

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4173363号
(P4173363)

(45) 発行日 平成20年10月29日 (2008.10.29)

(24) 登録日 平成20年8月22日 (2008.8.22)

(51) Int. Cl. F I
CO7D 211/58 (2006.01) CO7D 211/58
CO7D 401/04 (2006.01) CO7D 401/04
CO7D 405/06 (2006.01) CO7D 405/06
CO7D 413/04 (2006.01) CO7D 413/04
CO7D 413/14 (2006.01) CO7D 413/14

請求項の数 13 (全 20 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-536050 (P2002-536050)	(73) 特許権者	503137975
(86) (22) 出願日	平成13年10月16日 (2001.10.16)		ベーリンガー インゲルハイム ファルマ
(65) 公表番号	特表2004-513096 (P2004-513096A)		ゲゼルシャフト ミット ベシュレンク
(43) 公表日	平成16年4月30日 (2004.4.30)		テル ハフツング ウント コンパニー
(86) 国際出願番号	PCT/EP2001/011907		コマンディトゲゼルシャフト
(87) 国際公開番号	W02002/032866		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(87) 国際公開日	平成14年4月25日 (2002.4.25)		ハイム ビンガー シュトラーセ 1 7 3
審査請求日	平成16年10月15日 (2004.10.15)	(74) 代理人	100059959
(31) 優先権主張番号	100 51 321.2		弁理士 中村 稔
(32) 優先日	平成12年10月17日 (2000.10.17)	(74) 代理人	100067013
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 大塚 文昭
		(74) 代理人	100082005
			弁理士 熊倉 禎男
		(74) 代理人	100065189
			弁理士 穴戸 嘉一

最終頁に続く

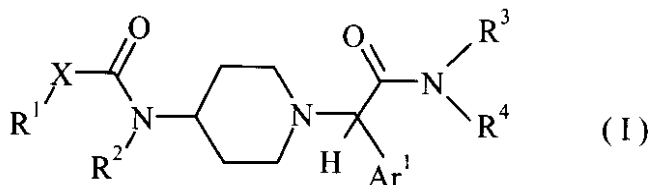
(54) 【発明の名称】 新規なニューロキニンアンタゴニストとしての (4-アシルアミノピペリジン-1-イル) アセトアミド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



の化合物又はその医薬上許される塩。

〔式中、

R¹はC₁-C₆-アルキル又はAr²を表し、R²は水素、C₁-C₆-アルキル又はC₃-C₆-シクロアルキルメチルを表し、又はR¹及びR²は一緒になって必要により1個又は2個のオキシ基(=O)により置換されていてもよいC₂-C₃-アルキレンジイル基を表し、XはO又はNR⁵を表し、Ar¹及びAr²は互いに独立に未置換フェニル又はフェニル(これはハロゲン、ヒドロキシ、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₄-フルオロアルキル、C₁-C₄-フルオロアルコキシもしくは-OCH₂O-により1-~5-置換されている)を表し、

R^3 は2-フェニル-エチルを表し、そのフェニル基は1～3個の置換基により置換されていてもよく、これらの置換基は、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_1 - C_4 -アルコキシ、 C_1 - C_4 -フルオロアルキル、 C_1 - C_4 -フルオロアルコキシの中から選ばれ、

R^4 は水素、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_3 - C_8 -シクロアルキル、 CH_2COOH 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 又はフェニル- C_1 - C_4 -アルキルを表し、かつ

R^5 は水素又は C_1 - C_6 -アルキルを表す]

【請求項2】

R^4 が C_1 - C_4 -アルキルである請求項1記載の化合物。

【請求項3】

Ar^1 が未置換フェニル又は2,3-メチレンジオキシフェニルである請求項1又は2記載の化合物。

【請求項4】

R^3 が2-フェニルエチルを表し、そのフェニル基が1～3個の置換基により置換されており、これらの置換基が互いに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル及びトリフルオロメトキシの中から選ばれる請求項1～3のいずれか1項記載の化合物。

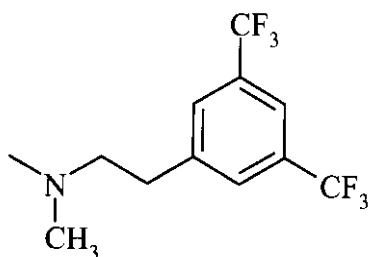
【請求項5】

R^3 が2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-エチルである請求項1～4のいずれか1項記載の化合物。

【請求項6】

基- NR^3R^4 が

【化2】



である請求項1～5のいずれか1項記載の化合物。

【請求項7】

R^1 が C_1 - C_3 -アルキル基、フェニル基又は C_1 - C_3 -アルコキシフェニル基を表し、

XがNHを表し、かつ

R^2 が水素原子を表す請求項1～6のいずれか1項記載の化合物。

【請求項8】

R^1 及び R^2 が一緒になってエチレン-1,2-ジイル基、1-オキソエチレン-1,2-ジイル基、プロピレン-1,3-ジイル基、1-オキソプロピレン-1,3-ジイル基又は1-オキソブチレン-1,3-ジイル基を表し、かつ

XがO、NH又は NCH_3 を表す請求項1～6のいずれか1項記載の化合物。

【請求項9】

式

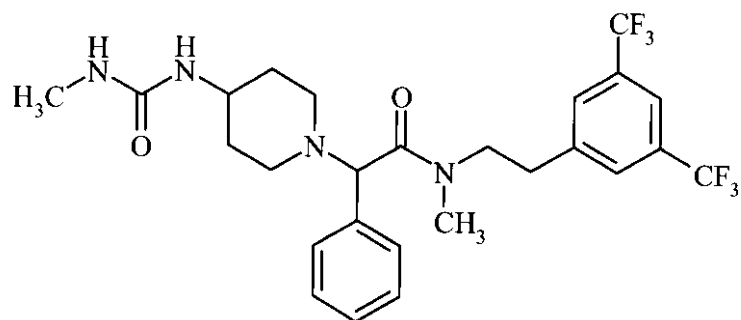
10

20

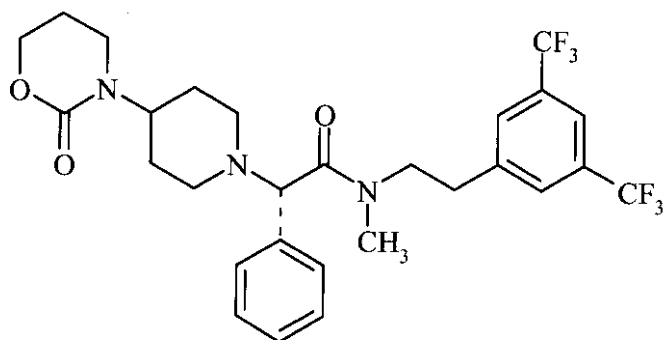
30

40

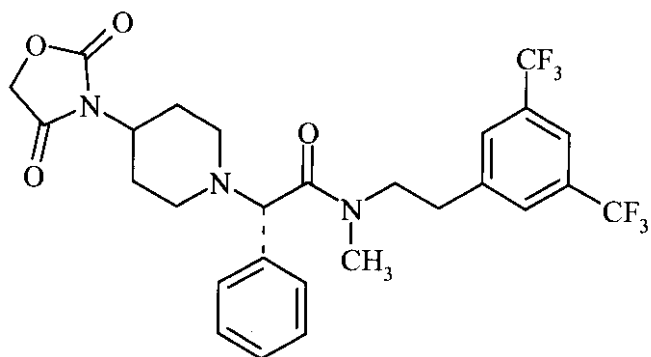
【化 3】



10

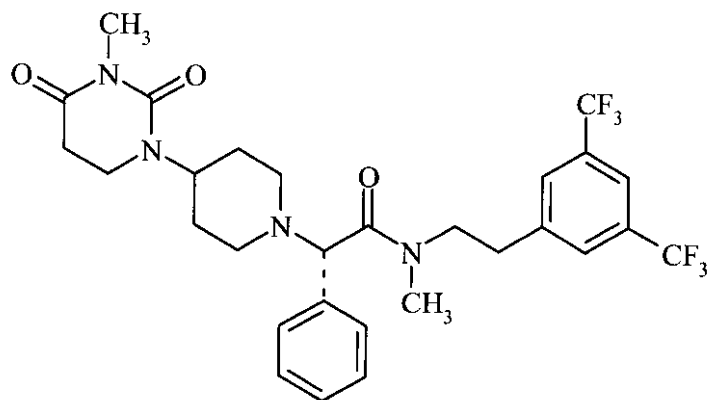


20

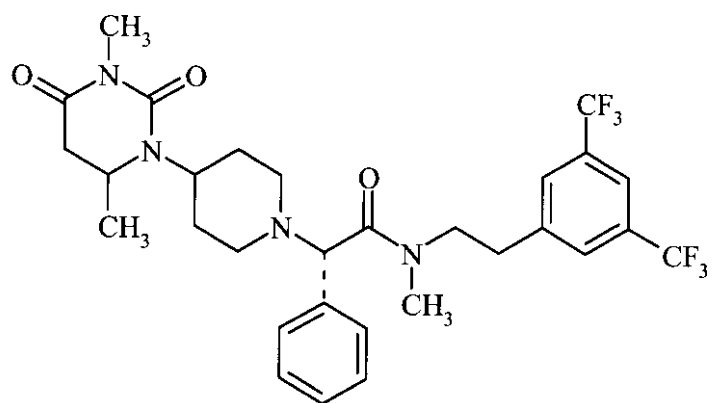


30

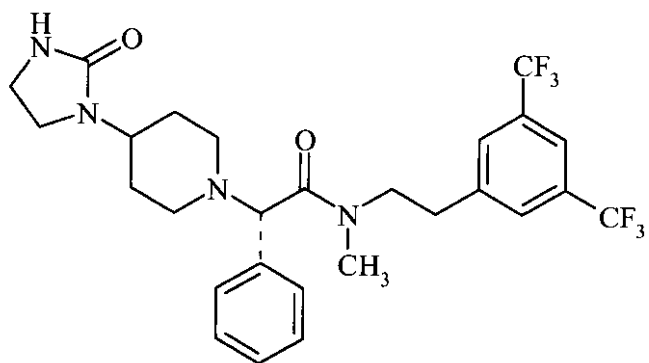
【化 4】



10

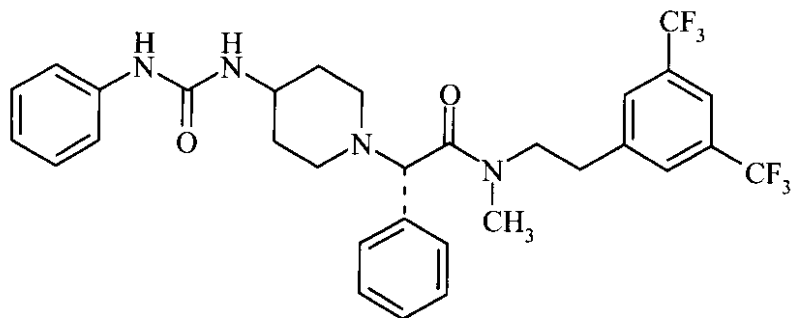


20

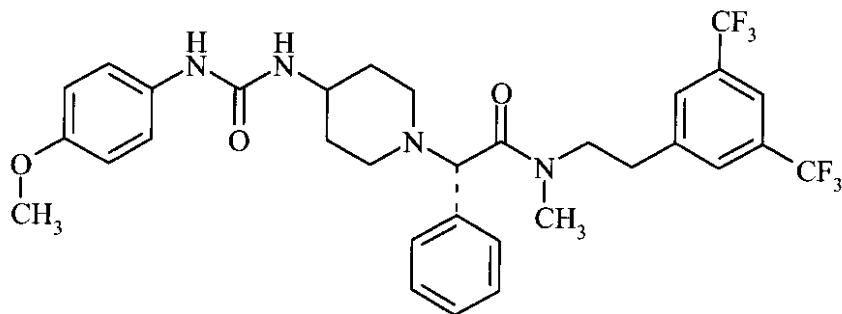


30

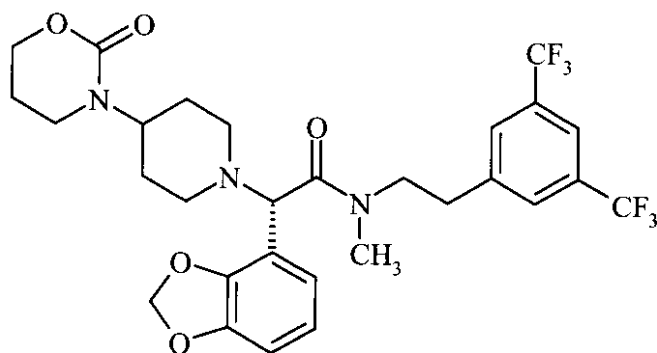
【化 5】



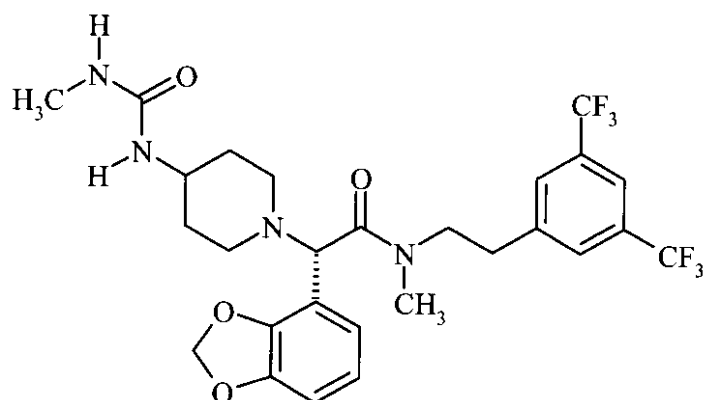
10



20



30



40

の化合物の中から選ばれた請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の化合物。

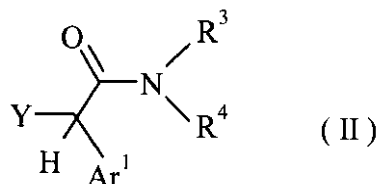
【請求項 10】

薬物としての使用のための請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 11】

式II

【化 6】

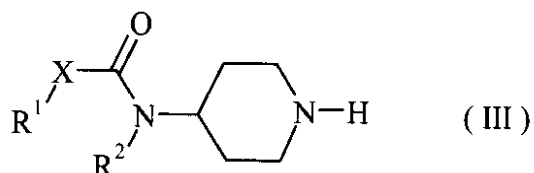


(式中、Ar¹、R³及びR⁴は請求項 1 ～ 9 に示された意味を有し、かつ Y は好適な脱離基を表す)

10

のアミドを不活性溶媒中で、必要により塩基の存在下で一般式 III

【化 7】



(式中、R¹、R²及び X は請求項 1 ～ 9 に示された意味を有する)

のピペリジンと反応させることを特徴とする請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項記載の式 I の化合物の調製方法。

20

【請求項 1 2】

請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項記載の化合物並びに医薬上許される担体及び賦形剤を含むことを特徴とする医薬製剤。

【請求項 1 3】

ニューロキニン媒介疾患の治療及び予防のための医薬製剤を調製するための請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

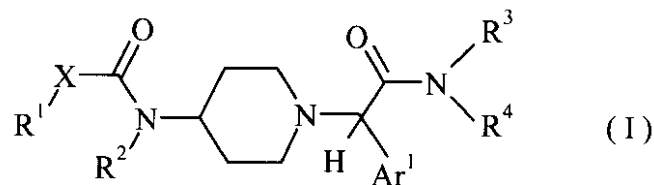
(技術分野)

30

本発明は式 I

【0002】

【化 8】



【0003】

40

(式中、基 Ar、R¹、R²、R³、R⁴及び X は特許請求の範囲及び明細書に示された意味を有する)

の新規化合物、それらの調製方法及び医薬組成物としてのそれらの使用、並びにこれらの医薬上許される塩、それらの調製方法及びこれらの化合物を含む医薬組成物に関する。これらの化合物は有益なニューロキニン (タキキニン) アンタゴニストである。

【0004】

(背景技術)

式 I の化合物は国際特許出願 W096/32386 の広い一般式により部分的に含まれる。しかしながら、これはアミド基が 2-フェニル-エチル基で置換されており、かつ 4 位のピペリジル基が置換ウレタン基又は尿素基で置換されている化合物を開示していない。この国際特許

50

出願に記載された化合物は活性の広いスペクトルを有するニューロキニンアンタゴニストである。

本発明の課題は増進された活性を有する新規ニューロキニンアンタゴニストを提供することである。この課題は本発明に従って式 I の新規化合物の調製により今解決される。

【 0 0 0 5 】

(発明の開示)

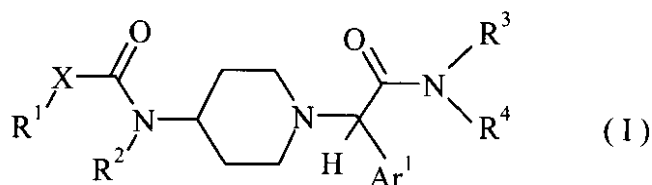
驚くことに、式 I の新規NK₁受容体アンタゴニストの活性は既知の化合物と較べて著しく増大されることがわかった。

それ故、本発明は式 I

【 0 0 0 6 】

10

【 化 9 】



【 0 0 0 7 】

の新規化合物又はこれらの医薬上許される塩に関する。

20

式中、

R¹はC₁-C₆-アルキル又はAr²を表し、

R²は水素、C₁-C₆-アルキル又はC₃-C₆-シクロアルキルメチルを表し、又は

R¹及びR²は一緒になって必要により1個又は2個のオキシ基(=O)により置換されていてもよいC₂-C₃-アルキレンジイル基を表し、

XはO又はNR⁵を表し、

Ar¹及びAr²は互いに独立に未置換フェニル又はフェニル(これはハロゲン、ヒドロキシ、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₄-フルオロアルキル、C₁-C₄-フルオロアルコキシもしくは-OCH₂O-により1-~5-置換されている)を表し、

R³は2-フェニル-エチルを表し、そのフェニル基は1~3個の置換基により置換されていてもよく、これらの置換基は、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₄-フルオロアルキル、C₁-C₄-フルオロアルコキシの中から選ばれ、

30

R⁴は水素、C₁-C₄-アルキル、C₃-C₈-シクロアルキル、CH₂COOH、-CH₂C(O)NH₂、-OH又はフェニル-C₁-C₄-アルキルを表し、かつ

R⁵は水素又はC₁-C₆-アルキルを表す。

【 0 0 0 8 】

(発明を実施するための最良の形態)

以上において、また以下において、基R¹、R²、R³、R⁴又はAr¹もしくはAr²の置換基に関して使用される“アルキル”及び“アルコキシ”という用語は6個までの炭素原子、好ましくは1~4個の炭素原子を有する直鎖又は分岐、飽和炭化水素基、特にメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、tert-ブチル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ又はi-プロポキシを表す。

40

以上において、また以下において、基R³又はArの置換基に関して使用される“フルオロアルキル”及び“フルオロアルコキシ”という用語は4個までの炭素原子及び9個までのフッ素原子、好ましくは1個又は2個の炭素原子及び5個までのフッ素原子を有する直鎖又は分岐、フッ素置換炭化水素基、特にトリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2-フルオロエチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ペンタフルオロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ又は2-フルオロエトキシを表す。

50

【 0 0 0 9 】

本発明の化合物は物質 P 拮抗特性を有する有益なニューロキニン（タキキニン）アンタゴニストである。それらはニューロキニン媒介疾患を治療し、また予防するのに有益であり、更に著しく増大された効果を有する。

一般式 I の化合物は酸基、主としてカルボキシル基、及び/又は塩基性基、例えば、アミノ官能基を有し得る。それ故、一般式 I の化合物は分子内塩、医薬上使用可能な無機酸、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、スルホン酸又は有機酸（例えば、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸もしくは酢酸）との塩又は医薬上使用可能な塩基、例えば、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の水酸化物もしくは炭酸塩、水酸化亜鉛もしくは水酸化アンモニウム又は有機アミン、例えば、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミン等との塩の形態であってもよい。

10

【 0 0 1 0 】

本発明の化合物はラセミ体として生じることがあり、又はそれらは純粋な鏡像体として、即ち、(R)-形態又は(S)-形態で得られてもよい。ラセミ体又は(S)-形態として生じる化合物が好ましい。

本発明の化合物は物質 P-拮抗特性を有する有益なニューロキニン（タキキニン）アンタゴニストである。それらはニューロキニン媒介疾患を治療し、また予防するのに有益である。

気道の炎症性病気及びアレルギー性病気、例えば、喘息、慢性気管支炎、高反応性気道、気腫、鼻炎、COPD、肺高気圧、脾のう胞性繊維炎、せき；

20

眼の炎症性病気及びアレルギー性病気、例えば、結膜炎及び虹彩炎；

皮膚の炎症性病気及びアレルギー性病気、例えば、接触湿疹における皮膚炎、神経皮膚炎、かゆみ、蕁麻疹、乾癬、日焼け、火傷、昆虫による噛まれ、酒さ、そう痒、過敏性又は超過敏性皮膚；

胃腸道の炎症性病気及びアレルギー性病気、例えば、胃及び十二指腸の潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患、刺激性結腸、ヒルシュブルング病、運動性問題；

関節又は骨の炎症性病気及びアレルギー性病気、例えば、慢性関節リウマチ、過敏性関節炎、関節症、骨多孔症及びライター症候群；

膀胱の炎症性病気及びアレルギー性病気、例えば、刺激性膀胱、失禁、頻尿症(urinary urgency)、尿道炎、仙痛及び膀胱炎の治療又は予防。

30

【 0 0 1 1 】

また、中枢神経系の疾患、例えば、痴呆、アルツハイマー病、精神分裂、精神病、不安状態、アルコール又は薬物依存症、性的機能不全、食事障害、鬱病、頭痛（例えば、偏頭痛又は緊張性頭痛）、癲癇、パーキンソン病、卒中の治療；

帯状疱疹並びに後ヘルペスの痛み、腫瘍、膠原症、精管尿道の機能不全、痔、例えば放射線療法もしくは細胞増殖抑制療法又は運動により誘発される眩暈及び嘔吐、及びあらゆる種類の痛みのある症状の治療のために。

それ故、本発明はまた治療薬としての式 I の化合物の使用及びこれらの化合物を含む医薬製剤に関する。それらはヒトに使用されることが好ましい。本発明の化合物は静脈内、皮下、筋肉内、腹腔内、鼻内、吸入、経皮（必要により文献により知られているイオン浸透療法又は増進剤により補助されてもよい）、及び経口経路により投与されてもよい。

40

非経口投与について、式 I の化合物又はそれらの生理学上許される塩は、おそらくこの目的に通常使用される物質、例えば、可溶化剤、乳化剤又はその他のアジュバントとともに、溶液、懸濁液又はエマルションに入れられてもよい。好適な溶媒として、例えば、水、生理食塩溶液又はアルコール、例えば、エタノール、プロパンジオールもしくはグリセロール、糖溶液、例えば、グルコース溶液もしくはマンニトール溶液又は種々の溶媒の混合物が挙げられる。

【 0 0 1 2 】

加えて、これらの化合物は、例えば、ポリラクチド、ポリグリコリドもしくはポリヒドロキシ酪酸の移植片又は鼻内製剤の使用により投与されてもよい。

50

R^4 が C_1 - C_4 -アルキル、特にメチルを表す式 I の化合物が好ましい。

また、Arが未置換フェニル又は2,3-メチレンジオキシフェニル、特に未置換フェニルである式 I の化合物が好ましい。

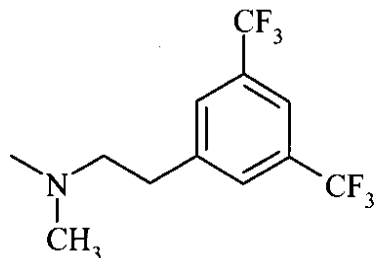
式 I の好ましい化合物は R^3 が2-フェニルエチルを表す化合物であり、そのフェニル基は1~3個の置換基により置換されていてもよく、これらの置換基は互いに独立にハロゲン、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシの中から選ばれ、特に R^3 は2-(3,5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-エチルである。

式 I の特に好ましい化合物は基- NR^3R^4 が

【 0 0 1 3 】

【 化 1 0 】

10



【 0 0 1 4 】

である化合物である。

20

好ましい局面において、本発明は

R^1 が C_1 - C_3 -アルキル基、特にメチル基、フェニル基又は C_1 - C_3 -アルコキシフェニル基、特に4-メトキシフェニルを表し、

XがNHを表し、かつ

R^2 が水素原子を表す式 I の化合物に関する。

別の好ましい局面において、本発明は

R^1 及び R^2 が一緒になってエチレン-1,2-ジイル基、1-オキソエチレン-1,2-ジイル基、プロピレン-1,3-ジイル基、1-オキソプロピレン-1,3-ジイル基又は1-オキソブチレン-1,3-ジイル基を表し、かつ

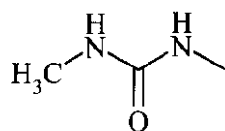
XがO、NH又は NCH_3 を表す式 I の化合物に関する。

30

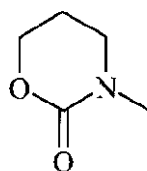
基 R^1 -X-CO-NR²-が式A-1~A-8:

【 0 0 1 5 】

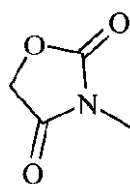
【 化 1 1 】



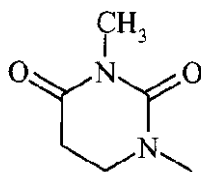
A-1



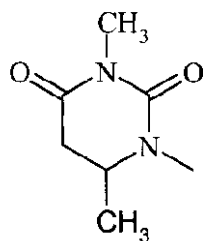
A-2



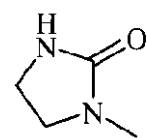
A-3



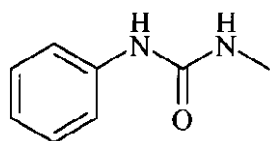
A-4



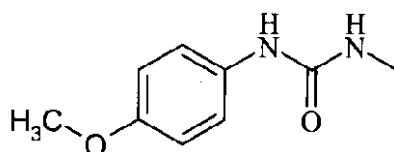
A-5



A-6



A-7



A-8

【 0 0 1 6 】

から選ばれた基である式 I のNK1受容体アンタゴニストが特に好ましい。

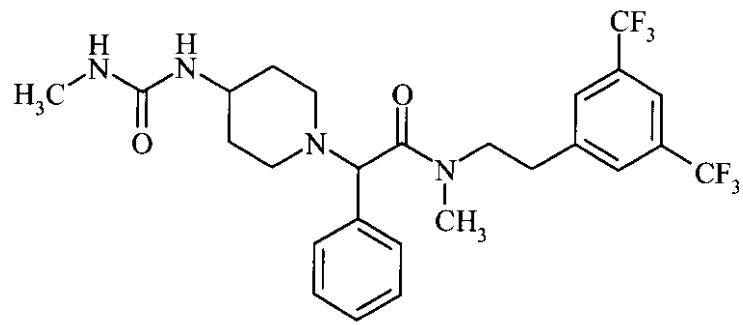
下記の化合物が特に好ましい。

【 0 0 1 7 】

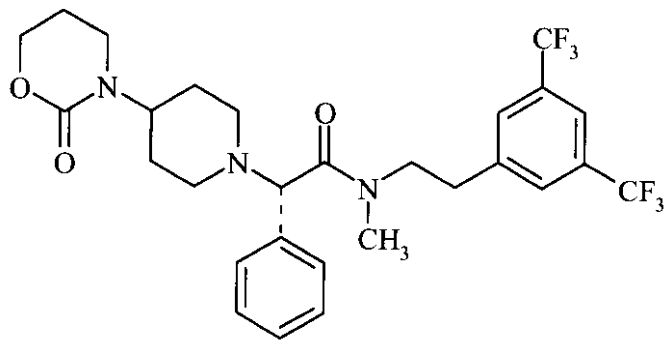
【 化 1 2 】

10

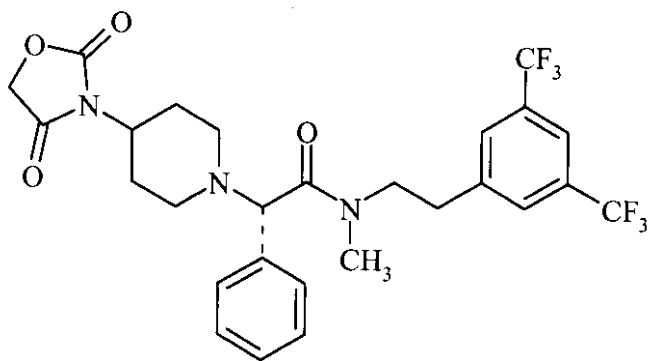
20



10



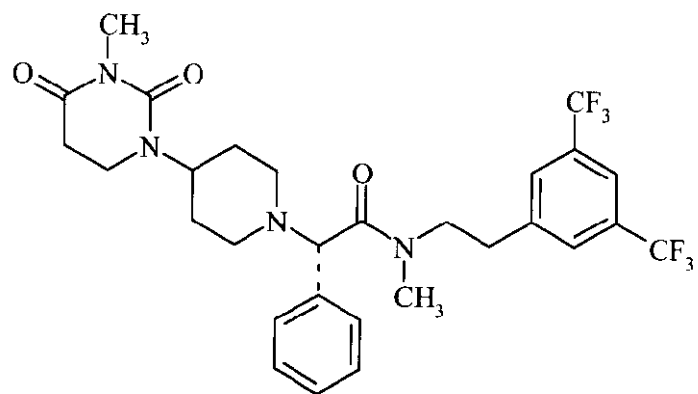
20



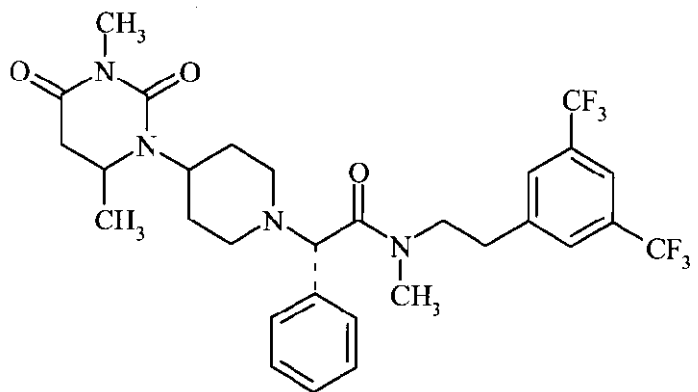
【 0 0 1 8 】

【 化 1 3 】

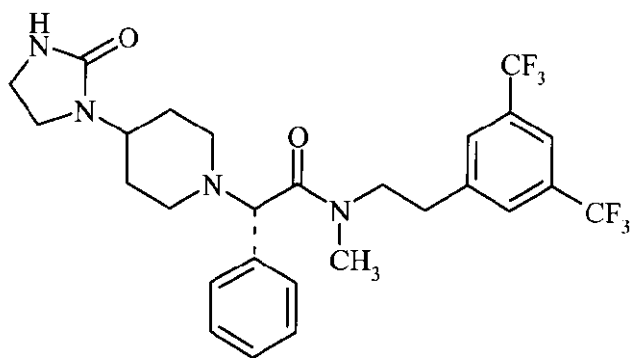
30



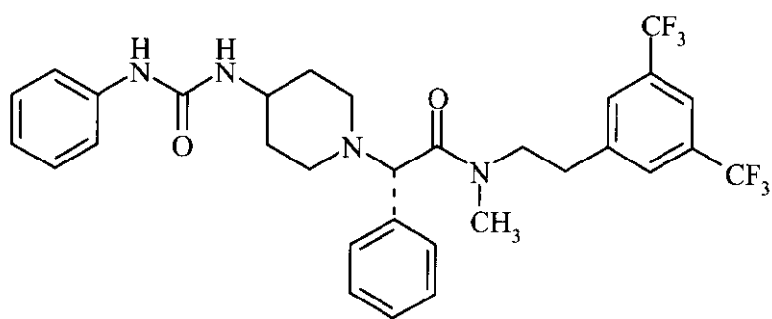
10



20



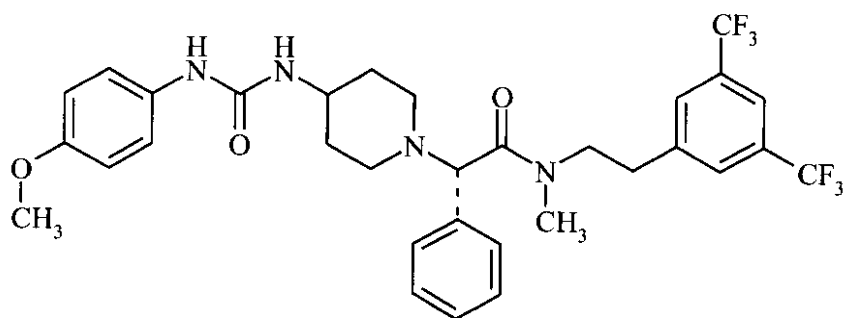
30



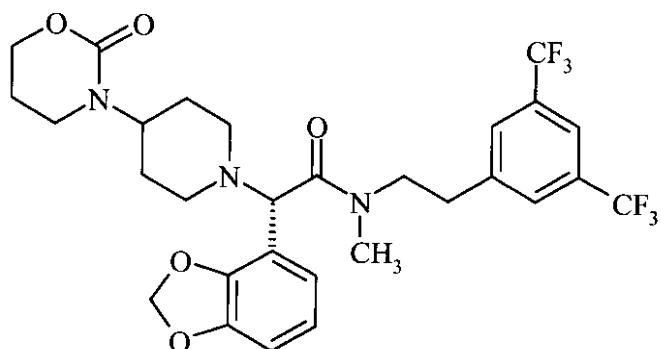
40

【 0 0 1 9 】

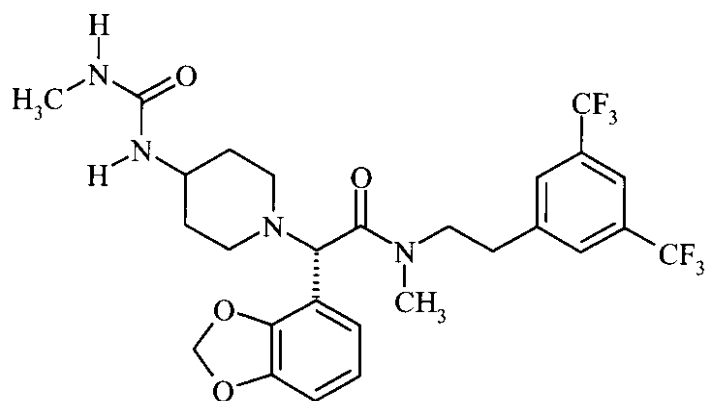
【 化 1 4 】



10



20



30

【 0 0 2 0 】

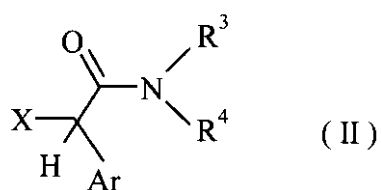
これらの化合物はそれ自体知られている様式で調製し得る。

有利な方法が下記のダイアグラムに示され、記載される。

一般式 I の化合物は式 II

【 0 0 2 1 】

【 化 1 5 】



40

【 0 0 2 2 】

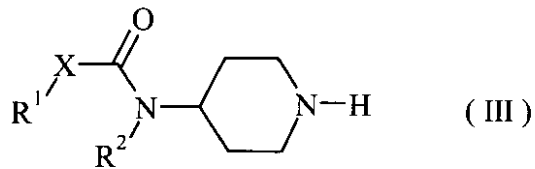
(式中、X は好適な脱離基、好ましくはハロゲン、アルキルスルホニルオキシ、特にメチルスルホニルオキシ、又はアリールスルホニルオキシ、特にp-トリルスルホニルオキシを表す)

のアミドを不活性溶媒中で塩基の存在下で一般式 III

【 0 0 2 3 】

50

【化 16】



【0024】

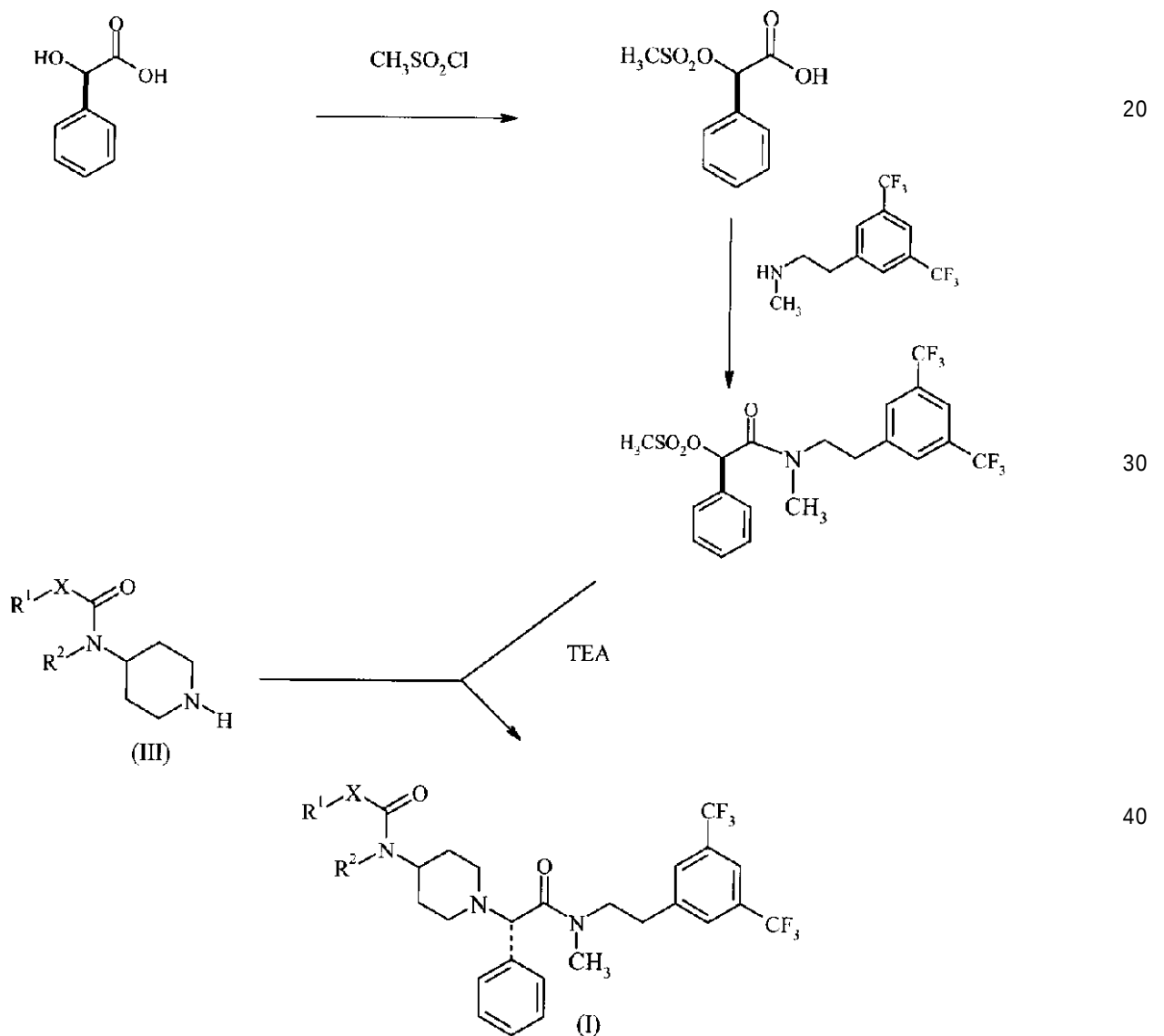
のピペリジンと反応させることにより調製し得る。

この方法はArがフェニルであり、R³がビス-(トリフルオロメチル)-フェニルエチルであり、かつR⁴がメチルである化合物について下記のダイアグラム 1 により示される。しかしながら、その方法は式 I の全ての化合物について同様に使用し得る。式 III の化合物は知られており、又はそれ自体知られている方法と同様にして調製されてもよい。

ダイアグラム 1

【0025】

【化 17】



【0026】

このピペラジン誘導体に関する反応体はダイアグラム 1、右に示されるようにして得られる。(R)-マンデル酸がメタンスルホン酸ハライドと反応させられて(R)-2-(メタンスルホ

10

20

30

40

50

ニルオキシ)-酢酸を得る。次いでこれがカップリング剤及び相当する置換フェニルアミンと反応させられて相当するアミドを得、又はそれが相当する酸ハライドに変換され(例えば、 $\text{SOCl}_2/\text{SO}_2\text{Cl}_2$ による)、次いで適当に置換されたフェネチルアミンで相当するアミドに変換される。最後の工程において、こうして得られたアミドが上記ピペリジン誘導体と反応させられ、メタンスルホネートの置換中にC-N結合がキラル中心の同時の反転とともに起こる。その反応は不活性溶媒、好ましくは極性非プロトン性溶媒、例えば、DMF、ジメチルアセトアミド、エチルメチルケトン又はアセトニトリル中で塩基、好ましくは無機塩基、例えば、 K_2CO_3 、 NaHCO_3 又は CaCO_3 、又は有機塩基、例えば、三級アミン、好ましくはトリエチルアミン、ヒューニツヒ塩基、ピリジンもしくはN-メチルモルホリンの存在下で、0 ~ 120 °C、典型的には10 ~ 80 °Cで行なわれる。反応時間は一般に0.5時間~48時間である。

10

本発明の化合物及び組成物が下記の実施例により今説明される。当業者は実施例が説明としてのみ利用でき、限定と見なされるべきではないことを知っている。

【0027】

(実施例)

A 本発明の化合物の合成の実施例

実施例 1

N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-N-メチル-2-[4-(3-メチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-2-フェニル-アセトアミド
4-(3-メチルウレイド)-ピペリジン6.8gをアセトン400ml中で8時間にわたってN-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-メタンスルホニルオキシ-N-メチル-2-フェニル-アセトアミド(WO 99/62893に記載された方法と同様にして調製した)19.2g及びトリエチルアミン6.8mlと一緒に還流させる。次いでその溶液を蒸発させ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液と合わせ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を乾燥させ、溶媒を真空で除き、塩化メチレン/メタノール9:1を用いて残渣をシリカゲルでクロマトグラフィーにかける。TLCにより一様であることがわかった画分を合わせ、溶媒を真空で除く。N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-N-メチル-2-[4-(3-メチル-ウレイド)-ピペリジン-1-イル]-2-フェニル-アセトアミドを残渣からエタノール性塩酸及びエーテルで塩酸塩の形態で結晶化し、無色の結晶7.1gを得る。

20

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CD_3OD) δ ppm = 7.93-7.33 (8H, m); 5.58; 5.38 (1H, 2s); 4.03-2.59 (5H, m); 3.05 (4H, m); 2.98; 2.90 (3H, 2s); 2.74; 2.70 (3H, 2s); 溶媒ブラインドピーク中のNH 4.89; 2.27-1.52 (4H, m). 殆どのシグナルがアミド回転により分裂される。

30

【0028】

実施例 2

(S)-N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-N-メチル-2-[4-(2-オキソ-[1.3]オキサジナン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-フェニル-アセトアミド
4-(2-オキソ-[1.3]オキサジナン-3-イル)-ピペリジン5.4gをアセトン250ml中で6時間にわたって(R)-N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-2-メタンスルホニルオキシ-N-メチル-2-フェニル-アセトアミド(D-(-)-マンデル酸から調製した)12.5g及びトリエチルアミン4.5mlと一緒に還流させる。次いでその溶液を蒸発により濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液と合わせ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を乾燥させ、溶媒を真空で除き、塩化メチレン/メタノール9:1を用いて残渣をシリカゲルでクロマトグラフィーにかける。TLCにより一様であることがわかった画分を合わせ、溶媒を真空で除く。(S)-N-[2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-N-メチル-2-[4-(2-オキソ-[1.3]オキサジナン-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-フェニル-アセトアミドを残渣からエタノール性塩酸及びエーテルで塩酸塩の形態で結晶化する。明るいベージュ色の結晶7.5gを得る。

40

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CD_3OD) δ ppm = 7.88-7.55 (8H, m); 5.47; 5.28 (1H, 2s); 4.24 (2H, t, J = 5.8 Hz); 4.13 (1H, m); 4.06-2.69 (6H, m); 3.04 (4H, m); 3.00; 2.89 (3H

50

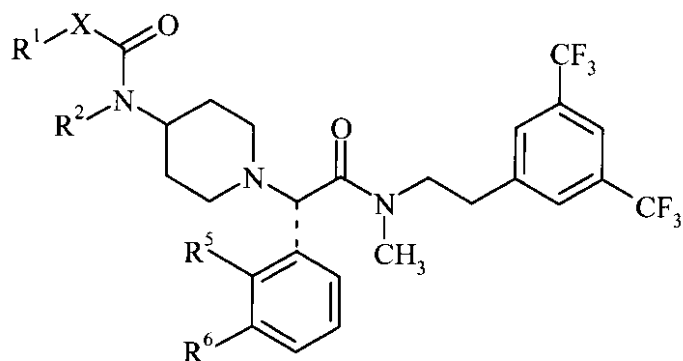
, 2s); 2.34-1.71 (6H, m). 殆どのシグナルがアミド回転により分裂される。

旋光値 $[\alpha]_D^{20} = +36.7^\circ$ (c=1, メタノール)

同様にして、実施例3-10を調製し得る。

【 0 0 2 9 】

【 化 1 8 】



10

【 0 0 3 0 】

【 表 1 】

実施例	R¹-X-	R²-	R⁵	R⁶
3	-O-CH₂-C=O-		H	H
4	-N(CH₃)-C=O-CH₂CH₂-		H	H
5	-N(CH₃)-C=O-CH₂CH(CH₃)-		H	H
6	-NH-CH₂CH₂-		H	H
7	フェニル-NH-	H-	H	H
8	4-メトキシフェニル-NH-	H-	H	H
9	-O-CH₂-CH₂CH₂-		-O-CH₂-O-	
10	メチル-NH-	H	-O-CH₂-O-	

20

30

【 0 0 3 1 】

B . 本発明の化合物についての研究の結果

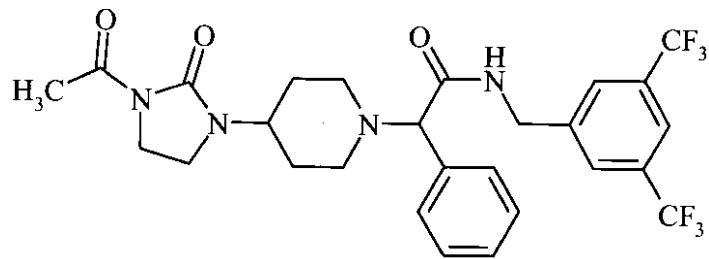
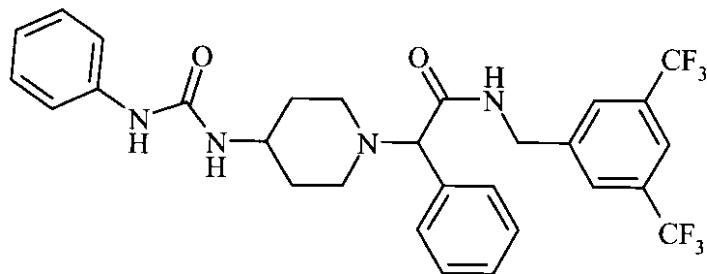
NK₁-受容体 (物質P-受容体) に対する受容体アフィニティーを、¹²⁵I 標識物質 P の置換を測定することにより、クローン化NK₁-受容体を含むリンパ芽球細胞腫細胞 (IM-9) について測定する。こうして得られたK_i-値は化合物の効力を示す。

本発明の化合物を国際特許出願W096/32386により知られている下記の式の化合物と比較した。

【 0 0 3 2 】

【 化 1 9 】

40

B-6**B-7**

10

【 0 0 3 3 】

これらの化合物は2-ビス-トリフルオロメチルフェニル-エチル基がビス-トリフルオロメ
チルベンジルにより置換された実施例 6 及び 7 の化合物に相当する。

20

結果を表 I にリストする。

【 0 0 3 4 】**【表 2】**

実施例番号	K_i [nM]
1	0.7
2	1.7
3	0.7
4	0.6
5	0.6
6	3.5
B-6	165.0
7	0.8
B-7	432.0

30

40

【 0 0 3 5 】

C 本発明の化合物の製剤

注射溶液

200mg 活性物質*

1.2mg リン酸二水素一カリウム= KH_2PO_4)

0.2mg リン酸水素二ナトリウム=) (緩衝剤)
 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)

94mg 塩化ナトリウム) (等張剤)

又は)

520mg グルコース)

4mg アルブミン (プロテアーゼ保護)

充分な量 水酸化ナトリウム溶液)

充分な量 塩酸) pH6まで添加

10ml添加 注射用の水

【 0 0 3 6 】

注射溶液

200mg 活性物質*

94mg 塩化ナトリウム

又は

520mg グルコース

4mg アルブミン

充分な量 水酸化ナトリウム溶液)

充分な量 塩酸) pH9まで添加

10ml添加 注射用の水

【 0 0 3 7 】

凍結乾燥物

200mg 活性物質*

520mg マンニトール (等張剤/増量剤)

4mg アルブミン

凍結乾燥物用の溶媒 1

10ml 注射用の水

凍結乾燥物用の溶媒 2

20mg ポリソルベート (登録商標) 80=トウイーン (登録商標) 80
 (表面活性剤)

10ml 注射用の水

*活性物質：本発明の化合物、例えば、実施例1～8の一種

体重67kgのヒトについての投与量：1～500mg。

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/4468	(2006.01)	A 6 1 K	31/4468	
A 6 1 K	31/4525	(2006.01)	A 6 1 K	31/4525	
A 6 1 K	31/454	(2006.01)	A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/505	(2006.01)	A 6 1 K	31/505	
A 6 1 K	31/5355	(2006.01)	A 6 1 K	31/5355	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	9/14	(2006.01)	A 6 1 P	9/14	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	13/00	(2006.01)	A 6 1 P	13/00	
A 6 1 P	13/02	(2006.01)	A 6 1 P	13/02	
A 6 1 P	13/10	(2006.01)	A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
			A 6 1 P	43/00	1 1 1

(74)代理人 100074228

弁理士 今城 俊夫

(74)代理人 100084009

弁理士 小川 信夫

(74)代理人 100082821

弁理士 村社 厚夫

(74)代理人 100086771

弁理士 西島 孝喜

(74)代理人 100084663

弁理士 箱田 篤

(72)発明者 ドリングル ホルスト

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 8 インゲルハイム アム ライン キーフエルンシュトラッセ 3
0 セー

(72)発明者 エッゼル フランツ

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 8 インゲルハイム アム ライン ボゼネル シュトラッセ 3 0

(72)発明者 ユング ビルギット

ドイツ連邦共和国 5 5 2 7 0 シュヴァベンハイム ミュールシュトラッセ 2 3

(72)発明者 シュノルレンベルグ ゲルド

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ヒューゴ ハエリング シュトラッセ 7 8 / 2

- (72)発明者 シュロム クルト
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 8 インゲルハイム アム ライン イン デル デールヴィーゼ
3 5
- (72)発明者 スベック ゲオルグ
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 8 インゲルハイム アム ライン イン デル ビッツ 1 0

審査官 榎本 佳予子

- (56)参考文献 特表平 1 1 - 5 0 3 4 4 1 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 211/58
C07D 401/04
C07D 405/06
C07D 413/04
C07D 413/14
A61K 31/4468
A61K 31/4525
A61K 31/454
A61K 31/505
A61K 31/5355
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)