



(21)申請案號：105143450

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 12 月 27 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/14 (2006.01)

C07D403/14 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

A61K31/454 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/12/28

日本

特願 2015-256154

(71)申請人：大日本住友製藥股份有限公司 (日本) SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.

(JP)

日本

(72)發明人：西川弘之 NISHIKAWA, HIROYUKI (JP)；清水聡子 SHIMIZU, SATOKO (JP)；加

藤太朗 KATO, TARO (JP)；三平和明 SANPEI, KAZUAKI (JP)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 54 頁

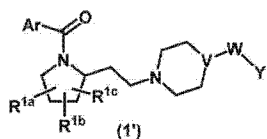
(54)名稱

難治型憂鬱症等之治療藥

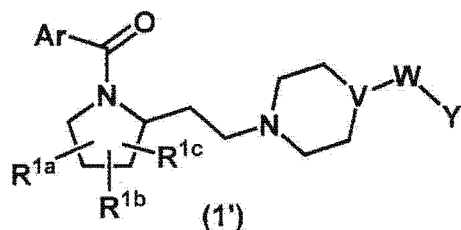
THERAPEUTIC AGENT FOR TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION

(57)摘要

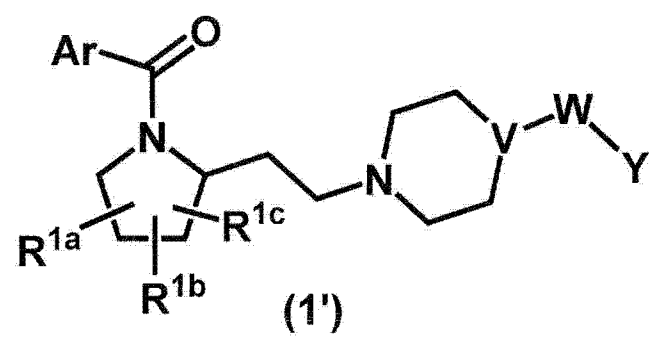
本發明係關於一種將式(1')所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽作為有效成分之難治型憂鬱症、持續性憂鬱症及/或復發性憂鬱症之治療劑、醫藥及治療方法。式(1')所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽可對難治型憂鬱症、持續性憂鬱症及/或復發性憂鬱症之治療有用。



The present invention relates to a therapeutic agent and a medicament for treatment-resistant depression, prolonged depression and/or recurrent depression, comprising a compound of formula (1') or a pharmaceutically acceptable salt thereof as the active ingredient, and a method for treatment thereof. A compound of formula (1') or a pharmaceutically acceptable salt thereof may be useful for treatment of treatment-resistant depression, prolonged depression and/or recurrent depression.



特徵化學式：





201726658

申請日: 105/12/27

【發明摘要】

IPC分類: **C07D 401/14** (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

【中文發明名稱】

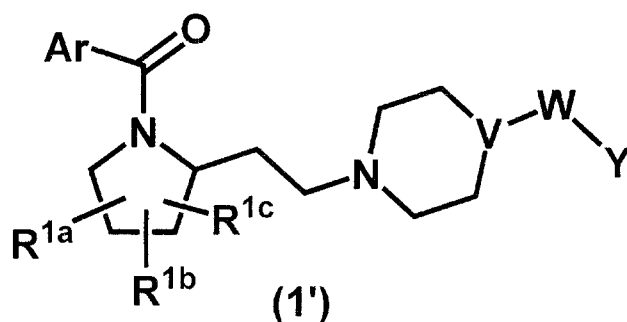
難治型憂鬱症等之治療藥

【英文發明名稱】

THERAPEUTIC AGENT FOR TREATMENT-RESISTANT
DEPRESSION

【中文】

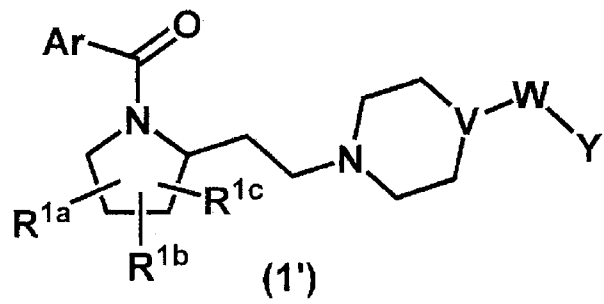
本發明係關於一種將式(1')所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽作為有效成分之難治型憂鬱症、持續性憂鬱症及/或復發性憂鬱症之治療劑、醫藥及治療方法。式(1')所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽可對難治型憂鬱症、持續性憂鬱症及/或復發性憂鬱症之治療有用。



【英文】

The present invention relates to a therapeutic agent and a medicament for treatment-resistant depression, prolonged depression and/or recurrent depression, comprising a compound of formula (1') or a pharmaceutically acceptable salt thereof as the active ingredient, and a method for treatment thereof. A compound of formula (1') or a pharmaceutically acceptable salt thereof may be useful for treatment of

treatment-resistant depression, prolonged depression and/or recurrent depression.



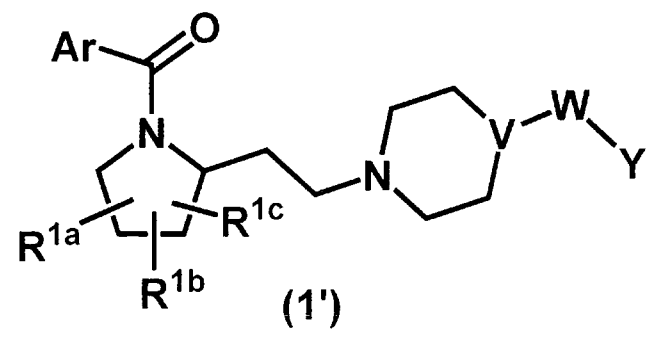
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

難治型憂鬱症等之治療藥

【英文發明名稱】

THERAPEUTIC AGENT FOR TREATMENT-RESISTANT
DEPRESSION

【技術領域】

本發明係關於一種難治型憂鬱症、持續性憂鬱症或復發性憂鬱症之治療劑。具體而言，關於一種將下述式(1')所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽作為有效成分之難治型憂鬱症、持續性憂鬱症及/或復發性憂鬱症之治療劑、醫藥及治療方法。

【先前技術】

情感疾病係精神疾病診斷與統計手冊(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)第5版(DSM-5)所記載之包括躁鬱症、相關疾病群及抑鬱疾病群之總稱。憂鬱症(DSM-5)/重度憂鬱症被分類為抑鬱疾病群之一種，終生患病率為10%以上，為最普遍之精神疾病之一。主要症狀表現為強烈之抑鬱情感、意志、興趣或愉悅感下降、精神運動障礙(焦躁或精神活動之制止)、食慾不振、失眠等，使患者之生活質量(Quality of Life)明顯降低。

憂鬱症(DSM-5)/重度憂鬱症分為單純發作與反覆發作。單純發作亦包括利用通常使用之抗憂鬱藥無法於短期內改善症狀者。關於反覆發作，即便利用通常使用之抗憂鬱藥暫時改善症狀後，亦會反覆發作，因此亦被稱為反覆性或復發性憂鬱症。進而，作為抑鬱疾病群之一之持續性抑鬱疾

病群，由於即便使用通常使用之抗憂鬱藥，治療仍耗費長時間(例如2年以上)，因此亦被稱為持續性憂鬱症。如此，將使用一般之憂鬱症之藥物療法而無法充分改善症狀之上述憂鬱症稱為難治型憂鬱症。

具體而言，於憂鬱症之藥物療法中，於以單劑且以恰當之量及期間投予抗憂鬱藥而未見症狀改善之情形時會更換為其他抗憂鬱藥，但據稱即便如此，可見治療效果之患者仍然僅為約一半。如此，將即便以充分之量及期間使用至少兩種以上之抗憂鬱藥，仍維持中度以上之症狀的抑鬱症定義為難治型憂鬱症(非專利文獻1)。

又，一般認為憂鬱症患者中近20%有2年以上之慢性病程。如此，於憂鬱症持續2年以上之情形時，定義為持續性憂鬱症。又，亦報告有憂鬱症復發率較高，即便暫時自憂鬱症發作(depressive episode)中恢復，10年內亦有接近80%之概率會復發。如此，單純發作之憂鬱症之憂鬱症狀僅為一次，相對於此，反覆出現憂鬱症狀者係定義為復發性或再發性憂鬱症。持續性憂鬱症及復發性或再發性憂鬱症由於使用一般之抗憂鬱藥治療症狀無法得到緩解，故而亦被稱為難治性憂鬱症，包括在難治型憂鬱症中(非專利文獻1)。

難治型憂鬱症、持續性憂鬱症及/或復發性憂鬱症於投予一般之抗憂鬱藥無法緩解症狀之方面不同於重度憂鬱症。於該等憂鬱症治療中，使用更換抗憂鬱藥種類之方法(更換法)與於使用之抗憂鬱藥中添加增強其作用之藥物之方法(增強法)。去甲腎上腺素活性、特異性血清素活性抗憂鬱藥(NaSSA)之米氮平及米安色林常用於更換法及增強法。又，作為精神分裂症治療藥之非典型抗精神病藥常用於增強法。

關於米氮平及米安色林之治療效果，報告有於複數個隨機比較試驗

中顯示出有效性，另一方面，於部分臨床試驗中僅顯示出改善傾向，因此不認為具有確實且充分之效果(非專利文獻2、3)，於藥效強度方面需要進一步之改善。又，非典型抗精神病藥雖然於增強法之有效性方面得到廣泛認可，但有產生靜坐不能或體重增加等各種副作用之問題(非專利文獻4、5)。即，於難治型憂鬱症、持續性憂鬱症及/或復發性憂鬱症之藥物治療中，確實之有效性與副作用之避免成為未滿足需求(unmet needs)。

近年來，除憂鬱症狀以外，認知功能不全亦被認為是憂鬱症之主要症狀之一。已知，憂鬱症患者之認知功能不全不僅可見於呈現憂鬱症之患者，亦廣泛地可見於憂鬱症狀得到緩解之患者(非專利文獻6)，可成為治療目標。進而，報告有認知功能不全會對抗憂鬱藥之治療反應性產生影響，認知功能不全越嚴重之患者，抗憂鬱藥之效果越低(非專利文獻7)。又，亦報告有，藉由改善認知功能，可恢復憂鬱症患者之日常活動之完成能力(非專利文獻8、9)。因此，具有認知功能改善作用之藥劑被期待對包括難治型憂鬱症、持續性憂鬱症或復發性憂鬱症之所有憂鬱症治療有用。

專利文獻1中揭示有作為精神分裂症等之治療藥有用之N-醯基環狀胺衍生物。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻1]日本專利特開2013-75894號公報

[非專利文獻]

[非專利文獻1]本橋伸高著、IRYO、2001年、55(8)號、p.361

[非專利文獻2]G. I. PapaKostas 著、J. Clin. Psychiatry、2009年70(s6)號、p.16

[非專利文獻3]K. R. Connolly著、Drugs、2011年71號、p.43

[非專利文獻4]M. Kato著、CNS Drugs、2013年27號附錄1、p.S11-S19

[非專利文獻5]C. Taylor著、Curr. Psychiatry. Rep.、2013年15號、p.370

[非專利文獻6]Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ and Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. Psychological Medicine, 2013;44(10):1 -12

[非專利文獻7]Story TJ, Potter GG, Attix DK, Welsh-Bohmer KA and Steffens DC. Neurocognitive correlates of response to treatment in late-life depression. Am J Geriatr Psychiatry 2008;16(9):752 -759

[非專利文獻8]Jaeger J, Berns S, Uzelac S and Davis-Conway S. Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder, Psychiatry Res. 2006;145(1):39-48

[非專利文獻9]Greer TL, Kurian BT and Trivedi MH. Defining and measuring functional recovery from depression. CNS drugs 2010;24(4):267-284

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

本發明之目的為提供一種用於治療難治型憂鬱症、持續性憂鬱症或復發性憂鬱症之治療劑及治療方法。

[解決問題之技術手段]

本發明者等人為了解決上述課題而反覆努力研究，結果發現：下述式

(1')所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽(以下，有時稱為「本發明化合物」)對難治型憂鬱症、持續性憂鬱症及/或復發性憂鬱症之治療有用，從而完成本發明。

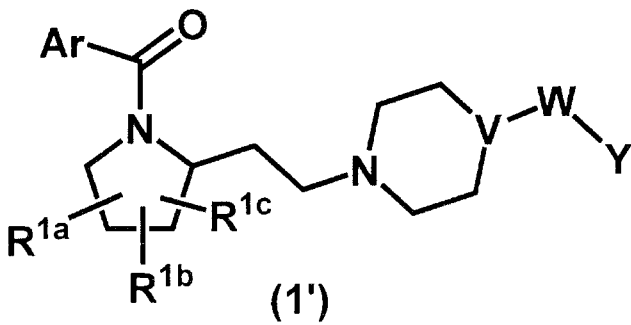
具體而言，現著眼於用於治療難治型憂鬱症、持續性憂鬱症或復發性憂鬱症之米氮平及米安色林(NaSSA：主要藥理作用為血清素5-HT_{2A}受體及腎上腺素α_{2A}受體拮抗作用)以及非典型抗精神病藥(主要藥理作用為多巴胺D₂受體及血清素5-HT_{2A}受體拮抗作用)之藥理特徵(pharmacological profile)，確認本發明化合物對上述記載之多巴胺D₂受體、血清素5-HT_{2A}受體及腎上腺素α_{2A}受體之三種受體中之任一種具有有意義之拮抗作用，而發現本發明化合物對難治型憂鬱症、持續性憂鬱症及/或復發性憂鬱症具有治療效果。

即，本發明包含以下之態樣。

[項1]

一種難治型憂鬱症、持續性憂鬱症及/或復發性憂鬱症之治療劑，其含有式(1')所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽，

[化1]



[式中，

Ar表示雜芳基(該雜芳基可經選自由可經1~3個鹵素取代之C₁₋₃烷基、可經1~3個鹵素取代之C₁₋₃烷氧基、鹵素、及氰基所組成之群中之同種或異種之1~3個取代基取代)，

V表示氮或CH，

W表示單鍵或C(O)(其中，於V為氮之情形時，W表示單鍵，於V為CH之情形時，W表示單鍵或C(O))，

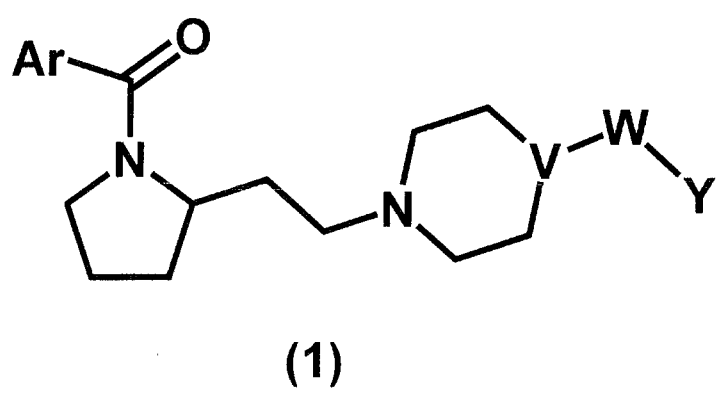
Y表示苯基(該苯基可經同種或異種之1~3個鹵素取代)、雜芳基(該雜芳基可經同種或異種之1~3個鹵素取代)或4~7員飽和雜環(該飽和雜環可經同種或異種之1~3個鹵素取代)，

R^{1a}、R^{1b}、及R^{1c}分別相同或不同，表示氫、鹵素、羥基、C₁₋₃烷基(該基可經羥基或C₁₋₃烷氧基取代)、或C₁₋₃烷氧基(該基可經羥基或C₁₋₃烷氧基取代)]。

[項2]

如項1所記載之治療劑，其中式(1')所表示之化合物為式(1)所表示之化合物，

[化2]



[式中，

Ar表示雜芳基(該雜芳基可經選自由C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基及鹵素所組成之群中之同種或異種之1~3個取代基取代)，

V表示氮或CH，

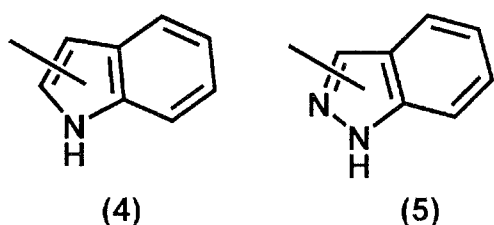
W表示單鍵或C(O)(其中，於V為氮之情形時，W表示單鍵，於V為CH之情形時，W表示單鍵或C(O))，

Y表示苯基(該苯基可經同種或異種之1~3個鹵素取代)、雜芳基(該雜芳基可經同種或異種之1~3個鹵素取代)或4~7員飽和雜環(該飽和雜環可經同種或異種之1~3個鹵素取代)]。

[項3]

如項1或2所記載之治療劑，其中Ar為下述式(4)或(5)所表示之基，

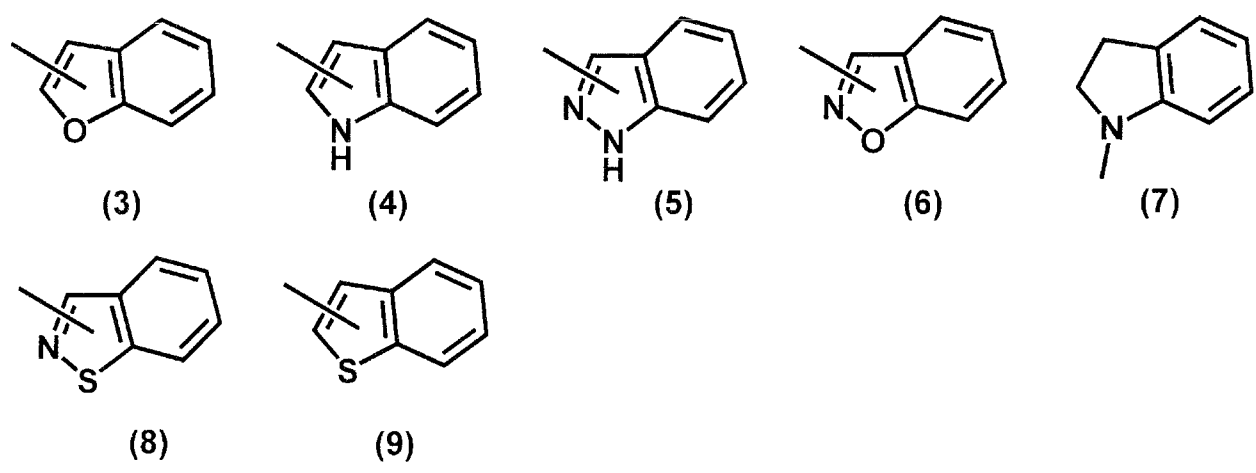
[化3]



(該基可經選自由C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基及鹵素所組成之群中之同種或異種之1~3個取代基取代)；

Y為苯基(該苯基可經同種或異種之1~3個鹵素取代)、或下述式(3)~(9)所表示之基中之任一種，

[化4]



(該基可經同種或異種之1~3個鹵素取代)。

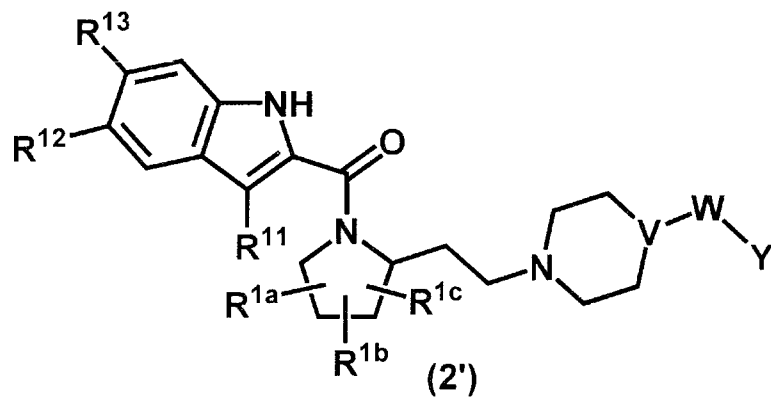
[項4]

如項1至3中任一項所記載之治療劑，其中Ar為式(4)所表示之基(該基可經選自由C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基及鹵素所組成之群中之同種或異種之1~3個取代基取代)。

[項5]

如項1所記載之治療劑式，其中(1')所表示之化合物為式(2')所表示之化合物，

[化5]



[式中，

R¹¹、R¹²及R¹³分別相同或不同，表示氫、可經1~3個鹵素取代之C₁₋₃

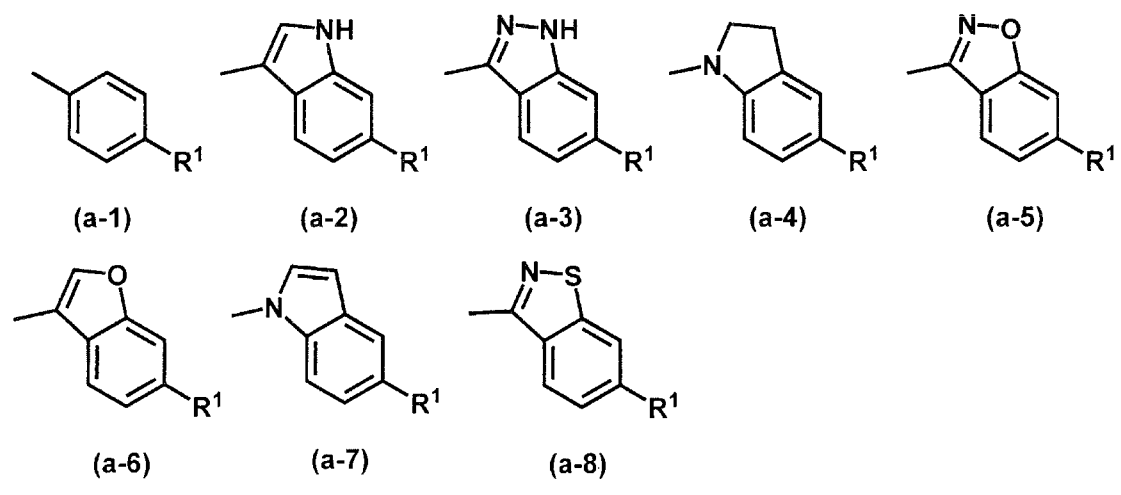
烷基、可經1~3個鹵素取代之C₁₋₃烷氧基、鹵素、或氰基，

V表示氮或CH，

W表示單鍵或C(O)(其中，於V為氮之情形時，W表示單鍵，於V為CH之情形時，W表示單鍵或C(O))，

Y表示下述式(a-1)~(a-8)所表示之基中之任一種，

[化6]



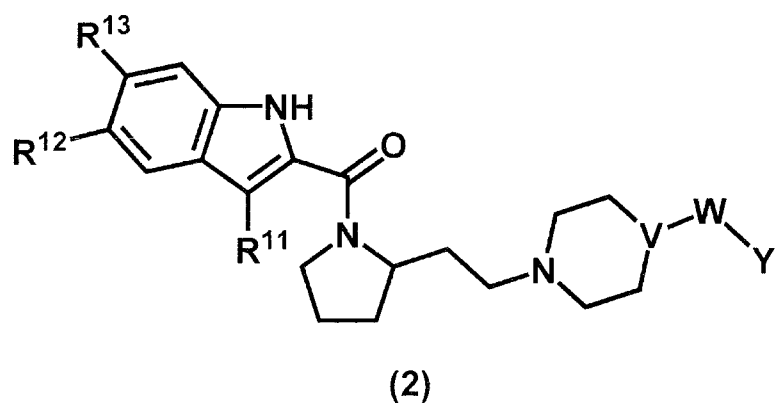
(式中，R¹表示氫或氟)，

R^{1a}、R^{1b}及R^{1c}分別相同或不同，表示氫、鹵素、羥基、C₁₋₃烷基(該基可經羥基或C₁₋₃烷氧基取代)、或C₁₋₃烷氧基(該基可經羥基或C₁₋₃烷氧基取代)]。

[項6]

如項2所記載之治療劑，其中式(1)所表示之化合物為式(2)所表示之化合物，

[化7]



[式中，

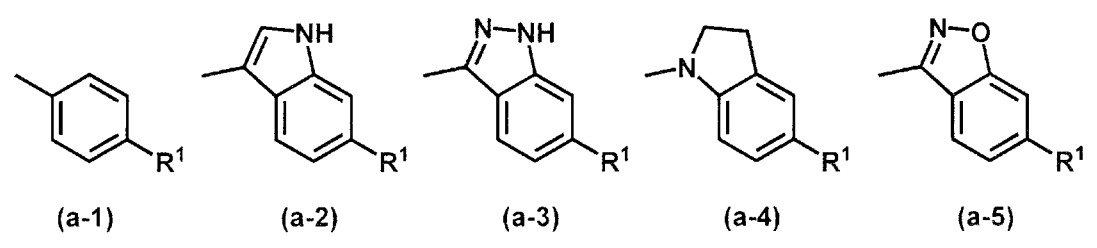
R¹¹、R¹²及R¹³分別相同或不同，表示氫、氟、甲基或甲氧基，

V表示氮或CH，

W表示單鍵或C(O)(其中，於V為氮之情形時，W表示單鍵，於V為CH之情形時，W表示單鍵或C(O))，

Y表示下述式(a-1)~(a-5)所表示之基中之任一種，

[化8]



(式中，R¹表示氫或氟)]。

[項7]

如項1至6中任一項所記載之治療劑，其中Y為式(a-1)或(a-5)所表示之基，R¹為氟，V為CH。

[項8]

如項1至7中任一項所記載之治療劑，其中Y為式(a-1)所表示之基，R¹為氟，V為CH，W為C(O)。

[項9]

如項5至8中任一項所記載之治療劑，其中 R^{12} 為氫， R^{11} 及 R^{13} 分別相同或不同，為氫、氟或甲基。

[項10]

如項5至9中任一項所記載之治療劑，其中 R^{11} 為氟。

[項11]

如項1所記載之治療劑，其中式(1')所表示之化合物為

[(2S)-2-{2-[4-(4-氟苯甲醯基)哌啶-1-基]乙基}吡咯啶-1-基](6-甲基-1H-吡啶-2-基)甲酮(實施例1)、

[(2S)-2-{2-[4-(4-氟苯甲醯基)哌啶-1-基]乙基}吡咯啶-1-基](6-氟-1H-吡啶-2-基)甲酮(實施例2)、

(3,6-二氟-1H-吡啶-2-基)[(2S)-2-{2-[4-(4-氟苯甲醯基)哌啶-1-基]乙基}吡咯啶-1-基]甲酮(實施例3)、

[(2S)-2-{2-[4-(4-氟苯甲醯基)哌啶-1-基]乙基}吡咯啶-1-基](3-氟-1H-吡啶-2-基)甲酮(實施例4)、

[(2S)-2-{2-[4-(1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基]乙基}吡咯啶-1-基](6-甲氧基-1H-吡啶-2-基)甲酮(實施例5)、

[(2S)-2-{2-[4-(1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基]乙基}吡咯啶-1-基](6-甲基-1H-吡啶-2-基)甲酮(實施例6)、

[(2S)-2-{2-[4-(5-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基]乙基}吡咯啶-1-基](6-甲基-1H-吡啶-2-基)甲酮(實施例7)、

[(2S)-2-{2-[4-(6-氟-1,2-苯并噻唑-3-基)哌啶-1-基]乙基}吡咯啶-1-基](6-甲基-1H-吡啶-2-基)甲酮(實施例8)、或

[(2S)-2-{2-[4-(6-氟-1,2-苯并呋唑-3-基)哌啶-1-基]乙基}吡咯啉-1-基](3-氟-1H-吡啶-2-基)甲酮(實施例9)。

或

[項11']

如項1所記載之治療劑，其中式(1')所表示之化合物為

[2-{2-[4-(4-氟苯甲醯基)哌啶-1-基]乙基}吡咯啉-1-基](6-甲基-1H-吡啶-2-基)甲酮、

[2-{2-[4-(4-氟苯甲醯基)哌啶-1-基]乙基}吡咯啉-1-基](6-氟-1H-吡啶-2-基)甲酮、

(3,6-二氟-1H-吡啶-2-基)[2-{2-[4-(4-氟苯甲醯基)哌啶-1-基]乙基}吡咯啉-1-基]甲酮、

[2-{2-[4-(4-氟苯甲醯基)哌啶-1-基]乙基}吡咯啉-1-基](3-氟-1H-吡啶-2-基)甲酮、

[2-{2-[4-(1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基]乙基}吡咯啉-1-基](6-甲氧基-1H-吡啶-2-基)甲酮、

[2-{2-[4-(1H-呋唑-3-基)哌啶-1-基]乙基}吡咯啉-1-基](6-甲基-1H-吡啶-2-基)甲酮、

[2-{2-[4-(5-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基]乙基}吡咯啉-1-基](6-甲基-1H-吡啶-2-基)甲酮、

[2-{2-[4-(6-氟-1,2-苯并呋唑-3-基)哌啶-1-基]乙基}吡咯啉-1-基](6-甲基-1H-吡啶-2-基)甲酮、或

[2-{2-[4-(6-氟-1,2-苯并呋唑-3-基)哌啶-1-基]乙基}吡咯啉-1-基](3-氟-1H-吡啶-2-基)甲酮。

[項12]

一種難治型憂鬱症、持續性憂鬱症及/或復發性憂鬱症中之認知功能不全之治療劑，其含有如項1至11或11'中任一項所記載之化合物或其藥學上所容許之鹽。

[項13]

一種難治型憂鬱症、持續性憂鬱症及/或復發性憂鬱症之治療方法，其特徵在於：對需要治療之患者投予治療上之有效量之如項1至11或11'中任一項所記載之化合物或其藥學上所容許之鹽。

[項14]

一種如項1至11或11'中任一項所記載之化合物或其藥學上所容許之鹽之用途，其係用於製造難治型憂鬱症、持續性憂鬱症及/或復發性憂鬱症之治療劑。

[項15]

一種如項1至11或11'中任一項所記載之化合物或其藥學上所容許之鹽，其係用於難治型憂鬱症、持續性憂鬱症及/或復發性憂鬱症之治療。

[項16]

一種多巴胺D₂受體、血清素5-HT_{2A}受體及腎上腺素 α_{2A} 受體之拮抗作用藥，其含有如項1至11或11'中任一項所記載之化合物或其藥學上所容許之鹽。

[項17]

一種如項1至11或11'中任一項所記載之化合物或其藥學上所容許之鹽之用途，其係用於製造多巴胺D₂受體、血清素5-HT_{2A}受體及腎上腺素 α_{2A} 受體之拮抗作用藥。

[項18]

一種如項1至11或11'中任一項所記載之化合物或其藥學上所容許之鹽，其係用於多巴胺D₂受體、血清素5-HT_{2A}受體及腎上腺素α_{2A}受體之拮抗作用藥。

[項19]

一種難治型憂鬱症、持續性憂鬱症或復發性憂鬱症之治療劑，其含有如項1至11或11'中任一項所記載之化合物或其藥學上所容許之鹽，具有多巴胺D₂受體、血清素5-HT_{2A}受體及腎上腺素α_{2A}受體之拮抗作用。

[項20]

一種難治型憂鬱症、持續性憂鬱症或復發性憂鬱症之治療劑，其含有兼具多巴胺D₂受體、血清素5-HT_{2A}受體及腎上腺素α_{2A}受體之拮抗作用之化合物作為有效成分。

[發明之效果]

本發明化合物由於對多巴胺D₂受體、血清素5-HT_{2A}受體及腎上腺素α_{2A}受體中之任一種受體均具有有意義之拮抗作用，且具有顯著之認知功能改善作用，故而對難治型憂鬱症、持續性憂鬱症及/或復發性憂鬱症之治療有用。又，本發明之化合物對認為與先前之精神分裂症治療藥之副作用表現相關之受體(例如腎上腺素α_{1D}、組胺H₁、蠅蕈鹼M₁等)之結合親和性低。如此，根據本發明，可期待與上述增強法相同之高之治療效果，且可顯著地降低利用現有之抗憂鬱藥或抗精神病藥所表現出之過度鎮靜、體重增加、高血糖、嗜眠、認知功能不全、口渴等副作用。

【實施方式】

以下，更詳細地說明本發明。

再者，於本說明書中，關於由「可經取代之」所定義之基中之取代基之數量，只要能夠取代，則無特別限制，為1個或複數個。又，除特別指示之情形以外，各個基之說明亦適用於該基為其他基之一部分或取代基之情形。

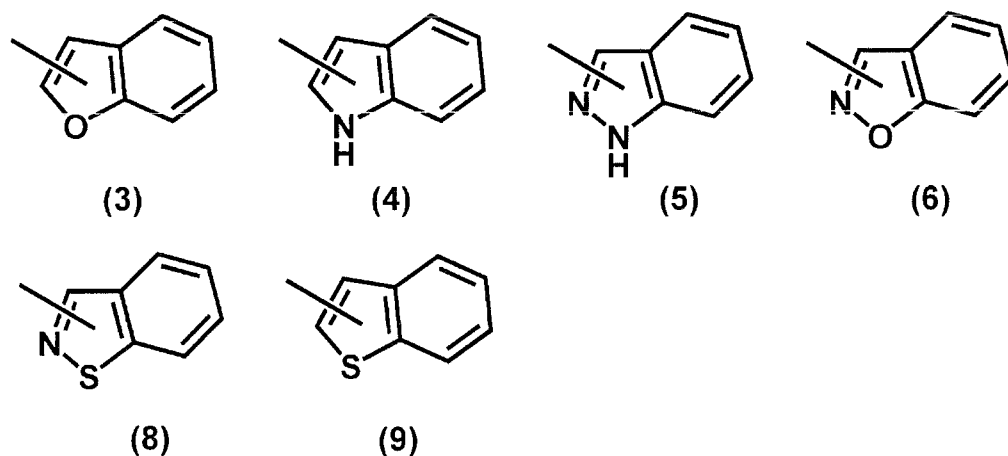
於本說明書中，作為「鹵素」，例如可列舉：氟、氯、溴、或碘。較佳可列舉氟。

作為「C₁₋₃烷基」，例如可列舉碳數1～3之直鏈狀或支鏈狀之烷基。較佳可列舉甲基。

作為「C₁₋₃烷氧基」，例如可列舉碳數1～3之直鏈狀或支鏈狀之烷氧基。較佳可列舉甲氧基。

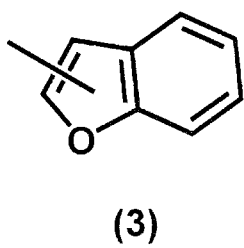
作為「雜芳基」，例如可列舉5員～10員之單環或多環之雜芳基，該雜芳基包含同種或不同之1個以上(例如1～2個)選自氮、硫或氧中之雜原子。作為「雜芳基」之具體例，例如可列舉下述式所表示之基。

[化9]



於上述式中，橫穿環之鍵結鍵意指該基鍵結於該基中之能夠取代之位置。例如，於下述式

[化10]

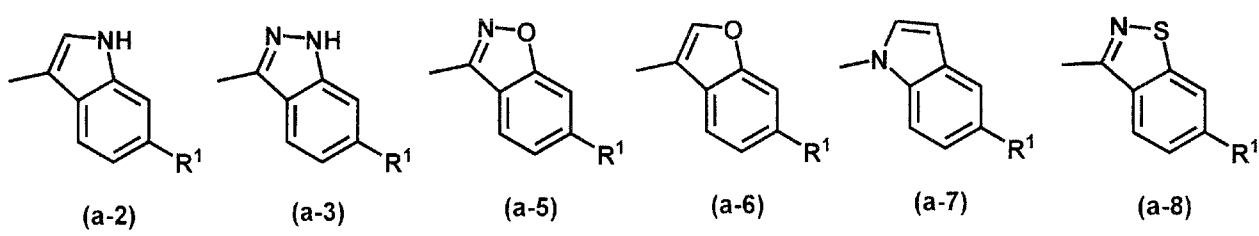


所表示之情形時，除了可為2-苯并呋喃基、或3-苯并呋喃基以外，亦可為4-、5-、6-或7-苯并呋喃基。

作為Y中之「雜芳基」，例如可列舉式(3)、(4)、(5)、(6)、(8)或(9)所表示之基。較佳可列舉式(4)、(5)或(6)所表示之基，更佳可列舉式(6)所表示之基。此處，式(3)、(4)、(5)、(6)、(8)及(9)所表示之基可經同種或異種之1~3個鹵素取代。

作為Y中之「雜芳基」之其他態樣，例如可列舉下述式(a-2)、(a-3)、(a-5)、(a-6)、(a-7)或(a-8)所表示之基。

[化11]



(式中，R¹表示氫或氟)

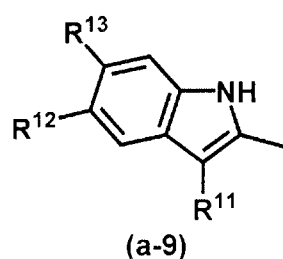
較佳可列舉式(a-2)、(a-3)或(a-5)之基，更佳可列舉式(a-5)之基。

作為Ar中之「雜芳基」，例如可列舉式(4)或(5)所表示之基。較佳可列舉式(4)所表示之基。此處，式(4)及(5)所表示之基可經選自由可經1~3個

鹵素取代之 C_{1-3} 烷基、可經1~3個鹵素取代之 C_{1-3} 烷氧基、鹵素、及氰基所組成之群中之同種或異種之1~3個取代基取代。

作為Ar中之「雜芳基」之其他態樣，例如可列舉下述式(a-9)所表示之基。

[化12]



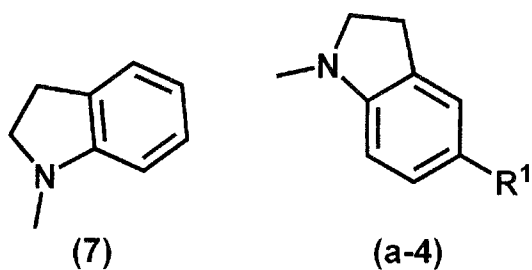
(式中， R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 分別相同或不同，表示氫、可經1~3個鹵素取代之 C_{1-3} 烷基、可經1~3個鹵素取代之 C_{1-3} 烷氧基、鹵素、或氰基)

此處，較佳為 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 分別相同或不同，為氫、氟、甲基或甲氧基。更佳為 R^{12} 為氫， R^{11} 及 R^{13} 分別相同或不同，為氫、氟、或甲基。更佳為 R^{11} 為氟， R^{12} 為氫， R^{13} 為氫、氟、或甲基。

作為「飽和雜環」，例如可列舉含有1~2個氮之4~7員之飽和雜環等。該環之構成環之氮成為「環」之鍵結鍵。具體而言，例如可列舉吡咯啉。

「飽和雜環」亦包括飽和雜環與苯環形成縮合環者。作為具體例，可列舉以下所表示之基等。

[化13]



(式中， R^1 表示氫或氟)

式(1')所表示之化合物可依據專利文獻1所記載之製造方法及實施例而製造。

關於式(1')所表示之化合物之藥學上所容許之鹽，於為結構中具有可形成酸加成鹽之基之式(1')之化合物之情形時意指藥學上所容許之酸加成鹽。作為酸加成鹽之具體例，可列舉：鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、過氯酸鹽、磷酸鹽等無機酸鹽；草酸鹽、丙二酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、苯甲酸鹽、三氟乙酸鹽、乙酸鹽、甲磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽等有機酸鹽、及麩胺酸鹽、天冬胺酸鹽等胺基酸鹽。

較佳可列舉：鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、乙酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、草酸鹽、甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、或對甲苯磺酸鹽。

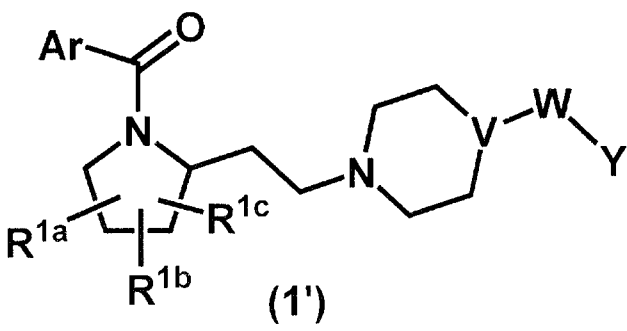
式(1')所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽由於亦有以水合物及/或溶劑合物之形式存在之情況，故而該等之水合物及/或溶劑合物亦包括在本發明之式(1')所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽中。

式(1')所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽存在立體異構物、互變異構物及/或光學異構物。式(1')所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽包括該等異構物之混合物及經分離之異構物。又，將式(1')所表示之化合物中之任一個或2個以上之 ^1H 轉化為 $^2\text{H(D)}$ 之氘轉化體亦包括在式(1')所表示

之化合物中。

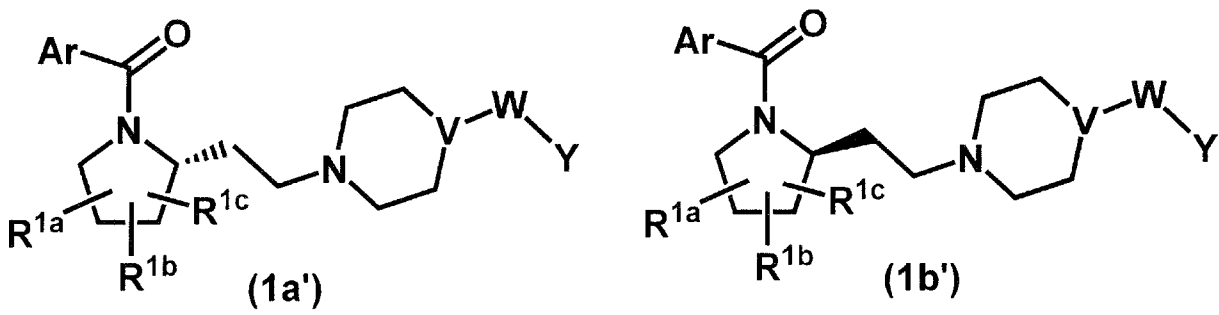
於本說明書中，作為式(1')所表示之化合物

[化14]



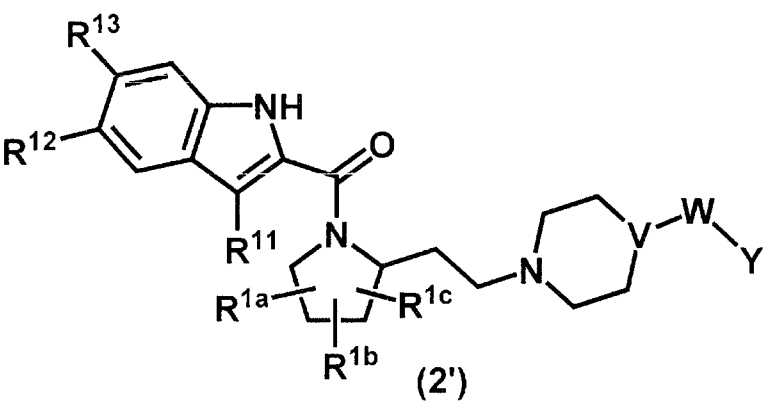
包括以下兩種異構物：

[化15]

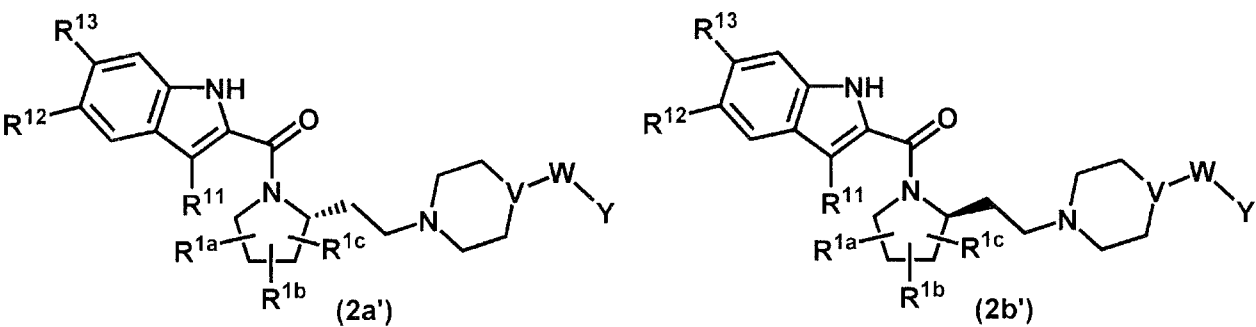


於本說明書中，作為式(2')所表示之化合物

[化16]



包含以下兩種異構物
[化17]



於本說明書中，所謂「治療上之有效量」意指對於組織、系統、動物或人類中，研究者或醫生所要求之誘發生理或醫藥之應答之藥物或醫藥之量。

於本說明書中，所謂「治療」包括疾病之所有治療(例如症狀之改善、症狀之減輕、症狀發展之抑制等)。

式(1')所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽於將該等用作醫藥時，可經口或非經口地進行投予。即，可藉由通常使用之投予形態、例如粉末、顆粒、錠劑、膠囊劑、糖漿劑、懸浮液等劑型進行經口投予，或者例如可將製成其溶液、乳劑、懸浮液之劑型者以注射劑之形式進行非經口投

予。亦可以貼劑之形式進行經皮投予，或以栓劑之形式進行直腸投予。亦可以溶液之形式進行膀胱內注入。上述之適當之投予劑型例如可藉由向容許之通常之載體、賦型劑、結合劑、穩定劑、稀釋劑中調配式(1')所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽而製造。於以注射劑之形式使用之情形時，亦可添加例如容許之緩衝劑、溶解輔助劑、等張劑。投予量及投予次數例如根據對象疾病、症狀、年齡、體重、投予形態而不同，通常對於成人，每天可投予0.1～2000 mg，較佳為將1～200 mg以1次或分數次(例如2～4次)進行投予。

於本說明書中，所謂「難治型憂鬱症」係指利用通常使用之抗憂鬱藥症狀無法得到改善之憂鬱症，具體而言，係指即便以充分之量及期間使用至少兩種以上抗憂鬱藥，仍持續中度以上之症狀之抑鬱症。

於本說明書中，所謂「持續性憂鬱症」係指精神疾病診斷與統計手冊(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)第5版(DSM-5)所記載之「持續性抑鬱(情感低落性)症」；及國際疾病分類第10版(ICD-10)所記載之「持續性情感(情感)疾病」(分類編號：F34)。

具體而言，係指需要長時間治療之憂鬱症，且係利用一般之抗憂鬱藥治療症狀無法得到緩解，憂鬱症狀持續約2年以上之憂鬱症。

於本說明書中，所謂「復發性憂鬱症」係指DSM-5所記載之「重度憂鬱症」中之「重複發作」；及ICD-10所記載之「復發性憂鬱症」(分類編號：F33)，亦稱為復發性憂鬱症。

具體而言，係指藉由一般之抗憂鬱藥治療，暫時自憂鬱症發作恢復後，憂鬱症狀反覆發作者。更具體而言，適合為例如季節性憂鬱症等。

式(1')所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽對多巴胺D₂受體、血清

素5-HT_{2A}受體及腎上腺素 α_{2A} 受體顯示出較高之結合親和性(拮抗作用)。

多巴胺D₂受體及血清素5-HT_{2A}受體之拮抗作用係難治型憂鬱症、持續性憂鬱症及/或復發性憂鬱症之治療之增強法所使用之非典型抗精神病藥之主要藥理作用。又，血清素5-HT_{2A}受體及腎上腺素 α_{2A} 受體之拮抗作用同樣係難治型憂鬱症、持續性憂鬱症及/或復發性憂鬱症之治療之更換法及增強法所使用之NaSSA之主要藥理作用。

因此，兼具非典型抗精神病藥與NaSSA之藥理特徵之式(1')所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽對難治型憂鬱症、持續性憂鬱症及/或復發性憂鬱症治療有用。

一般認為腎上腺素 α_1 受體之拮抗作用係與過度鎮靜或起立性低血壓等先前之精神分裂症治療藥之副作用表現相關，藉由背離本作用，可期待經由 α_1 受體之拮抗作用而減輕副作用。

一般認為組胺H₁受體之拮抗作用係與體重增加、高血糖、嗜眠、認知功能不全等先前之精神分裂症治療藥之副作用表現相關。報告有作為NaSSA之米氮平及作為典型地用於上述增強法之非典型抗精神病藥之奧氮平、利培酮等對H₁受體具有親和性(參照G. P. Reynolds 著、Pharmacology & Therapeutics、2010年125號、p.169-179；T. Enomoto 著、SYNAPSE、2012年66號、p.483-488等)，副作用為體重增加(參照J. P. Domecq 著、J Clin Endocrinol Metab, February、2015年100(2)號、p.363-370等)。因此，藉由背離本作用，可期待經由體重增加等H₁受體之拮抗作用而減輕副作用。

一般認為蠅蕈鹼M₁受體係與口渴、便秘、認知功能不全等先前之精神分裂症治療藥之副作用表現相關，藉由背離本作用，可期待經由M₁受

體之拮抗作用而減輕副作用。

一般認為腎上腺素 α_{2A} 受體之拮抗作用係抗憂鬱藥米氮平或米安色林之主要藥理作用之一，於憂鬱症狀改善方面發揮重要作用。此外，報告有選擇性腎上腺素 α_{2A} 受體拮抗藥於大鼠前額葉皮質中增加神經傳導物質多巴胺、去甲腎上腺素及乙醯膽鹼之游離量(Int J Neuropsychopharmacol. 2010, 13, 1193-1205)。又，已知，作為阿茲海默氏癡呆症之治療藥的多奈哌齊、加蘭他敏及利凡斯的明係藉由抑制乙醯膽鹼酯酶而增加腦內乙醯膽鹼量，而改善癡呆症患者之認知功能或抑制認知功能惡化(阿茲海默病治療藥鹽酸多奈哌齊(Aricept(註冊商標))之藥理學特性,日本藥理志2000, 115, 45-51)。因此，本發明化合物被期待另外也能基於腎上腺素 α_{2A} 受體之拮抗作用，增加腦內乙醯膽鹼游離量，而改善難治型憂鬱症、持續性憂鬱症或復發性憂鬱症等疾病中之認知功能不全。

作為啮齒類之認知功能評價系統之一，泛用的是被動回避反應試驗。於該試驗之動物模型中，一般使用抗膽鹼藥(例如莨菪胺)或NMDA(N-methyl-D-aspartic acid receptor, N-甲基-D-天冬胺酸受體)受體之拮抗作用藥(MK-801, 苯環己哌啶)等作為認知障礙誘發物質，該等藥物於改善認知功能之藥物篩選中成為有用之工具。

一般認為雖然不存在模擬包含難治型憂鬱症、持續性憂鬱症及/或復發性憂鬱症之憂鬱症之認知功能不全的動物模型，但藉由使用上述藥效評價模型，可找出憂鬱症中之認知功能不全之治療藥。

本發明化合物由於在以下之試驗例12及13中顯示出顯著之認知功能改善作用，故而期待對包含難治型憂鬱症、持續性憂鬱症及/或復發性憂鬱症之所有憂鬱症之治療有用。

[實施例]

以下，列舉實施例而詳細地說明本發明，本發明不受該等實施例之任何限定。再者，DMSO意指二甲基亞砷，EDTA意指乙二胺四乙酸。

製造例

依據專利文獻1(日本專利特開2013-75894號公報)所記載之方法，而製造以下之表所示之實施例1～20之化合物。

利用高效液相層析質譜儀(LC-MS)而測定所製造之實施例之化合物之質量。LC-MS之測定條件如下所述，以 MH^+ 表示所觀察到之質譜值[MS(m/z)，以Rt(分鐘)表示滯留時間。

檢測機器：ACQUITY(註冊商標)SQ檢測器(Waters公司)

HPLC：ACQUITY UPLC(註冊商標)系統

管柱：Waters ACQUITY UPLC(註冊商標)BEH C18(1.7 μm ，2.1 mm×30 mm)

流動相：A液：0.06%甲酸/ H_2O

B液：0.06%甲酸/乙腈

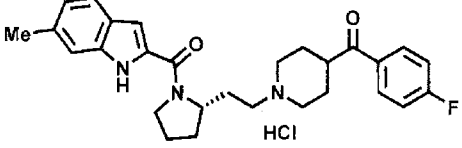
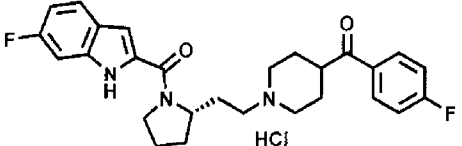
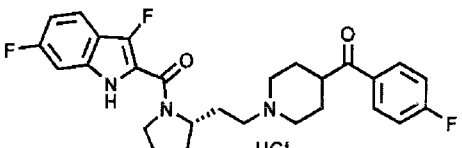
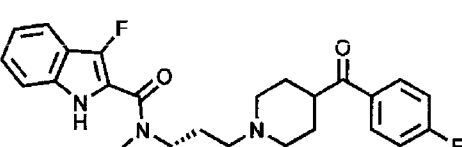
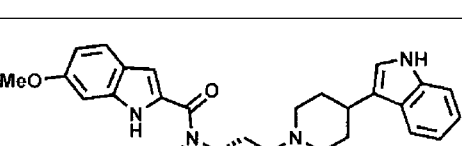
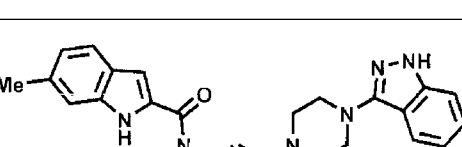
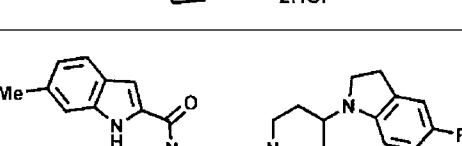
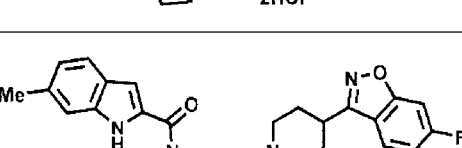
濃度梯度條件：0.0～1.3分鐘(B 2%～96%之線性梯度)

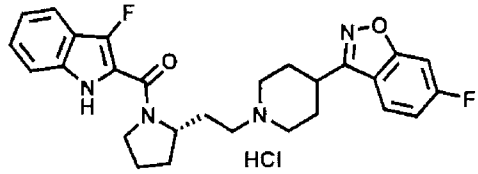
流速：0.8 mL/分鐘

檢測UV：220 nm及254 nm

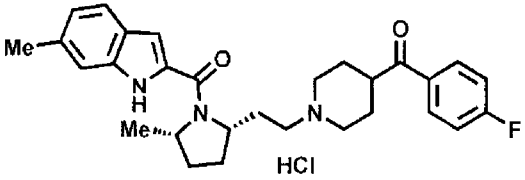
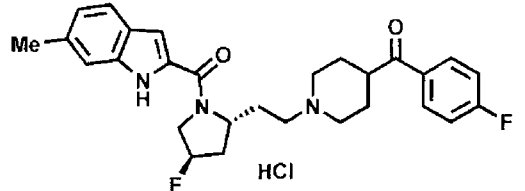
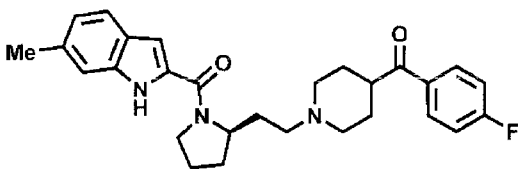
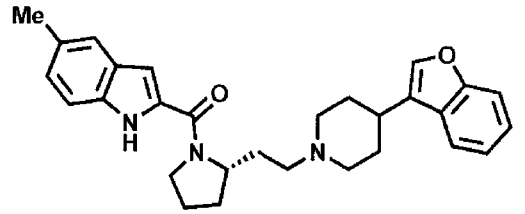
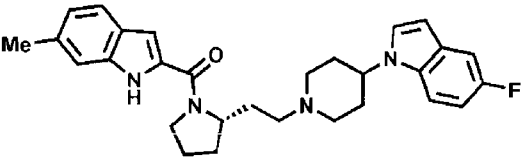
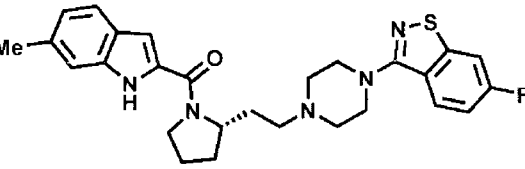
溫度：40℃

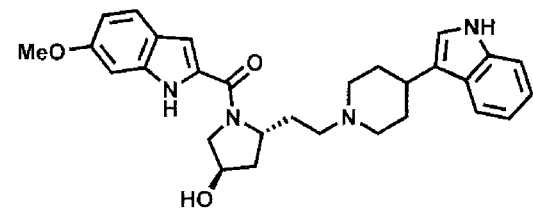
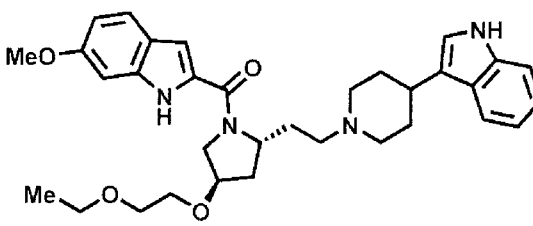
[表1]

實施例No.	化學結構式	LC-MS： [M+H] ⁺ /Rt (min)
1	 HCl	462.4/0.920
2	 HCl	466.4/0.872
3	 HCl	484.4/0.875
4	 HCl	466.4/0.884
5	 HCl	471.4/0.882
6	 2HCl	457.4/0.854
7	 2HCl	475.4/0.964
8	 HCl	475.4/0.894

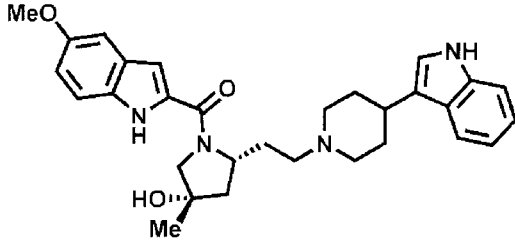
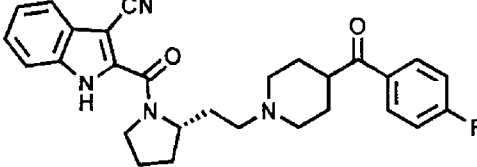
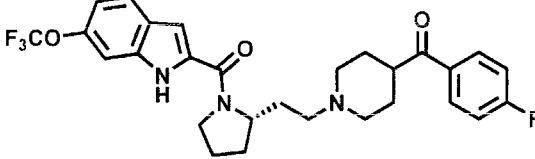
9	 HCl	479.4/0.894
---	--	-------------

[表2-1]

實施例No.	化學結構式	MS (ESI ⁺)
10	 HCl	476
11	 HCl	480
12	 HCl	462
13	 HCl	456
14	 HCl	473
15	 HCl	493

16		487
17		559

[表2-2]

實施例No.	化學結構式	MS (ESI ⁺)
18		501
19		473
20		532

試驗例

<試驗方法>

(1)多巴胺D_{2L}受體結合試驗

藉由以下方式進行D_{2L}受體結合試驗，並測定[³H]-螺環哌啶酮之人類D_{2L}受體結合活性。

於50 mmol/L之Tris-HCl(三羥甲基胺基甲烷鹽酸鹽)(pH值＝7.6)緩衝液中，使50 μL之[³H]-螺環哌啶酮(最終濃度為0.5 nmol/L)、2 μL之被試驗藥DMSO(Dimethyl sulfoxide，二甲基亞砜)溶液或溶劑(DMSO)及148 μL之人類D_{2L}受體表現CHO(Chinese Hamster Ovary，中國倉鼠卵巢)細胞膜樣本進行反應後，於室溫下靜置60分鐘，迅速添加至利用0.3%之聚乙

造)上進行減壓過濾。將玻璃纖維過濾器上之過濾物利用200 μ L之經冰浴冷卻之50 mmol/L之Tris-HCl(pH值 = 7.6)清洗2次，反覆進行減壓過濾後，將玻璃纖維過濾器轉移至包含2 mL之Ecoscint A(National Diagnostics公司製造)之小瓶中。利用液體閃爍計數器測定玻璃纖維過濾器上殘留之過濾物之放射活性。將利用液體閃爍計數器所測得之放射活性值設為受體結合活性，根據下述式，由總結合(total binding；TB)、非特異性結合(Non-specific binding；NSB)及被試驗藥之特異性結合(specific binding；SB)而算出結合抑制率。

總結合(TB) = 溶劑添加群中之放射活性

非特異性結合(NSB) = 螺環哌啶酮溶液添加群中之放射活性

特異性結合(SB) = 試驗化合物溶液添加群中之放射活性－NSB

結合抑制率(%) = $SB / (TB - NSB) \times 100$

式中，於10 μ mol/L之螺環哌啶酮溶液之存在下測定非特異性結合，求出被試驗藥10 nmol/L下之 $[^3H]$ -螺環哌啶酮結合抑制率(%)。結合抑制率(%)之值越大，意味著被試驗藥對人類D_{2L}受體之結合親和性越高。

(2)血清素5-HT_{2A}受體結合試驗

藉由以下方式進行5-HT_{2A}受體結合試驗，並測定 $[^3H]$ -酮色林之人類5-HT_{2A}受體結合活性。

於50 mmol/L之Tris-HCl(pH值 = 7.6)緩衝液中，使50 μ L之 $[^3H]$ -酮色林(最終濃度為1 nmol/L)、2 μ L之被試驗藥DMSO溶液或溶劑(DMSO)及148 μ L之人類5-HT_{2A}受體表現CHO細胞膜樣本進行反應後，於37℃下靜置15分鐘後，迅速添加至利用0.05%之Brij 35進行塗佈之玻璃纖維濾板(Multiscreen FB，Millipore公司製造)上進行減壓過濾。將玻璃纖維過濾

器上之過濾物利用200 μ L之經冰浴冷卻之50 mmol/L之Tris-HCl(pH值=7.6)清洗2次，反覆進行減壓過濾後，將玻璃纖維過濾器轉移至包含2 mL之Ecoscint A(National Diagnostics公司製造)之小瓶中。利用液體閃爍計數器測定玻璃纖維過濾器上殘留之過濾物之放射活性。將利用液體閃爍計數器所測得之放射活性值設為受體結合活性，根據下述式，由總結合(total binding；TB)、非特異性結合(Non-specific binding；NSB)及被試驗藥之特異性結合(specific binding；SB)而算出結合抑制率。

總結合(TB)=溶劑添加群中之放射活性

非特異性結合(NSB)=MDL-100907溶液添加群中之放射活性

特異性結合(SB)=試驗化合物溶液添加群中之放射活性－NSB

結合抑制率(%)=SB/(TB－NSB)×100

式中，於10 μ mol/L之MDL-100907之存在下測定非特異性結合，求出被試驗藥1 nmol/L或10 nmol/L下之 $[^3\text{H}]$ -酮色林結合抑制率(%)。結合抑制率(%)之值越大，意味著被試驗藥對人類5-HT_{2A}受體之結合親和性越高。

(3)腎上腺素 α_{2A} 受體結合試驗

藉由以下方式測定 $[^3\text{H}]$ -蘿芙素之人類 α_{2A} 受體結合活性。

於50 mmol/L之Tris-HCl(pH值=7.6)緩衝液中，使50 μ L之 $[^3\text{H}]$ -蘿芙素(最終濃度為2 nmol/L)、2 μ L之被試驗藥DMSO溶液或溶劑(DMSO)及148 μ L之人類 α_{2A} 受體表現CHO細胞膜樣本進行反應後，於室溫下靜置60分鐘後，迅速添加至利用0.3%之聚乙炔亞胺(PEI)進行塗佈之玻璃纖維濾板(Multiscreen FB，Millipore公司製造)上進行減壓過濾。將玻璃纖維過濾器上之過濾物利用200 μ L之經冰浴冷卻之緩衝液[50 mmol/L之Tris-

HCl(pH值=7.6)、1 mmol/L之EDTA]清洗2次，反覆進行減壓過濾後，將玻璃纖維過濾器轉移至包含2 mL之Ecoscint A(National Diagnostics公司製造)之小瓶中。利用液體閃爍計數器測定玻璃纖維過濾器上殘留之過濾物之放射活性。將利用液體閃爍計數器所測得之放射活性值設為受體結合活性，根據下述式，由總結合(total binding；TB)、非特異性結合(Non-specific binding；NSB)及被試驗藥之特異性結合(specific binding；SB)而算出結合抑制率。

總結合(TB)=溶劑添加群中之放射活性

非特異性結合(NSB)=BRL44408溶液添加群中之放射活性

特異性結合(SB)=試驗化合物溶液添加群中之放射活性－NSB

結合抑制率(%)=SB/(TB－NSB)×100

式中，於10 μ mol/L之BRL44408之存在下測定非特異性結合，求出被試驗藥10 nmol/L下之 $[^3\text{H}]$ -蘿芙素結合抑制率。結合抑制率(%)之值越大，意味著被試驗藥對人類 α_{2A} 受體之結合親和性越高。

將上述(1)～(3)之結合試驗結果示於下表。實施例1～9之化合物對多巴胺 D_2 受體、血清素5-HT $_{2A}$ 受體及腎上腺素 α_{2A} 受體均顯示出較高之結合抑制作用。

[表3]

實施例No.	結合抑制率(%)					
	D ₂ L		5-HT _{2A}		α_{2A}	
	1 nmol/L	10 nmol/L	1 nmol/L	10 nmol/L	10 nmol/L	100 nmol/L
比較例 (米氮平)	ND	-2.0	3.0	51.0	-4.7	46.0
1	61.0	91.0	73.0	ND	33.1	96.8
2	67.0	93.0	78.0	ND	57.0	97.5
3	56.0	88.0	71.0	96.0	58.4	98.8
4	63.0	90.3	87.7	100.0	87.0	ND
5	26.0	75.0	ND	95.0	37.1	94.8
6	26.0	73.0	65.0	ND	23.8	91.7
7	31.0	80.0	65.0	ND	26.1	85.6
8	59.0	91.0	61.0	ND	67.2	99.2
9	61.0	92.0	64.0	ND	70.9	99.3

ND:不確定

(4)腎上腺素 α_{1D} 受體結合試驗

藉由以下方式測定[³H]-哌唑啉之人類 α_{1D} 受體結合活性。

於50 mmol/L之Tris-HCl(pH值＝7.6)緩衝液中，使50 μ L之[³H]-哌唑啉(最終濃度為0.6 nmol/L)、1 μ L之被試驗藥DMSO溶液或溶劑(DMSO)及149 μ L之人類 α_{1D} 受體表現CHO細胞膜樣本進行反應後，於室溫下靜置30分鐘後，迅速添加至利用0.3%之聚乙炔亞胺(PEI)進行塗佈之玻璃纖維濾板(Multiscreen FB，Millipore公司製造)上進行減壓過濾。將玻璃纖維過濾板上之過濾物利用200 μ L之經冰浴冷卻之50 mmol/L之Tris-HCl(pH值＝7.6)清洗2次，反覆進行減壓過濾後，將玻璃纖維過濾器轉移至包含4 mL之Ecoscint A(National Diagnostics公司製造)之小瓶中。利用液體閃爍計數器測定玻璃纖維過濾板上殘留之過濾物之放射活性。將利用液體閃爍計數器所測得之放射活性值設為受體結合活性，根據下述式，由總結合(total binding；TB)、非特異性結合(Non-specific binding；NSB)及被試

驗藥之特異性結合(specific binding ; SB)而算出結合抑制率。

總結合(TB)=溶劑添加群中之放射活性

非特異性結合(NSB)=哌啶啉溶液添加群中之放射活性

特異性結合(SB)=試驗化合物溶液添加群中之放射活性－NSB

結合抑制率(%)=SB/(TB－NSB)×100

式中，於1 μmol/L之哌啶啉之存在下測定非特異性結合，求出被試驗藥100 nmol/L下之[³H]-哌啶啉結合抑制率。結合抑制率(%)之值越大，意味著被試驗藥對人類α_{1D}受體之結合親和性越高。

(5)組胺H₁受體結合試驗

藉由以下方式測定[³H]-美吡拉敏之人類H₁受體結合活性。

於緩衝液[50mmol/L之Tris-HCl(pH值=7.6)、2 mmol/L之MgCl₂、100 mM之NaCl]中，使50 μL之[³H]-美吡拉敏(最終濃度為1 nmol/L)、2 μL之被試驗藥DMSO溶液或溶劑(DMSO)及148 μL之人類H₁受體表現CHO細胞膜樣本進行反應後，於室溫下靜置30分鐘後，迅速添加至利用0.3%之聚乙烯亞胺(PEI)進行塗佈之玻璃纖維濾板(Multiscreen FB，Millipore公司製造)上進行減壓過濾。將玻璃纖維過濾板上之過濾物利用200 μL之經冰浴冷卻之緩衝液[50 mmol/L之Tris-HCl(pH值=7.6)、2 mmol/L之MgCl₂、675 mmol/L之NaCl]清洗2次，反覆進行減壓過濾後，將玻璃纖維過濾器轉移至包含2 mL之Ecoscint A(National Diagnostics公司製造)之小瓶中。利用液體閃爍計數器測定玻璃纖維過濾器上殘留之過濾物之放射活性。將利用液體閃爍計數器所測得之放射活性值設為受體結合活性，根據下述式，由總結合(total binding ; TB)、非特異性結合(Non-specific binding ; NSB)及被試驗藥之特異性結合(specific

binding；SB)而算出結合抑制率。

總結合(TB)=溶劑添加群中之放射活性

非特異性結合(NSB)=曲普利啶溶液添加群中之放射活性

特異性結合(SB)=試驗化合物溶液添加群中之放射活性－NSB

結合抑制率(%)=SB/(TB－NSB)×100

式中，於10 μmol/L之曲普利啶之存在下測定非特異性結合，求出被試驗藥100 nmol/L或1000 nmol/L下之³H]-美吡拉敏結合抑制率。結合抑制率(%)之值越大，意味著被試驗藥對人類H₁受體之結合親和性越高。

(6) 蠅蕈鹼M₁受體結合試驗

藉由以下方式測定³H]-QNB(³H]-quinuclidinyl benzilate,³H]二苯羥乙酸奎寧酯)之人類H₁受體結合活性。

於磷酸緩衝液中，使50 μL之³H]二苯羥乙酸奎寧酯(QNB)(最終濃度0.5 nmol/L)、2 μL之被試驗藥DMSO溶液或溶劑(DMSO)及148 μL之人類M₁受體表現CHO細胞膜樣本進行反應後，於室溫下靜置60分鐘後，迅速添加至利用0.5%之聚乙烯亞胺(PEI)進行塗佈之玻璃纖維濾板(Multiscreen FB，Millipore公司製造)上進行減壓過濾。將玻璃纖維過濾器上之過濾物利用200 μL之經冰浴冷卻之緩衝液[50 mmol/L之Tris-HCl(pH值=7.6)、150 mmol/L之NaCl]清洗2次，反覆進行減壓過濾後，將玻璃纖維過濾器轉移至包含2 mL之Ecoscint A(National Diagnostics公司製造)之小瓶中。利用液體閃爍計數器測定玻璃纖維過濾器上殘留之過濾物之放射活性。將利用液體閃爍計數器所測得之放射活性值設為受體結合活性，根據下述式，由總結合(total binding；TB)、非特異性結合(Non-specific binding；NSB)及被試驗藥之特異性結合(specific

binding；SB)而算出結合抑制率。

總結合(TB)=溶劑添加群中之放射活性

非特異性結合(NSB)=氧化震顫素溶液添加群中之放射活性

特異性結合(SB)=試驗化合物溶液添加群中之放射活性－NSB

結合抑制率(%)=SB/(TB－NSB)×100

式中，測定總結合，於100 μmol/L之氧化震顫素之存在下測定非特異性結合，測定特異性結合，求出被試驗藥1000 nmol/L下之[³H]-QNB結合抑制率。結合抑制率(%)之值越大，意味著被試驗藥對人類M₁受體之結合親和性越高。

將上述(4)～(6)之結合試驗結果示於下表。

[表4]

實施例 No.	結合抑制率(%)			
	α _{1D}	H ₁		M ₁
	100 nmol/L	100 nmol/L	1000 nmol/L	1000 nmol/L
1	68	5.8	51.8	29.3
2	71	10.8	50.8	ND
3	48	6.4	54.3	34.8
4	53	16.5	71.3	29.5
8	71	17.5	62.5	7.6
9	ND	22.8	72.5	36.4

ND:不確定

(7)基於蒙哥馬利、艾森貝格憂鬱症評價表(MADRS)或漢密爾頓憂鬱症評價表(HAM-D)之有效性評價

藉由以下之臨床試驗，可確認式(1')所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽對難治型憂鬱症、持續性憂鬱症或復發性憂鬱症之治療有用。

以現在之發作被診斷為重度憂鬱症，利用充分量之通常使用之抗憂

鬱藥，反應不充分之難治型成人患者為對象而進行。以蒙哥馬利、艾森貝格憂鬱症評價表(MADRS)合計得分為20以上之患者為選擇基準，但即便於符合選擇基準之情形時，亦將接受各種物質依存症(煙鹼、藥物等)之診斷之患者、具有伴有躁鬱症、精神分裂症、精神分裂性情緒失常或精神病症狀之憂鬱症發作之既往病史的患者、合併譫妄、癡呆症之患者除外。將受驗者隨機分配為安慰劑投予群與被試驗化合物群，連續投予4~12週。於投予開始前後，根據MADRS或漢密爾頓憂鬱症評價表(HAM-D)進行憂鬱症狀評價，於與投予前相比得分降低，最終評價時與安慰劑投予群相比，被試驗化合物群之得分於統計學上有意義地改善之情形時，判斷為對難治型憂鬱症顯示出有效性。

(8)多巴胺D₂受體之活體內結合試驗

以1 mL/kg之投予液量對雄性Sprague-Dawley大鼠(232-250 g；n=4-6/群)經口投予溶劑(0.5%之甲基纖維素)或被試驗藥。經口投予60分鐘後，以1 mL/kg尾靜脈投予³H-雷氯必利(60 μCi/ml)，投予³H-雷氯必利30分鐘後，回收腦與血液。立即將摘取之腦冷凍，保存於-80℃下，直至區分組織為止。藉由離心分離而區分血液，於-80℃下保存所獲得之血漿樣本，直至實施分析為止。

利用Leica CM1900冷凍切片機，由大鼠腦製作20 μm之冠狀腦切片，使用紋狀體切片作為興趣區，使用小腦切片作為參照區。由該等切片製作載玻片樣本，利用Biospace β-成像器(Biospace Inc)進行拍攝而獲得該樣本之圖像資料。利用β-vision plus軟體(Biospace Inc)測定圖像資料，算出約1 mm²之放射活性。

訊號/雜訊(S：N)比係根據紋狀體與小腦之比而算出，根據下述之式

而算出受體佔有率(%RO)。

$$\%RO = 100 \times [(\text{平均S : N溶劑}) - \text{S : N處理}] / [(\text{平均S : N溶劑}) - 1]$$

溶劑：0.5%之甲基纖維素

處理：各被試驗藥

利用LC/MS解析被試驗藥之腦內濃度與血漿中濃度，腦內濃度係以ng/g算出，血漿中濃度係以ng/mL算出，並轉換為nmol/L。使用Graphpad Prism(第5.04版)之用量反應曲線，而算出投予量、腦內濃度及血中濃度之RO50值(50%佔有率)。

(9)血清素5-HT_{2A}受體之活體內結合試驗

以1 mL/kg之投予液量對雄性Sprague-Dawley大鼠(232-255 g；n=4-6/群)經口投予溶劑(0.5%之甲基纖維素)或被試驗藥。經口投予60分鐘後，以1 mL/kg尾靜脈投予³H-MDL100907(100 μCi/ml)，投予³H-MDL100907 30分鐘後，回收腦與血液。立即將摘取之腦冷凍，保持於-80℃下，直至區分組織為止。藉由離心分離而區分血液，於-80℃下保存所獲得之血漿樣本，直至實施分析為止。

利用Leica CM1900冷凍切片機，由大鼠腦製作20 μm之冠狀腦切片，使用紋狀體切片作為興趣區，使用小腦切片作為參照區。由該等切片製作載玻片樣本，利用Biospace β-成像器(Biospace Inc)進行拍攝而獲得該樣本之圖像資料。利用β-vision plus軟體(Biospace Inc)測定圖像資料，而算出約1 mm²之放射活性。藉由紋狀體與小腦之比計算訊號/雜訊(S：N)比，藉由下述式計算受體佔有率(%RO)。

$$\%RO = 100 \times [(\text{平均S : N溶劑}) - \text{S : N處理}] / [(\text{平均S : N溶劑}) - 1]$$

溶劑：0.5%之甲基纖維素

處理：各被試驗藥

利用LC/MS解析被試驗藥之腦內濃度與血漿中濃度，腦內濃度係以ng/g算出，血漿中濃度係以ng/mL算出，並轉換為nmol/L。使用Graphpad Prism(第5.04版)之用量反應曲線，而算出投予量、腦內濃度及血中濃度之RO50值(50%佔有率)。

(10)腎上腺素 α_{2A} 受體之活體外結合試驗

以2 mL/kg之投予液量對雄性Sprague-Dawley大鼠(200-250 g；n=4-6/群)經口投予溶劑(0.5%之甲基纖維素)或被試驗藥，經口投予90分鐘後，回收腦與血液。立即將摘取之腦冷凍，保存於-80℃下，直至區分組織為止。藉由離心分離而區分血液，於-80℃下保存所獲得之血漿樣本。

利用Leica CM3050S冷凍切片機，由大鼠腦製作20 μ m之冠狀腦切片，由包含隔區與大腦皮質之區域(前囟1.18/0.26)製作載玻片樣本。

於包含1 nM之 $[^3\text{H}]\text{RX821002}$ 之結合用緩衝液(50 mM Tris-HCl，pH值7.5，1 mM之 MgCl_2 ，1 g/L之抗壞血酸，20 nM之ARC339，20 nM之WAY100635)中，使載玻片樣本於4℃下反應30分鐘。反應後，使用經冰浴冷卻之結合用緩衝液將反應物清洗2次後，利用經冰浴冷卻之去離子水進行清洗，並使之風乾。乾燥後，使用 β -成像器2000(Biospace)拍攝樣本而獲得圖像資料。

利用 β -vision plus軟體測定圖像資料，算出約1 mm²之放射活性。

根據下述式計算受體佔有率(%RO)。

$$\%RO = 100 \times [\text{平均溶劑} - \text{平均處理}] / \text{平均溶劑}$$

溶劑：0.5%之甲基纖維素

處理：各被試驗藥

利用LC/MS解析被試驗藥之腦內濃度與血漿中濃度，腦內濃度係以ng/g算出，血漿中濃度係以ng/mL算出，並轉換為nmol/L。使用Graphpad Prism(第5.04版)之用量反應曲線，而算出投予量、腦內濃度及血中濃度之RO50值(50%佔有率)。

(11)使用大鼠微透析法之腦內乙醯膽鹼及麩胺酸游離量之測定

使用8~10週齡之Sprague-Dawley系雄性大鼠。於異氟醚麻醉下之大鼠海馬區(AP-5.2 mm, L + 5.0 mm, V-3.9 mm)及大腦皮質(AP + 3.2 mm, L-0.5 mm, V-1.4 mm)處安裝顯微注射用套管(Eicom corp.)。5日後自套管插入微透析探針(0.22mm o.d., 3 mm膜長度之截止50,000 Da, Eicom CX-I, Eicom corp.)，以1.5 μ l/min之流速灌注人工腦脊液。自灌注開始2小時後，每30分鐘回收灌注液，利用高效液相層析-電化學檢測器(HTEC-500(Eicom corp.)，CMA/200冷凍取樣器(CMA微透析))測定灌注液中之乙醯膽鹼，利用高效液相層析-螢光檢測器(L-7480(Merck/Hitachi)，CMA/200冷凍取樣器(CMA微透析))測定麩胺酸。以5 mL/kg之投予液量經口投予溶劑(0.5%之羧甲基纖維素鈉)或被試驗藥，投予後240分鐘後回收灌注液。將即將投予溶劑或被試驗藥之前(0分鐘)之乙醯膽鹼或麩胺酸游離量設為100%，算出投予後之游離量。

(12)大鼠被動回避反應試驗中之被試驗藥對莨菪胺誘發記憶學習障礙之評價

使用7週齡之Wistar系雄性大鼠(n = 6~8隻/群)。將被試驗藥懸浮於0.5%之甲基纖維素(MC)中，將抗膽鹼藥之莨菪胺氫溴酸鹽(和光純藥198-07971)溶解於生理食鹽水中。對大鼠，於被動回避反應試驗中之訓練之30

分鐘前，將懸浮於0.5%之MC中之被試驗藥、或作為其對照藥之0.5%之MC進行腹腔內投予，同時將溶解於生理食鹽水中之莨菪胺0.5 mg/kg、或作為其對照藥之生理食鹽水進行腹腔內投予。均設為5mL/kg之投予液量。利用包含明暗試驗箱、分隔明暗試驗箱之滑門及電擊器之裝置(小原醫科產業股份有限公司製造、PA-2030A、PA-3001A) 作為試驗裝置，藉由以下方式實施被動回避反應試驗。

即，於試驗首日投予被試驗藥及莨菪胺後，於試驗裝置之明箱中，背對暗箱側放入大鼠，10秒後打開設置於明暗箱之邊界之滑門。於大鼠按照習性進入暗箱之時間點，迅速關閉滑門，自進入暗箱3秒後，給予0.3-0.5 mA、3秒鐘之電擊。將自剛打開滑門後至大鼠進入暗室之時間作為步入潛伏期(step-through latency)而進行測定。對於超過300秒不進入暗室之動物，結束訓練，以訓練不成立自以下之試驗中排除。

於試驗第2天，自上述訓練結束後約24小時後進行試驗。試驗時之操作除了不給予電擊以外與上述訓練時之操作相同。測定試驗時之步入潛伏期，最長300秒，超過300秒則視作300秒。各被試驗藥對莨菪胺誘發記憶學習障害之改善率係使用試驗時之步入潛伏期之值，將溶劑群(僅投予0.5%之MC及生理食鹽水之群)設為100%，將莨菪胺群(僅0.5%之MC及莨菪鹼投予群)設為0%，根據下述之計算式而算出。

$$\text{改善率(\%)} = 100 \times [\text{平均處理} - \text{平均莨菪鹼}] / [\text{平均溶劑} - \text{平均莨菪鹼}]$$

溶劑：僅投予0.5%MC及僅投予生理食鹽水之群

莨菪鹼：僅0.5%之MC及莨菪鹼投予群

處理：各被試驗藥及莨菪鹼投予群

將試驗結果示於下表。

[表5]

實施例 No.	記憶學習障礙之改善率(%)		
	被試驗藥 0.03 mg/kg、腹腔注射	被試驗藥 0.1 mg/kg、腹腔注射	被試驗藥 0.3 mg/kg、腹腔注射
1	61	61	69
2	88	94	63
3	63	64	59
4	43	48	NT
6	37	73	70
7	NT	78	70
8	16	35	49
9	45	109	41
10	39	NT	NT
11	NT	15	55

NT:未測試

(13)大鼠被動回避反應試驗中之被試驗藥對MK-801誘發記憶學習障礙之評價

使用7週齡之Wistar系雄性大鼠(n = 6-8隻/群)。將被試驗藥懸浮於0.5%之甲基纖維素(MC)中，將N-甲基-D-天冬胺酸鹽(NMDA)受體拮抗藥之MK-801順丁烯二酸氫鹽(SIGMA-ALDRICH M-107)溶解於生理食鹽水中。於被動回避反應試驗中之訓練之30～60分鐘前，將懸浮於0.5%之MC中之被試驗藥、或作為其對照藥之0.5%之MC進行腹腔內投予，於訓練及試驗30分鐘前，將溶解於生理食鹽水中之0.05 mg/kg之MK-801、或作為其對照藥之生理食鹽水對大鼠進行皮下投予。均設為5 mL/kg之投予液量。使用包含明暗試驗箱、分隔明暗試驗箱之滑門及電擊器之裝置(小原醫科產業股份有限公司製造、PA-2030A、PA-3001A)作為試驗裝置，藉由以下方式實施被動回避反應試驗。

即，於試驗首日，投予被試驗藥及MK-801後，於試驗裝置之明箱

中，背對暗箱側放入大鼠，10秒後打開設置於明暗箱之邊界之滑門。於大鼠按照習性進入暗箱之時間點，迅速關閉滑門，自進入暗箱之3秒後，給予0.3～0.5 mA、3秒鐘之電擊。將自剛打開滑門後至大鼠進入暗室之時間作為步入潛伏期(step-through latency)而進行測定。對於超過300秒不進入暗室之動物，結束訓練，以訓練不成立自以下試驗中排除。

試驗第2天，自上述訓練結束後約24小時後進行試驗。於試驗之30分鐘前，實施MK-801或作為其溶劑之生理食鹽水之皮下投予。試驗時之操作除了不給予電擊以外與上述訓練時之操作相同。測定試驗時之步入潛伏期，最長300秒，超過300秒則視作300秒。各被試驗藥對MK-801誘發記憶學習障害之改善率係使用試驗時之步入潛伏期之值，將溶劑群(僅投予0.5%之MC及生理食鹽水之群)設為100%，將MK-801群(僅0.5%之MC及莨菪鹼投予群)設為0%，根據下述計算式而算出。

改善率(%) = 100 × [平均處理－平均MK-801] / [平均溶劑－平均MK-801]

溶劑：僅投予0.5%之MC及僅投予生理食鹽水之群

MK-801：僅0.5%之MC及MK-801投予群

處理：各被試驗藥及MK-801投予群

將試驗結果示於下表。

[表6]

實施例 No.	記憶學習障礙之改善率(%)		
	被試驗藥 0.1 mg/kg、腹腔注射	被試驗藥 0.3 mg/kg、腹腔注射	被試驗藥 1 mg/kg、腹腔注射
1	76	86	37
6	63	68	40

[表7]

實施例 No.	記憶學習障礙之改善率(%)		
	被試驗藥 0.003 mg/kg、腹腔注射	被試驗藥 0.01 mg/kg、腹腔注射	被試驗藥 0.03 mg/kg、腹腔注射
4	31	55	34

[產業上之可利用性]

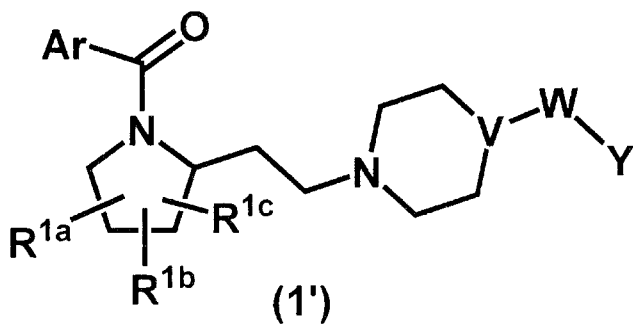
式(1')所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽可作為難治型憂鬱症、持續性憂鬱症及/或復發性憂鬱症之治療藥而發揮出較高之有效性，從而減輕利用先前之精神分裂症治療藥時可見之副作用風險。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種難治型憂鬱症、持續性憂鬱症及/或復發性憂鬱症之治療劑，其含有式(1')所表示之化合物或其藥學上所容許之鹽，

[化1]



[式中，

Ar表示雜芳基(該雜芳基可經選自由可經1~3個鹵素取代之 C_{1-3} 烷基、可經1~3個鹵素取代之 C_{1-3} 烷氧基、鹵素、及氰基所組成之群中之同種或異種之1~3個取代基取代)，

V表示氮或CH，

W表示單鍵或 $C(O)$ (其中，於V為氮之情形時，W表示單鍵，於V為CH之情形時，W表示單鍵或 $C(O)$)，

Y表示苯基(該苯基可經同種或異種之1~3個鹵素取代)、雜芳基(該雜芳基可經同種或異種之1~3個鹵素取代)或4~7員飽和雜環(該飽和雜環可經同種或異種之1~3個鹵素取代)，

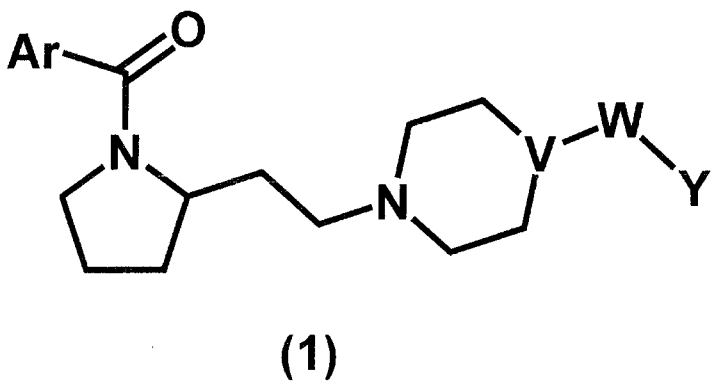
R^{1a} 、 R^{1b} 、及 R^{1c} 分別相同或不同，表示氫、鹵素、羥基、 C_{1-3} 烷基(該基可經羥基或 C_{1-3} 烷氧基取代)、或 C_{1-3} 烷氧基(該基可經羥基或 C_{1-3} 烷

氧基取代)]。

【第2項】

如請求項1之治療劑，其中式(1')所表示之化合物為式(1)所表示之化合物，

[化2]



[式中，

Ar表示雜芳基(該雜芳基可經選自由C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基及鹵素所組成之群中之同種或異種之1～3個取代基取代)，

V表示氮或CH，

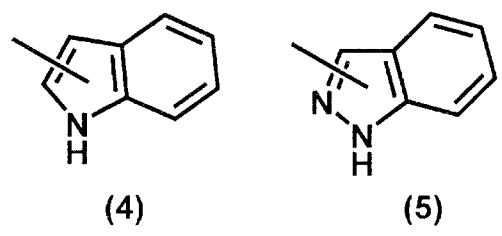
W表示單鍵或C(O)(其中，於V為氮之情形時，W表示單鍵，於V為CH之情形時，W表示單鍵或C(O))，

Y表示苯基(該苯基可經同種或異種之1～3個鹵素取代)、雜芳基(該雜芳基可經同種或異種之1～3個鹵素取代)或4～7員飽和雜環(該飽和雜環可經同種或異種之1～3個鹵素取代)]。

【第3項】

如請求項1或2之治療劑，其中Ar為下述式(4)或(5)所表示之基，

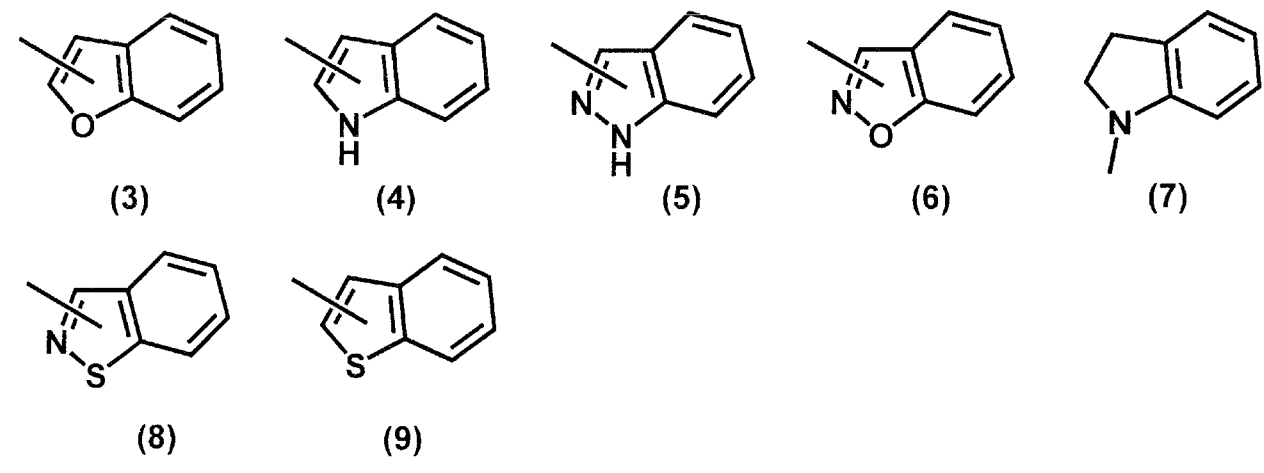
[化3]



(該基可經選自由C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基及鹵素所組成之群中之同種或異種之1~3個取代基取代)；

Y為苯基(該苯基可經同種或異種之1~3個鹵素取代)、或下述式(3)~(9)所表示之基中之任一種，

[化4]



(該基可經同種或異種之1~3個鹵素取代)。

【第4項】

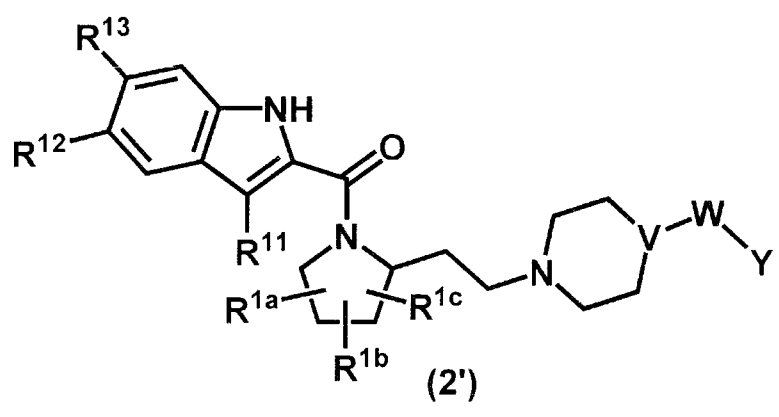
如請求項1至3中任一項之治療劑，其中Ar為式(4)所表示之基(該基可經選自由C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基及鹵素所組成之群中之同種或異種之1~3個取代基取代)。

【第5項】

如請求項1之治療劑式，其中(1')所表示之化合物為式(2')所表示之化

合物，

[化5]



[式中，

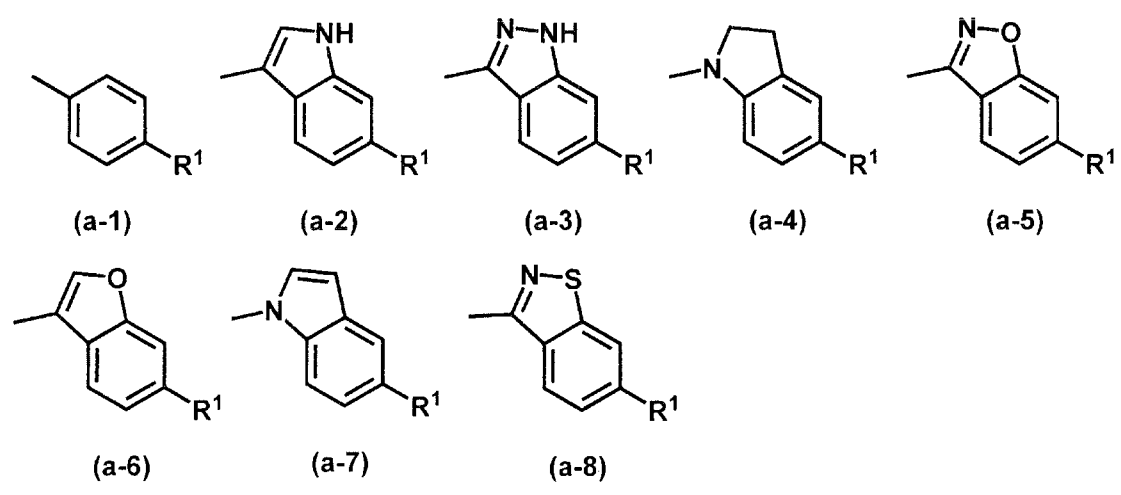
R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 分別相同或不同，表示氫、可經1~3個鹵素取代之 C_{1-3} 烷基、可經1~3個鹵素取代之 C_{1-3} 烷氧基、鹵素、或氰基，

V 表示氮或CH，

W 表示單鍵或C(O)(其中，於 V 為氮之情形時， W 表示單鍵，於 V 為CH之情形時， W 表示單鍵或C(O))，

Y 表示下述式(a-1)~(a-8)所表示之基中之任一種，

[化6]



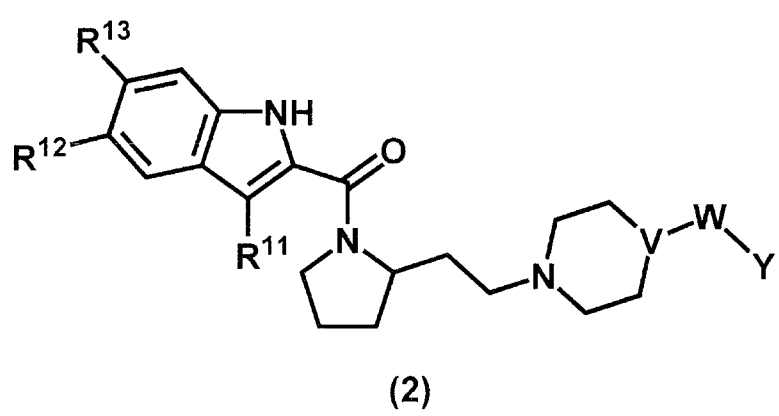
(式中，R¹表示氫或氟)，

R^{1a}、R^{1b}及R^{1c}分別相同或不同，表示氫、鹵素、羥基、C₁₋₃烷基(該基可經羥基或C₁₋₃烷氧基取代)、或C₁₋₃烷氧基(該基可經羥基或C₁₋₃烷氧基取代)]。

【第6項】

如請求項2之治療劑，其中式(1)所表示之化合物為式(2)所表示之化合物，

[化7]



[式中，

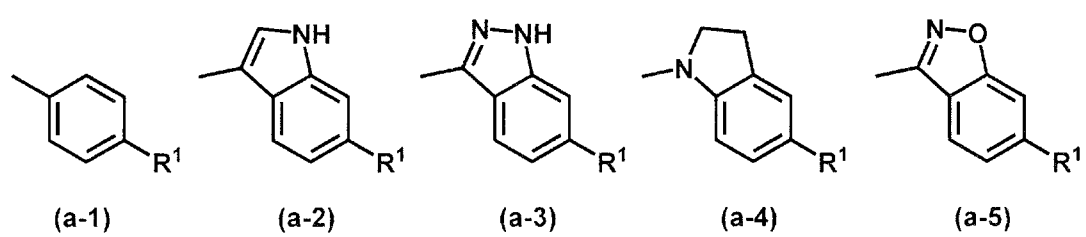
R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 分別相同或不同，表示氫、氟、甲基或甲氧基，

V表示氮或CH，

W表示單鍵或C(O)(其中，於V為氮之情形時，W表示單鍵，於V為CH之情形時，W表示單鍵或C(O))，

Y表示下述式(a-1)~(a-5)所表示之基中之任一種，

[化8]



(式中， R^1 表示氫或氟)]。

【第7項】

如請求項1至6中任一項之治療劑，其中Y為式(a-1)或(a-5)所表示之基， R^1 為氟，V為CH。

【第8項】

如請求項1至7中任一項之治療劑，其中Y為式(a-1)所表示之基， R^1 為氟，V為CH，W為C(O)。

【第9項】

如請求項5至8中任一項之治療劑，其中 R^{12} 為氫， R^{11} 及 R^{13} 分別相同或不同，為氫、氟或甲基。

【第10項】

如請求項5至9中任一項之治療劑，其中 R^{11} 為氟。

【第11項】

如請求項1之治療劑，其中式(1')所表示之化合物為

[2-{2-[4-(4-氟苯甲醯基)哌啶-1-基]乙基}吡咯啉-1-基](6-甲基-1H-吡啶-2-基)甲酮、

[2-{2-[4-(4-氟苯甲醯基)哌啶-1-基]乙基}吡咯啉-1-基](6-氟-1H-吡啶-2-基)甲酮、

(3,6-二氟-1H-吡啶-2-基)[2-{2-[4-(4-氟苯甲醯基)哌啶-1-基]乙基}吡咯啉-1-基]甲酮、

[2-{2-[4-(4-氟苯甲醯基)哌啶-1-基]乙基}吡咯啉-1-基](3-氟-1H-吡啶-2-基)甲酮、

[2-{2-[4-(1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基]乙基}吡咯啉-1-基](6-甲氧基-1H-吡啶-2-基)甲酮、

[2-{2-[4-(1H-吡啶-3-基)哌啶-1-基]乙基}吡咯啉-1-基](6-甲基-1H-吡啶-2-基)甲酮、

[2-{2-[4-(5-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基]乙基}吡咯啉-1-基](6-甲基-1H-吡啶-2-基)甲酮、

[2-{2-[4-(6-氟-1,2-苯并噁唑-3-基)哌啶-1-基]乙基}吡咯啉-1-基](6-甲基-1H-吡啶-2-基)甲酮、或

[2-{2-[4-(6-氟-1,2-苯并噁唑-3-基)哌啶-1-基]乙基}吡咯啉-1-基](3-氟-1H-吡啶-2-基)甲酮。

【第12項】

一種難治型憂鬱症、持續性憂鬱症及/或復發性憂鬱症中之認知功能不全之治療劑，其含有如請求項1至11中任一項之化合物或其藥學上所容許之鹽。

【第13項】

一種難治型憂鬱症、持續性憂鬱症及/或復發性憂鬱症之治療方法，其特徵在於：對需要治療之患者投予治療上之有效量之如請求項1至11中任一項之化合物或其藥學上所容許之鹽。

【第14項】

一種如請求項1至11中任一項之化合物或其藥學上所容許之鹽之用途，其係用於製造難治型憂鬱症、持續性憂鬱症及/或復發性憂鬱症之治療劑。

【第15項】

一種如請求項1至11中任一項之化合物或其藥學上所容許之鹽，其係用於難治型憂鬱症、持續性憂鬱症及/或復發性憂鬱症之治療。

【第16項】

一種多巴胺D₂受體、血清素5-HT_{2A}受體及腎上腺素 α_{2A} 受體之拮抗作用藥，其含有如請求項1至11中任一項之化合物或其藥學上所容許之鹽。

【第17項】

一種如請求項1至11中任一項之化合物或其藥學上所容許之鹽之用途，其係用於製造多巴胺D₂受體、血清素5-HT_{2A}受體及腎上腺素 α_{2A} 受體之拮抗作用藥。

【第18項】

一種如請求項1至11中任一項之化合物或其藥學上所容許之鹽，其係用於多巴胺D₂受體、血清素5-HT_{2A}受體及腎上腺素 α_{2A} 受體之拮抗作用藥。

【第19項】

一種難治型憂鬱症、持續性憂鬱症或復發性憂鬱症之治療劑，其含有如請求項1至11中任一項之化合物或其藥學上所容許之鹽，具有多巴胺D₂受體、血清素5-HT_{2A}受體及腎上腺素 α_{2A} 受體之拮抗作用。

【第20項】

一種難治型憂鬱症、持續性憂鬱症或復發性憂鬱症之治療劑，其含有兼具多巴胺D₂受體、血清素5-HT_{2A}受體及腎上腺素 α_{2A} 受體之拮抗作用之化合物作為有效成分。