

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4727925号
(P4727925)

(45) 発行日 平成23年7月20日 (2011.7.20)

(24) 登録日 平成23年4月22日 (2011.4.22)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 211/46 (2006.01)

C O 7 D 211/46 C S P

A 6 1 K 31/445 (2006.01)

A 6 1 K 31/445

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/14

請求項の数 11 (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-559986 (P2003-559986)
 (86) (22) 出願日 平成14年12月17日 (2002.12.17)
 (65) 公表番号 特表2005-514457 (P2005-514457A)
 (43) 公表日 平成17年5月19日 (2005.5.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/014389
 (87) 国際公開番号 W02003/059882
 (87) 国際公開日 平成15年7月24日 (2003.7.24)
 審査請求日 平成17年12月16日 (2005.12.16)
 (31) 優先権主張番号 102 01 550.3
 (32) 優先日 平成14年1月17日 (2002.1.17)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 591032596
 メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ
 ト ベシュレンクテル ハフツング
 Merck Patent Gesell
 schaft mit beschräe
 nkter Haftung
 ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ
 ルムシュタット フランクフルター シュ
 トラーセ 250
 Frankfurter Str. 25
 O, D-64293 Darmstadt
 , Federal Republic o
 f Germany
 (74) 代理人 100102842
 弁理士 葛和 清司

最終頁に続く

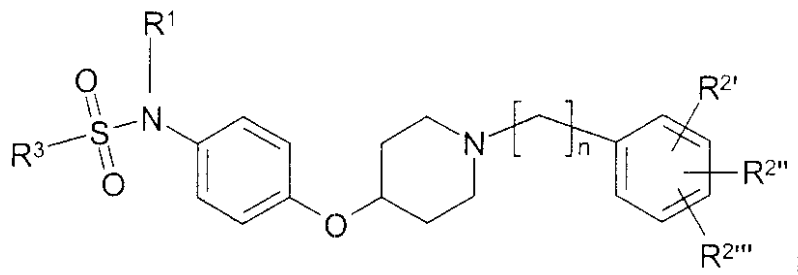
(54) 【発明の名称】 統合失調症およびうつ病等の疾患を処置するためのフェノキシビペリジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I

【化 1】



10

式中、

R¹ は、H または A であり、R^{2'}、R^{2''}、R^{2'''} はそれぞれ、互いに独立して、H、A、OH、OCH₃、OCF₃、Hal、CN、COOR¹、CONR¹ または NO₂ であり、R³ は、A であり、A は、1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキルであって、1 個もしくは 2 個の CH₂ 基は O 原子または S 原子および / または -CH=CH- 基により置換されてもよく、および / または、1 ~ 7 個の H 原子は F により置換されてもよく、

20

H a l は、F、C l、B r または I であり、および
n は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 である、
で表される化合物、またはその溶媒和物、立体異性体もしくは薬学的に使用し得る塩、またはそれらの全ての比率での混合物。

【請求項 2】

R¹ が水素である、
請求項 1 に記載の化合物、またはその溶媒和物、立体異性体もしくは薬学的に使用し得る塩、またはそれらの全ての比率での混合物。

【請求項 3】

R²′、R²″、R²″′ が水素である、
請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその溶媒和物、立体異性体もしくは薬学的に使用し得る塩、またはそれらの全ての比率での混合物。

10

【請求項 4】

R³ が、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチルまたは 2, 2, 2 - トリフルオロエチルである、
請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物、またはその溶媒和物、立体異性体もしくは薬学的に使用し得る塩、またはそれらの全ての比率での混合物。

【請求項 5】

n が 1 である、
請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物、またはその溶媒和物、立体異性体もしくは薬学的に使用し得る塩、またはそれらの全ての比率での混合物。

20

【請求項 6】

N - [4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - 2 - プロパンスルホンアミド、

N - [4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - 1 - ブタンスルホンアミド、

N - [4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - 1 - プロパンスルホンアミド、

N - [4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - 1 - 2, 2, 2 - トリフルオロエタンスルホンアミド、

30

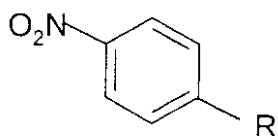
からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物、またはその溶媒和物、立体異性体もしくは薬学的に使用し得る塩、またはそれらの全ての比率での混合物。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の式 I の化合物または薬学的に使用し得るその塩、溶媒和物もしくは立体異性体の製造方法であって、

a) 式 V

【化 2】

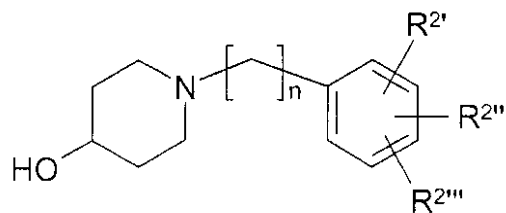


V

40

式中、R が、芳香族化合物の求核置換に用いられる求核離脱基である、
で表される化合物が、式 V I

【化 3】

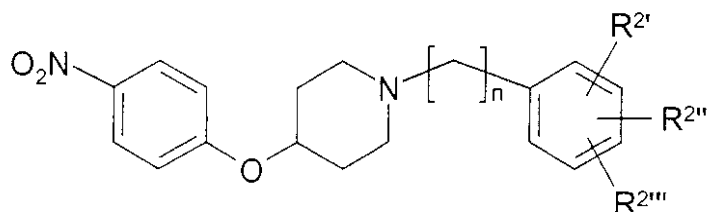


VI

式中、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^{2'''}$ および n が、請求項 1 に定義の通りである、
で表される化合物と反応して、式 I V

10

【化 4】



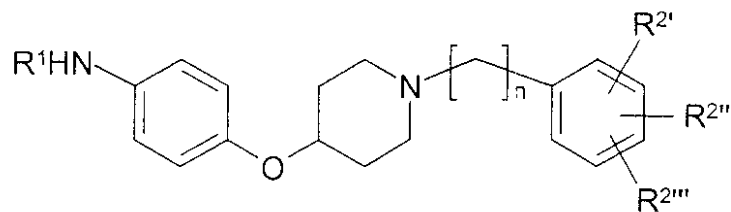
IV

で表される化合物を与えること、

b) 得られた式 I V で表されるフェノキシ - ピペリジンを、水素化および随意的にアルキル化によって、式 I I

20

【化 5】



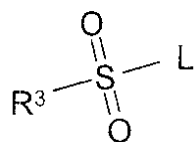
II

式中、 R^1 は請求項 1 に定義の通りである、
で表される化合物に転換すること、そして次に、

30

c) 式 I I I

【化 6】



III

式中、 R^3 は請求項 1 に定義の通りであり、 L はそれ自体が知られている求核離脱基である、

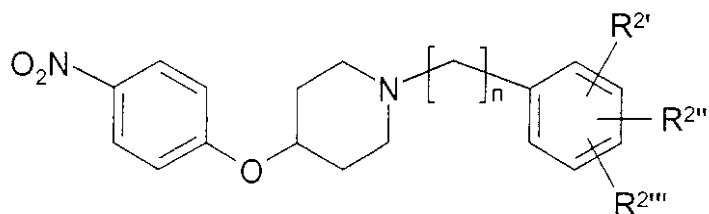
40

で表される化合物とさらに反応して、式 I の化合物を与え、随意的に保護基がひき続いて開裂して離脱し、および / または式 I の塩基または酸をその塩の一つに転換すること、を特徴とする、前記方法。

【請求項 8】

式 I V

【化 7】



IV

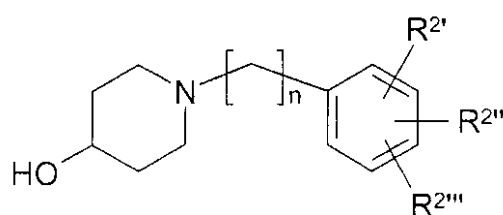
式中、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^{2'''}$ および n は請求項 1 に定義の通りである、
で表される化合物、またはそれらの塩の、請求項 7 に記載の方法のための中間体としての

10

【請求項 9】

式 V I

【化 8】



VI

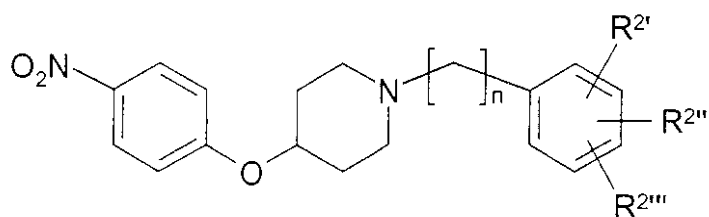
20

式中、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^{2'''}$ および n は請求項 1 に定義の通りである、
で表される化合物、またはそれらの塩の、請求項 7 に記載の方法のための中間体としての

【請求項 10】

式 I V

【化 9】



IV

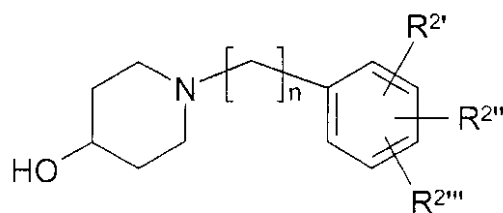
30

式中、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^{2'''}$ および n は請求項 1 に定義の通りである、
で表される化合物、またはそれらの塩を用いる、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 11】

式 V I

【化 10】



VI

40

式中、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^{2'''}$ および n は請求項 1 に定義の通りである、
で表される化合物、またはそれらの塩を用いる、請求項 7 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

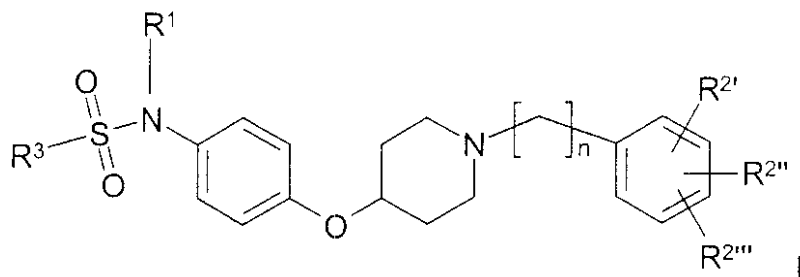
【発明の詳細な説明】

50

【 0 0 0 1 】

本発明は、式 I

【 化 1 】



10

式中、

R^1 は、HまたはAであり、

$R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^{2'''}$ はそれぞれ、互いに独立して、H、A、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、Hal、CN、 $COOR^1$ 、 $CONR^1$ または NO_2 であり、

R^3 は、A、ArまたはA-Arであり、

R^4 は、HまたはAであり、

Aは、1～10個の炭素原子を有する非分枝状または分枝状のアルキルであって、1個もしくは2個の CH_2 基はO原子またはS原子および/または $-CH=CH-$ 基により置換されてもよく、および/または、1～7個のH原子はFにより置換されてもよく、

20

Arは、フェニル、ナフチルまたはビフェニルであって、それぞれは無置換か、またはHal、A、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、CN、 $COOR^4$ 、 $CON(R^4)_2$ 、 NR^4COA 、 $NR^4CON(R^4)_2$ 、 NR^4SO_2A 、 COR^4 、 $SO_2N(R^4)_2$ もしくは SO_2A により1、2もしくは3置換されており、

A-Arは、アリーラルキルであって、AおよびArは上記の意味するところの一つであり、

Halは、F、Cl、BrまたはIであり、および

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である、

で表されるフェノキシ-ピペリジン、ならびに薬学的に使用し得るその誘導体、溶媒和物および立体異性体、それらの全ての比率での混合物に関する。

30

【 0 0 0 2 】

本発明は、有用な特性を有する新規な化合物、特に医薬の製造のために用いることができる化合物を見出すことを目的とする。

【 0 0 0 3 】

式 I で表される化合物および薬学的に使用し得るその誘導体、溶媒和物および立体異性体は、強い耐性を有しつつ、それらが中枢神経系に対して作用するために非常に有用な薬理学的特性を有することが見出されている。これらの化合物は、特に、ニコチン性および/またはムスカリン性アセチルコリン受容体のエフェクターであり、作用薬の作用 (agonistic action) または拮抗作用を示す。

【 0 0 0 4 】

40

良好に特長づけられた群のアセチルコリン受容体のなかで、幾つかの要素は中枢神経系の一定の疾患に關与する。アセチルコリン受容体群と相互作用することのできる既知の活性成分は、例えば、ピロカルピン、ニコチン、ロベリンおよびエピバチジンである。

【 0 0 0 5 】

ムスカリン性アセチルコリン受容体に対する拮抗作用を有するフェノキシピペリジン誘導体は、例えばWO 98/06697に開示されている。さらなるムスカリン性拮抗体はUS 6,037,352に開示されている。ニコチン性アセチルコリン受容体に結合する物質は、例えばWO 00/42044およびEP 0 955 301 A2に記載されている。

【 0 0 0 6 】

ニコチン性アセチルコリン受容体は、これらが存在する部位に依存して、2つの主要な

50

群に分けることができる。

これらは、第一に神経筋受容体である。これらはさらに（ α_1 、 α_2 ）および（ β_1 、 β_2 ）に分けられる。第二に、これらは神経節中に見出される神経性ニコチン性アセチルコリン受容体である。これらにおいては、（ α_2 、 α_5 ）受容体および（ α_2 、 α_9 ）受容体の間で識別がなされる。これに関しては「Basic Neurochemistry」、Ed. Siegel et al., Raven Press, New York, 1993も参照のこと。

【0007】

式Iの物質は、この受容体群の全ての受容体と相互作用することができる。式Iの物質は、特にニコチン性 γ 受容体と良好に相互作用する。

【0008】

ニコチン性 γ 受容体との相互作用のin-vitro検出は、例えば、J. M. Ward et al., F EBS 1990, 270, 45-48またはD. R. E. Macallan, FEB 1998, 226, 357-363と同様にして実施することができる。

ニコチン性受容体に対するさらなるin-vitro試験は、F. E. D'Amour et al., Manual for Laboratory Work in Mammalian Physiology, 3rd Ed., The University of Chicago Press (1965)、W. Sihver et al., Neuroscience 1998, 85, 1121-1133またはB. Latli et al., J. Med. Chem. 1999, 42, 2227-22234に記載されている。

ムスカリン性アセチルコリン受容体のなかでは、m1、m2、m3およびm4サブタイプが知られている。

【0009】

物質の、ムスカリン性受容体m1およびm2との相互作用は、例えば、 ^3H -QNB（クイヌクリジニルベンジル酸）阻害試験によって決定することができる。試験は、Yamamura and Snyder (Yamamura, H. I. and Snyder S. H., Proc Nat Acad Sci USA 1974; 71: 1725-9)の記載に従って実施する。この試験においては、ラットの脳を400vol（w/v）の0.32Mサッカロースとホモジナイズ（均質化）し、続いて1000×gおよび2で10分間遠心分離にかける。100μlの上澄み液を、0.4nMの ^3H -QNBで総体積500μlとして（50mMリン酸バッファ、pH7.4）、25で1時間インキュベートする。非特異結合は1μMのQNBにより決定する。

【0010】

式Iの化合物および生理学的に許容し得るそれらの塩は、ニコチン性および/またはムスカリン性アセチルコリン受容体との結合によって臨床像が改善される中枢神経系の疾患の、予防または処置のために用いることができる。

【0011】

これらの疾患は、統合失調症、うつ病、不安状態、痴呆、特にアルツハイマー病およびレヴィー小体痴呆、神経変性疾患、パーキンソン病、ハンチントン病、トゥレット症候群、学習および記憶障害、加齢による記憶障害、ニコチン依存症における禁断症状の改善を含む。神経保護作用を有するため、式Iの化合物は、発作および毒性化合物による脳障害にも用いられる。

【0012】

記載された疾患の処置において、本発明記載の化合物はまた他の薬理的に有効な化合物、例えばWO 98/06697に開示された物質と組み合わせて用いることもできる。本発明記載の化合物は、上記の他の物質と同時に、またはその前または後に投与される。

【0013】

式Iの化合物ならびにそれらの塩および溶媒和物はまた、他の医薬活性成分の製造のための中間体としても好適である。

【0014】

本発明はまた、これらの化合物の、立体異性体（それらの鏡像異性体およびラセミ化合物、およびジアステレオマー）、水和物および溶媒和物に関する。用語「化合物の溶媒和物」は、相互の引力のために形成される、該化合物への不活性溶媒分子の付加を意味する。溶媒和物は、例えば、一水和物または二水和物またはアルコールである。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 5 】

用語「薬学的に使用し得る誘導体」は、例えば、本発明の化合物の塩およびいわゆるプロドラッグ化合物を意味する。

用語「プロドラッグ誘導体」は、式Ⅰの化合物が、例えばアルキルまたはアシル基、糖またはオリゴペプチドなどの、素早く有機体に入りこんで本発明の有効な化合物を与えるものによって修飾されたものを意味する。

これらはまた、本発明の化合物の生物分解性ポリマー誘導体、例えばInt. J. Pharm. 15, 61-67 (1995)に記載されているものなども含む。

【 0 0 1 6 】

本発明はまた、本発明記載の式Ⅰの化合物の混合物、例えば、2種のジアステレオマーの、例えば1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100または1:1000の比率による混合物に関する。立体異性体化合物の混合物が特に好ましい。

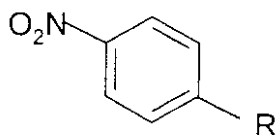
本発明は式Ⅰの化合物および、それらの生理学的に許容し得る酸添加塩類に関する。本発明はまた、これらの化合物の溶媒和物、例えば水和物またはアルコールトに関する。

【 0 0 1 7 】

本発明はまた、式Ⅰの化合物ならびに薬学的に使用し得るその誘導体、塩および溶媒和物の製造方法であって、以下の反応段階：

a) 式Ⅴ

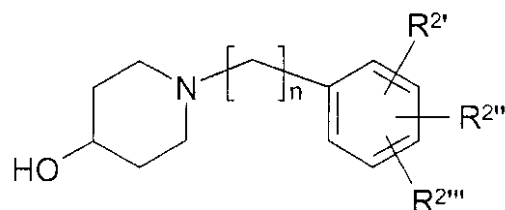
【 化 2 】



V

式中、Rが、芳香族化合物の求核置換に通常用いられる求核離脱基、例えば、F、Cl、BrまたはIである、
で表される化合物が、式ⅤⅠ

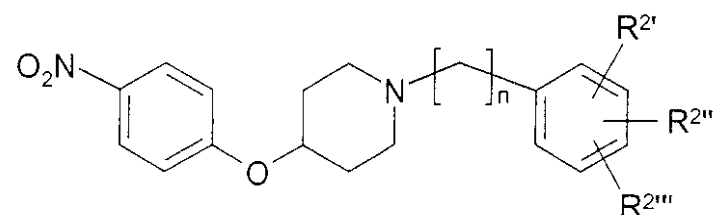
【 化 3 】



VI

式中、R^{2'}、R^{2''}、R^{2'''}およびnが、請求項1に定義の通りである、
で表される化合物と反応して、式ⅠⅤ

【 化 4 】



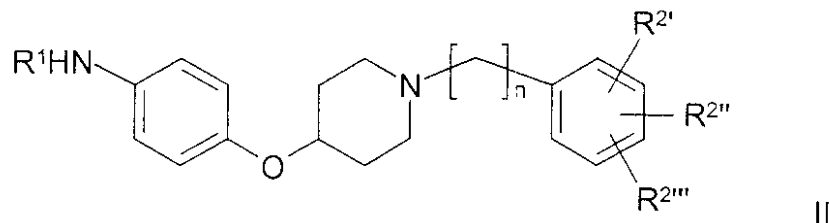
IV

で表される化合物を与えること、

【 0 0 1 8 】

b) 得られた式ⅠⅤで表されるフェノキシ-ピペリジンを、続いて、水素化および随意的にアルキル化によって、式ⅠⅠ

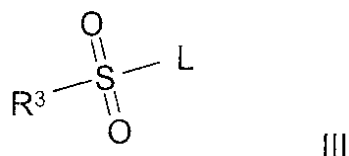
【化 5】



式中、 R^1 は請求項 1 に定義の通りである、
 で表される化合物に転換すること、そして次に、
 c) 式 I I I

10

【化 6】



式中、 R^3 は請求項 1 に定義の通りであり、 L は本来求核離脱基であり、好ましくは $H a$
 1 および特に好ましくは $C 1$ である、
 で表される化合物とさらに反応して、式 I の化合物を与えること、
 を実施することを特徴とする、前記方法に関する。

20

【0019】

方法の変法として、段階 (c) によるスルホン化は、段階 (b) によるアルキル化の前に実施することもできる。

その結果得られる式 I の塩基は、酸を用いた処理によって塩の一つに転換される。

【0020】

本発明はさらに、式 I の化合物の製造のための中間化合物としての、式 V I で表されるヒドロキシピペリジンおよび式 I V で表されるフェノキシピペリジンに関する。

【0021】

本発明はさらに、医薬としての、請求項 1 に記載の式 I の化合物、および薬学的に使用し得るそれらの誘導体、塩または溶媒和物に関する。

30

【0022】

本発明は同様に、ニコチン性アセチルコリン受容体のエフェクターとしての、請求項 1 に記載の式 I の化合物、および薬学的に使用し得るそれらの誘導体、塩または溶媒和物に関する。

【0023】

本発明は同様に、ムスカリン性アセチルコリン受容体のエフェクターとしての、請求項 1 に記載の式 I の化合物、および薬学的に使用し得るそれらの誘導体、塩または溶媒和物に関する。

【0024】

本発明はさらに、統合失調症、うつ病、不安状態、痴呆、アルツハイマー病、レヴィー小体痴呆、神経変性疾患、パーキンソン病、ハンチントン病、トゥレット症候群、学習および記憶障害、加齢による記憶障害、ニコチン依存症における禁断症状の改善、発作または毒性化合物による脳障害の、予防または処置のための、ニコチン性アセチルコリン受容体のエフェクターおよび / またはムスカリン性アセチルコリン受容体のエフェクターとしての、本発明による医薬活性成分に関する。

40

【0025】

本発明はさらに、医薬、特にニコチン性および / またはムスカリン性アセチルコリン受容体の障害に基づく疾患の処置に用いられる医薬の製造のための、式 I の化合物の使用に関する。

50

【 0 0 2 6 】

本発明は同様に、請求項 1 に記載の式 I の化合物および / またはその生理学的に許容し得る塩または溶媒和物の、医薬の製造のための使用、特に、該医薬中に存在する 1 種または 2 種以上の活性成分がニコチン性および / またはムスカリン性アセチルコリン受容体と結合することによって臨床像が改善される疾患の予防または処置のための、医薬の製造のための使用に関する。

【 0 0 2 7 】

本発明はさらに、請求項 1 に記載の式 I の化合物および / またはその生理学的に許容し得る塩または溶媒和物の、統合失調症、うつ病、不安状態、痴呆、アルツハイマー病、レヴィー小体痴呆、神経変性疾患、パーキンソン病、ハンチントン病、トゥレット症候群、学習および記憶障害、加齢による記憶障害、ニコチン依存症における禁断症状の改善、発作または毒性化合物による脳障害の、予防または処置のための医薬の製造のための使用に関する。

10

【 0 0 2 8 】

最後に、本発明は、式 I の化合物およびその薬学的に許容し得る誘導体、塩または溶媒和物を含む医薬組成物および、該医薬組成物の製造方法に関する。

【 0 0 2 9 】

式 I で表される化合物は、1 個または 2 個以上のキラリティ中心を有してよく、従って、種々の立体異性体形態が生じる。式 I はこれら全ての形態を含む。

1 回以上現れる全ての基、例えば A、 R^2 または R^4 については、それらの意味するところは互いに独立である。

20

A はアルキルで、非分枝状（直鎖状）または分枝状であり、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個の炭素原子を有する。

【 0 0 3 0 】

A は好ましくは、メチル、さらにエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec - ブチルまたは tert - ブチル、さらにまたペンチル、1 - 、2 - または 3 - メチルブチル、1, 1 - 、1, 2 - または 2, 2 - ジメチルプロピル、1 - エチルプロピル、ヘキシル、1 - 、2 - 、3 - または 4 - メチルペンチル、1, 1 - 、1, 2 - 、1, 3 - 、2, 2 - 、2, 3 - または 3, 3 - ジメチルブチル、1 - または 2 - エチルブチル、1 - エチル - 1 - メチルプロピル、1 - エチル - 2 - メチルプロピル、1, 1, 2 - または 1, 2, 2 - トリメチルプロピル、さらに好ましくは、例えば、トリフルオロメチルである。

30

A は特に好ましくは、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルであり、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、ペンチル、ヘキシル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルまたは 1, 1, 1 - トリフルオロエチルである。

さらに、A は、シクロアルキル、好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルまたは 2, 6, 6 - トリメチルピシクル [3 . 1 . 1] ヘプチル、しかし同様に、単環式または二環式テルペン、好ましくは p - メタン、メントール、ピナン、ボルナンまたはカンファー（樟脳）であって、それぞれの既知の立体異性体形態を含み、または、アダマンチルである。カンファーについては、これは L - カンファーおよび D - カンファーの両方を意味する。

40

【 0 0 3 1 】

A_r は、フェニル、ナフチルまたはビフェニルであって、それぞれは無置換か、または Hal、A、OR⁵、N(R⁵)₂、NO₂、CN、COOR⁵、CON(R⁵)₂、NR⁵COOR⁵、NR⁵CON(R⁵)₂、NR⁵SO₂A、COR⁵、SO₂NR⁵もしくは SO₂A により 1 置換もしくは多置換されており、式中 A は上記に示す意味の一つを有し、ならびに R⁵ および m は、以下に示す意味の一つを有する。

A_r は、好ましくは、無置換かまたは置換されたフェニル、ナフチルまたはビフェニルであり、特に好ましくはフェニル、o - 、m - または p - トリル、o - 、m - または p -

50

エチルフェニル、o -、m - または p - プロピルフェニル、o -、m - または p - イソプロピルフェニル、o -、m - または p - tert - ブチルフェニル、o -、m - または p - トリフルオロメチルフェニル、o -、m - または p - アミノフェニル、o -、m - または p - ヒドロキシフェニル、o -、m - または p - ニトロフェニル、o -、m - または p - (トリフルオロメトキシ) - フェニル、o -、m - または p - シアノフェニル、o -、m - または p - メトキシフェニル、o -、m - または p - エトキシフェニル、o -、m - または p - フルオロフェニル、o -、m - または p - ブロモフェニル、o -、m - または p - クロロフェニル、o -、m - または p - (ジフルオロメトキシ) フェニル、o -、m - または p - (フルオロメトキシ) フェニル、さらに好ましくは 2, 3 -、2, 4 -、2, 5 -、2, 6 -、3, 4 - または 3, 5 - ジフルオロフェニル、2, 3 -、2, 4 -、2, 5 -、2, 6 -、3, 4 - または 3, 5 - ジクロロフェニル、2, 3 -、2, 4 -、2, 5 -、2, 6 -、3, 4 - または 3, 5 - ジブロモフェニル、2 - クロロ - 3 - メチル -、2 - クロロ - 4 - メチル -、2 - クロロ - 5 - メチル -、2 - クロロ - 6 - メチル -、2 - メチル - 3 - クロロ -、2 - メチル - 4 - クロロ -、2 - メチル - 5 - クロロ -、2 - メチル - 6 - クロロ -、3 - クロロ - 4 - メチル -、3 - クロロ - 5 - メチル - または 3 - メチル - 4 - クロロフェニル、2 - ブロモ - 3 - メチル -、2 - ブロモ - 4 - メチル -、2 - ブロモ - 5 - メチル -、2 - ブロモ - 6 - メチル -、2 - メチル - 3 - ブロモ -、2 - メチル - 4 - ブロモ -、2 - メチル - 5 - ブロモ -、2 - メチル - 6 - ブロモ -、3 - ブロモ - 4 - メチル -、3 - ブロモ - 5 - メチル - または 3 - メチル - 4 - ブロモフェニル、2, 4 - または 2, 5 - ジニトロフェニル、2, 5 - または 3, 4 - ジメトキシフェニル、3 - ニトロ - 4 - クロロフェニル、

【0032】

2, 3, 4 -、2, 3, 5 -、2, 3, 6 -、2, 4, 6 - または 3, 4, 5 - トリクロロフェニル、2, 4, 6 - トリ - tert - ブチルフェニル、さらに好ましくは、2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル、3, 5 - ジ(トリフルオロメチル) フェニル、2, 5 - ジメチルフェニル、2 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジクロロフェニル、2 - フルオロ - 5 - または 4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル、4 - クロロ - 2 - または 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) -、2 - クロロ - 4 - または 2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル、4 - ブロモ - 2 - または 4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル、p - ヨードフェニル、2 - ニトロ - 4 - メトキシフェニル、2, 5 - ジメトキシ - 4 - ニトロフェニル、2 - メチル - 5 - ニトロフェニル、2, 4 - ジメチル - 3 - ニトロフェニル、4 - フルオロ - 3 - クロロフェニル、4 - フルオロ - 3, 5 - ジメチルフェニル、2 - フルオロ - 4 - ブロモフェニル、2, 5 - ジフルオロ - 4 - ブロモフェニル、2, 4 - ジクロロ - 5 - メチルフェニル、3 - ブロモ - 6 - メトキシフェニル、3 - クロロ - 6 - メトキシフェニル、2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル または 2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニル、2 -、3 または 4 - メトキシカルボニルフェニル、2 -、3 または 4 - エトキシカルボニルフェニル、2 -、3 または 4 - プロポキシカルボニルフェニル、2 -、3 または 4 - ブトキシカルボニルフェニル、2 -、3 または 4 - ペントキシカルボニルフェニル、2 -、3 または 4 - ヘキソキシ(hexoxy)カルボニルフェニル、2 -、3 または 4 - メチル - アミノカルボニルフェニル、2 -、3 または 4 - エチルアミノカルボニルフェニル、2 -、3 または 4 - プロピルアミノカルボニルフェニル、2 -、3 または 4 - ペンチルアミノカルボニルフェニル、2 -、3 または 4 - ヘキシルアミノカルボニルフェニル、2, 3 -、2, 4 - または 2, 5 - ジメチルアミノカルボニルフェニル、2, 3 -、2, 4 - または 2, 5 - ジエチルアミノカルボニルフェニルである。

A r は、特に好ましくはフェニルまたは o - メトキシフェニルである。

【0033】

A - A r は、アリーリアルキルであって、式中 A および A r は上記の意味の一つを有し、A - A r は好ましくは、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルヘキシル、フェニルヘプチル、ナフチルメチル、ナフチ

10

20

30

40

50

ルエチル、ナフチルプロピルまたはナフチルブチルである。A - A_rは特に好ましくはベンジルまたはフェニルエチルである。

【0034】

Halは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素であり、特に好ましくはフッ素、塩素または臭素である。

R¹は、水素またはAであって、式中Aは上記の意味の一つを有する。R¹は好ましくは、水素、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、i - ブチルまたはt - ブチルである。R¹は特に好ましくは水素である。

【0035】

R²′、R²″およびR²″′はそれぞれ、互いに独立して、H、A、OH、OCH₃、OCF₃、Hal、CN、COOR¹、CONR¹またはNO₂であり、式中A、HalおよびR¹は上記の意味の一つを有する。R²′、R²″およびR²″′は特に、水素、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、トリフルオロメトキシ、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、ヘキシオキシカルボニル、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、ブチルアミノカルボニル、ペンチルアミノカルボニルまたはヘキシルアミノカルボニルである。R²′、R²″およびR²″′は特に好ましくは水素である。

【0036】

R³は、A、A_rまたはA - A_rであり、式中A、A_rまたはA - A_rは、上記の意味の一つを有する。R³は特にメチルであり、さらに、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec - ブチルまたはtert - ブチルであり、さらにまたペンチル、1 - 、2 - または3 - メチルブチル、1, 1 - 、1, 2 - または2, 2 - ジメチルプロピル、1 - エチルプロピル、ヘキシル、1 - 、2 - 、3 - または4 - メチルペンチル、1, 1 - 、1, 2 - 、1, 3 - 、2, 2 - 、2, 3 - または3, 3 - ジメチルブチル、1 - または2 - エチルブチル、1 - エチル - 1 - メチルプロピル、1 - エチル - 2 - メチルプロピル、1, 1, 2 - または1, 2, 2 - トリメチルプロピル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルまたは2, 2, 2 - トリフルオロエチル、フェニル、o - 、m - またはp - トリル、o - 、m - またはp - エチルフェニル、o - 、m - またはp - プロピルフェニル、o - 、m - またはp - イソプロピルフェニル、o - 、m - またはp - tert - ブチルフェニル、o - 、m - またはp - トリフルオロメチルフェニル、o - 、m - またはp - アミノフェニル、o - 、m - またはp - ヒドロキシフェニル、o - 、m - またはp - ニトロフェニル、o - 、m - またはp - (トリフルオロメトキシ)フェニル、o - 、m - またはp - シアノフェニル、o - 、m - またはp - メトキシフェニル、o - 、m - またはp - エトキシフェニル、o - 、m - またはp - フルオロフェニル、o - 、m - またはp - プロモフェニル、o - 、m - またはp - クロロフェニル、o - 、m - またはp - (ジフルオロメトキシ)フェニル、o - 、m - またはp - (フルオロメトキシ)フェニル、さらに好ましくは、2, 3 - 、2, 4 - 、2, 5 - 、2, 6 - 、3, 4 - または3, 5 - ジフルオロフェニル、2, 3 - 、2, 4 - 、2, 5 - 、2, 6 - 、3, 4 - または3, 5 - ジクロロフェニル、2, 3 - 、2, 4 - 、2, 5 - 、2, 6 - 、3, 4 - または3, 5 - ジプロモフェニル、2 - クロロ - 3 - メチル - 、2 - クロロ - 4 - メチル - 、2 - クロロ - 5 - メチル - 、2 - クロロ - 6 - メチル - 、2 - メチル - 3 - クロロ - 、2 - メチル - 4 - クロロ - 、2 - メチル - 5 - クロロ - 、

【0037】

2 - メチル - 6 - クロロ - 、3 - クロロ - 4 - メチル - 、3 - クロロ - 5 - メチル - または3 - メチル - 4 - クロロフェニル、2 - プロモ - 3 - メチル - 、2 - プロモ - 4 - メチル - 、2 - プロモ - 5 - メチル - 、2 - プロモ - 6 - メチル - 、2 - メチル - 3 - プロモ - 、2 - メチル - 4 - プロモ - 、2 - メチル - 5 - プロモ - 、2 - メチル - 6 - プロモ - 、3 - プロモ - 4 - メチル - 、3 - プロモ - 5 - メチル - または3 - メチル - 4 - プロモ

10

20

30

40

50

フェニル、2, 4 - または 2, 5 - ジニトロフェニル、2, 5 - または 3, 4 - ジメトキシフェニル、3 - ニトロ - 4 - クロロフェニル、2, 3, 4 - 、2, 3, 5 - 、2, 3, 6 - 、2, 4, 6 - または 3, 4, 5 - トリクロロフェニル、2, 4, 6 - トリ - t e r t - ブチルフェニル、さらに好ましくは、2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル、3, 5 - ジ(トリフルオロメチル)フェニル、2, 5 - ジメチル - フェニル、2 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジクロロフェニル、2 - フルオロ - 5 - または 4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル、4 - クロロ - 2 - または 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) - 、2 - クロロ - 4 - または 2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル、4 - ブロモ - 2 - または 4 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル、p - ヨードフェニル、2 - ニトロ - 4 - メトキシフェニル、2, 5 - ジメトキシ - 4 - ニトロフェニル、2 - メチル - 5 - ニトロフェニル、2, 4 - ジメチル - 3 - ニトロフェニル、4 - フルオロ - 3 - クロロフェニル、4 - フルオロ - 3, 5 - ジメチルフェニル、2 - フルオロ - 4 - ブロモフェニル、2, 5 - ジフルオロ - 4 - ブロモフェニル、2, 4 - ジクロロ - 5 - メチルフェニル、3 - ブロモ - 6 - メトキシフェニル、3 - クロロ - 6 - メトキシフェニル、2 - メトキシ - 5 - メチルフェニルまたは 2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニル、ベンジル、2 - 、3 - または 4 - ニトロフェニルメチル、2, 3 - 、2, 4 - 、2, 5 - 、2, 6 - 、3, 4 - または 3, 5 - ジニトロフェニルメチル、2, 3, 4 - 、2, 3, 5 - 、2, 3, 6 - 、2, 4, 5 - 、2, 4, 6 - または 3, 4, 5 - トリニトロフェニルメチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルヘキシル、フェニルヘプチル、ナフチルメチル、ナフチルエチル、ナフチルプロピルまたはナフチルブチルである。

R³ は、特に好ましくは、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、フェニル、ベンジルまたは 2 - ニトロフェニルメチルである。

【0038】

n は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 である。n は、好ましくは 0、1、2、3、4 または 5 である。n は、特に好ましくは = 1 である。

【0039】

本発明は特に、少なくとも 1 個の基が上記の好ましい意味を有する、式 I の化合物に関する。ここで以下の原則が与えられた式 I の化合物に対して適用される：その中に存在する好ましい意味を有する基の数が多いほど、概して化合物はより好ましい。化合物の幾つかの好ましい群は、以下の従属式 I a ~ I j により表すことができ、これらは式 I に一致しており、ここで詳細に指定されていない基は式 I に対して示された意味を有するが、ただし、

I a においては、R¹ は、水素であり；

I b においては、R^{2'}、R^{2''} および R^{2'''} は、水素であり；

I c においては、R³ は、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、フェニル、ベンジルまたは 2 - ニトロフェニルメチルであり；

I d においては、R³ は、i - プロピルであり；

I e においては、R³ は、ベンジルであり；

I f においては、n は、1 であり；

I g においては、n は、0 または 1 であり、および

R¹ は、水素、メチルまたはエチルであり；

I h においては、n は、0 または 1 であり、

R¹ は、水素、メチルまたはエチルであり、および

R^{2'}、R^{2''}、R^{2'''} はそれぞれ、互いに独立して、水素、H a l、メチルまたはメトキシであり；

【0040】

I i においては、n は、0 または 1 であり、

R¹ は、水素、メチルまたはエチルであり、

R^{2'}、R^{2''}、R^{2'''} はそれぞれ、互いに独立して、水素、H a l、メチルまたはメ

10

20

30

40

50

トキシであり、および

R^3 は、*n* - プロピル、*i* - プロピル、*n* - ブチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、フェニル、ベンジルまたは 2 - ニトロフェニルメチルであり；

I_j においては、*n* は 0 または 1 であり、

R^1 は水素、メチルまたはエチルであり、

$R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^{2'''}$ はそれぞれ、互いに独立して、水素、Hal、メチルまたはメトキシであり、および

R^3 は、*i* - プロピルまたはベンジルである。

【0041】

本発明は特に、式 I で表される以下の化合物：

a) N - [4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - C - フェニルメタンスルホンアミド、

b) N - [4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - C - [2 - ニトロフェニル] メタンスルホンアミド、

c) N - [4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ベンゼンスルホンアミド、

d) N - [4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - 2 - プロパンスルホンアミド、

e) N - [4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - 1 - ブタンスルホンアミド、

f) N - [4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - 1 - プロパンスルホンアミド、

g) N - [4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - 1 - 2, 2, 2 - トリフルオロエタンスルホンアミド、

ならびに薬学的に使用し得るその誘導体、溶媒和物および立体異性体、それらの全ての比率での混合物に関する。

【0042】

式 I で表される化合物およびそれらの製造のための出発物質は、文献（例えば、Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [有機化合物の方法 (Methods of Organic Chemistry)], Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York などの標準的な研究）に記載されている、それ自体既知の方法によって、正確にはそれに好適である既知の反応条件の下で製造される。ここで、それ自体既知の変法の使用も可能であるが、ここでは詳細には記載しない。

【0043】

クレームされた方法のための出発物質はまた、*in situ* で反応混合物から単離することなく、しかしそれらを直ちに式 I で表される化合物にさらに転換することによっても形成可能である。一方、反応を一段階ずつ実施することも可能である。

【0044】

式 I で表されるフェノキシ - ピペリジンは、好ましくは、式 V のニトロハロベンゼンを式 V I のピペリジンと反応させて式 I V のフェノキシ - ピペリジンを得、得られた反応物を水素化および随意的にアルキル化の後、好適な式 I I I のスルホニル化合物、例えば対応する塩化スルホニルと反応させて得ることができる。

【0045】

式 V のニトロベンゼン誘導体は一般に知られており、市場で入手可能である；式 V で表される知られていない化合物は、知られている化合物に対してと同様にして容易に製造可能である。同様の対応する状況が、式 V I のフェノキシ - ピペリジンに対しても適用される：これらの化合物は知られているか、または好ましくはヒドロキシピペリジンとハロゲン化ベンジルの反応によって製造することができる。

【0046】

式 V の化合物と式 V I の化合物の反応は、好ましくは以下のように行う：式 V I のヒド

10

20

30

40

50

ロキシピペリジンをDMFに溶解し、1.5当量の強塩基、例えば水素化ナトリウム、エトキシドナトリウムまたはtertブトキシドカリウム（好ましくはtertブトキシドカリウム）を加える。混合物は室温で約1時間攪拌し、DMFに溶解した式Vのニトロ化合物を1滴ずつ加える。混合物を室温でさらに1時間攪拌し、水を加える。結晶を吸引によりろ過して取り除き、洗浄し、随意的に再結晶化する。

【0047】

式IVのニトロ化合物を水素化して対応するアミンを得ることは、通常は有機化学の標準の方法により好適な水素化触媒、好ましくはRaney-Niを用いて、極性プロトン性溶媒中、例えばメタノール中で、標準または増加圧力および20～200の温度、好ましくは室温で実施する。

【0048】

反応の後、溶媒を取り除き、残留物をさらに反応させる。

R²基が水素ではない、式Iの化合物の変種の製造には、アルキル化が続いて実施され、このアルキル化は、例えばアミンのアルキル化の標準法であるロイカルト・ワラッハ（Leuckart-Wallach）反応に従って実施することができる。

水素化および随意的なアルキル化によって得た式IIの化合物は、最後に式IIIのスルホン化合物と反応して式Iのフェノキシ・ピペリジン・スルホンアミドを得る。アルキル化は、スルホンアミドの脱プロトン化、例えばヨウ化アルキルなどの好適なアルキル化剤を使用する脱プロトン化を用いて、スルホン化の後まで遅らせてもよい。

【0049】

上記の反応は通常不活性溶媒中で、酸結合剤の存在下で、好ましくは有機塩基例えばトリエチルアミン、ジメチルアニリン、ピリジンまたはキノリン、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩または重炭酸塩またはアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の弱酸の他の塩、好ましくはカリウム、ナトリウム、カルシウムもしくはセシウムの塩の存在下で行う。

【0050】

上記の反応のための好適な不活性溶媒の例は、炭化水素、例えばヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエンもしくはキシレン；塩化炭化水素、例えばトリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルムもしくはジクロロメタン；エーテル、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）もしくはジオキサン；グルコールエーテル、例えばエチレングリコールモノメチルもしくはモノエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル（ジグリム）；ケトン、例えばアセトンもしくはブタノン；アミド、例えばアセトアミド、N-メチルピロリドン（NMP）、ジメチルアセトアミドもしくはジメチルホルムアミド（DMF）；ニトリル、例えばアセトニトリル；スルホキシド、例えばジメチルスルホキシド（DMSO）；二硫化炭素；カルボン酸、例えばギ酸もしくは酢酸；ニトロ化合物、例えばニトロメタンもしくはニトロベンゼン；エステル、例えば酢酸エチル、またはこれら溶媒の混合物である。

【0051】

用いる条件によって、上記の反応の反応温度は約-10～150の間であり、通常は0～130の間であり、好ましくは0～50の間であり、特に好ましくは室温である。

用いる条件によって、反応時間は数分から数日の間である。

【0052】

得られた式Iの塩基は、酸を用いて関連する酸添加塩（associated acid-addition salt）に転換することができる。この反応に好適な酸は、生理学的に許容し得る酸を与えるものである。従って、以下を用いることができる：無機酸例えば硫酸、ハロゲン化水素酸例えば塩酸または臭化水素酸、リン酸例えばオルトリン酸、硝酸、スルファミン酸、さらに有機酸、特に脂肪族、脂環式、アラリファティック（araliphatic）、芳香族もしくは複素環式の一塩基性もしくは多塩基性のカルボン酸、スルホン酸または硫酸であって、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、ピバリン酸、ジエチル酢酸、マロン酸、琥珀酸、ピメリ

10

20

30

40

50

ン酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、安息香酸、サリチル酸、2 - フェニルプロピオン酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルピン酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、メタン - もしくはエタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸；ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、ナフタレンモノ - およびジスルホン酸ならびにラウリルスルホン酸。

【0053】

式 I の遊離塩基は、所望により、強塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムを用いた処理によって、分子内にさらなる酸性基が存在しない限りにおいて、その塩から遊離させることができる。

式 I で表される化合物は、さらに、式 I の化合物をそれらの官能基誘導体から、加溶媒分解剤または水素化分解剤を用いた処理によって遊離させて得ることができる。

【0054】

加溶媒分解または水素化分解のための好ましい出発材料は、式 I に適合したものであって、しかし 1 個または 2 個以上の遊離のアミノ基および/またはヒドロキシル基の代わりに保護されたアミノ基および/またはヒドロキシル基を含み、好ましくは N 原子に結合した H 原子の代わりに 1 個のアミノ保護基を有するもの、特に R' - N 基を含むものであり、ここで式中、R' は、HN 基の代わりのアミノ保護基であり、および/または、ヒドロキシル基の H 原子の代わりにヒドロキシル保護基を有するものであり、例えば、式 I に適合した - COOR'' 基を含み、ここで式中、R'' は、- COOH 基の代わりのヒドロキシル保護基である。

好ましい出発材料はまた、対応するアミノ化合物に転換できるオキサジアゾール誘導体である。

【0055】

出発材料の分子内に、複数の 同一のまたは異なる 保護されたアミノ基および/またはヒドロキシル基が存在することもまた可能である。存在する保護基が互いに異なる場合は、多くの場合それらは選択的に開裂される。

【0056】

用語「アミノ保護基」は、一般用語として知られており、アミノ基を化学反応から保護する（遮蔽する）のに好適であるが、分子の他の部位において所望の化学反応が行われた後には容易に取り除ける基に関する。かかる基の代表的なものは、特に、無置換かまたは置換されたアシル、アリール、アラルコキシメチルまたはアラルキル基である。アミノ保護基は所望の反応（または反応順序）の後に取り除かれるため、それらの型およびサイズは重要ではない；しかし、1 ~ 20 個、特に 1 ~ 8 個の炭素原子を有するものが好ましい。用語「アシル基」は、本方法との関連において最も広い意味で理解されるべきである。それには、脂肪族、アラリファティック、芳香族もしくは複素環式のカルボン酸またはスルホン酸由来のアシル基を含み、特に、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニルおよび特にアラルコキシカルボニル基を含む。かかるアシル基の例は、アルカノイル、例えばアセチル、プロピオニルおよびブチリル；アラルカノイル、例えばフェニルアセチル；アロイル、例えばベンゾイルおよびトリル；アリールオキシアルカノイル、例えば POA；アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニル、BOC (tert - ブトキシカルボニル) および 2 - ヨードエトキシカルボニル；アラルコキシカルボニル、例えば CBZ (「カルボベンゾキシ」)、4 - メトキシベンジルオキシカルボニルおよび FMOC；ならびに、アリールスルホニル、例えば Mtr を含む。好ましいアミノ保護基は BOC および Mtr であり、さらに CBZ、Fmoc、ベンジルおよびアセチルである。

【0057】

用語「ヒドロキシル保護基」は同様に一般用語として知られており、ヒドロキシル基を化学反応から保護するのに好適であるが、分子の他の部位において所望の化学反応が行われた後には容易に取り除ける基に関する。かかる基の代表的なものは、上記の、無置換かまたは置換されたアリール、アラルキルまたはアシル基、さらにまたアルキル基である。

ヒドロキシル保護基は所望の反応または反応順序の後に再び取り除かれるため、それらの性質およびサイズは重要ではない；しかし、1～20個、特に1～10個の炭素原子を有するものが好ましい。ヒドロキシル保護基の例は、特に、ベンジル、4-メトキシベンジル、p-ニトロベンゾイル、p-トルエンスルホニル、tert-ブチルおよびアセチルであり、ベンジルおよびtert-ブチルが特に好ましい。

【0058】

式Iで表される化合物は、それらの官能基誘導体から、用いられる保護基に依存して例えば強酸を用いて、有利にはTFAまたは過塩素酸を用いて、また、塩酸もしくは硫酸などの他の強無機酸、トリクロロ酢酸などの強有機カルボン酸、またはベンゼン-もしくはp-トルエンスルホン酸などのスルホン酸を用いて遊離される。付加的な不活性溶媒の存在も可能であるが、常に必要ではない。好適な不活性溶媒は好ましくは有機であり、例えば、酢酸などのカルボン酸、テトラヒドロフランまたはジオキサンなどのエーテル、DMFなどのアミド、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素、さらにまた、メタノール、エタノールまたはイソプロパノールなどのアルコール、および水である。上記の溶媒の混合物もさらに好適である。TFAは好ましくは、さらなる溶媒を付加することなく過剰に用い、過塩素酸は好ましくは、酢酸および70%過塩素酸の9：1の比率での混合物の形態で用いる。開裂のための反応温度は、有利には約0～約50の間であり、好ましくは15～30の間（室温）である。

【0059】

BOC、CBu_tおよびM_tr基は、例えば、好ましくはジクロロメタン中のTFAを用いて、または15～30にてジオキサン中約3～5NのHClを用いて開裂することができ、Fmoc基は、15～30にてDMF中約5～50%のジメチルアミン、ジエチルアミンまたはピペリジンの溶液を用いて、開裂することができる。

【0060】

水素化分解的に除去可能な保護基（例えばCBZ、ベンジル、またはオキシダゾール誘導体からのアミノ基の遊離）は、例えば、触媒（例えばパラジウムなどの貴金属触媒を、有利には支持体例えば炭素の上で）の存在下における水素を用いた処理によって開裂することができる。ここでの好適な溶媒は、上記の溶媒であり、特に例えばメタノールもしくはエタノールなどのアルコール、またはDMFなどのアミドである。水素化分解は通常、約0～100の間の温度および約1～200barの気圧で、好ましくは20～30および1～10barで行う。CBZ基の水素化分解は、メタノール中5～10%のPd/C上で、またはメタノール/DMF中Pd/C上でギ酸アンモニウム（水素の代わりに）を用いて、20～30において、良好に行うことができる。

【0061】

エステルは例えば酢酸を用いて、または、水、水/THFもしくは水/ジオキサン中のNaOHもしくはKOHを用いて、0～100の温度にて、鹸化することができる。

【0062】

遊離アミノ基はさらに、従来の方法により酸塩化物または無水物を用いてアクリル化することができ、または、無置換かもしくは置換されたハロゲン化アルキルを用いてアルキル化することができ、または、有利には例えばジクロロメタンもしくはTHFなどの不活性溶媒中で、および/または、塩基、例えばトリエチルアミンもしくはピリジンの存在下で、-60～+30の間の温度にて、CH₃-C(=NH)-OEtと反応させることができる。

【0063】

本発明記載の式Iで表される化合物は、それらの分子構造によりキラルであってもよく、従って、種々の異性体形態で生じる。それらは従って、ラセミ形態または随機的に活性形態で存在することができる。本発明の化合物のラセミ化合物または立体異性体の薬学的活性は異り得るため、鏡像異性体の使用が望ましい場合もある。これらの場合、最終産物または中間体は、当業者に知られている化学的または物理的方法によって鏡像異性体化合物として分離でき、または合成においてそのようにして用いることができる。

ラセミ型アミンの場合、ジアステレオマーは、光学的に活性な分割剤を用いた反応により混合物から形成される。好適な分割剤は、光学的に活性な酸、例えばRおよびS形態の酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、好適にNが保護されたアミノ酸（例えばN - ベンゾイルプロリンまたはN - ベンゼンスルホニルプロリン）、または種々の光学的に活性なカンファースルホン酸である。また有利なのは、光学的に活性な分割剤（例えばシリカゲル上に固定化されたジニトロベンゾイルフェニルグリシン、セルローストリアセテートもしくは炭水化物の他の誘導体、またはキラル的に誘導体化されたメタクリレートポリマー）の支援による、クロマトグラフィによる鏡像異性体の分割である。この目的に好適な溶離剤は、水性またはアルコール溶媒混合物、例えば、ヘキサン/イソプロパノール/アセトニトリルの例えば82：15：3の比率での混合物である。

10

【0064】

本発明はさらに、式Iで表される化合物および/または生理学的に許容し得るその塩の、医薬（医薬組成物）の製造、特に化学的ではない方法による製造における使用に関する。ここでそれらは、少なくとも1種の固体、液体および/または半液体の賦形剤または補助剤および、所望により1種または2種以上のさらなる活性成分と組み合わせて、好適な投与形態に転換することができる。

【0065】

これらの組成物は、ヒトまたは獣医学用の薬剤として用いることができる。好適な賦形剤は、経腸的（例えば経口的）、非経口的または局所的投与に好適な有機または無機物質で、新規な化合物と反応しない物質であり、例えば水、植物油、ベンジルアルコール、アルキレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテート、ゼラチン、例えば乳糖もしくはスターチなどの炭化水素、ステアリン酸マグネシウム、タルク、またはワセリンである。経口投与に好適なのは、特に、錠剤、ピル、コーティングされた錠剤、カプセル、粉剤、顆粒剤、シロップ、ジュースまたはドロップであり、直腸投与に好適なのは座薬であり、非経口投与に好適なのは溶液、好ましくはオイルベースまたは水溶性溶液であり、さらには懸濁液、乳濁液またはインプラントであり、局所投与に好適なのは、軟膏、クリームまたは粉剤である。新規な化合物はまた凍結乾燥して、得られた凍結乾燥物は、例えば注入用組成物の製造に用いられる。これらの組成物は、殺菌してもよく、および/または補助剤、例えば潤滑剤、保存剤、安定剤および/または湿潤剤、乳化剤、浸透圧を調整するための塩、バッファー物質、色素およびフレーバーおよび/または複数のさらなる活性成分、例えば1種または2種以上のビタミンなどを含んでもよい。

20

30

【0066】

一般に本発明記載の物質は、市場で入手可能な既知の組成物と同様に、好ましくは1用量単位当たり約5～100mgの用量で、特に1用量単位当たり10～40mgで投与する。1日の用量は体重1kg当たり約0.5～1mgが好ましい。

【0067】

個々の患者に対する特定の用量は、広範囲の要因、例えば用いた特定の化合物の有効性、年齢、体重、一般の健康状態、性別、食生活、投与の時間および方法、排泄率、医薬の組合せおよび治療を行う特定の病気の重篤度に依存する。経口投与が好ましい。

40

【0068】

本発明は従ってまた、少なくとも1種の式Iで表される化合物および/または薬学的に使用し得るその誘導体、溶媒和物および立体異性体、それらの全ての比率での混合物を含む医薬に関する。

本発明はさらにまた、少なくとも1種の式Iで表される化合物および/または薬学的に使用し得るその誘導体、溶媒和物および立体異性体、それらの全ての比率での混合物、および、少なくとも1種のさらなる医薬活性成分を含む医薬に関する。

【0069】

本発明はまた、
(a) 有効量の、式Iの化合物、および/または薬学的に使用し得るその誘導体、溶媒和

50

物および立体異性体、それらの全ての比率での混合物、ならびに、

(b) 有効量のさらなる医薬活性成分、

の個別パックからなる、セット(キット)に関する。

【0070】

セットは、好適な容器、例えば箱、個別のボトル、バッグまたはアンプルを含む。セットは例えば個別のアンプルを含んでよく、各々のアンプルは、有効量の、式Iの化合物、および/または薬学的に使用し得るその誘導体、溶媒和物および立体異性体、それらの全ての比率での混合物、

および、有効量のさらなる医薬活性成分を、溶解または凍結乾燥した形態で含む。

【0071】

本発明はさらに、式Iの化合物および/または薬学的に使用し得るその誘導体、溶媒和物および立体異性体、それらの全ての比率での混合物の使用であって、統合失調症、うつ病、不安状態、痴呆、アルツハイマー病、レヴィー小体痴呆、神経変性疾患、パーキンソン病、ハンチントン病、トゥレット症候群、学習および記憶障害、加齢による記憶障害、ニコチン依存症における禁断症状の改善、発作または毒性化合物による脳障害の、予防または処置のための医薬を製造するための、少なくとも1種のさらなる医薬活性成分との組み合わせによる、前記使用に関する。

【0072】

さらなる注釈なしに、当業者は上記の説明を最も広い範囲において利用できることが想定される。従って好ましい態様は、どのような意味においても限定することのない、説明的開示であると理解されるべきである。

【0073】

本明細書において、温度は全て摂氏()で表示される。以下の例において、「従来のワークアップ(work-up)」は次のことを意味する：必要に応じて、溶媒を除去し、必要であれば水を加え、pHは必要であれば2~10の間に調製し、最終生成物の成分によっては、混合物は酢酸エチルまたはジクロロメタンを用いて抽出し、相を分離し、有機相をNaCl溶液を用いて洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過して蒸発し、および生成物をクロマトグラフィにより次の調整HPLCを用いて精製すること：

カラム：RP18(15 μm) Lichrosorb 250 × 50

移動相：A：98 H₂O；2 CH₃CN；0.1% TFA

B：10 H₂O；90 CH₃CN；0.1% TFA

UV検知：250 nm

流量：10 ml / 分

質量分析(MS)：ESI(エレクトロスプレーイオン化)(M+H)⁺

EI(電子衝撃イオン化)(M⁺)。

【0074】

例1：(前駆体の合成)

1-ベンジル-4-(4-ニトロフェノキシ)ピペリジン1gを、30 mlのメタノールに溶解し、標準の方法でR_a Ni / H₂を1g用いて水素化する。混合物はろ過し、ロータリーエバポレーターで乾燥する：4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)フェニルアミン。

メタノール中DC、R_f = 0.73；EI-MS(M)⁺ 282。

【0075】

例2

4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)フェニルアミン200 mgおよびフェニルメチルスルホニルクロリド162 mgを10 mlのDMFに溶解し、トリエチルアミン0.25 mlを加える。混合物は室温で14時間攪拌する。従来のワークアップを実施する：N-[4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-C-フェニルメチルスルホンアミド。

メタノール中DC、R_f = 0.40；HPLC-ESI-MS(M+H)⁺ 437。

【 0 0 7 6 】

例 3

例 2 と同様にして、4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニルアミンを、

a) フェニルスルホニルクロリドと反応させ、

N - [4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ベンゼンスルホンアミドを得る。

メタノール中 DC、 $R_f = 0.58$; ESI - MS (M^+) 422。

b) (2 - ニトロフェニル) メタンスルホニルクロリドと反応させ、

N - [4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - C - [2 - ニトロフェニル] メタンスルホンアミドを得る。

メタノール中 DC、 $R_f = 0.32$; HPLC - ESI - MS ($M + H$) $^+$ 482。

c) プロパン - 2 - スルホニルクロリドと反応させ、

N - [4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] プロパン - 2 - スルホンアミドを得る。

メタノール中 DC、 $R_f = 0.63$; HPLC - ESI - MS ($M + H$) $^+$ 425。

【 0 0 7 7 】

d) ブタン - 1 - スルホニルクロリドと反応させ、

N - [4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ブタン - 1 - スルホンアミドを得る。

e) プロパン - 1 - スルホニルクロリドと反応させ、

N - [4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] プロパン - 1 - スルホンアミドを得る。

メタノール中 DC、 $R_f = 0.63$; HPLC - ESI - MS ($M + H$) $^+$ 425。

f) 2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 1 - スルホニルクロリドと反応させ、

N - [4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 1 - スルホンアミドを得る。

メタノール中 DC、 $R_f = 0.66$; HPLC - ESI - MS ($M + H$) $^+$ 429。

【 0 0 7 8 】

以下の例は医薬組成物に関する。

例 A : 注入バイアル

式 I の活性成分 100 g の溶液および 2 回蒸留水 3 l 中の 5 g リン酸水素二ナトリウムを、2 N 塩酸を用いて pH を 6.5 に調製し、消毒ろ過し、注入バイアルに移し、凍結乾燥して殺菌条件下で封入する。各注入バイアルは、5 mg の活性成分を含む。

【 0 0 7 9 】

例 B : 座薬

式 I の活性成分 20 g の混合物を 100 g の大豆レクチンおよび 1400 g のココアバターと共に溶解し、鋳型に注ぎ、冷却する。各座薬は、20 mg の活性成分を含む。

【 0 0 8 0 】

例 C : 溶液

溶液は、式 I の活性成分 1 g、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ を 9.38 g、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$ を 28.48 g、および 2 回蒸留水 940 ml 中の 0.1 g ベンザルコニウムクロリドから製造する。pH は 6.8 に調製し、溶液を 1 l までとして照射により消毒する。この溶液は、目薬の形態で用いることができる。

【 0 0 8 1 】

例 D : 軟膏

式 I の活性成分 500 mg を、無菌条件下で 99.5 g のワセリンと混合する。

【 0 0 8 2 】

例 E : 錠剤

式 I の活性成分 1 kg、乳糖 4 kg、ジャガイモのデンプンを 1.2 kg、タルク 0.

10

20

30

40

50

2 k g、およびステアリン酸マグネシウム 0 . 1 k g の混合物をプレスして、各錠剤が 1 0 m g の活性成分を含むように、従来の方法で錠剤を製造する。

【 0 0 8 3 】

例 F : コーティングされた錠剤

例 E と同様にして錠剤をプレスし、続いてスクロース（ショ糖）、ジャガイモのデンプン、タルク、トラガカントおよび色素を用いて従来の方法によりコーティングする。

【 0 0 8 4 】

例 G : カプセル

式 I の活性成分 2 k g を硬いゼラチンカプセル中に従来の方法で導入し、各カプセルが 2 0 m g の活性成分を含むようにする。

【 0 0 8 5 】

例 H : アンプル

2 回蒸留水 6 0 l 中の、式 I の活性成分 1 k g の溶液をアンプルに移し、滅菌条件下で凍結乾燥し、無菌条件下で封入する。各アンプルは、1 0 m g の活性成分を含む。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/34	(2006.01)	A 6 1 P 25/34
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (72)発明者 ヘルツェマン, ゲンター
ドイツ連邦共和国 6 4 3 4 2 ゼーハイム - ユーゲンハイム、ゲーテンベルクシュトラッセ 6
ベー
- (72)発明者 ブルツィヤー, ヘルムート
ドイツ連邦共和国 6 4 6 4 6 ヘッペンハイム、ケーニッヒスベルガー シュトラッセ 9
- (72)発明者 シーマン, カイ
ドイツ連邦共和国 6 4 2 9 7 ダルムシュタット、ミュルタールシュトラッセ 5 0
- (72)発明者 ライブロック, ヨアヒム
ドイツ連邦共和国 6 4 3 1 9 プフングシュタット、ミュルタールシュトラッセ 9 1 アー
- (72)発明者 グライナー, ハルトムート
ドイツ連邦共和国 6 4 3 3 1 ヴァイテルシュタット、クロイツシュトラッセ 5 7
- (72)発明者 ブルガー, クリスタ
ドイツ連邦共和国 6 4 2 8 9 ダルムシュタット、カルソンヴェーク 2 3
- (72)発明者 フォン メルヒナー, ラウリー
ドイツ連邦共和国 6 1 4 7 6 クロンベルク、ヴィルヘルム - ボン - シュトラッセ 8 エフ

審査官 齋藤 恵

- (56)参考文献 特開平 0 1 - 1 9 7 4 6 9 (J P , A)
特開昭 5 5 - 1 4 7 2 5 8 (J P , A)
特表 2 0 0 0 - 5 0 0 7 8 6 (J P , A)
特開平 0 4 - 3 5 6 4 6 2 (J P , A)
米国特許第 0 5 2 0 2 3 4 6 (U S , A)
特表 2 0 0 1 - 5 2 5 3 2 1 (J P , A)
特表 2 0 0 4 - 5 0 0 3 7 3 (J P , A)
特開 2 0 0 2 - 3 6 3 1 5 9 (J P , A)
特表平 1 1 - 5 0 1 0 1 4 (J P , A)
特表 2 0 0 0 - 5 0 2 3 5 2 (J P , A)
Tang, Wei-Fang; Ni, Pei-Zhou; Xia, Lin; Jing, Yong-Hua, Studies of etherification of 1
-substituted phenylethyl-4-hydroxypiperidines, Zhongguo Yaoke Daxue Xuebao, 2 0 0 0
年, 31(2), 81-83

- (58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)
C07D 211/00-46
A61K 31/00-445
CA/REGISTRY(STN)