

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6345665号
(P6345665)

(45) 発行日 平成30年6月20日 (2018. 6. 20)

(24) 登録日 平成30年6月1日 (2018. 6. 1)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	31/445	(2006. 01)	A 6 1 K	31/445
A 6 1 K	9/48	(2006. 01)	A 6 1 K	9/48
A 6 1 P	11/06	(2006. 01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	11/00	(2006. 01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	13/10	(2006. 01)	A 6 1 P	13/10

請求項の数 8 (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-526567 (P2015-526567)
(86) (22) 出願日	平成25年7月30日 (2013. 7. 30)
(65) 公表番号	特表2015-524469 (P2015-524469A)
(43) 公表日	平成27年8月24日 (2015. 8. 24)
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/052626
(87) 国際公開番号	W02014/025569
(87) 国際公開日	平成26年2月13日 (2014. 2. 13)
審査請求日	平成28年7月29日 (2016. 7. 29)
(31) 優先権主張番号	61/681, 415
(32) 優先日	平成24年8月9日 (2012. 8. 9)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	510257514 チェイス・ファーマスーティカルズ・コー ポレーション アメリカ合衆国ワシントン, ディーシー 20006-1236, ケイ・ストリート ・ノースウエスト 1825
(74) 代理人	100140109 弁理士 小野 新次郎
(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(74) 代理人	100101373 弁理士 竹内 茂雄
(74) 代理人	100118902 弁理士 山本 修

最終頁に続く

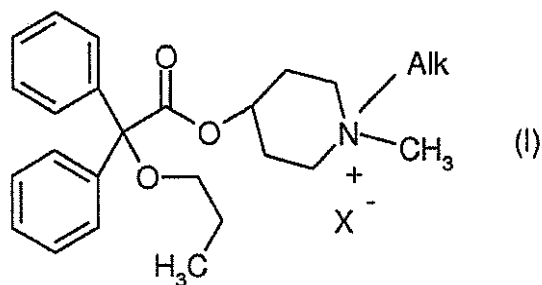
(54) 【発明の名称】 ピペリジニウム第四級塩類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の式の 1 - アルキル - 1 - メチル - 4 - [(2 , 2 - ジフェニル - 2 - プロポキシ) アセトキシ] ピペリジニウムハライドであって :

【化 1】



式中、X は塩素、臭素およびヨウ素からなる群から選択されるハロゲン原子であり、Alk は (C₁ ~ C₄) アルキル基である、前記 1 - アルキル - 1 - メチル - 4 - [(2 , 2 - ジフェニル - 2 - プロポキシ) アセトキシ] ピペリジニウムハライド、の有効量を、活性成分として、医薬用キャリアーとの混合状態で含む、医薬組成物。

【請求項 2】

式 (I) において、Alk がメチル基である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記式 (I) の 1 - アルキル - 1 - メチル - 4 - [(2 , 2 - ジフェニル - 2 - プロボキシ) アセトキシ] ピペリジニウムハライドが、5 m g から 2 5 0 m g までの量で存在する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記式 (I) の 1 - アルキル - 1 - メチル - 4 - [(2 , 2 - ジフェニル - 2 - プロボキシ) アセトキシ] ピペリジニウムハライドが、1 , 1 - ジメチル - 4 - [(2 , 2 - ジフェニル - 2 - プロボキシ) アセトキシ] ピペリジニウムヨージドである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記 1 , 1 - ジメチル - 4 - [(2 , 2 - ジフェニル - 2 - プロボキシ) アセトキシ] ピペリジニウムヨージドが、1 , 1 - ジメチル - 4 - [(2 , 2 - ジフェニル - 2 - プロボキシ) アセトキシ] ピペリジニウムヨージドの 1 5 m g を含有するカプセル中にある、請求項 4 に記載の組成物。

10

【請求項 6】

前記 1 , 1 - ジメチル - 4 - [(2 , 2 - ジフェニル - 2 - プロボキシ) アセトキシ] ピペリジニウムヨージドが、1 , 1 - ジメチル - 4 - [(2 , 2 - ジフェニル - 2 - プロボキシ) アセトキシ] ピペリジニウムヨージドの 2 0 m g を含有するカプセル中にある、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記 1 , 1 - ジメチル - 4 - [(2 , 2 - ジフェニル - 2 - プロボキシ) アセトキシ] ピペリジニウムヨージドが、1 , 1 - ジメチル - 4 - [(2 , 2 - ジフェニル - 2 - プロボキシ) アセトキシ] ピペリジニウムヨージドの 3 5 m g を含有するカプセル中にある、請求項 4 に記載の組成物。

20

【請求項 8】

過活動膀胱症候群 (O A B S) 、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) 、または喘息の治療の使用のための、請求項 1 - 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規の 1 - アルキル - 1 - メチル - 4 - [(2 , 2 - ジフェニル - 2 - プロボキシ) アセトキシ] ピペリジニウムハライド類に、そして 1 - アルキル - 1 - メチル - 4 - [(2 , 2 - ジフェニル - 2 - プロボキシ) アセトキシ] ピペリジニウムハライドを活性成分として含む医薬組成物に関する。より詳細には、それはアルキルプロピペリニウム (alkylpropiverinium) ハライド類に関し、それは末梢において作用し、脳において作用しないムスカリン性アセチルコリン受容体 (mAChR) の非選択的アンタゴニストである。

30

【背景技術】

【0002】

1 - メチル - 4 - [(2 , 2 - ジフェニル - 2 - プロボキシ) アセトキシ] ピペリジン塩酸塩 (プロピペリン塩酸塩) は、mAChR サブタイプ M 1 ~ M 5 に対する親和性を有する非選択的末梢性抗コリン作用剤である。それは現在、過活動膀胱により、または脊髄損傷により引き起こされる尿の問題を有する人々を治療するために用いられている。それは膀胱の筋肉の攣縮を防ぐことにより作用し、そうして尿失禁のエピソードを低減する、または膀胱の攣縮が引き起こし得る尿意切迫感を低減する助けとなる。

40

【0003】

プロピペリン塩酸塩は、プロピペリン塩酸塩の活性成分が上記の適応症において 3 0 m g の推奨 1 日量で投与されるように、1 日 2 回投与されるべき即時放出のための 1 5 m g 錠剤で、または 1 日 1 回投与されるべき 3 0 m g の放出調節カプセルで入手可能である。しかし、抗コリン作用剤、例えばプロピペリンは、一連の他の疾患の治療のために用いることができるであろう。

50

【 0 0 0 4 】

慢性閉塞性肺疾患（COPD）および喘息において、コリン作用性機序が気流を制限する増大した気管支収縮および粘液分泌に寄与している（Buelis KS, Fryer AD. Handb Exp Pharmacol. 2012; 208, :317-41）。

【 0 0 0 5 】

上皮由来の癌において、そして内皮癌において、ムスカリン作用物質の増殖を刺激する能力が黒色腫、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌および脳癌に関して示されており、これはM3アンタゴニストがこれらの腫瘍の増殖も阻害するであろうことを示唆している（Spindel ER. Handb Exp Pharmacol. 2012; 208, 451-468）。

【 0 0 0 6 】

皮膚を覆い、口腔および腔粘膜の表面を裏打ちしている重層上皮は、AChを合成、分泌、分解し、そしてムスカリンおよびニコチン受容体によりそれに応答し、それらの発生のそれぞれの段階において独特のmAChRサブタイプの組み合わせを発現する角質細胞により構成されている。mAChRを遮断する薬物、例えばプロピペリン塩酸塩は、非治療性創傷、粘膜皮膚癌、ならびに様々な自己免疫および炎症性疾患を患う患者を治療する可能性を有する。局所用ピロカルピンを用いた天疱瘡病変の治療の成功および全身性アトロピン療法による乾癬病変の消失は、そのような療法的アプローチが有用であることを説明している（Grando S. A. Handb Exp Pharmacol. 2012; 208, 429-450）。

【 0 0 0 7 】

プロピペリン塩酸塩の特性を有する抗コリン作用剤は、流涎症（Arbouw M.E. et al. Neurology. 2010 Apr 13;74/15, :1203-1207）およびメニエール病の治療においても有用であることができた。

【 0 0 0 8 】

さらに、プロピペリン塩酸塩の特性を有する抗コリン作用剤はアセチルコリンエステラーゼ阻害剤（AChEI）の用量を制限する末梢性の副作用に拮抗し、従ってアルツハイマー型認知症、術後精神錯乱、軽度認知障害（MCI）、および関連する中枢神経系（CNS）低コリン作用性症候群の治療におけるAChEIのより高い用量、従ってより有効な用量の使用を可能にするはずである。

【 先行技術文献 】

【 非特許文献 】

【 0 0 0 9 】

【 非特許文献 1 】 Buelis KS, Fryer AD. Handb Exp Pharmacol. 2012; 208, :317-41

【 非特許文献 2 】 Spindel ER. Handb Exp Pharmacol. 2012; 208, 451-468

【 非特許文献 3 】 Grando S. A. Handb Exp Pharmacol. 2012; 208, 429-450

【 非特許文献 4 】 Arbouw M.E. et al. Neurology. 2010 Apr 13;74/15, :1203-1207

【 発明の概要 】

【 0 0 1 0 】

本発明は、ムスカリン受容体はCNSにおいて顕著であり、記憶、持続的注意（Vigilance）、問題解決、反応刺激（Stimulus）、および応答処理において重要な役割を果たしているため、mAChRアンタゴニストに関してCNSの有害事象が特に懸念されるという観察に由来する。しかし、驚くべきことに、認知障害は伝統的にムスカリン受容体アンタゴニストを用いた臨床試験において評価されていなかった（Kessler et al, 2011; Plos One, Vol. 6, Issue 2, e26728, February 2011 - www.plosone.orgにおいて総説されている）。しかし、Perry et al. (2003)は、パーキンソン病を有する患者におけるmAChRアンタゴニストに対する長期の曝露に関連するアルツハイマー病（AD）の発症の増大を見出し、それは長期にわたる抗ムスカリン薬での治療はADの危険性を増大させ、またはADの病理発生を加速させ得るという懸念を生じさせる。脳におけるコリン作用性機能の拮抗は認知機能の低下をもたらすことも示されており、認知症を促進し得る（Paquette et al, 2011）。さらに、アルツハイマー病の病理のマウスオパチーモデルにおいて、脳におけるムスカリン受容体の拮抗は神経変性プロセスを後押しし、炎症を増大させるこ

10

20

30

40

50

とが分かった(Yoshiyama et al, 2012)。

【0011】

例えばプロピペリン塩酸塩が本質的に末梢性に作用する抗コリン作用剤であるとしても、高い用量のそれを投与する必要がある場合にはいくらかの懸念が生じ得る。

従って、本発明は、プロピペリン塩酸塩よりも親油性が遥かに低く、結果としてBBBを通過しない新規のプロピペリンの第四級塩類を提供する。

【0012】

驚くべきことに、プロピペリンの第四級化はムスカリン受容体に関する親和性の低下させることなく；それどころか、その新規の1-アルキル-1-メチル-4-[(2,2-ジフェニル-2-プロポキシ)アセトキシ]ピペリジニウムハライド類(アルキルプロピペリニウムハライド類)は少なくともプロピペリン塩酸塩の親和性と同じ全てのmAChRサブタイプM1~M5に関する親和性を示すことが分かっている。

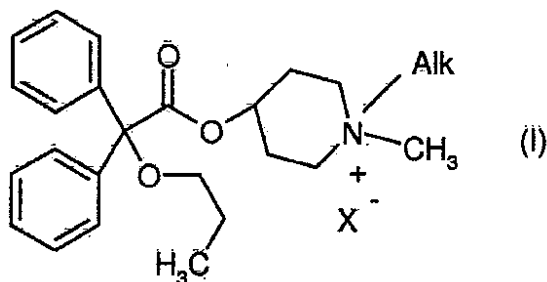
【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明は、式Iを有する新規の1-アルキル-1-メチル-4-[(2,2-ジフェニル-2-プロポキシ)アセトキシ]ピペリジニウムハライド類を提供し：

【0014】

【化1】



【0015】

式中、Xは塩素、臭素およびヨウ素からなる群から選択されるハロゲンであり、Alkは(C₁~C₄)アルキル基である。

好都合には、Alkはエチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチルまたは好ましくはメチルである。

【0016】

これらの第四級塩類は特に過活動膀胱症候群(OABs)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、および喘息の治療に適応されるが、例えば前記の疾患の治療においても有用である。それらはプロピペリン塩酸塩と同じくらい抗コリン作用剤として有効であるが、厳密に末梢性の作用を有する。

【0017】

本発明の1-アルキル-1-メチル-4-[(2,2-ジフェニル-2-プロポキシ)アセトキシ]ピペリジニウムハライド類は、1-メチル-4-[(2,2-ジフェニル-2-プロポキシ)アセトキシ]ピペリジン(プロピペリン塩基)を式Alk-Xの化合物と反応させることにより調製され、ここでAlkおよびXは上記で定義された通りである。

【0018】

そのプロピペリン塩基出発物質は、国際公開第2011/114195号において記載されているような粗生成物として、または容易に入手可能な商業製品であり、例えばDD 106643、CN 1285348、CN 102218063(A)、KR 2005-0011138、KR 2005-0011139、KR 20110111782(A)において、もしくは前記の国際公開第2011/114195号において記載されているように得ることもできるプロピペリン塩酸塩の加水分解により得ることができる。

【0019】

10

20

30

40

50

本発明によれば、典型的なプロセスはプロピペリン塩酸塩を出発物質として用いて、以下の工程を含む：

(a) プロピペリン塩酸塩の水性懸濁液を無機塩基で処理し、有機溶媒からの抽出およびその溶媒の蒸発により粗製のプロピペリン塩基を回収し；そして

(b) その残留物をアルコール溶液中で ($C_1 \sim C_4$) アルキルハライドで処理し、沈殿する 1 - アルキル - 1 - メチル - 4 - [(2, 2 - ジフェニル - 2 - プロポキシ) アセトキシ] ピペリジニウムハライドを単離する。

【0020】

工程 (a) は単純な加水分解であり、それはプロピペリン塩酸塩を水中で懸濁し、アルカリ水酸化物、炭酸塩または重炭酸塩、特に水酸化または炭酸ナトリウムまたはカリウムを添加することにより実施される。その反応は瞬間的である。その混合物中に存在するプロピペリン塩基を、炭化水素、例えばトルエンもしくはシクロヘキサン；エステル、例えば酢酸エチル；またはエーテル、例えばジオキサンもしくはテトラヒドロフランであることができる有機溶媒からの抽出により；そしてその溶媒の蒸発により回収する。

【0021】

工程 (b) において、粗製のプロピペリン塩基からなる残留物をアルコール性溶媒、例えばメタノールまたはエタノール中で溶解させる。その溶液に計算された量の式 $Alk - X$ のアルキルハライドを添加し、沈殿が完了するまで反応させ、そうして 1 - アルキル - 1 - メチル - 4 - [(2, 2 - ジフェニル - 2 - プロポキシ) アセトキシ] ピペリジニウムハライドの濾過による単離が可能になる。そのアルキルハライド反応剤は、($C_1 \sim C_4$) アルキルハライド、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチルハライド、好ましくは塩化メチル、臭化メチルまたはヨウ化メチルである。その反応は、アルキルハライドが塩化メチル、臭化メチルまたはヨウ化メチルである場合、15 から 40

までの温度で、好ましくは 15 ~ 30 で実施される。通常、その第四級塩形成反応は 10 ~ 24 時間後に完了し、純粋な最終生成物が濾過およびアルコール類による洗浄により単離される。

【0022】

本発明によれば、その出発プロピペリン塩基の粗生成物は、DD 106643、CN 1285348、KR 2005 - 0011138、KR 2005 - 0011139 または国際公開第 2011 / 114195 号において記載されている粗生成物であってもよい。

【0023】

この場合、上記の工程 (a) が工程 (a1) により置き換えられ、ここで粗製のプロピペリン塩基を、2, 2 - ジフェニル - 2 - プロポキシ酢酸のエステル、好ましくはメチル、エチルまたはプロピルエステルを 1 - メチルピペリジン - 4 - オールと直接反応させることによるか (KR 2005 - 0011139、国際公開第 2011 / 114195 号)、またはそのエステルの対応する 2, 2 - ジフェニル - 2 - プロポキシ酢酸への事前の加水分解によるか (KR 2005 - 0011138)；または 1 - メチル - 4 - (2, 2 - ジフェニル - 2 - クロロ) アセトキシピペリジンを n - プロパノールと反応させることによるか (DD 106643、CN 1285348) のいずれかにより調製し；そして工程 (b) は上記で説明した工程 (b) である。

【0024】

式 I の化合物に BBB を通過する能力がないことを評価するため、それらの $\log P$ を決定した。 $\log P$ 値は薬物の親油性の尺度として知られており、薬物が血液脳関門 (BBB) をどれだけよく通過を予測するものである。本発明の 1 - アルキル - 1 - メチル - 4 - [(2, 2 - ジフェニル - 2 - プロポキシ) アセトキシ] ピペリジニウムハライド類が脳に透過できないことを確認するため、 $\log P$ 値を $Li\ g\ a\ n\ d\ S\ c\ o\ u\ t$ ソフトウェアを用いてプロピペリン塩酸塩に関して式 I の代表的な化合物 ($Alk = CH_3$)、 $X = I$ 、すなわち 1, 1 - ジメチル - 4 - [(2, 2 - ジフェニル - 2 - プロポキシ) アセトキシ] ピペリジニウムヨージド (メチルプロピペリニウムヨージド) と比較して計算し

10

20

30

40

50

た。結果として、メチルプロピペリニウムヨージドの $\log P$ 値はプロピペリン塩酸塩の $\log P$ 値よりも10倍を超えて低く、これは本発明の生成物によるBBBの透過が最小限であり、主に末梢性に作用する抗コリン作用剤であるプロピペリン塩酸塩を用いて観察されたBBBの透過よりも遥かに低いであろうことを示している。

【0025】

本発明のアルキルプロピペリニウムハライド類のムスカリン受容体に関する親和性を決定するため、代表的な化合物であるメチルプロピペリニウムヨージド(“化合物”)のmAChRサブタイプへのインビトロ結合を、時間分解蛍光測定(TRF)および蛍光エネルギー転移(FRET)を組み合わせた方法であるホモジニアス時間分解蛍光法(HTRF)を用いて測定した。そのアッセイは、テルビウムクリプテートで標識されたムスカリン性M1、M2、M3、M4、およびM5受容体を一過性に発現する細胞を含んでいた。プロピペリン塩酸塩と比較した受容体M1~M5に関するその化合物の親和性を、 $10\mu\text{M}$ から1:10で系列希釈し、2度実施した8点濃度-反応曲線において決定した。試験した最終的な化合物濃度は、 $10\mu\text{M}$ 、 $1\mu\text{M}$ 、 100nM 、 10nM 、 1nM 、 0.1nM 、および 0.01nM であった。細胞を、およそ K_d の終濃度の $5\mu\text{L}$ の標識されたりガンド(テレンゼピン誘導体)の存在下で1時間保温した。読み取りはPHERASTARフラッシュランプで実施した。

【0026】

この試験において、その化合物は全てのムスカリンサブタイプ(M1~M5)に対してプロピペリン塩酸塩と類似の効力を示した。

上記の試験は、本発明の1-アルキル-1-メチル-4-[(2,2-ジフェニル-2-プロポキシ)アセトキシ]ピペリジニウムハライド類が全てのmAChRサブタイプM1~M5に関して少なくともプロピペリン塩酸塩と同じくらい親和性であること、そしてそれらがBBBを通過することができないため、それらを高い用量においてさえも、CNSにおいて抗コリン作用性の有害な作用を誘導することなく、前記の疾患の全てを治療するために用いることができることを示している。

【0027】

従って、前記の式Iの化合物は、医薬組成物中の活性成分として医薬用キャリアーとの混合状態で用いることができる。

従って、本発明はさらに、活性成分として有効量の上記の式(I)の1-アルキル-1-メチル-4-[(2,2-ジフェニル-2-プロポキシ)アセトキシ]ピペリジニウムハライドを医薬用キャリアーとの混合状態で含む医薬組成物を提供する。

【0028】

本発明の組成物において、式(I)のアルキルプロピペリニウムハライドは、 5mg から 250mg まで、好都合には 15mg から 250mg まで、好ましくは 31 から 250mg までの量で前記の医薬用キャリアーとの混合状態で存在する。

【0029】

この組成物は通常は単位剤形において、特に緩徐放出カプセル、即時放出カプセル、緩徐放出錠剤、速溶性錠剤、口内分散性錠剤、舌下錠剤、経口液剤、静脈注射用液剤、エアロゾル、点眼剤、坐剤、皮膚パッチ、スキนครリーム、皮膚用軟膏、皮膚用ゲルにおいて配合される。

【0030】

前記の単位形態において、その活性成分を、既知の技術に従って、例えばIRもしくはER形態での錠剤もしくはカプセルにおいて、またはその活性成分が既知の技術に従ってある層においてIR形態で、他の層(単数または複数)において異なる放出時間さえ有するER形態で配合されている多層錠剤においても、医薬用キャリアーと混合することができる。

【0031】

本発明に従う組成物は2個の錠剤を含有するカプセルの形態であることができ、それらの一方は上記の式(I)の活性成分をIR形態で含み、他方は同じ活性成分をER形態で

10

20

30

40

50

含む。

【 0 0 3 2 】

その組成物は、その 2 種類の構成要素の一方もしくは両方が例えば前記の構成要素のヒドロキシプロピルメチルセルロース中での分散物として制御放出配合である錠剤において、または薄膜でコートされた微粒剤において配合することもできる。好都合には、多層錠剤において E R 配合物はコア中にあり、I R 配合物は外層中にあり、ここで例えばコアおよび外層の両方が薄膜でコートされている。それぞれの層が式 (I) の活性成分を異なる時点で放出する 3 層錠剤も有用に用いることができる。

【 0 0 3 3 】

2 つの分離した部分 (一方が I R 配合物を含有し、他方が E R 配合物を含有する) で作られたカプセルを用いることができる。

10

本発明の単位形態は、経口投与のための予め測定した量の液体溶液もしくは懸濁液、経皮適用のためのパッチ、または注射のための、もしくは局所適用のための水溶液であることができる。

【 0 0 3 4 】

I R 錠剤のためのキャリアーには、例えばデンプン、セルロースおよびその誘導体；潤滑剤 (l u b r i c a n t s) 、例えばタルク、ステアリン酸もしくはステアリン酸マグネシウム；希釈剤、例えばタルク、粉末状セルロース、ラクトース、デンプン、例えばメイズもしくはトウモロコシデンプン、マンニトール、ソルビトール；脱凝集剤、例えば微結晶性セルロースもしくはクロスポビドン；潤滑剤 (l u b r i f i c a n t s) 、例えばポリエチレングリコールもしくはステアリン酸マグネシウム；リガンド、例えばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸、アルギネート類；甘味料、例えばスクロース、デキストロース、マンニトール、サッカリン；または香味料、例えば天然もしくは合成油が含まれる。

20

【 0 0 3 5 】

経口崩壊錠のためのキャリアーには、例えば潤滑剤、凝集剤、甘味料、香味料、または崩壊剤、ならびに活性成分の頬粘膜吸収を向上させる薬剤、例えばソルビトール、マンニトール、ラクトースおよびセルロースが含まれる。

【 0 0 3 6 】

液体、通常は水性の懸濁液または溶液のためのキャリアーには、例えば抗酸化剤、例えばメタ重亜硫酸ナトリウムまたは亜硫酸ナトリウム、増粘剤、例えば微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたはポリビニルピロリドン、保存剤、例えばメチルパラベン、エチルパラベン、エチレンジアミン 4 酢酸ナトリウム (s o d i u m e t h y l e n e d i a m i n o t e t r a c e t a t e) 、安息香酸ナトリウム、またはソルビン酸のアルカリ塩、ならびに香味および甘味料が含まれる。

30

【 0 0 3 7 】

E R 錠剤のためのキャリアーおよびビヒクルには、抑制剤物質、例えばアクリル酸およびメタクリル酸のポリマーおよびコポリマー；セルロース誘導体、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、またはカルボキシメチルセルロースナトリウム；ガム類；ろう剤；グリセリド類もしくは脂肪族アルコール類またはそれらの混合物が含まれる。

40

【 0 0 3 8 】

経口崩壊錠および液体懸濁液または溶液中に含有される甘味料は、天然の任意の還元糖、例えばスクロース、デキストロース、キシリトール、マンニトールもしくはソルビトール、または合成製品、例えばサッカリンナトリウムもしくはアスパルテムであることができる。

【 0 0 3 9 】

その香味料は薬学的に許容可能な合成および天然油の香味および味であり、後者は植物

50

、葉、花、果実およびそれらの組み合わせ、例えばニッケイ、ハッカ、アニスおよびシトロンの葉、クヘントウ、柑橘類の果実、特にオレンジおよび／またはレモン、リンデンおよびグレープフルーツの油から抽出される。チョコレート、バニラまたはユーカリの香味ならびに果実、特にリンゴ、セイヨウナシ、モモ、イチゴ、サクランボ、アンズ、オレンジ、レモンおよびブドウのエッセンスも好都合に用いることができる。

【 0 0 4 0 】

本発明の医薬組成物は、ヒトに経口または非経口経路により、例えば注射により、経皮適用により、エアロゾルにより、または坐剤により直腸に投与されることが予定されている。療法的 1 日量は、治療すべき（前記の疾患の中の）疾患のタイプおよび重症度に応じて、ならびに治療すべき患者の年齢、性別、および全身状態に応じて異なってよく、5 から 5 0 0 m g までの範囲であり、場合により 2 回の用量に小分けされるであろう。

【 0 0 4 1 】

以下の実施例は本発明を説明する。

【実施例】

【 0 0 4 2 】

実施例 1

プロピペリン塩酸塩（5 0 m g、0 . 1 2 m M）を水（1 0 m l）中で懸濁する。2 M の水性炭酸ナトリウム（0 . 5 m l、1 . 0 m M）を添加し、その反応混合物を酢酸エチルで 2 回抽出する。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮する。その残留物を乾燥エタノール（5 m l）中で溶解させ、そのエタノール溶液を 0 に冷却する。次いでヨウ化メチル（2 5 m l、0 . 4 0 m M）を添加し、その反応混合物を室温で 1 8 時間攪拌する（白色固体の形成）。形成された固体を濾別し、少量のエタノールで洗浄し、真空下で乾燥させると、1 , 1 - ジメチル - 4 - [(2 , 2 - ジフェニル - 2 - プロボキシ) アセトキシ] ピペリジニウムヨージド（メチルプロピペリニウムヨージド）が白色固体として得られる（3 0 m g ; 収率 : 4 8 %）。融点 : 2 4 8 ~ 2 5 0 。

$[C_{24}H_{32}NO_3]^+ 382.4$ (m/z). 1H NMR 300 MHz (DMSO D_6), d : 0.84 (t, 3H, j=7.5 Hz), 1.50 (qui, 2H, j1=7.5 Hz, j2=6.6 Hz), 1.82 (br.s., 2H), 2.06 (br.s., 2H), 2.91 (br.t, 2H, j=9.3 Hz), 2.94 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.14 (t, 2H, j=6.6 Hz), 3.35 (br.s., 2H), 5.00 (m, 1H), 7.37 (m, 10H)。

【 0 0 4 3 】

上記で記載したように操作することにより、同じ量のヨウ化メチルの代わりに 0 . 4 0 m M の臭化メチルを用いることにより、1 , 1 - ジメチル - 4 - [(2 , 2 - ジフェニル - 2 - プロボキシ) アセトキシ] ピペリジニウムブロミド（メチルプロピペリニウムブロミド）が得られる。

【 0 0 4 4 】

実施例 2

経口投与のためのカプセルを、以下の成分を混合することにより調製する。

成分

重量による部

メチルプロピペリニウムヨージド

1 , 5 0 0

マンニトール

4 , 4 7 5

コロイド性二酸化ケイ素 (A e r o s i l (登録商標))

2 5

混合した後、その混合物を 4 0 メッシュのふるいを通してふるいにかけ、1 5 m g のメチルプロピペリニウムヨージドを含有する 2 ピース硬質ゼラチンカプセル N o . 3 中に導入する。

【 0 0 4 5 】

同様に、2 0 m g のメチルプロピペリニウムヨージドを含有するカプセルを調製する。

実施例 3

経口投与のための即時放出錠剤を、3 . 5 k g のメチルプロピペリニウムヨージド、0 . 2 5 k g のゼラチン、0 . 2 5 k g のステアリン酸マグネシウムおよび 1 0 k g のトウモロコシデンプンを混合し、その混合物を一般に用いられる打錠機により 3 5 m g のメチ

ルプロピペリニウムヨージドを含有する錠剤へと形成することにより調製する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 0 7 D 211/46 (2006.01) C 0 7 D 211/46

(74)代理人 100107386

弁理士 泉谷 玲子

(72)発明者 クラレンス・スミス, キャスリーン・イー
 アメリカ合衆国ワシントン, ディーシー 2 0 0 0 6, ケイ・ストリート・ノースウエスト 1 8
 2 5, スイート 5 2 0, チェイス・ファーマスーティカルズ・コーポレーション

(72)発明者 チェイス, トーマス・エヌ
 アメリカ合衆国ワシントン, ディーシー 2 0 0 0 6, ケイ・ストリート・ノースウエスト 1 8
 2 5, スイート 5 2 0, チェイス・ファーマスーティカルズ・コーポレーション

審査官 鶴見 秀紀

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 1 / 1 1 4 1 9 5 (W O , A 1)
 特表 2 0 0 9 - 5 0 4 2 7 5 (J P , A)
 特表 2 0 0 7 - 5 2 0 5 0 8 (J P , A)
 特表 2 0 0 5 - 5 2 6 1 1 5 (J P , A)
 Bioorganic & Medicinal Chemistry, 1 9 9 4 年, Vol.2, No.10, pp.1061-1074

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

A 6 1 P 1 1 / 0 0

A 6 1 P 1 1 / 0 6

A 6 1 P 1 3 / 1 0

C 0 7 D 2 1 1 / 4 6

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)