

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

WO2016/027757

発行日 平成29年7月20日 (2017. 7. 20)

(43) 国際公開日 平成28年2月25日 (2016. 2. 25)

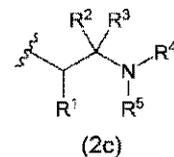
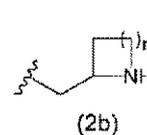
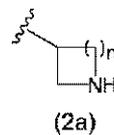
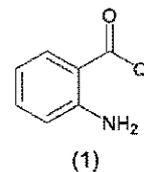
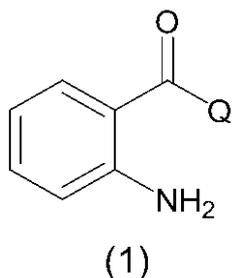
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 225/22 (2006.01)	C O 7 C 225/22 C S P	4 C O 5 4
C07D 205/04 (2006.01)	C O 7 D 205/04	4 C O 6 9
C07D 207/08 (2006.01)	C O 7 D 207/08	4 C O 8 6
C07D 211/32 (2006.01)	C O 7 D 211/32	4 C 2 O 6
A61K 31/397 (2006.01)	A 6 1 K 31/397	4 H O O 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求		(全 36 頁) 最終頁に続く

出願番号 特願2016-544191 (P2016-544191)	(71) 出願人 504176911 国立大学法人大阪大学 大阪府吹田市山田丘1番1号
(21) 国際出願番号 PCT/JP2015/073002	(74) 代理人 100100158 弁理士 鮫島 睦
(22) 国際出願日 平成27年8月17日 (2015. 8. 17)	(74) 代理人 100126778 弁理士 品川 永敏
(31) 優先権主張番号 特願2014-166140 (P2014-166140)	(74) 代理人 100162684 弁理士 呉 英燦
(32) 優先日 平成26年8月18日 (2014. 8. 18)	(72) 発明者 島田 昌一 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法 人大阪大学内
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)	(72) 発明者 山本 雪子 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法 人大阪大学内
	最終頁に続く

(54) 【発明の名称】新規2-アミノベンゾイル誘導体

(57) 【要約】

本発明の課題は、トリプトファン代謝経路に存在する代謝産物の構造を変換することにより、うつ病、非定型うつ病、治療抵抗性うつ病、不安神経症、双極性障害、強迫性障害、PTSDなどの精神疾患並びに線維筋痛症のような慢性疼痛症状および慢性掻痒の治療および/または予防薬に効果を発揮する新規化合物を提供することである。本発明は、式(1)で表される化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物およびその医薬用途に関する。



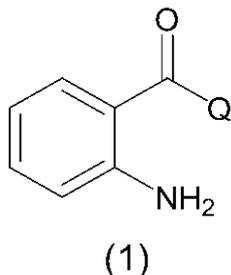
[式中、Qは下記式(2a)~(2c)：]

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

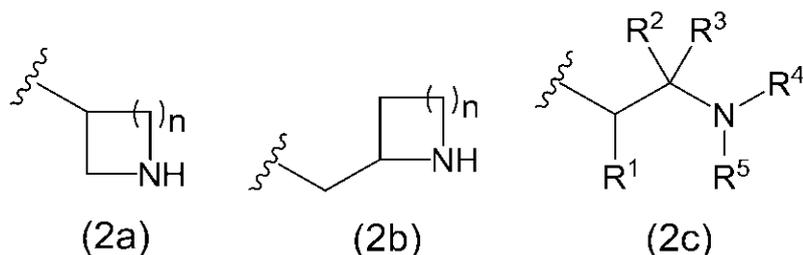
式 (1) :

【化 1】



[式中、Q は、下記式 (2 a) ~ (2 c) :

【化 2】

(式中、R¹ は、水素原子、または C₁₋₆アルキル基を表し ;R² および R³ は、同一または異なって、水素原子、または C₁₋₆アルキル基を表すか ;

あるいは、それらが結合する炭素原子と一緒に、3員 ~ 8員のシクロアルカン環を形成してもよく ;

R⁴ および R⁵ は、同一または異なって、水素原子、または C₁₋₆アルキル基を表すか ;

あるいは、それらが結合する窒素原子と一緒に、3員 ~ 8員の環状アミンを形成してもよく ;

n は 0、1、2、3、4、または 5 を表し ;

ここにおいて、R⁴、および R⁵ がいずれも水素原子であるときは、R² は、C₂₋₆アルキル基である) のいずれか一つで表される基を表す]

で表される化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

Q が、式 (2 a) または (2 b) で表される基である、請求項 1 に記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 3】

Q が式 (2 a) で表される基である、請求項 1 に記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 4】

n が、1、2、または 3 である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 5】

R² が水素原子であり、R³ が、水素原子、または C₁₋₆アルキル基である、請求項 1 に記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 6】

30

40

50

R^4 が、水素原子、または C_{1-6} アルキル基であり、 R^5 が、 C_{1-6} アルキル基である、請求項 1 または 5 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 7】

R^1 が水素原子である、請求項 1、5 または 6 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 8】

(2-アミノフェニル)(アゼチジン-3-イル)メタノン；
 (2-アミノフェニル)(ピロリジン-3-イル)メタノン；
 (2-アミノフェニル)(ピペリジン-3-イル)メタノン；
 1-(2-アミノフェニル)-2-(ピロリジン-2-イル)エタノン；
 1-(2-アミノフェニル)-3-(メチルアミノ)プロパン-1-オン；
 1-(2-アミノフェニル)-3-(メチルアミノ)ブタン-1-オン；
 (R)-(2-アミノフェニル)(ピロリジン-3-イル)メタノン；および
 (S)-(2-アミノフェニル)(ピロリジン-3-イル)メタノンからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物。

10

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成分として含有する医薬。

20

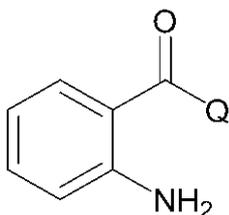
【請求項 10】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成分として含有する、精神疾患、慢性疼痛または慢性掻痒の治療剤。

【請求項 11】

式(1)：

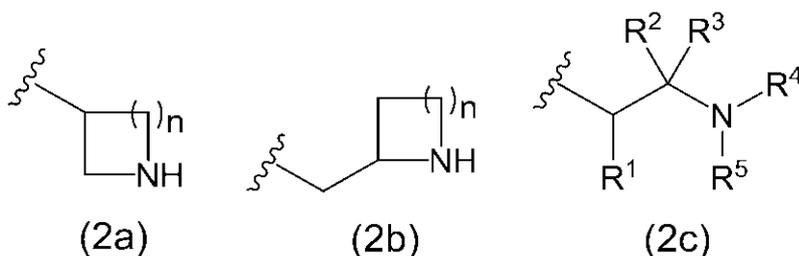
【化 3】



(1)

[式中、Qは、下記式(2a)~(2c)：

【化 4】



(2a)

(2b)

(2c)

(式中、 R^1 は、水素原子、または C_{1-6} アルキル基を表し；

R^2 および R^3 は、同一または異なって、水素原子、または C_{1-6} アルキル基を表すか；

あるいは、それらが結合する炭素原子と一緒に、3員~8員のシクロアルカン環を形成してもよく；

50

R⁴およびR⁵は、同一または異なって、水素原子、またはC₁₋₆アルキル基を表すか；

あるいは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3員～8員の環状アミンを形成してもよく；

nは0、1、2、3、4、または5を表す)のいずれか一つで表される基を表す]で表される化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成分として含有する、精神疾患、慢性疼痛または慢性掻痒の治療剤。

【請求項12】

精神疾患が、うつ病、非定型うつ病、治療抵抗性うつ病、不安神経症、双極性障害、強迫性障害、または外傷後ストレス障害である、請求項10または11のいずれか一項に記載の治療剤。

10

【請求項13】

請求項1～8、または11のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩の治療上の有効量を治療が必要な哺乳動物に投与することを特徴とする、精神疾患、慢性疼痛または慢性掻痒の治療方法。

【請求項14】

精神疾患、慢性疼痛または慢性掻痒の治療に使用するための請求項1～8、または11のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項15】

精神疾患、慢性疼痛または慢性掻痒の治療剤の製造における請求項1～8、または11のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩の使用。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規2-アミノベンゾイル誘導体およびその塩、並びに該化合物を有効成分とする精神疾患、慢性疼痛または慢性掻痒の治療薬に関する。

【背景技術】

【0002】

トリプトファンの代謝経路の異常と種々の疾患（例えば、ハンチントン病、アルツハイマー病、治療抵抗性うつ病、パーキンソン病など）との関連性が報告されており、トリプトファン代謝経路に存在する代謝産物は、種々の生物活性を有していると考えられている（非特許文献1）。トリプトファンの代謝産物としては、例えばキヌレニン（3-[(2-アミノフェニル)カルボニル]-2-アミノプロピオン酸）などが知られている。

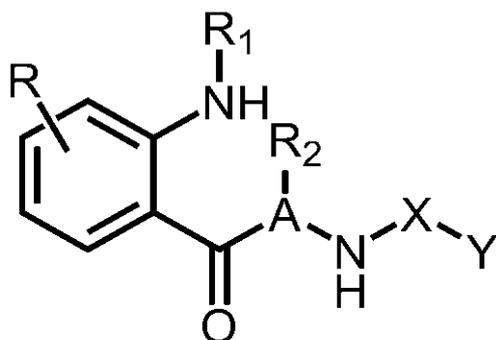
30

【0003】

特許文献1には、下記式Iで表される化合物が、体内のキヌレニンの生成を調節し、中枢神経系（CNS）疾患等の処置または予防に有用であることが開示されている。

【0004】

【化1】



(I)

[式中、AはC₁₋₆アルキレン；R、R₁およびR₂は独立して水素、アルキル等；Xは>C₁₋₆アルキレン、>C=O、>C=Sまたは単結合；Yは水素、アルキル等である。]

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】特表2007-518673号公報

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Nat. Rev. Drug Discov., 2002, 1, 609-620.

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の課題は、トリプトファン代謝経路に存在する代謝産物の構造を変換することにより、うつ病、非定型うつ病、治療抵抗性うつ病、不安神経症、双極性障害、強迫性障害、外傷後ストレス障害（PTSD）などの精神疾患並びに線維筋痛症のような慢性疼痛症状および慢性掻痒の治療および/または予防に効果を発揮する新規化合物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0008】

20

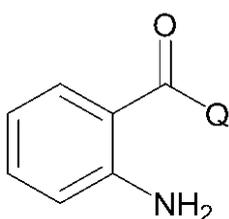
本発明者らは、上記課題を達成するために鋭意研究した結果、下記式(1)で表される化合物およびその薬学上許容される塩（以下必要に応じ「本発明化合物」と略称することがある。）は、特許文献1記載の化合物とは化学構造が異なる新規化合物であって、精神疾患、慢性疼痛または慢性掻痒の治療および/または予防に優れた効果を発揮することを見出し、本発明を完成させるに至った。

【0009】

すなわち本発明は、ある側面において以下の態様を含む。

〔1〕式(1)：

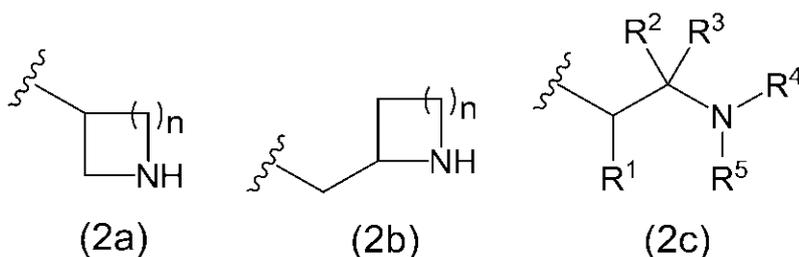
【化2】



(1)

[式中、Qは、下記式(2a)~(2c)：

【化3】



(2a)

(2b)

(2c)

(式中、R¹は、水素原子、またはC₁₋₆アルキル基を表し；

R²およびR³は、同一または異なって、水素原子、またはC₁₋₆アルキル基を表すか；

50

あるいは、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、3員～8員のシクロアルカン環を形成してもよく；

R^4 および R^5 は、同一または異なって、水素原子、または C_{1-6} アルキル基を表すか；

あるいは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3員～8員の環状アミンを形成してもよく；

n は 0、1、2、3、4、または 5 を表し；

ここにおいて、 R^4 、および R^5 がいずれも水素原子であるときは、 R^2 は、 C_{2-6} アルキル基である) のいずれか一つで表される基を表す]

で表される化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物。

10

【0010】

〔2〕 Q が、式 (2a) または (2b) で表される基である、〔1〕に記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物。

〔3〕 Q が式 (2a) で表される基である、〔1〕に記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物。

〔4〕 n が、1、2、または 3 である、〔1〕～〔3〕のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物。

〔5〕 R^2 が水素原子であり、 R^3 が、水素原子、または C_{1-6} アルキル基である、

〔1〕に記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物。

20

〔6〕 R^4 が、水素原子、または C_{1-6} アルキル基であり、 R^5 が、 C_{1-6} アルキル基である、

〔1〕または〔5〕のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物。

〔7〕 R^1 が水素原子である、〔1〕、〔5〕または〔6〕のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物。

【0011】

〔8〕 (2-アミノフェニル)(アゼチジン-3-イル)メタノン；

(2-アミノフェニル)(ピロリジン-3-イル)メタノン；

(2-アミノフェニル)(ピペリジン-3-イル)メタノン；

1-(2-アミノフェニル)-2-(ピロリジン-2-イル)エタノン；

1-(2-アミノフェニル)-3-(メチルアミノ)プロパン-1-オン；

1-(2-アミノフェニル)-3-(メチルアミノ)ブタン-1-オン；

(R)-(2-アミノフェニル)(ピロリジン-3-イル)メタノン；および

(S)-(2-アミノフェニル)(ピロリジン-3-イル)メタノンからなる群から選択される、〔1〕に記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物。

30

【0012】

〔9〕 〔1〕～〔8〕のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成分として含有する医薬。

〔10〕 〔1〕～〔8〕のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成分として含有する、精神疾患、慢性疼痛または慢性掻痒の治療剤。

40

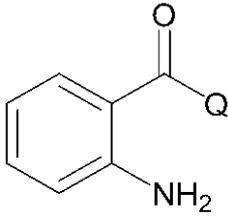
〔11〕 精神疾患の治療剤である、〔10〕に記載の治療剤。

〔12〕 慢性疼痛の治療剤である、〔10〕に記載の治療剤。

〔13〕 慢性掻痒の治療剤である、〔10〕に記載の治療剤。

〔14〕 式 (1)：

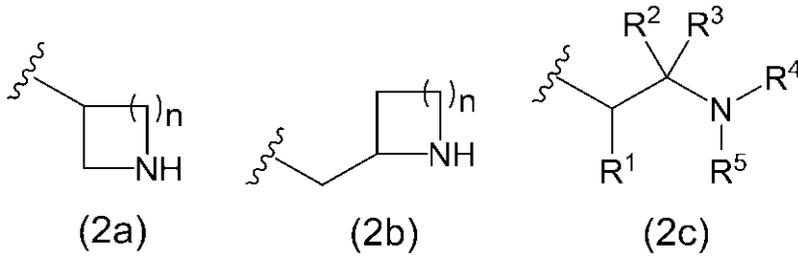
【化4】



(1)

[式中、Qは、下記式(2a)~(2c)：

【化5】



(2a)

(2b)

(2c)

(式中、R¹は、水素原子、またはC₁₋₆アルキル基を表し；

R²およびR³は、同一または異なって、水素原子、またはC₁₋₆アルキル基を表すか；

あるいは、それらが結合する炭素原子と一緒に、3員~8員のシクロアルカン環を形成してもよく；

R⁴およびR⁵は、同一または異なって、水素原子、またはC₁₋₆アルキル基を表すか；

あるいは、それらが結合する窒素原子と一緒に、3員~8員の環状アミンを形成してもよく；

nは0、1、2、3、4、または5を表す)のいずれか一つで表される基を表す]

で表される化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成分として含有する、精神疾患、慢性疼痛または慢性掻痒の治療剤。

〔15〕 精神疾患の治療剤である、〔14〕に記載の治療剤。

〔16〕 慢性疼痛の治療剤である、〔14〕に記載の治療剤。

〔17〕 慢性掻痒の治療剤である、〔14〕に記載の治療剤。

〔18〕 精神疾患が、うつ病、非定型うつ病、治療抵抗性うつ病、不安神経症、双極性障害、強迫性障害、または外傷後ストレス障害(PTSD)である、〔10〕または〔14〕のいずれか一項に記載の治療剤。

〔19〕 慢性疼痛が線維筋痛症である、〔10〕または〔14〕のいずれか一項に記載の治療剤。

〔20〕 慢性掻痒がアトピー、慢性腎疾患、乾癬、乾皮症、扁平苔癬、疥癬、接触性皮膚炎または昆虫刺傷によって引き起こされる、〔10〕または〔14〕のいずれか一項に記載の治療剤。

〔21〕 〔1〕~〔8〕または〔14〕のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩の治療上の有効量を治療が必要な哺乳動物に投与することを特徴とする、精神疾患、慢性疼痛または慢性掻痒の治療方法。

〔22〕 精神疾患が、うつ病、非定型うつ病、治療抵抗性うつ病、不安神経症、双極性障害、強迫性障害、またはPTSDである、〔21〕に記載の治療方法。

〔23〕 精神疾患、慢性疼痛または慢性掻痒の治療に使用するための〔1〕~〔8〕または〔14〕のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

〔24〕 精神疾患が、うつ病、非定型うつ病、治療抵抗性うつ病、不安神経症、双極性

10

20

30

40

50

障害、強迫性障害、またはPTSDである、〔23〕に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

〔25〕 精神疾患、慢性疼痛または慢性掻痒の治療剤の製造における〔1〕～〔8〕または〔14〕のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩の使用。

〔26〕 精神疾患が、うつ病、非定型うつ病、治療抵抗性うつ病、不安神経症、双極性障害、強迫性障害、またはPTSDである、〔25〕に記載の使用。

【発明の効果】

【0013】

本発明の化合物は、うつ病、非定型うつ病、治療抵抗性うつ病、不安神経症、双極性障害、強迫性障害、外傷後ストレス障害（PTSD）などの精神疾患並びに線維筋痛症のような慢性疼痛症状および慢性掻痒の治療薬および/または予防薬として有用である。

10

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】図1はキヌラミン（Kynx）、イミプラミン（Imi）、キヌレニン（Kyn）および4-ヒドロキシキノリン（4HQ）投与群のマウス強制水泳試験結果を示す。

【図2】図2は実施例1化合物投与群のマウス強制水泳試験結果を示す。

【図3A】図3AはKynx、セロトニン（5HT）、Kynおよび実施例化合物投与群の細胞外セロトニン取り込み阻害量測定試験結果を示す。

【図3B】図3BはKynx、セロトニン（5HT）、Kynおよび実施例化合物投与群の細胞外セロトニン取り込み阻害量測定試験結果を示す。

20

【図4】図4はKynx、5HT、Kynおよび実施例化合物投与群の細胞内セロトニン放出量測定試験結果を示す。

【図5A】図5AはKynx、5HTおよびKyn投与群のMAOA阻害活性測定試験結果を示す。

【図5B】図5BはKynx、5HTおよびKyn投与群のMAOB阻害活性測定試験結果を示す。

【図6A】図6AはKynx、5HTおよび実施例化合物投与群のMAOA阻害活性測定試験結果を示す。

【図6B】図6BはKynx、5HTおよび実施例化合物投与群のMAOB阻害活性測定試験結果を示す。

【図7】図7は実施例1化合物投与群のin vivoセロトニン放出量測定試験結果を示す。

【図8】図8はKynx投与群のin vivoセロトニン放出量測定試験結果を示す。

30

【図9】図9はKynxおよび実施例1化合物投与群の海馬歯状回における神経新生評価結果を示す。

【図10】図10はKynxおよび実施例1化合物投与群の海馬歯状回における神経新生評価結果を示す。

【図11】図11はKynxおよび実施例1化合物投与群のヒト型5-HT_{3A}受容体のin vitro作動性試験結果を示す。

【図12】図12はKynxおよび実施例化合物投与群のヒト型5-HT_{3A}受容体のin vitro作動性試験結果を示す。

【図13】図13はKynx投与群の慢性疼痛ストレス試験結果を示す。

【発明を実施するための形態】

40

【0015】

以下に、本発明をさらに詳細に説明する。本明細書において「置換基」の定義における炭素の数を、例えば、「C₁₋₆」などと表記する場合もある。具体的には、「C₁₋₆アルキル」なる表記は、炭素数1から6の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基と同義である。

【0016】

本明細書において「基」なる用語は、1価基を意味する。例えば、「アルキル基」は、1価の飽和炭化水素基を意味する。また、本明細書における置換基の説明において、「基」なる用語を省略する場合もある。

また、特に指示した場合を除き、各々の基の説明はその基が他の基の一部分または置換

50

基である場合にも該当する。

【0017】

「C₁₋₆アルキル基」は、炭素数1～6個を有する直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素基を意味する。好ましくは、「C₁₋₄アルキル基」である。「C₁₋₆アルキル基」の具体例としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等が挙げられる。

【0018】

R²およびR³が、「それらが結合する炭素原子と一緒にあって、3員～8員のシクロアルカン環を形成してもよい」の該「シクロアルカン環」としては、例えば、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環等が挙げられる。

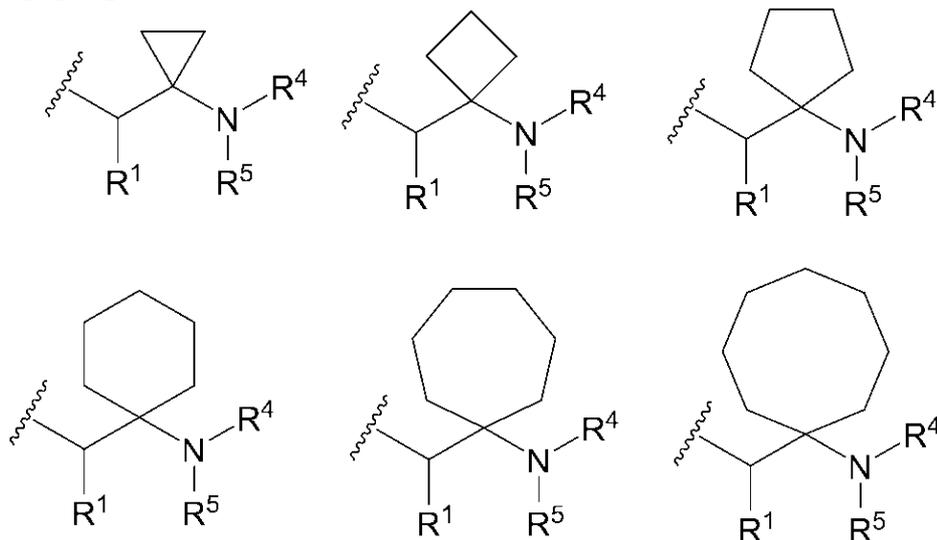
10

【0019】

R²およびR³が、「それらが結合する炭素原子と一緒にあって、3員～8員のシクロアルカン環を形成してもよい」場合におけるQの具体例としては、下記式で表される基等が挙げられる。

【0020】

【化6】



【0021】

「3員～8員の環状アミン」は、3員～8員の飽和または不飽和環状アミンを意味する。

R⁴およびR⁵が、「それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3員～8員の環状アミンを形成してもよい」の該「環状アミン」としては、例えば、アジリジン環、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、アゼパン環、アゾカン環等が挙げられる。

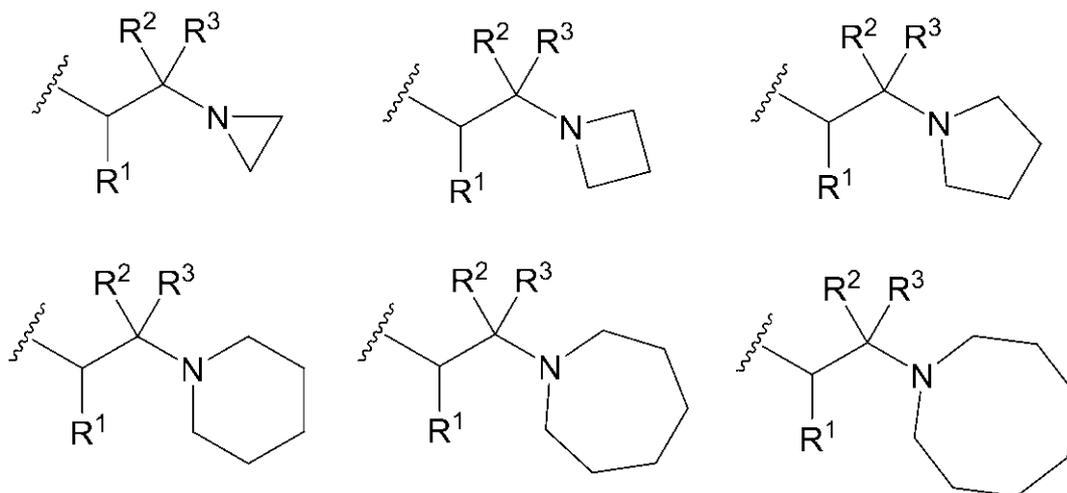
40

【0022】

R⁴およびR⁵が、「それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3員～8員の環状アミンを形成してもよい」場合におけるQの具体例としては、下記式で表される基等が挙げられる。

【0023】

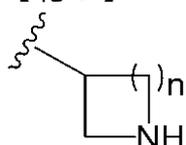
【化7】



【0024】

式(2a)で表される基：

【化8】



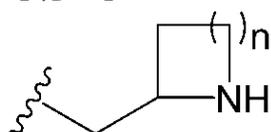
(2a)

としては、2 - アジリジニル基、3 - アゼチジニル基、3 - ピロリジニル基、3 - ピペリジニル基等が挙げられる。好ましくは、3 - アゼチジニル基、3 - ピロリジニル基、3 - ピペリジニル基である。

【0025】

式(2b)で表される基：

【化9】



(2b)

としては、アジリジン - 2 - イルメチル基、アゼチジン - 2 - イルメチル基、ピロリジン - 2 - イルメチル基、ピペリジン - 2 - イルメチル基等が挙げられる。好ましくは、ピロリジン - 2 - イルメチル基である。

【0026】

式(1)で表される化合物の薬学上許容される塩としては、例えば無機酸または有機酸との塩が挙げられる。無機酸との塩の具体例としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩等が挙げられる。有機酸との塩の具体例としては、例えば、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、アスコルビン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩等が挙げられる。

【0027】

式(1)で表される化合物または薬学上許容される塩は、水和物および/または溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物またはエタノール溶媒和物等の溶媒和物も本発明化合物に含まれる。さらに、本発明化合物はあらゆる態様の結晶形のものも包

含している。

【0028】

本発明の化合物は、少なくとも一つの不斉炭素原子を有する場合もあり得る。従って、本発明化合物は、式(1)で表される化合物のラセミ体のみならず、これらの化合物の光学活性体も包含する。式(1)で表される化合物が、2個以上の不斉炭素原子を有する場合、立体異性を生じる場合がある。従って、本発明化合物は、これらの化合物の立体異性体およびその混合物や単離されたものも包含する。

また、式(1)で表される化合物のいずれか1つ又は2つ以上の¹Hを²H(D)に変換した重水素変換体も式(1)で表される化合物に包含される。

【0029】

本発明は、本発明化合物またはその薬学上許容される塩のプロドラッグも含む。一般的に、該プロドラッグは、必要な化合物に生体内で容易に変換され得る本発明の化合物の機能性誘導体である。

【0030】

本明細書において、「精神疾患」としては例えばうつ病、非定型うつ病、治療抵抗性うつ病、不安神経症、双極性障害、強迫性障害、または外傷後ストレス障害(PTSD)が挙げられる。

本明細書において、「慢性疼痛」としては例えば線維筋痛症が挙げられる。

本明細書において、「慢性掻痒」は例えばアトピー、慢性腎疾患、乾癬、乾皮症、扁平苔癬、疥癬、接触性皮膚炎または昆虫刺傷によって引き起こされる。慢性掻痒は、末梢からのC線維を介する点で慢性疼痛と発症メカニズムが共通しており、慢性掻痒も慢性疼痛も中枢神経過敏症候群に含まれると考えられる。

【0031】

フェニルエチルアミンはドーパミントランスポーターに取り込まれ、細胞内のドーパミンを積極的に細胞外に放出し、またMAO阻害剤としてドーパミンの分解を抑制する作用を有するが、MAOに非常に分解されやすく使用が困難である。アンフェタミンやメタンフェタミンはフェニルエチルアミンの構造を一部改変した化合物であり、フェニルエチルアミンの上記特性およびMAOとの親和性を失わずに競合的なMAOインヒビターになることによりMAOに分解されにくい特性をもつ。本発明化合物は、この合成ストラテジーをもとにキヌラミン(Kynx)の構造をその特性を保ちつつ一部改変した化合物も含む。

【0032】

本明細書中、一般的な記載における各用語、置換基および化合物等の異なる特徴についての好ましい態様および選択は、それらが組み合わせ可能な限り、その異なる特徴の好ましい態様および選択の一般的な組合せを構成してもよい。

【0033】

以下に、本発明化合物の製造法について、例を挙げて説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。これらの反応は単なる例示であり、本発明化合物は、有機合成化学に習熟している者の知識に基づき、公知の原料化合物と常法またはそれに準じた製造方法とを適宜組み合わせることにより製造することもできる。

【0034】

本発明の式(1)で示される化合物は、例えば以下の製造法により製造される。なお、下記の製造法で用いられる化合物は、反応に支障を来さない範囲において、塩を形成していてもよい。

【0035】

製造法1

式(1-2a)、(1-2b)または(1-2c)で表される化合物またはその塩は、例えば下記に示される方法によって製造される。

【0036】

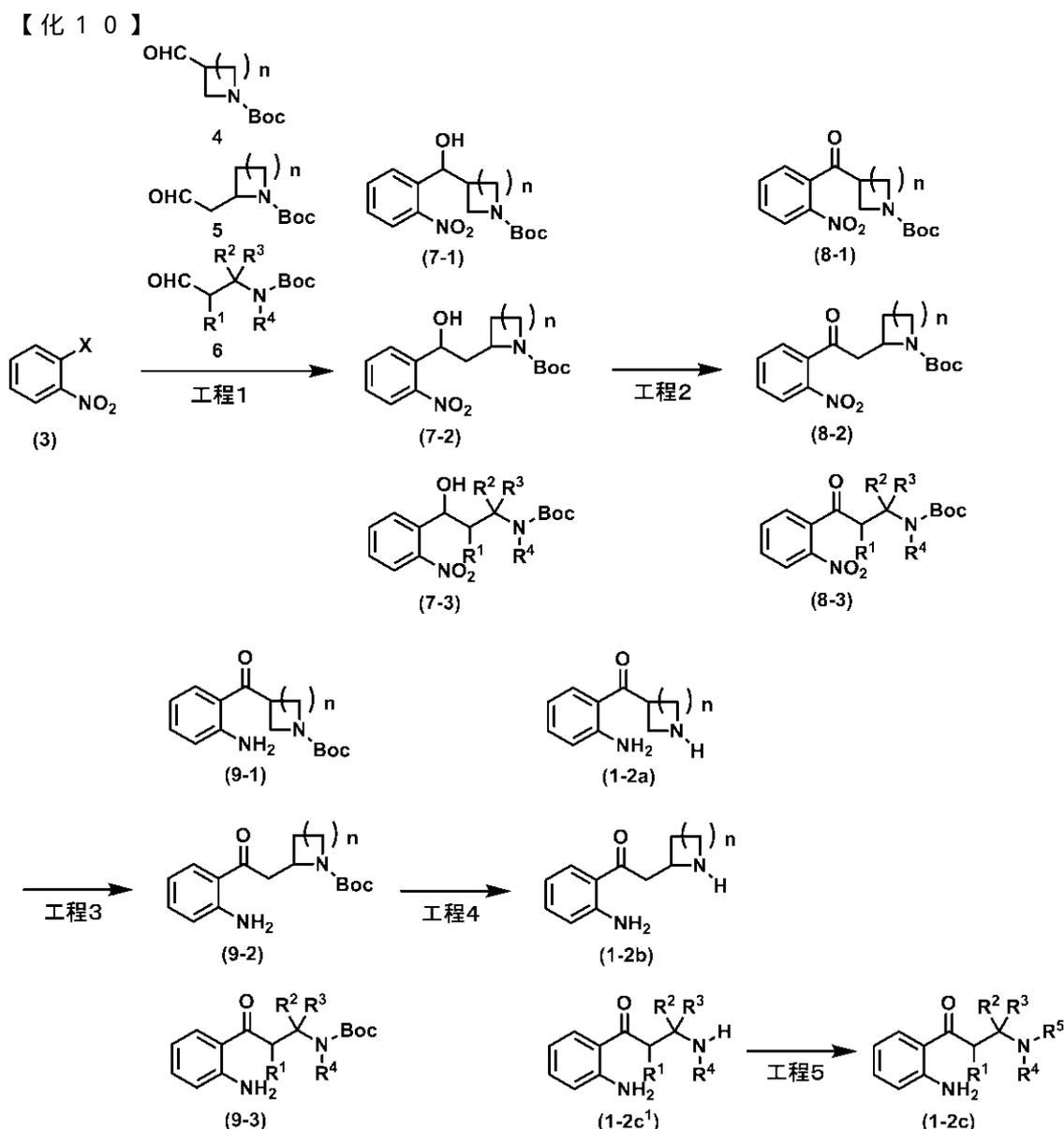
10

20

30

40

50



【0037】

[式中、Xは、臭素原子またはヨウ素原子を表し、Bocは、tert-ブトキシカルボニル基を表し、n、R¹、R²、R³およびR⁴は前記〔1〕と同義である。]

【0038】

工程1：化合物(7-1)、(7-2)および(7-3)の製造工程

化合物(7-1)、(7-2)および(7-3)は、化合物(3)を求核剤へと変換し、続いてアルデヒドと反応させることにより製造される。本工程は、例えば、Angew. Chem. Int. Ed., 2002, 41, 1610 1611など記載の方法、あるいはそれに準じた方法によって実施される。

【0039】

工程2：化合物(8-1)、(8-2)および(8-3)の製造工程

化合物(8-1)、(8-2)および(8-3)は、工程1で得られた化合物の水酸基をカルボニル基に酸化することにより製造される。酸化法としては、例えばSwern酸化、デス-マーチンペルヨージナン存在下での酸化などが挙げられる。

【0040】

工程3：化合物(9-1)、(9-2)および(9-3)の製造工程

化合物(9-1)、(9-2)および(9-3)は、工程2で得られた化合物のニトロ基をアミノ基に還元することにより製造される。本工程は、例えば、水素雰囲気下でパラ

ジウム - 炭素やロジウム - 炭素などの金属触媒存在下、メタノールやエタノールなどの溶媒中で、工程 2 で得られた化合物を混合撹拌することにより実施される。本工程は 0 ~ 100 において通常 0.5 ~ 24 時間の範囲内で行われる。

【0041】

工程 4：化合物 (1-2a)、(1-2b) および (1-2c¹) の製造工程

化合物 (1-2a)、(1-2b) および (1-2c¹) は、工程 3 で得られた化合物の窒素原子上の Boc 基を脱保護することにより製造される。本工程は、例えば、塩酸やトリフルオロ酢酸などの酸存在下、無溶媒、またはジクロロメタンやクロロホルムなどの溶媒中、工程 3 で得られた化合物を反応させることにより実施される。本工程は 0 ~ 100 において通常 0.5 ~ 24 時間の範囲内で行われる。

10

【0042】

工程 5：化合物 (1-2c) の製造工程

化合物 (1-2c) は、工程 4 で得られた化合物 (1-2c¹) に R⁵ を導入することにより製造される。R⁵ を導入する方法としては、例えば、還元的アミノ化反応、アルキル化反応などが挙げられる。

還元的アミノ化反応は、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムもしくはシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤の存在下、必要に応じて酢酸などを添加し、テトラヒドロフラン、クロロホルム、もしくはジクロロメタンなどの溶媒中において混合撹拌することにより実施される。本工程は 0 ~ 120 において通常 0.5 ~ 24 時間の範囲内で行われる。

20

アルキル化反応は、炭酸カリウム、炭酸セシウム、または水素化ナトリウムなどの塩基存在下、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、またはジメチルスルホキシドなどの溶媒中において混合撹拌することにより実施される。本工程は 0 ~ 120 において通常 0.5 ~ 24 時間の範囲内で行われる。

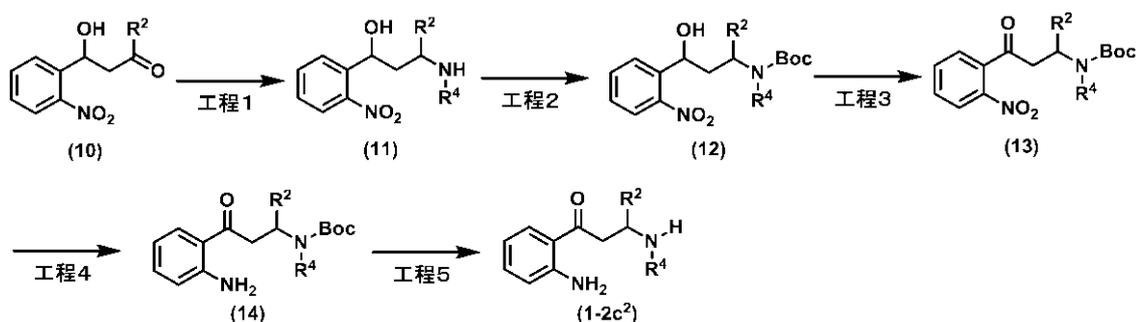
【0043】

化合物 (1-2c²) は、以下に示す方法によっても製造することができる。

【0044】

製造法 2

【化 1 1】



【0045】

[式中、Bocは、tert-ブトキシカルボニル基を表し、R²およびR⁴は前記〔1〕と同義である。]

40

【0046】

工程 1：化合物 (11) の製造工程

化合物 (11) は、化合物 (10) を還元的アミノ化条件に付すことにより製造される。本工程は、例えば、アミン源とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムもしくはシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤の存在下、必要に応じて酢酸などを添加し、テトラヒドロフラン、クロロホルム、もしくはジクロロメタンなどの溶媒中において混合撹拌することにより実施される。本工程は 0 ~ 120 において通常 0.5 ~ 24 時間の範囲内で行われる。

【0047】

50

工程 2：化合物（12）の製造工程

化合物（12）は、化合物（11）のアミノ基をBoc基で保護することにより製造される。本工程は、例えば、(Boc)₂Oとトリエチルアミンもしくはジイソプロピルエチルアミン存在下、テトラヒドロフラン、クロロホルム、もしくはジクロロメタンなどの溶媒中において混合攪拌することにより実施される。本工程は0～120において通常0.5～24時間の範囲内で行われる。

【0048】

工程 3～5：化合物（1-2c²）の製造工程

化合物（1-2c²）は、化合物（12）から前記製造法1の工程2～4に記載の方法と同様の方法により製造される。

【0049】

上記で示す製造方法で得られた化合物（1）は、抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶、再沈殿のような常法に従って単離・精製される。抽出溶媒としては、ジエチルエーテル、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロロメタン、トルエン等が用いられる。カラムクロマトグラフィーによる精製は、酸性、塩基性もしくは各種化学処理をしたシリカゲルまたはアルミナ等を用いて、展開溶媒には、例えばヘキサン/酢酸エチル、ヘキサン/クロロホルム、酢酸エチル/メタノール、クロロホルム/メタノール、アセトニトリル/水、メタノール/水等を使用することができる。

【0050】

本発明化合物の光学異性体は、ラセミ体として、または光学活性の出発原料や中間体が用いられた場合には光学活性体として、それぞれ得られる。必要であれば、前記製造法の適切な段階で、対応する原料、中間体または最終生成物のラセミ体を、光学活性カラムを用いた方法、分別結晶化等の公知の分離方法によって、物理的にまたは化学的にそれらの光学対掌体に分割することができる。具体的には、例えばジアステレオマー法では、光学活性分割剤を用いてラセミ体から2種のジアステレオマーを形成させる、もしくはジアステレオマー塩を形成させる。この異なるジアステレオマーは一般に物理的性質が異なるため、分別結晶化等の公知の方法によって分割することができる。

【0051】

化合物（1）の薬学上許容される塩は、例えば水、メタノール、エタノール、アセトン等の溶媒中で、塩を形成し得るに十分な塩基度または酸性度を有する化合物（1）と、薬学上許容される酸または塩基とを混合することで製造することができる。

【0052】

本発明の化合物は、うつ病、非定型うつ病、治療抵抗性うつ病、不安神経症、双極性障害、強迫性障害、外傷後ストレス障害（PTSD）などの精神疾患、線維筋痛症などの慢性疼痛、またはアトピー、慢性腎疾患、乾癬、乾皮症、扁平苔癬、疥癬、接触性皮膚炎もしくは昆虫刺傷によって引き起こされる慢性掻痒の治療薬および/または予防薬に好適に用いられる。

【0053】

本発明の化合物の医薬品としての有用性は、薬理作用を確認できる薬理試験；体内動態を確認できる薬物動態試験；安全性を確認できる安全性試験などにより証明され、例えば以下の試験により証明される。これらの試験は、一般にマウス、ラット、イヌ、およびサルで行うことができる。また、必要に応じて覚醒または麻酔下で実施することができる。

【0054】

薬理試験としては、化合物のセロトニントランスポーターに対する作用を確認する *in vitro* 試験、及び抗うつ作用や抗不安作用を確認する *in vivo* 試験などが挙げられる。具体的な *in vitro* 試験としては、例えば、セロトニン放出量測定試験などが挙げられる。具体的な *in vivo* 試験としては、例えば、強制水泳試験、レセルピン誘発体温低下試験、尾懸垂試験、学習性無力試験、玉埋め行動試験、高架式十字迷路試験、明暗箱試験、嗅球摘出誘発運動量過多試験などが挙げられる。

【0055】

10

20

30

40

50

薬物動態試験としては、例えば血中濃度評価試験、脳内移行性評価試験、P-糖タンパク質認識試験、薬物相互作用試験、薬物代謝経路同定試験、ダンシルグルタチオン付加試験などが挙げられる。例えば、好ましい本発明化合物は、高い脳内移行性を示すことができる。

【0056】

安全性試験としては、例えばhERG阻害試験、細胞毒性試験、Amesなどのin vitro試験に加えて、血圧や心拍数の測定試験、心電図測定試験、一般症状観察、一般毒性試験などが挙げられる。

【0057】

本発明における化合物は、経口投与または非経口投与により、適当な剤形を有する製剤として、投与できる。剤形は、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、懸濁剤、注射剤、貼付剤、ハップ剤等が挙げられるがこれに限らない。製剤は、薬学的に許容される添加剤を用いて、公知の方法で製造される。

【0058】

添加剤は、目的に応じて、賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、コーティング剤、溶解剤、溶解補助剤、増粘剤、分散剤、安定化剤、甘味剤、香料等を用いることができる。具体的には、例えば、乳糖、マンニトール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、部分 化デンプン、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、酸化チタン、タルク等が挙げられる。

【0059】

本発明の化合物またはその塩は、精神疾患を患っている患者に対して投与できる。その際の、投与量および投与回数は症状、年齢、体重、投与形態等によって異なるが、経口投与する場合には、通常は成人に対し1日あたり約1~約500mgの範囲、好ましくは約5~約100mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。注射剤として投与する場合には約0.1~約300mgの範囲、好ましくは約1~約100mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。

【実施例】

【0060】

以下に本発明を、参考例、実施例および試験例により、更に具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。尚、以下の参考例及び実施例において示された化合物名は、必ずしもIUPAC命名法に従うものではない。なお、記載の簡略化のために、本明細書を通じて次の略語を使用することもある。

Me：メチル

tert：ターシャリー

Boc：tert-ブトキシカルボニル

s：シングレット (singlet)

brs：ブロードシングレット (broad singlet)

d：ダブルット (doublet)

t：トリプレット (triplet)

q：カルテット (quartet)

dd：ダブルドダブルット (doubled doublet)

m：マルチプレット (multiplet)

J：カップリング定数 (coupling constant)

Hz：ヘルツ (Hertz)

THF：テトラヒドロフラン

TFA：トリフルオロ酢酸

CDCl₃：重クロロホルム

10

20

30

40

50

DMSO-d₆: 重ジメチルスルホキシド

Kynx: キヌラミン (3-アミノ-1-(2-アミノフェニル)-1-プロパノン)

Imi: イミプラミン (3-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピ
ン-5-イル)-N,N-ジメチルプロパン-1-アミン)

Kyn: キヌレニン (2-アミノ-4-(2-アミノフェニル)-4-オキソブタン酸)

4-HQ: 4-ヒドロキシキノリン

5-HT: セロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン)

【0061】

参考例および実施例におけるシリカゲルカラムクロマトグラフィー、およびアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィーは、山善株式会社製のシリカゲルカラム、およびアミノシリカゲルカラムを用いた。LC-MSは下表1に示す種々の条件を用いて測定を行った。リテンションタイム(R.T.)はLC-MS測定におけるマススペクトルピークが現れた時間を表す。

10

【0062】

【表1】

	分析条件
分析装置 (analyzer)	waters ACQUITY UPLC (登録商標) equipment
カラム (column)	ACQUITY UPLC BEH C18 Column, 130Å, 1.7 μm, 2.1 mm X 150 mm
溶媒 (solvent)	A液: アセトニトリル B液: 0.05%ギ酸 in アセトニトリル/ H ₂ O
勾配条件 (gradient condition)	0.0-2.2 min A/B 2-96%
流速 (flow rate)	0.8 mL/min
波長 (UV)	220 nm
カラム温度 (column temperature)	40°C

【0063】

特に断らない限り、原料化合物、反応試薬および溶媒は市販のものを使用した。

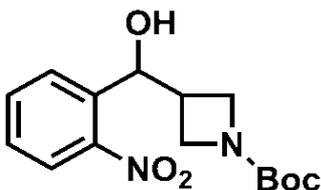
【0064】

参考例 1

tert-ブチル 3-[ヒドロキシ(2-ニトロフェニル)メチル]アゼチジン-1-カルボキシレート

40

【化12】



2-ヨードニトロベンゼン (500 mg、2.01 mmol) を THF (13 mL) に溶解し、-40 に冷却した。フェニルマグネシウムクロリドの 2.0 mol/L THF 溶液 (2.0 (1.21 mL、2.41 mmol) を加え、10分攪拌した。続いて t

50

tert - ブチル 3 - ホルミルアゼチジン - 1 - カルボキシレート (4 0 9 m g 、 2 . 2 1 m m o l) の T H F 溶液 (3 m L) を加え、 3 0 分 攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。セライト濾過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物 (5 2 1 m g 、 8 4 %) を得た。

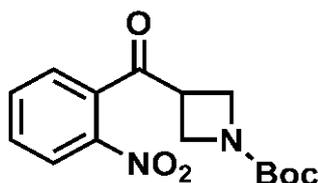
¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 7.92 7.94 (1 H , m) , 7.60 7.69 (2 H , m) , 7.42 7.46 (1 H , m) , 5.34 5.36 (1 H , m) , 4.02 (1 H , d d , J = 8.7 , 5.8 H z) , 3.93 (1 H , t , J = 8.7 H z) , 3.85 (1 H , t , J = 8.7 H z) , 3.75 (1 H , d d , J = 8.7 , 5.8 H z) , 3.00 3.17 (2 H , m) , 1.4 0 (9 H , s) .

【 0 0 6 5 】

参考例 2

tert - ブチル 3 - (ニトロベンゾイル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート

【 化 1 3 】



参考例 1 の化合物 (5 2 1 m g 、 1 . 6 9 m m o l) の クロロホルム溶液 (1 1 m L) に、氷浴下デス - マーチンペルヨージナン (1 . 4 3 g 、 3 . 3 8 m m o l) を加え、その後昇温し、室温で 4 時間攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。セライト濾過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物 (4 2 4 m g 、 8 2 %) を得た。

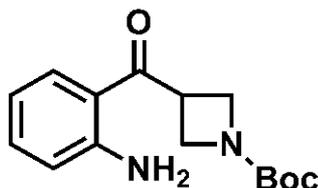
¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8.14 8.16 (1 H , m) , 7.72 7.77 (1 H , m) , 7.62 7.67 (1 H , m) , 7.37 7.39 (1 H , m) , 4.15 (2 H , b r s) , 4.06 (2 H , t , J = 8.5 H z) , 3.78 3.80 (1 H , m) , 1.42 (9 H , s) .

【 0 0 6 6 】

参考例 3

tert - ブチル 3 - (2 - アミノベンゾイル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート

【 化 1 4 】



参考例 2 の化合物 (1 . 1 0 g 、 3 . 5 9 m m o l) のエタノール溶液 (2 0 m L) に 1 0 % パラジウム - 炭素 (3 0 0 m g) を加え、水素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。反応液を濾過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物 (7 4 5 m g 、 7 5 %) を得た。

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 7.31 7.32 (1 H , m) , 7.23 7.28 (1 H , m) , 6.66 (1 H , d , J = 7.8 H z) , 6.61 (1 H , t , J = 7.8 H z) , 6.30 (2 H , s) , 4.07 4.23 (5 H , m) , 1.42 (9 H , s) .

LC MS: R.T. 0.98 min, m/z 277 (M+1).

【 0 0 6 7 】

参考例 4

tert - ブチル [4 - ヒドロキシ - 4 - (ニトロフェニル) ブタン - 2 - イル] メチルカルバメート

10

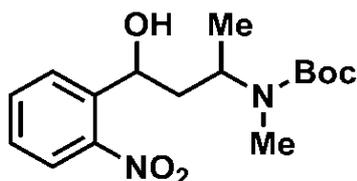
20

30

40

50

【化15】



4 - ヒドロキシ - 4 - (2 - ニトロフェニル) ブタン - 2 - オン (1 . 6 8 g 、 8 . 3 0 m m o l) およびメチルアミン塩酸塩 (5 . 4 5 g 、 8 0 . 3 1 m m o l) を酢酸 - T H F (4 m L - 4 0 m L) に溶解し、30分室温で撹拌した。続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (4 . 2 5 g 、 2 0 . 0 8 m m o l) を加え、1.5時間撹拌した。反応液に2 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。セライト濾過後、減圧濃縮することで得られた残渣をT H F (4 0 m L) に溶解し、トリエチルアミン (2 . 2 4 m L , 1 6 . 6 0 m m o l) および (B o c) ₂O (2 . 6 3 g 、 1 2 . 0 4 m m o l) を加え、室温で3時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。セライト濾過後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物 (8 0 5 m g 、 3 1 %) を得た。

10

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 7.91 (1 H , d , J = 7.9 H z) , 7.83 (1 H , d , J = 7.4 H z) , 7.61 (1 H , t , J = 7.9 H z) , 7.39 (1 H , t , J = 7.4 H z) , 5.27 5.33 (1 H , m) , 4.35 4.44 (1 H , m) , 2.66 (3 H , s) , 1.88 1.98 (1 H , m) , 1.76 1.86 (1 H , m) , 1.44 (9 H , s) , 1.22 (3 H , d , J = 7.6 H z) .

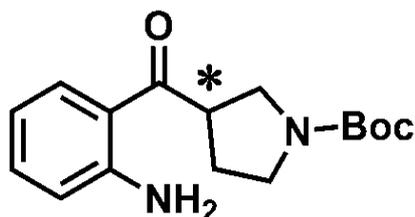
20

【0068】

参考例5

tert - ブチル 3 - (2 - アミノベンゾイル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (光学分取 first peak)

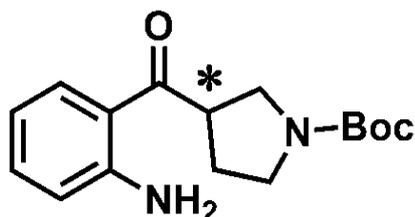
【化16】



参考例6

tert - ブチル 3 - (2 - アミノベンゾイル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (光学分取 second peak)

【化17】



参考例2と同様の方法で得たtert - ブチル 3 - (2 - アミノベンゾイル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (1 4 0 m g) をヘキサン : イソプロピルアルコール : メタノール = 1 : 1 : 1 に溶かし、CHIRALPAK IC (2 c m × 2 5 c m) を用いてヘキサン : イソプロピルアルコール = 7 0 : 3 0 の条件で光学分取することで表題化合物の光学異性体 (first peak [7 . 5 6 m i n] : 6 2 . 1 m g , second peak [1 3 . 7 7 m i n] : 6 6 . 1 m g) を得た。

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 7.73 7.70 (1 H , m) , 7.28 7.26 (1 H , m) , 6.68 6.65 (2 H ,

50

m), 6.29 (2H, s), 4.00 3.87 (1H, m), 3.75 3.40 (4H, m), 2.23 2.06 (2H, m), 1.44 (9H, s).

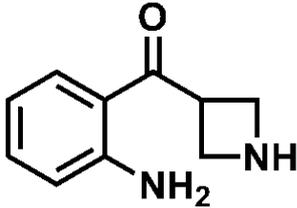
LC MS: R.T. 1.03 min, m/z 291 (M+1).

【 0 0 6 9 】

実施例 1

(2 - アミノフェニル) (アゼチジン - 3 - イル) メタノン

【 化 1 8 】



参考例 3 の化合物 (2 7 0 m g 、 0 . 9 8 m m o l) のクロロホルム溶液 (6 m L) に T F A (1 m L) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで表題化合物 (6 5 m g 、 3 9 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.38 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.15 7.28 (1H, m), 6.75 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.49 (1H, t, J = 7.3 Hz), 4.35 4.27 (1H, m), 3.71 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.60 (2H, t, J = 7.9 Hz).

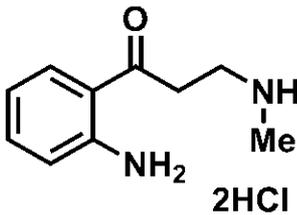
LC MS: R.T. 0.33 min, m/z 177 (M+1).

【 0 0 7 0 】

実施例 2

1 - (2 - アミノフェニル) - 3 - (メチルアミノ) プロパン - 1 - オン 塩酸塩

【 化 1 9 】



参考例 1 ~ 3 と同様の方法で得た tert - ブチル [3 - (2 - アミノフェニル) - 3 - オキソプロピル] (メチル) カルバメート (1 3 7 m g 、 0 . 4 9 m m o l) のクロロホルム溶液 (2 m L) に 4 mol/L 塩酸 / ジオキサン (1 m L) を加え、氷浴下 3 0 分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、析出した固体を濾取、アセトンで洗浄後、減圧下乾燥させることで表題化合物 (7 4 m g 、 6 0 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO D₆) : 8.78 8.88 (2H, m), 7.70 (1H, s), 6.77 6.81 (1H, m), 6.57 6.59 (1H, m), 3.37 3.40 (2H, m), 3.18 (2H, s), 2.57 (3H, s).

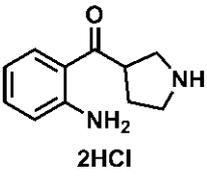
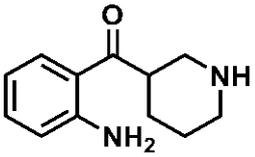
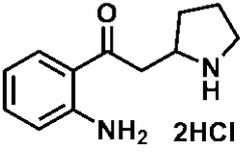
LC MS: R.T. 0.33 min, m/z 179 (M+1).

【 0 0 7 1 】

実施例 1 と同様の方法で、実施例 4 の化合物を得た。また、実施例 2 と同様の方法で、実施例 3 および 5 の化合物を得た。

【 0 0 7 2 】

【表 2】

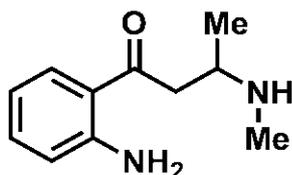
実施例	化学構造式	機器分析データ
3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.67 (1H, s), 9.38 (1H, s), 7.79 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8.1, 7.4$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.64 (1H, dd, $J = 8.1, 7.4$ Hz), 6.27 (3H, brs), 4.18–4.25 (1H, m), 3.37–3.43 (2H, m), 3.17–3.23 (2H, m), 2.27–2.30 (1H, m), 1.92–1.97 (1H, m). LC-MS: R.T. 0.45 min, m/z 191 (M+1).
4		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.01 (2H, brs), 7.74 (1H, dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz), 7.28 (1H, ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.3$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz), 6.58 (1H, ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.1$ Hz), 3.82–3.86 (1H, m), 3.21–3.27 (2H, m), 2.95–3.05 (1H, m), 2.84–2.89 (1H, m), 1.93–1.96 (1H, m), 1.78–1.85 (2H, m), 1.54–1.58 (1H, m). LC-MS: R.T. 0.45 min, m/z 205 (M+1).
5		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.20 (1H, s), 8.89 (1H, s), 7.71 (1H, dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz), 7.27 (1H, ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.2$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz), 6.57 (1H, ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.2$ Hz), 3.83–3.90 (1H, m), 3.49 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.11–3.15 (2H, m), 2.10–2.15 (1H, m), 1.89–1.97 (1H, m), 1.80–1.87 (1H, m), 1.62–1.67 (1H, m). LC-MS: R.T. 0.40 min, m/z 205 (M+1).

【 0 0 7 3 】

実施例 6

1 - (2 - アミノフェニル) - 3 - (メチルアミノ) ブタン - 1 - オン

【 化 2 0 】



参考例 4 の化合物から、参考例 2、参考例 3、および実施例 1 と同様の処理を行い表題化合物を得た。

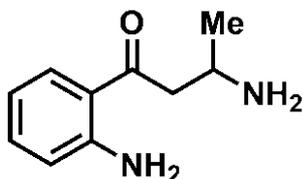
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 7.67 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.15 7.23 (1H, m), 6.54 6.62 (2H, m), 6.21 (2H, brs), 3.00 3.17 (2H, m), 2.83 2.90 (1H, m), 2.38 (3H, s), 1.09 (3H, d, $J = 6.8$ Hz).

【 0 0 7 4 】

実施例 7

3 - アミノ - 1 - (2 - アミノフェニル) ブタン - 1 - オン

【化 2 1】



参考例 4 の合成において、メチルアミン塩酸塩の代わりに酢酸アンモニウムを用いて同様の反応を行い、その後、参考例 2、参考例 3、および実施例 1 と同様の処理を行い表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO d_6) : 7.70 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.25 7.29 (1H, m), 6.79 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.55 6.59 (1H, m), 3.65 (1H, s), 3.25 3.32 (2H, m), 1.25 (3H, d, $J = 6.7$ Hz).

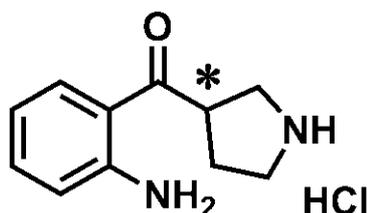
10

【 0 0 7 5】

実施例 8

(-) - (2 - アミノフェニル) (ピロリジン - 3 - イル) メタノン 二塩酸塩

【化 2 2】

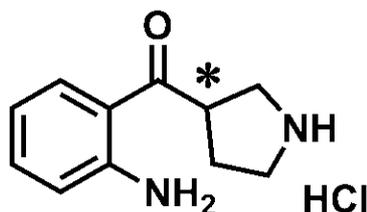
[] $_{D}^{24}$: - 5 . 9 1 (c = 0 . 1 1 , MeOH)

【 0 0 7 6】

実施例 9

(+) - (2 - アミノフェニル) (ピロリジン - 3 - イル) メタノン 二塩酸塩

【化 2 3】

[] $_{D}^{24}$: + 6 . 6 3 (c = 0 . 0 5 , MeOH)

【 0 0 7 7】

試験例 1 : マウス尾懸垂試験

6 週齢の雄性Slc:ICRマウスに対して、本発明化合物または生理食塩液を腹腔内投与した。30 分後にマウスの尾にフッキング用テープを貼付し、マウスを測定装置にフックし、6 分間無動時間を測定した。測定および解析にはテールサスペンション実験装置 (ブレインサイエンス・イデア社製) を用いた。6 分間の無動時間は生理食塩液投与群の無動時間を基準とし、抑制率 (%) を 0 ~ 100 の数値で表すことによって統計学的に処理した。実施例 1 の化合物は、マウスの無動時間を有意に抑制した (表 3 参照)。この結果から本発明化合物は抗うつ薬としての利用が期待される。

40

【 0 0 7 8】

【表 3】

実施例	抑制率(%) (30 mg/kg)
1	48

【 0 0 7 9 】

試験例 2 : マウスレセルピン誘発体温低下試験

6週齢の雄性Slc:ICRマウスに対して、レセルピン（第一三共株式会社製、アポブロン注1 mg, 2 mg/kg）および生理食塩液または本発明化合物を腹腔内投与した。薬物投与前および投与3時間後の直腸温を測定した。生理食塩液投与群の薬剤投与前の直腸温に対する投与3時間後の直腸温の低下を基準とし、抑制率（%）を0～100の数値で表すことによって統計学的に処理した。実施例1の化合物は、マウスの直腸温の低下を有意に抑制した（表4参照）。

【 0 0 8 0 】

【表4】

実施例	抑制率(%) (30 mg/kg)
1	80

10

【 0 0 8 1 】

試験例 3 : マウス脳内移行性試験

本試験では本発明化合物の脳内移行性を評価できる。5週齢のマウスに対して、本発明化合物を生理食塩水溶液にて腹腔内投与し、投与30分後に血液および脳を採取した。

採取した血液を4℃に設定した冷却遠心機を用いて3000rpm×10分間遠心分離することで血漿を得た。採取した脳は4倍量のリン酸緩衝生理食塩水でホモジナイズし、脳ホモジネートを調製した。血漿および脳ホモジネートをLC/MS/MSにて測定し、得られた濃度比をもとに脳内移行性を評価した。実施例1の化合物は、高い脳内移行性を示した（表5参照）。

20

【 0 0 8 2 】

【表5】

実施例	脳内濃度／血漿中濃度 (10 mg/kg, ip) (投与後30分)
1	1.13

【 0 0 8 3 】

試験例 4 : マウス強制水泳試験

本試験では、本発明化合物の抗うつ効果を評価できる。7週齢の雄性C57BL/6Jマウスに対して、実施例化合物、Kynx、Kyn、4 HQまたはピヒクルを腹腔内投与し、30分後に直径16cm、深さ10cm、25℃の水中に浮かべ、8分間の無動時間を測定した。ピヒクル投与群の無動時間を基準とし、Kynxを3mg/kg、実施例化合物を3または10mg/kg投与した群では有意に無動時間が低下した（図1および2）。この結果から本発明化合物は抗うつ薬としての利用が期待される。

40

【 0 0 8 4 】

試験例 5 : 細胞外セロトニン取り込み阻害量測定試験

本試験では、本発明化合物による細胞外のセロトニンの取り込み阻害作用を評価できる。ポリ-D-リジン（PDL）でコーティングした48 well plateに1 well当たり 1×10^5 cellのヒトセロトニントランスポーターを恒常的に発現させたヒト胎児腎臓（HEK）細胞を新し1日培養した培地を使用した。実施例化合物、Kynx、5 HT、Kynまたはバッファーを細胞外に投与し、10分間インキュベーションした。その後、細胞内に取り込まれたトリチウム量を液体シンチレーションカウンタで測定することにより、1 well当たり20 nMの $[^3H]5HT$ の細胞内への取り込みを測定した。Kynのネガティブコントロールでは取り込み阻害作用は見られなかった。一方、Kynxおよび実施例化合物では5 HTの細胞内への取り込み阻害が

50

認められた(図3 A B)。この結果から本発明化合物は細胞外のセロトニンを増加することが示唆された。

【0085】

試験例6：セロトニン放出量測定試験

本試験では、本発明化合物のセロトニン放出作用を評価できる。PDLでコーティングした48 well plateに1 well当たり 1×10^5 cellのヒトセロトニントランスポーターを恒常的に発現させたHEK細胞を蒔き1日培養した培地を使用した。1 well当たり $0.1 \mu\text{Ci}$ の $[^3\text{H}]5\text{HT}$ に非標識の5 HTを加え最終濃度 $30 \mu\text{M}$ の5 HTとした。これを細胞外に投与し、20分間インキュベーションすることで細胞内に $[^3\text{H}]5\text{HT}$ を取り込ませた。細胞外液を洗浄後、 $300 \mu\text{M}$ の実施例化合物、Kynx、5 HT、Kynまたはバッファーを細胞外に投与し5分間インキュベーションした。その後、細胞外に放出されたトリチウム量を液体シンチレーションカウンタで測定した。コントロールであるバッファーと比較し、Kynxおよび実施例化合物を投与した場合に細胞内セロトニンの細胞外への有意な放出が認められた(図4)。この結果から本発明化合物は選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)の様に細胞内へのセロトニンの取り込みを阻害するだけでなく、細胞内のセロトニンを積極的に細胞外へ放出することが示唆された。

10

【0086】

試験例7：モノアミン酸化酵素(MAO)阻害活性測定試験

本試験では、本発明化合物によるMAO阻害活性を評価できる。 $[^{14}\text{C}]5\text{HT}$ ($0.1 \mu\text{Ci}$)を実施例化合物、Kynx、5 HT、Kynまたはバッファーの存在下で $6 \mu\text{g/ml}$ のMAO Aと30分間インキュベーションした。その後、トルエン 酢酸エチル(1:1, v/v)の溶液と混合し、有機層に分離された脱アミノ化合物を液体シンチレーションカウンタで測定して、上記化合物によるMAO阻害活性を測定した(図5 A B)。

20

ヒトMAOA(promega社製)およびヒトMAOB(BD Bioscience社製)に対する被験化合物の阻害活性を、MAO GloTM Assay(promega社製)を用いて測定した。反応は96ウェルプレートで実施し、各ウェルの発光をルミノスカンアセント(Thermo LabSystems社製)で測定した。被験化合物のMAO活性は溶媒処置時の発光値を100%とし、その相対値として算出した(図6 A B)。

これらの結果から、Kynxおよび実施例化合物においてMAO阻害活性が認められ、本発明化合物はセロトニンの分解を阻害することが示唆された。またKynxおよび実施例化合物はセロトニントランスポーターを介して細胞内に取り込まれることから、セロトニンニューロン特異的なMAO阻害剤になりうると考えられ、副作用の少ない非定型うつ病に対する治療薬および/または予防薬になることが期待される。

30

【0087】

試験例8：in vivoでのセロトニン放出量測定試験

本試験では、本発明化合物による脳内でのセロトニン放出作用を評価できる。麻酔下の7週齢の雄性C57BL/6Jマウスの右前頭前野領域(A + 1.9 mm, L 0.5 mm, V 0.8 mm, from bregma and skull)にダイアリシスプローブを固定し、リンゲル液(147.2 mM NaCl , 4.0 mM KCl および 2.2 mM CaCl_2)を $1 \mu\text{l/min}$ の速さで還流し、実施例化合物またはKynxを 3mg/kg 腹腔内投与した。その後、細胞外のセロトニン量を電気化学検出器で計測した。実施例化合物およびKynxを投与した場合には有意に細胞外のセロトニン濃度が増加した(図7および8)。この結果から、本発明化合物は脳内セロトニンを増加することが証明された。

40

【0088】

試験例9：海馬歯状回における神経新生の評価

本試験では、本発明化合物による海馬での神経新生を評価できる。7週齢の雄性C57BL/6Jマウスに対して、実施例化合物、Kynx、Kyn、4 HQまたはビヒクルを腹腔内投与し、2時間後にBrdU 100mg/kg を腹腔内投与し、さらに24時間後に4% PFAを含んだ 0.1M PBS溶液で還流固定を行い、脳を取り出した。その後、取り出した脳を $20 \mu\text{m}$ にスライスし、 0.1M PBS溶液で洗浄後、 2M HCl およびホウ酸塩緩衝液に浸透させ、BrdUおよびダブルコルチンで

50

免疫染色を行った。顕微鏡でBrdU陽性細胞およびダブルコルチン陽性細胞数を測定した。ビヒクルのコントロール群と比較し、Kynxおよび実施例化合物を投与した群では有意にBrdU陽性細胞数が増加した(図9)。さらにBrdUとダブルコルチンの共局在細胞数の増加が認められた(図10)。この結果から、SSRI投与等では3週間以上かかる海馬神経新生の亢進が本発明化合物では1日という短期間で引き起こされることが示された。本発明化合物は即効性の抗うつ薬として利用できることが期待される。

【0089】

試験例10：ヒト型5-HT3A受容体の*in vitro*作動性試験

本試験では、本発明化合物によるセロトニン3受容体へのアゴニスト活性を評価できる。アフリカツメガエルの卵母細胞にヒトセロトニン3受容体のcRNAを0.05 ngインジェクションし、実施例化合物およびKynxのセロトニン3受容体に対するアゴニスト活性を双電極膜電位固定法(two electrode voltage clamp法)により測定した(図11)。HEK293細胞にヒト5-HT3A受容体およびapoequorinを一過的に発現させ、リガンド刺激により細胞内に流入するカルシウム量を指標として作動性を評価した。一過性発現させた細胞は384ウェルプレートに4000 cells/wellで播き、16~22時間培養した。プレートを室温に戻した後、セレンテラジン(終濃度:1 μM)を加え室温で2時間静置した。その後、5-HTまたは被験化合物を添加しFDSS7000(浜松ホトニクス社製)で細胞の発光量を測定した。なお、5-HTおよび被験化合物をDMSOに溶解し(終濃度0.1%)、buffer(Hanks、20mM HEPES、0.1% BSA)で希釈した。被験化合物の5-HT3A受容体作動性(E_{max})は5-HT(10 μM)処置時の発光値を100%とし、その相対値として算出した(図12)。この結果から、本発明化合物によってセロトニン3受容体が活性化されることが示唆される。

運動することによって生じる抗うつ効果がセロトニン3受容体を介して起こることおよびSSRI投与等では3週間以上かかる海馬神経新生の亢進がセロトニン3受容体のアゴニストでは1日という短期間で引き起こすことができることを本発明者らは報告している。セロトニン3受容体アゴニストは即効性の抗うつ薬として利用できる可能性があることから、Kynxおよび実施例化合物も即効性の抗うつ薬として利用できることが期待される。さらに、セロトニン3受容体アゴニストは、SSRIとは作用点が異なるため、治療抵抗性うつ病、不安神経症、双極性障害、強迫性障害などの精神疾患の新たな治療薬および/または予防薬としての利用が期待される。さらに恐怖記憶の消去にセロトニン3受容体が必須であるため、セロトニン3受容体アゴニストである本発明化合物は外傷後ストレス障害(PTSD)等の治療薬および/または予防薬としての利用も期待される。

【0090】

試験例11：慢性疼痛ストレス試験

本試験では、本発明化合物の慢性疼痛に対する効果を評価できる。6週齢の雄性C57BL/6Jマウスを4および24の環境に交互に入れ、線維筋痛症モデルマウス(FMモデルマウス)を作成した。その環境に入れる30分前にKynx 3mg/kgまたはビヒクルを腹腔内投与し、Von Frey試験によって機械刺激の閾値を測定した。FMモデルにおいて低下した閾値がKynx投与群では閾値の回復が認められた(図13)。この結果から、本発明化合物は、線維筋痛症のような慢性疼痛症状、さらに慢性掻痒に有効な予防薬および/または治療薬として利用できることが期待される。

【産業上の利用可能性】

【0091】

本発明の化合物は、うつ病、非定型うつ病、治療抵抗性うつ病、不安神経症、双極性障害、強迫性障害、PTSDなどの精神疾患並びに線維筋痛症のような慢性疼痛症状および慢性掻痒の治療薬および/または予防薬として有用である。

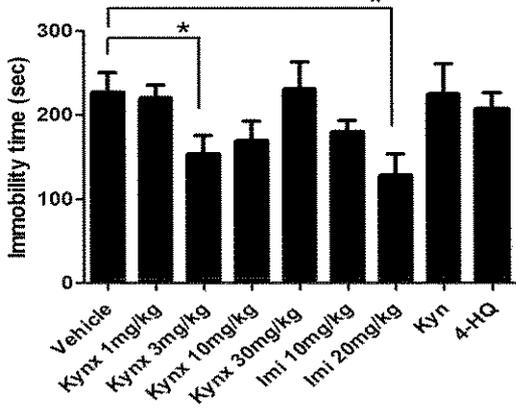
10

20

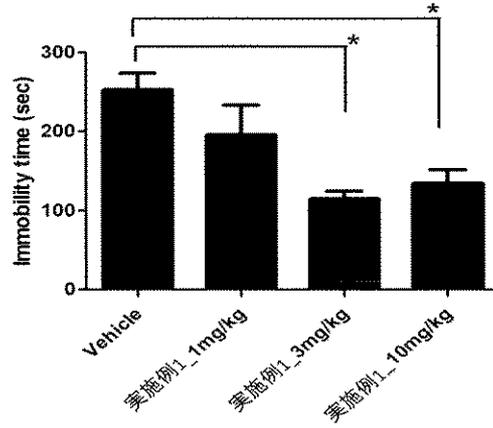
30

40

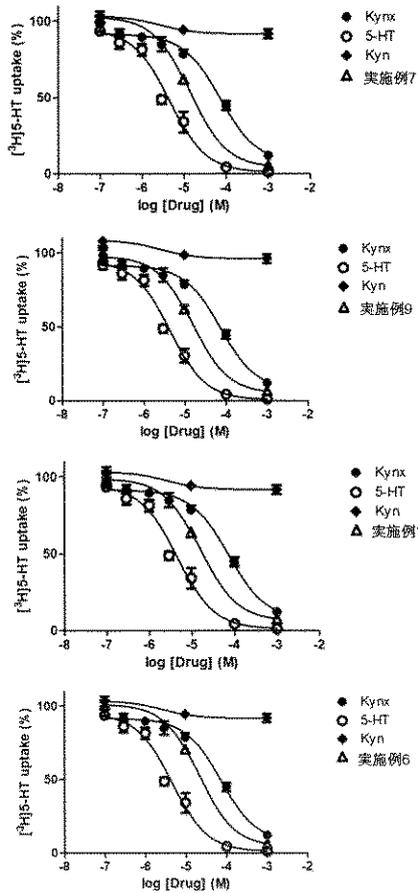
【 図 1 】



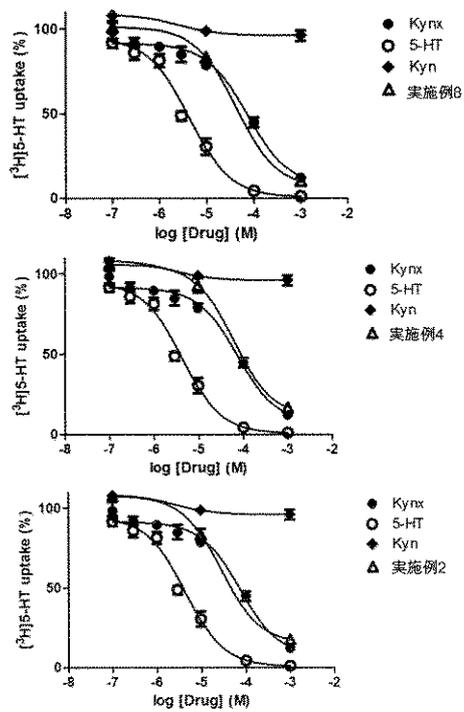
【 図 2 】

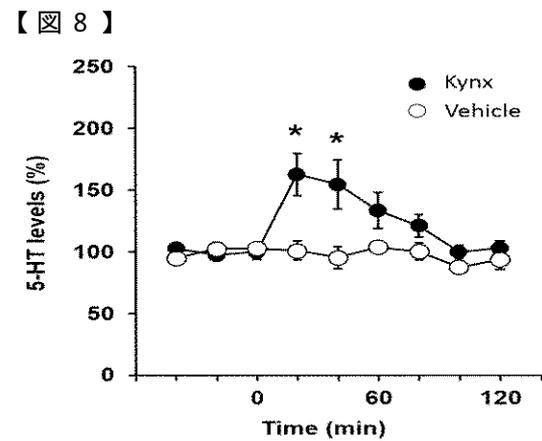
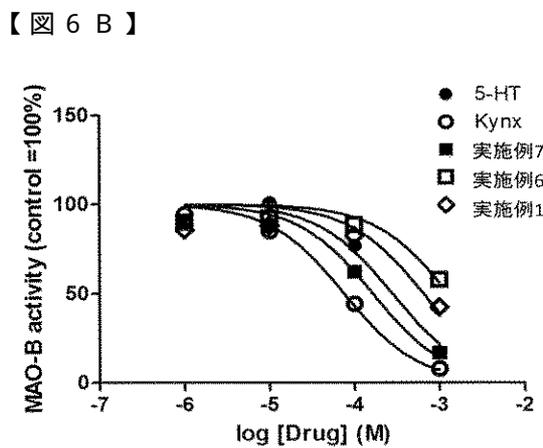
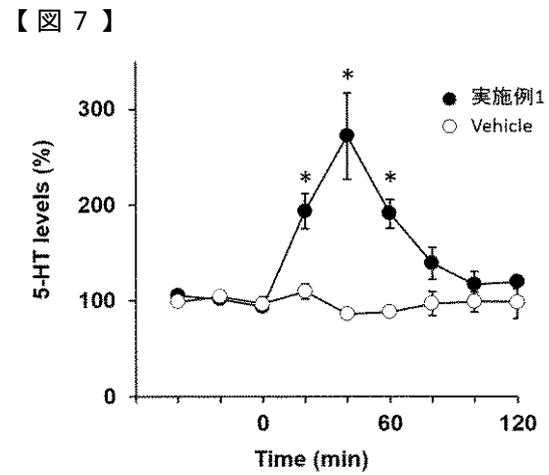
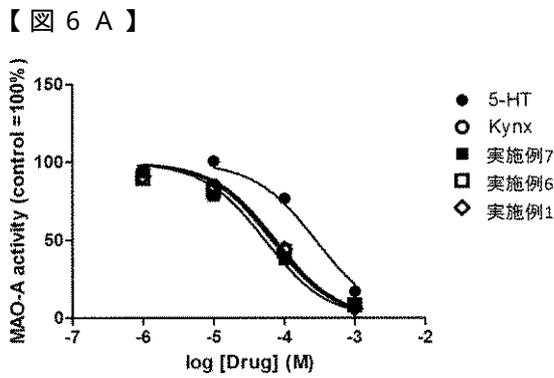
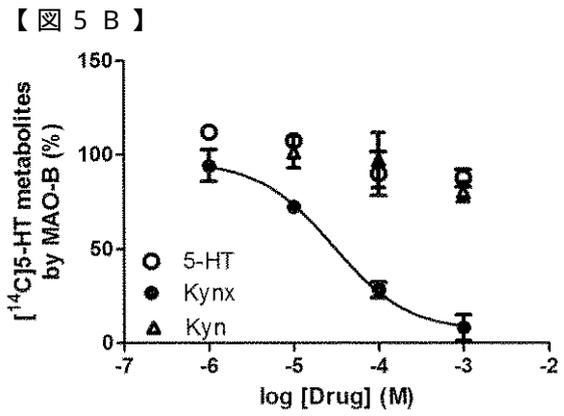
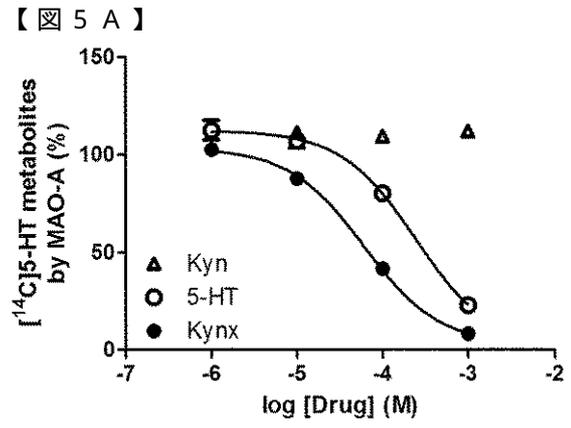
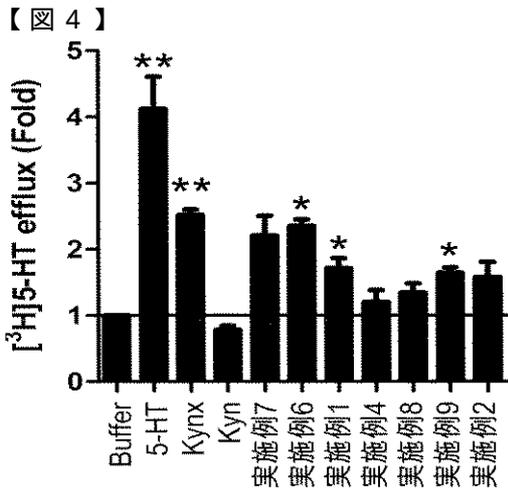


【 図 3 A 】

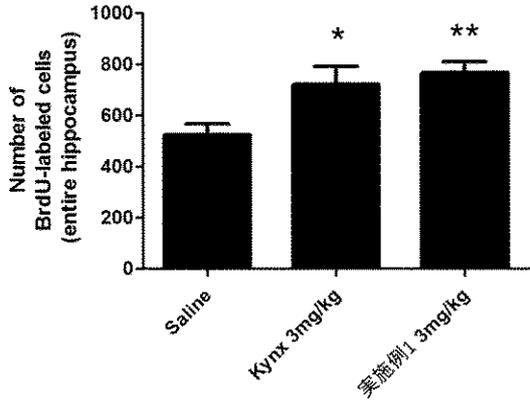


【 図 3 B 】

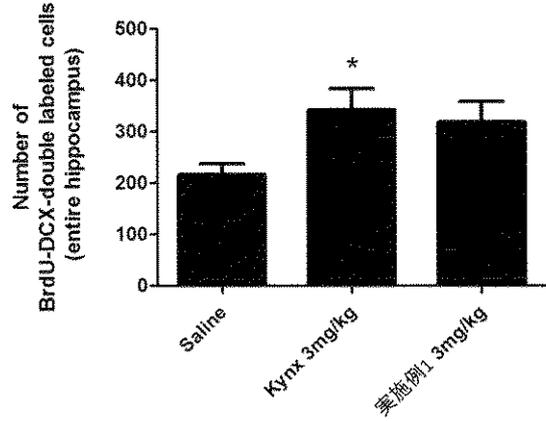




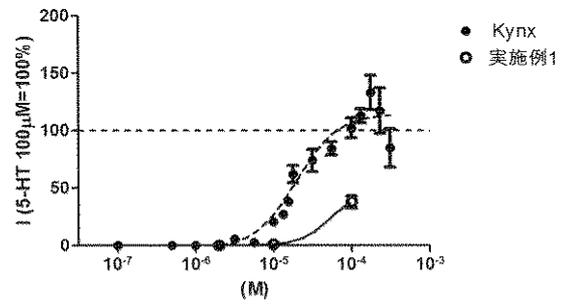
【 図 9 】



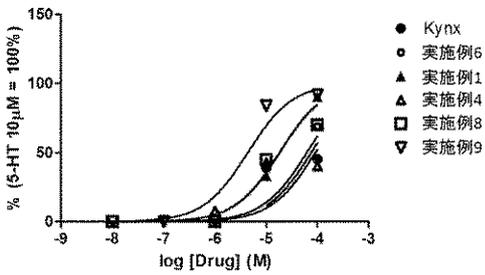
【 図 10 】



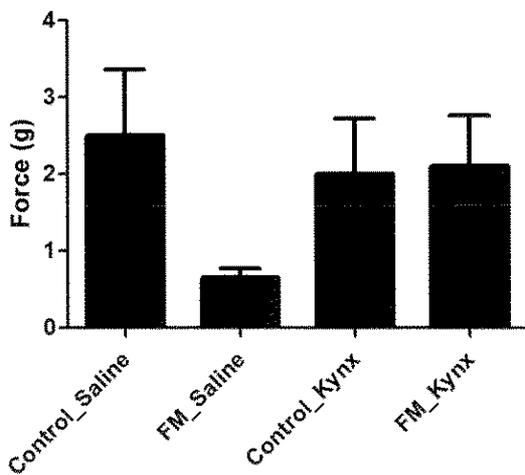
【 図 11 】



【 図 12 】



【 図 13 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2015/073002
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07C225/22(2006.01)i, A61K31/137(2006.01)i, A61K31/397(2006.01)i, A61K31/40 (2006.01)i, A61K31/4462(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i, A61P25/18 (2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i,		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C225/22, A61K31/137, A61K31/397, A61K31/40, A61K31/4462, A61P25/04, A61P25/18, A61P25/22, A61P25/24, C07D205/04, C07D207/08, C07D211/32 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2015 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2015 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2015 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/Y/A	BACK W., ARCHIV der PHARMAZIE, 1970, 303(6), pp.465-470, ISSN: 0376-0367 (p.466 compound X)	1, 5-7, 9/ 10-15/2-4, 8
X/Y/A	MAKINO K. et al., SCIENCE, 1954, 120, pp.544-545, ISSN: 0036-8075 (Compound (III))	1, 5-7, 9/ 10-15/2-4, 8
X/Y/A	US 3789072 A (E.R.SQUIBB & SONS, INC.), 29 January 1974 (29.01.1974), example 10 (column 11, line 63 to column 12, line 39) (Family: none)	1, 5-7, 9/ 10-15/2-4, 8
X/Y/A	MUELLER P. et al., ARCH. PHARM. (WEINHEIM), 1983, 316(8), pp.707-712, ISSN: 0365-6233 (compound 3 (page 708))	1, 5, 7, 9/ 10-15/2-4, 6, 8
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 21 October 2015 (21.10.15)		Date of mailing of the international search report 02 November 2015 (02.11.15)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/073002

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/Y/A	JP 10-503525 A (Chong Kun Dang Corp.), 31 March 1998 (31.03.1998), examples 11 to 12 & US 6177568 B1 & WO 1996/021666 A1 examples 11 to 12 & EP 802915 A1 & KR 10-0163267 B1	1,5,7,9/ 10-15/2-4,6, 8
X/Y/A	JP 2007-518673 A (Neurim Pharmaceuticals (1991) Ltd.), 12 July 2007 (12.07.2007), claims; paragraph [0001]; examples & US 2006/0270733 A1 & WO 2004/112690 A2 claims; examples; page 1 (lines 1 to 4) & EP 1644316 A2 & DE 602004025937 D & CN 1835910 A	1,5-7,9-15/ 10-15/2-4,8
X/A	JP 2008-546651 A (Merck Frost Canada Ltd.), 25 December 2008 (25.12.2008), examples & US 2009/0291988 A1 MAO Assay (pages 27 to 28) & WO 2006/133559 A1 & EP 1893562 A1	11-15/1-10
Y/A	PERTZ H. et al., PHARM.ACTA HELV., 1988, v.63 no.4-5, pp.128-131 (compound 3a), ISSN: 0031- 6865	11-15 1-10
A	JP 2002-536434 A (Eli Lilly and Co.), 29 October 2002 (29.10.2002), claims & US 6777428 B1 & WO 2000/047559 A2 claims & EP 1153013 A2	1-15
A	JP 2010-505816 A (Neurim Pharmaceuticals (1991) Ltd.), 25 February 2010 (25.02.2010), claims; examples & US 2008/0132559 A1 & WO 2008/041140 A2 claims; examples; experiments & EP 2664615 A1	1-15
A	JP 6-510023 A (The University of Georgia Research Foundation, Inc.), 10 November 1994 (10.11.1994), claims & US 5254725 A & WO 1992/018003 A1 claims & EP 581907 A1	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/073002

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4093734 A (BOEHRINGER INGELHEIM GMBH), 06 June 1978 (06.06.1978), claims; examples & JP 52-59128 A & GB 1524578 A & DE 2548968 A1	1-15
A	WO 2013/151707 A1 (CHDI FOUNDATION, INC.), 10 October 2013 (10.10.2013), claims; examples & EP 2833879 A1 & KR 10-2015-0000882 A & JP 2015-516967 A	1-15
A	WO 97/015550 A1 (PHARMACIA & UPJOHN S.P.A.), 01 May 1997 (01.05.1997), claims; examples & US 5973006 A & EP 862551 A1 & JP 11-513694 A	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/073002

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D207/08(2006.01)i, C07D211/32(2006.01)i

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

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2015/073002

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))														
Int.Cl. C07C225/22(2006.01)i, A61K31/137(2006.01)i, A61K31/397(2006.01)i, A61K31/40(2006.01)i, A61K31/4462(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i, C07D205/04(2006.01)i, C07D207/08(2006.01)i, C07D211/32(2006.01)i														
B. 調査を行った分野														
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))														
Int.Cl. C07C225/22, A61K31/137, A61K31/397, A61K31/40, A61K31/4462, A61P25/04, A61P25/18, A61P25/22, A61P25/24, C07D205/04, C07D207/08, C07D211/32														
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの														
<table border="0"> <tr><td>日本国実用新案公報</td><td>1922-1996年</td></tr> <tr><td>日本国公開実用新案公報</td><td>1971-2015年</td></tr> <tr><td>日本国実用新案登録公報</td><td>1996-2015年</td></tr> <tr><td>日本国登録実用新案公報</td><td>1994-2015年</td></tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2015年	日本国実用新案登録公報	1996-2015年	日本国登録実用新案公報	1994-2015年				
日本国実用新案公報	1922-1996年													
日本国公開実用新案公報	1971-2015年													
日本国実用新案登録公報	1996-2015年													
日本国登録実用新案公報	1994-2015年													
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)														
CAplus/REGISTRY (STN)														
C. 関連すると認められる文献														
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号												
X/ Y/ A	BACK W., ARCHIV der PHARMAZIE, 1970, 303(6), pp.465-470, ISSN: 0376-0367 (p.466 compound X)	1, 5-7, 9/ 10-15/ 2-4, 8												
X/ Y/ A	MAKINO K. et al., SCIENCE, 1954, 120, pp.544-545, ISSN: 0036-8075 (Compound (III))	1, 5-7, 9/ 10-15/ 2-4, 8												
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。														
<table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリー</td> <td>の日の後に公表された文献</td> </tr> <tr> <td>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</td> <td>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</td> <td>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</td> <td>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td>「&」 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</td> <td></td> </tr> </table>			* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献	「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献	「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	
* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献													
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの													
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの													
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの													
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献													
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願														
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日													
21.10.2015	02.11.2015													
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 緒形 友美 電話番号 03-3581-1101 内線 3443	4H 5280												

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2015/073002
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X/ Y/ A	US 3789072 A (E. R. SQUIBB & SONS, INC.) 1974.01.29, 実施例 10 (第 11 欄 63 行目-第 12 欄 39 行目) (ファミリーなし)	1, 5-7, 9/ 10-15/ 2-4, 8
X/ Y/ A	MUELLER P. et al., ARCH. PHARM. (WEINHEIM), 1983, 316(8), pp.707-712, ISSN: 0365-6233 (化合物 3 (第 708 頁))	1, 5, 7, 9/ 10-15/ 2-4, 6, 8
X/ Y/ A	JP 10-503525 A (チョン クン ダン コーポレーション) 1998.03.31, (実施例 11-12) & US 6177568 B1 & WO 1996/021666 A1(Example 11-12) & EP 802915 A1 & KR 10-0163267 B1	1, 5, 7, 9/ 10-15/ 2-4, 6, 8
X/ Y/ A	JP 2007-518673 A (ニューリム ファーマシューティカルズ (1991) リミテッド) 2007.07.12, (特許請求の範囲、[0001]、実施 例) & US 2006/0270733 A1 & WO 2004/112690 A2(Claim, examples, p.1(1.1-4)) & EP 1644316 A2 & DE 602004025937 D & CN 1835910 A	1, 5-7, 9-15/ 10-15/ 2-4, 8
X/ A	JP 2008-546651 A (メルク フロスト カナダ リミテッド) 2008.12.25, (実施例) & US 2009/0291988 A1(MAO Assay(p.27-28)) & WO 2006/133559 A1 & EP 1893562 A1	11-15/ 1-10
Y/ A	PERTZ H. et al., PHARM. ACTA HELV., 1988, v.63 no.4-5, pp.128-131(化合物 3 a), ISSN: 0031-6865	11-15 1-10
A	JP 2002-536434 A (イーライ・リリー・アンド・カンパニー) 2002.10.29, 特許請求の範囲 & US 6777428 B1 & WO 2000/047559 A2 (Claim) & EP 1153013 A2	1-15
A	JP 2010-505816 A (ヌリム・ファーマシューティカルズ (1991)・ リミテッド) 2010.02.25, 特許請求の範囲、実施例 & US 2008/0132559 A1 & WO 2008/041140 A2(Claim, examples, experiments) & EP 2664615 A1	1-15
A	JP 6-510023 A (ユニバーシティ オブ ジョージア リサーチ フ ァウンデーション, インコーポレイテッド) 1994.11.10, 特許請求 の範囲 & US 5254725 A & WO 1992/018003 A1(Claim) & EP 581907 A1	1-15
A	US 4093734 A (BOEHRINGER INGELHEIM GMBH) 1978.06.06, Claim, examples & JP 52-59128 A & GB 1524578 A & DE 2548968 A1	1-15

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 5 / 0 7 3 0 0 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2013/151707 A1 (CHDI FOUNDATION, INC.) 2013.10.10, Claim, example & EP 2833879 A1 & KR 10-2015-0000882 A & JP 2015-516967 A	1-15
A	WO 97/015550 A1 (PHARMACIA & UPJOHN S.P.A.) 1997.05.01, Claim, examples & US 5973006 A & EP 862551 A1 & JP 11-513694 A	1-15

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 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K	31/40	A 6 1 K 31/40
A 6 1 K 31/4462 (2006.01)	A 6 1 K	31/4462	A 6 1 K 31/4462
A 6 1 K 31/137 (2006.01)	A 6 1 K	31/137	A 6 1 K 31/137
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P	17/04	A 6 1 P 17/04
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/04	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P	25/20	A 6 1 P 25/20
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/22	A 6 1 P 25/22

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,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,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(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,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,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,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72)発明者 高井 健太郎

大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番9号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 水嶋 真吾

大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番9号 大日本住友製薬株式会社内

Fターム(参考) 4C054 AA02 BB03 CC01 DD01 EE13 FF01
 4C069 AA06 BB22
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC02 BC07 BC21 MA01 MA04 NA14 ZA01
 ZA05 ZA08 ZA12 ZA18 ZA89
 4C206 AA01 AA02 AA03 FA31 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA05 ZA08
 ZA12 ZA18 ZA89
 4H006 AA01 AA03 AB27 BJ50 BU36 BU46

【要約の続き】

(式中、R¹は水素原子等を表し；R²およびR³は、同一または異なって、水素原子等を表すか；あるいは、それらが結合する炭素原子と一緒に、3員～8員のシクロアルカン環を形成してもよく；R⁴およびR⁵は、同一または異なって、水素原子等を表すか；あるいは、それらが結合する窒素原子と一緒に、3員～8員の環状アミンを形成してもよく；nは0、1、2、3、4、または5を表す]

(注)この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法

第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。