

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4199668号
(P4199668)

(45) 発行日 平成20年12月17日(2008.12.17)

(24) 登録日 平成20年10月10日 (2008.10.10)

(51) Int. Cl.

F |

*COTD 213/74 (2006.01)
COTD 271/12 (2006.01)
COTD 295/16 (2006.01)
COTD 311/90 (2006.01)
COTD 335/20 (2006.01)*

C O 7 D 213/74
C O 7 D 271/12
C O 7 D 295/16
C O 7 D 311/90
C O 7 D 335/20

GSP

請求項の数 6 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-542171 (P2003-542171)
(86) (22) 出願日	平成14年11月8日 (2002. 11. 8)
(65) 公表番号	特表2005-516898 (P2005-516898A)
(43) 公表日	平成17年6月9日 (2005. 6. 9)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2002/012514
(87) 國際公開番号	W02003/040125
(87) 國際公開日	平成15年5月15日 (2003. 5. 15)
審査請求日	平成16年7月8日 (2004. 7. 8)
(31) 優先権主張番号	0127008.1
(32) 優先日	平成13年11月9日 (2001. 11. 9)
(33) 優先権主張国	英國 (GB)

(73) 特許権者 597011463
ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ
ュトラーセ 35

(74) 代理人 100062144
弁理士 青山 葉

(74) 代理人 100067035
弁理士 岩崎 光隆

(74) 代理人 100064610
弁理士 中嶋 正二

(74) 代理人 100072730
弁理士 小島 一晃

(72) 発明者 トマス・イヨット・トロクスラー
スイス、ツェーハー-4246ヴァーレン
、ゼンヴェーク27番

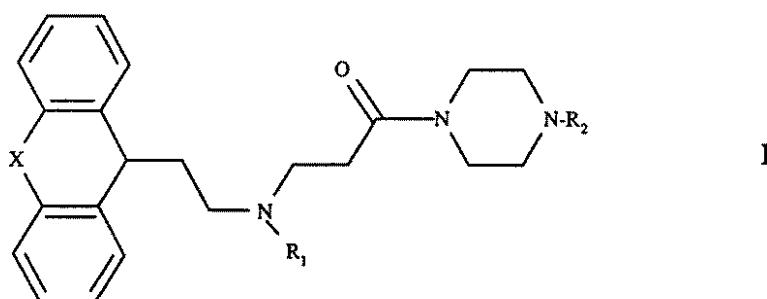
(54) 【発明の名称】 SST1アンタゴニスト活性を有するピペラジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

遊離塩基または酸付加塩の形態の式 T

【化 1】



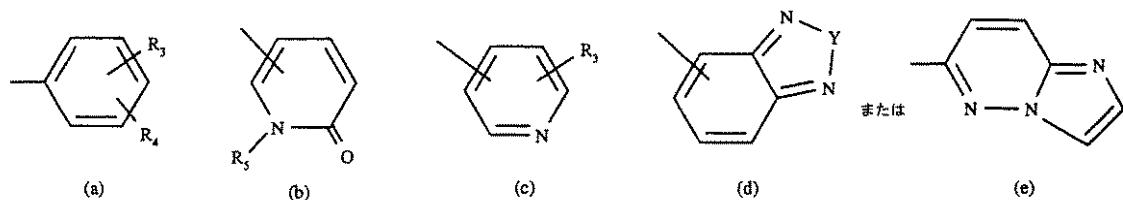
(式中、

X は、一重結合または -O- 、 -S- 、 -CH_2- 、 -CH=CH- または $\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$ であり、

R_1 は、(C₁ ~ 4) アルキル、(C₂ ~ 5) アルケニルまたは(C₃ ~ 7) シクロアルキル(C₁ ~ 4) アルキルであり、そして

R₂ は、式

【化2】



[式中、

Yは、-O-または-S-であり、

R₃およびR₄は、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、(C₁~₄)アルキルまたは(C₁~₄)アルコキシであり、そしてR₅は、水素または(C₁~₄)アルキルである。]

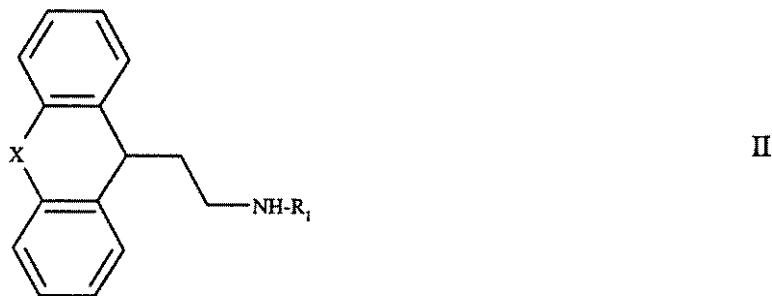
で示される基である。]

で示される化合物。

【請求項2】

遊離塩基または酸付加塩の形態の請求項1に記載の化合物の製造方法であって、式II

【化3】



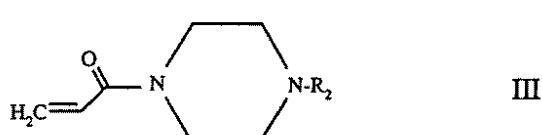
20

[式中、XおよびR₁は請求項1において定義したとおりである。]

で示される化合物を、式III

【化4】

30

[式中、R₂は請求項1において定義したとおりである。]

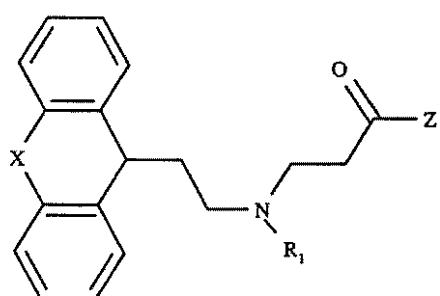
で示される化合物と反応させることを特徴とする方法。

【請求項3】

遊離塩基または酸付加塩の形態の請求項1に記載の化合物の製造方法であって、式IV

【化5】

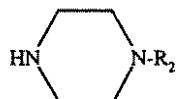
40



IV

50

[式中、XおよびR₁は請求項1において定義したとおりであり、そしてZはヒドロキシ、ハロゲンまたはOMであり、Mはアルカリ金属である。] 10
で示される化合物を、式V
【化6】



V

[式中、R₂は請求項1において定義したとおりである。] 10
で示される化合物と反応させることを特徴とする方法。

【請求項4】

医薬として使用するための、遊離塩基または医薬上許容される酸付加塩の形態の請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

うつ病、不安および双極性障害の処置における使用のための、遊離塩基または医薬上許容される酸付加塩の形態の請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

医薬担体または希釈剤とともに、遊離塩基または医薬上許容される酸付加塩の形態の請求項1に記載の化合物を含んでなる医薬組成物。 20

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

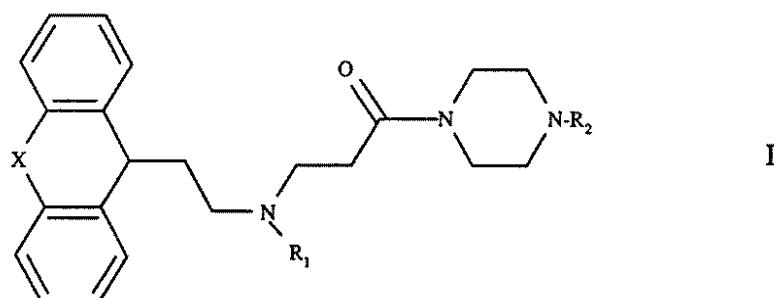
【0001】

本発明は、ピペラジン誘導体、それらの製造方法、医薬としてのそれらの使用およびそれらを含む医薬組成物に関する。

【0002】

さらに詳しくは、本発明は、遊離塩基または酸付加塩の形態の式I

【化1】



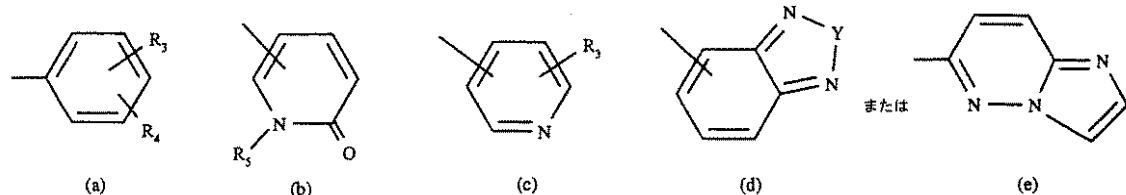
[式中、

Xは、一重結合または-O-、-S-、-CH₂-、-CH=CH-または-CH₂-C_H₂-であり、

R₁は、(C₁~₄)アルキル、(C₂~₅)アルケニルまたは(C₃~₇)シクロアルキル(C₁~₄)アルキルであり、そして

R₂は、式

【化2】



10

20

30

40

50

〔式中、

Yは、-O-または-S-であり、

R₃およびR₄は、独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、(C₁~₄)アルキルまたは(C₁~₄)アルコキシであり、そして

R₅は、水素または(C₁~₄)アルキルである。〕

で示される基である。〕

で示される化合物を提供する。

【0003】

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素、好ましくはフッ素または塩素である。

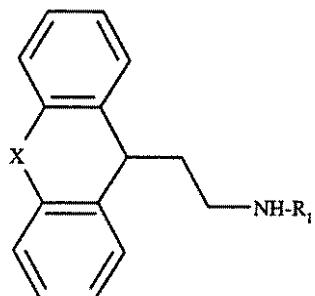
【0004】

上で定義したアルキルおよびアルコキシ基は、好ましくは、メチルおよびメトキシを表す。

【0005】

さらなる態様において、本発明は、式Iの化合物およびそれらの酸付加塩の製造方法であって、式II

【化3】



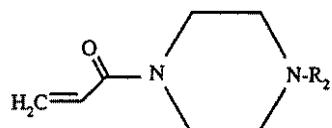
II

20

〔式中、XおよびR₁は上で定義したとおりである。〕

で示される化合物を、式III

【化4】



III

30

〔式中、R₂は上で定義したとおりである。〕

で示される化合物と反応させ、そしてそのようにして得られた式Iの化合物を遊離塩基または酸付加塩の形態で回収する方法を提供する。

【0006】

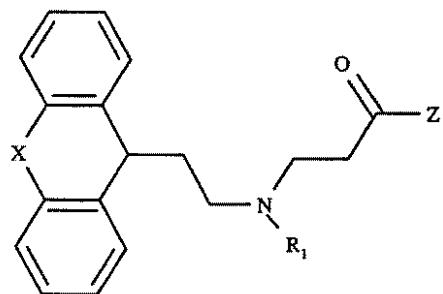
該反応は、慣用的手順にしたがって、例えば実施例1に記載されたように行われ得る。

【0007】

代わって、式Iの化合物およびそれらの酸付加塩は、式IV

40

【化5】



IV

10

[式中、XおよびR₁は上で定義したとおりであり、そしてZはヒドロキシ、ハロゲンまたはOMであり、Mはアルカリ金属である。]

で示される化合物を、式V

【化6】



V

20

[式中、R₂は上で定義したとおりである。]

で示される化合物と反応させ、そしてこのようにして得られた式Iの化合物を遊離塩基もしくは酸付加塩の形態で回収する工程を含む方法で製造され得る。

【0008】

式IVにおいて、ハロゲンとしてのZは、例えば塩素であり、そしてアルカリ金属としてのZは、例えばナトリウムである。

【0009】

該反応は、既知のアミド形成方法にしたがって行われ得る。式IVにおけるZがヒドロキシである場合、Zがハロゲン、例えば塩素である対応する化合物を最初に製造し、次いで、式Vの化合物と、例えば実施例2に記載したように反応させ得る。

30

【0010】

上記の方法にしたがう反応混合物の後処理およびそのようにして得られた化合物の精製は、既知の手順にしたがって行われ得る。

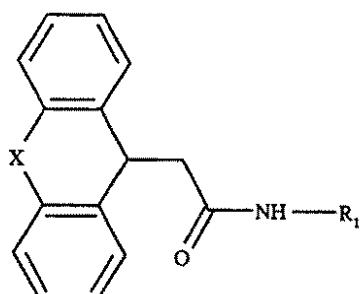
【0011】

酸付加塩は、遊離塩基から既知の方法で製造され得、そしてその逆もあり得る。本発明での使用に適した酸付加塩としては、例えば、塩酸塩が挙げられる。

【0012】

式IIで示される出発化合物は、式VI

【化7】



VI

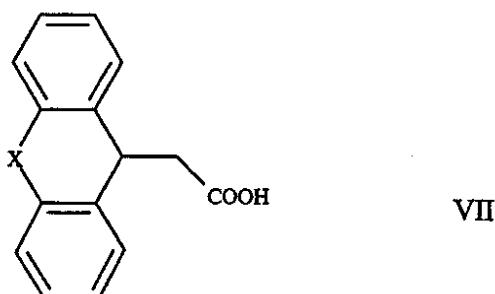
40

[式中、XおよびR₁は上で定義したとおりである。]

50

で示される化合物の還元により製造されるか、または式VII

【化8】



10

〔式中、Xは上で定義したとおりである。〕

で示される化合物の酸からアミド形成により得られ得る。該反応は、既知の方法で、例えば実施例1、b)およびc)に記載されたように行われ得る。

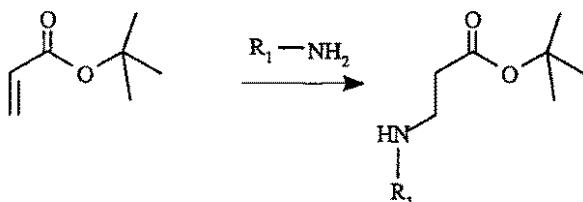
【0013】

式VIIで示される出発化合物は、例えば実施例1d)において記載したように、式Vの化合物を塩化アクリロイルと反応させることにより製造され得る。

【0014】

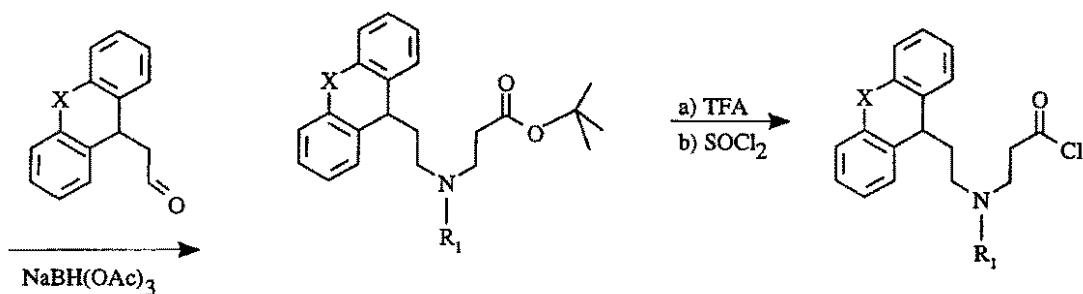
式IVで示される出発化合物は、慣用的手順を用いて既知化合物から製造され得る。例えばZが塩素である式IVの化合物は、下記の反応スキームにしたがって製造され得る。このスキームにおけるすべての反応は、既知の方法で、例えば実施例2において記載したように行われ得る。

【化9】



20

30



40

【0015】

式VおよびVIIで示される出発化合物は、既知であるか、または例えば式VIIの化合物について実施例1a)において記載したように既知の手順と同様の方法で製造され得る。

【0016】

式Iの化合物および医薬上許容されるそれらの酸付加塩を、以後、本発明の剤と呼び、これはSRIFレセプター発現細胞培養物においてインピトロで、および動物において試験した場合に価値の高い薬理学的特性を示し、したがって医薬として有用である。

【0017】

特に、本発明の剤はソマトスタチンレセプターに結合する。さらに詳しくは、それらは、ラジオリガンド結合およびセカンドメッセンジャー試験において測定されるように〔例

50

えば、K. Kaupmann et al., FEBS LETTERS 1993, 331: 53-59参照]、以前にはS S T R-1レセプターと呼ばれていたソマトスタチン_{ss} t₁レセプター(Hoyer et al., TiPS, 1995, 16; 86-88参照)の選択的アンタゴニストである。該試験において、それらは約7.5~9.5のpIC₅₀値でss t₁レセプターに選択的な親和性を示す。

【0018】

したがって、本発明の剤は、不安、うつ病、統合失調症(schizophrenia)、痴呆のような神経変性疾患における処置に、腫瘍および血管障害および免疫疾患の処置に有用であり、以下に示すような標準的試験の範囲内で確認される。

【0019】

約0.3~3mg/kg(経口)の用量で、本発明の剤は、半分が遮蔽されたプラットホーム(half enclosed platform)の非遮蔽側でのマウスの探索行動を増加させ、このモデルにより抗不安効果を予測することができる(Psychopharmacology, 1986, 89:31-37)。

【0020】

同一の半分が遮蔽されたプラットホームにおいて、本発明の剤は、上に示した用量で、また、マウスの覚醒度も増大させる。したがって、該化合物は、うつ病、統合失調症および痴呆、特にアルツハイマー型の老年性痴呆(S D A T)の処置に適用される。

【0021】

イントルーダーマウス試験[Triangle, 1982, 21: 95-105; J. Clin. Psychiatry, 1994, 55:9 (suppl. B) 4-7]において、本発明の剤は、約1から約10mg/kg(皮下注射)の用量で社会探索性(social investigation)を増大させ、そして処置されたイントルーダーマウスにおけるデフェンシブ・アンビバレンス(defensive ambivalence)を減少させる。このことは、カルバマゼピンおよびリチウムのような抗うつプロフィール、クロザピンのような神経安定プロフィールならびにジアゼパムのような抗不安プロフィールを示唆している。

【0022】

さらに、当該用量で、マウスにおけるマッチド・ペア・シチュエーション検定(Matched Pairs Situation test)において攻撃的な行動(攻撃、追跡、かみつき)を減少させる[Dixon et al., J. Clin. Psychiatry 55: (9) [suppl. B] 4-7 (1994)]。上述のように、それらはイントルーダーマウス試験において防御的行動を和らげる所以、本発明の剤はカルバマゼピン、塩化リチウムおよびクロザピンと非常によく似た行動薬理学的プロフィールを示す。したがって、それらは双極性障害、例えば躁うつ精神病、極度の精神状態、例えばそう病、統合失調症、および行動の安定が望まれる過度の感情起伏を含む情動障害の処置に適用される。さらに、該化合物は、不安状態、全般性不安ならびに社会的ストレスおよび広場恐怖、ならびに引きこもり(social withdrawal)により特徴付けられる行動状態、例えば陰性症状に適用される。

【0023】

さらに、げっ歯類に約0.03~3mg/kg(経口)の用量で投与した場合、本発明の剤は、電気ショック誘導性健忘に対抗し、受動回避実験において保持能力を増加させ(Mondadori et al., Pharmacology Communications 1992, 2: 93-97)、そして社会認識を改善する(Mondadori et al., Behavioural Brain Research 1996, 77: 227-229)。したがって、該化合物は、認識障害および学習/記憶障害の処置に適用される。

【0024】

本発明の剤により示される社会指向的(sociotropic)および抗攻撃的(antiaggressive)要素と組み合わせた記憶獲得/保持に対する正の効果は、これらがA D H D(注意欠陥多動性障害)の処置における有用性を証明することを示唆している。

【0025】

本発明の剤は、また、種々の異なる癌細胞系での増殖試験においておよびホルモン依存性腫瘍を有するヌードマウスにおける腫瘍増殖実験において示されるように、さまざまな種類の腫瘍、特にss t₁レセプター担持腫瘍の処置において有効である[例えば、G. W

10

20

30

30

40

40

50

eckbecker et al., Cancer Research 1994, 54: 6334-6337参照]。かくして、該化合物は、例えば胸部、前立腺、結腸、胰臓、脳および肺（小細胞肺癌）の癌の処置に適用される。

【0026】

上記のすべての適応症について、適当な用量は、もちろん、例えば使用される化合物、宿主、投与様式ならびに処置される病状の性質および重症度に依存して変動する。しかしながら、一般に、動物における満足な結果が、約0.1～約10mg/kg（動物の体重）の1日用量で得られることが示される。比較的大型の哺乳動物、例えばヒトにおいて、適用される1日用量は、約5～約200mg、好ましくは約10～約100mgの化合物の範囲であり、簡便には1日4回までの分割用量で、または徐放形態で投与される。

10

【0027】

本発明の剤は、遊離の形態または医薬上許容される塩の形態で投与され得る。かかる塩は、慣用的方法で製造され、そして遊離の化合物と同じオーダーの活性を示し得る。

【0028】

したがって、さらなる態様において、本発明は、医薬として使用するための、さらに特に、上記の病状、例えばうつ病、不安および双極性障害における処置のための、本発明の剤を提供する。

【0029】

本発明は、さらに、少なくとも1つの医薬上許容される希釈剤または担体と組み合わせた本発明の剤を含んでなる医薬組成物を提供する。かかる組成物は、慣用的方法で製剤化され得る。単位用量形態は、例えば、約0.25～約50mgの本発明の剤を含有する。

20

【0030】

本発明の剤は、任意の慣用的経路、例えば非経腸的に、例えば注射可能な溶液または懸濁液の形態で、あるいは経腸的に、好ましくは経口的に、例えば錠剤またはカプセル剤の形態で投与され得る。

【0031】

代わって、本発明の剤は、例えばクリーム剤、ゲル剤などの形態で局所的に、または吸入により、例えばドライパウダーの形態で投与され得る。

【0032】

本発明の剤を含んでなる組成物の例としては、例えば本発明の剤の固体分散体、水溶液、例えば可溶化剤を含有するもの、ミクロエマルジョンおよび懸濁液が挙げられる。組成物は、適当なバッファーにより例えば3.5～9.5の範囲のpHに緩衝化され得る。

30

【0033】

本発明の剤は、単独で、または上で述べた病状の処置において有効な他の薬剤と組み合させて投与され得る。

【0034】

かくして、本発明の剤は、三環系抗うつ薬、MAOインヒビター、SSRI、SNRI、NKレセプターアンタゴニスト、CRFレセプターアンタゴニスト、5HT₁レセプターアンタゴニスト、mGluレセプターアンタゴニスト／アンタゴニスト／モジュレーター、GABA_AもしくはGABA_{A/B}レセプターアンタゴニスト／アンタゴニスト／モジュレーター、バソプレッシンレセプターアンタゴニスト、電撃ショック、睡眠剥夺（sleep deprivation）、またはセントジョンズワート（St. John's Wort）のような生薬と組み合させて抑うつ症状の処置に使用され得る。

40

【0035】

本発明の剤は、ミトコンドリア性ベンゾジアゼピンリガンドを含むベンゾジアゼピン薬、5-HT_{1A}レセプターアンタゴニスト、SSRI、SNRI、NKレセプターアンタゴニスト、CRFレセプターアンタゴニスト、バソプレッシンレセプターアンタゴニスト、mGluレセプターアンタゴニスト／アンタゴニスト／モジュレーター、GABA_AもしくはGABA_{A/B}レセプターアンタゴニスト／アンタゴニスト／モジュレーターと組み合させて不安症状（anxiety-symptom）の処置にも使用され得る。

50

【0036】

本発明の剤は、さらに、アセチルコリンエステラーゼインヒビター、たとえばリバスチグミン (rivastigmine) およびドネペジル、混合アセチルコリン / ブチリルコリンエステラーゼインヒビターおよびニコチン性 γ レセプターアゴニストと組み合わせて、アルツハイマー病 (S D A T) を含む任意の形態の痴呆の処置に使用され得る。

【0037】

さらに、本発明の剤は、定型または非定型抗精神病薬、例えばクロザピンまたはハロペリドールおよびニコチン性 γ レセプターアゴニストと組み合わせて統合失調症およびスキゾイド型症候群 (schizoid type syndrome) における陽性および陰性症状を含む精神病性症状の処置に使用され得る。

10

【0038】

さらに、本発明の剤は、任意の抗うつ病薬 (例えばリチウム、カルバマゼピン、バルブロ酸塩) または任意の非定型もしくは定型抗精神病薬と組み合わせて双極性障害の処置に使用され得る。

【0039】

組合せパートナーの個別的投与のための医薬組成物、および固定された組合せの投与のための医薬組成物、すなわち少なくとも 2 つの本発明の組合せパートナーを含んでなる単一のガレヌス組成物は、自体公知の方法で製造され得、したがって、ヒトを含む哺乳動物への経腸的、例えば経口的または経直腸的、および非経腸的投与に適し、そして単独または 1 もしくはそれ以上の医薬上許容される担体、とりわけ経腸または非経腸投与に適したものと組み合わせた少なくとも 1 つの薬理学的活性組合せパートナーの治療上有効量を含んでなる。

20

【0040】

特に、個々の組合せパートナーの治療上有効量は、同時的または逐次的および任意の順番で投与され得、そして該構成成分は、個別的または固定された組合せとして投与され得る。

【0041】

したがって、本発明は、また、治療上有効量の本発明の剤および第二医薬物質を含んでなる組成物を提供する。当該第二医薬物質は、例えば、前記の特定の適応症のいずれかにおいて使用するためのものである。

30

【0042】

好適な適応症は、うつ病、不安および双極性障害、例えばうつ病を含む情動障害である。

【0043】

前記にしたがって、本発明は、また、うつ病、不安および双極性障害の処置のための、医薬としての本発明の剤の使用を提供する。

【0044】

さらに、本発明は、上記の任意の病状、例えばうつ病、不安および情動障害の処置用医薬の製造のための本発明の剤の使用を提供する。

【0045】

いっそうさらなる態様において、本発明は、上記の任意の病状、例えばうつ病、不安および双極性障害の処置方法であって、かかる処置を必要とする対象において、かかる対象に本発明の剤の治療上有効量を投与することを含んでなる方法を提供する。

40

【0046】

好適な本発明の化合物としては、遊離塩基または酸付加塩の形態の、1 - [4 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - { メチル - [2 - (9 H - キサンテン - 9 - イル) - エチル] - アミノ } - プロパン - 1 - オン (化合物 A) および 1 - [4 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - { [2 - (9 H - フルオレン - 9 - イル) - エチル] - メチル - アミノ } - プロパン - 1 - オン (化合物 B) が挙げられる。

50

【0047】

化合物AおよびBの両方は、使用される種、発現系およびラジオリガンドと無関係に、ソマトスタチンレセプターに高い親和性を有し、そして sst_1 選択的である。下記の pK_d 値が見出された：

化合物A：ヒト8.3～8.8；マウス8.0～8.4；ラット9.1。

化合物B：ヒト8.2～8.6；マウス8.3～8.6；ラット9.3。

【0048】

上記のイントルーダー試験において、化合物AおよびBの両方は、レジデントラット(resident rat)に対するイントルーダーラットの社会的接触の時間を有意に増加させる。マウスにおける社会認識試験において、両方の化合物は、学習/記憶能力に対して特異的な増強作用を示す。

10

【0049】

下記の実施例は本発明を実証する。温度はセ氏度で与えられ、未補正である。

【0050】

実施例1

1-[4-[(3,4-ジフルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-3-{メチル-[2-(9H-キサンテン-9-イル)-エチル]-アミノ}-プロパン-1-オン

【0051】

a) (9H-キサンテン-9-イル)-酢酸

2Lの丸底フラスコ中の冰酢酸(375ml)に、9H-キサンテン-9-オール(25g、126mmol)およびマロン酸(25g、240mmol)を加える。透明な黄褐色溶液を2時間攪拌し、そして一夜放置する(15時間)。次いで、溶液を氷冷水(1L)で希釈し、これにより沈澱が得られる。沈澱を濾過により回収し、そして冷水(3×200ml)で洗浄する。該固体を少量の水(130ml)を用いて、50% K_2CO_3 (276g)を含む2Lの丸底フラスコに移し、そして20分間加熱還流する。わずかに濁った溶液を50まで冷却し、そしてH_yf₁₀を通して濾過する。透明な褐色を帯びた溶液を、濃HCl(200ml)および冷水(800ml)の混合液に、十分に攪拌しながらゆっくりと加える(CO₂の発生!)。沈澱を濾過により回収し、水で洗浄し、そして80にて真空中で乾燥する。このようにして得られたマロン酸中間体(緑色を帯びた粉末として31g)をピリジン(250ml)に溶かし、そして2時間加熱還流する。次いで、透明の、褐色を帯びた溶液を0に冷却し、そして十分に攪拌しながら濃HCl(300ml)および冰水(700ml)の混合液に加える。生成した沈澱を濾過により回収し、そして水で洗浄する。固体をEt₂Oに溶かし、水層を分離し、有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして約150mlの容積になるまで蒸発させる。結晶化が始まるときに、混合物を0に冷却し、ヘキサン(250ml)で希釈し、-20で3日間放置する。固体生成物を濾過により回収し、ヘキサンで洗浄し、80にて真空中で乾燥すると、オフホワイトの結晶として(9H-キサンテン-9-イル)-酢酸(25.2g、83%)を得る。

20

【0052】

b) N-メチル-2-(9H-キサンテン-9-イル)-アセトアミド

40

THF(50ml)中の(9H-キサンテン-9-イル)-酢酸(4.8g、20mmol)の溶液に、攪拌しながら1,1'-カルボニル-ジイミダゾール(3.57g、22mmol)を加え、そして攪拌を2時間継続する。生成した懸濁液を-20に冷却し、そしてニートのメチルアミン(1.55g、2.2ml、50mmol)を加える。白色の懸濁液を室温にて15時間攪拌する。すべての揮発性物質を真空中で除去し、そしてCH₂Cl₂(150ml)および水(50ml)を残渣に加える。相を分離し、そして有機相を、2N HClと食塩水の1:1混合液(50ml)、食塩水(50ml)および1M NaHCO₃と食塩水の1:1混合液(50ml)で連続的に洗浄する。Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させると、白色の固体としてN-メチル-2-(9H-キサンテン-9-イル)-アセトアミド(4.82g、95%)を得、これは次のステップ

50

のためには、十分な純度である。

【0053】

c) メチル - [2 - (9 H - キサンテン - 9 - イル) - エチル] - アミン

アルゴン下で、THF (200 ml) 中の LiAlH₄ (2.59 g, 68.21 mmol) の懸濁液に、THF (15 ml) 中の CHCl₃ (2.71 g, 22.74 mmol) の溶液を室温にて 15 分かけて滴下する。同じ温度にて攪拌を 30 分間継続する。15 分以内に、THF (150 ml) 中の N - メチル - 2 - (9 H - キサンテン - 9 - イル) - アセトアミド (4.80 g, 18.95 mmol) を加える。混合液を室温にて 1 時間攪拌し、次いで、1 時間加熱還流する。0 にて冷却した後、激しく攪拌しながら 2 N NaOH (10 ml) を滴下する。Hydrof 10 で濾過し、濾液を蒸発させると、黄色を帯びたオイル (4.88 g) を得、これを Et₂O (50 ml) に溶かし、そして濁った溶液を Hydrof 10 で濾過する。溶媒を蒸発させると、黄色を帯びた透明なオイルとして粗メチル - [2 - (9 H - キサンテン - 9 - イル) - エチル] - アミン (4.76 g、定量的) を得、これはさらなる精製なしに使用される。

【0054】

d) 1 - [4 - (3,4 - ジフルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロペノン

5 ~ 10 の CH₂Cl₂ (150 ml) および 1 M 水性 NaHCO₃ (100 ml 、 100 mmol) 中の 1 - (3,4 - ジフルオロ - フェニル) - ピペラジン (9.9 g, 50 mmol) の混合物に、激しく攪拌しながら CH₂Cl₂ (50 ml) 中の塩化アクリロイル (5.43 g, 60 mmol) の溶液を滴下し、次いで室温にて 1 時間攪拌する。相を分離し、有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、そして溶媒を蒸発させると、黄褐色を帯びたオイルとして 13.0 g の粗生成物を得る。これを Et₂O (70 ml) に溶かし、これを自然発生的に結晶化させる。混合物を 0 にて 1 時間維持し、結晶を濾過により回収し、冷 Et₂O (-20) で洗浄し、そして 50 にて真空中で乾燥すると、黄褐色を帯びた粉末として 1 - [4 - (3,4 - ジフルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロペノン (9.84 g, 78 %) を得、これは 90 ~ 96 で融解する。

【0055】

e) 1 - [4 - (3,4 - ジフルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - { メチル - [2 - (9 H - キサンテン - 9 - イル) - エチル] - アミノ } - プロパン - 1 - オン

THF (10 ml) 中のメチル - [2 - (9 H - キサンテン - 9 - イル) - エチル] - アミン (4.76 g, 18.95 mmol) および 1 - [4 - (3,4 - ジフルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロペノン (4.78 g, 18.95 mmol) の溶液を、40 ~ 45 にて 24 時間攪拌する。反応混合物を、直接的にクロマトグラフィーカラム (430 g シリカゲル) に負荷する。Et₂OAc、次いで Et₂OAc / MeOH 4 : 1 で溶出すると、黄色を帯びたオイル (7.1 g) を得、これを MTBE (70 ml) に溶かし、活性炭 (1 g) とともに短く沸騰させる。濾過および蒸発により、わずかに黄色を帯びたオイル (7.07 g, 76 %) として生成物の塩基を得る。このオイル (14.38 mmol) を温 MeOH (35 ml) に溶かし、フマル酸 (835 mg, 7.19 mmol) で処理する。この透明溶液を Et₂O (250 ml) で希釈し、-20 までゆっくりと冷却し、結晶化のためにこの温度にて一夜放置する。濾過により結晶を回収し、冷 Et₂O / MeOH 10 : 1 で洗浄し、そして 60 にて真空中で乾燥すると、小さい白色の板状晶としてフマル酸塩 (6.9 g, 66 %) を得、これは 156 ~ 158 で融解する。MeOH (50 ml) および Et₂O (300 ml) から再結晶すると、158 ~ 161 の融点を有する 1 - [4 - (3,4 - ジフルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - { メチル - [2 - (9 H - キサンテン - 9 - イル) - エチル] - アミノ } - プロパン - 1 - オン フマル酸塩 (6.50 g, 62 %) を得る。

【0056】

実施例 2

1 - [4 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - { [2 - (9 H - フルオレン - 9 - イル) - エチル] - メチル - アミノ } - プロパン - 1 - オン
【 0057 】

a) 3 - メチルアミノ - プロピオン酸 *tert* - プチルエステル

E t O H (6 2 m l) 中のメチルアミンの 3 3 % 溶液を 0 ℃ に冷却する。E t O H (5 0 m l) 中のアクリル酸 *tert* - プチルの溶液を 2 . 5 時間かけて滴下する。この混合物を、一夜かけて室温にする。すべての揮発性物質を減圧下で除去し、そして残渣を、溶出液として最初に E t O A c 、次いで E t O A c / M e O H 1 : 1 を用いてシリカゲル上でクロマトグラフする。7 . 8 1 g のやや黄色のオイルを得る。T L C (シリカゲル、E t O A c / M e O H 1 : 1) : r f 0 . 1 3 。

10

【 0058 】

b) 3 - { [2 - (9 H - フルオレン - 9 - イル) - エチル] - メチル - アミノ } - プロピオン酸 *tert* - プチルエステル

1 , 2 - ジクロロエタン (1 3 5 m l) 中の 3 - メチルアミノ - プロピオン酸 *tert* - プチルエステル (6 . 2 1 g) および (9 H - フルオレン - 9 - イル) - アセトアルデヒド (8 . 1 4 g) の溶液をアルゴン下で攪拌する。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (9 . 5 7 g) を添加し、そして混合物を室温にて 2 . 5 時間攪拌する。次いで、透明な溶液を、激しく攪拌しながら 1 M 水性 N a H C O 3 で 1 0 分間処理する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させる。粗生成物をヘキサンから結晶化させると、1 1 . 8 g のオフホワイトの固体を得る。融点 6 4 ℃ ~ 6 5 ℃ 。T L C (シリカゲル、ヘプタン / ジクロロメタン / エタノール 6 5 : 4 0 : 2 0) : r f 0 . 4 4 。

20

【 0059 】

c) 3 - { [2 - (9 H - フルオレン - 9 - イル) - エチル] - メチル - アミノ } - プロピオン酸

2 0 m l のジクロロメタン中の 3 - { [2 - (9 H - フルオレン - 9 - イル) - エチル] - メチル - アミノ } - プロピオン酸 *tert* - プチルエステル (1 1 . 4 g) の溶液を 0 ℃ に冷却する。トリフルオロ酢酸 (2 0 m l) を添加し、そして溶液を室温で一夜攪拌する。この混合物に、1 M 水性 N a H C O 3 溶液 (2 6 2 m l) を、激しく攪拌しながら滴下する。相を分離し、水相を 1 4 m l の 2 N H C l で酸性化し、そしてジクロロメタンで数回抽出する。合わせた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させると、1 1 . 4 g (1 0 0 %) の明褐色泡状物質を得、これは精製なしに使用される。T L C (シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール 8 5 : 1 5) : r f 0 . 3 。

30

【 0060 】

d) 3 - { [2 - (9 H - フルオレン - 9 - イル) - エチル] - メチル - アミノ } - プロピオン酸クロライド塩酸塩

ジクロロエタン (1 1 5 m l) 中の 3 - { [2 - (9 H - フルオレン - 9 - イル) - エチル] - メチル - アミノ } - プロピオン酸 (1 1 . 4 g) の溶液を塩化チオニル (7 . 7 1 g) で室温にて 5 分間、そして 6 0 ℃ にて 1 時間処理する。減圧下で約 2 0 m l の揮発性物質を除去する。1 0 0 m l のジエチルエーテルを添加し、そして結晶化のために混合物を 5 ℃ にて一夜維持する。結晶を濾過により回収し、ジクロロエタン / ジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥する。融点 1 2 0 ℃ ~ 1 2 3 ℃ 。

40

【 0061 】

e) 1 - [4 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - { [2 - (9 H - フルオレン - 9 - イル) - エチル] - メチル - アミノ } - プロパン - 1 - オンニ塩酸塩

3 - { [2 - (9 H - フルオレン - 9 - イル) - エチル] - メチル - アミノ } - プロピオン酸クロライド塩酸塩 (1 . 1 4 g) 、 4 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ピペラジン (5 8 7 m g) 、ジクロロメタン (2 5 m l) および 1 M 水性 K 2 C O 3 (2 5 m l) の混合物を、室温にて 1 時間攪拌する。相を分離し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させる。シリカゲルのクロマトグラフィー (E t O A c / M e O)

50

H : 7 : 3)により精製すると、1.2 g (100%)のやや着色したオイルを得る。これを4 mlのMeOHに溶かし、そしてジエチルエーテル中の6 mlの1M HClで酸性化する。該溶液が濁るまでさらにエーテルを添加する(約3 ml)。5で結晶化させると、二塩酸塩として1.01 g (74%)の所望の生成物を得る。融点144~154。元素分析: C₂₉H₃₃Cl₂F₂N₃O·H₂Oの計算値: C, 61.48%; H, 6.22%; N, 7.41%。検出値: C, 61.52%; H, 6.36%; N, 7.37%。

【0062】

式Iの下記の化合物が、実施例1と同様にして製造される:

【表1】

10

実施例	X	R ₁	R ₂	塩の形態	融点
3	結合	-Me	4-ヒリジル	遊離塩基	90~95°C
4	結合	-Me	ベソゾ[1,2,5]オキサゾアゾ-5-イル	0.57マル酸塩	183~185°C
5	結合	-Me	ビダゾ[1,2-b]ヒリダゾ-6-イル	17マル酸塩	212~213°C
6	結合	-Me	4-ニトロフェニル	2HCl	109~111°C
7	-S-	-Me	4-ニトロフェニル	2HCl	104~110°C
8	-O-	-Me	4-ニトロフェニル	遊離塩基	135~139°C
9	-CH=CH-	-Me	4-ニトロフェニル	遊離塩基	48~52°C
10	-CH ₂ -CH ₂ -	-Me	4-ニトロフェニル	2HCl	58~70°C
11	結合	-Et	4-ニトロフェニル	2HCl	185~189°C
12	結合	-イソプロピル	4-ニトロフェニル	遊離塩基	98~100°C
13	結合	-アリル	4-ニトロフェニル	遊離塩基	82~84°C
14	結合	-シクロプロピル メチル	4-ニトロフェニル	遊離塩基	119~121°C
15	-O-	-Me	ベソゾ[1,2,5]オキサゾアゾ-5-イル	0.57マル酸塩	160~161°C
16	-O-	-Me	ベソゾ[1,2,5]チアジアゾ-5-イル	遊離塩基	オイル
17	-O-	-Me	1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒト ヒリジン-2-イル	遊離塩基	オイル

Me=メチル; Et=エチル

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D	405/12	(2006.01) C 0 7 D 405/12
C 0 7 D	413/12	(2006.01) C 0 7 D 413/12
C 0 7 D	417/12	(2006.01) C 0 7 D 417/12
C 0 7 D	487/04	(2006.01) C 0 7 D 487/04 1 4 4
A 6 1 K	31/495	(2006.01) A 6 1 K 31/495
A 6 1 K	31/496	(2006.01) A 6 1 K 31/496
A 6 1 K	31/5025	(2006.01) A 6 1 K 31/5025
A 6 1 P	25/00	(2006.01) A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	25/18	(2006.01) A 6 1 P 25/18
A 6 1 P	25/22	(2006.01) A 6 1 P 25/22
A 6 1 P	25/24	(2006.01) A 6 1 P 25/24
A 6 1 P	25/28	(2006.01) A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	35/00	(2006.01) A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	43/00	(2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 ダニエル・オワイエ
フランス、エフ-68300サン・ルイ、リュ・パストゥール10番

審査官 關 政立

(56)参考文献 特開2000-191615(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 213/74
C07D 271/12
C07D 295/16
C07D 311/90
C07D 335/20
C07D 405/12
C07D 413/12
C07D 417/12
C07D 487/04
A61K 31/495
A61K 31/496
A61K 31/5025
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)