

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-525332

(P2005-525332A)

(43) 公表日 平成17年8月25日(2005.8.25)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 471/04

A61K 31/496

A61P 3/04

A61P 25/22

A61P 25/24

F 1

C07D 471/04

C07D 471/04

A61K 31/496

A61P 3/04

A61P 25/22

A61P 25/24

テーマコード(参考)

4 C065

4 C086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 16 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-566005 (P2003-566005)
 (86) (22) 出願日 平成15年2月4日 (2003.2.4)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年9月16日 (2004.9.16)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2003/001117
 (87) 國際公開番号 WO2003/066632
 (87) 國際公開日 平成15年8月14日 (2003.8.14)
 (31) 優先権主張番号 0202679.7
 (32) 優先日 平成14年2月5日 (2002.2.5)
 (33) 優先権主張国 英国(GB)

(71) 出願人 397009934
 グラクソ グループ リミテッド
 GLAXO GROUP LIMITED
 イギリス ミドルセックス ユービー6
 Oエヌエヌ グリーンフォード バークレー
 アベニュー グラクソ ウエルカム
 ハウス (番地なし)
 Glaxo Wellcome House,
 Berkeley Avenue Greenford,
 Middlesex UB6 0NN, Great Britain
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄

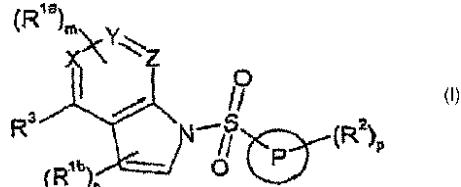
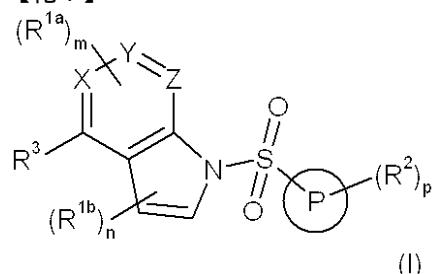
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 5-HT6受容体アフィニティーを有するスルホニル化合物

(57) 【要約】

本発明は、薬理学的活性を有する式(I)：

【化1】



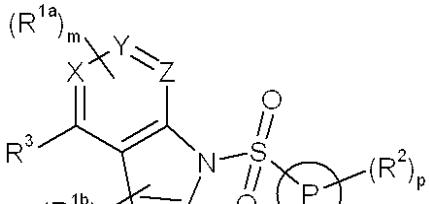
で示される新規スルホニル化合物、それらの製造方法、
 それらを含有する組成物ならびに CNS疾患および他の
 疾患の治療におけるそれらの使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

10

[式中、Pはアリールまたはヘテロアリールであり；

R^{1a}およびR^{1b}は独立してハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルカノイル、CN、CF₃、OCF₃、フェニルオキシ、ベンジルオキシまたはC₃₋₆シクロアルキルオキシであり；R²はハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルチオ、C₁₋₆アルキルスルフィニル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₁₋₆アルカノイル、CN、CF₃、OC₂CF₃、OCF₃、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、ニトロ、アミノ、N(C₁₋₆アルキル)₂、NH₂C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルアミノまたはジC₁₋₆アルキルアミノ、C(O)OR⁴（ここにR⁴は水素またはC₁₋₆アルキル）、CONR⁵R⁶またはNR⁵COR⁶（ここにR⁵およびR⁶は独立して水素、C₁₋₆アルキルであるか、あるいはR⁵およびR⁶は一緒にになって、窒素、イオウまたは酸素から選択されるさらなる1個の異種原子を含んでいてもよい5ないし7員のアザサイクリック環を形成する）、あるいはアリールまたはヘテロアリール（それらはいずれも上で定義されたR^{1a}およびR^{1b}基により置換されていてもよい）であり；R³は、窒素、イオウまたは酸素から選択される1ないし3個の異種原子を含む5ないし7員の複素環または二環式の複素環であり、該環は、1個またはそれ以上のC₁₋₆アルキル基によりC-および/またはN-置換されていてもよく；

mおよびnは独立して0ないし4の整数であり；

pは0ないし5の整数であり；

X、YおよびZは独立して窒素または炭素であり、ただしX、YおよびZのうち1個または2個は窒素である]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物の、鬱病、不安症、アルツハイマー病、老化に関連した認識低下、ADHD、肥満、軽度の認識障害および分裂病の治療または予防のための医薬の製造における使用。

【請求項 2】

R^{1a}、R^{1b}、R²、R³、m、n、p、P、X、YおよびZが請求項1における定義と同じである式(I)の化合物であって、

5-ブロモ-7-（フェニルスルホニル）-4-（1-ピペリジニル）-7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン；または

5-ヨード-7-（フェニルスルホニル）-4-（1-ピペリジニル）-7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン

ではない、式(I A)の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 3】

Pがフェニルである請求項2記載の化合物。

【請求項 4】

mおよびnがともに0である請求項2または3記載の化合物。

40

50

【請求項 5】

p が 1 である請求項 2 ないし 4 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 6】

R² がハロゲンである請求項 2 ないし 5 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 7】

R³ が未置換ピペラジンである請求項 2 ないし 6 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 8】

X および Y がともに炭素であり、Z が窒素である請求項 2 ないし 7 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 9】

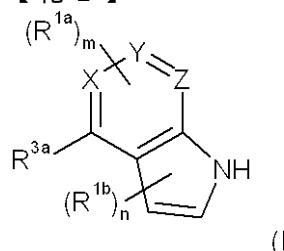
塩酸 4 - [1 - (3 - クロロベンゼンスルホニル) - I H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - ピペラジンまたはその医薬上許容される塩である請求項 2 ないし 8 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 10】

式 (1 A) の化合物またはその医薬上許容される塩の製造方法であって、

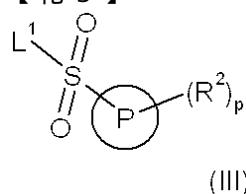
(a) 式 (I I) :

【化 2】



[式中、R¹、m、X、Y および Z は請求項 1 における定義と同じであり、R^{3a} は、適当な保護基で保護されていてもよい、請求項 1 において定義された R³ 基である] で示される化合物を、式 (I I I) :

【化 3】



[式中、P、R² および n は請求項 1 における定義と同じであり、L¹ はハロゲン原子のごとき適当な脱離基である] で示される化合物と反応させ、次いで、必要に応じて、保護されている式 (I A) の化合物を脱保護すること ;

(b) 保護されている式 (I A) の化合物を脱保護すること ; あるいは

(c) 他の式 (I A) の化合物に相互変換すること ;

次いで、所望により医薬上許容される塩を形成させること
を含む方法。

【請求項 11】

治療に使用される請求項 2 ないし 9 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 12】

鬱病、不安症、アルツハイマー病、老化に関連した認識低下、A D H D 、肥満、軽度の認識障害および分裂病の治療に使用される請求項 2 ないし 9 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 13】

鬱病、不安症、アルツハイマー病、老化に関連した認識低下、A D H D 、肥満、軽度の認識障害および分裂病の治療または予防のための医薬の製造における、請求項 2 ないし 9

10

20

30

40

50

のいずれか 1 項記載の化合物またはその医薬上許容される塩の使用。

【請求項 1 4】

鬱病、不安症、アルツハイマー病、老化に関連した認識低下、A D H D、肥満、軽度の認識障害および分裂病の治療に使用される請求項 2 ないし 9 のいずれか 1 項記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 1 5】

鬱病、不安症、アルツハイマー病、老化に関連した認識低下、A D H D、肥満、軽度の認識障害および分裂病の治療方法であって、安全かつ治療上有効量の請求項 2 ないし 9 のいずれか 1 項記載の化合物またはその医薬上許容される塩を、治療を要する患者に投与することを含む方法。

10

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

本発明は、薬理学的活性を有する新規スルホニル化合物、それらの製造方法、それらを含有する組成物ならびに C N S および他の疾患の治療におけるそれらの使用に関する。

【0 0 0 2】

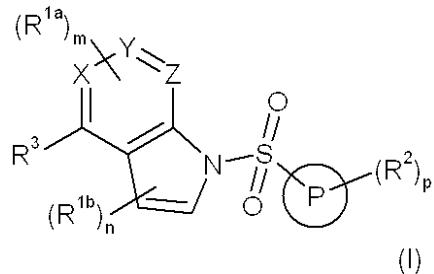
W O 9 8 / 2 7 0 8 1、W O 9 9 / 0 2 5 0 2、W O 9 9 / 3 7 6 2 3、W O 9 9 / 4 2 4 6 5 および W O 0 1 / 3 2 6 4 6 (SmithKline Beecham plc) には、一連のアリールスルホンアミドおよびスルホキシド化合物が 5 - H T₆ 受容体アンタゴニストとして開示されており、それらは種々の C N S 疾患の治療において有用であると主張されている。W O 0 1 / 3 9 7 7 7 (Osi Pharmaceuticals) には、一連の置換ピロロ [2 , 3 - b] ピリミジン類が選択的アデノシン A 1 、A 2 a および A 3 受容体アンタゴニストであると記載されている。W O 9 9 / 6 5 9 0 8 および W O 9 9 / 6 5 9 0 9 (Pfizer) には、Janus キナーゼのごとき蛋白チロシンキナーゼの製造のための中間体としての 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - ブロモ - 7 - (フェニルスルホニル) - 4 - (1 - ピペリジニル) および 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - ヨード - 7 - (フェニルスルホニル) - 4 - (1 - ピペリジニル) の使用が記載されている。W O 9 9 / 2 8 3 1 3 (Merck) には、化学療法用途のファルネシル蛋白 - トランスフェラーゼとしての一連の 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン類および類似化合物が記載されている。

20

【0 0 0 3】

構造的に新規なクラスの化合物が今回見出され、それらは 5 - H T₆ 受容体アフィニティーも有している。それゆえ、本発明は、第 1 の態様において、式 (I) :

【化 1】



40

[式中、P はアリールまたはヘテロアリールであり ;

R^{1 a} および R^{1 b} は独立してハロゲン、C_{1 - 6} アルキル、C_{1 - 6} アルコキシ、C_{1 - 6} アルカノイル、C N 、C F₃ 、O C F₃ 、フェニルオキシ、ベンジルオキシまたは C_{3 - 6} シクロアルキルオキシであり ;

R² はハロゲン、C_{1 - 6} アルキル、C_{3 - 6} シクロアルキル、C_{1 - 6} アルコキシ、C_{1 - 6} アルコキシ、C_{1 - 6} アルキルチオ、C_{1 - 6} アルキルスルフィニル、C_{1 - 6} アルキルスルホニル、C_{1 - 6} アルカノイル、C N 、C F₃ 、O C H₂ C F₃ 、O C F₃ 、ヒドロキシ、ヒドロキシ C_{1 - 6} アルキル、ヒドロキシ C_{1 - 6} アルコキシ、C_{1 - 6}

50

アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、ニトロ、アミノ、N(C_{1-6} アルキル)₂、NHC₁₋₆ アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノまたはジ C_{1-6} アルキルアミノ、C(O)OR⁴ (ここにR⁴は水素または C_{1-6} アルキル)、CO NR⁵ R⁶ またはNR⁵ COR⁶ (ここにR⁵およびR⁶は独立して水素、 C_{1-6} アルキルであるか、あるいはR⁵およびR⁶は一緒になって、窒素、イオウまたは酸素から選択されるさらなる1個の異種原子を含んでいてもよい5ないし7員のアザサイクリック環を形成する)、あるいはアリールまたはヘテロアリール(それらはいずれも上で定義されたR^{1a}およびR^{1b}基により置換されていてもよい)であり;

R³は、窒素、イオウまたは酸素から選択される1ないし3個の異種原子を含む5ないし7員の複素環または二環式の複素環であり、該環は、1個またはそれ以上の C_{1-6} アルキル基によりC-および/またはN-置換されていてもよく;

mおよびnは独立して0ないし4の整数であり;

pは0ないし5の整数であり;

X、YおよびZは独立して窒素または炭素であり、ただしX、YおよびZのうち1個または2個は窒素である]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物の、鬱病、不安症、アルツハイマー病、老化に関連した認識低下、ADHD、肥満、軽度の認識障害および分裂病の治療または予防のための医薬の製造における使用を提供する。

【0004】

本発明の第2の態様として、R^{1a}、R^{1b}、R²、R³、m、n、p、P、X、YおよびZが上記定義と同じである式(I)の化合物であって、

5-ブロモ-7-(フェニルスルホニル)-4-(1-ピペリジニル)-7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン; または

5-ヨード-7-(フェニルスルホニル)-4-(1-ピペリジニル)-7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン

ではない、式(I A)の化合物またはその医薬上許容される塩が提供される。

【0005】

アルキル基は、単独あるいは別の基の部分として、直鎖状または分枝状であってよく、基アルコキシおよびアルカノイルは同様のものと解される。より好ましくは、アルキル部分は C_{1-4} アルキル、例えばメチルまたはエチルである。本明細書の用語「ハロゲン」は、特記しないかぎり、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素から選択される基である。

【0006】

用語「アリール」はフェニルおよびナフチルを包含する。

【0007】

用語「ヘテロアリール」は、酸素、窒素およびイオウから選択される1ないし3個の異種原子を含む、5または6員の単環式芳香族または縮合した8ないし10員の二環式芳香族環を意味する。かかる単環式芳香族環の適切な例は、チエニル、フリル、ピロリル、トリアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニルおよびピリジルを包含する。縮合芳香族環の適切な例は、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、シノリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ピロロピリジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル等のごときベンゾ縮合芳香族環を包含する。上で特記しないかぎり、上記ヘテロアリール基は、炭素原子または存在する場合には適切な窒素原子を介して分子の残りの部分に結合していてもよい。

【0008】

上記アリールまたはヘテロアリール基が1個よりも多い置換基を有する場合に、これらの置換基が結合して環を形成してもよいこと、例えばカルボキシルおよびアミン基が結合してアミド基を形成してもよいことが、理解されよう。

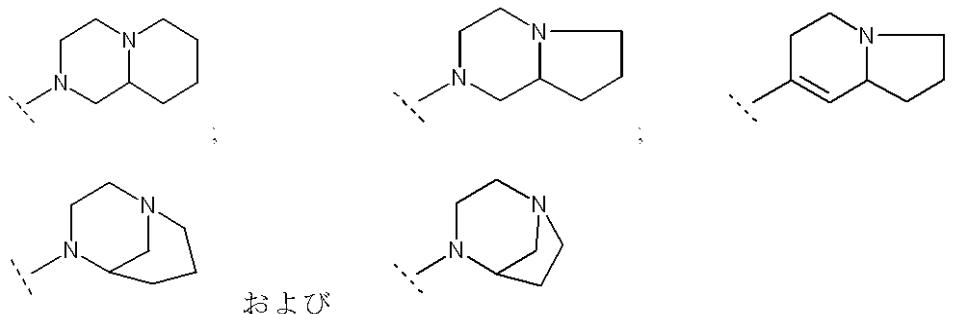
(0 0 0 9)

用語、5ないし7員の複素環は、酸素、窒素およびイオウから選択される1ないし3個の異種原子を含む非芳香族環を意味するものとする。かかる環は部分的に不飽和であってもよい。5ないし7員の複素環の適当な例は、ピペリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、アゼパニル、ジアゼパニルおよびピペラジニルを包含する。上記5ないし7員の複素環は、炭素原子または適当な窒素原子を介して分子の残りの部分に結合してもよい。

[0 0 1 0]

R_3 が二環式複素環である場合、かかる基の典型例は：

【化 2】



である。

[0 0 1 1]

好ましくは、Pはフェニル、ピリジルまたはピラゾリルであり、より好ましくはフェニルである。

好みしくは、 m は 0 である。

好みしくは、 n は 0 である。

好みしくは、 p は 0 または 1 であり、より好みしくは 1 である。

存在する場合には、 R^1 および R^2 は、好ましくは、独立してハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル基、 CF_3 、 CN または $C_1 \sim 6$ アルコキシ基である。

好みしくは、R²はハロゲン、C₁~₆アルキル、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチルであり、より好みしくはハロゲンである。

好ましくは、 R^3 は 2 個までの置換基を有する。

好ましくは、R³ベラジニルであり、より好ましくは未置換ピベラジニルである。

好ましくは、XおよびYは両方とも炭素であり、Zは窒素である。

[0 0 1 2]

本発明の好ましい化合物は、後で示す実施例 E 1 またはその医薬上許容される塩を包含する。

[0 0 1 3]

式(I)の化合物はその酸付加塩を形成しうる。医薬に使用するためには、式(I)の化合物の塩は医薬上許容されるものであるべきである。適切な医薬上許容される塩は当業者に明らかであろうし、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸またはリン酸とともに形成される酸付加塩、ならびに有機酸、例えばコハク酸、マレイン酸、酢酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、p-トルエンスルホン酸、メタノスルホン酸またはナフタレンスルホン酸とともに形成される酸付加塩のごとき、J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19に記載されたものを包含する。本発明は、すべてのあり得る化学量論的形態および非化学量論的形態をその範囲内に包含する。

[0 0 1 4]

式(Ⅰ)の化合物を結晶形態あるいは非結晶形態として調製してもよく、結晶形態の場合には、水和物のように溶媒和されていてもよい。本発明は、化学量論的溶媒和物(例えば、水和物)ならびに種々の量の溶媒(例えば、水)を含有する化合物をその範囲内に包含する。

【0015】

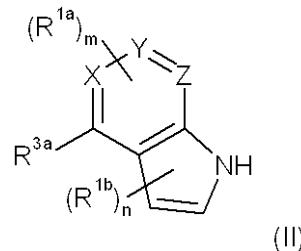
式(I)のある種の化合物は立体異性体(例えば、ジアステレオマーおよびエナンチオマー)として存在することができ、本発明は、これらの立体異性体のそれおよびラセミ体を包含するそれらの混合物を包含する。通常の方法により異なる立体異性体を互いに分離してもよく、あるいは立体特異的合成または不斉合成により特定の異性体を得てもよい。本発明は互変異性体およびそれらの混合物も包含する。

【0016】

本発明は、式(I A)の化合物またはその医薬上許容される塩の製造方法も提供し、該方法は：

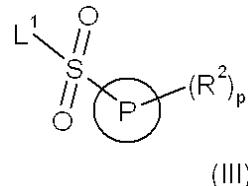
(a) 式(I I)：

【化3】



[式中、R¹、m、X、YおよびZは上記定義と同じであり、R^{3a}は、適当な保護基、例えばt-ブトキシカルボニル(Boc)で保護されていてもよい上記R³基である]で示される化合物を、式(I I I)：

【化4】



[式中、P、R²およびnは上記定義と同じであり、L¹はハロゲン原子(例えば、フッ素または塩素)のごとき適当な脱離基である]で示される化合物と反応させ、次いで、必要に応じて、保護されている式(I A)の化合物を脱保護すること；

(b) 保護されている式(I A)の化合物を脱保護すること；あるいは

(c) 他の式(I A)の化合物に相互変換すること；

次いで、所望により医薬上許容される塩を形成させることを含む。

【0017】

典型的には、プロセス(a)は、適当な溶媒中、例えばテトラヒドロフラン中の適当な塩基、例えばカリウムt-ブトキシドの使用を包含する。

【0018】

プロセス(b)において、保護基およびそれらの除去手段の例はT. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis' (J. Wiley and Sons, 1991)中に見出すことができる。適当なアミン保護基は、スルホニル(例えば、トシリル)、アシリル(例えば、アセチル、2', 2', 2' - トリクロロエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルまたはt-ブトキシカルボニル)およびアリールアルキル(例えば、ベンジル)を包含し、それらは適宜、加水分解により(例えば、塩酸またはトリフルオロ酢酸のごとき酸を用いて)あるいは還元的に(例えば、ベンジル基の加水素分解または酢酸中亜鉛を用いる2', 2', 2' - トリクロロエトキシカルボニル基の還元的除去)除去されうる。他の適当なアミン保護基は、塩基触媒加水分解により除去されうるトリフルオロアセチル(-COCF₃)あるいは酸触媒加水分解、例えばトリフルオロ酢酸触媒加水分解により除去されうるメリフィールド樹脂結合2, 6-ジメトキシベンジル基(Ellmanリンカー)のごとき固相樹脂

結合ベンジル基を包含する。

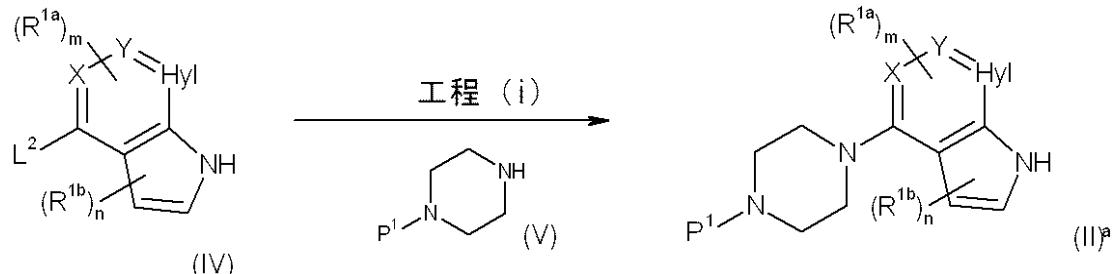
【0019】

エピマー化、酸化、還元、アルキル化、求核もしくは親電子芳香族置換反応、エステル加水分解またはアミド結合形成のごとき慣用的な相互変換方法を用いてプロセス(c)を行ってもよい。

【0020】

R^3 がピペラジニルである式(II)の化合物を、下記プロセス：

【化5】



[式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 m 、 n 、 X 、 Y および Z は上記定義と同じであり、 L^2 はハロゲン原子(例えば、塩素またはフッ素)のごとき適当な脱離基であり、 P^1 は t -ブトキカルボニルのごとき適当な保護基である]に従って得てもよい。

【0021】

典型的には、工程(i)は、適切な塩基(例えば過剰な式(V)の化合物を用いる)の存在下における適切な溶媒、例えばジメチルホルムアミドの使用を含む。

【0022】

R^3 がピペラジニル以外のN-結合基である式(II)の化合物を、上記と同様の方法で得てもよいことが理解されるであろう。

【0023】

式(II)、(III)、(IV)および(V)の化合物は市販されているか、あるいは本明細書記載の方法または既知方法と類似の方法により得ることができる。

【0024】

適当な酸または酸誘導体と反応させる慣用的反応により、医薬上許容される塩を得てもよい。

【0025】

式(I)の化合物およびそれらの医薬上許容される塩は、5-HT₆受容体に対するアフィニティーを有し、不安症、鬱病、てんかん、強迫観念性障害、偏頭痛、認識記憶障害(例えば、アルツハイマー病、老化に関連した認識低下および軽度の認識障害)、パーキンソン病、ADHD(注意力散漫障害/活動過剰症候群)、睡眠障害(日周期リズムの混乱を含む)、拒食症および大食のごとき摂食障害、パニック発作、コカイン、エタノール、ニコチンおよびベンゾジアゼピン類のごとき薬剤に対する耽溺、分裂病、ならびに脊髄外傷および/または水頭症のような頭部傷害に関連した障害のごときある種のCNS疾患の治療において潜在的有用性を有する。また本発明の化合物は、IBS(刺激性腸症候群)のごときある種のGI(胃腸)疾患の治療において有用であると考えられる。

【0026】

よって、本発明は、治療物質として使用される、詳細には、上記疾患の治療または予防に使用される、式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩も提供する。詳細には、本発明は、鬱病、不安症および認識記憶障害の治療に使用される式(I)の化合物またはその塩を提供する。

【0027】

さらに本発明は、ヒトを包含する哺乳動物における上記疾患の治療または予防方法を提供し、該方法は、治療上有効量の式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含む。

10

20

30

40

50

【0028】

もう1つの態様において、本発明は、上記疾患の治療または予防に使用する医薬の製造における、式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩の使用を提供する。

【0029】

式(I)の化合物を治療に使用するためには、通常には、それらは標準的な製薬慣習に従って医薬組成物として処方されるであろう。

【0030】

本発明の医薬組成物は、適当には周囲温度および大気圧下で混合することにより製造することができ、通常には経口、非経口または直腸投与用とされ、そのようなものとして、錠剤、カプセル、経口液体調合物、粉末、顆粒、ロゼンジ、復元可能粉末、注射可能もしくは輸液可能溶液または懸濁液または坐薬の形態であってもよい。一般的には経口投与可能な組成物が好ましい。

【0031】

経口投与用錠剤およびカプセルは単位用用量形態であってもよく、結合剤、充填剤、錠剤化滑沢剤、崩壊剤および許容される湿潤剤のごとき慣用的な賦形剤を含有していてもよい。錠剤は通常の製薬慣習においてよく知られた方法によりコーティングされてもよい。

【0032】

経口液体調合物は、例えば、水性もしくは油性懸濁液、溶液、エマルジョン、シロップまたはエリキシルの形態であってもよく、あるいは使用前に水または他の適当な担体で復元される乾燥製品の形態であってもよい。かかる液体調合物は、懸濁剤、乳化剤、非水性担体(食用油を含む)、保存料、そして所望ならば慣用的な香料または着色料のごとき慣用的な添加物を含有していてもよい。

【0033】

非経口投与用には、本発明の化合物またはその医薬上許容される塩および滅菌担体を用いて液体単位用用量形態を調合する。担体および濃度にもよるが、化合物を担体中に懸濁または溶解することができる。溶液の調製に際し、化合物を注射用水に溶解し、フィルター滅菌してから適当なバイアルまたはアンプルに充填し、密封することができる。有利には、局所麻酔剤、保存料および緩衝剤のごときアジュバントを担体に溶解させる。安定性を向上させるために、組成物をバイアルに充填し、水分を減圧除去した後、凍結することができる。化合物を担体に溶解するかわりに懸濁し、滅菌を濾過によっては行うことができないこと以外は、実質的に同じ方法で非経口懸濁液を調合する。化合物を滅菌担体に懸濁する前にエチレンオキサイドに曝露することにより滅菌することができる。有利には、界面活性剤または湿潤剤を組成物に含有させて、化合物の均一な分散を容易ならしめる。

【0034】

投与方法にもよるが、組成物は、0.1%ないし99重量%、好ましくは10ないし60重量%の有効成分を含有してもよい。

【0035】

上記疾患の治療に使用される化合物の用量は、疾患の重さ、対象の体重、および他の同様の因子に応じて通常どおり変更されるであろう。しかしながら、一般的指針として、適当な単位用量は0.05ないし1000mg、より適当には0.05ないし200mg、例えば20ないし40mgであり、好ましくは、かかる単位用量は1日1回投与されるであろうが、必要ならば1回よりも多く投与してもよく、またかかる治療を複数週または複数月にわたり継続してもよい。

【0036】

本明細書にて引用されている特許および特許出願を包含するすべての刊行物を、参照により、本明細書に一体化させる。

【0037】

以下の説明および実施例は本発明の化合物の製造を説明するものである。

【0038】

記載例1

10

20

30

40

50

4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (D 1)

D M F 中の 4 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (1 0 0 m g , 0 . 6 6 m m o l) [製造に関して Clark et al. J.Chem.Soc.Perkin Trans.1 1974,2270 を参照のこと] およびピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (6 0 0 m g , 3 . 2 2 m m o l) の混合物を 1 5 0 ° で 4 時間加熱した。室温まで放冷後、 D C M を添加し、有機相を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、次いで、減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィーにより精製して標記化合物 (D 1) (7 0 m g) を透明ペースト状物質として得た。 H (C D C 1 ₃) / p p m 1 . 5 0 (9 H , s) , 3 . 4 7 (4 H , t , J = 4 . 9 H z) , 3 . 6 6 (4 H , t , J = 5 . 0 H z) , 6 . 4 3 (1 H , d , J = 5 . 6 H z) , 6 . 4 8 (1 H , d , J = 3 . 6 H z) , 7 . 1 8 (1 H , d , J = 3 . 6 H z) , 8 . 1 1 (1 H , d , J = 5 . 5 H z) , 9 . 4 0 (1 H , b r s) ; M S : m / z (M - H ⁻) 3 0 1 。 10

【 0 0 3 9 】

記載例 2

4 - [1 - (3 - クロロベンゼンスルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (D 2)

T H F (3 m L) 中の 4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (D 1) (4 0 m g , 0 . 1 3 m m o l) の氷冷溶液に t - B u O K (0 . 1 5 m L , 0 . 1 5 m m o l , T H F 中 1 . 0 M) を滴下した。この温度で 2 0 分攪拌後、 T H F (2 m L) 中の塩化 3 - クロロベンゼンスルホニル (3 3 m g , 0 . 1 6 m m o l) の溶液を滴下し、混合物を放置して室温まで温めた。3 時間後に水を添加し、混合物をジエチルエーテルで抽出し、有機相を乾燥させた。溶媒を蒸発させ、次いで、カラムクロマトグラフィーにより精製して標記化合物 (D 2) をオレンジ色ゴム状物質として得た (3 0 m g) 。 H (C D C 1 ₃) / p p m 1 . 4 8 (9 H , s) , 3 . 3 7 (4 H , t , J = 5 . 0 H z) , 3 . 6 1 (4 H , t , J = 5 . 1 H z) , 6 . 5 1 (1 H , d , J = 5 . 6 H z) , 6 . 6 0 (1 H , d , J = 4 . 1 H z) , 7 . 4 1 (1 H , t , J = 8 . 0 H z) , 7 . 5 2 (1 H , m) , 7 . 5 7 (1 H , d , J = 4 . 0 H z) , 8 . 0 9 (1 H , m) , 8 . 1 9 (1 H , t , J = 0 . 5 H z) , 8 . 2 1 (1 H , t , J = 5 . 7 H z) ; M S : m / z (M + H ⁺) 4 7 7 。 30

【 実施例 】

【 0 0 4 0 】

実施例 1

塩酸 4 - [1 - (3 - クロロベンゼンスルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - ピペラジン (E 1)

4 - [1 - (3 - クロロベンゼンスルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (D 2) (2 5 m g , 0 . 0 5 m m o l) を、 D C M 中 2 0 % T F A に 1 時間曝露した。減圧濃縮し、メタノール存在下においてジエチルエーテル中 1 M H C l で処理し、次いで、減圧濃縮して標記化合物 (E 1) を透明ペースト状物質として得た (1 9 m g) 。 H (C D ₃ O D) / p p m 3 . 4 8 (4 H , t , J = 4 . 3 H z) , 4 . 1 6 (4 H , t , J = 4 . 7 H z) , 7 . 1 3 (1 H , d , J = 7 . 2 H z) , 7 . 2 4 (1 H , d , J = 4 . 2 H z) , 7 . 6 7 (1 H , t , J = 8 . 0 H z) , 7 . 8 3 (1 H , m) , 7 . 9 1 (1 H , d , J = 4 . 0 H z) , 8 . 1 1 (1 H , m) , 8 . 1 6 (1 H , d , J = 7 . 1 H z) , 8 . 2 6 (1 H , m) ; M S : m / z (M + H ⁺) 3 7 7 。 40

【 0 0 4 1 】

薬理学的データ

W O 9 8 / 2 7 0 8 1 に説明された手順に従って化合物を試験することができる。

実施例 E 1 の化合物を試験したところ、 5 - H T ₆ 受容体に対する良好なアフィニティ - が示され、ヒトクローニ化 5 - H T ₆ 受容体において p K _i 値 > 8 を有していた。 50

【 0 0 4 2 】

略号

T F A トリフルオロ酢酸
D C M ジクロロメタン
D M F ジメチルホルムアミド
T H F テトラヒドロフラン

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/01117A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D471/04 A61K31/40 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 65908 A (BROWN MATTHEW FRANK ;PFIZER PROD INC (US); BLUMENKOPF TODD ANDREW) 23 December 1999 (1999-12-23) cited in the application page 40; example V page 42; example M ---	1-15
A	WO 99 65909 A (BROWN MATTHEW FRANK ;PFIZER PROD INC (US); BLUMENKOPF TODD ANDREW) 23 December 1999 (1999-12-23) cited in the application page 31; example AA page 34; example R ---	1-15 -/-

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *C* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 14 May 2003	Date of mailing of the international search report 02/06/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Papathoma, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/01117

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02 08178 A (JOSSAN SUKHWINDER ;SAKARIASSEN KJELL S (SE); BIOVITRUM AB (SE); SV) 31 January 2002 (2002-01-31) page 9, line 30 -page 10, line 9; example 4 ----	1-15
Y	WO 01 12629 A (NPS ALLELIX CORP) 22 February 2001 (2001-02-22) the whole document ----	1-15
Y	EP 0 941 994 A (HOFFMANN LA ROCHE) 15 September 1999 (1999-09-15) abstract; claims 1,4-7,10,11,14,15 ----	1-15
P,X	WO 03 000695 A (ALDOUS DAVIS JOHN ;DEPRETS STEPHANIE DANIELE (GB); PEDGRIFT BRIAN) 3 January 2003 (2003-01-03) page 47; example 1 page 47; example 2 ----	2-5, 10-12,14
P,X	WO 03 000688 A (CLERC FRANCOIS FREDERIC ;DEPRETS STEPHANIE DANIELE (GB); GARDNER C) 3 January 2003 (2003-01-03) page 250; examples 9G,9I page 283; examples 62F,62H ----	2-5,8, 10-12,14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/01117

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9965908	A	23-12-1999	AP 1021 A AU 3951899 A BG 105129 A BR 9911365 A CA 2335492 A1 CN 1305480 T CZ 20004727 A3 EP 1087970 A1 HR 20000885 A1 HU 0102574 A2 WO 9965908 A1 JP 2002518393 T NO 20006453 A PL 345123 A1 SK 18982000 A3 TR 200003719 T2 US 2002019526 A1 ZA 9904004 A	09-11-2001 05-01-2000 30-11-2001 13-03-2001 23-12-1999 25-07-2001 13-03-2002 04-04-2001 31-10-2001 28-11-2001 23-12-1999 25-06-2002 05-02-2001 03-12-2001 06-08-2002 21-03-2001 14-02-2002 18-12-2000
WO 9965909	A	23-12-1999	AU 4054599 A BG 105122 A BR 9912171 A CA 2335186 A1 CN 1305479 T CZ 20004726 A3 EP 1087971 A1 HR 20000886 A1 HU 0103472 A2 WO 9965909 A1 JP 2002518394 T NO 20006454 A PL 345118 A1 SK 18992000 A3 TR 200003720 T2 ZA 9904003 A	05-01-2000 31-10-2001 10-04-2001 23-12-1999 25-07-2001 13-03-2002 04-04-2001 31-10-2001 28-02-2002 23-12-1999 25-06-2002 15-02-2001 03-12-2001 06-08-2002 21-03-2001 18-12-2000
WO 0208178	A	31-01-2002	AU 8273401 A EP 1301476 A1 NO 20030304 A WO 0208178 A1 US 2002068732 A1	05-02-2002 16-04-2003 12-03-2003 31-01-2002 06-06-2002
WO 0112629	A	22-02-2001	AU 6310300 A CA 2382247 A1 EP 1204662 A1 WO 0112629 A1 JP 2003507380 T	13-03-2001 22-02-2001 15-05-2002 22-02-2001 25-02-2003
EP 0941994	A	15-09-1999	EP 0941994 A1 AU 752408 B2 AU 2038399 A BR 9901095 A CN 1236780 A CZ 9900825 A3 HR 990077 A1 HU 9900589 A1 JP 3231288 B2 JP 2000186090 A	15-09-1999 19-09-2002 23-09-1999 02-05-2000 01-12-1999 15-09-1999 29-02-2000 28-03-2000 19-11-2001 04-07-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/01117

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0941994	A	NO	991150 A	13-09-1999
		NZ	334526 A	28-07-2000
		PL	331875 A1	13-09-1999
		SG	78336 A1	20-02-2001
		TR	9900531 A2	21-10-1999
		US	6194410 B1	27-02-2001
		ZA	9901946 A	13-09-1999
WO 03000695	A	03-01-2003	WO 03000695 A1	03-01-2003
WO 03000688	A	03-01-2003	WO 03000688 A1	03-01-2003

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/24	
// C 0 7 M 7:00	A 6 1 P 25/28	
	C 0 7 M 7:00	

(81) 指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN, GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC, EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,M X,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74) 代理人 100106518

弁理士 松谷 道子

(74) 代理人 100116311

弁理士 元山 忠行

(74) 代理人 100122301

弁理士 富田 憲史

(74) 代理人 100127638

弁理士 志賀 美苗

(72) 発明者 マームード・アーメド

イギリス、シーエム 19・5 エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニューフロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

(72) 発明者 スティーブ・プロミッジ

イタリア、イ-37135 ヴェローナ、ヴィア・アレッサンドロ・フレミング 2 番、グラクソスミスクライン・ソシエタ・ペル・アチオニ

F ターム(参考) 4C065 AA04 BB04 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ08 KK01 LL01 PP15

QQ04

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA05 ZA12

ZA15 ZA16 ZA70