

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5823512号

(P5823512)

(45) 発行日 平成27年11月25日 (2015.11.25)

(24) 登録日 平成27年10月16日 (2015.10.16)

(51) Int.Cl.

F I

<b>C O 7 D 207/08</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 207/08	C S P
<b>A 6 1 K 31/40</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/40	
<b>A 6 1 P 25/04</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/04	
<b>A 6 1 P 25/24</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/24	
<b>A 6 1 P 25/18</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/18	

請求項の数 19 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-518688 (P2013-518688)
(86) (22) 出願日	平成23年6月30日 (2011.6.30)
(65) 公表番号	特表2013-532170 (P2013-532170A)
(43) 公表日	平成25年8月15日 (2013.8.15)
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/042518
(87) 国際公開番号	W02012/006205
(87) 国際公開日	平成24年1月12日 (2012.1.12)
審査請求日	平成26年4月21日 (2014.4.21)
(31) 優先権主張番号	61/362, 773
(32) 優先日	平成22年7月9日 (2010.7.9)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	514190040
	セラヴァンス バイオファーマ アール&ディー アイビー, エルエルシー
	アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ゲートウェイ ブールバード 901
(74) 代理人	100078282
	弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100113413
	弁理士 森下 夏樹
(74) 代理人	100181674
	弁理士 飯田 貴敏
(74) 代理人	100181641
	弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 3-フェノキシメチルピロリジン化合物の結晶性形態

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

8.78 ± 0.20、15.26 ± 0.20、19.08 ± 0.20、20.36 ± 0.20、21.50 ± 0.20、および 25.46 ± 0.20 の 2 値に回折ピークを含む粉末 X 線回折パターンを特徴とする、(S) - 3 - [(S) - 1 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - メチルプロピル] ピロリジンと塩酸の 1 : 1 のモル比の結晶塩。

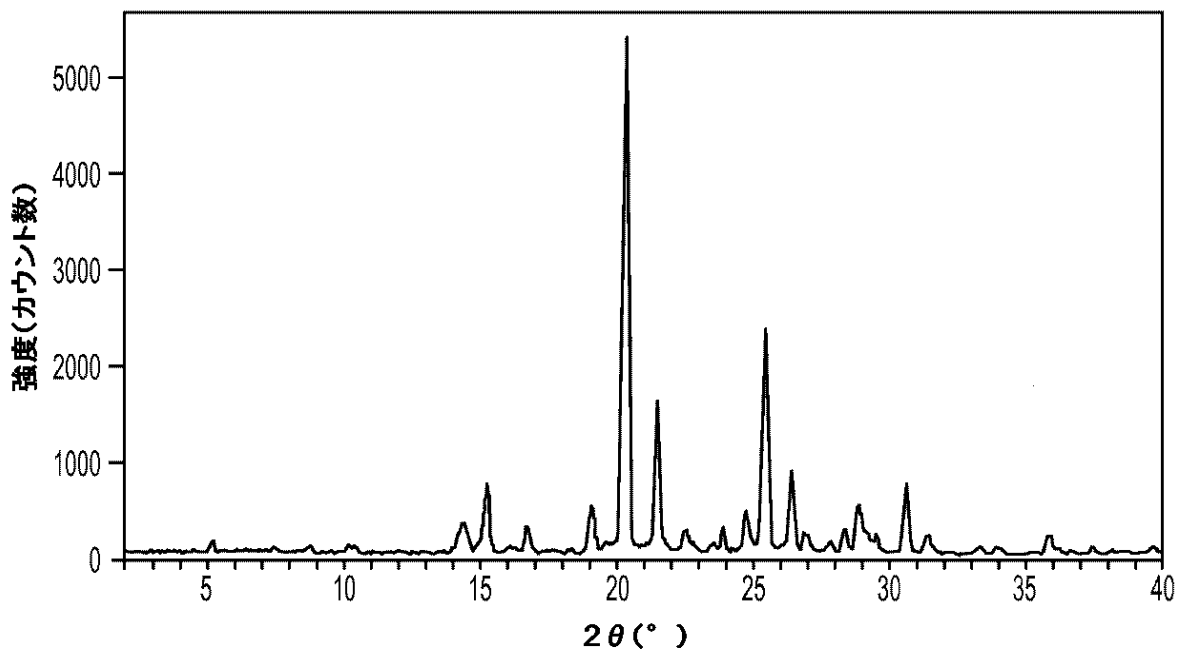
【請求項 2】

26.42 ± 0.20、30.65 ± 0.20、28.91 ± 0.20、24.77 ± 0.20、14.42 ± 0.20、16.74 ± 0.20、および 5.20 ± 0.20 より選択される 2 値に 1 つ以上のさらなる回折ピークを有することを特徴とする、請求項 1 に記載の結晶塩。

【請求項 3】

以下

## 【化 4】



に示される粉末X線回折パターンを特徴とする、請求項1～2のいずれか1項に記載の結晶塩。

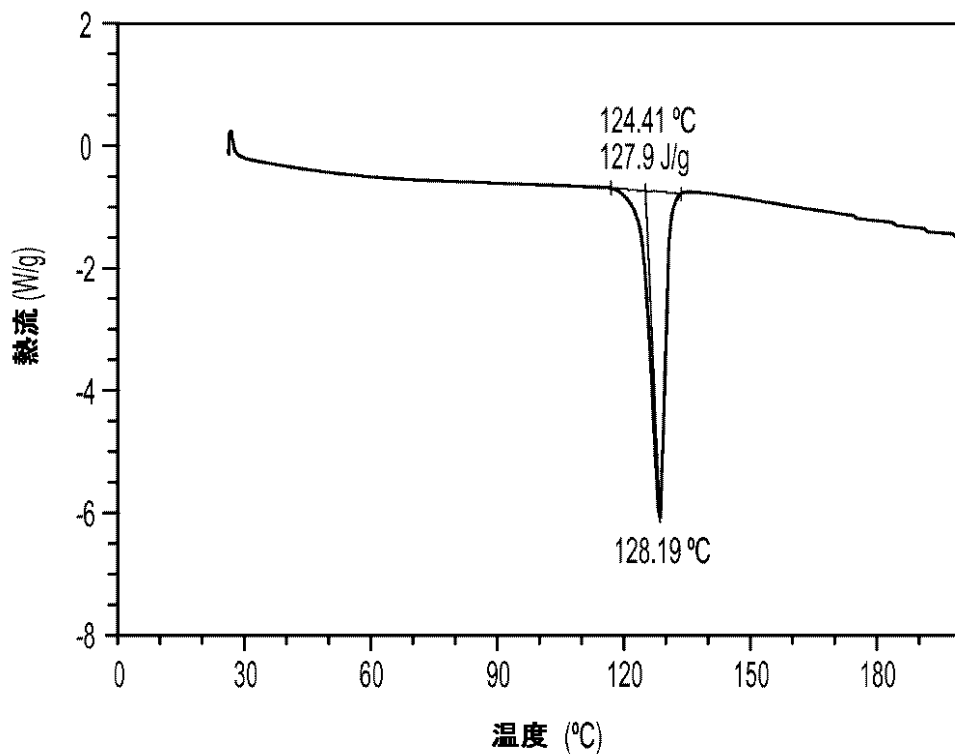
## 【請求項 4】

128 の融点を有する示差走査熱量測定法のトレースを特徴とする、請求項1～3のいずれか1項に記載の結晶塩。

## 【請求項 5】

以下

## 【化 5】



に示される示差走査熱量測定法サーモグラフを特徴とする、請求項1～4のいずれか1項に記載の結晶塩。

## 【請求項 6】

薬学的に許容され得る担体と請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の結晶塩を含む薬学的組成物。

【請求項 7】

アルツハイマー病治療薬、抗痙攣薬、抗鬱薬、パーキンソン病治療薬、セロトニン - ノルエピネフェリン二重再取込み阻害薬、非ステロイド系抗炎症薬、ノルエピネフェリン再取込み阻害薬、オピオイド作動薬、オピオイド拮抗薬、選択的セロトニン再取込み阻害薬、ナトリウムチャンネル遮断薬、交感神経遮断薬、およびこれらの組み合わせより選択される第 2 の治療薬をさらに含む、請求項 6 に記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

以下の工程を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の結晶塩を調製するためのプロセス

10

( a ) ( S ) - 3 - [ ( S ) - 1 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 2 - メチルプロピル ] ピロリジンの塩酸塩を極性溶媒で処理して第 1 の組成物を形成させるか、または ( S ) - 3 - [ ( S ) - 1 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 2 - メチルプロピル ] ピロリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルを不活性希釈剤中で塩酸で脱保護して第 1 の組成物を形成させる工程；および

( b ) 非極性溶媒を添加して第 2 の組成物を形成させる工程であって、前記第 2 の組成物から請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の結晶塩が形成される、工程。

【請求項 9】

工程 ( b ) は以下を含む、請求項 8 に記載のプロセス：

20

( i ) 非極性溶媒を添加して第 2 の組成物を形成させる工程；

( i i ) 必要に応じて冷却して結晶化させる工程；および

( i i i ) 得られた固体を単離して前記結晶塩を得る工程。

【請求項 10】

前記極性溶媒がイソプロパノールである、請求項 8 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 11】

脱保護が 3 M の H C l を用いて行われ、前記不活性希釈剤がシクロペンチルメチルエーテルである、請求項 8 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 12】

30

前記非極性溶媒がジイソプロピルエーテルである、請求項 8 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の結晶塩を調製する工程を含む、( S ) - 3 - [ ( S ) - 1 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 2 - メチルプロピル ] ピロリジンを精製するためのプロセス。

【請求項 14】

治療に使用するための組成物であって、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の結晶塩を含む、組成物。

【請求項 15】

40

疼痛性障害、抑鬱性障害、情動障害、注意欠陥多動性障害、認知障害、腹圧性尿失禁、慢性疲労症候群、肥満症、または閉経に伴う血管運動症状を処置するための、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記疼痛性障害が、神経因性疼痛、線維筋痛症、慢性腰痛、および変形性関節症より選択される、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の結晶塩を含む医薬。

【請求項 18】

医薬の製造のための請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の結晶塩の使用。

50

## 【請求項 19】

前記医薬が、疼痛性障害、抑鬱性障害、情動障害、注意欠陥多動性障害、認知障害、腹圧性尿失禁、慢性疲労症候群、肥満症、または閉経に伴う血管運動症状の処置のためのものである、請求項 18 に記載の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、3-フェノキシメチルピロリジン化合物の新規の結晶形態に関する。これは、セロトニン(5-HT)およびノルエピネフェリン(NE)再取込み阻害薬としての活性を有する。本発明はまた、結晶性化合物を含有しているか、またはそのような化合物から調製された薬学的組成物、結晶性化合物を調製するためのプロセスおよび中間体、ならびに疼痛性障害(例えば、神経因性疼痛)および他の病気を処置するためにそのような化合物を使用する方法にも関係する。

10

## 【背景技術】

## 【0002】

疼痛は、実際のまたは潜在的な組織の損傷と関係があるか、あるいはそのような損傷に関して記載されている不快な感覚的および感情的経験である(International Association for the Study of Pain(IASP), Pain Terminology)。慢性痛は、実際の疼痛よりも長く、または損傷から治癒までの予測時間よりも長く持続する(American Pain Society,「Pain Control in the Primary Care Setting」2006:15)。神経因性疼痛は、一次病巣もしくは神経系の機能障害により開始するかまたは起こる疼痛である。末梢神経因性疼痛は、その病巣または機能障害が末梢神経系に影響を及ぼす場合に起こり、そして中枢神経因性疼痛は、その病巣または機能障害が中枢神経系に影響を及ぼす場合に起こる(IASP)。

20

## 【0003】

例えば、三環系抗鬱薬、セロトニンおよびノルエピネフェリン再取込み阻害薬、カルシウムチャンネルリガンド(例えば、ガバペンチンおよびプレガバリン)、局所リドカイン、およびオピオイド作動薬(例えば、モルヒネ、オキシコドン、メタドン、レボルファノール、およびトラマドール)を含むいくつかのタイプの治療薬が、現在、神経因性疼痛を処置するために使用されている。

30

## 【0004】

Stangelandらの2010年7月12日に提出された同一出願人による米国特許出願番号第12/834,128号に記載されている(S)-3-[(S)-1-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピル]ピロリジンは、セロトニントランスポーターおよびノルエピネフェリントランスポーターに結合することにより、セロトニンとノルエピネフェリンの両方の再取り込みを阻害する。長期保存用の化合物を調製する場合と、薬学的組成物および処方物を調製する場合には、吸湿性でも潮解性でもない結晶形態の治療薬を有することが望ましい場合が多くある。比較的高い融点(すなわち、約128)を持つ結晶形態を有することもまた有利であり、これにより、有意に分解させることなくその材料を処理する、例えば、微粉化することができる。したがって、許容され得るレベルの吸湿性と比較的高い融点を持つ、安定な非潮解性形態の(S)-3-[(S)-1-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピル]ピロリジンが必要である。

40

## 【発明の概要】

## 【課題を解決するための手段】

## 【0005】

本発明は、(S)-3-[(S)-1-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピル]ピロリジンの結晶性塩酸塩に関する。1つの実施形態においては、本発明は、(S)-3-[(S)-1-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピル]ピロリジンと塩酸の1:1のモル比の結晶塩に関する。

50

## 【0006】

本発明の1つの態様は、(S)-3-[ (S)-1-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピル]ピロリジンの結晶性塩酸塩を調製するためのプロセスに関する。1つの実施形態においては、(S)-3-[ (S)-1-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピル]ピロリジンの結晶性塩酸塩を調製するためのプロセスに以下の工程が含まれる：(a) (S)-3-[ (S)-1-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピル]ピロリジンの塩酸塩を極性溶媒で処理して第1の組成物を形成させるか、または(S)-3-[ (S)-1-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピル]ピロリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステルを不活性希釈剤中で塩酸で脱保護して第1の組成物を形成させる工程；および(b) 非極性溶媒を添加して第2の組成物を形成させる工程（この第2の組成物から本発明の結晶性塩酸塩が形成される）。1つの特定の実施形態においては、工程(b)に：(i) 非極性溶媒を添加して第2の組成物を形成させる工程；(ii) 状況に応じて冷却して結晶化させる工程；および(iii) 得られた固体を単離して本発明の結晶性塩酸塩を得る工程が含まれる。

10

## 【0007】

本発明の別の態様は、(S)-3-[ (S)-1-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピル]ピロリジンを精製するためのプロセスに関する。1つの実施形態においては、このプロセスに、(S)-3-[ (S)-1-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピル]ピロリジンの結晶性塩酸塩を形成させる工程が含まれる。本発明はまた、本明細書中に記載されるプロセスにより調製された生成物にも関する。

20

## 【0008】

本発明の1つの態様は、薬学的に許容され得る担体と(S)-3-[ (S)-1-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピル]ピロリジンの結晶性塩酸塩を含む薬学的組成物に関する。そのような組成物には、状況に応じて他の活性薬剤（例えば、アルツハイマー病治療薬、抗痙攣薬、抗鬱薬、パーキンソン病治療薬、セロトニン-ノルエピネフェリン二重再取込み阻害薬、非ステロイド系抗炎症薬、ノルエピネフェリン再取込み阻害薬、オピオイド作動薬、オピオイド拮抗薬、選択的セロトニン再取込み阻害薬、ナトリウムチャンネル遮断薬、交感神経遮断薬、およびそれらの組み合わせ）が含まれ得る。したがって、本発明のなお別の態様においては、薬学的組成物に、本発明の結晶塩、第2の活性薬剤、および薬学的に許容され得る担体が含まれる。本発明の別の態様は、本発明の結晶塩と第2の活性薬剤を含む活性薬剤の組み合わせに関する。本発明の結晶塩は、さらなる薬剤（単数または複数）と一緒に処方することができ、また、別々に処方することもできる。別々に処方される場合は、薬学的に許容され得る担体がさらなる薬剤（単数または複数）とともに含まれ得る。したがって、本発明のなお別の態様は薬学的組成物の組み合わせに関し、この組み合わせには、本発明の結晶塩と第1の薬学的に許容され得る担体を含む第1の薬学的組成物；および第2の活性薬剤と第2の薬学的に許容され得る担体を含む第2の薬学的組成物が含まれる。本発明はまた、そのような薬学的組成物を含むキット（例えば、第1の薬学的組成物と第2の薬学的組成物が別の薬学的組成物である場合）に関する。

30

## 【0009】

(S)-3-[ (S)-1-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピル]ピロリジンは、セロトニン再取込み阻害活性とノルエピネフェリン再取込み阻害活性を持つ。この化合物の結晶性塩酸塩は同じ活性を有すると予想され、これにより、セロトニンおよび/もしくはノルエピネフェリントランスポーターの阻害により処置される疾患または障害に罹患している患者の処置用の治療薬としても同じ有用性を持つと予想される。したがって、本発明の1つの態様は、疼痛性障害（例えば、神経因性疼痛または線維筋痛症）；抑鬱性障害（例えば、大鬱病）；情動障害（例えば、不安障害）；注意欠陥多動性障害；認知障害（例えば、認知症）；腹圧性尿失禁；慢性疲労症候群；肥満症；または閉経に伴う血管運動症状を処置する方法に関し、この方法には、治療有効量の本発明の結晶性化合物を患者に投与する工程が含まれる。

40

50

## 【 0 0 1 0 】

本発明のなお別の態様は、医薬の製造のため、特に、疼痛性障害、抑鬱性障害、情動障害、注意欠陥多動性障害、認知障害、腹圧性尿失禁の処置に、哺乳動物におけるセロトニン再取込みの阻害に、または哺乳動物におけるノルエピネフェリン再取込みの阻害に有用な医薬の製造のための本発明の結晶性化合物の使用に関する。本発明の他の態様および実施形態を本明細書中に開示する。

## 【 0 0 1 1 】

本発明の様々な態様を、添付の図面を参照して説明する。

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

## (項目 1)

$8.78 \pm 0.20$ 、 $15.26 \pm 0.20$ 、 $19.08 \pm 0.20$ 、 $20.36 \pm 0.20$ 、 $21.50 \pm 0.20$ 、および  $25.46 \pm 0.20$  の 2 値に回折ピークを含む粉末 X 線回折パターンを特徴とする、(S) - 3 - [(S) - 1 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - メチルプロピル]ピロリジンと塩酸の 1 : 1 のモル比の結晶塩。

## (項目 2)

$26.42 \pm 0.20$ 、 $30.65 \pm 0.20$ 、 $28.91 \pm 0.20$ 、 $24.77 \pm 0.20$ 、 $14.42 \pm 0.20$ 、 $16.74 \pm 0.20$ 、および  $5.20 \pm 0.20$  より選択される 2 値に 1 つ以上のさらなる回折ピークを有することを特徴とする、項目 1 に記載の化合物。

## (項目 3)

ピーク位置が図 1 に示すパターンのピーク位置と実質的に一致する粉末 X 線回折パターンを特徴とする、項目 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## (項目 4)

約 128 の融点を有する示差走査熱量測定法のトレースを特徴とする、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## (項目 5)

図 2 に示すトレースと実質的に一致する示差走査熱量測定法のトレースを特徴とする、項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## (項目 6)

薬学的に許容され得る担体と項目 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む薬学的組成物。

## (項目 7)

アルツハイマー病治療薬、抗痙攣薬、抗鬱薬、パーキンソン病治療薬、セロトニン - ノルエピネフェリン二重再取込み阻害薬、非ステロイド系抗炎症薬、ノルエピネフェリン再取込み阻害薬、オピオイド作動薬、オピオイド拮抗薬、選択的セロトニン再取込み阻害薬、ナトリウムチャンネル遮断薬、交感神経遮断薬、およびこれらの組み合わせより選択される第 2 の治療薬をさらに含む、項目 6 に記載の薬学的組成物。

## (項目 8)

以下の工程を含む、項目 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物を調製するためのプロセス：

(a) (S) - 3 - [(S) - 1 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - メチルプロピル]ピロリジンの塩酸塩を極性溶媒で処理して第 1 の組成物を形成させるか、または (S) - 3 - [(S) - 1 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - メチルプロピル]ピロリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルを不活性希釈剤中で塩酸で脱保護して第 1 の組成物を形成させる工程；および

(b) 非極性溶媒を添加して第 2 の組成物を形成させる工程であって、前記第 2 の組成物から項目 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物が形成される、工程。

## (項目 9)

工程 (b) は以下を含む、項目 8 に記載のプロセス：

(i) 非極性溶媒を添加して第 2 の組成物を形成させる工程；

10

20

30

40

50

( i i ) 必要に応じて冷却して結晶化させる工程；および  
( i i i ) 得られた固体を単離して前記化合物を得る工程。

( 項目 1 0 )

前記極性溶媒がイソプロパノールである、項目 8 ～ 9 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

( 項目 1 1 )

脱保護が 3 M の H C l を用いて行われ、前記不活性希釈剤がシクロペンチルメチルエーテルである、項目 8 ～ 9 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

( 項目 1 2 )

前記非極性溶媒がジイソプロピルエーテルである、項目 8 ～ 9 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

( 項目 1 3 )

項目 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物を調製する工程を含む、( S ) - 3 - [ ( S ) - 1 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 2 - メチルプロピル ] ピロリジンを精製するためのプロセス。

( 項目 1 4 )

治療に使用するための、項目 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

( 項目 1 5 )

疼痛性障害、抑鬱性障害、情動障害、注意欠陥多動性障害、認知障害、腹圧性尿失禁、慢性疲労症候群、肥満症、または閉経に伴う血管運動症状を処置するための、項目 1 4 に記載の化合物。

( 項目 1 6 )

前記疼痛性障害が、神経因性疼痛、線維筋痛症、慢性腰痛、および変形性関節症より選択される、項目 1 5 に記載の化合物。

( 項目 1 7 )

項目 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む医薬。

( 項目 1 8 )

医薬の製造のための項目 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

( 項目 1 9 )

前記医薬が、疼痛性障害、抑鬱性障害、情動障害、注意欠陥多動性障害、認知障害、腹圧性尿失禁、慢性疲労症候群、肥満症、または閉経に伴う血管運動症状の処置のためのものである、項目 1 8 に記載の使用。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 2 】

【図 1】図 1 は、( S ) - 3 - [ ( S ) - 1 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 2 - メチルプロピル ] ピロリジンの結晶性塩酸塩の粉末 X 線回折 ( P X R D ) パターンを示す。

【図 2】図 2 は、示差走査熱量測定法 ( D S C ) サーモグラフを示す。

【図 3】図 3 は、熱重量分析 ( T G A ) トレースを示す。

【図 4】図 4 は、動的水分吸着性 ( D M S ) プロフィールを示す。

【図 5】図 5 は、顕微鏡写真である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 3 】

本発明は、( S ) - 3 - [ ( S ) - 1 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 2 - メチルプロピル ] ピロリジンの結晶性塩酸塩を提供する。驚くべきことに、この結晶性化合物は、大気中の水分に曝された場合にもなお、潮解性ではないことが明らかにされている。さらに、この結晶性化合物は、許容され得るレベルの吸湿性と高い融点を有する。

【 0 0 1 4 】

( 定義 )

本発明の化合物、組成物、方法、およびプロセスについて記載する場合は、以下の用語は、特に明記されない限りは以下の意味を有する。さらに、本明細書中で使用する場合は、単数形の「 a 」、「 a n 」、および「 t h e 」には、使用状況が他の場所で明確に示さ

10

20

30

40

50

れていない限りは、対応する複数形も含まれる。用語「含む (comprising)」、「含む (including)」、および「有する (having)」は包含的であるように意図され、列挙される要素以外のさらなる要素が存在し得ることを意味する。本明細書中で使用する成分の量、分子量のような特性、反応条件などを表わしている全ての数は、特に明記されない限りは、用語「約」によって全ての場合において修飾されていると理解されるものとする。したがって、本明細書中に示す数はおおよそであり、これらは本発明により得ようとする所望する特性に応じて様々であり得る。少なくとも、そして特許請求の範囲の均等論の適用を限定しようとするものではなく、それぞれの数は、報告される有効数字を参照して、通常の丸めの技術を適用することにより少なくとも解釈されるべきである。

10

#### 【0015】

本明細書中で使用される場合は、表現「式の (of the formula)」、「式を有する (having the formula)」、または「構造を有する (having the structure)」は、限定を意図しているものではなく、用語「含む (comprising)」が一般的に使用される方法と同じ方法で使用される。

#### 【0016】

本明細書中で使用される用語「融点」は、固体から液体への相変化に対応する温度遷移について最大の吸熱性熱流が示差走査熱量測定法により観察される温度を意味する。

#### 【0017】

用語「薬学的に許容され得る」は、本発明において使用される場合は、生物学的または別の意味で許容されないものではない材料を意味する。例えば、用語「薬学的に許容され得る担体」は、許容され得ない生物学的作用を引き起こすこと、または組成物の他の成分と許容され得ない方法で相互作用することなく組成物中に取り込ませることができ、患者に投与することができる材料を意味する。そのような薬学的に許容され得る材料は、典型的には、毒性試験および製造検査の必要な基準を満たし、これには米国食品医薬品局 (U.S. Food and Drug Administration) により適切な不活性成分と確認されているそのような材料が含まれる。

20

#### 【0018】

用語「治療有効量」は、それを必要とする患者に投与された場合に処置を実現するために十分な量、すなわち、所望される治療効果を得るために必要な薬物の量を意味する。例えば、神経因性疼痛の処置についての治療有効量は、例えば、神経因性疼痛の症候を軽減、抑制、排除、もしくは予防するため、または神経因性疼痛の根本にある原因を処置するために必要な化合物の量である。一方、用語「有効量」は、所望される結果を得るために十分な量を意味し、所望される結果は必ずしも治療結果である必要はない。例えば、ノルエピネフェリントランスポーターを含むシステムを研究する場合は、「有効量」は、ノルエピネフェリンの再取込みを阻害するために必要な量であり得る。

30

#### 【0019】

本明細書中で使用される用語「処置すること (treating)」または「処置 (treatment)」は、患者 (例えば、哺乳動物 (特に、ヒト)) において疾患または医学的症状 (例えば、神経因性疼痛) を処置することまたはその処置を意味する。これには、以下の1つ以上が含まれる: (a) 疾患または医学的症状が生じることを防ぐこと、すなわち、患者の予防的処置; (b) 疾患または医学的症状を寛解させること、すなわち、患者において疾患または医学的症状を排除するかまたは逆行を生じさせること; (c) 疾患または医学的症状を抑えること、すなわち、患者において疾患または医学的症状の発症を遅らせるかまたは停止させること; あるいは、(d) 患者において疾患または医学的症状の症候を緩和すること。例えば、用語「神経因性疼痛を処置すること」には、神経因性疼痛が起こることを防ぐこと、神経因性疼痛を寛解させること、神経因性疼痛を抑えること、および神経因性疼痛の症候を緩和することが含まれる。用語「患者」は、疾患の予防のために、または特定の疾患もしくは医学的症状について現在処置されている、処置あるいは疾患の予防を必要としている哺乳動物 (例えば、ヒト)、ならびに本発明の化合物

40

50



がその中で評価されるかまたはアッセイにおいて使用される試験被検体（例えば、動物モデル）を含むように意図される。

【0020】

本明細書中で使用する全ての他の用語は、それらが属する分野の当業者により理解されているとおりのそれらの通常の意味を有するものとする。

【0021】

本発明の結晶性化合物は、以下および実施例に記載するような容易に入手することができる出発材料から合成することができる。典型的な、または好ましい処理条件（すなわち、反応温度、時間、反応物質のモル比、溶媒、圧力など）が与えられている場合は、特に明記されない限り、他の処理条件を使用することもできることが理解されるものとする。10  
具体的な処理条件（すなわち、結晶化温度、時間、反応物質のモル比、溶媒、圧力など）が与えられる場合でも、特に明記されない限りは、他の処理条件を使用することもできることが理解されるものとする。いくつかの場合には、反応または結晶化を室温で行い、実際の温度の測定は行わなかった。室温は、研究室環境下での周囲温度に一般的に伴う範囲内の温度を意味するととることができると理解され、典型的には、約25 ~ 約50 の範囲内であろう。他の場合には、反応または結晶化を室温で行い、その温度を実際に測定し、記録した。

【0022】

一般的には、結晶化は適切な溶媒中で行われる。結晶化が完了すると、結晶性化合物を、沈殿、濃縮、遠心分離などのような任意の従来の手段により反応混合物から単離すること20  
ができる。本発明の方法の中で記載するモル比は、当業者が利用できる様々な方法により容易に決定することができる。例えば、そのようなモル比は、<sup>1</sup>H NMRにより容易に決定することができる。あるいは、元素分析およびHPLC法を、モル比を決定するために使用することができる。

【0023】

出発材料は、当該分野で周知の手順を使用して、商業的に入手することができる出発材料と試薬から容易に調製することができる。例を本明細書中の実施例の中で提供する。1  
つの実施形態においては、出発材料は、(S)-3-[(S)-1-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピル]ピロリジンの塩酸塩であり、これを、求核芳香族置換反応(S<sub>N</sub>Ar)、その後の塩酸での脱保護により調製する。例えば、この塩酸塩は、(S)-30  
-3-((S)-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピロリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル(1.0等量)と1-クロロ-4-フルオロベンゼン(3.0等量)を適切な溶媒中に溶解させ、続いて、水素化ナトリウム(NaH、1.5等量)を添加することにより調製することができる。これにより、BOC保護された中間体を得、これを次に、EtOH中の1.20MのHClで脱保護して、所望する塩酸塩を得ることができる。別の実施形態においては、出発材料は、(S)-3-[(S)-1-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピル]ピロリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステルであり、これを光延カップリング反応により調製する。例えば、上記エステルは、(S)-3-40  
-((R)-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピロリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル(1.0等量)、p-クロロフェノール(2.0等量)、およびホスフィン触媒（例えば、トリフェニルホスフィン）(1.1等量)を適切な溶媒中に溶解させ、続いて、アゾジカルボン酸エステル（例えば、アゾジカルボン酸ジイソプロピルまたはアゾジカルボン酸ジエチル）を添加することにより調製することができる。

【0024】

1つの実施形態においては、本発明の結晶性塩酸塩は、a)(S)-3-[(S)-1-50  
-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピル]ピロリジンの塩酸塩を極性溶媒で処理して完全に溶解させ、第1の組成物を形成させること、そしてb)非極性溶媒を添加して第2の組成物を形成させることにより調製することができる。上記第2の組成物から結晶性塩酸塩を形成させる。極性溶媒は、典型的には、プロトン性溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール

、エチレングリコール、水、酢酸、ギ酸など)である。1つの特定の実施形態においては、極性溶媒はイソプロパノールである。一般的には、溶解は約30～70の範囲の高温で、例えば、約50～60の範囲の温度で行う。1つの実施形態においては、溶液を約55の温度に加熱する。

#### 【0025】

別の実施形態においては、本発明の結晶性塩酸塩は、a)(S)-3-[(S)-1-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピル]ピロリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステルを不活性希釈剤中で塩酸で脱保護して完全に溶解させて、第1の組成物を形成させること、そしてb)非極性溶媒を添加して第2の組成物を形成させることにより調製することができる。上記第2の組成物から結晶性塩酸塩を形成させる。1つの実施形態においては、脱保護を3MのHClを用いて行い、不活性希釈剤はシクロペンチルメチルエーテルである。一般的には、溶解は室温で行われる。

10

#### 【0026】

本発明のプロセスの工程(b)で使用する適切な非極性溶媒としては、例えば、ペンタン、シクロペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、1,4-ジオキサン、クロロホルム、四塩化炭素、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、およびジブチルエーテルなどが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。1つの実施形態においては、非極性溶媒はジイソプロピルエーテルである。その後、この溶液を状況に応じて冷却して、本発明の結晶性化合物を形成させる。1つの特定の実施形態においては、この溶液を約15～30に冷却し、別の実施形態においては、ほぼ室温の温度に冷却する。適切な時間の後、結晶が観察されるであろう。1つの実施形態においては、結晶は数時間後に観察され、1つの実施形態においては、約1～3時間後に観察される。結晶が観察された後、母液の容量を減少させることができ、結晶を単離し、乾燥させる(例えば、濾過により単離し、減圧下で乾燥させる)ことができる。1つの実施形態においては、結晶を観察したら、結晶を、単離前の約0.5～3時間、成長させることができる。

20

#### 【0027】

別の実施形態においては、冷却工程の間に、溶液に、予め形成させておいた塩酸塩の結晶を播種する。そのような種晶は、極性溶媒中で塩酸塩を加熱すること、その後、上記のような非極性溶媒の存在下でこの溶液を冷却することにより作製することができる。

#### 【0028】

##### 結晶特性

いくつかある利点の中で特に、(S)-3-[(S)-1-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピル]ピロリジンの結晶性塩酸塩の形成が、その化合物自体の精製に有用であることを発見した。例えば、本発明の結晶性塩酸塩は約99%の純度を有する。

30

#### 【0029】

粉末X線回折の分野で周知であるように、PXRDスペクトルの相対的なピークの高さは、試料の調製と計器の幾何学的形状に関する多数の要因に応じて様々であるが、ピーク位置は、実験の詳細に対して比較的反応しにくい。実施例2に示すようなPXRDパターンが得られた。このように、1つの実施形態においては、本発明の結晶性化合物は特定のピーク位置を有しているPXRDパターンを特徴とする。

40

#### 【0030】

結晶性化合物は、ピーク位置が図1に示すピーク位置に実質的に一致するPXRDパターンを特徴とする。これらのピークを、相対強度が大きい順に以下に列挙する。全てのPXRDピーク強度は、各ピークについての対応するバックグラウンド強度を減算することにより補正した。

#### 【0031】

【表 1】

I%	2 $\theta$	I%	2 $\theta$
100	20.36	9	19.08
43	25.46	8	24.77
29	21.50	5	14.42
15	26.42	5	16.74
14	30.65	2	5.20
13	15.26	2	8.78
9	28.91		

このように、1つの実施形態においては、結晶性化合物は、 $8.78 \pm 0.20$ 、 $15.26 \pm 0.20$ 、 $19.08 \pm 0.20$ 、 $20.36 \pm 0.20$ 、 $21.50 \pm 0.20$ 、および  $25.46 \pm 0.20$  の 2 値での回折ピークを含む粉末 X 線回折 (P X R D) パターンを特徴とし；さらに、 $26.42 \pm 0.20$ 、 $30.65 \pm 0.20$ 、 $28.91 \pm 0.20$ 、 $24.77 \pm 0.20$ 、 $14.42 \pm 0.20$ 、 $16.74 \pm 0.20$ 、および  $5.20 \pm 0.20$  より選択される 2 値での 1 つ以上のさらなる回折ピークを有することを特徴とする。

## 【0032】

実施例 3 に示すような示差走査熱量測定法 (D S C) のトレースが得られた。このように、1つの実施形態においては、結晶性化合物は、その D S C サーモグラフを特徴とする。1つの実施形態においては、結晶性化合物は、図 2 に見られるように、約 128 の融点を示し、約 200 未満では有意な熱分解がない D S C サーモグラフを特徴とする。

## 【0033】

熱重量分析 (T G A) を、実施例 3 に記載するように結晶性化合物について行った。このように、1つの実施形態においては、結晶性化合物はその T G A トレースを特徴とする。1つの実施形態においては、結晶性化合物は、図 3 に見られるような、約 200 未満の温度では有意な量の重量減少 (残留水分または溶媒の減少と一致する) を全く示さない T G A トレースを特徴とする。

## 【0034】

本発明の結晶性化合物は、許容され得るレベルの吸湿性を持つ可逆的吸着 / 脱着プロフィールを有することが実証された。例えば、結晶性化合物は、わずかな吸湿性しか有さず、図 4 に見られるように、85% までの相対湿度に曝された場合でも、約 1.0% 未満の増量しか示さない。

## 【0035】

本発明の結晶性化合物のこれらの特性を以下の実施例でさらに説明する。

## 【0036】

有用性

(S) - 3 - [(S) - 1 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 - メチルプロピル]ピロリジンは、セロトニン再取り込み阻害活性とノルエピネフェリン再取り込み阻害活性を持つ。したがって、この化合物と本発明の結晶性化合物は、複合セロトニン・ノルエピネフェリン再取り込み阻害薬 (S N R I) としての治療的有用性を有すると予想される。

## 【0037】

化合物の阻害定数 ( $K_i$ ) は、放射性リガンド結合阻害アッセイにおいて放射性リガンドが存在しない場合にトランスポーターの 50% を占有するであろうリガンドの濃度である。 $K_i$  値は、アッセイ 1 に記載するように、 $^3\text{H}$  - ニソキセチン (ノルエピネフェリントランスポーター (N E T) について) および  $^3\text{H}$  - シタロプラム (セロトニントランスポーター (S E R T) について) を用いる放射線リガンド結合研究により決定することができる。これらの  $K_i$  値は、チェン - プルソフ (Cheng - Prusoff) 式と放射性リガンドの  $K_d$  を使用する結合アッセイにおける  $\text{IC}_{50}$  値から導かれる (Cheng & Prusoff (1973) Biochem. Pharmacol. 22 (23) : 3099 - 3108)。機能的  $\text{IC}_{50}$  値は、アッセイ 2 に記載する取込みアッセイの

機能的阻害において決定することができる。これらの  $IC_{50}$  値は、チェン - プルソフ式とトランスポーターについてのトランスマッターの  $K_m$  を使用して  $K_i$  値に変換することができる。しかし、アッセイ 2 に記載する取込みアッセイ条件が、そのアッセイで使用する神経伝達物質（5-HT、NE、または DA）の濃度がそれぞれのトランスポーターに対するその  $K_m$  をはるかに下回るので、 $IC_{50}$  値が  $K_i$  値に非常に近く、数学的に変換されることが望ましいものであることに留意されたい。

#### 【0038】

本発明の化合物のセロトニンおよび/またはノルエピネフェリン再取込み阻害活性を決定するための例示的なアッセイとして、例えば、アッセイ 1 に記載する、および Tsuruda ら (2010) Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 61 (2) : 192 - 204 に記載されているような SERT と NET の結合を測定するアッセイが挙げられるがこれらに限定されるわけではない。加えて、アッセイ 1 に記載するアッセイのような 1 つのアッセイにおいては、DAT の結合と取込みのレベルを理解することが有用である。有用な第 2 のアッセイとしては、アッセイ 2 に記載するような、ヒトまたはラットそれぞれの組み換え体トランスポーター（hSERT、hNET、または hDAT）を発現する細胞中へのセロトニンおよびノルエピネフェリンの取込みの阻害、ならびにエキソビボでの放射性リガンドの結合を測定するための神経伝達物質取込みアッセイと、アッセイ 3 に記載するような、組織中での SERT、NET、および DAT のインビボでの占有率を決定するために使用される神経伝達物質取込みアッセイが挙げられる。試験化合物の薬理学的特性を評価するために有用な他のアッセイとしては、アッセイ 4 に列挙するものが挙げられる。例示的なインビボアッセイとしては、アッセイ 5 に記載するホルマリン足蹠試験（これは神経因性疼痛の処置の臨床的有効性についての信頼できる予測判断材料である）、およびアッセイ 6 に記載する脊髄神経結紮モデルが挙げられる。上記アッセイは、本発明の化合物の治療的有用性（例えば、神経因性疼痛を緩和する活性）の決定に有用である。本発明の化合物の他の特性および有用性は、当業者に周知の様々なインビトロおよびインビボアッセイを使用して決定することができる。

#### 【0039】

本発明の結晶性化合物は、モノアミントランスポーター機能の調節が関与している医学的症状（特に、セロトニンおよびノルエピネフェリンの再取込みの阻害により媒介されるか、またはそれらに反応するそのような症状）の処置および/または予防に有用であると予想される。したがって、セロトニンおよび/またはノルエピネフェリントランスポーターの阻害により処置される疾患あるいは障害に罹患している患者を、治療有効量の本発明の結晶性化合物を投与することにより処置できると予想される。そのような医学的症状として、例えば、疼痛性障害（例えば、神経因性疼痛、線維筋痛症、および慢性痛）、抑鬱性障害（例えば、大鬱病）、情動障害（例えば、不安障害、注意欠陥多動性障害）、認知障害（例えば、認知症）、および腹圧性尿失禁が挙げられる。

#### 【0040】

1 回の投与につき投与される活性薬剤の量、または 1 日に投与される合計量は予め決定することができ、また、患者の症状の性質および重篤度、処置する症状、患者の年齢、体重、および全身の健康状態、活性薬剤に対する患者の耐性、投与経路、薬理学的考慮事項（例えば、活性薬剤の活性、効力、薬物動態プロファイル、および毒物学プロファイル）、投与する任意の第 2 の薬剤などを含む、多数の要因を考慮して個々の患者ごとに決定することができる。疾患または医学的症状（例えば、神経因性疼痛）に罹患している患者の処置は、予め決定した投与量または処置を行う医師によって決定された投与量で開始することができ、これを、疾患または医学的症状の症候を予防する、寛解させる、抑える、または緩和するために必要な期間、継続する。そのような処置を受けている患者は、典型的には、治療の有効性を決定するために定期的にモニターされる。例えば、神経因性疼痛の処置においては、処置の有効性の測定に、患者の生活の質の評価（例えば、患者の睡眠パターン、勤務状況、運動および歩行能力などの改善）が含まれ得る。ポイントに基づいて

処理される疼痛スケールもまた、患者の疼痛のレベルを評価する手助けとなるように使用することができる。本明細書中に記載する他の疾患および症状についての指標は当業者に周知であり、処置を行う医師が容易に利用できる。医師による継続的なモニタリングにより、活性薬剤の最適量がいつどんな時にでも投与されること、さらには、処置期間の決定を容易にすることを確実にすることができる。これは、第2の薬剤もまた投与する場合に、それらの選択、投薬量、および治療期間もまた調整が必要であるので、特に有用である。この方法では、処置の用法・用量のスケジュールは、所望する有効性を示す最少量の活性薬剤を投与し、さらに、疾患または医学的症状をうまく処置するために必要である期間に限り投与を継続するように、治療過程全体を通じて調整することができる。

#### 【0041】

##### 疼痛性障害

SNRIは、有痛性糖尿病性神経障害（デュロキセチン、Goldsteinら（2005）Pain 116:109-118；ベンラファキシン、Rowbothamら（2004）Pain 110:697-706）、線維筋痛症（デュロキセチン、Russellら（2008）Pain 136(3):432-444；ミルナシプラン、Vittionら（2004）Human Psychopharmacology 19:S27-S35）、および偏頭痛（ベンラファキシン、Ozyalcinら（2005）Headache 45(2):144-152）のような疼痛に対して有効な効果を有していることが示されている。したがって、本発明の1つの実施形態は、疼痛性障害の処置方法に関し、この方法には治療有効量の本発明の結晶性化合物を患者に投与する工程が含まれる。典型的には、治療有効量は疼痛を緩和するために十分な量である。例示的な疼痛性障害としては、例えば、急性疼痛、持続性疼痛、慢性疼痛、炎症性疼痛、および神経因性疼痛が挙げられる。さらに具体的には、これらには、関節炎；慢性腰痛を含む腰痛；腫瘍に関連する疼痛（例えば、骨痛、頭痛、顔面痛、または内臓痛）を含む癌、ならびに癌治療に伴う疼痛（例えば、化学療法後症候群、慢性術後疼痛症候群、および放射線照射後症候群）；手根管症候群；線維筋痛症；慢性緊張型頭痛を含む頭痛；多発性筋痛、関節リウマチ、および変形性関節症に伴う炎症；偏頭痛；複合性局所性疼痛症候群を含む神経因性疼痛；全身の疼痛；術後疼痛；肩の痛み；脳卒中後疼痛ならびに脊髄損傷および多発性硬化症に伴う疼痛を含む中枢性疼痛症候群；幻肢痛；パーキンソン病に伴う疼痛；および内臓痛（例えば、過敏性大腸症候群）と関係があるか、あるいはこれらにより生じる疼痛が含まれる。特に関心が高いものは、糖尿病性末梢神経障害（DPN）、HIV関連神経障害、帯状疱疹後神経痛（PHN）、および化学療法誘発性末梢神経障害を含む神経因性疼痛の処置である。神経因性疼痛のような疼痛性障害を処置するために使用する場合は、本発明の化合物を、抗癌薬、抗鬱薬、筋弛緩薬、NSAID、オピオイド作動薬、オピオイド拮抗薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、ナトリウムチャンネル遮断薬、および交感神経遮断薬を含む他の治療薬と組み合わせて投与することができる。これらのクラスの化合物の例を本明細書中に記載する。

#### 【0042】

##### 抑鬱性障害

本発明の別の実施形態は抑鬱性障害を処置する方法に関し、この方法には、治療有効量の本発明の結晶性化合物を患者に投与する工程が含まれる。典型的には、治療有効量は、鬱病を緩和し、全般的に健康である感覚をもたらすために十分な量である。例示的な抑鬱性障害としては、例えば、アルツハイマー病、双極性障害、癌、児童虐待、不妊症、パーキンソン病、心筋梗塞後、および精神病に伴う鬱病；胸線機能不全；気難しいまたは怒りっぽい老人症候群（grumpy and irritable old man syndrome）；副作用としての鬱病（induced depression）；大鬱病；小児鬱病；閉経後の鬱病；分娩後の鬱病；反復性鬱病；単一エピソード鬱病；および亜症候群性の症候性鬱病（subsyndromal symptomatic depression）が挙げられるがこれらに限定されない。特に関心の高いものは、大鬱病の処置である。抑鬱性障害を処置するために使用する場合は、本発明の化合物を、抗鬱薬

10

20

30

40

50

とセロトニン・ノルエピネフェリン二重再取込み阻害薬を含む他の治療薬と組み合わせて投与することができる。これらのクラスの化合物の例を本明細書中に記載する。

#### 【0043】

##### 情動障害

本発明の別の実施形態は情動障害の処置方法に関する。この方法には、治療有効量の本発明の結晶性化合物を患者に投与する工程が含まれる。例示的な情動障害として、例えば、不安障害（例えば、全般性不安障害）；回避性人格障害；摂食障害（例えば、神経性無食欲症、神経性過食症、および肥満症）；強迫神経症；パニック障害；人格障害（例えば、回避性人格障害および注意欠陥多動性障害（ADHD））；心的外傷後ストレス障害；恐怖症（例えば、広場恐怖症、ならびに単純な特定恐怖症および他の特定恐怖症、ならびに

10 対人恐怖症；月経前症候群；精神病（例えば、精神分裂病および躁病）；季節性情動障害；性機能障害（早漏症、男性の勃起不全、および女性機能障害（例えば、女性の性的興奮障害）を含む）；社会不安障害；ならびに、薬物乱用障害（薬物依存（例えば、アルコール、ベンゾジアゼピン、コカイン、ヘロイン、ニコチン、およびフェノバルビタール中毒）ならびに禁断症候群（これらの依存症により生じ得る）を含む）が挙げられるが、これらに限定されるわけではない。情動障害を処置するために使用する場合は、本発明の化合物を、抗鬱薬を含む他の治療薬と組み合わせて投与することができる。これらのクラスの化合物の例を本明細書中に記載する。

#### 【0044】

アトモキセチン（これは10倍のNET選択性がある）は、注意欠陥多動性障害（ADHD）の治療について承認されており、臨床研究は、SNRIであるベンラファキシンもまた、ADHDの処置に有用な効果を有し得ることを示している（Mukaddesら（2002）Eur. Neuropsychopharm. 12（Supp 3）：421）。したがって、本発明の結晶性化合物はまた、治療有効量の本発明の結晶性化合物を患者に投与する工程による注意欠陥多動性障害の処置方法においても有用であると予想される。鬱病を処置するために使用する場合は、本発明の結晶性化合物を、抗鬱薬を含む他の治療薬と組み合わせて投与することができる。これらのクラスの化合物の例を本明細書中に記載する。

20

#### 【0045】

##### 認知障害

本発明の別の実施形態は認知障害を処置する方法に関し、この方法には、治療有効量の本発明の結晶性化合物を患者に投与する工程が含まれる。例示的な認知障害として、例えば、認知症（退行性認知症（例えば、アルツハイマー病、クロイツフェルト・ヤコブ病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、ピック病、および老人性認知症）、血管性認知症（例えば、多発脳梗塞性認知症）、ならびに、頭蓋内空間を占有している病巣、外傷、感染症、および関連する症状（HIV感染を含む）、代謝、毒素、無酸素症およびビタミン欠乏症と関係がある認知症を含む）；ならびに、老化と関係がある軽度認知機能障害（例えば、加齢に伴う記憶障害、健忘症、および加齢による認知機能低下）が挙げられるが、これらに限定されるわけではない。認知障害を処置するために使用する場合は、本発明の結晶性化合物を、アルツハイマー病治療薬およびパーキンソン病治療薬を含む他の治療薬と組み合わせて投与することができる。これらのクラスの化合物の例を本明細書中に記載する。

30

40

#### 【0046】

##### 他の障害

SNRIはまた、腹圧性尿失禁の処置に有効であることも示されている（Dmochowski（2003）Journal of Urology 170（4）：1259-1263）。したがって、本発明の別の実施形態は腹圧性尿失禁の処置方法に関し、この方法には、治療有効量の本発明の結晶性化合物を患者に投与する工程が含まれる。腹圧性尿失禁を処置するために使用する場合は、本発明の化合物を、抗痙攣薬を含む他の治療薬と組み合わせて投与することができる。これらのクラスの化合物の例を本明細書中に記

50

載する。

【0047】

S N R Iであるデュロキセチンについて、慢性疲労症候群の処置におけるその有効性を評価するための臨床試験が行われており、最近になって、線維筋痛症の処置に有効であることが示された(Russellら(2008) Pain 136(3): 432-444)。本発明の結晶性化合物もまた、S E R TおよびN E Tを阻害するその予想される能力の理由からこの有用性を有すると予想され、本発明の別の実施形態は、治療有効量の本発明の結晶性化合物を患者に投与する工程を含む、慢性疲労症候群の処置方法に関する。

【0048】

ノルエピネフェリンおよびドーパミン再取込み阻害薬であるシブトラミンは、肥満症の処置に有用であることが示されている(Wirthら(2001) JAMA 286(11): 1331-1339)。本発明の結晶性化合物もまた、N E Tを阻害するその予想される能力の理由からこの有用性を有すると予想され、本発明の別の実施形態は、治療有効量の本発明の結晶性化合物を患者に投与する工程を含む、肥満症の処置方法に関する。

【0049】

S N R Iであるデスペンラファキシンは、閉経に伴う血管運動症状を緩和することが示されている(Deecherら(2007) Endocrinology 148(3): 1376-1383)。本発明の結晶性化合物もまた、S E R TおよびN E Tを阻害するその予想される能力の理由からこの有用性を有すると予想され、本発明の別の実施形態は、治療有効量の本発明の結晶性化合物を患者に投与する工程を含む、閉経に伴う血管運動症状の処置方法に関する。

【0050】

研究手段

本発明の結晶性化合物は、セロトニン再取込み阻害活性とノルエピネフェリン再取込み阻害活性を併せ持つと予想されるので、この化合物についてはまた、セロトニントランスポーターまたはノルエピネフェリントランスポーターを含む生物学的系または試料を調べるあるいは研究するための研究手段としての有用性も見出されると期待される。セロトニントランスポーターおよび/またはノルエピネフェリントランスポーターを含む任意の適切な生物学的系または試料は、インビトロまたはインビボのいずれかで行うことができるそのような研究において利用することができる。そのような研究に適している代表的な生物学的系または試料としては、細胞、細胞抽出物、原形質膜、組織試料、単離された臓器、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、ブタ、ヒトなど)などが挙げられるが、これらに限定されるわけではなく、特に関心が高いものは哺乳動物である。本発明の1つの特定の実施形態においては、哺乳動物中でのセロトニン再取込みを、セロトニン再取込みを阻害する量の本発明の結晶性化合物を投与することにより阻害する。別の特定の実施形態においては、哺乳動物中でのノルエピネフェリン再取込みを、ノルエピネフェリン再取込みを阻害する量の本発明の結晶性化合物を投与することにより阻害する。本発明の結晶性化合物はまた、そのような化合物を使用する生物学的アッセイを実施することにより、1つの研究手段として使用することができる。

【0051】

研究手段として使用する場合は、典型的には、セロトニントランスポーターおよび/またはノルエピネフェリントランスポーターを含む生物学的系または試料を、セロトニン再取込みを阻害するかまたはノルエピネフェリン再取込みを阻害する量の本発明の結晶性化合物と接触させる。生物学的系または試料を上記化合物に対して暴露した後、セロトニン再取込みおよび/またはノルエピネフェリン再取込みを阻害する効果を従来の手順および機器を使用して決定する。暴露には、細胞または組織を上記化合物と接触させること、上記化合物を哺乳動物に投与すること(例えば、腹腔内投与または静脈内投与による)などが含まれる。この決定工程には、応答(すなわち、定量分析)を測定する工程が含まれるか、または観察(すなわち、定性分析)が含まれる。応答の測定には、例えば、従来の手順および機器(例えば、セロトニンおよびノルエピネフェリン再取込みアッセイ)を

10

20

30

40

50

使用する生物学的系または試料に対する化合物の効果の決定が含まれる。上記アッセイの結果を、所望する結果を達成するために必要な活性レベルならびに化合物の量（すなわち、セロトニン再取込みを阻害し、そしてノルエピネフェリン再取込みを阻害する量）を決定するために使用することができる。

#### 【0052】

さらに、本発明の結晶性化合物は、他の化学物質を評価するための研究手段として使用することができ、したがって、例えば、セロトニン再取込み阻害活性とノルエピネフェリン再取込み阻害活性を併せ持つ新規の化合物を発見するためのスクリーニングアッセイにおいても有用である。この方法では、本発明の結晶性化合物を、もし存在するならば、ほぼ同等であるかまたはより優れた再取込み阻害活性を持つそのような試験化合物を同定するために、試験化合物を用いて得られた結果と本発明の結晶性化合物を用いて得られた結果とを比較することができるアッセイにおいて標準物として使用する。例えば、試験化合物または試験化合物の群についての再取込みデータを、存在するならば、所望する特性を持つ試験化合物（例えば、本発明の結晶性化合物とほぼ同等であるかまたはより優れた再取込み阻害活性を持つ試験化合物）を同定するために、本発明の結晶性化合物についての再取込みデータと比較する。本発明のこの態様には、別の実施形態として、目的の試験化合物を同定するための、（適切なアッセイを使用する）比較データの作製と試験データの分析の両方が含まれる。したがって、試験化合物を、以下の工程を含む方法によって生物学的アッセイにおいて評価することができる：（a）試験化合物を用いて生物学的アッセイを実施して、第1のアッセイ値を得る工程；（b）本発明の結晶性化合物を用いて生物学的アッセイを実施して、第2のアッセイ値を得る工程（ここでは、工程（a）は、工程（b）の前、後、または工程（b）と同時のいずれかで実施される）；および（c）工程（a）による第1のアッセイ値を工程（b）による第2のアッセイ値と比較する工程。例示的な生物学的アッセイとしては、セロトニンおよびノルエピネフェリン再取込みアッセイが挙げられる。

#### 【0053】

薬学的組成物および薬学的処方物

本発明の結晶性化合物は、典型的には、薬学的組成物または薬学的処方物の形態で患者に投与される。そのような薬学的組成物は、経口、直腸、膣、鼻腔、吸入、局所（経皮を含む）、および非経口の投与態様を含むがこれらに限定されない任意の許容され得る投与経路により患者に投与することができる。しかし、本発明の結晶性化合物を処方すると、これはもはや結晶形態ではない場合があり、すなわち、これが適切な担体中に溶解される場合があることが当業者に理解される。さらに、本発明の結晶性化合物は、例えば、経口で、1日に複数回の用量で（例えば、1日に2回、3回、または4回）、1日に1回の用量で、1日に2回の用量で、1週間に1回の用量でなど）投与することができる。

#### 【0054】

したがって、1つの実施形態においては、本発明は、薬学的に許容され得る担体と本発明の結晶性化合物を含む薬学的組成物に関する。上記組成物には、必要に応じて、他の治療薬および/または処方用薬剤を含めることができる。組成物について議論する場合は、「本発明の結晶性化合物」をまた、本明細書中では、これを担体のような処方物の他の成分と区別するために「活性薬剤」と呼ぶ場合もある。

#### 【0055】

本発明の薬学的組成物には、典型的には、治療有効量の本発明の結晶性化合物が含まれる。しかし、当業者は、薬学的組成物に治療有効量を上回る量が含まれる場合（すなわち、バルク組成物）、または治療有効量を下回る量が含まれる場合（すなわち、治療有効量に到達させるための複数回投与用に設計された個々の単位用量）があることを理解するであろう。典型的には、組成物には、約0.01～95wt%の活性薬剤（約0.01～30wt%、例えば、約0.01～10wt%を含む）が含まれ、実際の量は、処方物自体、投与経路、投与頻度などにより様々である。1つの実施形態においては、経口投薬形態に適している組成物に、例えば、約5～70wt%、または約10～60wt%の活性薬



剤が含まれ得る。1つの例示的な実施形態においては、薬学的組成物に、約1～20mgの活性薬剤（約1～15mgの活性薬剤、および約1～10mgの活性薬剤を含む）が含まれる。別の例示的な実施形態においては、薬学的組成物に、約5～20mgの活性薬剤（約7.5～15mgの活性薬剤を含む）が含まれる。例えば、活性薬剤は、1mgおよび10mgの単位用量中に処方することができる。

#### 【0056】

任意の従来の担体または賦形剤を本発明の薬学的組成物において使用することができる。特定の担体または賦形剤、あるいは担体または賦形剤の組み合わせの選択は、特定の患者または特定のタイプの医学的もしくは疾患状態を処置するために使用する投与の態様に応じて様々である。これに関して、特定の投与態様に適している組成物の調製は、薬学分野の当業者の能力の範囲に十分含まれる。さらに、そのような組成物において使用する担体または賦形剤は、商業的に入手することができる。さらなる例として、従来の処方物技術が、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20版、Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); およびH.C. Anselら、Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第7版、Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999)に記載されている。

10

#### 【0057】

薬学的に許容され得る担体となり得る材料の代表的な例として、以下が挙げられるが、これらに限定されるわけではない：糖（例えば、ラクトース、グルコース、およびスクロース）；デンプン（例えば、コーンスターチ、およびジャガイモデンプン）；セルロース（例えば、微結晶性セルロースおよびその誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、および酢酸セルロース））；トラガカント粉末；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤（例えば、ココアバターおよび坐剤用ワックス）；油（例えば、ピーナッツ油、ココナッツ油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、および大豆油）；グリコール（例えば、プロピレングリコール）；ポリオール（例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコール）；エステル（例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル）；寒天；緩衝剤（例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム）；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張食塩水；リンガー溶液；エチルアルコール；リン酸緩衝液；圧縮推進用ガス（例えば、クロロフルオロカーボンおよびヒドロフルオロカーボン）；ならびに、薬学的組成物中で利用される他の非毒性の適合性物質。

20

30

#### 【0058】

薬学的組成物は、典型的には、活性薬剤を薬学的に許容され得る担体および1種類以上の随意的成分と徹底的に、そしてしっかりと混合または混ぜ合わせるにより調製する。その後、得られた均一に混ぜ合わせた混合物は、従来の手順と機器を使用して、成型することができるか、または錠剤、カプセル剤、丸剤、キャニスター、カートリッジ、ディスペンサーなどに充填することができる。

40

#### 【0059】

1つの実施形態においては、薬学的組成物は経口投与に適している。1つの例示的な投与計画は、1日に1回または2回投与される経口用の投薬形態である。経口投与に適している組成物は、カプセル剤、錠剤、丸剤、トローチ剤、カシェ剤、糖衣錠、散剤、顆粒剤；水性もしくは非水性の液体中の溶液または懸濁液；水中油型エマルジョンまたは油中水型エマルジョン；エリキシル剤またはシロップ剤などの形態であり得、それぞれが予め決定された量の活性薬剤を含有している。

#### 【0060】

固体の投薬形態で（すなわち、カプセル剤、錠剤、丸剤などとしての）経口投与しようとする場合は、組成物には、典型的に、活性薬剤と1種類以上の薬学的に許容され得る担

50

体（例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウム）が含まれる。固体の投薬形態にはまた、充填剤または増量剤（例えば、デンプン、微結晶性セルロース、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、および／またはケイ酸）；結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、および／またはアカシア）；保湿剤（例えば、グリセロール）；崩壊剤（例えば、天草、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、および／または炭酸ナトリウム）；溶解遅延剤（例えば、パラフィン）；吸収促進剤（例えば、四級アンモニウム化合物）；湿潤剤（例えば、セチルアルコールおよび／またはモノステアリン酸グリセロール）；吸収剤（例えば、カオリンおよびベントナイトクレイ）；滑沢剤（例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、および／またはこれらの混合物）；着色剤；ならびに、緩衝剤も含まれ得る。

10

#### 【 0 0 6 1 】

剥離剤（release agent）、湿潤剤、コーティング剤、甘味料、香料および芳香剤、防腐剤、ならびに抗酸化剤もまた、薬学的組成物の中に存在させることができる。錠剤、カプセル剤、丸剤などについての例示的なコーティング剤として、腸溶コーティングに使用されるもの、例えば、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸 - メタクリル酸エステルコポリマー、トリメリト酸酢酸セルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートなどが挙げられる。薬学的に許容され得る抗酸化剤の例として、水溶性抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸、塩酸システイン、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど）；油溶性抗酸化剤（例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、レシチン、没食子酸プロピル、 $\alpha$ -トコフェロールなど）；ならびに、金属キレート剤（例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸、ソルビトール、酒石酸、リン酸）などが挙げられる。

20

#### 【 0 0 6 2 】

組成物はまた、例えば、様々な割合のヒドロキシプロピルメチルセルロース、または他のポリマーマトリックス、リボソーム、および／もしくはマイクロスフェアを使用して、活性薬剤の持続放出または徐放を提供するように処方することもできる。加えて、本発明の薬学的組成物には不透明化剤を含めることができ、また、消化管の特定の部分において、必要に応じて遅延様式で活性薬剤だけを、あるいは活性薬剤を優先的に放出するように処方することもできる。使用することができる包埋組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。活性薬剤はまた、必要に応じて、１種類以上の上記賦形剤を用いたマイクロカプセル化された形態であってもよい。

30

#### 【 0 0 6 3 】

経口投与に適している液体の投薬形態としては、例えば、薬学的に許容され得るエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、およびエリキシル剤が挙げられる。液体の投薬形態には、典型的には、活性薬剤と不活性希釈剤（例えば、水または他の溶媒）、可溶化剤、および乳化剤（例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（例えば、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ひまし油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにこれらの混合物が含まれる。懸濁剤には、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、天草、およびトラガカント、ならびにこれらの混合物のような懸濁化剤が含まれ得る。

40

#### 【 0 0 6 4 】

経口で投与しようとする場合は、本発明の薬学的組成物を単位投薬形態にパッケージす

50

ることができる。用語「単位投薬形態」は、患者への投与に適している物理的にわかれている単位をいい、すなわち、個々の単位は、単独で、または1つ以上のさらなる単位との組み合わせにおいてのいずれで所望される治療効果を生じるように計算された予め決定された量の活性薬剤を含有している。例えば、そのような単位投薬形態は、カプセル剤、錠剤、丸剤などであり得る。

#### 【0065】

別の実施形態においては、本発明の組成物は吸入投与に適しており、これは典型的には、エアゾールまたは散剤の形態である。そのような組成物は、一般的に、周知の送達デバイス（例えば、ネブライザー、乾燥粉末吸入器または定量吸入器）を使用して投与される。ネブライザーデバイスは高速の空気の流れを生じさせ、この高速の空気の流れにより患者の気道に運ばれる霧として組成物を噴霧する。例示的なネブライザー処方物には、担体中に溶解させて溶液を形成させたか、または微粉化し、担体と混ぜ合わせて呼吸に適する大きさの微分化された粒子の懸濁液を形成させた活性薬剤が含まれる。乾燥粉末吸入器は、活性薬剤を、吸気の際に患者の空気の流れの中に分散させられた自由に流動する粉末として活性薬剤を投与する。例示的な乾燥粉末処方物には、賦形剤（例えば、ラクトース、デンプン、マンニトール、デキストロース、ポリ乳酸、ポリラクチド-コ-グリコリド、およびそれらの組み合わせ）と乾燥状態で混ぜ合わせられた活性薬剤が含まれる。定量吸入器は、圧縮された推進用ガスを使用して一定量の活性薬剤を送り出す。例示的な定量処方物には、液化させられた高圧ガス（例えば、クロロフルオロカーボンまたはヒドロフルオロアルカン）中の活性薬剤の溶液または懸濁液が含まれる。そのような処方物の随意的成分としては、共溶媒（例えば、エタノールまたはペンタン）および界面活性剤（例えば、トリオレイン酸ソルピタン、オレイン酸、レシチン、およびグリセリン）が挙げられる。そのような組成物は、典型的には、冷却または加圧したヒドロフルオロアルカン、活性薬剤、エタノール（存在するならば）および界面活性剤（存在するならば）を含有している適切な容器に添加することにより調製する。懸濁液を調製するためには、活性薬剤を微粉化し、次に、噴射剤と混ぜ合わせる。あるいは、懸濁剤処方物は、活性薬剤の微粒子上に界面活性剤のコーティングを噴霧乾燥することによって調製することができる。次に、この処方物を、吸入器の一部を形成するエアゾールキャニスター中に充填する。

#### 【0066】

本発明の結晶性化合物は、非経口で（例えば、皮下、静脈内、筋肉内、または腹腔内注射により）投与することもできる。そのような投与のためには、活性薬剤を、滅菌された溶液、懸濁液またはエマルジョン中で提供する。そのような処方物を調製するための例示的な溶媒としては、水、生理食塩水、低分子量アルコール（例えば、プロピレングリコール）、ポリエチレングリコール、油、ゼラチン、および脂肪酸エステル（例えば、オレイン酸エチル）などが挙げられる。典型的な非経口処方物は活性薬剤のpH 4~7の滅菌水溶液である。非経口処方物には、1種類以上の可溶化剤、安定剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、および分散剤もまた含めることができる。これらの処方物は、滅菌された注射用媒体、滅菌剤の使用、濾過、照射、または加熱により滅菌された状態にすることができる。

#### 【0067】

本発明の結晶性化合物はまた、公知の経皮送達系および賦形剤を使用して経皮投与することもできる。例えば、上記化合物を、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールモノラウレート、アザシクロアルカン-2-オンなどの透過促進剤と混合し、パッチまたは類似する送達系に取り込ませることができる。所望される場合は、ゲル化剤、乳化剤、および緩衝剤を含むさらなる賦形剤を、そのような経皮用組成物中で使用することができる。

#### 【0068】

所望される場合は、本発明の結晶性化合物は、1種類以上の他の治療薬と組み合わせて投与することができる。したがって、1つの実施形態においては、本発明の組成物に、状況に応じて、本発明の結晶性化合物と同時に投与される他の薬物を含めることができる。例えば、上記組成物に、アルツハイマー病治療薬、抗痙攣薬（抗癲癇薬）、抗鬱薬、パーキ

10

20

30

40

50

ンソン病治療薬、セロトニン - ノルエピネフェリン二重再取込み阻害薬 (SNRI)、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID)、ノルエピネフェリン再取込み阻害薬、オピオイド作動薬 (オピオイド鎮痛剤)、オピオイド拮抗薬、選択的セロトニン再取込み阻害薬、ナトリウムチャンネル遮断薬、交感神経遮断薬、およびこれらの組み合わせの群より選択される 1 種類以上の薬物 (「第 2 の薬剤」とも呼ぶ) をさらに含めることができる。そのような治療薬の多くの例は当該分野で周知であり、その例を本明細書に記載する。本発明の結晶性化合物を第 2 の薬剤と組み合わせることによって、2 種類の活性成分だけを使用して、三重の治療、すなわち、セロトニン再取込み阻害活性、ノルエピネフェリン再取込み阻害活性、および第 2 の薬剤に付随する活性 (例えば、抗鬱薬活性) を実現することができる。2 種類の活性成分を含む薬学的組成物は、典型的には、3 種類の活性成分を含む組成物よりも処方することが容易であるので、このような 2 成分組成物は、3 種類の活性成分を含む組成物を上回る優れた利点を提供する。したがって、本発明のなお別の態様においては、薬学的組成物に、本発明の結晶性化合物、第 2 の活性薬剤、および薬学的に許容される担体が含まれる。第 3 の活性薬剤、第 4 の活性薬剤などもまた、組成物中に含めることができる。併用治療では、投与される本発明の化合物の量ならびに第 2 の薬剤の量は、単剤治療で通常投与される量より少ない場合がある。

#### 【0069】

本発明の結晶性化合物は、第 2 の活性薬剤と物理的に混合されて両方の薬剤を含む組成物を形成させること、あるいは、各薬剤を、患者に同時にまたは連続して投与される別個の異なる組成物中に存在させることのいずれもが可能である。例えば、本発明の結晶性化合物は、従来の手順および機器を使用して第 2 の活性薬剤と組み合わせて、本発明の結晶性化合物と第 2 の活性薬剤を含む活性薬剤の組み合わせを形成させることができる。さらに、活性薬剤を薬学的に許容され得る担体と組み合わせて、本発明の結晶性化合物、第 2 の活性薬剤、および薬学的に許容され得る担体を含む薬学的組成物を形成させることができる。この実施形態では、組成物の成分を、通常は、混合するかまたは混ぜ合わせて物理的混合物を生成させる。次に、この物理的混合物を、本明細書中に記載される経路のいずれかを使用して治療有効量で投与する。

#### 【0070】

あるいは、活性薬剤は、患者への投与の前は、別々に離して保持することができる。この実施形態では、これらの薬剤は、投与前は互いに物理的に混合されていないが、同時に投与されるか、または別の組成物として別のタイミングで投与される。このような組成物は 1 つのキットの中に別々にパッケージすることができ、また、一緒にパッケージすることもできる。別のタイミングで投与される場合は、第 2 の薬剤は、典型的には、本発明の化合物の投与後 2 4 時間未満で、本発明の化合物の投与と同時にの時点から投与後約 2 4 時間の範囲のどこかで投与される。これも連続投与とも呼ばれる。したがって、本発明の結晶性化合物は、2 つの錠剤 (各活性薬剤に対して 1 つの錠剤を用いる) を使用して、別の活性薬剤と同時にまたは連続して経口投与することができる。ここでは、連続は、本発明の化合物の投与後直ちに投与されること、または、ある所定時間の後 (例えば、1 時間後または 3 時間後) に投与されることを意味し得る。あるいは、上記組み合わせは、異なる投与経路、すなわち、一方は経口で他方は吸入により投与される場合がある。

#### 【0071】

1 つの実施形態においては、キットに、本発明の結晶性化合物を含む第 1 の投薬形態と、本明細書中に示す 1 種類以上の第 2 の薬剤を含む少なくとも 1 つのさらなる投薬形態が、本発明の方法を実施するために十分な量で含まれる。第 1 の投薬形態と第 2 の (または第 3 などの) 投薬形態には、全体として、患者の疾患もしくは医学的状态を治療または予防するための治療有効量の活性薬剤が含まれる。

#### 【0072】

含まれる場合は、第 2 の薬剤 (単数または複数) は、治療有効量で存在する、すなわち、典型的には、本発明の結晶性化合物と同時に投与された場合に治療上有益な効果をもたらす量で投与される。第 2 の薬剤は薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、光学的に純粋な立

10

20

30

40

50

体異性体などの形態であり得る。したがって、以下に列挙する第2の薬剤はそのような形態の全てを含むように意図され、これらは市販されているか、または従来の手順および試薬を使用して調製することができる。

【0073】

代表的なアルツハイマー病治療薬としては、ドネペジル、ガランタミン、メマンチン、リバステグミン、セレギリン、タクリンおよびこれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。

【0074】

代表的な抗痙攣薬（抗痙攣薬）としては、アセタゾールアミド、アルブトイン、4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ酪酸、ベクラミド、カルバマゼピン、シンロミド、クロメチアゾール、クロナゼパム、ジアゼパム、ジメタジオン、エテロバップ、エタジオン、エトスクシミド、エトトイン、フェルバメート、ホスフェニトイン、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリジン、ロラゼパム、臭化マグネシウム、硫酸マグネシウム、メフェニトイン、メホバルピタール、メトスクシミド、ミダゾラム、ニトラゼパム、オキサゼパム、オクスカルバゼピン（oxcarbazepine）、パラメタジオン、フェナセミド、フェネツリッド、フェノバルピタール、フェンスクシミド、フェニトイン、臭化カリウム、プレガバリン、プリミドン、プロガビド、臭化ナトリウム、バルプロ酸ナトリウム、スルチアム、チアガビン、トピラマート、トリメタジオン、バルプロ酸、バルプロミド、ビガバトリン、ゾニサミドおよびこれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。特定の実施形態では、抗痙攣剤は、カルバマゼピン、ガバペンチン、プレガバリンおよびこれらの組合せより選択される。

【0075】

代表的な抗鬱薬としては、アジナゾラム、アミトリプチリン、クロミプラミン、デシプラミン、ドチエピン（例えば、塩酸ドチエピン）、ドキシセピン、イミプラミン、ロフェプラミン、ミルタザピン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、トリミプラミン、ベンラファキシン、ジメリジンおよびこれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。

【0076】

代表的なパーキンソン病治療薬としては、アマンタジン、アポモルヒネ、ベンズトロピン、プロモクリプチン、カルビドパ、ジフェンヒドラミン、エンタカポン、レボドパ、ペルゴリド、プラミベキソール、ロピニロール、セレギリン、トルカポン、トリヘキシフェニジルおよびこれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。

【0077】

代表的なセロトニン - ノルエピネフェリン二重再取込み阻害薬（SNRI）としては、ピシファジン、デスベンラファキシン、デュロキセチン、ミルナシبران、ネファゾドン、ベンラファキシンおよびこれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。

【0078】

代表的な非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）としては、アセメタシン、アセトアミノフェン、アセチルサリチル酸、アルクロフェナック、アルミノプロフェン、アンフェナク、アミプリロース、アモキシブリン、アニロラク、アパゾン、アザプロパゾン、ベノリラート、ベノキサプロフェン、ベズピペリロン、プロペラモール、ブクロキシ酸、カルプロフェン、クリダナク、ジクロフェナク、ジフルニサル、ジフタロン、エノリカム、エトドラク、エトリコキシブ、フェンブフェン、フェンクロフェナック、フェンクロジン酸、フェノプロフェン、フェンチアザク、フェブラゾン、フルフェナム酸、フルフェニサル、フルプロフェン、フルルビプロフェン、フロフェナク、イブフェナク、イブプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、イソキセバク、イソキシカム、ケトプロフェン、ケトロラク、ロフェミゾール、ロルノキシカム、メクロフェナム酸塩、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、メサラミン、ミロプロフェン、モフェブタゾン、ナブメトン、ナブロキセン、ニフルム酸、ニメスリド、ニトロフルルビプロフェン、オルサラジ

10

20

30

40

50

ン、オキサプロジン、オキシピナク、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、ピルプロフェン、プラノプロフェン、サルサラート、スドキシカム、スルファサラジン、スリンダク、スプロフェン、テノキシカム、チオピナク、チアプロフェン酸、チオキサプロフェン、トルフェナム酸、トルメチン、トリフルミダート、ジドメタシン、ゾメピラクおよびこれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。特定の実施形態では、NSAIDは、エトドラク、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク、メロキシカム、ナプロキセン、オキサプロジン、ピロキシカムおよびこれらの組合せより選択される。特定の実施形態では、NSAIDは、イブプロフェン、インドメタシン、ナブメトン、ナプロキセン（例えば、ナプロキセンナトリウム、およびこれらの組合せより選択される。

10

#### 【0079】

代表的な筋弛緩薬としては、カリソプロドール、クロルゾキサゾン、シクロベンザプリン、ジフルニサル、メタキサロン、メトカルバモールおよびこれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。

#### 【0080】

代表的なノルエピネフェリン再取込み阻害薬としては、アトモキセチン、ブプロプリオンおよびブプロプリオン代謝産物であるヒドロキシブプロプリオン、マプロチリン、レボキセチン（例えば、(S, S) - レボキセチン）、ピロキサジンおよびこれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。特定の実施形態では、ノルエピネフェリン再取込み阻害剤は、アトモキセチン、レボキセチンおよびこれらの組合せより選択される。

20

#### 【0081】

代表的なオピオイド作動薬（オピオイド鎮痛剤）およびオピオイド拮抗薬としては、ブプレノルフィン、ブトルファノール、コデイン、ジヒドロコデイン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、レバロルファン、レボルファノール、メペリジン、メタドン、モルヒネ、ナルブフィン、ナルメフェン、ナロルフィン、ナロキソン、ナルトレキソン、ナロルフィン、オキシコドン、オキシモルホン、ペンタゾシン、プロボキシフェン、トラマドールおよびこれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。特定の実施形態では、オピオイド作動薬は、コデイン、ジヒドロコデイン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルホン、トラマドールおよびこれらの組合せより選択される。

30

#### 【0082】

代表的な選択的セロトニン再取込み阻害薬（SSRI）としては、シタロプラムおよびシタロプラム代謝産物であるデスメチルシタロプラム、ダボキセチン、エスシタロプラム（例えば、シュウ酸エスシタロプラム）、フルオキセチンおよびフルオキセチンデスメチル代謝産物であるノルフルオキセチン、フルボキサミン（例えば、マレイン酸フルボキサミン）、パロキセチン、セルトラリンおよびセルトラリン代謝産物であるデスメチルセルトラリン（demethylsertraline）およびこれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。特定の実施形態では、SSRIは、シタロプラム、パロキセチン、セルトラリンおよびこれらの組合せより選択される。

40

#### 【0083】

代表的なナトリウムチャンネル遮断薬としては、カルバマゼピン、ホスフェニトイン、ラモトリギン（lamotrigine）、リドカイン、メキシレチン、オクスカルバゼピン、フェニトインおよびこれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。

#### 【0084】

代表的な交感神経遮断薬としては、アテノロール、クロニジン、ドキサゾシン、グアナチジン、グアンファシン、モダフィニル、フェントラミン、プラゾシン、レセルピン、トラゾリン（例えば、塩酸トラゾリン）、タムスロシンおよびこれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。

50

## 【 0 0 8 5 】

以下の処方物は、本発明の代表的な薬学的組成物を示す。

## 【 0 0 8 6 】

経口投与用の硬ゼラチンカプセル剤の例

本発明の結晶性化合物（ 5 0 g ）、噴霧乾燥させたラクトース（ 4 4 0 g ）、およびステアリン酸マグネシウム（ 1 0 g ）を十分に混ぜ合わせる。次に、得られた組成物を、硬ゼラチンカプセルに充填する（カプセル 1 つ当たり 5 0 0 m g の組成物）。

## 【 0 0 8 7 】

あるいは、結晶性化合物（ 2 0 m g ）を、デンプン（ 8 9 m g ）、微結晶性セルロース（ 8 9 m g ）、およびステアリン酸マグネシウム（ 2 m g ）と十分に混ぜ合わせる。次に、この混合物を 4 5 番メッシュの米国標準篩（ N o . 4 5 m e s h U . S . s i e v e ）にかけ、硬ゼラチンカプセルに充填する（カプセル 1 つ当たり 2 0 0 m g の組成物）。

10

## 【 0 0 8 8 】

経口投与用のゼラチンカプセル処方物の例

本発明の結晶性化合物（ 1 0 0 m g ）を、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（ 5 0 m g ）およびデンプン粉末（ 2 5 0 m g ）と十分に混ぜ合わせる。次に、この混合物をゼラチンカプセルに充填する（カプセル 1 つ当たり 4 0 0 m g の組成物）。

## 【 0 0 8 9 】

あるいは、結晶性化合物（ 4 0 m g ）を、微結晶性セルロース（ A v i c e l P H 1 0 3 ; 2 5 9 . 2 m g ）およびステアリン酸マグネシウム（ 0 . 8 m g ）と十分に混ぜ合わせる。次に、この混合物をゼラチンカプセルに充填する（サイズ # 1、白色、不透明）（カプセル 1 つ当たり 3 0 0 m g の組成物）。

20

## 【 0 0 9 0 】

経口投与用の錠剤処方物の例

本発明の結晶性化合物（ 1 0 m g ）、デンプン（ 4 5 m g ）、および微結晶性セルロース（ 3 5 m g ）を 2 0 番メッシュの米国標準篩にかけ、十分に混合する。このようにして得られた顆粒を 5 0 ~ 6 0 で乾燥させ、 1 6 番メッシュの米国標準篩にかける。ポリビニルピロリドンの溶液（ 4 m g を滅菌水の 1 0 % 溶液として）をカルボキシメチルデンプンナトリウム（ 4 . 5 m g ）、ステアリン酸マグネシウム（ 0 . 5 m g ）、およびタルク（ 1 m g ）と混合し、次いでこの混合物を 1 6 番メッシュの米国標準篩にかける。次に、カルボキシメチルデンプンナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、およびタルクを顆粒に加える。混合した後、混合物を打錠機で圧縮して 1 0 0 m g の重量の錠剤とする。

30

## 【 0 0 9 1 】

あるいは、結晶性化合物（ 2 5 0 m g ）を、微結晶性セルロース（ 4 0 0 m g ）、ヒュームド二酸化ケイ素（ 1 0 m g ）、およびステアリン酸（ 5 m g ）と十分に混ぜ合わせる。次に、この混合物を圧縮して錠剤（錠剤 1 つ当たり 6 6 5 m g の組成物）を形成させる。

## 【 0 0 9 2 】

あるいは、結晶性化合物（ 4 0 0 m g ）を、コーンスターチ（ 5 0 m g ）、クロスカルメロースナトリウム（ 2 5 m g ）、ラクトース（ 1 2 0 m g ）、およびステアリン酸マグネシウム（ 5 m g ）と十分に混ぜ合わせる。次に、この混合物を圧縮して一本割線入錠剤（錠剤 1 つ当たり 6 0 0 m g の組成物）を形成させる。

40

## 【 0 0 9 3 】

経口投与用の懸濁処方物の例

以下の成分を混合して、懸濁液 1 0 m L 当たり 1 0 0 m g の活性薬剤を含む懸濁液を形成させる：

## 【 0 0 9 4 】

【表 2】

成分	量
本発明の結晶性化合物	1.0 g
フマル酸	0.5 g
塩化ナトリウム	2.0 g
メチルパラベン	0.15 g
プロピルパラベン	0.05 g
粒状化糖	25.5 g
ソルビトール (70% 溶液)	12.85 g
Veegum(登録商標)K(ケイ酸アルミニウムマグネシウム)	1.0 g
香味料	0.035 mL
着色料	0.5 mg
蒸留水	100 mL まで十分量

10

注射投与用の注射可能な処方物の例

本発明の結晶性化合物 (0.2 g) を 0.4 M の酢酸ナトリウム緩衝液 (2.0 mL) と混ぜ合わせる。得られた溶液の pH を、必要に応じて 0.5 N 塩酸水溶液または 0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液を使用して pH 4 に調節し、次に、十分な量の注射用水を加えて 20 mL の合計容量にする。次に、この混合液を滅菌フィルター (0.22 ミクロン) に通すことにより濾過して注射による投与に適している滅菌溶液を得る。

## 【0095】

吸入投与用組成物の例

20

本発明の結晶性化合物 (0.2 mg) を微粉化し、次に、ラクトース (25 mg) と混ぜ合わせる。次に、この混ぜ合わせた混合物をゼラチン吸入カートリッジに充填する。カートリッジの内容物は、例えば乾燥粉末吸入器を使用して投与する。

## 【0096】

あるいは、微粉化した本発明の化合物 (10 g) を、脱塩水 (200 mL) 中にレシチン (0.2 g) を溶解させることにより調製した溶液中に分散させる。得られた懸濁液を噴霧乾燥させ、次に、微粉化して、約 1.5  $\mu$ m 未満の平均直径を有している粒子を含む微粉化組成物を形成させる。次に、この微粉化組成物を、吸入器により投与する場合に、1 用量当たり約 10  $\mu$ g ~ 約 500  $\mu$ g の本発明の化合物を提供するために十分な量で、加圧した 1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタンを含む定用量吸入器カートリッジに充填する。

30

## 【0097】

あるいは、結晶性化合物 (25 mg) をクエン酸塩緩衝化 (pH 5) 等張性生理食塩水 (125 mL) 中に溶解させる。この混合物を攪拌し、化合物が溶解するまで超音波処理する。この溶液の pH をチェックし、必要であれば、1 N の水酸化ナトリウム水溶液をゆっくりと加えることにより pH 5 に調節する。1 用量当たり約 10  $\mu$ g ~ 約 500  $\mu$ g の上記結晶性化合物を提供するネブライザー装置を使用してこの溶液を投与する。

## 【実施例】

## 【0098】

本発明の具体的な実施形態を説明するために以下の調製例および実施例を提供する。しかし、これらの具体的な実施形態は、特に明記されない限りは、本発明の範囲を限定するようには決して意図されない。

40

## 【0099】

別段の表示のない限りは、以下の略語は以下の意味を有し、本明細書で使用するが定義されない任意の他の略語はその標準的な意味を有するものとする：

B O C : t - ブトキシカルボニル

B S A : ウシ血清アルブミン

D M E M : ダルベッコ改変イーグル培地

D M F : N , N - ジメチルホルムアミド

D M S O : ジメチルスルホキシド

50



EDTA：エチレンジアミン四酢酸

EtOAc：酢酸エチル

EtOH：エタノール

FBS：ウシ胎仔血清

HEPES：4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ピペラジニエタンスルホン酸

PBS：リン酸緩衝化生理食塩水

THF：テトラヒドロフラン

本明細書で使用するが定義されない任意の他の略語は、それらの標準的な一般に受け入れられている意味を有する。別段の言及のない限りは、試薬、出発材料および溶媒のような全ての材料は、商業的供給業者（例えば、Sigma - Aldrich、Fluka Riedel - de Haenなど）から購入し、これをさらに精製することなく使用した。

10

#### 【0100】

以下に記載する化合物においては、\*および\*\*の記号により2つのキラル中心を示す。\*のキラル中心はすでに知られているが、\*\*のキラル中心は明白には知られておらず、ジアステレオマー中間体の混合物（保護されたアルコール）からの逆相HPLCによる第1のピークに基づく。

#### 【0101】

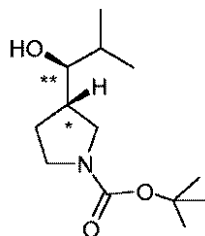
（調製例1）

(S) - 3 - ( (S) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

20

#### 【0102】

#### 【化1】



30

(S) - 3 - ホルミルピロリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル ( 10 . 0 g 、 50 . 2 mmol ) と THF ( 100 mL 、 1000 mmol ) を窒素下で混ぜ合わせ、得られた溶液を - 78 °C に冷却した。次に、THF ( 30 . 1 mL 、 60 . 2 mmol ) 中の 2 . 0 M の塩化イソプロピルマグネシウムを、10分間かけて1滴ずつ添加した。この混合物を一晩かけてゆっくりと室温に温めた。その後、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 ( 100 mL ) を一滴ずつ添加して反応をクエンチした。THF を減圧下で除去し、得られた混合物を EtOAc で抽出し ( 2 × 100 mL ) 、合わせて1つにした有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し ( 1 × 100 mL ) 、次いで、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を順相クロマトグラフィー ( 300 g の SiO<sub>2</sub> 、 12 g の粗精製物、ヘキサン中の 50 ~ 60 % のジエチルエーテル ) によって精製すると、以下が透明な油として得られた：

40

(S) - 3 - ( (S) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル ( 3 . 8 g ; 第1の溶離ピーク ) 。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO ) 4 . 60 - 4 . 38 ( br s , 1 H ) , 3 . 40 - 3 . 22 ( m , 2 H ) , 3 . 28 - 3 . 02 ( m , 2 H ) , 2 . 94 - 2 . 82 ( m , 1 H ) , 2 . 28 - 2 . 12 ( m , 1 H ) , 1 . 92 - 1 . 82 ( m , 1 H ) , 1 . 70 - 1 . 56 ( m , 1 H ) , 1 . 52 - 1 . 44 ( m , 1 H ) , 1 . 38 ( s , 9 H ) , 0 . 87 ( d , J = 6 . 8 Hz , 3 H ) , 0 . 83 ( d , J = 6 . 8 Hz , 3 H ) 。

50

## 【 0 1 0 3 】

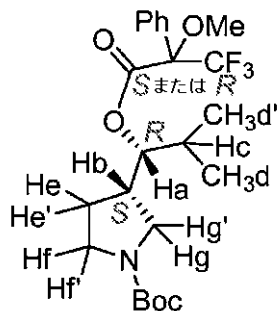
(S) - 3 - ( (R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル ( 2 . 8 g ; 第 2 の溶離ピーク ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz , DMSO ) 4 . 50 - 4 . 40 , ( brs , 1 H ) 3 . 42 - 3 . 28 ( m , 2 H ) , 3 . 18 - 3 . 06 ( m , 2 H ) , 3 . 04 - 2 . 92 ( m , 1 H ) , 2 . 26 - 2 . 12 ( m , 1 H ) , 1 . 78 - 1 . 68 ( m , 1 H ) , 1 . 62 - 1 . 46 ( m , 2 H ) , 1 . 38 ( s , 9 H ) , 0 . 88 ( d , J = 6 . 8 Hz , 3 H ) , 0 . 82 ( d , J = 6 . 7 Hz , 3 H ) 。

## 【 0 1 0 4 】

表題化合物の立体化学の決定を、2 番目に溶離した材料についてのモーシャ-エステル分析 ( Mosher ester analysis ) ( Dale and Mosher ( 1969 ) J . Org . Chem . 34 ( 9 ) : 2543 - 2549 ) により行った。この分析を使用して、第 2 の溶離ピーク材料が、( S , R ) であることを決定した：

## 【 0 1 0 5 】

## 【 表 3 】



プロトン	$\delta$ (S,R,S)	$\delta$ (S,R,R)	$\delta$ (S,R,S) - $\delta$ (S,R,R)
Ha	5.040	5.029	0.011
Hb	2.486	2.511	-0.025
Hc, He	重複している非等価なH	重複している非等価なH	ND
Hd, Hd'	0.912	0.876	0.036
He'	Bocと重複	Bocと重複	ND
Hf	3.209	3.212	-0.003
Hf'	2.988	3.050	-0.062
Hg	OMeと重複	OMeと重複	ND
Hg'	3.364	3.389	-0.025

ND: 不検出

最初の 2 つの文字が第 2 の溶離ピークの材料に対応し、ジアステレオマーの 3 番目の文字が、モーシャ-エステルのキラル中心を意味することに留意されたい。

## 【 0 1 0 6 】

SRS ジアステレオマー :  $^1\text{H}$  ,  $\text{CDCl}_3$  , ppm 7 . 60 - 7 . 51 ( m , 2 H ) ; 7 . 43 - 7 . 37 ( m , 3 H ) ; 5 . 04 ( dd , J = 8 . 0 , 4 . 0 , 1 H ) ; 3 . 52 ( s , 3 H ) ; 3 . 51 - 3 . 45 ( m , 1 H ) ; 3 . 36 ( t , J = 8 . 4 , 1 H ) ; 3 . 28 - 3 . 12 ( m , 1 H ) ; 3 . 07 - 2 . 90 ( m , 1 H ) ; 2 . 59 - 2 . 39 ( m , 1 H ) ; 1 . 97 - 1 . 80 ( m , 2 H ) ; 1 . 59 - 1 . 45 ( m , 1 H ) ; 1 . 43 ( s , 9 H ) ; 0 . 93 ( d , J = 6 . 8 , 3 H ) ; 0 . 90 ( d , J = 6 . 8 , 3 H ) 。

## 【 0 1 0 7 】

S R Rジアステレオマー：1 H, C D C l<sub>3</sub>, p p m 7.62 - 7.52 (m, 2 H); 7.44 - 7.36 (m, 3 H); 5.06 - 4.98 (m, 1 H); 3.52 (s, 3 H); 3.52 - 3.45 (m, 1 H); 3.39 (t, J = 8.8, 1 H); 3.30 - 3.14 (m, 1 H); 3.10 - 2.96 (m, 1 H); 2.60 - 2.40 (m, 1 H); 1.96 - 1.80 (m, 2 H); 1.58 - 1.45 (m, 1 H); 1.43 (s, 9 H); 0.96 (m, 6 H)。

【0108】

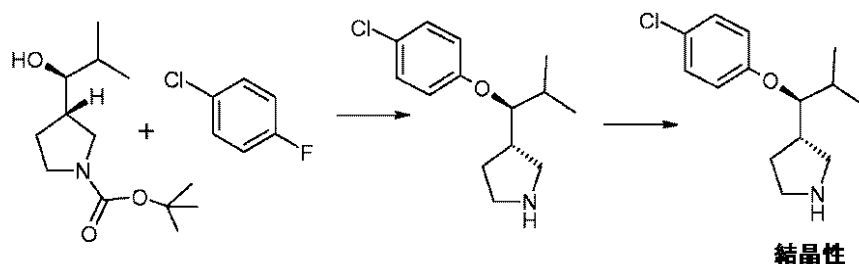
(実施例1)

(S)-3-[(S)-1-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピル]ピロリジンの結晶性塩酸塩

10

【0109】

【化2】



20

(S)-3-((S)-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (2.6 g、10.7 mmol、1.0 等量) と 1-クロロ-4-フルオロベンゼン (3.4 mL、32.0 mmol、3.0 等量) を DMF (12 mL、150 mmol) 中に溶解させた。NaH (385 mg、16.0 mmol、1.5 等量) を 3 つに分けてゆっくりと添加し、この混合物を窒素下で 10 分間、室温で撹拌した。この混合物を 90 ° で 3 時間加熱し、次に室温に冷却した。この混合物をヘキサン (50 mL) で抽出し、水 (50 mL) で洗浄した。水層をヘキサン (50 mL) で再度抽出した。有機層を合わせて 1 つにし、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。次に、粗生成物である BOC 保護された中間体をカラムクロマトグラフィー (ヘキサンおよびエーテル、0 ~ 100 %、フラッシュクロマトグラフィーで溶離させる) により精製した。脱保護を、EtOH (150 mL、180 mmol) 中の 1.2 M の HCl を使用して行った。この混合物を室温で 48 時間撹拌した。この溶液を、粗生成物が乾燥してモノ-HCl 塩となるまで濃縮した。粗生成物であるこのモノ-HCl 塩をイソプロパノール (5 mL) 中に溶解させて油を得、これを 55 ° に加熱した。ジイソプロピルエーテル (25 mL) を、一定速度で撹拌しながらゆっくりと添加して、均質な溶液を形成させ、これを室温に冷却した。反応容器に傷をつけ、種晶 (100 mg の粗生成物である HCl 塩を同様の条件を使用して加熱し、ゆっくりと冷却することによる) を冷却手順の間に添加した。固体が形成し、溶液を室温で 1 時間置いておいた。この固体を濾過し、ジイソプロピルエーテル (10 mL) で洗浄すると、白色固体 (1.4 g) が得られた。濾液を濃縮し、結晶化を 2 回繰り返すと、(3 つの沈殿物から) 2.4 g の合計量が得られた。この沈殿物を水に溶解させ、凍結乾燥させると、表題化合物が灰白色の結晶性固体として得られた (2.4 g、99 % の純度)。

30

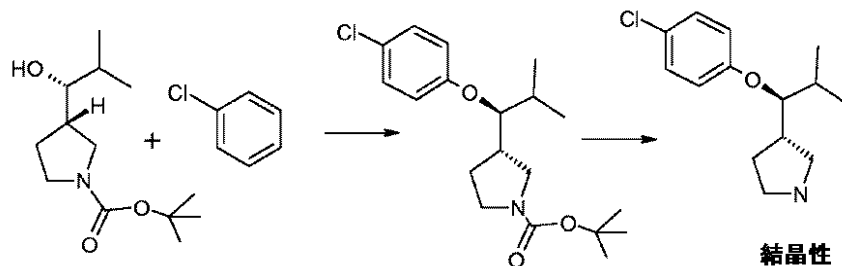
40

【0110】

(表題結晶性塩酸塩の別の調製例)

【0111】

## 【化 3】



(S)-3-((R)-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (35.0 g、144 mmol、1.0 等量)、トリフェニルホスフィン (41.5 g、158 mmol、1.1 等量)、p-クロロフェノール (37.0 g、288 mmol、2.0 等量)、および 2-メチル-テトラヒドロフラン (300 mL) を合わせて 1 つにし、容器に窒素をパージした。ジイソプロピルアゾジカルボン酸エステル (31.2 mL、1.1 等量) を、室温で 2 時間かけてゆっくりと添加した。次に、この混合物を室温で一晩撹拌した。ヘキサン (600 mL) を添加し、得られた混合物を室温で 30 分間撹拌した。相を分離させ、有機層を水中の 1.0 M の NaOH (600 mL) で洗浄し、希釈した飽和 NaCl 水溶液 (20 mL) で洗浄し、その後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させると、粗生成物である BOC 保護された中間体を得られた。さらにヘキサン (50 mL) を添加し、得られた混合物を 30 分間撹拌した。固体を濾過して取り出すと、粗生成物である BOC 保護された中間体が濃化油として得られた。次に、これをシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 10 ~ 20 % のヘキサン中の EtOAc) によって精製すると、(S)-3-[(S)-1-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピル]ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (5.5 g) が得られた。

## 【0112】

(S)-3-[(S)-1-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピル]ピロリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (24.7 g、69.8 mmol、1.0 等量) をシクロペンチルメチルエーテル (200 mL、8.0 等量) 中の 3 M の HCl と混ぜ合わせた。この混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒の大部分を回転蒸発によって除去すると、濃化油が得られた。ジイソプロピルエーテル (300 mL) を添加し、次いで、容量を回転蒸発によって約 200 mL までゆっくりと減少させると、スラリーが得られた。このスラリーを室温で 2 時間撹拌し、次に、濾過し、濾過ケーキをジイソプロピルエーテル (50 mL) で洗浄し、乾燥させると、表題化合物が得られた (18.1 g、98.5 % の純度)。この生成物を 5 倍容量の EtOAc 中に再度スラリーとする (室温、50 に加熱し、その後、室温に冷却した) と、表題化合物が結晶性固体として得られた (18.0 g、> 99 % の純度)。

## 【0113】

## (実施例 2)

## 粉末 X 線回折

粉末 X 線回折パターン (PXRD) を、Rigaku Miniflex PXRD 回折計で Cu K (30.0 kV、15.0 mA) 放射線を使用して得た。分析は、ゴニオメーターを用いて、2 ~ 40 ° の 2 θ の範囲にわたって 0.03 ° の刻み幅で、2 ° (2 θ) / 分の連続走査方式で作動させて行った。試料を、石英製標本ホルダー上に粉末状物質の薄層として調製した。計器は、ケイ素金属標準品を用いて ± 0.20 ° の 2 θ 以内で校正した。本発明の結晶性塩酸塩についての代表的な PXRD パターンを図 1 に示す。粒子サイズによる相対強度に対する干渉を減らすために、試験する前に試料を手でつぶした。

## 【0114】

図 1 に示す多くの強い粉末回折ピークと比較的平らな基線は、この結晶性塩酸塩が良好な結晶性を持つことを強く示している。

## 【 0 1 1 5 】

## ( 実施例 3 )

## 熱分析

示差走査熱量測定法 ( D S C ) を、熱分析コントローラーを備えた T A I n s t r u m e n t s M o d e l Q - 1 0 0 モジュールを使用して行った。データを収集し、T A I n s t r u m e n t s T h e r m a l S o l u t i o n s ソフトウェアを用いて解析した。本発明の結晶性塩酸塩の 1 . 2 2 m g の試料を、フタ付きのアルミニウム製の皿に正確に量り取った。2 2 °C で 5 分間の等温平衡時間の後、試料を 1 0 °C / 分の線形加熱勾配を使用して 2 2 °C から 2 5 0 °C に加熱した。代表的な D S C サーマグラフを図 2 に示す。

10

## 【 0 1 1 6 】

この D S C サーマグラフは、この結晶性化合物が、約 1 2 8 °C の融点を持ち、約 2 0 0 °C 未満では有意な熱分解を起こさない優れた熱安定性を有していることを示している。

## 【 0 1 1 7 】

代表的な T G A トレースを図 3 に示す。これは、結晶性塩酸塩の試料が室温から 2 0 0 °C では重量の有意な減少を示さず、これが残留水分または溶媒の減少と一致することを示している。

## 【 0 1 1 8 】

## ( 実施例 4 )

## 動的水分吸着性の評価

動的水分吸着性 ( D M S ) の評価 ( 水分吸着 - 脱着プロファイルとしても公知である ) を、本発明の結晶性塩酸塩について、V T I 大気微量てんびん、S G A - 1 0 0 システム ( V T I C o r p . , H i a l e a h , F L 3 3 0 1 6 ) を使用して行った。およそ 2 . 7 3 m g の試料サイズを使用し、湿度は、分析の開始時に周囲値に設定した。D M S 分析は、2 % の相対湿度から 9 0 % の相対湿度までの全湿度範囲にわたって、5 % 相対湿度 / ステップの走査速度とした。D M S の実行は 2 5 °C の等温で行った。代表的な D M S プロファイルを図 4 に示す。

20

## 【 0 1 1 9 】

D M S プロファイルは、結晶性塩酸塩が、わずかな吸湿性しか持たない可逆的な吸着 / 脱着プロファイルをもつことを実証している。この結晶性化合物は、2 % の相対湿度から最大で 9 0 % の相対湿度までの広い湿度範囲に曝露した場合にわずかな増量を示し、8 5 % までの相対湿度に曝露した場合には約 1 . 0 重量 % 未満の増量を示す。これは、この結晶性塩酸塩には、8 5 % 未満の相対湿度では極わずかな吸湿性のリスクしかないことを示している。

30

## 【 0 1 2 0 】

## ( 実施例 5 )

## 溶解度と安定性

本発明の結晶性塩酸塩は、広い p H 範囲で極めて良好な水溶性を有する。

## 【 0 1 2 1 】

## 【 表 4 】

40

溶解度	濃度 (mg/mL)
HCl pH 2.0	>10
50 mM のリン酸緩衝液 (pH 7.4)	>10
非緩衝水	>10

本発明の結晶性塩酸塩 ( 1 0 μ g / m L の濃度 ) はまた、4 0 °C で 3 日間の保存後も、純度を損なうことなく良好な安定性を有している。

## 【 0 1 2 2 】

【表 5】

溶液	HPLCのピーク面積の変化 (%)
50 mMのクエン酸(pH 2.2)	100.5
50 mMのリン酸緩衝液(pH 7.4)	100.0

本発明の結晶性塩酸塩はまた室温でも優れた安定性を持ち、1 mg / mL および 10 mg / mL の濃度で 30 日間以上分解しない。

## 【0123】

(アッセイ1)

hSERT、hNET、および hDAT 結合アッセイ

10

トランスポーターでの試験化合物の  $pK_i$  値を決定するために、膜放射性リガンド結合アッセイを使用して、それぞれのヒト組換え体トランスポーター (hSERT または hNET または hDAT) を発現する細胞から調製した膜に対する標識リガンド ( $^3H$ -シタロプラムまたは  $^3H$ -ニソキセチンまたは  $^3H$ -WIN35428) 結合の阻害を測定した。

## 【0124】

hSERT、hNET または hDAT を発現する細胞からの膜の調製

hSERT または hNET をそれぞれ安定的にトランスフェクションした、組換え体ヒト胎児腎臓細胞 (HEK-293) 由来の細胞株を、37 °C の 5% の  $CO_2$  の加湿インキュベーター中で、10% の透析した FBS (hSERT について) または FBS (hNET について)、100  $\mu g / mL$  のペニシリン、100  $\mu g / mL$  のストレプトマイシン、2 mM の L-グルタミン、および 250  $\mu g / mL$  のアミノグリコシド系抗生物質 G418 を補充したダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) 培地中で増殖させた。培養物が 80% のコンフルエンスに達した時点で、細胞を PBS ( $Ca^{2+}$  および  $Mg^{2+}$  を含まない) 中で十分に洗浄し、PBS 中の 5 mM の EDTA でリフトした。細胞を遠心分離によりペレット化し、溶解緩衝液 (1 mM の EDTA を含む 10 mM の Tris-HCl (pH 7.5)) に再懸濁し、ホモジナイズし、遠心分離によりペレット化し、その後、50 mM の Tris-HCl (pH 7.5) および 10% のスクロース中に 4 °C で再懸濁した。この膜懸濁液のタンパク質濃度を Bio-Rad Bradford Protein Assay キットを使用して測定した。膜を瞬間冷凍し、-80 °C で保存した。hDAT (CHO-DAT) を発現するチャイニーズハムスター卵巣膜を PerkinElmer から購入し、-80 °C で保存した。

20

30

## 【0125】

結合アッセイ

結合アッセイを、96 ウェルアッセイプレートにおいて、200  $\mu l$  の全容量のアッセイ緩衝液 (50 mM の Tris-HCl、120 mM の NaCl、5 mM の KCl、pH 7.4) 中で、SERT、NET および DAT についてそれぞれ、0.5  $\mu g$ 、1  $\mu g$ 、および 3  $\mu g$  の膜タンパク質を用いて行った。 $^3H$ -シタロプラム、 $^3H$ -ニソキセチン、または  $^3H$ -WIN35428 それぞれについての放射性リガンド  $K_d$  値を決定するための飽和結合試験を、0.005 ~ 10 nM ( $^3H$ -シタロプラム) ; 0.01 ~ 20 nM ( $^3H$ -ニソキセチン)、および 0.2 ~ 50 nM ( $^3H$ -WIN35428) の範囲の 12 の異なる放射性リガンド濃度を使用して実施した。試験化合物の  $pK_i$  値を決定するための阻害アッセイを、10 pM から 100  $\mu M$  までの範囲の試験化合物の 11 の異なる濃度で、1.0 nM の  $^3H$ -シタロプラム、1.0 nM の  $^3H$ -ニソキセチンまたは 3.0 nM の  $^3H$ -WIN35428 を用いて実施した。

40

## 【0126】

試験化合物のストック溶液 (DMSO 中の 10 mM) を調製し、希釈緩衝液 (50 mM の Tris-HCl、120 mM の NaCl、5 mM の KCl (pH 7.4)、0.1% の BSA、400  $\mu M$  のアスコルビン酸) を使用して連続希釈物を作製した。hSERT、hNET、または hDAT アッセイについて、それぞれ、非特異的放射性リガンドの結

50

合を、 $1\text{ }\mu\text{M}$ のデュロキセチン、 $1\text{ }\mu\text{M}$ のデシプラミン、または $10\text{ }\mu\text{M}$ のGBR12909（それぞれ希釈緩衝液中）の存在下で決定した。

【0127】

22 で60分間（または平衡に達するために十分な時間）のインキュベーションの後、膜を、0.3%のポリエチレンイミンで前処理した96ウェルUniFilter GF/Bプレート上での迅速濾過により回収し、 $300\text{ }\mu\text{l}$ の洗浄緩衝液（50mMのTris-HCl、0.9%のNaCl、pH7.5、4 で）で6回洗浄した。プレートを室温で一晩乾燥させ、およそ $45\text{ }\mu\text{l}$ のMicroScint（商標）-20（Perkin Elmer）を添加し、液体シンチレーション分光法により、結合した放射能を定量した。阻害曲線および飽和等温線を、GraphPad Prism Software パッケージ（GraphPad Software, Inc., San Diego, CA）を使用して解析した。IC<sub>50</sub>値は、Prism GraphPadのシグモイド型用量応答（Sigmoidal Dose Response）（可変勾配）アルゴリズムを使用して濃度応答曲線から得た。放射性リガンドについてのK<sub>d</sub>値およびB<sub>max</sub>値は、Prism GraphPadの飽和結合グローバルフィット（Saturation Binding Global Fit）アルゴリズムを使用して飽和等温線から得た。試験化合物についてのpK<sub>i</sub>（K<sub>i</sub>の10を底とした負の対数）値を、チェン-ブラソフ方程式（Cheng-Prusoff equation）（Cheng & Prusoff（1973）Biochem. Pharmacol. 22（23）：3099～3108頁）：K<sub>i</sub> = IC<sub>50</sub> / （1 + [L] / K<sub>d</sub>）（式中、[L] = 放射性リガンドの濃度）を使用して最適IC<sub>50</sub>値および放射性リガンドのK<sub>d</sub>値から計算した。

【0128】

実施例1の化合物（TFA塩）をこのアッセイで試験して、SERTについてはpK<sub>i</sub> 8.0、およびNETについてはpK<sub>i</sub> 8.0を示すことを明らかにした。

【0129】

（アッセイ2）

hSERT、hNET、およびhDAT神経伝達物質取込みアッセイ

トランスポーターについての試験化合物のpIC<sub>50</sub>値を決定するために、神経伝達物質取込みアッセイを使用して、それぞれのトランスポーター（hSERT、hNET、またはhDAT）を発現する細胞中への<sup>3</sup>H-セロトニン（<sup>3</sup>H-5-HT）、<sup>3</sup>H-ノルエピネフリン（<sup>3</sup>H-NE）および<sup>3</sup>H-ドーパミン（<sup>3</sup>H-DA）取込みの阻害を測定した。

【0130】

<sup>3</sup>H-5-HT、<sup>3</sup>H-NE、および<sup>3</sup>H-DA取込みアッセイ

hSERT、hNET、またはhDATをそれぞれ安定的にトランスフェクションしたHEK-293由来細胞株を、37 の5%CO<sub>2</sub>の加湿インキュベーター中で、10%の透析したFBS（hSERTについて）またはFBS（hNETおよびhDATについて）、 $100\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$ のペニシリン、 $100\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$ のストレプトマイシン、2mMのL-グルタミン、および $250\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$ のアミノグリコシド系抗生物質G418（hSERTおよびhNETについて）または $800\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$ のアミノグリコシド系抗生物質G418（hDATについて）を補充したDMEM培地で増殖させた。培養物が80%のコンフルエンスに達した時点で、細胞をPBS（Ca<sup>2+</sup>およびMg<sup>2+</sup>を含まない）中で十分に洗浄し、PBS中の5mMのEDTAでリフトした。 $1100\text{ rpm}$ で5分間の遠心分離により細胞を回収し、PBSに再懸濁して1回洗浄し、その後、遠心分離した。上清を廃棄し、細胞ペレットを、HEPES（10mM）、CaCl<sub>2</sub>（2.2mM）、アスコルビン酸（ $200\text{ }\mu\text{M}$ ）、およびパーギリン（ $200\text{ }\mu\text{M}$ ）を含むクレーブス-リンガー（Krebs-Ringer）重炭酸塩緩衝液（pH7.4）中に、室温で、緩やかに粉砕することにより再懸濁した。細胞懸濁液中の細胞の最終濃度は、SERT、NETおよびDAT細胞株についてそれぞれ、 $7.5 \times 10^4$ 細胞/ml、 $1.25 \times 10^5$ 細胞/mlおよび $5.0 \times 10^4$ 細胞/mlであった。

## 【0131】

神経伝達物質取込みアッセイを、96ウェルアッセイプレートにおいて、400  $\mu$ lの全容積のアッセイ緩衝液（HEPES（10 mM）、CaCl<sub>2</sub>（2.2 mM）、アスコルビン酸（200  $\mu$ M）、およびパーギリン（200  $\mu$ M）を含むクレブス-リンガー重炭酸塩緩衝液、pH 7.4）中で、SERT、NET、およびDATそれぞれについて、 $1.5 \times 10^4$  および  $2.5 \times 10^4$  細胞で行った。試験化合物のpIC<sub>50</sub>値の決定のための阻害アッセイを、10 pMから100  $\mu$ Mまでの範囲の11の異なる濃度で実施した。試験化合物のストック溶液（DMSO中10 mM）を調製し、50 mMのTris-HCl、120 mMのNaCl、5 mMのKCl（pH 7.4）、0.1%のBSA、400  $\mu$ Mのアスコルビン酸を使用して連続希釈物を調製した。試験化合物をそれぞれの細胞とともに37 で30分間インキュベートし、その後、放射性標識した神経伝達物質、<sup>3</sup>H-5-HT（20 nMの最終濃度）、<sup>3</sup>H-NE（50 nMの最終濃度）、または<sup>3</sup>H-DAT（100 nMの最終濃度）を添加した。非特異的神経伝達物質の取込みを、hSERT、hNET、またはhDATアッセイについて、それぞれ、2.5  $\mu$ Mのデュロキセチン、2.5  $\mu$ Mのデシプラミン、または10  $\mu$ MのGBR-12909（それぞれ希釈緩衝液中）の存在下で決定した。

10

## 【0132】

放射性リガンドとともに37 で10分間インキュベーションした後、細胞を、1%のBSAで前処理した96ウェルUniFilter GF/Bプレート上での迅速濾過により回収し、650  $\mu$ lの洗浄緩衝液（氷冷したPBS）で6回洗浄した。プレートを37で一晩乾燥させ、約45  $\mu$ lのMicroScint（商標）-20（Perkin Elmer）を添加し、取り込まれた放射能を液体シンチレーション分光法により定量した。阻害曲線をGraphPad Prismソフトウェアパッケージ（GraphPad Software, Inc., San Diego, CA）を使用して分析した。IC<sub>50</sub>値を、Prism GraphPadのシグモイド型用量応答（可変勾配）アルゴリズムを使用して濃度応答曲線から得た。

20

## 【0133】

実施例1の化合物（TFA塩）をこのアッセイにおいて試験し、セロトニン再取込み阻害については8.0のpIC<sub>50</sub>値、そしてノルエピネフェリン再取込み阻害については8.0のpIC<sub>50</sub>値を示すことを明らかにした。

30

## 【0134】

## （アッセイ3）

エキソビボでのSERTおよびNETトランスポーターの占有率試験

エキソビボでの放射性リガンド結合および神経伝達物質取込みアッセイを使用して、試験化合物のインビボでの投与（急性または長期）後の、選択した脳領域におけるインビボでのSERTおよびNETの占有率を決定する。適切な用量（0.0001～100 mg/kg）での試験化合物の投与（静脈内、腹腔内、経口、皮下または他の経路による）後、ラット（1グループあたり n = 4）を、特定の時点（10分間～48時間）で断頭により安楽死させ、氷上で脳を解剖する。関係する脳の領域を解剖し、凍結させ、使用するまで-80 で保存する。

40

## 【0135】

エキソビボでのSERTおよびNET放射性リガンド結合アッセイ

エキソビボでの放射性リガンド結合アッセイのため、SERT（<sup>3</sup>H-シタロプラム）およびNET（<sup>3</sup>H-ニソキセチン）選択的放射性リガンドと、媒体で処理した動物および試験化合物で処理した動物から調製したラット脳の粗生成物であるホモジネートとの会合の初速度をモニターする（Hessら（2004）J. Pharmacol. Exp. Ther. 310（2）：488-497を参照のこと）。粗生成物である脳組織ホモジネートは、0.15 ml（1 mgの湿重量あたり）の50 mMのTris-HCl、120 mMのNaCl、5 mMのKCl（pH 7.4）緩衝液中で凍結組織片をホモジナイズすることにより調製する。放射性リガンド会合アッセイは、96ウェルアッセイプレート

50



において、200  $\mu$ lの全容積のアッセイ緩衝液(50 mMのTris-HCl、120 mMのNaCl、5 mMのKCl、0.025%のBSA(pH 7.4))中で、650  $\mu$ gの湿重量組織(25  $\mu$ gのタンパク質と等量)を用いて行う。ホモジネートを、それぞれ $^3\text{H}$ -シタロプラム(3 nM)および $^3\text{H}$ -ニソキセチン(5 nM)とともに最長で5分間インキュベートし、その後、0.3%ポリエチレンイミンで前処理した96ウェルUniFilter GF/Bプレート上での迅速濾過によりアッセイを終結させる。次に、フィルターを300  $\mu$ lの洗浄緩衝液(50 mMのTris-HCl、0.9%のNaCl、pH 7.4、4 )で6回洗浄する。非特異的放射性リガンドの結合を、 $^3\text{H}$ -シタロプラムまたは $^3\text{H}$ -ニソキセチンについて、それぞれ、1  $\mu$ Mのデュロキセチンまたは1  $\mu$ Mのデスピラミン(despiramine)の存在下で決定する。プレートを室温で一晩乾燥させ、約45  $\mu$ lのMicroScint(商標)-20(Perkin Elmer)を添加し、液体シンチレーション分光法により結合した放射能を定量する。 $^3\text{H}$ -シタロプラムおよび $^3\text{H}$ -ニソキセチンの会合の初速度を、GraphPad Prismソフトウェアパッケージ(GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)を使用する線形回帰により決定する。媒体で処理した動物由来の脳組織ホモジネートに対する放射性リガンド会合の平均速度を決定する。次に、試験化合物の占有率(%)を以下の方程式を使用して決定する:

占有率(%) =  $100 \times (1 - (\text{試験化合物で処理した組織についての会合初速度} / \text{媒体で処理した組織についての平均会合速度}))$

ED<sub>50</sub>値を、試験化合物の用量のlog<sub>10</sub>対占有率(%)をプロットすることにより決定する。ED<sub>50</sub>値は、GraphPad Prismのシグモイド型用量応答(可変勾配)アルゴリズムを使用して濃度応答曲線から得る。

#### 【0136】

##### エキソピボでのSERTおよびNET取込みアッセイ

媒体で処理した動物および試験化合物で処理した動物から調製したラット脳の粗生成物であるホモジネートへの $^3\text{H}$ -5-HTまたは $^3\text{H}$ -NEの取込みによるエキソピボでの神経伝達物質取込みアッセイを使用して、インピボでのSERTおよびNETトランスポーター占有率を測定する(Wongら(1993)Neuropsychopharmacology 8(1):23~33を参照のこと)。粗生成物である脳組織ホモジネートを、0.32 Mのスクロース、200  $\mu$ Mのアスコルビン酸および200  $\mu$ Mのパーギリンを含む0.5 mL(1 mgの湿重量当たり)の10 mMのHEPES緩衝液(pH 7.4)中、22 で、凍結組織片をホモジナイズすることにより調製する。神経伝達物質取込みアッセイは、96ウェルAxypenプレートにおいて、350  $\mu$ lの全容積のアッセイ緩衝液(10 mMのHEPES、2.2 mMのCaCl<sub>2</sub>、200  $\mu$ Mのアスコルビン酸、および200  $\mu$ Mのパーギリンを含むクレブス-リンガー重炭酸塩緩衝液、pH 7.4)中で、50  $\mu$ gのタンパク質を用いて行う。ホモジネートを、 $^3\text{H}$ -5-HT(20 nM)および $^3\text{H}$ -NE(50 nM)とともに、それぞれ、37 で5分間インキュベートし、その後、1%のBSAで前処理した96ウェルUniFilter GF/Bプレート上での迅速濾過によりアッセイを終結させる。プレートを650  $\mu$ lの洗浄緩衝液(氷冷したPBS)で6回洗浄し、37で一晩乾燥させ、その後、約45  $\mu$ lのMicroScint(商標)-20(Perkin Elmer)を添加する。取り込まれた放射能を液体シンチレーション分光法により定量する。非特異的神経伝達物質取込みを、組織ホモジネートを $^3\text{H}$ -5-HT(20 nM)または $^3\text{H}$ -NE(50 nM)とともに4 で5分間インキュベートする並行するアッセイにおいて決定する。

#### 【0137】

##### (アッセイ4)

##### 他のアッセイ

試験化合物の薬理学的特性を評価するために使用される他のアッセイとしては、hSERTまたはhNETを発現する細胞から調製された膜を用いる冷リガンド結合動力学アッセイ(Motulsky and Mahan(1984)Molecular Pha

rmacol. 25(1): 1-9); 放射能標識された(例えば、トリチウム化された)試験化合物を使用する従来の膜放射性リガンド結合アッセイ; 例えば、齧歯類またはヒトの脳由来の天然の組織を使用する放射性リガンド結合アッセイ; ヒトまたは齧歯類の血小板を使用する神経伝達物質取込みアッセイ; 齧歯類の脳由来の粗生成物であるシナプトソーム調製物または純粋なシナプトソーム調製物を使用する神経伝達物質取込みアッセイが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。

#### 【0138】

(アッセイ5)

##### ホルマリン足蹠試験

化合物を、50  $\mu$ l のホルマリン(5%)の注射によって誘発される行動反応を阻止するそれらの能力について評価する。金属バンドを、複数の雄の Sprague-Dawley ラット(200~250g)の左後足に貼り、各ラットを、プラスチック製の円筒(直径15cm)の中で60分間そのバンドに馴じませる。薬学的に許容され得る媒体中に化合物を調製し、ホルマリンチャレンジの前の予め指定された時間に全身的に(腹腔内、経口)投与する。注射された(バンドをした)後足の縮みあがり(flinching)からなる無意識の侵害受容行動を、自動侵害受容分析器(UCSD Anesthesiology Research, San Diego, CA)を使用して60分間連続してカウントする。被験体の抗侵害受容特性を、媒体で処置したラットと化合物で処置したラットにおける縮みあがりの回数を比較することにより決定する(Yaksh TLら、「An automated flinch detecting system for use in the formalin nociceptive bioassay」(2001) J. Appl. Physiol. 90(6): 2386-2402)。

#### 【0139】

(アッセイ6)

##### 脊髄神経結紮モデル

化合物を、神経損傷によって誘導される接触性アロディニア(非侵害性の機械的刺激に対する高い感受性)を逆転させるそれらの能力について評価する。雄の Sprague-Dawley ラットを、Kim and Chung、「An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat」(1992) Pain 50(3): 355-363に記載されているように外科的に準備した。機械的感受性は、神経損傷の前後の、非侵害性機械的刺激に反応した50%引き込み率(withdrawal)として決定する(Chaplanら、「Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw」(1994) J. Neurosci. Methods 53(1): 55-63)。外科処置後1~4週間、薬学的に許容され得る媒体中で化合物を調製し、全身投与(腹腔内、経口)する。処置の前後での神経損傷により誘導された機械的感受性の程度が、化合物の抗侵害受容特性の指標となる。

#### 【0140】

本発明をその特定の態様または実施形態を参照して記載してきたが、当業者は本発明の真の趣旨および範囲から逸脱することなく、様々な変更を行うことができること、または等価物で置き換えることができることを理解するであろう。さらに、適用可能な特許法および特許規則により認められる範囲で、本明細書中で引用した全ての刊行物、特許、および特許出願が、それぞれの文献が本明細書中の言及により個別に組み込まれているのと同程度に、それらの全体が言及により本明細書に組み込まれたこととなる。

【図 1】

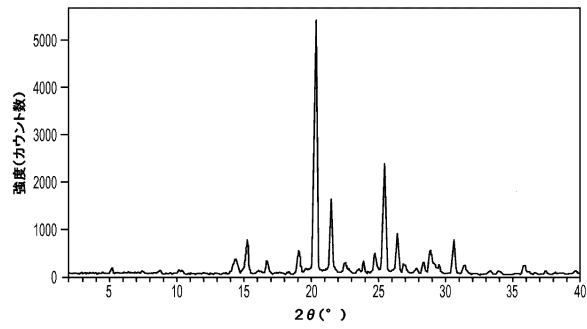


FIG. 1

【図 3】

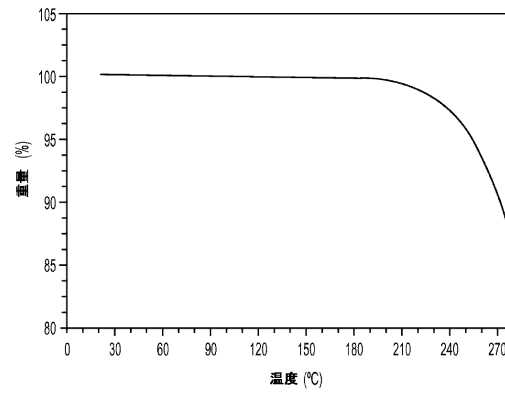


FIG. 3

【図 2】

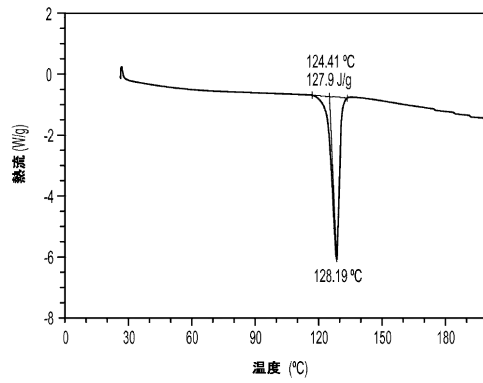


FIG. 2

【図 4】

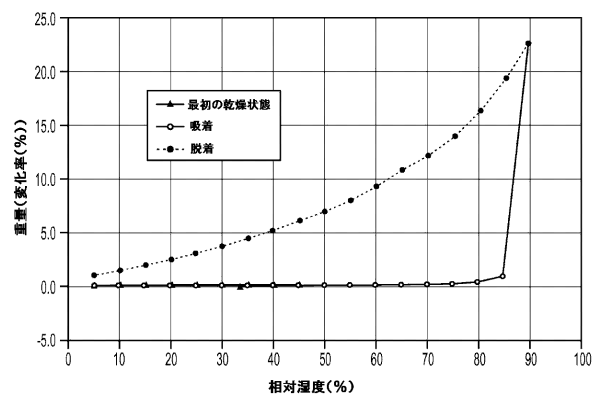


FIG. 4

【図 5】

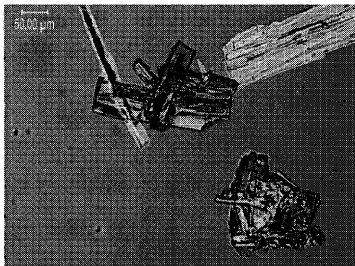


FIG. 5

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/02	(2006.01)	A 6 1 P 3/02	
A 6 1 P 13/00	(2006.01)	A 6 1 P 13/00	
A 6 1 P 15/12	(2006.01)	A 6 1 P 15/12	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 4

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 サイトウ, ダイスケ ローランド

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 1, サン マテオ, イー. 3アールディー ア  
ベニュー 1 6 0 0 ナンバー 2 8 0 3

(72)発明者 ラブタ, ミロスラフ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 5, サニーベール, イー. デュエイン アベ  
ニュー 4 1 1

審査官 井上 典之

(56)参考文献 特表 2 0 1 2 - 5 3 2 9 3 0 ( J P , A )

特表 2 0 1 1 - 5 2 9 0 6 9 ( J P , A )

特表 2 0 1 0 - 5 0 1 5 4 2 ( J P , A )

特表 2 0 1 0 - 5 2 9 1 3 0 ( J P , A )

特表 2 0 1 2 - 5 2 4 0 9 8 ( J P , A )

特開 2 0 0 2 - 1 1 4 7 6 2 ( J P , A )

国際公開第 2 0 0 5 / 0 9 2 8 3 5 ( W O , A 1 )

FISH, P.V., ET AL., "4-Piperidines and 3-pyrrolidines as dual serotonin and noradrenal  
ine reuptake inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 2 0 0 9 年, VOL.19  
, NO.10, PP.2829-2834

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D 2 0 7 /

A 6 1 K 3 1 /

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )