

(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2006-515587

(P2006-515587A)

(43) 公表日 平成18年6月1日(2006.6.1)

(51) Int.C1.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 45/00 (2006.01)	A 61 K 45/00	4 C 0 5 6
A61K 31/197 (2006.01)	A 61 K 31/197	4 C 0 6 9
A61K 31/4245 (2006.01)	A 61 K 31/4245	4 C 0 8 4
A61K 31/41 (2006.01)	A 61 K 31/41	4 C 0 8 6
A61K 31/401 (2006.01)	A 61 K 31/401	4 C 2 0 6
	審査請求 未請求 予備審査請求 有	(全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-560041 (P2004-560041)	(71) 出願人	391011308 ワーナーランパート・カンパニー、リミテッド、ライアビリティ、カンパニー W A R N E R - L A M B E R T C O M P A N Y L L C
(86) (22) 出願日	平成15年12月3日 (2003.12.3)	(74) 代理人	100089705 弁理士 社本 一夫
(85) 翻訳文提出日	平成17年8月8日 (2005.8.8)	(74) 代理人	100076691 弁理士 増井 忠式
(86) 國際出願番号	PCT/IB2003/005682	(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(87) 國際公開番号	W02004/054563		
(87) 國際公開日	平成16年7月1日 (2004.7.1)		
(31) 優先権主張番号	60/433,491		
(32) 優先日	平成14年12月13日 (2002.12.13)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】性的不能を治療する方法

(57) 【要約】

早発射精の治療のための医薬品の製造のためのアルファ - 2 - デルタリガンド又は薬学的に許容できるその誘導体の使用。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アルファ - 2 - デルタリガンド又は薬学的に許容できるその誘導体の、早発射精の治療用の医薬品の製造のための使用。

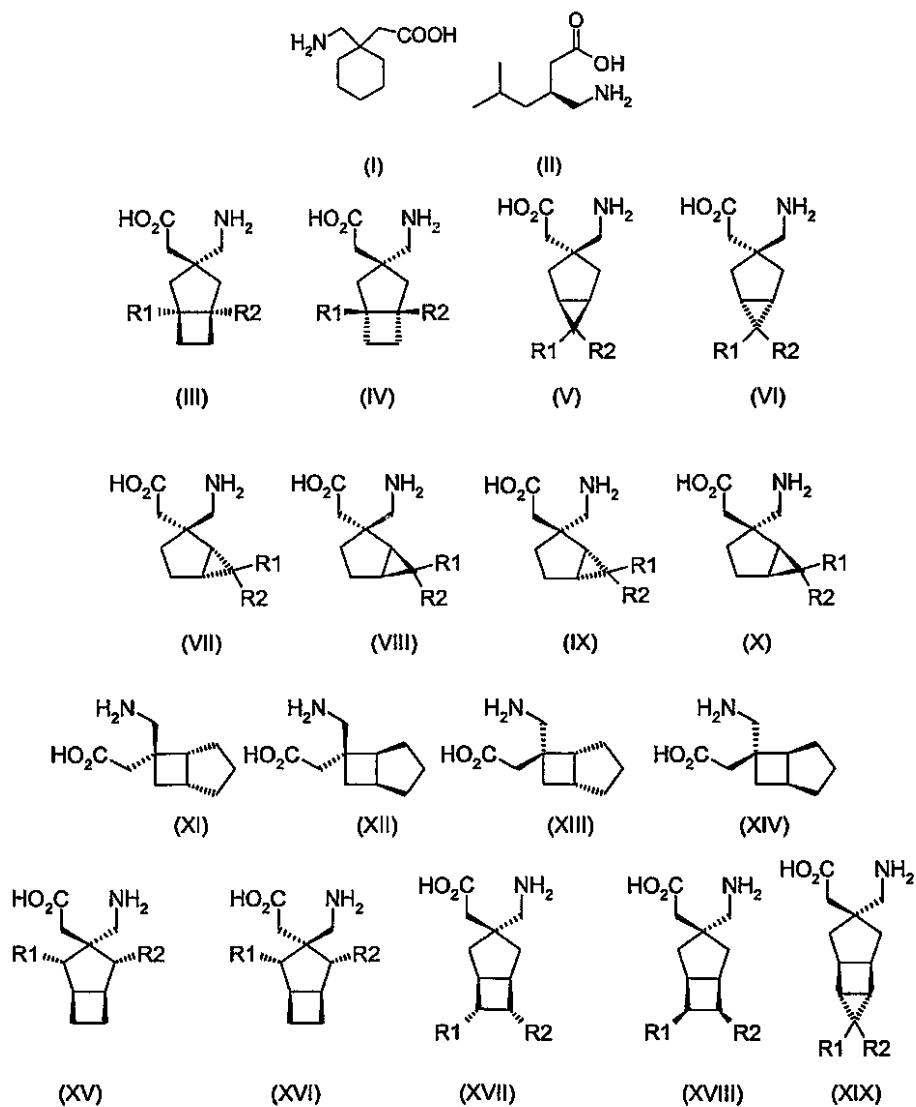
【請求項 2】

請求項 1 の使用であって、投与が要時基準である使用。

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 の使用であって、アルファ - 2 - デルタリガンドが：

【化 1】

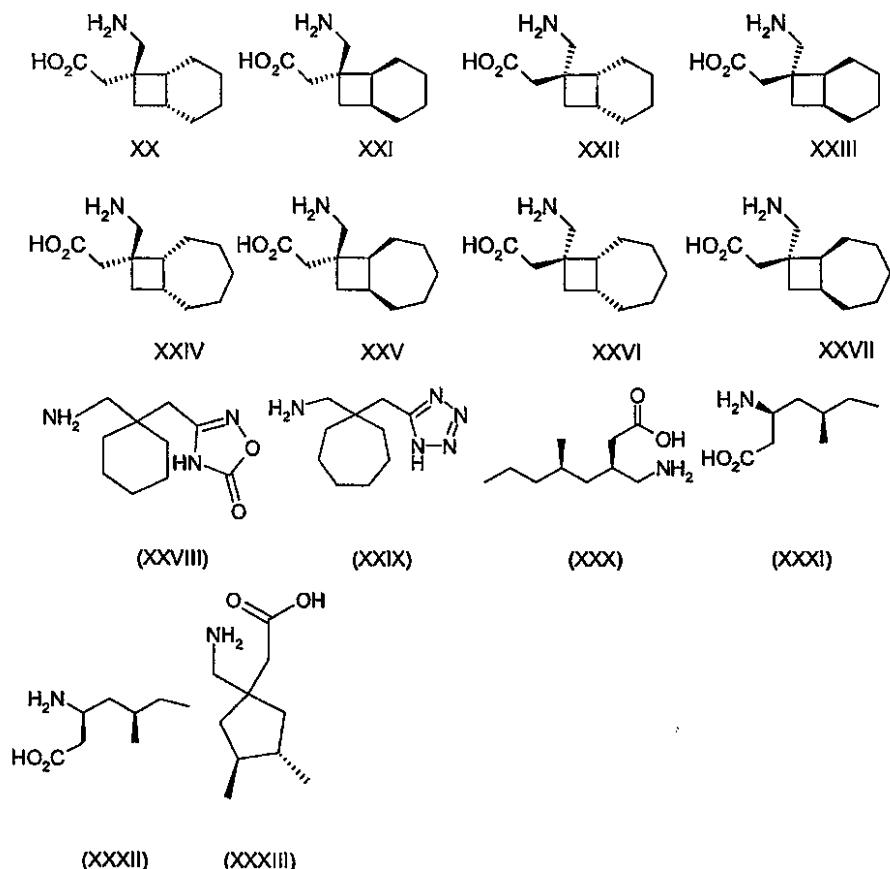


10

20

30

【化2】

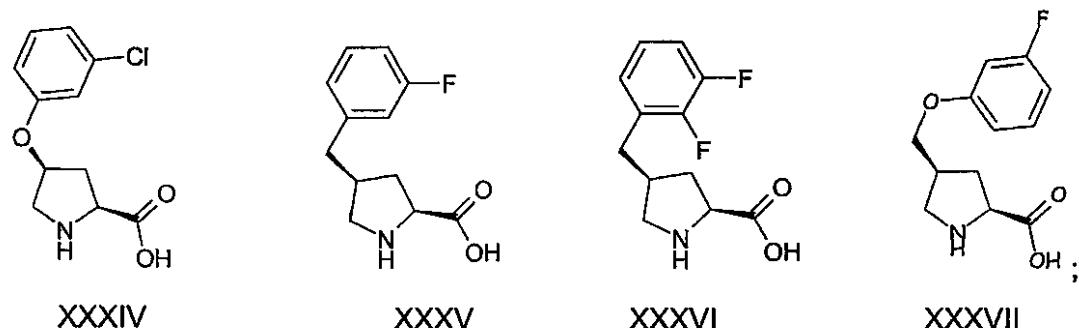


(式中、

R¹及びR²は、各々独立に、H、1～6炭素原子の直鎖状又は分枝状アルキル、3～6炭素原子のシクロアルキル、フェニル及びベンジルから選択され、但し、式(XVIII)のトリシクロオクタン化合物の場合を除いて、R¹及びR²が同時に水素であることはない。)

であるか又は薬学的に許容できるその誘導体；

【化3】



式(XXXVIII)：

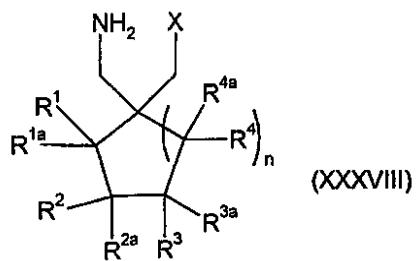
10

20

30

40

【化4】



(式中、

10

Xは、カルボン酸又はカルボン酸バイオイソステレであり；

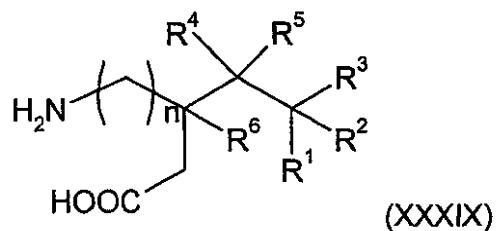
nは、0、1又は2であり；そして

R¹、R^{1a}、R²、R^{2a}、R³、R^{3a}、R⁴及びR^{4a}は、独立に、H及びC₁～C₆アルキルから選択されるか、又は、R¹とR²又はR²とR³は、一緒になって、C₁～C₆アルキルから選択される1又は2の置換基で置換されていてもよいC₃～C₇シクロアルキル環を形成する。)

の化合物又は薬学的に許容できるその塩；

式(XXXIX)：

【化5】



(式中、

20

nは、0又は1であり、R¹は、水素又はC₁～C₆アルキルであり；R²は、水素又はC₁～C₆アルキルであり；R³は、水素又はC₁～C₆アルキルであり；R⁴は、水素又はC₁～C₆アルキルであり；R⁵は、水素又はC₁～C₆アルキルであり、そして、R⁶は、水素又はC₁～C₆アルキルである。)

30

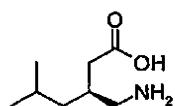
の化合物又は薬学的に許容できるその塩

から選択される使用。

【請求項4】

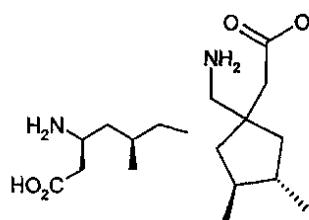
請求項1又は2の使用であって、アルファ-2-デルタリガンドが：

【化6】



40

【化 8】



(XXXII) (XXXIII)

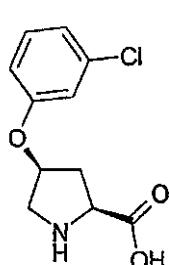
10

(式中、

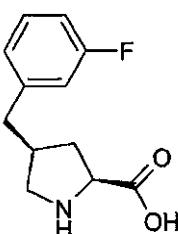
R¹及びR²は、各々独立に、H、1～6炭素原子の直鎖状又は分枝状アルキル、3～6炭素原子のシクロアルキル、フェニル及びベンジルから選択され、但し、式(XVIII)のトリシクロオクタン化合物の場合を除いて、R¹及びR²が同時に水素であることはない。)

又は薬学的に許容できるその誘導体；及び

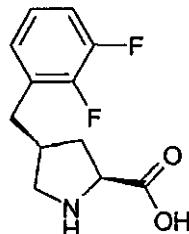
【化 9】



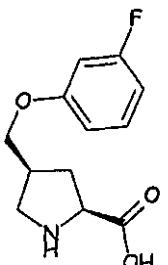
XXXIV



XXXV



XXXVI

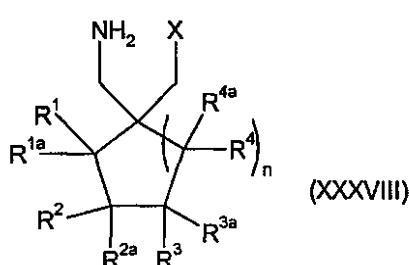


XXXVII

20

式(XXXXVIII)：

【化 10】



(XXXVIII)

30

(式中、

Xは、カルボン酸又はカルボン酸バイオイソステレであり；

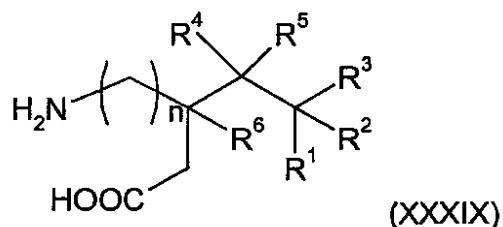
nは、0、1又は2であり；そして

R¹、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R⁴及びR^{4a}は、Hであり、そして、R²及びR³は、独立に、H及びメチルから選択されるか、又は、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}及びR^{4a}は、Hであり、そして、R¹とR²又はR²とR³は、一緒になって、C₄～C₅シクロアルキル環を形成する。)の化合物又は薬学的に許容できるその塩；

式(XXXIX)：

40

【化11】



(式中、

R^1 は、メチル、エチル、n-プロピル又はn-ブチルであり、 R^2 はメチルであり、 $R^{3 \sim 6}$ は水素であり、そしてnは0又は1である。)

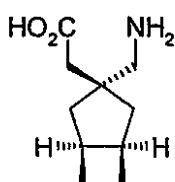
の化合物又は薬学的に許容できるその塩であって、3S,5R配置にあるものから選択される使用。

【請求項5】

請求項1又は2の使用であって、アルファ-2-デルタリガンドが：

プレガバリン(II)、(1,3,5)(3-アミノ-メチル-ビシクロ[3.2.0]ヘプチ-3-イル)-酢酸(III')：

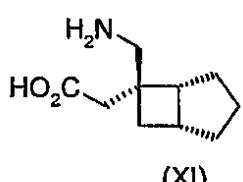
【化12】



(III')

[(1R,5R,6S)-6-(アミノメチル)ビシクロ[3.2.0]ヘプチ-6-イル]酢酸(XI)：

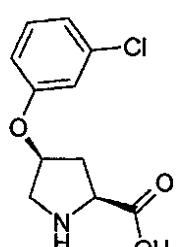
【化13】



及び

(2S,4S)-4-(3-クロロ-フェノキシ)-ピロリジン-2-カルボン酸(XXXIV)：

【化14】



から選択される使用。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

【発明の背景】

【0001】

この発明は、アルファ - 2 - デルタリガンド及び薬学的に許容できるその誘導体の新規な使用に関する。特に、本発明は、ガバベンチン、プレガバリン、(1,3,5)(3-アミノ - メチル - ビシクロ[3.2.0]ヘプチ - 3 - イル) - 酢酸及び[(1R,5R,6S)-6-(アミノメチル)ビシクロ[3.2.0]ヘプチ - 6 - イル]酢酸の新規な使用に関する。

【0002】

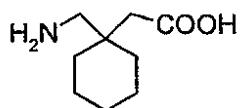
早発射精は、持続的又は再発性の、性的パートナーのペニス挿入前、挿入時又は挿入後間もない射精として定義される。それは、個人が望むより前に起こる射精としても定義される("The Merck Manual", 16th edition, p 1576, Merck Research Laboratoriesにより1992年に発行, を参照のこと)。

【0003】

アルファ - 2 - デルタリガンドは、多くの適応症について記載されてきた。最もよく知られたアルファ - 2 - デルタリガンドである、Neurontin^R としても知られるガバベンチン(I)、つまり、1-(アミノメチル) - シクロヘキシル酢酸は、U.S.4,024,175を含むパテントファミリーの特許文献に最初に記載された。

【0004】

【化1】



10

20

(I)

【0005】

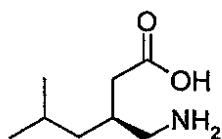
この化合物は、癲癇及び神経障害性痛の治療用に承認されている。

第2のアルファ - 2 - デルタリガンドであるプレガバリン(II)、つまり、(S)-(+) - 4 - アミノ - 3 - (2 - メチルプロピル)ブタン酸は、ヨーロッパ特許出願公開E.P.641330に癲癇の治療に有用な抗痙攣剤として記載され、E.P.0934061に痛みの治療について記載されている。

30

【0006】

【化2】



30

40

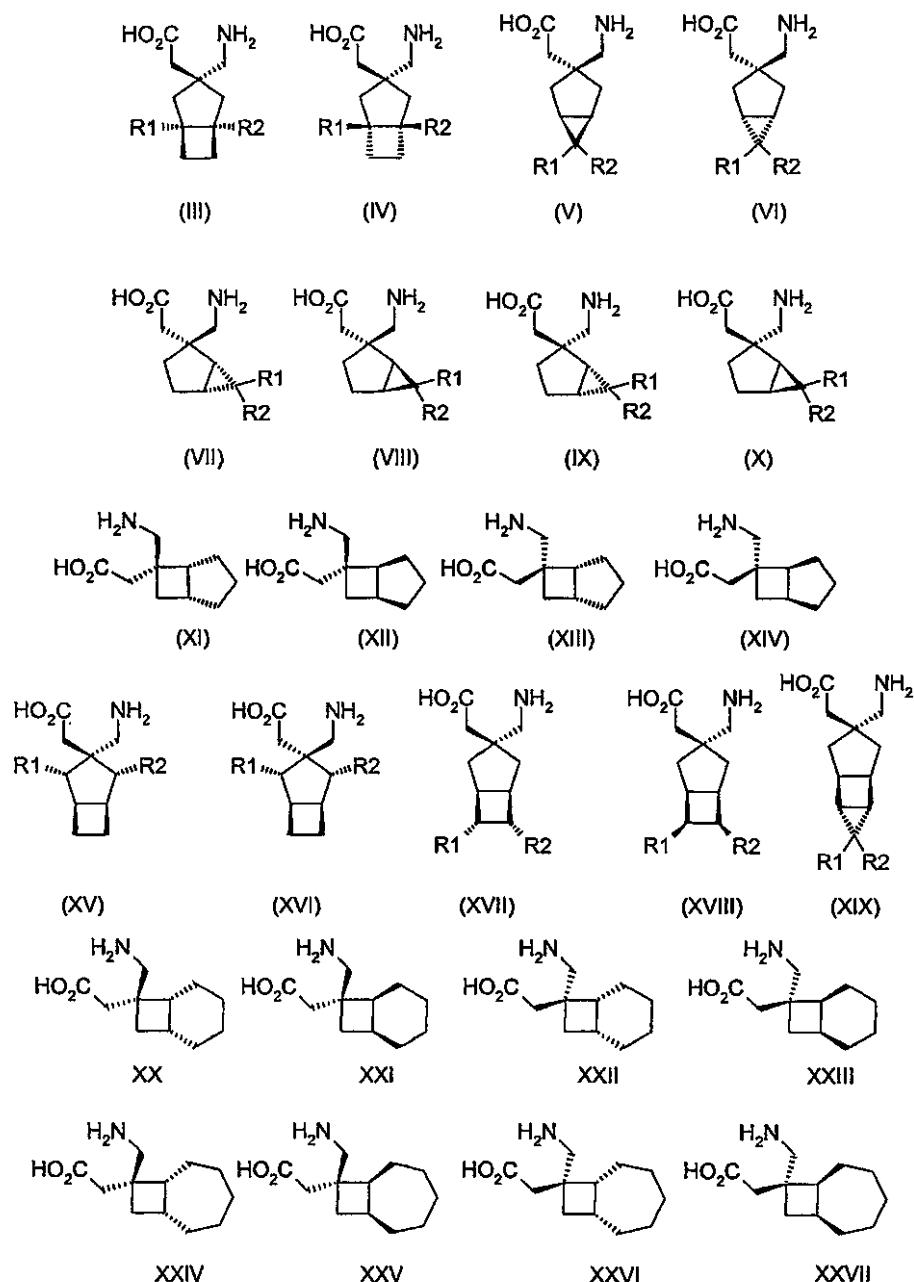
(II)

【0007】

より最近では、W.O.2/085839が、次式:

【0008】

【化3】



【0009】

(式中、R¹及びR²は、各々独立に、H、1～6炭素原子の直鎖状又は分枝状アルキル、3～6炭素原子のシクロアルキル、フェニル及びベンジルから選択され、但し、式(XVII)のトリシクロオクタン化合物の場合を除いて、R¹及びR²が同時に水素であることはない。)

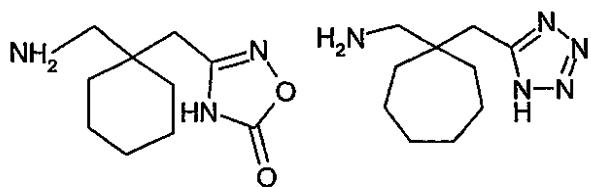
のアルファ - 2 - デルタリガンドを、痛みを含む多くの適応症の治療における使用について記載している。

【0010】

アルファ - 2 - デルタリガンドの更なる例は、U S 4 0 2 4 1 7 5、U S 5 5 6 3 1 7 5、W O 9 7 3 3 8 5 8、W O 9 7 3 3 8 5 9、W O 9 9 3 1 0 5 7、W O 9 9 3 1 0 7 4、W O 9 7 2 9 1 0 1、W O 9 9 3 1 0 7 5に一般的に又は具体的に開示された化合物である。特に興味深いのは、W O 9 9 3 1 0 7 5に開示された：

【0011】

【化4】



(XXVIII), (XXIX)

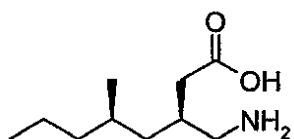
10

【0012】

及び、WO 00076958に開示された：

【0013】

【化5】



(XXX)

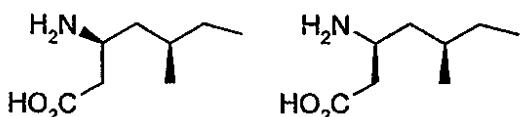
20

【0014】

及び、米国特許出願第60/368413号に開示された：

【0015】

【化6】



(XXXI), (XXXII)

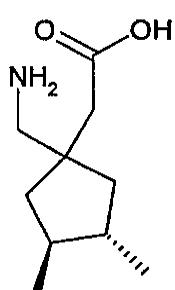
30

【0016】

及び：

【0017】

【化7】



(XXXIII)

40

【0018】

である。

50

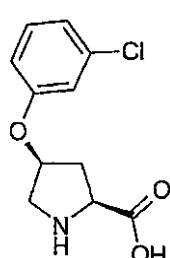
WO 00 / 61135 は、失禁を治療するのに有用であるとして、グルタミン酸及び - アミノ酪酸の類似体の使用を記載している。

【0019】

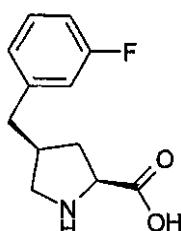
アルファ - 2 - デルタリガンドの更なる例は、以下に示される化合物である。

【0020】

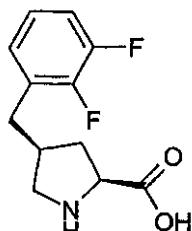
【化8】



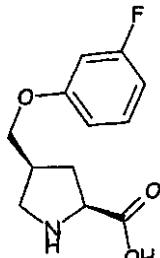
XXXIV



XXXV



XXXVI



XXXVII

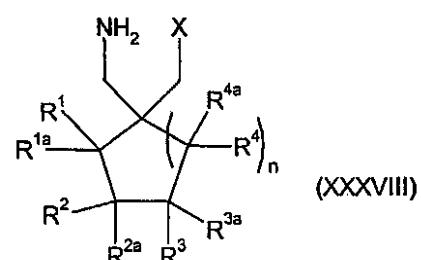
10

【0021】

更なる本発明の環式アルファ - 2 - デルタリガンドは、次の式 (XXXVIII) :

【0022】

【化9】



(XXXVIII)

20

【0023】

(式中、

X は、カルボン酸又はカルボン酸バイオイソステレ (carboxylic acid bioisostere) 30 であり；

n は、0、1 又は 2 であり；そして

R¹、R^{1a}、R²、R^{2a}、R³、R^{3a}、R⁴ 及び R^{4a} は、独立に、H 及び C₁ ~ C₆ アルキルから選択されるか、又は、R¹ と R² 又は R² と R³ は、一緒になって、C₁ ~ C₆ アルキルから選択される 1 又は 2 の置換基で置換されていてもよい C₃ ~ C₇ シクロアルキル環を形成する。)

又は薬学的に許容できるその塩により例示される。

【0024】

式 (XXXVIII) において、好適には、R¹、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R⁴ 及び R^{4a} は、H あり、そして、R² 及び R³ は、独立に、H 及びメチルから選択されるか、又は、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a} 及び R^{4a} は、H あり、そして、R¹ と R² 又は R² と R³ は、一緒になって、1 又は 2 のメチル置換基で置換されていてもよい C₃ ~ C₇ シクロアルキル環を形成する。適するカルボン酸バイオイソステレは、テトラゾリル及びオキサジアゾロニルから選択される。X は、好ましくはカルボン酸である。

【0025】

式 (XXXVIII) において、好ましくは、R¹、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R⁴ 及び R^{4a} は、H あり、そして、R² 及び R³ は、独立に、H 及びメチルから選択されるか、又は、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a} 及び R^{4a} は、H あり、そして、R¹ と R² 又は R² と R³ は、一緒になって、C₄ ~ C₅ シクロアルキル環を形成するか、又は、n が 0 であるときは、R¹、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R⁴ 及び R^{4a} は、H あり、そして、R² 及び R³ は、シクロペンチル環を形成するか

40

50

、又は、nが1であるときは、R¹、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R⁴及びR^{4a}は、Hであり、そして、R²及びR³は、両方がメチルであるか、R¹、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R⁴及びR^{4a}は、Hであり、そして、R²及びR³は、シクロプロチル環を形成するか、又は、nが2であるときは、R¹、R^{1a}、R²、R^{2a}、R³、R^{3a}、R⁴及びR^{4a}は、Hであるか、又は、nが0であり、R¹、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R⁴及びR^{4a}は、Hであり、そして、R²及びR³は、シクロペンチル環を形成する。

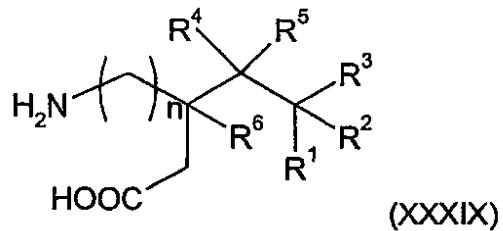
【0026】

本発明の更なる非環式アルファ - 2 - デルタリガンドは、次の式(XXXIX)：

【0027】

【化10】

10



【0028】

(式中、nは、0又は1であり、R¹は、水素又はC₁～C₆アルキルであり；R²は、水素又はC₁～C₆アルキルであり；R³は、水素又はC₁～C₆アルキルであり；R⁴は、水素又はC₁～C₆アルキルであり；R⁵は、水素又はC₁～C₆アルキルであり、そして、R²は、水素又はC₁～C₆アルキルである。)又は薬学的に許容できるその塩により例示される。

20

【0029】

式(XXXIX)に従えば、好適には、R¹はC₁～C₆アルキルであり、R²はメチルであり、R³～R⁶は水素であり、そしてnは0又は1である。より好適には、R¹は、メチル、エチル、n-プロピル又はn-ブチルであり、R²はメチルであり、R³～R⁶は水素であり、そしてnは0又は1である。R²がメチルであるとき、R³～R⁶は水素であり、そしてnは1であり、R¹は、好適には、エチル、n-プロピル又はn-ブチルである。R²がメチルであるとき、R³～R⁶は水素であり、そしてnは1であり、R¹は、好適には、メチル又はn-プロピルである。式(II)の化合物は、好適には、3S,5R配置にある。

30

【0030】

本発明で使用するアルファ - 2 - デルタリガンドの例には、U S 4 0 2 4 1 7 5 に一般的に又は具体的に開示されている化合物、特に、ガバベンチン、E P 6 4 1 3 3 0 に一般的に又は具体的に開示されている化合物、特に、プレガバリン、U S 5 5 6 3 1 7 5、W O 9 7 3 3 8 5 8、W O 9 7 3 3 8 5 9、W O 9 9 3 1 0 5 7、W O 9 9 3 1 0 7 4、W O 9 7 2 9 1 0 1、W O 0 2 0 8 5 8 3 9 に一般的に又は具体的に開示されている化合物、特に、[(1R,5R,6S)-6-(アミノメチル)ビシクロ[3.2.0]ヘプチ-6-イル]酢酸、W O 9 9 3 1 0 7 5 に一般的に又は具体的に開示されている化合物、特に、3-(1-アミノメチル-シクロヘキシリメチル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾ-ル-5-オン及びC-[1-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-シクロヘプチル]-メチルアミン、W O 9 9 2 1 8 2 4 に一般的に又は具体的に開示されている化合物、特に、(3S,4S)- (1-アミノメチル-3,4-ジメチル-シクロペンチル)-酢酸、W O 0 1 9 0 0 5 2、W O 0 1 2 8 9 7 8 に一般的に又は具体的に開示されている化合物、特に、(1,3,5)(3-アミノ-メチル-ビシクロ[3.2.0]ヘプチ-3-イル)-酢酸、E P 0 6 4 1 3 3 0、W O 9 8 1 7 6 2 7、W O 0 0 7 6 9 5 8 に一般的に又は具体的に開示されている化合物、特に、(3S,5R)-3-アミノメチル-5-メチル-オクタン酸、P C T / I B 0 3 / 0 0 9 7 6 に一般的に又は具体的に開示されている化合物、特に、(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-ヘプタン酸、(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-ノナン酸、及び(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-オクタン酸、E P 1 1 7 8 0 3 4、E P 1 2 0 1 2 4 0、W O 9 9 3 1 0 7 4、W

40

50

0 0 3 0 0 0 6 4 2、W O 0 2 2 2 5 6 8、W O 0 2 3 0 8 7 1、W O 0 2 3 0 8 8 1、W O 0 2 1 0 0 3 9 2、W O 0 2 1 0 0 3 4 7、W O 0 2 4 2 4 1 4、W O 0 2 3 2 7 3 6 及び W O 0 2 2 8 8 8 1 に一般的に又は具体的に開示されている化合物、又は薬学的に許容できるそれらの塩が含まれ、これら全ては、参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 0 3 1 】

驚いたことに、上記のようなアルファ - 2 - デルタリガンドが早発射精の治療に有用であることが見出された。

かくして、本発明によれば、アルファ - 2 - デルタリガンドの、早発射精の治療のための使用が提供される。

【 0 0 3 2 】

好みしい態様では、アルファ - 2 - デルタリガンドは、*pro re nata* 投与とも言われ、本明細書では *p r n* 投与と言われるところの、要時基準で投与される。

適するアルファ - 2 - デルタリガンドは、1 0 0 0 n M の結合親和性を有するアルファ - 2 - デルタリガンドである。

【 0 0 3 3 】

好みしいアルファ - 2 - デルタリガンドは、3 0 0 n M の結合親和性を有するアルファ - 2 - デルタリガンドである。

より好みしいアルファ - 2 - デルタリガンドは、1 0 0 n M の結合親和性を有するアルファ - 2 - デルタリガンドである。

【 0 0 3 4 】

最も好みしいのは、5 0 n M の結合特性を有するアルファ - 2 - デルタリガンドである。

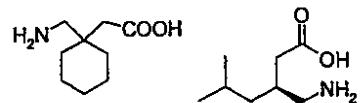
本発明のアルファ - 2 - デルタリガンドの生活性は、[³H] ガバペンチン及びブタ脳組織から誘導された₂ サブユニットを使用する放射性リガンドアッセイで測定することができる (Gee N.S., Brown J.P., Dissanayake V.U.K., Offord J., Thurlow R., Woodruff G.N., J. Biol Chem., 1996;271:5879-5776)。結果は、μM 又は n M² 結合親和性によって表現される。

【 0 0 3 5 】

好みしくは、アルファ - 2 - デルタ - 1 - リガンドは：

【 0 0 3 6 】

【 化 1 1 】



(I)

(II)

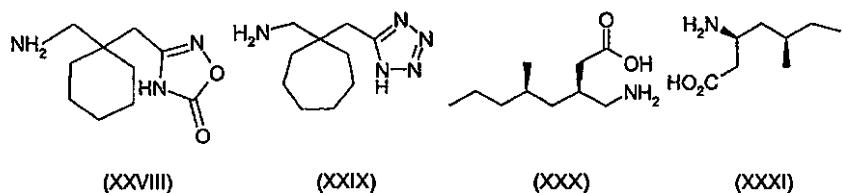
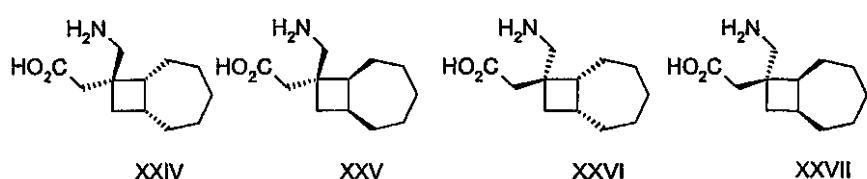
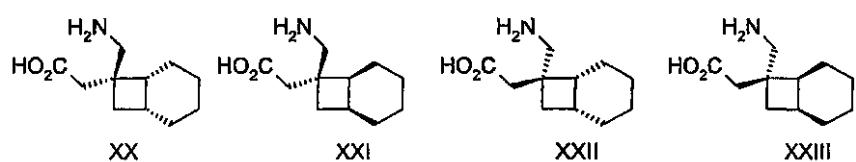
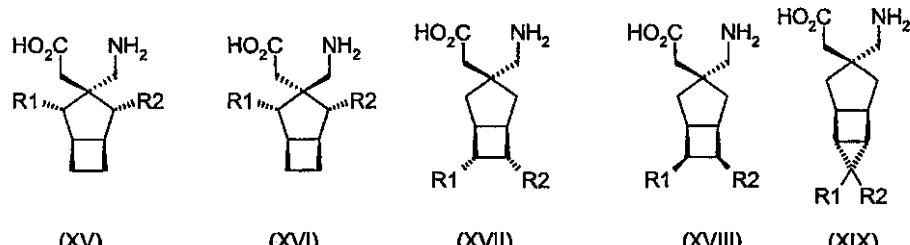
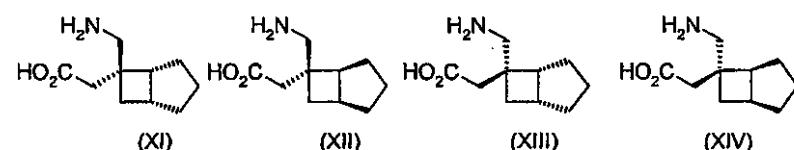
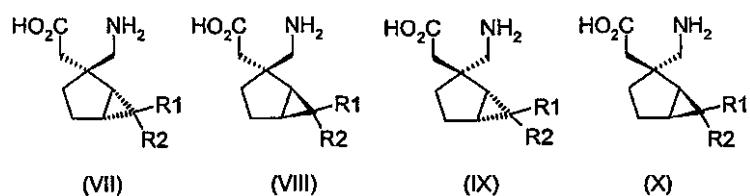
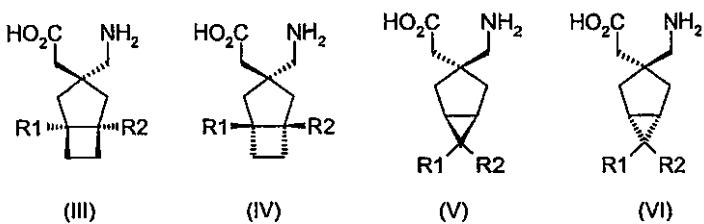
【 0 0 3 7 】

10

20

30

【化12】



【0038】

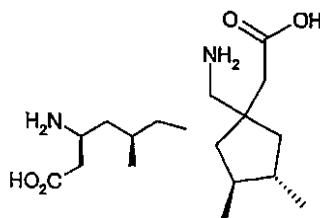
10

20

30

40

【化13】



(XXXII) (XXXIII)

10

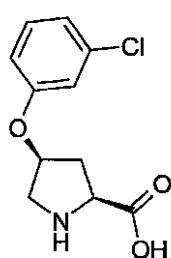
【0039】

(式中、R¹及びR²は、各々独立に、H、1～6炭素原子の直鎖状又は分枝状アルキル、3～6炭素原子のシクロアルキル、フェニル及びベンジルから選択され、但し、式(XVII-I)のトリシクロオクタン化合物の場合を除いて、R¹及びR²が同時に水素であることはない。)

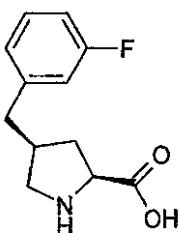
であるか又は薬学的に許容できるその誘導体；

【0040】

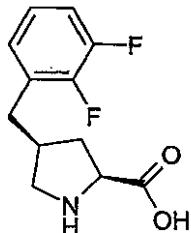
【化14】



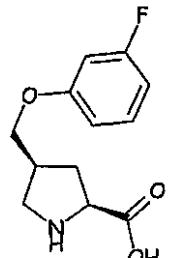
XXXIV



XXXV



XXXVI



XXXVII

20

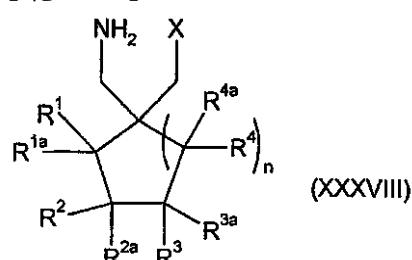
【0041】

式(XXXVIII)：

30

【0042】

【化15】



(XXXVIII)

40

【0043】

(式中、Xは、カルボン酸又はカルボン酸バイオイソステレであり；

nは、0、1又は2であり；そして

R¹、R^{1a}、R²、R^{2a}、R³、R^{3a}、R⁴及びR^{4a}は、独立に、H及びC₁～C₆アルキルから選択されるか、又は、R¹とR²又はR²とR³は、一緒になって、C₁～C₆アルキルから選択される1又は2の置換基で置換されていてもよいC₃～C₇シクロアルキル環を形成する。)

の化合物又は薬学的に許容できるその塩
から選択される。

【0044】

50

式 (XXXVIII) において、好適には、R¹、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R⁴ 及び R^{4a} は、H であり、そして、R² 及び R³ は、独立に、H 及びメチルから選択されるか、又は、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a} 及び R^{4a} は、H であり、そして、R¹ と R² 又は R² と R³ は、一緒になって、1 又は 2 のメチル置換基で置換されていてもよい C₃ ~ C₇ シクロアルキル環を形成する。適するカルボン酸バイオイソステレは、テトラゾリル及びオキサジアゾロニルから選択される。X は、好ましくはカルボン酸である。

【0045】

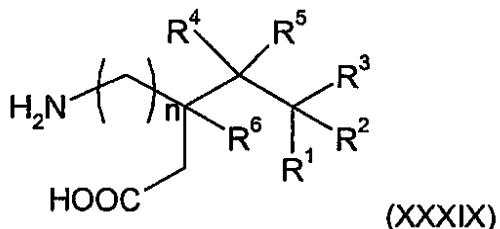
式 (XXXVIII) において、好ましくは、R¹、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R⁴ 及び R^{4a} は、H であり、そして、R² 及び R³ は、独立に、H 及びメチルから選択されるか、又は、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a} 及び R^{4a} は、H であり、そして、R¹ と R² 又は R² と R³ は、一緒になって、C₄ ~ C₅ シクロアルキル環を形成するか、又は、n が 0 であるときは、R¹、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R⁴ 及び R^{4a} は、H であり、そして、R² 及び R³ は、シクロペンチル環を形成するか、又は、n が 1 であるときは、R¹、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R⁴ 及び R^{4a} は、H であり、そして、R² 及び R³ は、両方がメチルであるか、R¹、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R⁴ 及び R^{4a} は、H であり、そして、R² 及び R³ は、シクロブチル環を形成するか、又は、n が 2 であるときは、R¹、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R⁴ 及び R^{4a} は、H であるか、又は、n が 0 であり、R¹、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R⁴ 及び R^{4a} は、H であり、そして、R² 及び R³ は、シクロペンチル環を形成する。

【0046】

また、式 (XXXIX) :

【0047】

【化16】



【0048】

(式中、

n は、0 又は 1 であり、R¹ は、水素又は C₁ ~ C₆ アルキルであり；R² は、水素又は C₁ ~ C₆ アルキルであり；R³ は、水素又は C₁ ~ C₆ アルキルであり；R⁴ は、水素又は C₁ ~ C₆ アルキルであり；R⁵ は、水素又は C₁ ~ C₆ アルキルであり、そして、R² は、水素又は C₁ ~ C₆ アルキルである。)

の化合物又は薬学的に許容できるその塩
から選択される。

【0049】

式 (XXXIX) に従えば、好適には、R¹ は C₁ ~ C₆ アルキルであり、R² はメチルであり、R³ ~ R⁶ は水素であり、そして n は 0 又は 1 である。より好適的には、R¹ は、メチル、エチル、n - プロピル又は n - ブチルであり、R² はメチルであり、R³ ~ R⁶ は水素であり、そして n は 0 又は 1 である。R² がメチルであるとき、R³ ~ R⁶ は水素であり、n は 0 であり、R¹ は、好適には、エチル、n - プロピル又は n - ブチルである。R² がメチルであるとき、R³ ~ R⁶ は水素であり、n は 1 であり、R¹ は、好適には、メチル又は n - プロピルである。式 (XXXIX) の化合物は、好適には、3S,5R 配置にある。

【0050】

本発明で使用するアルファ - 2 - デルタリガンドの例には、U S 4 0 2 4 1 7 5 に一般的に又は具体的に開示されている化合物、特に、ガバベンチン、E P 6 4 1 3 3 0 に一般的に又は具体的に開示されている化合物、特に、プレガバリン、U S 5 5 6 3 1 7 5、W O 9 7 3 3 8 5 8、W O 9 7 3 3 8 5 9、W O 9 9 3 1 0 5 7、W O 9 9 3 1 0 7 4、W

10

20

30

40

50

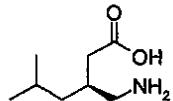
O 9 7 2 9 1 0 1、W O 0 2 0 8 5 8 3 9 に一般的に又は具体的に開示されている化合物、特に、[(1 R , 5 R , 6 S) - 6 - (アミノメチル) ビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプチ - 6 - イル] 酢酸、W O 9 9 3 1 0 7 5 に一般的に又は具体的に開示されている化合物、特に、3 - (1 - アミノメチル - シクロヘキシリルメチル) - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾ - ル - 5 - オン及びC - [1 - (1 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - シクロヘプチル] - メチルアミン、W O 9 9 2 1 8 2 4 に一般的に又は具体的に開示されている化合物、特に、(3 S , 4 S) - (1 - アミノメチル - 3 , 4 - ジメチル - シクロベンチル) - 酢酸、W O 0 1 9 0 0 5 2、W O 0 1 2 8 9 7 8 に一般的に又は具体的に開示されている化合物、特に、(1 , 3 , 5) (3 - アミノ - メチル - ビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプチ - 3 - イル) - 酢酸、E P 0 6 4 1 3 3 0、W O 9 8 1 7 6 2 7、W O 0 0 7 6 9 5 8 に一般的に又は具体的に開示されている化合物、特に、(3 S , 5 R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクタン酸、P C T / I B 0 3 / 0 0 9 7 6 に一般的に又は具体的に開示されている化合物、特に、(3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ヘプタン酸、(3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ノナン酸、及び(3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - オクタン酸、E P 1 1 7 8 0 3 4、E P 1 2 0 1 2 4 0、W O 9 9 3 1 0 7 4、W O 0 3 0 0 0 6 4 2、W O 0 2 2 2 5 6 8、W O 0 2 3 0 8 7 1、W O 0 2 3 0 8 8 1、W O 0 2 1 0 0 3 9 2、W O 0 2 1 0 0 3 4 7、W O 0 2 4 2 4 1 4、W O 0 2 3 2 7 3 6 及びW O 0 2 2 8 8 8 1 に一般的に又は具体的に開示されている化合物、又は薬学的に許容できるそれらの塩が含まれ、これら全ては、参照により本明細書に組み込まれる。
10

【 0 0 5 1 】

より好ましくは、アルファ - 2 - デルタリガンドは、
20

【 0 0 5 2 】

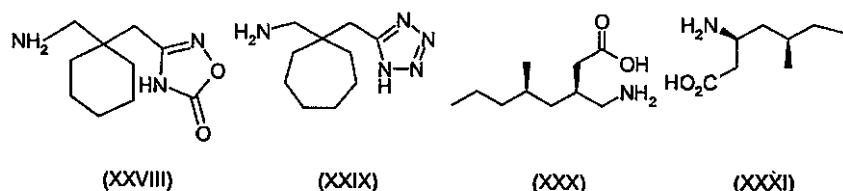
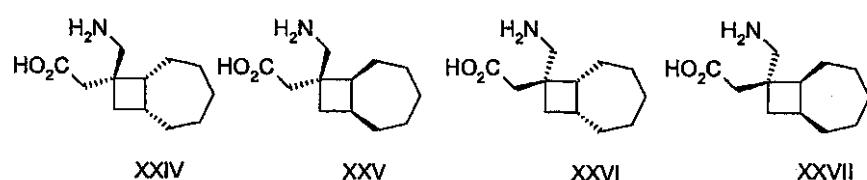
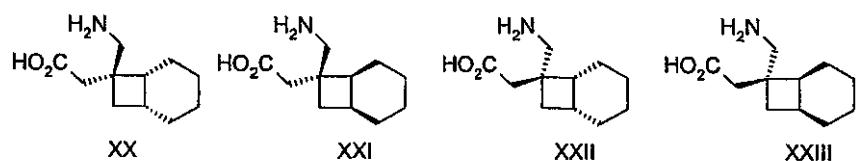
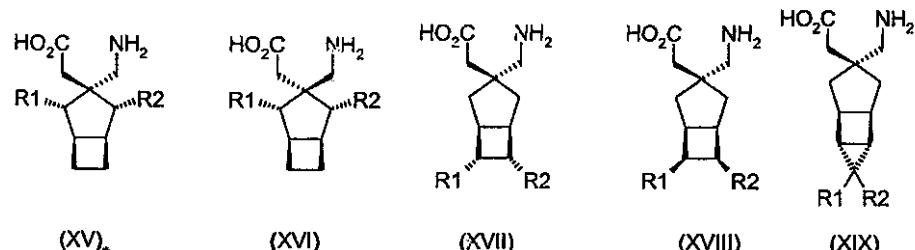
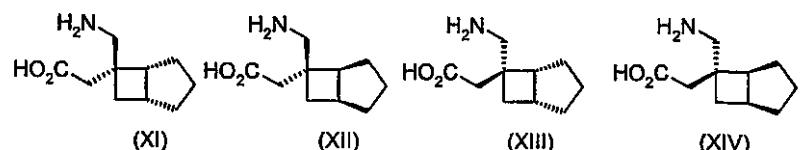
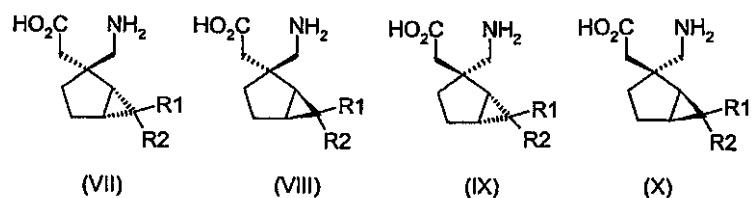
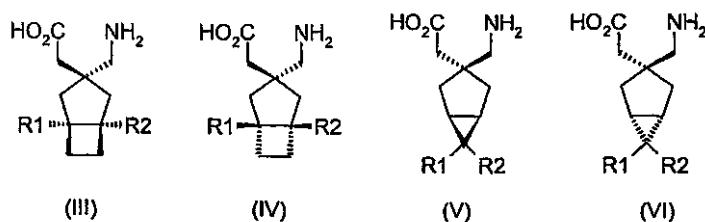
【 化 1 7 】



(III)

【 0 0 5 3 】

【化18】



【0054】

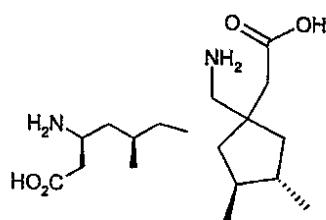
10

20

30

40

【化19】



(XXXII) (XXXIII)

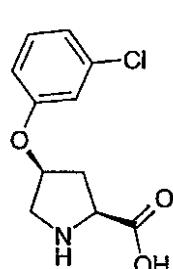
10

【0055】

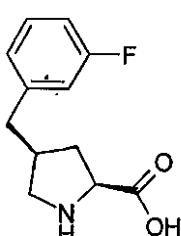
(式中、R¹及びR²は、各々独立に、H、1～6炭素原子の直鎖状又は分枝状アルキル、3～6炭素原子のシクロアルキル、フェニル及びベンジルから選択され、但し、式(XVII-I)のトリシクロオクタン化合物の場合を除いて、R¹及びR²が同時に水素であることはない。)であるか又は薬学的に許容できるその誘導体；及び

【0056】

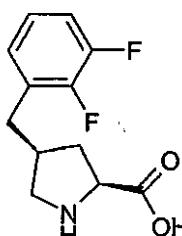
【化20】



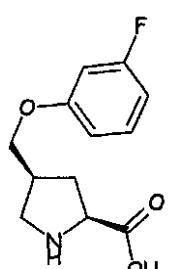
XXXIV



XXXV



XXXVI



XXXVII

20

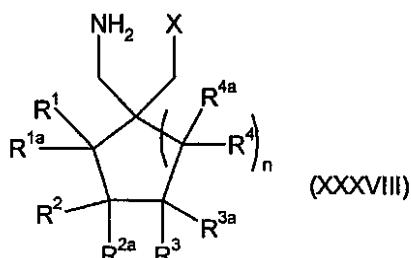
【0057】

式(XXXVIII)：

30

【0058】

【化21】



(XXXVIII)

40

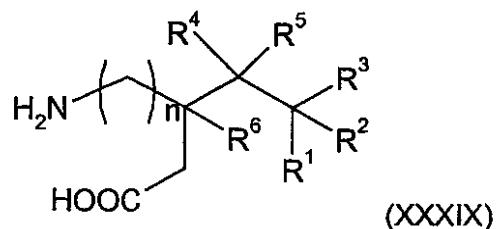
【0059】

(式中、Xは、カルボン酸又はカルボン酸バイオイソステレであり；nは、0、1又は2であり；そしてR¹、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R⁴及びR^{4a}は、Hであり、そして、R²及びR³は、独立に、H及びメチルから選択されるか、又は、R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}及びR^{4a}は、Hであり、そして、R¹とR²又はR²とR³は、一緒になって、C₄～C₅シクロアルキル環を形成する。)の化合物又は薬学的に許容できるその塩；

式(XXXIX)：

【0060】

【化22】



【0061】

(式中、

10

R^1 は、メチル、エチル、n-プロピル又はn-ブチルであり、 R^2 はメチルであり、 R^3 ～ R^6 は水素であり、そしてnは0又は1である。)

の化合物又は薬学的に許容できるその塩

である。式(XXXIX)の化合物は、3S,5R配置にある。

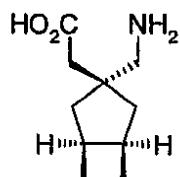
【0062】

より好ましくは、アルファ-2-デルタリガンドは、プレガバリン(II)、(1S,3S,5S)-(3-アミノ-メチル-ビシクロ[3.2.0]ヘプチ-3-イル)-酢酸(III')：

【0063】

【化23】

20



(III')

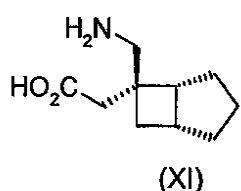
【0064】

[(1R,5R,6S)-6-(アミノメチル)ビシクロ[3.2.0]ヘプチ-6-イル]-酢酸：

30

【0065】

【化24】



【0066】

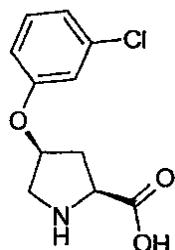
40

及び、(2S,4S)-4-(3-クロロ-フェノキシ)-ピロリジン-2-カルボン酸

：

【0067】

【化25】



(XXXIV)

10

【0068】

である。

更により好ましくは、アルファ - 2 - デルタリガンドは、[(1 R , 5 R , 6 S) - 6 - (アミノメチル) ビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプチ - 6 - イル] 酢酸又は (2 S , 4 S) - 4 - (3 - クロロ - フェノキシ) - ピロリジン - 2 - カルボン酸である。

【0069】

最も好ましくは、アルファ - 2 - デルタリガンドは、[(1 R , 5 R , 6 S) - 6 - (アミノメチル) ビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプチ - 6 - イル] 酢酸である。

アルファ - 2 - デルタリガンド又は薬学的に許容できるその誘導体は、単独で投与されても、何らかの適宜な薬学的提示物で投与されてもよい。経口投与が好ましい。本適応症では、アルファ - 2 - デルタリガンド又は薬学的に許容できるその誘導体における活性部分の適する投与量は、約 5 ~ 50 mg / kg 体重、好ましくは約 0.1 ~ 200 mg / kg である。より好ましい態様では、投与量は 5 ~ 15 mg / kg 体重であり、最も好ましくは 10 mg / kg 体重である。

20

【0070】

本発明は、更に、早発射精を治療する方法であって、アルファ - 2 - デルタリガンド又は薬学的に許容できるその誘導体を、そのような治療を必要とする患者に投与することを含んでなる方法を提供する。

【0071】

アルファ - 2 - デルタリガンド、特に上記の化合物は、他の化合物と組み合わせて使用されることができる。かくして、本発明の更なる側面は、早発射精の治療のための追加の治療剤と組み合わされた医薬品の製造のためのアルファ - 2 - デルタリガンドの使用である。更には、アルファ - 2 - デルタリガンドと追加の治療剤とを含有する、早発射精の治療における同時使用、別々使用又は逐次使用のための組合せ製剤としての製品も提供される。

30

【0072】

適する追加治療剤には：

- ・アポモルヒネ - 医薬品としてのアポモルヒネの使用の教示は、U.S.-A.-5945117 に見ることができる；

- ・ドーパミンレセプターアンタゴニスト、特に、プレミブリキサル、Pharmacia Upjohn 化合物番号 PNU 95666 又はレボスルフィリドなどのドーパミン D₂、D₃ 及び D₄ アンタゴニスト；

40

- ・セロトニンレセプターアンタゴニスト又はモジュレーター、より特定的には、NAD - 299 (ロバルゾタン) 及び WAY - 100635 を含む 5HT1A についてのアンタゴニスト又はモジュレーター、及び / 又は、より特定的には、バタノピルデ、グラニセトロン、オンダンセトロン、トロピストロン及び MDL - 73147EF を含む 5HT3 レセプターについてのアンタゴニスト又はモジュレーター；

- ・セロトニンレセプターアゴニスト又はモジュレーター、より特定的には、アンピルトリル、スマトリップタン、エレトリップタン、フロバトリップタン、及び抗偏頭痛薬として周知の他のトリプタン類を含む 5HT2C、5HT1B 及び / 又は 5HT1D レセプターにつ

50

いてのアゴニスト又はミュレーター；

・ - アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト（ - アドレナリン遮断因子、 - 遮断因子又は - レセプター遮断因子としても知られる）；適する 1 - アドレナリン作動性レセプターアンタゴニストには、フェントラミン、プラゾシン、フェントラミン・メシレート、トラゾドン、アルフゾシン、インドラミン、ナフトピジル、タムスロシン、フェノキシベンザミン、ラウウォルファアルカロイド、レコルダチ 15 / 2739、SNAP 1069、SNAP 5089、RS 17053、SL 89.0591、ドキサゾシン、テラゾシン、及びアバノクイルが含まれ；適する 2 - アドレナリン作動性レセプターアンタゴニストには、ジベナルニン、トラゾリン、トリマゾシン、エファロキサン、ヨヒムビン、イダゾキサン・クロニジン、及びジベナルニンが含まれ；適する非選択的 - アドレナリン作動性レセプターアンタゴニストには、ダピプラゾールが含まれ；更なる - アドレナリン作動性レセプターアンタゴニストが、WO 99 / 30697、US 4,188,390、US 4,026,894、US 3,511,836、US 4,315,007、US 3,527,761、US 3,997,666、US 2,503,059、US 4,703,063、US 3,381,009、US 4,252,721 及び US 2,599,000 に記載されており、各々は、参照により本明細書に組み込まれる；

・オキシトシンレセプターアンタゴニスト、例えば、L - 368899 (L - 368, 899 の合成は、Williams et al (1994) J. Med. Chem. 37, 565-571 に教示されている)；

・パソプレッシンレセプターアンタゴニスト

が含まれる。

【0073】

公表された特許出願の内容、特に特許請求の範囲の治療活性化合物の一般式及びそこで示された化合物は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

本明細書に記載された化合物及び組合せの使用は、先行技術品の使用と比較してより高い強度、より長い作用の持続、より少ない副作用、向上した選択性、又は他のより有用な特性が達成されるという利点を有し得る。

【0074】

アルファ - 2 - デルタリガンドで早発射精を治療する効力は、麻酔をかけられた早発射精のラットモデルの使用により証明されることもできる (Yonezawa et al (2000) Life Sciences 67, 3031-3039)。

【0075】

アルファ - 2 - デルタリガンドは、そのようなモデルを使用して、早発射精を治療するのに効力があったことが示されている。

本発明の化合物は、単独で投与されてもよいが、一般的には、意図される投与の経路及び標準的薬学的プラクティスに関して選択される、適する医薬賦形剤、希釈剤又は担体と混合して投与される。

【0076】

例えば、本発明の化合物は、フレーバー付与剤又は着色剤を含有してもよい錠剤、カプセル剤、オブレ剤、エリキシル剤、溶液剤又は懸濁液剤の形態で、即時放出、遅延放出、修飾放出、持続放出、パルス放出又は制御放出用途のために、経口又は舌下で投与されることがある。

【0077】

そのような錠剤は、微結晶性セルロース、ラクトース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、二塩基性リン酸カルシウム及びグリシンなどの賦形剤、スター^チ (好ましくは、コーン、ポテト又はタピオカスター^チ)、スター^チグリコール酸ナトリウム、クロスカメロースナトリウム及び一定の複雑なシリケートなどの崩壊剤、及び、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C)、ヒドロキシプロピルセルロース (H P C)、スクロース、ゼラチン及びアラビアゴムなどの顆粒結合剤を含有することもできる。加えて、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ベヘン酸グリセリル及びタ

10

20

40

50

ルクなどの滑剤が含まれてもよい。

【0078】

類似のタイプの固体組成物も、ゼラチンカプセル内の充填剤として用いられることもできる。この点に関する好ましい賦形剤には、ラクトース、スターチ、セルロース、乳糖又は高分子量ポリエチレングリコールが含まれる。水性懸濁液剤及び／又はエリキシル剤のためには、本発明の化合物は、種々の甘味剤又はフレーバー付与剤、着色剤又は染料と、乳化及び／又は懸濁剤と、及び、水、エタノール、プロピレングリコール及びグリセリンなどの希釈剤と、及びそれらの組合せと、組み合わせられることができる。

【0079】

本発明の化合物は、非経口でも、例えば、静脈内、動脈内、腹腔内、鞘内、心室間、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内又は皮下でも、又は輸液技術によっても投与されることができる。そのような非経口投与のためには、それらは、他の物質、例えば、その溶液を血液と等張性にするのに十分な塩又はグルコースを含有してもよい無菌水溶液の形態で最もよく使用される。水溶液は、必要なときには緩衝化（好ましくは3～9のpH）されるべきである。無菌条件下で適する非経口製剤を調製することは、当業者に周知の標準的薬学技術により容易に達成されることができる。

【0080】

本発明の化合物は、経鼻で又は吸入によっても投与されることができ、加圧容器、ポンプ、噴霧器、アトマイザー又はネプライザーからの乾燥粉末吸入物又はエアゾールスプレーの形態で、適する噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン；1,1,1,2-テトラフルオロエタン（HFA134A〔商標〕）又は1,1,1,2,3,3,3-ヘptaフルオロプロパン（HFA227E〔商標〕）などのヒドロフルオロアルカン；二酸化炭素又は他の適するガスを使用して又は使用することなく、送り込まれるのが便利である。加圧エアゾールの場合には、投与量単位は、計量された量を送り込むためのバルブを備えることにより計られることができる。加圧容器、ポンプ、噴霧器、アトマイザー又はネプライザーは、活性化合物の溶液又は懸濁液を、例えば、溶媒としてエタノールと噴射剤の混合液を使用して含有することができ、更に、滑剤、例えば、トリオレイン酸ソルビタンを含有してもよい。吸入器又は注入器に使用するためのカプセル及びカートリッジ（例えば、ゼラチン製）は、治療剤とラクトース若しくはスターチなどの適する粉末基剤との粉末ミックスを含有するように製剤されることができる。

【0081】

また、本発明の化合物は、坐剤又は腔用坐剤の形態で投与されても、ゲル剤、ヒドロゲル剤、ローション剤、溶液剤、クリーム剤、軟膏剤、又はふりかけ散剤の形態で局所投与されてもよい。本発明の化合物は、皮膚又は経皮的に、例えば、皮膚パッチ剤の使用により、投与されることがある。それらは、肺又は直腸経路により投与されてもよい。

【0082】

皮膚への局所適用のためには、本発明の化合物は、例えば、1又はそれを越える次のもの：鉛油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化用ワックス及び水、との混合物中に懸濁又は溶解された活性化合物を含有する適する軟膏剤として製剤されることがある。また、それらは、例えば、1又はそれを越える次のもの：鉛油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリエチレングリコール、液体パラフィン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリールアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール及び水、との混合物中に懸濁又は溶解された適するローション剤又はクリーム剤として製剤されることがある。

【0083】

本発明の化合物は、シクロデキストリンと組み合わせて使用されることもできる。シクロデキストリンは、薬剤分子と包接複合体又は非包接複合体を形成することが知られている。薬剤-包接複合体の形成は、薬剤分子の溶解性、溶解速度、バイオアベイラビリティ

10

20

30

40

50

及び／又は安定性を変える。薬剤 - シクロデキストリン複合体は、概して、殆どの投与形態及び投与経路にとって有用である。薬剤との複合化を推進する別法として、シクロデキストリンが、補助添加剤として、例えば、担体、希釈剤又は可溶化剤として使用されてもよい。、及び - シクロデキストリンが最も普通に用いられ、適する例は、WO 9 1 / 1 1 1 7 2、WO 9 4 / 0 2 5 1 8 及びWO 9 8 / 5 5 1 4 8 に記載されている。

【0084】

本発明の適するアルファ - 2 - デルタリガンド化合物は、本明細書に以下に記載するよ
うにして又は前述の特許文献に記載の通りに調製されることができる。

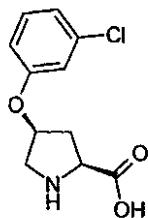
実施例 1

(2S,4S)-4-(3-クロロ-フェノキシ)-ピロリジン-2-カルボン酸

10

【0085】

【化26】



【0086】

20
製造例 2 (29.25 mol) の溶液が THF (20 L) 中に溶解されて濾過された。この溶液にジオキサン (30 L) 中の 4 M HCl が加えられて一晩攪拌された。tert - プチルメチルエーテル (70 L) が得られた懸濁液に加えられ、生成物が濾取された (7.06 kg, 86.7%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ = 2.65 (m, 2H), 3.60 (dd, 1H), 3.70 (d, 1H), 4.60 (dd, 1H), 5.02 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H)。

LRMS (電子スプレー [MH⁺] 242, [M-1] 240。

微量分析：実測値，C, 46.97; H, 4.70; N, 4.90. C₁₁H₁₂ClNO₃·HCl·0.1H₂O の計算値，C, 47.20; H, 4.75; N, 5.00。

30

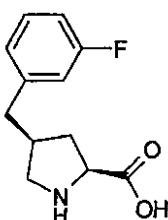
【0087】

実施例 2

(2S,4S)-4-(3-フルオロ-ベンジル)-ピロリジン-2-カルボン酸モノ塩
酸塩

【0088】

【化27】



40

【0089】

4-(3-フルオロ-ベンジル)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸 1-tert - プチルエステル 2-(2-イソプロピル-5-メチル-シクロヘキシリ)エステル (製造例 3, 0.91 g, 1.96 mmol) がトルエン (2 ml) 中に溶解された。6 N 塩酸 (50 ml) が加えられて、18 時間還流しながら攪拌された。その反応混合液は、室温まで冷却されて酢酸エチル (3 × 20 ml) で抽出された。水層が減圧濃縮され、標題化合物 (417 mg, 81%) を白色固体として与えた。¹H NMR は、7 : 1 の c i s : t

50

r a n s 比率のジアステレオマーであることを示したので、その生成物はイソプロピルアルコールから再結晶されて、標題化合物 (170 mg, 65%) を、NMRにより測定して 14 : 1 の *c i s* : *t r a n s* 比率で与えた。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : (ジアステレオマー 2S, 4S : 2S, 4R (14 : 1) の混合物) : δ = 1.85 (q, 1H), 2.51 (5重線, 1H), 2.69-2.85 (m, 3H), 3.07 (t, 1H), 3.41 (dd, 1H), 4.38 及び 4.48 (t, 1H), 6.90-7.04 (m, 3H), 7.32 (q, 1H)。

LRMS (APCI): m/z [MH]⁺ 224。

[]_D²⁵ -1.27° (c=9.00, メタノール中)。

微量分析：実測値 C, 55.56; H, 5.81; N, 5.34%。C₁₂H₁₄FN₂.HCl の計算値 C, 55.50; H, 5.82; N, 5.39%。

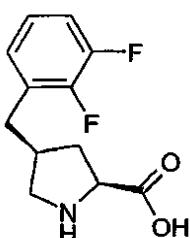
【0090】

実施例3

(2S, 4S)-4-(2,3-ジフルオロ-ベンジル)-ピロリジン-2-カルボン酸モノ塩酸塩

【0091】

【化28】



20

【0092】

標題化合物は、実施例2の方法により、製造例4の標題化合物から出発して製造され、アセトン / エーテルでの再結晶により精製されて、標題化合物を、¹H NMRにより測定してジアステレオマーの混合物 (2S, 4S : 2S, 4R (12 : 1)) (500 mg, 60%) として白色固体として与えた。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : (ジアステレオマー *c i s* : *t r a n s* (12 : 1) の混合物) : δ = 0.80-1.90 (m, 0.92H), 2.12-2.20 (m, 0.08H), 2.28-2.36 (m, 0.08H), 2.49-2.58 (q, 0.92H), 2.66-2.81 (m, 1H), 2.83-2.95 (m, 2H), 3.02-3.13 (t, 1H), 3.46 (dd, 1H), 4.40 (dd, 0.92H), 4.48-4.54 (m, 0.08H), 7.03-7.20 (m, 3H)。

LRMS (電子スプレー): m/z [M + H]⁺ 242。

微量分析：実測値 C, 51.42; H, 5.08; N, 5.01%。C₁₂H₁₃NO₂F₂.HCl の計算値 C, 51.90; H, 5.08; N, 5.04%。

【0093】

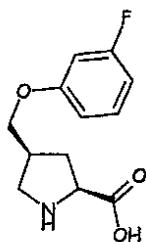
実施例4

(2S, 4S)-4-(3-フルオロ-フェノキシメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸

40

【0094】

【化29】



【0095】

10

4 - (3 - フルオロ - フエノキシメチル) - ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 ジ *t e r t* - ブチルエステル (製造例 5 , 475 mg , 1.2 mmol) が、ジオキサン中の無水塩化水素の溶液 (4 M , 15 ml) 中に溶解され、窒素雰囲気下 50 °C で 1 時間攪拌された。溶媒が減圧留去され、得られた半固体が酢酸エチルと一緒に磨り潰されて白色固体を与え、それは、酢酸エチル / イソプロピルアルコールから再結晶されて、標題化合物をジアステレオマーの混合物 (~5 : 1 , 2S, 4S : 2S, 4R) として白色固体塩酸塩として与えた (90 mg , 35 %) 。

¹H NMR (400 MHz , CD₃OD) : δ = 2.04-2.09 (m , 0.8H); 2.33-2.47 (m , 0.4H); 2.65-2.75 (m , 0.8H); 2.88-3.00 (m , 1H); 3.33-3.40 (m , 1H); 3.52-3.60 (m , 0.8H); 3.60-3.68 (0.2H); 3.96-4.04 (m , 1H); 4.04-4.12 (m , 1H); 4.42-4.51 (m , 0.8H); 4.40-4.56 (m , 0.2H); 6.65-6.80 (m , 3H), 7.21-7.30 (m , 1H) 。 20

LRMS (電子スプレー): [M+1] 240; [M+23] 262; [M-1] 238.

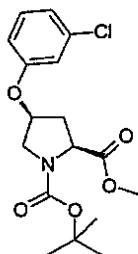
【0096】

製造例 1

(2S, 4S) - 4 - (3 - クロロ - フエノキシ) - ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸
1 - *t e r t* - ブチルエステル 2 - メチルエステル

【0097】

【化30】



【0098】

30

(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - *t e r t* - ブチルエステル 2 - メチルエステル (CAS Reg 74844-91-0) (6.1 kg , 24.87 mol) 、 3 - クロロフェノール (3.52 kg , 27.39 mol) 及びトリフェニルホスフィン (7.18 kg , 27.37 mol) の *t e r t* - ブチルメチルエーテル (30.5 L) 中の攪拌溶液に、 *t e r t* - ブチルメチルエーテル (15 L) 中のアゾジカルボン酸ジイソプロピル (5.53 kg , 27.35 mol) が滴下された。その混合液は 20 °C で一晩攪拌された。その反応液は濾過されて、 0.5 M 水酸化ナトリウム (水溶液) (2 × 12.5 L) 及び水 (12.2 L) で洗浄された。 *t e r t* - ブチルメチルエーテル溶媒が常圧蒸留により n - ヘプタン (42.7 L) と置き換えられ、冷却すると粗生成物が結晶化したので濾取した (11.1 kg , 125 % , 約 35 % の還元されたジカルボン酸ジイソプロピルとトリフェニルホスフィンオキシドが混入していた, 補正収率 = 86 %) 。 40

¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) : δ = 1.46, 1.49 (2xs , 9H), 2.47 (2H , m), 3.71 (5H , m), 4.42 (1H , m), 4.42, 4.54 (1H , 2xm), 4.87 (1H , m), 6.68 (1H , m), 6. 50

79 (1H, s), 6.92 (1H, m), 7.18 (1H, m)。

LRMS (電子スプレー): m/z 378 (MNa⁺)。

【0099】

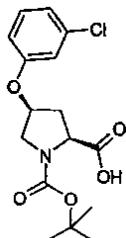
製造例2

(2S,4S)-4-(3-クロロ-フェノキシ)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸

1-tert-ブチルエステル

【0100】

【化31】



10

【0101】

THF (26.6 L) 中の製造例1の生成物 (11.1 kg, 20.28 mol) に、LiOH H₂O (4.86 kg, 115.4 mol) の水 (55.5 L) 中の溶液が加えられた。その混合液は25℃で一晩攪拌された。THFが留去されて、得られた水溶液がジクロロメタン (33.3 L 及び 16.7 L) で抽出された。合わされたジクロロメタン層が水 (33 L 及び 16.7 L) で洗浄された。合わされた水相が1 M 塩酸で pH 3 ~ 3.5 に調節されて、ジクロロメタン (2 × 22.2 L) で抽出された。合わされたジクロロメタン相がトルエン (33.3 L) で置き換えられ、冷却すると生成物が結晶化したので濾取された (6.1 kg, 98%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.42, 1.48 (2xs, 9H), 2.30-2.70 (m, 2H), 3.60-3.80 (m, 2H), 4.40-4.60 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.16 (m, 1H)。

LRMS (電子スプレー): m/z [MNa⁺] 364, 340 [M-1] 340。

【0102】

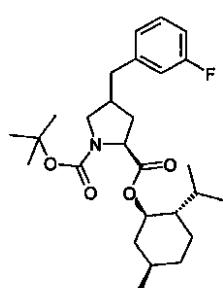
製造例3

30

4-(3-フルオロ-ベンジル)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 2-(2-イソプロピル-5-メチル-シクロヘキシル)エステル

【0103】

【化32】



40

【0104】

4-(3-フルオロ-ベンジリデン)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエ斯特爾 2-(2-イソプロピル-5-メチル-シクロヘキシル)エ斯特爾 (1.20 g, 2.61 mmol) が酢酸エチル:トルエン (1:1, 12 ml) 中に溶解された。その溶液は、酸化白金 (120 mg, 10 重量 %) での 25℃ 及び 15 psi の水素化に 1 時間付された。反応混合液がアーボセル (arbocel) を通して濾過され、濾液は減圧濃縮された。残渣が、ヘプタン:酢酸エチル (15:1) で溶離されるフラッシュマスタークロマトグラフィーにより精製されて、標題化合物を無色オイルとして与えた

50

(1.11 g, 91%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ = 0.72-1.37 (m, 13H), 1.44 (d, 9H), 1.43-1.75 (m, 4H), 1.87-2.01 (m, 2H), 2.31-2.58 (m, 2H), 2.83 (d, 2H), 3.07 (t, 1H), 3.50-3.65 (m, 1H), 4.13-4.30 (dt, 1H), 4.71 (td, 1H), 6.90 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.30 (q, 1H)。

LRMS (APCI) : m/z [MH-BOC]⁺ 362.

【0105】

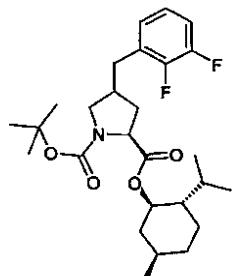
製造例 4

4 - (3 - フルオロ - ベンジル) - ピロリジン - 1,2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル 2 - (2 - イソプロピル - 5 - メチル - シクロヘキシル) エステル

10

【0106】

【化33】



20

【0107】

は、製造例3と類似の方法により、適切な出発アルケンメントールエステル；[MH] 480を使用して製造された。

微量分析（ジアステレオマーcis（主要分）とtransの混合物）：実測値：C, 67.74; H, 8.30; N, 2.90%。C₂₇H₃₉F₂NO₄の計算値 C, 67.62; H, 8.20; N, 2.92%。

[]_D²⁵ -71.92° (c = 3.26, メタノール中)

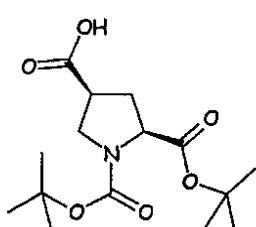
製造例 5

(2S,4S) - ピロリジン - 1,2,4 - トリカルボン酸 1,2 - ジ - t e r t - ブチルエステル

30

【0108】

【化34】



【0109】

4 - フェニル - ピロリジン - 1,2 - ジカルボン酸 ジ - t e r t - ブチルエステル (CA S Reg. No. 344 286-69-7)⁵ (0.78 g, 2.24 mmol) 及び過ヨウ素酸ナトリウム (5.77 g, 27 mmol) の、酢酸エチル (5.5 ml)、アセトニトリル (5.5 ml) 及び水 (8.5 ml) 中のO₂で攪拌された窒素雰囲気下の混合液に、三塩化ルテニウム (10 mg, 0.05 mmol) が加えられて室温で18時間攪拌された。ジエチルエーテル (20 ml) が加えられて更に1時間攪拌された。1 M 塩酸 (5 ml) が加えられ、その混合液は酢酸エチル (3 × 30 ml) で抽出された。有機抽出液が合わされ、乾燥 (MgSO₄) され、濾過され、そして減圧濃縮された。残渣が、シリカゲルでの50:50:1 酢酸エチル:ヘブタン:氷酢酸で溶離するクロマトグラフィーにより精製されて、標題化合物を無色ガム状物として与えた (501 mg, 78%)。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 1.40-1.49 (m, 18H); 2.26-2.40 (m, 1H)

50

); 2.42-2.56 (m, 1H); 3.02-3.12 (m, 1H); 3.65-3.80 (m, 1.4H) & 3.80-3.88 (m, 0.6H) [回転体]; 4.09-4.20 (m, 0.7H) & 4.20-4.26 (m, 0.3H) [回転体]

LRMS (電子スプレー): [M-1] 314

5 J. Org. Chem., 2001, 3593-3596

生物学的データ

例1：麻酔をかけられた早発射精のラットモデルにおけるアルファ-2-デルタリガンド 遅延射精

ペニスの勃起及び射精を試験するために、Yonezawa et al (2000) Life Sciences 67, 3031-3039 に教示された方法論に基づいた方法が使用された。参照を容易にするために、この方法論を以下に説明する：

体重350～450gのオス Sprague Dawley ラットたちが使用される。実験前に、それら動物たちは、グループに分けて収容され（カゴ当たり2匹）、12時間毎の明・暗サイクル（7:00に照明が点けられる）、一定温度（23±1）及び湿度（55±5%）に制御される。それらは、自由に標準的な食餌と水を摂る。

【0110】

ラットたちは、ペントバルビトンナトリウム（50mg/kg, 腹腔内）で麻酔されてあおむけに寝かされる。ペニスが包皮から出され、そのペニスの基部に置かれた木製アブリケーターにより優しく掴まれる。包皮押し込み直前に試験化合物が経口投与されかつp-クロロアンフェタミン（PCA）（5～10mg/kg）が腹腔内投与され、ペニスの勃起、ペニス本体の紅潮と膨張、亀頭勃起、亀頭とお碗部分の充血と僅かな張り開き、亀頭の激しい張り開きを伴う亀頭勃起、を含むペニスの反応が、試験化合物及びビヒクルの存在下で記録される。PCA投与から最初のペニス反応及び射精までの潜伏期も試験化合物及びビヒクルの存在下で秒で測定される。

【0111】

試験化合物のp-クロロアンフェタミン（PCA）誘発射精への効果も、30分間にわたりて溜まった射精物の重量を計量することにより評価される。意識のあるラットを使用する適する方法が、Renyi (1985) Neuropharmacology, Vol. 24. No. 8, pp 697-704 に記載されている。

【0112】

ペントバルビトンナトリウム（50mg/kg, 腹腔内）で麻酔されたラットにおける海綿体洞内圧力（intracavernosal pressure）も測定されることができる。ペニスがその包皮から出され、ステンレススチール針（23ゲージ）が一方の海綿体洞の中に挿入されることにより、海綿体洞内圧力（ICP）が測定された。針は、ヘパリン化生理食塩水（10U/ml）充填テフロン（登録商標）管に取り付けられており、圧力変換器（NEC-San-Ei 7500）に接続されている。

【0113】

全ての性的行動試験について、急速射精オスマットたちが早発射精の動物モデルとして使用された（ベースライン評価中に射精潜伏期<300秒としてクラス分けした）。急速射精ラットは、観察アリーナ（50～60cm直径）に入れられ、5時間の暗サイクルが始まり、赤色イルミネーション下で観察された。オスたちをアリーナに入れて3～4分後に、受容性のメス（卵巣摘出されたもの、行動試験48時間前に安息香酸オエストラジオール／プロゲステロン注射）が、そのアリーナに入れられ、そして、次のパラメーターが記録された：

i) 射精潜伏期（EJL；受容性のメスをアリーナに加えてから射精までにかかった時間）；

ii) 交尾効率（CE；射精潜伏期／挿入の射精に対する数、即ち、挿入と挿入の間の秒数）；

iii) 挿入頻度（IF；挿入の射精に対する数）；

iv) マウント頻度（MF；マウントの射精に対する数）；

v) 射精後間隔（PEI；射精から交尾行動の開始までにかかった時間）。

10

20

30

40

50

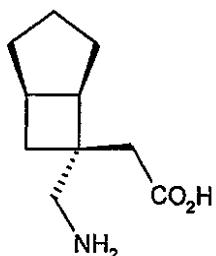
【0114】

次の実施例に使用された化合物は次の通りである：

(1R,5R,6S)-[6-(アミノメチル)ビシクロ[3.2.0]ヘプチ-6-イル]酢酸

【0115】

【化35】



10

【0116】

実施例1a、アルファ-2-デルタリガンド（化合物（IX））の存在下での射精遅延

アルファ-2-デルタリガンドである化合物（XI）は、麻酔されたラットにおけるp-クロロアンフェタミン（PCA）誘発射精を有意に遅らせた。化合物（XI）は、PCA投与の60分前に経口投与されて、1、3、10又は30mg/kg poで試験された。
化合物1は、射精潜伏期を用量依存的に250%まで増加させた。ビヒクル処置動物たちは、約300秒で射精したのに対し、3mg/kg poを越える投与量の化合物1で処置された動物たちは、1000秒という有意に増加した射精潜伏期を示した（図1を参照）。この試験では、3及び10mg/kgで、7匹のうち3匹が30分以内には射精できず、これら動物たちは、平均遅延度を計算できるようにするために、1800秒の射精潜伏期、即ち、この試験の終了時とされた。10及び30mg/kgでは、勃起を達成するのにかかった時間に少しの遅れが観察されたが、勃起の質は、化合物（XI）によって影響されなかった。

20

【0117】

ヒトの射精生理を反映する射精のげっ歯類モデルを使用して、本発明者らは、アルファ-2-デルタリガンドが射精を遅らせることを示した。更には、この研究は、アルファ-2-デルタリガンドが、射精を遅らせることにより、早発射精の治療に有用であることを示すものである。

30

【0118】

実施例1b：急速射精ラットにおける交尾行動へのアルファ-2-デルタリガンド（化合物XI）の効果

げっ歯類の交尾行動は、膣への挿入を伴うか又は伴わない一連のマウントによって特徴付けられ（50~80%のマウントが挿入〔膣への挿入〕に帰着する）、そして、射精は6~12回の挿入後に起こる。各々の挿入は数秒程度のことであり、挿入の長さ、即ち、膣内潜伏期を定量するのは不可能である。化合物（XI）の効果は、幾つかの交尾パラメーター（上記を参照）で評価された。本発明者らは、射精を達成するのにかかった時間の臨床的バイオマーカーとして、射精潜伏期に焦点を置いた。この研究は、早発射精のモデルとしての急速射精ラット（ベースラインにおいて射精潜伏期<300秒により特徴付けられるラット）で行われた。

40

【0119】

アルファ-2-デルタリガンドの一種である化合物（XI）は、急速射精ラットにおいて射精潜伏期を58%増加させた（P<0.01）；即ち、化合物（XI）（10mg/kg, 経口投与後60分）処置動物は、ビヒクル処置動物における139秒と比較して、射精するのに219秒を要した（以下の表2を参照）。交尾行動への他の有意な影響はなかった。

【0120】

50

【表1】

表2：

	ビヒクル	化合物1 10 mg/kg po
射精	139+/-21	219+/-26
潜伏期 (秒)		P<0.01

平均値±標準偏差 (n=6)

10

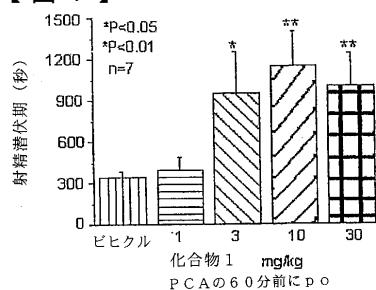
【0121】

ヒトの早発射精生理を反映する意識のある早発射精の急速射精げっ歯類モデルを使用して、本発明者らは、アルファ-2-デルタリガンドが、射精を遅らせることにより、早発射精の治療に有用であることを示した。

【図面の簡単な説明】

【0122】

【図1】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB 03/05682

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/195 A61K31/197 A61K31/4015 A61P15/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

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, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 72687 A (MIDDLETON DONALD STUART ;STOBIE ALAN (GB); HEPWORTH DAVID (GB); PF) 4 October 2001 (2001-10-04) the whole document ---- WO 02 085839 A (BLAKEMORE DAVID CLIVE ;BRYANS JUSTIN STEPHEN (GB); WILLIAMS SOPHIE) 31 October 2002 (2002-10-31) cited in the application the whole document ----	1-5
A		1-5

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

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

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 March 2004

Date of mailing of the international search report

01/04/2004

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

Trifillieff-Riolo, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte	nal application No.
PCT/IB 03/05682	

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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:

2. Claims Nos.: 2 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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/IB 03 05682

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 2

Present claims 1, 3 and 4 relate to an extremely large number of possible compounds to be used. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds which use is claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds as cited in claim 5.

Moreover claim 2 as is reads is incomprehensible contrary to A. 6 PCT and cannot be searched at all.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internal Application No
PCT/IB 03/05682

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0172687	A 04-10-2001	AU	4442901 A	08-10-2001
		BG	106912 A	31-01-2003
		BR	0109547 A	10-06-2003
		CA	2404439 A1	04-10-2001
		CN	1419534 T	21-05-2003
		CZ	20023191 A3	12-11-2003
		EP	1268396 A1	02-01-2003
		HU	0301075 A2	28-08-2003
		WO	0172687 A1	04-10-2001
		JP	2003528845 T	30-09-2003
		NO	20024663 A	27-09-2002
		NZ	519972 A	25-07-2003
		SK	13752002 A3	08-01-2004
		US	2002052395 A1	02-05-2002
		ZA	200207738 A	26-09-2003
WO 02085839	A 31-10-2002	GB	2374595 A	23-10-2002
		CA	2444053 A1	31-10-2002
		EP	1379494 A1	14-01-2004
		WO	02085839 A1	31-10-2002
		NO	20034642 A	09-12-2003
		US	2003078300 A1	24-04-2003

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 15/08 (2006.01)	A 6 1 P 15/08	
A 6 1 K 31/195 (2006.01)	A 6 1 K 31/195	
C 0 7 D 271/06 (2006.01)	C 0 7 D 271/06	
C 0 7 D 257/04 (2006.01)	C 0 7 D 257/04	C
C 0 7 D 207/16 (2006.01)	C 0 7 D 207/16	

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

(74)代理人 100080137

弁理士 千葉 昭男

(74)代理人 100096013

弁理士 富田 博行

(74)代理人 100098590

弁理士 中田 隆

(72)発明者 ティラー, ジュニア, チャールズ・プライス

アメリカ合衆国ミシガン州48105, アン・アーバー, プリマス・ロード 2800, アン・アーバー・ラボラトリーズ, ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロプメント

(72)発明者 ソーペ, アンドリュー・ジョン

アメリカ合衆国ミシガン州48105, アン・アーバー, プリマス・ロード 2800, アン・アーバー・ラボラトリーズ, ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロプメント

(72)発明者 ヴァン・デア・グラーフ, ピーター・ハデヴィジン

イギリス国ケント シーティー13 9エヌジェイ, サンドウィッч, ラムズゲイト・ロード, ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロプメント

(72)発明者 ウェイマン, クリストファー・ピーター

イギリス国ケント シーティー13 9エヌジェイ, サンドウィッч, ラムズゲイト・ロード, ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロプメント

(72)発明者 ヴストロウ, デイヴィッド・ユルゲン

アメリカ合衆国ミシガン州48105, アン・アーバー, プリマス・ロード 2800, アン・アーバー・ラボラトリーズ, ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロプメント

Fターム(参考) 4C056 AA01 AB02 AC05 AD01 AE03 FA14 FB05 FC01

4C069 AA15 AA20 BB12 BB16 BC14

4C084 AA17 NA14 ZA81 ZC41

4C086 AA01 AA02 BC07 BC62 BC71 GA16 NA14 ZA81

4C206 AA01 AA02 FA45 KA17 MA01 MA04 NA14 ZA81