(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6073918号
(P6073918)

(45)発行日　平成29年2月1日(2017.2.1)　(24)登録日　平成29年1月13日(2017.1.13)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 519/00	(2006.01)	C07D	519/00	301
A61K 31/4985	(2006.01)	C07D	519/00	CSP
A61P 25/28	(2006.01)	A61K	31/4985	
A61P 25/18	(2006.01)	A61P	25/28	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	25/18	

請求項の数 4　(全 28 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2014-548059 (P2014-548059)
(86)(22)出願日　平成24年12月21日 (2012.12.21)
(65)公表番号　特表2015-502970 (P2015-502970A)
(43)公表日　平成27年1月29日 (2015.1.29)
(86)国際出願番号　PCT/EP2012/076590
(87)国際公開番号　WO2013/092974
(87)国際公開日　平成25年6月27日 (2013.6.27)
審査請求日　平成27年12月10日 (2015.12.10)
(31)優先権主張番号　PA201100990
(32)優先日　平成23年12月21日 (2011.12.21)
(33)優先権主張国　デンマーク(DK)
(31)優先権主張番号　61/578,320
(32)優先日　平成23年12月21日 (2011.12.21)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　591143065
ハー・ルンドベック・アクチエゼルスカベット
デンマーク国，２５００　バルビー，オッテイリアベエイ，９
(74)代理人　100092783
弁理士　小林　浩
(74)代理人　100120134
弁理士　大森　規雄
(74)代理人　100104282
弁理士　鈴木　康仁
(72)発明者　ケーラー，ジャン
デンマーク国　ディケイ－２８００　リンビー，ニモレヴェ　２８

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＰＤＥ１０Ａ酵素阻害剤としてのキノリン誘導体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
７－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－エチル］－２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｇ］キノリン、および６－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－エチル］－［１，３］ジオキソロ［４，５－ｇ］キノリンからなる群から選択される化合物。
【請求項２】
医薬として使用される、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３】
治療有効量の請求項１に記載の化合物と、薬学的に許容される担体、賦形剤または医薬品添加物とを含む医薬組成物。
【請求項４】
神経変性障害または精神障害の治療薬を製造するための、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、ＰＤＥ１０Ａ酵素阻害剤であり、そのようなものとして神経変性障害および精神障害の治療に有用なキノリン誘導体を提供する。とりわけ、本発明は、他のＰＤＥサ

ブタイプと比較してＰＤＥ１０に対する選択性が高い化合物を提供する。本発明はまた、本発明の化合物を含む医薬組成物、および本発明の化合物を使用して障害を治療する方法も提供する。

【背景技術】

【０００２】

環状ヌクレオチドである環状アデノシン一リン酸（ｃＡＭＰ）および環状グアノシン一リン酸（ｃＧＭＰ）は、ニューロンにおける多様なプロセスを制御する細胞内セカンドメッセンジャーとして機能する。細胞内ｃＡＭＰおよびｃＧＭＰは、アデニルシクラーゼおよびグアニルシクラーゼにより産生され、環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ（ＰＤＥ）による環状ヌクレオチドの加水分解によりそれらの各ヌクレオチド一リン酸に分解される。

【０００３】

ホスホジエステラーゼ１０Ａ（ＰＤＥ１０Ａ）は、ｃＡＭＰのＡＭＰへの変換とｃＧＭＰのＧＭＰへの変換の両方を行うことができる二重特異性ホスホジエステラーゼである（Ｓｏｄｅｒｌｉｎｇ，Ｓ．ｅｔ ａｌ．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．１９９９，９６，７０７１－７０７６）。ＰＤＥ１０Ａは、線条体、側座核および嗅結節のニューロンに主として発現する（Ｋｏｔｅｒａ，Ｊ．ｅｔ ａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍ．１９９９，２６１，５５１－５５７ ａｎｄ Ｓｅｅｇｅｒ，Ｔ．Ｆ．ｅｔ ａｌ．Ｂｒａｉｎ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，２００３，９８５，１１３－１２６）。

【０００４】

脳内では、ＰＤＥ１０発現は、尾状核、側座核の中型有棘ニューロン（ＭＳＮ）および嗅結節の対応するニューロンにより高発現することが研究により分かっている。ＭＳＮは、機能的に２種類のニューロン、即ち、ドーパミンD_1受容体を発現するD_1型およびドーパミンD_2受容体を発現するD_2型を発現する。D_1型のニューロンは、行動反応を促進する幅広い機能を果たす「直接」線条体出力経路の一部である。D_2型のニューロンは、行動反応を抑制する機能を果たす「間接」線条体出力経路の一部であり、それは「直接」路による行動反応の促進と競合する。

【０００５】

ドーパミンD_2受容体拮抗作用は、統合失調症の治療において十分確立されている。１９５０年代以来、ドーパミンD_2受容体拮抗作用が精神障害治療の中心となり、有効な抗精神病薬は全てD_2受容体に拮抗的に作用する。D_2の効果は、主として線条体、側座核および嗅結節のニューロンにより媒介される可能性があるが、その理由は、これらの領域が最も濃密なドーパミン作動性投射を受け、D_2受容体が最も強く発現するからである（Ｋｏｎｒａｄｉ，Ｃ．ａｎｄ Ｈｅｃｋｅｒｓ，Ｓ．Ｓｏｃｉｅｔｙ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ，２００１，５０，７２９－７４２）。

【０００６】

これに関して、ＰＤＥ１０Ａは、線条体、側座核および嗅結節のニューロンに比較的特異的に高発現する所望の発現プロファイルを有するため、ＰＤＥ１０Ａ阻害は、D_2受容体拮抗作用と同様の効果を有する可能性があり、従って、抗精神病効果を有する可能性がある。

【０００７】

ＰＤＥ１０Ａ阻害は、部分的にD_2受容体拮抗作用と類似することが予想されるが、異なるプロファイルを有することも予想され得る。D_2受容体は、ｃＡＭＰの他にシグナル伝達成分を有し（Ｎｅｖｅ，Ｋ．Ａ．ｅｔ ａｌ．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ ａｎｄ Ｓｉｇｎａｌ Ｔｒａｎｓｄｕｃｔｉｏｎ ２００４，２４，１６５－２０５）、そのため、ＰＤＥ１０Ａ阻害によるｃＡＭＰの抑制では、強力なD_2拮抗作用で認められる錐体外路系の副作用のリスクが低減し得る。反対に、ＰＤＥ１０Ａ阻害は、D_2受容体拮抗作用では認められない幾つかの効果を有し得る。ＰＤＥ１０Ａはまた、D_1受容体を発現する線条体ニューロンにも発現する（Ｓｅｅｇｅｒ，Ｔ．Ｆ．ｅｔ ａｌ

．Ｂｒａｉｎ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，２００３，９８５，１１３－１２６）。
【０００８】
さらに、Ｄ$_1$受容体作動作用により、アデニル酸シクラーゼが刺激され、その結果、ｃＡＭＰレベルが上昇するため、ＰＤＥ１０Ａ阻害は、Ｄ$_1$受容体作動作用と類似する効果も有する可能性がある。
【０００９】
最後に、ＰＤＥ１０Ａは二重特異性ホスホジエステラーゼであるため、ＰＤＥ１０Ａ阻害は、細胞内のｃＡＭＰを増加させるだけでなく、ｃＧＭＰレベルを上昇させることも予想され得る。ｃＧＭＰは、ｃＡＭＰと同様に細胞内の幾つかの標的タンパク質を活性化させ、またｃＡＭＰのシグナル伝達経路と相互作用する。
【００１０】
結論として、ＰＤＥ１０Ａ阻害はＤ$_2$受容体拮抗作用と部分的に類似し、従って、抗精神病効果を有するが、そのプロファイルは従来のＤ$_2$受容体拮抗薬で認められるものと異なる可能性がある。
【００１１】
ＰＤＥ１０Ａ阻害剤であるパパベリンは、幾つかの精神病治療モデルにおいて薬理活性があることが判明している。パパベリンは、ラットにおいてＤ$_2$受容体拮抗薬であるハロペリドールのカタレプシー効果を増強したが、単独ではカタレプシーを引き起こさなかった（国際公開第０３／０９３４９９号パンフレット）。パパベリンは、ＰＣＰにより誘発されるラットの多動を低減したが、アンフェタミン誘発多動の低減は僅かであった（国際公開第０３／０９３４９９号パンフレット）。これらのモデルは、ＰＤＥ１０Ａ阻害が従来の精神病治療の可能性を有することを示唆しており、それは上記で概説した理論的考察から予想できる。国際公開第０３／０９３４９９号パンフレットはさらに、関連する神経障害および精神障害を治療するための選択的ＰＤＥ１０阻害剤の使用を開示している。さらに、ＰＤＥ１０Ａ阻害は、ラットにおいて、注意のセット・シフティング（ａｔｔｅｎｔｉｏｎａｌ ｓｅｔ－ｓｈｉｆｔｉｎｇ）における亜慢性のＰＣＰ誘発欠陥障害を好転させる（Ｒｏｄｅｆｅｒ ｅｔ ａｌ．Ｅｕｒ．Ｊ．Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．２００５，４，１０７０－１０７６）。このモデルは、ＰＤＥ１０Ａ阻害が統合失調症に関連する認知障害を軽減し得ることを示唆している。
【００１２】
ＰＤＥ１０Ａの組織分布から、ＰＤＥ１０Ａ阻害剤を使用して、ＰＤＥ１０Ａ酵素を発現する細胞、とりわけ大脳基底核を含むニューロン内のｃＡＭＰおよび／またはｃＧＭＰのレベルを上昇させることができることが分かり、従って、本発明のＰＤＥ１０Ａ阻害剤は、神経障害および精神障害、統合失調症、双極性障害、精神病、強迫性障害、および嗜癖などの大脳基底核に関わる、様々な関連する神経精神病態の治療に有用となり得、現在市販されている療法に伴う望ましくない副作用がないという利点を有し得る。
【００１３】
さらに、最近の刊行物（国際公開第２００５／１２０５１４号パンフレット、国際公開第２００５０１２４８５号パンフレット、Ｃａｎｔｉｎ ｅｔ ａｌ，Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ ＆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｌｅｔｔｅｒｓ １７（２００７）２８６９－２８７３）は、ＰＤＥ１０Ａ阻害剤が肥満およびインスリン非依存性糖尿病の治療に有用となり得ることを示唆している。
【００１４】
さらに、最近の刊行物は、ＰＤＥ１０Ａ阻害剤がハンチントン病の治療に有用となり得ることを示唆している（Ｇｉａｍｐａ ｅｔ ａｌ．ＰＬｏＳ Ｏｎｅ ２０１０，５（１０），Ｇｉａｍｐａ ｅｔ ａｌ．Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｄｉｓｅａｓｅ（２００９），３４（３），４５０－４５６，Ｈｅｂｂ ｅｔ ａｌ．Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ２００７，７（１），８６－９２）。
【００１５】

国際公開第０５／０３１２９号パンフレットおよび国際公開第０５／０２５７９号パンフレットには、ＰＤＥ１０の阻害剤としてピロロジヒドロイソキノリンおよびその変種が開示されている。国際公開第０５／８２８８３号パンフレットには、ＰＤＥ１０阻害剤として作用するピペリジニル置換キナゾリンおよびイソキノリンが開示されている。国際公開第０６／１１０４０号パンフレットは、ＰＤＥ１０の阻害剤として作用する置換キナゾリンおよびイソキノリン化合物を開示している。米国特許出願公開第２００５０１８２０７９号明細書は、有効なホスホジエステラーゼ（ＰＤＥ）阻害剤として作用するキナゾリンおよびイソキノリンの置換テトラヒドロイソキノリニル誘導体を開示している。特に、米国特許出願公開第２００５０１８２０７９号明細書は、ＰＤＥ１０の選択的阻害剤である前記化合物に関する。同様に、米国特許出願公開第２００６００１９９７５号明細書は、有効なホスホジエステラーゼ（ＰＤＥ）阻害剤として作用するキナゾリンおよびイソキノリンのピペリジン誘導体を開示している。米国特許出願公開第２００６００１９９７５号明細書もまた、ＰＤＥ１０の選択的阻害剤である化合物に関する。国際公開第０６／０２８９５７号パンフレットは、精神症候群および神経症候群の治療用のＰＤＥ１０の阻害剤としてシンノリン誘導体を開示している。国際公開第０９／１５２８２５号パンフレットは、ＰＤＥ１０の阻害剤として作用する化合物として、フェニルイミダゾール誘導体を開示している。

【００１６】

しかし、これらの開示は、既知のＰＤＥ１０阻害剤（Ｋｅｈｌｅｒ，Ｊ．ｅｔ　ａｌ．Ｅｘｐｅｒｔ　Ｏｐｉｎ．Ｔｈｅｒ．Ｐａｔｅｎｔｓ　２００７，１７，１４７－１５８）のいずれにも構造的に類似しておらず、本発明者らにより高活性で選択的な酵素ＰＤＥ１０Ａ阻害剤であることが判明している、本発明の化合物に関するものではない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１７】

本発明は、ＰＤＥ１０Ａ酵素阻害剤であり、従って、神経変性障害および／または精神障害の治療に有用な化合物を提供するが、それらが全ての患者に有効であるとは限らない。従って、代替の治療方法が依然として必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【００１８】

本発明の目的は、選択的なＰＤＥ１０Ａ酵素阻害剤である化合物を提供することである。

【００１９】

発明の別の目的は、このような薬理活性を有し、従来技術の化合物と比較して改善された溶解性、代謝安定性および／またはバイオアベイラビリティを有する化合物を提供することである。

【００２０】

発明の別の目的は、神経障害および精神障害の現在の療法に典型的に伴う副作用を引き起こさない、ヒト患者の有効な治療、特に長期治療を提供することである。

【００２１】

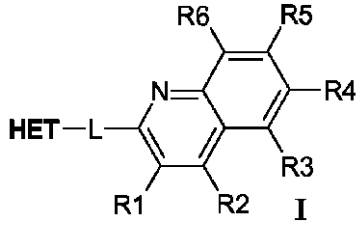
本発明の他の目的は、本明細書を読めば明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

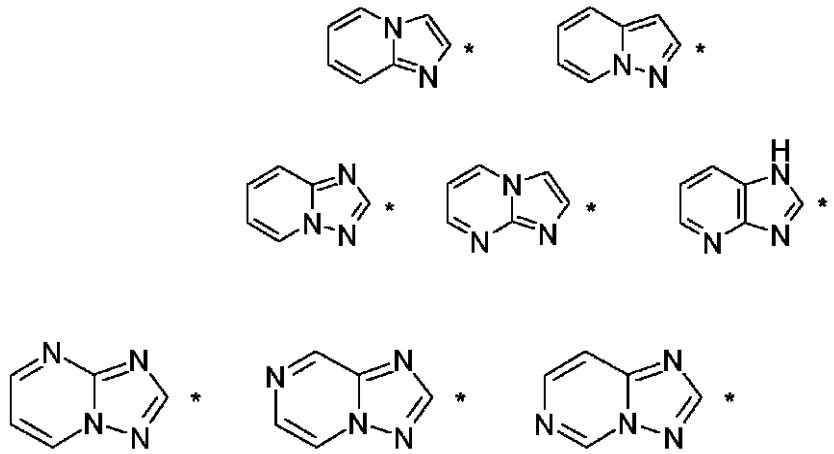
【００２２】

第１の実施形態（Ｅ１）では、本発明は、式Ｉ：

【化１】



［式中、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６は、水素、ヒドロキシル、シアノ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル；Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、ハロゲン、メチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシおよびエチレンジオキシからなる群から個々に選択され、
－Ｌ－は、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－および－ＣＨ＝ＣＨ－から選択される結合基であり、
ＨＥＴは、
【化２】



（式中、ＨＥＴ中の炭素に結合した水素の１個または複数個は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル；ハロゲン；シアノ、ハロ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル；アリール、アルコキシおよびＣ$_1$～Ｃ$_6$ヒドロキシアルキルから個々に選択される３個以下の置換基Ｒ７、Ｒ８およびＲ９で任意選択により置換されていてもよく、
かつ、＊は結合点を示す）
からなる群から選択される］
の化合物、および互変異性体およびその薬学的に許容される塩、およびその多形体に関する。

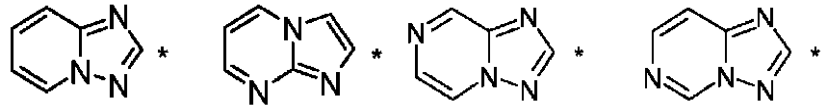
【００２３】
実施形態（Ｅ１）の一実施形態（Ｅ２）では、Ｒ１～Ｒ６の１つまたは複数は、１個または複数個のＦで置換されたＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルおよび非置換Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキルからなる群から選択される。

【００２４】
実施形態（Ｅ１）または（Ｅ２）の一実施形態（Ｅ３）では、Ｒ１～Ｒ６の１つまたは複数は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチルおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される。

【００２５】
実施形態（Ｅ１）の一実施形態（Ｅ４）では、Ｒ１～Ｒ６の１つまたは複数は、メトキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシからなる群から選択される。

【００２６】
実施形態（Ｅ１）の一実施形態（Ｅ５）では、Ｒ１～Ｒ６の１つまたは複数は、フッ素および塩素からなる群から選択される。

【００２７】
実施形態（Ｅ１）～（Ｅ５）のいずれかの一実施形態（Ｅ６）では、－Ｌ－は、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－である。
【００２８】
実施形態（Ｅ１）～（Ｅ５）のいずれかの一実施形態（Ｅ７）では、－Ｌ－は、－ＣＨ＝ＣＨ－である。
【００２９】
実施形態（Ｅ１）～（Ｅ７）のいずれかの一実施形態（Ｅ８）では、ＨＥＴは、
【化３】



（式中、ＨＥＴは、任意選択によりＲ７～Ｒ９の１つまたは複数で置換されており、
かつ、＊は結合点を示す）
からなる群から選択される。
【００３０】
実施形態（Ｅ１）～（Ｅ８）のいずれかの一実施形態（Ｅ９）では、ＨＥＴは、メチルなどのＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル；塩素または臭素などのハロゲン；シアノ；トリフルオロメチルなどのハロ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル；フェニルなどのアリール；およびＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨなどのＣ$_1$～Ｃ$_6$ヒドロキシアルキルからなる群から選択される１個の置換基Ｒ７で置換されている。
【００３１】
実施形態（Ｅ１）～（Ｅ８）のいずれかの一実施形態（Ｅ１０）では、ＨＥＴは、メチルなどのＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル；塩素または臭素などのハロゲン；シアノ；トリフルオロメチルなどのハロ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル；フェニルなどのアリール；およびＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨなどのＣ$_1$～Ｃ$_6$ヒドロキシアルキルから個々に選択される２個の置換基Ｒ７およびＲ８で置換されている。
【００３２】
実施形態（Ｅ１）～（Ｅ８）のいずれかの一実施形態（Ｅ１１）では、ＨＥＴは、メチルなどのＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル；塩素または臭素などのハロゲン；シアノ；トリフルオロメチルなどのハロ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル；フェニルなどのアリール；およびＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨなどのＣ$_1$～Ｃ$_6$ヒドロキシアルキルから個々に選択される３個の置換基Ｒ７、Ｒ８およびＲ９で置換されている。
【００３３】
実施形態（Ｅ１）～（Ｅ８）のいずれかの一実施形態（Ｅ１２）では、ＨＥＴは非置換である。
【００３４】
実施形態（Ｅ１）、（Ｅ９）、（Ｅ１０）、および（Ｅ１１）のいずれかの一実施形態（Ｅ１３）では、ＨＥＴは、メチルなどの少なくとも１個のＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルで置換されている。
【００３５】
実施形態（Ｅ１）～（Ｅ１１）のいずれかの一実施形態（Ｅ１４）では、ＨＥＴは、（５，７－ジメチル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－２－イル）、５，７－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－２－イル）、（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）、（８－メトキシ－５－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）および５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）からなる群から選択される。
【００３６】

実施形態（Ｅ１）の特定の実施形態（Ｅ１５）では、化合物は、表１に記載の化合物群から選択される。

【００３７】

実施形態（Ｅ１）～（Ｅ１５）のいずれかの一実施形態（Ｅ１６）では、本発明は、医薬として使用される、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【００３８】

実施形態（Ｅ１）～（Ｅ１５）のいずれかの一実施形態（Ｅ１７）では、本発明は、治療有効量の式Ｉの化合物と、薬学的に許容される担体、賦形剤または医薬品添加物とを含む医薬組成物を提供する。

【００３９】

実施形態（Ｅ１）～（Ｅ１５）のいずれかの一実施形態（Ｅ１８）では、本発明は、神経変性障害または精神障害の治療薬を製造するための式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【００４０】

さらに、実施形態（Ｅ１）～（Ｅ１５）のいずれかの一実施形態（Ｅ１９）では、本発明は、対象に治療有効量の式Ｉの化合物を投与することを含む、神経変性障害に罹患している対象の治療方法を提供する。

【００４１】

実施形態（Ｅ１）～（Ｅ１５）のいずれかの一実施形態（Ｅ２０）では、本発明は、対象に治療有効量の式Ｉの化合物を投与することを含む、精神障害に罹患している対象の治療方法を提供する。

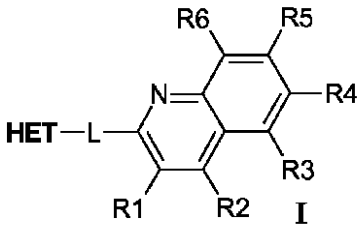
【００４２】

実施形態（Ｅ１）～（Ｅ１５）のいずれかの一実施形態（Ｅ２１）では、本発明は、アルコール、アンフェタミン、コカインまたはオピエート嗜癖などの薬物嗜癖に罹患している対象の治療方法を提供する。

【００４３】

一実施形態（Ｅ２２）では、本発明は、式Ｉ：

【化４】



Ｉ

（式中、Ｒ１～Ｒ６およびＨＥＴは、前述の実施形態（Ｅ１）～（Ｅ１４）のいずれかに記載の通りであり、－Ｌ－は、－Ｓ－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－Ｓ－および－Ｃ≡Ｃ－から選択される結合基である）

の化合物に関する。

【００４４】

置換基の定義

本発明に関して使用する場合、「ハロ」および「ハロゲン」という用語は、互換的に使用され、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を指す。

【００４５】

「Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル」という用語は、炭素数１～６（両端値を含む）の直鎖または分岐鎖の飽和炭化水素を指す。このような基の例としては、メチル、エチル、１－プロピル、２－プロピル、１－ブチル、２－ブチル、２－メチル－２－プロピル、２－メチル－１－ブチル、およびｎ－ヘキシルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。「Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル」という表現は、１個のヒドロキシ基で置換されている前述のＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基を指す。「ハロ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキル」という用語は、トリフ

ルオロメチルなどの、３個以下のハロゲン原子で置換されている前述のＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基を指す。

【００４６】

「Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ」という表現は、酸素上の結合価が空いている（ｏｐｅｎ　ｖａｌｅｎｃｙ）、炭素数１～６（両端値を含む）の直鎖または分岐鎖の飽和アルコキシ基を指す。このような基の例としては、メトキシ、エトキシ、ｎ－ブトキシ、２－メチル－ペントキシおよびｎ－ヘキシルオキシが挙げられるが、これらに限定されるものではない。アルコキシは、トリフルオロメトキシなどの３個以下のハロゲン原子で任意選択により置換されていてもよい。

【００４７】

「Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル」という用語は、典型的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはシクロオクチルを指す。「Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル（Ｃ$_3$～Ｃ$_8$）シクロアルキル」という表現は、直鎖または分岐鎖のＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルで置換されている前述のＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルを指す。このような基の例としては、シクロプロピルメチルが挙げられるが、これに限定されるものではない。

【００４８】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、炭素原子および３個以下のＮ原子、Ｏ原子またはＳ原子を含有する４～８員環を指すが、但し、４～８員環は隣接するＯ原子または隣接するＳ原子を含有しないものとする。空いた結合価は、ヘテロ原子または炭素原子のいずれかの上にある。このような基の例としては、アゼチジニル、オキセタニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニルおよび［１，４］ジアゼパニルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。「ヒドロキシヘテロシクロアルキル」という用語は、１個のヒドロキシ基で置換されている前述のヘテロシクロアルキルを指す。「Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル－ヘテロシクロアルキル」という用語は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基で置換されている前述のヘテロシクロアルキルを指す。このような基の例としては、テトラヒドロピラン－４－イルメチルおよび２－モルホリン－４－イル－エチルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【００４９】

「アリール」という用語は、前述のハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシまたはハロ（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$）アルキルで任意選択により置換されたフェニル環を指す。このような基の例としては、フェニルおよび４－クロロフェニルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【００５０】

「Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アリールアルキル」という用語は、直鎖または分岐鎖のＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルで置換されている前述のアリールを指す。このような基の例としては、ベンジルおよび４－クロロベンジルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【００５１】

別の実施形態では、式Ｉの化合物の水素原子の１個または複数個が重水素で置換されている。

【００５２】

本明細書に関して、「Ｒ１～Ｒ６」、「Ｒ１からＲ６」および「Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６」の意味は同じであることを理解すべきである。

【００５３】

さらに、本発明は、後述する本発明のある特定の実施形態をさらに提供する。

【００５４】

本発明の別の実施形態では、式Ｉの化合物は、遊離塩基、その１つまたは複数の互変異性体またはその薬学的に許容される塩の形態の、表１に記載の以下の特定の化合物の中から選択される。表１は、本発明の化合物、および「ＰＤＥ１０Ａ阻害アッセイ」の項に記載のように求められた対応するＩＣ$_{50}$値を記載する。各化合物は、本発明の個々の実施

形態を構成する。

【００５５】

本明細書に記載の本発明の様々な態様、実施形態、実施、および特徴は、以下の非限定的実施例で示すように、個別に、または組み合わせて請求され得ることを理解すべきである。

【００５６】

【表１】

表1：本発明の化合物およびIC_{50}値

化合物	IC50(nM)
2-[(E)-2-(5,7-ジメチル−イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)-ビニル]-キノリン	320
2-[(Z)-2-(5,7-ジメチル−イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)-ビニル]-キノリン	240
2-[2-(5,7-ジメチル−イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)-エチル]-キノリン	310
2-[2-(5,7-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-エチル]-キノリン	72
2-[2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-エチル]-キノリン	19
2-[2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-エチル]-キノリン	7,4
2-[2-(5,7-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-エチル]-6-メトキシ−キノリン	170
2-[2-(8-メトキシ-5-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-エチル]-キノリン	12
2-[2-(8-エチル-5-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-エチル]-6-フルオロ−キノリン	25
6-フルオロ-2-[2-(8-メトキシ-5-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-エチル]-キノリン	34
2-[2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-エチル]-キノリン	24
2-[2-(6-フルオロ−キノリン-2-イル)-エチル]-5-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-オール	85

【００５７】

【表２】

化合物	IC50(nM)
2-[2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-エチル]-4-メチル−キノリン	18
2-[2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-エチル]-4-メトキシ−キノリン	12
4-メトキシ-2-[2-(5-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-エチル]-キノリン	190
4-メトキシ-2-[2-(8-メトキシ-5-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-エチル]-キノリン	35
4-メチル-2-[2-(5-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-エチル]-キノリン	140
2-[2-(8-メトキシ-5-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-エチル]-4-メチル−キノリン	42
4-クロロ-8-フルオロ-2-[(E)-2-(8-メトキシ-5-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-ビニル]-キノリン	270
8-フルオロ-2-[2-(8-メトキシ-5-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-エチル]-キノリン	150
2-[2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-エチル]-7-フルオロ−キノリン	15
2-[2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-エチル]-6-フルオロ−キノリン	24
2-[2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-エチル]-6-フルオロ−キノリン	26
2-[2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-エチル]-4-フルオロ−キノリン	28
2-[(E)-2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ−キノリン	190
2-[2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-エチル]-7-フルオロ-4-メトキシ−キノリン	26
2-[2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-エチル]-7-フルオロ−キノリン-4-オール	500
2-[(E)-2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-ビニル]-7-トリフルオロメチル−キノリン	550
2-[2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-エチル]-6-フルオロ-4-メトキシ−キノリン	14
2-[2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-エチル]-7-トリフルオロメチル−キノリン	240
2-[2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-エチル]-6-フルオロ−キノリン-4-オール	410
2-[2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-エチル]-5-フルオロ−キノリン	120
7-クロロ-2-[2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-エチル]-キノリン	52
2-[2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-2-イル)-エチル]-6-イソプロピル−キノリン	61
2-[2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-エチル]-5,7-ジフルオロ−キノリン	110

【００５８】

【表３】

化合物	IC50(nM)
2-[2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-エチル]-5,6,8-トリフルオロ−キノリン	360
2-[2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-エチル]-6,8-ジフルオロ−キノリン	300
6-[2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-エチル]-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]-キノリン	13
2-[2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-エチル]-6-フルオロ-8-メチル−キノリン	2000
2-[2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-エチル]-6-フルオロ-7-メチル−キノリン	8,8
6-[2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-エチル]-2,2-ジフルオロ-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]-キノリン	520
7-クロロ-2-[2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-エチル]-キノリン-6-カルボニトリル	59
7-[2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-エチル]-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-g]-キノリン	4
6-クロロ-2-[2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-エチル]-キノリン	42
6-クロロ-2-[2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-エチル]-8-フルオロ−キノリン	240
8-クロロ-2-[2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-エチル]-6-メチル−キノリン	290
5,7-ジクロロ-2-[2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-エチル]-キノリン	39
2-[(E)-2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-ビニル]-6-トリフルオロメトキシ−キノリン	2800
2-[(E)-2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-ビニル]-6-トリフルオロメチル−キノリン	490
2-[(E)-2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-ビニル]-6-シアノ−キノリン	2100
2-[(E)-2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-ビニル]-7-メトキシ−キノリン	13
2-[(E)-2-(5,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-ビニル]-5-メトキシ−キノリン	19

【００５９】

本発明の特定の実施形態では、本発明の化合物のＩＣ$_{50}$値は、５０ｎＭ未満、例えば、０．２～２０ｎＭの範囲、特に０．２～１０ｎＭの範囲、例えば、０．２～５ｎＭの範囲である。

【００６０】

薬学的に許容される塩

本発明はまた、化合物の塩、典型的には、薬学的に許容される塩を含む。このような塩には、薬学的に許容される酸付加塩が含まれる。酸付加塩には、無機酸および有機酸の塩が含まれる。

【００６１】

好適な無機酸の代表例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硫酸、スルファミン酸、および硝酸等が挙げられる。好適な有機酸の代表例としては、ギ酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、安息香酸、ケイ皮酸、クエン酸、フマル酸、グリコール酸、イタコン酸、乳酸、メタンスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、シュウ酸、ピクリン酸、ピルビン酸、サリチル酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、酒石酸、アスコルビン酸、パモ酸、ビスメチレン

サリチル酸、エタンジスルホン酸、グルコン酸、シトラコン酸、アスパラギン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、ＥＤＴＡ、グリコール酸、ｐ－アミノ安息香酸、グルタミン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、テオフィリン酢酸、および、８－ハロテオフィリン、例えば、８－ブロモテオフィリン等が挙げられる。薬学的に許容される無機酸付加塩または有機酸付加塩のその他の例としては、Ｂｅｒｇｅ，Ｓ．Ｍ．ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．１９７７，６６，２に記載の薬学的に許容される塩が挙げられ、その内容は参照により本明細書に援用される。

【００６２】

さらに、本発明の化合物は、溶媒和していない形態で存在しても、水およびエタノール等の薬学的に許容される溶媒と溶媒和した形態で存在してもよい。一般的に、本発明の目的では、溶媒和した形態は、溶媒和していない形態と同等であると見なされる。

【００６３】

医薬組成物

本発明はさらに、治療有効量の式Ｉの化合物と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。本発明はまた、本明細書の実験の項に開示されている特定の化合物の１つを治療有効量と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物も提供する。

【００６４】

本発明の化合物は、単独で、または薬学的に許容される担体、賦形剤もしくは医薬品添加物と組み合わせて、１回の投与または複数回の投与のいずれかで投与することができる。本発明の医薬組成物は、薬学的に許容される担体または賦形剤、ならびに他の任意の公知の補助剤および医薬品添加物と共に、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｙ，１９ｔｈ　Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｇｅｎｎａｒｏ，Ｅｄ．，Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ，１９９５に開示されているものなどの従来技術により製剤化することができる。

【００６５】

医薬組成物は、経口、経直腸、経鼻、経肺、局所（口腔粘膜および舌下を含む）、経皮、槽内、腹腔内、経膣および非経口（皮下、筋肉内、髄腔内、静脈内および皮内を含む）経路などの任意の適切な経路で投与されるように、特に製剤化されてもよい。経路は、治療される対象の全身状態および年齢、治療される病態の性質ならびに有効成分に依存することが理解される。

【００６６】

経口投与用の医薬組成物には、カプセル剤、錠剤、糖衣錠、丸剤、ロゼンジ剤、散剤および顆粒剤などの固体剤形が含まれる。組成物は、適宜、腸溶性コーティングなどのコーティングで被覆して製造されてもよく、または組成物は、当技術分野で周知の方法により、有効成分を放出制御する、例えば、徐放または持続放出するように製剤化されてもよい。経口投与用の液体剤形には、溶液剤、乳剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれる。

【００６７】

非経口投与用の医薬組成物には、水性および非水性の滅菌注射用溶液剤、分散液剤、懸濁剤または乳剤、および使用前に滅菌注射用溶液剤または分散液剤中で再構成される滅菌粉末剤も含まれる。他の適切な投与形態としては、坐剤、スプレー剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、吸入剤、皮膚貼付剤および埋め込み剤が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【００６８】

典型的な経口投与量は、一日当たり約０．００１～約１００ｍｇ／ｋｇ体重の範囲である。典型的な経口投与量はまた、一日当たり約０．０１～約５０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲である。典型的な経口投与量はさらに、一日当たり約０．０５～約１０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲である。経口投与量は、通常、１日当たり１回以上の投与で、典型的には１～３回の投与で投与される。正確な投与量は、投与頻度および投与方法、治療される対象の性別、年

齢、体重、全身状態、治療される病態の性質および重症度ならびに治療される任意の併存症（ｃｏｎｃｏｍｉｔａｎｔ　ｄｉｓｅａｓｅ）ならびに当業者に明らかなその他の要因に依存する。

【００６９】

本製剤はまた、当業者に公知の方法により単位剤形で提供されてもよい。例えば、経口投与用の典型的な単位剤形は、約０．０１～約１０００ｍｇ、約０．０５～約５００ｍｇ、または約０．５ｍｇ～約２００ｍｇを含有することができる。

【００７０】

静脈内、髄腔内、筋肉内および同様の投与などの非経口経路では、典型的な用量は、経口投与に使用される用量の約半分である。

【００７１】

本発明はまた、治療有効量の式Ｉの化合物と、少なくとも１種の薬学的に許容される担体または賦形剤とを混合することを含む、医薬組成物の製造方法も提供する。本発明の一実施形態では、前述の方法に使用される化合物は、本明細書の実験の項に開示される特定の化合物の１つである。

【００７２】

本発明の化合物は、一般的に、遊離物質としてまたはその薬学的に許容される塩として使用される。一例としては、遊離塩基の有用性を有する化合物の酸付加塩がある。式Ｉの化合物が遊離塩基を含有する場合、このような塩は、式Ｉの遊離塩基の溶液または懸濁液を１モル当量の薬学的に許容される酸で処理することによる従来の方法で製造される。好適な有機酸および無機酸の代表例は、前述されている。

【００７３】

非経口投与では、式Ｉの化合物を滅菌水溶液、水性プロピレングリコール、水性ビタミンＥまたはゴマ油もしくはピーナッツ油に溶解した溶液を使用してもよい。このような水溶液に、必要に応じて、緩衝剤を適切に添加すべきであり、液体賦形剤を、まず、十分な生理食塩水またはグルコースで等張にすべきである。水溶液は、静脈内、筋肉内、皮下および腹腔内投与に特に好適である。当業者に公知の標準的な技術を使用して、式Ｉの化合物を公知の滅菌水性媒体中に容易に混合することができる。

【００７４】

好適な医薬担体としては、不活性な固体賦形剤または充填剤、滅菌水溶液および様々な有機溶媒が挙げられる。固体担体の例としては、乳糖、白土、ショ糖、シクロデキストリン、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸およびセルロースの低級アルキルエーテルが挙げられる。液体担体の例としては、シロップ、ピーナッツ油、オリーブ油、リン脂質、脂肪酸、脂肪酸アミン、ポリオキシエチレンおよび水が挙げられるが、これらに限定されるものではない。同様に、担体または賦形剤は、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの当技術分野で公知の任意の徐放性材料を単独で含んでもまたはワックスと混合して含んでもよい。式Ｉの化合物と薬学的に許容される担体とを組み合わせることにより形成される医薬組成物は、開示されている投与経路に適切な、様々な剤形で容易に投与される。製剤は、好都合には、薬学の技術分野で公知の方法により単位剤形で提供することができる。

【００７５】

経口投与に適切な本発明の製剤は、それぞれが所定量の有効成分と、任意選択により好適な医薬品添加物とを含有するカプセル剤または錠剤などの個別の単位として提供することができる。さらに、経口用製剤は、散剤もしくは顆粒剤、水性もしくは非水性液体に溶解もしくは懸濁した溶液剤もしくは懸濁剤、または水中油型もしくは油中水型の液体乳剤の形態であってもよい。

【００７６】

経口投与用に固体担体を使用する場合、製剤は錠剤化されても、粉末もしくはペレットの形態で硬ゼラチンカプセルに封入されてもよく、または製剤は、トローチ剤もしくはロゼンジ剤の形態であってもよい。固体担体の量は非常に様々となるが、投与単位当たり約

２５ｍｇ～約１ｇの範囲となる。液体担体を使用する場合、製剤は、シロップ剤、乳剤、軟ゼラチンカプセル剤、または水性もしくは非水性の液体懸濁剤もしくは溶液剤などの滅菌注射用液剤の形態であってもよい。

【００７７】

本発明の医薬組成物は、当技術分野の従来の方法で製造することができる。例えば、錠剤の製造は、有効成分を通常の補助剤および／または賦形剤と混合した後、従来の打錠機で混合物を圧縮して錠剤を製造することにより行うことができる。補助剤または賦形剤の例には、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、乳糖、およびゴム等が含まれる。着色剤、香味剤、保存剤等のこのような目的に通常使用されるその他の任意の補助剤または添加剤を使用することができるが、但し、それらは有効成分と適合性があるものとする。

【００７８】

治療有効量

本発明に関して、「治療有効量」の化合物という用語は、前記化合物の投与を含む治療的介入において、所定の疾患およびその合併症の臨床症状を治癒する、軽減する、またはその進行を部分的に阻止するのに十分な量を意味する。これを達成するのに十分な量を「治療有効量」と定義する。各目的に有効な量は、疾患または傷害の重症度ならびに対象の体重および全身状態に依存する。値のマトリックスを作成し、マトリックス内の様々な点を試験することによる通常の実験法を使用して、適切な投与量の決定を行ってもよく、それは全て、熟練した医師の通常の技術の範囲内にあることが理解されるであろう。

【００７９】

本発明に関して、「治療」および「治療する」という用語は、疾患または障害などの病態と闘うための患者の管理およびケアを意味する。この用語は、症状もしくは合併症を軽減するため、疾患、障害もしくは病態の進行を遅延するため、症状および合併症を軽減もしくは緩和するため、および／または疾患、障害もしくは病態を治癒するもしくは取り除くため、ならびに病態を予防するための薬理活性化合物の投与などの、患者が罹患している所定の病態のあらゆる治療を含むものとし、予防は、疾患、病態、または障害と闘うための患者の管理およびケアと理解することができ、症状または合併症の発症を予防する薬理活性化合物の投与を含む。それにもかかわらず、疾患予防的（予防的）治療および治療的（治癒的）治療は、本発明の２つの別々の態様である。治療される患者は、好ましくは哺乳動物、特にヒトである。

【００８０】

障害の治療

前述のように、式Ｉの化合物は、ＰＤＥ１０Ａ酵素阻害剤であり、このようなものとして、関連する神経障害および精神障害の治療に有用である。

【００８１】

従って、本発明は、ヒトにおける神経変性障害、精神障害または薬物嗜癖の治療に使用される、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩、およびこのような化合物を含有する医薬組成物を提供する。

【００８２】

本発明の一実施形態では、神経変性障害または病態は、ヒトにおける線条体中型有棘ニューロンの神経変性を含む。本発明の特定の実施形態では、神経変性障害または病態は、ハンチントン病である。別の実施形態では、障害は、ドーパミン作動薬療法に伴うジスキネジアである。

【００８３】

一実施形態では、精神障害は、例えば、妄想型、破瓜型、緊張型、鑑別不能型、または残遺型の統合失調症；統合失調症様障害；例えば、妄想型またはうつ病型の統合失調感情障害；妄想性障害；物質誘発性精神病性障害、例えば、アルコール、アンフェタミン、大麻、コカイン、幻覚剤、吸入剤、オピオイドまたはフェンシクリジンにより誘発される精神病；妄想型の人格障害；および統合失調型の人格障害からなる群から選択される。

【００８４】
本発明はさらに、ヒトにおける薬物嗜癖、例えば、アルコール、アンフェタミン、コカイン、またはオピエート嗜癖の治療方法を提供し、本方法は、薬物嗜癖などの嗜癖の治療に有効な量の式Ｉの化合物を前記ヒトに投与することを含む。
【００８５】
「薬物嗜癖」という用語は、本明細書で使用する場合、薬物に対する異常な欲求を意味し、一般的に、動機付け障害（ｍｏｔｉｖａｔｉｏｎａｌ　ｄｉｓｔｕｒｂａｎｃｅ）、例えば、所望の薬物を摂取したいという強迫衝動および薬物に対する強い渇望のエピソードを特徴とする。
【００８６】
本発明により治療することができる他の障害には、強迫性障害、インスリン非依存性糖尿病（ＮＩＤＤＭ）、およびトゥレット症候群およびその他のチック障害、ならびに注意欠陥／多動障害（ＡＤＨＤ）がある。
【００８７】
式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩は、本発明の化合物が有用性を有する疾患または病態の治療に、他の１種または複数種の薬物（定型および非定型の抗精神病薬を含む）と併用することができ、薬物を併用する方が、いずれかの薬物を単独で使用する場合よりも安全性または有効性が高い。さらに、本発明の化合物は、本発明の化合物の副作用または毒性を治療する、予防する、管理する、寛解する、またはそのリスクを低減する他の１種または複数種の薬物と併用することができる。本発明の組み合わせ、使用および治療方法は、他の既知の治療に十分に応答しない患者またはそれに抵抗性を示す患者の治療にも有利となり得る。
【００８８】
他のこのような薬物は、そのために一般的に使用される経路および量で、本発明の化合物と同時にまたは順次投与することができる。従って、本発明の医薬品組成物には、本発明の化合物の他に、１種または複数種の他の薬理活性成分を含有するものが含まれる。その組み合わせは、単位剤形の合剤製品の一部として投与されても、または１種または複数種の追加の薬物が治療計画の一部として別々の剤形で投与されるキットまたは治療プロトコルとして投与されてもよい。
【００８９】
「神経遮断剤」という用語は、本明細書で使用する場合、精神病患者の錯乱、妄想、幻覚および精神運動性激越を低減する抗精神病剤薬物の認知および行動に対する効果を有する薬物を指す。主要な精神安定剤および抗精神病薬としても知られている神経遮断剤としては、脂肪族側鎖群、ピペリジン側鎖群、およびピペラジン側鎖群に細分されるフェノチアジン系、チオキサンテン系（例えば、シソルジノール（ｃｉｓｏｒｄｉｎｏｌ））、ブチロフェノン系（例えば、ハロペリドール）、ジベンゾキサゼピン系（例えば、ロキサピン）、ジヒドロインドロン系（例えば、モリンドン）、ジフェニルブチルピペリジン系（例えば、ピモジド）を含む定型抗精神病薬、ならびにベンゾイソオキサゾール系（例えば、リスペリドン）、セルチンドール、オランザピン、クエチアピン、オサネタントおよびジプラシドンを含む非定型抗精神病薬が挙げられるが、これらに限定されるものではない。
【００９０】
本発明に使用される特に好ましい神経遮断剤は、セルチンドール、オランザピン、リスペリドン、クエチアピン、アリピプラゾール、ハロペリドール、クロザピン、ジプラシドンおよびオサネタントである。
【００９１】
本明細書で使用する場合、特記しない限り、「神経変性障害または病態」は、中枢神経系のニューロンの機能障害および／または死によって起こる障害または病態を指す。これらの障害および病態の治療は、これらの障害もしくは病態のリスクがあるニューロンの機能障害または死を予防する、および／またはリスクがあるニューロンの機能障害もしくは

死によって起こる機能喪失を補償するように、損傷したニューロンもしくは健常なニューロンの機能を高める薬剤の投与により促進することができる。「神経栄養剤」という用語は、本明細書中で使用する場合、これらの特性の一部または全部を有する物質または薬剤を指す。

【００９２】

明細書中に引用されている刊行物、特許出願および特許を含む全ての参考文献は、参照によりその内容全体が本明細書に援用され、各参考文献が参照により援用されることが個々に且つ明確に示され、その内容全体が記載されているのと同程度まで（法で認められる最大限まで）、本明細書に援用される。

【００９３】

見出しおよび小見出しは、便宜上本明細書に使用されるに過ぎず、決して本発明を限定するものと解釈されるべきではない。

【００９４】

本明細書における、あらゆる例の使用、または例示に用いる語（「例えば（ｆｏｒ　ｉｎｓｔａｎｃｅ）」、「例えば（ｆｏｒ　ｅｘａｍｐｌｅ）」、「例えば（ｅ．ｇ．）」、および「など（ａｓ　ｓｕｃｈ）」を含む）は、発明をより分かり易くすることを目的とするに過ぎず、特記しない限り、発明の範囲を限定するものではない。

【００９５】

本明細書における特許文献の引用および援用は、便宜上行われるに過ぎず、決してこのような特許文献の有効性、特許性および／または法的強制力についての見解を反映するものではない。

【００９６】

本発明は、適用法により認められている通り、本明細書に添付される特許請求の範囲に記載の対象の変更および均等物を全て含むものとする。

【００９７】

以下の非限定的な実施例により、本明細書に開示される本発明をさらに説明する。

【００９８】

実験の項

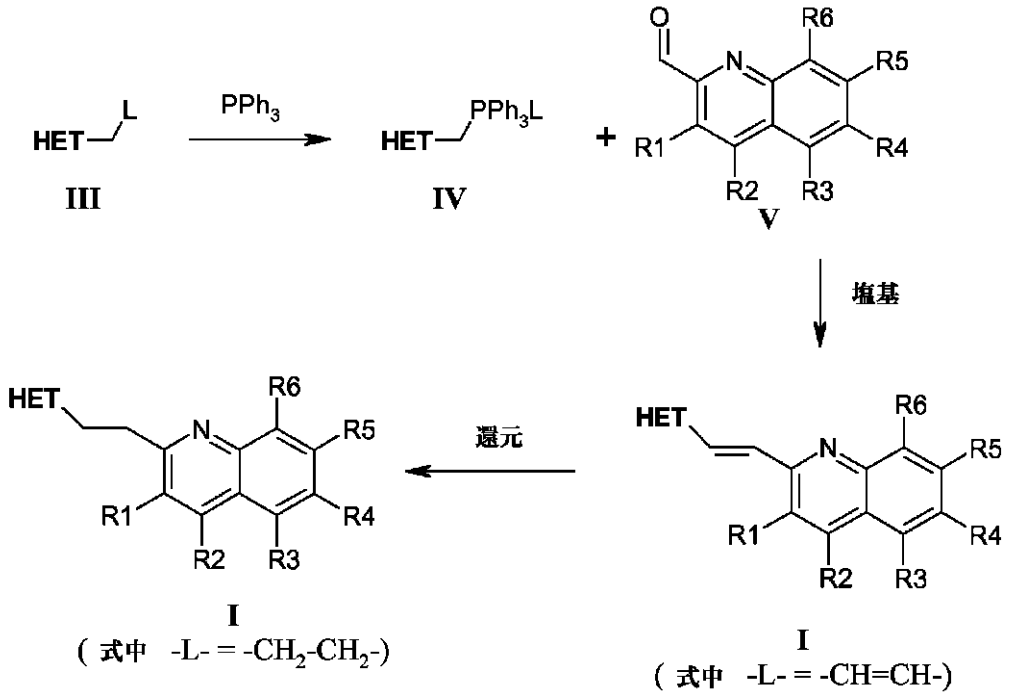
本発明の化合物の製造

本発明の一般式Ｉの化合物は、以下の反応スキームに記載のように製造することができる。

【００９９】

式Ｉ（式中、Ｌは、－ＣＨ＝ＣＨ－または－CH_2－CH_2－である）の化合物は、スキーム１に示す反応手順で製造することができる。

【化５】



スキーム1.

【０１００】

具体的には、式Ｉ（式中、Ｌは、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－である）の化合物は、パラジウム金属などの遷移金属触媒を水素ガス、炭酸水素アンモニウム、またはシクロヘキサジエンなどの水素源と一緒に使用して水素化することによる、式Ｉ（式中、Ｌは、－ＣＨ＝ＣＨ－である）のアルケンの還元により製造することができる。式Ｉ（式中、Ｌは、－ＣＨ＝ＣＨ－である）の前記アルケンは、テトラヒドロフランなどの好適な溶媒中、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エンなどの好適な塩基の存在下で式ＩＶのホスホニウム塩と式Ｖのアルデヒドとのウィッティヒ反応を行うことにより製造することができる。式ＩＶのホスホニウム塩は、当該技術分野に熟達した化学者に公知の方法で、および、例えば、国際公開第２０１１０７２６９６号パンフレット、国際公開第２０１１０７２６９４号パンフレット、および国際公開第２００９１５２８２５号パンフレットに記載のように、式ＩＶの化合物（上記スキーム１参照）をトリフェニルホスフィンと反応させることにより容易に得ることができる。式Ｖのアルデヒドは、市販されているか、または文献に記載の方法により得ることができ、例えば、Ｏｒｇａｎｏｍｅｔａｌｌｉｃｓ（２０１１），３０（５），１００８－１０１２，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ（２０１０），５３（２４），８６６３－８６７８．Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ（２０１０），４６（３５），６５５４－６５５６，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ（２０１０），５３（５），Ｓｃｉｅｎｃｅ ｏｆ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（２００５），１５ ３８９－５４９．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｈｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ（１９３２），Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ（１９４１），６３ ２６５４－５を参照されたい。

【０１０１】

一般的な方法

以下の方法を使用してＬＣ－ＭＳ分析データを得た。

【０１０２】

方法１１１：

ＬＣ－ＭＳは、正イオンモードで動作するＡＰＰＩ源を備えたＳｃｉｅｘ　ＡＰＩ１５０ＥＸで実施した。ＨＰＬＣは、島津ＬＣ１０－ＡＤｖｐ　ＬＣポンプ、ＳＰＤ－Ｍ２０Ａ　ＰＤＡ　ＵＶ検出器（２５４ｎＭで動作）および島津ＣＢＭ－２０Ａシステムコントローラからなった。オートサンプラーはＧｉｌｓｏｎ　２１５であった。カラムオーブンは、Ｍｅｔａｌｏｘ　ｍｏｄｅｌ　２００－Ｃであり、カラム温度：６０℃、インジェクター：Ｇｉｌｓｏｎ　ｍｏｄｅｌ　８４１（１マイクロリットルループ）であった。
ＥＬＳ検出器は、Ｓｅｄｅｒｅ　Ｓｅｄｅｘ　８５であった。
ＬＣ条件：カラムは、Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｙｍｍｅｔｒｙ　Ｃ－１８．４．６×３０ｍｍ．３．５μｍであり、６０℃で、溶媒Ａ：１００％Ｈ２Ｏ　０．０５％ＴＦＡ、および溶媒Ｂ：９５％ＡＣＮ　５％Ｈ２Ｏ　０．０３５％ＴＦＡからなる２液グラジエント、３．３ｍｌ／分で動作した。
注入量：１０μｌ（カラムに１μｌ注入）
勾配：Ｂ１０％から２．４分でＢ１００％に
　　０．４分でＢ１０％に変化。
総分析時間：２．８分
【０１０３】
方法１３１：
ＬＣ－ＭＳは、正イオンモードで動作するＡＰＰＩ源を備えたＳｃｉｅｘ　ＡＰＩ１５０ＥＸで実施した。ＨＰＬＣは、島津ＬＣ１０－ＡＤｖｐ　ＬＣポンプ、ＳＰＤ－Ｍ２０Ａ　ＰＤＡ　ＵＶ検出器（２５４ｎＭで動作）および島津ＣＢＭ－２０Ａシステムコントローラからなった。オートサンプラーは、Ｇｉｌｓｏｎ　２１５であった。カラムオーブンは、Ｊｏｎｅｓ　Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｙ　７９９０Ｒであり、カラム温度：６０℃であった。
ＥＬＳ検出器は、Ｓｅｄｅｒｅ　Ｓｅｄｅｘ　８５であった。
ＬＣ条件：カラムは、Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｙｍｍｅｔｒｙ　Ｃ－１８．４．６×３０ｍｍ．３．５μｍであり、６０℃で、溶媒Ａ：０．０５％ｖ／ｖＴＦＡを含有するＨ２Ｏ、および溶媒Ｂ：０．０５％ＴＦＡを含有するメタノールからなる２液グラジエント、３．０ｍｌ／分で動作した。
注入量：１０μｌ（カラムに１μｌ注入）
勾配：
０．０１分　　Ｂ１７％（ｖ／ｖ）
０．２７分　　Ｂ２８％（ｖ／ｖ）
０．５３分　　Ｂ３９％（ｖ／ｖ）
０．８０分　　Ｂ５０％（ｖ／ｖ）
１．０７分　　Ｂ５９％（ｖ／ｖ）
１．３４分　　Ｂ６８％（ｖ／ｖ）
１．６０分　　Ｂ７８％（ｖ／ｖ）
１．８７分　　Ｂ８６％（ｖ／ｖ）
２．１４分　　Ｂ９３％（ｖ／ｖ）
２．３８分　　Ｂ１００％（ｖ／ｖ）
２．４０分　　Ｂ１７％（ｖ／ｖ）
２．８０分　　Ｂ１７％（ｖ／ｖ）
総分析時間：２．８分
【０１０４】
方法１３２
ＬＣ－ＭＳは、正イオンモードで動作するＡＰＰＩ源を備えたＳｃｉｅｘ　ＡＰＩ１５０ＥＸで実施した。ＨＰＬＣは、島津ＬＣ１０－ＡＤｖｐ　ＬＣポンプ、ＳＰＤ－Ｍ２０Ａ　ＰＤＡ検出器（２５４ｎＭで動作）およびＳＣＬ－１０Ａシステムコントローラからなった。オートサンプラーは、Ｇｉｌｓｏｎ　２１５であった。カラムオーブンはＪｏｎｅｓ　Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｙ　７９９０Ｒであり、ＥＬＳ検出器はＳｅｄｅｒｅ

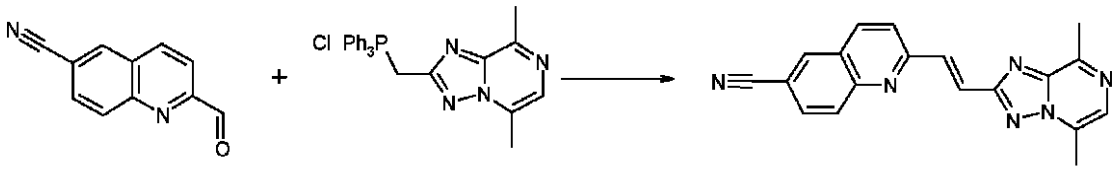
Ｓｅｄｅｘ　８５であった。
ＬＣ条件：カラムは、Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｙｍｍｅｔｒｙ　Ｃ－１８．４．６×３０ｍｍ．３．５μｍであり、６０℃で、水＋０．０５％ＴＦＡ（Ａ）およびメタノール＋０．０５％ＴＦＡ（Ｂ）からなる２液グラジエント、２．５ｍｌ／分で動作した。
勾配：０．０１分　　Ｂ５％
　　２．３８分　　Ｂ１００％
　　２．４０分　　Ｂ５％
　　２．８０分　　Ｂ５％
総分析時間：２．８分
【０１０５】
方法３５０
ＬＣ－ＭＳは、正イオンモードで動作するＡＰＰＩ源を備えたＳｃｉｅｘ　ＡＰＩ３００で行った。ＵＰＬＣは、カラムマネージャー、バイナリ溶媒マネージャー、サンプルオーガナイザー、ＰＤＡ検出器（２５４ｎＭで動作）およびＥＬＳ検出器を備えるＷａｔｅｒｓ　Ａｑｕｉｔｙからなった。
ＬＣ条件：カラムは、Ｗａｔｅｒｓ　Ａｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ　Ｃ－１８．２．１×５０ｍｍ．１．７μｍであり、６０℃で、水＋０．０５％ＴＦＡ（Ａ）および５％水＋０．０３％ＴＦＡを含有する９５％アセトニトリル（Ｂ）からなる２液グラジエント、１．２ｍｌ／分で動作した。
勾配：時間（分）　％Ｂ
　　０．００　　１０．０
　　１．００　　１００．０
　　１．０１　　１０．０
　　１．１５　　１０．０
総分析時間１．１５分
【０１０６】
分取ＬＣ－ＭＳ精製は、大気圧化学イオン化を用いたＰＥ　Ｓｃｉｅｘ　ＡＰＩ　１５０ＥＸ装置で行った。カラム：５０×２０ｍｍ　ＹＭＣ　ＯＤＳ－Ａ、粒径５μｍ；方法：Ａ：Ｂ＝８０：２０から７分で０：１００に変化し、流速２２．７ｍＬ／分の直線勾配溶出。分画回収は、分流ＭＳ検出により行った。
【０１０７】
^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトルは、Ｂｒｕｋｅｒ　Ａｖａｎｃｅ　ＡＶ５００装置で５００．１３ＭＨｚにて、またはＢｒｕｋｅｒ　Ａｖａｎｃｅ　Ｕｌｔｒａｓｈｉｅｌｄ　ｐｌｕｓ装置で６００．１６ＭＨｚにて記録した。ＴＭＳを内部標準標準物質として使用した。化学シフト値はｐｐｍで表す。ＮＭＲシグナルの多重度に関して、以下の略語を使用する：ｓ＝シングレット、ｄ＝ダブレット、ｔ＝トリプレット、ｑ＝カルテット、ｑｕｉ＝クインテット、ｈ＝ヘプテット、ｄｄ＝ダブルダブレット、ｄｔ＝ダブルトリプレット、ｄｑ＝ダブルカルテット、ｔｄ＝ダブレットのトリプレット、ｔｔ＝トリプレットのトリプレット、ｍ＝マルチプレット、ｂｒｓ＝ブロードシングレットおよびｂｒ＝ブロードなシグナル。
【０１０８】
略語は、ＡＣＳ　Ｓｔｙｌｅ　Ｇｕｉｄｅ：“Ｔｈｅ　ＡＣＳ　Ｓｔｙｌｅｇｕｉｄｅ－Ａ　ｍａｎｕａｌ　ｆｏｒ　ａｕｔｈｏｒｓ　ａｎｄ　ｅｄｉｔｏｒｓ”Ｊａｎｅｔ　Ｓ．Ｄｏｄｄ，Ｅｄ．１９９７，ＩＳＢＮ：０８４１２３４６２０に準拠している。
【０１０９】
中間体の製造
スキーム１に示す式ＩＶのホスホニウム塩は、当該技術分野に熟達した化学者に公知の方法で、および、例えば、国際公開第２０１１０７２６９６号パンフレット、国際公開第２０１１０７２６９４号パンフレット、および国際公開第２００９１５２８２５号パンフレットに記載のように、式ＩＶの化合物（上記スキーム１参照）をトリフェニルホスフィ

ンと反応させることにより容易に得ることができる。式Ｖのアルデヒドは、市販されているか、または文献に記載の方法により得ることができ、例えば、Ｏｒｇａｎｏｍｅｔａｌｌｉｃｓ（２０１１），３０（５），１００８－１０１２，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ（２０１０），５３（２４），８６６３－８６７８．Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ（２０１０），４６（３５），６５５４－６５５６，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ（２０１０），５３（５），Ｓｃｉｅｎｃｅ ｏｆ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（２００５），１５ ３８９－５４９．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｈｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ（１９３２），Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ（１９４１），６３ ２６５４－５を参照されたい。

【０１１０】

２－［（Ｅ）－２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－キノリン－６－カルボニトリル

【化６】



（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イルメチル）トリフェニルホスホニウム；クロライド（０．２２２ｇ、０．４８３ｍｍｏｌ）および２－ホルミル－キノリン－６－カルボニトリル（８０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を無水テトラヒドロフラン（６ｍＬ、８０ｍｍｏｌ）に懸濁した懸濁液に、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（６６ｕＬ、０．４４ｍｍｏｌ）を添加し（反応混合物は、しばらくの間、僅かに黄変し、沈殿により性質が変化する）、混合物を室温、アルゴン雰囲気下で終夜撹拌した。混合物をロータリーエバポレータで濃縮し、ＴＨＦを留去した。固体をＤＣＭに溶解し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製した（０～３０％ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）。純粋な生成物２－［（Ｅ）－２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－キノリン－６－カルボニトリルは、画分の１つで沈殿する（１０）：濾過により単離した。収量：６ｍｇ白色固体。

【０１１１】

以下の中間体を同様に製造した：

２－［２－（５，７－ジメチル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－２－イル）－ビニル］－キノリン

２－［２－（５，７－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－２－イル）－ビニル］－キノリン

２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－キノリン

２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－キノリン

２－［２－（５，７－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－２－イル）－ビニル］－６－メトキシ－キノリン

２－［２－（８－メトキシ－５－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）－ビニル］－キノリン

２－［２－（８－エチル－５－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）－ビニル］－６－フルオロ－キノリン

６－フルオロ－２－［２－（８－メトキシ－５－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［

１，５－ａ］ピリジン－２－イル）－ビニル］－キノリン
２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）－ビニル］－キノリン
２－［２－（６－フルオロ－キノリン－２－イル）－ビニル］－５－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール
２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－４－メチル－キノリン
２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－４－メトキシ－キノリン
４－メトキシ－２－［２－（５－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）－ビニル］－キノリン
４－メトキシ－２－［２－（８－メトキシ－５－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）－ビニル］－キノリン
４－メチル－２－［２－（５－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）－ビニル］－キノリン
２－［２－（８－メトキシ－５－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）－ビニル］－４－メチル－キノリン
４－クロロ－８－フルオロ－２－［（Ｅ）－２－（８－メトキシ－５－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）－ビニル］－キノリン
８－フルオロ－２－［２－（８－メトキシ－５－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）－ビニル］－キノリン
２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－７－フルオロ－キノリン
２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－６－フルオロ－キノリン
２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－６－フルオロ－キノリン
２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－４－フルオロ－キノリン
２－［（Ｅ）－２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－６－フルオロ－キノリン
２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－７－フルオロ－４－メトキシ－キノリン
２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－７－フルオロ－キノリン－４－オール
２－［（Ｅ）－２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－７－トリフルオロメチル－キノリン
２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－６－フルオロ－４－メトキシ－キノリン
２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－７－トリフルオロメチル－キノリン
２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－６－フルオロ－キノリン－４－オール
２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－５－フルオロ－キノリン
７－クロロ－２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－キノリン
２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ｃ］ピリミジン－２－イル）－ビニル］－６－イソプロピル－キノリン
２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－

２－イル）－ビニル］－５，７－ジフルオロ－キノリン
２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－５，６，８－トリフルオロ－キノリン
２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－６，８－ジフルオロ－キノリン
６－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－［１，３］ジオキソロ［４，５－ｇ］キノリン
２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－６－フルオロ－８－メチル－キノリン
２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－６－フルオロ－７－メチル－キノリン
６－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－２，２－ジフルオロ－［１，３］ジオキソロ［４，５－ｇ］キノリン
７－クロロ－２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－キノリン－６－カルボニトリル
７－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｇ］キノリン
６－クロロ－２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－キノリン
６－クロロ－２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－８－フルオロ－キノリン
８－クロロ－２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－６－メチル－キノリン
５，７－ジクロロ－２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－キノリン

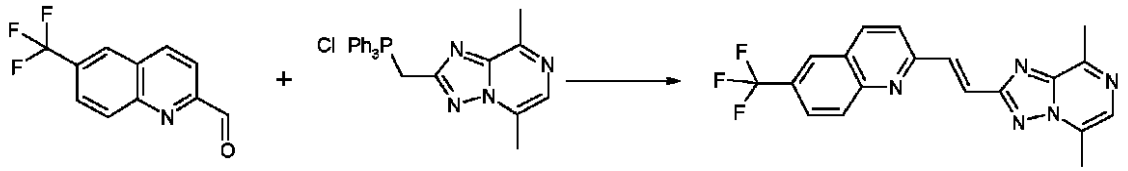
【実施例】

【０１１２】

本発明の化合物の製造

実施例１：２－［（Ｅ）－２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－６－トリフルオロメチル－キノリン

【化７】



（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イルメチル）－トリフェニルホスホニウム；クロライド（０．４８ｇ、１．０ｍｍｏｌ）および６－トリフルオロメチル－キノリン－２－カルボアルデヒド（０．２４ｇ、１．０ｍｍｏｌ）を無水Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２５ｍＬ、３２０ｍｍｏｌ）に溶解した溶液に、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（０．１６ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ）を添加し（反応混合物の色はさらに濃くなる）、混合物を室温、アルゴン雰囲気下で終夜撹拌した。反応混合物は、翌日沈殿を示す。

【０１１３】

沈殿濾過した。水およびおよびジエチルエーテルで洗浄した。濾過器上で減圧乾燥した後、６０℃で２時間真空乾燥した。濾過ケーキ：最終生成物２－［（Ｅ）－２－（５，８

－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－６－トリフルオロメチル－キノリンを含有する白色固体を得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３６９．７（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝１．９６分、方法＝１３１。

【０１１４】

以下の化合物を同様に製造した：

２－［（Ｅ）－２－（５，７－ジメチル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－２－イル）－ビニル］－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３０１．１（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝０．５５分、方法＝１１１。

２－［（Ｅ）－２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－６－トリフルオロメトキシ－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３８６．１、Ｒｔ＝１．９７分、方法＝１３１

２－［（Ｅ）－２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－６－シアノ－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３２７．３、Ｒｔ＝１．９７分、方法＝１３１

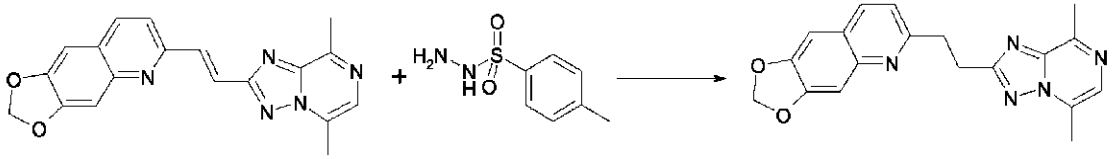
２－［（Ｅ）－２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－７－メトキシ－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３３２．１、Ｒｔ＝１．２２分、方法＝１３１

２－［（Ｅ）－２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－５－メトキシ－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３３２．２、Ｒｔ＝１．４１分、方法＝１３１

【０１１５】

実施例２：６－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－エチル］－１，３－ジオキソロ［４，５－ｇ］キノリン

【化８】



６－［（Ｅ）－２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－１，３－ジオキソロ［４，５－ｇ］キノリン（０．１８３ｇ、０．５３０ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１１ｍＬ、１４０ｍｍｏｌ）に溶解した。［Ｂ］ｐ－トルエンスルホニルヒドラジド（０．２９６ｇ、１．５９ｍｍｏｌ；供給業者＝Ａｖｏｃａｄｏ）を添加し、反応を１３０℃、アルゴン雰囲気下で一晩撹拌した。ＬＣＭＳを行い、ＬＣＭＳはほぼ完全な変換を示した。０．１００ｇ［Ｂ］を混合物に添加し、２日間、１３０Ｃで撹拌した。

ＤＭＦを蒸発させた。固体をＥｔＯＡｃ５０ｍＬに溶解し、２×２５ｍＬの飽和ＮａＨＣＯ３で抽出し、飽和食塩水５０ｍＬで洗浄した。有機相をロータリーエバポレータで濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーでＥｔＯＡｃ：ヘプタン（１：１）、その後０～３０％ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃを使用して精製した。収量：４０ｍｇ固体。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３４８．４（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝０．３４分、方法＝３５０。

【０１１６】

以下の化合物を同様に製造した：

２－［２－（５，７－ジメチル－イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－２－イル）－エチル］－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３０３．４（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝０．３４分、方法＝１１１

２－［２－（５，７－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－２－イル）－エチル］－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３０４．３（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝０．４６分、方法＝１１１

２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－

２－イル）－エチル］－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３０４．３（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝０．６１分、方法＝１３１
２－［２－（５，７－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－２－イル）－エチル］－６－メトキシ－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３３４．５（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝０．６２分、方法＝１３１
２－［２－（８－メトキシ－５－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）－エチル］－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３１９．１（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝０．７１分、方法＝１３１
２－［２－（８－エチル－５－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）－エチル］－６－フルオロ－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３３５．２（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝１．１２分、方法＝１３１
６－フルオロ－２－［２－（８－メトキシ－５－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）－エチル］－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３３７．５（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝０．９６分、方法＝１３１
２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）－エチル］－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３０３．５（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝０．７６分、方法＝１３１
２－［２－（６－フルオロ－キノリン－２－イル）－エチル］－５－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－８－オール　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３２３．１（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝０．４１分、方法＝３５０
２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－エチル］－４－メチル－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３１８．２（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝０．８３分、方法＝１３１
２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－エチル］－４－メトキシ－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３３４．５（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝０．９分、方法＝１３１
４－メトキシ－２－［２－（５－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）－エチル］－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３１９．２（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝０．９３分、方法＝１３１
４－メトキシ－２－［２－（８－メトキシ－５－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）－エチル］－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３４９．１（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝１．０１分、方法＝１３１
４－メチル－２－［２－（５－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）－エチル］－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３０３．４（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝０．８５分、方法＝１３１
２－［２－（８－メトキシ－５－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）－エチル］－４－メチル－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３３３．２（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝０．９５分、方法＝１３１
４－クロロ－８－フルオロ－２－［（Ｅ）－２－（８－メトキシ－５－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）－ビニル］－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３６９．２（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝１．９８分、方法＝１３１
８－フルオロ－２－［２－（８－メトキシ－５－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）－エチル］－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３３７．５（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝１．３２分、方法＝１３１
２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－エチル］－７－フルオロ－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３２１．８（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝０．４３分、方法＝３５０
２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－エチル］－６－フルオロ－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３２２．１（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝０．４４分、方法＝３５０

２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－エチル］－４－フルオロ－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３２１．９（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝０．４４分、方法＝３５０

２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－エチル］－７－フルオロ－４－メトキシ－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３５２．３（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝０．８７分、方法＝１３１

２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－エチル］－７－フルオロ－キノリン－４－オール　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３３８．４（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝１．０８分、方法＝１３１

２－［（Ｅ）－２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－ビニル］－７－トリフルオロメチル－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３７０．２（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝０．７９分、方法＝３５０

２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－エチル］－６－フルオロ－４－メトキシ－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３５２．３（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝０．９分、方法＝１３１

２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－エチル］－７－トリフルオロメチル－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３７２．３（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝０．６１分、方法＝３５０

２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－エチル］－６－フルオロ－キノリン－４－オール　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３３８．１（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝１．０５分、方法＝１３１

２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－エチル］－５－フルオロ－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３２２．１（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝１．２５分、方法＝１３１

７－クロロ－２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－エチル］－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３３８．３（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝１．８２分、方法＝１３２

２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ｃ］ピリミジン－２－イル）－エチル］－６－イソプロピル－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３４６．２（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝０．４７分、方法＝３５０

２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－エチル］－５，７－ジフルオロ－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３３９．８（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝０．５７分、方法＝３５０

２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－エチル］－５，６，８－トリフルオロ－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３５８．４（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝０．６７分、方法＝３５０

２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－エチル］－６，８－ジフルオロ－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３３９．７（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝０．６分、方法＝３５０

６－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－エチル］－［１，３］ジオキソロ［４，５－ｇ］キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３４８．４（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝０．３４分、方法＝３５０

２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－エチル］－６－フルオロ－８－メチル－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３３６．３（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝０．５７分、方法＝３５０

２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－エチル］－６－フルオロ－７－メチル－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３３６．３（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝０．４１分、方法＝３５０

６－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－エチル］－２，２－ジフルオロ－［１，３］ジオキソロ［４，５－ｇ］キノ

リン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３８４．２（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝１．６分、方法＝１３１
　７－クロロ－２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－エチル］－キノリン－６－カルボニトリル　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３６３．２（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝１．６１分、方法＝１３１
　７－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－エチル］－２，３－ジヒドロ－［１，４］ジオキシノ［２，３－ｇ］キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３６２．３（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝０．８２分、方法＝１３１
　６－クロロ－２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－エチル］－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３３８．３（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝１．３１分、方法＝１３１
　６－クロロ－２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－エチル］－８－フルオロ－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３５６．２（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝１．７２分、方法＝１３１
　８－クロロ－２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－エチル］－６－メチル－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３５２．４（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝１．７分、方法＝１３１
　５，７－ジクロロ－２－［２－（５，８－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）－エチル］－キノリン　ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝３７２．０（ＭＨ＋）。Ｒｔ＝２．０１分、方法＝１３１

【０１１７】

薬理試験

ＰＤＥ１０Ａ酵素

　ＰＤＥアッセイに使用する活性ＰＤＥ１０Ａ酵素は、幾つかの方法で製造される（Ｌｏｕｇｈｎｅｙ，Ｋ．ｅｔ　ａｌ．Ｇｅｎｅ　１９９９，２３４，１０９－１１７；Ｆｕｊｉｓｈｉｇｅ，Ｋ．ｅｔ　ａｌ．Ｅｕｒ　Ｊ　Ｂｉｏｃｈｅｍ．１９９９，２６６，１１１８－１１２７　ａｎｄ　Ｓｏｄｅｒｌｉｎｇ，Ｓ．ｅｔ　ａｌ．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．１９９９，９６，７０７１－７０７６）。ＰＤＥ１０Ａは、それらが触媒ドメインを発現する限り、完全長タンパク質として発現してもまたは切断型タンパク質として発現してもよい。ＰＤＥ１０Ａは、様々な種類の細胞、例えば昆虫細胞または大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）で製造することができる。触媒活性があるＰＤＥ１０Ａを得る方法の一例は、以下の通りである：ヒトＰＤＥ１０Ａの触媒ドメイン（アクセッション番号ＮＰ００６６５２を有する配列からのアミノ酸４４０～７７９）を、標準的なＲＴ－ＰＣＲ法によりトータルヒト脳由来トータルＲＮＡから増幅し、ｐＥＴ２８ａベクター（Ｎｏｖａｇｅｎ）のＢａｍＨ１およびＸｈｏ１部位にクローン化する。大腸菌（ｃｏｌｉ）での発現は、標準的なプロトコルに従って行う。簡潔に言えば、発現プラスミドをＢＬ２１（ＤＥ３）大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）株に形質転換し、細胞を接種した培養物５０ｍＬを、ＯＤ６００が０．４～０．６になるまで増殖させた後、０．５ｍＭ　ＩＰＴＧでタンパク質発現を誘導する。誘導後、細胞を室温で終夜インキュベートし、その後、細胞を遠心分離により回収する。ＰＤＥ１０Ａを発現する細胞を、１２ｍＬ（５０ｍＭ　ＴＲＩＳ－ＨＣｌ－ｐＨ８．０、１ｍＭ　$MgCl_2$およびプロテーゼ阻害剤）中に再懸濁する。細胞を超音波処理により溶解し、全ての細胞が溶解した後、Ｎｏｖａｇｅｎプロトコルに従ってＴｒｉｔｏｎＸ１００を添加する。ＰＤＥ１０ＡをＱセファロース（Ｑ　ｓｅｐｈａｒｏｓｅ）で部分的に精製し、最も活性の高い画分をプールした。

【０１１８】

ＰＤＥ１０Ａ阻害アッセイ

　ＰＤＥ１０Ａは、例えば、以下のように行うことができる：（環状ヌクレオチド基質を２０～２５％変換するのに十分な）一定量の当該ＰＤＥ酵素、緩衝液（５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ７．６、１０ｍＭ　$MgCl_2$、０．０２％Ｔｗｅｅｎ２０）、０．１ｍｇ／ｍｌ　ＢＳＡ、^{3}Ｈ標識環状ヌクレオチド基質２２５ｐＣｉ、最終濃度が５ｎＭとなるようにしたトリチウム標識ｃＡＭＰ、および様々な量の阻害剤を含有する試料６０μＬ中でアッセ

イを行う。環状ヌクレオチド基質を添加することにより反応を開始し、反応を室温で１時間進行させた後、８ｍｇ／ｍＬケイ酸イットリウムＳＰＡビーズ（Ａｍｅｒｓｈａｍ）１５μＬと混合することにより停止させる。ビーズを暗所で１時間沈降させた後、Ｗａｌｌａｃ１４５０Ｍｉｃｒｏｂｅｔａカウンターでプレートの計数を行う。測定したシグナルを、阻害されていない対照（１００％）と比較した活性に換算することができ、ＥＸＣＥＬの拡張機能であるＸｌｆｉｔを使用してIC_{50}値を算出することができる。

【０１１９】

フェンシクリジン（ＰＣＰ）誘発多動

体重２０～２５ｇの雄性マウス（ＮＭＲＩ、Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ）を使用する。試験化合物の溶媒プラスＰＣＰ、または溶媒注射のみが投与される並行対照群を含む、試験化合物（５ｍｇ／ｋｇ）プラスＰＣＰ（２．３ｍｇ／ｋｇ）が投与される各群にマウスを８匹使用する。注入量は１０ｍｌ／ｋｇとする。実験は、通常の光条件で、静かな室内にて行う。皮下投与するＰＣＰの注射の６０分前に、試験物質を経口投与により注入する。

【０１２０】

ＰＣＰ注射の直後に、マウスを特殊設計の試験ケージ（２０ｃｍ×３２ｃｍ）に、個別に入れる。４ｃｍ間隔で配置された５×８個の赤外線光源および光電セルで活性を測定する。光線は、ケージの底から１．８ｃｍ上のところでケージを横断する。運動性のカウント数の記録には、隣接する光線の遮断を必要とし、従って、マウスの静的運動によって生じる計数が回避される。

【０１２１】

運動性の記録は、５分間隔で１時間にわたり行う。薬物の効果は、１時間の行動試験中の全カウント数に基づいて以下のように算出する：

ＰＣＰの非存在下、溶媒処置によって生じる平均の運動性をベースラインとして使用する。従って、ＰＣＰの１００パーセントの効果は、全運動性カウント数からベースラインを引いたものとして算出される。従って、試験化合物投与群の応答は、全運動性カウント数からベースラインを引くことにより求められ、並行ＰＣＰ対照群で記録される同様の結果のパーセントで表される。パーセント応答は、パーセント阻害に換算される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
C07D 471/04	*(2006.01)*	A61P	43/00	111
C07D 487/04	*(2006.01)*	C07D	471/04	101
A61K 31/519	*(2006.01)*	C07D	487/04	145
A61K 31/4709	*(2006.01)*	C07D	487/04	146
		A61K	31/519	
		A61K	31/4709	
		C07D	487/04	144

(72)発明者 ニールセン，ヤコブ
デンマーク国 ディケイー１７３２ コペンハーゲン ブイ，フォース，ボディルスガーデ 2
(72)発明者 プーシュル，アスク
デンマーク国 ディケイー２０００ フレデリクスバーグ，フォース，アクセル モラーズ ハブ 2
(72)発明者 キルバーン，ジョン ポール
デンマーク国 ディケイー４６９０ ハスレブ，ケルスガードヴェ 7
(72)発明者 ランガード，モルテン
デンマーク国 ディケイー２６００ グロストラップ，ラーゲヴェ ２０

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 国際公開第２０１１／１５０１５６（WO，A1）
特開２０１１－２０１８７３（ＪＰ，A）
国際公開第２００９／１３９３７３（WO，A1）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D ５１９／００
A61P ２５／１８
A61P ２５／２８
A61P ４３／００
A61K ３１／４７０９～５１９
C07D ４７１／０４
C07D ４８７／０４
CAplus／REGISTRY（STN）