃縮すると黄色油として標記化合物5.7ｇが得られる。

工程Ｃ：４－ブロモ－Ｎ－｛２－〔４－（2,3－ジクロロフェニル）－１－ピペラジニル〕エチル｝－１－メトキシ－２－ナフタレンカルボキサミドの製造

トリエチルアミン（1.24mL、8.87mmol）およびクロロギ酸イソブチル（0.50mL、3.9mmol）を０℃で乾燥テトラヒドロフラン（20mL）中の１－メトキシ－４－ブロモ－２－ナフトエ酸（欧州特許出願公開EP 0 539 281 A1）に加え、１時間撹拌する。この混合した無水物に、乾燥テトラヒドロフラン（５mL）中の４－（2,3－ジクロロフェニル）－１－ピペラジンエタンアミン（0.97ｇ、3.55mmol）を加え、混合物を徐々に室温に加温しながら、18時間撹拌を続ける。反応混合物を飽和塩化ナトリウム（NaCl）で洗い、乾燥し（硫酸ナトリウム）、濃縮すると白色固体として標記化合物0.27ｇが得られる。融点137℃。

適切な出発物質を使用して、実施例１に類似した方法で、次のとおり式(Ｉ)を有する対応する化合物を製造する。

実施例　２

４－ブロモ－１－メトキシ－Ｎ－〔２－（４－フェニル－１－ピペラジニル）エチル〕－２－ナフタレンカルボキサミド；融点112～114℃。

実施例　３

４－ブロモ－１－メトキシ－Ｎ－〔２－（４－ピリジン－２－イル－１－ピペラジニル）エチル〕－２－ナフタレンカルボキサミド；融点201℃。

実施例　４

４－ブロモ－１－メトキシ－Ｎ－｛２－〔４－（２－メトキシフェニル）－１－ピペラジニル〕エチル｝－２－ナフタレンカルボキサミド；融点198℃。

実施例　５

４－ブロモ－１－メトキシ－Ｎ－｛２－〔４－（２－プロピルスルファニルフェニル）－１－ピペラジニル〕エチル｝－２－ナフタレンカルボキサミド；融点206℃。

実施例　６

４－ブロモ－１－メトキシ－Ｎ－〔２－（４－ｏ－トリル－１－ピペラジニル）エチル〕－２－ナフタレンカルボキサミド；融点190℃。

実施例　７

４－ブロモ－Ｎ－｛２－〔４－（2,3－ジメチルフェニル）－１－ピペラジニル〕エチル｝－１－メトキシ－２－ナフタレンカルボキサミド；融点192℃。

実施例　8

４－ブロモ－Ｎ－｛２－〔４－（２－クロロフェニル）－１－ピペラジニル〕エチル｝－１－メトキシ－２－ナフタレンカルボキサミド；融点158℃。

実施例　9

４－ブロモ－Ｎ－｛２－〔４－（３－クロロフェニル）－１－ピペラジニル〕エチル｝－１－メトキシ－２－ナフタレンカルボキサミド；融点113～114℃。

実施例　10

４－ブロモ－Ｎ－｛２－〔４－（４－クロロフェニル）－１－ピペラジニル〕エチル｝－１－メトキシ－２－ナフタレンカルボキサミド；融点153℃。

実施例　11

４－ブロモ－Ｎ－｛２－〔４－（３－クロロ－２－メチルフェニル）－１－ピペラジニル〕エチル｝－１－メトキシ－２－ナフタレンカルボキサミド；融点143℃。

実施例　12

４－ブロモ－１－エトキシ－Ｎ－｛２－〔４－（２－メトキシフェニル）－１－ピペラジニル〕エチル｝－２－ナフタレンカルボキサミド；融点130℃。

実施例　13

４－ブロモ－１－エトキシ－Ｎ－〔２－（４－ピリジン－２－イル－１－ピペラジニル）エチル〕－２－ナフタレンカルボキサミド；融点100～104℃。

実施例　14

４－シアノ－１－メトキシ－Ｎ－〔２－（４－フェニル－１－ピペラジニル）エチル〕－２－ナフタレンカルボキサミド

実施例　15

Ｎ－｛２－〔４－（1,2－ベンゾイソチアゾール－３－イル）－１－ピペラジニル〕エチル｝－４－ブロモ－１－メトキシ－２－ナフタレンカルボキサミド；融点125～126℃。

実施例　16

Ｎ－｛２－〔４－（７－ベンゾフラニル）－１－ピペラジニル〕エチル｝－４－ブロモ－１－メトキシ－２－ナフタレンカルボキサミド

実施例　17

Ｎ－〔２－（４－ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－３－イル－１－ピペラジニル）エチル〕－４－ブロモ－１－メトキシ－２－ナフタレンカルボキサミド

フロントページの続き

(51)Int.Cl. FI
Ａ６１Ｐ 25/30 (2006.01) Ａ６１Ｐ 25/30

(72)発明者 ケステン，スーザン・ロス
アメリカ合衆国ミシガン州 ４８１０５．アンアーバー．ブルーイツトドライブ３３２０
(72)発明者 ワイズ，ロレンス・デイビツド
アメリカ合衆国ミシガン州 ４８１０５．アンアーバー．バリスター１２４１
(72)発明者 ライト，ジヨナサン
アメリカ合衆国ミシガン州 ４８１０４．アンアーバー．フアーンウツド２３１１

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 特開平５－３３１１３５（ＪＰ，Ａ）
国際公開第９３／２１１７９（WO，Ａ１）
国際公開第９３／１６０７３（WO，Ａ１）
特開平２－１５０５９（ＪＰ，Ａ）
仏国特許出願公開第２６９３７２２（ＦＲ，Ａ１）
米国特許第３８４６４３０（ＵＳ，Ａ）
仏国特許出願公開第１５４３９４４（ＦＲ，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D295/12
A61K 31/495
CA(STN)
CAOLD(STN)
REGISTRY(STN)