

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成26年2月6日(2014.2.6)

【公表番号】特表2013-513564(P2013-513564A)

【公表日】平成25年4月22日(2013.4.22)

【年通号数】公開・登録公報2013-019

【出願番号】特願2012-542487(P2012-542487)

【国際特許分類】

C 07 D 233/74	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 P 25/24	(2006.01)
A 61 P 25/22	(2006.01)
A 61 P 27/16	(2006.01)
A 61 P 25/18	(2006.01)
A 61 P 25/30	(2006.01)
A 61 P 25/20	(2006.01)
A 61 P 25/08	(2006.01)
A 61 K 31/4166	(2006.01)
C 07 D 401/04	(2006.01)
A 61 K 31/4439	(2006.01)
C 07 D 403/04	(2006.01)
A 61 K 31/506	(2006.01)

【F I】

C 07 D 233/74	C S P
A 61 P 43/00	1 1 1
A 61 P 25/24	
A 61 P 25/22	
A 61 P 27/16	
A 61 P 25/18	
A 61 P 25/30	
A 61 P 25/20	
A 61 P 25/08	
A 61 K 31/4166	
C 07 D 401/04	
A 61 K 31/4439	
C 07 D 403/04	
A 61 K 31/506	

【手続補正書】

【提出日】平成25年12月5日(2013.12.5)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

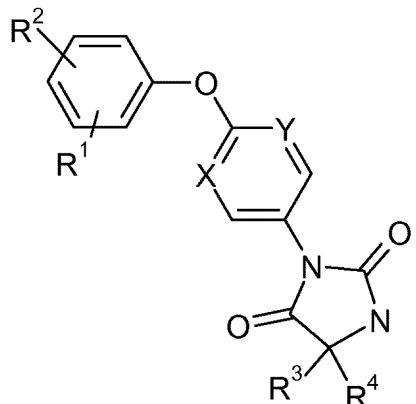
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

したがって、第1の態様において、本発明は、式(Ia)の化合物又はその医薬として許容し得る塩を提供する。

## 【化1】



式中、

R¹は、ハロ、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、ハロ-C<sub>1-4</sub>アルキル、ハロ-C<sub>1-4</sub>アルコキシ、又はシアノであり；

R²は、H、ハロ、シアノ、C<sub>1-4</sub>アルキル、又はC<sub>1-4</sub>アルコキシであり；但し、R²がHである場合、R¹はパラ位ではなく；

Xは、C又はNであり；

Yは、C又はNであり；

R³は、C<sub>1-4</sub>アルキルであり；

R⁴は、H、重水素、又はC<sub>1-4</sub>アルキルであり；或いは、R³とR⁴とは縮合してC<sub>3-4</sub>スピロカルボンクリル基を形成することができる。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0009

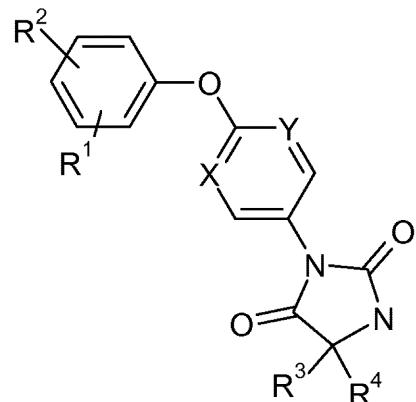
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0009】

第2の態様において、本発明は、式(Ib)の化合物又はその医薬として許容し得る塩を提供する。

## 【化2】



(Ib)

式中、

R¹は、ハロ、C<sub>1-4</sub>アルキル、又はC<sub>1-4</sub>アルコキシ、ハロ-C<sub>1-4</sub>アルコキシ、シアノであり；

$R^2$ は、H、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、又は $C_{1-4}$ アルコキシであり；但し、 $R^2$ がHである場合、 $R^1$ はパラ位ではなく；

Xは、C又はNであり；

Yは、C又はNであり；

$R^3$ は、 $C_{1-4}$ アルキルであり；

$R^4$ は、H、重水素、又は $C_{1-4}$ アルキルであり；或いは、 $R^3$ と $R^4$ とは縮合して $C_{3-4}$ スピロカルボシクリル基を形成することができる。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

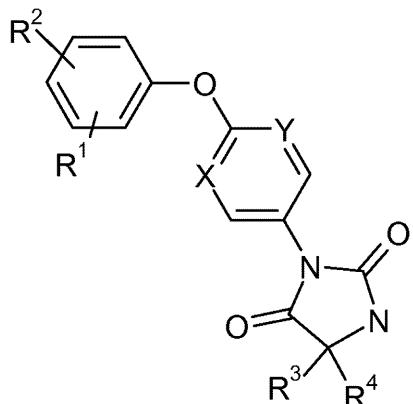
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

したがって、第3の態様において、本発明は、式(Ic)の化合物又はその医薬として許容し得る塩を提供する。

【化3】



(Ic)

式中、

$R^1$ は、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、又は $C_{1-4}$ アルコキシであり；

$R^2$ は、H、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、又は $C_{1-4}$ アルコキシであり；但し、 $R^2$ がHである場合、 $R^1$ はパラ位ではなく；

Xは、C又はNであり；

Yは、C又はNであり；

$R^3$ は、 $C_{1-4}$ アルキルであり；

$R^4$ は、H、重水素、 $C_{1-4}$ アルキルであり；或いは、 $R^3$ と $R^4$ とは縮合して $C_{3-4}$ スピロカルボシクリル基を形成することができる。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

本発明の一実施態様において、 $R^3$ はメチルである。本発明の他の実施態様において、 $R^3$ はエチルである。本発明のさらなる実施態様において、 $R^3$ はプロピルである。本発明のなおさらなる実施態様において、 $R^3$ はブチルである。

本発明の一実施態様において、 $R^4$ はHである。

本発明の一実施態様において、 $R^4$ は重水素である。

本発明の一実施態様において、 $R^4$ は $C_{1-4}$ アルキルである。本発明の他の実施態様におい

て、R<sup>4</sup>はメチルである。

本発明の一実施態様において、R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>とは共にC<sub>3-4</sub>スピロカルボシクリルを形成する。本発明の他の実施態様において、R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>とは共にC<sub>3</sub>スピロカルボシクリルを形成する。本発明のさらなる実施態様において、R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>とは共にC<sub>4</sub>スピロカルボシクリルを形成する。

#### 【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0018】

本発明の一実施態様において、前記化合物は、下記からなる群又はその医薬として許容し得る塩から選択される：

(5R)-5-エチル-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン；

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-(6-{[4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}-3-ピリジニル)-2,4-イミダゾリジンジオン；

4-({5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-2-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゾニトリル；

(5R)-5-エチル-5-メチル-3-[2-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-5-ピリミジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン；

3-(1,1-ジメチルエチル)-4-({5-[(4R)-4-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)ベンゾニトリル；

(5R)-5-エチル-3-[6-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン；

4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-2-(1-メチルエチル)ベンゾニトリル；

4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-2-(1-メチルエチル)ベンゾニトリル；

(5R)-5-エチル-3-[2-({4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}オキシ)-5-ピリミジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン；

4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル；

4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリジニル}オキシ)-2-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゾニトリル；

3-(1,1-ジメチルエチル)-4-({5-[(4R)-4-エチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-ピリミジニル}オキシ)ベンゾニトリル。

#### 【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

疑義を避けるため、本発明の化合物のいずれか1つの特徴の実施態様は、本発明の化合物の他の特徴の任意の実施態様と組み合わされて、さらなる実施態様を作り得る。

「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、本明細書では、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素原子を意味する。

化合物が、(C<sub>1-4</sub>)アルキル基を含む場合、それが単独でも、より大きい基、例えば(C<sub>1-4</sub>)アルコキシの一部を形成していても、アルキル基は、直鎖でも、分岐鎖でも、環式でも、これらの組み合わせでもよい。(C<sub>1-4</sub>)アルキルの例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、及

びシクロプロピルである。 $(C_{1-4})$ アルコキシの例はメトキシである。ハロ- $C_{1-4}$ アルキルの例はトリフルオロメチルである。ハロ- $C_{1-4}$ アルコキシの例はトリフルオロメトキシである。

**【手続補正7】**

**【補正対象書類名】**明細書

**【補正対象項目名】**0027

**【補正方法】**変更

**【補正の内容】**

**【0027】**

一般的に、式(I)の化合物は、当業者に公知である有機合成技術により、並びに実施例に述べられる代表的な方法により製造できる。

式(I)の化合物並びにその塩及び溶媒和物は、下記に概説される一般法により製造できる。下記の説明において、基R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X、Y、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は、特記されない限り、式(I)の化合物に関して先に定義された意味を有する。

**【手続補正8】**

**【補正対象書類名】**明細書

**【補正対象項目名】**0059

**【補正方法】**変更

**【補正の内容】**

**【0059】**

式(I)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩は、統合失調症、双極性障害、うつ病、例えばアルツハイマー病などの認知機能障害に関連する他の精神疾患及び精神病性病態などの他の疾病における認知機能障害の治療を含む認知の向上に有益になり得る。

**【手続補正9】**

**【補正対象書類名】**明細書

**【補正対象項目名】**0165

**【補正方法】**変更

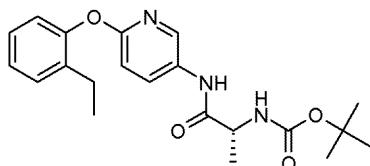
**【補正の内容】**

**【0165】**

(中間体47)

(1,1-ジメチルエチル[(1R)-2-{[6-[(2-エチルフェニル)オキシ]-3-ピリジニル}アミノ]-1-メチル-2-オキソエチル]カルバマート)

**【化104】**



8 mLのバイアル中で、N-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-D-アラニン(193 mg、1.022 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)に溶解させると、無色の溶液を与えた。N-エチル-N-(1-メチルエチル)-2-プロパンアミン(0.223 mL、1.277 mmol)及びN-[(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾル-1-イルオキシ)(ジメチルアミノ)メチリデン]-N-メチルメタンアミニウムテトラフルオロボレート(328 mg、1.022 mmol)を加えた。該反応混合物を室温で15分間攪拌した。6-[(2-エチルフェニル)オキシ]-3-ピリジンアミン(中間体46、228 mg)を加え、該反応混合物を60℃に32時間温めた。Genevacを使用して溶媒を真空下で蒸発させると暗茶色の油を与え、これを、10CVで3:1から1:1へ;次いで5CVの間1:1である勾配シリカゲルクロマトグラフィー(Biotage system、25g SNAPカラム)により精製した。回収したフラクションにより、標題化合物(251.1 mg)を与えた。

## 【化105】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8.70 (1H, br. s), 8.17 (1H, d), 8.05 (1H, dd), 7.31 (1H, dd), 7.14 - 7.27 (2H, m), 7.02 (1H, dd), 6.82 (1H, d), 5.11 (1H, d), 4.22 - 4.52 (1H, m), 2.60 (2H, q), 1.47 (9H, s), 1.44 - 1.46 (3H, m), 1.18 (3H, t); UPLC\_B: 0.90 分, 386 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0187

【補正方法】変更

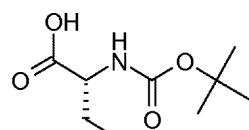
【補正の内容】

## 【0187】

(中間体68)

((2R)-2-({[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}アミノ)ブタン酸)

## 【化143】



(2R)-2-アミノ酪酸(1.95 g、18.91 mmol)の19 mLの1M水酸化ナトリウム水溶液及び13 mLのメタノール中の溶液に、0 のBoc-無水物(4.95 g、22.69 mmol)を加えた。該反応混合物を室温に温め、12時間攪拌した。メタノールのほとんどを蒸発させた後、該溶液を1M HClによりpH 2に酸性化し、酢酸エチルで抽出した(3回 60 mL)。有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄した(2回 12 mL)。溶媒の蒸発により、標題化合物(3.48 g)を与えた。

## 【化144】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 12.35 (1H, s), 7.02 (1H, d), 3.71 - 4.07 (1H, m), 1.47 - 1.79 (2H, m), 1.38 (9H, s), 0.88 (3H, t); UPLC: 0.60 分, 204 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0235

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0235】

3-エチル-4-[(フェニルメチル)オキシ]ベンゾニトリルを適切にベンジル化されたフェノールに代えて、上記の方法を利用して、下記の化合物を製造した。

## 【表3】

中間体	構造	名称	ベンジル化フェノール	NMR キャラクタリゼーション	UPLC_ipqc キャラクタリゼーション
116		<u>4-メチル-3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェノール</u>	1-メチル-4-[(フェニルメチル)オキシ]-2-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゼン(中間体 113)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ ppm 9.77 (1H, br. s.), 7.15 (1H, d), 6.63 - 6.75 (2H, m), 2.13 (3H, s)	1.01 分, 192[M-H]

## 【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0241

#### 【補正方法】変更

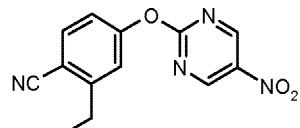
## 【補正の内容】

[ 0 2 4 1 ]

(中間体133)

(2-エチル-4-[5-ニトロ-2-ピリミジニル)オキシ]ベンゾニトリル)

【化 2 3 4】



火炎処理した二口フラスコ中で、N<sub>2</sub>下で、-15℃に冷却したZnCl<sub>2</sub>(0.5 M)のTHF溶液の0.82 mL、0.41 mmol)の1.0 mLのTHF中の溶液に、EtMgBr(1.0 M)のTHF溶液の0.41 mL、0.41 mmol)をゆっくりと加え、該反応混合物をその温度で1時間攪拌した。次いで、Pd(tBu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>(7.0 mg、0.03 mmol)を加え、それに続いて、THF(1.0 mL)中の2-ヨード-4-[ (5-ニトロ-2-ピリミジニル)オキシ]ベンゾニトリル(中間体121、50.0 mg)を加え、該反応混合物を-15℃で1時間攪拌し、次いでNaCl/氷浴を除いた。室温で2時間後、追加の3.5 mg(0.015 mmol)のPd(tBu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>を加えた。該反応物をNH<sub>4</sub>Cl(飽和水溶液)でクエンチし、EtOAcで抽出した(3回)。回収した有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。得られた残渣をシリカゲルカラムに入れ、シクロヘキサン/EtOAc(100:0から90:10になるシクロヘキサン/EtOAc、90:10で一定)により溶離すると、25 mgの標題化合物を与えた。

【化 2 3 5】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 9.47 (2H, br. s), 7.94 (1H, d), 7.49 (1H, br. s), 7.41 – 7.33 (1H, m), 2.84 (2H, q), 1.24 (3H, t); UPLC\_ipqc: 1.06 分， 271 [M+H]<sup>+</sup>.

### 【手続補正13】

### 【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 3 2 8

## 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

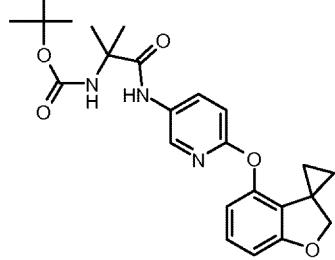
【 0 3 2 8 】

(参考中間体)

### (1.1-ジメチルエ

クロプロパン]-4-イルオキシ)-3-ピリジニル]アミノ}エチル)カルバマート)  
【化374】

1057



N-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-2-メチルアラニン(80 mg、0.393 mmol)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(1.5 mL)溶液に、DIPEA(0.096 mL、0.551 mmol)を加え、次いでHATU(150 mg、0.393 mmol)を加え、該反応混合物を室温で15分間攪拌した。この溶液を、6-(スピロ[1-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イルオキシ)-3-ピリジンアミン(参考中間体218、40 mg)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL)溶液に加え、該反応混合物を室温で一晩攪拌した。該反応物を水(2mL)でクエンチし、ブライン(10mL)で希釈し、酢酸エチル(2×20mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させ、残渣を、10g SNAPカラム及びシクロヘキサン/酢酸エチル8:2からシクロヘキサン

ン/酢酸エチル1:1を溶離液として使用するシリカゲルのフラッショクロマトグラフィー(Biotage system)により精製すると、標題化合物を白色の固体(52 mg)として与えた。

【化375】

1H NMR (400MHz, DMSO): δ ppm 9.62 (1H, br.s), 8.24-8.42 (1H, br.m), 8.05 (1H, d), 6.98-7.10 (2H, m), 6.92 (1H, d), 6.61 (1H, d), 6.40 (1H, d), 4.44 (2H, s), 1.42 (6H, s), 1.36 (9H, s), 1.15-1.21 (2H, m), 0.85-0.91 (2H, m); UPLC: 0.81 分, 440 [M+H]<sup>+</sup>.

【手続補正14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0329

【補正方法】変更

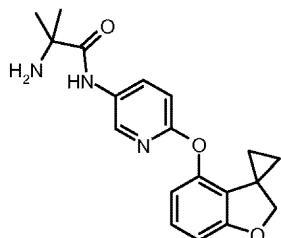
【補正の内容】

【0329】

(参考中間体220)

(2-メチル-N<sup>1</sup>-[6-(スピロ[1-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イルオキシ)-3-ピリジニル]アラニンアミド)

【化376】



0 の1,1-ジメチルエチル(1,1-ジメチル-2-オキソ-2-{[6-(スピロ[1-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イルオキシ)-3-ピリジニル]アミノ}エチル)カルバマート(参考中間体219、50 mg)の乾燥ジクロロメタン(4 mL)溶液に、TFA(1 mL、12.98 mmol)をゆっくりと加え、該反応混合物を同じ温度で2時間攪拌した。該反応物をジクロロメタン(10 mL)で希釈し、pHを約8に到達させながら、NaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液を加えた。2相を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させると、標題化合物(35 mg)を無色の油として与えた。

【化377】

1H NMR (400MHz, DMSO): δ ppm 8.40 (1H, d), 8.15 (1H, dd), 7.04 (1H, t), 6.94 (1H, d), 6.62 (1H, d), 6.41 (1H, d), 4.43 (2H, s), 1.28 (6H, s), 1.15-1.20 (2H, m), 0.86-0.91 (2H, m); UPLC: 0.56 分, 340 [M+H]<sup>+</sup>.

【手続補正15】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0331

【補正方法】変更

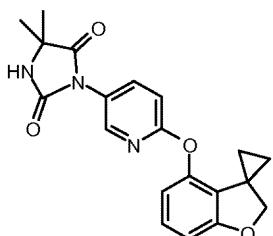
【補正の内容】

【0331】

(参考実施例88)

(5,5-ジメチル-3-[6-(スピロ[1-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イルオキシ)-3-ピリジニル]-2,4-イミダゾリジンジオン)

## 【化380】



2-メチル-N<sup>1</sup>-[6-(スピロ[1-ベンゾフラン-3,1'-シクロプロパン]-4-イルオキシ)-3-ピリジニル]アラニンアミド(参考中間体219、34 mg)の乾燥ジクロロメタン(6 mL)溶液に、TEA(0.070 mL、0.501 mmol)を加え、該混合物を0℃に冷却した。トリホスゲン(13.38 mg、0.045 mmol)の乾燥ジクロロメタン(2 mL)溶液をゆっくりと加え、該反応混合物と同じ温度で1時間攪拌した。該反応物を水(3 mL)でクエンチし、2相を分離した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残渣を、10g SNAPカラム及びシクロヘキサン/酢酸エチル7:3からシクロヘキサン/酢酸エチル3:7を溶離液として使用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(Biotage system)により精製すると、標題化合物を白色の固体(23 mg)として与えた。

## 【化381】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ ppm 8.63 (1H, s), 8.17 (1H, d), 7.88 (1H, d), 7.06-7.12 (2H, m), 6.67 (1H, d), 6.51 (1H, d), 4.45 (2H, s), 1.41 (6H, s), 1.12-1.17 (2H, m), 0.88-0.93 (2H, m); UPLC: 0.73 分， 366 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【手続補正16】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0370

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0370】

全細胞構成が得られると、下記のとおりである電圧プロトコルの適用前に細胞を-60mVに保った：細胞を、保持電位から700msの間-90mVへステッピングし、25msの間-40mVにステッピングし、次いで保持電位に戻す前に、-100～+40mV(10mV増分)の電圧範囲への電圧パルスを220msの間加えた。このプロトコルの完了後、TEA(1mM)を灌流媒体に加えた。5分後、同じ電圧プロトコルを利用する第2組の記録を実施した。これの後、化合物19(10マイクロM)を、TEA(1mM)は存在したままでACSFに加え、さらに5分後、前記電圧プロトコルによる最終組の記録を実施した。

## 【手続補正17】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0381

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0381】

(結果)

アンフェタミン単独では、総移動距離が大きく有意に増加した。化合物19の30mg/kgでの経口投与は、アンフェタミンにより生じた総移動距離の増加を有意に低減した。化合物19の60mg/kgのより高い経口投与量は、陽性対照であるクロザピン(3mg/kg 腹腔内)に類似して、アンフェタミンにより誘発された自発運動量の増加をさらに低減した。データを表2にまとめる。

表2：マウスのアンフェタミン誘発性自発運動量亢進に対する化合物19の効果。化合物19を、アンフェタミン(2mg/kg 腹腔内)の30分前に経口投与した。クロザピンを、アンフェタミンの(2mg/kg 腹腔内)30分前に腹腔内投与した。アンフェタミン投与の直後に開始

して60分間にわたり総距離を評価した。データを平均±semとして表す。データを、一元分散分析(ANOVA)で処理し、それに続いてダネットの検定で処理した(\*\*=p<0.01アンフェタミン処理のみに対して)。

【表19】

処理	総移動距離(cm)
ビヒクル	1049 ± 522**
アンフェタミン (AMPH) 2.0mg/kg	16304 ± 3309
AMPH 2mg/kg + 化合物19 10 mg/kg	15267 ± 3166
AMPH 2mg/kg + 化合物19 30 mg/kg	5790 ± 1436**
AMPH 2mg/kg + 化合物19 60 mg/kg	1494 ± 378**
AMPH 2mg/kg + クロザピン 3 mg/kg	932 ± 362**

## 【手続補正18】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0387

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0387】

## (結果)

化合物19(1及び3mg/kg経口)は、どの投与量でも姿勢に全く影響を与えず、2分間の試験期間中に動物によりなされたジャンプの数を有意に低減し、鎮静効果又は睡眠効果を示した。データを表3にまとめる。

表3:マーモセットの行動に対する化合物19の効果。化合物19を、試験の2時間前に経口投与した。データを平均±semとして表す。データを一元分散分析(ANOVA)で処理し、それに続いてダネット検定で処理し、各化合物投与量を、関連するビヒクル処理と比較した(\*=ビヒクル処理動物に対してp<0.05; \*\*=ビヒクル処理動物に対してp<0.01)。

【表20】

処理	姿勢の数	ジャンプの数
ビヒクル	12.2 ± 0.3	22.3 ± 2.5
化合物19 0.3 mg/kg	12.2 ± 1.03	21.3 ± 2.7
化合物19 1 mg/kg	10.0 ± 1.2	15.3 ± 2.5 *
化合物19 3 mg/kg	9.7 ± 1.1	11.5 ± 1.9 **