

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4040089号
(P4040089)

(45) 発行日 平成20年1月30日(2008.1.30)

(24) 登録日 平成19年11月16日(2007.11.16)

(51) Int. Cl. F I

C07C 237/06	(2006.01)	C O 7 C 237/06
C07C 323/32	(2006.01)	C O 7 C 323/32
C07C 231/10	(2006.01)	C O 7 C 231/10
C07C 231/12	(2006.01)	C O 7 C 231/12
A61K 31/165	(2006.01)	A 6 1 K 31/165

請求項の数 10 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-507147
 (86) (22) 出願日 平成8年7月5日(1996.7.5)
 (65) 公表番号 特表2000-500732(P2000-500732A)
 (43) 公表日 平成12年1月25日(2000.1.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP1996/002961
 (87) 国際公開番号 W01997/005102
 (87) 国際公開日 平成9年2月13日(1997.2.13)
 審査請求日 平成15年3月4日(2003.3.4)
 (31) 優先権主張番号 9515412.6
 (32) 優先日 平成7年7月27日(1995.7.27)
 (33) 優先権主張国 英国(GB)

(73) 特許権者
 ニューロン・ファーマシューティカルズ・
 エッセ・ビー・アー
 イタリア国、21040・ジエレンツァー
 ノ(パレーゼ)、ピア・エルレ・レベチー
 ト・34
 (74) 代理人
 弁理士 川口 義雄
 (74) 代理人
 弁理士 伏見 直哉
 (74) 代理人
 弁理士 田中 夏夫

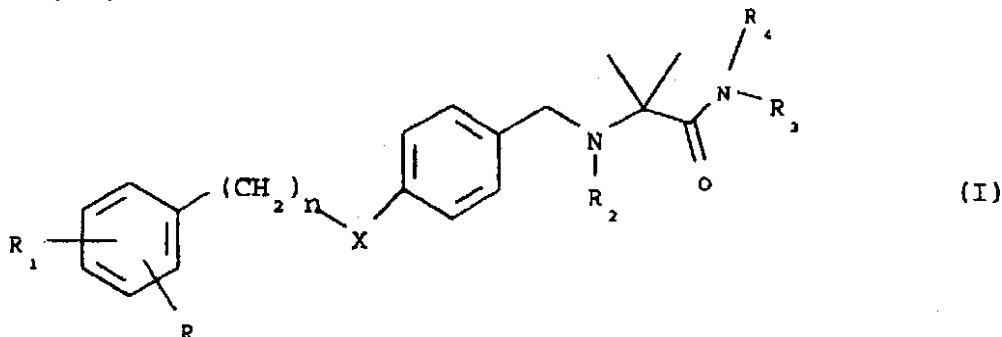
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2-(4-置換)-ベンジルアミノ-2-メチルプロパンアミド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)



[式中、

nは、1、2、又は3であり；Xは、-O-、-S-、-CH₂-、又は-NH-であり；R及びR₁の各々は独立に、水素、C₁-C₆アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁-C₄アルコキシ、又はトリフルオロメチルであり；R₂、R₃及びR₄の各々は独立に、水素、C₁-C₆アルキル、又はC₃-C₇シクロアルキルである、但しXが-S-でありR、R₁、R₂、R₃及びR₄が水素である場合にはnは

1ではない]

を有する化合物、又は医薬として許容できるその塩。

【請求項 2】

n は、1 又は 2 であり；

X は、- O -、- S -、又は - NH - であり；

R は、水素であり；

R₁ は、水素又はハロゲンであり；

R₂、R₃、及び R₄ の各々は独立に、水素又は C₁ - C₄ アルキルである；

ことを特徴とする請求項 1 に記載の式 (I) を有する化合物、又は医薬として許容できるその塩。

【請求項 3】

10

n は、1 であり；

X は、- O -、- S -、又は - NH - であり；

R₁ は、水素又はハロゲンであり；

R、R₂、R₃、及び R₄ は、水素である；

ことを特徴とする請求項 1 に記載の式 (I) を有する化合物、又は医薬として許容できるその塩。

【請求項 4】

2 - [4 - (3 - フルオロベンジルオキシ) ベンジルアミノ] - 2 - メチル - プロパンアミド；

2 - [4 - (3 - クロロベンジルオキシ) ベンジルアミノ] - 2 - メチル - プロパンアミド；

20

2 - [4 - (4 - クロロベンジルオキシ) ベンジルアミノ] - 2 - メチル - プロパンアミド；

2 - [4 - (3 - ブロモベンジルオキシ) ベンジルアミノ] - 2 - メチル - プロパンアミド；

2 - [4 - (4 - フルオロベンジルオキシ) ベンジルアミノ] - 2 - メチル - プロパンアミド；

2 - [4 - (2 - フルオロベンジルオキシ) ベンジルアミノ] - 2 - メチル - プロパンアミド；

2 - [4 - (3 - フルオロベンジルアミノ) ベンジルアミノ] - 2 - メチル - プロパンアミド；

30

2 - { [4 - (3 - フルオロベンジルオキシ) ベンジル] - メチルアミノ } - 2 - メチル - プロパンアミド；

2 - [4 - (3 - フルオロベンジルオキシ) ベンジルアミノ] - 2 - メチル - N - メチル - プロパンアミド；

2 - { [4 - (3 - クロロベンジルオキシ) ベンジル] メチルアミノ } - 2 - メチル - プロパンアミド；及び

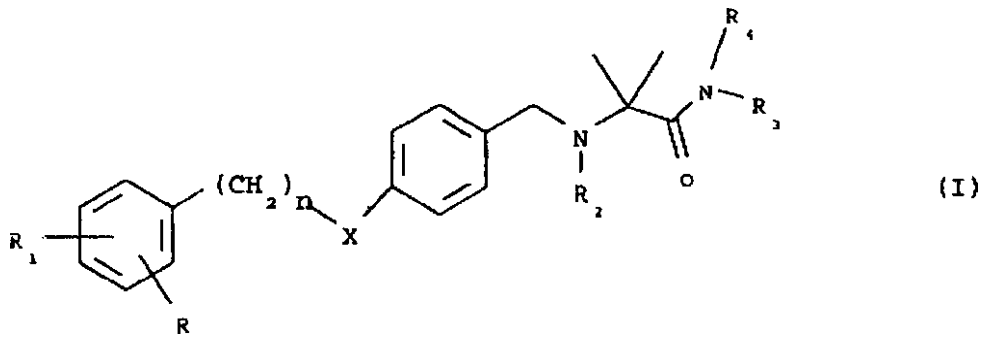
2 - { [4 - (3 - ブロモベンジルオキシ) ベンジル] メチルアミノ } - 2 - メチル - プロパンアミド；

からなる群から選択される化合物、あるいは医薬として許容できるその塩。

40

【請求項 5】

式 (I)



[式中、

n は、1、2、又は3であり；

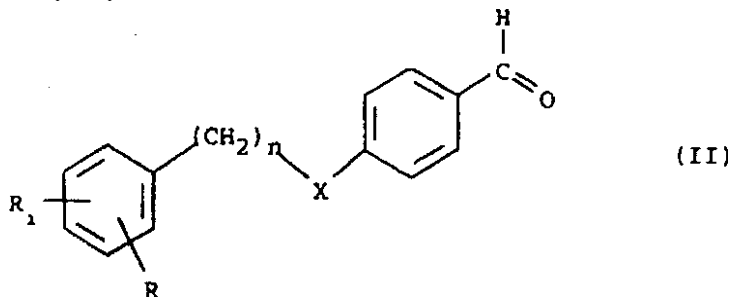
X は、- O -、- S -、- CH₂ -、又は - NH -であり；

R 及び R_1 の各々は独立に、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、又はトリフルオロメチルであり；

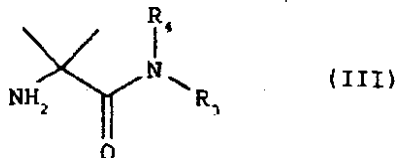
R_2 は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R_3 及び R_4 の各々は独立に、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、又は $C_3 - C_7$ シクロアルキルである] を有する化合物、又は医薬として許容できるその塩の製造方法であって、

式 (II)



[式中、 n 、 R 、 R_1 、及び X は、上記定義の通りである] を有する化合物を、式 (III)

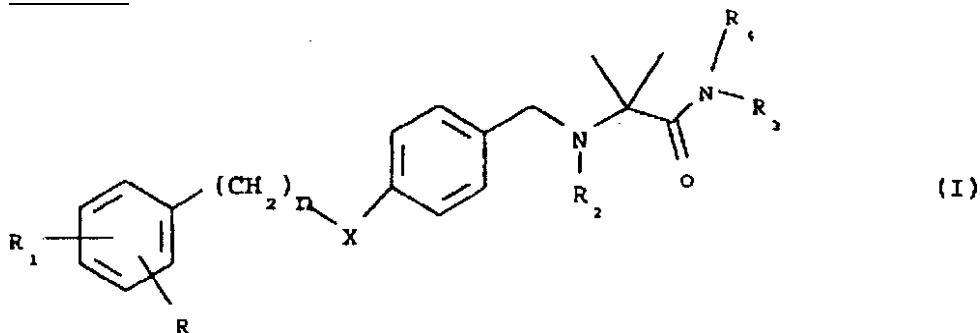


[式中、 R_3 及び R_4 は、上記定義の通りである] を有する化合物と還元剤の存在下に反応させて、式 (I) [式中、 R_2 は水素である] を有する化合物を得ること；並びに、任意に、式 (I) の化合物が遊離化合物の形態で得られる場合には該化合物を医薬として許容できる塩に変換すること、および式 (I) の化合物が塩の形態で得られる場合には該塩を遊離化合物に返還すること；

を含むことを特徴とする上記方法。

【請求項6】

式 (I)



[式中、

n は、1、2、又は3であり；

10

20

30

40

50

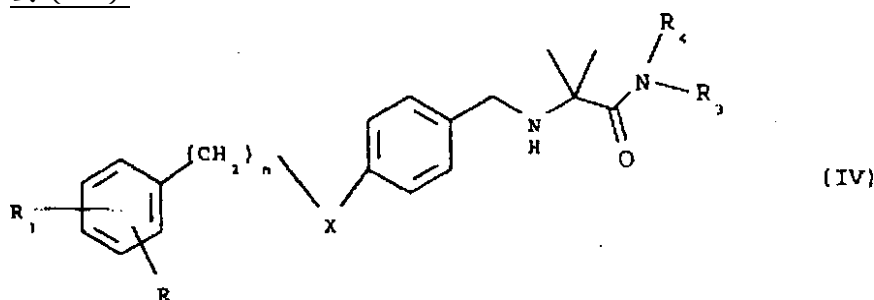
Xは、- O -、- S -、- CH₂ -、又は- NH -であり；

R及びR₁の各々は独立に、水素、C₁-C₆アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁-C₄アルコキシ、又はトリフルオロメチルであり；

R₂は水素又はC₁-C₆アルキルであり；

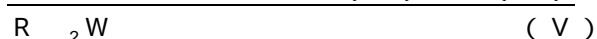
R₃及びR₄の各々は独立に、水素、C₁-C₆アルキル、又はC₃-C₇シクロアルキルである]を有する化合物、又は医薬として許容できるその塩の製造方法であって、

式(IV)



10

[式中、R、R₁、R₃、R₄、n、及びXは、上記定義の通りである]を有する化合物を、還元剤の存在下で、式(V)又は(VI)



[式中、Wはハロゲン原子であり；R₂はC₁-C₆アルキルであり、及びR''₂は水素又はC₁-C₅アルキルである]を有する化合物と反応させて、本発明の化合物[式中、R₂はC₁-C₆アルキルである]を得ること；

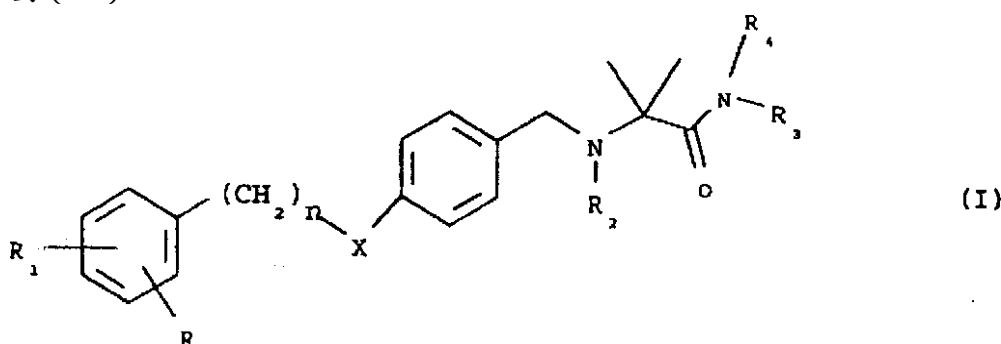
20

並びに、任意に、式(I)の化合物が遊離化合物の形態で得られる場合には該化合物を医薬として許容できる塩に変換すること、および式(I)の化合物が塩の形態で得られる場合には該塩を遊離化合物に返還すること；

を含むことを特徴とする上記方法。

【請求項7】

式(I)



30

[式中、

nは、1、2、又は3であり；

Xは、- O -、- S -、- CH₂ -、又は- NH -であり；

40

R及びR₁の各々は独立に、水素、C₁-C₆アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁-C₄アルコキシ、又はトリフルオロメチルであり；

R₂、R₃及びR₄の各々は独立に、水素、C₁-C₆アルキル、又はC₃-C₇シクロアルキルである]

を有する化合物又は医薬として許容できるその塩の使用であって、抗癲癇剤、神経保護剤、抗鬱剤、睡眠剤又は鎮痙剤として作用する医薬、パーキンソン病の治療剤として作用する医薬、神経変性疾患の治療剤および予防剤として作用する医薬の調製における前記使用。

【請求項8】

請求項7に記載の式(I)の化合物又は医薬として許容できるその塩の使用であって、パ

50

ーキンソン病の治療における抗癲癇剤として、及び神経変性疾患の治療及び予防における神経保護剤として作用する医薬の調製における使用。

【請求項 9】

請求項 7 に記載の式 (I) の化合物又は医薬として許容できるその塩の使用であって、抗鬱剤、睡眠剤、鎮痙剤として作用する医薬の調製における使用。

【請求項 10】

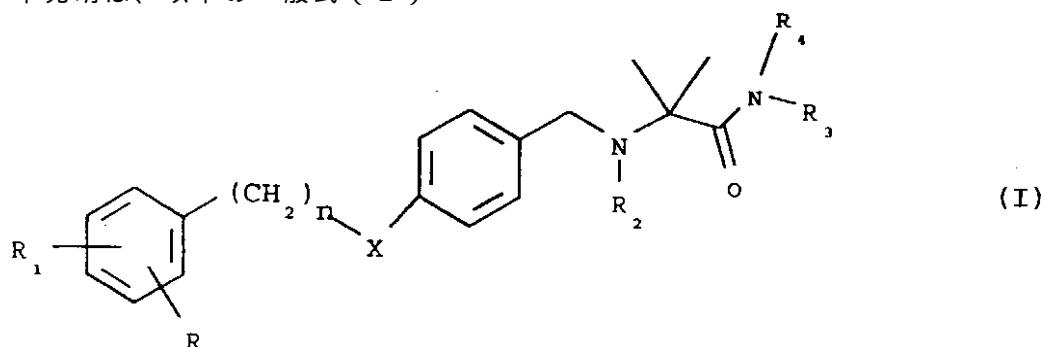
適切な担体及び/又は希釈剤、及び活性剤として請求項 7 に記載の式 (I) を有する化合物又は医薬として許容できるその塩を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

本発明は、新規 2 - (4 - 置換) - ベンジルアミノ - 2 - メチル - プロパンアミド類、治療薬としてのそれらの使用、それらの製造方法、及びそれらを含む医薬組成物に関する。WO 90 / 14334 は、CNS に対し活性を有する N - フェニルアルキル置換 - アミノカルボキサミド誘導体を開示する。

本明細書記載の新規 2 - (4 - 置換) - ベンジルアミノ - 2 - メチル - プロパンアミド誘導体が価値のある生物学的性質、特に抗癲癇剤、抗パーキンソン病剤、神経保護剤、抗鬱剤、鎮痙剤、及び/又は睡眠剤として価値のある生物学的性質を有する。

本発明は、以下の一般式 (I)



(式中、

n は、1、2、又は 3 ;

X は、- O -、- S -、- CH₂ -、又は - NH - ;

R 及び R₁ の各々は独立に、水素、C₁ - C₆アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ - C₄アルコキシ、又はトリフルオロメチル ;

R₂、R₃及びR₄の各々は独立に、水素、C₁ - C₆アルキル、又はC₃ - C₇シクロアルキル)

を有する新規化合物、及び医薬として許容できるその塩を提供する。

式 (I) を有する化合物の医薬として許容できる塩は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、及びリン酸、又は有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、乳酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、C₁ - C₄アルキルスルホン酸、サリチル酸、及びフマル酸との酸付加塩を含む。

式 (I) を有する化合物、医薬として許容できるそれらの塩はまた、医薬として許容できる溶媒和物、例えば一、二、もしくは三水和物を形成できるが、それらも本発明の目的である。

アルキル基及びアルコキシ基は、分岐基又は直鎖基でありうる。

C₁ - C₆アルキル基は好ましくはC₁ - C₄アルキル基、特にメチル、エチル、n - 及びイソ - プロピル、n -、イソ -、sec -、及びtert - ブチル、より好ましくはメチル又はエチルである。

C₁ - C₄アルコキシ基の代表的例には、メトキシ又はエトキシが含まれる。

ハロゲン原子は、例えば塩素、フッ素、又は臭素である。

C₃ - C₇シクロアルキル基は、例えばシクロプロピル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチル基、特にシクロプロピルである。

本発明はまたその範囲内に、全ての可能な式 (I) を有する化合物の異性体及びそれらの

10

20

30

40

50

混合物、並びに式 (I) を有する化合物の、代謝物及び医薬として許容できる生物的前駆体 (プロドラッグともいわれる) も含む。

好適な本発明の化合物は、

n は、 1 又は 2 ;

X は、 - O - 、 - S - 、又は - NH - ;

R は、水素 ;

R₁ は、水素又はハロゲン ;

R₂、R₃、及び R₄ の各々は独立に、水素又は C₁ - C₄ アルキル ;

であることを特徴とする式 (I) を有する化合物、及び医薬として許容できるその塩である。

10

より好適な本発明の化合物は、

n は、 1 ;

X は、 - O - 、 - S - 、又は - NH - ;

R₁ は、水素又はハロゲン ;

R、R₂、R₃、及び R₄ は、水素 ;

であることを特徴とする式 (I) を有する化合物、及び医薬として許容できるその塩である。

本発明の特定の化合物の例は、

2 - [4 - (3 - フルオロベンジルオキシ) ベンジルアミノ] - 2 - メチル - プロパンアミド ;

20

2 - [4 - (3 - クロロベンジルオキシ) ベンジルアミノ] - 2 - メチル - プロパンアミド ;

2 - [4 - (4 - クロロベンジルオキシ) ベンジルアミノ] - 2 - メチル - プロパンアミド ;

2 - [4 - (3 - ブロモベンジルオキシ) ベンジルアミノ] - 2 - メチル - プロパンアミド ;

2 - [4 - (4 - フルオロベンジルオキシ) ベンジルアミノ] - 2 - メチル - プロパンアミド ;

2 - [4 - (2 - フルオロベンジルオキシ) ベンジルアミノ] - 2 - メチル - プロパンアミド ;

30

2 - [4 - (3 - フルオロベンジルアミノ) ベンジルアミノ] - 2 - メチル - プロパンアミド ;

2 - [4 - (ベンジルチオ) ベンジルアミノ] - 2 - メチル - プロパンアミド ;

2 - [4 - (3 - フルオロベンジルオキシ) ベンジルメチルアミノ] - 2 - メチル - プロパンアミド ;

2 - { [4 - (3 - フルオロベンジルオキシ) ベンジル] - アミノ } - 2 - メチル - N - メチル - プロパンアミド ;

2 - { [4 - (3 - クロロベンジルオキシ) ベンジル] メチルアミノ } - 2 - メチル - プロパンアミド ; 及び

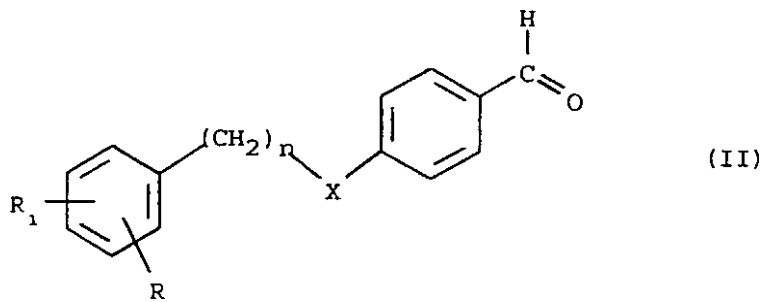
2 - { [4 - (3 - ブロモベンジルオキシ) ベンジル] メチルアミノ } - 2 - メチル - プロパンアミド ;

40

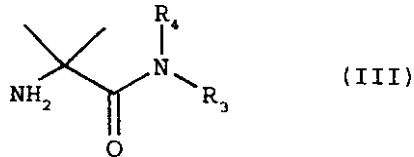
(存在する場合、上記化合物は、単一 (S) 異性体もしくは単一 (R) 異性体、又はその混合物である)、並びに医薬として許容できるその塩である。

本発明の化合物及びその塩は、

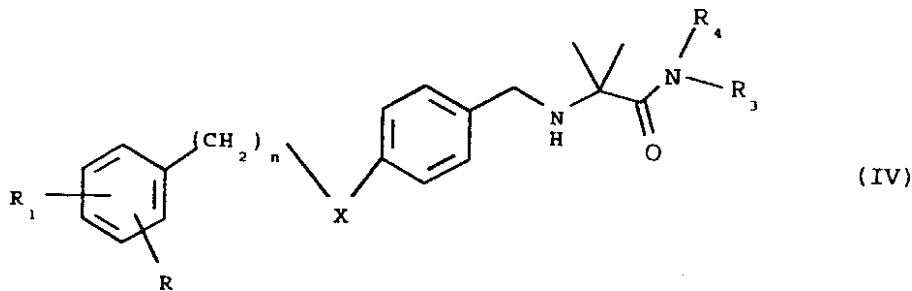
a) 式 (II)



(式中、 n 、 R 、 R_1 、及び X は、上記の通りである)を有する化合物を、式(III)



(式中、 R_3 及び R_4 は、上記の通りである)を有する化合物と反応させて、式(I)(式中、 R_2 は水素)を有する化合物を得ること；あるいは
b)式(IV)



(式中、 R 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 n 、及び X は、上記の通りである)を有する化合物を、式(V)又は(VI)



(式中、 W はハロゲン原子； R_2 は $C_1 - C_6$ アルキル、及び R_2 は水素又は $C_1 - C_5$ アルキル)と反応させて、本発明の化合物(式中、 R_2 は $C_1 - C_6$ アルキル)を得ること；及び、

所望ならば、本発明の化合物を本発明の別の化合物に変換すること、及び/又は、所望ならば、本発明の化合物を医薬として許容できる塩に変換すること、及び/又は、所望ならば、塩を遊離化合物に変換すること；

を含むことを特徴とする方法によって得ることができる。

上記の全ての方法は類似方法であり、有機化学で周知の方法により行うことができる。

式(IV)の化合物は、 R_2 が水素である式(I)の化合物である。

式(I)又は(IV)の化合物を得るための式(II)の化合物と式(III)の化合物との反応は、還元的アミノ化であり、周知の方法により行うことができる。本発明の好適な具体例によって、窒素雰囲気下、アルコールなどの適切な有機溶媒中、例えば低級アルカノール、特にメタノール、又はアセトニトリル中で、温度約 $0 \sim 40$ で、還元剤、最適にはシアノホウ水素化ナトリウムの存在下、行うことができる。場合によっては、分子篩を反応混合液に加えて、反応を容易にすることができる。

式(V)の化合物で、ハロゲン W は好ましくはヨウ素である。式(IV)の化合物の式(V)の化合物によるアルキル化反応は、アルコールなどの適切な有機溶媒、例えばメタノール、エタノール、又はイソプロパノール、特にエタノール中で、温度約 $0 \sim 50$ で行うことができる。

式(IV)の化合物の式(IV)のアルデヒドによるアルキル化反応は、アルコールなどの適切な有機溶媒、例えばメタノール、エタノール、又はアセトニトリル中で、シアノホウ水素化ナトリウムなどの適切な還元剤の存在下、温度約 $0 \sim 30$ で行うことができる

10

20

30

40

50

。本発明の化合物は、上記のように、公知の方法で本発明の別の化合物に変換できる。上記 b) の変法は、本発明の化合物の本発明の別の化合物への任意の変換の一例と見なすことができる。

本発明の化合物の任意による塩化及び塩の遊離化合物への変換も通常の方法で行うことができる。

式(II)、(III)、(V)、及び(VI)の化合物は既知化合物であるか、又は公知の方法で得ることができる。

本発明の化合物及びその中間体産物において、上記反応を行う前に保護する必要がある基が存在する場合、それらは、有機化学で周知の方法により、反応前に保護され、次に脱保護できる。

10

薬理

本発明の化合物は中枢神経系(CNS)に対し活性であり、治療、例えば抗癲癇剤として、パーキンソン病の治療において、並びに神経保護剤として、例えば脳卒中、低酸素症、虚血、CNS損傷、低血糖、もしくは手術に伴う神経細胞損傷の予防又は治療において、及び神経変性疾患、例えばアルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ダウン症候群、ハンチントン病、後天性免疫不全症候群(AIDS)による痴呆、梗塞性痴呆、及び脳における感染もしくは炎症などの治療又は予防において、治療上使用できる。それらはまた、抗鬱剤、睡眠剤、及び鎮痙剤としても、並びに眼損傷及び網膜症の治療にも使用できる。

本発明の化合物のCNSに対する活性は、薬理学的方法、例えばマウスにおけるピククリンの静脈内注射によって誘導される痙攣及び致死に対する拮抗作用(Antiepileptic Drugs, D.M. Woodburyら編, 2版, Raven Press, New York, 1982)、又は最大電気ショック発作(MES)に対する拮抗作用(Woodbury, L.A. 及びDavenport, V.D., Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 92, 97-104, 1952)などを基に評価した。

20

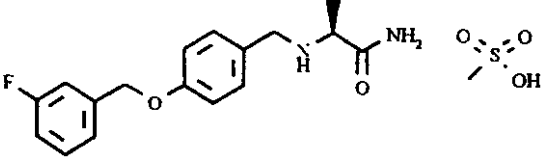
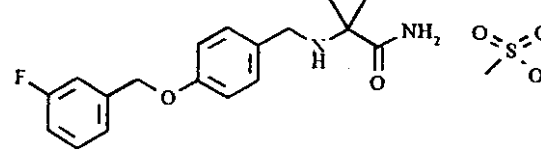
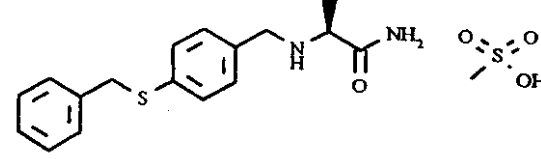
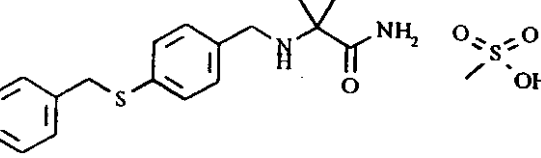
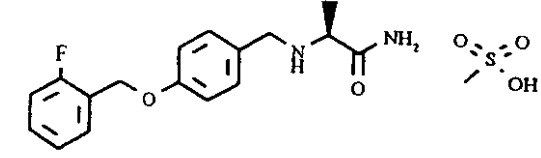
以下の表は、MES試験で、本発明の化合物の代表的グループを、WO90/14334から知られるそれぞれの2-デスメチル関連化合物と比較して試験することによって得られた活性データを要約している。

記号は、WO90/14334から知られる、従来技術である2-デスメチル化合物を表す。

ED₅₀は、経口(po)投与後の処置動物の50%における有効投与量を意味する。

30

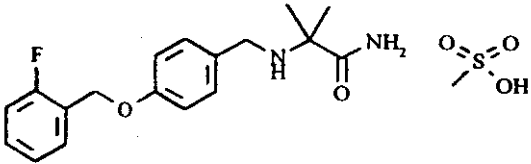
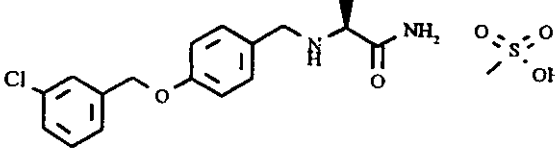
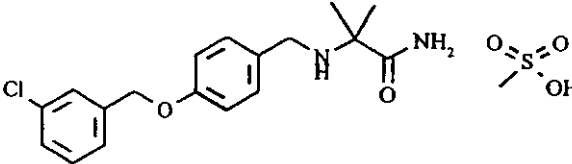
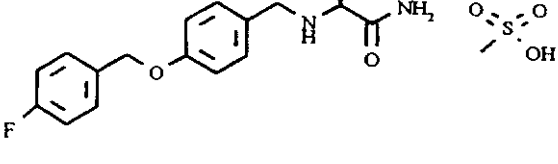
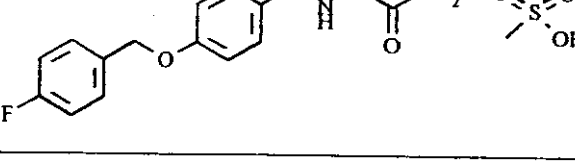
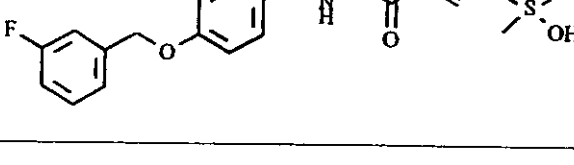
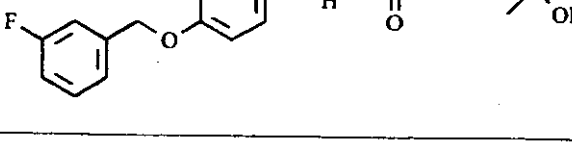
表 1

構造	化合物 (内部コード)	MES-ED ₅₀ (po) mg/kg
	FCE 26743A*	8.2 (7.2-9.4)
	FCE 29088A	4.4 (2.8-6.3)
	FCE 26727A*	12.72 (9.19-17.62)
	FCE 29482A	3.12 (2.28-4.27)
	FCE 26742A*	7.13 (5.70-8.91)

10

20

30

	FCE 29484A	3.10 (2.25-4.28)
	FEC 26193A*	9.41 (7.12-12.4)
	FCE 29644A	3.88 (2.90-5.19)
	FEC 26998A*	16.30 (7.18-37.12)
	FEC 29645A	6.58 (4.02-16.97)
	FEC 28657A*	9.35 (4.34-13.11)
	FEC 29647A	4.34 (3.28-5.75)

表中、

内部コード FCE 29088Aは、2-(4-(3-フルオロベンジルオキシ)ベンジルアミノ)-2-メチル-プロパンアミド、メタンスルホン酸塩を意味する；

FCE 26743A は、(S)-2-(4-(3-フルオロベンジルオキシ)ベンジルアミノ)プロパンアミド、メタンスルホン酸塩を意味する；

FCE 29482Aは、2-(4-ベンジルチオ)ベンジルアミノ)-2-メチル-プロパンアミド、メタンスルホン酸塩を意味する；

FCE 26727A は、(S)-2-(4-ベンジルチオ)ベンジルアミノ)プロパ

10

20

30

40

50

ンアミド，メタンスルホン酸塩を意味する；

F C E 2 9 4 8 4 A は、2 - (4 - (2 - フルオロベンジルオキシ) ベンジルアミノ) - 2 - メチル - プロパンアミド，メタンスルホン酸塩を意味する；

F C E 2 6 7 4 2 A は、(S) - 2 - (4 - (2 - フルオロベンジルオキシ) ベンジルアミノ) プロパンアミド，メタンスルホン酸塩を意味する；

F C E 2 9 6 4 4 A は、2 - (4 - (3 - クロロベンジルオキシ) ベンジルアミノ) - 2 - メチル - プロパンアミド，メタンスルホン酸塩を意味する；

F C E 2 6 1 9 3 A は、(S) - 2 - (4 - (3 - クロロベンジルオキシ) ベンジルアミノ) プロパンアミド，メタンスルホン酸塩を意味する；

F C E 2 9 6 4 5 A は、2 - (4 - (4 - フルオロベンジルオキシ) ベンジルアミノ) - 2 - メチル - プロパンアミド，メタンスルホン酸塩を意味する；

F C E 2 6 9 9 8 A は、(S) - 2 - (4 - (4 - フルオロベンジルオキシ) ベンジルアミノ) プロパンアミド，メタンスルホン酸塩を意味する；

F C E 2 9 6 4 7 A は、2 - (4 - (3 - フルオロベンジルオキシ) ベンジルアミノ) - 2 - メチル - N - メチルプロパンアミド，メタンスルホン酸塩を意味する；

F C E 2 8 6 5 7 A は、(S) - 2 - (4 - (3 - フルオロベンジルオキシ) ベンジルアミノ) - N - メチルプロパンアミド，メタンスルホン酸塩を意味する。

上記表に記載の比較活性試験データは、本発明の新規化合物は、密接に関連した従来技術化合物より 2 ~ 4 倍活性が大きいことを示している。

有効量の一つの本発明の化合物を患者に投与することを特徴とする方法によって、本発明に基づき患者を治療する。このようにして、中枢神経系疾患、例えば癲癇もしくはパーキンソン病を治療するために、又は神経保護剤、抗鬱剤、睡眠剤、もしくは鎮痙剤として、本発明の化合物を使用できる。このようにして、患者の状態は改善されうる。

本発明の化合物は、種々の投与剤形で、例えば錠剤、カプセル、糖もしくはフィルムで被覆された錠剤、液体溶液、又は懸濁液の剤形で経口で、あるいは座薬の剤形で直腸に、あるいは非経口で、例えば筋肉内、又は静脈内注射もしくは輸液によって、投与できる。

投与量は、患者の年齢、体重、状態、及び投与経路による。例えば、本発明の代表的化合物である 2 - [4 - (3 - フルオロベンジルオキシ) ベンジルアミノ] - 2 - メチル - プロパンアミドの成人への経口投与に使用される投与量は、投与当り約 1 ~ 約 5 0 0 m g、1 日に 1 ~ 5 回でありうる。

本発明は、活性剤として本発明の化合物を、医薬として許容できる賦形剤（担体又は希釈剤でありうる）と一緒に含む医薬組成物を包含する。

本発明の化合物を含む医薬組成物は通常、慣用の方法により製造し、医薬として適切な剤形で投与する。

例えば、経口用固体剤形は、活性化合物と共に、希釈剤、例えば乳糖、デストロース、スクロース、セルロース、コーンスターチ、もしくはポテト澱粉；潤滑剤、例えばシリカ、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウムもしくはカルシウム、及び/又はポリエチレングリコール；結合剤、例えば澱粉、アラビアゴム、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、もしくはポリビニルピロリドン；抗凝集剤、例えば澱粉、アルギン酸、アルギナート、もしくは澱粉グリコール酸ナトリウム；発泡混合物；色剤；甘味剤；湿潤剤、例えばレシチン、ポリソルベート、ラウリルスルファートなど；及び一般的に、医薬組成物中で使用される非毒性で、薬理的に不活性な物質を含みうる。該医薬組成物は、公知の方法、例えば混合、顆粒化、錠剤化、糖被覆化、又はフィルム被覆化方法などにより製造できる。

経口投与用分散液は、例えばシロップ、エマルジョン、及び懸濁液でありうる。

シロップは、担体として、例えばスクロース又はスクロースプラスグリセリン及び/又はマンニトール及び/又はソルビトールを含みうる。

懸濁剤及びエマルジョンは、担体として、例えば天然ゴム、寒天、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、又はポリビニルアルコールを含みうる。

筋肉内注射用懸濁液又は溶液は、活性化化合物と共に、医薬として許容できる担体、例えば滅菌水、オリーブ油、オレイン酸エチル、グリコール、例えばプロピレングリコール、及び所望ならば、適切な量のリドカイン塩酸塩を含みうる。静脈注射又は輸液用溶液は、担体として例えば滅菌水を含みうるか、又は好ましくは滅菌、水性、等張性生理食塩水溶液の剤形でありうる。

座薬は、活性化化合物と共に医薬として許容できる担体、例えばカカオバター、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル界面活性剤又はレシチンを含みうる。

以下の実施例で本発明を説明するが本発明を限定するものではない。

実施例 1

2 - [4 - (3 - フルオロベンジルオキシ) ベンジルアミノ] - 2 - メチル - プロパンアミド , メタンスルホン酸塩 (F C E 2 9 0 8 8 A)

無水メタノール (1 6 0 m L) 中の 2 - アミノ - 2 - メチルプロパンアミド塩酸塩 (7 . 0 1 g , 0 . 0 5 1 m o l) の溶液に、攪拌しながら窒素下、3 分子篩 7 . 0 g を加え、次に一度に NaBH_3CN (2 . 3 1 g , 0 . 0 3 7 m o l) を加え、10 分後無水メタノール (1 4 0 m L) 中の 4 - (3 - フルオロベンジルオキシ) ベンズアルデヒド (1 0 . 6 g , 0 . 0 4 6 m o l) を加えた。24 時間後、反応が完了し、混合液を濾過し、溶液を蒸発させ、残渣を得、それを直接シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにかけ (溶離剤 : CHCl_3 9 8 : CH_3OH 2 : 3 0 % NH_4OH 0 . 1 5) 、白色固体 (6 . 2 g , 4 3 %) を得た。このようにして得られた遊離塩基を化学量論量のメタンスルホン酸で処理し、標記化合物 (融点 2 0 9 - 2 1 3) を得た。

同様に、対応するアルデヒドと適切なアミドから出発して、以下の生成物を得ることができる。

2 - [4 - (3 - クロロベンジルオキシ) ベンジルアミノ] - 2 - メチル - プロパンアミド , メタンスルホン酸塩、融点 2 0 2 - 2 0 6 (F C E 2 9 6 4 4 A) ;

2 - [4 - (3 - ブロモベンジルオキシ) ベンジルアミノ] - 2 - メチル - プロパンアミド , メタンスルホン酸塩、融点 1 9 7 - 2 0 2 (F C E 2 9 4 9 4 A) ;

2 - [4 - (4 - フルオロベンジルオキシ) ベンジルアミノ] - 2 - メチル - プロパンアミド , メタンスルホン酸塩、融点 2 3 3 (F C E 2 9 6 4 5 A) ;

2 - [4 - (2 - フルオロベンジルオキシ) ベンジルアミノ] - 2 - メチル - プロパンアミド , メタンスルホン酸塩、融点 2 1 5 - 2 2 0 (F C E 2 9 4 8 4 A) ;

2 - [4 - (3 - フルオロベンジルアミノ) ベンジルアミノ] - 2 - メチル - プロパンアミド , 二塩酸塩、融点約 1 6 5 (分解) (F C E 2 9 8 2 2 A) ;

2 - [(4 - ベンジルチオ) ベンジルアミノ] - 2 - メチル - プロパンアミド , メタンスルホン酸塩、融点 2 1 4 - 2 1 5 (F C E 2 9 4 8 2 A) ;

2 - [4 - (3 - フルオロベンジルオキシ) ベンジルアミノ] - 2 - メチル - N - メチル - プロパンアミド , メタンスルホン酸塩、融点 2 1 3 - 2 1 8 (F C E 2 9 6 4 7 A) ; 及び

2 - [4 - (4 - クロロベンジルオキシ) ベンジルアミノ] - 2 - メチル - プロパンアミド、融点 2 2 6 - 2 2 7 (F C E 2 9 4 8 5 A) 。

実施例 2

2 - { [4 - (3 - フルオロベンジルオキシ) ベンジル] メチルアミノ } - 2 - メチル - プロパンアミド (F C E 2 9 4 8 6)

2 - [4 - (3 - フルオロベンジルオキシ) ベンジルアミノ] - 2 - メチル - プロパンアミド 1 g (0 . 0 0 3 1 6 m o l) を窒素流下、アセトニトリル (5 0 m L) に溶解する。この混合液に、37 %ホルムアルデヒド 3 . 1 6 m L (0 . 0 3 8 9 m o l) とシアノホウ水素化ナトリウム 0 . 2 9 g (0 . 0 0 4 6 0 m o l) を室温で加える。20 分後、氷酢酸を滴下し、溶液を中性にする。混合液を 40 分間攪拌し、蒸発乾固する。2 N KOH を 4 0 m L 残渣に加える。酢酸エチルによる抽出、1 / 2 N KOH 、次に水、ブラインによる洗浄後、有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、次に濾過し、蒸発させ、残渣を得、そ

10

20

30

40

50

れをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにかけ（溶離剤： CHCl_3 200 : H_3OH 3 : 30% NH_4OH 0.2）、白色固体（融点 121 - 123）0.75（72%）を得る。

同様に、対応する第2アミンから出発して、以下の生成物を製造できる。

2 - { [4 - (3 - クロロベンジルオキシ) ベンジル] メチルアミノ } - 2 - メチル - プロパンアミド ; 及び

2 - { [4 - (3 - ブロモベンジルオキシ) ベンジル] メチルアミノ } - 2 - メチル - プロパンアミド。

実施例 3

製薬技術の通常の方法を用いて、以下の組成を有するカプセルの製造を行うことができる

10

。

2 - [4 - (3 - フルオロベンジルオキシ) ベンジルアミノ] - 2 - メチル - プロパンアミド , メタンサルホン酸塩 50 mg ;

タルク 2 mg ;

コーンスターチ 2 mg ;

微結晶性セルロース 6 mg ;

ステアリン酸マグネシウム 1 mg 。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
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 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/20
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28

- (72)発明者 ペバレッツロ, パオロ
イタリアー国、イ - 2 7 1 0 0 ・パピア、ピアツツア・サン・ピエトロ・イン・チエル・ドロ、7 /
アー
- (72)発明者 アミーチ, ラファエラ
イタリアー国、イ - 2 9 1 0 0 ・ピアチエンツア、ピア・エンネ・ロツカ、1 1、
- (72)発明者 バラージ, マリオ
イタリアー国、イ - 2 0 1 4 6 ・ミラン、ピア・ジアンベリーノ、8 0
- (72)発明者 ボンシニョーリ, アルベルト
イタリアー国、イ - 2 0 1 4 6 ・ミラン、ピア・デイ・ベルデツテイーニ、2
- (72)発明者 サルバテイ, パトリチア
イタリアー国、イ - 2 0 0 2 0 ・アレーセ、ピア・バレラ、1 6 /チ

審査官 吉住 和之

- (56)参考文献 特表平04 - 500215 (J P , A)
国際公開第94 / 022808 (WO , A 1)
国際公開第94 / 022809 (WO , A 1)
Journal of Chemical Research, Synopses, 1982年, No.9, p.240-241

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)
CA(STN)
REGISTRY(STN)