

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4593879号
(P4593879)

(45) 発行日 平成22年12月8日 (2010. 12. 8)

(24) 登録日 平成22年9月24日 (2010. 9. 24)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 453/02 (2006. 01)

C O 7 D 453/02

A 6 1 K 31/439 (2006. 01)

A 6 1 K 31/439

A 6 1 K 31/4985 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4985

A 6 1 P 1/04 (2006. 01)

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/08 (2006. 01)

A 6 1 P 1/08

請求項の数 3 (全 20 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-585441 (P2002-585441)
 (86) (22) 出願日 平成14年3月30日 (2002. 3. 30)
 (65) 公表番号 特表2004-529936 (P2004-529936A)
 (43) 公表日 平成16年9月30日 (2004. 9. 30)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/003582
 (87) 国際公開番号 W02002/088143
 (87) 国際公開日 平成14年11月7日 (2002. 11. 7)
 審査請求日 平成17年3月30日 (2005. 3. 30)
 (31) 優先権主張番号 101 21 215.1
 (32) 優先日 平成13年4月30日 (2001. 4. 30)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

前置審査

(73) 特許権者 591032596
 メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ
 ト ベシュレンクテル ハフツング
 Merck Patent Gesell
 schaft mit beschrae
 nkter Haftung
 ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ
 ルムシュタット フランクフルター シュ
 トラーセ 250
 Frankfurter Str. 25
 O, D-64293 Darmstadt
 , Federal Republic o
 f Germany

(74) 代理人 100102842
 弁理士 葛和 清司

最終頁に続く

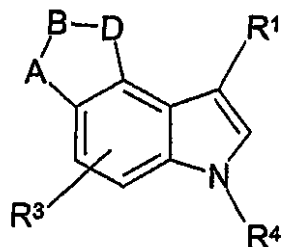
(54) 【発明の名称】 ニコチン性アセチルコリンレセプターリガンドおよび／またはセロトニン作動性リガンドとしての
 のジヒドロイミダゾ [4, 5-e] インドールおよび7H-ピロロ [3, 2-f] キノキサリン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I

【化 1】



I

式中、

A - B - D は、 $-NR^6 - CR^2 = N -$ 、 $-N = CR^2 - NR^6$ - または $-N = CR^7 - CR^8 = N -$ であり、

R^1 は、1 - アザビシクロ [2.2.2] オクト - 3 - イルであり、

R^2 は、H、A、cycloalkyl、 $-(CH_2)_n - N(R^5)_2$ 、 $-(CH_2)_n - OR^5$ 、 $-(CH_2)_n - Ar$ または $-(CH_2)_n - Het$ であり、

R^3 は、H であり、

R^4 は、H であり、

R^5 は、H または A であり、

R^6 は、Hであり、

R^7 は、H、Aまたは $-(CH_2)_n-Ar$ であり、

R^8 は、Hであり、

A は、1～10個の炭素原子を有する、直鎖状または分枝状アルキル基であり、

Ar は、フェニル、ナフチルまたはピフェニルであり、この各々は、非置換であるか、またはHal、A、 OR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 NO_2 、CN、 $COOR^5$ 、 $CON(R^5)_2$ 、 NR^5COR^5 、 $NR^5CON(R^5)_2$ 、 NR^5SO_2A 、 COR^5 、 SO_2NR^5 または $S(O)_m A$ により単置換もしくは多置換されており、

cycloalkyl は、3～10個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、

Hal は、F、Cl、Br または I であり、

Het は、5～10員環の、飽和、不飽和または芳香族単環式または二環式複素環式基であり、これは、1～4個のNおよび/または1～4個のSおよび/または1～4個のO原子を含むことができ、ここで、複素環式基は、Hal、A、 $-[C(R^5)_2]_o-Ar$ 、 $-[C(R^5)_2]_o-cycloalkyl$ 、 OR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 NO_2 、CN、 $COOR^5$ 、 $CON(R^5)_2$ 、 NR^5COA 、 $NR^5CON(R^5)_2$ 、 NR^5SO_2A 、 COR^5 、 SO_2NR^5 または $S(O)_m A$ および/またはカルボニル酸素により単置換、二置換または三置換されていてもよく、

n は、0、1、2、3、4、5、6、7または8であり、

m は、1または2であり、

o は、0、1、2、3または4である、

で表される化合物並びにこれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物。

【請求項2】

a) 9-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)-7H-ピロロ[3,2-f]キノキサリン、

b) {2-[8-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)-3,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-e]インドール-2-イル]エチル}ジメチルアミン、

c) 8-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)-2-(6-メトキシ-1H-インドール-3-イルメチル)-3,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-e]インドール、

d) 8-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)-2-(2-イミダゾール-1-イルエチル)-3,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-e]インドール、

e) 8-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)-2-ピリジン-3-イル-3,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-e]インドール

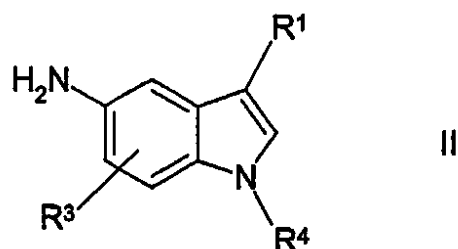
である、請求項1に記載の式Iで表される化合物またはこれらの生理学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物。

【請求項3】

請求項1または2に記載の式Iで表される化合物、並びにこれらの塩および溶媒和物の製造方法であって、前記化合物において、

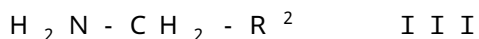
a) A-B-Dが、 $-NR^6-CR^2=N$ または $-N=CR^2-NR^6$ である場合に、式II

【化2】



式中、 R^1 、 R^3 および R^4 は、請求項1において定義した通りである、

で表される化合物を、式 I I I



式中、

R^2 は、請求項 1 において定義した通りである、

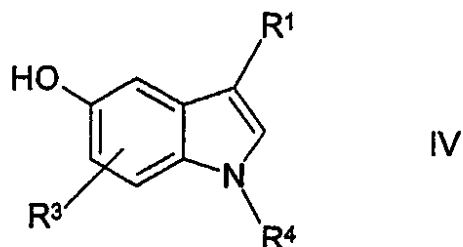
で表される化合物と、酸化剤の存在下で反応させ、

所望により、基 $\text{R}^1 = \text{H}$ を、請求項 1 において定義した他の基 R^1 に変換すること、

または

b) $\text{A} - \text{B} - \text{D}$ が、 $-\text{N} = \text{CR}^7 - \text{CR}^8 = \text{N} -$ である場合に、式 I V

【化 3】

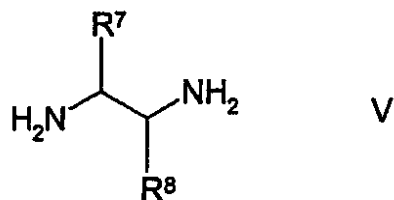


10

式中、 R^1 、 R^3 および R^4 は、請求項 1 において定義した通りである、

で表される化合物を、式 V

【化 4】



20

式中、

R^7 および R^8 は、請求項 1 において定義した通りである、

で表される化合物と、酸化剤の存在下で反応させ、

所望により、基 $\text{R}^1 = \text{H}$ を、請求項 1 において定義した他の基 R^1 に変換し、

および / または

得られた式 I で表される塩基を、酸での処理によりこの塩の 1 種に変換すること
を特徴とする、前記方法。

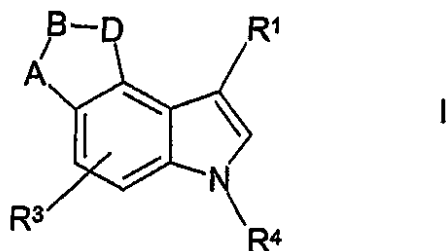
【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、式 I

【化 1】



40

式中、

$\text{A} - \text{B} - \text{D}$ は、 $-\text{NR}^6 - \text{CR}^2 = \text{N} -$ 、 $-\text{N} = \text{CR}^2 - \text{NR}^6 -$ または $-\text{N} = \text{CR}^7 - \text{CR}^8 = \text{N} -$ であり、

R^1 は、 H または Het^1 であり、

R^2 は、 H 、 A 、cycloalkyl、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{OR}^5$

50

、 $-(CH_2)_n-Ar$ または $-(CH_2)_n-Het$ であり、

R^3 は、H、Hal、OH、OAまたは $O-(CH_2)_n-Ar$ であり、

R^4 は、H、Aまたは $-(CH_2)_n-Ar$ であり、

R^5 は、HまたはAであり、

【0002】

R^6 、 R^7 および R^8 は、各々、互いに独立して、H、Aまたは $-(CH_2)_n-Ar$ であり、

R^7 および R^8 はともに、代替的に、3～6個の炭素原子を有するアルキレンであり、

Aは、1～10個の炭素原子を有する、直鎖状または分枝状アルキル基であり、

Arは、フェニル、ナフチルまたはピフェニルであり、この各々は、非置換であるか、またはHal、A、 OR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 NO_2 、CN、 $COOR^5$ 、 $CON(R^5)_2$ 、 NR^5COR^5 、 $NR^5CON(R^5)_2$ 、 NR^5SO_2A 、 COR^5 、 SO_2NR^5 または $S(O)_mA$ により単置換もしくは多置換されており、

cycloalkylは、3～10個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、

Halは、F、Cl、BrまたはIであり、

【0003】

Hetは、5～10員環の、飽和、不飽和または芳香族単環式または二環式複素環式基であり、これは、1～4個のNおよび/または1～4個のSおよび/または1～4個のO原子を含むことができ、ここで、複素環式基は、Hal、A、 $-[C(R^5)_2]_o-Ar$ 、 $-[C(R^5)_2]_o-cycloalkyl$ 、 OR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 NO_2 、CN、 $COOR^5$ 、 $CON(R^5)_2$ 、 NR^5COA 、 $NR^5CON(R^5)_2$ 、 NR^5SO_2A 、 COR^5 、 SO_2NR^5 または $S(O)_mA$ および/またはカルボニル酸素により単置換、二置換または三置換されていてもよく、

Het¹は、5～10員環の、飽和、不飽和または芳香族単環式、二環式または三環式複素環式基であり、これは、少なくとも1個のN原子を含み、ここで、複素環式基は、Hal、A、 OR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 NO_2 、CNおよび/またはカルボニル酸素により単置換、二置換または三置換されていてもよく、

nは、0、1、2、3、4、5、6、7または8であり、

mは、1または2であり、

oは、0、1、2、3または4である、

で表されるジヒドロイミダゾ[4,5-e]インドールおよび7H-ピロロ[3,2-f]キノキサリン誘導体並びにこれらの生理学的に許容し得る塩並びに溶媒和物に関する。

【0004】

本発明は、価値ある特性を有する新規な化合物、特に医薬の製造のために用いることができる化合物を見出す目的を有していた。

式Iで表される化合物並びにこれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物は、これらが中枢神経系に対して作用するため、良好に耐容され、価値ある薬理学的特性を有することが見出された。この化合物は、ニコチン性アセチルコリンレセプターリガンドおよび/またはセロトニン作動性(serotonergic)リガンドである。

【0005】

良好に特徴づけられた群のアセチルコリンレセプターの中で、いくつかの要素は、中枢神経系のある障害に関連した。アセチルコリンレセプター群と相互作用することができる既知の活性成分は、例えば、ピロカルピン、ニコチン、ロベリンおよびエピバチジンである。

これらのニコチン性アセチルコリンレセプターを、これらが存在する部位に依存して、2つの主要な群に分けることができる。

【0006】

第1の群は、神経筋レセプターを含む。これらは、 (α_1, α_1) および (α_1, α_1) レセプターにさらに分割される。第2の群は、神経節中に見出される神経性ニコチン性アセチルコリンレセプターを含む。これらにおいて、 $(\alpha_2 - \alpha_5)$ レセプター

10

20

30

40

50

および (2 - 9) レセプターの間で区別がなされる。これに関して、また、"Basic Neurochemistry", Siegel et al. 編、Raven Press, New York, 1993 参照。

【 0 0 0 7 】

式 I で表される物質は、これらのレセプターの各々に相互作用することができる。式 I で表される物質は、ニコチン性 γ レセプターと特に良好に相互作用する。

ニコチン性 γ レセプターとの相互作用のインビトロでの証拠は、例えば、J.M. Ward et al., FEB 1990, 270, 45-48 または D.R.E. Macallan, FEB 1998, 226, 357-363 と同様にして得ることができる。

ニコチン性レセプターについてのさらなるインビトロ試験は、F.E. D'Amour et al., Manual for Laboratory Work in Mammalian Physiology, 第 3 版、The University of Chicago Press (1965), W. Sihver et al., Neuroscience 1998, 85, 1121-1133 または B. Lattli et al., J. Med. Chem. 1999, 42, 2227-2234 に記載されている。

【 0 0 0 8 】

セロトニン作動性リガンドは、5 - H T ₃ レセプターおよび / または 5 - H T ₆ レセプターのリガンドである。

5 - H T ₆ レセプターは、5 - H T レセプターの下位のファミリーを形成する。またセロトニンとして知られている、神経伝達物質 5 - ヒドロキシトリプトアミン (5 - H T) は、作用が、本発明者が現在知る限り、13 G - タンパク質結合レセプターおよびイオンチャンネルを含む、レセプターのファミリーにより支持される、脳における重要な調節神経伝達物質である。

【 0 0 0 9 】

脳中のセロトニン 5 - H T ₆ レセプターの最大の密度は、嗅結節中に、側坐核中に、線条中に、歯状回中におよび海馬の C A 1 - 3 領域中に見出される。これらの領域は、精神医学的障害、例えば統合失調症または抑うつ症において、特に大きい程度に関与する。さらに、動物実験から、5 - H T ₆ アンチセンスオリゴヌクレオチドの投与により、ドーパミンアゴニストのものに対応する行動症候群が生じることが知られている。さらに、ドーパミン作動性神経伝達物質系の機能亢進は、統合失調症において病態生理学的に保護される (統合失調症のドーパミン仮説) 。しかし、ドーパミン系の機能不全はまた、抑うつ症の種々の臨床的形態において見出された。さらに、多数の確立され、また臨床的实际におけるこれらの精神医学的障害の治療のために用いられる一層最近の治療剤は、5 - H T ₆ レセプターに結合する。特に、ここで、異型の神経弛緩薬 (例えばクロザピン) および三環系抗うつ剤 (例えばアミトリプチリン) を述べることができる。

【 0 0 1 0 】

さらに、動物実験を伴う研究において、脳中の 5 - H T ₆ レセプターが、コリン作動性神経伝達を制御することが見出された。コリン作動薬は、記憶障害、例えばアルツハイマー病を伴う疾患において用いられる。

【 0 0 1 1 】

5 - H T ₃ レセプターの阻害剤としての、式 I で表される化合物の効能を、Richardson et al., Nature 1985, 316, 126 の方法により、または、Watling et al., European J. Pharmacol. 1988, 149, 397 の方法により決定することができる。ここで、この化合物は、5 - H T ₃ レセプターにおけるセロトニンの作用、例えばセロトニンにより誘発されたベゾルド - ジャリッシュ (Bezold-Jarisch) 反射を中和する (方法は、J. Pharm. Pharmacol., 1980, 40, 301-302 および Nature 316, 126-131 参照) 。さらに、これらの化合物は、選択的 5 - H T ₃ リガンドとして知られている、物質 ³ H - G R 6 5 6 3 0 を、ラットの嗅内皮質からの均一にした組織から除外する (Europ. J. Pharmacol., 1989, 159, 157-164 参照) 。

【 0 0 1 2 】

従って、式 I で表される物質で処置することができる疾患には、精神病、統合失調症、抑うつ症、不安状態、痴呆、特にアルツハイマー病およびレーヴィ体痴呆、神経変性 (neurodegenerative) 障害、パーキンソン病、筋萎縮側索硬化、ハンティングトン病、ツレッ

10

20

30

40

50

ト症候群、学習および記憶拘束、過食症、神経性食欲不振または他の摂食障害、強迫行動、月経前症候群、年齢により誘発される記憶障害およびニコチン依存症における離脱症状の改善が含まれる。これらの神経保護作用により、式 I で表される化合物は、発作および有毒化合物による脳損傷において用いられる。従って、式 I で表される化合物およびこれらの生理学的に許容し得る塩は、中枢神経系の疾患のための治療的活性成分として好適である。

【 0 0 1 3 】

この化合物は、過剰の循環するセロトニンまたはセロトニン作動性機能亢進により特徴づけられる障害の処置に適する。これらには、特に、精神病、悪心および嘔吐（例えば癌疾患の化学療法的または放射線療法的処置の間に生じる）、過敏性大腸症候群、痴呆または他の認識性障害、片頭痛および耽溺疾患が含まれる。

10

【 0 0 1 4 】

式 I で表される化合物並びにこれらの塩および溶媒和物はまた、他の医薬活性成分の製造のための中間体として好適である。

本発明は、式 I で表される化合物およびこれらの生理学的に許容し得る酸付加塩に関する。本発明はまた、これらの化合物の溶媒和物、例えば水和物またはアルコールに関する。

【 0 0 1 5 】

用語「式 I で表される化合物の溶媒和物」は、相互の引力のために形成される、式 I で表される化合物上への不活性溶媒分子の付加 (adduct) を意味するものと解釈される。溶媒和物は、例えば、一水和物もしくは二水和物またはアルコール、例えばメタノールもしくはエタノールとの付加化合物である。

20

【 0 0 1 6 】

不斉炭素原子を有し、異なる形状を有することができる基を、基 $R^1 \sim R^4$ 、例えば R^1 について 1 - アザピシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イルにより導入した場合にも、式 I で表される化合物は、種々の光学的に活性な形態で、あるいはまたラセミ体またはラセミ体混合物として存在することができる。

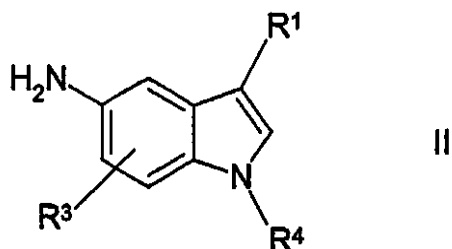
【 0 0 1 7 】

本発明は、請求項 1 に記載の式 I で表される化合物およびこれらの塩および溶媒和物並びに、式 I で表される化合物、並びにこれらの塩および溶媒和物の製造方法であって、前記化合物において、

30

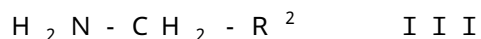
a) $A - B - D$ が、 $-NR^6 - CR^2 = N$ - または $-N = CR^2 - NR^6 -$ である場合に、式 I I

【化 2】



40

式中、 R^1 、 R^3 および R^4 は、請求項 1 において定義した通りである、
で表される化合物を、式 I I I



式中、

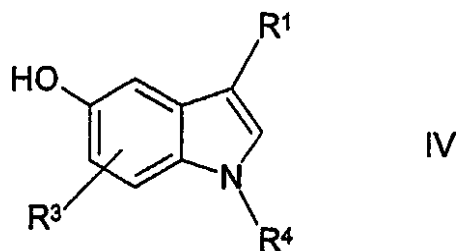
R^2 は、請求項 1 において定義した通りである、
で表される化合物と、酸化剤の存在下で反応させ、
所望により、基 $R^1 = H$ を、請求項 1 において定義した他の基 R^1 に変換すること、
または

【 0 0 1 8 】

50

b) A - B - D が、 $-N = CR^7 - CR^8 = N -$ である場合に、式 I V

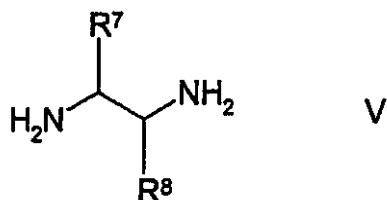
【化 3】



10

式中、 R^1 、 R^3 および R^4 は、請求項 1 において定義した通りである、
で表される化合物を、式 V

【化 4】



式中、

20

R^7 および R^8 は、請求項 1 において定義した通りである、
で表される化合物と、酸化剤の存在下で反応させ、
所望により、基 $R^1 = H$ を、請求項 1 において定義した他の基 R^1 に変換し、
および / または
得られた式 I で表される塩基を、酸での処理によりこの塩の 1 種に変換すること
を特徴とする、前記方法に関する。

【0019】

本発明はまた、医薬活性成分としての、請求項 1 の式 I で表される化合物並びにこれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物に関する。

本発明は、同様に、ニコチン性アセチルコリンレセプターのリガンドとしての、請求項 1 の式 I で表される化合物およびこれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物に関する。

30

【0020】

本発明は、同様に、セロトニン作動性リガンドとしての、請求項 1 の式 I で表される化合物およびこれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物に関する。

2 回以上出現し得るすべての基、例えば A または Hal について、これらの意味は、互いに独立している。

【0021】

A は、1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状アルキルであり、好ましくは、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個の炭素原子を有する。1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキルは、好ましくは、メチル、さらにエチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、sec - ブチルまたは tert - ブチル、さらにまた n - ペンチル、1 - 、2 - または 3 - メチルブチル、n - ヘキシル、1 - 、2 - 、3 - または 4 - メチルペンチル、n - ヘプチル、1 - 、2 - 、3 - または 4 - エチルペンチル、n - オクチル、n - ノニルまたは n - デシルである。

40

アルキルは、特に好ましくはメチルである。

【0022】

3 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキレンは、プロピレン、ブチレン、ペンチレンまたはヘキシレンである。アルキレンは、特に好ましくはブチレンである。

Ar は、フェニル、ナフチルまたはピフェニルであり、この各々は、非置換であるか、

50

または H a l 、 A 、 OR^5 、 $\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 NO_2 、 CN 、 COOR^5 、 $\text{CON}(\text{R}^5)_2$ 、 NR^5COR^5 、 $\text{NR}^5\text{CON}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{A}$ 、 COR^5 、 SO_2NR^5 または $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ により単置換もしくは多置換されており、ここで、 A は、前に示した意味の 1 つを有し、 R^5 および m は、以下に示す意味の 1 つを有する。

【0023】

Ar は、好ましくは、非置換であるか、または置換フェニル、ナフチルまたはビフェニル、特に好ましくは、フェニル、 o -、 m -または p -トリル、 o -、 m -または p -エチルフェニル、 o -、 m -または p -プロピルフェニル、 o -、 m -または p -イソプロピルフェニル、 o -、 m -または p -tert-ブチルフェニル、 o -、 m -または p -トリフルオロメチルフェニル、 o -、 m -または p -アミノフェニル、 o -、 m -または p -ヒドロキシフェニル、 o -、 m -または p -ニトロフェニル、 o -、 m -または p -(トリフルオロメトキシ)-フェニル、 o -、 m -または p -シアノフェニル、 o -、 m -または p -メトキシフェニル、 o -、 m -または p -エトキシフェニル、 o -、 m -または p -フルオロフェニル、 o -、 m -または p -ブロモフェニル、 o -、 m -または p -クロロフェニル、 o -、 m -または p -(ジフルオロメトキシ)フェニル、 o -、 m -または p -(フルオロメトキシ)フェニル、さらに好ましくは、2, 3-, 2, 4-, 2, 5-, 2, 6-, 3, 4-または3, 5-ジフルオロフェニル、2, 3-, 2, 4-, 2, 5-, 2, 6-, 3, 4-または3, 5-ジクロロフェニル、2, 3-, 2, 4-, 2, 5-, 2, 6-, 3, 4-または3, 5-ジブロモフェニル、2-クロロ-3-メチル、2-クロロ-4-メチル、2-クロロ-5-メチル、2-クロロ-6-メチル、2-メチル-3-クロロ、2-メチル-4-クロロ、2-メチル-5-クロロ、2-メチル-6-クロロ、3-クロロ-4-メチル、3-クロロ-5-メチルまたは3-メチル-4-クロロフェニル、2-ブロモ-3-メチル、2-ブロモ-4-メチル、2-ブロモ-5-メチル、2-ブロモ-6-メチル、2-メチル-3-ブロモ、2-メチル-4-ブロモ、2-メチル-5-ブロモ、2-メチル-6-ブロモ、3-ブロモ-4-メチル、3-ブロモ-5-メチルまたは3-メチル-4-ブロモフェニル、2, 4-または2, 5-ジニトロフェニル、2, 5-または3, 4-ジメトキシフェニル、3-ニトロ-4-クロロフェニル、2, 3, 4-, 2, 3, 5-, 2, 3, 6-, 2, 4, 6-または3, 4, 5-トリクロロフェニル、2, 4, 6-トリ-tert-ブチルフェニル、さらに好ましくは、2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル、3, 5-ジ(トリフルオロメチル)フェニル、2, 5-ジメチルフェニル、2-ヒドロキシ-3, 5-ジクロロフェニル、2-フルオロ-5-または4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル、4-クロロ-2-または4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-、2-クロロ-4-または2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル、4-ブロモ-2-または4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)フェニル、 p -ヨードフェニル、2-ニトロ-4-メトキシフェニル、2, 5-ジメトキシ-4-ニトロフェニル、2-メチル-5-ニトロフェニル、2, 4-ジメチル-3-ニトロフェニル、4-フルオロ-3-クロロフェニル、4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル、2-フルオロ-4-ブロモフェニル、2, 5-ジフルオロ-4-ブロモフェニル、2, 4-ジクロロ-5-メチルフェニル、3-ブロモ-6-メトキシフェニル、3-クロロ-6-メトキシフェニル、2-メトキシ-5-メチルフェニルまたは2, 4, 6-トリイソプロピルフェニルである。

【0024】

Ar は、特に好ましくは、即ち $n = 0$ である $-(\text{CH}_2)_n-\text{Ar}$ は、フェニルまたは o -メトキシフェニルである。 $n = 0$ である $-(\text{CH}_2)_n-\text{Ar}$ は、極めて特に好ましくはフェニルである。

$-(\text{CH}_2)_n-\text{Ar}$ は、 Ar が、前に示した意味の 1 つであり、 n が、1、2、3、4、5、6、7 または 8 である場合には、アリーラルキルである。 $n = 0$ である $-(\text{CH}_2)_n-\text{Ar}$ は、好ましくは、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルヘキシル、フェニルヘプチル、ナフチルメチル、ナフチルエチル、ナフチルプロピルまたはナフチルブチルである。 $-(\text{CH}_2)_n-\text{Ar}$

は、特に好ましくは、ベンジルまたはフェニルエチルである。

【0025】

3 ~ 10 個の炭素原子を有するシクロアルキルは、好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルまたは 2, 6, 6 - トリメチルピシクロ [3 . 1 . 1] ヘプチルである。

シクロアルキルは、同様に、単環式または二環式テルペン、好ましくは、すべての既知の立体異性体形態を含む、p - メンタン、メントール、ピナン、ボルナンもしくは樟脳、またはアダマンチルである。樟脳について、これは、L - 樟脳またはD - 樟脳のいずれかである。

シクロアルキルは、特に好ましくは、2, 6, 6 - トリメチルピシクロ [3 . 1 . 1] ヘプチルである。

【0026】

Hal は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素、特に好ましくはフッ素、塩素または臭素である。

Het は、5 ~ 10 員環の、飽和、不飽和または芳香族単環式または二環式複素環式基であり、これは、1 ~ 4 個の N および / または 1 ~ 4 個の S および / または 1 ~ 4 個の O 原子を含むことができ、ここで、複素環式基は、Hal、A、- [C (R⁵)₂]、- Ar、- [C (R⁵)₂]、- cycloalkyl、OR⁵、N (R⁵)₂、NO₂、CN、COOR⁵、CON (R⁵)₂、NR⁵COA、NR⁵CON (R⁵)₂、NR⁵SO₂A、COR⁵、SO₂NR⁵または S (O)_mA および / またはカルボニル酸素により単置換、二置換または三置換されていてもよく、ここで、A、Hal、Ar および cycloalkyl は、前に示した意味の 1 つを有し、R⁵、o および m は、以下に定義する通りである。

【0027】

Het は、好ましくは、置換もしくは非置換 2 - もしくは 3 - フリル、2 - もしくは 3 - チエニル、1 - 、2 - もしくは 3 - ピロリル、1 - 、2 - 、4 - もしくは 5 - イミダゾリル、3 - 、4 - もしくは 5 - ピラゾリル、2 - 、4 - もしくは 5 - オキサゾリル、3 - 、4 - もしくは 5 - イソキサゾリル、2 - 、4 - もしくは 5 - チアゾリル、3 - 、4 - もしくは 5 - イソチアゾリル、2 - 、3 - もしくは 4 - ピリジル、2 - 、4 - 、5 - もしくは 6 - ピリミジニル、さらに好ましくは、1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - 、- 4 - もしくは - 5 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - 、- 4 - もしくは - 5 - イル、1 - もしくは 5 - テトラゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾール - 4 - もしくは - 5 - イル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - もしくは - 5 - イル、1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - もしくは - 5 - イル、1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - もしくは - 5 - イル、1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - もしくは - 5 - イル、2 - 、3 - 、4 - 、5 - もしくは 6 - 2 H - チオピラニル、2 - 、3 - もしくは 4 - 4 H - チオピラニル、3 - もしくは 4 - ピリダジニル、ピラジニル、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - もしくは 7 - ベンゾフリル、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - もしくは 7 - ベンゾチエニル、1 - 、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - もしくは 7 - 1 H - インドリル、1 - 、2 - 、4 - もしくは 5 - ベンズイミダゾリル、1 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - もしくは 7 - ベンゾピラゾリル、2 - 、4 - 、5 - 、6 - もしくは 7 - ベンゾキサゾリル、3 - 、4 - 、5 - 、6 - もしくは 7 - ベンズイソキサゾリル、ベンゾ - 1, 3 - ジオキソール - 5 - イル、- 6 - イル、- 7 - イルもしくは - 4 - イル、2 - 、4 - 、5 - 、6 - もしくは 7 - ベンゾチアゾリル、4 - もしくは 5 - ベンゾチアジアゾリル、2 - 、4 - 、5 - 、6 - もしくは 7 - ベンズイソチアゾリル、4 - 、5 - 、6 - もしくは 7 - ベンズ - 2, 1, 3 - オキサジアゾリル、1 - 、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - もしくは 8 - キノリニル、1 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - もしくは 8 - イソキノリニル、1 - 、2 - 、3 - 、4 - もしくは 9 - カルバゾリル、1 - 、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - 、8 - もしくは 9 - アクリジニル、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - もしくは 8 - シンノリニル、2 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - もしくは 8 - キナゾリニルである。

【0028】

10

20

30

40

50

複素環式基はまた、部分的にまたは完全に水素化されていることができる。Hetは、従って、また、2,3-ジヒドロ-2-, -3-, -4-もしくは-5-フリル、2,5-ジヒドロ-2-, -3-, -4-もしくは-5-フリル、テトラヒドロ-2-もしくは-3-フリル、1,3-ジオキサラン-4-イル、テトラヒドロ-2-もしくは-3-チエニル、2,3-ジヒドロ-1-, -2-, -3-, -4-もしくは-5-ピロリル、2,5-ジヒドロ-1-, -2-, -3-, -4-もしくは-5-ピロリル、1-, 2-もしくは3-ピロリジニル、テトラヒドロ-1-, -2-もしくは-3-ピロリル、テトラヒドロ-1-, -2-もしくは-4-イミダゾリル、2,3-ジヒドロ-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-もしくは-7-1H-インドリル、2,3-ジヒドロ-1-, -2-, -3-, -4-もしくは-5-ピラゾリル、テトラヒドロ-1-, -3-もしくは-4-ピラゾリル、1,4-ジヒドロ-1-, -2-, -3-もしくは-4-ピリジル、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-, -2-, -3-, -4-, -5-もしくは-6-ピリジル、1,2,3,6-テトラヒドロ-1-, -2-, -3-, -4-, -5-もしくは-6-ピリジル、1-, 2-, 3-もしくは4-ピペリジニル、1-, 2-, 3-もしくは4-アゼパニル、2-, 3-もしくは4-モルホリニル、テトラヒドロ-2-, -3-もしくは-4-ピラニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジオキサン-2-, -4-もしくは-5-イル、ヘキサヒドロ-1-, -3-もしくは-4-ピリダジニル、ヘキサヒドロ-1-, -2-, -4-もしくは-5-ピリミジニル、1-, 2-もしくは3-ピペラジニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-もしくは-8-キノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-もしくは-8-イソキノリニルであることができる。

10

20

【0029】

Hetは、特に好ましくは、イミダゾール-1-イル、6-メトキシ-1H-インドール-3-イル、ピリジン-3-イルまたは4-メチルピペラジン-1-イルである。

$-(CH_2)_n-Het$ は、特に好ましくは、ピリジン-3-イル、6-メトキシ-1H-インドール-3-イルメチル、(4-メチル)ピペリジン-1-イルエチルまたはイミダゾール-1-イルエチルである。

【0030】

Het¹は、5~10員環の、飽和、不飽和または芳香族単環式、二環式または三環式複素環式基であり、これは、少なくとも1個のN原子を含み、ここで、複素環式基は、Hal、A、OR⁵、N(R⁵)₂、NO₂、CNおよび/またはカルボニル酸素により単置換、二置換または三置換されていてもよく、ここで、Aは、前に定義した通りであり、R⁵は、以下に定義する通りである。

30

【0031】

Het¹は、好ましくは、置換もしくは非置換1-, 2-もしくは3-ピロリル、1-, 2-, 4-もしくは5-イミダゾリル、3-, 4-もしくは5-ピラゾリル、2-, 3-もしくは4-ピリジル、2-, 4-, 5-もしくは6-ピリミジニル、さらに好ましくは、3-もしくは4-ピリダジニル、ピラジニル、1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-もしくは7-1H-インドリル、1-, 2-, 4-もしくは5-ベンズイミダゾリル、1-, 3-, 4-, 5-, 6-もしくは7-ベンゾピラゾリル、1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-もしくは8-キノリニル、1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-もしくは8-イソキノリニル、3-, 4-, 5-, 6-, 7-もしくは8-シンノリニル、1-, 4-, 5-, 6-, 7-もしくは8-フタラジニル、2-, 3-, 5-, 6-, 7-もしくは8-キノキサリニル、2-, 4-, 5-, 6-, 7-もしくは8-キナゾリニルである。

40

【0032】

複素環式基はまた、部分的にまたは完全に水素化されていることができる。Het¹は、従って、また、2,3-ジヒドロ-1-, -2-, -3-, -4-もしくは-5-ピロリル、2,5-ジヒドロ-1-, -2-, -3-, -4-もしくは-5-ピロリル、1-

50

、2 - もしくは3 - ピロリジニル、テトラヒドロ - 1 - 、 - 2 - もしくは - 3 - ピロリル、テトラヒドロ - 1 - 、 - 2 - もしくは - 4 - イミダゾリル、2, 3 - ジヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - 、 - 5 - 、 - 6 - もしくは - 7 - 1H - インドリル、2, 3 - ジヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - もしくは - 5 - ピラゾリル、テトラヒドロ - 1 - 、 - 3 - もしくは - 4 - ピラゾリル、1, 5 - ジヒドロイミダゾール - 4 - オン - 2 - もしくは - 5 - イル、1, 4 - ジヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - もしくは - 4 - ピリジル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - 、 - 5 - もしくは - 6 - ピリジル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - 、 - 5 - もしくは - 6 - ピリジル、1 - 、2 - 、3 - もしくは4 - ピペリジニル、1 - 、2 - 、3 - もしくは4 - アゼパニル、テトラヒドロ - 2 - 、 - 3 - もしくは - 4 - ピラニル、ヘキサヒドロ - 1 - 、 - 3 - もしくは - 4 - ピリダジニル、ヘキサヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 4 - もしくは - 5 - ピリミジニル、1 - 、2 - もしくは3 - ピペラジニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - 、 - 5 - 、 - 6 - 、 - 7 - もしくは - 8 - キノリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - 、 - 5 - 、 - 6 - 、 - 7 - もしくは - 8 - イソキノリニルまたは1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イルであることができる。1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イルについての異名は、キヌクリジン - 3 - イルである。

【 0 0 3 3 】

前述の複素環式環はまた、 $=O$ または NHR^5 により単置換または二置換されていることができる。

【 0 0 3 4 】

Het^1 は、特に好ましくは、1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル、ピペリジン - 3 - イル、ピペリジン - 4 - イルまたは1 - メチルピペリジン - 4 - イルである。 Het^1 は、極めて特に好ましくは、1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イルである。

【 0 0 3 5 】

A - B - D は、 $-NR^6 - CR^2 = N -$ 、 $-N = CR^2 - NR^6$ - または $-N = CR^7 - CR^8 = N -$ であり、ここで、 R^2 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、以下に述べる意味の1つを有する。A - B - D が、 $-NH - CR^2 = N -$ または $-N = CR^2 - NH -$ である化合物は、一般的に、2種の異性体の混合物であり、これは、ほぼ等しい比率で存在する。この異性体はまた、互変異性体と呼ばれ、即ち、これらは、比較的低いエネルギーしきい値に打ち勝つことにより、互いに変換することができる、構造的な異性体である。

【 0 0 3 6 】

R^1 は、水素または Het^1 であり、ここで、 Het^1 は、前に定義した通りである。

R^1 は、好ましくは、水素または1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル、特に好ましくは1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イルである。

【 0 0 3 7 】

R^2 は、H、A、cycloalkyl、 $-(CH_2)_n - N(R^5)_2$ 、 $-(CH_2)_n - OR^5$ 、 $-(CH_2)_n - Ar$ または $-(CH_2)_n - Het$ であり、ここで、 R^5 は、以下に定義する通りであり、n は、0、1、2、3、4、5、6、7 または 8 であることができる。A、cycloalkyl (シクロアルキル)、Ar および Het は、前に示した好ましい、および特に好ましい意味を有する。

n は、好ましくは、1 または 2 である。

R^2 は、好ましくは、A、フェニル、ピリジン - 3 - イル、6 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イルメチル、2 - ジメチルアミノエチル、(4 - メチル)ピペリジン - 1 - イルエチルまたはイミダゾール - 1 - イルエチルである。

【 0 0 3 8 】

R^3 は、H、Hal、OH、OA または $O - (CH_2)_n - Ar$ であり、ここで、Hal、A、Ar および n は、前に定義した通りである。

R^3 は、好ましくは水素である。

R^4 は、H、A または $O - (CH_2)_n - Ar$ であり、ここで、A、Ar および n は、前に定義した通りである。

R^4 は、好ましくは水素である。

【0039】

R^5 は、H または A であり、ここで、A は、前に定義した通りである。

- $(CH_2)_n - OR^5$ は、特に好ましくはメトキシメチルである。

- $(CH_2)_n - N(R^5)_2$ は、特に好ましくは、2 - ジメチルアミノエチルである。

【0040】

R^6 、 R^7 および R^8 は、各々、互いに独立して、H、A または $-(CH_2)_n - Ar$ である。 10

R^6 は、特に好ましくは水素である。

R^7 は、特に好ましくは A である。

R^8 は、特に好ましくは水素である。

【0041】

R^7 および R^8 はともに、また、3 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキレンであることができる。

R^7 および R^8 はともに、特に好ましくはブチレンである。

m は、1 または 2 であり、ここで、m は、好ましくは 2 である。

o は、0、1、2、3 または 4 である。o は、好ましくは 0 または 1 である。 20

【0042】

従って、本発明は、特に、前述の基の少なくとも 1 つが前に示した好ましい意味の 1 つを有する、式 I で表される化合物に関する。いくつかの好ましい群の化合物を、以下の従属式 Ia ~ Ij により表すことができ、これは、式 I に適合し、ここで、一層詳細には示していない基は、式 I について示した意味を有するが、ここで、

【0043】

Ia において、 R^4 は、水素であり；

Ib において、 R^3 は、水素であり；

Ic において、 R^3 は、水素であり、

R^4 は、水素であり； 30

Id において、 R^1 は、Het¹ であり；

Ie において、 R^3 は、水素であり、

R^4 は、水素であり、

R^1 は、Het¹ であり；

If において、A - B - D は、 $-NR^6 - CR^2 = N -$ または $-N = CR^2 - NR^6 -$ であり、

R^6 は、水素であり；

【0044】

Ig において、A - B - D は、 $-NR^6 - CR^2 = N -$ または $-N = CR^2 - NR^6 -$ であり、 40

R^1 は、Het¹ であり、

R^2 は、A、 $-(CH_2)_n - N(R^5)_2$ 、 $-(CH_2)_n - Ar$ または $-(CH_2)_n - Het$ であり、

R^3 は、水素であり、

R^4 は、水素であり、

R^6 は、水素であり；

Ih において、A - B - D は、 $-N = CR^7 - CR^8 = N -$ であり、

R^7 は、水素であり、

R^8 は、水素、A または $-(CH_2)_n - Ar$ であり；

【0045】

I i において、 $A - B - D$ は、 $-N = CR^7 - CR^8 = N -$ であり、
 R^1 は、 Het^1 であり、
 R^3 は、水素であり、
 R^4 は、水素であり、
 R^7 は、水素またはAであり、
 R^8 は、水素であり；

I j において、 $A - B - D$ は、 $-N = CR^7 - CR^8 = N -$ であり、
 R^1 は、 Het^1 であり、
 R^3 は、水素であり、
 R^4 は、水素であり、
 R^7 および R^8 は、一緒に、3～6個の炭素原子を有するアルキレンである。

【0046】

本発明は、特に、請求項7に記載の化合物およびこれらの塩および溶媒和物に関する。

【0047】

式Iで表される化合物およびまたこれらの製造のための出発物質は、さらに、文献（例えばHouben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [有機化学の方法]、Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New Yorkなどの標準的学術書）に記載されているような自体公知の方法により、正確には、知られており、前述の反応に適する反応条件の下で、製造される。また、ここで、自体公知であるが、ここでは一層詳細には述べない変法を用いることができる。

【0048】

請求された方法のための出発物質をまた、これらを反応混合物から単離せず、代わりに直ちにこれらをさらに、式Iで表される化合物に変換することにより、インサイチュ(in situ)で生成することができる。他方、この反応を段階において実施することが可能である。

$A - B - D$ が $-NR^6 - CR^2 = N -$ または $-N = CR^2 - NR^6 -$ である、式Iで表される化合物を、好ましくは、 R^1 、 R^3 および R^4 が請求項1において定義した通りである、式IIで表される化合物を、 R^2 が、請求項1において定義した通りである、式IIIで表される化合物と反応させることにより、得ることができる。

【0049】

式IIで表される化合物を、例えば、5-ニトロ-1H-インドールをオキシ置換複素環式基 Het^1 と、塩基の存在下で反応させ、続いて水素化することにより、製造することができる。オキシ置換複素環式基 Het^1 の例は、3-キヌクリジノンである。用いられる塩基は、有利には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたはアンモニアである。選択された溶媒は、好ましくは、水、低級アルコール、例えばメタノールもしくはエタノール、エーテル、例えばテトラヒドロフラン(THF)もしくはジオキサン、スルホン、例えばテトラメチレンスルホンまたはこれらの混合物、特に水を含む混合物である。

水素化を、標準的な条件の下で、好ましくはPd/Cの存在下で実施する。

【0050】

式IIIで表されるアミンは、一般的に知られているか、または商業的に入手できる；知られていない、式IIIで表される化合物を、既知の化合物と同様にして、容易に製造することができる。

式IIで表される化合物の、式IIIで表されるアミンとの反応を、酸化剤の存在下で実施する。

【0051】

好適な酸化剤は、酸化マンガン(MnO_2)、過酸化水素(H_2O_2)、オゾン(O_3)、過マンガン酸カリウム、酸化クロム、クロム酸ナトリウムまたはクロム酸カリウムである。

好適な不活性溶媒の例は、炭化水素、例えばヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トル

10

20

30

40

50

エンもしくはキシレン；塩素化炭化水素、例えばトリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルムもしくはジクロロメタン；エーテル、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）もしくはジオキサン；グリコールエーテル、例えばエチレングリコールモノメチルもしくはモノエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル（ジグリム(diglyme)）；ケトン、例えばアセトンもしくはブタノン；アミド、例えばアセトアミド、N-メチルピロリドン（NMP）、ジメチルアセトアミドもしくはジメチルホルムアミド（DMF）；ニトリル、例えばアセトニトリル；スルホキシド、例えばジメチルスルホキシド（DMSO）；二硫化炭素；カルボン酸、例えばギ酸もしくは酢酸；ニトロ化合物、例えばニトロメタンもしくはニトロベンゼン；エステル、例えば酢酸エチル、または前述の溶媒の混合物である。

10

【0052】

用いる条件に依存して、反応温度は、約 -10 ~ 150、通常 0 ~ 130、好ましくは 0 ~ 50、特に好ましくは室温である。

用いる条件に依存して、反応時間は、数分から数日の間である。

【0053】

A-B-Dが $-N=CR^7-CR^8=N-$ である、式Iで表される化合物を、好ましくは、 R^1 、 R^3 および R^4 が、請求項1において定義した通りである、式IVで表される化合物を、 R^7 および R^8 が、請求項1において定義した通りである、式Vで表される化合物と反応させることにより、得ることができる。

式IVで表される化合物およびこれらの製造は、EP 450 345（EP 450 345 B1：第3欄第8行～第4欄第38行）に開示されている。EP 450 345を、参照により、本明細書中に組み込む。

20

【0054】

式Vで表されるジアミンは、一般的に知られているか、または商業的に入手できる；知られていない、式Vで表される化合物を、既知の化合物と同様にして、容易に製造することができる。

式IVで表される化合物の、式Vで表されるジアミンとの反応を、酸化剤の存在下で、前述の反応条件の下で実施する。

好適な酸化剤は、同様に、二酸化マンガン（ MnO_2 ）、過酸化水素（ H_2O_2 ）、オゾン（ O_3 ）、過マンガン酸カリウム、酸化クロム、クロム酸ナトリウムまたはクロム酸カリウムである。

30

【0055】

得られた式Iで表される塩基を、酸を用いて関連する酸付加塩に変換することができる。この反応に適する酸は、生理学的に許容し得る塩を生成する酸である。従って、無機酸、例えば硫酸、ハロゲン化水素酸、例えば塩酸または臭化水素酸、リン酸、例えばオルトリン酸、硝酸、スルファミン酸、さらに有機酸、特に脂肪族、脂環式、アラリファティック、芳香族もしくは複素環式一塩基もしくは多塩基カルボン酸、スルホン酸もしくは硫酸、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、ピバリン酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、安息香酸、サリチル酸、2-フェニルプロピオン酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、メタンもしくはエタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンモノおよびジスルホン酸並びにラウリル硫酸を用いることができる。

40

【0056】

式Iで表される遊離の塩基を、所望により、他の酸性基が分子中に存在しない限りは、これらの塩から、強塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムでの処理により、遊離させることができる。

【0057】

本発明は、さらに、統合失調症、抑うつ症、不安状態、痴呆、アルツハイマー病、レーヴィ体痴呆、神経変性障害、パーキンソン病、ハンティングトン病、ツレット症候群、学

50

習および記憶拘束、年齢により誘発される記憶障害、ニコチン依存症における離脱症状の改善、発作または有毒化合物による脳損傷の予防または処置のための、ニコチン性アセチルコリンレセプターリガンドおよび／またはセロトニン作動性リガンドとしての、本発明の医薬活性成分に関する。

【0058】

本発明は、さらに、少なくとも1種の式Iで表される化合物および／またはこの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物の1種を含む医薬製剤に関する。ここで、式Iで表される化合物を、少なくとも1種の固体、液体および／または半液体添加剤または補助剤と共に、および所望により、1種または2種以上の他の活性成分と組み合わせて、好適な投与形態に変換することができる。

10

【0059】

これらの製剤を、ヒト医学または獣医学における医薬として用いることができる。好適な添加剤は、腸内（例えば経口）、非経口または局所的投与に適し、新規な化合物と反応しない有機または無機物質、例えば水、植物油、ベンジルアルコール、アルキレングリコール、ポリエチレングリコール、三酢酸グリセロール、ゼラチン、炭水化物、例えばラクトースまたはデンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルクおよびワセリンである。経口投与に好適なのは、特に、錠剤、ピル、被覆錠剤、カプセル、散剤、顆粒、シロップ、果汁またはドロップであり、直腸内投与に好適なのは、座剤であり、非経口投与に好適なのは、溶液、好ましくは油を基剤とする、または水性の溶液、さらに懸濁液、エマルジョンまたは移植片であり、局所的適用に好適なのは、軟膏、クリームまたは散剤である。新規な化合物はまた、凍結乾燥することができ、得られた凍結乾燥物を用いて、例えば注入製剤を製造する。示した製剤を、滅菌することができ、および／または補助剤、例えば潤滑剤、保存剤、安定剤および／または湿潤剤、乳化剤、浸透圧を改変するための塩、緩衝物質、着色剤、調味剤および／または複数の他の活性成分、例えば1種または2種以上のビタミンを含むことができる。

20

【0060】

本発明の物質を、一般的に、既知の商業的に入手できる製剤（例えばタエリン(Tae-rin)）と同様にして、好ましくは投与量単位あたり約5mg～100mg、特に10～40mgの用量で投与する。毎日の用量は、好ましくは、約0.5～1mg/体重1kgである。

30

【0061】

各々の個別の患者への特定の用量は、極めて広い範囲の因子、例えば用いる特定の化合物の効能、年齢、体重、健康の一般的状態、性別、食物、投与の時間および方法、排出速度、薬学的組み合わせおよび療法を適用する特定の障害の重篤度に依存する。

経口投与が好ましい。

【0062】

式Iで表される前述の化合物を、医薬、特にニコチン性アセチルコリンレセプターの機能不全に基づく障害の処置のために用いられる医薬の製造のために、用いる。

本発明は、同様に、特にニコチン性アセチルコリンレセプターへの結合により臨床的実態の改善が生じる障害の処置のための医薬の製造のための、請求項1に記載の式Iで表される化合物および／またはこれらの生理学的に許容し得る塩または溶媒和物の使用に関する。

40

【0063】

本発明は、さらに、精神病、統合失調症、抑うつ症、不安状態、痴呆、特にアルツハイマー病およびレーヴィ体痴呆、神経変性障害、パーキンソン病、筋萎縮側索硬化、ハンティングトン病、ツレット症候群、学習および記憶拘束、過食症、神経性食欲不振または他の摂食障害、強迫行動、月経前症候群、年齢により誘発される記憶障害、ニコチン依存症における離脱症状の改善、発作または有毒化合物による脳損傷の予防または処置のための医薬の製造のための、請求項1に記載の式Iで表される化合物および／またはこれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物の使用に関する。

50

【 0 0 6 4 】

本発明は、さらに、過剰の循環するセロトニンまたはセロトニン作動性機能亢進により特徴づけられる障害、特に悪心または嘔吐の処置のための医薬の製造のための、請求項 1 に記載の式 I で表される化合物および / またはこれらの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物の使用に関する。

さらなる詳細を伴わずに、当業者は、前述の記載を最も広い範囲で用いることができると推測される。従って、好ましい態様は、単に、絶対的にいかなる方法によっても限定的ではない、記載の開示であると考えすべきである。

【 0 0 6 5 】

本明細書中、すべての温度を、 $^{\circ}\text{C}$ で示す。以下の例において、「慣用の精製操作(work-up)」は、所要に応じて溶媒を除去し、所要に応じて水を加え、pH を、所要に応じて、最終生成物の構成に依存して、2 ~ 10 に調整し、混合物を、酢酸エチルまたはジクロロメタンで抽出し、相を分離し、有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させ、生成物を、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより、および / または結晶化により精製することを意味する。精製された化合物を、所望により、凍結乾燥する。

質量分析法(MS): ESI (エレクトロスプレー(electrospray)イオン化)(M + H)⁺

【 0 0 6 6 】

例 1 :

1) 44.8 mmol の 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3 - オン塩酸塩(3 - キヌクリジノン塩酸塩)および 112 mmol の水酸化カリウムを、22.4 mmol の 5 - ニトロ - 1 H - インドールを 100 ml の水 / メタノール(1 / 1) に溶解した溶液に加え、混合物を、沸点において 48 時間かきまぜた。反応溶液の冷却の際に析出した結晶を、濾別し、洗浄し、乾燥し、3 - (5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクト - 2 - エンが得られた。

【 0 0 6 7 】

2) 0.2 g の Pd / C (10%) を、7.4 mmol の 3 - (5 - ニトロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクト - 2 - エンを 50 ml のメタノールに懸濁させた懸濁液に加え、混合物を、室温で 12 時間、水素雰囲気中で周囲圧においてかきまぜた。混合物を濾過し、濾過残留物に、慣用の精製操作を施し、3 - (1 - アザビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イルアミンが得られた。

遊離塩基の、メタノール中の 1 N の HCl 溶液との反応により、3 - (1 - アザビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イルアミン二塩酸塩が得られた。

【 0 0 6 8 】

3) 2 mmol のエチルアミンおよび 10 mmol の MnO₂ を、1 mmol の 3 - (1 - アザビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イルアミンを 20 ml のジメチルホルムアミド(DMF) に溶解した溶液に加え、混合物を、室温で 12 時間かきまぜた。この懸濁液を、セライトを通して濾過し、DMF で洗浄した。溶媒を蒸留した後に、混合物に、慣用の精製操作を施し、8 - (1 - アザビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) - 2 - メチル - 3, 6 - ジヒドロイミダゾ[4, 5 - e]インドールが得られた; ESI 281。

示したすべての化合物について、前に記載したように、約 1 : 1 の比率の化合物の混合物が生成した。互変異性体が単離された場合には、2 種の異性体を、個別に列挙し、さもないければ、1 種の異性体の名称のみを示す。

【 0 0 6 9 】

従って、例 1 およびすべての他の例について、以下のことが該当する：

8 - (1 - アザビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) - 2 - メチル - 3, 6 - ジヒドロイミダゾ[4, 5 - e]インドールは、互変異性体形態である 8 - (1 - アザビシ

クロ[2 . 2 . 2]オクト - 3 - イル) - 2 - メチル - 3 , 6 - ジヒドロイミダゾ[4 , 5 - e]インドールと 8 - (1 - アザピシクロ[2 . 2 . 2]オクト - 3 - イル) - 2 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ[4 , 5 - e]インドールとの 1 : 1 混合物である。同一のことが、示した塩に該当する。

遊離塩基の、メタノール中の 2 N の H C l 溶液との反応により、8 - (1 - アザピシクロ[2 . 2 . 2]オクト - 3 - イル) - 2 - メチル - 3 , 6 - ジヒドロイミダゾ[4 , 5 - e]インドール塩酸塩が得られた。

【 0 0 7 0 】

例 2 :

例 1 と同様にして、3 - (1 - アザピシクロ[2 . 2 . 2]オクト - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - イルアミンの、10

N¹ , N¹ - ジメチルプロパン - 1 , 3 - ジアミンとの反応により、
{ 2 - [8 - (1 - アザピシクロ[2 . 2 . 2]オクト - 3 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロイミダゾ[4 , 5 - e]インドール - 2 - イル] エチル } ジメチルアミン、E S I 3 3 8 が得られ ;

2 N の H C l 溶液での塩析により、

{ 2 - [8 - (1 - アザピシクロ[2 . 2 . 2]オクト - 3 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロイミダゾ[4 , 5 - e]インドール - 2 - イル] エチル } ジメチルアミン二塩酸塩が得られ、

【 0 0 7 1 】

20

3 - イミダゾール - 1 - イルプロピルアミンとの反応により、

8 - (1 - アザピシクロ[2 . 2 . 2]オクト - 3 - イル) - 2 - (2 - イミダゾール - 1 - イル - エチル) - 3 , 6 - ジヒドロイミダゾ[4 , 5 - e]インドール、E S I 3 6 1 が得られ ;

2 N の H C l 溶液での塩析により、

8 - (1 - アザピシクロ[2 . 2 . 2]オクト - 3 - イル) - 2 - (2 - イミダゾール - 1 - イル - エチル) - 3 , 6 - ジヒドロイミダゾ[4 , 5 - e]インドール二塩酸塩が得られ、

【 0 0 7 2 】

3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロピルアミンとの反応により、30

8 - (1 - アザピシクロ[2 . 2 . 2]オクト - 3 - イル) - 2 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] - 3 , 6 - ジヒドロイミダゾ[4 , 5 - e]インドール、E S I 3 9 4 が得られ ;

2 N の H C l 溶液での塩析により、

8 - (1 - アザピシクロ[2 . 2 . 2]オクト - 3 - イル) - 2 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] - 3 , 6 - ジヒドロイミダゾ[4 , 5 - e]インドール二塩酸塩が得られ、

【 0 0 7 3 】

2 - (6 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) エチルアミンとの反応により、

8 - (1 - アザピシクロ[2 . 2 . 2]オクト - 3 - イル) - 2 - (6 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 , 6 - ジヒドロイミダゾ[4 , 5 - e]インドール、E S I 4 2 7 が得られ ; 40

2 N の H C l 溶液での塩析により、

8 - (1 - アザピシクロ[2 . 2 . 2]オクト - 3 - イル) - 2 - (6 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イルメチル) - 3 , 6 - ジヒドロイミダゾ[4 , 5 - e]インドール塩酸塩が得られ、

【 0 0 7 4 】

ベンジルアミンとの反応により、

8 - (1 - アザピシクロ[2 . 2 . 2]オクト - 3 - イル) - 2 - フェニル - 3 , 6 - ジヒドロイミダゾ[4 , 5 - e]インドール、E S I 3 4 3 が得られ ; 50

2 NのHCl溶液での塩析により、

8 - (1 - アザビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) - 2 - フェニル - 3 , 6 - ジ
ヒドロイミダゾ[4, 5 - e]インドール塩酸塩が得られ、

【0075】

C - ピリジン - 3 - イルメチルアミンとの反応により、

8 - (1 - アザビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) - 2 - ピリジン - 3 - イル -
3 , 6 - ジヒドロイミダゾ[4, 5 - e]インドール、ESI 344 が得られ；

2 NのHCl溶液での塩析により、

8 - (1 - アザビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) - 2 - ピリジン - 3 - イル -
3 , 6 - ジヒドロイミダゾ[4, 5 - e]インドール二塩酸塩が得られた。

10

【0076】

例 3：

0.2 mmolのエタン - 1 , 2 - ジアミンおよび1 mmolのMnO₂を、0.1 mmolの3 - (1 - アザビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) - 1 H - インドール - 5 - オール(例1.1 ~ 1.2と同様にして、5 - ヒドロキシ - 1 H - インドールの3 - キヌクリジノンとの反応および続いて水素化により製造した)を2 mlのDMFに溶解した溶液に加え、混合物を、室温で18時間かきまぜた。懸濁液を、セライトを通して濾過し、これに慣用の精製操作を施し、9 - (1 - アザビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) - 7 H - ピロロ[3, 2 - f]キノキサリンが得られた；ESI 279。

遊離塩基の、メタノール中の2 NのHCl溶液との反応により、9 - (1 - アザビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) - 7 H - ピロロ[3, 2 - f]キノキサリン塩酸塩が得られた。

20

【0077】

例 4：

例3と同様にして、9 - (1 - アザビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) - 7 H - ピロロ[3, 2 - f]キノキサリンと、

プロパン - 1 , 2 - ジアミンとの反応により、

9 - (1 - アザビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) - 3 - メチル - 7 H - ピロロ[3, 2 - f]キノキサリン、ESI 293 が得られ、

2 NのHCl溶液での塩析により、

9 - (1 - アザビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) - 3 - メチル - 7 H - ピロロ[3, 2 - f]キノキサリン塩酸塩が得られ、

30

【0078】

シクロヘキサン - 1 , 2 - ジアミンとの反応により、

1 - (1 - アザビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラ
ヒドロ - 3 H - ピロロ[3, 2 - a]フェナジン、ESI 333 が得られ；

2 NのHCl溶液での塩析により、

1 - (1 - アザビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラ
ヒドロ - 3 H - ピロロ[3, 2 - a]フェナジン塩酸塩が得られた。

40

【0079】

以下の例は、医薬製剤に関する：

例 A：注射バイアル

100 gの式Iで表される活性成分および5 gのリン酸水素二ナトリウムを3 lの2回蒸留水に溶解した溶液を、2 N塩酸を用いてpH 6.5に調整し、滅菌濾過し、注射バイアル中に移送し、滅菌条件下で凍結乾燥し、密封した。各々の注射バイアルは、5 mgの活性成分を含む。

【0080】

例 B：座剤

20 gの式Iで表される活性成分の混合物を、100 gの大豆レシチンおよび1400 gのココアバターと共に溶融し、型中に注入し、放冷した。各々の座剤は、20 mgの活

50

性成分を含む。

【0081】

例C：溶液

1 gの式Iで表される活性成分、9.38 gの $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48 gの $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$ および0.1 gの塩化ベンザルコニウムから、940 mlの2回蒸留水中に溶液を調製した。pHを、6.8に調整し、溶液を1 lに作成し、放射線により滅菌した。この溶液を、点眼剤の形態で用いることができる。

【0082】

例D：軟膏

500 mgの式Iで表される活性成分を、99.5 gのワセリンと、無菌条件下で混合した。

10

【0083】

例E：錠剤

1 kgの式Iで表される活性成分、4 kgのラクトース、1.2 kgのジャガイモデンプン、0.2 kgのタルクおよび0.1 kgのステアリン酸マグネシウムの混合物を、慣用の方法で圧縮して、錠剤を得、各々の錠剤が10 mgの活性成分を含むようにした。

【0084】

例F：被覆した錠剤

例Eと同様にして、錠剤を圧縮し、次に、慣用の方法で、スクロース、ジャガイモデンプン、タルク、トラガカントおよび染料の被膜で被覆した。

20

【0085】

例G：カプセル

2 kgの式Iで表される活性成分を、硬質ゼラチンカプセル中に、慣用の方法で導入して、各々のカプセルが、20 mgの活性成分を含むようにした。

【0086】

例H：アンプル

1 kgの式Iで表される活性成分を60 lの2回蒸留水に溶解した溶液を、滅菌濾過し、アンプル中に移送し、滅菌条件下で凍結乾燥し、滅菌条件下で密封した。各々のアンプルは、10 mgの活性成分を含む。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	1/14 (2006.01)	A 6 1 P	1/14
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	5/24 (2006.01)	A 6 1 P	5/24
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	21/04 (2006.01)	A 6 1 P	21/04
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P	25/06
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/30 (2006.01)	A 6 1 P	25/30
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00
		A 6 1 P	43/00 1 1 1

- (72)発明者 シーマン, カイ
ドイツ連邦共和国 6 4 2 9 7 ダルムシュタット、ミュールタルシュトラッセ 5 0
- (72)発明者 ベットヒェル, ヘニンク
ドイツ連邦共和国 6 4 2 8 7 ダルムシュタット、シュティフトシュトラッセ 1 2
- (72)発明者 ライブロック, ヨアヒム
ドイツ連邦共和国 6 4 3 1 3 プフングシュタット、ミュールシュトラッセ 9 1 アー

審査官 大宅 郁治

(56)参考文献 特表 2 0 0 2 - 5 0 4 5 5 5 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D

CA/REGISTRY(STN)

(54)【発明の名称】ニコチン性アセチルコリンレセプターリガンドおよび/またはセロトニン作動性リガンドとしてのジヒドロイミダゾ[4 , 5 - e]インドールおよび7 H - ピロロ[3 , 2 - f]キノキサリン誘導体