

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5185120号
(P5185120)

(45) 発行日 平成25年4月17日(2013.4.17)

(24) 登録日 平成25年1月25日(2013.1.25)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 211/38 (2006.01)	C O 7 D 211/38
C O 7 D 295/18 (2006.01)	C O 7 D 295/18 C S P A
C O 7 D 265/30 (2006.01)	C O 7 D 265/30
A 6 1 K 51/00 (2006.01)	A 6 1 K 49/02 A
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377

請求項の数 29 (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-531328 (P2008-531328)	(73) 特許権者	390033008
(86) (22) 出願日	平成18年9月14日 (2006.9.14)		ジヤンセン・ファーマシューチカ・ナム ローゼ・フェンノートシャツプ
(65) 公表番号	特表2009-508864 (P2009-508864A)		JANSSEN PHARMACEUTI CA NAAMLOZE VENNOOT SCHAP
(43) 公表日	平成21年3月5日 (2009.3.5)		ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト ウルンホウトセバーク30
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/035877	(74) 代理人	110000741
(87) 国際公開番号	W02007/035425		特許業務法人小田島特許事務所
(87) 国際公開日	平成19年3月29日 (2007.3.29)	(72) 発明者	アリソン, プレット・デイ
審査請求日	平成21年5月20日 (2009.5.20)		アメリカ合衆国カリフォルニア州9201 4デルマル・カミニトセドロス2741
(31) 優先権主張番号	60/717, 659		
(32) 優先日	平成17年9月16日 (2005.9.16)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒスタミンH3受容体のモジュレーターとしてのシクロプロピルアミン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-メタノン、(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-[4-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-メタノン、(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-(4-チオモルホリン-4-イルメチル-フェニル)-メタノンおよび(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-[4-(2-ヒドロキシメチル-モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-メタノンならびにその鏡像異性体、水和物、溶媒和物および製薬学的に許容しうる塩よりなる群から選択される化合物。

【請求項2】

(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-メタノンまたはその鏡像異性体、水和物、溶媒和物もしくは製薬学的に許容しうる塩である化合物。

【請求項3】

(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-[4-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-メタノンまたはその鏡像異性体、水和物、溶媒和物もしくは製薬学的に許容しうる塩である化合物。

【請求項4】

(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-(4-チオモルホリン-4-イルメチル-フェニル)-メタノンまたはその鏡像異性体、水和物、溶媒和物もしくは製薬学的

に許容しうる塩である化合物。

【請求項 5】

(4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [4 - (2 - ヒドロキシメチル - モルホリン - 4 - イルメチル) - フェニル] - メタノンまたはその鏡像異性体、水和物、溶媒和物もしくは製薬学的に許容しうる塩である化合物。

【請求項 6】

(4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - メタノンおよび (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - メタノン 2 塩酸塩である化合物。

【請求項 7】

(4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - メタノンである化合物。

【請求項 8】

(4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - メタノン 2 塩酸塩である化合物。

【請求項 9】

(4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - メタノクエン酸塩である化合物。

【請求項 10】

(4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [4 - (4 - フルオロ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - メタノクエン酸塩、(4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (4 - チオモルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - メタノクエン酸塩もしくは (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [4 - (2 - ヒドロキシメチル - モルホリン - 4 - イルメチル) - フェニル] - メタノクエン酸塩である化合物。

【請求項 11】

製薬学的に許容しうる担体と、(4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - メタノン、(4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [4 - (4 - フルオロ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - メタノン、(4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (4 - チオモルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - メタノンおよび (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [4 - (2 - ヒドロキシメチル - モルホリン - 4 - イルメチル) - フェニル] - メタノンならびにその鏡像異性体、水和物、溶媒和物および製薬学的に許容しうる塩よりなる群から選択される少なくとも 1 つの化合物の有効量を含んでなる製薬学的組成物。

【請求項 12】

(4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - メタノン、(4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [4 - (4 - フルオロ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - メタノン、(4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (4 - チオモルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - メタノンおよび (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [4 - (2 - ヒドロキシメチル - モルホリン - 4 - イルメチル) - フェニル] - メタノンならびにその鏡像異性体、水和物、溶媒和物および製薬学的に許容しうる塩よりなる群から選択される少なくとも 1 つの化合物を有効成分として含有する、哺乳類における睡眠 / 覚醒および覚醒 / 不眠症障害 (不眠症および時差ぼけ)、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、学習および記憶障害、認知機能障害、片頭痛、神経原性炎症、認知症、軽度認知障害 (前認知症 (pre - dementia))、アルツハイマー病、癲癇、脱力発作を伴うもしくは伴わないナルコレプシー、脱力発作、睡眠 / 覚醒恒常性の障害、突発性傾眠、日中の過度の眠気 (EDS)、概日リズム障害、睡眠 / 疲労障害、疲労、睡眠時無呼吸と関連する眠気、閉経周辺期ホルモン変化に起因する睡眠障害、パーキンソン病関連疲労、MS 関連疲労、鬱病関連疲労、化学療法起因性疲労、摂食障害、肥満症、乗り物酔い、目眩、統合失調症、物質乱

10

20

30

40

50

用、双極性障害、躁病および鬱病を包含する神経障害よりなる群から選択されるCNS障害の処置もしくは予防のための薬剤。

【請求項13】

(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-メタノン、(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-[4-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-メタノン、(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-(4-チオモルホリン-4-イルメチル-フェニル)-メタノンおよび(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-[4-(2-ヒドロキシメチル-モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-メタノンならびにその鏡像異性体、水和物、溶媒和物および製薬学的に許容しうる塩よりなる群から選択される少なくとも1つの化合物を有効成分として含有する、哺乳類における上気道アレルギー反応、喘息、かゆみ、鼻づまりもしくはアレルギー性鼻炎の処置もしくは予防のための薬剤。

10

【請求項14】

a)(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-メタノン、(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-[4-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-メタノン、(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-(4-チオモルホリン-4-イルメチル-フェニル)-メタノンおよび(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-[4-(2-ヒドロキシメチル-モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-メタノンならびにその鏡像異性体、水和物、溶媒和物および製薬学的に許容しうる塩よりなる群から選択される少なくとも1つの化合物、ならびにb)1つもしくはそれ以上のヒスタミンH₁もしくはH₂アンタゴニストの組合せを含んでなる、アレルギー性鼻炎、鼻づまりおよびアレルギー性うっ血(allergic congestion)の処置もしくは予防のための薬剤。

20

【請求項15】

a)(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-メタノン、(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-[4-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-メタノン、(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-(4-チオモルホリン-4-イルメチル-フェニル)-メタノンおよび(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-[4-(2-ヒドロキシメチル-モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-メタノンならびにその鏡像異性体、水和物、溶媒和物および製薬学的に許容しうる塩よりなる群から選択される少なくとも1つの化合物、ならびにb)1つもしくはそれ以上の神経伝達物質再摂取遮断薬の組合せを含んでなる、鬱病、気分障害もしくは統合失調症の処置もしくは予防のための薬剤。

30

【請求項16】

a)(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-メタノン、(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-[4-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-メタノン、(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-(4-チオモルホリン-4-イルメチル-フェニル)-メタノンおよび(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-[4-(2-ヒドロキシメチル-モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-メタノンならびにその鏡像異性体、水和物、溶媒和物および製薬学的に許容しうる塩よりなる群から選択される少なくとも1つの化合物、ならびにb)モダフィニルの組合せを含んでなる、ナルコレプシー、日中の過度の眠気(EDS)、アルツハイマー病、鬱病、注意欠陥障害、MS関連疲労、麻酔後のふらつき(grogginess)、認知障害、統合失調症、脳性麻痺と関連する痙性、加齢に関連した記憶力低下、突発性傾眠もしくは時差ぼけの処置もしくは予防のための薬剤。

40

【請求項17】

PETもしくはSPECTにより検出可能であるように同位体で標識された、(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル

50

) - メタノン、(4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [4 - (4 - フルオロ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - メタノン、(4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (4 - チオモルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - メタノンおよび(4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [4 - (2 - ヒドロキシメチル - モルホリン - 4 - イルメチル) - フェニル] - メタノンよりなる群から選択される化合物。

【請求項 18】

ヒスタミン媒介される障害を研究する方法において、ポジトロン放出断層撮影 (PET) 分子プローブとして使用するための、(4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - メタノン、(4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [4 - (4 - フルオロ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - メタノン、(4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (4 - チオモルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - メタノンおよび(4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [4 - (2 - ヒドロキシメチル - モルホリン - 4 - イルメチル) - フェニル] - メタノンよりなる群から選択される¹⁸F - 標識もしくは¹¹C - 標識化合物。

10

【請求項 19】

トピラメートをさらに含んでなる請求項 11 に記載の製薬学的組成物。

【請求項 20】

(4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - メタノン、(4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [4 - (4 - フルオロ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - メタノン、(4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (4 - チオモルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - メタノンおよび(4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - [4 - (2 - ヒドロキシメチル - モルホリン - 4 - イルメチル) - フェニル] - メタノンならびにその製薬学的に許容しうる塩よりなる群から選択される化合物を有効成分として含有する、ヒスタミン H₃ 受容体活性により媒介される疾患を治療もしくは予防するための薬剤。

20

【請求項 21】

疾患が認知障害、睡眠障害および精神障害よりなる群から選択される請求項 20 に記載の薬剤。

【請求項 22】

疾患が認知症、アルツハイマー病、認知機能障害、軽度認知障害、前認知症、注意欠陥多動性障害、注意欠陥障害ならびに学習および記憶障害よりなる群から選択される請求項 20 に記載の薬剤。

30

【請求項 23】

疾患が学習障害、記憶障害および記憶喪失よりなる群から選択される請求項 20 に記載の薬剤。

【請求項 24】

疾患が不眠症、睡眠障害、脱力発作を伴うもしくは伴わないナルコレプシー、脱力発作、睡眠 / 覚醒恒常性の障害、突発性傾眠、日中の過度の眠気、概日リズム障害、疲労、嗜眠および時差ぼけよりなる群から選択される請求項 20 に記載の薬剤。

40

【請求項 25】

疾患が睡眠時無呼吸、閉経周辺期ホルモン変化、パーキンソン病、多発性硬化症、鬱病、化学療法および交替勤務制よりなる群から選択される請求項 20 に記載の薬剤。

【請求項 26】

疾患が統合失調症、双極性障害、躁病、鬱病、強迫神経症および外傷後ストレス障害よりなる群から選択される請求項 20 に記載の薬剤。

【請求項 27】

疾患が乗り物酔い、目眩、癲癇、片頭痛、神経原性炎症、摂食障害、肥満症および物質乱用障害よりなる群から選択される請求項 20 に記載の薬剤。

【請求項 28】

50

疾患が鬱病、睡眠障害、疲労、嗜眠、認知障害、記憶障害、記憶喪失、学習障害、注意欠陥障害および摂食障害よりなる群から選択される請求項 20 に記載の薬剤。

【請求項 29】

疾患が加齢に関連する認識衰退、REM 行動障害、良性頭位目眩症、耳鳴、運動障害、不穏下肢症候群、目に関連する障害、黄斑変性および網膜色素変性症よりなる群から選択される請求項 20 に記載の薬剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は一連のシクロプロピルアミン、それらの合成、ならびにヒスタミン H₃ 受容体
が関与する障害および症状を処置するためにそれらを使用する方法に関する。これらの活
性の結果として、本発明の化合物はナルコレプシー、睡眠障害、肥満症、神経変性障害、
認知障害および多動性障害が包含されるがこれらに限定されるものではない様々な CNS
関連障害の処置に治療有用性を有する。

10

【背景技術】

【0002】

ヒスタミン { 2 - (イミダゾール - 4 - イル) エチルアミン } は、生物活性分子である
。ヒスタミンは、多数の異なった G タンパク質共役受容体を介して生理学的効果を及ぼす
。ヒスタミン H₃ 受容体は、ヒスタミンの合成および放出を制御する中枢神経系 (CNS
) におけるシナプス前自己受容体として最初に記述された (非特許文献 1) 。 H₃ 受容体
はまたセロトニン作動性、ノルアドレナリン作動性、ドーパミン作動性、コリン作動性お
よび GABA 作動性 (ガンマ - アミノ酪酸含有) ニューロン上のヘテロ受容体としてもシ
ナプス前で位置することを示す証拠が出てきている。最近、これらの H₃ 受容体はまた、
血管平滑筋のような末梢組織においても同定されている。従って、ヒスタミン H₃ アゴニ
スト、アンタゴニストおよび逆アゴニストには多数の潜在的治療用途がある。 (非特許文
献 2 ; 非特許文献 3 を参照。)

20

【0003】

ヒスタミン H₃ アンタゴニストおよび逆アゴニストのいくつかの適応症は、既知のヒス
タミン H₃ アンタゴニスト (例えばチオペラミド) での動物薬理学および他の実験に基づ
いて同様に提示されている。これらには認知症、アルツハイマー病 (非特許文献 4) 、癲
癇 (非特許文献 5) 、脱力発作を伴うもしくは伴わないナルコレプシー、脱力発作、睡眠
/ 覚醒恒常性の障害、突発性傾眠、日中の過度の眠気 (EDS) 、概日リズム障害、睡眠
/ 疲労障害、疲労、睡眠時無呼吸と関連する眠気、閉経周辺期ホルモン変化に起因する睡
眠障害、時差ぼけ、パーキンソン病関連疲労、多発性硬化症 (MS) 関連疲労、鬱病関連
疲労、化学療法起因性疲労、摂食障害 (非特許文献 6) 、乗り物酔い、目眩、注意欠陥多
動性障害 (ADHD) 、学習および記憶 (非特許文献 7) ならびに統合失調症 (非特許文
献 8) が包含される。 (また、非特許文献 9 ; および非特許文献 10 ならびにその中に引
用される参考文献も参照。) ヒスタミン H₃ アンタゴニストは、単独でもしくはヒスタミ
ン H₁ アンタゴニストと組み合わせて、上気道アレルギー反応の処置に有用であると報告
されている (特許文献 1 ; 特許文献 2 および特許文献 3) 。このトピックのより最近の概
説は、Tozer および Kalindjian (非特許文献 11) により提示された。さらなる概説には、非特許文献 12 ; 非特許文献 13 を参照。

30

40

【0004】

本発明の化合物は、ヒトヒスタミン H₃ 受容体への受容体結合により決定した場合にヒ
ト H₃ 受容体で効能を示す (非特許文献 14 を参照) 。ヒト受容体を使用するスクリー
ニングは、ヒト疾患の処置のための新規治療法の同定に特に重要である。従来の結合アッセ
イは、例えば、ラットシナプトソーム (非特許文献 15) 、ラット皮質膜 (非特許文献 1
6) およびモルモット脳 (非特許文献 17) を用いて決定される。限られた研究のみがヒ
ト組織もしくはヒト受容体を用いてこれまでに行われているが、これらはげっ歯類および
霊長類受容体の薬理学における有意な違いを示す (非特許文献 18 ; 非特許文献 19) 。

50

【0005】

所望の薬理効果を得るために、化合物は生物学的標的に対する効能ならびに適当な薬物動態プロフィールを示さなければならない。第一に、化合物は、血液脳関門の適切な透過を必要とする CNS においてであろうと、末梢においてであろうと、その作用部位に移動できなければならない。様々な生体膜を通じた吸収は、薬剤の物理的性質（他の因子の中で、生理的 pH での電離度、分配係数、分子サイズ）に依存する。いったん所望の薬理効果がもたらされると、薬剤は適当な速度で生物体から排出されなければならない。排出プロセスが遅すぎる場合、薬剤の蓄積が起こり、好ましくない副作用を潜在的に引き起こし得る。

【0006】

様々な H₃ に媒介される疾患は、独特なそして異なる薬物動態プロフィールを有する化合物を必要とし得る。特に、短い半減期を有する化合物の投与は薬剤の暴露および作用期間に対するより大きい制御を与え、それは特定の疾患もしくは症状を処置することもしくは防ぐことにおいて好都合であり得る。そのような最適化されたプロフィールを有する化合物は、これらの成果を上げるためにあつらえた製剤、投与計画および/もしくは送達戦略の使用を可能にする。例えば、弱められた薬物動態プロフィールを有する化合物はより短い薬力学的効果をもたらすことができ、それはある種の病状を処置することにおいて好ましい可能性がある。対照的に、長い半減期を有する化合物は、薬剤濃度の変化がないかもしくはごくわずかな変化のみで、薬剤による標的の持続する占有が望ましい症状のために好ましい可能性がある。

【0007】

様々なピペラジニルベンズアミドは、引用することにより本明細書に組み込まれる特許文献 4 に開示された。

【0008】

本発明の特徴および利点は、当業者に明らかである。要約、詳細な記述、背景、実施例および請求項を包含する本開示に基づいて、当業者は様々な条件および用法に改変および適応を行うことができる。本明細書に記述される公開は、それらの全部が引用することにより組み込まれる。

【0009】

本明細書に記述されるのは、ヒスタミン受容体、特に H₃ 受容体の活性を調節する能力を有する一連の N - シクロプロピルアミン化合物である。

【特許文献 1】米国特許第 5, 217, 986 号明細書

【特許文献 2】米国特許第 5, 352, 707 号明細書

【特許文献 3】米国特許第 5, 869, 479 号明細書

【特許文献 4】米国特許出願公開第 US - 2004 - 0110746 - A1 号 (2004 年 6 月 10 日) 明細書

【非特許文献 1】Arrang, J. - M. et al., Nature 1983, 302, 832 - 837

【非特許文献 2】“The Histamine H₃ Receptor - A Target for New Drugs”, Leurs, R., and Timmerman, H., (Eds.), Elsevier, 1998

【非特許文献 3】Morisset, S. et al., Nature 2000, 408, 860 - 864

【非特許文献 4】Panula, P. et al., Soc. Neurosci. Abstr. 1995, 21, 1997

【非特許文献 5】Yokoyama, H. et al., Eur. J. Pharmacol. 1993, 234, 129 - 133

【非特許文献 6】Machidori, H. et al., Brain Res. 1992, 590, 180 - 186

【非特許文献 7】Barnes, J. C. et al., Soc. Neurosci. A

10

20

30

40

50

bstr. 1993, 19, 1813

【非特許文献8】Schlicker, E. and Marr, I., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1996, 353, 290-294

【非特許文献9】Stark, H. et al., Drugs Future 1996, 21(5), 507-520

【非特許文献10】Leurs, R. et al., Prog. Drug Res. 1995, 45, 107-165

【非特許文献11】Exp. Opin. Ther. Patents 2000, 10, 1045

10

【非特許文献12】Celanire, S. Drug Discovery Today 2005, 10(23/24), 1613-1627

【非特許文献13】Hancock, A. A. Biochem. Pharmacol. 2006, 71, 1103-1113

【非特許文献14】Lovenberg, T. W. et al., Mol. Pharmacol. 1999, 55, 1101-1107

【非特許文献15】Garbarg, M. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992, 263(1), 304-310

【非特許文献16】West, R. E. et al., Mol. Pharmacol. 1990, 38, 610-613

20

【非特許文献17】Korte, A. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 1990, 168(3), 979-986

【非特許文献18】West, R. E. et al., Eur. J. Pharmacol. 1999, 377, 233-239

【非特許文献19】Ireland, D. et al. Eur. J. Pharmacol. 2001, 433, 141-150

【発明の開示】

【0010】

[発明の要約]

本発明は、(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-メタノン、(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-[4-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-メタノン、(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-(4-チオモルホリン-4-イルメチル-フェニル)-メタノンおよび(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-[4-(2-ヒドロキシメチル-モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-メタノンならびにその鏡像異性体、水和物、溶媒和物および製薬学的に許容しうる塩よりなる群から選択される化合物を特徴とする。

30

【0011】

特定の態様において、化合物は(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-メタノンクエン酸塩2塩酸塩もしくは(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-メタノンクエン酸塩である。さらなる態様において、化合物は(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-[4-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-メタノンクエン酸塩、(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-(4-チオモルホリン-4-イルメチル-フェニル)-メタノンクエン酸塩もしくは(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-[4-(2-ヒドロキシメチル-モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-メタノンクエン酸塩である。

40

【0012】

本発明は、ヒスタミンH₃受容体活性により媒介される疾患および症状を処置するかもしくは予防する方法を提供する。本発明はまた、そのような化合物を含有する製薬学的組

50

成物およびヒスタミンH₃受容体活性により媒介される疾患の処置もしくは予防においてそのような組成物を使用する方法も特徴とする。本発明はまた、以下のもの：ヒスタミンH₁アンタゴニスト、ヒスタミンH₂アンタゴニスト、神経伝達物質再摂取遮断薬、選択的セロトニン再摂取阻害剤(SSRI)、セロトニン-ノルエピネフリン再摂取阻害剤、ノルアドレナリン作動性再摂取阻害剤、非選択的セロトニン-、ドーパミン-もしくはノルエピネフリン再摂取阻害剤、モダフィニルおよびトピラメートのいずれかと一緒に投与する本発明の化合物の併用療法でヒスタミンが関与する疾患もしくは症状を処置するかもしくは予防する方法も意図する。

【0013】

既定化合物のpK_aは、生理的pHで電離度に影響を及ぼす。非電離形態はより脂肪親和性であるので、それらは血液脳関門を包含する膜をより容易に透過することができる。本発明のシクロプロピルアミン化合物(実施例1)の計算されたpK_a値はイソプロピルアナログ(比較実施例1)について得られるものと同様であったが、測定されるpK_aは大きく異なった。シクロプロピルアミンは脂肪族アミンより約10倍塩基性が低いことが示唆されているが(Zaragoza, et al. J. Med. Chem. 2004, 47, 2833-2838)、直接の実験的証拠は報告されていない(Love, et al. J. Am. Chem. Soc. 1968, 90(10), 2455-2462)。従って、脂肪族のものへのシクロプロピル基の置換は、生理的pHでより高い割合の非プロトン化アミンをもたらす、従って、膜の透過性を向上することに役立ち得る(Zaragoza, et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 306-311)。

【0014】

本発明は、そのイソプロピルおよびシクロブチルアミンアナログに対して、実施例1、シクロブチルアミンの塩基性の有意な減少を示す実験的証拠を提供する。しかしながら、本発明のシクロブチルアミンは、文献において予測される結果と対照的である薬物動態プロフィールを実際には示した。例えば、実施例1Bは比較実施例1Bおよび2Bより短い半減期(T_{1/2})および低い分配量(V_d)を示した。同様に、実施例2Bは比較実施例3Bおよび4Bより短いT_{1/2}および低いV_dを示し；実施例3Bは比較実施例5Bより短いT_{1/2}および低いV_dを示し、そして実施例4Bは比較実施例6Bより短いT_{1/2}および低いV_dを示した。

【0015】

本発明のさらなる特徴および利点は、以下の詳細な記述および実施例、ならびに添付の請求項から明らかになる。

【0016】

[発明の詳細な記述]

本発明は、以下の用語解説および結びの実施例を包含する以下の記述を参照することによりさらに十分に理解されることができる。簡潔さのために、本明細書に引用される公開の開示は、引用することにより本明細書に組み込まれる。

【0017】

本明細書において用いる場合、「包含する」、「含有する」および「含んでなる」という用語は、それらの開かれた(open)限定されない意味で本明細書において用いられる。

【0018】

本発明の化合物のおよびそれらの製薬学的に許容しうる塩の異性体は本発明の範囲内に包含され、そしてそのような異性体の1つへの本明細書における言及はそのような異性体の少なくとも1つをさすものとする。当業者は、本発明の化合物が例えば単一の異性体で存在することができ、一方、他の化合物は異性体混合物の形態で存在することができることを認識する。例えば、本発明には、鏡像異性体およびその混合物を包含する、本明細書に記述される化合物の光学異性体が包含される。さらに、本明細書において言及されるあ

10

20

30

40

50

る種の化合物は溶媒和もしくは水和形態ならびに非溶媒和形態で存在することができる。本発明には、本発明の化合物の全てのそのような溶媒和および非溶媒和形態が包含されることが理解される。

【0019】

ある分析技術により検出可能であるように改変されている本発明の化合物もまた、本発明の範囲内である。本発明の化合物は、画像化における使用のためにもしくは患者の放射性処置のために ^{125}I 、 ^{18}F 、 ^{11}C 、 ^{64}Cu 、 ^3H 、 ^{14}C などのような放射性元素で標識することができる。そのような化合物の例は、ポジトロン放出断層撮影 (PET) および単光子放出コンピューター断層撮影 (SPECT) のような検出および/もしくは画像化技術におけるプローブとして用いることができる ^{18}F 同位体標識化合物のよ

10

【0020】

上記のような化合物は、当該技術分野の技術の範囲内のそして/もしくは以下のスキームおよび実施例に記述される方法に従って製造することができる。

20

本明細書における様々な化合物を得るために、必要に応じて保護を有してもしくは有さずに反応スキームを通して最終的に所望される置換基を保有する出発物質を用いることができる。これは、"Protective Groups in Organic Chemistry", ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; および T. W. Greene & P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd ed., John Wiley & Sons, 1999 に記述されるもののような通常の保護基を用いて行うことができる。保護基は、当該技術分野から既知である方法を用いて都合のよいその後の段階で取り除くことができる。あるいはまた、最終的に所望される置換基の代わりに、反応スキームを通して保有されそして所望の置換基で必要に応じて置換することができる適当な基を用いることが必要であり得る。そのような化合物、前駆体もしくはプロドラッグもまた、本発明の範囲内である。反応は融点~溶媒の還流温度の間で、そして好ましくは0 ~ 溶媒の還流温度の間で行うことができる。

30

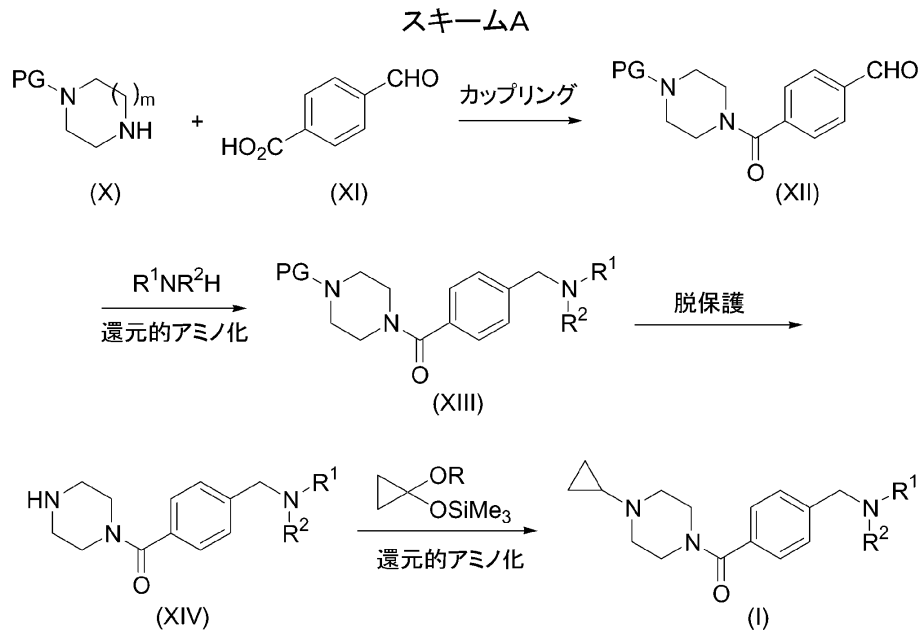
【0021】

上記のような化合物は、以下のスキーム A ~ C に従って製造することができる。ある種の化合物は他のものと比較した場合にあるスキームによってより有利に製造されることを当業者は認識する。さらに、米国特許出願第 10/690,115 号に記述される合成順序は引用することにより本明細書に組み込まれ、そして本発明の化合物の製造に適用することができる。 $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}$ - がホルホルニル、4-フルオロピペリジニル、チオホルホルニルもしくは2-ヒドロキシメチル-ホルホルン-4-イルである式 (I) の化合物は本

40

【0022】

【化1】



10

【0023】

スキームAに関して、PGがシクロプロピルまたはベンジルもしくはtert-ブチルカルバモイル(Boc)のような適当な保護基である式(X)のアミンは、酸塩化物もしくは酸フッ化物への酸の活性化、続いてアミンとの反応、または直接1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)もしくは1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)/1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)のようなペプチドカップリング条件下で、式(XI)の安息香酸とカップリングすることができる。好ましくは、反応はCH₂Cl₂のような溶媒において、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP)の存在下でEDC/HOBTで行われる。次に、式(XII)のベンズアルデヒドを還元的アミノ化条件下で適当なアミンR¹NR²H(ここで、R¹NR²Hはモルホリン、4-フルオロピペリジン、チオモルホリンもしくはモルホリン-2-イル-メタノールである)と反応させてベンジルアミン(XIII)を生成せしめること

適当な還元剤には、メタノールもしくはジクロロエタンのような溶媒におけるNaCNBH₃もしくはNaB(OAc)₃Hが包含される。好ましい条件には、メタノールにおけるNaB(OAc)₃Hが包含される。次に、保護基「PG」を標準的な脱保護条件下で取り除いて式(XIV)のアミンを生成せしめることができる。PGがBocである場合、脱保護は1,4-ジオキサンにおけるHClもしくはCH₂Cl₂におけるトリフルオロ酢酸(TFA)を用いてもたすことができる。アミン(XV)は、J. Med. Chem. 2004, 47(11), 2733-2738およびTetrahedron Lett. 1995, 36(41), 7399-7402に記述されるものと同様の条件下で[(1-メトキシシクロプロピル)オキシ]トリメチルシランもしくは[(1-エトキシシクロプロピル)オキシ]-トリメチルシラン(Rはメチルもしくはエチルである)との反応によって式(I)の対応するシクロプロピルアミンに転化される。

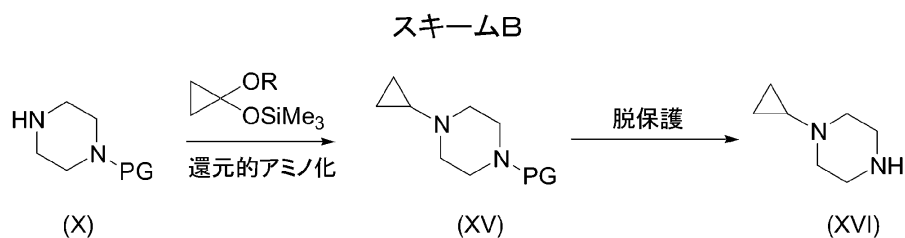
20

30

40

【0024】

【化2】



50

【0025】

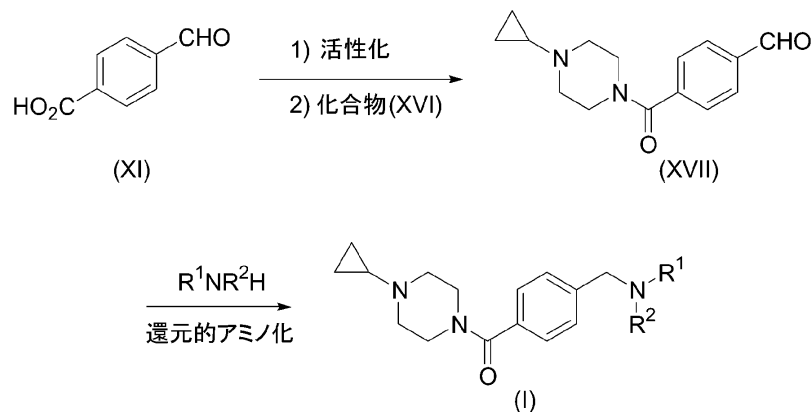
あるいはまた、本発明の化合物はスキーム B および C におけるように製造することができる。この目的のために、PG が前に定義したとおりである保護された複素環 (X) を *J. Med. Chem.* 2004, 47 (11), 2733 - 2738 および *Tetrahedron Lett.* 1995, 36 (41), 7399 - 7402 に記載のとおり [(1-メトキシシクロプロピル)オキシ]-トリメチルシランもしくは [(1-エトキシシクロプロピル)オキシ]トリメチルシランと反応させることができる。好ましくは、PG は Boc 基である。次に、基「PG」を標準的な脱保護条件下で取り除いて式 (XVI) のシクロプロピルアミンを生成せしめることができる。PG が Boc である場合、好ましい条件には 1, 4 - ジオキサンのような溶媒における HCl の混合物が包含される。

10

【0026】

【化3】

スキームC



20

【0027】

式 (X I) の酸をアミン (X V I) とカップリングして (スキーム A に記述されているように活性化によってもしくは直接) アミド (X V I I) を形成することができる。スキーム A に記述されているような適当なアミンでの還元的アミノ化により式 (I) の化合物を生成せしめる。

30

【0028】

本発明の化合物は、当業者に既知である方法を用いてそれらの対応する塩に転化することができる。例えば、本発明の化合物の遊離塩基形態をメタノール (MeOH) もしくはエタノール (EtOH) のような溶媒において TFA、HCl もしくはクエン酸で処理して対応する塩形態を生成せしめることができる。

【0029】

上記のスキームに従って製造される化合物は、単一の鏡像異性体もしくはジアステレオマーとして、あるいはラセミ混合物または鏡像異性体もしくはジアステレオマーの混合物として得られることができる。そのような混合物が得られる場合、クロマトグラフィーもしくは結晶化のような常法を用いて異性体を分離することができる。鏡像異性体のラセミ (1:1) および非ラセミ (1:1 でない) 混合物が得られる場合、当業者に既知である通常の方法を用いて単一の鏡像異性体を単離することができる。特に有用な分離方法には、キラルクロマトグラフィー、再結晶化、分割、ジアステレオマー塩形成、もしくはジアステレオマー付加物への誘導体化およびその後の分離を包含することができる。

40

【0030】

本発明には、本発明の化合物のプロドラッグがその範囲内に包含される。一般に、そのようなプロドラッグは、必要とされる化合物にインピボで容易に転化可能である化合物の機能性誘導体である。従って、本発明の処置の方法において、「投与すること」という用語には、本発明の化合物でのもしくは患者への投与後にインピボで本発明の化合物に転化する化合物での記述される様々な障害の処置が包含されるものとする。適当なプロドラッ

50

グ誘導体の選択および製造の常法は、例えば、“Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985に記述される。塩に加えて、本発明は記述される化合物のエステル、アミドおよび他の保護されたもしくは誘導体化形態を提供する。

【0031】

治療用途のために、本発明の化合物の塩は製薬学的に許容しうるものである。しかしながら、製薬学的に許容できない酸および塩基の塩もまた、例えば製薬学的に許容しうる化合物の製造もしくは精製において、用途を見出すことができる。全ての塩は、製薬学的に許容しうるかもしくはそうでないにしても、本発明の範囲内に包含される。

【0032】

本発明の化合物の製薬学的に許容しうる塩は、薬剤師に明らかである本発明の化合物の塩形態、すなわち、無毒でありそして十分な食味、吸収、分配、代謝および排出のような本発明の該化合物の薬物動態特性に好都合に影響を及ぼすものをさす。選択において同様に重要である、実際はより現実的な他の因子は、得られるバルク製剤の原材料費、結晶化の容易さ、収率、安定性、吸湿性および流動性である。

【0033】

製薬学的に許容しうる塩の製造において用いることができる酸の例には、以下のものが包含される：酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アシル化アミノ酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、ホウ酸、(+)-ショウノウ酸、ショウノウスルホン酸、(+)-(1S)-ショウノウ-10-スルホン酸、カプリン酸、カブロン酸、カプリル酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、L-グルタミン酸、-オキソ-グルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、(±)-DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモン酸、過塩素酸、リン酸、L-ピログルタミン酸、サッカリン酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+)-L-酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、ウンデシレン酸および吉草酸。

【0034】

酸性プロトンを含む本発明の化合物は、適切な有機および無機塩基での処理によりそれらの治療的に有効な無毒の金属もしくはアミン付加塩形態に転化することができる。適切な塩基塩形態は、例えば、アンモニウム塩；アルカリおよびアルカリ土類金属塩（例えば水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、水酸化亜鉛もしくは水酸化ナトリウムでの処理により製造することができる、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム塩）；および有機塩基（例えば、L-アルギニン、ベネタミン、ベンザチン、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、ジメチルアミン、ジプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、2-(ジエチルアミノ)-エタノール、エタノールアミン、エチルアミン、エチレンジアミン、イソプロピルアミン、N-メチル-グルカミン、ヒドラバミン(hydrabamine)、1H-イミダゾール、L-リシン、モルホリン、4-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリン、メチルアミン、ペペリジン、ペペラジン、プロピルアミン、ピロリジン、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン、ピリジン、キヌクリジン、キノリン、イソキノリン、第二級アミン、トリエタノールアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチル-D-グルカミン、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオールおよびトロメタミンのような第一級、第二級および第三級脂肪族および芳香族アミン)で製造されるアミ

10

20

30

40

50

ン塩を含んでなる。例えば、引用することにより本明細書に組み込まれる、S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19およびHandbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use; Stahl, P. H., Wermuth, C. G., Eds.; Wiley-VCH and VHCA: Zurich, 2002を参照。

【0035】

本発明の化合物はヒスタミンH₃受容体のモジュレーターであり、そしてそのようなものとして、該化合物はヒスタミンH₃受容体活性により媒介される病状の処置において有用である。従って、本発明の化合物は、有効量の本発明の化合物もしくはその製薬学的に許容しうる塩をそのような処置を必要とする患者に投与することを含んでなる、ヒスタミンH₃受容体活性により媒介される疾患を患っているかもしくは診断される患者を処置する方法において用いることができる。特に、該化合物は処置もしくは予防を必要とする患者における睡眠/覚醒および覚醒/不眠症障害（例えば不眠症および時差ぼけ）、注意欠陥多動性障害（ADHD）、学習および記憶障害、認知機能障害、片頭痛、神経原性炎症、認知症、軽度認知障害（前認知症（pre-dementia）、アルツハイマー病、癲癇、脱力発作を伴うもしくは伴わないナルコレプシー、脱力発作、睡眠/覚醒恒常性の障害、突発性傾眠、日中の過度の眠気（EDS）、概日リズム障害、睡眠/疲労障害、疲労、睡眠時無呼吸と関連する眠気、閉経周辺期ホルモン変化に起因する睡眠障害、パーキンソン病関連疲労、MS関連疲労、鬱病関連疲労、化学療法起因性疲労、摂食障害、肥満症、乗り物酔い、目眩、統合失調症、物質乱用、双極性障害、躁病および鬱病を包含する神経もしくは神経精神障害、ならびに上気道アレルギー反応、喘息、かゆみ、鼻づまりおよびアレルギー性鼻炎のような、ヒスタミンH₃受容体が関与する他の障害を処置するかもしくは予防する方法において用いることができる。例えば、本発明は上気道アレルギー反応、喘息、かゆみ、鼻づまりおよびアレルギー性鼻炎を予防するか、その進行を抑制するか、もしくは処置する方法を特徴とする。日中の過度の眠気（EDS）は、睡眠時無呼吸、交代制の仕事、線維筋痛、MSなどと関連してもしくはせずに起こり得る。

【0036】

本発明の化合物は、認知障害、睡眠障害、精神障害および他の障害よりなる群から選択される病状を処置するかもしくは予防する方法において用いることができる。

【0037】

認知障害には、例えば、認知症、アルツハイマー病（Panula, P. et al., Soc. Neurosci. Abstr. 1995, 21, 1977）、認知機能障害、軽度認知障害（前認知症）、注意欠陥多動性障害（ADHD）、注意欠陥障害、ならびに学習および記憶障害（Barnes, J. C. et al., Soc. Neurosci. Abstr. 1993, 19, 1813）が包含される。学習および記憶障害には、例えば、学習障害、記憶障害、加齢に関連する認識衰退および記憶喪失が包含される。H₃アンタゴニストは、マウスにおける高架式十字迷路（Miyazaki, S. et al. Life Sci. 1995, 57(23), 2137-2144）、2試験（two-trial）場所認識タスク（Orsetti, M. et al. Behav. Brain Res. 2001, 124(2), 235-242）、マウスにおける受動回避試験（Miyazaki, S. et al. Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol. 1995, 17(10), 653-658）およびラットにおける放射状迷路（Chen, Z. Acta Pharmacol. Sin. 2000, 21(10), 905-910）を包含する様々な記憶試験において記憶を向上することが示されている。また、注意欠陥障害における学習障害の動物モデル、自然発症高血圧ラットにおいて、H₃アンタゴニストは記憶を向上することが示された（Fox, G. B. et al. Behav. Brain Res. 2002, 131(1-2), 151-161）。

【0038】

10

20

30

40

50

睡眠障害には、例えば、不眠症、睡眠障害、ナルコレプシー（脱力発作を伴うもしくは伴わない）、脱力発作、睡眠/覚醒恒常性の障害、突発性傾眠、日中の過度の眠気（EDS）、概日リズム障害、疲労、嗜眠、REM行動障害および時差ぼけが包含される。疲労および/もしくは睡眠障害は、例えば、睡眠時無呼吸、閉経周辺期ホルモン変化、パーキンソン病、多発性硬化症（MS）、鬱病、化学療法もしくは交替勤務制のような様々な原因に起因するかもしれないもしくは関連し得る。

【0039】

精神障害には、例えば、統合失調症（Schlicker, E. and Marr, I., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1996, 353, 290-294）、双極性障害、躁病、鬱病（Lamberti, C. et al. *Br. J. Pharmacol.* 1998, 123(7), 1331-1336; Perez-Garcia, C. et al. *Psychopharmacology* 1999, 142(2), 215-220）（また：Stark, H. et al., *Drugs Future* 1996, 21(5), 507-520; および Leurs, R. et al., *Prog. Drug Res.* 1995, 45, 107-165 ならびにその中に引用される参考文献も参照）、強迫神経症および外傷後ストレス障害が包含される。

10

【0040】

他の障害には、例えば、乗り物酔い、目眩（目眩および良性頭位目眩症を包含する）、耳鳴、癲癇（Yokoyama, H. et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1993, 234, 129-133）、片頭痛、神経原性炎症、摂食障害（Machidori, H. et al., *Brain Res.* 1992, 590, 180-186）、肥満症、物質乱用障害、運動障害（例えば不穏下肢症候群）および目に関連する障害（例えば黄斑変性および網膜色素変性症）が包含される。

20

【0041】

処置するそして予防する該方法は、本発明の少なくとも1つの化合物の有効量をそれら患っている哺乳類に投与する段階を含んでなる。

【0042】

本発明はまた、a) 本発明の少なくとも1つの化合物の有効量を投与すること、および b) 1つもしくはそれ以上のヒスタミン_{H₁}もしくはH₂アンタゴニストの有効量を投与することを含んでなる、アレルギー性鼻炎、鼻づまりおよびアレルギー性うっ血（allergic congestion）の処置のための併用療法でヒスタミン媒介される疾患もしくは症状を処置するかもしれないもしくは予防する方法も意図する。適当なヒスタミン_{H₁}アンタゴニストには：ロラチジン（loratidine）（クラリチンTM）、デスロラチジン（desloratidine）（クラリネックスTM）、フェキソフェナジン（アレグラTM）およびセチリジン（ジルテックTM）が包含される。

30

【0043】

本発明はまた、a) 本発明の少なくとも1つの化合物の有効量を投与すること、および b) 1つもしくはそれ以上の神経伝達物質再摂取遮断薬の有効量を投与することを含んでなる、鬱病、気分障害もしくは統合失調症の処置のための併用療法でヒスタミンに媒介される疾患もしくは症状を処置するかもしれないもしくは予防する方法も意図する。適当な神経伝達物質再摂取遮断薬には：選択的セロトニン再摂取阻害剤（SSRI）、セロトニン-ノルエピネフリン再摂取阻害剤、ノルアドレナリン作動性再摂取阻害剤または非選択的セロトニン-、ドーパミン-もしくはノルエピネフリン再摂取阻害剤が包含される。神経伝達物質再摂取遮断薬の特定の例には、フルオキセチン（プロザックTM）、セルトラリン（ゾロフトTM）、パロキセチン（パキシルTM）およびアミトリプチリンが包含される。

40

【0044】

本発明はまた：a) 本発明の少なくとも1つの化合物の有効量を投与すること、および b) モダフィニルの有効量を投与することを含んでなる、ナルコレプシー、日中の過度の眠気（EDS）、アルツハイマー病、鬱病、注意欠陥障害、MS関連疲労、麻酔後のふら

50

つき (grogginess)、認知障害、統合失調症、脳性麻痺と関連する痙性、加齢に関連する記憶力低下、突発性傾眠もしくは時差ぼけの処置のための併用療法でヒスタミンに媒介される疾患もしくは症状を処置するかもしくは予防する方法も意図する。

【0045】

別の態様において、本発明は：a) 本発明の少なくとも1つの化合物の有効量を投与すること、およびb) トピラメート(トパマックス)の有効量を投与することを含んでなる、併用療法でヒスタミンに媒介される疾患もしくは症状を処置するかもしくは予防する方法を意図する。特に、そのような方法は肥満症の処置に有用である。好ましくは、併用方法は用量当たり約20~300mgの範囲のトピラメートの用量を用いる。

【0046】

本発明の化合物は、H₃受容体により媒介される障害を有する患者(ヒトおよび他の哺乳類)を処置するために製薬学的組成物において投与することができる。従って、本発明は本発明の少なくとも1つの化合物および製薬学的に許容しうる担体を含む製薬学的組成物を特徴とする。本発明の組成物は、H₁アンタゴニスト、SSRI、トピラメートもしくはモダフィニルのような少なくとも1つの他の治療薬をさらに含むことができる(例えば、複合製剤もしくは併用治療法における使用のための別々に調合された活性薬剤の組み合わせ)。

【0047】

本発明はまた、そのような製薬学的組成物を使用するもしくは製造するもしくは調合する方法も特徴とする。製薬学的組成物は、投与形態物を製造する当業者に既知である通常の製薬学的賦形剤および配合技術を用いて製造することができる。本発明の化合物は経口、非経口、直腸、局所もしくは眼球経路により、または吸入により投与できることが予想される。製剤はまた、有効成分の持続放出を与えるように設計することもできる。製剤は錠剤、カプセル剤、小袋、バイアル、散剤、顆粒剤、ロゼンジ、再構成用の散剤、液状製剤もしくは座薬の形態であることができる。好ましくは、化合物は静脈内注入もしくは局所投与により、しかしより好ましくは経口投与により投与することができる。

【0048】

経口投与のために、本発明の化合物は錠剤もしくはカプセル剤の形態で、または液剤、乳剤もしくは懸濁剤として提供することができる。経口使用のための錠剤は、不活性希釈剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、甘味料、香料、着色剤および防腐剤のような製薬学的に許容しうる賦形剤と混合した有効成分を含むことができる。適当な不活性充填剤には、炭酸ナトリウムおよびカルシウム、リン酸ナトリウムおよびカルシウム、ラクトース、澱粉、糖、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、ソルビトールなどが包含され；典型的な液状経口用賦形剤には、エタノール、グリセロール、水などが包含される。澱粉、ポリビニル-ピロリドン、澱粉グリコール酸ナトリウム、微晶質セルロースおよびアルギン酸は、適当な崩壊剤である。結合剤には、澱粉およびゼラチンを包含することができる。潤滑剤は、存在する場合、一般にステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸もしくはタルクである。所望に応じて、錠剤は胃腸管における吸収を遅らせるためにモノステアリン酸グリセリルもしくはジステアリン酸グリセリルのような物質で被覆することができ、または腸溶コーティングで被覆することができる。経口使用のためのカプセル剤には、有効成分が固形、半固形もしくは液状希釈剤と混合されるハードゼラチンカプセル剤、および有効成分が水、ピーナツ油もしくはオリーブ油のような油、流動パラフィン、短鎖脂肪酸のモノおよびジグリセリドの混合物、ポリエチレングリコール400またはプロピレングリコールと混合されるソフトゼラチンカプセル剤が包含される。

【0049】

経口投与用の液体は、懸濁剤、液剤、乳剤もしくはシロップ剤であることができ、または使用前に水もしくは他の適当な賦形剤で再構成する乾燥製品として与えることができる。そのような液体の組成物は、沈殿防止剤(例えば、ソルビトール、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセル

10

20

30

40

50

ローズ、ステアリン酸アルミニウムゲルなど)；油(例えば、扁桃油もしくはヤシ油)、プロピレングリコール、エチルアルコールもしくは水を包含する非水性賦形剤；防腐剤(例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピルまたはソルビン酸)；レシチンのような湿潤剤；および必要に応じて、香料もしくは着色剤のような製薬学的に許容しうる賦形剤を含有することができる。

【0050】

本発明の化合物はまた、非経口経路により投与することもできる。組成物は、座薬として直腸投与用に調合することができる。静脈内、筋肉内、腹腔内もしくは皮下経路を包含する非経口使用のために、本発明の化合物は、適切なpHおよび等張性に緩衝化した滅菌水性溶液もしくは懸濁液においてまたは非経口的に許容しうる油において一般に提供される。10
適当な水性賦形剤には、リンガー溶液および等張塩化ナトリウムが包含される。そのような形態は、アンプルもしくは使い捨て注射器具のような単位用量形態において、それから適切な用量を引き出すことができるバイアルのような複数用量形態において、または注入可能な製剤を調製するために使用することができる固体形態もしくは事前濃縮物において与えられる。本発明の化合物の投与の別の形態は、経皮送達に影響を及ぼすためにパッチ製剤を利用することができる。本発明の化合物はまた、本発明の化合物および適当な担体よりなる噴霧製剤を用いて経鼻もしくは経口経路によって、吸入により投与することもできる。

【0051】

同じ組成物において調合されようとなかろうと、本発明の製薬学的組成物もしくは薬剤の組み合わせの治療(処置)および予防(予防)目的のための有効用量を決定する方法は、当該技術分野において既知である。任意の特定の患者に必要なとされる特定の投薬量レベルは、処置する症状の重症度、投与の経路、代謝速度および患者の体重を包含する多数の因子により決まる。治療目的のために、「有効用量」もしくは「有効量」は、処置している疾患もしくは障害の症状の軽減を包含する、研究者、獣医、医師もしくは他の臨床医により求められている組織系、動物もしくはヒトにおける生物学的もしくは医薬応答を引き出す、単独でのもしくは組み合わせにおける、各活性化化合物もしくは製薬学的薬剤の量をさす。20
予防目的(すなわち、障害の発症もしくは進行を防ぐこともしくは抑制すること)のために、「有効用量」もしくは「有効量」という用語は、研究者、獣医、医師もしくは他の臨床医により求められているように障害の発症もしくは進行を患者において抑制する、30
単独でのもしくは組み合わせにおける、各活性化化合物もしくは製薬学的薬剤の量をさし、その障害の遅延はヒスタミンH₃受容体の調節により少なくとも部分的に媒介される。併用療法の方法には、全ての活性薬剤を含有する単一の薬剤の共投与；1つより多くの薬剤の本質的に同時の投与；および別個に調合される2つもしくはそれ以上の活性薬剤の投与が包含される。

【0052】

毎日用量(単一用量としてもしくは分割用量として投与されようとは)、1日当たり0.01~1000mg、さらに通常は1日あたり1~500mg、そして最も通常には1日当たり10~200mgの範囲であると予想される。単位体重当たりの投薬量として表される、典型的な用量は0.0001mg/kg~15mg/kgの間、特に0.01mg/kg~7mg/kgの間、そして最も特に0.15mg/kg~2.5mg/kgの間であると予想される。40

【0053】

好ましくは、経口用量は1~4の別個の用量において服用される、毎日、約0.05~200mg/kgの間である。本発明のある化合物は、毎日約0.05~約50mg/kgの範囲で経口投与することができる、あるものは毎日0.05~約20mg/kgで投与することができる、一方、さらにあるものは毎日0.1~約10mg/kgで投与することができる。注入用量は、数分~数日の期間にわたって製薬学的担体と混合して、約1~1000μg/kg/分の阻害剤であることができる。局所投与のために本発明の化合物は、賦形剤に対して約0.1%~約10%の薬剤の濃度で製薬学的担体と混合することがで50

きる。

【実施例】

【0054】

本発明を説明するために、以下の実施例が含まれる。これらの実施例は本発明を限定しない。それらは、本発明を実施する方法を示唆することが意図されるのみである。当業者は、彼らに明らかである、本発明を実施する別の方法を見出し得る。しかしながら、それらの方法は本発明の範囲内であると見なされる。

【0055】

化学実施例およびデータ：

質量スペクトルは、示されるようにポジティブもしくはネガティブモードのいずれかにおいてエレクトロスプレーイオン化 (ESI) を用いて Agilent シリーズ 1100

10

MSD 上で得られた。核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは、Bruker モデル DPX 400 (400 MHz)、DPX 500 (500 MHz) もしくは DPX 600 (600 MHz) 分光計上で得られた。以下の ¹H NMR データの形式は：テトラメチルシラン基準の ppm ダウンフィールド (down field) 単位の化学シフトである (多重度、Hz 単位のカップリング定数 J、積分値 (integration))。

【0056】

逆相高圧液体クロマトグラフィー (HPLC) は、8分にわたる 1~99% アセトニトリル/水/0.05% TFA の勾配で、Hewlett Packard HPLC、Zorbax Eclipse XDB-C8、5mm、4.6 x 150 mm カラム上で行った。

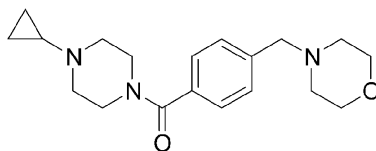
20

【0057】

化学名は、ChemDraw Ultra 6.0.2 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) を用いて作成した。

【0058】

【化4】



30

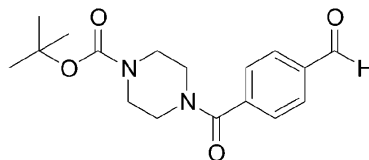
【0059】

実施例 1

(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-メタノン

【0060】

【化5】



40

【0061】

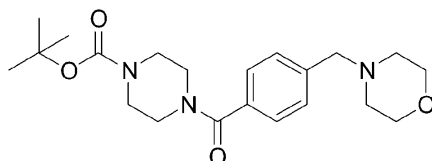
段階 A. 4 - (4-ホルミル-ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル CH_2Cl_2 中の 4 - カルボキシベンズアルデヒド (3.10 g) の懸濁液をピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (3.6 g)、EDC (3.86 g)、HOBt (2.68 g) および DMAP (~0.020 g) で順次処理した。18 h 後に、混合物を 1N NaOH で、そして次に 1N HCl で抽出した。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、そして濃縮して表題化合物 (5.11 g、78%) を生成せしめた。MS (ESI)：質量 $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ の計算値、318.16；m/z

50

実測値、219.3 [(M - 100) + H]⁺。¹H NMR (CDCl₃) : 10.04 (s, 1H)、7.93 (d, J = 8.2, 2H)、7.54 (d, J = 8.1, 2H)、3.82 - 3.67 (m, 2H)、3.58 - 3.30 (m, 6H)、1.46 (s, 9H)。

【0062】

【化6】



10

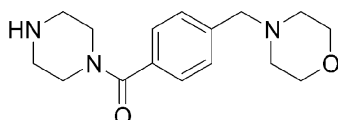
【0063】

段階B. 4 - (4 - モルホリン - 4 - イルメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル メタノール (100 mL) 中の 4 - (4 - ホルミル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (2.06 g) の溶液をモルホリン (4 mL) および NaB(OAc)₃H (6.98 g, 1 h にわたって少しずつ) で処理した。3 h 後に、混合物を飽和水性 NaHCO₃ で希釈し、そして CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂) により精製して表題化合物 (1.22 g, 48%) を生成せしめた。MS (ESI) : 質量 C₂₁H₃₁N₃O₄ の計算値、389.23 ; m/z 実測値、390.4 [M + H]⁺。¹H NMR (CDCl₃) : 7.39 - 7.33 (m, 4H)、3.75 - 3.66 (m, 6H)、3.50 (s, 2H)、3.51 - 3.33 (m, 6H)、2.45 - 2.41 (m, 4H)、1.46 (s, 9H)。

20

【0064】

【化7】



30

【0065】

段階C. (4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル - メタノン CH₂Cl₂ (10 mL) 中の 4 - (4 - モルホリン - 4 - イルメチル - ベンゾイル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1.163 g) の溶液を TFA (~4 mL) で処理した。30 分後に、追加の TFA (5 mL) を加え、そして混合物をさらに 2 h 攪拌した。混合物を飽和水性 NaHCO₃ で希釈し、そして CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂) により精製して表題化合物 (0.255 g, 30%) を生成せしめた。MS (ESI) : 質量 C₁₆H₂₃N₃O₂ の計算値、289.18 ; m/z 実測値、290.4 [M + H]⁺。¹H NMR (CDCl₃) : 7.41 - 7.35 (m, 4H)、3.95 - 3.70 (m, 6H)、3.52 (s, 2H)、3.09 - 2.80 (m, 6H)、2.49 - 2.42 (m, 4H)。

40

【0066】

段階D. メタノール (7.5 mL) 中の (4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル - メタノン (0.128 g) の溶液を (1 - エトキシ - シクロプロポキシ) - トリメチル - シラン (1.5 mL)、酢酸 (0.2 mL) および NaBH₃CN (~400 mg) で処理した。混合物を 60 °C で 18 h 加熱し、そして次に rt に冷却し、そして濃縮した。残留物を 1N NaOH で希釈し、そして CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂) により精製して表題化合物 (0.0548 g, 38%) を生成せ

50

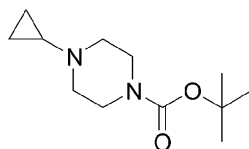
しめた。MS (ESI) : 質量 $C_{19}H_{27}N_3O_2$ の計算値、329.21 ; m/z 実測値、330.4 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃) : 7.36 (s、4H)、3.79 - 3.68 (m、6H)、3.50 (s、2H)、3.44 - 3.32 (m、2H)、2.74 - 2.61 (m、2H)、2.60 - 2.50 (s、2H)、2.45 - 2.40 (m、4H)、1.66 - 1.62 (m、1H)、0.49 - 0.44 (m、2H)、0.44 - 0.39 (m、2H)。

【0067】

実施例1の代わりに製造

【0068】

【化8】

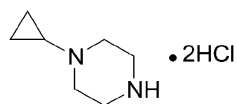


【0069】

段階A . 4 - シクロプロピルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (75.0 g)、テトラヒドロフラン (THF) (500 mL)、メタノール (500 mL)、[(1 - エトキシシクロプロピル)オキシ]トリメチルシラン (161 mL)、NaBH₃CN (38.0 g) および酢酸 (37 mL) の混合物を 60 で 5 h 加熱した。混合物を rt に冷却し、水 (30 mL) で処理し、そして 5 分間攪拌した。次に、混合物を 1N NaOH (130 mL) で処理し、そして 15 分間さらに攪拌した。混合物を濃縮し、そして残留水溶液を CH₂Cl₂ (500 mL) で抽出した。有機層を 1N NaOH (500 mL) で洗浄した。合わせた水層を CH₂Cl₂ (150 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (400 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮して表題化合物を白色の固体 (92 g、100%) として生成せしめた。MS (ESI) : 質量 $C_{12}H_{22}N_2O_2$ の計算値、226.17 ; m/z 実測値、227.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 3.39 (t、J = 5.0 Hz、4H)、2.55 (t、J = 4.9 Hz、4H)、1.60 (ddd、J = 10.3、6.5、3.8 Hz、1H)、1.46 (s、9H)、0.49 - 0.38 (m、4H)。

【0070】

【化9】



【0071】

段階B . 1 - シクロプロピルピペラジン 2 塩酸塩 1,4 - ジオキサン (200 mL) 中の 4 - シクロプロピルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (92 g) の溶液を温度を 40 未満に保ちながら 10 分にわたって HCl (1,4 - ジオキサン中 4 M、500 mL) で処理した。添加が完了した後に、混合物を 45 で 9 h 加熱し、そして次に rt に冷却した。高粘度の懸濁液をヘキサン (400 mL) で希釈し、そして 10 に冷却した。得られる固体を濾過により集め、ヘキサンの洗浄し、そして乾燥させて表題化合物を白色の固体 (78 g、96%) として生成せしめた。MS (ESI) : 質量 $C_7H_{14}N_2$ の計算値、126.12 ; m/z 実測値、127.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、D₂O) : 3.65 (br t、J = 4.7 Hz、4H)、3.47 (br t、J = 5.5 Hz、4H)、2.85 (br クインテット、J = 5.8 Hz、1H)、0.94 (br s、2H)、0.92 (br s、2H)。

【0072】

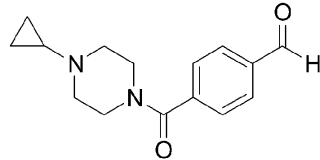
10

20

30

40

【化10】



【0073】

段階C. 4 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - ベンズアルデヒド

4 - ホルミル - 安息香酸 (54.4 g)、トルエン (500 mL)、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) (3.6 mL) および塩化チオニル (30.4 mL) の混合物を 60 で 2 h 加熱し、そして次に 5 に冷却した。別個のフラスコにおいて、NaOH (50.7 g)、水 (550 mL) およびトルエン (150 mL) の 5 混合物を温度を 10 未満に保ちながら少しずつ 1 - シクロプロピル - ピペラジン 2 塩酸塩 (70.0 g) で処理した。添加が完了した後に、混合物を 5 に冷却し、そして温度が 10 を超えないような速度で上記のように製造した粗塩化アシル溶液で処理した。添加が完了した後に、混合物を r t に温めておき、そして一晩攪拌した。二相混合物を 1 N NaOH (300 mL) で pH ~ 10 に塩基性化した。層を分離し、そして水層をトルエン (100 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮して表題化合物を淡黄色の粘性のある油 (56.0 g、62%) として生成せしめた。HPLC: R_T = 5.19 分。MS (ESI): 質量 C₁₅H₁₈N₂O₂ の計算値、258.14; m/z 実測値、258.9 [M + H⁺]。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): 10.1 (s、1H)、7.94 (疑似 (pseudo) d、J = 8.2 Hz、2H)、7.56 (疑似 d、J = 8.1 Hz、2H)、3.77 (br s、2H)、3.33 (br s、2H)、2.71 (br s、2H)、2.55 (br s、2H)、1.66 (ddd、J = 10.2、6.6、3.7 Hz、1H)、0.52 - 0.46 (m、2H)、0.45 - 0.40 (br s、2H)。

10

20

【0074】

段階D. (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - (4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - メタノン

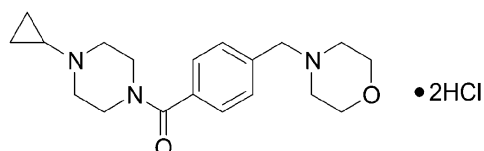
1, 2 - ジクロロエタン (550 mL) 中の 4 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - ベンズアルデヒド (56.0 g) の溶液にモルホリン (37.8 mL) を 5 分にわたって滴下して加えた。混合物を 10 に冷却し、そして 1 h にわたって少しずつ NaB(OAc)₃H (64.3 g) で処理した。さらに 2 h 後に、混合物を r t に温め、そして水浴を用いて温度を 20 未満に保った。18 h 後に、少量の氷の添加により温度を 20 未満に保ちながら水 (60 mL) を加えた。20 分後に、混合物を 1 N NaOH (450 mL) で pH ~ 10 に塩基性化し、そして混合物を 10 分間攪拌した。層を分離し、そして有機層 1 N NaOH (150 mL) で洗浄した。合わせた水層を CH₂Cl₂ (200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮して表題化合物を淡黄色の粘性のある油 (68.0 g、95%) として生成せしめた。HPLC: R_T = 4.39 分。MS (ESI): 質量 C₁₉H₂₇N₃O₂ の計算値、329.21; m/z 実測値、330.2 [M + H⁺]。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): 7.35 (br s、4H)、3.73 (br s、2H)、3.69 (t、J = 4.6 Hz、4H)、3.50 (s、2H)、3.37 (br s、2H)、2.67 (br s、2H)、2.53 (br s、2H)、2.43 (t、J = 4.2 Hz、4H)、1.63 (ddd、J = 10.3、6.7、3.7 Hz、1H)、0.49 - 0.43 (m、2H)、0.42 - 0.39 (br s、2H)。¹³C NMR (101 MHz、CDCl₃): 170.6、140.0、135.1、129.5、127.5、67.4、63.4、54.0、38.7、6.3。

30

40

【0075】

【化 1 1】



【0076】

実施例 1 A

(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-メタノン 2 塩酸塩

エタノール (400 mL) 中の (4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-メタノン (68.0 g) の溶液を 60 に加熱し、そして 40 分にわたって滴下して濃 HCl (37.8 mL) で処理した。~20 mL の HCl を加えた後に沈殿物が形成し始めた。添加が完了した後に、高粘度の懸濁液を 3 h にわたって 20 にゆっくりと冷却した。固体を濾過により集め、エタノールで洗浄し、そして真空オープンにおいて 50 で一晩乾燥させて表題化合物を白色の固体 (56.2 g, 68%) として生成せしめた。HPLC: $R_T = 4.30$ 分。MS (ESI): 質量 $C_{19}H_{27}N_3O_2$ の計算値、329.21; m/z 実測値、330.0 [$M + H^+$]。 1H NMR (400 MHz, D_2O): 7.64 (疑似 d、 $J = 8.3$ Hz、2H)、7.58 (疑似 d、 $J = 8.3$ Hz、2H)、4.44 (br s、2H)、4.20 - 3.10 (m、16H)、2.88 (ddd、 $J = 11.2$ 、6.6、4.8 Hz、1H)、1.03 - 0.98 (m、4H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, D_2O): 172.1、135.3、132.2、130.9、128.0、64.0、60.5、52.6、52.4、51.7、44.8、39.7、39.5、3.9。

【0077】

実施例 1 B

(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-メタノンクエン酸塩

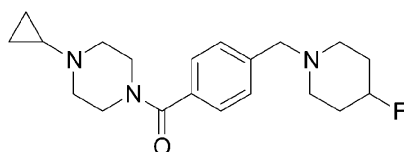
(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-メタノン (0.476 g, 1.45 mmol) およびクエン酸 (0.281 g, 1.46 mmol) の混合物をメタノール (~10 mL) で希釈した。均質になるまで混合物を加熱し、そして次に濃縮した。得られる油を酢酸エチルで研和し、そして生じた固形物質を真空下で乾燥させてクエン酸塩 (0.760 g) を生成せしめた。

【0078】

実施例 2 ~ 4 における化合物は、適切な置換基変更を有して、前記実施例に記述したものと同様の方法を用いて製造した。

【0079】

【化 1 2】



【0080】

実施例 2

(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-[4-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-メタノン

MS (ESI): 質量 $C_{20}H_{28}FN_3O$ の計算値、345.22; m/z 実測値、346.4 [$M + H^+$]。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.39 - 7.33 (m、4H)、4.78 - 4.58 (m、1H)、3.82 - 3.66 (m、2H

)、3.51 (s、2H)、3.46 - 3.33 (m、2H)、2.77 - 2.49 (m、6H)、2.43 - 2.32 (m、2H)、1.97 - 1.82 (m、4H)、1.68 - 1.63 (m、1H)、0.52 - 0.38 (m、4H)。

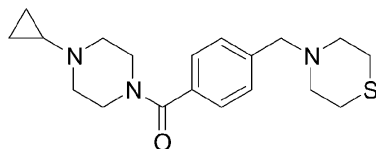
【0081】

実施例2B

(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル) - [4-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル] - メタノンクエン酸塩

【0082】

【化13】



10

【0083】

実施例3

(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル) - (4-チオモルホリン-4-イルメチル-フェニル) - メタノン

MS (ESI) : 質量 $C_{19}H_{27}N_3OS$ の計算値、345.19 ; m/z 実測値、346 [M + H⁺]。 ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 7.37 - 7.32 (m、4H)、3.86 - 3.60 (bm、2H)、3.53 (s、2H)、3.53 - 3.25 (bm、2H)、2.75 - 2.61 (bm、10H)、2.61 - 2.45 (bm、2H)、1.66 - 1.60 (m、1H)、0.51 - 0.44 (m、2H)、0.44 - 0.38 (m、6H)。

20

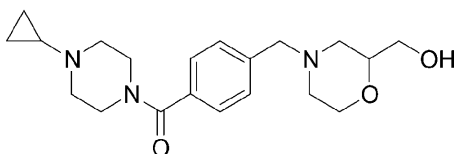
【0084】

実施例3B

(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル) - (4-チオモルホリン-4-イルメチル-フェニル) - メタノンクエン酸塩

【0085】

【化14】



30

【0086】

実施例4

(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル) - [4-(2-ヒドロキシメチル-モルホリン-4-イルメチル)-フェニル] - メタノン

MS (ESI) : 質量 $C_{20}H_{29}N_3O_3$ の計算値、359.22 ; m/z 実測値、360 [M + H⁺]。 ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 7.39 - 7.34 (m、4H)、3.93 - 3.87 (m、1H)、3.85 - 3.25 (m、10H)、2.75 - 2.45 (bm、6H)、2.25 - 2.15 (m、1H)、2.05 - 1.93 (m、2H)、1.67 - 1.60 (m、1H)、0.52 - 0.45 (m、2H)、0.45 - 0.40 (m、2H)。

40

【0087】

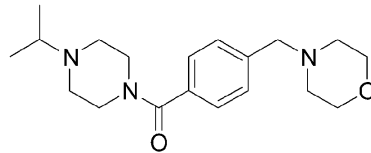
実施例4B

(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル) - [4-(2-ヒドロキシメチル-モルホリン-4-イルメチル)-フェニル] - メタノンクエン酸塩

【0088】

50

【化15】



【0089】

比較実施例 1

(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-メタノン

表題化合物の製造および分析データは、米国特許出願第10/690,115号(2003年10月21日)に提示された。対応する塩形態は、実施例1Aおよび1Bについて記述したとおり製造した。

【0090】

比較実施例 1A

(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-メタノン2塩酸塩

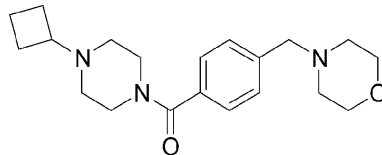
【0091】

比較実施例 1B

(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-メタノンクエン酸塩

【0092】

【化16】



【0093】

比較実施例 2

(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-メタノン

表題化合物は、実施例1に記述した方法に従って製造した。MS(ESI):質量 $C_{20}H_{29}N_3O_2$ の計算値、343.23; m/z 実測値、344.4 [$M+H^+$]。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): 7.39-7.32(m, 4H)、3.87-3.65(m, 6H)、3.66-3.36(m, 4H)、2.80-2.69(m, 1H)、2.50-2.18(m, 8H)、2.08-1.99(m, 2H)、1.93-1.81(m, 2H)、1.79-1.61(m, 2H)。対応する塩形態は、実施例1Aおよび1Bについて記述したとおり製造した。

【0094】

比較実施例 2A

(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-メタノン2塩酸塩

【0095】

比較実施例 2B

(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-メタノンクエン酸塩

比較実施例3~6における化合物およびそれらの対応する塩形態は、適切な置換基変更を有して、前記実施例に記述したものと同様の方法を用いて製造した。

【0096】

10

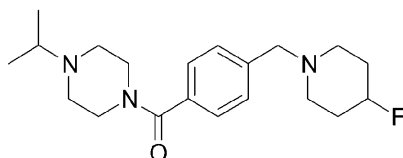
20

30

40

50

【化17】



【0097】

比較実施例3

[4-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-[4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル]-メタノン

10

MS (ESI): 質量 $C_{20}H_{30}FN_3O$ の計算値、347.24; m/z 実測値、348.4 $[M+H^+]$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.36 - 7.33 (m, 4H)、4.75 - 4.59 (m, 1H)、3.84 - 3.71 (m, 2H)、3.50 (s, 2H)、3.49 - 3.38 (m, 2H)、2.71 (ヘプテット、 $J = 6.6$ Hz, 1H)、2.64 - 2.31 (m, 8H)、1.94 - 1.82 (m, 4H)、1.04 (d、 $J = 6.3$ Hz, 6H)。

【0098】

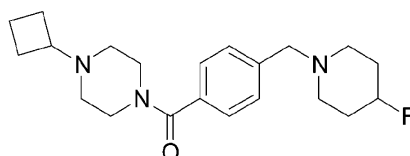
比較実施例3B

[4-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-[4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル]-メタノンクエン酸塩

20

【0099】

【化18】



【0100】

比較実施例4

(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-[4-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-メタノン

30

MS (ESI): 質量 $C_{21}H_{30}FN_3O$ の計算値、359.24; m/z 実測値、360.4 $[M+H^+]$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.38 - 7.34 (m, 4H)、4.77 - 4.60 (m, 1H)、3.88 - 3.72 (m, 2H)、3.52 (s, 2H)、3.51 - 3.37 (m, 2H)、2.80 - 2.71 (m, 1H)、2.63 - 2.54 (m, 2H)、2.46 - 2.20 (m, 6H)、2.09 - 2.01 (m, 2H)、1.97 - 1.64 (m, 8H)。

【0101】

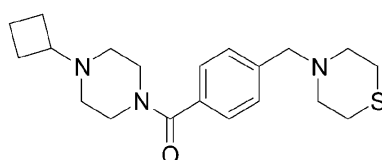
比較実施例4B

(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-[4-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-メタノンクエン酸塩

40

【0102】

【化19】



【0103】

比較実施例5

50

(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-(4-チオモルホリン-4-イルメチル-フェニル)-メタノン

MS (ESI): 質量 $C_{20}H_{29}N_3OS$ の計算値、359.20; m/z 実測値、360 [M+H⁺]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.37-7.32 (m, 4H)、3.88-3.65 (bm, 2H)、3.52 (s, 2H)、3.52-3.35 (bm, 2H)、2.80-2.63 (bm, 9H)、2.45-2.28 (bm, 4H)、2.10-1.98 (m, 2H)、1.95-1.79 (m, 2H)、1.78-1.65 (m, 2H)。

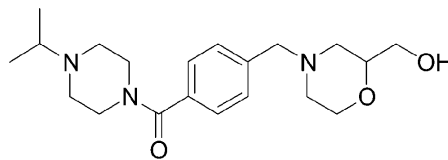
【0104】

比較実施例 5 B

(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-(4-チオモルホリン-4-イルメチル-フェニル)-メタノンクエン酸塩

【0105】

【化20】



【0106】

比較実施例 6

[4-(2-ヒドロキシメチル-モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

MS (ESI): 質量 $C_{20}H_{31}N_3O_3$ の計算値、361.24; m/z 実測値、362 [M+H⁺]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.38-7.34 (m, 4H)、3.93-3.87 (m, 1H)、3.87-3.35 (m, 10H)、2.73 (ヘプテット、J = 6.6 Hz, 1H)、2.70-2.62 (m, 2H)、2.62-2.36 (bm, 4H)、2.24-2.15 (m, 1H)、2.05-1.92 (bm, 2H)、1.05 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。

【0107】

比較実施例 6 B

[4-(2-ヒドロキシメチル-モルホリン-4-イルメチル)-フェニル]-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-メタノンクエン酸塩

【0108】

物理化学的データ

実施例 1、シクロプロピルアミンの測定 pK_a 値は、計算 (CompuDrug, Inc. からの Pallas ソフトウェアパッケージを使用する) によって予測されるものより有意に低く、そしてまた比較実施例 1 (イソプロピルアミン) について認められるものよりも有意に低かった。測定 pK_a 、 $\log P$ および $\log D$ 値は、pION, Inc. (Woburn, Mass.) により決定された。

【0109】

【表 1】

表1. 物理化学的データ

実施例	pK_a (計算値)	pK_a (測定値)	$\log P$	$\log D$
実施例1	8.5, 6.2	6.5, 5.3	0.89	0.86
比較実施例1	8.5, 6.2	7.6, 6.2	0.55	0.13
比較実施例2	7.8, 6.2	7.4, 6.5	2.09	1.77

10

20

30

40

50

【0110】

生物学的実施例およびデータ

A. ヒトヒスタミン受容体での細胞のトランスフェクション

細胞を約70%~80%集密(confluence)まで培養し、そしてトリプシンでプレートから取り除き、そして臨床遠心分離機においてペレットにした。次にペレットを400 μ Lの完全培地に再懸濁し、そして電極間に0.4cmの隙間を有する電気穿孔キュベット(Bio-Rad #165-2088)に移した。1 μ gの超らせんH₃受容体cDNAを細胞に加え、そして穏やかに混合した。電気穿孔の電圧を0.25kVに設定し、そして電気容量を960 μ Fに設定した。電気穿孔後に細胞を10mLの完全培地で希釈し、そして以下の比率: 1:20、1:10、1:5および1:2で4枚の10cm皿上に平板培養した。600 μ gのG-418を加える前に細胞を24h回復させた。選択を生き残ったコロニーを培養し、そして試験した。SK-N-MC細胞はアデニル酸シクラーゼの抑制の効率のよい共役を与えるので、それらを使用した。ヒスタミンにตอบสนองしてアデニル酸シクラーゼの最も強い抑制を与えたクローンをさらなる研究に使用した。

10

【0111】

B. [³H]-N-メチルヒスタミン結合

ヒスタミンH₃受容体を発現するSK-N-MC細胞からの細胞ペレットを50mM TrisHCl/0.5mM EDTAにおいて均質化した。800g回転からの上清を集め、そして30,000gで30分間再遠心分離した。ペレットを50mM Tris/5mM EDTA(pH7.4)において再均質化した。膜を0.8nM [³H]-N-メチルヒスタミン+/-試験化合物と25 μ Mで60分間インキュベーションし、そしてGF/Cガラス繊維フィルター(0.3%ポリエチレンイミンで前処理する)上で急速濾過により採取し、続いてバッファーで4回洗浄した。フィルターを5mLのシンチレーションカクテルに加え、そして次に液体シンチレーションカウンター上でシグナルを計数した。非特異的結合は、10 μ Mのヒスタミンで特定した。pK_i値を式 $K_i = (IC_{50}) / (1 + ([L] / (K_D)))$ に従って0.8nMのK_Dおよび0.8nMのリガンド濃度([L])に基づいて計算した。このアッセイにおいて試験した化合物のデータを得られる結果の平均として表2に提示する。比較実施例1の結合データは、米国特許出願第10/690,115号(2003年10月21日)に提示された。

20

30

【0112】

【表 2】

表2. ヒトH₃受容体での結合活性

実施例	K _i (nM)	pK _i
実施例1	5.4	8.3
実施例1B	6.5	8.2
実施例2	2.0	8.7
実施例2B	2.0	8.7
実施例3	2.5	8.6
実施例4	6.0	8.2
実施例4B	23	7.6
比較実施例2	1.0	9.0
比較実施例2A	1.7	8.8
比較実施例2B	2.0	8.7
比較実施例3	2.0	8.7
比較実施例3B	1.0	9.0
比較実施例4	0.7	9.2
比較実施例5	1.0	9.0
比較実施例6	6.0	8.2
比較実施例6B	5.0	8.3

10

20

30

【0113】

C. サイクリックAMP蓄積

レポーター構築物およびヒトH₃受容体を発現するSK-N-MC細胞の亜系統を作製した。pA₂値は、Barbier, A. J. et al. (Br. J. Pharmacol. 1994, 143(5), 649-661)により記述されるように得られた。このアッセイにおいて試験した化合物のデータを得られる結果の平均として表3に提示する。

【0114】

【表 3】

表3. 機能活性

実施例	pA ₂
実施例1	8.4
実施例2B	9.0
比較実施例1	9.0
比較実施例1A	8.9
比較実施例2	9.5
比較実施例3B	9.6
比較実施例4	10.0
比較実施例6	8.2

10

【0115】

D. 薬物動態およびバイオ分析

6匹のオススプラーグ・ドーリーラット(約300gの体重;時間点当たり3匹の動物)の1グループを使用した。それらをグループで飼育し、餌および水を随意に与え、そして12hの明暗周期で維持した。研究の前に業者からの受け取り後少なくとも7日間動物を順応させた。

20

【0116】

経口投与のために、試験化合物を0.5%のヒドロキシプロピルメチルセルロースにおいて1mg/mLで調合し、そして10mg/kgの用量で送達した。試験化合物のクエン酸塩形態(実施例1Bについて記述したとおり製造する)を用いた。動物に16ゲージ胃内強制飼養によって各化合物について10mg/kg(10mL/kg)のボラス投与を与えた。静脈内投与のために、試験化合物を水中5%のデキストロースにおいて1mg/mLで調合し、そして側尾静脈における24ゲージTerumo(R) Surflo(R)カテーテルを介したボラス静脈内投与で1mg/kg(1mL/kg)で投与した。全ての投与溶液は、注入直前に調製した。

30

【0117】

血液サンプル(250μL)を側尾静脈からヘパリン添加Nateison採血チューブに採取し、そして1.5mLの微小遠心管に排出した。血液サンプルを微小遠心機において14,000rpmで5分間遠心分離した。血漿を保持し、そしてLC-MS/MSによる分析まで-20の冷凍庫において維持した。

【0118】

データ分析は、WinNonlinバージョン3.3もしくは4.0.1を用いて行った。無隔壁モデル(血管外投与には#200、そしてi.v.には#201)を用いて表4および5に示される薬物動態パラメーターを決定した(NA=適用できないかもしくは決定されない)。

40

【0119】

【表 4】

表4. ラットにおける薬物動態プロフィール

実施例	形態	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{INF} (h-ng/mL)	T _{1/2} (h)	Cl (mL/分/kg)	V _d (L/kg)
実施例1B	経口	0.5	2787	8716	3.11	20.2	5.45
	i.v.	NA	935	777	0.92	21.6	1.72
比較実施例 1B	経口	1.5	1050	9743	4.71	17.1	6.98
	i.v.	NA	4113	1560	3.2	12.8	3.55
比較実施例 2B	経口	1.33	683	4104	2.89	43.2	10.33
	i.v.	NA	285	464	1.86	34.8	6.41

10

【 0 1 2 0 】

20

【表5】

表5. ラットにおける薬物動態プロフィール

実施例	形態	T _{max} (h)	C _{max} (μ mol/mL)	AUC _{INF} (h- μ mol/mL)	T _{1/2} (h)	Cl (mL/分/kg)	V _d (L/kg)
実施例2B	経口	1.67	0.42	1.91	2.72	431	112
	i.v.	NA	3.78	1.37	1.11	41.4	3.94
比較実施例 3B	経口	1.33	0.16	1.95	8.22	270	180
	i.v.	NA	1.49	1.16	7.60	44.2	29.2
比較実施例 4B	経口	0.67	0.48	1.28	3.44	1135	397
	i.v.	NA	0.46	0.41	2.08	113	20.3
実施例3B	経口	0.25	0.19	0.18	0.41	NA	NA
	i.v.	NA	0.86	0.18	0.27	282	6.48
比較実施例 5B	経口	0.38	0.07	0.12	0.95	NA	NA
	i.v.	NA	2.68	0.42	1.33	154	17.8
実施例4B	経口	0.83	8.73	33.2	3.58	NA	NA
	i.v.	NA	2.92	3.07	1.47	15.2	1.91
比較実施例 6B	経口	0.50	2.96	19.99	4.35	NA	NA
	i.v.	NA	1.41	1.34	2.36	34.9	7.04

10

20

30

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496
A 6 1 K	31/541 (2006.01)	A 6 1 K	31/541
A 6 1 K	31/165 (2006.01)	A 6 1 K	31/165
A 6 1 K	31/357 (2006.01)	A 6 1 K	31/357
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	25/20 (2006.01)	A 6 1 P	25/20
A 6 1 P	25/26 (2006.01)	A 6 1 P	25/26
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P	25/06
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/08
A 6 1 P	3/02 (2006.01)	A 6 1 P	3/02
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	15/12 (2006.01)	A 6 1 P	15/12
A 6 1 P	5/24 (2006.01)	A 6 1 P	5/24
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	1/14 (2006.01)	A 6 1 P	1/14
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	1/08 (2006.01)	A 6 1 P	1/08
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/30 (2006.01)	A 6 1 P	25/30
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/08
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	11/02 (2006.01)	A 6 1 P	11/02
A 6 1 P	27/14 (2006.01)	A 6 1 P	27/14
A 6 1 P	27/16 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 3
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/16
		A 6 1 P	27/02

- (72)発明者 カールサーズ, ニコラス・アイ
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 0 6 4 ポウエイ・シルバーハイツロード 1 4 3 7 0
- (72)発明者 グライス, シェリル・エイ
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 0 0 9 カールスバド・カミノコルテ 3 4 4 9
- (72)発明者 レタビク, マイケル・エイ
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 3 0 サンディエゴ・ミストラルプレイス 4 3 7 9

審査官 伊藤 幸司

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 4 / 0 3 7 8 0 1 (WO, A 1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07D

A61K

CAPLUS/REGISTRY(STN)