

(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2009-541261

(P2009-541261A)

(43) 公表日 平成21年11月26日(2009.11.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 295/12 (2006.01)</b>	C07D 295/12	4C084
<b>A61K 31/40 (2006.01)</b>	A61K 31/40	4C086
<b>A61P 25/18 (2006.01)</b>	A61P 25/18	
<b>A61P 43/00 (2006.01)</b>	A61P 43/00	111
<b>A61K 45/00 (2006.01)</b>	A61K 45/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 44 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-515863 (P2009-515863)	(71) 出願人	397009934
(86) (22) 出願日	平成19年6月20日 (2007. 6. 20)		グラクソ グループ リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成21年2月20日 (2009. 2. 20)		GLAXO GROUP LIMITED
(86) 国際出願番号	PCT/EP2007/056106		イギリス ミドルセックス ユービー6
(87) 国際公開番号	W02007/147831		OEヌエヌ グリーンフォード パークレ
(87) 国際公開日	平成19年12月27日 (2007. 12. 27)		ー アベニュー グラクソ ウェルカム
(31) 優先権主張番号	0612420.0		ハウス (番地なし)
(32) 優先日	平成18年6月22日 (2006. 6. 22)		Glaxo Wellcome Hous
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		e, Berkeley Avenue G
		(74) 代理人	100081422
			弁理士 田中 光雄
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 Gly T1 輸送体において活性を有するピロリジン誘導体

## (57) 【要約】

2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドのコハク酸塩およびナパジシル酸塩および溶媒和物、ならびに Gly T1 輸送体に関する疾患、例えば統合失調症の処置におけるそれらの使用が開示される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和物。

## 【請求項 2】

2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナバジシル酸塩もしくはその溶媒和物。

## 【請求項 3】

2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドモノコハク酸塩もしくはその溶媒和物であるところの、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 4】

R - ( - ) - 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドモノコハク酸塩もしくはその溶媒和物であるところの、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 5】

S - ( + ) - 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドモノコハク酸塩もしくはその溶媒和物であるところの、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 6】

2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド - 1 , 5 - ナバジシル酸塩もしくはその溶媒和物であるところの、請求項 2 記載の化合物。

## 【請求項 7】

2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド - 1 , 5 - ヘミナバジシル酸塩もしくはその溶媒和物であるところの、請求項 2 記載の化合物。

## 【請求項 8】

R - ( - ) - 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド 1 , 5 - ヘミナバジシル酸塩もしくはその溶媒和物であるところの、請求項 2 記載の化合物。

## 【請求項 9】

S - ( + ) - 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド 1 , 5 - ヘミナバジシル酸塩もしくはその溶媒和物であるところの、請求項 2 記載の化合物。

## 【請求項 10】

結晶形であるところの、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項記載の化合物。

## 【請求項 11】

10 . 6 ± 0 . 1、11 . 1 ± 0 . 1 および 21 . 3 ± 0 . 1 度からなる群より選択される 1 つまたはそれ以上の位置に 2 シータ角を含む X 線粉末回折パターンを有するところの、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 12】

実質的に図 1 に示される X R P D 回折図形を有する、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 13】

実質的に表 1 に列記されるシグナルを示す X R P D 回折図形を有する、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 14】

実質的に図 2 に示される X R P D 回折図形を有する、請求項 2 記載の化合物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 15】

実質的に表 2 に列記されるシグナルを示す X R P D 回折図形を有する、請求項 2 記載の化合物。

## 【請求項 16】

治療での使用のための、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項記載の化合物。

## 【請求項 17】

G l y T 1 により媒介される障害の処置における使用のための、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項記載の化合物。

## 【請求項 18】

精神病の処置における使用のための、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項記載の化合物。

10

## 【請求項 19】

統合失調症、認知症または注意欠陥障害の処置における使用のための、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項記載の化合物。

## 【請求項 20】

G l y T 1 により媒介される障害に罹患しているもしくは罹患しやすい、ヒトを含む哺乳動物を処置する方法であって、有効量の請求項 1 ~ 14 のいずれか一項記載の化合物を投与することを含む、方法。

## 【請求項 21】

精神病に罹患しているもしくは罹患しやすい、ヒトを含む哺乳動物を処置する方法であって、有効量の請求項 1 ~ 14 のいずれか一項記載の化合物を投与することを含む、方法。

20

## 【請求項 22】

精神病が、統合失調症、認知症または注意欠陥障害であるところの、請求項 20 記載の化合物

## 【請求項 23】

G l y T 1 により媒介される障害の処置のための医薬の製造において、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項記載の化合物の使用。

## 【請求項 24】

精神病の処置のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項記載の化合物の使用。

30

## 【請求項 25】

精神病が、統合失調症、認知症または注意欠陥障害であるところの、請求項 24 記載の使用。

## 【請求項 26】

請求項 1 ~ 15 のいずれか一項記載の化合物および少なくとも 1 つの医薬上許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物。

## 【請求項 27】

抗うつ剤 ( 5 H T 3 アンタゴニスト、セロトニンアゴニスト、N K - 1 アンタゴニスト、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 ( S S R I )、ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 ( S N R I )、三環系抗うつ剤、ドーパミン作動性抗うつ剤、H 3 アンタゴニスト、5 H T 1 A アンタゴニスト、5 H T 1 B アンタゴニスト、5 H T 1 D アンタゴニスト、D 1 アゴニスト、M 1 アゴニストから選択される) ; 抗痙攣剤 ; 非定型抗精神病薬または向知性薬から選択される 1 つまたはそれ以上の他の治療薬をさらに含む、請求項 26 記載の医薬組成物。

40

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドの新規な塩およびその溶媒和物、医薬製剤、その調製方法、および医薬におけるそれらの使用に関する

50

。

## 【背景技術】

## 【0002】

分子クローニングは、哺乳動物の脳内での G l y T 1 および G l y T 2 と称される 2 つの型のグリシン輸送体の存在を明らかにした。G l y T 1 は、主として前脳で見られ、その分布はグルタミン酸作動性経路および N M D A 受容体の分布と一致する (Smith ら、*Neuron*, 8, 1992: 927-935)。さらに、分子クローニングは、G l y T - 1 a、G l y T - 1 b および G l y T - 1 c と称される G l y T 1 の 3 つの異型の存在を明らかにし (Kim ら、*Molecular Pharmacology*, 45, 1994: 608-617)、その各々は、脳および末梢組織内で特有の分布を示す。異型は、異なるスプライシングおよびエクソン使用頻度により生じ、その N 末端領域が異なっている。対照的に、G l y T 2 は、主として脳幹および脊髄に見られ、その分布はストリキニン感受性グリシン受容体の分布とよく一致する (Liu ら、*J. Biological Chemistry*, 268, 1993: 22802-22808; Jursky および Nelson, *J. Neurochemistry*, 64, 1995: 1026-1033)。G l y T 2 により媒介されるグリシン輸送の他の際立った特徴は、それが、G l y T 1 によって媒介されるグリシン輸送の場合のようにサルコシンによっては阻害されないことである。これらのデータは、G l y T 1 および G l y T 2 が、グリシンのシナプスレベルを調節することによって N M D A 受容体およびストリキニン感受性のグリシン受容体の活性に選択的に影響を及ぼすという見解と一致する。

10

## 【0003】

N M D A 受容体は、記憶および学習に密接に関係し (Rison および Staunton, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 19 533-552 (1995); Danysz ら、*Behavioral Pharmacol.*, 6 455-474 (1995))、さらに、N M D A 媒介性の神経伝達物質の低下した機能が、統合失調症の症状の根底にあるようであり、あるいは寄与するようである (Olney および Farber, *Archives General Psychiatry*, 52, 998-1007 (1996))。かくして、G l y T 1 を阻害し、それによって N M D A 受容体のグリシン活性を増大させる物質は、新規の抗精神病薬および抗認知症薬として用いることができ、認知過程が損なわれた他の疾患、例えば、注意欠陥障害および器質脳症候群を処置するのに用いることができる。逆に言えば、N M D A 受容体の過剰な活性化は、多くの病態、特に脳卒中、および場合により神経変性疾患、例えば、アルツハイマー病、多発脳梗塞性認知症、A I D S 認知症、ハンチントン病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症または神経細胞死が生じる他の病態、例えば脳卒中もしくは頭部外傷に付随する神経細胞死と関係する (Coyle および Puttfarcken, *Science*, 262, 689-695 (1993); Lipton および Rosenberg, *New Engl. J. of Medicine*, 330, 613-622 (1993); Choi, *Neuron*, 1, 623-634 (1988))。かくして、G l y T 1 の活性を増大させる薬理物質は、N M D A 受容体の低下したグリシン活性をもたらし、その活性はこれらのおよび関連する病態を処置するのに用いることができる。同様に、N M D A 受容体のグリシン部位を直接ブロックする薬物はこれらのおよび関連する病態を処置するのに用いることができる。

20

30

## 【0004】

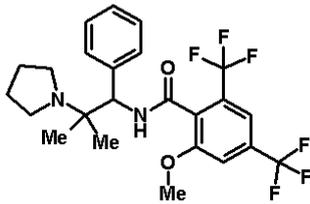
2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドおよびその塩酸塩は、グリシン輸送阻害剤として、そして神経障害および精神障害、特に精神病、認知症または注意欠陥障害を処置する医薬の製造に有用であるとして、国際特許公報第 W O 2 0 0 6 0 6 7 4 2 3 号に記載されている。

40

## 【0005】

2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドの構造を以下に示す：

## 【化 1】



この化合物は、2, 4 - ジトリフルオロメチル - 6 - メトキシ - 安息香酸と [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] アミンを適当な溶媒、例えば DMF 中で反応させることによって調製することができる。2 - ( メチルオキシ ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドはキラル分子であるため、( + ) 型および ( - ) 型が、立体特異的合成によっておよび / または最終産物もしくはいずれかの中間体の分割によって調製することができる。

10

## 【 0 0 0 6 】

医薬における使用に関して、化合物には、大規模な製造における容易な分離および患者に投与するのに許容される製剤への容易な製剤化に関し、適当な形態で調製されるべき必要性が存在する。ある化合物のいずれか特定の塩の物理的特徴を予測することは困難であり、物理的特徴のわずかな差異が、その化合物を含む医薬品の製造および製剤化を大きく抑制することとなり得る。

20

## 【 先行技術文献 】

## 【 特許文献 】

## 【 0 0 0 7 】

【 特許文献 1 】 国際公開第 2 0 0 6 0 6 7 4 2 3 号

## 【 非特許文献 】

## 【 0 0 0 8 】

【 非特許文献 1 】 Smith, ら、Neuron, 8, 1992: 927-935

【 非特許文献 2 】 Kim ら、Molecular Pharmacology, 45, 1994: 608-617

【 非特許文献 3 】 Liu ら、J. Biological Chemistry, 268, 1993: 22802-22808

【 非特許文献 4 】 Jursky および Nelson, J. Neurochemistry, 64, 1995 : 1026-1033

30

【 非特許文献 5 】 Rison および Staunton, Neurosci. Biobehav. Rev., 19 533-552 (1995)

【 非特許文献 6 】 Danysz ら、Behavioral Pharmacol., 6 455-474 (1995)

【 非特許文献 7 】 Olney および Farber, Archives General Psychiatry, 52, 998-1007 (1996)

【 非特許文献 8 】 Coyle および Puttfarcken, Science, 262, 689-695 (1993)

【 非特許文献 9 】 Lipton および Rosenberg, New Engl. J. of Medicine, 330, 613-622 (1993)

【 非特許文献 1 0 】 Choi, Neuron, 1, 623-634 (1988)

## 【 発明の概要 】

## 【 発明が解決しようとする課題 】

40

## 【 0 0 0 9 】

本発明は、2 - ( メチルオキシ ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩および 2 - ( メチルオキシ ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナバジシル酸塩を提供し、それらは、治療目的の投与のための 2 - ( メチルオキシ ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドの遊離塩基および塩酸塩の代替物として、または他の塩を調製する中間体として用いることができる。

## 【 0 0 1 0 】

50

2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩および 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナパジシル酸塩のいずれの結晶化度、熱的性質、安定性および吸湿性も、商業的使用に受け入れられる程度である。

【課題を解決するための手段】

【0011】

従って、本発明は、2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和物を提供する。

本発明は、2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナパジシル酸塩もしくはその溶媒和物もまた提供する。

【0012】

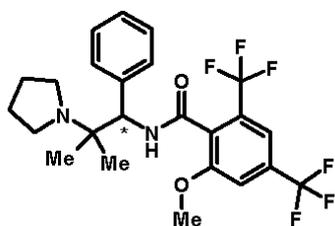
「ナパジシル酸塩」は、「ナパジシラート (napadisilate)」および「ナフタレンジスルホン酸塩」と交換可能であることは認められるべきである。同様に、用語「ナパジシル酸」は、「ナフタレンジスルホン酸」と交換可能である。

本明細書で用いられるように、用語「溶媒和物」は、溶質 (本明細書では、2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩またはナパジシル酸塩) と溶媒によって形成される種々の化学量論の複合体を意味する。本発明の目的のための溶媒は、溶質の生物活性を干渉しないであろう。適当な溶媒の例としては、限定するものではないが、水、メタノール、エタノールおよび酢酸が挙げられる。1つの実施形態において、用いられる溶媒は、医薬上許容される溶媒である。適当な医薬上許容される溶媒の例には、水、エタノールおよび酢酸が挙げられる。1つの実施形態において、用いられる溶媒は、水である。

【0013】

2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドは、以下で星印により示される不正炭素の存在により、2種類の立体異性体で存在する。

【化2】



【0014】

エナンチオマーは、キラル高速液体クロマトグラフィーまたは適当な方法により分割されるか、あるいは、当分野で既知の適当な方法のいずれかを用いた立体特異的合成により得ることができる。例えば、E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander による Stereochemistry of Organic Compounds (Wiley-Interscience, 1994) を参照のこと。

1つの実施形態において、光学的に純粋なエナンチオマーが提供される。用語「光学的に純粋なエナンチオマー」は、所望の異性体を重量あたり約90%以上含む化合物を意味する。1つの実施形態において、化合物は、所望の異性体を重量あたり約95%以上含む。1つの実施形態において、化合物は、所望の異性体を重量あたり約99%以上含む、該重量パーセントは、化合物の異性体 (群) の全重量に基づくものである。

【0015】

本発明は、2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロ

10

20

30

40

50

リジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドの可能なエナンチオマー、すなわち、(R)-( )-2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドおよび(S)-( )-2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドの両方、ならびにそれらのいずれかの混合物、例えば、ラセミ混合物：(±)-2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド、のコハク酸塩およびナパジシル酸塩を含む。

#### 【0016】

本発明は、ラセミ化合物のコハク酸塩およびナパジシル酸塩、そして同様に個々のエナンチオマーのコハク酸塩およびナパジシル酸塩を包含する。

1つの実施形態において、立体配座的に富む立体異性体(R)-( )-2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドコハク酸塩またはR-( )-2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドナパジシル酸塩は、少なくとも90%の鏡像体過剰率に相当する。他の実施形態において、該異性体は少なくとも95%の鏡像体過剰率に相当する。他の実施形態において、該異性体は少なくとも99%の鏡像体過剰率に相当する。

#### 【0017】

1つの実施形態において、立体配座的に富む立体異性体S-(+)-2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドコハク酸塩またはS-(+)-2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドナパジシル酸塩は、少なくとも90%鏡像体過剰率に相当する。他の実施形態において、該異性体は、少なくとも95%鏡像体過剰率に相当する。他の実施形態において、該異性体は、少なくとも99%鏡像体過剰率に相当する。

#### 【0018】

さらに、ナフタレンジスルホン酸は、種々の異性体で、例えば、1,5-ナフタレンジスルホン酸および1,3-ナフタレンジスルホン酸で存在する。本発明は、1,5-ナフタレンジスルホン酸および1,3-ナフタレンジスルホン酸を含むナフタレンジスルホン酸の全ての形態から作り出される、全ての塩を包含する。

1つの実施形態において、本発明は、2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド-1,5-ナパジシル酸塩を提供する。

他の実施形態において、本発明は、2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド-1,3-ナパジシル酸塩を提供する。

#### 【0019】

2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドコハク酸塩またはナパジシル酸塩は、適当な化学量論量の遊離塩基とコハク酸またはナパジシル酸を接触させることにより、調製することができる。1つの実施形態において、塩基が溶液中に存在する。他の実施形態において、双方が溶液中に存在する。本発明は、その目的の範囲内に、全ての可能な化学量論的および非化学量論的形態の2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドコハク酸塩およびナパジシル酸塩を含む。かくして、本発明は、1:1のモル比の2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロ

10

20

30

40

50

リジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドとコハク酸の塩(これはモノコハク酸塩を与えるであろう);

2:1のモル比の2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドとコハク酸の塩(これはヘミコハク酸塩を与えるであろう);

1:1のモル比の2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドとナパジシル酸の塩(これはモノナパジシル酸塩を与えるであろう);および

2:1のモル比の2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドとナパジシル酸の塩(ヘミナパジシル酸塩を与えるであろう)を含む。

10

【0020】

1つの実施形態において、2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドのコハク酸に対する割合が1:1(モル)である、2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和物が提供される。

【0021】

1つの実施形態において、2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドのナパジシル酸に対する割合が2:1(モル)である、2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド-1,5-ナパジシル酸塩もしくはその溶媒和物(すなわち、2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド-1,5-ヘミナパジシル酸塩もしくはその溶媒和物)が提供される。

20

【0022】

かくして、本明細書で用いられる用語「2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドコハク酸塩」および「2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドナパジシル酸塩」は、

30

(±)-2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドヘミコハク酸塩;

(±)-2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドモノコハク酸塩;

S-(+)-2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドヘミコハク酸塩;

S-(+)-2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドモノコハク酸塩;

40

R-( )-2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドヘミコハク酸塩;

R-( )-2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドモノコハク酸塩;

(±)-2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド-1,3-ヘミナ

50

パジシル酸塩；

(±) - 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド - 1 , 3 - モノナパジシル酸塩；

(±) - 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド - 1 , 5 - ヘミナパジシル酸塩；

(±) - 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド - 1 , 5 - モノナパジシル酸塩；

S - ( + ) - 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド - 1 , 3 - ヘミナパジシル酸塩；

S - ( + ) - 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド - 1 , 3 - モノナパジシル酸塩；

S - ( + ) - 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド - 1 , 5 - ヘミナパジシル酸塩；

S - ( + ) - 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド - 1 , 5 - モノナパジシル酸塩；

R - ( - ) - 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド - 1 , 3 - ヘミナパジシル酸塩；

R - ( - ) - 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド - 1 , 3 - モノナパジシル酸塩；

R - ( - ) - 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド - 1 , 5 - ヘミナパジシル酸塩；

R - ( - ) - 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド - 1 , 5 - モノナパジシル酸塩；および

上記の1つまたはそれ以上の混合物を含む。

【 0 0 2 3 】

本発明の1つの実施形態において、コハク酸塩およびナパジシル酸塩は、他の塩、遊離塩基または不純物は実質的にない。「実質的にない」によって、10%未満、例えば、5%未満、または2%未満の不純物を含むことが意味される。不純物は、他の化合物または2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドの他の塩もしくは溶媒和物であってよい。

【 0 0 2 4 】

コハク酸塩またはナパジシル酸塩が再生される溶媒に依存して、コハク酸塩またはナパジシル酸塩は溶媒和物として得られるであろう。そのような溶媒和物はまた、本発明の1つの態様を成す。他の実施形態において、溶媒和物は医薬上許容される溶媒和物である。適当な溶媒和物は、水和物である。1つの実施形態において、1 : 1の水和物である2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩、または1 : 1の水和物である2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリ

10

20

30

40

50

ジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドナパジシル酸塩が提供される。

【0025】

本発明は、純粋な形態で単離された又は他の物質と混合された、2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドコハク酸塩またはそのナパジシル酸塩あるいはその溶媒和物を包含する。

従って、1つの態様において、単離された形態の、2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和物、または2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドナパジシル酸塩もしくはその溶媒和物が提供される。

【0026】

他の実施形態において、純粋な形態の、2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和物、または2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドナパジシル酸塩もしくはその溶媒和物が提供される。1つの実施形態において、2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドコハク酸塩または2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドナパジシル酸塩は、90%以上の純度、例えば、95%以上の純度、または98%以上の純度である。

【0027】

本発明の化合物は、1つ以上の晶形で結晶化する能力を有し得る。これは、同質異像として知られる特徴であり、そしてそのような同質異像(多形)は本発明の範囲内にある。同質異像は、一般に、温度または圧力もしくはその両方の変化に応じて生じ得るし、また、結晶化過程の変動によっても生じ得る。同質異像は、当分野で既知のさまざまな物理的特徴、例えばX線回折像、溶解度および融点により区別することができる。

【0028】

さらに他の態様において、結晶形において、2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和物、または2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドナパジシル酸塩もしくはその溶媒和物が提供される。1つの実施形態において、実質的な結晶形において、2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和物、または2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドナパジシル酸塩もしくはその溶媒和物が提供される。

【0029】

本明細書中で用いられる、用語「実質的な結晶形」は、非晶形の2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドコハク酸塩が実質的にないことを意味する。「実質的にない」によって、50%未満の非晶形、好ましくは20%未満の非晶形、より好ましくは10%未満の非晶形、さらに好ましくは5%未満の非晶形、よりさらに好ましくは2%未満の非晶形、最も好ましくは1%未満の非晶形を含むことが意味される。

【0030】

さらなる態様において、同質異系（群）において、2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和物、または2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナパジシル酸塩もしくはその溶媒和物が提供される。

#### 【 0 0 3 1 】

本発明は、他の物質、例えば2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドの他の塩および/または溶媒和物と混合される場合の、2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和物、または2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナパジシル酸塩もしくはその溶媒和物もまた提供する。

10

#### 【 0 0 3 2 】

最も一般的に用いられる溶媒は、遊離塩基を可動させるのに適切なものであり、例えば、エタノールなどのアルコール、アセトンなどのケトン、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素、およびテトラヒドロフランなどのエーテルである。酸は、固体として、水溶液として、あるいはエタノール、メタノール、プロパン - 2 - オールまたはアセトンなどの有機溶媒中の溶液として加えることができる。

20

#### 【 0 0 3 3 】

コハク酸塩またはナパジシル酸塩の調製に関して、2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド塩基の濃度は、1つの実施形態において、3 ~ 25 % 重量 / 容積の範囲、例えば5 ~ 15 % の範囲にある。溶液中で用いられる場合のコハク酸またはナパジシル酸の濃度は、1つの実施形態において、0 . 5 ~ 10 モーラーの範囲、例えば5 ~ 10 モーラーの間であってよい。

塩は、上記のように得られた溶液から従来法により固体晶形で単離され得る。例えば、非晶形の塩は、溶液からの沈殿、溶液の噴霧乾燥および凍結乾燥、ガラスへの溶液の蒸着、または油状物の真空乾燥、あるいは遊離塩基と酸との反応から得られる溶解物の凝固によって調製することができる。

30

#### 【 0 0 3 4 】

結晶塩は、その生成物が限定された溶解度を有する溶媒から直接結晶化することによって、または粉碎することによって、別には非結晶塩を結晶化することによって調製することができる。例えば、コハク酸塩またはナパジシル酸塩は、様々な有機溶媒、例えばアセトニトリル、ブタノン、sec - ブタノール、ジクロロメタン、エタノール、3 - ペンタノン、プロパン - 2 - オールおよびトルエンから再結晶化することができる。改善された収量の塩は、例えば、工程中の、幾らかもしくは全ての溶媒の蒸発によって、または上昇した温度後の制御された冷却による結晶化によって得られる。沈殿温度の慎重な制御およびシーディングは、生産工程および粒子径の分布および生成物の晶形の再現性を改善するのに用いることができる。1つの実施形態において、個々の同質異像は、塩溶液から直接結晶化されるが、1つ同質異像のシードを用いて他の同質異像溶液を再結晶化することもまた行うことができる。

40

#### 【 0 0 3 5 】

2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドは、下記の工程によって調製することができる。コハク酸およびナパジシル酸のすべての晶形は商業的に利用可能である。

2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル )

50

プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドコハク酸塩またはナバジシル酸塩は、溶液からの単離中にそれが溶解される溶媒と会合した状態になる場合、溶媒和物として得ることができる。そのような溶媒和物はいずれも、本発明のさらなる態様を成す。溶媒和物は、加熱することによって、例えば、水和物晶形を70℃超で加熱することによって、非溶媒和コハク酸塩またはナバジシル酸塩に戻ることができる。

#### 【0036】

本発明は、実質的に図1に示されるようなXRPD回折図形(diffractogram)を与える点で特徴づけられる2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドコハク酸塩もまた提供する。

本発明は、さらに、実質的に表1に列記されるシグナルを有するXRPD回折図形を与える点で特徴づけられる2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドコハク酸塩を提供する。

本発明はまた、実質的に図2に示されるようなXRPD回折図形を与える点で特徴づけられる2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドナバジシル酸塩も提供する。

#### 【0037】

本発明は、さらに実質的に表2に列記されるシグナルを有するXRPD回折図形を与える点で特徴づけられる2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドナバジシル酸塩を提供する。

本発明の1つの特定の態様において、2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドコハク酸塩のピークは、2シータ角(±0.1度)で表される以下の角度: 10.6、11.1、21.3度で生じる。

#### 【0038】

1つの実施形態において、10.6±0.1、11.1±0.1および21.3±0.1度からなる群より選択される1つまたはそれ以上の位置での2シータ角を含むX線粉末回折パターンを与える点で特徴づけられる、2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドコハク酸塩が提供される。他の実施形態において、10.6±0.1、11.1±0.1および21.3±0.1度からなる群より選択される2つまたはそれ以上の位置での2シータ角を含むX線粉末回折パターンを与える点で特徴づけられる、2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドコハク酸塩が提供される。

#### 【発明の効果】

#### 【0039】

2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドが、グリシン輸送体型GlyT1の阻害剤であることが見い出された。GlyT1の阻害剤である化合物は、GlyT1のモジュレーションを必要とする病態の処置に有用である。2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドはまた、GlyT2に対するよりもGlyT1に対して高い親和性を示すこともまた見い出された。

かくして、該化合物は、特定の神経障害および神経精神障害の処置に適切である。本明細書中で用いられる、用語「処置」および「処置する」は、確定された症状の緩和および/または治癒ならびに予防を意味する。本明細書中で用いられる、用語「精神病性障害」は、「精神障害」を含む。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 4 0 】

従って、本発明は、治療に使用するための、2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス (トリフルオロメチル) ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和物、または2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス (トリフルオロメチル) ベンズアミドナパジシル酸塩もしくはその溶媒和物を提供する。

特に、本発明は、G l y T 1により媒介される障害の処置に使用するための、2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス (トリフルオロメチル) ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和物、または2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス (トリフルオロメチル) ベンズアミドナパジシル酸塩もしくはその溶媒和物を提供する。

10

## 【 0 0 4 1 】

本明細書中で用いられる、用語「G l y T 1により媒介される障害」は、G l y T 1輸送体の活性を改変する医薬の投与により処置され得る障害を意味する。これまでに記述したように、G l y T 1輸送体の作用は、N M D A受容体周辺の局所的なグリシン濃度に影響を及ぼす。特定量のグリシンは、N M D A受容体の効果的な機能化に必要とされ、その局所濃度の何らかの変化は、N M D A媒介性の神経伝達物質に影響を及ぼし得る。これまでに記述したように、N M D A媒介性の神経伝達物質の変化は、特定の神経精神障害、例えば、認知症、抑うつ症および精神病、例えば、統合失調症、ならびに学習および記憶障害、例えば、注意欠陥障害および自閉症に關与する。かくして、G l y T 1輸送体活性の改変は、該障害に影響を及ぼすことが期待される。

20

## 【 0 0 4 2 】

G l y T 1により媒介される障害は、本明細書中では、精神病、例えば、統合失調症、認知症および他の形態の認知障害、例えば、注意欠陥障害および器質脳症候群を含む、神経障害および神経精神障害を含むことを意味する。他の神経精神障害は、薬物性 (フェンシクリジン、ケタミンおよび他の解離麻酔、アンフェタミンおよび他の精神刺激薬およびコカイン) 精神病、情動障害、短期反応精神病、統合失調性精神病および精神病 N O S に付随する精神病、「統合失調症スペクトラム」障害、例えば、統合失調質または統合失調症性人格障害、あるいは精神病に付随する病態 (例えば、大うつ病、躁うつ (双極性の) 障害、アルツハイマー病および心的外傷後ストレス症候群)、ならびに自閉症、抑うつ症、良性健忘症、幼少期における学習障害、閉鎖性頭部外傷、嘔吐、攻撃性、胃運動障害およびめまいなどの障害を含む。

30

## 【 0 0 4 3 】

本発明の内容の範囲内において、本明細書中で用いられる用語は、米国精神医学界 (American Psychiatric Association) により出版されたthe Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders、第4版 (D S M - I V ) および / または国際疾病分類 (the International Classification of Diseases)、第10版 (I C D - 1 0 ) において分類されるものである。本明細書中で言及される障害の様々な亜型は、本発明の一部と考えられる。以下で列記する障害の後ろの括弧内の数字は、D S M - I V の分類コードを意味する。

40

## 【 0 0 4 4 】

2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス (トリフルオロメチル) ベンズアミドコハク酸塩および2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス (トリフルオロメチル) ベンズアミドナパジシル酸塩は、亜型の、妄想型 ( 2 9 5 . 3 0 )、解体型 ( 2 9 5 . 1 0 )、緊張型 ( 2 9 5 . 2 0 )、鑑別不能型 ( 2 9 5 . 9 0 ) および残遺型 ( 2 9 5 . 6 0 ) を含む統合失調症 ; 統合失調病様障害 ( 2 9 5 . 4 0 ) ; 亜型の、双極型およびうつ病型を含む統合失調性感情障害 ( 2 9 5 . 7 0 ) ; 亜型の、色情型、誇大型、嫉妬型、被害型、身体型、混合型および不特定型を含む妄

50

想性障害(297.1);短期精神病性障害(298.8);共有精神病性障害(297.3);妄想および幻覚を伴う亜型を含む一般身体疾患による精神病性障害;妄想(293.81)および幻覚(293.82)を伴う亜型を含む物質誘発性精神病性障害;ならびに特定不能の精神病性障害(298.9)の処置に使用される。

【0045】

2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドコハク酸塩および2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドナパジシル酸塩はまた、大うつ病エピソード、躁病エピソード、混合性エピソードおよび軽躁病エピソードを含む気分障害;大うつ病性障害、気分変調性障害(300.4)、特定不能のうつ病性障害(311)を含む抑うつ障害;双極Ⅰ型障害、双極Ⅱ型障害(軽躁病エピソードを伴う反復性大うつ病エピソード)(296.89)、循環障害(301.13)および特定不能の双極性障害(296.80)を含む躁鬱障害;一般身体疾患による気分障害を含む他の気分障害(293.83)(うつ病症状、大うつ病様エピソード、躁病症状および混合症状を伴う亜型を含む);物質誘発性気分障害(うつ病症状、躁病症状および混合症状を伴う亜型を含む)および特定不能の気分障害(296.90)の処置に使用される。

10

【0046】

2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドコハク酸塩および2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドナパジシル酸塩はまた、パニック発作、広場恐怖症、パニック障害、パニック障害ヒストリーを伴わない広場恐怖症(300.22)、特定恐怖症(300.29)(亜型の、動物型、自然環境型、血液・注射・外傷型、状況型および他の型を含む)、対人恐怖症(300.23)、強迫性障害(300.3)、心的外傷後ストレス障害(309.81)、急性ストレス障害(308.3)、全般性不安障害(300.02)、一般身体疾患による不安障害(293.84)、物質誘発性不安障害および特定不能の不安障害(300.00)を含む不安障害の処置にも使用される。

20

【0047】

2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドコハク酸塩および2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドナパジシル酸塩はまた、物質使用障害、例えば物質依存および物質乱用を含む物質関連障害;物質誘発性障害、例えば物質中毒、物質離脱、物質誘発性せん妄、物質誘発性持続性痴呆、物質誘発性持続性健忘障害、物質誘発性精神病性障害、物質誘発性気分障害、物質誘発性不安障害、物質誘発性性機能障害、物質誘発性睡眠障害および幻覚持続知覚障害(フラッシュバック);アルコール関連障害、例えばアルコール依存(303.90)、アルコール乱用(305.00)、アルコール中毒(303.00)、アルコール離脱(291.81)、アルコール中毒せん妄、アルコール離脱せん妄、アルコール誘発性持続性痴呆、アルコール誘導性持続性健忘障害、アルコール誘導性精神病性障害、アルコール誘導性気分障害、アルコール誘導性不安障害、アルコール誘導性性機能障害、アルコール誘導性睡眠障害および特定不能のアルコール関連障害(291.9);アンフェタミン(またはアンフェタミン様)関連障害、例えばアンフェタミン依存(304.40)、アンフェタミン乱用(305.70)、アンフェタミン中毒(292.89)、アンフェタミン離脱(292.0)、アンフェタミン中毒せん妄、アンフェタミン誘導性精神病性障害、アンフェタミン誘導性気分障害、アンフェタミン誘導性不安障害、アンフェタミン誘導性性機能障害、アンフェタミン誘導性睡眠障害および特定不能のアンフェタミン関連障害(292.9);カフェイン関連障害、例えばカフェイン中毒(305.90)、カフェイン誘導性不安障害、カフェイン誘

30

40

50

導性睡眠障害および特定不能のカフェイン関連障害（292.9）；大麻関連障害、例えば大麻依存（304.30）、大麻乱用（305.20）、大麻中毒（292.89）、大麻中毒せん妄、大麻依存性精神病性障害、大麻依存性不安障害および特定不能の大麻関連障害（292.9）；コカイン関連障害、例えばコカイン依存（304.20）、コカイン乱用（305.60）、コカイン中毒（292.89）、コカイン離脱（292.0）、コカイン中毒せん妄、コカイン誘導性精神病性障害、コカイン誘導性気分障害、コカイン誘導性不安障害、コカイン誘導性性機能障害、コカイン誘導性睡眠障害および特定不能のコカイン関連障害（292.9）；幻覚剤関連障害、例えば幻覚剤依存（304.50）、幻覚剤乱用（305.30）、幻覚剤中毒（292.89）、幻覚持続知覚障害（フラッシュバック）（292.89）、幻覚剤中毒せん妄、幻覚剤誘導性精神病性障害、幻覚剤誘導性気分障害、幻覚剤誘導性不安障害および特定不能の幻覚剤関連障害（292.9）；吸入剤関連障害、例えば吸入剤依存（304.60）、吸入剤乱用（305.90）、吸入剤中毒（292.89）、吸入剤中毒せん妄、吸入剤誘導性持続性痴呆、吸入剤誘導性精神病性障害、吸入剤誘導性気分障害、吸入剤誘導性不安障害および特定不能の吸入剤関連障害（292.9）；ニコチン関連障害、例えばニコチン依存（305.1）、ニコチン離脱（292.0）および特定不能のニコチン関連障害（292.9）；オピオイド関連障害、例えばオピオイド依存（304.00）、オピオイド乱用（305.50）、オピオイド中毒（292.89）、オピオイド離脱（292.0）、オピオイド中毒せん妄、オピオイド誘導性精神病性障害、オピオイド誘導性気分障害、オピオイド誘導性性機能障害、オピオイド誘導性睡眠障害および特定不能のオピオイド関連障害（292.9）；フェンシクリジン（またはフェンシクリジン様）関連障害、例えばフェンシクリジン依存（304.60）、フェンシクリジン乱用（305.90）、フェンシクリジン中毒（292.89）、フェンシクリジン中毒せん妄、フェンシクリジン誘導性精神病性障害、フェンシクリジン誘導性気分障害、フェンシクリジン誘導性不安障害および特定不能のフェンシクリジン関連障害（292.9）；鎮静剤 -、睡眠剤 -、もしくは不安緩解剤 - 関連障害、例えば鎮静剤、睡眠剤、もしくは不安緩解剤依存（304.10）、鎮静剤、睡眠剤、もしくは不安緩解剤乱用（305.40）、鎮静剤、睡眠剤、もしくは不安緩解剤中毒（292.89）、鎮静剤、睡眠剤、もしくは不安緩解剤離脱（292.0）、鎮静剤、睡眠剤、もしくは不安緩解剤中毒せん妄、鎮静剤、睡眠剤、もしくは不安緩解剤離脱せん妄、鎮静剤 -、睡眠剤 -、もしくは不安緩解剤 - 持続性痴呆、鎮静剤 -、睡眠剤 -、もしくは不安緩解剤 - 持続性健忘障害、鎮静剤 -、睡眠剤 -、もしくは不安緩解剤誘導性精神病性障害、鎮静剤 -、睡眠剤 -、もしくは不安緩解剤誘導性気分障害、鎮静剤 -、睡眠剤 -、もしくは不安緩解剤誘導性不安障害、鎮静剤 -、睡眠剤 -、もしくは不安緩解剤誘導性性機能障害、鎮静剤 -、睡眠剤 -、もしくは不安緩解剤誘導性睡眠障害、および特定不能の鎮静剤 -、睡眠剤 -、もしくは不安緩解剤 - 連障害（292.9）；多物質関連障害、例えば、各種薬物の依存症（304.80）；およびアナボリックステロイド、ニトラート吸入剤および亜酸化窒素などの他の（もしくは未知の）物質関連障害の処置に使用される。

【0048】

2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩および 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナバジシル酸塩はまた、睡眠不全などの原発性の睡眠障害 ( primary sleep disorder ) を含む睡眠障害、例えば原発性不眠症 ( 307.42 )、原発性過眠症 ( 307.44 )、ナルコレプシー ( 347 )、呼吸関連睡眠障害 ( 780.59 )、概日リズム睡眠障害 ( 307.45 ) および特定不能の睡眠不全 ( 307.47 ) ；錯眠などの原発性の睡眠障害、例えば悪夢障害 ( 307.47 )、夜驚症 ( 307.46 )、睡眠時遊行症 ( 307.46 ) および特定不能の錯眠 ( 307.47 ) ；他の精神障害と関連する睡眠障害、例えば他の精神障害と関連する不眠症 ( 307.42 ) および他の精神障害と関連する過眠症 ( 307.44 ) ；一般身体疾

患による睡眠障害；ならびに亜型の、不眠型、過眠型、錯眠型および混合型を含む物質誘発性睡眠障害の処置に使用される。

【0049】

2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩および 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナパジシル酸塩はまた、摂食障害、例えば亜型の、制限型および排出型を含む神経性無食欲症 ( 307 . 1 ) ; 亜型の、排出型および非排出型を含む神経性過食症 ( 307 . 51 ) ; 肥満症 ; 強迫摂食障害 ; および特定不能の摂食障害 ( 307 . 50 ) の処置に使用される。

10

【0050】

2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩および 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナパジシル酸塩はまた、自閉症 ( 299 . 00 ) ; 亜型の、混合型注意欠陥 / 多動性障害 ( 314 . 01 ) 、注意力障害優位型注意欠陥 / 多動性障害 ( 314 . 00 ) 、多動 - 衝動型注意欠陥 / 多動性障害 ( 314 . 01 ) および特定不能の注意欠陥 / 多動性障害 ( 314 . 9 ) を含む注意欠陥 / 多動性障害 ; 運動過剰障害 ; 破壊的行動障害、例えば亜型の、小児期発症型 ( 321 . 81 ) 、青年期発症型 ( 312 . 82 ) および特定不能の発症型 ( 312 . 89 ) を含む行為障害、反抗挑戦性障害 ( 313 . 81 ) および明示されていない崩壊性行動障害 ; ならびにチック障害、例えばツレット病 ( 307 . 23 ) の処置に使用される。

20

【0051】

2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩および 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナパジシル酸塩はまた、亜型の、妄想性人格障害 ( 301 . 0 ) 、統合失調質人格障害 ( 301 . 20 ) 、統合失調症型人格障害 ( 301 , 22 ) 、反社会性人格障害 ( 301 . 7 ) 、境界型人格障害 ( 301 , 83 ) 、演技性人格障害 ( 301 . 50 ) 、自己愛性人格障害 ( 301 , 81 ) 、回避性人格障害 ( 301 . 82 ) 、依存性人格障害 ( 301 . 6 ) 、強迫性人格障害 ( 301 . 4 ) および特定不能の人格障害 ( 301 . 9 ) を含む人格障害の処置に使用される。

30

【0052】

2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩および 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナパジシル酸塩はまた、他の疾患における認知機能障害、例えば統合失調症、双極性障害、抑うつ症、認識機能障害を伴う他の精神病性障害および精神病態などの処置を含む、認知の増強に使用される。本発明の内容の範囲内において、用語「認識機能障害」は、例えば、注意、見当識、学習障害、記憶 ( すなわち、記憶障害、記憶喪失、健忘障害、一過性全健忘症候群および加齢に伴う記憶障害 ) および言語機能を含む認知機能の障害 ; 脳卒中、アルツハイマー病、ハンチントン病、ピック病、エイズ関連の認知症または他の認知症病態、例えば多発性脳梗塞性認知症、アルコール性認知症、甲状腺機能低下関連の認知症、および小脳萎縮および筋萎縮性側索硬化症などの他の変性疾患に付随する認知症の結果としての認識機能障害 ; 認識衰退を引き起こし得る他の急性もしくは亜急性の病態、例えばせん妄または抑うつ症 ( 偽認知症病態 ) 、外傷、頭部外傷、年齢に係する認識衰退、脳卒中、神経変性、薬物誘発性状態、神経毒剤、軽度認識障害、年齢に係する認識機能障害、自閉症関連性の認識機能障害、ダウン症候群、精神病に関連する認知障害、および電気痙攣療法後関連の認識力障害 ; ならびに運動異常障害、例えばパーキンソン病、神経弛緩誘導性パーキンソンニズム

40

50

、および遅発性ジスキネジーの処置を含む。

【0053】

2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩および 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナパジシル酸塩はまた、性的欲求障害、例えば性的欲求低下障害 ( 302 . 71 ) および性嫌悪障害 ( 302 . 79 ) を含む性機能障害；性的興奮障害、例えば女性の性的興奮障害 ( 302 . 72 ) および男性の勃起障害 ( 302 . 72 ) ；オルガズム障害、例えば女性オルガズム障害 ( 302 . 73 ) 、男性オルガズム障害 ( 302 . 74 ) および早漏 ( 302 . 75 ) ；性交疼痛障害、例えば性交疼痛症 ( 302 . 76 ) および膣けいれん ( 306 . 51 ) ；特定不能の性機能障害 ( 302 . 70 ) ；性嗜好異常、例えば露出症 ( 302 . 4 ) 、フェティシズム ( 302 . 81 ) 、窃触症 ( 302 . 89 ) 、小児性愛 ( 302 . 2 ) 、性的マゾヒズム ( 302 . 83 ) 、性的サディズム ( 302 . 84 ) 、服装倒錯性フェティシズム ( 302 . 3 ) 、窃視症 ( 302 . 82 ) および特定不能の性嗜好異常 ( 302 . 9 ) ；性同一性障害、例えば小児の性同一性障害 ( 302 . 6 ) および青年期もしくは成人の性同一性障害 ( 302 . 85 ) ；ならびに特定不能の性的障害 ( 302 . 9 ) を含む性機能障害の処置に使用される。

10

【0054】

2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩および 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナパジシル酸塩はまた、鎮痙薬として使用される。2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩および 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩は、したがって、哺乳動物の痙攣、特にヒトにおける癲癇の処置に有用である。「癲癇」は、以下の発作：単純部分発作、複雑部分発作、続発性全身発作、欠神発作を含む全身発作、ミオクローヌス発作、間代発作、強直発作、強直間代発作および強直発作を含むことを意図する。本発明はまた、痙攣を処置する方法を提供し、該方法は、それを必要とする哺乳動物に、有効量の 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和物、または 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナパジシル酸塩もしくはその溶媒和物を投与することを含む。

20

30

【0055】

2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩および 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナパジシル酸塩はまた、例えば糖尿病性神経障害における神経因性疼痛、坐骨神経痛、不特定の腰痛、多発性硬化症疼痛、線維筋痛症、HIV関連の神経障害、神経痛、例えばヘルペス後の神経痛および三叉神経痛ならびに身体外傷、切断術、癌、毒素もしくは慢性的炎症状態により生じる疼痛の処置における使用も見い出せる。

40

【0056】

本発明の1つの態様において、GlyT1により媒介される障害に罹患しているまたは罹患しやすい、ヒトを含む哺乳動物を処置する方法が提供され、該方法は、有効量の 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和

50

物、または 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナパジシル酸塩もしくはその溶媒和物を投与することを含む。

【 0 0 5 7 】

本発明の他の態様において、G l y T 1 により媒介される障害を処置するための医薬の製造における、2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和物、または 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナパジシル酸塩もしくはその溶媒和物の使用が提供される。

10

1つの態様において、これまでに記述した使用または方法により処置されるG l y T 1 により媒介される障害は、統合失調症、認知症および注意欠陥障害、特定の統合失調症を含む精神病である。

【 0 0 5 8 】

本明細書中で用いられる用語「有効量」は、例えば、研究者または臨床医が得ようとする、組織、器官、動物もしくはヒトの生物学的応答または医薬応答を引き起こすであろう薬物または医薬品の量を意味する。

本発明に従う使用のための化合物は、原料として投与されてもよいが、1つの実施形態においては、活性成分は医薬組成物の形態で提供される。

従って、本発明のさらなる態様において、2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和物、または 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナパジシル酸塩もしくはその溶媒和物、および少なくとも1つの医薬上許容される担体、希釈剤もしくは賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

20

【 0 0 5 9 】

これらの医薬組成物は、G l y T 1 阻害剤が指示される臨床状態、例えば統合失調症の処置に使用され得る。担体は、患者に対して医薬上許容されなければならない、さらに組成物中の他の成分と適合性でなければならない、すなわち、それらに悪影響を与えないものでなければならない。担体は、固体であっても、または液体であってもよく、少なくとも1つの2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和物、または 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナパジシル酸塩もしくはその溶媒和物とともに、単回用量製剤として製剤化されてもよい。要すれば、他の活性成分はまた、本発明の医薬組成物中に含有されていてもよい。

30

【 0 0 6 0 】

当業者であれば、本発明に従う化合物が、1つまたはそれ以上の他の治療薬、例えば、5 H T 3 アンタゴニスト、セロトニンアゴニスト、NK - 1 アンタゴニスト、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 ( S S R I )、ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 ( S N R I )、三環系抗うつ剤、ドーパミン作動性抗うつ剤、H 3 アンタゴニスト、5 H T 1 A アンタゴニスト、5 H T 1 B アンタゴニスト、5 H T 1 D アンタゴニスト、D 1 アゴニスト、M 1 アゴニストおよび/または抗痙攣剤などの種々の抗うつ剤、ならびに定型および非定型抗精神病薬および向知性薬と組み合わせて有利に用いられ得ることは、理解されよう。

40

【 0 0 6 1 】

本発明の化合物と組み合わせて用いられ得る適切な5 H T 3 アンタゴニストには、例えば、オンダンセトロン、グラニセトロン、メトクロプラミドが挙げられる。

本発明の化合物と組み合わせて用いられ得る適切なセロトニンアンタゴニストには、スマトリプタン、ラウオルシン、ヨヒンビン、メトクロプラミドが挙げられる。

本発明の化合物と組み合わせて用いられ得る適切なS S R I には、フルオキセチン、シ

50

タロプラム、フェモキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、インダミン、セルトラリン、ジメルジンが挙げられる。

本発明の化合物と組み合わせて用いられ得る適切なSNRIには、ベンラファクシンおよびレボキセチンが挙げられる。

本発明の化合物と組み合わせて用いられ得る適切な三環系抗うつ剤には、イミプラミン、アミトリプチリン、クロミプラミンおよびノルトリプチリンが挙げられる。

本発明の化合物と組み合わせて用いられ得る適切なドーパミン作動性抗うつ剤には、プロピオンおよびアミネプチンが挙げられる。

本発明の化合物と組み合わせて用いられ得る適切な抗痙攣剤には、例えば、ジバルプロックス、カルバマゼピンおよびジアゼパムが挙げられる。

10

#### 【0062】

本発明に有用な神経弛緩/抗精神病薬の例としては、限定するものではないが、ブチロフェン、例えばハロペリドール、ピモジド、およびドロペリドール；フェノチアジン、例えばクロルプロマジン、チオリダジン、メソリダジン、トリフルオペラジン、パーフェナジン、フルフェナジン、トリフルプロマジン(thiflupromazine)、プロクロルペラジン、およびアセトフェナジン；チオキサnten、例えばチオチキセンおよびクロルプロチキセン；チエノベンゾジアゼピン；ジベンゾジアゼピン；ベンゾイソオキサゾール；ジベンゾチアゼピン；イミダゾリジノン；ベンズイソチアゾリル-ピペラジン；トリアジン、例えばラモトリジン；ジベンズオキサゼピン、例えばロクサピン；ジヒドロインドロン、例えばモリンドン；アリピプラゾール；および抗精神病活性を有するそれらの誘導体が挙げられる。

20

#### 【0063】

選択された神経弛緩薬の商用名および供給業者の例としては、以下：

クロザピン(Mylan, Zenith Goldline, UDL, Novartisから商用名CLOZARIL(登録商標)のもとで入手可能)；オランザピン(Lillyから商用名ZYPREX(登録商標)のもとで入手可能)；ジブラシドン(Pfizerから商用名GEODON(登録商標)のもとで入手可能)；リスペリドン(Janssenから商用名RISPERDAL(登録商標)のもとで入手可能)；フマル酸クエチアピン(AstraZenecaから商用名SEROQUEL(登録商標)のもとで入手可能)；ハロペリドール(Ortho-McNeilから商用名HALDOL(登録商標)のもとで入手可能)；クロルプロマジン(SmithKline Beecham(GSK)から商用名THORAZINE(登録商標)のもとで入手可能)；フルフェナジン(Apothecon, Copley, Schering, TevaおよびAmerican Pharmaceutical Partners, Pasadenaから商用名PROLIXIN(登録商標)のもとで入手可能)；チオチキセン(Pfizerから商用名NAVANE(登録商標)のもとで入手可能)；トリフルオペラジン(10-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2-(トリフルオロメチル)フェノチアジン二塩酸塩(Smith Klein Beckmanから商用名STELAZINE(登録商標)のもとで入手可能)；パーフェナジン(Scheringから商用名TRILAFON(登録商標)のもとで入手可能)；チオリダジン(Novartis, Roxane, HiTech, TevaおよびAlpharmaから商用名MELLARIL(登録商標)のもとで入手可能)；モリンドン(Endoから商用名MOBAN(登録商標)のもとで入手可能)；およびロクサピン(Watsonから商用名LOXITANE(登録商標)のもとで入手可能)がある。

30

40

#### 【0064】

さらに、ベンペリドール(Glianimon(登録商標))、ペラジン(Taxilan(登録商標))またはメルペロン(Eunerpan(登録商標))を用いることができる。他の神経弛緩薬には、プロマジン(商用名SPARINE(登録商標)のもとで入手可能)、トルフルオプロマジン(triflupromazine)(商用名VESPRIN(登録商標)のもとで入手可能)、クロルプロチキセン(商用名TARACTAN(登録商標)のもとで入手可能)、ドロペリドール(商用名INAPSINE(登録商標)のもとで入手可能)、アセトフェナジン(商用名TINDAL(登録商標)のもとで入手可能)、プロクロルペラジン(商用名COMPAZINE(登録商標)のもとで入手可能)、メトトリメプラジン(商用名NOZINAN(登録商標)のもとで入手可能)、ピボチアジン(商用名PIPOTRIL(登録商標)のもとで入手可能)、ジブラシドンおよびホペリド

50

ン (hoperidone) が挙げられる。

【0065】

1つの実施形態において、本発明の使用のための神経弛緩薬は、オランザピン、リスペリドン、クエチアピン、アリピプラゾール、ハロペリドール、クロザピン、ジブラシドンまたはオサネタントがある。

組み合わせの化合物または組成物は、同時に（同じまたは異なる医薬製剤のいずれかで）、別々に、あるいは順次投与され得ることは認められよう。

1つの態様において、本発明の組み合わせ治療が、補助的に投与される。補助的投与によって、異なる医薬組成物または装置の剤形中の各成分の連続的なもしくは重複した投与が意味される。2つまたはそれ以上の治療薬の治療的投与の体制は、当業者により一般に言及され、本明細書では補助的治療投与と言及され、追加併用 (add-on) 治療的投与としても知られる。患者が本発明の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物および少なくとも1つの神経弛緩薬の別々であるが、連続的または重複した投与を受ける処置体制のいずれかおよびいずれも、本発明の目的の範囲内にある。本明細書中に記載される補助的な治療的投与の1つの実施形態において、患者は、ある期間に1つまたはそれ以上の成分の治療的投与で典型的には安定化され、次いで別の成分の投与を受ける。

【0066】

本発明の目的の範囲内において、2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和物、または2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナパジシル酸塩もしくはその溶媒和物が、少なくとも1つの神経弛緩薬の投与を受けている患者に対して、付加的な治療的処置として投与されてもよいが、本発明の目的はまた、2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和物、または2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナパジシル酸塩もしくはその溶媒和物の投与を受けている患者に対して、少なくとも1つの神経弛緩薬の付加的な治療的投与を含む。

【0067】

本発明の組み合わせ治療はまた、同時に投与されてもよい。同時投与によって、個々の化合物が、両方の成分を含むもしくは含有する単一の医薬組成物または装置の剤形で一緒に投与されるか、あるいはそれぞれ1種の成分を含む別々の組成物もしくは装置として同時に投与されるかのいずれかの、処置体制が意味される。各個別の成分の同時配合のための組み合わせは、キット部分の形式で提供され得る。

【0068】

したがって、さらなる態様において、本発明は、少なくとも1つの神経弛緩薬の治療的投与を受けている患者に対する、2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和物、または2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナパジシル酸塩もしくはその溶媒和物の補助的な治療的投与により、精神病性障害を処置する方法を提供する。さらなる態様において、本発明は、少なくとも1つの神経弛緩薬の治療的投与を受けている患者における精神病性障害の処置のための付加的な治療的投与のための医薬の製造における、2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和物、または2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナパジシル酸塩もしくはその溶媒和物の使用を提供する。本発明は、さらに、少なくとも1つの神経弛緩薬の治療的投与を受けている患

10

20

30

40

50

者における精神病性障害の処置のための補助的な治療的投与に使用するための、2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和物、または2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナパジシル酸塩もしくはその溶媒和物を提供する。

【 0 0 6 9 】

さらなる態様において、本発明は、2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和物、または2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナパジシル酸塩もしくはその溶媒和物の治療的投与を受けている患者に対する少なくとも1つの神経弛緩薬の補助的な治療的投与により、精神病性障害を処置する方法を提供する。さらなる態様において、本発明は、2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和物、または2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナパジシル酸塩もしくはその溶媒和物の治療的投与を受けている患者における精神病性障害を処置するための補助的な治療的投与のための医薬の製造における、少なくとも1つの神経弛緩薬の使用を提供する。本発明は、さらに、2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和物、または2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナパジシル酸塩もしくはその溶媒和物の治療的投与を受けている患者における精神病性障害を処置するための補助的な治療的投与のための少なくとも1つの神経弛緩薬を提供する。

【 0 0 7 0 】

さらなる態様において、本発明は、少なくとも1つの神経弛緩薬と組み合わせた、2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和物、または2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナパジシル酸塩もしくはその溶媒和物の同時の治療的投与により精神病性障害を処置する方法を提供する。本発明は、さらに、精神病性障害の処置における同時の治療的投与のための医薬の製造における、2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和物、または2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナパジシル酸塩もしくはその溶媒和物と、少なくとも1つの神経弛緩薬の組み合わせの使用を提供する。本発明は、さらに、精神病性障害の処置における少なくとも1つの神経弛緩薬との同時の治療的投与のための医薬の製造における、2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和物、または2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和物、または2 - (メチルオキシ) - N

10

20

30

40

50

- [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナパジシル酸塩もしくはその溶媒和物を提供する。本発明は、さらに、精神病性障害の処置における、化合物、2 - ( メチルオキシ ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和物、または2 - ( メチルオキシ ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナパジシル酸塩もしくはその溶媒和物との同時の治療的投与のための医薬の製造における少なくとも1つの神経弛緩薬の使用を提供する。

【 0 0 7 1 】

さらなる態様において、本発明は、2 - ( メチルオキシ ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和物、または2 - ( メチルオキシ ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナパジシル酸塩もしくはその溶媒和物および少なくとも1つの気分安定化剤もしくは抗躁病剤を含む医薬組成物の同時の治療的投与による精神病性障害の処置方法、2 - ( メチルオキシ ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和物、または2 - ( メチルオキシ ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナパジシル酸塩もしくはその溶媒和物および少なくとも1つの気分安定化剤もしくは抗躁病剤を含む医薬組成物、精神病性障害の処置のための医薬の製造における2 - ( メチルオキシ ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和物、または2 - ( メチルオキシ ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナパジシル酸塩もしくはその溶媒和物および少なくとも1つの精神安定化剤もしくは抗躁病剤を含む医薬組成物の使用、ならびに精神病性障害の処置に使用するための2 - ( メチルオキシ ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和物、または2 - ( メチルオキシ ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナパジシル酸塩もしくはその溶媒和物および少なくとも1つの精神安定化剤もしくは抗躁病剤を含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 7 2 】

さらなる態様において、本発明は、第1の投与剤形、2 - ( メチルオキシ ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和物、または2 - ( メチルオキシ ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナパジシル酸塩もしくはその溶媒和物と、同時の治療的投与のための神経弛緩薬をそれぞれ含む1つまたはそれ以上のさらなる投与剤形を含む、精神病性障害の処置に使用するためのキット部分を提供する。

【 0 0 7 3 】

本発明の範囲内において、用語「精神病性障害」は、上記の障害、例えば、統合失調症、気分障害、不安障害、物質関連障害、睡眠障害、摂食障害、自閉症、注意欠陥/多動性障害、破壊的行動障害、チック障害、人格障害、他の障害における認知機能障害、性機能障害、運動異常障害、抑うつ症、双極性障害、認識機能障害および強迫性障害ならびに本発明の一部と考えられる本明細書中で言及される様々な形態の障害の全てを含む。

【 0 0 7 4 】

医薬における使用に関して、本発明の化合物は、標準的な医薬組成物として通常は投与される。従って、本発明は、さらなる態様において、2 - ( メチルオキシ ) - N - [ 2 -

10

20

30

40

50

メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドコハク酸塩もしくはその溶媒和物および医薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。本発明はまた、2 - ( メチルオキシ ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドナパジシル酸塩もしくはその溶媒和物および医薬上許容される担体を提供する。該医薬組成物は、本明細書中に記載される病態のいずれかの処置に使用するためのものであってよい。

【 0 0 7 5 】

可能な製剤には、経口、舌下、口腔、非経口（例えば、皮下、筋肉内、または静脈内）、直腸、局所および鼻腔内投与に適した製剤、ならびに（口または鼻のいずれかを通じた）吸入または吹送法による投与に適した剤形が挙げられる。特定の患者に最も適切な投与方法は、処置される状態の性質および重篤度、ならびに活性化合物の性質に拠るであろう。1つの実施形態において、経口投与が提供される。

10

【 0 0 7 6 】

経口投与に適した製剤は、それぞれが所定量の活性化合物を含む、別個の単位として、例えば錠剤、カプセル剤、カシエ剤もしくはロゼンジとして、粉剤または顆粒剤として、水溶液もしくは非水溶液中の液剤または懸濁剤として、あるいは水中油または油中水の乳剤として、提供され得る。例えば、本発明の化合物は、放出制御特性を有する製剤として提供され得る。これは、上記の医薬製剤のいずれであってもよい。例えば、それは、要すれば、適切なゲル化剤、例えばメチルセルロースまたは疎水性のコロイドシリカを含む、非水性の油性賦形剤、例えばミグリオール ( Miglyol ) 中のゲル製剤であってよい。

20

【 0 0 7 7 】

舌下または口腔投与に適した製剤は、活性化合物、および典型的には香味付け基剤、例えば糖およびアカシアまたはトラガカントを含むロゼンジ、ならびに不活性な基剤、例えばゼラチンおよびグリセリンまたはシュークロースおよびアカシア中の活性化合物を含むトローチ剤が挙げられる。

非経口投与に適した製剤は、典型的には、所定濃度の活性化合物を含む滅菌の水溶液剤を含み、該液剤は、対象とする受容者の血液と等浸透圧であり得る。該液剤は静脈内に投与することができるが、それらはまた皮下もしくは筋肉内に注射することもできる。

直腸投与に適した製剤は、活性成分および坐剤の基剤を構成する1つまたはそれ以上の固体担体、例えば、ココアバターを含む、単回用量坐剤として提供され得る。

30

局所または鼻腔内適用に適した製剤は、軟膏、クリーム、ローション剤、ペースト剤、ゲル、スプレー、エアロゾルおよび油剤を含む。該製剤に適した担体は、ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、アルコール、およびそれらの組合せを含む。

【 0 0 7 8 】

本発明化合物の製剤は、例えば、本発明化合物の露出特性を改善するために構成され得る。経皮投与に適した組成物には、軟膏、ゲルおよびパッチが挙げられる。1つの実施形態において、組成物は、単位用量製剤、例えば錠剤、カプセル剤またはアンプル剤である。

本発明の製剤は、適切ないずれかの方法によって、典型的には、活性化合物（類）を液剤または細かく砕かれた固体担体と、あるいはその両方と、所定の比率で均一にかつ完全に混合し、次いで、要すれば、得られた混合物を所望の型で型どりすることによって調製することができる。

40

例えば、錠剤は、活性成分の粉末もしくは顆粒と1つまたはそれ以上の随意の成分、例えば、結合剤、潤滑剤、不活性な希釈剤、もしくは表面活性分散剤を含む完全な混合物を加圧することによって、あるいは、粉末の活性成分と不活性な液体希釈剤の完全な混合物を型どることによって調製することができる。

非経口投与に適した水溶液剤は、活性化合物を十分な水に溶解して、所定の濃度とし、次いで得られた溶液を滅菌し、等張液にすることにより調製される。

投与される正確な用量は、患者の年齢および状態、および投与回数および経路に拠るで

50

あろうし、担当医の最終的な裁量のもとにあろう。化合物は、単回もしくは個別の用量で投与されてよく、1回またはそれ以上、例えば1日に1回～4回で投与されてよいことは、認められよう。

【0079】

経口、舌下、非経口、口腔、直腸、鼻腔内または局所投与でヒト（約体重70kgの）にGlyT1阻害剤により媒介される統合失調症を含む精神病性障害の処置のために本発明に従う使用のための活性成分の提案された投薬量は、例えば、1日あたり1回～4回投与され得る、単位投薬あたり約1mg～約1000mg、例えば約5mg～約500mg、または約10mg～約100mgの活性成分であろう。

【0080】

本発明の化合物は、生体内で、GlyT1輸送体の生体内での可視化および定量のためにPETリガンド（例えば、炭素-11もしくはフッ素-18で標識化される）として又はSPECTリガンド（例えば、ヨウ素-123もしくは準安定（meta stable）テクネシウム-99）として用いることができる。例えば、これらは、脳のPETまたはSPECT画像化に用いることができる。本発明の内容において、PETは陽電子断層撮影法を意味し、そしてSPECT（=SPECT）は、単光子放出（コンピュータ）断層撮影を意味する。

【0081】

本発明は、以下の非制限的な実施例によりさらに例証される。

略語：

THF	テトラヒドロフラン	
DCM	ジクロロメタン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
HATU	O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
EDC	N - (3 - (ジメチルアミノ)プロピル) - N - エチルカルボジイミド塩酸塩	
HOAt	3H - (1, 2, 3) - トリアゾロ(4, 5 - b)ピリジン - 3 - オール	
EtOAc	酢酸エチル	30
NMP	N - メチルピロリジノン	
DIPEA	N , N - ジイソプロピルエチルアミン	
HOBT	1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物	
IPA	2 - プロパノール	
TBTU	テトラフルオロホウ酸O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
HEPES	4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸	
AcCN	アセトニトリル	40
TEA	トリエチルアミン	
MeOH	メタノール	

【0082】

生物試験方法

本発明化合物のGlyT1輸送体に対する親和力は、以下のアッセイにより決定された。

グリシン（1型）輸送体を発現するHEK293細胞は、細胞培養培地[2mM L - グルタミン、0.8mg/mL G418および10%加熱不活性化ウシ胎児血清を含むDMEM/NUTミックスF12]中、37℃、5%CO<sub>2</sub>で生育させた。T175フラスコで70 - 80%細胞密度まで生育した細胞を、回収し凍結した。アッセイのために、

10

20

30

40

50

細胞を融解し、アッセイ緩衝液 [ 140 mM NaCl、5.4 mM KCl、1.8 mM CaCl<sub>2</sub>、0.8 mM MgSO<sub>4</sub>、20 mM HEPES、5 mM グルコースおよび 5 mM アラニン、pH 7.4 ] 中に  $1.32 \times 10^6$  細胞/mL に懸濁した。化合物は、11 データ点の用量応答を得るために、各化合物濃度 2.5 mM を頂点に、DMSO 中に 3 倍または 4 倍で連続希釈した。100 nL の各濃度の化合物を、アッセイプレートに加えた。等容量のリードシーカー (Leadseeker (登録商標)) WGA SPA ビーズ (アッセイ懸濁液中に懸濁された 12.5 mg/mL) を細胞懸濁液 ( $1.32 \times 10^6$ ) に加え、5  $\mu$ L の細胞/ビーズ懸濁液を、100 nL の試験化合物を含む LV384 ウェル白色固体ボトムプレートの各ウェル (3300 細胞/ウェル) に移した。基質 (5  $\mu$ L) を各ウェルに加えた (2.5  $\mu$ M グリシンを含む、アッセイ緩衝液中の [3H]-グリシン保存の 1:100 希釈)。最終の DMSO 濃度は、1% v/v であった。データは、パーキン・エルマー・ビューレックス (Perkin Elmer Viewlux (登録商標)) を用いて集めた。pIC<sub>50</sub> 値はアクティビティ・ベース (ActivityBase (登録商標)) を用いて決定された。

10

#### 【0083】

5.0 超もしくは 5.0 の GlyT1 輸送体の pIC<sub>50</sub> を有する化合物は、GlyT1 輸送体に活性があると考えられる。R-( )-2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドモノコハク酸塩は、GlyT1 輸送体で平均 7.8 (n=5) の pIC<sub>50</sub> を有することが見い出された。R-( )-2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド 1,5-ヘミナパジシル酸塩は、GlyT1 輸送体で 8.3 (n=1) の pIC<sub>50</sub> を有することが見い出された

20

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0084】

【図1】図1は、R-( )-2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドコハク酸塩について得られた X 線粉末回折データである。固体形態に特徴的なピークは、計算された格子面間隔とともに表1にまとめられる。ピークの位置は、ハイスコア (Highscore) ソフトウェアを用いて測定した。

30

【図2】図2は、R-( )-2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドナパジシル酸塩について得られた X 線粉末回折データである。固体形態に特徴的なピークは、計算された格子面間隔とともに表1にまとめられる。ピークの位置は、ハイスコア・ソフトウェアを用いて測定した。

【図3】図3は、R-( )-2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドコハク酸塩の示差走査熱量測定 (DSC) 温度記録図である。この試料は、融解事象により、181 の開始温度の吸熱を示す。

【図4】図4は、R-( )-2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドナパジシル酸塩の示差走査熱量測定 (DSC) 温度記録図である。この試料は、融解事象により、301 の開始温度の吸熱を示す。溶媒消失もしくは融解事象によるとみられる、159 の開始温度の、そして融解事象によるとみられる 225 の開始温度の副次的な吸熱もまた観察される。

40

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0085】

実施例の章の全体を通じて、以下の用語が、キラル化合物に関して用いられる。2つのエナンチオマーの混合物が調製される場合、その化合物は (±) と記載される。単一のエナンチオマー (すなわち、1つのエナンチオマーのキラル的に富む混合物を示す) が調製

50

される場合、それは「キラル」と称される。調製される幾つかの物質の個々のエナンチオマーは、旋光度の特徴により同定され、該物質は(+)または(-)のエナンチオマーとして同定される。

【0086】

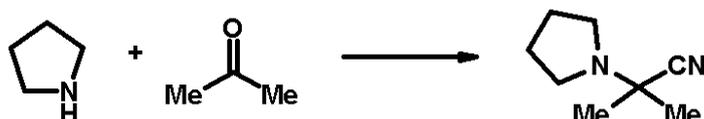
ある反応が、それ以前により完全に記載された反応と類似の方法で行われたと記載される場合、用いられる一般的な反応条件は、本質的に同じものであった。用いられた徐々に作製する条件は、当分野で標準的な形式のものであるが、ある反応から他の反応に適用し得る。出発物質は、言及されるバッチから必ずしも調製される必要はないであろう。

【0087】

記載例1：2-メチル-2-(1-ピロリジニル)プロパンニトリル

10

【化3】



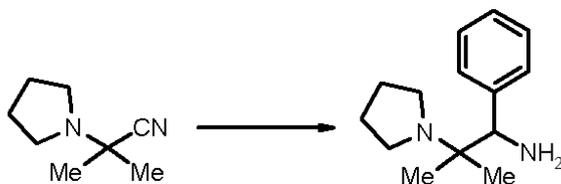
攪拌され、氷冷されたピロリジン(8.35 ml; 0.1 mol)とアセトン(7.34 ml; 0.1 mol)の混合物に、水中(50 ml)のシアン化カリウム(6.51 g; 0.1 mol)溶液を10分かけて滴加した。室温で一晩攪拌した後、その粗反応混合物をジエチルエーテル(2 x 250 ml)で抽出し、合したその抽出物を、飽和塩水(150 ml)を用いて洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、そして減圧下にて蒸発させ、さらに精製することなく用いられる淡緑色の液体として標記生成物を得た(10.7 g; 78%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.51 (6H, s), 1.80 - 1.90 (4H, m), 2.70 - 2.80 (4H, m)

20

【0088】

記載例2：(±)[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]アミン

【化4】



30

アルゴン下-70のTHF(400 ml)中の2-メチル-2-(1-ピロリジニル)プロパンニトリルD1(10.7 g; 77.54ミリモル)溶液に、ジブチルエーテル中のフェニルリチウム(86.3 mlの1.8 M溶液; 155ミリモル)溶液を10分かけて添加した。その反応混合物を、-70で2時間攪拌し、次いで室温にまで温め、そして一晩攪拌した。その反応混合物を氷冷し、飽和水性炭酸水素ナトリウム(400 ml)を加えた。さらに30分攪拌した後、層を分離し、そして水層をエーテル(200 ml)で抽出した。合した有機物を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、そして蒸発させた。残りの琥珀色の油状物を、メタノール(400 ml)中に溶解し、氷冷し、そしてホウ素化水素ナトリウム(5.2 g; 137ミリモル)を5分かけて4回で加えた。その反応混合物を氷冷しながら30分間攪拌し、氷を取り除き、室温で1.5時間攪拌した。混合物を氷中で冷却し、水(50 ml)を加え、減圧にて濃縮して約70 mlとした。その混合物を、2N HCl(100 ml)と酢酸エチル(400 ml)間に分配し、有機物を2N HCl(2 x 100 ml)を用いて抽出した。合した酸性の水層を、酢酸エチル(200 ml)を用いて洗浄し、50% NaOHを用いて塩基性にし、DCM(2 x 150 ml)を用いて抽出した。合したDCM有機抽出物を、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、そして減圧にて蒸発させ、透明な固体として標記化合物を得た(15 g; 88%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), :0

40

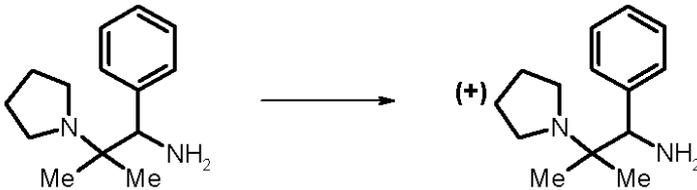
50

.75 (3H, s), 0.99 (3H, s), 1.70 - 1.76 (4H, m), 1.80 (2H, bs), 2.65 - 2.70 (4H, m), 4.08 (1H, s), 7.20 - 7.42 (5H, m)。

【0089】

記載例3：(+) - [2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル) プロピル] アミン

【化5】



10

2 - プロパノール (50 ml) 中の (R) - (-) - -メトキシフェニル酢酸 (8.08 g; 49 ミリモル) 溶液を、57 の 2 - プロパノール (107 ml) 中の [2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル) プロピル] アミン D2 (10.64 g; 49 ミリモル) 攪拌溶液に 10 分かけて滴加した。完了した後、さらに 10 分間、さらなる加熱を続けた。次いで、加熱を止め、攪拌を 1 時間 45 分行った。さらに、2 - プロパノール (100 ml) を加え、その混合物を濾過し、固体を 2 - プロパノール (3 × 50 ml)、エーテル (100 ml) を用いて洗浄し、乾燥させた。固体を、沸騰 2 - プロパノール (1L) から再結晶化し、その結晶を濾過し、冷 2 - プロパノール、エーテルを用いて洗浄し、乾燥させた。試料は、飽和水性炭酸水素ナトリウムと DCM 間に分配し、有機層を、相分離カートリッジに通じ、アルゴンを用いて吹き落とし、透明な固体として標記化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), :0.75 (3H, s), 0.99 (3H, s), 1.70 - 1.79 (4H, m), 1.85 (2H, bs), 2.65 - 2.70 (4H, m), 4.08 (1H, s), 7.20 - 7.42 (5H, m)。キラール HPLC : 97.5% ee、遅く流れるエナンチオマー 2 に相当する。[ ]<sub>D</sub> = +28.5° (c = 1、27.5 の CHCl<sub>3</sub>)。残りの遊離塩基は、同様の方法で遊離させた (3.55 g、66%)。

20

【0090】

ラセミ体 D2 の分割条件は、以下のとおりである：

カラム： キラセル OD - H 5 μm、252 × 4.6 mm i.d.

30

10 マイクロ粒子径

移動相： ヘプタン：エタノール (90：10)

勾配： アイソクラチック

流速： 1 ml / 分

UV 波長帯： 254 nm

分析時間： 10 分

保持時間： 5.4 分 (エナンチオマー 1) ; 7.0 分 (エナンチオマー 2)

【0091】

記載例 D3a：(+) - [2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル) プロピル] アミンのエナンチオ選択的合成

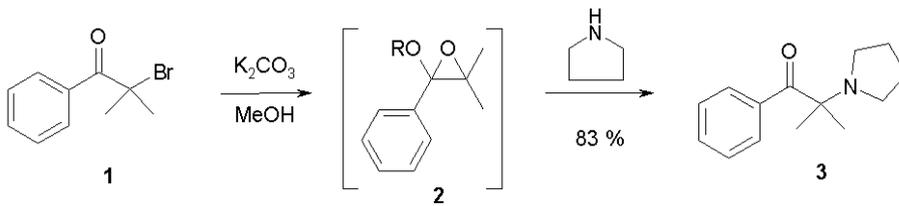
40

以下の (+) - [2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - (1 - ピロリジニル) プロピル] アミンのエナンチオ選択的合成に関して、すべての試薬および溶媒は、明示しない限り、Aldrich Chimica から購入した。反応は、walk up HPLC (酸法 (acid method)、8 分もしくは 2 分の操作が効果的であった)、または LC - MS を用いて行われた。<sup>1</sup>H - NMR は、400 MHz で実施され、試料溶液は DMSO - d<sub>6</sub> または アセトン - d<sub>6</sub> 中に調製された。

【0092】

工程 1：メタノール中での化合物 3 についてのワンポット手順

## 【化6】

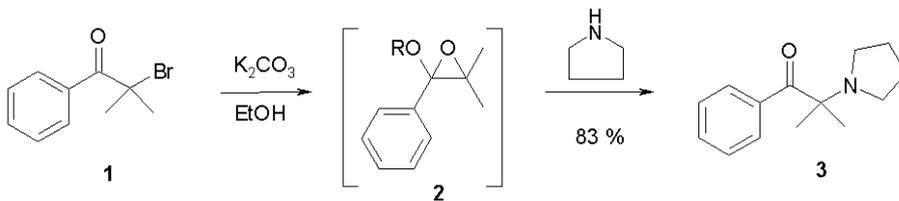


メタノール（HPLC等級、25ml、2容量）中の2-ブロモイソブチロフェン1（0.05モル、11.36g）および $K_2CO_3$  99%（20g、2重量）を、室温で3時間窒素雰囲気下にて攪拌した。 $^1H-NMR$ は完了を示した。ピロリジン99.5%（10ml、0.9容量）を、そのスラリーに加え、70℃で40時間加熱した（HPLC、 $RT_{RP}$  1.00； $RT_{SP}$  1.31；2分方法）。幾らかの出発物質が残留していた（約5% a/a）が、精密検査を開始した。その溶液を、TBME（11ml、1容量）で希釈し、濾過した。その残渣を、TBME（10ml x 2）を用いてゆすぎ、合した有機層を真空下で濃縮した。残りの油状物を、EtOAc（20ml、2容量）で取り上げ、2N HCl（5ml x 5）で洗浄した。その酸溶液を、6N NaOH水溶液（約10ml、1容量）を用いてpH 12~13にし、EtOAc（8ml x 3）を用いて抽出した。有機溶液の蒸発により、黄色結晶として3を得た（9.58g、0.044モル、収率88%）。この反応は、複数回繰返され、収率は75-90%であった。

## 【0093】

工程1：化合物3についてのワンポット手順。エタノール中での別法

## 【化7】

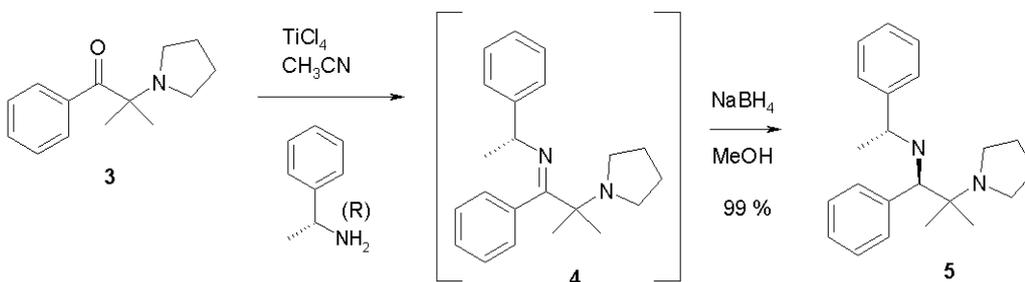


エタノール（9ml、2.7容量）中の2-ブロモイソブチロフェン1（15ミリモル、3.37g、2.5ml）および $K_2CO_3$  99%（6g、1.8重量）を、室温で一晩窒素雰囲気下にて攪拌した。ピロリジン99.5%（3.5ml、1容量）を、そのスラリーに加え、還流温度にて24時間加熱した。その溶液を、冷却し、EtOAc（20ml）を用いて希釈し、そして濾過した。その残渣を、EtOAc（20ml）を用いて洗浄した。その溶媒は、水（20ml x 2）を用いて洗浄し、2N HCl（20ml x 2）で抽出した。その酸溶液は、EtOAc（20ml）を用いて洗浄し、次いで、EtOAc（20ml）を加え、続いて6N水性 $K_2CO_3$ を加えて、pH 12-13とした。そのEtOAcを分離し、その水をEtOAc（20ml）で再抽出した。合した有機溶液を、水（20ml x 2）を用いて洗浄し、濃縮して、所望の生成物（2.62g、収率81%）を得た。

## 【0094】

工程2：化合物5の合成

## 【化8】



フラスコを、窒素雰囲気下にて、アセトニトリル（35 ml、10容量）中のピロリジンケトン3（3.90 g、17.9ミリモル、1重量）、トリエチルアミン99.5%（9.36 ml、4当量、0.072モル）およびR-(+)-*trans*-メチルベンジルアミン（2.60 g、21.5ミリモル、2.77 ml）で充填した。ジクロロメタン（14.3 ml、3.7容量）中の1 M塩化チタン（IV）を、15分で滴加し、フラスコを5~10℃に冷却した（水-氷浴）。得られたスラリーを、室温で2.5時間維持した。その混合物を0℃とし、ホウ素化水素ナトリウム（1.40 g、2当量）を滴加し、続いて、メタノール（8 ml、2容量）を滴加した。この反応物を、ゆっくり2時間で室温にし、攪拌しながら一晩放置した。このスラリーを、4 N HCl（2 ml）を用いて停止させ、濾過し、CH<sub>3</sub>CN（2 ml）で洗浄した。溶媒を部分的に蒸発させ、1 N HCl（16 ml、4容量）の添加後にEtOAc（8 ml、2容量×2）で抽出した。その乳濁液を濾過した。濾過後、2容量のHCl 2 Nおよび2容量のEtOAcを加えた。その水相（25 ml）を分離し、有機層をHCl 2 N（2容量、8 ml）で洗浄した。合した水相（33 ml、10容量）を、6 N NaOHを用いてpH 12とし、EtOAc（8 ml×3）で取り出した。蒸発により、黄色暗色油状物（5.16 g、20ミリモル、100%）を得た。

10

## 【0095】

工程2：化合物5の合成。別法の手順。

窒素雰囲気下にて、ピロリジンケトン3（1 g、4.6ミリモル、1重量）を、アセトニトリル（8 ml、9容量）中に溶解し、R-(+)-*trans*-メチルベンジルアミン（0.7 ml、0.7容量）を加え、続いてトリエチルアミン99.5%（2.5 ml、2.5容量）を加えた。その混合物を、15~20℃で攪拌した。次いで、ジクロロメタン（4.6 ml）中の1 M塩化チタン（IV）溶液を、激しく攪拌しながら、10℃（水-氷浴）にて15分で滴加した。漏斗をアセトニトリル（2 ml、2容量）で洗浄した。その結果得られたスラリーを、室温で1.5時間攪拌した。その混合物を0℃にまで冷却し、ホウ素化水素ナトリウム（350 mg、2当量）を添加し、続いて、20分かけてメタノール（4 ml）を滴加した。その反応物を、ゆっくり2時間で室温にし、さらに2時間放置した。溶媒を、真空下で蒸発させ5容量として、EtOAc（10容量）を加えた。懸濁液を、ステリマツ（Sterimat）で濾過し、その固体をEtOAc（5容量）で洗浄した。EtOAcを2 N HCl溶液（10容量×2）で抽出し、合した水溶液をEtOAc（10容量）で洗浄した。EtOAc（10容量）を加え、合した水層を固体KOHでpH 12とした。そのEtOAcを分離し、その水をEtOAc（10 ml）で再抽出した。その有機相を合し、水（2×10 ml）で洗浄し、蒸発させて、所望の化合物（1.45 g、97%）を得た。

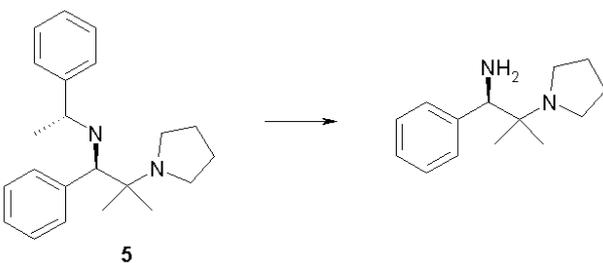
20

30

## 【0096】

工程3：直接の水素加水分解を介した(+)-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]アミンの合成

## 【化9】



40

エンデバー管にキラルジアミン5（1.62 g、1重量、5.31ミリモル）を充填し、メタノール（HPLC等級、3 ml、2容量）中の10%濃硫酸に溶解し、10%パラジウム/炭素（150 mg、10%重量；Strem Chemicals、50% wet）を加え、60℃で3気圧水素にて1時間放置した。その混合物を放置して室温とし、セライトにより濾過

50

した。その濾紙をメタノール（4 ml × 2.5容量）ですすぎ、5容量まで蒸発させた。その黄白色溶液を、1 N HCl（6 ml、4容量）に加え、EtOAc（6 ml、4容量）を用いて抽出し、分離した。その有機相を、2 N HCl（2容量）を用いて抽出し、合した水相を、6 N NaOH（4 ml、3容量）を用いて塩基性とした。残りの乳状液を、室温10で1時間攪拌した後、白色固体を得た。その固体を、水（1容量）で洗浄した。濾過し、30のオープン中で一晚乾燥させた後、白色固体を回収した（890 mg、76%）。

【0097】

別工程3：（+）- [2-メチル-1-フェニル-2-（1-ピロリジニル）プロピル]アミンの合成。ギ酸還元。

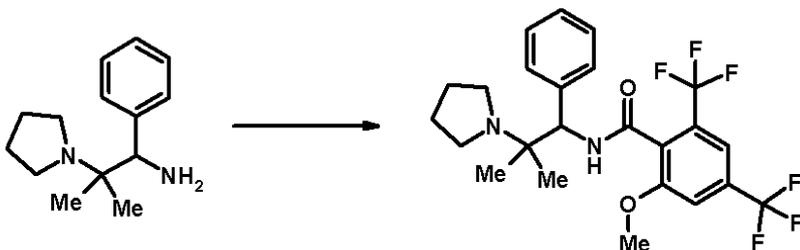
キラルジアミン5（1.45 g、1重量）を、ギ酸（5 ml、3.4容量）およびEtOAc（0.5 ml）中に溶解した。10%パラジウム/炭素（300 mg、10%重量；Strem Chemicals、50%wet）を加え、その懸濁液を100にまで加熱した。2時間攪拌した後、その反応を停止させ、ホルミル化誘導体を得た。その懸濁液を40～50

に冷却し、ステリマツ（Sterimat）で濾過した。Pd/Cを、EtOAc（5 ml × 2）で抽出した。溶媒を、50、真空下で3～4容量にまで蒸発させ、次いで、水（10 ml）中の4 N HClを加えた。その溶液を、100で3時間攪拌し、次いで、室温でその水をEtOAc（10 ml × 2）で洗浄した。EtOH（2 ml）を加え、その溶液を10に冷却し、次いで、温度を約10に維持しながら、NaOH 30%を加えて、pH 12～13とした。固体を得て、1時間後に濾過し、冷水（5 ml × 2）で洗浄した。その固体を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中に溶解し、14時間真空下25で乾燥させ、所望の化合物（710 mg、71%）を得た。

【0098】

記載例4：2-（メチルオキシ）-N-[2-メチル-1-フェニル-2-（1-ピロリジニル）プロピル]-4,6-ビス（トリフルオロメチル）ベンズアミドキラル

【化10】

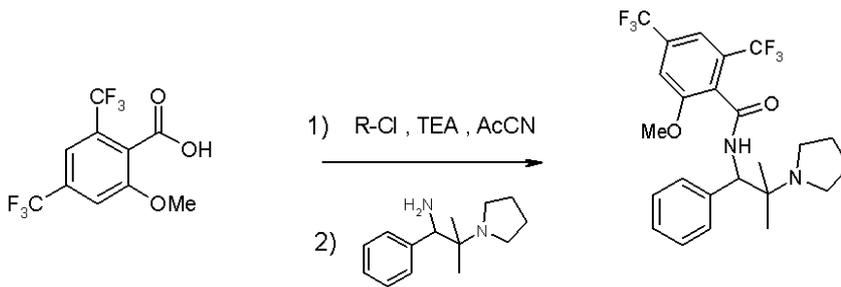


DMF（50 ml）中のジイソプロピルエチルアミン（0.915 ml；5.37ミリモル）、2,4-ジトリフルオロメチル-6-メトキシ-安息香酸（0.511 g；1.78ミリモル）および（+）- [2-メチル-1-フェニル-2-（1-ピロリジニル）プロピル]アミンD3（0.501 g；1.74ミリモル）溶液に、アルゴン下で、HATU（0.676 g；1.78ミリモル）を滴加した。室温で3時間攪拌し、続いて、ca. 2日間放置した後、その反応混合物をSCXカラム（イオン交換カラム）を用いて精製し、得られた生成物を、酢酸エチルと水の間に分配した。溶媒は、減圧にて除去し、標記生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.94 (6H, s), 1.60 - 1.80 (4H, m), 2.55 - 2.75 (4H, m), 3.89 (3H, s), 4.78 (1H, s), 7.20 - 7.40 (7H, m), 7.52 (1H, s)。質量スペクトル（エレクトロスプレーLC/MS）：実測値489 (MH<sup>+</sup>)。C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>は、488。保持時間（Ret. Time）2.06分。標記生成物の対応する塩酸塩への転換により、オフホワイト固体（0.893 g；96%）を得た。キラル中間体（D3）を使用したため、標記生成物は、キラル化合物として得られたと考えられる。

【0099】

記載例4a：R-（-）-2-（メチルオキシ）-N-[2-メチル-1-フェニル-2-（1-ピロリジニル）プロピル]-4,6-ビス（トリフルオロメチル）ベンズアミドについて別の工程

## 【化 1 1】



R =  $\text{CH}_3\text{SO}_2-$  ,  $p\text{-MePhSO}_2-$  ,  $(\text{EtO})_2\text{PO}-$

10

## ( i ) 塩化メシル

2,4-ジトリフルオロメチル-6-メトキシ-安息香酸(150mg、0.55ミリモル)を、AcCN(1.5ml、10容量)中に懸濁した。TEA(0.1ml、1.4当量)を加え、その混合物を0℃にまで冷却した。塩化メシル(0.054ml、0.7ミリモル)を加え、その混合物を30分間攪拌した。(+) - [2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]アミン(100mg、0.5ミリモル)を加えた。15分間の攪拌の後、TEA(0.1ml、1.4当量)を加え、得られた懸濁液を10分間攪拌した。メタノール(0.2ml)を加え、30分攪拌した後、溶媒を部分的に蒸発させ、得られた懸濁液をEtOAc(2ml)で希釈し、水(3ml)、0.1%の重炭酸溶液、水を用いて洗浄し、そして蒸発させ、標記化合物(200mg、収率~80%)を得た。

20

## 【0100】

## ( ii ) 塩化トシル

2,4-ジトリフルオロメチル-6-メトキシ-安息香酸(300mg、1.1ミリモル)を、AcCN(3ml、10容量)中に懸濁した。TEA(0.2ml、1.4当量)を加え、混合物を0℃にまで冷却した。塩化トシル(200mg、0.7ミリモル)を加え、混合物を30分間0℃で攪拌した。(+) - [2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]アミン(200mg、1ミリモル)を加えた。5分間攪拌した後、TEA(0.2ml、1.4当量)を加え、得られた懸濁液を30分間0℃で攪拌した。溶媒を部分的に蒸発させ、得られた懸濁液をEtOAc(5ml)で希釈し、水(5ml)、水中の1M NaOH(2x5ml)、水(5ml)で洗浄し、蒸発させ、標記化合物(500mg、純度90% a/a、収率~70%)を得た。

30

## 【0101】

## ( iii ) クロロリン酸ジエチル

2,4-ジトリフルオロメチル-6-メトキシ-安息香酸(1.58g、5.5ミリモル)を、AcCN(15ml、10容量)中に懸濁した。TEA(1.4ml、10ミリモル)を加え、混合物を0℃にまで冷却した。ジエチルクロロホスフェート(0.8ml、5.5ミリモル)を5分かけて加え、混合物を1時間30分攪拌した。別のフラスコで、(+)-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]アミン(1.92g、5ミリモル)を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20ml、10容量)中に溶解させ、1M NaOH(10ml)を用いて処理した。有機相を分離し、水を用いて洗浄し、蒸発させ、~10ml総量とした。その $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液を、-5℃に冷却された活性化された酸溶液に15分かけて加えた。それを、5ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を用いて洗浄した。別に15分間-5℃に置き、次いで、溶媒を部分的に蒸発させ、総量約10容量とした。EtOAc(20ml)を加え、1M NaOH(2x15ml)、水(2x15ml)を用いて洗浄し、次いで、蒸発させ、標記化合物(2.33g、収率94%)を得た。

40

## 【0102】

## ( iv ) 塩化メシル + アミンキラル塩

2,4-ジトリフルオロメチル-6-メトキシ-安息香酸(1.58g、5.5ミリモル)を、AcCN(15ml、10容量)中に-10℃で懸濁した。TEA(0.8ml

50

、0.5容量)を加え、その混合物を-10で5分間冷却した。塩化メシル(0.42 ml、0.25容量)を加え、その混合物を15分間攪拌した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15 ml)を加え、-15にまで冷却した。TEA(2 ml)を加え、続いて、(+)-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]アミン(1.9 g、5ミリモル)とCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15 ml)を加えた。この反応温度は、5にまで上昇し、この温度で30分間攪拌した後、その反応を停止させた。溶媒を、部分的に蒸発させ、得られた懸濁液を、EtOAc(20 ml)で希釈し、1M NaOH(2×20 ml)、水(2×20 ml)を用いて洗浄した。酢酸エチルを濾過し、蒸発させて、標記化合物(2.4 g、94%)を得た。

## 【0103】

10

(v) トシル塩化物塩 + アミンキラル塩

2,4-ジトリフルオロメチル-6-メトキシ-安息香酸(1.7 g、6ミリモル)を、AcCN(17 ml、10容量)中に懸濁し、その混合物を-10にまで冷却した。TEA(0.77 ml、5ミリモル)を加え、次いで、塩化トシル(1 g)を加え、その混合物を20分間攪拌した。TEA(1.6 ml)を加え、続いて、(+)-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]アミン(1.9 g、5ミリモル)とCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 ml)を加えた。その反応温度は、0にまで上昇し、この温度で30分間攪拌した後、その反応を停止させた。溶媒を、部分的に蒸発させて約5容量とし、得られた懸濁液をEtOAc(20 ml)で希釈し、1M NaOH(2×20 ml)で洗浄し、次いで、水-NaOH-NaOH、水(2×20 ml)により希釈した。酢酸エチルを濾過し、蒸発させ、標記化合物(2 g、純度80% a/a、収率~70%)を得た。

20

## 【0104】

(vi) ジエチルクロロホスフェート + アミンキラル塩

2,4-ジトリフルオロメチル-6-メトキシ-安息香酸(1.58 g、5.5ミリモル)を、AcCN(15 ml、10容量)中に懸濁した。TEA(1.4 ml、10ミリモル)を加え、その混合物を0にまで冷却した。ジエチルクロロホスフェート(0.8 ml、5.5ミリモル)を、5分かけて加え、その混合物を1時間30分攪拌した。その混合物を-20にまで冷却し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 ml)を-20で加え、続いて、(+)-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]アミン(1.92 g、5ミリモル)を加え、さらにCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 ml)を加えた。5分間攪拌した後、TEA(0.8 ml)を加え、-10で1時間30分攪拌した後、その反応を停止させた。溶媒を部分的に蒸発させて約10容量とし、EtOAc(20 ml)を加え、1M NaOH(2×15 ml)、水(2×15 ml)を用いて洗浄し、次いで、蒸発させて、標記化合物(2.3 g、純度96% a/a、収率~90%)を得た。

30

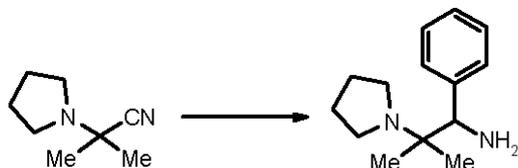
## 【0105】

記載例5: 2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドヒドロクロリドキラル-別法

工程1: (±)-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]アミン(D2)

40

## 【化12】



-78に冷却した、窒素下の乾燥THF(0.8 L)中の2-メチル-2-(1-ピロリジニル)プロパンニトリルD1(40 g; 289.85ミリモル)溶液に、ジブチルエーテル中のフェニルリチウム溶液(305.1 mLの1.9 M溶液; 579.70ミリ

50

モル)を、40分かけて滴加した。2時間後、その反応物を室温にし、次いで、この温度で一晩攪拌した。その混合物を0で $\text{NaHCO}_3$  (0.8L)飽和溶液を用いて停止させ、15分間攪拌し、水(ca.0.6L)を用いて希釈した。相を分離し、水相を、ジエチルエーテル(2×1L)で逆抽出した。集めた有機物を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ により乾燥させ、減圧にて蒸発させ、黄色油状物として90gの粗製物質を得て、それを0のメタノール(1L)に溶解し、ホウ素化水素ナトリウム(21.93g; 579.70ミリモル)を用いて少しずつ処理した。0で1時間、次いで、室温で一晩の後、その混合物を冷却し、水(ca.0.5L)を用いて停止させた。メタノールを、減圧にて蒸発させ、水(200mL)で希釈した水相を、DCM(3×800mL)で抽出した。集めた有機物を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ により乾燥させ、減圧にて蒸発させ、黄色固形物として標記生成物(51g)を得て、さらに精製することなく工程2に用いた。

【0106】

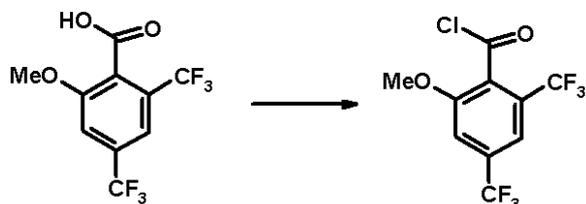
工程2: [2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]アミンR(-)メトキシフェニル酢酸塩

工程1からの[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]アミンD2(51g; 234ミリモル)を、イソプロパノール(0.765L、[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]アミンの量で言及される相対的な量で、15容量)中に溶解した。50に加熱したこの攪拌溶液に、イソプロパノール(0.255L、[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]アミンの量で言及される相対的な量で、5容量)中のR(-)メトキシフェニル酢酸(38.83g; 234ミリモル)溶液を添加した。1.5時間後、その混合物を室温にまで冷却し、次いでこの温度で一晩攪拌させた。固体を濾過により取り出し、冷イソプロパノールを用いて洗浄した。この固体(40.5g)を、イソプロパノール(0.648L、前の濾過工程で得られた固体の量で言及される相対的な量で、16容量)中に懸濁し、60で2時間加熱し、室温で一晩置き、濾過により回収した。この固体(38.5g)を、イソプロパノール(0.616L、前の濾過工程で得られた固体の量で言及される相対的な量で、16容量)中に懸濁し、次いで、60で2時間加熱し、室温で一晩置き、次いで、濾過により回収した。この固体(37.8g)を、イソプロパノール(0.756L、前の濾過工程で得られた固体の量で言及される相対的な量で、20容量)中に懸濁し、次いで、60で2時間加熱し、室温で一晩置き、次いで濾過により回収した。この固体(36.5g)を、イソプロパノール(0.912L、前の濾過工程で得られた固体の量で言及される相対的な量で、25容量)中に懸濁し、60で2時間加熱し、次いで室温で濾過した。この固体(34g)を、イソプロパノール(0.850L、前の濾過工程で得られた固体の量で言及される相対的な量で、25容量)中に懸濁し、60で2時間加熱し、室温で濾過した。この固体(31.5g)を、イソプロパノール(0.787L、前の濾過工程で得られた固体の量で言及される相対的な量で、25容量)中に懸濁し、60で2時間加熱し、40にまで冷却し、次いで濾過して、白色固体として標記物質(27g)を得た。

【0107】

工程3: 2-(メチルオキシ)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド

【化13】

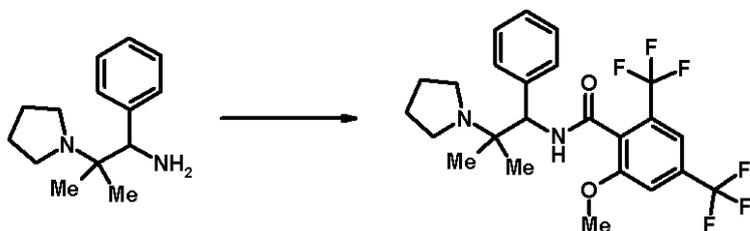


乾燥DCM(400mL)中の2-(メチルオキシ)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)安息香酸(20.2g; 70.14ミリモル)溶液に、0で、塩化オキサリル(

13.4 mL; 154.31ミリモル)を、続いて、乾燥DMF(5点)を滴加した。この反応物は室温に達した。一晩攪拌した後、溶媒を、減圧にて蒸発させ、さらに精製することなく用いられる、黄色のスラリーとして標記生成物(25g)を得た。

【0108】

工程4: 2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドキラル(E15)  
【化14】



工程2からの[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]アミンR(-)メトキシフェニル酢酸塩(22g; 57.3ミリモル)を、0のDCM中に懸濁し、1M NaOH溶液(86mL)を用いて処理し、室温で20分間攪拌した。その混合物に、水(250mL)を加え、相を分離し、水相をDCM(2×300mL)で抽出した。回収した有機物を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>により乾燥させ、減圧にて蒸発させて、12.3gの白色固体を得て、それを窒素存在下にて乾燥DCM(200mL)を用いて希釈し、0で冷却した。この溶液に、トリエチルアミン(23.92mL; 172ミリモル)および乾燥DCM中の工程3からの2-(メチルオキシ)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド溶液(工程3物質のDCM中の200mL溶液のうち190mL)を30分かけて加えた。この反応は、室温で攪拌しながら2時間行わせ、ついで、NaHCO<sub>3</sub>(ca. 450mL)飽和溶液を用いて停止させた。相を分離し、有機相を水(500mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>により乾燥させ、減圧にて蒸発させて、粗製物質を得て、それを、DCM/メタノール97/3を用いて溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。溶媒の蒸発により、淡黄色固形物として標記物質(26g)を得た。

【0109】

工程5: 2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド塩酸塩キラル

工程4からの2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド(10g; 20.47ミリモル)を、乾燥エチルエーテル(200mL)中に溶解し、0にまで冷却し、エチルエーテル中の1M HCl溶液(21.5mL; 21.49ミリモル)を用いて処理した。0.5時間後、その固体を濾過して収集し、ジエチルエーテルで洗浄し、そして、45で一晩乾燥させ、淡黄色固形物として標記物質(9.1g)を得た。工程2で作製されたキラル中間体の使用により、標記生成物はキラル化合物として得られたと考えられる。

【0110】

別のバッチにおいて、2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドヒドロクロリドは、キラル中間体:(+)-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]アミンを用いて生成され、その結果得られる化合物の比旋光度は、-32.6°であると決定された。

別の結晶構造研究において、(-)-2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドの絶対配置は、Rであると決定された。

【0111】

10

20

30

40

50

実施例 1 : R - ( - ) - 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドモノコハク酸塩

方法 ( a )

記載例 5 に従って調製された 4 . 8 4 g の 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド塩酸塩を、150 mL の 2 M  $\text{NaHCO}_3$  溶液と 250 mL の EtOAc を用いて処理した。その混合物を、20 分間攪拌し、次いで、水相を EtOAc で抽出した。合した有機相を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、蒸発乾固させて、白色固体として、2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ( 遊離塩基 ) 4 . 5 g を得た。

10

【 0 1 1 2 】

300 . 3 mg の 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドおよび 73 mg ( 1 当量 ) のコハク酸を、攪拌し、超音波処理し、加熱しながら 4 mL の EtOAc に溶解した。次いで、2 mL のヘプタンをその溶液に攪拌しながら滴加した。粘着性の固体が形成され始めたので、これを加熱して溶液にした。周囲温度に冷却すると、固体が溶液から沈殿し始めた。そのスラリーは、さらに 1 時間かけて相当厚くなり、周囲温度で一晩攪拌した。次いで、その固体を濾過により単離し、減圧下 40 で一晩乾燥させた。322 . 26 mg の標記化合物を乾燥後に回収した ( 86 % t h ) 。

20

【 0 1 1 3 】

方法 ( b ) ( 別法、スケールアップ法 )

工程 1

トルエン ( 4 容量 ) 中のピロリジン ( 1 重量 ) とアセトン ( 1 容量 ) の混合物を、0 ~ 6 にまで冷却した。水 ( 5 容量 ) 中のシアン化カリウム ( 1 重量 ) 溶液を、温度を 6 未満に保ちながら滴加した。その混合物を、0 ~ 6 で 1 . 5 時間 ~ 2 時間攪拌した。2 相を分離し、有機相を食塩水 ( 4 容量 ) で洗浄した。上記からの水相を合し、トルエン ( 8 容量 ) で抽出した。合した有機相を、圧力下、硫酸マグネシウムパッドにて濾過し、2 - メチル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロパンニトリル ( 上記 D 3 ) を得た。その溶液を、- 60 ~ - 50 に冷却した。ジブチルエーテル ( 8 . 9 重量 ) 中の 1 . 9 M フェニルリチウム溶液を、温度を - 50 未満に保ちながら添加した。添加した後、混合物を、さらに 1 時間 ~ 1 . 5 時間 - 60 ~ - 50 で攪拌し、次いで、15 ~ 25 に温めた。アセトン ( 1 . 5 容量 ) を、反応内容を増大させるため最大 40 の温度まで発熱させた。その混合物を 20 ~ 26 にまで冷却し、水 ( 10 容量 ) を加えた。相を 30 ~ 60 分間攪拌し、次いで分離した。有機層を食塩水 ( 10 容量 ) で洗浄し、蒸発乾固させた。次いで、その粗製物をメタノール ( 11 容量 ) に溶解し、その溶液を 0 ~ 6 まで冷却した。水性 1 M  $\text{NaOH}$  ( 3 . 2 容量 ) 中の  $\text{NaBH}_4$  ( 0 . 4 重量 ) 溶液を、温度 0 ~ 6 の間に維持しながら加えた。水 ( 2 容量 ) を加えた。反応混合物を、1 時間 ~ 2 時間、0 ~ 6 で攪拌した。水 ( 3 . 5 容量 ) を、反応内容を 10 未満に維持しながらその混合物に加え、続いて、酢酸 ( 2 . 5 容量 ) を、反応内容を 15 未満に維持しながら加えた。混合物を、15 分 ~ 30 分攪拌し、次いでさらに水 ( 5 容量 ) を、反応内容を 15 未満に維持しながら加えた。混合物を、15 分 ~ 30 分間、連続的に 15 未満に維持して攪拌し、次いで、二相を分離した。水性 1 M  $\text{NaOH}$  ( 約 4 容量 ) 溶液を、反応内容を 30 未満に維持しながら、水相に添加し、 $\text{pH} > 12$  に調整した。30 分 ~ 60 分の攪拌後、トルエン ( 8 容量 ) を加えて、その 2 相を分離した。水相をトルエン ( 2 容量 ) で抽出した。1 M  $\text{HCl}$  水溶液 ( 10 容量 ) を、反応内容の温度を 30 度未満に維持しながら、合した有機層に加えた。15 分 ~ 30 分の攪拌後、2 相を分離した。水相を、トルエンで 2 回 ( 2 x 4 容量 ) 洗浄した。 $\text{NaOH}$  1 M 水溶液 ( 3 . 5 容量 ) を、反応内容の温度を 30 未満に維持しながら、水層に加え、その  $\text{pH}$  を  $> 1$

30

40

50

2 に調整した。得られた懸濁液を、30分～60分間攪拌し、次いで、濾過した。そのケーキを、水(2容量)で洗浄し、2-[メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]アミン(上記のD2)を得た。粗製化合物を、水(17容量)中に懸濁し、その混合物を30にまで加熱し、この温度で1時間～2時間攪拌した。それを、20にまで冷却し、2時間～3時間攪拌し、そして濾過した。そのケーキを水(3容量)で洗浄し、固体を35の真空オープンで乾燥させた(収率65%)。

## 【0114】

## 工程2

2-[メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]アミン(20g; 1重量)を、アセトン(15容量)中に溶解し、その混合物を、15分室素存在下で攪拌し、40に加熱した。アセトン(5容量)中、15%のR-( )-メトキシフェニル酢酸(0.726重量)溶液を加え、15分間40で攪拌した。この後、[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]アミンR-( )-メトキシフェニル酢酸塩を、シードとして加えた。この酸溶液の残りを、30分かけて加え、塩を沈殿させるため、温度を40に維持し、1時間継続して攪拌した。その懸濁液を、室温にまで冷却し、一晚攪拌させた。その固体を濾過し、冷アセトン(2×2容量)で抽出した。その固体を、40の真空オープン中で一晚乾燥させ、[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]アミンR-( )-メトキシフェニル酢酸塩(収率49%)を得た。

10

## 【0115】

## 工程3

2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]アミンR-( )-メトキシフェニル酢酸塩(9.1g、1重量)をDCM(91ml、10容量)中に懸濁し、NaOH 1M(5容量、45ml)を加えた。15分後、その2相を分離した。水層をDCM(45ml、5容量)で抽出した。合した有機相を濃縮して乾燥させ、新鮮なDCM(3容量、27ml)を用いて溶解した。アセトニトリル(45ml、5容量)中のTBTU(9.11g、1重量)、2-(メチルオキシ)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)安息香酸(6.82g)およびトリエチルアミン(344ml、0.433容量)を、室温で2時間40分攪拌し、上記で調製されたDCM中の遊離塩基を5分で加えた。その反応混合物を室温で2時間30分間攪拌した。

20

30

## 【0116】

反応混合物を、3容量(27ml)にまで濃縮し、そして新鮮な酢酸エチル(11容量、100ml)を加えた。その有機相を15%炭酸ナトリウム水溶液(4容量、36ml)および水(4容量、36ml)で洗浄した。その有機層を、水(1×5容量+2×3容量)で洗浄し、真空下で4容量にまで濃縮した。さらに酢酸エチル(4容量、36ml)を加えた。その有機相を再び4容量にまで濃縮した。新鮮な酢酸エチル(7容量、63.77ml)を加えた。その溶液を70にまで加熱し、コハク酸(2.25g)を加えた。20分後、シード(最終化合物)を加えた。反応混合物を20分以上70で加熱し、次いで、室温にまで冷却させ、室温で攪拌した。懸濁液を濾過し、ケーキを酢酸エチル(1×2容量)で洗浄し、その固体を真空オープン中で乾燥させ、2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドモノコハク酸塩(7.87g、67%)を得た。

40

## 【0117】

## 工程4

2-(メチルオキシ)-N-[2-メチル-1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)プロピル]-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミドモノコハク酸塩(317.63g、1重量)を、室温でDCM(1588ml、5容量)に溶解し、その溶液を15分間攪拌して、濾過した。IPA(6.3容量)を添加し、その混合物を8容量に濃縮した。次いで、さらに3.7容量を加え、8容量まで再び蒸留した。その混合物を還流温度で8容量まで蒸留した。その混合物を90分かけて25にまで冷却した。2-(メチ

50

ルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドモノコハク酸塩 ( 0 . 0 0 1 重量、 0 . 3 g ) を、シードとして 6 5 で添加した。懸濁液を室温で一晩攪拌し、次いで、濾過し、そして IPA ( 6 0 0 m l、 2 容量 ) で洗浄し、その固体を 4 0 の真空オーブンで一晩乾燥した ( 収率 8 4 % )。

【 0 1 1 8 】

実施例 2 : R - ( - ) - 2 - ( メチルオキシ ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド 1 , 5 - ヘミナパジシル酸塩

実施例 1 に記載のように調製された 3 0 0 . 4 m g の 2 - ( メチルオキシ ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドを、攪拌し、超音波処理し、そして加熱しながら 4 m l の IPA に溶解した。 1 1 4 m g の 1 , 5 - ナフタレンジスルホン酸を、 1 m l の IPA に溶解し、その 2 液を合した。厚いゴムがすぐに形成したので、これを加熱して溶液にした。周囲温度に冷却すると、固体が溶液から沈殿し始めた。そのスラリーは、さらに 1 時間かけて相当厚くなり、周囲温度で一晩攪拌した。次いで、その固体を濾過により単離し、減圧下 4 0 で一晩乾燥させ、次いでさらに一晩 6 0 にした。 3 4 3 . 9 5 m g の標記化合物を乾燥後に回収した ( 8 3 % t h )。

10

【 0 1 1 9 】

表 1 : R - ( - ) - 2 - ( メチルオキシ ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミドモノコハク酸塩についての X R P D 角度および d 間隔

20

【表 1】

2θ / °	d 間隔 / Å
8.0	11.1
8.8	10.1
10.6	8.3
11.1	7.9
11.2	7.9
12.5	7.1
13.2	6.7
14.0	6.3
14.4	6.2
15.9	5.6
16.1	5.5
16.6	5.3
17.2	5.1
17.4	5.1
17.6	5.0
17.9	4.9
18.4	4.8
18.6	4.8
18.8	4.7
19.7	4.5
20.3	4.4
21.3	4.2
22.3	4.0
22.6	3.9
22.9	3.9
23.2	3.8
23.9	3.7
24.6	3.6
25.2	3.5
25.5	3.5
26.5	3.4

10

20

30

## 【 0 1 2 0 】

表 2 : R - ( - ) - 2 - (メチルオキシ) - N - [ 2 - メチル - 1 - フェニル - 2 - ( 1 - ピロリジニル ) プロピル ] - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド 1 , 5 - ヘミナパジシル 酸塩 についての X R P D 角度および d 間隔

40

【表 2】

$2\theta / ^\circ$	d 間隔 / Å
8.0	11.0
8.9	10.0
9.3	9.5
9.7	9.1
11.3	7.9
11.6	7.6
11.9	7.4
14.4	6.2
14.6	6.1
14.9	5.9
15.3	5.8
15.8	5.6
16.0	5.5
16.6	5.3
17.2	5.1
17.9	5.0
18.2	4.9
19.4	4.6
19.9	4.5
20.8	4.3
21.1	4.2
21.4	4.1
21.7	4.1
22.2	4.0
22.6	3.9
23.2	3.8
24.1	3.7
24.5	3.6
24.9	3.6
25.3	3.5
26.3	3.4
29.4	3.0

10

20

30

## 【0121】

## X線粉末回折

40

データは、XCelerator（登録商標）検出器を用いたPANalytical X'Pert Pro（登録商標）パワー回折計、モデルPW3040/60、製造番号DY1850において取得された。取得条件は、放射線：Cu K $\alpha$ 、発電機電圧（generator tension）：40 kV、発電機電流（generator current）：45 mA、開始角度（start angle）：2.0°、終了角度（end angle）：40.0°、ステップ・サイズ（step size）：0.0167°、ステップ時間（time per step）：31.75秒であった。試料は、Siウエハース（バックグラウンドゼロ）上に数ミリグラムの試料をマウントすることにより調製され、結果として薄層粉末を得た。

## 【0122】

スペクトルおよび回折データは、様々な要因、例えば、用いる温度、濃度および装置に

50

応じて、僅かに異なり得ることは理解されよう。当業者には、X R P D ピークの位置が、試料の高さの違いにより影響を受けることは理解されよう。したがって、本明細書中で例示されるピーク位置は、 $\pm 0.15^\circ 2\theta$  の変化量を包含する。

【 0 1 2 3 】

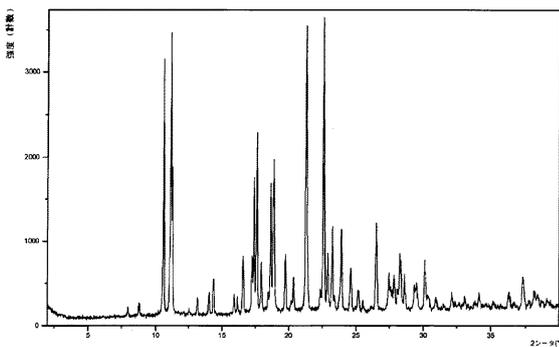
1つ以上の塩の多形が試験した試料中に存在し得たことは理解されるべきである。これは、X R P D リーディングにおいて幾つかの軽微なピークを生じさせ得た。当業者は、そのような軽微なピークは唯一の多形を含む試料の X R P D リーディングでは現れないであろうことは理解しよう。

【 0 1 2 4 】

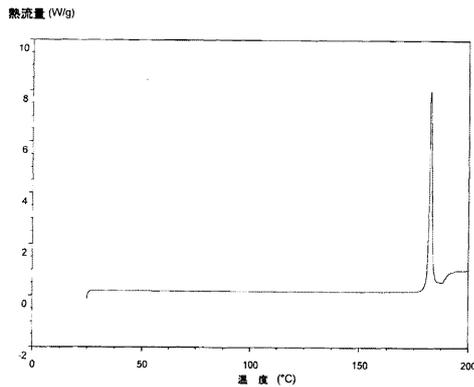
示差走査熱量測定 ( D S C )

D S C 温度記録図は、TA Q1000熱量計、製造番号1000-0126を用いて得られた。試料は、アルミニウム・パン中で検量され、パンの蓋を上部に乗せ、そしてパンを密閉することなく軽く押し合わせた。実験は、加熱速度 10 毎分を用いて実施された。

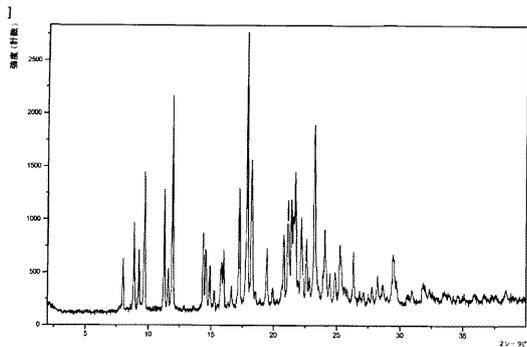
【 図 1 】



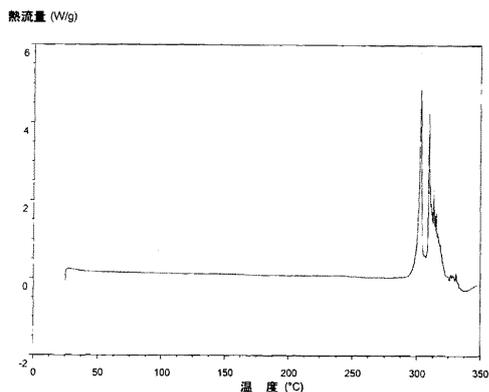
【 図 3 】



【 図 2 】



【 図 4 】



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2007/056106
---

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D207/06 A61K31/401 A61P25/18		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
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, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/055478 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB]; COULTON STEVEN [GB]; HADLEY MICHAEL STEWA) 10 July 2003 (2003-07-10) claims; examples 6-15, 32-50, 52-54, 58, 61, 63, 65, 67, 68, 70, 71	1-27
A	WO 2005/037785 A (SANOFI AVENTIS [FR]; DARGAZANLI GIHAD [FR]; ESTENNE-BOUHTOU GENEVIEVE) 28 April 2005 (2005-04-28) page 26, line 1 - page 21, line 22; claims; examples 1-6	1-27
P, X	WO 2006/067423 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; BRADLEY DANIEL MARCUS [GB]; BRANCH CLIVE LESLIE) 29 June 2006 (2006-06-29) cited in the application page 16, line 20 - page 38, line 25; claims; example 15	1-27
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
16 November 2007		23/11/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Gavriliu, Daniela

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2007/056106**Box No. 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 20-22 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 No. 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 fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/056106

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03055478 A	10-07-2003	AU 2002352483 A1	15-07-2003
		EP 1455777 A1	15-09-2004
		JP 2005519048 T	30-06-2005
		US 2005267152 A1	01-12-2005
WO 2005037785 A	28-04-2005	AT 364038 T	15-06-2007
		AU 2004281218 A1	28-04-2005
		BR PI0415511 A	12-12-2006
		CA 2542727 A1	28-04-2005
		CN 1882534 A	20-12-2006
		DK 1680400 T3	10-09-2007
		EP 1680400 A2	19-07-2006
		FR 2861070 A1	22-04-2005
		HR 20070307 T3	30-09-2007
		JP 2007508362 T	05-04-2007
		US 2006223802 A1	05-10-2006
		US 2007208006 A1	06-09-2007
WO 2006067423 A	29-06-2006	AR 055296 A1	15-08-2007
		AU 2005317950 A1	29-06-2006
		CA 2592467 A1	29-06-2006
		EP 1841727 A1	10-10-2007

## 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 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/32 (2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 25/34 (2006.01)	A 6 1 P 25/34	
A 6 1 P 25/36 (2006.01)	A 6 1 P 25/36	

(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, MT, 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, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, 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

(74) 代理人 100084146

弁理士 山崎 宏

(74) 代理人 100116311

弁理士 元山 忠行

(74) 代理人 100122301

弁理士 富田 憲史

(74) 代理人 100156100

弁理士 西野 満

(74) 代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72) 発明者 クレアー・ルイズ・アンダートン

英国エスジー 1・2 エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソスミスクライン

(72) 発明者 デイビッド・クラップハム

英国シーエム 19・5 エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

(72) 発明者 トレバー・レイモンド・キール

英国エスジー 1・2 エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソスミスクライン

(72) 発明者 レアンダ・ジェイン・キンドン

英国エスジー 1・2 エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C084 AA19 MA02 NA14 ZA02 ZA05 ZA06 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18  
ZC39 ZC41

4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 GA15 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA02  
ZA05 ZA06 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZC39 ZC41