

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5190376号
(P5190376)

(45) 発行日 平成25年4月24日 (2013. 4. 24)

(24) 登録日 平成25年2月1日 (2013. 2. 1)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	31/357	(2006. 01)	A 6 1 K	31/357
A 6 1 K	45/00	(2006. 01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	25/24	(2006. 01)	A 6 1 P	25/24
C O 7 D	319/20	(2006. 01)	C O 7 D	319/20

請求項の数 25 (全 54 頁)

(21) 出願番号	特願2008-547471 (P2008-547471)
(86) (22) 出願日	平成18年12月19日 (2006. 12. 19)
(65) 公表番号	特表2009-520034 (P2009-520034A)
(43) 公表日	平成21年5月21日 (2009. 5. 21)
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/048538
(87) 国際公開番号	W02007/075751
(87) 国際公開日	平成19年7月5日 (2007. 7. 5)
審査請求日	平成21年12月16日 (2009. 12. 16)
(31) 優先権主張番号	60/751, 730
(32) 優先日	平成17年12月19日 (2005. 12. 19)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	11/612, 249
(32) 優先日	平成18年12月18日 (2006. 12. 18)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	390033008
	ジヤンセン・ファーマシューチカ・ナーム ローゼ・フエンノートシャツプ JANSSEN PHARMACEUTI CA NAAMLOZE VENNOOT SCHAP ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト ウルンホウトセベーク30
(74) 代理人	110000741
	特許業務法人小田島特許事務所
(72) 発明者	スミースウイントスキ, バージニア・エ ル アメリカ合衆国ペンシルベニア州1944 Oハトフィールド・ラインレキシントンロ ード3163

最終頁に続く

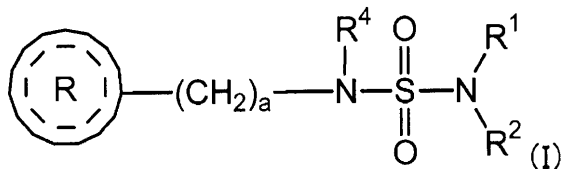
(54) 【発明の名称】 鬱病を治療するためのベンゾ縮合複素環スルファミド誘導体の使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

鬱病を治療するための製薬学的製剤の製造における、下記式 (I) で表される化合物またはこれの製薬学的に受け入れられる塩の使用方法であって、

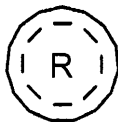
【化 1】



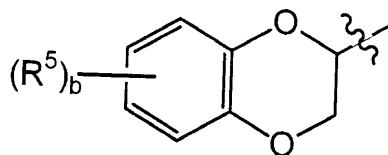
式中、

 R^1 および R^2 は、各々独立して、水素および C_{1-4} アルキルから成る群から選択され； R^4 は、水素および C_{1-4} アルキルから成る群から選択され； a は、1 から 2 の整数であり；

【化 2】



が



10

であり、ここで、

b は 0 から 4 の整数であり；

各 R^5 は、独立して、ハロゲンおよび C_{1-4} アルキルから成る群から選択される、方法。

【請求項 2】

式 (I) で表される化合物またはこれの製薬学的に受け入れられる塩において、 R^1 および R^2 が各々独立して水素および C_{1-4} アルキルから成る群から選択され； R^4 が水素および C_{1-4} アルキルから成る群から選択され；

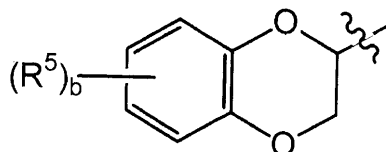
a が 1 から 2 の整数であり；

20

【化 4】



が



30

であり、ここで、

b が 0 から 2 の整数であり；

各 R^5 が独立してハロゲンおよび C_{1-4} アルキルから成る群から選択される

請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

式 (I) で表される化合物またはこれの製薬学的に受け入れられる塩において、 R^1 および R^2 が各々独立して水素および C_{1-4} アルキルから成る群から選択され； R^4 が水素およびメチルから成る群から選択され；

40

a が 1 から 2 の整数であり；

【化 8】



が 2 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシニル), 2 - (ベンゾ [1, 3] ジオキシニル), 2 - (6 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシニル)

50

), 2 - (6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシニル) , 2 - (5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシニル) , 2 - (7 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシニル) , 2 - (7 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシニル) , 2 - (5 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシニル) , 2 - (6 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシニル) , 2 - (6 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシニル) , および 2 - (8 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシニル)

から成る群から選択される

請求項 2 記載の方法。

10

【請求項 4】

式 (I) で表される化合物またはこれの製薬学的に受け入れられる塩において、 R^1 および R^2 が各々独立して水素およびメチルから成る群から選択され；

R^4 が水素およびメチルから成る群から選択され；

a が 1 から 2 の整数であり；

【化 10】



20

が 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシニル) , 2 - (6 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシニル) , 2 - (7 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシニル) , 2 - (7 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシニル) , 2 - (6 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシニル) および 2 - (6 , 7 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシニル) から成る群から選択される；請求項 3 記載の方法。

【請求項 5】

前記式 (I) で表される化合物を (2 S) - (-) - N - (6 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシニル - 2 - イルメチル) - スルファミドおよびこれの製薬学的に受け入れられる塩から成る群から選択する請求項 1 記載の方法。

30

【請求項 6】

前記鬱病が大鬱病性障害、単極性鬱病、治療不応性鬱病、難治性鬱病、不安抑鬱および気分変調から成る群から選択される請求項 1 記載の方法。

【請求項 7】

前記鬱病が単極性鬱病、治療不応性鬱病、難治性鬱病および不安抑鬱から成る群から選択される請求項 1 記載の方法。

【請求項 8】

前記鬱病が大鬱病性障害、治療不応性鬱病、難治性鬱病および不安抑鬱から成る群から選択される請求項 1 記載の方法。

40

【請求項 9】

前記鬱病が大鬱病性障害である請求項 1 記載の方法。

【請求項 10】

鬱病を治療するための製薬学的製剤の製造における、(2 S) - (-) - N - (6 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシニル - 2 - イルメチル) - スルファミドおよびこれの製薬学的に受け入れられる塩から成る群から選択した化合物の使用法。

【請求項 11】

前記鬱病が大鬱病性障害、単極性鬱病、治療不応性鬱病、難治性鬱病、不安抑鬱および気分変調から成る群から選択される請求項 10 記載の方法。

【請求項 12】

50

前記鬱病が単極性鬱病，治療不応性鬱病，難治性鬱病および不安抑鬱から成る群から選択される請求項 1 0 記載の方法。

【請求項 1 3】

前記鬱病が大鬱病性障害，治療不応性鬱病，難治性鬱病および不安抑鬱から成る群から選択される請求項 1 0 記載の方法。

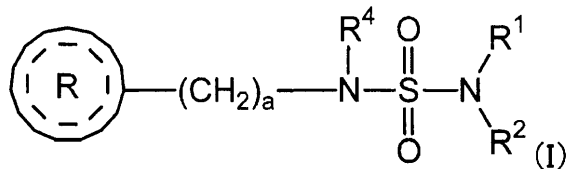
【請求項 1 4】

前記鬱病が大鬱病性障害である請求項 1 0 記載の方法。

【請求項 1 5】

少なくとも 1 種の抗鬱薬との共治療を施すことにより鬱病を治療するための製薬学的製剤の製造における、下記式 (I) で表される化合物またはこれの製薬学的に受け入れられる塩の使用方法であって、

【化 1 2】



式中、

R^1 および R^2 は、各々独立して、水素および C_{1-4} アルキルから成る群から選択され；

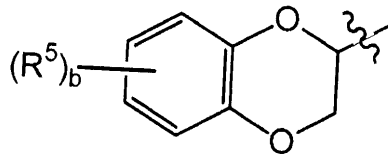
R^4 は、水素および C_{1-4} アルキルから成る群から選択され；

a は、1 から 2 の整数であり；

【化 1 3】



が



であり、ここで、

b は 0 から 4 の整数であり；

各 R^5 は、独立して、ハロゲンおよび C_{1-4} アルキルから成る群から選択される方法。

【請求項 1 6】

前記式 (I) で表される化合物を (2 S) - (-) - N - (6 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 2 - イルメチル) - スルファミドおよびこれの製薬学的に受け入れられる塩から成る群から選択される請求項 1 5 記載の方法。

【請求項 1 7】

前記抗鬱薬をイミプラミン，アミトリプチリン，デシプラミン，ノルトリプチリン，ドキシセピン，プロトリプチリン，トリミプラミン，マプロチリン，アモキサピン，トラゾドン，プロピオン，クロミプラミン，フルオキシセチン，デュロキシセチン，エシタロプラム，シタロプラム，セルトラリン，パロキシセチン，フルボキサミン，ネファザドン，ベンラファクシン，ミルナシプラン，レボキシセチン，ミルタザピン，フェネルジン，トラニルシプロミン，モクロベミド，カバカバ，セントジョンズワート，s - アデノシルメチオニン，甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン，ニューロキニン受容体拮抗薬およびトリヨードチロニンから成る群から選択する請求項 1 5 記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 18】

前記抗鬱薬をモノアミンオキシダーゼ阻害剤、三環系薬、セロトニン再摂取阻害剤、ノルアドレナリン作動性セロトニン再摂取阻害剤；ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性薬および非定型抗鬱薬から成る群から選択する請求項 15 記載の方法。

【請求項 19】

前記抗鬱薬をフェネルジン、トラニルシプロミン、モクロベミド、イミプラミン、アミトリプチリン、デシプラミン、ノルトリプチリン、ドキシセピン、プロトリプチリン、トリミプラミン、クロミプラミン、アモキサピン、フルオキセチン、セルトラリン、パロキセチン、シタロプラム、フルボキサミン、ベンラファクシン、ミルナシبران、ミルタザピンおよびブプロピオンから成る群から選択する請求項 15 記載の方法。

10

【請求項 20】

前記抗鬱薬を神経ペプチド、神経ペプチド受容体を標的にする化合物およびホルモンから成る群から選択する請求項 15 記載の方法。

【請求項 21】

少なくとも 1 種の抗鬱薬との共治療を施すことにより鬱病を治療するための製薬学的製剤の製造における、(2S)-(6-クロロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチル)-スルファミドおよびこれの製薬学的に受け入れられる塩から成る群から選択した化合物の使用法。

【請求項 22】

前記抗鬱薬をイミプラミン、アミトリプチリン、デシプラミン、ノルトリプチリン、ドキシセピン、プロトリプチリン、トリミプラミン、マプロチリン、アモキサピン、トラゾドン、ブプロピオン、クロミプラミン、フルオキセチン、デュロキセチン、エシタロプラム、シタロプラム、セルトラリン、パロキセチン、フルボキサミン、ネファザドン、ベンラファクシン、ミルナシبران、レボキセチン、ミルタザピン、フェネルジン、トラニルシプロミン、モクロベミド、カバカバ、セントジョンズワート、s-アデノシルメチオニン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン、ニューロキニン受容体拮抗薬およびトリヨードチロニンから成る群から選択する請求項 21 記載の方法。

20

【請求項 23】

前記抗鬱薬をモノアミンオキシダーゼ阻害剤、三環系薬、セロトニン再摂取阻害剤、ノルアドレナリン作動性セロトニン再摂取阻害剤；ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性薬および非定型抗鬱薬から成る群から選択する請求項 21 記載の方法。

30

【請求項 24】

前記抗鬱薬をフェネルジン、トラニルシプロミン、モクロベミド、イミプラミン、アミトリプチリン、デシプラミン、ノルトリプチリン、ドキシセピン、プロトリプチリン、トリミプラミン、クロミプラミン、アモキサピン、フルオキセチン、セルトラリン、パロキセチン、シタロプラム、フルボキサミン、ベンラファクシン、ミルナシبران、ミルタザピンおよびブプロピオンから成る群から選択する請求項 21 記載の方法。

【請求項 25】

前記抗鬱薬を神経ペプチド、神経ペプチド受容体を標的にする化合物およびホルモンから成る群から選択する請求項 21 記載の方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願に対する相互参照

本出願は、2005年12月19日付けで出願した米国仮出願60/751,730（引用することによって全体が本明細書に組み入れられる）の利点を請求するものである。

【0002】

本発明は、鬱病を治療（単治療および少なくとも 1 種の抗鬱薬を用いた共治療の両方を包含）する目的でベンゾ縮合複素環スルファミド誘導体を用いることに向けたものである。

50

【背景技術】

【0003】

単極性鬱病は、最小限で2週間の持続期間に渡って日常的に起こる抑鬱気分であるとして定義される。症状の発現は、悲しみ、無関心もしくは無気力または興奮性で特徴付け可能であり、通常は、いろいろな自律神経機能の変化を伴い、それには睡眠パターン、食欲および体重、運動性激越もしくは遅滞、疲労、集中力および決断力の低下、恥または罪の意識および死または死にかけている考えが含まれる（非特許文献1）。大鬱病症状発現の判断基準には、同じ2週間の間に5種以上の症状が存在することが含まれ、それは、先行する機能からの変化に相当しかつそのような症状の中の少なくとも1つは抑鬱気分または興味もしくは楽しみの損失のいずれかである。鬱症状発現の症状には、抑鬱気分；ほとん

10

【0004】

現在行われている単極性鬱病治療任意選択には、いろいろな種類の薬剤を用いた単治療（*monotherapy*）もしくは組み合わせ治療（*combination therapy*）が含まれ、そのような薬剤には、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、三環系薬、セロトニン再摂取阻害剤、ノルアドレナリン作動性セロトニン再摂取阻害剤、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性薬、ノルアドレナリン再摂取阻害剤、“天然産物”（例えばカバカバ、セントジョンズワート）、栄養補助食品（例えばs-アデノシルメチオニン）などが含まれる。より具体的には、鬱病の治療で用いられる薬剤には、これらに限定するものでないが、イミプラミン、アミトリプチリン、デシプラミン、ノルトリプチリン、ドキシペミン、プロトリプチリン、トリミプラミン、マプロチリン、アモキサピン、トラゾドン、ブプロピオン、クロミプラミン、フルオキセチン、シタロプラム、セルトラリン、パロキセチン、フルボキサミン、ネファザドン、ベンラファクシン、レボキセチン、ミルタザピン、フェネルジン、トラニルシプロミンおよび/またはモクロベミドが含まれる（例えば非特許文献3、4、5）。また、そのような薬剤の中の数種は鬱と不安が共存、例えば不安抑鬱などの時にも用いられ、そのような薬剤には、これらに限定するものでないが、セロトニン再摂取阻害剤が含まれる（非特許文献6、7）。

20

【0005】

臨床的には、抗鬱治療を初めて処方された鬱病患者の中の40 - 50%は鬱病症状の適時回復を経験しない。このグループが治療不応性鬱病、即ち“適切な”治療試み（即ち十分な強さで十分な時間の治療）に“適切な”反応を示さない代表例である（非特許文献8）。その上、鬱病患者の中の約20 - 30%は薬理学的治療（組み合わせ治療を包含）にある程度または完全に抵抗したままである（非特許文献9、10）。難治性鬱病の治療には、薬理学的作用剤、例えばリチウム、カルバマゼピンおよびトリヨードチロニンなどを用いた治療を包含する益々強化された方策が含まれる（非特許文献11、12、13、14）。

30

【0006】

気分変調は、慢性的抑鬱気分が少なくとも2年間に渡ることによって特徴づけられる気分障害として定義される。気分変調は持続的または間欠的な過程を有する可能性がありかつ恐らくは少なくとも2年間に渡ってほとんど日中は抑鬱気分である（非特許文献15）。

40

【0007】

他方、双極性障害は、躁と鬱（I型双極性障害）または軽躁と鬱（II型双極性障害）

50

の間の気分が予測不能に周期的に起こることで特徴づけられる（非特許文献15）。双極性障害に抗鬱薬を用いることは、一般に、躁の危険性および双極性障害に抗鬱薬を用いることによって誘発されて起こる急速な循環の危険性を回避する目的で意図的に制限される（非特許文献16、17）。その上、双極性障害で用いられる気分安定剤のいずれも抗鬱効果がないことも確かめられている（非特許文献16）。

【0008】

鬱病の有効な治療を提供する必要性が存在したままである。

【非特許文献1】Harrison's Principles of Internal Medicine, 2000

【非特許文献2】Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 第4版, Text Revision, American Psychiatric Association, 2000 10

【非特許文献3】J. M. KENT, Lancet 2000, 355, 911-918

【非特許文献4】J. W. WILLIAMS JR, C. D. MULROW, E. CHIQUETTE, P. H. NOEL, C. AGUILARおよびJ. CORNELL, Ann. Intern. Med. 2000, 132, 743-756

【非特許文献5】P. J. AMBROSINI, Psychiatr. Serv. 2000, 51, 627-633

【非特許文献6】R. B. LYDIARDおよびO. BRAWMAN-MINTZER, J. Clin. Psychiatry 1998, 59, Suppl. 18, 10-17 20

【非特許文献7】F. ROUILLON, Eur. Neuropsychopharmacol. 1999, 9 Suppl. 3, S87-S92

【非特許文献8】R. M. BERMAN, M. NARASIMHANおよびD. S. CHARNNEY, Depress. Anxiety 1997, 5, 154-164

【非特許文献9】J. ANANTH, Psychother. Psychosom. 1998, 67, 61-70

【非特許文献10】R. J. CADIEUX, Am. Fam. Physician 1998, 58, 2059-2062

【非特許文献11】M. HATZINGERおよびE. HOLSBOER-TRACHSLER, Wien. Med. Wochenschr. 1999, 149, 511-514 30

【非特許文献12】C. B. NEMEROFF, Depress. Anxiety 1996-1997, 4, 169-181

【非特許文献13】T. A. KETTER, R. M. POST, P. I. PAREKHおよびK. WORTHINGTON, J. Clin. Psychiatry 1995, 56, 471-475

【非特許文献14】R. T. JOFFE, W. SINGER, A. J. LEVITT, C. MACDONALD, Arch. Gen. Psychiatry 1993, 50, 397-393

【非特許文献15】Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 第4版, American Psychiatric Association, 1994 40

【非特許文献16】H. J. MOLLER and H. GRUNZE, Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2000, 250, 57-68

【非特許文献17】J. R. CALABRESE, D. J. RAPPORT, S. E. KIMMELおよびM. D. SHELTON, Eur. Neuropsychopharmacol. 1999, 9, S109-S112

【発明の開示】

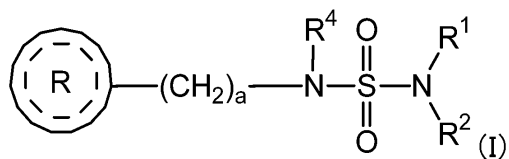
【0009】

発明の要約

本発明は、鬱病を治療する方法に向けたものであり、この方法は、それを必要としている被験体に式 (I)

【 0 0 1 0 】

【 化 1 】



10

【 0 0 1 1 】

[式中、

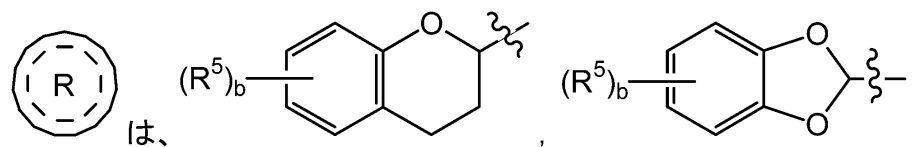
R¹ および R² は、各々独立して、水素および低級アルキルから成る群から選択され；

R⁴ は、水素および低級アルキルから成る群から選択され；

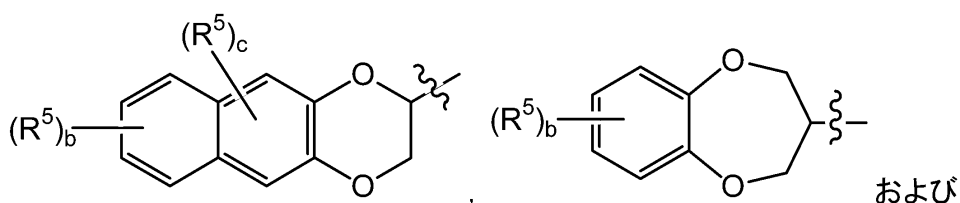
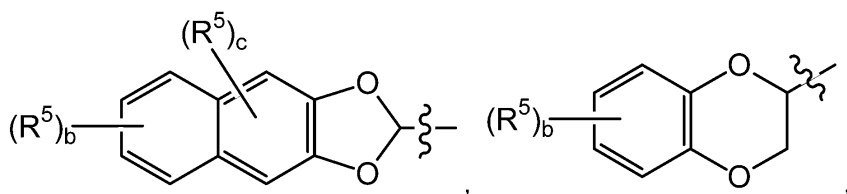
a は、1 から 2 の整数であり；

【 0 0 1 2 】

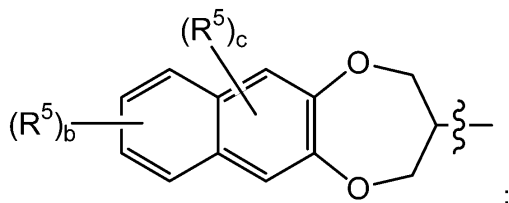
【 化 2 】



20



30



40

【 0 0 1 3 】

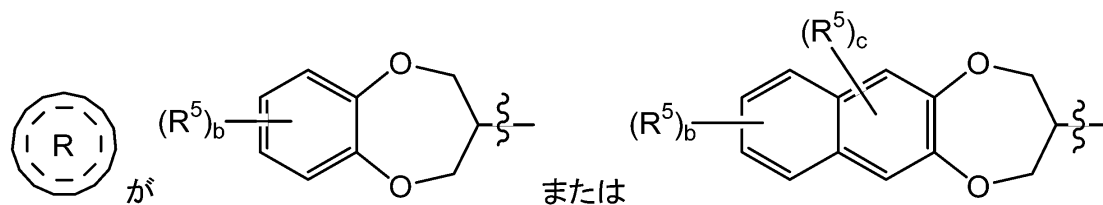
から成る群から選択され、ここで、

b は 0 から 4 の整数であり；そして c は 0 から 2 の整数であり；

各 R⁵ は、独立して、ハロゲン、低級アルキルおよびニトロから成る群から選択されるが；但し

【 0 0 1 4 】

【化 3】



【 0 0 1 5 】

の時には a が 1 であることを条件とする]

10

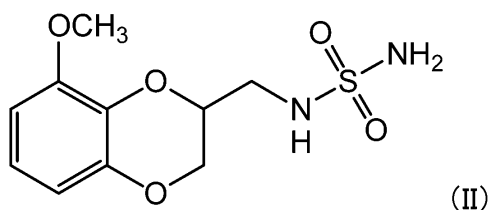
で表される化合物またはこれの製薬学的に受け入れられる塩を治療的に有効な量で投与することを含んで成る。

【 0 0 1 6 】

本発明は、更に、鬱病の治療を必要としている被験体に式 (I I)

【 0 0 1 7 】

【化 4】



20

【 0 0 1 8 】

で表される化合物またはこれの製薬学的に受け入れられる塩を治療的に有効な量で投与することを含んで成る鬱病治療方法にも向けたものである。

【 0 0 1 9 】

本発明は、更に、鬱病の治療を必要としている被験体に本明細書で定義する如き式 (I) または式 (I I) で表される化合物と少なくとも 1 種の抗鬱薬を治療的に有効な量で用いた共治療 (c o - t h e r a p y) を施すことを含んで成る鬱病治療方法にも向けたものである。

30

【 0 0 2 0 】

本発明の具体例は大鬱病性障害、単極性鬱病、治療不応性鬱病、難治性鬱病、不安抑鬱または気分変調を治療する方法であり、この方法は、それを必要としている被験体に上述した化合物または製薬学的組成物のいずれかを治療的に有効な量で投与することを含んで成る。

【 0 0 2 1 】

別の例において、本発明は、大鬱病性障害、単極性鬱病、治療不応性鬱病、難治性鬱病、不安抑鬱または気分変調を治療する方法に向けたものであり、この方法は、それを必要としている被験体に少なくとも 1 種の抗鬱薬を上述した化合物または製薬学的組成物のい

40

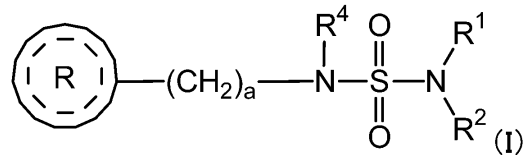
【 0 0 2 2 】

発明の詳細な説明

本発明は、鬱病を治療する方法に向けたものであり、この方法は、それを必要としている被験体に式 (I)

【 0 0 2 3 】

【化 5】



【 0 0 2 4 】

[式中、

【 0 0 2 5 】

【化 6】



【 0 0 2 6 】

a, R¹, R² および R⁴ は、本明細書で定義する如くである]

で表される化合物またはこれの製薬学的に受け入れられる塩を治療的に有効な量で投与することを含んで成る。本発明は、更に、鬱病の治療を必要としている被験体に式 (I) または式 (II) で表される化合物を少なくとも 1 種の抗鬱薬と組み合わせて治療的に有効な量で投与することを含んで成る鬱病治療にも向けたものである。

【 0 0 2 7 】

本明細書で用いる如き用語 “ 鬱病 ” は大鬱病性障害 (症状発現が 1 回および繰り返す障害を包含) , 単極性鬱病 , 治療不応性鬱病 , 難治性鬱病 , 不安抑鬱および気分変調 (また気分変調性障害とも呼ばれる) を包含すると定義する。その上、用語 “ 鬱病 ” は、大鬱病性障害 , 気分変調性障害 , 抑鬱特徴を有する医学的状態による気分障害、大鬱病様症状発現を有する医学的状態による気分障害、物質誘発気分障害 (抑鬱特徴を有する) および診断判断基準によって定義される如き不特定の抑鬱障害を包含する (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders , 第 4 版 , Text Revision , American Psychiatric Association , 2000 に示されている如き) 。そのような鬱病はとりわけ大鬱病性障害 , 単極性鬱病 , 治療不応性鬱病 , 難治性鬱病または不安抑鬱である。この鬱病はとりわけ大鬱病性障害である。

【 0 0 2 8 】

本明細書で用いる如き用語 “ 抗鬱薬 ” は、特に明記しない限り、鬱病を治療する薬剤をいずれかを意味する。適切な例には、これらに限定するものでないが、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、例えばフェネルジン、トラニルシプロミン、モクロベミドなど ; 三環系薬、例えばイミプラミン、アミトリプチリン、デシプラミン、ノルトリプチリン、ドキシペミン、プロトリプチリン、トリミプラミン、クロミプラミン、アモキサピンなど ; 四環系薬、例えばマプロチリンなど ; 非環系薬、例えばノミフェンシンなど ; トリアゾロピリジン、例えばトラゾドンなど ; セロトニン再摂取阻害剤、例えばフルオキセチン、セルトラリン、パロキセチン、シタロプラム、フルボキサミンなど ; セロトニン受容体拮抗薬、例えばネファザドンなど ; ノルアドレナリン作動性セロトニン再摂取阻害剤、例えばベンラファクシン、ミルナシプランなど ; ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性薬、例えばミルタザピンなど ; ノルアドレナリン再摂取阻害剤、例えばレボキセチンなど ; 非定型抗鬱薬、例えばブプロピオンなど ; 天然産物、例えばカバカバ、セントジョンズワートなど ; 栄養補助食品、例えば s - アデノシルメチオニンなど ; および神経ペプチド、例えば甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンなど ; 神経ペプチド受容体を標的にする化合物、例えばニューロキニン受容体拮抗薬など ; およびホルモン、例えばトリヨードチロニンなどが含まれる。そのような抗鬱薬を好適にはフルオキセチン、イミプラミン、ブプロピオン

10

20

30

40

50

、ペンラファクシンおよびセルタリンから成る群から選択する。

【0029】

本分野の技術者は、適切な参考、例えば薬剤パッケージ挿入断片、FDAガイドライン、医師用卓上参考書などを参考にすることで公知および/または市販抗鬱薬および抗精神病薬の推奨投薬レベルを容易に決定することができるであろう。

【0030】

本明細書で用いる如き用語「被験体」は、治療、観察または実験の対象である動物、好適には哺乳動物、最も好適には人を指す。

【0031】

本明細書で用いる如き用語「治療的に有効な量」は、研究者、獣医、医者または他の臨床医が探求している活性化合物または薬剤が組織系、動物または人に生物学的もしくは医薬的反応（治療を受けさせる病気または障害の症状の軽減を包含）を引き出す量を意味する。

【0032】

本発明が式（Ⅰ）または式（ⅠⅠ）で表される1種以上の化合物と1種以上の抗鬱薬を投与することを含んで成る共治療または組み合わせ治療に向けたものである場合の“治療的に有効な量”は、薬剤と一緒に組み合わせた時にその組み合わせ効果によって所望の生物学的もしくは医薬的反応が現れるような量を意味する。例えば、式（Ⅰ）または式（ⅠⅠ）で表される化合物と少なくとも1種の抗鬱薬を投与することを含んで成る共治療の治療的に有効な量は、前記式（Ⅰ）または式（ⅠⅠ）で表される化合物と抗鬱薬と一緒に投与するか或は逐次的に投与した時の組み合わせ効果が治療的に有効であるようなそれらの量であろう。その上、本分野の技術者は、この上の例に示した如き治療的に有効な量を用いた共治療の場合の前記式（Ⅰ）または式（ⅠⅠ）で表される化合物の量および/または抗鬱薬の量は単独で治療的に有効な量であるか或は有効な量でなくてもよいことも認識するであろう。

【0033】

本明細書で用いる如き用語“共治療”および“組み合わせ治療”は、その治療を必要としている被験体に式（Ⅰ）または式（ⅠⅠ）で表される1種以上の化合物を1種以上の抗鬱薬と組み合わせて投与することで治療を実施することを意味し、この場合、前記式（Ⅰ）または式（ⅠⅠ）で表される化合物1種または2種以上と前記抗鬱薬1種または2種以上を適切ないずれかの手段で同時、逐次的、個別または単一の製剤として投与する。式（Ⅰ）または式（ⅠⅠ）で表される化合物1種または2種以上と抗鬱薬1種または2種以上を個別の剤形として投与する場合、各化合物を1日当たりに投与する投与回数は同じまたは異なってもよい。式（Ⅰ）または式（ⅠⅠ）で表される化合物1種または2種以上と抗鬱薬1種または2種以上を同じまたは異なる投与経路で投与してもよい。適切な投与方法の例には、これらに限定するものでないが、経口、静脈内（iv）、筋肉内（im）、皮下（sc）、経皮および直腸が含まれる。また、化合物を神経系に直接投与することも可能であり、それには、これらに限定するものでないが、脳内、脳室内、大脳室内、鞘内、嚢内、髄腔内および/または脊髄周辺投与経路（ポンプ装置の使用有り無しによる頭蓋内または脊髄内針および/またはカテーテルを用いた送達による）が含まれる。式（Ⅰ）または式（ⅠⅠ）で表される化合物1種または2種以上と抗鬱薬1種または2種以上を同時または交互療法に従って治療過程中的の同じまたは異なる時に分割または単一形態で同時に投与してもよい。

【0034】

本発明の1つの態様は鬱病治療方法であり、これは、それを必要としている被験体に式（Ⅰ）または式（ⅠⅠ）で表される1種以上の化合物とモノアミンオキシダーゼ阻害剤、例えばフェネルジン、トラニルシプロミン、モクロベミドなど；三環系薬、例えばイミプラミン、アミトリプチリン、デシプラミン、ノルトリプチリン、ドキセピン、プロトリプチリン、トリミプラミン、クロミプラミン、アモキサピンなど；四環系薬、例えばマプロチリンなど；非環系薬、例えばノミフェンシンなど；トリアゾロピリジン、例えばトラゾ

10

20

30

40

50

ドンなど；セロトニン再摂取阻害剤、例えばフルオキセチン，セルトラリン，パロキセチン，シタロプラム，フルボキサミン，しゅう酸エシタロプラムなど；セロトニン受容体拮抗薬、例えばネファザドンなど；ノルアドレナリン作動性セロトニン再摂取阻害剤、例えばベンラファクシン，ミルナシبران，デュロキセチンなど；ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性薬、例えばミルタザピンなど；ノルアドレナリン再摂取阻害剤、例えばレボキセチンなど；非定型抗鬱薬、例えばブプロピオンなど；天然産物、例えばカバカバ，セントジョンズワートなど；栄養補助食品、例えばs - アデノシルメチオニンなど；および神経ペプチド、例えば甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンなど；神経ペプチド受容体を標的にする化合物、例えばニューロキニン受容体拮抗薬など；およびホルモン、例えばトリヨードチロニンなどから成る群から選択した1種以上の化合物の組み合わせを投与することを含んで成る。

10

【0035】

本発明の1つの態様は、鬱病の治療を必要としている被験体に式(I)または式(II)で表される1種以上の化合物とモノアミンオキシダーゼ阻害剤；三環系薬；四環系薬；非環系薬；トリアゾロピリジン；セロトニン再摂取阻害剤；セロトニン受容体拮抗薬；ノルアドレナリン作動性セロトニン再摂取阻害剤；ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性薬；ノルアドレナリン再摂取阻害剤；非定型抗鬱薬；天然産物；栄養補助食品；神経ペプチド；神経ペプチド受容体を標的にする化合物；およびホルモンから成る群から選択した1種以上の化合物の組み合わせを投与することを含んで成る鬱病治療方法である。

20

【0036】

好適には、式(I)または式(II)で表される1種以上の化合物をモノアミンオキシダーゼ阻害剤，三環系薬，セロトニン再摂取阻害剤，ノルアドレナリン作動性セロトニン再摂取阻害剤；ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性薬および非定型抗鬱薬から成る群から選択した1種以上の化合物と組み合わせて投与する。

【0037】

より好適には、式(I)または式(II)で表される1種以上の化合物をモノアミンオキシダーゼ阻害剤，三環系薬およびセロトニン再摂取阻害剤から成る群から選択した1種以上の化合物と組み合わせて投与する。

【0038】

最も好適には、式(I)または式(II)で表される1種以上の化合物をセロトニン再摂取阻害剤から成る群から選択した1種以上の化合物と組み合わせて投与する。

30

【0039】

本発明の1つの態様は、鬱病の治療を必要としている被験体に式(I)または式(II)で表される1種以上の化合物とフェネルジン，トラニルシプロミン，モクロベミド，イミプラミン，アミトリプチリン，デシプラミン，ノルトリプチリン，ドキセピン，プロトリプチリン，トリミプラミン，クロミプラミン，アモキサピン，フルオキセチン，セルトラリン，パロキセチン，シタロプラム，フルボキサミン，ベンラファクシン，ミルナシبران，デュロキセチン，ミルタザピン，ブプロピオン，甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンおよびトリヨードチロニンから成る群から選択した1種以上の化合物の組み合わせを投与することを含んで成る鬱病治療方法である。

40

【0040】

好適には、式(I)または式(II)で表される1種以上の化合物をフェネルジン，トラニルシプロミン，モクロベミド，イミプラミン，アミトリプチリン，デシプラミン，ノルトリプチリン，ドキセピン，プロトリプチリン，トリミプラミン，クロミプラミン，アモキサピン，フルオキセチン，セルトラリン，パロキセチン，シタロプラム，フルボキサミン，ベンラファクシン，ミルナシبران，ミルタザピンおよびブプロピオンから成る群から選択した1種以上の化合物と組み合わせて投与する。

【0041】

より好適には、式(I)または式(II)で表される1種以上の化合物をフェネルジン

50

、トラニルシプロミン、モクロベミド、イミプラミン、アミトリプチリン、デシプラミン、ノルチプチリン、ドキセピン、プロトリプチリン、トリミプラミン、クロミプラミン、アモキサピン、フルオキセチン、セルトラリン、パロキセチン、シタロプラム、エシタロプラムおよびフルボキサミンから成る群から選択した1種以上の化合物と組み合わせて投与する。

【0042】

最も好適には、式(I)または式(II)で表される1種以上の化合物をフルオキセチン、セルトラリン、パロキセチン、シタロプラムおよびフルボキサミンから成る群から選択した1種以上の化合物と組み合わせて投与する。

【0043】

本発明の1つの態様は、鬱病の治療を必要としている被験体に式(I)または式(II)で表される1種以上の化合物と神経ペプチド、例えば甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンなど；神経ペプチド受容体を標的にする化合物、例えばニューロキニン受容体拮抗薬など；およびホルモン、例えばトリヨードチロニンなどから成る群から選択した1種以上の化合物の組み合わせを投与することを含んで成る鬱病治療方法である。

【0044】

本発明の1つの態様では、 R^1 を水素およびメチルから成る群から選択する。本発明の別の態様では、 R^2 を水素およびメチルから成る群から選択する。本発明の更に別の態様では、 R^1 および R^2 の各々が水素であるか或は R^1 および R^2 の各々がメチルである。

【0045】

本発明の1つの態様では、 $-(CH_2)_a-$ を $-CH_2-$ および $-CH_2-CH_2-$ から成る群から選択する。本発明の別の態様における $-(CH_2)_a-$ は $-CH_2-$ である。

【0046】

本発明の1つの態様では、 R^4 を水素およびメチルから成る群から選択し、好適には、 R^4 は水素である。

【0047】

本発明の1つの態様における a は1である。

【0048】

本発明の1つの態様における b は0から2の整数である。本発明の別の態様における c は0から2の整数である。本発明の別の態様における b は0から1の整数である。本発明の別の態様における c は0から1の整数である。本発明の更に別の態様では、 b と c の合計が0から2の整数、好適には0から1の整数である。本発明の更に別の態における b は0から2の整数でありそして c は0である。

【0049】

本発明の1つの態様では、

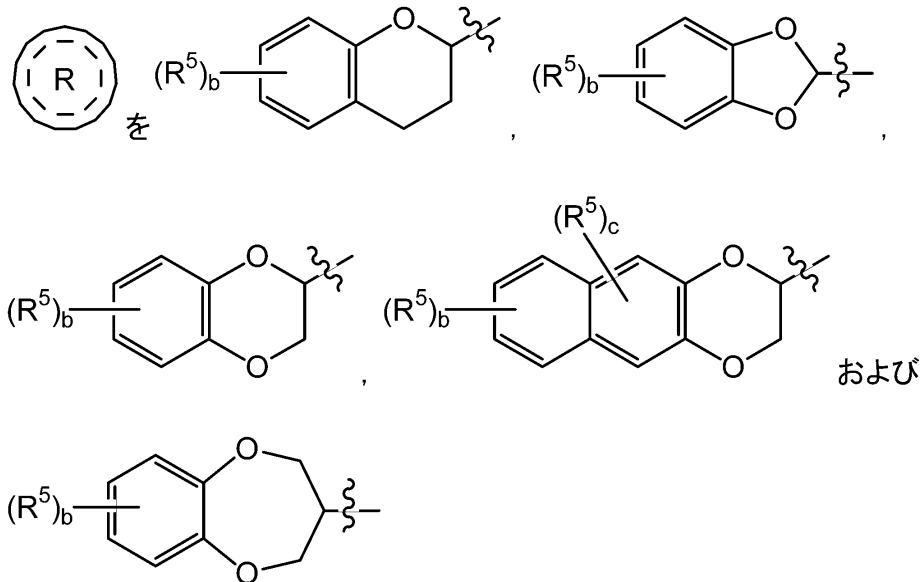
【0050】

10

20

30

【化 7】



10

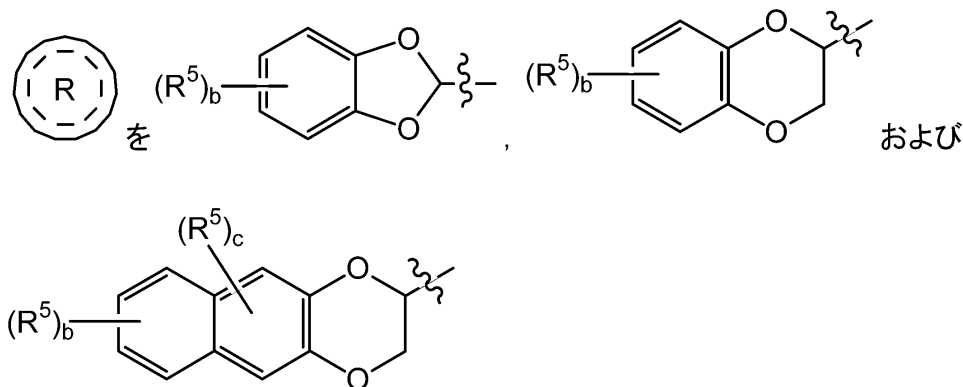
【 0 0 5 1】

から成る群から選択する。本発明の別の態様では、

【 0 0 5 2】

20

【化 8】



30

【 0 0 5 3】

から成る群から選択する。

【 0 0 5 4】

本発明の 1 つの態様では、

【 0 0 5 5】

【化 9】



40

【 0 0 5 6】

を 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシニル) , 2 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソリル) , 3 - (3 , 4 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキセピニル) , 2 - (6 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシニル) , 2 - (6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシニル) , 2 - (クロマニル) , 2 - (5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシニル) , 2 - (7 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシニル) , 2 - (6 - クロロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソリル) , 2 - (7 - ニトロ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシ

50

ニル), 2 - (7 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシニル), 2 - (5 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシニル), 2 - (6 - ブロモ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシニル), 2 - (6, 7 - ジクロロ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシニル), 2 - (8 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシニル), 2 - (2, 3 - ジヒドロ - ナフト [2, 3 - b] [1, 4] ジオキシニル) および 2 - (4 - メチル - ベンゾ [1, 3] ジオキソリル) から成る群から選択する。

【 0 0 5 7 】

本発明の別の態様では、

【 0 0 5 8 】

【 化 1 0 】



【 0 0 5 9 】

を 2 - (ベンゾ [1, 3] ジオキソリル), 2 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシニル), 2 - (6 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシニル), 2 - (7 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシニル), 2 - (7 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシニル), 2 - (6 - ブロモ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシニル) および 2 - (6, 7 - ジクロロ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシニル) から成る群から選択する。本発明の別の態様では、

【 0 0 6 0 】

【 化 1 1 】



【 0 0 6 1 】

を 2 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシニル), 2 - (7 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシニル) および 2 - (6 - ブロモ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシニル) から成る群から選択する。

【 0 0 6 2 】

本発明の 1 つの態様では、R⁵ をハロゲンおよび低級アルキルから成る群から選択する。本発明の別の態様では、R⁵ をクロロ、フルオロ、ブロモおよびメチルから選択する。

【 0 0 6 3 】

本発明の 1 つの態様では、前記式 (I) で表される化合物の立体中心の配置は S 配置である。本発明の別の態様では、前記式 (I) で表される化合物の立体中心の配置は R 配置である。

【 0 0 6 4 】

本発明の 1 つの態様における前記式 (I) で表される化合物は、ある鏡像異性体が豊富に存在する混合物として存在し、ここで、鏡像異性体豊富度 % (% e e) は約 7 5 % より上、好適には約 9 0 % より上、より好適には約 9 5 % より上、最も好適には約 9 8 % より上である。

【 0 0 6 5 】

本発明の追加的態様は、本明細書で定義する変項の中の 1 つ以上に関して選択した置換基 (即ち R¹, R², R³, R⁴, X - Y および A) が独立して本明細書で定義する如き完全なリストから選択した個々の置換基のいずれかまたは置換基サブセットのいずれかであるように選択した態様を包含する。

10

20

30

40

50

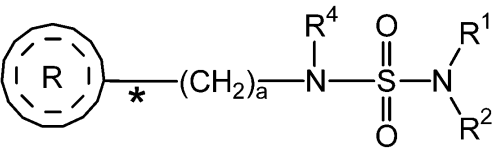
【 0 0 6 6 】

本発明の代表的化合物は以下の表 1 に示す如くである。本発明の追加的化合物は表 3 に示す如くである。以下の表 1 および 2 中の見出しが “ 立体 ” の縦列に、星付き結合の所に結合している複素環の炭素原子の所の立体配置を示す。表示無しに示す場合の化合物は立体配置混合物として生じた化合物である。 “ R ” または “ S ” の表示を付けて示す場合の立体配置は、その鏡像異性体が豊富に存在する出発材料を基にした配置である。

【 0 0 6 7 】

【 表 1 】

表1:式(I)で表される代表的な化合物

						
識別番号		立体	(CH ₂) _a	NR ⁴	R ¹	R ²
1	2-(2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシニル)		CH ₂	NH	H	H
2	2-(ベンゾ[1, 3]ジオキサリル)		CH ₂	NH	H	H
3	3-(3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]ジオキセピニル)		CH ₂	NH	H	H
4	2-(2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシニル)	S	CH ₂	NH	H	H
5	2-(2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシニル)	R	CH ₂	NH	H	H
6	2-(2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシニル)		CH ₂	NH	メチル	メチル
7	2-(2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシニル)		CH ₂	N(CH ₃)	H	H
8	2-(6-クロロ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシニル)	S	CH ₂	NH	H	H
9	2-(6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシニル)	S	CH ₂	NH	H	H
10	2-(クロマニル)		CH ₂	NH	H	H
13	2-(5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシニル)	S	CH ₂	NH	H	H
14	2-(7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシニル)	S	CH ₂	NH	H	H
15	2-(6-クロロ-ベンゾ[1, 3]ジオキサリル)		CH ₂	NH	H	H
16	2-(2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシニル)		CH ₂ CH ₂	NH	H	H

【 0 0 6 8 】

【 表 2 】

18	2-(7-ニトロ-2,3-ジヒドロ -ベンゾ[1,4]ジオキシニル)	S	CH ₂	NH	H	H
19	2-(7-メチル-2,3-ジヒドロ -ベンゾ[1,4]ジオキシニル)	S	CH ₂	NH	H	H
20	2-(5-クロロ-2,3-ジヒドロ -ベンゾ[1,4]ジオキシニル)	S	CH ₂	NH	H	H
22	2-(8-メトキシ-2,3-ジヒドロ -ベンゾ[1,4]ジオキシニル)	S	CH ₂	NH	H	H
24	2-(6-ブromo-2,3-ジヒドロ -ベンゾ[1,4]ジオキシニル)	S	CH ₂	NH	H	H
29	2-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒ ドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシニル)	S	CH ₂	NH	H	H
30	2-(8-クロロ-2,3-ジヒドロ -ベンゾ[1,4]ジオキシニル)	S	CH ₂	NH	H	H
33	2-(2,3-ジヒドロ-ナフト[2,3 -b][1,4]ジオキシニル)	S	CH ₂	NH	H	H
35	2-(4-メチル-ベンゾ[1,3]ジ オキソリル)		CH ₂	NH	H	H

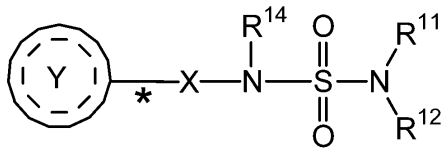
10

20

【 0 0 6 9 】

【表 3】

表2:本発明の追加的化合物

						
識別番号		立体	X	NR ¹⁴	R ¹¹	R ¹²
23	2-(5-メトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシニル)	S	CH ₂	NH	H	H
26	2-(6-メチルカルボニル-2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシニル)	S	CH ₂	NH	H	H
32	2-(6-メトキシカルボニル-2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシニル)	S	CH ₂	NH	H	H
34	2-(6-ヒドロキシメチル-2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシニル)	S	CH ₂	NH	H	H
36	2-(7-アミノ-2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシニル)	S	CH ₂	NH	H	H

【0070】

本明細書で用いる如き「ハロゲン」は、特に明記しない限り、塩素、臭素、フッ素およびヨウ素を意味する。

【0071】

本明細書で用いる如き用語「アルキル」は、特に明記しない限り、これを単独で用いるか或は置換基の一部として用いるかに拘らず、直鎖および分枝鎖を包含する。例えば、アルキル基にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチルなどが含まれる。”低級”をアルキルに関して用いる場合、特に明記しない限り、炭素原子数が1-4の炭素鎖組成物を意味する。

【0072】

本明細書で用いる如き「アルコキシ」は、特に明記しない限り、上述した直鎖もしくは分枝鎖アルキル基の酸素エーテル基を表す。例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ヘキシルオキシなど。

【0073】

本明細書で用いる如き記号「*」は立体中心の存在を表す。

【0074】

個々の基（例えばアルキル、アリールなど）が「置換されている」場合、そのような基は置換基のリストから独立して選択される置換基を1つ以上、好適には置換基を1から5個、より好適には置換基を1から3個、最も好適には置換基を1から2個持っていてよい。

【0075】

置換基の言及に関して、用語「独立して」は、そのような置換基が2個以上可能な場合

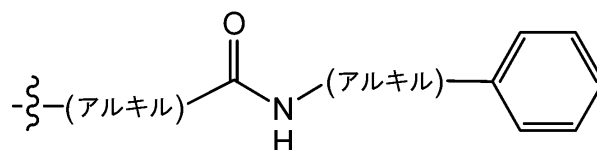
にそのような置換基が互いに同じまたは異なってもよいことを意味する。

【 0 0 7 6 】

本開示の全体に渡って用いる標準的命名法の下では、表示する側鎖の末端部分を最初に記述し、その後、それに隣接する官能性を結合点に向かって記述する。従って、例えば「フェニル - アルキル - アミノ - カルボニル - アルキル - 」置換基は、式

【 0 0 7 7 】

【 化 1 2 】



10

【 0 0 7 8 】

で表される基を指す。

【 0 0 7 9 】

本明細書、特に本スキームおよび実施例で用いる省略形は下記の如くである：

D C C	=	ジシクロヘキシルカルボジイミド	
D C E	=	ジクロロエタン	
D C M	=	ジクロロメタン	
D I P E A または D I E A	=	ジイソプロピルエチルアミン	20
D M F	=	N, N - ジメチルホルムアミド	
D M S O	=	ジメチルスルホキサイド	
E D C	=	エチルカルボジイミド	
E t ₃ N または T E A	=	トリエチルアミン	
E t ₂ O	=	ジエチルエーテル	
E A または E t O A c	=	酢酸エチル	
E t O H	=	エタノール	
I P A	=	2 - プロパノール	
H e p t	=	ヘプタン	
H O B T	=	1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール	30
H P L C	=	高圧液クロ	
L A H	=	水素化リチウムアルミニウム	
M または M e O H	=	メタノール	
N M R	=	核磁気共鳴	
P d - C	=	炭素に担持されているパラジウム触媒	
R P H P L C	=	逆相高圧液クロ	
R T または r t	=	室温	
T E A	=	トリエチルアミン	
T F A	=	トリフルオロ酢酸	
T H F	=	テトラヒドロフラン	40
T L C	=	薄層クロマトグラフィー	

【 0 0 8 0 】

本発明に従う化合物がキラル中心を少なくとも1つ有する場合、それらはそれに応じて鏡像異性体として存在し得る。本化合物がキラル中心を2つ以上有する場合、それらは追加的にジアステレオマーとしても存在し得る。そのような異性体およびこれらの混合物の全部を本発明の範囲内に包含させると理解されるべきである。その上、本化合物が示す結晶形態のいくつかは多形として存在する可能性があり、このように、それらも本発明に包含させることを意図する。加うるに、本化合物の数種は水と一緒に溶媒和物（即ち水化物）または一般的有機溶媒と一緒に溶媒和物を形成する可能性があり、そのような溶媒和物もまた本発明の範囲内に包含させることを意図する。

50

【 0 0 8 1 】

本発明の化合物の塩を医薬 (medicine) で用いる場合、これは無毒の「製薬学的に受け入れられる塩」を指す。しかしながら、本発明に従う化合物またはこれらの製薬学的に受け入れられる塩を調製する時に他の塩を用いることも有用である。本化合物の適切な製薬学的に受け入れられる塩には酸付加塩が含まれ、これらは、例えば本化合物の溶液を製薬学的に受け入れられる酸、例えば塩酸、硫酸、フマル酸、マレイン酸、こはく酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸、炭酸またはリン酸などの溶液と一緒に混合することで調製可能である。更に、本発明の化合物が酸性部分を持つ場合、これらの適切な製薬学的に受け入れられる塩には、アルカリ金属塩、例えばナトリウムまたはカリウム塩など、

10

アルカリ土類金属塩、例えばカルシウムまたはマグネシウム塩など、そして適切な有機配位子と一緒にした時に生じる塩、例えば第四級アンモニウム塩などが含まれ得る。このように、代表的な製薬学的に受け入れられる塩には下記が含まれる：

酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシレート (esylate)、フマル酸塩、グルセプテート (gluceptate)、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート (glycollylarsanilate)、ヘキシルレゾルシネート (hexylresorcinate)、ヒドラバミン (hydrabamine)、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル臭化物、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、ムコ酸塩、ナブシル酸塩、硝酸塩、N - メチルグルカミンアンモニウム塩、オレイン酸塩、パモ酸塩 (エンボネート)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩 / 二リン酸塩、ポリガラクトン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、塩基性酢酸塩、こはく酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクレート (teoclate)、トシル酸塩、トリエチオジド (triethiodide) および吉草酸塩。

20

【 0 0 8 2 】

製薬学的に受け入れられる塩を調製する時に使用可能な代表的酸および塩基には下記が含まれる：

酢酸、2, 2 - ジクロロ酢酸、アシル化アミノ酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L - アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4 - アセトアミド安息香酸、(+) - 樟脳酸、樟脳スルホン酸、(+) - (1 S) - 樟脳 - 10 - スルホン酸、カプリン酸、カブロン酸、カプリル酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン - 1, 2 - ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2 - ヒドロキシ - エタンスルホン酸、蟻酸、フマル酸、ガラクトアル酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、D - グルコン酸、D - グルクロン酸、L - グルタミン酸、α - オキソ - グルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、(+) - L - 乳酸、(±) - DL - 乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、(-) - L - リンゴ酸、マロン酸、(±) - DL - マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン - 2 - スルホン酸、ナフタレン - 1, 5 - ジスルホン酸、1 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロチン酸、しゅう酸、パルミチン酸、

30

パモ酸、リン酸、L - ピログルタミン酸、サリチル酸、4 - アミノ - サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、こはく酸、硫酸、タンニン酸、(+) - L - 酒石酸、チオシアン酸、p - トルエンスルホン酸およびウンデシレン酸を包含する酸、およびアンモニア、L - アルギニン、ベネタミン、ベンザチン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2 - (ジエチルアミノ) - エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - メチル - グルカミン、ヒドラバミン、1 H - イミダゾール、L - リシン、水酸化マグネシウム、4 - (2 - ヒドロキシエチル) - モルホリン、ピペラジン、水酸化カリウム、1 - (2 - ヒドロキシエチル) - ピロリジン、第二級アミン、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメタミンおよび水酸化亜鉛を包含する塩基。

40

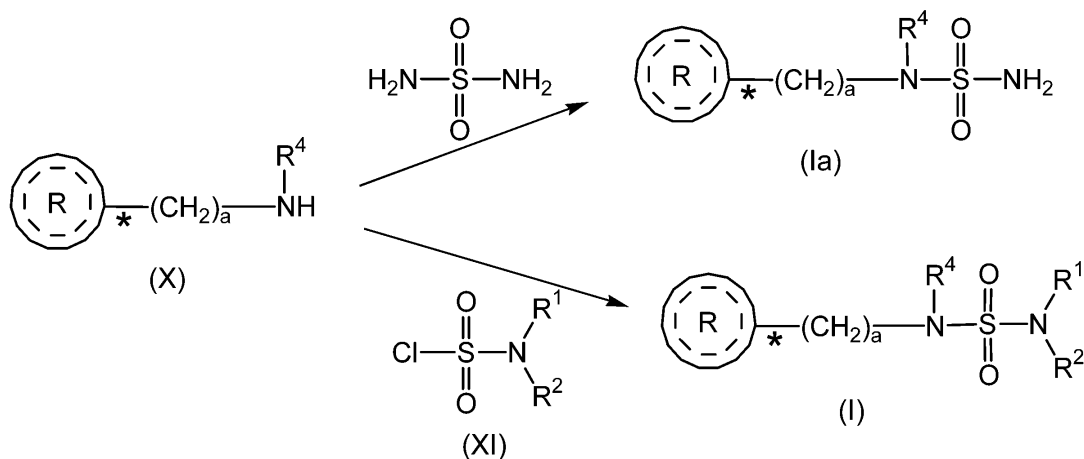
50

【 0 0 8 3 】

式 (I) で表される化合物の調製はスキーム 1 に概略を示す方法に従って実施可能である。

【 0 0 8 4 】

【 化 1 3 】



10

スキーム1

20

【 0 0 8 5 】

従って、適切に置換されている式 (X) で表される化合物 (公知化合物または公知方法で調製可能な化合物) とスルファミド (公知化合物) の反応を好適には前記スルファミドを約 2 から約 5 当量の範囲内の量で存在させて有機溶媒、例えば T H F , ジオキサンなどで好適には約 5 0 から約 1 0 0 の範囲内の高められた温度、より好適にはほぼ還流温度で起こさせることで相当する式 (I a) で表される化合物を生じさせる。

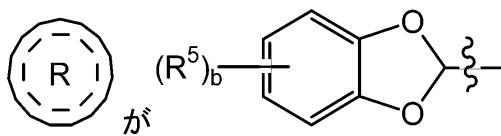
【 0 0 8 6 】

別法として、適切に置換されている式 (X) で表される化合物 (公知化合物または公知方法で調製可能な化合物) と適切に置換されている式 (X I) で表される化合物 (公知化合物または公知方法で調製可能な化合物) を塩基、例えば T E A , D I P E A , ピリジンなどの存在下の有機溶媒、例えば D M F , D M S O など中で反応させることで相当する式 (I) で表される化合物を生じさせる。

30

【 0 0 8 7 】

【 化 1 4 】



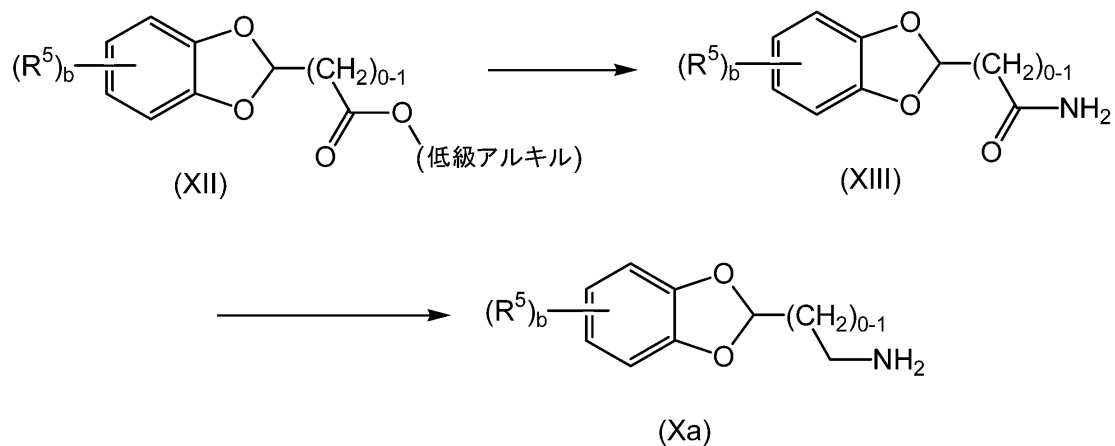
【 0 0 8 8 】

である式 (X) で表される化合物の調製はスキーム 2 に概略を示す方法に従って実施可能である。

40

【 0 0 8 9 】

【化 15】



10

スキーム2

【0090】

従って、適切に置換されている式(XII)で表される化合物(公知化合物または公知方法で調製可能な化合物)(例えばこの上のスキーム3に記述したようにして)とNH₄OH(公知化合物)を場合により有機溶媒、例えばアセトニトリルなど中で反応させることで相当する式(XIII)で表される化合物を生じさせる。

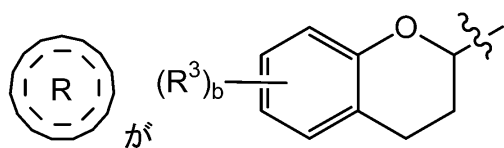
20

【0091】

式(XIII)で表される化合物と適切に選択した還元剤、例えばLAHなどを有機溶媒、例えばTHF、ジエチルエーテルなど中で反応させることで相当する式(Xa)で表される化合物を生じさせる。

【0092】

【化 16】



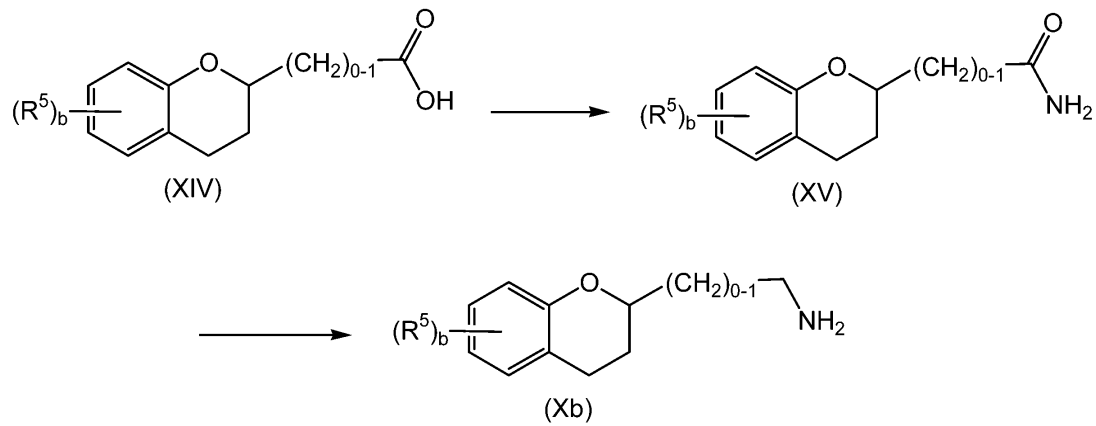
30

【0093】

から選択される式(X)で表される化合物の調製はスキーム3に概略を示す方法に従って実施可能である。

【0094】

【化 17】



10

スキーム3

【0095】

従って、適切に置換されている式 (XIV) で表される化合物 (公知化合物または公知方法で調製可能な化合物) と NH_4OH をカップリング剤、例えば DCC などの存在下で場合により有機溶媒、例えばアセトニトリルなど中で反応させることで相当する式 (XV) で表される化合物を生じさせる。

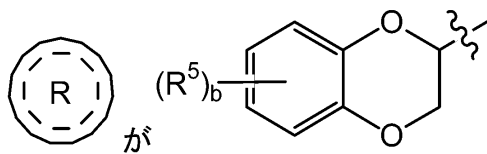
20

【0096】

前記式 (XV) で表される化合物と適切に選択した還元剤、例えば LAH などを有機溶媒、例えば THF, ジエチルエーテルなど中で反応させることで相当する式 (Xb) で表される化合物を生じさせる。

【0097】

【化 18】



30

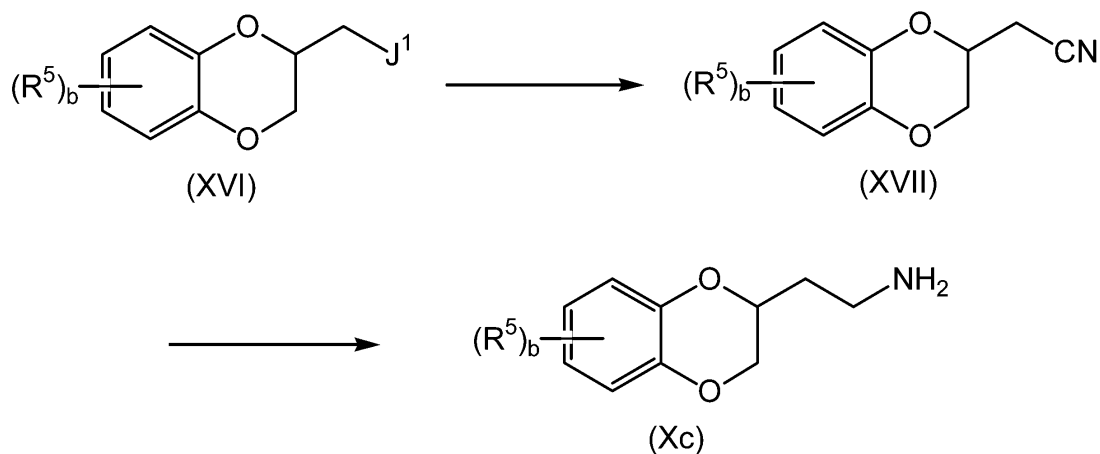
【0098】

から選択されそして a が 2 である

式 (X) で表される化合物の調製はスキーム 4 に概略を示す方法に従って実施可能である。

【0099】

【化 19】



10

スキーム5

【0100】

従って、 J^1 が適切な脱離基、例えば Br, Cl, I, トシル, メシル, トリフリルなどである適切に置換されている式 (XVI) で表される化合物 (公知化合物または公知方法で調製可能な化合物) (例えば、 J^1 が OH である相当する化合物に活性化を受けさせることなどで) とシアン化物、例えばシアン化カリウム、シアン化ナトリウムなどを有機溶媒、例えば DMSO, DMF, THF など中で反応させることで相当する式 (XVII) で表される化合物を生じさせる。

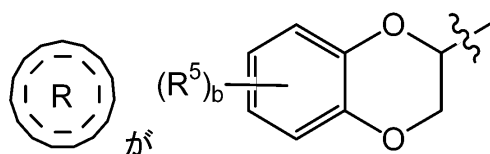
20

【0101】

前記式 (XVII) で表される化合物に還元を公知方法に従って例えばそれを適切な還元剤、例えば LAH, ボランなどと反応させることなどで受けさせることで相当する式 (Xc) で表される化合物を生じさせる。

【0102】

【化 20】



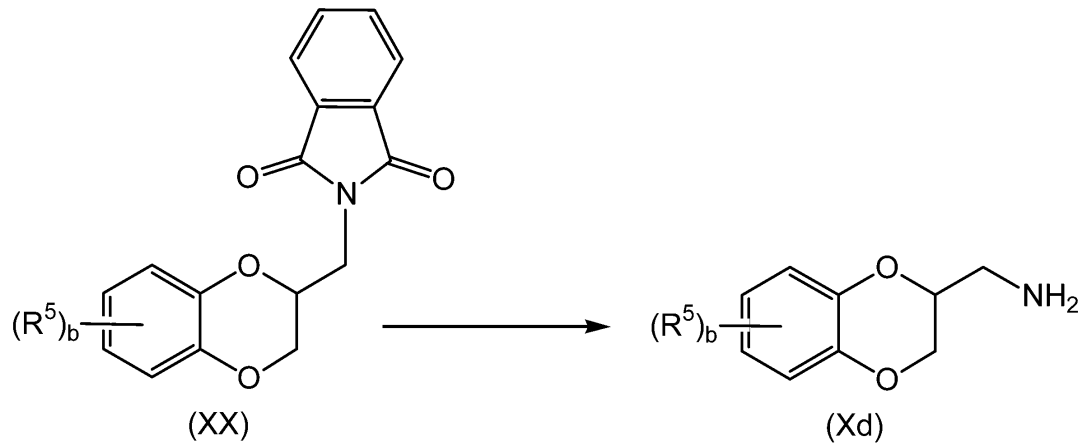
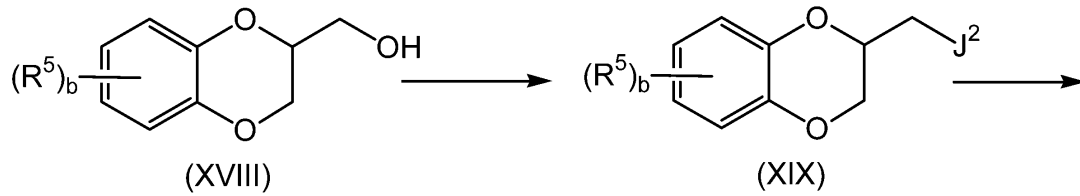
30

【0103】

から選択されそして a が 1 である式 (X) で表される化合物の調製はスキーム 5 に概略を示す方法に従って実施可能である。

【0104】

【化 2 1】



スキーム5

【 0 1 0 5】

従って、適切に置換されている式 (X V I I I) で表される化合物 (公知化合物または公知方法で調製可能な化合物) に活性化を公知方法に従って受けさせることで J^2 が適切な脱離基, 例えばトシレート, Cl , Br , I , メシレート, トリフレートなどである相当する式 (X I X) で表される化合物を生じさせる。

【 0 1 0 6】

前記式 (X I X) で表される化合物とフタルイミド塩、例えばカリウムフタルイミド、ナトリウムフタルイミドなどを有機溶媒、例えば DMF , $DMSO$, アセトニトリルなど中で好適には 50 から約 200 の範囲内の高められた温度、より好適にはほぼ還流温度で反応させることで相当する式 (X X) で表される化合物を生じさせる。

【 0 1 0 7】

前記式 (X X) で表される化合物と N_2H_4 (公知化合物) を有機溶媒、例えばエタノール、メタノールなど中で好適には約 50 から約 100 の範囲内の高められた温度、より好適にはほぼ還流温度などで反応させることで相当する式 (X d) で表される化合物を生じさせる。

【 0 1 0 8】

本分野の技術者は、

【 0 1 0 9】

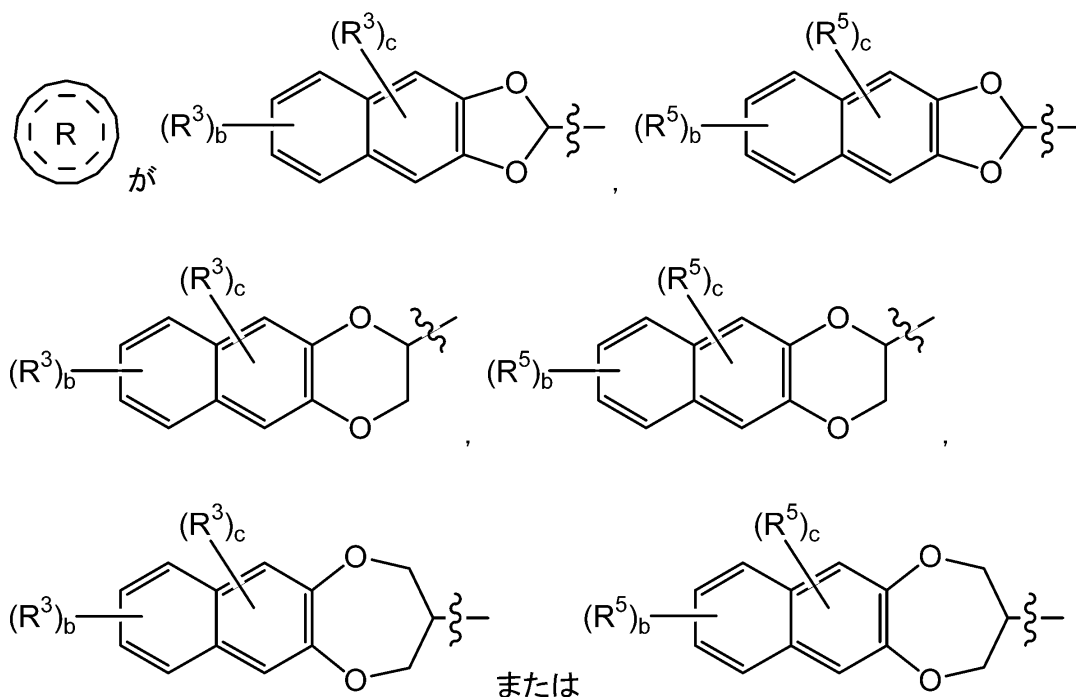
10

20

30

40

【化 2 2】



10

20

【0110】

から選択される式 (X) で表される化合物の調製を公知方法に従って同様に実施することができるか或は例えば前記スキーム 2 から 5 に概略を示す方法に従うが相当するナフチル縮合化合物をベンゾ縮合出発材料の代わりに選択して用いることで実施することも可能であることを理解するであろう。

【0111】

本分野の技術者は、更に、式 (X) で表される化合物の単一の鏡像異性体 (または一方の鏡像異性体が豊富に存在する鏡像異性体混合物) が必要な場合に相当する単一の鏡像異性体 (または一方の鏡像異性体が豊富に存在する鏡像異性体混合物) を妥当な出発材料の代わりに用いて前記スキーム 1 から 5 に記述した如き方法を適用することができることも

30

【0112】

本分野の技術者は、本発明の反応段階をいろいろな溶媒もしくは溶媒系中で実施してもよいがまた前記反応段階を適切な溶媒もしくは溶媒系の混合物中で実施することも可能であることを理解するであろう。

【0113】

本発明に従う化合物を生じさせる過程で立体異性体の混合物がもたらされる場合には、通常の技術、例えば分取クロマトグラフィーなどを用いてそのような異性体を分離することができる。このような化合物はラセミ形態で調製可能であるか、或は鏡像特異的合成または分割のいずれかを用いて個々の鏡像異性体を生じさせることも可能である。標準的技術、例えば光活性酸、例えば (-) - ジ - p - トルオイル - D - 酒石酸および / または (+) - ジ - p - トルオイル - L - 酒石酸などを用いて塩を生じさせジアステレオマー対を生じさせた後に分別結晶化を行いそして遊離塩基を再生させることなどで、そのような化合物を例えばそれらの成分である鏡像異性体に分割することも可能である。また、ジアステレオマーであるエステルまたはアミドを生じさせた後にクロマトグラフィーによる分離を行いそしてキラル補助剤を除去することで、そのような化合物の分割を行うことも可能である。別法として、キラル HPLC カラムを用いてそのような化合物の分割を行うことも可能である。

40

【0114】

本発明の化合物を調製する過程のいずれかを実施する時、関係する分子のいずれかが有

50

する敏感もしくは反応性基を保護する必要があるし、またはその方が望ましい可能性がある。これは通常の保護基、例えば Protective Groups in Organic Chemistry, J. F. W. McOmie 編集, Plenum Press, 1973 および T. W. Greene と P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley と Sons, 1991 など に記述されている如きそれらを用いて達成可能である。そのような保護基は本技術分野で公知の方法を用いて後の便利な段階で除去可能である。

【0115】

本発明は、更に、式 (I) で表される 1 種以上の化合物を製薬学的に受け入れられる担体と一緒に含有する製薬学的組成物も包含する。本明細書に記述する本発明の 1 種以上の化合物を有効成分 (active ingredient) として含有する製薬学的組成物の調製は、本化合物 1 種または 2 種以上を通常の薬剤配合技術 (pharmaceutical compounding techniques) に従って製薬学的担体と一緒に密に混合することで実施可能である。そのような担体は所望の投与経路 (例えば経口、非経口) に応じて幅広く多様な形態を取り得る。このように、液状の経口用製剤、例えば懸濁液、エリキシルおよび溶液などの場合の適切な担体および添加剤には、水、グリコール、油、アルコール、風味剤、防腐剤、安定剤、着色剤などが含まれ、固体状の経口用製剤、例えば粉末、カプセルおよび錠剤などの場合に適切な担体および添加剤には、澱粉、糖、希釈剤、顆粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などが含まれる。固体状の経口用製剤にまた糖などの如き物質による被覆または腸溶性被膜による被覆を受けさせることで主要な吸収部位を調節することも可能である。非経口投与の場合の担体を一般に無菌水で構成させるが、溶解性または防腐性を向上させる他の材料を添加することも可能である。また、注射可能な懸濁液または溶液を調製することも可能であり、この場合には水性担体を適切な添加剤と一緒に用いてもよい。

【0116】

本発明の製薬学的組成物を調製する時、本発明の 1 種以上の化合物を有効成分として製薬学的担体と通常の薬剤配合技術に従って密に混合するが、そのような担体は投与で望まれる製剤の形態、例えば経口または非経口、例えば筋肉内投与などに応じて幅広く多様な形態を取り得る。本組成物を経口剤形で調製する時、通常の製薬学的媒体のいずれも使用可能である。このように、液状の経口用製剤、例えば懸濁液、エリキシルおよび溶液などの場合の適切な担体および添加剤には、水、グリコール、油、アルコール、風味剤、防腐剤、着色剤などが含まれ、固体状の経口用製剤、例えば粉末、カプセル、カプレット、ゲルカップおよび錠剤などの場合に適切な担体および添加剤には、澱粉、糖、希釈剤、顆粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などが含まれる。投与が容易なことが理由で錠剤およびカプセルが最も有利な経口単位剤形に相当し、この場合には明らかに固体状の製薬学的担体を用いる。望まれるならば、錠剤に糖による被覆または腸溶性被膜による被覆を標準的な技術で受けさせてもよい。非経口投与の場合の担体は一般に無菌水を含んで成るが、他の材料、例えば溶解性を補助するか或は防腐の目的などで他の材料を含有させることも可能である。また、注射可能な懸濁液を調製することも可能であり、この場合には適切な液状担体、懸濁剤などを用いてもよい。本明細書に示す製薬学的組成物では、投薬単位、例えば錠剤、カプセル、粉末、注射、茶サジ 1 杯など当たりの有効成分含有量を、それをこの上に記述した如き有効量で送達するのに必要な量にする。本明細書に示す製薬学的組成物では、単位投薬単位、例えば錠剤、カプセル、粉末、注射、座薬、茶サジ 1 杯など当たりの含有量を約 0.1 - 1000 mg にして、それを約 0.01 - 200.0 mg / kg / 日、好適には約 0.1 から 100 mg / kg / 日、より好適には約 0.5 - 50 mg / kg / 日、より好適には約 1.0 - 25.0 mg / kg / 日またはそれらのいずれかの範囲の投薬量で投与してもよい。しかしながら、このような投薬量は当該患者の要求、治療すべき病気のひどさおよび用いる化合物に応じて変わり得る。毎日の投与またはポストペリオディックドosing (post-periodic dosing) のいずれの使用も利用可能である。

【 0 1 1 7 】

本組成物を好適には単位剤形にし、例えば経口、非経口、鼻内、舌下もしくは直腸投与または吸入もしくは吹送による投与に適した錠剤、ピル、カプセル、粉末、顆粒、無菌の非経口用溶液もしくは懸濁液、定量エーロゾルもしくは液体スプレー、滴、アンプル、自動注入デバイスまたは座薬などの形態にする。別法として、本組成物を週に1回または月に1回投与するに適した形態で提供することも可能であり、例えば本活性化合物の不溶塩、例えばデカン酸塩などは筋肉内注射用持続性薬剤製剤を生じさせるに適合し得る。固体状組成物、例えば錠剤などを調製する場合、本主要有効成分を製薬学的担体、例えば通常の錠剤用材料、例えばコーンスターチ、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、磷酸ジカルシウムまたはゴムなどおよび他の製薬学的希釈剤、例えば水などと混合して本発明の化合物またはこれの製薬学的に受け入れられる塩の均一な混合物を含有する固体状の予備調合組成物を生じさせる。このような予備調合組成物が均一であると述べる場合、これは、この組成物を等しく有効な剤形、例えば錠剤、ピルおよびカプセルなどに容易に細分可能なように有効成分が組成物全体に渡ってむらなく分散していることを意味する。次に、このような固体状の予備調合組成物を細分して本発明の有効成分を0.1から約1000mg含有する前記種類の単位剤形にする。作用が長期に渡ると言った利点を与える剤形が得られるように本新規組成物の錠剤またはピルに被覆を受けさせてもよい或は他の様式で配合してもよい。例えば、そのような錠剤またはピルに内部の投薬成分と外側の投薬成分を含めて、その後者が前者の上を覆う形態にしてもよい。この2成分を腸溶性層〔これは胃の中で起こる崩壊に抵抗して前記内部成分が無傷のまま十二指腸の中に運ばれるようにするか或は放出が遅れるようにする働きをする〕で分離しておいてもよい。そのような腸溶性層または被膜ではいろいろな材料が使用可能であり、そのような材料には数多くの高分子量酸に加えてシェラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースなどの如き材料が含まれる。

10

20

【 0 1 1 8 】

本発明の新規な組成物を経口または注射で投与する目的で添加することができる液体形態には、水溶液、適切な風味のシロップ、水性または油懸濁液、そして食用油、例えば綿実油、ゴマ油、椰子油または落花生油などが用いられている風味付き乳液ばかりでなく、エリキシルおよび同様な製薬学的媒体が含まれる。水性懸濁液用の適切な分散もしくは懸濁剤には、合成および天然のゴム、例えばトラガカント、アカシア、アルギン酸塩、デキストラン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニル-ピロリドンまたはゼラチンなどが含まれる。

30

【 0 1 1 9 】

本発明に記述する鬱病を治療する方法は、また、本明細書で定義した如き化合物のいずれかと製薬学的に受け入れられる担体を含んで成る製薬学的組成物を用いることでも実施可能である。この製薬学的組成物の本化合物含有量は約0.1mgから1000mg、好適には約50から500mgの範囲であってもよく、そしてこれを選択した投与様式に適した如何なる形態に構築してもよい。担体には、必要かつ不活性な製薬学的賦形剤が含まれ、これには、これらに限定するものでないが、結合剤、懸濁剤、滑沢剤、風味剤、甘味剤、防腐剤、染料およびコーティングが含まれる。経口投与に適した組成物には、固体形態物、例えばピル、錠剤、カプレット、カプセル〔各々に瞬時放出、好機放出および徐放製剤が含まれる〕、顆粒および粉末など、そして液状形態物、例えば溶液、シロップ、エリキシル、乳液および懸濁液などが含まれる。非経口投与で用いるに有用な形態物には無菌の溶液、乳液および懸濁液が含まれる。

40

【 0 1 2 0 】

本発明の化合物は有利に1日1回の投与で投与可能であるか、或は1日当たりの投薬量全体を1日当たり2回、3回または4回に分割した用量で投与することも可能である。更に、本発明の化合物を適切な鼻内媒体を局所的に用いることによる鼻内形態で投与するか或は本分野の通常の技術者に良く知られた経皮皮膚パッチを用いて投与することも可能である。投与を経皮送達系の形態で行う時には、勿論、そのような投与は断続的ではなくむ

50

しろ投薬療法全体に渡って連続的であろう。

【0121】

例えば錠剤またはカプセル形態の経口投与の場合には、本活性薬剤成分を無毒で製薬学的に受け入れられる不活性な経口用担体、例えばエタノール、グリセロール、水などと一緒にしてもよい。その上、望まれるか或は必要な場合には、また、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色剤をそのような混合物に添加することも可能である。適切な結合剤には、これらに限定するものでないが、澱粉、ゼラチン、天然糖、例えばグルコースまたはベータ-ラクトースなど、コーン甘味剤、天然および合成ゴム、例えばアカシア、トラガカントなど、またはオレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが含まれる。崩壊剤には、これらに限定するものでないが、澱粉、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンゴムなどが含まれる。

10

【0122】

液状形態には適切な風味の懸濁もしくは分散剤、例えば合成および天然ゴム、例えばトラガカント、アカシア、メチル-セルロースなどを含有させてもよい。非経口投与の場合には無菌の懸濁液および溶液が望まれる。静脈内投与が望まれる場合には一般に適切な防腐剤が入っている等浸透圧性製剤を用いる。

【0123】

本発明の化合物はこの上に示した組成物のいずれかの状態で鬱病の治療が必要とされている時にはいつでも本技術分野で確立された投薬療法に従って投与可能である。

20

【0124】

本製品の1日当たりの投薬量は成人1人当たり0.01から200mg/日に及ぶ幅広い範囲に渡って多様であり得る。経口投与の場合には、本組成物を、好適には、治療を受けさせるべき患者の症状に応じて投薬量を調整して、本有効成分を0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、200、250、500および1000ミリグラム含有する錠剤の形態で提供する。通常は、有効量の本薬剤を体重1kg当たり約0.01mg/日から体重1kg当たり約200mg/日の投薬レベルで供給する。この範囲は好適には体重1kg当たり約0.1から約100.0mg/日、より好適には体重1kg当たり約0.5から約50mg/日、より好適には体重1kg当たり約1.0から約25.0mg/日である。

30

【0125】

本分野の技術者は投与すべき最適な投薬量を容易に決定することができ、これは使用する個々の化合物、投薬様式、製剤の濃度、投与様式および病気の状態の進行に伴って変わるであろう。加うるに、治療を受けさせる個々の患者に関連した要因の結果として投薬量を調整する必要もあり、そのような要因には、患者の年齢、体重、食事および投与時期が含まれる。

【0126】

本分野の技術者は、一般に受け入れられる適切な公知の細胞および/または動物モデルを用いたインビボおよびインビトロ両方の試験が試験化合物が所定疾患の治療または予防で示す能力の予測になることを認識するであろう。

40

【0127】

本分野の技術者は、更に、健康な患者および/または所定疾患に苦しんでいる患者におけるヒト臨床試験（ヒトに関する用量範囲および効力を初めて示す試験を包含）を臨床および医学技術で良く知られている方法に従って達成することができることも認識するであろう。

【0128】

以下に示す実施例は本発明の理解の補助で示すものであり、決して本明細書に示す請求の範囲に挙げる発明を限定することを意図するものでなく、そのように解釈されるべきでない。

50

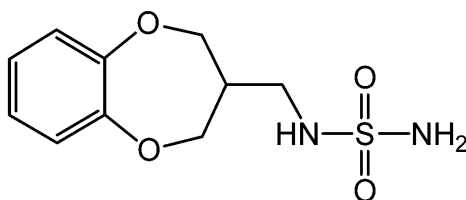
【実施例 1】

【0129】

((3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] ジオキセピン - 3 - イル) メチル)
) スルファミド (化合物番号 3)

【0130】

【化 2 3】



10

【0131】

カテコール (5 . 0 9 g , 4 6 . 2 ミリモル) および炭酸カリウムをアセトニトリル中
 で一緒にして還流に 1 時間加熱した。2 - クロロメチル - 3 - クロロ - 1 - プロペン (5
 . 7 8 g , 4 6 . 2 ミリモル) を加えた後の反応物を継続して還流下に 2 4 時間置いた。
 その溶液を室温に冷却した後、濾過した。その濾液に蒸発を受けさせ、その残留物を水で
 希釈した後、ジエチルエーテル (3 x) で抽出した。その有機溶液を一緒にして M g S
 O₄ で乾燥させた後、濃縮した。クロマトグラフィー (ヘキサン中 2 % のエチルエーテル)
) で 3 - メチレン - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] ジオキセピンを無
 色の油として得た。

20

MS (ESI) : 1 6 3 . 2 (M + H⁺)

¹ H NMR (3 0 0 M H z , C D C l₃) , δ : 6 . 9 4 (m , 4 H) , 5 . 0 7 (s , 2 H) , 4 . 7 6 (s , 4 H) .

3 - メチレン - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] ジオキセピン (5 .
 0 0 g , 3 0 . 8 ミリモル) を無水 T H F (1 0 0 m L) に溶解させた。ボラン - T H F
 (T H F 中 1 . 0 M , 1 0 . 3 m L) を 0 で加えた。その反応物を室温で 5 時間攪拌し
 た。アミノスルホン酸 (6 . 9 7 g , 6 1 . 6 ミリモル) を加えた。その反応物を還流に
 一晚加熱した。その反応物を室温に冷却した後、水酸化ナトリウム水溶液 (3 . 0 M , 1
 0 0 m L) を加えた。その溶液に酢酸エチル (3 x 1 0 0 m L) を用いた抽出を受け
 させた。その有機溶液を一緒にして M g S O₄ で乾燥させた。その溶液に濃縮を真空下で
 受けさせた後、クロマトグラフィー (ジクロロメタン中 2 % から 8 % のメタノール) に
 よる精製で ((3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] ジオキセピン - 3 - イル)
) メチル) アミンを無色の油として得た。

30

MS (ESI) : 1 8 0 . 1 (M + H⁺)

¹ H NMR (3 0 0 M H z , D M S O) , δ : 6 . 9 2 (m , 4 H) , 4 . 2 1 (m , 2 H) , 4 . 0 7 (m , 2 H) , 3 . 3 3 (幅広 , 2 H) , 3 . 1 6 (d , J = 4 H z , 1 H) , 2 . 7 2 (d , J = 4 H z , 1 H) , 2 . 3 0 (m , 1 H) .

((3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] ジオキセピン - 3 - イル) メチ
 ル) アミン (2 . 9 0 g , 1 6 . 2 ミリモル) およびスルファミド (3 . 1 1 g , 3 2 .
 4 ミリモル) を無水ジオキサン (6 0 m l) 中で一緒にして還流に一晚加熱した。クロロ
 ホルムを加えた後、沈澱物を濾過で除去した。その濾液に濃縮を真空下で受けさせた後、
 クロマトグラフィー (ジクロロメタン中 2 % から 8 % のアセトン) による精製で表題の化
 合物をオフホワイトの固体として得た。

40

2 5 8 . 8 (M + H⁺)

¹ H NMR (3 0 0 M H z , D M S O) , δ : 6 . 9 2 (m , 4 H) , 6 . 7 1 (幅広 , 1 H) , 6 . 5 9 (幅広 , 2 H) , 4 . 1 9 (m , 2 H) , 4 . 0 4 (m , 2 H) , 3 . 0 0 (m , 2 H) , 2 . 3 9 (m , 1 H) .

【実施例 2】

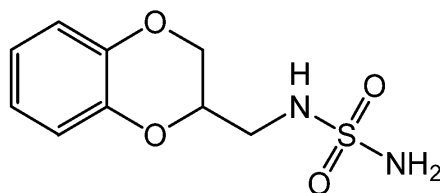
50

【 0 1 3 2 】

N - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 2 - イルメチル) - スルファミ
ド (化合物番号 1)

【 0 1 3 3 】

【 化 2 4 】



10

【 0 1 3 4 】

ラセミ型 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシシ - 2 - イルメチルアミン (4 . 4 g , 26 ミリモル) およびスルファミド (5 . 1 g , 53 ミリモル) を 1 , 4 ジオキシシ (100 mL) 中で一緒にして 2 時間還流させた。その反応物を室温に冷却し、濾過で固体を少量取り出した後、廃棄した。その濾液に蒸発を真空下で受けさせた後、その残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM : メタノール - 10 : 1) で精製することで白色の固体を得た。その固体を DCM から再結晶化させることで表題の化合物を白色の固体として得た。

20

融点 : 97 . 5 - 98 . 5

元素分析 :

計算分析値 : C , 44 . 25 ; H , 4 . 95 ; N , 11 . 47 ; S , 13 . 13

測定分析値 : C , 44 . 28 ; H , 4 . 66 ; N , 11 . 21 ; S , 13 . 15

¹ H NMR (DMSO - d₆) δ 6 . 85 (m , 4 H) , 6 . 68 (b d s , 3 H , NH) , 4 . 28 (m , 2 H) , 3 . 97 (d d , J = 6 . 9 , 11 . 4 Hz , 1 H) , 3 . 20 (m , 1 H) , 3 . 10 (m , 1 H) .

【 実施例 3 】

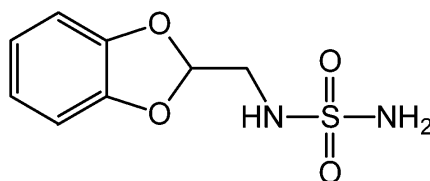
【 0 1 3 5 】

(ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 2 - イルメチル) スルファミド (化合物番号 2)

30

【 0 1 3 6 】

【 化 2 5 】



【 0 1 3 7 】

カテコール (10 . 26 g , 93 . 2 ミリモル) , ナトリウムメトキサイド (メタノール中 25 重量 % , 40 . 3 g , 186 ミリモル) およびジクロロ酢酸メチル (13 . 3 g , 93 . 2 ミリモル) を無水メタノール (100 mL) 中で一緒にした。その溶液を還流に一晩加熱した。その反応物を室温に冷却し、濃塩酸を添加して酸性にした後、真空下で体積を約 50 mL にまで小さくした。水を加えた後の混合物にジエチルエーテル (3 × 100 mL) を用いた抽出を受けさせた。その有機溶液を一緒にして MgSO₄ で乾燥させ、濃縮して褐色の固体を得た後、クロマトグラフィー (ヘキサン中 2 % の酢酸エチル) にかけることでベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 2 - カルボン酸メチルエステルを無色の油として得た。

40

MS (ESI) : 195 . 10 (M + H⁺) .

¹ H NMR (300 MHz , CDCl₃) , δ : 6 . 89 (幅広 , 4 H) , 6 . 29 (

50

s, 1H), 4.34 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7 Hz, 3H).
 ベンゾ[1,3]ジオキソール-2-カルボン酸メチルエステル(7.21g, 40.0ミリモル)に水酸化アンモニウム(水中29%, 10mL)およびアセトニトリルを混合物が均一になるに充分な量(～5mL)で加えた。その溶液を室温で2時間攪拌した後、蒸留水を加えた。ベンゾ[1,3]ジオキソール-2-カルボン酸アミドが白色の固体として沈澱し、それを濾過で集めた後、さらなる精製無しに用いた。

MS(ESI): 160.00 (M+H⁺)

¹H NMR(300MHz, DMSO), δ: 7.99 (s, 幅広, 1H), 7.72 (s, 幅広, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 6.30 (s, 1H).

10

ベンゾ[1,3]ジオキソール-2-カルボン酸アミド(5.44g, 32.9ミリモル)をテトラヒドロフラン(THF, 100mL)に溶解させた。水素化リチウムアルミニウム(LAH, THF中1M, 39.5mL, 39.5ミリモル)を室温の前記溶液にゆっくり加えた。その反応物を室温で24時間攪拌した。蒸留水を添加することで余分なLAHを分解させた。水酸化ナトリウム水溶液(3.0M, 100mL)を加えた後の溶液に酢酸エチル(3 × 100mL)を用いた抽出を受けさせた。その有機溶液を一緒にして水で洗浄した後、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を蒸発させることでC-ベンゾ[1,3]ジオキソール-2-イル-メチルアミンを無色の油として得た。

MS(ESI): 152.1 (M+H⁺)

¹H NMR(300MHz, CDCl₃), δ: 6.87 (m, 4H), 6.09 (t, J = 4 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 4 Hz, 2H).

20

C-ベンゾ[1,3]ジオキソール-2-イル-メチルアミン(2.94g, 19.4ミリモル)およびスルファミド(3.74g, 38.9ミリモル)を無水ジオキサン(50mL)中で一緒にした後、その溶液を還流に一晩加熱した。その反応物に濃縮を受けさせた後、その残留物をクロマトグラフィー(ジクロロメタン中2%から10%のアセトン)にかけることで表題の化合物を白色の固体として得た。

MS(ESI): 230.0 (M+H⁺)

¹H NMR(300MHz, CDCl₃), δ: 6.87 (m, 4H), 6.25 (t, J = 4 Hz, 1H), 4.79 (幅広, 1H), 4.62 (幅広, 1H), 3.64 (d, J = 4 Hz, 2H).

30

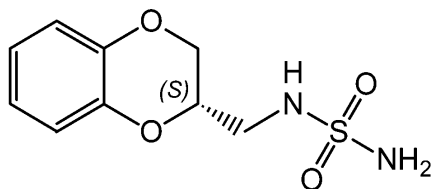
【実施例4】

【0138】

(2S)-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチル)-スルファミド(化合物番号4)

【0139】

【化26】



40

【0140】

カテコール(13.2g, 0.12モル)および炭酸カリウム(16.6g, 0.12モル)をDMF(250mL)に入れて攪拌しながらこれに(2R)-グリシジルトシレート(22.8g, 0.10モル)を加えた後、その反応物を60℃で24時間攪拌した。その反応物を室温に冷却し、氷水(1L)で希釈した後、ジエチルエーテルで抽出(4回)した。その有機溶液を一緒にして10%の炭酸カリウムで3回、水で1回そして食塩水で1回洗浄した後、真空下で蒸発させることで白色の固体を得て、それをフラッシュコラムクロマトグラフィー(DCM:メタノール-50:1)で精製することで((2S)

50

- 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 2 - イル) - メタノールを固体として得た。

【 0 1 4 1 】

その固体 (1 3 . 3 g , 6 8 ミリモル) をピリジン (8 5 m L) に溶解させ、0 に冷却し、p - トルエンスルホニルクロライド (1 3 . 0 g , 6 8 ミリモル) を加えた後、その反応混合物を室温で 2 0 時間攪拌した。その反応物をジエチルエーテル (1 L) および 1 N H C l (1 . 2 L) で希釈した。その有機層を分離し、1 N H C l (5 0 0 m L) で 2 回、水 (1 5 0 m L) で 4 回そして食塩水で 1 回洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) させた後、真空下で蒸発させることで白色の固体を得て、それをフラッシュカラムクロマトグラフィー (H e p t : E A - 2 : 1) で精製することでトルエン - 4 - スルホン酸 (2 S) - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 2 - イルメチルエステルを白色の固体として得た。

10

【 0 1 4 2 】

その白色の固体とカリウムフタルイミド (1 4 . 4 g , 7 8 ミリモル) を D M F (2 5 0 m L) 中で一緒にして還流に 1 時間加熱し、室温に冷却し、激しく攪拌している水 (1 . 5 L) の中に注ぎ込んだ後、攪拌を 3 0 分間実施した。白色の固体を濾過で取り出し、その固体を水で数回、2 % N a O H , そして再び水で洗浄した後、空气中に放置して乾燥させることで (2 S) - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 2 - イルメチル) - イソインドール - 1 , 3 - ジオンを白色粉末状固体として得た。

【 0 1 4 3 】

20

その粉末状の白色固体とヒドラジン (2 . 7 5 g , 8 6 ミリモル) を E t O H (2 2 5 m L) 中で一緒にして還流に 2 時間加熱し、室温に冷却し、1 N H C l を添加して pH 1 . 0 にした後、攪拌を 1 5 分間実施した。白色の固体を濾過で取り出し、新鮮な E t O H で洗浄し (固体を廃棄) た後、その濾液に蒸発を真空下で受けさせることで固体を得て、それをジエチルエーテルと希 N a O H 水溶液の間で分離させた。そのジエチルエーテル溶液を乾燥 (N a ₂ S O ₄) させた後、真空下で蒸発させることで明黄色の油を得た。その油をフラッシュカラムクロマトグラフィー (D C M : M e O H - 1 0 : 1) で精製することで油を得た。その油の一部 (4 . 8 2 g , 2 9 ミリモル) を 2 - プロパノール (2 5 0 m L) に入れて 1 N H C l (3 0 m L) で処理し、蒸気浴上で均一になるまで加熱した後、室温になるまで冷却した。3 時間後の混合物を氷で 2 時間冷却した。薄片状の白色固体 ((2 S) - C - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) - メチルアミンの相当する H C l 塩) を濾過で取り出した後、2 - プロパノールを用いて再び再結晶化させることで白色の固体を得た。

30

[α]_D = - 6 9 . 6 (c = 1 . 0 6 , E t O H)

その白色の固体を D C M と希 N a O H の間で分離させ、その D C M を乾燥 (N a S O ₄) させた後、真空下で蒸発させることで (2 S) - C - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) - メチルアミンを油として得た。

[α]_D = - 5 7 . 8 (c = 1 . 4 0 , C H C l ₃)

その油 (2 . 1 g , 1 2 . 7 ミリモル) およびスルファミド (2 . 4 4 g , 2 5 . 4 ミリモル) をジオキサソ (7 5 m L) に入れて 2 時間還流させた後、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (D C M : M e O H 1 0 : 1) で精製することで白色の固体を得て、それを D C M から再結晶化させることで表題の化合物を結晶性の白色固体として得た。

40

融点 1 0 2 - 1 0 3

[α]_D = - 4 5 . 1 ° (c = 1 . 0 5 , M) ;

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

元素分析 :

50

計算分析値： C, 44.25; H, 4.95; N, 11.47; S, 13.13
 測定分析値： C, 44.20; H, 4.69; N, 11.40; S, 13.22

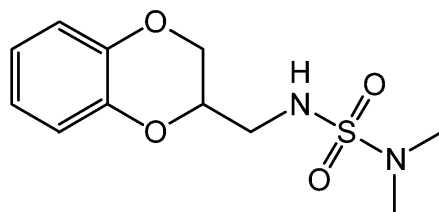
【実施例 5】

【0144】

N - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 2 - イルメチル) - N', N' - ジメチルスルファミド (化合物番号 6)

【0145】

【化 27】



10

【0146】

ラセミ型 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イルメチルアミン (8.25 g, 5.0 ミリモル) および トリエチルアミン (1.52 g, 15 ミリモル) を DMF (10 mL) 中で一緒にして氷浴内で冷却しながらこれにジメチルスルファモイルクロ
 ライド (1.44 g, 10 ミリモル) を加えた。次に、その反応混合物を継続して冷却し
 ながら 3 時間撹拌した。その反応混合物を酢酸エチルと水の間で分離させ、その酢酸エチ
 ル溶液を食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させた後、真空下で蒸発させることで油を
 得た。その油をフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘプタン - 1 : 1)
 で精製することで白色の固体を得て、それを再結晶化 (酢酸エチル / ヘキサン) させるこ
 とで表題の化合物を綿状の白色固体として得た。

20

融点 76 - 78

MS 273 (MH⁺)

元素分析：

計算分析値： C, 48.52; H, 5.92; N, 10.29; S, 11.78

30

測定分析値： C, 48.63; H, 5.62; N, 10.20; S, 11.90

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.87 (m, 4H), 4.59 (bd m, 1H, NH), 4.35 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 2.3, 11.4 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 7.0, 11.4, 1H), 3.36 (m, 2H), 2.82 (s, 6H)。

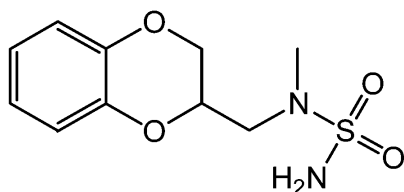
【実施例 6】

【0147】

N - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 2 - イルメチル) - N - メチル
 スルファミド (化合物番号 7)

【0148】

【化 28】



40

【0149】

ラセミ型 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イルメチルアミン (8.2

50

5 mg, 5 ミリモル) を蟻酸エチル (15 mL) に溶解させ、30 分間還流させた後、真空下で蒸発させることで N - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 2 - イルメチル) - ホルムアミドを油として得た。

【0150】

その油をジエチルエーテル (25 mL) に入れて 0 で THF 中 1 M の LAH (9.0 mL, 9.0 ミリモル) で処理した後、室温で 5 時間撹拌した。その反応物を氷浴内で冷却しながら水 (0.50 mL) に続いて 3 N NaOH (0.50 mL) そして水 (0.50 mL) で反応を消滅させた。次に、その混合物を室温で 1 時間撹拌した。固体を濾過で除去し、その濾液に真空下の蒸発を受けさせることで残留物を得て、それを 1 N HCl とジエチルエーテルの間で分離させた。その水相を 1 N NaOH で塩基性にした後、ジエチルエーテルを用いた抽出を実施した。その有機相を乾燥 (MgSO₄) させた後、真空下で蒸発させることで (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 2 - イルメチル) - メチル - アミンを油として得た。

MS 180 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.85 (m, 4H), 4.30 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 7.9, 11.6 Hz, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.50 (s, 3H)

その油 (380 mg, 2.1 ミリモル) およびスルファミド (820 mg, 8.5 ミリモル) をジオキサン (15 mL) 中で一緒にして 1.5 時間還流させた後、真空下で蒸発させることで粗残留物を得た。その残留物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン 1:1) で精製し、その結果として得た固体を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化させることで表題の化合物を白色の固体として得た。

融点 97 - 98

MS 257 (M⁺)

元素分析:

計算分析値: C, 46.50; H, 5.46; N, 10.85; S, 12.41

測定分析値: C, 46.48; H, 5.65; N, 10.90; S, 12.07

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.86 (m, 4H), 4.52 (bs, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 2.3, 11.5 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 6.5, 11.5 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 6.7, 14.9 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 5.9, 14.9 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H).

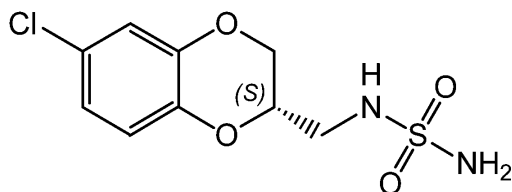
【実施例 7】

【0151】

(2S) - (-) - N - (6 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 2 - イルメチル) - スルファミド (化合物番号 8)

【0152】

【化 29】



【0153】

前記実施例 4 に概略を示した手順に従い、4 - クロロカテコールを反応させることで (2S) - C - (7 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 2 - イル) - メチルアミンと (2S) - C - (6 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 2 - イル) - メチルアミンの混合物 (RP HPLC で 6 - クロロ : 7 - クロロ異性体が約 3 : 1 の比率) を得た。

【0154】

その混合物を2-プロパノール(100 mL)に溶解させた後、ジエチルエーテル中1 NのHClをpH = 1.0になるまで加えた。沈澱してきた塩酸塩を濾過で取り出し(2.65 g)た後、メタノール/IPAを用いた再結晶化を実施することで白色の結晶を得た。その白色の結晶をDCMと希NaOHの間で分離させた。そのDCMを乾燥させた後、真空下で蒸発させることで精製された(2S)-C-(6-クロロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-メチルアミンを油として得た。

$[\alpha]_D = -67.8$ ($c = 1.51$, CHCl₃)

その油(7.75ミリモル)およびスルファミド(1.50 g, 15.5ミリモル)をジオキサン(50 mL)中で一緒にして2.0時間還流させ、室温に冷却した後、真空下で蒸発させることで固体を得た。生成物をDCM/メタノール(20:1)を用いたフラッシュカラムで精製することで表題の化合物を白色の固体として得た。

MS 277 (M^{-1})

$[\alpha]_D = -59.9^\circ$ ($c = 1.11$, M)

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.90 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.81 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.29 (dd, $J = 2.4, 11.5$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 7.1, 11.5$ Hz, 1H), 3.45 (m, 2H)

元素分析:

計算分析値: C, 38.78; H, 3.98; N, 10.05

測定分析値: C, 38.80; H, 3.67; N, 9.99.

この上で調製した(2S)-C-(6-クロロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-メチルアミンの結晶化塩酸塩の濾液を回収(6-クロロ:7-クロロ異性体が約1:1)した後、真空下で蒸発させることで固体を得て、それをDCM(200 mL)と希NaOH(0.5 M, 50 mL)の間で分離させた。そのDCM溶液を食塩水で1回洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させた後、真空下で蒸発させることで油を得て、それを逆相HPLC[TFAが0.20%の水中10-50%ACN(TFAが0.16%)]で精製することで(2S)-C-(7-クロロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-メチルアミンを残留物として得た。

【0155】

その残留物とスルファミド(0.90 g, 9.4ミリモル)をジオキサン(25 mL)中で一緒にして2.5時間還流させ、室温に冷却した後、真空下で蒸発させることで油を得た。その油をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/メタノール-10:1を使用)で精製することで(2S)-(-)-N-(7-クロロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチル)-スルファミドを白色の固体として得た。

MS 277 (M^{-1})

¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD) δ 6.88 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 6.81 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.30 (dd, $J = 2.3, 11.6$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 7.0, 11.6$ Hz, 1H), 3.38 (m, 2H)

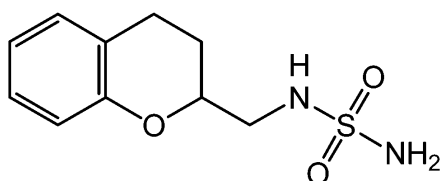
【実施例8】

【0156】

クロマン-2-イルメチルスルファミド(化合物番号10)

【0157】

【化30】



10

20

30

40

50

【 0 1 5 8 】

クロマン - 2 - カルボン酸 (4 . 5 g , 2 5 ミリモル) および H O B T (3 . 8 6 g , 2 5 ミリモル) を D C M (4 0 m L) と D M F (1 0 m L) 中で一緒にした。ジメチルアミノプロピルエチルカルボジイミド (E D C , 4 . 8 4 g , 2 5 ミリモル) を室温で加えた後の反応混合物を 3 0 分間攪拌した。水酸化アンモニウム (2 . 2 6 m L , 3 3 . 4 ミリモル) を加えた後の反応混合物を 1 6 時間攪拌した。その反応混合物を D C M (5 0 m L) および水 (5 0 m L) で希釈した後、その混合物の p H を 1 N H C l で約 p H = 3 . 0 に調整した。その D C M を分離した後、その水相に D C M を用いた抽出を 2 回受けさせた。その D C M 相と一緒にして乾燥 (N a ₂ S O ₄) させた後、真空下で蒸発させることで油を得て、それをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することで油を得た。

10

【 0 1 5 9 】

その油 (5 . 3 5 g , 3 0 ミリモル) を T H F (9 0 m L) に入れて攪拌しながらこれに T H F 中 1 M の L A H (3 6 m L , 3 6 ミリモル) を加えた後、その反応混合物を室温で 2 0 時間攪拌した。水で反応を消滅させ、攪拌を 2 時間実施し、その溶液を傾斜法で取り出し、乾燥 (N a ₂ S O ₄) させた後、真空下で蒸発させることで C - クロマン - 2 - イル - メチルアミンを油状アミンとして得た。

【 0 1 6 0 】

その油状アミン (1 . 6 3 g , 1 0 ミリモル) およびスルファミド (1 . 9 2 g , 2 0 ミリモル) をジオキサン (5 0 m L) 中で一緒にして 2 時間かけて還流にした。その溶液を冷却した後、真空下で蒸発させることで油を得て、それをカラムクロマトグラフィー (D C M : メタノール 1 0 : 1) で精製することで白色の固体を得た。その固体を酢酸エチル / ヘキサンから再結晶化させることでクロマン - 2 - イルメチルスルファミドを白色の固体として得た。

20

融点 1 0 0 - 1 0 1

M S 2 4 1 (M ⁻¹)

元素分析：

計算分析値： C , 4 9 . 5 7 ; H , 5 . 8 2 ; N , 1 1 . 5 6 ; S , 1 3 . 2 3

測定分析値： C , 4 9 . 5 7 ; H , 5 . 8 0 ; N , 1 1 . 7 5 ; S , 1 3 . 3 3

30

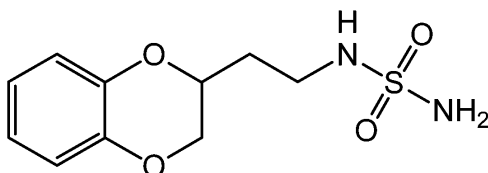
【 実施例 9 】

【 0 1 6 1 】

2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) - エチルスルファミド (化合物番号 1 6)

【 0 1 6 2 】

【 化 3 1 】



40

【 0 1 6 3 】

シアン化カリウム (2 . 0 5 g , 3 1 . 5 ミリモル) を D M S O (9 0 m L) に入れておいた 2 - プロモメチル - (2 , 3 ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシン) (6 . 8 7 g , 3 0 ミリモル) に加えた後、周囲温度で 2 0 時間攪拌した。次に、その反応混合物を水 (2 5 0 m L) で希釈した後、ジエチルエーテルを用いた抽出を 2 回実施した。そのジエチルエーテルを水で洗浄した後、食塩水で 2 回洗浄し、乾燥 (N a ₂ S O ₄) させた後、真空下で蒸発させることで 2 - シアノメチル - (2 , 3 ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシン) を白色の固体として得た。

50

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.89 (m, 4H), 4.50 (m, 1H), 4.31 (dd, $J = 2.3, 11.5$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 6.2, 11.6$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H)

その2-シアノメチル-(2,3ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン)をTHF(50 mL)に溶解させ、THF中1 Mの BH_3 (80 mL, 80ミリモル)を加え、その反応混合物を5時間還流させた後、周囲温度で16時間撹拌した。氷浴で冷却しながら2 N HClを $\text{pH} = 1.0$ になるまで加えた。次に、その反応混合物を室温で1時間撹拌した後、真空下で蒸発させることで油を得た。その油を3 N NaOHとジエチルエーテルの間で分離させ、そのジエチルエーテル溶液を食塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させた後、真空下で蒸発させることで粗2-(2,3ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)エチルアミンを得た。

10

MS ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 180.

その粗2-(2,3ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)エチルアミンをジオキサン(100 mL)に入れてスルファミド(3.0 g, 31ミリモル)と一緒にした後、還流に2時間加熱した。その溶液を冷却した後、真空下で蒸発させることでオレンジ色の固体を得て、それをカラムクロマトグラフィー(DCM: MeOH - 10:1)で精製することで白色の固体を得た。その固体をDCMから再結晶化させることで表題の化合物を固体として得た。

MS ($\text{M} - 1$) 257

融点 101 - 103 (corr)

20

^1H NMR (CDCl_3): δ 6.86 (m, 4H), 4.70 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.94 (dd, $J = 7.4, 11.3$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 6.4, 12.9$ Hz, 2H), 1.94 (dd, $J = 6.5, 12.9$, 2H).

元素分析:

測定値: C, 46.48; H, 5.60; N, 10.81; S, 12.41

計算値: C, 46.50; H, 5.46; N, 10.85; S, 12.41

【実施例10】

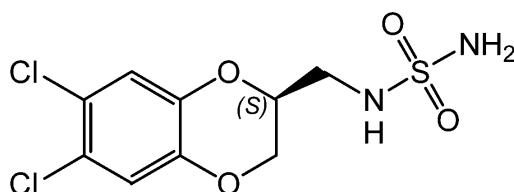
【0164】

(2S)-(2,3-ジヒドロ-6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチル)-スルファミド(化合物番号29)

30

【0165】

【化32】



【0166】

40

4,5ジクロロアテコール(8.6 g, 48ミリモル)および炭酸カリウム(6.64 g, 48ミリモル)をDMF(200 mL)に入れて撹拌した。(2R)-グリシジルトシレート(9.12 g, 40ミリモル)を加えた後の反応混合物を60 で24時間撹拌した。その反応混合物を室温に冷却した後、氷水(600 mL)で希釈し、そしてジエチルエーテルを用いた抽出(4回)を実施した。その有機溶液を一緒にして10%の炭酸カリウムで3回、食塩水で2回洗浄し、乾燥(MgSO_4)させた後、真空下で蒸発させることで(2S)-2-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン)メタノールの粘性のある油を得た。

【0167】

その(2S)-2-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシ

50

ン)メタノール油(6.4g, 27ミリモル)をピリジン(50mL)に溶解させて0に冷却した。次に、p-トルエンスルホニルクロライド(5.2g, 27ミリモル)を加えた後の反応混合物を室温で20時間攪拌した。その反応混合物をジエチルエーテルおよび1N HCl(750mL)で希釈し、その有機層を分離し、1N HCl(250mL)で2回、水(150mL)で1回、食塩水で2回洗浄し、乾燥(MgSO₄)させた後、真空下で蒸発させることでトルエン-4-スルホン酸(2S)-6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステルの明黄色固体を得た。

¹H NMR(CDCl₃): δ 7.79(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.36(d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.94(s, 1H), 6.83(s, 1H), 4.37(m, 1H), 4.2(m, 3H), 4.03(dd, J = 6.3, 11.7 Hz, 1H), 2.47(s, 3H).

10

トルエン-4-スルホン酸(2S)-6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチルエステル(8.0g, 20.5ミリモル)とカリウムフタルイミド(6.1g, 33ミリモル)をDMF(75mL)中で一緒にして還流に1時間加熱し、室温に冷却し、激しく攪拌している水(0.5L)の中に注ぎ込んだ後、攪拌を30分間実施した。白色の固体を濾過で取り出し、その固体を水で数回、2% NaOHそして再び水で洗浄した後、空気中で乾燥させることで(2S)-2-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオン(6.0g, 80%)を白色粉末状固体として得た。

20

【0168】

その白色粉末状固体とヒドラジン(1.06g, 33ミリモル)をEtOH(80mL)中で一緒にして還流に2時間加熱した後、室温に冷却した。1N HClを加えて反応混合物のpHをpH1.0に調整した後、その反応混合物を15分間攪拌した。白色の固体を濾過で取り出し、新鮮なEtOHで洗浄し(固体を廃棄)した後、その濾液に蒸発を真空下で受けさせることで固体を得て、それをジエチルエーテルと希NaOH水溶液の間で分離させた。そのジエチルエーテル溶液を乾燥(Na₂SO₄)させた後、真空下で蒸発させることで(2S)-2-アミノメチル-(6,7-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン)の粘性のある油を得た。

¹H NMR(CDCl₃): δ 6.98(s, 1H), 6.96(s, 1H), 4.25(dd, J = 2.0, 11.2 Hz, 1H), 4.15(m, 1H), 4.0(m, 1H), 2.97(d, J = 5.5 Hz, 2H)

30

その油の一部(3.8g, 16ミリモル)とスルファミド(3.1g, 32.4ミリモル)をジオキサン(100mL)に入れて2時間還流させた後、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH 20:1)で精製することで表題の化合物を白色の固体として得て、それを酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化させることで表題の化合物を結晶性の白色固体として得た。

MS[M-H]⁻ 311.0

融点 119 - 121

[α]_D = -53.4° (c = 1.17, M)

40

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 7.22(s, 1H), 7.20(s, 1H), 6.91(bd s, 1H), 6.68(bd s, 2H), 4.35(m, 2H), 4.05(dd, J = 6.5, 11.5 Hz, 1H), 3.15(m, 2H)

元素分析:

元素分析:

測定値: C, 34.52; H, 3.22; N, 8.95; Cl, 22.64; S, 10.24

計算値: C, 34.64; H, 2.68; N, 8.87; Cl, 22.94; S, 10.35.

【実施例11】

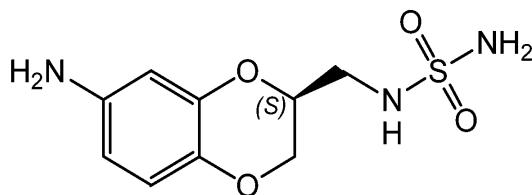
50

【 0 1 6 9 】

(2 S) - (-) - N - (7 - アミノ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシシ
 - 2 - イルメチル) - スルファミド (化合物番号 3 6)

【 0 1 7 0 】

【 化 3 3 】



10

【 0 1 7 1 】

(2 S) - (-) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - 7 - ニトロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシ
 シン - 2 - イルメチル) - スルファミド (1 . 2 g , 4 . 1 5 ミリモル) の調製を 4 - ニト
 ロカテコールを用いて実施例 4 に概略を示した方法に従って実施した。次に、その (2 S)
) - (-) - N - (2 , 3 - ジヒドロ - 7 - ニトロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシシン - 2 -
 イルメチル) - スルファミドと 1 0 % P d / C をメタノール (1 2 0 m L) 中で一緒にし
 た後、水素雰囲気 (3 9 p s i) 下室温で 3 時間振とうした。固体を濾過で取り出し、D
 C M 中 1 0 % の M で洗浄した後、その濾液に真空下の蒸発を受けさせることで粗生成物を
 得た。その粗生成物を 0 . 2 N H C l (2 5 m L) に溶解させた後、凍結乾燥させるこ
 とで表題の化合物を相当する塩酸塩として薄片状の白色固体として得た。

20

M S (M + H) ⁺ 2 6 0

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

【 実施例 1 2 】

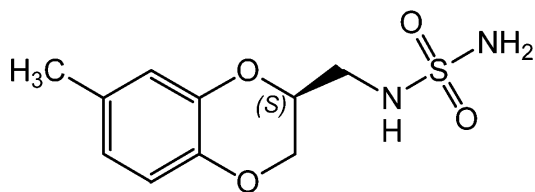
【 0 1 7 2 】

(2 S) - (-) - N - (7 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシシ
 - 2 - イルメチル) - スルファミド (化合物番号 1 9)

30

【 0 1 7 3 】

【 化 3 4 】



【 0 1 7 4 】

40

表題の化合物の調製を前記実施例 4 に記述した手順に従うが 4 - メチルカテコールを用
 いて出発することで白色の固体を得て、それを酢酸エチル / ヘキサンから再結晶化させる
 ことで表題の化合物を白色の固体として得た。

M S [M - H] ⁻ 2 5 7

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

元素分析

計算値 : C , 4 6 . 5 0 ; H , 5 . 4 6 ; N , 1 0 . 8 5 ; S , 1 2 . 4 1

50

測定値： C, 46.65; H, 5.60; N, 10.84; S, 12.61.

【実施例13】

【0175】

ラットにおける支配的 - 服従的關係 (DSR) のインビボ検定

このDSR検定を下記の2モデルに分割する：躁の支配的挙動低下モデル (RDBM) および鬱の服従的挙動低下モデル (RSBM)。RDBMでは支配的動物を試験化合物で処置し、これは当該試験化合物が躁病を治療する能力の予測である。RSBMでは服従的動物を試験化合物で処置し、これは当該試験化合物が鬱病を治療する能力の予測である。

【0176】

この検定ではオスSprague Dawleyラット(140から160g) [Charles River Laboratories Wilmington, MAから入手]を用いた。ラットを2週間の間隔で輸送によって受け取った。各輸送の後に5日間の検疫、1週間の慣れ期間および1週間の選択過程を設けた後、選択した対に薬剤または媒体を用いた処置を5週間受けさせた。

【0177】

ラットをケージ1個当たり4匹ずつ入れた。月曜日から木曜日には試験を実施した後の1時間(1日当たり)だけ食物の摂取を制限した。金曜日には試験を実施した後にラットが餌を自由に摂取できるようにして、日曜日に再び絶食状態にするまで餌を自由に摂取できるようにした。ラットに水を常に与えた。その用いた餌遮断期間は体重上昇にほとんど影響を与えなかった、と言うのは、検定終了時のラットの平均体重は約300gであったからである。試験終了時にラットの首を切断することで屠殺し、胴体の血液および脳をインビトロ実験および薬剤濃度測定のために集めた。

【0178】

基本的試験装置を一度に1匹のラットのみが通ることができるほどの大きさのトンネルで連結している2個のチャンバで構成させた。前記トンネルの中央点の所の床の上に甘みをつけたミルクが入っている容器を置いた。この基本的装置の複製品を全体で4対のラットを同時にビデオで監視することができるように作成した。異なる色の印を付けたラットをカメラで区別できるようにする。このように、ビデオで監視する目的でラットの頭に色を着けた、即ち一方のケージに入っているラットには赤色を着けそしてもう一方のケージに入っているラットには黄色を着けた。5分間のデیلیセッション(daily session)の間、両方の動物ともミルクを飲むことができるようにしたが、餌箱に快適に近づくことができるのは一度に1匹の動物のみにする。この5分間のデیلیセッションの間、各動物が餌箱ゾーンの中で費やす時間をビデオ監視ソフトウェアで記録した後、テキストファイルに保存した。

【0179】

ラットを対に無作為に割り当てることを通して試験を開始した。1対の各員を試験装置の相対するチャンバの中に入れた。各動物が餌箱ゾーンの中で費やす時間を記録した。この試験の最初の週(5日間)の間に動物は新しい環境に慣れる。この試験の2番目の週の間、下記の3つの判断基準を達成した時に最も高いスコアを付けた動物に支配的を割り当てた。1番目として、両方の動物が1日当たりに飲む平均スコアの間の差は有意でなければならない(両側t検定, $P < 0.05$)。2番目として、そのような支配的動物のスコアは服従的動物のスコアより少なくとも25%高くある必要がある。最後に、その対を選択する週の間に“逆転”(各場合とも服従的であると推定したラットが支配的相手より高いスコアを付ける)が起こるべきではない。理想的には、慣らす1週間の間にも同様に逆転は最小限であるべきである。最初の動物対の中の約25から33パーセントが前記判断基準を達成し、試験を継続させるのはそのような対のみにした。

【0180】

実験後に最終的血液サンプル(0.5-1.0mL)を集めて、ヘパリンで処理しておいた管の中に入れた。血液サンプルを遠心分離にかけることで細胞を除去した後、200μLの血漿上澄み液を綺麗な瓶に移し、ドライアイス上に置いた後、分析を実施するまで

- 80 の冷凍庫の中に貯蔵した。内部標準を入れておいた200マイクロリットルのアセトニトリルを100 μ Lの血漿または脳組織に添加することで蛋白質および/または組織残渣を沈澱させた。サンプルを遠心分離にかけ、上澄み液を取り出すことで、液クロ-三重四重質量分析法(triple quadrupole mass spectrometry)(LC-MS-MS)による分析を実施した。適切な体積のストック溶液をブランクの血漿もしくは脳組織ホモジネートに直接添加しそして集めたサンプルと同じ様式で処理することで校正標準の調製を実施した。定量用の校正標準を0.01から10 μ Mの範囲で調製した。LC-ESI-MS/MS(負モード)分析を多重反応監視(MRM)を用いて実施することで試験化合物に特徴的なイオンを検出した。

【0181】

10

支配的ラットおよび服従的ラットが餌箱上で費やす時間の間の差の有意さをGraph Pad Prismソフトウェア(Graph Pad Software, Inc. San Diego, CA)を用いたANOVAに続く両側t検定($P < 0.05$)で決定した。処置群の間の比較を対にした動物が示した正規化支配レベル値を用いて実施した。この支配レベルは、対の被験体の間の社会的関係を測定する値である。支配レベル(DL) = $F_{TD} - F_{TS}$ [ここで、 F_{TD} は支配的ラットが餌箱で過ごした時間でありそして F_{TS} は服従的ラットが餌箱で過ごした時間である]。正規化を下記の式に従って実施した：

支配レベル(週n(%)) = (支配レベル(週n)) / (支配レベル(週2))

20

対照グループ(支配的動物および服従的動物の両方を媒体で処置しておいたラット対)および処置グループ(服従的ラットを薬剤で処置しそして支配的ラットを媒体で処置した)の間の支配レベルの差の統計学的有意さをANOVAに続くt検定で決定した。薬剤に対する反応が50%の時の作用開始時間値(AOT-50)および最小反応および最大反応の時のそれらの計算を非線形回帰分析(Graph Pad Software, Inc., San Diego, CA)を用いて支配レベル値の低下率を基にして実施した。この計算では正規化したDL値を用い、処置週の間DL値に正規化を前記式に従って当該対の第二週(予備処置)値のパーセントとして受けさせた。このような設定では、反応(DL)の最小値によって薬剤の肯定的な活性(効力に相当する)が決まる、と言うのは、薬剤に対する反応が肯定的である時には常にDL値が低下するからである。薬剤に対する反応が否定的である(症状が悪化する)場合、DL値が高くなった。当該薬剤がそのような活性を示さないならば、反応の最大値が100%を超えることはなかった。最大DL値が対照値(約100%)より有意に高い場合にはいずれも薬剤の活性が負であることを示していた。

30

【0182】

化合物番号8に鬱のラットの服従的挙動モデル低下(RSBM)(Malatynska, E., Rapp, R., Harrawood, D. およびTunnickliff, G., Neuroscience and Biobehavioral Review, 82(2005)306-313; Malatynska, E. およびKnapp, R. J., Neuroscience and Biobehavioral Review, 29(2005)715-737)による評価を受けさせた。

40

【0183】

より具体的には、化合物番号8を服従的ラットに2.5 mg/kg ($n = 8$), 12 mg/kg ($n = 12$), 60 mg/kg ($n = 12$) および120 mg/kg ($n = 7$)の量で5週間に渡って日に1回p.o.(経口)投与する一方で、支配的相手には媒体(0.5%のメチルセルロース水溶液)を投与した。対照として、追加的グループのラットにはフルオキセチンを10.0 mg/kgの量で用いたi.p.処置($n = 10$)およびベンラファクシンを30.0 mg/kgの量で用いたi.p.処置($n = 6$)を受けさせた。あらゆる処置を試験の約1時間前に施した。化合物番号8は服従的挙動を用量依存様式で低下させることを観察した。

【0184】

50

服従的動物に化合物番号 8 を用いた処置を受けさせると、最初の週の処置後に支配的ラットと服従的ラットの間の有意な差が失われた。これは使用した用量全部に当てはまり、このことは、作用開始が用量から独立していることを示していた。対照的に、服従的動物をフルオキセチンで処置すると、支配的ラットと服従的ラットの有意な差が失われたのは 3 週目の処置後であった（このデータ解析方法には対照グループに生じた挙動の変動を考慮に入れなかった）。薬剤および用量のいろいろな効果を比較する目的でデータに対照が最初の週に示した値に対する正規化を受けさせた。

【 0 1 8 5 】

化合物番号 8 を 2.5 mg / kg の用量で用いた処置を受けさせたグループの服従的ラットが示した支配レベル (DL) 値は対照のそれと有意な差がなかった。しかしながら、化合物番号 8 を 12.0 mg / kg の量で用いて処置したグループが第二週、四週および五週の処置後に示した DL 値は媒体処置対照が示したそれらと有意な差があった。同様に、化合物番号 8 を 60 mg / kg で用いて処置したグループが示した DL 値を媒体が示したそれと比較した時の有意な差は第一週から始まって 5 週間に渡る処置期間全体に渡って継続して存在したままであった。化合物番号 8 が最も高い用量 (120 mg / kg) の時に第一週後に示した DL 値は対照グループが示したそれと有意な差があったが、しかしながら、この有意さは第二週の処置後に消失した。

【 0 1 8 6 】

フルオキセチンで処置した動物 (10 mg / kg) は第一週の処置の間絶えず大きな服従性を示した。フルオキセチンで処置した動物 (10 mg / kg) と比較して、化合物番号 8 で処置したグループはそのような影響を示さなかった。化合物番号 8 を 60.0 mg / kg の用量で用いた時の DL 値とフルオキセチンで処置したグループが示したそれとの差の統計学的有意さは第一週後には $p < 0.001$ でありそして第二週の処置後には $p < 0.05$ であった。その後の処置週の間にはフルオキセチンおよび化合物番号 8 を用いて処置した対が示した正規化 DL レベルの間に有意な差がなかった。

【 0 1 8 7 】

作用開始時間を推定する目的で、支配的動物と服従的動物の対が餌箱で過ごした時間の 1 日当たりの平均値をプロットしそしてこの 2 グループの間の差の有意さを両側 t 検定で計算した。化合物番号 8 を 12.0 mg / kg の量で用いて 6 日目に処置した後および 60 mg / kg の量で用いて 4 日目に処置した後には第一日目に一貫して統計学的有意さがなかった。化合物番号 8 を 2.5 mg / kg および 120.0 mg / kg の量で用いて処置した後に支配的ラットおよび服従的ラットが餌箱で過ごす時間の間の有意さが失われることは一貫してなかった。

【 0 1 8 8 】

いろいろな処置の間の作用開始時間を比較する目的で、作用開始時間を非線形回帰適合で推定した。非線形回帰モデルを薬剤および用量を正規化した 1 日当たりの DL 値の各々に適合させた。化合物番号 8 を 2.5 mg / kg , 12 mg / kg および 60 mg / kg で用いた時の効果が 50% (AOT_{50}) および E_{max} の時の作用開始時間はそれぞれ 2.1 ; 5.3 および 1.6 日であり、用量の間に有意な差はなかった。この分析で引き出した効果の最大値は用量が 2.5 mg / kg , 12 mg / kg および 60 mg / kg の時にそれぞれ $52.4 \pm 32.7\%$ (SEM), $87.9 \pm 42.6\%$ (SEM) および $116.9 \pm 29.5\%$ (SEM) であり、また、これらの用量の間にも有意な差がなかった。

【 0 1 8 9 】

要約として、化合物番号 8 が RSBM 検定で示した効果は用量に依存し、計算した ED_{50} は $6.6 \pm 0.8 \text{ mg / kg}$ [$CI = 3.0 - 10.2$] で E_{max} は $131.4 \pm 4.7\%$ [$CI = 111.3 - 151.5$] であった。

【 0 1 9 0 】

この検定において、化合物番号 8 は服従的挙動を低下させ、このことは、この化合物が抗鬱薬として活性を有することを示している。

【実施例 14】

【0191】

マウスの尾で吊るす検定（急性）

化合物に抗鬱活性に関する評価を受けさせるための尾で吊るす試験（TST）では、マウスの尾を金属またはプラスチック製ロッドにクリップまたはスコッチテープで取り付けることでマウスを宙づりにする。この試験の期間は一般に極めて短く、5 - 7 分間であり、そのマウスが動かない状態で経過する時間を手動または自動化装置のいずれかで記録する。抗鬱活性を有する薬剤は前記試験でマウスが動かない状態で経過する時間を短くする。

【0192】

この尾で宙づりにする検定の基本的装置を黄色のプラスチック製チャンバ（91 x 45 x 10 cm）[これは厚みが 0.75 cm の黄色プラスチック製壁で幅が 25, 20, 20 および 25 cm の 4 つの活動領域に分離されている]で構成させた。試験チャンバの上部に位置させたプラスチック製ロッドに取り付けておいたゴム製クリップ（長さが 7 cm）を用いてマウスを尾でチャンバの深さの半分の所まで宙づりにした。各実験セッションをビデオテープに撮りそして 4 匹の動物をコンピューターソフトウェア（“Depression Scan” Clever Sys Inc.）を用いて実時間で分析した。動かない状態のコンピューターによる正当化にロラゼパムを投与した動物を用いて較正を受けさせる一方、動いている状態の正当化にデシプラミンを高用量で用いた処置を受けさせた動物を用いて較正を受けさせた。対照である媒体処置動物および化合物番号 8 で処置した動物に分析を前記較正設定下で受けさせた。これらの設定を個別にダーク（dark）（CH3 / HeJ および C57Bl / 6J 株）およびホワイトマウス（Balb / cJ および A / J 株）毎に調製した。ダークマウスには黄色の背景を用いそしてホワイトマウスの動きを記録する時には青色背景を用いた。

【0193】

試験化合物が動かない状態の持続期間を短くするか或は動きを増加させる能力の測定を上述した TST 手順を用いて実施した。臨床的に有効な抗鬱薬および / または抗鬱特性を有する可能性のある新規な化合物を用いた急性処置を行うと TST において動かない状態の持続期間が短くなると同時に動きを増加させる。

【0194】

データを Graph Pad Prism ソフトウェア（Graph Pad Software, Inc. San Diego, CA）で分析した。いろいろな薬剤がいろいろな用量で TST における動かない状態に対して示す効果を比較する目的で一元配置分散分析（ANOVA）に続いてダネット多重比較検定を用いた。DMI, VLX, DLX および化合物番号 8 に関する ED₅₀ および E_{max} 値の計算を非線形回帰分析で実施し、単相指数関数的減衰式を曲線適合で用いた。ED₅₀ および E_{max} 値を二元 ANOVA および Bonferroni post-hoc 検定で比較した。

【0195】

いろいろな抗鬱薬および化合物番号 8 に対して CH₃ / HeJ マウスが示した用量反応を評価した。化合物番号 8 を 0.5 % のメチルセルロースに入れて懸濁させた。正対照にデュロキセチン（DLX）、ベンラファクシン（VLX）およびデシプラミン（DMI）（これらを 0.5 % のメチルセルロースに溶解させた）およびロラゼパム（LOR）（これを水中 0.5 % のメチルセルロースに入れて音波処理することで懸濁させた）を含めた。あらゆる薬剤および媒体を 10 mL / kg の量で強制経口（p.o.）投与した。

【0196】

5 週齢のマウスを注文し、そして実験開始時の体重は 20 ± 5 g であった。動物をプラスチック製ケージに 4 匹が 1 グループの状態に入れて、21 から 23 の周囲温度にすることに加えて自動的に 12 / 12 時間の明 / 暗サイクルにしそして水および市販の齧歯類用餌を随意摂取できるようにした。

【0197】

このグループを化合物番号 8 および正対照 (D M I , V L X , D L X) をいろいろな用量で用いそして負対照 (L O R) を 5 m g / k g の量で用いた時の効果を試験する 8 実験に分割した。各実験を 1 グループ当たり 4 匹の動物を用いる 7 処置グループで構成させた。全体で 1 実験当たり 2 8 匹の動物を用いた。連続して実施する 2 実験 (1 と 2 , 3 と 4 , 5 と 6 および 7 と 8) の全部を互いに正確に同じにした。その結果として検定終了時の各処置グループ当たりの動物の総数は 8 になった。各実験における動物が 4 匹の 1 処置グループは媒体処置グループであった。実験 1 および 2 では、前記媒体処置グループに加えて D M I が 6 m g / k g , 1 2 m g / k g , 3 0 m g / k g , 6 0 m g / k g および 1 2 0 m g / k g の時そして L O R が 5 m g / k g の時の効果を試験した。実験 3 および 4 では、化合物番号 8 が 6 m g / k g , 1 2 m g / k g , 3 0 m g / k g , 6 0 m g / k g , 1 2 0 m g / k g および 2 4 0 m g / k g の時の効果を試験した。実験 5 および 6 では、D L X が 6 m g / k g , 1 2 m g / k g , 3 0 m g / k g , 6 0 m g / k g , 1 2 0 m g / k g の時そして L O R が 5 m g / k g の時の効果を試験した。実験 7 および 8 では、V L X が 6 m g / k g , 1 2 m g / k g , 3 0 m g / k g , 6 0 m g / k g , 1 2 0 m g / k g の時そして L O R が 5 m g / k g の時の効果を試験した。この検定の過程で化合物番号 8 を 1 2 m g / k g 用いて処置したグループの中の 1 匹のマウスが投与量を間違えたことが理由で死亡したことから、このグループの検定終了時における動物数は 7 であった。

10

【 0 1 9 8 】

化合物番号 8 および試験を受けさせた抗鬱薬は全部が 7 分間の試験セッション中に C H 3 / H e J マウスが動かない状態の時間を短くしかつ動いている状態の時間を長くした。化合物番号 8 が 1 2 m g / k g , 6 0 m g / k g および 1 2 0 m g / k g の時の効果は統計学的に有意であった。有意さを媒体で処置した並行対照と比較することで決定した。

20

【 0 1 9 9 】

D M I が 1 2 , 3 0 , 6 0 および 1 2 0 m g / k g の時の効果は統計学的に有意であった。V L X が 6 , 1 2 , 3 0 , 6 0 および 1 2 0 m g / k g の時の効果は統計学的に有意であった。D L X が 6 0 および 1 2 0 m g / k g の時の効果は統計学的に有意であった。

【 0 2 0 0 】

E D ₅₀ および E _{m a x} 値の計算を前記結果を用いた非線形回帰分析で実施した。E D ₅₀ および E _{m a x} 値を以下の表 3 に示す。動かない状態および動いている状態に関して計算した E D ₅₀ 値は処置全体に渡って統計学的な差がなかった。化合物番号 8 が示した E D ₅₀ 値は D L X が示した E D ₅₀ 値よりも有意に低かったが、D M I および V L X が示した E D ₅₀ 値とは差がなかった。動かない状態および動く状態に関して計算した E _{m a x} 値は化合物番号 8 に関しては有意な差がなかったが、試験を受けさせた抗鬱薬全部に関しては有意な差があった。化合物番号 8 の場合の動かない状態の E _{m a x} 値もまた抗鬱薬の場合の値よりも有意に低かった。

30

【 0 2 0 1 】

【表 4】

表3:いろいろな薬剤がTSTで示したED₅₀およびE_{max}値

動いている状態			
薬剤	ED ₅₀ mg/kg	SEM ED ₅₀	CI
化合物番号8	3. 6	2. 9	−4. 6−11. 8
DMI	24. 4	9. 0	−0. 5−49. 3
VLX	21. 1	8. 4	−2. 1−44. 4
DLX	61. 5	20. 9	3. 6−119. 3
薬剤	CのE _{max} %	SEM E _{max}	CI
化合物番号8	95. 6	13. 0	59. 4−131. 7
DMI	195. 7	24. 9	126. 7−264. 7
VLX	412. 6	53. 9	263. 0−562. 2
DLX	175. 5	28. 3	96. 9−254. 2
動かない状態			
薬剤	ED ₅₀ mg/kg	SEM ED ₅₀	CI
化合物番号8	5. 6	3. 3	1. 7−12. 1
DMI	27. 4	16. 0	11. 3−55. 0
VLX	25. 0	15. 4	8. 8−55. 1
DLX	31. 4	15. 7	22. 4−42. 6
薬剤	CのE _{max} %	SEM E _{max}	CI
化合物番号8	22. 2	6. 1	2. 8−41. 6
DMI	38. 5	6. 3	18. 5−58. 5
VLX	63. 7	11. 1	28. 4−98. 9
DLX	80. 4	6. 4	59. 9−100. 9

【 0 2 0 2 】

要約として、この実施例に記述した検定は、尾で宙づりにする試験で測定したように化合物番号8が抗鬱薬様活性を有することを示している。化合物番号8が我々の検定条件下で示した計算ED₅₀は3. 6 ± 2. 9 mg / kgでありかつ計算E_{max}は22. 2 ± 6. 1 %であった。

【実施例 1 5】

【 0 2 0 3 】

強制水泳試験（急性）

強制水泳試験（FST）は、抗鬱特性を有する可能性のある化合物を選別する目的で一般的に用いられている手順である。この試験はまた挙動絶望試験としても知られる。齧歯類を水を充填しておいたファミリーアタンク（familiar tanks）に入れると、それらは幅広く多様な逃避または不動挙動を示す。いろいろな種類の抗鬱薬は顕著に逃避挙動を向上させそして/または不動潜伏期間もしくは持続期間を短くする。そのような効果は臨床的に活性のある抗鬱薬の特徴であることから、FSTにおいてそのような効果を示す未知の臨床的活性を有する化合物はヒト気分障害の治療に見込があると解釈される

。

【0204】

化合物番号8およびマプロチリンを10%のソルトール(solutol)に溶解させた。ベンラファクシンおよびデシプラミンを水に溶解させた。あらゆる薬剤およびこれらの媒体を5mL/kgの量で強制経口(p.o.)投与した。

【0205】

オスSprague Dawleyラット(140から160g)[Charles River Laboratories Wilmington, MAから入手]を用いた。これらの動物を5日間の検疫期間に入らせた後、実験手順を実施した。動物をプラスチック製ケージに4匹が1グループの状態に入れて、21から23の周囲温度にする10

【0206】

この検定を化合物番号8, 3種類の正対照(デシプラミン, マプロチリン, ベンラファクシン)および負対照(ロラゼパム)がいろいろな用量の時に示す効果を試験する6実験に分割した。各実験を1グループ当たりn=4の動物を用いた7処置グループで構成させた。全体で1実験当たり28匹の動物を用いた。連続的に実施する2実験(1と2, 3と4および5と6)を互いに正確に同じにした。その結果として試験終了時における1処置グループ当たりの動物の総数は8匹になった。各実験におけるn=4の動物の1処置グループは媒体処置グループであった。実験1および2では前記媒体処置グループに加えてデシプラミンが3mg/kg, 6mg/kg, 12mg/kg, 30mg/kgおよび60mg/kgの時のおよびロラゼパムが1mg/kgの時の効果を試験した。実験3および4では化合物番号8が3mg/kg, 6mg/kg, 12mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kgおよび120mg/kgの時の効果を試験した。実験5および6ではベンラファクシンおよびマプロチリンが12mg/kg, 30mg/kgおよび60mg/kgの時の効果を試験した。この検定の過程にデシプラミンを12mg/kg用いて処置したグループの中の1匹のラットが用量を間違えたことが理由で死亡したことから、このグループの試験終了時の動物の数は7であった。20

【0207】

基本的装置をシリンダー(高さ46cm x 直径~20cm)で構成させて、これに温度が25±1の水を30cmの深さにまで充填した。この実験を実施する目的でFSTの自動化バージョンを用いた。水を自動的に充填しかつ除去する配管を用いて4個のシリンダーをつなげた。シリンダーを幅が25cmの分割用チャンバに入れることで動物を可視的に分離した。各5分間の実験セッションをビデオテープに撮って、コンピューターソフトウェア(Clever Systems, Inc.)を用いて4匹の動物を一度に実時間で分析した。このソフトウェアを用いて不動、水泳、よじ登りおよび逃避の時間を記録した。この4種類の活動を下記の如く定義する。不動: 動物が動かないで浮遊しているか或は頭を水の上に保つに必要な動きのみをする; よじ登り: 動物が垂直に激しく動きながらシリンダーの回りの壁を引っ掻く; 水泳: 動物が頭を水の上に保つに必要な動き以上30

【0208】

試験化合物が不動の持続期間を短くするか或は頻度を少なくするか或は水泳、よじ登りおよび逃避の時間を変える能力を上記したFST手順を用いて測定した。臨床的に有効な抗鬱薬および/または抗鬱特性を有する可能性のある新規な化合物は、これらを予備試験と試験セッションの間に投与した時、FSTにおける不動の持続期間を短くするか或は頻度を少なくする。この記述する検定の結果の分析では、5分間の試験セッション中の不動時間に焦点を当てた分析を実施した。40

【0209】

各実験毎に2つの水泳セッションを設けた。1番目として、15分間の予備試験水泳セ50

セッションを実施した。次の48時間後に5分間の試験セッションを設けた。水泳セッションが終了した時点で低体温を防止する目的で各動物を柔らかい床材を敷いておいたケージの中に入れて加熱用ランプ下に約15分間置いた。

【0210】

前記予備試験水泳セッションが完了した時点、それから24時間後そして次に5分間の試験セッションを実施する直前に動物に前以て媒体または試験化合物を用いた処置を受けさせておく、即ち連続3日間実施する2回の水泳セッションの間に各動物に3回注射した。試験セッションを実施する前に注射する時間をデシプラミン、マプロチリン、ベンラファクシン、ロラゼパムの場合には1時間前にし、または化合物番号8の場合には4時間前にした；即ち最大電気ショック発作(MES)試験で最大の効果がもたらされる時間にした。

10

【0211】

データをGraphPad Prismソフトウェア(GraphPad Software, Inc. San Diego, CA)で分析した。いろいろな薬剤がいろいろな用量でFSTにおける不動に対して示す効果を比較する目的で一元ANOVAに続いてダネット多重比較検定を用いた。デシプラミンおよび化合物番号8に関するED₅₀およびE_{max}値の計算を非線形回帰分析で実施し、単相指数関数的減衰式を曲線適合で用いた。ED₅₀およびE_{max}値を両側t検定で統計学的に比較した。

【0212】

試験を受けさせたあらゆる抗鬱薬が5分間の試験セッション中の不動時間を短くした。デシプラミンが6 mg/kg, 12 mg/kg, 30 mg/kgおよび60 mg/kgの時の効果は統計学的に有意であった。デシプラミンが示した計算ED₅₀は2.0 ± 0.1 mg/kg (CI = 1.3 - 3.3 mg/kg)でありそしてそのE_{max}は50.0 ± 8.4 秒 (CI = 31.8 - 57.7)であった。化合物番号8を12 mg/kg, 60 mg/kgおよび120 mg/kgの量で用いた処置の効果は媒体処置対照のそれと比較して統計学的に有意であった。個々のラットの間の変動が大きいことから化合物番号8を30 mg/kgの用量で用いた時の効果は対照のそれと有意な差がなかった。この理由で、用量が30 mg/kgの場合の不動データをED₅₀の計算に用いなかった。化合物番号8に関して計算したED₅₀は5.6 ± 0.6 mg/kg (CI = 2.2 - 15.6 mg/kg)でありそしてそのE_{max}は67.0 ± 11.6 秒 (CI = 30.3 - 103.8)であった。化合物番号8が示したED₅₀値とデシプラミンが示したED₅₀値には有意な差があった [p < 0.001 (両側t検定)]。デシプラミンが示したE_{max}値と化合物番号8が示したE_{max}値の間には統計学的に有意な差がなかった。ベンラファクシンおよびマプロチリン(正対照)に試験を受けさせた用量は下記の3種類のみであった：12 mg/kg, 30 mg/kgおよび60 mg/kg。30 mg/kgおよび60 mg/kgの用量で処置した動物の不動はベンラファクシンおよびマプロチリンの両方とも媒体処置対照のそれと有意な差があった。しかしながら、この2つの薬剤に関してED₅₀を計算したデータ点の数はあまりにも少なかった。ロラゼパム(負対照)に試験を1 mg/kgの量で受けさせたが、試験セッション中のラットが不動である時間に対する有意な影響は示されなかった。このような結果は、化合物番号8がFSTにおいて抗鬱薬様活性を有することを示している。

20

30

40

【0213】

【表 5】

表4. 化合物番号8およびDMIがFSTにおいて示したED₅₀およびE_{max}値

	ED ₅₀ mg /kg	SEM ED ₅₀	CI ED ₅₀	E _{max} %	SEM E _{max}	CI E _{max}
化合物番号8	5. 6	0. 6	2. 2—15. 6	57. 0	11. 6	30. 3—103. 8
DMI	2. 0	0. 1	1. 3—3. 3	50. 0	8. 4	31. 8—57. 7

【実施例 1 6】

【0 2 1 4】

慢性軽度ストレスモデル（慢性）

この慢性軽度ストレス（C M S）モデルでは、ラットに多様な軽度ストレスを長期間に渡って受けさせると、とりわけ、それは生化学的および生理学的障害、報われる刺激に対する反応が実質的に低下すると言った挙動を示す。そのような損失を通常は1 %スクロース溶液の消費量の減少で監視するが、また、他の試験、例えば場所選択性条件付けまたは頭蓋内自己刺激などでも見られる。報われることに対する感受性の低下は無快感症（喜びを経験することができないこと）[これは大鬱病性障害の中心的症状である]を反映していると思われることから、C M S手順を抗鬱作用機構を研究する時の適切な研究道具として用いることができる。

【0 2 1 5】

オスW i s t a rラットを実験を開始する2カ月前に実験室に入れた。以下に記述する以外は動物を1匹ずつケージに入れて餌および水を自由に摂取できるようにしかつ12時間の明/暗サイクルおよび一定の温度（22 ± 2 ° C）および湿度（50 ± 5 %）条件下に維持した。

【0 2 1 6】

最初に、これらの動物が1 %のスクロース溶液を消費するように訓練したが、その訓練を、餌と水を14時間遮断した後にスクロースをホームゲージの中に入れることで供給しそしてスクロース溶液を入れて前以て重量を測定しておいたボトルの重量を試験終了時に測定することでスクロース摂取量を測定する1時間のベースライン試験を8回実施することで構成させた。その後、実験全体に渡って1週毎の間隔でスクロース消費量を同様な条件下で監視した。

【0 2 1 7】

最後のベースライン試験におけるスクロース摂取量を基にして、前記動物を2つの同等なグループに分けた。一方のグループの動物には慢性的軽度ストレス手順を連続7週間に渡って受けさせた。各週のストレス計画を下記で構成させた：餌または水を遮断する2週間、ケージを45度傾ける2週間、断続的照明（明かりの点滅を2時間毎に実施）の2週間、ケージを汚す（250 mlの水を鋸屑の床材に染み込ませる）2週間、ケージに2匹入れる1週間、低強度のストロボ照明（150回のフラッシュ/分）の2週間およびストレス無しの3週間。あらゆるストレスの持続時間を10 - 14時間にして、個別に昼も夜も連続的に与えた。対照動物を個別の部屋に入れて、ストレスを与える動物とは接触させなかった。それらに各スクロース試験を受けさせる前の14時間に渡って餌と水を遮断したが、それ以外、ホームケージの中に居る時には餌と水を自由に摂取できるようにした。

【0 2 1 8】

ストレスを与える最初の2週間が経過した後のスクロース摂取量を基準にして、ストレスを与える動物および対照動物の両方を各々更に同等なサブグループ（n = 8）に分割し、そして次の5週間に渡ってそれらに媒体（0.5 %のメチルセルロース、1 ml / kg）、化合物番号8を12 mg / kg、30 mg / kgまたは60 mg / kg、イミプラミンを10 g / kgまたは基準処置としてペンラファクシンを10 mg / kgの量で毎日1回腹腔内投与した。前記薬剤をほぼ10.00の時に投与しそして毎週のスクロース試験

を最後に薬剤を注射してから24時間後に実施した。5週間後にあらゆる処置を終了しそして24時間後に血液および/または脳サンプルをあらゆる動物から採取して、それらにさらなる生化学的分析を受けさせた。ストレスを処置期間全体に渡って与え続けた。

【0219】

動物をこれらが入っている部屋から個別に取り出して別の屠殺用部屋に入れた。次に、準無作為な順でそれらの首を切断した。屠殺後直ちに全脳を取り出し、ドライアイス/ n -ヘプタン中で急速凍結させそしてプラスチック製瓶に入れて -70°C で貯蔵した。胴体の血液(血漿用)を集めてEDTA管[EDTA(血液1ml当たり約1.6mg)を入れておいた]の中に入れた。そのEDTA血液を直接1500xgの遠心分離に4で10分間かけた。その血漿を吸引で取り出した後、エッペンドルフ管に入れて -70°C で貯蔵した。加うるに、投薬を受けさせなかった動物から20mlの血漿を2ロット調製して、生検用の化合物標準曲線を作成した。

10

【0220】

この検定で得たあらゆる結果を3つの被験体間要因(ストレス/対照、薬剤処置および連続的スクロース試験)を用いた多重分散分析で分析した。平均値をpost-hoc比較する目的でFisherのLSD検定を用いた。

【0221】

慢性的軽度ストレスによって1%スクロース溶液の消費量が徐々に減少した。最後のベースライン試験において、あらゆる動物が飲んだスクロース溶液の量は約11gであった。最初の2週間に渡ってストレスを与えた後の摂取量は対照が示したレベルと同様なままであったが、ストレスを与えた動物では約6gにまで低下し、その結果としてもたらされたグループ効果は有意であった[$F(1, 84) = 87.204$; $p < 0.001$]。そのような対照と媒体で処置してストレスを与えた動物の間の差は実験の残り期間に渡って同じレベルのままであった。

20

【0222】

イミプラミンは、媒体投与と対比して、対照では不活性[処置効果: $F(1, 84) = 1.578$; NS]であったが、ストレスを与えた動物では有意な処置効果: $F(1, 84) = 22.651$; $p < 0.001$ および処置x週の相互作用: $F(5, 84) = 2.717$; $p = 0.025$]をもたらした。同様に、ベンラファクシンも対照では不活性[処置効果: $F(1, 84) = 0.208$; NS]であったが、ストレスを与えた動物では有意な処置効果: $F(1, 84) = 35.724$; $p < 0.001$ および処置x週の相互作用: $F(5, 84) = 3.219$; $p = 0.010$]をもたらした。

30

【0223】

ストレスを与えた動物では、0週のスコアに比べて、スクロース摂取量が増加してイミプラミン($p < 0.05$)およびベンラファクシン($p < 0.01$)を用いた処置を4週間受けさせた後に統計学的有意さに到達し、そしてこの効果はその後も持続した。ストレスを与えた1匹の動物(番号480)はベンラファクシンの処置に反応を示さなかったが、統計学分析に含めた。

【0224】

媒体投与と比較して、化合物番号8は対照[$F(3, 168) = 1.198$; NS]にもストレスを与えた動物[$F(3, 168) = 1.676$; NS]にもでは有意な処置効果をもたらさず、このことは、この化合物は鬱病のCMSモデルでは不活性であることを示している。

40

【実施例17】

【0225】

居住/侵入検定(また慢性的社会的ストレス検定としても知られる)

抗鬱様活性を示す化合物を選別する目的で挙動的居住/侵入検定を用いる。化合物番号8にこの検定を用いた試験を受けさせたが、この検定をRygula, R., Abumaria, N., Flugge, G., Fuchs, E., Ruther, E., Havemann-Reinecke, U., Behavioral Brain Resear

50

c h , 1 6 2 (2 0 0 5) , 1 2 7 - 1 3 4 頁に記述されている如き手順に従って実施した。

【 0 2 2 6 】

以下の表 5 , 6 および 7 に、下記の化合物を p . o . (経口) 投与した時の測定パラメーターの平均および標準偏差値を示す：媒体、対照化合物であるイミプラミン (1 0 m g / k g) およびベンラファクシン (1 0 m g / k g) 、化合物番号 8 (6 0 m g / k g) および化合物番号 8 (1 2 0 m g / k g) 。

【 0 2 2 7 】

【表 6】

表5:居住侵入がスクロース摂取に対して示す影響

処置	用量 mg/kg	スクロース摂取 平均±SD		
		第3週	第4週	第5週
媒体－ストレス無し	0	90. 2±2. 5*	89. 0±4. 2*	91. 7±2. 1*
媒体－ストレス有り	0	51. 7±26. 7	69. 3±7. 5	66. 3±6. 1
イミプラミン－ストレス無し	10	87. 9±2. 7	89. 7±5. 3	91. 0±3. 7
イミプラミン－ストレス有り	10	70. 5±19. 5	78. 3±15. 1	73. 6±19. 4
ベンラファクシン－ストレス無し	10	88. 4±9. 1	91. 5±5. 6	87. 9±15. 0
ベンラファクシン－ストレス有り	10	74. 5±16. 7	76. 1±18. 2	73. 3±17. 6
化合物番号8－ストレス無し	60	90. 9±3. 5	92. 3±1. 4	88. 9±7. 4
化合物番号8－ストレス有り	60	92. 1±3. 2*	89. 5±6. 9*	92. 4±4. 5*
化合物番号8－ストレス無し	120	83. 6±22. 1	91. 3±4. 6	89. 3±5. 1
化合物番号8－ストレス有り	120	76. 1±20. 8	75. 5±20. 6	87. 4±7. 9*

* 媒体で処置してストレスを与えた動物に比べて統計学的に有意な差

【 0 2 2 8 】

【表 7】

表6:居住侵入が自発運動に対して示す影響

処置	用量 mg/kg	自発運動 平均±SD	立ち上がり 平均±SD	上方嗅ぎ 平均±SD	下方嗅ぎ 平均±SD
媒体 ストレス無し	0	第1週 8184.7±1597.2	第1週 50.8±10.2*	第1週 47.8±9.6	第1週 24.5±4.9
		第5週 8102.3±1805.6*	第5週 46.8±7.6*	第5週 43±6.6*	第5週 29.8±5.3*
媒体 ストレス有り	0	第1週 5816.8±1589.6	第1週 28±11.2	第1週 27.5±10.8	第1週 15.8±5.7
		第5週 3920.8±887.3	第5週 18±9.1	第5週 14.5±6.7	第5週 9±2.6
イミプラミン ストレス無し	10	第1週 8162.8±929.9	第1週 51.5±12.6	第1週 48.1±10.3	第1週 25.8±4.9
		第5週 7278±1030	第5週 42.1±2.9	第5週 37.5±2.1	第5週 26.4±5.2
イミプラミン ストレス有り	10	第1週 6037.8±1382.8	第1週 30±9.5	第1週 27.5±7.9	第1週 14.4±4.4
		第5週 5642.8±998.6	第5週 27.8±7.4	第5週 24.3±5.1	第5週 17.3±3.4*
ベンラファク シン ストレス無し	10	第1週 9094.9±1832.7	第1週 48.3±11.2	第1週 43.3±8.9	第1週 27.1±5.2
		第5週 8078.6±1665.2	第5週 40.1±8.9	第5週 38.6±7.7	第5週 27±4.7
ベンラファク シン ストレス有り	10	第1週 6233.6±1087.2	第1週 30.8±6.6	第1週 28.6±6.5	第1週 14.9±3.5
		第5週 6250.1±789.2*	第5週 35.1±7.4	第5週 33.1±7.5*	第5週 18.3±3.6*
化合物番号8 ストレス無し	60	第1週 8288.6±2117.5	第1週 49.6±8.7	第1週 44.1±9.4	第1週 20.9±3.3
		第5週 7922.9±1476	第5週 37.4±11.5	第5週 33.4±11.2	第5週 23.5±6.4
化合物番号8 ストレス有り	60	第1週 5858.5±708.2	第1週 26.5±6.1	第1週 25±7.3	第1週 13±3.3
		第5週 7080.9±1238.7*	第5週 32.8±10.3	第5週 30.6±11.1	第5週 24.8±5.7*

【 0 2 2 9 】

【表 8】

化合物番号8 ストレス無し	120	第1週 8056. 6±867. 2	第1週 42±10. 6	第1週 37. 6±8. 4	第1週 22. 8±3. 7
		第5週 8648. 3±1060. 9	第5週 36. 5±6. 3	第5週 33. 5±5. 9	第5週 25. 5±4. 1
化合物番号8 ストレス有り	120	第1週 6168. 3±1132. 1	第1週 29. 3±7	第1週 27. 5±6. 1	第1週 13±3. 6
		第5週 6444±1010. 3*	第5週 30. 1±6. 4	第5週 30. 4±7. 5	第5週 22. 5±4. 1*

*媒体で処置してストレスを与えた動物に比べて統計学的に有意な差

【 0 2 3 0 】

【表 9】

表7:居住侵入が強制水泳試験に対して示す影響

処置	用量 mg/kg	5分間の間の不動: 第5週の平均±SD
媒体ーストレス無し	0	165. 5±25 *
媒体ーストレス有り	0	227±40. 2
イミプラミンーストレス無し	10	125. 3±50. 1
イミプラミンーストレス有り	10	157. 5±71. 6
ベンラファクシンーストレス無し	10	181. 8±27. 6
ベンラファクシンーストレス有り	10	190. 4±36. 8
化合物番号8ーストレス無し	60	164. 3±25. 3
化合物番号8ーストレス有り	60	175. 1±29. 5
化合物番号8ーストレス無し	120	136. 7±34. 9
化合物番号8ーストレス有り	120	128. 3±37. 4*

*媒体で処置してストレスを与えた動物に比べて統計学的に有意な差

【 0 2 3 1 】

化合物番号 8 は居住 / 侵入検定で活性を示し、このことは、化合物番号 8 が抗鬱薬として活性があると期待することができることを示している。

【実施例 1 8】

【 0 2 3 2 】

経口用組成物の具体的態様として、実施例 7 に示したようにして調製した化合物番号 8 を 1 0 0 m g 用いて、これをサイズ 0 のハードゲルカプセルを満たす総量である 5 8 0 から 5 9 0 m g になるに十分な量の微細ラクトースと一緒に配合する。

【 0 2 3 3 】

この上に示した明細に説明の目的で与えた実施例を伴わせて本発明の原理を教示してきたが、本発明の実施は本請求項およびこれらの相当物の範囲内に入る如き通常の変形、応用形および / または修飾形の全部を包含することは理解されるであろう。

フロントページの続き

(72)発明者 ライツ, アレン・ビー

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 4 6 ランスデイル・グリーンブライアーロード 1 0 9

審査官 松浦 安紀子

(56)参考文献 特表 2 0 0 2 - 5 1 5 8 7 5 (J P , A)

特表 2 0 0 4 - 5 0 5 0 4 3 (J P , A)

J. Med. Chem. , 2 0 0 5 年 3 月 , 48 , p.1941-1947

Neuropsychobiology , 1 9 9 8 年 , 38 , p.202-203

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/357

A61K 45/00

A61P 25/24

C07D 319/20

CA/BIOSIS/MEDLINE/WPIDS(STN)