

(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2006-528236

(P2006-528236A)

(43) 公表日 平成18年12月14日(2006.12.14)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	4 C O 3 3
A 6 1 K 31/502 (2006.01)	A 6 1 K 31/502	4 C O 5 6
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	4 C O 6 3
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	4 C O 8 6
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	4 C 2 O 4
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 30 頁) 最終頁に続く		

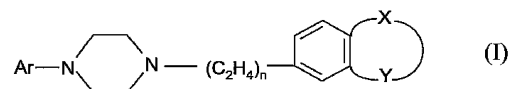
(21) 出願番号	特願2006-530660 (P2006-530660)	(71) 出願人	397067152
(86) (22) 出願日	平成16年5月5日 (2004.5.5)		ファイザー・プロダクツ・インク
(85) 翻訳文提出日	平成17年12月13日 (2005.12.13)		アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市
(86) 国際出願番号	PCT/IB2004/001600		イースタン・ポイント・ロード
(87) 国際公開番号	W02004/100956	(74) 代理人	100096666
(87) 国際公開日	平成16年11月25日 (2004.11.25)		弁理士 室伏 良信
(31) 優先権主張番号	60/471,379	(72) 発明者	スティーブン ジョセフ ロマノ
(32) 優先日	平成15年5月16日 (2003.5.16)		アメリカ合衆国 10017 ニューヨー
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ク州 ニューヨーク市 イースト・フォー
			ティセカンド・ストリート 235 フ
			アイザー・ヘッドクウォーターズ内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ジブラシドンを用いて認知を増強する方法

(57) 【要約】

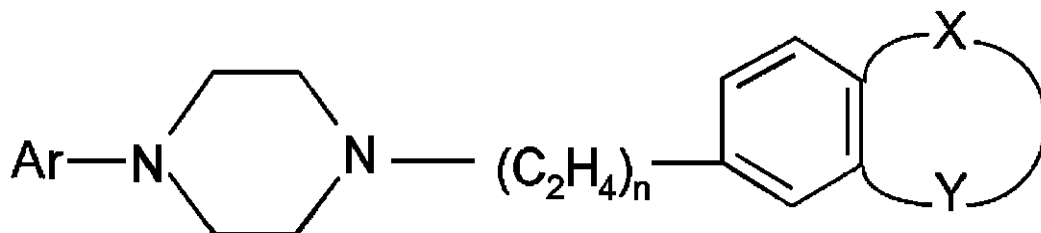
本発明は、一態様においては、例えば精神病、自閉症、痴呆または精神発達遅滞等に悩むヒトを含む哺乳動物における認知を増強するために、明細書中の定義に従う式 (I) のピペラジニル - 複素環化合物を使用する方法であって、当該哺乳動物に対し式 (I) の化合物 (例えば、ジブラシドン) の有効量を投与することを含む方法に関する。別の態様においては、本発明は、自閉症、精神発達遅滞、強迫性障害、および痴呆から選択される障害または状態に悩むヒトを含む哺乳動物において、当該哺乳動物に対し式 (I) の化合物 (例えば、ジブラシドン) の有効量を投与することを含む、前記障害または状態に随伴する陽性症状 (例: 過剰な攻撃性、性行動の脱抑制、不適切な性行動、激越の他、例えば頭部強打、咬唇癖、自傷、常同行為などの強迫性行動) を軽減または改善する方法を指向する。別の態様においては、本発明は、哺乳動物に対し式 (I) の化合物 (例えば、ジブラシドン) の有効量を投与することを含む、ヒトを含む哺乳動物における小児双極性障害を治療する方法を指向する。式 (I) の化合物という化合物類は、明細書中に定



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

精神病に悩む哺乳動物における認知を増強する方法であって、薬学的有効量の、下記式【化 1】



10

〔式中、Arは、1つのフルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、ニトロ、またはフルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、もしくはニトロにより置換されてもよいナフチルによりそれぞれ置換されてもよいベンゾイソチアゾリルまたはその酸化物もしくは二酸化物；キノリル；6-ヒドロキシ-8-キノリル；イソキノリル；キナゾリル；ベンゾチアゾリル；ベンゾチアジアゾリル；ベンゾトリアゾリル；ベンゾオキサゾリル；ベンゾオキサゾロニル；インドリル；1または2個のフルオロにより置換されてもよいインダニル、1-トリフルオロメチルフェニルにより置換されてもよい3-インダゾリル；またはフタラジニルであり；

nは1または2であり；

20

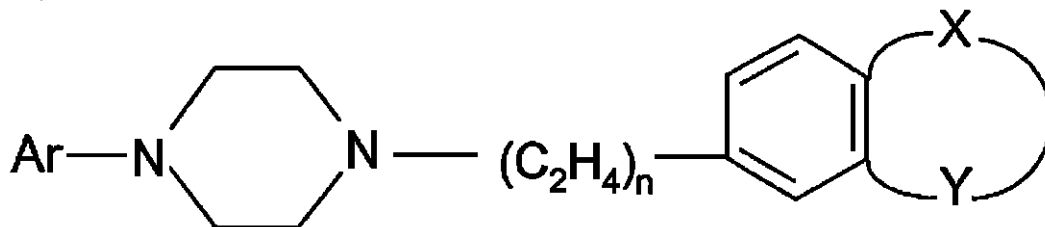
XおよびYは、それらが結合するフェニルと共に、キノリル；2-ヒドロキシキノリル；ベンゾチアゾリル；2-アミノベンゾチアゾリル；ベンゾイソチアゾリル；インダゾリル；2-ヒドロキシインダゾリル；インドリル；スピロ；1～3個の(C₁～C₃)アルキル、または1つのクロロ、フルオロもしくはフェニル（前記フェニルは1つのクロロまたはフルオロにより置換されてもよい）により置換されてもよいオキシインドリル；ベンゾオキサゾリル；2-アミノベンゾオキサゾリル；ベンゾオキサゾロニル；2-アミノベンゾオキサゾロニル；ベンゾチアゾロニル；ベンゾイミダゾロニル；またはベンゾトリアゾリルを形成する〕

の化合物またはその薬学的に許容できる酸付加塩を、前記哺乳動物に投与することを含む方法。

30

【請求項 2】

自閉症に悩む哺乳動物における認知を増強する方法であって、薬学的有効量の、下記式【化 2】



40

〔式中、Arは、1つのフルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、ニトロ、またはフルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、もしくはニトロにより置換されてもよいナフチルによりそれぞれ置換されてもよいベンゾイソチアゾリルまたはその酸化物もしくは二酸化物；キノリル；6-ヒドロキシ-8-キノリル；イソキノリル；キナゾリル；ベンゾチアゾリル；ベンゾチアジアゾリル；ベンゾトリアゾリル；ベンゾオキサゾリル；ベンゾオキサゾロニル；インドリル；1または2個のフルオロにより置換されてもよいインダニル、1-トリフルオロメチルフェニルにより置換されてもよい3-インダゾリル；またはフタラジニルであり；

nは1または2であり；

XおよびYは、それらが結合するフェニルと共に、キノリル；2-ヒドロキシキノリル

50

；ベンゾチアゾリル；2 - アミノベンゾチアゾリル；ベンゾイソチアゾリル；インダゾリル；2 - ヒドロキシインダゾリル；インドリル；スピロ；1 ~ 3 個の ($C_1 \sim C_3$) アルキル、または1つのクロロ、フルオロもしくはフェニル（前記フェニルは1つのクロロまたはフルオロにより置換されてもよい）により置換されてもよいオキシインドリル；ベンゾオキサゾリル；2 - アミノベンゾオキサゾリル；ベンゾオキサゾロニル；2 - アミノベンゾオキサゾリニル；ベンゾチアゾロニル；ベンゾイミダゾロニル；またはベンゾトリアゾリルを形成する]

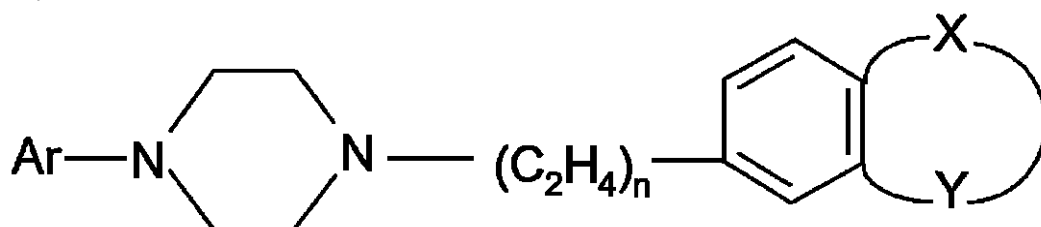
の化合物またはその薬学的に許容できる酸付加塩を、前記哺乳動物に投与することを含む方法。

【請求項 3】

10

痴呆に悩む哺乳動物における認知を増強する方法であって、薬学的有効量の、下記式

【化 3】



[式中、Ar は、1つのフルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、ニトロ、またはフルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、もしくはニトロにより置換されてもよいナフチルによりそれぞれ置換されてもよいベンゾイソチアゾリルまたはその酸化物もしくは二酸化物；キノリル；6 - ヒドロキシ - 8 - キノリル；イソキノリル；キナゾリル；ベンゾチアゾリル；ベンゾチアジアゾリル；ベンゾトリアゾリル；ベンゾオキサゾリル；ベンゾオキサゾロニル；インドリル；1または2個のフルオロにより置換されてもよいインダニル、1 - トリフルオロメチルフェニルにより置換されてもよい3 - インダゾリル；またはフタラジニルであり；

20

n は1または2であり；

XおよびYは、それらが結合するフェニルと共に、キノリル；2 - ヒドロキシキノリル；ベンゾチアゾリル；2 - アミノベンゾチアゾリル；ベンゾイソチアゾリル；インダゾリル；2 - ヒドロキシインダゾリル；インドリル；スピロ；1 ~ 3 個の ($C_1 \sim C_3$) アルキル、または1つのクロロ、フルオロもしくはフェニル（前記フェニルは1つのクロロまたはフルオロにより置換されてもよい）により置換されてもよいオキシインドリル；ベンゾオキサゾリル；2 - アミノベンゾオキサゾリル；ベンゾオキサゾロニル；2 - アミノベンゾオキサゾリニル；ベンゾチアゾロニル；ベンゾイミダゾロニル；あるいはベンゾトリアゾリルを形成する]

30

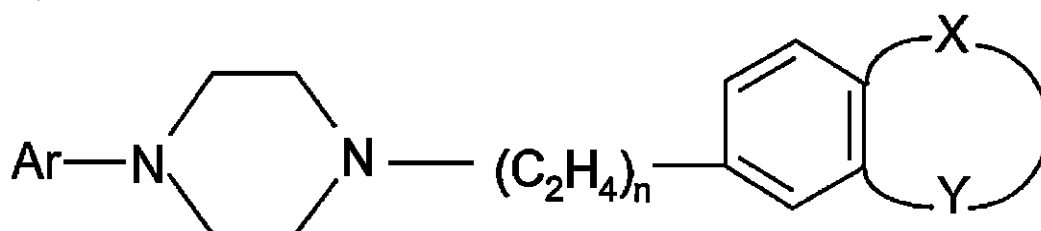
の化合物またはその薬学的に許容できる酸付加塩を、前記哺乳動物に投与することを含む方法。

【請求項 4】

精神発達遅滞に悩む哺乳動物における認知を増強する方法であって、薬学的有効量の、下記式

40

【化 4】



[式中、Ar は、1つのフルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、

50

ニトロ、またはフルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、もしくはニトロにより置換されてもよいナフチルによりそれぞれ置換されてもよいベンゾイソチアゾリルまたはその酸化物もしくは二酸化物；キノリル；6 - ヒドロキシ - 8 - キノリル；イソキノリル；キナゾリル；ベンゾチアゾリル；ベンゾチアジアゾリル；ベンゾトリアゾリル；ベンゾオキサゾリル；ベンゾオキサゾロニル；インドリル；1 または 2 個のフルオロにより置換されてもよいインダニル、1 - トリフルオロメチルフェニルにより置換されてもよい 3 - インダゾリル；またはフタラジニルであり；

n は 1 または 2 であり；

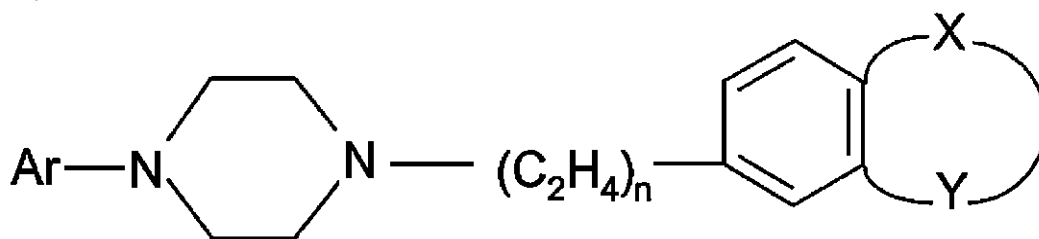
X および Y は、それらが結合するフェニルと共に、キノリル；2 - ヒドロキシキノリル；ベンゾチアゾリル；2 - アミノベンゾチアゾリル；ベンゾイソチアゾリル；インダゾリル；2 - ヒドロキシインダゾリル；インドリル；スピロ；1 ~ 3 個の ($C_1 \sim C_3$) アルキル、または 1 つのクロロ、フルオロもしくはフェニル（前記フェニルは 1 つのクロロまたはフルオロにより置換されてもよい）により置換されてもよいオキシインドリル；ベンゾオキサゾリル；2 - アミノベンゾオキサゾリル；ベンゾオキサゾロニル；2 - アミノベンゾオキサゾリニル；ベンゾチアゾロニル；ベンゾイミダゾロニル；あるいはベンゾトリアゾリルを形成する]

の化合物またはその薬学的に許容できる酸付加塩を、前記哺乳動物に投与することを含む方法。

【請求項 5】

哺乳動物における自閉症に随伴する行動障害を治療する方法であって、薬学的有効量の、下記式

【化 5】



[式中、Ar は、1 つのフルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、ニトロ、またはフルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、もしくはニトロにより置換されてもよいナフチルによりそれぞれ置換されてもよいベンゾイソチアゾリルまたはその酸化物もしくは二酸化物；キノリル；6 - ヒドロキシ - 8 - キノリル；イソキノリル；キナゾリル；ベンゾチアゾリル；ベンゾチアジアゾリル；ベンゾトリアゾリル；ベンゾオキサゾリル；ベンゾオキサゾロニル；インドリル；1 または 2 個のフルオロにより置換されてもよいインダニル、1 - トリフルオロメチルフェニルにより置換されてもよい 3 - インダゾリル；またはフタラジニルであり；

n は 1 または 2 であり；

X および Y は、それらが結合するフェニルと共に、キノリル；2 - ヒドロキシキノリル；ベンゾチアゾリル；2 - アミノベンゾチアゾリル；ベンゾイソチアゾリル；インダゾリル；2 - ヒドロキシインダゾリル；インドリル；スピロ；1 ~ 3 個の ($C_1 \sim C_3$) アルキル、または 1 つのクロロ、フルオロもしくはフェニル（前記フェニルは 1 つのクロロまたはフルオロにより置換されてもよい）により置換されてもよいオキシインドリル；ベンゾオキサゾリル；2 - アミノベンゾオキサゾリル；ベンゾオキサゾロニル；2 - アミノベンゾオキサゾリニル；ベンゾチアゾロニル；ベンゾイミダゾロニル；またはベンゾトリアゾリルを形成する]

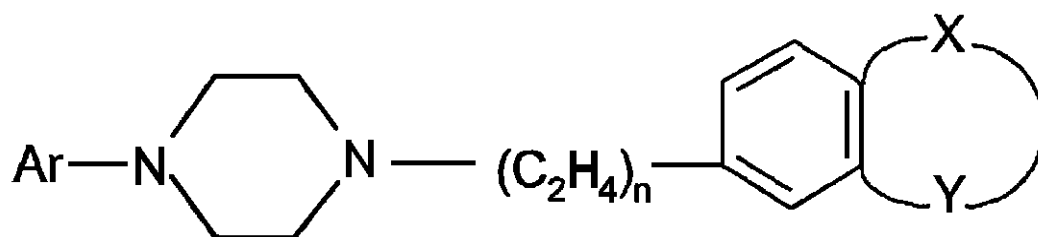
の化合物またはその薬学的に許容できる酸付加塩を、前記哺乳動物に投与することを含む方法。

【請求項 6】

哺乳動物における精神発達遅滞に随伴する行動障害を治療する方法であって、薬学的有効

量の、下記式

【化 6】



〔式中、Arは、1つのフルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、ニトロ、またはフルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、もしくはニトロにより置換されてもよいナフチルによりそれぞれ置換されてもよいベンゾイソチアゾリルまたはその酸化物もしくは二酸化物；キノリル；6-ヒドロキシ-8-キノリル；イソキノリル；キナゾリル；ベンゾチアゾリル；ベンゾチアジアゾリル；ベンゾトリアゾリル；ベンゾオキサゾリル；ベンゾオキサゾロニル；インドリル；1または2個のフルオロにより置換されてもよいインダニル、1-トリフルオロメチルフェニルにより置換されてもよい3-インダゾリル；またはフタラジニルであり；

nは1または2であり；

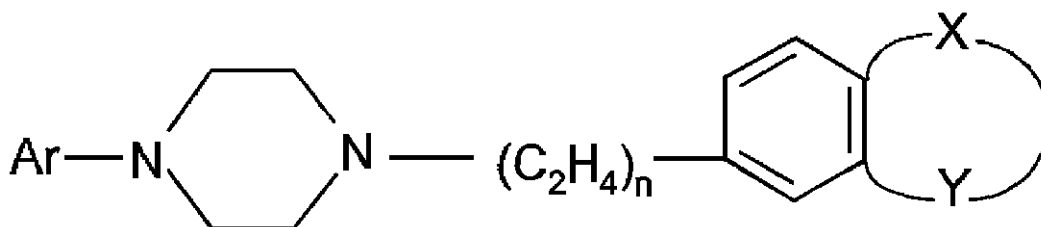
XおよびYは、それらが結合するフェニルと共に、キノリル；2-ヒドロキシキノリル；ベンゾチアゾリル；2-アミノベンゾチアゾリル；ベンゾイソチアゾリル；インダゾリル；2-ヒドロキシインダゾリル；インドリル；スピロ；1～3個の(C₁～C₃)アルキル、または1つのクロロ、フルオロもしくはフェニル（前記フェニルは1つのクロロまたはフルオロにより置換されてもよい）により置換されてもよいオキシインドリル；ベンゾオキサゾリル；2-アミノベンゾオキサゾリル；ベンゾオキサゾロニル；2-アミノベンゾオキサゾロニル；ベンゾチアゾロニル；ベンゾイミダゾロニル；またはベンゾトリアゾリルを形成する]

の化合物またはその薬学的に許容できる酸付加塩を、前記哺乳動物に投与することを含む方法。

【請求項 7】

哺乳動物における強迫性障害に随伴する行動障害を治療する方法であって、薬学的有効量の、下記式

【化 7】



〔式中、Arは、1つのフルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、ニトロ、またはフルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、もしくはニトロにより置換されてもよいナフチルによりそれぞれ置換されてもよいベンゾイソチアゾリルまたはその酸化物もしくは二酸化物；キノリル；6-ヒドロキシ-8-キノリル；イソキノリル；キナゾリル；ベンゾチアゾリル；ベンゾチアジアゾリル；ベンゾトリアゾリル；ベンゾオキサゾリル；ベンゾオキサゾロニル；インドリル；1または2個のフルオロにより置換されてもよいインダニル、1-トリフルオロメチルフェニルにより置換されてもよい3-インダゾリル；またはフタラジニルであり；

nは1または2であり；

XおよびYは、それらが結合するフェニルと共に、キノリル；2-ヒドロキシキノリル；ベンゾチアゾリル；2-アミノベンゾチアゾリル；ベンゾイソチアゾリル；インダゾリ

ル；2-ヒドロキシインダゾリル；インドリル；スピロ；1～3個の(C₁～C₃)アルキル、または1つのクロロ、フルオロもしくはフェニル（前記フェニルは1つのクロロまたはフルオロにより置換されてもよい）により置換されてもよいオキシインドリル；ベンゾオキサゾリル；2-アミノベンゾオキサゾリル；ベンゾオキサゾロニル；2-アミノベンゾオキサゾリニル；ベンゾチアゾロニル；ベンゾイミダゾロニル；またはベンゾトリアゾリルを形成する]

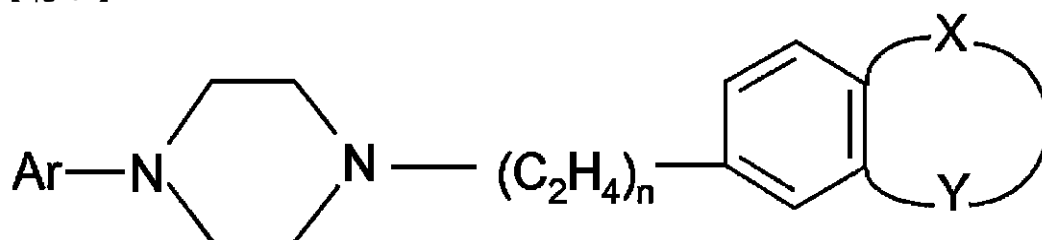
の化合物またはその薬学的に許容できる酸付加塩を、前記哺乳動物に投与することを含む方法。

【請求項8】

哺乳動物における痴呆に随伴する行動障害を治療する方法であって、薬学的有効量の、下記式

10

【化8】



[式中、Arは、1つのフルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、ニトロ、またはフルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、もしくはニトロにより置換されてもよいナフチルによりそれぞれ置換されてもよいベンゾイソチアゾリルまたはその酸化物もしくは二酸化物；キノリル；6-ヒドロキシ-8-キノリル；イソキノリル；キナゾリル；ベンゾチアゾリル；ベンゾチアジアゾリル；ベンゾトリアゾリル；ベンゾオキサゾリル；ベンゾオキサゾロニル；インドリル；1または2個のフルオロにより置換されてもよいインダニル、1-トリフルオロメチルフェニルにより置換されてもよい3-インダゾリル；またはフタラジニルであり；

20

nは1または2であり；

XおよびYは、それらが結合するフェニルと共に、キノリル；2-ヒドロキシキノリル；ベンゾチアゾリル；2-アミノベンゾチアゾリル；ベンゾイソチアゾリル；インダゾリル；2-ヒドロキシインダゾリル；インドリル；スピロ；1～3個の(C₁～C₃)アルキル、または1つのクロロ、フルオロもしくはフェニル（前記フェニルは1つのクロロまたはフルオロにより置換されてもよい）により置換されてもよいオキシインドリル；ベンゾオキサゾリル；2-アミノベンゾオキサゾリル；ベンゾオキサゾロニル；2-アミノベンゾオキサゾリニル；ベンゾチアゾロニル；ベンゾイミダゾロニル；またはベンゾトリアゾリルを形成する]

30

の化合物またはその薬学的に許容できる酸付加塩を、当該哺乳動物に投与することを含む方法。

【請求項9】

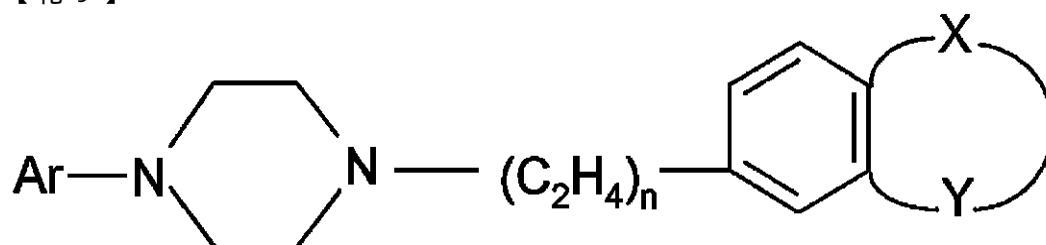
行動障害が、過剰な攻撃性、性行動の脱抑制、不適切な性行動、激越、および頭部強打、咬唇癖、自傷、常同行為などの強迫性行動からなる群から選択される、請求項5～8のいずれか1項に記載の方法。

40

【請求項10】

哺乳動物における小児双極性障害を治療する方法であって、薬学的有効量の、下記式

【化 9】



〔式中、Arは、1つのフルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、ニトロ、またはフルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、もしくはニトロにより置換されてもよいナフチルによりそれぞれ置換されてもよいベンゾイソチアゾリルまたはその酸化物もしくは二酸化物；キノリル；6-ヒドロキシ-8-キノリル；イソキノリル；キナゾリル；ベンゾチアゾリル；ベンゾチアジアゾリル；ベンゾトリアゾリル；ベンゾオキサゾリル；ベンゾオキサゾロニル；インドリル；1または2個のフルオロにより置換されてもよいインダニル、1-トリフルオロメチルフェニルにより置換されてもよい3-インダゾリル；またはフタラジニルであり；

nは1または2であり；

XおよびYは、それらが結合するフェニルと共に、キノリル；2-ヒドロキシキノリル；ベンゾチアゾリル；2-アミノベンゾチアゾリル；ベンゾイソチアゾリル；インダゾリル；2-ヒドロキシインダゾリル；インドリル；スピロ；1～3個の(C₁～C₃)アルキル、または1つのクロロ、フルオロもしくはフェニル（前記フェニルは1つのクロロまたはフルオロにより置換されてもよい）により置換されてもよいオキシインドリル；ベンゾオキサゾリル；2-アミノベンゾオキサゾリル；ベンゾオキサゾロニル；2-アミノベンゾオキサゾロニル；ベンゾチアゾロニル；ベンゾイミダゾロニル；またはベンゾトリアゾリルを形成する〕

の化合物またはその薬学的に許容できる酸付加塩を、前記哺乳動物に投与することを含む方法。

【請求項 1 1】

哺乳動物がジブラシドンで治療される先行請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 1 2】

哺乳動物が、1日約0.5mg～約500mgの投与量のジブラシドンで治療される先行請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 1 3】

哺乳動物が、経口投与されたジブラシドンで治療される先行請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 1 4】

哺乳動物が、非経口投与されたジブラシドンで治療される先行請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 1 5】

該方法が、年齢約6歳～約18歳のヒトを治療することを指向する先行請求項のいずれか1項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一態様においては、例えば精神病、自閉症、痴呆、精神発達遅滞等に悩むヒトを含む哺乳動物において、その認知を増強するための治療に関する。別の態様においては、本発明は、ヒトを含む哺乳動物において、自閉症、精神発達遅滞、強迫性障害、および痴呆から選択される障害または状態に随伴する陽性症状（例：過剰な攻撃性、性行動の脱抑制、不適切な性行動、激越(agitation)の他、例えば頭部強打、咬唇癖、自傷、常同行為などの強迫性行動）を軽減または改善する方法を指向する。別の態様においては、本

10

20

30

40

50

発明は、ヒトを含む哺乳動物における小児双極性障害を治療する方法を指向する。本発明はまた、例えばジブラシドン等、本明細書中の定義に従う式 I のピペラジニル複素環化合物の新規な治療的使用にも関する。

【背景技術】

【0002】

本発明の式 I のピペラジニル複素環化合物は、いずれも本件出願と同様に譲渡された米国特許第 4, 831, 031 号および 4, 883, 795 号に開示されている。前記化合物について、若干の治療は、すべて本件出願と同様に譲渡された米国特許第 6, 127, 373 号、6, 245, 766 号、および 6, 387, 904 号に開示されている。本パラグラフに掲げた特許は、その全文を参照に本開示に組み入れる。

10

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0003】

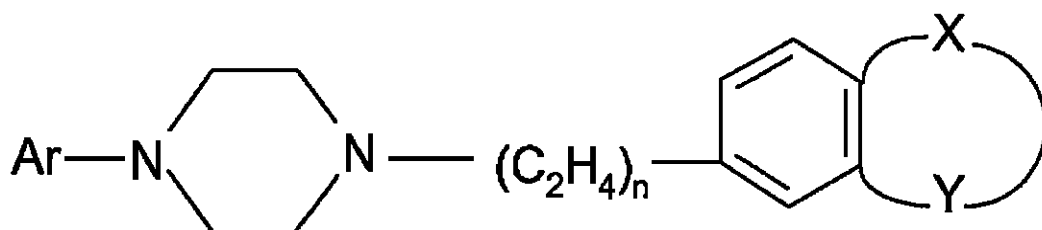
(発明の概要)

本発明は、一態様においては、ヒトを含む哺乳動物、例えば精神病、自閉症、痴呆、精神発達遅滞等に悩む哺乳動物における認知を増強するために、本明細書中の定義に従う式 I のピペラジニル - 複素環化合物を使用する方法であって、当該哺乳動物に対して薬学的有効量の、以下に示す式 I の化合物を投与することを含む方法に関する。別の態様においては、本発明は、自閉症、精神発達遅滞、強迫性障害、および痴呆から選択される障害または状態に悩むヒトを含む哺乳動物において、当該哺乳動物に対し薬学的有効量の、以下に示す式 I の化合物を投与することを含む、前記障害または状態に随伴する陽性症状（例：過剰な攻撃性、性行動の脱抑制、不適切な性行動、激越の他、例えば頭部強打、咬唇癖、自傷、常同行為などの強迫性行動）を軽減または改善する方法を指向する。別の態様においては、本発明は、哺乳動物に対し薬学的有効量の、以下に示す式 I の化合物またはその薬学的に許容できる酸付加塩を投与することを含む、ヒトを含む哺乳動物における小児双極性障害を治療する方法を指向する。

20

【0004】

【化10】



30

【0005】

式中、Ar は、1つのフルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、ニトロ、またはフルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、シアノ、もしくはニトロにより置換されてもよいナフチルによりそれぞれ置換されてもよいベンゾイソチアゾリルまたはその酸化物もしくは二酸化物；キノリル；6 - ヒドロキシ - 8 - キノリル；イソキノリル；キナゾリル；ベンゾチアゾリル；ベンゾチアジアゾリル；ベンゾトリアゾリル；ベンゾオキサゾリル；ベンゾオキサゾロニル；インドリル；1または2個のフルオロにより置換されてもよいインダニル、1 - トリフルオロメチルフェニルにより置換されてもよい3 - インダゾリル；またはフタラジニルであり；n は1または2であり；XおよびYは、それらが結合するフェニルと共に、キノリル；2 - ヒドロキシキノリル；ベンゾチアゾリル；2 - アミノベンゾチアゾリル；ベンゾイソチアゾリル；インダゾリル；2 - ヒドロキシインダゾリル；インドリル；スピロ；1 ~ 3個の(C₁ ~ C₃)アルキル、または1つのクロロ、フルオロもしくはフェニル（前記フェニルは1つのクロロまたはフルオロにより置換されてもよい）により置換されてもよいオキシインドリル；ベンゾオキサゾリル；2 - アミノベンゾオキサゾリル；ベンゾオキサゾロニル；2 - アミノベンゾオキサゾ

40

50

リニル；ベンゾチアゾロニル；ベンゾイミダゾロニル；またはベンゾトリアゾリルを形成する。

【0006】

具体的な一実施形態においては、本発明は、例えば精神病、自閉症、痴呆、精神発達遅滞等に悩むヒトを含む哺乳動物における認知を増強するために、本明細書中の定義に従う式Ⅰのピペラジニル-複素環化合物を使用する方法であって、当該哺乳動物に対しジブラシドン（5-（2-（4-（1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル）ピペラジニル）エチル）クロロオキシインドール）、またはその薬学的に許容できる付加塩の薬学的有効量を投与することを含む方法に関する。別の態様においては、本発明は、自閉症、精神発達遅滞、強迫性障害、および痴呆から選択される障害または状態に悩むヒトを含む哺乳動物において、当該哺乳動物に対し薬学的有効量のジブラシドン（またはその薬学的に許容できる付加塩）を投与することを含む、前記障害または状態に随伴する陽性症状（例：過剰な攻撃性、性行動の脱抑制、不適切な性行動、激越の他、例えば頭部強打、咬唇癖、自傷、常同行為などの強迫性行動）を軽減または改善する方法を指向する。別の態様においては、本発明は、哺乳動物に対し薬学的有効量のジブラシドン（またはその薬学的に許容できる付加塩）を投与することを含む、ヒトを含む哺乳動物における小児双極性障害を治療する方法を指向する。

10

【0007】

本明細書中で使用するとき、別段の指示がない限り、用語「ジブラシドン」とは、先行の段落で挙げた化合物ジブラシドンの遊離塩基に加え、その薬学的に許容できる塩

20

のすべても包含する。

【0008】

薬学的に許容できる付加塩には、式Ⅰの化合物の塩、例えばメシル酸塩、エシル酸塩および塩酸塩等が含まれるが、これに限定するものではなく、またこれらの塩類の結晶多形を含んでもよい。

【0009】

本明細書中で使用する用語「治療する」とは、（１）当該用語が適用される障害もしくは状態、または前記障害もしくは状態の１つ以上の症状を、回復させる、緩和する、進行を阻害する、または予防することを表す、あるいは、適宜、（２）障害または状態によって有害な影響を受けた、阻害された、または発達が停止した状態にある１つ以上の認知機能を改善または増強することを表す。本明細書中で使用する用語「治療」とは、直前に定義された「治療する」に従い、治療する行為を表す。

30

【0010】

本明細書中で使用する用語「薬学的有効量」とは、哺乳動物に対し式Ⅰの化合物（例えば、ジブラシドン）の有効量を投与することを含む方法において、適宜、（１）精神病、自閉症、痴呆または精神発達遅滞に悩むヒトを含む哺乳動物において認知を増強する；（２）自閉症、精神発達遅滞、強迫性障害、および痴呆から選択される障害または状態に悩むヒトを含む哺乳動物において、前記障害または状態に随伴する陽性症状（例：過剰な攻撃性、性行動の脱抑制、不適切な性行動、激越の他、例えば頭部強打、咬唇癖、自傷、常同行為などの強迫性行動）を軽減または改善する；（３）ヒトを含む哺乳動物における小児双極性障害を治療するに足る化合物の量を表す。

40

【0011】

一態様においては、本発明は、年齢約６歳から約１８歳の小児または青年において、前述の障害および状態に応じ、適宜それを治療する、軽減する、および改善することを指向する。

【0012】

本明細書中で使用する「認知増強」とは、当業者に既知の手法に従い、例えば前記当業者であれば精通しているであろう認知バッテリー検査に従い評価したときの、記憶、注意、遂行機能、および言語流暢性からなる群から選択される１つ以上の認知機能の増強を表す。

50

【 0 0 1 3 】

「小児双極性障害」とは、年齢約 6 歳から約 1 8 歳の小児または青年を侵す双極性障害の症例を表す。

【 0 0 1 4 】

本発明の方法の実行にあたり、治療には、好ましくは A r がベンゾイソチアゾリルで、かつ n が 1 である式 I の化合物を投与することを含む。

【 0 0 1 5 】

好ましくは、X および Y は、それらが結合するフェニルと共に、クロロ、フルオロまたはフェニルにより置換されてもよいオキシインドールを形成する。

【 0 0 1 6 】

別の好ましい実施形態においては、A r はナフチルで、かつ n は 1 である。

【 0 0 1 7 】

本明細書中で言及する精神医学的障害および状態とは、当業者に既知であり、かつ精神疾患の診断と分類の手引き第 4 版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, 1994 年、DSM-IV、米国精神医学会) など当技術分野で認識された医学の教科書に定義されている。DSM-IV は、その全文を参照により本開示に組み入れる。

【 0 0 1 8 】

(発明の詳細な説明)

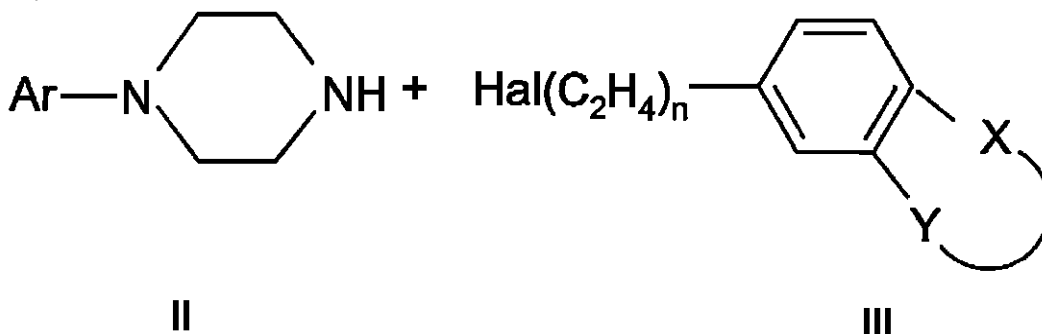
式 I のピペラジニル複素環化合物は、米国特許第 4, 8 3 1, 0 3 1 号および 4, 8 8 3, 7 9 5 号に記載され、参照された合成方法の 1 種類以上により調製することができる。米国特許第 4, 8 3 1, 0 3 1 号および 4, 8 8 3, 7 9 5 号は、その全文を参照により本開示に組み入れる。

【 0 0 1 9 】

式 I の化合物は、下記に従い、式 I I のピペラジン類を式 I I I の化合物と反応させることにより調製することができる。

【 0 0 2 0 】

【 化 1 1 】



【 0 0 2 1 】

上式中 H a l はフルオロ、クロロ、プロモまたはヨードである。このカップリング反応は一般的に、例えばエタノールといった低級アルコール、ジメチルホルムアミド、あるいはメチルイソブチルケトン等の極性溶媒中において、例えばトリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンといった第三級アミン塩基等の弱塩基の存在下で実施される。好ましくは、前記反応は、更に触媒量のヨウ化ナトリウム、および炭酸ナトリウム等の塩酸に対する中和剤の存在下で実施する。前記反応は、好ましくは、使用する溶媒の還流温度で実施する。式 I I のピペラジン誘導体類は、当技術分野で既知の方法により調製することができる。例えば、この調製は、A r が上記定義の通りであり、かつ H a l がフルオロ、クロロ、プロモまたはヨードである式 A r H a l のアリアルハライドと、トルエン等の炭化水素溶媒中のピペラジンとを、およそ室温から還流温度で約 3 0 分から 2 4 時間反応させることにより、達成することができる。別法としては、式 I I の化合物は、A r が上記定義に従う式 A r N H₂ のアミノ置換アリアル化合物と第二級アミンとを加熱し、環化

10

20

30

40

50

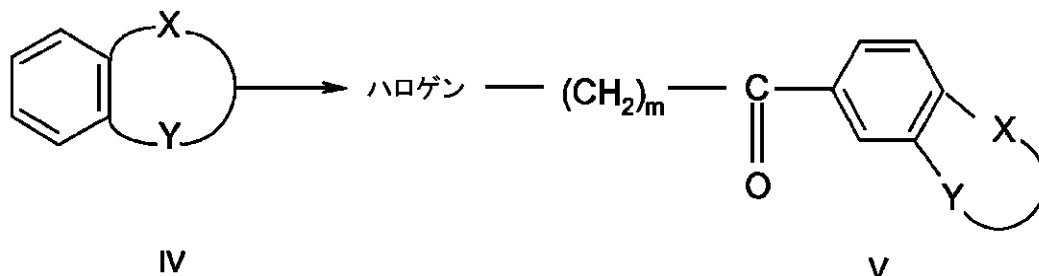
を起こさせ、アリール基 Ar に結合したピペラジン環を生成することによっても、調製することができる。

【0022】

式 I I I の化合物は、既知の方法により調製することができる。例えば、化合物 (I I I) は、置換ハロゲンがフルオロ、クロロ、ブromoまたはヨードであるハロ酢酸またはハロ酪酸と、式 I V の化合物とを、下記に従い反応させることにより調製することができる。

【0023】

【化 1 2】



10

【0024】

上式中 X および Y は上の定義に従い、m は 1 または 3 である。次いで、例えば窒素雰囲気中トリエチルシランおよびトリフルオロ酢酸等を用い、化合物 (V) を還元し、化合物 (I I I) を生成する。

20

【0025】

Ar がベンゾイソチアゾリルの酸化物または二酸化物である場合、対応するベンゾイソチアゾリルを低温の酸性条件下で酸化する。使用する酸は硫酸および硝酸の混合物が好都合である。

【0026】

式 I の化合物の薬学的に許容できる酸付加塩は、遊離塩基 (I) の溶液または懸濁液を、薬学的に許容できる酸の約 1 化学当量とともに処理することにより、慣用の方式で調製することができる。塩の単離においては慣用の濃縮および再結晶法を使用することができる。好適な酸の実例として酢酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、安息香酸、ケイヒ酸、フマル酸、硫酸、リン酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、スルファミン酸に加え、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸および関連酸等のスルホン酸類がある。

30

【0027】

式 I の化合物、およびその薬学的に許容できる塩 (以下総称して「本発明の活性化合物」という) は、ヒトを対象として単独で、または好ましくは、薬学的に許容できる担体もしくは希釈剤とともに医薬組成物として投与することができる。前記化合物は経口的にも非経口的にも投与することができる。非経口的投与として、特に、静脈内および筋肉内投与が挙げられる。本発明の治療は、2002 年 10 月 25 日に出願された米国特許仮出願第 60 / 421, 295 号に開示されるデポー製剤等、デポー注射製剤として送達してもよい。前記仮特許出願は、その全文を参照により本開示に組み入れる。

40

【0028】

加えて、本発明の活性化合物を含む医薬組成物中、担体に対する有効成分の重量比 (有効成分 : 担体) は、通常 1 : 6 ~ 2 : 1 の範囲であり、好ましくは 1 : 4 ~ 1 : 1 である。しかし、所与の事例において、選択される比は有効成分の溶解性、意図する投与量、厳密な投与経路等の要因に左右される。

【0029】

発現症状として精神医学症状または行動障害を含む精神医学的状態を治療する経口的使用には、本発明の活性化合物は、例えば錠剤もしくはカプセル剤の形式で、または水溶液もしくは水性懸濁液として投与することができる。経口的使用のための錠剤の場合、使用

50

可能な担体には乳糖およびトウモロコシデンプンが含まれ、またステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤を添加することができる。カプセル剤形態での経口投与用には、有用な希釈剤は乳糖および乾燥トウモロコシデンプンである。経口的使用のため水性懸濁液が必要なとき、活性成分は、乳化剤および懸濁化剤と混合することができる。所望ならば、ある種の甘味剤および/または着香剤を添加することができる。筋肉内、非経口および静脈内使用に向けては、活性成分の無菌溶液を調製することができ、溶液のpHは適切に調節し、緩衝しなければならない。静脈内使用に向けては、溶質の総濃度を制御し、調製物を等張としなければならない。

【0030】

本発明の活性化合物の1つを、発現症状として精神医学症状または行動障害を含む精神医学的状态を治療するため、ヒトを対象として使用するとき、処方する医師は、1日投与量を決定するのが通例である。更に、投与量は個々の患者の年齢、体重、反応に加え、患者の症状の重症度に応じ変動する。しかし大部分の場合には、本明細書中に記載する精神医学的状态および障害を治療するための有効量は、1日投与量約0.5～約500mgの範囲であり、具体的には1日約10mg～1日約200mg、より具体的には1日約20mg～1日約180mg、更により具体的には1日約30mg～1日約170mg、更になおより具体的には1日約40～1日約160mgであり、これを単回または分割用量として、経口または非経口的に投与する。上記範囲外の投与量の使用が必要となる場合もある。

10

【0031】

ジブラシドン、すなわち5-(2-(4-(1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)ピペラジニル)エチル)クロロオキシインドールの受容体結合および神経伝達物質取り込み阻害プロファイルは、The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 275, 101～113ページ(1995年)に記載されている。前記文献は、その全文を参照により本開示に組み入れる。中枢神経系組織中の各種受容体に対する親和性の要約を表1に示す。

20

【0032】

【表 1】

表 1

ジブラシドン	
受容体 (リガンド)	
DA D1 ($[^3\text{H}]$ SCH23390)	6.28 + 0.17 (3)
DA D2 ($[^3\text{H}]$ スピペロン)	8.32 + 0.04 (6)
DA D3 ($[^3\text{H}]$ ラクロプリド)	8.14 + 0.03 (3)
DA D4 ($[^3\text{H}]$ スピペロン)	7.49 + 0.11 (3)
5-HT _{2A} ($[^3\text{H}]$ ケタンセリン)	9.38 + 0.03 (5)
5-HT _{1A} ($[^3\text{H}]$ -80H-DPAT)	8.47 + 0.05 (4)
5-HT _{2C} ($[^3\text{H}]$ メスレルギン)	8.88 + 0.05 (6)
5-HT _{1D} ($[^3\text{H}]$ -5-HT)	8.69 + 0.04 (6)
α -1 ($[^3\text{H}]$ プラゾシン)	7.98 + 0.03 (3)
ヒスタミンH ₁ ($[^3\text{H}]$ メピラミン)	7.33 + 0.07 (3)
神経伝達物質再取り込み	
遮断:	
ノルエピネフリン	7.30 + 0.01 (4)
5-HT	7.29 + 0.06 (3)
DA	6.58 + 0.02 (3)

10

20

【0033】

下記の実施例により、様々な式 I の化合物を調製する方法を説明する。

【実施例】

【0034】

(実施例 1)

30

6 - (2 - (4 - (1 - ナフチル) ピペラジニル) エチル) - ベンゾオキサゾロン

A. 機械的攪拌装置および窒素注入口を備えた 500 ml 容量の三口丸底フラスコに、ポリリン酸 200 g、ベンゾオキサゾロン 13.51 g (0.1 mol)、プロモ酢酸 13.89 g (0.1 mol) を添加した。反応物を攪拌しながら 115 で 2.5 時間加熱し、氷 1 kg 中に注いだ。混合物を機械的攪拌装置により 1 時間攪拌すると紫色の固体が生成し、これをろ別して水で洗浄した。得られた固体をアセトンとともに 30 分間スラリーとし、少量の紫色の固体をろ別し、褐色のろ液を留去した。得られた暗褐色のガム状物質をエタノール 150 ml とともに 30 分間スラリーとし、褐色の固体をろ別し、エタノールで洗浄した。この固体の融点は 192 ~ 194 である。

【0035】

40

得られた固体 (6.6 g、0.0257 mol) を、マグネチックスターラ、滴下漏斗、温度計、および窒素注入口を備えた 100 ml 容量の三口丸底フラスコに入れ、トリフルオロ酢酸 19.15 ml (0.257 mol) を添加した。攪拌したスラリーに、トリエチルシラン (9.44 ml、0.0591 mol) を 30 分間かけて滴加した。反応物を室温で終夜攪拌した後、氷 150 g 中に注いだ。混合物を 15 分間攪拌し、褐色のガム状物質をろ別した。このガム状物質を酢酸エチル 100 ml 中に溶解し、シクロヘキサン 125 ml を添加したところ褐色の沈殿物が生成し、これをろ別してシクロヘキサンで洗浄した。ろ液を留去し、得られた黄色の固体をイソプロピルエーテル 50 ml とともにスラリーとし、淡黄色の固体をろ別し、乾燥して 6 - (2 - プロモエチル) - ベンゾオキサゾロン 2.7 g を得た (2 段階で収率 11%)。融点 148 ~ 151 。

50

【0036】

B. マグネチックスターラ、冷却器、および窒素注入口を備えた100ml容量の丸底フラスコに、N-(1-ナフチル)ピペラジン0.618g(2.10mmol)、6-(2-プロモエチル)-ベンゾオキサゾロン0.472g(1.95mmol)、トリエチルアミン0.411ml(2.92mmol)、エタノール50ml、および触媒量のヨウ化ナトリウムを添加した。反応物を3日間還流し、冷却し、留去して褐色のガム状物質とした。このガム状物質を水50mlと塩化メチレン75mlとに分配し、1N水酸化ナトリウム水溶液でpHを調節し、液相の分離を促進するため少量のメタノールを添加した。塩化メチレン層を硫酸ナトリウムで乾燥して留去した後、シリカゲル上でクロマトグラフィー処理した。生成物を含有する分画を合わせて留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、塩化水素ガスで処理し、得られた生成物の塩酸塩をろ別し、標記化合物を白色の固体として得た。融点282~285。213mg(収率23%)。

10

【0037】

(実施例2)

6-(2-(4-(1-ナフチル)ピペラジニル)エチル)ベンゾイミダゾロン

A. 機械的攪拌装置および窒素注入口を備えた500ml容量の三口丸底フラスコに、ポリリン酸100g、ベンゾオキサゾロン6.7g(0.05mol)、プロモ酢酸6.95g(0.05mol)を添加した。反応物を攪拌しながら115で1.5時間加熱し、氷1kg中に注いだ。混合物を機械的攪拌装置により1時間攪拌すると灰色の固体が生成し、これをろ別して水で洗浄した。得られた固体をアセトンとともに30分間スラリーとし、少量の紫色の固体をろ別し、褐色のろ液を留去した。得られた暗褐色のガム状物質を酢酸エチル/水に溶解し、有機層を水および食塩水で洗浄し、乾燥し、留去して固体6.5g(51%)を得た。NMR(d、DMSO-d₆): 5.05(s、2H)、7.4(m、1H)、7.7~8.05(m、2H)。

20

【0038】

得られた固体(6.0g、0.0235mol)を、マグネチックスターラ、滴下漏斗、温度計、および窒素注入口を備えた100ml容量の三口丸底フラスコに入れ、トリフルオロ酢酸18.2ml(0.235mol)を添加した。攪拌したスラリーに、トリエチルシラン(8.64ml、0.0541mol)を30分間かけて滴加した。反応物を室温で終夜攪拌した後、氷150g中に注いだ。混合物を14分間攪拌し、6-(2-プロモエチル)-ベンゾイミダゾロンの淡紅色の固体をろ別して5.0gを得た(2段階で収率42%)。融点226~220。

30

【0039】

B. マグネチックスターラ、冷却器、および窒素注入口を備えた100ml容量の丸底フラスコに、N-(1-ナフチル)-ピペラジン2.64g(12.4mmol)、6-(2-プロモエチル)-ベンゾイミダゾロン3.0g(12.4mmol)、炭酸ナトリウム1.31g(12.4mmol)、メチルイソブチルケトン50ml、および触媒量のヨウ化ナトリウムを添加した。反応物を3日間還流し、冷却し、留去して褐色のガム状物質とした。このガム状物質を水50mlと酢酸エチル75mlとに分配し、酢酸エチル層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した後、シリカゲル上でクロマトグラフィー処理した。生成物を含有する分画を合わせて留去し、残渣をテトラヒドロフランに溶解し、塩酸ガスで処理し、得られた生成物の塩酸塩をろ別し、白色の固体を得た。融点260~262。716mg(収率14%)。

40

【0040】

(実施例3)

6-(2-(4-(8-キノリル)ピペラジニル)エチル)ベンゾオキサゾロン

冷却器および窒素注入口を備えた35ml容量の丸底フラスコに、6-プロモエチルベンゾオキサゾロン0.36g(1.5mmol)、8-ピペラジニルキノリン0.32g(1.5mmol)、炭酸ナトリウム0.2g(1.9mmol)、ヨウ化ナトリウム50mg、およびエタノール5mlを添加した。反応物を20時間還流し、冷却し、水で希

50

釈し、1 N 水酸化ナトリウムで pH を 4 に調節し、生成物を酢酸エチル中に抽出した。

【0041】

酢酸エチル層を食塩水で洗浄し、乾燥し、留去して黄色の油状物質 0.3 g を得た。この油状物質を酢酸エチルに溶解し、塩酸ガス飽和酢酸エチルを添加し、混合物を濃縮乾固した。残渣をイソプロパノールから再結晶し、黄色の塩 0.18 g (32%) を得た。融点 200。NMR (d, CDCl₃) : 2.74 (m, 2H)、2.89 (m, 6H)、3.44 (m, 4H)、6.76 ~ 7.42 (m, 7H)、8.07 (m, 1H)、8.83 (m, 1H)。

【0042】

(実施例 4)

10

6 - (2 - (4 - (6 - キノリル) ピペラジニル) エチル) ベンゾオキサゾロン

冷却器および窒素注入口を備えた 35 ml 容量の丸底フラスコに、6 - ブロモエチルベンゾオキサゾロン 0.36 g (1.5 mmol)、8 - ピペラジニルキナゾリン 0.32 g (1.5 mmol)、炭酸ナトリウム 0.85 g (8.0 mmol)、ヨウ化ナトリウム 2 mg、およびエタノール 35 ml を添加した。反応物を 3 日間還流し、冷却し、水で希釈し、1 N HCl で pH を 4 に調節した。水層を分離し、1 N 水酸化ナトリウムで pH を 7 に調節し、生成物を酢酸エチル中に抽出した。酢酸エチル層を食塩水で洗浄し、乾燥し、留去して黄色の油状物質 1.3 g を得た。この油状物質をクロロホルムから結晶化し (1.1 g)、酢酸エチルに溶解し、塩酸ガス飽和酢酸エチルを添加し、混合物を濃縮乾固した。残渣として黄色の塩 0.9 g (58%) を得た。融点 200。NMR (d, CDCl₃) : 2.72 (m, 6H)、2.86 (m, 2H)、3.83 (m, 4H)、6.9 ~ 7.9 (m, 7H)、8.72 (s, 1H)。

20

【0043】

(実施例 5)

6 - (2 - (4 - (4 - フタラジニル) ピペラジニル) エチル) ベンゾオキサゾロン

冷却器および窒素注入口を備えた 35 ml 容量の丸底フラスコに、6 - ブロモエチルベンゾオキサゾロン 1.13 g (4.7 mmol)、4 - ピペラジニルフタラジン 1.0 g (4.7 mmol)、炭酸ナトリウム 0.64 g (6.0 mmol)、およびエタノール 30 ml を添加した。反応物を 20 時間還流し、冷却し、水で希釈し、1 N HCl で pH を 4 に調節した。水層を分離し、1 N 水酸化ナトリウムで pH を 7 に調節し、生成物を酢酸エチル中に抽出した。酢酸エチル層を食塩水で洗浄し、乾燥し、留去して赤色の油状物質 0.5 g を得た。得られた油状物質について、シリカゲル上でクロロホルム/メタノールを溶離液としてクロマトグラフィー処理し、淡紅色の油状物質 0.2 g を得た。この油状物質を酢酸エチルに溶解し、塩酸ガス飽和酢酸エチルを添加し、混合物を濃縮し、黄色の塩 0.37 g (11%) を得た。融点 200。NMR (d, CDCl₃) : 2.78 (m, 2H)、2.88 (m, 6H)、3.65 (m, 4H)、7.0 ~ 8.1 (m, 7H)、9.18 (s, 1H)。

30

【0044】

(実施例 6)

6 - (2 - (4 - (4 - メトキシ - 1 - ナフチル) ピペラジニル) エチル) ベンゾオキサゾロン

40

冷却器および窒素注入口を備えた 35 ml 容量の丸底フラスコに、6 - ブロモエチルベンゾオキサゾロン 0.24 g (1.0 mmol)、4 - メトキシ - 1 - ピペラジニルナフタレン 0.24 g (1.0 mmol)、炭酸ナトリウム 0.13 g (1.2 mmol)、およびエタノール 25 ml を添加した。反応物を 36 時間還流し、冷却し、水で希釈し、生成物を酢酸エチル中に抽出した。酢酸エチル層を食塩水で洗浄し、乾燥し、留去して黄色の油状物質 0.49 g を得た。得られた油状物質について、シリカゲル上でクロロホルムを溶離液としてクロマトグラフィー処理し、黄色の結晶 0.36 g を得た。この固体を酢酸エチルに溶解し、塩酸ガス飽和酢酸エチルを添加し、混合物を濃縮乾固し、白色の塩の結晶 0.26 g (55%) を得た。融点 200。NMR (d, CDCl₃) : 2.8

50

～ 3.2 (m, 12H)、4.01 (s, 3H)、6.7～7.6 (m, 7H)、8.26 (m, 2H)。

【0045】

(実施例7)

6 - (2 - (4 - (5 - テトラリニル) ピペラジニル) エチル) ベンゾオキサゾロン

冷却器および窒素注入口を備えた35ml容量の丸底フラスコに、6 - ブロモエチルベンゾオキサゾロン1.0g (3.9mmol)、5 - ピペラジニルテトラリン0.85g (3.9mmol)、炭酸ナトリウム0.4g (3.9mmol)、ヨウ化ナトリウム2mg、およびイソプロパノール30mlを添加した。反応物を18時間還流し、冷却し、蒸発乾固し、残渣を酢酸エチル/水中に溶解した。1N HClによりpHを2.0に調節し、生成された沈殿をろ別した。この沈殿を酢酸エチル/水中に懸濁し、1N水酸化ナトリウムでpHを8.5に調節し、酢酸エチル層を分離した。酢酸エチル層を食塩水で洗浄し、乾燥し、留去して固体0.7gを得た。この固体を酢酸エチルに溶解し、塩酸ガス飽和酢酸エチルを添加し、混合物を濃縮乾固し、黄色の塩0.70g (40%)を得た。融点200。NMR (d, CDCl₃) : 1.9 (m, 4H)、2.95 (m, 16H)、6.8～7.2 (m, 6H)。

10

【0046】

(実施例8)

6 - (2 - (4 - (6 - ヒドロキシ - 8 - キノリル) ピペラジニル) エチル) ベンゾオキサゾロン

20

冷却器および窒素注入口を備えた35ml容量の丸底フラスコに、6 - ブロモエチルベンゾオキサゾロン0.84g (3.5mmol)、6 - ヒドロキシ - 8 - ピペラジニルキノリン0.80g (3.5mmol)、炭酸ナトリウム0.37g (3.5mmol)、ヨウ化ナトリウム2mg、およびイソプロパノール30mlを添加した。反応物を18時間還流し、冷却し、留去し、残渣を酢酸エチル/水中に溶解した。1N HClによりpHを2.0に調節し、相を分離した。水相のpHを8.5に調節し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を食塩水で洗浄し、乾燥し、留去して黄色の固体0.33gを得た。この固体を酢酸エチルに溶解し、塩酸ガス飽和酢酸エチルを添加し、混合物を濃縮乾固した。残渣をイソプロパノールから再結晶し、黄色の塩0.32g (20%)を得た。融点200。NMR (d, CDCl₃) : 2.8 (m, 8H)、3.4 (m, 4H)、6.7～7.3 (m, 7H)、7.7～7.9 (m, 1H)。

30

【0047】

(実施例9)

6 - (2 - (4 - (1 - (6 - フルオロ) ナフチル) ピペラジニル) エチル) ベンゾオキサゾロン

A. 冷却器および窒素注入口を備えた丸底フラスコに、フルオロベンゼン345ml (3.68mol) およびフコ酸48g (0.428mol) を添加した。攪拌した懸濁液に塩化アルミニウム120g (0.899mol) を分割して添加した。次いで反応物を95で16時間攪拌した後、氷/水/1N HClの添加によりクエンチングした。1時間攪拌した後、水層を傾瀉して除き、ベンゼンおよび飽和炭酸水素ナトリウム溶液を添加した。1時間攪拌した後、液層を分離し、水層をベンゼンで洗浄し、酸性とし、酢酸エチル中に抽出した。酢酸エチル層を水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、留去して固体とした。この固体をイソプロピルエーテルとともに粉碎し、6 - フルオロ - 1 - ナフトエ酸の白色固体5.0g (6.1%)を得た。NMR (d, DMSO - d₆) : 7.0～8.0 (m, 5H)、8.6 (m, 1H)。

40

【0048】

B. 冷却器、添加用漏斗および窒素注入口を備えた125ml容量の丸底フラスコに、6 - フルオロ - 1 - ナフトエ酸5.0g (26.3mmol) およびアセトン50mlを添加した。攪拌した懸濁液にジフェニルホスホリルアジド6.25ml (28.9mmol) およびトリエチルアミン4ml (28.9mmol) を滴加した。反応物を1時間還

50

流し、水／酢酸エチル中に注ぎ、ろ過した。ろ液を水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残渣を更に塩酸で処理して塩酸塩を生成させ、水酸化ナトリウムを用いて遊離させ、遊離塩基 6 - フルオロ - 1 - アミノ - ナフタレン 1 . 0 g (24 %) を油状物質として得た。

【 0 0 4 9 】

C . 冷却器および窒素注入口を備えた 125 ml 容量の丸底フラスコに、6 - フルオロ - 1 - アミノナフタレン 1 . 0 g (6 . 21 mmol)、N - ベンジル - ビス (2 - クロロエチル) アミン塩酸塩 1 . 8 g (7 . 76 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン 3 . 3 ml (19 . 2 mmol)、およびイソプロパノール 50 ml を添加した。反応物を 24 時間還流し、冷却し、留去して油状物質とした。この油状物質を酢酸エチルに溶解し、水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、留去して油状物質とした。得られた油状物質について、シリカゲル上で塩化メチレンを溶離液としてクロマトグラフィー処理し、1 - ベンジル - 4 - (6 - フルオロナフチル) - ピペラジンの油状物質 1 . 5 g (75 . 5 %) を得た。

10

【 0 0 5 0 】

D . 窒素注入口を備えた 125 ml 容量の丸底フラスコに、1 - ベンジル - 4 - (6 - フルオロナフチル) - ピペラジン 1 . 5 g (4 . 69 mmol)、ギ酸 1 . 2 ml (31 . 3 mmol)、5 % パラジウムカーボン 3 . 0 g、およびエタノール 50 ml を添加した。反応物を室温で 16 時間攪拌し、N₂ 下で触媒をろ過し、溶媒を留去した。得られた N - (1 - (6 - フルオロ) ナフチル) - ピペラジンの油状物質 (0 . 420 g、39 %) を直接次の段階に使用した。

20

【 0 0 5 1 】

E . マグネチックスターラ、冷却器、および窒素注入口を備えた 100 ml 容量の丸底フラスコに、N - (1 - ナフチル) - ピペラジン 0 . 420 g (1 . 83 mmol)、6 - (2 - プロモエチル) - ベンゾオキサゾロン 0 . 440 g (1 . 83 mmol)、炭酸ナトリウム 194 mg (1 . 83 mmol)、メチルイソブチルケトン 50 ml、および触媒量のヨウ化ナトリウムを添加した。反応物を 3 日間還流し、冷却し、留去して褐色のガム状物質とした。このガム状物質を水 50 ml と酢酸エチル 75 ml とに分配し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液で pH を調節し、液層を分離し、酢酸エチル層を水および食塩水で洗浄した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥して留去した後、シリカゲル上でクロマトグラフィー処理した。生成物を含有する分画を合わせて留去し、残渣をエーテル／塩化メチレンに溶解し、塩酸ガスで処理し、得られた生成物の塩酸塩をろ別し、白色の固体を得た。融点 295 ~ 300 。 214 mg (収率 22 %)。

30

【 0 0 5 2 】

(実施例 10)

6 - (4 - (4 - (1 - ナフチル) ピペラジニル) ブチル) - ベンゾオキサゾロン

A . 機械的攪拌装置および窒素注入口を備えた 500 ml 容量の三口丸底フラスコに、ポリリン酸 200 g、4 - プロモ酪酸 16 . 7 g (0 . 1 mol)、ベンゾオキサゾロン 13 . 51 g (0 . 1 mol) を添加した。反応物を 115 で 1 時間、60 で 1 . 5 時間加熱した。これを氷上に注ぎ、45 分間攪拌し、固体をろ別して水で洗浄した。この固体をアセトン中に懸濁し、20 分間攪拌し、ろ過し、石油エーテルで洗浄し、乾燥して 6 - (4 - プロモブチリル) - ベンゾオキサゾロンの白色固体 12 . 3 g (43 %) を得た。NMR (d、DMSO - d₆) : 1 . 77 (quin、2H)、3 . 00 (t、2H)、3 . 45 (t、2H)、7 . 0 ~ 7 . 8 (m、3H)。

40

【 0 0 5 3 】

B . 滴下漏斗、温度計、および窒素注入口を備えた 100 ml 容量の三口丸底フラスコに、6 - (4 - プロモブチリル - ベンゾオキサゾロン 10 g (0 . 035 mol) およびトリフルオロ酢酸 26 . 08 ml (0 . 35 mol) を添加した。攪拌した懸濁液にトリエチルシラン 12 . 93 ml (0 . 080 mol) を滴加し、反応物を室温で 16 時間攪拌した。次いで反応物を水中に注ぎ、得られた白色固体をろ別して水で洗浄した。この

50

固体をイソプロピルエーテル中に懸濁し、攪拌し、ろ過して6-(4-トリフルオロアセトキシブチル)-ベンゾオキサゾロンの白色固体を得た。融点100~103。10.47g(98.7%)。

【0054】

C. 窒素注入口を備えた250ml容量の丸底フラスコに、6-(トリフルオロアセトキシブチル)-ベンゾオキサゾロン5.0g(0.0164mol)、メタノール100ml、および炭酸ナトリウム1gを添加した。反応物を室温で1時間攪拌し、留去し、残渣を塩化メチレン/メタノール中に溶解し、HCl水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、留去して6-(4-クロロブチル)-ベンゾオキサゾロンの白色固体を得た。融点130~133。2.57g(75.7%)。

10

【0055】

E. 冷却器および窒素注入口を備えた100ml容量の丸底フラスコに、6-(4-クロロブチル)-ベンゾオキサゾロン0.658g(3.10mmol)、N-(1-ナフチル)ピペラジン0.7g(3.10mmol)、炭酸ナトリウム0.328g、ヨウ化ナトリウム2mg、およびイソプロパノール50mlを添加した。反応物を3日間還流し、留去し、塩化メチレン中に溶解し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残渣について、シリカゲル上で酢酸エチルを溶離液としてクロマトグラフィー処理し、生成物をアセトンに溶解し、HClのエーテル溶液を用いて沈殿を生成させ、白色の固体をろ別し、アセトンで洗浄し、乾燥して白色固体6.76g(46.0%)を得た。融点231~233。

20

【0056】

(実施例11)

6-(2-(4-(3-(N-(3-トリフルオロメチル)フェニル)インダゾリル)-ピペラジニル)エチル)ベンゾオキサゾロン

冷却器を備えた125ml容量の丸底フラスコに、N-(3-トリフルオロメチルフェニル)インダゾリル)ピペラジン1.0g(2.89mmol)、6-(2-ブromoエチル)ベンゾオキサゾロン0.70g(2.89mmol)、炭酸ナトリウム0.31g(2.89mmol)、およびメチルイソブチルケトン50mlを添加し、混合物を18時間還流した。反応物を冷却し、酢酸エチルと水とに分配した。酢酸エチル層を単離し、水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、留去して油状物質とした。この油状物質について、シリカゲル上で酢酸エチル/塩化メチレンを溶離液としてクロマトグラフィー処理し、生成物の分画を集めてエーテルに溶解し、塩化水素ガスを用いて沈殿を生成させ、固体を集めて標記化合物の塩酸塩を得た。融点280~282。0.75g(47%)。

30

【0057】

(実施例12)

5-(2-(4-(1-ナフチル)ピペラジニル)エチル)オキシインドール

A. 冷却器および窒素注入口を備えた250ml容量の丸底フラスコに、塩化アルミニウム30.7g(230mmol)、二硫化炭素150ml、およびクロロ酢酸クロライド3.8ml(48mmol)を添加した。攪拌した混合物にオキシインドール5.0g(37mmol)を分割して15分間かけて添加した。反応物を更に10分間攪拌した後、2時間還流した。反応物を冷却し、氷中に添加し、完全に攪拌し、ベージュ色の沈殿をろ別し、水で洗浄し、5-クロロアセチルオキシインドール7.67g(97%)を得た。NMR(d、DMSO-d₆): 3.40(s、2H)、5.05(s、2H)、6.8~7.9(m、3H)。

40

【0058】

B. 冷却器および窒素注入口を備えた100ml容量の丸底フラスコに、5-クロロアセチルオキシインドール5.0g(23.9mmol)およびトリフルオロ酢酸18.5mlを添加した。攪拌した溶液に、発熱を防止するため冷却しながらトリエチルシラン8.77ml(54.9mmol)を添加し、反応物を室温で16時間攪拌した。次いで反

50

応物を氷水中に注ぎ、攪拌し、ベージュ色の固体をろ別し、水およびヘキサンで洗浄し、乾燥して5-(2-クロロエチル)オキシインドールを得た。融点168~170。3.0g(64%)。

【0059】

C. 冷却器および窒素注入口を備えた50ml容量の丸底フラスコに、5-(2-クロロエチル)オキシインドール370mg(1.69mmol)、N-(1-ナフチル)ピペラジン塩酸塩400mg(1.69mmol)、炭酸ナトリウム200mg(1.69mmol)、ヨウ化ナトリウム2mg、メチルイソブチルケトン50mlを添加した。反応物を24時間還流し、冷却し、留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。この残渣について、シリカゲル上で酢酸エチルを用いクロマトグラフィー処理し、生成物の分画を集め、留去して泡状物質とした。この泡状物質をエーテルに溶解し、塩酸ガスで処理し、沈殿物を収集し、エーテルで洗浄し、乾燥して白色の固体を得た。融点303~305。603mg(84%)。

10

【0060】

(実施例13)

6-(2-(4-(4-(2,1,3-ベンゾチアジアゾリル)ピペラジニル)エチル)-ベンゾオキサゾロン

A. 冷却器および窒素注入口を備えた125ml容量の丸底フラスコに、4-アミノ-2,1,3-ベンゾチアジアゾール2.0g(13.2mmol)、塩酸メクロレタミン2.54g(13.2mmol)、炭酸ナトリウム4.19g(39.6mmol)、ヨウ化ナトリウム2mg、およびエタノール50mlを添加した。反応物を2日間還流し、冷却し、留去した。残渣を塩化メチレンに溶解し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。この残渣について、シリカゲル上で酢酸エチル/メタノールを溶離液としてクロマトグラフィー処理し、生成物の分画を集め、留去して4-(2,1,3-ベンゾチアジアゾリル)-N-メチルピペラジンの油状物質とした。628mg(20%)。NMR(d, CDCl₃): 2.5(s, 3H)、2.8(m, 4H)、3.6(m, 4H)、6.8(m, 1H)、7.5(m, 2H)。

20

【0061】

B. 冷却器および窒素注入口を備えた25ml容量の丸底フラスコに、4-(2,1,3-ベンゾチアジアゾリル)-N-メチルピペラジン620mg(2.64mmol)、クロロギ酸ビニル0.224ml(2.64mmol)、およびジクロロエタン15mlを添加した。反応物を16時間還流し、冷却し、留去した。この残渣について、シリカゲル上で塩化メチレン/酢酸エチルを溶離液としてクロマトグラフィー処理し、生成物の分画を集め、4-(2,1,3-ベンゾチアジアゾリル)-N-ビニルオキシカルボニルピペラジンの黄色の固体を得た。530mg(69%)。NMR(d, CDCl₃): 3.6(m, 4H)、3.8(m, 4H)、4.4~5.0(m, 2H)、6.6~7.6(m, 4H)。

30

【0062】

C. 冷却器および窒素注入口を備えた50ml容量の丸底フラスコに、4-(2,1,3-ベンゾチアジアゾリル)-N-ビニルオキシカルボニルピペラジン530mg(1.83mmol)およびエタノール25mlを添加し、懸濁液として塩酸ガスで飽和させた。反応物を2.75時間還流し、冷却し、留去した。残渣をアセトンとともに粉碎し、N-(2,1,3-ベンゾチアジアゾリル)ピペラジンの黄色の固体を得た。融点240~244。365mg(62%)。

40

【0063】

D. 冷却器および窒素注入口を備えた125ml容量の丸底フラスコに、N-(2,1,3-ベンゾチアジアゾリル)-ピペラジン365mg(1.13mmol)、6-(2-プロモエチル)ベンゾオキサゾロン275mg(1.13mmol)、炭酸ナトリウム359mg(3.39mmol)、ヨウ化ナトリウム2mgおよびエタノール40mlを添加した。反応物を2日間加熱還流し、冷却し、留去した。残渣を塩化メチレンに溶解し

50

、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残渣について、シリカゲル上で酢酸エチル/メタノールを溶離液としてクロマトグラフィー処理し、生成物の分画を集め、塩化メチレン/メタノールに溶解し、HClのエーテル溶液の添加により沈殿を生成させ、得られた固体をろ別し、エーテルで洗浄し、乾燥して228mg(45%)を得た。融点166~170。

【0064】

(実施例14)

6-(2-(4-(1-ナフチル)-ピペラジニル)エチル)ベンゾチアゾロン

冷却器および窒素注入口を備えた100ml容量の丸底フラスコに、6-(2-プロモエチル)ベンゾチアゾロン1.0g(3.88mmol)、N-(1-ナフチル)ピペラジン822mg(3.88mmol)、炭酸ナトリウム410mg(3.88mmol)、およびメチルイソブチルケトン50mlを添加した。反応物を24時間還流し、冷却し、留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。得られた固体を熱酢酸エチルで処理し、白色の固体を得た。融点198~220。540mg(36%)。

10

【0065】

(実施例15)

6-(2-(4-(3-ベンゾイソチアゾリル)ピペラジニル)エチル)ベンゾオキサゾロン

冷却器を備えた125ml容量の丸底フラスコに、N-(3-ベンゾイソチアゾリル)ピペラジン(米国特許第4,411,901号に従い調製)4.82g(0.022mol)、6-(2-プロモ)エチルベンゾオキサゾロン5.32g(0.022mol)、炭酸ナトリウム2.33g(0.022mol)、およびメチルイソブチルケトン50mlを添加した。混合物を18時間還流した。反応物を冷却し、酢酸エチルと水とに分配した。酢酸エチル層を単離し、水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、留去して油状物質とした。この油状物質について、シリカゲル上で酢酸エチルを溶離液としてクロマトグラフィー処理し、生成物の分画を集め、塩化メチレン/イソプロピルエーテルとともに粉碎し、白色の固体を得た。1融点185~187。NMR(CDC1₃): 1.7(bs, 1H)、2.8(m, 8H)、3.6(m, 4H)、6.9~8.0(m, 7H)。

20

30

【0066】

(実施例16)

5-(2-(4-(1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)-ピペラジニル)エチル)オキシインドール

窒素注入口および冷却器を備えた125ml容量の丸底フラスコに、5-(2-クロロエチル)オキシインドール0.62g(3.20mmol)、炭酸ナトリウム0.70g(3.20mmol)、ヨウ化ナトリウム2mg、メチルイソブチルケトン30mlを添加した。反応物を40時間還流し、冷却し、ろ過し、留去した。この残渣について、シリカゲル上でクロマトグラフィー処理を実施し、酢酸エチル(1:1)で副生成物を溶離し、4%メタノール含有酢酸エチル(1:5)で生成物を溶離した。生成物の分画(5%メタノール含有酢酸エチルにおいてR_f値=0.2)を留去し、塩化メチレンに溶解し、HCl飽和エーテルの添加により沈殿を生成させた。固体をろ別し、エーテルで洗浄し、乾燥し、アセトンで洗浄した。アセトン洗浄の操作は、固体とアセトンをスラリーとし、ろ過することにより実施した。標記化合物が高融点の、非吸湿性の固体生成物として得られた。融点288~288.5。0.78(59%)。

40

【0067】

5-(2-(4-(1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)ピペラジニル)エチル)-オキシインドールの調製と類似の方式で、下記の化合物を作成した。

【0068】

5-(2-(4-(1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)ピペラジニル)エチル

50

) - 1 - エチルオキシインドール塩酸塩、25%、融点278~279 ;

【0069】

5 - (2 - (4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) ピペラジニル) エチル) - 1 - メチルオキシインドール塩酸塩半水和物、42%、融点283~285 ; MS (%) : 392 (1)、232 (100)、177 (31) ; $C_{22}H_{24}N_4OS \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ の理論値 : C 60.33、H 5.98、N 12.79。実測値 : C 60.37、H 5.84、N 12.77 ;

【0070】

5 - (2 - (4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) ピペラジニル) エチル) - 1 - (3 - クロロフェニル) オキシインドール塩酸塩水和物、8%、融点221~223 ; MS (%) : 488 (1)、256 (4)、232 (100)、177 (15) ; $C_{27}H_{25}ClN_4OS \cdot HCl \cdot H_2O$ の理論値 : C 59.67、H 5.19、N 10.31。実測値 : C 59.95、H 5.01、N 10.14 ;

【0071】

5 - (2 - (4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) ピペラジニル) エチル) - 3, 3 - ジメチルオキシインドール塩酸塩半水和物、40%、融点289~291 ; MS (%) : 406 (1)、232 (100)、177 (42) ; $C_{23}H_{26}N_4OS \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ の理論値 : C 61.11、H 6.24、N 12.39。実測値 : C 61.44、H 6.22、N 12.01 ;

【0072】

5 - (2 - (4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) ピペラジニル) エチル) - 1, 3 - ジメチルオキシインドール、76%、融点256 ;

【0073】

5' - (2 - (4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) ピペラジニル) エチル) - スピロ[シクロペンタン - 1, 3' - インドリン -] - 2' - オン塩酸塩半水和物、50%、融点291~293 (分解) ; MS (%) : 432 (1)、232 (100)、200 (11)、177 (36) ; $C_{25}H_{28}N_4OS \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ の理論値 : C 62.81、H 6.33、N 11.72。実測値 : C 63.01、H 6.32、N 11.34 ;

【0074】

5 - (2 - (4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) ピペラジニル) エチル) - 1, 3, 3 - トリメチルオキシインドール塩酸塩半水和物、63%、融点225~257 ; MS (%) : 420 (1)、232 (100)、177 (37) ; $C_{24}H_{28}N_4OS \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ の理論値 : C 61.85、H 6.49、N 12.02。実測値 : C 61.97、H 6.34、N 11.93 ;

【0075】

5 - (2 - (4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) ピペラジニル) エチル) - 6 - フルオロオキシインドール塩酸塩水和物、18%、融点291~293 ; MS (%) : 396 (1)、232 (100)、177 (53) ; $C_{21}H_{21}N_4FOS \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ の理論値 : C 55.93、H 5.36、N 12.42。実測値 : C 56.39、H 5.30、N 12.19 ;

【0076】

5 - (2 - (4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) ピペラジニル) エチル) - 7 - フルオロオキシインドール塩酸塩、9%、融点253 ;

【0077】

5 - (2 - (4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) ピペラジニル) エチル) - 6 - クロロオキシインドール塩酸塩、20%、融点>300 ; MS (%) : 488 (1)、256 (4)、232 (100)、177 (15) ; $C_{21}H_{21}ClN_4OS \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ の理論値 : C 52.50、H 4.71、N 11.39。実測値 : C 52.83、H 4.93、N 11.42 ;

10

20

30

40

50

【0078】

5 - (2 - (4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) ピペラジニル) エチル) - 6 - フルオロ - 3, 3 - ジメチルオキシインドール塩酸塩、35%、融点284 ~ 286 ; $C_{23}H_{25}FN_4OS \cdot HCl \cdot H_2O$ の理論値 : C 57.67、H 5.89、N 11.70。実測値 : C 58.03、H 5.79、N 11.77 ;

【0079】

5 - (2 - (4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) ピペラジニル) ブチル) オキシインドール半水和物、26%、融点131 ~ 135 ; MS (%) : 406 (2)、270 (8)、243 (65)、232 (23)、177 (45)、163 (100) ; $C_{23}H_{26}N_4OS \cdot \frac{1}{2} H_2O$ の理論値 : C 66.48、H 6.55、N 13.48。実測値 : C 66.83、H 6.30、N 13.08 ;

【0080】

5 - (2 - (4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) ピペラジニル) ブチル) - 7 - フルオロオキシインドール水和物、7%、融点126 ~ 129 ; MS (%) : 424 (3) ; $C_{23}H_{25}FN_4OS \cdot H_2O$ の理論値 : C 57.67、H 5.89、N 11.70。実測値 : C 57.96、H 5.62、N 11.47 ;

【0081】

5 - (2 - (4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) ピペラジニル) ブチル) - 1 - エチルオキシインドール半水和物、25%、融点126 ~ 128 ; MS (%) : 434 (2)、298 (10)、271 (55)、232 (34)、177 (53)、163 (100) ; $C_{25}H_{30}N_4OS \cdot \frac{1}{2} H_2O$ の理論値 : C 67.69、H 7.04、N 12.63。実測値 : C 67.94、H 6.73、N 12.21 ;

【0082】

5 - (2 - (4 - (ナフタレン - 1 - イル) ピペラジニル) エチル) - 1 - エチルオキシインドール塩酸塩水和物、21%、融点 > 300 ; MS (%) : 399 (1)、225 (96)、182 (30)、70 (100) ; $C_{26}H_{29}N_3O \cdot HCl \cdot H_2O$ の理論値 : C 68.78、H 7.10、N 9.26。実測値 : C 69.09、H 6.72、N 9.20 ;

【0083】

5 - (2 - (4 - (ナフタレン - 1 - イル) ピペラジニル) エチル) - 6 - フルオロオキシインドール塩酸塩、23%、融点289 ~ 291 ; MS (%) : 389 (1)、232 (3)、225 (100)、182 (32)、70 (84) ; $C_{24}H_{24}FN_3O \cdot HCl \cdot \frac{1}{2} CH_2Cl_2$ の理論値 : C 62.82、H 5.60、N 8.97。実測値 : C 62.42、H 5.82、N 8.77 ;

【0084】

5 - (2 - (4 - (ナフタレン - 1 - イル) ピペラジニル) エチル) - 7 - フルオロオキシインドール塩酸塩、22%、融点308 (分解) ; MS (%) : 389 (1)、225 (100) ; $C_{24}H_{24}FN_3O \cdot HCl \cdot CH_2Cl_2$ の理論値 : C 58.78、H 5.93、N 8.23。実測値 : C 58.82、H 5.80、N 8.27 ;

【0085】

(実施例17)

6 - (4 - (2 - (3 - ベンゾイソチアゾリル) ピペラジニル) エチル) フェニル) ベンゾオキサゾロン

冷却器および窒素注入口を備えた100ml容量の丸底フラスコに、6 - (2 - ブロモエチル) - ベンゾチアゾロン1.03g (4mmol)、N - ベンゾイソチアゾリルピペラジン0.88g (4mmol)、炭酸ナトリウム0.84g (8mmol)、ヨウ化ナトリウム2mg、メチルイソブチルケトン40mlを添加した。反応物を36時間還流し、冷却し、ろ過し、ろ液を留去した。残渣について、シリカゲル上で酢酸エチルを溶離液としてクロマトグラフィー処理して油状物質とし、これを塩化メチレンに溶解し、HCl飽和エーテルの添加により沈殿を生成させた。固体をろ別し、エーテルで洗浄し、簡単に

10

20

30

40

50

乾燥し、ごく少量のアセトンで洗浄し、乾燥して白色の固体を得た。融点 288 ~ 290。
1.44 g (76.7%)。

【0086】

(実施例 A)

A. 実施例 12A の 5 - (クロロアセチル) オキシインドール調製の一般的方法に従い、適切なオキシインドール類から下記の間体を調製した。

【0087】

5 - (クロロアセチル) - 1 - エチル - オキシインドール (81%、融点 157 ~ 159、NMR (CDCl₃) : 1.30 (t、3H)、3.60 (s、2H)、3.85 (q、2H)、4.70 (s、2H)、6.85 ~ 8.15 (m、2H) ;

10

【0088】

5 - (クロロアセチル) - 1 - メチルオキシインドール (C₁₁H₁₀ClNO₂、92%、融点 201 ~ 202 ;

【0089】

1 - (3 - クロロフェニル) - 5 - (クロロアセチル) オキシインドール、98%、融点 143 ~ 145、NMR (DMSO - d₆) : 3.85 (br s、2H)、5.10 (s、2H)、6.8 (d、1H)、7.4 ~ 7.6 (m、4H)、7.9 (s + d、2H)、MS (%) : 319 (17)、270 (100)、179 (46)、178 (38) ;

【0090】

20

1,3 - ジメチル - 5 - (クロロアセチル) オキシインドール、97%、融点 206 ~ 207

【0091】

5 - (クロロアセチル) - スピロシクロペンタン [1,3'] - インドール - 2' - オン、99%、融点 203 ~ 204 (分解) ; NMR (DMSO - d₆) : 2.0 (br s、8H)、4.95 (s、2H)、6.9 (d、1H)、7.8 (d + s、2H)、10.6 (br s、1H) ;

【0092】

5 - (クロロアセチル) - 1,3,3 - トリメチルオキシインドール、82%、融点 182 ~ 185、NMR (CDCl₃) : 1.45 (s、6H)、3.25 (s、3H)、4.65 (s、2H)、6.9 (d、1H)、7.9 (s、1H)、8.0 (d、1H) ;

30

【0093】

6 - フルオロ - 5 - (クロロアセチル) オキシインドール、96%、融点 178 ~ 180 ; NMR (DMSO - d₆) : 3.5 (s、2H)、4.8 (d、2H)、6.7 ~ 7.2 (m、2H)、7.8 (d、1H) ;

【0094】

7 - フルオロ - 5 - (クロロアセチル) オキシインドール、91%、融点 194 ~ 196、NMR (DMSO - d₆) : 3.68 (s、2H)、5.13 (s、2H)、7.65 ~ 7.9 (dd、2H) ;

40

【0095】

6 - クロロ - 5 - (クロロアセチル) オキシインドール、99%、融点 206 ~ 207 ;

【0096】

5 - (クロロアセチル) - 3,3 - ジメチル - 6 - フルオロオキシインドール、89%、融点 185 ~ 188 ;

【0097】

5 - (γ - クロロブチリル) オキシインドール、84%、油状物質、MS (%) : 239、237 (55) ;

【0098】

50

1 - エチル - 5 - (γ - クロロブチリル) オキシインドール、99%、油状物質、NMR (CDCl₃) : 1.2 (t、3H)、1.5 ~ 2.7 (m、5H)、3.0 ~ 3.2 (m、2H)、3.5 ~ 4.0 (m、3H)、6.8 ~ 7.0 (d、1H)、7.9 (s、1H)、7.95 (d、1H) および、

【0099】

5 - (γ - クロロブチリル) - 7 - フルオロオキシインドール、53%、融点 156 ~ 160 。

【0100】

(実施例 B)

実施例 12B の 5 - (2 - クロロエチル) オキシインドール調製に使用する方法と同じ方法により、下記を調製した。 10

【0101】

5 - (2 - クロロエチル) - 1 - エチルオキシインドール、93%、融点 120 ~ 122 ; NMR (CDCl₃) : 1.30 (t、2H)、3.55 (s、2H)、3.65 ~ 4.0 (m、4H)、6.8 ~ 7.3 (m、3H) ;

【0102】

5 - (2 - クロロエチル) - 1 - メチルオキシインドール、99%、融点 127 ~ 130 ; NMR (CDCl₃) : 3.1 (t、2H)、3.2 (s、2H)、3.5 (s、2H)、3.75 (t、2H)、6.8 (d、1H)、7.15 (s、1H)、7.3 (d、1H) ; 20

【0103】

5 - (2 - クロロエチル) - 1 - (3 - クロロフェニル) オキシインドール、83%、融点 75 ~ 76 ;

【0104】

5 - (2 - クロロエチル) - 1 , 3 - ジメチルオキシインドール、58%、融点 73 ~ 75 、 NMR (CDCl₃) : 1.45 ~ 1.55 (d、3H)、3.03 ~ 3.2 (t、2H)、3.25 (s、3H)、3.30 ~ 3.60 (q、1H)、3.65 ~ 3.90 (t、2H)、6.85 ~ 6.90 (d、1H)、7.15 (s、1H)、7.15 ~ 7.30 (d、1H) ;

【0105】

5' - (2 - クロロエチル) - スピロ [シクロペンタン - 1 , 3' - インドール] - 2' - オン、92%、融点 140 ~ 142 ; NMR (DMSO - d₆) : 2.8 (br s、8H)、2.90 (t、2H)、3.7 (t、2H)、6.6 ~ 7.1 (m、3H)、10.2 (br s、1H) ; 30

【0106】

5 - (2 - クロロエチル) - , 3 , 3 - トリメチルオキシインドール、83%、油状物質 ;

【0107】

5 - (2 - クロロエチル) - 6 - フルオロオキシインドール、62%、融点 188 ~ 190 ; NMR (DMSO - d₆) : 3.05 (t、2H)、3.5 (2、2H)、3.85 (t、2H)、6.6 ~ 7.3 (m、2H) ; 40

【0108】

5 - (2 - クロロエチル) - 7 - フルオロオキシインドール、79%、融点 176 ~ 179 ; MS (%) : 213 (50)、180 (20)、164 (100)、136 (76) ;

【0109】

5 - (2 - クロロエチル) - 6 - クロロオキシインドール、94%、融点 210 ~ 211 ;

【0110】

5 - (2 - クロロエチル) - 3 , 3 - ジメチル - 6 - フルオロオキシインドール (C₁ 50

${}^2\text{H}$ ${}^1\text{H}$ ${}^{13}\text{C}$ FNO 、84%、融点 195 ~ 196、NMR (DMSO- d_6) : 1.3 (s、6H)、3.05 (t、2H)、3.7 (t、2H)、6.65 (d、1H)、7.1 (d、1H)、10.1 (br s、1H) ;

【0111】

5 - (4 - クロロブチル) オキシインドール、40%、油状物質、NMR (CDCl₃) : 1.6 ~ 2.0 (m、4H)、2.6 (m、2H)、3.6 (m、4H)、6.8 ~ 7.15 (m、3H)、9.05 (br s、1H) ;

【0112】

5 - (4 - クロロブチル) - エチルオキシインドール、48%、油状物質、NMR (CDCl₃) : 1.25 (t、3H)、1.5 ~ 1.95 (m、4H)、2.6 (m、2H) 10
(m、2H)、3.5 (s、2H)、3.55 (t、2H)、3.75 (q、2H)、6.7 ~ 7.2 (m、3H) ;

【0113】

5 - (4 - クロロブチル) - 7 - フルオロオキシインドール、71%、融点 168 ~ 173。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

IB2004/001600

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/496 A61P25/18		
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 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, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 931 547 A (PFIZER PROD INC) 28 July 1999 (1999-07-28) claims page 4, line 10 - line 15	1-15
X	US 6 245 766 B1 (WATSKY ERIC J) 12 June 2001 (2001-06-12) cited in the application the whole document	1-15
X	US 4 831 031 A (LOWE III JOHN A ET AL) 16 May 1989 (1989-05-16) cited in the application Claims column 3, line 45 - line 53 column 13, line 13 - line 18	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 September 2004		23/09/2004
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
		Collura, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
IB2004/001600

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 127 373 A (CHAPPELL PHILLIP B) 3 October 2000 (2000-10-03) cited in the application column 1, line 9 - line 19 column 12, line 52 - line 56 -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2004/001600

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1-15 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

IB2004/001600

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0931547	A	28-07-1999	AT 231394 T AU 739472 B2 AU 9717098 A CA 2256227 A1 DE 69810889 D1 DE 69810889 T2 DK 931547 T3 EP 0931547 A1 ES 2190570 T3 HU 9802958 A1 IL 127497 A JP 11246409 A NZ 333436 A TW 520989 B US 6245766 B1 ZA 9811573 A	15-02-2003 11-10-2001 08-07-1999 18-06-1999 27-02-2003 15-05-2003 24-02-2003 28-07-1999 01-08-2003 28-03-2000 25-07-2002 14-09-1999 23-06-2000 21-02-2003 12-06-2001 19-06-2000
US 6245766	B1	12-06-2001	AT 231394 T AU 739472 B2 AU 9717098 A CA 2256227 A1 DE 69810889 D1 DE 69810889 T2 DK 931547 T3 EP 0931547 A1 ES 2190570 T3 HU 9802958 A1 IL 127497 A JP 11246409 A NZ 333436 A TW 520989 B ZA 9811573 A	15-02-2003 11-10-2001 08-07-1999 18-06-1999 27-02-2003 15-05-2003 24-02-2003 28-07-1999 01-08-2003 28-03-2000 25-07-2002 14-09-1999 23-06-2000 21-02-2003 19-06-2000
US 4831031	A	16-05-1989	US 4883795 A	28-11-1989
US 6127373	A	03-10-2000	AU 732157 B2 AU 8310698 A CA 2246584 A1 EP 0901789 A1 IL 125951 A JP 3004969 B2 JP 11180874 A NZ 331742 A NZ 504733 A TW 448048 B ZA 9808102 A	12-04-2001 18-03-1999 05-03-1999 17-03-1999 17-09-2003 31-01-2000 06-07-1999 28-07-2000 30-11-2001 01-08-2001 22-03-2000

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 263/58 (2006.01)	C 0 7 D 263/58	
C 0 7 D 235/26 (2006.01)	C 0 7 D 235/26	B
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 209/34 (2006.01)	C 0 7 D 209/34	
C 0 7 D 277/68 (2006.01)	C 0 7 D 277/68	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, PL, PT, RO, 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, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 レイチェル ヘザー スウィフト

アメリカ合衆国 0 6 3 2 0 コネチカット州 ニュー・ロンドン市 ペクオット・アベニュー
5 0 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

Fターム(参考) 4C033 AE01 AE08 AE20

4C056 AA01 AB01 AC02 AD03 AE03 AF05 CA18 CC01 CD03
4C063 AA01 BB09 CC52 CC61 CC67 DD06 DD14 DD28 DD52 EE01
4C086 AA01 AA02 BC13 BC39 BC70 BC80 BC84 BC85 GA07 GA09
GA10 GA12 MA01 MA04 MA52 MA55 NA14 ZA01 ZA02 ZA05
ZA15 ZA18 ZC02
4C204 BB01 CB03 DB30 EB02 FB01 GB13

【要約の続き】

義される。あるいは式中Ar、n、X、およびYが明細書中の定義に従う、その薬学的に許容できる酸付加塩である。

【選択図】

【化1】

