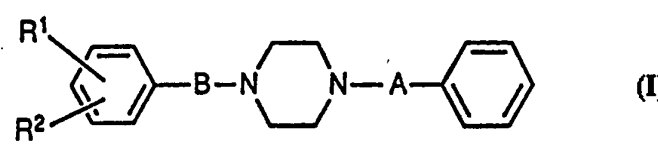


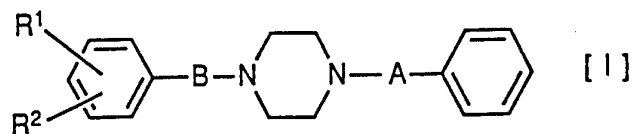


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 6 C07D 295/096, A61K 31/495		A1	(11) 国際公開番号 WO 95/04050
			(43) 国際公開日 1995年2月9日 (09.02.1995)
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/01220 (22) 国際出願日 1994年7月25日 (25. 07. 94)		(74) 代理人 弁理士 岸本 瑛之助, 外 (KISHIMOTO, Einosuke et al.) 〒542 大阪府大阪市中央区西心斎橋1丁目13番18号 イナバビル3階 Osaka, (JP)	
(30) 優先権データ 特願平5/185839 1993年7月28日 (28. 07. 93) JP		(81) 指定国 CA, CN, FI, KR, NO, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒533 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 Osaka, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書	
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 河嶋 洋一 (KAWASHIMA, Yoichi) [JP/JP] 〒610-11 京都府京都市西京区大原野西境谷町3丁目8番54号 Kyoto, (JP) 松本 順三 (MATSUMOTO, Junzo) [JP/JP] 〒659 兵庫県芦屋市若葉町6丁目1番1031号 Hyogo, (JP) 松野 聖 (MATSUNO, Kiyoshi) [JP/JP] 〒560 大阪府豊中市柴原町2丁目5番12号 Osaka, (JP) 千田 俊彦 (SENDA, Toshihiko) [JP/JP] 〒596 大阪府岸和田市三田町425番地 Osaka, (JP) 平野 佳子 (HIRANO, Keiko) [JP/JP] 〒631 奈良県奈良市鳥見町4丁目2番17-502号 Nara, (JP)			
(54) Title : NOVEL 1,4-DI(PHENYLALKYL)PIPERAZINE DERIVATIVE			
(54) 発明の名称 新規1, 4-(ジフェニルアルキル)ピペラジン誘導体			
 (I)			
(57) Abstract			
A novel compound represented by general formula [I], wherein R¹ and R² may be the same or different from each other and each represents lower alkoxy; and A and B may be the same or different from each other and each represents lower alkylene. It has a σ receptor affinity and is useful as a remedy for diseases accompanying cranial nerve function disorder, such as dementia, depression, schizophrenia and anxiety, immunopathy and cryptorrhea, and digestive ulcer.			

(57) 要約

本発明は一般式 [I] で表わされる新規化合物である。



[式中、 R^1 および R^2 は同一もしくは異なって低級アルコキシ基を示す。A および B は同一もしくは異なって低級アルキレン基を示す。]

本発明化合物は σ レセプターに対する親和性を有し、痴呆症、うつ病、精神分裂病、不安症等の脳神経機能障害、免疫異常や内分泌異常に伴なう疾患、消化器系潰瘍等の治療剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
BB	バルバドス	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BE	ベルギー	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BF	ブルキナ・ファソ	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BG	ブルガリア	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BJ	ベナン	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BR	ブラジル	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャード
CA	カナダ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CF	中央アフリカ共和国	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NL	オランダ	US	米国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	NZ	ニュージーランド	VN	ヴェトナム
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	PL	ポーランド		

- 1 -

明細書

新規 1, 4 - (ジフェニルアルキル) ピペラジン誘導体

5 技術分野

本発明は、 σ レセプターに対する親和性を有し、痴呆症、うつ病、精神分裂病、不安症等の脳神経機能障害、免疫異常や内分泌異常に伴なう疾患、消化器系潰瘍等の治療剤として有用な新規 1, 4 - (ジフェニルアルキル) ピペラジン誘導体に関するものである。

背景技術

σ レセプターに対する研究が最近数多くなされ、 σ レセプターに対し強い親和性を有する化合物が痴呆症、うつ病、精神分裂病、不安症等の脳神経機能障害、免疫異常や内分泌異常に伴なう疾患、消化器系潰瘍等の疾患の治療剤として有用であることが明らかとなりつつある (Journal of Neuropsychiatry 1, 7-15 (1989); Eur. J. Biochem., 200, 633-642 (1991); J. Pharmacol. Exp. Ther., 255, 1354-1359 (1990))。

一方、1, 4 - (ジフェニルアルキル) ピペラジン誘導体が σ レセプターに対し親和性を有することが報告されている (WO 91/09594)。しかしながら、この報告は主としてフェニル環が置換基を有しない化合物に関するものであり、フェニル環に置換基を導入することによる σ レセプター

- 2 -

に対する親和性に及ぼす影響については研究されていなかった。

目的、作用・効果は、本発明とは異なるが化合物の化学構造が本発明の化合物に近いものを報告している従来技術としては次の様なものがある。1, 4 - (ジフェニルアルキル) ピペラジン誘導体の二つのフェニル環がいずれも置換基を有しない化合物や二つのフェニル環が共に置換基を有する化合物は既に数多く合成されている (Chem. Ber., 100, 3045 (1967); J. Pharm. Sci., 72, 304 (1983))。しかしながら、
10 一つのフェニル環のみに置換基を有し、もう一つのフェニル環には置換基を有しない 1, 4 - (ジフェニルアルキル) ピペラジン誘導体についての研究報告は少ない。

例えば、一方のフェニル環が置換基を有せず、他方のフェニル環がアルコキシ基で置換された化合物として、3 位がメ
15 トキシ基、2 位がヒドロキシ基で置換された化合物 (Pharmazie 29, 189 (1970)) や 2, 3, 4 位がメトキシ基で置換された化合物 (特開昭 55 - 83771) が報告されているにすぎない。無論、これらの化合物については、 σ レセプターに対する親和性についての報告はされていない。

20 1, 4 - (ジフェニルアルキル) ピペラジン誘導体のフェニル環に置換基を導入することにより、 σ レセプターに対する親和性がどのように変わるかについては未だ研究されておらず、置換基を導入することにより σ レセプターに対して強い親和性を有する化合物を見い出すことは重要な課題であった。
25

- 3 -

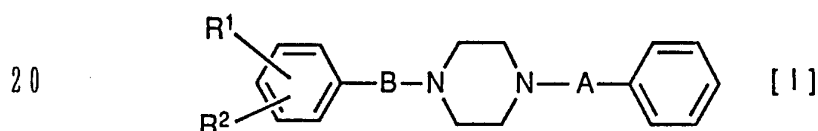
また、1, 4-（ジフェニルアルキル）ピペラジン誘導体の一つのフェニル環のみに置換基を導入することはあまり研究されておらず、このような化合物の合成研究も興味ある課題であった。

5 本発明者等は、一つのフェニル環のみに特定の置換基を導入した新規1, 4-（ジフェニルアルキル）ピペラジン誘導体の合成を行ない、 σ レセプターに対する効果を検討した結果、2個のアルコキシ基を導入した化合物が σ レセプターに対し強い親和性を有していることを見い出した。

10 さらに、これらの化合物は σ レセプターに対する親和性だけでなく、脳血管障害による学習障害に対する改善作用や脳内アセチルコリン量の増加作用も有しており、脳神経機能障害治療剤として特に有用であることを見い出した。

15 発明の開示

本発明は下記一般式 [I] で表わされる化合物およびその塩類（以下、本発明化合物とする）およびそれらを有効成分とする脳神経機能障害治療剤に関するものである。



[式中、 R^1 および R^2 は同一もしくは異なって低級アルコキシ基を示す。A および B は同一もしくは異なって低級アルキレン基を示す。以下同じ。]

25 上記の定義をさらに詳しく説明すると、低級アルコキシと

- 4 -

は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、
ーブトキシ、ヘキシルオキシ等の1～6個の炭素原子を有す
る直鎖または分枝のアルコキシを示し、低級アルキレンとは
、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、（ジメチル
5）メチレン、（ジエチル）メチレン等の1～6個の炭素原子
を有する直鎖または分枝のアルキレンを示す。

塩類としては、塩酸塩、硫酸塩、マレイン酸塩、フマル酸
塩等の医薬として許容される塩類が挙げられる。

上記で規定された基について好ましい例を以下に詳しく説
10 明する。

低級アルキレン基“A”および“B”の好ましい例として
は、エチレン、プロピレンまたはブチレン基、即ち炭素数2
～4個の直鎖のアルキレン基が挙げられる。“A”と“B”
の組合わせの好ましい例としては、“A”がプロピレンで“
15 B”がエチレン、“A”および“B”が共にプロピレン、“
A”および“B”が共にエチレン、“A”がブチレンで“B
”がエチレンの組合わせが挙げられる。特に好ましい例とし
ては、“A”がプロピレンで“B”がエチレン、“A”およ
び“B”が共にプロピレンの組合わせが挙げられる。R¹ お
20 よびR² の好ましい例はメトキシ基であり、特にそのメトキ
シ基が隣接した置換位に位置するのが好ましく、最も好まし
くはメトキシ基が3－位と4－位に夫々位置している化合物
である。

好ましい具体的化合物の例としては、

25 1－[2－(3, 4－ジメトキシフェニル)エチル]－4

- 5 -

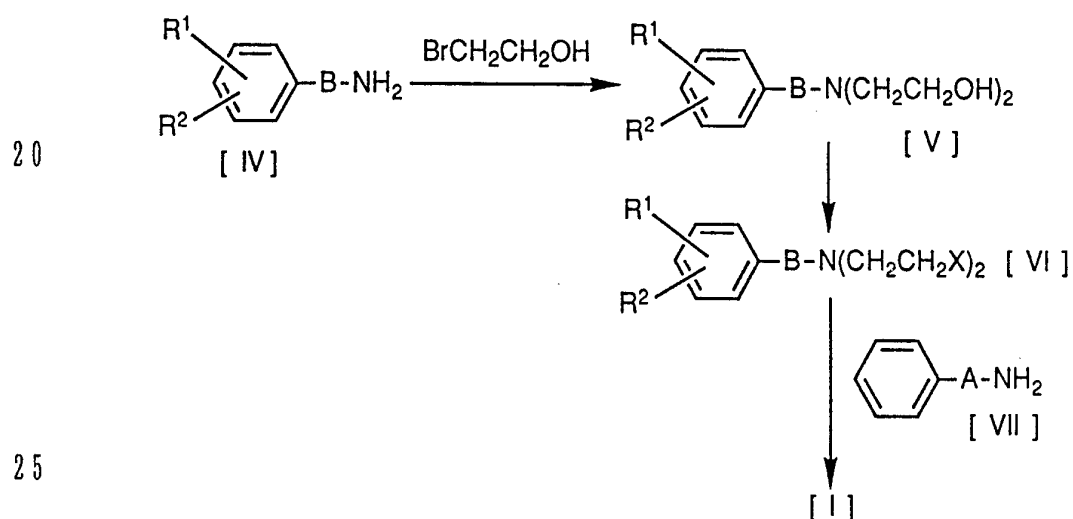
- (3-フェニルプロピル) ピペラジン、
 1 - [2 - (3, 4-ジメトキシフェニル) エチル] - 4
 - (2-フェニルエチル) ピペラジン、
 1 - [2 - (3, 4-ジメトキシフェニル) エチル] - 4
 5 - (4-フェニルブチル) ピペラジン、
 1 - [3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) プロピル] -
 4 - (3-フェニルプロピル) ピペラジン、
 またはそれらの塩類が挙げられる。

特に好ましい具体的化合物の例としては、

- 10 1 - [2 - (3, 4-ジメトキシフェニル) エチル] - 4
 - (3-フェニルプロピル) ピペラジン、
 1 - [3 - (3, 4-ジメトキシフェニル) プロピル] -
 4 - (3-フェニルプロピル) ピペラジン、
 またはそれらの塩類が挙げられる。

- 15 本発明化合物の代表的な合成法は下記 1)、2) の方法である。

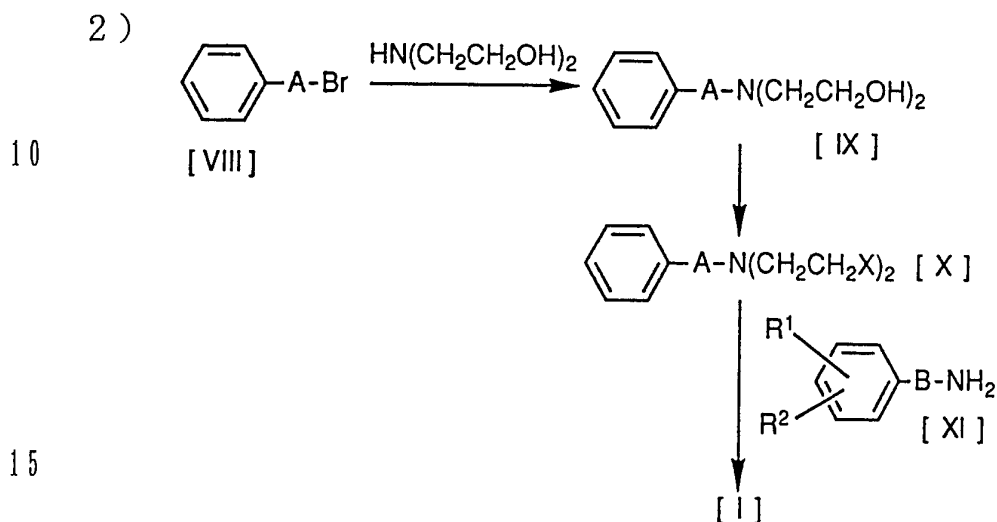
1)



- 6 -

[式中、Xはハロゲン原子または低級アルカンスルホニルオキシ基等の反応性基を示す。以下同じ。]

この方法は、式 [IV] の化合物に 2-ブロモエタノールを反応させて式 [V] の化合物とした後、これに塩化チオニルまたはメタンスルホニルクロリド等を反応させ、式 [V] の化合物を式 [VI] の化合物に導き、次いでこれに式 [VII] のアミン誘導体を反応させ、本発明化合物 [I] を得る方法である。



この方法は、方法 1) と反応順序を変えたものであり、反応条件等は方法 1) と同様である。

上記の方法によって得られた化合物は、常法により前述の様な塩類とすることができる。

一般式 [I] で表わされる化合物には光学異性体が存在することもあるが、それらは全て本発明に含まれる。

本発明化合物の有用性を調べるべく、まず本発明化合物の σ レセプターに対する親和性についての実験を行なった。詳細については後述の薬理試験の項で示すが、[^3H] (+)

- 7 -

S K F - 1 0 0 4 7 または [^3H] (+) - P T Z を標識リガンドとして σ レセプターとの親和性を検討した結果、本発明化合物は σ レセプターに対し強い親和性を示すことがわかった。

- 5 次に、脳内アセチルコリン量を増加させる化合物は、痴呆症等の治療剤として有用であると報告されていることから (The New England Journal of Medicine, 315, 1241-1245 (1986)) 、 Matsuno らの文献 (Brain Research, 575, 315-319 (1992)) に基づき、ラット脳内のアセチルコリン量を測定したところ、本発明化合物はアセチルコリンの増加作用を示した。

- 10 また、脳血管障害による痴呆症の疾患モデルとして知られている虚血による学習障害モデル、すなわち Pulsinelli らの方法 (Stroke 10, 267 (1979)) に基づき、動脈を閉塞し一過性脳虚血状態にしたラットを用いて実験を行ない、安松らの方法 (日本薬理学会誌 90, 321 (1987)) に準じて評価したところ、本発明化合物は学習障害に対する改善作用を有していた。

- 20 以上の薬理試験の結果から、本発明化合物は σ レセプターに対して強い親和性を有しており、 σ レセプターが関与する疾患である痴呆症、うつ病、精神分裂病、不安症等の脳神経機能障害、免疫異常や内分泌異常に伴なう疾患、消化器系潰瘍等の治療剤として広い医薬用途を有し、さらに脳内アセチルコリン量の増加作用や脳血管障害による学習障害に対する改善作用を有していることから、特に脳神経機能障害治療剤
- 25

として有用であることがわかった。

ところで、ある種のピペラジン誘導体がモルヒネ様の身体依存性を有することが報告されている（特公昭61-33827）。その様な作用は、医薬品としては好ましいものではない。そこで、本発明化合物がモルヒネ様作用を示すかどうかについての実験を行なった。モルヒネ様作用を有する化合物は、 μ レセプターに対し強い親和性を有することが知られており、 μ レセプターに対する親和性が弱ければ、その化合物のモルヒネ様作用は弱いと判断することができる。本発明化合物の μ レセプターに対する親和性を [^3H] DAMGO を標識リガンドとして調べた。その結果、本発明化合物の μ レセプターに対する親和性は弱く、本発明化合物は実質上モルヒネ様作用を示さないことがわかった。

ある化合物を医薬品として応用するには、効果発現量と副作用発現量の差が大きいことが好ましい。すなわち、本発明においては σ レセプターとの親和性が強く、 μ レセプターに対する親和性が弱いことが好ましいこととなり、後述の実験結果は本発明化合物が医薬品として優れたものであることを立証するものである。

本発明化合物の投与方法としては経口、非経口のいずれでも良く、投与剤型としては錠剤、カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、注射剤等が挙げられ、通常の製剤方法として汎用されている技術を用いて製剤化することができる。例えば、錠剤、カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤等の経口剤は、必要に応じて、乳糖、デンプン、結晶セルロース、植物油等の

- 9 -

増量剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等のコーティング剤、ゼラチン皮膜等の皮膜剤を用いて製剤化することができる。投与量は症状、剤型等により適宜選択されるが、通常1日1mg～1000mgを1回または数回に分け投与すればよい。

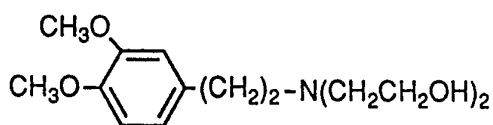
10 発明を実施するための最良の形態

参考実施例（中間体の製造）

参考例 1

N, N-ビス（2-ヒドロキシエチル）-2-（3, 4-ジメトキシフェニル）エチルアミン（参考化合物 1-1）

15



2-（3, 4-ジメトキシフェニル）エチルアミン（20g）および2-ブロモエタノール（73.4g）のエタノール（250ml）溶液に炭酸カリウム（50.2g）を加え、24時間還流する。不溶物をろ去し、減圧濃縮後、クロロホルム（300ml）を加える。この溶液を10%炭酸水素ナトリウム水溶液、ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物 13.5g（46%

- 10 -

)を得る。

IR (Film, cm^{-1}) 3383, 2941, 1516, 1464, 1262, 1236, 1142, 1029

5 参考例1と同様の方法を用いて以下の化合物が得られた。

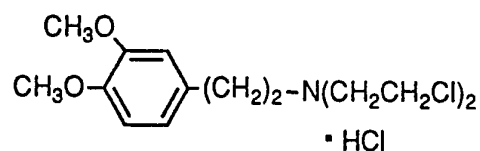
N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)プロピルアミン(参考化合物1-2)

IR (Film, cm^{-1}) 3386, 2941, 1515, 1463, 1261, 1156, 1029, 764

参考例2

N, N-ビス(2-クロロエチル)-2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチルアミン塩酸塩(参考化合物2-1)

15



N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチルアミン(参考化合物1-1、10.9g)のクロロホルム(50ml)溶液に、氷冷下塩化チオニル(14.4g)を滴下後、45分間還流する。反応液を減圧濃縮し、イソプロパノールを加えて標記化合物10.2g(74%)を得る。

25 mp 147~149°C

- 11 -

I R (KBr, cm^{-1}) 2 3 2 6, 1 5 2 0, 1 4 6 6, 1
2 6 8, 1 2 3 8, 1 1 5 9, 1 1 4 0, 1 0 2 8

参考例 2 と同様の方法を用いて以下の化合物を得た。

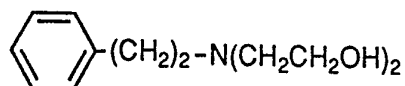
5 N, N-ビス (2-クロロエチル) - 3 - (3, 4-ジメ
トキシフェニル) プロピルアミン塩酸塩 (参考化合物 2-2
)

m p 1 1 2 - 1 2 3 °C (酢酸エチル-イソプロピルエー
テル)

10 I R (KBr, cm^{-1}) 2 3 9 4, 1 5 1 9, 1 4 7 1, 1
2 6 3, 1 2 3 4, 1 1 5 7, 1 1 3 8, 1 0 2 5

参考例 3

N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) - 2-フェニルエ
15 チルアミン (参考化合物 3-1)



2-フェニルエチルブロミド (20 g) のエタノール (1
20 0 0 m l) 溶液に N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) ア
ミン (9 0 . 8 g) およびヨウ化ナトリウム (2 1 . 6 g)
を加え、3 時間還流する。反応液を減圧濃縮後、飽和炭酸水
素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出する。有機
層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減
25 圧濃縮し、標記化合物 1 7 . 5 g (7 7 %) を得る。

- 12 -

I R (Film, cm^{-1}) 3382, 3026, 2947, 1495, 1455, 1047, 747, 700

参考例 3 と同様の方法を用いて以下の化合物を得た。

- 5 N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-3-フェニルプロピルアミン(参考化合物 3-2)

I R (Film, cm^{-1}) 3373, 2943, 1496, 1454, 1031, 749, 700

- 10 N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニルブチルアミン(参考化合物 3-3)

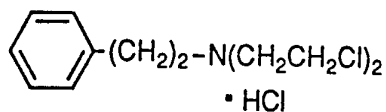
I R (Film, cm^{-1}) 3377, 2936, 1496, 1454, 1041, 748, 700

- 15 N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-5-フェニルペンチルアミン(参考化合物 3-4)

I R (Film, cm^{-1}) 3378, 2934, 1495, 1453, 1043, 747, 699

- 20 参考例 4

N, N-ビス(2-クロロエチル)-2-フェニルエチルアミン塩酸塩(参考化合物 4-1)



- 13 -

N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-2-フェニルエチルアミン(参考化合物3-1、33.5g)のクロロホルム(160ml)溶液に、氷冷却攪拌下塩化チオニル57.1gを滴下する。反応液を室温で10分攪拌し、さらに1時間還流する。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチルおよびイソプロピルエーテルを加え得られる結晶を濾取し、標記化合物39.2g(87%)を得る。

mp 116~117°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

IR (KBr, cm^{-1}) 3008, 2423, 1498, 1479, 1456, 760, 746, 704

参考例4と同様の方法を用いて、以下の化合物を得た。

N, N-ビス(2-クロロエチル)-3-フェニルプロピルアミン塩酸塩(参考化合物4-2)

mp 98~100°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

IR (KBr, cm^{-1}) 2965, 2360, 1484, 1458, 1325, 936, 753, 696

20

N, N-ビス(2-クロロエチル)-4-フェニルブチルアミン塩酸塩(参考化合物4-3)

mp 100~112°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

IR (KBr, cm^{-1}) 2945, 2459, 1487, 14

25

- 14 -

44, 1420, 926, 741, 698

N, N-ビス(2-クロロエチル)-5-フェニルペンチルアミン塩酸塩(参考化合物4-4)

5 mp 69~75℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

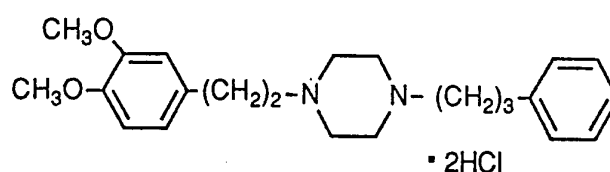
IR (KBr, cm^{-1}) 2937, 2859, 2459, 1454, 901, 742, 695

10 実施例

実施例1

1-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-4-(3-フェニルプロピル)ピペラジン二塩酸塩(化合物1-1)

15



N, N-ビス(2-クロロエチル)-2-(3,4-ジメ
 20 トキシフェニル)エチルアミン塩酸塩(参考化合物2-1、
 0.69g)および3-フェニルプロピルアミン(0.41
 g)のジメチルホルムアミド(20ml)溶液に、炭酸カリ
 ウム(0.83g)およびヨウ化ナトリウム(0.90g)
 を加え、70℃で2時間攪拌する。反応液に水を加え、酢酸
 25 エチルで抽出する。有機層を水、ついで飽和食塩水で洗浄し

- 15 -

、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をエタノールに溶解し、6 N塩酸（2 ml）を加え、この溶液を減圧濃縮して標記化合物（化合物1-1）0.68 g（77%）を得る。

5 mp 258~260°C（分解）

IR (KBr, cm^{-1}) 3977, 2355, 1518, 1265, 1140, 1028, 754, 704

実施例1の方法と同様の方法を用いて、以下の化合物を得た。

• 1-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-4-(2-フェニルエチル)ピペラジン二塩酸塩（化合物1-2）

mp 268~272°C（分解）

15 IR (KBr, cm^{-1}) 3430, 2938, 2300, 1519, 1447, 1264, 1234, 1026

• 1-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-4-ベンジルピペラジン二塩酸塩（化合物1-3）

20 mp 250~253°C（分解）

IR (KBr, cm^{-1}) 2978, 2360, 1520, 1467, 1267, 1236, 1149, 1027

• 1-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-4-(4-フェニルブチル)ピペラジン二塩酸塩（化合物1-

25

- 16 -

4)

m p 280℃以上 (エタノール)

I R (KBr, cm^{-1}) 2361, 1522, 1469, 1445, 1264, 1162, 1027, 696

5

• 1 - [3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) プロピル] -
4 - (2 - フェニルエチル) ピペラジン二塩酸塩 (化合物 1
- 5)

m p 254℃ (分解、エタノール)

10 I R (KBr, cm^{-1}) 2360, 1518, 1455, 1236, 1139, 1028, 754, 703

• 1 - [3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) プロピル] -
4 - (3 - フェニルプロピル) ピペラジン二塩酸塩 (化合物

15 1 - 6)

m p 254 ~ 257℃ (分解、メタノール)

I R (KBr, cm^{-1}) 2984, 2394, 1515, 1452, 1258, 1235, 1155, 1029

20 • 1 - [3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) プロピル] -
4 - (4 - フェニルブチル) ピペラジン二塩酸塩 (化合物 1
- 7)

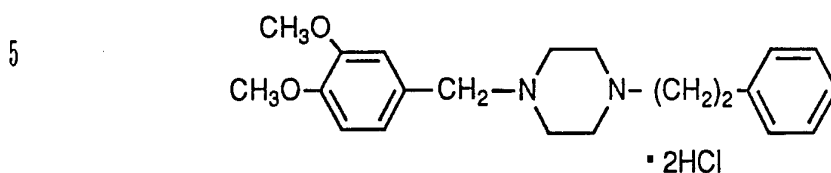
m p 256 ~ 259℃ (分解、エタノール)

25 I R (KBr, cm^{-1}) 2377, 1514, 1451, 1258, 1234, 1156, 1029, 699

- 17 -

実施例 2

1 - (3, 4 - ジメトキシベンジル) - 4 - (2 - フェニルエチル) ピペラジン二塩酸塩 (化合物 2 - 1)



N, N - ビス (2 - クロロエチル) - 2 - フェニルエチル
アミン塩酸塩 (参考化合物 4 - 1、1. 0 g)、3, 4 - ジ
10 メトキシベンジルアミン (1. 2 g)、炭酸カリウム (1.
5 g) およびヨウ化ナトリウム (1. 1 g) をジメチルホル
ムアミド (35 ml) に懸濁させ、この懸濁液を 30 ~ 38
℃で 2. 5 時間攪拌する。反応液に氷水を加え、酢酸エチル
で抽出する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナ
15 トリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲ
ルカラムクロマトで精製後、メタノールに溶解する。このメ
タノール溶液に濃塩酸を加え、析出する結晶を濾取し、標記
化合物 0. 8 g (55%) を得る。

m p 約 280℃ (分解)

20 I R (KBr, cm^{-1}) 3447, 2980, 2335, 1
590, 1520, 1449, 1265, 1245, 115
9, 1022, 949, 914, 760, 701, 650

実施例 2 の同様の方法を用いて、以下の化合物を得た。

25 • 1 - (3, 4 - ジメトキシベンジル) - 4 - (3 - フェニ

- 18 -

ルプロピル) ピペラジン二塩酸塩 (化合物 2-2)

mp 257~260°C (分解, エタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 2362, 1523, 1453, 1276, 1166, 1020, 750, 699

5

• 1-[2-(2,5-ジメトキシフェニル)エチル]-4-(3-フェニルプロピル) ピペラジン二塩酸塩 (化合物 2-3)

mp 240°C (分解, エタノール)

10 IR (KBr, cm^{-1}) 2990, 2391, 1501, 1467, 1227, 1044, 959, 699

• 1-(3,4-ジメトキシベンジル)-4-(4-フェニルブチル) ピペラジン二塩酸塩 (化合物 2-4)

15 mp 255°C (分解, エタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 2945, 2338, 1519, 1445, 1267, 1164, 1023, 761

20 • 1-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-4-(5-フェニルペンチル) ピペラジン二塩酸塩 (化合物 2-5)

mp 260~268°C (分解, エタノール)

IR (KBr, cm^{-1}) 2932, 2338, 1521, 1453, 1263, 1162, 1144, 700

25

- 19 -

[製剤例]

本発明化合物 [I] の製剤処方の一例を以下に示す。

(錠剤)

	本発明化合物	1 m g
5	乳糖	1 2 0 m g
	結晶セルロース	3 8 m g
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	5 m g
	ヒドロキシプロピルセルロース-L	5 m g
	ステアリン酸マグネシウム	1 m g
10	計	1 7 0 m g

	本発明化合物	5 m g
	乳糖	1 7 5 m g
	結晶セルロース	6 8 m g
15	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	1 0 m g
	ヒドロキシプロピルセルロース-L	1 0 m g
	ステアリン酸マグネシウム	2 m g
	計	2 7 0 m g

20 (軟カプセル)

	本発明化合物	5 0 m g
	植物油	1 5 0 m g
	ゼラチン皮膜	1 4 0 m g
	計	3 4 0 m g

25

- 20 -

(注射剤)

	本発明化合物	100 mg
	塩化ナトリウム	0.9 g
	水酸化ナトリウム	適量
5	滅菌精製水	適量
	計	100 ml

発明の効果

「薬理試験」

- 10 1. 本発明化合物の有用性を調べるべく、 σ レセプターに対する親和性についての実験を行なった。

1-1. 標識リガンドとして [^3H] (+) SKF-10047を用いた実験

- 15 Matsuno らの文献 (European Journal of Pharmacology 231, 451-457 (1993)) に準じて、以下の方法により σ レセプターに対する親和性を求めた。

(実験方法)

- 20 膜標品の調製はTam らの論文 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80, 6703-6707 (1983)) に準じて、以下の方法により行なった。

- Hartley 系モルモット (体重 300~400 g) から脳を摘出し、脳重量の8倍量のトリス-塩酸緩衝液 (50 mM、pH 7.7、0.32 Mのショ糖を含む) 中でホモジナイズした後、遠心して上清を得た。その上清を20分間超遠心して得られたペレットをトリス-塩酸緩衝液 (50 mM、pH
- 25

- 21 -

7. 7、以下同じ) に懸濁し、再度遠心することにより膜標品を得た。

予め [^3H] (+) - SKF - 10047 の特異的結合量を次の手法で求めておいた。トリス-塩酸緩衝液に懸濁させた膜標品に、トリス-塩酸緩衝液に溶解させた [^3H] (+) - SKF - 10047 (5 nM) を加え (被験化合物は加えず)、25℃で30分間反応させた。反応終了後、反応液をガラスフィルターで吸引ろ過し、フィルター上の放射能を液体シンチレーションカウンターで測定し、総結合量を求めた。また、膜標品に [^3H] (+) - SKF - 10047 (5 nM) と放射活性を持たない (+) - SKF - 10047 (100 μM) の混合物を添加し (被験化合物は加えず)、上記と同様の方法を用いて膜標品との結合量を求め、非特異的結合量とした。このようにして得られた総結合量と非特異的結合量との差を特異的結合量とした。

次に、膜標品と [^3H] (+) - SKF - 10047 の結合量を被験化合物の存在下で測定し、被験化合物の濃度を変えることにより、先に求めた [^3H] (+) - SKF - 10047 の特異的結合量が50%抑制される被験化合物の濃度 (IC₅₀) を求めた。

(結果)

表1に実験結果の一例として、化合物1-1、化合物1-2および化合物1-3についての結果を示す。

- 22 -

表 1

	I C ₅₀ (nM)
化合物 1 - 1	0.34
化合物 1 - 2	9.32
化合物 1 - 3	4.28

表 1 に示されるように、本発明化合物は [^3H] (+) - SKF - 10047 の特異的結合量を低濃度で顕著に阻害することが認められ、本発明化合物は σ レセプターに対し強い親和性を有することが判明した。

1 - 2. 標識リガンドとして [^3H] (+) - PTZ を用いた実験

DeHaven-Hudkins らの文献 (Eur. J. Pharmacol., 227, 371-378 (1992)) に準じて、[^3H] (+) - PTZ を標識リガンドとして用い、以下の方法により σ レセプターに対する親和性を求めた。

(実験方法)

膜標品の調製は Tam らの論文 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80, 6703-6707 (1983)) に準じて、以下の方法により行った。

Hartley 系モルモット (体重 300 ~ 400 g) から脳を摘出し、脳重量の 8 倍量のトリス-塩酸緩衝液 (50 mM、pH 7.7、0.32 M のショ糖を含む) 中でホモジナイズした後、遠心して上清を得た。その上清を 20 分間超遠心して得られたペレットをトリス-塩酸緩衝液 (50 mM、pH

- 23 -

7. 7、以下同じ) に懸濁し、再度遠心することにより膜標品を得た。

予め [^3H] (+) - P T Z の特異的結合量を次の手法で求めておいた。トリス-塩酸緩衝液に懸濁させた膜標品に、
5 トリス-塩酸緩衝液に溶解させた [^3H] (+) - P T Z (5 n M) を加え (被験化合物は加えず)、37℃で150分間反応させた。反応終了後、反応液をガラスフィルターで吸引ろ過し、フィルター上の放射能を液体シンチレーションカウンターで測定し、総結合量を求めた。また、膜標品に [3
10 H] (+) - P T Z (5 n M) と放射活性を持たない (+) - P T Z (100 μ M) の混合物を添加し (被験化合物は加えず)、上記と同様の方法を用いて膜標品との結合量を求め、非特異的結合量とした。このようにして得られた総結合量と非特異的結合量との差を特異的結合量とした。

15 次に、膜標品と [^3H] (+) - P T Z の結合量を被験化合物の存在下で測定し、被験化合物の濃度を変えることにより、先に求めた [^3H] (+) - P T Z の特異的結合量が50%抑制される被験化合物の濃度 (I C₅₀) を求めた。

(結果)

20 表2に実験結果の一例として、化合物1-1、化合物1-2、化合物1-4および化合物1-6についての結果を示す。結果は4~11例の平均値で示す。

- 2 4 -

表 2

	I C ₅₀ (n M)
化合物 1 - 1	3 3 . 1
化合物 1 - 2	1 8 . 0
化合物 1 - 4	1 0 . 7
化合物 1 - 6	1 4 . 9

表 2 に示されるように、[³H] (+) - S K F - 1 0 0
4 7 を標識リガンドとして検討した場合と同様に、本発明化
10 合物が [³H] (+) - P T Z の特異的結合量を低濃度で顕
著に阻害し、σ レセプターに対し強い親和性を有することが
認められた。

2. 脳内アセチルコリン量の増加効果に関する実験

脳内アセチルコリン量を増加させる化合物は、痴呆症等の
15 治療剤として有用であると報告されていることから (The Ne
w England Journal of Medicine, 315, 1241-1245 (1986))
、ラット脳内アセチルコリン量に対する本発明化合物の作用
について実験を行なった。

(実験方法)

20 ラット脳内アセチルコリン量は、Matsuno らの文献 (Brai
n Research, 575, 315-319 (1992)) に基づき、脳内マイク
ロダイアリシス法を用いて以下のような方法で測定した。

Wistar系雄性ラット (体重 2 8 0 ~ 3 0 0 g) のラット脳
内にプローブを挿入し、3 μ M 硫酸エゼリン含有リンゲル液
25 を灌流して、プローブから回収されるアセチルコリンを高速

- 25 -

液体クロマトグラフ法で定量した。ラット脳内アセチルコリン量を経時的に測定し、安定した時点で、1%メチルセルロース液に懸濁させた被験化合物を経口投与し、脳内アセチルコリン量を求めた。被験化合物を投与しないラットの脳内アセチルコリン量（6例の平均）をコントロールとし、コントロールを100としたときの値で結果（被験化合物投与後30分における3～7例の平均値）を表3に示した。

（結果）

10

表 3

15

	投与量 (mg/kg)	コントロールを100とした時の値
化合物 1 - 1	10	154.3
	20	170.0
化合物 1 - 4	40	146.2
	80	164.9
化合物 1 - 6	20	146.1
	40	176.9

表3に示されるように、本発明化合物が脳内アセチルコリン量を増加させる優れた効果を有することが認められた。

3. μ レセプターとの親和性に関する実験

Nabeshima らの文献 (Eur. J. Pharmacol., 114, 197-207 (1985)) に準じて、以下の方法により μ レセプターに対する親和性を求めた。なお、 μ レセプターの [^3H] 標識リガンドとしては、高い μ レセプター選択性が報告されている [

25

- 26 -

^3H] DAMGOを用いた (Br. J. Pharmac., 77, 461-469 (1982)) 。

(実験方法)

膜標品の調製は Kosterlitz らの論文 (Br. J. Pharmac.,
5 68, 333-342 (1980)) に準じて、以下の方法により行った。
。

Wistar系雄性ラット (体重約 300 g) から脳を摘出し、
脳重量の 20 倍量のトリス-塩酸緩衝液 (50 mM、pH 7
. 7、以下同じ) 中でホモジナイズした後、15 分間超遠心
10 してペレットを得た。このペレットをトリス-塩酸緩衝液に
懸濁後、37℃で30分間インキュベーションし、15分間
超遠心して得られたペレットを膜標品とした。

予め [^3H] DAMGO の特異的結合量を次の手法で求め
ておいた。トリス-塩酸緩衝液に懸濁させた膜標品に、トリ
15 ス-塩酸緩衝液に溶解させた [^3H] DAMGO (1 nM)
を加え (被験化合物は加えず)、25℃で30分間反応させ
た。反応終了後、反応液をガラスフィルターで吸引ろ過し、
フィルター上の放射能を液体シンチレーションカウンターで
測定し、総結合量を求めた。また、膜標品に [^3H] DAM
20 GO (1 nM) と 5 μM ナロキソンの混合物を添加し (被験
化合物は加えず)、上記と同様の方法を用いて膜標品との結
合量を求め、非特異的結合量とした。このようにして得られ
た総結合量と非特異的結合量との差を特異的結合量とした。

次に、膜標品と [^3H] DAMGO の結合量を被験化合物
25 の存在下で測定し、被験化合物の濃度を変えることにより、

- 27 -

先に求めた $[^3\text{H}] \text{DAMGO}$ の特異的結合量が 50% 抑制される被験化合物の濃度 (IC_{50}) を求めた。

(結果)

実験結果の一例を示すと、化合物 1-1、化合物 1-2 および化合物 1-3 では IC_{50} は 10,000 nM 以上であり、本発明化合物は $[^3\text{H}] \text{DAMGO}$ の特異的結合量をほとんど阻害しないことが認められた。このことより、本発明化合物の μ レセプターに対する親和性は非常に弱く、モルヒネ様作用をほとんど示さないことが判明した。

10 以上の薬理試験の結果から、本発明化合物は σ レセプターに対し強い親和性を有し、かつ、モルヒネ様作用をほとんど示さず、 σ レセプターが関与する疾患である痴呆症、うつ病、精神分裂病、不安症等の脳神経機能障害、免疫異常や内分泌異常に伴なう疾患、消化器系潰瘍等の治療剤として広い医
15 薬用途を有し、さらに、脳内アセチルコリン量の増加効果や脳血管障害に基づく学習障害に対する改善効果を考え合わせると、特に脳神経機能障害治療剤として優れたものであることが明らかである。

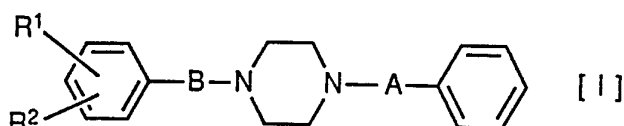
20 産業上の利用可能性

本発明化合物 1, 4- (ジフェニルアルキル) ピペラジン誘導体は、 σ レセプターに対する親和性を有し、痴呆症、うつ病、精神分裂病、不安症等の脳神経機能障害、免疫異常や内分泌異常に伴なう疾患、消化器系潰瘍等の治療剤として有
25 用である。

- 2 8 -

請求の範囲

- (1) 下記一般式 [I] で表わされる化合物およびその塩類。

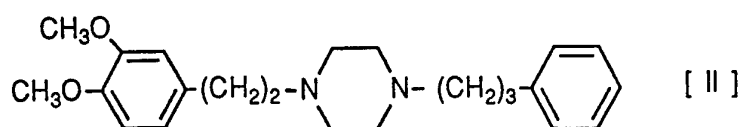


[式中、 R^1 および R^2 は同一もしくは異なって低級アルコキシ基を示す。A および B は同一もしくは異なって低級アルキレン基を示す。]

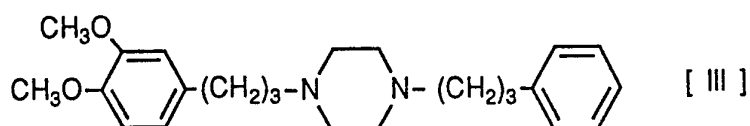
- (2) A が $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ または $-(CH_2)_4-$ である請求項 1 による化合物およびその塩類。
- (3) B が $-(CH_2)_2-$ または $-(CH_2)_3-$ である請求項 1 による化合物およびその塩類。
- (4) A が $-(CH_2)_3-$ で、B が $-(CH_2)_2-$ である請求項 1 による化合物およびその塩類。
- (5) A および B が $-(CH_2)_3-$ である請求項 1 による化合物およびその塩類。
- (6) A および B が $-(CH_2)_2-$ である請求項 1 による化合物およびその塩類。
- (7) A が $-(CH_2)_4-$ で、B が $-(CH_2)_2-$ である請求項 1 による化合物およびその塩類。
- (8) R^1 および R^2 がメトキシ基である請求項 1 による化合物およびその塩類。
- (9) R^1 が 3-位に、 R^2 が 4-位に位置し、共にメトキシ基である請求項 1 による化合物およびその塩類。

- 29 -

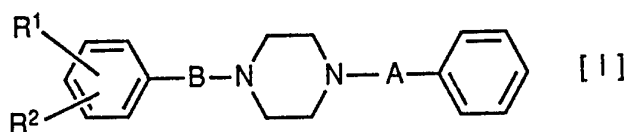
(10) 下記式 [II] で表わされる化合物およびその塩類。



5 (11) 下記式 [III] で表わされる化合物およびその塩類。



10 (12) 下記一般式 [I] で表わされる化合物またはその塩類を有効成分とする脳神経機能障害治療剤。



15 [式中、 R^1 および R^2 は同一もしくは異なって低級アルコキシ基を示す。A および B は同一もしくは異なって低級アルキレン基を示す。]

(13) A が $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ または $-(CH_2)_4-$ である請求項 12 による脳神経機能障害治療剤。

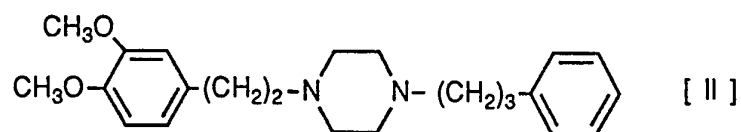
20 (14) B が $-(CH_2)_2-$ または $-(CH_2)_3-$ である請求項 12 による脳神経機能障害治療剤。

(15) A が $-(CH_2)_3-$ で、B が $-(CH_2)_2-$ である請求項 12 による脳神経機能障害治療剤。

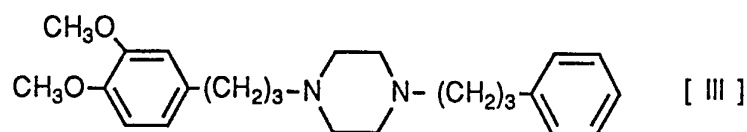
25 (16) A および B が $-(CH_2)_3-$ である請求項 12 による脳神経機能障害治療剤。

- 30 -

- (17) A および B が $-(CH_2)_2-$ である請求項 12 による脳神経機能障害治療剤。
- (18) A が $-(CH_2)_4-$ で、B が $-(CH_2)_2-$ である請求項 12 による脳神経機能障害治療剤。
- 5 (19) R^1 および R^2 がメトキシ基である請求項 12 による脳神経機能障害治療剤。
- (20) R^1 が 3-位に、 R^2 が 4-位に位置し、共にメトキシ基である請求項 12 による脳神経機能障害治療剤。
- 10 (21) 下記式 [II] で表わされる化合物またはその塩類を有効成分とする脳神経機能障害治療剤。



- 15 (22) 下記式 [III] で表わされる化合物またはその塩類を有効成分とする脳神経機能障害治療剤。



20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/01220

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D295/096, A61K31/495

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)

Int. Cl⁶ C07D295/00-32, A61K31/495

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 practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Parmazie, <u>25</u> (3), 189-94 (1970)	1-22
A	Journal of the Indian Chemical Society, <u>57</u> (9), 918-9 (1980)	1-22
A	JP, A, 55-83771 (Kanebo, Ltd.), June 24, 1980 (24. 06. 80), (Family: none)	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family 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

October 11, 1994 (11. 10. 94)

Date of mailing of the international search report

November 1, 1994 (01. 11. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ C07D295/096, A61K31/495

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ C07D295/00-32, A61K31/495

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Parmazie, <u>25</u> (3), 189-94(1970)	1-22
A	Journal of the Indian Chemical Society, <u>57</u> (9), 918-9(1980)	1-22
A	JP, A, 55-83771(鐘紡株式会社), 24. 6月. 1980(24. 06. 80)(ファミリーなし)	1-22

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日

若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 10. 94

国際調査報告の発送日

01.11.94

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

星 野 紹 英

4 C

8 2 1 7

電話番号 03-3581-1101 内線

3 4 5 3