

(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 I

C07D 471/04

1 O 4 Z

C07D 471/04

C S P

A61K 31/496

A61P 3/04

A61P 25/22

テーマコード (参考)

4 C O 6 5

4 C O 8 6

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) 国際出願番号 PCT/EP2003/001117

(87) 国際公開番号 W02003/066632

(87) 国際公開日 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 パークレ

ー アベニュー グラクソ ウェルカム

ハウス (番地なし)

Glaxo Wellcome Hous

e, Berkeley Avenue G

reenford, Middlesex

UB6 ONN, Great Brita

in

(74) 代理人 100081422

弁理士 田中 光雄

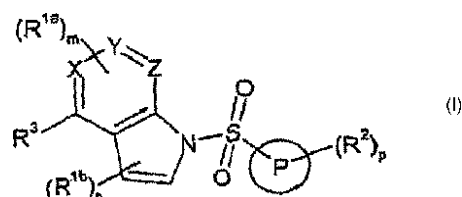
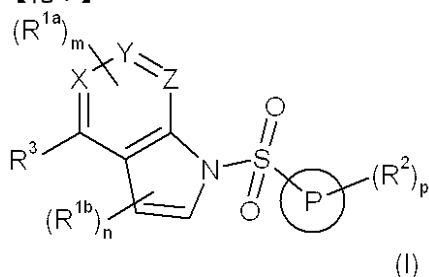
最終頁に続く

(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】



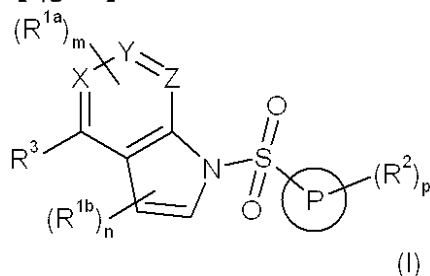
で示される新規スルホニル化合物、それらの製造方法、それらを含む組成物ならびに CNS 疾患および他の疾患の治療におけるそれらの使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



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、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルカノイル、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、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；

R^2 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、 CN 、 CF_3 、 OCH_2CF_3 、 OCF_3 、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} 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) $_2$ 、 NHC_{1-6} 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、 $C(O)OR^4$ (ここに R^4 は水素または C_{1-6} アルキル)、 $CONR^5R^6$ または NR^5COR^6 (ここに R^5 および R^6 は独立して水素、 C_{1-6} アルキルであるか、あるいは R^5 および R^6 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；

20

R^3 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；

30

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} 、 R^2 、 R^3 、 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、

40

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

ではない、式 (IA) 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。

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】

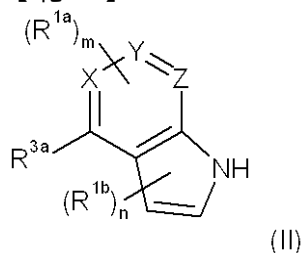
塩酸 4 - [1 - (3 - クロロベンゼンスルホニル) - IH - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - ピペラジンまたはその医薬上許容される塩である請求項 2 ないし 8 のいずれか 1 項記載の化合物。

【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、

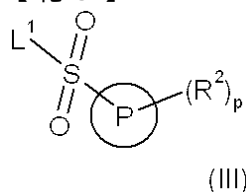
(a) 式 (I I) :

【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、ADHD、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、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、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 14】

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 15】

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】

【0001】

本発明は、薬理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、それらを含む組成物ならびに CNS および他の疾患の治療におけるそれらの使用に関する。

【0002】

WO 98 / 27081、WO 99 / 02502、WO 99 / 37623、WO 99 / 42465 および WO 01 / 32646 (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-HT₆ 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 CNS 疾患の治療において有用であると主張されている。WO 01 / 39777 (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 A₁、A_{2a} および A₃ 受容体アンタゴニストであると記載されている。WO 99 / 65908 および WO 99 / 65909 (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 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-プロモ-7-(フェニルスルホニル)-4-(1-ピペリジニル) および 7H-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。WO 99 / 28313 (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。

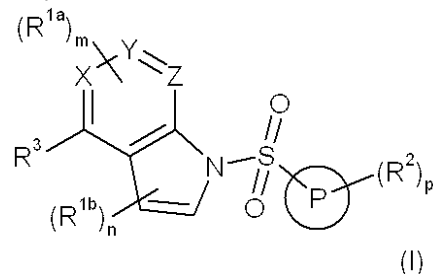
20

30

【0003】

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-HT₆ 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^{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、OCH₂CF₃、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

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) $_2$ 、 NHC_{1-6} 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、 $C(O)OR^4$ (ここに R^4 は水素または C_{1-6} アルキル)、 $CONR^5R^6$ または NR^5COR^6 (ここに R^5 および R^6 は独立して水素、 C_{1-6} アルキルであるか、あるいは R^5 および R^6 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;

R^3 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} 、 R^2 、 R^3 、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 - プロモ - 7 - (フェニルスルホニル) - 4 - (1 - ピペリジニル) - 7H - ピロロ [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 - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン

ではない、式 (IA) 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、単独で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ンを包含する。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。上で特記していないかぎり、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、そ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。

10

20

30

40

50

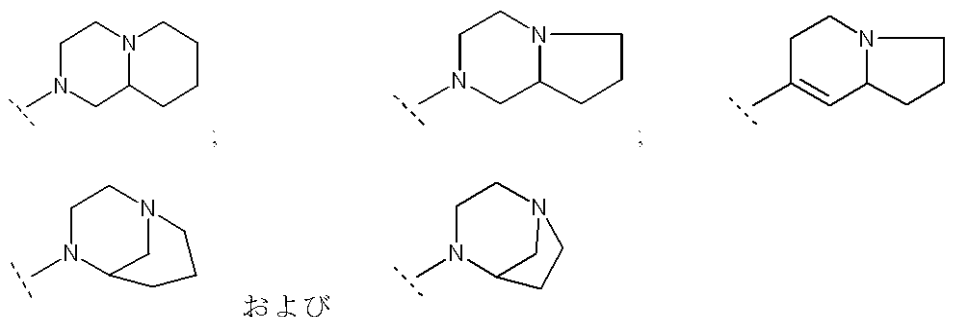
【 0 0 0 9 】

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。

好ましくは、mは0である。

好ましくは、nは0である。

好ましくは、pは0または1であり、より好ましくは1である。

存在する場合には、 R^{1a} および R^{1b} は、好ましくは、独立してハロゲン、 C_{1-6} アルキル基、 CF_3 、CNまたは C_{1-6} アルコキシ基である。

好ましくは、 R^2 はハロゲン、 C_{1-6} 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、より好ま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、 R^3 はピペラジニルであり、より好ましくは未置換ピペラジニルである。

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E1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、メタン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。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 5 】

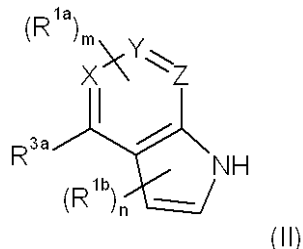
式 (I) のある種の化合物は立体異性体 (例えば、ジアステレオマーおよびエナンチオマー) として存在することができ、本発明は、これらの立体異性体のそれぞれおよびラセミ体を包含するそれらの混合物を包含する。通常の方法により異なる立体異性体を互いに分離してもよく、あるいは立体特異的合成または不斉合成により特定の異性体を得てもよい。本発明は互変異性体およびそれらの混合物も包含する。

【 0 0 1 6 】

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：

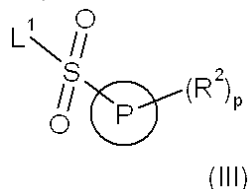
(a) 式 (I I) :

【 化 3 】



[式中、 R^1 、 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 (B o c) で保護されていてもよい上記 R^3 基である] で示される化合物を、式 (I I I) :

【 化 4 】



[式中、 P 、 R^2 および n は上記定義と同じであり、 L^1 はハロゲン原子 (例えば、フッ素または塩素) の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。

【 0 0 1 7 】

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での適当な塩基、例えばカリウム t -ブトキシドの使用を包含する。

【 0 0 1 8 】

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、トシル)、アシル (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 (- C O C F₃) 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 (E l l m a n リンカー) のとき固相樹脂

10

20

30

40

50

結合ベンジル基を包含する。

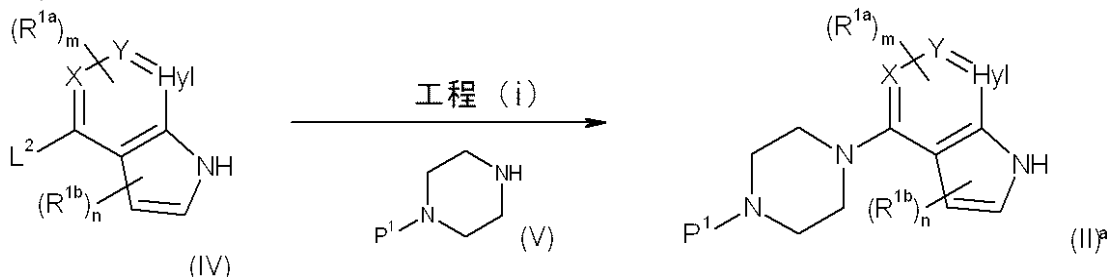
【 0 0 1 9 】

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。

【 0 0 2 0 】

R^3 がピペラジニルである式 (I I) の化合物を、下記プロセス：

【 化 5 】



10

[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 -ブトキシ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。

【 0 0 2 1 】

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。

20

【 0 0 2 2 】

R^3 がピペラジニル以外の N - 結合基である式 (I I) 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。

【 0 0 2 3 】

式 (I I)、(I I I)、(I V) 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。

【 0 0 2 4 】

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。

30

【 0 0 2 5 】

式 (I) の化合物およびそれらの医薬上許容される塩は、5 - H T₂ 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、A D H D（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包含）、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 C N S 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、I B S（刺激性腸症候群）のごときある種の G I（胃腸）疾患の治療において有用であると考えられる。

40

【 0 0 2 6 】

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。

【 0 0 2 7 】

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。

50

【 0 0 2 8 】

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。

【 0 0 2 9 】

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。

【 0 0 3 0 】

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。

10

【 0 0 3 1 】

経口投与用錠剤およびカプセルは単位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。

【 0 0 3 2 】

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(食用由を包含)、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。

20

【 0 0 3 3 】

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。

30

【 0 0 3 4 】

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。

【 0 0 3 5 】

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。

40

【 0 0 3 6 】

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。

【 0 0 3 7 】

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。

【 0 0 3 8 】

記載例 1

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
t e r t - 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 t e r t - 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。 $H(CDC l_3) / ppm$ 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 t e r t - 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 t e r t - 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 分撪拌後、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) 。 $H(CDC l_3) / ppm$ 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 .

20

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] - ピペラジンを 1 - カルボン酸 t e r t - 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) 。 $H(CD_3OD)$
/ ppm 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 T₆ 受容体に対する良好なアフィニティ
ーが示され、ヒトクロン化 5 - H T₆ 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 03/01117

A. 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
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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) *O* 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		Date of mailing of the international search report
14 May 2003		02/06/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5816 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	09-11-2001
			AU 3951899 A	05-01-2000
			BG 105129 A	30-11-2001
			BR 9911365 A	13-03-2001
			CA 2335492 A1	23-12-1999
			CN 1305480 T	25-07-2001
			CZ 20004727 A3	13-03-2002
			EP 1087970 A1	04-04-2001
			HR 20000885 A1	31-10-2001
			HU 0102574 A2	28-11-2001
			WO 9965908 A1	23-12-1999
			JP 2002518393 T	25-06-2002
			NO 20006453 A	05-02-2001
			PL 345123 A1	03-12-2001
			SK 18982000 A3	06-08-2002
			TR 200003719 T2	21-03-2001
			US 2002019526 A1	14-02-2002
			ZA 9904004 A	18-12-2000
WO 9965909	A	23-12-1999	AU 4054599 A	05-01-2000
			BG 105122 A	31-10-2001
			BR 9912171 A	10-04-2001
			CA 2335186 A1	23-12-1999
			CN 1305479 T	25-07-2001
			CZ 20004726 A3	13-03-2002
			EP 1087971 A1	04-04-2001
			HR 20000886 A1	31-10-2001
			HU 0103472 A2	28-02-2002
			WO 9965909 A1	23-12-1999
			JP 2002518394 T	25-06-2002
			NO 20006454 A	15-02-2001
			PL 345118 A1	03-12-2001
			SK 18992000 A3	06-08-2002
			TR 200003720 T2	21-03-2001
			ZA 9904003 A	18-12-2000
WO 0208178	A	31-01-2002	AU 8273401 A	05-02-2002
			EP 1301476 A1	16-04-2003
			NO 20030304 A	12-03-2003
			WO 0208178 A1	31-01-2002
			US 2002068732 A1	06-06-2002
WO 0112629	A	22-02-2001	AU 6310300 A	13-03-2001
			CA 2382247 A1	22-02-2001
			EP 1204662 A1	15-05-2002
			WO 0112629 A1	22-02-2001
			JP 2003507380 T	25-02-2003
EP 0941994	A	15-09-1999	EP 0941994 A1	15-09-1999
			AU 752408 B2	19-09-2002
			AU 2038399 A	23-09-1999
			BR 9901095 A	02-05-2000
			CN 1236780 A	01-12-1999
			CZ 9900825 A3	15-09-1999
			HR 990077 A1	29-02-2000
			HU 9900589 A1	28-03-2000
			JP 3231288 B2	19-11-2001
			JP 2000186090 A	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