

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4982021号  
(P4982021)

(45) 発行日 平成24年7月25日 (2012. 7. 25)

(24) 登録日 平成24年4月27日 (2012. 4. 27)

(51) Int. Cl.	F I
<b>A 6 1 K 31/18 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/18
<b>A 6 1 K 31/40 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/40
<b>A 6 1 K 31/4406 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/4406
<b>A 6 1 K 31/4453 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/4453
<b>A 6 1 K 31/495 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/495

請求項の数 8 (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-519666 (P2001-519666)  
 (86) (22) 出願日 平成12年8月17日 (2000. 8. 17)  
 (65) 公表番号 特表2003-508381 (P2003-508381A)  
 (43) 公表日 平成15年3月4日 (2003. 3. 4)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2000/008026  
 (87) 国際公開番号 W02001/016096  
 (87) 国際公開日 平成13年3月8日 (2001. 3. 8)  
 審査請求日 平成19年8月15日 (2007. 8. 15)  
 (31) 優先権主張番号 199 41 559.5  
 (32) 優先日 平成11年9月1日 (1999. 9. 1)  
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 397056695  
 サノフィーアベンティス・ドイツュラント  
 ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク  
 テル・ハフツング  
 ドイツ連邦共和国デー65929フラン  
 クフルト・アム・マイン、ブリュニングシ  
 ユトラーセ50  
 (74) 代理人 100127926  
 弁理士 結田 純次  
 (74) 代理人 100091731  
 弁理士 高木 千嘉  
 (74) 代理人 100080355  
 弁理士 西村 公佑

最終頁に続く

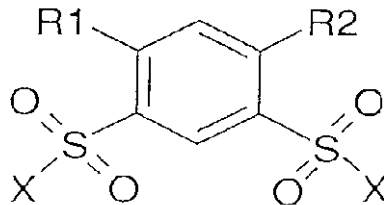
(54) 【発明の名称】 高脂血症の予防または治療用薬剤の製造のためのビススルホンアミドの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

高脂血症の予防または治療用薬剤の製造のための、下記式 I :

【化1】



[ 式中、X、R 1、R 2 は相互に独立して、

( i ) N R 6 R 7 ( ここで、R 6 は H もしくは ( C 1 ~ C 6 ) - アルキルであり、R 7 は H 、 ( C 1 ~ C 6 ) - アルキル、( C 1 ~ C 6 ) - アルキル - O - ( C 1 ~ C 6 ) - アルキル、( C 3 ~ C 6 ) - シクロアルキル、( C 1 ~ C 6 ) - アルキル - N H - ( C 1 ~ C 6 ) - アルキル、( C 1 ~ C 6 ) - アルキル - N - [( C 1 ~ C 6 ) - アルキル ] 2、もしくは - ( C H 2 ) n - A r ( ここで、n は 0 ~ 6 の整数、A r はフェニル、ピフェニリル、1 - または 2 - ナフチル、( C 3 ~ C 6 ) - シクロアルキル、ピリジル、ピロリル、ピロリジル、モルホリニル、もしくはチエニルのいずれかである )、或いは、

( ii ) ピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル、ピペラジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、もしくはこれらの環の各々が、フェニル、( C 1 ~ C 6 ) - アルキル、( C 1

~ C<sub>6</sub>) - アルキルフェニルのいずれかで置換されたものである ]  
 の化合物もしくはその生理学的に許容される塩の使用。

【請求項 2】

高脂血症の予防または治療用薬剤の製造のための、請求項 1 記載の式 I [ ここで、R 1 は、

( i ) NR 6 R 7 ( ここで、R 6 は H もしくは ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキルであり、R 7 は H 、 ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル - O - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル、( C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - シクロアルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル - NH - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル - N - [( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル]<sub>2</sub>、もしくは - ( CH<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - Ar ( ここで、n は 0 ~ 6 の整数、Ar はフェニル、ピフェニリル、1 - または 2 - ナフチル、( C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - シクロアルキル、ピリジル、ピロリジル、モルホリニル、もしくはチエニルのいずれかである )、或いは、

10

( ii ) ピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル、ピペラジン - 1 - イル、もしくはこれらの環の各々が、フェニル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキルフェニルのいずれかで置換されたものであり；

R 2 は、

( i ) NR 8 R 9 ( ここで、R 8 は H もしくは ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキルであり、R 9 は H 、 ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル、( C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - シクロアルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル - NH - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル - N - [( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル]<sub>2</sub>、もしくは - ( CH<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - Ar ( ここで、n は 0 ~ 6 の整数、Ar はフェニル、ピリジル、ピロリジル、もしくはモルホリニルのいずれかである )、或いは、

20

( ii ) ピペラジン - 1 - イル、もしくはこの環が、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキルフェニルのいずれかで置換されたものであり；

X は、

( i ) NR 10 R 11 ( ここで、R 10 は H もしくは ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキルであり、R 11 は H 、 ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル - O - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル、( C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - シクロアルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル - NH - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル - N - [( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル]<sub>2</sub>、もしくは - ( CH<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - Ar ( ここで、n は 0 ~ 6 の整数、Ar はフェニル、ピフェニリル、1 - または 2 - ナフチル、ピリジル、ピロリジル、モルホリニル、もしくはチエニルのいずれかである )、或いは、

30

( ii ) ピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル、ピペラジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、もしくはこれらの環の各々が、フェニル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキルフェニルのいずれかで置換されたものである ]

の化合物もしくはその生理学的に許容される塩の使用。

【請求項 3】

高脂血症の予防または治療用薬剤の製造のための、請求項 1 または 2 記載の式 I [ ここで、R 1 は、

( i ) NR 6 R 7 ( ここで、R 6 は H もしくは ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキルであり、R 7 は H 、 ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル - O - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル、( C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - シクロアルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル - NH - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル - N - [( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル]<sub>2</sub>、もしくは - ( CH<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - Ar ( ここで、n は 0 ~ 6 の整数、Ar はフェニル、1 - または 2 - ナフチル、( C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - シクロアルキル、ピリジル、ピロリジル、もしくはモルホリニルのいずれかである )、或いは、

40

( ii ) ピペリジン - 1 - イル、ピペラジン - 1 - イル、もしくはこれらの環の各々が、フェニル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキルフェニルのいずれかで置換されたものであり；

R 2 は、

( i ) NR 8 R 9 ( ここで、R 8 は H もしくは ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキルであり、R 9 は H 、 ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル、( C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - シクロアルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル - NH - ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル - N - [( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) - アルキル]<sub>2</sub>、もしくは - ( CH<sub>2</sub> )<sub>n</sub> - Ar ( ここで、n は 0 ~ 6 の整数、Ar はフェニル、ピリジル、ピロリ

50

ジル、もしくはモルホリニルのいずれかである)、或いは、

(ii) ピペラジン - 1 - イル、もしくはこの環が、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキルで置換されたものであり；

X は、

(i) NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> (ここで、R<sub>10</sub>はHもしくは(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキルであり、R<sub>11</sub>はH、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - O - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>) - シクロアルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - N - [(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル]<sub>2</sub>、もしくは - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - Ar (ここで、nは0 ~ 6の整数、Arはフェニル、もしくはチエニルである)であり；

或いは、

(ii) ピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、もしくはこれらの環の各々が、フェニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキルフェニルのいずれかで置換されたものである]

の化合物もしくはその生理学的に許容される塩の使用。

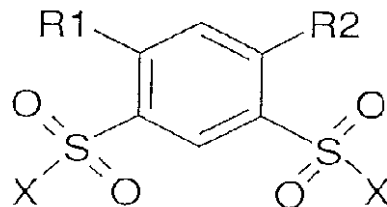
【請求項4】

高脂血症の予防または治療用薬剤の製造のための、脂質低下剤1種以上と組み合わせた請求項1 ~ 3のいずれかに記載の化合物もしくはその生理学的に許容される塩の使用。

【請求項5】

アテローム性動脈硬化症の予防または治療用薬剤の製造のための、下記式I：

【化2】



[式中、X、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>は相互に独立して、

(i) NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> (ここで、R<sub>6</sub>はHもしくは(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキルであり、R<sub>7</sub>はH、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - O - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>) - シクロアルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - N - [(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル]<sub>2</sub>、もしくは - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - Ar (ここで、nは0 ~ 6の整数、Arはフェニル、ピフェニリル、1 - または2 - ナフチル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>) - シクロアルキル、ピリジル、ピロリル、ピロリジル、モルホニル、もしくはチエニルのいずれかである)、或いは、

(ii) ピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル、ピペラジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、もしくはこれらの環の各々が、フェニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキルフェニルのいずれかで置換されたものである]

の化合物もしくはその生理学的に許容される塩の使用。

【請求項6】

アテローム性動脈硬化症の予防または治療用薬剤の製造のための、請求項5記載の式I

[ここで、R<sub>1</sub>は、

(i) NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> (ここで、R<sub>6</sub>はHもしくは(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキルであり、R<sub>7</sub>はH、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - O - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>) - シクロアルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - N - [(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル]<sub>2</sub>、もしくは - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - Ar (ここで、nは0 ~ 6の整数、Arはフェニル、ピフェニリル、1 - または2 - ナフチル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>) - シクロアルキル、ピリジル、ピロリル、ピロリジル、モルホリニル、もしくはチエニルのいずれかである)、或いは、

(ii) ピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル、ピペラジン - 1 - イル、もしくはこれらの環の各々が、フェニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキルフェニ

10

20

30

40

50

ルのいずれかで置換されたものであり；

R 2 は、

( i ) NR 8 R 9 ( ここで、R 8 はHもしくは(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキルであり、R 9 はH、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>) - シクロアルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - N - [(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル]<sub>2</sub>、もしくは - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - Ar (ここで、nは0 ~ 6の整数、Arはフェニル、ピリジル、ピロリジル、もしくはモルホリニルのいずれかである)、或いは、

( ii ) ピペラジン - 1 - イル、もしくはこの環が、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキルフェニルのいずれかで置換されたものであり；

X は、

( i ) NR 10 R 11 ( ここで、R 10 はHもしくは(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキルであり、R 11 はH、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - O - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>) - シクロアルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - N - [(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル]<sub>2</sub>、もしくは - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - Ar (ここで、nは0 ~ 6の整数、Arはフェニル、ピフェニリル、1 - または2 - ナフチル、ピリジル、ピロリジル、モルホリニル、もしくはチエニルのいずれかである)、或いは、

( ii ) ピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル、ピペラジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、もしくはこれらの環の各々が、フェニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキルフェニルのいずれかで置換されたものである ]

の化合物もしくはその生理学的に許容される塩の使用。

【請求項7】

アテローム性動脈硬化症の予防または治療用薬剤の製造のための、請求項5または6記載の式I [ここで、R 1 は、

( i ) NR 6 R 7 ( ここで、R 6 はHもしくは(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキルであり、R 7 はH、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - O - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>) - シクロアルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - N - [(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル]<sub>2</sub>、もしくは - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - Ar (ここで、nは0 ~ 6の整数、Arはフェニル、1 - または2 - ナフチル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>) - シクロアルキル、ピリジル、ピロリジルもしくはモルホリニルのいずれかであり)、或いは、

( ii ) ピペリジン - 1 - イル、ピペラジン - 1 - イル、もしくはこれらの環の各々が、フェニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキルフェニルのいずれかで置換されたものであり；

R 2 は、

( i ) NR 8 R 9 ( ここで、R 8 はHもしくは(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキルであり、R 9 はH、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>) - シクロアルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - N - [(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル]<sub>2</sub>、もしくは - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - Ar (ここで、nは0 ~ 6の整数、Arはフェニル、ピリジル、ピロリジル、もしくはモルホリニルのいずれかである)、或いは、

( ii ) ピペラジン - 1 - イル、もしくはこの環が、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキルで置換されたものであり；

X は、

( i ) NR 10 R 11 ( ここで、R 10 はHもしくは(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキルであり、R 11 はH、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - O - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>) - シクロアルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - N - [(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル]<sub>2</sub>、もしくは - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - Ar (ここで、nは0 ~ 6の整数、Arはフェニル、もしくはチエニルである)であり；

或いは、

( ii ) ピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、もしくはこれらの環の各々が、フェニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキルフェニルのいずれかで置換されたものである ]

の化合物もしくはその生理学的に許容される塩の使用。

10

20

30

40

50

## 【請求項 8】

アテローム性動脈硬化症の予防または治療用薬剤の製造のための脂質低下剤 1 種以上と組み合わせた請求項 5 ~ 7 のいずれかに記載の化合物もしくはその生理学的に許容される塩の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は高脂血症およびアテローム性動脈硬化症の疾患の予防および治療のための薬剤の製造のためのビススルホンアミドおよびその生理学的に許容される塩および生理学的に機能性の有る誘導体の使用に関する。

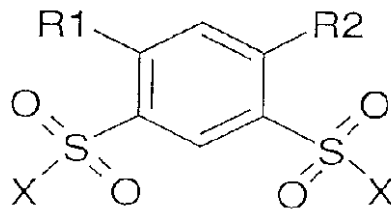
米国特許 3, 876, 632 号は抗高血圧剤としてのビススルホンアミドを記載している。本発明は治療上利用できる血中脂質低下作用を有する化合物を提供するという目的に基づいている。

10

## 【0002】

従って、本発明は下記式 I :

## 【化 3】



20

[式中、X、R1、R2は相互に独立して、NR6R7、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、テトラヒドロピリジン、ただし環の各々はフェニル、(C1~C6)-アルキルフェニル、(C1~C6)-アルキル、(C1~C6)-アルキル-OH、O-フェニル、S-フェニル、(CO)-(C1~C6)-アルキル、(CO)-フェニルで置換されていることが可能であり、ここでフェニル置換基は未置換であるか、F、Cl、Br、OH、CF3、CN、OCF3、O-(C1~C6)-アルキル、S-(C1~C6)-アルキル、SO-(C1~C6)-アルキル、SO2-(C1~C6)-アルキル、(C1~C6)-アルキル、(C3~C6)-シクロアルキル、COOH、COO(C1~C6)アルキル、COO(C3~C6)シクロアルキル、CONH2、CONH(C1~C6)アルキル、CON[(C1~C6)アルキル]2、CONH(C3~C6)シクロアルキル、NH2、NH-CO-(C1~C6)-アルキル、NH-CO-フェニルによりジ置換までされていることができるものであり；

30

## 【0003】

R6およびR7は相互に独立してH、(C1~C6)-アルキル、(C1~C6)-アルキル-O-(C1~C6)-アルキル、O-(C1~C6)-アルキル、(C3~C6)-シクロアルキル、CO-(C1~C6)-アルキル、(C1~C6)-アルキル-NH-CO-(C1~C6)-アルキル、(C1~C6)-アルキル-NH-(C1~C6)-アルキル、(C1~C6)-アルキル-N[(C1~C6)-アルキル]2、(C1~C6)-アルキル-O-フェニル、CHO、CO-フェニル、

## 【0004】

(CH2)n-Ar、ただしnは0~6であることができ、Arはフェニル、ビフェニル、1-または2-ナフチル、1-または2-テトラヒドロフラン、2-、3-または4-ピリジル、2-または3-チエニル、2-または3-フリル、2-、4-または5-チアゾリル、2-、4-または5-オキサゾリル、1-ピラゾリル、3-、4-または5-イソキサゾリル、(C3~C6)-シクロアルキル、ピペリジニル、ピロリジニル、2-または3-ピロリル、2-または3-ピリダジニル、2-、4-または5-ピリミジニル、2-ピラジニル、2-(1,3,5-トリアジニル)、2-、3-または4-モルホリニル、2-または5-ベンズイミダゾリル、2-ベンゾチアゾリル、1,2,4-トリアゾール-3-イル、1,2,4-トリアゾール-5-イル、テトラゾール-5-イル、インドール-3-イル、インドール-5-イルまたはN-メチルイミダゾール-2-、4-または5-イ

40

50

ルであることができ、そしてArはF、Cl、Br、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O-CH<sub>2</sub>-O、O-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、S-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、SO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)-シクロアルキル、COOH、COO(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、COO(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル、CONH<sub>2</sub>、CONH(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、CON[(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル]<sub>2</sub>、CONH(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル、NH<sub>2</sub>、NH-CO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、NH-CO-フェニル、ピロリジン-1-イル、モルホリン-1-イル、ピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニル、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニル、S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニル、SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニル、ただしn=0~3であることができるものにより2回まで置換されていることができるものである]の化合物およびその生理学的に許容される塩および生理学的に機能性のある誘導体の使用に関する。

10

## 【0005】

式I [ここで、基の1つ以上が以下の意味を有する、即ち：

R1がNR6R7、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、ただし環の各々はフェニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキルフェニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-OH、O-フェニル、S-フェニル、(CO)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(CO)-フェニルで置換されていることが可能であり、ここでフェニル置換基は未置換であるか、F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、S-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)-シクロアルキル、COOH、COO(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、COO(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル、CONH<sub>2</sub>、CONH(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、CON[(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル]<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH-CO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、NH-CO-フェニルによりジ置換までされていることができるものであり；

20

## 【0006】

R6およびR7は相互に独立してH、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-O-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)-シクロアルキル、CO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-NH-CO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-NH-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-N-[(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル]<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar、ただしnは0~6であることができ、Arはフェニル、ピフェニル、1-または2-ナフチル、2-、3-または4-ピリジル、2-または3-チエニル、2-、4-または5-チアゾリル、2-、4-または5-オキサゾリル、3-または5-イソキサゾリル、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)-シクロアルキル、ピペリジニル、ピロリジニル、2-、4-または5-ピリミジニル、2-、3-または4-モルホリニル、2-または5-ベンズイミダゾリル、2-ベンゾチアゾリルまたはインドール-3-イル、インドール-5-イルであることができ、そしてArはF、Cl、Br、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、S-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、SO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)-シクロアルキル、COOH、COO(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、COO(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル、CONH<sub>2</sub>、CONH(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、NH<sub>2</sub>、NH-CO-フェニル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニル、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニル、S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニルただしn=0~3であることができるものによりジ置換までされていてよいものであり；

30

40

## 【0007】

R2はNR8R9、ピペラジンであり、ピペラジンは(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-フェニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-OH、O-フェニル、S-フェニル、(CO)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(CO)-フェニルで置換されていることができ；  
R8およびR9は相互に独立してH、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)-シクロアルキル、CO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-NH-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-N-[(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル]<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar、ただしnは0~6であることができ、Arはフェニル、2-、3-または4-ピリジル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニルであることができ；

50

## 【0008】

XはNR10R11、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンであり、ここで環の各々はフェニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-フェニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-OH、O-フェニル、S-フェニル、(CO)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(CO)-フェニルで置換されていることが可能であり、ここでフェニル置換基は未置換であるか、F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)-シクロアルキル、COOH、COO(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、COO(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル、CONH<sub>2</sub>、CONH(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、CON[(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル]<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NH-CO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、NH-CO-フェニルによりジ置換までされていることができるものであり；

10

## 【0009】

R10およびR11は相互に独立して、H、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-O-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)-シクロアルキル、CO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-NH-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-N-[(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル]<sub>2</sub>、CO-フェニル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar、ただしnは0~6であることができ、Arはフェニル、ピフェニル、1-または2-ナフチル、1-または2-テトラヒドロフラニル、2-、3-または4-ピリジル、2-または3-チエニル、2-または3-フリル、2-、4-または5-チアゾリル、2-、4-または5-オキサゾリル、3-または5-イソキサゾリル、ピペリジニル、ピロリジニル、2-、4-または5-ピリミジニル、2-、3-または4-モルホリニル、2-ベンゾチアゾリルであることができ、そしてArはF、Cl、Br、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、S-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、SO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)-シクロアルキル、CONH<sub>2</sub>、CONH(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、CON[(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル]<sub>2</sub>、NH-CO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、NH-CO-フェニル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-フェニル、ただしn=0~3であるものによりジ置換までされることのできる]

20

の化合物、およびその生理学的に許容される塩およびその生理学的に機能性の有る誘導体を、高脂血症の予防および治療のための薬剤の製造のために使用することが好ましい。

## 【0010】

式I[ただし、基の1つ以上が以下の意味を有する、即ち：

30

R1がNR6R7、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、ただし環の各々はフェニル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-フェニルで置換されていることが可能であり；

R6およびR7は相互に独立してH、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-O-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)-シクロアルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-NH-C(O)-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-NH-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-N-[(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル]<sub>2</sub>、

## 【0011】

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar、ただしnは0~6であることができ、Arはフェニル、1-または2-ナフチル、2-、3-または4-ピリジル、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)-シクロアルキル、ピペリジニル、ピロリジニル、2-、4-または5-ピリミジニル、2-、3-または4-モルホリニルであることができ、そしてArはF、Cl、Br、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、NH<sub>2</sub>によりジ置換までされていてよいものであり；

40

R2はNR8R9、ピペラジンであり、ピペラジンは(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキルで置換されていることができ；

## 【0012】

R8およびR9は相互に独立してH、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)-シクロアルキル、CO-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-NH-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル-N-[(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)-アルキル]<sub>2</sub>、

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar、ただしnは0~6であることができ、Arはフェニル、2-、3-また

50

は4 - ピリジル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニルであることができ；  
XはNR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、ピロリジン、ピペリジン、モルホリンであり、ここで環の各々はフェニル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - フェニルで置換されていることが可能であり、

【0013】

R<sub>10</sub>およびR<sub>11</sub>は相互に独立して、H、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - O - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>) - シクロアルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - NH - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル - N - [(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) - アルキル]<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - Ar、ただしnは0 ~ 6であることができ、Arはフェニル、2 - または3 - チエニルである]

の化合物およびその生理学的に許容される塩を高脂血症の予防および治療のための薬剤の製造のために使用することが特に好ましい。

10

【0014】

本発明はラセミ体、ラセミ混合物および純粋なエナンチオマーの形態の式Iの化合物、および、そのジアステレオマーおよびその混合物の使用に関する。

置換基X、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>におけるアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は直鎖または分枝鎖のいずれかであってよい。

【0015】

製薬上許容しうる塩は元化合物または塩基性の化合物よりも高い水溶性を有することから、医療用途に特に適している。これらの塩は製薬上許容しうるアニオンまたはカチオンを有しなければならない。式Iの化合物の適当な製薬上許容しうる酸付加塩は塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸、スルホン酸および硫酸のような無機酸の塩、および例えば酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グリコール酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、コハク酸、p - トルエンスルホン酸、酒石酸およびトリフルオロ酢酸のような有機酸の塩である。塩化物の塩および酒石酸の塩が薬剤目的のために特に好ましく使用される。適当な製薬上許容しうる塩基性塩はアンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩およびカリウム塩）およびアルカリ土類金属塩（例えばマグネシウム塩およびカルシウム塩）である。

20

【0016】

製薬上許容できないアニオンとの塩もまた、製薬上許容しうる塩の調製または精製のための有用な中間体として、および/または非治療用途、例えばin vitro用途のために本発明の範囲に包含される。

30

「生理学的に機能性の有る誘導體」という用語は本明細書においては、本発明の化合物のいずれかの生理学的に許容される誘導體、例えば、ヒトのような哺乳類に投与した場合に（直接または間接的に）上記化合物またはその活性代謝産物を形成することのできるエステルを指す。

【0017】

本発明の別の特徴は式Iの化合物のプロドラッグの使用である。このようなプロドラッグはin vivoで代謝されて式Iの化合物となる。これらのプロドラッグはそれ自体活性であってもなくてもよい。

40

式Iの化合物はまた種々の多形体、例えば不定形および結晶多形体として存在してよい。式Iの化合物の全ての多形体もまた本発明の範囲に包含され、本発明の別の特徴となる。本明細書において、「式(I)の化合物」とは、上記した式(I)の化合物、および本明細書に記載するとおり、その塩、溶媒和物および生理学的に機能性のある誘導體を指す。

【0018】

所望の生物学的作用を達成するために必要とされる式(I)の化合物の量は多くの要因、例えば選択された特定の化合物、使用目的、投与様式および患者の臨床状態による。一般的に日用量は0.3 mg ~ 100 mg（典型的には3 mg ~ 50 mg）/日/kg体重の範囲、例えば3 ~ 10 mg/kg/日である。静脈内用量は例えば0.3 mg ~ 1.0 mg/kgの範囲であり、これは10 ng ~ 100 ng/kg/分の静注として投与するのが最も適している。このような

50

目的のための適当な静注用溶液は1 mL当たり例えば0.1 ng ~ 10 mg、典型的には1 ng ~ 10 mg含有する。単回用量は例えば活性成分1 mg ~ 100 mgを含有し得る。すなわち、注射用アンプルは例えば1 mg ~ 100 mgを含有することができ、そして錠剤またはカプセル剤のような経口投与できる単回投与剤形は例えば1.0 ~ 1000 mg、典型的には10 ~ 600 mgを含有することができる。製薬上許容しうる塩の場合は、上記した重量の数値は式( I )の化合物の塩の重量に基づいている。上記した症状の予防または治療のためには、式( I )の化合物そのものを化合物として用いることができるが、それらは好ましくは許容できる担体との医薬組成物の形態である。担体は当然ながらそれが組成物の他の成分と適合し、患者の健康に有害ではないという意味において許容できるものでなければならない。担体は固体または液体または双方であってよく、そして好ましくは単回用量としての化合物を用いて、例えば活性成分0.05重量% ~ 95重量%を含有する錠剤として製剤する。式( I )の他の化合物を含む別の製薬上活性な物質も同様に存在してよい。本発明の医薬組成物は成分を製薬上許容される担体および/または賦形剤と混合することにより本質的に構成される既知の製薬方法の1つにより製造することができる。

10

**【0019】**

個々の症例における最適な投与様式は治療すべき症状の性質および重症度および各症例において使用される式( I )の化合物の性質により異なるが、本発明の医薬組成物は経口、肛門、局所、口内(例えば舌下)および非経口(例えば皮下、筋肉内、皮内または静脈内)投与に適するものである。コーティングされた錠剤およびコーティングされた除放性製剤もまた本発明の範囲に包含される。酸および胃液に対して耐性の錠剤が好ましい。胃液に耐性である適当なコーティングは、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよびメタクリル酸およびメチルメタクリレートのアニオン系重合体を包含する。

20

**【0020】**

経口投与のための適当な医薬組成物は、各々が所定の量の式( I )の化合物を含むカプセル剤、カシェ剤、サックブル(suckable)錠剤または錠剤のような個別の単位の形態;粉末または顆粒;水性または非水性の液体中の溶液または懸濁液;または水中油型または油中水型の乳剤であってよい。これらの組成物は上記した通り、活性成分および担体(別の成分1種以上よりなり得る)を接触させる工程を含む何れかの適当な製薬方法により調製してよい。一般的に、組成物は液体および/または微細に分割された固体の担体と共に活性成分を均一に均質に混合することにより生成、その後所望により生成物を成形する。したがって、例えば錠剤は、適宜1種以上の別の成分と共に、化合物の粉末または顆粒を圧縮または成形することにより製造することができる。圧縮錠剤は、適当な装置中で結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤および/または(複数の)界面活性剤/分散剤と適宜混合した自由流動形態の化合物(例えば粉末または顆粒)を、錠剤化することにより製造することができる。成形された錠剤は、適当な装置中、粉末形態であり不活性液体希釈剤で湿潤させた化合物を成形することにより製造することができる。

30

**【0021】**

口内(舌下)投与に適する医薬組成物はフレーバー剤、通常はショ糖およびアラビアゴムまたはトラガカントと共に式( I )の化合物を含有するサックブル錠剤およびゼラチンおよびグリセロールまたはスクロースおよびアラビアゴムのような不活性基剤中に化合物を含有するトローチ剤を包含する。

40

非経口投与に適する医薬組成物は、好ましくは投与対象の血液と等張の式( I )の化合物の滅菌水性調製物を好ましくは含有する。このような調製物は、皮下、筋肉内または皮内注射により投与してもよいが、好ましくは静脈内投与する。これらの調製物は好ましくは化合物と水を混合し、得られた溶液を滅菌し、血液と等張とすることにより製造することができる。本発明の注射用組成物は一般的には活性化合物0.1 ~ 5重量%を含有する。

**【0022】**

直腸投与に適する医薬組成物は好ましくは単回用量の座剤の形態である。これらは式( I )の化合物を1種以上の従来の固体担体、例えばカカオバターと混合し、得られた混合物

50

を成形することにより製造することができる。

皮膚への局所投与に適する医薬組成物は好ましくは軟膏、クリーム、ローション、ペースト、スプレー、エアロゾルまたはオイルの形態である。使用できる担体は、ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、アルコールおよびこれらの物質 2 種以上の組み合わせである。活性成分は一般的には組成物の 0.1 ~ 15 重量%の濃度、例えば 0.5 ~ 2 % で存在する。

【 0 0 2 3 】

経皮投与も可能である。経皮用途に適する適当な医薬組成物は患者の表皮に長時間密着するのに適する単回用膏薬の形態であることができる。このような膏薬は、接着剤中に溶解および/または分散した、または重合体中に分散した、場合により緩衝された水溶液中の活性成分を含有するのが適している。適当な活性成分濃度は約 1 ~ 35 %、好ましくは約 3 ~ 15 % である。特定の可能性として活性成分は、例えば Pharmaceutical Research, 2 (6): 318(1986)に記載されるとおり、エレクトロトランスポートまたはイオントフォレシスにより放出することができる。

10

以下の調製例は本発明を説明するものであり、これを限定するものではない。

【 0 0 2 4 】

実施例 A

1 カプセル当たり活性成分 100mg を含有するソフトゼラチンカプセル：

	<u>1 カプセル当たり</u>
活性成分	1 0 0 mg
ココナツ脂より分画したトリグリセリド混合物	4 0 0 mg
カプセル内容量	5 0 0 mg

20

【 0 0 2 5 】

実施例 B

5 mL 当たり活性成分 60mg を含有する乳液

	<u>乳液 1 0 0 mL 当たり</u>
活性成分	1.2 g
中性油	適量
カルボキシメチルセルロースナトリウム	0.6 g
ポリオキシエチレンステアレート	適量
グリセロール、純品	0.2 ~ 2.0 g
フレーバー剤	適量
水 (脱イオン水または蒸留水) で	1 0 0 mL とする。

30

【 0 0 2 6 】

実施例 C

坐剤当たり活性成分 40 mg を含有する直腸用医薬剤型：

	<u>1 坐剤当たり</u>
活性成分	4 0 mg
座剤基剤を加えて	2 g とする。

【 0 0 2 7 】

実施例 D

1 錠剤当たり活性成分 40mg を含有する錠剤：

	<u>1 錠剤当たり</u>
活性成分	4 0 mg
乳糖	6 0 0 mg
コーンスターチ	3 0 0 mg
可溶性澱粉	2 0 mg
ステアリン酸マグネシウム	4 0 mg
	1 0 0 0 mg

50

【 0 0 2 8 】

## 実施例 E

1 コーティング錠剤当たり活性成分 50 mg を含有するコーティング錠剤 :

<u>1 コーティング錠剤当たり</u>		
活性成分	50 mg	
コーンスターチ	100 mg	
乳糖	60 mg	
リン酸第2カルシウム	30 mg	
可溶性澱粉	5 mg	
ステアリン酸マグネシウム	10 mg	
コロイド状シリカ	5 mg	
	<hr/>	
	260 mg	10

【 0 0 2 9 】

## 実施例 F

以下の処方 は ハードゼラチンカプセルの内容物の製造に適している。

a) 活性成分	100 mg	
コーンスターチ	300 mg	
	<hr/>	
	400 mg	

【 0 0 3 0 】

b) 活性成分	140 mg	
乳糖	180 mg	20
コーンスターチ	180 mg	
	<hr/>	
	500 mg	

【 0 0 3 1 】

## 実施例 G

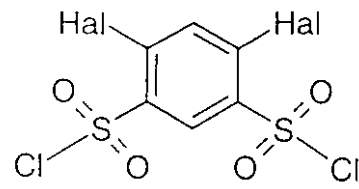
以下の処方に従ってドロップ剤を製造することができる ( 1 mL ( = 20 ドロップ ) 当たり活性成分 100 mg ) 。

活性成分	10 g	
安息香酸メチル	0.07 g	
安息香酸エチル	0.03 g	
エタノール 96% 純度	5 mL	30
脱イオン水で	100 mL とする。	

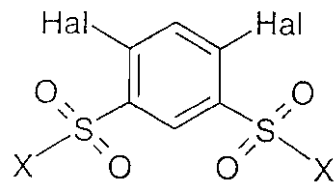
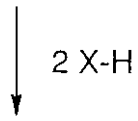
【 0 0 3 2 】

本発明はまた以下に示す反応模式図に示すとおり式 I の化合物を調製することを包含する式 I の化合物の調製方法に関する。

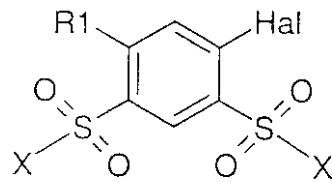
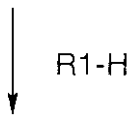
【 化 4 】



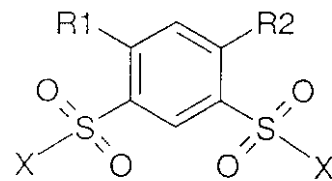
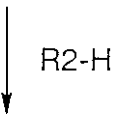
Hal = ハロゲン



10



20



30

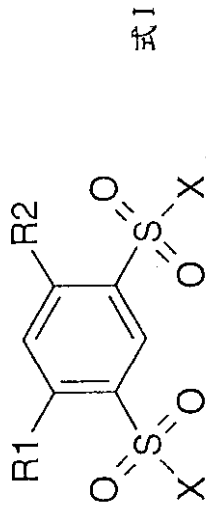
## 【 0 0 3 3 】

以下に示す実施例は本発明を説明するものであり、これを限定するものではない。記載した分解温度は未補正であり、一般的に加熱速度により変動する。

## 【 0 0 3 4 】

## 【 表 1 】

表1：実施例



実施例	R 1	R 2	X	分子式	MW	MS (M+H <sup>+</sup> )	Mp (°C)
1	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	NH-シクロヘキシル	C28 H48 N6 O4 S2	596.9	597.3	232.5
2	NH-ベンジル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	NH-シクロヘキシル	C30 H45 N5 O4 S2	603.8	604.3	194
3	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	N(CH <sub>3</sub> )-ベンジル	C32 H44 N6 O4 S2	640.9	641.3	124
4	NH-ベンジル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	NH-ベンジル	C30 H33 N5 O4 S2	591.8	592.3	211
5	NH-ベンジル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	ピロリジン-1-イル	C26 H37 N5 O4 S2	547.7	548.3	173
6	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	NH-フェニル	C30 H40 N6 O4 S2	612.8	613.3	189
7	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	N(CH <sub>3</sub> )-フェニル	C30 H40 N6 O4 S2	612.8	613.3	175
8	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	ピペリジン-1-イル	C26H44 N6 O4 S2	568.8	569.3	202.5
9	NH-ベンジル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	N(CH <sub>3</sub> )-フェニル	C32 H37 N5 O4 S2	619.8	620.2	149
10	NH-CH <sub>2</sub> -ピリド-2-イル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	N(CH <sub>3</sub> )-フェニル	C31 H36 N6 O4 S2	620.8	621.3	155.5
11	NH-CH <sub>2</sub> -(3,4-メチレンジオキシフェニル)	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	ピロリジン-1-イル	C27 H37 N5 O6 S2	591.8	591.3	118 (分解)

表1(つづき)

実施例	R1	R2	X	分子式	MW	MS (M+H <sup>+</sup> )	Mp (°C)
12	NH-ベンジル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	NH-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C26 H41 N5 O4 S2	551.8	552.3	169
13	NH-CH <sub>2</sub> -シクロヘキシル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	モルホリン-4-イル	C26 H43 N5 O6 S2	585.8	586.3	249
14	NH-CH <sub>2</sub> -テトラヒドロフラン-2-イル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -フェニル	C30 H39 N5 O5 S2	613.8	614.3	147.5
15	NH-プロピル-フェニル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	モルホリン-4-イル	C28 H41 N5 O6 S2	607.8	608.3	167
16	NH-ベンジル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	N(エチル) <sub>2</sub>	C26 H41 N5 O4 S2	551.8		89
17	NH-プロピル-フェニル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	ピペリジン-1-イル	C30 H45 N5 O4	603.8		134
18	NH-プロピル-フェニル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	NH-ベンジル	C34 H41 N5 O4 S2	647.9		152
19	NH-CH <sub>2</sub> -シクロヘキシル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	N(エチル) <sub>2</sub>	C26 H47 N5 O4	557.8		109
20	NH-プロピル-フェニル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	N(エチル) <sub>2</sub>	S2C28H45N5O4S2	579.8	580.3	油状物
21	NH-エチル-フェニル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	ピペリジン-1-イル	C29 H43 N5 O4 S2	589.8	590.3	70
22	NH-エチル-フェニル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	N(エチル) <sub>2</sub>	C27 H43 N5 O4 S2	565.8		油状物
23	NH-エチル-フェニル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -フェニル	C33 H39 N5 O4 S2	633.8	634.3	168
24	NH-CH <sub>2</sub> -シクロヘキシル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -フェニル	C32 H43 N5 O4 S2	625.9		174
25	NH-プロピル-フェニル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -フェニル	C34 H41 N5 O4 S2	647.9		132
26	NH-プロピル-フェニル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	ピロリジン-1-イル	C28 H41 N5 O4 S2	575.8		160
27	NH-プロピル-フェニル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	N(CH <sub>3</sub> )-ベンジル	C36 H45 N5 O4 S2	675.9		113
28	NH-エチル-フェニル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	N-モルホリニル	C27 H39 N5 O6 S2	593.8	594.3	181

表1(つづき)

実施例	R 1	R 2	X	分子式	MW	MS (M+H <sup>+</sup> )	Mp (°C)
29	NH-エチル-N-(Et) <sub>2</sub>	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	NH-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C25 H48 N6 O4 S2	560.8	561.3	158
30	NH-CH <sub>2</sub> -ピリド-3-イル	NH-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> )-ベンジル	C32 H40 N6 O4 S2	636.8	637.3	
31	NH-エチル-N(エチル) <sub>2</sub>	NH-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> )-ベンジル	C32 H48 N6 O4 S2	644.9	645.3	
32	NH-プロピル-0-CH <sub>3</sub>	NH-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> )-ベンジル	C30 H43 N5 O5 S2	617.8	618.3	
33	NH-エチル-N-モルホリン-4-イル	NH-エチル-N-ピロリジン-1-イル	N(CH <sub>3</sub> )-ベンジル	C34 H48 N6 O5 S2	684.9	685.3	
34	NH-エチル-N-ピロリジン-1-イル	NH-エチル-NH-アセチル	N(CH <sub>3</sub> )-ベンジル	C32 H44 N6 O5 S2	656.9	657.3	
35	NH-プロピル-0-CH <sub>3</sub>	NH-エチル-N-ピロリジン-1-イル	N(CH <sub>3</sub> )-ベンジル	C32 H45 N5 O5 S2	643.9	644.3	
36	N-ピペリジニル	N(エチル)-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> )-ベンジル	C33 H47 N5 O4 S2	641.9	642.3	
37	NH-エチル-N-モルホリン-4-イル	NH-エチル-N-ピロリジン-1-イル	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -フェニル	C30 H42 N6 O5 S2	630.8	631.3	
38	NH-ベンジル	NH-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -フェニル	C31 H37 N5 O4 S2	607.8	608.2	
39	NH-エチル-N(エチル) <sub>2</sub>	NH-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -フェニル	C30 H44 N6 O4 S2	616.8	617.3	
40	NH-プロピル-0-CH <sub>3</sub>	NH-エチル-N-ピロリジン-1-イル	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -フェニル	C30 H41 N5 O5 S2	615.8	616.3	
41	N-ピペリジニル	N(エチル)-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -フェニル	C31 H43 N5 O4 S2	613.8	614.3	
42	NH-エチル-N-ピロリジン-1-イル	NH-エチル-N-ピロリジン-1-イル	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -フェニル	C32 H46 N6 O4 S2	642.9	643.3	

【 0 0 3 7 】  
【 表 4 】

表1(つづき)

実施例	R1	R2	X	分子式	MW	MS (M+H <sup>+</sup> )	Mp (°C)
43	NH-ベンジル	NH-エチル-N-ピロリジン-1-イル	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -フェニル	C33 H39 N5 O4 S2	633.8	634.3	
44	N-ピペリジニル	NH-エチル-N-ピロリジン-1-イル	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -フェニル	C31 H41 N5 O4 S2	611.8	612.3	
45	NH-エチル-モルホリン-4-イル	NH-エチル-N-ピロリジン-1-イル	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -フェニル	C32 H44 N6 O5 S2	656.9	657.3	
46	NH-CH <sub>2</sub> -ピリド-2-イル	ピペラジン-1-イル	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -フェニル	C30 H34 N6 O4 S2	606.8	607.3	89
47	NH-CH <sub>2</sub> -シクロヘキシル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	NH-ピペリジン-4-イル -(1-N-エチル-フェニル)	C44 H65 N7 O4 S2	820.2		175
48	NH-ベンジル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	NH-ピペリジン-4-イル -(1-N-エチル-フェニル)	C44 H59 N7 O4 S2	814.1		111 (分解)
49	NH-エチル-フェニル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	NH-ピペリジン-4-イル -(1-N-エチル-フェニル)	C45 H61 N7 O4 S2	828.2		84 (分解)
50	NH-プロピル-フェニル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	NH-ピペリジン-4-イル -(1-N-エチル-フェニル)	C46 H63 N7 O4 S2	842.2		118
51	ピペリジン-1-イル	N(エチル)-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH-エチル-N(エチル) <sub>2</sub>	C29 H57 N7 O4 S2	631.9	632.4	
52	NH-エチル-フェニル	NH-CH(CH <sub>3</sub> )-プロピル-N(エチル) <sub>2</sub>	ピペリジン-1-イル	C33 H53 N5 O4 S2	647.9	648.4	
53	NH-エチル-チエン-2-イル	ピペラジン-1-イル-4-エチル-OH	ピペリジン-1-イル	C28 H43 N5 O5 S3	625.9	626.3	
54	NH-エチル-チエン-2-イル	NH-CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N(エチル) <sub>2</sub>	ピペリジン-1-イル	C31 H51 N5 O4 S3	654.0	654.3	
55	NH-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH-エチル-N(エチル) <sub>2</sub>	NH-フェニル	C28 H40 N6 O4 S2	588.8	589.3	
56	NH-エチル-フェニル	NH-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH-エチル-N(エチル) <sub>2</sub>	C30 H53 N7 O4 S2	639.9	640.4	

表1(つづき)

実施例	R1	R2	X	分子式	MW	MS (M+H <sup>+</sup> )	Mp (°C)
57	N(エチル)-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	NH-エチル-チエン-2-イル	C29 H44 N6 O4 S4	668.2	669.2	
58	NH-ベンジル	N-エチル-N-ピロリジン	N(エチル)エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C31 H53 N7 O4 S2	651.9	652.3	
59	N(CH <sub>3</sub> )-ベンジル	NH-エチル-N-ピロリジン	N(エチル)エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C32 H55 N7 O4 S2	666.0	666.3	
60	NH-ベンジル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	N(エチル)エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C30 H51 N7 O4 S2	637.9	638.3	
61	N(CH <sub>3</sub> )-ベンジル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	N(エチル)エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C31 H53 N7 O4 S2	651.9	652.3	
62	NH-エチル-フェニル	NH-エチル-N-ピロリジン	N(エチル)エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C32 H55 N7 O4 S2	666.0	666.3	
63	N(CH <sub>3</sub> )-ベンジル	NH-エチル-N-ピロリジン	NH-CH <sub>2</sub> -シクロプロピル	C28 H41 N5 O4 S2	575.8	576.3	
64	ピペラジン-1-イル-4-フェニル	N(エチル)-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	ピペリジン-1-イル	C32 H50 N6 O4 S2	646.9	647.3	116-118
65	NH-ピペリジン-4-イル-N-ベンジル	N(エチル)-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	ピペリジン-1-イル	C34 H54 N6 O4 S2	675.0	675.4	
66	NH-エチル-フェニル-3,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(エチル)-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	ピペリジン-1-イル	C32 H51 N5 O6 S2	665.9	666.3	
67	NH-エチル-フェニル-4-Cl	N(エチル)-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	ピペリジン-1-イル	C30 H46 Cl N5 O4 S2	640.3	640.3	
68	NH-エチル-フェニル-4-NH <sub>2</sub>	N(エチル)-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	ピペリジン-1-イル	C30 H48 N6 O4 S2	620.9	621.3	
69	NH-プロピル-フェニル	N(エチル)-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	ピペリジン-1-イル	C31 H49 N5 O4 S2	619.9	620.3	

表1(つづき)

実施例	R1	R2	X	分子式	MW	MS Mp (M+H <sup>+</sup> ) (°C)
70	NH-ブチル-フェニル	N(エチル)-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	ピペリジン-1-イル	C32 H51 N5 O4 S2	633.9	634.3
71	N(CH <sub>3</sub> )-エチル-フェニル	N(エチル)-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	ピペリジン-1-イル	C31 H49 N5 O4 S2	619.9	620.3
72	ピペラジン-1-イル-4-エチル-フェニル	N(エチル)-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	ピペリジン-1-イル	C34 H54 N6 O4 S2	675.0	675.4
73	NH-CH <sub>2</sub> -3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -フェニル	N(エチル)-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	ピペリジン-1-イル	C31 H49 N5 O4 S2	619.9	620.3
74	NH-エチル-3-CF <sub>3</sub> -フェニル	N(エチル)-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	ピペリジン-1-イル	C31 H46 F3 N5 O4 S2	673.9	674.3
76	NH-エチル-0-フェニル	N(エチル)-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	ピペリジン-1-イル	C30 H47 N5 O5 S2	621.9	622.3
77	NH-エチル-3,4-Cl <sub>2</sub> -フェニル	N(エチル)-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	ピペリジン-1-イル	C30 H45 Cl2 N5 O4 S2	674.8	674.2
78	ピペラジン-1-イル-4-フェニル	NH-エチル-N-ピロリジニル	ピペリジン-1-イル	C32 H48 N6 O4 S2	644.9	645.3
79	ピペラジン-1-イル-4-フェニル	NH-エチル-N-ピロリジニル	ピペリジン-1-イル	C33 H49 N5 O4 S2	643.9	644.3
80	ピペリジン-1-イル-4-ベンジル	NH-エチル-N-ピロリジニル	ピペリジン-1-イル	C34 H51 N5 O4 S2	657.9	658.3
81	NH-エチル-3,4(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -フェニル	NH-エチル-N-ピロリジニル	ピペリジン-1-イル	C32 H49 N5 O6 S2	663.9	664.3
82	NH-プロピル-フェニル	NH-エチル-N-ピロリジニル	ピペリジン-1-イル	C31 H47 N5 O4 S2	617.9	618.3
83	NH-ブチル-フェニル	NH-エチル-N-ピロリジニル	ピペリジン-1-イル	C32 H49 N5 O4 S2	631.9	632.3
84	ピペラジン-1-イル-4-エチル-フェニル	NH-エチル-N-ピロリジニル	ピペリジン-1-イル	C34 H52 N6 O4 S2	673.0	673.4
85	NH-CH <sub>2</sub> -(3-Cl)-フェニル	NH-エチル-N-ピロリジニル	ピペリジン-1-イル	C29 H42 Cl N5 O4 S2	624.3	624.2
87	NH-エチル-0-フェニル	NH-エチル-N-ピロリジニル	ピペリジン-1-イル	C30 H45 N5 O5 S2	619.8	620.3

【 0 0 4 0 】  
【 表 7 】

【 0 0 4 1 】  
【 冊 8 】

表1(つづき)

実施例	R1	R2	X	分子式	MW	M.S. Mp (M+H <sup>+</sup> ) (°C)
88	ピペラジン-1-イル-4-CH <sub>3</sub>	NH-エチル-N(エチル) <sub>2</sub>	NH-フェニル	C29 H40 N6 O4 S2	600.8	601.3
89	N(CH <sub>3</sub> )-ベンジル	NH-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH-エチル-N(エチル) <sub>2</sub>	C30 H53 N7 O4 S2	639.9	640.4
90	N(CH <sub>3</sub> )-ベンジル	ピペラジン-1-イル-4-CH <sub>3</sub>	NH-エチル-N(エチル) <sub>2</sub>	C31 H53 N7 O4 S2	651.9	652.4
91	ピペラジン-1-イル-4-フェニル	NH-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	ピペリジン-1-イル	C30 H46 N6 O4 S2	618.9	619.3
92	ピペリジン-1-イル-4-フェニル	NH-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	ピペリジン-1-イル	C31 H47 N5 O4 S2	617.9	618.3
93	ピペリジン-1-イル-4-ベンジル	NH-エチル-ピロリジニル	NH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C32 H51 N5 O6 S2	665.9	666.3
94	NH-エチル-3,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -フェニル	N(エチル)-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH-エチル-チエン-2-イル	C34 H47 N5 O6 S4	750.0	750.2
95	ピペリジン-1-イル-4-フェニル	N(エチル)-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH-エチル-チエン-2-イル	C35 H47 N5 O4 S4	730.1	730.3
96	ピペラジン-1-イル-4-フェニル	N(エチル)-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH-エチル-チエン-2-イル	C34 H46 N6 O4 S4	731.0	731.3
97	NH-CH <sub>2</sub> -ナフタ-1-イル	NH-エチル-N-ピロリジニル	NH-エチル-チエン-2-イル	C35 H41 N5 O4 S4	724.0	724.2
98	ピペラジン-1-イル-4-フェニル	N(エチル)-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH-プロピル-0-CH <sub>3</sub>	C30 H50 N6 O6 S2	654.9	655.3
99	NH-(4-t-ブチル)-ベンジル	NH-エチル-N-ピロリジニル	NH-エチル-チエン-2-イル	C35 H47 N5 O4 S4	730.1	730.3
100	NH-(3,4-Cl <sub>2</sub> )ベンジル	NH-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	ピペリジン-1-イル	C27 H39 Cl2 N5 O4 S2	632.7	632.2
101	NH-(3-Cl)-ベンジル	NH-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	ピペリジン-1-イル	C27 H40 Cl N5 O4 S2	598.2	598.2

表1(つづき)

実施例	R1	R2	X	分子式	MW	MS Mp (M+H) <sup>+</sup> (°C)
102	NH-(4-t-ブチル)-ベンジル	NH-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	ピペリジン-1-イル	C31 H49 N5 O4 S2	619.9	620.3
103	NH-エチル-0-フェニル	NH-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	ピペリジン-1-イル	C28 H43 N5 O5 S2	593.8	594.3
104	ピペラジン-1-イル-4-フェニル	NH-エチル-N-ピロリジニル	NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C30 H48 N6 O6 S2	652.9	653.3
105	NH-(4-t-ブチル)-ベンジル	NH-エチル-N-ピロリジニル	NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C31 H51 N5 O6 S2	653.9	654.3
106	ピペラジン-1-イル-4-フェニル	NH-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C28 H46 N6 O6 S2	626.8	627.3
107	NH-(4-t-ブチル)-ベンジル	NH-エチル-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C29 H49 N5 O6 S2	627.9	628.3
108	ピペラジン-1-イル-4-フェニル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C29 H46 N6 O6 S2	638.9	639.3
109	NH-(4-t-ブチル)-ベンジル	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-CH <sub>3</sub>	C30 H49 N5 O6 S2	639.9	640.3
110	1,2,5,6-テトラヒドロピロリジン-1-イル-(4-フェニル)	4-N(CH <sub>3</sub> )-ピペラジン-1-イル	N(CH <sub>3</sub> )-フェニル	C36 H41 N5 O4 S2	671.9	672.3

## 【0042】

式Iの化合物は脂質代謝に対して有益な作用を有するという特徴があり、特に血中脂質低下剤として適している。化合物は単独で、または他の血中脂質低下剤と組み合わせて使用できる。このような他の脂質低下剤は例えばRote Liste 第58章に記載されている。化合物は高脂血症の予防、とりわけ治療のために適している。

## 【 0 0 4 3 】

アテローム性動脈硬化症は代謝および循環系の複雑な疾患である。上昇した血漿中LDLコレステロールはこの疾患の主要な危険因子の1つである。ヒトにおいては、LDLコレステロール値は肝臓中のLDL受容体を介して血液循環系から大部分は除去される。血漿中LDLコレステロールの低下はアテローム性動脈硬化症の危険性を低下させ、これにより全体的死亡率も低下させる。即ち本発明の化合物はアテローム性動脈硬化症の予防および治療のためにも適している。

化合物の活性を以下の通り調べた。

## 【 0 0 4 4 】

1) ルシフェラーゼ試験を用いたLDL受容体誘導のin vitro測定

10

LDL受容体誘導は以下の通りルシフェラーゼ試験により測定する。即ち、この目的のために、プロモーター領域を完全に含んでいるヒトLDL受容体遺伝子の調節DNAフラグメント(4 kb)をホタルルシフェラーゼレポーター遺伝子に結合させ、Hep-G2細胞系に安定にトランスフィックスする。この細胞系の細胞をMEM(最小必須培地)中でコラーゲンでコーティングされた96穴プレートに播種した。24時間後、DMSOに溶解した被験物質を終濃度10nM~10μMで添加した(DMSOの終濃度=2%)。物質を一夜(12~18時間)インキュベート(各々4ウェル/濃度)し、次にD-ルシフェリンをルシフェラーゼの基質として添加し、発光を測定した。DMSOのみと共にインキュベートした対照(対照=100%)の%として測定された発光は相対的なLDL受容体誘導の程度を示す(表2)。

20

方法の詳細については、Current Protocols in Molecular Biology, F.M. Ausubel, R. Brent, R.E.Kingston, D.D.Moore, J.G.Seidman, J.A.Smith and Kevin Struhl編, J.Wiley and Sons Inc., USAに記載されている。

## 【 0 0 4 5 】

## 【表9】

表2：対照の%としての一部の実施例による  
LDL受容体誘導

実施例	LDL受容体誘導 (対照の%)	
1	195% (1.5 μM)	
2	227% (4 μM), 155% (1.5 μM)	
3	414% (1.5 μM), 184% (0.15 μM)	
5	240% (4 μM)	
6	299% (4 μM)	10
8	190% (4 μM)	
9	402% (1.5 μM), 244% (0.15 μM)	
10	270% (4 μM), 144% (0.15 μM)	
12	244% (1.5 μM)	
15	243% (1.5 μM), 137% (0.15 μM)	
16	214% (1.5 μM)	
25	189% (1.5 μM), 168% (0.15 μM)	20
26	206% (1.5 μM), 146% (0.15 μM)	
46	223% (1.5 μM), 152% (0.15 μM)	
58	219% (4 μM), 196% (1.5 μM)	
61	190% (4 μM)	
65	314% (4 μM), 292% (1.5 μM), 177% (0.15 μM)	
70	238% (4 μM), 194% (0.15 μM)	
84	223% (4 μM), 199% (1.5 μM)	
92	233% (4 μM), 213% (1.5 μM)	30
93	337% (4 μM), 293% (1.5 μM), 213% (0.15 μM)	
94	321% (4 μM), 194% (1.5 μM)	
95	301% (4 μM), 267% (1.5 μM), 198% (0.15 μM)	
96	326% (4 μM), 278% (1.5 μM), 138% (0.15 μM)	
98	285% (4 μM), 249% (1.5 μM)	40
99	322% (4 μM), 247% (1.5 μM)	
102	298% (4 μM), 239% (1.5 μM)	
108	249% (4 μM), 191% (1.5 μM)	

【0046】

2) ハムスターにおけるLDLコレステロール低下のin vivo測定  
高脂血症ハムスターにおけるLDL受容体誘導物質のコレステロール低下作用  
本動物実験においては、脂質に富む餌で飼育されているハムスターにボラス投与下後の  
LDL受容体誘導物質の作用を調べた。

実験動物は馴化開始時に100~120gの平均体重を有する雄性Syrianハムスター (Ch 50

arles River) とした。動物を体重により群分け (n = 6) した。15% バターおよび 3% コレステロールを補給した飼料を与えることにより重度の高脂血症を誘発した。投与は 2 週間の予備給餌後に開始した。被験物質は 10 日間に渡り一日一回胃管による強制栄養法により経口投与した。血漿中の脂質濃度を 10 日後に分析した。

【0047】

表 3 はプラセボ投与対照動物と比較した場合の % として脂質濃度の相対的变化を表している。

【表 10】

表 3 : 10 日間経口投与後の高脂血症ハムスターにおける  
血漿中脂質濃度の相対的变化 [%]

群	投与 (実施例 番号/用量)	総コレステロール	LDL コレ ステロール	トリグリセリド
1	対照	—	—	—
2	95 20mg/kg 経口	-45	-44	-61
3	95 40mg/kg 経口	-50	-49	-73
4	98 20mg/kg 経口	-23	-26	-27
5	98 40mg/kg 経口	-46	-44	-68

【0048】

本発明の化合物の良好な脂質低下作用は総コレステロール、LDL コレステロールおよびトリグリセリドの顕著な低下から明らかである。

調製の詳細に付いては、1 つの実施例 (No. 64) を以下に詳述する。

【0049】

実施例 :

N - エチル - N , N - ジメチル - N - [ 5 - ( 4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 , 4 - ビス - ( ピペリジン - 1 - スルホニル ) - フェニル ] エタン - 1 , 2 - ジアミン ( 表 1、実施例 64 )

以下に記載する通り調製した N - [ 5 - クロロ - 2 , 4 - ビス - ( ピペリジン - 1 - スルホニル ) - フェニル ] - N - エチル - N , N - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン 2 . 63 g ( 5 . 1 ミリモル ) を 4 - フェニルピペラジン 12 ml に溶解し、その反応混合物を 9 時間 90 で攪拌する。後処理として酢酸エチル / 水で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、抽出物をロータリーエバポレーターで減圧下に除去する。その後シリカゲル上のクロマトグラフィー ( 40 ~ 63 μ、Merck Darmstadt ; 移動相 ジクロロメタン / メタノール = 20 / 1 ) により精製する。

反応生成物 1 . 43 g ( 44 % ) をジイソプロピルエーテル / n - ペンタン溶媒混合物から融点 116 ~ 118 の淡黄色結晶の形態で結晶化させる。

C32H50N6O4S2 ( 646 . 9 ) ; 質量スペクトル 647 . 3 ( M + H<sup>+</sup> )

【0050】

N - [ 5 - クロロ - 2 , 4 - ビス - ( ピペリジン - 1 - スルホニル ) - フェニル ] - N -

エチル - N , N - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミンの合成

4 , 6 - ジクロロ - N , N - ジピペリジルベンゼン - 1 , 3 - ジスルホンアミド (以下に記載する通り調製) 11.2 g (25.3ミリモル) をエタノール 100 mL に溶解し、N , N - ジメチル - N - エチレンジアミン 4.26 g を添加する。反応混合物を 12 時間溶媒中還流下に加熱する。次にこれを氷水 500 mL に注ぎ込み、各々 100 mL の酢酸エチルで 3 回抽出する。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、抽出液をロータリーエバポレーターで減圧下に除去し、次にその生成物をシリカゲル上のクロマトグラフィー (40 ~ 63 μ、Merck Darmstadt ; 移動相 ジクロロメタン / 酢酸エチル = 20 / 1) により精製する。

溶媒を除去することにより N - [5 - クロロ - 2 , 4 - ビス - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - N - エチル - N , N - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン 6.8 g が得られる。

収率 : 理論値の 52%、無色油状物

$C_{22}H_{37}ClN_4O_4S_2$  (521.1)、質量スペクトル 521.2 (M + H<sup>+</sup>)

【0051】

4 , 6 - ジクロロ - N , N - ジピペリジルベンゼン - 1 , 3 - ジスルホンアミドの合成

4 , 6 - ジクロロベンゼン - 1 , 3 - ジスルホニルジクロリド (以下に記載する通り調製) 20 g (58ミリモル) を無水テトラヒドロフラン 175 mL に溶解し、0 に氷冷しながら、ピペリジン 12.65 mL、トリエチルアミン 16.1 mL およびテトラヒドロフラン 10 mL の混合物を滴加する。この間反応温度は室温より上昇してはならない。次に混合物を 1 時間室温で攪拌し、形成した沈殿を濾去する。母液を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、生成物を移動相として n - ヘプタン : 酢酸エチル = 1 : 2 を用いたシリカゲル上のクロマトグラフィー (40 ~ 63 μ、Merck Darmstadt) で精製する。

融点 170 の 4 , 6 - ジクロロ - N , N - ジピペリジルベンゼン - 1 , 3 - ジスルホンアミド 18.2 g (理論値の 71.1%) が得られる。

【0052】

46 - ジクロロベンゼン - 13 - ジスルホニルジクロリドの合成

1 , 3 - ジクロロベンゼン 80 g (0.54モル) をクロロスルホン酸 645 g に溶解し、5 時間 125 で攪拌する。次にその混合物を 8 時間 23 で攪拌する。次にチオニルクロリド 145.6 mL を冷却しながら添加し、混合物を 2 時間 80 で攪拌する。次に水 42 mL を慎重にそして効率的に冷却しながら滴加することにより反応混合物を加水分解する。次に反応溶液を氷 / 水混合物約 3.5 L に 0 で滴加する。これにより無色固体として沈殿する反応生成物を濾過する。

乾燥後、融点 104 の 4 , 6 - ジクロロベンゼン - 1 , 3 - ジスルホニルジクロリド 179.2 g (理論値の 95%) が得られる。生成物は分解しながら融解する。

10

20

30

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 3/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
C 0 7 C 311/39	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
C 0 7 C 311/44	(2006.01)	C 0 7 C 311/39	
C 0 7 D 213/36	(2006.01)	C 0 7 C 311/44	
C 0 7 D 295/10	(2006.01)	C 0 7 D 213/36	
C 0 7 D 295/12	(2006.01)	C 0 7 D 295/10	A
		C 0 7 D 295/10	Z
		C 0 7 D 295/12	A
		C 0 7 D 295/12	Z

- (72)発明者 ラインハルト・キルシュ  
ドイツ連邦共和国 3 8 1 0 0 ブラウンシュヴァイク・シュタイントーアヴァル 1 7
- (72)発明者 ハンス・ルートヴィヒ・シェーファー  
ドイツ連邦共和国 6 5 2 3 9 ホーホハイム・シュタインガセ 7
- (72)発明者 オイゲン・ファルク  
ドイツ連邦共和国 6 0 5 2 9 フランクフルト・フェルクリンガーヴェーク 1 5
- (72)発明者 ノールベルト・クラス  
ドイツ連邦共和国 6 5 7 1 9 ホーフハイム・ザクセンリング 1 1

審査官 鈴木 理文

- (56)参考文献 特開平 0 2 - 2 5 5 6 5 2 ( J P , A )  
特開昭 5 8 - 1 1 3 1 2 8 ( J P , A )  
特公昭 5 5 - 0 1 2 4 2 2 ( J P , B 1 )

## (58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

A61K 31/18  
A61K 31/40  
A61K 31/4406  
A61K 31/4453  
A61K 31/495  
A61K 31/496  
A61K 31/5377  
A61P 3/06  
A61P 9/10  
C07C 311/39  
C07C 311/44  
C07D 213/36  
C07D 295/10  
C07D 295/12  
CAplus/REGISTRY(STN)