

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4597532号  
(P4597532)

(45) 発行日 平成22年12月15日(2010.12.15)

(24) 登録日 平成22年10月1日(2010.10.1)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 211/26 (2006.01)

C O 7 D 211/26 C S P

C O 7 D 211/94 (2006.01)

C O 7 D 211/94

A 6 1 K 31/445 (2006.01)

A 6 1 K 31/445

A 6 1 K 31/4458 (2006.01)

A 6 1 K 31/4458

A 6 1 K 31/452 (2006.01)

A 6 1 K 31/452

請求項の数 6 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-586132 (P2003-586132)  
 (86) (22) 出願日 平成15年4月17日 (2003.4.17)  
 (65) 公表番号 特表2005-527593 (P2005-527593A)  
 (43) 公表日 平成17年9月15日 (2005.9.15)  
 (86) 国際出願番号 PCT/FR2003/001232  
 (87) 国際公開番号 W02003/089411  
 (87) 国際公開日 平成15年10月30日 (2003.10.30)  
 審査請求日 平成18年4月13日 (2006.4.13)  
 (31) 優先権主張番号 02/04916  
 (32) 優先日 平成14年4月19日 (2002.4.19)  
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

前置審査

(73) 特許権者 399050909  
 サノフィーアベンティス  
 フランス75013パリ、アヴェニュー・ドゥ  
 ・フランス 174番  
 (74) 代理人 100065248  
 弁理士 野河 信太郎  
 (72) 発明者 ダルガザンリ, ジハド  
 フランス、エフ-94230 カシャン、  
 ブルヴァール ド ラ ヴァン、47  
 (72) 発明者 エステン-ブートウ, ジュヌヴィエーヴ  
 フランス、エフ-94550 シェヴィリ  
 ー-ラリュ、リュ デ ジャルディン、1  
 8

最終頁に続く

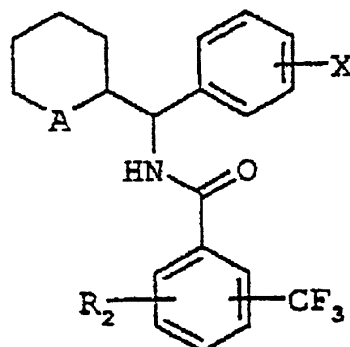
(54) 【発明の名称】 N- [フェニル (ピペリジン-2-イル) メチル] ベンズアミド誘導体類、それらの製造方法および治療におけるそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式(I) :

【化 1】



(I)

10

[ 式中、

Aは、一般式N-R<sub>1</sub>(ここで、R<sub>1</sub>は水素原子か、または1以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい直鎖もしくは分枝鎖状の(C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>)アルキル基か、または(C<sub>4</sub>~C<sub>7</sub>)シクロアルキル基、または(C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>)シクロアルキル(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキル基、または1または2のヒドロキシもしくはメトキシ基で任意に置換されていてもよいフェニル(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキル基、または(C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>)アルケニル基、または(C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>)アルキニル基のいずれかを表す)の基か、

20

または、一般式 $N^+(O^-)R_1$  (ここで $R_1$ は上記で定義したとおりである)の基か、  
 または、代わりに、一般式 $N^+(R')R_1$  (ここで $R'$ は直鎖または分枝鎖状の $(C_1 \sim C_7)$ アルキル基を表し、 $R_1$ は上記で定義したとおりである)の基のいずれかを表し、  
 $X$ は、水素原子またはハロゲン原子ならびにトリフルオロメチル、直鎖もしくは分枝鎖状の $(C_1 \sim C_4)$ アルキルおよび $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ基から選択される1以上の置換基を表し、  
 $R_2$ は、水素原子か、あるいはハロゲン原子ならびにトリフルオロメチル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルもしくは $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ基か、または一般式 $NR_3R_4$  (ここで、 $R_3$ および $R_4$ は、それぞれ互いに独立して、水素原子もしくは $(C_1 \sim C_4)$ アルキルを表すか、またはそれらを有する窒素原子と共にピロリジン、ピペリジン、もしくはモルホリン環を形成する)のアミノ基から選択される1以上の置換基か、あるいは上記の記号 $X$ で定義したような1つの原子もしくは1つの基で任意に置換されていてもよいフェニル基のいずれかを表す ]  
 に対応し、遊離塩基または酸との付加塩の形態での、純粋な光学的異性体(1R,2R)または(1S,2S)の形態またはトレオジアステレオ異性体の形態にある化合物。

10

#### 【請求項 2】

$A$ が、一般式 $N-R_1$  (ここで、 $R_1$ は水素原子を表す)の基を表し；  
 $X$ が、水素原子か、またはハロゲン原子ならびにトリフルオロメチル、直鎖もしくは分枝鎖状の $(C_1 \sim C_4)$ アルキルおよび $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ基から選択される1以上の置換基を表し；  
 $R_2$ が、水素原子か、あるいはハロゲン原子ならびにトリフルオロメチル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルもしくは $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ基か、または一般式 $NR_3R_4$  (ここで、 $R_3$ および $R_4$ は、それぞれ互いに独立して、水素原子もしくは $(C_1 \sim C_4)$ アルキル基を表すか、またはそれらを有する窒素原子と共にピロリジン、ピペリジン、もしくはモルホリン環を形成する)のアミノ基から選択される1以上の置換基か、あるいは上記の記号 $X$ で定義したような1つの原子もしくは1つの基で任意に置換されていてもよいフェニル基のいずれかを表す  
 ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

20

#### 【請求項 3】

$A$ が、一般式 $N-R_1$  (ここで、 $R_1$ はメチル基を表す)を表し；  
 $X$ が、水素原子であり；  
 $R_2$ が、請求項 1 で定義したとおりである；  
 ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

30

#### 【請求項 4】

立体配置(1S,2S)を有し、 $R_2$ が1以上のハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を表すことを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物。

#### 【請求項 5】

立体配置(1R,2R)を有し、 $R_2$ が請求項 1 で定義したようにハロゲン原子および一般式 $NR_3R_4$ のアミノ基を表すことを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物。

#### 【請求項 6】

- トレオ-2-クロロ-N-[(1-エチルピペリジン-2-イル)フェニルメチル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド 塩酸塩；  
 - トレオ-2-クロロ-N-[(1-エチルピペリジン-2-イル)フェニルメチル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド；  
 - 2-クロロ-N-[(1S)-[(2S)-1-メチルピペリジン-2-イル]フェニルメチル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド 塩酸塩；  
 - 2-クロロ-N-[(1S)-[(2S)-1-メチルピペリジン-2-イル]フェニルメチル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド；  
 - トレオ-4-アミノ-3-クロロ-N-[(1-メチルピペリジン-2-イル)フェニルメチル]-5-トリフルオロメチルベンズアミド 塩酸塩；  
 - トレオ-4-アミノ-3-クロロ-N-[(1-メチルピペリジン-2-イル)フェニルメチル]-5-トリフルオロメチルベンズアミド；  
 - 4-アミノ-3-クロロ-N-[(1R)-[(2R)-1-メチルピペリジン-2-イル]フェニルメチル]-5-

40

50

トリフルオロメチルベンズアミド 塩酸塩；

- 4-アミノ-3-クロロ-N-[(1R)-[(2R)-1-メチルピペリジン-2-イル]フェニルメチル]-5-トリフルオロメチルベンズアミド；

- トレオ-2-クロロ-N-[フェニル(ピペリジン-2-イル)メチル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド 塩酸塩；

- トレオ-2-クロロ-N-[フェニル(ピペリジン-2-イル)メチル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド；

- 2-クロロ-N-[(S)-フェニル-[(2S)-ピペリジン-2-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド 塩酸塩；

- 2-クロロ-N-[(S)-フェニル-[(2S)-ピペリジン-2-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

- 2-クロロ-N-[[1-メチル-1-オキシド-ピペリジン-2-イル](フェニル)メチル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド；

- ヨウ化 (2S)-2[(1S)-[[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ](フェニル)メチル]-1,1-ジメチルピペリジニウム；

の中から選択される請求項1に記載の化合物。

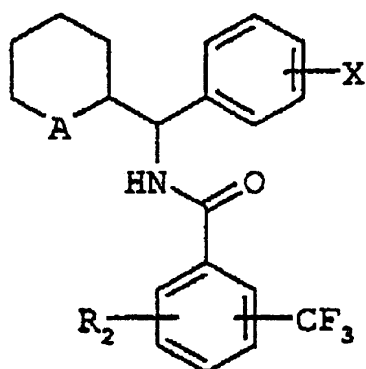
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の化合物は、一般式(I)：

【化1】



(I)

[式中、

Aは、一般式 $N-R_1$  (ここで、 $R_1$ は水素原子か、または1以上のフッ素原子で任意に置換されていてもよい直鎖もしくは分枝鎖状の( $C_1 \sim C_7$ )アルキル基か、または( $C_4 \sim C_7$ )シクロアルキル基、または( $C_3 \sim C_7$ )シクロアルキル( $C_1 \sim C_3$ )アルキル基、または1または2のヒドロキシもしくはメトキシ基で任意に置換されていてもよいフェニル( $C_1 \sim C_3$ )アルキル基、または( $C_2 \sim C_4$ )アルケニル基、または( $C_2 \sim C_4$ )アルキニル基のいずれかを表す)の基か、

【0002】

または、一般式 $N^+(O^-)R_1$  (ここで $R_1$ は上記で定義したとおりである)の基か、

または、代わりに、一般式 $N^+(R')R_1$  (ここで $R'$ は直鎖または分枝鎖状の( $C_1 \sim C_7$ )アルキル基を表し、 $R_1$ は上記で定義したとおりである)の基のいずれかを表し、

Xは、水素原子またはハロゲン原子ならびにトリフルオロメチル、直鎖もしくは分枝鎖状の( $C_1 \sim C_4$ )アルキルおよび( $C_1 \sim C_4$ )アルコキシ基から選択される1以上の置換基を表し、

【0003】

$R_2$ は、水素原子か、あるいはハロゲン原子ならびにトリフルオロメチル、( $C_1 \sim C_4$ )アルキルもしくは( $C_1 \sim C_4$ )アルコキシ基か、または一般式 $NR_3R_4$  (ここで、 $R_3$ および $R_4$ は、それぞれ互いに独立して、水素原子もしくは( $C_1 \sim C_4$ )アルキルを表すか、またはそれらを有する窒素原子と共にピロリジン、ピペリジン、もしくはモルホリン環を形成する)のアミノ基から選択される1以上の基か、あるいは上記の記号Xで定義したような1つの原子もしくは

は1つの基で任意に置換されていてもよいフェニル基のいずれかを表す] に対応している。

【0004】

一般式(I)の化合物は、トレオラセミ化合物(1R,2R; 1S,2S)の形態、またはエナンチオマー(1R,2R)または(1S,2S)の形態で存在することができ; それらは遊離塩基または酸との付加塩の形態で存在できる。

【0005】

本発明の化合物のものと類似である構造を有する化合物は、オピエートレセプターにおける作用機序により鎮痛薬、利尿薬、鎮痙薬、麻酔薬、鎮静薬および脳保護剤として米国特許第5254569号に記載されている。類似構造を有するその他の化合物は精神障害、神経疾患、胃症候群、悪心および嘔吐の治療において有用である5-HT<sub>3</sub>アンタゴニストとしてヨーロッパ特許出願第0499995号に記載されている。

【0006】

本発明の化合物は、グリシン輸送体glyt 1および/またはglyt 2の特異的阻害剤として著しい活性を示す。

【0007】

glyt 1輸送体の阻害剤として好ましい化合物は、R<sub>2</sub>が1以上のハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を表す立体配置(1S,2S)のものであり、一方、glyt 2輸送体の阻害剤として好ましい化合物は、R<sub>2</sub>がハロゲン原子および一般式NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>のアミノ基を表す立体配置(1R,2R)のものである。

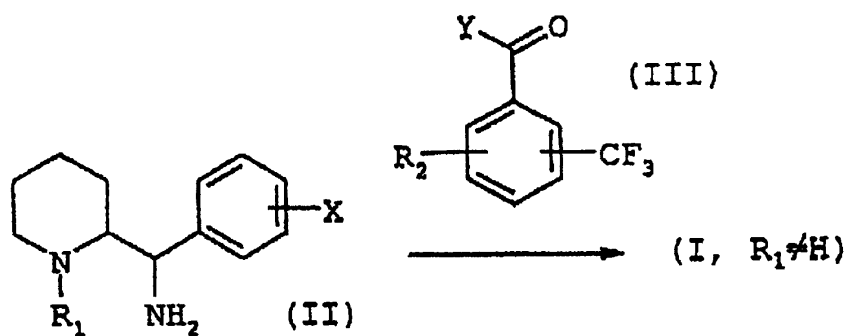
【0008】

Aが一般式N-R<sub>1</sub>の基を表し、R<sub>1</sub>が水素原子と異なる一般式(I)の化合物は、以下のスキーム1に記載されている方法により製造できる。

【0009】

スキーム1

【化2】



【0010】

(R<sub>1</sub>が水素原子と異なり)R<sub>1</sub>およびXが上記で定義したとおりである一般式(II)のジアミンを、当業者に公知の方法を用いて、Yがハロゲン原子のような脱離基を表し、R<sub>2</sub>が上記で定義したとおりである一般式(III)の活性化酸または酸塩化物と結合させる。

一般式(II)のジアミンを、以下のスキーム2に記載されている方法により製造できる。

【0011】

スキーム2

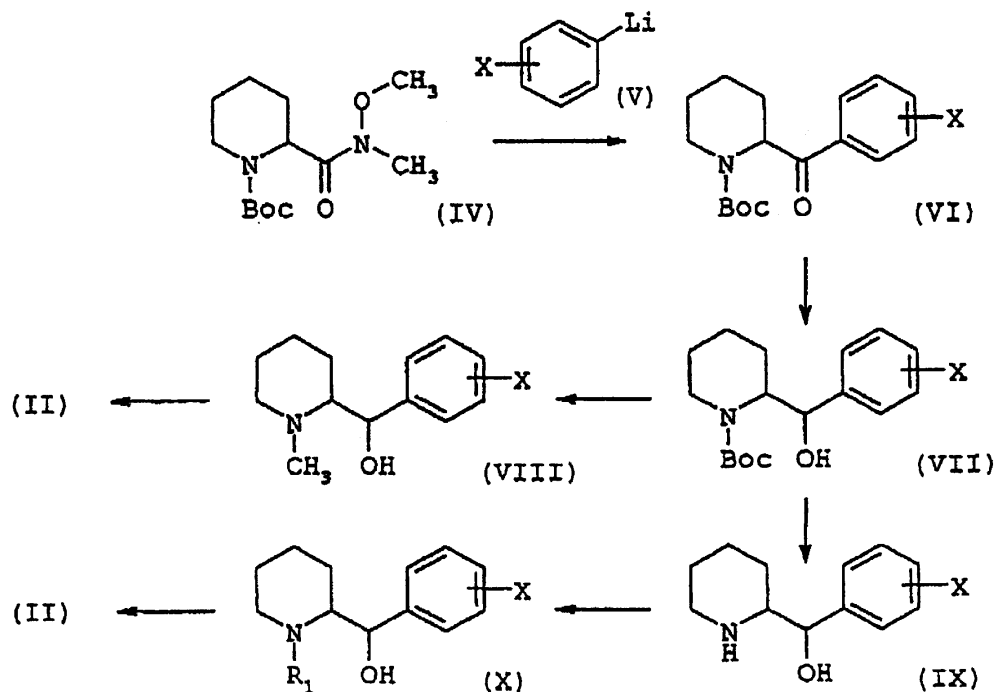
10

20

30

40

## 【化3】



## 【0012】

式(IV)のワインレブ(Weinreb)アミドを、-30 と室温の間で、ジエチルエーテルのようなエーテル性溶媒中、Xが上記で定義したとおりである一般式(V)のフェニルリチウム誘導体と反応させる；一般式(VI)のケトンが得られ、これは、-78 と室温の間で、テトラヒドロフランのようなエーテル性溶媒中、K-セレクトライド(Selectride) (商標)またはL-セレクトライド(商標) (水素化トリ-sec-ブチルホウ素カリウムまたはリチウム)のような還元剤で、一般式(VII)のトレオ立体配置を有するアルコールに還元される。

## 【0013】

次いで、一般式(VII)のカルバメートを、室温と沸点の間で、水素化リチウムアルミニウムのような混合水素化物の作用により、一般式(VIII)のトレオN-メチルアミノアルコールに還元する。次いで、一般式(VIII)のトレオアルコールを、2工程でR<sub>1</sub>がメチル基を表す一般式(II)のトレオ中間体に変換する：まず、0 と室温の間でジクロロメタンのような塩素化溶媒中、トリエチルアミンのような塩基の存在下に、メチルスルホニルクロライドの作用によりアルコール官能基を脱離基、例えばメタンスルホネート基に変換し、次いで、-50 と室温の間で、オートクレイブのような閉鎖環境中、エタノールのようなアルコール中-50 で液体アンモニアと脱離基を反応させる。

## 【0014】

一般式(IX)のトレオアミノアルコールを得るために、メタノールのようなアルコール中、水酸化カリウム水のような強塩基を用いて、一般式(VII)のカルバメートを脱保護することも可能であり、次いで、室温と100 の間で、N,N-ジメチルホルムアミドのような極性溶媒中、炭酸カリウムのような塩基の存在下に、R<sub>1</sub>が上記で定義したとおりであるが、水素原子とは異なり、Zがハロゲン原子を表す式R<sub>1</sub>Zのハロゲン化誘導体を用いてN-アルキル化を行う。次いで、このようにして得られる一般式(X)のアルコールを、一般式(VIII)のアルコールで記載したように処理する。

## 【0015】

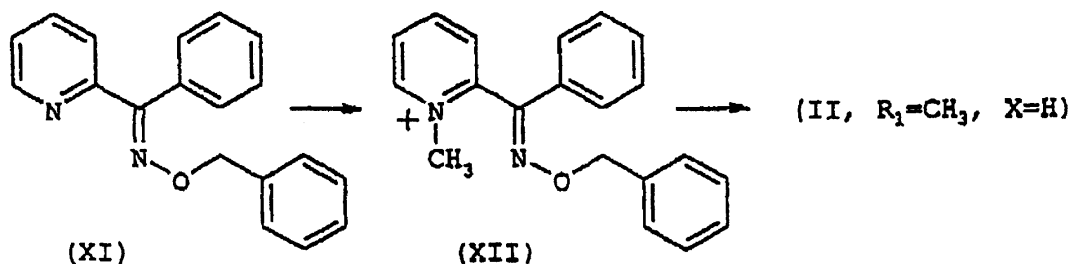
次のスキーム3により示されるもう一つの変法は、R<sub>1</sub>がメチル基を表し、Xが水素原子を表す場合に用いられ得る。式(XI)のピリジノキシムを、例えば室温で、ジエチルエーテルのようなエーテル性溶媒中、メチル トリフルオロメタンスルホネートの作用により4級化する。このようにして得られる式(XII)のピリジニウム塩を、次いでエタノールと1 N塩酸のようなアルコールと水性酸との混液中、酸化白金のような触媒の存在下に、水素

雰囲気下、水素添加に付す。

【0016】

スキーム3

【化4】



10

【0017】

2つのジアステレオマー(トレオ/エリスロ 9/1)の混合物の形態にあり、 $R_1$ がメチル基を表し、 $X$ が水素原子を表す一般式(II)のジアミンを得る。それを、例えばシュウ酸を用いて塩化し、次いで純粋なトレオ ジアステレオマー(1R,2R; 1S,2S)を得るために、形成されるシュウ酸塩をメタノールおよびジエチルエーテルのようなアルコールとエーテル性溶媒の混液からの再結晶により精製することが可能である。

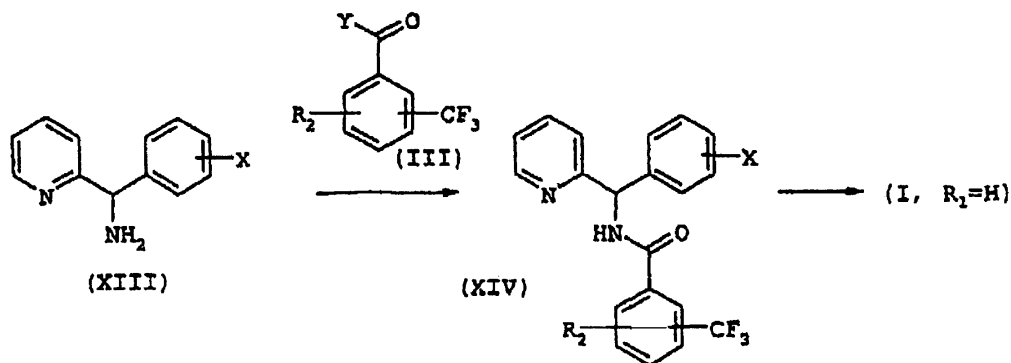
【0018】

$R_1$ が水素原子を表す一般式 $NR_1$ の基をAが表す一般式(I)の化合物は、以下のスキーム4により示される方法により製造できる。

20

スキーム4

【化5】



30

【0019】

$X$ が上記で定義したとおりである一般式(XIII)のアミンを出発して、一般式(XIV)の化合物を得るために、当業者に公知の方法に従って、一般式(III)の上記の活性化酸または酸塩化物との結合を行う。最後に、 $R_1$ が水素原子を表す一般式(I)の化合物を得るために、後者の水素添加を、例えば氷酢酸のような酸性溶媒中、5%白金炭素のような触媒の存在下に水素で行う。

40

【0020】

スキーム2によるもう一つの方法は、  
 $R_1$ が水素原子を表す一般式(I)の化合物を得るために、  
 $R_1$ が任意に置換されていてもよいフェニルメチル基を表すか、またはアルケニル基、好ましくはアリル基を表す一般式(I)の化合物の使用、例えば酸化剤もしくは三臭化ホウ素のようなルイス酸を用いるか、または加水素分解によるピペリジン環の窒素の脱保護、引き続き $Pd^0$ 錯体を用いる脱保護である。

【0021】

Aが一般式 $N^+(O^-)R_1$ の基を表す一般式(I)の化合物は、0 と室温の間の温度で、ジクロロメタンのような塩素化されている溶媒中、Aが一般式 $N-R_1$ (ここで、 $R_1$ は上記で定義した

50

とおりである)を表す一般式(I)の化合物から、酸化剤、例えば3-クロロ過安息香酸との反応により製造できる。

【0022】

Aが一般式 $N^+(R')R_1$ の基を表す一般式(I)の化合物は、室温と100 °Cの間の温度で、アセトニトリルのような極性溶媒中、Aが一般式 $N-R_1$ を表す一般式(I)の化合物から、 $R'$ が上記で定義したとおりであり、Zがハロゲン原子を表す一般式 $R'-Z$ のハロゲン化アルキルとの反応により製造できる。

【0023】

その上、トレオジオステレオマーのエナンチオマー(1R,2R)または(1S,2S)に対応する一般式(I)のキラルな化合物は、キラルなカラムによる高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によるラセミ化合物の分離によるか、または酒石酸、カンファースルホン酸、ジベンゾイル酒石酸、N-アセチルロイシンのようなキラルな酸を用いて、アルコール系溶媒からのジオステレオマーの塩の分別および優先再結晶による、一般式(II)のラセミのアミンの分離によるか、または一般式(IV)のキラルなワインレブアミドを用いて、スキーム2に従ったエナンチオ選択的合成によっても得られる。

【0024】

式(IV)のラセミまたはキラルのワインレブアミドは、Eur. J. Med. Chem., 35, (2000), 979-988およびJ. Med. Chem., 41, (1998), 591-601に記載されているものと類似の方法に従って製造することができる。Xが水素原子を表す一般式(V)のフェニルリチウム化合物は市場で入手できる。その置換されている誘導体は、Tetra. Lett., 57, 33, (1996), 5905-5908に記載されているものと類似の方法に従って製造できる。ヨーロッパ特許出願第0366006号に記載されているものと類似の方法に従う。

【0025】

Xが水素原子を表す一般式(IX)のアミンは、米国特許第2928835号に記載の方法に従ってキラルなシリーズで製造できる。最後に、一般式(XIII)のアミンは、Chem. Pharm. Bu11., 32, 12, (1984), 4893-4906およびSynthesis, (1976), 593-595に記載されているものと類似の方法に従って製造できる。

【0026】

一般式(III)の酸および酸塩化物は、4-アミノ-3-クロロ-5-トリフルオロメチル安息香酸の場合を除き、市場で入手可能である。Arzneim. Forsch., 34, 11a, (1984), 1668-1679に記載されているものと類似の方法に従って、クロロホルムのような塩素化されている溶媒中、塩化スルフルルを用いる4-アミノ-5-トリフルオロメチル安息香酸のクロル化により後者を製造できる。

【0027】

以下の実施例は、本発明のいくつかの化合物の製造を説明する。元素微量分析ならびにIRおよびNMRスペクトルならびにキラルカラムHPLCは構造を確認し、化合物のエナンチオメリック純度を得た。

【0028】

実施例の表題中の括弧内に示した数字は、後記する表の第1列のものに対応する。

化合物の名前において、ダッシュ「-」は言葉の一部を形成し、ダッシュ「\_」は行末における分割のために役立ち；分割が無い時は削除され、通常のダッシュまたは空白で置き換えるべきではない。

【実施例】

【0029】

実施例1(化合物No. 33)

トレオ-2-クロロ-N-[(1-エチルピペリジン-2-イル)フェニルメチル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド 塩酸塩 1:1

1.1. 1,1-ジメチルエチル 2-ベンゾイルピペリジン-1-カルボキシレート

アルゴン雰囲気下、無水ジエチルエーテル100 ml中の1,1-ジメチルエチル 2-(N-メトキシ-N-メチルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート8.0 g (29.4 mmol)を250 mlの

10

20

30

40

50

丸底フラスコに入れ、媒体を-25℃に冷却し、シクロヘキサンおよびジエチルエーテル70/30混液中の1.8 Mフェニルリチウム溶液16 ml (29.4 mmol)を滴下し、撹拌を2時間維持する。

食塩の飽和水溶液での加水分解後に水相を分離し、酢酸エチルで抽出し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチルおよびシクロヘキサンの混液で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。

白色固体2 gを得る。

【0030】

1.2. 1,1-ジメチルエチル トレオ-[ヒドロキシ(フェニル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

10

アルゴン雰囲気下、無水ジエチルエーテル30 ml中の1,1-ジメチルエチル 2-ベンゾイルピペリジン-1-カルボキシレート2.0 g (6.9 mmol)を250 mlの丸底フラスコに入れ、溶液を-78℃に冷却し、水素化トリ-sec-ブチルホウ素リチウムのジエチルエーテル1 M溶液20.7 ml (20.7 mmol)を滴下し、撹拌を3時間維持する。

【0031】

混合物を水16 mlおよび35%過酸化水素水16 mlで加水分解し、この混合物を室温に戻し、その間2時間撹拌する。

水および酢酸エチルで希釈し、水相を分離し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相の洗浄、硫酸ナトリウムでの乾燥および減圧下での溶媒の蒸発後に、残渣を酢酸エチルおよびシクロヘキサンの混液で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。

20

油状物質2.0 gを得る。

【0032】

1.3. トレオ-フェニル(ピペリジン-2-イル)メタノール

1,1-ジメチルエチル トレオ-[ヒドロキシ(フェニル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート2.0 g (6.9 mmol)のメタノール(40 ml)溶液を250 mlの丸底フラスコに入れ、粒状水酸化カリウム2 gおよび水20 mlから調製した水酸化カリウムの水溶液を加え、混合物を2時間加熱還流する。

混合物を冷却し、溶媒を減圧下に留去し、水を加え、混合物をジクロロメタンで数回抽出する。合わせた有機相の洗浄、硫酸マグネシウムでの乾燥、ろ過および減圧下の溶媒の蒸発後に、白色固体1 gを得る。

30

融点： 172-174

【0033】

1.4. トレオ-(1-エチルピペリジン-2-イル)フェニルメタノール

トレオ-フェニル(ピペリジン-2-イル)メタノール1 g (5.2 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(30 ml)溶液を100 mlの丸底フラスコに入れ、プロモエタン0.39 ml (5.2 mmol)および炭酸カリウム0.8 g (5.8 mmol)を加え、混合物を80℃で2時間加熱する。それを室温に冷却し、水の添加により加水分解し、酢酸エチルで数回抽出する。合わせた有機相の水次いで食塩の飽和水溶液での洗浄、硫酸マグネシウムでの乾燥、ろ過および減圧下の溶媒の蒸発後に、残渣をジクロロメタンおよびメタノールの混液で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。

40

油状化合物0.8 gを得る。

【0034】

1.5. トレオ-(1-エチルピペリジン-2-イル)フェニルメタンアミン

アルゴン雰囲気下、無水ジクロロメタン20 ml中のトレオ-(1-エチルピペリジン-2-イル)フェニルメタノール0.8 g (3.65 mmol)およびトリエチルアミン0.48 ml (3.65 mmol)を100 mlの丸底フラスコに入れ、混合物を0℃に冷却し、塩化メタンスルホニル0.28 ml (3.63 mmol)を加え、混合物を2時間でゆっくり室温に戻し、減圧下で濃縮する。

液体アンモニアを、磁気撹拌を備えているオートクレーブに入れ、-50℃に冷却し、無水エタノール10 ml中で溶液状態に予め調整したメタンスルホネートを加え、オートクレ

50



ープを閉じ、撹拌を48時間維持する。

混合物を丸底フラスコに移し、減圧下で濃縮し、残渣をジクロロメタンおよびメタノールの混液で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。

油状化合物0.3 gを得、その油状化合物をそのまま次の工程で用いる。

【0035】

1. 6. トレオ-2-クロロ-N-[(1-エチルピペリジン-2-イル)フェニルメチル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド 塩酸塩 1:1

2-クロロ-3-トリフルオロメチル安息香酸0.3 g (1.37 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド0.26 g (1.37 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール0.19 g (1.37 mmol)のジクロロメタン(10 ml)溶液を50 mlの丸底フラスコに加え、混合物を室温で30分間撹拌する。

10

【0036】

トレオ-(1-エチルピペリジン-2-イル)フェニルメタンアミン0.3 g (1.37 mmol)のジクロロメタン数mlの溶液を加え、撹拌を5時間継続する。混合物を水で加水分解し、ジクロロメタンで数回抽出する。有機相の水次いで1 N水酸化ナトリウム水溶液での洗浄、硫酸マグネシウムでの乾燥、ろ過および減圧下の溶媒の蒸発後に、残渣をジクロロメタンおよびメタノールの混液で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。

油状物質0.25 gを得る。

【0037】

この物質をプロパン-2-オール数mlに溶解し、プロパン-2-オール中の0.1 N 塩酸5.9 mlを加え、溶媒の容積を減らすために混合物を減圧下で濃縮する。粉碎後に、白色固体の形態にある塩酸塩0.15 gを最終的に単離する。

20

融点: 230-232

【0038】

実施例2 (化合物No. 18)

2-クロロ-N-[(1S)-[(2S)-1-メチルピペリジン-2-イル]フェニルメチル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド 塩酸塩 1:1

2.1. 1,1-ジメチルエチル (2S)-2-ベンゾイルピペリジン-1-カルボキシレート

窒素雰囲気下、無水ジエチルエーテル100 ml中の1,1-ジメチルエチル (2S)-2-(N-メトキシ-N-メチルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート11.8 g (43.3 mmol)を500 mlの丸底フラスコに入れ、媒体を-23℃に冷却し、シクロヘキサンおよびジエチルエーテル70/30混液中の1.8 Mフェニルリチウム溶液21.6 ml (43.2 mmol)を滴下し、混合物を室温で3時間撹拌する。

30

【0039】

食塩の飽和水溶液で加水分解後に、水相を分離し、酢酸エチルで抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチルおよびシクロヘキサンの混液で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。

固体の物質4.55 gを得る。

融点: 123-125

$[\alpha]_D^{25} = -25.4^\circ$  (c=2.22; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ee=97.2%

40

【0040】

2.2. 1,1-ジメチルエチル (1S)-2-[(2S)-ヒドロキシ(フェニル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

窒素雰囲気下、無水テトラヒドロフラン170 ml中の1,1-ジメチルエチル (2S)-2-ベンゾイルピペリジン-1-カルボキシレート4.68 g (16.2 mmol)を500 mlの丸底フラスコに入れ、溶液を-78℃に冷却し、テトラヒドロフラン中のL-セレクトライド(商標)(水素化トリ-sec-ブチルホウ素リチウム) 1 M溶液48.5 ml (48.5 mmol)を滴下し、混合物を室温で5時間撹拌する。

【0041】

冷却状態において水34 mlおよび35%過酸化水素水34 mlでゆっくり加水分解し、混合物

50

を室温に戻し、その間2時間撹拌する。

水および酢酸エチルで希釈し、水相を分離し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相の洗浄、乾燥、硫酸ナトリウムでの乾燥、ろ過および蒸発後に、残渣を酢酸エチルおよびシクロヘキサンの混液で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。

淡黄色油4.49 gを得る。

$[\alpha]^{25}_D = +63.75^\circ$  ( $c=0.8$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $ee=97.8\%$

【0042】

### 2.3. (1S)-[(2S)-(1-メチルピペリジン-2-イル)]フェニルメタノール

窒素雰囲気下、無水テトラヒドロフラン50 ml中の水素化リチウムアルミニウム2.96 g (78.1 mmol)を200 mlの二頸フラスコに入れ、混合物を加熱還流し、1,1-ジメチルエチル (1S)-2-[(2S)-ヒドロキシ(フェニル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

10

のテトラヒドロフラン(35 ml)溶液4.49 g (15.4 mmol)を加え、混合物を還流下に3.5時間保持する。

それを冷却し、酒石酸ナトリウムカリウムの0.1 M溶液でゆっくり加水分解し、混合物を終夜撹拌を維持する。

それをろ過し、析出物をテトラヒドロフランですすぎ、次いでろ液を減圧下に濃縮する。

無色油状物質2.95 gを得る。

【0043】

### 2.4. (1S)-[(2S)-(1-メチルピペリジン-2-イル)]フェニルメタンアミン

窒素雰囲気下、無水ジクロロメタン70 ml中の(1S)-[(2S)-(1-メチルピペリジン-2-イル)]フェニルメタノール2.95 g (14.4 mmol)およびトリエチルアミン2 ml (14.4 mmol)を250 mlの丸底フラスコに入れ、媒体を0 に冷却し、塩化メタンスルホニル1.1 ml (14.4 mmol)を加え、混合物を2時間に亘りゆっくり室温に戻し、減圧下で濃縮する。

20

【0044】

液体アンモニアを、磁気撹拌を備えているオートクレーブに入れ、-50 に冷却し、無水エタノール30 ml中で溶液状態に予め調製した粗メタンスルホネートを加え、オートクレーブを閉じ、撹拌を48時間維持する。

この混合物を丸底フラスコに移し、アミンを油状物質の形態で単離し、それをそのまま次の工程で用いる。

【0045】

30

### 2.5. 2-クロロ-N-[(1S)-[(2S)-1-メチルピペリジン-2-イル]フェニルメチル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド 塩酸塩 1:1

2-クロロ-3-トリフルオロメチル安息香酸1 g (4.9 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩0.9 g (4.9 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール0.66 g (4.6 mmol)および(1S)-[(2S)-(1-メチルピペリジン-2-イル)]フェニルメタンアミン1 g (4.9 mmol)を出発し、段階1.6に記載の方法を用いて、ジクロロメタンおよびメタノールの混液で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製後に、物質0.45 gを塩基の形態で得る。

【0046】

この物質をプロパン-2-オール数mlに溶解し、プロパン-2-オール中の1 N 塩酸10.9 mlを加え、溶媒の容積を減らすために混合物を減圧下で濃縮する。

40

粉碎後に、白色固体の形態にある塩酸塩0.37 gを最終的に単離する。

融点: 230-232

$[\alpha]^{25}_D = +70.3^\circ$  ( $c=0.825$ ;  $\text{CH}_3\text{OH}$ )  $ee>99\%$

【0047】

### 実施例3 (化合物No. 24)

トレオ-4-アミノ-3-クロロ-n-[(1-メチルピペリジン-2-イル)フェニルメチル]-5-トリフルオロメチルベンズアミド 塩酸塩 1:1

### 3. 1. 2-(ベンジルオキシイミノフェニルメチル)-1-メチルピリジニウム トリフルオロメタンスルホネート

50

メチル トリフルオロメタンスルホネート17.4 ml (120 mmol)を、0 で、フェニル(ピリジン-2-イル)メタノン 0-ベンジルオキシム35 g (120 mmol)のジエチルエーテル(200 ml)懸濁液に滴下し、混合物を室温で3時間撹拌する。

形成した析出物をろ過により回収し、減圧下で乾燥する。

物質49 gを得、その物質をそのまま次の工程で用いる。

【0048】

3. 2. トレオ-(1-メチルピペリジン-2-イル)フェニルメタンアミン エタンジオエート 2 : 1

エタノール50 mlおよび1 N 塩酸50 ml中の2-(ベンジルオキシミノフェニルメチル)-1-メチルピリジニウム トリフルオロメタンスルホネート14.8 g (31.89mmol)および酸化白金0.74 gをパールフラスコに入れ、水素添加を5時間行う。

10

エタノールを減圧下で蒸発させ、残渣をジクロロメタンで抽出し、水相を分離し、そこへアンモニア水を加え、ジクロロメタンで抽出する。合わせた有機相の洗浄、硫酸ナトリウムでの乾燥、ろ過および減圧下の溶媒の蒸発後に、10%のエリトロ ジアステレオマーを含む油状物質6.7 gを得る。

【0049】

これらの6.7 gの塩基をメタノールに溶解し、最小量のメタノールに溶解した2当量のシユウ酸の作用によりエタンジオエートを調製する。

得られた塩を、メタノールおよびジエチルエーテルの混液から再結晶により精製する。

純粋なトレオジアステレオマーのエタンジオエート4.7 gを最終的に単離する。

20

融点： 156-159

【0050】

3.3. 4-アミノ-3-クロロ-5-トリフルオロメチル安息香酸

塩化スルフルル9.97 ml (50 mmol)の存在下に、クロロホルム80 ml中の4-アミノ-5-トリフルオロメチル安息香酸7.8 g (40 mmol)を500 mlの丸底フラスコに入れ、この混合物を終夜還流下に撹拌する。

溶媒を減圧下に蒸発させ、残渣を水およびアンモニア水中に採取し、この混合物をジクロロメタンで抽出する。水相を酸性化し、形成した析出物をろ過して回収し、減圧下に乾燥する。

物質9 gを得る。

30

融点： 229-235

【0051】

3. 4. トレオ-4-アミノ-3-クロロ-N-[(1-メチルピペリジン-2-イル)フェニルメチル]-5-トリフルオロメチルベンズアミド 塩酸塩 1 : 1

1,2-ジクロロメタン5 ml中の4-アミノ-3-クロロ-5-トリフルオロメチル安息香酸0.52 g (2.15 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩0.37 g (1.96 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール0.26 g (1.96 mmol)を100 mlの丸底フラスコに入れ、混合物を室温で10分間撹拌する。1,2-ジクロロメタン5 ml中の溶液状態にあるトレオ-(1-メチルピペリジン-2-イル)フェニルメタンアミン0.4 g (1.96 mmol)を加え、混合物を12時間撹拌維持する。

40

【0052】

それを水で加水分解し、塩基性pHを得るまで粒状の水酸化カリウムを加え、混合物をジクロロメタンで抽出する。有機相を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下に蒸発させ、残渣をジクロロメタンおよびメタノールの混液で溶出するシリカゲルラムクロマトグラフィーにより精製する。

物質0.4 gを塩基性の形態で得る。

それをプロパン-2-オール数mlに溶解し、プロパン-2-オール中の0.1 N 塩酸9.4 mlを加え、溶媒を減圧下で蒸発させる。残渣回収し、真空下に乾燥する。

固体の物質0.285 gを得る。

融点： 270-272

50

## 【 0 0 5 3 】

実施例 4 (化合物No. 25)

4-アミノ-3-クロロ-N-[(1R)-[(2R)-1-メチルピペリジン-2-イル]フェニルメチル]-5-トリフルオロメチルベンズアミド 塩酸塩 1 : 1

4. 1. (1R)-[(2R)-(1-メチルピペリジン-2-イル)]フェニルメタンアミン

メタノール300 ml中の溶液状態にあるトレオ-(1-メチルピペリジン-2-イル)フェニルメタンアミン80 g (390 mmol)、およびメタノール450 ml中の溶液状態にあるN-アセチル-D-ロイシン68 g (390 mmol)を4 l丸底フラスコに入れる。この溶液を減圧下で濃縮し、残渣をプロパン-2-オール1100 mlから再結晶する。(1R)-[(2R)-(1-メチルピペリジン-2-イル)]フェニルメタンアミンの塩72 gを得る。

10

再結晶を3回繰り返し、(1R)-[(2R)-(1-メチルピペリジン-2-イル)]フェニルメタンアミンの塩15 gを最終的に得る。

融点 : 171.5

$[\alpha]^{25}_D = -11^\circ$  (c=1 : CH<sub>3</sub>OH) ee>99%

## 【 0 0 5 4 】

4. 2. 4-アミノ-3-クロロ-N-[(1R)-[(2R)-1-メチルピペリジン-2-イル]フェニルメチル]-5-トリフルオロメチルベンズアミド 塩酸塩 1 : 1

4-アミノ-3-クロロ-5-トリフルオロメチル安息香酸1.04 g (4.37 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩0.46 g (3.97 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール0.53 g (3.97 mmol)および(1R)-[(2R)-メチルピペリジン-2-イル]フェニルメタンアミン1.5 g (3.97 mmol)を出発し、上記の段階3.4に記載の方法を用い、塩基の形態にある物質1.12 gを得る。

20

## 【 0 0 5 5 】

プロパン-2-オール数ml中に溶液状態にある塩基1.12 gの溶液に、プロパン-2-オール中の0.1 N 塩酸28.2 mlを加えることにより、その塩酸塩を調製する。溶媒を減圧下に蒸発させ、得られた固体を回収し、減圧下に乾燥する。

白色固体の形態にある塩酸塩0.9 gを最終的に単離する。

融点 : 175-185

$[\alpha]^{25}_D = +18.4^\circ$  (c=0.091 ; CH<sub>3</sub>OH) ee=97.8%

## 【 0 0 5 6 】

30

実施例 5 (化合物No. 36)

トレオ-2-クロロ-N-[フェニル(ピペリジン-2-イル)メチル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド 塩酸塩 1 : 1

5. 1. 2-クロロ-N-[フェニル(ピリジン-2-イル)メチル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド

ジクロロメタン60 ml中の溶液状態にある2-クロロ-3-トリフルオロメチル安息香酸1.61 g (7.16 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩1.4 g (7.28 mmol)および4-ジメチルアミノピリジン0.218 g (1.79 mmol)を250 mlの丸底フラスコに入れ、混合物を15分間攪拌し、ジクロロメタン60 ml中の溶液状態にあるフェニル(ピリジン-2-イル)メタンアミン1.1 g (5.97 mmol)を加え、混合物を室温で24時間攪拌する。

40

## 【 0 0 5 7 】

水を加えて加水分解し、35%水酸化ナトリウム水溶液を加え有機相を分離し、水次いで食塩の飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させる。残渣をジクロロメタンおよびメタノールの混液で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、物質1.34 gを黄色油の形態で最終的に得、それを結晶化させ、それをそのまま次の工程で用いる。

## 【 0 0 5 8 】

5. 2. トレオ-2-クロロ-N-[フェニル(ピペリジン-2-イル)メチル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド 塩酸塩 1 : 1

50

2-クロロ-N-[フェニル(ピペリジン-2-イル)メチル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド 4.17 g (10 mmol)の氷酢酸(43 ml)をパールフラスコに入れ、5%パラジウム-炭素0.1 gを加え、0.35 MPaにおいて50 °Cで3時間水素添加を行う。

室温に戻した後、結晶をろ過により除去し、ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を水および酢酸エチルで採取し、濃水酸化ナトリウムを加え、混合物を酢酸エチルで数回抽出する。有機相を水次いで食塩の飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させる。未反応の出発物質を分離するために、残渣をジクロロメタンおよびメタノール100/0~95/5混液で溶出する、2回の連続するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。

【0059】

10

(より極性が低い)トレオ ジアステレオマー0.8 gを得る。

プロパン-2-オール数ml中にそれを溶解し、プロパン-2-オール中の0.1 N 塩酸20 mlのそこへの添加によりその塩酸塩を調製する。溶媒を減圧下に部分的に蒸発させ、粉碎により白色固体を得、ろ過により回収し、減圧下に乾燥する。

塩酸塩0.6 gを最終的に得る。

融点： 234-235

【0060】

実施例 6 (化合物No. 37)

2-クロロ-N-[(S)-フェニル-[(2S)-ピペリジン-2-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド 塩酸塩 1:1

20

無水ジクロロメタン100 ml中の溶液状態にある1,3-ジメチルバルビツール酸8.36 g (3当量)を、磁気攪拌、アルゴンの流通および凝縮器を備えている500 mlの二頸フラスコに入れる。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム0.2 g (0.01当量)を加え、反応媒体を35 °Cに加熱する。

(実施例 1 のものと類似の方法に従って得られる) N-[(S)-[(2S)-1-アリルピペリジン-2-イル] (フェニル)メチル]-2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド7.8 g (19.1 mmol)を加え、反応の進行を薄層クロマトグラフィーによりモニターする。炭酸水素ナトリウムの飽和溶液100 mlを加え、沈降させた後に媒体を分離し、水相をジクロロメタン100 mlで2回抽出し、合わせた有機相を水100 ml次いで食塩の飽和溶液100 mlで洗浄する。それを硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させる。

30

【0061】

ベージュ色の固体10.15 gを得、その固体を、33%アンモニア溶液を0.4%含有するジクロロメタンの混液で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。

白っぽい固体4.8 gを単離する。この固体をプロパン-2-オール50 mlに溶解し、プロパン-2-オール中の0.1 N 塩酸125 mlを加え、溶媒の容積を減少させるために、混合物を減圧下で濃縮する。

粉碎後に、塩酸塩4.33 gを白色結晶の形態で単離する。

融点： 223-225

$[\alpha]^{25}_D = +80.7^\circ$  (c=0.5 ; CH<sub>3</sub>OH) ee>98%

【0062】

40

実施例 7 (化合物No. 69および70)

2-クロロ-N-[[1-メチル-1-オキシド-ピペリジン-2-イル] (フェニル)メチル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド

無水ジクロロメタン20 ml中のトレオ-2-クロロ-N-[(1-メチルピペリジン-2-イル)フェニルメチル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド0.54 g (1.3 mmol)を、0 °Cで、磁気攪拌を備えている50 mlの丸底フラスコに入れ、3-クロロ過安息香酸0.28 g (1.2当量)のジクロロメタン(5 ml)溶液を加え、12時間攪拌しながら混合物を室温に戻す。

【0063】

水30 mlを加え、沈降後に媒体を分離し、水相をジクロロメタン30 mlで2回抽出し、合わせた相を水100 ml次いで食塩の飽和溶液100 mlで洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで

50

乾燥し、溶媒を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタンおよびメタノール90/10混液で40分間以上溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。

第1のN-オキシドアイソマー0.15 g (融点: 100-102 )および第2のN-オキシドアイソマー0.03 g (融点: 126-128 )を単離する。

【0064】

実施例8 (化合物No. 71)

ヨウ化 (2S)-2[(1S)-[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ] (フェニル)メチル]-1,1-ジメチルピペリジニウム

アセトニトリル20 ml中の溶液状態にある2-クロロ-N-[(1S)-[(2S)-1-メチルピペリジン-2-イル]フェニルメチル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド0.15 g (0.36 mmol)を、磁気攪拌、アルゴンの流通、凝縮器を備えている50 mlの二頸フラスコに入れ、ヨードメタン0.5 mlを加え、媒体を80 で2時間加熱する。

反応媒体を半分まで濃縮し、塩酸塩を析出させ、それをろ過し、減圧下で乾燥する。

黄色固体0.17 gを単離する。

融点: 121-123

【0065】

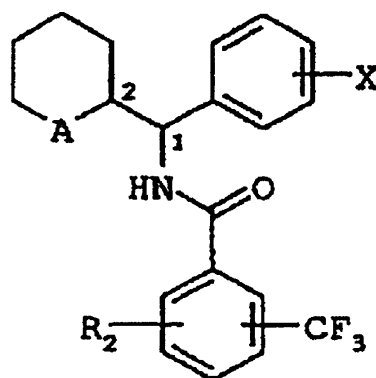
以下の表1は、本発明のいくつかの化合物の化学構造を説明する。

「A」の欄において $C_3H_5$ はシクロプロピル基を意味する。「 $CF_3$ 」の欄において、一般式(I)における $CF_3$ 基の位置が示されている。「 $R_2$ 」の欄において、 $C_6H_5$ はフェニル基を意味する。「塩」の欄において、「-」は塩基の状態にある化合物を意味し、「HCl」は塩酸塩を意味し、「tfa」はトリフルオロ酢酸塩を意味する。

表2は、いくつかの化合物の物理的特性、融点および旋光度を示す。

【0066】

【化6】



【0067】

【表1】

No.	立体化学	A	X	$CF_3$	$R_2$	塩
1	トレオ (1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	6	2-F, 3-Cl	HCl
2	トレオ (1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	2	4- $CF_3$	HCl
3	トレオ (1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	2	6- $CF_3$	HCl
4	トレオ (1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	2	5-Cl	HCl
5	トレオ (1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	2	4-F	-
6	トレオ (1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	2	5- $CF_3$	-
7	トレオ (1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	2	3-Cl	HCl
8	トレオ (1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	4	2, 6-Cl <sub>2</sub>	HCl
9	トレオ (1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	4	2-Cl	HCl
10	トレオ (1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	4	3-Cl	HCl

【 0 0 6 8 】

【 表 1 - 1 】

No.	立体化学	A	X	CF <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	塩
11	トレオ (1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	3	4-F	HCl
12	トレオ (1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	3	H	HCl
13	トレオ (1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	5	2-Cl	HCl
14	(1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	5	2-Cl	HCl
15	(1R,2R)	N-CH <sub>3</sub>	H	5	2-Cl	HCl
16	トレオ (1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	3	5-CF <sub>3</sub>	HCl
17	トレオ (1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	3	2-Cl	HCl
18	(1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	3	2-Cl	HCl
19	(1R,2R)	N-CH <sub>3</sub>	H	3	2-Cl	HCl
20	トレオ (1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	3	4-Cl	HCl
21	トレオ (1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	5	2-F, 3-Cl	-
22	トレオ (1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	5	2-F	-
23	トレオ (1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	5	2-OCH <sub>3</sub> , 4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HCl
24	トレオ (1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	5	3-Cl, 4-NH <sub>2</sub>	HCl
25	(1R,2R)	N-CH <sub>3</sub>	H	5	3-Cl, 4-NH <sub>2</sub>	HCl
26	トレオ (1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	3	2-Cl	HCl
27	トレオ (1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	3	2,6-Cl <sub>2</sub>	HCl
28	(1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	3	2,6-Cl <sub>2</sub>	HCl
29	トレオ (1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	4-F	3	2-Cl	HCl

10

20

【 0 0 6 9 】

【 表 1 - 2 】

No.	立体化学	A	X	CF <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	塩
30	(1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	4-F	3	2-Cl	HCl
31	(1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	4-Cl	3	2-Cl	HCl
32	(1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	3	2-Cl	tfa
33	トレオ (1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	3	2-Cl	HCl
34	(1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	3	2-Cl	HCl
35	トレオ (1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	2	4-Cl	HCl
36	トレオ (1R,2R;1S,2S)	NH	H	3	2-Cl	HCl
37	(1S,2S)	NH	H	3	2-Cl	HCl
38	(1R,2R)	NH	H	3	2-Cl	HCl
39	トレオ (1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	3	2-Cl	HCl
40	(1S,2S)	N-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	3	2-Cl	HCl
41	トレオ (1R,2R;1S,2S)	N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	3	2-Cl	HCl
42	(1S,2S)	N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	3	2-Cl	HCl
43	(1S,2S)	N-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	3	2-Cl	HCl
44	トレオ (1R,2R;1S,2S)	N-CH <sub>3</sub>	H	3	2-CH <sub>3</sub>	HCl
45	(1S,2S)	N-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	3	2-Cl	HCl
46	(1S,2S)	N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	H	3	2-Cl	HCl
47	(1S,2S)	N-CH <sub>2</sub> C=CH	H	3	2-Cl	HCl
48	(1S,2S)	N-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	3	2-Cl	HCl

30

40

【 0 0 7 0 】

【表 1 - 3】

No.	立体化学	A	X	CF <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	塩
49	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	N-CH <sub>2</sub> [3, 4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ]	H	3	2-Cl	-
50	トレオ (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	N-CH <sub>3</sub>	H	5	2-CH <sub>3</sub>	HCl
51	トレオ (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	3	2-Cl	HCl
52	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	3	2-CH <sub>3</sub>	HCl
53	トレオ (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-F	3	2-CH <sub>3</sub>	HCl
54	トレオ (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-F	3	2-Cl	HCl
55	トレオ (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-Cl	3	2-Cl	HCl
56	トレオ (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-Cl	3	2-CH <sub>3</sub>	HCl
57	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	N-CH <sub>3</sub>	H	3	2-CH <sub>3</sub>	HCl
58	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-F	3	2-Cl	HCl
59	トレオ (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	N-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	3	2-Cl	HCl
60	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	N-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	3	2-Cl	HCl
61	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	NH	H	3	2-CH <sub>3</sub>	HCl
62	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	NH	H	6	2-F, 3-Cl	HCl
63	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	NH	H	5	2-Cl	HCl
64	トレオ (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	NH	H	2	4-CF <sub>3</sub>	HCl
65	トレオ (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	NH	H	3	H	HCl
66	トレオ (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	NH	H	3	2-F	HCl
67	トレオ (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	NH	H	3	5-CF <sub>3</sub>	HCl

10

20

【 0 0 7 1 】

【表 1 - 4】

No.	立体化学	A	X	CF <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	塩
68	トレオ (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	NH	H	2	5-CF <sub>3</sub>	HCl
69	トレオ (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	N <sup>+</sup> (O <sup>-</sup> )CH <sub>3</sub>	H	3	2-Cl	HCl
70	トレオ (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> ; 1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	N <sup>+</sup> (O <sup>-</sup> )CH <sub>3</sub>	H	3	2-Cl	HCl
71	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	3	2-Cl	HCl

30

化合物番号69：最も極性が高いジアステレオマー

化合物番号70：最も極性が低いジアステレオマー

【 0 0 7 2 】



【表 2】

No.	m.p. (°C)	$[\alpha]_D^{25}$
1	>270	-
2	152-154	-
3	>285	-
4	275-276	-
5	51-52	-
6	169	-
7	228-229	-
8	287-288	-
9	84-86	-
10	187-191	-
11	237.5-238.5	-
12	174-176	-
13	229-231	-
14	95-100	+67.7 (c=0.26 ; CH <sub>3</sub> OH)
15	95-100	-66.5 (c=0.275 ; CH <sub>3</sub> OH)
16	200-201.5	-
17	215-216	-
18	230-232	+70.7 (c=0.825 ; CH <sub>3</sub> OH)
19	243-248	-74.26 (c=0.715 ; CH <sub>3</sub> OH)
20	225-227	-
21	150-151	-
22	196-197	-
23	153-154	-
24	270-272	-
25	175-185	+18.4 (c=0.091 ; CH <sub>3</sub> OH)
26	277-279	-
27	297-300	-
28	260-262	+50.53 (c=0.56 ; CH <sub>3</sub> OH)
29	109-111	-

10

20

30

【 0 0 7 3 】

40

【表 2 - 1】

No.	m.p. (°C)	$[\alpha]_D^{25}$
30	236-238	+50.23 (c=0.325 ; CH <sub>3</sub> OH)
31	238-240	
32	95-97	
33	230-232	-
34	222-224	+70.9 (c=0.573 ; CH <sub>3</sub> OH)
35	258-259	-
36	234-235	-
37	223-225	+80.7 (c=0.5 ; CH <sub>3</sub> OH)
38	217-219	-74.2 (c=0.51 ; CH <sub>3</sub> OH)
39	158-160	-
40	80-82	+67.3 (c=0.854 ; CH <sub>3</sub> OH)
41	124-126	-
42	210-212	+80.7 (c=0.896 ; CH <sub>3</sub> OH)
43	200-202	+71.7 (c=0.882 ; CH <sub>3</sub> OH)
44	259-260	-
45	256-258	+18.1 (c=1 ; CH <sub>3</sub> OH)
46	200-202	+79.7 (c=0.798 ; CH <sub>3</sub> OH)
47	79-81	-
48	216-218	+66.4 (c=1 ; CH <sub>3</sub> OH)
49	132	
50	256-257	
51	162-164	
52	101-103	+57.9 (c=0.87 ; CH <sub>3</sub> OH)
53	234-236	
54	110-112	
55	199-201	
56	94-96	
57	141-143	+56.3 (c=0.59 ; CH <sub>3</sub> OH)
58	224-226	+74.90 (c=0.66 ; CH <sub>3</sub> OH)
59	138-140	
60	104-106	+78.5 (c=0.57 ; CH <sub>3</sub> OH)

10

20

30

40

【 0 0 7 4 】

【表 2 - 2】

No.	m.p. (°C)	$[\alpha]_D^{25}$
61	214-216	+54.8 (c=0.2 ; CH <sub>3</sub> OH)
62	135-137	+86.3 (c=0.5 ; CH <sub>3</sub> OH)
63	194-196	+61.5 (c=0.5 ; CH <sub>3</sub> OH)
64	149-151	
65	199-201	
66	221-223	
67	167-169	
68	255-257	
69	126-128	
70	100-102	
71	121-123	

10

## 【0075】

本発明の化合物は、治療活性を有する物質としてのそれらの重要性を実証する薬理試験に付された。

20

## 【0076】

## 天然のヒトglyt1輸送体を発現するSK-N-MC細胞中のグリシンの輸送体の試験

テスト化合物の存在または非存在において取り込まれた放射活性を測定することにより、天然のヒトglyt1輸送体を発現するSK-N-MC細胞(ヒト神経上皮細胞)において[<sup>14</sup>C]グリシンの取り込みを研究する。この細胞を、0.02%におけるフィブロネクチンで前処理したプレートの中で48時間、単層培養する。実験の日に培地を取り除き、細胞をpH 7.4のクレブス-HEPES ([4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-エタンスルホン酸)バッファーで洗浄する。次いで、バッファー(コントロールバッチ)か、または種々の濃度におけるテスト化合物、または10 mMグリシン(非特異的捕捉の決定)の37 °Cでの10分間の前インキュベーション後に、10 μM [<sup>14</sup>C]グリシン(比活性112 mCi/mmol)を加える。

30

## 【0077】

インキュベーションを37 °Cで10分間継続し、pH 7.4のクレブス-HEPES バッファーでの2回の洗浄により停止する。次いで、液体シンチラント(scintillant) 100 μlを加え、1時間攪拌した後に、細胞により取り込まれた放射活性を評価する。カウントは、Microbeta Tri-lux (登録商標)カウンターで行う。コントロールバッチと10 mMにおけるグリシンを受け容れたバッチにより、取り込まれた放射活性における差異により定義され、グリシンの特異的捕捉を50%減少させる化合物の濃度、IC<sub>50</sub>により、化合物の有効性を決定する。

本発明の化合物は、このテストにおいて、0.0001 ~ 10 μMのオーダーのIC<sub>50</sub>を有する。

## 【0078】

40

マウス皮質ホモジネートにおける[<sup>14</sup>C]グリシンの取り込みに対する化合物の阻害活性のエキスピボ研究

実験の日に、20 ~ 25 gのIffa Credo OF1雌性マウスに対して、経口経路(ツイーン/メトセル(登録商標)の0.5%蒸留水溶液中のテスト分子の、乳鉢中の粉碎による調製)、または腹腔内経路(該分子の溶解度に従った生理的食塩水中へのテスト分子の溶解もしくはツイーン/メトセル(登録商標)の0.5%水溶液中での粉碎による調製)により、被験化合物の投与量をさせて投与する。コントロールグループは賦形剤で処理する。投与量mg/kg、投与経路および処置回数は被験分子に従って決定する。

## 【0079】

投与後、一時に断頭により動物を無痛屠殺した後に、各動物の皮質を速やかに氷の上に

50

移し、秤量し、4 で貯蔵するか、または-80 で凍らせる(どちらの場合でも、サンプルは最大1日貯蔵する)。10 ml/(g組織)の割合のクレブス-HEPESバッファー中、pH 7.4で、各サンプルをホモジナイズする。L-アラニン10 mMおよびバッファーの存在下に、各ホモジネート20  $\mu$ lを室温で10分間インキュベートする。コントロール群に10 mMグリシンを加えることにより、非特異的取り込みを決定する。真空ろ過により反応を停止し、Microbeta Tri-lux (登録商標)カウンターでのカウントによる固体シンチレーションにより、保持されている放射活性を測定する。

#### 【0080】

[ $^{14}$ C]グリシンの取り込みの阻害剤は各ホモジネート中に取り込まれた放射リガンドの量を減少させる。コントロール群と比較した[ $^{14}$ C]グリシンの取り込みを50%阻害する量、ED<sub>50</sub>により、化合物の活性を評価する。

10

本発明の最もよく効く化合物は、このテストにおいて、腹腔内経路または経口経路による0.1~5 mg/kgのED<sub>50</sub>を有する。

#### 【0081】

##### マウス脊髄ホモジネート中におけるグリシンの輸送体の研究

被験化合物の存在下または非存在下において取り込まれた放射活性を測定することにより、glyt2輸送体による[ $^{14}$ C]グリシンの取り込みを、マウス脊髄ホモジネート中で研究する。

動物(20~25 gのIffa Credo OF1雌性マウス)を無痛屠殺した後に、各動物の脊髄を速やかに取り去り、秤量し、氷中で貯蔵する。25 ml/(組織g)の割合のクレブス-HEPES ([4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-エタンスルホン酸)バッファー中、pH 7.4でサンプルをホモジナイズする。

20

#### 【0082】

pH 7.4のクレブス-HEPES バッファー、種々の濃度の被験化合物、または非特異的取り込みを測定するためのグリシン10 mMの存在下に、25 で10分間、ホモジネート50  $\mu$ lを前インキュベートする。次いで、最終濃度10  $\mu$ Mにおいて25 で10分間、[ $^{14}$ C]グリシン(非放射能= 112 mCi/mmol)を加える。真空ろ過により反応を停止し、Microbeta Tri-lux (登録商標)カウンターでのカウントによる固体シンチレーションにより、放射活性を測定する。コントロールバッチおよびグリシン10 mMを受けたバッチにより取り込まれた放射活性の差により定義されたグリシンの特異的取り込みを50%減少させることができるIC<sub>50</sub>濃度により、化合物の効力を決定する。

30

このテストにおける本発明の化合物は、0.0001~10  $\mu$ MのオーダーのIC<sub>50</sub>を有する。

#### 【0083】

##### マウスの脊髄ホモジネートにおける[ $^{14}$ C]グリシンの取り込みに対する化合物の阻害活性のエキスポ研究

実験の日に、20~25 gのIffa Credo OF1雌性マウスに対して、経口経路(ツイーン/メトセル(登録商標)の0.5%蒸留水溶液中のテスト化合物の、乳鉢中の粉碎による調製)、または腹腔内経路(生理的食塩水中へ溶解したか、またはツイーン/メトセル(登録商標)の0.5%蒸留水溶液中での粉碎したテスト化合物)により、被験化合物の投与量を増加させて投与する。コントロールグループは賦形剤で処理する。投与量mg/kg、投与経路、処置回数および無痛屠殺時は、被験化合物に従って決定する。

40

#### 【0084】

投与後、一時に断頭により、動物を無痛屠殺した後に、各動物の脊髄を速やかに除去し、秤量し、氷の上に移し、ガラスのシンチレーション瓶に入れ、クラッシュアイス上で貯蔵するか、または-80 で凍らせる(どちらの場合でも、サンプルは最大1日貯蔵する)。25 ml/(g組織)の割合において、クレブス-HEPESバッファー中、pH 7.4で、各サンプルをホモジナイズする。バッファーの存在下に、各ホモジネート50  $\mu$ lを室温で10分間インキュベートする。

#### 【0085】

コントロール群に10 mMグリシンを加えることにより、非特異的取り込みを決定する。

50

真空ろ過により反応を停止し、放射活性を、Microbeta Tri-lux（登録商標）カウンターでのカウントによる固体シンチレーションにより測定する。

[ $^{14}\text{C}$ ]グリシンの取り込みの阻害剤は、各ホモジネート中に取り込まれた放射リガンドの量を減少させる。コントロール群と比較した[ $^{14}\text{C}$ ]グリシンの取り込みを50%阻害する有効量、 $\text{ED}_{50}$ により、化合物の活性を評価する。

【0086】

本発明の最もよく効く化合物は、このテストにおいて、腹腔内経路または経口経路による0.1~5 mg/kgの $\text{ED}_{50}$ を有する。

本発明の一番の化合物は、この試験において、腹腔内経路または経口経路により1~20 mg/kgの $\text{ED}_{50}$ を有する。

10

【0087】

インビトロおよびエキスピボではあるが、 $\text{R}_2$ が1以上のハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を表す一般式(1)において、立体配置(1S,2S)を有する本発明の化合物および立体配置(1R,2R; 1S,2S)を有するそれらのトレオラセミ化合物について行った試験の結果は、それらが、脳内に存在するグリシン輸送体glyt1の阻害剤であることを示している。

【0088】

これらの結果は、本発明の化合物が、痴呆、精神病、とりわけ精神分裂症(不完全(deficient)型および生産(productive)型)ならびに神経弛緩薬により誘発される急性または慢性錐体外路症候群と関連する行動障害の治療、不安の種々の形態、パニック発作、恐怖症または強迫神経症の治療、精神病性うつ病を含むうつ病の種々の形態の治療、アルコール中毒またはアルコール禁断症状、性的行動障害または摂食障害による障害の治療、ならびに片頭痛の治療用に用いられ得ることを示唆している。

20

【0089】

インビトロおよびエキスピボではあるが、 $\text{R}_2$ がハロゲン原子およびアミノ基 $\text{NR}_3\text{R}_4$ の両方を表す一般式(1)において、立体配置(1R,2R)を有する本発明の化合物および立体配置(1R,2R; 1S,2S)を有するそれらのトレオラセミ化合物について行った試験の結果は、それらが、脊髄中に大部分が存在するグリシン輸送体glyt2の阻害剤であることを示している。

【0090】

これらの結果は、本発明の化合物が、リウマチ病および急性脊椎病における有痛性筋拘縮の治療、延髄または大脳起源の痙攣性拘縮の治療、軽度から中程度の強度の急性および亜急性疼痛の対症療法、強度および/または慢性疼痛、神経性疼痛および治りにくい疼痛の治療、パーキンソン病および神経変性起源または神経弛緩薬により誘発されたパーキンソン症候群症状の治療、原発性および続発性全身発作、単純または複合症状を伴う部分てんかん、混合形態および他の抗てんかん処置の補足としてのその他の癲癇性症候群のまたは単一療法における治療、睡眠無呼吸の治療、および神経保護用に用いられ得ることを示唆している。

30

【0091】

したがって、本発明の主題は、医薬的に許容な塩基または塩または溶媒和の形態にあり、適切な場合には、適当な賦形剤との混合物の形態にある、本発明による少なくとも一つの化合物の有効量を含む医薬組成物でもある。

40

この賦形剤は、医薬投与形態および所望の投与様式に従って選択される。

【0092】

したがって、本発明による医薬組成物は、経口、舌下、皮下、筋肉内、経皮、直腸または眼内投与を意図し得る。

投与用単位形態は、例えば錠剤、ゼラチンカプセル、顆粒、散剤、経口または注射可能な溶液もしくは懸濁液、パッチまたは坐薬であり得る。局所投与用には、軟膏、ローションおよび洗眼剤を考えることができる。

【0093】

ガレヌス形態に従った該単位形態は、体重kg当たり有効成分0.01~20 mgの一日投与を可能にするための投与量を含む。

50

錠剤製造のために、微粉化またはされない有効成分に、例えば乳糖、微結晶性セルロース、澱粉のような希釈剤、結合剤(ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなど)のような製剤補助剤、シリカのような流動化促進剤、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、トリベヘン酸グリセリル、フマル酸ステアリルナトリウムで構成され得る医薬賦形剤を加える。ラウリル硫酸ナトリウムのような湿潤剤または界面活性剤を加えることもできる。

【0094】

製造技術は、直接打錠、乾式顆粒、湿式顆粒またはホットメルトであり得る。

錠剤は被覆していないか、例えばショ糖で被覆していてもよく、また種々のポリマーもしくは適当な材料で被覆していてもよい。それらをポリマーマトリックスまたは被覆に用いられる特定のポリマーの効力により、有効成分を即時、遅延または持続放出させるために設計してもよい。

【0095】

ゼラチンカプセルを製造するためには、有効成分を、乾いた(単純混合、乾式もしくは湿式顆粒、もしくはホットメルト)、液体または半固体の医薬賦形剤と混合する。

ゼラチンカプセルは、即時、遅延または持続活性(例えば腸溶性の形態)を有するために、硬または軟、フィルムコートされているかまたは別の方法であり得る。

シロップもしくはエリキシル形態中または滴剤の形態での投与用の組成物は、有効成分を、好ましくはカロリーがない甘味剤、防腐剤としてのメチルパラベンまたはプロピルパラベン、香味調整剤および着色剤と一緒に含むことができる。

【0096】

水分散性散剤および顆粒は、分散剤または湿潤剤、またはポリビニルピロリドンのような分散剤と、そして甘味剤および香味矯正剤との混合物の携帯中に、有効成分を含むことができる。

直腸投与用には、直腸温度で溶ける結合剤、例えばカカオ脂またはポリエチレングリコールで製造した坐薬が用いられる。

【0097】

経皮投与用には、医薬的に適合性の分散剤および/または湿潤剤、例えばポリエチレングリコールもしくはブチレングリコールを含む注射剤用に、水性懸濁液、等張食塩水液、または無菌液が用いられる。

有効成分は、任意の1以上の担体または添加剤と共に、あるいは、ポリマーマトリックスまたはシクロデキストリン(パッチもしくは持続放出の形態)と共にマイクロカプセルの形態に製剤化できる。

【0098】

本発明による局所組成物は、皮膚と適合性の媒体を含む。それらは、特に、水性、アルコール性または水性アルコール性溶液、ゲル、クリームもしくはゲルの様相を有する油中水型または水中油型エマルジョン、マイクロエマルジョン、エアゾールの形態、あるいはイオン性および/または非イオン性脂質を含む小胞性分散体の形態で供され得る。これらのガレヌス形態は、当業界における習慣的な方法に従って製造される。

最後に、本発明のよる医薬組成物は、一般式(1)以外に、上記の障害および疾患の治療において用いられ得るその他の有効成分を含むことができる。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 11/16	(2006.01)	A 6 1 P 11/16	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/02	1 0 3
A 6 1 P 25/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/32	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
		A 6 1 P 43/00	1 1 1

- (72)発明者 マガ, パスカル  
フランス、エフ - 9 4 3 8 0 チリー - マザリン、アベニユ マザリン、3 4
- (72)発明者 マラブ, ブノワ  
フランス、エフ - 9 1 3 0 0 マッシー、リュ ド ベルサイユ、4 5 ビス
- (72)発明者 メダイスコ, フロレンス  
フランス、エフ - 9 4 1 0 0 サン マウル デ フォセス、アベニユ ロンサード、2 8
- (72)発明者 ロゲル, ピエール  
フランス、エフ - 7 8 1 8 0 モンティグニ - ル - プレトーニユ、リュ ポール - ヴアレリ、6
- (72)発明者 セヴラン, ミレーユ  
フランス、エフ - 7 5 0 1 4 パリ、リュ フランシス ド プレッセンス、3
- (72)発明者 ヴェロニク, コリン  
フランス、エフ - 9 2 1 6 0 アントニー、リュ ドゥ カプリコーン、5

審査官 齋藤 恵

- (56)参考文献 特開平 0 4 - 2 6 6 8 7 3 ( J P , A )  
特表平 0 6 - 5 0 4 2 8 7 ( J P , A )  
特表 2 0 0 0 - 5 3 4 5 5 3 ( J P , A )  
国際公開第 0 1 / 0 8 1 3 0 8 ( W O , A 1 )  
O. FROELICH, J. ORG. CHEM., 1 9 9 6 年, V61, P6700-6705

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
C07D 211/00-94  
A61K 31/00-452  
CA/REGISTRY(STN)