

(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2019-525900

(P2019-525900A)

(43) 公表日 令和1年9月12日(2019.9.12)

(51) Int.Cl.	F 1		テーマコード (参考)
C07D 295/096	(2006.01)	C07D 295/096	4C086
C07D 317/24	(2006.01)	C07D 317/24	4H006
A61P 25/24	(2006.01)	A61P 25/24	
A61K 31/495	(2006.01)	A61K 31/495	
A61K 31/496	(2006.01)	A61K 31/496	

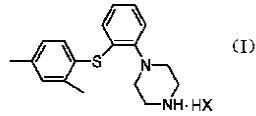
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 41 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-565312 (P2018-565312)	(71) 出願人	515014990 サンシャイン・レイク・ファーマ・カンパニー・リミテッド SUNSHINE LAKE PHARMACEUTICAL CO., LTD. 中華人民共和国、523000 カントン、ドングアン、ソンシャン・レイク、ノーザン・インダストリアル・エリア (番地なし) Northern Industrial Area, Songshan Lake, Dongguan, Guangdong 523000, China
(86) (22) 出願日	平成29年6月15日 (2017.6.15)		
(85) 翻訳文提出日	平成31年2月13日 (2019.2.13)		
(86) 國際出願番号	PCT/CN2017/088493		
(87) 國際公開番号	W02017/215636		
(87) 國際公開日	平成29年12月21日 (2017.12.21)		
(31) 優先権主張番号	201610446737.5		
(32) 優先日	平成28年6月16日 (2016.6.16)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		
		(74) 代理人	110001737 特許業務法人スズエ国際特許事務所 最終頁に続く

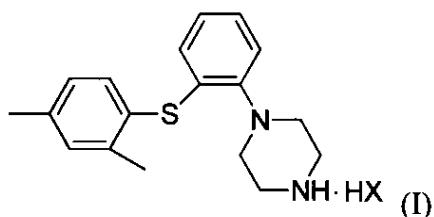
(54) 【発明の名称】ジアリールチオエーテルピペラジン化合物、その調製方法及び使用

(57) 【要約】

本発明は、ジアリールチオエーテルピペラジン化合物、その調製方法及び使用に関する。具体的には、化合物は式(I)の化合物であり、ここでHXはC₁₀-C₂₀脂肪酸又はバモ酸である。



【化1】

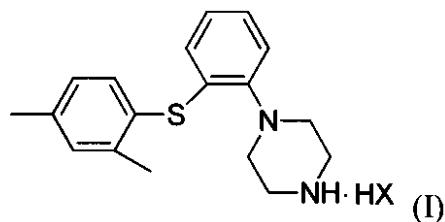


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(1)

【化 1】



10

の化合物。

式中、HXはC₁₀-C₂₀脂肪酸又はパモ酸である。

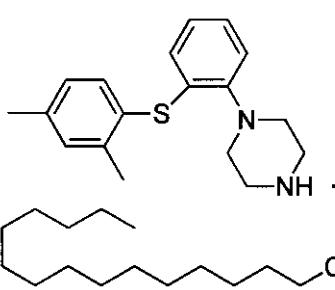
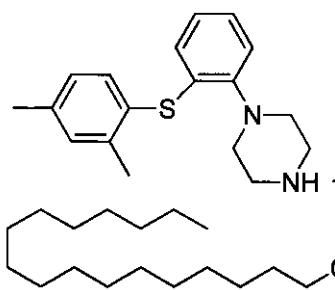
【請求項 2】

HXは、ステアリン酸、パルミチン酸、ラウリン酸又はパモ酸である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

以下の構造のうちの少なくとも一つを有する請求項1に記載の化合物。

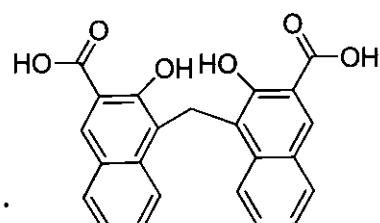
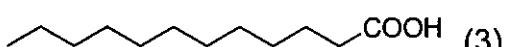
【化 2】



(1),



(2),



(4)

20

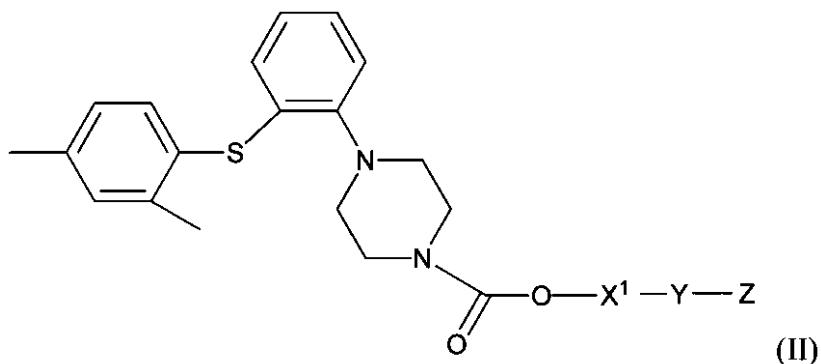
30

40

【請求項 4】

式(1)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、若しくは薬学的に許容され得る塩。

【化3】

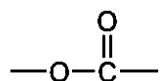


式中、

X^1 は、結合又は $-(CH_2)_n-$ であり；

Y は、結合又は

【化4】



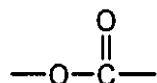
20

であり；

Y が結合であるとき、Z は C_{2-10} アルキル、 C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{5-10} ヘテロシクリルであり、ここで、任意に C_{2-10} アルキル、 C_{5-10} ヘテロアリール及び C_{5-10} ヘテロシクリルのそれぞれは、独立に、一つ又はそれ以上のRで置換されていてもよく；

Y が

【化5】



30

であるとき、

Z は C_{1-20} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{5-10} ヘテロシクリルであり、ここで、任意に C_{1-20} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{5-10} ヘテロアリール及び C_{5-10} ヘテロシクリルのそれぞれは、独立に、一つ又はそれ以上のRで置換されていてもよく；

n は 1、2、3、4 又は 5 であり；

各 R は、独立に、F、Cl、Br、I、アミノ、ヒドロキシ又は C_{1-6} アルキルであり；

ただし、 X^1 が結合であり、Y が結合であるとき、Z は tert - ブチルではない。

40

【請求項5】

Y が結合であるとき、Z はエチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、sec - ブチル、n - ペンチル、2 - ペンチル、3 - ペンチル、 C_{5-8} ヘテロアリール、 C_{5-8} ヘテロシクリルであり、ここで、任意にエチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、sec - ブチル、n - ペンチル、2 - ペンチル、3 - ペンチル、 C_{5-8} ヘテロアリール及び C_{5-8} ヘテロシクリルのそれぞれは、独立に、一つ又はそれ以上のR基で置換されていてもよく；

n は 1、2 又は 3 であり；

各 R は、独立に、F、Cl、Br、I、アミノ、ヒドロキシ又は C_{1-3} アルキルである請求項4に記載の化合物。

50

【請求項 6】

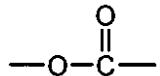
Yが結合であるとき、ZはC₂～5直鎖アルキル、C₅～7ヘテロアリール、C₅～7ヘテロシクリルであり、ここで、任意にC₂～5直鎖アルキル、C₅～7ヘテロアリール及びC₅～7ヘテロシクリルのそれぞれは、独立に、一つ又はそれ以上のRで置換されていてもよく；

nは1、2又は3であり；

各Rは、独立に、F、Cl、Br、I、アミノ、ヒドロキシ又はC₁～3アルキルである請求項4に記載の化合物。

【請求項 7】

Yが

【化6】

であるとき、ZはC₁～20アルキル、フェニル、C₆～8アリール、C₅～8ヘテロアリール、C₅～8ヘテロシクリルであり、ここで、任意にC₁～20アルキル、フェニル、C₆～8アリール、C₅～8ヘテロアリール及びC₅～8ヘテロシクリルのそれぞれは、独立に、一つ又はそれ以上のRで置換されていてもよく；

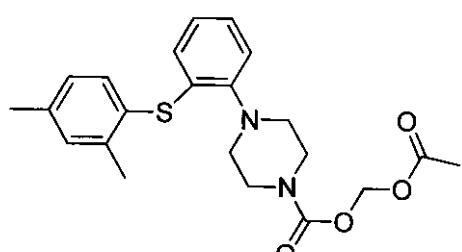
nは1、2又は3であり；

各Rは、独立に、F、Cl、Br、I、アミノ、ヒドロキシ又はC₁～3アルキルである請求項4に記載の化合物。

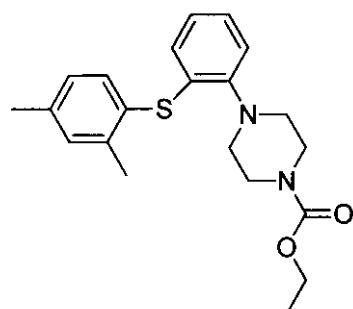
【請求項 8】

以下の構造のうちの一つを有する請求項4に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、若しくは薬学的に許容され得る塩。

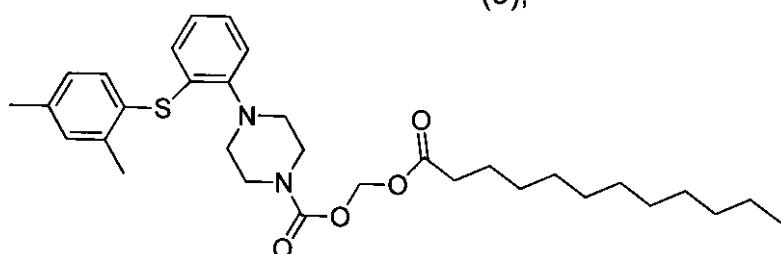
【化 7 - 1】



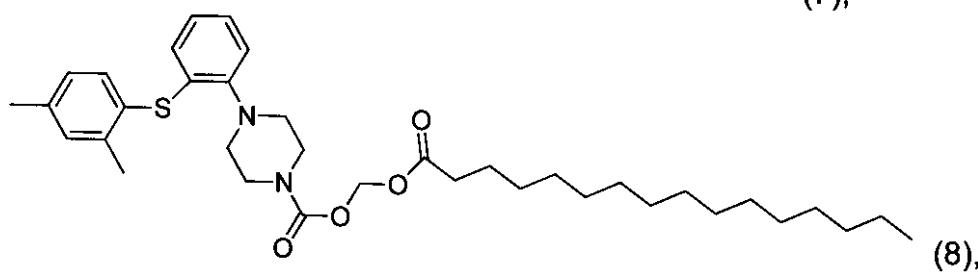
(5),



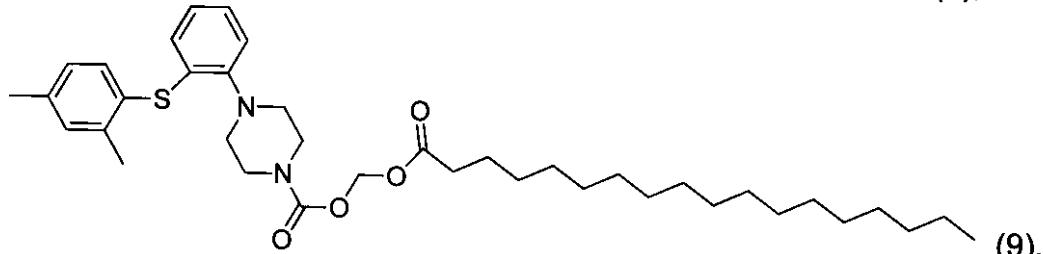
(6),



(7),



(8),



(9),

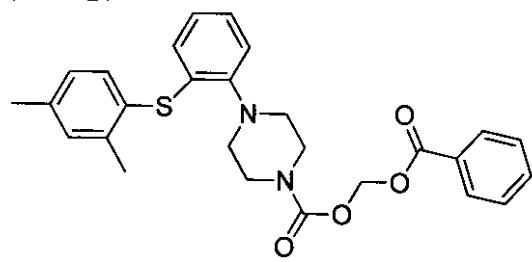
(つづく)

10

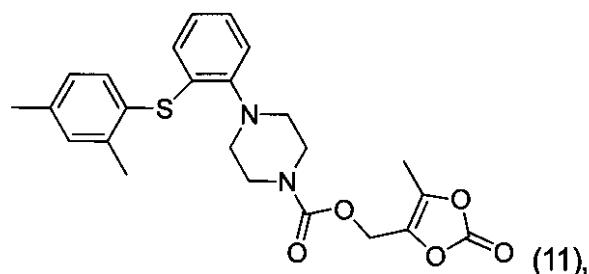
20

30

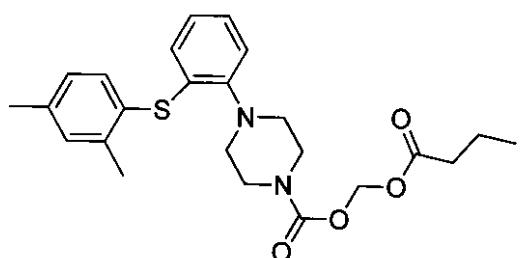
【化 7 - 2】
(つづき)



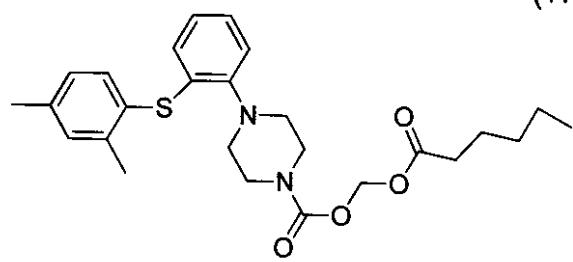
(10),



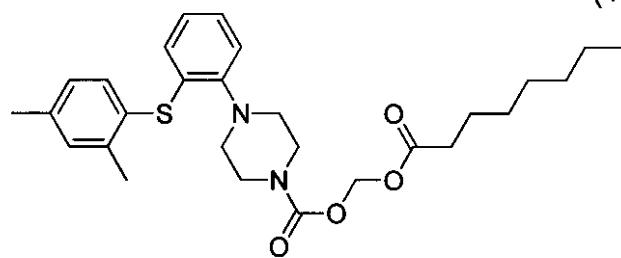
(11),



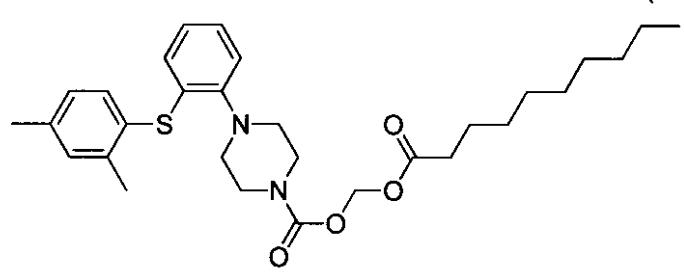
(12),



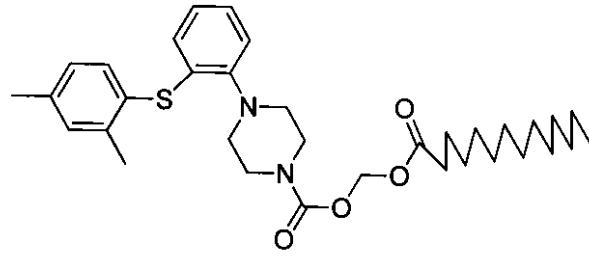
(13),



(14),



(15),



(16)

10

20

30

40

【請求項 9】

(1) 式 (a) の化合物と式 (b) の化合物とを接触させて式 (c) の化合物を得ること；

(2) 式 (c) の化合物と式 (d) の化合物とを接触させて式 (III) の化合物を得ること；

を含む、請求項 4 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物を調製する方法。

50

式中、

X^1 は、結合又は $-(CH_2)_n-$ であり；

各 R^1 は、独立に、F、Cl、Br 又は I であり；

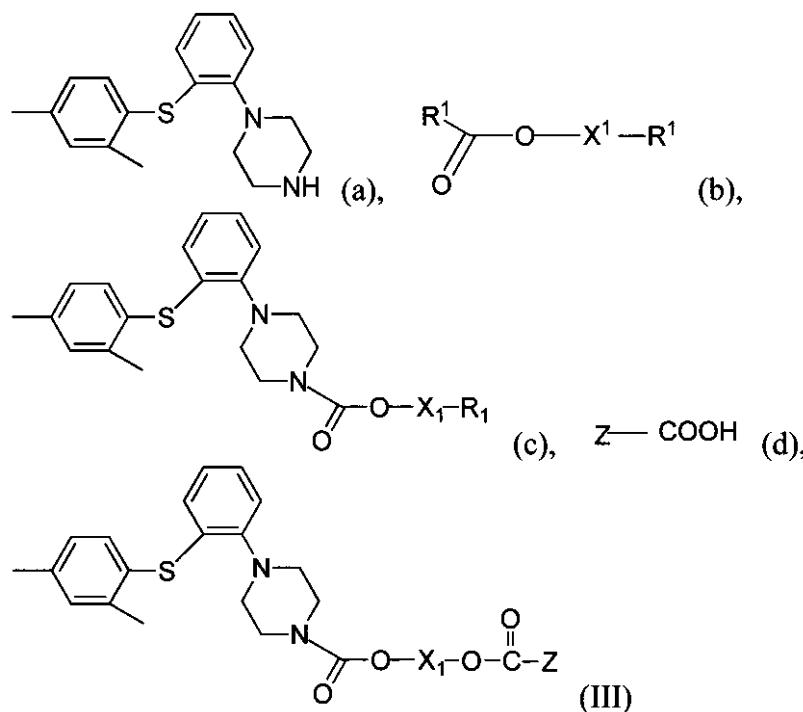
Z は、 C_{1-20} アルキル、 C_{6-10} ヘテロアリール、 C_{5-10} アリール、 C_{5-10} ヘテロシクリルであり、ここで、任意に C_{1-20} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{5-10} ヘテロアリール及び C_{5-10} ヘテロシクリルのそれぞれは、独立に、一つ又はそれ以上の R で置換されていてもよく；

n は 1、2、3、4 又は 5 であり；

各 R は独立に F、Cl、Br、I、アミノ、ヒドロキシ又は C_{1-6} アルキルである。

【化 8】

10



20

【請求項 10】

30

Z は、 C_{1-20} アルキル、フェニル、 C_{6-8} アリール、 C_{5-8} ヘテロアリール、 C_{5-8} ヘテロシクリルであり、ここで、任意に C_{1-20} アルキル、フェニル、 C_{6-8} アリール、 C_{5-8} ヘテロアリール及び C_{5-8} ヘテロシクリルのそれぞれは、独立に、一つ又はそれ以上の R で置換されていてもよく；

n は 1，2 又は 3 であり；

各 R は、独立に、F、Cl、Br、I、アミノ、ヒドロキシ又は C_{1-3} アルキルである請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

40

請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物、請求項 4～8 のいずれか 1 項に記載の化合物、又は請求項 9 若しくは 10 に記載の方法によって調製された化合物を含む医薬組成物。

【請求項 12】

薬学的に許容され得る担体、賦形剤、希釈剤、アジュバント又はビヒクルのうちの少なくとも一つをさらに含む請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

追加の治療剤をさらに含み、前記追加の治療剤は抑うつ障害を治療するために用いられる請求項 11 又は 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

医薬品の製造における、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物、請求項 4～8 のいずれか 1 項に記載の化合物、請求項 9 若しくは 10 に記載の方法によって調製された化

50

合物、又は請求項 11～13 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の使用であって、前記医薬品は罹患体の抑うつ障害を治療するために用いられる該使用。

【請求項 15】

罹患体の抑うつ障害の治療における、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物、請求項 4～8 のいずれか 1 項に記載の化合物、請求項 9 若しくは 10 に記載の方法によって調製された化合物、又は請求項 11～13 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 16】

請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物、請求項 4～8 のいずれか 1 項に記載の化合物、請求項 9 若しくは 10 に記載の方法によって調製された化合物、又は請求項 11～13 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物を罹患体に投与することを含む罹患体の抑うつ障害を治療する方法。10

【請求項 17】

抑うつ障害を有する罹患体に追加の治療剤を投与することをさらに含み、前記追加の治療剤は抑うつ障害を治療するために用いられる請求項 16 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の概要】

【0001】

優先権の情報

本出願は、2016年6月16日に中華人民共和国国家知識産権局に提出された出願番号が201610446737.5である中国特許出願の優先権及び利益を主張し、その全体の内容は参照により本明細書に取り込まれる。20

【0002】

技術領域

本発明は医薬の分野に関し、特に、本発明は化合物、その調製方法及び用途に関し、より特に、本発明は式(I)及び式(II)によって表される化合物、その調製方法、その医薬組成物及び用途に関する。

【0003】

背景技術

大うつ病性障害(MDD)は、一般的な精神疾患であり、気分の落ち込み、興味の減少、悲観主義、思考力の減退、イニシアチブの欠如、自己非難、粗食、睡眠不足、様々な疾患に悩むこと、及び身体に不快感を多く感じることによって主に特徴づけられ、深刻な大うつ病性障害のある罹患体は、自殺念慮や行動をするかもしれない。30

【0004】

ボルチオキセチン臭化水素酸塩(Lu AA21004, ボルチオキセチン臭化水素酸塩)は、ルンドベック及び日本の武田薬品工業株式会社によって開発された新種の化学抗うつ剤であり、成人の大うつ病性障害の治療のために2013年9月30日に食品医薬局(FDA)によって承認された。ボルチオキセチンの添付資料は、薬は1日1回服用する必要があることを示す。

【0005】

しかしながら、大うつ病性障害の治療のための現在の薬剤ボルチオキセチンは、なお改善されるべきである。40

【0006】

発明の内容

本発明は、関連技術における技術的課題の少なくとも一つをある程度解決することを目的とする。

【0007】

ジアリールチオエーテルピペラジン化合物のバッチは、本発明において原料物質として 1-(2-((2,4-ジメチルフェニル)チオ)フェニル)ピペラジンを用いることによって調製され、これらの化合物が薬理学的実験により動物において良好な持続放出効果を有すること、及び 1 用量の持続放出効果が 1 週間から数週間にわたって維持され得ること

10

20

30

40

50

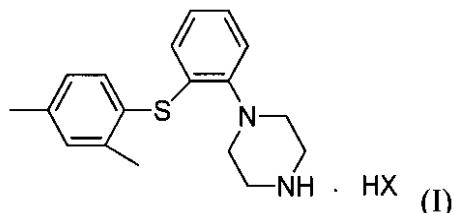
とが予期せず見出された。それが診療所で使用できれば、この薬剤を服用する頻度を大幅に減らし、罹患体にこの薬をより便利に服用させることが可能である。

【0008】

一つの側面において、本明細書には、式(I)の化合物が提供される。

【0009】

【化1】



式中、HXは、C₁₀-C₂₀脂肪酸又はパモ酸である。式(I)の化合物は、大うつ病性障害の治療のために使用することができ、良好な薬物動態特性及び遅溶解性を有し、そのため式(I)の化合物は、体内で徐々に放出され、効力を發揮する。すなわち、式(I)の化合物は、体内で比較的長期間、薬理学的に有効であり得、それにより投与回数を減少させ、投与をより便利にする。

【0010】

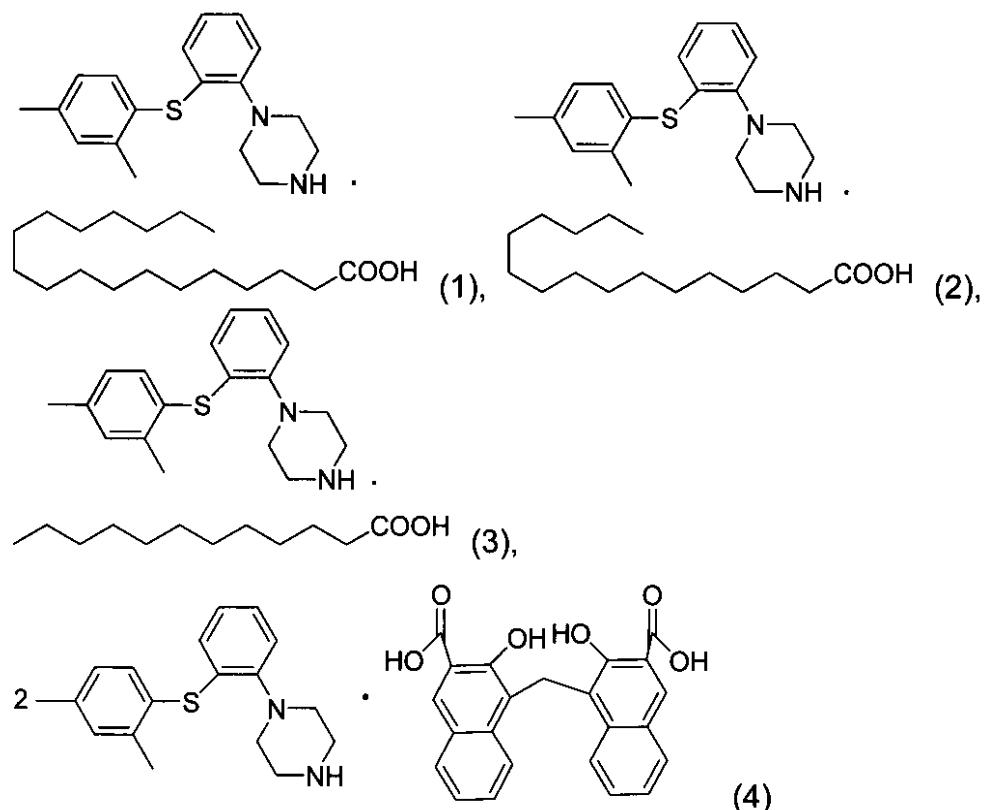
本発明のいくつかの実施形態によれば、HXはステアリン酸、パルミチン酸、ラウリン酸又はパモ酸である。

【0011】

本発明のいくつかの実施形態によれば、化合物は以下の構造のうちの少なくとも一つを有する。

【0012】

【化2】



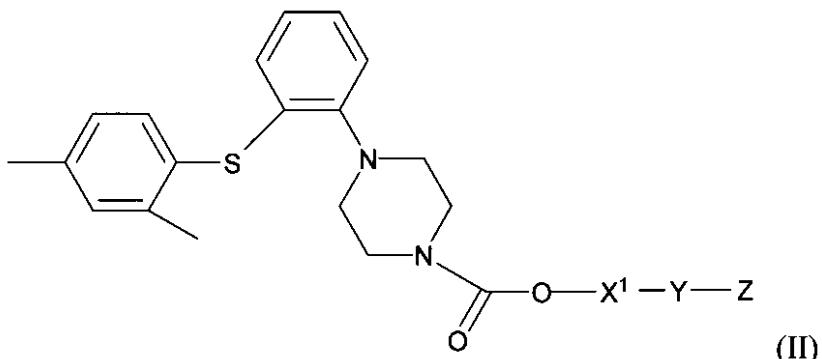
【0013】

50

別の側面において、本明細には、式(II)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、若しくは薬学的に許容され得る塩が提供される。

【0014】

【化3】



10

式中、

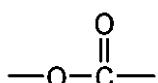
X^1 は、結合又は $-(\text{CH}_2)_n-$ であり；

Y は、結合又は

【0015】

【化4】

20



30

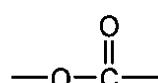
であり；

Y が結合であるとき、 Z は C_{2-10} アルキル、 C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{5-10} ヘテロシクリルであり、ここで、任意に C_{2-10} アルキル、 C_{5-10} ヘテロアリール及び C_{5-10} ヘテロシクリルのそれぞれは、独立に、一つ又はそれ以上の R で置換されていてもよく；

Y が

【0016】

【化5】



40

であるとき、

Z は C_{1-20} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{5-10} ヘテロシクリルであり、ここで、任意に C_{1-20} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{5-10} ヘテロアリール及び C_{5-10} ヘテロシクリルのそれぞれは、独立に、一つ又はそれ以上の R で置換されていてもよく；

n は 1、2、3、4 又は 5 であり；

各 R は、独立に、F、Cl、Br、I、アミノ、ヒドロキシ又は C_{1-6} アルキルであり；

ただし、 X_1 が結合であり、 Y が結合であるとき、 Z は tert-ブチルではない。式(II)の化合物は、大うつ病性障害の治療のために使用することができ、良好な薬物動態特性及び遅溶解性を有し、そのため式(II)の化合物は、体内で徐々に放出され、効力を発揮する。すなわち、式(II)の化合物は、体内で比較的長期間、薬理学的に有効であり得、それにより投与回数を減少させ、投与をより便利にする。

【0017】

50

本発明のいくつかの実施形態によれば、Yが結合であるとき、ZはC₂-C₁₀アルキル、C₅-C₁₀ヘテロアリール、C₅-C₁₀ヘテロシクリルであり、Zはtert-ブチルではなく、ここで、任意にC₂-C₁₀アルキル、C₅-C₁₀ヘテロアリール及びC₅-C₁₀ヘテロシクリルのそれぞれは、独立に、一つ又はそれ以上のRで置換されていてもよい。

【0018】

本発明のいくつかの実施形態によれば、Yが結合であるとき、Zはエチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、C₅-C₈ヘテロアリール、C₅-C₈ヘテロシクリルであり、ここで、任意にエチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、C₅-C₈ヘテロアリール及びC₅-C₈ヘテロシクリルのそれぞれは、独立に、一つ又はそれ以上のR基で置換されていてもよく；nは0、1、2、又は3であり；各Rは、独立に、F、Cl、Br、I、アミノ、ヒドロキシ又はC₁-C₃アルキルである。

10

【0019】

本発明のいくつかの実施形態によれば、Yが結合であるとき、ZはC₂-C₅直鎖アルキル、C₅-C₇ヘテロアリール、C₅-C₇ヘテロシクリルであり、ここで、任意にC₂-C₅直鎖アルキル、C₅-C₇ヘテロアリール及びC₅-C₇ヘテロシクリルのそれぞれは、独立に、一つ又はそれ以上のRで置換されていてもよく；nは1、2、又は3であり；各Rは、独立に、F、Cl、Br、I、アミノ、ヒドロキシ又はC₁-C₃アルキルである。

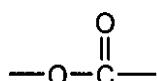
20

【0020】

本発明のいくつかの実施形態によれば、Yが

【0021】

【化6】



であるとき、

ZはC₁-C₂₀アルキル、フェニル、C₆-C₈アリール、C₅-C₈ヘテロアリール、C₅-C₈ヘテロシクリルであり、ここで、任意にC₁-C₂₀アルキル、フェニル、C₆-C₈アリール、C₅-C₈ヘテロアリール及びC₅-C₈ヘテロシクリルのそれぞれは、独立に、一つ又はそれ以上のRで置換されていてもよく；nは0、1、2、又は3であり；各Rは独立にF、Cl、Br、I、アミノ、ヒドロキシ又はC₁-C₃アルキルである。

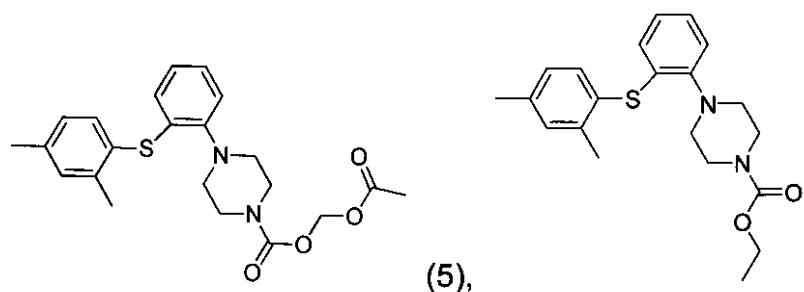
30

【0022】

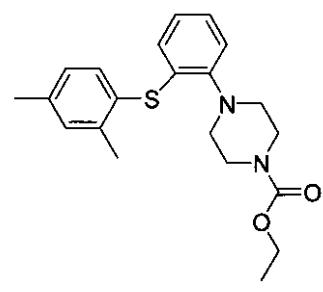
本発明のいくつかの実施形態によれば、本明細書に開示されている化合物は、以下の構造のうちの少なくとも一つを有するか、又はその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、若しくは薬学的に許容され得る塩である。

【0023】

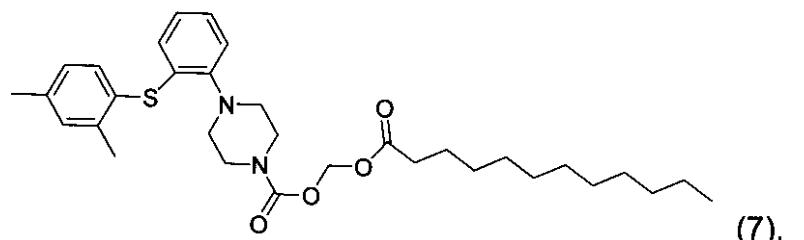
【化7-1】



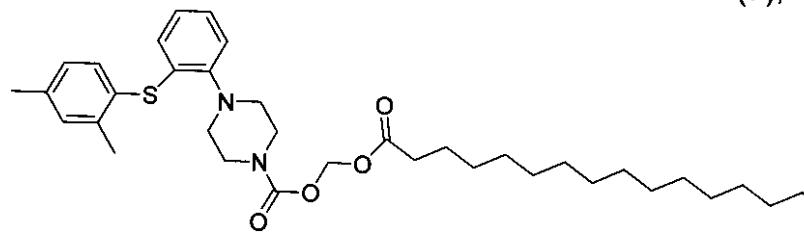
(5),



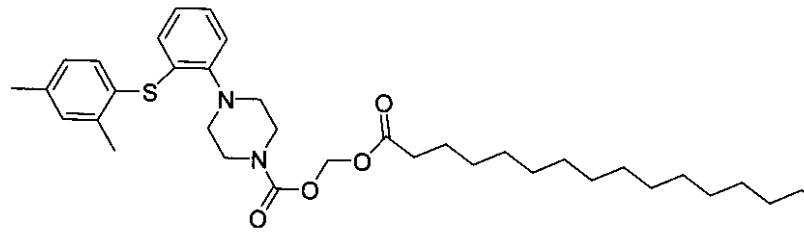
(6),



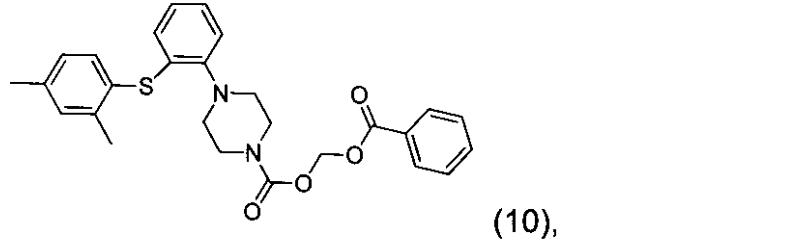
(7),



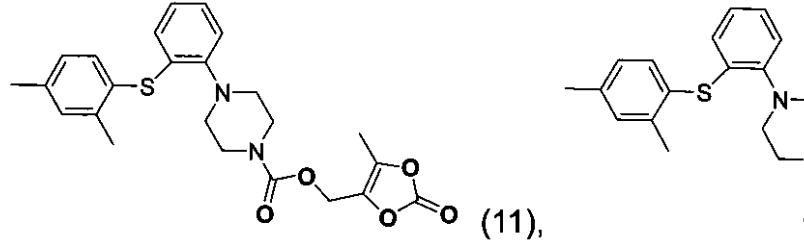
(8),



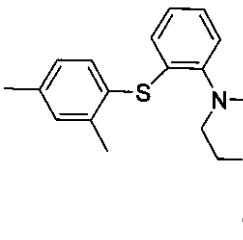
(9),



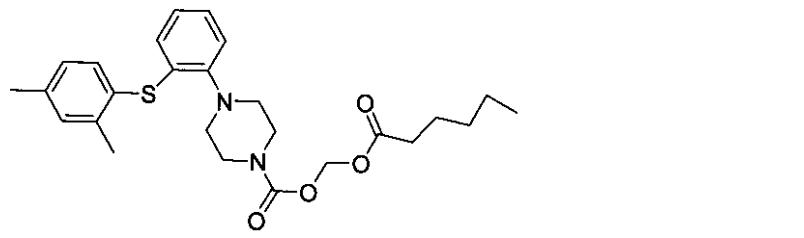
(10),



(11),



(12),

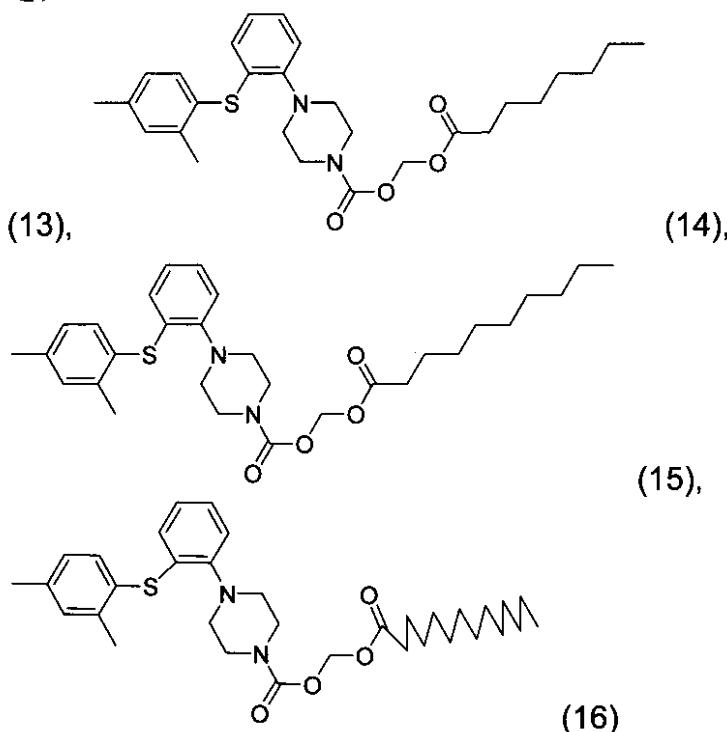


(つづく)

【0024】

【化7-2】

(つづき)



10

20

30

40

【0025】

別の側面において、本明細書には、本明細書に開示されている化合物を調製する方法が提供され、該方法は、

(1) 式(a)の化合物と式(b)の化合物とを接触させて式(c)の化合物を得ること；

(2) 式(c)の化合物と式(d)の化合物とを接触させて式(III)の化合物を得ること、

を含み、

式中、

X¹は、結合又は-(CH₂)_n-であり；

各R¹は独立にF、C1、Br又はIであり；

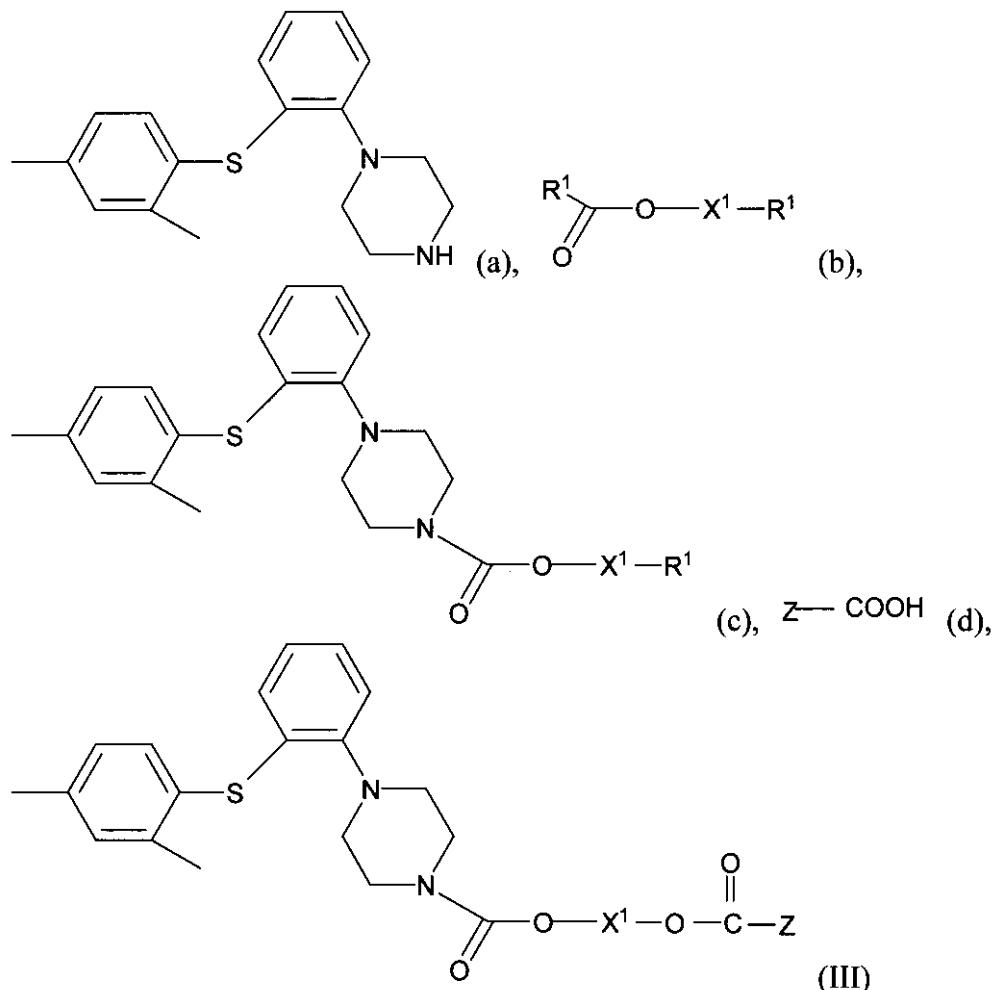
Zは、C₁₋₂₀アルキル、C₆₋₁₀アリール、C₅₋₁₀ヘテロアリール、C₅₋₁₀ヘテロシクリルであり、ここで、任意にC₁₋₂₀アルキル、C₆₋₁₀アリール、C₅₋₁₀ヘテロアリール及びC₅₋₁₀ヘテロシクリルのそれぞれは、独立に、一つ又はそれ以上のRで置換されていてもよく；

nは1、2、3、4又は5であり；

各Rは独立にF、C1、Br、I、アミノ、ヒドロキシ又はC₁₋₆アルキルである。

【0026】

【化8】



10

20

30

40

【0027】

本発明のいくつかの実施形態によれば、Zは、C₁ - C₂₀アルキル、フェニル、C₆ - 8アリール、C₅ - 8ヘテロアリール、C₅ - 8ヘテロシクリルであり、ここで、任意にC₁ - C₂₀アルキル、フェニル、C₆ - 8アリール、C₅ - 8ヘテロアリール及びC₅ - 8ヘテロシクリルのそれぞれは、独立に、一つ又はそれ以上のRで置換されていてもよく；nは0、1、2又は3であり；各Rは、独立に、F、Cl、Br、I、アミノ、ヒドロキシ又はC₁ - 3アルキルである。

【0028】

別の側面において、本明細書には、上述の方法によって調製された式(I)、(II)の化合物、又は式(III)の化合物を含む医薬組成物が提供される。

【0029】

本発明のいくつかの実施形態によれば、医薬組成物は、薬学的に許容され得る担体、賦形剤、希釈剤、アジュバント又はビヒクルのうちの少なくとも一つをさらに含む。

【0030】

本発明のいくつかの実施形態によれば、医薬組成物は追加の治療剤をさらに含み、追加の治療剤は抑うつ障害を治療するために用いられる。

【0031】

別の側面において、本明細書には、医薬品の製造における、式(I)の化合物、式(II)の化合物、上述の方法によって調製された式(III)の化合物、又は上述の医薬組成物の使用が提供され、その医薬品は罹患体の抑うつ障害を治療するために用いられる。

【0032】

別の側面において、本明細書には、罹患体の抑うつ障害を治療するために用いられる式(I)の化合物、式(II)の化合物、上述の方法によって調製された式(III)の化合物、

50

又は上述の医薬組成物が提供される。

【0033】

別の側面において、本明細書には、罹患体の抑うつ障害を治療する方法が提供される。本発明のいくつかの実施形態によれば、その方法は、罹患体に式(I)の化合物、式(II)の化合物、上述の方法によって調製された式(III)の化合物、又は上述の医薬組成物を投与することを含む。

【0034】

本発明のいくつかの実施形態によれば、前記方法は、追加の治療剤を罹患体に投与することをさらに含み、追加の治療剤は抑うつ障害を治療するために用いられる。

【0035】

定義及び一般用語 10

用語「任意の」又は「任意に」は、後に記載される事象又は状況が起こり得るが起こる必要はないこと、及び該記載は、事象又は状況が起こる場合と事象又は状況が起こらない場合とを含むことをいう。

【0036】

一般的に、用語「置換」は、所与の構造中の一つ又はそれ以上の水素基の、特定の置換基の基による置き換えをいう。特に明記しない限り、任意に置換された基は、当該基の各置換可能な位置で置換基を有し得る。所与の構造中の複数の位置が、特定の群から選択される複数の置換基で置換され得る場合、その置換基は各位置で同一でも異なってもよい。

【0037】

用語「含む」は開放表現であり、本明細書に開示されている内容を含むが、他の内容を排除するものではないということを意味する。

【0038】

本明細書の様々な箇所で、本明細書に開示されている化合物の置換基は、群又は範囲で開示されている。本発明はそのような群及び範囲の構成要素のありとあらゆる個々のサブコンビネーションを含むことを特に意図している。例えば、用語「C₁ - C₆アルキル」は、メチル、エチル、C₃アルキル、C₄アルキル、C₅アルキル、及びC₆アルキルを個々に開示することを特に意図している。

【0039】

用語「アルキル」又は「アルキル基」は、1~20個の炭素原子の飽和直鎖又は分岐鎖の一価の炭化水素基をいう。特に明記しない限り、アルキル基は1~20個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、アルキル基は1~10個の炭素原子を含む。他の実施形態において、アルキル基は1~8個の炭素原子を含む。他の実施形態において、アルキル基は1~6個の炭素原子を含む。さらに他の実施形態において、アルキル基は1~4個の炭素原子を含み、さらに他の実施形態において、アルキル基は1~3個の炭素原子を含む。アルキル基は、任意に、本明細書に開示されている一つ又はそれ以上の置換基で置換される。

【0040】

アルキル基のいくつかの非限定的な例は、メチル(Me, -CH₃)、エチル(Et, -CH₂CH₃)、n-プロピル(n-Pr, -CH₂CH₂CH₃)、イソプロピル(i-Pr, -CH(CH₃)₂)、n-ブチル(n-Bu, -CH₂CH₂CH₂CH₃)、イソブチル(i-Bu, -CH₂CH(CH₃)₂)、sec-ブチル(sec-Bu, -CH(CH₃)CH₂CH₃)、tert-ブチル(t-Bu, -C(CH₃)₃)、n-ペンチル(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-ペンチル(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-ペンチル(-CH(CH₂CH₃)₂)、2-メチル-2-ブチル(-C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3-メチル-2-ブチル(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂)、3-メチル-1-ブチル(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂)、2-メチル-1-ブチル(-CH₂C(H₃)₂CH₂CH₃)、n-ヘキシリル(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-ヘキシリル(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-ヘキシリル(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃))、2-メチル-2-ペンチル(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、3-メチル-2-ペンチル(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃)、4-メチル-2-ペンチル(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂)、3-メチル-3-ペンチル(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂)、2-メチル-3-ペンチル(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂)、2,3-ジメチル-2-ブチル 40

50

ル (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂) 、 3 , 3 - ジメチル - 2 - ブチル (-CH(CH₃)C(CH₃)₃) 、 n - ヘプチル、 n - オクチル等を含むが、それらに限定されるものではない。

【 0 0 4 1 】

用語「ヘテロ原子」は、一つ又はそれ以上の酸素 (O) 、硫黄 (S) 、窒素 (N) 、リン (P) 又はケイ素 (Si) をいい、窒素 (N) 、硫黄 (S) 、若しくはリン (P) の任意の酸化形態；第一級アミン、第二級アミン、第三級アミン及び第四吸アンモニウム塩；或いは複素環上の置換可能な窒素、例えば N (例えば、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピロリルにおける N) 、 NH (例えば、ピロリジニルにおける NH) 又は NR (例えば、N 置換のピロリジニルにおける NR) を含む。

【 0 0 4 2 】

本明細書において互換的に使用される用語「複素環の」、「ヘテロシクリル」、又は「複素環」は、3 ~ 14 個の環原子を含む一価又は多価の単環式、二環式又は三環式環系をいい、その一つ又はそれ以上の環原子はヘテロ原子から選択され、ヘテロ原子は本明細書で定義されたとおりであり、そしてそれは完全に飽和しているか一つ又はそれ以上の不飽和単位を含むが、芳香環はヘテロシクリル基中に存在できない。一つの実施形態において、「複素環」、「ヘテロシクリル」又は「複素環の」基は、3 ~ 8 員の单環 (2 ~ 6 個の炭素原子及び N 、 O 、 P 及び S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子、ここで S 又は P は、任意に、一つ又はそれ以上の酸素原子で置換されて、 SO 、 SO₂ 、 PO 又は PO₂ のような基を得てもよく、かかる環が 3 員環である場合、環員は 1 個のみのヘテロ原子を含む) 、又は 7 ~ 12 員の二環 (4 ~ 9 個の炭素原子及び N 、 O 、 P 及び S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子であり、ここでその S 又は P は、任意に、一つ又はそれ以上の酸素原子で置換されて、 SO 、 SO₂ 、 PO 又は PO₂ 等のような基を得てもよい) である。ヘテロシクリル基は、任意に、本明細書に記載されている一つ又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい。

10

20

30

40

【 0 0 4 3 】

ヘテロシクリル基は、炭素基又はヘテロ原子基であってもよく、そのうちの -CH₂- 基は、任意に、 -C(=O)- 基によって置き換えられてもよい。環の硫黄原子は、任意に、酸化されて S - オキシドを形成し得、環の窒素原子は、任意に、酸化されて N - オキシドを形成し得る。ヘテロシクリル基のいくつかの非限定的な例は、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、2 - ピロリニル、3 - ピロリニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロチエニル、1 , 3 - ジオキソラニル、ジチオラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、2 H - ピラニル、4 H - ピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ビペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジチアニル、チオキサニル、ホモピペラジニル、ホモビペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 5 - イル等を含む。 -CH₂- 基が -C(=O)- 基で置き換えられているヘテロシクリルのいくつかの非限定的な例は、2 - オキソピロリジニル、オキソ - 1 , 3 - チアゾリジニル、2 - ピペリジノニル、3 , 5 - ジオキソビペリジニル、ビリミジンジオニル等を含む。環の硫黄原子が酸化されているヘテロシクリルのいくつかの非限定的な例は、スルホラニル及び 1 , 1 - ジオキソ - チオモルホリニル等である。ヘテロシクリル基は、任意に、本明細書に記載されている一つ又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい。

40

【 0 0 4 4 】

用語「アリール」は、合計 6 ~ 14 員環、又は 6 ~ 10 員環、又は 6 員環を有する单環式、二環式又は三環式炭素環系をいい、その系中の少なくとも 1 つの環は芳香族である。アリール基は、一般に、アリール基の芳香環を介して親分子に結合している必要はない。用語「アリール」は、用語「アリール環」又は「芳香環」と互換的に使用され得る。アリール基の例は、フェニル、ナフチル及びアントラセン等を含み得る。アリール基は、任意に、本明細書に開示されている一つ又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい。

50

【0045】

用語「ヘテロアリール」は、合計5～14員環、又は5～10員環、又は5～6員環を有する単環式、二環式又は三環式環系をいい、その系中の少なくとも1つの環は芳香族であり、その系中の少なくとも1つの環は一つ又はそれ以上のヘテロ原子を含む。ヘテロアリール基は、一般に、アリール基の芳香環を介して親分子に結合している必要はない。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール環」、「芳香族複素環式」又は用語「ヘテロ芳香族化合物」と互換的に用いることができる。ヘテロアリール基は、任意に、本明細書に開示されている一つ又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい。一つの実施形態において、ヘテロアリール基は、独立に、O、S及びNから選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む5～10員のヘテロアリールである；別の実施形態において、ヘテロアリール基は、独立に、O、S及びNから選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む5～6員のヘテロアリールである。

【0046】

ヘテロアリール基のいくつかの非限定的な例は、2-フラニル、3-フラニル、N-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、N-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル）2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、テトラゾリル（例えば、5-テトラゾリル）、トリアゾリル（例えば、2-トリアゾリル及び5-トリアゾリル）、2-チエニル、3-チエニル、ピラゾリル（例えば、2-ピラゾリル）、イソチアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、ピラジニル、1,3,5-トリアジニル等、及び以下の二環：ベンズイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、インドリル（例えば、2-インドリル）、ブリニル、キノリニル（例えば、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル）、及びイソキノリニル（例えば、1-イソキノリニル、3-イソキノリニル又は4-イソキノリニル）、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジル、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジニル、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジニル、又は[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジル等を含むが、これらに限定されない。

【0047】

用語「立体異性体」は、同一の化学組成を有するが、空間における原子又は基の配置に関しては異なる化合物をいう。立体異性体は、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、配座異性体（回転異性体）、幾何（シス／トランス）異性体、アトロブ異性体等を含む。

【0048】

用語「互変異性体」又は「互変異性形態」は、異なるエネルギーの構造異性体をいい、低いエネルギー・バリヤーを介して相互転換可能なものである。互変異性が可能である場合（例えば、溶液中）、互変異性体の化学平衡に到達し得る。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロピー互変異性体としても知られる）は、ケト-エノール及びイミン-エナミン異性化等の、プロトンの移動を介した相互変換を含む。原子価互変異性体は、いくつかの結合電子の再編成による相互変換を含む。ケト-エノール互変異性の具体例は、ペンタン-2,4-ジオン及び4-ヒドロキシペンタ-3-エン-2-オンの互変異性体の相互変換である。互変異性の別の例は、フェノール-ケト互変異性である。フェノール-ケト互変異性の具体例は、ピリジン-4-オール及びピリジン-4(1H)-オンの互変異性体の相互変換である。特に明記しない限り、本明細書に開示されている化合物の全ての互変異性形態は、本発明の範囲内にある。

【0049】

「溶媒和物」は、一種以上の溶媒分子と本明細書に開示されている化合物との会合体又

は複合体をいう。溶媒和物を形成する溶媒のいくつかの非限定的な例は、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、酢酸、エタノールアミン、又はそれらの混合物を含む。用語「水和物」は、溶媒分子が水である複合体をいう。

【0050】

「薬学的に許容され得る塩」は、本明細書に開示されている化合物の有機又は無機塩をいう。薬学的に許容され得る塩は、当該技術分野において周知である。例えば、S.M. Berger et al., describe pharmaceutically acceptable salts in detail in J. Pharmacol Sci., 1977, 66, 1-19、これは参照により本明細書に組込まれる。酸により形成される、薬学的に許容され得る非毒性の塩のいくつかの非限定的な例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸等の無機酸と、又は酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸及びマロン酸等の有機酸と、あるいはイオン交換等の技術分野で使用される他の方法を使用することによって形成されるアミノ基の塩を含む。他の薬学的に許容され得る塩は、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、カンファン酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘブタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リノゴ酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、バモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオニン酸塩、ステアリン酸塩、チオシアノ酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草塩等を含む。適切な塩基から誘導される塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム及び N^+ 及び(C_{1-4} アルキル)₄塩を含む。この発明は、また、本明細書に開示されている化合物のいずれもの塩基性窒素含有基の四級化を想定している。水又は油溶性又は分散性生成物は、そのような四級化により得ることができる。アルカリ又はアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等を含む。さらに、薬学的に許容され得る塩は、適切な場合、非毒性アンモニウム、四級アンモニウム、及びハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、 C_{1-8} スルホン酸塩又はアリールスルホン酸塩等の対イオンを用いて形成されるアミンカチオンを含む。
10
20
30
30

【図面の簡単な説明】

【0051】

【図1】図1は、ラットにおける例Bによる本発明の化合物の平均薬物・時間曲線である。

【0052】

好みしい実施形態の説明

本発明の実施形態を以下に詳細に説明し、実施形態の例示的な実施形態を添付の図面に示し、各図を通して同一又は類似の参照符号は、同一若しくは類似の要素又は機能的に類似若しくは同一の要素をいう。図面を参照して以下に説明される実施形態は、本発明を例示することを意図しており、本発明を限定するものとして解釈されるべきではない。

【0053】

下記の実施例において、特に明記しない限り、全ての温度はセルシウス度(°)で示される。試薬は、Aldrich Chemical Company、Arco Chemical Company及びAlfa Chemical Company等の商業用サプライヤーから購入し、特に明記しない限り、さらに精製することなく使用した。一般的な溶剤は、Shantou XiLong Chemical Factory, Guangdong Guanghua Reagent Chemical Factory Co. Ltd., Guangzhou Reagent Chemical Factory, Tianjin YuYu Fine Chemical Ltd., Tianjin Fuchen Chemical Reagent Factory, Wuhan XinHuayuan Technology Development Co., Ltd., Qingdao Tenglong Reagent Chemical Ltd., 及びQingdao Ocean Chemical Factory等の商業用サプライヤーから購入した。

10

20

30

40

50

【0054】

無水T H F、1，4-ジオキサン、トルエン、及びエチルエーテルは、ナトリウムとともに溶剤を還流させることにより得た。無水ジクロロメタン及び無水クロロホルムは、ジクロロメタン及びクロロホルムを、独立に、水素化カルシウムを備える還流条件で乾燥されることにより得た。酢酸エチル、石油エーテル、n-ヘキサン、N,N-ジメチルアセトアミド及びN,N-ジメチルホルムアミドは、使用前に無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。

【0055】

カラムクロマトグラフィーは、シリカゲルカラムを用いて行なった。シリカゲル(300~400メッシュ)は、Qingdao Ocean Chemical Factoryから購入した。

10

【0056】

¹H NMRスペクトルは、Bruker 400 MHz又は600 MHzのNMR分光計で記録した。¹H NMRスペクトルは、溶媒としてCDCl₃、DMSO-d₆、CD₃OD又はアセトン-d₆(ppmで報告)、及び参照標準としてTMS(0 ppm)又はクロロホルム(7.26 ppm)を用いることによって得た。ピークの多重度を報告した場合、下記略語を用いた:s(singlet、一重線), d(doublet、二重線), t(triplet、三重線), m(multiplet、多重線), b r(broadened、ブロード), dd(doublet of doublets、二重の二重線), 及びd t(doublet of triplets、二重の三重線)。結合定数は、示したときは、ヘルツ(Hz)で報告した。

【0057】

低分解能質量分析(MS)データは、Agilent 6120四重極HPLC-M(カラムモデル:Zorbax SB-C18, 2.1 x 30 mm, 3.5ミクロン, 6分, 流量0.6 mL/分)で決定した。移動相:5%~95%(水中0.1%ギ酸)中(C H₃ C N中0.1%ギ酸)、エレクトロスプレ-イオン化(ESI)を用いた。HPLCクロマトグラムは、UV-VIS波長検出器を用いて210/254 nmで記録した。

20

【0058】

化合物の純度は、210nm及び254nmのUV検出を備えるAgilent 1260シリーズのpre-HPLC又はCalesep pump 250 pre-HPLC(カラムモデル: NOVASEP 50/80 mm DAC)によって評価した。

30

【0059】

以下の略語が、本明細書を通じて使用される。

WTXT ボルチオキセチン

mL ミリリットル

min 分間

g グラム

mg ミリグラム

ng ナノグラム

h 時間

DMF N,N-ジメチルホルムアミド

Et₃N トリエチルアミン

EA, EtOAc 酢酸エチル

40

CDCl₃ 重水素化クロロホルム

DMSO ジメチルスルホキシド

Cs₂CO₃ 炭酸セシウム

DMDO-OH 4-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-[1,3]ジオキソール-2-オ

40

ン

DCM ジクロロメタン

1N 1 mol/L

mL, ml ミリリットル

mmol, mM ミリモル

Tween-20 ツイン-20

50

Span-20 スパン - 2 0

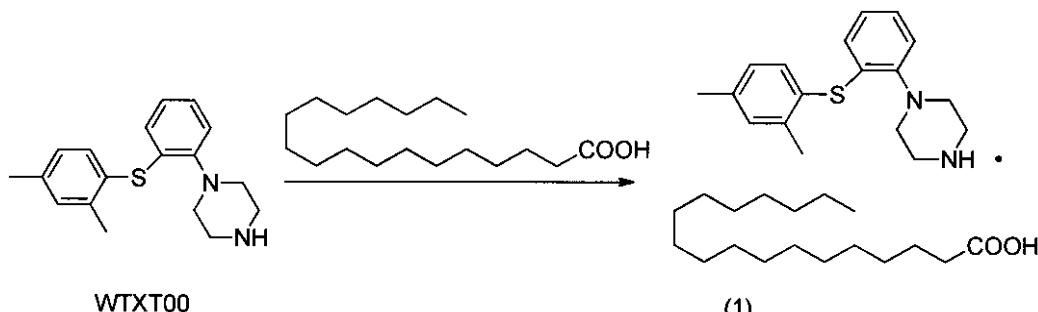
[0 0 6 0]

寒施例

実施例 1 1 - (2 - ((2 , 4 - ジメチルフェニル) チオ) フェニル) ピペラジンステアリン酸塩

〔 0 0 6 1 〕

【化 9】



[0 0 6 2]

合成操作：

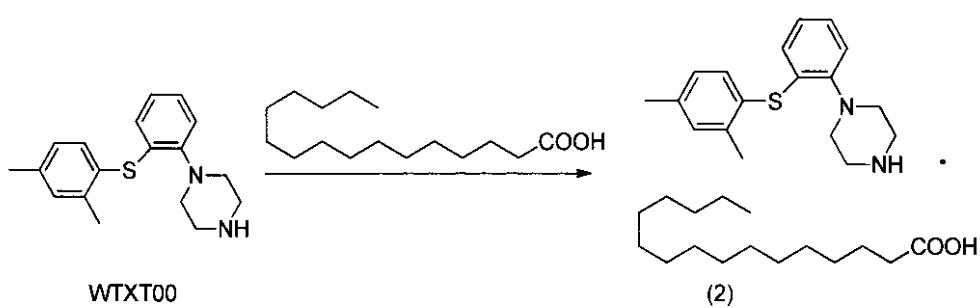
100mLの一つ口フラスコへ、WTXT00 (4.0g)、アセトン (80mL) 及びステアリン酸 (4.4g) を加えた。その混合物を50℃に加熱し、30分間攪拌した。混合物は透明であり、0℃に冷却し、固体が析出した。混合物をろ過し、ろ過ケーキを45℃で真空乾燥し、化合物 (1) (6.4g)を得た。純度: 99.95%。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 11.0 (br s, 1H), 6.96-7.02 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 6.67 (m, 2H), 6.40 (m, 2H), 3.47 (t, 4H), 2.78 (t, 4H), 2.35(s, 6H) 2.23 (m, 2H), 2.0 (br s, 1H), 1.56 (m, 2H) , 1.30-1.33 (m, 28H) , 0.96 (t, 3H).

実施例2 1-(2-((2,4-ジメチルフェニル)チオ)フェニル)ピペラジンパルミチン酸塩

[0 0 6 3]

【化 1 0 】



【 0 0 6 4 】

合成操作：

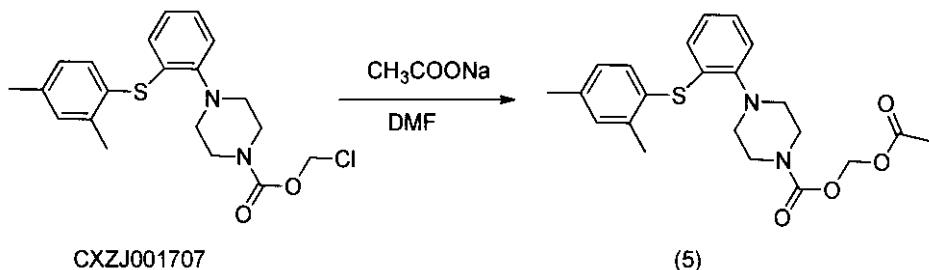
100mLの一つ口フラスコへ、WTXT00 (4.0g)、アセトン (80mL) 及びパルミチン酸 (3.8g) を加えた。その混合物を50℃に加熱し、30分間攪拌した。混合物は透明であり、0℃に冷却し、固体が析出した。混合物をろ過し、ろ過ケーキを真空乾燥して化合物(2) (5.4g)を得た。純度：99.98%。

¹HNMR (600 MHz, CDCl₃): 11.0 (br s, 1H), 6.96-7.02 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 6.67 (m, 2H), 6.40 (m, 2H), 3.47 (t, 4H), 2.78 (t, 4H), 2.35(s, 6H) 2.23 (m, 2H), 2.0 (br s, 1H), 1.56 (m, 2H), 1.30-1.33 (m, 24H), 0.96 (t, 3H).

実施例 3 1 - (2 - ((2 , 4 - デミチルフェニル) チオ) フェニル) ピペラジニル - カルボン酸アセトキシメチル

【 0 0 6 5 】

【化 1 1】



【 0 0 6 6 】

10

合成操作：

50mlの反応フラスコへ、CXZJ001707 (2.0g)、酢酸ナトリウム (1.26g) 及びDMF (20ml) を加えた。その混合物を90℃で15時間攪拌し、反応をTLCによりモニターした。反応が完了したとき、混合物をトルエンで抽出し、水で洗浄し、濃縮した。残渣を0℃、n-ヘプタン (30ml) 中で結晶化させ、混合物をろ過した。ろ過ケーキを50℃で10時間、真空乾燥して目的化合物 (5) (1.2g)を得、HPLCによって検出された純度は97.92%であった。

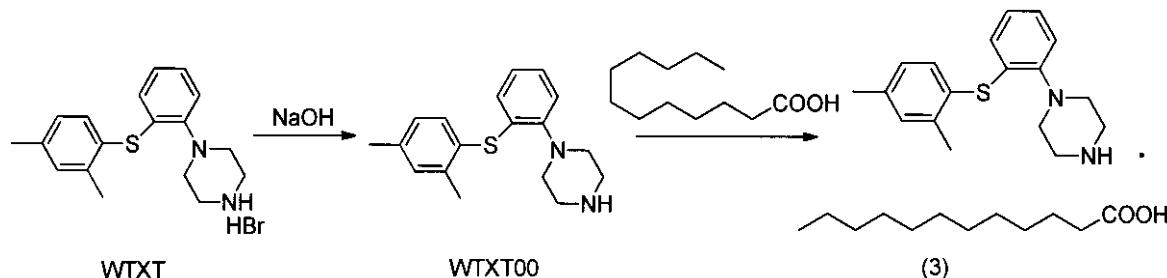
LC-MS: M+H: 415;

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 7.02 (m, 2H), 6.87 (s, 2H), 6.82 (m, 1H), 6.67 (m, 2H), 6.40 (m, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.19 (m, 4H), 2.35 (s, 6H), 2.01 (s, 3H).

実施例 4 1 - (2 - ((2 , 4 - ジメチルフェニル) チオ) フェニル) ピペラジンラウリン酸塩

【 0 0 6 7 】

【化 1 2】



〔 0 0 6 8 〕

合成操作：

500mLの反応フラスコへ、WTXT (20g)、DCM (200mL) 及び水酸化ナトリウム溶液 (20mL, 25%) を加えた。その混合物を30分間攪拌して透明にし、分配のために静置した。有機相を水 (200mL) で洗浄し、水相を捨てた。有機相を濃縮してオイルを得、そのオイルへメチル tert - プチルエーテル (50mL) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した後ろ過した。固体を40 °Cで真空乾燥して、遊離塩基WTXT00 (12g)を得た。

【 0 0 6 9 】

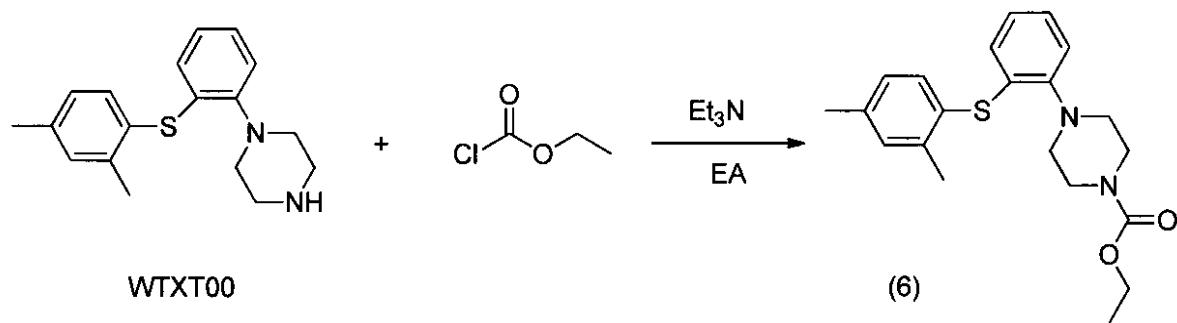
100mLの一つ口フラスコへ、WTXT00 (4.0g)、アセトン (80mL) 及びラウリン酸 (3g) を加えた。その混合物を50℃に加熱し、30分間攪拌した。混合物は透明であり、0℃に冷却し、固体が析出した。混合物をろ過し、ろ過ケーキを45℃で減圧濃縮し、化合物 (3) (3.2g)を得た。純度: 99.93%。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 11.0 (br s, 1H), 6.96-7.02 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 6.67 (m, 2H), 6.40 (m, 2H), 3.47 (t, 4H), 2.78 (t, 4H), 2.35(s, 6H) 2.23 (m, 2H), 2.0 (br s, 1H), 1.56 (m, 2H) , 1.30-1.33 (m, 16H) , 0.96 (t, 3H).

実施例 5 1 - (2 - ((2 , 4 - ジメチルフェニル) チオ) フェニル) ピペラジニルカルボン酸エチル

【 0 0 7 0 】

【化 1 3】



10

【 0 0 7 1 】

合成操作：

250mLの反応フラスコへ、WTXT00 (5g) 、EA (100mL) 及びET₃N (2.02g) を加えた。その混合物を0℃で攪拌し、クロロギ酸エチル (2.16g) のEA (50mL) 溶液を滴下した。滴下後、混合物を反応させ TLCにより検出した。反応完了後、混合物を水で2度洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加えた。次に混合物を2時間静置し、ろ過した。有機相を濃縮し、残渣へn-ヘプタン (30mL) を加えた。得られた混合物を一晩攪拌し、ろ過して、固体を45℃で8時間、真空乾燥して化合物 (6) (3.02g) を得た。純度 : 99.41%。

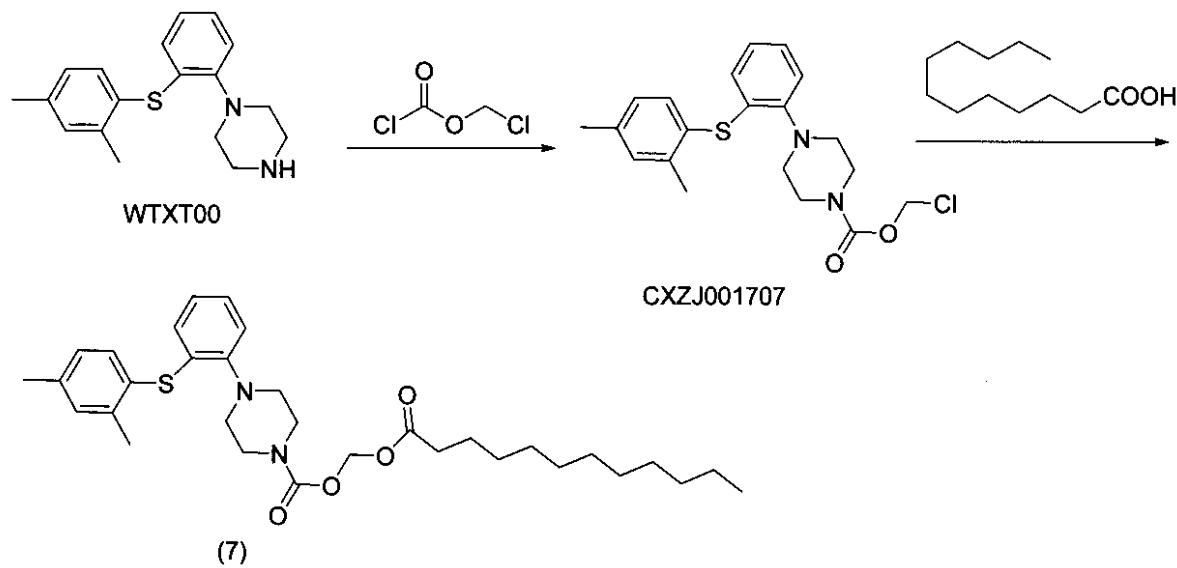
LC-MS: M+H: 371;

¹H NMR (600 MHz, DMSO): 7.35 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.12 (m, 3H), 6.92 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 4.12 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.19 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.21 (t, J = 8.0 Hz, 3H). 20

実施例 6 1 - (2 - ((2 , 4 - ジメチルフェニル) チオ) フェニル) ピペラジニルカルボン酸 (ドデカノイルオキシ) メチル

【 0 0 7 2 】

【化 1 4】



30

40

【 0 0 7 3 】

合成操作：

1000mLの一つ口フラスコへ、WTXT00 (20g)、トリエチルアミン (1.8g) 及びEA (400mL) を加えた。その混合物を0℃に冷却し、クロロギ酸クロロメチル (10.36g) のEA (200mL) 中溶液を混合物に加えた。得られた混合物を2時間攪拌し、原料物質が消失するまで反応をTLCにより検出した。反応混合物を水 (200mL) で洗浄し、有機相を濃縮した。その残渣へn-ヘプタン (100mL) を加え、混合物を2時間攪拌した後にろ過した。固体を45℃で10時間、真空乾燥して中間生成物CXZJ001707 (24.4g)を得、HPLCによって検出された純度は95.30%であった。

50

[0 0 7 4]

50mLの反応フラスコへ、CXZJ001707 (3.0g)、炭酸水素ナトリウム (2.0g)、ヨウ化ナトリウム (0.57g)、DMF (20mL)、ラウリン酸 (3.0g)を加えた。その混合物を100℃に3時間攪拌した。モニターした反応がほぼ完了した後、その混合物を室温に冷却し、水 (30mL)を加えた。粘性の固体が析出し、混合物をトルエン (30mL)で抽出した。有機相を濃縮して化合物 (7) (3.0g)を得、HPLCによって検出された純度は97.89%であった。

LC-MS: M+H: 555;

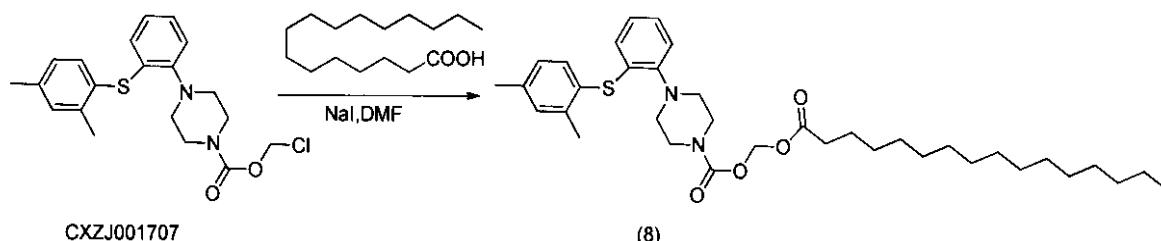
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 7.38 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.98-7.11 (m, 3H), 6.91 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.81 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.27-2.42 (m, 8H), 1.67 (m, 2H), 1.28 (m, 16H), 0.93 (m, 3H).

10

実施例 7 1 - (2 - ((2 , 4 - ジメチルフェニル) チオ) フェニル) ピペラジニルカルボン酸 (ヘプタデカノイルオキシ) メチル

〔 0 0 7 5 〕

【化 1 5】



20

〔 0 0 7 6 〕

合成操作：

50mlの反応フラスコへ、CXZJ001707 (2.0g) 、パルミチン酸 (2.62g) 、炭酸セシウム (1.67g) 及びDMF (26ml) を加えた。その混合物を60 °Cで17時間攪拌した後、混合物の試料を採取し検出し、反応は完了していた。混合物をトルエンで抽出し、有機相を水で洗浄して濃縮した。残渣をn-ヘプタン (20ml) ですりつぶし、混合物をろ過した。ろ過ケークをオーブンで乾燥し、化合物 (8) (2.1g)を得た。

LC-MS · M+H · 611 ·

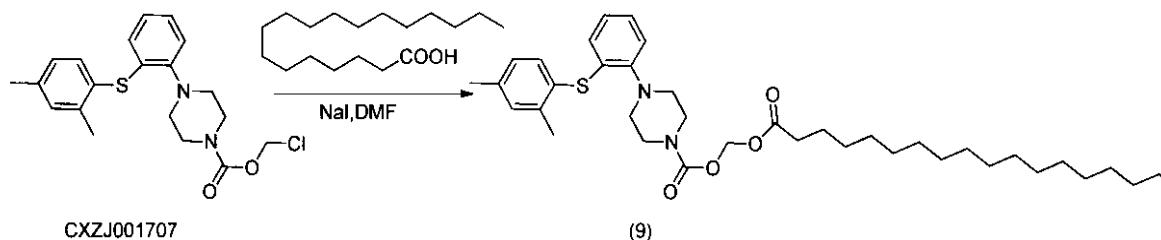
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 7.38 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.98-7.11 (m, 3H), 6.91 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.81 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.27-2.42 (m, 8H), 1.67 (m, 2H), 1.28 (m, 24H), 0.93 (m, 3H).

30

実施例 8 1 - (2 - ((2 , 4 - ジメチルフェニル) チオ) フェニル) ピペラジニルカルボン酸 (ステアロイルオキシ) メチル

〔 0 0 7 7 〕

【化 1 6】



40

[0 0 7 8]

合成操作：

100mLの反応フラスコへ、CXZJ001707 (3.0g)、ステアリン酸 (4.37g)、炭酸セシウム (2.50g) 及びDMF (40mL) を加えた。その混合物を60℃で15時間攪拌した後、TLCにより検出された反応は完了していた。混合物をトルエンで抽出し、有機相を水で洗浄し、濃縮した。残渣をn-ヘプタン (30mL) ですりつぶし、混合物をろ過した。ろ過ケーキをオーブンで乾燥して目的化合物 (9) (3.5g)を得た。

50

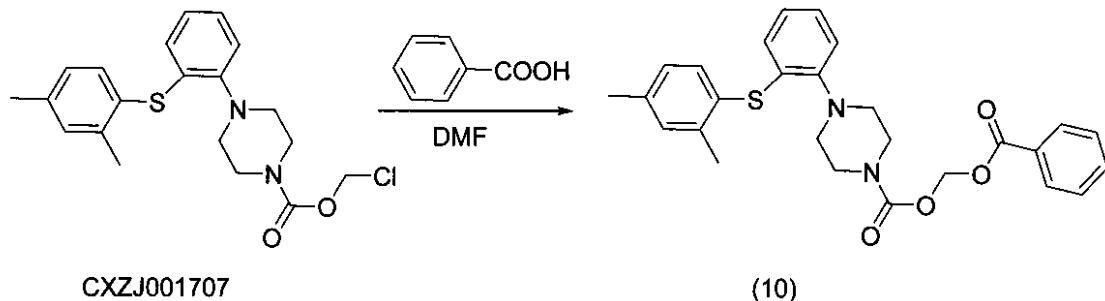
LC-MS: M+H: 639;

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 7.38 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.98-7.11 (m, 3H), 6.91 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.81 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.27-2.42 (m, 8H), 1.67 (m, 2H), 1.28 (m, 28H), 0.93 (m, 3H).

実施例 9 1 - (2 - ((2 , 4 - ジメチルフェニル) チオ) フェニル) ピペラジニルカルボン酸 (ベンソイルオキシ) メチル

(0 0 7 9)

【化 1 7】



[0 0 8 0]

合成操作：

100mLの反応フラスコへ、CXZJ001707 (3.9g)、安息香酸 (3.36g)、 Cs_2CO_3 (2.0g)、及びDMF (40mL) を加えた。その混合物を90℃で4時間攪拌し、TLCによってモニターした反応は完了していた。混合物を水 (40mL) で洗浄し、トルエン (40mL) で抽出した。有機相を濃縮した。結晶化のために残渣をn-ヘプタン (30mL) ですりつぶした。混合物をろ過した。ろ過ケーキを50℃で10時間真空乾燥し、目的化合物 (10) (4.4g)を得、HPLCによって検出された純度は97.6%であった。

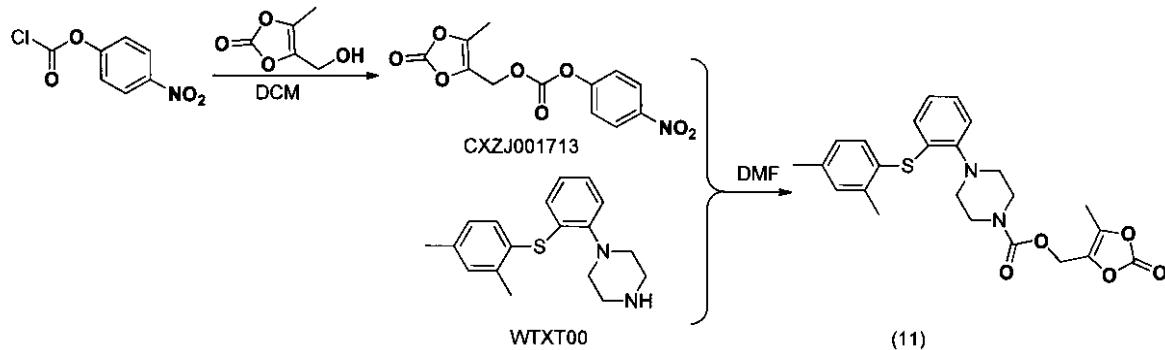
LC-MS: M+H: 477;

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 8.14 (d, J=12Hz, 2H), 7.62 (t, J=6Hz, 1H), 7.49 (t, J=6Hz, 2H), 7.35 (d, J=12Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.06 (m, 3H), 6.92 (m, 1H), 6.56 (d, J=6Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 3.06 (m, 4H), 3.73 (s, 4H), 3.06 (d, J=36Hz, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

実施例 10 1 - (2 - ((2 , 4 - ジメチルフェニル) チオ) フェニル) ピペラジニルカルボン酸 (5 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソル - 4 - イル) メチル

【 0 0 8 1 】

【化 1 8】



【 0 0 8 2 】

合成操作：

100mLの反応フラスコへ、DMDO-OH (3.0g)、ピリジン (1.9g) 及びDCM (25mL) を加えた。溶液を0℃に冷却し、クロロギ酸ニトロフェニル (4.9g) のDCM (25mL) 中溶液を、該溶液へ滴下した。添加後、その混合物を室温で一晩反応させ、混合物の試料を検出することによって反応は完了していた。反応混合物を1%水酸化ナトリウム水溶液と塩酸 (1N) で洗浄し、有機相を濃縮した。残渣を室温、トルエン (50mL) ですりつぶし、混合物をろ過

した。ろ過ケークを45℃で真空乾燥し、中間体CXZJ001713(3g, HPLC純度:97.6%)を得た。

【0083】

250mLの反応フラスコへ、WTXT00(2.8g)、CXZJ001713(3.0g)及びDMF(60mL)を加えた。その混合物を20℃で3~4時間攪拌した。試料を採取し検出することによって、反応が基本的に終了したものであった後、混合物へ水(50mL)を滴下し、固体が析出した。混合物をろ過し、固体をイソプロピルエーテル(60mL)へ加えた後、混合物を20℃で一晩攪拌した。得られた混合物をろ過し、固体を45℃で12時間、真空乾燥して白色固体の化合物(11)(3.4g)を得、HPLCによって検出された純度は97.7%であった。

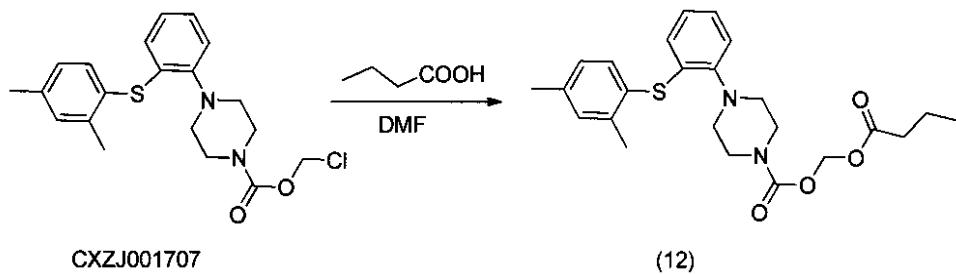
LC-MS: M+H: 455;

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 7.38 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.03-7.12 (m, 3H), 6.91 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.69 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

実施例11 1-(2-(2,4-ジメチルフェニル)チオ)フェニル)ピペラジニルカルボン酸(ブチリルオキシ)メチル

【0084】

【化19】



【0085】

合成操作:

100mLの反応フラスコへ、CXZJ001707(3.0g)、n-ブタン酸(1.35g)、Cs₂CO₃(2.5g)及びDMF(40mL)を加えた。その混合物を60℃で12時間攪拌し、TLCによってモニターした反応は完了していた。混合物を水(40mL)で洗浄し、トルエン(40mL)で抽出した。有機相を濃縮して目的化合物(12)(3.0g)を得、HPLCによって検出された純度は95.9%であった。

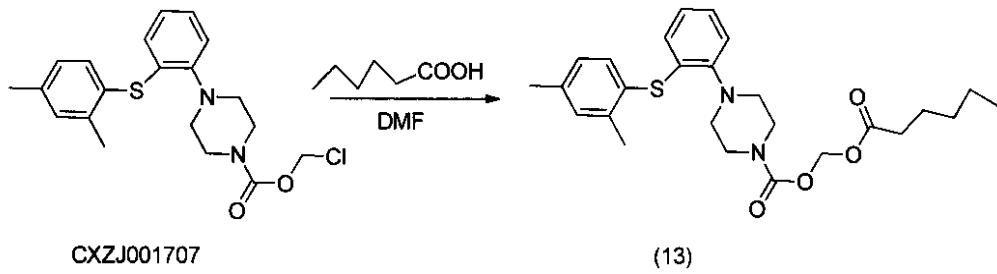
LC-MS: M+H: 443;

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 7.02 (m, 2H), 6.87 (s, 2H), 6.82 (m, 1H), 6.67 (m, 2H), 6.40 (m, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.19 (m, 4H), 2.35 (s, 6H), 2.25 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 0.96 (m, 3H)。

実施例12 1-(2-(2,4-ジメチルフェニル)チオ)フェニル)ピペラジニルカルボン酸(ヘキサノイルオキシ)メチル

【0086】

【化20】



【0087】

合成操作:

10

20

30

40

50

100mlの反応フラスコへ、CXZJ001707 (2.0g)、n-ヘキシリ酸 (1.2g)、 Cs_2CO_3 (1.6g)、及びDMF (27ml) を加えた。その混合物を60 度で12時間攪拌し、TLCによってモニターした反応は完了していた。混合物を水 (40ml) で洗浄し、トルエン (40ml) で抽出した。有機相を濃縮して目的化合物 (13) (2.1g)を得、HPLCによって検出された純度は95.1%であった。

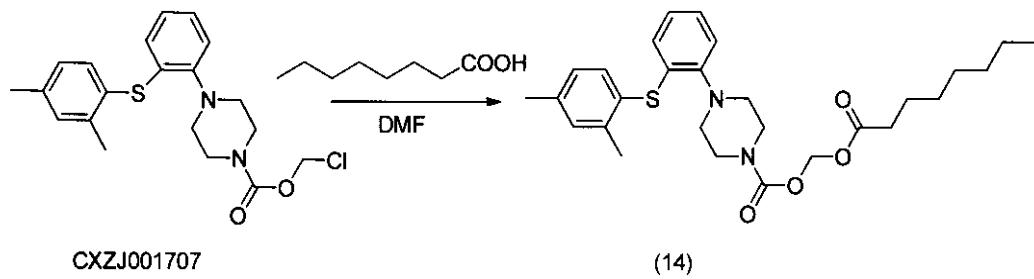
LC-MS: M+H: 471;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.28 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.55 (d, $J = 20.0$ Hz, 2H), 6.36 (s, 2H), 3.30 (d, $J = 15.0$ Hz, 8H), 2.40 - 2.24 (m, 8H), 1.66 (s, 2H), 1.29 (d, $J = 40.0$ Hz, 4H), 0.89 (s, 3H)。

実施例 13 1 - (2 - ((2,4 -ジメチルフェニル)チオ)フェニル)ピペラジニルカルボン酸(オクタノイルオキシ)メチル

【0088】

【化21】



10

20

【0089】

合成操作 :

100mlの反応フラスコへ、CXZJ001707 (2.0g)、オクタン酸 (1.5g)、 Cs_2CO_3 (1.66g)、及びDMF (27ml) を加えた。その混合物を60 度で12時間攪拌し、TLCによってモニターした反応は完了していた。混合物を水 (40ml) で洗浄し、トルエン (40ml) で抽出した。有機相を濃縮して目的化合物 (14) (2.0g)を得、HPLCによって検出された純度は94.5%であった。

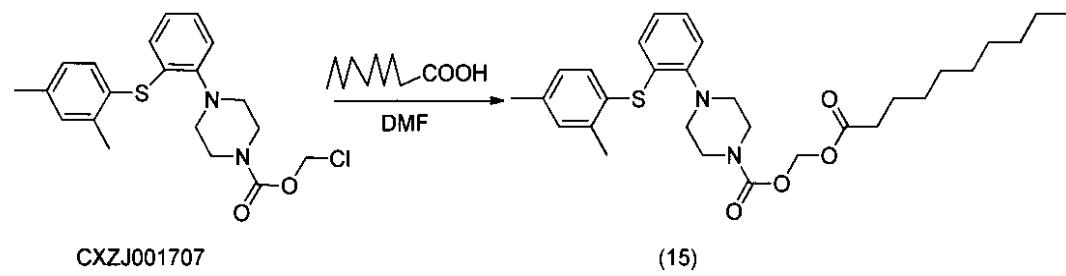
LC-MS: M+H: 499;

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.26 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.64 - 6.47 (m, 3H), 6.33 (s, 2H), 3.30 (d, $J = 15.0$ Hz, 8H), 2.40 - 2.22 (m, 8H), 1.66 (s, 2H), 1.29 (d, $J = 34.9$ Hz, 8H), 0.89 (s, 3H)。

実施例 14 1 - (2 - ((2,4 -ジメチルフェニル)チオ)フェニル)ピペラジニルカルボン酸(デカノイルオキシ)メチル

【0090】

【化22】



30

40

【0091】

合成操作 :

100mlの反応フラスコへ、CXZJ001707 (2.0g)、デカン酸 (1.76g)、 Cs_2CO_3 (1.66g) 及びDMF (27ml) を加えた。その混合物を60 度で12時間攪拌し、TLCによってモニターした反応は完了していた。混合物を水 (40ml) で洗浄し、トルエン (40ml) で抽出した。有機相を濃縮して目的化合物 (15) (2.2g)を得、HPLCによって検出された純度は94.9

50

%であった。

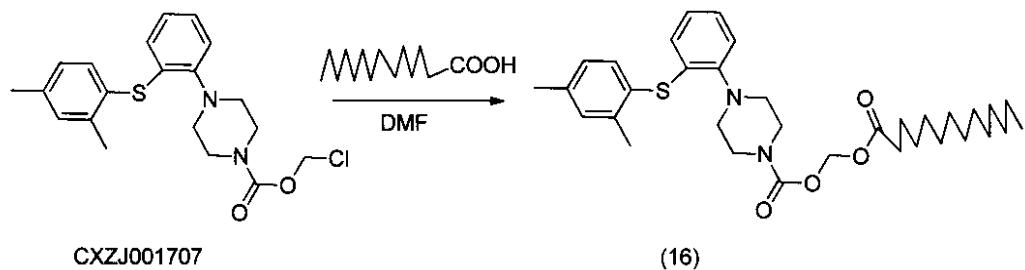
LC-MS: M+H: 527;

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 7.27 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.64 - 6.48 (m, 3H), 6.34 (s, 2H), 3.30 (d, J = 15.0 Hz, 8H), 2.41 - 2.22 (m, 8H), 1.66 (s, 2H), 1.29 (d, J = 35.0 Hz, 12H), 0.89 (s, 3H).

実施例 15 1 - (2 - ((2 , 4 - ジメチルフェニル) チオ) フェニル) ピペラジニルカルボン酸 (テトラデカノイルオキシ) メチル

(0 0 9 2)

【化 2 3】



【 0 0 9 3 】

合成操作：

100mLの反応フラスコへ、CXZJ001707 (2.0g) 、テトラデカン酸 (2.3g) 、 Cs_2CO_3 (1.66g) 及びDMF (27mL) を加えた。その混合物を60 ℃で12時間攪拌し、TLCによってモニターした反応は完了していた。混合物を水 (40mL) で洗浄し、トルエン (40mL) で抽出した。有機相を濃縮して目的化合物 (16) (2.5g) を得、HPLCによって検出された純度は94.2 %であった。

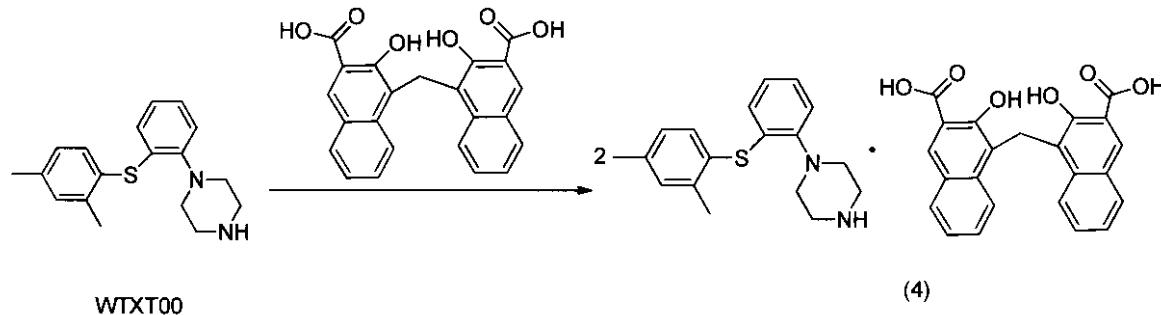
LC-MS: M+H: 584;

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 7.28 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.65 - 6.48 (m, 3H), 6.34 (s, 2H), 3.30 (d, J = 15.0 Hz, 8H), 2.42 - 2.18 (m, 8H), 1.66 (s, 2H), 1.35 - 1.22 (m, 20H), 0.89 (s, 3H).

実施例 16 1 - (2 - ((2 , 4 - ジメチルフェニル) チオ) フェニル) ピペラジン
パモ酸塩

【 0 0 9 4 】

【化 2 4】



【 0 0 9 5 】

合成操作：

100mLの一つ口フラスコへ、WTXT00 (2.0g)、アセトン (80mL) 及びパモ酸 (5.7g) を加えた。その混合物を60℃に加熱し、30分間攪拌した。混合物は透明であり、0℃に冷却し、固体が析出した。混合物をろ過し、ろ過ケーキを45℃で減圧濃縮して化合物 (4) (6.2g)を得た。純度: 99.4%。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 8.43 (s, 2H), 8.13 (s, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.41 - 7.13 (m, 8H), 6.89 (s, 4H), 6.67 - 6.46 (m, 6H), 4.82 (s, 2H), 3.46 (s, 8H), 2.81 (s, 8H), 2.32 (d, J = 15.0 Hz, 12H), 1.88 (s, 2H).

【0096】

生物学的試験データ

分析用のLC/MS/MSシステムは、Agilent 1200シリーズ真空脱ガス炉、バイナリーシリンジポンプ、ウェルプレート自動試料採取装置、カラムインキュベーター、及びエレクトロスプレー・イオン化(ESI)源を備えるAgilent G6430三段四重極質量分析計からなる。定量分析はMRMモードで実施し、MRM変換のパラメータを表Aに示した。

【0097】

【表A】

表A

多重反応モニタリングスキャン	299.1→150
フラグメント電圧	25 V
キャピラリ電圧	3500 V
ドライヤーの温度	350°C
ネプライザー	40 psi
ドライヤーの流量	9 L/分

10

20

【0098】

Agilent Poroshell HPH-C18, 2.1×50mm, 2.7 μMのカラムを分析に使用し、20 μLの試料を注入した。分析条件：移動相は、(2 mMのギ酸アンモニウム + 0.1%ギ酸)(A)及び(メタノール + 2 mMのギ酸アンモニウム + 0.1%ギ酸)(B)であった。流量は、0.3 mL / 分であった。移動相のグラジエントを表Bに示した。

【0099】

【表B】

表B

時間	移動相Bのグラジエント(WTXT\実施例1\実施例2)
1.1分	5 %
1.2分	75 %
1.8分	85 %
2.6分	85 %
2.7分	5 %
4.0分	停止

10

又は

時間	移動相Bのグラジエント(WTXT\実施例1\実施例3)
0.5分	10 %
0.8分	85 %
2.7分	90 %
2.8分	10 %
4.0分	停止

20

又は

時間	移動相Bのグラジエント(実施例9\実施例11)
0.5分	10 %
1.5分	85 %
2.7分	85 %
2.71分	10 %
4.0分	停止

30

又は

時間	移動相Bのグラジエント(実施例9\実施例11)
0.5分	20 %
1.0分	100 %
2.7分	100 %
2.8分	20 %
4.0分	停止

40

【0100】

また、分析用のAgilent 6330シリーズLC/MS/MS分光計は、G1312Aバイナリーシリンジポンプ、G1367A自動試料採取装置及びMS/MS検出器を備えていた；LC/MS/MSではESI源を使用した；各分析物を適切なカチオンモデルで処理し、標準溶液を用いてMRM変換によって最適に分析した。Agilent Poroshell HPH-C18カラムを分析の間使用し、そのサイズは100×4.6mm内径(I.D.)、5 μmであった。移動相は、(2 mMのギ酸アンモニウム+0.1%ギ酸)(A)及び(メタノール+2 mMのギ酸アンモニウム+0.1%ギ酸)(B)であった。流量は、0.3 mL / 分であった；カラム温度は40 ℃に維持した；20 μLの試料を注入した。

50

【0101】

例A ヒト肝ミクロソームにおける安定性

ヒト肝ミクロソームインキュベーションシステムを使用した。典型的なインキュベーション混合物は、ヒト又はラット肝ミクロソーム(0.5mgタンパク質/mL)及び目的化合物(1 μ M)からなる。化合物をDMSOに溶解し、アセトニトリル及び水で希釈した後、肝ミクロソーム及びリン酸カリウム緩衝液(pH=7.4)の混合物と混合した。上記操作の全てを湿った氷上で行なった。そして、試料溶液を37°の恒温インキュベーター中でインキュベートした。異なる時点(0及び60分)で、反応を氷冷アセトニトリルの添加によって停止させた。その変換に対するエステラーゼの効果を主に調べた。試料は、LC/MS/MS分析まで-80°で保存した。

10

【0102】

ヒト肝ミクロソームインキュベーション混合物中における活性アリールチオフェニルピペラジン化合物に変換された本発明の化合物の量は、LC/MS/MS法によって決定した。

【0103】

表1は、ヒト肝ミクロソームにおけるいくつかの実施例の安定性試験のデータを列挙する。表1に示されるように、本発明の化合物は、ヒト肝ミクロソーム中でインキュベートした後に、活性アリールチオフェニルピペラジン化合物に変換することができる。

【0104】

【表1】

表1:ヒト肝ミクロソームにおける化合物の安定性データ(ボルチオキセチンの残量又は発生量)

化合物 残余%	WTXT	実施例1 化合物(1)	実施例2 化合物(2)	実施例3 化合物(5)	実施例9 化合物(10)	実施例11 化合物(12)
時間(分)						
0(4°C)	100	75	96	0	0	0
0	108	73	185	119	1	20
60	99	72	96	107	44	68
60+NADPH	76	60	93	92	38	56

注: WTXTはボルチオキセチンを示す

20

30

【0105】

例B: ラットへの筋肉内注射による一定量の本発明の化合物の投与後の薬物動態学的評価

【0106】

分析用のLC/MS/MSシステムは、Agilent 1200シリーズ真空脱ガス炉、バイナリーシリンジポンプ、ウェルプレート自動試料採取装置、カラムインキュベーター、及びエレクトロスプレー・イオン化(ESI)源を備えるAPI4000三段四重極質量分析計からなる。定量分析はMRMモードで実施し、MRM変換のパラメータを表Aに示した。

【0107】

40

【表A】

表A

多重反応モニタリングスキャン	299.1→150
フラグメント電圧	30 V
キャピラリ電圧	5500 V
ドライヤーの温度	550°C
ガス1	50 psi
ガス2	50 psi
CUR	20 psi

10

【0108】

Waters XBridge™ C18, 2.1 × 30mm, 3.5 μM のカラムを分析に使用し、20 μL の試料を注入した。分析条件：移動相は、(2mMのギ酸アンモニウム + 0.1%ギ酸) (A) 及び (メタノール + 2mMのギ酸アンモニウム + 0.1%ギ酸) (B) であった。流量は、0.5mL / 分であった。移動相のグラジエントを表Bに示した。

【0109】

【表B】

20

表B

時間	移動相Bのグラジエント
0.5分	20 %
1.2分	100 %
2.7分	100 %
2.71分	20 %
4.0分	停止

30

又は

時間	移動相Bのグラジエント
0.5分	10 %
1.5分	85 %
2.7分	85 %
2.71分	10 %
4.0分	停止

40

【0110】

また、分析用のAPI4000シリーズLC/MS/MS分光計は、G1312Aバイナリーシリンジポンプ、G1367A自動試料採取装置及びMS/MS検出器を備えていた；LC/MS/MS分光計ではESI源を使用した。各分析物を適切なカチオンモデルで処理し、標準溶液を用いてMRM変換によって最適に分析した。Waters XBridge™ C18を分析の間使用し、そのサイズは2.1 × 30mm, 3.5 μMであった。移動相は、(2mMのギ酸アンモニウム + 0.1%ギ酸) (A) 及び (メタノール + 2mMのギ酸アンモニウム + 0.1%ギ酸) (B) であった。流量は、0.5mL / 分であった；カラム温度は40 ℃に維持した；15 μLの試料を注入した。

【0111】

本発明は、ラットにおける本発明の一連の化合物の薬物動態試験を評価する。本発明の

50

化合物を、粉碎、ふるい分け等の前処理を施した後、ツイン - 20 及び / 又はスパン - 20 を水に溶解及び分散させることによって形成された混合物に加え、均一に分散させ、一定の体積に固定した；懸濁剤をボールミルで粉碎した後、投与した。動物に、筋肉注射によってボルチオキセチン溶液 (17.5mg/kg) 及びボルチオキセチン化合物の懸濁液 (75mg/kg) を与えた。投与後、全血を 0.25、1、2、5、7、24、48、72、96、120、148、及び 196 時間で採取し、血漿を分離して試験用に凍結した。そして、血漿を 12,000 で 2 分間遠心分離した。血漿試料を採取し、LC/MS/MS 分析まで -20 又は -70 で保存した。表 2 は、ラットにおける本発明の一連の化合物の PK データを列挙する。本発明の化合物は、良好な薬物動態特性を有し、理想ピーク時間 (T_{max})、半減期 ($T_{1/2}$) 及び暴露 (AUC_{last}) を含めて、溶液と比較して持続放出において異なる傾向を示し、吸収及び放出曲線は溶液と比較して比較的平坦であり、 T_{max} は 6 ~ 26 時間であり、196 時間ににおけるボルチオキセチンの血中濃度は 7ng/mL を超えて維持することができる。ラットへの筋肉注射後の本発明のいくつかの化合物の平均薬物 - 時間曲線を図 1 に示す。

【 0 1 1 2 】

【表 2】

表2: ラットにおける化合物の薬物動態データ

試料	剤形	投与量 (mg/kg)	ラット の 性別	暴露レベル AUC_{last} (h*ng/ml)	ピーク濃度 C_{max} (ng/ml)	半減期 $T_{1/2}$ (h)	ピーク時間 T_{max} (h)
WTXT	液剤	17.5	オス	1366	530.3	2.74	0.25
実施例1	懸濁剤	75	オス	7936	119	40.0	24
実施例2	懸濁剤	75	オス	5386	99	57.2	24
実施例3	懸濁剤	75	オス	4181	61	129	26
実施例9	懸濁剤	75	オス	2031	26.2	119.6	6.3
実施例11	懸濁剤	75	オス	4728	53.3	88.0	12.7

注: WTXTはボルチオキセチン化合物を示す

【 0 1 1 3 】

さらに、用語「第 1」及び「第 2」は便宜的に使用されているにすぎず、相対的な重要性を示す若しくは暗示する、又は示される技術的特徴の数を暗に示すと解釈されるべきではない。従って、「第 1」又は「第 2」を定義する特徴は、暗示的又は暗黙的のいずれかで、特徴のうちの少なくとも 1 つを含み得る。本発明の説明において、「以上」の意味は、特に明記しない限り、少なくとも 2 つ、例えば 2 つ、3 つなどである。

【 0 1 1 4 】

この明細書を通じて「実施形態」、「いくつかの実施形態」、「一つの実施形態」、「別の例」、「例」、「具体例」、若しくは「いくつかの例」というときは、実施形態若しくは例に関して記載される、個々の特徴、構造、材料、若しくは特性が、本開示の少なくとも一つの実施形態若しくは例に含まれることを意味する。すなわち、この明細書を通じて様々な所における「いくつかの実施形態において」、「一つの実施形態において」、「実施形態において」、「別の例において」、「例において」、「具体例において」、若しくは「いくつかの例において」のような語句の出現は、必ずしも、本開示の同じ実施形態若しくは例をいうものではない。さらに、個々の特徴、構造、材料、若しくは特性は、一つ又はそれ以上の実施形態若しくは例において、いずれもの適切な様態で組み合わせることができる。また、当業者であれば、互いに矛盾しない限りにおいて、本明細書又はその特徴の異なる実施形態や実施例を統合して組み合わせることが可能である。

【 0 1 1 5 】

例示的な実施形態を示し、記載したが、上記実施形態は本開示を限定するようには解釈され得ず、変更、代替、及び修飾が、本開示の精神、原理、及び範囲を逸脱することなしに、実施形態においてなされ得るということは当業者によって認識されるものである。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2017/088493
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 295/096 (2006.01) i; C07D 295/185 (2006.01) i; C07D 295/192 (2006.01) i; A61K 31/495 (2006.01) i; A61P 25/24 (2006.01) i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPODOC, WPI, CNABS, CNKI, ISI web of science, STN: vortioxetine, Brintellix, salt, acylate, ester, 508233-74-7		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016079751 A2 (MEGAFINE PHARMA P LTD.), 26 May 2016 (26.05.2016), claims 1 and 7, and description, page 2, paragraph 2	1-3, 11-17
X	CN 101472906 A (H LUNDBECK & CO. A/S), 01 July 2009 (01.07.2009), description, page 2, paragraphs 5-9, page 4, paragraphs 1-2 and page 5, paragraph 3	1-3, 11-17
X	EP 3023417 A1 (DIPHARMA FRANCIS SRL), 25 May 2016 (25.05.2016), embodiment 7	4-6, 8-10
X	WO 2016004908 A1 (ZENTIVA, K.S.), 14 January 2016 (14.01.2016), description, page 4, lines 13-20, Scheme 4	4-6, 8-10
A	CN 104829558 A (JIANGSU HANSOH PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.), 12 August 2015 (12.08.2015), description, paragraphs [0015] and [0028]	1-17
A	CN 105461656 A (BEIJING WANQUAN DEZHONG MEDICAL BIOTECHNOLOGY CO., LTD.), 06 April 2016 (06.04.2016), claim 1	1-17
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent 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		
Date of the actual completion of the international search 11 July 2017 (11.07.2017)	Date of mailing of the international search report 30 August 2017 (30.08.2017)	
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer ZHAO, Qiqi Telephone No.: (86-10) 82246734	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/CN2017/088493
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)	
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <p>1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 15-17 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: [1] claim 15 sets forth the use for treating melancholia, while claims 16 and 17 set forth a method for treating melancholia, which does not comply with the requirements of PCT Rule 39.1(iv). This search report is made based on that the subject matter of claims 15-17 is modified as the corresponding pharmaceutical use.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/088493

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2016079751 A2 CN 101472906 A	26 May 2016 01 July 2009	WO 2016079751 A3 ZA 200810017 B KR 20130133078 A US 2014248355 A1 US 2014315921 A1 PT 2044043 E AU 2007260355 A1 JP 6101742 B2 US 9227946 B2 CN 102617513 B TW 200817340 A US 2014248356 A1 KR 101445514 B1 JP 5702929 B2 CN 102617513 A US 9125910 B2 MA 30575 B1 US 2010297240 A1 ES 2432102 T3 EA 015287 B1 EP 2439201 A1 KR 20130079619 A ES 2379200 T3 US 2014371453 A1 JP 4590013 B2 US 2014377363 A1 US 9125908 B2 MY 150647 A US 9095588 B2 US 2016083359 A1 EA 200970018 A1 JP 2017008086 A HK 1172014 A1 US 8722684 B2 US 9125909 B2 CN 101472906 B HK 1134483 A1 US 9101626 B2 IL 195511 D0 CA 2655212 A1 EP 2044043 B1 CY 1112635 T1 CA 2655212 C NZ 572986 A BR PI0713425 A2 JP 2015157872 A KR 101627901 B1 HR P20120173 T1 RS 52205 B KR 20090028712 A	14 July 2016 28 April 2010 05 December 2013 04 September 2014 23 October 2014 26 March 2012 21 December 2007 22 March 2017 05 January 2016 23 September 2015 16 April 2008 04 September 2014 29 September 2014 15 April 2015 01 August 2012 08 September 2015 01 July 2009 25 November 2010 29 November 2013 30 June 2011 11 April 2012 10 July 2013 23 April 2012 18 December 2014 01 December 2010 25 December 2014 08 September 2015 14 February 2014 04 August 2015 24 March 2016 30 June 2009 12 January 2017 20 May 2016 13 May 2014 08 September 2015 25 April 2012 25 January 2013 11 August 2015 01 September 2009 21 December 2007 11 January 2012 10 February 2016 31 July 2012 24 February 2012 13 March 2012 03 September 2015 13 June 2016 31 March 2012 31 October 2012 19 March 2009

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/088493

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
EP 3023417 A1	25 May 2016	US 9550743 B2 US 2016145224 A1 EP 3023417 B1	24 January 2017 26 May 2016 28 June 2017
WO 2016004908 A1	14 January 2016	CZ 20140471 A3 EP 3166926 A1	20 January 2016 17 May 2017
CN 104829558 A	12 August 2015	None	
CN 105461656 A	06 April 2016	None	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2009)

国际检索报告	国际申请号 PCT/CN2017/088493																					
A. 主题的分类 C07D 295/096(2006.01)i; C07D 295/185(2006.01)i; C07D 295/192(2006.01)i; A61K 31/495(2006.01)i; A61P 25/24(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类																						
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D; A61K; A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献																						
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) EPODOC, WPI, CNABS, CNKI, ISI web of science, STN, 沃替西汀, 盐, 酰化, 酯, vortioxetine, Brintellix, salt, acylate, ester, 508233-74-7																						
C. 相关文件 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">类 型*</th> <th style="width: 70%;">引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th style="width: 20%;">相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2016079751 A2 (MEGAFINE PHARMA P LTD.) 2016年 5月 26日 (2016 - 05 - 26) 权利要求1、7, 说明书第2页第2段</td> <td>1-3, 11-17</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 101472906 A (H. 隆德贝克有限公司) 2009年 7月 1日 (2009 - 07 - 01) 说明书第2页第5-9段, 第4页第1-2段, 第5页第3段</td> <td>1-3, 11-17</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>EP 3023417 A1 (DIPHARMA FRANCIS SRL) 2016年 5月 25日 (2016 - 05 - 25) 实施例7</td> <td>4-6, 8-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2016004908 A1 (ZENTIVA K S) 2016年 1月 14日 (2016 - 01 - 14) 说明书第4页第13-20行, Scheme 4</td> <td>4-6, 8-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104829558 A (江苏豪森药业股份有限公司等) 2015年 8月 12日 (2015 - 08 - 12) 说明书第[0015]、[0028]段</td> <td>1-17</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 105461656 A (北京万全德众医药生物技术有限公司) 2016年 4月 6日 (2016 - 04 - 06) 权利要求1</td> <td>1-17</td> </tr> </tbody> </table>		类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	WO 2016079751 A2 (MEGAFINE PHARMA P LTD.) 2016年 5月 26日 (2016 - 05 - 26) 权利要求1、7, 说明书第2页第2段	1-3, 11-17	X	CN 101472906 A (H. 隆德贝克有限公司) 2009年 7月 1日 (2009 - 07 - 01) 说明书第2页第5-9段, 第4页第1-2段, 第5页第3段	1-3, 11-17	X	EP 3023417 A1 (DIPHARMA FRANCIS SRL) 2016年 5月 25日 (2016 - 05 - 25) 实施例7	4-6, 8-10	X	WO 2016004908 A1 (ZENTIVA K S) 2016年 1月 14日 (2016 - 01 - 14) 说明书第4页第13-20行, Scheme 4	4-6, 8-10	A	CN 104829558 A (江苏豪森药业股份有限公司等) 2015年 8月 12日 (2015 - 08 - 12) 说明书第[0015]、[0028]段	1-17	A	CN 105461656 A (北京万全德众医药生物技术有限公司) 2016年 4月 6日 (2016 - 04 - 06) 权利要求1	1-17
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																				
X	WO 2016079751 A2 (MEGAFINE PHARMA P LTD.) 2016年 5月 26日 (2016 - 05 - 26) 权利要求1、7, 说明书第2页第2段	1-3, 11-17																				
X	CN 101472906 A (H. 隆德贝克有限公司) 2009年 7月 1日 (2009 - 07 - 01) 说明书第2页第5-9段, 第4页第1-2段, 第5页第3段	1-3, 11-17																				
X	EP 3023417 A1 (DIPHARMA FRANCIS SRL) 2016年 5月 25日 (2016 - 05 - 25) 实施例7	4-6, 8-10																				
X	WO 2016004908 A1 (ZENTIVA K S) 2016年 1月 14日 (2016 - 01 - 14) 说明书第4页第13-20行, Scheme 4	4-6, 8-10																				
A	CN 104829558 A (江苏豪森药业股份有限公司等) 2015年 8月 12日 (2015 - 08 - 12) 说明书第[0015]、[0028]段	1-17																				
A	CN 105461656 A (北京万全德众医药生物技术有限公司) 2016年 4月 6日 (2016 - 04 - 06) 权利要求1	1-17																				
<input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。																						
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件																						
国际检索实际完成的日期 2017年 7月 11日																						
国际检索报告邮寄日期 2017年 8月 30日																						
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451																						
受权官员 赵奇奇 电话号码 (86-10)82246734																						

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2009年7月)

国际检索报告	国际申请号 PCT/CN2017/088493
第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)	
根据条约第17条(2)(a), 对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下:	
1. <input checked="" type="checkbox"/> 权利要求: 15-17 因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题, 即: [1] 权利要求15要求保护治疗抑郁症的用途, 权利要求16-17要求保护治疗抑郁症的方法, 不符合PCT细则39.1(iv)的规定。本检索报告是基于权利要求15-17的主题名称修改成相应的制药用途作出的。	
2. <input type="checkbox"/> 权利要求: 因为它们涉及国际申请中不符合规定的部分, 以致不能进行任何有意义的国际检索, 具体地说:	
3. <input type="checkbox"/> 权利要求: 因为它们是从属权利要求, 并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。	

国际检索报告 关于同族专利的信息				国际申请号 PCT/CN2017/088493		
检索报告引用的专利文件		公布日 (年/月/日)	同族专利		公布日 (年/月/日)	
WO	2016079751	A2	2016年 5月 26日	WO	2016079751	A3
CN	101472906	A	2009年 7月 1日	ZA	200810017	B
				KR	20130133078	A
				US	2014248355	A1
				US	2014315921	A1
				PT	2044043	E
				AU	2007260355	A1
				JP	6101742	B2
				US	9227946	B2
				CN	102617513	B
				TW	200817340	A
				US	2014248356	A1
				KR	101445514	B1
				JP	5702929	B2
				CN	102617513	A
				US	9125910	B2
				MA	30575	B1
				US	2010297240	A1
				ES	2432102	T3
				EA	015287	B1
				EP	2439201	A1
				KR	20130079619	A
				ES	2379200	T3
				US	2014371453	A1
				JP	4590013	B2
				US	2014377363	A1
				US	9125908	B2
				MY	150647	A
				US	9095588	B2
				US	2016083359	A1
				EA	200970018	A1
				JP	2017008086	A
				HK	1172014	A1
				US	8722684	B2
				US	9125909	B2
				CN	101472906	B
				HK	1134483	A1
				US	9101626	B2
				IL	195511	D0
				CA	2655212	A1
				EP	2044043	B1
				CY	1112635	T1
				CA	2655212	C
				NZ	572986	A
				BR	PI0713425	A2
				JP	2015157872	A
				KR	101627901	B1
				HR	P20120173	T1
				RS	52205	B
				KR	20090028712	A

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告 关于同族专利的信息				国际申请号 PCT/CN2017/088493			
检索报告引用的专利文件		公布日 (年/月/日)		同族专利		公布日 (年/月/日)	
EP	3023417	A1	2016年 5月 25日	US	9550743	B2	2017年 1月 24日
				US	2016145224	A1	2016年 5月 26日
				EP	3023417	B1	2017年 6月 28日
WO	2016004908	A1	2016年 1月 14日	CZ	20140471	A3	2016年 1月 20日
				EP	3166926	A1	2017年 5月 17日
CN	104829558	A	2015年 8月 12日	无			
CN	105461656	A	2016年 4月 6日	无			

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

フロントページの続き

(51) Int.CI.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 C 53/126 (2006.01)	C 0 7 C 53/126	
C 0 7 C 65/05 (2006.01)	C 0 7 C 65/05	

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(特許序注：以下のものは登録商標)

- 1. T W E E N
- 2. S P A N

(72)発明者 レイ、シン
中華人民共和国、523000 カントン、ドングアン、ソンシャン・レイク、ノーザン・インダストリアル・エリア(番地なし)

(72)発明者 リ、ドンミン
中華人民共和国、523000 カントン、ドングアン、ソンシャン・レイク、ノーザン・インダストリアル・エリア(番地なし)

(72)発明者 ルオ、ゾンファ
中華人民共和国、523000 カントン、ドングアン、ソンシャン・レイク、ノーザン・インダストリアル・エリア(番地なし)

(72)発明者 ヘ、ビフェイ
中華人民共和国、523000 カントン、ドングアン、ソンシャン・レイク、ノーザン・インダストリアル・エリア(番地なし)

(72)発明者 ワン、キアン
中華人民共和国、523000 カントン、ドングアン、ソンシャン・レイク、ノーザン・インダストリアル・エリア(番地なし)

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BA12 BC50 MA01 MA04 MA16 MA66
NA14 ZA12
4H006 AA01 AA03 AB21 BJ50 BN30 BS10 BS30