

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4445853号
(P4445853)

(45) 発行日 平成22年4月7日(2010.4.7)

(24) 登録日 平成22年1月22日(2010.1.22)

(51) Int. Cl.		F I
C07C 215/30	(2006.01)	C O 7 C 215/30
A61K 9/22	(2006.01)	A 6 1 K 9/22
A61K 9/48	(2006.01)	A 6 1 K 9/48
A61K 31/137	(2006.01)	A 6 1 K 31/137
A61K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32

請求項の数 61 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-510724 (P2004-510724)	(73) 特許権者	591011502
(86) (22) 出願日	平成15年6月9日(2003.6.9)		ワイス エルエルシー
(65) 公表番号	特表2005-533772 (P2005-533772A)		アメリカ合衆国 ニュージャージー州 マ
(43) 公表日	平成17年11月10日(2005.11.10)		ジソン, ファイブ ジラルダ ファームズ
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/018195		(番地なし)
(87) 国際公開番号	W02003/103603	(74) 代理人	100081422
(87) 国際公開日	平成15年12月18日(2003.12.18)		弁理士 田中 光雄
審査請求日	平成18年4月20日(2006.4.20)	(74) 代理人	100106518
(31) 優先権主張番号	60/387, 321		弁理士 松谷 道子
(32) 優先日	平成14年6月10日(2002.6.10)	(74) 代理人	100116311
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 元山 忠行
		(74) 代理人	100122301
			弁理士 富田 憲史

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規O-デスメチルベンラファクシンギ酸塩

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

結晶性O-デスメチルベンラファクシンギ酸塩である化合物。

【請求項2】

約152 での吸熱作用を有する、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

約152 および約232 での吸熱作用を有する、請求項2記載の化合物。

【請求項4】

約1.5~約26 μmの粒度を有する、請求項1~3いずれか1項記載の化合物。

【請求項5】

約1~約44のアスペクト比を有する、請求項1~4いずれか1項記載の化合物。

【請求項6】

約1~約4のアスペクト比を有する、請求項1~4いずれか1項記載の化合物。

【請求項7】

室温で、少なくとも約425 mg/mlの水への溶解度を有する、請求項1~4いずれか1項記載の化合物。

【請求項8】

請求項1~7いずれか1項記載のO-デスメチルベンラファクシンギ酸塩および医薬上許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項9】

10

20

速度制御ポリマーを含む、請求項 8 記載の医薬組成物。

【請求項 10】

約 30 ~ 約 50 重量パーセントの ODV ギ酸塩および約 25 ~ 約 70 重量パーセントの速度制御ポリマーを含む、請求項 9 記載の組成物。

【請求項 11】

速度制御ポリマーが、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシプロピルアルキルセルロース、ポリ(エチレン)オキシド、アルキルセルロース、カルボキシメチルセルロース；親水性セルロース誘導体またはポリエチレングリコールである、請求項 9 または請求項 10 記載の組成物。

【請求項 12】

さらに、水膨潤性ポリマーを含む、請求項 9 ~ 11 いずれか 1 項記載の組成物。

10

【請求項 13】

約 20 ~ 約 50 重量パーセントの ODV ギ酸塩、約 25 ~ 約 45 重量パーセントの速度制御ポリマーおよび約 25 ~ 約 45 重量パーセントの水膨潤性ポリマーを含む、請求項 12 記載の組成物。

【請求項 14】

約 20 ~ 約 35 重量パーセントの ODV ギ酸塩、約 25 ~ 約 35 重量パーセントの速度制御ポリマーおよび約 25 ~ 約 35 重量パーセントの水膨潤性ポリマーを含む、請求項 12 記載の組成物。

【請求項 15】

約 23 重量パーセントの ODV ギ酸塩、約 30 重量パーセントの速度制御ポリマーおよび約 30 重量パーセントの水膨潤性ポリマーを含む、請求項 12 記載の組成物。

20

【請求項 16】

水膨潤性ポリマーが、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸エチル、アクリル酸エチル、メタクリル酸メチル、ポリメチルアクリレートトリメチルアンモニウムエチルメタクリレートクロライド、ポリアクリル酸エチルトリメチルアンモニウムエチルメタクリレートクロライド、ジメチルアミノエチルメタクリレートメタクリレートクロライド共重合体、カルボポール 971P、カルボポール 974P またはカルボポール 71G である、請求項 12 ~ 15 いずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 17】

速度制御ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロースである、請求項 12 ~ 15 いずれか 1 項記載の組成物。

30

【請求項 18】

水膨潤性ポリマーがカルボポール 71G である、請求項 12 ~ 15 いずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 19】

さらに、ベンラファクシンを含む、請求項 8 ~ 18 いずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 20】

治療的に有効な量の O - デスメチルベンラファクシニング酸塩および医薬上許容される担体または賦形剤を含む徐放性組成物。

40

【請求項 21】

錠剤またはカプセルである、請求項 20 記載の徐放性組成物。

【請求項 22】

治療的に有効な量の O - デスメチルベンラファクシニング酸塩および医薬上許容される担体または賦形剤を含む制御放出組成物。

【請求項 23】

錠剤またはカプセルである、請求項 22 項記載の徐放性組成物。

【請求項 24】

鬱病を患っている患者の治療用の医薬の製造における、有効量の請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項記載の O - デスメチルベンラファクシニング酸塩の使用。

50

【請求項 25】

不安症を患っている患者の治療用の医薬の製造における、有効量の請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項記載の O - デスメチルベンラファクシング酸塩の使用。

【請求項 26】

パニック障害を患っている患者の治療用の医薬の製造における、有効量の請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項記載の O - デスメチルベンラファクシング酸塩の使用。

【請求項 27】

全般性不安障害を患っている患者の治療用の医薬の製造における、有効量の請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項記載の O - デスメチルベンラファクシング酸塩の使用。

【請求項 28】

外傷後ストレス障害を患っている患者の治療用の医薬の製造における、有効量の請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項記載の O - デスメチルベンラファクシング酸塩の使用。

【請求項 29】

月経前不快気分障害を患っている患者の治療用の医薬の製造における、有効量の請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項記載の O - デスメチルベンラファクシング酸塩の使用。

【請求項 30】

線維筋肉痛、群集恐怖症、強迫性障害、注意欠損障害、社会不安障害、自閉症、統合失調症、肥満、拒食症、過食症、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、血管運動の興奮、コカインおよびアルコール嗜癖、性機能不全、境界線人格障害、慢性疲労症候群、失禁、痛み、レイノー症候群、パーキンソン病および癲癇から選択される症状を患っている患者の治療用の医薬の製造における、有効量の請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項記載の O - デスメチルベンラファクシング酸塩の使用。

【請求項 31】

患者の認知の強化用の医薬の製造における、有効量の請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項記載の O - デスメチルベンラファクシング酸塩の使用。

【請求項 32】

痛み障害を患っている患者の治療用の医薬の製造における、有効量の請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項記載の O - デスメチルベンラファクシング酸塩の使用。

【請求項 33】

痛み障害が胃腸痛み障害である、請求項 32 記載の使用。

【請求項 34】

胃腸痛み障害が過敏性腸症候群である、請求項 33 記載の使用。

【請求項 35】

痛み障害が神経障害痛である、請求項 32 記載の使用。

【請求項 36】

禁煙の促進方法あるいは喫煙の再発の減少用の医薬の製造における、有効量の請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項記載の O - デスメチルベンラファクシング酸塩の使用。

【請求項 37】

鬱病、線維筋肉痛、不安症、パニック障害、群集恐怖症、外傷後ストレス障害、月経前気分障害、注意欠損障害、強迫性障害、社会不安障害、全般性不安障害、自閉症、統合失調症、肥満、拒食症、過食症、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、血管運動の興奮、コカインおよびアルコール嗜癖、性機能不全、境界線人格障害、慢性疲労症候群、失禁、痛み、レイノー症候群、パーキンソン病および癲癇からなる群から選択される症状を患っている患者の治療用の医薬の製造における、有効量の請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項記載の O - デスメチルベンラファクシング酸塩の使用。

【請求項 38】

O - デスメチルベンラファクシンおよびギ酸をエタノール中で反応させることを含む、O - デスメチルベンラファクシング酸塩の製造方法。

【請求項 39】

反応物質が化学量論的である、請求項 38 記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 40】

過剰のギ酸を用いる、請求項 38 記載の方法。

【請求項 41】

過剰量が約 1.1 ~ 約 2.5 等量である、請求項 40 記載の方法。

【請求項 42】

O - デスメチル - ベンラファクシンが溶媒中にある、請求項 38 ~ 41 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 43】

O - デスメチル - ベンラファクシンを溶媒中に溶解させる、請求項 38 ~ 41 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 44】

O - デスメチル - ベンラファクシンおよびギ酸の混合物を、約 55 ~ 約 80 の温度範囲で溶媒中に溶解させる、請求項 43 記載の方法。

【請求項 45】

反応混合物を、約 1 / 3 ~ 5 分の速度で、曇り点以下約 5 ~ 約 6 の温度まで冷却することを含む、請求項 42 ~ 44 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 46】

さらに、曇り点よりも 5 ~ 約 6 低い温度で、1 時間以上混合物をインキュベートすることを含む、請求項 45 記載の方法。

【請求項 47】

さらに、混合物を約 20 ~ 約 25 に冷却することを含む、請求項 44 ~ 46 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 48】

溶媒がエタノールである、請求項 42 ~ 47 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 49】

溶媒がテトラヒドロフランである、請求項 42 ~ 47 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 50】

溶媒がアセトンである、請求項 42 ~ 47 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 51】

溶媒が 2 - プロパノールである、請求項 42 ~ 47 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 52】

曇り点が約 40 である、請求項 45 ~ 47 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 53】

請求項 38 ~ 52 いずれか 1 項記載の方法に従って製造される O - デスメチルベンラファクシソギ酸塩。

【請求項 54】

約 1 ~ 約 4 のアスペクト比を有する、請求項 51 記載の方法に従って製造される、O - デスメチルベンラファクシソギ酸塩。

【請求項 55】

固体である O - デスメチル - ベンラファクシソギ酸塩。

【請求項 56】

約 152 での吸熱作用を有する、O - デスメチル - ベンラファクシソギ酸塩。

【請求項 57】

約 152 および約 232 での吸熱作用を有する、O - デスメチル - ベンラファクシソギ酸塩。

【請求項 58】

約 1.5 ~ 約 2.6 μm の粒度を有する、O - デスメチル - ベンラファクシソギ酸塩。

【請求項 59】

約 1 ~ 約 4.4 のアスペクト比を有する、O - デスメチル - ベンラファクシソギ酸塩。

【請求項 60】

10

20

30

40

50

約 1 ~ 約 4 のアスペクト比を有する、O - デスメチル - ベンラファクシング酸塩。

【請求項 6 1】

室温で、少なくとも約 4 2 5 m g / m l の水への溶解度を有する、O - デスメチル - ベンラファクシング酸塩。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、新規 O - デスメチルベンラファクシング酸塩、その製造方法、その医薬組成物および該酸塩を用いた治療方法に関する。

【0002】

O - デスメチルベンラファキシンは、ベンラファキシンの主要代謝産物であり、ノルエピネフリンおよびセロトニンの摂取を阻害することが示されている。1 - [2 - (ジメチルアミノ) - 1 - (4 - フェノール) エチル] シクロヘキサノールと化学的に称される O - デスメチルベンラファクシンは、米国特許第 4 , 5 3 5 , 1 8 6 号においてフマル酸塩として例示されている。しかしながら、O - デスメチル - ベンラファクシンのフマル酸塩は、不適当な物理化学的および浸透特性を有する。また、O - デスメチルベンラファクシンは、W O 0 0 / 3 2 5 5 5 において遊離塩基として例示されており、鬱病および種々の他の障害の治療に有用であると考えられる。

【0003】

塩形成により、薬剤の物理化学的および結果的に生物学的特性を、その化学構造を変更することなく、変化させる手段が提供される。塩の形成は、薬剤の特性に劇的に影響を与えることができる。適当な塩の選択は、結晶構造の収率、割合および量により部分的に決定される。加えて、吸湿性、安定性、溶解性および塩形成のプロセス特性は、重要な特性である。

【0004】

発明の概要

本発明は、新規 O - デスメチルベンラファクシン塩である、O - デスメチルベンラファクシング酸塩（以下、「ODV 酸塩」と称する）に関する。本発明の新規な塩は、薬剤として用いるのに特に適した特性を有する。また、ODV 酸塩および医薬上許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物も提供する。好ましくは、医薬組成物は、ヒトのよう

【0005】

本発明のさらなる具体例において、鬱病（限定するものではないが、大鬱病、躁鬱、および気分変調症を含む）、不安、パニック障害、全般性不安障害、外傷後ストレス障害、月経前気分障害（月経前症候群とも称される）、線維筋肉痛、群集恐怖症、注意欠損障害（多動症を伴う、および伴わない）、強迫性障害（トリコチロマニアを含む）、社会不安障害、自閉症、統合失調症、肥満、拒食症、過食症、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、血管運動の興奮、コカインおよびアルコール嗜癖、性機能不全（限定するものではないが、早漏）、境界線人格障害、慢性疲労症候群、失禁（便失禁、溢流性尿失禁、受動失禁、反射性尿失禁、腹圧性尿失禁、急迫性尿失禁、労作性尿失禁および尿失禁を含む）、痛み（限定するものではないが、偏頭痛、慢性の背中の痛み、幻覚肢痛、中枢痛、糖尿病性神経障害などの神経痛および治療後神経障害；胃腸痛障害、限定するものではないが、過敏性腸症候群、症候性 G E R D、過敏性食道障害、非潰瘍性消化不良、非心臓胸部痛、胆管ジスキネジア、オディ括約筋機能不全および性尿器障害（限定するものではないが、間質性膀胱炎（神経性膀胱）を含む）および慢性骨盤痛（限定するものではないが、陰病変、慢性前立腺炎様症候群および直腸痛を含む））、レイノー症候群、パーキンソン病および癩癩を患っている患者の治療方法であって、患者に有効量の ODV 酸塩を投与することを含む方法を提供する。また、ODV 酸塩は、鬱病のぶり返または再発を予防し、認知の増大を誘発し、認知障害を治療するために、老人性痴呆症、アルツハイマー病、記憶喪失、健忘症および健忘性症候群を患っている患者において、および喫煙または他のタバ

10

20

30

40

50

コ使用の禁煙のための処置において投与することができる。

【 0 0 0 6 】

図面の簡単な説明

図 1 は、ODVギ酸塩の示差走査熱量測定(DSC)分析である。

図 2 は、ODVギ酸塩の熱重量分析である。

図 3 は、ODVギ酸塩のXRPD分析である。

【 0 0 0 7 】

発明の詳細な記載

定義

本明細書に特記しない限り、以下の用語は以下の意味を有する：

10

「約」なる用語は、所定の値または範囲の10%以内、好ましくは5%以内および、より好ましくは1%以内を意味する。別として、「約」なる用語は、当業者が考慮した場合に、標準的な許容される誤差の平均値の範囲内を意味する。

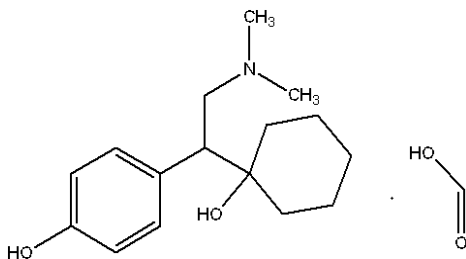
本明細書中に用いられる「治療」なる用語は、1つまたはそれ以上の障害を、予防、緩和、調節あるいは治癒することを意味する。

【 0 0 0 8 】

本発明は、新規O-デスメチルベンラファクシンの塩である、O-デスメチルベンラファクシギ酸塩(ODVギ酸塩)に関する。O-デスメチルベンラファクシギ酸塩は、処方に関する有用な特性を提供し、構造式：

【化1】

20



を有する。

【 0 0 0 9 】

O-デスメチルベンラファクシン(ODV)のギ酸塩はエナンチオマーとして存在し、本発明は、ラセミ混合物ならびに同様の立体異性的に純粋な形態を含む。

30

立体異性的に純粋は、所望の異性体が、その反対のものよりも大きい割合で含まれる化合物を意味する。立体異性的に純粋な化合物は、一般的に、ODVギ酸塩の総重量を100%として、少なくとも約90%の所望の異性体を含む。

ODV遊離塩基は、米国特許第4,535,186号または米国特許第10/073,743号に記載の一般的な方法により調製することができる(これらは出典明示により本明細書に組み入れる)。

【 0 0 1 0 】

Reviews in Contemporary Pharmacology, Volume 9(5) page 293-302 (1998) (出典明示により本明細書に組み入れる)に記載のように、O-デスメチルベンラファクシンは、以下の薬理学的特性を有する。

40

【表 1】

効果 (インビボ)	0 - デスマチルベンラファクシン	
レセルピン誘発低体温症のぶり返し (最小効果; mg/kg i.p.)	3	
効果 (インビトロ)		
アミン再摂取の阻害 (IC50; μ M)		
- ノルエピネフリン	1.16	
- セロトニン	0.18	
- ドーパミン	13.4	
種々の神経受容体に対するアフィニティー (1 μ Mでの阻害%)		
- D2	6	
- コリン作動性	7	
- アドレナリン作動性 a	0	
- ヒスタミンH1	0	
- オピエート	7	

10

【0011】

ODVギ酸塩は、NMRおよびXRPD分析により証明されるように結晶形態である。ギ酸塩とODVのモル比は1:1である。提案された構造は、プロトンNMRスペクトルと一致する。

20

【0012】

ODVのギ酸塩は、化学量論的な量の酸を、O-デスマチルベンラファクシン遊離塩基と接触させることにより形成することができる。別法として、かかる酸は、過剰に、通常には約1.1等量~2.5等量を超えずに用いられる。本発明のいくつかの方法において、塩基および酸は、両方とも溶液として存在する。本発明の別の具体例において、塩基は溶媒中に懸濁液として存在し、ギ酸を添加した場合に溶解する。

【0013】

本発明のいくつかの好ましい方法において、遊離塩基は、アルコール、アセトンまたはテトラヒドロフランのような溶媒中に存在する。好ましくは、溶媒はギ酸に対する反応性を制限する。本発明のいくつかの好ましい具体例において、溶媒はテトラヒドロフランまたは2-プロパノールである。

30

【0014】

ギ酸および遊離塩基の混合物を、適当な溶媒(複数でも可)に、約55~80の温度範囲で溶解させる。ついで、溶液を冷却することにより結晶化を行うことができる。結晶化は、O-デスマチルベンラファクシンギ酸塩結晶を種晶添加することにより促進することができる。結晶化は、最適化することができ、例えば約3~5分あたり約1の速度で約40の曇り点の5~6低い温度まで冷却することにより、より大きな結晶を得ることができる。かくして、結晶化は、2-プロパノールにおいて、約34~35で生じる。ついで、約1~1.5時間以上インキュベーションして、結晶化を完全に、またはほぼ完了させることができる。

40

【0015】

ODVギ酸塩の粒度(顕微鏡により評価)は、約0.4~約165 μ mの範囲、より特別には、約1.5~約26 μ mの範囲である。平均粒度は、約11~約16 μ mであった。粒度分布は(Malvern装置により測定、100mmレンズ、Lecithin/MS分散)は、約4 μ m未満が10%で、約34 μ m未満が90%であった。

【0016】

アスペクト比は、約1~約44、より特別には約1~約21、より特別には約1~約4であった。平均アスペクト比は約2であった。粒子の90%が4未満のアスペクト比を有していた。

50

【 0 0 1 7 】

O - デスメチルベンラファクシンギ酸塩を、経口吸収特性に関して評価した。ラット腸灌流モデルを用いた。

【 0 0 1 8 】

ラット腸灌流試験

ラット腸灌流法は、胃腸管における試験化合物の局所吸収特性を測定するための直接的な方法である。ラット腸透過係数 (P e f f) を用いて、受動吸収された化合物のヒトのインビボ経口吸収を予測することができる。Fagerholm, M. Johansson and H. Lennernas、*「Comparison between permeability coefficients in rat and human jejunum」*、*Pharm. Res.*, 13, 1996, 1336-1342は、一連の化合物に関して、ラット P e f f とヒトの吸収された投与量のフラクション (F a) 間の強い関連性を示している。定式化可能な最大吸収可能投与量 (M A D)、F D A 生物医薬分類などのいくつかの他の特性も評価することができる。

10

【 0 0 1 9 】

物質

灌流緩衝液 (P B) は、K C l (5 . 4 m M)、N a C l (4 8 m M)、N a ₂ H P O ₄ (2 8 m M)、N a H ₂ P O ₄ (4 3 m M)、マンニトール (3 5 m M)、ポリエチレングリコール (P E G) - 4 0 0 0 (0 . 1 %、w / v)、グルコース (1 0 m M) から構成される。p H を N a O H で 6 . 8 に調整し、浸透圧を 2 9 0 + 1 0 m O s m / l に 1 . 0 M の N a C l を用いて調整した。実験前に、^{1 4} C - P E C - 4 0 0 0 (0 . 0 2 μ C i / m L)、³ H - マンニトール (0 . 0 2 5 μ C i / m L)、メトプロロール (2 0 μ g / m L) および O D V ギ酸塩またはフマル酸塩 (5 0 μ g / m L) を添加した。

20

【 0 0 2 0 】

本試験に用いたラットは、約 3 0 0 ~ 3 5 0 g の体重のチャールズリバー C D 雄であった。

【 0 0 2 1 】

内部標準化合物

メトプロロール (よく吸収され、そして受動輸送される化合物) を標準として用い、O D V 化合物と共に同時に試験した。グルコース (よく吸収されかつ能動輸送される化合物) を用いて、腸壁の生理的機能をモニターした。^{1 4} C 標識 P E G - 4 0 0 0 を非吸収可能マーカーとして用いて、腸壁を横切る水の流動を評価した。³ H - 標識マンニトールをパラ細胞的に輸送されるマーカーとして用いて、腸の堅い接合の完全性を示した。

30

【 0 0 2 2 】

分析方法

すべての化学物質は、分析グレードであった。各々の実験後、すべての分析アッセイを迅速に行った。同位体の測定のために、^{1 4} C の P E G - 4 0 0 0 および ³ H - マンニトールを含んでいる 0 . 5 m L の灌流試料を 5 m L のシンチレーションカクテルと混合した。放射能活性を、液体シンチレーションカウンター (Wallac 1409) で計数した。グルコース濃度を、グルコースオキシダーゼ法 (Biochemistry Analyzer) により測定した。メトプロロールおよび O D V 化合物を、H P L C - U V / V i s (ダイオードアレイ検出器を有する H P - 1 1 0 0) により、Y M C A Q 1 2 0 μ、5 μ、1 5 0 × 4 . 6 m m カラム、および水 / 0 . 1 % T F A およびアセトニトリル含有段階希釈移動相を用いて分析した。O D V 化合物およびメトプロロールは、2 2 6 および 2 7 2 n m の U V 波長でそれぞれ検出した。ブランクの灌流を、これらのクロマトグラフィー条件で妨害を評価するために分析した。

40

【 0 0 2 3 】

インシツラット空腸灌流

灌流を、麻酔したラットの 3 つの腸セクション : 十二指腸 - 空腸、回腸および直腸にて行った。セグメントの長さは、小腸セグメントに関して約 1 0 ~ 1 2 c m であり、および直腸セグメントに関して 5 ~ 6 c m であった。流入カニューレを隣接末端に挿入し、そし

50

て流出カニューレを遠位末端に挿入した。灌水を0.19 mL/分にてセグメントにポンプで注入し、そして、20、40、55、70、85および100分で回収した。

【0024】

ODVギ酸塩またはフマル酸塩を、200 mgのヒト投与量にほぼ等しい50 µg/mLの濃度で灌流ワーキング緩衝液に添加した。ODV化合物、メトプロロールおよびグルコースの消失率を、100分の終わりに注射器に残っている最初の化合物溶液と比較することにより、各回収間隔から決定した。これは、注射器または管へ導くことによるあらゆる損失に関して修正するためである。同時に、灌流試料中の薬物濃度を水の流入/流出に関して修正し、これを¹⁴C-PEG-4000の濃度変化に基づきコンピュータで算出した。

10

【0025】

データ分析

a. 回収および水のフラックス

¹⁴C-PEG-4000の回収を測定し、灌流した腸セグメントの完全性に関する情報を得た。

$$\% \text{PEG}_{rec} = (\text{PEG}_{out} / \text{PEG}_{in}) * 100$$

【0026】

全¹⁴C-PEG-4000の回収を算定し、および個々の回収が96%~103%の範囲から外れるあるあらゆるデータをデータセットから除外した。この範囲未満の値は、灌流セグメントの外部にPEG-4000を通過させる組織の損傷を示し、一方、この範囲を超す値は、セグメントからの有意な水の移動を示す。

20

消化管壁を横切る水の移動を、正味の水のフラックスの算定により決定した：

【0027】

正味の水のフラックス(NWF) = $[(1 - \text{PEG}_{out} / \text{PEG}_{in}) * Q] / L$
(式中、 PEG_{out} および PEG_{in} は、灌流した腸セグメントの流入および流出サイドの¹⁴C-PEG-4000の放射能活性(dpm)の量であり；Qは、灌流の流速であり；およびLは、灌流したセグメントの長さ(cm)である。

【0028】

b. Peffの算定

灌水中のODV化合物の存在をHPLCにより決定した。各時点で存在する薬物の量を、腸の壁を横切る水の移動に関して修正した。：

$$C_{out, corr} = C_{out} * (\text{PEG}_{in} / \text{PEG}_{out})$$

(C_{out} は、流出灌水中の薬物の濃度である； $C_{out, corr}$ は、¹⁴C-PEG-4000の回収により決定される、セグメント内外に移動している水に関して修正した流出灌水中の薬物濃度である。

30

【0029】

有効腸透過性、Peff(cm/秒)は、以下の等式により決定した：

$$\text{Peff} = [Q * (C_{in} - C_{out, corr}) / C_{in}] / 2\pi r L$$

(式中、Qは流速であり； C_{in} は、流入灌水中の薬物の濃度であり、 $2\pi r L$ は灌流セグメントの内部表面積であり、rはラットにおいて0.18 cmと推定されており(G. Amidon, H. Lennernas, V. Shah, J. Crison. 「A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability」Pharm. Res. 12, 1995, 413-420を参照されたい)、Lは灌流したセグメントの長さ(cm)である)。

40

【0030】

c. 吸収されたフラクション(Fa)

ヒトにおいて吸収された投与量のフラクション、Faは、

(Fagerholm, M. 既出：

$$Fa = 100 * (1 - e^{-(2 * (* \text{Peff}, \text{ラット} + *) * (\text{tres} / r))})$$

(式中、*および*は修正係数であり、tresはヒト小腸における滞留時間であり、お

50

よび r はヒト小腸の半径である) から容易に予測される。

【 0 0 3 1 】

結果

ラットの空腸灌流結果

ODVギ酸塩の部位特異的吸収

小腸におけるODVギ酸塩の $P e f f$ 値 (十二指腸 - 空腸において $(1 . 3 4 \times 1 0^{-5} \text{ cm / 秒}$ 、回腸において $2 . 1 8 \pm 0 . 3 3 * 1 0^{-5} \text{ cm / 秒}$) は、メトプロロールの $P e f f$ 値よりも低かった。結腸におけるODVギ酸塩の $P e f f$ 値は、結腸におけるメトプロロールの $P e f f$ 値の約 1 2 % である、 $0 . 0 7 2 7 \times 1 0^{-5} \text{ cm / 秒}$ であることが認められた。回腸セグメントが、ODVギ酸塩の最良の吸収部位であるようである。十二指腸 - 空腸対回腸対結腸の $P e f f$ 比は $1 . 3 4 : 2 . 1 8 : 0 . 0 7$ であり、十二指腸、空腸および回腸の小腸部位が、即時放出投与形態に関するこの化合物の経口吸収を支配することを示している (PharmSci. , 2, 2000; Dongzhou liu, S. Ng, R. Saunders. PharmSci. 3(4), 2001に示されている「Investigating Intestinal Uptake of Zaleplon in site and Simulating/Predicting Oral Absorption in vivo」におけるDongzhou Liu, S. Ng, R. Saunders, 「Effect of Polysorbate 80 on Transport of Mannitol, Glucose, and Water Flux in Rat Small Intestine」) 。

10

【 0 0 3 2 】

この実験に基く $P e f f$ に基き、ODVギ酸塩のヒトインピボ $F a$ は、小腸 (空腸および回腸) において約 8 0 % と評価された。輸送ビヒクルは、灌流緩衝液 ($p H = 6 . 8$) であった。各吸収部位における試験を 3 匹のラットで繰り返し、そして $P e f f$ 値を平均した。

20

【 0 0 3 3 】

【表 2】

ODVギ酸塩 (5 0 g / m l) のラット灌流データ

吸収部位	$P e f f_{\text{ODVギ酸塩}}$ ($1 0^{-5} \text{ cm / 秒}$)	$P e f f_{\text{メトプロロール}}$ ($1 0^{-5} \text{ cm / 秒}$)	$P e f f_{\text{ODVギ酸塩}} / P e f f_{\text{メトプロロール}}$
空腸	1 . 3 4	$2 . 5 0 \pm 0 . 1 1$	0 . 5 4
回腸	$2 . 1 8 \pm 0 . 3 3$	$3 . 2 2 \pm 0 . 0 7$	$0 . 6 8 \pm 0 . 0 8$
結腸	0 . 0 7	$0 . 5 8 3 \pm 0 . 0 8 7$	0 . 1 3

30

【 0 0 3 4 】

ODVフマル酸塩の部位特異的吸収

ODVフマル酸塩の部位特異的吸収を、ODVギ酸塩と同じ試験条件下 ($p H 6 . 8$ の灌流緩衝液中 $5 0 \mu \text{ g / m l}$) に調査した。各吸収部位における試験を 3 匹のラット (2 匹のラットのみを試験した空腸におけるものを除いて) で繰り返し、 $P e f f$ 値を平均した。

【 0 0 3 5 】

【表 3】

ODVフマル酸塩 (5 0 g / m l) のラット灌流データ

吸収部位	$P e f f_{\text{ODVフマル酸塩}}$ ($1 0^{-5} \text{ cm / 秒}$)	$P e f f_{\text{メトプロロール}}$ ($1 0^{-5} \text{ cm / 秒}$)	$P e f f_{\text{ODVフマル酸塩}} / P e f f_{\text{メトプロロール}}$
空腸	0 . 2 4 5	$1 . 7 8 \pm 0 . 9 3$	0 . 0 9
回腸	$0 . 6 7 8 \pm 0 . 2 9 5$	5 . 3	$0 . 1 9 \pm 0 . 0 6$
結腸	0	1 1	0

40

【 0 0 3 6 】

一般的には、結果によりラットのGI管においてODVフマル酸塩がODVギ酸塩よりも吸収が少なかったことが示される。小腸において、フマル酸塩の $P e f f$ 値 (0 . 2 4

50

- 0.68×10^{-5} cm/秒)を、ギ酸塩の P_{eff} 値 ($1.342 \cdot 18 \times 10^{-5}$ cm/秒)と比較した。結腸において、ODVフマル酸塩の測定可能な吸収は認められなかった。ODVフマル酸塩のインピボFaは、小腸において33~45%の範囲にあり、結腸において0であることが推定され、全GI管におけるこの化合物の総じて低い吸収が示される。

【0037】

ODVギ酸塩およびODVフマル酸塩の部位特異的腸吸収に関する結果は、ODVギ酸塩が、ODVフマル酸塩よりも小腸および結腸において良好に吸収されることを示す。いくつかの公開文献により、ラットの灌流モデルとインピボでのヒトの吸収の間には高い関連性があることが立証されている(例えば、Dongzhou Liu, S. Ng, R. Saunders. 「Investigating Intestinal Uptake of Zaleplon in site and Simulating/Predicting Oral Absorption in vivo」 PharmSci. 3(4), 2001)。

10

【0038】

ODVギ酸塩の水に対する溶解度は、室温(約25~27)で425mg/mlである。O-デスメチルベンラファクシンの特に有用な形態である、O-スメチルベンラファクシンの塩形態を形成するのに、高い溶解度および高い経口吸収性は、薬剤の望ましい特徴である。

【0039】

かくして、本発明の化合物、組成物および方法を用いて、限定するものではないが、鬱病(限定するものではないが、大鬱病、躁鬱、および気分変動症を含む)、不安、パニック障害、全般性不安障害、外傷後ストレス障害、月経前気分障害(月経前症候群とも称される)、線維筋痛症、群集恐怖症、注意欠損障害(多動症を伴う、および伴わない)、強迫性障害(トリコチロマニアを含む)、社会不安障害、自閉症、統合失調症、肥満、拒食症、過食症、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、血管運動の興奮、コカインおよびアルコール嗜癖、性機能不全(限定するものではないが、早漏)、境界線人格障害、慢性疲労症候群、失禁(便失禁、溢流性尿失禁、受動失禁、反射性尿失禁、腹圧性尿失禁、急迫性尿失禁、労作性尿失禁および尿失禁を含む)、痛み(限定するものではないが、偏頭痛、慢性の背中痛み、幻覚肢痛、中枢痛、糖尿病性神経障害などの神経痛および治療後神経障害; 胃腸痛障害、限定するものではないが、過敏性腸症候群、症候性GERD、過敏性食道障害、非潰瘍性消化不良、非心臓胸部痛、胆管ジスキネジア、オディ括約筋機能不全および性尿器障害(限定するものではないが、間質性膀胱炎(神経性膀胱)を含む)および慢性骨盤痛(限定するものではないが、陰病変、慢性前立腺炎様症候群および直腸痛を含む))、レイノー症候群、パーキンソン病および癲癇を含む中枢神経系疾患を治療または予防することができる。また、本発明の化合物および組成物は、老人性痴呆症、アルツハイマー病、記憶喪失、健忘症および健忘性症候群を患っている患者の認識増強を誘発するのに、および喫煙または他のタバコ使用の禁煙のための処置に有用でありうる。

20

30

【0040】

本発明のいくつかの好ましい具体例において、ODVギ酸塩は、鬱病、不安症、パニック障害、全般性不安障害、外傷後ストレス性、月経前気分障害、血管運動性フラッシング、過敏性腸症候群および注意力欠如障害の治療に有用である。

40

【0041】

本発明により、哺乳類における、好ましくはヒトにおける前記の疾患のそれぞれを治療、予防、阻害または緩和する方法であって、それを必要としている哺乳類に本発明の化合物の有効量を投与することを含む方法が提供される。有効量は、前記疾患の1またはそれ以上の症状を予防、阻害または緩和するのに十分な量である。

【0042】

前記疾患のそれぞれを治療、予防、阻害または緩和するのに有用な投与量は、治療される疾患の重篤度、および投与の経路と共に変化する。投与および投与頻度は、個々のヒトの患者の年齢、体重、反応および過去の医療経歴に従い、さらに変化する。一般に、本明細書中に記載する疾患に関して推奨される毎日投与量の範囲は、1日当たり10mg~約

50

1000mgのO-デスメチルベンラファキシン、より好ましくは約15mg～約350mg/日、さらにいっそう好ましくは、約15mg～約140mg/日である。本発明の他の具体例において、投与は、約30mg～約90mg/日の範囲である。投与量は、遊離塩基に関して記載するが、ギ酸塩に関してしかるべく調整する。患者を治療する際、治療は低投与量で開始し、そして所望により増すことが一般に好ましい。

【0043】

補助療法に関しては、O-デスメチルベンラファクシンの投与は、ベンラファクシンと組み合わせて投与することができる。ベンラファクシンの投与量は、好ましくは、約75mg～約350mg/日、より好ましくは、約75mg～約225mg/日である。さらにより好ましくは、投与量は、約75mg～約150mg/日である。O-デスメチルベンラファクシン対ベンラファクシンの比は、患者の応答速度に応じて変化するが、一般的には、少なくとも、6：1のO-デスメチル-ベンラファクシン対ベンラファクシンだろう。

10

【0044】

あらゆる適当な投与経路を、患者にODVギ酸塩の有効量を提供するのに用いることができる。例えば、経口、粘膜（例えば、鼻腔、舌下、頬面、直腸または膣）、非経口（例えば、静脈内または筋肉内）、経皮および皮下経路を用いることができる。好ましい投与経路には、経口、経皮および粘膜が含まれる。

【0045】

O-デスメチルベンラファキシング酸塩を、慣用的な医薬配合法に従い医薬担体または賦形剤と組み合わせて、医薬組成物または投与製剤を作製することができる。適当な医薬上許容される担体および賦形剤には、限定するものではないが、RemingtonのThe Science and Practice of Pharmacy, (Gennaro, A.R., ed., 19th edition, 1995, Mack Pub. Co.)（出典明示により本明細書に組み入れる）に記載されているものが含まれる。「医薬上許容される」なる語は、生理的に許容される添加剤または組成物を意味し、哺乳類（例えば、ヒト）などの動物に投与した場合に、胃の不調、めまいなどのアレルギー性または同様の都合の悪い反応を典型的に生じない添加剤または組成物を意味する。経口液体医薬組成物に関する、医薬担体および賦形剤は、限定するものではないが、水、グリコール、オイル、アルコール、フレーバー、保存剤、着色剤などを含むことができる。経口固体医薬組成物は、限定するものではないが、スターチ、砂糖、マイクロクリスタリンセルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤および崩壊剤を含んでいてもよい。医薬組成物および投与製剤は、さらに、前記のベンラファキシンまたはその塩を含んでいてもよい。

20

30

【0046】

剤形は、限定するものではないが、錠剤、カプセル、トローチ、ロゼンジ、分散剤、懸濁液、坐剤、軟膏、湿布、ペースト、散剤、クリーム、溶液、カプセル（カプセル化スフェロイド楕円体を含む）およびパッチを含む。最も好ましい剤形は、錠剤およびカプセルである。カプセルおよびスフェロイドは、要すれば、標準的な水性および非水性技法によりコートすることができる。

【0047】

各々の剤形は、一般的には、約15～約350mgのODVギ酸塩（遊離塩基として測定して）を含有していてもよい。より好ましくは、各々の剤形は、約30～約200mgのODVギ酸塩（遊離塩基として測定して）を含有する。さらにより好ましくは、各々の剤形は、約75～約150mgのODVギ酸塩（遊離塩基として測定して）を含有する。

40

【0048】

一の好ましい具体例において、医薬組成物は、徐放性処方、例えば米国特許第6,274,171号（出典明示により本明細書に組み入れる）に記載のものである。

【0049】

他の好ましい具体例において、医薬組成物は、ODVギ酸塩、速度制御ポリマー（すなわち、ODVギ酸塩が剤形から放出される速度が一定になるような物質）および、任意に他のアジュバントを含んでいてもよい、持続性または制御放出処方である。速度制御ポリ

50

マーの例としては、限定するものではないが、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシプロピルアルキルセルロース（ここに、アルキルは1～7個の炭素を有し、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、ペンチルおよびヘキシルから選択され、セルロース成分は、9,000～1,250,000の分子量である）、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルイソプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルブチル-セルロースおよびヒドロキシプロピルヘキシルセルロース；ポリ（エチレン）オキシド、アルキルセルロース、例えばエチルセルロースおよびメチルセルロース；カルボキシメチルセルロース；親水性セルロース誘導体およびポリエチレングリコールが挙げられる。いくつかの好ましい具体例において、速度制御ポリマーは、ヒドロキシプロピルアルキルセルロース、より好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

10

【0050】

持続放出処方は、約30%～約50%のODVギ酸塩および約25～約70%の速度制御ポリマーを含有していてもよい。

【0051】

本発明の他の具体例において、医薬組成物は、ODVギ酸塩、上記したような速度制御ポリマーおよびアクリル誘導体のような水膨潤性ポリマーを含んでいてもよい、持続放出処方である。アクリル誘導体は、限定するものではないが、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸エチル、アクリル酸エチル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸メチル、ポリメチルアクリレートトリメチルアンモニウムエチルメタクリレートクロライド、ポリアクリル酸エチルトリメチルアンモニウムエチルメタクリレートクロライド、ジメチルアミノエチルメタクリレートメタクリレート共重合体、カルボポール（Carbopol）971P、カルボポール974Pおよびカルボポール71Gが挙げられる。本発明のいくつかの好ましい具体例において、膨張可能なポリマーはカルボポールであり、より好ましくはカルボポール71Gである。

20

【0052】

本発明の医薬組成物は、約30～約50重量パーセントのODVギ酸塩および約25～約70重量パーセントの速度制御ポリマーを含んでいてもよい。本発明の他の具体例において、本発明の医薬組成物は、約20～約50重量パーセントのODVギ酸塩、約25～約45重量パーセントの速度制御ポリマーおよび約25～約45の水膨潤性ポリマーを含んでいてもよい。さらにより好ましくは、組成物は、約20～約30重量パーセントのODVギ酸塩、約25～約35重量パーセントの速度制御ポリマーおよび約25～約35重量パーセントの水膨潤性ポリマーを含んでいてもよい。さらに別の態様において、組成物は、約23重量パーセントのODVギ酸塩、約30重量パーセントの速度制御ポリマーおよび約30%の水膨潤性ポリマーを含んでいてもよい。

30

【0053】

以下の実施例は、本発明を説明するものであって、限定するものではない。

【0054】

実施例 AO-デスメチルベンラファクシン遊離塩基の調製

40

ドデカンチオール（122g）、ベンラファクシン（111g）およびナトリウムメタノレート（30%、90g）およびPEG400のメタノール性溶液を190に加熱した。メタノールを蒸留して除去し、溶液を2時間190で攪拌した。ついで、温度を下げ、2-プロパノール（450g）を加え、HCl素溶液でpHを9.5に調節した。沈殿物を吸引濾過により回収し、ケーキを2-プロパノール、トルエン、2-プロパノールおよび水で洗浄した。湿ったO-デスメチルベンラファクシンを減圧下で乾燥させた。

収量：87g

¹H-NMR：（Gemini200，Varian，200MHz）（DMSO-d₆）=9.11（s，br，1H；OH），6.98（d，br，J=8.4，2H；芳香族），6.65（d，br，J=8.4，2H；芳香族），5.32（s，br，1

50

H ; OH) , 3 . 0 0 (d d , J = 1 2 . 3 および 8 . 5 , 1 H) , 2 . 7 3 (d d , J = 8 . 5 および 6 . 3 , 1 H) , 2 . 3 6 (d d , J = 1 2 . 3 および 6 . 3 , 1 H) , 2 . 1 5 (s , 6 H , 2 x M e) , 1 . 7 - 0 . 8 (m , 1 0 H , c - h e x)

【 0 0 5 5 】

実施例 B

O - デスメチルベンラファクシン遊離塩基の調製

ベンラファクシン (5 . 6 g) およびベンゼンチオールナトリウム塩 (6 . 9 g) を、 P E G 4 0 0 (2 5 g) に充填した。反応混合物を 5 時間 1 6 0 に加熱した。ついで、温度を下げ、水 (6 0 g) を加えた。pH を、 3 . 5 に H_3PO_4 で調製した。副生成物の有機物を、ヘプタン (2 5 g) で抽出して濾過した。ついで、アンモニア水溶液で水層の pH を 9 . 5 に調節した。沈殿物を吸引濾過により回収し、水 (1 0 0 g) 中に再びスラリーとし、吸引濾過により単離し、減圧下で乾燥した。

10

収量 : 1 g

1H -NMR : (Gemini 2 0 0 , V a r i a n , 2 0 0 M H z) (D M S O - d 6) = 9 . 1 1 (s , b r , 1 H ; O H) , 6 . 9 8 (d , b r , J = 8 . 4 , 2 H ; 芳香族) , 6 . 6 5 (d , b r , J = 8 . 4 , 2 H ; 芳香族) , 5 . 3 2 (s , b r , 1 H ; O H) , 3 . 0 0 (d d , J = 1 2 . 3 および 8 . 5 , 1 H) , 2 . 7 3 (d d , J = 8 . 5 および 6 . 3 , 1 H) , 2 . 3 6 (d d , J = 1 2 . 3 および 6 . 3 , 1 H) , 2 . 1 5 (s , 6 H , 2 x M e) , 1 . 7 - 0 . 8 (m , 1 0 H , c - h e x)

【 0 0 5 6 】

20

実施例 C

O - デスメチルベンラファクシン遊離塩基の調製

ドデカンチオール (6 9 g)、ベンラファクシン (5 5 g) およびナトリウムエタノレート (2 1 %、 8 2 g) のエタノール性溶液を、圧力容器中に充填した。温度を 1 5 0 に上げ、反応混合物を 2 日間攪拌した。ついで、温度を下げ、溶液を濾過した。塩酸で濾液の pH を 9 . 5 に調製した。結晶を吸引濾過により回収した。ケーキをエタノールで洗浄し、減圧下で乾燥した。

収量 : 4 2 g

1H -NMR : (Gemini 2 0 0 , V a r i a n , 2 0 0 M H z) (D M S O - d 6) = 9 . 1 1 (s , b r , 1 H ; O H) , 6 . 9 8 (d , b r , J = 8 . 4 , 2 H ; 芳香族) , 6 . 6 5 (d , b r , J = 8 . 4 , 2 H ; 芳香族) , 5 . 3 2 (s , b r , 1 H ; O H) , 3 . 0 0 (d d , J = 1 2 . 3 および 8 . 5 , 1 H) , 2 . 7 3 (d d , J = 8 . 5 および 6 . 3 , 1 H) , 2 . 3 6 (d d , J = 1 2 . 3 および 6 . 3 , 1 H) , 2 . 1 5 (s , 6 H , 2 x M e) , 1 . 7 - 0 . 8 (m , 1 0 H , c - h e x)

30

【 0 0 5 7 】

実施例 D

O - デスメチルベンラファクシン遊離塩基の調製

機械的なスターラー、温度計、 1 L の均圧滴下漏斗、および 5 L のレシーバーに接続した下方コンデンサーを備えたクライセン蒸留ヘッドを備えた 1 2 L の多口フラスコを、マントルヒーターに置いた。この系を窒素で満たし、窒素雰囲気を維持した。蒸留フラスコを、 4 . 0 0 L (4 . 0 0 m o l、 5 . 5 5 モル過剰) の 1 M の L - セレクトリド (selectride) を充填した。窒素雰囲気下を保持しながら、滴下漏斗に、 0 . 6 9 3 6 k g (8 0 0 m L) の無水 1、 2 - ジメトキシエタン中の 2 0 0 . 0 0 g (0 . 7 2 0 m o l) のベンラファクシン塩基の溶液を充填した。ベンラファクシン塩基の溶液を、攪拌 L - セレクトリド溶液に、 1、 2 - ジメトキシエタン (2 x 4 0 0 m L、 2 x 0 . 3 4 6 8 k g) のリンスを用いて、 1 5 分間にわたって加えた。水素を水中に分散チューブを用いて通気した。添加中に有意な温度変化は生じなかった。

40

【 0 0 5 8 】

滴下漏斗を、 2 . 4 2 7 6 k g (2 8 0 0 m L) の無水 1、 2 - ジメトキシエタンを充填した 4 L の同様の漏斗で置き換えた。この系を、再び窒素でパージし、窒素雰囲気を維

50

持した。溶液を加熱し、大気圧下で液体レベルが4 Lの印に達するまで蒸留し、反応フラスコ温度を84～85 にした。蒸留の間、2.4276 kg (2800 mL)の1,2-ジメトキシエタンを、反応フラスコの温度が93～94 となるまで、4.00 Lのレベルで液体レベルを保持する速度で滴下した。蒸留液を廃棄した。

【0059】

結晶の攪拌スラリーを90 に冷却し、スターラーを停止させ、滴下および蒸留装置を除去した。ついで、フラスコに、窒素入口を備えた還流コンデンサーを取り付けた。系を窒素でパージし、窒素雰囲気を保持した。スラリーを攪拌し、窒素雰囲気下で約19時間加熱還流した。スラリーの還流開始温度は、94～96 であり、最終温度は97 であった。多量の結晶化が生じた。スラリーを室温に冷却した。

10

【0060】

20 Lのデュランフラスコ中の12 Lの蒸留水を窒素でパージし、酸素および二酸化炭素を除去した。要すればパージを繰り返した。水は、以後、「窒素パージした蒸留水」を意味する。

【0061】

マントルヒーターを除去し、氷/水浴に置き換えて反応混合物の温度をほぼ室温にした。フラスコに1000 mLの均圧滴下漏斗を取り付けた。攪拌混合物を、氷/アルコール浴で冷却して15～20 にした。窒素雰囲気を保持して、反応混合物を、296 kg (296 mL)の窒素パージした蒸留水を滴下することによりクエンチした。添加を調節して、温度を25 未満に維持した。温度は発熱の結果として15～24 に上昇した。混合液を室温で約1時間攪拌した。初期に生じた濃いゲル状の沈殿は、この期間中に結晶沈殿に変換した。反応混合物を窒素雰囲気中に維持しながら、フラスコにクライセン蒸留ヘッド、真空テイクオフを備えた下位コンデンサーおよび氷/水浴中に冷却した5 Lの受け取りフラスコを取り付けた。攪拌反応混合物を真空ポンプ(109～134 mmHg)下に、2.80 Lの印まで、25～38 の蒸留フラスコ温度で蒸留させた。蒸留液を廃棄した。3.00 kg (3000 mL)の窒素パージした蒸留水を添加した。

20

【0062】

攪拌混合液を真空ポンプ(113～187 mmHg)下に、35～50 の蒸留フラスコ温度で2.80 Lまで蒸発させ、二相混合物を形成した。蒸留液(蒸留液A)は、以下に示す廃物処理法により捨てた。暖二相混合物(35～40)を4 Lの分液漏斗に、600 mLの窒素パージ蒸留水および0.5296 kg (600 mL)のトルエンから成るリンス液を用いて移した。二相を混合し、ついで分離した。中間面の少量の固体は廃棄した。水層を、トルエン(2×0.5196 kg、2×600 mL)およびヘプタン(0.5472 kg、800 mL)で連続抽出した。有機相(抽出物A)を以下に記載する廃物処理法により廃棄した。十分な量の窒素パージした蒸留水を水層に添加し、3.60 Lの容量とした。

30

【0063】

12 Lの多口フラスコに、機械的スターラー、温度計および窒素入口を備えたコンデンサーを備え付けた。フラスコに窒素をパージし、ついで、窒素雰囲気をフラスコに維持した。

40

【0064】

3.60 Lの水層を空の12 Lのフラスコに移した。攪拌溶液を窒素下で10～15 に氷/水浴で冷却した。温度を10～15 に氷/水浴を用いて維持しながら、1000 mLの均圧滴下漏斗で、410 mLの12 Nの塩酸を攪拌溶液に、3.5±0.2のpHとなるまで攪拌溶液に滴下した。少量の沈殿が形成された。

【0065】

生じた懸濁液を、機械的スターラー、温度計、窒素入口を有するコンデンサーおよび1000 mLの均圧滴下漏斗を備えた5 Lの多口フラスコ中に、19 cmのブフナー漏斗におけるポリプロピレンクロス上のセライトパッドを通して濾過した。濾過パッドを300 mLの窒素パージ蒸留水で洗浄した。

50

【0066】

濾過漏斗を取り外した。系に窒素を流し、ついで再び窒素雰囲気中に維持した。攪拌溶液に、76 mLの10 Nの水酸化ナトリウムを、 9.6 ± 0.2 のpHが達成されるまで滴下漏斗から添加した。生じた結晶のスラリーを5~10 に冷却し、ついで結晶のスラリーを約1時間、0~5 に維持した。

固体を19 cmのブフナー漏斗中のポリプロピレンクロス上に集めた。濾過ケーキを3 x 200 mLの窒素パーズ蒸留水で洗浄した。濾液を廃棄した。

【0067】

12 Lの多口フラスコに、機械的スターラー、温度計および窒素引入口を有するコンデンサーを取り付けた。フラスコを窒素でパーズし、窒素雰囲気中をフラスコ内に保持した。フラスコを、3000 mLの窒素でパーズした蒸留水で満たし、15~20 に冷却した。ポリプロピレンクロス上に回収した固体を、フラスコ中の攪拌水に加え、15~20 で、滑らかな懸濁液が得られるまで(約30分)攪拌した。

10

【0068】

固体を、600 mLの窒素パーズした蒸留水を用いて、19 cmのブフナー漏斗でポリプロピレンクロス上に回収して移し終えた。フィルターケーキを水(3 x 300 mL)で洗浄し、濾過した。フィルターの上部のラテックスラバーにダムを形成し、約5時間、アスピレーターでフィルターフラスコを吸引した。白色固体を、80 で18時間真空オーブンで乾燥した。固体を砕き、要すれば、再び乾燥して、一定の重量にした。収率は、90.7% (172.3 g) (HPLC分析: 強度または純度(w/w): 98.8%、不純物(無機物を含む)(w/w): 0.046%、アッシュ(無機物)(w/w): 0.14%)であった。

20

【0069】

廃物処理

廃棄されるべき廃物は、副産物、例えばトリス(1-メチルプロピル)-ボランおよびトリス(1-メチルプロピル)-ボロキシンを含んでいた。22 Lまたは50 Lの多口フラスコに、機械的スターラー、温度計および窒素引入口を有するコンデンサーを備え付けた。フラスコを、火打石バルブを用いて窒素パーズし、ついで窒素雰囲気中をフラスコ中に保持した。

【0070】

蒸留物Aおよび抽出物Aをフラスコ中に合わせ、二相混合物(400 mLの水性の下相を有する4.00 L)を窒素雰囲気下で得た。攪拌を開始し、600 mLの10 Nの水酸化ナトリウムおよび600 mLの水を添加した。12 Lの水中の過ホウ酸ナトリウム四水和物のスラリー(1.848 kg、12.01モル、モル当たり約3等量のトリス(1-メチルプロピル)ボラン)を氷/水冷却を用いて約20分間かけて滴下し、温度を28~38 に維持した。発熱が収まった後、混合物を22~23 で、窒素雰囲気下で約18時間攪拌した。固体は溶解し、2つの液相が残った。

30

【0071】

攪拌を止め、相を分離した。上相を、ガスクロマトグラフィー/マススペクトロメトリーで試験し、トリス(1-メチルプロピル)ボランまたはトリス(1-メチルプロピル)ボロキシンのいずれかが未だ検出できるかどうかを試験した。いずれかが検出された場合、80 g(0.52モル)の過ホウ酸ナトリウムをスラリーとして400 mLの水に添加し、ついで溶液を22~23 で約18時間攪拌した。トリス(1-メチルプロピル)ボランおよびトリス(1-メチルプロピル)ボロキシンのいずれかがもはや上相に検出されなくなったら、水相をその酸化能力(例えば、過酸化物および過剰の過ホウ酸ナトリウムによる)に関して、ヨウ素化デンプン紙でチェックした。

40

【0072】

ついで、溶液の相を分離した。上部の有機層を、合成からの他の廃棄されるべき有機性廃棄物と合した。水層を、合成からの他の廃棄されるべき水性廃棄物と合した。

【0073】

50

実施例 1O - デスメチルベンラファクシンギ酸塩の調製

O - デスメチルベンラファクシン (23 . 9 g)、96 wt % のギ酸 (4 . 79 g) および 2 B エタノール (100 mL) の混合物を蒸発させて、シロップ状残渣を得た。この物質を、2 B エタノール (100 mL) 中に再び溶解し、蒸発させて固体を得、これをエーテル (200 mL) でトリチュレートし、ついで、濾過し、減圧乾燥 (18 h ; 50 ; 50 mmHg) し、27 g の生成物を得た。この物質をメタノール (30 mL) およびアセトン (400 mL) の熱溶液から再結晶し、室温に冷却し、ついで、濾過し、減圧乾燥 (18 h ; 50 ; 50 mmHg) して、20 g (71 . 2 % 収率) の生成物を得た。

融点 151

$C_{16}H_{25}NO_2 \cdot CH_2O_2$ として分析：計算値：C, 65 . 99 ; H, 8 . 80 ; N, 4 . 53 ;

実測値：C, 65 . 34 ; H, 8 . 69 ; N, 4 . 46

1H NMR (Bruker DRX, 400 MHz) : 1H (d_6 - DMSO) マルチプレット 0 . 92 (1H) ; マルチプレット 1 . 10 (2H) ; マルチプレット 1 . 34 (3H) ; マルチプレット 1 . 42 - 1 . 61 (4H) ; シングレット 2 . 38 (6H) ; ダブルレットダブルレット 2 . 83 (1H) ; ダブルレットダブルレット 2 . 89 (1H) ; ダブルレットダブルレット 3 . 31 (1H) ; ダブルレット 6 . 69 (2H) ; ダブルレット 7 . 04 (2H) ; シングレット 8 . 34 (1H) ; プロードシングレット 8 . 40 - 8 . 80 (3H) 。

【 0074 】

実施例 2O - デスメチルベンラファクシンギ酸塩の調製

テトラヒドロフラン (300 mL) 中の O - デスメチルベンラファクシン (13 . 17 g、0 . 050 mol) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下、62 ~ 65 で、テトラヒドロフラン (30 mL) 中の 96 wt % のギ酸 (2 . 20 mL、 $d = 1 . 22$ 、0 . 056 mol、1 . 2 モル過剰) を、2 分間で滴下し、温度を 62 ~ 64 の範囲に保持した。この溶液をセライトフィルターのパッド (テトラヒドロフランで予備洗浄した) で濾過し、フィルターパッドを熱 (60 ~ 65) テトラヒドロフラン (2 x 20 mL) で洗浄した。濾液および洗浄液 (温度約 35) を、窒素雰囲気下で 50 に加温し、冷却した。48 で攪拌溶液を、O - デスメチルベンラファクシンギ酸塩の結晶で種晶添加した。続いて、すぐに結晶化させた。結晶のスラリーを 22 に冷却し、- 5 ~ - 10 に冷却した。結晶をフィルターで回収し、冷 (- 5 ~ - 10) テトラヒドロフラン (2 x 30 mL) で洗浄した。減圧下室温で、オイルポンプでの減圧下、23 時間乾燥した後、生成物 O - デスメチルベンラファクシンギ酸塩を 13 . 79 g (89 % 収率) 得、この融点は 149 ~ 150 であった。DSC (151 . 5 で著しい吸熱) により特徴付けられた。

【 0075 】

実施例 3O - デスメチルベンラファクシンギ酸塩の調製

アセトン (1500 mL) 中の O - デスメチルベンラファクシン (39 . 51 g、0 . 150 mol) の懸濁液に、窒素雰囲気下 55 ~ 60 で、アセトン (150 mL) 中の 96 % ギ酸 (13 . 5 mL、 $d = 1 . 22$ 、2 . 29 モル過剰) の溶液を、10 分間にわたって滴下した。攪拌混合物を、さらに 5 分間 55 ~ 60 に保って完全に溶解させた。暖溶液をセライトフィルターパッド (暖アセトンで予備洗浄した) により濾過し、フィルターパッドを暖アセトン (150 mL) で洗浄した。濾液および洗浄液 (温度、約 35) を、窒素雰囲気下で 45 に加温し、O - デスメチル - ベンラファクシンギ酸塩の結晶を種晶添加した。攪拌溶液を冷却した。結晶化が起こり、1 時間後には大量の結晶が得られた (30 未満に温度が下がった時) 。27 の結晶のスラリーを - 10 に、1 時間半で冷却し、- 5 ~ - 10 で 15 分間保持した。ついで、結晶をフィルターで回収し、冷 (- 5 ~ - 10) アセトン (2 x 100 mL) で洗浄した。真空オーブン中室温、オ

10

20

30

40

50

イルポンプ減圧下で24時間乾燥した後、生成物O-デスメチル-ベンラファクシング酸塩を38.5g、(83%収率)得、融点は148 ~ 149.5であった。これはDSC(152.4で著しい吸熱)により特徴付けられた。

【0076】

実施例4

O-デスメチルベンラファクシング酸塩の調製

2-プロパノール(500mL)中のO-デスメチルベンラファクシン(100.0g、0.380mol)の機械的に攪拌した懸濁液に、窒素雰囲気下、70~75で、96%ギ酸(20ml、d=1.22、23.42g、0.509mol、1.34モル等量)の溶液を、45分間にわたって滴下した。得られた曇った溶液をさらに10分間70~75に保持し、ついで、セライトフィルターパッド(20g、熱2-プロパノールで予備洗浄)により濾過した。濾過パッドを熱(70~75)2-プロパノール(2x81mL)で洗浄した。濾液および洗浄液(温度44~45)を、ゆっくりと機械的に攪拌しながら、窒素雰囲気下で50に加温した。溶液を、O-デスメチルベンラファクシング酸塩の結晶で種晶添加し、冷却した。さらに、45で種晶添加し、溶液を40~41に冷却すると、溶液は曇った。攪拌した曇った溶液を、40~42に25分間維持し、ついで、急激に35まで冷却した(氷水を使用)。ついで、1.5時間34~35に保持した。この後の期間に多量の結晶化が生じた。攪拌した濃い結晶のスラリーを50分にわたって25に冷却し、ついで、1時間40分にわたって7に冷却した(氷を用いた)。スラリーを10分間で-10に冷却し、30分間この温度を保持した。結晶をフィルターで回収し、冷(-5~-10)アセトンで洗浄した(3x200mL)。窒素流下、80mmHgで、47時間、46~47で、真空オープン中で乾燥して、生成物O-デスメチルベンラファクシング酸塩を、101.59g(86%収率)得、この融点は146.5~148であった。これはDSC(152.4で著しい吸熱)により特徴付けられた。

【0077】

実施例5

2-プロパノール(1000mL)中のO-デスメチルベンラファクシン(200.0g、0.759mol)の機械的に攪拌した懸濁液に、窒素雰囲気下70~75で、1時間にわたって96%ギ酸(40ml、d=1.22、46.85g、1.018mol、1.34モル過剰)の溶液を滴下した。得られた曇った溶液を、さらに10分間70~75に保持し、ついで、セライトフィルターパッド(40g、熱2-プロパノールで予備洗浄した)により濾過した。濾過パッドを熱(70~80)2-プロパノールで洗浄した(2x162mL)。濾液および洗浄液(温度48~49)を、窒素雰囲気下でゆっくりと攪拌し、45に冷却した。溶液を、O-デスメチルベンラファクシング酸塩の結晶で種晶添加し、4分間に約1の割合で冷却した。溶液は40.5で曇った。攪拌した曇った溶液を、34-35に冷却し、ついで、この温度で1.5時間保持した。この期間にほとんどの生成物が結晶化した。結晶の攪拌スラリーを、1時間にわたって25に冷却し、ついで、氷浴で1時間にわたって、5~10に冷却した。スラリーを-10に40分で冷却し、この温度で30分間保持した。結晶をフィルターで回収し、冷(0~-10)アセトンで洗浄した(3x400mL)。窒素流雰囲気下、80mmHgで36時間7~48で真空オープン中で乾燥し(13時間後に中間体を砕いた)、203.1g(86%)の生成物O-デスメチルベンラファクシング酸塩を得た。生成物の融点は145~147であり、強熱残分0.1%であった(硫酸化アッシュとして)。これはDSC(151.8で著しい吸熱)により特徴付けられた。

【0078】

以下の方法を実施例1~5の生成物の分析に用いた。

示差走査熱量測定(DSC)

DSC分析は、TA装置示差走査熱量計2920で行った。10mgの試料を、DSCパンに置き、重量を正確に記録した。パンを溶接密封した。各々の試料を、30から、

10

20

30

40

50

10 /分の速度で、250 の最終温度まで加熱した。インジウムおよび鉛金属を、較正標準として用いた。実施例1のDSCの結果を図1に示す。走査により、152 および232 で2つの相対的に著しい吸熱を示し、224 で小さな吸熱を示し、186 で小さくブロードな吸熱を示した。O-デスメチルベンラファクシンギ酸塩は、約152 で著しい吸熱を示す。

【0079】

熱重量分析 (TGA)

TGAを、TA装置2950熱重量分析計で行った。日常点検を、標準的なシュウ酸カルシウムで行った。約9~20mgを正確に計ってパンに置き、TG炉内に入れた。試料をヘリウム雰囲気下、10 /分の速度で、最終温度250 まで加熱した。重量喪失は30~150 で計算した。物質を室温から250 に加熱し、質量の変化を測定した。15.2%の明確な喪失が、75 ~130 で見られ、ギ酸の喪失(理論上14.9重量%)に相当した。残存質量のほぼ完全な喪失が、175 で始まり、約250 で完了し、これは分解または昇華/煮沸に相当する。結果を図2に示す。

【0080】

X-線粉末回折

XRPD分析を、CuK 放射を用いるPhilips PW3040-MPD回折計で行った。装置はファインフォーカスのX線チューブを備えている。チューブの動力およびアンペア数は、40kVと40mAにそれぞれ設定した。発散(divergence)と散乱(scattering)のスリットは自動で設定し、レシービング(receivint)スリットは0.3 0mmに設定した。回折した放射線は、比例Xe充填検出器で検出した。4.0~40.2 の1.2°/分(1秒/0.02°ステップ)のシータ-2シータ連続スキャンを用いた。シリコン粉末標準を各々の日に分析し、装置のアラインメントをチェックした。図3に示されたX線回折により、生成物の結晶性性質が示された。

【0081】

実施例6

ハードゼラチンカプセル剤形

【表4】

成分	mg /カプセル	% w / w
ODVギ酸塩	88.11 (遊離塩基として75)	33
ラクトースファストフロー	177.3	66.4
ステアリン酸マグネシウム	1.5	0.6
計	266.9	100.0

【0082】

活性成分をふるいにかけて、表に示した賦形剤と混合した。適当な大きさとしたハードゼラチンカプセルに、当該分野でよく知られた適当な装置および方法を用いて充填した。別の用量のものは、要すれば適当にカプセルの大きさを変更して、充填量を変更することにより調製することができる。

【0083】

実施例7

錠剤剤形A

【表 5】

成分	M g / カプセル	% w / w
ODVギ酸塩	88.11 (遊離塩基として75.00)	29.37
HPMC	170.43	56.81
微結晶セルロース	33.21	11.07
タルクUSP	6.75	2.25
ステアリン酸マグネシウム	1.50	0.50
計	300.00	100.00

10

【0084】

成分をふるいにかけて、一緒に混合した。錠剤を、当該分野でよく知られた装置および方法を用いて圧搾した。別の用量のものは、錠剤の強度および充填量を変更することにより調製することができる。

【0085】

実施例 8

錠剤剤形 B

【表 6】

成分	m g / カプセル	% w / w
ODVギ酸塩	88.11 (遊離塩基として75)	23.50
HPMC	112.50	30.00
カルボポール71G	112.50	30.00
微結晶セルロース	50.64	13.50
タルクUSP	7.50	2.00
ステアリン酸マグネシウム	3.75	1.00
計	375.00	100.00

20

【0086】

成分をふるいにかけて、一緒に混合した。錠剤を、当該分野でよく知られた装置および方法を用いて圧搾した。別の用量のものは、錠剤の強度および充填量を変更することにより調製することができる。

30

【0087】

本発明は、本明細書に記載の特定の具体例を限定するものではない。実際、本明細書に記載のものに加えて、本発明の種々の修飾は、上記記載および添付の図面から当業者には明らかだろう。かかる修飾は、特許請求の範囲内に含まれる。

【0088】

本明細書に引用された特許および特許出願、公開、方法等は、出典明示により本明細書に組み入れる。明細書と引用文献間に係争が存在する可能性がある範囲まで、開示の用語は本明細書中において調整する。

40

【図面の簡単な説明】

【0089】

(原文に記載なし)

【 図 1 】

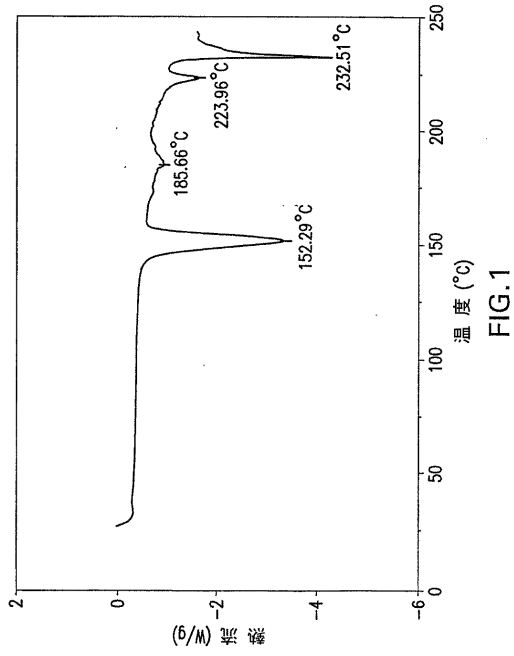


FIG.1

【 図 2 】

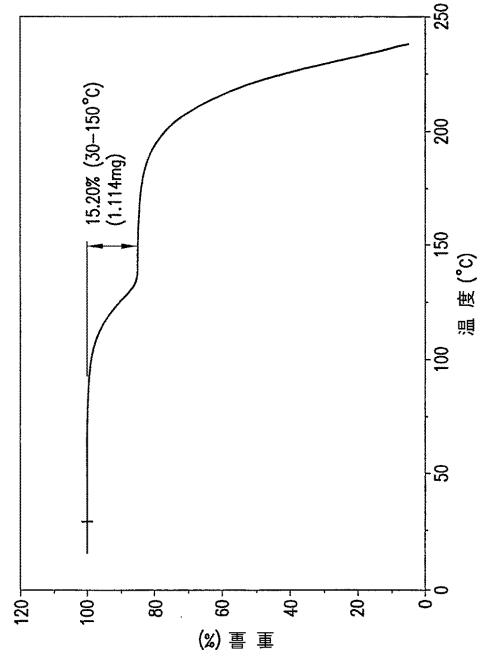


FIG.2

【 図 3 】

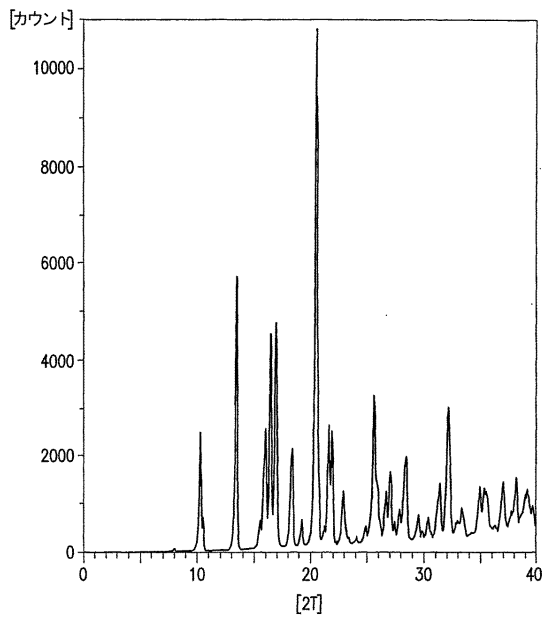


FIG.3

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/34	(2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 P 1/06	(2006.01)	A 6 1 P 1/06
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 13/02	(2006.01)	A 6 1 P 13/02
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00
A 6 1 P 15/10	(2006.01)	A 6 1 P 15/10
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 25/30
A 6 1 P 25/32	(2006.01)	A 6 1 P 25/32

(72)発明者 アンソニー・フランシス・ハッドフィールド
 アメリカ合衆国 1 0 9 5 4 ニューヨーク州ナユエット、アパートメント・エイ 8、ノース・ミドル
 タウン・ロード 8 5 番

(72)発明者 マイケル・ウィリアム・ウィンクラー
 アメリカ合衆国 1 0 9 1 6 ニューヨーク州キャンベル・ホール、アーバー・ロード 1 番

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 国際公開第 0 0 / 0 5 9 8 5 1 (W O , A 1)
 国際公開第 0 0 / 0 3 2 5 5 5 (W O , A 1)
 特開昭 5 9 - 1 1 6 2 5 2 (J P , A)
 特表 2 0 0 2 - 5 1 2 9 6 5 (J P , A)
 特表 2 0 0 3 - 5 0 1 3 4 4 (J P , A)
 特表 2 0 0 4 - 5 2 9 8 7 7 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07C 215/00
 A61K 9/00
 A61K 31/00
 A61K 47/00
 CA/REGISTRY(STN)