

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4405811号
(P4405811)

(45) 発行日 平成22年1月27日(2010.1.27)

(24) 登録日 平成21年11月13日(2009.11.13)

(51) Int.Cl.		F I
C07D 211/32	(2006.01)	C O 7 D 211/32
A61K 31/445	(2006.01)	A 6 1 K 31/445
A61P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A61P 21/04	(2006.01)	A 6 1 P 21/04
A61P 25/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/06

請求項の数 13 (全 20 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-580288 (P2003-580288)
 (86) (22) 出願日 平成15年3月25日(2003.3.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2003/003630
 (87) 国際公開番号 W02003/082820
 (87) 国際公開日 平成15年10月9日(2003.10.9)
 審査請求日 平成17年8月12日(2005.8.12)
 (31) 優先権主張番号 特願2002-95352 (P2002-95352)
 (32) 優先日 平成14年3月29日(2002.3.29)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 506137147
 エーザイ・アール・アンド・ディー・マネ
 ジメント株式会社
 東京都文京区小石川四丁目6番10号
 (74) 代理人 100087642
 弁理士 古谷 聡
 (74) 代理人 100076680
 弁理士 溝部 孝彦
 (74) 代理人 100091845
 弁理士 持田 信二
 (74) 代理人 100098408
 弁理士 義経 和昌
 (72) 発明者 飯村 洋一
 茨城県つくば市二の宮4-5-87

最終頁に続く

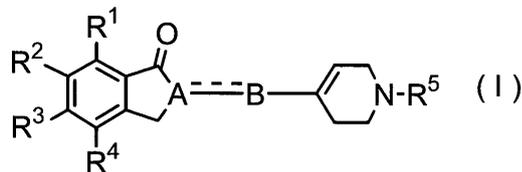
(54) 【発明の名称】 (1-インダノン) - (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン) 誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

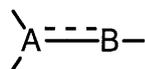
式

【化1】



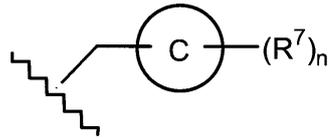
〔式(I)中、(R¹、R²、R³ および R⁴ は、同一又は相異なって水素原子又は置換されていてもよいC₁₋₆ アルコキシ基を示す；部分構造

【化2】



は、>C(R⁶)-(CH₂)_m-で表される基を示す；mは0又は1~5の整数を示す；R⁶は水素原子又はハロゲン原子を示す。)で表される基から選ばれたいずれかの基を示す；R⁵は式

【化3】



(式中、C環はベンゼン環又はC₃₋₈シクロアルキル環を示す；R⁷はそれぞれ同一又は相異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトリル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基又は置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基を示す；nは1又は2の整数を示す。)で表される基を示す。]で表される(1-インダノン)-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン)誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物。

10

【請求項2】

R¹ およびR⁴ が水素原子である請求項1記載の(1-インダノン)-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン)誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物。

【請求項3】

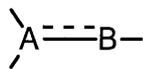
C環が、ベンゼン環である請求項2記載の(1-インダノン)-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン)誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物。

【請求項4】

部分構造

20

【化4】



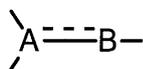
が、>C(R⁶)-(CH₂)_m-で表される基であり、mが0又は1~5の整数であり、R⁶は水素原子である請求項1~3のいずれか1項記載の(1-インダノン)-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン)誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物。

【請求項5】

部分構造

30

【化5】



が、>C(R⁶)-(CH₂)_m-で表される基であり、mが0又は1~5の整数であり、R⁶はハロゲン原子である請求項1~3のいずれか1項記載の(1-インダノン)-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン)誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物。

【請求項6】

式(I)で表される(1-インダノン)-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン)誘導体が、

40

(1) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、

(2) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、

(3) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンから選ばれた一種である請求項1記載の(1-インダノン)-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン)誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物。

【請求項7】

50

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の (1 - インダノン) - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン) 誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物を含有してなる医薬組成物。

【請求項 8】

シグマ受容体結合剤である請求項 7 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

精神障害の予防・治療・改善剤である請求項 7 記載の医薬組成物。

【請求項 10】

知的機能改善剤である請求項 7 記載の医薬組成物。

【請求項 11】

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤である請求項 7 記載の医薬組成物。

【請求項 12】

老人性痴呆、脳血管性痴呆、注意欠陥多動障害、緑内障、重症筋無力症、偏頭痛の予防・治療・改善剤である請求項 7 記載の医薬組成物。

【請求項 13】

老人性痴呆症が、アルツハイマー型痴呆である請求項 12 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、(1 - インダノン) - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン) 誘導体及び (1 - インダノン) - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン) 誘導体を含有するシグマ受容体結合剤及び/又はアセチルコリンエステラーゼ阻害剤に関する。

従来の技術

従来から、臨床で使用されてきた抗精神病薬や精神分裂病治療薬の多くは、ドーパミン受容体拮抗剤である。しかし、臨床で有効性が認められているハロペリドールをはじめ、抗精神病薬および精神分裂病治療薬のほとんどに、ドーパミン受容体遮断作用に基づく錐体外路症状等の副作用があり、問題となっていた。

一方、最近の研究から、セロトニン、フェンシクリジン、ムスカリン性アセチルコリン、シグマ受容体等、非ドーパミン型機構に属するリガンドや受容体も各種精神病に關与していることが示唆されている。

その一つであるシグマ受容体は、Martinらの研究により、モルヒネ等が結合し幻覚作用を発現するオピエート受容体のサブタイプの一つとして1976年に提唱されたものであるが、その後の研究により非オピエート受容体であることが明らかになった。さらにハロペリドール等多くの抗精神病薬や精神分裂病治療薬がシグマ受容体に高親和性を有することが明らかとなって以来、シグマ受容体に結合する化合物は、精神分裂病治療薬の候補として注目されてきた(Pharmacol. Reviews, 42, 355 (1990))。その後、さらにシグマ受容体に関する研究が進み、シグマ受容体に結合する化合物は、抗精神病作用以外に神経保護作用、抗うつ作用、抗不安作用、抗痴呆作用、抗けいれん作用、薬物依存拮抗作用、鎮咳作用、止瀉作用、抗炎症作用、涙液タンパク放出刺激作用および中枢排尿反射抑制作用等多彩な作用を示すことが報告(日薬理誌, 114, 3 (1999))されている。

シグマ受容体結合作用を有する化合物に関しては、例えば特表平5-505172号公報に開示された抗精神病剤の1-シクロアルキルピペリジン類、特開平6-329535号公報に開示されたシグマ受容体拮抗薬、特開平7-89949に開示された1,4-(ジフェニルアルキル)ピペラジン誘導体、特表平9-508893号公報に開示された2-アリアルアルケニルアザシクロアルカン誘導体、特表平11-503140号公報に開示されたシグマ受容体が変調した疾患の治療のための薬剤を製造するための使用等がこれまでに知られている。

また、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤として知られている1-ベンジル-4-[(5 , 6 - ジメトキシ - 1 - インダノン) - 2 - イル] メチルピペリジンがシグマ受容体結合作用を有することがJ. Med. Chem., 37, 364 (1994)、およびNeu

10

20

30

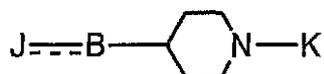
40

50

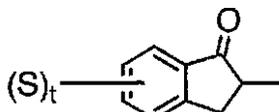
rosience Lett., 260, 5 (1999). にて、さらに 1 - ベンジル - 4 - [(5 , 6 - ジメトキシ - 1 - インダノン) - 2 - イル] ピペリジンがシグマ受容体結合作用を有することが特開平 11 - 349481 号公報にて開示されている。

一方、本発明者らは、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有する化合物として以下に掲げる化合物 ([1] - [4]) を報告している。

[1] 式



[式中、 J は式

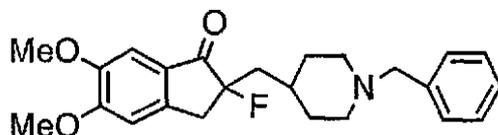


(式中、 S は炭素数 1 - 6 の低級アルコキシ基等を示す； t は 0 又は 1 - 4 の整数を意味する。) 等を示す； B はメチレン鎖等を示す； K は置換されていてもよいベンジル基等を示す； 部分構造



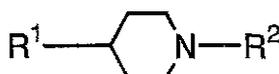
は単結合もしくは二重結合を意味する； ただし、 J が 5 , 6 - ジメトキシ - 1 - インダノン - 2 - イル基で、 B が - CH₂ - 基で、 K が無置換のベンジル基であるもの又はその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物を除く。] で表される環状アミン誘導体又はその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物 (日本特許第 2733203 号) 。

[2] 式

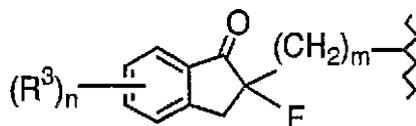


で表される化合物又はその薬理的に許容される塩 (特開 2000 - 319257) 。

[3] 式

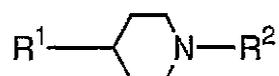


[式中、 R¹ は記置換基

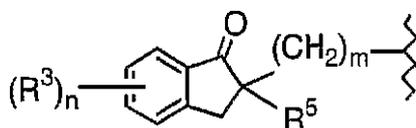


(式中、 R³ は同一又は相異なって C₁ - 6 アルコキシ基等を示す； m は 0 又は 1 ないし 6 の整数を示す； n は 1 ないし 4 の整数を示す。) 等を示す； R² は置換されていてもよいベンジル基等を示す； ただし、 1 - ベンジル - 4 - [(5 , 6 - ジメトキシ - 2 - フルオロ - 1 - インダノン) - 2 - イル] メチルピペリジン又はその薬理的に許容される塩を除く。] で表される 4 - 置換ピペリジン誘導体フッ化物もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物 (特開 2000 - 319258) 。

[4] 式



[式中、 R¹ は式



(式中、 R³ は同一又は相異なって C₁ - 6 アルコキシ基等を示す； R⁵ はハロゲン原子 (ただしフッ素原子を除く) 等を示す； m は 0 又は 1 ないし 6 の整数を示す； n は

10

20

30

40

50

1 ないし 4 の整数を示す。) で表される基等を示す; R^2 は置換されていてもよいベンジル基等を示す。) で表される 4 - 置換ピペリジン誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物 (特開 2001 - 139547)。

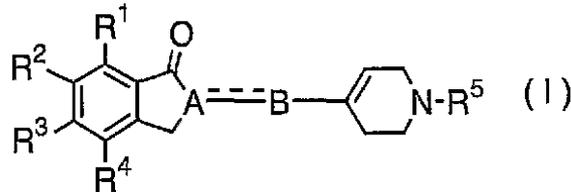
しかしながら、前記化合物等とシグマ受容体との関連については全く知られていない。上述の如く、シグマ受容体結合性を有する化合物は様々な疾患の治療薬としての利用が期待されているが、従来のシグマ受容体結合剤はまだ開発途上であり、臨床上有用性の高いシグマ受容体結合剤はまだ見出されていない。さらなる有用性と安全性のバランスの取れた新たなシグマ受容体結合剤が求められている。

発明の開示

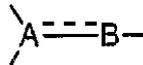
本発明者らは、これらを満たす化合物及びシグマ受容体結合剤の提供を目的として鋭意検討を行った結果、新たなインダノン誘導体が優れたシグマ受容体結合作用を有しシグマ受容体結合剤として有用であり、さらにはアセチルコリンエステラーゼ阻害剤としても有用であることを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、

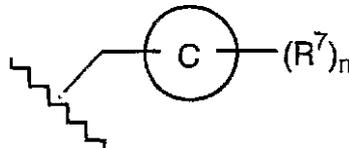
1) 式



〔式 (I) 中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、同一又は相異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトリル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アシル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルアミノカルボニルオキシ基、置換されていてもよいジ (C_{1-6} アルキル) アミノカルボニルオキシ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアミド基、メルカプト基又は置換されていてもよい C_{1-6} チオアルコキシ基を示し、さらに R^1 と R^2 又は R^2 と R^3 又は R^3 と R^4 で脂肪環、芳香環、複素環又はアルキレンジオキシ環を形成してもよい; 部分構造



は、 $>C=CH-(CH_2)_m-$ 又は $>C(R^6)-(CH_2)_m-$ で表される基を示す; m は 0 又は 1 ~ 5 の整数を示す; R^6 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ニトリル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、シアノ C_{1-6} アルキル基、アミノ C_{1-6} アルキル基、ニトロ基、アジド基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルボモイル基、置換されていてもよいカルボキシル基、メルカプト基又は C_{1-6} チオアルコキシ基を示す。) で表される基から選ばれたいずれかの基を示す; R^5 は水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、2, 2 - (アルキレンジオキシ) エチル基又は式



〔式中、C 環はベンゼン環、脂肪環又は複素環を示す; R^7 はそれぞれ同一又は相異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトリル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C

10

20

30

40

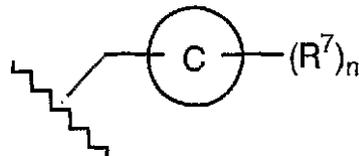
50

1) C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコシアルコキシ基、置換されていてもよいアリールオキシ基、置換されていてもよいアラルキルオキシ基等を示し、さらに、 R^7 は2つの R^7 どうしで脂肪環、芳香環、複素環又はアルキレンジオキシ環を形成してもよい； n は1～5の整数を示す。) で表される基を示す。) で表される(1-インダノン) - (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン) 誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物；

2) R^1 および R^4 が水素原子、さらに R^2 および R^3 が同一又は相異なって水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基又は置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基、又は R^2 と R^3 で脂肪環、芳香環、複素環又はアルキレンジオキシ環を形成してもよい1) 記載の(1-インダノン) - (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン) 誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物；

3) R^6 が水素原子、ハロゲン原子、又は C_{1-6} アルキル基である1) 又は2) 記載の(1-インダノン) - (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン) 誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物；

4) R^5 が、式



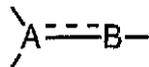
[式中、C環、 R^7 および n は前記定義に同意義を示す。] で表される基である1)～3) のいずれか1項記載の(1-インダノン) - (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン) 誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物；

5) C環が、ベンゼン環又は C_{3-8} シクロアルキル環である4) 記載の(1-インダノン) - (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン) 誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物；

6) R^7 が、それぞれ同一又は相異なって水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、又は、 R^7 は2つの R^7 どうしで脂肪環、芳香環、複素環又はアルキレンジオキシ環を形成してもよい4) に記載の(1-インダノン) - (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン) 誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物；

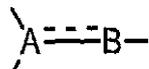
7) n が1又は2の整数である4) に記載の(1-インダノン) - (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン) 誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物；

8) 部分構造



が、 $>C(R^6) - (CH_2)_m -$ で表される基であり、 m が0又は1～5の整数であり、 R^6 は水素原子である1)～7) のいずれか1項記載の(1-インダノン) - (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン) 誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物；

9) 部分構造



が、 $>C(R^6) - (CH_2)_m -$ で表される基であり、 m が0又は1～5の整数であり、 R^6 はハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ニトリル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、シアノ C_{1-6} アルキル基、アミノ C_{1-6} アルキル基、ニトロ基、アジド基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいカルボキシル基、メルカプト基又は C_{1-6} チオアルコキシ基である1)～7) のいずれか1項記載の(1-

10

20

30

40

50

インダノン) - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン) 誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物;

10) 式(I)で表される(1 - インダノン) - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン) 誘導体が、

(1) 1 - ベンジル - 4 - [(5, 6 - ジメトキシ - 1 - インダノン) - 2 - イル]メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン、

(2) 1 - ベンジル - 4 - [(5, 6 - ジエトキシ - 1 - インダノン) - 2 - イル]メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン、

(3) 1 - ベンジル - 4 - [(5, 6 - ジエトキシ - 2 - フルオロ - 1 - インダノン) - 2 - イル]メチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン

10

から選ばれた一種である1)記載の(1 - インダノン) - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン) 誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物;

11) 1) ~ 10) のいずれか1項記載の(1 - インダノン) - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン) 誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物を含有してなる医薬組成物;

12) シグマ受容体結合剤である11)記載の医薬組成物;

13) シグマ受容体拮抗剤又はシグマ受容体活性化剤である11)記載の医薬組成物;

14) シグマ受容体作動性の医薬が有効な疾患の予防・治療・改善剤である11)記載の医薬組成物;

15) シグマ受容体拮抗作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤である11)記載の医薬組成物;

20

16) シグマ受容体活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤である11)記載の医薬組成物;

17) 精神障害の予防・治療・改善剤である11)記載の医薬組成物;

18) 精神障害が、脳血管性痴呆及び/又は老人性痴呆に伴う障害、精神分裂病、情緒障害、うつ病、神経症、心身症及び不安症から選択される1種以上である17)記載の医薬組成物;

19) 脳血管性痴呆及び/又は老人性痴呆に伴う障害が、攻撃的行為、精神興奮、徘徊、せん妄、幻覚及び多動から選択される1種以上である18)記載のシグマ受容体結合剤;

20) 知的機能改善剤である11)記載の医薬組成物;

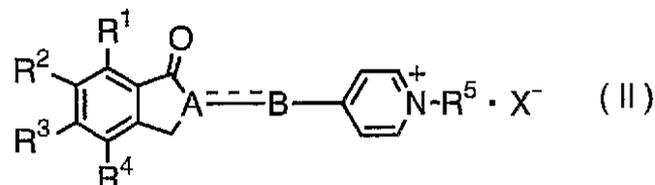
30

21) アセチルコリンエステラーゼ阻害剤である11)記載の医薬組成物;

22) 老人性痴呆、脳血管性痴呆、注意欠陥多動障害、緑内障、重症筋無力症、偏頭痛の予防・治療・改善剤である11)記載の医薬組成物;

23) 老人性痴呆症が、アルツハイマー型痴呆である21)記載の医薬組成物;

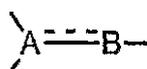
24) 式



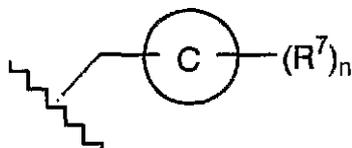
40

〔式(II)中、(R¹、R²、R³およびR⁴は同一又は相異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトリル基、置換されていてもよいC₁ - 6アルキル基、置換されていてもよいC₃ - 8シクロアルキル基、置換されていてもよいC₁ - 6アルコキシ基、置換されていてもよいC₃ - 8シクロアルコキシ基、置換されていてもよいC₁ - 6アシル基、置換されていてもよいC₁ - 6アルコキシカルボニル基、置換されていてもよいC₁ - 6アルキルアミノカルボニルオキシ基、置換されていてもよいジ(C₁ - 6アルキル)アミノカルボニルオキシ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアミド基、メルカプト基又は置換されていてもよいC₁ - 6チオアルコキシ基を示し、さらにR¹とR²又はR²とR³又はR³とR⁴で脂肪環、芳香環、複素環又はアルキレンジオキシ環を形成してもよい; 部分構造

50



は、 $>C=CH-(CH_2)_m-$ 又は $>C(R^6)-(CH_2)_m-$ で表される基を示す；
 m は 0 又は 1 ~ 5 の整数を示す； R^6 は水素原子を示す。) で表される基から選ば
 れたいずれかの基を示す； R^5 は水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基
 、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニ
 ル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、2, 2 - (アルキレンジオキシ
) エチル基又は式



10

(式中、 C 環はベンゼン環、脂肪環又は複素環を示す； R^7 はそれぞれ同一又は相異な
 って水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトリル基、置換されていてもよい C_{1-6} アル
 キル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アル
 キニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アル
 コキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシアルコキシ基、置換され
 てもよいアリールオキシ基、置換されていてもよいアラルキルオキシ基等を示し、さら
 に、 R^7 は 2 つの R^7 どうしで脂肪環、芳香環、複素環又はアルキレンジオキシ環を形
 成してもよい； n は 1 ~ 5 の整数を示す。) で表される基を示す。) で表される (1 -
 インダノン) - ピリジニウム誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和
 物を還元剤を用いて還元し、次いで酸化剤を用いて酸化することを特徴とする、8) 記載
 の (1 - インダノン) - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン) 誘導体もしくはその
 薬理的に許容される塩又はそれらの水和物の製造法；

20

25) 還元剤が、水素化ホウ素ナトリウムであり、酸化剤が、二酸化マンガン、クロム酸
 化剤又はスワン酸化剤である 24) 記載の (1 - インダノン) - (1, 2, 3, 6 - テト
 ラヒドロピリジン) 誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物の製造
 法；

26) 8) 記載の (1 - インダノン) - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン) 誘導
 体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物を塩基と反応させ、次いで求電
 子試薬を用いて求電子反応させることを特徴とする 9) 記載の (1 - インダノン) - (1
 , 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン) 誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそ
 れらの水和物の製造法；

30

27) 塩基が、リチウムジイソプロピルアミド (LDA) 又は、リチウムビス(トリメチ
 ルシリル)アミドである、26) 記載の (1 - インダノン) - (1, 2, 3, 6 - テトラ
 ヒドロピリジン) 誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物の製造法
 ；

28) 求電子試薬が、 N - クロロコハク酸イミド、 N - ブロモコハク酸イミド、 N - ヨー
 ドコハク酸イミド、(10 - カンファースルホニル)オキサジリジン、ヨードメタン、又は
 アジ化ナトリウムである請求項 26) 記載の (1 - インダノン) - (1, 2, 3, 6 - テ
 ラヒドロピリジン) 誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物の製
 造法である、26) 記載の (1 - インダノン) - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジ
 ン) 誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物の製造法；

40

29) 求電子試薬が、フッ素化剤である、26) ~ 28) のいずれか 1 項記載の (1 - イン
 ダノン) - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン) 誘導体もしくはその薬理的に許
 容される塩又はそれらの水和物の製造法；

30) フッ素化剤が、 N - フルオロベンゼンスルホンイミド、3 - シクロヘキシル - 2 -
 フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 1, 2 - ベンズイソチ
 アゾール、2 - フルオロ - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 2 - ベンズイソチ
 アゾール - 1, 1 - ジオキシド、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド、 N 、 N - ジエチル

50

- 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロピルアミン、フッ化水素、テトラアルキルアンモニウムフルオリド、フッ化カリウム、フッ化セシウム、又はフッ化水素 - ピリジンである 29) 記載の (1 - インダノン) - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン) 誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物の製造法;

31) 1) ~ 10) のいずれか 1 項記載の (1 - インダノン) - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン) 誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物の薬理学上の有効量を患者に投与して、シグマ受容体結合作用及び/又はアセチルコリンエステラーゼ阻害作用が有効な疾患を予防・治療・改善する方法;

32) 1) ~ 10) のいずれか 1 項記載の (1 - インダノン) - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン) 誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物を、シグマ受容体結合作用及び/又はアセチルコリンエステラーゼ阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療・改善剤の製造に用いることに関する。

10

以下に、本願明細書において記載する記号、用語等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

前記式 (I) において、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等の原子をいい、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子である。

前記式 (I) における「C₁₋₆ アルキル基」とは、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を意味し、好ましい基としてはメチル基、エチル基、n - プロピル基、i - プロピル基、n - ブチル基、i - ブチル基、t - ブチル基、n - ペンチル基、i - ペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、1 - メチルプロピル基、1 - エチルプロピル基、1 - メチルブチル基、2 - メチルブチル基等の直鎖又は分枝状アルキル基があげられ、より好ましくはメチル基、エチル基、n - プロピル基、i - プロピル基、2 - メチル - 1 - プロピル基、t - ブチル基等である。

20

前記式 (I) における「C₃₋₈ シクロアルキル基」とは、炭素数 3 ~ 8 の環状アルキル基を意味し、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等である。

前記式 (I) における「C₁₋₆ アルコキシ基」における好ましい基としては、メトキシ基、エトキシ基、n - プロポキシ基、i - プロポキシ基、n - ブトキシ基、i - ブトキシ基、t - ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の直鎖又は分枝状アルコキシ基が挙げられる。また、「置換されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ基」における当該「置換基」における好ましい基としては、水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、ニトロ基等が挙げられる。

30

前記式 (I) における「C₃₋₈ シクロアルコキシ基」における好ましい基としては、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基があげられ、より好ましくは、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基である。

前記式 (I) における「C₁₋₆ アシル基」とは、炭素数 1 ~ 6 の脂肪酸から誘導される直鎖又は分枝状アシル基を意味し、好ましい基としてはホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等が挙げられる。

40

前記式 (I) における「C₁₋₆ アルコキシカルボニル基」における好ましい基としてはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n - プロポキシカルボニル基、i - プロポキシカルボニル基、n - ブトキシカルボニル基、i - ブトキシカルボニル基、tert - ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等があげられ、好ましくはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n - プロポキシカルボニル基、i - プロポキシカルボニル基等が挙げられる。

前記式 (I) において、「C₁₋₆ アルキルアミノカルボニルオキシ基」および「ジ (C₁₋₆ アルキル) - アミノカルボニルオキシ基」における好ましい基としては、メチルア

50

ミノカルボニルオキシ基、エチルアミノカルボニルオキシ基、*n*-プロピルアミノカルボニルオキシ基、*i*-プロピルアミノカルボニルオキシ基、*n*-ブチルアミノカルボニルオキシ基、*i*-ブチルアミノカルボニルオキシ基、*tert*-ブチルアミノカルボニルオキシ基、*n*-ペンチルアミノカルボニルオキシ基、*i*-ペンチルアミノカルボニルオキシ基、ネオペンチルアミノカルボニルオキシ基、ヘキシルアミノカルボニルオキシ基、1-メチルプロピルアミノカルボニルオキシ基、1-メチルブチルアミノカルボニルオキシ基、2-メチルブチルアミノカルボニルオキシ基、ジメチルアミノカルボニルオキシ基、ジエチルアミノカルボニルオキシ基、ジ-(*n*-プロピル)-アミノカルボニルオキシ基、ジ-(*i*-プロピル)-アミノカルボニルオキシ基、ジ-(*n*-ブチル)-アミノカルボニルオキシ基、ジ-(*i*-ブチル)-アミノカルボニルオキシ基、ジ-(*tert*-ブチル)-アミノカルボニルオキシ基、ジ-(*n*-ペンチル)-アミノカルボニルオキシ基、ジ-(*i*-ペンチル)-アミノカルボニルオキシ基、ジ-(ネオペンチル)-アミノカルボニルオキシ基、ジ-(*n*-ヘキシル)-アミノカルボニルオキシ基、ジ-(1-メチルプロピル)-アミノカルボニルオキシ基、ジ-(1-メチルブチル)-アミノカルボニルオキシ基、ジ-(2-メチルブチル)-アミノカルボニルオキシ基等が挙げられる。

10

前記式(I)における「置換されていてもよいアミノ基」とは、窒素原子がC₁₋₆アルキル基、スルホン酸残基等の基で置換されていてもよいアミノ基を意味し、さらに、当該アミノ基には環状のアミノ基も含まれる。当該「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えばアミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ピロリジニル基、ピラゾリニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、アセタミド基、プロピオンアミド基、メタンスルホニルアミド基、エタンスルホニルアミド基、トルエンスルホニルアミド基、N-メチルアセタミド基等が挙げられる。

20

前記式(I)における「置換されていてもよいアミド基」とは、窒素原子がC₁₋₆アルキル基等の基で置換されていてもよいアミド基を意味し、さらに、当該アミド基には環状アミンのアミド基も含まれる。当該「置換されていてもよいアミド基」としては、例えばアミド基、N-メチルアミド基、N,N-ジメチルアミド基、N-エチルアミド基、N,N-ジエチルアミド基、N-メチル-N-エチルアミド基、ピロリジニルカルボニル基、ピラゾリニルカルボニル基、ピペリジニルカルボニル基、ピペラジニルカルボニル基等が挙げられる。

前記式(I)における「C₁₋₆チオアルコキシ基」とは、前記定義におけるC₁₋₆アルキル基に同意義の基が硫黄原子に結合した基を意味し、例えばメチルチオ基(-SCH₃)、エチルチオ基(-SC₂H₅)等が挙げられる。

30

前記式(I)において、「脂肪環」とは、特に限定されないが、好ましくは、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環等があげられ、「芳香環」における好ましい例としては、フラン環、チオフェン環、ピロール環、イミダゾール環、オキサゾール環、チアゾール環、トリアゾール環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、ジオキサン環、ジオキソラン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、チオモルホリン環等が挙げられる。

また、さらに、「R¹とR²又はR²とR³又はR³とR⁴どうしでアルキレンジオキシ環を形成」した場合における好ましい例としては、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基等が挙げられる。

40

前記式(I)において、*m*における好ましい数としては、0又は1~5の整数であり、より好ましくは0又は1~3の整数であり、さらに好ましくは0又は1~2の整数であり、もっとも好ましくは0又は1である。*n*における好ましい数としては、0又は1~3の整数であり、より好ましくは1又は2である。

前記式(I)において、「C₂₋₆アルケニル基」とは、炭素数が2~6個のアルケニル基をいい、例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基等の直鎖状又は分枝鎖状のC₂₋₆アルケニル基があげられ、好ましくはビニル基、アリル基、イソプロペニル基である。

50

前記式 (I) において、「 C_{2-6} アルキニル基」とは、炭素数が 2 ~ 6 個のアルキンから誘導されるアルキニル基をいい、好ましい基としてはエチニル基、1 - プロピニル基、2 - プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等の直鎖状又は分子鎖状の C_{2-6} アルキニル基等が挙げられる。

前記式 (I) において、「2, 2 - (アルキレンジオキシ) エチル基」とは、エチル基の末端炭素原子が環状アルキレンジオキシ基で置換された基 (アセタール基) を意味し、好ましい基としては、2, 2 - (エチレンジオキシ) エチル基 [別名: (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) メチル基]、2, 2 - (プロピレンジオキシ) エチル基 [別名: (1, 3 - ジオキサソ - 2 - イル) メチル基]、2, 2 - (ブチレンジオキシ) エチル基 [別名: (1, 3 - ジオキセパン - 2 - イル) メチル基] 等があげられ、より好ましくは 2, 2 - (エチレンジオキシ) エチル基である。

10

前記式 (I) において、「複素環」とは、窒素原子、硫黄原子、酸素原子等のヘテロ原子を 1 ~ 4 個含む環を意味し、「5 ~ 14 員芳香族複素環」および「5 ~ 10 員非芳香族複素環」が含まれる。当該「複素環」における好ましい環としては、ピロール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピラゾール、イミダゾール、インドール、イソインドール、インドリジン、プリン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、フタラジン、ナフチリジン、キソキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、イミダゾトリアジン、ピラジノピリダジン、アクリジン、フェナントリジン、カルバゾール、カルバゾリン、ペリミジン、フェナントロリン、フェナシン、チオフエン、ベンゾチオフエン、フラン、ピラン、シクロペンタピラン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、チアゾール、イソチアゾール、ベンズチアゾール、ベンズチアジアゾール、フェノチアジン、イソキサゾール、フラザン、フェノキサジン、ピラゾロオキサゾール、イミダゾチアゾール、チエノフラン、フロピロール、ピリドオキサジン環等の芳香族複素環や、ピロリジン、ピロリン、ペペリジン、ペペラジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、モルフォリン、テトラヒドロピラン、アジリジン、オキシラン、オキサチオラン、フタルイミド、スクシンイミド環等の非芳香族複素環等があげられ、より好ましくはピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ペペリジン、ペペラジン、モルフォリン環である。

20

前記式 (I) において、C 環における最も好ましい環としては、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ペペリジン、ペペラジン、モルフォリン、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン環が挙げられる。

30

前記式 (I) における「 C_{1-6} アルコキシアルコキシ基」とは、前記定義における C_{1-6} アルコキシ基に同意義の基にさらに「 C_{1-6} アルコキシ基」が結合した基を意味し、例えばメトキシメトキシ基、メトキシエトキシ基、メトキシプロポキシ基、エトキシメトキシ基、エトキシエトキシ基、エトキシプロポキシ基、プロポキシプロポキシ基等が挙げられる。

前記式 (I) において、「アリールオキシ基」における「アリール基」とは、芳香環を構成した炭化水素環基を意味し、例えばフェニル基、インデニル基、ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、アンスニル基、フェナントレニル基等の単環式、二環式又は三環式のアリール基があげられ、当該「アリールオキシ基」における好ましい基としては、フェノキシ基、ナフチルオキシ基等が挙げられる。

40

また、前記式 (I) において、「アラルキルオキシ基」とは、前記アリール基に同意義の基が C_{1-6} アルキル基と結合し、当該アリールアルキル基がさらに酸素原子と結合した基を意味し、好ましくはベンジルオキシ基、フェニルエトキシ基、フェニルプロポキシ基、ナフチルメトキシ基等である。

本願明細書における「置換されていてよい」で示される当該「置換基」としては、例えばハロゲン原子、水酸基、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシアルコキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、シアノ C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ

50

基、シアノ C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アシル基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアミド基、メルカプト基、 C_{1-6} チオアルコキシ基等

があげられ、好ましくはハロゲン原子、水酸基、ニトリル基である。
本発明に係るシグマ受容体結合剤及び/又はアセチルコリンエステラーゼ阻害剤に含有される(1-インダノン)-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン)誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物は、特に限定されないが、その好ましい例としては、例えば、

(1) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、

(2) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、

(3) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

から選ばれた一種である(1-インダノン)-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン)誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物が挙げられる。

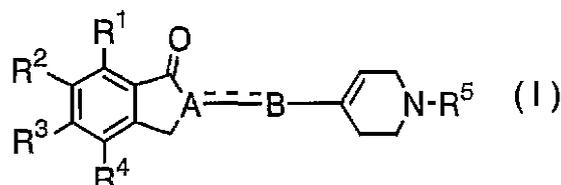
尚、本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。さらに結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの単一結晶形又はいずれかの結晶形の混合物であってもよく、無水物以外に水和物であってもよい。

本願明細書中における「薬理的に許容される塩」とは、本発明に係るシグマ受容体結合作用及び/又はアセチルコリンエステラーゼ阻害作用に含まれる化合物と薬理的に許容される塩を形成するものであれば特に限定されないが、好ましくはハロゲン化水素酸塩(例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等)、無機酸塩(例えば硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩等)有機カルボン酸塩(例えば酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩等)、有機スルホン酸塩(例えばメタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等)、アミノ酸塩(例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等)、四級アミン塩、アルカリ金属塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩等)、アルカリ土類金属塩(マグネシウム塩、カルシウム塩等)等が挙げられる。当該「薬理的に許容される塩」として、より好ましくは塩酸塩、シュウ酸塩等である。

(1-インダノン)-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン)誘導体の製造法

本発明に係る(1-インダノン)-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン)誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物は、種々の方法で製造することができ、代表的な方法として、例えば以下の方法が挙げられる。本発明に係る化合物がこれ以外の方法によっても製造可能であることは言うまでもない。

式



〔式(I)中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、同一又は相異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトリル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アシル基

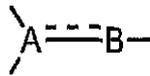
10

20

30

40

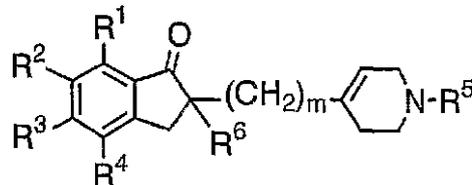
50



は前記定義に同意義を示す。

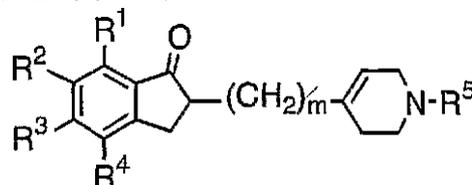
ここで還元反応は、例えば J. Med. Chem., 33, 3133 (1990)、J. Heterocycl. Chem., 30, 445 (1993)、や J. Med. Chem., 37, 151 (1994)、等に記載された方法に準じて行うことが出来る。還元剤としては種々の試薬が使用出来るが、好ましくは含ホウ素系還元試薬であり、特に好ましくは水素化ホウ素ナトリウムである。酸化反応は、例えば J. Org. Chem., 55, 4767 (1990)、Synlett, 1991, 361、Tetrahedron, 50, 13199 (1994)、J. Org. Chem., 60, 7272 (1995)、Synth. Commun., 27, 1643 (1997)、や J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1999, 3455、等に記載された方法に準じて行うことが出来る。酸化剤としては種々の試薬が使用出来るが、好ましくは二酸化マンガン、クロム酸 - ピリジン、ピリジニウムクロクロメート、ピリジニウムジクロクロメート等のクロム酸系酸化剤、又はスワン酸化剤である。

式

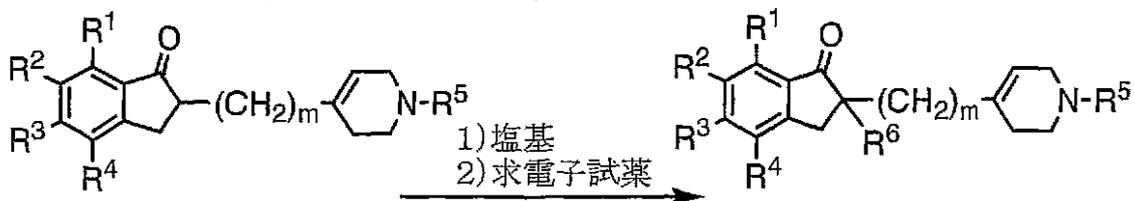


〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および m は前記定義に同意義を示す； ただし、 R^6 は水素原子の場合は除かれ、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ニトリル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、シアノ C_{1-6} アルキル基、アミノ C_{1-6} アルキル基、ニトロ基、アジド基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいカルボキシ基、メルカプト基又は C_{1-6} チオアルコキシ基である〕で表される (1-インダノン) - (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン) 誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物の場合は、例えば、特開平 9 - 268176、特開 2000 - 319257、特開 2000 - 319258 及び / 又は特開 2001 - 139547 等に従って製造することが出来る。

即ち、前記反応によって製造出来る式



で表される化合物を塩基と反応させた後、対応する求電子試薬を反応させ、必要に応じてその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物にすることによって製造出来る。本反応を化学反応式で表せば、以下の通りである。



式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および m は前記定義に同意義を示す； ただし、 R^6 が水素原子の場合を除く。

塩基としては特に限定されないが、通常、リチウムジイソプロピルアミド (LDA)、又は、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドである。また、求電子試薬も特に限定され

ないが、例えば、N - クロロコハク酸イミド等の塩素化試薬、N - ブロモコハク酸イミド等の臭素化試薬、N - ヨードコハク酸イミド等のヨウ素化試薬、(10 - カンファースルホニル)オキサジリジン等の水酸基導入試薬、ヨードメタン等のハロゲン化アルキル、アジ化ナトリウム等のアジド化試薬、又は、フッ素化剤が挙げられる。尚、フッ素化剤は、例えば、N - フルオロベンゼンスルホンイミド(NFSI, CAS登録番号[133745-75-2])、3 - シクロヘキシル - 2 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 1, 2 - ベンズイソチアゾール(CMIT-F, CAS登録番号[186806-24-6], [196106-79-3])、2 - フルオロ - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 1, 1 - ジオキシド(CAS登録番号[124170-23-6])、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド(DAST, CAS登録番号[38078-09-0])、N, N - ジエチル - 1, 1, 2, 3, 3 - ヘキサフルオロプロピルアミン(石川試薬)、フッ化水素、テトラアルキルアンモニウムフルオリド、フッ化カリウム、フッ化セシウム、又はフッ化水素 - ピリジン(オラー試薬)等が挙げられ、好ましくは、N - フルオロベンゼンスルホンイミド、又は3 - シクロヘキシル - 2 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 1, 2 - ベンズイソチアゾールである。

前記反応における原料化合物は塩や水和物を形成していてもよく、反応を阻害しないものであれば特に限定されない。また、本発明に係る(1 - インダノン) - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン)誘導体がフリー体として得られる場合は、常法に従って塩の状態に変換することができ、また、当該化合物の異性体は、通常分離手段(例えば再結晶、クロマトグラフィー等)を用いることにより精製し、単離することができる。光学活性体が必要な場合には、例えば、ラセミ体を光学分割する方法や、光学活性な試薬(例えばフッ素化剤等)を用いる方法等により得ることができる。

本発明に係る(1 - インダノン) - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン)誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物は、極めて優れたシグマ受容体結合作用を有しているが、同時に極めて優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害活性をも有している。

本発明に係るシグマ受容体結合作用及び/又はアセチルコリンエステラーゼ阻害作用は、通常の方法により製剤化が可能であり、好ましい剤形としては、例えば、錠剤、フィルム錠や糖衣錠等の被覆錠剤、細粒剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等が挙げられる。製剤化には、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合し、例えば、通常用いられる賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを添加して常法により製剤化を行う。これらの成分としては、例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアрилアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などが挙げられる。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロ

10

20

30

40

50

ース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜腦、桂皮末等が用いられる。もちろん、これらの添加剤成分に限定される訳ではないことは言うまでもない。

経口製剤は、例えば、有効成分である化合物もしくはその薬理的に許容される塩又はこれらの水和物と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。錠剤・顆粒剤の場合には、糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支え～ロップ剤や注射用製剤等の場合は、pH調整剤、溶解剤、等張化剤等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。また、外用剤の場合は、特に製法が限定されず、常法により製造することができる。使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能で、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができる。さらに、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。本発明に係るシグマ受容体結合剤の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて異なるが、通常、成人の場合は1日あたり経口投与で約30 μ g～10g、好ましくは100 μ g～5g、さらに好ましくは100 μ g～100mgを、注射投与で約30 μ g～1g、好ましくは100 μ g～500mg、さらに好ましくは100 μ g～30mgをそれぞれ1回又は数回に分けて投与する。

本発明に係る(1-インダノン)-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン)誘導體もしくはその薬理的に許容される塩又はこれらの水和物を有効成分としてなる医薬組成物のシグマ受容体結合剤としての有用性を示す為、以下に効果例としてシグマ受容体結合実験例を挙げる。また、これらの化合物は、同時にアセチルコリンエステラーゼ阻害活性も有しており、その効果例も以下に示す。本発明化合物の用途がこれらに限定されないことは言うまでもない。

シグマ受容体結合実験

(1) レセプターの調製

Weberらの方法(Proc. Natl. Acad. Sci. 83, 8784-8788, 1986)に準拠した以下の方法により行った。雄性モルモット(Crj, Hartley, 日本チャールスリパー)10匹(体重234g～260g)を断頭放血致死させ、速やかに脳を摘出し、組織に対し10倍量の50mM Tris-HCl(pH7.4)を加え、テフロン式ホモジナイザーでホモジナイズした後、4、50000xgで20分遠心した。さらに、同一条件で1回洗浄し、得られた粗膜画分を測定に供した。

(2) 測定方法

被検物質として下記の実施例2及び3に示したインダノン誘導體を各々使用し、対照物質としては塩酸ドネペジル(1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン塩酸塩)を用いて同様の実験を行った。

アッセイチューブ(第一チューブ、DRL)に、被検物質溶液を0.1mL、50mM Tris-HCl buffer(pH7.4)0.3mL、³H-DTG溶液(3.2nM)0.1mLおよびレセプター(モルモット脳粗膜画分, 5mg tissue)0.5mLを加え、25で1時間インキュベートした。インキュベート後、0.3%エチ

10

20

30

40

50

レンイミン処理した濾紙 (GF/B, Whatman) を用い濾過したのち、濾紙を放射能測定用のバイアルビンに移し、液体シンチレーター (Atomlight, PACKARD) 5 mL を加え混和した後、液体シンチレーションカウンター (1500型, PACKARD) を用い放射エネルギーを測定 (2分間) した。なお、被験物質非存在下での特異的結合量を求めるため、被験物質の代わりに50% DMSO溶液を、非特異的結合量を求めるため、被験物質の代わりにHaloperidol溶液 (100 μM) を加え同様の操作を行った。

(3) 阻害率の算出

各濃度における被験物質の阻害率は、被験物質存在下での特異的結合量と非存在下での特異的結合量との比より算出した。Dose-response curveは、被験物質存在下での特異的結合量と非存在下での特異的結合量との比をlogit変換した後、各濃度の常用対数値に対してプロットするlogit-logモデルにあてはめ回帰した。IC₅₀ (³H-DTGとモルモット脳粗膜画分の結合を50%阻害する被験物質濃度) 値は、得られた回帰式より算出した。

本発明に係る化合物のシグマ受容体阻害率 (IC₅₀) は以下の如くである。

表1

被検化合物	シグマ受容体阻害率 IC ₅₀ (nM)
実施例 2	5.0
実施例 3	4.7
*) 対照物質	18.7

*) 対照物質: 塩酸ドネペジル

本発明により、新規なシグマ受容体結合剤を提供することができた。本発明に係る (1-インダノン) - (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン) 誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物を有効成分としてなる医薬組成物が、シグマ受容体が関与する疾患の治療・予防剤として有用であり、シグマ受容体拮抗作用又は活性化作用が有効な疾患の治療・予防剤として有用であることは明らかである。

従って、本発明に係るシグマ受容体結合剤は、抗精神病薬として有用であるほか、精神分裂病、うつ、不安症の治療・予防剤および知的機能改善剤として有用である。また、本発明に係るシグマ受容体拮抗剤は副作用、投与回数、投与形態等の点でも極めて優れている。

アセチルコリンエステラーゼ阻害活性実験

アセチルコリンエステラーゼ源として、ラット脳ホモジェネートを用いて、Ellmanらの方法 (Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres, V., Featherstone, R. M.; Biochem. Pharmacol., 7, 88-95, 1961) に準拠してエステラーゼ活性を測定した。DTNB [5, 5'-ジチオビス (2-ニトロ安息香酸)]、基質としてのアセチルチオコリン及び被検化合物中にラット脳ホモジェネートを添加し、インキュベーション後、産生したチオコリンがDTNBと反応し、生じる黄色産物を412 nmにおける吸光度変化として測定し、アセチルコリンエステラーゼ活性を求めた。各被検化合物のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を、50%阻害濃度 (IC₅₀) として求めた。

尚、被検物質として下記の実施例1及び3に示したインダノン誘導体を各々蒸留水又はエタノールに溶解して使用し、対照物質としては塩酸ドネペジル (1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン塩酸塩) を用いて同様の実験を行った。

本発明に係る化合物のアセチルコリンエステラーゼ阻害率 (IC₅₀) は以下の如くである。

表2

被検化合物	アセチルコリンエステラーゼ阻害率 IC ₅₀ (nM)
実施例 1	4.2
実施例 3	0.4
*) 対照物質	3.9

*) 対照物質: 塩酸ドネペジル

本発明に係る(1-インダノン)-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン)誘導体もしくはその薬理的に許容される塩又はそれらの水和物を有効成分としてなる医薬組成物が、優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有し、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用が有効な疾患の治療・予防剤として有用であることは明らかである。即ち、アルツハイマー型痴呆やその他の老人性痴呆、脳血管性痴呆、注意欠陥多動障害、緑内障、重症筋無力症、偏頭痛の予防・治療・改善剤としても有用である。

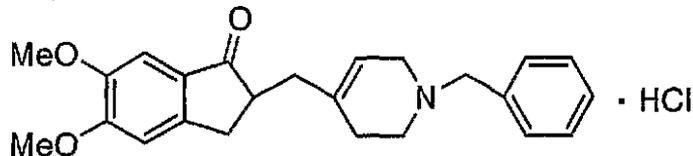
10

実施例

以下の実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明は、これらに限定される訳ではない。

実施例 1 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩の合成

20



特開平11-263774の実施例に従って得た臭化1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピリジニウム0.20gをエタノール10mlに溶解し、(90%)水素化ホウ素ナトリウム0.13gを加えた。室温にて2時間攪拌後、氷冷下、酢酸を加えpH6-7に調整してから減圧濃縮した。これを酢酸エチルと飽和炭酸ナトリウム水溶液にて抽出し、さらに有機層を飽和食塩水にて洗浄した。乾燥(MgSO₄)後、減圧濃縮して得られた残渣を分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール系)にて精製し、淡黄オイル90mgを得た。これを塩化メチレン6mlに溶解し、二酸化マンガン0.45gを加えた。2時間攪拌後、さらに二酸化マンガン0.45gを加え一晩攪拌した。固形物を濾別後、濾液を減圧濃縮し、分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール系)にて精製し、淡黄オイルの標題化合物(遊離体)41mgを得た。(2工程総収率; 25%)

30

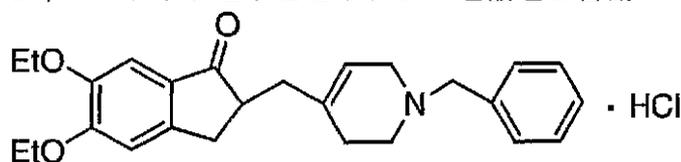
¹H-NMR(400MHz:CDCl₃): 1.96-2.23(3H, m), 2.59(2H, bt, J=5.6Hz), 2.65-2.87(3H, m), 3.00(2H, bs), 3.18(1H, dd, J=7.2Hz, J=17.2Hz), 3.60(2H, s), 3.91(3H, s), 3.97(3H, s), 5.44(1H, bs), 6.86(1H, s), 7.18(1H, s), 7.24-7.38(5H, m).

40

これを常法により塩酸塩とし、エタノール/t-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS: m/z = 378 (M + H⁺).

実施例 2 1-ベンジル-4-[(5,6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩の合成



50

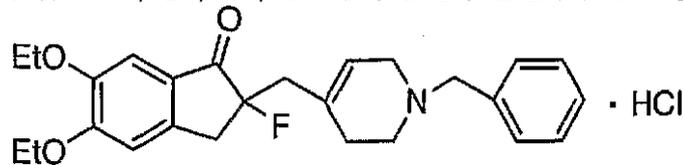
実施例 1 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。（2工程総収率；43%）

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz : CDCl_3) : 1.46 (3H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 1.51 (3H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 1.95 - 2.22 (3H, m), 2.52 - 2.84 (3H, m), 3.15 (1H, dd, $J = 7.2 \text{ Hz}$, $J = 17.2 \text{ Hz}$), 3.59 (2H, s), 4.11 (2H, q, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 4.17 (2H, q, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 5.43 (1H, bs), 6.83 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.24 - 7.37 (5H, m).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール / t-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS : $m/z = 406$ ($M + H^+$).

実施例 3 1-ベンジル-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩の合成



以下の反応は窒素雰囲気で行った。

1-ベンジル-4-[(5,6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン 0.30 g をテトラヒドロフラン (THF) 10 ml に溶解し、 -78°C に冷却後、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (1.0 M THF 溶液) 1.11 ml を注入した。30分間かけて -78°C から -10°C まで昇温した後、再び -78°C に冷却し、N-フルオロベンゼンスルホンイミド 0.35 g の THF 5 ml 溶液を注入した。 -78°C から徐々に室温まで昇温し、一晩攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH-シリカゲル ; n-ヘキサン / 酢酸エチル系) にて精製し、淡黄オイルとして標題化合物 (遊離体) 0.24 g (77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz : CDCl_3) : 1.47 (3H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 1.52 (3H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 2.03 - 2.58 (5H, m), 2.76 (1H, t, $J = 14.4 \text{ Hz}$), 2.90 - 3.03 (2H, m), 3.17 (1H, dd, $J = 17.6 \text{ Hz}$, $J = 22.4 \text{ Hz}$), 3.39 (1H, dd, $J = 11.2 \text{ Hz}$, $J = 17.6 \text{ Hz}$), 3.55 (2H, s), 4.10 (2H, q, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 4.18 (2H, q, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 5.48 (1H, bs), 6.80 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.22 - 7.34 (5H, m).

これを常法により塩酸塩とし、エタノール / t-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

ESI-MS : $m/z = 424$ ($M + H^+$).

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
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 27/06	(2006.01)	A 6 1 P	27/06
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1

(72)発明者 小笹 貴史
茨城県筑波郡谷和原村絹の台 6 - 1 8 - 7

(72)発明者 山西 嘉晴
茨城県龍ヶ崎市松葉 3 - 2 - 4

審査官 瀬下 浩一

(56)参考文献 特開平 0 2 - 1 6 9 5 6 9 (J P , A)
特開 2 0 0 0 - 3 1 9 2 5 7 (J P , A)
特開 2 0 0 0 - 3 1 9 2 5 8 (J P , A)
特開 2 0 0 1 - 1 3 9 5 4 7 (J P , A)
特開平 1 1 - 3 4 9 4 8 1 (J P , A)
特表平 0 6 - 5 0 4 9 8 0 (J P , A)
KOKI KATO , NEUROSCIENCE LETTERS , 1 9 9 9 年 , V1.260 , P5-8

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C07D 211/00-211/98
A61K 31/00-31/80
CABIus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)