

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-518337

(P2009-518337A)

(43) 公表日 平成21年5月7日(2009.5.7)

(51) Int.Cl.	F 1		テーマコード (参考)
C07D 211/18 (2006.01)	C07D 211/18	C S P	4C054
C07D 211/34 (2006.01)	C07D 211/34		4C086
A61K 31/451 (2006.01)	A61K 31/451		
A61P 25/00 (2006.01)	A61P 25/00		
A61P 25/18 (2006.01)	A61P 25/18		

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 53 頁) 最終頁に続く

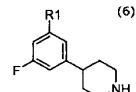
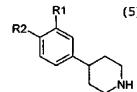
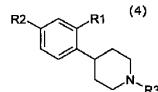
(21) 出願番号	特願2008-543720 (P2008-543720)	(71) 出願人	508356445 エヌエスエイビー、フィリアル アヴ ノ イロサーチ スウェーデン エーピー、ス ヴェーリエ デンマーク国 ディケイ — 2750 バラールップ、ペデルストラップベユ 9 3、ノイロサーチ エイ／エス気付
(86) (22) 出願日	平成18年12月6日 (2006.12.6)	(74) 代理人	100066692 弁理士 浅村 晃
(85) 翻訳文提出日	平成20年6月6日 (2008.6.6)	(74) 代理人	100072040 弁理士 浅村 肇
(86) 國際出願番号	PCT/EP2006/011712	(74) 代理人	100102897 弁理士 池田 幸弘
(87) 國際公開番号	W02007/065655	(74) 代理人	100088926 弁理士 長沼 嘉夫
(87) 國際公開日	平成19年6月14日 (2007.6.14)		
(31) 優先権主張番号	60/748,077		
(32) 優先日	平成17年12月7日 (2005.12.7)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	0502709-9		
(32) 優先日	平成17年12月7日 (2005.12.7)		
(33) 優先権主張国	スウェーデン(SE)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】皮質カテコールアミン作動性神経伝達のモジュレーターとしての二置換フェニルピペリジン

(57) 【要約】

本発明は、式(4)、(5)又は(6)の化合物、及び中枢神経系障害の治療におけるこれらの使用に関する。

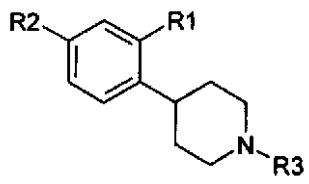


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(4)の化合物

【化1】



(4)

10

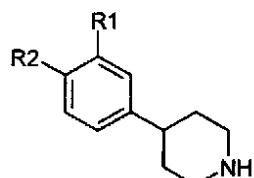
(式中、

R₁は、-CN、-CF₃、-CHF₂、F及びClから成る群から選択され、R₂は、F及びClから成る群から選択され、R₃は、H及びMeから成る群から選択される)

及び薬剤として許容されるその塩、又は

式(5)の化合物

【化2】



(5)

20

(式中、

R₁は、-CN、-CF₃、-CHF₂、F及びClから成る群から選択され、

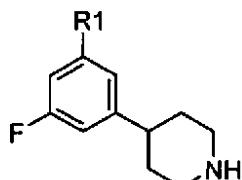
30

R₂は、F及びClから成る群から選択される)

及び薬剤として許容されるその塩、又は

式(6)の化合物

【化3】



(6)

40

(式中、

R₁は、-F及びClから成る群から選択される)

及び薬剤として許容されるその塩

[但し、

上記式(4)では、

R₁及びR₂は、R₃がHである場合は同時にFであることはなく、R₁及びR₂は、R₃がHである場合は同時にClであることはなく、

50

R_1 は、 R_2 が F であり、 R_3 が H である場合は - CN ではなく、
 R_1 は、 R_2 が Cl であり、 R_3 が H である場合は - CN ではなく、
 R_1 は、 R_2 が F であり、 R_3 が H である場合は Cl ではなく、
上記式(5)では、

R_1 及び R_2 は、同時に F であることはなく、
 R_1 及び R_2 は、同時に Cl であることはなく、
 R_1 は、 R_2 が Cl である場合は - CF₃ ではなく、
 R_1 は、 R_2 が Cl である場合は F ではなく、
上記式(6)では、
 R_1 は F ではない]。

10

【請求項 2】

R_1 が F 又は Cl である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R_1 が F である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R_2 が F 又は Cl である、請求項 1 から 3 までのいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R_3 が H 又は Me である、請求項 1 から 4 までのいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R_2 が、 R_3 が H 又は Me である場合は F である、請求項 1 から 5 までのいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R_3 が H である、請求項 1 から 6 までのいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

4 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) ピペリジン
4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ピペリジン
4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ピペリジン
4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - メチルピペリジン
4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチルピペリジン
4 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチルピペリジン
4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 1 - メチルピペリジン
2 - フルオロ - 5 - ピペリジン - 4 - イル - ベンゾニトリル
2 - クロロ - 5 - ピペリジン - 4 - イル - ベンゾニトリル
2 - フルオロ - 5 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - ベンゾニトリル
2 - クロロ - 5 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - ベンゾニトリル
5 - フルオロ - 2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - ベンゾニトリル
5 - クロロ - 2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - ベンゾニトリル
4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロフェニル] ピペリジン
4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル) フェニル] ピペリジン
4 - [2 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロフェニル] ピペリジン
4 - [4 - クロロ - 2 - (ジフルオロメチル) フェニル] ピペリジン
4 - [2 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロフェニル] - 1 - メチルピペリジン
4 - [4 - クロロ - 2 - (ジフルオロメチル) フェニル] - 1 - メチルピペリジン
4 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - ピペリジン
4 - [4 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - ピペリジン
4 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - ピペリジン
から成る群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 9】

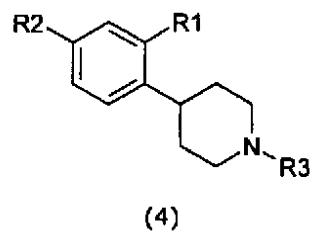
医薬品として使用するための、請求項 1 から 8 までのいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

40

50

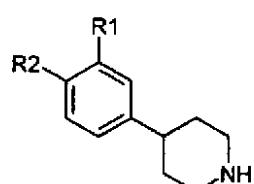
中枢神経系の障害の治療のための医薬品の製造における、
式(4)の化合物
【化4】



10

(式中、
R₁は、-CN、-CF₃、-CHF₂、F及びClから成る群から選択され、
R₂は、F及びClから成る群から選択され、
R₃は、H及びMeから成る群から選択される)
及び薬剤として許容されるその塩、又は
式(5)の化合物

【化5】



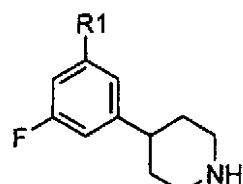
(5)

20

(式中、
R₁は、-CN、-CF₃、-CHF₂、F及びClから成る群から選択され、
R₂は、F及びClから成る群から選択される)
及び薬剤として許容されるその塩、又は
式(6)の化合物

30

【化6】



(6)

40

(式中、
R₁は、-F及びClから成る群から選択される)
及び薬剤として許容されるその塩の使用。

【請求項11】

R₁がF又はClである、請求項10に記載の使用。

【請求項12】

R₁がFである、請求項10又は11に記載の使用。

50

【請求項 13】

R_2 が F 又は C 1 である、請求項 10 から 12 までのいずれか一項に記載の使用。

【請求項 14】

R_3 が H 又は Me である、請求項 10 から 13 までのいずれか一項に記載の使用。

【請求項 15】

R_2 が、 R_3 が H 又は Me である場合は F である、請求項 10 から 14 までのいずれか一項に記載の使用。

【請求項 16】

R_3 が H である、請求項 10 から 15 までのいずれか一項に記載の使用。

【請求項 17】

化合物が、

4 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) ピペリジン

4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ピペリジン

4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ピペリジン

4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - メチルピペリジン

4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチルピペリジン

4 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチルピペリジン

4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 1 - メチルピペリジン

2 - フルオロ - 5 - ピペリジン - 4 - イル - ベンゾニトリル

2 - クロロ - 5 - ピペリジン - 4 - イル - ベンゾニトリル

2 - フルオロ - 5 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - ベンゾニトリル

2 - クロロ - 5 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - ベンゾニトリル

5 - フルオロ - 2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - ベンゾニトリル

5 - クロロ - 2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - ベンゾニトリル

4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロフェニル] ピペリジン

4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル) フェニル] ピペリジン

4 - [2 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロフェニル] ピペリジン

4 - [4 - クロロ - 2 - (ジフルオロメチル) フェニル] ピペリジン

4 - [2 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロフェニル] - 1 - メチルピペリジン

4 - [4 - クロロ - 2 - (ジフルオロメチル) フェニル] - 1 - メチルピペリジン

4 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - ピペリジン

4 - [4 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - ピペリジン

4 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - ピペリジン

4 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) ピペリジン

4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペリジン

4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ピペリジン

4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) ピペリジン

4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペリジン

4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) ピペリジン

4 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ピペリジン

5 - フルオロ - 2 - ピペリジン - 4 - イル - ベンゾニトリル

5 - クロロ - 2 - ピペリジン - 4 - イル - ベンゾニトリル

4 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - ピペリジン

から成る群から選択される、請求項 10 に記載の使用。

【請求項 18】

中枢神経系の障害の治療のための医薬品の製造における、請求項 1 から 8 までのいずれか一項に記載の化合物及び薬剤として許容されるその塩の使用。

【請求項 19】

中枢神経系の障害が精神障害である、請求項 18 に記載の使用。

【請求項 20】

10

20

30

40

50

中枢神経系の障害が、認知障害、例えば、神経変性障害（例えば、認知症及び加齢性認知機能障害）又は発達障害（例えば、自閉症スペクトル障害、A D H D 、脳性麻痺、ジル・ドラ・トゥレット症候群）又は統合失調症の中核症状の一部として生じる認知障害等である、請求項 1 8 に記載の使用。

【請求項 2 1】

中枢神経系の障害が、統合失調症及び統合失調症様障害である、請求項 1 8 に記載の使用。

【請求項 2 2】

中枢神経系の障害が、情動障害、例えば、抑鬱又は双極性障害等である、請求項 1 8 に記載の使用。

10

【請求項 2 3】

中枢神経系の障害が、不安障害、例えば、全般性不安障害（G A D ）、特異的恐怖症又はパニック障害（P D ）である、請求項 1 8 に記載の使用。

【請求項 2 4】

中枢神経系の障害が睡眠障害である、請求項 1 8 に記載の使用。

【請求項 2 5】

請求項 1 から 8 までのいずれか一項に記載の化合物及び 1 つ又は複数の薬剤として許容される担体又は希釈剤を含む薬剤組成物。

【請求項 2 6】

中枢神経系の障害の治療のための、請求項 2 5 に記載の薬剤組成物。

20

【請求項 2 7】

請求項 1 8 から 2 4 までのいずれか一項に記載の障害の治療のための、請求項 2 5 又は 2 6 に記載の薬剤組成物。

【請求項 2 8】

請求項 1 から 8 までのいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を、その様な中枢神経系障害に罹患しているヒトを含む哺乳動物に投与することを含む、中枢神経系障害の治疗方法。

【請求項 2 9】

請求項 1 8 から 2 4 までのいずれか一項に記載の障害を治療するための、請求項 2 8 に記載の方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、哺乳動物の脳の脳皮質領域において、カテコールアミン、ドーパミン及びノルエピネフリンの細胞外水準を増加する化合物の使用に関し、更に具体的に言えば、中枢神経系障害の治療のための、4 - (オルト、パラニ置換フェニル) - 1 - ピペリジン、4 - (メタ、パラニ置換フェニル) - 1 - ピペリジン、及び 4 - (メタ、メタニ置換フェニル) - 1 - ピペリジンの使用に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

大脳皮質は、思考、感情、記憶及び計画等の高度な機能に関する幾つかの大きな領域を包含する (Principles of Neural science, 2nd Edition, Elsevier Science Publishing co., Inc. 1985年、671頁～687頁)。生体アミン、即ち、ドーパミン、ノルエピネフリン及びセロトニンは、哺乳動物の皮質機能にとって重要である。上行性ドーパミン及びノルエピネフリン経路は皮質を刺激する。C N S のセロトニン作動性神経細胞は、大脳皮質を含む脳の全ての領域を事実上投影する (Fundamental Neuroscience, Academic press 1999年、207頁～212頁)。これらの経路の活性における一次又は二次機能障害は、これらの脳領域においてドーパミン及

40

50

びノルエピネフリン及びセロトニンレセプターにおける活性の調節異常をもたらし、その後、精神及び神経症状の徵候を引き起こす。

【0003】

皮質の生体アミンは、情動、不安、動機、認知、注意、覚醒及び覚醒状態を制御する皮質機能の幾つかの性状を調節する (Neuropsychopharmacology, 5th generation of Progress, Lippincott, Williams and Wilkins 2002年、第34章)。この様に、カテコールアミン、ドーパミン及びノルエピネフリンは、前頭前皮質領域において強力な影響を及ぼし、その完全な状態は、例えば、注意、行動計画及びインパルス制御に関連する、所謂遂行認知機能にとって不可欠である (これらの観点におけるカテコールアミンの役割は、Arnsten and Li, 2005年、Biol Psychiatry; 57: 1377頁~1384頁で検討されている)。ノルエピネフリンは、不安及び恐怖を調節する回路の主たる部分であり、従って、不安障害、例えば、パニック障害、全般性不安障害 (GAD) 及び特異的恐怖症等における調節異常であると考えられる (Sullivan et al. 1999年、Biol Psychiatry; 46: 1205頁~121頁)。気分及び情動機能に関して、抑鬱及び不安の治療においてノルエピネフリン及びセロトニン神経伝達を特に促進する化合物の有用性は、これらの神経伝達物質が、共に、情動機能の調節に関与するという広く受け入れられている概念に大きく寄与している (Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2001年)。
10
20

【0004】

一般的に、生体アミン、更に正確に言えば、モノアミン、ノルエピネフリン、ドーパミン及びセロトニンの伝達に特に影響を及ぼす化合物は、例えば、抑鬱、不安及び注意欠陥過活動性障害 (ADHD) に罹患している患者の情動、認知、又は注意症状を軽減するのにうまく使用されている。

【0005】

更に、皮質におけるモノアミン系は、統合失調症の中核症状に直接又は間接的に関与することが知られている。生化学の合成及び統合失調症における特異的皮質領域の機能障害を示す神経心理学的観察に伴う遺伝的知見を基にして、この障害が、統合失調症の症状として臨床的に現れる皮質ミクロ - 回路の調節異常をもたらす、皮質機能に集中する種々の病理学的病因として出現することが提案されている (Harrison and Weinberger, 2005年、Molecular Psychiatry; 10: 40頁~68頁)。この皮質ミクロ - 回路は、グルタメート、GABA、及びドーパミンを含めた幾つかの神経伝達物質により調節される。
30

【0006】

置換4-フェニル-ピペリジンの類に属する化合物は既に報告されている。これらの化合物の中で、幾つかは CNSにおいて不活性であり、幾つかは、セロトニン作動性又は複合セロトニン作動性 / ドーパミン作動性薬理学的特性を示す一方で、幾つかは、ドーパミンレセプターに対して高い親和性を有する完全な若しくは部分的なドーパミンレセプター作用薬又は拮抗薬である。
40

【0007】

Fuller R.W. et al., J. Pharmacol. Exp. Therapeut. 218, 636頁、(1981年)は、セロトニン作用薬として報告されている様に作用し、セロトニン再摂取を阻害する置換ピペラジン (例えば、1-(m-トリフルオロ-メチルフェニル)ピペラジン) を開示している。1-(p-クロロフェノール)-ピペラジンによるラットの脳における5-ヒドロキシインドール酢酸濃度についての比較効果は、Fuller R.W. et al., Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 29, 201頁、(1980年)により開示されている。Fuller R.W. et al., Res. Commun. Chem. Pathol.

o l . P h a r m a c o l . 1 7 、 5 5 1 頁、 (1 9 7 7 年) は、 1 - (p - クロロフェノール) - ピペラジンによるラットの脳における 3 , 4 - ジヒドロキシ - フェニル酢酸濃度についての比較効果を開示している。

【 0 0 0 8 】

S t a n i s l a v 、 R . e t a l . 、 J . H e t e r o c y c l i c C h e m . 3 6 、 1 0 1 7 頁、 (1 9 9 9 年) は、「 1 - (3 - クロロフェニル) ピペラジンのピペラジン類似体、良く知られているセロトニンリガンドの合成」を開示している。

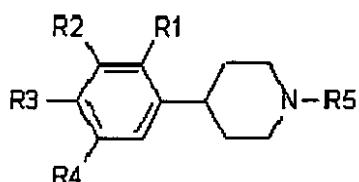
【 0 0 0 9 】

W O 9 8 / 5 1 6 6 8 は、ピペリジン環がオキシム - エーテル基で置換された、神経伝達物質再摂取阻害剤としてのピペリジン誘導体を開示している。 10

【 0 0 1 0 】

更に、多数の置換 4 - フェニル - ピペリジンが、主に合成中間体として文献において見出されている。以下の化合物はケミカルアブストラクトにおいて見出されている :

【 化 1 】



式 1

【表1】

合成						
R1	R2	R3	R4	R5	中間体	文献
F	H	F	H	H	あり	WO0051608
						US20050277647
H	F	F	H	H	あり	WO2004058727
						WO0071517
						WO0051608
						JP2000086603
H	F	H	F	H	あり	WO0230936
Cl	H	Cl	H	H	あり	GB2083476A
						US20060094707
						WO2004113298
Cl	H	F	H	H	あり	WO04113298
H	F	Cl	H	H	あり	WO0071517
						JP2000086603
H	Cl	Cl	H	H	あり	WO02051833
						WO0214271
						WO0071517
						JP2000086603
						EP0580398
						WO9113865
						JP60146872
H	CF ₃	Cl	H	H	あり	WO0146146
CN	H	F	H	H	あり	WO00027827
						WO0027817
						WO0025782
						WO0006565
						J. Med. Chem. (2000), 43(14), 2703-2718
CN	H	Cl	H	H	あり	Tetrahedron, 2004, p.11367

【0011】

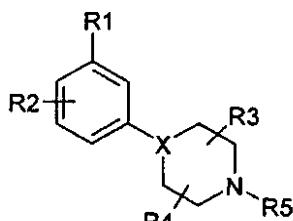
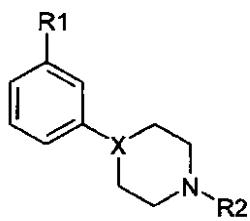
米国特許第4415736号は、合成中間体として4-(2,3-ジメトキシ-フェニル)-1-メチル-4-ピペリジノールを開示している。 40

【0012】

式2(WO01/46145)及び式3(WO01/46146)を有する化合物は、ドーパミン作動性安定剤性を所有する。

【0013】

【化2】



10

【0014】

従来方法は、WO 01 / 46146 及び WO 01 / 46145 のフェニルピペリジンが、線条体において DOPAC (3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸) の組織含有量の増加として測定される、ドーパミンの代謝での特異的、有効な且つ特徴的効果を有することを教示している（表1を参照されたい）。皮質下ドーパミン代謝でのこの効果は本発明の目的ではない。

【0015】

更に、微小透析法を使用して、WO 01 / 46146 の化合物が、哺乳動物の脳の線条体及び大脳皮質領域の両方において同等の効果を伴って、モノアミン、（ドーパミン、ノルエピネフリン及びセロトニン）の細胞外水準を増加することが分かったことが示されている（図1～8を参照されたい）。換言すれば、線条体及び大脳皮質領域間での本発明の化合物の局部的選択的性質は、従来方法には存在していない。

20

【0016】

従って、前頭皮質に対する選択を伴ってノルエピネフリン及びドーパミン神経伝達を増加する化合物を如何にして得るかについては WO 01 / 46146 又は WO 01 / 46145 のいずれにも手引きは存在していない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0017】

本発明は、大脳皮質においてモノアミンに関わる式4～6の化合物の薬理効果の予期せぬ発見、及び或種のCNS障害に対する治療として式4～6の化合物の使用に関する。ラットでのin vivo薬理学的テストにより、本発明の化合物が、前頭皮質においてカテコールアミン水準の局所的選択的増加を生み出すことが証明される。認知、注意及び情動の関わる皮質機能についてのカテコールアミンの特異的調節効果により、本発明の化合物は、これらの領域における機能障害により特徴付けられる障害の治療で使用することができる。従って、この化合物は、認知障害、ADHD、抑鬱、及び不安の治療で使用することができる。この化合物は、認知欠損及び精神疾患において現れる大脳皮質の機能障害により特徴付けられる統合失調症を治療するために使用することもできる。

30

【0018】

次の略称が本発明で使用される：

NA：ノルエピネフリン、NM：ノルメタネフリン、DA：ドーパミン、DOPAC：3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸、3-MT：3-メトキシチラミン、5-HT：セロトニン（5-ヒドロキシトリプタミン）。

40

【課題を解決するための手段】

【0019】

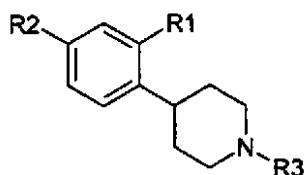
本発明は、遊離塩基の形態における新しい4-(オルト、パラニ置換フェニル)-1-ピペリジン、4-(メタ、パラニ置換フェニル)-1-ピペリジン及び4-(メタ、メタニ置換フェニル)-1-ピペリジン又は薬剤として許容されるその塩、前記化合物を含む薬剤組成物及び治療での前記化合物の使用に関し、前記一群のピペリジンは個々に言及さ

50

れる。

【0020】

具体的に言えば、本発明は式(4)の化合物
【化3】



(4)

10

(式中、

R₁は、-CN、-CF₃、CHF₂、F及びClから成る群から選択され、

R₂は、F及びClから成る群から選択され、

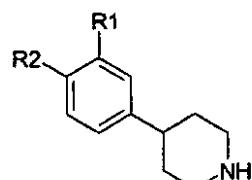
R₃は、H及びMeから成る群から選択される)

及び薬剤として許容されるその塩、又は

式(5)：の化合物

【化4】

20



(5)

30

(式中、

R₁は、-CN、-CF₃、CHF₂、F及びClから成る群から選択され、

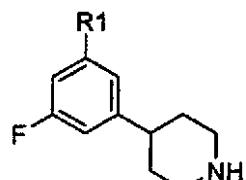
R₂は、F及びClから成る群から選択される)

及び薬剤として許容されるその塩、又は

式(6)の化合物

【化5】

40



(6)

(式中、

R₁は、F及びClから成る群から選択される)

及び薬剤として許容されるその塩に関する。

【0021】

式4～6の化合物は、微小透析法で測定した場合、線条体において全くない又は実質的

50

に僅かな効果を伴って前頭皮質で優先的にノルエピネフリン及びドーパミンの細胞外水準を増加することが分かった。これらの化合物の皮質ノルエピネフリン及びドーパミンの前例のない増加は、図11～24で例示される。

【0022】

本発明の1つの目的は、治療的使用のための新しい化合物、更に正確に言えば、ヒトの脳を含めて、哺乳動物の脳においてドーパミン及びノルエピネフリン神経伝達の調節を伴う化合物を提供することである。

【0023】

本発明のその他の目的は、経口投与後に治療効果を伴う化合物を提供することである。

【0024】

最初の実施形態では、本発明は、式4～6の化合物及び薬剤として許容されるその塩に關し、R₁、R₂、R₃は上で定義されている通りであり、但し、

上記式(4)では、

R₁及びR₂は、R₃がHである場合は同時にFであることはなく、

R₁及びR₂は、R₃がHである場合は同時にC1であることはなく、

R₁は、R₂がFであり、R₃がHである場合はC1ではなく、

R₁は、R₂がFであり、R₃がHである場合は-CNではなく、

R₁は、R₂がC1であり、R₃がHである場合は-CNではなく、

上記式(5)では、

R₁及びR₂は、同時にFであることはなく、

R₁及びR₂は、同時にC1であることはなく、

R₁は、R₂がC1である場合はFではなく、

R₁は、R₂がC1である場合は-CF₃ではなく、

上記式(6)では、

R₁はFではない。

【0025】

この一群の化合物内では、R₁は、好ましくは、F及びC1から成る群から選択される。更に好ましくは、R₁はFから成る群から選択される。

【0026】

1つの実施形態では、R₂は、F及びC1から成る群から選択される。その他の実施形態では、R₃は、H及びメチルから成る群から選択される。本発明の特に好ましい化合物は、R₂がFであり、R₃が、H又はMeから成る群から選択される化合物である。

【0027】

本発明の好ましい実施形態は、第二級アミン、即ち、R₃がHである第二級アミンである。

【0028】

好ましい構造は、

4-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)ピペリジン

4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピペリジン

4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピペリジン

4-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチルピペリジン

4-(2,4-ジクロロフェニル)-1-メチルピペリジン

4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチルピペリジン

4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-メチルピペリジン

2-フルオロ-5-ピペリジン-4-イル-ベンゾニトリル

2-クロロ-5-ピペリジン-4-イル-ベンゾニトリル

2-フルオロ-5-(1-メチルピペリジン-4-イル)-ベンゾニトリル

2-クロロ-5-(1-メチルピペリジン-4-イル)-ベンゾニトリル

5-フルオロ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-ベンゾニトリル

5-クロロ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-ベンゾニトリル

10

20

30

40

50

4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロフェニル] ピペリジン
 4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル) フェニル] ピペリジン
 4 - [2 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロフェニル] ピペリジン
 4 - [4 - クロロ - 2 - (ジフルオロメチル) フェニル] ピペリジン
 4 - [2 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロフェニル] - 1 - メチルピペリジン
 4 - [4 - クロロ - 2 - (ジフルオロメチル) フェニル] - 1 - メチルピペリジン
 4 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - ピペリジン
 4 - [4 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - ピペリジン
 4 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - ピペリジン

である。

10

【0029】

本発明は、医薬品として使用するための式4～6のいずれかの任意の化合物にも関する。

【0030】

本発明は、中枢神経系の障害の治療のための薬剤組成物の製造のための式4～6の化合物の使用に関する。その様な使用にとって好ましい化合物(R_1 、 R_2 及び R_3 で定義されている)は、上で与えられた化合物である。上記の但し書きで列挙された化合物は、好ましくは除外される。中枢神経系の障害の治療のための薬剤組成物の製造のための使用にとって好ましい化合物は、

4 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) ピペリジン
 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ピペリジン
 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ピペリジン
 4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - メチルピペリジン
 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 - メチルピペリジン
 4 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチルピペリジン
 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 1 - メチルピペリジン
 2 - フルオロ - 5 - ピペリジン - 4 - イル - ベンゾニトリル
 2 - クロロ - 5 - ピペリジン - 4 - イル - ベンゾニトリル
 2 - フルオロ - 5 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - ベンゾニトリル
 2 - クロロ - 5 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - ベンゾニトリル
 5 - フルオロ - 2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - ベンゾニトリル
 5 - クロロ - 2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - ベンゾニトリル
 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロフェニル] ピペリジン
 4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル) フェニル] ピペリジン
 4 - [2 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロフェニル] ピペリジン
 4 - [4 - クロロ - 2 - (ジフルオロメチル) フェニル] ピペリジン
 4 - [2 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロフェニル] - 1 - メチルピペリジン
 4 - [4 - クロロ - 2 - (ジフルオロメチル) フェニル] - 1 - メチルピペリジン
 4 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - ピペリジン
 4 - [4 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - ピペリジン
 4 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - ピペリジン
 4 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) ピペリジン
 4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペリジン
 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ピペリジン
 4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) ピペリジン
 4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペリジン
 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) ピペリジン
 4 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ピペリジン
 5 - フルオロ - 2 - ピペリジン - 4 - イル - ベンゾニトリル
 5 - クロロ - 2 - ピペリジン - 4 - イル - ベンゾニトリル

20

30

40

50

4 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - ピペリジンである。

【 0 0 3 1 】

本発明は、更に、中枢神経系の障害に罹患している、ヒトを含めた哺乳動物に、式 4 ~ 6 による化合物の治療有効量を投与することによる、中枢神経系の障害を治療する方法に関する。本発明は、本明細書で名前が挙げられている任意の障害に罹患している、ヒトを含めた哺乳動物に、式 4 ~ 6 による化合物の治療有効量を投与することによる、その様な障害を治療する方法にも関する。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 3 2 】

本発明による化合物は、ノルエピネフリン、ドーパミン及び或る程度の範囲までのセロトニン・調節性を有し、これら及びこれらの薬剤組成物共に、精神障害を含めた多数の中枢神経系障害の治療に有用である。特に、この化合物及びこれらの薬剤組成物は、CNS 障害、特に、皮質モノアミン作動性系が直接又は間接的原因により機能障害である障害の治療で使用される。

【 0 0 3 3 】

本発明による化合物及び組成物は、神経変性を含めた認知障害（例えば、認知症及び加齢性認知機能障害）及び発達障害、例えば、自閉症スペクトル障害、ADHD、脳性麻痺、ジル・ドラ・トゥレット症候群等、並びに統合失調症の中核症状の一部として生じる認知障害を治療するのに使用することができる。

【 0 0 3 4 】

本発明による化合物及び組成物は、抑鬱又は双極性障害を含む情動障害を治療するのに使用することができる。これらは、統合失調症及び統合失調症様障害を治療するのにも使用することができる。

【 0 0 3 5 】

本発明による化合物及び組成物は、全般性不安障害（GAD）、特異的恐怖症及びパニック障害（PD）を含む不安障害を治療するのに使用することができる。

【 0 0 3 6 】

これらは、更に、睡眠障害の治療に有用である。

【 0 0 3 7 】

本発明による化合物は、大脳皮質においてドーパミン及びノルエピネフリン、幾つかの場合では又セロトニンの細胞外水準を増加することが明らかになった。

【 0 0 3 8 】

然しながら、本発明の化合物は、WO 01 / 46146 又は WO 01 / 46145 のいずれにも記載されていない、この化合物の薬理学的作用の本質的特徴である線条体におけるドーパミンの代謝について特異的、有効な且つ特徴的効果を有さない。従って、本発明の化合物は、驚くべき且つ明確な薬理学を有する（表 1 を参照されたい）。

【 0 0 3 9 】

表 1 : テスト化合物の全身投与 (100 μmol / kg、皮下注射) 後のラットの線条体におけるDOPAC 水準 (3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸) の増加。対照値からの増加% として表示される。方法については、本明細書内の記述を参照されたい。

【 0 0 4 0 】

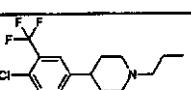
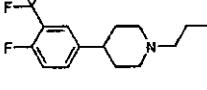
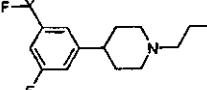
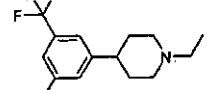
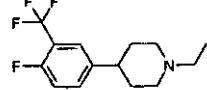
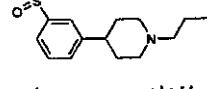
10

20

30

40

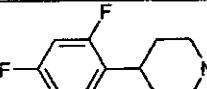
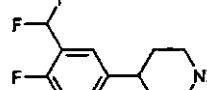
【表 2 - 1】

DOPAC	
比較例	増加%
	+ 94
W001/46146 の実施例9	
	+ 94
W001/46146 の実施例43	
	+ 239
W001/46146 の実施例44	
	+ 232
W001/46146 で言及されている	
	+ 75
W001/46146 で言及されている	
	+ 114
W001/46145 の実施例6	

10

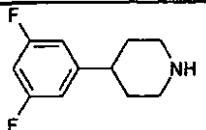
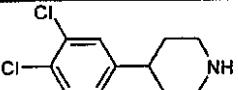
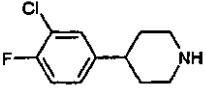
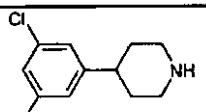
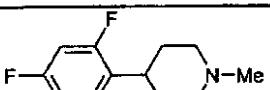
20

30

DOPAC	
実施例	増加%
	- 36
実施例 1	
	+ 17
実施例 2	

40

【表2-2】

	-19
実施例 3	
	-14
実施例 6	
	-29
実施例 9	
	-26
実施例 10	
	-41
実施例 11	

10

20

30

40

50

【0041】

投与によって、WO 01 / 46146 及び WO 01 / 46145 に記載の化合物は、線条体におけるDOPAC水準の著しい増加を生み出すことがはっきりと見て取れる。これに対して、本発明の化合物は、驚くべきことに、線条体DOPAC水準において全体的な減少を与えることを示したが、或種の化合物は線条体DOPAC水準において極僅かな増加を与える。一方、本発明の化合物の本質的特徴は、微小透析法で評価されるドーパミン及びノルエピネフリンの細胞外水準として測定され、皮質下カテコールアミンについて効果を示さず又はせいぜい弱い効果を示す、カテコールアミンの増加した皮質水準を生み出すことである(図11~23)。

【0042】

皮質カテコールアミン作動性神経伝達を優先的に増加する化合物を如何にして得るかについて従来方法に手引きは存在していない。

【0043】

本発明で使用される動物モデルの説明

DOPACの組織含有量の測定は、1960年代以降の研究分野で充分に確立されている。要するに、雄のSprague-Dawleyラットに、断頭の60分前にテスト化合物を投与する。脳を素早く取り出し、解剖する。線条体を素早く凍結し、次いで、HPLC及び電気化学検出法によりDOPACのその含有量に関して定量分析する。各テスト化合物/ビヒクルに対して使用した動物の数は4匹/グループである。

【0044】

微小透析法(Ungersstedt, Herrera-Marschitz et al. 1982年)は、神経伝達物質の細胞外水準を測定するために充分に確立された技術である(Ungersstedt, 1991年)。微小透析法は、モノアミン伝達物質につ

いての薬剤の効果を測定するために使用された。添付のグラフ(図9及び10)は、線条体及び前頭皮質におけるモノアミンに対する、1つの確立された抗鬱薬(ミルタザピン(mirtazapine))及び本発明で特許請求されている7つの化合物の効果を示す(図11~24;実施例1、3、4、6、9、10及び11)。テストされた各化合物に対して使用された動物の数は図の凡例で言及されている。

【0045】

皮質領域におけるドーパミン及びノルエピネフリンについての効果

認知

記憶、注意及び動作記憶を含む認知機能の基礎を成す皮質回路は、上行性ドーパミン作動性及びノルエピネフリン作動性突起で刺激される、グルタメート作動性及びGABA作動性神経細胞のネットワークを含む(Harrison and Weinberger 10 2005年、Arnsten and Li 2005年)。DA D1レセプターを介して作用するドーパミンは、特異的認知欠陥を生み出す(Goldman-Rakic 2004年で検討されている)。同様に、ノルエピネフリンは、認知機能を、おそらく前頭前皮質においてシナプス後-2-レセプターの刺激に応じて高めることができ(Arnsten, 2004年)。皮質DA及びNE欠陥の作用の臨床例は、統合失調症及びADHDにおいて見られる認知障害である。統合失調症においては、皮質DA欠陥は、認知機能障害の基礎を成す重要な特徴と考えられる(Perlman et al. 2004年、Goldman-Rakic, 2004年)。その様な皮質DA機能低下を生じると考えられる1つのメカニズムは、COMTの過大活性を引き起こしてDAの脱離速度を増加し、特に皮質においてDAの水準低下を確実にする、充分に説明されているCOMTコード遺伝子における点(突然)変異である(Harrison and Weinberger 2005年、Perlman et al. 2004年)。COMTのこの突然変異は、統合失調症に遺伝的に繋がり、同時に健康な個人における認識能力と相関関係にある。COMT異常以外にも、種々のその他の病原性経路が、統合失調症患者において見られる認知機能の特徴的異常性により現れる、統合失調症における皮質機能障害の機能的に類似した状態を引き起こすことが提案されている(Harrison and Weinberger, 2005年)。例えば、多数の感受性遺伝子は、グルタメート伝達を仲介してNMDAレセプターに優先的に影響を及ぼすことが考えられる。増強されたDA D1レセプター刺激による認知機能についての有利な効果により、皮質DA伝達の強化が皮質活性を正常化し、統合失調症及びその他の状態における認知機能を高めることができる(Goldman-Rakic, 2004年)。更に、皮質微小回路における異常性は臨床的な症候群の基礎を成す中核特徴と考えられるので、DA伝達を促進することによるこの微小回路の回復は、統合失調症における認知機能を改善するだけでなく、精神病症状を減少させるべきものである。従って、皮質DA伝達の正常化は、二次的効果として、皮質下DA伝達の正常化をもたらし、従って、皮質下ドーパミン過剰に関連した症状の軽減をもたらす(Goldman-Rakic, 2004年、Perlman et al. 2004年)。更に、その他の抗精神病化合物と比較したこれらの優れた効力及び僅かな副作用の基礎を成すと仮定されている非定型抗精神病薬の一般的特徴は、皮質ドーパミンを増加するこれらの能力である(Moghadam and Bunney 40 1990年、Deutch et al. 1991年)。認知強化及び抗精神病効果を達成するために本発明で説明されている原理は、DA及びNEにおける局部的選択的皮質增加に依存するもので、皮質下、例えば、線条体DAにおける増加を求めるものではない点に注目することが重要である。結論として、皮質DAを増加するが、皮質下DA伝達を増加するものではない本発明による化合物は、認知機能を改善し、統合失調症における精神病症状を減少させる。

【0046】

認知機能におけるDA及びNEの役割を示すその他の臨床例は、この障害における症状を軽減するために使用される化合物の作用形式を含む、ADHDの臨床徵候である。ADHDの重要な徵候は、注意欠陥、長期間作業での集中力の欠如、衝動性、及び過敏性であ

10

20

30

40

50

る (Biederman 2005 年、Arnsten and Li 2005 年)。神経心理学的テストでは、ADHD 患者は、前頭前皮質機能を特別に評価するテストでは動きが鈍い (Arnsten and Li, 2005 年)。これらの機能の基礎を成す皮質回路の構造は、不充分な DA 及び NE 伝達が、ADHDにおいて見られる特異的神経心理学的欠陥をもたらすことを示唆している。ADHD の病因についての研究の全てが、特に皮質領域における DA 及び NE の失調に向けて狙い定めている。利用可能な薬理学的治療は、主として、殆どの脳領域で DA 及び NE を増加する、デキストロアンフェタミン (dex-amphetamine)、及びメチルフェニデート (methylphenidate) を含む精神刺激薬である。ADHD の治療における最近の進歩はアトモキセチン (atomoxetine) 化合物 (米国特許第 5658590 号) であり、これは皮質 DA 及び NE の局所的選択的増加を生み出し、中核症状を軽減しながら DA 伝達における皮質下 DA 伝達を増加することに関連する副作用を回避し、従って、カテコールアミンについての皮質下よりもむしろ皮質効果が ADHD 医薬品の臨床効力にとって必須であることを裏付ける (Pliszka, 2005 年)。

10

【0047】

総合すれば、強化された皮質 DA 及び NE 伝達は、認知改善を含めて、ADHD の症状を改善するという動かぬ証拠が存在する。更に、認知機能における皮質 DA 及び NE の役割は、皮質 DA 伝達の強化が、統合失調症又は ADHD 以外に起因して生じる認知障害、及び健康な個人で生じる認知障害における認知機能化を改善することも意味する。これは、健康な個人における COMT 活性及び認知行動間の相関関係 (Perlman et al., 2004 年) 並びに健康な状態及び別の障害における認知機能についての皮質 DA 及び NE の影響に関連する、齶歯類、靈長類及びヒトにおける多数の研究により裏付けられている (Arnsten, 2004 年、Goldman-Rakic, 2004 年)。

20

【0048】

従って、本発明による化合物は、皮質 DA 及び NE の局所的選択的増加を生み出すためのこれら的能力により、ADHD の症状、及び一般的な認知障害を治療するのに有用である。

【0049】

抗不安及び抗鬱薬作用

抗鬱薬の臨床的に有効な全ての類に対する一般的な特徴は、皮質におけるドーパミン及びノルエピネフリンの水準の上昇である (Tanda, Carboni et al. 1994 年; Millan, Lejeune et al. 2000 年)。一例として、臨床的に有効な抗鬱薬のミルタザピン (レメロン (remeron)) は、皮質において細胞外ノルエピネフリン及びドーパミンを主に増加することが示されている (図 10、及び Devoto, Flore et al. 2004 年を参照されたい)。本発明において言及されている化合物は、皮質においてドーパミン及びノルエピネフリンの水準を高めるので、これは、これらが抗鬱薬として機能するとする本発明者らの主張を裏付けるものである (本発明の図 11 ~ 24、実施例 1、3、4、6、9、10 及び 11 を参照されたい)。更に、ノルエピネフリンは、青斑、扁桃、及び大脳皮質を含み、恐怖及び不安を制御して、皮質ノルエピネフリン伝達の調節が不安状態を調節する神経経路に強力に関与する (Sullivan et al. 1999 年、Biol Psychiatry; 46: 1205 頁 ~ 1211 頁)。従って、皮質ノルエピネフリン伝達を変える化合物は、不安障害の治療に有効であると報告されている。更に具体的に言えば、NE 再摂取阻害以外のメカニズムで皮質 NE 水準の著しい増加を生み出すミルタザピン (レメロン) (図 10)、及びノルエピネフリン再摂取の阻害により皮質 NE を増加するベンラファキシン (venlafaxine) の様な NE 調節化合物は、両者共に、臨床研究では抗不安性を有する (Neuropsychopharmacology, 5th generation of Progress, Lippincott, Williams and Wilkins 2002 年、967 頁 ~ 980 頁)。不安の制御におけるノルエピネフリンの重大な役割を証明する神経生物学的背景と一緒に、不安障害について高められた皮質ノル

30

40

50

エピネフリン伝達の有利な効果に対するこの証拠を基にして、皮質NEでの著しい増加を生み出す本発明の化合物は、不安障害の治療において有効であると結論される。

【 0 0 5 0 】

(参考文献)

Arnsten A.F.T. and Li B. (2005) Neurobiology of executive functions: Cathecholamine influences on prefrontal cortical functions (実行機能の神経生物学：前頭前皮質機能についてのカテコールアミンの影響) BIOL PSYCHIATRY 2005;57:1377-1384 Biederman, J. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A selective overview (注意一欠陥／過敏障害：選択的概観) BIOL PSYCHIATRY 2005;57:1215-1220

Harrison, P.J. and Weinberger, D.R. (2005) Schizophrenia genes, gene expression and neuropathology. on the matter of their convergence. (統合失調症遺伝子、遺伝子発現及びこれらの集中性の問題についての神経病理学) Molecular Psychiatry 10: 40 - 68.

10

Moghaddam, B. and Bunney, B. S. (1990) Acute effects of typical and atypical antipsychotic drugs on the release of dopamine from prefrontal cortex, nucleus accumbens, and striatum of the rat: an in vivo microdialysis study. (ラットの前頭前皮質、側坐核、及び線条体からのパミンの放出における定型及び非定型抗精神病薬剤の急性効果：in vivo 微小透析研究) J. Neurochem 54, 5:1755-1759

Deutch AY, Moghaddam B, Innis RB, Krystal JH, Aghajanian GK, Bunney BS, Charney DS. (1991) Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs. Implications for novel therapeutic strategies for schizophrenia. (非定型抗精神病薬剤の作用のメカニズム。統合失調症に対する新規な治療方針に対する示唆) Schizophr Res. Mar-Apr;4(2):121-56.

20

Pliszka, S.R. (2005) The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry. (注意一欠陥／過敏障害：の神経精神病薬理学) 2005 Jun 1;57(11):1385-90. Review.

Ungerstedt, U. (1991). "Microdialysis-principles and applications for studies in animals and man. (動物及び人間における研究のための微小透析－原理並びに応用)" J. Int. Med. 230: 365-373.

30

Ungerstedt, U., M. Herrera-Marschitz, U. Jungnelius, L. Stahle, U. Tossman and T. Zetterström (1982). Dopamine Synaptic Mechanisms Reflected in Studies Combining Behavioural Recordings and Brain Dialysis. Advances in Dopamine Research. (行動記録及び脳透析を組合せる研究に反映されるドーパミン シナプスメカニズム。ドーパミン研究における進歩。) M. Kohksa. Oxford, Pergamon Press. 37: 219-231.

40

Devoto, P., G. Flore, L. Pira, G. Longu and G. L. Gessa (2004). "Mirtazapine-induced corelease of dopamine and norepinephrine from noradrenergic neurons in the medial prefrontal and occipital cortex. (内側前頭前皮質及び後頭皮質におけるノルアドレナリン作動性神経細胞からのドーパミン及びノルエピネフリンのミルタザピン誘発同時放出)" Eur J Pharmacol 487(1-3): 105-11.

Millan, M. J., F. Lejeune and A. Gobert (2000). "Reciprocal autoreceptor and heteroreceptor control of serotonergic, dopaminergic and noradrenergic transmission in the frontal cortex: relevance to the actions of antidepressant agents. (前頭皮質におけるセロトニン作動性、ドーパミン作動性及びノルエピネフリン作動性伝達の相互自動レセプター及び異種レセプターコントロール : 抗薬物の作用との関連性)" J Psychopharmacol 14(2): 114-38.

Tanda, G., E. Carboni, R. Frau and G. Di Chiara (1994). "Increase of extracellular dopamine in the prefrontal cortex: a trait of drugs with antidepressant potential? (前頭前皮質における細胞外ドーパミンの増加 : 抗薬物の可能性を有する薬剤の特徴 ?)" Psychopharmacology (Berl) 115(1-2): 285-8.

10

Goldman-Rakic, P. et al (2004) Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction. (総合失調症におけるドーパミンD1レセプターの標的化 : 認知機能障害に対する洞察) Psychopharmacology 174:3-16

Arnsten, A. (2004) Adrenergic targets for the treatment of cognitive deficits in schizophrenia. (総合失調症における認知欠陥の治療のためのアドレナリン作動性標的) Psychopharmacology 174:25-31

20

【 0 0 5 1 】

調製方法

本発明の化合物は、スキーム 1 ~ 3 において以下で概要が説明される様に調製されてもよい。然しながら、本発明はこれらの方法に限定されない。化合物は、従来方法において構造的に関連した化合物に対して説明されている通りに調製されてもよい。反応は標準方法¹、²により又は実施例に記載されている通りに行うことができる。本出願に記載されている方法に対する出発物質は公知であり又は市販の化学品から従来方法で簡単に調製されてもよい。

30

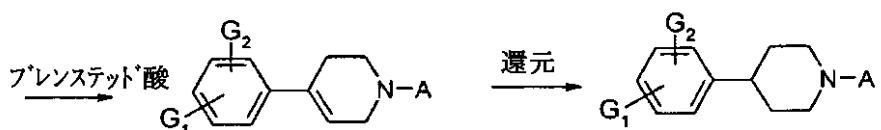
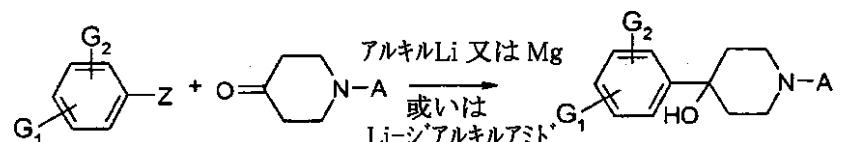
【 0 0 5 2 】

当業者は、本発明の化合物を得るために、交互に、幾つかの場合には、更に便利な方法で、上で記載した個々の方法の工程は、異なる順序で行われてもよく、及び / 又は個々の反応は、全体の経路において異なる段階で行われてもよい（即ち、化学的変換は、上の特定の反応に関わるものに対して異なる中間体によって行われてもよい）。

【 0 0 5 3 】

スキーム 1

【化6】

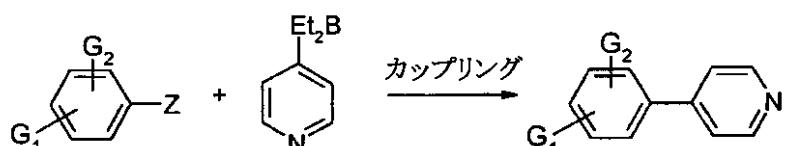


10

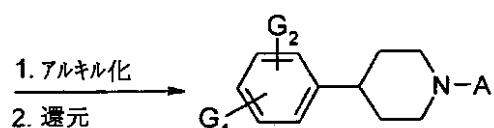
【0054】

スキーム2

【化7】



20

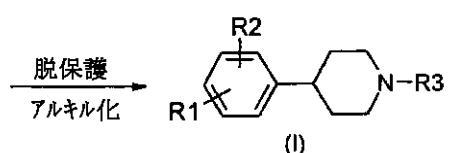
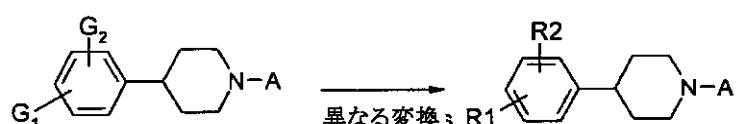


【0055】

スキーム3

【化8】

30



40

【0056】

スキーム1～3における置換基は次の通りである：Zは離脱基であり、G1はR1又はR1に変換することのできる基であり、G2は、R2又はR2に変換することのできる基であり、Aは、アルキル、水素又は保護基である。X、R1、R2及びR3は上で定義されている通りである。

【0057】

(参考文献)

1. *Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations* (官能基調製のための指針) Richard C. Larock, 22 October, **1999** Wiley-VCH, ISBN: 0471190314
2. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, (反応、メカニズム、及び構造) 5th Edition. Michael B. Smith, Jerry March, January 15, **2001** Wiley-Interscience, ISBN: 0471585890

【0058】

本明細書で使用される「患者」という用語は、本発明による治療を必要とする個人を意味する。 10

【0059】

本明細書で使用される「治療」という用語は、疾患又は状態を治癒若しくは軽減するための治療及び疾患又は状態の進行を防ぐための治療の両方を意味する。治療は、急性又は慢性状態で行われてもよい。

【0060】

本発明の化合物は、標準方法により任意の水準の純度で単離されてもよく、精製は、当業者に知られている通常の手段、例えば、蒸留、再結晶化及びクロマトグラフィー等で達成することができる。 20

【0061】

本発明は、本発明の化合物を含む薬剤組成物、及びCNS障害の治療でのその使用に関する。有機酸及び無機酸は共に、本発明の化合物の非毒性の薬剤として許容される酸付加塩を形成するために使用することができる。本発明の化合物の好適な酸付加塩としては、トルエンスルホネート、メタンスルホネート、フマレート、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素、ナイトレート、アセテート、ラクテート、シトレート、酸シトレート、タートレート、ビタートレート、脂肪族、脂環式、芳香族又は複素環式カルボキシレート、スクシネート、マレエート、フマレート、グルコネート、グリコレート、サッカレート、アスコルベート、アセテート、プロピオネート、ベンゾエート、ピルベート、パーモエート[即ち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)]、ホスフェート、酸ホスフェート、スルフェート又はビスルフェート塩などの薬剤として許容される塩で形成されるものが挙げられる。これらの塩は当該技術分野において知られている方法により簡単に調製される。本発明の化合物は、溶媒和物及び非溶媒和物形態、例えば、水和物形態等で存在することも理解されることである。 30

【0062】

本発明による化合物を含む薬剤組成物は、薬品の製造又は薬品の投与を促進するために使用される物質を含んでもよい。その様な物質は当業者には良く知られており、例えば、薬剤として許容されるアジュバント、担体及び防腐剤であってもよい。

【0063】

臨床治療では、本発明による化合物は、普通、経口、直腸、鼻腔又は注射で、遊離塩基として又は薬剤として許容される非毒性、酸付加塩、例えば、塩化水素、ラクテート、アセテート又はスルファメート塩等の活性成分を、薬剤として許容される担体と一緒に含む薬品の形態で投与される。担体は、固体、半固体又は液体製剤であってもよい。通常、活性物質は、製剤の0.1~99重量%、更に具体的に言えば、注射を意図する製剤に対しては0.5~20重量%、経口投与にとって好適な製剤に対しては0.2~50重量%を占める。 40

【0064】

経口用途のための剤形の形態で本発明による化合物を含む薬品を製造するためには、選択された化合物は、固体賦形剤、例えば、ラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、例えば、ポテトデンプン、トウモロコシデンプン若しくはアミロペクチン等、セルロース誘導体、バインダー、例えば、ゼラチン若しくはポリビニル・ピ

ロリジン、及び潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、ワックス、パラフィン等と混合され、次いで、錠剤に圧縮成形されてもよい。被覆錠剤が必要な場合は、コア（上述の様に調製された）を、例えば、アラビアゴム、ゼラチン、滑石粉、二酸化チタン等を含んでもよい濃縮糖溶液で被覆してもよい。或いは、錠剤は、簡単に揮発する有機溶剤又は有機溶剤の混合物に溶解した、当業者に公知のポリマーで被覆することもできる。色素は、異なる活性物質又は異なる量の活性化合物を含む錠剤を簡単に区別できる様にするためにこれらのコーティングに添加されてもよい。

【0065】

軟質ゼラチンカプセルの製剤に対しては、活性物質は、例えば、植物油又はポリエチレングリコールと混合されてもよい。硬質ゼラチンカプセルは、錠剤に対して述べられた賦形剤、例えば、ラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン（例えば、ポテトデンプン、トウモロコシデンプン若しくはアミロペクチン）、セルロース誘導体又はゼラチンを使用する活性物質の顆粒を含んでもよい。液体又は半固体の薬剤を硬質ゼラチンカプセル中に充填することもできる。

【0066】

経口投与に好適な錠剤及びカプセル調剤の例は以下で与えられる：

錠剤 I	m g / 錠剤
化合物	1 0 0
ラクトース Ph . Eur	1 8 2 . 7 5
クロスカルメロースナトリウム	1 2 . 0
トウモロコシデンプンペースト (5 % w / v ペースト)	2 . 2 5
ステアリン酸マグネシウム	3 . 0

【0067】

錠剤 II	m g / 錠剤
化合物	5 0
ラクトース Ph . Eur	2 2 3 . 7 5
クロスカルメロースナトリウム	6 . 0
トウモロコシデンプン	1 5 . 0
ポリビニルピロリドン (5 % w / v ペースト)	2 . 2 5
ステアリン酸マグネシウム	3 . 0

【0068】

錠剤 III	m g / 錠剤
化合物	1 . 0
ラクトース Ph . Eur	9 3 . 2 5
クロスカルメロースナトリウム	4 . 0
トウモロコシデンプンペースト (5 % w / v ペースト)	0 . 7 5
ステアリン酸マグネシウム	1 . 0

【0069】

カプセル	m g / カプセル
化合物	1 0
ラクトース Ph . Eur	4 8 8 . 5
マグネシウム	1 . 5

【0070】

直腸用途のための剤形は溶液若しくは懸濁液であることができ、或いは中性脂肪塩基との混合物中に活性物質を含む座薬、又は植物油若しくはパラフィン油との混合物中に活性物質を含むゼラチン直腸カプセルの形態で調製することができる。経口用途のための液体製剤は、シロップ又は懸濁液、例えば、本明細書に記載の活性物質を約 0 . 2 重量 % ~ 約 2 0 重量 % 含み、残りが糖並びにエタノール、水、グリセロール及びプロピレングリコールの混合物である溶液の形態であってもよい。場合により、その様な液体製剤は、着色剤

10

20

30

40

50

、芳香剤、サッカリン及び増粘剤としてカルボキシメチルセルロース又は当業者に公知のその他の賦形剤を含んでもよい。

【0071】

注射による非経口用途のための溶液は、活性物質の水溶性の薬剤として許容される塩の水溶液で、好ましくは、0.5重量%～約10重量%の濃度で調製することができる。これらの溶液は、安定化剤及び／又は緩衝剤を含有してもよく、種々の剤形アンプルで便利に提供されてもよい。治療を受ける患者への使用及び投与は、当業者には容易に明らかである。

【0072】

鼻腔内投与又は吸入による投与に対しては、本発明の化合物は、溶液、乾燥粉末又は懸濁液の形態で送達されてもよい。投与は、適当な推進薬、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又はその他の適当なガスの使用を伴い、患者によって圧搾若しくは注入されるポンプ噴霧容器により又は加圧容器若しくは噴霧器からのエアロゾル噴霧提供により行われてもよい。本発明の化合物は、乾燥粉末吸入器により、担体物質（例えば、糖類）と組合せた微細粉末として又は微小球として投与されてもよい。吸入器、ポンプ噴霧又はエアロゾル噴霧は、単独又は複数投与量であってもよい。

【0073】

投薬量は、活性化合物の一定量を送達するバルブにより調節されてもよい。

【0074】

本発明の化合物は、調節放出調剤で投与されてもよい。この化合物は、必要な期間一定の薬理学的活性を維持するために必要される速度で放出される。その様な剤形は、予め決められた期間中に体への薬剤の供給を提供し、従って、通常の非調節調剤よりも長期間にわたり治療範囲で薬剤水準を維持する。化合物は、活性化合物の放出が目標とされる調節放出調剤に調剤されてもよい。例えば、化合物の放出は、調剤のpH感応性により消化器系の特定の領域に限定されてもよい。その様な調剤は当業者には良く知られている。

【0075】

障害及び治療を受ける患者並びに投与の経路により、組成物は投与量を変えて投与されてもよい。投与は、吸収性に対する潜在力及び頻度並びに投与経路の関係にも依存する。その様な投与量は、日に1回、2回又は3回或いはそれ以上で投与されてもよい。本発明の化合物は、治療を受ける対象の体重、性別及び状態、治療される疾患状態並びに選択される投与の特定の経路により必要に応じて変動が生じるが、1日当たり体重1kg当たり0.01mg～500mgの投与量範囲で対象に投与することができる。然しながら、1日当たり体重1kg当たり0.1mg～10mgの範囲である投薬量水準での単独又は分割投薬量が、疾患の治療のためのヒトにおいて最も好ましく使用される。或いは、投薬量水準は、0.1nM～10μMの化合物の血清濃度が得られる様なものである。

【0076】

本発明は以下の実施例で更に例示されるが、これらは本発明の範囲を決して限定しようとするものではない。

【実施例】

【0077】

(実施例1)

4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン

イソプロピルアルコール(20m1)中の、4-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(0.75g、3.8ミリモル)、炭素担持のパラジウム(0.21g)及びフマル酸(0.75m1)の混合物を、50psiで15時間、水素下で水素化した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を蒸発乾固した。水性炭酸ナトリウム(10%、50m1)及び酢酸エチル(50m1)を添加し、この相を分離した。水性相を酢酸エチルで抽出し(2×50m1)、一緒にした有機相を乾燥し(MgSO₄)、減圧下で蒸発させて純粋生成物を得た(0.39g、52%)。

10

20

30

40

50

このアミンを塩酸塩に転換し、エタノール／ジエチルエーテルから再結晶化した：融点 256～258。MS m/z (相対強度、70 eV) 197 (M+、bp)、196 (51)、140 (23)、127 (22)、56 (33)。

【0078】

(実施例2)

4-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル]ピペリジン
メタノール (10 ml) 中の、4-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル]ピペリジン (0.34 g、1.52 ミリモル)、酸化白金 (0.02 g) 及び塩酸 (0.1 ml、濃塩酸) の混合物を、50 psi で 15 時間、水素下で水素化した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を蒸発乾固した。水性炭酸ナトリウム (10%、50 ml) を添加し、水性相を酢酸エチルで抽出し (3 × 30 ml)、一緒にした有機相を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、蒸発乾固した。収量：0.35 g。MS m/z (相対強度、70 eV) 229 (M+、bp)、228 (64)、172 (12)、133 (9)、56 (32)。

【0079】

(実施例3)

4-(3,5-ジフルオロフェニル)ピペリジン
実施例2による調製：4-(3,5-ジフルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (1.82 g、9.33 ミリモル)、酸化白金 (0.4 g)、塩酸 (0.1 ml、濃塩酸)、メタノール (20 ml)。フラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール 1:1) による精製で、0.85 g (46%) の標記化合物を得た。このアミンをフマル酸塩に転換し、エタノール／ジイソプロピルエーテルから再結晶化した：融点 178。MS m/z (相対強度、70 eV) 197 (M+、87)、196 (46)、140 (20)、127 (28)、56 (bp)。

【0080】

(実施例4)

4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン
エタノール (30 ml) 中の、4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (7.5 g、38.4 ミリモル) 及び炭素担持のパラジウム (1.36 g) の混合物を、50 psi で 15 時間、水素下で水素化した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を濃縮し、蒸発乾固して、4.86 g の粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール 1:1) による精製で、標記化合物を得た (2.3 g、30%)。このアミンを塩酸塩に転換し、エタノール／ジエチルエーテルから再結晶化した：融点 255～256。MS m/z (相対強度、70 eV) 197 (M+、72)、196 (39)、140 (22)、127 (23)、56 (bp)。

【0081】

(実施例5)

4-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン
実施例4による調製：エタノール (15 ml) 中の 4-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (0.4 g、1.63 ミリモル)、炭素担持のパラジウム (0.3 g)。収量：0.078 g (19%)。このアミンを塩酸塩に転換し、エタノール／ジエチルエーテルから再結晶化した：融点 195～196。MS m/z (相対強度、70 eV) 247 (M+、30)、246 (20)、190 (10)、169 (8)、56 (bp)。

【0082】

(実施例6)

4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペリジン
実施例2による調製：4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (3.9 g、17.1 ミリモル)、酸化白金 (0.2 g)、塩酸 (0.1 m

1、濃塩酸)、メタノール(50ml)。収量:0.82g(21%)の標記化合物。このアミンを塩酸塩に転換し、エタノール/ジイソプロピルエーテルから再結晶化した:融点170。MS m/z(相対強度、70eV)231(64)、230(M+、46)、2229(bp)、228(53)、56(93)。

【0083】

(実施例7)

2-フルオロ-5-ピペリジン-4-イルベンゾニトリル

乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)中の2-フルオロ-5-ピペリジン-4-イルベンズアミド(0.30g、1.35ミリモル)の溶液に、新たに蒸留した三塩化ホスホリル(0.31ml、3.37ミリモル)を添加し、反応混合物を80で1時間攪拌した。溶液を氷上に注ぎ、水性炭酸ナトリウム(10%、50ml)の添加で塩基性とした。酢酸エチル(50ml)を添加し、相を分離した。水性相を酢酸エチルで抽出し(2×50ml)、一緒にした有機相を減圧下で蒸発させて油を得た。粗生成物を無水エタノール(10ml)及び3N塩酸(10ml)の混合物に溶解し、2時間還流した。エタノールを蒸発させ、得られた水性混合物を、水性炭酸ナトリウム(10%、50ml)の添加で塩基性とした。塩化メチレンでの抽出(2×50ml)及び減圧下での蒸発で、純粋生成物を得た。収量:0.073g(27%)。このアミンを塩酸塩に転換し、エタノール/ジエチルエーテルから再結晶化した。MS m/z(相対強度、70eV)204(M+、bp)、203(74)、205(22)、198(17)、56(65)。

【0084】

(実施例8)

2-クロロ-5-ピペリジン-4-イルベンゾニトリル

5-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-クロロベンゾニトリル(0.12g、0.38ミリモル)を乾燥1,2-ジクロロエタン(10ml)に溶解し、-クロロエチルクロロホルメート(0.041ml、0.38ミリモル)を添加した。得られた混合物を2時間還流し、溶剤を蒸発させた。粗生成物をメタノール(20ml)に溶解し、混合物を45分間還流した。溶剤を蒸発させ、粗生成物を逆相分離用HPLCで精製した。収量:0.035g(42%)。このアミンを塩酸塩に転換し、エタノール/ジエチルエーテルから再結晶化した。MS m/z(相対強度、70eV)222(33)、221(M+、38)、220(bp)、219(79)、56(80)。

【0085】

(実施例9)

4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピペリジン

実施例2による調製:4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(0.41g、1.94ミリモル)、酸化白金(0.02g)、塩酸(0.1ml、濃塩酸)、メタノール(20ml)。収量:0.21g(50%)の標記化合物。このアミンをシュウ酸塩に転換し、エタノール/ジエチルエーテルから再結晶化した:融点147。MS m/z(相対強度、70eV)215(32)、214(M+、29)、213(bp)、212(55)、56(84)。

【0086】

(実施例10)

4-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)ピペリジン

実施例2による調製:4-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(1.5g、7.08ミリモル)、酸化白金(0.4g)、塩酸(0.1ml、濃塩酸)、メタノール(20ml)。収量:1.05g(69%)の標記化合物。このアミンを塩酸塩に転換し、エタノール/ジイソプロピルエーテルから再結晶化した:融点243。MS m/z(相対強度、70eV)214(M+、27)、213(74)、212(56)、178(bp)、143(22)。

【0087】

(実施例11)

10

20

30

40

50

4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - メチルピペリジン
 4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピペリジン (0 . 6 4 5 g 、 3 . 2 7 ミリモル) 、 フマル酸 (9 . 5 m l) 及びホルムアルデヒド (8 . 5 m l 、 4 0 % 分散体) の混合物を 1 0 0 ° で 2 0 時間攪拌した。混合物を周囲温度まで冷却し、水 (1 0 0 m l) を添加し、水性相をジエチルエーテル (5 0 m l) で洗浄し、炭酸ナトリウムの飽和溶液で塩基性とし、酢酸エチル (3 × 1 0 0 m l) で抽出した。一緒にした有機相を乾燥し (M g S O 4) 、濾過し、蒸発乾固した。油性残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / メタノール 1 : 1) により精製し、標記化合物を得た (0 . 4 8 g 、 6 9 %) 。このアミンを塩酸塩に転換し、エタノール / ジイソプロピルエーテルから再結晶化した。融点 1 9 8 ° 。 M S m / z (相対強度、 7 0 e V) 2 1 1 (M + 、 7 3) 、 2 1 0 (b p) 、 1 2 7 (1 1) 、 9 7 (1 1) 、 7 0 (1 8) 。

【 0 0 8 8 】

(実施例 1 2)

4 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペリジン

実施例 2 による調製： 4 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン (0 . 5 g 、 1 . 9 1 ミリモル) 、酸化白金 (0 . 0 2 g) 、塩酸 (0 . 1 m l 、濃塩酸) 、メタノール (2 0 m l) 。収量： 0 . 3 3 g (6 5 %) の標記化合物。 M S m / z (相対強度、 7 0 e V) 2 6 5 (2 4) 、 2 6 4 (M + 、 2 7) 、 2 6 3 (M + 、 7 5) 、 2 6 2 (4 8) 、 5 6 (b p) 。

【 0 0 8 9 】

(実施例 1 3)

4 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ピペリジン

メタノール (4 0 m l) 中の、 4 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ピリジン (1 . 1 6 g 、 5 . 5 9 ミリモル) 及び酸化白金 (0 . 1 g) の混合物を、 5 0 p s i で 4 8 時間、水素下で水素化した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を蒸発乾固した。粗生成物を逆相分離用 H P L C で精製した。収量： 0 . 5 g (4 2 %) 。 M S m / z (相対強度、 7 0 e V) 2 1 4 (2 9) 、 2 1 3 (M + 、 7 5) 、 2 1 2 (6 2) 、 1 7 8 (b p) 、 5 6 (9 9) 。

【 0 0 9 0 】

以下の調製は上記実施例の合成で使用される。

【 0 0 9 1 】

調製 1 :

t - ブチル 4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート

乾燥ジエチルエーテル (7 0 m l) 中の 1 - プロモ - 2 , 4 - ジフルオロベンゼン (5 . 0 g 、 2 5 . 9 ミリモル) の溶液に、窒素下で、 - 7 8 ° で、ヘキシリリチウム (ヘキサン中の 2 . 3 M 、 1 1 . 2 m l 、 2 5 . 9 ミリモル) を滴状添加した。混合物を 1 時間攪拌し、その後、乾燥ジエチルエーテル (5 0 m l) 中の 4 - b o c - 1 - ピペリドン (5 . 1 g 、 2 5 . 9 ミリモル) の溶液を滴状添加した。得られた混合物を、 - 7 8 ° で 3 0 分間攪拌し、次いで、周囲温度まで持っていった。水 (1 0 0 m l) を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した (3 × 1 0 0 m l) 。一緒にした有機相を乾燥し (M g S O 4) 、濾過し、蒸発乾固した。油性残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / イソオクタン、 1 : 1) により精製し、標記化合物を得た (4 . 3 g) 。 M S m / z (相対強度、 7 0 e V) 3 1 3 (M + 、 4) 、 2 3 9 (9 0) 、 1 9 5 (3 4) 、 1 4 1 (3 1) 、 5 7 (b p) 。

【 0 0 9 2 】

調製 2 :

4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン

トルエン (1 0 0 m l) 中の t - ブチル - 4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート (4 . 3 2 g 、 1 3 . 8 ミリモル) の溶液

10

20

30

40

50

に、硫酸(18M、0.95ml、17.1ミリモル)を添加し、混合物を、ディーンスターク水分離器下で2時間還流した。混合物を氷上に注ぎ、水性水酸化ナトリウム(15%)で塩基性にした。混合物を酢酸エチルで抽出し(3×50ml)、一緒にした有機相を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、蒸発乾固して、粗生成物(2.16g)を得た。MS m/z(相対強度、70eV) 195(M+、bp)、194(41)、165(21)、151(24)、127(47)。

【0093】

調製3：

4-ブロモ-2-(ジフルオロメチル)-1-フルオロベンゼン
5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド(2.0g、9.85ミリモル)及びジエチルアミノ三フッ化硫黄(2.2ml)を、周囲温度で1時間攪拌した。塩化メチレン(100ml)を添加し、溶液を0℃に冷却した。水性重炭酸ナトリウム(10%、50ml)をゆっくりと添加し、相を分離した。有機相を水(50ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、蒸発乾固して粗生成物を得た(1.79g)。MS m/z(相対強度、70eV) 226(M+、98)、224(M+、bp)、207(17)、145(79)、125(22)。

【0094】

調製4：

4-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル]ピリジン
トルエン/エタノール(1:1、20ml)中の、4-ブロモ-2-(ジフルオロメチル)-1-フルオロベンゼン(0.5g、2.24ミリモル)、1-ピリジル-4-ボロン酸(0.33g、2.69ミリモル)及び炭酸ナトリウム(0.64g、5.6ミリモル)の混合物に、窒素下で、パラジウムテトラキス(0.13g、5モル%)を添加した。混合物を還流で16時間加熱し、周囲温度まで冷却し、水(50ml)及び酢酸エチル(100ml)で希釈した。有機層を分離し、水性相を酢酸エチルで抽出した(2×50ml)。一緒にした有機相を蒸発乾固し、水性塩酸(10%、50ml)に溶解した。溶液をジエチルエーテルで洗浄し(2×40ml)、水性水酸化ナトリウム(2M)で塩基性にし、酢酸エチルで抽出した(2×50ml)。一緒にした有機相を乾燥し(MgSO₄)、蒸発乾固して粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/イソオクタン 2:1)による精製で標記化合物を得た(0.34g)。MS m/z(相対強度、70eV) 223(M+、bp)、222(12)、204(7)、172(12)、145(8)。

【0095】

調製5：

t-ブチル4-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート

調製1による調製：1-ブロモ-3,5-ジフルオロベンゼン(7.0g、36.2ミリモル)、n-ブチルリチウム(ヘキサン中の2.5M、18.7ml、36.2ミリモル)、4-booc-1-ピペリドン(7.9g、39.8ミリモル)、テトラヒドロフラン(150ml)。収量：10.6g。MS m/z(相対強度、70eV) 313(M⁺、2)、239(40)、195(16)、141(18)、57(bp)。

【0096】

調製6：

4-(3,5-ジフルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン
トリフルオロ酢酸(30ml)中のt-ブチル4-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート(7.8g、24.9ミリモル)の溶液を、還流で20時間加熱した。混合物を氷上に注ぎ、水性水酸化ナトリウム(10M)で塩基性にした。混合物を酢酸エチルで抽出し(3×100ml)、一緒にした有機相を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、蒸発乾固して、標記化合物を得た(7.6g)。MS m/z(相対強度、70eV) 195(M+、53)、138(45)、136(bp)

10

20

30

40

50

、 1 2 7 (7 8) 、 5 7 (7 6) 。

【 0 0 9 7 】

調製 7 :

t - ブチル 4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート

調製 1 による調製 : 1 - プロモ - 3 , 4 - ジフルオロベンゼン (7 . 0 g 、 3 6 . 2 ミリモル) 、 テトラヒドロフラン (1 0 0 m l) 、 n - ブチルリチウム (ヘキサン中の 2 . 5 M 、 1 8 . 7 m l 、 3 6 . 2 ミリモル) 、 4 - b o c - 1 - ピペリドン (7 . 9 g 、 3 9 . 8 ミリモル) 。 収量 : 8 . 7 g 。 M S m / z (相対強度、 7 0 e V) 3 1 3 (M + 、 2) 、 2 3 9 (2 8) 、 1 9 5 (1 4) 、 1 4 1 (1 3) 、 5 7 (b p) 。

10

【 0 0 9 8 】

調製 8 :

4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン

調製 6 による調製 : t - ブチル 4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート (8 . 7 g 、 2 7 . 8 ミリモル) 、 トリフルオロ酢酸 (4 0 m l) 。 収量 : 7 . 5 g 。 M S m / z (相対強度、 7 0 e V) 1 9 5 (M + 、 5 3) 、 1 3 8 (4 5) 、 1 3 6 (b p) 、 1 2 7 (7 8) 、 5 7 (7 6) 。

【 0 0 9 9 】

調製 9 :

t - ブチル - 4 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート

20

調製 5 による調製 : 4 - プロモ - 1 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (5 . 0 g 、 2 0 . 5 ミリモル) 、 テトラヒドロフラン (1 0 0 m l) 、 n - ブチルリチウム (ヘキサン中の 2 . 5 M 、 8 . 2 m l 、 2 0 . 5 ミリモル) 、 4 - b o c - 1 - ピペリドン (4 . 9 g 、 2 4 . 6 ミリモル) 。 収量 : 5 . 0 5 g 。 M S m / z (相対強度、 7 0 e V) 3 6 3 (M + 、 2) 、 2 9 0 (1 7) 、 2 8 9 (1 8) 、 1 9 1 (9) 、 5 7 (b p) 。

【 0 1 0 0 】

調製 1 0 :

4 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン

30

調製 6 による調製 : t - ブチル - 4 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート (4 . 2 5 g 、 1 1 . 7 ミリモル) 、 トリフルオロ酢酸 (4 0 m l) 。 収量 : 1 . 2 8 g 。 M S m / z (相対強度、 7 0 e V) 2 6 3 (M + 、 9) 、 2 4 5 (5 9) 、 2 4 4 (2 9) 、 1 6 3 (2 0) 、 5 6 (b p) 。

【 0 1 0 1 】

調製 1 1 :

t - ブチル 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート

40

乾燥ジエチルエーテル (5 m l) 中の、 ヨウ素で活性化されたマグネシウム削り屑 (0 . 5 9 g 、 2 4 . 3 ミリモル) の混合物に、 窒素下で、 乾燥ジエチルエーテル (2 0 m l) 中の 4 - プロモ - 1 , 2 - ジクロロベンゼン (5 . 0 g 、 2 2 . 1 ミリモル) の溶液を滴状添加した。 混合物を還流で 0 . 5 時間加熱し、 その後、 乾燥ジエチルエーテル (2 0 m l) 中の 4 - B o c - 1 - ピペリドン (4 . 4 g 、 2 2 . 1 ミリモル) の溶液を滴状添加した。 反応混合物を 4 5 分間攪拌後、 飽和水性塩化アンモニウム (1 0 0 m l) を添加した。 残渣を酢酸エチルで抽出し (3 × 5 0 m l) 、 一緒にした有機相を乾燥し (M g S O 4) 、 濾過し、 蒸発乾固した。 油性残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (イソオクタン / 酢酸エチル、 1 : 1) により精製し、 標記化合物を得た (5 . 1 g) 。 M S m / z (相対強度、 7 0 e V) 3 4 6 (M + 、 1) 、 2 4 5 (4 2) 、 2 2 9 (6 4) 、

50

227 (b p)、226 (51)。

【0102】

調製12：

4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン

調製6による調製：t - ブチル4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - ヒドロキシペリジン - 1 - カルボキシレート (5 . 1 g 、 14 . 7 ミリモル) 、トリフルオロ酢酸 (10 ml)。収量：4 . 0 g。MS m / z (相対強度、70 eV) 229 (65)、228 (M+、53)、227 (b p)、226 (68)、163 (56)。

【0103】

調製13：

5 - プロモ - 2 - フルオロベンズアミド

塩化メチレン (20 ml) 中の 5 - プロモ - 2 - フルオロ安息香酸 (1 . 0 g 、 4 . 56 ミリモル) の溶液に、塩化チオニル (2 ml 、 27 . 3 ミリモル) を添加した。反応混合物を 55 度で 2 時間攪拌し、溶剤を蒸発させた。粗生成物を塩化メチレン (20 ml) に溶解し、水性水酸化アンモニウム (5 ml 、 32 %) で急冷した。更に 1 時間攪拌後、水 (100 ml) を添加し、有機相を集めめた。水性相を塩化メチレン (50 ml) で抽出し、一緒にした有機相を乾燥し (MgSO₄) 、濾過し、蒸発乾固した。収量：0 . 68 g。MS m / z (相対強度、70 eV) 218 (M+、73)、217 (75)、201 (b p)、175 (31)、94 (64)。

【0104】

調製14：

2 - フルオロ - 5 - ピリジン - 4 - イルベンズアミド

トルエン / エタノール (1 : 1 、 30 ml) 中の、5 - プロモ - 2 - フルオロベンズアミド (0 . 68 g 、 3 . 11 ミリモル) 、 1 - ピリジル - 4 - ボロン酸 (0 . 46 g 、 3 . 73 ミリモル) 及び炭酸ナトリウム (0 . 92 g 、 8 . 7 ミリモル) の混合物に、窒素下で、パラジウムテトラキス (0 . 18 g 、 5 モル %) を添加した。混合物を還流で 15 時間加熱し、周囲温度まで冷却し、水 (50 ml) 及び酢酸エチル (100 ml) で希釈した。有機層を分離し、水性相を酢酸エチルで抽出した (2 × 50 ml) 。一緒にした有機相を蒸発乾固し、水性塩酸 (10 % 、 50 ml) に溶解した。溶液をジエチルエーテルで洗浄し (2 × 40 ml) 、水性水酸化ナトリウム (2 M) で塩基性にし、酢酸エチルで抽出した (2 × 50 ml) 。一緒にした有機相を乾燥し (MgSO₄) 、蒸発乾固して標記化合物 (0 . 58 g) を得た。MS m / z (相対強度、70 eV) 216 (M+、79)、201 (14)、200 (b p)、172 (22)、125 (13)。

【0105】

調製15：

2 - フルオロ - 5 - ピペリジン - 4 - イルベンズアミド

メタノール (20 ml) 中の 2 - フルオロ - 5 - ピリジン - 4 - イルベンズアミド (0 . 58 g 、 2 . 7 ミリモル) の溶液に、酸化白金 (0 . 02 g) 及び塩酸 (0 . 1 ml 、濃塩酸) を添加し、反応混合物を、50 psi で 15 時間、水素下で水素化した。セライトのパッドを通しての濾過及び濾液の蒸発で、塩酸塩として 0 . 48 g の粗生成物を得た。粗生成物を逆相分離用 HPLC で精製し、標記化合物を得た (0 . 30 g)。MS m / z (相対強度、70 eV) 223 (45)、222 (M+、b p)、221 (74)、149 (32)、57 (87)。

【0106】

調製16：

5 - プロモ - 2 - クロロベンズアミド

調製13による調製：5 - プロモ - 2 - クロロ安息香酸 (4 . 0 g 、 17 . 0 ミリモル) 、塩化メチレン (100 ml) 、塩化チオニル (6 ml 、 81 . 9 ミリモル) 、水酸化アンモニウム (20 ml 、 32 %)。収量：3 . 2 g。MS m / z (相対強度、70 eV) 235 (M+、50)、233 (M+、39)、219 (b p)、217 (78)、

10

20

30

40

50

75(38)。

【0107】

調製17：

2-クロロ-5-ピリジン-4-イルベンズアミド

調製14による調製：5-ブロモ-2-クロロベンズアミド(3.2g、13.6ミリモル)、1-ピリジル-4-ボロン酸(2.01g、16.4ミリモル)、炭酸ナトリウム(3.62g、34.2ミリモル)、パラジウムテトラキス(0.79g、5モル%)、トルエン/エタノール(1:1、50ml)。収量(1.6g)。MS m/z(相対強度、70eV) 234(M+、25)、232(M+、74)、218(33)、216(bp)、153(19)。

10

【0108】

調製18：

2-クロロ-5-ピペリジン-4-イルベンズアミド

調製15による調製：2-クロロ-5-ピリジン-4-イルベンズアミド(1.58g、6.8ミリモル)、酸化白金(0.08g)、塩酸(0.1ml、濃塩酸)、メタノール(20ml)。収量：0.90g。

【0109】

調製19：

5-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-クロロベンズアミド

アセトニトリル(20ml)中の2-クロロ-5-ピペリジン-4-イルベンズアミド(0.66g、2.76ミリモル)の溶液に、炭酸カリウム(0.53g、3.86ミリモル)及び臭化ベンジル(0.328ml、2.76ミリモル)を添加し、混合物を6時間攪拌した。水(50ml)を添加し、水性残渣を酢酸エチルで抽出し(3×50ml)、一緒にした有機相を乾燥し、濃縮して標記化合物(0.25g)を得た。MS m/z(相対強度、70eV) 329(M+、16)、328(26)、327(34)、207(30)、91(bp)。

20

【0110】

調製20：

5-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-クロロベンゾニトリル

実施例7による調製：5-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-クロロベンズアミド(0.25g、0.76ミリモル)、乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)、三塩化ホスホリル(0.17ml、1.9ミリモル)。収量：0.12g。MS m/z(相対強度、70eV) 311(M+、15)、310(34)、309(28)、219(29)、91(bp)。

30

【0111】

調製21：

ベンジル4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシペリジン-1-カルボキシレート

調製1による調製：4-ブロモ-2-クロロ-1-フルオロベンゼン(7.5g、35.9ミリモル)、ジエチルエーテル(100ml)、n-ブチルリチウム(ヘキサン中の2.5M、9.6ml、23.9ミリモル)、4-cbz-1-ピペリドン(6.1g、26.3ミリモル)。収量：5.7g。MS m/z(相対強度、70eV) 363(M+、1)、241(6)、157(5)、92(9)、91(bp)。

40

【0112】

調製22：

4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

調製6による調製：ベンジル4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシペリジン-1-カルボキシレート(5.7g、15.7ミリモル)、トリフルオロ酢酸(25ml)。収量：1.05g。MS m/z(相対強度、70eV) 211(M+、bp)、210(63)、147(66)、146(39)、82(37)。

50

【0113】

調製23：

t - ブチル4 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート

調製1による調製：1 - プロモ - 3 - クロロ - 5 - フルオロベンゼン(7.5g、35.9ミリモル)、テトラヒドロフラン(100ml)、n - ブチルリチウム(ヘキサン中の2.5M、20ml、40ミリモル)、4 - b o c - 1 - ピペリドン(7.8g、39.5ミリモル)。収量：8.75g。MS m/z (相対強度、70eV) 329 (M+、2)、255 (32)、211 (12)、157 (14)、57 (bp)。

【0114】

10 調製24：

4 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン

調製6による調製：t - ブチル4 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート(8.7g、26.4ミリモル)、トリフルオロ酢酸(40ml)。収量：6.2g。MS m/z (相対強度、70eV) 211 (M+、bp)、210 (39)、147 (77)、146 (55)、82 (44)。

【0115】

調製25：

t - ブチル4 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート

調製11による調製：マグネシウム削り屑(0.29g、7.7ミリモル)、4 - プロモ - 1 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゼン(2.0g、7.7ミリモル)、4 - B o c - 1 - ピペリドン(1.53g、7.7ミリモル)、ジエチルエーテル(40ml)。収量：1.6g。MS m/z (相対強度、70eV) 379 (M+、1)、261 (4)、207 (3)、57 (bp)、56 (21)。

【0116】

調製26：

4 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン

調製6による調製：t - ブチル4 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート(1.0g、2.64ミリモル)、トリフルオロ酢酸(10ml)。収量：0.5g。MS m/z (相対強度、70eV) 263 (33)、262 (29)、261 (M+、bp)、260 (67)、257 (46)。

【0117】

調製27：

4 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)ピリジン

トルエン / エタノール(1 : 1、60ml)中の、1 - プロモ - 2 - クロロ - 4 - フルオロベンゼン(2.0g、9.5ミリモル)、1 - ピリジル - 4 - ボロン酸(1.3g、10.5ミリモル)、炭酸ナトリウム(2.0g、23.9ミリモル)及びトリフェニルホスフィン(0.5g、1.9ミリモル)の混合物に、窒素下で、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.22g、2.5モル%)を添加した。混合物を還流で48時間加熱し、周囲温度まで冷却し、水(50ml)及び酢酸エチル(100ml)で希釈した。有機層を分離し、水性相を酢酸エチルで抽出した(2 × 50ml)。一緒にした有機相を蒸発乾固し、水性塩酸(10%、50ml)に溶解した。溶液をジエチルエーテルで洗浄し(2 × 40ml)、水性水酸化ナトリウム(2M)で塩基性にし、酢酸エチルで抽出した(2 × 50ml)。一緒にした有機相を乾燥し(MgSO₄)、蒸発乾固して標記化合物(1.16g)を得た。MS m/z (相対強度、70eV) 209 (33)、207 (M+、bp)、208 (14)、172 (24)、145 (16)。

【0118】

10

20

30

40

50

以下のテストは、本発明による化合物の評価のために使用された。

【0119】

(in vivo) テスト：神経化学

体重 220 ~ 320 g の雄の Sprague - Dawley ラットを、実験全体を通して使用する。テスト物質の投与後 60 分で、ラットの首を切断する。切断後直ちに脳を頭蓋から取り出し、氷の入ったガラスペトリボールに置く。辺縁系（側坐核 - コア及び殻の両方、嗅結節及び腹側淡蒼球の最大部分を含む）を、2つの薄い角度の付いたピンセットを使用して解剖し、直ちにドライアイス（二酸化炭素、-78 °C）上の箔上に置く。次いで、線条体及び皮質を解剖し、又、ドライアイス上に置く。頭部切断から最後の組織が解剖されるまでの時間は 4 ~ 6 分で変動する。組織を、コンピュータに接続した Sartorius BP 3105 を使用して計量し、標識を付けた錫箔に包み、次いで、-80 °C の冷凍庫に保管する。神経化学分析の時まで凍結組織を保持するために最大の注意を払う。各脳部分を、モノアミンのその含有量及びこれらの代謝産物に関して順次分析する。

10

【0120】

モノアミン伝達物質（NE（ノルエピネフリン）、DA（ドーパミン）、5-HT（セロトニン））並びにこれらのアミン（NM（ノルメタネフリン（normethaneephrine））、3-MT（3-メトキシチラミン））及び酸（DOPAC（3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸）、5-HIAA（5-ヒドロキシインドール酢酸）、HVA（ホモバニリン酸））代謝産物は、HPLC 分離及び電気化学検出により脳組織ホモジェネートで定量化される。

20

【0121】

分析方法は、アミン又は酸専用の 2 つのクロマトグラフ分離を基にする。2 つのクロマトグラフ系は、2 つの系での同時注射のために 10 - ポートバルブ及び 2 つのサンプルループを有する共通の自動注射器を共有する。両方の系は、逆相カラム（Luna C18 (2)、dp 3 μm、50 * 2 mm、i.d.、Phenomenex）を備え、電気化学検出は、ガラス質カーボン電極（MF-1000、Bioanalytical Systems、Inc.）で 2 つの電位で行われる。カラム流出液は、検出セルに対して又は廃棄物出口に対して T - 接続を経由して通過する。これは、廃棄物又は検出器出口を遮る 2 つのソレノイドバルブで行われる。クロマトグラフの前方が検出器に到達することを妨げることにより、良好な検出条件が達成される。酸系に対する水性移動相（0.4 ml / 分）は、クエン酸 14 mM、クエン酸ナトリウム 10 mM、MeOH 15% (v/v) 及び 0.1 mM の EDTA を含む。Ag/AgCl 参照に関わる検出電位は 0.45 及び 0.60 V である。アミン系に対する水性イオン対移動相（0.5 ml / 分）は、クエン酸 5 mM、クエン酸ナトリウム 10 mM、MeOH 9% (v/v)、MeCN 10.5% (v/v)、デカンスルホン酸 0.45 mM、及び 0.1 mM の EDTA を含む。Ag/AgCl 参照に関わる検出電位は 0.45 及び 0.65 V である。

30

【0122】

(in vivo) テスト：微小透析

体重 220 ~ 320 g の雄の Sprague - Dawley ラットを、実験全体を通して使用した。実験前に、動物は、各籠に 5 匹の動物で、水及び餌を自由に与えてグループ飼育した。動物は、到着後、外科手術及び実験での使用前の少なくとも一週間飼育した。各ラットは、微小透析に一度だけ使用した。

40

【0123】

本発明者らは、I - 曲面プローブ（Santiago and Westerink 1990 年）の修正方式（Waters、Lofberg et al. 1994 年）を使用する。本発明者らが使用する透析膜は、AN69 ポリアクリロニトリル / ナトリウムメタリルスルホネートコポリマー（HOSPAL；o.d. / i.d. 310 / 220 μm；Gambrø、Lund、Sweden）である。背部線条体では、本発明者らは、透析膜の露出長さ 3 mm を有するプローブを使用し、前頭前皮質では、相当する長さは 2.5 mm である。ラットを、Kopf 定位固定装置に載せてイソフルレン吸入麻酔下で

50

手術した。座標を、(Paxinos and Watson 1986年)により、ブレグマに関して計算した；背部線条体 AP + 1、ML ± 2.6、DV - 6.3；前頭前皮質、AP + 3.2、8°ML ± 1.2、DV - 4.0。透析プローブを、定位固定手引きの下でキザギザの孔の中に配置し、ホスファチン(phosphatine)歯科用セメントで固定化した。

【0124】

ラットを、透析試験前の48時間、籠で個々に飼育して、それらを外科手術から回復させ、次の実験中の麻酔剤との薬剤相互作用の危険を最小限に抑えた。この期間中、ラットは、自由に餌及び水を与えられた。実験当日にラットをスイベルを介して微小灌流ポンプに接続し、その制限内で自由に動くことのできる籠の中に入れた。灌流媒体は、(Moghaddam and Bunney 1989年)による、ミリモル/1で、NaCl; 140、CaCl₂; 1.2、KCl; 3.0、MgCl₂; 1.0及びアスコルビン酸; 0.04を含むリンガー溶液であった。ポンプは、2 μl/分の灌流速度に設定し、40 μlのサンプルを20分毎に収集した。

10

【0125】

各サンプルの30 μlをクロマトグラフに注入した。連続して載置された2つのサンプルループ(2 μl及び20 μl)を有する10-ポート注射器(Valcoc 10W)において、各脳血液透析液サンプルを両方のループに同時に導入する。バルブを注入に切り替えると、20 μlサンプルの主要部分が、ドーパミン(DA)、ノルエピネフリン(NE)、ノルメタネフリン(NM)、3-メトキシチラミン(3-MT)及びセロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン、5-HT)決定のために逆相イオン対系に導入され(大きなループ)、一方、小さな画分(2 μl、小さなループから)は、酸性モノアミン代謝産物の3,4-ジ-ヒドロキシフェニル酢酸(DOPAC)、ホモバニリン酸(HVA)及び5-ヒドロキシインドール酢酸(5-HIAA)のクロマトグラフィーのための逆相カラムに導入される。2つのEC検出器で発生した電流はデジタルデータに転換され、PCのChromelionソフトウェア(Dionex, Sunnyvale, California)を使用して評価される。方法サンプル反転時間は4.5分であったし、2つの平行実験はこの系で同時に正常に分析される。実験後、ラットを灌流ポンプから外し、首を切断した。これらの脳を素早く取り出し、プローブ局在化のその後の検査のためにNeo-fix溶液(Kebo-lab, Sweden)中で固定した。Goteborg, Swedenにある動物倫理委員会は、これらの実験に適用された方法を承認した。

20

【0126】

30

(参考文献)

Moghaddam, B. and B. S. Bunney (1989). "Ionic Composition of Microdialysis Perfusing Solution Alters the Pharmacological Responsiveness and Basal Outflow of Striatal Dopamine. (微小透析灌流溶液のイオン組成物は、線状体ドーパミンの薬理学的応答性及び基底流出を変更する)" J. Neurochem. 53: 652-654.

Paxinos, G. and C. Watson (1986). The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. (定位固定座標標におけるラットの脳) New York, Academic Press.

10

Santiago, M. and B. H. C. Westerink (1990). "Characterization of the *in vivo* release of dopamine as recorded by different types of intracerebral microdialysis probes. (大脳内微小透析プローブの異なるタイプにより記録されたドーパミンの *in vivo* 放出の特徴)" Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 342: 407-414.

Waters, N., L. Lofberg, S. Haadsma-Svensson, K. Svensson, C. Sonesson and A. Carlsson (1994). "Differential effects of dopamine D₂ and D₃ receptor antagonists in regard to dopamine release, *in vivo* receptor displacement and behaviour. (ドーパミン放出に関するドーパミンD₂及びD₃レセプター拮抗薬の差異効果、*in vivo* レセプター置換及び挙動)" J Neural Transm Gen Sect 98(1): 39-55.

20

【図面の簡単な説明】

【0 1 2 7】

【図 1】4 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 - プロピル - ピペリジン (WO 01 / 46146 の実施例 9) 50 μmol / kg 皮下注射 線条体アミン。4 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 - プロピル - ピペリジンは、0 時点で注射 (皮下注射) される。グラフで表される値は、基線値に対する対照の割合を表示する。微小透析は、覚醒し、自由に動き回るラットで行った。ドーパミン = DA ; ノルエピネフリン = NA ; セロトニン = 5-HT ; エラーバー = SEM (標準誤差)。

30

【図 2】4 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 - プロピル - ピペリジン (WO 01 / 46146 の実施例 9) 50 μmol / kg 皮下注射 前頭前皮質。4 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 - プロピル - ピペリジンは、0 時点で注射 (皮下注射) される。グラフで表される値は、基線値に対する対照の割合を表示する。微小透析は、覚醒し、自由に動き回るラットで行った。ドーパミン = DA ; ノルエピネフリン = NA ; セロトニン = 5-HT ; エラーバー = SEM (標準誤差)。

【図 3】4 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 - エチル - ピペリジン (WO 01 / 46146 で言及されている) 50 μmol / kg 皮下注射 線条体アミン。4 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 - エチル - ピペリジンは、0 時点で注射 (皮下注射) される。グラフで表される値は、基線値に対する対照の割合を表示する。微小透析は、覚醒し、自由に動き回るラットで行った。ドーパミン = DA ; ノルエピネフリン = NA ; セロトニン = 5-HT ; エラーバー = SEM (標準誤差)。

40

【図 4】4 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 - エチル - ピペリジン (WO 01 / 46146 で言及されている) 50 μmol / kg 皮下注射 前頭前皮質。4 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 - エチル - ピペリジンは、0 時点で注射 (皮下注射) される。グラフで表される値は、基線値に対する対照の割合を表示する。微小透析は、覚醒し、自由に動き回るラットで行った。ドーパミン = DA ; ノルエピネフリン = NA ; セロトニン = 5-HT ; エラーバー = SEM (標準誤

50

差)。

【図5】4-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-1-プロピル-ピペリジン(WO01/46146の実施例44)50μmol/kg皮下注射線条体アミン。4-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-1-プロピル-ピペリジンは、0時点(皮下注射)で注射される。グラフで表される値は、基線値に対する対照の割合を表示する。微小透析は、覚醒し、自由に動き回るラットで行った。ドーパミン=DA；ノルエピネフリン=NA；セロトニン=5-HT；エラーバー=SEM(標準誤差)。

【図6】4-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-1-プロピル-ピペリジン(WO01/46146の実施例44)50μmol/kg皮下注射前頭前皮質。4-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-1-プロピル-ピペリジンは、0時点(皮下注射)で注射される。グラフで表される値は、基線値に対する対照の割合を表示する。微小透析法は、覚醒し、自由に動き回るラットで行った。ドーパミン=DA；ノルエピネフリン=NA；セロトニン=5-HT；エラーバー=SEM(標準誤差)。

【図7】4-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-1-エチル-ピペリジン(WO01/46146で言及されている)50μmol/kg皮下注射線条体アミン。4-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-1-プロピル-ピペリジンは、0時点(皮下注射)で注射される。グラフで表される値は、基線値に対する対照の割合を表示する。微小透析は、覚醒し、自由に動き回るラットで行った。ドーパミン=DA；ノルエピネフリン=NA；セロトニン=5-HT；エラーバー=SEM(標準誤差)。

【図8】4-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-1-エチル-ピペリジン(WO01/46146で言及されている)50μmol/kg皮下注射前頭前皮質。4-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-1-エチル-ピペリジンは、0時点(皮下注射)で注射される。グラフで表される値は、基線値に対する対照の割合を表示する。微小透析は、覚醒し、自由に動き回るラットで行った。ドーパミン=DA；ノルエピネフリン=NA；セロトニン=5-HT；エラーバー=SEM(標準誤差)。

【図9】ミルタザピン(レメロン)10mg/kg皮下注射前頭前皮質。レメロンは、0時点(皮下注射)で注射される。グラフで表される値は、基線値に対する対照の割合を表示する。微小透析法は、覚醒し、自由に動き回るラットで行った。ドーパミン=DA；ノルエピネフリン=NA；セロトニン=5-HT；エラーバー=SEM(標準誤差)。

【図10】ミルタザピン(レメロン)10mg/kg皮下注射前頭前皮質。レメロンは、0時点(皮下注射)で注射される。グラフで表される値は、基線値に対する対照の割合を表示する。微小透析は、覚醒し、自由に動き回るラットで行った。ドーパミン=DA；ノルエピネフリン=NA；セロトニン=5-HT；エラーバー=SEM(標準誤差)。

【図11】実施例1 50μmol/kg皮下注射線条体アミン n:1~2。実施例1は、0時点(皮下注射)で注射される。グラフで表される値は、基線値に対する対照の割合を表示する。微小透析は、覚醒し、自由に動き回るラットで行った。ドーパミン=DA；ノルエピネフリン=NA；セロトニン=5-HT；エラーバー=SEM(標準誤差)。

【図12】実施例1 50μmol/kg皮下注射前頭前皮質アミン n:1~2。実施例1は、0時点(皮下注射)で注射される。グラフで表される値は、基線値に対する対照の割合を表示する。微小透析は、覚醒し、自由に動き回るラットで行った。ドーパミン=DA；ノルエピネフリン=NA；セロトニン=5-HT；エラーバー=SEM(標準誤差)。

【図13】実施例3 50μmol/kg皮下注射線条体アミン n:1~2。実施例3は、0時点(皮下注射)で注射される。グラフで表される値は、基線値に対する対照の割合を表示する。微小透析は、覚醒し、自由に動き回るラットで行った。ドーパミン=

10

20

30

40

50

D A ; ノルエピネフリン = N A ; セロトニン = 5 - H T ; エラーバー = S E M (標準誤差)。

【図 14】実施例 3 50 μm o l / k g 皮下注射 前頭前皮質アミン n : 1 ~ 2。実施例 3 は、0 時点で注射(皮下注射)される。グラフで表される値は、基線値に対する対照の割合を表示する。微小透析は、覚醒し、自由に動き回るラットで行った。ドーパミン = D A ; ノルエピネフリン = N A ; セロトニン = 5 - H T ; エラーバー = S E M (標準誤差)。

【図 15】実施例 4 50 μm o l / k g 皮下注射 線条体アミン n : 1 ~ 2。実施例 4 は、0 時点で注射(皮下注射)される。グラフで表される値は、基線値に対する対照の割合を表示する。微小透析は、覚醒し、自由に動き回るラットで行った。ドーパミン = D A ; ノルエピネフリン = N A ; セロトニン = 5 - H T ; エラーバー = S E M (標準誤差)。

【図 16】実施例 4 50 μm o l / k g 皮下注射 前頭前皮質アミン n : 1 ~ 2。実施例 4 は、0 時点で注射(皮下注射)される。グラフで表される値は、基線値に対する対照の割合を表示する。微小透析は、覚醒し、自由に動き回るラットで行った。ドーパミン = D A ; ノルエピネフリン = N A ; セロトニン = 5 - H T ; エラーバー = S E M (標準誤差)。

【図 17】実施例 6 50 μm o l / k g 皮下注射 線条体アミン n : 1 ~ 2。実施例 6 は、0 時点で注射(皮下注射)される。グラフで表される値は、基線値に対する対照の割合を表示する。微小透析は、覚醒し、自由に動き回るラットで行った。ドーパミン = D A ; ノルエピネフリン = N A ; セロトニン = 5 - H T ; エラーバー = S E M (標準誤差)。

【図 18】実施例 6 50 μm o l / k g 皮下注射 前頭前皮質アミン n : 1 ~ 2。実施例 6 は、0 時点で注射(皮下注射)される。グラフで表される値は、基線値に対する対照の割合を表示する。微小透析は、覚醒し、自由に動き回るラットで行った。ドーパミン = D A ; ノルエピネフリン = N A ; セロトニン = 5 - H T ; エラーバー = S E M (標準誤差)。

【図 19】実施例 9 50 μm o l / k g 皮下注射 線条体アミン n : 1 ~ 2。実施例 9 は、0 時点で注射(皮下注射)される。グラフで表される値は、基線値に対する対照の割合を表示する。微小透析法は、覚醒し、自由に動き回るラットで行った。ドーパミン = D A ; ノルエピネフリン = N A ; セロトニン = 5 - H T ; エラーバー = S E M (標準誤差)。

【図 20】実施例 9 50 μm o l / k g 皮下注射 前頭前皮質アミン n : 1 ~ 2。実施例 9 は、0 時点で注射(皮下注射)される。グラフで表される値は、基線値に対する対照の割合を表示する。微小透析は、覚醒し、自由に動き回るラットで行った。ドーパミン = D A ; ノルエピネフリン = N A ; セロトニン = 5 - H T ; エラーバー = S E M (標準誤差)。

【図 21】実施例 10 50 μm o l / k g 皮下注射 線条体アミン n : 1 ~ 2。実施例 10 は、0 時点で注射(皮下注射)される。グラフで表される値は、基線値に対する対照の割合を表示する。微小透析は、覚醒し、自由に動き回るラットで行った。ドーパミン = D A ; ノルエピネフリン = N A ; セロトニン = 5 - H T ; エラーバー = S E M (標準誤差)。

【図 22】実施例 10 50 μm o l / k g 皮下注射 前頭前皮質アミン n : 1 ~ 2。実施例 10 は、0 時点で注射(皮下注射)される。グラフで表される値は、基線値に対する対照の割合を表示する。微小透析は、覚醒し、自由に動き回るラットで行った。ドーパミン = D A ; ノルエピネフリン = N A ; セロトニン = 5 - H T ; エラーバー = S E M (標準誤差)。

【図 23】実施例 11 50 μm o l / k g 皮下注射 線条体アミン n : 1 ~ 2。実施例 11 は、0 時点で注射(皮下注射)される。グラフで表される値は、基線値に対する対照の割合を表示する。微小透析は、覚醒し、自由に動き回るラットで行った。ドーパミン = D A ; ノルエピネフリン = N A ; セロトニン = 5 - H T ; エラーバー = S E M (標準誤差)。

10

20

30

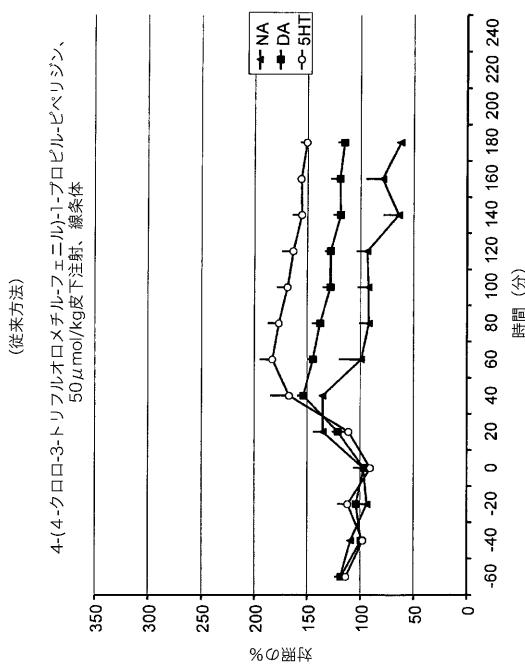
40

50

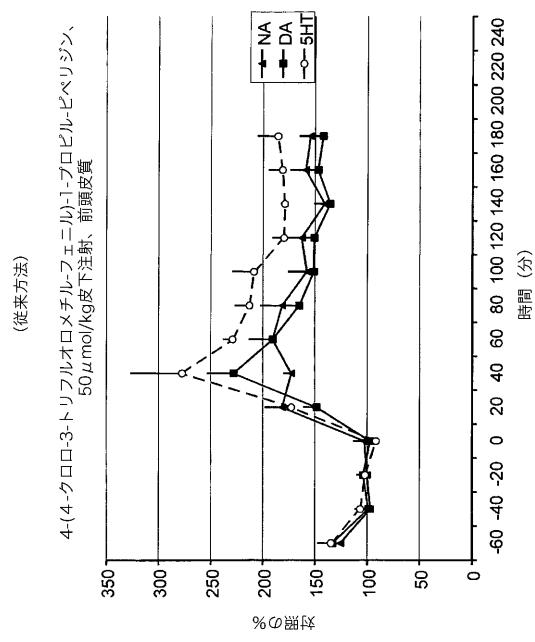
ン = DA ; ノルエピネフリン = NA ; セロトニン = 5 - HT ; エラーバー = SEM (標準誤差)。

【図24】実施例11 50 μmol/kg皮下注射 前頭前皮質アミン n : 1 ~ 2。実施例11は、0時点で注射(皮下注射)される。グラフで表される値は、基線値に対する対照の割合を表示する。微小透析は、覚醒し、自由に動き回るラットで行った。ドーパミン = DA ; ノルエピネフリン = NA ; セロトニン = 5 - HT ; エラーバー = SEM (標準誤差)。

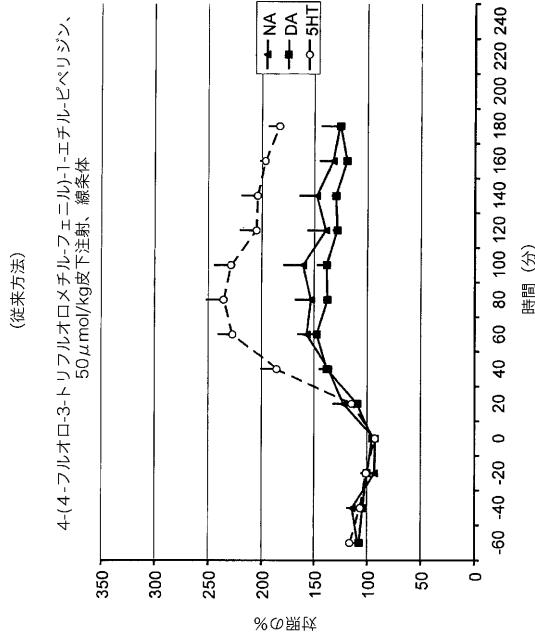
【図1】



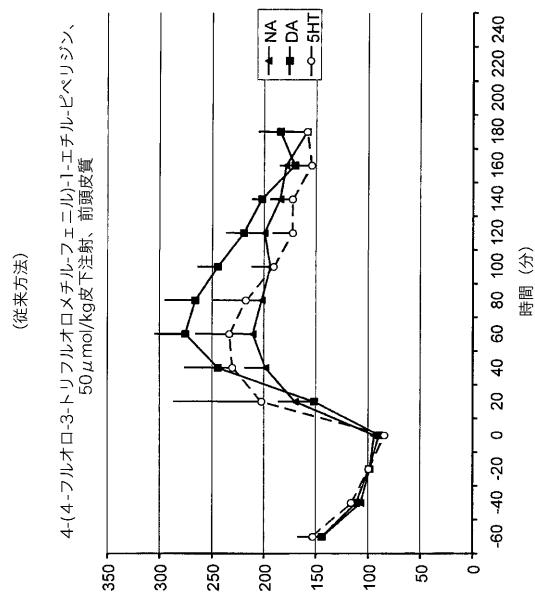
【図2】



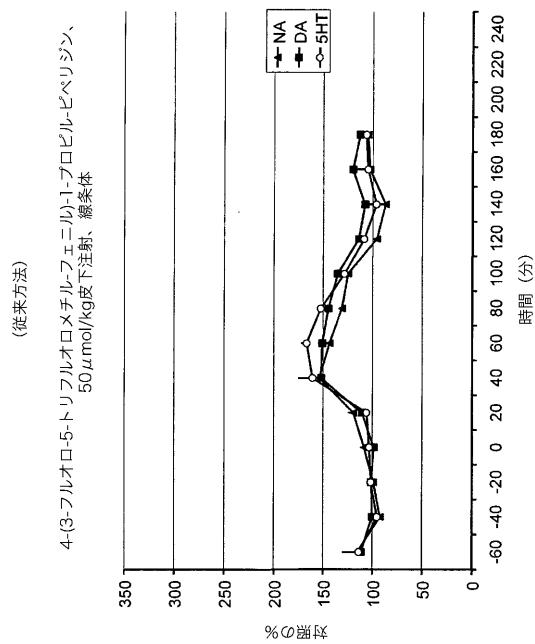
【図3】



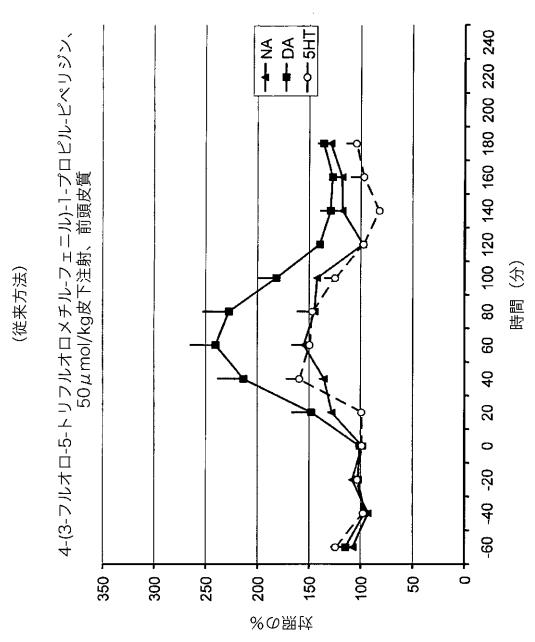
【図4】



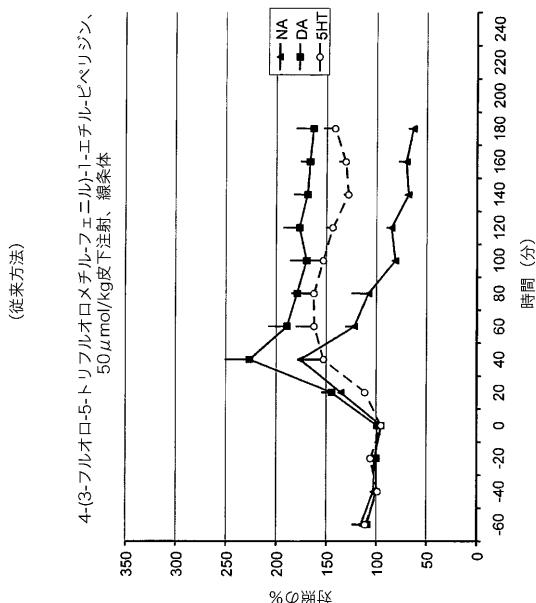
【図5】



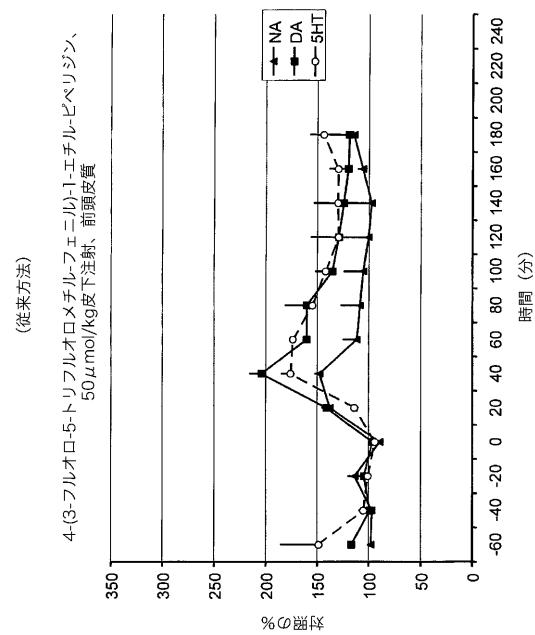
【図6】



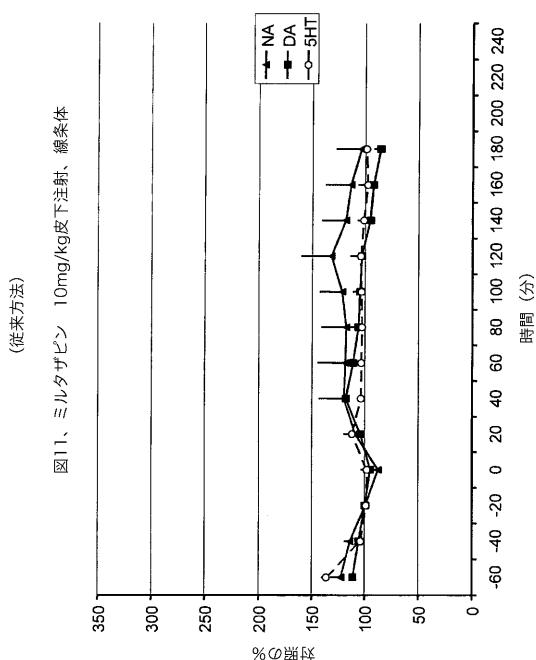
【図7】



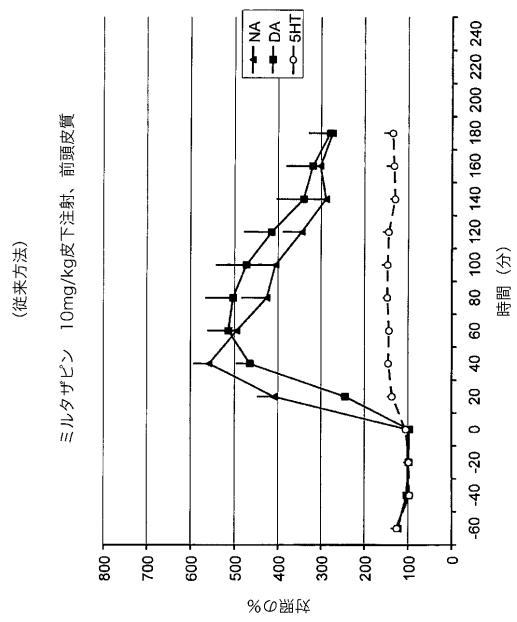
【図8】



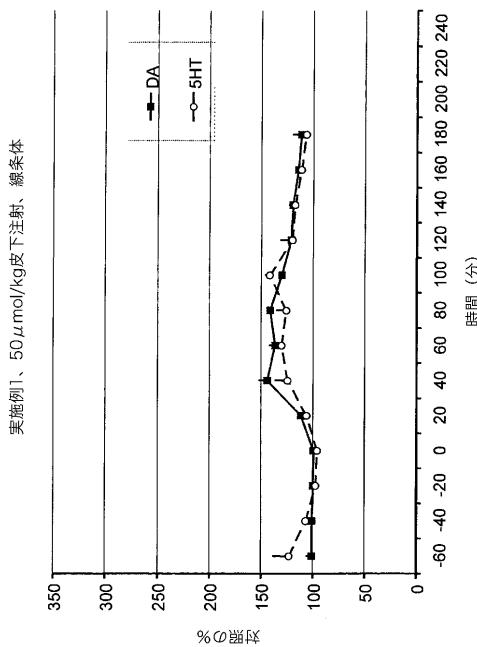
【図9】



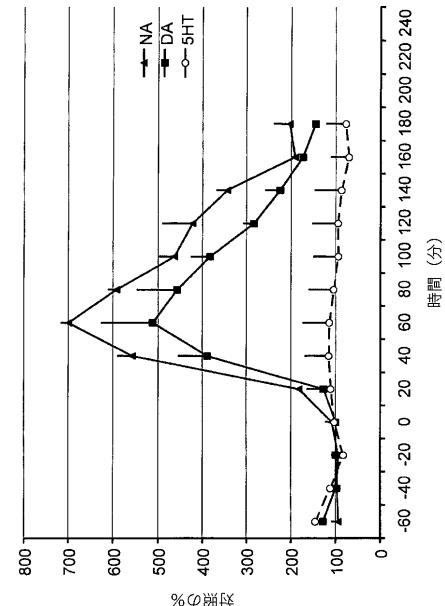
【図10】



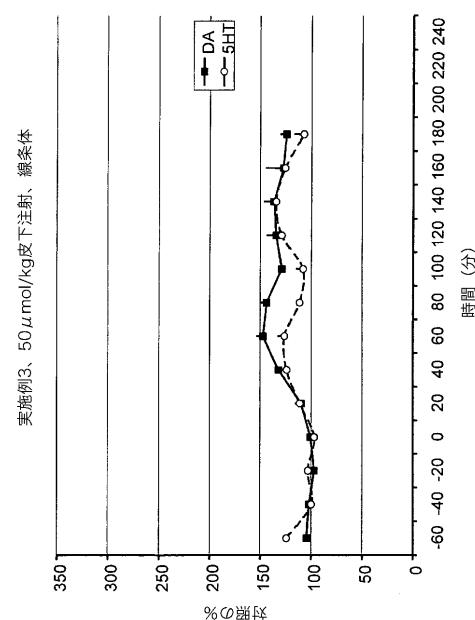
【図 1 1】



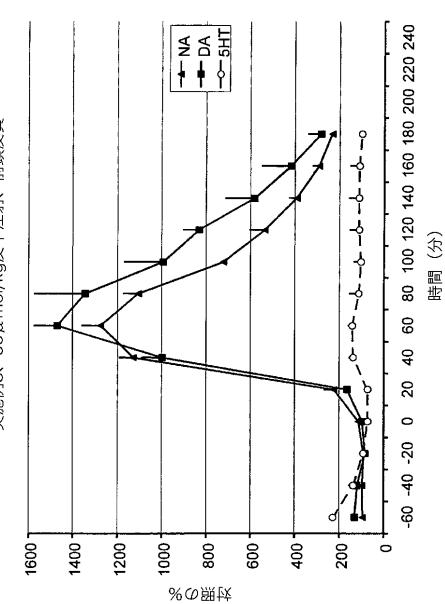
【図 1 2】



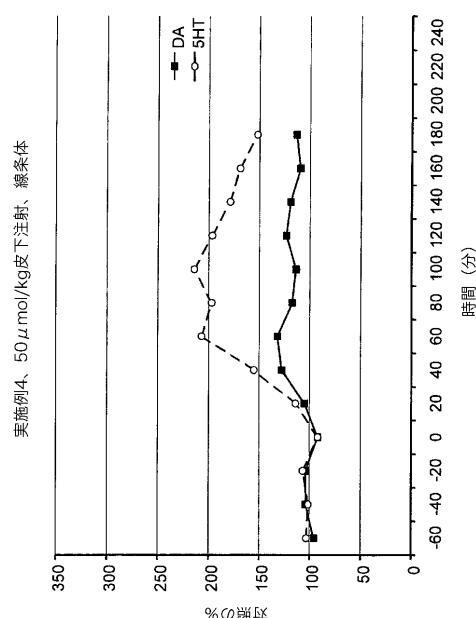
【図 1 3】



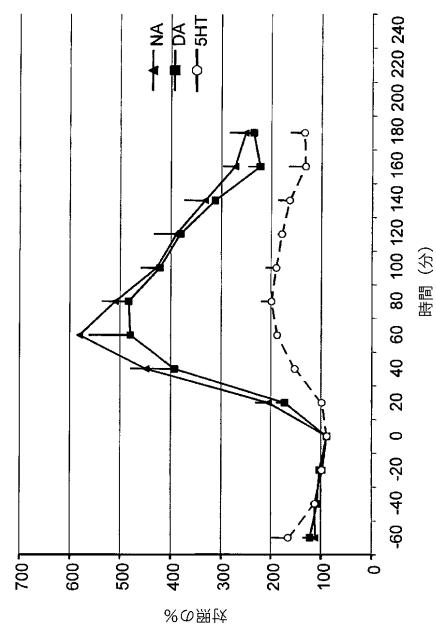
【図 1 4】



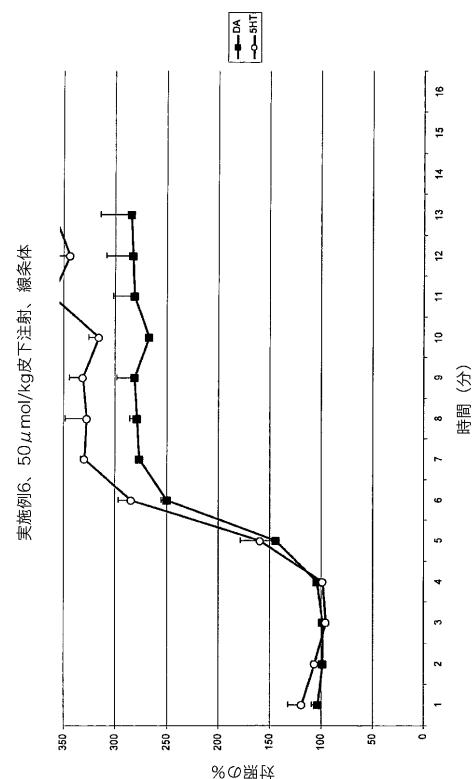
【図 15】



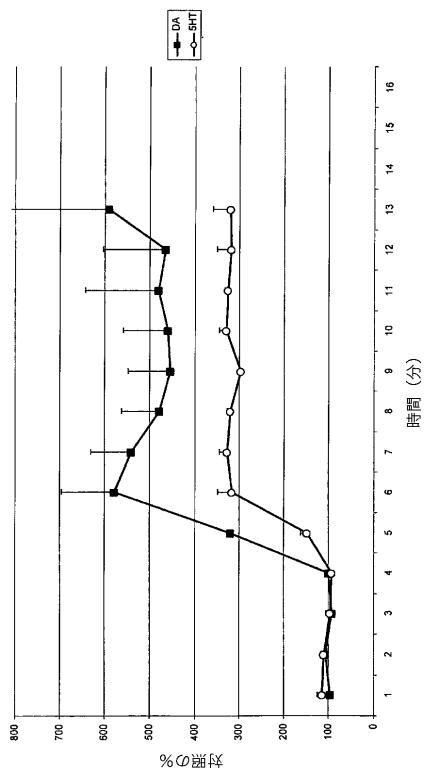
【図 16】



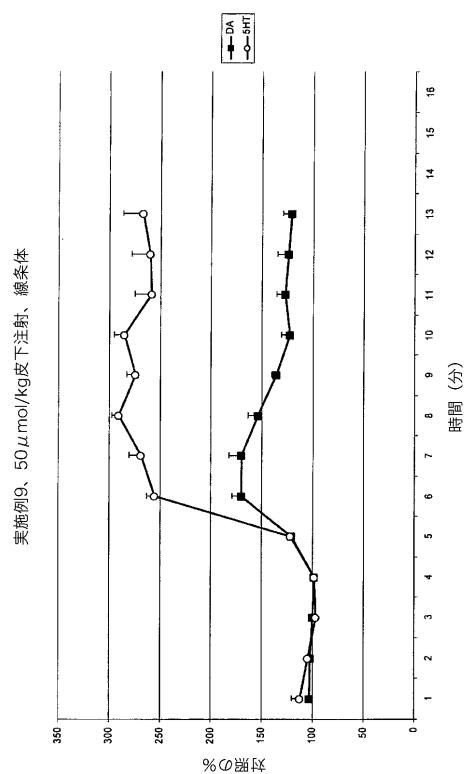
【図 17】



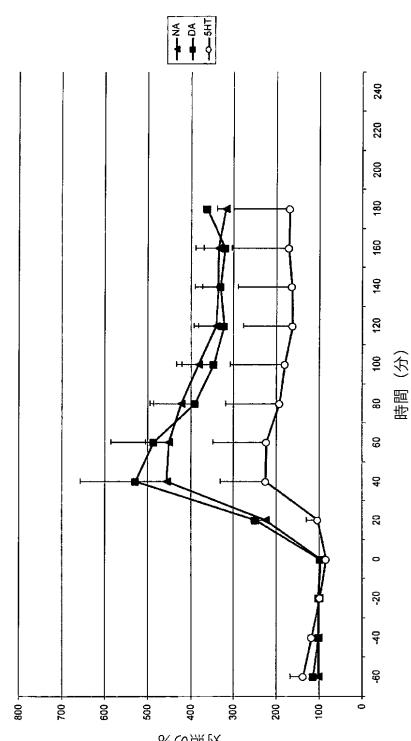
【図 18】



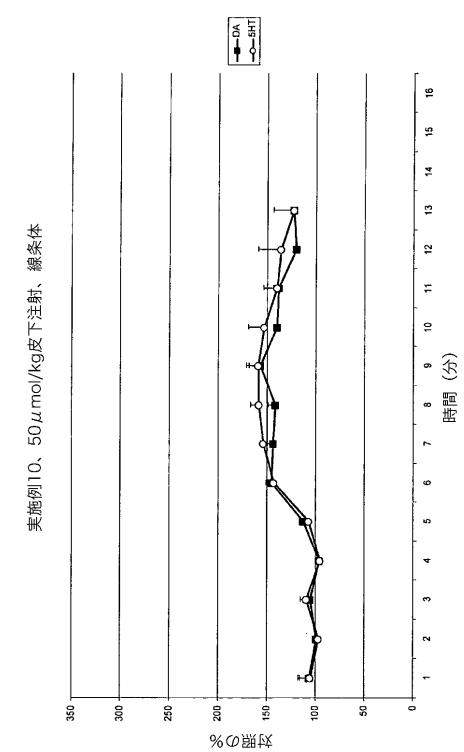
【図 19】



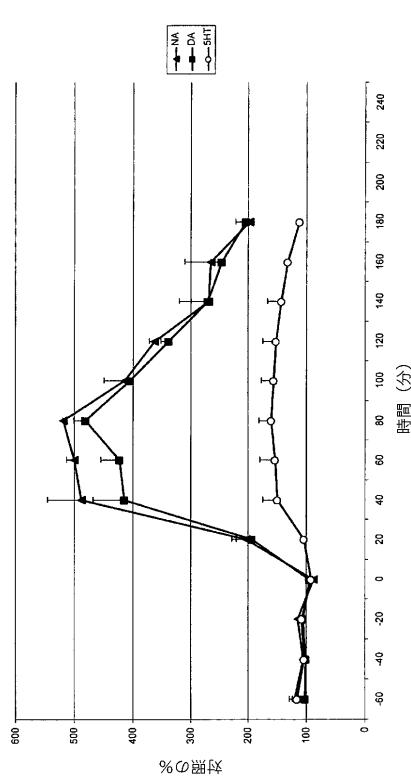
【図 20】



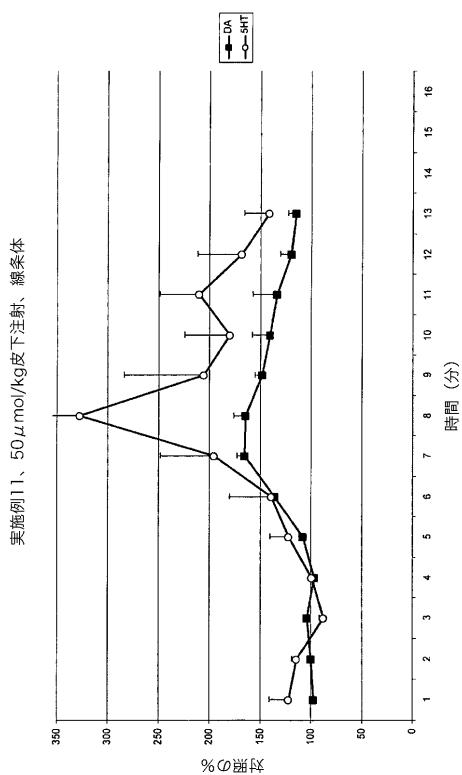
【図 21】



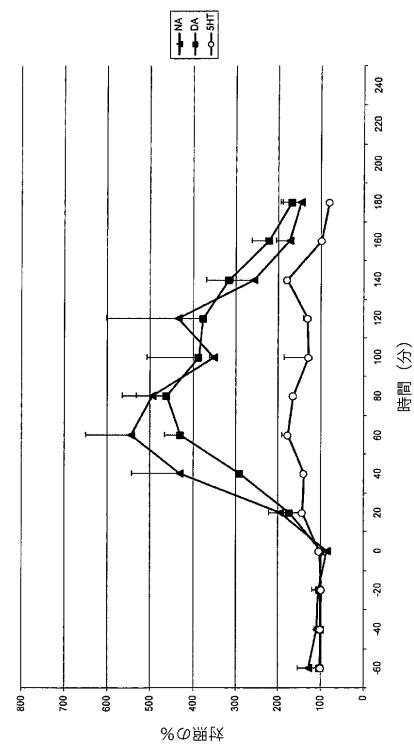
【図 22】



【図 2 3】



【図 2 4】



【手続補正書】

【提出日】平成19年7月5日(2007.7.5)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

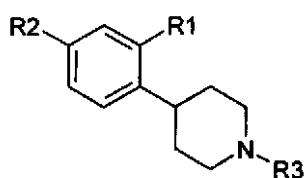
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(4)の化合物

【化1】



(4)

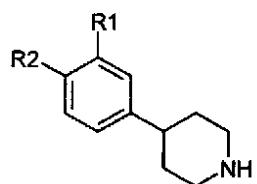
(式中、

R₁は、-CN、-CF₃、-CHF₂、F及びClから成る群から選択され、R₂は、F及びClから成る群から選択され、R₃は、Hである)

及び薬剤として許容されるその塩、又は

式(5)の化合物

【化2】



(5)

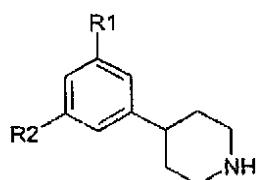
(式中、

R₁は、-CN、-CF₃、-CHF₂、F及びClから成る群から選択され、R₂は、F及びClから成る群から選択される)

及び薬剤として許容されるその塩、又は

式(6)の化合物

【化3】



(6)

(式中、

R₁は、-F及びClから成る群から選択され、R₂は、Fから成る群から選択される)

及び薬剤として許容されるその塩

[但し、

上記式(4)では、

R₁及びR₂は、R₃がHである場合は同時にFであることはなく、R₁及びR₂は、R₃がHである場合は同時にClであることはなく、R₁は、R₂がFであり、R₃がHである場合は-CNではなく、R₁は、R₂がClであり、R₃がHである場合は-CNではなく、R₁は、R₂がFであり、R₃がHである場合はClではなく、

上記式(5)では、

R₁及びR₂は、同時にFであることはなく、R₁及びR₂は、同時にClであることはなく、R₁は、R₂がClである場合は-CF₃ではなく、R₁は、R₂がClである場合はFではなく、

上記式(6)では、

R₁及びR₂は、同時にFであることはない]。

【請求項2】

R₁がF又はClである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R₁がFである、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

R₂がF又はClである、請求項1から3までのいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

R₂ が F である、請求項 1 から 4 までのいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

- 4 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) ピペリジン
 - 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ピペリジン
 - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ピペリジン
 - 2 - フルオロ - 5 - ピペリジン - 4 - イル - ベンゾニトリル
 - 2 - クロロ - 5 - ピペリジン - 4 - イル - ベンゾニトリル
 - 4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロフェニル] ピペリジン
 - 4 - [4 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル) フェニル] ピペリジン
 - 4 - [2 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロフェニル] ピペリジン
 - 4 - [4 - クロロ - 2 - (ジフルオロメチル) フェニル] ピペリジン
 - 4 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - ピペリジン
 - 4 - [4 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - ピペリジン
 - 4 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - ピペリジン
- から成る群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

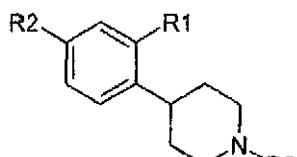
医薬品として使用するための、請求項 1 から 6 までのいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

中枢神経系の障害の治療のための医薬品の製造における、

式 (4) の化合物

【化 4】



(4)

(式中、

R₁ は、 - C N 、 - C F₃ 、 - C H F₂ 、 F 及び C 1 から成る群から選択され、

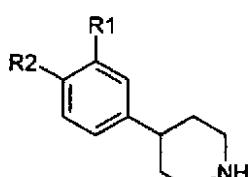
R₂ は、 F 及び C 1 から成る群から選択され、

R₃ は、 H である)

及び薬剤として許容されるその塩、又は

式 (5) の化合物

【化 5】



(5)

(式中、

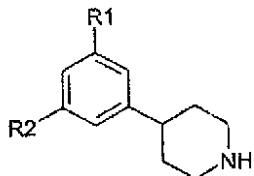
R₁ は、 - C N 、 - C F₃ 、 - C H F₂ 、 F 及び C 1 から成る群から選択され、

R₂ は、 F 及び C 1 から成る群から選択される)

及び薬剤として許容されるその塩、又は

式 (6) の化合物

【化6】



(6)

(式中、
R₁は、-F及びC1から成る群から選択され、
R₂は、Fから成る群から選択される)

及び薬剤として許容されるその塩の使用。

【請求項9】

R₁がF又はC1である、請求項8に記載の使用。

【請求項10】

R₁がFである、請求項8又は9に記載の使用。

【請求項11】

R₂がF又はC1である、請求項8から10までのいずれか一項に記載の使用。

【請求項12】

R₂がFである、請求項8から11までのいずれか一項に記載の使用。

【請求項13】

化合物が、

4-(3,5-ジフルオロフェニル)ピペリジン

4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン

4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペリジン

4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン

4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン

4-(2,4-ジクロロフェニル)ピペリジン

4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ピペリジン

5-フルオロ-2-ピペリジン-4-イル-ベンゾニトリル

5-クロロ-2-ピペリジン-4-イル-ベンゾニトリル

4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピペリジン

から成る群から選択される、請求項8に記載の使用。

【請求項14】

中枢神経系の障害の治療のための医薬品の製造における、請求項1から7までのいずれか一項に記載の化合物及び薬剤として許容されるその塩の使用。

【請求項15】

中枢神経系の障害が精神障害である、請求項8から14までのいずれか一項に記載の使用。

【請求項16】

中枢神経系の障害が、認知障害、例えば、神経変性障害（例えば、認知症及び加齢性認知機能障害）又は発達障害（例えば、自閉症スペクトル障害、A D H D、脳性麻痺、ジル・ドラ・トゥレット症候群）又は統合失調症の中核症状の一部として生じる認知障害等である、請求項8から14までのいずれか一項に記載の使用。

【請求項17】

中枢神経系の障害が、統合失調症及び統合失調症様障害である、請求項8から14までのいずれか一項に記載の使用。

【請求項18】

中枢神経系の障害が、情動障害、例えば、抑鬱又は双極性障害等である、請求項8から14までのいずれか一項に記載の使用。

【請求項19】

中枢神経系の障害が、不安障害、例えば、全般性不安障害（GAD）、特異的恐怖症又はパニック障害（PD）である、請求項8から14までのいずれか一項に記載の使用。

【請求項20】

中枢神経系の障害が睡眠障害である、請求項8から14までのいずれか一項に記載の使用。

【請求項21】

請求項1から7までのいずれか一項に記載の化合物及び1つ又は複数の薬剤として許容される担体又は希釈剤を含む薬剤組成物。

【請求項22】

中枢神経系の障害の治療のための、請求項2_1に記載の薬剤組成物。

【請求項23】

請求項1_4から2_0までのいずれか一項に記載の障害の治療のための、請求項2_1又は2_2に記載の薬剤組成物。

【請求項24】

請求項1から7までのいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を、その様な中枢神経系障害に罹患しているヒトを含む哺乳動物に投与することを含む、中枢神経系障害の治疗方法。

【請求項25】

請求項1_4から2_0までのいずれか一項に記載の障害を治療するための、請求項2_4に記載の方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/011712

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D211/18 A61K31/451 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 1 459 013 A (ALLEN & HANBURYS LTD) 29 April 1966 (1966-04-29) compounds of general formulae I and II; page 1, column 1 - column 2; examples 10,11,13,14	1-29
A	EP 1 419 773 A (CARLSSON RES AB A [SE]) 19 May 2004 (2004-05-19) paragraph [0019]; claim 1; example 10	1-29
E	US 2007/032469 A1 (ISAAC METHVIN [CA] ET AL) 8 February 2007 (2007-02-08) page 44, paragraph 190; example 18.4	1,4-8

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

20 April 2007

14/05/2007

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

MORIGGI, J

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/EP2006/011712
--

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 28 and 29 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/011712

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 1459013	A	29-04-1966	NONE	
EP 1419773	A	19-05-2004	NONE	
US 2007032469	A1	08-02-2007	NONE	

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,L,A,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ソネッソン、クラス
スウェーデン国、ビルダール、エングスリクカン 20

(72)発明者 スワンソン、ラーズ
スウェーデン国、ユイエルシュー、バーゲレドウスベーゲン 7

(72)発明者 ペッターセン、フレドリック
スウェーデン国、イエーテボリ、ロツガータン 5イー

(72)発明者 ウォーターズ、ニコラス
スウェーデン国、イエーテボリ、ソルベンクスガータン 22

(72)発明者 ウォーターズ、スザンナ
スウェーデン国、イエーテボリ、ソルベンクスガータン 22

F ターム(参考) 4C054 AA02 CC01 CC02 DD01 EE01 FF05 FF11 FF18
4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA05
ZA12 ZA15 ZA18 ZA22 ZB21 ZC52