

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4812745号
(P4812745)

(45) 発行日 平成23年11月9日(2011.11.9)

(24) 登録日 平成23年9月2日(2011.9.2)

(51) Int.Cl.	F I		
C O 7 D 211/52	(2006.01)	C O 7 D 211/52	C S P
C O 7 D 401/04	(2006.01)	C O 7 D 401/04	
C O 7 D 401/06	(2006.01)	C O 7 D 401/06	
C O 7 D 413/04	(2006.01)	C O 7 D 413/04	
C O 7 D 471/04	(2006.01)	C O 7 D 471/04	1 O 4 Z
請求項の数 6 (全 29 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願2007-500262 (P2007-500262)	(73) 特許権者	504456798
(86) (22) 出願日	平成17年2月25日 (2005.2.25)		サノファイアベンテイス
(65) 公表番号	特表2007-524707 (P2007-524707A)		フランス国、エフー75013・パリ、ア
(43) 公表日	平成19年8月30日 (2007.8.30)		ブニユ・ドウ・フランス、174
(86) 国際出願番号	PCT/FR2005/000453	(74) 代理人	100062007
(87) 国際公開番号	W02005/090347		弁理士 川口 義雄
(87) 国際公開日	平成17年9月29日 (2005.9.29)	(74) 代理人	100114188
審査請求日	平成20年2月18日 (2008.2.18)		弁理士 小野 誠
(31) 優先権主張番号	0401950	(74) 代理人	100140523
(32) 優先日	平成16年2月26日 (2004.2.26)		弁理士 渡邊 千尋
(33) 優先権主張国	フランス (FR)	(74) 代理人	100119253
			弁理士 金山 賢教
		(74) 代理人	100103920
			弁理士 大崎 勝真
最終頁に続く			

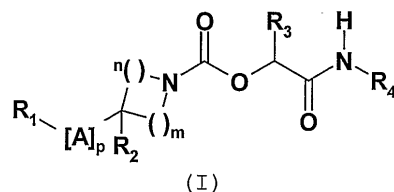
(54) 【発明の名称】 アリール及びヘテロアリールピペリジンカルボン酸誘導体、その製造並びにFAAH酵素阻害剤としてのその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

塩基形態又は酸付加塩、水和物もしくは溶媒和物形態の式(I)：

【化1】



[式中、m と n は m + n が 2 ~ 4 の整数となるような 1 又は 2 の整数を表し；

p は 1 ~ 3 の整数を表し；

A は単結合又はメチレンもしくは C₂-アルキニレン基を表し；

R₁ は場合により 1 個以上の R₆ 及び / 又は R₇ 基で置換された R₅ 基を表し；

R₂ は水素原子又はヒドロキシル基を表し；

R₃ は水素原子を表し；

R₄ は水素原子又は C₁₋₆-アルキル基を表し；

R₅ はフェニル、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ナフチル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリル、インドリニル、ベンゾイミダゾリル、ベ

ンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル又はピロロピリジルから選択される基を表し；

R_6 はハロゲン原子又はシアノ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{1-6} -アルコキシもしくは C_{1-6} -フルオロアルキル基、又はピロリジンもしくはピペリジン環を表し、前記環は場合により C_{1-6} -アルキル基で置換されており；

R_7 は相互に同一又は異なる1個以上の R_6 基で置換されていてもよいフェニル基を表す]の化合物。

【請求項2】

m と n は $m+n$ が2~4の整数となるような1又は2の整数を表し；

p が1~3の整数を表し；

A が単結合又はメチレンもしくは C_2 -アルキニレン基を表し；

R_1 が場合により1個以上の R_6 及び/又は R_7 基で置換された R_5 基を表し；

R_2 が水素原子又はヒドロキシル基を表し；

R_3 が水素原子を表し；

R_4 が水素原子又は C_{1-6} -アルキル基を表し；

R_5 がフェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチル又はイソキノリニルから選択される基を表し；

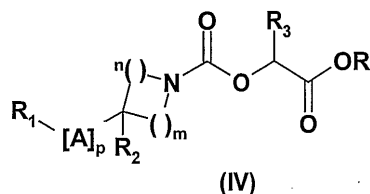
R_6 がハロゲン原子又はシアノ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{1-6} -アルコキシもしくは C_{1-6} -フルオロアルキル基、又はピロリジンもしくはピペリジン環を表し、前記環は場合により C_{1-6} -アルキル基で置換されており；

R_7 が相互に同一又は異なる1個以上の R_6 基で置換されていてもよいフェニル基を表すことを特徴とする請求項1に記載の式(I)の化合物。

【請求項3】

一般式 R_4NH_2 [式中、 R_4 は請求項1の式(I)に定義した通りである]のアミンを使用するアミノ分解により一般式(IV)：

【化2】

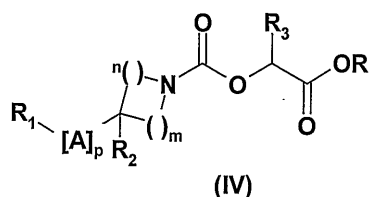


[式中、 R_1 、 A 、 R_2 、 R_3 、 p 、 m 及び n は請求項1の式(I)に定義した通りであり、 R はメチル又はエチル基を表す]のカルバミン酸エステルを変換する段階を含む請求項1又は2に記載の式(I)の化合物の製造方法。

【請求項4】

一般式(IV)：

【化3】



[式中、 R_1 、 A 、 R_2 、 R_3 、 p 、 m 及び n は請求項1の式(I)に定義した通りであり、 R はメチル又はエチル基を表す]の化合物。

【請求項5】

塩基又は医薬的に許容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物形態の請求項1又は2に記載の少なくとも1種の式(I)の化合物と、場合により1種以上の医薬的に許容可能な賦形剤と、を含有する医薬組成物。

【請求項 6】

医薬として使用するための、塩基又は医薬的に許容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物形態の請求項 1 又は 2 に記載の式 (I) の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はアリール及びヘテロアリールピペリジンカルボン酸誘導体、その製造並びに治療におけるその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

酵素 F A A H (脂肪酸アミドヒドロラーゼ) の阻害剤として F R 2 8 5 0 3 7 7 A、W O 2 0 0 4 / 0 2 0 4 3 0 A 2 及び P C T / F R 2 0 0 5 / 0 0 0 2 8 に夫々開示されているフェニルアルキルカルバミン酸誘導体、ジオキサニル - 2 - アルキルカルバミン酸誘導体及びアリールオキシアルキルカルバミン酸型誘導体は既に公知である。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

酵素 F A A H の阻害剤である物質を発見及び開発することが依然として必要とされている。本発明の化合物はこの目的に満たすものである。

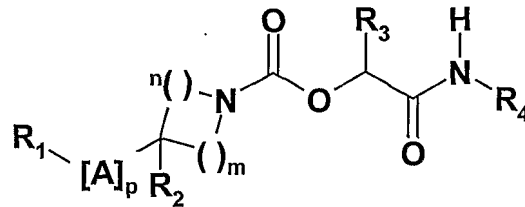
【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明の化合物は一般式 (I) :

【0005】

【化 5】



[式中、m と n は m + n が 2 ~ 5 の整数となるような 1 ~ 3 の整数を表し；

p は 1 ~ 7 の整数を表し；

A は単結合を表すか、又は 1 個以上の X、Y 及び / 又は Z 基から選択され；

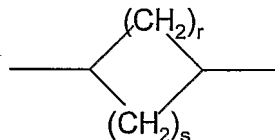
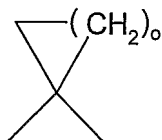
X は場合により 1 又は 2 個の C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル又は C₃₋₇-シクロアルキル - C₁₋₃-アルキレン基で置換されたメチレン基を表し；

Y は場合により 1 又は 2 個の C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキルもしくは C₃₋₇-シクロアルキル - C₁₋₃-アルキレン基で置換された C₂-アルケニレン基；
又は C₂-アルキニレン基を表し；

Z は式：

【0006】

【化 6】



の基を表し；

10

20

30

40

50

o は 1 ~ 5 の整数を表し；

r と s は整数を表し、 $r + s$ が 1 ~ 5 となるように定義され；

R_1 は場合により 1 個以上の R_6 及び / 又は R_7 基で置換された R_5 基を表し；

R_2 は水素もしくはフッ素原子又はヒドロキシル、 C_{1-6} -アルコキシもしくは NR_8 R_9 基を表し；

R_3 は水素原子又は C_{1-6} -アルキル基を表し；

R_4 は水素原子又は C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキルもしくは C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル基を表し；

R_5 はフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ナフチル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、シンノリニル、ナフチリジニル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、イソインドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ピロロピリジル、フロピリジル、チエノピリジル、イミダゾピリジル、オキサゾロピリジル、チアゾロピリジル、ピラゾロピリジル、イソオキサゾロピリジル又はイソチアゾロピリジルから選択される基を表し；

R_6 はハロゲン原子又はシアノ、ニトロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、ヒドロキシル、 C_{1-6} -チオアルキル、 C_{1-6} -フルオロアルキル、 C_{1-6} -フルオロアルコキシ、 C_{1-6} -フルオロチオアルキル、 NR_8 R_9 、 NR_8COR_9 、 $NR_8CO_2R_9$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 COR_8 、 CO_2R_8 、 $CONR_8R_9$ 、 SO_2R_8 、 $SO_2NR_8R_9$ もしくは $-O-(C_{1-3}-アルキレン)-O$ 基、又はアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、アゼピンもしくはピペラジン環から選択される環を表し、前記環は場合により C_{1-6} -アルキル又はベンジル基で置換されており；

R_7 はフェニル、フェニルオキシ、ベンジルオキシ、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル又はピラジニル基を表し；前記 R_7 は相互に同一又は異なる 1 個以上の R_6 基で置換されていてもよく；

R_8 と R_9 は相互に独立して水素原子又は C_{1-6} -アルキル基を表す] で表される。

【0007】

従って、本発明の範囲では、一般式 (I) の化合物は相互に同一又は異なる数個の A 基を含むことができる。

【0008】

一般式 (I) の化合物のうちで、第 1 のサブグループの化合物は、

m と n は $m + n$ が 2 ~ 4 の整数となるような 1 又は 2 の整数を表し；

p が 1 ~ 3 の整数を表し；

A が単結合又はメチレンもしくは C_2 -アルキニレン基を表し；

R_1 が場合により 1 個以上の R_6 及び / 又は R_7 基で置換された R_5 基を表し；

R_2 が水素原子又はヒドロキシル基を表し；

R_3 が水素原子又は C_{1-6} -アルキル基を表し；

R_4 が水素原子又は C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキルもしくは C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル基を表し；

R_5 がフェニル、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ナフチル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリル、インドリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル又はピロロピリジルから選択される基を表し；

R₆ がハロゲン原子（より特定的には臭素、塩素又はフッ素）、又はシアノ、C₁₋₆-アルキル（より特定的にはメチル、ブチル又はイソブチル）、C₃₋₇-シクロアルキル（より特定的にはシクロペンチル）、C₁₋₆-アルコキシ（より特定的にはメトキシ又はエトキシ）もしくはC₁₋₆-フルオロアルキル（より特定的にはトリフルオロメチル）基、又はピロリジンもしくはピペリジン環を表し、前記環は場合によりC₁₋₆-アルキル基（より特定的にはイソプロピル）で置換されており；

R₇ が相互に同一又は異なる1個以上のR₆基で置換されていてもよいフェニル基を表す化合物から構成される。

【0009】

一般式(I)の化合物のうちで、第2のサブグループの化合物は、

mとnはm+nが2~4の整数となるような1又は2の整数を表し；

pは1~3の整数を表し；

pが1~3の整数を表し；

Aが単結合又はメチレンもしくはC₂-アルキニレン基を表し；

R₁が場合により1個以上のR₆及び/又はR₇基で置換されたR₅基を表し；

R₂が水素原子又はヒドロキシル基を表し；

R₃が水素原子又はC₁₋₆-アルキル基を表し；

R₄が水素原子又はC₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキルもしくはC₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル基を表し；

R₅がフェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチル又はイソキノリニルから選択される基を表し；

R₆ がハロゲン原子（より特定的には臭素、塩素又はフッ素）、又はシアノ、C₁₋₆-アルキル（より特定的にはメチル、ブチル又はイソブチル）、C₃₋₇-シクロアルキル（より特定的にはシクロペンチル）、C₁₋₆-アルコキシ（より特定的にはメトキシ又はエトキシ）もしくはC₁₋₆-フルオロアルキル（より特定的にはトリフルオロメチル）基、又はピロリジンもしくはピペリジン環を表し、前記環は場合によりC₁₋₆-アルキル基（より特定的にはイソプロピル）で置換されており；

R₇ が相互に同一又は異なる1個以上のR₆基で置換されていてもよいフェニル基を表す化合物から構成される。

【0010】

一般式(I)の化合物のうちで、第3のサブグループの化合物は、

m、n、p、A及びR₁が上記第1のサブグループに定義した通りであり；

R₃が水素原子を表し；

R₄が水素原子又はC₁₋₆-アルキル基、より特定的にはメチルを表す化合物から構成される。

【0011】

上記サブグループの化合物としては以下の化合物を挙げる事ができる：

- 4 - { 5 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリド - 2 - イル}ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル

- 4 - (4' - クロロピフェニル - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル

- 4 - (4' - エトキシピフェニル - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル

- 4 - (3' , 4' - ジクロロピフェニル - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル

- 4 - (3' - クロロ - 4' - フルオロピフェニル - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル

- 4 - [(6 - シクロペンチルピリド - 2 - イル)メチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル

- 4 - [2 - (3 - クロロフェニル)エチル]ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチル

10

20

30

40

50

- アミノ) - 2 - オキシエチル
 - 4 - [2 - (4 - クロロフェニル) エチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル
 - 4 - { 2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル
 - 4 - { 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル
 - 4 - (2 - (ビフェニル - 3 - イル) エチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル
 - 4 - [2 - (1 - ナフチル) エチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル 10
 - 4 - [2 - (2 - ナフチル) エチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル
 - 4 - [2 - (シクロペンチルピリド - 2 - イル) エチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル
 - 4 - [2 - (6 - ピロリジン - 1 - イルピリド - 2 - イル) エチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル
 - 4 - (2 - (イソキノリン - 1 - イル) エチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル
 - 4 - [3 - (3 - クロロフェニル) プロピル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル 20
 - 4 - [3 - (4 - クロロフェニル) プロピル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル
 - 4 - { 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロピル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル
 - 4 - { 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロピル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル
 - 4 - [3 - (3 - シアノフェニル) プロピル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル
 - 4 - (3 - (ビフェニル - 2 - イル) プロピル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル 30
 - 4 - (3 - (ビフェニル - 3 - イル) プロピル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル
 - 4 - [3 - (1 - ナフチル) プロピル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル
 - 4 - [3 - (2 - ナフチル) プロピル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル
 - 4 - [3 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) プロピル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル
 - 4 - [(3 - クロロフェニル) エチニル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル 40
 - 4 - [(4 - クロロフェニル) エチニル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル
 - 4 - (ビフェニル - 3 - イルエチニル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル
 - 4 - (1 - ナフチルエチニル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル
 - 4 - (2 - ナフチルエチニル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル
 - 4 - (3 - (ビフェニル - 2 - イル) プロブ - 2 - イン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - 50

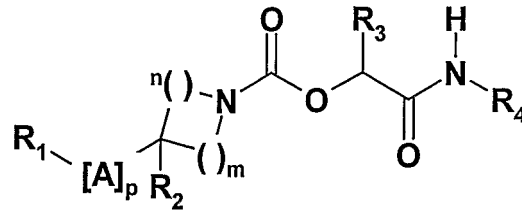
カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル
 - 4 - [(6 - ピロリジン - 1 - イルピリド - 2 - イル) メチル] ピペリジン - 1 - カル
 ボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル。

【 0 0 1 2 】

一般式 (I) の化合物のうち、1 サブファミリーの化合物は一般式 (I') :

【 0 0 1 3 】

【 化 7 】



(I')

[式中、m と n は m + n が 2 ~ 5 の整数となるような 1 ~ 3 の整数を表し ;

p は 1 ~ 7 の整数を表し ;

A は単結合を表すか、又は 1 個以上の X、Y 及び / 又は Z 基から選択され ;

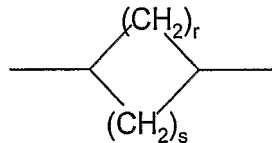
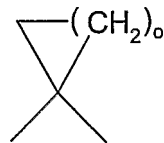
X は場合により 1 又は 2 個の C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル又は C₃₋₇-シクロアルキル - C₁₋₃-アルキレン基で置換されたメチレン基を表し ;

Y は場合により 1 又は 2 個の C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキルもしくは C₃₋₇-シクロアルキル - C₁₋₃-アルキレン基で置換された C₂-アルケニレン基 ;
 又は C₂-アルケニレン基を表し ;

Z は式 :

【 0 0 1 4 】

【 化 8 】



の基を表し ;

o は 1 ~ 5 の整数を表し ;

r と s は整数を表し、r + s が 1 ~ 5 となるように定義され ;

R₁ は場合により 1 個以上の R₆ 及び / 又は R₇ 基で置換された R₅ 基を表し ;

R₂ は水素もしくはフッ素原子又はヒドロキシル、C₁₋₆-アルコキシもしくは NR₈ R₉ 基を表し ;

R₃ は水素原子又は C₁₋₆-アルキル基を表し ;

R₄ は水素原子又は C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキルもしくは C₃₋₇-シクロアルキル - C₁₋₃-アルキル基を表し ;

R₅ はフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ナフチル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、シンノリニル、ナフチリジニル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、イソインドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾ

10

20

30

40

50

リル、ピロロピリジル、フロピリジル、チエノピリジル、イミダゾピリジル、オキサゾロピリジル、チアゾロピリジル、ピラゾロピリジル、イソオキサゾロピリジル又はイソチアゾロピリジルから選択される基を表し；

R_6 はハロゲン原子又はシアノ、ニトロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、ヒドロキシル、 C_{1-6} -チオアルキル、 C_{1-6} -フルオロアルキル、 C_{1-6} -フルオロアルコキシ、 C_{1-6} -フルオロチオアルキル、 NR_8R_9 、 NR_8COR_9 、 $NR_8CO_2R_9$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 COR_8 、 CO_2R_8 、 $CONR_8R_9$ 、 SO_2R_8 、 $SO_2NR_8R_9$ もしくは $-O-(C_{1-3}-アルキレン)-O$ 基を表し；

R_7 はフェニル、フェニルオキシ、ベンジルオキシ、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル又はピラジニル基を表し；前記 R_7 は相互に同一又は異なる 1 個以上の R_6 基で置換されていてもよく；

R_8 と R_9 は相互に独立して水素原子又は C_{1-6} -アルキル基を表すか、あるいはそれらもつ原子を介して場合により C_{1-6} -アルキル又はベンジル基で置換されたアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、アゼピン又はピペラジン環から選択される環を形成する] の化合物から構成される。

【0015】

一般式 (I') の化合物のうちで、第 1 のサブグループの化合物は、

m と n は $m+n$ が 2 ~ 4 の整数となるような 1 又は 2 の整数を表し；

p が 1 又は 2 の整数を表し；

A が単結合又はメチレン基を表し；

R_1 が場合により 1 個以上の R_6 及び / 又は R_7 基で置換された R_5 基を表し；

R_2 が水素もしくはフッ素原子又はヒドロキシル、 C_{1-6} -アルコキシもしくは NR_8R_9 基を表し；

R_3 が水素原子又は C_{1-6} -アルキル基を表し；

R_4 が水素原子又は C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキルもしくは C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル基を表し；

R_5 がフェニル、イミダゾリル、ナフチル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリル、インドリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル又はピロロピリジルから選択される基を表し；

R_6 がハロゲン原子 (より特定的には臭素、塩素もしくはフッ素)、又は C_{1-6} -アルキル (より特定的にはメチル又はブチル)、 C_{1-6} -アルコキシ (より特定的にはメトキシ又はエトキシ)、 C_{1-6} -フルオロアルキル (より特定的にはトリフルオロメチル) 基を表し；

R_7 が相互に同一又は異なる 1 個以上の R_6 基で置換されていてもよいフェニル基を表す化合物から構成される。

【0016】

一般式 (I') の化合物のうちで、第 2 のサブグループの化合物は、

m 、 n 、 p 、 A 及び R_1 が上記第 1 のサブグループに定義した通りであり；

R_3 が水素原子を表し；

R_4 が水素原子又は C_{1-6} -アルキル基、より特定的にはメチルを表す化合物から構成される。

【0017】

一般式 (I') の化合物としては以下の化合物を挙げることができる：

- 4 - フェニルピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - アミノ - 2 - オキシエチル；
- 4 - フェニルピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル；
- 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - アミノ - 2 - オキシエチル；
- 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル；
- 4 - (4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 2

10

20

30

40

50

- (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル ;
- 4 - (1 H - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル ;
- 4 - (4 - プロモフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル ;
- 4 - (4 ' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル ;
- 4 - (4 ' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル ;
- 4 - ヒドロキシ - 4 - (4 ' - メチルビフェニル - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル ; 10
- 4 - (4 ' - ブチルビフェニル - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル ;
- 4 - ヒドロキシ - 4 - [4 ' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル ;
- 4 - ヒドロキシ - 4 - [4 ' - (メチルオキシ) ビフェニル - 4 - イル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル ;
- 4 - [4 ' - (エチルオキシ) ビフェニル - 4 - イル] 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル ;
- 4 - (3 ' , 4 ' - ジクロロビフェニル - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル ; 20
- 4 - [3 ' - フルオロ - 4 ' - (メチルオキシ) ビフェニル - 4 - イル] - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル ;
- 4 - (3 ' - クロロ - 4 ' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル ;
- 4 - (ナフト - 2 - イルメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル ;
- 4 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル ;
- 4 - (1 H - インドール - 1 - イルメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - アミノ - 2 - オキシエチル ; 30
- 4 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イルメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - アミノ - 2 - オキシエチル ;
- 4 - (3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イルメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - アミノ - 2 - オキシエチル ;
- 4 - (3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イルメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - アミノ - 2 - オキシエチル ;
- 4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリド - 1 - イルメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - アミノ - 2 - オキシエチル ;
- 4 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イルメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - アミノ - 2 - オキシエチル ; 40
- 4 - [(4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) メチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - アミノ - 2 - オキシエチル ;
- 3 - (2 - フェニルエチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 2 - アミノ - 2 - オキシエチル ;
- 4 - [2 - (3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) エチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - アミノ - 2 - オキシエチル ;
- 4 - [2 - (3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) エチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - アミノ - 2 - オキシエチル ;
- 4 - [2 - (1 H - インドール - 1 - イル) エチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - 50

アミノ - 2 - オキシエチル ;

- 4 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル) エチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - アミノ - 2 - オキシエチル ;

- 4 - [2 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリド - 1 - イル) エチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - アミノ - 2 - オキシエチル ;

- 4 - [2 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) エチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - アミノ - 2 - オキシエチル ;

- 4 - [2 - (4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) エチル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - アミノ - 2 - オキシエチル。

【 0 0 1 8 】

一般式 (I) の化合物は 1 個以上の不斉炭素を含むことができる。前記化合物はエナンチオマー又はジアステレオマーとして存在することができる。これらのエナンチオマー及びジアステレオマーとその混合物 (ラセミ混合物を含む) も本発明の一部である。

【 0 0 1 9 】

式 (I) の化合物は塩基又は酸付加塩として存在することができる。このような付加塩も本発明の一部である。

【 0 0 2 0 】

これらの塩は医薬的に許容可能な酸から製造すると有利であるが、例えば、式 (I) の化合物の精製又は単離に有用な他の酸の塩も本発明の一部である。一般式 (I) の化合物は水和物又は溶媒和物、即ち 1 個以上の水分子又は溶媒と結合又は会合した形態で存在することができる。このような水和物と溶媒和物も本発明の一部である。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 2 1 】

本発明の範囲では、以下の用語は以下の意味をもつ。

- C_{t-z} (式中、 t と z は 1 ~ 7 の値をとることができる) とは炭素原子数 $t \sim z$ の炭素鎖を意味し、例えば C_{1-3} とは炭素原子数 1 ~ 3 の炭素鎖を意味する ;

- アルキルとは直鎖又は分岐鎖の飽和脂肪族基を意味し ; 例えば C_{1-6} アルキル基とは炭素原子数 1 ~ 6 の直鎖又は分岐鎖の炭素鎖、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル又はヘキシルを意味する ;

- アルキレンとは直鎖又は分岐鎖の飽和 2 価アルキル基を意味し、例えば C_{1-3} アルキレンとは炭素原子数 1 ~ 3 の直鎖又は分岐鎖の 2 価炭素鎖、特にメチレン、エチレン、1 - メチルエチレン又はプロピレンを意味する ;

- シクロアルキルとは環状アルキル基を意味し、例えば C_{3-7} - シクロアルキルとは炭素原子数 3 ~ 7 の環状炭素基、特にシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチルを意味する ;

- アルケニレンとは炭素数 2 の 2 価不飽和脂肪族基、特に エテニレン を意味する ;

- C_2 - アルキニレンとは - C - C - を意味する ;

- アルコキシとは直鎖又は分岐鎖の飽和脂肪族鎖を含む - O - アルキル基を意味する ;

- チオアルキルとは直鎖又は分岐鎖の飽和脂肪族鎖を含む - S - アルキル基を意味する ;

- フルオロアルキルとは 1 個以上の水素原子がフッ素原子で置換されたアルキル基を意味する ;

- フルオロアルコキシとは 1 個以上の水素原子がフッ素原子で置換されたアルコキシ基を意味する ;

- フルオロチオアルキルとは 1 個以上の水素原子がフッ素原子で置換されたチオアルキル基を意味する ;

- ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味する。

【 0 0 2 2 】

本発明の化合物は下記スキームに示す方法に従って製造することができる。

【 0 0 2 3 】

10

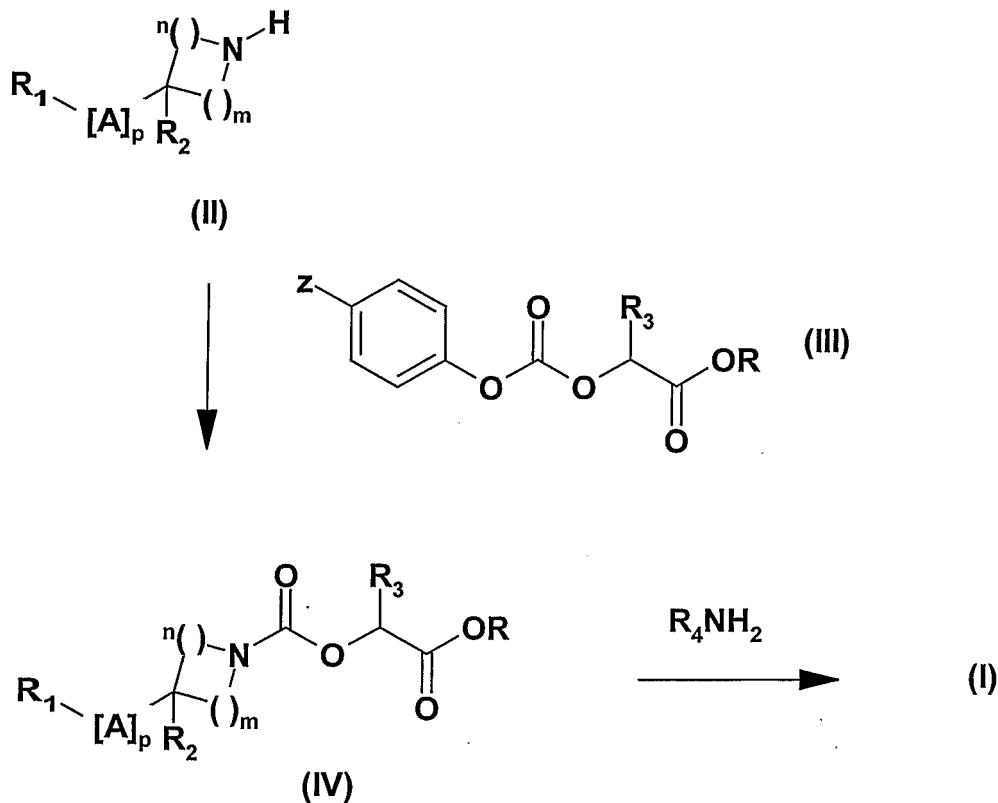
20

30

40

【化9】

スキーム



10

20

【0024】

本発明の化合物は R_1 、 A 、 R_2 、 p 、 m 及び n が一般式(I)に定義した通りである一般式(II)の化合物をトルエン、ジクロロエタン、アセトニトリル、又はこれらの溶媒の混合物等の溶媒中で Z が水素原子又はニトロ基を表し、 R_3 が一般式(I)に定義した通りであり、 R がメチル又はエチル基を表す一般式(III)の炭酸塩と0~80の温度で反応させることにより製造することができる。こうして得られた一般式(IV)のカルバミン酸エステルを次に一般式 R_4NH_2 (式中、 R_4 は一般式(I)に定義した通りである)のアミンによるアミノ分解により一般式(I)の化合物に変換する。アミノ分解反応はメタノールもしくはエタノール等の溶媒又はメタノールとテトラヒドロフラン等の溶媒混合物中で実施することができる。

30

【0025】

R_1 がアリール-アリール、アリール-ヘテロアリール、ヘテロアリール-アリール又はヘテロアリール-ヘテロアリール型の基を表す一般式(I)又は(IV)の化合物も、 R_7 基を導入すべき位置で R_5 を塩素、臭素もしくはヨウ素原子又はトリフラート基で置換した対応する一般式(I)又は(IV)の化合物をSuzuki(Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483)の反応条件に従ってアリール又はヘテロアリールボロン酸誘導体と反応させるか、あるいはStille(Angew. Chem. Int. Ed. 1986, 25, 504-524)の反応条件に従ってアリール又はヘテロアリールトリアルキル錫誘導体と反応させることにより製造することができる。

40

【0026】

一般式(III)の炭酸塩は文献に記載されている任意方法、例えばトリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で一般式 $HOCHR_3COOR$ (式中、 R はメチル又はエチル基を表す)のアルコールをクロロギ酸フェニル又は4-ニトロフェニルと反応させることにより製造することができる。

【0027】

一般式(II)の化合物と一般式 R_4NH_2 のアミンはその製造方法を記載しない場合

50

には市販されているが又は文献に記載されており、あるいは文献に記載されているか又は当業者に公知の各種方法により製造することができる。

【0028】

R_1 、 A 、 R_2 、 R_3 、 p 、 m 及び n が一般式(I)に定義した通りであり、 R がメチル又はエチル基を表す一般式(IV)の化合物は新規であり、同様に本発明の一部である。これらの化合物は一般式(I)の化合物の製造における合成中間体として有用である。

【0029】

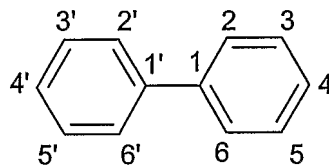
以下、実施例により本発明の数種の化合物の製造を例証する。これらの実施例は限定的ではなく、本発明を例証するものに過ぎない。得られた化合物の構造と純度は顕微鏡分析、IR及びNMRスペクトル及び/又はLC-MS(液体クロマトグラフィー-質量分析)により確認した。 $m.p.$ ()は融点(摂氏)を表す。各実施例の標題として括弧内に示す番号は後記表の1列目の番号に対応する。

【0030】

以下の実施例における化合物の呼称にはIUPAC命名法を使用した。例えば、ビフェニル基は以下の表記に従った。

【0031】

【化10】



【実施例1】

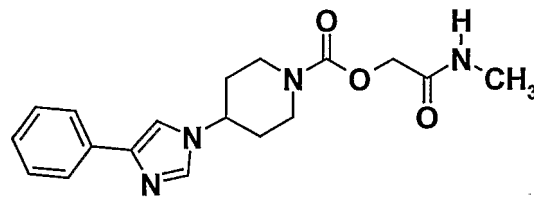
【0032】

(化合物番号14)

4-(4-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸2-(メチルアミノ)-2-オキシエチル

【0033】

【化11】



【0034】

1.1. 4-[(メチルスルホニル)オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸1,1-ジメチルエチル

氷浴で冷却した4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸1,1-ジメチルエチル3.0g(14.9mmol)とトリエチルアミン2.2ml(17.9mmol)のジクロロメタン(60ml)溶液に攪拌下にメタンサルホニルクロリド1.4ml(17.9mmol)を加えた。0で1時間、次いで周囲温度で4時間攪拌を続けた。反応混合物をジクロロメタン100mlで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液100ml、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾涸した。次に残渣にシクロヘキサンとジエチルエーテルの50/50混合物を加えて摩擦抽出すると、生成物3.7gが白色固体として得られた。

【0035】

1.2. 4-(4-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸1,1-ジメチルエチル

氷浴で冷却した水素化ナトリウム 1.1 g (27.9 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (30 ml) 懸濁液 (油中 60% 懸濁液) に 4 - フェニルイミダゾール 4.0 g (27.9 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (40 ml) 溶液を滴下した。次に混合物を 1 時間周囲温度で撹拌した後、0 まで冷却し、段階 1.1. で得られた 4 - [(メチルスルホニル) オキシ] ピペリジン - 1 - カルボン酸 1.1 - ジメチルエチル 2.6 g (9.3 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液を滴下した。次に反応混合物を 80 に 2 時間加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、水 150 ml と酢酸エチル 150 ml で希釈した。沈降分離し、水相を酢酸エチル 100 ml で 2 回抽出した。有機相を水 100 ml で 2 回洗浄した後、飽和塩化ナトリウム水溶液 100 ml で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾涸した。ジクロロメタンとメタノールの 98/2 混合物を溶離液として残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、生成物 1.0 g が黄色油状物として得られた。

【0036】

1.3. 4 - (4 - フェニル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) ピペリジン

段階 1.2. で得られた 4 - (4 - フェニル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 1.1 - ジメチルエチル 1.0 g (3.05 mmol) のジクロロメタン (60 ml) 溶液を氷浴で冷却し、トリフルオロ酢酸 5.6 ml (76.3 mmol) を滴下した。次に混合物を 1 時間周囲温度で撹拌し、蒸発乾涸した。残渣を水 25 ml に取り、30% 水酸化ナトリウム水溶液 2 ml を加えた。混合物を 30 分間撹拌した後、ジクロロメタン 80 ml で 4 回抽出した。次に有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾涸すると、生成物 0.7 g が黄色油状物として得られ、次段階でそのまま使用した。

【0037】

1.4. 4 - (4 - フェニル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (エチルオキシ) - 2 - オキソエチル

段階 1.3. に従って製造した 4 - (4 - フェニル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) ピペリジン 1.0 g (4.4 mmol) と [(フェニルオキシカルボニル) オキシ] 酢酸エチル (J. Med. Chem. 1999. 42. 277 - 290) 1.18 g (5.2 mmol) のトルエン (50 ml) 溶液を 60 に一晩加熱した。次に混合物を蒸発乾涸し、残渣を酢酸エチル 80 ml と水 80 ml にとった。沈降分離し、水相を酢酸エチル 80 ml で 3 回抽出した。次に有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液 80 ml で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾涸した。ジクロロメタンとメタノールの 98/2 混合物を溶離液として残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、生成物 0.35 g が得られた。

【0038】

1.5. 4 - (4 - フェニル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル

段階 1.4. で得られた 4 - (4 - フェニル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (エチルオキシ) - 2 - オキソエチル 0.35 g (0.98 mmol) をメタノール 7 ml に溶かした。テトラヒドロフラン中 2 M メチルアミン溶液 1.5 ml (3 mmol) を加えた。周囲温度で 16 時間後、テトラヒドロフラン中 2 M メチルアミン溶液 1 ml (2 mmol) を更に加え、更に 6 時間反応させた。混合物を蒸発乾涸し、ジクロロメタンとメタノールの 98/2 97/3 96/4 95/5 混合物を溶離液として残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。次にジエチルエーテルを加えて摩砕抽出すると、生成物 0.20 g が白色固体として得られた。

融点 () : 192 - 194。

LC - MS : M + H = 343。

¹H NMR (CDCl₃) (ppm) : 7.75 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 6.05 (広幅 s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.35 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.05 (m, 2H)

10

20

30

40

50

, 2.90 (d, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.05 - 1.85 (m, 2H)。

【実施例 2】

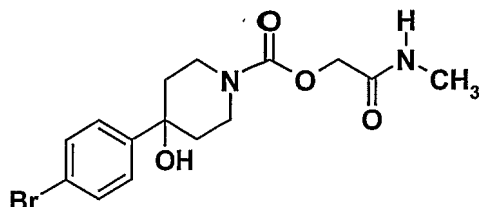
【0039】

(化合物番号 32)

4 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル

【0040】

【化 12】



10

【0041】

2.1. 4 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (エチルオキシ) - 2 - オキシエチル

[(フェニルオキシカルボニル)オキシ]酢酸エチル 2.24 g (10 mmol) と 4 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - ピペリジノール 2.56 g (10 mmol) の混合物を トルエン 40 ml に溶かし、50 に 20 時間加熱した。溶液を水浴で減圧蒸発乾涸した。油状物が得られ、次段階でそのまま使用した。

20

【0042】

2.2. 4 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル

段階 2.1. で得られた 4 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (エチルオキシ) - 2 - オキシエチルをメタノール中 33% メチルアミン溶液中で 3 時間攪拌した。溶液を水浴で減圧濃縮した。酢酸エチルを溶離液として残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物 2.6 g が油状物として得られ、徐々に凝固した。

30

融点 () : 57 - 60。

LC-MS : M + H = 371。

¹H NMR (d₆-DMSO) (ppm) : 7.55 (広幅 s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 5.20 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.60 (d, 3H), 1.90 - 1.50 (m, 4H)。

【実施例 3】

【0043】

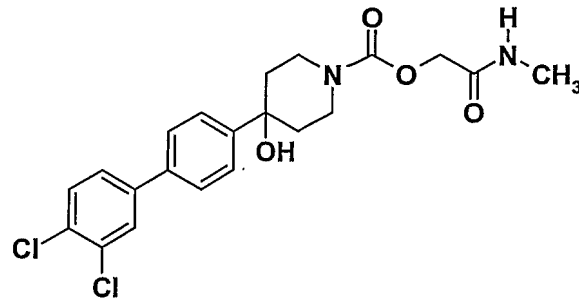
(化合物番号 40)

4 - (3', 4' - ジクロロビフェニル - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエチル

40

【0044】

【化13】



10

【0045】

実施例2に従って得られた4-(4-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル0.1g(0.27mmol)、3,4-ジクロロフェニルボロン酸0.077g(0.4mmol)、テトラキス-(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)10mg、2M炭酸ナトリウム水溶液2ml、エタノール0.5ml及び予め窒素で脱気しておいたトルエン4mlを混合した。混合物を80℃で20時間加熱撹拌した。高温条件下に疎水性カートリッジで濾過し、テトラヒドロフラン(THF)でリンスし、蒸発乾涸した。シクロヘキサン/酢酸エチル/メタノール勾配を溶離液として残渣をシリカ相でLC-MSクロマトグラフィーにより精製すると、結晶物0.069gが得られた。

20

融点() : 156 - 158。

LC-MS : M+H = 438。

¹H NMR (d₆-DMSO) (ppm) : 7.95 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.70 (m, 4H), 7.60 (m, 2H), 5.20 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.60 (d, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.65 (m, 2H)。

【実施例4】

【0046】

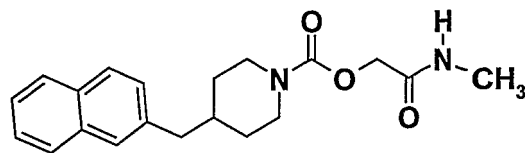
(化合物番号43)

4-(ナフト-2-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル

30

【0047】

【化14】



【0048】

4.1. 4-(1-ジメチルエチル)-4-(ナフト-2-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸1,1ジメチルエチル

40

アルゴン雰囲気下でテトラヒドロフラン中0.5N(4mmol)9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン溶液8.0mlを4-メチリデンピペリジン-1-カルボン酸1,1-ジメチルエチル(Tetrahedron Letters, 1996, 37(30), 5233-5234)0.789g(4mmol)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に加えた。混合物を3時間加熱還流した。周囲温度まで冷却し、2-プロモナフタレン0.787g(3.8mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(9ml)溶液、炭酸カリウム0.829g(6.0mmol)の水(1ml)溶液及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)-ジクロロメタン錯体0

50

. 16 g (0.20 mmol) を加えた。混合物を一晩加熱還流した。反応混合物を酢酸エチル 150 ml と水 50 ml で抽出した。有機相を沈降分離し、水 25 ml、次いで飽和塩化ナトリウム水溶液 25 ml で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧蒸発させた。シクロヘキサンと酢酸エチルの 99/1 95/5 90/10 混合物を溶離液として残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、生成物 0.79 g が無色粘性液体として得られた。

【0049】

4.2. 4-(ナフト-2-イルメチル)ピペリジン

段階 4.1. で得られた 4-(ナフト-2-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸 1,1-ジメチルエチル 0.79 g (2.43 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶かし、トリフルオロ酢酸 2 ml (25 mmol) を加えた。混合物を 3 時間周囲温度で撹拌した。減圧蒸発させた後、1,2-ジクロロエタン 4 ml を加え、混合物を更に蒸発させた。残渣をジクロロメタン 50 ml と 10% 水酸化ナトリウム水溶液 15 ml の混合物に取った。有機相を沈降分離し、水相をジクロロメタン 25 ml で 2 回抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液 15 ml で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧蒸発させると、生成物 0.52 g がオレンジ色油状物として得られ、次段階でそのまま使用した。

10

【0050】

4.3. 4-(ナフト-2-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸 2-(エトキシ)-2-オキソエチル

トルエン 10 ml とアセトニトリル 5 ml 中の段階 4.2. で得られた 4-(ナフト-2-イルメチル)ピペリジン 0.52 g (2.3 mmol) と [(フェニルオキシカルボニル)オキシ]酢酸エチル 0.69 g (3.11 mmol) の混合物を 60 に一晩加熱した。混合物を減圧蒸発させた。シクロヘキサンと酢酸エチルの 90/10 85/15 80/20 混合物を溶離液として残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、生成物 0.56 g が無色粘性液体として得られた。

20

【0051】

4.4. 4-(ナフト-2-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸 2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル

段階 4.3. で得られた 4-(ナフト-2-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸 2-(エトキシ)-2-オキソエチル 0.54 g (1.52 mmol) をメタノール 3 ml に溶かし、テトラヒドロフラン中 2 M メチルアミン溶液 3 ml (6.0 mmol) を加えた。一晩周囲温度で反応させた後、シリカ 1.5 g を加え、混合物を蒸発させた。ジクロロメタンとメタノールの 98.5/1.5 97/3 混合物を溶離液として残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。次に酢酸エチルとジイソプロピルエーテルの混合物から再結晶させると、生成物 0.43 g が白色固体として得られた。

30

融点 () : 150 - 152。

LC-MS : M + H = 341。

¹H NMR (CDCl₃) (ppm) : 7.80 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 6.10 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.15 (m, 2H), 2.85 (d, 3H), 2.85 - 2.75 (m + d, 4H), 1.90 - 1.70 (m, 3H), 1.35 - 1.15 (m, 2H)。

40

【実施例 5】

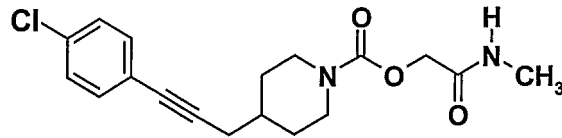
【0052】

(化合物番号 107)

4-[3-(4-クロロフェニル)プロパ-2-イン-1-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル

【0053】

【化15】



【0054】

5.1. 4-(2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル
0 まで冷却した4-(2ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-
ブチル30.4g(132mmol)のジクロロメタン(150ml)溶液に1,1,1 10
-トリス(アセチルオキシ)-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3-
(1H)-オン(デス・マーチン試薬)70.9g(167mmol)を少量ずつ加えた。
混合物を2時間周囲温度で攪拌した後、10%チオ硫酸ナトリウム($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$)
水溶液150mlを加え、攪拌を更に30分間続けた。有機相を沈降分離し、飽和炭酸ナ
トリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾涸すると、生成物30.1g
(132mmol)が無色油状物として得られ、次段階でそのまま使用した。

【0055】

5.2. 4-(3,3-ジブロモプロプ-2-エン-1-イル)ピペリジン-1-カ
ルボン酸tert-ブチル
-20 まで冷却したトリフェニルホスフィン139.4g(531mmol)のトル 20
エン(440ml)溶液にトリブromoエタン47.6ml(531mmol)と次いでカリ
ウムtert-ブトキシド59.6g(531mmol)を加えた。-20 で15分
間攪拌を続けた後、段階5.1.で製造した4-(2-オキソエチル)ピペリジン-1-
カルボン酸tert-ブチル30.1g(131mmol)のトルエン(240ml)溶
液を加えた。周囲温度で3時間攪拌を続けた。ジエチルエーテル300mlを加え、形成
された固体を濾別し、濾液を蒸発させた。ジクロロメタンを溶離液として残渣をシリカゲ
ルクロマトグラフィーにより精製すると、生成物32.6g(85mmol)が黄色油状
物として得られた。

【0056】

5.3. 4-(プロプ-2-イン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert 30
-ブチル
段階5.2.で製造した4-(3,3-ジブロモプロプ-2-エン-1-イル)ピペリ
ジン-1-カルボン酸tert-ブチル32.6g(85mmol)を無水テトラヒドロ
フラン420mlに溶かした。溶液を-78 まで冷却し、無水テトラヒドロフラン10
0mlに溶かしたヘキサン中1.6M n-ブチルリチウム(170mmol)溶液10
6mlを攪拌下に滴下した。-78 で3時間、次いで-20 で1時間攪拌を続けた。
混合物を-78 まで冷却し、エタノール中1.25M塩酸溶液130mlを加えた。次
に混合物を1時間かけて周囲温度まで再加熱した。水と酢酸エチルを加えた。有機相を沈
降分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾涸した
。ジクロロメタン ジクロロメタンとメタノールの98/2混合物を溶離液として残渣を 40
シリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、生成物32.4g(85.2mmol)
)が無色油状物として得られた。

【0057】

5.4. 4-[3-(4-クロロフェニル)プロプ-2-イン-1-イル]ピペリジ
ン-1-カルボン酸tert-ブチル
1-クロロ-4-ヨードベンゼン2.29g(9.6mmol)とトリエチルアミン1
.7ml(12mmol)をテトラヒドロフラン5mlに溶かした。アルゴン下にヨウ化
第一銅0.076g(0.40mmol)とビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム
ジクロリド錯体0.168g(0.24mmol)を加えた後、段階5.3.で製造した
4-(プロプ-2-イン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル1. 50

7.8 g (8 mmol) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液を滴下した。攪拌を一晩続けた。水 25 ml と酢酸エチル 100 ml を加えた。有機相を沈降分離し、10% アンモニア水 25 ml、水 25 ml 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 25 ml で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発乾涸した。シクロヘキサンと酢酸エチルの 95/5 90/10 混合物を溶離液として残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、生成物 2.15 g (6.44 mmol) が黄色油状物として得られた。

【0058】

5.5. 4 - [3 - (4 - クロロフェニル) プロブ - 2 - イン - 1 - イル] ピペリジン

段階 5.4. で得られた 4 - [3 - (4 - クロロフェニル) プロブ - 2 - イン - 1 - イル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル 2.13 g (6.38 mmol) をジクロロメタン 15 ml に溶かした。トリフルオロ酢酸 4.9 ml (63.8 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液を滴下した。周囲温度で一晩反応させた後、混合物を蒸発乾涸した。ジクロロエタン 25 ml を加え、混合物を再び蒸発乾涸した。次に、残渣を酢酸エチル 70 ml と 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 10 ml と 30% アンモニア水 10 ml の混合物に取った。有機相を沈降分離し、水 10 ml で 2 回洗浄した後、飽和塩化ナトリウム水溶液 10 ml で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾涸すると、生成物 1.39 g (5.94 mmol) が茶色油状物として得られ、次段階でそのまま使用した。

【0059】

5.6. 4 - [3 - (4 - クロロフェニル) プロブ - 2 - イン - 1 - イル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル

段階 5.5. で製造した 4 - [3 - (4 - クロロフェニル) プロブ - 2 - イン - 1 - イル] ピペリジン 1.39 g (5.94 mmol) と [(フェニルオキシカルボニル) オキシ] 酢酸エチル 1.86 g (8.33 mmol) のトルエン (12 ml) 溶液を 70 に 5 時間加熱した。混合物を蒸発乾涸し、シクロヘキサンと酢酸エチルの 90/10 80/20 混合物を溶離液として残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、生成物 1.89 g (5.19 mmol) が粘性油状物として得られた。

【0060】

5.7. 4 - [3 - (4 - クロロフェニル) プロブ - 2 - イン - 1 - イル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル

段階 5.6. で製造した 4 - [3 - (4 - クロロフェニル) プロブ - 2 - イン - 1 - イル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル 0.91 g (2.51 mmol) をメタノール 4 ml に溶かした。エタノール中 33% メチルアミン溶液 2.5 ml (25 mmol) を加え、混合物を周囲温度で一晩放置した。蒸発乾涸し、ジクロロメタンとメタノールの 99.5/0.5 98/2 96/4 混合物を溶離液として残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物をヘキサンから結晶させた後に、減圧乾燥すると、生成物 0.50 g (1.43 mmol) が白色粉末として得られた。

融点 () : 101 - 103。

LC - MS : M + H = 349。

¹H NMR (CDCl₃) (ppm) : 7.20 (m, 4H), 6.30 (m, 1H), 4.50 (広幅 s, 2H), 4.10 (広幅 d, 2H), 2.75 (m + d, 5H), 2.30 (d, 2H), 1.85 - 1.60 (m, 3H), 1.35 - 1.15 (m, 2H)。

【実施例 6】

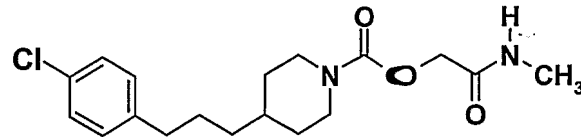
【0061】

(化合物番号 83)

4 - [3 - (4 - クロロフェニル) プロピル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル

【0062】

【化16】



【0063】

実施例5に従って製造した4-[3-(4-クロロフェニル)プロピ-2-イン-1-イル]ピペリジン-1-カルボン酸2-(メチルアミノ)-2-オキシエチル0.156g(0.448mmol)をエタノール2mlに溶かした。二酸化白金16mgを加えた。混合物を周囲圧及び周囲温度で水素雰囲気下に2時間攪拌し、次いで40℃で更に2時間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、濾液を蒸発させた。ヘキサンと酢酸エチルとメタノールの70/30/00/80/20勾配を溶離液として残渣をNucleosilゲルでHPLCクロマトグラフィーにより精製すると、生成物0.108mg(0.306mmol)が白色固体として得られた。

10

融点() : 118 - 120。

LC-MS : M+H = 353。

¹H NMR (CDCl₃) (ppm) : 7.25 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.05 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.10 (広幅d, 2H), 2.90 (d, 3H), 2.80 (広幅t, 2H), 2.60 (t, 2H), 1.75 - 1.55 (m, 4H), 1.45 (m, 1H), 1.35 - 1.05 (m, 4H)。

20

【実施例7】

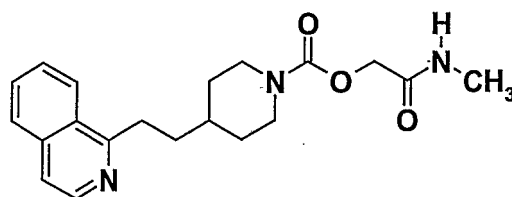
【0064】

(化合物番号74)

4-(2-(イソキノリン-1-イル)エチル)-1-ピペリジincarボン酸2-(メチルアミノ)-2-オキシエチル

【0065】

【化17】



30

【0066】

7.1. 4-(ヨードメチル)-1-ピペリジincarボン酸tert-ブチル約0℃まで冷却した4-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジincarボン酸tert-ブチル10g(46.45mmol)、トリフェニルホスフィン15.84g(60.38mmol)及びイミダゾール4.74g(69.67mmol)のジクロロメタン(200ml)溶液に反応媒体の温度を0~5℃に維持しながらヨウ素(I₂)14.15g(55.74mmol)を少量ずつ加えた。0℃で1時間、次いで周囲温度で4時間攪拌を続けた。

40

【0067】

水100mlと酢酸エチル300mlを加えた。有機相を沈降分離し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。シクロヘキサンと酢酸エチルの90/10混合物を溶離液として、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物13.70g(42.13mmol)が無色油状物として得られた。

【0068】

50

7.2. 4 - (2 - (イソキノリン - 1 - イル) エチル) - 1 - ピペリジンカルボン酸 tert - ブチル

約 - 70 まで冷却した 1 - メチルイソキノリン 2.202 g (15.38 mmol) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液にテトラヒドロフランと n - ヘキサンの混合物中のリチウムジイソプロピルアミド (LDA) の溶液 (2 M) 10 ml (20 mmol) を滴下した。- 70 で 10 分間攪拌を続けた後、段階 7.1. で得られた 4 - (ヨードメチル) - 1 - ピペリジンカルボン酸 tert - ブチル 5 g (15.38 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液をゆっくりと加えた。30 分間 - 70 で攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液 100 ml を加えた。

【0069】

混合物を周囲温度に戻し、水相を分離した後、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機相を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。ジクロロメタンとメタノールの 99 / 1 98 / 2 混合物を溶離液として、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物 1.80 g (5.29 mmol) が黄色油状物として得られた。

【0070】

7.3. 1 - (2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル) - イソキノリン

段階 7.2. で得られた 4 - (2 - (イソキノリン - 1 - イル) エチル) - 1 - ピペリジンカルボン酸 tert - ブチル 1.60 g (4.70 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (15 ml) 溶液に周囲温度で塩酸 (6 N) のイソプロパノール溶液 3.90 ml (23.50 mmol) を加えた。次に反応混合物を 12 時間かけて約 60 まで昇温させた。

【0071】

混合物を減圧濃縮乾涸した。得られた塩酸塩を水 5 ml に取った後、pH 9 になるまで 20% 水酸化ナトリウム水溶液を攪拌下にゆっくりと加えた。水相をクロロホルムで 2 回抽出し、有機相を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。生成物 0.400 g (1.66 mmol) が茶色油状物として得られた。

【0072】

7.4. 4 - (2 - (イソキノリン - 1 - イル) エチル) - 1 - ピペリジンカルボン酸 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル

段階 7.3. で得られた 1 - (2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル) - イソキノリン 0.320 g (1.33 mmol) と [(フェニルオキシカルボニル) オキシ] 酢酸エチル 0.388 g (1.73 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液を 70 に 18 時間加熱した。

【0073】

混合物を周囲温度に戻し、減圧濃縮した後、酢酸エチルとシクロヘキサンの 40 / 60 混合物を溶離液として、こうして得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。こうして生成物 0.390 g (1.05 mmol) が粘性油状物として得られた。

【0074】

7.5. 4 - (2 - (イソキノリン - 1 - イル) エチル) - 1 - ピペリジンカルボン酸 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル

段階 7.4. で得られた 4 - (2 - (イソキノリン - 1 - イル) エチル) - 1 - ピペリジンカルボン酸 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル 0.380 g (1.03 mmol) のメタノール (10 ml) 溶液にメチルアミン (2 M) のテトラヒドロフラン溶液 2.60 ml (5.13 mmol) を加えた。周囲温度で 12 時間攪拌を続けた。

【0075】

減圧濃縮後にジクロロメタンとメタノールの 95 / 5 混合物を溶離液として、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。固体が得られ、酢酸エチルとジイソプロピルエーテルの混合物から再結晶させた。こうして生成物 0.315 g (0.88

10

20

30

40

50

mmol) が白色固体として得られた。

LC-MS: M + H = 356。

融点 () : 126 - 128。

^1H NMR (CDCl₃) (ppm) : 8.50 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 6.10 (広幅 s, 1H), 4.60 (広幅 s, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.35 (dd, 2H), 2.90 (m + d, 5H), 1.90 (m, 4H), 1.65 (m, 1H), 1.30 (m, 2H)。

【0076】

本発明の数種の化合物の化学構造と物性を下表に示す。なお、表中、

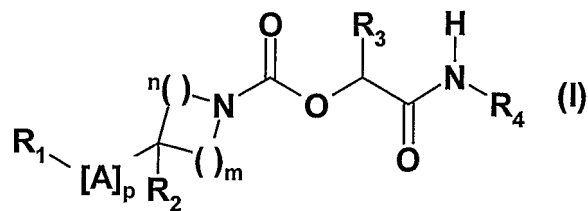
- 全化合物は遊離塩基形態であり、
- n - ブチルは直鎖ブチル基を表す。

【0077】

【表1】

10

表



20

番号	R ₁	[A] _p	R ₂	n	m	R ₃	R ₄	m.p. (°C) (M+H)
1.	フェニル	結合	H	2	2	H	H	160-162
2.	フェニル	結合	H	2	2	H	CH ₃	76-78
3.	3-CF ₃ -フェニル	結合	H	2	2	H	H	(331)
4.	3-CF ₃ -フェニル	結合	H	2	2	H	CH ₃	(345)
5.	5-イソプロピルピリジン-2-イル	結合	H	2	2	H	CH ₃	98-100
6.	6-イソプロピルピリジン-2-イル	結合	H	2	2	H	CH ₃	(334)
7.	6-シクロヘンチルピリジン-2-イル	結合	H	2	2	H	CH ₃	(346)
8.	5-(4-F-フェニル)ピリジン-2-イル	結合	H	2	2	H	CH ₃	151-153
9.	6-(4-F-フェニル)ピリジン-2-イル	結合	H	2	2	H	CH ₃	104-106
10.	6-(4-Cl-フェニル)ピリジン-2-イル	結合	H	2	2	H	CH ₃	136-138
11.	5-(4-CF ₃ -フェニル)ピリジン-2-イル	結合	H	2	2	H	CH ₃	203-205
12.	6-(4-CF ₃ -フェニル)ピリジン-2-イル	結合	H	2	2	H	CH ₃	128-130
13.	5-(3-CF ₃ -フェニル)-1-メチルピラゾール-3-イル	結合	H	2	2	H	CH ₃	160-162
14.	4-フェニルイミダゾール-1-イル	結合	H	2	2	H	CH ₃	192-194
15.	5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル	結合	H	2	2	H	H	152-154
16.	5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル	結合	H	2	2	H	CH ₃	114-116
17.	5-(4-F-フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル	結合	H	2	2	H	H	158-160
18.	5-(4-F-フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル	結合	H	2	2	H	CH ₃	163-165
19.	5-(3-CF ₃ -フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル	結合	H	2	2	H	H	130-130
20.	5-(3-CF ₃ -フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル	結合	H	2	2	H	CH ₃	123-125
21.	3-(3-CF ₃ -フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル	結合	H	2	2	H	H	133-135
22.	3-(3-CF ₃ -フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル	結合	H	2	2	H	CH ₃	119-121
23.	ベンゾオキサゾール-2-イル	結合	H	2	2	H	CH ₃	137-139
24.	ベンゾチアゾール-2-イル	結合	H	2	2	H	H	148-150
25.	ベンゾチアゾール-2-イル	結合	H	2	2	H	CH ₃	120-122
26.	ベンゾイミダゾール-2-イル	結合	H	2	2	H	CH ₃	213-215
27.	ベンゾイミダゾール-1-イル	結合	H	2	2	H	H	206-208
28.	2-フェニルベンゾイミダゾール-1-イル	結合	H	2	2	H	CH ₃	193-195
29.	ベンゾトリアゾール-1-イル	結合	H	2	2	H	CH ₃	129-131
30.	5-CF ₃ -ベンゾトリアゾール-1-イル	結合	H	2	2	H	H	152-154
31.	インドール-1-イル	結合	H	2	2	H	H	178-180
32.	4-Br-フェニル	結合	OH	2	2	H	CH ₃	57-60

10

20

30

40

33.	4-(4-F-フェニル)フェニル	結合	OH	2	2	H	CH ₃	212-214
34.	4-(4-Cl-フェニル)フェニル	結合	OH	2	2	H	CH ₃	223-225
35.	4-(4-CH ₃ -フェニル)フェニル	結合	OH	2	2	H	CH ₃	179-181
36.	4-(4-n-ブチル-フェニル)フェニル	結合	OH	2	2	H	CH ₃	(425)
37.	4-(4-CF ₃ -フェニル)フェニル	結合	OH	2	2	H	CH ₃	191-193
38.	4-(4-CH ₃ O-フェニル)フェニル	結合	OH	2	2	H	CH ₃	175-176
39.	4-(4-C ₂ H ₅ O-フェニル)フェニル	結合	OH	2	2	H	CH ₃	165-167
40.	4-(3-Cl,4-Cl-フェニル)フェニル	結合	OH	2	2	H	CH ₃	156-158
41.	4-(3-F,4-CH ₃ O-フェニル)フェニル	結合	OH	2	2	H	CH ₃	(417)
42.	4-(3-Cl,4-F-フェニル)フェニル	結合	OH	2	2	H	CH ₃	123-125
43.	ナフト-2-イル	CH ₂	H	2	2	H	CH ₃	150-152
44.	4-フェニルフェニル	CH ₂	H	2	2	H	CH ₃	115-117
45.	6-シクロヘンチルピリド-2-イル	CH ₂	H	2	2	H	CH ₃	(360)
46.	6-(4-F-フェニル)ピリド-2-イル	CH ₂	H	2	2	H	CH ₃	112-114
47.	イントール-1-イル	CH ₂	H	2	2	H	H	158-159
48.	イントリソ-1-イル	CH ₂	H	2	2	H	H	115-116
49.	1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル	CH ₂	H	2	2	H	H	158-159
50.	1,2,3,4-テトラヒドロイキノリン-2-イル	CH ₂	H	2	2	H	H	(332)
51.	ピロリジン[2,3-b]ピリド-1-イル	CH ₂	H	2	2	H	H	(317)
52.	ベンゾイミダゾール-1-イル	CH ₂	H	2	2	H	H	(317)
53.	4-フェニルイミダゾール-1-イル	CH ₂	H	2	2	H	H	124-125
54.	フェニル	(CH ₂) ₂	H	1	2	H	CH ₃	(291)
55.	4-F-フェニル	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	150-152
56.	3-Cl-フェニル	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	86-88
57.	4-Cl-フェニル	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	150-152
58.	3-CF ₃ -フェニル	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	103-105
59.	4-CF ₃ -フェニル	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	131-133
60.	3-CN-フェニル	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	(330)
61.	4-CH ₃ -フェニル	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	125-127
62.	4-CH ₃ O-フェニル	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	117-119
63.	4-CH ₃ O-フェニル	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	123-125
64.	4-CH ₃ O-フェニル	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	122-124
65.	2-フェニルフェニル	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	(381)
66.	3-フェニルフェニル	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	113-115
67.	ナフト-1-イル	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	112-114
68.	ナフト-2-イル	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	106-108
69.	ピリミジン-2-イル	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	160-170
70.	ピリミジン-5-イル	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	123-125
71.	6-シクロヘンチルピリド-2-イル	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	(374)
72.	6-(ピリジン-1-イル)ピリド-2-イル	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	130-132

10

20

30

40

73.	チアゾール-2-イル	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	97-99
74.	イソキノリン-1-イル	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	CH ₃	126-128
75.	1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	(346)
76.	1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	112-114
77.	インドール-1-イル	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	(330)
78.	インドリル-1-イル	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	92-93
79.	ピロリジン[2,3-b]ピリド-1-イル	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	(331)
80.	ベンゾイミダゾール-1-イル	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	181-182
81.	4-フェニルイミダゾール-1-イル	(CH ₂) ₂	H	2	2	H	H	183-184
82.	3-Cl-フェニル	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	92-94
83.	4-Cl-フェニル	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	118-120
84.	3-CF ₃ -フェニル	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	106-108
85.	4-CF ₃ -フェニル	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	111-113
86.	3-CN-フェニル	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	118-120
87.	2-フェニルフェニル	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	(395)
88.	3-フェニルフェニル	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	116-118
89.	ナフト-1-イル	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	(369)
90.	ナフト-2-イル	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	112-114
91.	ピリミジン-2-イル	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	105-107
92.	ピリミジン-5-イル	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	105-107
93.	チアゾール-2-イル	(CH ₂) ₃	H	2	2	H	CH ₃	(326)
94.	3-Cl-フェニル	C≡C	H	2	2	H	CH ₃	85-87
95.	4-Cl-フェニル	C≡C	H	2	2	H	CH ₃	122-124
96.	3-CF ₃ -フェニル	C≡C	H	2	2	H	CH ₃	(369)
97.	4-CF ₃ -フェニル	C≡C	H	2	2	H	CH ₃	134-136
98.	3-CN-フェニル	C≡C	H	2	2	H	CH ₃	(326)
99.	2-フェニルフェニル	C≡C	H	2	2	H	CH ₃	(377)
100.	3-フェニルフェニル	C≡C	H	2	2	H	CH ₃	(377)
101.	ナフト-1-イル	C≡C	H	2	2	H	CH ₃	(351)
102.	ナフト-2-イル	C≡C	H	2	2	H	CH ₃	(351)
103.	ピリミジン-2-イル	C≡C	H	2	2	H	CH ₃	(303)
104.	ピリミジン-5-イル	C≡C	H	2	2	H	CH ₃	136-138
105.	チアゾール-2-イル	C≡C	H	2	2	H	CH ₃	(308)
106.	3-Cl-フェニル	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃	91-93
107.	4-Cl-フェニル	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃	101-103
108.	3-CF ₃ -フェニル	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃	113-115
109.	4-CF ₃ -フェニル	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃	112-114
110.	3-CN-フェニル	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃	112-114
111.	2-フェニルフェニル	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃	99-101
112.	3-フェニルフェニル	C≡CCH ₂	H	2	2	H	CH ₃	(391)

10

20

30

40

113.	ナフト-1-イル	$C\equiv CCH_2$	H	2	2	H	CH_3	98-100
114.	ナフト-2-イル	$C\equiv CCH_2$	H	2	2	H	CH_3	99-101
115.	ピリジノン-2-イル	$C\equiv CCH_2$	H	2	2	H	CH_3	91-93
116.	ピリジノン-5-イル	$C\equiv CCH_2$	H	2	2	H	CH_3	113-115
117.	チアゾール-2-イル	$C\equiv CCH_2$	H	2	2	H	CH_3	112-114
118.	6-(ピリジノン-1-イル)ピリドン-2-イル	CH_2	H	2	2	H	CH_3	119-121
119.	6-(1-イソプロピルピリドン-4-イル)ピリドン-2-イル	$(CH_2)_2$	H	2	2	H	CH_3	(431)

10

【0078】

本発明の化合物について酵素FAAH（脂肪酸アミドヒドロラーゼ）に対する阻害活性を測定する薬理試験を実施した。

【0079】

FAAHによる（（1-³H）エタノールアミン）-アナンダミドの水解物（（1-³H）エタノールアミン）の測定に基づく放射酵素試験で阻害活性を立証した（Life Sciences（1995），56，1999-2005及びJournal of Pharmacology and Experimental Therapeutics（1997），283，729-734）。即ち、マウス脳（小脳を除く）を摘出し、-80℃で保存した。150mM NaClと1mM EDTAを加えた10mM Tris-HCl緩衝液（pH8.0）中で組織をPolytronで均質化することにより膜ホモジネートを即時調製した。次に脂肪酸フリーウシ血清アルブミン（1mg/ml）を加えた緩衝液70μl中で酵素反応を実施した。各種濃度の試験化合物、冷アナンダミドで10μMに希釈した（（1-³H）エタノールアミン）-アナンダミド（特異活性15-20Ci/mmol）及び膜調製物（1試験当たり冷凍組織400μg）を順次加えた。25℃で15分後にクロロホルム/メタノール（2：1）140μlを加えて酵素反応を停止した。混合物を10分間攪拌した後に15分間3500gで遠心した。（1-³H）エタノールアミンを含む水相のアリコート（30μl）を液体シンチレーションにより計数した。

20

【0080】

これらの条件下で、本発明の最高活性化合物は0.001~1μMのIC₅₀値（FAAHの対照酵素活性を50%阻害する濃度）を示す。

30

【0081】

例えば、表の化合物番号39及び40は夫々0.095及び0.098μMのIC₅₀値を示す。

【0082】

従って、本発明の化合物は酵素FAAHに対する阻害活性をもつと思われる。

【0083】

本発明の化合物の*in vivo*活性を鎮痛試験で評価した。

【0084】

即ち、体重25~30gのOF1雄マウスにPBQ（5%エタノールを含有する0.9%塩化ナトリウム溶液中フェニルベンゾキノン2mg/kg）を腹腔内（i.p.）投与し、注射後5~15分間よじれ又はひきつり平均30回の腹部牽引を誘発した。試験化合物はPBQ投与の60分又は120分前にTween 80の0.5%懸濁液として経口（p.o.）又は腹腔内（i.p.）投与した。これらの条件下で、本発明の最も強力な化合物は1~30mg/kgの用量範囲でPBQにより誘発した牽引数を35~70%減少させた。

40

【0085】

例えば、表の化合物番号57は用量3mg/kgをp.o.投与した場合に夫々60分及び120分後にPBQにより誘発した牽引数を37%及び74%減少させた。

50

【 0 0 8 6 】

酵素 F A A H (Chemistry and Physics of Lipids , (2 0 0 0) , 1 0 8 , 1 0 7 - 1 2 1) は N - アラキドノイルエタノールアミン (アナンドアミド) 、 N - パルミトイルエタノールアミン、 N - オレオイルエタノールアミン、オレアミド又は 2 - アラキドノイルグリセノール等の各種脂肪酸の内因性アミド及びエステル誘導体の加水分解を触媒する。これらの誘導体は特にカンナビノイド及びバニロイド受容体と相互作用することにより各種薬理活性を発揮する。

【 0 0 8 7 】

本発明の化合物はこの分解経路を遮断し、これらの内因性物質の組織含有率を増加させる。従って、前記化合物は内因性カンナビノイド及びノ又は酵素 F A A H により代謝される他の任意基質が関与する疾患の予防と治療に使用することができる。

10

【 0 0 8 8 】

例えば、以下の疾患を挙げることができる：

疼痛、特に神経型急性又は慢性疼痛：偏頭痛、神経因性疼痛（ヘルペスウイルス及び糖尿病に関連するものを含む）；

炎症性疾患に伴う急性又は慢性疼痛：関節炎、慢性関節リウマチ、変形性関節症、脊椎炎、通風、血管炎、クローン病、過敏性大腸症候群；

急性又は慢性末梢疼痛；

目眩、嘔吐、悪心、特に化学療法に伴うもの；

摂食障害、特に拒食症及び各種悪液質；

神経精神疾患：振戦、ジスキネジア、ジストニー、痙縮、強迫行為、トゥレット症候群、全種及び原因の鬱病及び不安症の全形態、気分障害、精神病；

急性及び慢性神経変性疾患：パーキンソン病、アルツハイマー病、老人性痴呆症、ハンチントン舞蹈病、脳虚血及び脳髄外傷に関連する病変；

癲癇；

睡眠時無呼吸を含む睡眠障害；

心臓血管疾患、特に高血圧、心臓不整脈、動脈硬化症、心臓発作、心虚血；

腎虚血；

癌：良性皮膚腫瘍、脳腫瘍及び乳頭腫、前立腺腫瘍、脳腫瘍（グリア芽腫、髄様上皮腫、髄芽細胞腫、神経芽細胞腫、胚由来腫瘍、星状細胞腫、星状芽細胞腫、上衣細胞腫、乏突起膠腫、叢腫瘍、神経上皮腫、骨端部腫瘍、上衣芽細胞腫、悪性髄膜腫、肉芽腫、悪性黒肉腫、シュワン細胞腫瘍）；

免疫系疾患、特に自己免疫疾患：乾癬、紅斑性狼瘡、結合組織疾患、シェーグレン症候群、強直性脊椎炎、未分化脊椎炎、ベーチェット病、自己免疫性溶血性貧血、多発性硬化症、筋委縮性測索硬化症、穀粉症、移植拒絶反応、形質細胞系疾患；

アレルギー性疾患：即時型又は遅延型過敏症、アレルギー性鼻炎又は結膜炎、接触皮膚炎；

寄生虫、ウイルス又は細菌感染症：エイズ、歯肉炎；

炎症性疾患、特に関節疾患：関節炎、慢性関節リウマチ、変形関節症、脊椎炎、通風、血管炎、クローン病、過敏性大腸症候群；骨粗鬆症；

眼疾患：高眼圧症、緑内障；

肺疾患：気道疾患、気管支痙攣、咳、喘息、慢性気管支炎、慢性気道閉塞、気腫；

胃腸疾患：過敏性大腸症候群、炎症性腸疾患、潰瘍、下痢；

尿失禁及び膀胱炎症。

20

30

40

【 0 0 8 9 】

上記疾患の治療用医薬の製造における塩基又は医薬的に許容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物形態の式 (I) の化合物の使用も本発明の一部である。

【 0 0 9 0 】

本発明は式 (I) の化合物又は式 (I) の化合物の医薬的に許容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物を含有する医薬にも関する。これらの医薬は治療、特に上記疾患の治療に利

50

用される。

【0091】

別の側面によると、本発明は本発明の少なくとも1種の化合物を活性成分として含有する医薬組成物に関する。これらの医薬組成物は有効量の本発明の化合物又は前記化合物の医薬的に許容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物と、場合により1種以上の医薬的に許容可能な賦形剤を含有する。

【0092】

前記賦形剤は剤形と所望投与方法に応じて当業者に公知の慣用賦形剤から選択される。

【0093】

本発明の経口、舌下、皮下、筋肉内、静脈内、局所、局部、髄腔内、鼻腔内、経皮、肺、眼内又は直腸投与方法の医薬組成物では、上記式(I)の活性成分、又は場合によりその塩、溶媒和物もしくは水和物を単剤又は慣用医薬賦形剤との混合物として上記障害又は疾患の予防又は治療用として動物又はヒトに投与することができる。

10

【0094】

適切な単剤投与方法としては、錠剤、ソフト又はハードゼラチンカプセル、散剤、顆粒剤、チューイングガム及び経口溶液又は懸濁液等の経口形態に加え、舌下、口腔、気管内、眼内、鼻腔内、吸入、皮下、筋肉内又は静脈内、及び直腸又は膣投与方法が挙げられる。局所投与方法には、クリーム、軟膏又はローションで本発明の化合物を使用することができる。

【0095】

例えば、錠剤形態の本発明の化合物の単剤投与方法は以下の成分を含有することができる：

20

本発明の化合物 50.0 mg

マンニトール 223.75 mg

クロスカルメロースナトリウム 6.0 mg

コーンスターチ 15.0 mg

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2.25 mg

ステアリン酸マグネシウム 3.0 mg。

【0096】

前記単剤形態は剤形に応じて体重1 kg当たり活性成分0.01~20 mgを毎日投与するように製剤化される。

30

【0097】

特殊な場合には上記の用量よりも多くても少なくてもよく、このような用量も本発明に属する。通常実地に従い、各患者に適した用量は投与方法、前記患者の体重及び応答に従って医師により決定される。

【0098】

別の側面によると、本発明は有効量の本発明の化合物、その医薬的に許容可能な塩の1種、又は前記化合物の溶媒和物もしくは水和物を投与することを含む上記疾患の治療方法に関する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/454 (2006.01)	A 6 1 K	31/454
A 6 1 K	31/445 (2006.01)	A 6 1 K	31/445
A 6 1 K	31/4725 (2006.01)	A 6 1 K	31/4725
A 6 1 K	31/4545 (2006.01)	A 6 1 K	31/4545
A 6 1 K	31/4709 (2006.01)	A 6 1 K	31/4709
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	1/08 (2006.01)	A 6 1 P	1/08
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/08
A 6 1 P	25/20 (2006.01)	A 6 1 P	25/20
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	37/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/00
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/08
A 6 1 P	33/00 (2006.01)	A 6 1 P	33/00
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	31/12
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00
A 6 1 P	13/02 (2006.01)	A 6 1 P	13/02

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 アブアブデラ, アメツド

フランス国、エフ - 9 4 3 2 0 ・チエ、リュ・デ・ゼグランチエ・2

(72)発明者 アルマリオ・ガルシア, アントニオ

フランス国、エフ - 9 2 2 9 0 ・シャトネー・マラブリー、アブニユ・ロジエ・サランゴロ・2 6

(72)発明者 オールナエール, クリスチヤン

フランス国、エフ - 9 2 1 6 0 ・アントニー、アブニユ・アリスティド・ブリアン・4 9

(72)発明者 ラルドノワ, パトリック

フランス国、エフ - 9 2 3 4 0 ・ブール - ラ - レンヌ、リュ・バラング・1 8

(72)発明者 マルゲ, フランク

フランス国、エフ - 9 1 3 7 0 ・ベリエール・ル・ピユイソン、リュ・ダンブランピリエ・2 1

審査官 岡山 太一郎

(56)参考文献 特表2001-523695(JP,A)

国際公開第2002/087569(WO,A1)

国際公開第2002/100849(WO,A1)

特表2005-539045(JP,A)

特表2007-524706(JP,A)

特表2007-524705(JP,A)

特表2007-524704(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 211/00

C07D 401/00

C07D 413/00

C07D 471/00

A61K 31/00

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)