

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4610336号
(P4610336)

(45) 発行日 平成23年1月12日(2011.1.12)

(24) 登録日 平成22年10月22日(2010.10.22)

(51) Int.Cl.

F 1

C07C 211/42	(2006.01)	C 07 C 211/42	C S P
A61K 31/135	(2006.01)	A 61 K 31/135	
A61P 25/00	(2006.01)	A 61 P 25/00	1 O 1
A61P 25/06	(2006.01)	A 61 P 25/06	
A61P 25/08	(2006.01)	A 61 P 25/08	

請求項の数 24 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-536572 (P2004-536572)
 (86) (22) 出願日 平成15年9月16日 (2003.9.16)
 (65) 公表番号 特表2005-539068 (P2005-539068A)
 (43) 公表日 平成17年12月22日 (2005.12.22)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2003/029110
 (87) 國際公開番号 WO2004/024669
 (87) 國際公開日 平成16年3月25日 (2004.3.25)
 審査請求日 平成18年9月15日 (2006.9.15)
 (31) 優先権主張番号 60/411,304
 (32) 優先日 平成14年9月16日 (2002.9.16)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 60/411,305
 (32) 優先日 平成14年9月16日 (2002.9.16)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 500114922
 セプラコール インク.
 S e p r a c o r I n c.
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 0
 1752、マールバロ、ウォーターフォー
 ド ドライブ 84番地
 (74) 代理人 100090251
 弁理士 森田 慶一
 (72) 発明者 ジェラッジ トーマス ピー
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ 01
 701、ファーミングガム、リンダ アヴェ
 ニュー 54

前置審査

最終頁に続く

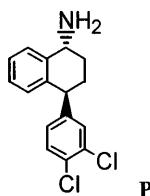
(54) 【発明の名称】 トランス4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレンアミン及びそのホルムアミドによる中枢神経系障害の治療

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 P :

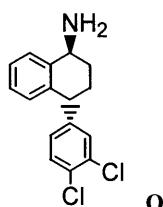
【化1】



10

で表される化合物と式Q:

【化2】

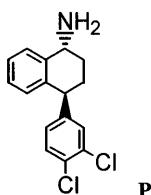


で表される化合物との混合物。

【請求項2】

20

式 P :
【化 3】



で表される (1R,4S)-トランス4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレンアミン。

10

【請求項 3】

薬剤学的に許容することのできる担体及び請求項1に記載の混合物又は請求項2に記載の化合物を含む、医薬組成物。

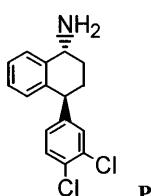
【請求項 4】

請求項3に記載の錠剤又はカプセル剤。

【請求項 5】

(a) 式 P :

【化 4】

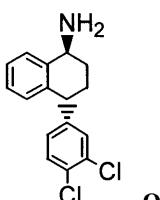


で表される (1R,4S)-トランス4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレンアミン；

20

(b) 前記式 (P) で表される化合物と式 Q :

【化 5】



で表される (1S,4R)-トランス4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレンアミンとの混合物；又は

30

(c) 薬剤学的に許容することのできるそれらの塩

の治療有効量を含む、ヒトの中枢神経系障害の治療用医薬組成物。

【請求項 6】

中枢神経系障害がムード障害である、請求項5に記載の医薬組成物。

40

【請求項 7】

ムード障害がうつ病である、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

中枢神経系障害が不安関連障害である、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

不安関連障害が強迫性人格障害である、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

中枢神経系障害が破壊的行動障害である、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

破壊的行動障害が、注意欠陥障害 (ADD) 又は注意欠陥 / 過活動性障害 (ADHD) 。

50

の一つである、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項12】

中枢神経系障害が性的機能不全である、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項13】

中枢神経系障害が物質乱用障害である、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項14】

中枢神経系障害が摂食障害である、請求項5に記載の医薬組成物。

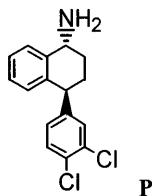
【請求項15】

中枢神経系障害が月経前症候群障害である、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項16】

(a) 式P:

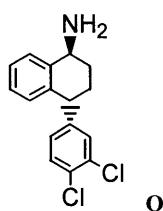
【化6】



で表される(1R, 4S)-トランス4-(3, 4-ジクロロフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレンアミン;

(b) 前記式(P)で表される化合物と式Q:

【化7】



で表される(1S, 4R)-トランス4-(3, 4-ジクロロフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレンアミンとの混合物; 及び

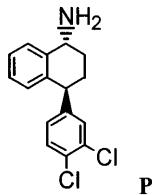
(c) 薬剤的に許容することのできるそれらの塩

から選んだ化合物の治療有効量を含む、ヒトの片頭痛の予防用医薬組成物。

【請求項17】

(a) 式P:

【化8】



で表される(1R, 4S)-トランス4-(3, 4-ジクロロフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレンアミン;

(b) 前記式(P)で表される化合物と式Q:

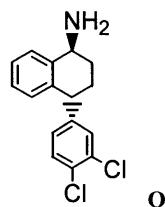
10

20

30

40

【化9】



で表される(1S,4R)-トランス4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレンアミンとの混合物;又は
(c)薬剤的に許容することのできるそれらの塩
の治療有効量を

(d)D₂アンタゴニスト、又は薬剤学的に許容することのできるその塩の治療有効量と共に含む、ヒトの精神病の治療用医薬組成物。

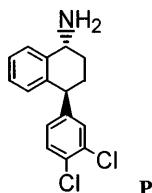
【請求項18】

D₂アンタゴニストがオランザピンである、請求項17に記載の医薬組成物。

【請求項19】

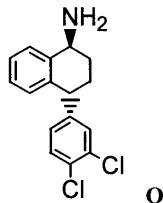
(a)式P:

【化10】



で表される(1R,4S)-トランス4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレンアミン;
(b)前記式(P)で表される化合物と式Q:

【化11】



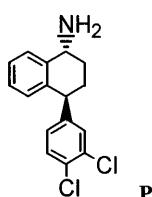
で表される(1S,4R)-トランス4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレンアミンとの混合物;又は
(c)薬剤学的に許容することのできるそれらの塩、
の治療有効量を、

(d)典型的な抗精神病薬又は薬剤学的に許容することのできるその塩の治療有効量と共に含む、ヒトの精神病の治療用医薬組成物。

【請求項20】

(a)式P:

【化12】



で表される(1R,4S)-トランス4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレンアミン

10

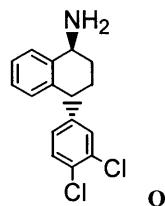
20

30

40

50

4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレンアミン；
 (b) 前記式 (P) で表される化合物と式 Q :
 【化 1 3】



で表される (1 S , 4 R) - トランス 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 10
 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレンアミンとの混合物；又は
 (c) 薬剤学的に許容することのできるそれらの塩
 の治療有効量を、
 (d) 異型の抗精神病薬又は薬剤学的に許容することのできるその塩の治療有効量と共に
 含む、ヒトの精神病の治療用医薬組成物。

【請求項 2 1】

中枢神経系障害が大脳機能障害である、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

大脳機能障害がアルツハイマー型痴呆である、請求項 2 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

大脳機能障害がパーキンソン病である、請求項 2 1 に記載の医薬組成物。 20

【請求項 2 4】

摂食障害が肥満である、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の分野】

【0 0 0 1】

本発明は、(1 R , 4 S) - トランス 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレンアミン；(1 S , 4 R) - トランス 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレンアミン及び N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] ホルムアミドの 4 つの異性体を用いる中枢神経系 (CNS) 障害の治療方法に関する。 30

【発明の背景】

【0 0 0 2】

臨床医達は、中枢神経系疾患の相互間の差異を認識しており、そして、精神障害をカテゴリーに分ける数多くのスキームが存在している。アメリカ精神科医協会から出版された「精神障害の診断と統計のマニュアル、第四版改訂版」(以下、「DSM - IV - TRTM」と称する)は、本明細書に参照として組み込まれるものであるが、当業者が信頼する標準的診察体系を提供するものである。DSM - IV - TRTMの枠組みによると、Axis I の中枢神経系障害には、幼児期に診断された障害、例えば、注意欠陥障害 (attention deficit disorder ; ADD) 及び注意欠陥 / 過活動性障害 (attention deficit / hyperactivity disorder ; ADHD) 、並びに、成人期に診断された障害が含まれる。成人期に診断された中枢神経系障害は、(1) 精神分裂症及び精神病性障害；(2) 認知障害；(3) ムード障害 (mood disorder) ；(4) 不安関連障害；(5) 摂食障害；(6) 物質関連障害；(7) 人格障害；並びに(8) これらに含まれないその他の障害を挙げることができる。 40

【0 0 0 3】

これらの中でも本発明にとって特に興味深いのは、DSM - IV - TRTM のカテゴリー - (1) ~ (7) 、及び性障害 [現在は、カテゴリー (8) に分類されている] の成人期 50

に診断された障害である。特に興味深いムード障害としては、うつ病、季節性感情障害、及び双極性障害を挙げることができる。特に興味深い不安関連障害としては、広場恐怖症、全般性不安障害、恐怖症不安、脅迫性人格障害（OCD）、恐慌性障害、急性ストレス障害、心的外傷後ストレス障害、月経前症候群、対人恐怖症、慢性疲労障害、周辺閉経（perimenopause）、閉経（menopause）、及び男性更年期を挙げることができる。

【0004】

一般的には、精神病、例えば、精神分裂病の治療は、ムード障害の治療よりもかなり難しい。精神病がD₂アンタゴニスト、例えば、オランザピン（「典型」（typical）及び「異型」（atypical）抗精神病薬）を用いて治療されるのに対し、ムード障害は、モノアミンのニューロン再摂取を阻害する薬物、特に、セロトニン（5-HT）、ノルエピネフリン（NE）、及びドーパミン（DA）を用いて治療される。

【0005】

ムード障害の一般的な治療剤は、以下に限定されるものではないが、選択的セロトニン再摂取インヒビター（selective serotonin reuptake inhibitors；SSRI's）、例えば、フルオキセチン、シタロプラム（citalopram）、ネファゾドン（nefazodone）、フルボキサミン（fluvoxamine）、パロキセチン、及びセルトラリンを挙げることができる。

【0006】

セルトラリンは、化学名が（1S, 4S）-シス4-（3, 4-ジクロロフェニル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-N-メチル-1-ナフタレンアミンであり、米国食品医薬品局（FDA）によりうつ病の治療に承認されており、そして、商品名ZOLOFT（ファイザー インコーポレーテッド、NY, NY, USA）として入手することができる。セルトラリンは、デスマチルセルトラリン又はノルセルトラリンとしても公知の（1S, 4S）-シス4-（3, 4-ジクロロフェニル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレンアミンへ、ヒト対象物において代謝されることが明らかにされている。デスマチルセルトラリンは、Ronfieldら, Clinical Pharmacokinetics, 32: 22-30 (1997) では「セルトラリンのセロトニン作用に有意に寄与するものではない」と記載されている。Hamelinら, Clinical Pharmacology & Therapeutics, 60: 512 (1996) 及びSerebruanyら, Pharmacological Research, 43: 453-461 (2001) の報告では、ノルセルトラリンが「神経学的に不活性である」と述べられている。本来のファイザーの研究論文が、インビトロのデータに基づいて、デスマチルセルトラリンが選択的セロトニン摂取インヒビターであることを示唆しているのに対して、前記の記載は、インビトロのマウスモデルにおけるセロトニン誘発症候群及び下垂症で観察された結果に基づいているようである。Koeら, J PET, 226: 686-700 (1983)。Sanchezら, Cellular and Molecular Neurobiology, 19: 467 (1999) では、低い効力にしかわらず、デスマチルセルトラリンはセルトラリンの治療効果での役割を果たしている可能性があるが、現在のところこの理論を支持する文献上の証拠は無い。

【0007】

セルトラリンの主要な臨床的用途は、うつ病の治療である。米国特許第4,981,870号明細書は、セルトラリン及びノルセルトラリン、並びに（1R, 4S）-トランス4-（3, 4-ジクロロフェニル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-N-メチル-1-ナフタレンアミン及び（1S, 4R）-トランス4-（3, 4-ジクロロフェニル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-N-メチル-1-ナフタレンアミンを精神病、乾癬、リウマチ様関節炎及び炎症の治療に使用することについて記載し、クレームしている。トランス4-（3, 4-ジクロロフェニル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-N-メチル-1-ナフタレンアミン、のそれぞれの（1S, 4R）及び（1R, 4S）エナンチオマーのレセプター薬理学は、Welchらにより説明されている [J. Med. Chem., 2

10

20

30

30

40

50

7 : 1508 - 1515 (1984)】。

【発明の概要】

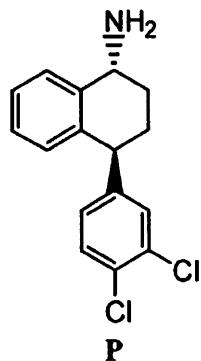
【0008】

(1R,4S)-トランス4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレンアミン(P)及び(1S,4R)-トランス4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレンアミン(Q)が、中枢神経系関連障害の治療において有用であり、モノアミン活性により調節され、現在の治療標準と比較して副作用をほとんど生じないことが、今や見出された。治療可能な中枢神経系障害としては、限定するものではないが、ムード障害(例えば、うつ病)、不安障害(例えばOCD)、行動障害(例えば、ADD及びADHD)、摂食障害、物質乱用障害、及び性的機能障害を挙げることができる。この化合物は、片頭痛の予防にもまた有用である。

【0009】

化合物P及びQは、式P:

【化1】

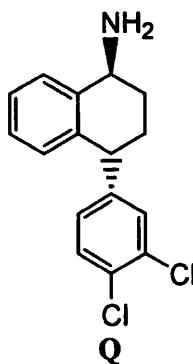


10

20

及び式Q:

【化2】



30

で表される。

【0010】

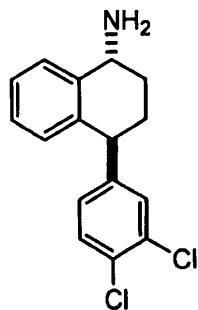
或る観点において、本発明は、化合物P又はQ、あるいは薬剤学的に許容することのできるそれらのいずれかの塩の治療有効量を投与することを含む、中枢神経系障害の治療方法に関する。

【0011】

別の観点では、本発明は、式(PQ):

【化3】

40



(PQ)

10

で表されるトランス - 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレンアミンに関する。

【0012】

別の観点では、本発明は、

(a) 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 - ナフタレノンと過剰なギ酸及びホルムアミドとを反応させて、N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] ホルムアミドを提供し；そして
 (b) N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] ホルムアミドを水性酸で加水分解し、そしてこれによって 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレンアミンを得る、ことを含む、4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレンアミンの製造方法に関する。

【0013】

本発明は、1つ又はそれ以上の中枢神経系障害の治療方法のいくつかの態様を提供する。この方法は、純粋な化合物P又は純粋な化合物Q、あるいはその任意の混合物の投与を含むものである。いずれかの化合物、又はそれらの任意の組合せ（トランス異性体のラセミ混合物を含む）の投与は、ノルエピネフリン、セロトニン及びドーパミンレセプター間ににおける活性の分配での不均衡と関連する副作用の回避と、幅広い治療プロフィールをもたらす。

20

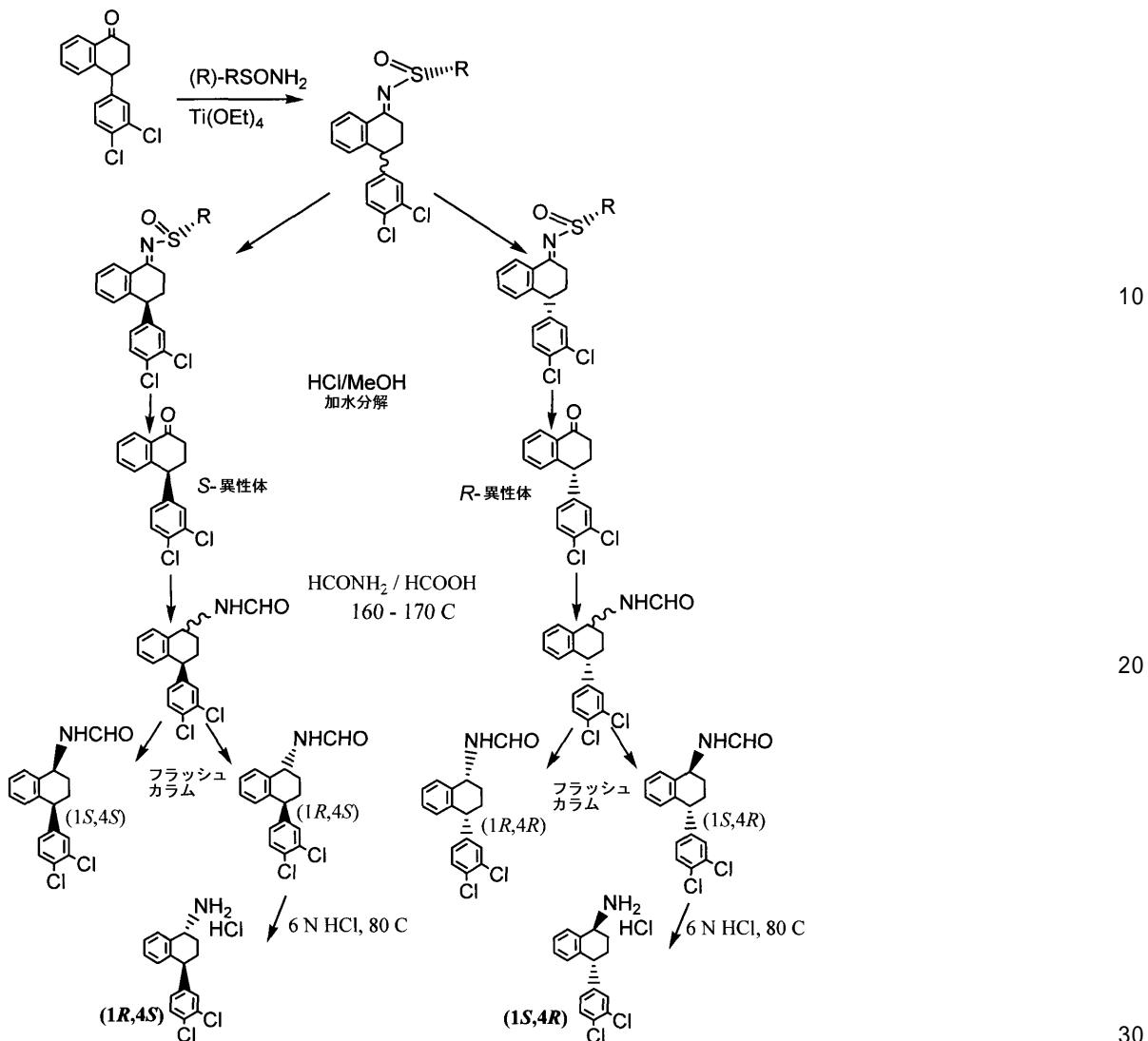
30

【0014】

本発明の化合物の調製を、反応工程式1及びその関連記載によって以下に説明する。

【化4】

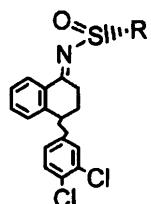
反応工程式 1



【0015】

反応工程式 1 の式 :

【化5】



で表される化合物において、R は、

【化6】



(式中、R¹、R² 及び R³ は、それぞれ独立してアルキル基である) である。この化合物の好ましい態様では、R は t - プチル基である。

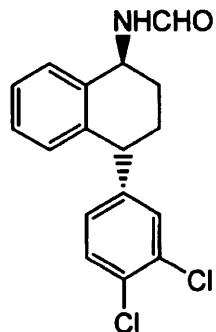
【0016】

40

50

反応工程式 1 の合成における中間体である N - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン 1 - イル] ホルムアミドは 4 つの立体異性の形態で存在する :

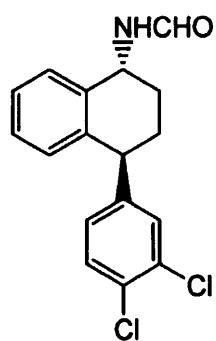
【化 7】



10

A (1S,4R)

【化 8】

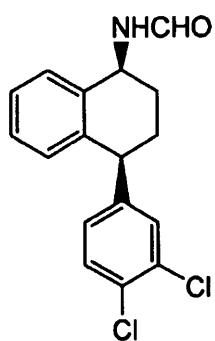


20

B (1R,4S)

【化 9】

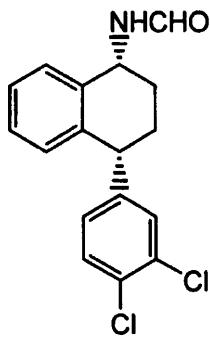
30



40

C (1S,4S)

【化 10】



10

D (1R,4R)

【0017】

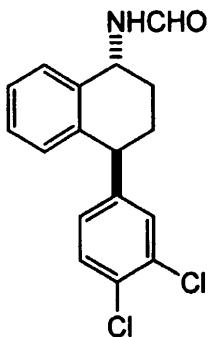
アキラルな出発材料から、非立体選択的な合成を介して、N-[4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]ホルムアミドを合成する場合には、全ての4つの異性体が形成される。この混合物は、例えば、化学的及び物理的な差異に依存して、アキラル媒体でのクロマトグラフィー又は再結晶化によって、ラセミシスジアステレオマーとラセミトランスジアステレオマーとに容易に分離させることができる。

【0018】

20

トランスジアステレオマー（以下に、Eとして表わす）は、化合物AとBとの1:1混合物である。Eを加水分解すると、化合物P Qが形成され；化合物Aを加水分解すると、化合物Pが形成され；化合物Bを加水分解すると、化合物Qが形成される。シスジアステレオマー（以下に、Fとして表わす）は、化合物CとDとの1:1混合物である。

【化11】

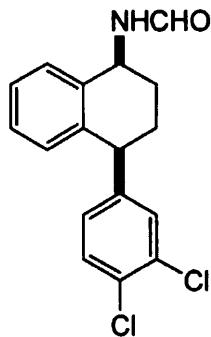


30

E = A + B

式 E = A + B

【化12】



10

$$\mathbf{F} = \mathbf{C} + \mathbf{D}$$

式 $\mathbf{F} = \mathbf{C} + \mathbf{D}$

【0019】

本明細書中に記載のラセミ、アムビスケールミック (ambiscalemic) 及びスケールミック (scalemic) 又はエナンチオマー的に純粋な化合物の図形的表示は、Maeahr, J., Chem. Ed., 62: (114-120) 1985 から採用したものであり：実線の楔形及び破線の楔形は、キラル元素の絶対配置を示し；波線は、表示される結合が発生可能である立体化学的意味の否定を示し；実線及び破線の太線は、示されている相対的配置を示す幾何学的記述子であり（但し、いかなる絶対的立体化学を示すものではない）；そして、楔形のアウトライン及び点線又は破線は、中間的立体配置のエナンチオマー的に純粋な化合物を示している。

20

【0020】

従って、前記の式 $\mathbf{P} \mathbf{Q}$ は、トランス関連配置を共有する個々の異性体 \mathbf{P} と \mathbf{Q} との任意の混合物を示すものである。明らかに、最も便利な混合物は、1:1のラセミ化合物である。単独のエナンチオマーを用いるべき場合には、混合物が所望のエナンチオマーを90%より多く、より好ましくは95%より多く、最も好ましくは98%よりも多く含むことが好ましい。このパーセンテージは単独エナンチオマーの光学的な純度を意味する。

20

【0021】

本発明によると、N-[4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]ホルムアミド（これは、化合物AとBとCとDとのいずれか又は全ての純粋な異性体又は混合物であることができる）の治療有効投与量を、治療を必要とするヒトに投与することもできる。

30

【0022】

本発明の化合物を用いて治療することのできる障害としては、以下に限定されるものではないが、うつ病、双極性障害、慢性疲労障害、季節性感情障害、広場恐怖症、全般性不安障害、恐怖性不安症、脅迫性障害、恐慌性障害、急性ストレス障害、対人恐怖症、心的外傷後ストレス障害、月経前症候群、周辺閉経、閉経、及び男性更年期を挙げることができる。

40

【0023】

例えば、うつ病は、気分の変化及び激しい悲しみ又は悲観的な不安の感情により特徴づけられる。この症状には、不眠症、食欲不振、及び中枢神経系の働きの減退、更には気力、熱意、及び性欲の喪失を挙げることができる。

【0024】

研究により、身体のアミンレベルの増加、特に、ノルエピネフィリンレベルの増加が、前記の障害に関連する症状を減少させるようであるということが示されている。つまり、本発明の化合物は、ノルエピネフィリン、セロトニン、及びドーパミンの再摂取を同時にブロックすることにより、治療活性を提供するものと考えられる。

【0025】

本発明の化合物は、その有益な治療効果に加え、通常のムード障害治療と関連する1つ

50

又はそれ以上の副作用を回避する付加的な利点を提供するものである。このような副作用は、例えば、不眠症、胸の痛み、体重の増加、錐体外路の症状血清プロラクチンレベルの上昇、及び性的機能不全（性欲減退、射精機能不全、及び無オルガズム症を含む）を挙げることができる。

【0026】

本発明の化合物は、DSM-IV-TRTMに規定され、当業界で受け入れられている意味に従って、破壊的行動障害（disruptive behavior disorder）¹⁰、例えば注意欠陥障害（ADD）及び注意欠陥過活動性障害（ADHD）の治療にも有効である。これらの障害は、ヒトの行動に悪影響を及ぼし、学習や社会生活の状況での不適切な行動をもたらすものとして規定されている。破壊的行動障害は、最も一般的には幼年期で発症するが、成人期においても生じる。

【0027】

本明細書における用語「ADD」は、注意欠陥障害及び注意欠陥過活動性障害（ADHD）の両方を含み、DSM-IV-TRTM中に規定され、当業界に受け入れられている意味に従って使用されている。従って、本明細書における用語「注意欠陥過活動性障害」は、ADHD：DSM-IV-TRTMカテゴリー314.××（314.01, 314.00及び314.9を含む）；行為障害：DSM-IV-TRTMカテゴリー312.××（312.81, 312.82及び312.89, 並びに312.9-破壊的行動障害を含む）；並びに反抗性障害：DSM-IV-TRTM カテゴリー313.81を含む。当業者は、別の命名法、疾病分類、及び病理学的状態の分類システムが存在すること、及びそれらのシステムが医学の進歩と共に進化することを承知している。²⁰

【0028】

メチルフェニデート（リタリン（R）；ノバルティスファーマシューテカルズ社、イーストハノーヴァー、ニュージャージー、U.S.A.）は、ADDの治療及び/又は予防に選択される代表的な医薬である。3環系抗うつ剤（例えば、イミプラミン）、カフェイン、デキストロアンフェタミン、及びその他の精神刺激剤（例えば、ペモリン）は、メチルフェニデートの代用品としてあまり好ましくはない。メチルフェニデートの一般的な副作用には、睡眠障害、うつ病又は悲壮感、頭痛、胃痛、食欲抑制、及び高血圧を挙げることができる、さらに大量で長期的な投与では、発育の低下を挙げることができる。従って、注意欠陥障害の治療又は予防の代替手段は非常に有益であると思われる。ドーパミン作用性の強い成分であるので、本発明の化合物は、破壊的行動障害の有効な治療を提供するだけでなく、通常の治療に関連する副作用の多くを回避する。³⁰

【0029】

用語「治療」は、前記の障害と関連し使用された場合、これらの障害と関連する症状及び/又は効果からの改善、予防、又は、軽減を意味しており、式P又はQで表される化合物、あるいはその混合物又は薬剤学的に許容することができるそれらの塩の予防的な投与によって、前記状態の可能性や深刻重篤体を実質的に減少させることを含む。

【0030】

本発明の化合物は、摂食障害の治療にも有効である。摂食障害は、ヒトの食欲又は食習慣、もしくは不適切な体型の視覚化の障害として定義されている。摂食障害には、以下に限定されるものではないが、拒食症；過食症、肥満及び悪液質を挙げることができる。⁴⁰

【0031】

本発明の化合物は、大脳機能障害の治療にも有効である。本明細書において用語「大脳機能障害」は、知的欠陥に関する大脳機能障害を挙げることができ、そして老年痴呆、アルツハイマー型痴呆、記憶喪失、健忘症/健忘症候群、てんかん、意識障害、昏睡、注意力の低下、言語障害、パーキンソン病、及び自閉症を例示することができる。

【0032】

式P及びQで表される化合物は、男性及び女性の両方における性機能障害の治療にも有効である。このタイプの障害は、例えば、陰核障害に関連する勃起障害及びオーガズム障害が含まれる。⁵⁰

本発明の化合物は、薬物乱用の治療にも有効であり、薬物乱用には、例えば、コカイン、ヘロイン、ニコチン、アルコール、不安緩解剤及び睡眠薬、大麻（マリファナ）、アンフェタミン、幻覚剤、フェニルサイクリジン、揮発性溶媒及び揮発性亜硝酸塩の中毒を挙げることができる。ニコチン中毒には、全ての公知の形態のニコチン中毒、例えば、タバコ、葉巻及び／又はパイプ喫煙によるニコチン中毒、並びに嗜みタバコによるニコチン中毒を挙げることができる。この点で、本発明の化合物の機能は、ニコチンの刺激に対する欲求を減少させることにより、ノルピネフィリン及びドーパミン摂取インヒビターの活性により、ブロブリオン（ザイバン(R)、グラクソsmithkline、リサーチトライアングル、ノースカロライナ、USA）と類似している。しかしながら、ブロブリオンの治療活性の利点を超えて、本発明の化合物は付加的なセロトニン作動性成分を提供するものである。

10

【0033】

本発明の化合物は片頭痛の予防にもまた有効である。

【0034】

式A～F、P又はQで表される化合物の予防又は治療投与量の大きさは、治療すべき状態の性質及び重篤性並びに投与経路により変化する。投与量、及びおそらくは投与回数もまた、個々の患者の年齢、体重及び応答性に従って変化する。一般に、本発明の化合物の1日の総投与量の範囲は、1回の又は分割された投与量で1日あたり約25mgから1日あたり約1000mg、好ましくは1日あたり約100mgから1日あたり約600mgである。

20

【0035】

子供、65歳以上の患者、及び、腎臓障害又は肝機能障害の患者に最初は低い投与量を受けさせること、そして、投与量を個々の応答性及び血液レベルに基づいて漸増することは更に推奨される。当業者には明確であるように、いくつかの場合では前記の範囲外の投与量を使用する必要がある場合がある。更に、臨床医や治療にあたる医師が、患者の応答性との関係から、治療を中断し、調整し、又は終了する方法及び時期を承知していることに注意されたい。

【0036】

適当な任意の投与経路を用いることができる。例えば、経口投与、経直腸投与、鼻腔内投与及び非経口投与（皮下投与、筋肉内投与及び静脈内投与を含む）を用いることができる。投与形態には、錠剤、トローチ、分散剤、懸濁剤、溶液、カプセル剤及びパッチを挙げることができる。

30

【0037】

本発明の医薬組成物は、活性成分として、式A～F、P又はQで表される単独の化合物又はそれらの化合物の混合物、あるいは化合物P又はQの薬剤学的に許容することのできる塩を、薬剤学的に許容することのできる担体、及び場合により、その他の治療成分と併せて含む。

【0038】

用語「薬剤学的に許容することのできるその塩」は、無機及び有機酸を含む、薬剤学的に許容することのできる無害の酸から調製される塩を意味する。本発明のアミンと共に薬剤学的に許容することのできる塩を形成し、本発明の組成物に使用することができる典型的な酸は、酢酸、ベンゼンスルホン酸（ベシレート酸）、安息香酸、イセチオン酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、及び酒石酸である。特に、塩酸塩が好ましい。

40

【0039】

本発明は、経口、経直腸、及び非経口投与の適する組成物を包含する。投与経路は経口が好ましい。この組成物は、ユニット投与形態で便利に提供することができ、薬剤学の当業界で周知の任意の方法により調製することができる。好ましいユニット投与形態は、活

50

性成分の治療有効量又はその適当な画分を含むものである。

【0040】

本発明の組成物は、薬剤学的に許容することのできる担体も含む。この担体は、投与、例えば、経口又は非経口（静脈を含む）の望ましい経路により、広範な種々の形態をとることができ。経口投与形態用の組成物の調製において、経口液体製剤、例えば、懸濁液、エリキシル剤、及び溶液の場合には、任意の通常の薬剤学的媒体、例えば、水、グリコール、オイル、アルコール、香料、防腐剤、及び着色剤を用いることができる。経口固体製剤、例えば、粉剤、カプセル剤、及びカプレットの場合には、担体、例えばでんぶん、糖、微晶性セルロース、希釀剤、顆粒剤、潤滑剤、結合剤、及び崩壊剤を使用することができる。液体製剤よりも固体経口製剤の方が好ましい固体経口製剤は、投与が容易であるため、錠剤又はカプセル剤が好ましい。望ましい場合は、錠剤を、標準的な水性又は非水性の技術によって被膜することができる。経口及び非経口持続性放出投与形態もまた使用することができる。

【0041】

経口シロップ剤、及びその他の経口液体製剤は当業者に周知であり、一般的な調製方法は、標準的な薬剤学の教科書「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」にも示されている。Remingtonの「Solutions, Emulsions, Suspensions and Extracts」第19版第86章では、シロップ剤（第1503-1505頁）及びその他の経口液の調製の完全な詳細が記載されている。

【0042】

同様に、持続性放出製剤は当業界で周知であり、そして前記参照文献の第94章「Sustained-Release Drug Delivery System（持続性放出ドラッグデリバリーシステム）」に経口及び非経口持続性放出投与形態（第1660-1675頁）のより一般的な型が記載されている。これらの章のそれぞれの関連記載は、参照として本明細書中に包含される。通常の経口投与形態と比べて、前記製剤はピーク血漿濃度を減少させるため、制御放出投与形態は、通常の投与形態で生じるハイピーク血漿濃度に関連する副作用を回避しながら、治療的血漿濃度の提供に特に有効である。

【0043】

2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸[4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレン-*y*-イル]-アミド（テトラロン*t*-ブタンスルフィンイミン）の合成：

THF (40mL) 中の 4-((3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロ-1-ナフタレン) (12g) 溶液に、EtOH 中の (R)-*t*-ブタンスルフィンアミド (5.2g) 及び Ti(OEt)₄ (85mL 20%) を加えた。この反応混合物を 60 で 13 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、攪拌しながらブライン溶液 (100mL) に注入した。次に、この懸濁液を EtOAc (300mL) に加え、そして 10 分間攪拌した。懸濁液をろ過し、そしてろ液を約 50mL まで濃縮した。EtOAc 100mL を加え、有機相を分離し、そして濃縮して粗反応混合液を得た。EtOAc 及びヘキサン (3:7~1:1) を使用し、注意深くフラッシュカラムクロマトグラフィーを行うことにより粗生成物から最終生成物を単離し、出発ケトン約 3g 及び (1R,4S)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロ-1-ナフタレン-*t*-ブタンスルフィンイミン (2.5g, 1 次生成物) をオイル（放置すると凝固した）として得た。¹ H NMR (CDCl₃) (1.33 (s, 9H)、2.10-2.20 (m, 1H)、2.28-2.38 (m, 1H) 2.88-2.98 (m, 1H)、3.34-3.44 (m 1H)、4.12-4.24 (m, 1H)、6.84-6.88 (m, 2H)、7.20 (s, 1H)、7.25-7.40 (m, 3H)、8.22-8.28 (m, 1H)。他の生成物 (1R,4R)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-3-4-ジヒドロ-1-ナフタレン-*t*-ブタンスルフィンイミン (3.0g, 2 次生成物、より低いR_f) もまたオイルとして単離した（放置すると凝固した）。¹ H NMR (CDCl₃) (

1.34 (s, 9H)、2.05 - 2.18 (m, 1H)、2.28 - 2.38 (m, 1H)、3.15 - 3.25 (m, 2H)、4.16 - 4.22 (m, 1H)、6.84 - 6.88 (m, 2H)、7.20 (s, 1H)、7.25 - 7.40 (m, 3H)、8.22 - 8.28 (m, 1H)。

【0044】

(R)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロ-1-ナフタレノンの合成：

(1R,4R)-4-(3,4-ジクロロフェニル)3,4-ジヒドロ-1-ナフタレノンt-ブタンスルフィンイミン(3.0g, 2次生成物)をMeOH(20mL)及び濃HCl(4mL)中に室温で溶解した。この反応混合物を、室温で攪拌し、懸濁液を得た。懸濁液をろ過し、固体をヘキサンで洗浄して生成物1.2gを得た。エナンチオメリック純度は、HPLC分析[キラルパック(Chiral Pak)AS10μm; 4.6×250mm; ヘキサン/IPA(90:10); UV220nm]により、99.3%より大きいことを決定した。

R-異性体8.23分。S-異性体12.25分。

¹HNMR(CDC1₃)d 2.20 - 2.32 (m, 1H)、2.42 - 2.53 (m, 1H) 2.57 - 2.78 (m, 2H)、4.28 (dd = 4.6, 8.1Hz, 1H)、6.95 (dd, J = 2.1, 7.6Hz, 2H)、7.23 (dJ = 2.0Hz, 1H)、7.37 - 5.0 (m, 3H)、8.13 (d, J = 7.6Hz, 1H)。[] = -66 (c = 1, アセトン)。

【0045】

(S)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロ-1-ナフタレノンの合成：

(1R,4S)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロ-1-ナフタレンノンt-ブタンスルフィンイミンから出発し、前記の操作を使用して生成物(>99%ee)1.7gを得た。[] = +62 (c = 1, アセトン)。生成物の¹HNMRスペクトラムは、そのエナンチオマーと同じである。

【0046】

(1S,4R)及び(1R,4R)-N-[4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル]-ホルムアミドの合成：

(R)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロ-1-ナフタレノン(1.2g)をギ酸(3mL)及びホルムアミド(3mL)に加えた。この反応混合物を、窒素雰囲気下に160～165で15時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、溶媒にデカントした。残留固体を、EtOAc:ヘキサン(3:7～1:1)を使用し、フラッシュカラムに通過させて(1R,4R)-ホルムアミド(400mg, 1次スポット)及び(1S,4R)-ホルムアミド(360mg)を得た。1次生成物の¹HNMR[(1R,4R)-異性体]:(CDC1₃) 1.80 - 2.10 (m, 3H)、2.10 - 2.20 (m, 1H)、4.00 - 4.10 (m, 1H)、5.22 - 5.30 (m, 1H)、6.10 - 6.20 (m, 1H)、6.80 - 6.90 (m, 1H)、6.90 - 6.96 (m, 1H)、7.10 - 7.40 (m, 5H)、8.22 (s, 1H)。M + 320¹H。2次生成物のNMR[(1S,4R)-異性体]: 1.64 - 1.90 (m, 2H)、2.10 - 2.28 (m, 2H)、4.10 (m, 1H)、5.38 - 5.42 (m, 1H)、5.82 - 6.05 (m, 1H)、6.80 - 6.90 (m, 2H)、7.10 - 4.0 (m, 5H)、8.28 (s, 1H)。マススペクトル: M⁺ 320。

【0047】

(1S,4R)-トランス4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレンアミンHClの合成：

6NHC1(6mL)を加えた後に、(1S,4R)ホルムアミド(約300mg)をMeOH(5mL)中に溶解した。この反応混合物を、80で2時間加熱し、室温まで

10

20

40

50

1時間冷却し、ろ過して固体物を収集した。固体物をアセトン(3mL)で洗浄し、乾燥させて生成物(280mg)を得た。エナンチオメリック純度は、HPLC分析[キラルパックAD10μm; 4.6×250mm; ヘキサン/IPA/DEA(99:1:0.1); UV220nm]により99.8%より大きいことを決定した。

(1R, 4S)-異性体、11.00分。(1S, 4R)-異性体11.70分。[] = -51 (C = 1, MeOH)。¹H NMR (CD₃OD) 1.86 - 1.97 (m, 2H)、2.20 - 2.42 (m, 2H)、4.30 (broad s, 1H)、4.67 (broad s, 1H)、4.87 (s, 3H)、6.95 - 6.99 (m, 2H)、7.18 (s, 1H)、7.28 - 7.50 (m, m, 4H)。M⁺ 293。

【0048】

(1R, 4S)-トランス4-(3, 4-ジクロロフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレンアミンHC1の合成：

HC1加水分解により、(1R, 4S)ホルムアミドから同様に製造した。生成物のEeは、HPLC分析[キラルパックAD10μm; 4.6×250mm; ヘキサン/IPA/DEA(99:1:0.1); UV220nm]に従って99.8%より多い。(1R, 4S)-異性体11.00分。(1S, 4R)-異性体11.70分。

【0049】

(1R, 4R)-シス4-(3, 4-ジクロロフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレンアミンHC1の合成：

HCL加水分解により(1R, 4R)ホルムアミドから同様に製造した。エナンチオメリック純度は、HPLC分析[キラルパックAD10μm; 4.6×250mm; ヘキサン/IPA/DES(99:1:0.1); UV220nm]により96.8%より大きいことを決定した。

(1R, 4R)-異性体11.84分。(1S, 4S)-異性体9.80分。¹H NMR (CD₃OD) 1.96 - 2.26 (m, 4H)、4.14 - 4.22 (m, 1H)、4.54 - 4.63 (m, 1H)、4.87 (s, 3H)、7.88 - 7.94 (m, 1H)、7.18 - 7.20 (m, 1H)、7.30 - 7.50 (m, 5H)。マススペクトル：M⁺ 292。

【0050】

(1S, 4S)-シス4-(3, 4-ジクロロフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレンアミンHC1の合成：

(1S, 4S)ホルムアミドから同様に製造した。生成物のEeはHPLC分析により98.5%であった。¹H NMRスペクトルはエナンチオマーと同じである。マススペクトル：M⁺ 292。

【0051】

本発明の化合物を、ラットの全脳、視床下部又は線条体からそれぞれ調製したシナプトソームにおいて、セロトニン(5-HT)、ノルエピネフリン(NE)、又はドーパミン(DA)の機能的摂取の阻害を試験した。各化合物は、最初に10μMで2回試験し、そして50%以上の摂取阻害が観察された場合には、全阻害曲線を得るために、10種の異なる濃度で更に2回試験を行った。次に、IC₅₀値(対照活性50%まで阻害する濃度)を阻害曲線の非線形回帰分析により決定し、以下の表に示す。

[モノアミン摂取アッセイの実験条件]

《セロトニン機能的摂取アッセイ》

【0052】

セロトニン摂取の特性は、オスのウィスターラットの大脳外皮から0.32Mのスクロース緩衝液中に単離されたシナプトソームを使用して実施した。シナプトソーム(100μgタンパク質/ポイント)による放射線元素で標識されたセロトニンの摂取は、試験化合物及び[3H]5-ヒドロキシトリプタミン(0.1μCi/ポイント)の存在下で、37℃で15分間、深いにおいてインキュベーションすることにより行わせることができる。

10

20

30

40

50

【0053】

シナプトソーム及び $[{}^3\text{H}]$ 5-ヒドロキシトリプタミンは、25 mM NaHCO₃と11 mMグルコースと50 μMアスコルビン酸とを含むクレブス緩衝液(pH 7.4)中で調製する。このインキュベーション緩衝液を、インキュベーション前に5分間酸素化する。基礎対照を4で15分間インキュベーションする。これは、任意の摂取を回避する目的で行う。このインキュベーションに続いて、25 mM NaHCO₃含むクレブス緩衝液で洗浄したユニフィルター96ウェルGFBパッカードプレート(unifilter 96-wells GFB Packard plate)に通過させるろ過によって、摂取を停止し、遊離 $[{}^3\text{H}]$ 5-ヒドロキシトリプトアミンを除去する。次に、摂取に相当するユニフィルター上に保持されたシナプトソームに関連する放射能を、シンチレーション液体マイクロチント0(Packard)を使用し、マイクロプレートシンチレーションカウンター(Topcount; Packard)により測定する。

【0054】

参照化合物を、IC₅₀値を得るために 10^{-11}M ~ 10^{-5}M に及ぶ10の濃度でイミプラミン検査する。[Perovics and Muller, 'Pharmacological profile of hypericum extract: effect on serotonin uptake by postsynaptic receptors,' Arzneim. Forsch./Drug Res., 45:1145-1148 (1995)]を参照されたい。

《ドーパミン機能的摂取アッセイ》

【0055】

ドーパミン摂取の特性は、オスのウイスターラットの線条からCerepで0.32 Mスクロール中に単離されたシナプトソームを使用して実施する。シナプトソーム(タンパク質20 μg/ポイント)により放射線元素で標識されたドーパミンの摂取は、試験化合物及び $[{}^3\text{H}]$ -ドーパミン(0.1 μCi/ポイント)の存在下で、37で15分間インキュベーションすることによって行わせることができる。この実験は深いウェルにおいて実施する。シナプトソーム及び $[{}^3\text{H}]$ -ドーパミンは、25 mM NaHCO₃と11 mMグルコースと50 μMアスコルビン酸とを含むクレブス緩衝液(pH 7.4)中で調製する。このインキュベーション緩衝液を、インキュベーション前に5分間酸素化する。基礎対照を4で15分間インキュベーションする。これは、任意の摂取を回避する目的で行う。このインキュベーションに続いて、遊離 $[{}^3\text{H}]$ -ドーパミンを除去するためには、25 mM NaHCO₃を含むクレブス緩衝液で洗浄した「ユニフィルター96ウェルGFBパッカードプレート」に通過させるろ過によって摂取を停止させる。摂取に相当するユニフィルター上に保持されたシナプトソームに関連する放射能を、シンチレーション液体ミクロチント0(パッカード)を使用し、マイクロプレートシンチレーションカウンタートップコート(パッカード)により測定する。参照化合物は、IC₅₀値を得るために、 10^{-11}M ~ 10^{-6}M に及ぶ8つの濃度において試験を行うGRB12909である。Jankowsky et al., "Characterization of sodium-dependent $[{}^3\text{H}]$ GBR-12935 binding in brain: a radioligand for selective labeling of the dopamine transport complex," J. Neurochem., 46:1272-1276 (1986)を参照されたい。

《ノルエピネフリン機能的摂取アッセイ》

【0056】

ノルエピネフリン摂取の特性は、オスのウイスターラットの視床下部からCerepで0.32 Mスクロール緩衝液中に単離されたシナプトソームを使用して実施する。シナプトソーム(タンパク質100 μg/ポイント)による放射線元素で標識されたノルエピネフリン摂取は、試験化合物及び $[{}^3\text{H}]$ -ノルエピネフリン(0.1 μCi/ポイント)の存在下で、37で20分間インキュベーションすることにより可能である。実験は深いウェルで実施する。

10

20

30

40

50

【0057】

シナプトソーム及び $[{}^3\text{H}]$ -ノルエピネフリンは、25 mM NaHCO₃と11 mMグルコースと50 μMアスコルビン酸とを含むクレブス緩衝液(pH 7.4)中で調製する。このインキュベーション緩衝液を、インキュベーション前に5分間酸素化する。任意の摂取を回避するため、基礎対照を4で20分間インキュベーションする。このインキュベーションに続いて、遊離 $[{}^3\text{H}]$ -ノルエピネフリンを除去するために、25 mM NaHCO₃を含むクレブス緩衝液で洗浄した「ユニフィルター96ウェルGFBパッカードプレート」に通過させる過程によって摂取を停止させる。摂取に相当するユニフィルター上に保持されたシナプトソームに関連する放射能を、シンチレーション液体ミクロチント0(パッカード)を使用し、マイクロプレートシンチレーションカウンタートップコート(パッカード)により測定する。 10

【0058】

参照化合物は、IC₅₀値を得るために、10⁻¹¹ M~10⁻⁵ Mに及ぶ13種の濃度において試験を行うイミプラミンである。前記Peroviccs及びMuller, 「Pharmacological profile of hypericum extract: effect on serotonin uptake by post synaptic receptors」, Arzheim. Forsch. / Drug Res., 45: 1145-1148 (1995)を参照されたい。モノアミン摂取アッセイの結果を表1に示す。 20

【表1】

機能的モノアミン摂取アッセイにおける本発明の化合物のIC₅₀値(μM)

	5-HT	NE	DA
セルトラリン	0.0016	0.31	0.048
P	0.0077	0.0096	0.0064
Q	0.088	0.035	0.019
P+Q	0.041	0.0088	0.0071
イミプラミン(標準)	0.054 / 0.051	—	—
プロトリプチン(標準)	—	0.0036	—
GBR 12909(標準)	—	—	0.0028 / 0.0051 / 0.0034

/ 複数の決定値を分けた

- 阻害50%未満

【0059】

表1に示されているように、化合物P及びQは、NE、DA及び5HTのニューロン摂取において類似の阻害ポテンシーを示す。現在では、ヒトの情動障害の治療アプローチは、これらの分子ターゲット2つのシングルモノアミン摂取メカニズムの選択的阻害又は二重阻害である。NE、DA及び5HTのニューロン摂取の同等の阻害は、脳において同様に、そして個々の医薬を漸増させる必要なしに同じ投与量範囲で、モノアミンレベルの全てを向上させることにより、情動障害及び摂食障害をより有効に治療する能力を臨床医に提供するものである。ドーパミン、ノルエピネフリン又は混合DA-NE摂取阻害薬で現在治療されているこれらの中権神経系障害(例えば、OCD、ADD、ADHD、性的機能不全及び物質乱用)に対して、NE、DA及び5HTのニューロン摂取の同等の阻害は、セロトニン効果を付加することによってより有効な治療を提供する。 40

【表2】

〔欠番〕

10

20

30

40

50

【0060】

化合物A～Fのモノアミン摂取アッセイの結果を表3に示す。

【表3】

機能的モノアミン摂取アッセイにおける本発明の化合物のIC₅₀値 (μM)

N-[4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]ホルムアミド	5-HT	NE	DA
(R,S/S,R)トランス=E=A+B	7.5	0.40	0.51
(R,R/S,S)シス=F=C+D	-----	3.9	0.53
ブロピオノン(正の対照)		0.611	0.294
セルトラリン(正の対照)	0.0016	0.31	0.048
イミプラミン(標準)	0.054/0.051		
プロトリプチリン(標準)		0.0036	
GBR 12909(標準)			0.0028/0.0051/0.0034

/ 複数の決定値を分けた

- 空欄は阻害50%未満を示す

【0061】

表3に示されているように、ジアステレオマーのシス及びトランスN-[4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]ホルムアミドは、ドーパミンのニューロン摂取に関して、治療的に有効な阻害ポテンシーを示す。トランスジアステレオマーもまた、ノルエピネフリンのニューロン摂取に関して、適度な阻害ポテンシーを示す。

【0062】

【表4】

マウス(N=10)の行動絶望試験における(R,S/S,R)N-[4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]ホルムアミド(E)の腹腔内投与の効果

化合物	媒体	イミプラミン10 mg/kg	E 10 mg/kg	E 50 mg/kg
不動期間(秒)	188	64	50	0
	183	28	59	15
	167	156	162	0
	199	98	131	98
	174	0	22	34
	158	0	167	59
	124	63	58	25
	157	30	135	63
	179	56	122	0
	222	116	164	15
平均±sem	175±8	61±16	107	31±10
Dunnett	P < 0.05	*	*	*

媒体 = 1% メチルセルロース

* 媒体に対する有意な差異、すなわち、P < 0.05 (Dunnett検定) を示す

【0063】

本発明の典型的な医薬製剤は以下の組成を含む。

【表5】

10

20

30

40

錠剤一投与単位当たりの組成	
P	25 mg
クロスカルメロース	60 mg
コロイド二酸化ケイ素	8 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
微結晶性セルロース	190 mg
クロスカルメロース	15 mg
タルク	10 mg
合計	534 mg

10

【0064】

化合物P（又は本発明のその他の化合物）、及び二酸化ケイ素を乾燥混合し、クロスカルメロースの最初の一部分を加えて、その混合物を更に乾燥混合する。ステアリン酸マグネシウムを加え、乾燥混合し、その混合物をローラー圧縮機及びミルに通過させる。こうして得られた乾燥顆粒体を残りの3成分と混合し、圧縮して錠剤にする。

【表6】

20

粉末充填カプセル剤：単位投与当たりの組成	
P	200 mg
ラクトース	250 mg
コーンスターーチ	60 mg
ステアリン酸マグネシウム	5 mg
合計	515 mg

30

【0065】

化合物P、ラクトース及びコーンスターーチ（比率を前記に示す）を均一になるまでブレンドし、次にステアリン酸マグネシウムをブレンドして粉末にし、フルイで分け、常用の機械を使用し、適当な大きさのツーピースのハードゼラチンカプセルに充填する。充填量や、必要であれば、適するカプセルの大きさを変化させることによって他の投与形を調製することができる。

【0066】

ホルムアミドA～Fの医薬製剤は同様の方法によって調製することができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 61 P 25/14 (2006.01)	A 61 P 25/14
A 61 P 25/16 (2006.01)	A 61 P 25/16
A 61 P 25/20 (2006.01)	A 61 P 25/20
A 61 P 25/22 (2006.01)	A 61 P 25/22
A 61 P 25/24 (2006.01)	A 61 P 25/24
A 61 P 25/28 (2006.01)	A 61 P 25/28

(72)発明者 ファン クン ケヴィン
アメリカ合衆国, マサチューセッツ 02482, ウエルスリー, アトウッド ストリート 35

(72)発明者 カリー マーク
アメリカ合衆国, マサチューセッツ 01564, スターリン, ホール アヴェニュー 18

審査官 宮田 和彦

(56)参考文献 特開平02-300121(JP, A)
特開昭56-079649(JP, A)
特開昭58-222017(JP, A)
WELCH, W.M. et al, Nontricyclic antidepressant agents derived from cis- and trans-1-amino-4-aryl tetralins, Journal of Medicinal Chemistry, 1984年, Vol.27, No.11, p.1508-15

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C
A61K 31/135
A61P 25/00
CA/REGISTRY(STN)