

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-501663

(P2008-501663A)

(43) 公表日 平成20年1月24日(2008.1.24)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 401/12 (2006.01)	C O 7 D 401/12 C S P	4 C O 6 3
A61K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	4 C O 8 6
A61P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A61P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A61P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 51 頁) 最終頁に続く

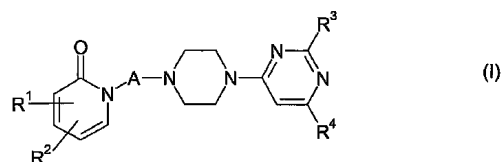
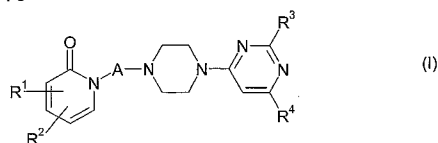
(21) 出願番号	特願2007-513871 (P2007-513871)	(71) 出願人	502104228 アボット ゲーエムベーハー ウント カ ンパニー カーゲー
(86) (22) 出願日	平成17年6月3日 (2005.6.3)		ドイツ連邦共和国 65205 ヴィース バーデン、マックス-プランク-リング 2
(85) 翻訳文提出日	平成19年1月25日 (2007.1.25)	(74) 代理人	100062007 弁理士 川口 義雄
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/006001	(74) 代理人	100114188 弁理士 小野 誠
(87) 国際公開番号	W02005/118571	(74) 代理人	100140523 弁理士 渡邊 千尋
(87) 国際公開日	平成17年12月15日 (2005.12.15)	(74) 代理人	100119253 弁理士 金山 賢教
(31) 優先権主張番号	102004027359.6		
(32) 優先日	平成16年6月4日 (2004.6.4)		
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピリジン-2-オン化合物およびそれらのドーパミンD₃受容体調節剤としての使用

(57) 【要約】

本発明は、一般式 (I) の新規なピリジン - 2 - オン化合物



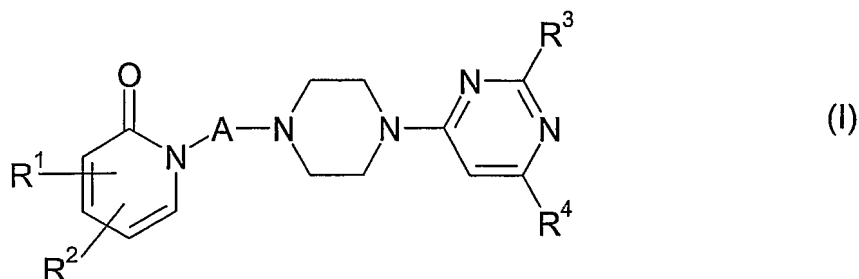
[式中、Aは、4～6員炭化水素鎖を表し、その鎖は置換基として1もしくは2個のメチル基を有することができ、1個もしくは2個の炭素原子が酸素、カルボニル基または硫黄によって置き換わっていても良く、その炭化水素鎖は二重結合または三重結合を有していても良く；R¹、R²、R³ およびR⁴ は特許請求の範囲および説明で引用の意味を有する。]に関するものである。本発明はさらに、化合物Iの互変異体、化合物Iの生理学的に許容される塩および化合物Iの互変異体の生理学的に許容される塩に関するものでもある。本発明はさらに、ドーパミンD₃受容体拮抗薬もしくは作働薬の影響に

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I のピリジン - 2 - オン化合物、

【化 1】



10

[式中、

A は、4 から 6 員炭化水素鎖（置換基として 1 または 2 個のメチル基を有していても良く、内 1 個もしくは 2 個の炭素原子が酸素、カルボニル基または硫黄によって置き換わっていても良い。）であり、前記炭化水素鎖が二重結合または三重結合を有していても良く

；
 R^1 、 R^2 は互いに独立に、水素、CN、 NO_2 、ハロゲン、 OR^5 、 NR^6R^7 、 $C(O)NR^6R^7$ 、 $O-C(O)NR^6R^7$ 、 SR^8 、 SOR^8 、 SO_2R^8 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 $COOR^9$ 、 $O-C(O)R^{10}$ 、 COR^{10} 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルケニル、 $C_3 \sim C_6$ -シクロ-アルキル、

互いに独立に $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 NR^6R^7 、CN、OH、 $C_1 \sim C_2$ -フルオロアルキルまたはハロゲンから選択される 1、2 または 3 個の置換基を有していても良い、O、S および N から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を有する 4 から 6 員ヘテロシクリル、

互いに独立に $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 NR^6R^7 、OH、CN、 $C_1 \sim C_2$ -フルオロアルキルまたはハロゲンから選択される 1、2 または 3 個の置換基を有していても良いフェニル、

OR^5 、 NR^6R^7 、 $C(O)NR^6R^7$ 、 $O-C(O)NR^6R^7$ 、 SR^8 、 SOR^8 、 SO_2R^8 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 $COOR^9$ 、 $O-C(O)R^{10}$ 、 COR^{10} 、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル、O、S および N から選択される 1、2 もしくは 3 個のヘテロ原子を有する 5 員もしくは 6 員ヘテロシクリルおよびフェニル（ここでフェニルおよびヘテロシクリルは、互いに独立に $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 NR^6R^7 、CN、OH、 $C_1 \sim C_2$ -フルオロアルキルまたはハロゲンから選択される 1、2 または 3 個の置換基を有していても良い。）から選択される置換基を有する $C_1 \sim C_6$ -アルキル、

OR^5 、 NR^6R^7 、 $C(O)NR^6R^7$ 、 $O-C(O)NR^6R^7$ 、 SR^8 、 SOR^8 、 SO_2R^8 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 $COOR^9$ 、 $O-C(O)R^{10}$ 、 COR^{10} 、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル、O、S および N から選択される 1、2 もしくは 3 個のヘテロ原子を有する 5 員もしくは 6 員ヘテロシクリルおよびフェニル（ここでフェニルおよびヘテロシクリルは、同様に互いに独立に $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 NR^6R^7 、OH、CN、 $C_1 \sim C_2$ -フルオロアルキルまたはハロゲンから選択される 1、2 または 3 個の置換基を有していても良い。）から選択される置換基を有する $C_2 \sim C_6$ -アルケニルであり；

R^3 、 R^4 は互いに独立に、 OR^5 、 NR^6R^7 、CN、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル（OH、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、ハロゲンまたはフェニルによって 1 回以上置換されていても良く、前記フェニルは同様に $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 NR^6R^7 、OH、CN、 $C_1 \sim C_2$ -フルオロアルキルもしくはハロゲンから選択される 1、2

50

もしくは3個の置換基を有していても良い。)、または $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{10}$ -ビシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ -トリシクロアルキル(列記された最後の5個の基は、ハロゲンもしくは $C_1 \sim C_4$ -アルキルによって1回以上置換されていても良い。)、またはハロゲン、CN、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、O、SおよびNから選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する5員もしくは6員ヘテロシクリルおよびフェニルであり、ここで前記フェニルおよびヘテロシクリルは互いに独立に、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $NR^6 R^7$ 、CN、 $C_1 \sim C_2$ -フルオロアルキルおよびハロゲンから選択される1、2または3個の置換基を有していても良く；

R^5 、 R^6 、 $R^7 R^8$ 、 R^9 および R^{10} は互いに独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル [OH、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシまたはフェニル($C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $NR^6 R^7$ 、OH、CN、 $C_1 \sim C_2$ -フルオロアルキルもしくはハロゲンから選択される1、2または3個の置換基を有していても良い。)]によって置換されていても良い。]、または $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキルもしくはフェニル($C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $NR^6 R^7$ 、OH、CN、 $C_1 \sim C_2$ -フルオロアルキルまたはハロゲンから選択される1、2または3個の置換基を有していても良い。)であり、ここで

R^7 は、COR¹¹基であることもでき；

R^6 と R^7 が、それらが結合している窒素と一緒に4、5または6員の飽和または不飽和ヘテロシクリル、(環員としてO、Sおよび NR^{12} (R^{12} は水素または $C_1 \sim C_4$ -アルキルである。))から選択されるさらに別のヘテロ原子を有していても良く、および1、2、3または4個のアルキル基によって置換されていても良い。)を形成していても良く；および

R^{11} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルまたはフェニル(互いに独立に $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $NR^6 R^7$ 、CN、 $C_1 \sim C_2$ -フルオロアルキルまたはハロゲンから選択される1、2または3個の基によって置換されていても良い。)である。]

および化合物Iの互変異体、化合物Iの生理学的に許容される塩、および化合物Iの互変異体の生理学的に許容される塩。

【請求項2】

R^3 が $C_1 \sim C_6$ -アルキルであり； R^4 が、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル(塩素およびメチルから選択される1個もしくは2個の置換基を有していても良い)および $C_1 \sim C_2$ -フルオロアルキルから選択される請求項1に記載のピリジン-2-オン化合物。

【請求項3】

R^3 が、3、4もしくは5個のC原子を有する分岐アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキルである請求項2に記載のピリジン-2-オン化合物。

【請求項4】

R^4 がトリフルオロメチルまたは $C_3 \sim C_4$ -アルキルである請求項2または3に記載のピリジン-2-オン化合物。

【請求項5】

R^4 がシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたは1-メチルシクロプロピルである請求項2または3に記載のピリジン-2-オン化合物。

【請求項6】

基 R^1 または R^2 のうちの少なくとも一方が水素以外である請求項1から5のいずれか1項に記載のピリジン-2-オン化合物。

【請求項7】

R^1 が、ハロゲン、OR⁵、 $NR^6 R^7$ 、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル(OH、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシまたはハロゲンによって置換されていても良い。)またはO、SおよびNから選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子を有する芳香族5員もしくは6員ヘテロシク

10

20

30

40

50

リル（互いに独立に $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 NR^6R^7 、 CN 、 OH 、 $C_1 \sim C_2$ - フルオロアルキルまたはハロゲンから選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基を有していても良い。）ならびに互いに独立に $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 NR^6R^7 、 OH 、 CN 、 $C_1 \sim C_2$ - フルオロアルキルまたはハロゲンから選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基を有していても良いフェニルから選択される請求項 6 に記載のピリジン - 2 - オン化合物。

【請求項 8】

R^1 がフェニル、 OH 、塩素、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルから選択される請求項 7 に記載のピリジン - 2 - オン化合物。

【請求項 9】

R^2 が水素である請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載のピリジン - 2 - オン化合物。

10

【請求項 10】

A がブタン - 1, 4 - ジイルである請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載のピリジン - 2 - オン化合物。

【請求項 11】

生理学的に許容される担体および / または賦形剤と組み合わせても良い、少なくとも 1 種類の請求項 1 から 10 のいずれか 1 項に記載の化合物および / または該化合物の塩を含む医薬組成物。

【請求項 12】

ドーパミン D_3 受容体リガンドによる影響に应答する障害の治療用の医薬組成物を製造する上での、請求項 1 から 10 のいずれか 1 項に記載の化合物および該化合物の薬理上許容される塩の使用。

20

【請求項 13】

中枢神経系障害の治療用の医薬組成物を製造する上での、請求項 1 から 10 のいずれか 1 項に記載の化合物および該化合物の薬理上許容される塩の使用。

【請求項 14】

統合失調症および / または抑鬱症を治療するための請求項 13 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般式 I の新規なピリジン - 2 - オン化合物に関するものである。これらの化合物は、有用な治療特性を有し、ドーパミン D_3 受容体の調節に应答する障害の治療において特に好適である。

30

【背景技術】

【0002】

ニューロンは、特に G タンパク質結合受容体を介してその情報を受け取る。これらの受容体を介して作用を行う物質が多くある。その一つがドーパミンである。ドーパミンおよびその神経伝達物質としての生理機能についての所見で確認されているものが、発表されている。ドーパミン作働性伝達物質系の乱れによって、例えば統合失調症、抑鬱症またはパーキンソン病などの中枢神経系の障害が生じる。これらおよび他の障害は、ドーパミン受容体と相互作用する医薬で治療される。

40

【0003】

1990 年までに、ドーパミン受容体の 2 つのサブタイプ、すなわち D_1 および D_2 受容体が薬理的に明瞭に定義された。さらに最近では、第 3 のサブタイプ、すなわち D_3 受容体が認められており、それは抗精神病薬および抗パーキンソン病薬のいくつかの効果に介在するように思われる (J.C. Schwartz et al., The Dopamine D_3 Receptor as a Target for Antipsychotics, in Novel Antipsychotic Drugs, H.Y. Meltzer, Ed. Raven Press, New York 1992, pages 135-144; M. Dooley et al., Drugs and Aging 1998, 12, 49 5-514, J.N. Joyce, Pharmacology and Therapeutics 2001, 90, p. 231-59 The Dopamine D_3 Receptor as a Therapeutic Target for Antipsychotic and Antiparkinsonian D

50

rugs)。

【0004】

ドーパミン受容体は現在、2つのファミリーに分けられており、最初のもはD₂、D₃ およびD₄ 受容体からなるD₂ 群であり、次のものはD₁ およびD₅ 受容体からなるD₁ 群である。D₁ およびD₂ 受容体は広範囲に存在するが、対照的にD₃ 受容体は位置選択的に発現されるように思われる。従ってそれらの受容体は、辺縁系、中脳辺縁系ドーパミン系の投射領域、特に側坐核で優先的に認められるが、扁桃体などの他の領域でも認められる。この比較的位位置選択的な発現のために、D₃ 受容体は、副作用の少ない標的と考えられ、選択的D₃ リガンドが公知の抗精神病薬の特性を有するが、それらのドーパミンD₂ 受容体介在による神経系の副作用がないはずであると仮定されている (P. Sokoloff et al., Localization and Function of the D₃ Dopamine Receptor, Arzneim. Forsch./Drug Res. 42(1), 224 (1992); P. Sokoloff et al. Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor (D3) as a Target for Neuroleptics, Nature, 347, 146 (1990))。

10

【0005】

ドーパミンD₃ 受容体アフィニティを有するピリジノン化合物が、WO 96 / 0 2 2 4 6 に開示されている。これら化合物は、D₃ 受容体に対して良好なアフィニティを示す。従ってそれらは、中枢神経系の障害の治療に提案される。しかしながら、他の受容体との関係での選択性は満足できるものではない。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

従って本発明は、選択的ドーパミンD₃ 受容体リガンドとして作用する化合物を提供するという目的に基づいたものである。

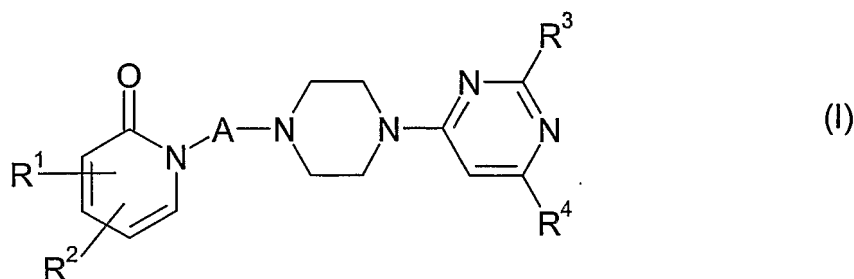
【課題を解決するための手段】

【0007】

この目的は、下記一般式Iのピリジン-2-オン化合物、化合物Iの互変異体、化合物Iの生理学的に許容される塩、および化合物Iの互変異体の生理学的に許容される塩によって達成される。

【0008】

【化2】



40

【0009】

式中、

Aは、4～6員炭化水素鎖であり、それは置換基として1または2個のメチル基を有していても良く、1個もしくは2個の炭素原子が酸素、カルボニル基または硫黄によって置き換わっていても良く、前記炭化水素鎖が二重結合または三重結合を有していても良く；

R¹、R² は互いに独立に、水素、CN、NO₂、ハロゲン、OR⁵、NR⁶R⁷、C(O)NR⁶R⁷、O-C(O)NR⁶R⁷、SR⁸、SOR⁸、SO₂R⁸、SO₂NR⁶R⁷、COOR⁹、O-C(O)R¹⁰、COR¹⁰、C₁～C₆-アルキル、C₁～C₆-ハロアルキル、C₂～C₆-アルケニル、C₂～C₆-アルキニル、C₂～C₆-ハロアルケニル、C₃～C₆-シクロ-アルキル、

50

互いに独立に $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 NR^6R^7 、 CN 、 OH 、 $C_1 \sim C_2$ - フルオロアルキルまたはハロゲンから選択される 1、2 または 3 個の置換基を有していても良い、 O 、 S および N から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 6 員ヘテロシクリル、

互いに独立に $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 NR^6R^7 、 OH 、 CN 、 $C_1 \sim C_2$ - フルオロアルキルまたはハロゲンから選択される 1、2 または 3 個の置換基を有していても良いフェニル、

OR^5 、 NR^6R^7 、 $C(O)NR^6R^7$ 、 $O-C(O)NR^6R^7$ 、 SR^8 、 SOR^8 、 SO_2R^8 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 $COOR^9$ 、 $O-C(O)R^{10}$ 、 COR^{10} 、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル、 O 、 S および N から選択される 1、2 もしくは 3 個のヘテロ原子を有する 5 員もしくは 6 員ヘテロシクリルおよびフェニル (そのフェニルおよびヘテロシクリルは、互いに独立に $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 NR^6R^7 、 CN 、 OH 、 $C_1 \sim C_2$ - フルオロアルキルまたはハロゲンから選択される 1、2 または 3 置換基を有していても良い。) から選択される置換基を有する $C_1 \sim C_6$ - アルキル、

OR^5 、 NR^6R^7 、 $C(O)NR^6R^7$ 、 $O-C(O)NR^6R^7$ 、 SR^8 、 SOR^8 、 SO_2R^8 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 $COOR^9$ 、 $O-C(O)R^{10}$ 、 COR^{10} 、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル、 O 、 S および N から選択される 1、2 もしくは 3 個のヘテロ原子を有する 5 員もしくは 6 員ヘテロシクリルおよびフェニル (そしてそのフェニルおよびヘテロシクリルは、互いに独立に $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 NR^6R^7 、 OH 、 CN 、 $C_1 \sim C_2$ - フルオロアルキルまたはハロゲンから選択される 1、2 または 3 置換基を有していても良い。) から選択される置換基を有する $C_2 \sim C_6$ - アルケニルであり；

R^3 、 R^4 は互いに独立に、 OR^5 、 NR^6R^7 、 CN 、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル (OH 、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ハロゲンまたはフェニルによって 1 回以上置換されていても良く、そして前記フェニルは $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 NR^6R^7 、 OH 、 CN 、 $C_1 \sim C_2$ - フルオロアルキルもしくはハロゲンから選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基を有していても良い。)、または $C_2 \sim C_6$ - アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ - アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{10}$ - ビシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ - トリシクロアルキル (列記された最後の 5 個の基は、ハロゲンもしくは $C_1 \sim C_4$ - アルキルによって 1 回以上置換されていても良い。)、またはハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 O 、 S および N から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を有する 5 員もしくは 6 員ヘテロシクリルおよびフェニルであり；前記フェニルおよびヘテロシクリルは互いに独立に、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 NR^6R^7 、 CN 、 $C_1 \sim C_2$ - フルオロアルキルおよびハロゲンから選択される 1、2 または 3 個の置換基を有していても良く；

R^5 、 R^6 、 R^7R^8 、 R^9 および R^{10} は互いに独立に、 H 、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル [OH 、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシまたはフェニル ($C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 NR^6R^7 、 OH 、 CN 、 $C_1 \sim C_2$ - フルオロアルキルもしくはハロゲンから選択される 1、2 または 3 個の置換基を有していても良い。) によって置換されていても良い。] または $C_1 \sim C_6$ - ハロアルキルもしくはフェニル ($C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 NR^6R^7 、 OH 、 CN 、 $C_1 \sim C_2$ - フルオロアルキルまたはハロゲンから選択される 1、2 または 3 個の置換基を有していても良い。) であり、

R^7 は、 COR^{11} 基であることもでき；

R^6 と R^7 が、それらが結合している窒素と一緒に 4、5 または 6 員の飽和または不飽和ヘテロシクリルを形成していても良く；その環は、環員として O 、 S および NR^{12} (R^{12} は水素または $C_1 \sim C_4$ - アルキルである。) から選択されるさらに別のヘテロ原子を有していても良く、1、2、3 または 4 個のアルキル基によって置換されていても良く；

R^{11} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルまたはフェニル (互いに独立に $C_1 \sim C_4$ - ア

ルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 NR^6R^7 、 CN 、 $C_1 \sim C_2$ - フルオロアルキルまたはハロゲンから選択される1、2または3個の基によって置換されていても良い。)である。

【0010】

従って本発明は、一般式Iの化合物、それらの互変異体ならびに化合物Iの生理学的に耐容される塩およびIの互変異体の生理学的に許容される塩に関するものである。

【0011】

本発明はさらに、ドーパミン D_3 受容体拮抗薬または作働薬による影響に応答する障害を治療するための医薬組成物を製造する上での一般式Iの化合物および互変異体の使用、ならびに化合物Iおよび互変異体の生理学的に許容される塩の使用に関するものである。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

ドーパミン D_3 受容体拮抗薬または作働薬の影響に応答する障害には、特に中枢神経系の障害および疾患、特に情動障害、神経症性障害、ストレス障害および身体表現性障害および精神病、特に統合失調症および抑鬱症、さらには腎機能障害、特に糖尿病によって引き起こされる腎機能障害などがある(WO00/67847参照)。

【0013】

本発明によれば、上記の適応症は、少なくとも1種類の一般式Iの化合物、Iの互変異体、化合物Iの生理学的に許容される塩またはIの互変異体の塩を用いることによって治療される。式Iの化合物が1以上の不斉中心を有する場合、エナンチオマーの混合物、特にラセミ体、ジアステレオマーの混合物、互変異体の混合物を用いることも可能であるが、好ましくは個々の実質的に純粋なエナンチオマー、ジアステレオマーおよび互変異体である。

20

【0014】

特に互変異体の形態であることができる式Iの化合物は、基 R^1 もしくは R^2 のうちの一方もしくは両方がOHまたは NHR^6 であり、 R^6 が上記の意味を有するものである。

【0015】

式Iの化合物および互変異体Iの生理学的に許容される塩、特に生理学的に耐容される酸との酸付加塩を用いることも同様に可能である。好適な生理学的に耐容される有機および無機酸の例には、塩酸、臭化水素酸塩、リン酸、硫酸、メタンスルホン酸などの $C_1 \sim C_4$ - アルキルスルホン酸、ベンゼンスルホン酸およびトルエンスルホン酸などの芳香族スルホン酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、乳酸、酒石酸、アジピン酸および安息香酸がある。使用可能なさらに別の酸が、文献に記載されている(Fortschritte der Arzneimittelforschung, volume 10, pages 224 et seq., Birkhaeuser Verlag, Basle and Stuttgart, 1966)。

30

【0016】

この記載および以下の記載でのハロゲンは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素である。

【0017】

$C_n \sim C_m$ - アルキル(アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルカルボニルなどの基でも同様)は、 $n \sim m$ 個の炭素原子、例えば1~6個、特に1~4個の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキル基を意味する。アルキル基の例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、2-ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、2-ペンチル、ネオペンチル、 n -ヘキシルなどがある。

40

【0018】

前記アルキル基は、別の内容が示されていない限り、互いに独立にOH、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ハロゲンおよびフェニルから選択される1以上置換基を有することができる。ハロゲン置換基の場合、前記アルキル基は、特に1、2、3または4個のハロゲン原

50

子を有することができ、それら原子は好ましくは または 位の 1 以上の C 原子上にあることができる。この種類の基は、以下においてハロアルキルとも称される。好ましいハロアルキルは、 $C_1 \sim C_2$ -フルオロアルキルまたは $C_1 \sim C_2$ -フルオロクロロアルキル、特に CF_3 、 CHF_2 、 CF_2Cl 、 CH_2F 、 CH_2CF_3 である。

【0019】

ヒドロキシ置換アルキルの場合、前記アルキル基は、特に 1 個のヒドロキシ基を有するものであり、例えばヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエタ-1-イル、2-ヒドロキシプロパ-1-イル、3-ヒドロキシプロパ-1-イル、1-ヒドロキシプロパ-2-イル、2-ヒドロキシブタ-1-イル、3-ヒドロキシブタ-1-イル、4-ヒドロキシブタ-1-イル、1-ヒドロキシブタ-2-イル、1-ヒドロキシブタ-3-イル、2-ヒドロキシブタ-3-イル、1-ヒドロキシ-2-メチルプロパ-3-イル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロパ-3-イルまたは 2-ヒドロキシメチルプロパ-2-イル、特に 2-ヒドロキシエチルがある。

10

【0020】

アルコキシ置換アルキルの場合、前記アルキル基は、特に 1 個のアルコキシ置換基を有する。これらの基は、炭素原子数に応じて、 $C_n \sim C_m$ アルコキシ- $C_n \sim C_m$ アルキルとも称され、例えばメトキシメチル、エタ-キシメチル、2-メトキシエチル、1-メトキシエチル、2-エトキシエチル、1-エトキシエチル、 n -プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、 n -ブトキシメチル、(1-メチルプロポキシ)メチル、(2-メチルプロポキシ)メチル、 $CH_2-OC(CH_3)_3$ 、2-(メトキシ)エチル、2-(エトキシ)エチル、2-(n -プロポキシ)エチル、2-(1-メチルエトキシ)エチル、2-(n -ブトキシ)エチル、2-(1-メチルプロポキシ)エチル、2-(2-メチルプロポキシ)エチル、2-(1,1-ジメチルエトキシ)エチル、2-(メトキシ)プロピル、2-(エトキシ)プロピル、2-(n -プロポキシ)プロピル、2-(1-メチルエトキシ)プロピル、2-(n -ブトキシ)プロピル、2-(1-メチルプロポキシ)プロピル、2-(2-メチルプロポキシ)プロピル、2-(1,1-ジメチル-エトキシ)プロピル、3-(メトキシ)プロピル、3-(エトキシ)プロピル、3-(n -プロポキシ)プロピル、3-(1-メチル-エトキシ)プロピル、3-(n -ブトキシ)プロピル、3-(1-メチルプロポキシ)プロピル、3-(2-メチルプロポキシ)プロピル、3-(1,1-ジメチルエトキシ)プロピル、2-(メトキシ)ブチル、2-(エトキシ)ブチル、2-(n -プロポキシ)ブチル、2-(1-メチルエトキシ)ブチル、2-(n -ブトキシ)ブチル、2-(1-メチルプロポキシ)ブチル、2-(2-メチルプロポキシ)ブチル、2-(1,1-ジメチルエトキシ)ブチル、3-(メトキシ)ブチル、3-(エトキシ)ブチル、3-(n -プロポキシ)ブチル、3-(1-メチルエトキシ)ブチル、3-(n -ブトキシ)ブチル、3-(1-メチルプロポキシ)ブチル、3-(2-メチルプロポキシ)ブチル、3-(1,1-ジメチルエトキシ)ブチル、4-(メトキシ)ブチル、4-(エトキシ)ブチル、4-(n -プロポキシ)ブチル、4-(1-メチル-エトキシ)ブチル、4-(n -ブトキシ)ブチル、4-(1-メチルプロポキシ)ブチル、4-(2-メチルプロポキシ)ブチルまたは 4-(1,1-ジメチルエトキシ)ブチル、好ましくはメトキシメチル、エタ-キシメチル、2-メトキシエチル、2-エタ-キシエチル、2-(メトキシ)プロピル、2-(エトキシ)プロピルまたは 3-(メトキシ)プロピル、3-(エトキシ)プロピルがある。

20

30

40

【0021】

シクロアルキルは特に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどの $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキルである。ビスシクロアルキルは、ビスシクロ[2.1.0]フェニル、ビスシクロ[2.2.0]ヘキシル、ビスシクロ[3.1.0]ヘキシル、ビスシクロ[3.2.0]ヘプチル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスシクロ[2.2.2]オクチル、ビスシクロ[3.2.1]オクチルなどの 4~10 個の C 原子を有する二環式炭化水素基である。トリシクロアルキルは、例えばアダマンチルなどの 6~10 個の炭素原子を有するトリシクロ脂肪族基である。

50

【0022】

「アルキレン」という用語は基本的には、好ましくは3～10個、特には3～8個の炭素原子を有する直鎖または分岐の基を含むものであり、プロパ-1, 2-イレン、プロパ-1, 3-イレン、ブタ-1, 2-イレン、ブタ-1, 3-イレン、ブタ-1, 4-イレン、2-メチルプロパ-1, 3-イレン、ペンタ-1, 2-イレン、ペンタ-1, 3-イレン、ペンタ-1, 4-イレン、ペンタ-1, 5-イレン、ペンタ-2, 3-イレン、ペンタ-2, 4-イレン、1-メチルブタ-1, 4-イレン、2-メチルブタ-1, 4-イレン、ヘキサ-1, 3-イレン、ヘキサ-2, 4-イレン、ヘキサ-1, 4-イレン、ヘキサ-1, 5-イレン、ヘキサ-1, 6-イレンなどがある。C₀-アルキレンは単結合であり、C₁-アルキレンはメチレンであり、C₂-アルキレンは1, 1-エチレンまたは1, 2-エチレンである。

【0023】

C₂～C₆-アルケニルは、2、3、4、5または6個のC原子を有するモノ不飽和の直鎖または分岐炭化水素基であり、ビニル、アリル(2-プロペン-1-イル)、1-プロペン-1-イル、2-プロペン-2-イル、メタリル(2-メチルプロパ-2-エン-1-イル)などがある。C₃～C₄-アルケニルは特には、アリル、1-メチルプロパ-2-エン-1-イル、2-ブテン-1-イル、3-ブテン-1-イルまたはメタリルである。

【0024】

C₂～C₆-ハロアルケニルは、全てまたは一部(例えば、1、2、3、4もしくは5個)の水素原子がハロゲン原子、特には塩素またはフッ素によって置き換わっている上記で定義のアルケニル基である。

【0025】

C₂～C₆-アルキニルは、三重結合を有する2、3、4、5または6個のC原子を有する炭化水素基であり、例えばプロパルギル(2-プロピン-1-イル)、1-メチルプロパ-2-イン-1-イル、2-ブチン-1-イル、3-ブチン-1-イル、2-ペンチン-1-イル、1-ペンチン-3-イルなどがある。

【0026】

5員または6員ヘテロシクリルは、芳香族ヘテロシクリル(ヘタリールまたはヘテロアリール)および完全飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクリル基の両方を含む。ヘテロシクリルは、O、SおよびNから選択される1、2または3個のヘテロ原子、例えば1、2もしくは3個の窒素原子、1もしくは2個の酸素原子、または1個の酸素原子および1もしくは2個の窒素原子、または1個の硫黄原子および1または2個の窒素原子を有する。

【0027】

ヘテロシクリルは、未置換であるか、または通常はC₁～C₄-アルキル、C₁～C₄-アルコキシ、OH、CN、NR⁶R⁷、C₁～C₂-フルオロアルキルおよびハロゲンから選択される1、2または3個の置換基を有することができる。

【0028】

飽和ヘテロシクリルの例には、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキサニル、1, 3-ジオキサニル、1, 3-および1, 4-ジオキサニル、1, 3-オキサチオラニル、オキサゾリジニルなどがある。

【0029】

O、SおよびNから選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する「5員または6員芳香族ヘテロシクリル基」の例は特には、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イミダゾリル、ピロリル、ピラゾリル、チエニル、フラニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリルおよびトリアゾリルである。これらは、1、2または3個の上記置換基を窒素原子上および炭素原子上に有していても良い。その置換基の一つがヒドロキシである場合、その基はカルボニル基との互変異型であることもできる。

【0030】

10

20

30

40

50

基 A においては、2つの結合部位が、好ましくは1, 4位、1, 5位または1, 6位にある。従って、化合物 I においては、2-ピリドン残基が好ましくは4, 5または6個の原子の鎖によってピペラジン残基から分離されている。鎖 A における1個もしくは2個の炭素原子が、酸素、硫黄またはカルボニル基によって置き換わっていても良い。1個もしくは2個の炭素原子が酸素または硫黄によって置き換わっている場合、これらのヘテロ原子は好ましくは、基 A の末端にはなく、特に互いに隣接していない。A は二重結合もしくは三重結合および/または1個もしくは2個のメチル基を有することもでき、好ましくは飽和である。基 A の例には、 $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH} - \text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2 - \text{C} = \text{C} - \text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2 - \text{CH}(\text{CH}_3) - \text{CH}_2 - \text{CH}_2$ などがある。

10

【0031】

本発明の化合物のドーパミン D₃ 受容体リガンドとしての使用を考慮すると、可変要素 A、R¹、R²、R³ および R⁴ は好ましくは、互いに独立に下記で示した意味を有する。

【0032】

R¹ は、ハロゲン、OR⁵、NR⁶R⁷、C₁ ~ C₄-アルキル(OH、C₁ ~ C₄-アルコキシまたはハロゲンによって置換されていても良い。)またはO、SおよびNから選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する芳香族5員もしくは6員ヘテロシクリル(互いに独立にC₁ ~ C₄-アルキル、C₁ ~ C₄-アルコキシ、NR⁶R⁷、CN、OH、C₁ ~ C₂-フルオロアルキルまたはハロゲンから選択される1、2または3個の置換基を有していても良い。)、ならびに互いに独立にC₁ ~ C₄-アルキル、C₁ ~ C₄-アルコキシ、NR⁶R⁷、OH、CN、C₁ ~ C₂-フルオロアルキルもしくはハロゲンから選択される1、2もしくは3個の置換基を有していても良いフェニルである。

20

【0033】

R¹ は特に、置換されていても良いフェニル、ハロゲン、OH、NR⁶R⁷、C₁ ~ C₄-アルコキシおよびC₁ ~ C₄-アルキル(OH、C₁ ~ C₄-アルコキシまたはハロゲンによって置換されていても良い。)から、特に好ましくはフェニル、OH、ハロゲン、C₁ ~ C₂-アルコキシ、C₁ ~ C₂-アルキル、C₁ ~ C₂-フルオロアルキルから、特別にはフェニル、OH、メチル、メトキシおよびトリフルオロメチルから選択される。

30

【0034】

R² は、水素、ハロゲン、CN、OR⁵、NR⁶R⁷、SR⁸ およびC₁ ~ C₄-アルキル(OH、C₁ ~ C₄-アルコキシもしくはハロゲンによって置換されていても良い。)であり、特に水素である。

【0035】

これらのうちで好ましい化合物 I は、基 R¹ または R² のうちの少なくとも一つが水素と異なるものである。特に、化合物 I は、ピリドン環の3、4または6位に水素とは異なる置換基 R¹ を有する。

【0036】

R³ は、C₁ ~ C₆-アルキル、特に3 ~ 6個のC原子を有する分岐アルキルまたはC₃ ~ C₆-シクロアルキル、特に好ましくは3 ~ 6個のC原子を有する3級アルキル、具体的にはtert-ブチルである。

40

【0037】

R⁴ は、C₁ ~ C₆-アルキル、(C₃ ~ C₆-シクロアルキル塩素およびメチルから選択される1または2個の置換基を有していても良い。)およびC₁ ~ C₂-フルオロアルキルである。第1の特に好ましい実施形態では、R⁴ は、C₁ ~ C₂-フルオロアルキルまたはC₂ ~ C₆-アルキル、具体的にはトリフルオロメチルまたはn-プロピル、n-ブチル、イソプロピルまたはtert-ブチルなどのC₃ ~ C₄-アルキルである。R⁴ は非常に好ましくは、n-プロピルまたはトリフルオロメチルである。別の特に好ましい実施形態では、R⁴ は、塩素およびメチルから選択される1または2個の置換基を有す

50

る $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキルであり、特にシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたは 1 - メチルシクロプロピルである。

【0038】

A は、置換基としての 1 もしくは 2 個のメチル基および / または二重結合を有していても良い 4 員炭化水素鎖であり、特にブタン - 1, 4 - ジイル、2 - メチルブタン - 1, 4 - ジイル、(R) - 2 - メチルブタン - 1, 4 - ジイル、(S) - 2 - メチルブタン - 1, 4 - ジイル、2 - メチルブタ - 2 - エン - 1, 4 - ジイル、3 - メチルブタ - 2 - エン - 1, 4 - ジイルおよび 3 - メチルブタン - 1, 4 - ジイル、(R) - 3 - メチルブタン - 1, 4 - ジイル、(S) - 3 - メチルブタン - 1, 4 - ジイル、特に好ましくはブタン - 1, 4 - ジイルである。

10

【0039】

さらに、基 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は好ましくは、下記に示した意味を有する。

【0040】

R^5 は、H、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 CF_3 、 CHF_2 またはフェニルである。 OR^5 は、特に好ましくは $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、具体的にはメトキシまたはエタ - キシ、トリフルオロメトキシまたはフェノキシである。

【0041】

R^6 は、水素またはアルキルである、

R^7 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、フェニル、ベンジルまたは基 $C(O)R^{11}$ である。置換基 $CONR^6R^7$ において、好ましくは R^6 は H または $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、好ましくは R^7 は H、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルまたは COR^{11} である。 $CONR^6R^7$ は特に好ましくは、 $CONH_2$ 、 $CONHCH_3$ 、 $CON(CH_3)_2$ または $C(O)NHC(O)CH_3$ である。置換基 NR^6R^7 において好ましくは、 R^6 は H、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルまたはフェニル - 置換 $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、 R^7 は H、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルまたは COR^{11} である。 NR^6R^7 は、特に好ましくは NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、NH - ベンジルまたは $NHCOCH_3$ である。置換基 $SO_2NR^6R^7$ において、好ましくは R^6 は H または $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、好ましくは R^7 は H、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルまたは COR^{11} である。 $SO_2NR^6R^7$ は、特に好ましくはスルファモイルである。上記の基において、 R^6 および R^7 は、それら結合している窒素原子とともに、飽和 5 員もしくは 6 員、好ましくは飽和の窒素ヘテロシクリルを形成していても良く、それは N、S または O などのさらに別のヘテロ原子を有していても良く、1、2、3 もしくは 4 個のアルキル基によって置換されていても良い。そのようなヘテロシクリルの例には、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、4 - メチルピペラジニルおよび 4 - メチルピペリジニルがある。

20

30

【0042】

R^8 は、H、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、フェニルまたはベンジルである。置換基 SR^8 において、好ましくは R^8 は H、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、フェニルまたはベンジルである。置換基 SOR^8 において、好ましくは R^8 はフェニルまたは $C_1 \sim C_4$ - アルキルである。置換基 SO_2R^8 において、好ましくは R^8 は H または $C_1 \sim C_4$ - アルキルである。 SO_2R^8 は特に好ましくはメチルスルホニルである。

40

【0043】

R^9 は、H または $C_1 \sim C_4$ - アルキルである。 $COOR^9$ は特に好ましくは、メトキシカルボニル、エタ - キシカルボニル、n - プロポキシカルボニル、i - プロポキシカルボニル、n - ブタ - キシカルボニルまたは t - ブタ - キシカルボニルなどの $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルである。

【0044】

R^{10} は、H、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルまたはフェニルである。 COR^{10} は特に好ましくは、ホルミル、アセチル、プロピオニルまたはベンゾイルである。

【0045】

50

R^{11} は、H、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルまたはフェニルである。 COR^{11} は特に好ましくは、ホルミル、アセチル、プロピオニルまたはベンゾイルである。

【0046】

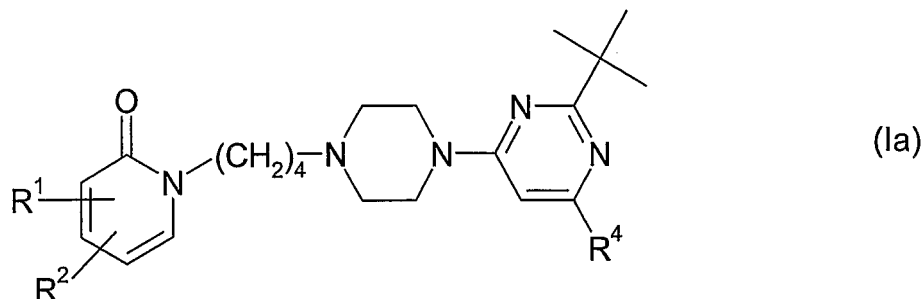
R^{12} は、Hまたは $C_1 \sim C_4$ -アルキルである。

【0047】

特に好ましい化合物は、下記に示した式 I a のものである。

【0048】

【化3】



10

【0049】

式中、 R^1 、 R^2 および R^4 は前述の意味を有し、特に好ましいと言及されているものであり； R^1 は好ましくは、ピリジノン環の3位、4位もしくは5位に配置されている。本発明に従って好ましい化合物 I の例としては、 R^1 、 R^2 および R^4 が下記表 1 の一つの行に各場合で言及されている意味を有する一般式 I a の化合物である。

20

【0050】

【表1】

	R^1, R^2	R^4
1	3-OH	CF_3
2	4-OH	CF_3
3	5-OH	CF_3
4	3- CH_3	CF_3
5	4- CH_3	CF_3
6	5- CH_3	CF_3
7	3- OCH_3	CF_3
8	4- OCH_3	CF_3
9	5- OCH_3	CF_3
10	3- $N(CH_3)_2$	CF_3
11	4- $N(CH_3)_2$	CF_3
12	5- $N(CH_3)_2$	CF_3
13	3-Cl	CF_3

30

40

	R 1、R 2	R 4
14	4-C1	CF ₃
15	5-C1	CF ₃
16	3-CF ₃	CF ₃
17	4-CF ₃	CF ₃
18	5-CF ₃	CF ₃
19	3-CN	CF ₃
20	4-CN	CF ₃
21	5-CN	CF ₃
22	3-H ₃ C-O-CH ₂	CF ₃
23	4-H ₃ C-O-CH ₂	CF ₃
24	5-H ₃ C-O-CH ₂	CF ₃
25	6-CH ₃	CF ₃
26	4-tert-ブチル	CF ₃
27	4-アゼチジン-1-イル	CF ₃
28	4-ピロリジン-1-イル	CF ₃
29	4-ピペリジン-1-イル	CF ₃
30	4-フェニル	CF ₃
31	4-(1-メチルピロール-2-イル)	CF ₃
32	4-(3-ピリジル)	CF ₃
33	4-(3-チエニル)	CF ₃
34	4-(4-フルオロフェニル)	CF ₃
35	4-(4-ピリジル)	CF ₃
36	4-(3-フリル)	CF ₃
37	4-(2-フリル)	CF ₃
38	4-(2-ピロリル)	CF ₃
39	4-(2-チエニル)	CF ₃
40	4-(ピリダジン-2-イル)	CF ₃
41	4-(4-メチルチアゾール-5-イル)	CF ₃
42	4-(2-メチルオキサゾール-4-イル)	CF ₃
43	4-(シクロプロピル)	CF ₃
44	4-(シクロブチル)	CF ₃
45	4-(シクロペンチル)	CF ₃
46	4-(シクロヘキシル)	CF ₃
47	4-(オキサン-4-イル)	CF ₃
48	4-(1-メチルピペリジン-4-イル)	CF ₃
49	4-OH、5-CF ₃	CF ₃
50	4-OH、5-CH ₃	CF ₃
51	4-OH、5-C ₂ H ₅	CF ₃
52	4-OH、5-CN	CF ₃
53	4-OH、5-F	CF ₃
54	4-OH、5-C1	CF ₃

10

20

30

40

	R1、R2	R4
55	4-OH、6-CH ₃	CF ₃
56	3-OH	CHF ₂
57	4-OH	CHF ₂
58	5-OH	CHF ₂
59	3-CH ₃	CHF ₂
60	4-CH ₃	CHF ₂
61	5-CH ₃	CHF ₂
62	3-OCH ₃	CHF ₂
63	4-OCH ₃	CHF ₂
64	5-OCH ₃	CHF ₂
65	3-N(CH ₃) ₂	CHF ₂
66	4-N(CH ₃) ₂	CHF ₂
67	5-N(CH ₃) ₂	CHF ₂
68	3-Cl	CHF ₂
69	4-Cl	CHF ₂
70	5-Cl	CHF ₂
71	3-CF ₃	CHF ₂
72	4-CF ₃	CHF ₂
73	5-CF ₃	CHF ₂
74	3-CN	CHF ₂
75	4-CN	CHF ₂
76	5-CN	CHF ₂
77	3-H ₃ C-O-CH ₂	CHF ₂
78	4-H ₃ C-O-CH ₂	CHF ₂
79	5-H ₃ C-O-CH ₂	CHF ₂
80	6-CH ₃	CHF ₂
81	4-tert-ブチル	CHF ₂
82	4-アゼチジン-1-イル	CHF ₂
83	4-ピロリジン-1-イル	CHF ₂
84	4-ピペリジン-1-イル	CHF ₂
85	4-フェニル	CHF ₂
86	4-(1-メチルピロール-2-イル)	CHF ₂
87	4-(3-ピリジル)	CHF ₂
88	4-(3-チエニル)	CHF ₂
89	4-(4-フルオロフェニル)	CHF ₂
90	4-(4-ピリジル)	CHF ₂
91	4-(3-フリル)	CHF ₂
92	4-(2-フリル)	CHF ₂
93	4-(2-ピロリル)	CHF ₂
94	4-(2-チエニル)	CHF ₂
95	4-(ピリダジン-2-イル)	CHF ₂

10

20

30

40

	R 1、R 2	R 4
96	4-(4-メチルチアゾール-5-イル)	CHF ₂
97	4-(2-メチルオキサゾール-4-イル)	CHF ₂
98	4-(シクロプロピル)	CHF ₂
99	4-(シクロブチル)	CHF ₂
100	4-(シクロペンチル)	CHF ₂
101	4-(シクロヘキシル)	CHF ₂
102	4-(オキサン-4-イル)	CHF ₂
103	4-(1-メチルピペリジン-4-イル)	CHF ₂
104	4-OH、5-CF ₃	CHF ₂
105	4-OH、5-CH ₃	CHF ₂
106	4-OH、5-C ₂ H ₅	CHF ₂
107	4-OH、5-CN	CHF ₂
108	4-OH、5-F	CHF ₂
109	4-OH、5-Cl	CHF ₂
110	4-OH、6-CH ₃	CHF ₂
111	3-OH	C(CH ₃) ₃
112	4-OH	C(CH ₃) ₃
113	5-OH	C(CH ₃) ₃
114	3-CH ₃	C(CH ₃) ₃
115	4-CH ₃	C(CH ₃) ₃
116	5-CH ₃	C(CH ₃) ₃
117	3-OCH ₃	C(CH ₃) ₃
118	4-OCH ₃	C(CH ₃) ₃
119	5-OCH ₃	C(CH ₃) ₃
120	3-N(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₃
121	4-N(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₃
122	5-N(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₃
123	3-Cl	C(CH ₃) ₃
124	4-Cl	C(CH ₃) ₃
125	5-Cl	C(CH ₃) ₃
126	3-CF ₃	C(CH ₃) ₃
127	4-CF ₃	C(CH ₃) ₃
128	5-CF ₃	C(CH ₃) ₃
129	3-CN	C(CH ₃) ₃
130	4-CN	C(CH ₃) ₃
131	5-CN	C(CH ₃) ₃
132	3-H ₃ C-O-CH ₂	C(CH ₃) ₃
133	4-H ₃ C-O-CH ₂	C(CH ₃) ₃
134	5-H ₃ C-O-CH ₂	C(CH ₃) ₃
135	6-CH ₃	C(CH ₃) ₃
136	4-tert-ブチル	C(CH ₃) ₃

10

20

30

40

	R 1、R 2	R 4
137	4-アゼチジン-1-イル	C(CH ₃) ₃
138	4-ピロリジン-1-イル	C(CH ₃) ₃
139	4-ピペリジン-1-イル	C(CH ₃) ₃
140	4-フェニル	C(CH ₃) ₃
141	4-(1-メチルピロール-2-イル)	C(CH ₃) ₃
142	4-(3-ピリジル)	C(CH ₃) ₃
143	4-(3-チエニル)	C(CH ₃) ₃
144	4-(4-フルオロフェニル)	C(CH ₃) ₃
145	4-(4-ピリジル)	C(CH ₃) ₃
146	4-(3-フリル)	C(CH ₃) ₃
147	4-(2-フリル)	C(CH ₃) ₃
148	4-(2-ピロリル)	C(CH ₃) ₃
149	4-(2-チエニル)	C(CH ₃) ₃
150	4-(ピリダジン-2-イル)	C(CH ₃) ₃
151	4-(4-メチルチアゾール-5-イル)	C(CH ₃) ₃
152	4-(2-メチルオキサゾール-4-イル)	C(CH ₃) ₃
153	4-(シクロプロピル)	C(CH ₃) ₃
154	4-(シクロブチル)	C(CH ₃) ₃
155	4-(シクロペンチル)	C(CH ₃) ₃
156	4-(シクロヘキシル)	C(CH ₃) ₃
157	4-(オキサソ-4-イル)	C(CH ₃) ₃
158	4-(1-メチルピペリジン-4-イル)	C(CH ₃) ₃
159	4-OH、5-CF ₃	C(CH ₃) ₃
160	4-OH、5-CH ₃	C(CH ₃) ₃
161	4-OH、5-C ₂ H ₅	C(CH ₃) ₃
162	4-OH、5-CN	C(CH ₃) ₃
163	4-OH、5-F	C(CH ₃) ₃
164	4-OH、5-Cl	C(CH ₃) ₃
165	4-OH、6-CH ₃	C(CH ₃) ₃
166	3-OH	シクロ-C ₃ H ₅
167	4-OH	シクロ-C ₃ H ₅
168	5-OH	シクロ-C ₃ H ₅
169	3-CH ₃	シクロ-C ₃ H ₅
170	4-CH ₃	シクロ-C ₃ H ₅
171	5-CH ₃	シクロ-C ₃ H ₅
172	3-OCH ₃	シクロ-C ₃ H ₅
173	4-OCH ₃	シクロ-C ₃ H ₅
174	5-OCH ₃	シクロ-C ₃ H ₅
175	3-N(CH ₃) ₂	シクロ-C ₃ H ₅
176	4-N(CH ₃) ₂	シクロ-C ₃ H ₅
177	5-N(CH ₃) ₂	シクロ-C ₄ H ₇

10

20

30

40

	R 1、R 2	R 4
178	3-C1	シクロ-C ₃ H ₅
179	4-C1	シクロ-C ₃ H ₅
180	5-C1	シクロ-C ₃ H ₅
181	3-CF ₃	シクロ-C ₃ H ₅
182	4-CF ₃	シクロ-C ₃ H ₅
183	5-CF ₃	シクロ-C ₃ H ₅
184	3-CN	シクロ-C ₃ H ₅
185	4-CN	シクロ-C ₃ H ₅
186	5-CN	シクロ-C ₃ H ₅
187	3-H ₃ C-O-CH ₂	シクロ-C ₃ H ₅
188	4-H ₃ C-O-CH ₂	シクロ-C ₃ H ₅
189	5-H ₃ C-O-CH ₂	シクロ-C ₃ H ₅
190	6-CH ₃	シクロ-C ₃ H ₅
191	4-tert-ブチル	シクロ-C ₃ H ₅
192	4-アゼチジン-1-イル	シクロ-C ₃ H ₅
193	4-ピロリジン-1-イル	シクロ-C ₃ H ₅
194	4-ピペリジン-1-イル	シクロ-C ₃ H ₅
195	4-フェニル	シクロ-C ₃ H ₅
196	4-(1-メチルピロール-2-イル)	シクロ-C ₃ H ₅
197	4-(3-ピリジル)	シクロ-C ₃ H ₅
198	4-(3-チエニル)	シクロ-C ₃ H ₅
199	4-(4-フルオロフェニル)	シクロ-C ₃ H ₅
200	4-(4-ピリジル)	シクロ-C ₃ H ₅
201	4-(3-フリル)	シクロ-C ₃ H ₅
202	4-(2-フリル)	シクロ-C ₃ H ₅
203	4-(2-ピロリル)	シクロ-C ₃ H ₅
204	4-(2-チエニル)	シクロ-C ₃ H ₅
205	4-(ピリダジン-2-イル)	シクロ-C ₃ H ₅
206	4-(4-メチルチアゾール-5-イル)	シクロ-C ₃ H ₅
207	4-(2-メチルオキサゾール-4-イル)	シクロ-C ₃ H ₅
208	4-(シクロプロピル)	シクロ-C ₃ H ₅
209	4-(シクロブチル)	シクロ-C ₃ H ₅
210	4-(シクロペンチル)	シクロ-C ₃ H ₅
211	4-(シクロヘキシル)	シクロ-C ₃ H ₅
212	4-(オキサン-4-イル)	シクロ-C ₃ H ₅
213	4-(1-メチルピペリジン-4-イル)	シクロ-C ₃ H ₅
214	4-OH、5-CF ₃	シクロ-C ₃ H ₅
215	4-OH、5-CH ₃	シクロ-C ₃ H ₅
216	4-OH、5-C ₂ H ₅	シクロ-C ₃ H ₅
217	4-OH、5-CN	シクロ-C ₃ H ₅
218	4-OH、5-F	シクロ-C ₃ H ₅

10

20

30

40

	R 1、R 2	R 4
219	4-OH、5-Cl	シクロ-C ₃ H ₅
220	4-OH、6-CH ₃	シクロ-C ₃ H ₅
221	3-OH	シクロ-C ₄ H ₇
222	4-OH	シクロ-C ₄ H ₇
223	5-OH	シクロ-C ₄ H ₇
224	3-CH ₃	シクロ-C ₄ H ₇
225	4-CH ₃	シクロ-C ₄ H ₇
226	5-CH ₃	シクロ-C ₄ H ₇
227	3-OCH ₃	シクロ-C ₄ H ₇
228	4-OCH ₃	シクロ-C ₄ H ₇
229	5-OCH ₃	シクロ-C ₄ H ₇
230	3-N(CH ₃) ₂	シクロ-C ₄ H ₇
231	4-N(CH ₃) ₂	シクロ-C ₄ H ₇
232	5-N(CH ₃) ₂	シクロ-C ₄ H ₇
233	3-Cl	シクロ-C ₄ H ₇
234	4-Cl	シクロ-C ₄ H ₇
235	5-Cl	シクロ-C ₄ H ₇
236	3-CF ₃	シクロ-C ₄ H ₇
237	4-CF ₃	シクロ-C ₄ H ₇
238	5-CF ₃	シクロ-C ₄ H ₇
239	3-CN	シクロ-C ₄ H ₇
240	4-CN	シクロ-C ₄ H ₇
241	5-CN	シクロ-C ₄ H ₇
242	3-H ₃ C-O-CH ₂	シクロ-C ₄ H ₇
243	4-H ₃ C-O-CH ₂	シクロ-C ₄ H ₇
244	5-H ₃ C-O-CH ₂	シクロ-C ₄ H ₇
245	6-CH ₃	シクロ-C ₄ H ₇
246	4-tert-ブチル	シクロ-C ₄ H ₇
247	4-アゼチジン-1-イル	シクロ-C ₄ H ₇
248	4-ピロリジン-1-イル	シクロ-C ₄ H ₇
249	4-ピペリジン-1-イル	シクロ-C ₄ H ₇
250	4-フェニル	シクロ-C ₄ H ₇
251	4-(1-メチルピロール-2-イル)	シクロ-C ₄ H ₇
252	4-(3-ピリジル)	シクロ-C ₄ H ₇
253	4-(3-チエニル)	シクロ-C ₄ H ₇
254	4-(4-フルオロフェニル)	シクロ-C ₄ H ₇
255	4-(4-ピリジル)	シクロ-C ₄ H ₇
256	4-(3-フリル)	シクロ-C ₄ H ₇
257	4-(2-フリル)	シクロ-C ₄ H ₇
258	4-(2-ピロリル)	シクロ-C ₄ H ₇
259	4-(2-チエニル)	シクロ-C ₄ H ₇

10

20

30

40

	R 1、R 2	R 4
260	4-(ピリダジン-2-イル)	シクロ-C ₄ H ₇
261	4-(4-メチルチアゾール-5-イル)	シクロ-C ₄ H ₇
262	4-(2-メチルオキサゾール-4-イル)	シクロ-C ₄ H ₇
263	4-(シクロプロピル)	シクロ-C ₄ H ₇
264	4-(シクロブチル)	シクロ-C ₄ H ₇
265	4-(シクロペンチル)	シクロ-C ₄ H ₇
266	4-(シクロヘキシル)	シクロ-C ₄ H ₇
267	4-(オキサソ-4-イル)	シクロ-C ₄ H ₇
268	4-(1-メチルピペリジン-4-イル)	シクロ-C ₄ H ₇
269	4-OH、5-CF ₃	シクロ-C ₄ H ₇
270	4-OH、5-CH ₃	シクロ-C ₄ H ₇
271	4-OH、5-C ₂ H ₅	シクロ-C ₄ H ₇
272	4-OH、5-CN	シクロ-C ₄ H ₇
273	4-OH、5-F	シクロ-C ₄ H ₇
274	4-OH、5-Cl	シクロ-C ₄ H ₇
275	4-OH、6-CH ₃	シクロ-C ₄ H ₇
276	3-OH	シクロ-C ₅ H ₉
277	4-OH	シクロ-C ₅ H ₉
278	5-OH	シクロ-C ₅ H ₉
279	3-CH ₃	シクロ-C ₅ H ₉
280	4-CH ₃	シクロ-C ₅ H ₉
281	5-CH ₃	シクロ-C ₅ H ₉
282	3-OCH ₃	シクロ-C ₅ H ₉
283	4-OCH ₃	シクロ-C ₅ H ₉
284	5-OCH ₃	シクロ-C ₅ H ₉
285	3-N(CH ₃) ₂	シクロ-C ₅ H ₉
286	4-N(CH ₃) ₂	シクロ-C ₅ H ₉
287	5-N(CH ₃) ₂	シクロ-C ₅ H ₉
288	3-Cl	シクロ-C ₅ H ₉
289	4-Cl	シクロ-C ₅ H ₉
290	5-Cl	シクロ-C ₅ H ₉
291	3-CF ₃	シクロ-C ₅ H ₉
292	4-CF ₃	シクロ-C ₅ H ₉
293	5-CF ₃	シクロ-C ₅ H ₉
294	3-CN	シクロ-C ₅ H ₉
295	4-CN	シクロ-C ₅ H ₉
296	5-CN	シクロ-C ₅ H ₉
297	3-H ₃ C-O-CH ₂	シクロ-C ₅ H ₉
298	4-H ₃ C-O-CH ₂	シクロ-C ₅ H ₉
299	5-H ₃ C-O-CH ₂	シクロ-C ₅ H ₉
300	6-CH ₃	シクロ-C ₅ H ₉

10

20

30

40

	R 1、R 2	R 4
301	4-tert-ブチル	シクロ-C ₅ H ₉
302	4-アゼチジン-1-イル	シクロ-C ₅ H ₉
303	4-ピロリジン-1-イル	シクロ-C ₅ H ₉
304	4-ピペリジン-1-イル	シクロ-C ₅ H ₉
305	4-フェニル	シクロ-C ₅ H ₉
306	4-(1-メチルピロール-2-イル)	シクロ-C ₅ H ₉
307	4-(3-ピリジル)	シクロ-C ₅ H ₉
308	4-(3-チエニル)	シクロ-C ₅ H ₉
309	4-(4-フルオロフェニル)	シクロ-C ₅ H ₉
310	4-(4-ピリジル)	シクロ-C ₅ H ₉
311	4-(3-フリル)	シクロ-C ₅ H ₉
312	4-(2-フリル)	シクロ-C ₅ H ₉
313	4-(2-ピロリル)	シクロ-C ₅ H ₉
314	4-(2-チエニル)	シクロ-C ₅ H ₉
315	4-(ピリダジン-2-イル)	シクロ-C ₅ H ₉
316	4-(4-メチルチアゾール-5-イル)	シクロ-C ₅ H ₉
317	4-(2-メチルオキサゾール-4-イル)	シクロ-C ₅ H ₉
318	4-(シクロプロピル)	シクロ-C ₅ H ₉
319	4-(シクロブチル)	シクロ-C ₅ H ₉
320	4-(シクロペンチル)	シクロ-C ₅ H ₉
321	4-(シクロヘキシル)	シクロ-C ₅ H ₉
322	4-(オキサソ-4-イル)	シクロ-C ₅ H ₉
323	4-(1-メチルピペリジン-4-イル)	シクロ-C ₅ H ₉
324	4-OH、5-CF ₃	シクロ-C ₅ H ₉
325	4-OH、5-CH ₃	シクロ-C ₅ H ₉
326	4-OH、5-C ₂ H ₅	シクロ-C ₅ H ₉
327	4-OH、5-CN	シクロ-C ₅ H ₉
328	4-OH、5-F	シクロ-C ₅ H ₉
329	4-OH、5-Cl	シクロ-C ₅ H ₉
330	4-OH、6-CH ₃	シクロ-C ₅ H ₉
331	3-OH	CH ₃
332	4-OH	CH ₃
333	5-OH	CH ₃
334	3-CH ₃	CH ₃
335	4-CH ₃	CH ₃
336	5-CH ₃	CH ₃
337	3-OCH ₃	CH ₃
338	4-OCH ₃	CH ₃
339	5-OCH ₃	CH ₃
340	3-N(CH ₃) ₂	CH ₃
341	4-N(CH ₃) ₂	CH ₃

10

20

30

40

	R 1、R 2	R 4
342	5-N(CH ₃) ₂	CH ₃
343	3-Cl	CH ₃
344	4-Cl	CH ₃
345	5-Cl	CH ₃
346	3-CF ₃	CH ₃
347	4-CF ₃	CH ₃
348	5-CF ₃	CH ₃
349	3-CN	CH ₃
350	4-CN	CH ₃
351	5-CN	CH ₃
352	3-H ₃ C-O-CH ₂	CH ₃
353	4-H ₃ C-O-CH ₂	CH ₃
354	5-H ₃ C-O-CH ₂	CH ₃
355	6-CH ₃	CH ₃
356	4-tert-ブチル	CH ₃
357	4-アゼチジン-1-イル	CH ₃
358	4-ピロリジン-1-イル	CH ₃
359	4-ペペリジン-1-イル	CH ₃
360	4-フェニル	CH ₃
361	4-(1-メチルピロール-2-イル)	CH ₃
362	4-(3-ピリジル)	CH ₃
363	4-(3-チエニル)	CH ₃
364	4-(4-フルオロフェニル)	CH ₃
365	4-(4-ピリジル)	CH ₃
366	4-(3-フリル)	CH ₃
367	4-(2-フリル)	CH ₃
368	4-(2-ピロリル)	CH ₃
369	4-(2-チエニル)	CH ₃
370	4-(ピリダジン-2-イル)	CH ₃
371	4-(4-メチルチアゾール-5-イル)	CH ₃
372	4-(2-メチルオキサゾール-4-イル)	CH ₃
373	4-(シクロプロピル)	CH ₃
374	4-(シクロブチル)	CH ₃
375	4-(シクロペンチル)	CH ₃
376	4-(シクロヘキシル)	CH ₃
377	4-(オキサン-4-イル)	CH ₃
378	4-(1-メチルピペリジン-4-イル)	CH ₃
379	4-OH、5-CF ₃	CH ₃
380	4-OH、5-CH ₃	CH ₃
381	4-OH、5-C ₂ H ₅	CH ₃
382	4-OH、5-CN	CH ₃

10

20

30

40

	R 1、R 2	R 4
383	4-OH、5-F	CH ₃
384	4-OH、5-Cl	CH ₃
385	4-OH、6-CH ₃	CH ₃
386	3-OH	CH(CH ₃) ₂
387	4-OH	CH(CH ₃) ₂
388	5-OH	CH(CH ₃) ₂
389	3-CH ₃	CH(CH ₃) ₂
390	4-CH ₃	CH(CH ₃) ₂
391	5-CH ₃	CH(CH ₃) ₂
392	3-OCH ₃	CH(CH ₃) ₂
393	4-OCH ₃	CH(CH ₃) ₂
394	5-OCH ₃	CH(CH ₃) ₂
395	3-N(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂
396	4-N(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂
397	5-N(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂
398	3-Cl	CH(CH ₃) ₂
399	4-Cl	CH(CH ₃) ₂
400	5-Cl	CH(CH ₃) ₂
401	3-CF ₃	CH(CH ₃) ₂
402	4-CF ₃	CH(CH ₃) ₂
403	5-CF ₃	CH(CH ₃) ₂
404	3-CN	CH(CH ₃) ₂
405	4-CN	CH(CH ₃) ₂
406	5-CN	CH(CH ₃) ₂
407	3-H ₃ C-O-CH ₂	CH(CH ₃) ₂
408	4-H ₃ C-O-CH ₂	CH(CH ₃) ₂
409	5-H ₃ C-O-CH ₂	CH(CH ₃) ₂
410	6-CH ₃	CH(CH ₃) ₂
411	4-tert-ブチル	CH(CH ₃) ₂
412	4-アゼチジン-1-イル	CH(CH ₃) ₂
413	4-ピロリジン-1-イル	CH(CH ₃) ₂
414	4-ピペリジン-1-イル	CH(CH ₃) ₂
415	4-フェニル	CH(CH ₃) ₂
416	4-(1-メチルピロール-2-イル)	CH(CH ₃) ₂
417	4-(3-ピリジル)	CH(CH ₃) ₂
418	4-(3-チエニル)	CH(CH ₃) ₂
419	4-(4-フルオロフェニル)	CH(CH ₃) ₂
420	4-(4-ピリジル)	CH(CH ₃) ₂
421	4-(3-フリル)	CH(CH ₃) ₂
422	4-(2-フリル)	CH(CH ₃) ₂
423	4-(2-ピロリル)	CH(CH ₃) ₂

10

20

30

40

	R 1、R 2	R 4
4 2 4	4 - (2-チエニル)	CH (CH ₃) ₂
4 2 5	4 - (ピリダジン-2-イル)	CH (CH ₃) ₂
4 2 6	4 - (4-メチルチアゾール-5-イル)	CH (CH ₃) ₂
4 2 7	4 - (2-メチルオキサゾール-4-イル)	CH (CH ₃) ₂
4 2 8	4 - (シクロプロピル)	CH (CH ₃) ₂
4 2 9	4 - (シクロブチル)	CH (CH ₃) ₂
4 3 0	4 - (シクロペンチル)	CH (CH ₃) ₂
4 3 1	4 - (シクロヘキシル)	CH (CH ₃) ₂
4 3 2	4 - (オキサソ-4-イル)	CH (CH ₃) ₂
4 3 3	4 - (1-メチルピペリジン-4-イル)	CH (CH ₃) ₂
4 3 4	4-OH、5-CF ₃	CH (CH ₃) ₂
4 3 5	4-OH、5-CH ₃	CH (CH ₃) ₂
4 3 6	4-OH、5-C ₂ H ₅	CH (CH ₃) ₂
4 3 7	4-OH、5-CN	CH (CH ₃) ₂
4 3 8	4-OH、5-F	CH (CH ₃) ₂
4 3 9	4-OH、5-Cl	CH (CH ₃) ₂
4 4 0	4-OH、6-CH ₃	CH (CH ₃) ₂
4 4 1	3-OH	CH ₂ CH ₂ CH ₃
4 4 2	4-OH	CH ₂ CH ₂ CH ₃
4 4 3	5-OH	CH ₂ CH ₂ CH ₃
4 4 4	3-CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃
4 4 5	4-CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃
4 4 6	5-CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃
4 4 7	3-OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃
4 4 8	4-OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃
4 4 9	5-OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃
4 5 0	3-N (CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃
4 5 1	4-N (CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃
4 5 2	5-N (CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃
4 5 3	3-Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃
4 5 4	4-Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃
4 5 5	5-Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃
4 5 6	3-CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃
4 5 7	4-CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃
4 5 8	5-CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃
4 5 9	3-CN	CH ₂ CH ₂ CH ₃
4 6 0	4-CN	CH ₂ CH ₂ CH ₃
4 6 1	5-CN	CH ₂ CH ₂ CH ₃
4 6 2	3-H ₃ C-O-CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃
4 6 3	4-H ₃ C-O-CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃
4 6 4	5-H ₃ C-O-CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃

10

20

30

40

	R 1、R 2	R 4
465	6-CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃
466	4-tert-ブチル	CH ₂ CH ₂ CH ₃
467	4-アゼチジン-1-イル	CH ₂ CH ₂ CH ₃
468	4-ピロリジン-1-イル	CH ₂ CH ₂ CH ₃
469	4-ピペリジン-1-イル	CH ₂ CH ₂ CH ₃
470	4-フェニル	CH ₂ CH ₂ CH ₃
471	4-(1-メチルピロール-2-イル)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
472	4-(3-ピリジル)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
473	4-(3-チエニル)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
474	4-(4-フルオロフェニル)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
475	4-(4-ピリジル)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
476	4-(3-フリル)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
477	4-(2-フリル)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
478	4-(2-ピロリル)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
479	4-(2-チエニル)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
480	4-(ピリダジン-2-イル)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
481	4-(4-メチルチアゾール-5-イル)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
482	4-(2-メチルオキサゾール-4-イル)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
483	4-(シクロプロピル)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
484	4-(シクロブチル)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
485	4-(シクロペンチル)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
486	4-(シクロヘキシル)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
487	4-(オキサソ-4-イル)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
488	4-(1-メチルピペリジン-4-イル)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
489	4-OH、5-CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃
490	4-OH、5-CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃
491	4-OH、5-C ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₃
492	4-OH、5-CN	CH ₂ CH ₂ CH ₃
493	4-OH、5-F	CH ₂ CH ₂ CH ₃
494	4-OH、5-Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃
495	4-OH、6-CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃

10

20

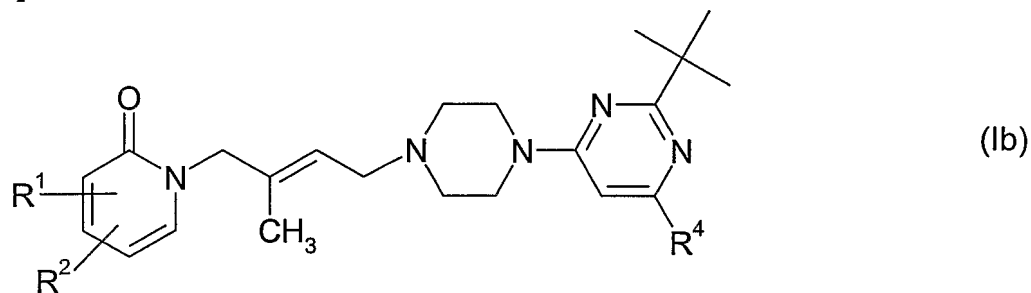
30

【0051】

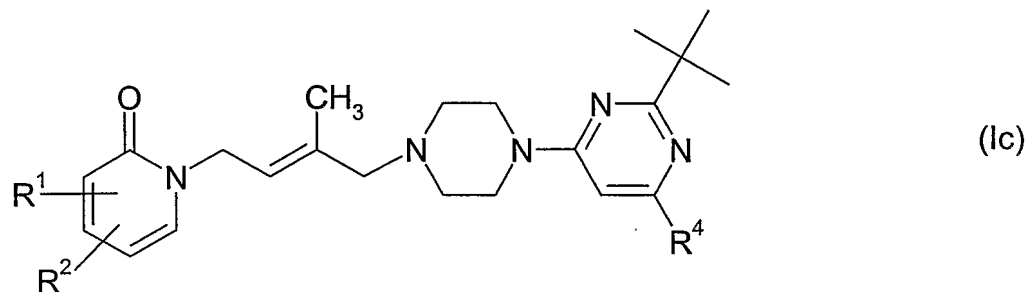
特に好ましい化合物はさらに、下記式 I b、I c、I d および I e のものである。

【0052】

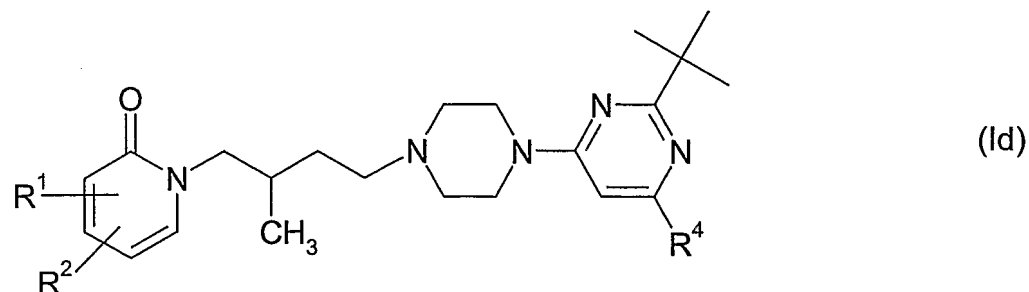
【化4】



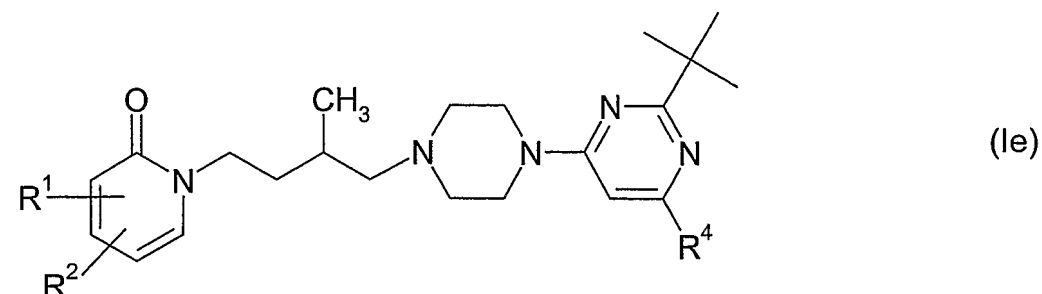
10



20



30



【0053】

式中、 R^1 、 R^2 および R^4 は、前述の意味を有し、特に好ましいものと言及されているものであり； R^1 は好ましくは、ピリジノン環の3位、4位または5位に配置されている。本発明に従って好ましい化合物Iの例には、 R^1 、 R^2 および R^4 が表1の一つの行にそれぞれの場合で言及されている意味を有する一般式Ib、Ic、IdおよびIeの化合物がある。式IdおよびIeでメチル基を有する炭素原子は、S配置とR配置の両方を有していても良い。従って、式IdおよびIeは、同一のSまたはR配置を有する化合物と非ラセミ混合物およびラセミ体の両方を含むものである。

40

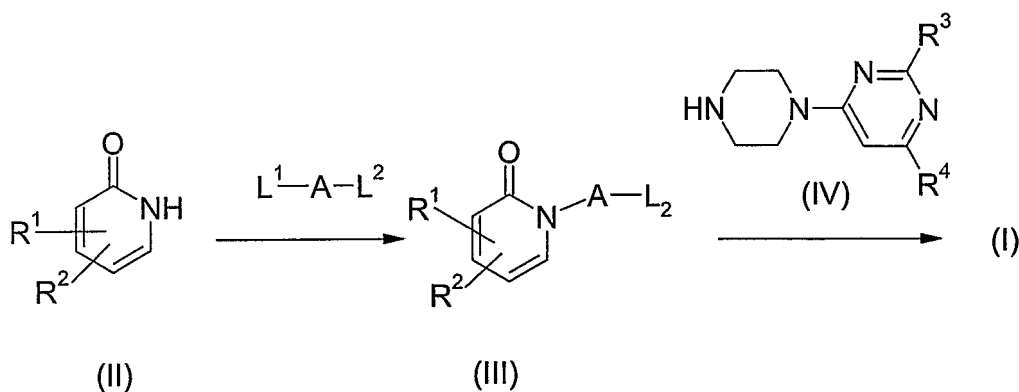
【0054】

本発明の化合物Iは、文献から公知の方法と同様にして製造される。本発明の化合物を得る重要な経路を図式1に示してある。

【0055】

【化5】

図式1:



10

【0056】

図式1における R^1 、 R^2 、 R^3 、 R および A は上記の意味を有する。 L^1 および L^2 は、求核置換可能な脱離基である。好適な求核置換可能な脱離基の例には、ハロゲン（特に、塩素、臭素またはヨウ素）、アルキルスルホネートおよびアリールスルホネート（メシレート、トシレートなど）がある。 L^1 および L^2 は好ましくは、互いに異なっており、反応性において異なっている。例えば、 L^1 は臭素またはヨウ素であり、 L^2 は塩素である。その反応に要求される反応条件は、求核置換には普通である反応条件に相当する。

20

【0057】

一般式IVの化合物は、文献から（例えば、WO96/02519、WO97/25324、WO99/02503またはこれら刊行物に引用されている文献から）公知であるが、そこに記載の方法によって製造することができる。

【0058】

式IIのピリジノン化合物は、公知であるか、場合によっては市販されているか、または例えば、文献（J. Med. Chem. 16(5), 1973, pp. 524-528; J. Org. Chem., 67, 2002, pp. 4304-4308; Bioorg., Med. Chem. Lett, 12, 2002, pp. 3537-3541）に記載のピリジノン合成についての公知の方法によって製造することができる。

30

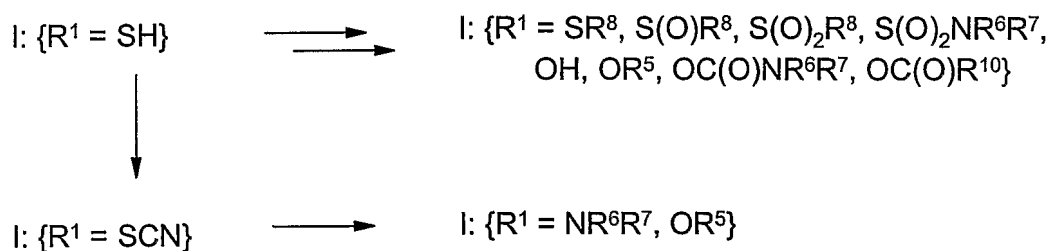
【0059】

$R^1 = \text{SH}$ である化合物Iでは、そのチオール基を、有機化学の標準的な方法によって他の基 R^1 に変換することが可能である。図式2に、概観を提供している。

【0060】

【化6】

図式2:



40

【0061】

これに関する方法は当業者には公知であり、アルキル化による SH の SR^8 への変換、 SR^8 の相当する SOR^8 および SO_2R^6 基への酸化、 SH の酸化的分解による OH 取得と適宜にそれに続くアルキル化もしくはエステル化による基 OR^5 、 OC(O)NR^6

50

R^7 または $OC(O)R^{10}$ の取得を含む。

【0062】

化合物 I および R^1 が Cl、Br または I である式 I I の原料におけるハロゲン原子は、例えばスズキ反応、スティルカップリングまたはヘック反応の方法で、例えば Pd 元素または Pd 化合物の存在下に、遷移金属触媒反応で、C-結合有機基 R^1 によって置き換えることができる。特に、スズキ条件下に、相当するハロゲン化合物 I または I I ($R^1 = Cl, Br$ または I) をホウ酸塩 M [アリール₄B] (M は、アルカリ金属のカチオン、例えば Na^+ であり、アリールは置換されていても良いフェニルである。) と反応させることで、 R^1 が置換されていても良いフェニル環である化合物 I およびピリドン I I を製造することが可能である (Tetrahedron 1997, 53, 1437-50 参照)。ハロピリドン I I 10
もしくは I I とホウ酸塩との間のこのスズキ交差カップリングの変法は通常、塩化パラジウム (I I) などのホスフィンを含まない Pd 触媒存在下に、そして塩基存在下に、水系溶媒中で行う。好適な塩基の例には、水酸化ナトリウムなどのアルカリ金属水酸化物がある。ハロピリドン I I および前記ホウ酸塩は文献から公知である。

【0063】

別段の断りがない限り、上記反応は、溶媒中にて、室温から使用される溶媒の沸点の間の温度で行う。使用可能な溶媒の例には、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチル tert-ブチルエーテルまたはテトラヒドロフランなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメトキシエタン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、アセトンまたはメチルエチルケトンなどのケトン類；またはメタノール、エタノールまたはブタノールなどのアルコール類がある。 20

【0064】

その反応に必要な活性化のエネルギーは、マイクロ波によって反応混合物に導入することができる (マイクロ波を用いる反応については、Tetrahedron 2001, 57, pp. 9199 et seq., pp. 9225 et seq., および全般的には *Microwaves in Organic Synthesis*, Andre Loupy (編者), Wiley-VCH 2002 を参照する。)。 20

【0065】

所望に応じて、反応中に放出されたプロトン中和するために塩基を存在させることができる。好適な塩基には、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムまたは炭酸水素カリウムなどの無機塩基などがあり、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエタキシドなどのアルコラート類、水素化ナトリウムなどのアルカリ金属水素化物類、ブチルリチウムもしくはアルキルマグネシウム化合物などの有機金属化合物またはトリエチルアミンもしくはピリジンなどの有機窒素塩基などもある。後者は同時に、溶媒としても働き得る。 30

【0066】

粗生成物は、例えば濾過、蒸留による溶媒除去または反応混合物からの抽出などの従来の方法で単離される。得られる化合物は、例えば溶媒からの再結晶、クロマトグラフィーまたは酸付加塩への変換によって従来のように精製することができる。

【0067】

その酸付加塩は、適宜に、有機溶媒、例えばメタノール、エタノールもしくはプロパノールなどの低分子量アルコール、メチル tert-ブチルエーテルもしくはジイソプロピルエーテルなどのエーテル、アセトンもしくはメチルエチルケトンなどのケトン、または酢酸エチルなどのエステル中の溶液で、適切な酸と遊離塩基を混合することで従来のように製造される。 40

【0068】

式 I の本発明の化合物は、 D_1 受容体、 D_4 受容体、1- および / または 2- アドレナリン受容体、ムスカリン受容体、ヒスタミン受容体、オピエタ-受容体などの他の受容体、特にドーパミン D_2 受容体に対するアフィニティが低いことから、 D_2 受容体拮抗薬を含む従来神経遮断薬より副作用が少ない高選択性ドーパミン D_3 受容体リガンドである。 50

【0069】

本発明の化合物のD₃受容体に対する高アフィニティは、通常100nM(nmol/L)未満、非常に多くの場合50nM未満、特に10nM未満の非常に低いイン・ビトロでのK_i値で反映されている。D₃受容体への結合アフィニティは例えば、受容体結合試験での[¹²⁵I]-ヨードスルプリドの置換によって求めることができる。

【0070】

本発明に従って特に重要なものは、選択性K_i(D₂)/K_i(D₃)が好ましくは少なくとも10、非常に多くの場合少なくとも30、特に有利には少なくとも50である化合物である。D₁、D₂およびD₄受容体に関する受容体結合試験は、例えば[³H]SCH23390、[¹²⁵I]ヨードスルプリドおよび[¹²⁵I]スピペロンの置換を介して行うことができる。

10

【0071】

その化合物は、結合プロファイルのため、ドーパミンD₃リガンドに応答する状態の治療において用いることができる。すなわちその化合物は、ドーパミンD₃受容体の影響(調節)が臨床状態における改善または疾患の治療を生じる障害または状態の治療において有効である。そのような状態の例は、中枢神経系の障害または状態である。

【0072】

中枢神経系の障害または状態とは、脊髄または特に脳に影響を与える障害を意味する。本発明による意味において「障害」という用語は、病的な状態または機能と通常見なされ、それ自体が特定の徴候、症状および/または機能不全の形で現れ得る異常を指す。本発明の治療は、個々の障害、すなわち異常または病的状態に対するものであることができるが、それは本発明に従って治療が可能な、適宜に原因的に関連していることでパターンにまとめられる複数の異常、すなわち症候群である可能性もある。

20

【0073】

本発明に従って治療可能な障害には、特に精神障害および神経障害などがある。それらは特に、急性外因性型の精神病または器質性もしくは外因性の原因である関連する精神病、例えば代謝障害、感染および内分泌疾患に関連するもの；統合失調症および統合失調症型および妄想性障害などの内因性精神病；抑鬱症、躁病および躁鬱状態などの情動障害；および上記の障害の併発した形態；神経症および身体表現性障害、およびストレス関連の障害；解離性障害、例えば意識の欠乏、混濁および分裂および人格障害；幼児期および青年期に始まる行動障害および情緒障害などの注意および覚醒/睡眠行動の障害、例えば小児期の活動亢進、知的欠陥、特に注意力欠如障害、記憶および認識の障害、例えば学習および記憶障害(認知機能障害)、認知症、発作性睡眠および睡眠障害、例えば下肢静止不能症候群；発達障害；不安状態；譫妄；性生活の障害、例えば男性インポテンス；摂食障害、例えば食欲不振または過食症；耽溺；および他の定義されない精神障害などの器質性障害、症候性障害を含む。

30

【0074】

本発明に従って治療できる障害には、パーキンソニズムおよび癲癇、特にそれらに関連する情動障害などもある。

【0075】

耽溺障害には、医薬または薬物などの向精神剤の乱用によって生じる心理的障害および行動的障害、および例えば強迫性賭博などの他の耽溺障害(他のものに分類されない衝動調節障害)などがある。常習性薬物の例には、オピオイド類(例：モルヒネ、ヘロイン、コデイン)；コカイン；ニコチン；アルコール；GABAクロライドチャンネル複合体と相互作用する物質、鎮静剤、睡眠薬または精神安定薬、例えばベンゾジアゼピン類；LSD；カンナビノイド類；3,4-メチレンジオキシ-n-メチルアンフェタミン(エクスタシー)などの精神運動興奮薬；メチルフェニデートまたはカフェインなどの他の刺激剤などのアンフェタミンおよびアンフェタミン様物質がある。特別の注意を必要とする常習性薬物は、オピオイド類、コカイン、アンフェタミンまたはアンフェタミン様物質、ニコチンおよびアルコールである。

40

50

【0076】

耽溺障害の治療に関しては、特に好ましい式 I の本発明の化合物は、それ自体は向精神効果を持たないものである。それは、本発明に従って用いることができる化合物の投与後に、向精神剤、例えばコカインの自己投与を減らすラットでの試験で認めることもできる。

【0077】

本発明のさらに別の態様によれば、本発明の化合物は、原因が少なくとも部分的にドーパミン D₃ 受容体の異常活性によるものである可能性がある障害の治療において好適である。

【0078】

本発明の別の態様によれば、治療は特に、適切な医学的治療の意味で、好ましくは外因的に加えられたドーパミン D₃ 受容体への結合相手（リガンド）の結合によって影響され得る障害に関するものである。

【0079】

本発明の化合物によって治療可能な状態は非常に多くの場合、漸進的進行を特徴とし、すなわち上記の状態が経時的に変化し、重度は通常は大きくなり、適宜に、状態は交互に現れる可能性があるか、他の状態が以前からの既存の状態に加わる。

【0080】

本発明の化合物は、中枢神経系の障害、特に上記の状態に関連する多くの徴候、症状および/または機能不全を治療するのに用いることができる。それには例えば、現実に対する歪んだ関係、通常の世界規範および生活上の要求に従う洞察および能力の欠如、行動上の変化、空腹、睡眠、口渇などの個人的衝動および気分における変化、記憶および関連の障害、人格変化、特に情動不安定、幻覚、自我障害、滅裂、両価性、自閉症、離人症または幻覚、妄想観念、断続言語、連合運動の欠如、小股歩行、胴体および四肢の傾斜姿勢、振戦、仮面様顔貌、単調言語、抑鬱、感情鈍麻、自発性欠如および不決断、連合能力低下、不安、神経興奮、吃音、対人恐怖、パニック障害、依存性関連の禁断症状、誇大症候群、興奮状態および混乱状態、神経不安、運動障害症候群およびチック障害（例：ハンチントン舞踏病）、ジル-ド-ラ-ツレット症候群、眩暈症候群（例：末梢体位性、回転性および前庭性の眩暈）、うつ病、ヒステリー、心気症などがある。

【0081】

本発明による意味での治療には、急性もしくは慢性の徴候、症状および/または機能不全の治療だけでなく、予防的処置（予防）、特に再発もしくは発作の予防も含まれる。治療は対症的であることができ、例えば症状の抑制に向けたものであることができる。それは短期で行うことができ、中期で行うことができ、または例えば維持療法の一環として長期治療であることもできる。

【0082】

本発明の化合物は好ましくは、中枢神経系の障害の治療、特に情動障害；神経障害、ストレス障害および身体表現性障害および精神病の治療、特別には統合失調症および抑鬱の治療において好適である。D₃ 受容体に関する高い選択性のため、本発明の化合物は、腎機能障害、特に糖尿病によって引き起こされる腎機能障害の治療にも用いられる（WO 00/67847 参照）。

【0083】

記載化合物の本発明での使用は、治療の範囲内の方法を含む。それは、治療を受ける個体、好ましくは哺乳動物、特にヒトまたは農業用動物もしくは家畜に関するものであり、通常は製薬および獣医学分野の実務に従って製剤された有効量の 1 以上の化合物を投与する。そのような治療が適応であるか否かおよびそれが取る形態は、個々の症例によって決まるものであり、存在する徴候、症状および/または機能不全、ある種の徴候、症状および/または機能不全発症のリスク、ならびに他の因子を考慮する医学的評価（診断）に従うものである。

【0084】

10

20

30

40

50

治療は通常、1日1回またはそれ以上、適宜に他の有効成分もしくは有効成分含有薬と一緒にもしくは交互に投与することで行って、治療を受ける個体が、好ましくは経口投与で約0.1~1000mg/kg体重または非経口投与で約0.1~100mg/kg体重の1日用量の投与を受けるようにする。

【0085】

本発明はまた、個体、好ましくは哺乳動物、特にヒトまたは農業用動物もしくは家畜の治療用の医薬組成物の製造に関するものでもある。従って、前記リガンドは通常、少なくとも1種類の本発明のリガンドと適宜に別の有効成分とともに製薬上許容される賦形剤を含む医薬組成物の形態で投与される。それらの組成物は、例えば経口、直腸、経皮、皮下、静脈、筋肉または鼻腔内経路によって投与することができる。

10

【0086】

好適な医薬製剤の例には、経口粉剤、散布剤、粒剤、錠剤、特にフィルムコート錠、パステル剤、小袋剤、カシェ剤、糖衣錠、硬および軟ゼラチンカプセルなどのカプセル、坐剤または腔製剤などの固体医薬製剤；軟膏、クリーム、ヒドロゲル、ペーストまたは貼付剤などの半固体医薬製剤；および液剤、乳濁液、特に水中油型乳濁液、懸濁液、例えばローション、注射および注入用製剤、点眼剤および点耳剤などの液体医薬製剤がある。埋め込み投与機器を用いて、本発明の化合物を投与することもできる。さらに、リポソームやマイクロスフェアの使用も可能である。

【0087】

この組成物は、本発明の化合物を通常は賦形剤と混合またはそれで希釈することで製造される。賦形剤は、有効成分用の媒体、担体または媒質として働く固体、半固体または液体材料であることができる。

20

【0088】

好適な賦形剤は、関連する医薬研究書に列記されている。前記製剤はさらに、製薬上許容される担体または潤滑剤；湿展剤；乳化剤および懸濁剤；保存剤；酸化防止剤；抗刺激剤；キレート剤；錠剤コート助剤；乳濁液安定剤；フィルム形成剤；ゲル形成剤；臭気マスク剤；マスク香味剤；樹脂；親水コロイド；溶媒；溶解剤；中和剤；浸透促進剤；顔料；4級アンモニウム化合物；再脂肪剤および過脂肪剤；軟膏、クリームもしくはオイル基剤；シリコン誘導體；展着助剤；安定剤；滅菌剤；坐剤基剤；結合剤、充填剤、潤滑剤、崩壊剤もしくはコーティング剤などの錠剤賦形剤；推進剤；乾燥剤；乳白剤；増粘剤；ロウ類；可塑剤；白油などの従来賦形剤を含むことができる。これに関する配合は、文献（例えば、Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe fuer Pharmazie, Kosmetik and angrenzende Gebietep, 4th edition, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996）に記載の専門知識に基づいたものである。

30

【0089】

下記の実施例は、本発明を説明するためのものであり、本発明を限定するものではない。

【0090】

核磁気共鳴スペクトル特性（NMR）は、百万分の部数単位（ppm）で表現される化学シフト（ δ ）に関係するものである。¹H NMRスペクトラムにおけるシフトに関する相対面積は、分子中の特定の機能型における水素原子の数に相当する。多重性に関するシフトの性質は、一重線（s）、広い一重線（s.br.）、二重線（d）、広い二重線（d.br.）、三重線（t）、広い三重線（t.br.）、四重線（q）、五重線（quint.）、多重線（m）として示される。

40

【0091】

I. 製造例

【実施例1】

【0092】

1 - (4 - { 4 - [2 - tert - ブチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル } ブチル) - 4 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン

50

1.1:1 - (4-クロロブチル) - 4-メチルピリジン - 2(1H) - オン

2-ヒドロキシ-4-メチルピリジン(1.50g、13.75mmol)および炭酸カリウム(1.90g、13.75mmol)のメタノール(13mL)混合物を室温で15分間攪拌し、1-ブロモ-4-クロロブタン(3.54g、20.62mmol)およびスパーテル先端量のヨウ化カリウムをそれに加えた。反応混合物を6時間加熱還流し、室温で12時間攪拌した。水を反応混合物に加え、水系混合物を塩化メチレンで抽出した。有機相の脱水および濾過による乾燥剤除去を行った後に、有機相を減圧下に濃縮した。得られた残留物のシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(溶離液:CH₂Cl₂/CH₃OH:98:2)によって、1-(4-クロロブチル) - 4-メチルピリジン - 2(1H) - オン2.0gを得た。

10

【0093】

¹H NMR(400MHz、CDCl₃) (ppm): 7.13(1H、d)、6.37(1H、s)、6.02(1H、d)、3.95(2H、t)、3.56(2H、t)、2.17(3H、s)、1.90(2H、5重線)、1.83(2H、5重線)。

【0094】

1.2:1 - (4-{4-[2-tert-ブチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル}ブチル) - 4-メチルピリジン - 2(1H) - オン

実施例1.1からの1-(4-クロロブチル) - 4-メチルピリジン - 2(1H) - オン(0.99g、4.96mmol)、2-tert-ブチル-4-ピペラジン-1-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン(1.36g、4.71mmol; DE19735410に記載の方法に従って製造)およびトリエチルアミン(1.51g、14.87mmol)のジメチルスルホキシド(25mL)溶液を、100 で5時間攪拌した。水を反応混合物に加え、水系混合物をtert-ブチルメチルエーテルで2回抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で3回、5%クエン酸水溶液で3回抽出した。次に、水相をアルカリ性とし、tert-ブチルメチルエーテルで3回抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で脱水し、乾燥剤を濾過によって除去した後に濃縮した。得られた油状残留物(1.99g)を、シリカゲルでのクロマトグラフィー(溶離液:CH₂Cl₂/CH₃OH:96.5:3.5)によって精製して、標題化合物1.29gを得た。

20

【0095】

¹H NMR(500MHz、CDCl₃) (ppm): 7.15(1H、d)、6.59(1H、s)、6.34(1H、s)、6.00(1H、d)、3.92(2H、t)、3.70(4H、広いs)、2.50(4H、t)、2.41(2H、t)、2.18(3H、s)、1.80(2H、5重線)、1.57(2H、5重線)、1.33(9H、s)。

30

【実施例2】

【0096】

1-(4-{4-[2-tert-ブチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル}ブチル) - 5-(トリフルオロメチル)ピリジン - 2(1H) - オン

40

2.1:1 - (4-クロロブチル) - 5-(トリフルオロメチル)ピリジン - 2(1H) - オン

実施例1.1と同様にして、5-(トリフルオロメチル) - 2-ピリジノール(1.63g、10mmol)を1-ブロモ-4-クロロブタンと反応させることで、標題化合物1.95gを得た。

【0097】

ESI-MS: [M+H⁺] = 254.1。

【0098】

2.2:1 - (4-{4-[2-tert-ブチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル}ブチル) - 5-(トリフルオロメチル)ピリ

50

ジン - 2 (1 H) - オン

実施例 1 . 2 と同様にして、実施例 2 . 1 からの 1 - (4 - クロロブチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 6 5 g 、 2 . 5 6 m m o l) を反応させることで、標題化合物 0 . 3 9 g を得た。

【 0 0 9 9 】

¹ H NMR (5 0 0 M H z 、 C D C l ₃) (p p m) : 7 . 6 6 (1 H 、 s) 、 7 . 4 5 (1 H 、 d) 、 6 . 6 3 (1 H 、 d) 、 6 . 5 8 (1 H 、 s) 、 4 . 0 0 (2 H 、 t) 、 3 . 7 3 (4 H 、 広い s) 、 2 . 5 1 (4 H 、 t) 、 2 . 4 3 (2 H 、 t) 、 1 . 8 3 (2 H 、 5 重線) 、 1 . 6 0 (2 H 、 5 重線) 、 1 . 3 2 (9 H 、 s) 。

【 実施例 3 】

【 0 1 0 0 】

4 - (2 - tert - ブチル - 6 - プロピルピリミジン - 4 - イル) - 1 - [4 - (4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) ブチル] ピペラジン - 1 - イウムクロライド

実施例 1 . 2 と同様にして、実施例 1 . 1 からの 1 - (4 - クロロブチル) - 4 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (2 . 5 0 m m o l 、 0 . 5 0 g) を 2 - tert - ブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 6 - プロピルピリミジン (0 . 6 2 g 、 2 . 3 8 m m o l ; D E 1 9 7 3 5 4 1 0 に記載の方法に従って製造) と反応させることで、標題化合物 0 . 7 4 g を得た。

【 0 1 0 1 】

E S I - M S : 4 2 7 . 5 、 [M + H ⁺] = 4 2 6 . 5 、 2 1 3 . 8 。

【 実施例 4 】

【 0 1 0 2 】

4 - (2 - tert - ブチル - 6 - イソプロピルピリミジン - 4 - イル) - 1 - [4 - (4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) ブチル] ピペラジン - 1 - イウムクロライド

実施例 1 . 2 と同様にして、実施例 1 . 1 からの 1 - (4 - クロロブチル) - 4 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (1 . 2 5 m m o l 、 0 . 2 5 g) を 2 - tert - ブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 6 - イソプロピルピリミジン (0 . 3 1 g 、 1 . 1 9 m m o l ; D E 1 9 7 3 5 4 1 0 に記載の方法に従って製造し) と反応させることで、標題化合物 0 . 3 8 g を得た。

【 0 1 0 3 】

E S I - M S : 4 2 7 . 4 、 [M + H ⁺] = 4 2 6 . 2 、 2 1 3 . 8 。

【 実施例 5 】

【 0 1 0 4 】

1 - { 4 - [4 - (2 - tert - ブチル - 6 - プロピルピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル } - 3 - メトキシ - 1 H - ピリジン - 2 - オン

5 . 1 : 1 - (4 - クロロブチル) - 3 - メトキシ - 1 H - ピリジン - 2 - オン

水素化ナトリウム (2 0 m m o l 、 0 . 7 4 g 、 6 0 % 品、オイル除去したもの) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 0 m L) 懸濁液を 1 0 としたものに、1 0 分間かけて 3 - メトキシ - 1 H - ピリジン - 2 - オン (2 0 m m o l 、 2 . 0 0 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 0 m L) 溶液を滴下し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。次に、1 - プロモ - 4 - クロロブタン (2 0 m m o l 、 3 . 1 9 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (4 0 m L) 溶液を滴下した。反応混合物を 9 5 で攪拌した。反応混合物を濃縮した後、残った油状物をジエチルエーテルに懸濁させた。得られた懸濁液を濾過し、濾液を水で 3 回、次に飽和塩化ナトリウム水溶液で 3 回洗浄した。硫酸ナトリウムでの有機相の脱水を行い、次に乾燥剤を濾過によって除去し、濃縮した。得られた残留物は、O - アルキル化合物および N - アルキル化合物の混合物を含んでいた。残留物のシリカゲルでのクロマトグラフィー (溶離液 : C H ₂ C l ₂ / C H ₃ O H : 0 % から 2 %) によって、標題化合物 1 . 7 5 g を得た。

10

20

30

40

50

【0105】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 6.88 (1H, d)、6.60 (1H, d)、6.12 (1H, t)、4.02 (2H, t)、3.81 (3H, s)、3.57 (1H, t)、3.44 (1H, t)、2.02 ~ 1.72 (4H, m)。

【0106】

5.2:1 - {4 - [4 - (2 - tert - ブチル - 6 - プロピルピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル} - 3 - メトキシ - 1H - ピリジン - 2 - オン

実施例 5.1 からの 1 - (4 - クロロブチル) - 3 - メトキシ - 1H - ピリジン - 2 - オン (0.93 mmol, 0.20 g)、2 - tert - ブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 6 - プロピルピリミジン (0.93 mmol, 0.24 g; DE19735410 に記載の方法に従って製造)、臭化ナトリウム (4.64 mmol, 0.48 g)、エチルジイソプロピルアミン (9.09 mmol, 1.17 g) および N - メチルピロリジノン (0.5 mL) の混合物を 120 で 6 時間加熱した。得られた懸濁液を吸引濾過し、濾液を濃縮した。このようにして得られた残留物を酢酸エチル / 水に取った。水系混合物を重炭酸ナトリウムで pH 5.5 に調節し、水系混合物をジエチルエーテルで数回抽出した。有機相を脱水し、乾燥剤を濾過によって除去し、有機相を減圧下に濃縮した。残留物のシリカゲルでのクロマトグラフィー (溶離液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$ (0% から 2%)) によって、標題化合物 0.24 g を得た。

【0107】

ESI - MS: $[M + H^+] = 442.4, 221.6$ 。

【実施例 6】

【0108】

1 - {4 - [4 - (2 - tert - ブチル - 6 - トリフルオロメチルピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル} - 3 - メトキシ - 1H - ピリジン - 2 - オン

実施例 5.2 と同様にして、実施例 5.1 からの 1 - (4 - クロロブチル) - 3 - メトキシ - 1H - ピリジン - 2 - オン (0.93 mmol, 0.20 g) を 2 - tert - ブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン (0.93 mmol, 0.27 g; DE19735410 に記載の方法に従って製造) と反応させることで、標題化合物 0.25 g を得た。

【0109】

ESI - MS: $[M + H^+] = 468.2$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (ppm): 7.27 (1H, d)、6.80 (1H, d)、6.15 (1H, t)、4.66 (2H, 広い s)、3.90 (2H, t)、3.57 ~ 3.36 (4H, m)、3.17 ~ 2.95 (4H, m)、1.64 (4H, 対称な m)、1.29 (9H, s)。

【実施例 7】

【0110】

1 - {4 - [4 - (2 - tert - ブチル - 6 - プロピルピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル} - 3 - メチル - 1H - ピリジン - 2 - オン

7.1:1 - (4 - クロロブチル) - 3 - メチル - 1H - ピリジン - 2 - オン
実施例 1.1 と同様にして、3 - メチル - 1H - ピリジン - 2 - オン (17.96 mmol, 2.00 g) を 1 - ブロモ - 4 - クロロブタンと反応させることで、標題化合物 1.98 g を得た。ESI - MS: $[M + H^+] = 200.05$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 7.19 (1H, d)、7.13 (1H, d)、6.10 (1H, t)、3.99 (2H, t)、3.58 (2H, t)、2.16 (3H, s)、2.05 ~ 1.75 (4H, m)。

【0111】

7.2:1 - {4 - [4 - (2 - tert - ブチル - 6 - プロピルピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル} - 3 - メチル - 1H - ピリジン - 2 - オン

実施例 5.2 と同様にして、実施例 7.1 からの 1-(4-クロロブチル)-3-メチル-1H-ピリジン-2-オン (1.00 mmol、0.20 g) を 2-tert-ブチル-4-ピペラジン-1-イル-6-プロピルピリミジン (1.00 mmol、0.26 g; DE 19735410 に記載の方法に従って製造) 反応させることで、標題化合物 0.19 g を得た。

【0112】

E S I - M S : [M + H ⁺] = 426.4、213.8。

【実施例 8】

【0113】

塩酸塩としての 4-(2-tert-ブチル-6-プロピルピリミジン-4-イル)-1-[4-(4-クロロ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)ブチル]-ピペラジン 10

8.1: 4-クロロ-1-(4-クロロブチル)-1H-ピリジン-2-オン

実施例 1.1 と同様にして、4-クロロピリジン-2-オール (1.54 mmol、0.20 g) を 1-ブロモ-4-クロロブタンと反応させることで、標題化合物 0.20 g を得た。

【0114】

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) (ppm): 7.20 (1H、d)、6.60 (1H、s)、6.20 (1H、d)、3.94 (2H、t)、3.58 (2H、t)、1.90 (2H、5重線)、1.81 (2H、5重線)。

20

【0115】

8.2: 4-(2-tert-ブチル-6-プロピルピリミジン-4-イル)-1-[4-(4-クロロ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)ブチル]-ピペラジン塩酸塩

実施例 5.2 と同様にして、実施例 8.1 からの 4-クロロ-1-(4-クロロブチル)-1H-ピリジン-2-オン (0.45 mmol、0.10 g) を 2-tert-ブチル-4-ピペラジン-1-イル-6-プロピルピリミジン (0.43 mmol、0.11 g; DE 19735410 に記載の方法に従って製造) と反応させることで、標題化合物 0.16 g を得た。

【0116】

E S I - M S : 448.2、446.3、224.6、223.6;

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) (ppm): 7.20 (1H、d)、6.60 (1H、s)、6.18 (1H、d)、6.12 (1H、s)、3.95 (2H、t)、3.60 (4H、広い s)、2.60~2.33 (8H、2.53 (2H、t)、2.40 (2H、t) を含む m)、1.83~1.49 (6H、m)、1.33 (9H、s)、0.97 (3H、t)。

30

【実施例 9】

【0117】

塩酸塩としての 4-(2-tert-ブチル-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)-1-[4-(4-クロロ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)ブチル]-ピペラジン 40

実施例 5.2 と同様にして、実施例 8.1 からの 4-クロロ-1-(4-クロロブチル)-1H-ピリジン-2-オン (0.45 mmol、0.10 g) を 2-tert-ブチル-4-ピペラジン-1-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン (0.43 mmol、0.11 g; DE 19735410 に記載の方法に従って製造) と反応させることで、標題化合物 0.12 g を得た。

【0118】

E S I - M S : 474.2、472.2、237.4、236.6;

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) (ppm): 7.20 (1H、d)、6.60 (1H、s)、6.58 (1H、s)、6.19 (1H、d)、3.94 (2H、

50

t)、3.68(4H、広いs)、2.47(2H、t)、2.39(2H、t)、1.77(2H、5重線)、1.65(2H+H₂O、5重線)、1.33(9H、s)。

【実施例10】

【0119】

1 - { 4 - [4 - (2 - tert - ブチル - 6 - プロピルピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル } - 4 - ヒドロキシ - 1 H - ピリジン - 2 - オン

10.1:1 - (4 - クロロブチル) - 4 - ヒドロキシ - 1 H - ピリジン - 2 - オン

実施例1.1と同様にして、4-ヒドロキシ-1H-ピリジン-2-オン(18.00mmol、2.00g)を1-プロモ-4-クロロブタンと反応させることで、標題化合物1.30gを得た。

【0120】

10.2:1 - { 4 - [4 - (2 - tert - ブチル - 6 - プロピルピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル } - 4 - ヒドロキシ - 1 H - ピリジン - 2 - オン

実施例5.2と同様にして、実施例10.1からの1-(4-クロロブチル)-4-ヒドロキシ-1H-ピリジン-2-オン(2.48mmol、0.50g)を2-tert-ブチル-4-ピペラジン-1-イル-6-プロピルピリミジン(2.48mmol、0.65g; DE19735410に記載の方法に従って製造)と反応させることで、標題化合物0.40gを得た。

【0121】

E S I - M S : [M + H ⁺] = 428.4、214.6;

¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) (ppm): 11.93(1H、広いs)、7.17(1H、d)、6.12(1H、s)、5.95(1H、d)、5.87(1H、s)、3.97(2H、t)、3.62(4H、広いs)、2.63~2.36(8H、m)、1.81(2H、5重線)、1.66(4H+H₂O、5重線)、1.33(9H、s)、0.96(3H、t)。

【実施例11】

【0122】

1 - { 4 - [4 - (2 - tert - ブチル - 6 - トリフルオロメチルピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル } - 3 - メチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン

実施例5.2と同様にして、実施例7.1からの1-(4-クロロブチル)-3-メチル-1Hピリジン-2-オン(1.50mmol、0.30g)を2-tert-ブチル-4-ピペラジン-1-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン(1.53mmol、0.44g; DE19735410に記載の方法に従って製造)と反応させることで、標題化合物0.34gを得た。

【0123】

E S I - M S : [M + H ⁺] = 452.2、226.6;

¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) (ppm): 7.50(1H、d)、7.27(1H、d)、7.03(1H、s)、6.11(1H、t)、3.87(2H、t)、3.68(4H、広いs)、2.57~2.35(6H、2.36(2H、t)を含むm)、1.98(3H、s)、1.62(2H、5重線)、1.43(2H、5重線)、1.25(9H、s)。

【実施例12】

【0124】

1 - { 4 - [4 - (2 - tert - ブチル - 6 - トリフルオロメチルピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル } - 4 - ヒドロキシ - 1 H - ピリジン - 2 - オン

実施例5.2と同様にして、実施例10.1からの1-(4-クロロブチル)-4-ヒドロキシ-1H-ピリジン-2-オン(1.24mmol、0.25g)を2-tert-ブチル-4-ピペラジン-1-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン(1.24mmol、0.36g; DE19735410に記載の方法に従って製造)と反応させることで、標題化合物0.30gを得た。

10

20

30

40

50

【0125】

E S I - M S : [M + H ⁺] = 454 . 2、227 . 6 ;

¹ H N M R (400 M H z、D M S O - d ₆) (p p m) : 12 . 04 (1 H、広い s)、7 . 17 (1 H、d)、6 . 58 (1 H、s)、5 . 95 (1 H、d)、5 . 86 (1 H、s)、3 . 99 (2 H、t)、3 . 71 (4 H、広い s)、2 . 52 (4 H、広い s)、2 . 43 (2 H、t)、1 . 82 (2 H、5 重線)、1 . 77 ~ 1 . 51 (2 H + H ₂ O、m)、1 . 35 (9 H、s)。

【実施例13】

【0126】

1 - { 4 - [4 - (2 - t e r t - ブチル - 6 - トリフルオロメチルピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル } - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン

10

13 . 1 : 1 - (4 - クロロブチル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン

実施例 1 . 1 と同様にして、3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (6 . 13 m m o l、1 . 00 g) を 1 - ブロモ - 4 - クロロブタンと反応させることで、標題化合物 1 . 10 g を得た。E S I - M S (N - アルキル) : [M + H ⁺] = 254 . 1 ;

¹ H N M R (400 M H z、C D C l ₃) (p p m) : 7 . 73 (1 H、d)、7 . 47 (1 H、d)、6 . 24 (1 H、t)、4 . 03 (2 H、t)、3 . 60 (2 H、t)、1 . 95 (2 H、q)、1 . 82 (2 H、q)。

20

【0127】

E S I - M S (O - アルキル) : [M + N a ⁺] = 276 . 1、256 . 1、[M + H ⁺] = 254 . 1。

【0128】

13 . 2 : 1 - { 4 - [4 - (2 - t e r t - ブチル - 6 - トリフルオロメチルピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル } - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン

実施例 5 . 2 と同様にして、実施例 13 . 1 からの 1 - (4 - クロロブチル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (0 . 59 m m o l、0 . 15 g) を 2 - t e r t - ブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン (0 . 59 m m o l、0 . 17 g ; D E 19735410 に記載の方法に従って製造) と反応させることで、標題化合物 0 . 17 g を得た。

30

【0129】

E S I - M S : [M + H ⁺] = 506 . 2、253 . 6 ;

¹ H N M R (400 M H z、C D C l ₃) (p p m) : 7 . 75 (1 H、d)、7 . 50 (1 H、d)、6 . 68 (1 H、s)、6 . 22 (1 H、t)、4 . 01 (2 H、t)、3 . 68 (4 H、広い s)、2 . 51 (4 H、広い s)、2 . 43 (2 H、t)、1 . 84 (2 H、5 重線)、1 . 72 ~ 1 . 46 (2 H + H ₂ O、広い s)、1 . 33 (9 H、s)。

40

【実施例14】

【0130】

1 - { 4 - [4 - (2 - t e r t - ブチル - 6 - プロピルピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル } - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン

実施例 5 . 2 と同様にして、実施例 13 . 1 からの 1 - (4 - クロロブチル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (0 . 59 m m o l、0 . 15 g) を 2 - t e r t - ブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 6 - プロピルピリミジン (0 . 59 m m o l、0 . 16 g ; D E 19735410 に記載の方法に従って製造) と反応させることで、標題化合物 0 . 15 g を得た。

【0131】

50

E S I - M S : [M + H ⁺] = 4 8 0 . 2 , 2 4 0 . 6 ;

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) (p p m) : 8 . 0 4 (1 H , d)
、 7 . 9 1 (1 H , d) 、 6 . 4 3 (1 H , s) 、 6 . 3 5 (1 H , t) 、 3 . 9 7 (2
H , t) 、 3 . 5 7 (4 H , 広い s) 、 2 . 5 6 ~ 2 . 2 7 (6 H , 2 . 3 3 (2 H , t
) を含む m) 、 1 . 7 4 ~ 1 . 5 5 (4 H , m) 、 1 . 4 5 (2 H , 5 重線) 、 1 . 2 5
(9 H , s) 、 0 . 9 0 (3 H , t) 。

【実施例 15】

【0132】

フマル酸塩としての 4 - (2 - tert - ブチル - 6 - プロピルピリミジン - 4 - イル) - 1 - [4 - (2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 2 H - ピリジン - 1 - イル) ブチル] ピペラジン

10

15 . 1 : 1 - (4 - クロロブチル) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン

実施例 1 . 1 からの製造方法と同様にして、4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (3 . 0 7 m m o l 、 0 . 5 0 g) を 1 - ブロモ - 4 - クロロブタンと反応させることで、標題化合物を収量 0 . 4 5 g で得た。

【0133】

15 . 2 : フマル酸塩としての 4 - (2 - tert - ブチル - 6 - プロピルピリミジン - 4 - イル) - 1 - [4 - (2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 2 H - ピリジン - 1 - イル) ブチル] - ピペラジン

20

実施例 5 . 2 からの製造方法と同様にして、1 - (4 - クロロブチル) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (0 . 6 3 m m o l 、 0 . 1 6 g) を 2 - tert - ブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 6 - プロピルピリミジン (0 . 6 0 m m o l 、 0 . 1 6 g 、 D E 1 9 7 3 5 4 1 0 に従って製造) と反応させることで、標題化合物を収量 0 . 2 4 g で得た。E S I - M S : [M + H ⁺] = 4 8 0 . 2 5 , 2 4 0 . 6 5 ;

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) (p p m) : 7 . 9 6 (1 H , d)
、 6 . 7 6 (1 H , s) 、 6 . 4 7 (1 H , m) 、 6 . 4 4 (1 H , s) 、 3 . 9 6 (2
H , t) 、 3 . 5 6 (4 H , s) 、 2 . 5 8 ~ 2 . 2 3 (8 H , m) 、 1 . 7 4 ~ 1 . 3
8 (6 H , m) 、 1 . 2 5 (9 H , s) 、 0 . 8 9 (3 H , t) 。

【実施例 16】

30

【0134】

フマル酸塩としての 4 - (2 - tert - ブチル - 6 - トリフルオロメチルピリミジン - 4 - イル) - 1 - [4 - (2 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 2 H - ピリジン - 1 - イル) ブチル] ピペラジン

実施例 1 . 2 での製造方法と同様にして、1 - (4 - クロロブチル) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピリジン - 2 - オン (0 . 6 3 m m o l 、 0 . 1 6 g) を 2 - tert - ブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 6 - トリフルオロメチルピリミジン (0 . 6 0 m m o l 、 0 . 1 7 g 、 D E 1 9 7 3 5 4 1 0 に従って製造) と反応させることで、標題化合物を収量 0 . 1 2 g で得た。

【0135】

40

E S I - M S : [M + N a ⁺] = 5 2 8 . 2 , 5 0 7 . 2 , [M + H ⁺] = 5 0 6 . 1
、 2 5 3 . 6 。

【実施例 17】

【0136】

フマル酸塩としての 4 - (2 - tert - ブチル - 6 - プロピルピリミジン - 4 - イル) - 1 - [4 - (5 - クロロ - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル) ブチル] - ピペラジン

17 . 1 : 5 - クロロ - 1 - (4 - クロロブチル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン

実施例 1 . 1 と同様にして、5 - クロロ - 1 H - ピリジン - 2 - オン (1 5 . 4 4 m m o l 、 2 . 0 0 g) を 1 - ブロモ - 4 - クロロブタンと反応させることで、標題化合物 1

50

. 63 g を得た。ESI-MS: $[M+H^+]$ = 221.9、220.9、219.9。

【0137】

17.2: フマル酸塩としての 4-(2-tert-ブチル-6-プロピルピリミジン-4-イル)-1-[4-(5-クロロ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)ブチル]-ピペラジン

実施例 1.2 からの方法と同様にして、5-クロロ-1-(4-クロロブチル)-1H-ピリジン-2-オン (0.91 mmol、0.20 g) を 2-tert-ブチル-4-ピペラジン-1-イル-6-プロピルピリミジン (0.82 mmol、0.21 g、DE 19735410 に従って製造) と反応させることで、0.35 g 収量で得た。

【0138】

ESI-MS: 448.2、 $[M+H^+]$ = 446.3、244.4、223.6;
 1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) (ppm): 7.96 (1H、d)、7.46 (1H、dd)、6.46~6.35 (2H、m)、3.86 (2H、t)、3.58 (4H、広い s)、2.45 (6H、広い s)、1.63 (4H、6重線)、1.43 (2H、5重線)、1.24 (9H、s)、0.90 (3H、t)。

【実施例 18】

【0139】

フマル酸塩としての 4-(2-tert-ブチル-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)-1-[4-(5-クロロ-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)ブチル]ピペラジン

実施例 1.2 からの方法と同様にして、5-クロロ-1-(4-クロロブチル)-1H-ピリジン-2-オン (0.91 mmol、0.20 g) および 2-tert-ブチル-4-ピペラジン-1-イル-6-トリフルオロメチルピリミジン (0.82 mmol、0.24 g、DE 19735410 に従って製造) を反応させることで、標題化合物を収量 0.23 g で得た。

【0140】

ESI-MS: 474.1、 $[M+H^+]$ = 472.1、237.4、236.6;
 1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) (ppm): 7.97 (1H、s)、7.44 (1H、d)、7.04 (1H、s)、6.41 (1H、d)、3.86 (2H、t)、3.70 (4H、広い s)、2.44 (4H、対称な m)、2.34 (2H、t)、1.65 (2H、5重線)、1.44 (2H、5重線)、1.28 (9H、s)。

【実施例 19】

【0141】

1-{4-[4-(2-tert-ブチル-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル}-4-フェニル-1H-ピリジン-2-オン
19.1: 1-(4-クロロブチル)-4-フェニル-1H-ピリジン-2-オン

実施例 1.1 と同様にして、4-フェニル-1H-ピリジン-2-オン (0.41 mmol、71.0 mg、文献 (Tetrahedron 1997, 53, pp.14437-50) に従って 4-クロロ-1H-ピリジン-2-オン から製造) を 1-ブromo-4-クロロブタン と反応させることで、標題化合物 34 mg を得た。ESI-MS: 202.1、 $[M+H^+]$ = 200.1。

【0142】

19.2: 1-{4-[4-(2-tert-ブチル-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル}-4-フェニル-1H-ピリジン-2-オン

実施例 1.2 からの方法と同様にして、1-(4-クロロブチル)-4-フェニル-1H-ピリジン-2-オン (0.13 mmol、34.0 mg) を 2-tert-ブチル-4-ピペラジン-1-イルトリフルオロメチルピリミジン (0.13 mmol、37.5 mg、DE 19735410 に従って製造) と反応させることで、標題化合物を収量 12 mg で得た。

10

20

30

40

50

【0143】

E S I - M S : [M + N a ⁺] = 5 3 6 . 2 、 5 1 5 . 2 、 [M + H ⁺] = 5 1 4 . 2
、 2 5 7 . 6 ;

¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) (p p m) : 7 . 7 7 (1 H 、 d)
、 7 . 7 2 (2 H 、 d) 、 7 . 5 3 ~ 7 . 4 1 (3 H 、 m) 、 7 . 0 3 (1 H 、 広い s)
、 6 . 6 6 (1 H 、 s) 、 6 . 5 8 (1 H 、 d) 、 3 . 9 3 (2 H 、 t) 、 3 . 7 0 (4
H 、 広い s) 、 2 . 4 1 (4 H 、 広い s) 、 2 . 3 3 (2 H 、 m) 、 1 . 6 8 (2 H 、 5
重線) 、 1 . 4 8 (2 H 、 m) 、 1 . 2 7 (9 H 、 s) 。

【実施例20】

【0144】

フマル酸塩としての4-(2-tert-ブチル-6-プロピルピリミジン-4-イル)
-1-[4-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)ブチル]-ピペ
ラジン

20.1:1-(4-クロロブチル)-6-メチル-1H-ピリジン-2-オン

実施例1.1と同様にして、6-メチル-1H-ピリジン-2-オン(18.33mmol、2.00g)を1-プロモ-4-クロロブタンと反応させることで、標題化合物0.40gを得た。E S I - M S : 202.1、[M + H ⁺] = 200.1。

【0145】

20.2:フマル酸塩としての4-(2-tert-ブチル-6-プロピルピリミジン
-4-イル)-1-[4-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-ブ
チル]-ピペラジン

実施例1.2からの方法と同様にして、1-(4-クロロブチル)-6-メチル-1H-ピリジン-2-オン(0.75mmol、0.15mg)を2-tert-ブチル-4-ピペラジン-1-イル-6-プロピルピリミジン(0.67mmol、0.18g、D E 1 9 7 3 5 4 1 0 に従って製造)と反応させることで、標題化合物を収量0.18gで得た。

【0146】

E S I - M S : 427.4、[M + H ⁺] = 426.4、213.6 ;

¹ H N M R (5 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) (p p m) : 7 . 2 4 (1 H 、 対称
な m) 、 6 . 4 3 (1 H 、 s) 、 6 . 2 1 (1 H 、 d) 、 6 . 0 6 (1 H 、 d) 、 3 . 9
6 (2 H 、 t) 、 3 . 5 9 (4 H 、 広い s) 、 2 . 4 7 (8 H 、 m) 、 2 . 3 7 (3 H 、
s) 、 1 . 6 6 ~ 1 . 4 9 (6 H 、 m) 、 1 . 2 7 (9 H 、 s) 、 0 . 9 0 (3 H 、 t)
。

【実施例21】

【0147】

フマル酸塩としての4-(2-tert-ブチル-6-トリフルオロメチルピリミジン
-4-イル)-1-[4-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)ブチル]
ピペラジン

実施例1.2からの方法と同様にして、1-(4-クロロブチル)-6-メチル-1H-ピリジン-2-オン(0.75mmol、0.15mg)を2-tert-ブチル-4-ピペラジン-1-イル-6-トリフルオロメチルピリミジン(0.68mmol、0.19g、D E 1 9 7 3 5 4 1 0 に従って製造)と反応させることで、標題化合物を収量0.24gで得た。

【0148】

E S I - M S : [M + H ⁺] = 452.2、226.6 ;

¹ H N M R (5 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) (p p m) : 7 . 2 3 (1 H 、 対称
な m) 、 7 . 0 3 (1 H 、 s) 、 6 . 2 1 (1 H 、 d) 、 6 . 0 8 (1 H 、 d) 、 3 .
9 6 (2 H 、 t) 、 3 . 7 2 (4 H 、 広い s) 、 2 . 4 6 (4 H 、 m) 、 2 . 4 1 ~ 2 .
3 4 (5 H 、 m) 、 1 . 5 9 (2 H 、 5 重線) 、 1 . 5 2 (2 H 、 5 重線) 、 1 . 2 8 (9
H 、 s) 。

10

20

30

40

50

【0149】

II. 医薬投与製剤の例錠剤

下記組成の錠剤を、従来の方法で打錠機で圧縮する。

【0150】

実施例2の物質 40 mg

コーンスターチ 120 mg

ゼラチン 13.5 mg

乳糖 45 mg

エアロジル (Aerosil; 登録商標) (超顕微鏡的に微細な分布での化学的に純粋なシリ
カ) 2.25 mg

ジャガイモデンプン (6%強度のペーストとして) 6.75 mg。

10

【0151】

糖衣錠

実施例2の物質 20 mg

コア組成物 60 mg

糖衣組成物 70 mg。

【0152】

コア組成物は、コーンスターチ9部、乳糖3部、ビニルピロリドン/酢酸ビニル60:
40コポリマー1部からなる。糖衣組成物は、ショ糖5部、コーンスターチ2部、炭酸カ
ルシウム2部およびタルク1部からなる。このようにして製造された糖衣錠には次に、腸
溶コーティングを施す。

20

【0153】

III. 生物学的検討 - 受容体結合試験

被験物質を、メタノール/Chremophor (登録商標) (BASF-AG) また
はジメチルスルホキシドに溶かし、水で希釈して所望濃度とした。

【0154】

III. 1. ドーパミンD₃受容体

混合物 (0.250 mL) は、安定に発現されたヒトドーパミンD₃受容体、0.1 n
M [¹²⁵I]-ヨードスルピリドおよびインキュベーション緩衝液を加えた (全結合)
、または別の試験物質 (阻害プロット) もしくは1 μMスピペロン (非特異的結合) を加
えたHEK-293細胞約10⁶個からの膜からなるものである。3連の混合物について
行った。

30

【0155】

インキュベーション緩衝液は、50 mM Tris、120 mM NaCl、5 mM
KCl、2 mM CaCl₂、2 mM MgCl₂ および0.1%ウシ血清アルブミン、
10 μMキノロン、0.1%アスコルビン酸 (毎日新鮮なものを調製) を含むものとした。
緩衝液は、HClによってpH 7.4に調節した。

【0156】

III. 2. ドーパミンD_{2L}受容体

混合物 (1 mL) は、安定に発現されたヒトドーパミンD_{2L}受容体および0.01 n
M [¹²⁵I]-ヨードスピペロンおよびインキュベーション緩衝液を加えた (全結合)
、または別の試験物質 (阻害プロット) もしくは1 μMハロペリドール (非特異的結合)
を加えたHEK-293細胞約10⁶個からの膜からなるものであった。3連の混合物に
ついて行った。

40

【0157】

インキュベーション緩衝液は、50 mM Tris、120 mM NaCl、5 mM
KCl、2 mM CaCl₂、2 mM MgCl₂ および0.1%ウシ血清アルブミンを
含むものとした。緩衝液は、HClによってpH 7.4に調節した。

【0158】

50

III. 3. 測定および評価

25 で60分間インキュベーション後、混合物を減圧下に、細胞ハーベスターを用いてワットマン(Whatman)GF/Bガラスファイバーフィルターで濾過した。フィルターを、フィルター移動システムによってシンチレーションバイアル中に移動させた。ウルティマ・ゴールド(Ultima Gold; 登録商標)(パッカード(Packard))4mLを加えた後、サンプルを1時間振盪し、放射能をβ-カウンタでカウントした(パッカード)、トリカーブ(Tricarb)2000または2200A)。装置自体のプログラムの助けを得て、標準クエンチシリーズによって、cp値をdpmに変換した。

【0159】

阻害プロットの評価を、ムンソンらの報告(Munson and Rodbard)に記載の「LIGAND」プログラムと同様の統計解析システム(SAS)を用いる反復非線形回帰解析によって行った。

【0160】

これらのアッセイで、本発明の化合物は、D₃受容体に対して非常に良好なアフィニティを示し(<100nM、非常に多くの場合<50nMおよび特には>10nM)、D₃受容体を選択的に結合する。

【0161】

結合アッセイの結果を下記表2に示した。

【0162】

【表2】

表2:

実施例	K _i (D ₃) [nM]	D ₂ Lとの比較での選択性*
1	0.76	82
3	0.84	137
5	1.20	51
6	2.20	74
7	1.25	129
11	2.31	74
19	7.89	63

* K_i (D₂L) / K_i (D₃)

【手続補正書】

【提出日】平成19年2月5日(2007.2.5)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0061

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0061】

これに関する方法は当業者には公知であり、アルキル化によるSHのSR⁸への変換、SR⁸の相当するSOR⁸およびSO₂R⁸基への酸化、SHの酸化的分解によるOH取得と適宜にそれに続くアルキル化もしくはエステル化による基OR⁵、OC(O)NR⁶R⁷またはOC(O)R¹⁰の取得を含む。

【手続補正2】

10

20

30

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0088

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0088】

好適な賦形剤は、関連する医薬研究書に列記されている。前記製剤はさらに、製薬上許容される担体または潤滑剤；湿展剤；乳化剤および懸濁剤；保存剤；酸化防止剤；抗刺激剤；キレート剤；錠剤コート助剤；乳濁液安定剤；フィルム形成剤；ゲル形成剤；臭気マスク剤；マスク香味剤；樹脂；親水コロイド；溶媒；溶解剤；中和剤；浸透促進剤；顔料；4級アンモニウム化合物；再脂肪剤および過脂肪剤；軟膏、クリームもしくはオイル基剤；シリコン誘導體；展着助剤；安定剤；滅菌剤；坐剤基剤；結合剤、充填剤、潤滑剤、崩壊剤もしくはコーティング剤などの錠剤賦形剤；推進剤；乾燥剤；乳白剤；増粘剤；ロウ類；可塑剤；白油などの従来の賦形剤を含むことができる。これに関する配合は、文献（例えば、Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe fuer Pharmazie, Kosmetik and angrenzende Gebietep, 4th edition, Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag, 1996）に記載の専門知識に基づいたものである。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0142

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0142】

19.2 : 1 - { 4 - [4 - (2 - tert - ブチル - 6 - トリフルオロメチルピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル } - 4 - フェニル - 1H - ピリジン - 2 - オン

実施例1.2からの方法と同様にして、1 - (4 - クロロブチル) - 4 - フェニル - 1H - ピリジン - 2 - オン (0.13 mmol、34.0 mg) を 2 - tert - ブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 6 - トリフルオロメチルピリミジン (0.13 mmol、37.5 mg、DE 19735410 に従って製造) と反応させることで、標題化合物を収量 12 mg で得た。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0153

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0153】

III. 生物学的検討 - 受容体結合試験

被験物質を、メタノール / Cremophor (登録商標) (BASF - AG) またはジメチルスルホキシドに溶かし、水で希釈して所望濃度とした。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/006001

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D401/12 A61K31/506 A61P25/16 A61P25/18 A61P25/24		
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) IPC 7 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 090 807 A (HELLENDAHL ET AL) 18 July 2000 (2000-07-18) siehe Verbindungen gemäss Anspruch 1, besonders die Beispiele 21 bis 23 und 50 und ihre Aktivität am Dopamin D3 Rezeptor	1-14
Y	WO 03/002543 A (ABBOTT LABORATORIES; STARCK, DOROTHEA; BLUMBACH, KAI; BUSCHMANN, ERNST) 9 January 2003 (2003-01-09) siehe die bevorzugten Verbindungen der Formel Ia auf S. 6 und ihre Aktivität am Dopamin D3 Rezeptor	1-14
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 document 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 24 October 2005		Date of mailing of the international search report 02/11/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Traegler-Goeldel, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/006001

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 342 604 B1 (HELLENDahl BEATE ET AL) 29 January 2002 (2002-01-29) siehe z. B. die Verbindungen aus Tabelle III, worin R3 Hydroxy, X Kohlestoff und Y Stickstoff ist und ihre Aktivität am Dopamin D3 Rezeptor	1-14
Y	US 5 958 923 A (HELLENDahl ET AL) 28 September 1999 (1999-09-28) siehe die Verbindungen gemäss Tabelle 3 und ihre Aktivität am Dopamin D3 Rezeptor	1-14
P,Y	WO 2004/080981 A (ABBOTT GMBH & CO. KG; GENESTE, HERVE; KLING, ANDREAS; BRAJE, WILFRIED;) 23 September 2004 (2004-09-23) siehe die Verbindungender Formel (1.1a) in Tabelle 1 und ihre Aktivität am Dopamin D3 Rezeptor	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/006001

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6090807	A	18-07-2000	AT 236629 T	15-04-2003
			AU 704839 B2	06-05-1999
			AU 3111495 A	16-02-1996
			BG 63487 B1	29-03-2002
			BG 101112 A	30-04-1998
			BR 9508296 A	19-05-1998
			CA 2195242 A1	01-02-1996
			CN 1152870 A	25-06-1997
			CN 1534023 A	06-10-2004
			CZ 9700096 A3	13-08-1997
			DE 4425146 A1	18-01-1996
			DK 771197 T3	23-06-2003
			WO 9602246 A1	01-02-1996
			EP 0771197 A1	07-05-1997
			ES 2196072 T3	16-12-2003
			FI 970148 A	14-01-1997
			HU 77608 A2	29-06-1998
			JP 10502658 T	10-03-1998
			NO 970163 A	14-03-1997
			NZ 290388 A	27-04-2001
PT 771197 T	29-08-2003			
SI 9520084 A	31-08-1997			
WO 03002543	A	09-01-2003	DE 10131543 A1	16-01-2003
US 6342604	B1	29-01-2002	AT 219063 T	15-06-2002
			AU 703857 B2	01-04-1999
			AU 3111695 A	16-02-1996
			BG 63257 B1	31-07-2001
			BG 101110 A	29-08-1997
			CA 2195241 A1	01-02-1996
			CN 1152917 A	25-06-1997
			CZ 9700123 A3	13-08-1997
			DE 4425143 A1	18-01-1996
			DK 772603 T3	15-07-2002
			WO 9602519 A1	01-02-1996
			EP 0772603 A1	14-05-1997
			ES 2178676 T3	01-01-2003
			FI 970150 A	14-01-1997
			HU 77535 A2	28-05-1998
			IL 114599 A	17-08-1999
			JP 10502659 T	10-03-1998
			NO 970162 A	14-03-1997
			NZ 290389 A	29-03-1999
			PT 772603 T	29-11-2002
SI 9520080 A	30-04-1998			
TW 455587 B	21-09-2001			
ZA 9505868 A	14-01-1997			
US 5958923	A	28-09-1999	AT 234616 T	15-04-2003
			AU 712422 B2	04-11-1999
			AU 3111595 A	16-02-1996
			BR 9508295 A	13-01-1998
			CA 2195240 A1	01-02-1996
			CN 1152872 A	25-06-1997
			CZ 9700094 A3	17-09-1997
			DE 4425145 A1	18-01-1996
			WO 9602249 A1	01-02-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/006001

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5958923	A	EP 0768879	A1 23-04-1997
		ES 2194918	T3 01-12-2003
		FI 970149	A 14-01-1997
		HU 77554	A2 28-05-1998
		IL 114600	A 30-11-1999
		JP 10502915	T 17-03-1998
		NO 970164	A 14-03-1997
		SI 9520081	A 31-08-1997
		TW 414793	B 11-12-2000
		ZA 9505869	A 14-01-1997
		WO 2004080981	A 23-09-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/006001

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D401/12 A61K31/506 A61P25/16 A61P25/18 A61P25/24		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 6 090 807 A (HELLENDAHL ET AL) 18. Juli 2000 (2000-07-18) siehe Verbindungen gemäss Anspruch 1, besonders die Beispiele 21 bis 23 und 50 und ihre Aktivität am Dopamin D3 Rezeptor	1-14
Y	WO 03/002543 A (ABBOTT LABORATORIES; STARCK, DOROTHEA; BLUMBACH, KAI; BUSCHMANN, ERNST) 9. Januar 2003 (2003-01-09) siehe die bevorzugten Verbindungen der Formel Ia auf S. 6 und ihre Aktivität am Dopamin D3 Rezeptor	1-14
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/>	Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/>
	Siehe Anhang Patentfamilie	
° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :		
A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist		
E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist		
L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)		
O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht		
P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		
T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist		
X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden		
Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist		
& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absenddatum des Internationalen Recherchenberichts	
24. Oktober 2005	02/11/2005	
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Traegler-Goeidel, M	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/006001

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 6 342 604 B1 (HELLEND AHL BEATE ET AL) 29. Januar 2002 (2002-01-29) siehe z. B. die Verbindungen aus Tabelle III, worin R3 Hydroxy, X Kohlestoff und Y Stickstoff ist und ihre Aktivität am Dopamin D3 Rezeptor	1-14
Y	US 5 958 923 A (HELLEND AHL ET AL) 28. September 1999 (1999-09-28) siehe die Verbindungen gemäss Tabelle 3 und ihre Aktivität am Dopamin D3 Rezeptor	1-14
P, Y	WO 2004/080981 A (ABBOTT GMBH & CO. KG; GENESTE, HERVE; KLING, ANDREAS; BRAJE, WILFRIED;) 23. September 2004 (2004-09-23) siehe die Verbindung der Formel (I.1a) in Tabelle 1 und ihre Aktivität am Dopamin D3 Rezeptor	1-14

INTERNATIONAL RESEARCH REPORT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/006001

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 6090807	A	18-07-2000	AT 236629 T	15-04-2003
			AU 704839 B2	06-05-1999
			AU 3111495 A	16-02-1996
			BG 63487 B1	29-03-2002
			BG 101112 A	30-04-1998
			BR 9508296 A	19-05-1998
			CA 2195242 A1	01-02-1996
			CN 1152870 A	25-06-1997
			CN 1534023 A	06-10-2004
			CZ 9700096 A3	13-08-1997
			DE 4425146 A1	18-01-1996
			DK 771197 T3	23-06-2003
			WO 9602246 A1	01-02-1996
			EP 0771197 A1	07-05-1997
			ES 2196072 T3	16-12-2003
			FI 970148 A	14-01-1997
			HU 77608 A2	29-06-1998
			JP 10502658 T	10-03-1998
			NO 970163 A	14-03-1997
			NZ 290388 A	27-04-2001
			PT 771197 T	29-08-2003
SI 9520084 A	31-08-1997			
WO 03002543	A	09-01-2003	DE 10131543 A1	16-01-2003
US 6342604	B1	29-01-2002	AT 219063 T	15-06-2002
			AU 703857 B2	01-04-1999
			AU 3111695 A	16-02-1996
			BG 63257 B1	31-07-2001
			BG 101110 A	29-08-1997
			CA 2195241 A1	01-02-1996
			CN 1152917 A	25-06-1997
			CZ 9700123 A3	13-08-1997
			DE 4425143 A1	18-01-1996
			DK 772603 T3	15-07-2002
			WO 9602519 A1	01-02-1996
			EP 0772603 A1	14-05-1997
			ES 2178676 T3	01-01-2003
			FI 970150 A	14-01-1997
			HU 77535 A2	28-05-1998
			IL 114599 A	17-08-1999
			JP 10502659 T	10-03-1998
			NO 970162 A	14-03-1997
			NZ 290389 A	29-03-1999
			PT 772603 T	29-11-2002
			SI 9520080 A	30-04-1998
TW 455587 B	21-09-2001			
ZA 9505868 A	14-01-1997			
US 5958923	A	28-09-1999	AT 234616 T	15-04-2003
			AU 712422 B2	04-11-1999
			AU 3111595 A	16-02-1996
			BR 9508295 A	13-01-1998
			CA 2195240 A1	01-02-1996
			CN 1152872 A	25-06-1997
			CZ 9700094 A3	17-09-1997
			DE 4425145 A1	18-01-1996
			WO 9602249 A1	01-02-1996

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/006001

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
US 5958923	A	EP 0768879 A1	23-04-1997	
		ES 2194918 T3	01-12-2003	
		FI 970149 A	14-01-1997	
		HU 77554 A2	28-05-1998	
		IL 114600 A	30-11-1999	
		JP 10502915 T	17-03-1998	
		NO 970164 A	14-03-1997	
		SI 9520081 A	31-08-1997	
		TW 414793 B	11-12-2000	
		ZA 9505869 A	14-01-1997	
WO 2004080981	A	23-09-2004	DE 10311065 A1	23-09-2004

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/26 (2006.01)	A 6 1 P 25/26	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 1/14 (2006.01)	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/36 (2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 25/34 (2006.01)	A 6 1 P 25/34	
A 6 1 P 25/32 (2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 1/08 (2006.01)	A 6 1 P 1/08	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74) 代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72) 発明者 ジュネスト, エルベ

ドイツ国、6 7 1 4 1・ノイホーフエン、レーバハシユトラーセ・4 2

(72) 発明者 ブラーイエ, ビルフリート

ドイツ国、6 8 1 6 3・マンハイム、メーアフエルトシユトラーセ・5 2

(72) 発明者 ハオプト, アンドレアス

ドイツ国、6 8 7 2 3・シユベツツインゲン、シヤエルツイヒベーク・5 2

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC29 DD12 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC50 GA07 GA08 MA01 MA02 MA03 MA04

MA05 NA14 ZA01 ZA02 ZA05 ZA06 ZA11 ZA12 ZA14 ZA15

ZA16 ZA18 ZA69 ZA70 ZA81 ZC39 ZC42

【要約の続き】

答する疾患を治療するための医薬を製造する上での、一般式(I)の化合物および互変異体の使用、ならびに化合物 I および互変異体の生理学的に許容される塩の使用に関するものでもある。