

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-509043

(P2016-509043A)

(43) 公表日 平成28年3月24日(2016.3.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 213/74 (2006.01)	C07D 213/74 CSP	4C055
C07D 401/04 (2006.01)	C07D 401/04	4C063
C07D 417/04 (2006.01)	C07D 417/04	4C086
A61P 25/28 (2006.01)	A61P 25/28	
A61P 25/16 (2006.01)	A61P 25/16	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 29 頁) 最終頁に続く

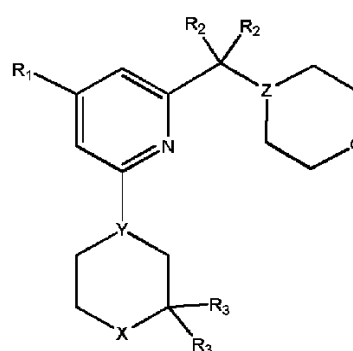
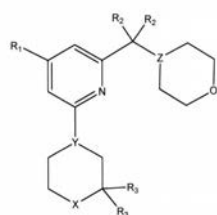
(21) 出願番号	特願2015-558449 (P2015-558449)	(71) 出願人	512121901 セルビタ エス. エー. ポーランド国 348 クラコウ 30, ユーエル. ポブルジンスキエゴ 14
(86) (22) 出願日	平成26年2月20日 (2014. 2. 20)	(74) 代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(85) 翻訳文提出日	平成27年10月16日 (2015. 10. 16)	(74) 代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/053344	(74) 代理人	100110663 弁理士 杉山 共永
(87) 国際公開番号	W02014/128223	(74) 代理人	100104282 弁理士 鈴木 康仁
(87) 国際公開日	平成26年8月28日 (2014. 8. 28)	(72) 発明者	ファブリティアス, チャールズ-ヘンリー ポーランド国 クラクフ ピーエル-30 -383, ウル. シヴァイ 7/16 最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	61/767, 540		
(32) 優先日	平成25年2月21日 (2013. 2. 21)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 5-HT₆受容体アンタゴニストとしてのピリジン誘導体

(57) 【要約】

式(I)の化合物[式中、X、Y、Z、R₁~R₇、mおよびnは、本明細書で定義されている通りである]は5-HT₆アンタゴニスト活性を示し、したがって、特定のCNS障害の処置に有用である。また前記化合物を使用する方法も提供する。

【化12】

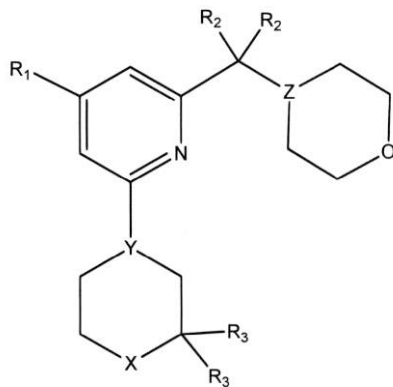


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物

【化 7】



(I)

10

[式中、

X は、 NR_4 または CR_5H であり、

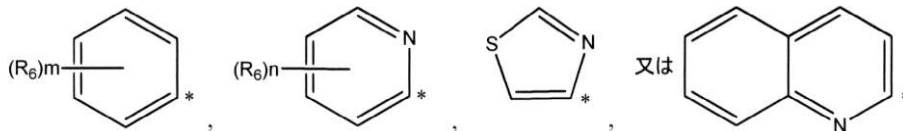
Y は、N または CH であり、

Z は、CH または N であり、

 R_1 は、

20

【化 8】



(式中、アスタリスク印の付いた原子は、親分子部分に結合する)

であり、

 R_2 は、それぞれの出現において独立して、H、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルキルもしくはハロゲンであり、

30

または R_2 および同一の炭素原子に共に結合している R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $-(\text{C}=\text{O})$ 基を形成し、 R_3 は、それぞれの出現において独立して、H、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルキルもしくはハロゲンであり、または R_3 および同一の炭素環原子に共に結合している R_3 は、それらが結合している炭素環原子と一緒にあって、 $-(\text{C}=\text{O})$ 基を形成し、 R_4 は、H、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルキル、または CF_3 であり、 R_5 は、 $\text{N}(\text{R}_7)_2$ であり、 R_6 は、それぞれの出現において独立して、ヒドロキシ、ハロゲン、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルコキシ、 CF_3 、または $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルコキシ $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルコキシであり、

40

 R_7 は、それぞれの出現において独立して、H または $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルキルであり、

m は、0、1、2 または 3 であり、

n は、0、1 または 2 である]

またはそれらの薬学的に許容される塩もしくはエステル。

【請求項 2】

X が NR_4 または CR_5H であり、

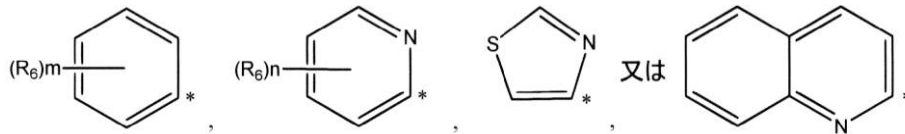
Y が N であり、

Z が CH であり、

 R_1 が

50

【化 9】



(式中、アスタリスク印の付いた原子は、親分子部分に結合する) であり、

R₂ が、それぞれの出現において独立して、Hまたは(C₁ ~ C₃)アルキルであり、

R₃ が、それぞれの出現において独立して、Hまたは(C₁ ~ C₃)アルキルであり、

R₄ がHまたは(C₁ ~ C₃)アルキルであり、

R₅ がN(R₇)₂であり、

R₆ が、それぞれの出現において独立して、ハロゲンまたは(C₁ ~ C₃)アルコキシ であり、

R₇ がHであり、

mが1または2であり、

nが0である、

請求項1に記載の化合物。

10

【請求項3】

XがNR₄であり、

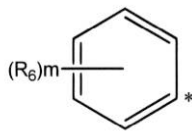
YがNであり、

ZがCHであり、

R₁が

20

【化10】



(式中、アスタリスク印の付いた原子は、親分子部分に結合する) であり、

R₂ が、それぞれの出現において独立して、Hまたは(C₁ ~ C₃)アルキルであり、

R₃ が、それぞれの出現において独立して、Hまたは(C₁ ~ C₃)アルキルであり、

R₄ がHまたは(C₁ ~ C₃)アルキルであり、

R₆ が、ハロゲンであり、

mが1である、

請求項1または2のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項4】

XがNR₄であり、

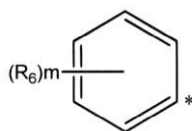
YがNであり、

ZがCHであり、

R₁が

40

【化11】



(式中、アスタリスク印の付いた原子は、親分子部分に結合する) であり、

50

R₂ が、それぞれの出現において独立して、Hまたは(C₁ ~ C₃)アルキルであり、
 R₃ が、それぞれの出現において独立して、Hまたは(C₁ ~ C₃)アルキルであり、
 R₄ がHまたは(C₁ ~ C₃)アルキルであり、
 R₆ が(C₁ ~ C₃)アルコキシであり、
 mが1である、

請求項1または2のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサソ - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチルピペラジン、2 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - (オキサソ - 4 - イルメチル) ピリジン - 4 - イル] キノリン、1 - メチル - 4 - [6 - (オキサソ - 4 - イルメチル) - 4 - (1, 3 - チアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル] - ピペラジン、1 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサソ - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチルピペラジン、1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサソ - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 4 - アミン、1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - [1 - (オキサソ - 4 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチルピペラジン、1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサソ - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 3, 3 - ジメチルピペラジン、1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサソ - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] ピペラジン、1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサソ - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチル - ピペラジンマレエート、1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサソ - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチル - ピペラジントラート、1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサソ - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチル - ピペラジンシトレート、または1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサソ - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチル - ピペラジンフマレートである、請求項1に記載の化合物。

10

20

【請求項6】

薬剤として使用するための、請求項1 ~ 5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

5 - HT₆受容体活性により媒介される障害、状態または疾患の処置で使用するための、請求項1 ~ 5のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項8】

前記障害、状態または疾患が、認知記憶機能障害、例えば、アルツハイマー病 (AD)、軽度認知機能障害 (MCI)、統合失調症、パーキンソン病 (PD)、もしくはハンチントン舞蹈病 (HD)、または他の認知症である、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

5 - HT₆受容体活性により媒介される障害、状態または疾患を処置するための方法であって、そうした処置を必要とする哺乳動物に、請求項1 ~ 5のいずれか一項に記載の少なくとも1種の化合物の有効量を投与することを含む、方法。

40

【請求項10】

前記障害、状態または疾患が、認知記憶機能障害、例えば、アルツハイマー病 (AD)、軽度認知機能障害 (MCI)、統合失調症、パーキンソン病 (PD)、もしくはハンチントン舞蹈病 (HD)、または他の認知症である、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

活性成分として請求項1 ~ 5のいずれか一項に記載の少なくとも1種の化合物と、薬学的に許容される担体、希釈剤および/または賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項12】

少なくとも1種の他の活性成分をさらに含む、請求項11に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

本開示は、薬理的に活性のあるピリジン誘導体、または薬学的に許容されるそれらの塩およびエステル、ならびに、それらを含む医薬組成物、および5-ヒドロキシトリプタミン-6(5-HT₆)受容体アンタゴニストとしてのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

5-ヒドロキシトリプタミン-6(5-HT₆)受容体は、ごく最近同定されたセロトニン5-HT受容体の1つである。ヒトおよびマウスにおいて、5-HT₆受容体は、Gタンパク質共役受容体に特有の7回膜貫通ドメインを有する440アミノ酸のポリペプチドである。脳内の5-HT₆のmRNAに関する広範な分布がノーザンブロットに基づいて報告されている。最高レベルの5-HT₆受容体mRNAは、線条体、嗅結節、海馬、側坐核および歯状回で確認されている。また、皮質、扁桃、小脳の顆粒層およびいくつかの間脳核で報告されている低レベルの5-HT₆受容体mRNAも存在する。脳における発現パターンには種の差異が存在し得る。5-HT₆受容体mRNAは脳組織中に主として存在し、末梢組織においてはほとんど発現しないようである。そのmRNAの局在に加えて、5-HT₆受容体に対する多数の抗精神病薬の高親和性は、それらの化合物の臨床作用の一部がこの受容体によって媒介され得ることを示唆している。したがって、5-HT₆受容体リガンドは、特定のCNS障害、例えば、不安神経症、うつ病、癲癇、強迫性障害、注意欠陥障害、片頭痛、認知記憶増強(例えば、アルツハイマー病の処置を行うため)、睡眠障害、栄養補給障害(例えば、食欲不振または過食症)、神経変性障害(例えば、頭部外傷または卒中発作)、パニック発作、薬物乱用からの離脱症状(例えば、コカイン、エタノール、ニコチンまたはベンゾジアゼピンからの離脱症状)、統合失調症などの処置において;または特定の胃腸障害、例えば、過敏性腸症候群の処置において使用できる可能性があると考えられる。さらに、ラットにおいて食物摂取量を減らす5-HT₆アンタゴニスト、5-HT₆アゴニストおよび5-HT₆アンチセンスオリゴヌクレオチドの効果が報告されている。

10

20

【0003】

WO2010/053388には、モノアミン作動性受容体調節剤として有用ないくつかの4,6-二置換2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン誘導体が開示されている。Paluchowska et al, Arch.Pharm.Pharm.Med.Chem. 2003, 2, 104-110には、一連の4,6-二置換2-(1-ピペラジニル)ピリジン、それらの化合物の調製、およびそれらの5-HT_{2A}受容体の活性が開示されている。

30

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

本開示の目的は、5-HT₆受容体の活性により媒介される障害、状態または疾患の処置で使用することができる、新規で強力かつ選択的な5-HT₆受容体アンタゴニストを提供することである。したがって、本開示の目的は、ヒトおよび動物をはじめとする哺乳動物の処置において5-HT₆受容体アンタゴニストとして使用されるさらなる化合物を提供することである。さらに、本開示の化合物を含む医薬組成物も提供する。

40

【0005】

本開示の化合物は、5-HT₆受容体に対する高結合親和性を有し、かつ/または特にドーパミン受容体D₂よりも高い、5-HT₆受容体に対する改善された選択性を有する。

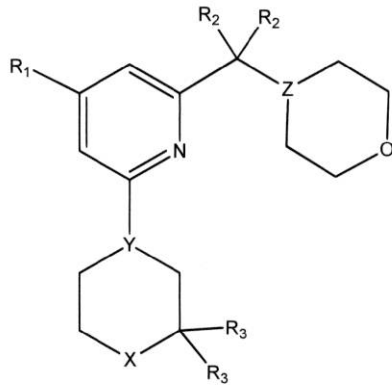
【発明を実施するための形態】

【0006】

本開示は、一般式I

【0007】

【化 1】



10

[式中、

X は、 NR_4 または CR_5H であり、

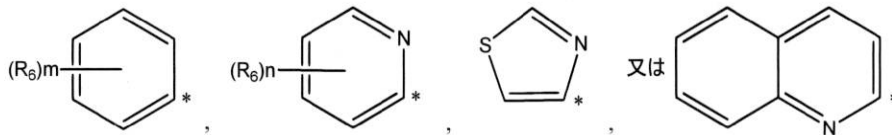
Y は、N または CH であり、

Z は、CH または N であり、

 R_1 は、

【 0 0 0 8 】

【化 2】



20

(式中、アスタリスク印の付いた原子は、親分子部分に結合する)
であり、

R_2 は、それぞれの出現において独立して、H、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルキルもしくはハロゲンであり、

または R_2 および同一の炭素原子に共に結合している R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $-(\text{C}=\text{O})$ 基を形成し、

30

R_3 は、それぞれの出現において独立して、H、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルキルもしくはハロゲンであり、

または R_3 および同一の炭素環原子に共に結合している R_3 は、それらが結合している炭素環原子と一緒に、 $-(\text{C}=\text{O})$ 基を形成し、

R_4 は、H、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルキル、または CF_3 であり、

R_5 は、 $\text{N}(\text{R}_7)_2$ であり、

R_6 は、それぞれの出現において独立して、ヒドロキシ、ハロゲン、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルコキシ、 CF_3 、または $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルコキシ $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルコキシであり、

R_7 は、それぞれの出現において独立して、H または $(\text{C}_1 \sim \text{C}_3)$ アルキルであり、

40

m は、0、1、2 または 3 であり、

n は、0、1 または 2 である] を有する新規ピリジン誘導体、

またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルに関する。

【 0 0 0 9 】

少なくとも一実施形態において、

X は NR_4 または CR_5H であり、

Y は N であり、

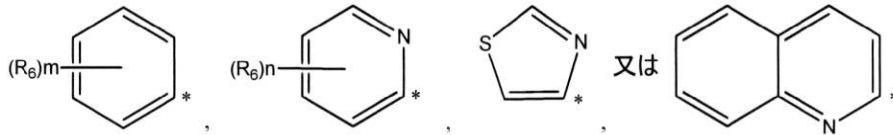
Z は CH であり、

R_1 は

【 0 0 1 0 】

50

【化3】



(式中、アスタリスク印の付いた原子は、親分子部分に結合する) であり、

R_2 は、それぞれの出現において独立して、Hまたは($C_1 \sim C_3$)アルキルであり、

R_3 は、それぞれの出現において独立して、Hまたは($C_1 \sim C_3$)アルキルであり、

R_4 はHまたは($C_1 \sim C_3$)アルキルであり、

R_5 はN(R_7)₂であり、

R_6 は、それぞれの出現において独立して、ハロゲンまたは($C_1 \sim C_3$)アルコキシ であり、

R_7 はHであり、

mは1または2であり、

nは0である。

【0011】

別の実施形態において、

XはNR₄であり、

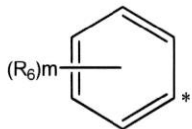
YはNであり、

ZはCHであり、

R_1 は

【0012】

【化4】



(式中、アスタリスク印の付いた原子は、親分子部分に結合する) であり、

R_2 は、それぞれの出現において独立して、Hまたは($C_1 \sim C_3$)アルキルであり、

R_3 は、それぞれの出現において独立して、Hまたは($C_1 \sim C_3$)アルキルであり、

R_4 はHまたは($C_1 \sim C_3$)アルキルであり、

R_6 は、ハロゲンであり、

mは1である。

【0013】

別の実施形態において、

XはNR₄であり、

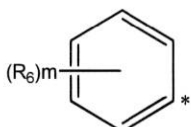
YはNであり、

ZはCHであり、

R_1 は

【0014】

【化5】



10

20

30

40

50

(式中、アスタリスク印の付いた原子は、親分子部分に結合する)であり、

R₂ は、それぞれの出現において独立して、Hまたは(C₁ ~ C₃)アルキルであり、
 R₃ は、それぞれの出現において独立して、Hまたは(C₁ ~ C₃)アルキルであり、
 R₄ はHまたは(C₁ ~ C₃)アルキルであり、
 R₆ は、(C₁ ~ C₃)アルコキシであり、
 mは1である。

【0015】

さらなる実施形態において、式Iの化合物は、1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチルピペラジン、2 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - (オキサン - 4 - イルメチル)ピリジン - 4 - イル]キノリン、1 - メチル - 4 - [6 - (オキサン - 4 - イルメチル) - 4 - (ピリジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル]ピペラジン、1 - メチル - 4 - [6 - (オキサン - 4 - イルメチル) - 4 - (1, 3 - チアゾール - 4 - イル)ピリジン - 2 - イル] - ピペラジン、1 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチルピペラジン、1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - イル]ピペリジン - 4 - アミン、1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - [1 - (オキサン - 4 - イル)エチル]ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチルピペラジン、1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - イル] - 3, 3 - ジメチルピペラジン、1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - イル]ピペラジン、1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチル - ピペラジンマレート、1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチル - ピペラジントルトレート、1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチル - ピペラジンシトレート、または1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチル - ピペラジンフマレートである。

10

20

【0016】

本明細書で使用されている用語は、下記の意味を有する。

30

【0017】

それ自体として、または別の基の一部として本明細書で使用される場合の用語「ハロ」または「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を意味する。

【0018】

それ自体として、または別の基の一部として本明細書で使用される場合の用語「(C₁ ~ C₃)アルキル」は、1、2または3個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖を有する飽和炭化水素基を意味する。(C₁ ~ C₃)アルキルの代表例としては、限定するものではないが、メチル、エチル、n - プロピル、およびイソプロピルが挙げられる。

【0019】

それ自体として、または別の基の一部として本明細書で使用される場合の用語「(C₁ ~ C₃)アルコキシ」は、酸素原子を介して親分子部分に付加されている、本明細書で定義した(C₁ ~ C₃)アルキル基を意味する。(C₁ ~ C₃)アルコキシの代表例としては、限定するものではないが、メトキシ、エトキシ、およびn - プロポキシが挙げられる。

40

【0020】

それ自体として、または別の基の一部として本明細書で使用される場合の用語「(C₁ ~ C₃)アルコキシ(C₁ ~ C₃)アルコキシ」は、本明細書で定義した(C₁ ~ C₃)アルコキシ基を介して親分子部分に付加されている、本明細書で定義した少なくとも1つの(C₁ ~ C₃)アルコキシ基を意味する。いくつかの(C₁ ~ C₃)アルコキシ基が存在する場合、(C₁ ~ C₃)アルコキシ基は同一のまたは異なる炭素原子に結合されてい

50

てもよく、(C₁ ~ C₃)アルコキシ基は同一であっても異なってもよい。(C₁ ~ C₃)アルコキシ(C₁ ~ C₃)アルコキシの代表例としては、限定するものではないが、メトキシメトキシ、プロポキシメトキシ、2-メトキシエトキシ、2-エトキシエトキシ、2,2-ジメトキシエトキシ、1-メチル-2-プロポキシエトキシ、および2-メトキシプロポキシが挙げられる。

【0021】

本明細書で使用される「本開示の化合物」という表現は、式Iの化合物を意味する。

【0022】

本明細書で使用される「同一炭素原子」および「同一炭素環原子」という用語は、2つの定義した置換基が結合している式I中の炭素原子、すなわち、R₂またはR₃のいずれかを意味する。

10

【0023】

本開示による「薬学的に許容される塩」には、治療上有効で、非毒性である塩基および酸の塩形態が含まれ、式Iの化合物は有機および無機両方の塩基および酸と形成させることができる。薬学的に許容される塩基付加塩の形態、例えば、金属塩またはアミン塩の代表例としては、限定するものではないが、アンモニウム塩、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩、および亜鉛塩、有機塩基、例えば、N-メチル-D-グルカミンとの塩、ヒドラバミン塩、およびアミノ酸、例えば、アルギニン、リシンなどとの塩が挙げられる。薬学的に許容される酸付加塩の代表例としては、限定するものではないが、塩化物、臭化物、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、スルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ギ酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、アスコルビン酸塩、酢酸塩およびシュウ酸塩、フマル酸塩およびコハク酸塩が挙げられる。

20

【0024】

薬学的に許容されるエステルは、適用可能な場合、医薬分野において慣用であって、しかも、遊離形態の薬理学的特性を保持する薬学的に許容される酸を使用する公知の方法によって調製することができる。これらのエステルの非限定的な例としては、脂肪族アルコールまたは芳香族アルコールのエステルが挙げられる。薬学的に許容されるエステルの代表的な例としては、限定するものではないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、およびベンジルのエステルが挙げられる。

30

【0025】

本開示は、化合物の可能性のあるすべての幾何異性体、例えば、Z異性体およびE異性体(シスおよびトランス異性体)、ならびに化合物の可能性のあるすべての光学異性体、例えば、ジアステレオマーおよびエナンチオマーを含んでいる。さらに、本開示は、個々の異性体とその任意の混合物、例えば、ラセミ混合物の両方を含んでいる。個々の異性体は出発物質の対応する異性体型を使用して得ることができるか、または、最終化合物の調製後に従来の分離方法によって分離することができる。それらの混合物から光学異性体、例えば、エナンチオマーを分離するには、従来の分解方法、例えば、分別晶出法または分取キラルクロマトグラフィー法を使用することができる。

40

【0026】

式Iの化合物は、適切な出発物質を使用し、文献で公知である方法と同様にして、またはそれらの方法に従って、様々な合成経路によって調製することができる。下記に示した出発物質は、市販されているか、文献で公知である合成経路によって調製することができる。

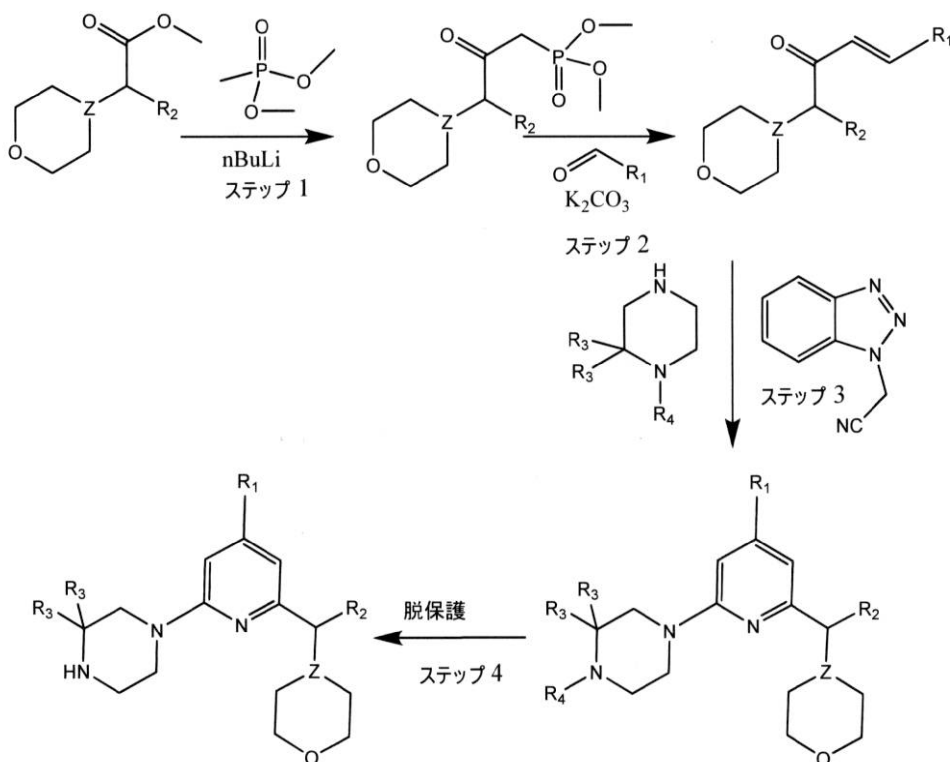
【0027】

一般に、式Iの化合物は、スキーム1:

【0028】

【化6】

スキーム1



10

20

と同様にして、またはスキーム1に従って調製することができる。

【0029】

本開示による化合物を調製するための反応における任意の出発物質または中間体は、必要に応じて、当技術分野で公知の方法で保護することができる。続いて、任意の保護された官能基は、当技術分野で公知の方法で脱保護することができる。

【0030】

30

上記の合成経路は、式Iの化合物の調製を説明することを目的とするものであり、その調製はこれに限定するものではない。すなわち、当業者の一般的知識の範囲内にある他の可能性のある合成法も存在する。

【0031】

式Iの化合物は、所望の場合、当技術分野で公知の方法を使用し、それらの薬学的に許容される塩またはエステル形態に変換することができる。

【0032】

本開示を以下の実施例によってより詳細に説明する。実施例は単に目的を説明するためのものであり、請求項で定義されている本発明の範囲を限定するものではない。実施例1~9は、塩酸塩またはフマル酸塩として調製され、NMRによる構造の特性決定は塩の形態で行われたことに留意されたい。

40

【0033】

順相フラッシュクロマトグラフィー精製は、使い捨てのInterchimカラム(50 μm)と共にInterchimの器具を使用して実施した。分取HPLC精製は、Gemini-NX C18(150×4.6 mm)カラムを装備したShimadzu LC-20APの分取HPLC系を用いて行った。0.05%のトリフルオロ酢酸による水/アセトニトリルの勾配を溶離剤として使用した。キラル分取HPLCは、Chiralpak IA(250×20 mm)を装備したAgilent 1200を用いて行った。0.2%のDEAによるn-ヘキサン/iPrOHの勾配を溶離剤として使用した。生成物の化学純度は、Waters C18(1.8 μm、2.1×50 mmおよび5 μ

50

m、3.9 × 150 mm) カラムを装備した Bruker Amazon/Dionex LC-MS 系によって確認した。0.1%のギ酸による水/アセトニトリルの勾配を溶離剤として使用した。生成物のキラル純度は、Chiralpak IA カラムを装備した Agilent 1100 LC-MS 系によって確認した。0.1%の DEA による n-ヘキサン/iPrOH の勾配を溶離剤として使用した。生成物の構造は ¹H NMR によって確認した。スペクトルは、Varian Mercury-VX 300 MHz により測定した。以下の一般的な略語を使用する：iPrOH = イソプロパノール、DEA = ジエタノールアミン、THF = テトラヒドロフラン、DMSO-d₆ = ジメチルスルホキシド-d₆、TLC = 薄層クロマトグラフィー。

【0034】

本開示の化合物の調製

【実施例1】

【0035】

1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサソ - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチル - ピペラジン

【0036】

ステップ1：ジメチル [3 - (オキサソ - 4 - イル) - 2 - オキソプロピル] ホスホネート

ジメチルメチルホスホネート (48.5 mmol、6.02 g) を無水 THF (40 ml) に溶解し、この溶液を -78 °C に冷却した。n-ブチルリチウム (47.9 mmol、3.1 g、ヘキサン中 1.6 M) の溶液を Ar 下で滴下添加した。1 時間後、メチル 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アセテート (12.1 mmol、1.92 g) の無水 THF (10 ml) 中の溶液を添加し、得られた混合物を 1.5 時間、-78 °C で攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、室温まで到達させた。2 つの層を単離し、水相をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で濃縮した。3.0 g の表題化合物が黄色油状物として得られた。この粗生成物はこのままで使用した。

【0037】

ステップ2：4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (オキサソ - 4 - イル) ブタ - 3 - エン - 2 - オン

ジメチル [3 - (オキサソ - 4 - イル) - 2 - オキソプロピル] ホスホネート (8.0 mmol、2.0 g) および炭酸カリウム (24.0 mmol、3.31 g) をエタノール (50 ml) に溶解し、1 時間攪拌した。4 - アニスアルデヒド (8.0 mmol、1.09 g) を添加し、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をジクロロメタンに溶解し、水で 2 回、食塩水で 1 回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。生成物を SiO₂ カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 1% メタノール) によって精製し、白色固形物として 1.7 g の生成物を得た。

【0038】

ステップ3：1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサソ - 4 - イルメチル)ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチルピペラジン

4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (オキサソ - 4 - イル) ブタ - 3 - エン - 2 - オン (6.5 mmol、1.7 g)、1H - ベンゾトリアゾール - 1 - アセトニトリル (6.5 mmol、1.0 g)、N - メチルピペラジン (38.9 mmol、3.9 g) を密閉チューブに入れ、エタノール (20 ml) に溶解させた。モレキュラーシーブを加え、得られた混合物を 90 °C で一晩攪拌した。1H - ベンゾトリアゾール - 1 - アセトニトリル (6.5 mmol、1.03 g) を混合物に添加し、反応を 90 °C で一晩継続した。反応の進行を TLC によってモニターしたところ、4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (オキサソ - 4 - イル) ブタ - 3 - エン - 2 - オンがまだなお確認された。1H - ベンゾトリアゾール - 1 - アセトニトリルのもう 1 つの分量 (6.5 mmol、1.03 g) を加

10

20

30

40

50

え、90 で一晩攪拌した後、モレキュラーシーブを濾別し、エタノールを真空で蒸発させた。粗製残留物をジクロロメタンに溶解し、水酸化ナトリウム（水中10%溶液）、飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で3回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空で蒸発させた。最終生成物をカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル中5%メタノール）によって分離し、黄色油状物として1.5gの表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6): 11.39 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.30 - 7.02 (m, 4H), 4.61 (d, 2H), 3.85 - 3.80 (m, 5H), 3.52 (d, 2H), 3.25 (td, 2H), 3.16 (d, 2H), 2.81 (m, 5H), 2.03 (m, 1H), 1.53 (d, 2H), 1.30 (qd, 2H).

【実施例2】

【0039】

2 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - (オキサ - 4 - イルメチル) ピリジン - 4 - イル] キノリン

この合成は、4 - アニスアルデヒド（ステップ2）を2 - キノリンカルバルデヒドと置きかえること以外は、実施例1と同じ方法を使用して行った。66mgの表題生成物が黄色固形物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6): 11.28 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.70 (t, 2H), 7.58 (s, 1H), 4.63 (d, 2H), 3.83 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.28 (t, 2H), 3.17 (d, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.57 (d, 2H), 1.32 (d, 2H).

【実施例3】

【0040】

1 - メチル - 4 - [6 - (オキサ - 4 - イルメチル) - 4 - (ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル] ピペラジン

この合成は、4 - アニスアルデヒド（ステップ2）をピリジン - 2 - カルバルデヒドと置きかえること以外は、実施例1と同じ方法を使用して行った。76mgの表題生成物が黄色固形物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 8.67 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.89 (td, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 3.79 (d, 2H), 3.57 (t, 4H), 3.24 (t, 2H), 2.59 - 2.50 (m, 6H), 2.29 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.51 (d, 2H), 1.28 (dd, 2H).

【実施例4】

【0041】

1 - メチル - 4 - [6 - (オキサ - 4 - イルメチル) - 4 - (1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル] - ピペラジン

この合成は、4 - アニスアルデヒド（ステップ2）を1, 3 - チアゾール - 4 - カルバルデヒドと置きかえること以外は、実施例1と同じ方法を使用して行った。75mgの表題生成物が白色固形物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): 8.88 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 3.94 (dd, 2H), 3.65 (t, 4H), 3.38 (td, 2H), 2.62 (d, 2H), 2.56 (t, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.62 (dd, 2H), 1.40 (ddd, 2H).

【実施例5】

【0042】

1 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサ - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチルピペラジン

この合成は、4 - アニスアルデヒド（ステップ2）を2 - フルオロ - 4 - メトキシベンズアルデヒドと置きかえること以外は、実施例1と同じ方法を使用して行った。90mgの表題生成物が淡黄色固形物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 7.49 (t, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 3.83 - 3.74 (m, 5H), 3.52 (t, 4H), 3.23 (td, 2H), 2.51 (dd, 5H), 2.47 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.99 - 1.87 (m, 1H), 1.50 (d, 2H), 1.29 - 1.14

10

20

30

40

50

(m, 2H).

【実施例 6】

【0043】

1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサ - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - アミン

この合成は、N - メチルピペラジン (ステップ 3) を tert - ブチル N - (ピペリジン - 4 - イル) カルバメートと置きかえること以外は、実施例 1 と同じ方法を使用して行った。Boc 基の脱保護は、書籍 Protective Groups in Organic Synthesis に記載されている手順に従って行い、黄色固形物として 25 mg の表題生成物を得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): 7.71 - 7.67 (m, 2H), 7.04 - 7.00 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.43 (d, 2H), 3.81 (m, 5H), 3.26 (t, 4H), 2.88 (t, 2H), 2.54 (d, 2H), 1.94 (m, 3H), 1.52 (m, 4H), 1.32 - 1.20 (m, 3H).

【実施例 7】

【0044】

1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - [1 - (オキサ - 4 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチル - ピペラジン

この合成は、メチル 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アセテート (ステップ 1) を、EP 1 4 3 1 2 8 5 A 1 で記載されている手順に従って合成したメチル 2 - (オキサ - 4 - イル) プロパノエートと置きかえること以外は、実施例 1 と同じ方法を使用して行った。95 mg の表題生成物が白色固形物として得られた。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7.68 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 3.84 (dd, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.54 (t, 4H), 3.30 - 3.09 (m, 7H), 2.51 (d, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.69 (d, 1H), 1.17 (d, 4H).

【実施例 8】

【0045】

1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサ - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 3 , 3 - ジメチルピペラジン

【0046】

ステップ 1 : 2 , 6 - ジクロロ - 4 - (テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン

2 , 6 - ジクロロピリジン (20 . 3 mmol , 3 . 0 g)、ビス - (ピナコラト) ジボロン (22 . 3 mmol , 5 . 66 g) および 1 , 10 - フェナントリン (phenanthroline) (1 . 2 mmol , 0 . 212 g) を無水 1 , 2 - ジクロロエタン (100 ml) に溶解し、脱気し、5 分間、Ar でパージした。クロロ - 1 , 5 - シクロオクタジエンイリジウム (I) ダイマー (0 . 445 g , 0 . 7 mmol) を添加し、得られた反応混合物を密閉チューブ状態で 15 時間、100 で攪拌した。反応終了後、内容物を冷却し、セライトにより濾過し、1 , 2 - ジクロロエタンを真空で蒸発させた。粗製残留物をジエチルエーテルに溶解し、水酸化ナトリウム (水中 4 N 溶液) で洗浄した。水層を HCl (水中 6 N 溶液) で pH = 1 に酸性化し、得られた固形物を濾別し、水で洗浄した。4 . 8 g の表題化合物が灰色固形物として得られた。

【0047】

ステップ 2 : 2 , 6 - ジクロロ - 4 - (4 - メトキシフェニル) ピリジン

2 , 6 - ジクロロ - 4 - (テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン (10 . 95 mmol , 3 . 0 g)、1 - ブロモ - 4 - メトキシベンゼン (21 . 9 mmol , 4 . 09 g) およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロライド (1 . 1 mmol , 0 . 879 g) を 1 , 4 - ジオキサ (165 ml) および飽和炭酸ナトリウム (25 ml) に溶解した。得られた反応混合物を、密封チューブ状態で 15 時間、100 で攪拌した。反応終了後、内容物を冷却し、真空で濃縮した。粗製残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネ

10

20

30

40

50

シウムで乾燥し、真空で濃縮した。最終生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル）で分離し、3.0 gの表題化合物を得た。

【0048】

ステップ3：1-[6-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル]-3,3-ジメチルピペラジン

2,6-ジクロロ-4-(4-メトキシフェニル)ピリジン(0.79 mmol, 0.200 g)、2,2-ジメチルピペラジン(0.79 mmol, 0.090 g)およびヒューニツヒ塩基(0.9 mmol, 0.108 g)を1,4-ジオキサン(3 ml)に溶解し、得られた反応混合物を密閉チューブ状態で18時間、120 で撹拌した。反応終了後、内容物を冷却し、1,4-ジオキサンを真空で蒸発させた。粗製残留物をDCMに溶解し、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮した。最終生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/メタノール)によって分離し、0.08 gの表題化合物を得た。

10

【0049】

ステップ4：1-[4-(4-メトキシフェニル)-6-(オキサン-4-イリデンメチル)ピリジン-2-イル]-3,3-ジメチルピペラジン

4-メチル-N'-(オキサン-4-イリデンメチル)ベンゼン-1-スルホノヒドラジドの合成：

4-メチルベンゼン-1-スルホノヒドラジド(0.13 mmol, 2.5 g)のメタノール(5 ml)中の急速撹拌溶液に、オキサン-4-カルバルデヒド(0.13 mmol, 1.48 g)を滴下添加した。反応混合物を30分間室温で撹拌し、次いで0 に冷却した。3.2 gの表題生成物が白色固形物として濾別された。1-[6-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル]-3,3-ジメチルピペラジン(0.24 mmol, 0.080 g)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル(0.009 g)、4-メチル-N'-(オキサン-4-イリデンメチル)ベンゼン-1-スルホノヒドラジド(0.3 mmol, 0.075 g)およびリチウムtert-ブトキシド(0.5 mmol, 0.044 g)を無水1,4-ジオキサン(1.5 ml)に溶解し、脱気し、5分間Arでパージした。

20

【0050】

トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.004 g)を添加し、混合物を脱気し、再度Arでパージした。得られた反応混合物を、密閉チューブ状態で2日間、110 で撹拌した。反応終了後、内容物を冷却し、セライトによって濾過し、1,4-ジオキサンを真空で蒸発させた。粗製残留物をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮した。最終生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/メタノール)によって分離し、0.06 gの表題化合物を得た。

30

【0051】

ステップ5：1-[4-(4-メトキシフェニル)-6-(オキサン-4-イルメチル)ピリジン-2-イル]-3,3-ジメチルピペラジン

1-[4-(4-メトキシフェニル)-6-(オキサン-4-イリデンメチル)ピリジン-2-イル]-3,3-ジメチルピペラジン(0.13 mmol, 0.05 g)をメタノール(3 ml)に溶解した。得られた混合物を脱気し、5分間Arでパージし、次いで、10%のパラジウム炭(0.1当量)を添加した。得られた混合物を水素雰囲気下(周囲圧力下)で一晩撹拌した。反応混合物をセライトによって濾過し、濾液を真空で濃縮した。最終生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/メタノール/1%Et₃N)によって分離し、0.012 gの表題化合物が白色固形物として得られた。

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7.69 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.48 (s, 2H), 3.79 (m, 5H), 3.73 - 3.63 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.29 - 3.20 (m, 4H), 3.11 - 3.02 (m, 2H), 2.52 (d, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.55 - 1.44 (m, 2H), 1.24 (m, 8H).

50

【実施例 9】

【0052】

1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] ピペラジン

この合成は、N - メチルピペラジン (ステップ 3) を 1 - ベンジルピペラジンと置きかえること以外は、実施例 1 と同じ方法を使用して行った。1 - ベンジル - 4 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] ピペラジンの N - 脱ベンジル化は、WO 2 0 0 8 / 2 5 7 3 6 A 1 に記載されている手順に従って行った。1 . 0 g の表題生成物が白色固形物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 7.69 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.48 (s, 2H), 3.79 (m, 5H), 3.66 (t, 4H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 3.04 (t, 4H), 2.53 (d, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.50 (d, 2H), 1.23 (m, 2H).

10

【実施例 10】

【0053】

1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチル - ピペラジンマレエート

1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチルピペラジン遊離塩基 (0 . 6 6 mmol、250 mg) をイソプロピルアルコール (10 ml) に溶解し、15 分間 70 で攪拌した。マレイン酸 (0 . 6 6 mmol、76 . 1 mg) を溶液に添加し、2 時間 70 で攪拌した。得られた混合物を室温に到達させ、次いで、冷蔵庫に置いた。16 時間後、マレイン酸塩を濾別し、イソプロピルアルコールで洗浄した。226 mg の生成物が白色固形物として得られた。

20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 7.71 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.79 (s, 5H), 3.23 (td, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.55 (d, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.50 (d, 2H), 1.25 (qd, 2H).

【実施例 11】

【0054】

1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチル - ピペラジントートレート

1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチルピペラジン遊離塩基 (0 . 6 6 mmol、250 mg) をイソプロピルアルコール (10 ml) に溶解し、15 分間 70 で攪拌した。酒石酸 (0 . 6 6 mmol、98 . 4 mg) を溶液に添加し、2 時間 70 で攪拌した。得られた混合物を室温に到達させ、次いで、冷蔵庫に置いた。16 時間後、酒石酸塩を濾別し、イソプロピルアルコールで洗浄した。250 mg の生成物が白色固形物として得られた。

30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.78 (m, 5H), 3.58 (s, 4H), 3.23 (td, 2H), 2.61 (s, 4H), 2.53 (d, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.50 (d, 2H), 1.22 (qd, 2H).

【実施例 12】

【0055】

1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチル - ピペラジンシトレート

1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチルピペラジン遊離塩基 (0 . 6 6 mmol、250 mg) をイソプロピルアルコール (10 ml) に溶解し、15 分間 70 で攪拌した。クエン酸 (0 . 6 6 mmol、125 . 9 mg) を溶液に添加し、2 時間 70 で攪拌した。得られた混合物を室温に到達させ、次いで、冷蔵庫に置いた。16 時間後、クエン酸塩を濾別し、イソプロピルアルコールで洗浄した。295 mg の生成物が白色固形物として得られた。

40

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 7.69 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 3.79 (m, 5H), 3.66 (s, 4H), 3.23 (t, 2H), 2.85 (s, 4H), 2.63 (d, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.53 (m

50

, 4H), 1.95 (m, 1H), 1.50 (d, 2H), 1.23 (qd, 2H).

【実施例 13】

【0056】

1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサソ - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチル - ピペラジンフマレート

1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサソ - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチルピペラジン遊離塩基 (0 . 6 6 m m o l 、 2 5 0 m g) をイソプロピルアルコール (1 0 m l) に溶解し、15 分間 8 0 で攪拌した。フマル酸 (0 . 6 6 m m o l 、 7 6 . 1 m g) をこの溶液に添加し、2 時間 8 0 で攪拌した。得られた混合物を室温に到達させ、次いで、冷蔵庫に置いた。3 0 分後、フマル酸塩を濾別し、イソプロピルアルコールで洗浄した。2 1 3 m g の生成物が白色固形物として得られた。

10

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 7.67 (dd, 2H), 7.00 (dd, 2H), 6.77 (d, 2H), 6.58 (s, 2H), 3.78 (m, 5H), 3.53 (t, 4H), 3.25 (t, 4H), 2.53 (s, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.50 (dd, 2H), 1.22 (dq, 2H).

【0057】

既に記載したように、式 I の化合物は興味深い薬理学的特性を示す。すなわち、これらの化合物は、5 - HT₆ 受容体に対する選択性の改善および / または他の既知の受容体および薬物標的を上回る効力の増大を示す。前記特性は、例えば、下記に示した薬理試験により証明されている。

20

【0058】

実験 1 : 5 - HT₆ 結合親和性

本開示の化合物は、5 - HT₆ 受容体に対して特異的に受容性のあるトランスフェクト細胞型を使用して評価した。アッセイのプロトコルでは、一般に、5 - HT₆ 受容体を発現する細胞から調製した膜を [^3H] - LSD (2 n M) とインキュベートすることが必要であった。漸増レベルの試験化合物を、放射性リガンドおよび組換え細胞から調製した膜ホモジェネートとインキュベートした。37 で 6 0 分間インキュベートした後、インキュベーションは真空濾過によって終了させた。フィルターを緩衝液で洗浄し、液体シンチレーションスペクトロメトリーを使用して、放射活性についてフィルターをカウントした。1 0 ⁻¹² M ~ 1 0 ⁻⁵ M の範囲の濃度の試験化合物を評価した。比較のため、5 - HT₆ 受容体に対する SB 2 7 1 0 4 6 の親和性 (K_i = 0 . 5 n M ± 0 . 2) を基準として使用した。様々な濃度の試験化合物の存在下における結合を、試験化合物の非存在下における特異的結合のパーセント値として表わす。結果は、試験化合物の log 濃度に対する結合した log % としてプロットされる。コンピュータ支援プログラム Prism によるデータポイントの非線形回帰解析によって、9 5 % の信頼限界で試験化合物の IC₅₀ 値および K_i 値の両方が得られた。データポイントの線形回帰直線がプロットされ、そこから IC₅₀ 値が判定され、また、K_i 値は次式に基づいて判定される :

30

$$K_i = IC_{50} / (1 + L / K_D)$$

式 I の化合物が 5 - HT₆ 受容体に対して良好な親和性を有することが示された。結果を表 1 に示す。

【0059】

40

【表 1】

実施例の化合物	5-HT ₆ 結合Ki[nM]
1	10.52
2	39.59
3	22.22
4	14.29
5	22.84
6	38.75
7	12.20
8	36.10
9	13.20

表1.競合的放射性リガンド結合試験において判定した5-HT₆平衡解離定数

10

【 0 0 6 0 】

実験 2 : ドーパミン受容体 D₂ 結合親和性

また、式 I の化合物のドーパミン受容体 D₂ 結合親和性も評価した。アッセイのプロトコルでは、一般に、D₂ 受容体を発現する細胞から調製した膜を [³H] メチル - スピペロン (0 . 2 n M) とインキュベートすることが必要であった。漸増レベルの試験化合物を、放射性リガンドおよび組換え細胞から調製した膜ホモジェネートとインキュベートした。37 °C で 60 分間インキュベートした後、インキュベーションは真空濾過によって終了させた。フィルターを緩衝液で洗浄し、液体シンチレーションスペクトロメトリーを使用して、放射活性についてフィルターをカウントした。10⁻¹² M ~ 10⁻⁵ M の範囲の濃度の試験化合物を評価した。比較のため、5 - H T₆ 受容体に対するスルピリドの親和性 (K i = 27 . 0 ± 12 . 0) を基準として使用した。様々な濃度の試験化合物の存在下における結合は、試験化合物の非存在下における特異的結合のパーセント値として表わす。結果は、試験化合物の log 濃度に対する結合した log % としてプロットされる。コンピュータ支援プログラム P r i s m によるデータポイントの非線形回帰解析によって、95% の信頼限界で試験化合物の I C 50 値および K i 値の両方が得られた。データポイントの線形回帰直線がプロットされ、そこから I C 50 値が判定され、また、K i 値は次式に基づいて判定される：

20

30

$$K i = I C 50 / (1 + L / K D)$$

結果を表 2 に示す。

【 0 0 6 1 】

【表 2】

実施例の化合物	D ₂ 結合Ki[nM]
1	107.10
2	4105.00
3	1184.00
4	>10000.00
5	1247.00
6	>10000.00
7	>10000.00
8	>10000.00
9	>10000.00

表2.競合的放射性リガンド結合試験において判定したD₂平衡解離定数

10

【 0 0 6 2 】

実験 3 : 5 - H T ₆ 機能アッセイ

セロトニン受容体 5 - H T ₆ は G s 共役受容体である。脳において、これは、サイクリック A M P のアデニルシクラーゼ媒介性の産生を増加させることによって、セロトニンおよび他のアゴニストに応答する。また、5 - H T ₆ は、様々な結合の種類を使用して機能的に試験することができる。M i l l i p o r e のクローン化ヒト 5 - H T ₆ 発現細胞系は、C h e m - 1 0 宿主で調製されており、この系は細胞表面での高レベルの組換え 5 - H T ₆ の発現をサポートし、受容体をカルシウムシグナル伝達経路と共役させる最適化レベルの組換え無差別 (promiscuous) G タンパク質を含有している。細胞を解凍し、培地に再懸濁し、1 ウェル当たり 2 7 5 0 0 個の細胞密度で 9 6 ウェルアッセイプレートへ分注し、一晚回復させた後、カルシウム応答についてアッセイした。試験は、F l u o - 4 N W カルシウムアッセイキット (M o l e c u l a r P r o b e s # F 3 6 2 0 6) およびこのキットに関する標準の試験手順を使用して実施した。細胞は 3 0 分間、試験化合物とプレインキュベートし、次いで、内因性アゴニストであるセロトニンを添加した。蛍光は、F L E X s t a t i o n 3 (M o l e c u l a r D e v i c e s) により測定した。見かけの解離定数 (K b) は、改良 C h e n g P r u s o f f の式 ($K_b = IC_{50} / (1 + (A / EC_{50A}))$)、式中、A = アッセイにおける基準アゴニストの濃度であり、EC_{50A} = 基準アゴニストの EC₅₀ 値である) を使用して、G r a p h P h a d P r i s m 5 ソフトウェアを用いて計算した。各 IC₅₀ 判定において、アゴニスト用量応答曲線は、同一実験プレート上で、アンタゴニストと並行して実行する。曲線最大値および最小値はアッセイにおいて到達されるものとし、P r i s m が曲線適合に適切な最大値および最小値を使用する場合、それらの値がチェックされる。結果を表 3 に示す。

20

30

【 0 0 6 3 】

40

【表 3】

実施例の化合物	5-HT ₆ アンタゴニストKb[nM]
1	1.06
2	203.90
3	81.83
4	1.97
5	5.06
6	>1000.00
7	0.01
8	4.70
9	1.64

表3.機能アッセイによって判定された5-HT₆アンタゴニストの平衡解離定数

10

【 0 0 6 4 】

実験 4 : D₂ 機能アッセイ

ドーパミン D₂ 受容体はアデニルシクラーゼ活性を阻害する。ショートフォームのヒト D₂ 受容体でトランスフェクトした CHO 細胞 (チャイニーズハムスター卵巣細胞系) を D₂ の機能試験に使用した。細胞は、実験の前日に、白色 96 ウェルプレートに 10000 細胞 / ウェルの密度で播種した。10 μM のフォルスコリンを使用して、cAMP の細胞内レベルを上昇させた。化合物は、cAMP - Glo (商標) キットのメーカー使用説明書の手順に従って試験した。結果を表 4 に示す。

20

【 0 0 6 5 】

【表 4】

実施例の化合物	D ₂ アンタゴニストKb[nM]
1	537.50
2	>3500.00
3	>2000.00
4	781.00
5	>2000.00
6	>3500.00
7	339.60
8	>3500.00
9	>2000.00

表4.機能アッセイによって判定したD₂アンタゴニストの平衡解離定数

30

40

【 0 0 6 6 】

実験 5 : H₁ 機能アッセイ

ヒスタミン受容体 H₁ は、ホスホリパーゼ C およびホスファチジルイノシトール (PIP₂) シグナル伝達経路を活性化する細胞内 G タンパク質 (Gq) に連結する。この経路は、受容体の刺激とホスホリパーゼ C (PLC) のさらなる活性化により開始される。イノシトール - 1, 4, 5 - 三リン酸 (IP₃) は PLC 活性の生成物の 1 つであるが、これは滑面小胞体の IP₃ 受容体に結合する。カルシウムイオンチャンネルとして作用する IP₃R の開放はサイトゾル中の Ca²⁺ 濃度を増加させ、これは定量的にカルシウム感受性蛍光色素を使用して測定することができる。

50

【 0 0 6 7 】

H₁アンタゴニズムは、ヒトH₁受容体に対してp c DNAでトランスフェクトしたC H O細胞（チャイニーズハムスター卵巣細胞系）で測定した。細胞を1ウェル当たり25000～30000個の細胞の密度で96ウェルアッセイプレートへ分注し、一晚回復させた後、カルシウム応答についてアッセイした。試験は、Fluo-4 NWカルシウムアッセイキット（Molecular Probes #F36206）およびこのキットに関する標準の試験手順を使用して実施した。細胞は30分間、試験化合物とプレインキュベートし、次いで、内因性アゴニストであるヒスタミンを添加した。蛍光は、FLEXstation 3（Molecular Devices）により測定した。見かけの解離定数（K_b）は、改良Cheng Prusoffの式（ $K_b = IC_{50} / (1 + (A / EC_{50} A))$ ）、式中、A = アッセイにおける基準アゴニストの濃度であり、EC₅₀ A = 基準アゴニストのEC₅₀値である）を使用して、GraphPad Prism 5ソフトウェアを用いて計算した。各IC₅₀判定において、アゴニスト用量応答曲線は、同一実験プレート上で、アンタゴニストと並行して実行する。曲線最大値および最小値はアッセイにおいて到達されるものとし、Prismが曲線適合に適切な最大値および最小値を使用する場合、それらの値がチェックされる。結果を表5に示す。

10

【 0 0 6 8 】

【表5】

実施例の化合物	H ₁ アンタゴニストK _b [nM]
1	>5000.00
2	462.20
3	>5000.00
4	>5000.00
5	1225.00
6	>1000.00
7	>2000.00
8	19.45
9	>5000.00

20

表5.機能アッセイによって判定したH₁アンタゴニストの平衡解離定数

30

【 0 0 6 9 】

実験6：アルファ1機能アッセイ

アルファ-1（1）アドレナリン受容体は、ホスホリパーゼCとホスファチジルイノシトール（PIP₂）シグナル伝達経路を活性化するG_qヘテロ三量体Gタンパク質と共役している。この経路は、受容体の刺激とホスホリパーゼC（PLC）のさらなる活性化により開始される。イノシトール-1,4,5-三リン酸（IP₃）はPLC活性の生成物の1つであるが、これは滑面小胞体のIP₃受容体に結合する。カルシウムイオンチャンネルとして作用するIP₃Rの開放はサイトゾル中のCa²⁺濃度を増加させ、これは定量的にカルシウム感受性蛍光色素を使用して測定することができる。

40

【 0 0 7 0 】

アルファ1アンタゴニズムは、ヒトアルファ1受容体を発現するLNCaP（ヒト前立腺リンパ節癌）細胞において測定した。細胞を1ウェル当たり30000個の細胞の密度で96ウェルアッセイプレートに分注し、一晚回復させた後、カルシウム応答についてアッセイした。試験は、Fluo-4 NWカルシウムアッセイキット（Molecular Probes #F36206）およびこのキットに関する標準の試験手順を使用して実施した。細胞は30分間、試験化合物とプレインキュベートし、次いで、内因性アゴニストであるノルアドレナリンを添加した。蛍光は、FLEXstation 3（Mol

50

ecular Devices) により測定した。見かけの解離定数 (K_b) は、改良 Cheng Prusoff の式 ($K_b = IC_{50} / (1 + (A / EC_{50} A))$)、式中、 A = アッセイにおける基準アゴニストの濃度であり、 $EC_{50} A$ = 基準アゴニストの EC_{50} 値である) を使用して、GraphPad Prism 5 ソフトウェアを用いて計算した。各 IC_{50} 判定において、アゴニスト用量応答曲線は、同一実験プレート上で、アンタゴニストと並行して実行する。曲線最大値および最小値はアッセイにおいて到達されるものとし、Prism が曲線適合に適切な最大値および最小値を使用する場合、それらの値がチェックされる。結果を表 6 に示す。

【0071】

【表 6】

実施例の化合物	アルファ1アンタゴニスト K_b [nM]
1	214.40
2	>2000.00
3	83.84
4	203.00
5	171.40
6	>2000.00
7	29.32
8	1601.00
9	>2000.00

表6.機能アッセイによって判定したアルファ1アンタゴニストの平衡解離定数

【0072】

式 I の化合物は、5-HT₆ 受容体でアンタゴニスト活性を有する。したがって、本開示は、薬剤として使用するための化合物を提供する。また、5-HT₆ 受容体の活性により媒介される障害、状態または疾患の処置で使用するための化合物も提供する。さらに、5-HT₆ 受容体活性により媒介される障害、状態または疾患を処置する方法を提供する。前記方法において、有効量の式 I の少なくとも 1 種の化合物を、そうした処置を必要とする哺乳動物、例えばヒトに投与する。また、5-HT₆ 受容体活性により媒介される障害、状態または疾患を処置するための薬剤の製造における式 I の化合物の使用も提供する。

【0073】

本発明の一実施形態において、5-HT₆ 受容体活性により媒介される前述の障害、状態または疾患は、認知記憶機能障害、例えば、アルツハイマー病 (AD)、軽度認知機能障害 (MCI)、統合失調症、パーキンソン病 (PD) もしくはハンチントン舞踏病 (HD)、または他の認知症である。本開示の化合物は、投与に有用でありかつ薬学的に許容される有効量で少なくとも 1 種の式 I の活性化化合物を薬学的に許容される当技術分野で公知の希釈剤、担体および/または賦形剤と共に含む任意の医薬製剤を用いて、例えば、経腸投与、局所投与または非経口投与することができる。こうした医薬製剤の製造は当技術分野で公知である。

【0074】

処置を必要とする対象に投与される治療用量は、投与される化合物、処置する対象の種類、年齢、および性別、処置される特定の状態、ならびに投与経路および投与方法に応じて変動し、また、その用量は当業者によって決定され得る。成体哺乳動物において、経口投与に関する代表的な投与量は 1 日当たり 10 ng/kg ~ 100 mg/kg であり、非経口投与に関しては 1 ng/kg ~ 10 mg/kg である。

【0075】

10

20

30

40

50

本開示の化合物は、対象にそのまま投与されるか、または、それぞれその固有の組成物または単一組成物中で組み合わせた一部もしくは全部の活性成分として1種または複数の他の活性成分と、ならびに/または適切な医薬用賦形剤と組み合わせて投与される。適切な医薬用賦形剤としては、慣例的に使用されている賦形剤および製剤助剤、例えば、充填剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、溶剤、ゲル発泡剤、乳化剤、安定化剤、着色剤、および/または保存剤が挙げられる。

【0076】

本開示の化合物は、一般に公知の医薬品製造方法を使用し、剤形へ製剤化される。剤形は、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、坐剤、乳剤、懸濁剤または液剤であってよい。投与経路および製剤形態に応じて、製剤中の活性成分の量は、典型的には、0.01重量%から100重量%の間で変動し得る。

10

【0077】

本開示で記載した実施形態が本発明の概念から逸脱することなく変更され得ることは、当業者には認識されよう。また、本開示は開示した特定の実施形態に限定するものではないが、本開示の範囲内にある実施形態の変更をさらに網羅するものとするとも、当業者には理解されよう。

【手続補正書】

【提出日】平成27年10月16日(2015.10.16)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

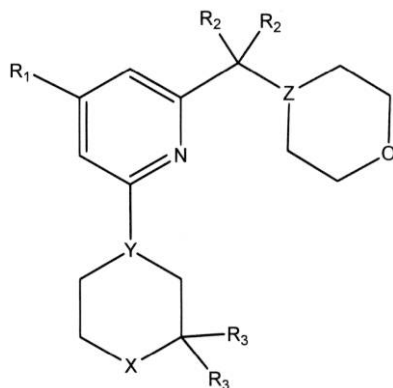
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物

【化7】



(I)

[式中、

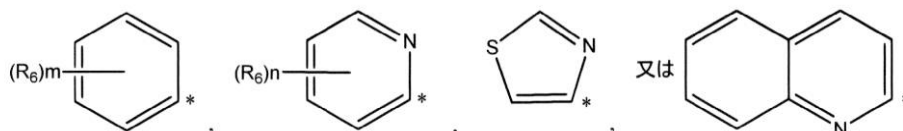
Xは、NR₄またはCR₅Hであり、

Yは、NまたはCHであり、

Zは、CHまたはNであり、

R₁は、

【化8】



(式中、アスタリスク印の付いた原子は、親分子部分に結合する)

であり、

R_2 は、それぞれの出現において独立して、H、($C_1 \sim C_3$)アルキルもしくはハロゲンであり、

または R_2 および同一の炭素原子に共に結合している R_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $- (C=O)$ 基を形成し、

R_3 は、それぞれの出現において独立して、H、($C_1 \sim C_3$)アルキルもしくはハロゲンであり、

または R_3 および同一の炭素環原子に共に結合している R_3 は、それらが結合している炭素環原子と一緒にあって、 $- (C=O)$ 基を形成し、

R_4 は、H、($C_1 \sim C_3$)アルキル、または CF_3 であり、

R_5 は、 $N(R_7)_2$ であり、

R_6 は、それぞれの出現において独立して、ヒドロキシ、ハロゲン、($C_1 \sim C_3$)アルキル、($C_1 \sim C_3$)アルコキシ、 CF_3 、または($C_1 \sim C_3$)アルコキシ($C_1 \sim C_3$)アルコキシであり、

R_7 は、それぞれの出現において独立して、Hまたは($C_1 \sim C_3$)アルキルであり、

m は、0、1、2または3であり、

n は、0、1または2である]

またはそれらの薬学的に許容される塩もしくはエステル。

【請求項2】

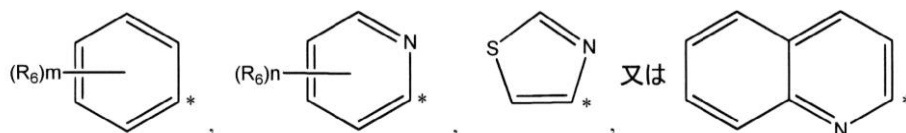
Xが NR_4 または CR_5H であり、

YがNであり、

ZがCHであり、

R_1 が

【化9】



(式中、アスタリスク印の付いた原子は、親分子部分に結合する)

であり、

R_2 が、それぞれの出現において独立して、Hまたは($C_1 \sim C_3$)アルキルであり、

R_3 が、それぞれの出現において独立して、Hまたは($C_1 \sim C_3$)アルキルであり、

R_4 がHまたは($C_1 \sim C_3$)アルキルであり、

R_5 が $N(R_7)_2$ であり、

R_6 が、それぞれの出現において独立して、ハロゲンまたは($C_1 \sim C_3$)アルコキシであり、

R_7 がHであり、

m が1または2であり、

n が0である、

請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

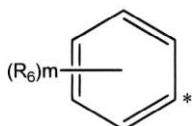
Xが NR_4 であり、

YがNであり、

ZがCHであり、

R_1 が

【化 1 0】



(式中、アスタリスク印の付いた原子は、親分子部分に結合する) であり、

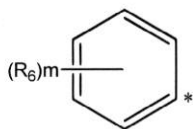
R_2 が、それぞれの出現において独立して、Hまたは($C_1 \sim C_3$)アルキルであり、
 R_3 が、それぞれの出現において独立して、Hまたは($C_1 \sim C_3$)アルキルであり、
 R_4 がHまたは($C_1 \sim C_3$)アルキルであり、
 R_6 が、ハロゲンであり、
 m が1である、

請求項1または2のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項4】

XがNR₄であり、
 YがNであり、
 ZがCHであり、
 R_1 が

【化 1 1】



(式中、アスタリスク印の付いた原子は、親分子部分に結合する) であり、

R_2 が、それぞれの出現において独立して、Hまたは($C_1 \sim C_3$)アルキルであり、
 R_3 が、それぞれの出現において独立して、Hまたは($C_1 \sim C_3$)アルキルであり、
 R_4 がHまたは($C_1 \sim C_3$)アルキルであり、
 R_6 が($C_1 \sim C_3$)アルコキシであり、
 m が1である、

請求項1または2のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサ - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチルピペラジン、2 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - (オキサ - 4 - イルメチル) ピリジン - 4 - イル] キノリン、1 - メチル - 4 - [6 - (オキサ - 4 - イルメチル) - 4 - (ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル] ピペラジン、1 - メチル - 4 - [6 - (オキサ - 4 - イルメチル) - 4 - (1, 3 - チアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル] - ピペラジン、1 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサ - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチルピペラジン、1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサ - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 4 - アミン、1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - [1 - (オキサ - 4 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチルピペラジン、1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサ - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 3, 3 - ジメチルピペラジン、1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサ - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] ピペラジン、1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサ - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチル - ピペラジンマレエート、1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサ - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチル - ピペラジントルトレート、

1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサソ - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチル - ピペラジンシトレート、または 1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (オキサソ - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル] - 4 - メチル - ピペラジンシトレートである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

活性成分として請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の化合物を含有する医薬組成物。

【請求項 7】

5 - HT₆ 受容体活性により媒介される障害、状態または疾患の処置のための、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記障害、状態または疾患が、認知記憶機能障害、例えば、アルツハイマー病 (A D)、軽度認知機能障害 (M C I)、統合失調症、パーキンソン病 (P D)、もしくはハンチントン舞蹈病 (H D)、または他の認知症である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

少なくとも 1 種の他の活性成分をさらに含む、請求項 6 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2014/053344

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D405/14 C07D405/06 A61K31/444 A61P25/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2010/053388 A1 (INST FARMAKOLOGII POLSKIEJ AKA [PL]; PALUCHOWSKA MARIA [PL]; BOJARSKI) 14 May 2010 (2010-05-14) cited in the application page 1, line 1 - line 13 examples 1-16 claim 1	1-12
A	WO 2009/098576 A1 (PFIZER [US]; COLLANTES ELIZABETH MARTHA [US]; SCHWARZ JACOB BRADLEY [U]) 13 August 2009 (2009-08-13) page 1, line 3 - line 9 claim 1	1-12
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" 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		Date of mailing of the international search report
17 March 2014		28/03/2014
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Koch, Kristian

3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/053344

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/098776 A1 (CAMBRIDGE ENTPR LTD [GB]; GLEN ROBERT [GB]; HILEY ROBIN [GB]; BELL JAM) 18 August 2011 (2011-08-18) page 1, line 3 - line 5 claim 1 -----	1-12
A	BELEN ABARCA ET AL: "Triazolopyridines. Part 8. Nucleophilic substitution reactions of 5-bromo[1,2,3]triazolo[5,1-a]isoquinoline and 7-bromo[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridine", TETRAHEDRON, vol. 44, 1988, pages 3005-3014, XP0055107518, page 3008; compounds 20, 26 -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/053344

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010053388	A1	14-05-2010	NONE

WO 2009098576	A1	13-08-2009	AR 070343 A1 31-03-2010
			CA 2714232 A1 13-08-2009
			EP 2265600 A1 29-12-2010
			JP 2011511056 A 07-04-2011
			PA 8815001 A1 17-09-2009
			PE 13792009 A1 18-09-2009
			TW 200938532 A 16-09-2009
			TW 201347166 A 16-11-2013
			US 2009197859 A1 06-08-2009
			UY 31632 A1 30-09-2009
			WO 2009098576 A1 13-08-2009

WO 2011098776	A1	18-08-2011	AU 2011214102 A1 06-09-2012
			CA 2789806 A1 18-08-2011
			EP 2536711 A1 26-12-2012
			JP 2013519716 A 30-05-2013
			US 2013053372 A1 28-02-2013
			WO 2011098776 A1 18-08-2011

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 4
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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, LT, 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 ガレゾウスキ, ミハル
ポーランド国 スキェルニェウツェ ピーエル - 9 6 - 1 0 0, ウル. プルサ 8 / 1 8

(72) 発明者 クロル, マーチン
ポーランド国 クラクフ ピーエル - 3 1 - 3 4 0, ウル. ヘルモンスキエゴ 1 1 0 シー / 2

(72) 発明者 ノヴァク, マテウス
ポーランド国 クラクフ ピーエル - 3 0 - 3 7 6, ウル. ハラシモウイチカ 9 / 3

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA03 BA25 BA27 BA52 BB08 BB10 CA01 DA01
DA16 DA25 DA30 DB02 EA01
4C063 AA01 BB01 CC12 CC14 CC34 CC62 DD10 DD12 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC73 BC82 GA07 GA08 GA10 GA12 NA14
ZA02 ZA15 ZA16 ZA18 ZC14 ZC42