

(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.

C07D 211/46 (2006.01)
 A 61 K 31/445 (2006.01)
 A 61 K 45/00 (2006.01)
 A 61 P 25/00 (2006.01)
 A 61 P 25/14 (2006.01)

F 1

C 07 D 211/46 C S P
 A 61 K 31/445
 A 61 K 45/00
 A 61 P 25/00
 A 61 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) 國際出願番号 PCT/EP2002/014389
 (87) 國際公開番号 WO2003/059882
 (87) 國際公開日 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 Gesellschaft mit beschraenkter Haftung
 ドイツ連邦共和国 テー-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 of Germany
 (74) 代理人 100102842
 弁理士 葛和 清司

最終頁に続く

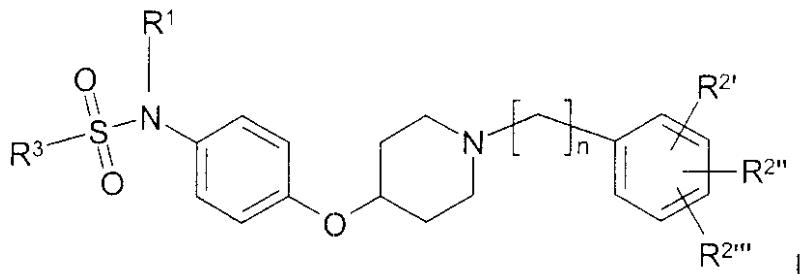
(54) 【発明の名称】統合失調症およびうつ病等の疾患を処置するためのフェノキシペリジン

(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 1 0 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】

R ¹ 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】

R ² ' 、 R ² " 、 R ² " ' が水素である、

10

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。

【請求項 4】

R ³ 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

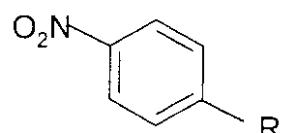
からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物、またはその溶媒和物、立体異性体もしくは薬学的に使用し得る塩、またはそれらの全ての比率での混合物。

【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】

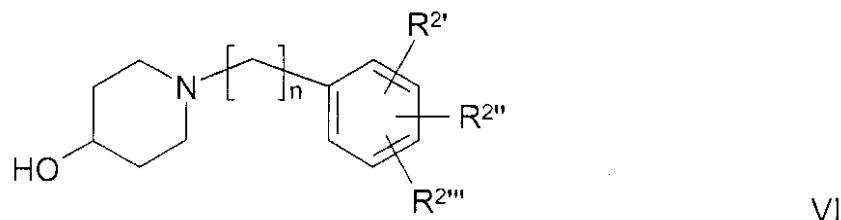


40

V

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

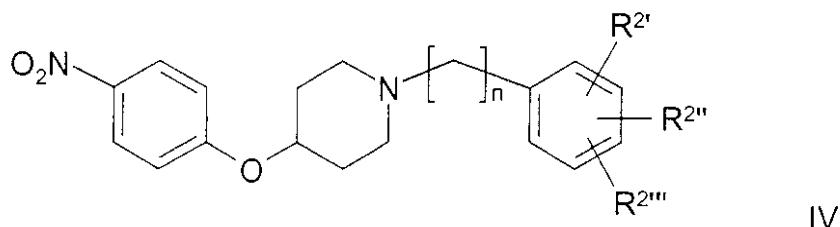
【化3】



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

10

【化4】

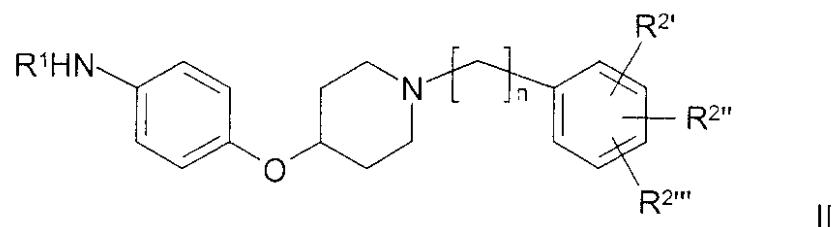


で表される化合物を与えること、

b) 得られた式IV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II

20

【化5】



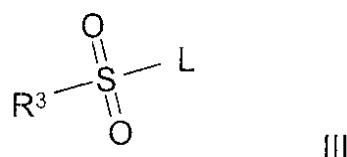
式中、R¹は請求項1に定義の通りである、

30

で表される化合物に転換すること、そして次に、

c) 式III

【化6】



式中、R³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、

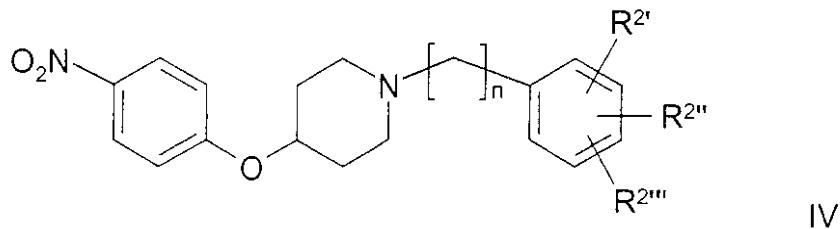
40

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IV

【化7】



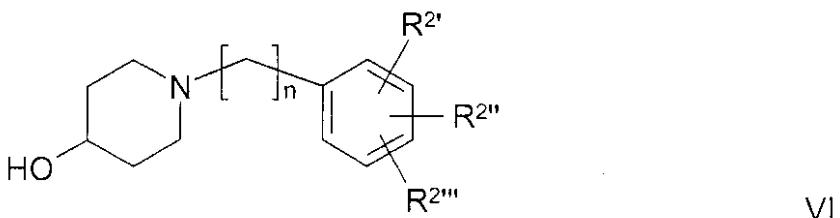
式中、R^{2'}、R^{2''}、R^{2'''}、およびnは請求項1に定義の通りである、

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
使用。 10

【請求項9】

式V I

【化8】



20

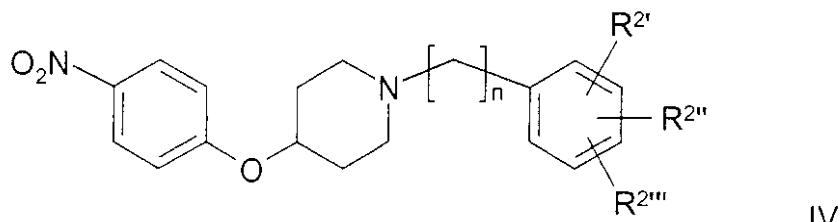
式中、R^{2'}、R^{2''}、R^{2'''}、およびnは請求項1に定義の通りである、

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
使用。 20

【請求項10】

式I V

【化9】



30

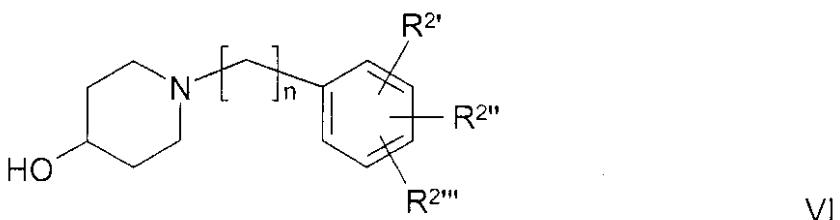
式中、R^{2'}、R^{2''}、R^{2'''}、およびnは請求項1に定義の通りである、

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】



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】

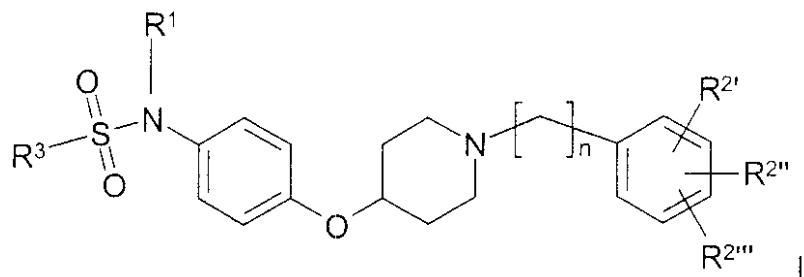
【発明の詳細な説明】

50

【0001】

本発明は、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、Ar または A-Ar であり、

R⁴ 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 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

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、OR⁴、N(R⁴)₂、NO₂、CN、COOR⁴、CON(R⁴)₂、NR⁴COA、NR⁴CON(R⁴)₂、NR⁴SO₂A、COR⁴、SO₂N(R⁴)₂ もしくは SO₂A により 1、2 もしくは 3 置換されており、

A-Ar は、アリールアルキルであって、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

【0002】

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。

【0003】

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。

【0004】

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関与する。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。

【0005】

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。

【0006】

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(₁ ₁)および(₁ ₁)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、(₂ - ₅)受容体および(₂ - ₉)受容体の間で識別がなされる。これに関する「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 ₇ 受容体と良好に相互作用する。

【0008】

ニコチン性 ₇ 受容体との相互作用のin-vitro検出は、例えば、J. M. Ward et al., FEB 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, 2227-2234に記載されている。

ムスカリノ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、ムスカリノン性受容体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400vول(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、pH 7.4)、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/またはムスカリノ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ビィー小体痴呆、神経変性疾患、パーキンソン病、ハンチントン病、トウレット症候群、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学的に有効な化合物、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ラートである。

10

20

30

40

50

【0015】

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リル基、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。

【0016】

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。

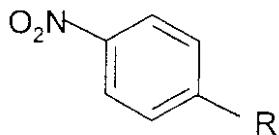
本発明は式Iの化合物および、それらの生理学的に許容し得る酸添加塩類に関する。本発明はまた、これらの化合物の溶媒和物、例えば水和物またはアルコラートに関する。

【0017】

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】

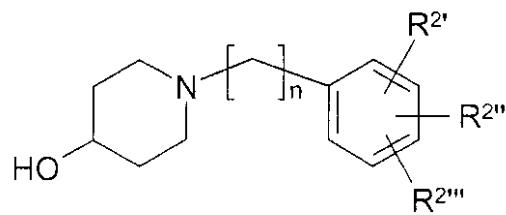


V

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】



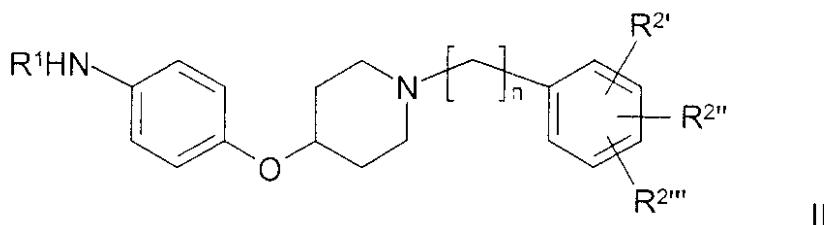
IV

で表される化合物を与えること、

【0018】

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

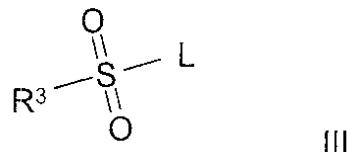
【化5】



式中、R¹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III

【化6】



式中、R³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。

【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。

【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、ムスカリノ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、レビー小体型痴呆、神経変性疾患、パーキンソン病、ハンチントン病、トウレット症候群、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/またはムスカリノ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。

【0025】

本発明はさらに、医薬、特にニコチン性および/またはムスカリノ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。

10

20

30

40

50

【0026】

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。

【0027】

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、レビー小体痴呆、神経変性疾患、パーキンソン病、ハンチントン病、トウレット症候群、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

【0028】

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。

【0029】

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、R²またはR⁴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。

【0030】

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、ヘキシリ、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-メチルピロピル、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、ヘキシリ、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、シクロヘキシリ、シクロヘプチル、シクロオクチルまたは2,6,6-トリメチルビシクル[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(樟脑)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

【0031】

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、NR⁵COR⁵、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 - イソブロピルフェニル、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 - 、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 - 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 - プロモ - 2 - または4 - プロモ - 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 - プロモフェニル、2 , 5 - ジフルオロ - 4 - プロモフェニル、2 , 4 - ジクロロ - 5 - メチルフェニル、3 - プロモ - 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 - ペントキシカルボニルフェニル、2 - 、3 または4 - ヘキシオキシ(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 - ブチ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 - ヘキシリア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、アリールアルキルであって、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

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 - Ar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】

R^{2'、R^{2''}および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、式中A、HalおよびR¹は上記の意味の一つを有する。R^{2'、R^{2''}およびR^{2'''}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。R^{2'、R^{2''}およびR^{2'''}は特に好ましくは水素である。}}}

【0036】

R³は、A、ArまたはA-Arであり、式中A、ArまたはA-Ar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-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-、

【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-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-

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-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、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-ブロピル、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Ia～Ij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、

Iaにおいては、R¹は、水素であり；

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

Ic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；

Idにおいては、R³は、i-プロピルであり；

Ieにおいては、R³は、ベンジルであり；

Ifにおいては、nは、1であり；

Ig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；

Ih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_a1、メチルまたはメトキシであり；

【0040】

Ii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_a1、メチルまたはメトキシであり；

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

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

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

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

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

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

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

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 VI のピペリジンと反応させて式 IV 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 III 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 VI 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 VI の化合物の反応は、好ましくは以下のように行う：式 VI のヒド

10

20

30

40

50

ロキシピペリジンを D M F 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 t e r t プトキシドカリウム（好ましくは t e r t プトキシドカリウム）を加える。混合物は室温で約 1 時間攪拌し、D M F 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、隨意的に再結晶化する。

【 0 0 4 7 】

式 I V 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 R a N i 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 2 0 ~ 2 0 0 の温度、好ましくは室温で実施する。

10

【 0 0 4 8 】

反応の後、溶媒を取り除き、残留物をさらに反応させる。

R ² 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・ワーラッハ (Leuckart-Wallach) 反応に従って実施することができる。

水素化および隨意的なアルキル化によって得た式 I I の化合物は、最後に式 I I I 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よい。

20

【 0 0 4 9 】

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。

【 0 0 5 0 】

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 (T H F) 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 (N M P) 、ジメチルアセトアミドもしくはジメチルホルムアミド (D M F) ；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 (D M S O) ；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。

30

【 0 0 5 1 】

用いる条件によって、上記の反応の反応温度は約 - 1 0 ~ 1 5 0 の間であり、通常は 0 ~ 1 3 0 の間であり、好ましくは 0 ~ 5 0 の間であり、特に好ましくは室温である。

40

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。

【 0 0 5 2 】

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

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、アスコルビン酸、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。 10

【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-COO R"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。 20

好ましい出発材料はまた、対応するアミジノ化合物に転換できるオキサジアゾ-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(t er t -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。 40

【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。 50

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-ニトロベンジル、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れば強酸を用いて、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、例えれば、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、CBu₂およびMt_r基は、例えれば、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ジノ基の遊離）は、例えれば、触媒（例えればパラジウムなどの貴金属触媒を、有利には支持体例えは炭素の上で）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。ここで的好適な溶媒は、上記の溶媒であり、特に例えれ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】

エステルは例えれば酢酸を用いて、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、鹹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、有利には例えれ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、例えは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意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。

10

20

30

40

50

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、セルローストリニ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。

【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の物質で、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、アルキレンギリコール、ポリエチレンギリコール、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クなどの炭化水素、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。

【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、一般的な健康状態、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。

【0068】

本発明は従つてまた、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

10

20

30

40

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、レビー小体痴呆、神経変性疾患、パーキンソン病、ハンチントン病、トウレット症候群、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つては、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: 1.0 ml/min

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、30mlのメタノールに溶解し、標準の方法でRa-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、Rf = 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200mgおよびフェニルメチルスルホニルクロリド162mgを10mlのDMFに溶解し、トリエチルアミン0.25ml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-フェニルメタンスルホンアミド。

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

10

20

30

40

50

【0076】

例3

例2と同様にして、4-(1-ベンジルペペリジン-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-ベンジルペペリジン-4-イルオキシ)フェニル]ベンゼンスルホニアミドを得る。

メタノール中DC、Rf = 0.58; EI-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-ベンジルペペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-C-[2-ニトロフェニル]メタンスルホニアミドを得る。 10

メタノール中DC、Rf = 0.32; HPLC-EI-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-ベンジルペペリジン-4-イルオキシ)フェニル]プロパン-2-スルホニアミドを得る。

メタノール中DC、Rf = 0.63; HPLC-EI-MS (M+H)⁺ 425。

【0077】

d) ブタン-1-スルホニルクロリドと反応させ、

N-[4-(1-ベンジルペペリジン-4-イルオキシ)フェニル]ブタン-1-スルホニアミドを得る。 20

e) プロパン-1-スルホニルクロリドと反応させ、

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

メタノール中DC、Rf = 0.63; HPLC-EI-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-ベンジルペペリジン-4-イルオキシ)フェニル]2,2,2-トリフルオロエタン-1-スルホニアミドを得る。

メタノール中DC、Rf = 0.66; HPLC-EI-MS (M+H)⁺ 429。

【0078】

以下の例は医薬組成物に関する。 30

例A：注入バイアル

式Iの活性成分100gの溶液および2回蒸留水3l中の5gリン酸水素二ナトリウムを、2N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、5mgの活性成分を含む。

【0079】

例B：座薬

式Iの活性成分20gの混合物を100gの大浴レクチンおよび1400g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、20mgの活性成分を含む。

【0080】

例C：溶液

溶液は、式Iの活性成分1g、NaH₂PO₄×2H₂Oを9.38g、NaH₂PO₄×12H₂Oを28.48g、および2回蒸留水940ml中の0.1g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1l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。 40

【0081】

例D：軟膏

式Iの活性成分500mgを、無菌条件下で99.5gのワセリンと混合する。

【0082】

例E：錠剤

式Iの活性成分1kg、乳糖4kg、ジャガイモのデンプンを1.2kg、タルク0.50

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。 10

【 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 61 P	25/16	(2006.01) A 61 P 25/16
A 61 P	25/22	(2006.01) A 61 P 25/22
A 61 P	25/24	(2006.01) A 61 P 25/24
A 61 P	25/28	(2006.01) A 61 P 25/28
A 61 P	25/34	(2006.01) A 61 P 25/34
A 61 P	43/00	(2006.01) A 61 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、グーテンベルクシュトラーセ 6
 ベー
- (72)発明者 プルッヒャー , 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、ケニッヒスベルガー シュトラーセ 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ーセ 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ーセ 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、クロイツシュトラーセ 5 7
- (72)発明者 ブルガー , クリスト
 ドイツ連邦共和国 6 4 2 8 9 ダルムシュタット、カルゾンヴェーク 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 - シュトラーセ 8 エフ

審査官 斎藤 恵

- (56)参考文献 特開平01-197469 (JP, A)
 特開昭55-147258 (JP, A)
 特表2000-500786 (JP, A)
 特開平04-356462 (JP, A)
 米国特許第05202346 (US, A)
 特表2001-525321 (JP, A)
 特表2004-500373 (JP, A)
 特開2002-363159 (JP, A)
 特表平11-501014 (JP, A)
 特表2000-502352 (JP, 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 , 2000
 年 , 31(2) , 81-83

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C07D 211/00-46
 A61K 31/00-445
 CA/REGISTRY(STN)