

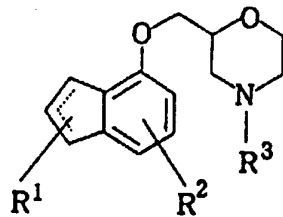


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 5 C07D 265/30, A61K 31/535</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 94/18182</p> <p>(43) 国際公開日 1994年8月18日 (18.08.94)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP94/00186 (22) 国際出願日 1994年2月8日 (08. 02. 94)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平5/45691 1993年2月10日 (10. 02. 93) JP 特願平5/240147 1993年9月27日 (27. 09. 93) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 藤井光夫 (FUJII, Mitsuo) [JP/JP] 〒300-23 茨城県筑波郡伊奈町勤兵衛新田33-58 Ibaraki, (JP) 鈴木貴之 (SUZUKI, Takayuki) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-223 Ibaraki, (JP) 林辺 敏 (HAYASHIBE, Satoshi) [JP/JP] 〒120 東京都足立区中川4丁目43番25-201 Tokyo, (JP) 塚本紳一 (TSUKAMOTO, Shin-ichi) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市春日2丁目35番2-202 Ibaraki, (JP) 矢次真一 (YATSUGI, Shin-ichi) [JP/JP] 〒300 茨城県土浦市上高津新町8-10 サンライズワカバ302 Ibaraki, (JP) 山口時男 (YAMAGUCHI, Tokio) [JP/JP] 〒336 埼玉県浦和市領家6丁目16番3-402 Saitama, (JP)</p>	<p>(74) 代理人 弁理士 長井省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, LK, LV, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SK, UA, US, UZ, VN, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54) Title: MORPHOLINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称 モルホリン誘導体



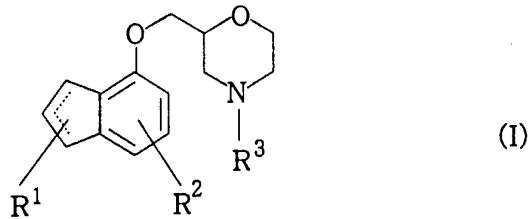
(I)

(57) Abstract

A morpholine derivative represented by general formula (I) or salt thereof, wherein R¹ and R³ may be the same or different from each other and each represents hydrogen or lower alkyl; R² represents halogen, and the broken line represents an optional double bond. The compound and salts thereof have the activities of both of a 5-HT₂ reincorporation inhibitor and a 5-HT₂ receptor antagonist and are useful as a therapeutic agent reduced in the side effects such as depression and anxiety.

(57) 要約

1. 一般式 (I)



(式中の記号は以下の意味を示す。)

R¹, R³: 同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基

R²: ハロゲン原子

点線は二重結合を形成することができる。) で示されるモルホリン誘導体又はその塩。

これらの化合物は、5-HT再取り込み阻害作用及び5-HT₂受容体拮抗作用を併有し、うつ状態、不安状態等の副作用の少ない治療薬として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	CZ	チェッコ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュー・ジーランド
AT	オーストリア	DE	ドイツ	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	ES	スペイン	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナファソ	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BG	ブルガリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
CA	カナダ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TD	チャード
CF	中央アフリカ共和国	GR	ギリシャ	ML	マリ	TG	トーゴ
CG	コンゴ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TT	トリニダードトバゴ
CI	コートジボワール	IT	イタリア	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	JP	日本	NE	ニジェール	US	米国
CN	中国	KE	ケニア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CS	チェッコスロヴァキア	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	VN	ヴェトナム

明 細 書

モルホリン誘導体

技術分野

本発明は、抗うつ活性ならびに抗不安活性を有するモルホリン誘導体又はその塩に関する。

背景技術

現在、抗うつ作用にセロトニン（以下5-HTと称す）が関与していることが報告され〔新脳のレセプター、小川紀雄編著、世界保健通信社（1991等）〕、5-HT再取り込み阻害または5-HT受容体との作用についての研究がなされている。

抗うつ剤としてはアミトリプチリン等の三環系化合物が広く臨床に使用されている。しかし、アミトリプチリンも5-HT再取り込み阻害または5-HT₂受容体拮抗作用を有するものの、5-HT₂受容体拮抗作用以外にノルアドレナリン再取り込み阻害作用及び抗コリン作用を有し、非選択的作用も示すため、心血管系への副作用（例えば心悸亢進等）、口渇または尿閉等の副作用を引き起こす原因になっていると考えられている。

従って、選択的に5-HT再取り込み阻害または選択的に5-HT₂受容体に作用するものは、副作用の少ない薬剤であることが示唆される。選択的に5-HT再取り込み阻害をする薬剤として例えばフルオキセチンが臨床に用いられているが、その治療過程において不安惹起や不眠等の作用を有することが報告されている（〔Physician's Desk Reference, Medical Economics Company, Oradell, NJ(1990)〕。

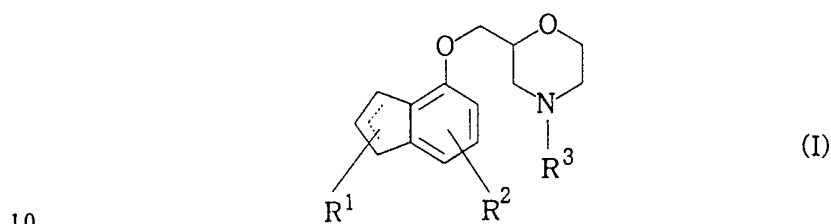
選択的な5-HT₂受容体拮抗作用を有する薬剤として例えばミアンセリンは、抗うつ薬として知られている。

さらに、近年の種々の研究〔Cell Biology to Pharmacology and

の塩を製薬上許容される担体とからなる医薬組成物の提供にある。

更に本発明には、本発明化合物 (I) のうち下記一般式 (II) で示される化合物又はその塩の発明も包含され、化合物 (II) の提供をも目的とする。

5 1) 一般式 (I)



(式中の記号は以下の意味を示す。

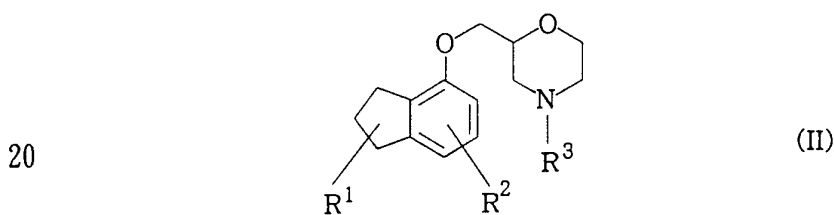
R^1 , R^3 : 同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基

R^2 : ハロゲン原子

点線は二重結合を形成することができる。) で示されるモルホリン誘導体又はその塩。

15

2) 一般式 (II)



(式中の記号は以下の意味を示す。

R^1 , R^3 : 同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基

R^2 : ハロゲン原子) で示されるモルホリン誘導体又はその塩。

25

本発明化合物をさらに説明すると次の通りである。本明細書の一般式の定義において特に断らない限り、「低級」なる用語は炭素数が1乃至6個の直鎖又は分枝状の炭素鎖を意味する。

「低級アルキル基」としては、具体的には例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s e c

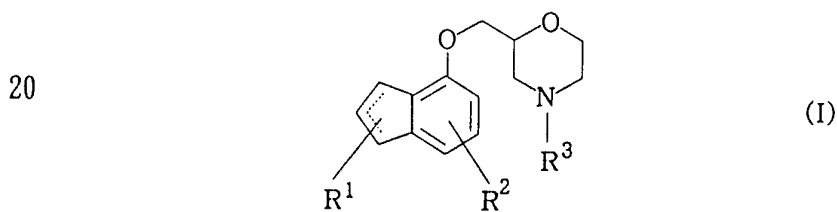
ーブチル基, tert-ブチル基, ペンチル基, イソペンチル基,
 ネオペンチル基, tert-ペンチル基, 1-メチルブチル基, 2-
 メチルブチル基, 1, 2-ジメチルプロピル基, ヘキシル基, イ
 ソヘキシル基, 1-メチルペンチル基, 2-メチルペンチル基, 3-
 5 メチルペンチル基, 1, 1-ジメチルブチル基, 1, 2-ジメチ
 ルブチル基, 2, 2-ジメチルブチル基, 1, 3-ジメチルブチル
 基, 2, 3-ジメチルブチル基, 3, 3-ジメチルブチル基, 1-
 エチルブチル基, 2-エチルブチル基, 1, 1, 2-トリメチルプ
 ロピル基, 1, 2, 2-トリメチルプロピル基, 1-エチル-1-
 10 メチルプロピル基, 1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げら
 れる。

好ましくは, 炭素数1乃至3個の低級アルキル基であり, メチル
 基, エチル基, プロピル基, イソプロピル基等である。

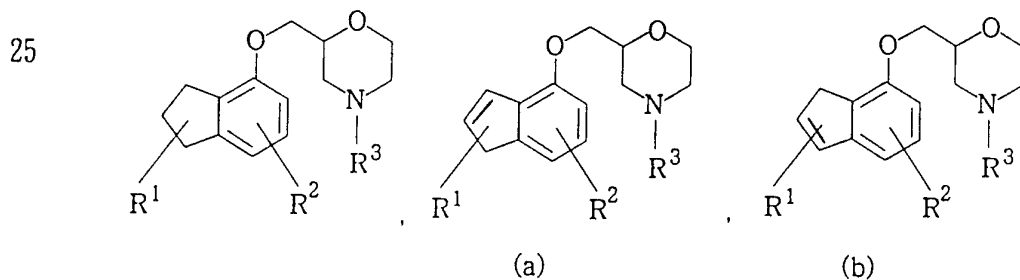
「ハロゲン原子」としてはフッ素原子, 塩素原子, 臭素原子及び
 15 ヨウ素原子等が挙げられ, 好ましくはフッ素原子である。

点線は, インダン環内に二重結合を形成することができる。

従って, 一般式(I)中



点線の具体例として, 例えば



(式中の記号は前記の通りである。)の個々を、

又は化合物(a)及び化合物(b)の混合物を示す。

更に本発明化合物はモルホニル基2位又は置換基の種類によって、不斉炭素原子に基づく光学異性体や幾何異性体等の立体

5 異性体が存在するが、本発明にはこれらの混合物や単離されたものの全てが包含される。好ましくは、本発明化合物(I)及び(II)又はその塩が左旋性光学異性体のものである。

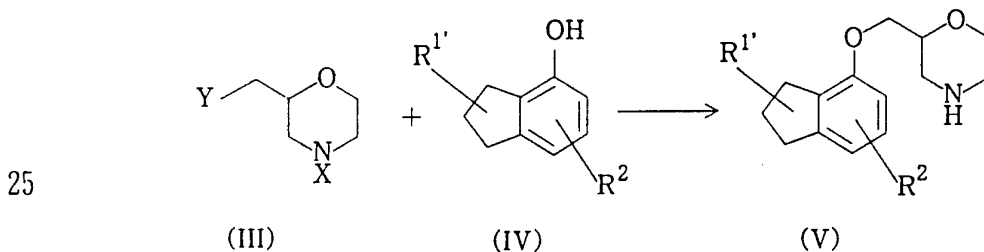
本発明化合物(I)及び(II)は酸と塩を形成することができる。かかる塩としては無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、
10 硫酸、硝酸、リン酸との鉱酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、D-ジベンゾイル酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることで、好ましくは塩酸塩、シュウ酸塩、
15 酸塩、フマル酸塩及びD-ジベンゾイル酒石酸塩である。

また、本発明化合物は水和物又は各種溶媒和物や結晶多形を形成することもできる。

(製造法)

本発明化合物は、次の反応式で示される方法によって製造することができるが、本発明の製造法を限定するものではない。
20

第1製法

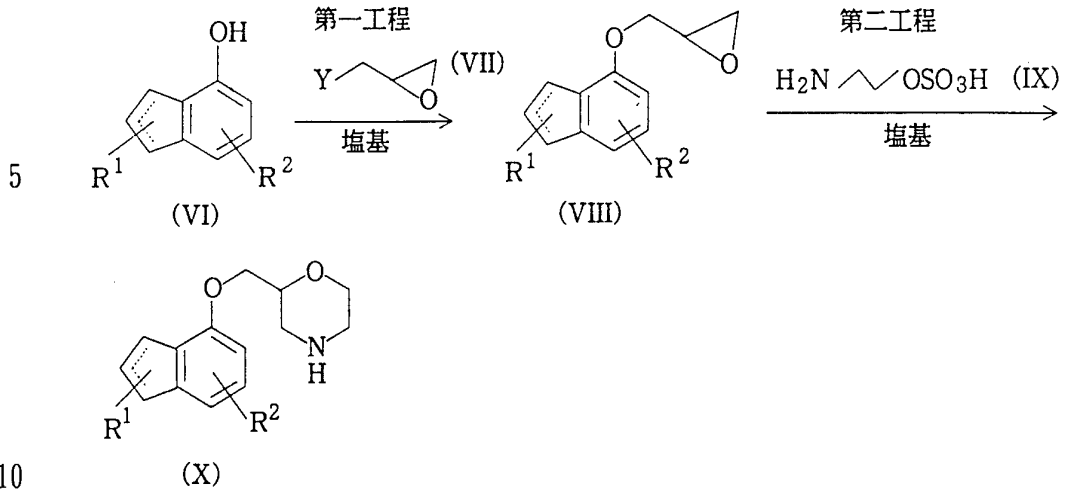


(式中、 R^2 は前記の意味を示す。 $R^{1'}$ は水素原子、低級アルキル基又はケトン基である。Xはアミノ基の保護基、Yはハロゲン原子、メシルオキシ基又はトシルオキシ基である。)

アミノ基の保護基としては通常用いられる保護基であり、例えばトリチル基、ベンズヒドリル基、*p*-メトキシベンジル基又は*tert*-ブチル基等が挙げられ、好ましくはトリチル基である。

上記反応は、反応対応量のモルホリン化合物(III)と、インダノール化合物(IV)とを塩基の存在下不活性溶媒中攪拌しながら室温下乃至加温下で行うか、あるいはインダノール化合物(IV)をあらかじめナトリウム塩又はカリウム塩とした後、モルホリン化合物(III)と不活性溶媒中室温下乃至加温下で行い(第1工程)、常法の脱保護反応、例えば接触還元、液安還元のような還元反応もしくは酸で処理することによって本発明化合物(V)を得ることができる(第2工程)。第1工程での不活性溶媒としては、ベンゼン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド(以下DMFと称す)、ジメチルスルホキシド(以下DMSOと称す)、エーテル、水、メタノール又はエタノール等が挙げられる。上記第1工程における塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ブチルリチウム、ポタシウム *tert*-ブトキシド等が挙げられる。また上記第2工程における酸としては、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、塩酸、硫酸、臭化水素酸-酢酸等が用いられる。この脱保護反応は、通常メタノール、エタノール、アセトン等の不活性溶媒中あるいは水中で、室温下乃至加温下(還流下)で行われる。

第2製法



(式中 R¹, R², Y 及び点線は前記の意味を示す。)

第一工程

ハロゲノ-4-インダニル (又はインデニル) グリシジル エーテルの合成法

15 ハロゲノ-4-インダニル (又はインデニル) グリシジル エーテル (VIII) の合成はインダノール (又はインデノール) 化合物 (VI) とプロピレンオキサイド化合物 (VII) を水酸化ナトリウム, 水酸化カリウム, 炭酸カリウムなどの塩基存在下, 水, アセトン, アセトニトリル等の溶媒中, 0度から加熱還流の反応条件で行われる。

20 第二工程

2- [[(ハロゲノ-4-インダニル (又はインデニル)) オキシ] メチル] モルホリンの合成法

25 2- [[(ハロゲノ-4-インダニル (又はインデニル)) オキシ] メチル] モルホリン (X) の合成はハロゲノ-4-インダニル (又はインデニル) グリシジル エーテル (VIII) とアミノエチル硫酸 (IX) を水酸化ナトリウム, 水酸化カリウムなどの塩基存在下, 水-メタノール, 水-エタノールなどの混合溶媒中, 0度から加熱還流の反応条件で行われる。

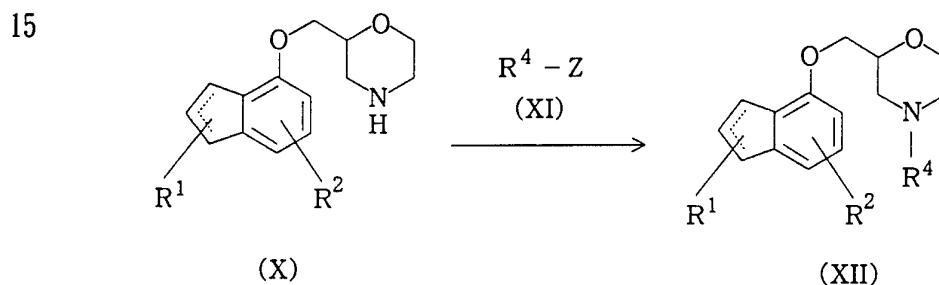
このようにして製造された本発明化合物 (X) は, 塩酸, フマル

酸，コハク酸，臭酸，D-ジベンゾイル，酒石酸等との酸と塩を形成することができる。

第1製法又は第2製法において，光学活性なモルホリン化合物 (III) 又は光学活性なプロピレンオキサイド化合物 (VII) を用いた
5 場合は，対応する光学活性な2-[[(ハロゲン-4-インダニル (又はインデニル)) オキシ] メチル] モルホリンを得ることができる。

また，第1乃至第5製法により得られる化合物はD-ジベンゾイル酒石酸，D-ジトルオイル酒石酸，D-酒石酸などを分割剤として，
10 アセトニトリル-水，メタノール，ジメチルホルムアミドなどを再結溶媒として用い，再結晶することにより光学純度を上げることができる。

第3製法



20

(式中， R^1 ， R^2 及び点線は前記の通りである。 R^4 は前記 R^3 中の低級アルキル基を示す。Zは，ハロゲン原子，アリアルスルホニルオキシ基，低級アルキルスルホニルオキシ基又は硫酸アルキル基を示す。)

25

上記，アリアルスルホニルオキシ基としては，フェニルスルホニルオキシ基，p-トルエンスルホニルオキシ基等を，低級アルキルスルホニルオキシ基としては，メチルスルホニルオキシ基，エチルスルホニルオキシ基又はプロピルスルホニルオキシ基等を，硫酸アルキル基としては，硫酸メチル基，硫酸エチル基又は硫酸プロピル

基等を挙げる事ができる。

本発明化合物は、常法のN-アルキル化反応により得られる。

5 本N-アルキル化反応は、未置換ホルモリノ化合物(X)とその
反応対応量のアルキル化剤(XI)とをアセトン、アセトニトリル、テ
トラヒドロフラン(以下THFと称す)、エーテル又はDMF等の
不活性溶媒中炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等
の塩基存在下室温下乃至加温(又は加熱還流)下行われる。

(別法)

10 また、本N-アルキル化反応の別法として以下の方法が挙げられ
る。

本反応は未置換ホルモリノ化合物(X)及びその反応対応量の低
級アルキルアルデヒド並びに水素化ホウ素ナトリウム、トリアセト
キシ水素化ホウ素ナトリウム又はシアノ水素化ホウ素ナトリウム等
15 の存在下メタノール、エタノール、THF、ジオキサン等の不活性
溶媒中室温下乃至加温下攪拌しながら行われる。上記反応を行う場
合、塩酸、酢酸又はギ酸等を添加し、酸性条件下で行うことが好適
である。

20

25

ル、エタノール又はプロパノール等)、ジエチルエーテル、THF、ベンゼン、トルエン、ジクロロエタン、クロロホルム又は水等の不活性溶媒中冷却化乃至加熱還流下でヒドロキシ化合物(XIV)を得る。

5 B法(接触還元):ケトン化合物(XIII)と金属触媒(例えばラネーニッケル、ニッケル又は四酸化ニクロロ銅等)とをメタノール又はエタノール等のアルコール中室温乃至加温下攪拌しながら行われる。

10 C法:ケトン化合物(XIII)とその反応対応量の亜ジチオン酸塩(例えば亜ジチオン酸ナトリウム)等をDMF-水、THF-水、ジオキサン-水、メタノール-水、エタノール水等の混合溶媒中冷却下乃至室温下攪拌しながら行われる。

第二工程

15 本反応はヒドロキシ化合物(XIV)をメタノール又はエタノール等のアルコール(XV)中塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、硫酸又は臭化水素酸-酢酸等の酸性条件下室温下乃至加熱下攪拌しながら行われる。

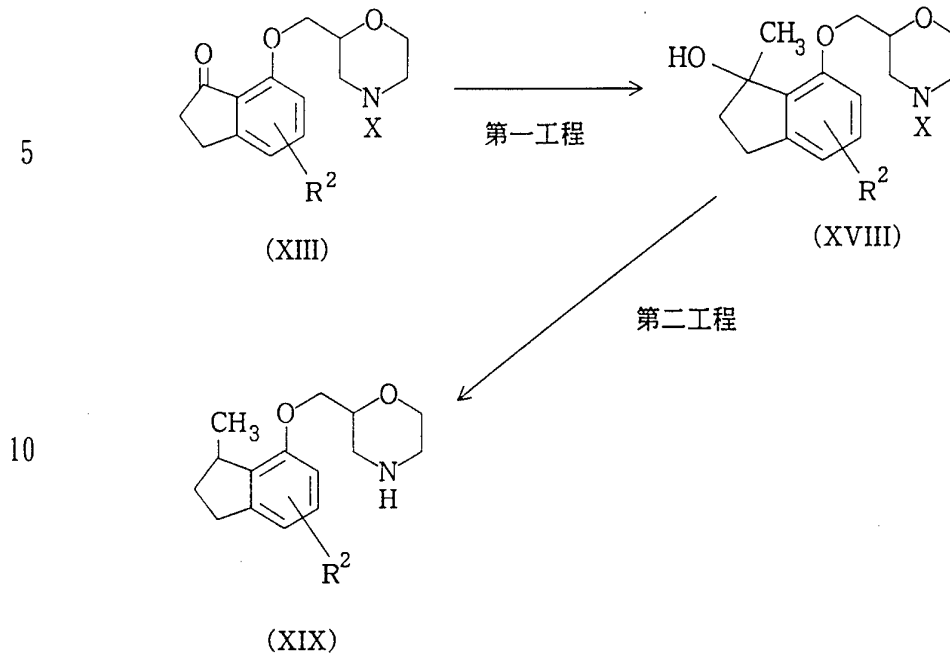
第三工程

20 本反応は第二工程で得られるアルコキシ化合物(XVI)をトルエン、ベンゼン、THF又は1,4-ジオキサン等の不活性溶媒中酸触媒(例えば塩酸、硫酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸又は酢酸等)存在下室温下乃至加熱下攪拌しながら行われる。

25 以上、第1乃至第4製法により得られる2-[[(ハロゲノ-4-インデニル) オキシ] メチル] モルホリン誘導体又は2-[[(ハロゲノ-7-インデニル) オキシ] メチル] モルホリン誘導体は、場合によっては室温で容易に一部が異性化し、両者ほぼ1:1の混合物となる。

これらの混合物は通常の造塩反応により付加塩とした後、再結晶等の分離方法により分離することができる。

第5製法



15 (式中、R²及びXは前記の通りである。)

本製造法は、インダン環3位にメチル基が置換された本発明化合物(XIX)を得るものである。

第一工程

20 本反応はケトン化合物(XIII)とその反応対応量のメチル化剤(例えばメチルリチウム、グリニャール試薬、ハロゲン化メチル、トリメチルアルミニウム、メチル銅又はジメチル銅等の有機金属試薬)とをTHF、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン又は1,4-ジオキサン等の無水溶媒中冷却下乃至室温下行われる。

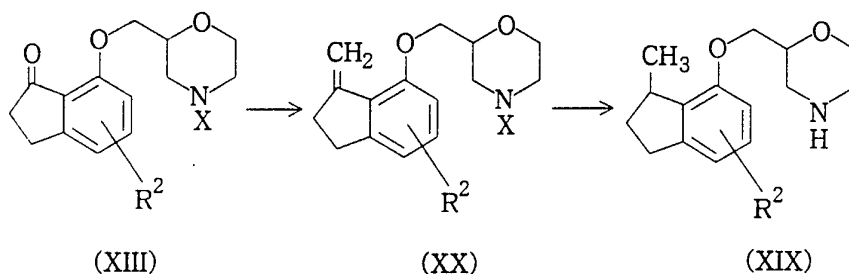
25 好適な反応は、ケトン化合物(XIII)とその反応対応量のメチルリチウム又は臭化マグネシウムメチルとをTHF又はジエチルエーテル中冷却下乃至室温下例えば-78℃乃至0℃攪拌しながら行われる。

第二工程(還元反応)

A法：第一工程で得られたヒドロキシメチル化合物 (XVIII)を常法の接触還元，代表的には金属触媒（例えばパラジウム炭素，ジヒドロキシパラジウム又は二酸化プラチナ等）存在下低級アルコール（例えばメタノール，エタノール又はプロパノール等），THF，
 5 1，4-ジオキサン，ジエチルエーテル，酢酸エチル，ベンゼン，トルエン又はジクロロメタン等の不活性溶媒中水素雰囲気下冷却下乃至室温下攪拌しながら行われる。

B法：第一工程で得られたヒドロキシメチル化合物 (XVIII)とその反応対応量のトリアルキルシラン（例えばトリメチルシラン又はトリエチルシラン等）とを酢酸，トリフルオロ酢酸，塩酸，臭化水素酸，硫酸あるいはリン酸等の酸存在下，メタノール，エタノール，THF，ジオキサン，エーテル，アセトニトリル等の不活性溶媒中氷冷下乃至室温下攪拌しながら行われる。

第5製法の別法



(式中、R²及びXは前記の通りである。)

本反応は、ケトン化合物 (XIII) と Wittig 試薬（例えばCH₂PPh₃等）とを用い常法の Wittig 反応（新実験化学講座14 (I), 224-238 (1977) 丸善株式会社出版）に付すことによりエキソメチレン (XX) とし（第一工程）で得られたエキソメチレン体 (XX) を常法の還元すること [Reductions in Organic Chemistry, Ellis Horwood Ltd., (1984)] により行われる。

25

産業上の利用可能性

本発明化合物は、極めて選択的に5-HTの再取り込みを阻害し、かつ選択的に5-HT₂受容体に対しても拮抗作用を有することから、うつ状態、不安状態、心身症、自律神経失調症あるいは不安愁訴に対する副作用の少ない治療剤として、また脳血管障害やアルツハイマー病における周辺症状、すなわち自発性低下、抑うつ気分、不安・焦燥感、幻覚・妄想、心気症状、睡眠障害等の治療剤として有用である。また本発明化合物は、抗レセルピン作用、血液粘度改善作用、抗低酸素作用、抗酸化作用を有し、脳循環・代謝改善薬、脳機能改善薬としても有用であり、鎮痛剤としても有用である。さらに、本発明化合物は、脳機能障害やアルツハイマー病における痴呆症の改善のためにも用いることができる。

以下、本発明化合物の効果を示した5-HT再取り込み阻害試験及び5-HT₂受容体拮抗試験について詳述する。

1) 5-HT再取り込み阻害試験
in vitro 試験

5-HT再取り込み阻害活性は、試験化合物が5-HT再取り込み部位への[³H]-シタロプラムの結合をいかに抑制するかで試験した。

D'amato RJ らが J. Pharmacol. Exp. Ther., 242, 364(1987) に記載した方法を用いた。約1.0 nMの[³H]-シタロプラムとラット大脳皮質膜標本(約0.4 mg 蛋白量)および試験化合物を含有した0.5 mlの緩衝液を25℃で60分間反応させた。その後、吸引濾過法によって結合標識リガンドと遊離標識リガンドを分離した。5-HT再取り込み部位への特異的結合量は、全結合から過剰量の非標識フルオキセチン(10 μM)を加えて求めた非特異的結合量を差し引いた値とした。試験化合物の評価は、各化合物のIC₅₀(特異的結合量を50%減少させる濃度)を算出し、解離定数(K_i値)に変換して行った。

in vivo 試験

5-HTの前駆物質である1-5-ヒドロキシトリプトファンの作用増強を用いて試験した(Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 311:185-192, 1980)。体重30~40gの雄性ICRマウスを用いた。試験薬物を腹腔内投与し、30分後に1-5-ヒドロキシトリプトファン90mg/kgを静脈内投与し、5分後から5分間観察した。観察項目は振戦、首振り行動、後肢外転の3項目とした。試験薬物の評価は、各行動の発現に要するED₅₀値を用いて行った。

2) 5-HT再取り込み阻害選択性試験

試験化合物がシナプトソームにおいて、^[3H]-5-HT, ^[3H]-ノルアドレナリンおよび^[3H]-ドパミンの取り込みをいかに抑制するかで試験した。原田と前野が Blochem. Pharmacol., 28, 2645 (1979) に記載した方法を用いた。ウィスター系雄性ラットを断頭し、大脳皮質及び線条体を取り出し、5-HTおよびノルアドレナリン取り込みには大脳皮質、ドパミン取り込みには線条体のシナプトソーム画分を調整した。各シナプトソームを37℃3分間インキュベーションし、^[3H]-5-HT, ^[3H]-ノルアドレナリン及び^[3H]-ドパミン(10⁻⁷M)をそれぞれ加え、さらに2分間インキュベーションした後、氷冷(0℃)し、反応を停止した。その後ワットマンCF/Bガラスフィルターを用いて濾過し、フィルター上に残った放射活性を液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。非特異的活性は試験薬物を加えず0℃でインキュベーションした物を使用した。各試験化合物の評価はIC₅₀(各放射性リガンドの取り込み量を50%減少させる濃度)を算出して行った。

3) 5-HT₂受容体拮抗作用試験 (in vitro 試験)

試験化合物が^[3H]-ケタンセリンの結合をいかに抑制するかで試験した。Leysen JEらが Mol. Pharmacol., 21, 301(1982) に記載した方法を用いた。約1.0nMの^[3H]-ケタンセリンとラット

5 大脳皮質膜標本（約 0.2 mg 蛋白量）及び試験化合物を含有した
 全量 0.5 ml の緩衝液を 25℃ で 30 分間反応させた。その後、
 吸引濾過法によって結合標識リガンドを分離した。5-HT₂受容体
 への特異的結合量は、全結合量から過剰量の非標識メテルゴリン（10
 5 μM）を加えて求めた非特異的結合を差し引いた値とした。試験化
 合物の評価は、各化合物の IC₅₀ 値で（特異的結合量を 50% 減少さ
 せる濃度）を算出し、解離定数（K_i 値）に変換して行った。

（試験結果）

10 上記試験より、本発明化合物は in vitro 試験での 5-HT 再取り
 込み阻害作用及び 5-HT₂受容体拮抗作用を併有しかつ両作用とも
 優れた効果を示した。対照化合物は 5-HT 再取り込み阻害作用は
 有するものの、5-HT₂受容体拮抗作用は著しく弱い（下表 1 参照）。

表 1

15 試験化合物	5-HT 再取り込み 阻害作用 (K _i 値)	5-HT ₂ 受容体拮抗作用 (K _i 値)
実施例 4	21 nM	100 nM
20 実施例 5	21 nM	100 nM
対照化合物 1	52 nM	1032 nM
対照化合物 2	22 nM	4675 nM

25 注) 対照化合物 1 : 2 - [[(4-インダニル) オキシ] メチル]
 モルホリン (特開昭 46-7333 号に記載の化合物)

対照化合物 2 : 2 - [[(7-インデニル) オキシ] メチル]
 モルホリン (特開昭 52-83773 号に記載の化合物)

また、5-HT 再取り込み阻害作用 in vivo 試験において例えば
 実施例 4 の化合物の各行動発現に要する ED₅₀ 値はそれぞれ振戦が 6.

3 mg/kg, 首振り行動が7. 2 mg/kg及び後肢外転が14. 1 mg/kgであり, 強力な5-HT再取り込み阻害作用を示した。

更に選択的5-HT再取り込み阻害試験において, 例えば実施例1の化合物の [^3H] - 5-HT, [^3H] - ノルアドレナリン及び [^3H] - ドパミン取り込み阻害作用は IC_{50} 値でそれぞれ 227 nM, 6722 nM及び10000 nM以上を示し, このことは実施例1の化合物の [^3H] - 5-HT取り込み阻害作用が [^3H] - ノルアドレナリン及び [^3H] - ドパミン取り込み阻害作用と比較して約30倍以上強く, 5-HT取り込みに対し選択性を有することを示す。

従って本発明化合物は, 非選択的取り込み阻害作用を示す化合物が有する心血管系(例えば心悸亢進等)への副作用や口渇又は尿閉等の副作用を起こさないことが期待される。

本発明化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は, 通常製剤化に用いられる担体や賦形剤, その他の添加物を用いて調製される。

製剤用の担体や賦形剤としては, 固体又は液体いずれでも良く, たとえば乳糖, ステアリン酸マグネシウム, スターチ, タルク, ゼラチン, 寒天, ペクチン, アラビアゴム, オリーブ油, ゴマ油, カカオバター, エチレングリコール等やその他常用のものが挙げられる。

投与は錠剤, 丸剤, カプセル剤, 顆粒剤, 散剤, 液剤等による経口投与, あるいは静注, 筋注等の注射剤, 坐剤, 経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

投与量は年齢, 体重, 症状, 治療効果, 投与方法, 処理時間等により異なるが, 通常成人ひとり当たり, 1日につき1~1000 mg, 好ましくは10~300 mgの範囲で1日1回から数回に分け経口投与される。もちろん前記したように, 投与量は種々の条件で変動するので, 上記投与量範囲より少量で十分な場合もある。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

5 なお、実施例で使用する原料化合物の製造例を参考例として説明する。

実施例で得られた化合物の化学構造式は下表 2～4 に示す。

参考例 1

(i) アミノエチルスルフェイト (423.6 g, 3.00 mol) を 70% 水酸化ナトリウム水溶液 (360 ml) に溶解し、これに 10 50℃にてアシルグリシジルエーテル (68.4 mg, 0.60 mol) のメタノール溶液 (400 ml) を滴下した。同温にて 1 時間攪拌後 70% 水酸化ナトリウム水溶液 (600 ml) を加え、同温にて 13 時間攪拌した。

15 反応終了後室温にて水を加え、クロロホルム (6×1000 ml) で抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液 (2×200 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残留物を減圧蒸留に付し、2-(アリロキシメチル) モルホリン (75.2 g) を無色油状物として得た。

理化学的性状

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ ; 2.65 (dd, $J=10.3\text{ Hz}$, $J=12.2\text{ Hz}$, 1H), 2.74–2.93 (m, 3H), 3.36–3.49 (m, 2H), 3.59–3.70 (m, 2H), 3.90 (dd, $J=1.96\text{ Hz}$, $J=11.7\text{ Hz}$, 1H), 4.01 (dd, $J=0.96\text{ Hz}$, 5.84 Hz , 2H, 9-H), 25 5.17–5.25 (m, 1H, 11-H), 5.28–5.30 (m, 1H, 11-H), 5.86–5.96 (m, 1H, 10-H)

MS (GC/MS) ; m/z 157 (M^+).

(ii) 2-(アリロキシメチル) モルホリン (39.5 g, 0.

25 mol) を 1, 4-ジオキサン (500 ml) に溶解し、これに室温にてカリウム tert-ブトキシド (28.2 g, 0.25 mol) を加え 3 時間加熱還流した。反応終了後室温にて水を加え、クロロホルム (3×1000 ml) で抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液 (1000 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し粗 2-(1-プロペニロキシメチル) モルホリン (40.0 g) を淡黄色油状物として得た。

理化学的性状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ ; 1.58 (dd, $J=1.80\text{ Hz}$, $J=6.84\text{ Hz}$, 3H, 10-H), 2.75-2.92 (m, 2H), 3.46-4.10 (m, 7H), 4.42 (dq, $J=1.70\text{ Hz}$, $J=6.57\text{ Hz}$, 1H), 5.96 (dq, $J=1.70\text{ Hz}$, 6.21 Hz, 1H)

MS (GC/MS) ; m/z 157 (M^+)

(iii) 前記粗 2-(1-プロペニロキシメチル) モルホリン (32.7 g) を 2.0 N 塩酸のアセトン-水 (9:1) 混液に溶解し、4 時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を留去し粗アルコール体 (41.8 g) を淡黄色油状物として得た。この粗アルコール体 (41.8 g) の塩化メチレン溶液 (300 ml) に氷冷下トリエチルアミン (145 ml) を滴下した後、同温にてトリフェニルクロロメタン (41.5 g, 0.208 mol) を加え 2 時間攪拌した。反応終了後反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (150 ml) を加えクロロホルムで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、得られた残留物を塩化メチレン-ヘキサンより再結晶して 2-ヒドロキシメチル-4-トリチルモルホリン (48.0 g) を得た。

理化学的性状

IR (KBr) ; 3450 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ ; 1.12-1.90 (m, 2H),

2. 80 - 2. 98 (m, 2H), 3. 28 - 3. 56 (m, 3H),
3. 80 - 4. 05 (m, 3H), 7. 06 - 7. 58 (m, 15H,
C (C₆H₅)₃)

MS (FAB / pos.) ; m / z 360 [(M+1)⁺]

- 5 (iv) 前記トリチル体 (15. 0 g) の塩化メチレン溶液 (100 ml) に氷冷下ピリジン (20. 3 ml, 0. 251 mol) を滴下した後、同温にて p-トルエンсульフォニルクロライド (15. 9 g) の塩化メチレン溶液 (100 ml) を滴下し 13 時間攪拌した。反応終了後氷冷下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルム
10 で抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後得られた残留物を 1, 2-ジクロロエタンより再結晶して 2-p-トルエンсульフォニロキシメチル-4-トリチルモルホリン (14. 0 g) を得た。

理化学的性状

- 15 IR (KBr) ; 1730 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) ; δ ; 1. 34 - 1. 70 (m, 2H),
2. 43 (s, 3H, PhCH₃), 2. 75 - 2. 94 (m, 2H),
3. 72 - 4. 04 (m, 5H), 7. 10 - 7. 40 (m, 17H),
7. 70 (d, J = 2. 10 Hz, 2H)

- 20 MS (FAB / pos.) ; m / z 514 [(M+1)⁺]

参考例 2

- (i) 水酸化ナトリウム (3. 43 g) 水溶液 (50 ml) 及び塩化メチレン (60 ml) の混合溶液に室温にてフェノール (8. 00 g) を加える。次いでテトラブチルアンモニウムヒドロゲン
25 硫酸 (0. 48 g) を加え 0°C にてアクリルクロライド (7. 75 g) を滴下し、室温にて 20 分間攪拌した。反応終了後、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後得られた 4-フルオロフェニルアクリレート (13. 5 g) を精製することなく次の反応に付す。

理化学的性状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ ; 5.99 (dd, $J = 2.43$
and 9.81 Hz, 1H), 6.28 (dd, $J = 9.81$
and 16.7 Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 2.43$
5 and 16.7 Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 5.94$ Hz,
4H)

MS (GC/MS) ; m/z 166 (M^+)

(ii) 4-フルオロフェニルアクリレート (12.0 g) を塩化アル
ミニウム (33.7 g) と塩化ナトリウム (14.8 g) の混合物
10 に加え 80°C で 2 時間次いで 160°C で 1 時間攪拌した。反応終了
後、氷水と濃塩酸を加えクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食
塩水溶液で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後得ら
れた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し
15 ヘキサン-酢酸エチル (9:1) 溶出部より 4-フルオロ-7-ハ
イドロキシ-1-インダノン (5.75 g) を淡黄色粉末として得
た。

理化学的性状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ ; 2.68-2.82 (m, 2H),
3.08-3.20 (m, 2H), 6.73 (dd, $J = 3.06$
20 and 8.91 Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.91$ Hz,
1H), 8.79 (s, 1H)

MS (GC/MS) ; m/z 166 (M^+)

(iii) 4-フルオロ-7-ヒドロキシ-1-インダノン (1.0 g)
を酢酸 (15 ml) に溶解し、これに 10%パラジウム炭素 (0.
25 5 g) を用い水素雰囲気下常圧 12 時間攪拌した。使用した触媒を
セライトに通して濾過し、濾液を濃縮し 7-フルオロ-4-インダ
ン (0.783 g) を得た。

理化学的性状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ ; 1.95-2.32 (m, 2H),

2. 75 - 3. 10 (m, 4H), 4. 55 (brs, 1H), 6. 54 (dd, $J = 4. 05$ and $8. 46$ Hz, 1H), 8. 46 (t, $J = 8. 46$ Hz, 1H)

MS (GC/MS); m/z 152 (M^+)

5 実施例 1

(i) 7-フルオロ-4-インダノール (0. 30 g) を水酸化カリウム (0. 157 g) 水溶液 (5 ml) に溶解させ室温にて1時間攪拌した。反応後、溶媒を留去し得られた残留物のジメチルホルムアミド溶液 (20 ml) に 2-p-トルエンスルフォニルオキシメチル-4-トリチルモルホリン (1. 69 g) を加え、105°Cにて12時間攪拌した。反応終了後、氷冷下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにて分離精製しヘキサン-酢酸エチル (9:1) 溶出部より 2-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル]-4-トリチルモルホリン (0. 54 g) を得た。

15 理化学的性状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃); δ ; 1. 40 - 2. 25 (m, 2H), 2. 60 - 3. 20 (m, 6H), 3. 75 - 4. 05 (m, 5H), 6. 50 - 7. 65 (m, 17H)

MS (FAB/pos.); m/z 494 ($M^+ + 1$)

(ii) 2-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル]-4-トリチルモルホリン (0. 54 g) のメタノール溶液 (20 ml) に室温にて、濃塩酸 (1. 30 g, 12. 8 mmol) のメタノール (5 ml) 溶液を加え30分間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。溶媒を留去し得られた残留物に飽和食塩水を加えクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後得られた残留物を

シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製しクロロホルム-メタノール-濃アンモニア (10 : 1 : 0.1) 溶出部より 2-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] モルホリン (0.236 g) を無色油状物として得た。

5 理化学的性状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ ; 1.90-2.28 (m, 2H), 2.55-3.17 (m, 8H), 3.50-4.04 (m, 5H), 6.56 (dd, $J = 4.23$ and 8.55 Hz, 1H), 6.76 (t, $J = 8.55$ Hz, 1H)

10 MS (GC/MS) ; m/z 251 (M^+)

上記 2-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] モルホリンを塩酸塩とした後、メタノール-ジエチルエーテル-イソプロピルエーテルより再結晶を行い白色結晶を得た。

理化学的性状

15 mp ; 169-171°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ ; 2.06 (quint., $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.78-3.02 (m, 5H), 3.15-3.36 (m, 3H), 3.81 (dt, $J = 2.0$ Hz and 10.0 Hz, 1H), 3.90-4.25 (m, 4H), 6.76 (dd, $J = 3.60$ and 8.80 Hz, 1H), 6.90 (t, $J = 8.80$ Hz, 1H)

20 MS (GC/MS) ; m/z 251 (M^+)

元素分析値 ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{F} \cdot \text{HCl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として)

	C	H	N	Cl	F
25 計算値 (%)	57.71	6.71	4.81	12.17	6.52
実験値 (%)	57.77	6.67	4.71	12.44	6.50

実施例 2

(i) 7-クロロ-4-インダノール (0.300 g) を用い実施例 1 の (i) と同様の方法により 2-[[(7-クロロ-4-イン

ダニル) オキシ] メチル] - 4 - トリチルモルホリン (0. 790 g)
を淡黄色粉末として得た。

理化学的性状

2 - [[(7 - クロロ - 4 - インダニル) オキシ] メチル] - 4
5 トリチルモルホリン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ ; 1. 25 - 2. 23 (m, 6H),
2. 66 - 3. 18 (m, 4H), 3. 72 - 4. 31 (m, 5H),
6. 55 (d, $J = 9. 00\text{ Hz}$, 1H), 7. 04 (d, $J = 9.$
00 Hz, 1H), 7. 12 - 7. 65 (m, 15H)

10 MS (FAB / pos.) ; m/z 522 [(M+1)⁺].
(ii) 上記 2 - [[(7 - クロロ - 4 - インダニル) オキシ] メチル]
- 4 - トリチルモルホリン 0. 55 g を用い実施例 1 の (i i) と
同様の方法により 2 - [[(7 - クロロ - 4 - インダニル) オキシ]
メチル] モルホリン・塩酸塩 (0. 252 g) を淡黄色油状物とし
15 て得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ ; 1. 95 - 2. 28 (m, 4H),
2. 85 - 3. 10 (m, 6H), 3. 50 - 4. 15 (m, 5H),
6. 59 (d, $J = 8. 64\text{ Hz}$, 1H), 7. 06 (d, $J = 8.$
64 Hz, 1H)

20 MS (EI) ; m/z 267 (M^+), 269 [(M+2)⁺].

実施例 3

7 - フルオロ - 4 - インダノール 72. 3 g に水酸化カリウム水
溶液 (水酸化カリウム 72. 3 g, 水 150 ml) を加え, インダ
ノールが溶けるまで攪拌した。そこへ, (R) - (-) - エピクロ
25 ルヒドリン 40. 8 ml を加え 8 時間攪拌した。反応溶液に水 1 l
加え, エーテル 1 l で 3 回抽出した。エーテル溶液を無水硫酸マグ
ネシウムで乾燥し, 減圧下濃縮することにより油状物質を 97 g 得
た。

アミノエチル硫酸 670. 4 g に水酸化カリウム水溶液 (水酸化

カリウム 313.5 g, 水 188 ml) を加え, 続いて先に得られたオイルをメタノール 600 ml に溶かした溶液を加えた。これを 50 °C で 4 時間攪拌した後, 水酸化カリウム水溶液 (水酸化カリウム 627 g, 水 380 ml) を加え, 50 °C 18 時間攪拌した。反
5 応溶液に水 21 エーテル 21 加え, 不溶物を濾過した後, 濾液をエーテル 21 で 3 回抽出した。エーテル溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し, 減圧下濃縮することにより, 油状物質を 114 g 得た。

D-ジベンゾイル酒石酸をアセトニトリル 11, 水 1.31 に溶かしこれに加熱還流下, 先に得られたオイルをアセトニトリル 0.
10 51 に溶かした溶液を加えた。1 時間加熱還流後, 氷浴中で攪拌しながら冷やした。析出してきた塩を濾過し, アセトニトリルで洗浄した。これを乾燥することにより, 光学純度 99.9% e. e. の (-)-2-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] モルホリン・D-ジベンゾイル酒石酸塩を 140 g 得た。

15 理化学的性状

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) ; δ ; 2.09 (tt, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 2.76 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H), 2.81-2.94 (m, 6H), 3.09 (d, $J=12.4\text{ Hz}$, 1H), 3.21 (d, $J=12.4\text{ Hz}$, 1H), 3.64-3.69 (m, 1H),
20 3.84-3.95 (m, 4H), 5.65 (s, 2H), 6.69 (dd, $J=3.6\text{ Hz}$, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 6.89 (dd, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.51 (dd, $J=7.2\text{ Hz}$, 4H), 7.64 (dd, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 7.97 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 4H)

25 MS (FAB/p.o.s.) m/z ; 252 ($M+1$)⁺

実施例 4

(-)-2-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] モルホリン・D-ジベンゾイル酒石酸塩 10 g に水酸化ナトリウム水溶液 (水酸化ナトリウム 4 g, 水 200 ml) を加え, こ

れを塩化メチレン 200 ml で 3 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。これにフマル酸 1.91 g と 2-プロパノール 110 ml を加え、加熱し完全に溶かした。これを氷浴中で冷やし、析出してきた塩を濾過し、2-プロパノール
 5 で洗浄した。これを乾燥することにより、光学純度 99.9% e. e. の (-)-2-[[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]メチル]モルホリン・フマル酸塩を 5.04 g 得た。

理化学的性状

mp ; 141 - 142 °C

10 元素分析値 (C₁₈H₂₂N₂O₆F として)

	C	H	N	F
理論値(%)	58.85	6.04	3.81	5.17
実験値(%)	58.85	6.07	3.84	5.23

¹H-NMR (DMSO) δ : 2.05 (tt, J = 7.6 Hz, 2H), 2.75 - 2.89 (m, 8H), 3.00 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.63 - 3.69 (m, 1H), 3.88 - 4.01 (m, 4H), 6.51 (s, 2H), 6.76 (dd, J = 3.6 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.8 Hz, 1H)

20 MS (GC/MS) ; m/z 251 (M)⁺

実施例 5

(-)-2-[[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]メチル]モルホリン・D-ジベンゾイル酒石酸塩 107 g に水酸化ナトリウム水溶液 (水酸化ナトリウム 21 g, 水 1 l) を加え、これをエーテル 500 ml で 3 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した後、エーテル 1.2 l に溶かし 4 N 塩酸-酢酸エチルを 53 ml 加えた。析出してきた塩を濾過し、エーテルで洗浄した後、減圧下乾燥することにより、(-)-2-[[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]メチル]モルホリン・塩酸

塩を47.8g得た。

理化学的性状

(-) - 2 - [[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] モルホリン・塩酸塩

5 mp ; 170 ~ 171 °C

IR (KBr) ; 1284 cm⁻¹, 1492 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO) ; δ : 2.05 (tt, J=7.6 Hz, 2H), 2.80-3.00 (m, 8H), 3.19 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.33 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.87 (t, J=10.4 Hz, 1H), 3.98-4.04 (m, 3H), 4.13-4.15 (m, 1H), 6.77 (dd, J=3.6 Hz, J=8.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=8.8 Hz, 1H)

MS (GC/MS) ; m/z 251 (M)⁺

15 元素分析値 (C₁₄H₁₉NO₂FCl · 0.05 H₂Oとして)

	C	H	N	Cl	F
理論値(%)	58.25	6.67	4.85	12.28	6.58
実験値(%)	58.14	6.72	4.84	12.18	6.36

[α]_D²⁰ = -3.00

20 以下、実施例1と同様にして実施例6の化合物を得た。

実施例6

2 - [[(6-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] モルホリン・フマル酸塩

原料化合物 : 6-フルオロ-4-インダノール

理化学的性状

mp ; 173 - 174 °C

元素分析値 (C₁₈H₂₂N₆O₆Fとして)

	C	H	N	F
5 理論値(%)	58.85	6.04	3.81	5.17
実験値(%)	58.70	5.99	3.77	5.06

MS (GC/MS) ; m/z 251 (M⁺)

¹H-NMR (DMSO) δ : 2.01 (2H, tt, J = 7.32 Hz), 2.68 - 2.73 (3H, m), 2.77 - 2.85 (3H, m), 2.93 (1H, d, J = 12.21 Hz), 3.09 (1H, d, J = 11.72 Hz), 3.61 (1H, dt, J = 2.44, 11.72 Hz), 3.85 - 3.88 (2H, m), 3.95 - 4.03 (2H, m), 6.52 (2H, s), 6.64 (2H, d, J = 10.74 Hz)

15 以下、実施例2と同様にして実施例7乃至8の化合物を得た。

実施例7

2 - [[(7-フルオロ-1-メチル-4-インダニル) オキシ] メチル] モルホリン・臭化水素酸塩

理化学的性状

20 MS (m/z) : 265 (M)⁺

IR (KBr) cm⁻¹ : 1496, 1246

¹H-NMR (DMSO) δ : 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.62 - 1.70 (m, 1H), 2.22 - 2.31 (m, 1H), 2.70 - 2.78 (m, 1H), 2.83 - 3.05 (m, 3H), 3.24 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.33 - 3.41 (m, 2H), 3.73 - 3.78 (m, 1H), 4.01 - 4.03 (m, 4H), 6.77 (dd, J = 3.6 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.8 Hz, 1H)

実施例 8

2 - [[(7-フルオロ-2-メチル-4-インダニル) オキシ]
メチル] モルホリン・フマル酸塩

理化学的性状

- 5 mp 146-148°C
- MS (m/z) : 265 (M⁺-C₄H₄O₄)
- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.18 (3H, d, 7.33 Hz), 1.64-1.71 (1H, m), 2.20-2.29 (1H, m), 2.60-2.83 (4H, m), 2.89-2.97 (1H, m), 3.00 (1H, d, 12.20 Hz), 3.05-3.70 (5H, m), 3.76-3.83 (2H, m), 3.88-3.97 (2H, m), 6.51 (2H, s), 6.73-6.76 (1H, m), 6.87-6.91 (1H, m)
- 10

実施例 9

- 15 (i) 4-フルオロ-7-ヒドロキシ-1-インダノン及び2-p-トルエンスルホニルオキシメチル-4-トリチルモルホリンとを用いて、実施例1の(i)と同様にして2-[[4-(7-フルオロ-3-オキシインダニル)オキシ]メチル]-4-トリチルモルホリンを得た。

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.40-1.70 (2H, m), 2.62-2.80 (2H, m), 3.03-3.25 (2H, m), 3.28-3.53 (1H, m), 3.55-3.72 (1H, m), 3.84-4.22 (4H, m), 4.31-4.57 (1H, m), 6.68-6.78 (1H, m), 7.10-7.60 (16H, m)
- 25

MS (m/z) : 507 (M⁺)

(ii) 2-[[4-(7-フルオロ-3-オキシインダニル)オキシ]メチル]-4-トリチルモルホリン (507mg, 1.00mmol) をメタノール (30ml) に溶解し、これに水素化ホウ素ナトリウ

ム (37.8 mg, 1.00 mmol) を加え, 室温下1時間攪拌した。反応終了後, 析出した無色結晶を濾取し 2-[[(7-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-インダニル) オキシ] メチル] -4-トリチルモルホリン (220 mg) を得た。さらに濾液に水を加えた後クロロホルムで抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 溶媒を減圧留去することにより 2-[[4-(7-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-インダニル) オキシ] メチル] -4-トリチルモルホリン (282 mg) を無色結晶として得た。これを先に濾取した結晶を合わせ 2-[[4-(7-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-インダニル) オキシ] メチル] -4-トリチルモルホリン 502 mg, 0.986 mmol (99%) をエタノール (100 ml) に溶解し, 濃塩酸 (300 ml) を加えた後, 1時間加熱還流した。次に反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて弱塩基性とした後, エタノールを減圧留去してクロロホルムで抽出した。無水硫酸

5

10

15

20

25

MS (m/z) : 295 (M⁺) ;

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.20 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.88 (1H, br, s), 2.13-2.27 (2H, m), 2.50-3.25 (6H, m), 3.35-4.20 (5H, m), 3.60 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.49-5.15 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=8.4, 3.8 Hz), 6.83 (1H, dd, J=8.4, 8.4 Hz)

(iii) 2-[[4-(3-エトキシ-7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] モルホリン (230 mg, 0.824 mmol) を 1,4-ジオキサン (150 ml) に溶解し, p-トルエンスルホン酸 (231 mg, 1.65 mmol) を加え, 105℃で4時

間加熱攪拌した。なおこの時、生成したエタノールを留去するため、冷却管は付けずに反応を行ない濃度を一定に保つため、留去した分の溶媒（1, 4-ジオキサン）は序々に補充した。反応終了後、炭酸水素ナトリウムを加えてから、溶媒を減圧留去し残留物をクロロホルムに溶解して水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、
5 溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=10：1）で精製し、2-[[（7-フルオロ-4-インデニル）オキシ]メチル]モルホリン（134 mg, 0.526 mmol, 65%）を淡黄色油状物質として得た。さら
10 にこれをエーテル-メタノールの混合溶媒に溶かして攪拌しながら、フマル酸（30 mg, 0.259 mmol）のメタノール溶液をゆっくりと滴下し30分間攪拌した。析出した無色結晶を濾取することにより2-[[（7-フルオロ-4-インデニル）オキシ]メチル]モルホリン 1/2フマル酸塩と2-[[（4-フルオロ-7-イン
15 デニル）オキシ]メチル]モルホリン 1/2フマル酸塩及び2-[[（4-フルオロ-7-インデニル）オキシ]メチル]モルホリン 1/2フマル酸塩の混合物（115 mg, 45% from 2-[[（4-（3-エトキシ-7-フルオロ-4-インデニル）オキシ]メチル]モルホリン）を得た。なお生成物のオレフィンの位置異性体比は
20 $^1\text{H-NMR}$ より約1：1であった。

MS (m/z) : 249 ($\text{M}^+ - 1/2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.68-2.81 (2H, m),
2.90 (1H, d, 12.2 Hz), 3.10 (1H, d, 12.2 Hz), 3.38-3.41 (1H, m), 3.45-3.49
25 (1H, m), 3.58-3.64 (1H, m), 3.85-3.88 (2H, m), 3.99-4.08 (2H, m), 6.50 (1H, s), 6.59-6.66 (1H, m), 6.82-7.06 (3H, m)

元素分析値 (C₁₆H₁₈N₂O₄F · 0.4 H₂Oとして)

	C	H	N	F
理論値 (%)	61.13	5.77	4.31	5.79
実験値 (%)	61.10	6.02	4.45	6.04

5 実施例 10

2 - [[(7-フルオロ-3-オキソ-4-インダニル) オキシ] メチル] - 4-トリチルモルホリン (320 mg, 0.68 mmol) を乾燥 THF (10 ml) に溶解し, アルコール雰囲気下 -78°C で 1.16 M メチルリチウムのジエチルエーテル溶液 (3.27 ml, 3.78 mmol) を加え 2 時間攪拌した。反応終了後, 室温まで昇温して飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。クロロホルムで抽出後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。さらに残留物を酢酸エチル (5 ml) - 酢酸 (5 ml) の混合溶媒に溶解し, パラジウム-炭素 (500 mg) を加えて水素雰囲気下, 室温で 12 時間攪拌した。

反応終了後不溶物を濾過して除き, 溶媒を減圧留去した。つぎに残留物に 1 N-水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 20:1:0.1) で精製し, 2 - [[(7-フルオロ-3-メチル-4-インダニル) オキシ] メチル] モルホリン (73 mg, 0.28 mmol, 44%) を淡褐色油状物質として得た。さらにこれをエーテル・メタノールの混合溶媒に溶解して攪拌中に, フマル酸 (15 mg, 0.129 mmol) のメタノール溶液をゆっくりと加えて析出物を濾取し, 2 - [[(7-フルオロ-3-メチル-4-インダニル) オキシ] メチル] モルホリン・フマル酸塩 (66 mg, 33%, from 2 - [[(7-フルオロ-3-オキソ-4-インダニル) オキシ] メチル] - 4-トリチルモルホリン) を無色結晶として得た。

mp 133-134°C, 143-144°C;

MS (m/z) : 265 (M⁺-1/2C₄H₄O₄)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.19 (3H, d, 7.33 Hz), 1.64-1.72 (1H, m), 2.19-2.29 (1H, m), 2.62-3.04 (6H, m) 3.30 (1H, bs), 3.53-3.59 (1H, m), 3.73-3.88 (2H, m), 3.88-4.00 (2H, m), 6.49 (1H, s), 6.73-6.76 (1H, m), 6.89-6.91 (1H, m)

元素分析値 (C₁₇H₂₂N₂O₄Fとして)

	C	H	N	F
理論値 (%)	62.99	6.78	4.26	5.63
実験値 (%)	63.14	6.86	4.33	5.88

実施例 11

2-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] モルホリン 180 mg に 35%ホルムアルデヒド水溶液 1 ml とギ酸 1 ml を加え、80°Cで7時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、飽和重曹水 20 ml を加え中和した。これをエーテル 20 ml で3回抽出し、エーテル溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮加えた。得られたオイルをエーテル 20 ml に溶かし、攪拌しながらフマル酸 42 mg をメタノール 1 ml に溶かした溶液を加えた。析出してきた塩を濾過し、エーテルで洗浄した後、乾燥することにより、4-メチル-2-[[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] モルホリン・フマル酸塩を 123 mg 得た。

mp 157-159°C

元素分析値 (C₁₉H₂₄N₂O₆Fとして)

	C	H	N
理論値 (%)	59.63	6.34	3.67
実験値 (%)	59.63	6.31	3.69

実施例 1 2

2 - [[(7 - フルオロ - 4 - インダニル) オキシ] メチル] モルホリン 220 mg をアセトン 3 ml に溶かし、炭酸カリウム 121 mg とヨウ化エチル 70 μ l を加えた。これを加熱還流しながら 3 時間
 5 反応させた後、水 20 ml を加えクロロホルム 20 ml で 3 回抽出した。クロロホルム溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られたオイルをエーテル 20 ml に溶かし、攪拌しながら 4 N 塩酸の酢酸エチル溶液 260 μ l を加えた。析出してきた塩を濾過し、エーテルで洗浄した後、乾燥することにより、4 - エ
 10 チル - 2 - [[(7 - フルオロ - 4 - インダニル) オキシ] メチル] モルホリン・塩酸塩を 214 mg 得た。

mp 199 - 201 $^{\circ}$ C

元素分析値 (C₁₆H₂₃NO₂FCI として)

	C	H	N	Cl	F
15 理論値 (%)	60.85	7.34	4.44	11.23	6.02
実験値 (%)	60.44	7.38	4.38	11.22	5.86

20

25

(処方例)

本発明化合物の医薬としての処方例を挙げる。

実験例 5 の化合物経口剤の処方例

	組成	20 mg 錠
5	実験例 5 の化合物	20
	乳糖	73.1
	コンスターチ	18.8
	ヒドロキシプロピルセルロース	4
10	カルボキシメチルセルロースカルシウム	4
	ステアリン酸マグネシウム	0.8
	合計	120 (mg)

実験例 5 の化合物 20 mg 錠

- 15 実験例 5 の化合物 100 g, 乳糖 385.5 g, コンスターチ 91.5 g を流動造粒コーティング装置 (大川原製作所) を使用して均一に混合した。これに 10% ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 200 g を噴霧して造粒した。乾燥後, 20 メッシュの篩を通し, これにカルボキシメチルセルロースカルシウム 20 g, ステアリン酸マグネシウム 3 g を加え, ロータリー打錠機 (畑鉄工所) で 7 mm × 8.4 R の臼杵を使用して 1 錠当り 120 mg の錠剤とした。
- 20
- 25

表 2

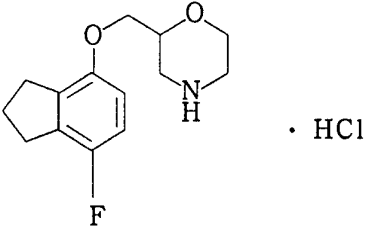
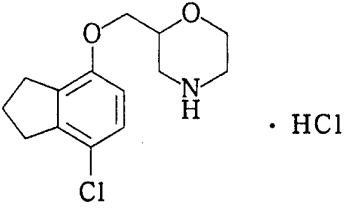
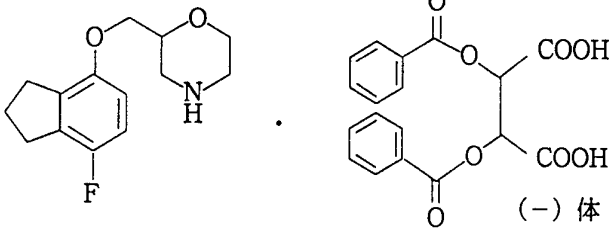
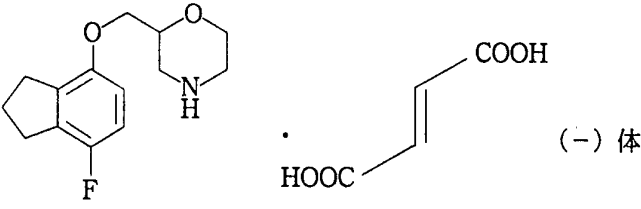
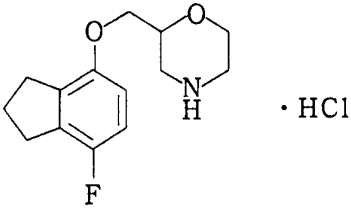
実施例 No.	化 学 構 造 式
5 1	 <p style="text-align: right;">· HCl</p>
10 2	 <p style="text-align: right;">· HCl</p>
15 3	 <p style="text-align: right;">(-) 体</p>
20 4	 <p style="text-align: right;">(-) 体</p>
25 5	 <p style="text-align: right;">· HCl (-) 体</p>

表 3

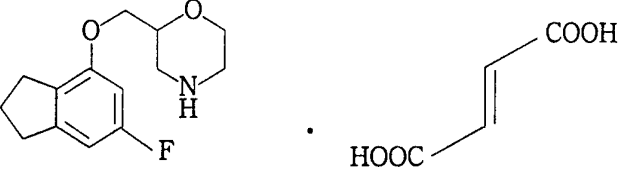
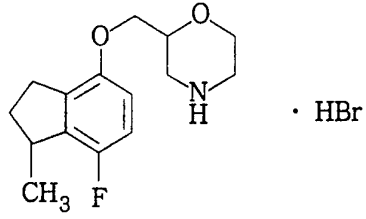
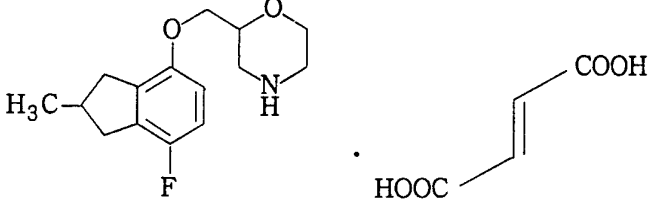
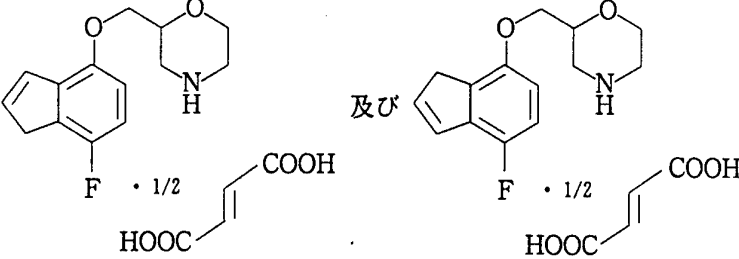
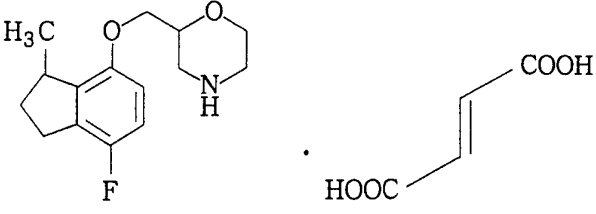
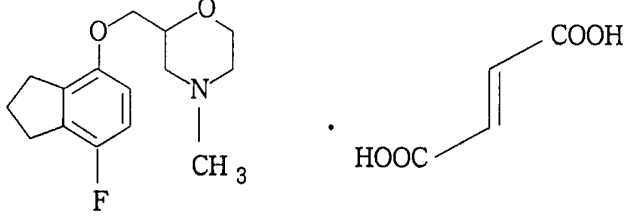
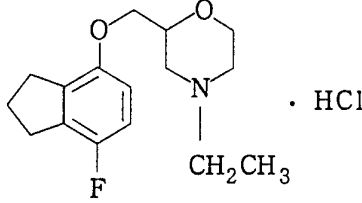
実施例 No.	化学構造式
5 6	
10 7	
15 8	
20 9	
25 10	

表 4

実施例 No.	化学構造式
5 11	
10 12	

15

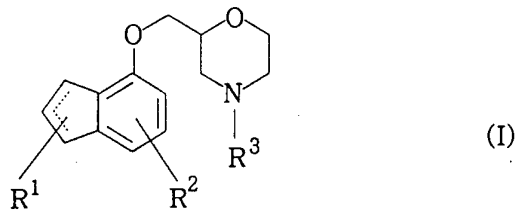
20

25

請求の範囲

1. 一般式 (I)

5



(式中の記号は以下の意味を示す。

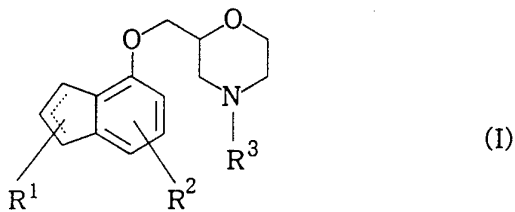
10 R^1 , R^3 : 同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基

R^2 : ハロゲン原子

点線は二重結合を形成することができる。) で示されるモルホリン誘導体又はその薬学的に許容される塩。

2. 一般式 (I)

15



20 (式中の記号は以下の意味を示す。

R^1 , R^3 : 同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基

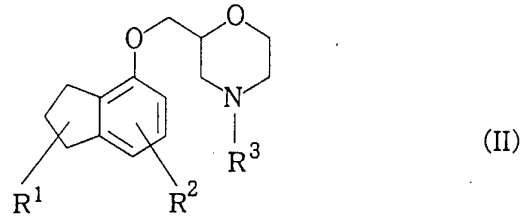
R^2 : ハロゲン原子

点線は二重結合を形成することができる。) で示されるモルホリン誘導体又はその薬学的に許容される塩の左旋性光学異性体。

25

3. 一般式 (II)

5



(式中の記号は以下の意味を示す。

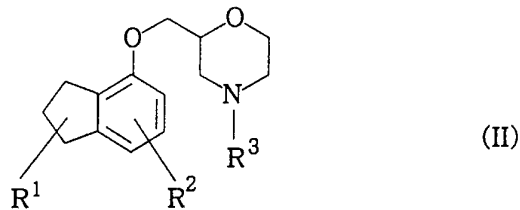
R^1 , R^3 : 同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基

R^2 : ハロゲン原子) で示されるモルホリン誘導体又はその薬学的に
許容される塩。

10

4. 一般式 (II)

15



(式中の記号は以下の意味を示す。

R^1 , R^3 : 同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基

R^2 : ハロゲン原子)

20

で示されるモルホリン誘導体又はその薬学的に許容される塩の左旋性光学異性体。

5. 2 - [[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] モルホリン又はその薬学的に許容される塩。

6. (-) - 2 - [[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] モルホリン又はその薬学的に許容される塩。

25

7. (-) - 2 - [[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] モルホリン・フマル酸塩。

8. (-) - 2 - [[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] モルホリン・塩酸塩。

9. 請求の範囲第1項乃至第8項記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする5-HT₂受容体拮抗作用及び5-HT再取り込み阻害作用を併有する薬剤。

10. 請求の範囲第1項乃至第8項記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と製薬上許容される担体とからなる医薬組成物。

10

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00186

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl ⁵ C07D265/30, A61K31/535 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) Int. Cl ⁵ C07D265/30, A61K31/535 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 practicable, search terms used) CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 52-111580 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), September 19, 1977 (19. 09. 77), (Family: none)	1-10
A	JP, A, 52-83773 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), July 12, 1977 (12. 07. 77), (Family: none)	1-10
A	JP, A, 55-113717 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), September 2, 1980 (02. 09. 80), (Family: none)	1-10
A	JP, A, 46-7333 (Imperial Chemical Industries Ltd.), December 20, 1971 (20. 12. 71) & GB, A, 1210236 & CH, A, 564000	1-10
A	JP, A, 61-145119 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), July 2, 1986 (02. 07. 86) & US, A, 4609656	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search April 8, 1994 (08. 04. 94)		Date of mailing of the international search report April 26, 1994 (26. 04. 94)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁵ C07D265/30, A61K31/535

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁵ C07D265/30, A61K31/535

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 52-111580 (山之内製薬株式会社), 19. 9月. 1977 (19. 09. 77) (ファミリーなし)	1-10
A	JP, A, 52-83773 (山之内製薬株式会社), 12. 7月. 1977 (12. 07. 77) (ファミリーなし)	1-10
A	JP, A, 55-113717 (山之内製薬株式会社), 2. 9月. 1980 (02. 09. 80) (ファミリーなし)	1-10

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 04. 94

国際調査報告の発送日

26.04.94

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号100
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

松浦新司

4 C 9 2 8 3

電話番号 03-3581-1101 内線

3453

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 46-7333 (インペリセル・ケミカル・インダストリーズ・リミテッド), 20. 12月. 1971 (20. 12. 71) &GB, A, 1210236 &CH, A, 564000	1-10
A	JP, A, 61-145119 (山之内製薬株式会社), 2. 7月. 1986 (02. 07. 86) &US, A, 4609656	1-10