

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5468068号
(P5468068)

(45) 発行日 平成26年4月9日 (2014.4.9)

(24) 登録日 平成26年2月7日 (2014.2.7)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 281/16	(2006.01)	C O 7 D 281/16	C S P
A 6 1 K 31/554	(2006.01)	A 6 1 K 31/554	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22	

請求項の数 6 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-514540 (P2011-514540)
(86) (22) 出願日	平成21年6月18日 (2009.6.18)
(65) 公表番号	特表2011-524898 (P2011-524898A)
(43) 公表日	平成23年9月8日 (2011.9.8)
(86) 国際出願番号	PCT/SE2009/050763
(87) 国際公開番号	W02009/154563
(87) 国際公開日	平成21年12月23日 (2009.12.23)
審査請求日	平成24年5月29日 (2012.5.29)
(31) 優先権主張番号	61/074, 417
(32) 優先日	平成20年6月20日 (2008.6.20)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	391008951 アストラゼネカ・アクチエボラード ASTRAZENECA AKTIEBO LAG スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5 セ ーデルティエ
(74) 代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(74) 代理人	100140132 弁理士 竹林 則幸
(72) 発明者	ディーン・ブラウン アメリカ合衆国マサチューセッツ州024 51. ウォルサム. ゲイトハウスドライブ 35. アストラゼネカ・アール・アンド・ ディー・ボストン

最終頁に続く

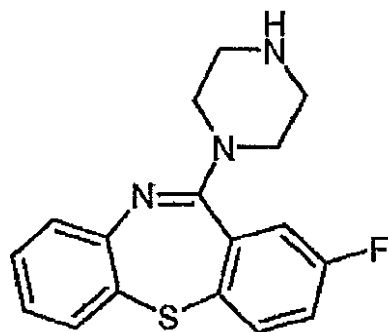
(54) 【発明の名称】 ジベンゾチアゼピン誘導体及びその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式II:

【化 1】



II

10

の 2 - フルオロ - 1 1 - (ピペラジン - 1 - イル) ジベンゾ [b , f] [1 , 4] チアゼピ
ン又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の式IIの化合物又は薬学的に許容されるその塩、及び少なくとも 1 つの
薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の式IIの化合物又は薬学的に許容されるその塩の治療的有効量を含む、

20

精神障害を処置するための医薬。

【請求項 4】

精神障害が双極性障害、不安障害、気分障害若しくは統合失調症、又は他の精神病性障害である、請求項 3 に記載の医薬。

【請求項 5】

精神障害が双極性障害である、請求項 4 に記載の医薬。

【請求項 6】

精神障害が統合失調症である、請求項 4 に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、双極性障害、気分障害、不安障害及び統合失調症、及び他の精神病性障害を処置する方法、このような処置に使用するのに適した化合物、薬学的に許容されるその塩、このような化合物を含む医薬組成物、並びにこのような化合物及びそのプロドラッグを製造するための方法に関する。

【背景技術】

【0002】

双極性障害及び統合失調症を処置するために多くの薬剤（例えば、抗けいれん薬及び非定型抗精神病薬）が承認されており、また、躁病の処置は、幾つかの非定型抗精神病薬（例えば、リスペリドン、オランザピン及びクエチアピン）を用いて達成されている。大鬱病性障害の臨床的処置には他の化合物（例えば、レボキセチン及びデシプラミン）が、並びに双極性障害には（クエチアピン）が使用されている。しかしながら、治療における改善は、よりよい寛解率、より有効な鬱病の処置及び副作用スペクトルの改善（例えば、沈静状態の減少及び体重増加の減少）を得るという意味において、依然として要求がある。

20

【0003】

1960年代初期以来50年近くの間、科学及び臨床研究者は、3環系精神安定薬化合物の薬理の解明に努力して来た。数多くの米国及び外国の特許及び科学刊行物に、様々な抗精神病及び抗鬱特性を持った数百の異なる3環系化合物が記載されている。1960年代には、1961年に出版された特許文献1、及び1963年に出版された特許文献2に3環系化合物が記載された。約40年後、2001年に刊行された科学雑誌（Behavioral Approach to Nondyskinetic Antagonists: Identification of Seroquel（非運動障害拮抗筋に対する行動療法アプローチ：セロクエルの同定））（非特許文献1）には、他の異なる3系化合物が記載された。更により最近になって、2009年初期に、特許文献3及び特許文献4にクロザピンの新規類似化合物が記載された。

30

【0004】

広範囲の薬理的活性スペクトルを有するにも拘わらず、最近の双極性障害及び統合失調症の薬剤は、種々の効能及び副作用スペクトルを示す。最近のある種の薬剤は急性の効能を有しているけれども、寛解率はまだ低い。安全性と耐容性は、患者の75%が副作用を経験する上、処置のコンプライアンスが大きな問題であるので、まだ問題がある。更に、非定型抗精神病薬の作用機序はよく解明されておらず、例えば、セロクエルのラベルには以下のように記載されている。

40

「セロクエルの作用機序は、統合失調症及び双極性障害に関係する急性躁病発作の処置において効能を有する他の薬剤と同様、不明である。しかしながら、本剤の統合失調症における効能は、ドーパミンの2型（D2）及びセロトニンの2型（5HTP2）の拮抗作用の組み合わせを通して仲介されることが提案されている。ドーパミン及び5HT2以外の、同様の受容体親和性のある受容体における拮抗作用は、セロクエルの他の効果のいくつかを説明することができると思われる。セロクエルのヒスタミンH1受容体の拮抗作用は、本剤によって観察される傾眠を説明することができると思われる。セロクエルのアドレナリン作動性1受容体の拮抗作用は、本剤によって観察される起立性低血圧を説明することができると思われる。」

50

同様に、オランザピンのラベルには、以下のように記載されている。

「オランザピンの作用機序は、統合失調症に効能を有している他の薬剤と同様、不明である。しかしながら、本剤の統合失調症における効能は、ドーパミンとセロトニン 2 型 (5HT₂) の拮抗作用の組み合わせを通して仲介されるということが提案されている。オランザピンの、双極性 I 障害に関係する急性躁病発作の処置における作用機序は不明である。

ドーパミン及び 5HT_P 以外の、同様の受容体親和性のある受容体における拮抗作用は、オランザピンの、他の治療作用及び副作用のいくつかを説明できると思われる。オランザピンのムスカリン性 M₁ - 5 受容体の拮抗作用は、その抗コリン効果を説明できると思われる。オランザピンのヒスタミン H₁ 受容体の拮抗作用は、本剤によって観察される傾眠を説明できると思われる。オランザピンのアドレナリン作動性 α_1 受容体の拮抗作用は、本剤によって観察される起立性低血圧を説明することができると思われる。」

【0005】

従って、抗精神病及び抗鬱活性を有する数多くの 3 環系化合物が記載され、治療に使用されているにも拘わらず、統合失調症及び双極性疾患の処置の改善された方法は、依然として探究されている。特に、双極性障害の鬱期の有効な処置は、躁期の処置、気分の安定及び双極性障害の患者の管理と同様に、求められており、依然として探求されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献 1】スイス特許第 4 2 2 7 9 3 号

【特許文献 2】オランダ特許第 2 9 3 2 1 0 号

【特許文献 3】米国特許第 7, 4 9 1, 7 1 5 号 (登録)

【特許文献 4】米国特許第 7, 5 1 7, 8 7 1 号 (登録)

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献 1】J. Med. Chem. 2001, 44, 372-380

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明者らは、双極性障害におけるクエチアピンの作用の推定機序 (即ち、強力な NET 阻害及び緩和な D₂ 拮抗作用) と整合する、新規な標的製品の効能スペクトルを意図している。クエチアピンの臨床研究は、30 ~ 60 % の範囲の NET 及び D₂ 占有率が、双極性障害において治療効果を促進するのに十分であろうと示唆している。更に、改善された安全性は、50 % の NET 占有率を得る臨床投与量で、他の標的 (例えば、H₁、M₁) とより少ない相互作用を有することにより達成できると思われる。

【0009】

そのようなスペクトルを有する治療剤は、双極性障害の鬱期の処置に対して、双極状態に関係する躁病の改善における使用の可能性と共に、気分の安定及び双極性障害の患者管理の可能性を有するという利点を提供することが期待される。

【0010】

従って、1 つの態様においては、以下の特性: 即ち、緩和な D₂ 拮抗作用; 強力な NET 阻害作用; 又は NET に対する K_i 値に近いインビトロでの H₁ 結合 K_i 値; のうちの少なくとも 1 つを得ることが望ましい。特定の態様においては、以下のインビトロ特性: 即ち、約 600 nM 未満の D₂ GTP S の IC₅₀; 約 200 nM 未満の D₂ 結合 K_i; 約 50 nM 未満の NET 阻害 K_i; 又は少なくとも NET に対する K_i 値の約半分から NET に対する K_i より大きい範囲の K_i を有する H₁、の少なくとも 1 つを得ることが望ましい。

【0011】

別の態様においては、強力なノルエピネフリン輸送体（NET）阻害作用、緩和なD2受容体拮抗作用、及びNETに比較して2次標的（例えば、H1、M1）における減少した親和性を有する化合物を同定することが望ましい。

【0012】

更に特定の態様においては、強力なNET阻害作用（取り込み $K_i < 50 \text{ nM}$ ）、緩和なD2拮抗能力（GTPSの $IC_{50} < 500 \text{ nM}$ ）、及びNET K_i と同等又はそれ未満のH1 K_i を有する化合物を同定することが望ましい。

【0013】

本発明者らは、過去に記載されることがない、上記した望ましい特性を有する化合物、2-フルオロ-11-(ピペラジン-1-イル)ジベンゾ-[b,f][1,4]チアゼピンを同定し、そして本明細書に記載する。

10

【課題を解決するための手段】

【0014】

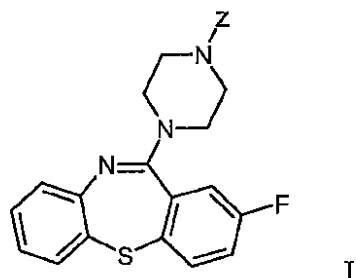
従って、本明細書には、薬理的に活性な化合物、2-フルオロ-11-(ピペラジン-1-イル)ジベンゾ-[b,f][1,4]チアゼピン、薬学的に許容されるその塩、そのプロドラッグ、該化合物、そのプロドラッグ、又は薬学的に許容されるその塩を含む組成物、及び該化合物、そのプロドラッグ、又は薬学的に許容されるその塩を用いて双極性障害及び統合失調症を処置する方法が記載される。

【0015】

従って、本明細書において、式I：

20

【化1】



I

〔式中、Zは、H、 $-C(=O)-R^1$ 、 $-C(=O)OR^1$ 、 $-C(=O)OCH_2$ 、 $-CH(R^1)-NHC(=O)R^2$ 、 $-C(=O)OCHR^2OC(=O)R^3$ 、 $-CR^1=CR^2$ 又は $-CH=CHC(=O)R^4$ であり、ここで R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、存在する場合互いに独立に、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール若しくはヘテロシクロアルキルであるか、又は本明細書に更に記載された通りのものである〕の化合物、又は薬学的に許容されるその塩が提供される。

30

【0016】

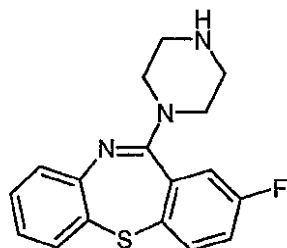
また、本明細書において、式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩を含む少なくとも1つの組成物が提供される。幾つかの実施態様において、組成物は薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤を含む。

【0017】

40

更に本明細書において、治療的有效量の式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩を哺乳動物に投与することを含む、精神障害を処置する方法が提供される。特に、本明細書において、治療的有效量の構造式II：

【化 2】



II

の化合物又は薬学的に許容されるその塩を哺乳動物に投与することを含む、精神障害を処置する方法が提供される。

10

【0018】

なお更に、本明細書において、治療的有效量の式 I 若しくは式 I I の化合物又は薬学的に許容されるそれらの塩を被験者に投与することを含む、双極性障害、気分障害、統合失調症及び他の精神病性障害、又は不安障害を処置する方法が提供される。特に、本明細書において、治療的有效量の式 I I の化合物又は薬学的に許容されるその塩を被験者に投与することを含む、双極性障害、気分障害、統合失調症及び他の精神病性障害、又は不安障害を処置する方法が提供される。

【0019】

その上更に、本明細書において、統合失調症及び他の精神病性障害、不安障害、及び / 又は気分障害を処置するための、式 I 若しくは式 I I の化合物、又は薬学的に許容されるそれらの塩の使用が提供される。

20

【0020】

更に加えて、本明細書において、統合失調症及び他の精神病性障害、双極性障害、不安障害、及び / 又は気分障害を処置するための薬剤の製造における、式 I 若しくは式 I I の化合物又は薬学的に許容されるそれらの塩の使用が提供される。

【0021】

なお更に加えて、本明細書において、式 I 若しくは式 I I の化合物及び薬学的に許容されるそれらの塩；当該化合物の製造に有用な中間体を製造する方法、並びに当該中間体を製造及び使用する方法が提供される。

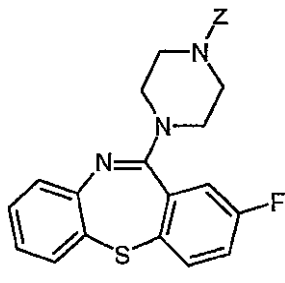
30

【発明を実施するための形態】

【0022】

本明細書において、式 I :

【化 3】



I

[式中、Z は、H、 $-C(=O)-R^1$ 、 $-C(=O)OR^1$ 、 $-C(=O)OCH_2$ 、 $-CH(R^1)-NHC(=O)R^2$ 、 $-C(=O)OCHR^2OC(=O)R^3$ 、 $-CR^1=CR^2$ 又は $-CH=CHC(=O)R^4$ であり、ここで R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、存在する場合互いに独立に、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール若しくはヘテロシクロアルキルであるか、又は本明細書に更に記載した通りである]

の化合物、及び薬学的に許容されるその塩が提供される。

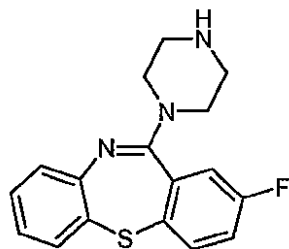
40

【0023】

具体的には、本明細書において、Z が H である式 I の化合物、即ち、式 I I :

50

【化 4】



II

本明細書において 2 - フルオロ - 11 - (ピペラジン - 1 - イル) ジベンゾ [b , f] [1 , 4] チアゼピンと呼ばれる、の化合物、及び薬学的に許容されるその塩が提供される。

【 0 0 2 4 】

本明細書に開示される化合物は、有機合成分野における当業者により本明細書に記載された方法で製造することができる。本化合物は、本明細書に記載された方法を用い、有機合成化学分野で公知の合成方法を用い、又は当業者により認識されるその変形法を用いて合成することができる。出発物質及び本明細書に記載された方法で用いられる前駆体は、市販されているか、又は確立された有機合成方法により又は本明細書に記載するようにして容易に製造することができる。有機合成分野の当業者には当然のことながら、分子の様々な部分に存在する官能基が、提案された反応試薬及び反応と適合性がなければならない。反応条件と適合性があるという置換基に対するその様な制約は、当業者にとって容易に明白であり、その場合は、代替方法を用いるべきである。

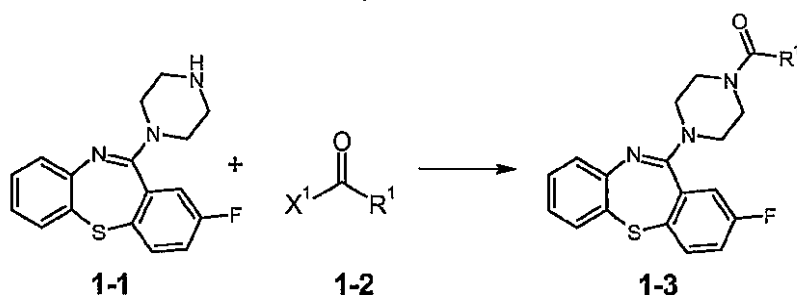
【 0 0 2 5 】

スキーム 1 に示す通り、本発明のアミド化合物 (式 1 - 3) は、本明細書の実施例 1 の化合物を、酸又は酸誘導体 1 - 2 (式中、 X^1 は、OH、又はプロモ、クロロ、4 - ニトロフェノキシ、 $OC(=O)R^1$ などの脱離基であり；そして R^1 は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルなどであり得る) と、有機合成分野の当業者に公知の適切な条件下で反応させることにより製造することができる。

【 0 0 2 6 】

【化 5】

スキーム 1



X^1 : OH, Cl, $OC(=O)R^1$ など

【 0 0 2 7 】

例えば、アミン化合物：2 - フルオロ - 11 - (ピペラジン - 1 - イル) ジベンゾ [b , f] [1 , 4] チアゼピン 1 - 1 の、酸化合物 1 - 2 (式中、 X^1 は OH である) へのカップリング反応は、カップリング剤の使用などの従来のアミド結合生成方法により実施することができる。アミド結合生成のカップリング反応を助長するために、種々の好適なカップリング剤を使用することができる。当業者はその様なカップリング剤を容易に認識することができる。幾つかの好適なカップリング剤の非限定的な例としては、N - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジ

メチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロホスファート(BOP)、及び2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロホスファート(HBTU)などのベンゾトリアゾール含有カップリング剤;O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロホスファート(HATU)などのアザベンゾトリアゾール含有カップリング剤;及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド(EDC)、及びジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)などのジカルボイミドが挙げられるが、これらに限定されない。カップリング反応は、好適な有機溶媒中で実施することができる。幾つかの好適な有機溶媒としては、アルコール(メタノール、エタノール又はイソプロパノールなど)などの極性有機溶媒、又はテトラヒドロフラン(THF)が挙げられる。幾つかの好適な有機溶媒としては、非プロトン性溶媒が挙げられる。幾つかの好適な有機溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、テトラヒドロフラン(THF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)又は塩化メチレンなどの極性の非プロトン性有機溶媒が挙げられる。カップリング反応を、好適な塩基の存在下、そして好適な温度で、十分な時間行って、アミド化合物1-3を得ることができる。好適な塩基としては、第三級アミン(例えば、トリエチルアミン(Et_3N 又はTEA)、ジイソプロピルエチルアミン(iPr_2NEt 又はDIEPEA)及び/又はジメチルアミノピリジン(DMAP))が挙げられる。幾つかの実施態様において、反応混合物は高温(即ち、室温より高い)に加熱される。幾つかの実施態様において、反応混合物は、約40、約50、約60、約70、約80、約90、約100、約110、約120、約130、約140、約150、又は約160の温度まで加熱される。反応の進行は、TLC又はNMRなどの従来法により監視することができる。

【0028】

あるいは、酸1-2(式中、 X^1 はOHである)は、酸クロリド、エステル、(混合)酸無水物などのより反応性の高い酸誘導体1-2(式中、 X^1 は、プロモ、クロロ、4-ニトロフェノキシ、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^1$ などである)に転換することができ、そして酸誘導体は場合により分離することができる。酸誘導体は、更に、好適な塩基(例えば、トリエチルアミン又はピリジン)の存在下などの好適な条件下で、2-フルオロ-11-(ピペラジン-1-イル)ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン1-1と反応して、アミド1-3を生成することができる。

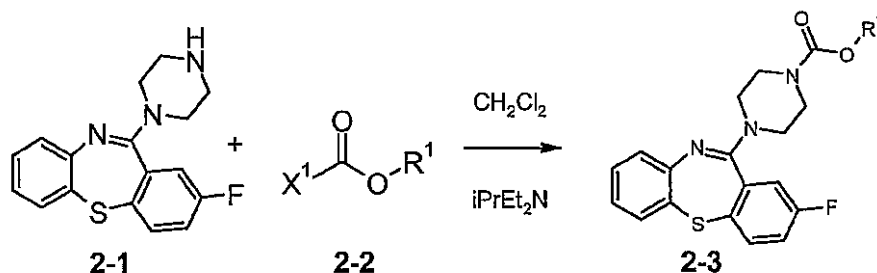
【0029】

スキーム2に示す通り、本発明のカルバマート化合物(式2-3)は、本明細書における実施例1の化合物(2-1)をクロロホルム2-2(式中、 R^1 は、アルキル、アリールアルキルなどであり得る)と反応させることにより合成することができる。

【0030】

【化6】

スキーム2



【0031】

スキーム2の反応は、極性非プロトン性有機溶媒(例えば、塩化メチレン)などの好適な有機溶媒中で、第三級アミン(例えば、トリエチルアミン(Et_3N 又はTEA)、ジイソプロピルエチルアミン(iPr_2NEt 又はDIEPEA)、ピリジン及び/又はジメチルアミノピリジン(DMAP))などの好適な塩基の存在下で実施することができる。

【 0 0 3 2 】

スキーム 3 に示す通り、本発明のカルバマート化合物（式 3 - 5）は、4 - ニトロフェニルカルボナート中間体 3 - 3 を経由して合成することができる。

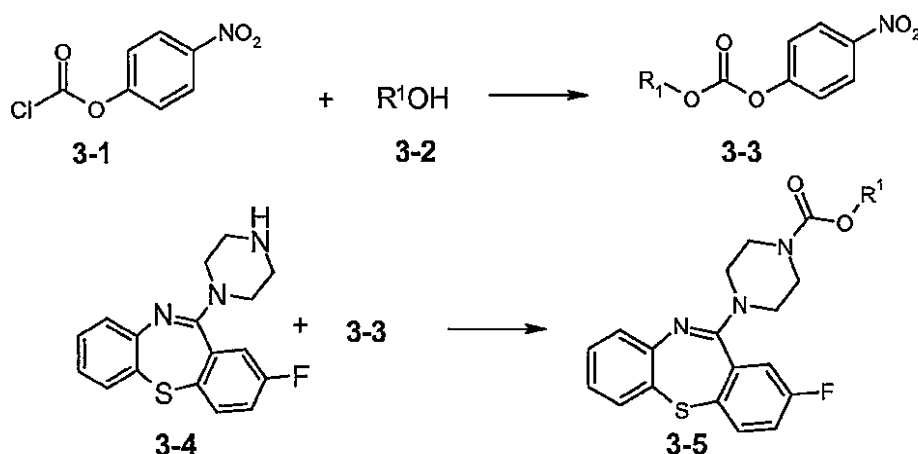
【 0 0 3 3 】

クロロギ酸 4 - ニトロフェニル 3 - 1 は、アルコール 3 - 2 と、極性非プロトン性有機溶媒（例えば、クロロホルム）などの好適な有機溶媒中、第三級アミン（例えば、トリエチルアミン（ Et_3N 又は TEA ）、ジイソプロピルエチルアミン（ iPr_2NEt 又は DIEA ）、ピリジン及び / 又はジメチルアミノピリジン（ DMAP ））などの好適な塩基の存在下で反応させ、4 - ニトロフェニルカルボナート中間体 3 - 3 を生成することができる。中間体 3 - 3 は、2 - フルオロ - 11 - （ピペラジン - 1 - イル）ジベンゾ[*b*, *f*][1, 4]チアゼピン 3 - 4 と、極性非プロトン性有機溶媒（例えば、*N,N*-ジメチルホルムアミド又はヘキサメチルホスホルアミド）中で反応させ、カルバマート 3 - 5 を生成することができる。

【 0 0 3 4 】

【 化 7 】

スキーム 3



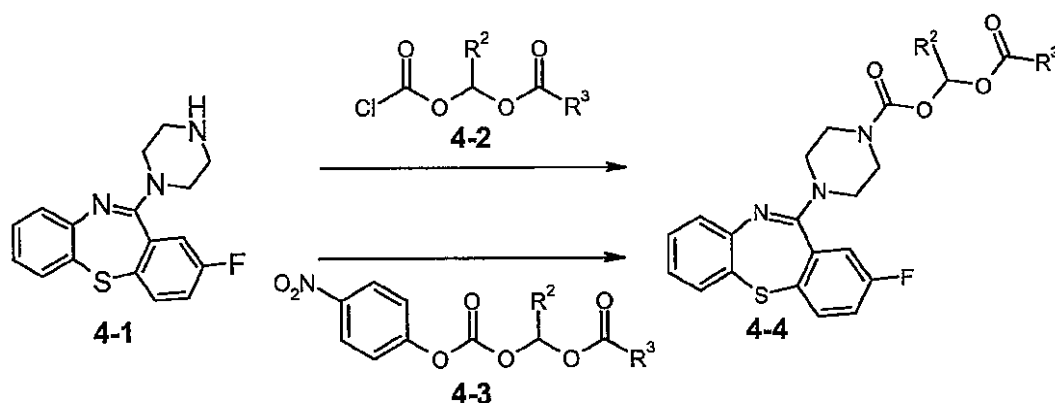
【 0 0 3 5 】

スキーム 4 に示す通り、本発明のカルバマート化合物（式 4 - 4）は、本明細書における実施例 1 の化合物（4 - 1）を、クロロホルマート 4 - 2 又は 4 - ニトロフェニルカルボナート化合物 4 - 3（式中、 R^2 は、 H 、メチルなどであり；そして R^3 は、アルキル（例えば、メチル又はエチル）、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルなどであり得る）と反応させることにより合成することができる。

【 0 0 3 6 】

【化 8】

スキーム 4



10

【0037】

この反応はスキーム 2 及び 3 に記載の条件と類似の条件で実施することができる。クロロホルマート 4 - 2 は、Folkmann et al., Synthesis, 1990, 1159-1166により報告された方法と類似の方法を用いて当業者により製造することができる。ニトロフェニルカルボナート 4 - 3 は、Alexander 及び共同研究者らの、J. Med. Chem., 1988, 31, 318-322で報告された方法と類似の方法を用いて当業者により製造することができる。それぞれの参

20

【0038】

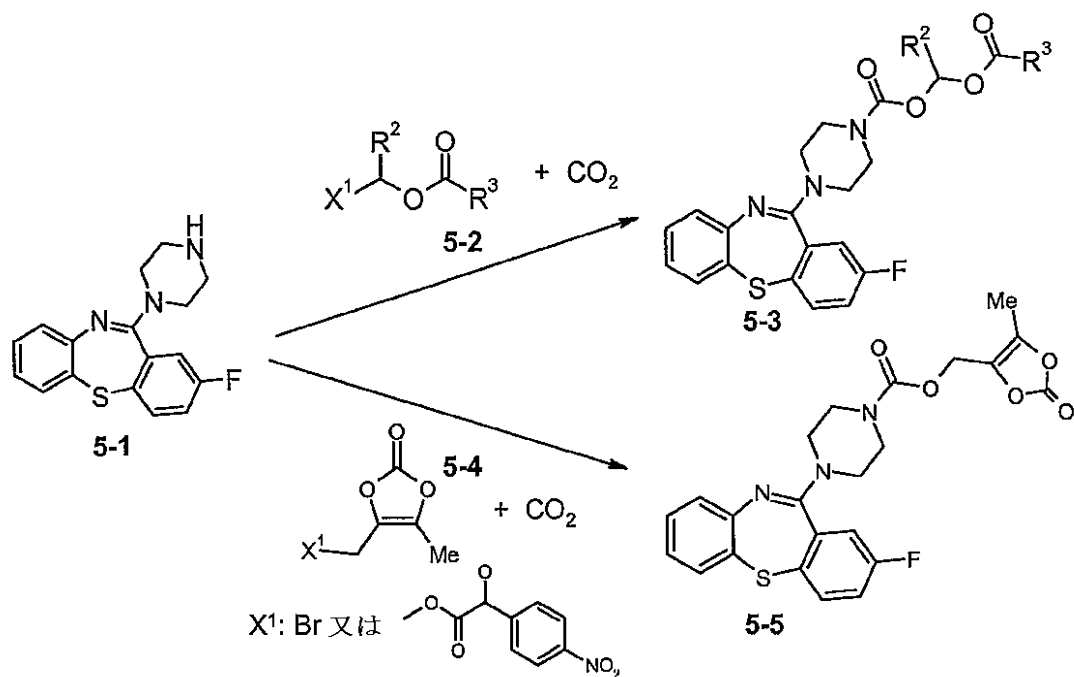
スキーム 5 に示す通り、Lin et al., Biorganic and Medicinal Chemistry Letters, 1997, 7, 2909-2912により報告された方法と類似の方法を用いて、本発明のカルバマート化合物 (式 5 - 3) は、本明細書における実施例 1 の化合物 5 - 1 を、式 5 - 2 の化合物 (式中、X は、ヨード、ブロモ又はクロロなどの脱離基であり; R^2 は、H、メチルなどであり; そして R^3 は、アルキル (例えば、メチル又はエチル)、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルなどであり得る) と、二酸化炭素、及び炭酸セシウムなどの好適な塩基の存在下、N, N - ジメチルホルムアミドなどの好適な溶媒中で反応させることにより合成することができる。同様に、式 5 - 5 の化合物は、実施例 1 の化合物 5 - 1、及び式 5 - 4 の化合物 (式中、 X^1 は、ヨード、ブロモ、又は 4 - ニトロフェニルカルボナートなどの脱離基である) から、二酸化炭素、及び炭酸セシウムなどの好適な塩基の存在下で製造することができる。

30

【0039】

【化 9】

スキーム 5



10

20

【0040】

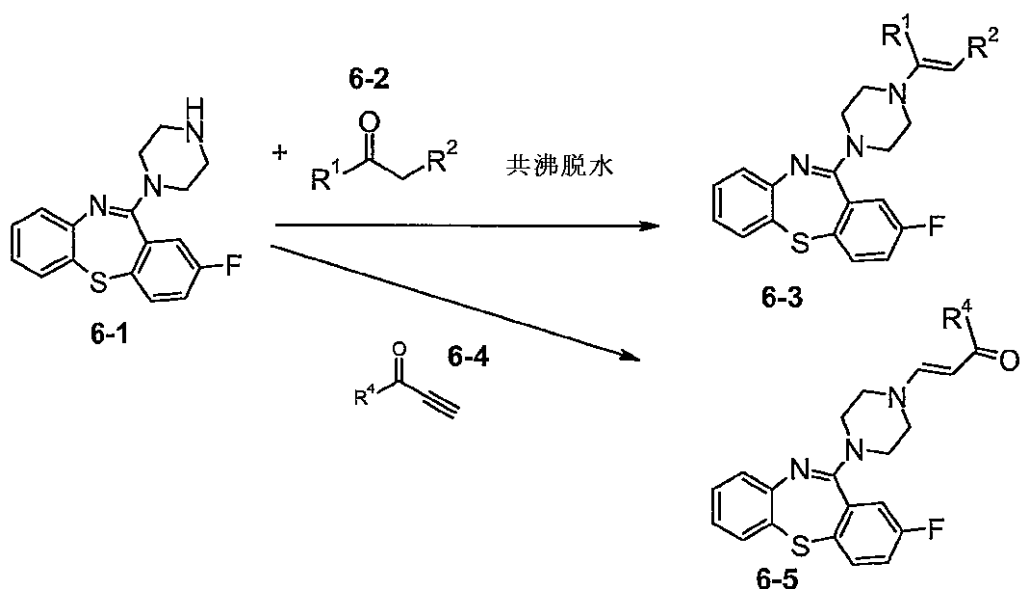
スキーム 6 に示す通り、本発明のエナミン化合物（式 6 - 3）は、2 - フルオロ - 11 - （ピペラジン - 1 - イル）ジベンゾ[b , f] [1 , 4]チアゼピン 6 - 1 を、ケトン又はアルデヒド 6 - 2（式中、R¹は、H、アルキルなどであり；そして R²は、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルなどであり得る）と反応させることにより合成することができる。この反応は、p - トルエンスルホン酸の様な触媒の存在下などの好適な条件下、そして生成した水を除去するために Dean-Stark トラップを用いて、ベンゼン又はトルエンなどの好適な溶媒中で実施することができる。本発明の新規なエナミン化合物（式 6 - 5）は、2 - フルオロ - 11 - （ピペラジン - 1 - イル）ジベンゾ[b , f] [1 , 4]チアゼピン 6 - 1 をアルキノン 6 - 4（式中、R⁴は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルなどであり得る）と、還流などの好適な条件下で、酢酸エチルなどの好適な有機溶媒中で反応させることにより合成することができる。

30

【0041】

【化 10】

スキーム 6



10

【0042】

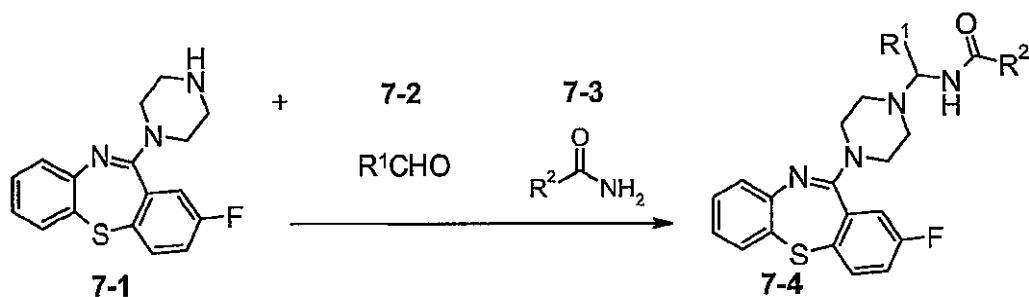
スキーム 7 に示す通り、本発明の新規なMannich塩基型化合物（式 7 - 4）は、本明細書における実施例 1 の化合物（7 - 1）を、アルデヒド 7 - 2（式中、 R^1 は、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルなどであり得る）及びアミド 7 - 3（式中、 R^2 は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルなどであり得る）などの親核剤と、還流などの好適な条件下で反応させることにより製造することができる。例えば、2 - フルオロ - 11 - （ピペラジン - 1 - イル）ジベンゾ[b , f] [1 , 4] チアゼピン、ホルムアルデヒド水溶液、及びアミド 7 - 3 は、エタノールなどのアルコール溶媒中、還流下で加熱して、 R^1 が H である式 7 - 4 の化合物を生成することができる。

20

【0043】

【化 11】

スキーム 7



40

【0044】

注目すべきは、本明細書で記載された全てのスキームにおいて、 R^1 、 R^2 、 R^3 などの置換基上に官能（反応性基）基が存在する場合、適切な及び／又は所望する場合、更なる修飾を行うことができることである。例えば、CN基は加水分解してアミド基を生成することができ；カルボン酸はアミドに転換することができ；カルボン酸はエステルに転換することができ、それは順にアルコールに還元することができ；それは順に更に修飾することができる。別の例において、OH基は、メシラートなどの別の脱離基に転換することができ、それはCNなどによる親核的置換反応に好適である。当業者は更なるその様な修飾を認識することができる。従って、官能基を含有する置換基を有する式 I の化合物は、異

50

なった置換基を有する式 I の別の化合物に転換することができる。

【0045】

本出願で説明する定義は、本出願を通して使用される用語を明確にすることを意図している。「本明細書において」は、本出願の全文を意味する。

【0046】

本発明における種々の化合物は、特に立体異性体の形態を含んでもよい。本発明は、シス - 及びトランス - 異性体、R - 及びS - エナンチオマー、ジアステレオマー、(D) - 異性体、(L) - 異性体、そのラセミ体混合物、その他の混合物を含むその様な化合物全てを、本発明の範囲内に含まれるものとして考慮する。更なる不斉炭素原子が、アルキル基などの置換基に存在してもよい。その様な全ての異性体並びにその混合物は、本発明に
10 包含されるものとして含まれる。本明細書に記載された化合物は、不斉中心を含んでもよい。非対称に置換された原子を含む本発明の化合物は、光学活性体又はラセミ体に単離することができる。ラセミ体の分割により、又は光学活性な出発物質からの合成により、光学活性体を製造する方法は、当該分野ではよく知られている。必要な場合、ラセミ体物質の分離は、当該分野で公知の方法により行うことができる。本発明の化合物の光学活性体は、例えば、ラセミ体のキラルクロマトグラフィー分離により、光学活性な出発物質からの合成により、又は以下に記載する手順に基づく不斉合成により製造することができる。

【0047】

化合物がキラル中心を含む場合、エナンチオマー、エピマー、及びジアステレオマー、並びにその化合物のラセミ体混合物などの全ての個々の光学異性体は、本発明の範囲内
20 である。

【0048】

光学異性体は、当業者に公知の標準的な手順で純粋な形態として得ることができ、そしてそれには、ジアステレオマー塩生成、動力学的分割、不斉合成が挙げられるが、それらに限定されない。例えば、Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (エナンチオマー、ラセミ体及び分割) (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron, 1977, 33, 2725; Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (炭素化合物の立体化学) (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions (分割剤及び光学分割の表) p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972) を参照されたい。これらの文献
30 のそれぞれは、参照することによりその全文が本明細書に取り入れられている。当然のことながら、本発明は全ての可能な位置異性体、及びその混合物を包含し、その位置異性体は、当業者に公知の標準的分離手順により純粋な形態で得ることができ、その分離手段として、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー及び高速液体クロマトグラフィーが挙げられるが、それらに限定されない。

【0049】

また、当然のことながら、本発明のある種の化合物には、幾何異性体、例えば、アルケンのE及びZ異性体が存在してもよい。本発明の化合物、2 - フルオロ - 1,1 - ピペラジン - 1 - イル - ジベンゾ [b, f] [1, 4] チアゼピンには、(E) 体又は(Z) 体が理論的に存在することができるが、しかし、(E) - 2 - フルオロ - 1,1 - ピペラジン - 1
40 - イル - ジベンゾ [b, f] [1, 4] チアゼピンが観察される形態である。それにも拘わらず、本発明は、本発明の化合物のあらゆる幾何異性体を含む。

【0050】

本明細書で使用される用語「アリール」は、5 ~ 14 個の炭素原子から成る芳香族環構造を意味する。5、6、7 及び 8 個の炭素原子を含む環構造としては、単一環芳香族基、例えば、フェニルがある。8、9、10、11、12、13 又は 14 個の炭素原子を有する環構造としては、少なくとも 1 つの炭素がいずれかの 2 つの隣接する環のいずれによっ
50 ても共有される多環部分 (例えば、環は「縮合環」である) であり、例えば、ナフチルがある。芳香族環は、上記に記載した置換基により、1 つ又はそれ以上の環位置で置換することができる。用語「アリール」は、また、2 つ又はそれ以上の炭素が 2 つの隣接する環

に共有される（環は「縮合環」である）2つ又はそれ以上の環を有する多環系を含み、ここで、少なくとも1つの環は芳香族であり、例えば、他の環は、シクロアルキル、シクロアルケニル又はシクロアルキニルであってもよい。用語オルト、メタ、及びパラは、1, 2 -、1, 3 - 及び 1, 4 - 二置換ベンゼンにそれぞれ適用される。例えば、名称、1, 2 ジメチルベンゼンとオルト - ジメチルベンゼンは同意語である。

【0051】

本明細書で使用されるように、単独で使用される、又は接尾語又は接頭語として使用される「アルキル」、「アルキレニル」又は「アルキレン」は、1 ~ 12 個の炭素原子を有する分枝鎖状及び直鎖状の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図し、又は炭素原子の特定数が与えられれば、その特定数を意図する。例えば、「C₁₋₆アルキル」は、1、2、3、4、5 又は 6 個の炭素原子を有するアルキルを意味する。アルキルの例としては、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、sec - ブチル、t - ブチル、ペンチル及びヘキシル又はそれらの小集団が挙げられるが、それらに限定されない。当然のことながら、本明細書で使用される「C₁₋₃アルキル」は、末端置換基又は2つの置換基を結合するアルキレン（又はアルキレニル）基であれ、具体的には、分枝鎖状又は直鎖状の両方のメチル、エチル及びプロピルを含む。

10

【0052】

本明細書で使用される、「アルコキシ」又は「アルキルオキシ」は、酸素橋を經由して結合する特定の数の炭素原子と一緒にになった、上記に定義されたアルキル基を表わす。アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、イソブトキシ、t - ブトキシ、n - ペントキシ、イソペントキシ、シクロプロピルメトキシ、アリルオキシ及びプロパルギルオキシ、又はそのいかなる小集団も挙げられるが、それらに限定されない。同様に、「アルキルチオ」又は「チオアルコキシ」は、硫黄橋を經由して結合する特定の数の炭素原子と一緒にになった上記に定義されたアルキル基を表わす。

20

【0053】

本明細書で使用される、「薬学的に許容される」は、健全な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー性応答、又はその他の問題若しくは合併症なしで、ヒト及び動物の組織に接触する用途に適切であり、合理的な利益 / リスク比の釣り合いのとれた化合物、物質、組成物、及び / 又は、投与形態を表わす。

30

【0054】

本明細書で使用される、「薬学的に許容される塩」は、親化合物が、酸性又は塩基性の対イオンと会合した開示された化合物の誘導体を意味する。例えば、薬学的に許容される塩とは、例えば、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、ヨウ化水素酸、亜硝酸及び亜リン酸などの鉱酸から誘導される塩を意味する。薬学的に許容される塩は、また、脂肪族モノ、ジカルボン酸、及び芳香族酸を含む有機酸を用いても開発することができる。他の薬学的に許容される塩は、塩酸塩、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸酸塩、リン酸塩、酢酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、ピルビン酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、フェニル酢酸塩、ケイ皮酸塩、サリチル酸塩、2 - フェノキシ安息香酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、並びにメタンスルホン酸及び2 - ヒドロキシエタンスルホン酸などのその他のスルホン酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0055】

化合物には、多数の互変異性体の形態で存在してもよく、化合物への言及はその様な全ての形態を含む。疑義を避けるため、本化合物が数種の互変異性体の1つとして存在することができ、そしてただ1つのみが具体的に記載され又は示される場合、その他の全ての互変異性体は、それにも拘わらず、本発明の範囲内に包含される。

【0056】

本発明の化合物は、水和物及び溶媒和物を含んでもよい。また、当然のことながら、本

50

発明のある種の化合物は、溶媒和物、例えば、水和物、並びに非溶媒和物の形態で存在してもよい。更に当然のことながら、本発明は、本発明の化合物の全てのそのような溶媒和形態を包含する。

【 0 0 5 7 】

化合物のプロドラッグである誘導体は、インビボ又はインビトロで親化合物に転換可能である。代表的には、化合物の少なくとも1つの生物学的活性は、化合物のプロドラッグ形態においては低下するであろう。そしてプロドラッグが転換して化合物又はその代謝物を放出することにより活性化することができる。幾つかのプロドラッグは、活性化化合物のエステル（例えば、生理学的に許容されるが代謝的に不安定なエステル）である。代謝過程
10
中のエステル基（ $-C(=O)OR$ ）は、開裂して活性な医薬品を生成する。その様なエステルは、例えば、親化合物中のいずれかのカルボン酸基（ $-C(=O)OH$ ）のエステル化により形成することができ、適切な場合、親化合物中に存在する他の反応性基は事前に保護し、その後必要に応じて脱離する。

【 0 0 5 8 】

その様な代謝において不安定なエステルの例としては、式 $-C(=O)OR$ 、式中、Rは、 C_{1-7} アルキル（例えば、Me、Et、 $-nPr$ 、 $-iPr$ 、 $-nBu$ 、 $-sBu$ 、 $-iBu$ 、 $-tBu$ ）； C_{1-7} アミノアルキル（例えば、アミノエチル；2-（N,N-ジエチルアミノ）エチル；2-（4-モルホリノ）エチル）；及びアシルオキシ- C_{1-7} アルキル（例えば、アシルオキシメチル；アシルオキシエチル；ピバロイルオキシメチル；アセトキシメチル；1-アセトキシエチル；1-（1-メトキシ-1-メチル）エチル
20
-カルボニルオキシエチル；1-（ベンゾイルオキシ）エチル；イソプロポキシ-カルボニルオキシメチル；1-イソプロポキシ-カルボニルオキシエチル；シクロヘキシル-カルボニルオキシメチル；1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル；シクロヘキシルオキシ-カルボニルオキシメチル；1シクロヘキシルオキシ-カルボニルオキシエチル；（4-テトラヒドロピラニルオキシ）カルボニルオキシメチル；1-（4テトラヒドロピラニルオキシ）カルボニルオキシエチル；（4テトラヒドロピラニル）カルボニルオキシメチル；及び1-（4-テトラヒドロピラニル）カルボニルオキシエチル）、又はそのいずれかの小集団、のエステルが挙げられるが、それらに限定されない。

【 0 0 5 9 】

式 I 若しくは式 II の化合物又は薬学的に許容されるそれらの塩、又は式 I 若しくは式 II の化合物又は薬学的に許容されるそれらの塩を含む医薬組成物若しくは製剤は、以下の項から選択される別の化合物又は化合物類と並行して、同時に、連続して、又は別々に投与することができる。

(i) 例えば、アミトリプチリン、アモキサピン、ブプロピオン、シタロプラム、クロミプラミン、デシプラミン、ドキセピン、ドロキセチン、エルザソナン、エシタロプラム、フルオキサミン、フルオキセチン、ゲピロン、イミプラミン、イブサピロン、マプロチリン、ノルトリプチリン、ネファゾドン、パロキセチン、フェネルジン、プロトリプチリン、レボキセチン、ロバイゾタン、セルトラリン、シブトラミン、チオニソキセチン、トラニルシプロマイン、トラゾドン、トリミプラミン、ベンラファキシン、並びにそれらの同等物類、薬学的に活性な異性体（類）、及び/又はそれらの代謝産物（類）の様な抗鬱
40
剤；

(ii) 例えば、クエチアピン及び薬学的に活性なその同位体（類）及び/又は代謝産物（類）を含む、非定型抗精神病薬；

(iii) 例えば、アミスルピリド、アリピプラゾール、アセナピン、ベンズイソキシル、ピフェブルノックス、カルバマゼピン、クロザピン、クロルプロマジン、デベンザピン、ジバルプロエクス、ドロキセチン、エスゾピクロン、ハロペリドール、イロペリドン、ラモトリギン、ロキサピン、メソリダジン、オランザピン、パリペリドン、ペルフェナジン、フェノチアジン、フェニルブチルピペリジン、ピモジド、プロクロルペラジン、リスペリドン、セルチンドール、スルピリド、スプロクロン、スリクロン、チオリダジン、トリフルペラジン、トリメトジン、バルプロ酸塩、バルプロ酸、ソピクロン、ゾテピン
50

、ジブラシドン、並びにそれらの同等物類、薬学的に活性な同位体（類）、及び／又は代謝産物（類）を含む、抗精神病薬；

（i v）例えば、アルネスピロン、アザピロン類、ベンゾジアゼピン類、バルピツール酸塩類、並びにその同等物類、薬学的に活性な同位体（類）、及び／又は代謝産物（類）を含む、抗不安薬。典型的な抗不安薬としては、アジナゾラム、アルプラゾラム、パレゼパム、ベンタゼパム、プロマゼパム、プロチゾラム、ブスピロン、クロナゼパム、クロラゼプ酸塩、クロルジアゼポキシド、シブラゼパム、ジアゼパム、ジフェンヒドラミン、エスタゾラム、フェノパム、フルニトラゼパム、フルラゼパム、フォサゼパム、ロラゼパム、ロルメタゼパム、メプロバメート、ミダゾラム、ニトラゼパム、オキサゼパム、プラゼパム、クアゼパム、レクラゼパム、トラカゾレート、トレピパム、テマゼパム、トリアゾラム、ウルダゼパム、及びゾラゼパム、並びにそれらの同等物類、薬学的に活性な同位体（類）、及び／又は代謝産物（類）が挙げられる；

10

（v）例えば、カルマバゼピン、バルプロ酸塩、ラモトロギン及びガバペンチン、並びにそれらの同等物類、薬学的に活性な同位体（類）、及び／又は代謝産物（類）を含む、抗けいれん薬；

（v i）例えば、ドネベジル、メマンチン、タクリン、並びにそれらの同等物類、薬学的に活性な同位体（類）、及び／又は代謝産物（類）を含む、アルツハイマー病治療剤；

（v i i）例えば、デプレニル、L - ドーパ、レクイブ、ミラペクス、セレギン及びラサギリンの様なM A O B 阻害剤、タスマールの様なcomP阻害剤、A - 2 阻害剤、ドーパミン再取り込み阻害剤、N M D A 拮抗剤、ニコチン作動薬、及びドーパミン作動薬及び神経ニューロン酸化窒素合成酵素阻害剤、並びにそれらの同等物類、薬学的に活性な同位体（類）、及び／又は代謝産物（類）を含む、パーキンソン病治療剤；

20

（v i i i）例えば、アルモトリプタン、アマンタジン、プロモクリプチン、ブタルビタール、カベルゴリン、ジクロルアルフェナゾン、エレトリプタン、フロバトリプタン、リスリド、ナラトリプタン、ペルゴリド、プラミペキソール、リザトリプタン、ロピニロール、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、及びゾミトリプタン、並びにそれらの同等物類、薬学的に活性な同位体（類）、及び／又は代謝産物（類）を含む、頭痛治療剤；

（i x）例えば、アブシキシマブ、アクチベース、シチコリン、クロベネチン、デスモテプラーゼ、レピノタン、トラキソプロジル、並びにそれらの同等物類、薬学的に活性な同位体（類）、及び／又は代謝産物（類）を含む、脳卒中治療剤；

30

（x）例えば、ダラフェナシン、ファルボキセート、オキシブチニン、プロピペリン、ロバルゾタン、ソリフェナシン、及びトルテロジン、並びにそれらの同等物類、薬学的に活性な同位体（類）、及び／又は代謝産物（類）を含む、尿失禁治療剤；

【0060】

（x i）例えば、ガバペンチン、リドデルム、及びプレガブリン、並びにそれらの同等物類、薬学的に活性な同位体（類）、及び／又は代謝産物（類）を含む、神経因性疼痛治療剤；

（x i i）例えば、セレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、ジクロフェナク、ロキソプロフェン、ナプロキセン、及びパラセタモール、並びにそれらの同等物類、薬学的に活性な同位体（類）、及び／又は代謝産物（類）の様な、侵害受容性痛治療剤；

40

（x i i i）例えば、アロバルビタール、アロニミド、アモバルビタール、ベンズオクタミン、ブタバルビタール、カブリド、クロラル、クロペリドン、クロレテート、デクスクラモール、エトクロルピノール、グルテチミド、ハラゼパム、ヒドロキシジン、メクロカロン、メラトニン、メフォバルビタール、メタカロン、ミダフルル、ニソバメート、ペントバルビタール、フェノバルビタール、プロポフォール、ロレタミド、トリクロフォス、セコバルビタール、ザレブロン、及びゾルピデム、並びにそれらの同等物類、薬学的に活性な同位体（類）、及び／又は代謝産物（類）を含む、不眠症治療剤；

（x i v）例えば、カルバマゼピン、ジバルプロエクス、ガバペンチン、ラモトリギン、リチウム、オランザピン、クエチアピン、バルプロ酸塩、バルプロ酸、及びベラパミル

50

、並びにそれらの同等物類、薬学的に活性な同位体（類）、及び／又は代謝産物（類）を含む、気分安定剤；

（x v）例えば、国際特許公開第 99 / 05134 号、国際特許公開第 002 / 08212 号に開示されている化合物の様な、5TH1B リガンド；

（x v i）例えば、（1S、3R）- 1 - アミノシクロペンタン - 1、3 - ジカルボン酸、（2S、3S、4S）アルファ - （カルボキシシクロプロピル）グリシンの様な mGluR2 作動薬、並びに国際特許公開第 2004092135 号、国際特許公開第 2006071730 号、国際特許公開第 2008100715 号、国際特許公開第 2008150232 号及び国際特許公開第 2008150233 号に記載されているものの様な、3、5 - ジヒドロキシフェニルグリシン又は mGluR2 モジュレータ；

10

（x v i i）例えば、国際特許公開第 96 / 006098 号、国際特許公開第 97 / 030998 号、国際特許公開第 99 / 003859 号、国際特許公開第 00 / 042044 号、国際特許公開第 01 / 029034 号、国際特許公開第 01 / 160821 号、国際特許公開第 01 / 136417 号、国際特許公開第 02 / 09612 号、国際特許公開第 03 / 087102 号、国際特許公開第 03 / 087103 号、国際特許公開第 03 / 087104 号、国際特許公開第 04 / 016617 号、国際特許公開第 04 / 016616 号及び国際特許公開第 04 / 019947 号に開示されている化合物の様な、アルファ7ニコチン作動薬；

（x v i i i）ケモカイン受容体 CCR1 阻害薬；

（x i x）例えば、国際特許公開第 97 / 23466 号及び国際特許公開第 02 / 094794 号に開示されている化合物の様な、デルタオピオイド作動薬、及び

20

（x x）5 - HTID リガンド、mGluR5 拮抗薬、NK1 受容体拮抗薬、及びセロトニン再取り込み阻害薬。

【0061】

このような併用製品は、式 I 若しくは式 I I の化合物又は薬学的に許容されるその塩を本明細書に記載した用量範囲内で、そして他の薬学的に活性な薬剤を承認された用量及び／又は公表された引用文献に記載されているような用量の範囲内で使用することができる。適切な投与計画、投与される活性薬剤の各投与の量及び各活性薬剤の投与間の特定の間隔は、処置される被験者、投与される特定の活性薬剤、処置される特定の障害又は病態の性質及び重症度に依存するであろう。

30

【0062】

組成物は、活性成分又は薬学的に許容されるその塩、並びに薬学的に許容される担体及び場合により他の成分の処方を含むことを意図している。医薬組成物の製造のためには、不活性な薬学的に許容される担体は固体か液体のいずれであってもよい。例えば、組成物は、当技術分野で公知の手段により、例えば、錠剤、カプセル剤、水性又は油性の溶液、懸濁液、乳液、クリーム、軟膏、ゲル、鼻腔用スプレー、坐剤、吸入用の微細粉末、エアロゾル、又はネブライザーの形態に、並びに非経口使用（静脈内、筋肉内又は注入を含む）滅菌した水性若しくは油性の溶液又は懸濁液、又は滅菌乳剤の形態に製剤化することができる。

【0063】

40

液体形態の組成物としては、溶液、懸濁液及び乳液が挙げられる。活性化合物の滅菌水又は水 - プロピレングリコール溶液は、非経口的投与に好適な液剤の一例として挙げることができる。液体の組成物は、また、水性ポリプロピレングリコール中の溶液に製剤化することができる。経口投与用の水溶液は、活性成分を水に溶解し、必要に応じて好適な着色剤、香料添加剤、安定剤、及び増粘剤を添加することにより調製することができる。経口使用のための水性懸濁液は、微細に粉碎した活性成分を、合成又は天然ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム塩のような粘性物質、及び医薬製剤の技術分野で公知の他の懸濁剤と共に分散させることにより作ることができる。

【0064】

固体の形態の組成物としては、散剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル剤、カシェ及び坐

50

剤が挙げられる。固体の担体は、希釈剤、香料添加剤、溶解補助剤、滑剤、懸濁補助剤、結合剤、又は錠剤崩壊剤としても作用することができる１つ又はそれ以上の物質であってよい。それは、また、カプセル化物質であってもよい。

【 0 0 6 5 】

散剤においては、担体は微細に粉碎した固体であり、それは微細に粉碎した活性成分との混合物の状態で存在する。錠剤においては、活性成分は必要な結合特性を有する担体と好適な比率で混合され、所望の形状と大きさに打錠される。

【 0 0 6 6 】

坐剤の組成物の調製には、脂肪酸グリセリドとココアバターの混合物のような低融点ワックスを最初に溶融し、活性成分を、例えば、攪拌によってその中に分散する。溶融した均質な混合物は、次いで、都合のよい大きさの型に注ぎ入れ、そして冷却するにまかせて固型化する。

【 0 0 6 7 】

好適な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、乳糖、ショ糖、ペクチン、デキストリン、デンプン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム塩、低融点ワックス、ココアバター等である。

【 0 0 6 8 】

用語「組成物」は、また、カプセルを提供する活性成分と担体としてのカプセル物質との処方も含むことを意図しており、そのカプセル中では活性成分（他の担体の存在下又は非存在下）が担体によって囲まれており、従って、担体は活性成分と協力している。同様にカシェも含む。

【 0 0 6 9 】

医薬組成物は、単位剤形の形態にすることができる。そのような形態においては、組成物は適切な量の活性成分を含む単位用量に分割される。単位剤形は、包装された製剤であってよく、その包装は、不連続な量の製剤、例えば、パック入り錠剤、カプセル剤、及びバイアル又はアンプル入り散剤製剤を含有する。単位剤形は、また、カプセル剤、カシェ剤、又は錠剤そのものであってもよく、または、これらの包装形態のいずれかの適切な数であることができる。剤形の製造方法は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 15th Edition, 1975に開示されている。

【 0 0 7 0 】

組成物は、いずれかの好適な投与の系路及び手段のために処方することができる。薬学的に許容される担体又は希釈剤としては、経口、経直腸、経鼻、経皮（バツカル及び舌下を含む）、腔内、又は非経口（皮下、筋肉内、静脈内、皮内、髄腔内、硬膜外、腹腔内、胸郭内、脳室内、及び関節内注射を含む）の投与に好適な製剤に用いられるものが挙げられる。製剤は都合よく単位剤形の形態で提供することができ、そして薬学の技術分野で公知の方法のいずれかにより調製することができる。

【 0 0 7 1 】

特定の量の式 I 若しくは式 I I の化合物又は薬学的に許容されるその塩は、約 0 . 2 5 m g / K g から約 1 0 m g / K g までの範囲の量で投与することができる。より具体的には、患者は約 0 . 2 5 m g / K g から約 5 m g / K g までの 2 - フルオロ - 1 1 - （ピペラジン - 1 - イル）ジベンゾ - [b , f] [1 , 4] チアゼピン又は薬学的に許容されるその塩で処置することができることが意図される。最も具体的には、双極性障害に罹患している患者は約 0 . 2 5 m g / K g から約 0 . 5 m g / K g までの 2 - フルオロ - 1 1 - （ピペラジン - 1 - イル）ジベンゾ - [b , f] [1 , 4] チアゼピン又は薬学的に許容されるその塩で処置することができることが意図される。なおより具体的には、双極性障害の鬱相に罹患している患者は約 0 . 2 5 m g / K g から約 0 . 5 m g / K g までの範囲のうち、より少量の 2 - フルオロ - 1 1 - （ピペラジン - 1 - イル）ジベンゾ - [b , f] [1 , 4] チアゼピン又は薬学的に許容されるその塩で処置することができ、一方、双極性障害の躁相に罹患している患者は約 0 . 2 5 m g / K g から約 0 . 5 m g / K g まで

10

20

30

40

50

の範囲のうち、より多量の 2 - フルオロ - 1 1 - (ピペラジン - 1 - イル) ジベンゾ - [b , f] [1 , 4] チアゼピン又は薬学的に許容されるその塩で処置することができることが意図される。

【 0 0 7 2 】

単一の剤形を製造するための 1 種またはそれ以上の賦型剤と組み合わせられる活性成分の量は、処置される宿主及び特定の投与系路に依存して必然的に変わり得る。活性化合物 (類) の処置又は予防のための治療的有效量の大きさは、当然、本明細書に提供される指針から、医学の公知の原理により、症候又は病態の性質及び重症度、動物又は患者の年齢及び性別、及び投与系路に従って変わり得る。臨床医は、この技術分野で既に公知の多数の方法を用いて直ちに有効量を決めることができ、また、全てのそのような有効量は本発明の範囲内にあることが意図されている。

10

【 0 0 7 3 】

更に本明細書において、有効量の式 I 若しくは式 I I の化合物又は薬学的に許容されるそれらの塩を、精神障害に関係する少なくとも 1 つの症候又は病態に苦しんでいる哺乳動物へ投与することを含む処置の方法が提供される。幾つかの実施態様においては、精神障害は、1) 広場恐怖症を伴わないパニック障害、広場恐怖症を伴うパニック障害、パニック障害の既往を伴わない広場恐怖症、特定の恐怖症、社会恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、全般性不安障害及び全身病状による全般性不安障害を含むがそれらに限定されない不安障害群；2) a) 大鬱病性障害及び気分変調性障害を含むがそれらに限定されない鬱病、b) 躁病、鬱病又は混合症状を含むがそれらに限定されない双極性 I 障害、及び双極性 I I 障害を含むが、それらに限定されない双極性鬱病及び / 又は双極性躁病、c) 気分循環性障害、及び d) 全身病状による気分障害、を含むがそれらに限定されない気分障害群；並びに 3) 精神障害、統合失調様障害、統合失調性管状障害、妄想性障害、短期精神病性障害、共有妄想性障害、並びに全身病状による精神障害、認知症及び他の認知障害による精神病性障害を含むがそれらに限定されない統合失調症及び他の精神病性障害群であるが、それらに限定されない。上記病態及び障害の定義の例は、例えば、American Psychiatric Association: Diagnostc and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (米国精神医学会：精神障害の診断及び統計マニュアル、第 4 版、テキスト改訂版) , Washington DC, American Psychiatric Association, 2000、本明細書では「D S M - I V」と呼ばれる、の中に見出すことができる。

20

30

【 0 0 7 4 】

特に、本明細書において、治療的有效量の式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩を、それを必要とする患者に投与することを含む、鬱、躁又は混合症状の発現を伴うものを含むがそれらに限定されない双極性 I 障害、双極性 I I 障害、気分循環性障害及び全身病状による気分障害；並びに統合失調症を処置する方法が提供される。最も具体的には、治療的有效量の、Z が H である式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩を、それを必要とする患者に投与することを含む、鬱病、躁病及び混合症状の発現を伴うがそれらに限定されない双極性障害を処置する方法が提供される。

【 0 0 7 5 】

ある実施態様においては、症状及び病態は、不安症、激越、敵対心、躁病、摂食障害、感情症状、気分障害、精神病に共通して関連する陰性及び陽性の精神症状、並びに神経変性障害類を含むが、それらに限定されない。

40

【 0 0 7 6 】

ある特定の実施態様においては、式 I の化合物又は薬学的に許容されるその塩は、2 - フルオロ - 1 1 - (ピペラジン - 1 - イル) ジベンゾ - [b , f] [1 , 4] チアゼピンのプロドラッグ又は薬学的に許容されるその塩を投与することにより、哺乳動物に送達される。当該プロドラッグの非制限的な例は、本明細書における実施態様の中で、Z が - C (= O) - R¹、- C (= O) O R¹、- C (= O) O C H₂、- C H (R¹) - N H C (= O) R²、- C (= O) O C H R² O C (= O) R³、- C R¹ = C R²又は - C H = C H C

50

(=O)R⁴であり、ここで、R¹、R²、R³及びR⁴が、存在する場合はそれぞれ独立に、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキルであり、又は本明細書に更に記載される通りである場合に見出すことができる。

【0077】

本発明の文脈の中で、用語「処置する」は、既存の病的状態、急性若しくは慢性の、又は再発した症候若しくは秒態を軽減又は阻止するための、治療的有効量の本発明の化合物を投与することを包含する。また、病態の再発防止のための予防治療、及び慢性的障害のための継続治療も包含する。

【0078】

用語「哺乳類」は、ヒトのような定温動物のいずれをも意味する。幾つかの実施態様においては、哺乳類は、本明細書に述べられた症候、疾患又は障害の1つ又はそれ以上に罹患しているか又は罹患する傾向にあるため、処置を必要としている。

【0079】

用語「投与する」は、薬学的に活性な成分、又は投与により薬学的に活性な成分に転換することのできるそのプロドラッグを投与することを含む。

【0080】

2-フルオロ-11-(ピペラジン-1-イル)ジベンゾ-[b,f][1,4]チアゼピン又は薬学的に許容されるその塩を投与することの、期待される1つの便益は、例えば、傾眠、沈静、心臓循環器系の副作用、又はD2拮抗薬(例えば、運動障害)に関連する副作用のような、潜在的な副作用の少なくとも1つのより少ない発現である。更に、2-フルオロ-11-(ピペラジン-1-イル)ジベンゾ-[b,f][1,4]チアゼピンのプロドラッグ又は薬学的に許容されるその塩は、少なくとも1つの胃腸副作用の減少を提供し得ることが期待される。

【0081】

従って、2-フルオロ-11-(ピペラジン-1-イル)ジベンゾ-[b,f][1,4]チアゼピン又は薬学的に許容されるその塩による処置は、強力なノルエピネフリン輸送体(NE T)阻害作用、緩和なD2受容体拮抗、及び双極性及びDSM-IVコード296及びその下位分類項に分類される気分病態の処置に対して、NE Tと比較して少ない2次標的(例えば、H1又はM1)への親和性を有する化合物を提供することにより、便益の改善を提供し得ることが意図される。それに対応して、式Iの化合物、特に2-フルオロ-11-(ピペラジン-1-イル)ジベンゾ-[b,f][1,4]チアゼピン又は薬学的に許容されるその塩は、双極性及び関連する気分病態、しかし当該病態は将来DSM-に分類される、の処置に有用であることが意図される。

【0082】

また、2-フルオロ-11-(ピペラジン-1-イル)ジベンゾ-[b,f][1,4]チアゼピン又は薬学的に許容されるその塩による処置は、DSM-IVコード300及びその下位分類に分類されている不安状態の処置に有用であり得ることも意図される。それに対応して、式Iの化合物、特に2-フルオロ-11-(ピペラジン-1-イル)ジベンゾ-[b,f][1,4]チアゼピン又は薬学的に許容されるその塩による処置は、不安病態、しかしこのような病態は将来DSM-Vに分類される、の処置に有用であり得ることも意図される。

【0083】

更に、2-フルオロ-11-(ピペラジン-1-イル)ジベンゾ-[b,f][1,4]チアゼピン又は薬学的に許容されるその塩による処置は、DSM-IVコード295及びその下位分類に分類されている統合失調症病態の処置に有用であることが意図される。それに対応して、式Iの化合物、特に2-フルオロ-11-(ピペラジン-1-イル)ジベンゾ-[b,f][1,4]チアゼピン又は薬学的に許容されるその塩は、統合失調症病態、しかしこのような病態は将来DSM-Vに分類される、の処置に有用であることが意図される。

【0084】

10

20

30

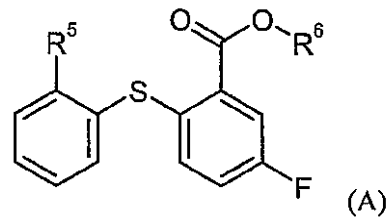
40

50

中間体化合物：

式 I 又は式 I I の化合物の合成に有用な式 (A) の中間体化合物は、本明細書の実施例及びスキームに記載されている。

【化 1 2】



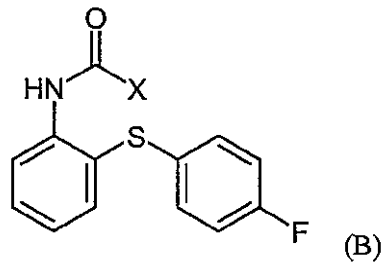
10

式中、 R^5 は、 NH_2 又は NO_2 であり、そして R^6 は、 H 又は C_{1-4} アルキルである。式 A の化合物のより特別な実施態様においては、 R^5 は NH_2 であり、そして R^6 は、 H 、メチル又はエチルである。

【0085】

なお、式 I 又は式 I I の化合物の合成に有用な他の中間体式 (B) は、本明細書の実施例及びスキームに記載されている。

【化 1 3】



20

式中、 X は、 Cl 又はフェノキシである。

【実施例】

【0086】

本明細書に開示される本発明をより効率的に理解することができるように、実施例を以下に提供する。これらの実施例は、当然ながら説明目的のためだけのものであり、いかなる方法によっても本発明を限定するものと解釈すべきではない。

30

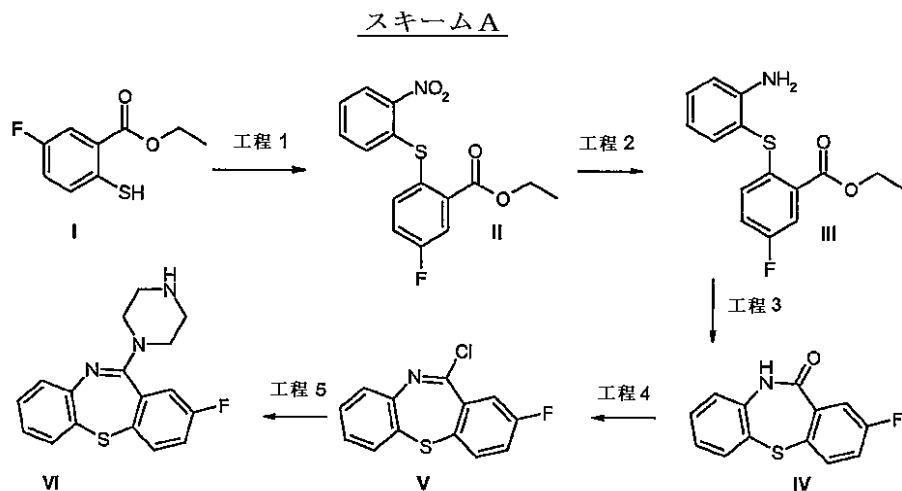
【0087】

〔実施例 1 A〕

2 - フルオロ - 11 - (ピペラジン - 1 - イル) ジベンゾ [b, f] [1, 4] チアゼピン

スキーム A は、2 - フルオロ - 11 - (ピペラジン - 1 - イル) ジベンゾ [b, f] [1, 4] チアゼピン (VI) を製造する 1 つの方法を示す。

【化 14】



10

【0088】

このように、5工程プロセスで：5 - フルオロ - 2 - メルカプト - 安息香酸エチルエステルを、1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼンと反応させて5 - フルオロ - 2 - (2 - ニトロ - フェニルスルファニル) - 安息香酸エチルエステルを生成させることができ；このエチルエステルを、5 - フルオロ - 2 - (2 - アミノ - フェニルスルファニル) - 安息香酸エチルエステルに変換させることができ；このアミノフェニル化合物を環化して、2 - フルオロ - 10H - ジベンゾ[b , f] [1 , 4] チアゼピン - 11 - オンを生成させることができ；それを11 - クロロ - 2 - フルオロ - ジベンゾ[b , f] [1 , 4] チアゼピンに変換させることができ；次いで、それをピペラジンと反応させて、標題の化合物を生成させることができる。

20

【0089】

工程 1：

5 - フルオロ - 2 - メルカプト安息香酸エチル (I) (25.0 g、124.9 mmol) 及び 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン (13.2 mL、124.9 mmol) のアセトン (700 mL) 溶液に、 K_2CO_3 (34.5 g、249.7 mmol) を周囲温度で加えた。黄色の懸濁液を 5 時間加熱還流 (60) した。反応混合物を 1 N の HCl (500 mL) でクエンチし、EtOAc (1,000 mL) で希釈し、珪藻土床を通して濾過した。水層を取り出し、EtOAc 層を 1 N の HCl (200 mL \times 1) 及びブライン (200 mL \times 1) で洗浄し、乾燥して、溶媒を減圧下で除去した。この物質を更なる精製をせずに実験を進め、5 - フルオロ - 2 - (2 - ニトロフェニルチオ)安息香酸エチル (II) (39.3 g、95%) を暗黄色固体として得た。

30

m/z (ES+) $M+1 = 322.1$; HPLC $t_R = 0.88$ min.

1H NMR (300 MHz , DMSO - d_6) : δ 1.09 (t , 3 H , $J = 7.2$ Hz) , 4.16 (q , 2 H , $J = 7.2$ Hz) , 7.07 (d , 1 H , $J = 7.2$ Hz) , 7.40 - 7.75 (m , 5 H) , 8.20 (d , 1 H , $J = 7.2$ Hz) .

40

【0090】

工程 2：

5 - フルオロ - 2 - (2 - ニトロフェニルチオ)安息香酸エチル (II) (39.0 g、121.4 mmol) の MeOH (530 mL) 溶液に、塩化スズ (II) \cdot 二水和物 (301 g、1335.1 mmol) を周囲温度で加えた。ミルク状の黄色懸濁液を 5 時間加熱還流 (65) し、次いで冷却した。冷却した混合物に、EtOAc (1,000 mL) 及び固体の Na_2CO_3 (141.5 g、1335 mmol) を加えた。激しく攪拌しながら、泡とスズ塩の生成が止むまで水を徐々に加えた。珪藻土 (500 g) を加え、反応混合物を 30 分間攪拌し、そして濾過した。水層を除去し、有機層をブライン (500 mL \times 1) で洗浄し、乾燥し、そして溶媒を減圧下で除去した。この物質を更なる精製

50

をせずに実験を進め、アニリンエステル(III)(17.7 g、60.6%)を淡黄色濃厚シロップとして得た。

m/z (ES+) $M+1 = 292.1$; HPLC $t_R = 0.88 \text{ min}$ 。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): : 1.34 (t, 3H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 4.35 (q, 2H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 5.36 (s, 2H), 6.57 - 6.70 (m, 2H), 6.85 (d, 1H, $J = 9.3 \text{ Hz}$), 7.18 - 7.35 (m, 3H), 7.70 (dd, 1H, $J = 9.3 \text{ Hz}$)。

【0091】

工程3:

アニリンエステル(III)(17.6 g、60.5 mmol)のトルエン (300 mL) 溶液に、p-トルエンスルホン酸(11.6 g、60.5 mmol)を周囲温度、窒素下に加えた。混合物を110 で16時間加熱した後、反応混合物を室温に冷却した。生じた環状ラクタムの白色沈殿物を集め(3.9 g)、そして濾液を減圧下で濃縮した。反応混合物をMeOH(100 mL)で摩砕し、生じた環状ラクタムを集め(5.8 g)、そして濾液を再度減圧下で濃縮した。この物質を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより、溶離液として CH_2Cl_2 中0~10%のMeOHを用いて精製し、環状ラクタム(1.8 g)を白色粉末として得た。生成物のバッチを合わせて、最終的に環状ラクタム(IV)(11.2 g、75%)をオフホワイト色粉末として得た。

m/z (ES+) $M+1 = 246.1$; HPLC $t_R = 0.71 \text{ min}$ 。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): : 7.15 (t, 1H, $J = 9.3 \text{ Hz}$), 7.24 (d, 1H, $J = 9.3 \text{ Hz}$), 7.36 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H, $J = 9.3 \text{ Hz}$), 7.55 (m, 2H), 10.78 (s, 1H)。

【0092】

工程4:

環状ラクタム(IV)(3.0 g、12.2 mmol)及びN,N-ジメチルアニリン(0.03 mL、0.24 mmol)の POCl_3 (6.8 mL、73.4 mmol)中の懸濁液を、125 で2時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を CH_2Cl_2 (100 mL)に溶解し、冷水(50 mL \times 2)及びブライン(50 mL \times 1)で洗浄し、乾燥し、そして溶媒を減圧下で除去した。物質を更なる精製をせずに実験を進め、イミノクロリド(V)(3.1 g、95%)を琥珀色のシロップとして得た。

m/z (ES+) $M+1 = 264.1$; HPLC $t_R = 0.95 \text{ min}$ 。

【0093】

工程5:

イミノクロリド(V)(3.0 g、11.5 mmol)のキシレン(115 mL)溶液にピペラジン(7.9 g、92.2 mmol)を周囲温度、窒素下に加えた。混合物を138 で2時間加熱した後、反応液を室温に冷却した。反応液を2NのHClを用いてpH2.0にしてクエンチし、酸性の水層を分離し、 CH_2Cl_2 (2 \times 100 mL)で洗浄した。残留した酸性水層に固体の K_2CO_3 をpH10になるまで加え、そしてEtOAc(200 mL)を加えた。得られた乳濁液を珪藻土を通して濾過し、有機層を分離した。有機層をブライン(1 \times 5 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。この物質をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより、 CH_2Cl_2 中0~5%の7Nの NH_3 /MeOHを溶離液として用いて精製し、標題化合物(2.0 g、55%)を淡黄色の粉末として得た。

m/z (ES+) $M+1 = 314.2$; HPLC $t_R = 0.50 \text{ min}$ 。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): : 2.68 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 3.40 (m, 4H), 6.86 (t, 1H, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 6.98 (d, 1H, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.15 - 7.38 (br m, 4H), 7.58 (dd, 1H, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 8.92 (br s, 1H)。

【0094】

〔実施例1B〕

10

20

30

40

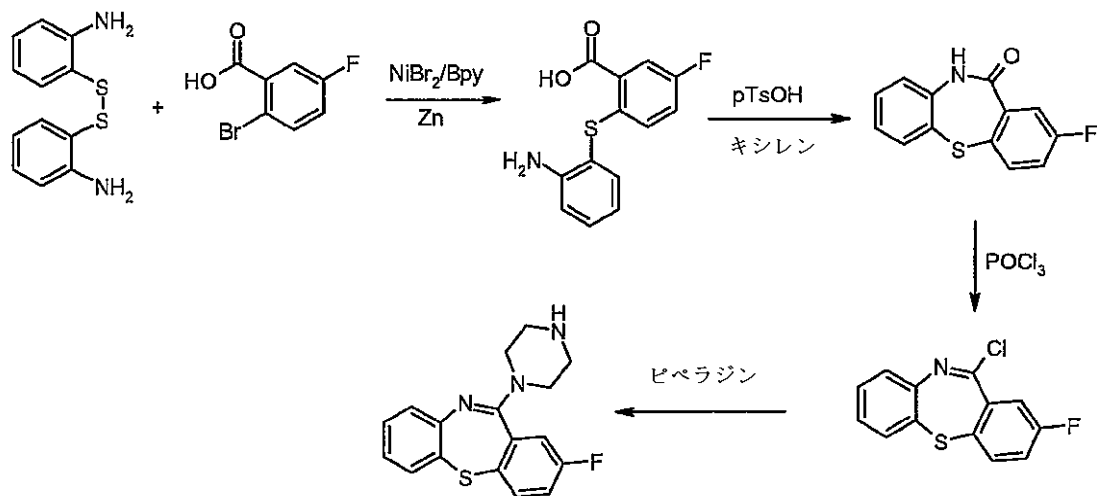
50

2 - フルオロ - 11 - (ピペラジン - 1 - イル) ジベンゾ [b , f] [1 , 4] チアゼピン

スキーム B は、2 - フルオロ - 11 - (ピペラジン - 1 - イル) ジベンゾ [b , f] [1 , 4] チアゼピンを製造する別の検討方法を示す。

【化 15】

スキーム B



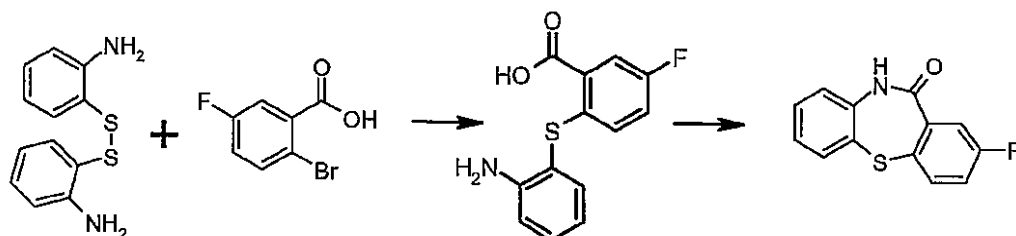
【0095】

このように、3工程プロセスで：2, 2' - ジスルファンジイルジアニリンを、示されるように、2 - ブロモ - 5 - フルオロ - 安息香酸と反応させて、2 - (2 - アミノ - フェニルスルファニル) - 5 - フルオロ - 安息香酸を生成させることができ；この安息香酸を示されるように環化して、2 - フルオロ - 10H - ジベンゾ [b , f] [1 , 4] チアゼピン - 11 - オンを生成させることができ；これを、11 - クロロ - 2 - フルオロ - ジベンゾ [b , f] [1 , 4] チアゼピンに変換させることができ；そしてそれをピペラジンと反応させて、標題化合物を生成させることができる。

【0096】

2 - フルオロジベンゾ [b , f] [1 , 4] チアゼピン - 11 (10H) - オンの合成

【化 16】



臭化ニッケル (5 mmol、1.09 g)、ピピリジル (5 mmol、0.78 g) 及び亜鉛末 (200 mmol、13.08 g) の無水アセトニトリル (200 mL) 中の懸濁液を磁氣的に攪拌し、2, 2' - ジスルファニルジアニリン (52 mmol、12.92 g) で処理し、75 に設定した油浴中で、最大内部温度に到達した後30分間加熱した。この時間の最後に、反応混合物に2 - ブロモ - 5 - フルオロ安息香酸 (100 mmol、21.90 g) を少しずつ加えて処理し、75 で1時間攪拌し、そして油浴を取り外した。反応混合物を室温に冷却し、一口フラスコに移し、そして減圧下で濃縮した。得られた暗色固体をメタノール (200 mL) に懸濁し、氷で冷却し、トリフルオロ酢酸 (100 mL) を滴下漏斗を通して加えて処理した。得られた暗色溶液を、ガスの発生が全て止むまで30分間攪拌し、珪藻土のパッドを通して濾過し、濾過パッドを合計400 m

Lのメタノールを用いて洗浄した。得られた灰色の懸濁液を1.5時間還流し、室温に冷却し、そして16時間攪拌し、濾過して固体を得た。濾液を蒸発させ、得られた泡状体を15%の塩化アンモニウム溶液(300 mL)及び酢酸エチル(500 mL)で処理した。懸濁液を固体の重碳酸ナトリウム(16.8 g、20 mmol)で、pH 6~7になるまで処理した。得られた白色懸濁液を1時間攪拌し、濾過した。固体の残留物を酢酸エチル(500 mL)で洗浄した。濾液からの有機層を水層から分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発させて油状物を得、それをエーテル(200 mL)に懸濁させ、1時間攪拌し、濾過して、固体をエーテル(100 mL)で洗浄した。合わせた固体を、熱メタノール(250 mL)と共に10分間攪拌し、濾過して、目的の2-(2-アミノフェニルチオ)-5-フルオロ安息香酸(17.42 g、66%)を固体として得た。

10

MS (M+1) 264; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm: 3.06 - 3.45 (m, 1H) 4.84 - 5.70 (m, 2H) 6.53 - 6.70 (m, 2H) 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H) 7.09 - 7.25 (m, 2H) 7.26 - 7.36 (m, 1H) 7.66 (dd, J = 9.5, 3.0 Hz, 1H)。

【0097】

2-(2-アミノフェニルチオ)-5-フルオロ安息香酸(64.57 mmol、17.51 g)のキシレン(500 mL)中の懸濁液を、p-トルエンスルホン酸・一水和物(64.57 mmol、12.2 g)で処理し、加熱した。更に、キシレン(200 mL)を加え、加熱を16時間継続して、水を共沸除去した。得られたピンク色の反応混合物を室温に冷却し、水(300 mL)に加えた。15分間攪拌した後、固体を濾過して取り出し、水(3×100 mL)で洗浄し、空気で4時間、次いで高真空下で20時間乾燥し、2-フルオロジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン-11(10H)-オン(11.6 g、73%)がオフホワイト色固体として得られた。

20

MS (M+1) 246; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.16 (t, 1H) 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H) 7.29 - 7.42 (m, 2H) 7.47 (dd, J = 9.3, 2.9 Hz, 1H) 7.52 - 7.71 (m, 2H) 10.47 - 11.20 (m, 1H), MS 081119 M+1 246 (0.72)。

【0098】

2-フルオロ-11-(ピペラジン-1-イル)ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピンは、2-フルオロジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン-11(10H)-オンから、実施例1aの工程4及び5に記載したようにして製造することができる。

30

【0099】

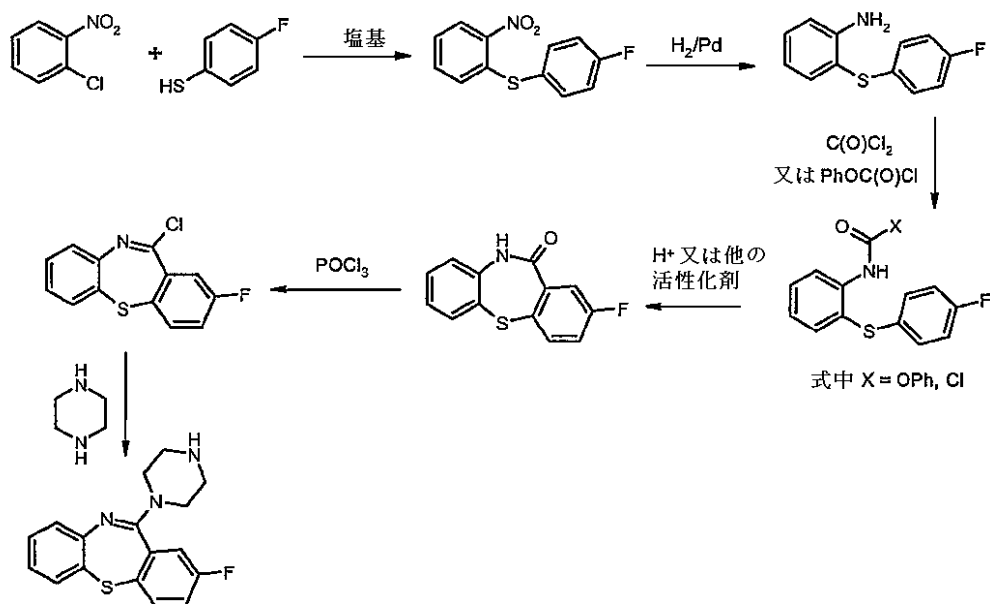
〔実施例1C〕

2-フルオロ-11-(ピペラジン-1-イル)ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン

スキームCは、2-フルオロ-11-(ピペラジン-1-イル)ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピンを製造する別の検討した方法を示す。

【化 17】

スキーム C



10

20

【0100】

このように、1-クロロ-2-ニトロベンゼンを、4-フルオロベンゼンチオールと塩基の存在下で反応させ、1-ニトロ-2-フェニルスルファニル-(4-フルオロベンゼン)を生成させることができる。このニトロフルオロベンゼンを1-アミノ-2-フェニルスルファニル-(4-フルオロベンゼン)に還元することができ、それを(例えば、示されるように)[2-(4-フルオロ-フェニルスルファニル)-フェニル]-カルバミン酸フェニルエステルに変換させることができる。そのようなエステルを示されるように環化して、2-フルオロ-10H-ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン-11-オンを生成させることができ、それを11-クロロ-2-フルオロ-ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピンに変換させることができ、次いでそれをピペラジンと反応させて、標題の化合物を生成させることができる。

30

【0101】

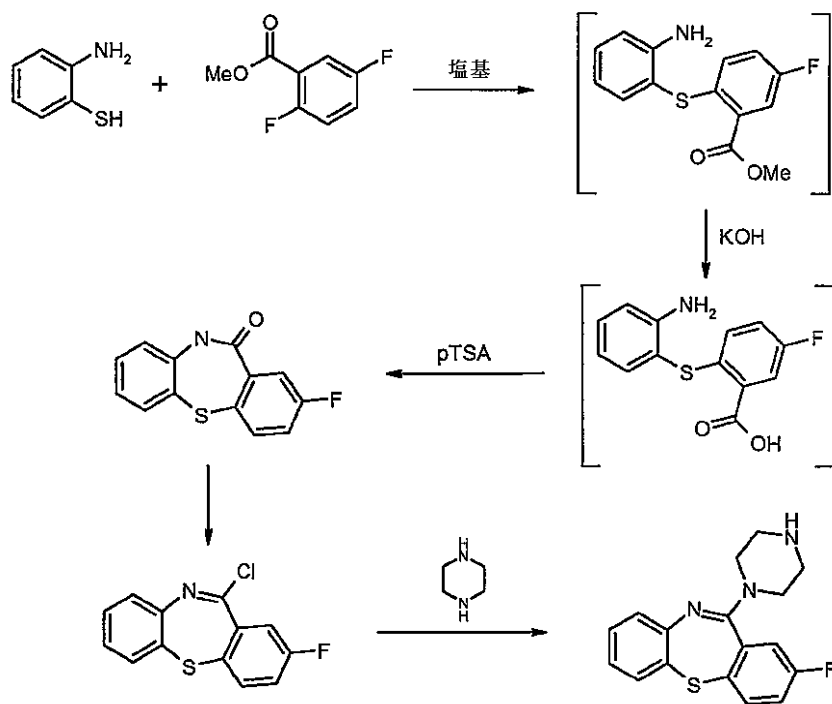
〔実施例1D〕

2-フルオロ-11-(ピペラジン-1-イル)ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン

スキームDは、2-フルオロ-11-(ピペラジン-1-イル)ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピンを製造する、また別の検討した方法を示す。

【化 18】

スキーム D



10

20

【0102】

このように、2-アミノベンゼンチオールを、2,5-ジフルオロ-安息香酸メチルエステルと反応させて、2-[(E)-2-アミノ-1-エタ(E)-イリデン-ブタ-2-エニルスルファニル]-5-フルオロ-安息香酸メチルエステル中間体を生成させることができ、それをアルカリ処理して、2-[(E)-2-アミノ-1-(E)-エチリデン-ブタ-2-エニルスルファニル]-5-フルオロ-安息香酸に変換させることができる。安息香酸を環化して、2-フルオロ-10H-ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン-11-オンを生成させることができ、それを1-クロロ-2-フルオロ-ジベン

30

【0103】

〔実施例2〕

1-(4-(2-フルオロジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン-11-イル)ピペラジン-1-イル)エタノール

Zが-C(=O)R¹であり、そしてR¹がメチルである式Iの化合物を、以下のように製造した。2-フルオロ-11-(ピペラジン-1-イル)ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピンVI(スキームAを参照)(0.05g、0.16mmol)及びトリエチルアミン(0.05mL、0.32mmol)のDCM(3mL)溶液に、塩化アセチル(0.02mL、0.32mmol)を、窒素下、0℃で滴下しながら加えた。0℃で1時間混合物を撹拌した後、溶媒を減圧下で除去した。反応混合物をエーテル(1×20mL)で摩砕し、不溶物を濾去し、そして濾液を減圧下で濃縮して、1-(4-(2-フルオロジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン-11-イル)ピペラジン-1-イル)エタノール(0.05g、80%)を非常に淡い黄色粉末として得た。

40

m/z(ES+): M+1=356.0; HPLC t_R=0.64min.

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 2.03(s, 3H), 3.35-3.61(brm, 8H), 6.90(t, 1H, J=7.8Hz), 7.01(d, 1H, J=7.8Hz), 7.22(t, 1H, J=7.8Hz), 7.31-7.40(brm, 3H), 7.60(dd, 1H, J=5.7Hz).

50

【 0 1 0 4 】

〔 実施例 3 〕

4 - (2 - フルオロジベンゾ [b , f] [1 , 4] チアゼピン - 1 1 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸エチル

Z が - C (= O) O R ⁶ であり、そして R ⁶ がエチルである式 I の化合物を、以下のように製造した。2 - フルオロ - 1 1 - (ピペラジン - 1 - イル) ジベンゾ [b , f] [1 , 4] チアゼピン V I (スキーム A を参照) (0 . 0 5 g 、 0 . 1 6 m m o l) 及びトリエチルアミン (0 . 0 5 m L 、 0 . 3 2 m m o l) の D C M (3 m L) 溶液に、クロリド炭酸エチル (ethyl carbonchloridate) (クロロギ酸エチル) (0 . 0 3 m L 、 0 . 3 2 m m o l) を、0 、窒素下で滴下しながら加えた。混合物を 0 で 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去した。反応混合物をエーテル (1 x 2 0 m L) で摩砕し、不溶物を濾去し、濾液を減圧下で濃縮し、4 - (2 - フルオロジベンゾ [b , f] [1 , 4] チアゼピン - 1 1 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸エチル (0 . 0 5 g 、 7 6 %) を黄色粉末として得た。

10

m / z (E S +) M + 1 = 3 8 6 . 4 ; H P L C t _R = 0 . 8 2 m i n .

¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : : 1 . 1 9 (t , 3 H , J = 7 . 2 H z) , 3 . 0 9 (b r s , 1 H) , 3 . 3 2 - 3 . 6 1 (b r m , 7 H) , 4 . 0 7 (q , 2 H , J = 7 . 2 H z) , 6 . 9 2 (t , 1 H , J = 7 . 5 H z) , 7 . 0 2 (d , 1 H , J = 7 . 8 H z) , 7 . 2 2 (t , 1 H , J = 7 . 2 H z) , 7 . 3 0 - 7 . 4 2 (b r m , 3 H) , 7 . 6 0 (d d , 1 H , J = 5 . 4 H z) .

20

【 0 1 0 5 】

〔 実施例 4 〕

4 - (2 - フルオロジベンゾ [b , f] [1 , 4] チアゼピン - 1 1 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸ベンジル

Z が - C (= O) O R ⁶ であり、そして R ⁶ がベンジルである式 I の化合物を、以下のように製造した。2 - フルオロ - 1 1 - (ピペラジン - 1 - イル) ジベンゾ [b , f] [1 , 4] チアゼピン V I (スキーム A を参照) (0 . 0 5 g 、 0 . 1 6 m m o l) 及びトリエチルアミン (0 . 0 5 m L 、 0 . 3 2 m m o l) の D C M (3 m L) 溶液に、クロリド炭酸ベンジル (クロロギ酸ベンジル) (0 . 0 3 m L 、 0 . 3 2 m m o l) を、0 、窒素下で滴下しながら加えた。混合物を 0 で 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去した。反応混合物をエーテル (1 x 2 0 m L) で摩砕し、不溶物を濾去し、濾液を減圧下で濃縮して、4 - (2 - フルオロジベンゾ [b , f] [1 , 4] チアゼピン - 1 1 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸ベンジル (0 . 0 6 g 、 9 0 %) を淡黄色のワックス状固体として得た。

30

m / z (E S +) M + 1 = 4 4 8 . 2 ; H P L C t _R = 0 . 9 4 m i n .

¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : : 3 . 3 3 - 3 . 5 9 (b r m , 8 H) , 5 . 1 2 (s , 2 H) , 6 . 9 3 (t , 1 H , J = 7 . 5 H z) , 7 . 0 1 (d , 1 H , J = 7 . 8 H z) , 7 . 2 3 (t , 1 H , J = 7 . 2 H z) , 7 . 2 5 - 7 . 4 2 (b r m , 8 H) , 7 . 6 0 (m , 1 H) .

40

【 0 1 0 6 】

〔 実施例 5 〕 D 2 アッセイ

インビトロの実験アッセイは、全般的には本明細書に記載されたように行なうことができる。要約して言えば、ドーパミン D 2 受容体で安定的にトランスフェクトされた C H O - K 1 細胞を実験に用いることができ、そして 2 m M の L - グルタミン、1 0 % の F B S 及び 5 0 0 μ g / m L のハイグロマイシンを補充した Ham's F12 培地中で維持することができる。

【 0 1 0 7 】

D 2 受容体結合アッセイ :

試験化合物の、D 2 s 受容体で ³ H - ラクロプリドを置換する能力は、D 2 s - トランスフェクト C H O 細胞 (B _{m a x} : 1 3 p m o l / m g タンパク) からの膜上で測定する

50

ことができる。アッセイでは、標準の96ウェルのガラスファイバー製フィルタープレートを用いて、受容体により結合された放射性リガンドを保持することができる。保持された³Hは、TopCountのシンチレーションプレートカウンター中で、各ウェルにシンチレーション液を添加した後、測定することができる。化合物は、競合曲線解析を用い、生じた計算値の K_i でその効力を評価することができる。本法を2-フルオロ-11-(ピペラジン-1-イル)ジベンゾ-[b,f][1,4]チアゼピンで、全般的には本明細書に記載したとおりに行なった場合、得られた一つの平均的結果は、約11 nMでD2結合 K_i を示した。

【0108】

D2受容体インビトロ機能アッセイ：

GTPγSアッセイは、実質的にLazareno, Molecular Biology, 1999, 106, 231-245に記載された方法35のように実行することができる。化合物の拮抗活性は、ドーパミン刺激[S]-GTPγSの、ドーパミンD2sを安定的にトランスフェクトされたCHO細胞由来の細胞膜に対する結合を阻害する、試験化合物の能力により測定することができる。本法を2-フルオロ-11-(ピペラジン-1-イル)ジベンゾ-[b,f][1,4]チアゼピンで、全般的には本明細書に記載した通りに行なった場合、得られた一つの平均的結果は、約404 nMでGTPγS IC₅₀を示した。

【0109】

〔実施例6〕D-アンフェタミン誘導性自発運動亢進活性(LMA)

抗精神病作用を測定するためにインビボ試験を使用し、全般的には以下のように行なった。要約して言えば、習慣づけラットモデル(Habituated Rat Model)におけるD-アンフェタミン誘導性自発運動亢進活性(D-Amphetamine-induced Hyperlocomotor Activity)(LMA)は、雄性のLong Evansラットにおいて、習慣づけ段階に続いて1 mg/KgのD-アンフェタミン投与を含むパラダイムを用いて評価することができる。動物は、1時間試験室に慣れさせた後、体重を測定し活動チャンバーに入れることができる。LMAの測定開始30分後、動物を短時間取り出し、ビヒクル又は種々の用量の試験薬を、皮下ルート経由で投与しチャンバーに戻すことができる。更に30分後、動物を再度取り出し、ビヒクル又はD-アンフェタミン1 mg/Kgを投与(皮下)することができる。動物をチャンバーに戻した後、LMAを更に60分間評価することができる。ハロペリドール(水に溶解：0.1 mg/Kg)を、D-アンフェタミンの15分前に皮下ルート経由で投与することができる。D-アンフェタミン投与後の歩行した全距離についての統計解析を、分散分析(ANOVA)及び適切な場合はTukeyの事後解析を用いて行うことができる。全ての値は平均と標準偏差として表わすことができる。本法を全般的に本明細書に記載した通りに行なった場合、2-フルオロ-11-(ピペラジン-1-イル)ジベンゾ-[b,f][1,4]チアゼピンは、30 mg/Kg及び60 mg/Kg(皮下)で活性を示した。

【0110】

〔実施例7〕条件回避反応(CAR)アッセイ

雄性のLong-Evansラットは、聴覚及び視覚刺激を与えた後にケージの床に送る電気ショックを回避して、標準的なシャトルケージの反対側に横断するように訓練することができる。1日のセッションは80回までで構成することができる。ショックが送達されると、動物はケージの反対側に横断してショックを逃れる機会を有する。薬物は試験の60分前に投与(皮下又は経口ルート経由で)することができ、そしてショックを回避して、そして逃避した試験のパーセンテージを記録することができる。本法を、全般的には本明細書に記載した通りに行なった場合、2-フルオロ-11-(ピペラジン-1-イル)ジベンゾ-[b,f][1,4]チアゼピンは、30 mg/Kg及び60 mg/Kgにおいて活性を示した。

【0111】

〔実施例8〕ノルエピネフリン取り込み

ノルエピネフリン取り込みのアッセイは、以下に記載の通り行うことができる。要約し

10

20

30

40

50

て言えば、試験化合物については、11点 IC_{50} 曲線において、生体アミン性神経伝達物質に模擬したモレキュラーデバイス社からの所有権保護蛍光基質（色素）の取り込みを阻害するそれらの能力を評価することができる。ヒトノルエピネフリン輸送体（75 mg / mL のハイグロマイシン B 入りのFreestyle 293発現培地で培養）でトランスフェクトされたHEK293F細胞の安定集団を凍結保存し、次いでアッセイの日に平板に拡げ、使用することができる。細胞は60 K / ウェルであってよく；色素は製造元の推奨する再構成容量（100 %）の7 %（最終）であってよい。化合物は、緩衝液で1 : 20に希釈し、色素を添加する前に30分間細胞とインキュベートする。この蛍光強度アッセイにおいては、プレートは20分の色素インキュベーション後、読み取って全シグナル（0.5 % DMSO、最終）とバックグラウンドシグナル（10 μ M デシプラミン、最終）について10

のパーセント効果を測定することができる。その IC_{50} 、即ち、コントロール反応の半数は、標準Cheng-Prusoff式を用いて K_i に変換することができる。本法を2 - フルオロ - 11 - （ピペラジン - 1 - イル）ジベンゾ - [b , f] [1 , 4] チアゼピンを用いて、全般的には本明細書に記載した通りに行なった場合、得られた一つの平均結果は、約10 nMでNET阻害 K_i を示した。

【0112】

〔実施例9〕H1受容体結合

H1受容体結合法は、De Backer et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1993, 197(3), 1601に従って行なうことができる。本法を2 - フルオロ - 11 - （ピペラジン - 1 - イル）ジベンゾ - [b , f] [1 , 4] チアゼピンを用いて、全般的には本明細書に記載された通りに行なった場合、得られた一つの平均結果は、約7.1 nMでH1結合 K_i を示した。20

【0113】

実施例1の化合物及び他のピペラジン - 1 - イル - ジベンゾ - [b , f] [1 , 4] チアゼピン類に関する薬理学的データを、以下の表に示す。

【0114】

【表 1】

化合物名	hNET 取り込み HEK FLInt CR 平均 Ki (M)	D2 抗 GTP γ S IC50	D2 抗 GTP γ S 最高効果	D2 結合 w/NaCl Ki (nM)	H1Hu 結合 平均 Ki (M)
(実施例 1) 2-フルオロ- 11-(ピペラジン-1-イ ル) ジベンゾ-[b, f][1, 4]チアゼピン	9.60E-09	4.00E-07	97	11	7.12E-09
11-(ピペラジン-1-イ ル) ジベンゾ-[b, f][1, 4]チアゼピン	2.40E-08	8.00E-07	89	37	3.33E-09
2-クロロ-11-(ピペラ ジン-1-イル) ジベンゾ- [b, f][1, 4]チアゼピン	4.10E-08	3.50E-07	100	0.7	3.87E-09
2-クロロ-11-(4-メ チルピペラジン-1-イル) ジベンゾ-[b, f][1, 4] チアゼピン	5.10E-08	8.40E-07	100	0.49	1.52E-09
2-フルオロ-11-(4- メチルピペラジン-1-イ ル) ジベンゾ-[b, f][1, 4]チアゼピン	5.90E-08	1.70E-07	100	1.1	1.82E-09

10

20

【0115】

30

本明細書に記載したものに加えて、本発明の様々な改変は、前述の記載内容から当業者には明らかであろう。そのような改変も、また、添付した特許請求の範囲の範囲内に属するものとされる。米国仮出願第 60 / 074, 417 号及び言及された各引用文献は、参照によりその全文が本明細書に組み込まれている。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 25/18 (2006.01) A 6 1 P 25/18

- (72)発明者 ジェイムズ・アール・デームウッド
 アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . ピー・オー・ボックス 1 5
 4 3 7 . コンコードパイク 1 8 0 0 . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ウィルミントン
- (72)発明者 フィル・エドワーズ
 アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . ピー・オー・ボックス 1 5
 4 3 7 . コンコードパイク 1 8 0 0 . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ウィルミントン
- (72)発明者 ジェイムズ・ハルサイザー
 アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . ピー・オー・ボックス 1 5
 4 3 7 . コンコードパイク 1 8 0 0 . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ウィルミントン
 . アストラゼネカ・インテレクチュアル・プロパティ
- (72)発明者 ジェイムズ・キャンベル・ムーアー
 イギリス国マックルズフィールドチェシャー エスケー 1 0 2 エヌエー . チャーターウェイ . ア
 ストラゼネカ
- (72)発明者 エドワード・エム・ピールソン・ジュニア
 アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . ピー・オー・ボックス 1 5
 4 3 7 . コンコードパイク 1 8 0 0 . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ウィルミントン
- (72)発明者 アショクマール・ピカッパ・シェンビ
 アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . ピー・オー・ボックス 1 5
 4 3 7 . コンコードパイク 1 8 0 0 . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ウィルミントン
 . アストラゼネカ・インテレクチュアル・プロパティ
- (72)発明者 スティーブン・ウェソロフスキ
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 4 5 1 . ウォルサム . ゲイトハウストライヴ 3 5 . アスト
 ラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン
- (72)発明者 ダン・ウィジョフスキ
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 4 5 1 . ウォルサム . ゲイトハウストライヴ 3 5 . アスト
 ラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン
- (72)発明者 マイケル・ウッド
 アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . ピー・オー・ボックス 1 5
 4 3 7 . コンコードパイク 1 8 0 0 . アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ウィルミントン

審査官 砂原 一公

- (56)参考文献 西独国特許出願公開第 1 6 2 0 7 1 3 (D E , A)
 特表 2 0 1 0 - 5 2 2 2 1 1 (J P , A)
 Jensen, Niels H. et al , N-Desalkylquetiapine, a Potent Norepinephrine Reuptake Inhibit
 or and Partial 5-HT1A Agonist, as a Putative Mediator of Quetiapine's Antidepressant A
 ctivity , Neuropsychopharmacology , 2 0 0 8 年 , Vol.33, No.10 , p.2303-2312
 Warawa, Edward J. et al , Behavioral Approach to Nondyskinetic Dopamine Antagonists: Id
 entification of Seroquel , Journal of Medicinal Chemistry , 2 0 0 1 年 , Vol.44, No.3 , p.
 372-389

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
 C 0 7 D
 A 6 1 K
 A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)