

(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
2023年9月21日(21.09.2023)



(10) 国際公開番号

WO 2023/176554 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/44 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) C07D 213/75 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2023/008382

(22) 国際出願日: 2023年3月6日(06.03.2023)

(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 2022-038836 2022年3月14日(14.03.2022) JP

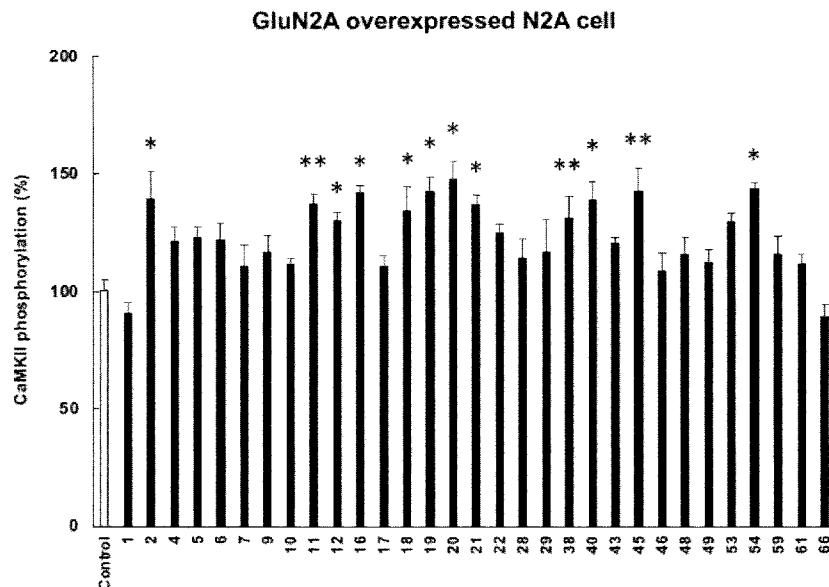
(71) 出願人: 国立大学法人東北大学 (TOHOKU UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒9808577 宮城県仙台市青葉区片平二丁目1番1号 Miyagi (JP).

(72) 発明者: 稲垣 良 (INAGAKI, Ryo); 〒9808577 宮城県仙台市青葉区片平二丁目1番1号 国立大学法人東北大学内 Miyagi (JP). 森口 茂樹 (MORIGUCHI, Shigeki); 〒9808577 宮城県仙台市青葉区片平二丁目1番1号 国立大学法人東北大学内 Miyagi (JP). 有澤 美枝子 (ARISAWA, Mieko); 〒8190395 福岡県福岡市西区元岡7-4 国立大学法人九州大学内 Fukuoka (JP).

(74) 代理人: 山本 修, 外 (YAMAMOTO, Osamu 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).

(54) Title: COGNITIVE-FUNCTION-IMPROVING AGENT

(54) 発明の名称: 認知機能改善剤



(57) Abstract: The present invention provides a pharmaceutical composition used to treat or prevent a diseases or disorder caused by activation of Ca^{2+} /calmodulin-dependent kinase II, the pharmaceutical composition containing a compound represented by formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 要約: 本発明により、式 (I) で表される化合物、または医薬として許容なその塩を含む、 Ca^{2+} /カルモジュリン依存性キナーゼ II の賦活化による疾患または障害の治療又は予防に用いるための医薬組成物が提供される。

[続葉有]



WO 2023/176554 A1

(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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称： 認知機能改善剤

技術分野

[0001] 本発明は、N-ピリジルウレア誘導体を含有する Ca^{2+} /カルモジュリン依存性キナーゼⅠⅠの賦活化による疾患または障害の治療又は予防に用いるための医薬組成物、特に認知機能改善に使用するための医薬組成物、および該化合物を使用する認知機能障害に関連する疾患の治療方法または予防方法に関する。

背景技術

[0002] ニューロンのグルタミン酸作動性カチオンチャネルであるN-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）受容体（NMDA型グルタミン酸受容体、NMDA受容体、NMDAR）は、その存在量と活性によって、神経の発生、結合性、認知の基礎をなすシナプス可塑性を調節することが知られている。NMDA受容体は、脳全体にわたって偏在して分布し、NMDA受容体は、イオンチャネル型グルタミン酸受容体の他の主要なサブタイプ（AMPA及びカイニン酸受容体）とは異なる特性を有している。哺乳類のNMDA受容体はGluN1とGluN2のヘテロ2量体2セットからなる4つのサブユニットで構成されていると考えられており、GluN1サブユニット上には、グリシン結合部位が存在し、GluN2サブユニット上には、グルタミン酸結合部位が存在する。GluN2サブユニットにはさらにGluN2A、GluN2B、GluN2C、GluN2Dの4種類がクローニングされており、それぞれ生体内での発現部位や発現時期が異なる。GluN2Bを介するNMDA受容体の調節について報告がされている（特許文献1および2）。

[0003] Ca^{2+} /カルモジュリン依存性プロテインキナーゼⅠⅠ（CaMKII）は、 Ca^{2+} /カルモジュリン複合体により制御される、セリン/スレオニン特異性プロテインキナーゼであり、多くのシグナル伝達カスケードに関与することが知られており、シナプス伝達の可塑性、さらには、学習・記憶をはじめと

する高次脳機能に重要な役割を果たすと考えられている。CaMKIIのGluN2Bへの結合がシグナル伝達、特にシナプス反応の長期増強現象（long-term potentiation (LTP)）に関与することについて報告がされている（非特許文献1～3）。また、CaMKIIのGluN2AのLTPへの関与についても報告されている（非特許文献2）。CaMKIIのNR2Aはゲノムワイド関連解析において、統合失調症やうつ病等との相関性が強く示唆されている（非特許文献4）。

[0004] 医薬としての活性を有するN-ピリジルウレア誘導体について多数の報告がされている（例えば、特許文献3および4）。またN-ピリジルウレア誘導体の合成方法に関する報告もされている（非特許文献6）。

先行技術文献

特許文献

- [0005] 特許文献1：特表2018-520170号
特許文献2：特表2018-504854号
特許文献3：特開平9-241243号
特許文献4：WO2019/099307 A1

非特許文献

- [0006] 非特許文献1：Halt, A.R. et al., The EMBO Journal (2012) 31, 1203-1216
非特許文献2：Incontro, S. et al., Nat Commun. 2018; 9: 2069. doi: 10.1038/s41467-018-04439-7
非特許文献3：Barcomb, K. et al., The Journal of Biological Chemistry 291, 31, 16082-16089
非特許文献4：Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Lancet 2013; 381: 1371-79
非特許文献5：Poltavskaya, E. G. et al., Life 2021, 11, 997. <https://doi.org/10.3390/life11100997>
非特許文献6：Arisawa, M. et al., Org. Lett. 2021, 23, 9382-9386

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] アルツハイマー病などの認知機能疾患または障害に対しては十分な効果が得られる治療方法および予防方法が確立しているとは言えず、既存の薬剤とは作用機作が異なる新規な治療剤および予防剤が求められている。

[0008] 一つの側面において、本発明は認知機能疾患または障害の治療または予防に用いるための医薬組成物の提供を目的とする。さらに本発明は特定のN-ピリジルウレア誘導体を用いた認知機能疾患または障害の治療方法または予防方法の提供を目的とする。

[0009] 一つの側面において、本発明はGluN2A賦活化剤の提供を目的とする。さらに本発明は特定のN-ピリジルウレア誘導体を用いたGluN2A賦活化方法の提供を目的とする。

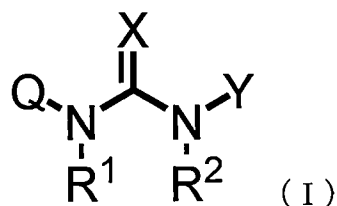
一つの側面において、本発明は Ca^{2+} /カルモジュリン依存性プロテインキナーゼII (CaMKII) 活性化剤の提供を目的とする。さらに本発明は、CaMKIIが関与する疾患の治療または予防に用いるための医薬組成物の提供を目的とする。さらに本発明は、特定のN-ピリジルウレア誘導体を用いたCaMKIIが関与する疾患の治療方法または予防方法の提供を目的とする。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、上記課題を達成するために鋭意研究を進めたところ、N-ピリジルウレア誘導体にGluN2A賦活化活性、およびCaMKII賦活化活性、および認知機能疾患または障害における治療効果を見だし、本発明を完成させた。本明細書の開示は、以下に記載の発明を包含する。

[0011] [1] 式(1)：

[0012] [化1]



[式中、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、水素原子、および C_{1-6} アルキルから選択され；

X は、直接結合、 O 、または S であり；

Q は、 R^a から選択される1～4の置換基で置換されていてもよいピリジルであり；

Y は、水素原子、 R^a から選択される1～4の置換基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリール、 R^a から選択される1～4の置換基で置換されていてもよいフェニル、 R^b から選択される1～4の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキルであり、または R^b から選択される1～4の置換基で置換されていてもよい C_{6-10} シクロアルケニルであり；

R^a は、独立に、ヒドロキシ、シアノ、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン原子、およびフェニルから選択され；

R^b は、独立に、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、およびハロゲン原子から選択される]

で表される化合物、または医薬として許容なその塩を含有する医薬組成物。

[0013] [2] R^1 および R^2 が水素原子である、[1]に記載の医薬組成物。

[0014] [3] X が O である、[1]または[2]に記載の医薬組成物。

[0015] [4] Q が、 R^a から選択される1～4の置換基で置換されていてもよい2-ピリジルである、[1]～[3]のいずれかに記載の医薬組成物。

[0016] [5] 5～10員ヘテロアリールが、ピリジル、キノリル、チアゾリル、オキサゾリル、ベンゾチアゾリル、またはベンゾオキサゾリルである、[1]～[4]のいずれかに記載の医薬組成物。

[0017] [6] R^a が、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、またはヒドロキシである、[1]～[5]のいずれかに記載の医薬組成物。

[0018] [7] R^b が、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、メトキシ、トリ

フルオロメチル、トリフルオロメトキシ、またはヒドロキシである、[1]～[6]のいずれかに記載の医薬組成物。

[0019] [8] N-(4-メトキシ-2-ピリジル)-N'-(3-メチル-2-ピリジル)ウレア；

N-(4-メトキシ-2-ピリジル)-N'-2-ピリジルウレア；

N-(4-メトキシ-2-ピリジル)-N'-(4-クロロ-3-ピリジル)ウレア；

N-(4-メトキシ-2-ピリジル)-N'-(4-ピリジル)ウレア；

N-(4-メトキシ-2-ピリジル)-N'-(3-ピリジル)ウレア；

N-(4-メトキシ-2-ピリジル)-N'-(4,6-ジメチル-2-ピリジル)ウレア；

ビス-N,N'-(6-クロロ-2-ピリジル)ウレア；

N-(4-メトキシ-2-ピリジル)-N'-(4-トリフルオロメチル-2-ピリジル)ウレア；

ビス-N-(4-トリフルオロメチル-2-ピリジル)ウレア；

N-(4-メトキシ-2-ピリジル)-N'-(6-クロロ-2-ピリジル)ウレア；

N-(4-メトキシ-2-ピリジル)-N'-(5-キノリル)ウレア；

N-(6-メチル-2-ベンゾチアゾリル)-N'-2-ピリジルウレア；

N-(2-ベンゾオキサゾリル)-N'-2-ピリジルウレア；

N-(4-メトキシ-2-ピリジル)-N'-2-チアゾリルウレア；

N-(4-メトキシ-2-ピリジル)-N'-2-ピリジルチオウレア；

ビス-N,N'-(4-メトキシ-2-ピリジル)チオウレア；

ビス-N,N'-(2-ピリジル)チオウレア；

ビス-N,N'-(4-ピリジル)ウレア；

ビス-N,N'-(3-ピリジル)ウレア；

N-(2-ピリジル)-N'-(3-メチルフェニル)ウレア；

N－（４－メトキシ－２－ピリジル）－N'－フェニルウレア；
N－（４－メトキシ－２－ピリジル）ウレア；
N－（６－トリフルオロメチル－３－ピリジル）ウレア；
N－（６－クロロ－２－ピリジル）ウレア；
N－（４－トリフルオロメチル－２－ピリジル）ウレア；
N－（６－クロロ－３－ピリジル）ウレア；
N－（４－メトキシ－２－ピリジル）－N'－（３－トリフルオロメチル
フェニル）ウレア；
N－（４－メトキシ－２－ピリジル）－N'－（３－クロロフェニル）ウ
レア；
N－（４－メトキシ－２－ピリジル）－N'－（４－トリフルオロメチル
フェニル）ウレア；
N－（４－メトキシ－２－ピリジル）－N'－シクロヘキシルウレア；お
よび

〔（１R，５R，７aR）－２，３，５，６，７，７a－ヘキサヒドロ－
５－tert－ブチルジメチルシリルオキシ－７a－メチル－１H－インデ
ニル〕－N'－（３－ピリジル）ウレア

から選択される化合物、または医薬として許容なその塩を含有する、〔１〕
に記載の医薬組成物。

[0020] 〔９〕シナプス反応の長期増強現象による疾患または障害の治療又は予防
に用いるための、〔１〕～〔８〕のいずれかに記載の医薬組成物。

[0021] 〔１０〕Ca²⁺/カルモジュリン依存性キナーゼⅠの賦活化による疾患
または障害の治療又は予防に用いるための、〔１〕～〔９〕のいずれかに記
載の医薬組成物。

[0022] 〔１１〕GuN2Aを介するCa²⁺/カルモジュリン依存性キナーゼⅠ
の賦活化による疾患または障害の治療又は予防に用いるための、〔１〕～
〔１０〕のいずれかに記載の医薬組成物。

[0023] 〔１２〕認知機能疾患または障害の治療又は予防に用いるための、〔１〕

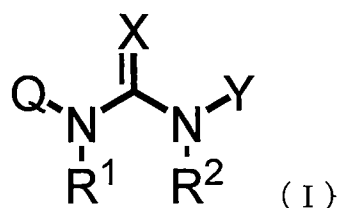
～ [1 1] のいずれかに記載の医薬組成物。

[0024] [1 3] 認知機能疾患または障害が、アルツハイマー型認知症、脳血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、パーキンソン病、精神疾患、神経変性疾患から選択される、[1 2] に記載の医薬組成物。

[0025] [1 4] 自閉症、うつ病、大うつ病性障害、統合失調症、または双極性障害の治療又は予防に用いるための、[1] ～ [1 1] のいずれかに記載の医薬組成物。

[1 5] 式 (I) :

[0026] [化2]



[式中、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、水素原子、および C_{1-6} アルキルから選択され；

X は、直接結合、 O 、または S であり；

Q は、 R^a から選択される1～4の置換基で置換されていてもよい2-ピリジルであり；

Y は、 R^a から選択される1～4の置換基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリール、 R^a から選択される1～4の置換基で置換されていてもよいフェニル、 R^b から選択される1～4の置換基で置換されていてもよい C_{5-7} シクロアルキルであり、または R^b から選択される1～4の置換基で置換されていてもよい C_{6-10} シクロアルケニルであり；

5～10員ヘテロアリールは、ピリジル、キノリル、チアゾリル、オキサゾリル、ベンゾチアゾリル、またはベンゾオキサゾリルであり、

R^a は、独立に、ヒドロキシ、シアノ、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C

$_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン原子、およびフェニルから選択され；

R^b は、独立に、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、およびハロゲン原子から選択される]

で表される化合物、または医薬として許容なその塩。

[0027] [16] R^1 および R^2 が水素原子である、[15] に記載の化合物、または医薬として許容なその塩。

[17] X が O である、[15] または [16] に記載の化合物、または医薬として許容なその塩。

[0028] [18] R^a が、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、またはヒドロキシである、[15] ~ [17] のいずれかに記載の化合物、または医薬として許容なその塩。

[0029] [19] R^b が、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、またはヒドロキシである、[15] ~ [18] のいずれかに記載の化合物、または医薬として許容なその塩。

[0030] [20] $N-(4\text{-メトキシ-2-ピリジル})-N'-(3\text{-メチル-2-ピリジル})$ ウレア；

$N-(4\text{-メトキシ-2-ピリジル})-N'-2\text{-ピリジル}$ ウレア；

$N-(4\text{-メトキシ-2-ピリジル})-N'-(4\text{-クロロ-3-ピリジル})$ ウレア；

$N-(4\text{-メトキシ-2-ピリジル})-N'-(4\text{-ピリジル})$ ウレア；

$N-(4\text{-メトキシ-2-ピリジル})-N'-(3\text{-ピリジル})$ ウレア；

$N-(4\text{-メトキシ-2-ピリジル})-N'-(4,6\text{-ジメチル-2-ピリジル})$ ウレア；

$\text{ビス-}N,N'-(6\text{-クロロ-2-ピリジル})$ ウレア；

$N-(4\text{-メトキシ-2-ピリジル})-N'-(4\text{-トリフルオロメチル})$

－2－ピリジル）ウレア；

ビス－N－（4－トリフルオロメチル－2－ピリジル）ウレア；

N－（4－メトキシ－2－ピリジル）－N’－（6－クロロ－2－ピリジル）ウレア；

N－（4－メトキシ－2－ピリジル）－N’－（5－キノリル）ウレア；

N－（6－メチル－2－ベンゾチアゾリル）－N’－2－ピリジルウレア；

N－（2－ベンゾオキサゾリル）－N’－2－ピリジルウレア；

N－（4－メトキシ－2－ピリジル）－N’－2－チアゾリルウレア；

N－（4－メトキシ－2－ピリジル）－N’－2－ピリジルチオウレア；

ビス－N，N’－（4－メトキシ－2－ピリジル）チオウレア；

ビス－N，N’－（2－ピリジル）チオウレア；

N－（2－ピリジル）－N’－（3－メチルフェニル）ウレア；

N－（4－メトキシ－2－ピリジル）－N’－フェニルウレア；

N－（4－メトキシ－2－ピリジル）ウレア；

N－（6－クロロ－2－ピリジル）ウレア；

N－（4－トリフルオロメチル－2－ピリジル）ウレア；

N－（4－メトキシ－2－ピリジル）－N’－（3－トリフルオロメチルフェニル）ウレア；

N－（4－メトキシ－2－ピリジル）－N’－（3－クロロフェニル）ウレア；および

N－（4－メトキシ－2－ピリジル）－N’－（4－トリフルオロメチルフェニル）ウレアから選択される、[15]に記載の化合物、または医薬として許容なその塩。

発明の効果

[0031] 一つの側面において、本発明により認知機能疾患または障害の治療または予防に用いるための医薬組成物の提供が提供される。別の側面において、本発明によりGluN2A賦活化剤、またはCaMKII賦活化剤が提供される。

図面の簡単な説明

[0032] [図1]図1は免疫ブロット法により、GluN2A過剰発現細胞に試験化合物（1 μ M）を投与した際のリン酸化CaMKIIの発現量を測定したものである。

[図2]図2はNMDA受容体サブユニットを過剰発現させた細胞に試験化合物（1 μ M）を投与した際のリン酸化CaMKIIの発現量を測定したものである。a 1 1はNo. 1 1の化合物を意味する。

[図3a]図3 aは、試験化合物（1mg/kg）を1日1回2週間慢性処置（経口投与）した嗅球摘出マウス（OBXマウス）を用いた、Y-maze法による認知機能改善効果の確認試験を示すグラフである。縦軸は正常の交替行動の指標（空間作業記憶の正解率）としてのalternation (%)を表す。a 2、a 1 1、およびa 1 2はそれぞれNo. 2、No. 1 1およびNo. 1 2の化合物を意味する。

[図3b]図3 bは、試験化合物(1mg/kg)を1日1回2週間慢性処置（経口投与）した嗅球摘出マウス（OBXマウス）を用いた、新規物体認識試験法による注意機能（認知機能）改善効果の確認試験を示すグラフである。縦軸は保持試行における総接触回数に対する入れ替えた別の積み木への接触回数の 割合(%)として算出した判別指数（Discrimination index）を表す。a 2、a 1 1、およびa 1 2はそれぞれNo. 2、No. 1 1およびNo. 1 2の化合物を意味する。

[図4a]図4 aは免疫ブロット法により、GluN2A過剰発現細胞に試験化合物（1 μ M）を投与した際のリン酸化CaMKIVの発現量を測定したものである。a 1 1、a 1 2、a 3 8、およびa 4 5は、それぞれNo. 1 1、No. 1 2、No. 3 8、およびNo. 4 5の化合物を意味する。

[図4b]図4 bは、免疫ブロット法により、マウス脳の高馬領域由来細胞に試験化合物（1 μ M）を投与した際のリン酸化CaMKIVの発現量を測定したものである。a 1 1、a 1 2、a 3 8、およびa 4 5は、それぞれNo. 1 1、No. 1 2、No. 3 8、およびNo. 4 5の化合物を意味する。

[図4c]図4 cは、免疫ブロット法により、マウス脳の高馬領域由来細胞に試験化合物（1 μ M）を投与した際のBDNFの発現量を測定したものである。a 1

1、a 1 2、a 3 8、およびa 4 5は、それぞれN o. 1 1、N o. 1 2、N o. 3 8、およびN o. 4 5の化合物を意味する。

[図5a]図5 aは、試験化合物(1mg/kg)を1日1回2週間慢性処置(経口投与)した嗅球摘出マウス(0BXマウス)を用いた、強制水泳試験法によるうつ様症状のスクリーニングの結果を示すグラフである。縦軸はマウスの不動時間を表す。a 1 1、およびa 1 2はそれぞれN o. 1 1およびN o. 1 2の化合物を意味する。

[図5b]図5 bは、試験化合物(1mg/kg)を1日1回2週間慢性処置(経口投与)した嗅球摘出マウス(0BXマウス)を用いた、尾懸垂試験法によるうつ様症状のスクリーニングの結果を示すグラフである。縦軸はマウスの不動時間を表す。a 1 1、およびa 1 2はそれぞれN o. 1 1およびN o. 1 2の化合物を意味する。

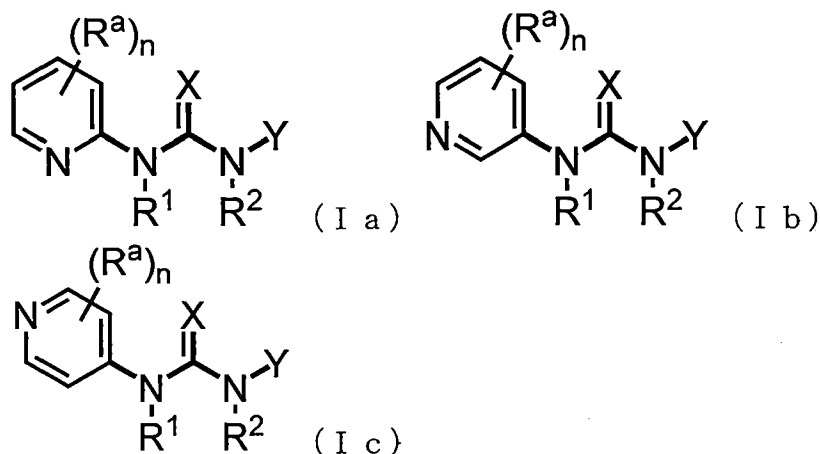
発明を実施するための形態

[0033] 以下、本発明を更に具体的に説明する。

本発明の1つの側面によれば、式(1)で表される化合物、または医薬として許容なその塩を含む、医薬組成物が提供される。一つの態様において、該組成物は認知機能疾患または障害の治療または予防において使用される。本発明の化合物は下記の式(1)および(11)で表される化合物を包含する。

[0034]

[化3]



式中、 R^1 、 R^2 、 X 、 Y 、 R^a は既に明細書に定義した通りであり、 n は0～4の整数を表す。

[0035] 本明細書において「 C_{1-6} アルキル」とは、炭素数1～6の直鎖状、分岐鎖状、環状または部分的に環状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 s -ブチル、 i -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、3-メチルブチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、 n -ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3-エチルブチル、および2-エチルブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロプロピルメチルなどが含まれ、例えば、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-3} アルキルなども含まれる。

[0036] 本明細書において「 C_{1-6} アルコキシ」とは、アルキル部分として既に定義した炭素数1～6のアルキル基を有するアルキルオキシ基〔 $-O-(C_{1-6}$ アルキル)〕を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、 i -プロポキシ、 n -ブトキシ、 s -ブトキシ、 i -ブトキシ、 t -ブトキシ、 n -ペントキシ、3-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、1-メチルブトキシ、1-エチルプロポキシ、 n -ヘキシルオキシ、4-メチルペントキ

シ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、1-メチルペントキシ、3-エチルブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロプロピルメチルオキシなどが含まれ、例えば、 C_{1-4} アルコキシおよび C_{1-3} アルコキシなども含まれる。また、本明細書において「 C_{1-4} アルコキシ」には、例えば C_{1-3} アルコキシなども含まれる。

[0037] ハロゲン原子の例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられる。

[0038] 本明細書において「1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル」の例としては、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチルなどが挙げられる。

[0039] 本明細書において「1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」とは、上述の C_{1-6} アルコキシ基が1以上、例えば1~5個の、具体的には1~3個のハロゲン原子により置換されていてもよい基を意味し、アルコキシは無置換であってもよい。その例示として、トリフルオロメトキシ、ペンタフルオロエトキシ、および2, 2, 2-トリフルオロエトキシが挙げられる。

[0040] 本明細書において「 C_{3-10} シクロアルキル」とは、単環またはビスシクロ環の炭素数が3~10の環状アルキル基を意味する。その例示として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスシクロ[4, 4, 0]デカニル、ビスシクロ[4, 3, 0]ノナニル、ビスシクロ[3, 3, 0]オクタニルが挙げられる。

[0041] 本明細書において「 C_{6-10} シクロアルケニル」とは、単環またはビスシクロ環の炭素数が6~10の環状アルケニル基を意味し、二重結合を1, 2または3個含み、例えば二重結合を1つ含んでいる。その例示として、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、ビスシクロ[4, 4, 0]デセニル、ビスシクロ[4, 3, 0]ノナニル、ビスシクロ[3, 3, 0]オクテニルが挙げられる。

[0042] 式(1)の化合物が水和物などの溶媒和物を形成する場合には、本発明は

該溶媒和物を用いて実施することができる。さらに本発明の化合物は、混合物、溶液、結晶多形などとして適宜実施することができる。

[0043] 本明細書において 1 以上の置換基により置換されている場合、例えば、1 ～ 3 個の置換基により置換されている。

[0044] 本発明の化合物として、例えば本明細書実施例に記載の化合物を使用することができ、より具体的には以下の化合物を使用することができる：

N－（4－メトキシ－2－ピリジル）－N'－（3－メチル－2－ピリジル）ウレア（No. 1）；

N－（4－メトキシ－2－ピリジル）－N'－2－ピリジルウレア（No. 2）；

N－（4－メトキシ－2－ピリジル）－N'－（4－クロロ－3－ピリジル）ウレア（No. 4）；

N－（4－メトキシ－2－ピリジル）－N'－（4－ピリジル）ウレア（No. 5）；

N－（4－メトキシ－2－ピリジル）－N'－（3－ピリジル）ウレア（No. 6）；

N－（4－メトキシ－2－ピリジル）－N'－（4，6－ジメチル－2－ピリジル）ウレア（No. 7）；

ビス－N，N'－（6－クロロ－2－ピリジル）ウレア（No. 9）；

N－（4－メトキシ－2－ピリジル）－N'－（4－トリフルオロメチル－2－ピリジル）ウレア（No. 10）；

ビス－N－（4－トリフルオロメチル－2－ピリジル）ウレア（No. 11）；

N－（4－メトキシ－2－ピリジル）－N'－（6－クロロ－2－ピリジル）ウレア（No. 12）；

N－（4－メトキシ－2－ピリジル）－N'－（5－キノリル）ウレア（No. 16）；

N－（6－メチル－2－ベンゾチアゾリル）－N'－2－ピリジルウレア

(No. 17) ;

N - (2-ベンゾオキサゾリル) - N' - 2-ピリジルウレア (No. 18) ;

N - (4-メトキシ-2-ピリジル) - N' - 2-チアゾリルウレア (No. 19) ;

N - (4-メトキシ-2-ピリジル) - N' - 2-ピリジルチオウレア (No. 20) ;

ビス-N, N' - (4-メトキシ-2-ピリジル) チオウレア (No. 21) ;

ビス-N, N' - (2-ピリジル) チオウレア (No. 22) ;

ビス-N, N' - (4-ピリジル) ウレア (No. 28) ;

ビス-N, N' - (3-ピリジル) ウレア (No. 29) ;

N - (2-ピリジル) - N' - (3-メチルフェニル) ウレア (No. 38) ;

N - (4-メトキシ-2-ピリジル) - N' - フェニルウレア (No. 40) ;

N - (4-メトキシ-2-ピリジル) ウレア (No. 43)

N - (6-トリフルオロメチル-3-ピリジル) ウレア (No. 45) ;

N - (6-クロロ-2-ピリジル) ウレア (No. 46) ;

N - (4-トリフルオロメチル-2-ピリジル) ウレア (No. 48) ;

N - (6-クロロ-3-ピリジル) ウレア (No. 49) ;

N - (4-メトキシ-2-ピリジル) - N' - (3-トリフルオロメチルフェニル) ウレア (No. 53) ;

N - (4-メトキシ-2-ピリジル) - N' - (3-クロロフェニル) ウレア (No. 54) ;

N - (4-メトキシ-2-ピリジル) - N' - (4-トリフルオロメチルフェニル) ウレア (No. 59) ;

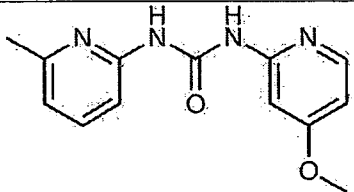
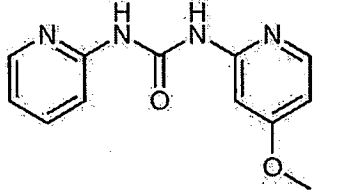
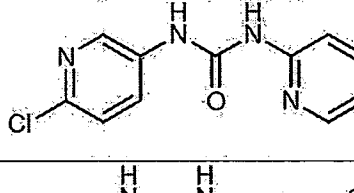
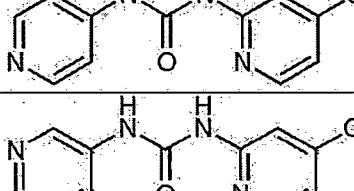
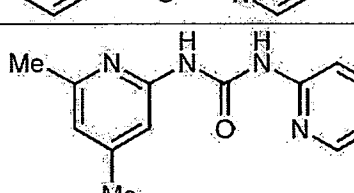
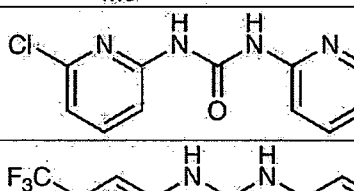
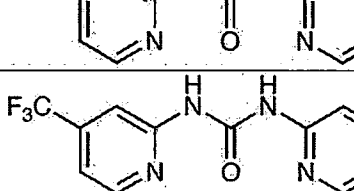
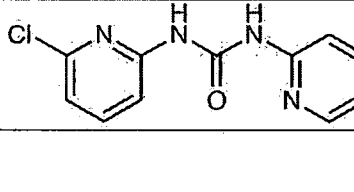
N - (4-メトキシ-2-ピリジル) - N' - シクロヘキシルウレア (N

o. 61) ; および

[(1 R, 5 R, 7 a R) - 2, 3, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ -
5 - t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ - 7 a - メチル - 1 H - インデ
ニル] - N' - (3 - ピリジル) ウレア (No. 66) 。

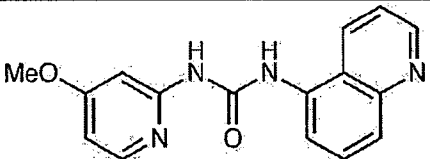
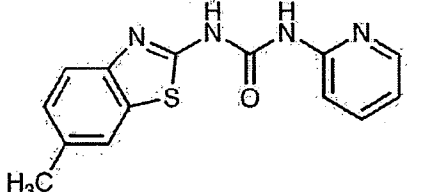
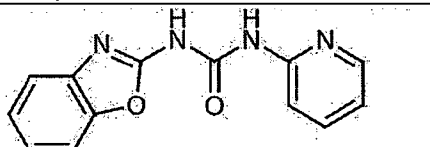
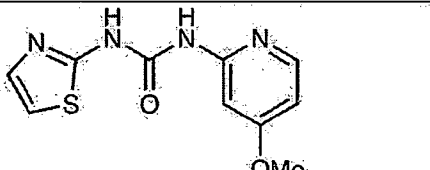
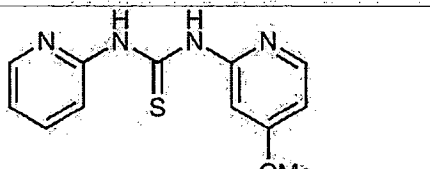
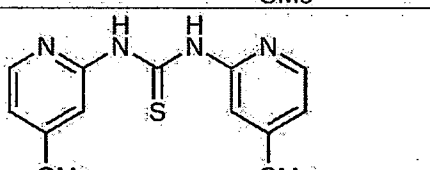
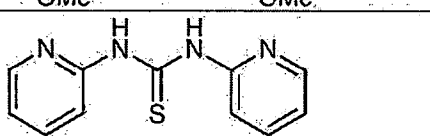
[0045]

[表1-1]

No.	一般式	
No. 01		Chemical Formula: $C_{13}H_{14}N_4O_2$ Exact Mass: 258.1117 Molecular Weight: 258.2810
No. 02		Chemical Formula: $C_{12}H_{12}N_4O_2$ Exact Mass: 244.0960 Molecular Weight: 244.2540
No. 04		Chemical Formula: $C_{12}H_{11}ClN_4O_2$ Exact Mass: 278.0571 Molecular Weight: 278.6960
No. 05		Chemical Formula: $C_{12}H_{12}N_4O_2$ Exact Mass: 244.0960 Molecular Weight: 244.2540
No. 06		Chemical Formula: $C_{12}H_{12}N_4O_2$ Exact Mass: 244.0960 Molecular Weight: 244.2540
No. 07		Chemical Formula: $C_{14}H_{16}N_4O_2$ Exact Mass: 272.1273 Molecular Weight: 272.3080
No. 09		Chemical Formula: $C_{11}H_8Cl_2N_4O$ Exact Mass: 282.0075 Molecular Weight: 283.1120
No. 10		Chemical Formula: $C_{13}H_{11}F_3N_4O_2$ Exact Mass: 312.0834 Molecular Weight: 312.2522
No. 11		Chemical Formula: $C_{13}H_8F_6N_4O$ Exact Mass: 350.0602 Molecular Weight: 350.2244
No. 12		Chemical Formula: $C_{12}H_{11}ClN_4O_2$ Exact Mass: 278.0571 Molecular Weight: 278.6960

[0046]

[表1-2]

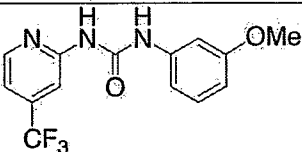
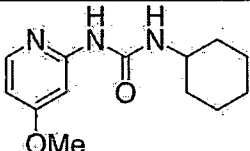
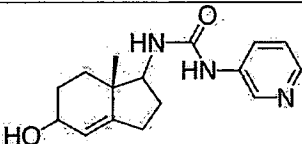
No. 16		Chemical Formula: C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₂ Exact Mass: 294.1117 Molecular Weight: 294.3140
No. 17		Chemical Formula: C ₁₄ H ₁₂ N ₄ OS Exact Mass: 284.0732 Molecular Weight: 284.3370
No. 18		Chemical Formula: C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O ₂ Exact Mass: 254.0804 Molecular Weight: 254.2490
No. 19		Chemical Formula: C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O ₂ S Exact Mass: 250.0524 Molecular Weight: 250.2760
No. 20		Chemical Formula: C ₁₂ H ₁₂ N ₄ OS Exact Mass: 260.0732 Molecular Weight: 260.3150
No. 21		Chemical Formula: C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₂ S Exact Mass: 290.0837 Molecular Weight: 290.3410
No. 22		Chemical Formula: C ₁₁ H ₁₀ N ₄ S Exact Mass: 230.0626 Molecular Weight: 230.2890

[0047]

[表2-1]

No. 28		Chemical Formula: C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O Exact Mass: 214.0855 Molecular Weight: 214.2280
No. 29		Chemical Formula: C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O Exact Mass: 214.0855 Molecular Weight: 214.2280
No. 38		Chemical Formula: C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O Exact Mass: 227.1059 Molecular Weight: 227.2670
No. 40		Chemical Formula: C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₂ Exact Mass: 243.1008 Molecular Weight: 243.2660
No. 43		Chemical Formula: C ₇ H ₉ N ₃ O ₂ Exact Mass: 167.0695 Molecular Weight: 167.1680
No. 45		Chemical Formula: C ₇ H ₆ F ₃ N ₃ O Exact Mass: 205.0463 Molecular Weight: 205.1402
No. 46		Chemical Formula: C ₆ H ₆ ClN ₃ O Exact Mass: 171.0199 Molecular Weight: 171.5840
No. 48		Chemical Formula: C ₇ H ₆ F ₃ N ₃ O Exact Mass: 205.0463 Molecular Weight: 205.1402
No. 49		Chemical Formula: C ₆ H ₆ ClN ₃ O Exact Mass: 171.0199 Molecular Weight: 171.5840
No. 53		Chemical Formula: C ₁₄ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₂ Exact Mass: 311.0882 Molecular Weight: 311.2642
No. 54		Chemical Formula: C ₁₃ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ Exact Mass: 277.0618 Molecular Weight: 277.7080

[0048] [表2-2]

No. 59		Chemical Formula: $C_{14}H_{12}F_3N_3O_2$ Exact Mass: 311.0882 Molecular Weight: 311.2642
No. 61		Chemical Formula: $C_{13}H_{19}N_3O_2$ Exact Mass: 249.1477 Molecular Weight: 249.3140
No. 66		Chemical Formula: $C_{16}H_{21}N_3O_2$ Exact Mass: 287.1634 Molecular Weight: 287.3630

[0049] 式(1)の化合物の「医薬として許容な塩」とは、医薬品として使用可能な塩であれば特に限定されない。本発明化合物が塩基と形成する塩としては、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウムなどの無機塩基との塩；メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン等の有機塩基との塩などが挙げられる。当該塩は、酸付加塩であってもよく、かかる塩としては、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸；および、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸などの有機酸との酸付加塩が挙げられる。

[0050] 式(1)で表される化合物に含まれる原子（例えば、水素原子、炭素原子、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子など）は、それぞれの天然に最も多く存在する同位体以外の同位体原子であってもよく、当該同位体原子は放射性同位体原子であってもよい。すなわち、本発明の1つの側面によれば、同位体原子で標識化された本明細書で既に定義された式(1)の化合物、またはその塩が提供される。ここで、同位体原子による標識化は、例えば、放射性同位体による標識化（ 3H 、 ^{14}C 、 ^{32}P など）であってもよく、化合物の調製の容易さの側面からは、 3H による標識化が好ましい。

[0051] 本発明の1つの態様において、式(1)の化合物、または医薬として許容

なその塩は、プロドラッグとして投与され、生体内において活性化合物に変換される。

本発明における認知機能疾患または障害の治療には、アルツハイマー型認知症、脳血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、パーキンソン病、精神疾患、神経変性疾患に対する処置が含まれる。また本発明における医薬組成物は、脳機能障害の改善、例えば、脳血管障害、脳外傷、脳腫瘍、ウイルス性脳炎、低酸素脳症、アルコール中毒などに起因する脳機能障害の改善が含まれる。本発明は特に、記憶障害、注意障害、遂行機能障害、社会的行動障害などの認知機能障害に適用することができる。認知機能障害には、例えば、神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、ピック病、およびハンチントン病など）、精神疾患（統合失調症、双極性障害、うつ病、恐怖症、睡眠障害、薬物依存症など）、広汎性発達障害（自閉症、アスペルガー症候群、精神遅滞、多動性障害、チック障害など）などが含まれる。

[0052] 本発明の1つの態様において、式(1)の化合物、または医薬として許容なその塩は、GluN2A賦活化剤、またはCaMKII賦活化剤として使用される。すなわち、式(1)の化合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、または医薬として許容なその塩は、GluN2AおよびCaMKIIに関連する疾患、例えば、認知機能疾患または障害、精神疾患の治療または予防に使用することができる。

[0053] 本発明の医薬組成物は、種々の剤形、例えば、経口投与のためには、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、丸剤、液剤、乳剤、懸濁液、溶液剤、酒精剤、シロップ剤、エキス剤、エリキシル剤とすることができ、非経口剤としては、例えば、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤などの注射剤；経皮投与または貼付剤、軟膏またはローション；口腔内投与のための舌下剤、口腔貼付剤；ならびに経鼻投与のためのエアゾール剤とすることができるが、これらには限定されない。これらの製剤は、製剤工程において通常用いられる公知の方法により製造することができる。

- [0054] 当該医薬組成物は、一般に用いられる各種成分を含みうるものであり、例えば、1種以上の薬学的に許容され得る賦形剤、崩壊剤、希釈剤、滑沢剤、着香剤、着色剤、甘味剤、矯味剤、懸濁化剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、補助剤、防腐剤、緩衝剤、結合剤、安定剤、コーティング剤等を含みうる。また本発明の医薬組成物は、持続性または徐放性剤形であってもよい。
- [0055] 本発明の治療剤、予防剤、または医薬組成物の投与量は、投与経路、患者の体型、年齢、体調、疾患の度合い、発症後の経過時間等により、適宜選択することができ、本発明の医薬組成物は、治療有効量および／または予防有効量の上記式（I）の化合物を含むことができる。本発明において上記式（I）の化合物は、一般に1～1000mg／日／成人または0.01～20mg／日／kg体重の用量で使用されうる。当該医薬組成物の投与は、単回投与または複数回投与であってもよい。
- [0056] 本発明の医薬組成物は、必要に応じ、従来公知の着色剤、保存剤、香料、風味剤、コーティング剤、抗酸化剤、ビタミン、アミノ酸、ペプチド、タンパク質、およびミネラル分（鉄、亜鉛、マグネシウム、ヨードなど）などの成分を含有していてもよい。本発明の治療剤または予防剤は、医薬組成物、機能性食品、健康食品、飲料、サプリメントなどに適した形態、例えば顆粒剤（ドライシロップを含む）、カプセル剤（軟カプセル剤、硬カプセル剤）、錠剤（チュアブル剤などを含む）、散剤（粉末剤）、丸剤などの各種の固形製剤、または内服用液剤（液剤、懸濁剤、シロップ剤を含む）などの液状製剤などの形態で調製してもよい。また、本発明の治療剤または予防剤は、そのまま、医薬組成物、機能性食品、健康食品、サプリメントなどとして使用することもできる。
- [0057] 製剤化のための添加物としては、例えば、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、流動化剤、分散剤、湿潤剤、防腐剤、粘稠剤、pH調整剤、着色剤、矯味矯臭剤、界面活性剤、溶解補助剤が挙げられる。また、液剤の形態にする場合は、ペクチン、キサンタンガム、グアガムなどの増粘剤を配合することができる。また、コーティング剤を用いてコーティング錠剤にしたり、ペー

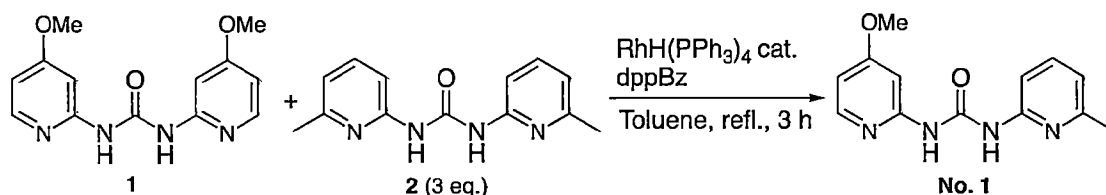
スト状の膠剤とすることもできる。さらに、他の形態に調製する場合であっても、従来の方法に従えばよい。

実施例

[0058] 以下、実施例を示すこと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。

[実施例1] N-(4-メトキシ-2-ピリジル)-N'-(3-メチル-2-ピリジル)ウレア (No. 1) の調製

[0059] [化4]



[0060] アルゴン雰囲気下、N,N'-ビス(4-メトキシ-2-ピリジル)ウレア(化合物1、0.25 mmol, 68.5 mg)と N,N'-ビス(2-メチル-2-ピリジル)ウレア(化合物2、0.75 mmol, 181.5 mg)の脱水トルエン(1.0 mL)中の溶液(1.0 mL)に別途調製したロジウムヒドリドテトラキストリフェニルホスフィン錯体(14.4 mg, 5 mol%, Ahmad, N. et al., Inorg. Synth., 15, 58 (1974)), 1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)ベンゼン(11.2 mg, 10 mol%)を室温にて加えた後、3時間加熱還流した。次いで、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 5:1)に付し、表題の化合物(No.1、90.5 mg, 70%)を白色固体として得た。

[0061] 収率 70%. ; 白色固体 (90.5 mg, 70%). M.p. 176.0–177.0 °C (エタノール). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (2H, bs), 8.15 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.68 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.55 (1H, bs), 7.33 (1H, bs), 6.94 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.70 (1H, dd, $J = 5.6, 2.0$ Hz), 3.86 (3H, s), 2.46 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ 166.7, 155.9, 154.1, 151.9, 151.7, 148.5, 138.7, 117.3, 109.2, 105.6, 97.0,

55.3, 23.6. IR (KBr) 3444, 3234, 3008, 1704, 1575, 1447, 1274, 780 cm^{-1} . MS (EI) m/z 258 (M^+ , 9%), 108 (M^+-150 , 100%). HRMS (EI) Calcd. for $C_{13}H_{14}N_4O_2$: 258.1117. Found: 258.1116.

[0062] 以下に示す化合物 (No. 2、No. 4~No. 7, No. 10, No. 12, No. 16, No. 19, No. 20, No. 38, No. 40, No. 53, No. 54, No. 59) は、目的の化合物に対応する原料を用いて実施例1と同様の方法で合成した。なお原料の当量比について、No. 2, 4, 5, 6, 7, 10, 12, 40, 53, 54, 59はN, N'-ビス(4-メトキシ-2-ピリジル)ウレアを1当量、他方の対称ウレアを3当量用いた。No. 16, 19, 20はN, N'-ビス(4-メトキシ-2-ピリジル)ウレアを3当量、他方の対称ウレアを1当量用いた。No. 38はN, N'-ビス(メトリル)ウレアを3当量、他方の対称ウレアを1当量用いた。

[0063] No. 2: N-(4-メトキシ-2-ピリジル)-N'-2-ピリジルウレア

収率 75%.; 白色固体. M.p. 178.0-179.0 $^{\circ}\text{C}$ (エタノール). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (1H, bs), 10.45 (1H, bs), 8.32 (1H, dt, $J = 4.8, 1.6$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.75-7.83 (2H, m), 7.29 (1H, bs), 7.07-7.10 (1H, m), 6.71 (1H, dd, $J = 5.6, 2.4$ Hz), 3.86 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ 166.7, 154.0, 152.3, 151.9, 148.4, 147.3, 138.4, 118.2, 112.4, 105.6, 97.0, 55.3. IR (KBr) 3378, 3122, 3009, 1697, 1576, 1549, 1433, 1312, 1025 cm^{-1} . MS (EI) m/z 244 (M^+ , 8%), 94 (M^+-150 , 100%). HRMS (EI) Calcd. for $C_{12}H_{12}N_4O_2$: 244.0960. Found: 244.0976.

[0064] No. 4: N-(4-メトキシ-2-ピリジル)-N'-(4-クロロ-3-ピリジル)ウレア

収率 75%.; 白色固体. M.p. 225.0-226.0 $^{\circ}\text{C}$ (エタノール). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (1H, bs), 9.58 (1H, bs), 8.54 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.08 (1H, dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz), 7.45 (1H,

d, $J = 8.8$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 6.0, 2.4$ Hz), 3.81 (3H, s). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 166.9, 154.2, 152.3, 148.0, 142.9, 140.1, 135.4, 129.5, 124.2, 105.7, 96.3, 55.4. IR (KBr) 3231, 3124, 2979, 1708, 1590, 1461, 1278, 1030 cm^{-1} . MS (EI) m/z 278 (M^+ , 3%), 124 ($M^+ - 154$, 100%). HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_2$: 278.0571. Found: 278.0597.

[0065] ノ. 5 : N-(4-メトキシ-2-ピリジル)-N'-(4-ピリジル)尿素

収率 69%.; 白色固体. M.p. 216.0-217.0 °C (エタノール). ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.90 (1H, bs), 9.55 (1H, s), 8.39 (2H, dd, $J = 14.8, 1.2$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.50 (2H, dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 6.0, 2.4$ Hz), 3.81 (3H, s). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 166.9, 154.1, 152.0, 150.3, 148.2, 145.8, 112.9, 105.8, 96.5, 55.4. IR (KBr) 3381, 3116, 3023, 1704, 1580, 1281, 1201, 1021, 823 cm^{-1} . MS (EI) m/z 244 (M^+ , 10%), 124 ($M^+ - 120$, 100%). HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$: 244.0960. Found: 244.0980.

[0066] ノ. 6 : N-(4-メトキシ-2-ピリジル)-N'-(3-ピリジル)尿素

収率 70%.; 白色固体. M.p. 220.0-221.0 °C (エタノール). ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.90 (1H, s), 9.52 (1H, bs), 8.23 (1H, dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.02 (1H, ddd, $J = 8.4, 3.6, 1.6$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 6.0, 2.4$ Hz), 3.81 (3H, s). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 167.1, 154.6, 152.6, 148.3, 143.8, 140.8, 136.0, 126.1, 124.0, 105.8, 96.5, 55.6. IR (KBr) 3226, 3157, 2932, 1700, 1599, 1482, 1268, 1174, 820 cm^{-1} . MS (EI) m/z 244 (M^+ , 20%), 124 ($M^+ - 120$, 100%). HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$: 244.0960. Found: 244.0970.

[0067] ノ. 7 : N-(4-メトキシ-2-ピリジル)-N'-(4,6-ジメ

チルー 2-ピリジル) ウレア

収率 69%. ; 白色固体. M. p. 207.0-208.0 °C (エタノール). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (2H, bs), 8.11 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.31 (2H, bs), 6.74 (1H, s), 6.65 (1H, dd, $J = 6.0, 2.4$ Hz), 3.81 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.25 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ 166.7, 155.5, 154.2, 152.0, 151.9, 149.4, 148.6, 118.4, 109.6, 105.7, 97.0, 55.3, 23.6, 20.8. IR (KBr) 3350, 3220, 3011, 1686, 1543, 1413, 1041 cm^{-1} . MS (EI) m/z 272 (M^+ , 3%), 122 ($\text{M}^+ - 150$, 100%). HRMS (EI-TOF) Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$: 272.1273. Found: 272.1300.

[0068] N o. 10 : N-(4-メトキシ-2-ピリジル)-N'-(4-トリフルオロメチルー 2-ピリジル) ウレア

収率 70%. ; 白色固体. M. p. 247.0-248.0 °C (エタノール). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.30 (1H, bs), 10.05 (1H, bs), 8.56 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 8.23 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 5.2, 1.2$ Hz), 7.15 (1H, bs), 6.69 (1H, dd, $J = 6.0, 2.4$ Hz), 3.83 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ 166.9, 153.9, 153.3, 151.9, 149.8, 148.3, 138.4 (d, $J = 32.7$ Hz), 122.9 (q, $J = 271.9$ Hz), 113.7 (d, $J = 3.0$ Hz), 107.7 (d, $J = 4.5$ Hz), 106.0, 96.9, 55.4. IR (KBr) 3244, 1704, 1561, 1426, 1309, 1171 cm^{-1} . MS (EI) m/z 312 (M^+ , 8%), 151 ($\text{M}^+ - 161$, 100%). HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$: 312.0834. Found: 312.0828.

[0069] N o. 12 : N-(4-メトキシ-2-ピリジル)-N'-(6-クロロ-2-ピリジル) ウレア

収率 73%. ; 白色固体. M. p. 216.0-217.0 °C (エタノール). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (1H, s), 9.78 (1H, bs), 8.13 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.81 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 0.4$ Hz), 7.13 (1H, s), 6.68 (1H, dd, $J = 6.0, 2.4$ Hz), 3.82 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ 166.9, 153.9, 152.3, 151.6, 148.4, 147.8, 141.7, 118.0, 111.1, 105.8, 96.8, 55.4. IR (KBr) 3371, 3221, 3053,

1727, 1684, 1591, 1441, 1213 cm^{-1} . MS (EI) m/z 278 (M^+ , 1%), 150 (M^+-1 28, 100%). HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_2$: 278.0571. Found: 278.0592

。

[0070] N o. 16 : N - (4 - メ ト キ シ - 2 - ピ リ ジ ル) - N ' - (5 - キ ノ リ ル) ウ レ ア

収率 60%.; 白色固体. M.p. 250.0-251.0 $^{\circ}\text{C}$ (エタノール). ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.66 (1H, s), 9.81 (1H, s), 8.95 (1H, dd, $J = 4.0, 1.2$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.22-8.27 (2H, m), 7.73-7.76 (2H, m), 7.67 (1H, dd, $J = 8.4, 4.0$ Hz), 6.95 (1H, s), 6.71 (1H, dd, $J = 6.0, 2.0$ Hz), 3.83 (3H, s). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 167.0, 154.7, 152.6, 150.4, 148.2, 147.9, 134.5, 129.8, 129.6, 124.0, 121.4, 120.7, 117.0, 105.6, 96.1, 55.4. IR (KBr) 3214, 1701, 1619, 1586, 1282 cm^{-1} . MS (EI) m/z 294 (M^+ , 1%), 170 (M^+-124 , 100%). HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$: 294.1117. Found: 294.1114。

[0071] N o. 19 : N - (4 - メ ト キ シ - 2 - ピ リ ジ ル) - N ' - 2 - チ ア ゾ リ ル ウ レ ア

収率 69% (トルエン溶媒に代えてDMSO溶媒中で 140 $^{\circ}\text{C}$ で反応を行った。) .; 白色固体. M.p. 231.5-232.5 $^{\circ}\text{C}$ (エタノール). ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.2 (1H, bs), 9.83 (1H, bs), 8.14 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.04 (1H, bs), 6.71 (1H, dd, $J = 6.0, 2.4$ Hz), 2.98 (3H, s). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 167.0, 158.5, 153.8, 151.4, 148.1, 137.7, 113.2, 106.1, 96.6, 55.4. IR (KBr) 3370, 3105, 3082, 1694, 1557, 1272 cm^{-1} . MS (EI) m/z 250 (M^+ , 12%), 151 (M^+-99 , 100%). HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 250.0525. Found: 250.0552。

[0072] N o. 20 : N - (4 - メ ト キ シ - 2 - ピ リ ジ ル) - N ' - 2 - ピ リ ジ ル チ オ ウ レ ア

収率 73% (反応時間を24時間とした。) .; 白色固体. M.p. 130.0-131.0

℃ (トルエ

ン/ヘキサン = 1/5). ^1H -NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12.88 (1H, bs), 12.12 (1H, bs), 8.37 (1H, s), 8.19 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.12 (1H, bs), 7.83 (1H, t, $J = 1.2$ Hz), 7.62 (1H, bs), 7.16 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 3.0$ Hz). ^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ 177.0, 166.5, 154.2, 152.4, 147.6, 146.7, 137.8, 119.2, 114.5, 106.6, 98.9, 55.1. IR (KBr) 3236, 3052, 1609, 1557, 1354, 1204, 1033 cm^{-1} . MS (EI) m/z 260 (M^+ , 5%), 226 ($\text{M}^+ - 34$, 100%). HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$: 260.0732. Found: 260.0740.

[0073] N o. 38 : N - (2 - ピリジル) - N' - (3 - メチルフエニル) ウレア

収率 71%. MS (EI) m/z 227 (M^+ , 43%), 94 ($\text{M}^+ - 133$, 100%). HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$: 227.1059. Found: 227.1049.

[0074] N o. 40 : N - (4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - N' - フェニルウレア

収率 74%. MS (EI) m/z 243 (M^+ , 30%), 124 ($\text{M}^+ - 119$, 100%). HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$: 243.1008. Found: 243.1010.

[0075] N o. 53 : N - (4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - N' - (3 - トリフルオロメチルフエニル) ウレア

収率 73%. 白色固体. M.p. 201.0-202.0 °C (エタノール). ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (1H, s), 9.49 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.08 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.54 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 1.6$ Hz) 6.66 (1H, dd, $J = 5.8$, 2.4 Hz), 3.82 (3H, s). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 167.8, 155.3, 153.3, 149.0, 140.9, 131.0, 130.6 (q, $J = 31.4$ Hz), 125.1 (q, $J = 270.7$ Hz), 123.5, 119.7 (q, $J = 3.8$ Hz), 115.7 (q, $J = 3.8$ Hz), 106.6, 97.2, 56.3. ^{19}F -NMR (375 MHz, DMSO-d_6) δ -61.5. IR (KBr) 2984, 1698, 1614, 1579, 1448, 1269, 1118 cm^{-1} . HRMS (ESI) Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{OS}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$):

312.0954. Found: 312.0976。

[0076] N o. 54 : N - (4 - メ ト キ シ - 2 - ピ リ ジ ル) - N ' - (3 - ク ロ ロ
フ ェ ニ ル) ウ レ ア

収率 75%. 白色固体. M. p. 226.0-227.0 °C (エタノール). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.90 (1H, s), 9.46 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.79 (1H, m), 7.30-7.36 (2H, m), 7.06 (1H, dt, J = 6.8, 2.0 Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 5.8, 2.0 Hz), 3.81 (3H, s). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 167.8, 155.3, 153.1, 149.0, 141.5, 134.5, 131.5, 123.1, 119.1, 118.2, 106.5, 97.2, 56.3. IR (KBr) 3030, 1702, 1584, 1389, 1088, 1025 cm⁻¹. HRMS (ESI) Calcd. for C₁₃H₁₂N₃O₂Cl (M⁺+H): 278.0691. Found: 278.0702。

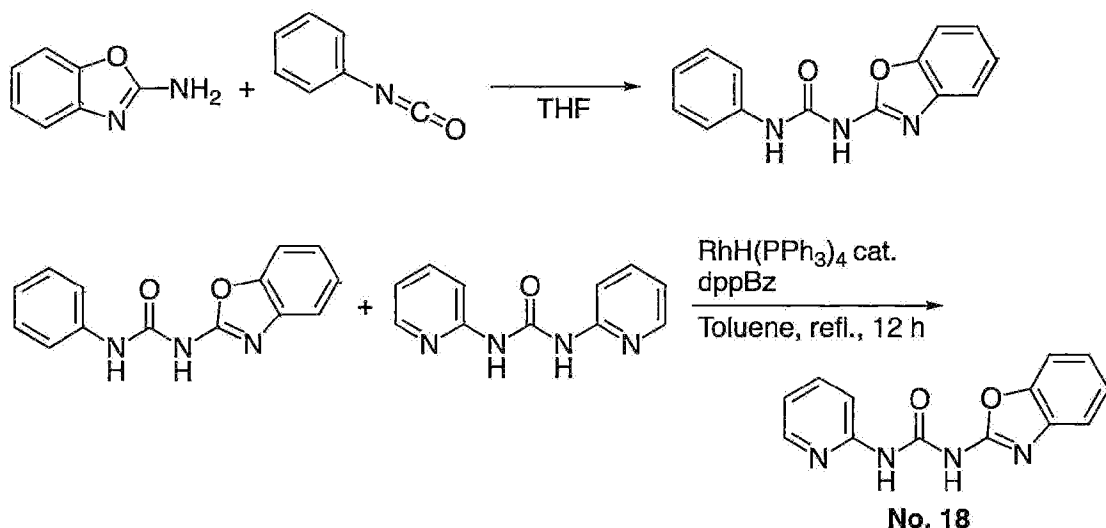
[0077] N o. 59 : N - (4 - メ ト キ シ - 2 - ピ リ ジ ル) - N ' - (4 - ト リ フ
ル オ ロ メ チ ル フ ェ ニ ル) ウ レ ア

収率 75%. 白色固体. M. p. 189.0-190.0 °C (エタノール). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (1H, s), 9.65 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.06 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.19-7.23 (2H, m), 6.98 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J = 8.0, 2.4 Hz), 3.75 (3H, s). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 160.7, 154.6, 152.8, 150.5, 140.9, 139.4 (q, J = 33.4 Hz), 130.7, 123.9 (q, J = 271.7 Hz), 113.9, 112.1, 109.2, 108.2 (q, J = 3.8 Hz), 105.5, 56.0. IR (KBr) 3128, 3035, 1705, 1580, 1526, 1425, 1394, 1183, 1087 cm⁻¹. HRMS (ESI) Calcd. for C₁₄H₁₂N₃O₂F₃ (M⁺+H): 312.0954. Found: 312.0978。

[0078] [実施例2] : N - (2 - ベ ン ゾ オ キ サ ゾ リ ル) - N ' - 2 - ピ リ ジ ル ウ
レ ア (N o. 18) の調製

[0079]

[化5]



[0080] アルゴン雰囲気下、2-アミノベンゾオキサゾール (1 mmol, 134.1 mg) にイソシアン酸フェニル (1 mmol, 119.0 mg) をテトラヒドロフラン (2 mL) 中作用させて、N-(2-ベンゾオキサゾリル)-N'-フェニルウレア (234.5 mg, 93%) を得た。次いで、得られた N-(2-ベンゾオキサゾリル)-N'-フェニルウレア (0.25 mmol, 63.1 mg) にN,N'-ビス(2-ピリジル)ウレア (0.25 mmol, 53.5 mg) をロジウムヒドリドテトラキストリフェニルホスフィン錯体 (14.4 mg, 5 mol%)、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)ベンゼン(11.2 mg, 10 mol%)を室温にて加えた後、3 時間加熱還流した。次いで、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:1) に付し、No. 18 (22.2 mg, 35%) を白色固体として得た。

[0081] 収率 60%. ; 白色固体. M. p. 199.0-200.0 °C (エタノール). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.79 (1H, bs), 11.00 (1H, bs), 8.35-8.36 (1H, m), 8.00 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.84 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.33 (1H, td, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.27 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 5.6, 1.2 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 156.5, 151.4, 149.5, 148.0, 147.1, 140.0, 138.6, 124.8, 123.4, 119.4, 11

7.5, 112.7, 110.0. IR (KBr) 3226, 3127, 3012, 1685, 1629, 1602 cm^{-1} . MS (EI) m/z 254 (M^+ , 4%), 134 ($M^+ - 120$, 100%). HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$: 254.0804. Found: 254.0817.

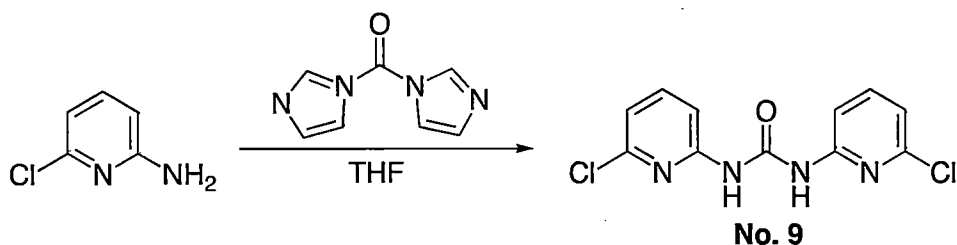
[0082] 以下に示す化合物 (No. 17) は、目的の化合物に対応する原料を用いて実施例2と同様の方法で合成した。

No. 17 : N-(6-メチル-2-ベンゾチアゾリル)-N'-2-ピリジルウレア

収率 60%. ; 白色固体. M. p. 276.0-277.0 $^{\circ}\text{C}$ (エタノール). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.22 (1H, bs), 10.06 (1H, bs), 8.36 (1H, dd, $J = 5.2$, 1.2 Hz), 7.83 (1H, td, $J = 8.4$, 1.6 Hz), 7.74 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.53 (1H, bt, $J = 7.2$ Hz), 7.22 (1H, dd, $J = 8.0$, 1.2 Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 7.2$, 5.6 Hz), 2.40 (3H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157.6, 151.9, 151.5, 147.1, 146.8, 139.1, 132.6, 131.8, 127.3, 121.2, 119.8, 118.6, 112.4, 21.0. IR (KBr) 3367, 1698, 1571, 1267 cm^{-1} . MS (EI) m/z 284 (M^+ , 3%), 164 ($M^+ - 120$, 100%). HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 284.0732. Found: 284.0732.

[0083] [実施例3] ビス-N, N'-(6-クロロ-2-ピリジル)ウレア (No. 9) の調製

[0084] [化6]



[0085] 6-クロロ-2-ピリジルアミン (2 mmol, 256.0 mg) とカルボニルジイミダゾール (1 mmol, 162.0 mg) のテトラヒドロフラン溶液を室温で 10 時間攪拌した。次いで、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4:1) に付し、No.9 (253.8 mg, 90%) を白

色固体として得た。

[0086] 収率 90%.; 白色固体. M. p. 259.0-260.0 °C (エタノール). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.90 (2H, s), 7.86 (2H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.83 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.16 (2H, dd, J = 7.2, 2.4 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 152.1, 151.1, 147.8, 141.8, 118.1, 110.8. IR (KBr) 3205, 3128, 3054, 2985, 1703, 1571, 1439, 1403, 1167 cm⁻¹. MS (EI) m/z 282 (M⁺, 1%), 128 (M⁺-154, 100%). HRMS (EI) Calcd. for C₁₁H₈Cl₂N₄O: 282.0075. Found: 282.0075。

以下に示す化合物 (No.11, No.28, No.29) は、目的の化合物に対応する原料を用いて

実施例3と同様の方法で合成した。

[0087] No. 11 : ビス-N-(4-トリフルオロメチル-2-ピリジル) ウレア

収率 84%.; 白色固体. M. p. 250.0-251.0 °C (エタノール, 分解). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.5 (2H, bs), 8.58 (2H, d, J = 5.2 Hz), 8.15 (2H, s), 7.44 (2H, dd, J = 5.2, 1.2 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 153.0, 151.7, 149.8, 136.8 (q, J = 32.8 Hz), 122.9 (q, J = 271.9 Hz), 113.9 (d, J = 3.0 Hz), 107.7 (d, J = 4.5 Hz). ¹⁹F-NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -65.3. IR (KBr) 3293, 1704, 1578, 1422, 1183 cm⁻¹. MS (EI) m/z 350 (M⁺, 1%), 162 (M⁺-188, 100%). HRMS (EI) Calcd. for C₁₃H₈F₆N₄O: 350.0602. Found: 350.0576。

[0088] No. 28 : ビス-N, N'-(4-ピリジル) ウレア

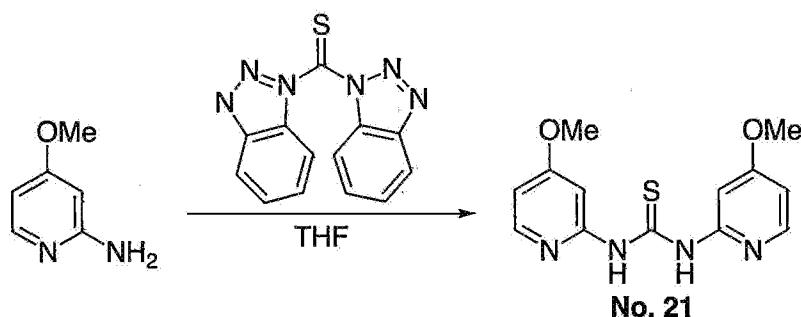
収率 86%.; 白色固体.; M. p. 235.0-236.0 °C (エタノール).; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.34 (2H, s), 8.43 (4H, d, J = 5.4 Hz), 7.49 (4H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 152.8, 151.3, 147.0, 113.6. IR (KBr) 3403, 3013, 1739, 1586, 1518, 1496, 1192 cm⁻¹. HRMS (ESI) Calcd for C₁₁H₁₁N₄O [M+H]⁺:215.0927. Found: 215.0930。

[0089] No. 29 : ビス-N, N'-(3-ピリジル) ウレア

収率 92%. ; 白色固体. ; M. p. 237.0-238.0 °C (エタノール). ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (2H, s), 8.66 (2H, s), 8.25 (2H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.99 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.36 (2H, dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ 153.7, 144.1, 141.3, 137.2, 126.4, 124.6. IR (KBr) 3246, 3045, 2993, 1690, 1585, 1547, 1420, 1276, 1228 cm^{-1} . HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$:215.0927. Found:215.0924.

[0090] [実施例4] ビス-N, N' - (4-メトキシ-2-ピリジル) チオウレア (No. 21) の調製

[0091] [化7]



[0092] アルゴン雰囲気下、(4-メトキシ-2-ピリジル)アミン (2 mmol, 248.0 mg) とビス(1-ベンゾトリアゾリル)メタンチオン (1 mmol, 280.3 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (3.0 mL) を 5 時間加熱還流した後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:1) に付し、ビス-N,N'-(4-メトキシ-2-ピリジル)チオウレア (No.21、110.6 mg, 38%) を白色固体として得た。

[0093] 白色固体. Mp. 177.0-178.0 °C (エタノール). ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.94 (2H, dd, $J = 5.6, 3.2$ Hz), 7.47 (2H, dd, $J = 6.4, 3.2$ Hz), 6.82 (2H, dd, $J = 6.0, 2.4$ Hz), 3.87 (6H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ 177.9, 167.5, 155.3, 149.0, 126.3, 107.9, 56.5. IR (KBr) 3230, 3053, 2942, 1616, 1572, 1404, 1354, 1289, 1038 cm^{-1} . HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$:291.0910. Found: 291.0917.

。

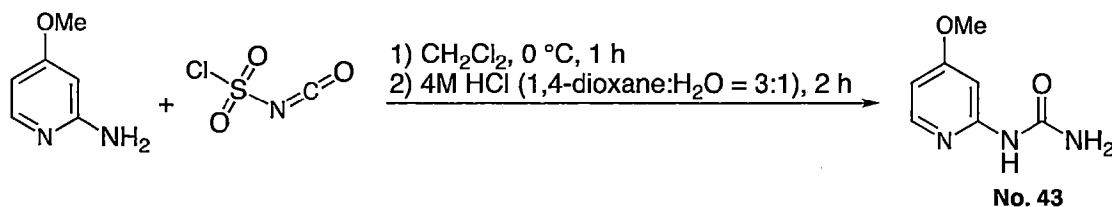
以下に示す化合物 (No. 22) は、目的の化合物に対応する原料を用いて実施例 4 と同様の方法で合成した。

[0094] No. 22 : ビス-N, N' - (2-ピリジル) チオウレア

収率 78%. ; 白色固体. ; M. p. 169.5-170.5 °C (エタノール). ; 白色固体. M. p. 169.5-170.5 °C (エタノール). ¹H-NMR (400 MHz, CO(CD₃)₂) δ 8.43 (2H, d, J = 5.2 Hz), 7.88 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.20 (2H, dd, J = 8.0, 5.2 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, CO(CD₃)₂) δ 169.6, 145.1, 139.2, 130.1, 111.4, 106.2. IR (KBr) 1603, 1560, 1523, 1460, 1351, 1183 cm⁻¹. HRMS (ESI) Calcd for C₁₁H₁₁N₄S [M+H]⁺: 231.0699. Found: 231.0685.

[0095] [実施例 5] N - (4-メトキシ-2-ピリジル) ウレア (No. 43) の調製

[0096] [化 8]



[0097] アルゴン雰囲気下、4-メトキシ-2-ピリジルアミン (2.5 mmol, 0.31 g) の脱水ジクロロメタン溶液 (20 mL) に、クロロスルホニルイソシアネート (3.75 mmol, 0.33 mL) を 0 °C で滴下した。混合物を室温で 1 時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。残渣に 10 °C で 4 M HCl の 1,4-ジオキサン水溶液 (20 mL, 1,4-ジオキサン:水 = 3:1) を加えて室温で 2 時間攪拌後、減圧下濃縮した。生じた固体に 10% NaHCO₃ 水溶液 (30 mL) を入れ、ジクロロメタン (30 mL) で 3 回抽出した。有機層を纏めて無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、No. 43 (85%, 357.1 mg) を白色固体として得た。

[0098] 収率 85%. ; 白色固体. ; Mp. 213.0-214.0 °C (エタノール). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (1H, s), 8.03 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.00 (1H, s), 6.

58 (1H, dd, $J = 5.6, 2.4$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.39 (2H, s). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 167.5, 156.5, 156.2, 149.0, 105.8, 96.8, 56.1. IR (KBr) 3323, 1708, 1598, 1418, 1397, 1300, 1272, 1191, 1173 cm^{-1} . MS (EI) m/z 167 (M^+ , 10%), 124 (M^+-43 , 100%). HRMS (EI) Calcd. for $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$: 167.0695. Found: 167.0701.

[0099] 以下に示す化合物 (No. 45, No. 46, No. 48, No. 49) は、目的の化合物に対応する原料を用いて実施例5と同様の方法で合成した。

[0100] No. 45 : N-(6-トリフルオロメチル-3-ピリジル)ウレア

収率 78%. ; 白色固体. M.p. 194.5-195.5 $^{\circ}\text{C}$ (エタノール). ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (1H, s), 8.69 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.21 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.25 (2H, s). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156.6, 141.3, 140.3, 139.4 (q, $J = 34.3$ Hz), 125.5, 123.1 (q, $J = 271.7$ Hz), 122.0. IR (KBr) 3432, 3333, 1711, 1585, 1542, 1338, 1130, 1089 cm^{-1} . HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{OF}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$:206.0536. Found:206.0530.

[0101] No. 46 : N-(6-クロロ-2-ピリジル)ウレア

収率 83%. ; 白色固体. M.p. 246.0-247.0 $^{\circ}\text{C}$ (エタノール). ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (1H, s), 7.75 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.61 (2H, s). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156.0, 154.5, 148.4, 142.2, 117.4, 111.1. IR (KBr) 3351, 3054, 1748, 1600, 1416, 1170 cm^{-1} . HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_6\text{H}_7\text{ClN}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$:172.0272. Found:172.0275.

[0102] No. 48 : N-(4-トリフルオロメチル-2-ピリジル)ウレア

収率 85%. ; 白色固体. M.p. 237.0-238.0 $^{\circ}\text{C}$ (エタノール). ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.57 (1H, s), 8.44 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.99 (1H, s),

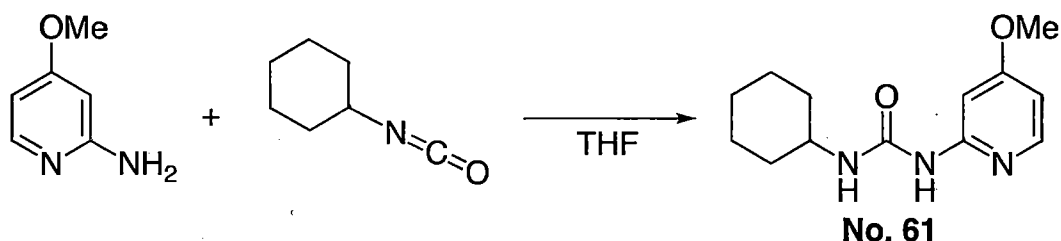
7.20 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 6.89 (2H, s). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 156.5, 155.4, 150.2, 139.4 (q, $J = 32.4$ Hz), 124.0 (q, $J = 271.7$ Hz), 113.1, 108.1. IR (KBr) 3353, 1706, 1608, 1580, 1392, 1348, 1174, 1134, 1019 cm^{-1} . HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{OF}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$:206.0536. Found:206.0544.

[0103] No. 49 : N-(6-クロロ-3-ピリジル)ウレア

収率 80%. ; 白色固体. M.p. 222.0-223.0 $^{\circ}\text{C}$ (エタノール). ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (1H, s), 8.42 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.99 (1H, dd, $J = 8.8, 5.2$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.12 (2H, s). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 153.7, 144.1, 141.2, 137.2, 126.4, 124.6. IR (KBr) 3396, 3280, 3182, 2550, 1670, 1632, 1536, 1468 cm^{-1} . HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_6\text{H}_7\text{ClN}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$:172.0272. Found:172.0303.

[0104] [実施例6] N-(4-メトキシ-2-ピリジル)-N'-シクロヘキシルウレア (No. 61) の調製

[0105] [化9]



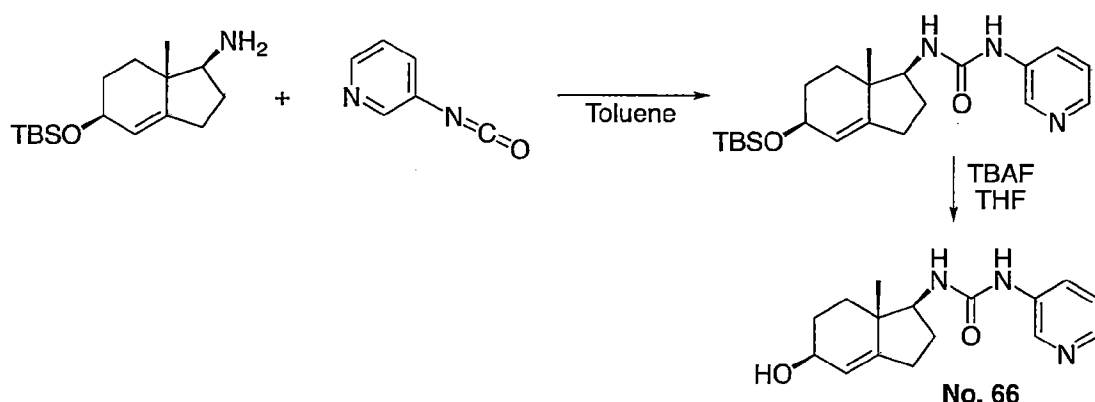
[0106] アルゴン雰囲気下、4-メトキシ-2-ピリジルアミン (1 mmol, 124.1 mg) にシクロヘキシルイソシアネート (1 mmol, 125.0 mg) をテトラヒドロフラン (2 mL) 中室温で 5 時間作用させた後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 5:1) に付し、N-(4-メトキシ-2-ピリジル)-N'-シクロヘキシルウレア No.61 (247.6 mg, 99%) を白色固体として得た。

[0107] 収率 99%. 白色固体. M.p. 133.0-134.0 $^{\circ}\text{C}$ (酢酸エチル). ^1H -NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ 8.84 (1H, bs), 8.44 (1H, s), 8.01 (1H, d, $J = 5.6$ Hz),

z), 6.79 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J = 6.0, 2.0$ Hz), 3.82 (3H, s), 3.73–3.66 (1H, m), 1.90–1.95 (2H, m), 1.70–1.75 (2H, m), 1.55–1.59 (1H, m), 1.26–1.44 (5H, m). ^{13}C -NMR (100 MHz, アセトン- d_6) δ 167.3, 155.9, 154.3, 147.6, 105.0, 95.3, 54.8, 48.2, 33.1, 25.6, 24.5. IR (KBr) 2932, 2854, 1683, 1617, 1588, 1542, 1481 cm^{-1} . HRMS (ESI) Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2(\text{M}^+\text{H})$: 250.1550. Found: 250.1563.

[0108] [実施例7] [(1R, 5R, 7aR)-2, 3, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-5-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-7a-メチル-1H-インデニル]-N'-(3-ピリジル)ウレア (No. 66) の調製

[0109] [化10]



[0110] (1R, 5R, 7aR)-2, 3, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-5-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-7a-メチル-1H-インデン-1-アミン (0.1 mmol, 28.1 mg) と 3-ピリジリイソシアネート (0.1 mmol, 12.0 mg) をトルエン (1 mL) 中100℃で 2 時間反応させた後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 5:1) に付し、N-[(1R, 5R, 7aR)-2, 3, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-5-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-7a-メチル-1H-インデニル]-N'-(3-ピリジル)ウレア (30.8 mg, 77%) を白色固体として得た。得られた化合物をテトラヒドロフランに溶解してフッ化テトラブチルアンモニウム (3 equiv.) を 40 度で5 時間作用させた後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 5:1) に付し、No. 66 (18.9 mg, 86%) を白色固体として得た。

[0111] 収率 66% (2工程). 白色固体. M.p. 97.2–98.6 °C (ヘキサン:アセトン = 5:1). ^1H -NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ 8.50 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.09 (1H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz), 8.08 (1H, bs), 7.97 (1H, ddd, J = 8.0, 2.8, 1.2 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.0, 4.8 Hz), 5.89 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.32 (1H, bs), 4.16 (1H, s), 3.75 (1H, dd, J = 19.6, 8.8 Hz), 3.10 (1H, bs), 2.34–2.42 (1H, m), 2.05–2.14 (1H, m), 1.86–2.01 (3H, m), 1.45–1.66 (4H, m), 0.94 (3H, s). ^{13}C -NMR (100 MHz, アセトン- d_6) δ 154.9, 147.2, 142.5, 139.9, 137.4, 124.6, 124.2, 123.3, 67.6, 59.6, 43.3, 34.3, 29.8, 27.4, 25.6, 17.0. IR (KBr) 3363, 2933, 1678, 1551, 1484, 1421, 1259, 1095, 980 cm^{-1} . HRMS (ESI) Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2(\text{M}^+\text{+H})$: 288.1707. Found: 288.1707.

[0112] [試験例1] リン酸化CaMKIIの発現量測定

NMDA受容体サブユニットGluN2AのcDNAが挿入されたプラスミドベクター: p cDNA1.1はaddgene社より入手した(Addgene plasmid: # 17924 ; pEGFP-NR2A; <https://www.addgene.org/17924/>; RRID:Addgene_17924)。プラスミドベクターをGenElute HP Plasmid Maxiprep Kit (Sigma-Aldrich社製)を用い付属のマニュアルに従い調製した。DMEM培養液 (Gibco) に培養しているNeuro2 A細胞 (N2A細胞、医薬基盤研究所)の培養液(組成:DMEM培養液450mlに50ml の牛血清を加え、ペニシリン・ストレプトマイシンを100 Unit) を、上記調製したプラスミドベクター、pcDNA1.1 (1 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$)、を加えたOpti-Mem(Gibco)(Lipofectamine R2000を1 $\mu\text{g}/1\text{ml}$ で加える) に交換し、5時間培養することにより、GluN2Aを過剰発現させたN2A細胞を得た。再びDMEM培養液に交換後、2日間培養した。その後、本発明化合物 (各群について、 $n=4$)を培養液(DMEM、Gibco)に対し1 μM の濃度となるように添加後、1時間後に細胞を回収した。同細胞にSDSサンプルバッファーを加え懸濁後、免疫ブロット法により一次抗体に抗リン酸化CaMKII抗体 (Fukunaga K et al., J. Biol. Chem. 1992, 267, 22527–22533) を、2次抗体に抗ウサギIgG抗体(SouthernBiotech社 製)を用いてCaMKIIの活性化について測定した (前記した抗体の使用以外の条件は

通常の免疫ブロット法にしたがった)。

[0113] 結果を図1に示す。結果は、post hoc Bonferroni' s multiple comparison testにて評価した。 $^{**}<0.01$ 、 $^{*}<0.05$ で有意性を示す。

[0114] [試験例2] リン酸化CaMKIIの発現量測定

前記したNMDA受容体サブユニットGluN2AのcDNAが挿入されたプラスミドベクターに加え、NMDA受容体サブユニットGluN1のcDNAが挿入されたプラスミドベクター：pcDNA3.1、及びNMDA受容体サブユニットGluN2BのcDNAが挿入されたプラスミドベクター：pRK5をaddgene社より入手し、プラスミドベクターを調製した(Addgene plasmid: # 17926 ; pEGFP-NR1a; <https://www.addgene.org/17926/>; RRID:Addgene_17926; # 17925 ; pEGFP-NR2B; <https://www.addgene.org/17925/>; RRID:Addgene_17925)。各NMDA受容体サブユニット過剰発現させた細胞に本発明化合物(各群について、 $n=4$)を培養液(DMEM、Gibco)に対し $1\text{ }\mu\text{M}$ の濃度となるように添加後、1時間後に細胞を回収した。(条件は前記の免疫ブロット法にしたがった)。同細胞にSDSサンプルバッファーを加え懸濁後、免疫ブロット法により一次抗体に抗リン酸化CaMKII抗体(Fukunaga K et al., J. Biol. Chem. 1992, 267, 22527-22533)を、2次抗体に抗ウサギIgG抗体(SouthernBiotech社 製)を用いてCaMKIIの活性化について測定した。結果を図2に示す。結果は、post hoc Bonferroni' s multiple comparison testにて評価した。 $^{*}<0.01$ 、 $^{*}<0.05$ (vs本発明化合物を添加していない細胞)、 $^{+}<0.05$ (vs 本発明化合物を添加したプラスミドベクターを非導入の細胞)、で有意性を示す。

[0115] [試験例3] 認知機能改善効果の確認試験

認知機能障害モデルマウスである嗅球摘出マウス(OBXマウス)(10週齢)における認知機

能障害は、試験化合物(1mg/kg)を1日1回2週間慢性処置(経口投与)した結果、有意な認知機能改善効果が確認された。確認試験の結果を図3aおよび図3bに示す。OBXマウスは、10週齢のDDY雄性マウス(Nippon SLC, Hamamatsu, Japan)を用いて作製した。嗅球摘出手術は、ペントバルビタールナトリウム(50

mg/kg、腹腔投与; Dainippon, Osaka, Japan) で麻酔した条件で施行した。マウスを脳固定器に固定し、嗅球上の頭蓋骨をドリルで穿孔し、直径1mmの穴をあけた。嗅球を、吸引ポンプにて前頭前皮質を吸引除去した。Sham群では、嗅球の吸引除去を除いてOBX 群と同一の操作を行った。

[0116] 図3aおよび図3bは、行動解析の結果を示す。図3aは通常のY-maze法により、ShamマウスおよびOBXマウス（各n=5）の注意機能を検討した結果を示し、試験化合物（1mg/kg）処置により有意な注意機能の改善効果が認められた。Y-maze法は、8分間マウスに3つのアームを自由に歩かせる方法である。アームをそれぞれA、B、CとするとAにいるマウスはBもしくはCのアームに入り、仮にBにマウスが入ったとすると、次にマウスはCに入り、このように、A-B-Cと入った場合を正解とする。一方、A-B-Aと新規のアームに入らない場合を不正解とし、マウスが移動したアームの位置を選択した順に記録し、マウスが測定時間内に各アームに移動した回数をカウントし、これをtotal arm entries とする。さらにこの中で正解だった場合（連続して異なる三つのアームを選択した組み合わせ）をカウントし、この数を交替行動回数 (Number of alternation) とし、Number of alternation の total arm entries から2を引いた数に対する割合を、正常の交替行動の指標（空間作業記憶の正解率）として Alternation (%) で表す。* <0.05 (vs Sham)、+ <0.05 (vs OBX)、で有意性を示す。図3bは通常の新規物体認識試験法による新規物体に対する記憶を、Shamマウス、OBXマウス、試験化合物（1mg/kg）処置したOBXマウス（各n=5）で測定した結果を示し、試験化合物（1mg/kg）処置により有意な記憶障害の改善効果が認められた。新規物体認識試験法は、同じ形の積み木を2つマウスケージに入れ、マウスを10分間自由に探索させる（訓練試行）。1時間後、一方の積み木を新規の形状の物体に変え、さらに5分間自由に探索させる（保持試行）。訓練試行及び保持試行では、2つの物体に対するそれぞれの接触回数を測定し、保持試行における総接触回数に対する入れ替えた別の積み木への接触回数の割合(%)を判別指数 (Discrimination index) として算出した。* <0.05 (vs Sham)、+ <0.05 (vs OBX)、で有意性を示す。

[0117] [試験例4] リン酸化CaMKIVの発現量測定

前記したNMDA受容体サブユニットGluN2AのcDNAが挿入されたプラスミドベクターを用い、NMDA受容体サブユニットGluN2Aを過剰発現させたN2A細胞に本発明化合物（各群について、n=4）を培養液（DMEM、Gibco）に対し1 μ Mの濃度となるように添加後、1時間後に細胞を回収した。（条件は前記の免疫ブロット法にしたがった）。同細胞にSDSサンプルバッファーを加え懸濁後、免疫ブロット法により一次抗体に抗リン酸化CaMKIV抗体（sc-28443, Santa Cruz Biotechnology社製）を、2次抗体に抗ウサギIgG抗体（SouthernBiotech社製）を用いてCaMKIVの活性化について測定した。結果を図4aに示す。結果は、post hoc Bonferroni's multiple comparison testにて評価した。 $** < 0.01$ 、 $* < 0.05$ （vs本発明化合物を添加していない細胞）で有意性を示す。

[0118] [試験例5] リン酸化CaMKIVおよび脳由来神経栄養因子（BDNF）の発現量測定

マウスから脳を摘出し、脳の海馬領域をスライス状（400マイクロメートル厚）にし、同スライスを95% O_2 /5% CO_2 ガスで飽和させた人工脳脊髄液（126 mM NaCl, 5 mM KCl, 26 mM $NaHCO_3$, 1.3 mM $MgSO_4 \cdot 7H_2O$, 1.26 mM KH_2PO_4 , 2.4 mM $CaCl_2 \cdot 2H_2O$, 10 mM グルコース）中において、34 $^{\circ}C$ で2時間回復させた。その後、海馬切片に本発明化合物（各群について、n=4）を人工脳脊髄液に対し1 μ Mの濃度となるように添加後、1時間後に海馬切片を回収した。同海馬切片にSDSサンプルバッファーを加え懸濁後、免疫ブロット法により一次抗体に抗リン酸化CaMKIV抗体（sc-28443, Santa Cruz Biotechnology社製）もしくは抗BDNF抗体（AB1779SP, Millipore社製）を、2次抗体に抗ウサギIgG抗体（SouthernBiotech社製）を用いてCaMKIVの活性化及び脳由来神経栄養因子（BDNF）の発現量について測定した。結果を図4bおよび図4cに示す。結果は、post hoc Bonferroni's multiple comparison testにて評価した。 $** < 0.01$ 、 $* < 0.05$ （vs本発明化合物を添加していない細胞）で有意性を示す。

[0119] [試験例6] 精神機能改善効果の確認試験

認知・精神機能障害モデルマウスである嗅球摘出マウス(OBXマウス)(10週

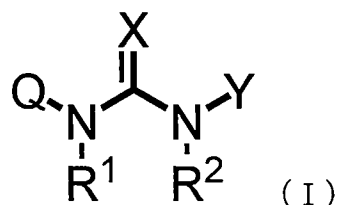
齢)における精神機能障害は、試験化合物 (1mg/kg) を1日1回2週間慢性処置(経口投与)した結果、有意な精神機能改善効果が確認された。確認試験の結果を図5aおよび図5bに示す。既に記載した方法により0BXマウスを作製した。

[0120] 図5aおよび図5bは、行動解析の結果を示す。図5aは通常の強制水泳試験法により、Shamマウスおよび0BXマウス (各n=5) のうつ様症状を検討した結果を示し、試験化合物 (1mg/kg) 処置により有意なうつ様症状の改善効果が認められた。強制水泳試験法は、十分な水 (25℃) で満たしたガラス瓶 (直径15cm、高さ20cm) 内でマウスを5分間自由に行動させ、不動時間を測定する方法である。 $* < 0.05$ (vs Sham)、 $+ < 0.05$ (vs 0BX)、で有意性を示す。図5bは通常の尾懸垂試験法によるうつ様症状のスクリーニングを、Shamマウス、0BXマウス、試験化合物 (1mg/kg) 処置した0BXマウス (各n=5) を用いて検討した結果を示し、試験化合物 (1mg/kg) 処置により有意なうつ様症状の改善効果が認められた。マウスの尾の先から約1cm の位置の尾部を尾懸垂装置に固定して測定開始とし、マウスを10分間懸垂させ、不動時間を測定した。 $* < 0.05$ (vs Sham)、 $+ < 0.05$ (vs 0BX)、で有意性を示す。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I) :

[化1]



[式中、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、水素原子、および C_{1-6} アルキルから選択され；

X は、直接結合、 O 、または S であり；

Q は、 R^a から選択される1～4の置換基で置換されていてもよいピリジルであり；

Y は、水素原子、 R^a から選択される1～4の置換基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリール、 R^a から選択される1～4の置換基で置換されていてもよいフェニル、 R^b から選択される1～4の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキルであり、または R^b から選択される1～4の置換基で置換されていてもよい C_{6-10} シクロアルケニルであり；

R^a は、独立に、ヒドロキシ、シアノ、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン原子、およびフェニルから選択され；

R^b は、独立に、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、およびハロゲン原子から選択される]

で表される化合物、または医薬として許容なその塩を含有する医薬組

成物。

- [請求項2] R^1 および R^2 が水素原子である、請求項 1 に記載の医薬組成物。
- [請求項3] X が O である、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。
- [請求項4] Q が、 R^a から選択される 1 ～ 4 の置換基で置換されていてもよい 2-ピリジルである、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。
- [請求項5] 5 ～ 10 員ヘテロアリールが、ピリジル、キノリル、チアゾリル、オキサゾリル、ベンゾチアゾリル、またはベンゾオキサゾリルである、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。
- [請求項6] R^a が、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、またはヒドロキシである、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。
- [請求項7] R^b が、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、またはヒドロキシである、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。
- [請求項8] $N-(4\text{-メトキシ-2-ピリジル})-N'-(3\text{-メチル-2-ピリジル})$ ウレア；
 $N-(4\text{-メトキシ-2-ピリジル})-N'-2\text{-ピリジル}$ ウレア；
；
 $N-(4\text{-メトキシ-2-ピリジル})-N'-(4\text{-クロロ-3-ピリジル})$ ウレア；
 $N-(4\text{-メトキシ-2-ピリジル})-N'-(4\text{-ピリジル})$ ウレア；
 $N-(4\text{-メトキシ-2-ピリジル})-N'-(3\text{-ピリジル})$ ウレア；
 $N-(4\text{-メトキシ-2-ピリジル})-N'-(4,6\text{-ジメチル-2-ピリジル})$ ウレア；
ビス- $N, N'-(6\text{-クロロ-2-ピリジル})$ ウレア；

N－（４－メトキシ－２－ピリジル）－N'－（４－トリフルオロメチル－２－ピリジル）ウレア；

ビス－N－（４－トリフルオロメチル－２－ピリジル）ウレア；

N－（４－メトキシ－２－ピリジル）－N'－（６－クロロ－２－ピリジル）ウレア；

N－（４－メトキシ－２－ピリジル）－N'－（５－キノリル）ウレア；

N－（６－メチル－２－ベンゾチアゾリル）－N'－２－ピリジルウレア；

N－（２－ベンゾオキサゾリル）－N'－２－ピリジルウレア；

N－（４－メトキシ－２－ピリジル）－N'－２－チアゾリルウレア；

N－（４－メトキシ－２－ピリジル）－N'－２－ピリジルチオウレア；

ビス－N， N'－（４－メトキシ－２－ピリジル）チオウレア；

ビス－N， N'－（２－ピリジル）チオウレア；

ビス－N， N'－（４－ピリジル）ウレア；

ビス－N， N'－（３－ピリジル）ウレア；

N－（２－ピリジル）－N'－（３－メチルフェニル）ウレア；

N－（４－メトキシ－２－ピリジル）－N'－フェニルウレア；

N－（４－メトキシ－２－ピリジル）ウレア；

N－（６－トリフルオロメチル－３－ピリジル）ウレア；

N－（６－クロロ－２－ピリジル）ウレア；

N－（４－トリフルオロメチル－２－ピリジル）ウレア；

N－（６－クロロ－３－ピリジル）ウレア；

N－（４－メトキシ－２－ピリジル）－N'－（３－トリフルオロメチルフェニル）ウレア；

N－（４－メトキシ－２－ピリジル）－N'－（３－クロロフェニ

ル) ウレア ;

N - (4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - N' - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ウレア ;

N - (4 - メトキシ - 2 - ピリジル) - N' - シクロヘキシルウレア ; および

[(1 R , 5 R , 7 a R) - 2 , 3 , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 5 - t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ - 7 a - メチル - 1 H - インデニル] - N' - (3 - ピリジル) ウレア

から選択される化合物、または医薬として許容なその塩を含有する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

[請求項9] シナプス反応の長期増強現象による疾患または障害の治療又は予防に用いるための、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[請求項10] Ca^{2+} / カルモジュリン依存性キナーゼ I I の賦活化による疾患または障害の治療又は予防に用いるための、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[請求項11] G l u N 2 A を介する Ca^{2+} / カルモジュリン依存性キナーゼ I I の賦活化による疾患または障害の治療又は予防に用いるための、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

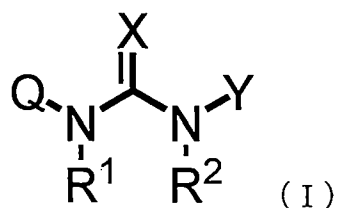
[請求項12] 認知機能疾患または障害の治療又は予防に用いるための、請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[請求項13] 認知機能疾患または障害が、アルツハイマー型認知症、脳血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、パーキンソン病、精神疾患、神経変性疾患から選択される、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

[請求項14] 自閉症、うつ病、大うつ病性障害、統合失調症、または双極性障害の治療又は予防に用いるための、請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[請求項15] 式 (I) :

[化2]



[式中、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、水素原子、および C_{1-6} アルキルから選択され；

X は、直接結合、 O 、または S であり；

Q は、 R^a から選択される1～4の置換基で置換されていてもよい2-ピリジルであり；

Y は、 R^a から選択される1～4の置換基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリール、 R^a から選択される1～4の置換基で置換されていてもよいフェニル、 R^b から選択される1～4の置換基で置換されていてもよい C_{5-7} シクロアルキルであり、または R^b から選択される1～4の置換基で置換されていてもよい C_{6-10} シクロアルケニルであり；

5～10員ヘテロアリールは、ピリジル、キノリル、チアゾリル、オキサゾリル、ベンゾチアゾリル、またはベンゾオキサゾリルであり、

R^a は、独立に、ヒドロキシ、シアノ、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン原子、およびフェニルから選択され；

R^b は、独立に、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、およびハロゲン原子から選択される]

で表される化合物、または医薬として許容なその塩。

[請求項16] R^1 および R^2 が水素原子である、請求項 15 に記載の化合物、または医薬として許容なその塩。

[請求項17] X が O である、請求項 15 または 16 に記載の化合物、または医薬として許容なその塩。

[請求項18] R^a が、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、またはヒドロキシである、請求項 15 ～ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物、または医薬として許容なその塩。

[請求項19] R^b が、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、またはヒドロキシである、請求項 15 ～ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物、または医薬として許容なその塩。

[請求項20] $N - (4 - \text{メトキシ} - 2 - \text{ピリジル}) - N' - (3 - \text{メチル} - 2 - \text{ピリジル})$ ウレア；

$N - (4 - \text{メトキシ} - 2 - \text{ピリジル}) - N' - 2 - \text{ピリジル}$ ウレア；

$N - (4 - \text{メトキシ} - 2 - \text{ピリジル}) - N' - (4 - \text{クロロ} - 3 - \text{ピリジル})$ ウレア；

$N - (4 - \text{メトキシ} - 2 - \text{ピリジル}) - N' - (4 - \text{ピリジル})$ ウレア；

$N - (4 - \text{メトキシ} - 2 - \text{ピリジル}) - N' - (3 - \text{ピリジル})$ ウレア；

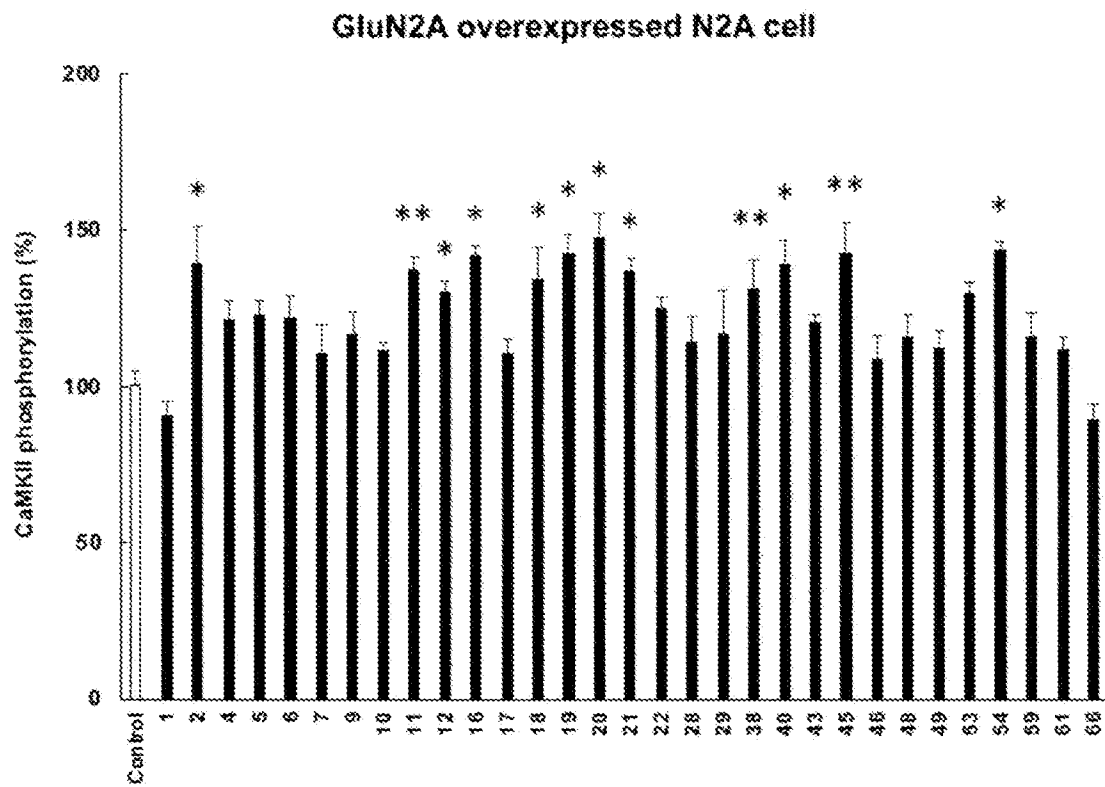
$N - (4 - \text{メトキシ} - 2 - \text{ピリジル}) - N' - (4, 6 - \text{ジメチル} - 2 - \text{ピリジル})$ ウレア；

ビス- $N, N' - (6 - \text{クロロ} - 2 - \text{ピリジル})$ ウレア；

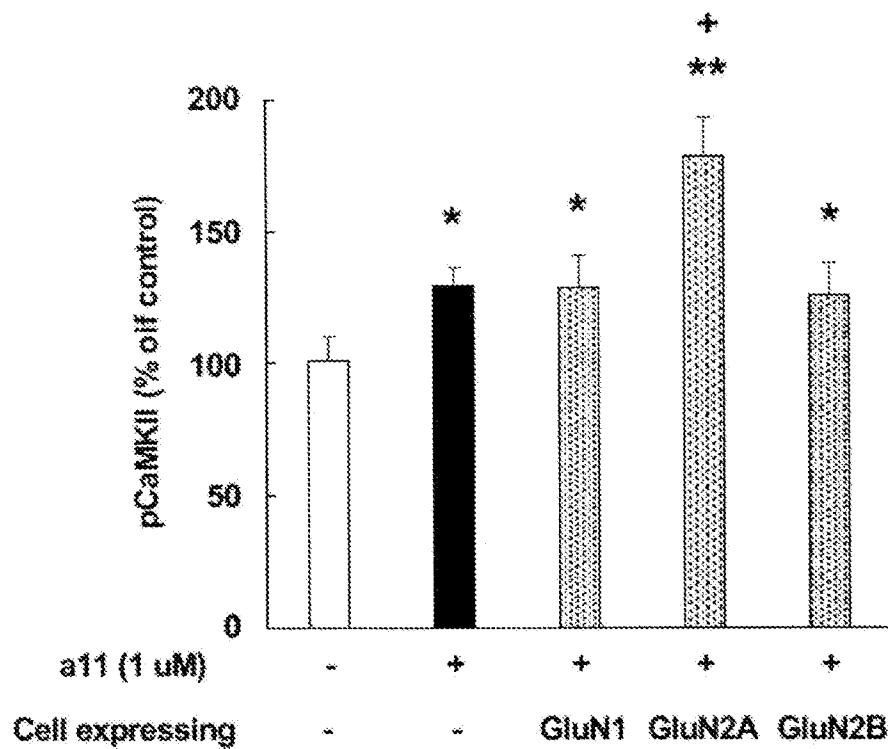
$N - (4 - \text{メトキシ} - 2 - \text{ピリジル}) - N' - (4 - \text{トリフルオロメチル} - 2 - \text{ピリジル})$ ウレア；

ビス-N-(4-トリフルオロメチル-2-ピリジル)ウレア；
N-(4-メトキシ-2-ピリジル)-N'-(6-クロロ-2-ピリジル)ウレア；
N-(4-メトキシ-2-ピリジル)-N'-(5-キノリル)ウレア；
N-(6-メチル-2-ベンゾチアゾリル)-N'-2-ピリジルウレア；
N-(2-ベンゾオキサゾリル)-N'-2-ピリジルウレア；
N-(4-メトキシ-2-ピリジル)-N'-2-チアゾリルウレア；
N-(4-メトキシ-2-ピリジル)-N'-2-ピリジルチオウレア；
ビス-N, N'-(4-メトキシ-2-ピリジル)チオウレア；
ビス-N, N'-(2-ピリジル)チオウレア；
N-(2-ピリジル)-N'-(3-メチルフェニル)ウレア；
N-(4-メトキシ-2-ピリジル)-N'-フェニルウレア；
N-(4-メトキシ-2-ピリジル)ウレア；
N-(6-クロロ-2-ピリジル)ウレア；
N-(4-トリフルオロメチル-2-ピリジル)ウレア；
N-(4-メトキシ-2-ピリジル)-N'-(3-トリフルオロメチルフェニル)ウレア；
N-(4-メトキシ-2-ピリジル)-N'-(3-クロロフェニル)ウレア；および
N-(4-メトキシ-2-ピリジル)-N'-(4-トリフルオロメチルフェニル)ウレア；
から選択される、請求項15に記載の化合物、または医薬として許容なその塩。

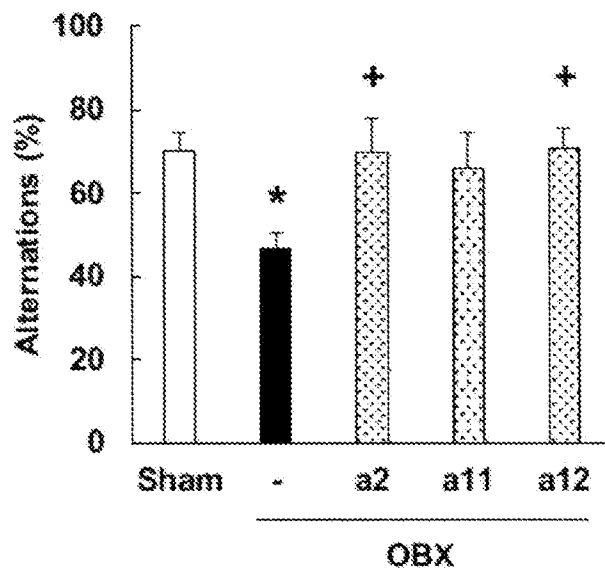
[図1]



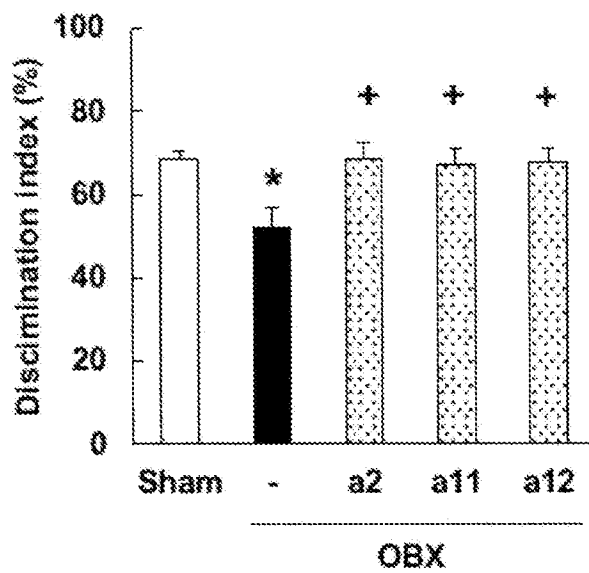
[図2]



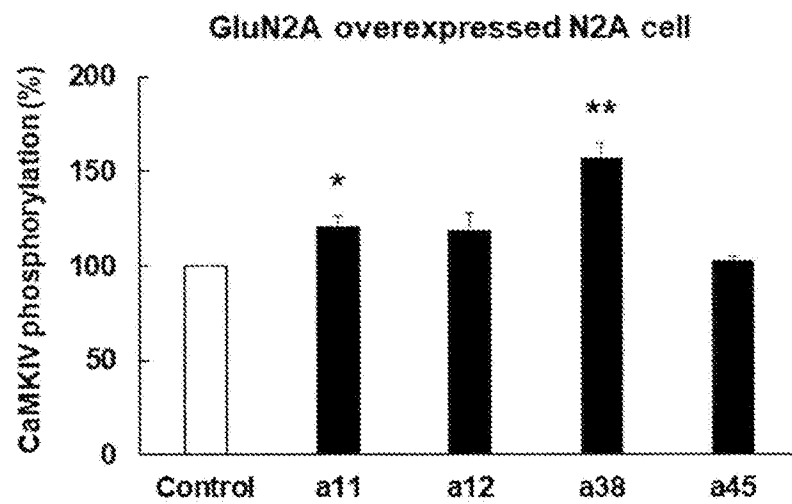
[図3a]



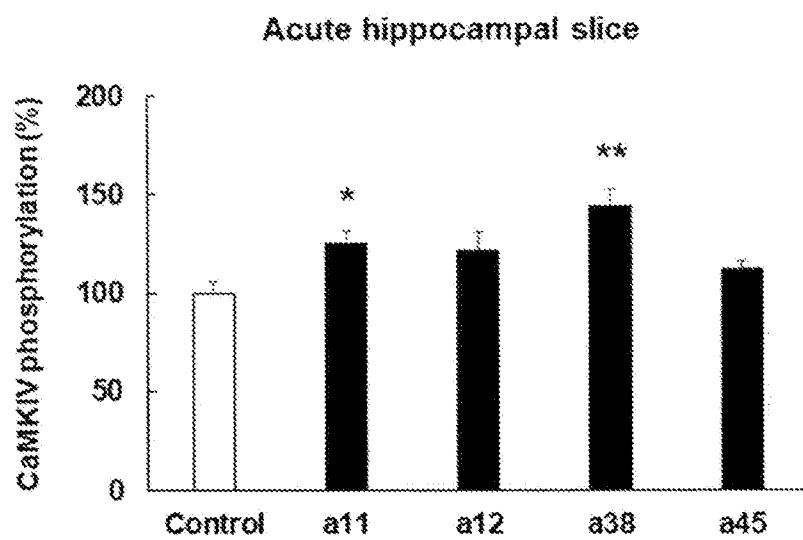
[図3b]



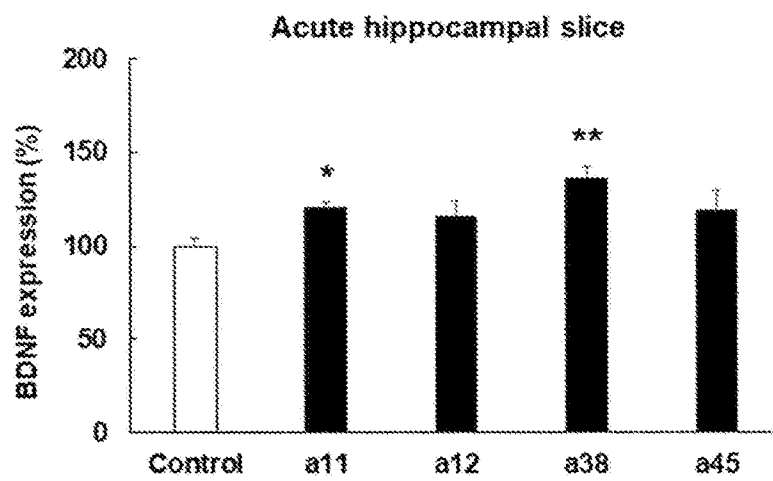
[図4a]



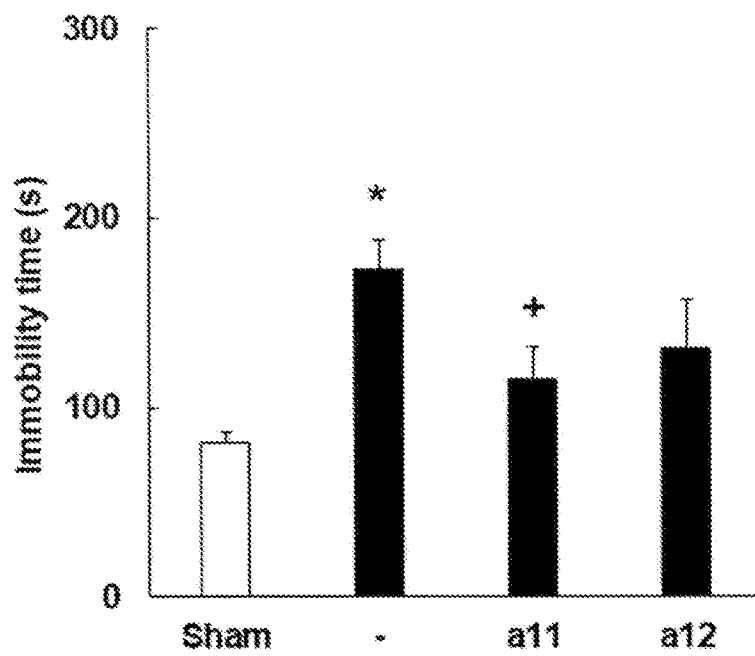
[図4b]



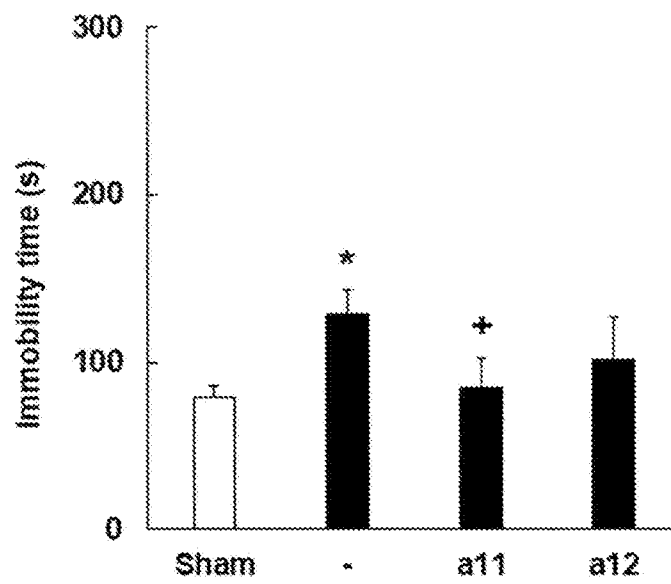
[図4c]



[図5a]



[図5b]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/008382

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/44(2006.01)i; **A61K 31/4436**(2006.01)i; **A61K 31/4439**(2006.01)i; **A61K 31/4709**(2006.01)i;
A61P 25/00(2006.01)i; **A61P 25/16**(2006.01)i; **A61P 25/18**(2006.01)i; **A61P 25/24**(2006.01)i; **A61P 25/28**(2006.01)i;
A61P 43/00(2006.01)i; **C07D 213/75**(2006.01)i; **C07D 413/12**(2006.01)i; **C07D 417/12**(2006.01)i
 FI: A61K31/44; A61P43/00 105; A61P43/00 111; A61P25/00; A61P25/28; A61P25/16; A61P25/24; A61P25/18;
 A61K31/4436; A61K31/4439; A61K31/4709; C07D417/12; C07D413/12; C07D213/75 CSP

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)

A61K31/44; A61K31/4436; A61K31/4439; A61K31/4709; A61P25/00; A61P25/16; A61P25/18; A61P25/24; A61P25/28;
 A61P43/00; C07D213/75; C07D413/12; C07D417/12

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023
 Registered utility model specifications of Japan 1996-2023
 Published registered utility model applications of Japan 1994-2023

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAlplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2002-538132 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 12 November 2002 (2002-11-12) entire text, in particular, example 4	1-3, 7, 9-17, 19
X	AMATO, R. J. et al. Substituted 1-Phenyl-3-(pyridin-2-yl)urea Negative Allosteric Modulators of mGlu5: Discovery of a New Tool Compound VU0463841 with Activity in Rat Models of Cocaine Addiction. ACS Chem. Neurosci. 2013, 4, pp. 1217-1228 entire text	1-4, 6, 15-18
X	WO 96/18617 A1 (MERCK & CO., INC.) 20 June 1996 (1996-06-20) examples 8, 9, 11, 13	1, 2, 4, 6, 7, 15, 16, 18, 19
X	JP 2002-528538 A (PHARMACIA & UPJOHN S.P.A) 03 September 2002 (2002-09-03) compounds 65-68, claim 13	1-6, 15-18



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

25 April 2023

Date of mailing of the international search report

23 May 2023

Name and mailing address of the ISA/JP

Japan Patent Office (ISA/JP)
 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915
 Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/008382

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HONMA, T. et al. Structure-Based Generation of a New Class of Potent Cdk4 Inhibitors: New de Novo Design Strategy and Library Design. J. Med. Chem. 2001, 44(26), pp. 4615-4627 entire text, in particular, compound 14b	1-5, 15-17
X	WO 2017/075694 A1 (SIMON FRASER UNIVERSITY) 11 May 2017 (2017-05-11) compound 163	1-6, 15-18
X	WO 2019/217509 A1 (HB THERAPEUTICS INC.) 14 November 2019 (2019-11-14) compounds 35, 68	1-5, 15-17
X	JP 62-502404 A (FMC CORPORATION) 17 September 1987 (1987-09-17) compounds 33-35	1-3, 15-18
X	JP 2011-500574 A (DOW AGROSCIENCES LLC) 06 January 2011 (2011-01-06) compounds 162-171, 183-185	1-5, 15-17
X	JP 51-86474 A (REEBENSU KEMISUKE FUABURITSUKU PURODEYUKUCHIONSU AS) 29 July 1976 (1976-07-29) pp. 5-6, table A	1, 2, 4, 6, 7, 15, 16, 18, 19
X	WO 2020/244968 A1 (BASF SE) 10 December 2020 (2020-12-10) compounds B-2, B-3, B-5, B-10	1, 3, 6, 15, 17, 18
X	KEFFORD, N. P. et al. Retardation of Leaf Senescence By Urea Cytokinins In Raphanus Sativus. Phytochemistry. 1973, 12, pp. 995-1003 compounds XXIII, LXXIV, LXXX, CIX, CXVI, CXXII	1-4, 6, 8, 15-18, 20
X	EL-AYAAN, U. Pt(II), Pd(II) and UO ₂ (II) complexes of N, N'-bis(2-pyridyl)thiourea; structural, thermal and biological studies. Journal of Molecular Structure. 2011, 998, pp. 11-19 fig. 2	1, 2, 4, 5, 8, 15, 16, 20
X	FILE REGISTRY ON STN. RN 1789935-05-2. Entered STN: 28 Jun 2015 entire text	1-6, 8, 15-18, 20
X	FILE REGISTRY ON STN. RN 2755712-47-9. Entered STN: 06 Jan 2022 entire text	1-6, 8, 15-18, 20
X	FILE REGISTRY ON STN. RN 1863568-82-4. Entered STN: 10 Feb 2016 entire text	1-4, 6, 8, 20
X	FILE REGISTRY ON STN. RN 1289098-04-9. Entered STN: 02 May 2011 entire text	1-4, 6, 8, 20
X	FILE REGISTRY ON STN. RN 1625672-64-1. Entered STN: 24 September 2014 entire text	1-4, 6, 8, 20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2023/008382

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP	2002-538132	A	12 November 2002	US 2003/0096847 A1 entire text, in particular, example 4 US 2004/0048904 A1 US 2006/0058396 A1 WO 2000/051970 A1 EP 1159258 A1 CN 1341095 A KR 10-0620406 B1	
WO	96/18617	A1	20 June 1996	US 5908842 A	
JP	2002-528538	A	03 September 2002	US 2003/0187040 A1 compounds 65-68, claim 13 US 2004/0157827 A1 WO 2000/026203 A1 EP 1124811 A1 KR 10-2001-0085984 A	
WO	2017/075694	A1	11 May 2017	US 2018/0312493 A1	
WO	2019/217509	A1	14 November 2019	US 2021/0115064 A1	
JP	62-502404	A	17 September 1987	US 4818271 A compounds 33-35 WO 1987/002665 A1 EP 243450 A1 CN 86107258 A	
JP	2011-500574	A	06 January 2011	JP 2014-208648 A US 2009/0093486 A1 compounds 162-171, 183-185 JP 2014-205678 A US 2012/0190683 A1 US 2012/0190684 A1 WO 2009/048752 A2 EP 2195302 A1	
JP	51-86474	A	29 July 1976	US 4057636 A column 5, table A	
WO	2020/244968	A1	10 December 2020	JP 2022-536081 A US 2022/0235005 A1 EP 3980402 A1 CN 113993847 A KR 10-2022-0017940 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 31/44(2006.01)i; A61K 31/4436(2006.01)i; A61K 31/4439(2006.01)i; A61K 31/4709(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 25/16(2006.01)i; A61P 25/18(2006.01)i; A61P 25/24(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C07D 213/75(2006.01)i; C07D 413/12(2006.01)i; C07D 417/12(2006.01)i FI: A61K31/44; A61P43/00 105; A61P43/00 111; A61P25/00; A61P25/28; A61P25/16; A61P25/24; A61P25/18; A61K31/4436; A61K31/4439; A61K31/4709; C07D417/12; C07D413/12; C07D213/75 CSP																	
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（IPC）） A61K31/44; A61K31/4436; A61K31/4439; A61K31/4709; A61P25/00; A61P25/16; A61P25/18; A61P25/24; A61P25/28; A61P43/00; C07D213/75; C07D413/12; C07D417/12 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 <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2023年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2023年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2023年</td> </tr> </table> 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） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)			日本国実用新案公報	1922 - 1996年	日本国公開実用新案公報	1971 - 2023年	日本国実用新案登録公報	1996 - 2023年	日本国登録実用新案公報	1994 - 2023年							
日本国実用新案公報	1922 - 1996年																
日本国公開実用新案公報	1971 - 2023年																
日本国実用新案登録公報	1996 - 2023年																
日本国登録実用新案公報	1994 - 2023年																
C. 関連すると認められる文献 <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>JP 2002-538132 A (藤沢薬品工業株式会社) 12.11.2002 (2002 - 11 - 12) 全文、特に、実施例 4</td> <td>1-3, 7, 9-17, 19</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>AMATO, R. J. et al., Substituted 1-Phenyl-3-(pyridin-2-yl)urea Negative Allosteric Modulators of mGlu5: Discovery of a New Tool Compound VU0463841 with Activity in Rat Models of Cocaine Addiction, ACS Chem. Neurosci., 2013, 4, pp.1217-1228 全文</td> <td>1-4, 6, 15-18</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 96/18617 A1 (MERCK & CO., INC.) 20.06.1996 (1996 - 06 - 20) 実施例 8, 9, 11, 13</td> <td>1, 2, 4, 6, 7, 15, 16, 18, 19</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>JP 2002-528538 A (ファルマシア・エ・アツブジヨン・エツセ・ビー・アー) 03.09.2002 (2002 - 09 - 03) 化合物 65) - 68) (請求項 13)</td> <td>1-6, 15-18</td> </tr> </tbody> </table>			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	X	JP 2002-538132 A (藤沢薬品工業株式会社) 12.11.2002 (2002 - 11 - 12) 全文、特に、実施例 4	1-3, 7, 9-17, 19	X	AMATO, R. J. et al., Substituted 1-Phenyl-3-(pyridin-2-yl)urea Negative Allosteric Modulators of mGlu5: Discovery of a New Tool Compound VU0463841 with Activity in Rat Models of Cocaine Addiction, ACS Chem. Neurosci., 2013, 4, pp.1217-1228 全文	1-4, 6, 15-18	X	WO 96/18617 A1 (MERCK & CO., INC.) 20.06.1996 (1996 - 06 - 20) 実施例 8, 9, 11, 13	1, 2, 4, 6, 7, 15, 16, 18, 19	X	JP 2002-528538 A (ファルマシア・エ・アツブジヨン・エツセ・ビー・アー) 03.09.2002 (2002 - 09 - 03) 化合物 65) - 68) (請求項 13)	1-6, 15-18
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															
X	JP 2002-538132 A (藤沢薬品工業株式会社) 12.11.2002 (2002 - 11 - 12) 全文、特に、実施例 4	1-3, 7, 9-17, 19															
X	AMATO, R. J. et al., Substituted 1-Phenyl-3-(pyridin-2-yl)urea Negative Allosteric Modulators of mGlu5: Discovery of a New Tool Compound VU0463841 with Activity in Rat Models of Cocaine Addiction, ACS Chem. Neurosci., 2013, 4, pp.1217-1228 全文	1-4, 6, 15-18															
X	WO 96/18617 A1 (MERCK & CO., INC.) 20.06.1996 (1996 - 06 - 20) 実施例 8, 9, 11, 13	1, 2, 4, 6, 7, 15, 16, 18, 19															
X	JP 2002-528538 A (ファルマシア・エ・アツブジヨン・エツセ・ビー・アー) 03.09.2002 (2002 - 09 - 03) 化合物 65) - 68) (請求項 13)	1-6, 15-18															
☒ 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抵 触するものではなく、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 25.04.2023		国際調査報告の発送日 23.05.2023															
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号		権限のある職員（特許庁審査官） 伊藤 幸司 4C 9450 電話番号 03-3581-1101 内線 3452															

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
X	HONMA, T. et al., Structure-Based Generation of a New Class of Potent Cdk4 Inhibitors: New de Novo Design Strategy and Library Design, J. Med. Chem., 2001, 44(26), pp.4615-4627 全文、特に、化合物 1 4 b	1-5, 15-17
X	WO 2017/075694 A1 (SIMON FRASER UNIVERSITY) 11.05.2017 (2017 - 05 - 11) 化合物 1 6 3	1-6, 15-18
X	WO 2019/217509 A1 (HB THERAPEUTICS INC.) 14.11.2019 (2019 - 11 - 14) 化合物 3 5, 6 8	1-5, 15-17
X	JP 62-502404 A (エフ エム シー コーポレーション) 17.09.1987 (1987 - 09 - 17) 化合物 3 3 - 3 5	1-3, 15-18
X	JP 2011-500574 A (ダウ アグロサイエンシズ エルエルシー) 06.01.2011 (2011 - 01 - 06) 化合物 1 6 2 - 1 7 1, 1 8 3 - 1 8 5	1-5, 15-17
X	JP 51-86474 A (レーベンス・ケミスケ・ファブリク・プロダクチオンス アクチエゼルスカプ) 29.07.1976 (1976 - 07 - 29) 第 5 - 6 頁の表A	1, 2, 4, 6, 7, 15, 16, 18, 19
X	WO 2020/244968 A1 (BASF SE) 10.12.2020 (2020 - 12 - 10) 化合物 B - 2, B - 3, B - 4, B - 5, B - 1 0	1, 3, 6, 15, 17, 18
X	KEFFORD, N. P. et al., Retardation of Leaf Senescence By Urea Cytokinins In Raphanus Sativus, Phytochemistry, 1973, 12, pp.995-1003 化合物XXIII, LXXIV, LXXX, CIX, CXVI, CXXII	1-4, 6, 8, 15-18, 20
X	EL-AYAN, U, Pt(II), Pd(II) and UO2(II) complexes of N, N'-bis(2-pyridyl)thiourea; structural, thermal and biological studies, Journal of Molecular Structure, 2011, 998, pp.11-19 図 2	1, 2, 4, 5, 8, 15, 16, 20
X	FILE REGISTRY ON STN, RN 1789935-05-2, Entered STN: 28 Jun 2015 全文	1-6, 8, 15-18, 20
X	FILE REGISTRY ON STN, RN 2755712-47-9, Entered STN: 06 Jan 2022 全文	1-6, 8, 15-18, 20
X	FILE REGISTRY ON STN, RN 1863568-82-4, Entered STN: 10 Feb 2016 全文	1-4, 6, 8, 20
X	FILE REGISTRY ON STN, RN 1289098-04-9, Entered STN: 02 May 2011 全文	1-4, 6, 8, 20
X	FILE REGISTRY ON STN, RN 1625672-64-1, Entered STN: 24 Sep 2014 全文	1-4, 6, 8, 20

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2023/008382

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
JP	2002-538132	A	12.11.2002	US	2003/0096847	A1	
				全文、特に、実施例 4			
				US	2004/0048904	A1	
				US	2006/0058396	A1	
				WO	2000/051970	A1	
				EP	1159258	A1	
				CN	1341095	A	
				KR	10-0620406	B1	
WO	96/18617	A1	20.06.1996	US	5908842	A	
JP	2002-528538	A	03.09.2002	US	2003/0187040	A1	
				化合物 6 5) - 6 8) (請 求項 1 3)			
				US	2004/0157827	A1	
				WO	2000/026203	A1	
				EP	1124811	A1	
				KR	10-2001-0085984	A	
WO	2017/075694	A1	11.05.2017	US	2018/0312493	A1	
WO	2019/217509	A1	14.11.2019	US	2021/0115064	A1	
JP	62-502404	A	17.09.1987	US	4818271	A	
				化合物 3 3 - 3 5			
				WO	1987/002665	A1	
				EP	243450	A1	
				CN	86107258	A	
JP	2011-500574	A	06.01.2011	JP	2014-208648	A	
				US	2009/0093486	A1	
				化合物 1 6 2 - 1 7 1 , 1 8 3 - 1 8 5			
				JP	2014-205678	A	
				US	2012/0190683	A1	
				US	2012/0190684	A1	
				WO	2009/048752	A2	
				EP	2195302	A1	
JP	51-86474	A	29.07.1976	US	4057636	A	
				第 5 欄の表A			
WO	2020/244968	A1	10.12.2020	JP	2022-536081	A	
				US	2022/0235005	A1	
				EP	3980402	A1	
				CN	113993847	A	
				KR	10-2022-0017940	A	