

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-531663
(P2024-531663A)

(43)公表日 令和6年8月29日(2024.8.29)

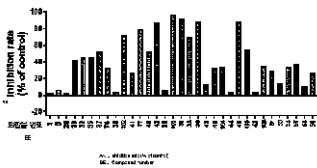
(51)国際特許分類		F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 213/81 (2006.01)		C 0 7 D 213/81	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/18 (2006.01)		A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)		A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)		A 6 1 P 25/24	
		審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全48頁) 最終頁に続く	
(21)出願番号	特願2024-515606(P2024-515606)	(71)出願人	524091467
(86)(22)出願日	令和4年9月8日(2022.9.8)		ニューロヴェンティ インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年5月8日(2024.5.8)		NEUROVENTI INC.
(86)国際出願番号	PCT/KR2022/013519		大韓民国 05029 ソウル, グァン
(87)国際公開番号	WO2023/038456		ジン-グ, ヌンドン-ロ, 120,
(87)国際公開日	令和5年3月16日(2023.3.16)		701ホ (ファヤン-ドン, コンクク
(31)優先権主張番号	10-2021-0119526		ユニバーシティ カレッジ オブ メディ
(32)優先日	令和3年9月8日(2021.9.8)		スン リサーチ ドン)
(33)優先権主張国・地域又は機関	韓国(KR)		(Konkuk University
(31)優先権主張番号	10-2022-0113977		College of Medicine
(32)優先日	令和4年9月8日(2022.9.8)		Research Dong, Hway
(33)優先権主張国・地域又は機関	韓国(KR)		ang-dong) 701Ho, 12
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		0, Neungdong-ro, Gw
	最終頁に続く		angjin-gu, Seoul 05
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 新規化合物及びその情緒行動障害の治療用途

(57)【要約】

本発明は、新規化合物及びその情緒行動障害の治療用途に関するものである。本発明の新規化合物を含む情緒行動障害の予防または治療薬学組成物は、アグマチナーゼを阻害して、自閉症スペクトラム障害、統合失調症などの情緒行動障害および社会性の欠如、過剰行動などの情緒行動障害関連症状の改善に役立つと期待される。

【選択図】図 1



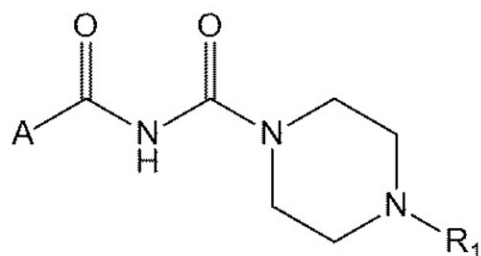
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記化学式 1 の化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩。

【化 1】

[化学式 1]



10

(式中、 R_1 は水素またはtert-ブチルオキシカルボニル基(tert-Butyloxy carbonyl group)であり、

Aは、 $C_5 - C_{10}$ の単一または二重環状基であり、

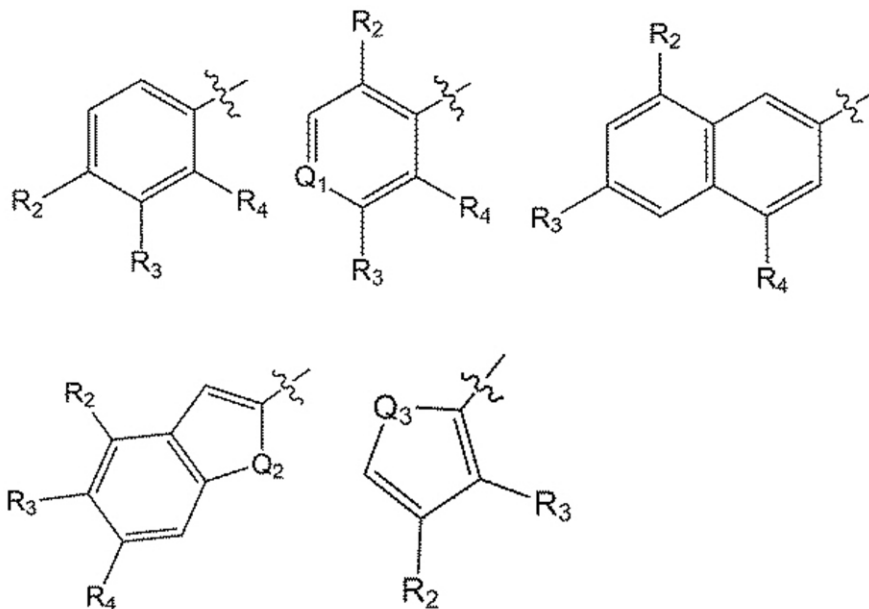
前記環状基の各環は、1～3個のヘテロ原子で置換されたもの又は非置換のものであり、

20

前記環状基は、ハロゲン、 $C_1 - C_5$ のアルキル、 $C_1 - C_5$ のアルコキシ、CNまたは NO_2 で置換されたもの又は非置換のものである。)

【請求項 2】

前記Aは、以下の環状基からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩。



30

40

(式中、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、 $C_1 - C_5$ のアルキル、 $C_1 - C_5$ のアルコキシ、CNまたは NO_2 であり、

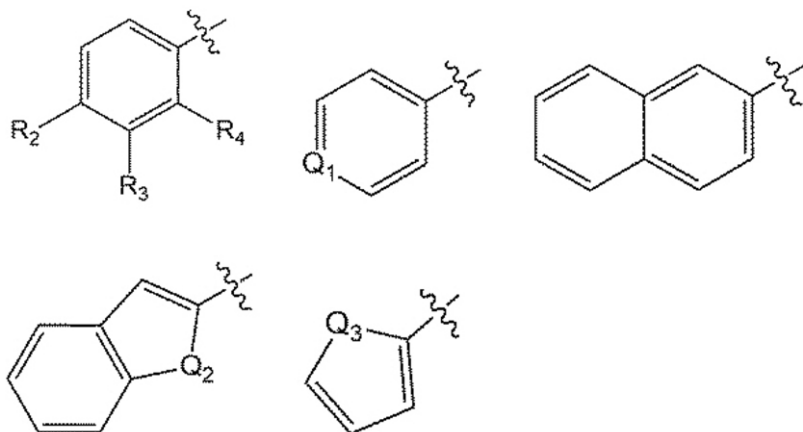
Q_1 、 Q_2 及び Q_3 は、それぞれ独立してN、OまたはSである。)

【請求項 3】

前記Aは、以下の環状基からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物、その立

50

体異性体またはその薬学的に許容される塩。



10

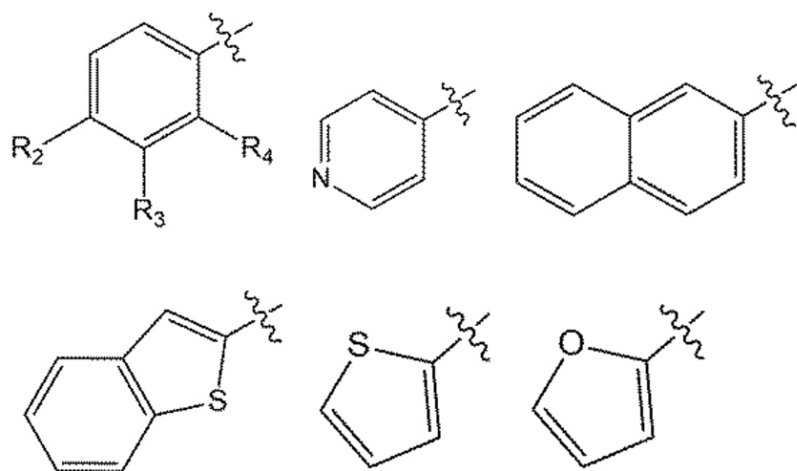
(式中、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、 $C_1 - C_5$ のアルキル、 $C_1 - C_5$ のアルコキシ、 CN または NO_2 であり、

Q_1 、 Q_2 及び Q_3 は、それぞれ独立して N 、 O または S である。)

【請求項4】

前記Aは、以下の環状基からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩。

20



30

(式中、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、 $C_1 - C_5$ のアルキル、 $C_1 - C_5$ のアルコキシ、 CN または NO_2 である。)

【請求項5】

以下の化合物からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩：

40

$tert$ -ブチル-4-((4-メチルベンゾイル)カルバモイル)ピペラジン-1-カルボキシレート；

$tert$ -ブチル-4-((4-メトキシベンゾイル)カルバモイル)ピペラジン-1-カルボキシレート；

$tert$ -ブチル-4-((4-クロロベンゾイル)カルバモイル)ピペラジン-1-カルボキシレート；

$tert$ -ブチル-4-(ベンゾイルカルバモイル)ピペラジン-1-カルボキシレート；

N -(4-メチルベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキサミド；

50

- N - (4 - メチルベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ;
- N - (4 - メトキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ;
- N - (4 - クロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ;
- N - ベンゾイルピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ;
- N - (2 - ナフトイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ; 10
- N - (4 - シアノベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ;
- N - (フラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ;
- N - (4 - ニトロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ;
- N - (2 - ナフトイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド ;
- N - (4 - シアノベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド ;
- N - (4 - ニトロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド ;
- N - ベンゾイルピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド ; 20
- N - (フラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド ;
- N - (4 - メチルベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド ;
- N - (4 - メトキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド ;
- N - (4 - クロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド ;
- N - (2 , 4 - ジクロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ;
- N - (4 - ブロモベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ;
- N - (チオフエン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ; 30
- N - (ベンゾ [b] チオフエン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ;
- N - (4 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ;
- N - イソニコチノイルピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ;
- N - (2 , 4 - ジクロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド ;
- N - (4 - ブロモベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド ;
- N - (ベンゾ [b] チオフエン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド ; 40
- N - イソニコチノイルピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド ;
- N - (4 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド ;
- N - (チオフエン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド ;
- N - (3 - クロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド ;
- N - (3 - メチルベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド ;
- N - (3 - メトキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド ;
- N - (3 - クロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ; 50

N - (3 - メチルベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ;

N - (3 - メトキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩を含む、情緒行動障害関連症状の予防または治療用薬学組成物。

【請求項 7】

前記情緒行動障害関連症状は、社会性の欠如、社会的認知能の欠如、常同行動、過多行動、衝動性及び散漫さからなる群より選択されるいずれかである、請求項 6 に記載の情緒行動障害関連症状の予防または治療用薬学組成物。 10

【請求項 8】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩を含む、情緒行動障害の予防または治療用薬学組成物。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩を含む、神経変性疾患の予防または治療用薬学組成物。

【請求項 10】

前記情緒行動障害は、自閉症スペクトラム障害、統合失調症、強迫性障害、うつ病、不安障害、パニック障害および注意欠陥・多動性障害からなる群より選択されるいずれかである、請求項 8 に記載の情緒行動障害の予防または治療用薬学組成物。 20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規化合物およびその情緒行動障害の治療用途に関する。

【背景技術】

【0002】

情緒行動障害は治療剤のない唯一の精神疾患であって、社会性やコミュニケーションの難しさと常同行動を示し、発作、不安、うつ病、攻撃性、認知障害などの多様な共存症状を示すスペクトラム疾患といえる。 30

【0003】

情緒行動障害の明確な発症機序は解明されておらず、最も多くの研究が行われたのは興奮性 / 抑制性神経の不均衡 (Excitation / Inhibition imbalance) である。興奮性 / 抑制性神経の不均衡の調節は、神経連結性 (neural connectivity) 及び統合 (integration) に影響を与え、自閉症などの情緒行動障害の重要な症状が改善される可能性を示唆している。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の目的は、新規化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩を提供することにあり、 40

【0005】

本発明の目的は、情緒行動障害の予防または治療に有用な新規化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩を提供することにあり。

【0006】

本発明の目的は、情緒行動障害関連症状の予防または治療に有用な新規化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩を提供することにあり。

【0007】

また、本発明の目的は、新規化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩を含む情緒行動障害の予防または治療用薬学組成物を提供することにあり。 50

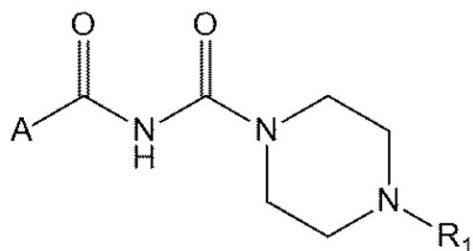
【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 8 】

1. 下記化学式 1 の化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩。

【化 1】

[化学式 1]



10

(式中、 R_1 は水素または tert - ブチルオキシカルボニル基 (tert - Butyloxy carbonyl group) であり、

A は、 $C_5 - C_{10}$ の単一または二重環状基であり、

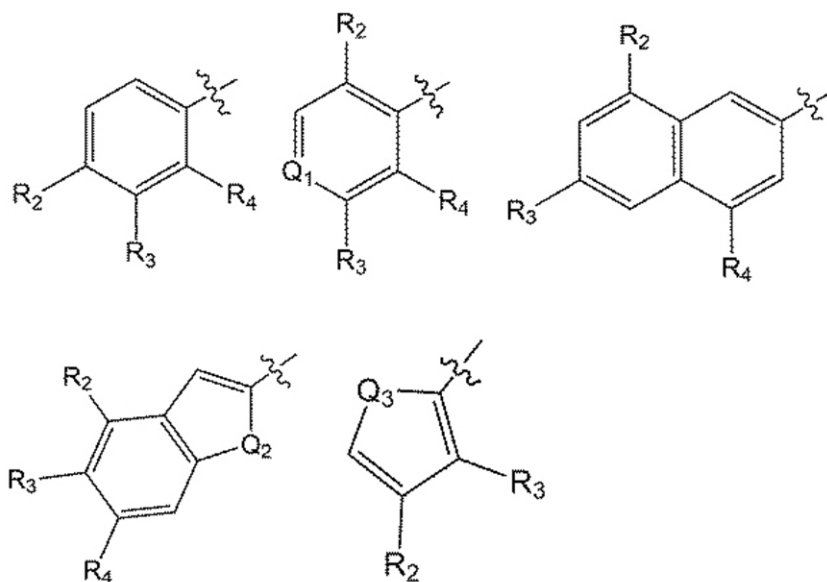
前記環状基の各環は、1 ~ 3 個のヘテロ原子で置換されたもの又は非置換のものであり、

20

前記環状基は、ハロゲン、 $C_1 - C_5$ のアルキル、 $C_1 - C_5$ のアルコキシ、CN または NO_2 で置換されたもの又は非置換のものである。)

【 0 0 0 9 】

2. 前記項目 1 において、前記 A は、以下の環状基からなる群より選択される、化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩。



30

40

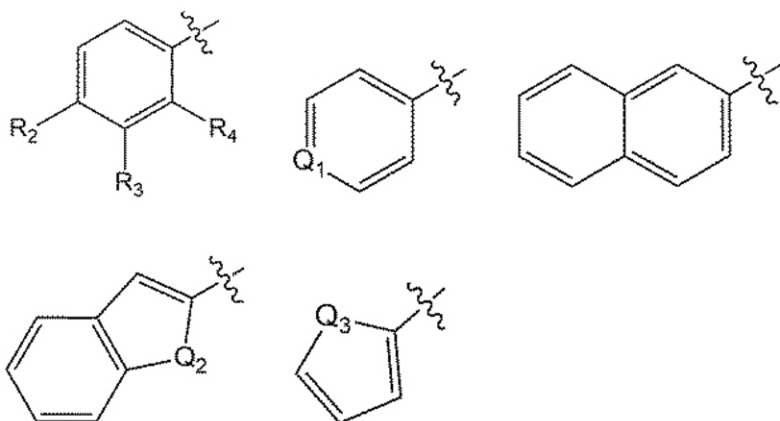
(式中、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、 $C_1 - C_5$ のアルキル、 $C_1 - C_5$ のアルコキシ、CN または NO_2 であり、

Q_1 、 Q_2 及び Q_3 は、それぞれ独立して N、O または S である。)

【 0 0 1 0 】

3. 前記項目 1 において、前記 A は、以下の環状基からなる群より選択される、化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩。

50



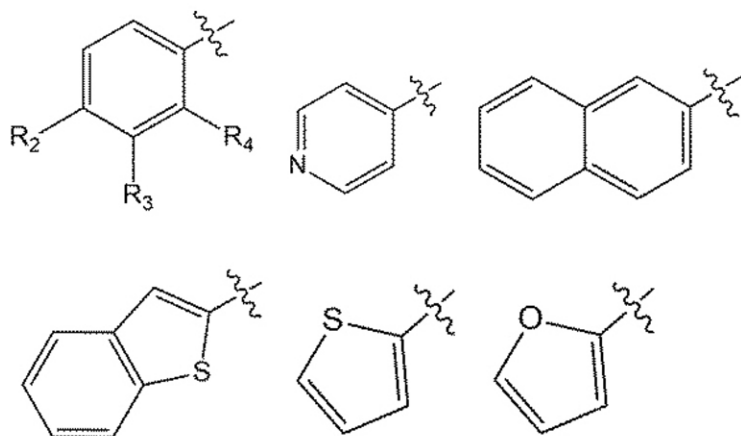
10

(式中、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、 $C_1 - C_5$ のアルキル、 $C_1 - C_5$ のアルコキシ、 CN または NO_2 であり、 Q_1 、 Q_2 及び Q_3 は、それぞれ独立してN、OまたはSである。)

【0011】

4. 前記項目1において、前記Aは、以下の環状基からなる群より選択される、化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩。

20



30

(式中、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、 $C_1 - C_5$ のアルキル、 $C_1 - C_5$ のアルコキシ、 CN または NO_2 である。)

【0012】

5. 前記項目1において、以下の化合物からなる群より選択される、化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩：

tert - ブチル - 4 - ((4 - メチルベンゾイル) カルバモイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート；

40

tert - ブチル - 4 - ((4 - メトキシベンゾイル) カルバモイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート；

tert - ブチル - 4 - ((4 - クロロベンゾイル) カルバモイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート；

tert - ブチル - 4 - (ベンゾイルカルバモイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート；

N - (4 - メチルベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド；

N - (4 - メチルベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート；

N - (4 - メトキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2, 2, 2 - トリ

50

- フルオロアセテート；
 N - (4 - クロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート；
 N - ベンゾイルピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート；
 N - (2 - ナフトイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート；
 N - (4 - シアノベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート；
 N - (フラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート； 10
 N - (4 - ニトロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート；
 N - (2 - ナフトイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド；
 N - (4 - シアノベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド；
 N - (4 - ニトロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド；
 N - ベンゾイルピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド；
 N - (フラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド；
 N - (4 - メチルベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド；
 N - (4 - メトキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド； 20
 N - (4 - クロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド；
 N - (2 , 4 - ジクロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート；
 N - (4 - ブロモベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート；
 N - (チオフェン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート；
 N - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート；
 N - (4 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート； 30
 N - イソニコチノイルピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート；
 N - (2 , 4 - ジクロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド；
 N - (4 - ブロモベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド；
 N - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド；
 N - イソニコチノイルピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド；
 N - (4 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド； 40
 N - (チオフェン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド；
 N - (3 - クロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド；
 N - (3 - メチルベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド；
 N - (3 - メトキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド；
 N - (3 - クロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート；
 N - (3 - メチルベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート；
 N - (3 - メトキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート； 50

フルオロアセテート。

【0013】

6．前記項目1～5のいずれかに記載の化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩を含む、情緒行動障害関連症状の予防または治療用薬学組成物。

【0014】

7．前記項目6において、前記情緒行動障害関連症状は、社会性の欠如、社会的認知能の欠如、常同行動、過多行動、衝動性及び散漫さからなる群より選択されるいずれかである、情緒行動障害関連症状の予防または治療用薬学組成物。

【0015】

8．前記項目1～5のいずれかに記載の化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩を含む、情緒行動障害の予防または治療用薬学組成物。

10

【0016】

9．前記項目1～5のいずれかに記載の化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩を含む、神経変性疾患の予防または治療用薬学組成物。

【0017】

10．前記項目8において、前記情緒行動障害は、自閉症スペクトラム障害、統合失調症、強迫性障害、うつ病、不安障害、パニック障害および注意欠陥・多動性障害からなる群より選択されるいずれかである、情緒行動障害の予防または治療用薬学組成物。

【発明の効果】

【0018】

20

本発明の新規化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩は、アグマチナーゼ阻害剤として作用し、情緒行動障害及びそれに関連する症状の改善に効果がある。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】図1は、表1～7に示す本発明の化合物の一部に対するアグマチナーゼ阻害活性を示すものである。

【図2】図2は、本発明の化合物の処理によるVPAマウスの社会性改善効果を確認したものである。

【図3】図3は、本発明の化合物の処理によるVPAマウスの認知改善効果を確認したものである。

30

【図4】図4は、VPA (Valproic acid) 誘導自閉症動物モデルを用いてセルフグルーミング試験 (self grooming test) を行ったものである。

【図5】図5は、本発明の化合物の処理による神経細胞保護効果を示すものである。

【図6】図6は、本発明の化合物の処理による神経細胞保護効果を示すものである。

【発明を実施するための形態】

【0020】

以下、本発明を詳細に説明する。

【0021】

本発明で使用されるすべての技術用語は、特に定義されない限り、本発明の関連分野で当業者が一般に理解するような意味で使用される。また、本明細書には好ましい方法や試料が記載されているが、これと同様または相当のものも本発明の範囲に含まれる。

40

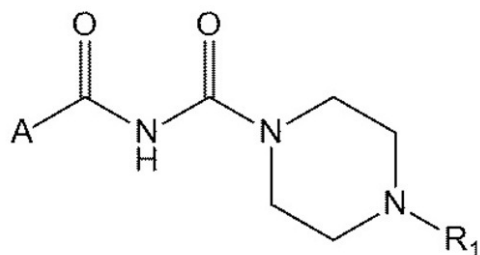
【0022】

本発明は、下記化学式1で表される化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩に関するものである。

【0023】

【化 2】

[化学式 1]



10

【0024】

前記構造式において、置換基が必要な位置 (site) であるにもかかわらず、いずれの置換基も記載されていない場合は、水素置換基が省略されていることを意味する。これは本発明の全ての構造式において同様に適用される。

【0025】

前記式中、 R_1 は、水素または tert - ブチルオキシカルボニル基 (tert - Butyloxy carbonyl group) であってもよい。

【0026】

前記式中、A は $C_5 - C_{10}$ の単一または二重環状基であり、例えば、ベンゼン、ナフタレン、インデン、シクロペンタ - 1, 3 - ジエン、シクロヘキサン、テトラヒドロナフタレンなどであってもよいが、これらに限定されるものではない。

20

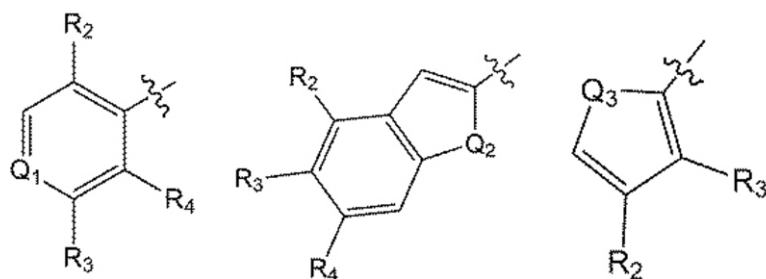
【0027】

前記環状基の各環は、1 ~ 3 個のヘテロ原子で置換されていてもよい。前記ヘテロ原子は、C 以外の原子中に環を構成できる原子をいい、例えば、それぞれ独立して 1 ~ 3 個の原子が、N、S 及び O からなる群より選択されるいずれか 1 つ以上で置換されてもよいが、これらに限定されるものではない。

【0028】

前記環状基において、ヘテロ原子で置換され得る位置は、具体的には、以下に示す構造における $Q_1 \sim Q_3$ であってもよいが、これらに限定されるものではない。

30



40

【0029】

前記環状基は、ハロゲン、 $C_1 - C_5$ のアルキル、 $C_1 - C_5$ のアルコキシ、CN または NO_2 で置換されていてもよく、例えば、F、Cl、Br、メチル基 (Me)、エチル基 (Et)、メトキシ基 (OMe)、エトキシ基 (OEt)、CN、 NO_2 などであってもよいが、これらに限定されるものではない。

【0030】

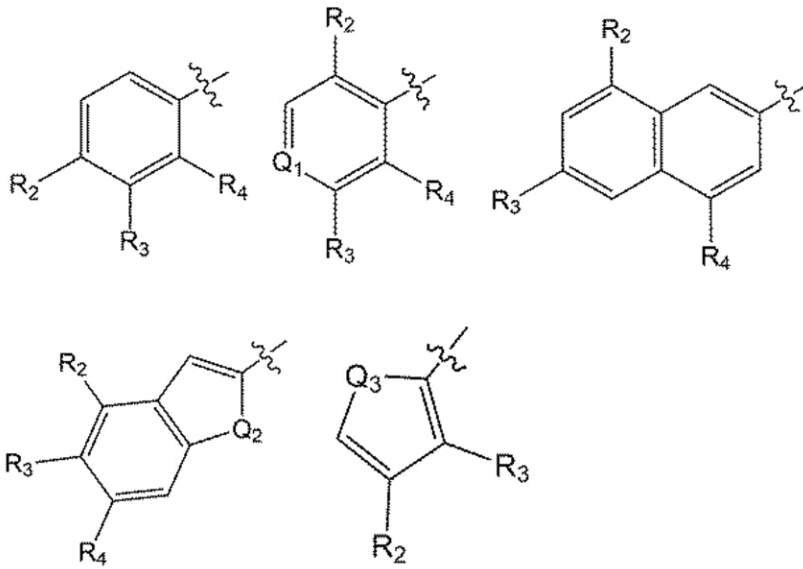
前記環状基において、ハロゲン、 $C_1 - C_5$ のアルキル、 $C_1 - C_5$ のアルコキシ、CN または NO_2 で置換され得る位置は、具体的には $R_2 \sim R_4$ であってもよいが、これら

50

に限定されるものではない。

【 0 0 3 1 】

本発明の一実施形態によれば、前記 A は以下の環状基から選択することができる。



10

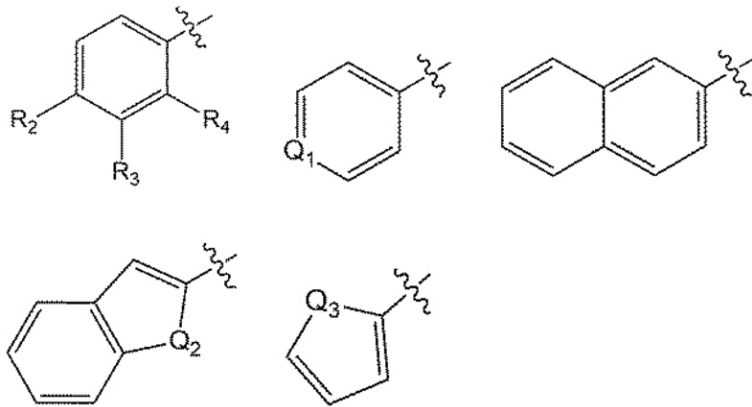
20

(式中、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、 $C_1 - C_5$ のアルキル、 $C_1 - C_5$ のアルコキシ、 CN または NO_2 であり、

Q_1 、 Q_2 及び Q_3 は、それぞれ独立して N 、 O または S である。)

【 0 0 3 2 】

また、前記の本発明の一実施形態によれば、より具体的には、前記 A は以下の環状基から選択することができる。



30

40

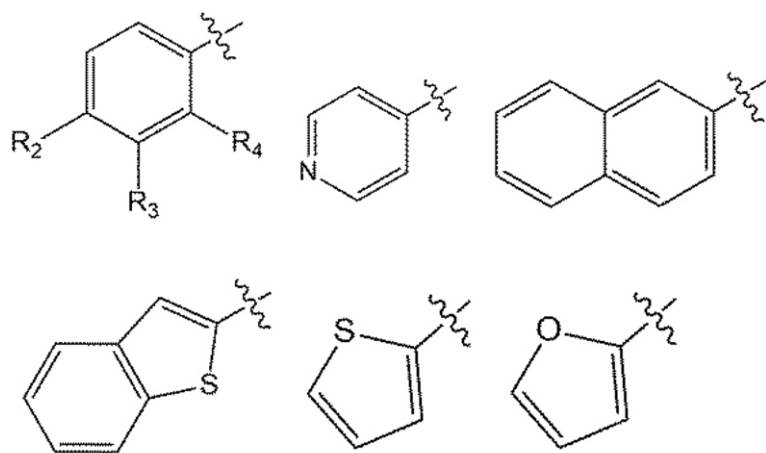
(式中、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、 $C_1 - C_5$ のアルキル、 $C_1 - C_5$ のアルコキシ、 CN または NO_2 であり、

Q_1 、 Q_2 及び Q_3 は、それぞれ独立して N 、 O または S である。)

【 0 0 3 3 】

また、前記の本発明の一実施形態によれば、最も具体的には、前記 A は以下の環状基から選択することができる。

50



10

(式中、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、 $C_1 - C_5$ のアルキル、 $C_1 - C_5$ のアルコキシ、 CN または NO_2 である。)

【 0 0 3 4 】

下記の表 1 ～ 7 は、化学式 1 で表される化合物において、具体的には、 R_1 及び A の組み合わせにより、化学式 1 で表される化合物構造の例示及びその薬学的に許容される塩の一部を例示として示すものである。下記表の順番は、本明細書の化合物番号を意味する。

20

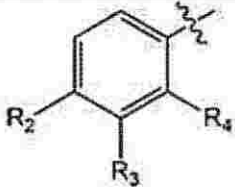
【 0 0 3 5 】

30

40

50

【 表 1 】

順番	A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Q ₁	Q ₂	Q ₃	塩
1		Boc	Me	H	H	-	-	-	-
2		Boc	Et	H	H	-	-	-	-
3		Boc	OMe	H	H	-	-	-	-
4		Boc	OEt	H	H	-	-	-	-
5		Boc	Cl	H	H	-	-	-	-
6		Boc	H	H	H	-	-	-	-
7		Boc	NO ₂	H	H	-	-	-	-
8		Boc	CN	H	H	-	-	-	-
9		Boc	H	Me	H	-	-	-	-
10		Boc	H	Et	H	-	-	-	-
11		Boc	H	OMe	H	-	-	-	-
12		Boc	H	OEt	H	-	-	-	-
13		Boc	H	Cl	H	-	-	-	-
14		Boc	H	NO ₂	H	-	-	-	-
15		Boc	H	H	Me	-	-	-	-
16		Boc	H	H	OMe	-	-	-	-
17		Boc	H	H	Cl	-	-	-	-
18		Boc	H	H	NO ₂	-	-	-	-
19		Boc	Me	Cl	H	-	-	-	-
20		Boc	H	Me	Cl	-	-	-	-
21		Boc	Me	H	Me	-	-	-	-
22		Boc	Cl	Br	H	-	-	-	-
23		Boc	NO ₂	Cl	H	-	-	-	-
24		Boc	H	OMe	Br	-	-	-	-
25		Boc	Me	OMe	H	-	-	-	-
26		Boc	H	OMe	Br	-	-	-	-
27		Boc	Me	H	Me	-	-	-	-
28		H	Me	H	H	-	-	-	-
29		H	Me	H	H	-	-	-	CF ₃ COOH
30		H	Me	H	H	-	-	-	HCl
31		H	Et	H	H	-	-	-	-
32		H	OMe	H	H	-	-	-	CF ₃ COOH
33		H	OMe	H	H	-	-	-	HCl
34		H	OEt	H	H	-	-	-	-
35		H	Cl	H	H	-	-	-	CF ₃ COOH

【 0 0 3 6 】

10

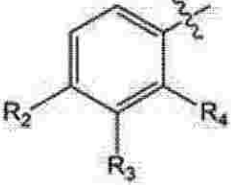
20

30

40

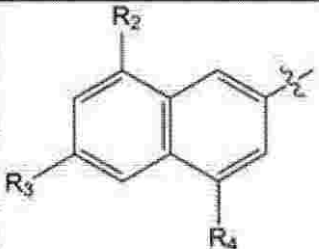
50

【表 2】

順番	A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Q ₁	Q ₂	Q ₃	塩
36		H	Cl	H	H	-	-	-	HCl
37		H	H	H	H	-	-	-	CF ₃ COOH
38		H	H	H	H	-	-	-	HCl
39		H	CN	H	H	-	-	-	CF ₃ COOH
40		H	CN	H	H	-	-	-	HCl
41		H	NO ₂	H	H	-	-	-	CF ₃ COOH
42		H	NO ₂	H	H	-	-	-	HCl
43		H	Cl	H	Cl	-	-	-	CF ₃ COOH
44		H	Cl	H	Cl	-	-	-	HCl
45		H	Br	H	H	-	-	-	CF ₃ COOH
46		H	Br	H	H	-	-	-	HCl
47		H	F	H	H	-	-	-	CF ₃ COOH
48		H	F	H	H	-	-	-	HCl
49		H	H	F	H	-	-	-	-
50		H	H	Br	H	-	-	-	-
51		H	H	Cl	H	-	-	-	HCl
52		H	H	Cl	H	-	-	-	CF ₃ COOH
53		H	H	Me	H	-	-	-	HCl
54		H	H	Me	H	-	-	-	CF ₃ COOH
55		H	H	OMe	H	-	-	-	HCl
56		H	H	OMe	H	-	-	-	CF ₃ COOH
57		H	Me	Br	H	-	-	-	-
58		H	OMe	Cl	H	-	-	-	-
59		H	H	Me	OMe	-	-	-	-
60		H	Me	Cl	H	-	-	-	-
61		H	H	Me	Cl	-	-	-	-
62		H	Me	H	Me	-	-	-	-
63		H	Cl	Br	H	-	-	-	-
64		H	NO ₂	Cl	H	-	-	-	-
65		H	H	OMe	Br	-	-	-	-
66		H	Me	OMe	H	-	-	-	-
67		H	H	OMe	Br	-	-	-	-
68		H	H	H	Cl	-	-	-	-
69		H	H	H	Br	-	-	-	-
70		H	H	H	Me	-	-	-	-
71		H	H	H	OMe	-	-	-	-
72		H	H	H	CN	-	-	-	-
73		H	H	OMe	CN	-	-	-	-
74		H	H	Me	Br	-	-	-	-
75		H	H	Me	Cl	-	-	-	-

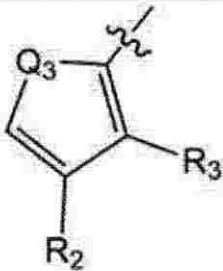
【 0 0 3 7 】

【 表 3 】

順番	A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Q ₁	Q ₂	Q ₃	塩
76		H	H	H	H	-	-	-	CF ₃ COOH
77		H	H	H	H	-	-	-	HCl
78		H	Me	H	H	-	-	-	-
79		H	Et	H	H	-	-	-	-
80		H	OMe	H	H	-	-	-	-
81		H	F	H	H	-	-	-	-
82		H	Cl	H	H	-	-	-	-
83		H	H	Me	H	-	-	-	-
84		H	H	OMe	H	-	-	-	-
85		H	H	Cl	H	-	-	-	-
86		H	H	H	Me	-	-	-	-
87		H	H	H	OMe	-	-	-	-
88		H	H	H	Cl	-	-	-	-
89		H	Cl	H	Cl	-	-	-	-
90		H	Me	Cl	H	-	-	-	-
91		H	OMe	Cl	H	-	-	-	-
92		Boc	H	H	H	-	-	-	-
93		Boc	Me	H	H	-	-	-	-
94		Boc	Et	H	H	-	-	-	-
95		Boc	OMe	H	H	-	-	-	-
96		Boc	Cl	H	H	-	-	-	-
97		Boc	H	Me	H	-	-	-	-
98		Boc	H	OMe	H	-	-	-	-
99		Boc	H	Cl	H	-	-	-	-
100		Boc	H	H	Me	-	-	-	-
101		Boc	H	H	OMe	-	-	-	-

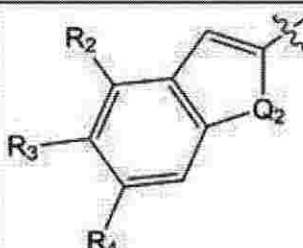
【 0 0 3 8 】

【 表 4 】

順番	A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Q ₁	Q ₂	Q ₃	塩
102		H	H	H	-	-	-	O	CF ₃ COOH
103		H	H	H	-	-	-	O	HCl
104		H	H	H	-	-	-	S	CF ₃ COOH
105		H	H	H	-	-	-	S	HCl
106		H	H	H	-	-	-	N	-
107		H	Me	H	-	-	-	O	-
108		H	OMe	H	-	-	-	O	-
109		H	Cl	H	-	-	-	O	-
110		H	H	Me	-	-	-	O	-
111		H	H	OMe	-	-	-	O	-
112		H	H	CN	-	-	-	O	-
113		H	Me	H	-	-	-	S	-
114		H	OMe	H	-	-	-	S	-
115		H	Cl	H	-	-	-	S	-
116		H	H	Me	-	-	-	S	-
117		H	H	OMe	-	-	-	S	-
118		Boc	H	H	-	-	-	O	-
119		Boc	H	H	-	-	-	S	-
120		Boc	H	H	-	-	-	N	-
121		Boc	Me	H	-	-	-	O	-
122		Boc	OMe	H	-	-	-	O	-
123		Boc	Cl	H	-	-	-	O	-
124		Boc	Me	H	-	-	-	S	-
125		Boc	OMe	H	-	-	-	S	-
126		Boc	Cl	H	-	-	-	S	-
127		Boc	H	Me	-	-	-	O	-
128		Boc	H	Cl	-	-	-	O	-

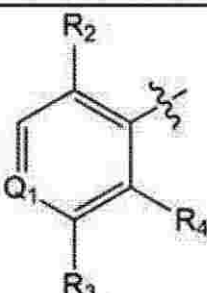
【 0 0 3 9 】

【表 5】

順番	A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Q ₁	Q ₂	Q ₃	塩
129		H	H	H	H	-	S	-	CF ₃ COOH
130		H	H	H	H	-	S	-	HCl
131		H	H	H	H	-	O	-	-
132		H	H	H	H	-	N	-	-
133		H	Me	H	H	-	S	-	-
134		H	OMe	H	H	-	S	-	-
135		H	Cl	H	H	-	S	-	-
136		H	H	Me	H	-	S	-	-
137		H	H	OMe	H	-	S	-	-
138		H	H	CN	H	-	S	-	-
139		H	H	H	Me	-	S	-	-
140		H	H	H	OMe	-	S	-	-
141		H	H	H	Cl	-	S	-	-
142		Boc	H	H	H	-	S	-	-
143		Boc	H	H	H	-	O	-	-
144		Boc	H	H	H	-	N	-	-
145		Boc	Me	H	H	-	S	-	-
146		Boc	OMe	H	H	-	S	-	-
147		Boc	Cl	H	H	-	S	-	-
148		Boc	H	Me	H	-	S	-	-
149		Boc	H	OMe	H	-	S	-	-
150		Boc	H	CN	H	-	S	-	-
151		Boc	H	H	Me	-	S	-	-
152		Boc	H	H	OMe	-	S	-	-
153		Boc	H	H	Cl	-	S	-	-

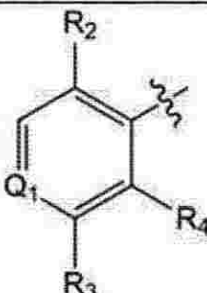
【 0 0 4 0 】

【 表 6 】

順番	A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Q ₁	Q ₂	Q ₃	塩
154		H	H	H	H	N	-	-	CF ₃ COOH
155		H	H	H	H	N	-	-	HCl
156		H	H	H	H	O	-	-	-
157		H	H	H	H	S	-	-	-
158		H	Me	H	H	N	-	-	-
159		H	Et	H	H	N	-	-	-
160		H	OMe	H	H	N	-	-	-
161		H	OEt	H	H	N	-	-	-
162		H	Cl	H	H	N	-	-	-
163		H	Me	H	H	O	-	-	-
164		H	Et	H	H	O	-	-	-
165		H	OMe	H	H	O	-	-	-
166		H	OEt	H	H	O	-	-	-
167		H	Cl	H	H	O	-	-	-
168		H	Me	H	H	S	-	-	-
169		H	Et	H	H	S	-	-	-
170		H	OMe	H	H	S	-	-	-
171		H	OEt	H	H	S	-	-	-
172		H	Cl	H	H	S	-	-	-
173		H	H	OMe	H	N	-	-	-
174		H	H	OEt	H	N	-	-	-
175		H	H	Cl	H	N	-	-	-
176		H	H	NO ₂	H	N	-	-	-
177		H	H	H	Me	N	-	-	-
178		H	H	H	OMe	N	-	-	-
179		H	H	H	Cl	N	-	-	-
180		H	H	H	NO ₂	N	-	-	-
181		H	Me	Cl	H	N	-	-	-
182		H	H	Me	Cl	N	-	-	-
183		H	Me	H	Me	N	-	-	-
184		H	Cl	Br	H	N	-	-	-

【 0 0 4 1 】

【表 7】

順番	A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Q ₁	Q ₂	Q ₃	塩
185		Boc	H	H	H	N	-	-	-
186		Boc	H	H	H	O	-	-	-
187		Boc	H	H	H	S	-	-	-
188		Boc	Me	H	H	N	-	-	-
189		Boc	Et	H	H	N	-	-	-
190		Boc	OMe	H	H	N	-	-	-
191		Boc	OEt	H	H	N	-	-	-
192		Boc	Cl	H	H	N	-	-	-
193		Boc	Me	H	H	O	-	-	-
194		Boc	Et	H	H	O	-	-	-
195		Boc	OMe	H	H	O	-	-	-
196		Boc	OEt	H	H	O	-	-	-
197		Boc	Cl	H	H	O	-	-	-
198		Boc	Me	H	H	S	-	-	-
199		Boc	Et	H	H	S	-	-	-
200		Boc	OMe	H	H	S	-	-	-
201		Boc	OEt	H	H	S	-	-	-
202		Boc	Cl	H	H	S	-	-	-
203		Boc	H	OMe	H	N	-	-	-
204		Boc	H	OEt	H	N	-	-	-
205		Boc	H	Cl	H	N	-	-	-
206		Boc	H	NO ₂	H	N	-	-	-
207		Boc	H	H	Me	N	-	-	-
208		Boc	H	H	OMe	N	-	-	-
209		Boc	H	H	Cl	N	-	-	-
210		Boc	H	H	NO ₂	N	-	-	-
211		Boc	Me	Cl	H	N	-	-	-
212		Boc	H	Me	Cl	N	-	-	-
213		Boc	Me	H	Me	N	-	-	-
214		Boc	Cl	Br	H	N	-	-	-

10

20

30

【 0 0 4 2 】

本発明は、以下の化合物からなる群より選択される化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩に関するものであり得る：

tert - ブチル - 4 - ((4 - メチルベンゾイル) カルバモイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート；

tert - ブチル - 4 - ((4 - メトキシベンゾイル) カルバモイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート；

tert - ブチル - 4 - ((4 - クロロベンゾイル) カルバモイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート；

tert - ブチル - 4 - (ベンゾイルカルバモイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート；

N - (4 - メチルベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド；

N - (4 - メチルベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート；

N - (4 - メトキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート；

N - (4 - クロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート；

N - ベンゾイルピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート；

50

- N - (2 - ナフトイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ;
- N - (4 - シアノベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ;
- N - (フラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ;
- N - (4 - ニトロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ;
- N - (2 - ナフトイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド ;
- N - (4 - シアノベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド ; 10
- N - (4 - ニトロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド ;
- N - ベンゾイルピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド ;
- N - (フラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド ;
- N - (4 - メチルベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド ;
- N - (4 - メトキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド ;
- N - (4 - クロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド ;
- N - (2 , 4 - ジクロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ;
- N - (4 - ブロモベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ; 20
- N - (チオフェン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ;
- N - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ;
- N - (4 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ;
- N - イソニコチノイルピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ;
- N - (2 , 4 - ジクロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド ; 30
- N - (4 - ブロモベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド ;
- N - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド ;
- N - イソニコチノイルピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド ;
- N - (4 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド ;
- N - (チオフェン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド ;
- N - (3 - クロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド ;
- N - (3 - メチルベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド ;
- N - (3 - メトキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドヒドロクロリド ; 40
- N - (3 - クロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ;
- N - (3 - メチルベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ;
- N - (3 - メトキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート。

【 0 0 4 3 】

また、本発明は、前記化合物、その立体異性体またはその薬学的に許容される塩を含む薬学組成物に関するものである。

【 0 0 4 4 】

アグマチナーゼは、アグマチンを分解する酵素であり、実際に自閉症患者の一部においてアグマチンの含有量が低下していることを確認した。これは、アグマチナーゼの過度の作用によると考えられる。また、アグマチナーゼを抑制すると、過度の興奮性神経活性を抑制することが予想され、情緒行動障害およびその関連症状の予防または治療効果が期待される。本発明の化合物はアグマチナーゼ阻害活性があり、前記効果が期待されると言える。

【 0 0 4 5 】

前記薬学組成物は、情緒行動障害関連症状の予防または治療用薬学組成物であってもよい。情緒行動障害関連症状は、具体的には、社会性の欠如、社会的認知能の欠如、常同行動、過多行動、衝動性および散漫さであってもよいが、これらに限定されるものではない。

10

【 0 0 4 6 】

本発明で「社会性の欠如」とは、対象の患者が接しなければならない人々や周囲の人々との関係において正常に円満な関係を形成できない状態、または正常な社会生活ができない状態をいう。例えば、人々との関係において交わることができず、自分だけの世界に入り込んでいるなどの状態をいう。

【 0 0 4 7 】

本発明で「社会的認知能の欠如」とは、対人関係や社会生活への適応に役立つ社会的行動を決定する内在的能力である社会的認知能が欠如している状態を意味する。例えば、自分が置かれた状況で他人の表情、行動、感情などを理解して推論する行動をすることができず、その集団から求められる人習、道徳性、相互関係における適切な行動などが正常に行われない状態を意味する。

20

【 0 0 4 8 】

本発明で「常同行動」とは、持続的かつ反復的な行動であり、体を前後に振る行動、手を動かし続ける行動、意味なく音を反復する行動などを意味し、同じ行為を周囲の状況にかかわらず継続的に行う状態を意味する。

【 0 0 4 9 】

本発明で「過多行動」は「過剰行動」とも呼ばれ、異常に過度に活動したり動いたりする行動などを意味し、学習を妨げて行動制御に深刻な問題を引き起こす状態をいう。

【 0 0 5 0 】

本発明で「衝動性」とは、考えずに、行為の結果をほとんど考慮せず、内的衝動により突然行動する特性を意味する。

30

【 0 0 5 1 】

本発明で「散漫さ」とは、一つの活動を継続的に行うことができず、根気がなく、すぐに他の活動に移ったり、何をすべきかが分からなくて戸惑ったりする状態を意味する。

【 0 0 5 2 】

また、前記薬学組成物は、情緒行動障害の予防または治療用薬学組成物であってもよく、具体的には、自閉症スペクトラム障害、統合失調症、強迫性障害、うつ病、不安障害、パニック障害および注意欠陥・多動性障害の予防または治療用薬学組成物であってもよいが、これらに限定されるものではない。

40

【 0 0 5 3 】

本発明で「自閉症スペクトラム障害」は、「自閉スペクトラム症」とも呼ばれ、これは重大な不適応を示す代表的な発達障害を意味する。基本的に、社会的相互作用やコミュニケーション技術の欠陥や制限的・反復的・常同的な行動特性と成長に応じて要求される行動、技術、選好、機能実行、学習などにおいて非常に多様な特性を示す。

【 0 0 5 4 】

本発明で「統合失調症」とは、過去の「精神分裂症」と呼ばれていた疾患であり、思考、感情、知覚、行動などの人格の様々な側面にわたって広範な臨床的異常症状を引き起こす精神疾患を意味する。精神分裂症は様々な種類で現れ、単一の疾患ではなく、共通の特徴を持ついくつかの疾患からなる疾患群として考えられている。

50

【 0 0 5 5 】

本発明で「強迫性障害」とは、自分の意思に反してある考えと行動を繰り返す不安障害のサブタイプを意味し、反復的に意識に浸透する痛みを伴う思考、衝動またはイメージである強迫観念 (o b s e s s i o n) と、不安を減少させるために反復的に示す強迫行為 (c o m p u l s i o n) が主な症状である。強迫行為は清潔行為、確認行為、反復行為、整列行為、先延ばし行為などの形で現れ、自ら不適切で過度であることを知っていても強迫観念による不安から回復するために反復することになる。

【 0 0 5 6 】

本発明で「うつ病」とは、一時的に気分だけが低下した状態を意味するものではなく、思考内容、思考過程、動機、意欲、関心、行動、睡眠、身体活動などの全般的な精神機能が低下した状態がほぼ一日中、毎日現れることを意味する。

10

【 0 0 5 7 】

本発明で「不安障害」とは、様々な形態の異常または病的な不安や恐怖により日常生活に障害を起こす精神疾患を意味し、パニック障害、広場恐怖症、社交不安障害、特定の恐怖症、分離不安障害などを含む。

【 0 0 5 8 】

本発明で「パニック障害」とは、不安障害の一種であり、突然起こる激しい恐怖、「死ぬのではないか」という強烈な不安であるパニック発作が繰り返し現れる不安障害を意味する。

【 0 0 5 9 】

本発明で「注意欠陥・多動性障害」は、一般に A D H D と呼ばれる、注意散漫、過剰行動、衝動性を主な症状とする精神疾患であり、初期児童期に発症して慢性的な経過をたどる特徴がある。

20

【 0 0 6 0 】

また、前記薬学組成物は、神経変性疾患の予防または治療用薬学組成物であってもよい。

【 0 0 6 1 】

本発明の化合物は、社会性および社会的認知能の症状を改善することができ、酸化ストレスによる細胞損傷および細胞死から神経細胞を保護する効果があるため、様々な神経変性疾患に対して薬効を示すことができる。

30

【 0 0 6 2 】

神経変性疾患は、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、神経芽細胞腫、脳卒中、ルーゲーリッグ病、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト・ヤコブ病、心的外傷後ストレス障害、うつ病、統合失調症、神経系自己免疫疾患、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、皮質基底核変性症、筋萎縮性側索硬化症、及び記憶力・認知能力の低下であり得るが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 6 3 】

本発明で薬学組成物は、本発明の化合物である有効成分に加えて、薬剤学的に適した生理学的に許容される助剤を用いて調製するか、または哺乳動物に投与することができる。前記助剤としては、賦形剤、崩壊剤、甘味剤、結合剤、被覆剤、膨張剤、潤滑剤、滑沢剤または香味剤などを用いることができる。

40

【 0 0 6 4 】

また、本発明の薬学組成物は、投与のために前記の薬学的に有効な量の有効成分に加えて、さらに薬剤学的に許容可能な担体を 1 種以上含むことにより、薬剤学的組成物として好ましく製剤化することができる。

【 0 0 6 5 】

前記「薬学的に有効な量」は、医学的な治療に適用可能な合理的な利益／リスクの比率で疾患を治療するのに十分な量を意味し、有効用量の水準は、患者の疾患の種類、重症度、薬物の活性、薬物に対する敏感度、投与時間、投与経路及び排出比率、治療期間、同時用いられる薬物を含む要素及びその他の医学分野でよく知られている要素により決定され

50

得る。本発明による薬学的組成物は、個々の治療剤として投与しても、他の治療剤と併用して投与してもよく、従来の治療剤と順次または同時投与することができ、単一または多重投与することができる。前記要素を全て考慮して副作用なしに最小限の量で最大効果が得られる量を投与することが重要であり、これは当業者により容易に決定され得る。

【0066】

具体的には、本発明の薬学的組成物の有効量は、患者の年齢、性別、状態、体重、体内での活性成分の吸収度、不活性率および排泄速度、疾患の種類、併用する薬物によって異なり、一般的には体重1kgあたりに0.001~150mg、好ましくは0.01~100mgを毎日または隔日投与するか、または1日1~3回に分けて投与することができる。しかし、投与経路、肥満の重症度、性別、体重、年齢等によって増減できるので、前記投与量はいかなる方法でも本発明の範囲を限定しない。

10

【0067】

また、前記「薬剤学的に許容される」というのは、生理学的に許容され、ヒトに投与されたときに、通常、胃腸障害、めまいなどのアレルギー反応又はこれと類似した反応を引き起こさないことを意味する。

【0068】

前記担体、賦形剤及び希釈剤の例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルチトール、デンプン、アカシアゴム、アルギン酸、ゼラチン、カルシウムホスフェート、カルシウムシリケート、セルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、水、メチルヒドロキシベンゾエート、プロピルヒドロキシベンゾエート、タルク、ステアリン酸マグネシウム及び鉱物油などが挙げられる。また、充填剤、抗凝集剤、潤滑剤、湿潤剤、香料、乳化剤および防腐剤などをさらにも含む。

20

【0069】

また、本発明の組成物は、ヒトを含む本発明の薬学組成物を必要とする個体に投与された後に活性成分の迅速、持続または遅延放出を提供できるように、当業界で公知の方法を用いて製剤化することができる。製剤は、粉末、顆粒、錠剤、エマルジョン、シロップ、エアロゾル、軟質または硬質ゼラチンカプセル、滅菌注射溶液、滅菌粉末であってもよい。

【0070】

本発明の化学式1で表される化合物は、各種文献に示されている方法で製造することができる。以下の製造例では、前記表1に示す化合物の一部の合成方法を簡単に記載しているが、これらに限定されるものではない。

30

【0071】

以下、本発明の製造例及び実施例により本発明を詳細に説明する。

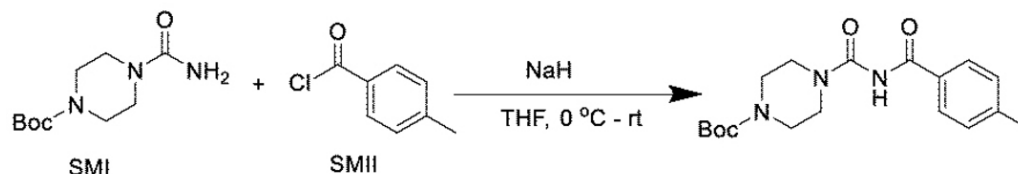
【実施例】

【0072】

製造例

1. 化合物1の合成

[反応式1]



40

【0073】

マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコにSM I (1mmol)および無水THF (10ml)溶液を入れた。0 でNaH (5mmol)をRMに加え、

50

窒素条件下で約 2 時間撹拌した。その後、THF (5 ml) に溶かしたアリールクロリド (SMII、2 mmol) を反応混合物にゆっくり加え、一晩撹拌した。飽和塩化アンモニウム溶液 (7 ~ 10 ml) を反応に添加し、CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して白色固体を得た。残留物を n - ヘキサン : エチルアセテート (4 : 1 及び 2 : 1) と共に使用し、フラスコカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を白色固体として得た。

保持因子 (Retention factor) : 0.41 (H : E = 1 : 1)

収量 (Yield) : 229 mg (66%)

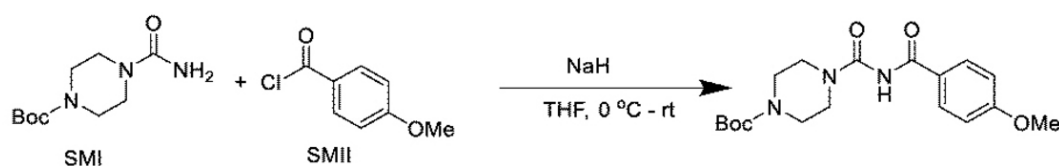
NMR データ : ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 8.44 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.15 Hz, 2H), 7.27 - 7.26 (m, 2H, overlapped with CDCl₃), 3.52 (s, 8H), 2.41 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

10

【0074】

2. 化合物 3 の合成

[反応式 2]



20

マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに SM I (1 mmol) および無水 THF (10 ml) 溶液を入れた。0 で NaH (5 mmol) を RM に加え、窒素条件下で約 2 時間撹拌した。その後、THF (5 ml) に溶かしたアリールクロリド (SMII、2 mmol) を反応混合物にゆっくり加え、一晩撹拌した。飽和塩化アンモニウム溶液 (7 ~ 10 ml) を反応に添加し、CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して白色固体を得た。残留物を n - ヘキサン : エチルアセテート (4 : 1 及び 2 : 1) と共に使用し、フラスコカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を白色固体として得た。

保持因子 : 0.30 (H : E = 1 : 1)

30

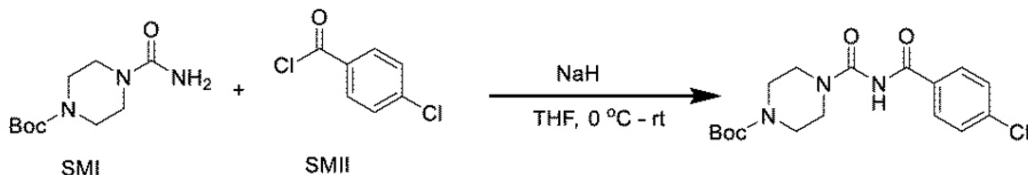
収量 : 225 mg (62%)

NMR データ : ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 8.45 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.75 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.52 (s, 8H), 1.47 (s, 9H).

【0075】

3. 化合物 5 の合成

[反応式 3]



40

マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに SM I (1 mmol) および無水 THF (10 ml) 溶液を入れた。0 で NaH (5 mmol) を RM に加え、窒素条件下で約 2 時間撹拌した。その後、THF (5 ml) に溶かしたアリールクロリド (SMII、2 mmol) を反応混合物にゆっくり加え、一晩撹拌した。飽和塩化アンモニウム溶液 (7 ~ 10 ml) を反応に添加し、CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して白色固体を得た。残留物を n - ヘキサン : エチルアセテート (4 : 1 及び 2 : 1) と共に使用し、フラスコカラムクロマトグラフィーによ

50

り精製して、所望の生成物を白色固体として得た。

保持因子：0.43 (H : E = 1 : 1)

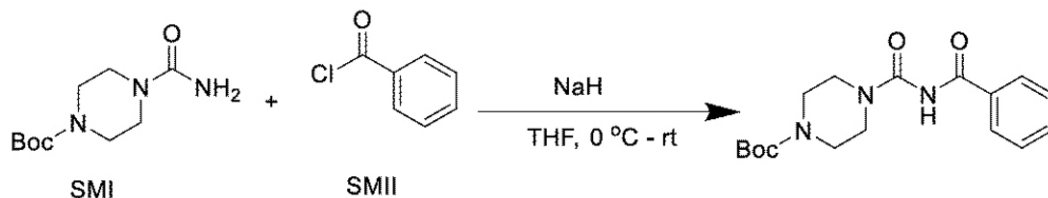
収量：220 mg (60%)

NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 9.13 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.35 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.65 Hz, 2H), 3.52 (s, 8H), 1.48 (s, 9H).

【0076】

4. 化合物6の合成

[反応式4]



10

マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコにSMI (1 mmol) および無水THF (10 ml) 溶液を入れた。0 でNaH (5 mmol) をRMに加え、窒素条件下で約2時間撹拌した。その後、THF (5 ml) に溶かしたアリールクロリド (SMII、2 mmol) を反応混合物にゆっくり加え、一晩撹拌した。飽和塩化アンモニウム溶液 (7 ~ 10 ml) を反応に添加し、CH₂Cl₂で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥及びろ過し、真空で濃縮して白色固体を得た。残留物をn-ヘキサン：エチルアセテート (4 : 1 及び 2 : 1) と共に使用し、フラスコカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を白色固体として得た。

20

保持因子：0.40 (H : E = 1 : 1)

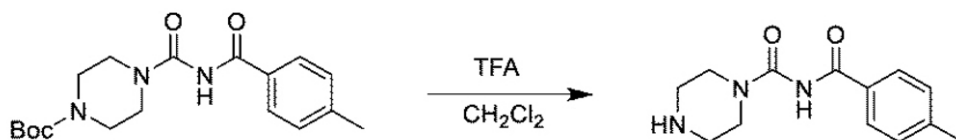
収量：234 (70%)

NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 8.32 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.59 - 7.56 (m, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 2H), 3.52 (s, 8H), 1.47 (s, 9H).

【0077】

5. 化合物28の合成

[反応式5]



30

マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水CH₂Cl₂ (3 ml) およびSMI (0.28 mmol) 溶液を入れた。TFA (5.6 mmol) をRMに加え、一晩撹拌した。その後、RMを真空で濃縮し、水に溶解した。RMのpHをNaOHにより中性にし、CH₂Cl₂で抽出した。RMをMgSO₄で乾燥し、蒸発させた。カラムクロマトグラフィーをCH₂Cl₂ : MeOH濃度勾配を用いて行い、所望の生成物を粘性液体として得た。

40

保持因子：0.41 (H : E : EtOH = 1 : 1)

収量：14 mg (>20%)

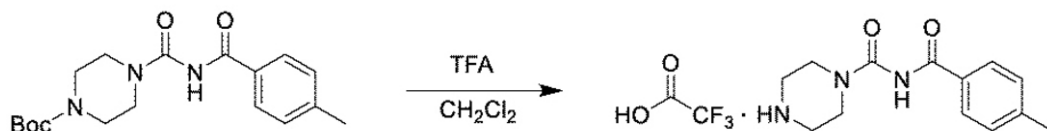
NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, DMSO) : δ 7.75 - 7.74 (m, 2H), 7.29 - 7.27 (m, 4H, overlapped with CDCl₃), 3.55 (s, 4H), 2.96 - 2.94 (m, 4H), 2.43 (s, 3H).

50

【 0 0 7 8 】

6. 化合物 29 の合成

[反応式 6]



マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水 CH_2Cl_2 (3 mL) および SMI (0.32 mmol) 溶液を入れた。TFA (6.4 mmol) を RM に加え、一晩撹拌した。その後、 RM をメタノールとジクロロメタン (DCM) を用いて真空中で濃縮して固体生成物を得た。得られた生成物を DCM で洗浄し、ろ過して、所望の生成物を白色固体として得た。

保持因子: NA

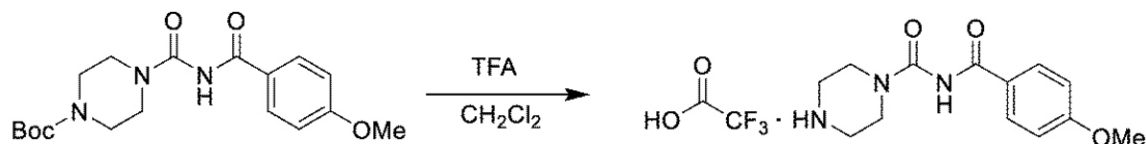
収量: 106 mg (92%)

NMR データ: ^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.31 (s, 1H), 9.24 (s, 2H), 7.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 7.75$ Hz, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.16 (s, 4H), 2.36 (s, 3H)。

【 0 0 7 9 】

7. 化合物 32 の合成

[反応式 7]



マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水 CH_2Cl_2 (3 mL) および SMI (0.27 mmol) 溶液を入れた。TFA (5.4 mmol) を RM に加え、一晩撹拌した。その後、 RM をメタノールとジクロロメタン (DCM) を用いて真空中で濃縮して固体生成物を得た。得られた生成物を DCM で洗浄し、ろ過して、所望の生成物を白色固体として得た。

保持因子: NA

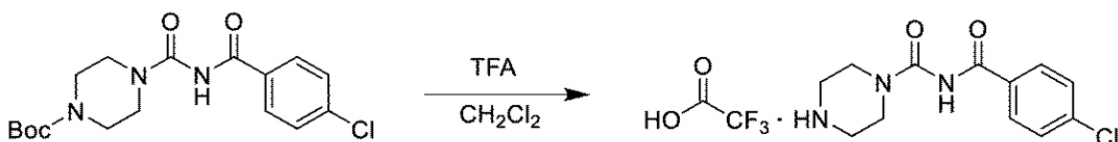
収量: 88 mg (87%)

NMR データ: ^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.26 (s, 1H), 9.27 (s, 2H), 7.88 (d, $J = 8.45$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 8.45$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.64 (s, 4H), 3.17 (s, 4H)。

【 0 0 8 0 】

8. 化合物 35 の合成

[反応式 8]



マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水 CH_2Cl_2 (3 mL)

1) および SMI (0.32 mmol) 溶液を入れた。TFA (6.4 mmol) を RM に加え、一晚撹拌した。その後、RM をメタノールとジクロロメタン (DCM) を用いて真空で濃縮して固体生成物を得た。得られた生成物を DCM で洗浄し、ろ過して、所望の生成物を白色固体として得た。

保持因子: NA

収量: 117% (96%)

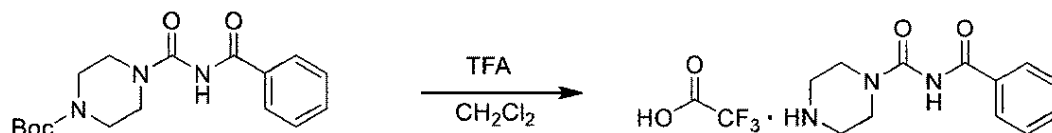
NMR データ: ^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.48 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 7.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, m, 2H), 3.65 - 3.63 (m, 4H), 3.16 - 3.15 (m, 4H).

10

【0081】

9. 化合物 37 の合成

[反応式 9]



マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水 CH_2Cl_2 (5 ml) および SMI (0.42 mmol) 溶液を入れた。TFA (8.4 mmol) を RM に加え、一晚撹拌した。その後、RM をメタノールとジクロロメタン (DCM) を用いて真空で濃縮して固体生成物を得た。得られた生成物を DCM で洗浄し、ろ過して、所望の生成物を白色固体として得た。

20

保持因子: NA

収量: 144 mg (99%)

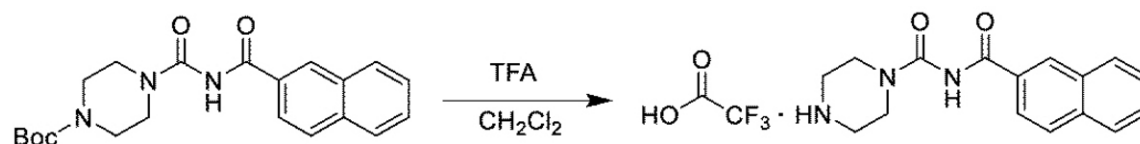
NMR データ: ^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.38 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 7.87 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.62 - 7.59 (m, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 2H), 3.65 - 3.63 (m, 4H), 3.17 - 3.15 (m, 4H).

30

【0082】

10. 化合物 76 の合成

[反応式 10]



マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水 CH_2Cl_2 (3 ml) および SMI (0.31 mmol) 溶液を入れた。TFA (6.2 mmol) を RM に加え、一晚撹拌した。その後、RM をメタノールとジクロロメタン (DCM) を用いて真空で濃縮して固体生成物を得た。得られた生成物を DCM で洗浄し、ろ過して、所望の生成物を白色固体として得た。

40

保持因子: NA

収量: 110 mg (90%)

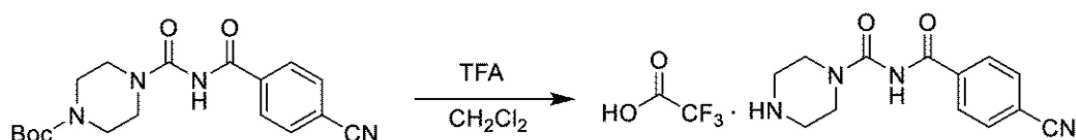
NMR データ: ^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.53 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.00 - 7.99 (m, 3H), 7.90 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 3.67 - 3.65 (m, 4H), 3.17 (s, 4H).

【0083】

11. 化合物 39 の合成

50

[反応式 1 1]



マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水 CH_2Cl_2 (3 ml) および SMI (0.39 mmol) 溶液を入れた。TFA (7.8 mmol) を RM に加え、一晚撹拌した。その後、RM をメタノールとジクロロメタン (DCM) を用いて

10

真空で濃縮して固体生成物を得た。得られた生成物を DCM で洗浄し、ろ過して、所望の生成物を白色固体として得た。

保持因子: NA

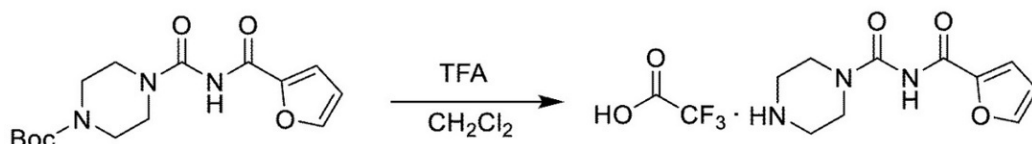
収量: 132 mg (91%)

NMR データ: ^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.66 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 7.97 (s, 4H), 3.64 - 3.62 (m, 4H), 3.14 (s, 4H).

【 0 0 8 4 】

12. 化合物 102 の合成

[反応式 1 2]



マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水 CH_2Cl_2 (5 ml) および SMI (0.43 mmol) 溶液を入れた。TFA (8.6 mmol) を RM に加え、一晚撹拌した。その後、RM をメタノールとジクロロメタン (DCM) を用いて真空で濃縮して固体生成物を得た。得られた生成物を DCM で洗浄し、ろ過して、所望の生成物を白色固体として得た。

30

保持因子: NA

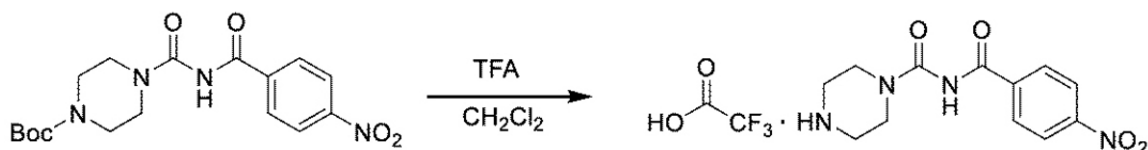
収量: 123 mg (85%)

NMR データ: ^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.29 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 7.94 (d, $J = 1.65$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.69 - 6.68 (m, 1H), 3.61 - 3.59 (m, 4H), 3.13 (s, 4H).

【 0 0 8 5 】

13. 化合物 41 の合成

[反応式 1 3]



40

マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水 CH_2Cl_2 (3 ml) および SMI (0.37 mmol) 溶液を入れた。TFA (7.4 mmol) を RM に加え、一晚撹拌した。その後、RM をメタノールとジクロロメタン (DCM) を用いて真空で濃縮して固体生成物を得た。得られた生成物を DCM で洗浄し、ろ過して、所望の生成物を白色固体として得た。

50

保持因子：N A

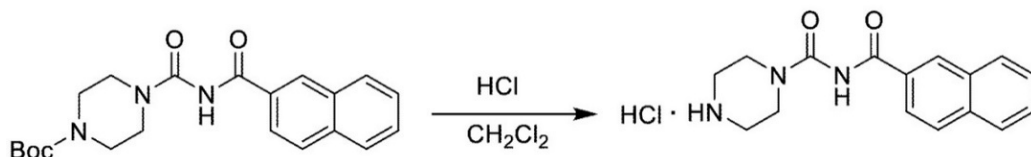
収量：135 mg (93%)

NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, DMSO) : δ 10.73 (s, 1H), 8.92 (s, 2H), 8.32 (d, J = 8.55 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.65 - 3.63 (m, 4H), 3.15 (s, 4H).

【0086】

14. 化合物77の合成

[反応式14]



10

マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水CH₂Cl₂ (2 ml) およびSMI (0.31 mmol) 溶液を入れた。ジエチルエーテル (3.1 mmol) 中のHCl (2 mmol) を0 でRMに加え、一晩撹拌した。その後、RMをろ過して、所望の生成物を白色固体として得た。

保持因子：N A

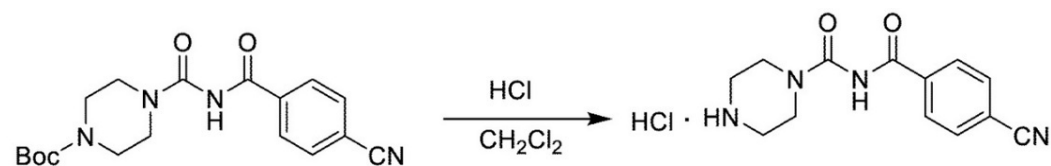
収量：89 mg (90%)

NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, DMSO) : δ 10.56 (s, 1H), 9.47 (s, 2H), 8.54 - 8.53 (m, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 3H), 7.93 - 7.91 (m, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 3.72 - 3.70 (m, 4H), 3.14 (s, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) : δ 152.6, 134.60, 131.9, 130.41, 129.07, 129.03, 128.2, 128.0, 127.6, 126.9, 124.4, 42.6

【0087】

15. 化合物40の合成

[反応式15]



30

マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水CH₂Cl₂ (2 ml) およびSMI (0.33 mmol) 溶液を入れた。ジエチルエーテル (3.3 mmol) 中のHCl (2 mmol) を0 でRMに加え、一晩撹拌した。その後、RMをろ過して、所望の生成物を白色固体として得た。

保持因子：N A

収量：88.5 mg (91%)

NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, DMSO) : δ 10.70 (s, 1H), 9.44 (s, 2H), 8.00 (s, 4H), 3.69 - 3.67 (m, 4H), 3.12 (s, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) : δ 166.1, 152.6, 137.8, 132.8, 129.3, 118.6, 114.8, 43.0

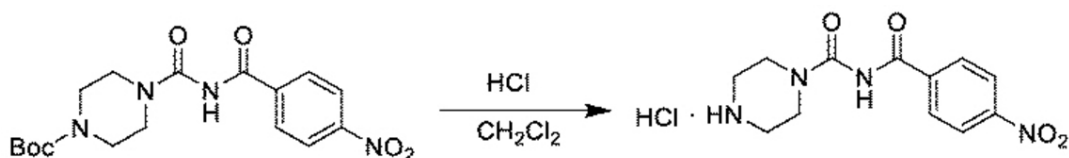
【0088】

16. 化合物42の合成

[反応式16]

40

50



マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水 CH_2Cl_2 (5 ml) および SMI (0.37 mmol) 溶液を入れた。ジエチルエーテル (3.7 mmol) 中の HCl (2 mmol) を 0 で RM に加え、一晚撹拌した。その後、RM をろ過して、所望の生成物を白色固体として得た。

10

保持因子: NA

収量: 107 mg (92%)

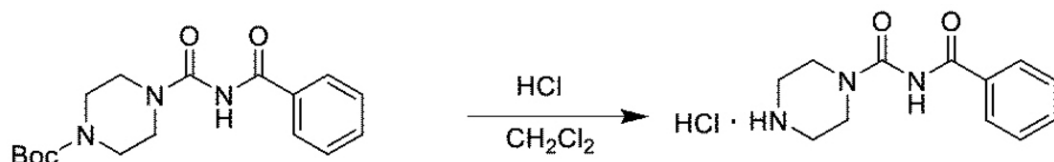
NMR データ: ^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.79 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 8.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.07 (d, $J = 8.75$ Hz, 2H), 3.71 - 3.69 (m, 4H), 3.13 (s, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO): δ 166.0, 152.6, 149.9, 139.5, 130.0, 123.9, 43.0

【0089】

17. 化合物 38 の合成

[反応式 17]

20



マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水 CH_2Cl_2 (2 ml) および SMI (0.33 mmol) 溶液を入れた。ジエチルエーテル (3.3 mmol) 中の HCl (2 mmol) を 0 で RM に加え、一晚撹拌した。その後、RM をろ過して、所望の生成物を白色固体として得た。

30

保持因子: NA

収量: 83 mg (93.24%)

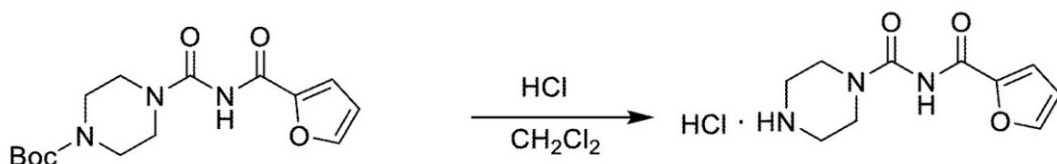
NMR データ: ^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.42 (s, 1H), 9.57 (s, 2H), 7.88 - 7.87 (m, 2H), 7.61 - 7.58 (m, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 2H), 3.69 - 3.67 (m, 4H), 3.13 - 3.11 (m, 4H).

【0090】

18. 化合物 103 の合成

[反応式 18]

40



マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水 CH_2Cl_2 (2 ml) および SMI (0.40 mmol) 溶液を入れた。ジエチルエーテル (4 mmol) 中の HCl (2 mmol) を 0 で RM に加え、一晚撹拌した。その後、RM をろ過して、所望の生成物を白色固体として得た。

50

保持因子：N A

収量：91.5 mg (88%)

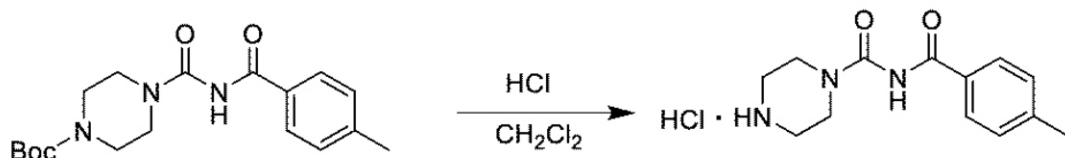
NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, DMSO) : δ 10.32 (s, 1H), 9.49 (s, 2H), 7.93 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 3.55, 1.7 Hz, 1H), 3.66 - 3.64 (m, 4H), 3.10 - 3.09 (m, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) : δ 156.6, 151.9, 146.7, 146.1, 116.5, 12.2, 42.5

【0091】

19. 化合物30の合成

10

[反応式19]



マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水CH₂Cl₂ (2 ml) およびSMI (0.28 mmol) 溶液を入れた。ジエチルエーテル (2.8 mmol) 中のHCl (2 mmol) を0 でRMに加え、一晚撹拌した。その後、RMをろ過して、所望の生成物を白色固体として得た。

20

保持因子：N A

収量：73 mg (92%)

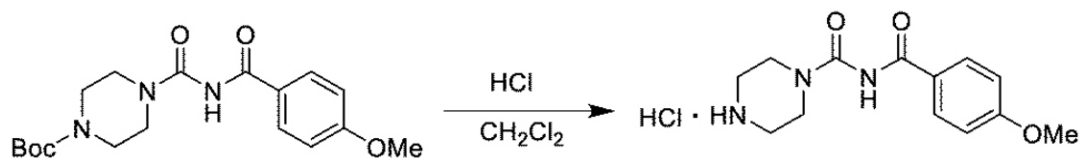
NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, DMSO) : δ 10.30 (s, 1H), 9.44 (s, 2H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.30 - 7.29 (m, 2H), 3.67 - 3.66 (m, 4H), 3.11 (s, 4H), 2.36 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) : δ 166.3, 152.7, 142.6, 130.2, 128.9, 128.2, 42.5, 21.0

【0092】

20. 化合物33の合成

30

[反応式20]



マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水CH₂Cl₂ (2 ml) およびSMI (0.31 mmol) 溶液を入れた。ジエチルエーテル (3.1 mmol) 中のHCl (2 mmol) を0 でRMに加え、一晚撹拌した。その後、RMをろ過して、所望の生成物を白色固体として得た。

40

保持因子：N A

収量：84.56 mg (91%)

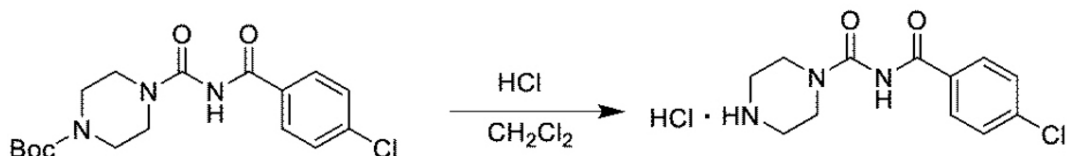
NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, DMSO) : δ 10.22 (s, 1H), 9.45 (s, 2H), 7.88 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.66 - 3.64 (m, 4H), 3.11 (s, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) : δ 166.7, 162.5, 152.9, 130.3, 125.0, 113.6, 55.5, 42.5

【0093】

21. 化合物36の合成

50

[反応式 2 1]



マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水CH₂Cl₂ (2 ml) およびSMI (0.38 mmol) 溶液を入れた。ジエチルエーテル (3.8 mmol) 中のHCl (2 mmol) を0 でRMに加え、一晚撹拌した。その後、RMをろ過して、所望の生成物を白色固体として得た。

10

保持因子: NA

収量: 106 mg (92%)

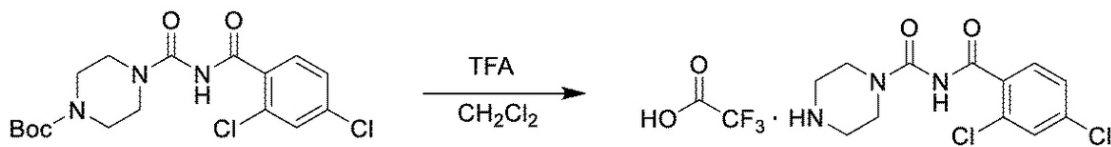
NMRデータ: ¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.50 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 7.89 (d, J = 8.86 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.68 - 3.66 (m, 4H), 3.11 (s, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO): δ 165.6, 152.4, 137.1, 131.9, 130.1, 128.4, 42.5

【 0 0 9 4 】

2 2 . 化合物 4 3 の合成

20

[反応式 2 2]



マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水CH₂Cl₂ (5 ml) およびSMI (0.38 mmol) 溶液を入れた。TFA (7.6 mmol) をRMに加え、一晚撹拌した。その後、RMをメタノールとジクロロメタン (DCM) を用いて真空中で濃縮して固体生成物を得た。得られた生成物をDCMで洗浄し、ろ過して、所望の生成物を白色固体として得た。

30

保持因子: NA

収量: 142 mg (90%)

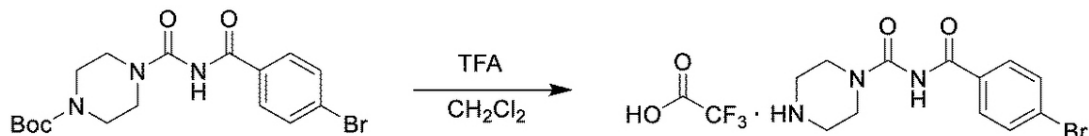
NMRデータ: ¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.73 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 3.58 - 3.56 (m, 4H), 3.08 (s, 4H).

【 0 0 9 5 】

2 3 . 化合物 4 5 の合成

[反応式 2 3]

40



マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水CH₂Cl₂ (5 ml) およびSMI (0.26 mmol) 溶液を入れた。TFA (5.2 mmol) をRMに加え、一晚撹拌した。その後、RMをメタノールとジクロロメタン (DCM) を用いて真空中で濃縮して固体生成物を得た。得られた生成物をDCMで洗浄し、ろ過して、所望の

50

生成物を白色固体として得た。

保持因子：N A

収量：97.5 mg (88%)

NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, DMSO) : δ 10.48 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 7.80 - 7.71 (m, 4H), 3.64 (s, 4H), 3.16 (s, 4H).

【0096】

24. 化合物104の合成

[反応式24]



10

マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水CH₂Cl₂ (5 ml) およびSMI (0.32 mmol) 溶液を入れた。TFA (6.4 mmol) をRMに加え、一晩撹拌した。その後、RMをメタノールとジクロロメタン (DCM) を用いて真空中で濃縮して固体生成物を得た。得られた生成物をDCMで洗浄し、ろ過して、所望の生成物を白色固体として得た。

保持因子：N A

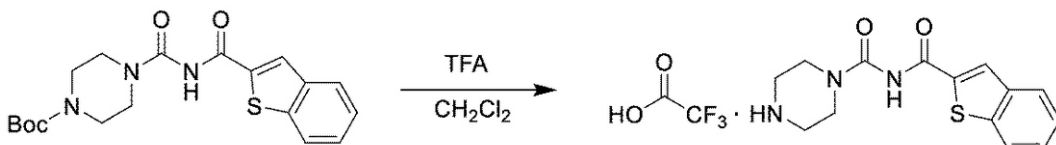
収量：104 mg (92%)

NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, DMSO) : δ 10.42 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 3.64 - 3.62 (m, 4H), 3.16 - 3.14 (m, 4H).

【0097】

25. 化合物129の合成

[反応式25]



30

マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水CH₂Cl₂ (5 ml) およびSMI (0.23 mmol) 溶液を入れた。TFA (4.6 mmol) をRMに加え、一晩撹拌した。その後、RMをメタノールとジクロロメタン (DCM) を用いて真空中で濃縮して固体生成物を得た。得られた生成物をDCMで洗浄し、ろ過して、所望の生成物を白色固体として得た。

保持因子：N A

収量：79 mg (85%)

NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, DMSO) : δ 10.68 (s, 1H), 8.97 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.07 - 8.05 (m, 1H), 7.08 - 7.98 (m, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 3.67 - 3.65 (m, 4H), 3.17 (s, 4H).

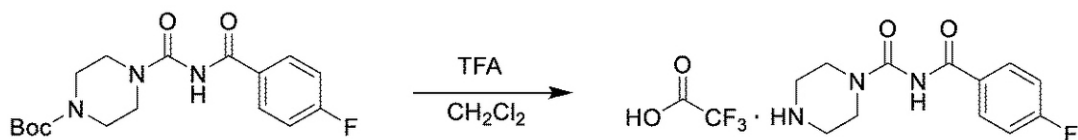
【0098】

26. 化合物47の合成

[反応式26]

40

50



マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水 CH_2Cl_2 (5 ml) および SMI (0.36 mmol) 溶液を入れた。TFA (7.2 mmol) を RM に加え、一晩撹拌した。その後、RM をメタノールとジクロロメタン (DCM) を用いて真空中で濃縮して固体生成物を得た。得られた生成物を DCM で洗浄し、ろ過して、所望の生成物を白色固体として得た。

10

保持因子: NA

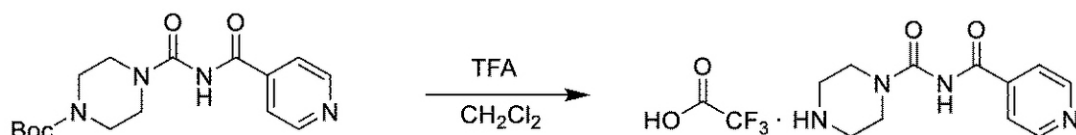
収量: 105 mg (80%)

NMR データ: ^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.42 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 7.96 - 7.94 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 3.65 - 3.63 (m, 4H), 3.16 (s, 4H).

【0099】

27. 化合物 154 の合成

[反応式 27]



20

マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水 CH_2Cl_2 (5 ml) および SMI (0.50 mmol) 溶液を入れた。TFA (10 mmol) を RM に加え、一晩撹拌した。その後、RM をメタノールとジクロロメタン (DCM) を用いて真空中で濃縮して固体生成物を得た。得られた生成物を DCM で洗浄し、ろ過して、所望の生成物を白色固体として得た。

保持因子: NA

30

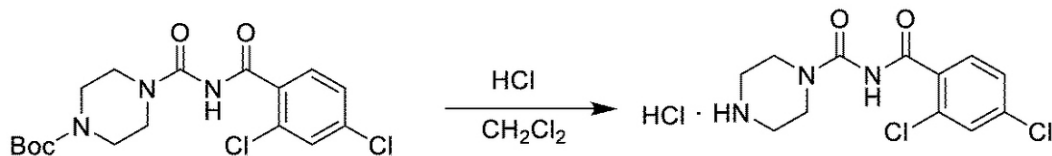
収量: 150 mg (86.13%)

NMR データ: ^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.82 (s, 1H), 9.31 (s, 2H), 8.80 (s, 2H), 7.82 (s, 2H), 3.67 (s, 4H), 3.17 (s, 4H).

【0100】

28. 化合物 44 の合成

[反応式 28]



40

マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水 CH_2Cl_2 (2 ml) および SMI (0.20 mmol) 溶液を入れた。ジエチルエーテル (1 ml) 中の HCl (2 mmol) を 0 で RM に加え、一晩撹拌した。その後、RM をろ過して、所望の生成物を白色固体として得た。

保持因子: NA

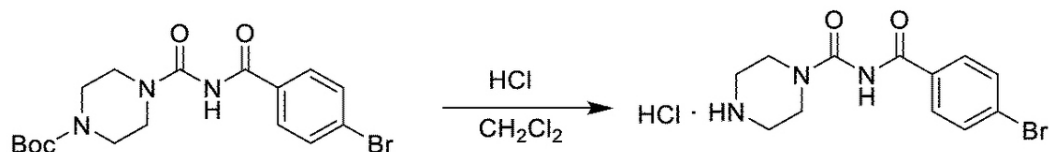
収量: 62 mg (91.55%)

50

NMRデータ： ^1H NMR (500 MHz, DMSO) : δ 10.79 (s, 1H), 9.46 (s, 2H), 7.69 (d, $J = 1.85$ Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 3.66 - 3.64 (m, 4H), 3.10 - 3.08 (m, 4H).
【0101】

29. 化合物46の合成

[反応式29]



10

マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水 CH_2Cl_2 (2 ml) およびSMI (0.19 mmol) 溶液を入れた。ジエチルエーテル (0.95 ml) 中のHCl (2 mmol) を0 でRMに加え、一晚撹拌した。その後、RMをろ過して、所望の生成物を白色固体として得た。

保持因子：NA

収量：61 mg (92.10%)

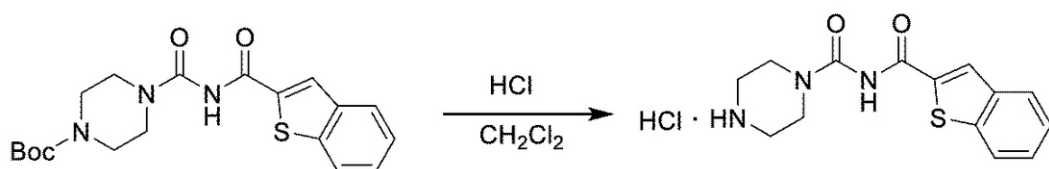
NMRデータ： ^1H NMR (500 MHz, DMSO) : δ 10.51 (s, 1H), 9.53 (s, 2H), 7.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.68 - 3.66 (m, 4H), 3.10 (s, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO) : δ 165.8, 152.4, 132.3, 131.4, 130.2, 126.2, 42.5

20

【0102】

30. 化合物130の合成

[反応式30]



30

マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水 CH_2Cl_2 (2 ml) およびSMI (0.21 mmol) 溶液を入れた。ジエチルエーテル (1.05 ml) 中のHCl (2 mmol) を0 でRMに加え、一晚撹拌した。その後、RMをろ過して、所望の生成物を白色固体として得た。

保持因子：NA

収量：60 mg (87.70%)

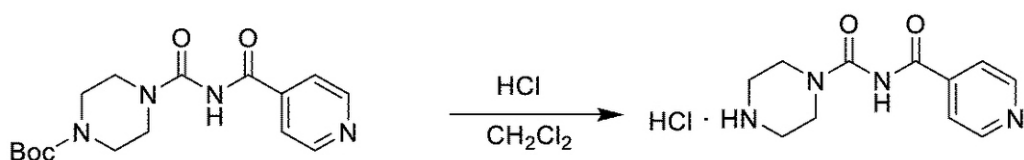
NMRデータ： ^1H NMR (500 MHz, DMSO) : δ 10.76 (s, 1H), 9.53 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.06 - 8.04 (m, 1H), 8.00 - 7.97 (m, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 3.72 - 3.69 (m, 4H), 3.15 - 3.13 (m, 4H).

40

【0103】

31. 化合物155の合成

[反応式31]



50

マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水 CH_2Cl_2 (2 mL) およびSMI (1 mmol) 溶液を入れた。ジエチルエーテル (2 mL) 中のHCl (2 mmol) を0 でRMに加え、一晩撹拌した。その後、RMをろ過して、所望の生成物を白色固体として得た。

保持因子: NA

収量: 97 mg (89.50%)

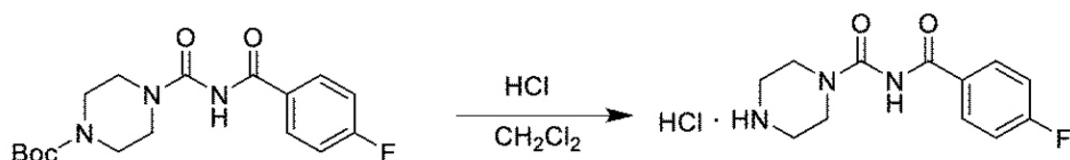
NMRデータ: ^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 11.17 (s, 1H), 9.40 (s, 2H), 8.98 - 8.95 (m, 2H), 8.16 - 8.14 (m, 2H), 3.53 - 3.51 (m, 4H), 3.02 - 2.98 (m, 4H).

【0104】

10

32. 化合物48の合成

[反応式32]



マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水 CH_2Cl_2 (2 mL) およびSMI (0.31 mmol) 溶液を入れた。ジエチルエーテル (3.1 mmol) 中のHCl (2 mmol) を0 でRMに加え、室温で一晩撹拌した。その後、RMをろ過して、所望の生成物を白色固体として得た。

20

保持因子: NA

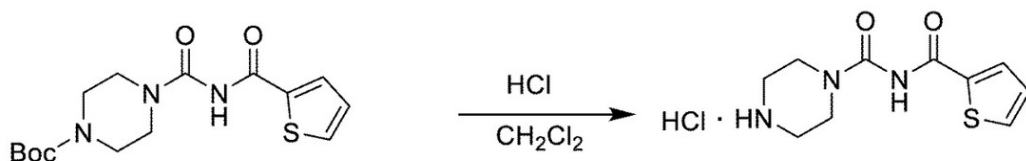
収量: > 90%

NMRデータ: ^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.45 (s, 1H), 9.51 (m, 2H), 7.97 - 7.95 (m, 2H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 3.69 - 3.66 (m, 4H), 3.12 - 3.10 (m, 4H).

【0105】

33. 化合物105の合成

[反応式33]



30

マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水 CH_2Cl_2 (2 mL) およびSMI (0.35 mmol) 溶液を入れた。ジエチルエーテル (3.5 mmol) のHCl (2 mmol) を0 でRMに加え、室温で一晩撹拌した。その後、RMをろ過して、所望の生成物を白色固体として得た。

40

保持因子: NA

収量: > 90%

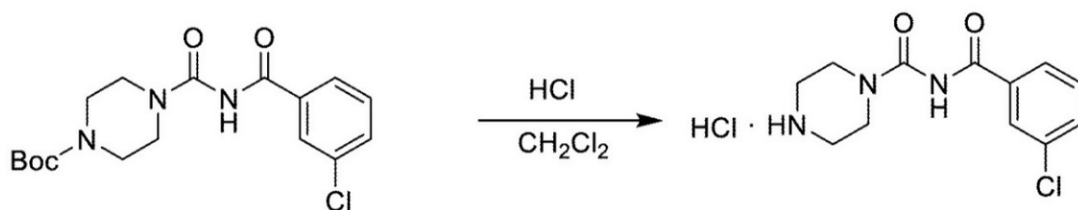
NMRデータ: ^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.46 (s, 1H), 9.35 (s, 2H), 8.02 - 8.01 (m, 1H), 7.92 - 7.91 (m, 1H), 7.21 (dd, $J = 5, 3.8$ Hz, 1H), 3.69 - 3.66 (m, 4H), 3.12 - 3.10 (m, 4H).

【0106】

34. 化合物51の合成

[反応式34]

50



マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水 CH_2Cl_2 (2 ml) および SMI (0.30 mmol) 溶液を入れた。ジエチルエーテル (3.0 mmol) 中の HCl (2 mmol) を 0 で RM に加え、室温で一晩撹拌した。その後、RM をろ過して、所望の生成物を白色固体として得た。 10

保持因子: NA

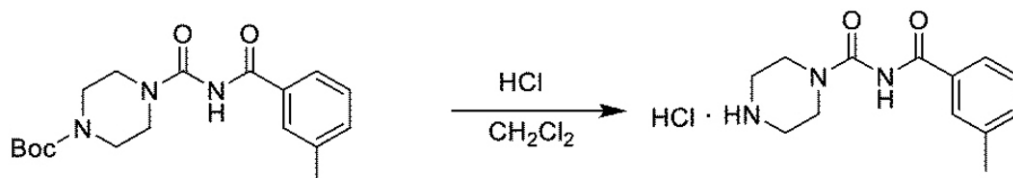
収量: > 90%

NMR データ: ^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.54 (s, 1H), 9.52 (s, 2H), 7.92 - 7.91 (m, 1H), 7.84 - 7.82 (m, 1H), 7.68 - 7.65 (m, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 3.69 - 3.67 (m, 4H), 3.10 (s, 4H).

【0107】

35. 化合物 53 の合成

[反応式 35] 20



マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水 CH_2Cl_2 (2 ml) および SMI (0.30 mmol) 溶液を入れた。ジエチルエーテル (3.0 mmol) 中の HCl (2 mmol) を 0 で RM に加え、室温で一晩撹拌した。その後、RM をろ過して、所望の生成物を白色固体として得た。 30

保持因子: NA

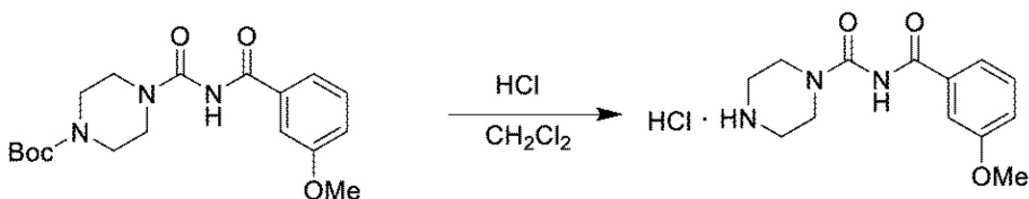
収量: > 85%

NMR データ: ^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.39 (s, 1H), 9.66 (s, 2H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 3.71 - 3.69 (m, 4H), 3.17 - 3.13 (m, 4H), 2.37 (s, 3H).

【0108】

36. 化合物 55 の合成

[反応式 36] 40



マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水 CH_2Cl_2 (2 ml) および SMI (0.37 mmol) 溶液を入れた。ジエチルエーテル (3.7 mmol) に溶かした HCl (2 mmol) を 0 で RM に加え、室温で一晩撹拌した。その後、RM をろ過して、所望の生成物を白色固体として得た。 50

保持因子：N A

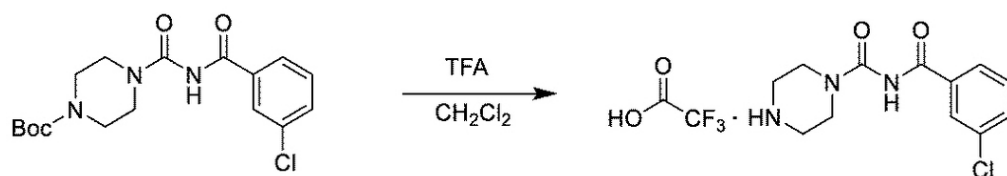
収量：> 85 %

NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, DMSO) : δ 10.43 (s, 1H), 9.65 (s, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 7.17 - 7.15 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.69 - 3.67 (m, 4H), 3.12 - 3.09 (m, 4H).

【0109】

37. 化合物52の合成

[反応式37]



10

マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水CH₂Cl₂ (2 ml) およびSMI (0.43 mmol) 溶液を入れた。TFA (8.6 mmol) を0でRMに加え、室温で一晩撹拌した。その後、RMをメタノールとジクロロメタン (DCM) を用いて真空中で濃縮して固体生成物を得た。得られた生成物をDCMで洗浄し、ろ過して、所望の生成物を白色固体として得た。

20

保持因子：N A

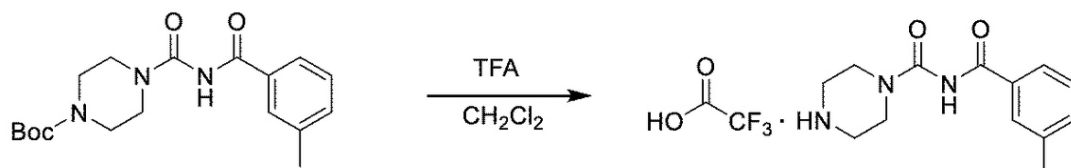
収量：> 90 %

NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, DMSO) : δ 10.52 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 7.90 - 7.89 (m, 1H), 7.83 - 7.81 (m, 1H), 7.68 - 7.66 (m, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 1H), 3.66 - 3.64 (m, 4H), 3.17 - 3.16 (m, 4H).

【0110】

38. 化合物54の合成

[反応式38]



30

マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水CH₂Cl₂ (2 ml) およびSMI (0.40 mmol) 溶液を入れた。TFA (8 mmol) を0でRMに加え、室温で一晩撹拌した。その後、RMをメタノールとジクロロメタン (DCM) を用いて真空中で濃縮して固体生成物を得た。得られた生成物をDCMで洗浄し、ろ過して、所望の生成物を白色固体として得た。

40

保持因子：N A

収量：> 85 %

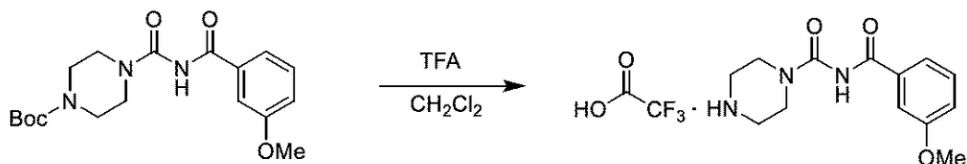
NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, DMSO) : δ 10.37 (s, 1H), 9.31 (s, 2H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 3.66 - 3.64 (m, 4H), 3.16 - 3.14 (m, 4H), 2.35 (s, 3H).

【0111】

39. 化合物56の合成

[反応式39]

50



マグネチックスターラーを備えた火炎乾燥した丸底フラスコに無水 CH_2Cl_2 (2 ml) および SMI (0.39 mmol) 溶液を入れた。TFA (7.8 mmol) を 0 で RM に加え、室温で一晩撹拌した。その後、RM をメタノールとジクロロメタン (DCM) を用いて真空で濃縮して固体生成物を得た。得られた生成物を DCM で洗浄し、ろ過して、所望の生成物を白色固体として得た。

10

保持因子: NA

収量: > 85 %

NMR データ: ^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 10.39 (s, 1H), 9.23 (s, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 3H), 7.17 - 7.15 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.65 - 3.63 (m, 4H), 3.16 - 3.14 (m, 4H).

【0112】

実施例

1. 化合物のアグマチナーゼ阻害活性の確認 - Urea Assay の利用

20

(1) 実験試薬及び製造方法

表 1 に示す本発明の化合物の一部に対して、アグマチナーゼ阻害活性 (図 1) を測定した。

アッセイ (Assay) バッファーとしては Mg 含有バッファーを使用した。アグマチナーゼ (spec B) および組換えタンパク質は 0.1 ml (最終濃度: 2 mg/ml) で使用した。

【0113】

(2) 実験の方法及び結果

アクティビティバッファー (Activity buffer) に試料、アグマチナーゼ (agmatinase) を入れて反応させた後、アグマチン (agmatine) を 1 μl (final conc. 500 μM) 入れた。その後、アッセイを行って吸光度を測定し、スタンダードカーブに合わせて量を換算した。

30

【0114】

Urea の濃度は、下記化学式 1 を用いて計算した。

[数学式 1]

$$[\text{Urea}] = \frac{\text{OD}_{\text{SAMPLE}} - \text{OD}_{\text{BLANK}}}{\text{OD}_{\text{STANDARD}} - \text{OD}_{\text{BLANK}}} \times n \times [\text{STD}] \text{ (mg/dL)}$$

40

【0115】

各化合物ごとに濃度を 1 μM 、10 μM 、30 μM 、50 μM 、300 μM まで処理した後、アグマチナーゼ阻害活性をパーセントで確認した結果、図 1 から確認したように、濃度が高くなるほどアグマチナーゼ阻害活性が増加したことが分かる。

【0116】

図 1 から分かるように、本発明のほとんどの化合物がアグマチナーゼ阻害活性を示すことが分かる。

【0117】

2. 自閉症動物モデルにおける化合物の社会性改善効果及び認知改善効果の確認

発達障害の表現型の 1 つである社会性の欠如に対する本発明の化合物の治療効果を確認

50

するために、V P A (V a l p r o i c a c i d) 誘導自閉症動物モデルを用いて十字迷路試験 (t h r e e c h a m b e r t e s t) を行った。チャンバー滞在時間 (c h a m b e r d u r a t i o n) は、ストレンジャー (s t r a n g e r 、マウスへの滞在時間)、エンプティ (e m p t y 、空きスペースへの滞在時間)、センター (c e n t e r 、中央スペースへの滞在時間) として示され、空きスペースよりもマウスへの滞在時間が多いと、社会性があると判断した。

【 0 1 1 8 】

実験の結果、V P A マウスの場合は、マウスへの滞在時間よりも空きスペースへの滞在時間が多かったが、これは社会性が低下したことを意味する。

【 0 1 1 9 】

これに対し、V P A マウスに本発明の化合物を処理した場合は、空きスペースへの滞在時間よりもマウスへの滞在時間が多いことが確認されたが、これは化合物の処理により V P A マウスの社会性が改善されたことを意味する (図 2) 。

【 0 1 2 0 】

実験動物に刺激 (s t i m u l u s) マウス (f a m i l i a r) を 1 0 分間探索させ、新しい刺激マウス (n o v e l) を共に入れてから更に 1 0 分間探索させた。その後、f a m i l i a r マウスよりも N o v e l マウスと過ごす時間が多いかどうかを評価し、その結果を確認した (図 3) 。ここで、以前のマウスを「f a m i l i a r」とし、新しく入れたマウスを「n o v e l」とする (f a m i l i a r マウスよりも N o v e l マウスと過ごす時間が多いと、社会的認知能があると判断する。) 。つまり、既存の f a m i l i a r マウスと新規の n o v e l マウスを区別できる認知能を持っていると判断する。

【 0 1 2 1 】

実験の結果として、テストマウスが各マウスを探索する時間、又はテストマウスの各マウスに対するスニフing時間 (s n i f f i n g t i m e) を測定して示した。f a m i l i a r マウスよりも N o v e l マウスと過ごす時間が多いほど、または f a m i l i a r マウスよりも N o v e l マウスに対するスニフing時間が多いほど、社会的選好性が高いことを意味する。

【 0 1 2 2 】

実験の結果、V P A マウスの場合、N o v e l マウスよりも f a m i l i a r マウスと過ごす時間が多く、N o v e l マウスよりも f a m i l i a r マウスに対するスニフing時間が多かったが、これは社会的選好性が低下したことを意味する。

【 0 1 2 3 】

これに対し、V P A マウスに本発明の化合物を処理した場合は、f a m i l i a r マウスよりも N o v e l マウスと過ごす時間が多く、f a m i l i a r マウスよりも N o v e l マウスに対するスニフing時間が増加する結果が出た。このことから、本発明の化合物の処理により、社会的選好性を改善できることが分かる (図 2 ~ 3) 。

【 0 1 2 4 】

社会性及び社会的選好性を確認した結果、社会性及び社会的選好性が改善されると、社会性及び社会的認知能の症状が改善され、これらの症状が改善されると、自閉症スペクトラム障害、統合失調症などの情緒行動障害だけでなく、認知能関連の知的障害、またはアルツハイマー病、パーキンソン病などの神経変性疾患の予防または治療に効果があると期待される。したがって、本発明の化合物を前記情緒行動障害患者群に投与する場合、予防または治療効果があると予測することができる。

【 0 1 2 5 】

反復行動の実験

発達障害の表現型の 1 つである常同性に対する本発明の化合物の治療効果を確認するために、V P A (V a l p r o i c a c i d) 誘導自閉症動物モデルを用いてセルフグルーミング試験 (s e l f g r o o m i n g t e s t) を行った (図 4) 。

【 0 1 2 6 】

空のケージに動物を入れ、1 時間あたり、体を舐めたり毛づくろいをしたりする行為 (

10

20

30

40

50

「セルフグルーミング」と称する。)の持続時間を測定してグラフで示した。持続時間の増加は、反復行動などが現れることを意味する。

【 0 1 2 7 】

反復行動を確認した結果、反復行動が減少するなどの改善があると、常同行動および衝動性の症状が改善され、常同行動の症状が改善されると、自閉症スペクトラム障害、強迫性障害などの情緒行動障害の予防または治療に効果があると期待される。また、衝動性の症状が改善されると、自閉症スペクトラム障害、強迫性障害、うつ病、不安障害、パニック障害、注意欠陥・多動性障害などの情緒行動障害の予防または治療に効果があると期待される。従って、化合物を前記情緒行動障害患者群に投与する場合、予防または治療効果があると予測することができる。

10

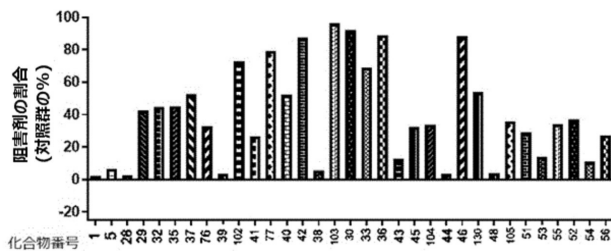
【 0 1 2 8 】

G S H アッセイ

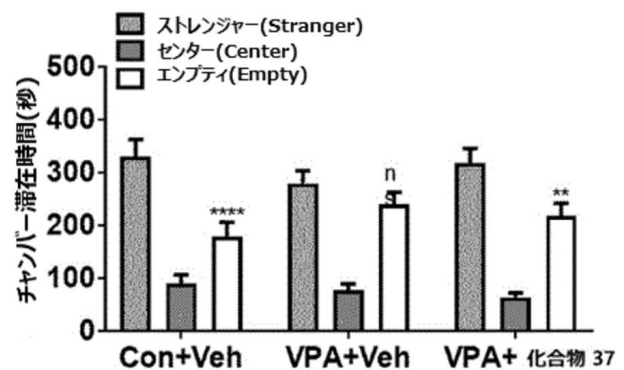
本発明の化合物の神経細胞保護効果を確認するために、前処理 2 4 時間後に H_2O_2 で細胞酸化刺激を誘導し、G S H アッセイを行った後(図 5)、細胞画像を確認した(図 6)。使用した細胞は一次神経細胞であり、本発明の化合物は 0 . 1、1、1 0、5 0、1 0 0、3 0 0 μM で処理した。

【 図 面 】

【 図 1 】



【 図 2 】



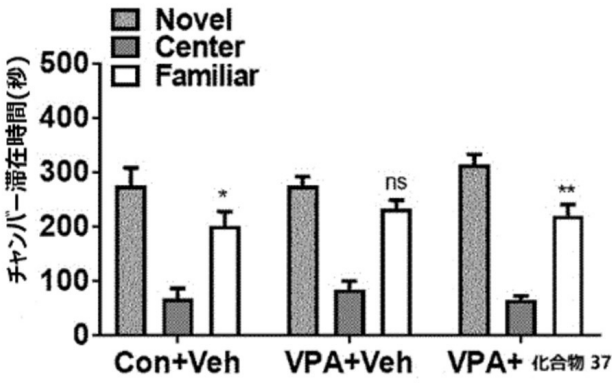
20

30

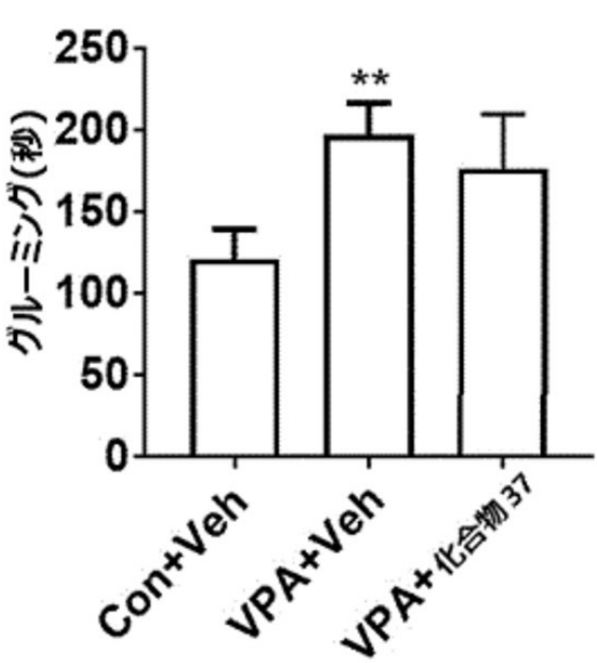
40

50

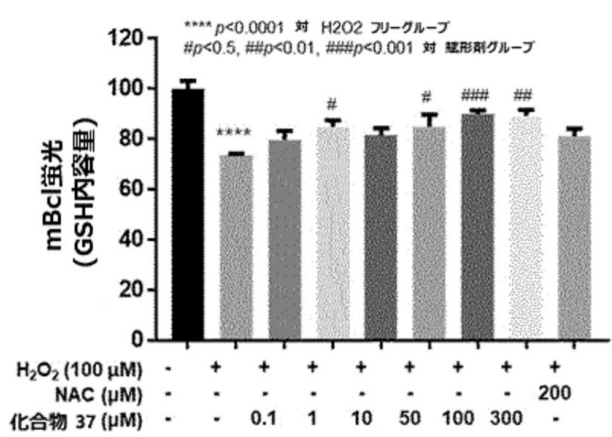
【 図 3 】



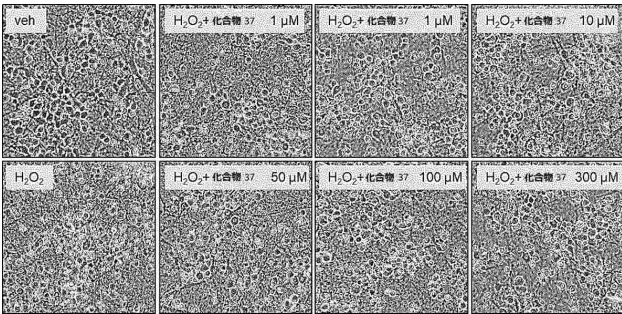
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】



10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2022/013519

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 295/145(2006.01)i; A61K 31/495(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/444(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; C07D 307/68(2006.01)i; C07D 333/38(2006.01)i; C07D 213/81(2006.01)i; A61P 25/18(2006.01)i 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) C07D 295/145(2006.01); C07D 213/82(2006.01); C07D 233/90(2006.01); C07D 239/42(2006.01); C07D 295/185(2006.01); C07D 413/04(2006.01); C07D 413/14(2006.01) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models: IPC as above Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, CasReact, Caplus), PubChem, Google & keywords: 피페라진(piperazine), 카복사미드(carboxamide), 정서 행동장애(emotional and behavior disorder), 퇴행성신경질환(neurodegenerative disease)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	Chemical Abstract Compound. STNext. RN 1384265-94-4 (25 July 2012). See the compounds.	1-4 5-10
A	CN 102532062 A (SHANGHAI UNIVERSITY OF ENGINEERING SCIENCE) 04 July 2012 (2012-07-04) See entire document.	1-10
A	KR 10-2006-0108649 A (BAYER CROPSCIENCE GMBH) 18 October 2006 (2006-10-18) See entire document.	1-10
A	LL, P. et al. A facile and efficient synthesis of 4H-1,3-benzoxazine-4-one with electron-withdrawing group derivatives. Tetrahedron letters. 2015, vol. 56, no. 32, pp. 4683-4685. See entire document.	1-10
A	US 2020-0010462 A1 (YUMANITY THERAPEUTICS, INC.) 09 January 2020 (2020-01-09) See entire document.	1-10
☐ 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 13 December 2022		Date of mailing of the international search report 13 December 2022
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208 Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2022/013519

Patent document cited in search report				Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
CN	102532062	A		04 July 2012		CN	102532062	B	04 December 2013
KR	10-2006-0108649	A		18 October 2006		BR	PI0415223	A	05 December 2006
						CN	1886381	A	27 December 2006
						DE	10346245	A1	28 April 2005
						EP	1673350	A2	28 June 2006
						JP	2007-507442	A	29 March 2007
						MX	PA06003727	A	23 June 2006
						TW	200530182	A	16 September 2005
						WO	2005-035508	A2	21 April 2005
						WO	2005-035508	A3	09 June 2005
US	2020-0010462	A1		09 January 2020		CA	3083000	A1	02 May 2019
						CN	110099898	A	06 August 2019
						EP	3529245	A1	28 August 2019
						EP	3529245	A4	23 December 2020
						EP	3700934	A1	02 September 2020
						EP	3700934	A4	27 October 2021
						JP	2019-533022	A	14 November 2019
						MA	46589	A	28 August 2019
						WO	2018-081167	A1	03 May 2018
						WO	2019-018795	A1	24 January 2019
						WO	2019-084157	A1	02 May 2019
						WO	2019-209948	A1	31 October 2019
						WO	2019-209948	A8	28 November 2019
						WO	2019-209948	A9	02 January 2020

국제조사보고서

국제출원번호

PCT/KR2022/013519

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) C07D 295/145(2006.01)i; A61K 31/495(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/444(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; C07D 307/68(2006.01)i; C07D 333/38(2006.01)i; C07D 213/81(2006.01)i; A61P 25/18(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) C07D 295/145(2006.01); C07D 213/82(2006.01); C07D 233/90(2006.01); C07D 239/42(2006.01); C07D 295/185(2006.01); C07D 413/04(2006.01); C07D 413/14(2006.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부검색시스템), STN(Registry, CasReact, Caplus), PubChem, 구글 & 키워드; 피페라진(piperazine), 카복사미드(carboxamide), 정서행동장애(emotional and behavior disorder), 퇴행성신경질환(neurodegenerative disease)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X A	Chemical Abstract Compound, STNext, RN 1384265-94-4 (2012.07.25) 화합물	1-4 5-10
A	CN 102532062 A (SHANGHAI UNIVERSITY OF ENGINEERING SCIENCE) 2012.07.04 전체 문헌	1-10
A	KR 10-2006-0108649 A (바이엘 크롭사이언스 게엠베하) 2006.10.18 전체 문헌	1-10
A	LI, P. 등, "A facile and efficient synthesis of 4H-1,3-benzoxazine-4-one with electron-withdrawing group derivatives", Tetrahedron letters, 2015, 56권, 32호, 페이지 4683-4685 전체 문헌	1-10
A	US 2020-0010462 A1 (YUMANITY THERAPEUTICS, INC.) 2020.01.09 전체 문헌	1-10
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2022년12월13일(13.12.2022)		국제조사보고서 발송일 2022년12월13일(13.12.2022)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 허주형 전화번호 +82-42-481-5373

서식 PCT/ISA/210 (두 번째 용지) (2022년 7월)

10

20

30

40

50

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호

PCT/KR2022/013519

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
CN 102532062 A	2012/07/04	CN 102532062 B	2013/12/04
KR 10-2006-0108649 A	2006/10/18	BR PI0415223 A	2006/12/05
		CN 1886381 A	2006/12/27
		DE 10346245 A1	2005/04/28
		EP 1673350 A2	2006/06/28
		JP 2007-507442 A	2007/03/29
		MX PA06003727 A	2006/06/23
		TW 200530182 A	2005/09/16
		WO 2005-035508 A2	2005/04/21
		WO 2005-035508 A3	2005/06/09
US 2020-0010462 A1	2020/01/09	CA 3083000 A1	2019/05/02
		CN 110099898 A	2019/08/06
		EP 3529245 A1	2019/08/28
		EP 3529245 A4	2020/12/23
		EP 3700934 A1	2020/09/02
		EP 3700934 A4	2021/10/27
		JP 2019-533022 A	2019/11/14
		MA 46589 A	2019/08/28
		WO 2018-081167 A1	2018/05/03
		WO 2019-018795 A1	2019/01/24
		WO 2019-084157 A1	2019/05/02
		WO 2019-209948 A1	2019/10/31
		WO 2019-209948 A8	2019/11/28
		WO 2019-209948 A9	2020/01/02

10

20

30

40

서식 PCT/ISA/210 (대응특허 추가용지) (2022년 7월)

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 295/215 (2006.01)

C 0 7 D 295/215

C S P

A 6 1 K 31/495 (2006.01)

A 6 1 K 31/495

C 0 7 D 307/56 (2006.01)

C 0 7 D 307/56

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/496

C 0 7 D 333/38 (2006.01)

C 0 7 D 333/38

C 0 7 D 333/70 (2006.01)

C 0 7 D 333/70

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D
K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B
B,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,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,
LS,LU,LY,MA,MD,ME,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,Z
A,ZM,ZW

0 2 9 R e p u b l i c o f K o r e a

(74)代理人

100137095

弁理士 江部 武史

(74)代理人

100091627

弁理士 朝比 一夫

(72)発明者

シン, チャン ヨン

大韓民国 0 7 9 8 7 ソウル, ヤンチョン - グ, モクドンドン - ロ, 3 5 0, 5 1 5 ドン 5
0 8 ホ (モクドン, モクドン シンシガジ アpartment 5 ダンジ)

(72)発明者

クォン, キョン ジャ

大韓民国 0 5 0 9 6 ソウル, グァンジン - グ, ヌンドン - ロ, 1 8, C - ドン, 2 0 0 4
ホ (ジャヤン - ドン, イー - トン タワー リヴァー 3 - チャ)

(72)発明者

ルモンド, チリー ゲイ

フィリピン共和国 8 7 0 0 ブキドノン, マライバライ シティ, インパランボン, バランガイ
1 1

(72)発明者

ジョン, セ ジン

大韓民国 0 3 0 0 9 ソウル, ジョンノ - グ, ピョンチャン 1 2 - ギル, 8 - 2 2, 2 ドン
, 3 0 9 ホ (ピョンチャン - ドン, クムカン ハウス)

(72)発明者

チョ, キュ ソク

大韓民国 0 7 9 8 7 ソウル, ヤンチョン - グ, モクドンドン - ロ, 3 5 0, 5 1 4 ドン 2
0 6 ホ (モクドン, モクドン シンシガジ アpartment 5 ダンジ)

(72)発明者

チェ, ジョン ヒョン

大韓民国 0 5 1 1 8 ソウル, グァンジン - グ, グァンナル - ロ 5 6 - ギル, 3 2, 2 0 1
ドン 1 0 0 2 ホ (グウィ - ドン, グウィ ヒュンダイ 2 ダンジ アpartment)

(72)発明者

ゴンザレス, エドソン ラック

フィリピン共和国 6 6 0 0 サザン レイテ, マーシン シティ, アカシア

(72)発明者

ソン, ウン ヨン

大韓民国 0 5 1 0 1 ソウル, グァンジン - グ, トウクソム - ロ 5 2 ナ - ギル, 5 0 - 1 5,
3 0 2 ホ (ジャヤン - ドン)

(72)発明者

ジュ, ソ ヒョン

大韓民国 0 1 6 1 9 ソウル, ノウォン - グ, ドンギル - ロ 2 2 7 - ギル, 2 5, 1 1 1 0
ドン 1 0 0 5 ホ (サンゲ - ドン, サンゲ ジュゴン 1 1 ダンジ アpartment)

(72)発明者

ボーデル, スレシュ

ネパール 3 3 9 0 0 タナフン, 0 9 ドルビルディ, コランフェ

(72)発明者

キム, キョン マン

大韓民国 6 1 0 3 7 グァンジュ, ブク - グ, ソルジユク - ロ, 5 5 6, 1 0 5 ドン 1 3 0

2ホ (イルゴク - ドン)
(72)発明者 チョン, ジェ フン
大韓民国 5 4 9 5 7 ジョルラブク - ド, ジョンジュ - シ, ワンサン - グ, ソゴク - ロ, 3
4, 1 0 6ドン 1 4 0 6ホ (ヒョジャドン 3 - ガ, ソゴク チョンソル アpartment)
F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC50 GA02 GA04 GA08 GA12 MA01 MA04
NA14 ZA01 ZA05 ZA12 ZA18