

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012 年 8 月 30 日(30.08.2012)



(10) 国際公開番号

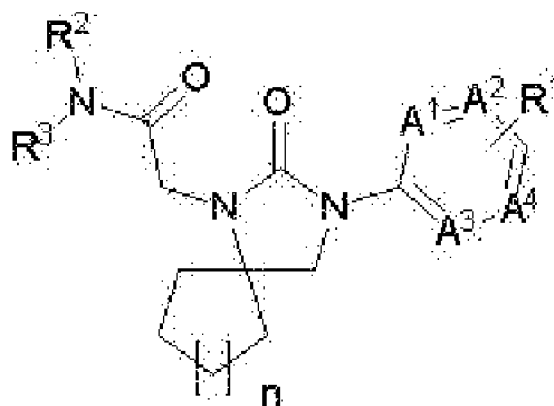
WO 2012/115066 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 401/04 (2006.01) A61P 25/20 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61P 1/14 (2006.01) A61P 25/36 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/054032
- (22) 国際出願日: 2012 年 2 月 21 日(21.02.2012)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2011-035168 2011 年 2 月 21 日(21.02.2011) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 守谷 実 (MORIYA, Minoru) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 太田 裕之 (OHTA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 山本 修資 (YAMAMOTO, Shuji) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 阿部 公美 (ABE, Kumi) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 荒木 裕子 (ARAKI, Yuko) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 孫 相敏 (SUN, Xiang-Min) [CN/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 小野 新次郎, 外 (ONO, Shinjiro et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号 新大手町ビル 206 区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO,

[続葉有]

(54) Title: GLYCINE TRANSPORT INHIBITOR

(54) 発明の名称: グリシントランスポーター阻害物質



【 1 】

(57) Abstract: The present invention relates to a novel compound represented by formula [I] or a pharmacologically-permitted salt thereof. This compound, on the basis of the glycine-uptake-inhibiting effect thereof, is useful in the prevention or therapy of disorders such as schizophrenia, Alzheimer's disease, cognitive impairment, dementia, anxiety disorders (generalized anxiety disorder, panic disorder, obsessive-compulsive disorder, social anxiety disorder, posttraumatic stress disorder, specific phobias, acute stress disorder, and the like), depression, drug dependence, seizures, tremors, pain, Parkinson's disease, attention-deficit hyperactivity disorder, bipolar disorder, eating disorders, or sleep disorders.

(57) 要約: 本発明は、新規な式 [I] 化合物又はその医薬上許容される塩に関し、本発明の化合物は、グリシン取り込み阻害作用に基づいた統合失調症、アルツハイマー病、認知機能障害、認知症、不安障害 (全般性不安障害、パニック障害、強迫性障害、社会不安障害、外傷後ストレス障害、特定の恐怖症、急性ストレス障害等)、うつ病、薬物依存、痙攣、振戦、疼痛、パーキンソン病、注意欠陥・多動性障害、双極性障害、摂食障害、又は睡眠障害等の疾患の予防又は治療に有用である。

WO 2012/115066 A1



CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラ

シア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：グリシントランスポーター阻害物質

技術分野

[0001] 本発明は、グリシントランスポーター阻害作用を有する化合物に関する。

背景技術

[0002] グルタミン酸受容体の一つであるNMDA受容体は脳内の神経細胞膜上に存在しており、神経の可塑性、認知、注意、記憶など様々な神経生理学的な現象に関わっている。NMDA受容体には複数のアロステリック結合部位が存在し、グリシン結合部位もその一つである（NMDA受容体複合体グリシン結合部位）。NMDA受容体複合体グリシン結合部位はNMDA受容体の活性化に関与していることが報告されている（非特許文献1）。

[0003] グリシン作動性神経のシナプス前終末に活動電位が到達するとシナプス間隙へのグリシンの放出が開始される。放出されたグリシンはシナプス後部の受容体等と結合した後、トランスポーターによりシナプス間隙から取り除かれる。このことよりグリシンのトランスポーターは細胞外液にあるグリシン量を調節することでNMDA受容体の機能を調節していると考えられている。

[0004] グリシントランスポーター（GlyT）は細胞外グリシンの細胞内への再取り込みに関わっているタンパクであり、現在までにGlyT1及びGlyT2の二つのサブタイプの存在が明らかとなっている。GlyT1は主に大脳皮質、海馬及び視床等に発現しており、統合失調症、アルツハイマー病、認知機能障害、認知症、不安障害（全般性不安障害、パニック障害、強迫性障害、社会不安障害、外傷後ストレス障害、特定の恐怖症、急性ストレス障害等）、うつ病、薬物依存、痙攣、振戦、疼痛、パーキンソン病、注意欠陥・多動性障害、双極性障害、摂食障害、及び睡眠障害等の疾患との関連が報告されている（非特許文献2～4）。

[0005] GlyT1阻害作用を有し、イミダゾリジン-2-オン構造をもつ化合物

は以下の文献において報告がされている（特許文献 1， 2）。これらの特許文献 1， 2 に記載された化合物は、イミダゾリジンの一方の環内窒素原子に、アミド若しくはカルボニルを介してフェニル基が結合しており、イミダゾリジンの他方の環内窒素原子に、フェニル基が結合していることを特徴とする化合物である。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：W02008092878

特許文献2：W02009034062

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Molecular Psychiatry (2004) 9, 984-997

非特許文献2：Current Medicinal Chemistry, 2006, 13, 1017-1044

非特許文献3：Neuropsychopharmacology (2005), 30, 1963-1985

非特許文献4：Expert Opinion on Therapeutic Patents (2004) 14 (2) 201-214

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明は、グリシン取り込み阻害作用に基づいた統合失調症、アルツハイマー病、認知機能障害、認知症、不安障害（全般性不安障害、パニック障害、強迫性障害、社会不安障害、外傷後ストレス障害、特定の恐怖症、急性ストレス障害等）、うつ病、薬物依存、痙攣、振戦、疼痛、パーキンソン病、注意欠陥・多動性障害、双極性障害、摂食障害、又は睡眠障害等の疾患の予防又は治療に有用な新規な化合物又はその医薬上許容される塩を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは G l y T 1 に対し阻害作用を有する新規な骨格の化合物につき鋭意検討した結果、下記に示す式で表される化合物であって、イミダゾリ

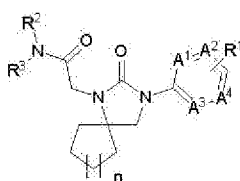
ジンの一方の環内窒素原子に、窒素含有芳香環基が結合していることを特徴とする化合物が優れたGlyT1阻害物質であることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0010] 以下、本発明を詳細に説明する。本発明の態様（以下、「本発明化合物」という）は以下に示すものである。

(1)

式 [1]

[0011] [化1]



[0012] (式中、

R¹は、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は、C₁₋₆アルキル基で置換されても良い）、又はハロC₁₋₆アルキル基を示し、

R²は、水素原子、又はC₁₋₆アルキル基を示し、

R³は、C₁₋₆アルキル基（該C₁₋₆アルキル基は、C₁₋₆アルキル基で置換されても良いフェニル基で置換されても良い）、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、及びハロC₁₋₆アルキル基から選ばれる1～3個の置換基で置換されても良い）、又はピリジル基（該ピリジル基は、ハロゲン原子、及びハロC₁₋₆アルキル基から選ばれる1～3個の置換基で置換されても良い）を示し、

nは、0～3の整数を示し、

A¹、A²、A³、及びA⁴は、同一又は異なって、式CH、又は窒素原子を示し、但し、A¹、A²、A³、及びA⁴の1又は2個は窒素原子を示す。）で表される化合物又はその医薬上許容される塩。

(2)

R¹が、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は、C₁₋₆アルキル基で置換されても良い）、又はハロ

C₁₋₆アルキル基であり、

R²が、水素原子であり、

n が、1～3の整数である（1）に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

（3）

R¹はパラ位に結合している（1）又は（2）に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

（4）

A¹、A²、A³及びA⁴のいずれか1個が窒素原子であるか、又はA¹及びA³が共に窒素原子である（1）～（3）のいずれか1つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

（5）

A¹が、窒素原子であり、

A²、及びA⁴が、共に式CHであり、

A³が、式CH、又は窒素原子である（1）～（3）のいずれか1つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

（6）

R³が、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、及びハロC₁₋₆アルキル基から選ばれる1～3個の置換基で置換されても良い）、又はピリジル基（該ピリジル基は、ハロゲン原子、及びハロC₁₋₆アルキル基から選ばれる1～3個の置換基で置換されても良い）である、（1）～（5）のいずれか1つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

（7）

（1）～（6）のいずれか1つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含む、医薬組成物。

（8）

（1）～（6）に記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含む、統合失調症、アルツハイマー病、認知機能障害、認知症、不安障害

、うつ病、薬物依存、痙攣、振戦、疼痛、パーキンソン病、注意欠陥・多動性障害、双極性障害、摂食障害、又は睡眠障害の疾患の予防剤又は治療剤。

発明の効果

[0013] 本発明化合物はグリシントランスポーター（G l y T 1）阻害活性を有する。

発明を実施するための形態

[0014] 本明細書において用いる「C_{x-y}（x、及びyは自然数を示す）」とは、炭素原子の数が、x個からy個であることを示す。

[0015] 本明細書において用いる「C₁₋₆アルキル基」とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1～6個のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、t e r t -ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基を挙げることができる。

[0016] 本明細書において用いる「C₁₋₆アルコキシ基」とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1～6個のアルコキシ基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基を挙げることができる。

[0017] 本明細書において用いる「ハロゲン（ハロ）」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素である。

[0018] 本明細書において用いる「ハロC₁₋₆アルキル基」とはハロゲン原子で置換された直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1～6個のアルキル基を意味し、ハロゲン原子の好ましい置換数は1～3個であり、例えばフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基を挙げることができる。

[0019] 本明細書において用いる「ヘテロアリール基」とは窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれる少なくとも1個の原子を環内に有する単環のヘテロアリール基を意味する。窒素原子を環内に有する場合、その窒素原子はNオキシドであってもよい。

[0020] ヘテロアリール基は、好ましくは5、又は6員のヘテロアリール基であり

、例えばピリジル基、ピリダジル基、ピリミジル基、ピラジル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チエニル基、トリアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基を挙げることができる。

[0021] 本明細書中における「医薬上許容される塩」とは、薬剂的に許容することのできる酸付加塩を意味し、用いられる酸としては、硫酸、塩酸、臭化水素酸、硝酸及びリン酸等の無機酸、或いは、酢酸、シュウ酸、乳酸、クエン酸、リンゴ酸、グルコン酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸及びp-トルエンスルホン酸等の有機酸を挙げることができる。遊離体から当該塩への変換は従来の方法で行うことができる。

[0022] 本発明化合物において、好ましい態様を以下にあげる。

R¹が、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は、C₁₋₆アルキル基で置換されても良い）、又はハロC₁₋₆アルキル基である化合物が好ましい。ここで、ハロC₁₋₆アルキル基は、トリフルオロメチル基がより好ましく、ハロゲン原子は、塩素原子がより好ましい。ヘテロアリール基が、C₁₋₆アルキル基で置換される場合、ヘテロアリール基の結合位置と隣接しない位置で置換されることが好ましい。

R¹はパラ位に結合している化合物が好ましい。

R²が、水素原子である化合物が好ましい。

nが1～3の整数である化合物が好ましい。

A¹、A²、A³及びA⁴のいずれか1個が窒素原子であるか、又はA¹及びA³が共に窒素原子である化合物が好ましく、

A¹が、窒素原子であり、

A²、及びA⁴が、共に式CHであり、

A³が、式CH、又は窒素原子である化合物がより好ましい。

R³が、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、及びハロC₁₋₆アルキル基から選ばれる1～3個の置換基で置換されても良い）、又はピリジル基（

該ピリジル基は、ハロゲン原子、及びハロC₁₋₆アルキル基から選ばれる1～3個の置換基で置換されても良い）である化合物が好ましい。ここで、フェニル基は、メタ位に置換基を有するフェニル基がさらに好ましく、ピリジル基は、4位に置換基を有するピリジン-2-イル基がさらに好ましい。フェニル基及びピリジル基の置換基であるハロC₁₋₆アルキル基は、トリフルオロメチル基がより好ましい。

[0023] 本発明化合物は複数の不斉中心を含むことができる。従って前記化合物は光学活性体で存在するとともにそのラセミ体でも存在することができ、さらに複数のジアステレオマーも存在することができる。前記の全ての形態は本発明の範囲内に含まれる。個々の異性体は公知の方法、例えば光学活性な出発物質若しくは中間体の使用、中間体若しくは最終生成物の製造における光学選択的な反応又はジアステレオ選択的な反応、或いは中間体又は最終生成物の製造におけるクロマトグラフィーを用いた分離等により得ることが可能である。さらに、本発明化合物が水和物又は溶媒和物を形成する場合、それらも本発明の範囲内に含まれる。同様に、本発明化合物の水和物又は溶媒和物の医薬上許容される塩も本発明の範囲内に含まれる。

[0024] 本発明に係る化合物は、経口又は非経口的に投与することができる。その投与剤型は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、粉剤、トローチ剤、軟膏剤、クリーム剤、乳剤、懸濁剤、坐剤、注射剤等であり、いずれも慣用の製剤技術（例えば、第15改正日本薬局方に規定する方法等）によって製造することができる。これらの投与剤型は、患者の症状、年齢及び治療の目的に応じて適宜選択することができる。

[0025] これらの製剤は、本発明の化合物を含有する組成物に薬理学的に許容されるキャリアー、すなわち、賦形剤（例えば、結晶セルロース、デンプン、乳糖、マンニトール）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク）、崩壊剤（例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム）、その他薬理学的に許容される各種添加剤を配合し、製造することができる。

[0026] また、本発明の化合物を1以上の他の治療薬、種々の抗精神病薬 (antipsychotics)、抗うつ薬、例えば、5HT₃アンタゴニスト、5HT₂アンタゴニスト、セロトニンアゴニスト、NK-1アンタゴニスト、選択的セロトニン再取込阻害薬 (SSRI)、セロトニンノルアドレナリン再取込阻害薬 (SNRI)、三環系抗うつ薬、ドーパミン作動性抗うつ薬、H₃アンタゴニスト、5HT_{1A}アンタゴニスト、5HT_{1B}アンタゴニスト、5HT_{1D}アンタゴニスト、D₁アゴニスト、M₁アゴニスト、抗けいれん薬、認知機能増強薬、および、その他向精神薬 (psychoactive drug) と共に使用してもよい。

[0027] 本発明の化合物と組み合わせて共に使用してもよい他の治療薬とは、例えばオンダンセトロン (ondansetron)、グラニセトロン (granisetron)、メトクロプラミド (metoclopramide)、スマトリプタン (sumatriptan)、ラウオルシン (rauwolfscine)、ヨヒムビン (yohimbine)、フルオキセチン (fluoxetine)、シタロプラム (citalopram)、エスシタロプラム (escitalopram)、フェモキセチン (femoxetine)、フルボキサミン (fluvoxamine)、パロキセチン (paroxetine)、インダルピン (indalpine)、サートラリン (sertraline) (登録商標)、ジメルジン (zimeidine)、ベンラファキシン (venlafaxine)、レボキセチン (reboxetine)、ミルナシプラン (Milnacipran)、デュロキセチン (duloxetine)、イミプラミン (imipramine)、アミトリプチリン (amitriptyline)、クロミプラミン (chlomipramine)、ノルトリプチリン (nortriptyline)、ブプロピオン (bupropion)、アミネプチン (amineptine)、ジバルプロエクス (divalproex)、カルバマゼピン (carbamazepine)、ジアゼパム (diazepam)、リスペリドン (risperidone)、オランザピン (olanzap

ine)、ジプラシドン (ziprasidone)、アリピプラゾール (aripiprazole)、クエチアピン (quetiapine)、ペロスピロン (perospirone)、クロザピン (clozapine)、ハロペリドール (haloperidol)、ピモジド (pimozide)、ドロペリドール (droperidol)、クロルプロマジン (chlorpromazine)、チオリダジン (thioridazine)、メソリダジン (mesoridazine)、トリフルオペラジン (trifluoperazine)、ペルフェナジン (perphenazine)、フルフェナジン (fluphenazine)、チフルプロマジン (thiethylpromazine)、プロクロルペラジン (prochlorperazine)、アセトフェナジン (acetophenazine)、チオチキセン (thiothixene)、クロルプロチキセン (chlorprothixene)、ラモトリジン (lamotrigine)、ロキサピン (loxapine)、モリンドン (molindone) 等を挙げることができる。これら組み合わせは、同時に（同一の医薬処方において、または異なる医薬処方において）、別々に、または連続的に投与されればよい。

[0028] 本発明の化合物の組み合わせによる使用および治療方法に関連する特に有利な点には、個々の成分の通常使用される投与量よりも少ない投与量での同等または改善された効果を挙げることができる。また、精神障害の陽性症状および／または陰性症状および／または認知機能障害に対する治療効果のさらなる増強も期待される。本発明の組み合わせによる使用および治療方法は、ある種の神経弛緩薬での治療に十分に応答しない、または該治療に耐性のある患者の治療においても利益を提供しうる。

[0029] 本発明に係る化合物の投与量は、成人を治療する場合で1日1～2000mgであり、これを1日1回又は数回に分けて投与する。この投与量は、患者の年齢、体重及び症状によって適宜増減することができる。

[0030] 式[1]の化合物は種々の合成方法によって製造することができる。以下の

方法は、本発明化合物の製造法の例示であり、これに限定されるものではない。

[0031] 一般的製造法中、「不活性溶媒」とは例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、エチレングリコール等のアルコール類、ジエチルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、トルエン、ベンゼン、キシレン等の炭化水素類、酢酸エチル、ギ酸エチル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素系溶媒、ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン等のアミド類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、水又はこれらの混合溶媒等である。

[0032] 「塩基」とは例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなどのアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水素化物；リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなどのアルカリ金属又はアルカリ土類金属のアミド；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドなどのアルカリ金属又はアルカリ土類金属の低級アルコキシド；ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、メチルリチウムなどのアルキルリチウム；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなどのアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどのアルカリ金属又はアルカリ土類金属の炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属又はアルカリ土類金属の炭酸水素塩；トリエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー-7-エン（DBU）、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン

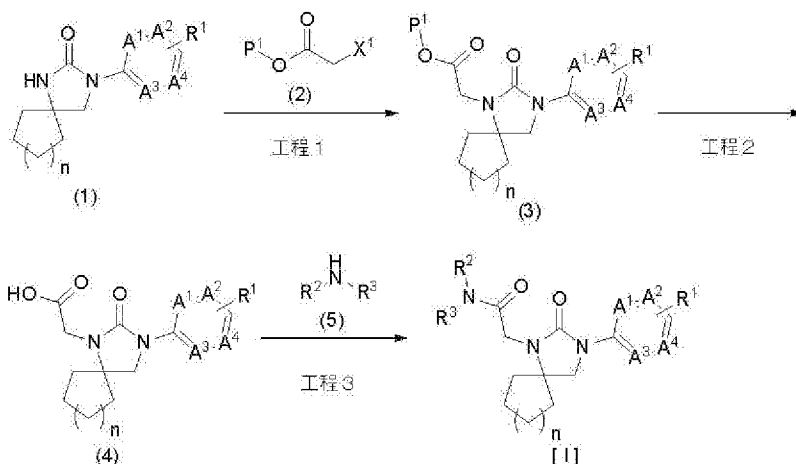
ー５－エン（DBN）、N，N－ジメチルアニリンなどのアミン；ピリジン、イミダゾール、２，６－ルチジンなどの塩基性ヘテロ環化合物などである。これらの塩基は当業者に公知である種々の反応条件に応じて適宜選択される。

[0033] 「酸」とは例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸及びｐ－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸などの有機酸である。これらの酸は当業者に公知である種々の反応条件に応じて適宜選択される。

[0034] 一般的製造法中、 X^1 はハロゲン原子又は水酸基を示し、 X^2 は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示し、 P^1 はメチル基、ベンジル基などのエステルの保護基（Theodora W. Green, Peter G. M. Wuts, 「有機合成における保護基（Green's Protective Groups in Organic Synthesis, Forth Edition）」；Wiley Interscience参照）を示し、 P^2 はtert－ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基などの窒素原子の保護基（同上資料参照）を示し、その他は前記と同義である。

一般的製造法 1

[0035] [化2]



[0036] 工程 1：不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、化合物（１）と X^1 がハ

ロゲン原子である化合物（２）を反応させることで化合物（３）を得ることができる。又は、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、化合物（１）と X^1 が水酸基である化合物（２）を、有機リン化合物とアゾ化合物もしくはリンイリド試薬を用いた光延反応により、化合物（３）を得ることができる。ここで有機リン化合物としてはトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等が、アゾ化合物としてはアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボン酸ジ t ertブチル等が、リンイリド試薬としてはシアノメチレントリブチルホスホラン等が挙げられる。

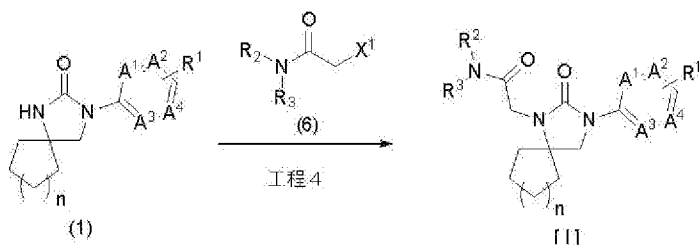
工程２：Theodora W. Green, Peter G. M. Wuts, 「有機合成における保護基 (Green's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition)」に記載の脱保護反応により、化合物（４）を得ることができる。

工程３：不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、化合物（４）に対して化合物（５）を用いてアミド化反応を行うことにより本発明化合物〔１〕を得ることができる。ここでアミド化反応とは当業者に公知である多くの標準的な手順により実施することができ、例えばクロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル、ピバロイルクロリド等を用いた混合酸無水物経由のアミド化、又は塩化オキサリル、塩化チオニル等を用いた酸塩化物経由のアミド化、或いは１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（EDC・HCl）、１，３－ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、ジフェニルホスホリルアジド（DPPA）、シアノリン酸ジエチル、カルボニルジイミダゾール（CDI）、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 ヘキサフルオロリン酸（HATU）、又は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ェート（BOP試薬）等の縮合剤を用いたアミド化を挙げることができる。ここで縮合剤を用いたアミド化反応の際、必要に応じて１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOB

t)、ヒドロキシスクシンイミド (HOSu) などの添加剤を使用することができる。

一般的製造法 2

[0037] [化3]

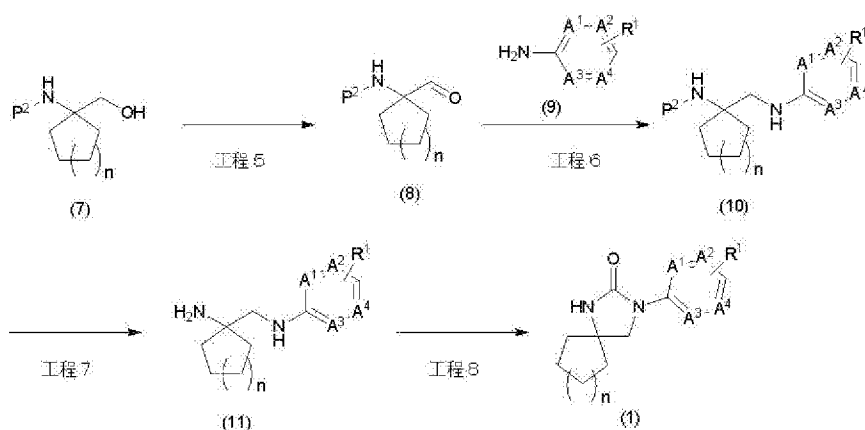


[0038] 工程 4：一般的製造法 1 中の工程 1 と同様の方法により、化合物 (1) と化合物 (6) から本発明化合物 [I] を得ることができる。

前述の化合物 (1) は以下の方法に従って製造することができる。

一般的製造法 3

[0039] [化4]



[0040] 工程 5：不活性溶媒中、酸化剤を用いたアルコールからアルデヒドへの一般的な酸化反応により、化合物 (8) を得ることができる。ここで酸化反応とは IBX、TEMPO、PCC、PDC などの酸化剤を用いた方法やスワーン酸化などが挙げられる。

工程 6：不活性溶媒中、酸存在下又は非存在下、還元剤を用いて化合物 (8) と化合物 (9) を還元的アミノ化反応に供することで、化合物 (10) を得ることができる。ここで還元剤として水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウムなどが挙げ

られる。

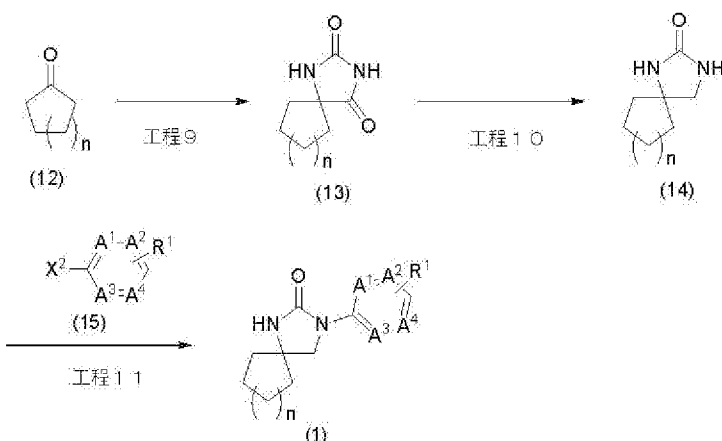
工程 7 : Theodora W. Green, Peter G. M. Wuts, 「有機合成における保護基 (Green's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition)」に記載の脱保護反応により、化合物 (11) を得ることができる。

工程 8 : 不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、化合物 (11) をトリホスゲン、ホスゲン、カルボニルジイミダゾール等の試薬を用いて環化し、化合物 (1) を得ることができる。

前述の化合物 (1) は以下の方法に従っても製造することができる。

一般的製造法 4

[0041] [化5]



[0042] 工程 9 : 不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、化合物 (12) とアンモニウムカーボネート、及びシアン化カリウムやシアン化トリメチルケイ素などシアノ化試薬を、必要に応じて加熱して、反応させることで化合物 (13) を得ることができる。

工程 10 : 不活性溶媒中、化合物 (13) を還元剤と反応させることで化合物 (14) を得ることができる。ここで還元剤とは水素化アルミニウムリチウムや水素化ビス (2-メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウムなどが挙げられ、また必要に応じて加熱攪拌や三塩化アルミニウムの使用が好ましい。

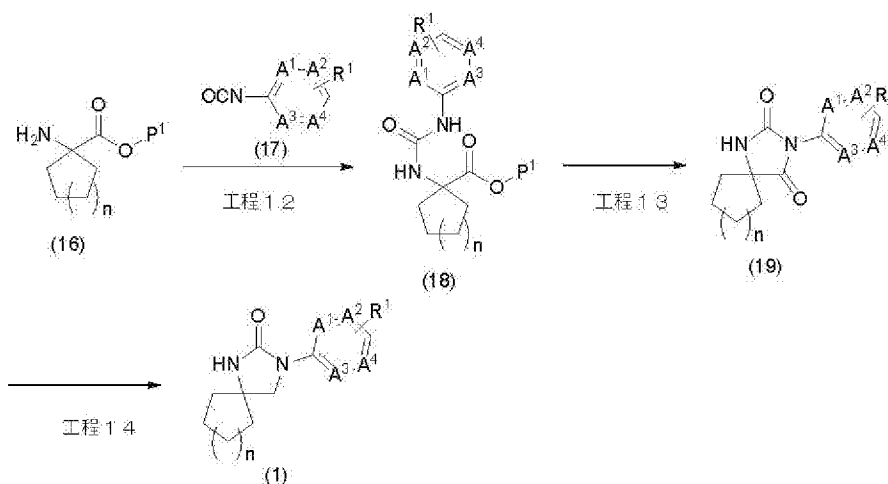
工程 1 1 : 不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、パラジウム触媒もしくは銅触媒および必要に応じて金属触媒の配位子を使用することで、化合物 (1 4) と化合物 (1 5) を反応させ、化合物 (1) を得ることができる。

ここでパラジウム触媒としては $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 等が挙げられ、銅触媒としては CuI 、 CuBr 等が挙げられる。パラジウム触媒の配位子としては、トリフェニルホスフィン、*Xantphos*、*BINAP* 等が挙げられ、また銅触媒の配位子としては、*N,N'*-ジメチルエチレンジアミン、1, 2-シクロヘキサンジアミン、フェナントロリン、プロリン等が挙げられる。

前述の化合物 (1) は以下の方法に従っても製造することができる。

一般的製造法 5

[0043] [化6]



[0044] 工程 1 2 : 不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、例えば化合物 (1 7) のようなイソシアネートを化合物 (1 6) に反応させることでウレア構造を形成し、化合物 (1 8) を得ることができる。

工程 1 3 : 不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、化合物 (1 8) を加熱撹拌することで、化合物 (1 9) を得ることができる。

工程 1 4 : 一般的製造法 4 中の工程 1 0 と同様の方法により、化合物 (1 9) から化合物 (1) を得ることができる。

実施例

[0045] 次に、製造例、実施例及び試験例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0046] 以下の製造例および実施例において、使用したマイクロウェーブ反応装置はBiotage社Initiatorである。

[0047] 以下の製造例および実施例において、カラムクロマトグラフィーを使用して精製した際の「NHシリカゲルカートリッジ」にはBiotage SNAPCartridge KP-NH、「シリカゲルカートリッジ」にはBiotage SNAPCartridge KP-SilもしくはHPSilを使用した。

[0048] 以下の製造例および実施例において、分取薄層クロマトグラフィー（PTLC）を使用して精製した際の「NHシリカゲル」には和光、NH₂シリカゲル60F254プレートワーク 20cm×20cm、「シリカゲル」にはメルク、シリカゲル60F254、20cm×20cmを使用した。

[0049] 以下の製造例および実施例において、分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）による精製は以下の条件により行った。ただし、塩基性官能基を有する化合物の場合、本操作でトリフルオロ酢酸を用いたときには、フリー体を得るための中和操作等を行う場合がある。

機械：Gilson社 preparative HPLC system

カラム：資生堂 Capcellpak C18 MGII 5 μ m 20×150mm又はWaters SunFire Prep C18 OBD 5 μ m 30×50mm

溶媒：A液；0.1%トリフルオロ酢酸含有水、B液；0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジエント条件1：0分（A液／B液＝90／10）、22分（A液／B液＝20／80）、25分（A液／B液＝10／90）、流速20mL/min

グラジエント条件2：0分（A液／B液＝80／20）、20分（A液／B液＝5／95）、25分（A液／B液＝1／99）、流速20mL/min

グラジエント条件3：0分（A液／B液＝90／10）、11分（A液／B液＝20／80）、12分（A液／B液＝5／95）、流速40 mL／min

グラジエント条件4：0分（A液／B液＝80／20）、10分（A液／B液＝5／95）、11分（A液／B液＝1／99）、流速40 mL／min
検出法：UV 254 nm

以下の製造例および実施例において、マスペクトル（MS）は、以下の条件により測定した。

MSスペクトル：島津LCMS-2010EV、micromass Platform LC、又は島津LCMS-IT-TOF

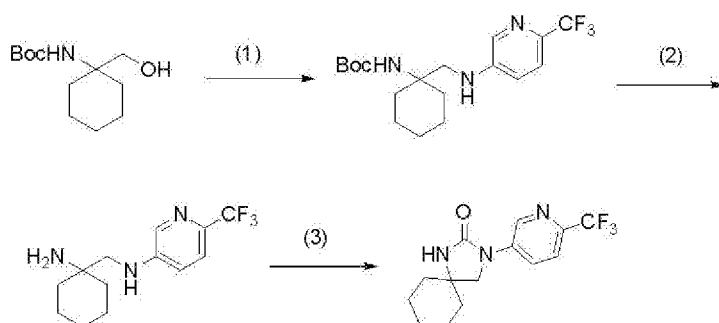
以下の製造例および実施例において、核磁気共鳴スペクトル（NMR）は以下の条件により測定した。

NMRスペクトル：[¹H-NMR] 600 MHz：JNM-ECA600（日本電子）、500 MHz：JNM-ECA500（日本電子）、300 MHz：UNITYNOVA300（Varian Inc.）、200 MHz：GEMINI2000/200（Varian Inc.）

以下の製造例および実施例において、化合物名はACD/Name（ACD/Labs 12.01, Advanced Chemistry Development Inc.）により命名した。

製造例1 3-〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕-1,3-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-2-オン

[0050] [化7]



[0051] (1) [1-（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル] カルバミン酸 tert

tert-ブチル (0.82 g) の DMSO (10 mL) 溶液に 2-ヨードキシ安息香酸 (1.2 g) を加え、室温で一晩攪拌した。水、酢酸エチルを加え、不溶物をセライト (登録商標) でろ去し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、乾燥剤をろ去した。ろ液を減圧下濃縮した後、残渣をクロロホルム (10 mL) に溶かし、2-トリフルオロメチル-5-アミノピリジン (0.7 g) および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.1 g) を加え、室温で一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出の後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ、ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、[1-({[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]アミノ}メチル)シクロヘキシル]カルバミン酸 tert-ブチル (0.63 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 1.17 - 2.11 (m, 19 H), 3.66 (s, 1 H), 4.28 - 4.64 (m, 2 H), 6.86 - 6.95 (m, 1 H), 7.41 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.04 (d, $J=3.2$ Hz, 1 H)

(ESI pos.) m/z : 396 ([M+Na] $^{+}$)

(2) [1-({[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]アミノ}メチル)シクロヘキシル]カルバミン酸 tert-ブチル (600 mg) のエタノール (8 mL) 溶液に 4 M 塩酸/酢酸エチル (4 mL) を加え、一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。N-[(1-アミノシクロヘキシル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン (300 mg) を得た。

(ESI pos.) m/z : 274 ([M+H] $^{+}$)

(3) N-[(1-アミノシクロヘキシル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン (300 mg) の THF (10 mL) 溶液に

、トリエチルアミン（0.7 mL）を加え、氷冷し、トリホスゲン（130 mg）を加えた。室温で2時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、乾燥剤をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をイソプロピルエーテルで洗浄し、標題化合物（230 mg）を得た。

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 1.50 (d, $J=5.0$ Hz, 2 H), 1.57 – 1.67 (m, 3 H), 1.67 – 1.79 (m, 5 H), 3.69 (s, 2 H), 5.52 (br. s., 1 H), 7.64 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.69 (d, $J=2.8$ Hz, 1 H)

(ESI pos.) m/z : 300 ([M+H] $^{+}$)

(ESI neg.) m/z : 298 ([M-H] $^{-}$)

同様の方法により、以下の化合物を合成した。

3 – (6 – メトキシピリジン – 3 – イル) – 1, 3 – ジアザスピロ [4. 5] デカン – 2 – オン

(ESI pos.) m/z : 262 ([M+H] $^{+}$)

3 – (5 – クロロピリジン – 2 – イル) – 1, 3 – ジアザスピロ [4. 5] デカン – 2 – オン

(ESI pos.) m/z : 266 ([M+H] $^{+}$)

3 – (5 – フルオロピリジン – 2 – イル) – 1, 3 – ジアザスピロ [4. 5] デカン – 2 – オン

(ESI pos.) m/z : 250 ([M+H] $^{+}$)

3 – (6 – クロロピリジン – 3 – イル) – 1, 3 – ジアザスピロ [4. 5] デカン – 2 – オン

(ESI pos.) m/z : 266 ([M+H] $^{+}$)

3 – (6 – メトキシピリジン – 3 – イル) – 1, 3 – ジアザスピロ [4. 4] ノナン – 2 – オン

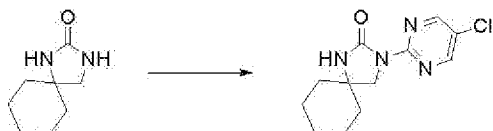
(ESI pos.) m/z : 248 ([M+H] $^{+}$)

3 – (6 – ブロモピリジン – 3 – イル) – 1, 3 – ジアザスピロ [4. 5] デカン – 2 – オン

(ESI pos.) m/z : 310 ([M+H]⁺)

製造例 2 3- (5-クロロピリミジン-2-イル) -1, 3-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-オン

[0052] [化8]



[0053] 窒素雰囲気下、1, 3-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-オン (100 mg)、5-クロロ-2-ヨードピリミジン、 $Pd_2(dba)_3$ (34 mg)、Xantphos (38 mg)、および *tert*-ブトキシナトリウム (94 mg) のトルエン (4 mL) 溶液を 100℃ で 2 時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、NH シリカゲルを加え、減圧下濃縮した。これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ、クロロホルム/メタノール) で精製し、標題化合物 (123 mg) を得た。

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.37 - 1.76 (m, 10 H), 3.85 (s, 2 H), 5.13 (br. s., 1 H), 8.55 (s, 2 H)

(ESI pos.) m/z : 267 ([M+H]⁺)

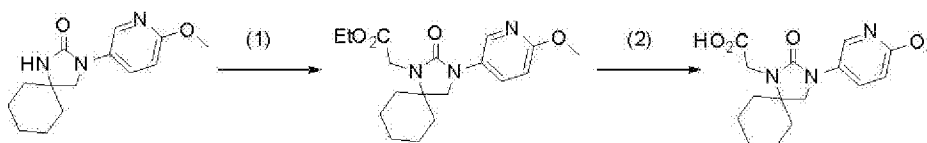
同様の方法により、以下の化合物を合成した。

3- [5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル] -1, 3-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-オン

(ESI pos.) m/z : 301 ([M+H]⁺)

製造例 3 [3- (6-メトキシピリジン-3-イル) -2-オキソ-1, 3-ジアザスピロ [4. 5] デカ-1-イル] 酢酸

[0054] [化9]



[0055] (1) 3- (6-メトキシピリジン-3-イル) -1, 3-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-オン (1.45 g) の DMF (20 mL) 溶液を氷冷

し、水素化ナトリウム（266 mg）を加え、30分撹拌した。ブロモ酢酸エチル（0.74 mL）を加え、室温で一晩撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤をろ別した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲルカートリッジ、ヘキサン／酢酸エチル＝75：25～60：40）で精製し、[3-（6-メトキシピリジン-3-イル）-2-オキソ-1,3-ジアザスピロ[4.5]デカー-1-イル]酢酸エチル（1.05 g）を得た。

¹H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.01 - 1.92 (m, 10 H), 1.24 - 1.37 (m, 3 H), 3.68 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.97 (s, 2 H), 4.22 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 6.64 - 6.82 (m, 1 H), 8.06 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 8.15 - 8.26 (m, 1 H)

(ESI pos.) m/z : 348 ([M+H]⁺)

(2) [3-（6-メトキシピリジン-3-イル）-2-オキソ-1,3-ジアザスピロ[4.5]デカー-1-イル]酢酸エチル（1.00 g）のメタノール（10 mL）溶液に水（5 mL）、水酸化ナトリウム（140 mg）を加え、室温で一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層を1 M塩酸で中性にした後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別した後、ろ液を減圧下濃縮し、標題化合物（0.99 g）を得た。

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.09 - 1.20 (m, 1 H), 1.30 - 1.41 (m, 2 H), 1.47 - 1.60 (m, 2 H), 1.66 - 1.90 (m, 5 H), 3.68 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.97 (s, 2 H), 6.74 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 8.02 - 8.17 (m, 2 H)

(ESI pos.) m/z : 320 ([M+H]⁺)

同様の方法により、以下の化合物を合成した。

{2-オキソ-3-[6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル]-1,3-ジアザスピロ[4.5]デカー-1-イル}酢酸

(ESI pos.) m/z : 358 ([M+H]⁺)

[3-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2-オキソ-1,3-ジアザスピロ[4.5]デカー-1-イル] 酢酸

(ESI pos.) m/z : 325 ([M+H]⁺)

{2-オキソ-3-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-1,3-ジアザスピロ[4.5]デカー-1-イル} 酢酸

(ESI pos.) m/z : 359 ([M+H]⁺)

[3-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,3-ジアザスピロ[4.5]デカー-1-イル] 酢酸

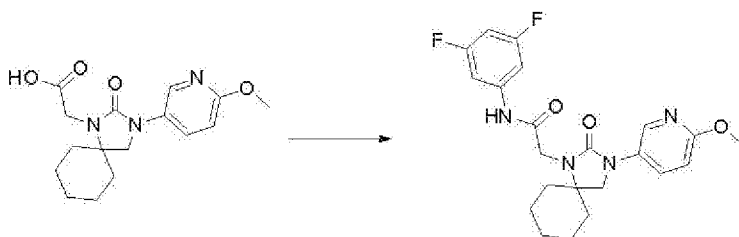
(ESI pos.) m/z : 324 ([M+H]⁺)

[3-(6-ブロモピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,3-ジアザスピロ[4.5]デカー-1-イル] 酢酸

(ESI pos.) m/z : 368 ([M+H]⁺)

実施例1 N-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-[3-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,3-ジアザスピロ[4.5]デカー-1-イル] アセトアミド

[0056] [化10]

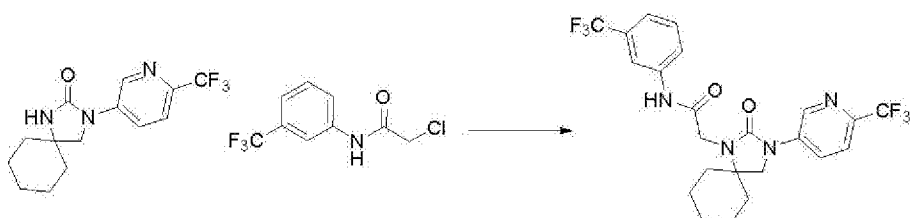


[0057] [3-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,3-ジアザスピロ[4.5]デカー-1-イル] 酢酸 (90 mg) のクロロホルム (2 mL) 溶液にジイソプロピルエチルアミン (0.05 mL)、HATU (117 mg)、および3,5-ジフルオロアニリン (40 mg) を加え、室温で2日間攪拌した。クロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ、

ヘキサン／酢酸エチル＝２：１～１：１、およびNHシリカゲルカートリッジ、ヘキサン／酢酸エチル＝３：１～２：１）で精製し、標題化合物（６９ｍｇ）を得た。

実施例２ ２－{２－オキソ－３－[６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル]－１，３－ジアザスピロ[４．５]デカー１－イル}－Ｎ－[３－（トリフルオロメチル）フェニル]アセトアミド

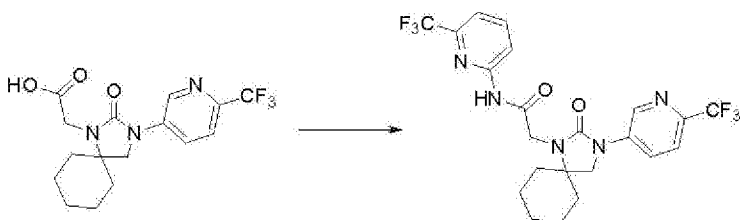
[0058] [化11]



[0059] ３－[６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル]－１，３－ジアザスピロ[４．５]デカン－２－オン（５０ｍｇ）のDMF（１ｍＬ）溶液に水素化ナトリウム（８ｍｇ）を加え、室温で１０分撹拌した。２－クロロ－Ｎ－[３－（トリフルオロメチル）フェニル]アセトアミド（６０ｍｇ）を加え、２日間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した後、溶媒を減圧下留去した。残渣を分取HPLCにて精製し、標題化合物（５６ｍｇ）を得た。

実施例３ ２－{２－オキソ－３－[６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル]－１，３－ジアザスピロ[４．５]デカー１－イル}－Ｎ－[６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル]アセトアミド

[0060] [化12]

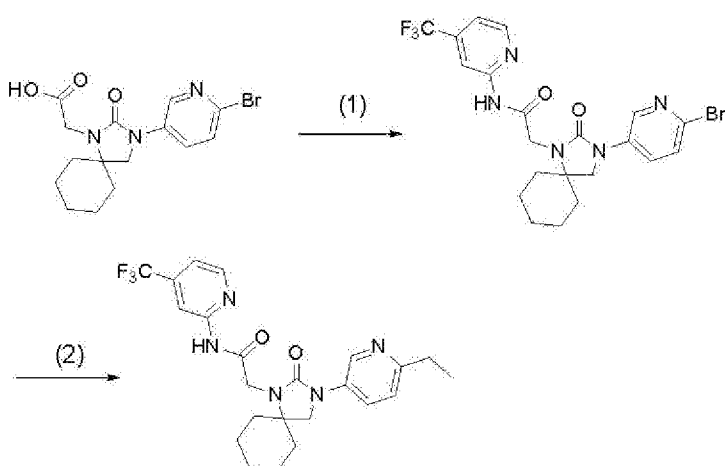


[0061] {２－オキソ－３－[６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル]－１，３－ジアザスピロ[４．５]デカー１－イル}酢酸（１００ｍｇ）のクロロホルム（３ｍＬ）溶液に塩化オキサリル（０．０５ｍＬ）およびDM

F（１滴）を加え、９０℃で１時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をクロロホルム（２ｍＬ）に溶かし、トリエチルアミン（６０ｍｇ）および２-アミノ-6-トリフルオロメチルピリジン（７０ｍｇ）を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣで精製し、標題化合物（２５ｍｇ）を得た。

実施例４ ２-[３-(６-エチルピリジン-３-イル)-２-オキソ-１, ３-ジアザスピロ[４. ５]デカ-１-イル]-N-[４-(トリフルオロメチル)ピリジン-２-イル]アセトアミド

[0062] [化13]



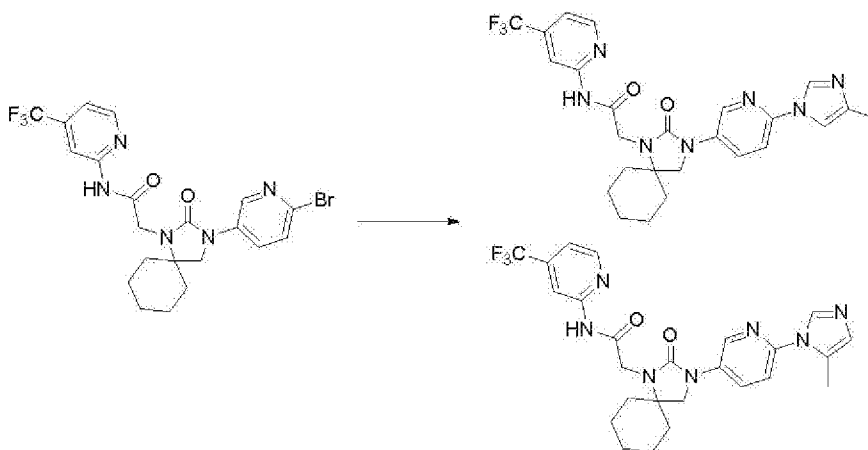
[0063] (１) 実施例１と同様の操作により、[３-(６-ブロモピリジン-３-イル)-２-オキソ-１, ３-ジアザスピロ[４. ５]デカ-１-イル]酢酸（１. ２９ｍｍｏｌ）より２-[３-(６-ブロモピリジン-３-イル)-２-オキソ-１, ３-ジアザスピロ[４. ５]デカ-１-イル]-N-[４-(トリフルオロメチル)ピリジン-２-イル]アセトアミド（８２５ｍｇ）を得た。

(２) ２-[３-(６-ブロモピリジン-３-イル)-２-オキソ-１, ３-ジアザスピロ[４. ５]デカ-１-イル]-N-[４-(トリフルオロメチル)ピリジン-２-イル]アセトアミド（１２５ｍｇ）およびトリス（２, ４-ペンタンジオナト）鉄（Ⅲ）（１０３ｍｇ）のＴＨＦ（２ｍＬ）およびＮＭＰ（０. ２ｍＬ）溶液に臭化エチルマグネシウム（３Ｍ／ジエチルエーテル、０. ３９ｍＬ）を滴下し、室温で２時間攪拌した。トリス（２,

4-ペンタンジオナト)鉄(III)(103mg)および臭化エチルマグネシウム(0.39mL)を追加し、室温で一晩攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を減圧下濃縮した。残渣を分取HPLCおよびPTLC(シリカゲル、酢酸エチルのみ)で精製し、標題化合物(3.0mg)を得た。

実施例5 2- {3- [6- (4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル] -2-オキソ-1, 3-ジアザスピロ [4. 5] デカー-1-イル} -N- [4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アセトアミドおよび2- {3- [6- (5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル] -2-オキソ-1, 3-ジアザスピロ [4. 5] デカー-1-イル} -N- [4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アセトアミド

[0064] [化14]



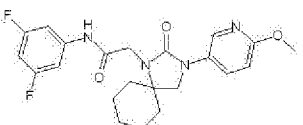
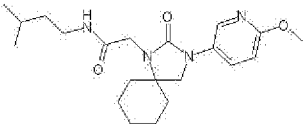
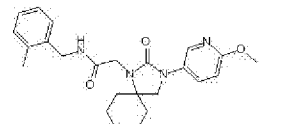
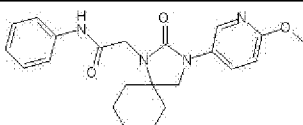
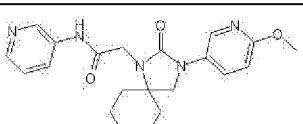
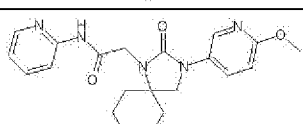
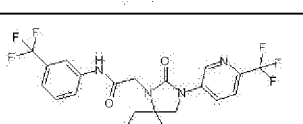
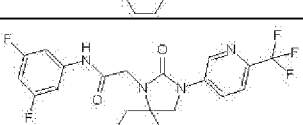
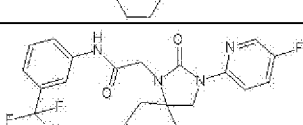
[0065] 2- [3- (6-ブロモピリジン-3-イル) -2-オキソ-1, 3-ジアザスピロ [4. 5] デカー-1-イル] -N- [4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アセトアミド(188mg)、4-メチルイミダゾール(119mg)、トランス-1, 2-ビス(メチルアミノ)シクロヘキサン(17mg)、ヨウ化銅(I)(11mg)、および炭酸セシウム(286mg)の1, 4-ジオキササン(3mL)溶液を、封管中、120℃で2時間攪拌した。4-メチルイミダゾール(119mg)、トランス-1, 2-ビス(メチルアミノ)シクロヘキサン(17mg)、およびヨウ化銅(I

) (11 mg) を追加し、さらに 120℃ で 3 時間攪拌した。セライトろ過の後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を分取 HPLC および PTL C (シリカゲル、クロロホルム/メタノール=19:1) で精製し、2- {3- [6- (4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) ピリジン-3-イル] -2-オキソ-1, 3-ジアザスピロ [4. 5] デカ-1-イル} -N- [4- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] アセトアミド (31 mg) および 2- {3- [6- (5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) ピリジン-3-イル] -2-オキソ-1, 3-ジアザスピロ [4. 5] デカ-1-イル} -N- [4- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] アセトアミド (2.7 mg) を得た。

[0066] 実施例 1 から 5 で示した化合物と、同様の方法で合成した化合物の構造式とそれらの機器データを表 1-1 から 1-3 に示した。表中の実施例の欄に記載された数字は、その化合物が上記実施例 1 から 5 の内、どの実施例と同様な方法で合成されたかを示したものである。

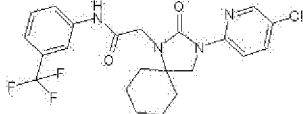
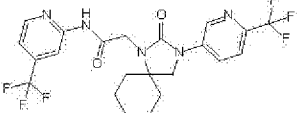
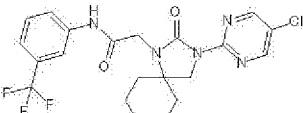
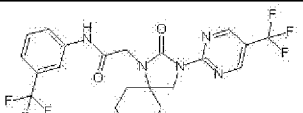
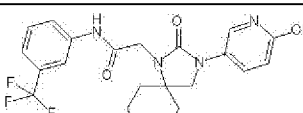
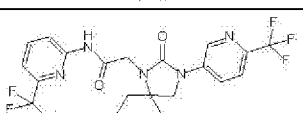
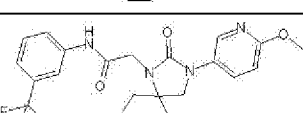
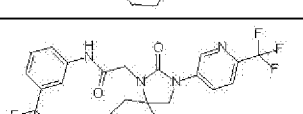
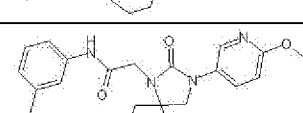
[0067]

[表1-1]

化合物	実施例	構造	(ESI pos.) m/z (ESI neg.) m/z	¹ H-NMR
1	1		431 ([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.16 – 1.24 (m, 1 H), 1.31 – 1.42 (m, 2 H), 1.66 – 1.75 (m, 5 H), 1.81 – 1.88 (m, 2 H), 3.69 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.94 (s, 2 H), 6.52 (tt, J=8.9, 2.3 Hz, 1 H), 6.78 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 7.08 – 7.15 (m, 2 H), 8.03 (dd, J=8.9, 3.0 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 9.24 (s, 1 H)
2	1		411 ([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.89 (d, J=6.9 Hz, 6 H), 1.12 – 1.24 (m, 1 H), 1.30 – 1.42 (m, 4 H), 1.58 – 1.75 (m, 6 H), 1.79 – 1.89 (m, 2 H), 3.18 – 3.28 (m, 2 H), 3.65 (s, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 6.54 – 6.64 (m, 1 H), 6.72 – 6.81 (m, 1 H), 8.02 – 8.13 (m, 2 H)
3	1		423 ([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.12 – 1.22 (m, 1 H), 1.28 – 1.40 (m, 2 H), 1.59 – 1.72 (m, 5 H), 1.77 – 1.84 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 3.62 (s, 2 H), 3.90 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 4.43 (d, J=6.0 Hz, 2 H), 6.74 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 6.82 – 6.89 (m, 1 H), 7.10 – 7.23 (m, 4 H), 8.00 – 8.06 (m, 2 H)
4	1		395 ([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.14 – 1.24 (m, 1 H), 1.30 – 1.42 (m, 2 H), 1.64 – 1.80 (m, 5 H), 1.80 – 1.88 (m, 2 H), 3.68 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.98 (s, 2 H), 6.77 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 7.68 (t, J=7.3 Hz, 1 H), 7.29 (t, J=8.0 Hz, 2 H), 7.50 (d, J=7.3 Hz, 2 H), 8.07 (dd, J=9.2, 2.8 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 8.86 (br. s., 1 H)
5	1		396 ([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.14 – 1.27 (m, 1 H), 1.31 – 1.42 (m, 2 H), 1.67 – 1.77 (m, 5 H), 1.81 – 1.89 (m, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.99 (s, 2 H), 6.78 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 7.23 – 7.25 (m, 1 H), 8.01 – 8.08 (m, 2 H), 8.12 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.90 – 8.97 (m, 1 H), 8.62 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 9.14 (br. s., 1 H)
6	1		396 ([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.12 – 1.22 (m, 1 H), 1.32 – 1.43 (m, 2 H), 1.64 – 1.78 (m, 5 H), 1.80 – 1.88 (m, 2 H), 3.71 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 4.03 (s, 2 H), 6.76 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 7.00 – 7.05 (m, 1 H), 7.66 – 7.71 (m, 1 H), 8.09 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.13 – 8.19 (m, 2 H), 8.26 (s, 1 H), 8.89 (br. s., 1 H)
7	2		501 ([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.20 – 1.30 (m, 1 H), 1.35 – 1.46 (m, 2 H), 1.69 – 1.83 (m, 5 H), 1.87 – 1.93 (m, 2 H), 3.79 (s, 2 H), 4.03 (s, 2 H), 7.36 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.40 – 7.46 (m, 1 H), 7.64 – 7.72 (m, 2 H), 7.84 (s, 1 H), 8.31 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 8.82 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.93 (br. s., 1 H)
8	2		469 ([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.16 – 1.30 (m, 1 H), 1.35 – 1.48 (m, 2 H), 1.66 – 1.83 (m, 5 H), 1.85 – 1.95 (m, 2 H), 3.78 (s, 2 H), 4.00 (s, 2 H), 6.48 – 6.60 (m, 1 H), 7.10 – 7.17 (m, 2 H), 7.69 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.24 – 8.37 (m, 1 H), 8.81 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.99 (br. s., 1 H)
9	2		451 ([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.13 – 1.29 (m, 1 H), 1.39 – 1.51 (m, 2 H), 1.56 – 1.77 (m, 5 H), 1.78 – 1.87 (m, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 4.01 (s, 2 H), 7.31 – 7.50 (m, 3 H), 7.70 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 8.16 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 8.27 – 8.34 (m, 1 H), 9.03 (br. s., 1 H)

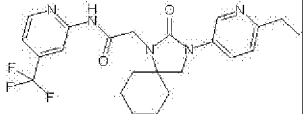
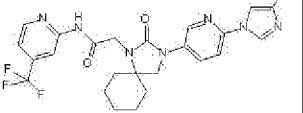
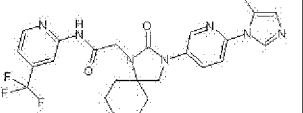
[0068]

[表1-2]

化合物	実施例	構造	(ESI pos.) m/z (ESI neg.) m/z	¹ H-NMR
10	2		467([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.16–1.27 (m, 1 H), 1.40–1.51 (m, 2 H), 1.63–1.78 (m, 5 H), 1.79–1.89 (m, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 4.02 (s, 2 H), 7.32–7.39 (m, 1 H), 7.40–7.43 (m, 1 H), 7.66 (dd, J=9.1, 2.5 Hz, 1 H), 7.68–7.73 (m, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 8.24–8.33 (m, 2 H), 9.00 (br. s, 1 H)
11	1		502([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.16–1.25 (m, 1 H), 1.35–1.47 (m, 2 H), 1.66–1.80 (m, 5 H), 1.84–1.94 (m, 2 H), 3.79 (s, 2 H), 4.08 (s, 2 H), 7.66 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.36–8.47 (m, 3 H), 8.75 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 9.08 (br. s, 1 H)
12	1		468([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.15–1.30 (m, 1 H), 1.37–1.49 (m, 2 H), 1.65–1.92 (m, 7 H), 3.95 (s, 2 H), 4.04 (s, 2 H), 7.29–7.44 (m, 2 H), 7.73 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 8.60 (s, 2 H), 9.04 (s, 1 H)
13	1		502([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.17–1.27 (m, 1 H), 1.37–1.49 (m, 2 H), 1.65–1.92 (m, 7 H), 4.01 (s, 2 H), 4.05 (s, 2 H), 7.32–7.43 (m, 2 H), 7.72 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 8.87 (s, 2 H), 8.97 (s, 1 H)
14	1		467([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.18–1.30 (m, 1 H), 1.33–1.46 (m, 2 H), 1.66–1.81 (m, 5 H), 1.84–1.94 (m, 2 H), 3.73 (s, 2 H), 4.01 (s, 2 H), 7.30–7.38 (m, 2 H), 7.40–7.45 (m, 1 H), 7.63–7.70 (m, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 8.18–8.27 (m, 1 H), 8.40 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 8.98 (s, 1 H)
15	3		502([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.15–1.25 (m, 1 H), 1.33–1.48 (m, 2 H), 1.66–1.79 (m, 2 H), 1.74–1.81 (m, 3 H), 1.85–1.92 (m, 2 H), 3.82 (s, 2 H), 4.09 (s, 2 H), 7.42 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.87 (t, J=8.1 Hz, 1 H), 8.37–8.44 (m, 2 H), 8.73–8.80 (m, 2 H)
16	2		463([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.14–1.27 (m, 1 H), 1.32–1.43 (m, 2 H), 1.67–1.78 (m, 5 H), 1.82–1.90 (m, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.98 (s, 2 H), 6.78 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.31–7.35 (m, 1 H), 7.38–7.42 (m, 1 H), 7.63–7.70 (m, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 8.05 (dd, J=9.1, 2.9 Hz, 1 H), 8.14 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 9.17 (s, 1 H)
17	2		515([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.45–1.57 (m, 2 H), 1.62–1.70 (m, 4 H), 1.73–1.81 (m, 2 H), 1.82–1.91 (m, 2 H), 1.95–2.05 (m, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 4.06 (s, 2 H), 7.32–7.38 (m, 1 H), 7.39–7.46 (m, 1 H), 7.63–7.72 (m, 2 H), 7.84 (s, 1 H), 8.22–8.31 (m, 1 H), 8.79 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.96 (s, 1 H)
18	2		449([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.66–1.82 (m, 4 H), 1.84–1.91 (m, 2 H), 1.92–2.01 (m, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.97 (s, 2 H), 6.79 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.32–7.36 (m, 1 H), 7.38–7.43 (m, 1 H), 7.65–7.71 (m, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 8.08 (dd, J=9.1, 2.9 Hz, 1 H), 8.10 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 9.17 (s, 1 H)

[0069]

[表1-3]

化合物	実施例	構造	(ESI pos) m/z (ESI neg) m/z	$^1\text{H-NMR}$
19	4		462 ([M+H] ⁺)	$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 1.16 ~ 1.25 (m, 1 H), 1.30 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H), 1.35 ~ 1.46 (m, 2 H), 1.85 ~ 1.90 (m, 7 H), 2.81 (q, $J=7.4$ Hz, 2 H), 3.78 (s, 2 H), 4.06 (s, 2 H), 7.17 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 7.23 ~ 7.26 (m, 1 H), 8.15 (dd, $J=8.7, 2.9$ Hz, 1 H), 8.43 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.51 (d, $J=2.8$ Hz, 1 H), 9.24 (br. s., 1 H)
20	5		514 ([M+H] ⁺)	$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 1.16 ~ 1.28 (m, 1 H), 1.37 ~ 1.47 (m, 2 H), 1.68 ~ 1.81 (m, 5 H), 1.95 ~ 1.98 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 3.79 (s, 2 H), 4.06 (s, 2 H), 7.25 ~ 7.26 (m, 1 H), 7.29 ~ 7.32 (m, 2 H), 8.18 ~ 8.21 (m, 1 H), 8.40 (dd, $J=8.8, 2.7$ Hz, 1 H), 8.42 ~ 8.49 (m, 3 H), 9.18 (s, 1 H)
21	5		514 ([M+H] ⁺)	$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 1.18 ~ 1.27 (m, 1 H), 1.37 ~ 1.47 (m, 2 H), 1.69 ~ 1.93 (m, 7 H), 2.34 ~ 2.36 (m, 3 H), 3.81 (s, 2 H), 4.09 (s, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 7.22 ~ 7.28 (m, 1 H), 7.32 (d, $J=9.5$ Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 8.40 ~ 8.49 (m, 3 H), 8.57 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 9.17 (br. s., 1 H)

[0070] 試験例 1 [グリシン取り込み阻害実験]

グリシン取り込み実験はNeuron, 8, 927-935, 1992に掲載された方法に従って行った。ヒト1型グリシントランスポーター (GlyT1) を発現した神経膠腫であるT98G細胞を用いた。T98G細胞を96ウェルプレートに2.0 × 10⁴個/ウェルにて播種し、炭酸ガスインキュベーター内にて一晩培養した。被検物質は100% DMSO溶液に溶解したのち、150 mM塩化ナトリウム、1 mM塩化カルシウム、5 mM塩化カリウム、1 mM塩化マグネシウム、10 mMグルコースおよび0.2%ウシ血清アルブミンを含む10 mM HEPES緩衝液 (pH 7.4) に溶解させた。細胞培養用培地を除去した後、被検物質を10分間前処置した。その後、被検物質および [³H] グリシン (最終濃度 250 nM) を細胞に添加し、室温にて15分間反応させた。反応終了後、マニーホールドにて細胞外液を吸引し、細胞外に存在する余分な標識グリシンを除去したのち、0.5 Mの水酸化ナトリウム水溶液にて細胞を溶解した。細胞内に存在するグリシン量は、細胞溶解液中の放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定することにより求めた。10 μMのALX5407存在下におけるグリシン取り込み量を非特異的取り込みとし、10 μMのALX5407非存在下の総取り込み量から非特異的取り込み量を差し引いたものを特異的取り込み量とした。また、被検物質の10⁻⁹ ~ 10⁻⁵ M濃度での抑制曲線からグリシン取り

込み阻害活性（ IC_{50} 値）を算出した。

[0071] なおALX5407はN-[(3R)-3-([1,1'-ビフェニル]-4-イルオキシ)-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-N-メチルグリシンHCl塩である。

[0072] 本発明における実施例化合物の IC_{50} 値はすべて10 μ M未満であった。具体的に例示すると、化合物1の IC_{50} 値は0.020 μ M、化合物2の IC_{50} 値は1.9 μ M、化合物3の IC_{50} 値は2.2 μ M、化合物4の IC_{50} 値は0.30 μ M、化合物5の IC_{50} 値は4.5 μ M、化合物6の IC_{50} 値は2.3 μ M、化合物7の IC_{50} 値は0.026 μ M、化合物8の IC_{50} 値は0.023 μ M、化合物9の IC_{50} 値は0.079 μ M、化合物10の IC_{50} 値は0.097 μ M、化合物11の IC_{50} 値は0.055 μ M、化合物12の IC_{50} 値は0.020 μ M、化合物13の IC_{50} 値は0.058 μ M、化合物14の IC_{50} 値は0.036 μ M、化合物15の IC_{50} 値は0.14 μ M、化合物16の IC_{50} 値は0.038 μ M、化合物17の IC_{50} 値は0.073 μ M、化合物18の IC_{50} 値は0.20 μ M、化合物19の IC_{50} 値は0.23 μ M、化合物20の IC_{50} 値は0.27 μ M、また化合物21の IC_{50} 値は1.3 μ M、であった。

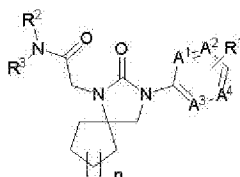
産業上の利用可能性

[0073] 本発明化合物はグリシントランスポーター（GlyT1）阻害活性を有し、従って、グリシントランスポーターに関連する疾患、具体的には、統合失調症、アルツハイマー病、認知機能障害、認知症、不安障害（全般性不安障害、パニック障害、強迫性障害、社会不安障害、外傷後ストレス障害、特定の恐怖症、急性ストレス障害等）、うつ病、薬物依存、痙攣、振戦、疼痛、パーキンソン病、注意欠陥・多動性障害、双極性障害、摂食障害、又は睡眠障害等の予防又は治療に有効である。

請求の範囲

[請求項1] 式 [I]

[化1]



(式中、

R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は、 C_{1-6} アルキル基で置換されても良い）、又はハロ C_{1-6} アルキル基を示し、

R^2 は、水素原子、又は C_{1-6} アルキル基を示し、

R^3 は、 C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基は、 C_{1-6} アルキル基で置換されても良いフェニル基で置換されても良い）、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、及びハロ C_{1-6} アルキル基から選ばれる1～3個の置換基で置換されても良い）、又はピリジル基（該ピリジル基は、ハロゲン原子、及びハロ C_{1-6} アルキル基から選ばれる1～3個の置換基で置換されても良い）を示し、

n は、0～3の整数を示し、

A^1 、 A^2 、 A^3 、及び A^4 は、同一又は異なって、式CH、又は窒素原子を示し、但し、 A^1 、 A^2 、 A^3 、及び A^4 の1又は2個は窒素原子を示す。）で表される化合物又はその医薬上許容される塩。

[請求項2] R^1 が、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は、 C_{1-6} アルキル基で置換されても良い）、又はハロ C_{1-6} アルキル基であり、

R^2 が、水素原子であり、

n が、1～3の整数である請求項1に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

- [請求項3] R¹はパラ位に結合している請求項1又は2に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。
- [請求項4] A¹、A²、A³及びA⁴のいずれか1個が窒素原子であるか、又はA¹及びA³が共に窒素原子である請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。
- [請求項5] A¹が、窒素原子であり、
A²、及びA⁴が、共に式CHであり、
A³が、式CH、又は窒素原子である請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。
- [請求項6] R³が、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、及びハロC₁₋₆アルキル基から選ばれる1～3個の置換基で置換されても良い）、又はピリジル基（該ピリジル基は、ハロゲン原子、及びハロC₁₋₆アルキル基から選ばれる1～3個の置換基で置換されても良い）である、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。
- [請求項7] 請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含む、医薬組成物。
- [請求項8] 請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含む、統合失調症、アルツハイマー病、認知機能障害、認知症、不安障害、うつ病、薬物依存、痙攣、振戦、疼痛、パーキンソン病、注意欠陥・多動性障害、双極性障害、摂食障害、又は睡眠障害の疾患の予防剤又は治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/054032

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D401/04, A61K31/4439, A61K31/444, A61K31/506, A61P1/14, A61P25/04, A61P25/08, A61P25/16, A61P25/18, A61P25/20, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P25/36, A61P43/00, C07D401/14, C07D403/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/092878 A1 (GLAXO GROUP LTD.), 07 August 2008 (07.08.2008), & JP 2010-517964 A & GB 701977 D & GB 701977 D0 & EP 2121624 A	1-8
A	WO 2009/034062 A1 (GLAXO GROUP LTD.), 19 March 2009 (19.03.2009), & GB 717703 D & GB 802587 D & GB 813416 D & GB 717703 D0	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
16 March, 2012 (16.03.12)

Date of mailing of the international search report
27 March, 2012 (27.03.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/054032

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

*C07D401/04(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i,
A61K31/506(2006.01)i, A61P1/14(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i,
A61P25/08(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i,
A61P25/20(2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i,
A61P25/28(2006.01)i, A61P25/36(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D401/14(2006.01)i, C07D403/04(2006.01)i*

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D401/04, A61K31/4439, A61K31/444, A61K31/506, A61P1/14, A61P25/04, A61P25/08, A61P25/16, A61P25/18, A61P25/20, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P25/36, A61P43/00, C07D401/14, C07D403/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 2 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 2 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 2 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2008/092878 A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 2008.08.07 & JP 2010-517964 A & GB 701977 D & GB 701977 D0 & EP 2121624 A	1 - 8
A	WO 2009/034062 A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 2009.03.19 & GB 717703 D & GB 802587 D & GB 813416 D & GB 717703 D0	1 - 8

C 欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 6 . 0 3 . 2 0 1 2

国際調査報告の発送日

2 7 . 0 3 . 2 0 1 2

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

熊谷 祥平

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

4 P

4 4 9 9

発明の属する分野の分類

C07D401/04(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i,
A61K31/506(2006.01)i, A61P1/14(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i, A61P25/08(2006.01)i,
A61P25/16(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i, A61P25/20(2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i,
A61P25/24(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P25/36(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D401/14(2006.01)i, C07D403/04(2006.01)i