

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4353684号
(P4353684)

(45) 発行日 平成21年10月28日(2009.10.28)

(24) 登録日 平成21年8月7日(2009.8.7)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 209/08	(2006.01)	C07D 209/08	C S P
A61K 31/495	(2006.01)	A61K 31/495	
A61K 31/496	(2006.01)	A61K 31/496	
A61P 1/00	(2006.01)	A61P 1/00	
A61P 29/00	(2006.01)	A61P 29/00	

請求項の数 11 (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-265969 (P2002-265969)
(22) 出願日	平成14年9月11日 (2002.9.11)
(65) 公開番号	特開2003-113160 (P2003-113160A)
(43) 公開日	平成15年4月18日 (2003.4.18)
審査請求日	平成17年7月25日 (2005.7.25)
(31) 優先権主張番号	10145044.3
(32) 優先日	平成13年9月13日 (2001.9.13)
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)

(73) 特許権者	391027619 ゾルファイ ファーマスティカルズ ゲ ゼルシャフト ミット ペシュレンクテル ハフツング Solvay Pharmaceutic als GmbH ドイツ連邦共和国 ハノーヴァー ハンス -ペックラー-アレー 20 Hans-Böckler-Allee 20, D-30173 Hannover, Germany
(74) 代理人	100061815 弁理士 矢野 敏雄
(74) 代理人	100094798 弁理士 山崎 利臣

最終頁に続く

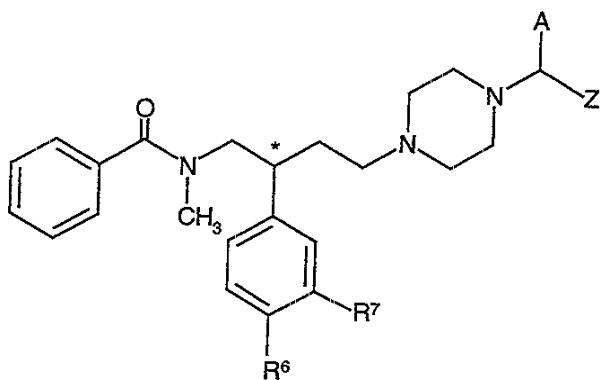
(54) 【発明の名称】 1-[1-(ヘテロ)アリール-1-ペルヒドロキシアルキルメチル]-ビペラジン化合物、その製法、薬学的組成物を製造するための該化合物の使用、および該化合物を製造するための出発

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I

【化 1】



I

10

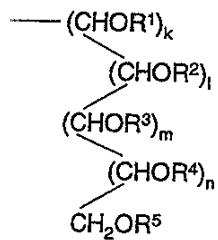
[式中、

A はナフチル、非置換またはヒドロキシにより置換されたフェニル、モノまたはビシクロヘテロアリールまたは非置換またはフェニルにより置換された C3 ~ C6 - アルケニルを表し、

20

Z は一般式

【化 2】



10

(ここで、

R¹ は水素または低級アルカノイルを表すか、または R²、R³、R⁴ および R⁵ からなる群から選択された他の置換基と一緒にになって、カルボニル、チオカルボニルを介して、または非置換または低級アルキルまたは C₄ ~ C₅ - アルキレンにより置換されたメチレンを介して架橋した 5 または 6 員の環を形成することができ、

R² は水素または低級アルカノイルを表すか、または R¹、R³、R⁴ および R⁵ からなる群から選択された他の置換基と一緒にになって、カルボニル、チオカルボニルを介して、または非置換または低級アルキルまたは C₄ ~ C₅ - アルキレンにより置換されたメチレンを介して架橋した 5 または 6 員の環を形成することができ、

R³ は水素または低級アルカノイルを表すか、または R¹、R²、R⁴ および R⁵ からなる群から選択された他の置換基と一緒にになって、カルボニル、チオカルボニルを介して、または非置換または低級アルキルまたは C₄ ~ C₅ - アルキレンにより置換されたメチレンを介して架橋した 5 または 6 員の環を形成することができ、

R⁴ は水素または低級アルカノイルを表すか、または R¹、R²、R³ および R⁵ からなる群から選択された他の置換基と一緒にになって、カルボニル、チオカルボニルを介して、または非置換または低級アルキルまたは C₄ ~ C₅ - アルキレンにより置換されたメチレンを介して架橋した 5 または 6 員の環を形成することができ、

R⁵ は水素または低級アルカノイルを表すか、または R¹、R²、R³ および R⁴ からなる群から選択された他の置換基と一緒にになって、カルボニル、チオカルボニルを介して、または非置換または低級アルキルまたは C₄ ~ C₅ - アルキレンにより置換されたメチレンを介して架橋した 5 または 6 員の環を形成することができ、

k は 0 または 1 を表し、

l は 0 または 1 を表し、

m は 0 または 1 を表し、かつ

n は 0 または 1 を表す) のサブ基を表し、

R⁶ はハロゲンまたは水素を表し、かつ

R⁷ はハロゲンまたは水素を表す] の化合物または式 I の化合物の生理学的に認容性の酸付加塩。

【請求項 2】

式中、A がチオフェンまたはフランである、請求項 1 記載の化合物。

40

【請求項 3】

式中、k が 1 であり、n が 0 である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

式中、R⁶ および R⁷ がそれぞれ塩素を表す、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

キラル中心 * C が S - 配置を示す、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

N - ((2 S) - 2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - { 4 - [(2 S , 3 R , 4 R) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロキシ - 1 - (3 - チエニル) ペンチル] - 1 - ピペラジニル } ブチル) - N - メチルベンズアミド；

50

N - ((2S) - 2 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 4 - {4 - [(2S) - 2,3 - ジヒドロキシ - 1 - (2 - フリル) プロピル] - 1 - ピペラジニル} - ブチル) - N - メチルベンズアミド；
 (2S) - 2 - (アセチルオキシ) - 3 - {4 - [(3S) - 4 [ベンゾイル(メチル)アミノ] - 3 - (3,4 - ジクロロフェニル) ブチル] - 1 - ピペラジニル} - 3 - (2 - フリル) プロピルアセテート；
 N - [(2S) - 2 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 4 - (4 - {2 - フリル[(4S) - 2 - オキソ - 1,3 - ジオキソラン - 4 - イル] メチル} - 1 - ピペラジニル) ブチル] - N - メチルベンズアミド；
 N - ((2S) 2 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 4 - {4 [(1S,2R) - 2,3 - ジヒドロキシ - 1 - (3 - チエニル) プロピル] - 1 - ピペラジニル} - ブチル - N - メチルベンズアミド；
 N - ((2S) 2 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 4 - {4 [(2S) - 2,3 - ジヒドロキシ - 1 - (3 - フリル) プロピル] - 1 - ピペラジニル} - ブチル - N - メチルベンズアミド；
 N - ((2S) - 2 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 4 - {4 [(2R,3R,4R) - 2,3,4,5 - テトラヒドロキシ - 1 - (3 - チエニル) ペンチル] - 1 - ピペラジニル} - ブチル) - N - メチルベンズアミド；
 N - ((2S) - 2 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 4 - {4 [(2S,3R,4R) - 2,3,4,5 - テトラヒドロキシ - 1 - (2 - フリル) ペンチル] - 1 - ピペラジニル} - ブチル) - N - メチルベンズアミド；
 N - ((2S) - 2 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 4 - {4 [(2R) - 2,3 - ジヒドロキシ - 1 - (3 - チエニル) プロピル] - 1 - ピペラジニル} - ブチル) - N - メチルベンズアミド；
 N - ((2S) - 2 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 4 - {4 - [(2R,3S,4S) - 2,3,4,5 - テトラヒドロキシ - 1 - (3 - チエニル) ペンチル] - 1 - ピペラジニル} - ブチル) - N - メチルベンズアミド；
 N - ((2S) - 2 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 4 - {4 - [(2S,3R,4R) - 2,3,4,5 - テトラヒドロキシアセチル - 1 - (3 - チエニル) ペンチル] - 1 - ピペラジニル} - ブチル) - N - メチルベンズアミド；
 N - ((2S) - 2 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 4 - {4 - [(2S,3R) - 2,3,4 - トリヒドロキシ - 1 - (3 - チエニル) ブチル] - 1 - ピペラジニル} - ブチル - N - メチルベンズアミドおよび
 N - ((2S) - 2 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 4 - {2 - フリル[(4S) - 2 - チオキソ - 1,3 - ジオキソラン - 4 - イル] メチル} - 1 - ピペラジニル) - ブチル] - N - メチルベンズアミドからなる群から選択されている、請求項1から5までのいずれか1項記載の式Iの化合物。

【請求項7】

薬理学的に有効量の請求項1記載の化合物および常用の薬学的な助剤および/または担持物質を含有する医薬品。

【請求項8】

哺乳動物およびヒトの結腸部分の痛覚の上昇および/または大便通過障害と結びついた腸管下部の機能的障害または炎症性障害の治療および/または予防のための薬学的組成物を製造するための、請求項1記載の化合物の使用。

【請求項9】

障害が過敏性腸症候群である、請求項8記載の使用。

【請求項10】

一般式I

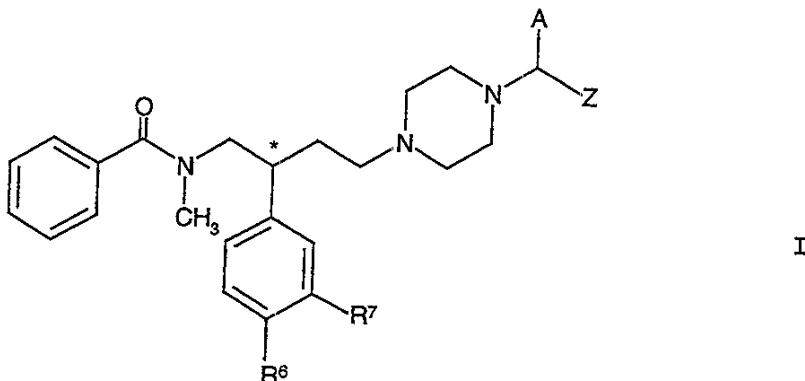
10

20

30

40

【化3】



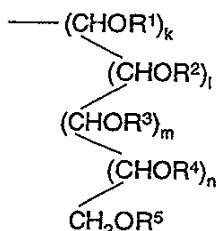
10

[式中、

Aはナフチル、非置換またはヒドロキシにより置換されたフェニル、モノまたはビシクロヘテロアリールまたは非置換またはフェニルにより置換されたC₃～C₆-アルケニルを表し、

Zは一般式

【化4】



20

(ここで、

R¹は水素または低級アルカノイルを表すか、またはR²、R³、R⁴およびR⁵からなる群から選択された他の置換基と一緒にになって、カルボニル、チオカルボニルを介して、または非置換または低級アルキルまたはC₄～C₅-アルキレンにより置換されたメチレンを介して架橋した5または6員の環を形成することができ、

R²は水素または低級アルカノイルを表すか、またはR¹、R³、R⁴およびR⁵からなる群から選択された他の置換基と一緒にになって、カルボニル、チオカルボニルを介して、または非置換または低級アルキルまたはC₄～C₅-アルキレンにより置換されたメチレンを介して架橋した5または6員の環を形成することができ、

R³は水素または低級アルカノイルを表すか、またはR¹、R²、R⁴およびR⁵からなる群から選択された他の置換基と一緒にになって、カルボニル、チオカルボニルを介して、または非置換または低級アルキルまたはC₄～C₅-アルキレンにより置換されたメチレンを介して架橋した5または6員の環を形成することができ、

R⁴は水素または低級アルカノイルを表すか、またはR¹、R²、R³およびR⁵からなる群から選択された他の置換基と一緒にになって、カルボニル、チオカルボニルを介して、または非置換または低級アルキルまたはC₄～C₅-アルキレンにより置換されたメチレンを介して架橋した5または6員の環を形成することができ、

R⁵は水素または低級アルカノイルを表すか、またはR¹、R²、R³およびR⁴からなる群から選択された他の置換基と一緒にになって、カルボニル、チオカルボニルを介して、または非置換または低級アルキルまたはC₄～C₅-アルキレンにより置換されたメチレンを介して架橋した5または6員の環を形成することができ、

kは0または1を表し、

lは0または1を表し、

30

40

50

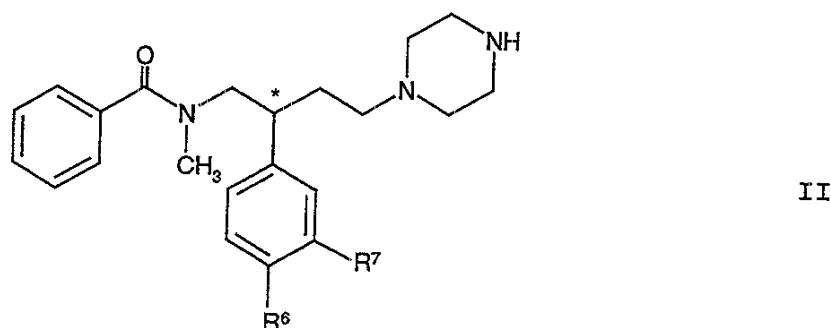
mは0または1を表し、かつ

nは0または1を表す)のサブ基を表し、

R⁶はハロゲンまたは水素を表し、かつ

R⁷はハロゲンまたは水素を表す]の化合物または式Iの化合物の生理学的に認容性の酸付加塩を製造する方法において、一般式II

【化5】

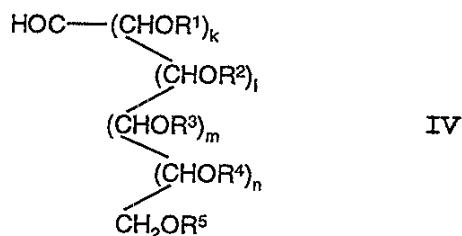


[式中、R⁶およびR⁷は前記のものを表す]の化合物を一般式III

A - B (OH)₂ (III)

[式中、Aは前記のものを表す]の化合物と、および一般式IV

【化6】



[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、k、l、mおよびnは前記のものを表す]の化合物と、反応させ、得られた一般式I [式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵から選択された置換基の少なくとも1つは水素を表す]の化合物を、引き続き、所望の場合には一般式VIII

R⁸-COOH (VIII)

[式中、R⁸は炭素原子1~3個を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基を表す]の化合物と反応させることによりサブ基Z中でアシル化するか、または得られた一般式I [式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵から選択された置換基の少なくとも2つは水素を表す]の化合物を、引き続き、所望の場合には反応性カルボニル合成等価物としてのビス-(トリクロロメチル)カルボネート、クロロ蟻酸-トリクロロメチルエステルもしくはカルボニルジイミダゾールまたはチオカルボニル合成等価物としてのN,N'-チオカルボニルジイミダゾールと反応させることによりサブ基Z中でカルボニル化もしくはチオカルボニル化するか、または得られた一般式I [式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵から選択された置換基の少なくとも2つは水素を表す]の化合物を、ジ低級アルキルケトンまたはC₅~C₆-シクロアルキルケトンと反応させ、サブ基Z中で非置換または低級アルキルまたはC₄~C₅-アルキレンにより置換されたメチレンにより架橋した5または6員環誘導体に変換し、かつ得られた一般式Iの化合物を所望の場合その酸付加塩に変換するかまたは酸付加塩を一般式Iの遊離化合物に変換することを特徴とする、一般式Iの化合物の製法。

【請求項11】

一般式II

10

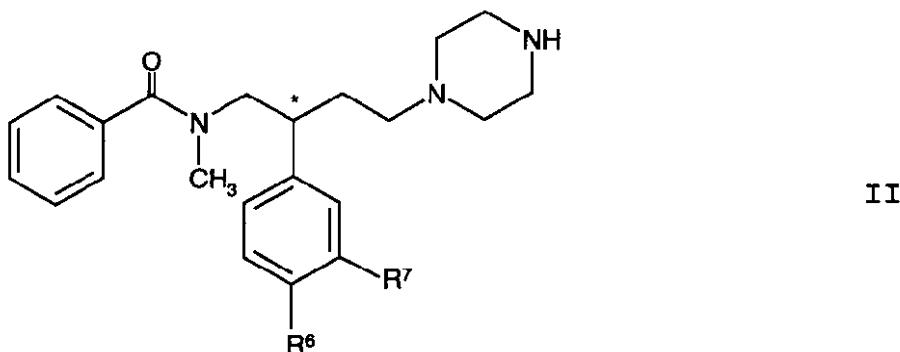
20

40

50

30

【化7】



[式中、R⁶はハロゲンまたは水素を表し、かつR⁷はハロゲンまたは水素を表す]の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明はタキキニンレセプター拮抗作用を有する新規1-[1-(ヘテロ)アリール-1-ペルヒドロキシアルキルメチル]-ピペラジン化合物並びに該化合物を含有する医薬品に関する。更に、本発明は新規ピペラジン化合物の製法および該方法の中間体に関する。

20

【0002】

【従来の技術】

タキキニンには天然に存在する神経ペプチド物質P、ノイロキニンAおよびノイロキニンBを挙げることができる。タキキニンは大きな哺乳動物およびヒトに存在するレセプター、例えばノイロキニン(=NK)-1-レセプター、NK-2-レセプター、NK-3-レセプターのアゴニストとして作用する。タキキニンレセプターに拮抗作用を有する人工的に製造した化合物は通常前記3種のレセプターサブ型の1つ以上に結合するその相対的な能力に基づいて分類される。タキキニンは生理学的現象において、例えば痛みの伝達、嘔吐、神経性の炎症、膀胱炎症、炎症性関節疾患、または喘息性苦訴において重要な役割を果たしている。

30

【0003】

EP 0 474561 A1は、NK-2-レセプターのアンタゴニストとして有効である、特にピペラジン誘導体をすでに記載している。

【0004】

WO 96/10568から、タキキニンレセプターのアンタゴニストとして作用する、その他のピペラジン誘導体が公知である。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題はタキキニンレセプターへの拮抗特性を有し、かつ改良された作用プロファイルを有する、特に胃腸管の機能的および炎症性障害のような末梢性の障害の治療に好適である新規作用物質を製造することである。

40

【0006】

【課題を解決するための手段】

新規1-[1-(ヘテロ)アリール-1-ペルヒドロキシアルキルメチル]-ピペラジン化合物の群がタキキニンレセプターへの拮抗作用、特にNK-2-レセプター-拮抗作用特性により優れており、かつ末梢領域に向いた作用成分を示すということが、意外にも見いだされた。これにより本発明による化合物の群は特に、タキキニン、特にノイロキニンAが伝達物質として関与する末梢障害の治療に好適である、例えば胃腸管の機能的および炎症性障害の治療および/または予防のために好適である。用語(ヘテロ)アリールとは本発明の範囲においては、アリール基もヘテロアリール基も包含していてよいと理解する

50

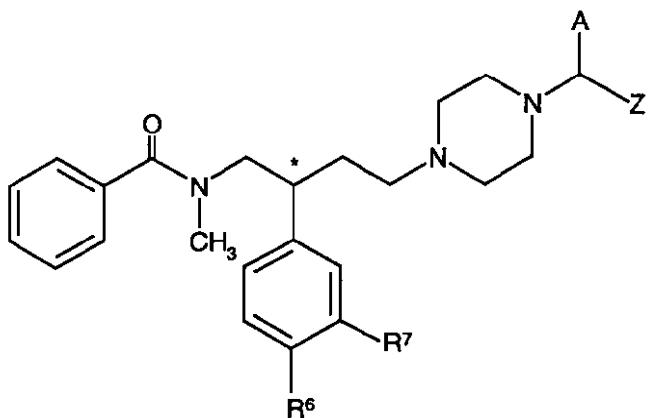
べきである。

【0007】

本発明の対象は一般式 I

【0008】

【化8】



I

10

【0009】

〔式中、

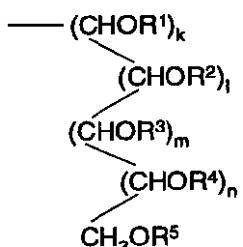
A はナフチル、非置換またはヒドロキシにより置換されたフェニル、モノまたはビシクロヘテロアリールまたは非置換またはフェニルにより置換された C₃ ~ C₆ - アルケニルを表し、

20

Z は一般式

【0010】

【化9】



30

【0011】

(ここで、

R¹ は水素または低級アルカノイルを表すか、または R²、R³、R⁴ および R⁵ からなる群から選択された他の置換基と一緒にになって、カルボニル、チオカルボニルを介して、または非置換または低級アルキルまたは C₄ ~ C₅ - アルキレンにより置換されたメチレンを介して架橋した 5 または 6 員の環を形成することができ、

40

R² は水素または低級アルカノイルを表すか、または R¹、R³、R⁴ および R⁵ からなる群から選択された他の置換基と一緒にになって、カルボニル、チオカルボニルを介して、または非置換または低級アルキルまたは C₄ ~ C₅ - アルキレンにより置換されたメチレンを介して架橋した 5 または 6 員の環を形成することができ、

R³ は水素または低級アルカノイルを表すか、または R¹、R²、R⁴ および R⁵ からなる群から選択された他の置換基と一緒にになって、カルボニル、チオカルボニルを介して、または非置換または低級アルキルまたは C₄ ~ C₅ - アルキレンにより置換されたメチレンを介して架橋した 5 または 6 員の環を形成することができ、

R⁴ は水素または低級アルカノイルを表すか、または R¹、R²、R³ および R⁵ からなる群から選択された他の置換基と一緒にになって、カルボニル、チオカルボニルを介して、または非置換または低級アルキルまたは C₄ ~ C₅ - アルキレンにより置換されたメチレンを介して架橋した 5 または 6 員の環を形成することができ、

50

ンを介して架橋した 5 または 6 員の環を形成することができ、

R^5 は水素または低級アルカノイルを表すか、または R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 からなる群から選択された他の置換基と一緒にになって、カルボニル、チオカルボニルを介して、または非置換または低級アルキルまたは $C_4 \sim C_5$ - アルキレンにより置換されたメチレンを介して架橋した 5 または 6 員の環を形成することができ、

k は 0 または 1 を表し、

l は 0 または 1 を表し、

m は 0 または 1 を表し、かつ

n は 0 または 1 を表す) のサブ基を表し、

R^6 はハロゲンまたは水素を表し、かつ

R^7 はハロゲンまたは水素を表す] の新規 1 - [1 - (ヘテロ) アリール - 1 - ペルヒドロキシアルキルメチル] - ピペラジン化合物並びに式 I の化合物の生理学的に認容性の酸付加塩である。更に、本発明の対象は一般式 I の化合物を含有する医薬品である。更に、本発明の対象は一般式 I の化合物の製法およびこの方法の中間生成物である。

【 0012 】

式 I の化合物においてまたは本発明の範囲に記載された他の化合物において、置換基が低級アルキルを意味するかまたはこれを有している場合、この低級アルキル基とは直鎖であるかまたは分枝鎖であってよく、炭素原子 1 ~ 4 個を有していてよい。一般式 I の化合物中の置換基がハロゲンである場合、これはフッ素、塩素または臭素を挙げることができる。塩素は有利である。置換基が低級アルカノイルを有している場合、これは直鎖または分枝鎖であってよく、炭素原子 2 ~ 4 個を有していてよい。低級アルカノイルとしてはアセチルは有利である。

【 0013 】

サブ基 A は有利に単環式ヘテロアリール基を表す。単環式ヘテロアリール基としては、特にチオフェン、フランおよびピロールを挙げることができる。チオフェンおよびフランは有利である。A が二環式ヘテロアリールを表す限り、特にベンゾチオフェン、ベンゾフランおよびインドールを挙げることができる。A が場合によりフェニルにより置換された $C_3 \sim C_6$ - アルケニルを表す場合、アルケニル鎖は直鎖または分枝鎖であってよく、特に 1 - アルケニルを表す。

【 0014 】

サブ基 Z により包含される R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 からなる群からの置換基の 1 つがこれらの基から選択された他の 1 つの置換基と一緒にになって、場合により低級アルキルまたは $C_4 \sim C_5$ - アルキレンにより置換されたメチレン基を介して架橋した 5 - または 6 - 員環を表す場合、特にメチレン、1,1 - ジメチルメチレン基、1,1 - スピロ - テトラメチレン - メチレンまたは 1,1 - スピロ - ペンタメチレン - メチレンにより架橋した 5 - または 6 - 員環を挙げができる。相応してカルボニルを介して架橋した 5 - または 6 - 員環は環状カルボネートとして把握される。相応してチオカルボニルを介して架橋した 5 - または 6 - 員環は環状チオカルボネートとして把握される。 k は有利に 1 を表す。 n は有利に 0 を表す。こうして Z は有利に場合により置換された 1,2 - ジオール基、1,2,3 - トリオール基または 1,2,3,4 - テトロール基を表す。置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 を有する炭素原子は非対称であり、それぞれ 2 つの異なる立体配置を示すことがある。これにより Z は多くの立体異性体の形で生じる。本発明はサブ基 Z の立体異性形の混合物を包含する一般式 I の化合物の他に、異性体純粋なサブ基 Z を有する一般式 I の化合物も包含する。有利なサブ基 Z はキシロ - 1,2,3,4 - テトラヒドロキシブチル、リキソ - 1,2,3,4 - テトラヒドロキシブチル、アラビノ - 1,2,3,4 - テトラヒドロキシブチル、トレオ - 1,2,3 - トリヒドロキシプロピル、エリスロ - 1,2,3 - トリヒドロキシプロピル並びにグリセロ - 1,2 - ジヒドロキシエチルである。サブ基 Z の基礎となる炭水化物の D 列から選択された炭水化物は多くの場合良好な結果を提供する。ジアステレオマー純粋なサブ基 Z は有利である。

【 0015 】

10

20

30

40

50

一般式の特に有利な化合物は、

N - ((2S) - 2 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 4 - { 4 - [(2S,3R,4R) - 2,3,4,5 - テトラヒドロキシ - 1 - (3 - チエニル) ペンチル] - 1 - ピペラジニル} ブチル) - N - メチルベンズアミド；
 N - ((2S) - 2 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 4 - { 4 - [(2S) - 2,3 - ジヒドロキシ - 1 - (2 - フリル) プロピル] - 1 - ピペラジニル} - ブチル) - N - メチルベンズアミド；
 (2S) - 2 - (アセチルオキシ) - 3 - { 4 - [(3S) - 4 [ベンゾイル(メチル)アミノ] - 3 - (3,4 - ジクロロフェニル) ブチル] - 1 - ピペラジニル} - 3 - (2 - フリル) プロピルアセテート；
 N - [(2S) - 2 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 4 - (4 - { 2 - フリル [(4S) - 2 - オキソ - 1,3 - ジオキソラン - 4 - イル] メチル} - 1 - ピペラジニル) ブチル] - N - メチルベンズアミド；
 N - ((2S) 2 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 4 - { 4 [(1S,2R) - 2,3 - ジヒドロキシ - 1 - (3 - チエニル) プロピル] - 1 - ピペラジニル} - ブチル - N - メチルベンズアミド；
 N - ((2S) 2 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 4 - { 4 [(2S) - 2,3 - ジヒドロキシ - 1 - (3 - フリル) プロピル] - 1 - ピペラジニル} - ブチル - N - メチルベンズアミド；
 N - ((2S) - 2 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 4 - { 4 - [(2R,3R,4R) - 2,3,4,5 - テトラヒドロキシ - 1 - (3 - チエニル) ペンチル] - 1 - ピペラジニル} ブチル) - N - メチルベンズアミド；
 N - ((2S) - 2 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 4 - { 4 - [(2S,3R,4R) - 2,3,4,5 - テトラヒドロキシ - 1 - (2 - フリル) ペンチル] - 1 - ピペラジニル} ブチル) - N - メチルベンズアミド；
 N - ((2S) - 2 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 4 - { 4 - [(2R) - 2,3 - ジヒドロキシ - 1 - (3 - チエニル) プロピル] - 1 - ピペラジニル} ブチル) - N - メチルベンズアミド；
 N - ((2S) - 2 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 4 - { 4 - [(2R,3S,4S) - 2,3,4,5 - テトラヒドロキシ - 1 - (3 - チエニル) ペンチル] - 1 - ピペラジニル} ブチル) - N - メチルベンズアミド；
 N - ((2S) - 2 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 4 - { 4 - [(2S,3R,4R) - 2,3,4,5 - テトラヒドロキシアセチル - 1 - (3 - チエニル) ペンチル] - 1 - ピペラジニル} ブチル) - N - メチルベンズアミド；
 N - ((2S) - 2 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 4 - { 4 - [(2S,3R) - 2,3,4 - トリヒドロキシ - 1 - (3 - チエニル) ブチル] - 1 - ピペラジニル} ブチル - N - メチルベンズアミドおよび
 N - ((2S) - 2 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 4 - { 2 - フリル [(4S) - 2 - チオキソ - 1,3 - ジオキソラン - 4 - イル] メチル} - 1 - ピペラジニル) ブチル] - N - メチルベンズアミドからなる群から選択されている。

【0016】

一般式Iの化合物およびその酸付加塩を、一般式II

【0017】

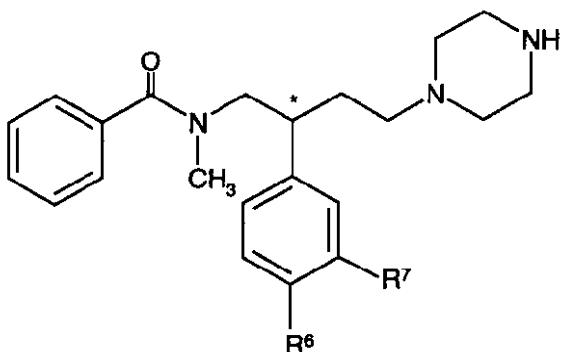
【化10】

10

20

30

40



II

10

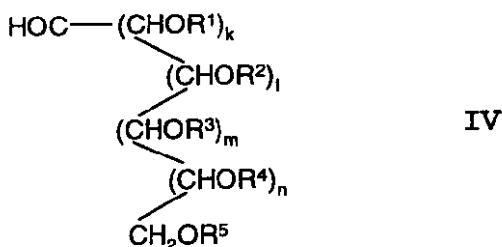
【0018】

[式中、R⁶およびR⁷は前記のものを表す]の化合物を一般式 III
A - B(OH)₂ (III)

[式中、Aは前記のものを表す]の化合物と、および一般式 V

【0019】

【化11】



20

【0020】

[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、k、l、mおよびnは前記のものを表す]の化合物と、反応させ、得られた一般式 I [式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵から選択された置換基の少なくとも1つは水素を表す]の化合物を、引き続き、所望の場合には一般式 VII

30

R⁸-COOH (VII)

[式中、R⁸は炭素原子1~3個を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基を表す]の化合物と反応させることによりサブ基Z中でアシル化するか、または得られた一般式 I [式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵から選択された置換基の少なくとも2つは水素を表す]の化合物を、引き続き、所望の場合には反応性カルボニル-またはチオカルボニル-合成等価物と反応させることによりサブ基Z中でカルボニル化もしくはチオカルボニル化するか、または得られた一般式 I [式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵から選択された置換基の少なくとも2つは水素を表す]の化合物を、ジ低級アルキルケトンまたはC₅~C₆-シクロアルキルケトンと反応させ、サブ基Z中で場合により低級アルキルまたはC₄~C₅-アルキレン置換されたメチレンにより架橋した5または6員環誘導体に変換し、かつ得られた一般式 I の化合物を所望の場合その酸付加塩に変換するかまたは酸付加塩を一般式 I の遊離化合物に変換することにより、製造することができる。

40

【0021】

該反応は自体公知法で、ボロン-マンニッヒ反応 (Boron-Mannich-Reaktion; 例えば N.A. Petasis et al., Journal of the American Chemical Society 120 (1998) 11798-11799, WO 98/00398またはWO 00/24510参照) の条件下に実施することができる。これによれば、式 II の化合物を式 III のホウ酸および場合により好適な保護基により保護された式 V の炭水化物を反応条件下で不活性の溶剤中でワンポット法で反応させることができる。炭水化物の好適な保護基は自体公知であり、例えば J.A.W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, 1973またはT.W. Green, P.G. Wuts, "Prot

50

ective Groups in Organic Synthesis" Wiley and Sons, 1999から公知である。溶剤としては、双極性プロトン性有機溶剤、例えば低級アルコール、例えば直鎖または分枝鎖のC₁ ~ C₄-アルカノール、有利にエタノール、または前記溶剤と水または双極性中性溶剤、例えば低級ハロゲンアルカン、有利にジクロロメタンとの混合物も好適である。好適な反応温度は室温と溶剤または溶剤混合物の沸点との間である。式ⅠⅠ、ⅠⅡⅠおよびⅠⅤの化合物は有利にこの記載した順序で順次一緒にした。同様に、式ⅠⅡの化合物を最初に式ⅠⅤの化合物と、次いで式ⅠⅡⅠの化合物と一緒にすることも可能である。この結合反応において新たに生じるサブ基AおよびZを有する式Ⅰの化合物中のキラルの中心は通常非常に高いジアステレオ選択性で“アンチ”-生成物が生じる。

【0022】

10

Zが少なくとも1つの遊離ヒドロキシ基を有する、一般式Ⅰの化合物を、所望の場合引き続き更に式ⅤⅠⅡⅠの化合物と反応させることができ、このことによりサブ基Zの遊離ヒドロキシ基はアシリ化される。通常この状況下にはサブ基Zの遊離ヒドロキシ基の過アシリ化が生じる。アシリ化剤としては式ⅠⅡⅠⅤの酸またはその反応性誘導体を使用することができる。反応性誘導体としては特に酸無水物および酸ハロゲン化物を挙げることができる。アシリ化は反応条件下に不活性の有機溶剤中で、有利には、-20 ~ 室温で実施する。溶剤としては、特に芳香族炭化水素、例えばベンゼンまたはトルエン、環式または開鎖のジ低級アルキルエーテル、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(=THF)またはジオキサン、部分的にハロゲン化された低級炭化水素、例えばジクロロメタンまたはこれらの溶剤の混合物が好適である。アシリ化剤として式ⅤⅠⅡⅠの酸の酸無水物または酸クロリドを使用する場合、アシリ化は有利には酸結合性の試薬の存在で実施することができる。酸結合性試薬としては反応混合物中に可溶性の親核性ではない有機塩基、例えばピリジン、トリエチルアミンまたは4-ジメチルアミノピリジンが好適である。過剰に使用した有機塩基は同時に溶剤としても使用することもできる。

【0023】

20

サブ基Z中に少なくとも2つの遊離ヒドロキシ基を有する式Ⅰの化合物は、所望の場合その前記の製法により、式ⅤⅠⅡⅠの化合物との反応の代わりに、反応性のカルボニル-またはチオカルボニル-合成等価物(Syntheseaequivalent)と反応させることもでき、これによりサブ基Zはカルボニル化、もしくはチオカルボニル化することができる。この反応は自体公知の方法で実施することができる。こうして、式Ⅰの化合物を反応条件下に不活性な有機溶剤中で反応させることができる。反応性合成等価物とは、例えばホスゲンまたはホスゲン様に反応する物質、例えばビス-(トリクロロメチル)カルボネート(=トリホスゲン)、クロロ蟻酸-トリクロロメチルエステル(=ジホスゲン)または、特にカルボニルジイミダゾールが好適である。反応性チオカルボニル-合成等価物としては有利にN,N-チオカルボニルジイミダゾールが好適である。有利には、反応混合物に酸結合性試薬を添加することもできる。酸結合性試薬としては式Ⅰの化合物と式ⅤⅠⅡⅠの化合物との反応のためにすでに記載した酸結合性試薬が好適である。好適な反応温度は約-20 ~ 室温の間である。

【0024】

30

サブ基Z中に少なくとも2つの遊離ヒドロキシ基を有する式Ⅰの化合物は所望の場合、その前記の製造に従って、式ⅤⅠⅡⅠの化合物との反応の代わりに、または反応性カルボニル-またはチオカルボニル-合成等価物との反応の代わりに、ジ低級アルキルケトンまたはC₅ ~ C₆-シクロアルキルケトンを用いて、サブ基Z中で、場合により低級アルキルまたはC₄ ~ C₅-アルキレンにより置換されたメチレン基により架橋された5-または6-員環-誘導体に変換することができる。ジ低級アルキルケトンとして好適であるのは有利にアセトンである。C₅ ~ C₆-シクロアルキルケトンとしては有利にシクロペンタノンおよびシクロヘキサンが好適である。

【0025】

40

式Ⅰ(式中、サブ基Z中に含有される置換基がR¹、R²、R³、R⁴および/またはR⁵が水素以外の意味を有している)の化合物を製造すべき場合、有利にアルデヒド基に対

50

して - 位に少なくとも遊離ヒドロキシ基を有する式 I V の炭水化物化合物から出発する。式中、R¹、R²、R³、R⁴ および R⁵ が水素を表す式 I V の化合物から出発するのが有利である。遊離ヒドロキシ基は引き続き、場合により前記の方法でアシリ化、カルボニル化、チオカルボニル化することも、好適なケトンと反応させることもできる。

【0026】

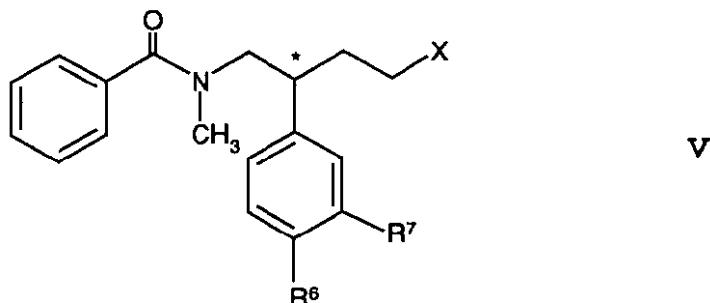
式 I I の化合物は新規作用物質を製造するための、例えばタキキニンレセプターのアンタゴニストとして作用する式 I の化合物の中間生成物として好適な、新規の化合物である。

【0027】

式 I I の化合物は、一般式 V

【0028】

【化12】



10

20

【0029】

[式中、R⁶ および R⁷ は前記のものを表し、X はハロゲン、特にヨウ素を表す] の化合物と一般式 V I

【0030】

【化13】



【0031】

30

[式中、SG は分離可能な保護基、特に t - プチルオキシカルボニルを表す] の保護されたピペリジン誘導体とを反応させ、引き続き保護基 SG を公知法で再び分離する。この反応は反応条件下で不活性な有機溶剤、例えば芳香族炭化水素、特にトルエン、または環式または開鎖のジ低級アルキルエーテル、特に T H F 中で、または有利に前記溶剤の混合物中で、塩基の存在下に実施することができる。塩基として好適であるのは親核性でない有機窒素塩基、例えば第3低級アルキルアミン、例えばトリエチルアミンである。好適な反応温度は 50 ~ 100 ℃、有利には約 70 ~ 90 ℃ である。

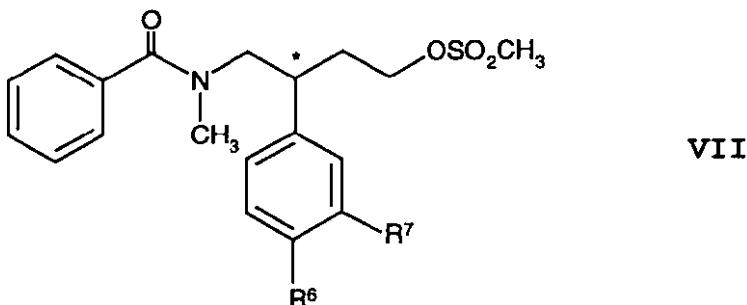
【0032】

式 V の化合物は、式 V I I

【0033】

【化14】

40



50

【0034】

[式中、R⁶およびR⁷は前記のものを表す]の化合物を自体公知法で、一般式MX[式中、Mはアルカリ金属、特にナトリウムを表し、Xは前記のものを表し、特に沃素を表す]のアルカリ金属ハロゲン化物と反応させて製造することができる。式VIIの化合物およびその立体異性形は自体公知であり、例えばEP0474561A1から公知であり、この明細書に記載されているかまたはこれと類似の方法で製造することができる。

【0035】

式III、IVおよびVIの化合物は自体公知であるか、自体公知法で公知化合物から製造することができる。使用した一般式IVの化合物は有利に、D-キシロース、D-リキソース、D-アラビノース、D-トレオース、D-エリトロース並びにD-およびL-グリセリンアルデヒドを包含する。10

【0036】

式Iの化合物は自体公知法で、反応混合物から単離精製することができる。酸付加塩は常法で遊離塩基に変換することができ、これを所望の場合公知法で生理学的に認容性の酸付加塩で変換することができる。一般式Iの化合物の生理学的に認容性の塩とは無機酸、例えば硫酸、リン酸またはハロゲン化水素酸、有利に塩化水素酸との、または有機酸、例えば低級脂肪族モノ-、ジ-またはトリカルボン酸、例えばマレイン酸、スマール酸、乳酸、酒石酸、クエン酸との、またはスルホン酸、例えば低級アルカンスルホン酸、例えばメタンスルホン酸またはトリフルオロメタンスルホン酸との、または場合によりベンゼン環中にハロゲンまたは低級アルキル置換したベンゼンスルホン酸、例えばp-トルエンスルホン酸との通常の塩を挙げることができる。20

【0037】

一般式Iの化合物はピペラジン環の4-位の環窒素原子に対して-位に非対称の炭素原子、すなわちR⁶およびR⁷により置換されたフェニル環を有する炭素原子*Cを有する。この非対称の炭素原子により、並びにサブ基AおよびZを有する非対称炭素原子により、および場合によりサブ基Z中に含有される非対称炭素原子により、式Iの化合物は多くの立体異性体形で存在することがある。本願発明は一般式Iの光学異性体の混合物も、純粋な異性体の化合物も包含する。R⁶およびR⁷により置換されたフェニル環を有する炭素原子*CがS-配置を有する式Iの化合物が有利である。式Iの化合物の合成の際に出発化合物、例えば式IIの化合物または式IVの化合物、の光学異性体の混合物を使用する場合、式Iの化合物も光学異性体の混合物の形で得られる。立体化学的に单一な形の出発化合物から出発する場合、立体化学的に单一な式Iの化合物を得ることもできる。式Iの立体化学的に单一な化合物は光学的な異性体の混合物からも、例えばキラル分離材料でのクロマトグラフィーによる分離により、または好適な光学活性の酸、例えば酒石酸またはカンファー-10-スルホン酸との反応および引き続き得られたジアステレオマー塩の分別結晶による光学活性な鏡像異性体への分離により、得られる。30

【0038】

式Iの化合物およびその酸付加塩はタキキニンレセプターのアンタゴニストとしての特性を有しており、従ってタキキニンが伝達物質として関与している、大きな哺乳動物、特にヒト、における疾病状態の治療のために好適である。本発明による化合物の群は特に有利な作用プロフィールにより優れており、これはNK-2-レセプターへの高い選択的親和性により優れている。更に、本発明による化合物の群は長期間の投与期間に対する良好な認容性によりおよび比較的良好な経口投与可能性により優れている。その作用プロフィールのために、式Iの化合物は特に、NK-2-レセプターに結合するタキキニン、例えばノイロキニンAが関与する経過の抑制のために好適である。有利に末梢領域に向いた作用のために、式Iの化合物は特に大きな哺乳動物、特にヒトの両方の性において、痛覚の上昇および/または結腸範囲での便通の障害と結びついた、胃腸管中の機能的または炎症性の障害の治療および/または予防のために好適である。本発明による化合物で治療可能な胃腸管における機能的障害には、特に“過敏性腸症候群”(=IBS)または刺激性腸症候群という病名で公知の腸管下部の障害が属する。IBSの典型的な症状の診断に関し4050

ては、例えばW.G. Thompson et al., *Gastroenterology International* 2 (1989) 92-95 またはW.G. Thompson et al., *GUT* 45/II (1999) 1143-1147に記載されており、当業者には概念“Rome Criteria”として一般的に公知である。これによれば、IBSの主な症状には内臓求心性神経系の過敏に起因すると思われる下腹部の痛み、および便通の異常、例えば便秘、下痢または交互に襲う便秘と下痢である。その他の本発明による化合物の群により有利な影響を受ける胃腸管内の炎症性の障害は例えば多くの場合概念“炎症性腸疾患” (=IBD) として一括されている炎症性の小腸領域および大腸領域における炎症性障害、例えば大腸炎潰瘍またはクローン病である。更に、その作用機構により本発明による化合物はタキキニンおよび特にノイロキニンAが伝達物質として関与している他の障害の治療のためにも好適である。このような障害には例えば神経性の炎症、炎症性関節疾患、例えばリュウマチ性関節炎、喘息疾患、アレルギー性疾患、免疫調節の障害、膀胱炎または機能性消化不良が含まれる。

10

【0039】

薬理学的試験法の記載

以下に記載の薬理学的テストにテスト物質として使用した式Iの化合物に示した実施例番号は、以降に記載の製造例に関連する。

【0040】

1. インビトロでのNK-2-レセプターへの試験物質の結合能力の測定

ヒトNK-2-レセプターへのテスト物質の親和性をインビトロで測定する。対照リガンドとして使用した選択的なNK-2-レセプター-アンタゴニストであるSR48968 (=Saredutant) をその相応する結合から排除するテスト物質の能力を測定する。

20

【0041】

レセプター結合試験を、放射性標識した [³H]-SR48968 (Amersham社) をリガンドとして用いて実施する。結合実験のためには、種々の試料をヒトNK-2-レセプター（製造はN.P. Gerard et al., *Journal of Biological Chemistry* 265/33 (1990) 20455-20462を参照）を発現するCHO-細胞（中国ハムスターの卵細胞、chinese hamster oocytes）の膜プレラートに90分間標識したリガンドの溶液と共にインキュベーションし、この際このインキュベーション配合物はテスト物質を全く含有しないか、または異なる濃度のテスト物質を含有する。引き続き、試料中で膜結合したリガンドを遊離リガンドから濾過により分離する。フィルター中に残ったフラクションを、緩衝溶液で複数回洗浄し、その後その放射能を液体シンチレーション計数器で測定する。それぞれのテスト物質のIC₅₀として、結合した対照リガンドの排除の半最大値に作用するそれぞれの濃度を測定する。それぞれのIC₅₀-値から、テスト物質の阻害定数（Ki-値）を算出し、そのマイナスの対数値（pKi）として記載する。

30

【0042】

実施例1～39の化合物に関しては濃度列10⁻⁶～10⁻¹⁰モル/1においてテスト物質を少なくとも3回測定することにより、ヒトNK-2-レセプターへの親和性を測定した。多くの測定を実施した場合には、それぞれその平均値を記載した。前記の全てのテスト物質はこのテストモデルにおいてはpKi-値少なくとも7.0を示した。実施例1～27および39の化合物は少なくともpKi値8.0を示した。実施例1～6および39は少なくとも9.0のpKi値を示した。

40

【0043】

2. モルモットの単離した組織でのテスト物質の機能的拮抗作用のインビトロでの測定
テスト物質のNK-2-レセプターに拮抗する作用を、単離し、酸素で飽和した培養溶液中に保持したモルモット（Pirbright-White Meerschweinchen）の胆囊プレラートで測定する。このためにはプレラートを一方で培養液中の臓器支持装置と他方で力量計に糸で固定する。

【0044】

このテストにおいては胆囊プレラート中に存在するNK-2-レセプターを天然のNK-2-レセプター-アンタゴニストノイロキニンA (=NKA; 0.1 μモル/1) で刺

50

激し、これにより惹起したプレパラートの収縮を収縮力 (mN) として測定する (= 前値)。引き続き NKA を NKA 不含の溶液でプレパラートから洗出し、テスト物質を濃度 10^{-7} モル / l で添加する。このプレパラートをテスト物質と 2 時間インキュベートした後、新たな NKA - 添加により惹起されたプレパラートの収縮を再び測定し、その結果を最初に測定した、NKA 単独の添加により惹起した収縮に対するパーセンテージの値として記載した。このテスト物質の濃度を結果に依存してその後の実験において、少なくとも 50 % 収縮抑制を上回るかもしくは下回る濃度が判明するまで (最大 10^{-5} モル / l まで)、対数的に全もしくは半段階において反復法で上昇させる。全ての濃度に関して、収縮抑制の平均値は 2 ~ 4 プレパラートから計算する。固有の大きさとしてはそれぞれテスト物質当たり半最大抑制 (IC_{50}) の濃度を計算した。それぞれテスト物質当たりの IC_{50} の対数値を pIC_{50} [モル / l] として記載した。このテストモデルにおいては以下の中第 1 表中に記載したテスト物質が以下に記載した pIC_{50} - 値を示した。

【0045】

【表 1】

第 1 表：摘出したモルモット組織でのテスト物質の機能的
NK-2 - 拮抗作用

実施例 No.	pIC ₅₀
1	9.8
7	9.6
9	9.3
13	9.4
14	8.7
17	9.7

【0046】

3. インビボでのテスト物質の NK-2 - レセプター - 拮抗作用有効性の測定

テスト物質の NK-2 - および NK-1 - 拮抗活性を麻酔をかけたモルモット中にそれぞれ静脈内 (= i.v.) または経口 (= p.o.) で投与し、インビボで実験する。前記のテストモデルを用いて、三種の異なる器官系 (呼吸路、結腸、循環器) における NK-2 - 拮抗作用も動物における NK-1 - 拮抗作用 (迅速な血圧低下) も測定することが可能である。

【0047】

体重 500 ~ 700 g のモルモット (Pirbright-White Meerschweinchen) をケタミン (Ketamin) / キシラジン (Xylazin) (皮下開始投与量 6.7 / 1.3 mg / kg、更なる投与は必要に応じる) で麻酔をかける。この動物は物質投与のための静脈カテーテルおよび血圧測定のための動脈カテーテルを備える。気管カニューレにより、動物を人工的に呼吸させ、呼吸圧を圧力記録装置に記録する。結腸可動性を圧力計により記録するために、動物の結腸下部にバルーンを装入する。血圧、心拍数、呼吸圧および結腸圧をそれぞれの動物において連続的に測定し、記録装置に並びにデジタルデータ登録装置に記載する。NK-1 - および NK-2 - レセプターの刺激のためにテスト刺激としてノイロキニン A (= NKA; 200 pmol / 動物) をボルス (静脈内) として投与する。NKA のそのような投与は呼吸圧 (気管支収縮) および結腸圧の強い上昇に導き、並びに血圧の二相での低下に導く。低血圧の第 1 の相 (= NKA 投与後の最初の 1 分間の範囲内の最大低血圧の相) は NK-1 - レセプターを介して行われる、それというのもこれは特異的な NK-1 - レセプターアンタゴニストにより完全に遮断することができる。これに対して、遅延した低血圧の第 2 の相 (2 ~ 5 分後の最大低血圧の相) は NK-2 - レセプターを介して行われる、それというのもこれは特異的な NK-2 - レセプターアンタゴニストにより遮断す

10

20

30

40

50

ることができる。個々の測定パラメータである気管支収縮、結腸圧並びにNK-1-もしくはNK-2-仲介血圧変化に関する特徴的な大きさとしてはテスト物質の投与量を、それぞれテスト刺激NKAに対して出発値の50%に減少した応答に導く、ED₅₀-値として記載している。

【0048】

テスト物質の拮抗作用を最初に累積的な形で調べ、この際NKA-テスト刺激の時点は、その都度のテスト物質の投与量の投与終了1分後である。この累積投与量-効果曲線から得られたED₅₀-値を以下の第2表中に記載する(第1行)。更に、テスト物質の拮抗作用の時間経過を確認するために、NKA-テスト刺激の効果をテスト物質の適用後の異なる時点(1、30、60、90、120、150および180分)測定した。テスト物質の拮抗作用はテスト物質の投与後の実験時間にわたって曲線の下の面積("area under the curve"、"AUC")として(静脈内投与(i.v.)後、120分間;経口投与(p.o.)後180分間)測定し、これから得られたED₅₀-値を第2表中に記載した(第2および3行)。

【0049】

【表2】

第2表：インビボにおけるモルモットでの式Iのテスト物質の
NK-2-レセプターへの拮抗作用

10

20

ED50	パラメータ	例1	例5	例13	例14	例15
静脈内[μmol/kg]	結腸圧	0.017	0.041	0.019	0.042	0.041
1分後 (累積)	呼吸抵抗	0.033	0.106	0.048	0.078	0.079
	血圧	0.025	0.130	0.080	0.063	0.114
静脈内[μmol/kg]	結腸圧	0.0009	0.014	0.018	--	0.009
AUC	呼吸抵抗	0.008	0.008	0.023	--	0.042
120分間	血圧	0.006	0.004	0.025	--	0.047
経口[μmol/kg]	結腸圧	0.5	3.4	1.9	3.2	4.5
AUC	呼吸抵抗	1.8	2.7	2.0	6.7	3.2
180分間	血圧	2.7	7.6	24	9.4	8.6

30

【0050】

前記の第2表中に記載した測定値は、特に実施例1、5、13、14および15中の物質は、累積的投与(静脈内)後に(テスト物質投与の終了1分後の拮抗作用の把握)、結腸可動性、後からの血圧低下および呼吸抵抗の著しいNK-2-レセプター拮抗活性を惹起する、ということを示している。

40

【0051】

前記の第2表中に記載されている測定値は、前記物質、特に実施例1の物質が気管支収縮もしくは低血圧のNK-2-作用の抑制に比較して結腸でのNK-2-機構のより効果的な抑制を惹起する(結腸優先)、ということを示している。本発明による化合物、特に実施例1の化合物はゆっくりと生じる、および長時間維持される作用により優れている。

【0052】

NK-1-レセプター-拮抗作用は種々のテスト物質のいずれに関してもインビボにおいて使用した投与量においては観察されなかった。

【0053】

式Iの化合物は通常の医薬調剤形で投与することができる。使用すべき投与量は個々に異

50

なっており、治療すべき状態および使用する物質の種類により必然的に変化する。しかしながら、一般的にヒトおよび大きな哺乳動物への適用のためには個別の投与量当たり、0.2～200mg、特に1～50mgの作用物質含量の医薬剤形が好適である。この化合物は本発明により常用の薬学的な助剤および／または担持物質と共に固体または液状の薬学的組成物中に含有されていてよい。固体の調剤の例としては経口適用可能な調剤、例えば錠剤、ドラジェー、カプセル、粉末または顆粒を挙げることができるが、座薬であってもよい。これらの調剤は薬学的に常用の無機および／または有機担持物質、例えばタルク、乳糖またはデンプンを薬学的に常用の助剤、例えば滑剤または崩壊剤と共に含有してよい。液体調剤、例えば作用物質の懸濁剤または乳剤は常用の希釈剤、例えば水、油および／または懸濁化剤、例えばポリエチレンゴリコールおよび類似のものを含有していてよい。更に、その他の助剤、例えば保存剤、矯味剤および類似のものを添加することもできる。

【0054】

作用物質を自体公知法で助剤および／または担持物質と共に自体公知法で混合し、成形することができる。固体医薬剤形の製造のためには作用物質を、例えば助剤および／または担持物質を常法で混合し、湿式または乾式で造粒することができる。顆粒または粉末を直接カプセルに充填することも、または常法で錠剤核に打錠することもできる。これらは所望の場合公知法で糖衣錠にすることができる。

【0055】

【実施例】

以下に、記載した実施例は本願を詳細に説明するものであり、本願はその範囲に限定されるものではない。

【0056】

実施例1：

N - ((2 S) - 2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - { 4 - [(2 S , 3 R , 4 R) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロキシ - 1 - (3 - チエニル) ベンチル] - 1 - ピペラジニル } プチル) - N - メチルベンズアミド

A) N - [(2 S) - 2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - メタンスルホニルオキシ] - N - メチルベンズアミド 45.0g を保護ガス雰囲気下にアセトン 550m1 中に溶かした。この装入物に NaI 84.6g を添加し、得られた懸濁液を室温で 20 時間攪拌した。溶剤を減圧下に十分に濃縮し、残った残分をメチル - t - プチルエーテル (= MTBE) 650m1 および水 500m1 中に取り込んだ。Na₂S₂O₄ 120g を添加した後、水相を分離し、残った有機相をそれぞれ食塩飽和水溶液 100m1 で 4 回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶剤を減圧下に蒸発させる。残った残分を減圧下に乾燥すると N - [(2 S) - 2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - ヨウ化ブチル] - N - メチルベンズアミド 45.9g がガラス様化合物として得られ、これを精製することなく後の反応に直接使用した。

【0057】

B) N - t - ブチロキシカルボニル - ピペラジン 15.38g を室温で保護ガス雰囲気下にトルエン 200m1 中にとかし、トリエチルアミン 32m1 を添加する。生じた溶液を 84℃ に加熱した。前に得られたヨウ化物 45.9g を THF 100m1 およびトルエン 200m1 からなる混合物中に溶かし、これをこの装入物にゆっくりと滴加した。このように得られた反応混合物を 80～85℃ に 5 時間加熱し、引き続き更に 8 時間室温で攪拌した。溶剤混合物を減圧下に十分に蒸発させ、残った残分を酢酸エチルエステル (= EEE) 600m1 中に取り込む。析出した沈殿を分離した後、有機相をそれぞれ水 100m1 および 15% 酒石酸水溶液 100m1 の順で 2 回洗浄した。引き続き有機相に NaOH 8.0g を添加し、水それぞれ 200m1 で 2 回新たに洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶剤を減圧下に濃縮すると、t - ブチル - 4 [(3 S) - 4 - [ベンゾイル (メチル) アミノ] - 3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ブチル] - 1 - ピペラジンカルボキシレート 44.9g が油状化合物として得られ、これは更に精製することなく次の

10

20

30

40

50

反応に使用することができる。

【0058】

C) 前の工程で得られたピペラジンカルボキシレート化合物44.5gを室温でメタノール600ml中に溶かし、6N HCl 1150mlを添加し、60時間攪拌する。引き続き、水500mlを添加し、メタノール相を減圧下に十分に蒸発させる。残った水相をそれぞれEE100mlで4回およびそれぞれMTBE100mlで4回抽出する。引き続き、水相に水200ml中のNaOH 36.0gの溶液を添加し、いまやアルカリ性の水相を更に2回それぞれEE350mlで抽出した。合した有機相を水100mlで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下に濃縮した。残分を乾燥する際に、N-[(2S) - 2 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 4 - (ピペラジニル) - プチル] - N - メチルベンズアミド25.8gが帯黄色の固体油状物質として得られ、これを精製することなく、更に次の反応に使用した。
10

【0059】

D) 前の工程で得られた脱保護したピペラジン化合物25.0gを保護ガス雰囲気下に30でエタノール250ml中に溶かした。この装入物を50~60に加熱した後、初めてチオフェン-3-ホウ酸10.0gおよび引き続きD-キシロース8.93gを添加した。還流冷却下に15時間加熱し、引き続き8時間室温で攪拌した。水500mlを添加し、溶剤混合物を十分に減圧下に蒸発させた。残った残分に、6N HCl 120mlを添加し、まずEE200mlで1回、次いでそれぞれEE100mlで6回洗浄した。水相を4NNaOHの相当量でpH 9~10に調節し、次いでジクロロメタン600mlで抽出した。有機相を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、引き続き減圧下に蒸発濃縮した。表題化合物32.0gが非晶質固体物質として得られた；
20

【0060】

【外1】

旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -14,8$ ($c = 1$ 、メタノール中); $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 90°C): 3,81 (d, 1H); 4,15 (dd, 1H); 3,79 (dd, 1H); 3,66 (ddd, 1H); 3,48 (m, 2H); 7,12 (dd, 1H); 7,19 (d, 1H); 7,38 (dd, 1H).

30

【0061】

実施例2

N - [((2S) - 2 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 4 - { 4 - [(2S) - 2,3 - ジヒドロキシ - 1 - (2 - フリル) プロピル] - 1 - ピペラジニル } - プチル] - N - メチルベンズアミド

N - [(2S) - 2 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 4 - (ピペラジニル) - プチル] - N - メチルベンズアミド2.08g(前記1Cにより製造)をエタノール100ml中に溶かし、約50に加熱した。この前装入物に2-フランホウ酸740mgおよびD-グリセリンアルデヒドの80%水溶液550mgを添加した。生じた溶液を還流下に10時間加熱した。引き続き、過剰の溶剤を減圧下に蒸発濃縮した。残分の精製をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより実施すると(溶離剤:ジクロロメタン/エタノール/ $\text{NH}_4\text{OH} = 87 / 11 / 2$)、表題化合物2.1gがベージュ色の泡状物質として得られた；
40

【0062】

【外2】

旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -6,1^\circ$ ($c = 1$ 、メタノール中)；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 室温) : 3,65 (d, 1H); 4,23 (ddd, 1H); 3,72 (dd, 1H); 3,78 (dd, 1H); 6,27 (d, 1H); 6,37 (1H); 7,42 (1H).

【0063】

実施例3

(2S)-2-(アセチルオキシ)-3-{4-[((3S)-4-[ベンゾイル(メチル)アミノ]-3-(3,4-ジクロロフェニル)ブチル]-1-ピペラジニル}-3-(2-フリル)プロピルアセテート 10

ピリジン 10m1 中の N - ((2S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-{4-[((2S)-2,3-ジヒドロキシ-1-(2-フランイル)プロピル]-1-ピペラジニル}-ブチル)-N-メチルベンズアミド(製造は実施例2を参照) 400mg の溶液に室温で無水酢酸 1.5g を室温で添加した。反応混合物を 72 時間攪拌し、引き続き水 40m1 中の Na_2CO_3 2.2g の溶液に注いだ。有機相をトルエン 60m1 で抽出し、このトルエン相をそれぞれ 30m1 の水で 3 回および飽和食塩水で 2 回洗浄した。合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶剤を減圧下に蒸発させた。帯黄色泡状物質として表題化合物 463mg が得られた；

【0064】

【外3】

$[\alpha]_D^{20} = +9,6^\circ$ ($c = 1$ 、メタノール中)； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 室温) : 3,81 (d, 1H); 5,62 (ddd, 1H); 4,58 (dd, 1H); 4,21 (dd, 1H); 1,87 (s, 3H); 2,05 (s, 3H); 6,16 (d, 1H); 6,31 (1H); 7,35 (1H).

【0065】

実施例4：

N - [(2S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(4-{2-フリル[(4S)-2-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル]メチル}-1-ピペラジニル)ブチル]-N-メチルベンズアミド 30

乾燥ジクロロメタン 30m1 中の N - ((2S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-{4-[((2S)-2,3-ジヒドロキシ-1-(2-フリル)プロピル]-1-ピペラジニル}-ブチル)-N-メチルベンズアミド(製法は実施例2参照) 576mg の溶液に室温で、4-ジメチルアミノピリジン (= DMAP) 124mg および N-カルボニルジイミダゾール 410mg を添加した。反応混合物を 15 時間室温で攪拌し、引き続きシリカゲル 3.7g を添加した。生じた懸濁液を更に 1 時間攪拌し、液相を減圧濾過により分離し、濾液を減圧下に濃縮した。残った残分を EEE 50m1 中に取り込み、有機相を KH_2PO_4 -5% 水溶液と K_2HPO_4 -1% 水溶液との 50:50 (v/v) 混合物それぞれ 10m1 で 5 回洗浄した。この有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、次いで溶剤を減圧下に濃縮した。表題化合物 460mg が白色泡状物質として得られた； 40

【0066】

【外4】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 室温) : 3,73 (d, 1H); 5,07 (ddd, 1H); 4,56 (dd, 1H); 4,48 (dd, 1H); 6.3 (d, 1H); 6,378 (1H); 7,41 (1H).

【0067】

得られた表題化合物をメタノール 4m1 中に溶かし、イソプロパノール中の 1.6MHC

20

40

50

10.31 ml を加えた。表題化合物のジヒドロクロリドが得られた、 $[]_D^{20} = -28^\circ$ (c = 1、メタノール中)。

【0068】

前記の例中に記載されているか、またはこれに類似の方法により、次の第3表中に記載されている式Iの化合物を製造することができる。

【0069】

次の第3表中に記載されている実施例5～38の化合物は自動化された製法により製造した。このためには配合物当たりそれぞれ式IVの相当する炭水化物の0.25N水性前装入溶液200μlをマイクロ反応容器中に秤量し、水を十分に除去するために減圧下に蒸発させた。残分をエタノール200μl中に取り込み、この前装入物に式IIのN-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(1-ピペラジニル)ブチル]-N-メチルベンズアミドのラセミ体もしくはエナンチオマー純粋体(それぞれ第3表中の相応する記載を参照)の0.25モル/1エタノール貯蔵溶液200μl並びに相当する一般式IIIのホウ酸(=ジヒドロキシ硼素-化合物)の0.25Nエタノール貯蔵溶液200μlを添加した。この反応混合物を最初に80℃で2時間加熱し、次いで室温に冷却し、エタノール1mlを加えた。引き続き塩基性Amberjet^(R)-イオン交換樹脂100mgを添加し、反応容器を2時間振盪した。イオン交換体を濾別し、それぞれエタノール500μlで2回後洗净し、溶剤を減圧下に蒸発乾固した。残分から更に精製することなしに、それぞれ高性能液体クロマトグラフィー(=HPLC)のための試料および純度の測定のためもしくは構造確認のための自動質量分析用の試料を採取した。

【0070】

【表3】

10

20

第3表：式Iの異なる化合物

例	A	Z												配置	塩	MS [m/z]
		R1	R2	R3	R4	R5	k	m	n	CR1	CR2	CR3	CR4			
5	3-チエニル	H	--	--	H	1	0	0	0	--	--	--	--	S	塩基	576
6	3-フリル	H	--	--	H	1	0	0	0	--	--	--	--	S	塩基	560
7	3-チエニル	H	H	--	H	1	1	0	S	R	R	--	--	RS	2TF	636
8	3-チエニル	H	--	--	H	1	0	0	0	--	--	--	--	RS	塩基	576
9	3-チエニル	H	H	--	H	1	1	0	R	R	R	--	--	RS	2TF	636
10	2-フリル	H	H	--	H	1	1	0	S	R	R	--	--	RS	塩基	620
11	3-チエニル	H	--	--	H	1	0	0	R	--	--	--	--	RS	塩基	576
12	3-チエニル	H	H	--	H	1	1	0	R	S	S	--	--	S	塩基	636
13	2-フリル	H	H	H	--	H	1	1	0	S	R	R	--	RS	2Cl	620
14	3-チエニル	アセチル	アセチル	アセチル	--	アセチル	1	1	0	S	R	R	--	S	塩基	804
15	3-チエニル	H	--	--	H	1	1	0	S	R	--	--	--	S	塩基	606
16	3-チエニル	H	H	--	H	1	1	0	0	S	S	--	--	RS	塩基	606
17	3-チエニル	H	H	--	H	1	1	1	0	R	S	R	--	RS	2TF	636
18	3-チエニル	H	--	--	H	1	0	0	0	RS	--	--	--	RS	2TF	576
19	2-チエニル	H	H	--	H	1	1	1	0	R	S	R	--	RS	2TF	636
20	3-チエニル	H	H	H	H	1	1	1	1	R	S	S	S	RS	2TF	666
21	3-チエニル	H	H	H	H	1	1	1	1	R	R	R	R	RS	2TF	666

TF = トリフルオロアセテート ; MS = 質量分析

【0071】

【表4】

第3表：式Iの異なる化合物(つづき)

例	A	Z												配置	塩	MS [m/z]
		R1	R2	R3	R4	R5	k	m	n	CR1	CR2	CR3	CR4	*C		
22	2-チエニル	H	--	--	H	H	1	0	0	RS	--	--	--	RS	2Cl	576
23	3-チエニル	H	H	H	H	H	1	1	1	S	R	R	R	RS	塩基	666
24	2-チエニル	H	H	H	--	H	1	1	0	S	R	R	R	RS	2TF	*
25	フェニル	H	H	H	--	H	1	1	0	S	R	R	R	RS	塩基	630
26	3-チエニル	--	--	--	H	H	0	0	0	--	--	--	--	RS	塩基	546
27	3-チエニル	H	H	H	--	H	1	1	0	R	R	S	--	RS	塩基	636
28	3-チエニル	H	H	--	--	H	1	1	0	S	R	--	--	RS	塩基	606
29	1-ヘキセニル	H	H	H	--	H	1	1	0	R	S	R	--	RS	塩基	636
30	2-フリル	H	H	H	--	H	1	1	0	S	R	S	--	RS	2Cl	620
31	1-(4-フェニル) ブチニル	H	H	H	--	H	1	1	0	R	S	R	--	RS	2Cl	620
32	1-メトキシ エニル	H	--	--	H	H	1	0	0	S	--	--	--	S	塩基	600
33	1-(4-フェニル) ブチニル	H	H	H	--	H	1	1	0	S	R	R	--	RS	塩基	684
34	3-チエニル	H	H	H	--	H	1	1	1	S	R	S	R	RS	塩基	666
35	3-チエニル	H	H	H	--	H	1	1	1	S	S	R	R	RS	塩基	666
36	1-(4-フェニル) ブチニル	H	H	H	--	H	1	1	0	R	R	--	--	RS	塩基	684
37	5-インドリル	H	H	--	--	H	1	1	0	S	R	R	--	RS	2Cl	***
38	2-ナフチル	H	--	--	--	H	1	0	0	RS	--	--	--	RS	塩基	620

TF = トリフルオロアセテート ; MS = 質量分析

【0072】

* 実施例24の化合物は¹H-NMRスペクトル(CD₃OD)において次のデータを示す： δ = 3.95(d)；4.20(d)；

** 実施例37の化合物は¹H-NMRスペクトル(CD₃OD)において次のデータを示す： δ = 4.59(b)；6.95(b)；7.19(b)；7.51(d)；7.92(b)；

実施例39

N - ((2S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-{2-フリル[(4S)-2-チオキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル]メチル}-1-ピペラジニル)-ブチル]-N-メチルベンズアミド

10

20

30

40

50

乾燥ジクロロメタン 10 ml 中の N - ((2S) - 2 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 4 - {4 - [(2S) - 2,3 - ジヒドロキシ - 1 - (2 - フリル) プロピル] - 1 - ピペラジニル} - ブチル) - N - メチルベンズアミド (製法は実施例 2 参照) 303 mg の溶液に、室温で N, N - チオカルボニルジイミダゾール 240 mg を添加した。反応混合物を室温で 20 時間攪拌し、引き続き水流ポンプでの減圧下に濃縮した。残った残分を EE 50 ml 中に取り込み、有機相を水で 5 回洗浄した。この有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、引き続き溶剤を減圧下に (最初に水流ポンプ、次いでオイルポンプ) 蒸発させた。得られた帶黄色の泡状物質をカラムクロマトグラフィー (固定相: シリカゲル; 移動相: n - ヘキサン / アセトン 1 : 1) にかけると、非晶質の表題化合物 118 mg が得られた。¹H-NMR-スペクトル (CDCl₃、室温) : 3.79 (d, 1H); 5.10 (ddd, 1H); 6.27 (1H); 6.36 (1H)。¹⁰

【0073】

実施例 I :

N - ((2S) - 2 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 4 - {4 - [(2S,3R,4R) - 2,3,4,5 - テトラヒドロキシ - 1 - (3 - チエニル) ベンチル] - 1 - ピペラジニル} ブチル) - N - メチルベンズアミドを含有するカプセル :

このカプセルは、カプセル 1 個当たり以下の組成で製造される :

N - ((2S) - 2 - (3,4 - ジクロロフェニル) - 4 - {4 - [(2S,3R,4R) - 2,3,4,5 - テトラヒドロキシ - 1 - (3 - チエニル) ベンチル] - 1 - ピペラジニル} ブチル) - N - メチルベンズアミド	20 mg
--	-------

トウモロコシデンプン	60 mg
------------	-------

乳糖	300 mg
----	--------

酢酸エチル	充分量
-------	-----

作用物質、トウモロコシデンプンおよび乳糖を EE により均質なペースト状の混合物にする。このペーストを細かく切断し、生じた顆粒を好適な板金上に置き、溶剤を除去するために 45° で乾燥する。乾燥した顆粒を破碎装置を通過させ、ミキサー中で以下の助剤と混合する :

タルク	5 mg
-----	------

ステアリン酸マグネシウム	5 mg
--------------	------

トウモロコシデンプン	9 mg
------------	------

次いで、400 mg 容量のカプセル (カプセルの大きさ 0) 中に充填した。

¹⁰²⁰³⁰

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	
A 61 P 43/00	(2006.01)	A 61 P 43/00 1 1 1
C 07 D 295/12	(2006.01)	C 07 D 295/12 A
C 07 D 307/52	(2006.01)	C 07 D 307/52
C 07 D 333/20	(2006.01)	C 07 D 333/20
C 07 D 405/06	(2006.01)	C 07 D 405/06

(74)代理人 100099483

弁理士 久野 琢也

(74)代理人 100114890

弁理士 アインゼル・フェリックス=ラインハルト

(74)代理人 230100044

弁護士 ラインハルト・アインゼル

(72)発明者 ダニエル ジャスラン

ドイツ連邦共和国 ハノーヴァー リューネブルガー ダム 4 4

(72)発明者 ウルフ プロイショフ

ドイツ連邦共和国 レールテ / アールテン アム ミューレンベルク 2 1

(72)発明者 ヨヘン アンテル

ドイツ連邦共和国 パート ミュンダー ラウエナウアー シュトラーセ 6 3

(72)発明者 ザミュエル ダーヴィット

ドイツ連邦共和国 ハノーヴァー ゴルシュトラーセ 9

(72)発明者 ホルガー ザン

ドイツ連邦共和国 ハノーヴァー カンプシュトラーセ 5 2

(72)発明者 ラインハルト ブリュックナー

ドイツ連邦共和国 ハノーヴァー ホンブルクヴェーク 8

(72)発明者 ダーニア ライヒェ

ドイツ連邦共和国 アーデルハイツドルフ ハノーファーシェ シュトラーセ 2 0 5

(72)発明者 クリストイアン エックフート

ドイツ連邦共和国 リントヴェーデル ブリューテンヴェーク 1 4

審査官 福井 悟

(56)参考文献 特表平10-508297(JP,A)

特開平03-206086(JP,A)

特開平04-261155(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 209/08

C07D 295/12

C07D 307/52

C07D 333/20

C07D 405/06

A61K 31/33-33/44

CA/REGISTRY(STN)

(54)【発明の名称】1 - [1 - (ヘテロ)アリール - 1 - ペルヒドロキシアルキルメチル] - ピペラジン化合物、その製法、薬学的組成物を製造するための該化合物の使用、および該化合物を製造するための出発化合物