(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3861250号
(P3861250)
(45)発行日　平成18年12月20日(2006.12.20)　(24)登録日　平成18年10月6日(2006.10.6)

(51)Int.Cl.　　F I
A61K 31/445 (2006.01)　　A61K 31/445
A61P 25/18 (2006.01)　　A61P 25/18
C07D 211/22 (2006.01)　　C07D 211/22

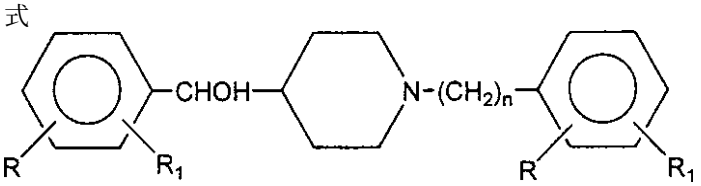
請求項の数 2　(全 17 頁)

(21)出願番号　特願平7-523450
(86)(22)出願日　平成7年2月1日(1995.2.1)
(65)公表番号　特表平9-510441
(43)公表日　平成9年10月21日(1997.10.21)
(86)国際出願番号　PCT/US1995/001306
(87)国際公開番号　WO1995/024194
(87)国際公開日　平成7年9月14日(1995.9.14)
審査請求日　平成13年12月21日(2001.12.21)
(31)優先権主張番号　08/209,084
(32)優先日　平成6年3月9日(1994.3.9)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者
アベンティス・インコーポレイテッド
アメリカ合衆国ニュージャージー州０８８０７．　ブリッジウォーター．　サマセット・コーポレート・ブールヴァード３００
(74)代理人
弁理士　高木　千嘉
(74)代理人
弁理士　結田　純次
(74)代理人
弁理士　三輪　昭次
(72)発明者　シュミット，クリストファー，ジェイ．
アメリカ合衆国　４５０５４　オハイオ州　オレゴニア　ワードコーベルロード８８４
最終頁に続く

(54)【発明の名称】５－ＨＴ２拮抗剤による強迫性障害処置剤

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式



［式中ｎは２、３または４であり、各々のＲおよびＲ[1]は独立に水素、C_{1-6}アルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシまたはアミノである］の化合物、それらの光学的異性体類またはそれらの混合物類またはそれらの製薬上受け入れられる塩を含む、強迫性障害の処置用薬剤。
【請求項２】
化合物が、（＋）－α－（2,3－ジメトキシフェニル）－1－［2－（4－フルオロフェニル）エチル］－4－ピペリジンメタノールまたはその製薬上受け入れられる酸付加塩である請求項１に記載の薬剤。
【発明の詳細な説明】
本発明は強迫性障害（OCD）の処置における試薬としての5-HT_2拮抗剤であるN-アラルキルピペリジン誘導体の用途に関する
発明の背景
5-HTサブタイプに選択的なアゴニストまたは拮抗剤の臨床研究は、不安の病気、抑鬱症、

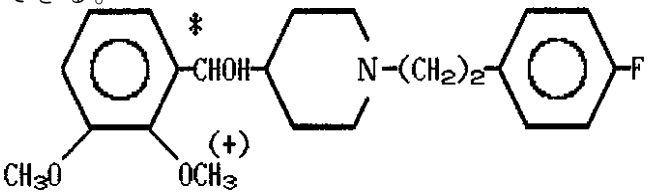
アルコール中毒、精神分裂症、片頭痛、性的機能不全およびアルツハイマー病などの異なる神経・精神病の病源および処置における5-HTの役割を示唆している（マーフィイ D.、神経精神病と複数の人の脳のセロトニンレセプターサブタイプおよびサブシステム（Newropsychiatric Disorders and the Multiple Human Brain Serotonin Receptor Subtypes and Subsystems）、Neuropsychopharmachology, 3, No.5/6 457-471(1990)を参照）。薬理学的および臨床的なデータは5-HT、そして特に5-HT_2レセプターが精神分裂病症状およびいくつかの抗精神病薬の作用の機構において役割を果し得ることを示唆している。

プレパルス抑制(prepulse inhibition)(PPI)として知られている現象が精神分裂病を有している人においては破壊・混乱させられていることが知られている。PPIは動物および人における「感覚のゲート作用」、即ち、「感覚のフィルター作用」の尺度であって、破壊・混乱したPPIは、これらの人の感覚情報のゲート作用を行う（通したり締めたりする）能力が基本的に不足していることをあらわし得る。研究によって、驚愕の刺激の30ないし500ミリ秒(msec)前にが弱い「プレパルス」があるときには驚愕の反射の振幅が抑制されることが示されている。この「プレパルス抑制」(PPI)は、関係のない感覚情報のゲート作用の不足（精神分裂症）、または運動活性のゲート作用の不足（ハンチントン舞踏病）によって特徴づけられる病気において損なわれているところの、感覚運動ゲート作用の尺度である。実質的な証拠によって、辺縁系の皮質、線条体、および淡蒼球を連結している神経の回路によってPPIが調節されるということが示されている。

強迫性障害(OCD)（強迫神経症）を有している患者はまた、でしゃばった(intrusive)、苦しみの(distressing)考えまたはイメージを抑制またはゲートすることができないということが最近実証されている。OCDは不足した「認識ゲート作用」によって、及び軌道皮質(orbital cortex)及び線条体を連結している回路の異常な代謝活性によって特徴づけられるので、OCDの患者が不足したPPIを示すかもしれないことが予測される。事実11人のOCD患者及び13人の正常な対照者において、OCD患者の方が対照者よりもPPIが少ないことを示した。スエドロー N.R.、ベンボウ C.H.、ジッスーク S.、ゲイヤー M.A.及びブラッフ D.L, 強迫性障害(OCD)における損なわれた感覚運動ゲート作用(Impaired Sensorimotor Gating in Obsessive Compulsive Disorder(OCD)), Abstracts of Panels and Postersからの要約,155頁,アメリカンコリーグオブニューロサイコファーマコロジー第３１回年会,プエルトリコ サンジョアン,1992年12月14～18日。これらの発見はOCDにおけるでしゃばった考え及びイメージをゲートすることができないことが感覚運動ゲート作用の定量できる不足を伴っており、そしてPPIがOCDの病理生理学の理解のために有用な尺度でありうることを示唆している。現在、セロトニン選択的再取込み抑制剤（serotonin-sensitive reuptake inhibitor=SSRI）がOCDの症状を処理するのに使用されている。しかしながら我々はOCDにおいてPPIの不足をSSRIが逆転することを示している本明細書で示されるデータ以外のどんなデータも知らない。

発明のまとめ

我々はセロトニン作働性の活性を増加する薬剤（すなわちフェンフルラミンなどの5-HT放出試薬）がラットにおいて音で誘発されるPPIを破壊・混乱(disrupt)することを発見した。このことは、そのような薬剤でPPIが混乱する患者におけるPPIの回復を研究するためのモデルを示唆している。我々はここに優れた生体内効力を有しているセロトニン5-HT_2拮抗剤であるα-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールの(+)異性体が、5-HT_2レセプター活性化によって混乱させられた感覚運動のゲート作用（プレパルス抑制）のモデルにおいて活性であり、フェンフルラミンによって混乱された音誘発PPIを回復させることを示す。この化合物は次の式(Ｉ)によって記載できる。

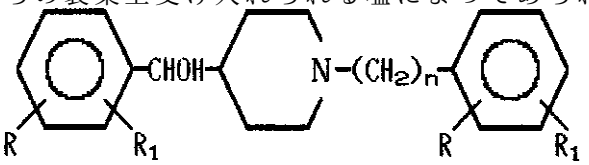


式 Ｉ

これは5-HT_2拮抗剤が混乱したプレパルス抑制を回復したことを実証した、我々が知っている最初の出来事である。我々はまた、(+)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールは特異的に音混乱プレパルス抑制を回復するのであって、光混乱プレパルス抑制は回復させないことを示し、このことはさらにOCDの処置に対する関係を有し得る。この活性は5-HT_2拮抗剤のα-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールがOCDの病気の処置に有用であることを実証し、そしてN-アラルキルピペリジン誘導体全般がこの目的に有用であろうことを示唆している。

化合物α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールは、N-アラルキルピペリジンメタノール誘導体類として知られる化合物の類に属し、これらは5-HT_2レセプター位置におけるセロトニン結合の強力な選択的抑制剤である。

これらの化合物は式II、及びそれらの光学異性体類、及びそれらの混合物類、およびそれらの製薬上受け入れられる塩によってあらわされる。



式 II

式中nは2,3,または4であり、RとR$_1$の各々は独立に水素、C_{1-6}アルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシ、又はアミノをあらわす。これらのN-アラルキルピペリジンメタノール誘導体類並びにそれらの製造方法は、本明細書に参照により取り込まれる米国特許第4,783,471、4,912,117及び5,169,096中に詳細に記載されている。

図面の簡単な記載

図1a-1dは(+)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(MDL)が5-HT_2レセプター活性化によって生じる感覚運動のゲート作用(プレパルス抑制)の不足を逆転することを実証する。

図1aは5-HT/DA放出剤であるMDMA(3,4-メチレンジオキシメタアンフェタミン)が音または光のいずれかのプレパルスを用いたラット中のプレパルス抑制を封じることを示す。

図1bは音プレパルス抑制のMDMA遮断をMDLは減少するが、ハロペリドールは減少しないことを示す。

図1cは光プレパルス抑制のMDMA遮断をMDLは減少させるが、ハロペリドールは減少させないことを示している。

図1dはフェンフルラミンすなわちより選択的な5-HT放出剤による音プレパルス抑制の遮断をMDLは減少させるが、ハロペリドールは減少させないことを示している。

図1eはより選択的な5-HT放出剤であるフェンフルラミンによる光プレパルス抑制の遮断をMDLは減少するが、ハロペリドールは減少させないことを示している。

図1fは5-HT_2アゴニストであるDOI(1,4-ブロモ-2,5-ジメトキシフェニル-2-アミノプロパン)による音プレパルス抑制の遮断をMDLは減少するが、ハロペリドールは減少させないことを示している。

図1gは5-HT_2アゴニストであるDOI(1,4-ブロモ-2,5-ジメトキシフェニル-2-アミノプロパン)による光プレパルス抑制の遮断をMDLは減少するが、ハロペリドールは減少させないことを示している。

発明の詳細な記載

化合物(+)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールは5-HT_2レセプターの強力かつ選択的な拮抗剤である。(+)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールの5-HT_2拮抗剤活性は参照により本明細書に取り込まれる米国特許5,134,149中に詳細に実例が示され、記載されている。

我々はここにその活性を5-HT_2レセプター活性により混乱された感覚モーターゲーティン

グ（プレパルス抑制）のモデル中で評価した。プレパルス抑制は、感覚のゲート作用の現象であって、精神分裂病患者、そしてアンフェタミン及びPCPなどの精神運動興奮性試薬(psychotomimetic agent)が与えられた動物においては、破壊・混乱(disrupt)されている。ラットにおいては、プレパルス抑制は5-HT放出試薬または特異的5-HT_2アゴニストによって混乱されるが、これらの効果が以下に記載されるように、(+)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール(MDL)によって減衰させられた。

プレパルス抑制(PPI)

試験手順

およその予備処理時間の後にラットは、５分間の慣らし期間のために驚愕室に入れられた。これに続いて１０分間の試験を行った。聴覚的なプレパルスで１０回のトライアル、視覚的なプレパルスで１０回のトライアル、そしてプレパルスなしで１０回のトライアルを行ったが、同じ準ランダムオーダー(pseudo random order)で行われた。トライアルとトライアルとの間におよそ２０秒の間隔があり、５分間の慣らし期間を含めて約１５分の一セッション長さとなった。PPIは、プレパルスなしの条件におけるそれ自身の振幅と比較した、プレパルスに続くグループ内の驚愕の振幅の有意な減少として操作上定義された。

刺激パラメータ類

驚愕を生じる刺激は120dB(デシベル)の音圧力レベルにおける40msecのホワイトノイズ（白色雑音）であった。聴覚プレパルス刺激は20msecの78dBのバーストのホワイトノイズであって、一定の64dBのバックグランドホワイトノイズに対し、刺激を生じる100msec前に与えられたものである。これらのパラメータ類は、ゲイヤー M.A.、スエルドロー N.R.、マンスバッハ R.Sおよびブラッフ D., 精神分裂病における感覚運動ゲート作用と習慣性の不足の驚愕のモデル（Startle models of sensorimotor gating and habituation deficits in chizophrenia）Brain Research Bulletin 25, 485-498(1990)に於て調べられている試験のほとんどで用いられたものと非常に似ているように選択された。。

クロスモードのプレパルス抑制

報告されたプレパルス効果が音の単一のモードに限られているかどうかを決定するために、光刺激によるクロスモードのプレパルス抑制を含めた。この視覚的なプレパルスは、驚愕の刺激の開始75ミリ秒前に動物のチェンバー中で三つの白熱球をつける（一つは天井に取り付けられ、一つは試験チェンバーのおのおのの末端に取り付けられている）ことによって生じさせた。この視覚的な刺激は、比較的大きな音の65dBのホワイトマスキングノイズを消した時でさえ、ヒトが認識できる音または電気的に測定できる音は生じることはない。約175ルックスのピークまでの光プレパルスの評価される上昇時間はおよそ２５ミリ秒であった。強度のピークと驚愕刺激の間の生じる間隔は、視覚的なプレパルスについて最適であると文献に報告されている５０ミリ秒の刺激間間隔(ISI)と比較的よく対応している。ホフマン H.S.、アイソン J.R., 驚愕の領域における反射のモディフィケーション：Ｉどのように神経系が感覚入力を処理するかについてのいくつかの実験的な発見とそれらの関係(Reflux modification in the domain of startle:I. Some empirical findings and their implications for how the nervous system processes sensory imput), Psychological Review,87(2),175-189(1980)。薄暗い赤いバックグランドの室内の証明は平均して２ルクスであった。

薬剤

MDMA(3,4-メチレンジオキシメタアンフェタミン)、フェンフルラミンおよび(+)DOI (1,4-ブロモ-2,5-ジメトキシフェニル-2-アミノプロパン)を精製した脱イオン水中に溶解し、１ml/kgの投与容量で静脈内に投与した。等しい量の賦形剤(VEH)をみせかけの注射のために使用した。全ての薬剤は試験前２０分に与えられた。

装置

装置は聴覚的な刺激によって引き出された驚愕反射の振幅を測定する八つの別々のスタビリメータ(stabilimeter)からなっている。ケーン J.H.、マククロスキー T.C.、テイラー V.L.、ブラック C.K.、ファダイエル G.M.およびシュミット C.J., ラット中のセロトニ

ン放出剤3,4-メチレンジオキシメタアンフェタミン(MDMA)、4-クロロアンフェタミン(PCA)およびフェンフルラミンの聴覚および触覚的な驚愕の反射に対する影響(Effect of the Serotonin Releasers 3,4-Methylenedioxymethamphetamine(MDMA), 4-Chloroamphetamine (PCA) and Fenfluramine on Acoustic and Tactile Startle Reflexes in Rats),The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,260(1),78-89(1992)を詳細な議論については参照。トランスジューサーに対するプラットホームの移動は変位と比例する電圧を生じ、そして0～4095の任意の単位として報告される。おのおののスタビリメータは薄暗い赤いフィルターに通した光によって照明された、換気された、音減衰室内に入れられた。

データ信号の補正

トランスジューサーの出力は、試験ケージ中のプラットホームにクランプ止めされたジグ上に取り付けられた重量をかけたコーンを有しているオーディオスピーカー（ラジオシャック＃40-1021A低音用拡声器）の使用によって補正した。これは動物中で驚愕応答と同じ周波数の10 Hzのサインウェーブ信号を送った。全てのチェンバーの平均出力はおよそ等しかった。各群中の同数の動物を各チェンバー中で試験したために出力を正確に等しくすることは不必要とみなされた。

上に記載した試験手順の薬剤投与の結果を以下に示す表Ｉにまとめる。表Ｉの結果は、MDLが、直接に(DOI)、または間接的に(MDMA、フェンフルラミン)、5-HT_2レセプター類を刺激する試薬によって生じる音に対するプレパルス抑制の減少を減衰させることを示している。以下の図１a～１gは、またMDLが5-HT_2レセプター活性化によって生じる感覚運動ゲート作用（プレパルス抑制）における不足を逆転することも実証している。（図１a～１gのは結果はまた、典型的な抗精神病薬であるハロペリドールがプレパルス抑制のそのような不足を逆転しないことを示している。）

表１　プレパルス抑制試験結果

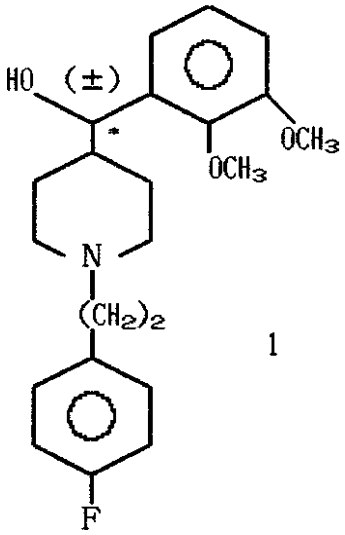
処理	ﾌﾟﾚﾊﾟﾙｽなし	音	光	音変化	Sem	光変化	Sem
VEH+VEH	1546	942	743	602	78	803	103
VEH+20MDMA	1404	1240	1310	164	60	94	56
2MDL+VEH	1357	683	704	674	70	653	100
2MDL+20MDMA	1018	585	873	433	72	145	66
VEH+VEH	1149	831	819	318	57	330	61
VEH+5フェンフルラミン	496	418	426	78	42	70	57
2MDL+VEH	909	431	568	478	47	341	72
2MDL+5フェンフルラミン	831	340	763	491	72	68	44
VEH+VEH	1218	723	737	495	73	481	72
VEH+2DOI	887	854	494	33	82	393	68
2MDL+VEH	1234	557	754	677	73	480	83
2MDL+2DOI	837	372	435	465	114	402	102

プレパルス抑制の抑制はまた選択的な5HT取り込みブロッカーである2,3-ジヒドロ-N-メチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1H-インデン-2-メタナミン(MDL 2)を用いて試験された。

処理	ﾌﾟﾚﾊﾟﾙｽなし	音	光	音変化	Sem	光変化	Sem
VEH+VEH	1117	576	681	541	57	436	96
VEH+5フェンフルラミン	678	559	633	119	55	46	60
5MDL2+VEH	1293	819	841	474	62	452	83
5MDL2+5フェンフルラミン	767	385	386	382	64	381	77

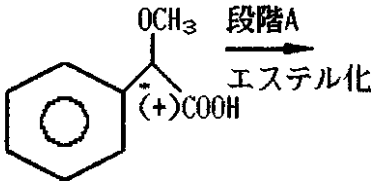
α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールの(+)異性体は、ヨーロッパ出願第0 208 235中に議論されるようにこの分野で知られた方法によって製造できる。一つの適した方法は以下の反応経路１に開示される。

反応経路1



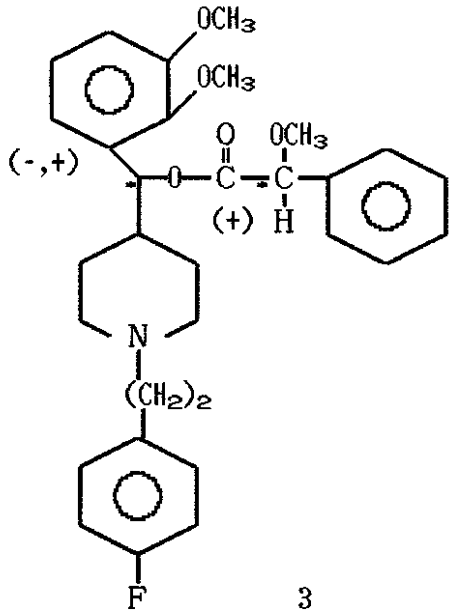
1

+



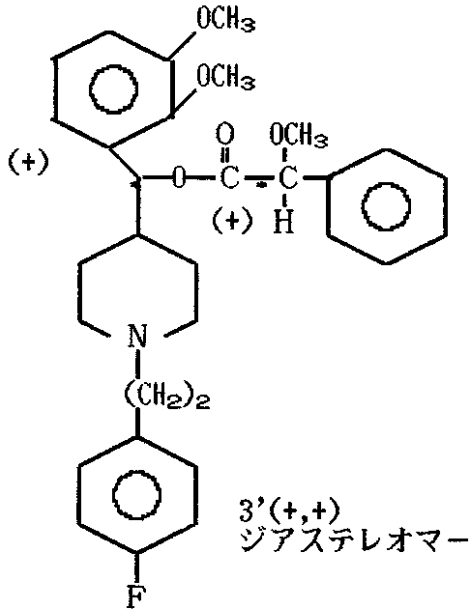
2

反応経路1（続き）



段階B
クロマトグラフィー

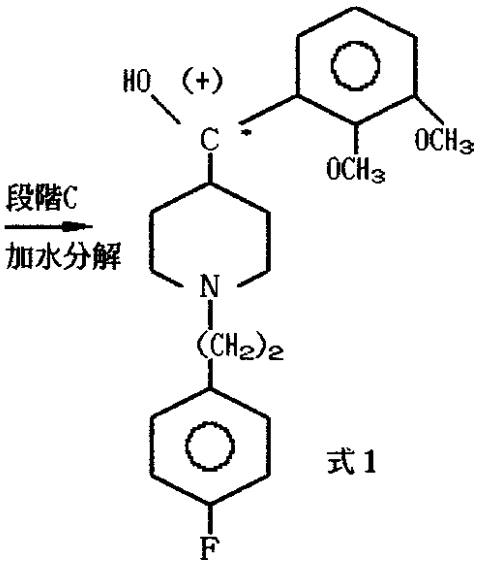
3



段階C
加水分解

3'(+,+)
ジアステレオマー

反応経路１（続き）



式１

反応経路１の段階Ａにおいて、エステル化反応がラセミ形のα-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール（構造式１）およびα-メトキシフェニル酢酸の(+)異性体（構造式２）の間で実施される。このエステル化は、構造式３として同定されるジアステレオマー混合物を生じる。これらのジアステレオマー類は、シリカゲルクロマトグラフィーにかけられて、これによって二つのジアステレオマーが分離され、それによって、(+,+)ジアステレオマーを段階Ｂに示すように単離する。段階Ｃにおいて(+,+)ジアステレオマーは、加水分解され、それによってα-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールの(+)異性体を生じる。

エステル化反応はこの技術分野で知られた技術を使用して実施できる。典型的にはおよそ等しい量のラセミ形のα-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールとα-メトキシフェニル酢酸の(+)の異性体を塩化メチレン、THF、クロロホルム、トルエンなどの有機溶媒中で接触させ、５～２４時間の範囲の期間還流に加熱する。エステル化反応は典型的には等しい量のジシクロヘキシルカルボジイミドおよび触媒量の4-ジメチルアミノピリジンの存在下で実施される。生じるジアステレオマー類は、ジシクロヘキシル尿素の濾過および濾液の蒸発によって単離できる。

ジアステレオマー類は次にシリカゲルクロマトグラフィーにかけられて、これが(+,+)および(-,+)ジアステレオマーを分離する。このクロマトグラフィーによる分離は、この分野で知られるように実施できる。ヘキサンと酢酸エチルの１：１混合物が一つの適した溶離液である。

生じる(+,+)ジアステレオマーは、次に加水分解反応にかけられ、これはα-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールの(+)異性体を生じる。加水分解は、水性アルコール溶液中でジアステレオマーを、過剰の塩基たとえば炭酸カリウムと接触させることによって実施される。加水分解は、約１５～３０℃の温度で２～２４時間の範囲の期間実施される。生じるα-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールの(+)異性体を次に水での希釈と塩化メチレンでの抽出によって回収できる。これを次にシクロヘキサン／ヘキサンまたは酢酸エチル／ヘキサンなどの溶媒系からの再結晶により精製できる。

反応経路Ｉの出発物質を生じる方法は、この分野で知られている。例えば、米国特許第4783471は、ラセミ形α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールをどのように作るかを教えている。この特許は参照により本明細書に含められる。この出願の実施例１および２はまた、適当な方法も教えている。別の方法としてラセミ形のα-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールは、次の方法で製造できる。最初に4-ヒドロキシピペリジンを臭化

p-フルオロフェニルエチルとのN-アルキル化反応にかけて、これにより4-ヒドロキシ-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-ピペリジンを生じる。この化合物を$Ph_3P \cdot Br_2$で臭素化すると、4-ブロモ-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジンを生じる。この化合物をMgと接触すると、それによってグリニヤール試薬が形成され、これを次に2,3-ジメトキシベンズアルデヒドと反応させると、所望生成物の(±)- α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールを生じる。α-メトキシフェニル酢酸の(+)異性体は、この分野で知られている。

5-HT_2レセプターにおいてセロトニンの効果を遮断する能力を(+)α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールが示す投与範囲は、処置される特定の病気または症状、およびそのひどさ、患者、その患者がかかっている他のもとにある病気の状態および、患者に同時に投与され得る他の薬剤に依存して変化し得る。しかし一般にOCDの処置に関して、この化合物はセロトニン5-HT_2拮抗性を、１日あたり患者体重kgあたり約0.001mg～約100.0mgの投与範囲で示すであろう。化合物は典型的には、一日１～４回投与される。別の方法として化合物を連続注入によって投与できる。化合物はこれらの効果を達成するために、経口または非経口投与できる。

本願で使用される

ａ）「患者」という用語は、温血動物例えば、ラット、マウス、犬、猫、モルモットおよびヒトなどの霊長類をさしている。

ｂ）「処置する」または「処置」という用語は、患者の病気または症状を除去または軽減することをさしている。

ｃ）「製薬上受け入れられる酸付加塩」という表現は、式１で表わされる塩基化合物又はその任意の中間体の任意の無毒の有機又は無機酸付加塩に適用されることが意図される。適当な塩を形成する無機酸の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、燐酸及び酸金属塩、例えばオルト燐酸一水素ナトリウム及び硫酸水素カリウムである。適当な塩を形成する有機酸の例には、モノ、ジ、及びトリカルボン酸が含まれる。そのような酸の例は、例えば酢酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマール酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、桂皮酸、サリチル酸、及び2-フェノキシ安息香酸、p-トルエンスルホン酸、及びスルホン酸類、例えばメタンスルホン酸や2-ヒドロキシエタンスルホン酸等である。モノ又はジ酸が形成出来、これらの塩及び塩基化合物は水和形又は実質的に無水形で存在できる。一般にこれらの化合物の酸付加塩は水及び種々の親水性の有機溶媒中に可溶であり、遊離塩基形と比較してより高い融点と溶解度を示す。

ｄ）(+)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールと述べる時は、この化合物の遊離塩基またはこの化合物の酸付加塩を包含するものとして解釈すべきである。

実施例１

実施例１の段階Ａ－Ｄは、構造式Ｉに従う出発物質(±)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールを製造することを説明する。

A) 1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンカルボキシアミド

イソニペコタミド(10.9g, 85.0mmol)、臭化2-(4-フルオロフェニル)エチル(15.7g, 77.3mmol)およびK_2CO_3(2.3g, 167mmol)の溶液をDMF(280ml)中で調製し、アルゴン下で90～95℃で一夜攪拌した。冷却溶液を白色の油状固体に濃縮した。固体を水およびCH_2Cl_2の間に分配した。層を分離し、水層をCH_2Cl_2で抽出した。一緒にした有機層を水で２回洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、蒸発させて、油状の固体とした。この固体をEtOAcから再結晶にし、白色粉末として1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンカルボキサミドを得た。融点177－178℃（分解）。元素分析$C_{14}H_{19}FN_2O$に対する計算値C,67.18、H,7.65、N,11.19。実測値C,67.25、H,7.67、N,11.13。

B) 4-シアノ-1-［2-(4-フルオロフェニル)エチル］ピペリジン

攪拌したオキシ塩化リン(25ml, 41.12g, 268mmol)および塩化ナトリウム(5.1g, 87.3mmol)に1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンカルボキサミド(8.9g, 35.6mmol)を

少量ずつ加えた。完全に添加後、溶液を２時間還流した。冷却した溶液を$POCl_3$をなくするために希NH_4OH中に注いだ。水溶液を0℃に冷却し、次にCH_2Cl_2で２回抽出した。一緒にした有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、蒸発し、8.1gの油状固体を得た。この固体を蒸留し（沸点150℃，0.1mm Hg）、透明な無色の油を得、これは固化した。この物質をヘキサンから結晶化して、針状結晶として4-シアノ-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジンを得た。融点47～48℃、元素分析$C_{14}H_{17}FN_2$に対する計算値C,72.39、H,7.38、N,12.06。実測値C,72.62、H,7.49、N,12.12。

C) 1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンカルボキシアルデヒド

THF(20ml)中の4-シアノ-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペリジン(1.00g，4.3mmol)の攪拌溶液に、アルゴン下で０℃で注射器からDIBAL-H（THF中の1.0M溶液4.6ml，4.6mmol）を加えた。室温で一夜攪拌後、１０％水性HCl(25ml)を加え、溶液を３時間攪拌した。混合物全体を次に１０％水性NaOH(50ml)中に注ぎ、次にエーテルで２回抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、そして蒸発して薄黄色の油を得た。この油をEtOAcで溶離するシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけた。適当なフラクションを一緒にし、蒸発させて油を得た。この油を蒸留して（沸点１６６℃、0.05mm Hg）、無色の油として得られる1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンカルボキシアルデヒドを得た。元素分析$C_{14}H_{18}FNO$に対する計算値C,71.46、H,7.71、N,5.95。実測値C,71.08、H,7.81、N,5.86。

D) (±)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール

THF(20ml)中のベラトロール(0.93g，6.7mmol)の攪拌溶液に、アルゴン化で０℃でN-BuLi（ヘキサン中の2.5M溶液2.7ml，6.75mmol）を加えた。２．５時間攪拌後、溶液を－７８℃に冷却し、滴下漏斗からのTHF(25ml)中の1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンカルボキアルデヒド(1.30g，5.5mmol)で処理した。冷却浴を取り除き溶液を２時間攪拌した。水を加え層を分離し、水槽をEtOAcで抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、アセトンで溶離するシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけた。適当なフラクションを一緒にし、蒸発させて白色固体を得た。この固体をヘキサンから再結晶化し、ラセミ形のα-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールを輝いた白色の針状物として得た。融点１２６～１２７℃。元素分析$C_{22}H_{28}FNO_3$に対する計算値C,70.75、H,7.56、N,3.75。実測値C,70.87、H,7.65、N,3.68。

実施例２

実施例２の段階Ａ－Ｆは、構造式Ｉに従う(±)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)-エチル]-4-ピペリジンメタノールを製造する別の方法を例示している。

A)1-(1,1-ジメチルエチル)-1,4-ピペリジンジカルボン酸

1N NaOH（900mlのH_2O中の40gのNaOH）及び第３級ブタノール(1800ml)中で攪拌されたイソニペコチン酸(107.5g，832mmol)に少量ずつジ-第３級-ブチルジカーボネート(200g，916mmol)を加えた。一夜攪拌後、溶液を濃縮し、生じる水層を水性HClで酸性にした。この酸性の水層をエーテルで３回抽出した。一緒にした有機層を水、食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、白色固体に蒸発させ、これをEtOAc／ヘキサン（300ml／200ml）から再結晶にし、融点147～149℃の白色針状物として1-(1,1-ジメチルエチル)-1,4-ピペリジンジカルボン酸を得た。

B)4-(N-メトキシ-N-メチルカルボキサミド)-1-ピペリジンカルボン酸1,1-ジメチルエチルエステル

無水CH_2Cl_2(500ml)中の1-(1,1-ジメチルエチル)-1,4-ピペリジンジカルボン酸(50.0g，218mmol)の攪拌溶液にN_2下で2リットルフラスコ中で少量ずつ1,1'-カルボニルジミダゾール(38.9g，240mmol)を加えた。１時間攪拌後、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(23.4g，240mmol)を一度に加えた。一夜攪拌後、溶液を1N HClで２回洗浄し、飽和$NaHCO_3$で２回洗浄し、食塩水で一度洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、油まで蒸発させた。蒸留によ

って透明な油として4-(N-メトキシ-N-メチルカルボキサミド)-1-ピペリジンカルボン酸1,1-ジメチルエチルエステルを得た。沸点0.8mmで120～140℃。

C) 4-(2,3-ジメトキシベンゾイル)-1-ピペリジンカルボン酸1,1-ジメチルエチルエステル

n-ブチルリチウム(ヘキサン中の2.5M溶液14.5ml,36.3mmol)を注射器からアルゴン下で0℃でTHF（50ml無水）中のベラトロール(5.00g, 36.2mmol)の攪拌溶液に加えた。氷浴を除去し、混合物を９０分間攪拌した。混合物を－78℃に冷却し、注射器を経由してTHF(50ml無水)中の4-(N-メトキシ-N-メチルカルボキサミド)-1-ピペリジンカルボン酸1,1-ジメチルエチルエステル(9.20g,33.8mmol)で処理した。冷却用のドライアイスアセトン浴を除去し、混合物を室温になるように放置した。３時間攪拌後、飽和水性NH_4Clを加え、混合物を一夜攪拌した。層を分離し、水層をエーテルで抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、蒸発させ、琥珀色の油を得た。油をシリカゲル上でヘキサン中の２０％EtOAcで溶離するクロマトグラフィーにかけた。適当なフラクションを一緒にし、蒸発させて、琥珀色の油とした。この油を蒸留して無色の油として4-(2,3-ジメトキシベンゾイル)-1-ピペリジンカルボン酸1,1-ジメチルエチルエステルを得た（沸点225～250℃,0.05mm）。元素分析$C_{19}H_{27}NO_5$に対する計算値C,65.31、H,7.79、N,4.01。実測値C,65.04、H,7.92、N,4.11。

D) 4-(2,3-ジメトキシフェニル)-4-ピペリジニルメタノン

4-(2,3-ジメトキシベンゾイル)-1-ピペリジンカルボン酸1,1-ジメチルエチルエステル(7.75g, 22.2mmol)をトリフルオロ酢酸(50ml, 650mmol)中に溶解し、45分間攪拌した。全溶液をエーテル(900mm)中に注ぎ、一夜放置した。濾過によって、4-(2,3-ジメトキシフェニル)-4-ピペリジニルメタノントリフルオロアセテートを、細かい白色の針状物として生じた。融点は123℃。元素分析$C_{14}H_{19}NO_3 \cdot CF_3CO_2H$に対する計算値C,52.89、H,5.55、N,3.86。実測値C,52.77、H,5.62、N,3.82。

生じる4-(2,3-ジメトキシフェニル)-4-ピペリジニルメタノントリフルオロアセテートを水中に溶解し、塩基性になるまでNaOH（10%水性）で処理し、ジクロロメタンで３回抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、蒸発させ、油として4-(2,3-ジメトキシフェニル)-4-ピペリジンメタノンを得た。

E)(2,3-ジメトキシフェニル)[1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジニル]メタノン一塩酸塩

4-(2,3-ジメトキシフェニル)-4-ピペリジニル-メタノン(8.00g, 32.1mmol)および臭化2-(4-フルオロフェニル)エチル(6.52g, 32.1mmol)の溶液をDMF(90ml)中で調製し、K_2CO_3(7.0g, 50.7mmol)で処理し、次にアルゴン下で一夜８０℃で攪拌加熱した。冷却溶液を2/1 EtOAc/トルエンおよび水の分液漏斗に注いだ。層を分離し、水層を2/1 EtOAc/トルエンで抽出した。一緒にした有機層を水で２回洗浄し、食塩水で１回洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、蒸発させ、11.0gの油を得た。この油をEtOAcで溶離するシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけた。適当なフラクションを一緒にし、濃縮し、酢酸エチル中に溶解し、HCl/酢酸エチルで処理した。2,3-ジメトキシフェニル)[1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジニル]-メタノン一塩酸塩を沈殿として得た。融点225～227℃（分解）。元素分析$C_{22}H_{26}FNO_3 \cdot HCl$に対する計算値C,64.78、H,6.67、N,3.43;実測値C,64.44、H,6.73、N,3.41。

F)(±)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノール

０℃でMeOH(100ml)中の(2,3-ジメトキシフェニル)[1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジニル]メタノン(6.0g, 16.2mmol)の攪拌溶液に１時間かけて２回に分けて$NaBH_4$(1240mg, 32.8mmol)を加えた。一夜攪拌後、溶液を固体に濃縮した。この固体を水とエーテルの間に分配した。層を分離し、水層をエーテルで抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、固体に蒸発させた。この固体をシリカゲル上でアセトンで溶離するクロマトグラフィーにかけた。適当なフラクションを一緒にし、蒸発させて、白色固体を得た。この固体をシクロヘキサンから再結晶化し、白色針状物として(±)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)-エチル]-4-ピペリジンメ

タノールを得た。融点126～127℃。元素分析$C_{22}H_{28}FNO_3$に対する計算値C,70.75、H,7.56、N,3.75；実測値C,70.86、H,7.72、N,3.93。

実施例３

この実施例は、式Ｉの化合物の製造を例示している。

(±)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールの製造

A)ジアステレオマー類の製造

(±)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジン-メタノール3.90g(10.4mmol)、S-(+)-α-メトキシフェニル酢酸1.74g(10.4mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド2.15g(10.4mmol)および4-ジメチルアミノピリジン0.1gのクロロホルム(75ml)中の溶液を１７時間還流し、室温に冷却させ、濾過した。濾液を濃縮し、酢酸エチル／ヘキサン（１：１）で溶離するシリカゲルカラム上のクロマトグラフィーにかけ、二つのジアステレオマー、すなわちRf＝0.1および0.2(TLC EtOAc／ヘキサン１：１)を得た。中間フラクションを再度クロマトグラフィーにかけ、追加の物質を得た。Rf＝0.2のフラクションを一緒にし、単一のジアステレオマーエステル、(+,+)-(2,3-ジメトキシフェニル)[1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジニル]メチル-α-メトキシベンゼン-アセテートを得た。

B)(+)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールの製造

上記のジアステレオマーエステルRf＝0.2の0.97g(1.9mmol)の25ml中のメタノール中の攪拌溶液に0.5g(3.6mmol)の炭酸カリウムおよび5.0mlの水を加えた。17時間室温で攪拌後、反応混合物を水で希薄し、塩化メチレンで２回抽出した。一緒にした抽出物を水、食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して油とし、40mlのシクロヘキサン／ヘキサン（１：１）から結晶化し、(+)-α-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジンメタノールを得た融点112～113℃　$[\alpha]_D^{20}$＝+13.9°

これらの治療性を示すために、化合物はOCDを有する患者中のプレパルス抑制を回復させるために十分な量で投与される必要がある。これらの化合物がこの効果を示す投与範囲は、患者の病気のひどさ、患者、投与される特定化合物、投与経路、患者内の他のもとにある病気の症状の存在などに依存して広く変化し得る。典型的には、化合物はそれらの治療効果を上に述べた任意の病気または症状のために、0.1mg／kg／日ないし500mg／kg／日の投与範囲で示す。繰り返しの毎日投与は望ましく、そして上に概略を示した条件に従って変化し得る。

本発明の化合物類は、種々の経路から投与され得る。これらは経口投与された時に有効である。化合物はまた、非経口的に投与される（すなわち皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内または髄腔内）。

製剤組成物は、この技術で知られた手法を利用して製造できる。典型的には、化合物の治療上有効量が製薬上受け入れられる担体と混合される。

経口投与には、化合物類をカプセル、丸薬、錠剤、ロゼンジ剤、溶融剤、粉末、懸濁液、又は乳濁液のような固体又は液体製剤へ処方できる。固体単位適量形式は、例えば表面活性剤、潤滑剤、及び乳糖、庶糖、及びコーンスターチのような不活性充填剤を含有する通常のゼラチン型のカプセルであるか、又は徐放性製剤とすることができる。

別の態様で、式(I)の化合物類を乳糖、庶糖、及びトウモロコシ澱粉のような慣用の錠剤基剤と一緒に、アラビアゴム、トウモロコシ澱粉、又はゼラチンのような結合剤；バレイショ澱粉やアルギン酸のような崩壊剤、及びステアリン酸やステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤と組み合わせて錠剤化できる。液体製剤は、この技術分野で知られた、懸濁剤、甘味剤、風味剤、及び防腐剤も含有してよい製薬上受け入れられる水性又は非水性溶媒中に活性成分を溶解することによって調製される。

非経口投与には、化合物類を生理的に受け入れられる製薬担体中に溶解し、溶液又は懸濁液として投与できる。適当な製薬担体の例は、水、食塩水、デキストロース溶液、果糖溶液、エタノール、又は動植物や合成起源の油類である。製薬担体は、この技術分野で知ら

れる、防腐剤、緩衝剤等も含有できる。化合物が髄腔内投与されるときには、これらは技術分野で知られるように脳脊髄液中に溶解できる。

本発明化合物類は局所的にも投与できる。これは、好ましくは経皮吸収を促進することが知られているエタノールやジメチルスルホキシド（DMSO）のような溶媒を使用して、またその他の賦形剤を伴って、又は伴わずに、単に投与すべき化合物の溶液をつくることによって達成できる。局所投与は、貯液型と多孔膜型の、又は固体基材（マトリックス）型のパッチを使用して達成するのが好ましい。

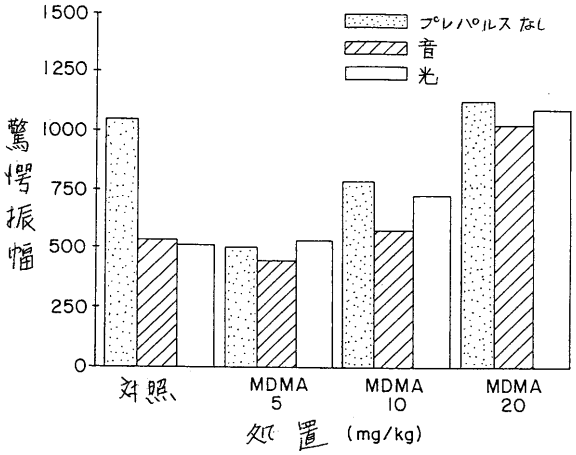
幾つかの適当な経皮デバイスは、米国特許第3,742,951号、第3,797,494号、第3,996,934号、及び第4,031,894号に記載されている。これらのデバイスは一般に、その表面の一方をなしている裏張り材、他方の表面をなしている活性剤透過性接着剤層、及び両表面間にはさまれた、活性剤を含有する少なくとも一つの貯液層を含有している。その代わりに、透過性接着剤層全体に分布する複数のミクロカプセル中に活性剤を含有することができる。いずれの場合も、活性剤は貯液層又はミクロカプセルから、膜を通して活性剤透過性接着剤層へ連続的に送られる。この接着剤層は受容者の皮膚又は粘膜に接触している。活性剤が皮膚を通して吸収される場合、活性剤の制御された所定の流れが受容者に投与される。ミクロカプセルの場合、カプセル化剤は膜としても機能しうる。

本発明に従って化合物類を経皮投与する別のデバイスでは、製薬活性化合物は基材の中に含有され、ここから化合物は所望の緩慢な、一定の制御された速度で送られる。基材は拡散又は多孔性の流れによる化合物の放出に対して透過性である。放出は速度調節的である。膜を必要としないこのような系は、米国特許第3,921,636号に記載されている。少なくとも２種の放出がこれらの系で可能である。拡散による放出は、基材が非多孔性の時に生ずる。製薬上有効な化合物は基材自体の中に溶解し、拡散する。ミクロ多孔性の流れによる放出は、製薬上有効な化合物が基材の多孔中の液相を通して運ばれる時に生ずる。

化合物は、任意の不活性担体と混合されることができ、この分野で知られるように、患者の尿や血清内などの化合物の濃度を測定するために、実験室検定中で用いられることができる。

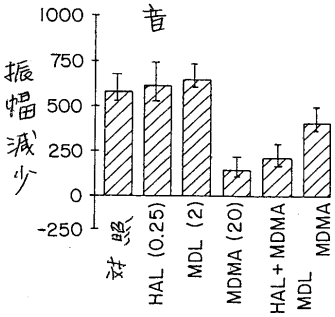
【図１Ａ】

FIG. IA



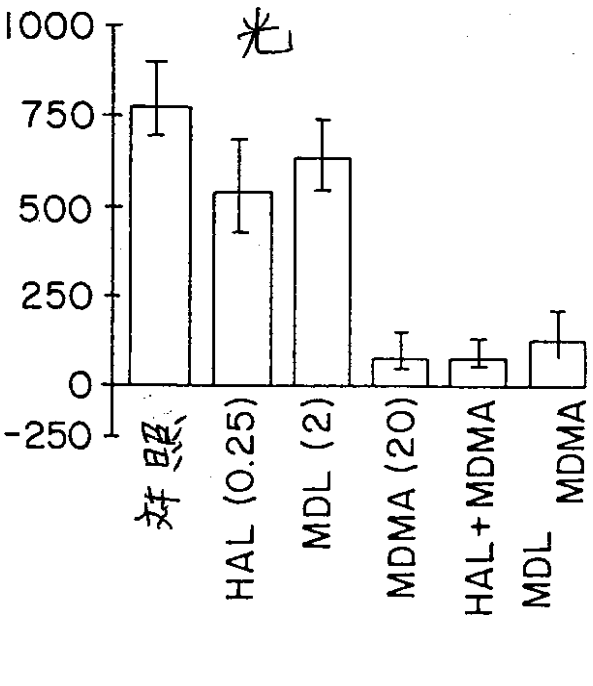
【図１Ｂ】

FIG. IB



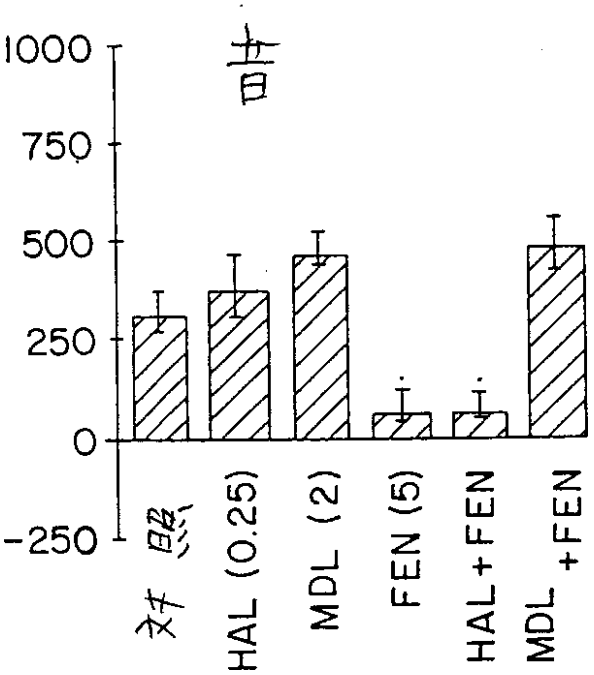
【図１Ｃ】

FIG. IC



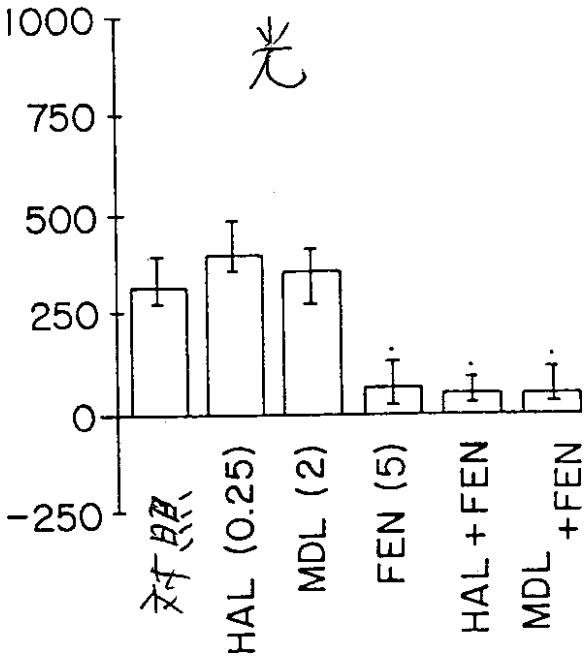
【図１Ｄ】

FIG. ID



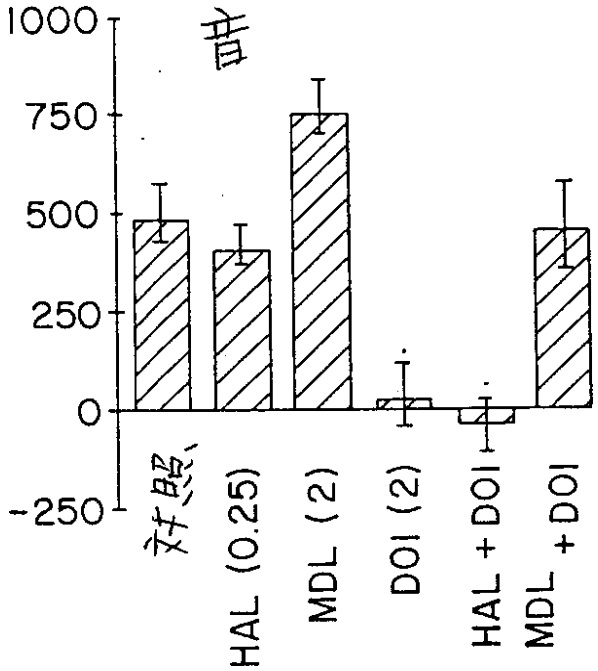
【図１Ｅ】

FIG. IE



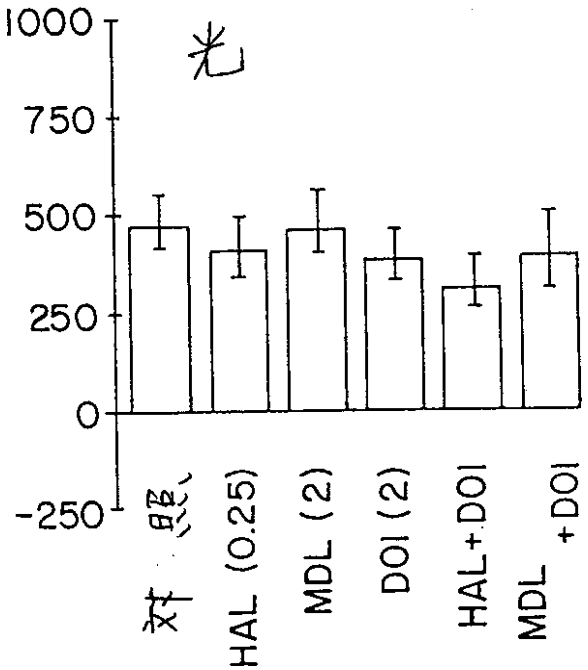
【図１Ｆ】

FIG. IF



【図１Ｇ】

FIG. IG



フロントページの続き

審査官　伊藤　幸司

(56)参考文献　特開平０１－１９７４６９（ＪＰ，Ａ）
特開平０１－２７５５３０（ＪＰ，Ａ）
The Journal of PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, 1991, Vol.256, No.1, pp.230-235
european journal of pharmacology, 1991, Vol.193, No.3, pp.283-292
The Journal of PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, 1993, Vol.266, No.2, pp.684-691
International Clinical Psychopharmacology, 1992, Vol.7, No.1, pp.45-49

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D
A61K
CAPLUS(STN)
REGISTRY(STN)