

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4043236号
(P4043236)

(45) 発行日 平成20年2月6日(2008.2.6)

(24) 登録日 平成19年11月22日(2007.11.22)

(51) Int. Cl.

F 1

| | | | |
|------------------------------|--------------------------|-----------------------|---|
| C 0 7 D 2 9 5 / 0 2 | (2 0 0 6 . 0 1) | C O 7 D 2 9 5 / 0 2 | Z |
| A 6 1 K 3 1 / 4 0 | (2 0 0 6 . 0 1) | A 6 1 K 3 1 / 4 0 | |
| A 6 1 K 3 1 / 4 4 5 3 | (2 0 0 6 . 0 1) | A 6 1 K 3 1 / 4 4 5 3 | |
| A 6 1 P 1 / 0 6 | (2 0 0 6 . 0 1) | A 6 1 P 1 / 0 6 | |
| A 6 1 P 2 5 / 0 8 | (2 0 0 6 . 0 1) | A 6 1 P 2 5 / 0 8 | |

請求項の数 17 (全 17 頁) 最終頁に続く

| | |
|---------------|-------------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2001-534791 (P2001-534791) |
| (86) (22) 出願日 | 平成11年11月1日 (1999.11.1) |
| (65) 公表番号 | 特表2003-513083 (P2003-513083A) |
| (43) 公表日 | 平成15年4月8日 (2003.4.8) |
| (86) 国際出願番号 | PCT/EP1999/008317 |
| (87) 国際公開番号 | W02001/032640 |
| (87) 国際公開日 | 平成13年5月10日 (2001.5.10) |
| 審査請求日 | 平成14年7月4日 (2002.7.4) |

| | |
|-----------|--|
| (73) 特許権者 | 397045220 |
| | メルツ・ファルマ・ゲゼルシャフト・ミト ・ベシュレンクテル・ハフツング・ウント ・コンパニー・コマンデイトゲゼルシャフ ト・アウフ・アクティーン ドイツ連邦共和国、60318フランク ルト・アム・マイン、エッケンハイメル・ ラントストラーセ、100 |

| | | |
|----------|-----------|-----------|
| (74) 代理人 | 100069556 | 弁理士 江崎 光史 |
| (74) 代理人 | 100092244 | 弁理士 三原 恒男 |
| (74) 代理人 | 100093919 | 弁理士 奥村 義道 |

最終頁に続く

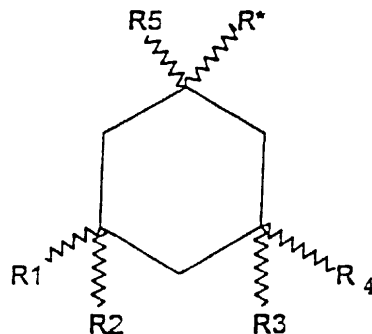
(54) 【発明の名称】 1-環状アミノアルキルシクロヘキサン化合物、その薬学的調合物及びこれを鎮痙薬として使用する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式

【化1】



{ 式中、 R^* は $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$ であり、
 $n+m$ は 0、1 又は 2 であり、

$R^1 \sim R^7$ は独立して水素及び低級アルキル(炭素原子 1 ~ 6 個)から成る群より選ばれ、

少なくとも R^1 、 R^4 及び R^5 は低級アルキルであり、

R^8 及び R^9 は一緒になって低級アルキレン $-(CH_2)_x-$ (式中、 x は 2 ~ 5 である

。) を示す。 }

で表わされる化合物よりなる群から選ばれた 1 - 環状アミノ - アルキルシクロヘキサン化合物、その対掌体、光学異性体、水和物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 2】

$R^1 \sim R^5$ がメチルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

x が 4 又は 5 である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

x が 4 又は 5 である、請求項 2 記載の化合物。

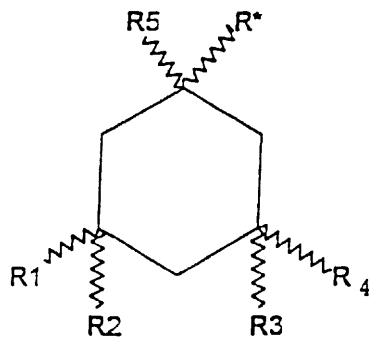
【請求項 5】

上記化合物が N - (1 , 3 , 3 , 5 , 5 - ペンタメチルシクロヘキシル) ピロリジン及びその光学異性体、対掌体、水和物及びその薬学的に許容し得る塩より成る群から選ばれる、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

式

【化 2】



{ 式中、 R^* は $-(CH_2)_n - (CR^6 R^7)_m - NR^8 R^9$ であり、

$n + m$ は 0、1 又は 2 であり、

$R^1 \sim R^7$ は独立して水素及び低級アルキル（炭素原子 1 ~ 6 個）から成る群より選ばれ、

少なくとも R^1 、 R^4 及び R^5 は低級アルキルであり、

R^8 及び R^9 は一緒になって低級アルキレン $-(CH_2)_x -$ (式中、 x は 2 ~ 5 である) を示す。 }

で表わされる化合物よりなる群から選ばれた 1 - 環状アミノ - アルキルシクロヘキサン化合物、その光学異性体、対掌体、水和物又はその薬学的に許容し得る塩の有効量を含む、生きている動物の痙攣又は発作の治療のための薬学的調合物。

【請求項 7】

$R^1 \sim R^5$ がメチルである、請求項 6 記載の薬学的調合物。

【請求項 8】

x が 4 又は 5 である、請求項 6 記載の薬学的調合物。

【請求項 9】

x が 4 又は 5 である、請求項 7 記載の薬学的調合物。

【請求項 10】

上記化合物が N - (1 , 3 , 3 , 5 , 5 - ペンタメチルシクロヘキシル) ピロリジン及びその対掌体、光学異性体、水和物及びその薬学的に許容し得る塩より成る群から選ばれる、請求項 6 記載の薬学的調合物。

【請求項 11】

式

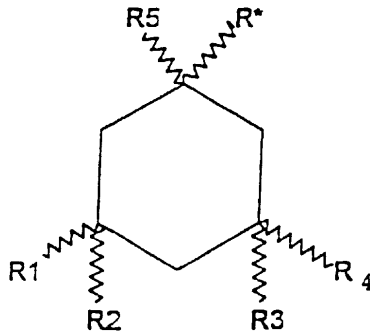
10

20

30

40

【化3】



10

{ 式中、 R^* は $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$ であり、
 $n+m$ は 0、1 又は 2 であり、

$R^1 \sim R^7$ は独立して水素及び低級アルキル（炭素原子 1～6 個）から成る群より選ばれ、

R^8 及び R^9 は一緒になって低級アルキレン $-(CH_2)_x-$ （式中、 x は 2～5 である。）を示す。}

で表わされる化合物よりなる群から選ばれた 1-環状アミノ-アルキルシクロヘキサン化合物、その光学異性体、対掌体、水和物又はその薬学的に許容し得る塩を、生きている動物の痙攣又は発作の治療用薬剤の製造に使用する方法。

20

【請求項 1 2】

少なくとも R^1 、 R^4 及び R^5 が低級アルキルである、請求項 1 1 記載の方法。

【請求項 1 3】

$R^1 \sim R^5$ がメチルである、請求項 1 2 記載の方法。

【請求項 1 4】

x が 4 又は 5 である、請求項 1 1 記載の方法。

【請求項 1 5】

x が 4 又は 5 である、請求項 1 3 記載の方法。

【請求項 1 6】

上記化合物が N-(1, 3, 3, 5, 5-ペンタメチルシクロヘキシル)ピロリジン及びその光学異性体、対掌体、水和物及びその薬学的に許容し得る塩より成る群から選ばれる、請求項 1 1 記載の方法。

30

【請求項 1 7】

対応する 1-遊離アミノ-アルキル-シクロヘキサンを (1) -ハロアルキルニトリルと反応させ、生じた N-(-シアノアルキル)化合物を閉環して対応する 1-環状アミノ-アルキルシクロヘキサン化合物とするか又は (2) -ジハロアルキル化合物と反応させる工程を含むことを特徴とする、請求項 1 記載の化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

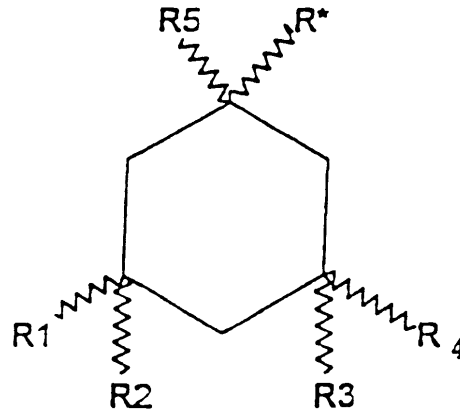
【0001】

本発明は、式

40

【0002】

【化4】



10

{ 式中、 R^* は $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$ であり、
 $n+m$ は 0、1 又は 2 であり、
 $R^1 \sim R^7$ は独立して水素及び低級アルキル（炭素原子 1 ~ 6 個）から成る群より選ばれ、

少なくとも R^1 、 R^4 及び R^5 は低級アルキルであり、
 R^8 及び R^9 は一緒になって低級アルキレン $-(CH_2)_x-$ （式中、 x は 2 ~ 5 である。）を示す。}

20

で表わされる化合物よりなる群から選ばれた 1 - 環状アミノ - アルキルシクロヘキサン化合物、その対掌体、光学異性体、水和物及びその薬学的に許容し得る塩及びその製造方法及び生きている動物の痙攣又は発作の治療用鎮痙薬としてこれを使用する方法に関する。

【0003】

上記化合物（式中、少なくとも R^1 、 R^4 及び R^5 が低級アルキルである。）及び特にこれらの化合物（式中、 $R^1 \sim R^5$ がメチルであり、 x が 4 又は 5 である。）及び特に N - (1, 3, 3, 5, 5 - ペンタメチルシクロヘキシル) ピロリジン及びその光学異性体、対掌体、水和物及びその薬学的に許容し得る塩が特に重要である。

【0004】

本出願人の国際特許出願公開（WO）第 99/01416 号明細書（1999 年 1 月 14 日公表）に、上記式で表わされる化合物（しかし R^8 及び R^9 は水素及び低級アルキル（炭素原子 1 ~ 6 個）から成る群より選ばれる。）、その薬学的調合物及びこれを NMDA - レセプターアンタゴニストとして使用する方法が開示されている。本発明者は上記化合物 [式中、 R^8 及び R^9 は一緒になって低級アルキレン $-(CH_2)_x-$ （式中、 x は 2 ~ 5 である。）を示す。] 及び特に N - (1, 3, 3, 5, 5 - ペンタメチルシクロヘキシル) ピロリジン、及びその光学異性体、対掌体、水和物及びその薬学的に許容し得る塩が、その NMDA - アンタゴニスト性質に加えて、キンドリングモデル（kindling model）で全く予想されな高い度合の鎮痙活性を有し、これに反してその他の NMDA - アンタゴニストがより高い NMDA - アンタゴニスト性質さえも有するのに不活性であることを見出した。

30

40

【0005】

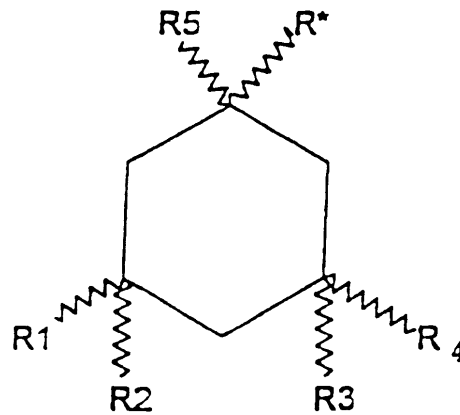
発明の要旨

したがって本発明は特徴は特に以下の点にある：

式

【0006】

【化 5】



10

{ 式中、 R^* は $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$ であり、
 $n+m$ は 0、1 又は 2 であり、
 $R^1 \sim R^7$ は独立して水素及び低級アルキル（炭素原子 1 ~ 6 個）から成る群より選ばれ、
 少なくとも R^1 、 R^4 及び R^5 は低級アルキルであり、
 R^8 及び R^9 は一緒になって低級アルキレン $-(CH_2)_x-$ （式中、 x は 2 ~ 5 である。）を示す。 }

20

で表わされる化合物よりなる群から選ばれた 1 - 環状アミノ - アルキルシクロヘキサン化合物、その光学異性体、対掌体、水和物及びその薬学的に許容し得る塩。

【0007】

$R^1 \sim R^5$ はメチルである、上記化合物；
 x は 4 又は 5 である、上記化合物；及び
 $N-(1, 3, 3, 5, 5\text{-ペンタメチルシクロヘキシル})$ ピロリジン及びその光学異性体、対掌体、水和物及びその薬学的に許容し得る塩より成る群から選ばれる、上記化合物。

【0008】

更に、上記化合物の医薬有効量を 1 種以上の薬学的に許容し得る希釈剤、賦形剤又はキャリアーと組み合わせて含有する薬学的調合物；
 医薬有効量が有効な鎮痙薬量である、上記薬学的調合物；
 $R^1 \sim R^5$ はメチルである、上記薬学的調合物。

30

【0009】

x は 4 又は 5 である、上記薬学的調合物及び
 上記化合物は $N-(1, 3, 3, 5, 5\text{-ペンタメチルシクロヘキシル})$ ピロリジン及びその光学異性体、対掌体、水和物及びその薬学的に許容し得る塩より成る群から選ばれる、上記薬学的調合物。

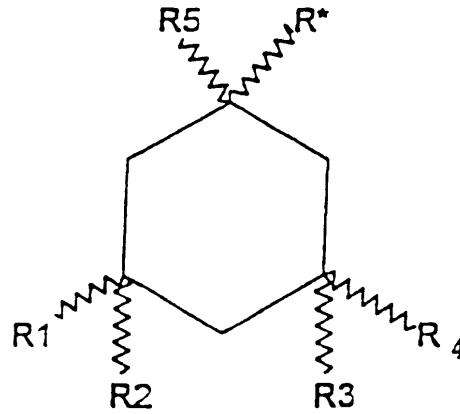
【0010】

更に、生きている動物の痙攣又は発作を治療する方法において、式

40

【0011】

【化6】



10

{ 式中、 R^* は $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$ であり、
 $n+m$ は 0、1 又は 2 であり、
 $R^1 \sim R^7$ は独立して水素及び低級アルキル（炭素原子 1 ~ 6 個）から成る群より選ばれ、
 R^8 及び R^9 は一緒になって低級アルキレン $-(CH_2)_x-$ （式中、 x は 2 ~ 5 である。）を示す。 }

で表わされる化合物よりなる群から選ばれた 1 - 環状アミノ - アルキルシクロヘキサン化合物、その光学異性体、対掌体、水和物及びその薬学的に許容し得る塩の上記目的に有効である量を上記生きている動物に投与する処置を含むことを特徴とする、上記治療方法；
 少なくとも R^1 、 R^4 及び R^5 は低級アルキルである、上記方法；

20

$R^1 \sim R^5$ はメチルである、上記方法；

x は 4 又は 5 である、上記方法；

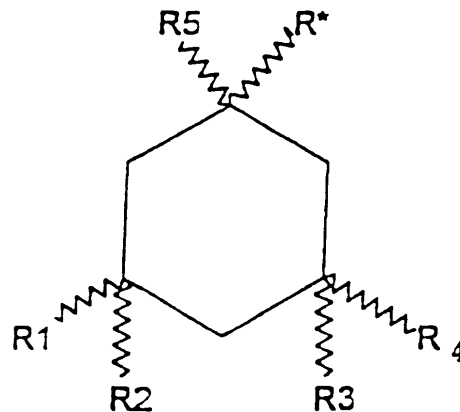
上記化合物は N - (1, 3, 3, 5, 5 - ペンタメチルシクロヘキシル) ピロリジン及びその光学異性体、対掌体、水和物及びその薬学的に許容し得る塩より成る群から選ばれる、上記方法及び

上記化合物はが、これを 1 種以上の薬学的に許容し得る希釈剤、賦形剤又はキャリアーと組み合わせて含有するその薬学的調合物の形で投与される、上記方法。 さらに、式

30

【 0 0 1 2 】

【 化 7 】



40

{ 式中、 R^* は $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$ であり、
 $n+m$ は 0、1 又は 2 であり、
 $R^1 \sim R^7$ は独立して水素及び低級アルキル（炭素原子 1 ~ 6 個）から成る群より選ばれ、
 R^8 及び R^9 は一緒になって低級アルキレン $-(CH_2)_x-$ （式中、 x は 2 ~ 5

50

である。)を示す。}

で表わされる化合物よりなる群から選ばれた1-環状アミノ-アルキルシクロヘキサン化合物、その光学異性体、対掌体、水和物及びその薬学的に許容し得る塩を、生きている動物の痙攣又は発作の軽減治療用薬剤の製造に使用する方法；少なくとも R^1 、 R^4 及び R^5 は低級アルキルである、上記使用方法；

$R^1 \sim R^5$ はメチルである、上記使用方法。

【0013】

xは4又は5である、上記使用方法；及び

上記化合物はN-(1,3,3,5,5-ペンタメチルシクロヘキシル)ピロリジン及びその光学異性体、対掌体、水和物及びその薬学的に許容し得る塩より成る群から選ばれる、上記使用方法。

10

【0014】

また対応する1-遊離アミノ-アルキル-シクロヘキサンを(1)-ハロアルキルニトリルと反応させ、生じたN-(シアルキル)化合物を閉環して対応する1-環状アミノ-アルキルシクロヘキサン化合物とするか又は(2)-ジハロアルキル化合物と反応させる工程を含むことを特徴とする、上記化合物の製造方法。

【0015】

方法-化学

本発明の化合物の製造するための出発化合物は技術上知られている。本出願人の先願である国際特許出願公開(WO)第99/01416号明細書、PCT/EP98/04026に、多くの1-アミノ-アルキルシクロヘキシルアミン化合物が開示されている。たとえばその特許明細書の第9頁の化合物5及びその明細書の多くの実施例に注目が向けられる。本発明の出発化合物は上記式で表わされるが、式中の R^8 及び R^9 は共に水素である。出発化合物として特に重要なものは、

20

1-アミノ-1,3,5-トリメチルシクロヘキサン、

1-アミノ-1(トランス)、3(トランス)、5-トリメチルシクロヘキサン、

1-アミノ-1(シス)、3(シス)、5-トリメチルシクロヘキサン、

1-アミノ-1,3,3,5-テトラメチルシクロヘキサン、

1-アミノ-1,3,3,5,5-ペンタメチルシクロヘキサン、

1-アミノ-1,3,5,5-テトラメチル-3-エチルシクロヘキサン、

30

1-アミノ-1,5,5-トリメチル-3,3-ジエチルシクロヘキサン、

1-アミノ-1,5,5-トリメチル-シス-3-エチルシクロヘキサン、

1-アミノ-(1S,5S)シス-3-エチル-1,5,5-トリメチルシクロヘキサン

、

1-アミノ-1,5,5-トリメチル-トランス-3-エチルシクロヘキサン、1-アミノ-

(1R,5S)トランス-3-エチル-1,5,5-トリメチルシクロヘキサン、

1-アミノ-1-エチル-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサン及び

1-アミノ-1-プロピル-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサン、及び上記の

すべての化合物の薬学的に許容し得る酸付加塩よりなる群から選ばれた化合物である。本発明の化合物は、上記化合物から遊離のアミン化合物を好ましくは酸付加塩、たとえば塩酸塩等の形で、中間体N-シアノアルキル化合物を伴う2工程閉環及びこれの閉環によって所望の1-環状アミノ-アルキルシクロヘキサン化合物(1-アミノ基は環状基、たとえばピロリジン又はピペリジン等の形である。)に変換して製造される。この最終化合物が本発明の目的化合物である。

40

【0016】

発明の詳細な説明

以下に本発明を例によって詳述するが、本発明はこれらによって限定されない。

【0017】

例

1-アミノ-アルキルシクロヘキサン化合物(1-アミノ基は環状基であって、 R^8 及び

50

R⁹ は一緒になって低級アルキレン - (CH₂)_x - (式中、xは2~5である。)を示し、それによって1-アミノ基 - NR⁸ R⁹ を環状アミンの形で表わす。)をつぎのように製造する：

N - (3 - シアノプロピル) - 1, 3, 3, 5, 5 - ペンタメチルシクロヘキシルアミンの製造

テトラヒドロフラン (50 ml) 中に 1, 3, 3, 5, 5 - ペンタメチルシクロヘキシルアミン塩酸塩 (2.06 g、10 mmol)、4 - ブロモブチロニトリル (1.55 g、10.5 mmol) 及び炭酸ナトリウム (3.18 g、30 mmol) を有する混合物を 85 時間還流させ、ついで水 (100 ml) に注ぎ、エーテル (3 × 30 ml) で抽出する。一緒にされた有機相をブライン (20 ml) で洗浄し、K₂CO₃ を介して乾燥させる。溶液を濾過し、蒸発させ、粗製生成物をシリカゲル上で、ヘキサン - エーテル (10 : 1)、(6 : 1)、(4 : 1) で溶離してクロマトグラフィーによって精製して、無色の油状物として生成物 (1.86 g、86%) が得られる。

【0018】

PMR スペクトル：

【0019】

【外1】

(CDCl₃, TMS) δ:0.87 (6H, s, c-Hex 3,5-CH₃);

1.06 (3H, s, c-Hex 1-CH₃); 1.18 (6H, s, 3,5-CH₃); 0.9-1.6

(7H, m, c-Hex 環プロトン及び NH); 1.75 (2H, m, -CH₂-);

2.43 (2H, t, J=7Hz, CH₂N) 及び 2.66 ppm. (2H, t, J=7Hz, CH₂CN).

MRZ 2 / 705、すなわち N - (1, 3, 3, 5, 5 - ペンタメチルシクロヘキシル) ピロリジン塩酸塩の製造

エタノール (120 ml) 及び濃塩酸 (4 ml) 中の N - (3 - シアノプロピル) - 1, 3, 3, 5, 5 - ペンタメチルシクロヘキシルアミン (1.2 g、5.1 mmol) を 10% pd / C (250 mg) を介して 7 パールで 40 時間水素添加する (24 時間後、別の量の触媒 (260 mg) を添加する。)。触媒をセライトパッドによる濾過で除去し、溶剤を蒸発させる。残留物をアセトニトリルで処理し、固体を濾過し、濾液を蒸発させる。粗生成物をエーテルから結晶化させて、融点 156 - 158 の N - (1, 3, 3, 5, 5 - ペンタメチルシクロヘキシル) ピロリジン塩酸塩 (0.67 g、49%) が得られる。

【0020】

PMR スペクトル：

【0021】

【外2】

(DMSO-D₆, TMS) δ: 0.97 (6H, s, 3,5-CH₃); 1.11 (6H, s, 3,5-CH₃); 0.8 - 1.4 (2H, シクロヘキサン 4-CH₂) 1.41 (3H, s, 1-CH₃); 1.69 (4H, m, シクロヘキサン ,6-CH₂); 1.84 (4H, m, ピロリジン 3,4-CH₂); 3.20 (4H, m, ピロリジン 2,5-CH₂); 10.9 ppm (1H, br s, HN*).

元素分析: C₁₅H₂₉N*HCl*0.5H₂O):

測定値 (%) C 67.7; H 11.5; N 5.5

計算値 (%) C 67.0; H 11.6; N 5.2

10

別の1-環状アミノ化合物を同一方法で、通常酸付加塩、たとえば塩酸塩の形で選ばれたアルキル-置換されたシクロヘキシルアミンから、及び選ばれた-プロモアルキルニトリル、たとえば4-プロモブチルニトリル、3-プロモプロピオニトリル、2-プロモアセトニトリル、5-プロモバレノニトリルから出発して、前述の製造方法で先ず選ばれたN--シアノアルキル-アルキルシクロヘキシルアミン化合物を生じ、ついでN--シアノアルキル-アルキルシクロヘキシルアミン化合物を閉環し、得られたN-(アルキルシクロヘキシル)環状アミン化合物、すなわちピロリジン、ピペリジン又はその他の環状アミン化合物(式中、窒素原子及びR⁸及びR⁹は一緒になって環状アミン部分を形成し、R⁸及びR⁹は一緒になって式-(CH₂)_x-(式中、xは2~5である。)で表わされる低級アルキレンを示す。)とする。

20

【0022】

したがってN-(1,3,3,5,5-ペンタメチルシクロヘキシル)ピペリジン塩酸塩又はその他の酸付加塩及び1-ピロリジノ基又は1-ピペリジノ基又はその他の1-環状アミノ基を有する多くのその他の低級アルキル置換されたシクロヘキサンは、反応に対して選ばれる-プロモアルキルニトリル及びアルキル-置換されたシクロヘキシルアミン出発材料に依存して、本発明にしたがって製造される。

【0023】

したがって当該方法を、対応する1-遊離アミノ-アルキルシクロヘキサンと-ハロアルキルニトリルの反応及び生じたN-(--シアノアルキル)化合物を閉環して対応する1-環状アミノ-アルキルシクロヘキサン化合物となす工程として適切に示すことができる。ハロゲンは好ましくは臭素であり、出発アミンはその酸付加塩、たとえばその塩酸塩の形で反応させるのが好ましい。前述のように好ましい出願材料から出発して、次の化合物が容易に製造される:

30

N-(1,3,5-トリメチルシクロヘキシル)ピロリジン又はピペリジン、
N-[1(トランス)、3(トランス)、5-トリメチルシクロヘキシル]ピロリジン又はピペリジン、

N-[1(シス)、3(シス)、5-トリメチルシクロヘキシル]ピロリジン又はピペリジン、

N-(1,3,3,5-テトラメチルシクロヘキシル)ピロリジン又はピペリジン、

40

N-(1,3,3,5-ペンタメチルシクロヘキシル)ピロリジン又はピペリジン、
N-(1,3,5,5-テトラメチル-3-エチルシクロヘキシル)ピロリジン又はピペリジン、

N-(1,5,5-トリメチル-3,3-ジエチルシクロヘキシル)ピロリジン又はピペリジン、

N-(1,5,5-トリメチル-シス-3-エチルシクロヘキシル)ピロリジン又はピペリジン、

N-[(1S,5S)シス-3-エチル-1,5,5-トリメチルシクロヘキシル]ピロリジン又はピペリジン、

N-(1,5,5-トリメチル-トランス-3-エチルシクロヘキシル)ピロリジン又は

50

ピペリジン、

N - [(1 R , 5 S) トランス - 3 - エチル - 1 , 5 , 5 - トリメチルシクロヘキシル]

ピロリジン又はピペリジン、

N - (1 - エチル - 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキシル) ピロリジン又はピペリジン及び

N - (1 - プロピル - 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキシル) ピロリジン又はピペリジン及び上記のすべての化合物の薬学的に許容し得る酸付加塩。

【 0 0 2 4 】

R¹ ~ R⁷ はたとえばメチル、エチル、プロピル、又はこれらの低級アルキル基の組み合わせであってよく、上述したように少なくとも R¹、R⁴ 及び R⁵ がこれらの基の一つであるのが好ましく、更に加的に最も好ましい化合物は R¹ ~ R⁵ がメチルであるものである。

10

【 0 0 2 5 】

別的手段

同一化合物を、対応する 1 - 遊離アミノ - アルキルシクロヘキサン及び選ばれた、
- ジハロアルキル化合物、たとえば 1, 3 - ジブロモプロパン、1, 4 - ジブロモブタン
又は 1, 5 - ジブロモペンタンの反応によって下記の代表的例にしたがって製造することができる：

N - (1 , 3 , 3 , 5 , 5 - ペンタメチルシクロヘキシル) ピロリジン塩酸塩

1, 3, 3, 5, 5 - ペンタメチルシクロヘキシルアミン塩酸塩 (12 g、58.3 mmol)、炭酸カリウム (48.4 g、350 mmol) 及び 1, 4 - ジブロモブタン (7.32 ml、61.3 mmol) をアセトニトリル (250 ml) 中で 60 時間還流させる。室温に冷却した後、混合物を濾過し、沈殿をジエーテル (600 ml) で洗浄する。濾液を回転蒸発器で減圧で濃縮し、残留物を減圧 (11 mm / Hg) で分別蒸留する。129 での留分を集め、無色の油状物 (8.95 g) が得られる。これはジエチルエーテル (120 ml) に溶解させ、ジエチルエーテル (30 ml) の 2.7 M HCl 溶液を添加する。得られた沈殿を濾過し、ジエチルエーテル (3 x 30 ml) で洗浄し、NaOH で減圧で乾燥させて、融点 158 を有する N - (1 , 3 , 3 , 5 , 5 - ペンタメチルシクロヘキシル) ピロリジン塩酸塩水和物 (12.9 g、68%) が得られる。

20

【 0 0 2 6 】

PMR スペクトル：

【 0 0 2 7 】

【 外 3 】

(DMSO-d₆, TMS) d: 0.97 (6H, s, 3,5-CH₃); 1.11 (6H, s, 3,5-CH₃); 0.8 - 1.4 (2H, シクロヘキサン 4-CH₂) 1.41 (3H, s, 1-CH₃); 1.69 (4H, m, シクロヘキサン 2,6-CH₂); 1.84 (4H, m, ピロリジン 3,4-CH₂); 3.20 (4H, m, ピロリジン 2,5-CH₂); 10.9 ppm (1H, br s, NH+).

40

元素分析： (C₁₅H₂₉n*HCl*H₂O) 測定値 (%) C 65.0; H 11.7; N 5.0 計算値 (%) C 64.8; H 11.6; N 5.0.

薬理結果

A. 次の表 1 及び 2 に本発明の化合物 MRZ 2 / 705 を用いて得られる薬理結果を示す。表に次のことを示す：

表 1 最大電気ショック (MES) によって誘発された痙攣への MRZ 2 / 705 の作用

| MRS 2/ | MES ED ₅₀ mg/kg i.p. | TI Tract | TI Rot. | MIm l. ct- hality mg/kg i.p. |
|--------|------------------------------------|----------|---------|---------------------------------|
|--------|------------------------------------|----------|---------|---------------------------------|

50

705 9.55 (4.3-21.1) 3.9 5.4 >50

値はED₅₀S (mg/kg)である(95%信頼限界を括弧内に示す)。治療指標(TI)をまたMES誘発された発作で誘発された痙攣に対するED₅₀で割られた牽引反射(Tract.)障害又は回転踏み車失敗(rotarod failure)(Rot.)の障害に関するED₅₀として算出する。

【0028】

表2 MRZ2/705の[³H]-(+)-MK-801結合への作用、パッチクランプ実験でのNMDA誘発された電流及び培養された大脳皮質ニューロン中のグルタマート毒性。

| MRZ | MK-801 Ki (μ M) | SEM IC ₅₀ (μ M) | パンチクランプ SEM IC ₅₀ (μ M) | Gult Tox SEM IC ₅₀ (μ M) | | |
|-----|-------------------------|------------------------------------|---|--|-------|------|
| 705 | 7.14 | 1.7 | 25.40 | 4.1 | 12.32 | 1.19 |

10

結合Ki値は3~5回の試験の平均±SEMであり、MK-801に対するKd4.6nMを用いてCheng-Prusoff関係にしたがって測定する。パッチクランプ及びグルタマート毒性試験におけるIC₅₀S(±SEM)を、15~85%障害を生じる少なくとも3つの濃度及び1つの濃度あたり少なくとも5細胞/wellからのデータから決定する。

【0029】

B.扁桃(amygdala)キンドリングモデルでMRZ2/705の鎮痙活性

序論

物質MRZ2/705をラットで扁桃キンドリングモデルにより試験する。このモデルにおいて、扁桃中に刺激及び記録する電極が常に埋め込まれた動物を、予め繰り返しの副痙攣(subconvulsive)電気刺激によって発作によりなりやすくする(Goddard等、1969, Sato等、1990)。全身運動発作によって特徴づけられる高まった感受性が発現するやいなや、動物は完全に興奮したとみなす。物質スクリーニング処理のために、刺激部位で後放電を誘発する個々の閾電流を測定する。

20

【0030】

材料及び方法

動物

体重200~220gの雌性ウスターラットを購入し(Harlan Windelmann Versychstierzucht, Borchon, ドイツ)、ついで調節された環境条件(24~25、50~60%湿度、12時間の明/暗サイクル)下で標準の実験食事(Altromin 1324 標準食餌)及び水道水に自由に利用できるように保つ。すべての実験は朝の同一時間内に行われ、24時間周期で起こり得る作用を最小にする。実験期間、動物は265~414gの体重を有する。これらの動物は予め興奮しており、別の化合物をテストするために使用された。前の研究と現在の研究の間隔は十分に長く(少なくとも1ヶ月)、したがって前にテストされた医薬が完全に排泄されるのに十分な時間である。

30

【0031】

電極の埋め込み

キンドリング電極を埋め込むために、ラットを抱水クロラル(360mg/kg, i/p)で麻酔し、頭骨表面を露出させ二極性電極を、Paxinos及びWatson(1986)の図解書にしたがって下記の定位の座標を用いて基底外側の扁桃に照準を定めて右半球に埋め込む: 2.2mm尾側、4.8mm横、8.5mm縦(すべてプレグマに対して)。電極は2つのねじれた、先端が0.5mmほど分かれたテフロン被覆されたステンレススチールワイヤー(直径250 μ m)からなる。電極を接地するものとして働くねじを左頭頂骨皮質にわたって設置する。二極性及びグランド電極をプラグにつなぎ、電極部品及びアンカーねじを露出された頭骨表面に塗布される歯科用カリリックセメント(carylic cement)を用いて適所に固定する。手術後、ラットを感染を防ぐために1週間抗生物質で処置する。

40

【0032】

十分に興奮した動物(fully kindled animals)のキンドリング処理及び実験

2週間の術後回復期間の後、一定の電流刺激(500 μ A、1ms ec、単相性矩形波パ

50

ルス、1秒間に50Hz)が、少なくとも10の連続した完全な興奮段階の発作5回が誘発されるまで、1日1回(1週間に5回)扁桃に発せられる。発作の強度(SS)をRacine(1972)にしたがって採点する：1 静止、眼を閉じる、耳がぴくっと動く、ぴくっと動く鼻毛、鼻をくんくんさせる、顔面クローヌス；2 より過酷な顔面クローヌスに關係する振頭；3 1本の前足のクローヌス；3.5 後ろ足で立たない左右のクローヌス；4 後ろ足で立つことを伴う左右のクローヌス；4.5 後ろ足で立たず、倒れない全身性間代発作(たとえばバランスを直接失ったために)；5 全身性間代発作を伴う後ろ足で立つ及び倒れる。これらの完全に興奮したラットで、後放電閾値(afterdischarge threshold: ADT)を、前に付与した電流の約20%の段階で1分間隔で増加する一連の刺激を与えることによって測定する。後放電閾値を少なくとも5秒間後放電閾値を生じる最低の電流強度として定義する。動物を鎮痙薬試験に使用する前に後放電閾値の測定を2回繰り返して、再現性を証明する。

10

【0033】

すべての実験において発作持続期間及び後放電持続期間を発作の強度及び後放電閾値と共に記録する。発作持続期間1(SD1)を大脳辺縁系及び(又は)運動発作の時間枠である。二次的な全身発作の終了後に時々生じる大脳辺縁系発作活性は発作持続期間に含まれない。発作持続期間2(SD2)は刺激から発作後の抑鬱状態が終了するまでの時間枠である。

【0034】

後放電持続期間1(ADD1)は、刺激時間を含めてBLA電極の脳波(EEG)で高い振幅スパイク(少なくとも1Hz周波数及び2倍の前刺激振幅)の期間として定義される。スパイクの最初の期間の後に直ちに異なる振幅のスパイクが続くならば、刺激から高い及び低い振幅までの時間を後放電持続期間2(ADD2)とする。沈黙EEG(silent EEG)の後に時々生じる第二後放電持続期間はxによって印されたすべてのプロトコル中にある。

20

【0035】

薬物試験

物質MRZ2/705を蒸留水に溶解させ、腹腔内(i.p.)投与する。その際投与される容量は体重1kgあたり3mlである。試験で使用される薬用量は5、10及び20mg/kgである。

30

【0036】

動物を実験室の環境に適合させ、ついで体温を測定し、動物を絶えず観察するためのオープンケージに入れる。薬物及び賦形剤の投与15及び30分後、挙動の変化及び体温を測定する。有害事象をオープンケージ及び開放域での観察の間採点する。更に、ラットに回転ロッドテストを行う(ポリプロピレン、泡被覆されたロッド、直径5cm、8rpm)。3つの連続した1分の試みのそれぞれにおいて動物がロッドから落下した場合、動物はこのテストを失敗したと見なす。

【0037】

副作用を次のように採点する：運動失調：0 = ない、1 = 後脚に僅かな運動失調、2 = 後脚を引きずるより顕著な運動失調、3 = 運動失調の更なる増加及びより顕著な後脚の引きずり、4 = 顕著な運動失調及び前への移動の間バランスを失う、5 = バランスを頻繁に失う極めて顕著な運動失調、及び6 = 立直り反射(righting reflex)の永続的損失；鎮静：0 = ない、1 = 僅かに減少した前への移動、2 = 移動の間休息期間を伴った減少した移動、3 = より頻繁な休息期間のある減少した移動、及び4 = 前進しない及び動物は目を閉じて静かにうづくまる；別の有害事象：0 = ない、1 = はっきりしない、2 = ある、及び3 = 強い。

40

【0038】

発作データの統計学上の有意性は、1対づつの反復される、Wilcoxonのランクテスト(Wilcoxon signed rank test)によって算出される。

【0039】

50

結果

物質MRZ2/705は扁桃が刺激興奮されたラットで薬用量に依存する鎮痙作用を示す。

【0040】

種々の薬用量の場合、上記コントロール閾値36%(5mg/kg)、50%(10mg/kg)及び95%(20mg/kg)の後放電閾値に平均的増加を見出した。この増加は10及び20mg/kgの重要な次の薬用量であることを証明した(図3)。

【0041】

後放電閾値の増加の他に、テストされた最高薬用量(20mg/kg)は発作強度及び有意な方法で後放電持続期間を減少させる。より低い薬用量の場合、これらの発作パラメータは変化しないか又はほんの僅か影響を受ける。

10

【0042】

3つのすべての薬用量の場合、鎮静の僅かな徴候が見出されたが、回転ロッドテストを何ら失敗せずに合格するのを観察した。

【0043】

結論

この実験において、物質MRZ2/705は完全に刺激興奮されたラットで後放電閾値を効果的に増加させる。更により高い薬用量で、テスト物質はADT電流で記録される発作持続期間、後放電持続期間及び発作の強度をかなり減少させる。これらの結果は、MRZ2/705が発作の開始及び発作の蔓延の阻害を伴う効力のある鎮痙作用を有する。

20

【0044】

ヒトにおける複雑部分発作に対する薬物効果に対するキンドリングモデルの予測性に関して(SATO等、1990; loescher及びSchmidt, 1994)、ここに示したデータは側頭葉てんかんでMRZ2/705の鎮痙活性を予測する。更にこの物質はテストされた薬用量で過酷な挙動の有害事象を誘発せず、したがって副作用に対して有利なプロフィールを有する。

【0045】

図3に、テスト物質MRZ2/705の種々の薬用量のキンドリングデータをまとめて示す。データは平均値±SEMである。個々のグラフは後放電閾値(ADT)、発作の強度(SS)、発作持続期間(SD)及び後放電持続期間(ADD)の結果を示す。

30

【0046】

したがって本発明の化合物は動物生体、特にヒトの障害の治療の際に、その顕著な鎮痙活性及び抗発作活性に加えて、特に“キンドリング”モデルで示されるようなNMDA及び非NMDA症状の両方に適用される。

【0047】

本発明で選ばれた病気、特に痙攣又は発作の軽減に本発明の化合物を用いて動物生体を治療する方法は、通常容認された医療方法にしたがって、軽減されることが望まれる特定の病気の軽減に有効である選ばれた薬用量を用いる。

【0048】

生きている動物の、選ばれた病気、特に痙攣又は発作を軽減するための薬剤の製造又治療に本発明の化合物を使用する方法は、常法で薬学的に許容し得る希釈剤、賦形剤又はキャリアーと有効量の本発明の化合物を併用する工程からなり、薬剤の製造に本発明の化合物を使用する方法は関連する1-非環状アミノ化合物に関して本出願人の先願のWO99/01416明細書の記載とすべて一致し、代表的な酸付加塩及びその製造方法は同様に対応する1-非環状アミノ-アルキルシクロヘキサン化合物に関する本出願人の先願明細書に開示されている。

40

【0049】

有効物質と適当な薬学的に許容し得る賦形剤、希釈剤又はキャリアーの併用によって製造される代表的な薬学的調合物は、錠剤、カプセル、注射用溶液、液状経口製剤、エアゾル製剤、TDS製剤及び極微粒子製剤(nanoparticle formulation) 経口、注射又は

50

皮膚使用の薬剤を製造するためのものを含む。これら是对应する1-非環状アミノアルキルシクロヘキサンに関して本出願人の先願のWO 99/01416明細書に記載された薬学的調合物の例と一致する。

【0050】

したがって典型的な薬学的調合物は、下記の成分を本発明の1-環状アミノ-シクロヘキサン有効物質が添加された錠剤調合物に加えることによって製造される。

【0051】

錠剤処方

有効物質 10 mg を含有する錠剤のための適する調合物は次の通りである：

| | mg | 10 |
|--------------|----|----|
| 有効物質 | 10 | |
| ラクトース | 63 | |
| 微晶質セルロース | 21 | |
| タルク | 4 | |
| ステアリン酸マグネシウム | 1 | |
| コロイド状二酸化けい素 | 1 | |

本発明は、明らかな変更及び同等なものは当業者に明らかであるので、示された及び記載された操作の厳密な細部又は厳密な調合物、方法、処理、又は実施態様に限定されるべきではないと理解されなければならない。したがって本発明は従属請求項に合法的に一致することができる範囲全体によってのみ限定されねばならない。

【0052】

参考資料

【0053】

【外4】

Goddard, G.V., D.C. McIntyre, 及び C.K. Leech, 1969, "A permanent change in brain function resulting from daily stimulation", *Exp. Neurol.* 25:295-330.

Löscher, W. 及び D. Schmidt, 1994, "Strategies in antiepileptic drug development: Is rational drug design superior to random screening and structural variation?", *Epilepsy Res.* 17:95-134.

Racine, R.J., 1972, "Modification of seizure activity by electrical stimulation", II. Motor seizure *Electroencephalograph. Clin. Neurophys.* 32:295-299.

Sato, M., R.J. Racine, 及び D.C. McIntyre, 1990, "Kindling: Basic mechanisms and clinical validity", *Electroencephalograph. Clin. Neurophys.* 76:459-472.

更に参照： Ebert 及び Löscher, "Pathophysiology of the Kindling phenomenon: Implications for the development of new antiepileptic drugs", *Neuroforum* 3/99, p. 76.

【図面の簡単な説明】

【図1】 図1Aは、MRZ2/705を用いて表1の作用に対して得られた値を示す。図1Bは、MRZ2/705を用いて表2の作用に関して得られた値を示す。

【図2】 図2は、濃度に対して曲線で表わされた特異的[H³]-MK-801結合テストにおいて、種々の近似しているが非環状のアミノ化合物及びMRZ2/705並びに

参考用スタンダードに関して得られた値を示す。

【図3】 図3はテスト物質の種々の薬用量でのキンドリングデータをまとめて示す。

【図1】

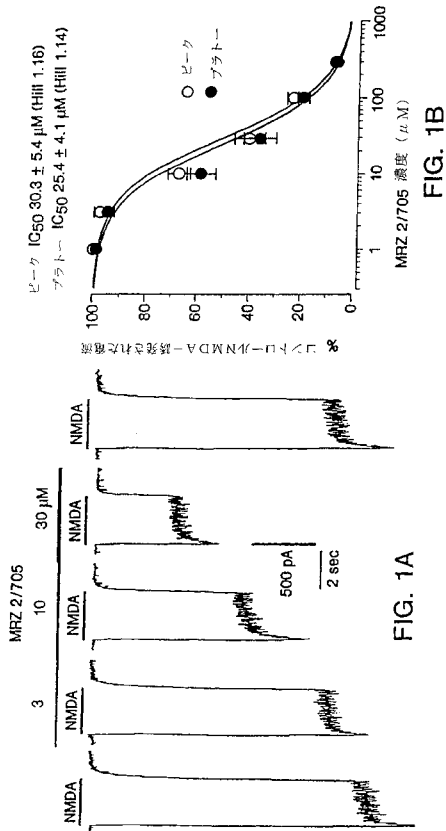


FIG. 1B

FIG. 1A

【図2】

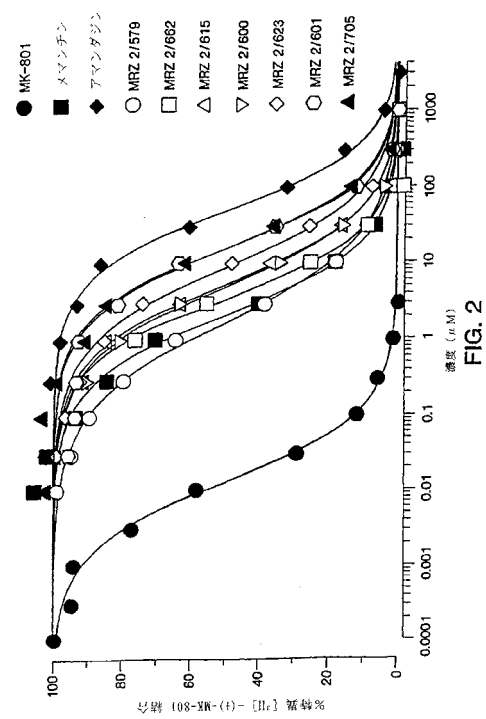
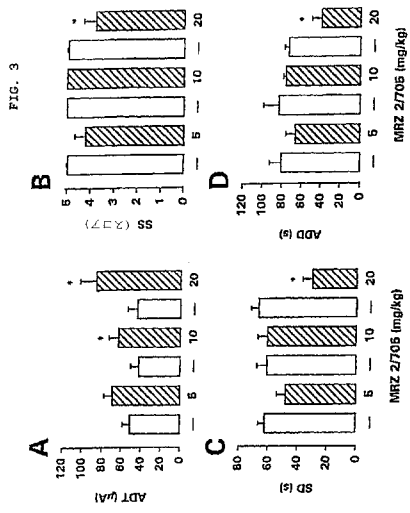


FIG. 2

【 3 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1

(74)代理人 100111486

弁理士 鍛冶澤 實

(72)発明者 ゴルト・マルクス

ドイツ連邦共和国、ナウハイム、クラニヒストラーセ、9

(72)発明者 ダニスツ・ヴォイシエク

ドイツ連邦共和国、ニッデラウ、フォル・デン・ゲルテン、16

(72)発明者 パーソン・クリストファー・グラハム・ラファエル

ドイツ連邦共和国、プラウンハイム、アルトプラウンハイム、99

(72)発明者 カルヴィンシュ・イヴァース

ラトヴィア国、サラスピルス、ミエラ、17-8

(72)発明者 カオス・ヴァラーヤンス

ラトヴィア国、リーガ、アー・デグラヴァ、108/2-36

(72)発明者 イルゲンソンス・アイガース

ラトヴィア国、リーガ、バステヤ・ブルヴ、10-48

審査官 榎本 佳予子

(56)参考文献 国際公開第99/001416(WO, A1)

特開平05-500521(JP, A)

米国特許第03097207(US, A)

西独国特許出願公開第02130857(DE, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 295/02

A61K 31/40

A61K 31/4453

CA(STN)

CAOLD(STN)

REGISTRY(STN)