

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6115962号
(P6115962)

(45) 発行日 平成29年4月19日 (2017. 4. 19)

(24) 登録日 平成29年3月31日 (2017. 3. 31)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 5

A 6 1 P 25/18 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 C S P

A 6 1 P 25/22 (2006. 01)

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 25/30 (2006. 01)

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/00 (2006. 01)

A 6 1 P 25/30

請求項の数 22 (全 144 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-517667 (P2014-517667)
 (86) (22) 出願日 平成24年6月26日 (2012. 6. 26)
 (65) 公表番号 特表2014-518234 (P2014-518234A)
 (43) 公表日 平成26年7月28日 (2014. 7. 28)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/062381
 (87) 国際公開番号 W02013/000924
 (87) 国際公開日 平成25年1月3日 (2013. 1. 3)
 審査請求日 平成27年5月29日 (2015. 5. 29)
 (31) 優先権主張番号 11171519.9
 (32) 優先日 平成23年6月27日 (2011. 6. 27)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 397060175
 ヤンセン ファーマシューティカ エヌ.
 ベー.
 ベルギー国 ベー. - 2 3 4 0 ベルセ
 トルンハウッサーヴェヒ 3 0
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100095360
 弁理士 片山 英二
 (74) 代理人 100093676
 弁理士 小林 純子
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74) 代理人 100104282
 弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

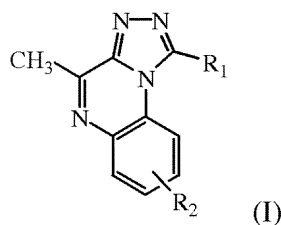
(54) 【発明の名称】 1-アリアル-4-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



(式中、

R^1 が、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、($C_3 \sim 6$ シクロアルキル) $C_1 \sim 3$ アルキルオキシおよびトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される1または2つの置換基でそれぞれ任意に置換される、フェニルまたはピリジニルであり；

R^2 が、式- $L^1-NR^3R^4$ の基であり；

L^1 が、共有結合、 CH_2 、 $CH(CF_3)$ または $C(=O)$ であり；

R^3 が、水素またはメチルであり；

R^4 が、水素；ハロ、ヒドロキシ、 $C_1\sim_3$ アルコキシ、モノーおよびジ（ $C_1\sim_3$ アルキル）アミノ、 $C_3\sim_6$ シクロアルキル、フェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル、ピリジニル、ハロで置換されるピリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、およびメチルで置換されるピペリジニルからなる群から独立して選択される1または2つの置換基で任意に置換される $C_1\sim_3$ アルキル； $C_3\sim_6$ シクロアルキル；テトラヒドロピラニル；1-メチルピペリジン-4-イル；4-ヒドロキシシクロヘキサン-1-イル；3, 4, 5-トリメトキシフェニル； $C_1\sim_3$ アルキルカルボニル；およびピリジニルからなる群から選択され；または

NR^3R^4 が、ハロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、 $C_1\sim_3$ アルキルオキシ、モノーおよびジ（ $C_1\sim_3$ アルキル）アミノ、ヒドロキシ $C_1\sim_3$ アルキル、ハロ $C_1\sim_3$ アルキル、およびメトキシ $C_1\sim_3$ アルキルからなる群から独立して選択される1または2つの置換基でそれぞれ任意に置換される、ピロリジニル、ピペリジニルまたはモルホリニル；または4-メチルピペラジン-1-イルである；

で表される化合物またはその立体化学的異性体；

あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物。

【請求項2】

請求項1に記載の式（I）（式中、

R^1 が、ハロ、 $C_1\sim_6$ アルキル、および $C_1\sim_6$ アルキルオキシからなる群から独立して選択される1または2つの置換基でそれぞれ任意に置換される、フェニルまたはピリジニルであり；

R^2 が、式 $-L^1-NR^3R^4$ の基であり；

L^1 が、共有結合、 CH_2 、 $CH(CF_3)$ または $C(=O)$ であり；

R^3 が、水素またはメチルであり；

R^4 が、水素；ハロ、ヒドロキシ、 $C_1\sim_3$ アルコキシ、モノーおよびジ（ $C_1\sim_3$ アルキル）アミノ、フェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル、ピリジニル、ハロで置換されるピリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、およびピペリジニルからなる群から選択される置換基で任意に置換される $C_1\sim_3$ アルキル；テトラヒドロピラニル；1-メチルピペリジン-4-イル；4-ヒドロキシシクロヘキサン-1-イル；3, 4, 5-トリメトキシフェニル； $C_1\sim_3$ アルキルカルボニル；ピリジニルからなる群から選択され；または

NR^3R^4 が、ハロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、 $C_1\sim_3$ アルキルオキシ、ヒドロキシ $C_1\sim_3$ アルキル、ハロ $C_1\sim_3$ アルキル、およびメトキシ $C_1\sim_3$ アルキルからなる群から独立して選択される1または2つの置換基でそれぞれ任意に置換される、ピロリジニル、ピペリジニルまたはモルホリニル；または4-メチルピペラジン-1-イルである；

の化合物、またはその立体化学的異性体；

あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物。

【請求項3】

R^1 が、ハロ、および $C_1\sim_6$ アルキルオキシからなる群から独立して選択される1または2つの置換基でそれぞれ任意に置換される、フェニルまたはピリジニルであり；

R^2 が、式 $-L^1-NR^3R^4$ の基であり；

L^1 が、共有結合、 CH_2 または $C(=O)$ であり；

R^3 が、水素またはメチルであり；

R^4 が、ハロ、 $C_1\sim_3$ アルコキシ、モノーおよびジ（ $C_1\sim_3$ アルキル）アミノ、フェニル、ピリジニル、ハロで置換されるピリジニル、モルホリニル、およびピペリジニルからなる群から選択される置換基で任意に置換される $C_1\sim_3$ アルキル；1-メチルピペリジン-4-イル；3, 4, 5-トリメトキシフェニル；ピリジニルからなる群から選択され；または

NR^3R^4 が、ハロおよびヒドロキシルからなる群から独立して選択される1または2つの置換基でそれぞれ任意に置換される、ピロリジニル、ピペリジニルまたはモルホリニル；または4-メチルピペラジン-1-イルである；

請求項1に記載の化合物、またはその立体化学的異性体；

あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物。

【請求項 4】

R^1 が、 $C_{1\sim 6}$ アルキルオキシで置換されるピリジニルであり、 R^2 が、請求項 1 に規定されるとおりである、請求項 1 に記載の化合物またはその立体化学的異性体、あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物。

【請求項 5】

1 - [2-クロロ-5-(1-メチルエトキシ)フェニル]-4-メチル-8-(モルホリン-4-イルメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

1 - [2-クロロ-5-(1-メチルエトキシ)フェニル]-4-メチル-8-(4-メチルピペラジン-1-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

N-({1 - [2-クロロ-5-(1-メチルエトキシ)フェニル]-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル} メチル) ピリジン-3-アミン;

1 - [2-クロロ-5-(1-メチルエトキシ)フェニル]-8-[(4-フルオロピペリジン-1-イル) メチル]-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

1 - ({1 - [2-クロロ-5-(1-メチルエトキシ)フェニル]-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル} メチル) ピペリジン-4-オール;

1 - {1 - [2-クロロ-5-(1-メチルエトキシ)フェニル]-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル} -N, N-ジメチルメタンアミン;

N-({1 - [2-クロロ-5-(1-メチルエトキシ)フェニル]-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル} メチル) エタンアミン;

1 - [2-クロロ-5-(1-メチルエトキシ)フェニル]-4-メチル-8-[(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

の群から選択される、請求項 1 に記載の化合物;

およびその立体化学的異性体、その薬学的に許容できる塩およびその溶媒和物。

【請求項 6】

治療的に有効な量の請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容できる担体とを含む医薬組成物。

【請求項 7】

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 8】

精神病性の障害および病態; 不安障害; 運動障害; 薬物乱用; 気分障害; 神経変性疾患; 症状として、注意および/または認識の不足を含む障害または病態; 疼痛; 自閉性障害; および代謝異常の群から選択される中枢神経系疾患を治療または予防するのに使用するための、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

精神病性の障害および病態; 不安障害; 運動障害; 薬物乱用; 気分障害; 神経変性疾患; 症状として、注意および/または認識の不足を含む障害または病態; 疼痛; 自閉性障害; および代謝異常の群から選択される中枢神経系疾患を治療または予防するのに使用するための、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記精神病性障害が、統合失調症; 統合失調症様障害; 統合失調性感情障害; 妄想性障害; 物質誘発性精神病性障害; 妄想性人格障害; および統合失調症性人格障害の群から選択され;

前記不安障害が、パニック障害; 広場恐怖症; 特定恐怖症; 対人恐怖症; 強迫性障害; 心的外傷後ストレス障害; 急性ストレス障害; および全般性不安障害の群から選択され;

前記運動障害が、ハンチントン病およびジスキネジア；パーキンソン病；むずむず脚症候群および本態性振戦；トゥレット障害および他のチック障害の群から選択され；

前記物質関連障害が、アルコール乱用；アルコール依存症；アルコール離脱症状；アルコール離脱性せん妄；アルコール誘発性精神病性障害；アンフェタミン依存症；アンフェタミン離脱症状；コカイン依存症；コカイン離脱症状；ニコチン依存症；ニコチン離脱症状；オピオイド依存症およびオピオイド離脱症状の群から選択され；

前記気分障害が、鬱病；躁病；双極性Ⅰ型障害、双極性ⅠⅠ型障害；気分循環性障害；気分変調性障害；大鬱病性障害；治療効果のない鬱病；および物質誘発性気分障害から選択され；

前記神経変性疾患が、パーキンソン病；ハンチントン病；認知症；アルツハイマー病；多発梗塞性認知症；エイズ関連認知症または前頭側頭認知症の群から選択され；

10

症状として、注意および／または認識の不足を含む前記障害または病態が、アルツハイマー病に関連する認知症；多発梗塞性認知症；レビー小体病による認知症；アルコール性認知症または物質誘発性持続性認知症；頭蓋内腫瘍または脳外傷に関連する認知症；ハンチントン病に関連する認知症；パーキンソン病に関連する認知症；エイズ関連認知症；ピック病による認知症；クロイツフェルト・ヤコブ病による認知症；せん妄；健忘障害；心的外傷後ストレス障害；脳卒中；進行性核上まひ；精神遅滞；学習障害；注意欠陥・多動性障害（ADHD）；軽度の認識機能障害；アスペルガー症候群；および加齢による認識機能障害の群から選択され；

疼痛が、急性および慢性疼痛状態、激しい疼痛、難治性疼痛、神経因性疼痛および外傷後疼痛、癌性疼痛、非癌性疼痛、心理的要因に関連する疼痛障害、全身状態に関連する疼痛障害または心理的要因および全身状態の両方に関連する疼痛障害から選択され；

20

前記代謝異常が、1型糖尿病；2型糖尿病；肥満；X症候群；耐糖能異常；空腹時血糖異常；妊娠性糖尿病；若年発症成人型糖尿病（MODY）；成人潜在性自己免疫性糖尿病（LADA）；関連する糖尿病性脂質異常症；高血糖；高インスリン血症；脂質異常症；高トリグリセリド血症；およびインスリン抵抗性の群から選択される、請求項8に記載の使用のための化合物。

【請求項11】

薬学的に許容できる担体が、治療的に有効な量の請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物と密接に混合されることを特徴とする、請求項6に記載の医薬組成物を調製するための方法。

30

【請求項12】

請求項8～10のいずれか一項に記載の病態の治療または予防に使用するための、さらなる医薬品と組み合わせられた請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項13】

請求項8～10のいずれか一項に記載の病態の治療または予防における同時使用、別々の使用または逐次使用のための組み合わせられた製剤としての、

（a）請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物と；

（b）さらなる医薬品と

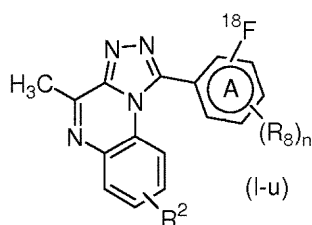
を含む医薬組成物。

40

【請求項14】

式（I-u）または $[^3\text{H}]$ - （I-p）

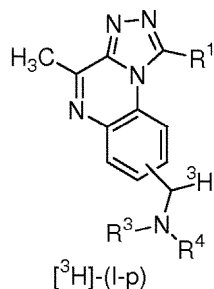
【化2】



50

(式中、環 A が、フェニルまたはピリジニルであり、 R^8 が、ハロまたはトリフルオロメチルであり、 n が、0 または 1 であり、 R^2 が、請求項 1 に規定されるとおりである) ; または

【化 3】



10

(式中、 R^1 、 R^3 および R^4 が、請求項 1 に規定されるとおりである) で表される、請求項 1 に記載の化合物 ;
あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物。

【請求項 1 5】

請求項 1 4 に記載の式 $[^3H] - (I - p)$ の化合物を含む滅菌溶液。

【請求項 1 6】

組織、細胞または宿主を、インビトロまたはインビボで画像化するのに使用するための
、請求項 1 4 に記載の式 $[^3H] - (I - p)$ の化合物。 20

【請求項 1 7】

組織、細胞または宿主を、インビトロまたはインビボで画像化するのに使用するための
、請求項 1 5 に記載の滅菌溶液。

【請求項 1 8】

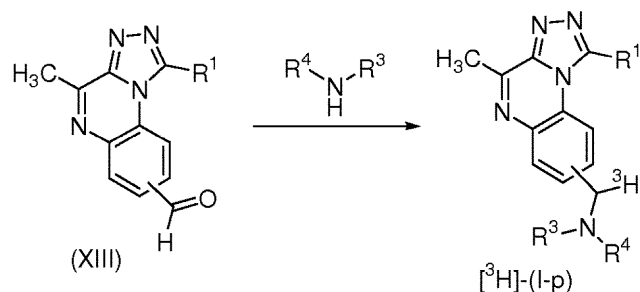
組織、細胞または宿主を画像化する方法であって、請求項 1 4 に記載の式 $(I - u)$ の化合物を、組織、細胞または宿主と接触させるかまたは組織、細胞または宿主に投与する工程と、ポジトロン放出断層撮影の画像化システムを用いて、前記組織、細胞または宿主を画像化する工程とを含む方法。

【請求項 1 9】

請求項 1 4 に記載の式 $[^3H] - (I - p)$

30

【化 4】



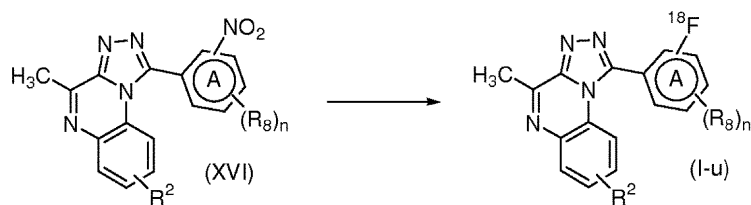
40

の化合物の調製のための方法であって、触媒の存在下で、トリチウムを用いた還元的アミノ化反応中で、式 $(X I I I)$ の化合物を、式 $NH R^3 R^4$ (ここで、 R^3 および R^4 が、請求項 1 に規定されるとおりである) のアミンと反応させる工程を含む方法。

【請求項 2 0】

請求項 1 4 に記載の式 $(I - u)$ (式中、環 A が、フェニルまたはピリジニルであり、 R^8 が、ハロまたはトリフルオロメチルであり、 n が、0 または 1 であり、 R^2 が、請求項 1 に規定されるとおりである)

【化 5】



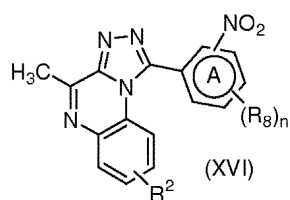
の化合物の調製のための方法であって、式 (XVI) の化合物を、加熱下で、不活性溶媒中で、 $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ の供給源と反応させる工程を含む方法。

10

【請求項 21】

式 (XVI) または (XIII)

【化 6】



20

(式中、環 A が、フェニルまたはピリジニルであり、 R^8 が、ハロまたはトリフルオロメチルであり、 n が、0 または 1 であり、 R^2 が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、1, 1-ジフルオロエトキシ、シアノ、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_6)$ シクロアルキル) カルボニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、式 $-\text{L}^1-\text{NR}^3\text{R}^4$ の基、または式 $-\text{L}^2-\text{O}-\text{R}^5$ の基からなる群から選択され；

L^1 および L^2 がそれぞれ、共有結合、 CH_2 、 $\text{CH}(\text{CF}_3)$ または $\text{C}(=\text{O})$ であり；

R^3 が、水素またはメチルであり；

R^4 が、水素；ハロ、ヒドロキシ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシ、モノーおよびジ ($\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル) アミノ、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、フェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル、ピリジニル、ハロで置換されるピリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、およびメチルで置換されるピペリジニルからなる群から独立して選択される 1 または 2 つの置換基で任意に置換される $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル； $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル；テトラヒドロピラニル；1-メチルピペリジン-4-イル；4-ヒドロキシシクロヘキサン-1-イル；3, 4, 5-トリメトキシフェニル； $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルカルボニル；およびピリジニルからなる群から選択され；または

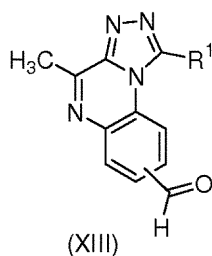
30

NR^3R^4 が、ハロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルオキシ、モノーおよびジ ($\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル) アミノ、ヒドロキシ $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、ハロ $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、およびメトキシ $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルからなる群から独立して選択される 1 または 2 つの置換基でそれぞれ任意に置換される、ピロリジニル、ピペリジニルまたはモルホリニル；または 4-メチルピペラジン-1-イルであり；

40

R^5 が、水素； $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル；ピリジニル、フェニル、ピロリジニルまたはモルホリニルで置換される $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル；フェニル；およびピリジニルからなる群から選択される)

【化 7】



(式中、 R^1 が、請求項 1 に規定されるとおりである)

で表される化合物；

あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物。

【請求項 2 2】

治療的に有効な量の請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物または治療量の請求項 6 に記載の医薬組成物を含んでなる、精神病性の障害および病態；不安障害；運動障害；薬物乱用；気分障害；神経変性疾患；症状として、注意および／または認識の不足を含む障害または病態；疼痛；自閉性障害；および代謝異常の群から選択される疾患を治療するための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ホスホジエステラーゼ 2 (PDE 2) の阻害剤およびより少ない程度にホスホジエステラーゼ 10 (PDE 10) の阻害剤あるいはホスホジエステラーゼ 2 および 10 の両方の阻害剤としての新規な 1-アリール-4-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]-キノキサリン誘導体に関する。本発明は、このような化合物を含む医薬組成物、このような化合物および組成物を調製するための方法、ならびに神経疾患および精神疾患、および内分泌疾患または代謝性疾患などの、PDE 2 が関与する疾患、または PDE 2 および PDE 10 の両方が関与する疾患の予防および治療のためのこのような化合物および組成物の使用にも関する。本発明は、例えば、ポジトロン放出断層撮影 (PET) を用いて、組織中の PDE 2 酵素を画像化し、定量化するのに有用であり得る放射性標識化合物にも関する。本発明は、このような化合物を含む組成物、このような化合物および組成物を調製するための方法、組織、細胞または宿主を、インビトロまたはインビボで画像化するためのこのような化合物および組成物の使用ならびに前記化合物の前駆体にも関する。

【背景技術】

【0002】

Journal of Fluorine Chemistry (2009), 130 (10), 886-893 には、トリフルオロメチル-β-ジケトンとの 2-ヒドラジン-3-メチルキノキサリンの反応において予想外に生じる 1-アリール-4-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-a]キノキサリン (ここで、アリールが、フェニル、4-メトキシフェニル、4-クロロフェニルまたは 4-ニトロフェニルである) が開示されている。Green Chemistry (2004), 6, 156-157 には、1-アリール-4-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-a]キノキサリン (ここで、アリールが、フェニル、4-メチルフェニル、4-クロロフェニル、4-メトキシフェニルおよび 3-メトキシフェニルである) の合成のための無溶媒の方法が開示されている。Synthetic Communications (2006), 36, 1873-1878 には、1-アリール-4-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-a]キノキサリン (ここで、アリールが、フェニル、4-メチルフェニル、4-クロロフェニル、2-メトキシフェニルおよび 4-メトキシフェニルである) の合成のための方法が開示されている。国際公開第 2010/101230 号パンフレットには、排尿障害を治療

10

20

30

40

50

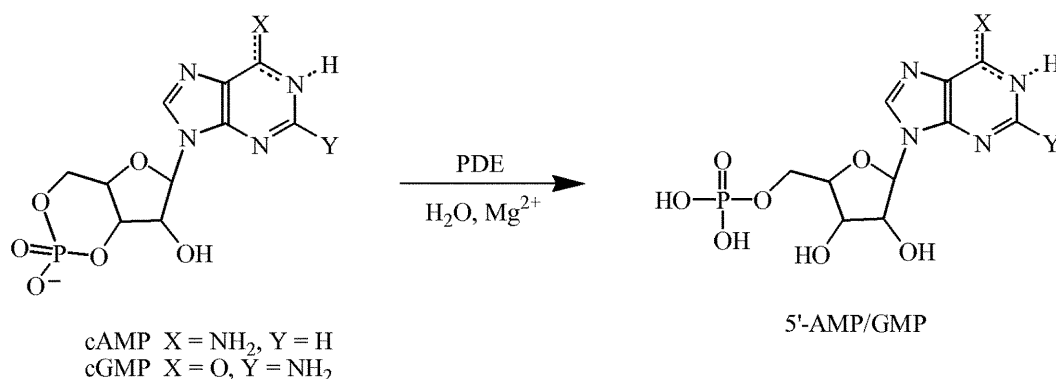
するのに有用な P D E 9 阻害剤としての [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] キノキサリン - 4 (5 H) - オンが開示されている。

【 0 0 0 3 】

ホスホジエステラーゼ (P D E) は、2 1 種の遺伝子によってコードされる酵素のファミリーであり、構造特性および機能特性に応じて 1 1 の独立したファミリーに細かく分類される。これらの酵素は、広く存在する細胞内セカンドメッセンジャー、3 ' , 5 ' - 環状アデノシン - リン酸 (c A M P) および 3 ' , 5 ' - 環状グアノシン - リン酸 (c G M P) を代謝的に不活性化する。これらの 2 つのメッセンジャーは、炎症誘発性メディエータの産生および作用、イオンチャネル機能、筋収縮、学習、分化、アポトーシス、脂質生成、グリコーゲン分解、およびグルコース新生を含む様々な生物学的過程を調節する。これらのメッセンジャーは、プロテインキナーゼ A (P K A) およびプロテインキナーゼ G (P K G) の活性化、ひいては、転写因子および無数の生理反応を調節するイオンチャネルを含む様々な基質のリン酸化によってこれを行う。ニューロンにおいて、これは、c A M P および c G M P 依存性キナーゼの活性化ならびにシナプス伝達の急な調節ならびに神経分化および生存に関与するタンパク質の後続のリン酸化を含む。c A M P および c G M P の細胞内濃度は、シクラーゼによる生合成の速度によって、および P D E による分解の速度によって厳密に調節される。P D E は、3 ' - エステル結合の触媒的加水分解によって c A M P および c G M P を不活性化する加水分解酵素であり、この不活性化により、不活性な 5 ' - リン酸が形成される (スキーム A) 。

スキーム A

【 化 1 】



基質特異性に基づいて、P D E ファミリーは、3 つのグループに分類することができる：i) P D E 4、7 および 8 を含む c A M P 特異的 P D E；ii) c G M P 選択的酵素 P D E 5、6 および 9；および iii) 二重基質 (d u a l - s u b s t r a t e) P D E、P D E 1、2 および 3、ならびに P D E 1 0 および 1 1。

【 0 0 0 4 】

さらに、P D E は、中枢神経系を含め、生物全体にわたって異なった形で発現される。したがって、異なる P D E アイソザイムは、異なる生理的機能を有し得る。P D E ファミリーまたはアイソザイムを選択的に阻害する化合物は、特定の治療活性、より少ない副作用、またはその両方を示し得る。

【 0 0 0 5 】

ホスホジエステラーゼ 2 A (P D E 2 A) は、分解によって c A M P および c G M P によって仲介される環状ヌクレオチドシグナル伝達に依存する細胞内シグナル伝達機構を不活性化する。このようなシグナル伝達経路は、シナプス可塑性の誘導に関与する遺伝子の調節に役割を果たすことが知られている。

【 0 0 0 6 】

したがって、P D E 2 の薬理的阻害は、シナプス可塑性 (学習および記憶の根本的な関連要因) のレベルの増加を引き起こし、これは、P D E 2 A 調節が、例えば、統合失調

症、アルツハイマー病、パーキンソン病および認知機能障害に関連する他の中枢神経系疾患などの疾患に罹患した人に見られる認知障害を軽減するための対象であり得ることを示唆している。

【0007】

ホスホジエステラーゼ2A (PDE2A) は、末梢組織と比べて脳においてより十分に発現される。辺縁系 (同種大脳皮質、海馬、へんとう体、松果体、大脳基底核) におけるPDE2の高い発現は、PDE2が、感情、認知、集中、学習および記憶に関与する神経シグナル伝達を調節し得ることを示唆する。さらに、PDE2は、側坐核、嗅球、嗅結節およびへんとう体において発現され、これは、PDE2が不安および鬱病にも関与し得るという示唆を裏付けている。

10

【0008】

さらに、PDE2阻害剤は、酸化的ストレス誘発性不安の軽減に有益であることが示されており、これは、アルツハイマー病、パーキンソン病および多発性硬化症などの、酸化的ストレスに関与する精神神経疾患および神経変性疾患における不安の治療へのPDE2阻害剤の使用を示唆している。

【0009】

PDE2阻害剤は、シナプス伝達の長期増強を促進し、物体認識および社会認識試験におけるラットの記憶の獲得および固定を向上させることが示されている。さらに、PDE2阻害剤は、T迷路におけるマウスのMK-801誘発性作業記憶障害を改善することが示されている。PDE2阻害剤は、強制水泳試験および明暗箱モデルにおいて活性を示し；高架式十字迷路、ホールボードおよびオープンフィールドテストにおいて抗不安薬様の効果を示し、アポトーシスおよび行動のストレス誘発性の変化を防ぐことも示されている。

20

【0010】

したがって、PDE2阻害剤は、記憶障害、認知障害、不安、双極性障害および鬱病の治療に有用であり得る。

【0011】

全ての11の公知のPDEファミリーのうち、PDE10は、脳および精巣のみににおいて高い発現を有する最も限定された分布を有する。脳において、PDE10A mRNAおよびタンパク質が、線条体中型有棘ニューロン (MSN) の大部分において高度に発現される。脳におけるPDE10Aのこの独特の分布は、その増大した薬理学的特性化とともに、統合失調症のような神経疾患および精神疾患を治療するためのPDE10A阻害剤の使用の可能性を示す。

30

【0012】

したがって、PDE10阻害剤は、統合失調症の陽性症状を主に治療する現在の抗精神病薬と類似の薬理学的特性を有し得るだけでなく、統合失調症の陰性症状および認知症状を改善する可能性も有する一方、現在入手可能な抗精神病薬で観察されることが多い、EPSまたはプロラクチン放出などの目標外の関連する副作用がない。

【0013】

PDE10阻害剤は、PDE10酵素を発現する細胞内、例えば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のに使用され得るため、PDE10阻害剤は、統合失調症、さらには、例えば、パーキンソン病、ハンチントン病、嗜癪および鬱病といった本明細書に記載される様々な病態を治療するのに有用であり得る。PDE10阻害剤は、肥満、非インスリン依存性糖尿病、双極性障害、強迫神経症および疼痛などの他の病態にも有用であり得る。

40

【0014】

PDE2阻害剤が、以下に限定はされないが、認知障害、不安、鬱病、および運動障害から選択される疾患の治療における特性の有利なバランスを提供し得る一方；PDE2およびPDE10阻害剤である化合物は、これらの患者集団に観察される認知障害および／または薬物性錐体外路症状におけるさらなる有益な効果とともに、統合失調症、パーキン

50

ソン病、ハンチントン病、嗜癖、鬱病、および不安における有用性を示し得る。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0015】

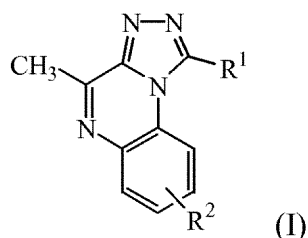
本発明の目的は、PDE2の阻害剤およびより少ない程度にPDE10の阻害剤であるか、またはPDE2および10の両方の阻害剤である新規な化合物を提供することである。本発明の化合物は、その新規な作用機序により、PDE2酵素活性に関連する疾病またはPDE2および10酵素の活性に関連する疾病の治療に有用である可能性がある。

【0016】

ここで、本発明は、式(I)

10

【化2】



20

(式中、

R^1 が、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、1、2または3つのハロ置換基で置換される $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、($C_3 \sim 6$ シクロアルキル) $C_1 \sim 3$ アルキルオキシ、1、2または3つのハロ置換基で置換される $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、($C_1 \sim 6$ アルキルオキシ) $C_1 \sim 3$ アルキルおよび($C_1 \sim 6$ アルキルオキシ) $C_1 \sim 3$ アルキルオキシからなる群から独立して選択される1または2つの置換基でそれぞれ任意に置換される、フェニルまたはピリジニルであり；

R^2 が、水素、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、1,1-ジフルオロエトキシ、シアノ、($C_3 \sim 6$ シクロアルキル)カルボニル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、式 $-L^1-NR^3R^4$ の基、または式 $-L^2-O-R^5$ の基からなる群から選択され；

30

L^1 および L^2 がそれぞれ、共有結合、 CH_2 、 $CH(CF_3)$ または $C(=O)$ であり；

R^3 が、水素またはメチルであり；

R^4 が、水素；ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、モノーおよびジ($C_1 \sim 3$ アルキル)アミノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、ピリジニル、ハロで置換されるピリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、およびメチルで置換されるピペリジニルからなる群から独立して選択される1または2つの置換基で任意に置換される $C_1 \sim 3$ アルキル； $C_3 \sim 6$ シクロアルキル；テトラヒドロピラニル；1-メチルピペリジン-4-イル；4-ヒドロキシシクロヘキサン-1-イル；3,4,5-トリメトキシフェニル； $C_1 \sim 3$ アルキル-カルボニル；およびピリジニルからなる群から選択され；または

40

NR^3R^4 が、ハロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 3$ アルキルオキシ、モノーおよびジ($C_1 \sim 3$ アルキル)アミノ、ヒドロキシル- $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、およびメトキシ $C_1 \sim 3$ アルキルからなる群から独立して選択される1または2つの置換基でそれぞれ任意に置換される、ピロリジニル、ピペリジニルまたはモルホリニル；または4-メチルピペラジン-1-イルであり；

R^5 が、水素； $C_1 \sim 3$ アルキル；ピリジニル、フェニル、ピロリジニルまたはモルホリニルで置換される $C_1 \sim 3$ アルキル；フェニル；およびピリジニルからなる群から選択される)

の1-アリール-4-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-キノキサリン

50

またはその立体化学的異性体；

あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物であって、

ただし、 R^1 が、フェニル、4-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、または4-クロロフェニルである場合、 R^2 が、水素以外であることを条件とする、式 (I) の1-アリール-4-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]-キノキサリンまたはその立体化学的異性体あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物に関する。

【0017】

本発明の実例は、薬学的に許容できる担体および上記の化合物のいずれかを含む医薬組成物である。本発明の1つの実例は、上記の化合物のいずれかおよび薬学的に許容できる担体を混合することによって作製される医薬組成物である。本発明の実例は、上記の化合物のいずれかおよび薬学的に許容できる担体を混合する工程を含む、医薬組成物を作製するための方法である。

10

【0018】

本発明の例示は、PDE2酵素によってまたはPDE2およびPDE10酵素によって仲介される疾患を治療する方法であって、それを必要とする被験体に、治療的に有効な量の上記の化合物のいずれかまたは医薬組成物を投与する工程を含む方法である。

【0019】

本発明のさらなる例示は、PDE2酵素を阻害するかまたはPDE2およびPDE10酵素を阻害する方法であって、それを必要とする被験体に、治療的に有効な量の上記の化合物のいずれかまたは医薬組成物を投与する工程を含む方法である。

20

【0020】

本発明の一例は、神経疾患および精神疾患、および内分泌疾患または代謝性疾患からなる群から選択される疾患を治療する方法であって、それを必要とする被験体に、治療的に有効な量の上記の化合物のいずれかまたは医薬組成物を投与する工程を含む方法である。

【0021】

本発明の一例は、精神病性の障害および病態；不安障害；運動障害；薬物乱用；気分障害；神経変性疾患；症状として、注意および／または認識の不足を含む障害または病態；疼痛；自閉性障害；および代謝異常から選択される神経疾患および精神疾患の群から選択される疾患を治療する方法であって、それを必要とする被験体に、治療的に有効な量の上記の化合物のいずれかまたは医薬組成物を投与する工程を含む方法である。

30

【0022】

本発明の一例は、神経疾患および精神疾患、および内分泌疾患または代謝性疾患からなる群から選択される疾患を治療する方法であって、それを必要とする被験体に、治療的に有効な量の上記の化合物のいずれかまたは医薬組成物を投与する工程を含む方法である。

【0023】

本発明の一例は、精神病性の障害および病態；不安障害；運動障害；薬物乱用；気分障害；神経変性疾患；症状として、注意および／または認識の不足を含む障害または病態；疼痛；自閉性障害；および代謝異常から選択される神経疾患および精神疾患の群から選択される疾患を治療する方法であって、それを必要とする被験体に、治療的に有効な量の上記の化合物のいずれかまたは医薬組成物を投与する工程を含む方法である。

40

【0024】

また、本発明の例示は、薬剤として使用するための上記の化合物または医薬組成物である。

【0025】

本発明のさらなる例示は、ヒトを含む哺乳動物における、ホスホジエステラーゼ2の機能不全に関連するかまたはホスホジエステラーゼ2および10の機能不全に関連する様々な神経疾患および精神疾患のリスクの治療、予防、改善、制御または軽減に使用するための本発明に係る化合物または本発明に係る医薬組成物であり、これらの治療または予防は、ホスホジエステラーゼ2の阻害によってまたはホスホジエステラーゼ2および10の阻

50

害によって影響または促進される。

【0026】

本発明の一例は、精神病性の障害および病態；不安障害；運動障害；薬物乱用；気分障害；神経変性疾患；症状として、注意および／または認識の不足を含む障害または病態；疼痛；自閉性障害；および代謝異常から選択される様々な疾患のリスクの治療、予防、改善、制御または軽減に使用するための本発明に係る化合物または本発明に係る医薬組成物である。

【0027】

本発明の一例は、アルツハイマー病、軽度の認識機能障害、老化、認知症、レビー小体認知症、ダウン症、脳卒中に関連する認知症、パーキンソン病に関連する認知症およびβ-アミロイドに関連する認知症、好ましくはアルツハイマー病からなる群から選択される疾患を治療する方法であって、それを必要とする被験体に、治療的に有効な量の上記の化合物のいずれかまたは医薬組成物を投与する工程を含む方法である。

10

【0028】

本発明の別の例は、それを必要とする被験体における、(a)アルツハイマー病、(b)軽度の認識機能障害、(c)老化、(d)認知症、(e)レビー小体認知症、(f)ダウン症、(g)脳卒中に関連する認知症、(h)パーキンソン病に関連する認知症、(i)β-アミロイドに関連する認知症、(j)抑鬱障害および(k)不安障害を治療するのに使用するための上記の化合物のいずれかである。

【0029】

20

本発明の別の態様は、式(I)の放射性標識化合物の合成のための前駆体化合物に関する。

【0030】

本発明の実例は、式(I)の放射性標識化合物を含む滅菌溶液である。

【0031】

本発明の例示は、組織、細胞または宿主を、インビトロまたはインビボで画像化するための、本明細書に記載される式(I)の放射性標識化合物の使用、または組織、細胞または宿主を、インビトロまたはインビボで画像化する方法である。

【0032】

本発明のさらなる例示は、組織、細胞または宿主を画像化する方法であって、本明細書に記載される式(I)の化合物を、組織、細胞または宿主と接触させるかまたは組織、細胞または宿主に投与する工程と、ポジトロン放出断層撮影の画像化システムを用いて、組織、細胞または宿主を画像化する工程とを含む方法である。

30

【発明を実施するための形態】

【0033】

本発明は、上述される式(I)の化合物、およびその薬学的に許容できる塩に関する。式(I)の化合物は、ホスホジエステラーゼ2酵素(PDE2)の阻害剤およびより少ない程度にホスホジエステラーゼ10(PDE10)の阻害剤であるか、またはホスホジエステラーゼ2およびホスホジエステラーゼ10酵素(PDE2およびPDE10)の阻害剤であり、神経疾患および精神疾患、および内分泌疾患または代謝性疾患の治療に有用であり得る。

40

【0034】

一実施形態において、本発明は、本明細書に規定される式(I)(式中、

R^1 が、ハロ、 C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチル、 C_{1-6} アルキルオキシ、(C_{3-6} シクロアルキル) C_{1-3} アルキルオキシおよびトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される1または2つの置換基でそれぞれ任意に置換される、フェニルまたはピリジニルであり；

R^2 が、水素、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、1,1-ジフルオロエトキシ、シアノ、(C_{3-6} シクロアルキル)カルボニル、 C_{2-6} アルケニル、式 $-L^1-NR^3R^4$ の基、または式 $-L^2-O-R^5$ の基からなる群から選択され；

50

L^1 および L^2 がそれぞれ、共有結合、 CH_2 、 $CH(CF_3)$ または $C(=O)$ であり；

R^3 が、水素またはメチルであり；

R^4 が、水素；ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、モノーおよびジ ($C_1 \sim 3$ アルキル) アミノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル、ピリジニル、ハロで置換されるピリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、およびメチルで置換されるピペリジニルからなる群から独立して選択される1または2つの置換基で任意に置換される $C_1 \sim 3$ アルキル； $C_3 \sim 6$ シクロアルキル；テトラヒドロピラニル；1-メチルピペリジン-4-イル；4-ヒドロキシシクロヘキサ-1-イル；3, 4, 5-トリメトキシフェニル； $C_1 \sim 3$ アルキル-カルボニル；およびピリジニルからなる群から選択され；または

NR^3R^4 が、ハロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 3$ アルキルオキシ、モノーおよびジ ($C_1 \sim 3$ アルキル) アミノ、ヒドロキシル- $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、およびメトキシ $C_1 \sim 3$ アルキルからなる群から独立して選択される1または2つの置換基でそれぞれ任意に置換される、ピロリジニル、ピペリジニルまたはモルホリニル；または4-メチルピペラジン-1-イルであり；

R^5 が、水素； $C_1 \sim 3$ アルキル；ピリジニル、フェニル、ピロリジニルまたはモルホリニルで置換される $C_1 \sim 3$ アルキル；フェニル；およびピリジニルからなる群から選択される）

の化合物、またはその立体化学的異性体；

あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物であって、

ただし、 R^1 が、フェニル、4-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、または4-クロロフェニルである場合、 R^2 が、水素以外であることを条件とする、式 (I) の化合物、またはその立体化学的異性体あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物に関する。

【0035】

別の実施形態において、本発明は、式 (I) (式中、

R^1 が、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および $C_1 \sim 6$ アルキルオキシからなる群から独立して選択される1または2つの置換基でそれぞれ任意に置換される、フェニルまたはピリジニルであり；

R^2 が、水素、ハロ、トリフルオロメトキシ、1, 1-ジフルオロエトキシ、シアノ、($C_3 \sim 6$ シクロアルキル) カルボニル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、式 $-L^1-NR^3R^4$ の基、または式 $-L^2-O-R^5$ の基からなる群から選択され；

L^1 および L^2 がそれぞれ、共有結合、 CH_2 、 $CH(CF_3)$ または $C(=O)$ であり；

R^3 が、水素またはメチルであり；

R^4 が、水素；ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、モノーおよびジ ($C_1 \sim 3$ アルキル) アミノ、フェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル、ピリジニル、ハロで置換されるピリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、およびピペリジニルからなる群から選択される置換基で任意に置換される $C_1 \sim 3$ アルキル；テトラヒドロピラニル；1-メチルピペリジン-4-イル；4-ヒドロキシシクロヘキサ-1-イル；3, 4, 5-トリメトキシフェニル； $C_1 \sim 3$ アルキル-カルボニル；ピリジニルからなる群から選択され；または

NR^3R^4 が、ハロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 3$ アルキルオキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、およびメトキシ $C_1 \sim 3$ アルキルからなる群から独立して選択される1または2つの置換基でそれぞれ任意に置換される、ピロリジニル、ピペリジニルまたはモルホリニル；または4-メチルピペラジン-1-イルであり；

R^5 が、水素； $C_1 \sim 3$ アルキル；ピリジニル、フェニル、またはモルホリニルで置換される $C_1 \sim 3$ アルキル；フェニル；およびピリジニルからなる群から選択される）

の化合物；

あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物であって、

ただし、 R^1 が、フェニル、4-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、または4-クロロフェニルである場合、 R^2 が、水素以外であることを条件とする、式（I）の化合物あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物に関する。

【0036】

さらなる実施形態において、 R^2 が、水素ではなく、変数の残りは、上記の実施形態のいずれかにおいて上述されるとおりである。

【0037】

一実施形態において、本発明は、式（I）（式中、

R^1 が、ハロ、および $C_1 \sim 6$ アルキルオキシからなる群から独立して選択される1または2つの置換基でそれぞれ任意に置換される、フェニルまたはピリジニルであり；

R^2 が、ハロ、シアノ、式 $-L^1-NR^3R^4$ の基；または式 $-L^2-O-R^5$ の基からなる群から選択され；

L^1 および L^2 がそれぞれ、共有結合、 CH_2 または $C(=O)$ であり；

R^3 が、水素またはメチルであり；

R^4 が、ハロ、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、モノ-およびジ（ $C_1 \sim 3$ アルキル）アミノ、フェニル、ピリジニル、ハロで置換されるピリジニル、モルホリニル、およびピペリジニルからなる群から選択される置換基で任意に置換される $C_1 \sim 3$ アルキル；1-メチルピペリジン-4-イル；3, 4, 5-トリメトキシフェニル；ピリジニルからなる群から選択され；または

NR^3R^4 が、ハロおよびヒドロキシルからなる群から独立して選択される1または2つの置換基でそれぞれ任意に置換される、ピロリジニル、ピペリジニルまたはモルホリニル；または4-メチルピペラジン-1-イルであり；

R^5 が、ピリジニルで置換される $C_1 \sim 3$ アルキルである）

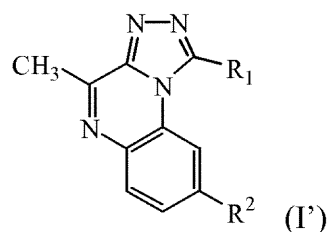
の化合物；

あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物に関する。

【0038】

さらなる実施形態において、本発明は、式（I）（式中、 R^2 が、8位で骨格に結合され、 R^1 および R^2 が、上述されるとおりである）の化合物に関する。ここで、さらなる実施形態において、本発明は、式（I'）

【化3】



（式中、 R^1 および R^2 が、上記の実施形態のいずれかにおいて上述されるとおりである）の化合物またはその立体化学的異性体、あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物に関する。

【0039】

さらなる実施形態において、本発明は、式（I）（式中、 R^1 が、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシで置換されるピリジニルであり、 R^2 が、上記の実施形態のいずれかにおいて上述されるとおりである）の化合物、あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物に関する。

【0040】

さらなる実施形態において、本発明は、式 (I) (式中、 R^1 および R^2 が、上記の実施形態のいずれかにおいて上述されるとおりであり、ここで、

— L^1 — NR^3R^4 が、
— CH_2 — $NR^{3a}R^{4a}$ (ここで、
 R^{3a} が、水素またはメチルであり；

R^{4a} が、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルおよびフェニルからなる群から選択される置換基で任意に置換される $C_1 \sim 3$ アルキル； $C_3 \sim 6$ シクロアルキル；テトラヒドロピラニル；4-ヒドロキシシクロヘキサノン-1-イル；およびピリジニルからなる群から選択され；または

$NR^{3a}R^{4a}$ が、ハロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 3$ アルキルオキシ、モノ-およびジ ($C_1 \sim 3$ アルキル) アミノ、ヒドロキシル- $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、およびメトキシ $C_1 \sim 3$ アルキルからなる群から独立して選択される1または2つの置換基でそれぞれ任意に置換される、ピロリジニル、ピペリジニルまたはモルホリニル；または4-メチルピペラジノン-1-イルである)；または

— $CH(CF_3)$ — $NR^{3b}R^{4b}$ (ここで、
 R^{3b} が水素であり、 R^{4b} が $C_1 \sim 3$ アルキルであり；または
 $NR^{3b}R^{4b}$ がモルホリニルである)；または

— $C(=O)$ — $NR^{3c}R^{4c}$ (ここで、
 R^{3c} が、水素またはメチルであり；

R^{4c} が、水素；ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、モノ-およびジ ($C_1 \sim 3$ アルキル) アミノ、フェニル、ピリジニル、ハロで置換されるピリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、およびピペリジニルからなる群から選択される置換基で任意に置換される $C_1 \sim 3$ アルキル；1-メチルピペリジン-4-イル；および3, 4, 5-トリメトキシフェニルからなる群から選択される)；または

—共有結合— $NR^{3d}R^{4d}$ (ここで、
 R^{3d} が、水素またはメチルであり；

R^{4d} が、水素； $C_1 \sim 3$ アルコキシ、およびモルホリニルからなる群から選択される置換基で任意に置換される $C_1 \sim 3$ アルキル； $C_3 \sim 6$ シクロアルキル；1-メチルピペリジン-4-イル；および $C_1 \sim 3$ アルキルカルボニルからなる群から選択され；または
 $NR^{3d}R^{4d}$ が4-メチルピペラジノン-1-イルである)

から選択され；

— L^2 — O — R^5 が、

—共有結合— O — R^{5a} (ここで、 R^{5a} が、水素； $C_1 \sim 3$ アルキル；ピリジニル、ピロリジニルまたはモルホリニルで置換される $C_1 \sim 3$ アルキル；およびピリジニルからなる群から選択される)；または

— CH_2 — O — R^{5b} (ここで、 R^{5b} が、水素； $C_1 \sim 3$ アルキル；およびフェニルからなる群から選択される)；または

— $C(=O)$ — O — R^{5c} (ここで、 R^{5c} が、水素； $C_1 \sim 3$ アルキル；およびピリジニルまたはフェニルで置換される $C_1 \sim 3$ アルキルからなる群から選択される)；または

— $CH(CF_3)$ — O — H

から選択される)

の化合物；

あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物に関する。

【0041】

さらなる実施形態において、本発明は、式 (I) (式中、 R^1 および R^2 が、上記の実施形態のいずれかにおいて上述されるとおりであり、ここで、

— L^1 — NR^3R^4 が、
— CH_2 — $NR^{3a}R^{4a}$ (ここで、
 R^{3a} が、水素またはメチルであり；

10

20

30

40

50

R^{4a} が、フェニルで任意に置換される $C_1 \sim 3$ アルキル；テトラヒドロピラニル；4-ヒドロキシシクロヘキサノン-1-イル；およびピリジニルからなる群から選択され；または

$NR^{3a}R^{4a}$ が、ハロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 3$ アルキルオキシ、モノーおよびジ ($C_1 \sim 3$ アルキル) アミノ、ヒドロキシル- $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 3$ アルキル、およびメトキシ $C_1 \sim 3$ アルキルからなる群から独立して選択される 1 または 2 つの置換基でそれぞれ任意に置換される、ピロリジニル、ピペリジニルまたはモルホリニル；または 4-メチルピペラジン-1-イルである)；または

-CH(CF₃)-NR^{3b}R^{4b} (ここで、

R^{3b} が水素であり、R^{4b} が $C_1 \sim 3$ アルキルであり；または

NR^{3b}R^{4b} がモルホリニルである)；または

-C(=O)-NR^{3c}R^{4c} (ここで、

R^{3c} が、水素またはメチルであり；

R^{4c} が、水素；ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、モノーおよびジ ($C_1 \sim 3$ アルキル) アミノ、フェニル、ピリジニル、ハロで置換されるピリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、およびピペリジニルからなる群から選択される置換基で任意に置換される $C_1 \sim 3$ アルキル；1-メチルピペリジン-4-イル；および 3, 4, 5-トリメトキシフェニルからなる群から選択される)；または

-共有結合-NR^{3d}R^{4d} (ここで、

R^{3d} が、水素またはメチルであり；

R^{4d} が、水素； $C_1 \sim 3$ アルコキシ、およびモルホリニルからなる群から選択される置換基で任意に置換される $C_1 \sim 3$ アルキル；1-メチルピペリジン-4-イル；および $C_1 \sim 3$ アルキルカルボニルからなる群から選択され；または

NR^{3d}R^{4d} が 4-メチルピペラジン-1-イルである)

から選択され；

-L²-O-R⁵ が、

-共有結合-O-R^{5a} (ここで、R^{5a} が、水素； $C_1 \sim 3$ アルキル；ピリジニルまたはモルホリニルで置換される $C_1 \sim 3$ アルキル；およびピリジニルからなる群から選択される)；または

-CH₂-O-R^{5b} (ここで、R^{5b} が、水素； $C_1 \sim 3$ アルキル；およびフェニルからなる群から選択される)；または

-C(=O)-O-R^{5c} (ここで、R^{5c} が、水素； $C_1 \sim 3$ アルキル；およびピリジニルまたはフェニルで置換される $C_1 \sim 3$ アルキルからなる群から選択される)；または

-CH(CF₃)-O-H

から選択される)

の化合物；

あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物に関する。

【0042】

さらなる実施形態において、本発明は、式 (I) (式中、R¹ および R² が、上記の実施形態のいずれかにおいて上述されるとおりであり、ここで、

-L¹-NR³R⁴ が、

-CH₂-NR^{3a}R^{4a} (ここで、

R^{3a} が、水素またはメチルであり；

R^{4a} が、フェニルで任意に置換される $C_1 \sim 3$ アルキル；およびピリジニルからなる群から選択され；または

NR^{3a}R^{4a} が、ハロ、およびヒドロキシルからなる群から独立して選択される 1 または 2 つの置換基でそれぞれ任意に置換される、ピロリジニル、ピペリジニルまたはモルホリニル；または 4-メチルピペラジン-1-イルである)；または

-CH(CF₃)-NR^{3b}R^{4b} (ここで、

10

20

30

40

50

R^{3b} が水素であり、 R^{4b} が $C_1 \sim 3$ アルキルであり；または
 $NR^{3b}R^{4b}$ がモルホリニルである）；または
 $-C(=O)-NR^{3c}R^{4c}$ （ここで、
 R^{3c} が、水素またはメチルであり；
 R^{4c} が、ハロ、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、モノーおよびジ（ $C_1 \sim 3$ アルキル）アミノ、
 フェニル、ピリジニル、ハロで置換されるピリジニル、モルホリニル、およびピペリジニ
 ルからなる群から選択される置換基で任意に置換される $C_1 \sim 3$ アルキル；1-メチルピ
 ペリジン-4-イル；および3, 4, 5-トリメトキシフェニルからなる群から選択され
 る）；または

—共有結合— $NR^{3d}R^{4d}$ （ここで、

R^{3d} が、水素またはメチルであり；

R^{4d} が、水素； $C_1 \sim 3$ アルコキシ、およびモルホリニルからなる群から選択される
 置換基で任意に置換される $C_1 \sim 3$ アルキル；および1-メチルピペリジン-4-イルか
 らなる群から選択され；または

$NR^{3d}R^{4d}$ が4-メチルピペラジン-1-イルである）
 から選択され；

— L^2-O-R^5 が、—共有結合— $O-R^{5a}$ または— $C(=O)-O-R^{5c}$ （ここ
 で、 R^{5a} および R^{5c} がそれぞれ、ピリジニルで置換される $C_1 \sim 3$ アルキルを表す）
 から選択される）

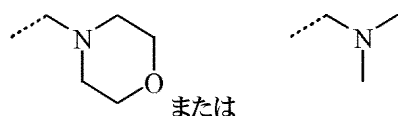
の化合物；

あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物に関する。

【0043】

他の実施形態において、本発明は、本明細書に規定される式（I）（式中、 R^1 が、5-
 ブトキシピリジン-3-イルまたは5-ブトキシ-2-クロロフェニルであり、 R^2 が

【化4】

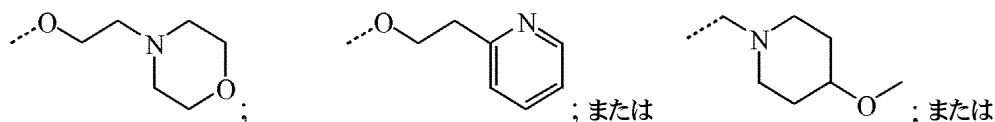


である）の化合物に関する。

【0044】

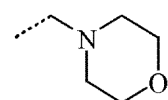
他の実施形態において、本発明は、本明細書に規定される式（I）（式中、 R^1 が2-
 クロロフェニルであり、 R^2 が、

【化5】



から選択され、または式中、 R^1 が、2-クロロ-4-フルオロフェニルまたは2-クロ
 ロ-6-フルオロフェニルであり、 R^2 が、

【化6】



10

20

30

40

50

である)

の化合物に関する。

【0045】

さらなる実施形態において、本発明は、本明細書に規定される式 (I') (式中、
R¹ が、ハロ、(C₃ ~ 6 シクロアルキル) C₁ ~ 3 アルキルオキシおよび C₁ ~ 6 アルキルオキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 つの置換基でそれぞれ任意に置換される、フェニルまたはピリジニルであり；

R² が、-CH₂-NR^{3a}R^{4a} であり；

ここで、

R^{3a} が、水素またはメチルであり；

R^{4a} が、C₁ ~ 3 アルキルからなる群から選択され；または

NR^{3a}R^{4a} がモルホリニルである)

の化合物；

あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物に関する。

【0046】

さらなる実施形態において、本発明は、本明細書に規定される式 (I') (式中、
R¹ が、ハロおよび C₁ ~ 6 アルキルオキシで置換されるフェニル、あるいは C₁ ~ 6 アルキルオキシまたは (C₃ ~ 6 シクロアルキル) C₁ ~ 3 アルキルオキシで置換されるピリジニルであり；R² が、上述されたとおりである)

の化合物；

あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物に関する。

【0047】

他の実施形態において、本発明は、本明細書に規定される式 (I') (式中、

R¹ が、クロロおよび C₁ ~ 6 アルキルオキシ、特に、エトキシ、イソプロポキシまたはブトキシで置換されるフェニル；あるいは C₁ ~ 6 アルキルオキシまたは (C₃ ~ 6 シクロアルキル) C₁ ~ 3 アルキルオキシ、特に、ブトキシまたはシクロプロピルメトキシで置換されるピリジニルであり；

R² が、-CH₂-NHCH₃、-CH₂-N(CH₃)₂ または -CH₂-(4-モルホリニル) である)

の化合物；

あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物に関する。

【0048】

さらなる実施形態において、本発明は、本明細書に規定される式 (I') (式中、

R¹ が、ハロおよび C₁ ~ 6 アルキルオキシで置換されるフェニル、または C₁ ~ 6 アルキルオキシで置換されるピリジニルであり；および R² が、上述されたとおりである)

の化合物；

あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物に関する。

【0049】

他の実施形態において、本発明は、本明細書に規定される式 (I') (式中、

R¹ が、クロロおよび C₁ ~ 6 アルキルオキシ、特に、エトキシ、イソプロポキシまたはブトキシで置換されるフェニル；または C₁ ~ 6 アルキルオキシ、特にブトキシで置換されるピリジニルであり；

R² が、上述されたとおりである)

の化合物；

あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物に関する。

【0050】

本発明のさらなる実施形態において、この化合物は、

エチル 1-(2-クロロフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキシレート；

エチル 1-(2-クロロフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-

10

20

30

40

50

- a] キノキサリン-7-カルボキシレート；
 エチル4-メチル-1-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキシレート；
 エチル4-メチル-1-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-7-カルボキシレート；
 8-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン；
 7-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン；
 1-(2-クロロフェニル)-4-メチル-8-(トリフルオロメトキシ) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン；
 1-(2-クロロフェニル)-4-メチル-7-(トリフルオロメトキシ) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン；
 1-(2-クロロフェニル)-8-メトキシ-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン；
 8-ブロモ-1-(5-ブトキシ-2-クロロフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン；
 7-ブロモ-1-(5-ブトキシ-2-クロロフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン；
 8-ブロモ-1-(5-ブトキシピリジン-3-イル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン；
 ベンジル4-メチル-1-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキシレート；
 N-ベンジル-4-メチル-1-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド；
 1-(2-クロロフェニル)-N-エチル-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド；
 1-(2, 5-ジクロロフェニル)-4-メチル-N-(ピリジン-2-イルメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド；
 8-(エトキシメチル)-4-メチル-1-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン；
 1-(2-クロロフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-オール；
 1-(2-クロロフェニル)-8-エテニル-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン；
 1-(2-クロロフェニル)-4-メチル-8-(2-ピリジン-2-イルエトキシ) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン；
 1-(2-クロロフェニル)-4-メチル-8-(4-メチルピペラジン-1-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン；
 1-(5-ブトキシピリジン-3-イル)-4-メチル-8-(モルホリン-4-イルメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン、またはその塩酸塩、またはそのシュウ酸塩；
 1-(5-ブトキシピリジン-3-イル)-4-メチル-8-[モルホリン-4-イル($^3\text{H}_1$)メチル] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン；
 1-(5-ブトキシ-2-クロロフェニル)-4-メチル-8-(モルホリン-4-イルメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリンまたはその塩酸塩；
 1-(2-クロロフェニル)-4-メチル-8-(モルホリン-4-イルメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン；
 N-{[1-(2-クロロフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル]メチル} エタンアミン；

10

20

30

40

50

1- [1- (2-クロロフェニル) -4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル] -2, 2, 2-トリフルオロエタノール;

1- (2-クロロフェニル) -4-メチル-8- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-モルホリン-4-イルエチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

1- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -4-メチル-8- (モルホリン-4-イルメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

1- [2-クロロ-6- (^{18}F) フルオロフェニル] -4-メチル-8- (モルホリン-4-イルメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

シクロプロピル [4-メチル-1- (4-メチルピリジン-3-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル] メタノン;

1- (2-クロロフェニル) -8- (1, 1-ジフルオロエトキシ) -4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

1- (5-ブトキシ-2-クロロフェニル) -4-メチル-8- (4-メチルピペラジン-1-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

1- (2-クロロフェニル) -4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-アミン;

N- [1- (2-クロロフェニル) -4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル] プロパンアミド;

(4-メチル-1-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル) メタノール;

1- (2-クロロフェニル) -4-メチル-8- (ピリジン-4-イルオキシ) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

1- (2-クロロフェニル) -N- [(4-フルオロピリジン-2-イル) メチル] -4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド;

1- (2-クロロフェニル) -N- [(6-フルオロピリジン-2-イル) メチル] -4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド;

1- (2, 6-ジクロロフェニル) -N-エチル-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド;

N-ベンジル-1- (2-クロロフェニル) -4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド;

1- (2-クロロフェニル) -4-メチル-N- (ピリジン-2-イルメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド;

1- (2-クロロフェニル) -4-メチル-N- (2-モルホリン-4-イルエチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド;

1- (2-クロロフェニル) -N- (2-メトキシエチル) -4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド;

1- (2-クロロフェニル) -4-メチル-N- (2-フェニルエチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド;

1- (2-クロロ-5-フルオロフェニル) -4-メチル-N- (ピリジン-2-イルメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド;

1- (2-クロロフェニル) -N- (2-フルオロエチル) -4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド;

1- (2-クロロフェニル) -N- [2- (ジエチルアミノ) エチル] -4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド;

1- (2-クロロフェニル) -N- (2-ヒドロキシエチル) -4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド;

1- (2-クロロ-5-メトキシフェニル) -4-メチル-N- (ピリジン-2-イルメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド;

10

20

30

40

50

- 1- (2-クロロ-5-メチルフェニル)-4-メチル-N- (ピリジン-2-イルメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド;
- 1- (2-クロロフェニル)-4-メチル-N- (2-ピペリジン-1-イルエチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド;
- 1- (2-クロロフェニル)-N, 4-ジメチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド;
- 1- (2-クロロフェニル)-4-メチル-N- (1-メチルピペリジン-4-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド;
- 1- (2-クロロフェニル)-4-メチル-N- (2-ピロリジン-1-イルエチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド; 10
- 1- (2-クロロフェニル)-4-メチル-N- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド;
- N- { [1- (2-クロロフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル] メチル} ピリジン-3-アミン;
- N-エチル-1- (2-フルオロフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド;
- 4-メチル-1-フェニル-N- (ピリジン-2-イルメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド;
- 1- (2-メトキシフェニル)-4-メチル-N- (ピリジン-2-イルメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド; 20
- 4-メチル-1-フェニル-N- (2-フェニルエチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド;
- (4- { [1- (2-クロロフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル] メチル} モルホリン-2-イル) メタノール;
- 4-メチル-1-フェニル-N- (ピリジン-3-イルメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド;
- 1- { [1- (2-クロロフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル] メチル} ピロリジン-3-オール;
- 1- [2-クロロ-5- (1-メチルエトキシ) フェニル]-4-メチル-8- (モルホリン-4-イルメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリンまたはその塩酸塩; 30
- 1- (2-クロロフェニル)-8- { [2- (フルオロメチル) モルホリン-4-イル] メチル} -4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;
- 1- (2-クロロフェニル)-4-メチル-N- (2-ピリジン-2-イルエチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-アミン;
- 1- (2-クロロフェニル)-8- [(4-フルオロピペリジン-1-イル) メチル] -4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;
- 1- { [1- (2-クロロフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル] メチル} ピペリジン-3-オール;
- 2- (4- { [1- (2-クロロフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル] メチル} モルホリン-2-イル) エタノール; 40
- 1- [1- (2-クロロフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル] -N-エチル-2, 2, 2-トリフルオロエタンアミン;
- N-エチル-4-メチル-1-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド;
- 1- (2-クロロフェニル)-4-メチル-N- (3, 4, 5-トリメトキシベンジル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド;
- 1- (2-クロロフェニル)-N- (2-メトキシエチル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-アミン;
- N-エチル-4-メチル-1- (2-メチルピリジン-3-イル) [1, 2, 4] トリ 50

- アゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド ;
 8-プロモ-1-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-4-メチル [1, 2, 4]
 トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン ;
 1-(2-クロロ-5-エトキシフェニル)-4-メチル-8-(モルホリン-4-イルメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリンまたはその塩酸塩 ;
 1-(2-クロロフェニル)-4-メチル-N-(2-モルホリン-4-イルエチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-アミン ;
 1-(2-クロロ-5-プロポキシフェニル)-4-メチル-8-(モルホリン-4-イルメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリンまたはその塩酸塩 ;
 1-(2-クロロフェニル)-4-メチル-8-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン ;
 1-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-4-メチル-N-(ピリジン-2-イルメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド ;
 1-(2-クロロフェニル)-8-{[2-(メトキシメチル)モルホリン-4-イル]メチル}-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリンまたはその塩酸塩 ;
 N-{[1-(2-クロロフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル]メチル} テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン ;
 4-メチル-1-フェニル-N-(3-フェニルプロピル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド ;
 N-エチル-1-(2-メトキシフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド ;
 1-(5-ブトキシ-2-クロロフェニル)-4-メチル-8-(ピロリジン-1-イルメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリンまたはその塩酸塩 ;
 N-エチル-1-(5-メトキシピリジン-3-イル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド ;
 1-{[1-(2-クロロフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル]メチル} ピペリジン-4-オール ;
 1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-メチル-8-(モルホリン-4-イルメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン ;
 4-メチル-1-フェニル-N-(ピリジン-4-イルメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド ;
 1-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-4-メチル-8-(モルホリン-4-イルメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン ;
 8-プロモ-1-(2-クロロ-5-エトキシフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン ;
 1-(2-クロロフェニル)-8-[(3-メトキシピペリジン-1-イル)メチル]-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン ;
 1-(2-クロロフェニル)-N, N, 4-トリメチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-アミン ;
 1-[1-(5-ブトキシ-2-クロロフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル]-N, N-ジメチルメタンアミン ;
 1-(2-クロロフェニル)-8-{[2-(2-フルオロエチル)モルホリン-4-イル]メチル}-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン ;
 トランス-4-({[1-(2-クロロフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル]メチル} アミノ)シクロヘキサノール ;
 1-(5-メトキシピリジン-3-イル)-4-メチル-8-(モルホリン-4-イルメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン ;
 8-プロモ-1-(2-クロロ-5-プロポキシフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン ;

1- (2-クロロフェニル) - 8- [(4-メトキシピペリジン-1-イル) メチル] - 4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

1- (2-クロロフェニル) - 8- { [3- (メトキシメチル) ピロリジン-1-イル] メチル} - 4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

8-プロモ-1- (5-ブトキシ-2-フルオロフェニル) - 4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

1- (2-クロロフェニル) - 4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

1- (2-クロロ-5-メトキシフェニル) - 8- [(4-フルオロピペリジン-1-イル) メチル] - 4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

4-メチル-8- (フェノキシメチル) - 1-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

N-ベンジル-1- [1- (2-クロロフェニル) - 4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル] メタンアミン;

8-プロモ-1- [2-クロロ-5- (1-メトキシエトキシ) フェニル] - 4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

N- { [1- (5-ブトキシ-2-クロロフェニル) - 4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル] メチル} エタンアミン;

1- (2-クロロ-5-エトキシフェニル) - 4-メチル-8- (4-メチルピペラジン-1-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

N- { [1- (2-クロロ-5-エトキシフェニル) - 4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル] メチル} ピリジン-3-アミンまたはその塩酸塩;

N-ベンジル-N, 4-ジメチル-1-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド;

1- { [1- (5-ブトキシ-2-クロロフェニル) - 4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル] メチル} ピペリジン-4-オール;

1- (2-クロロフェニル) - 8- { [2- (2-メトキシエチル) モルホリン-4-イル] メチル} - 4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

1- [1- (2-クロロフェニル) - 4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル] -N, N-ジメチルメタンアミン;

1- (2, 4-ジクロロフェニル) - 4-メチル-N- (ピリジン-2-イルメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド;

N-エチル-4-メチル-1- (4-メチルピリジン-3-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド;

(1- { [1- (2-クロロフェニル) - 4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル] メチル} ピペリジン-3-イル) メタノール;

N- { [1- (2-クロロ-5-プロポキシフェニル) - 4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル] メチル} エタンアミン;

1- [1- (2-クロロ-5-プロポキシフェニル) - 4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル] -N, N-ジメチルメタンアミンまたはその塩酸塩;

1- (2-クロロフェニル) - 4-メチル-8- (2-モルホリン-4-イルエトキシ) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

1- (2-クロロフェニル) - 8- { [2-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) モルホリン-4-イル] メチル} - 4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

1- [2-クロロ-5- (1-メチルエトキシ) フェニル] - 4-メチル-8- (4-メチルピペラジン-1-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

1- (2-クロロ-5-プロポキシフェニル) - 4-メチル-8- (2-ピリジン-3

10

20

30

40

50

- イルエトキシ) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;
 1-(2-クロロ-5-プロポキシフェニル)-4-メチル-8-(4-メチルピペラ
 ジン-1-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;
 4-メチル-1-(2-メチルピリジン-3-イル)-8-(モルホリン-4-イルメ
 チル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;
 4-メチル-8-(モルホリン-4-イルメチル)-1-(5-プロポキシピリジン-
 3-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリンまたはその塩酸塩;
 1-(5-ブトキシ-2-フルオロフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ
 [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボニトリル;
 1-(2-クロロ-5-エトキシフェニル)-4-メチル-8-(2-ピリジン-3- 10
 イルエトキシ) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;
 2-フェニルエチル 4-メチル-1-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a
] キノキサリン-8-カルボキシレート;
 N-エチル-1-(2-メトキシピリジン-3-イル)-4-メチル [1, 2, 4] ト
 リアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド;
 8-プロモ-1-(5-メトキシピリジン-3-イル)-4-メチル [1, 2, 4] ト
 リアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;
 8-プロモ-1-[5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-イル]-4-メチ
 ル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;
 N-{[1-(5-ブトキシ-2-クロロフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリ 20
 アゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル]メチル}シクロブタンアミン;
 N-エチル-4-メチル-1-ピリジン-4-イル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-
 a] キノキサリン-8-カルボキサミド;
 1-{[1-(2-クロロ-5-エトキシフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリ
 アゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル]メチル}ピペリジン-4-オール;
 1-{[1-(2-クロロ-5-プロポキシフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] ト
 リアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル]メチル}ピペリジン-4-オール;
 1-(5-ブトキシ-2-クロロフェニル)-4-メチル-8-(2-ピリジン-3-
 イルエトキシ) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;
 8-プロモ-4-メチル-1-(2-メチルピリジン-3-イル) [1, 2, 4] トリ 30
 アゾロ [4, 3-a] キノキサリン;
 1-(5-ブトキシ-2-クロロフェニル)-8-[(4-フルオロピペリジン-1-
 イル)メチル]-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;
 N-({1-[2-クロロ-5-(1-メチルエトキシ)フェニル]-4-メチル [1
 , 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル}メチル)ピリジン-3-
 アミンまたはその塩酸塩;
 1-[2-クロロ-5-(1-メチルエトキシ)フェニル]-8-[(4-フルオロピ
 ペリジン-1-イル)メチル]-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キ
 ノキサリンまたはその塩酸塩;
 1-(2-クロロ-5-プロポキシフェニル)-8-[(4-フルオロピペリジン-1 40
 -イル)メチル]-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;
 1-({1-[2-クロロ-5-(1-メチルエトキシ)フェニル]-4-メチル [1
 , 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル}メチル)ピペリジン-4-
 -オール;
 1-(2-クロロ-5-プロポキシフェニル)-4-メチル-8-[(4-メチルピペ
 ラジン-1-イル)メチル] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;
 N-{[1-(2-クロロ-5-プロポキシフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] ト
 リアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル]メチル}ピリジン-3-アミンまたは
 その塩酸塩;
 1-(2-クロロフェニル)-4-メチル-7-(2-ピリジン-2-イルエトキシ) 50

[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

1 - (2-クロロ-5-エトキシフェニル) - 8 - [(4-フルオロピペリジン-1-イル)メチル] - 4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリンまたはその塩酸塩;

1 - {1 - [2-クロロ-5 - (1-メチルエトキシ) フェニル] - 4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル} - N, N-ジメチルメタンアミン;

1 - [1 - (2-クロロ-5-エトキシフェニル) - 4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル] - N, N-ジメチルメタンアミン;

N-エチル-4-メチル-1-ピリジン-3-イル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド;

[1 - (2-クロロフェニル) - 4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル] (シクロプロピル) メタン;

1 - (2-クロロ-5-エトキシフェニル) - 4-メチル-8 - [(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリンまたはその塩酸塩;

1 - [2-クロロ-5 - (1-メトキシエトキシ) フェニル] - 4-メチル-8 - (2-ピリジン-3-イルエトキシ) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

1 - (2-クロロフェニル) - 4-メチル-N - (1-メチルピペリジン-4-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-アミン;

N - ({1 - [2-クロロ-5 - (1-メチルエトキシ) フェニル] - 4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル} メチル) エタンアミンまたはその塩酸塩;

N - {[1 - (5-ブトキシ-2-クロロフェニル) - 4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル] メチル} プロパン-2-アミン;

N - {[1 - (5-ブトキシピリジン-3-イル) - 4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル] メチル} エタンアミンまたはその塩酸塩;

N - {[1 - (2-クロロ-5-エトキシフェニル) - 4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル] メチル} エタンアミンまたはその塩酸塩;

1 - [1 - (5-ブトキシ-2-クロロフェニル) - 4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル] - N - (シクロプロピルメチル) メタンアミン;

N - {[1 - (5-ブトキシピリジン-3-イル) - 4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル] メチル} プロパン-2-アミンまたはその塩酸塩;

8-ブロモ-4-メチル-1 - (5-メチルピリジン-3-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

N - {[1 - (5-ブトキシピリジン-3-イル) - 4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル] メチル} シクロブタンアミンまたはその塩酸塩;

1 - [1 - (5-ブトキシピリジン-3-イル) - 4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル] - N - (シクロプロピルメチル) メタンアミンまたはその塩酸塩;

1 - {[1 - (2-クロロフェニル) - 4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル] メチル} - N, N-ジメチルピペリジン-4-アミン;

3-フェニルプロピル 4-メチル-1-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキシレート;

8-ブロモ-4-メチル-1 - [2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] [1, 2,

10

20

30

40

50

4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

1-(5-ブトキシ-2-クロロフェニル)-4-メチル-8-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリンまたはその塩酸塩;

1-(2-クロロ-5-プロポキシフェニル)-4-メチル-8-[(2S)-ピロリジン-2-イルメトキシ] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリンまたはその塩酸塩;

4-メチル-1-(5-メチルピリジン-3-イル)-8-(トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

1-(5-メトキシピリジン-3-イル)-4-メチル-8-(トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

8-メトキシ-4-メチル-1-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

1-(5-メトキシピリジン-3-イル)-4-メチル-8-(トリフルオロメトキシ) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

8-プロモ-1-(2, 3-ジクロロフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

4-メチル-1-(2-メチルピリジン-3-イル)-8-(トリフルオロメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

4-メチル-1-(2-メチルピリジン-3-イル)-8-(トリフルオロメトキシ) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

N-エチル-4-メチル-1-(2-メチルピリジン-3-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-7-カルボキサミド;

1-[2-クロロ-5-(1-メチルエトキシ)フェニル]-4-メチル-8-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリンまたはその塩酸塩;

8-プロモ-1-(5-クロロピリジン-3-イル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

N-エチル-1-(5-メトキシピリジン-3-イル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-7-カルボキサミド;

8-メトキシ-4-メチル-1-(4-メチルピリジン-3-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

4-メチル-1-(2-メチルピリジン-3-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

7-プロモ-1-(5-ブトキシ-2-フルオロフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

1-(5-ブトキシ-2-フルオロフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-7-カルボニトリル;

4-メチル-1-(5-メチルピリジン-3-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン;

N-{[4-メチル-1-(5-プロポキシピリジン-3-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル]メチル} エタンアミンまたはその塩酸塩;

N-ベンジル-4-メチル-1-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-7-カルボキサミド;

N-エチル-1-(2-メトキシピリジン-3-イル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-7-カルボキサミド;

N-エチル-4-メチル-1-ピリジン-2-イル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド;

N-エチル-4-メチル-1-(6-メチルピリジン-3-イル) [1, 2, 4] トリ

10

20

30

40

50

- アゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド ;
 1-(5-クロロピリジン-3-イル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン ;
 1-(2-クロロフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボン酸 ;
 4-メチル-1-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボン酸 ;
 8-ブロモ-1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン ;
 1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-エテニル-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン ;
 8-ブロモ-1-(2, 5-ジクロロフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン ;
 8-ブロモ-4-メチル-1-(4-メチルピリジン-3-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン ;
 8-エテニル-4-メチル-1-(4-メチルピリジン-3-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン ;
 1-(5-ブトキシピリジン-3-イル)-8-エテニル-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン ;
 1-[5-(2-フルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]-4-メチル-8-(モルホリン-4-イルメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン ;
 1-[5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-イル]-8-[(4-フルオロピペリジン-1-イル)メチル]-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリンまたはその塩酸塩 ;
 1-[5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-イル]-4-メチル-8-(モルホリン-4-イルメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリンまたはその塩酸塩 ;
 N-({1-[5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-イル]-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル} メチル) エタンアミンまたはその塩酸塩 ;
 1-[1-(5-ブトキシピリジン-3-イル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル]-N, N-ジメチルメタンアミンまたはその塩酸塩 ;
 1-(5-ブトキシピリジン-3-イル)-4-メチル-8-(ピロリジン-1-イルメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリンまたはその塩酸塩 ;
 1-[1-(5-ブトキシ-2-クロロフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル]-N-メチルメタンアミンまたはその塩酸塩 ;
 1-[5-(エトキシメチル)ピリジン-3-イル]-4-メチル-8-(モルホリン-4-イルメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリンまたはその塩酸塩 ;
 1-{1-[5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-イル]-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル}-N, N-ジメチルメタンアミンまたはその塩酸塩 ;
 1-[5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-イル]-4-メチル-8-(ピロリジン-1-イルメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリンまたはその塩酸塩 ;
 N-({1-[5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-イル]-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル} メチル) シクロブタンアミンまたはその塩酸塩 ;

10

20

30

40

50

N- ({ 1 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - メチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] キノキサリン - 8 - イル } メチル) プロパン - 2 - アミンまたはその塩酸塩 ;

N - { [4 - メチル - 1 - (5 - プロポキシピリジン - 3 - イル) [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] キノキサリン - 8 - イル] メチル } シクロブタンアミンまたはその塩酸塩 ;

1 - { 1 - [5 - (エトキシメチル) ピリジン - 3 - イル] - 4 - メチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] キノキサリン - 8 - イル } - N , N - ジメチルメタンアミンまたはその塩酸塩 ;

N - ({ 1 - [5 - (エトキシメチル) ピリジン - 3 - イル] - 4 - メチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] キノキサリン - 8 - イル } メチル) シクロブタンアミンまたはその塩酸塩 ;

1 - [1 - (5 - ブトキシピリジン - 3 - イル) - 4 - メチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] キノキサリン - 8 - イル] - N - メチルメタンアミンまたはその塩酸塩 ;

1 - [5 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - メチル - 8 - (モルホリン - 4 - イルメチル) [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] キノキサリン ;

1 - (5 - ブトキシピリジン - 3 - イル) - 8 - [(4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) メチル] - 4 - メチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] キノキサリンまたはその塩酸塩 ;

1 - [5 - (2 - メトキシエチル) ピリジン - 3 - イル] - 4 - メチル - 8 - (モルホリン - 4 - イルメチル) [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] キノキサリンまたはその塩酸塩 ;

1 - [5 - (2 - メトキシエチル) ピリジン - 3 - イル] - 4 - メチル - 8 - (モルホリン - 4 - イルメチル) [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] キノキサリンまたはその塩酸塩 ;

1 - [5 - (3 - フルオロプロポキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - メチル - 8 - (モルホリン - 4 - イルメチル) [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] キノキサリン ;

1 - [5 - (3 - メトキシプロピル) ピリジン - 3 - イル] - 4 - メチル - 8 - (モルホリン - 4 - イルメチル) [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] キノキサリンまたはその塩酸塩 ; および

1 - (5 - ブトキシ - 6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 4 - メチル - 8 - (モルホリン - 4 - イルメチル) [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] キノキサリン ;

およびその立体化学的異性体、その薬学的に許容できる塩および溶媒和物から選択される。

【 0 0 5 1 】

本発明のさらなる実施形態において、この化合物は、

1 - (5 - ブトキシピリジン - 3 - イル) - 4 - メチル - 8 - (モルホリン - 4 - イルメチル) [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] キノキサリン、またはその塩酸塩、またはそのシュウ酸塩 ;

1 - [2 - クロロ - 5 - (1 - メトキシエトキシ) フェニル] - 4 - メチル - 8 - (モルホリン - 4 - イルメチル) [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] キノキサリンまたはその塩酸塩 ;

1 - [1 - (5 - ブトキシ - 2 - クロロフェニル) - 4 - メチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] キノキサリン - 8 - イル] - N , N - ジメチルメタンアミン ;

1 - [5 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 3 - イル] - 4 - メチル - 8 - (モルホリン - 4 - イルメチル) [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] キノキサリンまたはその塩酸塩 ; および

1 - [1 - (5 - ブトキシピリジン - 3 - イル) - 4 - メチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] キノキサリン - 8 - イル] - N , N - ジメチルメタンアミンまたはその

10

20

30

40

50

塩酸塩；

およびその立体化学的異性体、その薬学的に許容できる塩および溶媒和物から選択される。

【0052】

本発明のさらなる実施形態において、この化合物は、

1-(2-クロロフェニル)-4-メチル-8-(2-ピリジン-2-イルエトキシ)
[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン；

1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-メチル-8-(モルホリン-4-イルメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン；

1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-メチル-8-(モルホリン-4-イルメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン；

1-(2-クロロフェニル)-8-[(4-メトキシピペリジン-1-イル)メチル]-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン；および

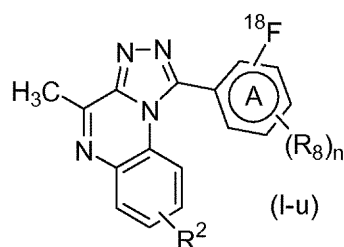
1-(2-クロロフェニル)-4-メチル-8-(2-モルホリン-4-イルエトキシ) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン；

およびその立体化学的異性体、その薬学的に許容できる塩および溶媒和物から選択される。

【0053】

既述されるように、本発明は、式 (I) の放射性標識化合物にも関する。特定の実施形態において、本発明は、式 (I-u)

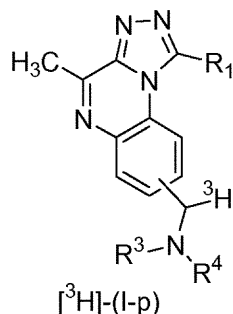
【化7】



(式中、環Aが、フェニルまたはピリジニルであり、 R^8 が、ハロまたはトリフルオロメチルであり、nが、0または1であり、 R^2 が、式 (I) の化合物において本明細書に規定されたとおりである) の化合物；

または式 [^3H] - (I-p)

【化8】



(式中、 R^1 、 R^3 および R^4 が、式 (I) の化合物において本明細書に規定されたとおりである) の化合物；

あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物に関する。

【0054】

さらなる実施形態において、式（I）の放射性標識化合物は、

1-（5-ブトキシピリジン-3-イル）-4-メチル-8-〔モルホリン-4-イル（ ^3H ）メチル〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕キノキサリン；または

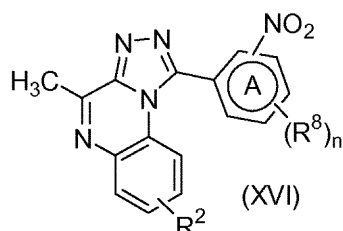
1-〔2-クロロ-6-（ ^{18}F ）フルオロフェニル〕-4-メチル-8-（モルホリン-4-イルメチル）〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕キノキサリン；

あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物である。

【0055】

さらなる実施形態において、本発明は、式（XVI）

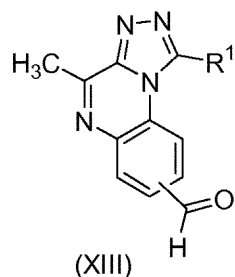
【化9】



（式中、環Aが、フェニルまたはピリジニルであり、 R^8 が、ハロまたはトリフルオロメチルであり、nが、0または1であり、 R^2 が、式（I）の化合物において本明細書に規定されたとおりである）で表される中間化合物；

または式（XIII）

【化10】



（式中、 R^1 が、式（I）の化合物において本明細書に規定されたとおりである）で表される中間化合物に関し；

これらはそれぞれ、式〔 ^3H 〕-（I-p）または（I-u）の化合物の合成に使用され得る。

【0056】

式〔 ^3H 〕-（I-p）または（I-u）の化合物および式〔 ^3H 〕-（I-p）または（I-u）の化合物を含む組成物は、組織、細胞または宿主を、インビトロまたはインビボで画像化するのに使用され得る。特に、本発明は、組織、細胞または宿主中のPDE2酵素を、インビトロまたはインビボで画像化または定量化する方法に関する。

【0057】

細胞および組織は、PDE2酵素が豊富な中枢神経系細胞および組織であるのが好ましい。既述されるように、PDE2酵素は、中枢神経系組織、より具体的には、脳を形成している中枢神経系組織に豊富にあり；より具体的には、PDE2は、嗅球、嗅結節、大脳皮質、線条体、海馬、松果体、へんとう体、視床、視床下部および黒質において発現される。

【0058】

本方法がインビボで行われる場合、宿主は哺乳動物である。このような特定の場合、式（I）の化合物は、例えば、注射器による注射によってまたは短いカテーテルなどの末梢静脈内ライン（peripheral intravenous line）によって、

10

20

30

40

50

静脈内投与される。

【0059】

宿主がヒトである場合、式 (I-u) の化合物または式 (I-u) の化合物を含む滅菌溶液は、特に、腕における静脈内投与によって、特に、手の甲における任意の確認可能な静脈中に、肘における肘正中皮静脈中に投与され得る。

【0060】

ここで、特定の実施形態において、本発明は、哺乳動物における組織または細胞を画像化する方法であって、哺乳動物への、本明細書に規定される式 (I-u) の化合物、または式 (I-u) の化合物を含む組成物の静脈内投与と、ポジトロン放出断層撮影の画像化システムを用いて、組織または細胞を画像化する工程とを含む方法に関する。

10

【0061】

ここで、他の特定の実施形態において、本発明は、ヒトにおける組織または細胞を画像化する方法であって、ヒトへの、本明細書に規定される式 (I-u) の化合物、または式 (I-u) の化合物を含む滅菌製剤の静脈内投与と、ポジトロン放出断層撮影の画像化システムを用いて、組織または細胞を画像化する工程とを含む方法に関する。

【0062】

他の実施形態において、本発明は、哺乳動物における P D E 2 酵素を画像化または定量化する方法であって、哺乳動物への、式 (I-u) の化合物、または式 (I-u) の化合物を含む組成物の静脈内投与と、ポジトロン放出断層撮影の画像化システムを用いて、画像化する工程とを含む方法に関する。

20

【0063】

別の実施形態において、本発明は、組織、細胞または宿主を、インビトロまたはインビボで画像化するための式 (I-u) の化合物の使用に関し、または本発明は、ポジトロン放出断層撮影を用いて、組織、細胞または宿主を、インビトロまたはインビボで画像化するのに使用するための式 (I-u) の化合物に関する。

【0064】

定義

「ハロ」は、フルオロ、クロロおよびブロモを示すものとし；基または基の部分として本明細書において使用される際の「C₁ ~ 6 アルキル」および「C₁ ~ 3 アルキル」はそれぞれ、1、2、3、4、5、または6個の炭素原子または1、2または3個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状飽和アルキル基、例えば、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-メチルプロピル、tert-ブチル、1-ペンチル、2-メチルブチル、ペンタン-2-イル、2-メチルブタン-2-イルまたはヘキシルなどを示すものとし；基または基の部分として本明細書において使用される際の「C₂ ~ 6 アルケニル」は、2~6個の炭素原子を含有し、かつ炭素-炭素二重結合を含有する直鎖状または分枝鎖状炭化水素基を指し；「C₁ ~ 6 アルキルオキシ」および「C₁ ~ 3 アルキルオキシ」は、C₁ ~ 6 アルキルおよびC₁ ~ 3 アルキルが上述されるとおりであるエーテル基を示すものとし；「ハロ C₁ ~ 3 アルキル」は、上述されるように1個のハロ原子で置換される、上述されるC₁ ~ 3 アルキルを示すものとし；「C₃ ~ 6 シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルを示すものとし；「C₃ ~ 6 シクロアルカンジイル」は、シクロプロパンジイル、シクロブタンジイル、シクロペンタンジイルおよびシクロヘキサンジイルなどの2価の基を示すものとし；「(C₃ ~ 6 シクロアルキル) C₁ ~ 3 アルキル」は、上述されるC₁ ~ 3 アルキル基を介して分子の残りに結合された、上述されるC₃ ~ 6 シクロアルキルを示すものとする。

30

40

【0065】

本明細書において使用される際の「被験体」という用語は、治療、観察または実験の対象であるかまたは対象であった、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを指す。

【0066】

50

本明細書において使用される際の「治療的に有効な量」という用語は、治療される疾病または疾患の症状の軽減を含む、研究者、獣医、医師または他の臨床医によって探究されている、組織系、動物またはヒトにおける生物学的または医薬的応答を引き起こす活性化化合物または医薬品の量を意味する。

【0067】

本明細書において使用される際、「組成物」という用語は、所定の量の所定の成分を含む生成物、ならびに所定の量の所定の成分の組合せから直接または間接的に生じる任意の生成物を包含することが意図される。

【0068】

「宿主」という用語は、哺乳動物、特に、ヒト、マウス、イヌおよびラットを指す。

10

【0069】

「細胞」という用語は、PDE2酵素を発現するかまたは組み込む細胞を指す。

【0070】

式(I)の化合物ならびにその薬学的に許容できる付加塩および溶媒和物の一部が1つ以上のキラル中心を含んでいてもよく、立体異性体として存在してもよいことが理解されるであろう。

【0071】

本明細書において使用される際の「本発明の化合物」という用語は、式(I)の化合物、ならびにその塩および溶媒和物を含むことが意図される。

【0072】

20

本明細書において使用される際、実線のくさび形結合または破線のくさび形結合としてではなく実線としてのみ示される結合を有する任意の化学式、あるいは1個以上の原子の周りに特定の配置(例えばR、S)を有するものとして示される任意の化学式は、それぞれの可能な立体異性体、または2つ以上の立体異性体の混合物を想定している。

【0073】

上記および下記の「式(I)の化合物」という用語は、その立体異性体およびその互変異性体を含むことが意図される。

【0074】

上記および下記の「立体異性体(sterеоisomer)」、「立体異性体(sterеоisomeric form)」または「立体化学的異性体」という用語は、同義的に使用される。

30

【0075】

本発明は、純粋な立体異性体としてまたは2つ以上の立体異性体の混合物としての、本発明の化合物の全ての立体異性体を含む。

【0076】

鏡像異性体は、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体である。一对の鏡像異性体の1:1混合物は、ラセミ化合物またはラセミ混合物である。

【0077】

ジアステレオマー(またはジアステレオ異性体)は、鏡像異性体ではない立体異性体であり、すなわちそれらは鏡像として関連していない。化合物が二重結合を含む場合、置換基は、EまたはZ配置にあり得る。化合物が少なくとも二置換非芳香族環式基を含む場合、置換基は、シスまたはトランス配置にあり得る。

40

【0078】

したがって、本発明は、化学的に可能なときはいつでも、鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ化合物、E異性体、Z異性体、シス異性体、トランス異性体およびそれらの混合物を含む。

【0079】

全てのそれらの用語、すなわち鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ化合物、E異性体、Z異性体、シス異性体、トランス異性体およびそれらの混合物の意味は、当業者に公知である。

50

【0080】

絶対配置は、カーン・インゴルド・プレローグ則にしたがって規定される。不斉原子における配置は、RまたはSのいずれかによって規定される。絶対配置が不明である分割立体異性体は、それらが偏光面を回転させる方向に応じて(+)または(-)によって示され得る。例えば、絶対配置が不明である分割鏡像異性体は、それらが偏光面を回転させる方向に応じて(+)または(-)によって示され得る。

【0081】

特定の立体異性体が同定される場合、これは、前記立体異性体が他の立体異性体を実質的に含まない、すなわち50%未満、好ましくは20%未満、より好ましくは10%未満、さらにより好ましくは5%未満、特に2%未満、最も好ましくは1%未満の他の立体異性体を伴うことを意味する。ここで、式(I)の化合物が、例えば(R)として規定される場合、これは、化合物が、(S)異性体を実質的に含まないことを意味し；式(I)の化合物が、例えばEとして規定される場合、これは、化合物が、Z異性体を実質的に含まないことを意味し；式(I)の化合物が、例えばシスとして規定される場合、これは、化合物が、トランス異性体を実質的に含まないことを意味する。

10

【0082】

式(I)に係る化合物の一部はまた、その互変異性体で存在し得る。存在し得る限り、このような形態は、上記の式(I)に明確に示されていないが、本発明の範囲内に含まれることが意図される。

【0083】

20

したがって、1つの化合物が、立体異性体および互変異性体の両方で存在し得ることになる。

【0084】

さらに、本発明の化合物の一部は、水との溶媒和物（すなわち、水和物）または一般的な有機溶媒との溶媒和物を形成してもよく、このような溶媒和物も、本発明の範囲内に包含されることが意図される。

【0085】

本出願の枠組みにおいて、特に、式(I)に係る化合物に関連して記載される場合の元素が、天然存在度または同位体が濃縮された形態のいずれかで、天然または合成的に生成された、この元素の全ての同位体および同位体混合物を含む。式(I)の放射性標識化合物は、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br および ^{82}Br の群から選択される放射性同位体を含み得る。好ましくは、放射性同位体は、 ^3H 、 ^{11}C および ^{18}F の群から選択される。

30

【0086】

医薬品に使用される際、本発明の化合物の塩は、非毒性の「薬学的に許容できる塩」を指す。しかしながら、他の塩が、本発明に係る化合物またはその薬学的に許容できる塩の調製に有用であり得る。本化合物の好適な薬学的に許容できる塩としては、例えば、本化合物の溶液を、塩酸、硫酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸、炭酸またはリン酸などの薬学的に許容できる酸の溶液と混合することによって形成され得る酸付加塩が挙げられる。さらに、本発明の化合物が酸部分を有する場合、その好適な薬学的に許容できる塩としては、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム塩またはカリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム塩またはマグネシウム塩；および好適な有機リガンドとともに形成される塩、例えば、第四級アンモニウム塩が挙げられる。

40

【0087】

薬学的に許容できる塩の調製に使用され得る代表的な酸としては、限定はされないが、以下のものが挙げられる：酢酸、2, 2-ジクロロ酢酸、アシル化アミノ酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、(+)-ショウノウ酸、カンファースルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、エタン-1, 2-ジスル

50

ホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトタル酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、L-グルタミン酸、 β -オキソグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、(+) - L-乳酸、(±) - DL-乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、(-) - L-リンゴ酸、マロン酸、(±) - DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1, 5-ジスルホン酸、1-ヒドロキシー-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモン酸、リン酸、L-ピログルタミン酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+) - L-酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロメチルスルホン酸、およびウンデシレン酸。薬学的に許容できる塩の調製に使用され得る代表的な塩基としては、限定はされないが、以下のものが挙げられる：アンモニア、L-アルギニン、ベネタミン (benethamine)、ベンザチン、水酸化カルシウム、コリン、ジメチルエタノールアミン、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-(ジエチルアミノ)-エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチル-L-グルカミン、ヒドラバミン (hydrabamine)、1H-イミダゾール、L-リジン、水酸化マグネシウム、4-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリン、ピペラジン、水酸化カリウム、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン、第2級アミン、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメタミンおよび水酸化亜鉛。

10

【0088】

本発明の化合物の名前は、Advanced Chemical Development, Inc.、ソフトウェア (ACD/Name product version 10.01.0.14105、2006年10月) を用いて、国際純正・応用化学連合 (International Union of Pure and Applied Chemistry) (IUPAC) によって承認された命名規則にしたがって作成された。

20

【0089】

化合物の調製

本発明に係る化合物は、一般に、当業者にそれぞれ公知の一連の工程によって調製され得る。最終化合物中に存在する異なる官能基の、式 (I) で表される他の官能基への変換は、当業者に周知の好適な方法によって同様に行われ得る。特に、化合物は、以下の合成方法にしたがって調製され得る。

30

【0090】

最終化合物の調製

式 (I) の化合物は、当業者に周知の合成方法によって調製され得る。本発明の化合物は、例えば、9つの異なる一般的なスキームによって調製され得る：

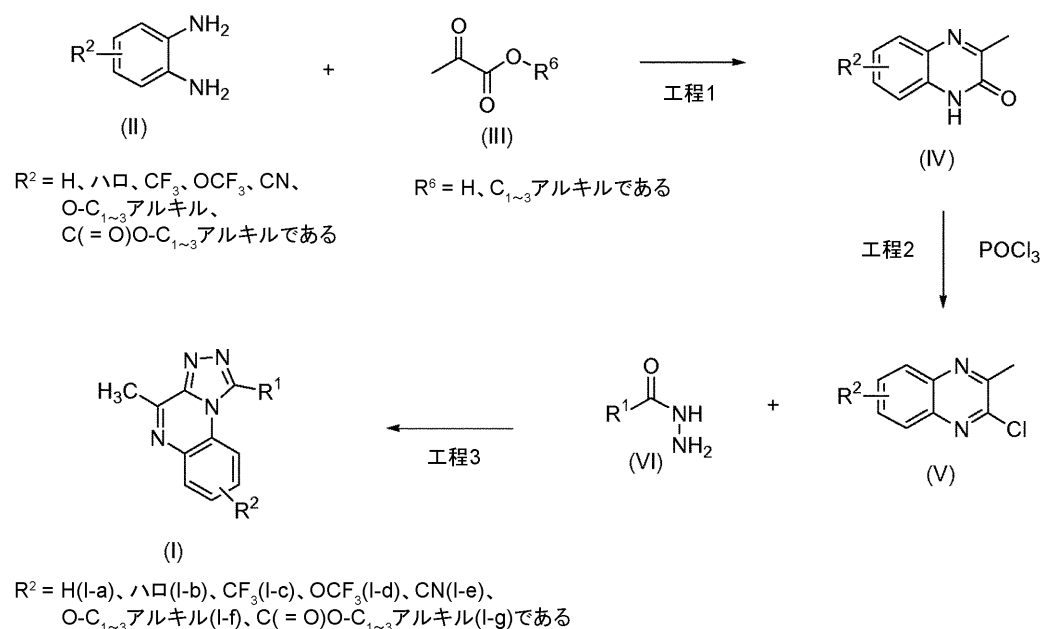
【0091】

スキーム1： R^2 = 水素、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、 $-L^2-O-R^5$ (ここで、 L^2 = 共有結合または $C(=O)$ であり； $R^5 = C_{1-3}$ アルキルである) である場合の式 (I) の化合物の合成

方法A：

40

【化 1 1】



10

20

工程 1：反応混合物を、従来の加熱を用いてまたはマイクロ波照射下で、好適な温度、通常、100～130℃で、反応を完了させるのに必要な時間、従来の加熱の場合、通常、3時間にわたって攪拌しながら、例えば、トルエンなどの不活性溶媒中で、式 (I I) の中間化合物を、式 (I I I) (式中、 R^6 が、例えばメチルまたはエチルなどの $\text{C}_{1\sim3}$ -アルキルである) の市販の化合物と反応させることができる。 R^6 が水素である場合、反応を、酢酸と水との混合物で行い、攪拌を、室温で一晩行う。この反応により、通常、式 (I V) の 2 つの可能な位置異性体の混合物が得られ、それを、クロマトグラフ法によって、カラムクロマトグラフィーまたは H P L C のいずれかによって、この工程または以下の工程の 1 つにおいて分離することができる。式 (I I) の化合物は、市販されているかまたは化学文献に記載されており、当業者に周知の簡単な標準的な合成手順によって調製され得る。

30

【0092】

工程 2：反応混合物を、従来の加熱を用いてまたはマイクロ波照射下で、好適な温度、通常、100～120℃で、反応を完了させるのに必要な時間、従来の加熱の場合、通常、2～4時間にわたって攪拌しながら、式 (I V) の中間化合物を、例えば 1, 2 -ジクロロエタンなどの溶媒の存在下または非存在下で、オキシ塩化リンと反応させることができる。この反応工程により、式 (V) の中間化合物が得られる。

【0093】

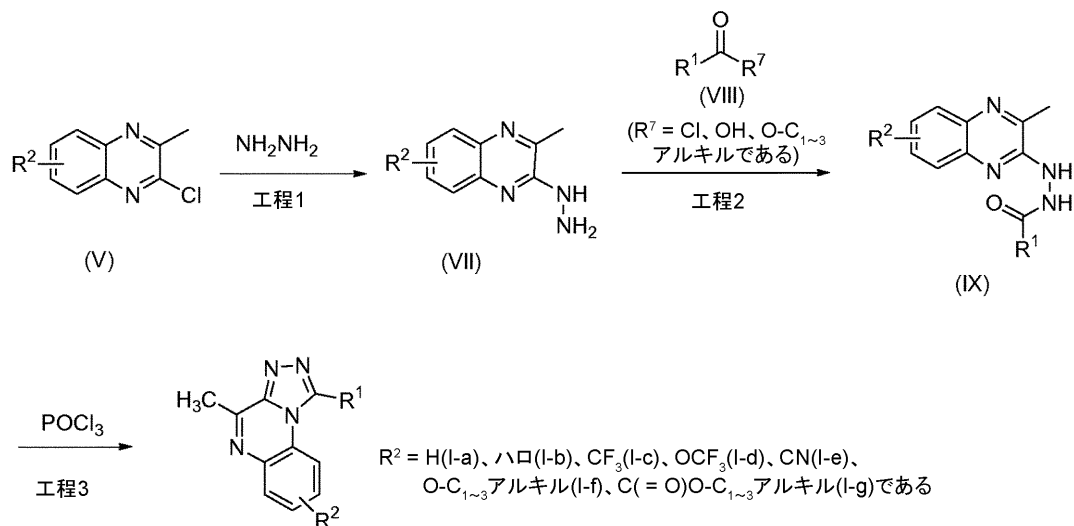
工程 3：反応混合物を、従来の加熱を用いてまたはマイクロ波照射下で、好適な温度、通常、100～160℃で、反応を完了させるのに必要な時間、マイクロ波加熱の場合、160℃で通常、15～20分間にわたって攪拌しながら、式 (V) の中間化合物を、例えば、エタノール、*n*-ブタノールまたはテトラヒドロフランなどの溶媒中で、式 (V I) の中間化合物と反応させて、式 (I) の最終化合物を得ることができる。式 (V I) の中間化合物は、市販されているかまたは化学文献に記載されており、当業者に周知の簡単な標準的な合成手順によって調製され得る。

40

【0094】

方法 B：

【化 1 2】



10

工程 1：当業者に周知の簡単な標準的な合成手順にしたがって、式 (V) の中間化合物を、メタノールまたはエタノールなどの不活性溶媒中で、ヒドラジン水和物で処理して、式 (VII) の中間化合物を得ることができる。

20

【0095】

工程 2：当業者に周知の簡単な標準的な合成手順にしたがって、式 (VII) の中間化合物を、式 (VIII) の中間化合物と反応させて、式 (IX) の中間化合物を得ることができる。式 (VIII) の中間化合物は、市販されているかまたは以下の文献の手順にしたがって合成され得る。

【0096】

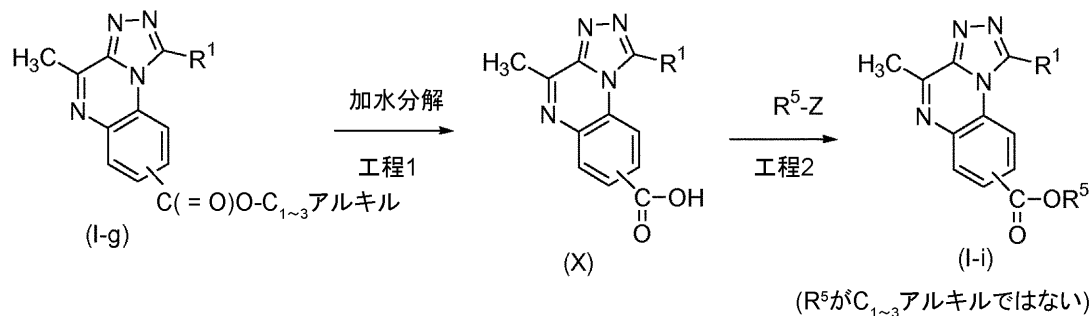
工程 3：反応混合物を、従来の加熱を用いてまたはマイクロ波照射下で、好適な温度、通常、80～100℃で、反応を完了させるのに必要な時間、従来の加熱の場合、通常、16時間にわたって攪拌しながら、式 (IX) の中間化合物を、例えば 1, 2-ジクロロエタンなどの溶媒の存在下または非存在下で、オキシ塩化リンと反応させることができる。

30

【0097】

スキーム 2：R² = -L²-O-R⁵（ここで、L² = C(=O)であり；R⁵ ≠ C_{1~3}アルキルである）である場合の式 (I) の化合物の合成

【化 1 3】



40

工程 1：式 (I-g) の最終化合物は、当業者に非常によく知られている従来の加水分解反応のための出発材料として使用され得る。したがって、反応混合物を、好適な温度、通常、室温で、反応を完了させるのに必要な時間、通常、18時間にわたって攪拌しながら、例えば、テトラヒドロフランおよび水などの溶媒の混合物中で、例えば水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなどの塩基の存在下で、式 (I-g) の化合物を反応させるこ

50

とができる。この反応工程により、式 (X) の中間化合物が得られる。

【0098】

工程2：反応混合物を、好適な温度、通常、室温で、反応を完了させるのに必要な時間、通常、2～3時間にわたって攪拌しながら、例えば、ジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒中で、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (DBU) などの好適な塩基の存在下で、式 (X) の中間化合物を、式 R^5-Z (式中、 R^5 が、 $C_1 \sim C_3$ アルキル；ピリジニル、フェニルまたはモルホリニルで置換される $C_1 \sim C_3$ アルキル；およびピリジニルからなる群から選択され、Z が、ハロ、例えばブromoまたはヨードなどの好適な脱離基である) のアルキル化剤と反応させることができる。この反応工程により、式 (I-i) の最終化合物が得られる。

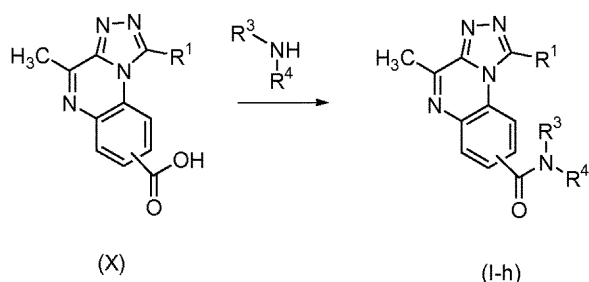
10

【0099】

スキーム3： $R^2 = -L^1-NR^3R^4$ [ここで、 $L^1 = C(=O)$ である] である場合の式 (I) の化合物の合成

方法A：

【化14】



20

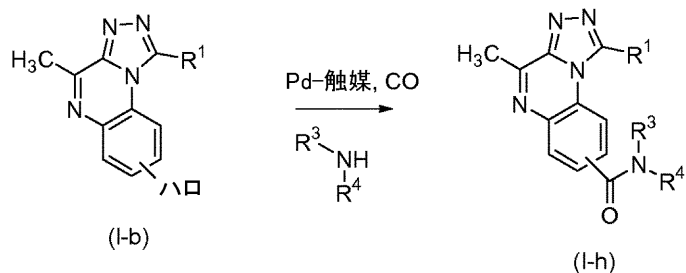
反応混合物を、好適な温度、通常、室温で、反応を完了させるのに必要な時間、通常、2～3時間にわたって攪拌しながら、例えば、N, N-ジメチルホルムアミドおよびジクロロメタンなどの不活性溶媒の混合物中で、例えば2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU) などのカップリング試薬およびN, N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下で、式 (X) の中間化合物を、式 NHR^3R^4 (式中、 R^3 および R^4 が、上述されるとおりである) のアミンと反応させることができる。この反応工程により、式 (I-h) の最終化合物が得られる。

30

【0100】

方法B：

【化15】



40

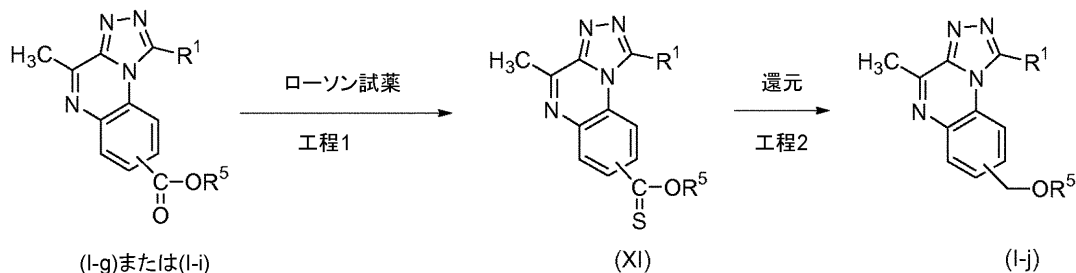
例えばキサントホスなどの錯化剤、酢酸パラジウム (II) などのパラジウム触媒、例えばトリエチルアミンなどの塩基、および一酸化炭素の存在下で、例えば、トルエンなどの不活性溶媒中で、式 (I-b) の最終化合物を、式 NHR^3R^4 (式中、 R^3 および R^4 が、上述されるとおりである) のアミンと反応させることができる。反応物をオートクレーブ系に閉じ込め、従来の加熱を用いて、150～160℃などの好適な温度で、反応を完了させるのに必要な時間、通常、16時間にわたって攪拌する。

50

【0101】

スキーム4： $R^2 = -L^2 - O - R^5$ であり、 $L^2 = CH_2$ である場合の式(I)の化合物の合成

【化16】



10

工程1：反応混合物を、好適な温度、通常、150℃で、反応を完了させるのに必要な時間、通常、24時間にわたって攪拌しながら、例えば、トルエンなどの不活性溶媒中で、式(I-g)または(I-i)の最終化合物を、ローソン試薬(2,4-ビス-(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン(diphosphetane)2,4-ジスルフィド)と反応させることができる。この反応工程により、式(XI)の中間化合物が得られる。

【0102】

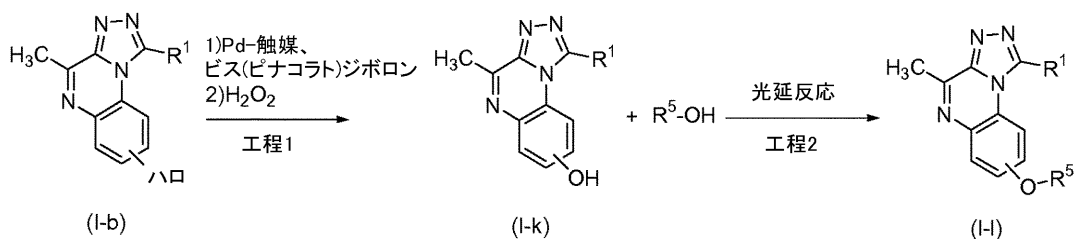
20

工程2：反応混合物を、室温などの好適な温度で、反応を完了させるのに必要な時間、通常、1時間にわたって攪拌しながら、Raney(登録商標)-ニッケルの存在下で、例えば、テトラヒドロフランなどの不活性溶媒中で、式(XI)の中間化合物を反応させることができる。この反応工程により、式(I-j)の最終化合物が得られる。

【0103】

スキーム5： $R^2 = -L^2 - O - R^5$ であり、 $L^2 =$ 共有結合である場合の式(I)の化合物の合成

【化17】



30

工程1：式(I-b)の最終化合物は、水酸化反応のための前駆体としても使用され得る。したがって、反応混合物を、110～130℃などの好適な温度で、全ての出発材料を消費するのに必要な時間、通常、1時間にわたって攪拌しながら、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒、例えば酢酸カリウムなどの塩基の存在下で、例えば、1,4-ジオキサンなどの不活性溶媒中で、式(I-b)の化合物を、ビス-(ピナコラト)ジボロンと反応させることができる。次に、0℃まで冷却したその混合物に、H₂O₂と酢酸との混合物を加えることができ、反応物を、室温などの好適な温度で、反応を完了させるのに必要な時間、通常、45～60分間にわたって攪拌することができる。この反応工程により、式(I-k)の化合物が得られる。

40

【0104】

工程2：式(I-k)の化合物は、当業者に周知の、従来の光延反応のための中間体試薬として使用され得る。したがって、反応混合物を、マイクロ波照射下で、好適な温度、通常、120℃で、反応を完了させるのに好適な期間、通常、15～20分間にわたって

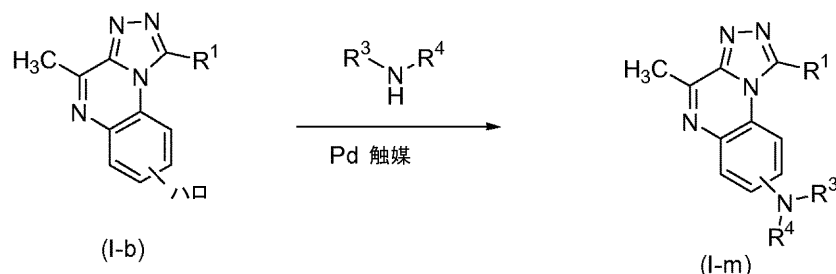
50

攪拌しながら、例えばテトラヒドロフランなどの不活性溶媒中で、ジエチルー、ジ-tert-ブチルーまたはジイソプロピルアゾジカルボキシレートおよびトリフェニルホスフィンの存在下で、式(I-k)の化合物を、式 R^5-OH （式中、 R^5 が、 $C_{1\sim3}$ アルキル；ピリジニル、フェニルまたはモルホリニルで置換される $C_{1\sim3}$ アルキル；およびピリジニルからなる群から選択される）のアルコールと反応させることができる。この反応工程により、式(I-l)の最終化合物が得られる。

【0105】

スキーム6： $R^2 = -L^1 - NR^3R^4$ であり、 $L^1 =$ 共有結合である場合の式(I)の化合物の合成

【化18】



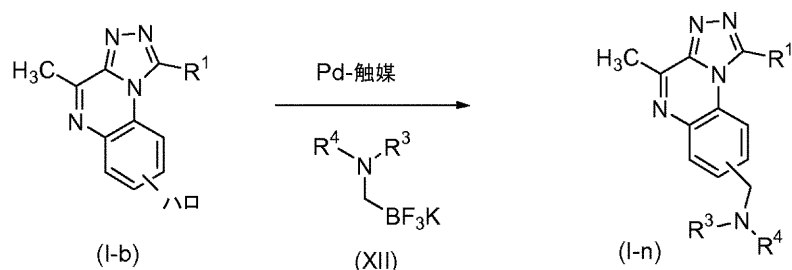
反応混合物を、従来の加熱を用いてまたはマイクロ波照射下で、 $110\sim130^\circ C$ などの好適な温度で、反応を完了させるのに必要な時間、マイクロ波加熱の場合、通常、 $10\sim15$ 分間にわたって攪拌しながら、4,5-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(キサントホス)または2-ジクロロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(XPhos)などの錯化剤、酢酸パラジウム(II)またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)などのパラジウム触媒、および例えば炭酸セシウムなどの塩基の存在下で、例えば、トルエンまたは1,4-ジオキサン/水の混合物などの不活性溶媒中で、式(I-b)の化合物を、式 NHR^3R^4 （式中、 R^3 および R^4 が、上述されるとおりである）のアミンと反応させることができる。この反応工程により、式(I-m)の最終化合物が得られる。

【0106】

スキーム7： $R^2 = -L^1 - NR^3R^4$ であり、 $L^1 = CH_2$ または $CH(CF_3)$ である場合の式(I)の化合物の合成

方法A：

【化19】



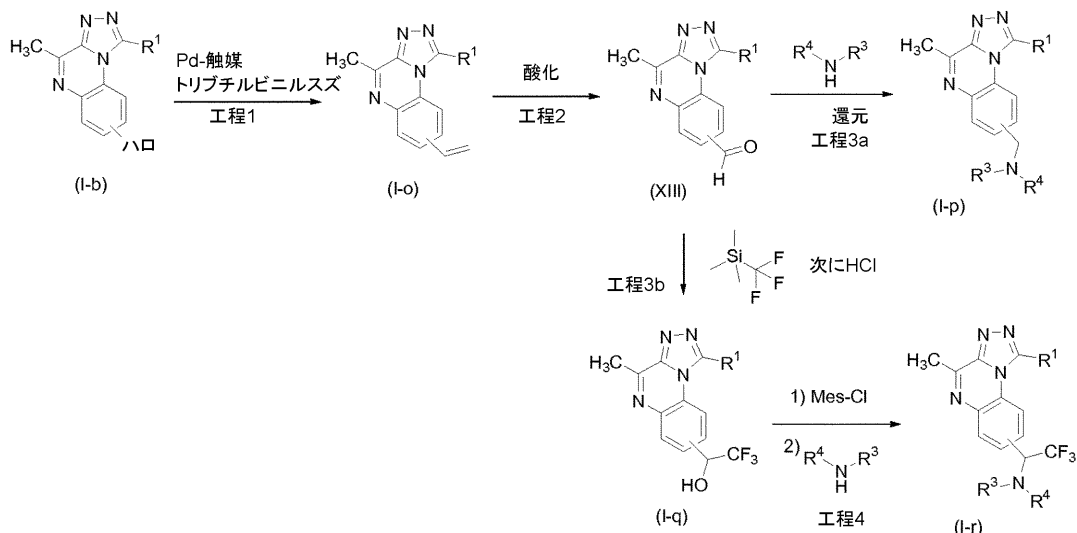
反応混合物を、従来の加熱を用いてまたはマイクロ波照射下で、 $110\sim120^\circ C$ などの好適な温度で、反応を完了させるのに必要な時間、従来の加熱の場合、通常、 45 分間にわたって攪拌しながら、2-ジクロロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(XPhos)などの錯化剤、酢酸パラジウム(II)などのパラジウム触媒、および例えば炭酸セシウムなどの塩基の存在下で、不活性溶媒または、例えば、テトラヒドロフランと水との混合物などの溶媒の混合物中で、式(I-b)の化合物を、式(XII)の中間化合物と反応させることもできる。式(XII)の中間化合物は

、市販されているかまたは当業者に周知の化学文献に記載される方法によって調製され得る。

【0107】

方法B：

【化20】



10

20

工程1：式（I-b）の最終化合物を、式（I-o）、式（I-p）、式（I-q）および式（I-r）の最終化合物の合成のための前駆体として使用することもできる。したがって、反応混合物を、従来の加熱を用いてまたはマイクロ波照射下で、120～130℃などの好適な温度で、反応を完了させるのに必要な時間、従来の加熱の場合、通常、1時間にわたって攪拌しながら、（トリフェニルホスフィン）テトラキスパラジウム（0）などのパラジウム触媒、および例えば、塩化リチウムなどの塩の存在下で、例えば、トルエンなどの不活性溶媒中で、式（I-b）の化合物を、トリブチルビニルシランと反応させることができる。この反応工程により、式（I-o）の最終化合物が得られる。

【0108】

30

工程2：式（I-o）の化合物を、例えば、オゾン分解または四酸化オスミウムと過ヨウ素酸ナトリウムとの混合物との反応などによる、当業者に周知の標準的な手順によって酸化させて、式（XIII）の中間化合物を得ることができる。

【0109】

工程3a：式（XIII）の中間化合物を、当業者に周知の従来の還元的アミノ化反応において、式 NHR^3R^4 （式中、 R^3 および R^4 が、上述されるとおりである）のアミンと反応させることができる。したがって、トリブトキシシアノボロヒドリド（tributoxycyanoborohydride）または水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤の存在下で、反応混合物を、マイクロ波照射下で10～20分間にわたって、好適な温度、通常、80～120℃で攪拌しながら、例えば、1，2-ジクロロエタンなどの不活性溶媒中で、式（XIII）の化合物を、上述される式 NHR^3R^4 のアミンと反応させることができる。還元剤の添加の後、反応物を、室温でまたはマイクロ波加熱によって、反応を完了させるのに必要な時間、マイクロ波加熱の場合、80℃で通常、20分間にわたって攪拌することができる。この反応工程により、式（I-p）の最終化合物が得られる。

40

【0110】

工程3b：反応混合物を、好適な温度、通常、室温で、全ての出発材料を消費するのに必要な時間、通常、30分間にわたって攪拌しながら、触媒量のフッ化セシウム の存在下で、例えば、ジメトキシエタンなどの不活性溶媒中で、式（XIII）の中間化合物を、トリメチル（トリフルオロメチル）シランと反応させることもできる。その後、反応物を

50

、好適な温度、通常、室温で、反応を完了させるのに必要な時間、通常、15分間にわたって攪拌しながら、混合物を、例えば、塩酸などの酸性溶液で処理することができる。この反応工程により、式(I-q)の化合物が得られる。

【0111】

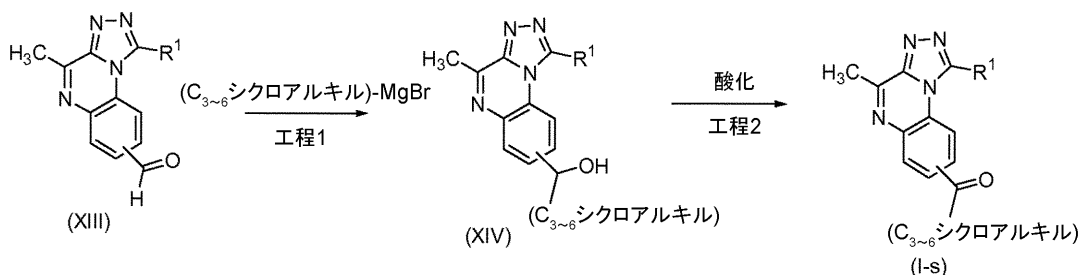
工程4：反応物を、好適な温度、通常、室温で、全ての出発材料を消費するのに必要な時間、通常、一晚にわたって攪拌しながら、ピリジンなどの塩基の存在下で、例えば、ジクロロメタンなどの不活性溶媒中で、式(I-q)の最終化合物を、塩化メタンスルホンと反応させることができる。次に、反応物を、好適な温度、通常、室温で、反応を完了させるのに必要な時間、通常、4時間にわたって攪拌しながら、混合物を、第1級または第2級アミンと反応させることができる。この反応工程により、式(I-r)の最終化合物が得られる。

10

【0112】

スキーム8：R² = (C₃~6シクロアルキル)カルボニルである場合の式(I)の化合物の合成

【化21】



20

工程1：当業者に周知の標準的な合成手順にしたがって、式(XIII)の中間化合物を、グリニャール試薬と反応させることができる。したがって、反応混合物を、従来の加熱を用いて、好適な温度、通常、45℃で、反応を完了させるのに必要な時間、通常、30分間にわたって攪拌しながら、例えば、テトラヒドロフランなどの不活性溶媒中で、式(XIII)の化合物を、適切なグリニャール試薬と反応させることができる。この反応工程により、式(XIV)の中間化合物が得られる。

30

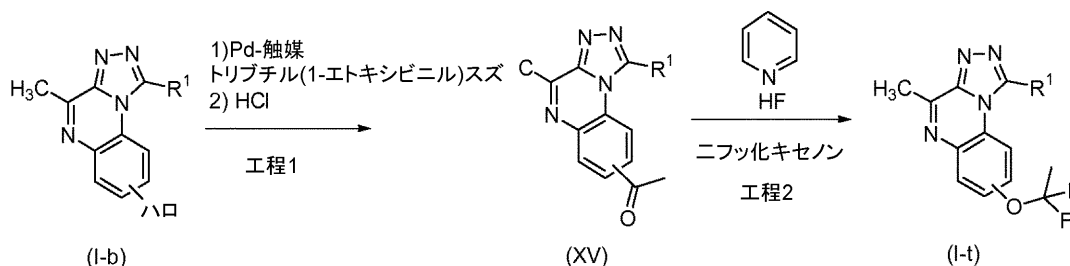
【0113】

工程2：当業者に周知の反応手順にしたがって、式(XIV)の中間化合物を、酸化させることができる。したがって、反応混合物を、好適な温度、通常、室温で、反応を完了させるのに必要な時間、通常、4時間にわたって攪拌しながら、例えば、ジクロロメタンなどの不活性溶媒の存在下で、式(XIV)の化合物を、例えば、二酸化マンガンなどの適切な酸化剤と反応させることができる。この反応工程により、式(I-s)の最終化合物が得られる。

【0114】

スキーム9：R² = 1, 1-ジフルオロエトキシである場合の式(I)の化合物の合成

【化22】



40

工程1：式(I-b)の最終化合物は、式(I-t)の最終化合物の合成のための前駆

50

体としても使用され得る。したがって、反応混合物を、従来の加熱を用いてまたはマイクロ波照射下で、 $120 \sim 130^\circ\text{C}$ などの好適な温度で、全ての出発材料を消費するのに必要な時間、マイクロ波加熱の場合、通常、20分間にわたって攪拌しながら、(トリフェニルホスフィン)テトラキスパラジウム(0)などのパラジウム触媒、および例えば塩化リチウムなどの塩の存在下で、例えば、トルエンなどの不活性溶媒中で、式(I-b)の化合物を、トリブチル(1-エトキシビニル)スズと反応させることができる。次に、塩酸溶液などの酸溶液を加え、反応混合物を、従来の加熱を用いてまたはマイクロ波照射下で、 $80 \sim 100^\circ\text{C}$ などの好適な温度で、反応を完了させるのに必要な時間、マイクロ波加熱の場合、通常、10分間にわたって攪拌することができる。この反応工程により、式(XV)の中間化合物が得られる。

10

【0115】

工程2：反応物を、室温などの好適な温度で、反応を完了させるのに必要な時間、通常、一晚にわたって攪拌しながら、ジクロロメタンなどの不活性溶媒中で、式(XV)の中間化合物を、二フッ化キセノンおよびフッ化水素-ピリジン錯体と反応させることができる。この反応工程により、式(I-t)の最終化合物が得られる。

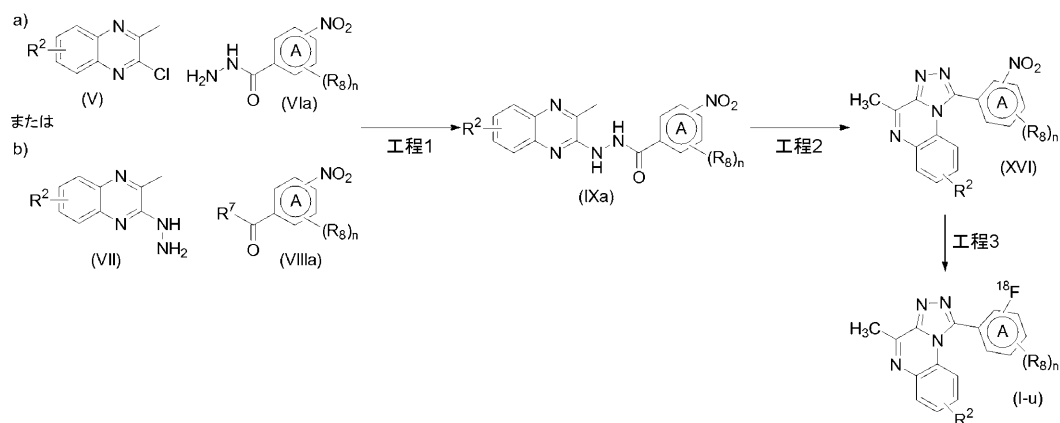
【0116】

放射性標識最終化合物の調製

スキーム10：式(I)（ここで、 $R^1 = {}^{18}\text{F}$ -放射性標識フェニルまたはピリジニルである）の化合物の合成

【化23】

20



30

本明細書において式(I-u)の化合物と呼ばれる、式(I)（式中、 R^1 が、 ${}^{18}\text{F}$ -放射性標識フェニルまたはピリジニル基であり、環Aが、フェニルまたはピリジニルであり、 R^8 が、ハロまたはトリフルオロメチルであり、nが、0または1であり、 R^2 が、上述されるとおりである）の化合物を、当業者に周知の合成方法によって、例えば、一般的なスキーム10にしたがって調製することができる：

【0117】

工程1：(a) 式(V)の化合物を、スキーム1、方法A、工程3で記載される条件にしたがって、式(VIa)（式中、環Aが、フェニルまたはピリジニルであり、 R^8 が、ハロまたはトリフルオロメチルであり、nが、0または1であり、 R^2 が、式(I)の化合物について上述されるとおりである）の化合物と反応させることができる。

40

【0118】

工程1：(b) 式(VII)の化合物を、スキーム1、方法B、工程2で記載される条件にしたがって、式(VIIIa)（式中、環Aが、フェニルまたはピリジニルであり、 R^8 が、ハロまたはトリフルオロメチルであり、nが、0または1であり、 R^2 が、式(I)の化合物について上述されるとおりである）の化合物と反応させることができる。

【0119】

工程2：反応混合物を、従来の加熱を用いてまたはマイクロ波照射下で、好適な温度、

50

通常、80～100℃で、反応を完了させるのに必要な時間、従来の加熱の場合、通常、16時間にわたって攪拌しながら、式(I X a)の中間化合物を、例えば1,2-ジクロロエタンなどの溶媒の存在下または非存在下で、オキシ塩化リンと反応させることができる。

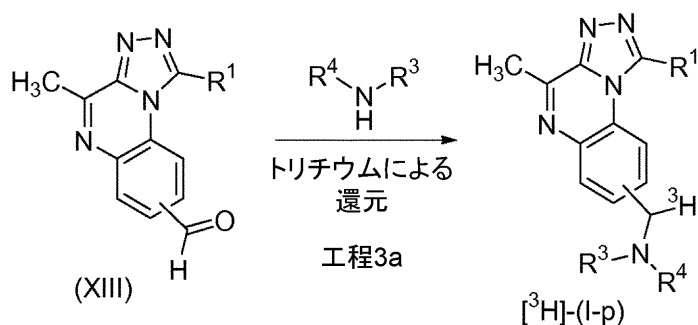
【0120】

工程3：式(X V I)の中間化合物は、例えば140°におけるマイクロ波中の加熱などの適切な反応条件または当業者に公知の条件下で、例えば無水DMFなどの不活性溶媒中で、例えば $[^{18}\text{F}]\text{F}^-/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{Kryptofix}$ （登録商標）222錯体、または $[^{18}\text{F}]\text{KF}\times\text{K}_{2.2.2}$ （ここで、 Kryptofix （登録商標）222および $\text{K}_{2.2.2}$ は、4, 7, 13, 16, 21, 24-ヘキサオキサー1, 10-ジアザビシクロ[8.8.8]ヘキサコサンを意味し； $\text{K}_{2.2.2}$ としても知られている）などの $[^{18}\text{F}]$ フッ化物（ $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ ）の供給源との芳香族求核置換反応を行うことができる（概説として、例えばP. W. Miller et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 8998-9033を参照）。

【0121】

スキーム11：式(I)（ここで、 $\text{R}^2 = {}^3\text{H}$ -放射性標識-L¹-NR³R⁴である）の化合物の合成

【化24】



本明細書において $[{}^3\text{H}]-(\text{I}-\text{p})$ と呼ばれる、式(I-p)のトリチウム化合物は、2工程で、当業者に公知の条件下で、触媒の存在下で、トリチウムを用いた、還元的アミノ化反応における、式 NHR^3R^4 （式中、 R^3 および R^4 が、上述されるとおりである）のアミンとの反応によって、式(X I I I)の化合物から調製され得る。したがって、反応混合物を、不活性雰囲気下で、好適な温度、通常、室温で攪拌しながら、任意に、チタンテトラ（イソプロポキシド）などの脱水剤の存在下で、例えば、ジクロロメタンなどの不活性溶媒中で、式(X I I I)の化合物を、第1の工程において、上述される式 NHR^3R^4 と反応させることができる。溶媒の除去の後、第2の工程は、例えば、テトラヒドロフランなどの別の不活性非プロトン性溶媒の添加と、トリチウムなどの還元剤の存在下、および炭素担持Ptなどの触媒の存在下で、中間体イミンを反応させる工程を含む。還元剤の添加の後、反応物を、室温で、反応を完了させるのに必要な時間、通常、60分間にわたって、室温で攪拌することができる。この反応工程により、式 $[{}^3\text{H}]-(\text{I}-\text{p})$ の最終化合物が得られる。

【0122】

本発明に係るいくつかの化合物を、酸付加塩形態として単離するか、または遊離塩基として単離し、次に、酸付加塩形態に転化した。本発明に係る化合物の酸付加塩形態、特に記載のない限り、例えば、HCl塩形態を得るために、当業者に公知のいくつかの手順を使用することができる。典型的な手順では、例えば、遊離塩基を、イソプロパノール、ジイソプロピルエーテル、ジエチルエーテルおよび／またはジクロロメタンに溶解させ、その後、1～2当量の適切な酸、例えば、2-プロパノール中の6NのHCl溶液またはジエチルエーテル中の2NのHCl溶液を、滴下して加えることができる。混合物を、通常

、10分間以上攪拌し、その後、生成物を、ろ過して取り除くことができる。HCl塩を、通常、減圧下で乾燥させる。上記および下記に提供される塩の化学量論量の値は、実験的に得られるものであり、異なる分析方法を用いた場合に変わり得る。塩の化学量論量が不明である場合、「 $\cdot x$ 」という表記が使用され；例えば、化学量論量が不明である塩酸塩は、「 $\cdot x$ HCl」として示される。

【0123】

薬理学

本発明に係る化合物は、PDE2酵素活性、特にPDE2Aを阻害し、より少ない程度に、それらは、PDE10酵素活性、特にPDE10Aを阻害し、またはPDE2およびPDE10酵素活性の両方、特にPDE2AおよびPDE10A酵素活性を阻害し、したがって、PDE2、またはPDE2およびPDE10を発現する細胞内のcAMPまたはcGMPのレベルを上昇させる。したがって、PDE2の阻害またはPDE2およびPDE10酵素活性の阻害は、細胞中のcAMPまたはcGMPの不十分な量によって引き起こされる疾病の治療に有用であり得る。PDE2またはPDE2およびPDE10阻害剤は、cAMPまたはcGMPの量を、通常のレベルを超えて上昇させると治療効果が得られる場合にも有用であり得る。PDE2の阻害剤またはPDE2およびPDE10の阻害剤は、神経疾患および精神疾患、および内分泌疾患または代謝性疾患を治療するのに使用され得る。

【0124】

ここで、本発明は、医薬品として使用するための、本発明に係る式(I)の化合物あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物、ならびに薬剤の製造のための、本発明に係る式(I)の化合物あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物または本発明に係る医薬組成物の使用に関する。本発明は、ヒトを含む哺乳動物における病態の治療または予防、特に、治療に使用するための、本発明に係る式(I)の化合物あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物または本発明に係る医薬組成物にも関し、これらの治療または予防は、ホスホジエステラーゼ2酵素またはホスホジエステラーゼ2および10酵素の阻害によって影響または促進される。本発明は、ヒトを含む哺乳動物における病態の治療または予防、特に、治療のための薬剤の製造のための、本発明に係る式(I)の化合物あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物または本発明に係る医薬組成物の使用にも関し、これらの治療または予防は、ホスホジエステラーゼ2酵素の阻害またはホスホジエステラーゼ2および10酵素の阻害によって影響または促進される。

【0125】

本発明は、ヒトを含む哺乳動物における、ホスホジエステラーゼ2の機能不全に関連するかまたはホスホジエステラーゼ2および10の機能不全に関連する様々な神経疾患および精神疾患および代謝異常のリスクの治療、予防、改善、制御または軽減に使用するための、本発明に係る式(I)の化合物あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物、または本発明に係る医薬組成物にも関し、これらの治療または予防は、ホスホジエステラーゼ2の阻害によってまたはホスホジエステラーゼ2および10の阻害によって影響または促進される。

【0126】

また、本発明は、ヒトを含む哺乳動物における、ホスホジエステラーゼ2の機能不全に関連するかまたはホスホジエステラーゼ2および10の機能不全に関連する様々な神経疾患および精神疾患のリスクを治療、予防、改善、制御または軽減する薬剤の製造のための、本発明に係る式(I)の化合物あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物または本発明に係る医薬組成物の使用に関し、これらの治療または予防は、ホスホジエステラーゼ2の阻害によってまたはホスホジエステラーゼ2および10の阻害によって影響または促進される。

【0127】

本発明が、例えば被験体、例えば哺乳動物の治療のための薬剤の製造のための、式(I)の化合物あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物または本発明に係る組成物

の使用に關することが記載されている場合、このような使用は、例えば被験体の治療の方法であって、それ（例えば治療）を必要とする被験体に、有効な量の式（I）の化合物あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物または本発明に係る組成物を投与する工程を含む方法として、特定の司法権（j u r i s d i c t i o n）において解釈されることが理解される。

【0128】

特に、単独でまたは他の薬剤と組み合わせて、P D E 2 阻害剤で、またはP D E 2 およびP D E 1 0 阻害剤で治療され得る適応症としては、以下に限定はされないが、大脳基底核、前頭前皮質および海馬によって部分的に仲介されると考えられる疾病が挙げられる。

【0129】

これらの適応症としては、精神病性の障害および病態；不安障害；運動障害；薬物乱用；気分障害；神経変性疾患；症状として、注意および／または認識の不足を含む障害または病態；疼痛；自閉性障害または自閉症；および代謝異常から選択される神経疾患および精神疾患が挙げられる。

【0130】

特に、P D E 2 の機能不全に関連するかまたはP D E 2 およびP D E 1 0 の機能不全に関連する精神病性の障害および病態としては、以下の病態または疾病の1つ以上が挙げられる：例えば、妄想型、解体型、緊張型、非定型型または残遺型の統合失調症；統合失調症様障害；妄想型または鬱病型などの、統合失調性感情障害；妄想性障害；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って誘発される精神病などの物質誘発性精神病性障害；妄想性人格障害；および統合失調症性人格障害。

【0131】

特に、不安障害としては、パニック障害；広場恐怖症；特定恐怖症；対人恐怖症；強迫性障害；心的外傷後ストレス障害；急性ストレス障害；および全般性不安障害が挙げられる。

【0132】

特に、運動障害としては、ハンチントン病およびジスキネジア；パーキンソン病；むずむず脚症候群および本態性振戦が挙げられる。さらに、トゥレット障害および他のチック障害が含まれ得る。

【0133】

特に、中枢神経系疾患は、アルコール乱用；アルコール依存症；アルコール離脱症状；アルコール離脱性せん妄；アルコール誘発性精神病性障害；アンフェタミン依存症；アンフェタミン離脱症状；コカイン依存症；コカイン離脱症状；ニコチン依存症；ニコチン離脱症状；オピオイド依存症およびオピオイド離脱症状の群から選択される物質関連障害である。

【0134】

特に、気分障害および気分エピソードとしては、鬱病、躁病および双極性障害が挙げられる。好ましくは、気分障害は、双極性障害（I および I I 型）；気分循環性障害；鬱病；気分変調性障害；大鬱病性障害；治療効果のない鬱病；および物質誘発性気分障害の群から選択される。

【0135】

特に、神経変性疾患としては、パーキンソン病；ハンチントン病；例えばアルツハイマー病などの認知症；多発梗塞性認知症；エイズ関連認知症または前頭側頭認知症が挙げられる。神経変性疾患または病態は、線条体中型有棘ニューロン応答の機能不全を含む。

【0136】

特に、症状として、注意および／または認識の不足を含む障害または病態としては、アルツハイマー病などの認知症；多発梗塞性認知症；レビー小体病による認知症；アルコール性認知症または物質誘発性持続性認知症；頭蓋内腫瘍または脳外傷に関連する認知症；ハンチントン病に関連する認知症；パーキンソン病に関連する認知症；エイズ関連認知症

10

20

30

40

50

；ピック病による認知症；クロイツフェルト・ヤコブ病による認知症が挙げられ；他の疾病としては、せん妄；健忘障害；心的外傷後ストレス障害；脳卒中；進行性核上まひ；精神遅滞；学習障害；注意欠陥・多動性障害（ADHD）；軽度認識障害；アスペルガー症候群；および加齢による認識機能障害が挙げられる。

【0137】

特に、疼痛としては、急性および慢性状態、激しい疼痛、難治性疼痛、神経因性疼痛および外傷後疼痛、癌性疼痛、非癌性疼痛、心理的要因に関連する疼痛障害、全身状態（general medical condition）に関連する疼痛障害または心理的要因および全身状態の両方に関連する疼痛障害が挙げられる。

【0138】

特に、代謝異常としては、糖尿病、特に、1型または2型糖尿病、および肥満などの関連疾患が挙げられる。さらなる関連疾患としては、X症候群、耐糖能異常、空腹時血糖異常、妊娠性糖尿病、若年発症成人型糖尿病（MODY）、成人潜在性自己免疫性糖尿病（LADA）、関連する糖尿病性脂質異常症（associated diabetic dyslipidemia）、高血糖、高インスリン血症、脂質異常症、高トリグリセリド血症、およびインスリン抵抗性が挙げられる。

【0139】

好ましくは、精神病性障害は、統合失調症、妄想性障害、統合失調性感情障害、統合失調症様障害および物質誘発性精神病性障害の群から選択される。

【0140】

好ましくは、中枢神経系疾患は、強迫性人格障害および統合失調症、統合失調症性障害の群から選択される人格障害である。

【0141】

好ましくは、中枢神経系疾患は、双極性（IおよびII型）障害、気分循環性障害、鬱病、気分変調性障害、大鬱病性障害；治療効果のない鬱病；および物質誘発性気分障害の群から選択される気分障害である。

【0142】

好ましくは、中枢神経系疾患は、注意欠陥・多動性障害である。

【0143】

好ましくは、中枢神経系疾患は、せん妄、物質誘発性持続性せん妄、認知症、HIV疾患による認知症、ハンチントン病による認知症、パーキンソン病による認知症、アルツハイマー型の認知症、物質誘発性持続性認知症および軽度の認識機能障害の群から選択される認知障害である。

【0144】

好ましくは、本発明の式（I）の化合物あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物によって治療される疾患は、統合失調症；強迫性障害；全般性不安障害；ハンチントン病；ジスキネジア；パーキンソン病；鬱病；双極性障害；アルツハイマー病などの認知症；注意欠陥・多動性障害；薬物乱用；疼痛；自閉症；糖尿病および肥満から選択される。

【0145】

好ましくは、本発明の式（I）の化合物あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物によって治療される疾患は、統合失調症（その陽性症状および陰性症状を含む）、および注意障害または記憶障害などの認知障害である。

【0146】

上記の疾患のうち、不安、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害；全般性不安障害、統合失調症、鬱病、注意欠陥・多動性障害、アルツハイマー病、ハンチントン病による認知症、パーキンソン病による認知症、アルツハイマー型の認知症、物質誘発性持続性認知症および軽度の認識機能障害の治療が、特に重要である。

【0147】

上記の疾患のうち、不安、強迫性障害、統合失調症、鬱病、注意欠陥・多動性障害、お

10

20

30

40

50

よびアルツハイマー病の治療が、特に重要である。

【0148】

他の中枢神経系疾患としては、統合失調症性不安障害 (schizoanxiety disorder)、および併存する鬱病および不安、特に、併存する全般性不安障害、社会不安障害、またはパニック障害を伴う大鬱病性障害が挙げられ；併存する鬱病および不安が、不安抑鬱、混合型不安抑鬱、混合型不安抑鬱障害、または不安症状を伴う大鬱病性障害という用語（これらは、本明細書において区別なく使用される）によっても示され得ることが理解される。

【0149】

現在、アメリカ精神医学会 (American Psychiatric Association) の Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) の第4版に、本明細書に記載される疾患の同定のための診断手段が提供されている。当業者は、本明細書に記載される神経疾患および精神疾患の代替的な用語、疾病分類学、および分類体系が存在すること、およびこれらが医療および科学の進歩とともに発展することを認識するであろう。

【0150】

したがって、本発明は、上述される疾病のいずれか1つの治療に使用するための、本発明に係る式 (I) の化合物あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物にも関する。

【0151】

本発明は、上述される疾病のいずれか1つを治療するのに使用するための、本発明に係る式 (I) の化合物あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物にも関する。

【0152】

本発明は、上述される疾病のいずれか1つの治療または予防、特に、治療のための、本発明に係る式 (I) の化合物あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物にも関する。

【0153】

本発明は、上述される病態のいずれか1つの治療または予防のための薬剤の製造のための、本発明に係る式 (I) の化合物あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物の使用にも関する。

【0154】

本発明は、上述される病態のいずれか1つの治療のための薬剤の製造のための、本発明に係る式 (I) の化合物あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物の使用にも関する。

【0155】

本発明の式 (I) の化合物あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物は、上述される疾病のいずれか1つの治療または予防のために、哺乳動物、好ましくはヒトに投与され得る。

【0156】

本発明に係る式 (I) の化合物あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物の有用性を考慮して、上述される疾患または疾病を治療する方法であって、それを必要とする被験体に、治療的に有効な量の、本明細書に記載される式 (I) の化合物のいずれかあるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物または医薬組成物を投与する工程を含む方法が提供される。

【0157】

前記方法は、ヒトを含む温血動物への、治療的に有効な量の本発明に係る式 (I) の化合物あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物の投与、すなわち、全身投与または局所投与、好ましくは経口投与を含む。

【0158】

したがって、本発明は、上述される疾病のいずれか1つの予防および／または治療のた

10

20

30

40

50

めの方法であって、治療的に有効な量の、本発明に係る式 (I) の化合物あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物を、それを必要とする患者に投与する工程を含む方法にも関する。

【0159】

本明細書に記載される PDE2 阻害剤または PDE2 および 10 阻害剤は、単独で、組み合わせて、あるいは、統合失調症および双極性障害、強迫性障害、パーキンソン病、認識機能障害および／または記憶障害などの精神病の治療に使用される他の薬剤などの他の医薬品、例えばニコチン性 $\alpha-7$ アゴニスト、PDE4 阻害剤、他の PDE2 阻害剤、他の PDE10 阻害剤、他の PDE2 および 10 阻害剤、カルシウムチャネル遮断薬、ムスカリン性 m1 および m2 調節剤、アデノシン受容体調節剤、アンパキン (ampakine)、NMDA-R 調節剤、mGluR 調節剤、ドーパミン調節剤、セロトニン調節剤、カンナビノイド調節剤、およびコリンエステラーゼ阻害剤（例えばドネペジル、リバスチグミン、およびガランタミン）と組み合わせて使用され得る。このような組合せにおいて、本発明の式 (I) の化合物あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物は、式 (I) の化合物または他の薬剤が有用性を有し得る疾病または病態のリスクの治療、予防、制御、改善、または軽減において、1つ以上の他の薬剤と組み合わせて用いられてもよく、これらの薬剤を合わせた組合せは、いずれかの単独の薬剤より、安全であるかまたはより有効である。

10

【0160】

当業者は、治療的に有効な量の、本発明の PDE2 阻害剤または PDE2 および 10 阻害剤が、PDE2 酵素または PDE2 および PDE10 酵素の両方を阻害するのに十分な量であることおよびこの量が、特に、疾病の種類、治療製剤中の化合物の濃度、および患者の病態に応じて変わることを認識するであろう。一般に、本明細書に記載される疾患などの、PDE2 酵素の阻害が有益である疾病または PDE2 および PDE10 酵素の両方の阻害が有益である疾病を治療するための治療剤として投与される PDE2 阻害剤または PDE2 および 10 阻害剤の量は、担当医によって個別的に決定されるであろう。

20

【0161】

一般に、好適な用量は、0.5 nM ~ 200 μ M、より一般的に 5 nM ~ 50 μ M の範囲の、治療部位における PDE2 阻害剤または PDE2 および 10 阻害剤の濃度が得られる用量である。これらの治療濃度を得るために、治療を必要とする患者は、0.001 mg/kg ~ 15 mg/kg 体重、特に、0.01 mg/kg ~ 2.50 mg/kg 体重、特に、0.01 ~ 1.5 mg/kg 体重、特に、0.1 mg/kg ~ 0.50 mg/kg 体重で投与される可能性がある。治療効果を得るために必要な、本明細書において活性成分とも呼ばれる本発明に係る化合物の量は、当然ながら、個別的に異なり、特定の化合物、投与経路、レシピエントの年齢および病態、および治療される特定の疾患または疾病によって異なる。治療の方法は、1日当たり 1 ~ 4 回の吸入の処方計画で活性成分を投与する工程も含み得る。治療のこれらの方法では、本発明に係る化合物は、吸入 (administration) の前に製剤化されるのが好ましい。本明細書に後述されるように、好適な医薬製剤は、周知の容易に入手可能な成分を用いて、公知の手順によって調製される。

30

【0162】

本発明に係る放射性標識化合物の用途

本発明に係る放射性標識化合物には、組織、細胞または宿主を、インビトロおよびインビボの両方で画像化するための様々な用途がある。したがって、例えば、それらは、異なる年齢および性別の被験体における PDE2 酵素の微分布 (differential distribution) をマッピングするのに使用され得る。さらに、それらにより、異なる疾病または疾患に罹患した被験体における PDE2 酵素の微分布を探索することが可能になる。その際、異常な分布は、診断、症例発見、被験体集団の層別化、および個々の被験体における疾病の進行の監視に役立ち得る。放射性リガンド（例えば、式 [3H] - (I-p) または (I-u) の化合物）には、他のリガンドによる PDE2 酵素の占有率を測定する際の有用性がさらにあり得る。放射性リガンドは、微量で投与される

40

50

ため、治療効果が、本発明に係る放射性リガンドの投与に起因することはないであろう。

【0163】

医薬組成物

本発明は、神経疾患および精神疾患、および内分泌疾患または代謝性疾患などの、PDE2の障害が有益である疾病またはPDE2および10の両方の障害が有益である疾病を予防または治療するための組成物も提供する。前記組成物は、治療的に有効な量の式(I)で表される化合物および薬学的に許容できる担体または希釈剤を含む。

【0164】

活性成分は単独で投与されるのが可能であるが、それを医薬組成物として示すのが好ましい。したがって、本発明は、本発明に係る化合物を、薬学的に許容できる担体または希釈剤とともに含む医薬組成物をさらに提供する。担体または希釈剤は、組成物の他の成分と適合し、そのレシピエントに有害でないという意味で「許容できる」必要がある。

【0165】

本発明の医薬組成物は、薬学の技術分野において周知の全ての方法によって調製され得る。活性成分としての、塩基形態または付加塩形態における治療的に有効な量の特定の化合物は、投与に望ましい製剤の形態に応じて様々な形態をとり得る、薬学的に許容できる担体との密接な混合物で組み合わせられる。これらの医薬組成物は、好ましくは、経口、経皮または非経口投与などの全身投与；あるいは吸入による、鼻用スプレー、点眼剤またはクリーム、ジェル、シャンプーなどによる局所投与に好適な単一の剤形であるのが望ましい。例えば、経口剤形における組成物を調製する際、懸濁液、シロップ、エリキシル剤および溶液などの経口液体製剤の場合、例えば、水、グリコール、油、アルコールなど；または粉剤、丸薬、カプセル剤および錠剤の場合、でんぷん、糖、カオリン、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などの固体担体などの通常の薬剤媒体のいずれかが、用いられ得る。投与し易さのために、錠剤およびカプセル剤は、最も有利な経口投与単位形態であり、その場合、固体医薬担体が明らかに用いられる。非経口組成物の場合、担体は、通常、少なくとも大部分において、滅菌水を含むが、例えば、溶解性を補助するための他の成分が含まれてもよい。注射用溶液が、例えば、調製されてもよく、その場合、担体は、生理食塩溶液、グルコース溶液または生理食塩水とグルコース溶液との混合物を含む。また、注射用懸濁液が、調製されてもよく、その場合、適切な液体担体、懸濁化剤などが用いられ得る。経皮投与に好適な組成物では、担体は、皮膚への著しい有害作用を生じない、少量の任意の性質の好適な添加剤と任意に組み合わせられた、浸透促進剤および／または好適な展着剤(wettable agent)を任意に含む。前記添加剤は、皮膚への投与を容易にすることができ、および／または所望の組成物を調製するのに役立ち得る。これらの組成物は、例えば、経皮貼布剤として、スポットオン剤(spot-on)としてまたは軟膏として、様々な方法で投与され得る。

【0166】

投与し易さおよび投与量の均一性のために、投与単位形態で上記の医薬組成物を製剤化するのが特に有利である。本明細書および本発明の特許請求の範囲において使用される際の投与単位形態は、単一の投薬量として好適な物理的に分かれた単位を指し、各単位は、所要の医薬担体に関連する所望の治療効果を生じるように計算された所定の量の活性成分を含有する。このような投与単位形態の例は、錠剤(分割錠またはコーティング錠を含む)、カプセル剤、丸薬、粉末パッケージ、ウエハー、注射用溶液または懸濁液、茶さじ1杯、大さじ1杯など、およびそれらの分けられた複数回分(multiple)である。

【0167】

投与形態に応じて、医薬組成物は、0.05～99重量%、好ましくは0.1～70重量%、より好ましくは0.1～50重量%の活性成分、および、1～99.95重量%、好ましくは30～99.9重量%、より好ましくは50～99.9重量%の薬学的に許容できる担体を含み、全てのパーセンテージは、組成物の総重量を基準にしている。

【0168】

本発明の化合物は、経口、経皮または非経口投与などの全身投与；あるいは吸入による

10

20

30

40

50

、鼻用スプレー、点眼剤またはクリーム、ジェル、シャンプーなどによる局所投与に使用され得る。化合物は、好ましくは経口投与される。

【0169】

当業者に周知のように、正確な投与量および投与の頻度は、使用される式（I）で表される特定の化合物、治療される特定の病態、治療される病態の重症度、特定の患者の年齢、体重、性別、疾患の程度および全身的な身体状態ならびに個体が摂取している可能性がある他の薬剤に応じて決まる。さらに、前記有効な1日の量が、治療される被験体の応答に応じて、および／または本発明の化合物を処方する医師の評価に応じて、減少または増加されてもよいことが明らかである。

【0170】

単一の剤形を生成するために担体材料と組み合わせられ得る式（I）の化合物の量は、治療される疾病、哺乳類種、および特定の投与形態に応じて変わり得る。しかしながら、一般的な指針として、本発明の化合物の好適な単位用量は、例えば、好ましくは0.1mg～約1000mgの活性化合物を含有し得る。好ましい単位用量は、1mg～約500mgである。より好ましい単位用量は、1mg～約300mgである。さらにより好ましい単位用量は、1mg～約100mgである。このような単位用量は、70kgの成人の合計投与量が、1回の投与当たり、被験体の体重1kg当たり0.001～約15mgの範囲になるように、1日2回以上、例えば、1日2回、3回、4回、5回または6回投与されてもよいが、1日1回または2回が好ましい。好ましい投与量は、1回の投与当たり、被験体の体重1kg当たり0.01～約1.5mgであり、このような治療は、数週間または数カ月、場合によっては数年間にわたり得る。しかしながら、当業者によって十分に理解されるように、任意の特定の患者の特定の用量レベルが、用いられる特定の化合物の活性；治療される個体の年齢、体重、全身的な健康、性別および食事；投与時間および投与経路；排せつ速度；以前に投与された他の薬剤；および治療を行う特定の疾病の重症度を含む様々な要因に左右されることが理解されるであろう。

【0171】

典型的な投与量は、1日1回、または、1日複数回摂取される1mg～約100mgまたは1mg～約300mgの1つの錠剤、あるいは1日1回摂取され、比例的により高い含量の活性成分を含有する1つの徐放性カプセル剤または錠剤であり得る。徐放性の効果は、様々なpH値で溶解するカプセル剤材料によって、浸透圧によってゆっくりと放出するカプセル剤によって、または制御放出の任意の他の公知の手段によって得られる。

【0172】

当業者に明らかであるように、場合によってはこれらの範囲外の投与量を使用する必要があり得る。さらに、臨床医または治療医が、個々の患者の応答に合わせて治療を開始、中断、調整、または終了する方法および時期を認識するであろうことが留意される。

【0173】

上で提供される組成物、方法およびキットについて、当業者は、それぞれに使用するのに好ましい化合物が、上で好ましいものとして示される化合物であることを理解するであろう。組成物、方法およびキットのためのさらに他の好ましい化合物は、以下の非限定的な実施例に提供される化合物である。

【実施例】

【0174】

実験部分

I. 化学：

本明細書において使用される際、「LCMS」という用語は、液体クロマトグラフィー／質量分析法を意味し、「GCMS」は、ガスクロマトグラフィー／質量分析法を意味し、「HPLC」は、高速液体クロマトグラフィーを意味し、「RP HPLC」は、逆相高速液体クロマトグラフィーを意味し、「aq.」は、水性を意味し、「Boc」は、tert-ブトキシカルボニルを意味し、「nBuLi」は、n-ブチルリチウムを意味し、「BuOH」は、1-ブタノールを意味し、「DBU」は、2, 3, 4, 6, 7, 8,

10

20

30

40

50

9, 10-オクタヒドロピリミドール [1, 2-a] アゼピンを意味し、「DCE」は、1, 2-ジクロロエタンを意味し、「DCM」は、ジクロロメタンを意味し、「DIE」は、ジイソプロピルエーテルを意味し、「DIEA」は、ジイソプロピルエチルアミンを意味し、「DMF」は、N, N-ジメチルホルムアミドを意味し、「EtOH」は、エタノールを意味し、「EtOAc」は、酢酸エチルを意味し、「Et₃N」は、トリエチルアミンを意味し、「HATU」は、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートを意味し、「HBTU」は、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートを意味し、「Pd(AcO)₂」は、酢酸パラジウム(II)を意味し、「Pd₂(dba)₃」は、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)を意味し、「Pd(dppf)₂Cl₂」は、1, 1'-[ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(0)を意味し、「キサントホス」は、4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサントフェンを意味し、「Pd-C」は、パラジウム炭素を意味し、「(±)BINAP」は、ラセミ体-2-2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルを意味し、「THF」は、テトラヒドロフランを意味し、「min」は、分を意味し、「h」は、時間を意味し、「MeOH」は、メタノールを意味し、「NBS」は、N-ブロモスクシンイミドを意味し、「iPrOH」は、2-プロパノールを意味し、「r. m.」は、反応混合物を意味し、「r. t.」は、室温を意味し、「R_t」は、保持時間(分)を意味し、「Tf」は、トリフルオロメタンスルホネートを意味し、「TFA」は、トリフルオロ酢酸を意味し、「quant.」は、定量的を意味し、「sat.」は、飽和を意味し、「sol.」は、溶液を意味し、「[M+H]⁺」は、化合物の遊離塩基のプロトン化質量を意味し、「[M-H]⁻」は、化合物の遊離塩基の脱プロトン化質量を意味し、「m. p.」は、融点を意味し、「q. s.」は、適量を意味する。

【0175】

マイクロ波アシスト反応を、単一モードの反応器：Biotage Initiator (商標) Sixtyマイクロ波反応器(Biotage)または多モード反応器：MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.) において行った。

【0176】

水素化反応を、ThalesNano Nanotechnology Inc. 製の連続流水素化装置(continuous flow hydrogenator) H-CUBE (登録商標) において行った。

【0177】

薄層クロマトグラフィー(TLC)を、試薬グレードの溶媒を用いて、シリカゲル60 F254プレート(Merck)において行った。オープンカラムクロマトグラフィーを、標準的な技術と用いて、メッシュ230~400の粒度および60 Åの孔径のシリカゲル(Merck)において行った。自動フラッシュカラムクロマトグラフィーを、Armen Instrument製のSPOTまたはLAF LASHシステムにおける不規則なシリカゲル、粒度15~40 μm(順相用の使い捨てのフラッシュカラム)において、Merck製のすぐに接続できる(ready-to-connect)カートリッジを用いて行った。

【0178】

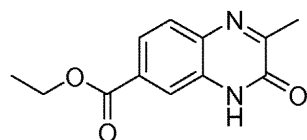
本発明の化合物を調製するためのいくつかの方法が、以下の実施例に例示され、これらの実施例は、本発明の範囲を限定するのではなく、例示することが意図される。特に断りのない限り、全ての出発材料を、商業的な供給業者から入手し、さらに精製せずに使用した。

【0179】

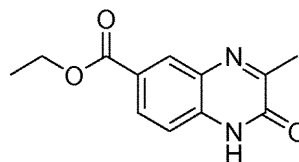
A. 中間体および前駆体の合成

中間体1-aおよび1-b((I-1a)および(I-1b))

【化 2 5】



(I-1a)



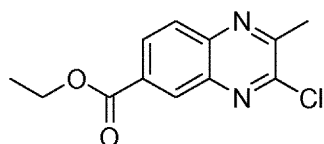
(I-1b)

エチル 3, 4-ジアミノベンゾエート (15 g、83.24 mmol) を、CH₃COOH (170 mL) に溶解させ、H₂O (145 mL) を加えた。次に、ピルビン酸 (6.94 mL、99.88 mmol) を、溶液に滴下して加えた。混合物を、室温 (r. t.) で 7 時間 (h) 攪拌し、次に、ペレットにおける NaOH (約 100 g) で中和し、DCM で抽出した。有機溶媒を乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮して、約 60% の純度の中間体 I-1a および I-1b の混合物 (13.5 g) を得て、それを次の反応工程にそのまま使用した。C₁₂H₁₂N₂O₃。LCMS: Rt 1.51 (I-1a)、1.45 (I-1b)、m/z 233 [M+H]⁺ (方法 2)。

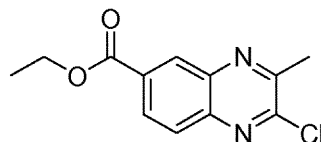
【0180】

中間体 2-a および 2-b ((I-2a) および (I-2b))

【化 2 6】



(I-2a)



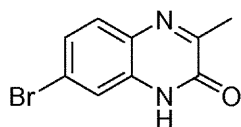
(I-2b)

DCE (120 mL) に溶解された中間体 (I-1a) および (I-1b) の混合物 (4 g、17.22 mmol) に、POCl₃ (12.04 mL、129.18 mmol) を滴下して加えた。反応混合物 (r. m.) を、4 時間、還流下で加熱した。次に、溶媒を蒸発させ、粗混合物を、DCM に取り込み、NH₄OH で中和した。有機相を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮した。粗生成物を、クロマトグラフィー (シリカ、DCM 100%) によって精製し、所望の画分を収集し、溶媒を減圧下で濃縮して、中間体 (I-2a) および (I-2b) の混合物 (2.3 g、53%) を得た。C₁₂H₁₁ClN₂O₂。LCMS: Rt 2.31 (2つのピークの共溶出)、m/z 251 [M+H]⁺ (方法 3)。

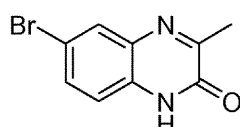
【0181】

中間体 3-a および 3-b ((I-3a) および (I-3b))

【化 2 7】



(I-3a)



(I-3b)

ピルビン酸メチル (8.69 mL、96.24 mmol) を、ディーン・スターク装置を備えた丸底フラスコ中で、トルエン (120 mL) に溶解された 4-ブローモ-1, 2-ジアミノベンゼン (15 g、80 mmol) の溶液に加えた。次に、反応混合物を、3 時

10

20

30

40

50

間、還流下で加熱した。反応が終了したら、溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をジエチルエーテルで洗浄して、中間体 (I-3 a) および (I-3 b) の混合物を、薄灰色の固体として得て、それを次の工程にそのまま使用した (16 g、83%)。C₉H₇BrN₂O、LCMS: Rt 1.07 (第1の異性体)、1.15 (第2の異性体)、m/z 239 [M+H]⁺ (方法3)。

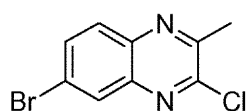
【0182】

位置異性体混合物のバッチを、メタノールおよび水酸化アンモニウム (適量 (q. s.)) 中で混合物を懸濁し、還流するまで温め、室温に冷ますことによって分離した。形成された沈殿物をろ過し、水をろ液に加え、また、形成された沈殿物を、ろ過によって除去した。さらに2回のサイクルを繰り返して、I-3 a : I-3 b の94 : 6混合物を含有する沈殿物を得た。

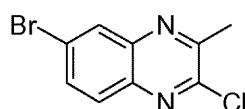
【0183】

中間体 4-a および 4-b ((I-4 a) および (I-4 b))

【化28】



(I-4a)



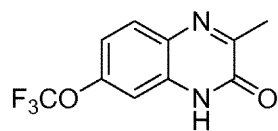
(I-4b)

中間体 (I-3 a) および (I-3 b) の混合物 (16 g、66.95 mmol) を、POCl₃ (78 mL) に溶解させ、反応混合物を120℃で2時間攪拌した。次に、溶媒を蒸発させ、混合物を氷浴中で冷却し、塩基性 pH に達するまで、穏やかに NH₄OH を滴下して加えた。添加を完了したら、形成された沈殿物をろ過して取り除き、H₂O で洗浄し、次に、DCM で数回洗浄した。有機溶媒を乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、オープンカラムクロマトグラフィー (シリカ、ヘプタン中の DCM 20/80 ~ 80/20) によって精製し、所望の画分を収集し、減圧下で濃縮して、中間体 (I-4 a) および (I-4 b) の混合物を、白色の固体 (12 g、69%) として得た。C₉H₆BrClN₂、LCMS: Rt 2.95 (2つのピークの共溶出)、m/z 257 [M+H]⁺ (方法11)。

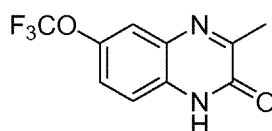
【0184】

中間体 5-a および 5-b ((I-5 a) および (I-5 b))

【化29】



(I-5a)



(I-5b)

4-トリフルオロメトキシ-1,2-ジアミノベンゼン (1 g、5.21 mmol) の代わりに4-ブロモ-1,2-ジアミノベンゼンを用いて、中間体3について記載されるのと同じ手法にしたがって、中間体 I-5 a および I-5 b を合成した。反応により、中間体 (I-5 a) および (I-5 b) の混合物 (1.1 g、86.5%) が得られ、それを次の反応工程にそのまま使用した。C₁₀H₇F₃N₂O₂、LCMS: Rt 2.67 (第1の異性体)、2.74 (第2の異性体)、m/z 245 [M+H]⁺ (方法8)。

【0185】

中間体 6-a および 6-b ((I-6 a) および (I-6 b))

10

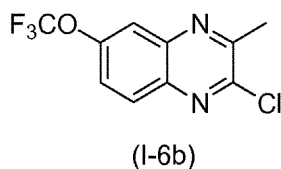
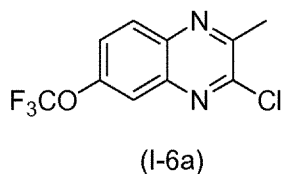
20

30

40

50

【化 3 0】



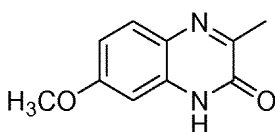
中間体 4 について記載されるのと同じ手法にしたがって、中間体 (I-6-a) および (I-6 b) を合成した。中間体 (I-5 a) および (I-5 b) の混合物 (1.1 g、4.51 mmol) から出発して、中間体 (I-6 a) および (I-6 b) (0.9 g、7.6%) を得た。C₁₀H₆ClF₃N₂O、GCMS: 4.90 (2つのピークの共溶出)、m/z 262 [M⁺] (方法 1)。

10

【0186】

中間体 7 (I-7)

【化 3 1】



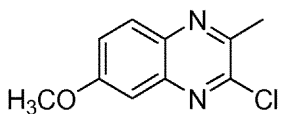
20

ピルビン酸エチル (6.61 mL、59.47 mmol) を、EtOH (36 mL) に溶解された 4-メトキシ-1,2-ジアミノベンゼン (1.64 g、11.89 mmol) の溶液に加え、反応混合物を、室温で 24 時間攪拌した。得られた沈殿物をろ過して取り除き、EtOH で洗浄し、ジエチルエーテルから再結晶化して、中間体 I-7 (0.535 g、23%) を得た。

【0187】

中間体 8 (I-8)

【化 3 2】



30

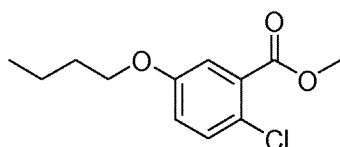
DCE (6 mL) に溶解された中間体 (I-7) (0.535 g、2.81 mmol) の混合物に、POCl₃ (1.96 mL、21.09 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を、6 時間、還流下で加熱した。次に、溶媒を蒸発させ、粗混合物を、DCM に取り込み、NH₄OH で中和した。有機相を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮した。粗生成物を、クロマトグラフィー (シリカ、DCM 100%) によって精製し、所望の画分を収集し、溶媒を減圧下で濃縮して、中間体 (I-8) (0.38 g、65%) を得た。

40

【0188】

中間体 9 (I-9)

【化 3 3】



50

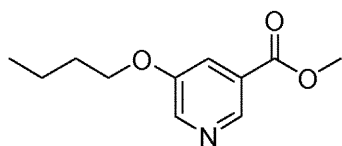
水素化ナトリウム（鉱油中60%、0.16g、4.02mmol）を、THF（4mL）に溶解されたメチル2-クロロ-5-ヒドロキシベンゾエート〔（C.A.S. 247092-10-0）、0.5g、2.68mmol〕の攪拌溶液に室温で加えた。混合物を、この温度で15分間（min）攪拌し、次に、ブロモブタン（0.575mL、5.36mmol）を加えた。攪拌を同じ温度で一晩続け、次に、反応混合物を、120℃で40分間、マイクロ波照射下で加熱した。次に、混合物をH₂Oで急冷し、EtOAcで抽出し、有機層を分離し、乾燥させ（Na₂SO₄）、ろ過し、減圧下で濃縮して、中間体I-9（0.25g、38.4%）を、オレンジ色の油として得て、それを次の反応工程にそのまま使用した。C₁₂H₁₅ClO₃、GCMS：5.78、m/z 242 [M⁺]（方法1）。

10

【0189】

中間体10（I-10）

【化34】



20

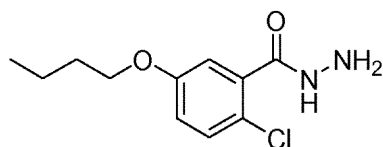
THF（6mL）中の5-ヒドロキシニコチン酸メチルエステル（0.8g、5.22mmol）およびジ-tert-ブチルアザジカルボキシレート（1.8g、7.83mmol）の攪拌溶液に、トリフェニルホスフィン（2.05g、7.83mmol）を室温で滴下して加えた。混合物を、この温度で5分間攪拌し、次に、BuOH（2mL）を加え、攪拌を室温で30分間続けた。次に、溶媒を蒸発させ、粗化合物を、クロマトグラフィー（シリカ、ヘプタン中のEtOAc 0/100～20/80）によって精製し、所望の画分を収集し、減圧下で蒸発させて、中間体I-10を、無色油（0.55g、50.3%）として得た。C₁₁H₁₅NO₃、LCMS：Rt 2.71、m/z 210 [M+H]⁺（方法8）。

【0190】

30

中間体11（I-11）

【化35】



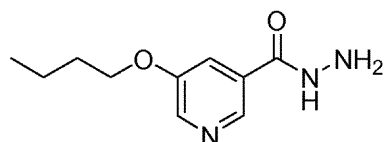
ヒドラジン水和物（H₂O中65%、0.118g、1.54mmol）を、EtOH（2mL）中の中間体I-9（0.25g、1.03mmol）の攪拌溶液に室温で滴下して加え、混合物を、120℃で20分間、マイクロ波照射下で攪拌した。次に、溶媒を減圧下で蒸発させ、約70%の純度の中間体I-11（0.32g、89.5%）を白色の固体として得て、それを次の反応工程にそのまま使用した。C₁₁H₁₅ClN₂O₂、LCMS：Rt 2.34、m/z 243 [M+H]⁺（方法11）。

40

【0191】

中間体12（I-12）

【化 3 6】



ヒドラジン水和物 (H_2O 中 60%, 0.216 mL, 2.86 mmol) を、MeOH (4 mL) 中の中間体 I-10 (0.5 g, 2.39 mmol) の攪拌溶液に室温で滴下して加え、混合物を、この温度で 72 時間攪拌した。次に、溶媒を減圧下で蒸発させて、中間体 I-12 を、白色の固体 (0.48 g, 96%) として得て、それを次の反応工程にそのまま使用した。C₁₀H₁₅N₃O₂、LCMS: Rt 1.86、m/z 210 [M+H]⁺ (方法 11)。

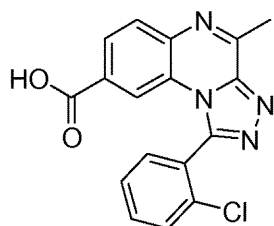
10

【0192】

中間体 13 (I-13) および最終化合物 184

1-(2-クロロフェニル)-4-メチル[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノキサリン-8-カルボン酸 (B-184)

【化 3 7】



20

THF (4 mL) に溶解された化合物 B-1a (0.22 g, 0.6 mmol) の混合物に、 H_2O (2 mL) 中の LiOH (0.021 g, 0.9 mmol) の溶液を加えた。得られた混合物を、室温で 3 時間攪拌した。次に、有機溶媒を蒸発させ、水性 (aq.) 相を、pH = 4~5 まで酸性化した。形成された沈殿物を、ろ過によって収集し、水で洗浄し、乾燥させた。次に、母液を DCM でさらに抽出し、有機抽出物および固体化合物が同じ生成物であることが分かったため、それらを一緒に組み合わせて、中間体 I-13 (化合物 B-184 と呼ばれる) (0.2 g, 98%) を淡黄色の固体として得た。C₁₇H₁₁ClN₄O₂、LCMS: Rt 0.5、m/z 339 [M+H]⁺ (方法 3)。

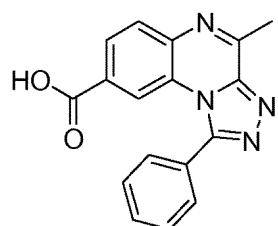
30

【0193】

中間体 14 (I-14) および最終化合物 185

4-メチル-1-フェニル[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノキサリン-8-カルボン酸 (B-185)

【化 3 8】



40

中間体 I-14 (B-185 と呼ばれる) を、化合物 B-2a (0.75 g, 2.25 mmol) から出発して、I-13 について記載されるのと同じ手法にしたがって合成

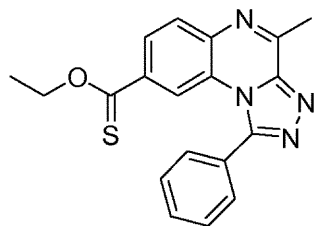
50

した。中間体 I-14 (化合物 B-185 と呼ばれる) を、淡黄色の固体 (0.6 g、87.3%) として得た。C₁₇H₁₂N₄O₂、LCMS: Rt 0.36、m/z 305 [M+H]⁺ (方法3)。

【0194】

中間体 15 (I-15)

【化39】



10

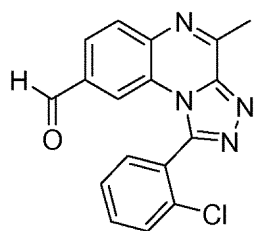
トルエン中の化合物 B-2a (0.406 g、1.22 mmol) およびローソン試薬 (0.494 g、1.22 mmol) の溶液を、150℃で24時間攪拌した。反応混合物を室温に冷まし、次に、それを EtOAc で希釈し、H₂O で洗浄し、有機層の分離の後、水性層を EtOAc で数回抽出した。組み合わせられた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で濃縮して、わずかに64%の純度の所望の化合物を得た。このため、粗生成物を、RPにおける分取HPLC (Vydac (登録商標) Denali (登録商標) C18~10 μm、250 g、5 cm)、移動相 (H₂O 中 0.25% の NH₄HCO₃ 溶液、MeOH) によってさらに精製した。所望の画分を収集し、溶媒を蒸発させ、MeOH で共蒸発させて (co-evaporate)、88%の純度の中間体 I-15 (0.136 g、28%) を得た。C₁₉H₁₆N₄OS、LCMS: Rt 1.12、m/z 349 [M+H]⁺ (方法6)。

20

【0195】

中間体 16 (I-16)

【化40】



30

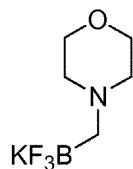
1,4-ジオキサン (110 mL) 中の化合物 B-14 (3.3 g、10.29 mmol) の混合物に、四酸化オスミウム (t-BuOH 中 2.5%、5.33 mL、0.411 mmol)、次に、H₂O (30 mL) 中の過ヨウ素酸ナトリウム (6.6 g、30.86 mmol) を加えた。混合物を、室温で2時間攪拌した。有機溶媒を蒸発させ、粗混合物をさらなる H₂O で希釈し、DCM で抽出した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で濃縮した。粗生成物を、クロマトグラフィー (シリカ、DCM 中の EtOAc 30/70~70/30) によって精製し、所望の画分を収集し、減圧下で濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルで洗浄して、中間体 I-16 (2.5 g、75%) を淡黄色の固体として得た。C₁₇H₁₁ClN₄O、LCMS: 1.78、m/z 323 [M+H]⁺ (方法4)。

40

【0196】

中間体 17 (I-17)

【化 4 1】

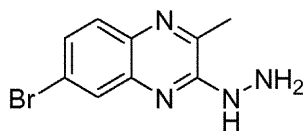


CH₃CN (12 mL) 中のモルホリン (0.876 mL、9.96 mmol) の溶液に、カリウム (ブロモメチル) トリフルオロボレート (1 g、4.97 mmol) を加え、次に、反応混合物を、80 °C で 30 分間加熱した。次に、溶媒を減圧下で蒸発させ、粗材料を、乾燥アセトン (16 mL) 中の KHC O₃ (0.5 g、4.97 mmol) の溶液に再溶解させた。混合物を、室温で 20 分間、さらに攪拌した。次に、不溶性塩をろ過して取り除き、溶媒を再度濃縮した。最小量の乾燥アセトンに粗材料を溶解させ、ジエチルエーテルを用いてそれを沈殿させることによって、粗材料を最終的に精製して、中間体 I-17 を、純粋な生成物 (0.66 g、64 %) として得た。

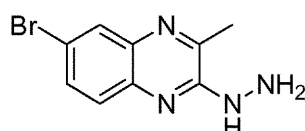
【 0 1 9 7 】

中間体 18 (I-18a) および (I-18b)

【化 4 2】



(I-18a)



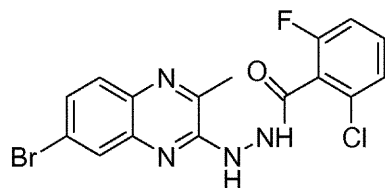
(I-18b)

ヒドラジン水和物 (H_2O 中の 60%、0.52 mL、9.7 mmol) を、MeOH (15 mL) 中の中間体 (I-4a) および中間体 (I-4b) の混合物 (1 g、3.88 mmol) に室温に加えた。次に、反応混合物を、50℃で30分間加熱し、その後、それを H_2O (5 mL) で希釈し、DCM (20 mL) で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO_4)、ろ過し、減圧下で濃縮して、中間体 (I-18a) および (I-18b) の混合物 (0.92 g、96%) を得て、それを次の反応工程にそのまま使用した。 $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrN}_4$ 、LCMS: 4.29 (2つのピークの共溶出)、 m/z 253 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (方法10)

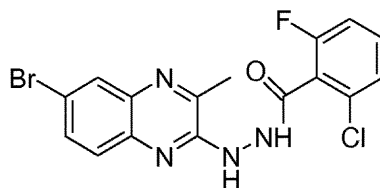
【 0 1 9 8 】

中間体 19 (I-19a) および (I-19b)

【化 4 3】



(I-19a)



(I-19b)

DMF (20 mL) 中の 2-クロロ-6-フルオロ安息香酸 (0.698 g、4 mmol) および DIPEA (1.072 mL、6.22 mmol) を、HBTU (1.52 g、4 mmol) で処理し、反応混合物を室温で 15 分間攪拌した。次に、DMF (20 mL) 中の中間体 (I-18a) および (I-18b) の混合物 (0.9 g、3.56 mmol)

o 1) を加え、攪拌を同じ温度でさらに 16 時間延長した。次に、反応混合物を、氷/H₂O (0.5 L) に注ぎ、このように得られた固体を、ろ過によって収集した。次に、固体を DCM (0.1 L) で希釈し、1 M の NaOH 水溶液 (20 mL) で処理した。有機層を分離し、1 M の HCl (20 mL)、次に、1 M の NaOH (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で濃縮した。粗混合物を、カラムクロマトグラフィー (シリカ; DCM 中の MeOH 0 : 100 ~ 5 : 95) によって精製して、オフホワイトの固体を得て、それをヘプタン/EtOAc (約 15 mL / 約 5 mL) から再結晶化して、最終的に、中間体 (I-19a) および (I-19b) の混合物をオフホワイトの固体 (0.75 g, 51%) として得た。C₁₆H₁₁BrClFN₄O、LCMS : 5.18 (2 つのピークの共溶出)、m/z 409 [M+H]⁺ (方法 10)

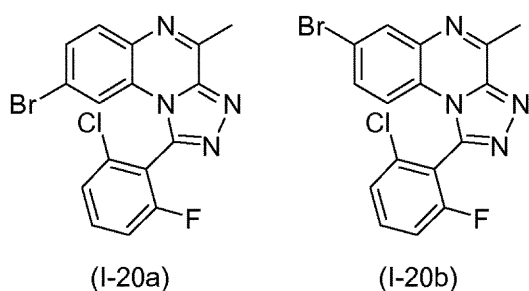
10

【0199】

中間体 20-a (I-20a) および最終化合物 186

8-ブロモ-1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-メチル[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノキサリン (B-186)

【化 44】



20

DCE (20 mL) 中の中間体 (I-19a) および (I-19b) の混合物 (1 g, 2.44 mmol) を、POCl₃ (0.6 mL, 6.5 mmol) で処理し、反応混合物を 70 °C で 16 時間加熱した。次に、さらなる POCl₃ (0.6 mL, 6.5 mmol) を加え、混合物を、さらに 5 時間、これまでと同じ温度で加熱した。この後、同様に、さらなる POCl₃ (1.2 mL, 13 mmol) を加え、混合物を、さらに 16 時間、これまでと同じように加熱した。反応混合物を冷却し、氷/NH₄OH 水溶液 (150 mL / 150 mL) に注ぎ、層を分離した。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗化合物を、クロマトグラフィー (シリカ; DCM 中の MeOH 0 / 100 ~ 2 / 98) によって精製して、中間体 (I-20a) の、その位置異性体 (I-20b) との混合物 (0.7 g, 75%) を得た。

30

【0200】

位置異性体混合物のバッチを、カラムクロマトグラフィー (シリカ、CH₂Cl₂ 中の EtOAc、0 / 100 ~ 25 / 75) によって分離して、中間体 (I-20a) (化合物 B-186a と呼ばれる) を純粋な異性体として得た。C₁₆H₉BrClFN₄、LCMS : 2.58、m/z 391 [M+H]⁺ (方法 4)。

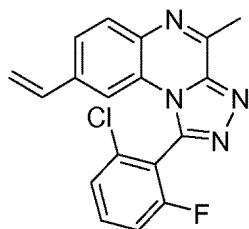
40

【0201】

中間体 21 (I-21) および最終化合物 187

1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-エチル-4-メチル[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノキサリン (B-187)

【化 4 5】

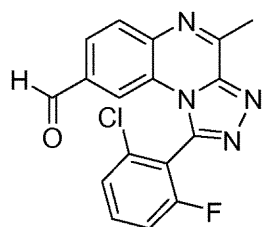


トリブチルビニルスズ（0.18 mL、0.61 mmol）を、トルエン（7 mL）中の、中間体（I-20a）（0.2 g、0.511 mmol）、LiCl（0.065 g、1.53 mmol）および（テトラキス）トリフェニルーホスフィンパラジウム（0）（0.023 g、0.02 mmol）の攪拌溶液に加えた。混合物を120℃で1.5時間加熱した。室温に冷ました後、反応混合物をEtOAcとH₂Oとに分液した。有機層を塩水で洗浄し、分離し、乾燥させ（Na₂SO₄）、減圧下で濃縮した。粗生成物を、クロマトグラフィー（シリカ、DCM中のEtOAc 10/90～50/50）によって精製し、所望の画分を収集し、減圧下で濃縮し、中間化合物（I-21）（化合物B-187とも呼ばれる）を淡黄色の固体（0.14 g、81%）として得た。C₁₈H₁₂ClFN₄、LCMS：2.46、m/z 339 [M+H]⁺（方法4）

【0202】

中間体 22（I-22）

【化 4 6】

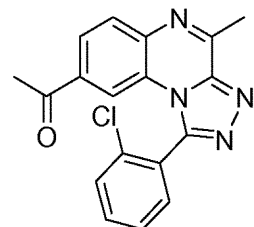


1,4-ジオキサン（5 mL）中の中間体（I-21）（0.14 g、0.413 mmol）の溶液に、四酸化オスミウム（t-BuOH中2.5%、0.214 mL、0.016 mmol）、次に、H₂O（3 mL）中の過ヨウ素酸ナトリウム（0.265 g、1.24 mmol）を加えた。混合物を、室温で2.5時間攪拌した。有機溶媒を蒸発させ、粗混合物をさらなるH₂Oで希釈し、DCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ（Na₂SO₄）、減圧下で濃縮した。粗生成物を、クロマトグラフィー（シリカ、DCM中のEtOAc 30/70～70/30）によって精製し、所望の画分を収集し、減圧下で濃縮して、中間体（I-22）を淡黄色の固体（0.1 g、71%）として得た。C₁₇H₁₀ClFN₄O、LCMS：1.82、m/z 341 [M+H]⁺（方法4）。

【0203】

中間体 23（I-23）

【化 4 7】



10

20

30

40

50

トリブチルー（１－エトキシビニル）スズ（０．２１７ｍＬ、０．６４ｍｍｏｌ）を、トルエン（２ｍＬ）中の、化合物Ｂ－３ａ（０．２ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、パラジウム（０）（テトラキス）トリフェニルホスフィン（０．０２５ｇ、０．０２ｍｍｏｌ）およびＬｉＣｌ（０．０６８ｇ、１．６１ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に室温で加えた。次に、混合物を、１２０℃で２０分間、マイクロ波照射下で加熱した。その後、ＨＣｌ（２Ｍ水溶液、１．５ｍＬ）を加え、反応物を、８０℃で１０分間、マイクロ波照射下で再度加熱した。混合物を、ＮａＯＨ（２Ｍ水溶液）を用いて塩基性化し、ＥｔＯＡｃで抽出し、有機相を分離し、乾燥させ（Ｎａ₂ＳＯ₄）、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗混合物を、クロマトグラフィー（シリカ、ＤＣＭ中のＥｔＯＡｃ３０／７０～７０／３０）によって精製した。所望の画分を収集し、減圧下で濃縮し、得られた固体を、ジエチルエーテル／ＤＩＰＥでさらに洗浄して、Ｉ－２３を白色の固体（０．１２ｇ、６６．５％）として得た。Ｃ₁₈Ｈ₁₃ＣｌＮ₄Ｏ、ＬＣＭＳ：１．８４、ｍ／ｚ ３３７ [Ｍ＋Ｈ]⁺（方法４）。

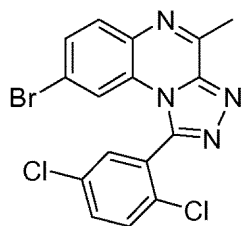
10

【０２０４】

中間体２４（Ｉ－２４）および最終化合物１８８

８－ブromo－１－（２，５－ジクロロフェニル）－４－メチル〔１，２，４〕トリアゾロ〔４，３－a〕キノキサリン（Ｂ－１８８）

【化４８】



20

ＥｔＯＨ（１．６ｍＬ）に溶解された中間体（Ｉ－４a）：（Ｉ－４b）の９４：６混合物（０．１ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）に、２，５－ジクロロベンズヒドラジド（０．１０１ｇ、０．４６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を、マイクロ波オーブン中で、１７０℃で２０分間加熱した。次に、混合物を蒸発乾固させ、残渣をＤＣＭに取り込んだ。有機層を、Ｋ₂ＣＯ₃（飽和溶液（sat. sol.））で洗浄し、次に、分離し、乾燥させ（Ｎａ₂ＳＯ₄）、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗混合物を、クロマトグラフィー（シリカ、ＤＣＭ中のＥｔＯＡｃ０／１００～１５／８５）によって精製し、所望の画分を収集し、蒸発させて、中間体Ｉ－２４（化合物Ｂ－１８８とも呼ばれる）（０．０８３ｇ、５１．８％）を得た。Ｃ₁₆Ｈ₉ＢｒＣｌ₂Ｎ₄、ＬＣＭＳ：１．１２、ｍ／ｚ ４０７ [Ｍ＋Ｈ]⁺（方法６）。

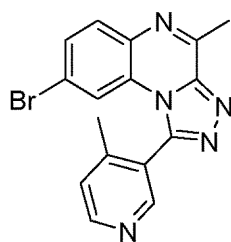
30

【０２０５】

中間体２５（Ｉ－２５）および最終化合物１８９

８－ブromo－４－メチルー１－（４－メチルピリジン－３－イル）〔１，２，４〕トリアゾロ〔４，３－a〕キノキサリン（Ｂ－１８９）

【化４９】



40

n-ブチルアルコール（１２ｍＬ）に溶解された中間体（Ｉ－４a）および（Ｉ－４b

50

の混合物 (0.3 g, 1.16 mmol) に、3-ピリジンカルボン酸, 4-メチルヒドラジド (0.185 g, 1.22 mmol) を加えた。反応混合物を、密閉反応器中で、160℃で35分間加熱した。室温に冷ました後、混合物を、160℃でさらに20分間加熱した。次に、混合物を室温に冷まし、蒸発乾固させ、残渣をEtOAcに取り込んだ。有機層を、NaHCO₃ (飽和溶液) で洗浄し、次に、分離し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。DIPEを加え、得られた固体をろ過して、中間体 I-25 (化合物 B-189 と呼ばれる) (0.15 g, 36%) を得た。少量異性体 (minor isomer) が、5%未満で存在し、それを、後続の合成工程の精製の際に除去した。

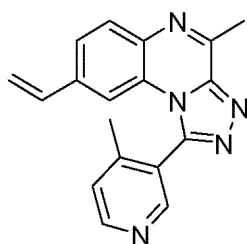
【0206】

10

中間体 26 (I-26) および最終化合物 190

8-エテニル-4-メチル-1-(4-メチルピリジン-3-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン
(B-190)

【化50】



20

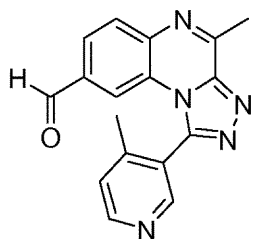
I-25 (0.15 g, 0.423 mmol) から出発して、中間体 I-21 について記載されるのと同じ手順にしたがって、中間体 I-26 (化合物 B-190 と呼ばれる) を得た (0.114 g, 89%)。

【0207】

中間体 27 (I-27)

【化51】

30



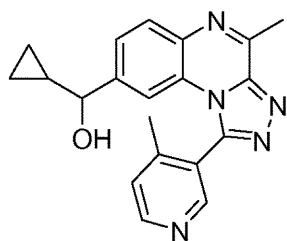
I-26 (0.114 g, 0.368 mmol) から出発して、中間体 I-22 について記載されるのと同じ手順にしたがって、中間体 I-27 を得た (0.07 g, 60%)。

40

【0208】

中間体 28 (I-28)

【化 5 2】



10

乾燥THF（0.7 mL）中の中間体 I-27（0.07 g、0.23 mmol）の混合物に、シクロプロピルマグネシウムブロミド（0.51 mL、0.25 mmol）を室温で加えた。反応混合物を、この温度で2時間攪拌し、次に、混合物を、NH₄Cl（飽和溶液）で急冷し、DCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ（Na₂SO₄）、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗混合物を、クロマトグラフィー（シリカ、DCM中のEtOAc 30/70~70/30）によって精製し、所望の画分を収集し、減圧下で蒸発させた。次に、得られた固体を、ジエチルエーテルで洗浄して、中間体 I-28（0.079 g、定量的収量（quant yield））を得た。

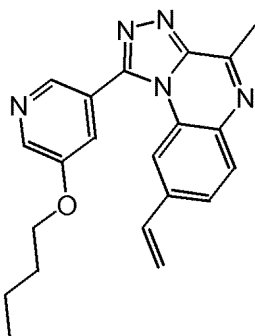
【0209】

中間体 29（I-29）および最終化合物 191

20

1-（5-ブトキシピリジン-3-イル）-8-エテニル-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン（B-191）

【化 5 3】



30

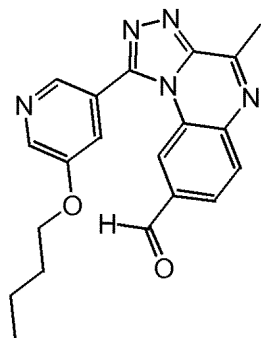
トルエン（17 mL）中のB-7（2.35 g、5.7 mmol）の攪拌溶液に、LiCl（0.719 g、17.1 mmol）、（テトラキス）トリフェニルホスフィンパラジウム（0）（0.263 g、0.23 mmol）およびトルブチルビニルスズ（1.84 mL、6.27 mmol）を加え、混合物を、120℃で2時間加熱した。室温に冷ました後、反応混合物をEtOAcとH₂Oとに分液した。有機層を塩水で洗浄し、分離し、乾燥させ（Na₂SO₄）、減圧下で濃縮した。粗生成物を、クロマトグラフィー（シリカ、ヘプタン中のEtOAc 0/100~100/0）によって精製し、所望の画分を収集し、減圧下で濃縮し、中間体 29（I-29）（化合物 B-191とも呼ばれる）（1.9 g、92%）を得た。

40

【0210】

中間体 30（I-30）

【化 5 4】



10

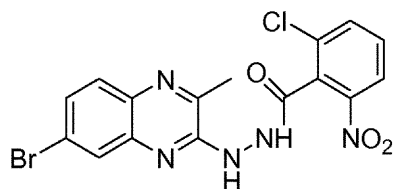
1, 4-ジオキサン (4. 4 mL) 中の中間体 I-29 (0. 159 g、0. 44 mmol) の溶液に、四酸化オスミウム (t-BuOH 中 2. 5%、0. 23 mL、0. 018 mmol)、次に、H₂O (1. 32 mL) 中の過ヨウ素酸ナトリウム (0. 282 g、1. 32 mmol) を加えた。混合物を、室温で 2 時間攪拌した。有機溶媒を蒸発させ、粗混合物をさらなる H₂O で希釈し、DCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。粗生成物を、クロマトグラフィー (シリカ、DCM 中の EtOAc 0/1 ~ 1/1) によって精製し、所望の画分を収集し、減圧下で濃縮して、中間体 (I-30) (0. 108 g、68%) を得た。

20

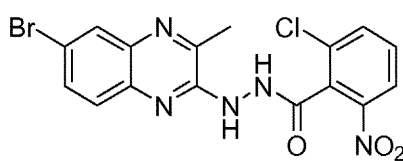
【0 2 1 1】

中間体 31a および 31b (I-31a) および (I-31b)

【化 5 5】



(I-31a)



(I-31b)

30

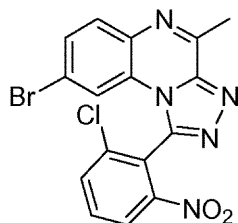
DMF (0. 182 mL、2. 34 mmol) を、ジクロロメタン (5 mL) 中の 2-クロロ-6-ニトロ安息香酸 (0. 473 g、2. 34 mmol) および塩化オキサリル (0. 201 mL、2. 34 mmol) の混合物に加えた。混合物を、室温で 15 分間攪拌し、次に、この溶液を、ジクロロメタン (5 mL) に溶解されたトリエチルアミン (0. 544 mL、1. 95 mmol) ならびに中間化合物 I-18a および I-18b (0. 495 g、1. 95 mmol) の攪拌された混合物に 0℃ で滴下して加えた。次に、混合物を放置して室温にし、さらに 15 分間攪拌した。次に、それを、NaHCO₃ (水に溶解された飽和溶液) で急冷し、有機層を迅速に分離し、溶媒を蒸発させた。残渣をエチルエーテルで処理して、(I-31a) および (I-31b) の混合物を、褐色の固体 (0. 814 g、95%) として得て、それを次の反応工程にそのまま使用した。

40

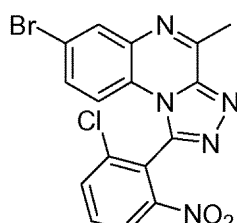
【0 2 1 2】

中間体 32a (I-32a) および 32b (I-32b)

【化 5 6】



(I-32a)



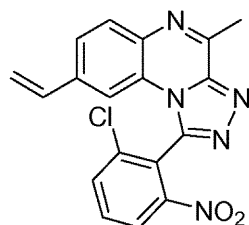
(I-32b)

DCE (5 mL) 中の中間化合物 I-31a および I-31b の混合物 (0.402 g、0.92 mmol) を、POCl₃ (0.343 mL、3.68 mmol) で処理し、反応混合物を、160℃で10分間、マイクロ波照射下で加熱した。次に、溶媒を蒸発させ、粗化合物を、クロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン中の EtOAc 20/80~60/40) によって精製した。所望の画分を収集し、溶媒を減圧下で蒸発させて、I-32a (0.053 g、13.7%) および I-32b (0.112 g、29%) を純粋な異性体として得た。

【0213】

中間体 I-33

【化 5 7】

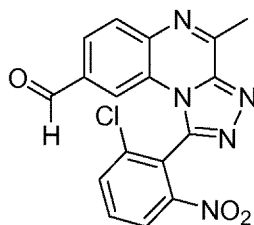


中間体 I-33 を、化合物 B-14 について記載されるのと同様の手法にしたがって合成した。I-32a (0.053 g、0.127 mmol) から出発して、中間体 I-33 を、淡黄色の固体 (0.046 g、定量的 (quant.)) として得た。

【0214】

中間体 I-34

【化 5 8】



中間体 I-34 を、中間体 I-16 について記載されるのと同様の手法にしたがって合成した。I-33 (0.046 g、0.127 mmol) から出発して、中間体 I-34 を、淡黄色の固体 (0.031 g、66.5%) として得た。

【0215】

中間体 I-35

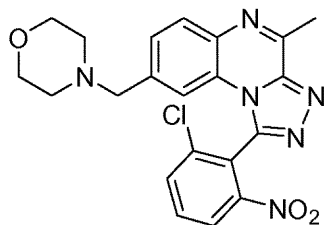
10

20

30

40

【化 5 9】



中間体 I-35 を、化合物 B-19 について記載されるのと同様の手法にしたがって合成した。I-34 (0.035 g、0.095 mmol) から出発して、中間化合物 I-35 を得た (0.011 g、27%)。

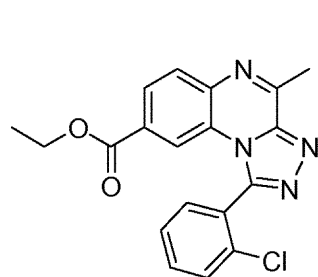
【0216】

B-最終化合物の合成

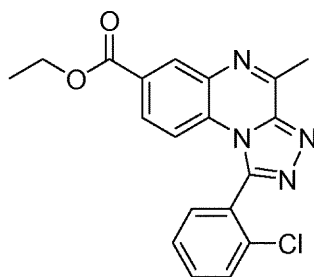
実施例 1

エチル 1-(2-クロロフェニル)-4-メチル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン-8-カルボキシレート (B-1a) およびエチル 1-(2-クロロフェニル)-4-メチル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン-7-カルボキシレート (B-1b)

【化 6 0】



(B-1a)



(B-1b)

(2 mL) に溶解された中間体 (I-2a) および (I-2b) の混合物 (0.4 g、1.6 mmol) に、2-クロロベンズヒドラジド (0.3 g、1.76 mmol) を加えた。反応混合物を、マイクロ波オーブン中で、160℃で15分間加熱した。次に、混合物を蒸発乾固させ、残渣を DCM に取り込んだ。有機層を、 K_2CO_3 (飽和溶液) で洗浄し、次に、分離し、乾燥させ (Na_2SO_4)、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗混合物を、クロマトグラフィー (シリカ、ヘプタン中の EtOAc 70/30~100/0) によって精製し、所望の画分を収集し、蒸発させて、最終生成物 B-1a (0.22 g、37.5%) および最終生成物 B-1b (0.16 g、27.3%) を、純粋な異性体 (いずれも白色の固体として) として得た。 ^1H NMR (500 MHz、 $CDCl_3$) δ ppm 1.28 (t, $J=7.2$ Hz、3H)、3.12 (s, 3H)、4.21~4.34 (m, 2H)、7.56~7.63 (m, 1H)、7.66~7.74 (m, 3H)、7.96 (d, $J=1.7$ Hz、1H)、8.10 (d, $J=8.4$ Hz、1H)、8.22 (dd, $J=8.5$ 、1.9 Hz、1H) (B-1a について)。 ^1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) δ ppm 1.41 (t, $J=7.2$ Hz、3H)、3.11 (s, 3H)、4.42 (q, $J=7.2$ Hz、2H)、7.29 (d, $J=8.8$ Hz、1H)、7.54~7.60 (m, 1H)、7.64~7.73 (m, 3H)、8.03 (dd, $J=8.8$ 、2.1 Hz、1H)、8.75 (d, $J=1.8$ Hz、1H) (B-1b について)。

【0217】

10

20

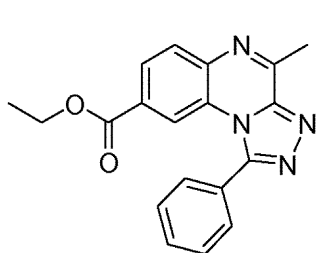
30

40

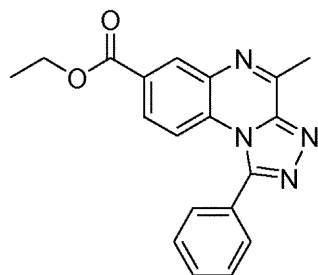
50

実施例 2

エチル 4-メチル-1-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキシレート (B-2a) およびエチル 4-メチル-1-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-7-カルボキシレート (B-2b)
【化 6 1】



(B-2a)



(B-2b)

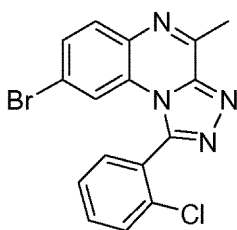
最終化合物 B-2a および B-2b を、実施例 1 に記載されるのと同じ手順にしたがって合成した。中間体 I-2a および I-2b の混合物 (1.2 g、4.79 mmol) から出発して、ベンズヒドラジドの代わりに 2-クロロベンズヒドラジドを用いて、最終化合物 B-2a (0.75 g、47%) および B-2b (0.35 g、22%) を、純粋な異性体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ ppm 1.28 (t, J=7.1 Hz、3H)、3.10 (s, 3H)、4.27 (q, J=7.2 Hz、2H)、7.62~7.77 (m, 5H)、8.08 (d, J=8.6 Hz、1H)、8.19 (dd, J=8.3、1.6 Hz、1H)、8.24 (d, J=1.6 Hz、1H) (B-2a について)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ ppm 1.41 (t, J=7.2 Hz、3H)、3.09 (s, 3H)、4.42 (q, J=7.0 Hz、2H)、7.56 (d, J=8.8 Hz、1H)、7.61~7.74 (m, 5H)、7.99 (dd, J=8.8、1.8 Hz、1H)、8.73 (d, J=1.8 Hz、1H) (B-2b について)。

【0218】

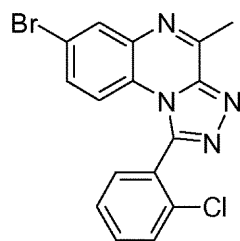
実施例 3

8-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン (B-3a) および 7-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン (B-3b)

【化 6 2】



(B-3a)



(B-3b)

最終化合物 B-3a および B-3b を、実施例 1 に記載されるのと同じ手順にしたがって合成した。中間体 I-4a および I-4b の混合物 (0.3 g、1.16 mmol) から出発して、最終化合物 B-3a (0.13 g、29.8%) および最終生成物 B-3b (0.11 g、25.2%) を、純粋な異性体として (いずれも固体化合物として) 得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ ppm 3.07 (s, 3H)、7.

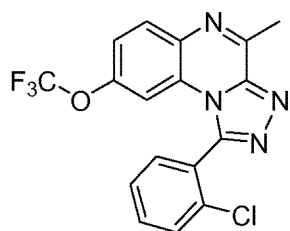
3.2 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)、7.56~7.62 (m, 1H)、7.65~7.72 (m, 4H)、7.92 (d, $J=8.7$ Hz, 1H) (B-3aについて)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.09 (s, 3H)、7.10 (d, $J=9.0$ Hz, 1H)、7.46 (dd, $J=9.0, 2.3$ Hz, 1H)、7.54~7.58 (m, 1H)、7.63~7.71 (m, 3H)、8.22 (d, $J=2.0$ Hz, 1H) (B-3bについて)。

【0219】

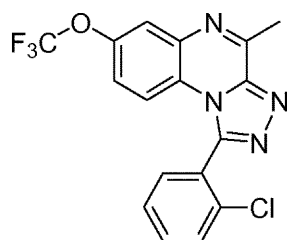
実施例 4

1-(2-クロロフェニル)-4-メチル-8-(トリフルオロメトキシ) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン (B-4a) および 1-(2-クロロフェニル)-4-メチル-7-(トリフルオロメトキシ) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン (B-4b)

【化 6 3】



(B-4a)



(B-4b)

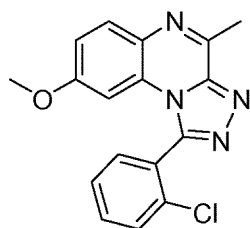
最終化合物 B-4a および B-4b を、実施例 1 に記載されるのと同じ手順にしたがって合成した。中間体 I-6a および I-6b の混合物 (0.25 g、0.95 mmol) から出発して、白色の固体としての最終生成物 B-4a (0.03 g、8.1%) および粘性の固体としての最終生成物 B-4b (0.07 g、19.4%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.09 (s, 3H)、7.07~7.10 (m, 1H)、7.40 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H)、7.55~7.61 (m, 1H)、7.64~7.73 (m, 3H)、8.09 (d, $J=9.0$ Hz, 1H) (B-4aについて)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.10 (s, 3H)、7.23 (dd, $J=9.2, 2.3$ Hz, 1H)、7.27 (d, $J=8.7$ Hz, 1H)、7.54~7.60 (m, 1H)、7.64~7.72 (m, 3H)、7.94 (br. s, 1H) (B-4bについて)。

【0220】

実施例 5

1-(2-クロロフェニル)-8-メトキシ-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン (B-5)

【化 6 4】



BuOH (4 mL) に溶解された中間体 I-8 (0.170 g、0.815 mmol) の混合物に、2-クロロベンズヒドラジド (0.146 g、0.855 mmol) を加えた。反応混合物を、密閉管中で、160℃で35分間加熱した。次に、混合物を蒸発乾固

させ、残渣をEtOAcに取り込んだ。有機層を、NaHCO₃（飽和溶液）で洗浄し、次に、分離し、乾燥させ（MgSO₄）、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗混合物を、クロマトグラフィー（シリカ、DCM中のMeOH 0/100～25/75）によって精製し、所望の画分を収集し、蒸発させた。得られた固体化合物を、ジエチルエーテルを用いて研和して、最終化合物B-5（0.203 g、77%）を得た。¹H NMR（300 MHz、DMSO-d₆）δ ppm 2.90（s, 3H）3.52（s, 3H）6.49（d, J=2.6 Hz、1H）7.26（dd, J=9.0、2.7 Hz、1H）7.65～7.75（m, 1H）7.76～7.90（m, 3H）7.98（d, J=8.9 Hz、1H）。

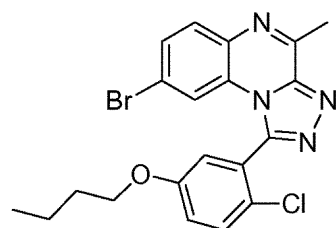
【0221】

10

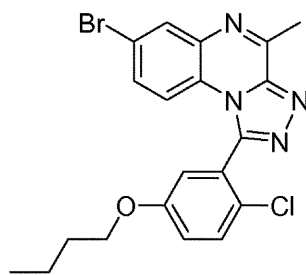
実施例 6

8-ブロモ-1-(5-ブトキシ-2-クロロフェニル)-4-メチル[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノキサリン（B-6a）および7-ブロモ-1-(5-ブトキシ-2-クロロフェニル)-4-メチル[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノキサリン（B-6b）

【化65】



(B-6a)



(B-6b)

20

最終化合物B-6aおよびB-6bを、実施例1に記載されるのと同じ手順にしたがって合成した。中間体I-4aおよびI-4b（0.2 g、0.77 mmol）および中間体I-11の混合物から出発して、最終生成物B-6a（0.05 g、14.4%）および最終生成物B-6b（0.075 g、21.6%）を、純粋な異性体として（いずれもオフホワイトの固体）得た。¹H NMR（500 MHz、CDCl₃）δ ppm 0.98（t, J=7.4 Hz、3H）、1.50（sxt, J=7.5 Hz、2H）、1.76～1.84（m, 2H）、3.06（s, 3H）、3.93～4.10（m, 2H）、7.16～7.21（m, 2H）、7.44（d, J=1.7 Hz、1H）、7.50～7.58（m, 1H）、7.68（dd, J=8.7、2.0 Hz、1H）、7.91（d, J=8.7 Hz、1H）（B-6aについて）。¹H NMR（500 MHz、CDCl₃）δ ppm 0.97（t, J=7.4 Hz、3H）、1.49（sxt, J=7.5 Hz、2H）、1.74～1.84（m, 2H）、3.08（s, 3H）、3.93～4.08（m, 2H）、7.14～7.21（m, 3H）、7.45～7.54（m, 2H）、8.22（d, J=2.0 Hz、1H）（B-6bについて）。

30

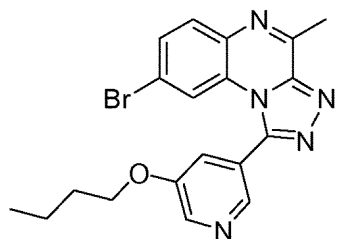
40

【0222】

実施例 7

8-ブロモ-1-(5-ブトキシピリジン-3-イル)-4-メチル[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノキサリン（B-7）

【化 6 6】



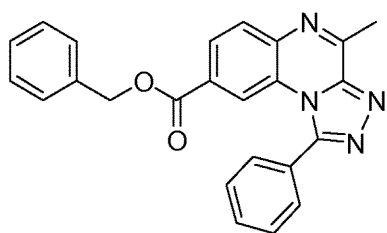
BuOH (40 ml) 中の中間体 I-4a (5 g、19.4 mmol) の溶液に、中間体 I-12 (4.06 g、19.4 mmol) を加えた。反応混合物を、密閉反応器中で、160℃で30分間加熱した。次に、混合物を蒸発乾固させ、残渣をEtOAcに取り込んだ。有機層を、NaHCO₃ (飽和溶液) で洗浄し、次に、分離し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗混合物を、クロマトグラフィー (シリカ、DCM中のEtOAc 5/95~25/75) によって精製し、所望の画分を収集し、蒸発させ、得られた固体化合物を、ヘプタンを用いてさらに研和して、最終化合物 B-7 (3.3 g、41%) を得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.93 (t, J=7.4 Hz、3H)、1.45 (sxt, J=7.5 Hz、2H)、1.75 (quin, J=6.3 Hz、2H)、2.92 (s, 3H)、4.13 (t, J=6.3 Hz、2H)、7.48 (d, J=1.6 Hz、1H)、7.82 (dd, J=8.7、1.8 Hz、1H)、7.91 (br. s., 1H)、7.99 (d, J=8.7 Hz、1H)、8.55 (br. s., 1H)、8.65 (d, J=2.6 Hz、1H)。

【0223】

実施例 8

ベンジル 4-メチル-1-フェニル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-カルボキシレート (B-8)

【化 6 7】



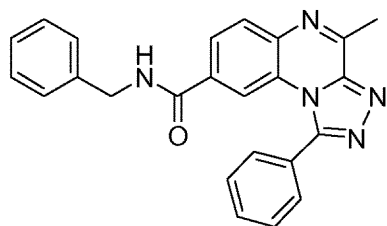
中間体 I-14 (0.055 g、0.181 mmol) を、DMF (2 mL) に溶解させ、次に、DBU (0.06 mL、0.39 mmol) および臭化ベンジル (0.032 mL、0.27 mmol) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。次に、溶媒を減圧下で蒸発させ、粗化合物をH₂Oに取り込み、DCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗化合物を、クロマトグラフィー (シリカ、ヘプタン中のEtOAc 60/40~100/0) によって精製し、所望の画分を収集し、溶媒を蒸発させて、最終化合物 B-8 を淡黄色の固体 (0.046 g、65.5%) として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ ppm 3.09 (s, 3H)、5.24 (s, 2H)、7.28~7.34 (m, 2H)、7.38~7.44 (m, 3H)、7.47~7.54 (m, 3H)、7.64~7.72 (m, 2H)、8.09 (d, J=8.3 Hz、1H)、8.23 (dd, J=8.3、1.8 Hz、1H)、8.26 (d, J=1.8 Hz、1H)。

【0224】

実施例 9

N-ベンジル-4-メチル-1-フェニル[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノキサリン-8-カルボキサミド (B-9)

【化68】



10

DMF (2 mL) 中の、中間体 I-14 (0.2 g、0.66 mmol)、HATU (0.3 g、0.79 mmol) および DIPEA (0.11 mL、0.66 mmol) を、DCM (5 mL) 中のベンジルアミン (0.086 mL、0.79 mmol) の溶液で処理した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次に、H₂Oで急冷し、DCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、溶媒を蒸発乾固させた。得られた固体化合物を、iPrOHで、次にジエチルエーテルで数回洗浄して、最終生成物 B-9 を、白色の固体 (0.22 g、85%) として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ ppm 3.08 (s, 3H)、4.53 (d, J=5.5 Hz、2H)、6.01 (br. t, J=4.6、4.6 Hz、1H)、7.24~7.29 (m, 2H)、7.33~7.43 (m, 3H)、7.46~7.56 (m, 3H)、7.65~7.71 (m, 2H)、7.88 (d, J=1.4 Hz、1H)、7.96 (dd, J=8.3、1.8 Hz、1H)、8.07 (d, J=8.3 Hz、1H)。

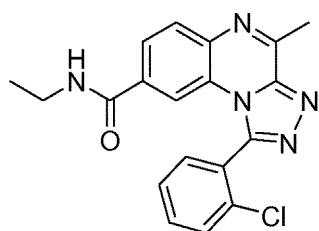
20

【0225】

実施例 10

1-(2-クロロフェニル)-N-エチル-4-メチル[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノキサリン-8-カルボキサミド (B-10)

【化69】



30

DMF (1 mL) 中の、中間体 I-13 (0.06 g、0.177 mmol)、HATU (0.08 g、0.21 mmol) および DIPEA (0.037 mmol、0.21 mmol) を、DCM (3 mL) 中のエチルアミン (THF 中 2 M、0.132 mL、0.266 mmol) の溶液で処理した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次に、H₂Oで急冷し、DCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、溶媒を蒸発乾固させた。得られた固体化合物を、iPrOHで、次に、ジエチルエーテルで数回洗浄して、最終生成物 B-10 を、白色の固体 (0.035 g、54%) として得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ ppm 1.20 (t, J=7.4 Hz、3H)、3.11 (s, 3H)、3.39~3.47 (m, 2H)、5.79 (br. s., 1H)、7.57~7.63 (m, 1H)、7.68~7.74 (m, 4H)、7.88 (dd, J=8.5、1.9 Hz、1H)、8.09 (d, J=8.4 Hz、1H)。

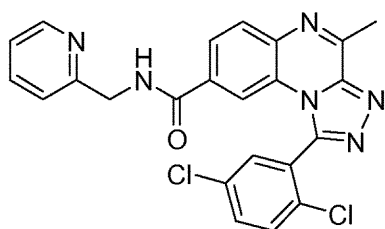
40

【0226】

実施例 11

50

1-(2,5-ジクロロフェニル)-4-メチル-N-(ピリジン-2-イルメチル) [1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] キノキサリン-8-カルボキサミド (B-11)
【化70】



10

ステンレス鋼オートクレーブシステムに、窒素雰囲気下で、トルエン (40 mL) に溶解された中間体 I-24 (0.475 g、1.16 mmol)、Pd (AcO)₂ (0.005 g、0.023 mmol)、キサントホス (0.013 g、0.023 mmol)、Et₃N (0.324 mL、2.33 mmol)、2-(アミノメチル) ピリジン (0.125 g、1.16 mmol) を充填した。オートクレーブを閉鎖し、30 バールの CO になるまで加圧し、反応を、150℃で16時間行った。次に、反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗混合物を、RPにおける分取HPLC (Vydac (登録商標) Denali (登録商標) C18~10 μm、250 g、5 cm)、移動相 (H₂O 中 0.5% の酢酸アンモニウム溶液 + 10% の CH₃CN、MeOH) によって精製して、化合物を得て、それをDCMで処理した。抽出の際、白色の沈殿物が、層間に形成されたため、この固体を、ろ過によって収集し、H₂Oで洗浄して、最終化合物 B-11 (0.137 g、25%) を得た。¹H NMR (360 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.98 (s, 3H)、4.45~4.61 (m, 2H)、7.25 (d, J=7.7 Hz、1H)、7.26~7.30 (m, 1H)、7.77 (td, J=7.7、1.8 Hz、1H)、7.82 (d, J=1.5 Hz、1H)、7.85~7.88 (m, 1H)、7.88~7.93 (m, 1H)、7.98 (d, J=2.2 Hz、1H)、8.17 (d, J=8.4 Hz、1H)、8.20~8.25 (m, 1H)、8.51 (br. d, J=5.1 Hz、1H)、9.34 (br. t, J=6.0、6.0 Hz、1H)。

20

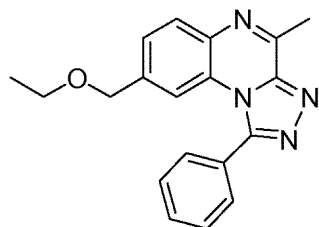
30

【0227】

実施例 12

8-(エトキシメチル)-4-メチル-1-フェニル [1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] キノキサリン (B-12)

【化71】



40

窒素雰囲気下で、THF (40 mL) 中のラネーニッケル (0.1 g、1.7 mmol) の懸濁液に、中間体 I-15 (0.059 g、0.17 mmol) を加えた。混合物を、室温で1時間攪拌し、次に、触媒を、珪藻土上でろ過によって除去し、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物を、RPにおける分取HPLC (Vydac (登録商標) Denali (登録商標) C18~10 μm、250 g、5 cm)、移動相 (H₂O 中 0.25% の NH₄HCO₃ 溶液、CH₃CN) によって精製した。所望の画分を収集し、溶媒を蒸発させ、MeOHとともに共蒸発させて、2つの画分を得た。第2の画分が十分に純粋で

50

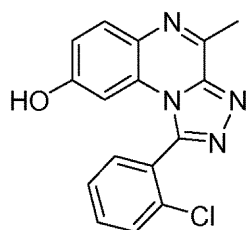
なかったため、それを、これまでと同じ条件で再度精製した。第1の純粋な画分を単離し、2回目の精製からの画分を組み合わせ、D I P Eから結晶化して、最終生成物B-12 (0.025 g、46.5%)を固体化合物として得た。 ^1H NMR (360 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 1.03 (t, $J=7.0$ Hz、3 H)、2.91 (s, 3 H)、3.30~3.39 (m, 2 H)、4.42 (s, 2 H)、7.40~7.51 (m, 2 H)、7.63~7.80 (m, 5 H)、7.97 (d, $J=8.1$ Hz、1 H)。

【0228】

実施例13

1-(2-クロロフェニル)-4-メチル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン-8-オール (B-13)

【化72】



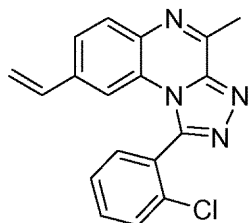
1,4-ジオキサソラン (3 mL) 中の、最終生成物B-3a (0.1 g、0.268 mmol)、ビスピナコラートジボロン (0.095 g、0.375 mmol) および酢酸カリウム (0.078 g、0.8 mmol) の混合物を脱気するために、Pd(dppf) $_2$ Cl $_2$ (0.011 g、0.016 mmol)を加え、混合物を、115℃で1時間加熱した。この後、反応混合物を0℃に冷却し、次に、CH $_3$ COOH (0.068 mL、1.2 mmol)を加え、次に、H $_2$ O $_2$ (0.041 mL、0.4 mmol)を滴下して加えた。反応混合物を、室温に達するまで放置し、45分間撹拌した。混合物を、珪藻土を通してろ過し、有機溶媒を減圧下で蒸発させ、次に、粗混合物を、クロマトグラフィー (シリカ、EtOAc中のMeOH 0:100~3:97)によって精製して、最終生成物B-13を、薄茶色の固体 (0.06 g、72%)として得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm 2.86 (s, 3 H)、6.49 (d, $J=2.5$ Hz、1 H)、7.06 (dd, $J=8.8$ 、2.5 Hz、1 H)、7.64~7.70 (m, 1 H)、7.77~7.84 (m, 3 H)、7.86 (d, $J=8.8$ Hz、1 H)、10.45 (br. s., 1 H)。

【0229】

実施例14

1-(2-クロロフェニル)-8-エテニル-4-メチル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン (B-14)

【化73】



トルエン (30 mL) 中の、化合物B-3a (0.65 g、1.74)、(テトラキス)トリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.080 g、0.07 mmol) および LiCl (0.221 g、5.21 mmol) の混合物を、トルブチルビニルスズ (0.

661 g、2.088 mmol) で処理し、密閉管中で、120℃で1時間加熱した(反応物を、2つのバッチに分けた)。室温に冷ました後、混合物を、EtOAcとH₂Oとに分液した。有機相を塩水で洗浄し、分離し、乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で濃縮した。粗化合物を、クロマトグラフィー(シリカDCM中のEtOAc 10/90~50/50)によって精製して、淡黄色の固体を得て、それを、DIPE/ジエチルエーテルでさらに洗浄して、最終化合物B-14を、白色の生成物(0.52 g、93.1%)として得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) δ ppm 3.08(s, 3H)、5.25(d, J=10.9 Hz、1H)、5.43(d, J=17.6 Hz、1H)、6.53(dd, J=17.5、11.0 Hz、1H)、7.24(d, J=1.6 Hz、1H)、7.54~7.62(m, 2H)、7.64~7.74(m, 3H)、7.99(d, J=8.3 Hz、1H)。

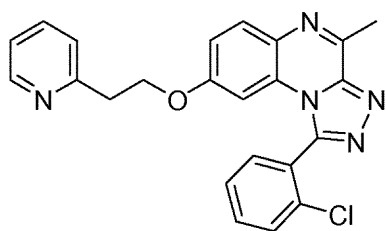
10

【0230】

実施例15

1-(2-クロロフェニル)-4-メチル-8-(2-ピリジン-2-イルエトキシ)[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノキサリン(B-15)

【化74】



20

THF(36 mL)中の、化合物B-13(1.5 g、4.83 mmol)、2-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン(0.654 mL、5.79 mmol)、ジ-tert-ブチルアザジカルボキシレート(1.33 g、5.79 mmol)およびトリフェニルホスフィン(1.52 g、5.79 mmol)の混合物を、マイクロ波オーブン中で、120℃で20分間加熱した(反応混合物を、2つのバッチに分けた)。次に、さらに1当量のジ-tert-ブチルアザジカルボキシレートおよびトリフェニルホスフィンを加え、反応混合物を、これまでと同じ条件で再度加熱した。次に、溶媒を蒸発させ、粗化合物を、飽和NaHCO₃水溶液に取り込み、次に、DCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で濃縮した。粗混合物を、クロマトグラフィー(シリカ、EtOAc中のMeOH 0:100~15:85)によって精製して、油を得て、それを、ジエチルエーテルの添加によって固体にして、最終生成物B-15を、白色の固体(1.32 g、65.7%)として得た。¹H NMR(500 MHz、CDCl₃) δ ppm 3.04(s, 3H)、3.14(t, J=6.8 Hz、2H)、3.91~4.05(m, 2H)、6.67(d, J=2.6 Hz、1H)、7.11(dd, J=9.2、2.6 Hz、1H)、7.17(d, J=8.4 Hz、1H)、7.18~7.24(m, 1H)、7.48~7.54(m, 2H)、7.56~7.61(m, 1H)、7.64(td, J=7.7、1.9 Hz、1H)、7.68(dd, J=5.9、3.3 Hz、1H)、7.92(d, J=9.0 Hz、1H)、8.57(d, J=4.3 Hz、1H)。

30

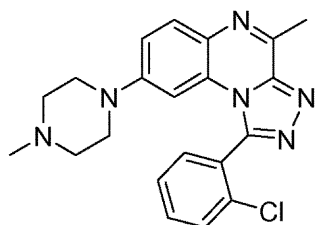
40

【0231】

実施例16

1-(2-クロロフェニル)-4-メチル-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノキサリン(B-16)

【化 7 5】



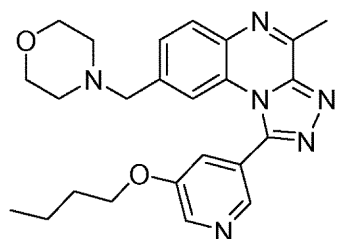
DMF／1，4－ジオキサンの混合物（1：1、4 mL）中の、最終生成物 B－3 a（10
0.1 g、0.268 mmol）、Pd（AcO）₂（0.012 g、0.053 mmol）、4，5－ビス（ジフェニルホスフィノ）－9，9－ジメチルキサンテン（0.06
1 g、0.107 mmol）、CsCO₃（0.13 g、0.4 mmol）および N－メ
チルーピペラジン（0.032 g、0.32 mmol）の混合物を、マイクロ波オープン
中で、150℃で10分間加熱した。次に、溶媒を蒸発させ；粗化合物を H₂O に取り込
み、DCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ（Na₂SO₄）、ろ過し、溶媒を減
圧下で濃縮した。粗化合物を、クロマトグラフィー（シリカ、2：98～5：95 の DC
M 中の MeOH－NH₃（7 M））によって精製して、わずか 65 % の純度の所望の化合
物を得て、このため、生成物を、RP における分取 HPLC（C18 XBridge（
商標）19×100 5 μm）、移動相（80 % の、H₂O 中 0.1 % の NH₄CO₃H 20
／NH₄OH の pH 9 の溶液、20 % の CH₃CN から、0 % の、H₂O 中 0.1 % の N
H₄CO₃H／NH₄OH の pH 9 の溶液、100 % の CH₃CN までの勾配）によって
さらに精製して、最終化合物 B－16 を、淡黄色の固体（0.019 g、17.4 %）と
して得た。¹H NMR（500 MHz、CDCl₃）δ ppm 2.31（s, 3H）、2.43（t, J = 5.1 Hz、4H）、2.91～3.02（m, 4H）、3.03（s, 3H）、6.59（d, J = 2.3 Hz、1H）、7.13（dd, J = 9.2、2.6 Hz、1H）、7.54（td, J = 7.5、1.4 Hz、1H）、7.61（td, J = 7.5、1.4 Hz、1H）、7.63～7.66（m, 1H）、7.69（dd, J = 7.5、1.4 Hz、1H）、7.87（d, J = 9.0 Hz、1H）。

【0232】

実施例 17 a および 17 b

1－（5－ブトキシピリジン－3－イル）－4－メチルー8－（モルホリン－4－イルメ
チル）[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3－a] キノキサリン塩酸塩（B－17 a）およ
びシュウ酸塩（B－17 b）

【化 7 6】



.2 HCl (B-17a) または .x C₂H₂O₄ (B-17b)

B－17 a の形成

THF／H₂O（10：1、180 mL）中の化合物 B－7（7.5 g、18.19 mmol）の溶液に、Pd（AcO）₂（0.12 g、0.54 mmol）、キサントホス（0.52 g、1.09 mmol）、Cs₂CO₃（23.88 g、72.76 mmol）および中間化合物 I－17（4.51 g、21.82 mmol）を加えた。反応混合物 50

を密閉管中に閉じ込め、室温で10分間攪拌し、次に、114℃で45分間攪拌した。次に、粗混合物を、EtOAcおよびH₂Oで希釈し、有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で濃縮した。粗混合物を、クロマトグラフィー(シリカ、DCM中のMeOH0/100~2/98)によって精製し、所望の画分を収集し、溶媒を減圧下で濃縮して、淡赤色の油を得た。次に、この材料をEtOAc(50mL)に溶解させ、HCl(ジオキサン中4M、1.2当量、および3.55mL)で滴下して処理した。混合物を、室温で30分間攪拌し、次に、真空下で蒸発させた。スラリーを、120mLのDIPeで処理し、さらに40分間再度攪拌した。形成された沈殿物を、ろ過して取り除き、DIPeで洗浄し、減圧下で乾燥させて、最終化合物B-17aを塩酸塩(5.2g、61%)として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.94(t, J=7.5Hz、3H)、1.46(sxt, J=7.4Hz、2H)、1.69~1.82(m, 2H)、2.88~3.04(m, 2H)、2.96(s, 3H)、3.19(br. d, J=12.5Hz、2H)、3.75~3.98(m, 4H)、4.18(t, J=6.5Hz、2H)、4.34(br. s., 2H)、7.68(d, J=1.2Hz、1H)、8.00(dd, J=8.5、1.6Hz、1H)、8.09(dd, J=2.4、1.6Hz、1H)、8.13(d, J=8.1Hz、1H)、8.70(d, J=1.6Hz、1H)、8.75(d, J=2.8Hz、1H)、12.03(br. s., 1H)。

【0233】

B-17bの形成

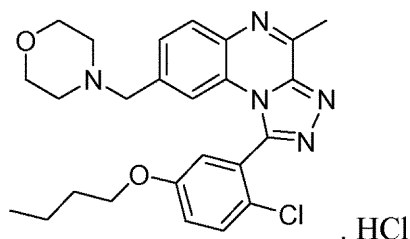
DCE(5mL)中の、中間体I-30(0.108g、0.3mmol)、モルホリン(0.03mL、0.33mmol)および酢酸(0.017mL、0.3mmol)の攪拌溶液に、トリアセトキシナトリウムボロヒドリド(0.076g、0.3mmol)を加え、混合物を、室温で一晩攪拌した。水および酢酸エチルを加え、有機相を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗混合物を、クロマトグラフィー(シリカ、DCM中のMeOH0/100~10/90)によって精製し、所望の画分を収集し、減圧下で濃縮した。生成物を、ジオキサン(2mL)に溶解させ、シュウ酸を加え(0.024g、0.27mmol)、混合物を45分間攪拌し、減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルから再結晶化して、最終化合物B-17bを、シュウ酸塩(0.084g、54%)として得た。(遊離塩基のスペクトル)¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.93(t, J=7.4Hz、3H)、1.45(sxt, J=7.4Hz、2H)、1.67~1.82(m, 2H)、2.37(br. s., 4H)、2.93(s, 3H)、3.50(br. s., 4H)、3.60(s, 2H)、4.11(t, J=6.5Hz、2H)、7.54(s, 1H)、7.55(d, J=8.8Hz、1H)、7.88(br. s., 1H)、8.01(d, J=8.1Hz、1H)、8.54(s, 1H)、8.66(d, J=2.5Hz、1H)。

【0234】

実施例18

1-(5-ブトキシ-2-クロロフェニル)-4-メチル-8-(モルホリン-4-イルメチル)[1,2,4]トリアゾロー[4,3-a]キノキサリン塩酸塩(B-18)

【化77】



10

20

30

40

50

最終化合物 B-17a の合成について上述されるように、B-18 を合成した。B-6a (0.2 g、0.45 mmol) および中間化合物 I-17 から出発して、最終化合物 B-18 を得た (0.03 g、14%)。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.93 (t, J=7.4 Hz、3H)、1.44 (sxt, J=7.3 Hz、2H)、1.73 (quin, J=6.9 Hz、2H)、2.93 (br. s., 1H)、2.97 (s, 3H)、3.19 (br. s., 1H)、3.77 (br. s., 2H)、3.92 (br. s., 2H)、3.98~4.14 (m, 2H)、4.31 (br. s., 2H)、5.76 (s, 2H)、7.25 (br. s, 1H)、7.33~7.50 (m, 2H)、7.73 (d, J=8.8 Hz、1H)、7.96 (br. s., 1H)、8.16 (d, J=8.1 Hz、1H)、11.31 (br. s., 1H)。

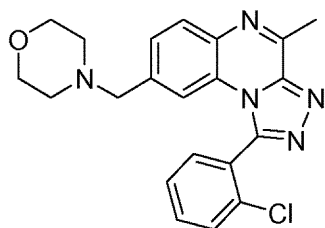
10

【0235】

実施例 19

1-(2-クロロフェニル)-4-メチル-8-(モルホリン-4-イルメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン (B-19)

【化78】



20

モルホリン (1.37 mL、15.67 mmol) を、DCE (50 mL) に溶解された中間体 I-16 (2.3 g、7.12 mmol) の攪拌溶液に加え、混合物を、80℃で15分間、マイクロ波照射下で加熱した (反応物を、3つのバッチに分けた)。次に、トリアセトキシナトリウムボロヒドリド (1.81 g、8.55 mmol) を、何度かに分けて (portionwise) 加え、混合物を、これまでと同じ条件で20分間再度加熱した。次に、混合物をH₂Oで急冷し、DCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗化合物を、クロマトグラフィー (シリカ、EtOAc中のMeOH 2/98~10/90) によって精製し、所望の画分を収集し、溶媒を蒸発させて、最終化合物 B-19 を、淡黄色の固体として得て、それを、ジエチルエーテル/DIPE (1.6 g、57%) でさらに洗浄した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ ppm 2.24~2.41 (m, 4H)、3.08 (s, 3H)、3.42 (s, 2H)、3.53~3.69 (m, 4H)、7.37 (d, J=1.2 Hz、1H)、7.49 (dd, J=8.3、1.6 Hz、1H)、7.54~7.62 (m, 1H)、7.64~7.75 (m, 3H)、7.99 (d, J=8.3 Hz、1H)。

30

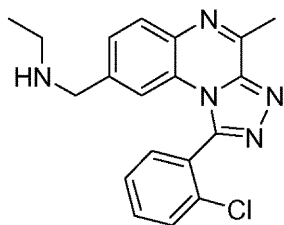
【0236】

実施例 20

N-{[1-(2-クロロフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル] メチル} -エタンアミン (B-20)

40

【化 7 9】



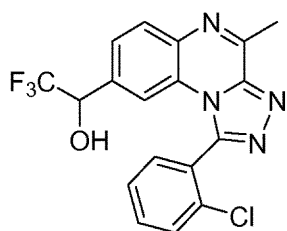
中間体 I-16 (0.300 g、0.93 mmol)、エチルアミン塩酸塩 (0.227 mL、2.78 mmol) および Et₃N (0.388 mL、2.78 mmol) を、DCE (11 mL) に溶解させた。この混合物に、300 mg の MgSO₄ を加え、全てを室温で 1.3 時間攪拌した。固体をろ過して取り除いてから、MeOH (3 mL)、続いて NaBH₄ (0.07 g、1.85 mmol) をろ液に加え、溶液を室温でさらに 15 分間攪拌した。反応混合物を H₂O で急冷し、DCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で濃縮した。粗混合物を、クロマトグラフィー (シリカ; DCM 中の MeOH 0/100 ~ 10/90) によって精製して、最終化合物 B-20 を、固体材料 (0.186 g、57%) として得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ ppm 1.03 (t, J = 7.1 Hz、3H)、2.45 ~ 2.57 (m, 2H)、3.08 (s, 3H)、3.69 ~ 3.79 (m, 2H)、7.27 (br. s., 1H)、7.50 (d, J = 8.4 Hz、1H)、7.53 ~ 7.59 (m, 1H)、7.61 ~ 7.68 (m, 2H)、7.70 (d, J = 6.9 Hz、1H)、7.99 (d, J = 8.1 Hz、1H)。

【0237】

実施例 21

1- [1- (2-クロロフェニル) -4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-イル] -2, 2, 2-トリフルオロエタノール (B-21)

【化 8 0】



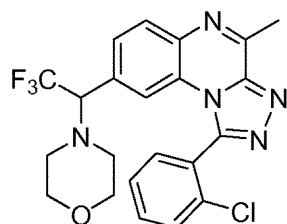
トリメチル (トリフルオロメチル) シラン (0.105 g、0.74 mmol) を、1, 2-ジメトキシエタン (4 mL) 中の触媒量の CsF (0.003 g、0.025 mmol) を含有する中間体 I-16 (0.2 g、0.62 mmol) の攪拌懸濁液に、室温およびアルゴン雰囲気下で加えた。室温で 30 分間攪拌した後、混合物を、HCl (H₂O 中 1M、1.24 mL) で処理し、さらに 15 分間攪拌した。次に、反応混合物を EtOAc で希釈し、有機層を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で濃縮した。粗生成物を、クロマトグラフィー (シリカ、DCM 中の EtOAc 50/50) によって精製して、最終化合物 B-21 を、淡黄色の固体 (0.12 g、49.3%) として得た。(回転異性体の 1:1 混合物) ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 2.95 (s, 3H)、5.06 ~ 5.25 (m, 1H)、6.86 (br. s., 0.5H)、6.94 (br. s., 0.5H)、7.32 (s, 0.5H)、7.38 (s, 0.5H)、7.63 ~ 7.71 (m, 2H)、7.71 ~ 7.76 (m, 1H)、7.76 ~ 7.86 (m, 4H)、8.07 (dd, J = 8.3、4.4 Hz、1H)。

【0238】

実施例22

1-(2-クロロフェニル)-4-メチル-8-(2,2,2-トリフルオロ-1-モルホリン-4-イルエチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン(B-22)

【化81】



10

塩化メタンスルホニル(0.079 mL、1.02 mmol)を、DCM(1 mL)に溶解された最終生成物B-21(0.08 g、0.2 mmol)およびピリジン(0.161 mL、2.04 mmol)の攪拌溶液に加えた。混合物を、室温で一晩攪拌し、次に、それを、NaHCO₃(飽和溶液)を用いて塩基性化し、DCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で濃縮した。次に、モルホリン(0.528 mL、6.11 mmol)を粗残渣に加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。次に、粗混合物をH₂Oで希釈し、DCMで抽出し、有機層を分離し、乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で濃縮した。粗生成物を、クロマトグラフィー(シリカ、EtOAc中のMeOH 0/100~5/95、次に、ヘプタン中のEtOAc 70/30~100/0)によって精製して、わずか75%の純度の所望の化合物を得た。このため、材料を、RPにおける分取HPLC(C18 XBridge(商標)19×100 5 μm)、移動相(80%の、H₂O中0.1%のNH₄CO₂CH₃溶液、20%のCH₃CNから、0%の、H₂O中0.1%のNH₄CO₂CH₃溶液、100%のCH₃CNへの勾配)によってさらに精製して、最終化合物B-22を、白色の固体(0.007 g、7.1%)として得た。(回転異性体の1:1混合物)¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) δ ppm 2.37~2.45(m, 2H)、2.45~2.53(m, 2H)、3.10(s, 3H)、3.51~3.57(m, 2H)、3.58~3.70(m, 2H)、3.86~3.97(m, 1H)、7.41(d, J=1.2 Hz、0.5H)、7.44(br. s, 0.5H)、7.49~7.55(m, 1H)、7.55~7.61(m, 1H)、7.63~7.68(m, 2H)、7.68~7.72(m, 1H)、8.07(dd, J=8.3、1.8 Hz、1H)。

20

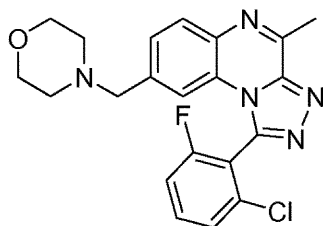
30

【0239】

実施例23

1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-メチル-8-(モルホリン-4-イルメチル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン(B-23)

【化82】



40

モルホリン(0.056 mL、0.64 mmol)を、DCE(5 mL)に溶解された中間体I-22(0.1 g、0.29 mmol)の攪拌溶液に加え、混合物を、120℃

50

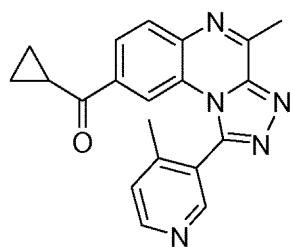
で15分間、マイクロ波照射下で加熱した。次に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドライド(0.075g、0.35mmol)を何度かに分けて加え、混合物を、80℃で20分間、マイクロ波照射下で再度加熱した。次に、反応混合物をH₂Oで急冷し、DCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗化合物を、クロマトグラフィー(シリカ、EtOAc中のMeOH2/98~10/90)によって精製し、所望の画分を収集し、溶媒を蒸発させて、最終化合物B-23を、淡黄色の固体として得て、それを、ジエチルエーテル/DIPE(0.045g、37%)でさらに洗浄した。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) δ ppm 2.25~2.41(m, 4H) 3.09(s, 3H) 3.39~3.52(m, 2H) 3.54~3.68(m, 4H) 7.32(t, J=8.3Hz、1H) 7.41(b r. s, 1H) 7.47~7.51(m, 1H) 7.52(d, J=8.3Hz、1H) 7.68(td, J=8.3、5.8Hz、1H) 8.01(d, J=8.3Hz、1H)。

【0240】

実施例24

シクロプロピル[4-メチル-1-(4-メチルピリジン-3-イル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン-8-イル]メタノン(B-24)

【化83】



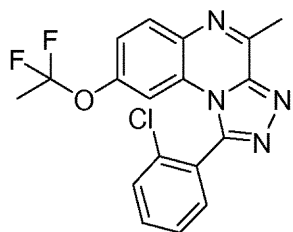
中間体I-28(0.079g、0.231mmol)を、DCM(0.6mL)に溶解させ、MnO₂(0.1g、1.155mmol)を加えた。混合物を、室温で4時間攪拌した。次に、反応混合物を、珪藻土上でろ過し、減圧下で濃縮した。次に、粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製したが、化合物が十分に純粋でなかったため、材料を、(C18、LUNA(登録商標)19×100 5μm)におけるRP HPLC、移動相(H₂O中の25mMのNH₄HCO₃溶液、MeOH+CH₃CN)によってさらに精製して、最終化合物B-24を、非結晶質の固体として得て、それを、ペンタン(0.007g、9%)を用いてさらに研和した。

【0241】

実施例25

1-(2-クロロフェニル)-8-(1,1-ジフルオロエトキシ)-4-メチル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-キノキサリン(B-25)

【化84】



ポリエチレンバイアル中で、二フッ化キセノン(0.1g、0.59mmol)、続いてフッ化水素-ピリジン錯体(1.26g、8.9mmol)を、DCM(1mL)に溶

解された中間体 I-23 (0.1 g, 0.29 mmol) の溶液に加えた。バイアルを密閉し、室温で一晩攪拌した。この後、反応混合物を DCM (10 mL) で希釈し、塩基性 pH になるまで NaOH (H₂O 中の 2 M) をゆっくり加えることによって急冷した。次に、有機相を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗化合物を、クロマトグラフィー (シリカ、CH₂Cl₂ 中の EtOAc 30/70 ~ 50/50) によって精製し、所望の画分を収集し、減圧下で濃縮し、次に、得られた固体化合物を、DIPE で洗浄して、最終生成物 B-25 を、淡黄色の固体 (0.03 g, 27%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.85 (t, J = 13.5 Hz, 3H) 3.08 (s, 3H) 7.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H) 7.32 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H) 7.52 ~ 7.59 (m, 1H) 7.62 ~ 7.71 (m, 3H) 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H)。

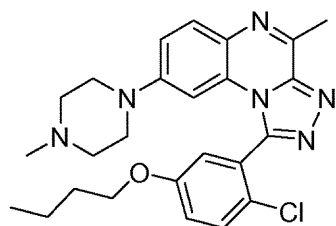
10

【0242】

実施例 26

1-(5-ブトキシ-2-クロロフェニル)-4-メチル-8-(4-メチルピペラジン-1-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン (B-26)

【化 85】



20

トルエン (5 mL) 中の化合物 B-6a (0.23 g, 0.51 mmol) の溶液に、Pd₂(dba)₃ (0.014 g)、キサントホス (0.024 g, 0.05 mmol) および Cs₂CO₃ (0.33 g, 1.03 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 10 分間攪拌し、次に、N-メチルピペラジン (0.062 mL, 0.56 mmol) を加えた。次に、反応混合物を、密閉管中で、100 °C で 5 時間攪拌した。室温に冷ました後、次に、混合物を EtOAc および H₂O で希釈し、有機相を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗化合物を、クロマトグラフィー (シリカ、DCM 中の MeOH 0/100 ~ 3/97) によって精製し、所望の画分を収集し、減圧下で濃縮し、次に、得られた固体化合物を、DIPE-MeOH (約 40:1) を用いて再結晶化して、最終化合物 B-26 (0.077 g, 32%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H)、1.42 (sxt, J = 7.3 Hz, 2H)、1.62 ~ 1.78 (m, 2H)、2.17 (s, 3H)、2.30 (br. t, J = 4.3, 4.3 Hz, 4H)、2.85 (s, 3H)、2.94 (br. d, J = 3.3 Hz, 2H)、4.05 (t, J = 6.5 Hz, 2H)、6.43 (d, J = 1.9 Hz, 1H)、7.23 ~ 7.38 (m, 2H)、7.43 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、7.71 (d, J = 8.9 Hz, 1H)、7.82 (d, J = 9.1 Hz, 1H)。

30

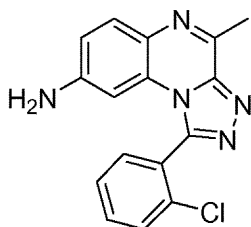
40

【0243】

実施例 27

1-(2-クロロフェニル)-4-メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン-8-アミン (B-27)

【化 8 6】



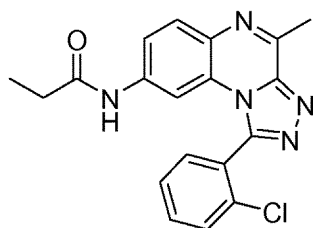
トルエン（2 mL）中の化合物 B-3a（0.05 g、0.134 mmol）の溶液に、
ナトリウム *tert*-ブトキシド（0.018 g、0.19 mmol）、（±）BINA
P（0.013 g、0.021 mmol）、Pd₂（dba）₃（0.008 g、0.009 mmol）およびベンゾフェノンイミン（0.03 mL、0.174 mmol）を室
温で加えた。次に、反応混合物を、120℃で1時間加熱した。冷却した後、HCl（H
₂O中1M）／THF（1：1、10 mL）の溶液を加え、混合物を、さらに1時間攪拌
した。次に、混合物をEtOAcで洗浄し、水性層を、NaHCO₃（飽和溶液）を用い
て塩基性化し、EtOAcで抽出した。組み合わされた有機層を分離し、乾燥させ（Na
₂SO₄）、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、クロマトグラフィー（DCM中のMe
OH-NH₃ 0／100～5／95）によって精製して、最終生成物 B-27 を、淡黄色
の固体（0.015 g、36.2%）として得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl
3）δ ppm 3.01（s, 3H）、3.88（br. s, 2H）、6.36（d
, J=2.5 Hz, 1H）、6.86（dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1H）、7.4
9～7.58（m, 1H）、7.61～7.65（m, 2H）、7.65～7.69（m
, 1H）、7.82（d, J=8.6 Hz, 1H）。

【0244】

実施例 28

N-〔1-（2-クロロフェニル）-4-メチル〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕キノキサリン-8-イル〕プロパンアミド（B-28）

【化 8 7】



DMF（1 mL）中の、プロピオン酸（0.055 g、0.178 mmol）、HAT
U（0.08 g、0.213 mmol）およびDIPEA（0.036 mL、0.213
mmol）の溶液に、DCM中のB-27（0.055 g、0.178 mmol）の溶液
を加えた。反応混合物を、室温で2時間攪拌し、次に、H₂Oで急冷し、DCMで抽出し
た。有機抽出物を分離し、乾燥させ（Na₂SO₄）、蒸発乾固させた。粗化合物を、ク
ロマトグラフィー（シリカ、DCM中のMeOH 0／100～5／95）によって精製し
て、わずか92%の純度の所望の化合物を得た。この材料を、C18におけるRP HPLC
（XBridge（商標）19×100 5 μm）によってさらに精製した。移動相
（80%の、H₂O中0.1%のNH₄CO₃H／NH₄OHのpH 9の溶液、20%の
CH₃CNから、0%の、H₂O中0.1%のNH₄CO₃H／NH₄OHのpH 9の溶
液、100%のCH₃CNへの勾配）により、最終化合物 B-28 を、白色の固体（0.
007 g、11%）として得た。¹H NMR（500 MHz、DMSO-d₆）δ p
pm 0.99（t, J=7.7 Hz, 3H）、2.24（q, J=7.5 Hz, 2H）

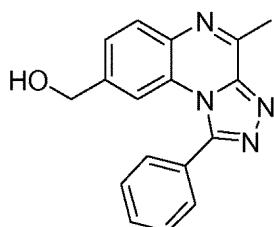
、2.89 (s, 3H)、7.46 (dd, $J=8.7, 2.0$ Hz、1H)、7.60～7.68 (m, 1H)、7.75 (d, $J=7.5$ Hz、1H)、7.77 (d, $J=3.8$ Hz、2H)、7.95 (d, $J=8.7$ Hz、1H)、8.15 (d, $J=1.7$ Hz、1H)、10.20 (s, 1H)。

【0245】

実施例29

(4-メチル-1-フェニル[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノキサリン-8-イル)メタノール(B-29)

【化88】



10

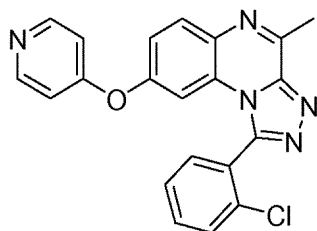
化合物B-2a (1g、3mmol)を、THF (10mL)に溶解させ、次に、水素化アルミニウムリチウム (ジエチルエーテル中1M、9mL)を、0℃で滴下して加えた。反応混合物を、この温度で30分間攪拌した。次に、混合物を、NH₄Cl (飽和溶液)で急冷し、DCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ(Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗残渣を、クロマトグラフィー (シリカ、EtOAc中のMeOH 0/100～0/90)によって精製して、粘性の油を得たところ、過還元生成物 (over-reduced product)であることが分かった (この化合物は、カルボキシル部分および芳香族系の二重結合の1つの両方において還元されていた)。ここで、この材料 (0.7g、2.4mmol)を、トルエン (30mL)に溶解させ、Pd-C (10%、0.2g)を加えた。反応混合物を、密閉管中で、150℃で5時間加熱した。次に、反応混合物を、珪藻土パッド上でろ過して取り除き、ろ液を、DCM/MeOHの溶液 (9:1)で数回洗浄して、50%の純度の所望の化合物を得た。この材料を、C18におけるRP HPLC (XBridge (商標) 30×100 5μm)によってさらに精製した。移動相 (80%の、H₂O中0.1%のNH₄CO₃H/NH₄OHのpH9の溶液、20%のCH₃CNから、0%の、H₂O中0.1%のNH₄CO₃H/NH₄OHのpH9の溶液、100%のCH₃CNへの勾配)により、化合物B-29を、白色の固体 (0.02g、3%)として得た。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ ppm 1.73 (t, $J=5.9$ Hz、1H)、3.07 (s, 3H)、4.64 (d, $J=5.8$ Hz、2H)、7.49～7.56 (m, 2H)、7.58～7.75 (m, 5H)、8.02 (d, $J=8.3$ Hz、1H)。

【0246】

実施例30

1-(2-クロロフェニル)-4-メチル-8-(ピリジン-4-イルオキシ)[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]キノキサリン(B-30)

【化89】



40

50

カリウムヘキサメチルジシラジド (KHMD S) (0.258 g、1.3 mmol) を、DMF (1.2 mL) 中の B-13 (0.1 g、0.322 mmol) の攪拌溶液に加え、反応混合物を、室温で10分間攪拌した。この混合物に、4-クロロピリジン塩酸塩 (0.063 g、0.418 mmol)、次に、 K_2CO_3 (0.054 g、0.386 mmol) を加え、混合物を、密閉管中で、180℃で5時間加熱した。反応混合物を H_2O で急冷し、DCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (Na_2SO_4)、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物を、クロマトグラフィー (シリカ; EtOAc 中の MeOH 0/100~5/95) によって精製し、所望の画分を収集し、減圧下で濃縮して、黄色の油を得て、それを、ジエチルエーテルの添加によって固体にした。得られた固体化合物をろ過して取り除き、ジエチルエーテルで再度洗浄して、最終的に、B-30 を、淡黄色の固体 (0.02 g、16%) として得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) δ ppm 3.08 (s, 3H)、6.73 (d, $J=2.3$ Hz、1H)、6.82~6.87 (m, 2H)、7.32~7.36 (m, 1H)、7.36~7.39 (m, 1H)、7.39~7.49 (m, 2H)、7.58 (dd, $J=7.3$ 、1.7 Hz、1H)、8.10 (d, $J=9.0$ Hz、1H)、8.50~8.56 (m, 2H)。

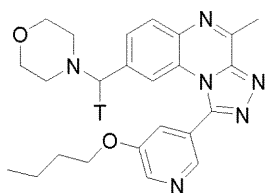
10

【0247】

1-(5-ブトキシピリジン-3-イル)-4-メチル-8-(モルホリン-4-イルメチル) [3H] メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン ([3H] B-17a)

20

【化90】



中間化合物 I-30 (0.002 g、5.53 μ mol) を、乾燥したホイートンバイアル中で、ジクロロメタン (0.1 mL) に溶解させた。モルホリン (0.271 mL、27.67 μ mol) およびチタンテトラ (イソプロポキシド) (0.82 mL、27.67 μ mol) を、アルゴン雰囲気下に加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を、トリチウム化アンプル (tritiation ampoule) に移し、トリチウムマニホールド (RC Tritec) に取り付けた。ジクロロメタンを凍結乾燥し、乾燥 THF (0.2 mL) を補充した。混合物を再度凍結乾燥し、炭素担持白金 (4 mg、5%) を、乾燥 THF (0.2 mL) とともに加えた。反応混合物を脱気し (3回)、室温で60分間、トリチウム雰囲気 (室温で750ミリバール) 下に置いた。トリチウム雰囲気を取り除き、揮発性成分を、廃棄物アンプル (waste ampoule) へと凍結乾燥した。粗混合物をすすぎ、MeOH (3×0.15 mL) を用いて凍結乾燥し、acrodisk (登録商標) 上でろ過し、エタノール (10 mL) に溶解させた。このストック溶液を、分取 HPLC で精製し、98% を超える放射化学的純度および 726 GBq/mmol の比放射能を有する 230 MBq を得た。

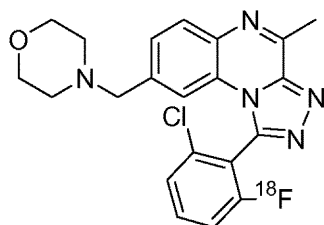
30

40

【0248】

直接標識法 $[^{18}F]$ フッ化物および 1-(2-クロロ-6- $[^{18}F]$ フルオロフェニル)-4-メチル-8-(モルホリン-4-イルメチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン ($[^{18}F]$ B-23) の生成

【化 9 1】



Cyclone 18/9サイクロトロン (Ion Beam Applications, Louvain-la-Neuve, Belgium) からの18-MeVプロトンを用いて、ニオブ標的中の2mLの97%の濃縮 $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ (Rotem HY OX18, Rotem Industries, Beer Sheva, Israel) の照射による $[^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n})^{18}\text{F}]$ 反応によって、 $[^{18}\text{F}]$ フッ化物 ($[^{18}\text{F}]\text{F}^-$) を生成した。照射後、得られた $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ を、Sep Pak (商標) Light Accell およびQMAアニオン交換カートリッジ (Waters、 CO_3^{2-} 形態) を用いて $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ から分離した。 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (0.75mL; 5:95 v/v) に溶解された K_2CO_3 (0.00247g) およびKryptofix 222 (0.00279g) を含有する0.38mLの溶液と0.38mLのMeCNとの混合物を用いて、 $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ を、カートリッジから溶出した。溶液を、マイクロ波加熱を加えることによって、80℃および35ワットで、ヘリウムの流れ下で蒸発させ、マイクロ波空洞における80℃の温度および35ワットの電力で、MeCN (1mL) を用いた共沸蒸留によってさらに乾燥させた。放射性標識のための前駆体、I-35 (0.0013g、0.0029mmol) を、無水DMF (0.35mL) に溶解させ、この溶液を、乾燥した $[^{18}\text{F}]\text{F}^-/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{Kryptofix}$ (登録商標) 222 錯体に加え、マイクロ波加熱を用いて、140℃および50ワットで6分間、求核置換反応を行った。次に、粗混合物を、0.05MのNaOAc緩衝液 (pH 5.5) (0.6mL) で希釈し、1mL/分の流量で、0.05MのNaOAc緩衝液 (pH 5.5) およびEtOH (73:27 v/v) の混合物で溶出されたセミ分取XBridge (商標) カラム (C_{18} 、5 μm 、4.6mm $\times$ 150mm; Waters) からなるHPLC システムに注入した。HPLC 溶出液のUV検出を、254nmで行った。放射性標識生成物 $[^{18}\text{F}]\text{B}-23$ を、約25分後に収集した。次に、 $[^{18}\text{F}]\text{B}-23$ に対応する収集ピークを、生理食塩水 (Mini Plasco (登録商標)、Braun, Melsungen, Germany) で希釈して、10%未満の最終的なEtOH濃度を得て、溶液を、0.22 μm の膜フィルタ (Millex (登録商標)-GV, Millipore) を通して滅菌ろ過した。放射性トレーサの純度を、1mL/分 ($R_t=7.5$ 分間) の流量で、0.05MのNaOAc緩衝液 (pH 5.5) およびEtOH (65:35 v/v) の混合物で溶出されたXBridge (商標) カラム (C_{18} 、5 μm 、4.6mm $\times$ 150mm; Waters) からなるHPLCシステムを用いて分析した。HPLC 溶出液のUV検出を、254nmで行った。 $[^{18}\text{F}]\text{B}-23$ を、45%の放射化学的収率 (出発放射能 $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ に対して、減衰補正、 $n=6$) で合成した。上記の分析HPLCシステムを用いて調べた放射化学的純度は、99%を超え、平均比放射能は、EOS ($n=6$) で215GBq/ μmol であることが分かった。

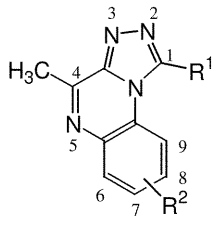
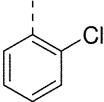
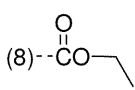
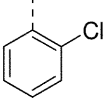
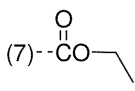
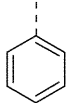
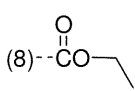
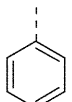
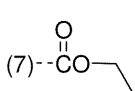
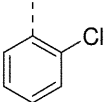
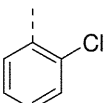
【0249】

表 1

以下の化合物を、実験部分 (実施例番号 (Ex. No.)) に例示される方法にしたがって調製した。実験部分に例示され、記載される化合物には、星印*が付けられている。Buは、1-ブチルを意味する。化合物151を、遊離塩基として単離し、また、塩酸塩 (化合物151a) に転化した。

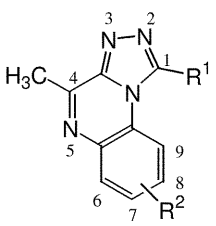
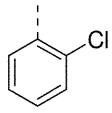
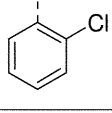
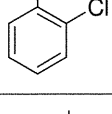
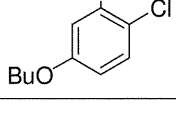
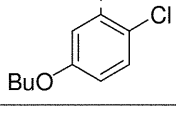
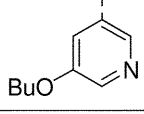
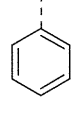
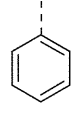
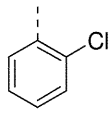
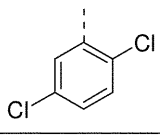
【0250】

【表 1】

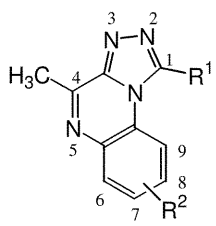
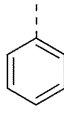
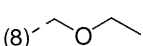
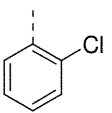
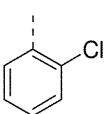
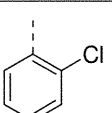
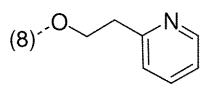
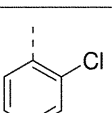
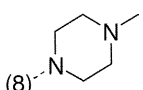
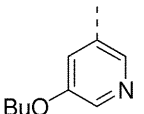
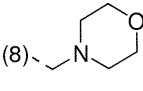
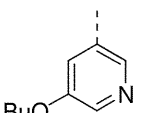
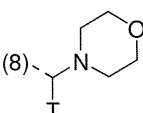
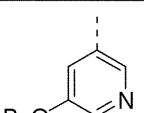
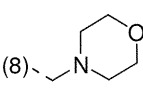
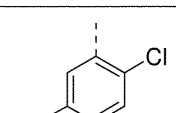
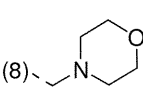
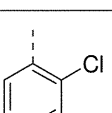
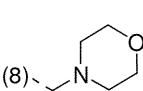
				
化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	塩形態
B-1a	E1*		(8)- 	
B-1b	E1*		(7)- 	
B-2a	E2*		(8)- 	
B-2b	E2*		(7)- 	
B-3a	E3*		(8)-Br	
B-3b	E3*		(7)-Br	

【 0 2 5 1 】

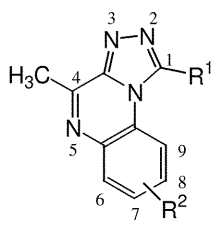
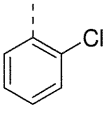
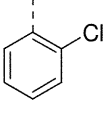
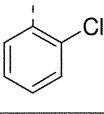
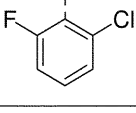
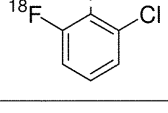
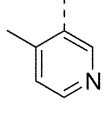
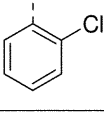
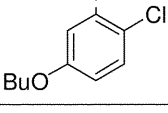
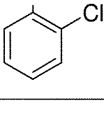
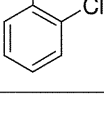
【表 2】

				
化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	塩形態
B-4a	E4*		(8)--OCF ₃	
B-4b	E4*		(7)--OCF ₃	
B-5	E5*		(8)--OMe	
B-6a	E6*		(8)--Br	
B-6b	E6*		(7)--Br	
B-7	E7*		(8)--Br	
B-8	E8*		(8)-C(=O)OCH ₂ Ph	
B-9	E9*		(8)-C(=O)NHCH ₂ Ph	
B-10	E10*		(8)-C(=O)NHCH ₂ CH ₃	
B-11	E11*		(8)-C(=O)NHCH ₂ Ph	

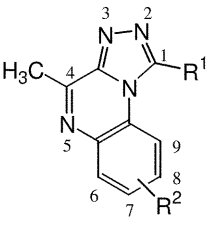
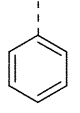
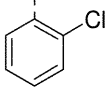
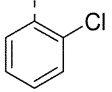
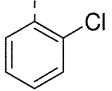
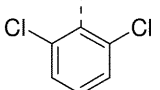
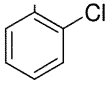
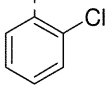
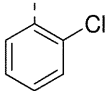
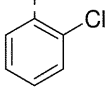
【表 3】

				
化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	塩形態
B-12	E12*		(8)- 	
B-13	E13*		(8)-OH	
B-14	E14*		(8)- 	
B-15	E15*		(8)- 	
B-16	E16*		(8)- 	
B-17a	E17a*		(8)- 	.2HCl
[³ H]B-17a	[³ H]B-17a*		(8)- 	
B-17b	E17b*		(8)- 	.x C ₂ H ₂ O ₄
B-18	E18*		(8)- 	.HCl
B-19	E19*		(8)- 	

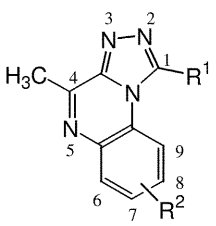
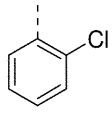
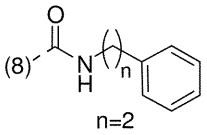
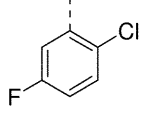
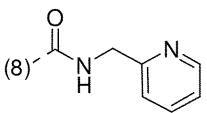
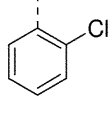
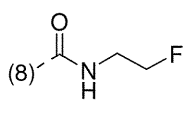
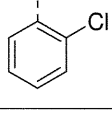
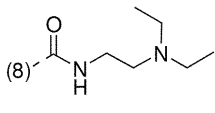
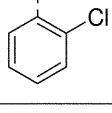
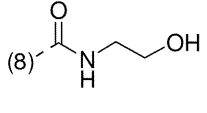
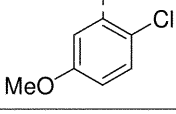
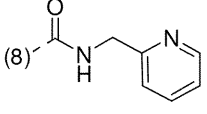
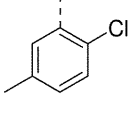
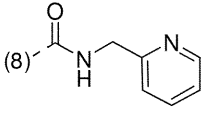
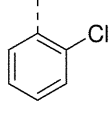
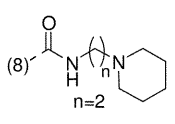
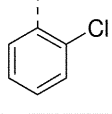
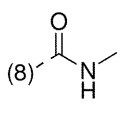
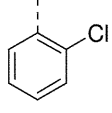
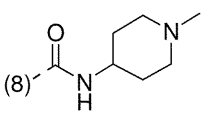
【表 4】

				
化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	塩形態
B-20	E20*		(8)-NHCH ₂ CH ₃	
B-21	E21*		(8)-CH(OH)CF ₃	
B-22	E22*		(8)-N(CH ₂) ₄ CH ₂ CF ₃	
B-23	E23*		(8)-N(CH ₂) ₄ CH ₂ CF ₃	
[¹⁸ F]B-23	[¹⁸ F]B-23*		(8)-N(CH ₂) ₄ CH ₂ CF ₃	
B-24	E24*		(8)-C(=O)C ₁ CC1	
B-25	E25*		(8)-OC(F)(F)F	
B-26	E26*		(8)-N(CH ₂) ₄ N(CH ₃)	
B-27	E27*		(8)-NH ₂	
B-28	E28*		(8)-NHCOCH ₂ CH ₃	

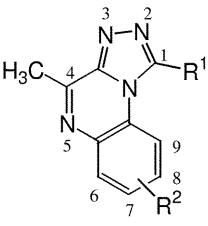
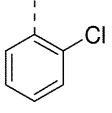
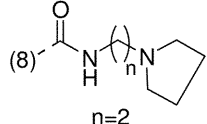
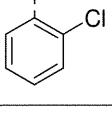
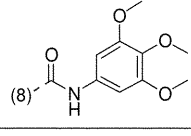
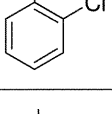
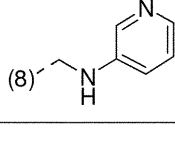
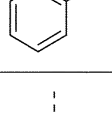
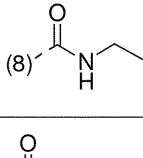
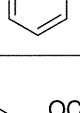
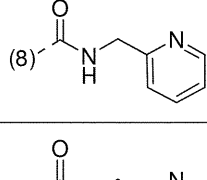
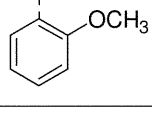
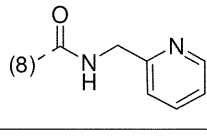
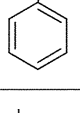
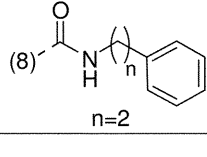
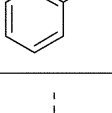
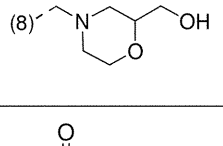
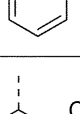
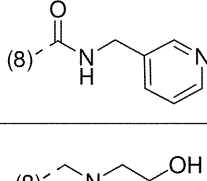
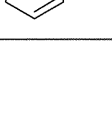
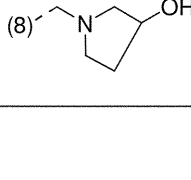
【表 5】

				
化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	塩形態
B-29	E29*		(8)-CH ₂ OH	
B-30	E30*		(8)-O-C ₅ H ₄ N	
B-31	E9		(8)-NH-CO-CH ₂ -C ₅ H ₄ NF	
B-32	E9		(8)-NH-CO-CH ₂ -C ₅ H ₃ NF	
B-33	E9		(8)-NH-CO-CH ₂ CH ₃	
B-34	E9		(8)-NH-CO-CH ₂ -C ₆ H ₅	
B-35	E9		(8)-NH-CO-CH ₂ -C ₅ H ₄ N	
B-36	E9		(8)-NH-CO-CH ₂ -N(CH ₂) _n CH ₂ CH ₂ O, n=2	
B-37	E9		(8)-NH-CO-CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	

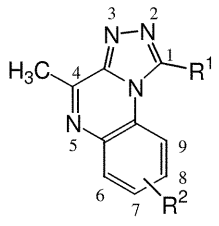
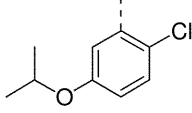
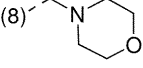
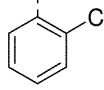
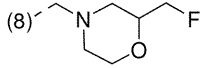
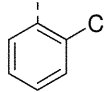
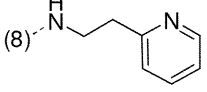
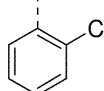
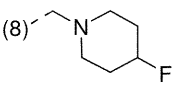
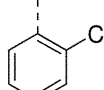
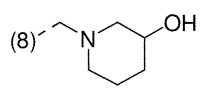
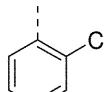
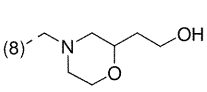
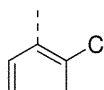
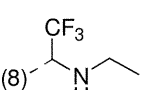
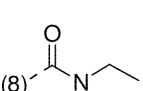
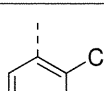
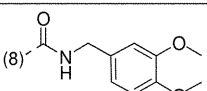
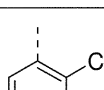
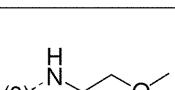
【表 6】

				
化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	塩形態
B-38	E9			
B-39	E11			
B-40	E9			
B-41	E9			
B-42	E9			
B-43	E11			
B-44	E11			
B-45	E9			
B-46	E9			
B-47	E9			

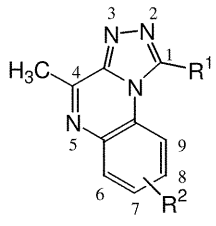
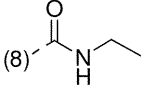
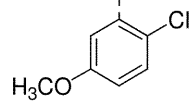
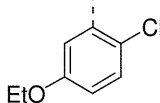
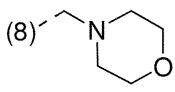
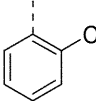
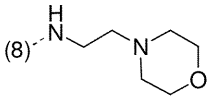
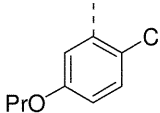
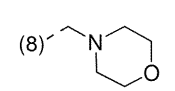
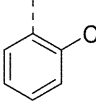
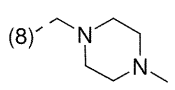
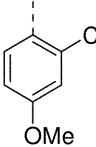
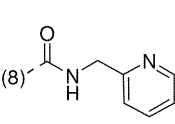
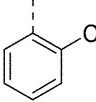
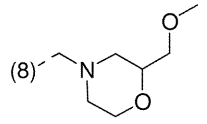
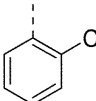
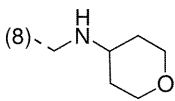
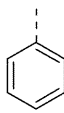
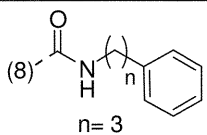
【表 7】

				
化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	塩形態
B-48	E9		 n=2	
B-49	E9			
B-50	E20			
B-51	E9			
B-52	E9			
B-53	E9			
B-54	E9		 n=2	
B-55	E19			
B-56	E9			
B-57	E19			

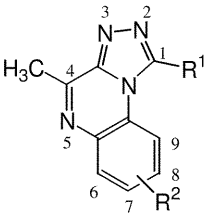
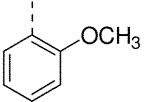
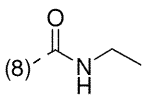
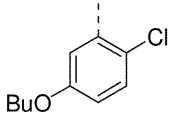
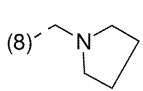
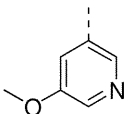
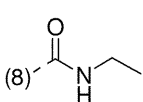
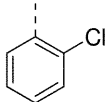
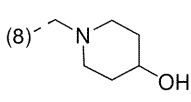
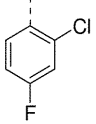
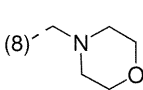
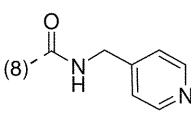
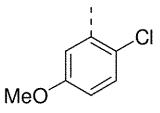
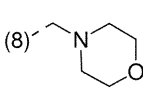
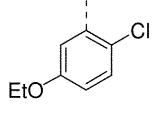
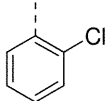
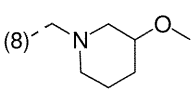
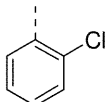
【表 8】

				
化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	塩形態
B-58	E17b		(8)- 	. HCl
B-59	E19		(8)- 	
B-60	E16		(8)- 	
B-61	E19		(8)- 	
B-62	E19		(8)- 	
B-63	E19		(8)- 	
B-64	E22		(8)- 	
B-65	E9		(8)- 	
B-66	E9		(8)- 	
B-67	E16		(8)- 	

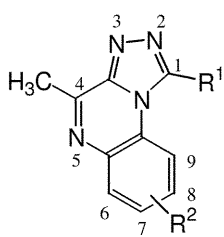
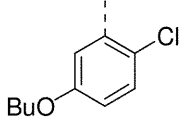
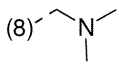
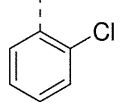
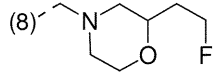
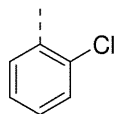
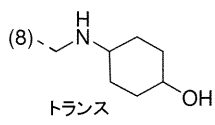
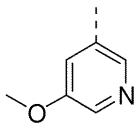
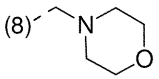
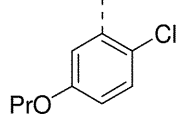
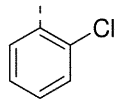
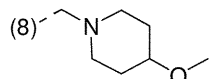
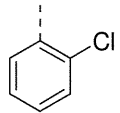
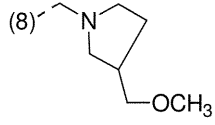
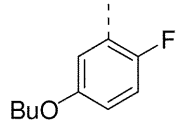
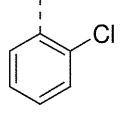
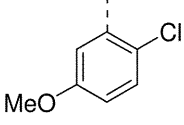
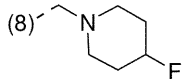
【表 9】

				
化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	塩形態
B-68	E9			
B-69	E6		(8)-Br	
B-70	E17b			. HCl
B-71	E16			
B-72	E17b			. HCl
B-73	E19			
B-74	E11			
B-75	E17b			. 1.5 HCl
B-76	E20			
B-77	E9			

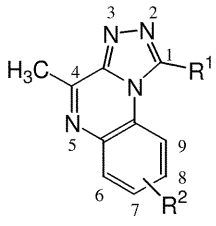
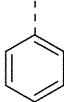
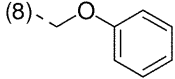
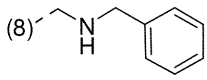
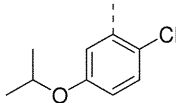
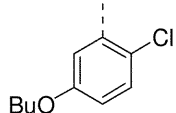
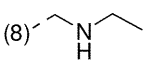
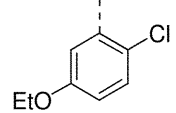
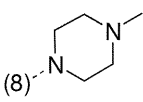
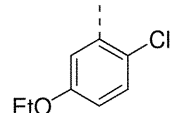
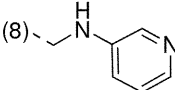
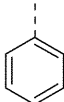
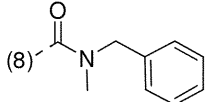
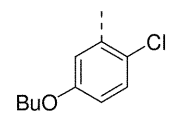
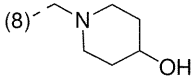
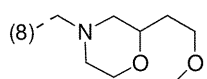
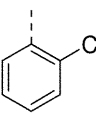
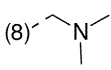
【表 10】

				
化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	塩形態
B-78	E9			
B-79	E17b			. HCl
B-80	E9			
B-81	E19			
B-82	E19			
B-83	E9			
B-84	E17a			
B-85	E6			
B-86	E19			
B-87	E16			

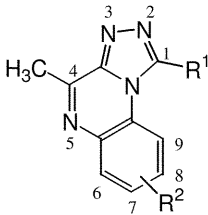
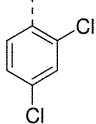
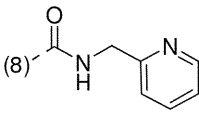
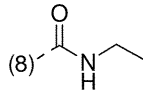
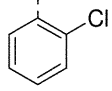
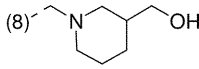
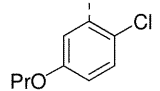
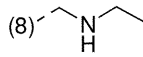
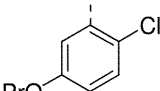
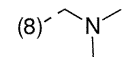
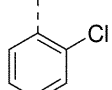
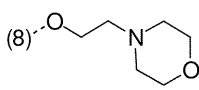
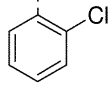
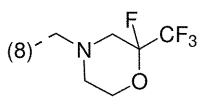
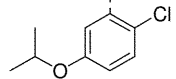
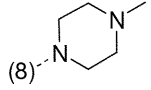
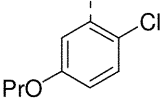
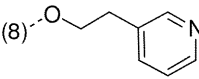
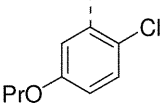
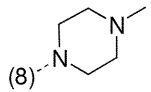
【表 1 1】

				
B-88	E19			
B-89	E19			
B-90	E20		 トランス	
B-91	E19			
B-92	E6			
B-93	E19			
B-94	E19			
B-95	E5			
B-96	E3		H	
B-97	E19			

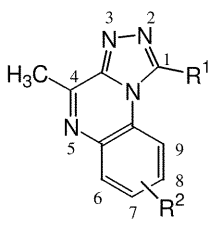
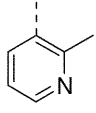
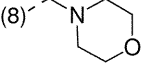
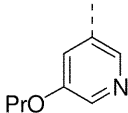
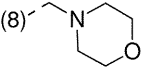
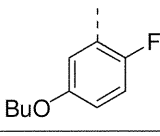
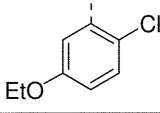
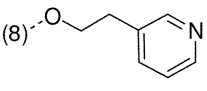
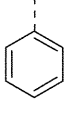
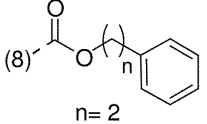
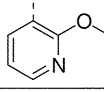
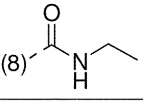
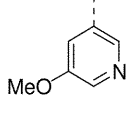
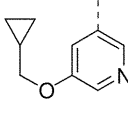
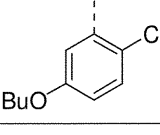
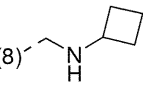
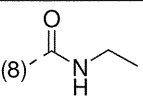
【表 1 2】

				
化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	塩形態
B-98	E12		(8)- 	
B-99	E20		(8)- 	
B-100	E6		(8)-Br	
B-101	E20		(8)- 	
B-102	E26		(8)- 	
B-103	E20		(8)- 	. HCl
B-104	E9		(8)- 	
B-105	E19		(8)- 	
B-106	E19		(8)- 	
B-107	E19		(8)- 	

【表 1 3】

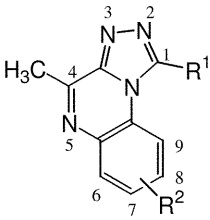
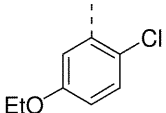
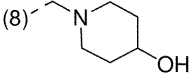
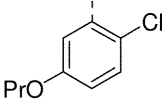
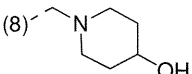
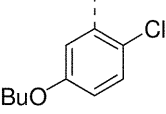
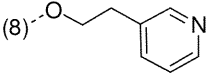
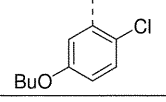
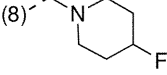
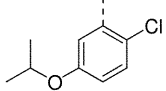
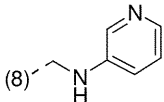
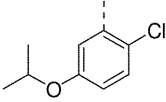
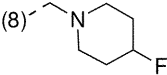
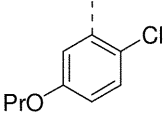
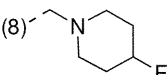
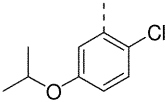
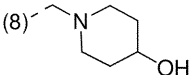
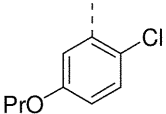
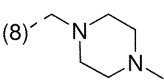
				
化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	塩形態
B-108	E11			
B-109	E9			
B-110	E19			
B-111	E20			
B-112	E17b			.0.4 HCl
B-113	E15			
B-114	E19			
B-115	E26			
B-116	E15			
B-117	E26			

【表 1 4】

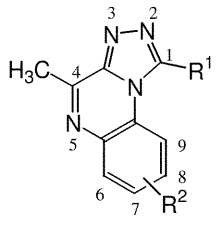
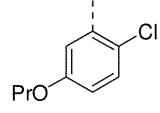
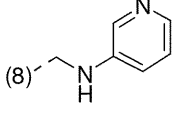
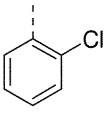
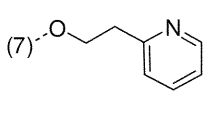
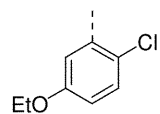
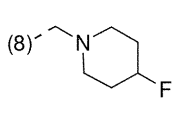
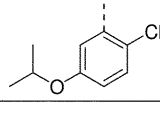
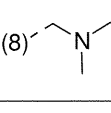
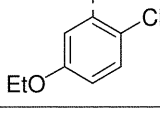
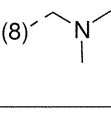
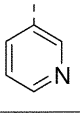
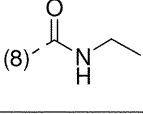
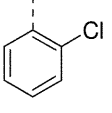
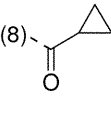
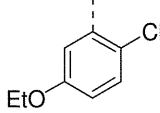
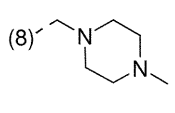
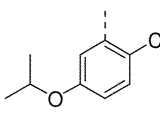
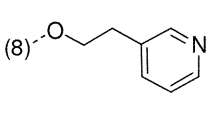
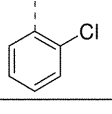
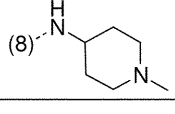
				
化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	塩形態
B-118	E19		(8)- 	
B-119	E17b		(8)- 	. HCl
B-120	E5		(8)-CN	
B-121	E15		(8)- 	
B-122	E8		(8)-  n=2	
B-123	E9		(8)- 	
B-124	E7		(8)-Br	
B-125	E7		(8)-Br	
B-126	E20		(8)- 	
B-127	E9		(8)- 	

【 0 2 6 4 】

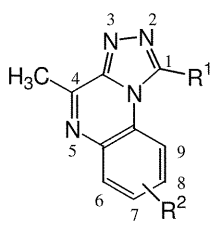
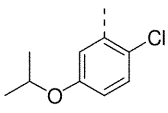
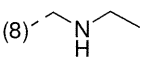
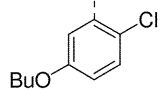
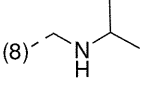
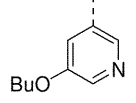
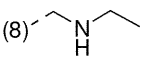
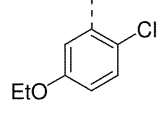
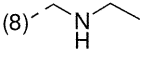
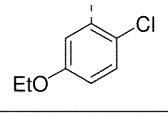
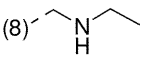
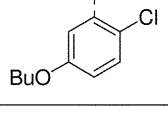
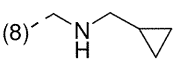
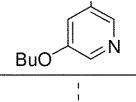
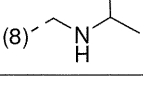
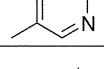
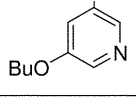
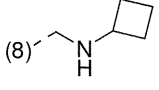
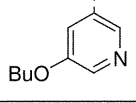
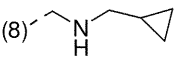
【表 1 5】

				
化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	塩形態
B-128	E19			
B-129	E19			
B-130	E15			
B-131	E3			
B-132	E19			
B-133	E20			.x HCl
B-134	E17b			. 0.5 HCl
B-135	E19			
B-136	E19			
B-137	E19			

【表 16】

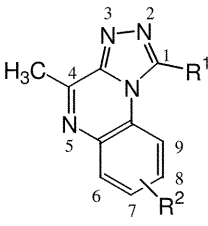
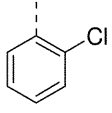
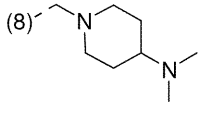
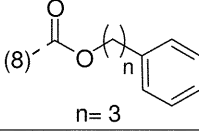
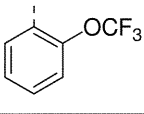
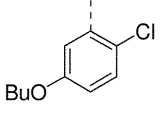
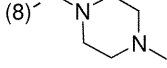
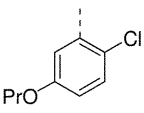
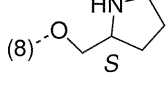
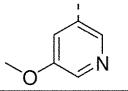
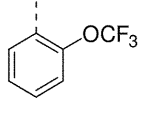
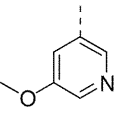
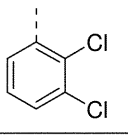
				
化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	塩形態
B-138	E20			.x HCl
B-139	E15			
B-140	E17b			.0.4 HCl
B-141	E19			
B-142	E19			
B-143	E9			
B-144	E24			
B-145	E17b			.2 HCl
B-146	E15			
B-147	E16			

【表 17】

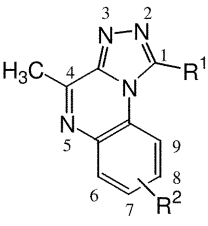
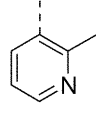
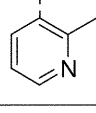
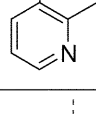
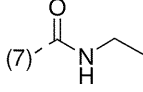
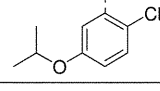
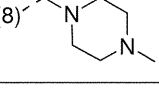
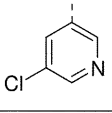
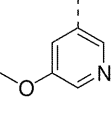
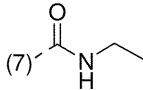
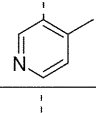
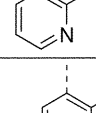
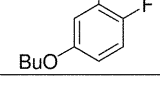
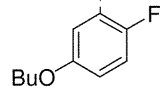
				
化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	塩形態
B-148	E20		(8)- 	. HCl
B-149	E20		(8)- 	
B-150	E20		(8)- 	. 1.4 HCl
B-151	E20		(8)- 	
B-151a	E20		(8)- 	. HCl
B-152	E20		(8)- 	
B-153	E20		(8)- 	. 0.6 HCl
B-154	E7		(8)-Br	
B-155	E20		(8)- 	. 1.5 HCl
B-156	E20		(8)- 	. 1.2 HCl

【 0 2 6 7 】

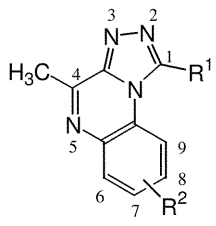
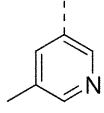
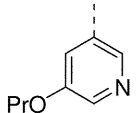
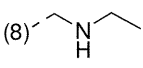
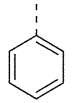
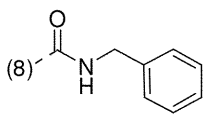
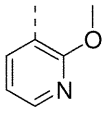
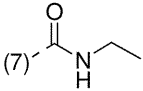
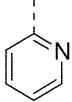
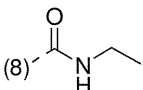
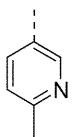
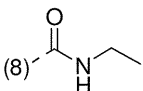
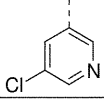
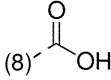
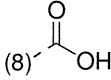
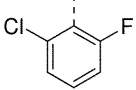
【表 18】

				
化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	塩形態
B-157	E19			
B-158	E8			
B-159	E5		(8)--Br	
B-160	E20			. 1.4 HCl
B-161	E15			. HCl
B-162	E7		(8)--CF ₃	
B-163	E4		(8)--CF ₃	
B-164	E5		(8)--OMe	
B-165	E4		(8)--OCF ₃	
B-166	E3		(8)--Br	

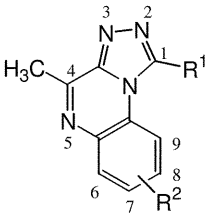
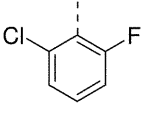
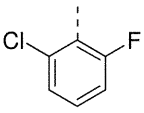
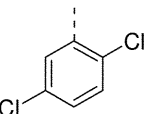
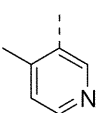
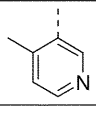
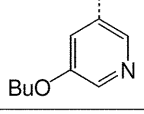
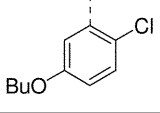
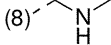
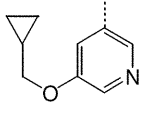
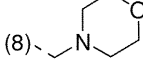
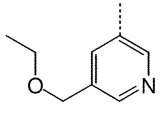
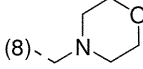
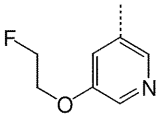
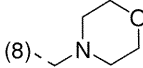
【表 19】

				
化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	塩形態
B-167	E4		(8)--CF ₃	
B-168	E4		(8)--OCF ₃	
B-169	E9		(7)- 	
B-170	E17b		(8)- 	. 1.5 HCl
B-171	E7		(8)--Br	
B-172	E9		(7)- 	
B-173	E7		(8)--OCH ₃	
B-174	E1		H	
B-175	E3		(7)--Br	
B-176	E5		(7)--CN	

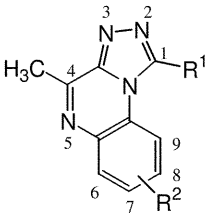
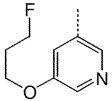
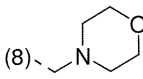
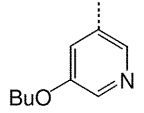
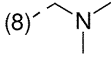
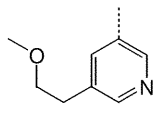
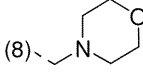
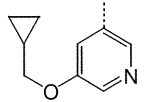
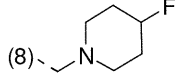
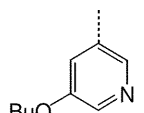
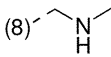
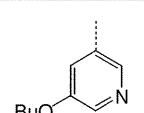
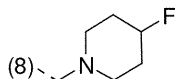
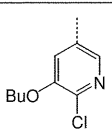
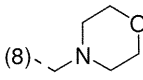
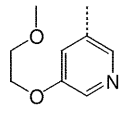
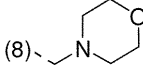
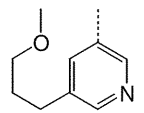
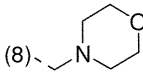
【表 20】

				
化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	塩形態
B-177	E5		H	
B-178	E20		(8)- 	. HCl
B-179	E9		(8)- 	
B-180	E9		(7)- 	
B-181	E9		(8)- 	
B-182	E9		(8)- 	
B-183	E7		H	
B-184	I13*		(8)- 	
B-185	I14*		(8)- 	
B-186a	I20*		(8)-Br	

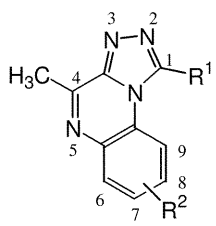
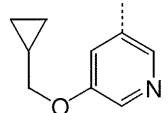
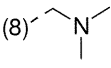
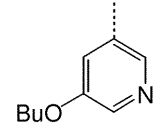
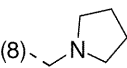
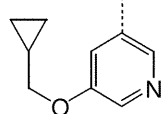
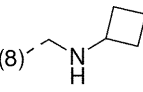
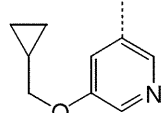
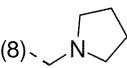
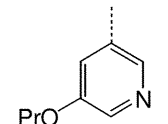
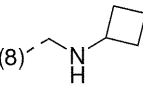
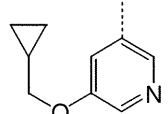
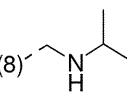
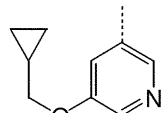
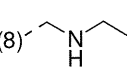
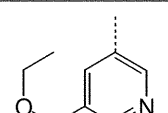
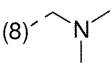
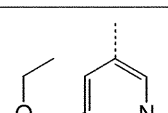
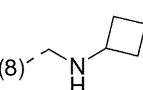
【表 2 1】

				
化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	塩形態
B-186b	I20*		(7)--Br	
B-187	I21*		(8)- 	
B-188	I24*		(8)--Br	
B-189	I25*		(8)--Br	
B-190	I26*		(8)- 	
B-191	I29*		(8)- 	
B-192	E20		(8)- 	2HCl
B-193	E17b		(8)- 	HCl
B-194	E17a		(8)- 	HCl
B-195	E19		(8)- 	

【表 2 2】

				
化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	塩形態
B-196	E19		(8)- 	
B-197	E17b		(8)- 	2HCl
B-198	E17a		(8)- 	1.5HCl
B-199	E17b		(8)- 	1.5HCl
B-200	E20		(8)- 	1.7HCl
B-201	E17b		(8)- 	1.6HCl
B-202	E19		(8)- 	
B-203	E19		(8)- 	
B-204	E17a		(8)- 	HCl

【表 2 3】

				
化合物 番号	実施例 番号	R ¹	R ²	塩形態
B-205	E17b		(8)- 	1.5HCl
B-206	E17b		(8)- 	1.6HCl
B-207	E20		(8)- 	1.8HCl
B-208	E17b		(8)- 	1.7HCl
B-209	E20		(8)- 	HCl
B-210	E20		(8)- 	1.7HCl
B-211	E20		(8)- 	HCl
B-212	E17b		(8)- 	HCl
B-213	E20		(8)- 	2.1HCl

【0 2 7 3】

分析部分

LCMS

本発明の化合物のLC-MS特性評価のために、以下の方法を使用した。

【0 2 7 4】

基本手順A

デガッサ (degasser) を備えたポンプ (クォータナリポンプまたはバイナリポンプ)、オートサンプラ、カラムオープン、ダイオードアレイ検出器 (DAD) および以下のそれぞれの方法において規定されるカラムを含む HP 1100 (Agilent Technologies) システムを用いて、HPLC 測定を行った。カラムからの流れを MS 分光計に分配した。MS 検出器は、エレクトロスプレーイオン化源または ESCI 二重イオン化源 (大気圧化学イオン化と組み合わされたエレクトロスプレー) のいずれかを用いて構成された。窒素を噴霧器ガスとして使用した。源温度を 140℃ に維持した。Mass Lynx-Openlynx ソフトウェアを用いてデータ取得を行った。

【0275】

基本手順 B

10

サンプルオーガナイザ、デガッサを備えたバイナリポンプ、4つのカラムのオープン、ダイオードアレイ検出器 (DAD) および以下のそれぞれの方法において規定されるカラムを含む Acuity UPLC (Waters) システムを用いて、UPLC (超高速液体クロマトグラフィー) 測定を行った。カラム流れを、MS 検出器に分配せずに使用した。MS 検出器は、ESCI 二重イオン化源 (大気圧化学イオン化と組み合わされたエレクトロスプレー) を用いて構成された。窒素を噴霧器ガスとして使用した。源温度を 140℃ に維持した。Mass Lynx-Openlynx ソフトウェアを用いてデータ取得を行った。

【0276】

基本手順 C

20

バイナリポンプ、サンプルオーガナイザ、カラム加熱器 (55℃ に設定した)、ダイオードアレイ検出器 (DAD) および以下のそれぞれの方法において規定されるカラムを含む Acuity UPLC (Waters) システムを用いて、LC 測定を行った。カラムからの流れを、MS 分光計に分配した。MS 検出器は、エレクトロスプレーイオン化源を用いて構成された。0.02 秒間の滞留時間を用いて 0.18 秒間で 100 から 10000 まで走査することによって、質量スペクトルを取得した。毛管針電圧 (capillary needle voltage) は 3.5 kV であり、源温度を 140℃ に維持した。窒素を噴霧器ガスとして使用した。Waters-Micromass Mass Lynx-Openlynx データシステムを用いてデータ取得を行った。

【0277】

30

基本手順 D

ポンプ、ダイオードアレイ検出器 (DAD) (Agilent 1200) (波長は 254 nm を使用した)、カラム加熱器および以下のそれぞれの方法において規定されるカラムを含む Agilent 1100 モジュールを用いて、HPLC 測定を行った。カラムからの流れを、Agilent MSD Serie G1956A に分配した。MS 検出器は、API-ES (大気圧エレクトロスプレーイオン化) を用いて構成された。105 から 1400 まで走査することによって、質量スペクトルを取得した。毛管針電圧は、正のイオン化モードの場合に 3000 V であった。フラグメント化電圧 (fragmentation voltage) は 70 V であった。乾燥ガス温度を 12 l/分の流量で 350℃ に維持した。

40

【0278】

方法 1

基本手順 A に加えて: Waters 製の Sunfire-C18 カラム (2.5 μm、2.1 × 30 mm) において、60℃ で 1.0 ml/分の流量で、逆相 HPLC を行った。用いられる勾配条件は以下のとおりである: 95% の A (0.5 g/l の酢酸アンモニウム溶液 + 5% のアセトニトリル)、2.5% の B (アセトニトリル)、2.5% の C (メタノール) から 50% の B、50% の C まで 6.5 分、7.0 分まで保持し、7.3 分の時点で 9.0 分まで初期条件に平衡化する。注入量は 2 μl である。0.3 秒間の滞留時間を用いて 0.5 秒間で 100 から 750 まで走査することによって、高分解能質量スペクトル (飛行時間、TOF 検出器) を取得した。毛管針電圧は、正のイオン化モードの

50

場合に2.5 kVであり、負のイオン化モードの場合に2.9 kVであった。コーン電圧は、正および負の両方のイオン化モードの場合に20 Vであった。ロイシン-エンケファリンが、ロックマスキャリブレーション (lock mass calibration) に使用される標準物質であった。

【0279】

方法2

基本手順Bに加えて：Waters製のBEH-C18カラム(1.7 μ m、2.1 $\times$ 50 mm)において、50 $^{\circ}$ Cで1.0 ml/分の流量で、MS検出器への分配を行わずに、逆相UPLCを行った。用いられる勾配条件は以下のとおりである：95%のA(0.5 g/lの酢酸アンモニウム溶液+5%のアセトニトリル)、5%のB(アセトニトリル)から、40%のA、60%のBまで4.4分、5%のA、95%のBまで5.6分、5.8分まで保持し、6.0分の時点で7.0分まで初期条件に平衡化する。注入量は0.5 μ lである。0.08秒間のチャンネル間遅延を用いて、0.1秒間で100から1000まで走査することによって、低分解能質量スペクトル(シングル四重極型、SQD検出器)を取得した。毛管針電圧は3 kVであった。コーン電圧は、正のイオン化モードの場合に25 Vであり、負のイオン化モードの場合に30 Vであった。

【0280】

方法3

基本手順Bに加えて：Waters製のBEH-C18カラム(1.7 μ m、2.1 $\times$ 50 mm)において、50 $^{\circ}$ Cで1.0 ml/分の流量で、MS検出器への分配を行わずに、逆相UPLCを行った。用いられる勾配条件は以下のとおりである：95%のA(0.5 g/lの酢酸アンモニウム溶液+5%のアセトニトリル)、5%のB(アセトニトリル)から、40%のA、60%のBまで2.8分、5%のA、95%のBまで3.6分、3.8分まで保持し、4.0分の時点で5.0分まで初期条件に平衡化する。注入量は0.5 μ lである。0.08秒間のチャンネル間遅延を用いて、0.1秒間で100から1000まで走査することによって、低分解能質量スペクトル(シングル四重極型、SQD検出器)を取得した。毛管針電圧は3 kVであった。コーン電圧は、正のイオン化モードの場合に25 Vであり、負のイオン化モードの場合に30 Vであった。

【0281】

方法4

基本手順Bに加えて：Waters製のBEH-C18カラム(1.7 μ m、2.1 $\times$ 50 mm)において、50 $^{\circ}$ Cで1.0 ml/分の流量で、MS検出器への分配を行わずに、逆相UPLCを行った。用いられる勾配条件は以下のとおりである：95%のA(0.5 g/lの酢酸アンモニウム溶液+5%のアセトニトリル)、5%のB(アセトニトリル)から、40%のA、60%のBまで3.8分、5%のA、95%のBまで4.6分、5.0分まで保持する。注入量は2.0 μ lである。0.08秒間のチャンネル間遅延を用いて、0.1秒間で100から1000まで走査することによって、低分解能質量スペクトル(シングル四重極型、SQD検出器)を取得した。毛管針電圧は3 kVであった。コーン電圧は、正のイオン化モードの場合に25 Vであり、負のイオン化モードの場合に30 Vであった。

【0282】

方法5

基本手順Cに加えて：架橋されたエチルシロキサン/シリカハイブリッド(BEH)C18カラム(1.7 μ m、2.1 $\times$ 50 mm; Waters Acquity)において、0.8 ml/分の流量で、逆相UPLC(超高速液体クロマトグラフィー)を行った。2つの移動相(移動相A： H_2O /メタノール95/5中0.1%のギ酸; 移動相B：メタノール)を用いて、95%のAおよび5%のBから、5%のAおよび95%のBまで1.3分、および0.2分保持するという勾配条件を実行した。0.5 μ lの注入量を使用した。コーン電圧は、正のイオン化モードの場合に10 Vであり、負のイオン化モードの場合に20 Vであった。

【0283】

方法6

基本手順Cに加えて：架橋されたエチルシロキサン／シリカハイブリッド（BEH）C18カラム（1.7 μ m、2.1 $\times$ 50 mm；Waters Acquity）において、0.8 ml／分の流量で、逆相UPLC（超高速液体クロマトグラフィー）を行った。2つの移動相（H₂O／アセトニトリル95／5中25 mMの酢酸アンモニウム；移動相B：アセトニトリル）を用いて、95％のAおよび5％のBから、5％のAおよび95％のBまで1.3分、および0.3分保持するという勾配条件を実行した。0.5 μ lの注入量を使用した。コーン電圧は、正のイオン化モードの場合に30 Vであり、負のイオン化モードの場合に30 Vであった。

10

【0284】

方法7

基本手順Dに加えて：YMCパックODS-AQ C18カラム（3 μ m、50 mm $\times$ 4.6 mm）において、35℃で2.6 mL／分の流量で、逆相HPLCを行った。95％の（H₂O＋0.1％のHCOOH）／5％のCH₃CNから、5％の（H₂O＋0.1％のHCOOH）／95％のCH₃CNまで4.8分、1.0分保持し；次に、95％の（H₂O＋0.1％のHCOOH）／5％のCH₃CNまで0.2分の勾配溶出を行った。注入量は2 μ Lであった。取得範囲を、UV-PDA検出器では190～400 nmおよびMS検出器では100～1400 m/zに設定した。

20

【0285】

方法8

基本手順Aに加えて：Agilent製のEclipse Plus-C18カラム（3.5 μ m、2.1 $\times$ 30 mm）において、60℃で1.0 ml／分の流量で、MS検出器への分配を行わずに、逆相HPLCを行った。用いられる勾配条件は以下のとおりである：95％のA（0.5 g／lの酢酸アンモニウム溶液＋5％のアセトニトリル）、5％のB（アセトニトリル／メタノールの混合物、1／1）から、100％のBまで5.0分、5.15分まで保持し、5.30分の時点で7.0分まで初期条件に平衡化する。注入量は2 μ lである。0.08秒間のチャネル間遅延を用いて、0.1秒間で100から1000まで走査することによって、低分解能質量スペクトル（シングル四重極型、SQD検出器）を取得した。毛管針電圧は3 kVであった。コーン電圧は、正のイオン化モードの場合に20 Vであり、負のイオン化モードの場合に30 Vであった。

30

【0286】

方法9

方法4と同じ勾配；カラムを使用した：Agilent製のRRHD Eclipse Plus-C18（1.8 μ m、2.1 $\times$ 50 mm）。

【0287】

方法10

基本手順Cに加えて：Xterra MS C18カラム（3.5 μ m、4.6 $\times$ 100 mm）において、1.6 ml／分の流量で、逆相HPLCを行った。3つの移動相（移動相A：95％の25 mMの酢酸アンモニウム＋5％のアセトニトリル；移動相B：アセトニトリル；移動相C：メタノール）を用いて、100％のAから、50％のBおよび50％のCまで6.5分、100％のBまで0.5分、100％のBで1分、100％のAで1.5分再平衡化という勾配条件を実行した。10 μ lの注入量を使用した。コーン電圧は、正のイオン化モードの場合に10 Vであり、負のイオン化モードの場合に20 Vであった。

40

【0288】

方法11

基本手順Aに加えて：Agilent製のEclipse Plus-C18カラム（3.5 μ m、2.1 $\times$ 30 mm）において、60℃で1.0 ml／分の流量で、MS検出器への分配を行わずに、逆相HPLCを行った。用いられる勾配条件は以下のとおりであ

50

る：95%のA（0.5 g/lの酢酸アンモニウム溶液+5%のアセトニトリル）、5%のB（アセトニトリル/メタノールの混合物、1/1）、0.2分保持し、100%のBまで3.0分、3.15分まで保持し、3.30分の時点で5.0分まで初期条件に平衡化する。注入量は2 µlである。0.08秒間のチャンネル間遅延を用いて、0.1秒間で100から1000まで走査することによって、低分解能質量スペクトル（シングル四重極型、SQD検出器）を取得した。毛管針電圧は3 kVであった。コーン電圧は、正のイオン化モードの場合に20 Vおよび50 Vであり、負のイオン化モードの場合に30 Vであった。

【0289】

方法12

基本手順Bに加えて：Agilent製のRRHD Eclipse Plus-C18（1.8 µm、2.1×50 mm）において、50℃で1.0 ml/分の流量で、MS検出器への分配を行わずに、逆相UPLCを行った。用いられる勾配条件は以下のとおりである：95%のA（0.5 g/lの酢酸アンモニウム溶液+5%のアセトニトリル）、5%のB（アセトニトリル）から、40%のA、60%のBまで1.2分、5%のA、95%のBまで1.8分、2.0分まで保持する。注入量は2.0 µlである。0.08秒間のチャンネル間遅延を用いて、0.1秒間で100から1000まで走査することによって、低分解能質量スペクトル（シングル四重極型、SQD検出器）を取得した。毛管針電圧は3 kVであった。コーン電圧は、正のイオン化モードの場合に25 Vであり、負のイオン化モードの場合に30 Vであった。

【0290】

方法13

基本手順Cに加えて：架橋されたエチルシロキサン/シリカハイブリッド（BEH）C18カラム（1.7 µm、2.1×50 mm；Waters Acquity）において、0.8 ml/分の流量で、逆相UPLC（超高速液体クロマトグラフィー）を行った。2つの移動相（H₂O/CH₃CN 95/5中10 mMのNH₄AcO；移動相B：CH₃CN）を用いて、95%のAおよび5%のBから、5%のAおよび95%のBまで1.3分、および0.7分保持するという勾配条件を実行した。0.75 mlの注入量を使用した。コーン電圧は、正のイオン化モードの場合に10 Vであり、負のイオン化モードの場合に20 Vであった。

【0291】

方法14

基本手順Dに加えて：SB-C18 1 pkカラム（4.6×30 mm、1.8 µm）において、65℃で4.0 ml/分の流量で、逆相HPLCを行った。88%のH₂Oおよび12%のCH₃CNから、88%のCH₃CN/12%のH₂Oまで1.10分、0.50分保持し、次に、88%のH₂O/12%のCH₃CNまで0.2分、および0.40分保持するという勾配溶出を行った。注入量は1 µLであった。MS取得範囲およびUV検出器を、それぞれ150～1200 m/zおよび254 nmに設定した。

【0292】

GCMS：

Agilent GC/MSD機器のための基本手順

5973N MSD Mass Selective Detector（シングル四重極型、Agilent Technologies）に連結された、7683 Series 注入器およびオートサンプラ、カラムオーブンおよび以下のそれぞれの方法において規定されるカラムを含む6890 Series Gas Chromatograph（Agilent Technologies）システムを用いて、GC測定を行った。MS検出器は、電子衝撃イオン化源/化学イオン化源（EI/CI）を用いて構成された。14.29走査/秒の速度で50から550まで走査することによって、EI低分解能質量スペクトルを取得した。源温度を230℃に維持した。ヘリウムを噴霧器ガスとして使用した。Chemstation-Open Actionソフトウェアを用いてデ

10

20

30

40

50

ータ取得を行った。

【0293】

方法1

基本手順に加えて：Agilent Technologies製のJ&W HP-5 MSカラム（20m×0.18mm、0.18μm）において、0.7ml/分の流量で、GCを行った。適用される温度勾配は以下のとおりであった：10分間の実行において、初期温度50℃で2.0分間保持し、次に、300℃になるまで5.0分間50℃/分で温度上昇させ、3.0分間保持した。フロント入口温度（front inlet temperature）は250℃であった。GC/MSシステムへの50/1の比率で、0.2μlの注入量の分配注入モードを使用した。

10

【0294】

融点

値は、ピーク値または溶融範囲のいずれかであり、この分析方法に通常に伴う実験的不確定性を有して得られる。

【0295】

Mettler FP62装置

いくつかの化合物については、Mettler FP62装置におけるオープンキャピラリーチューブ中で融点（m. p.）を測定した。1、3、5または10℃/分の温度勾配を用いて融点を測定した。最高温度は300℃であった。融点を、デジタル表示装置から読み取った。

20

【0296】

DSC823e Mettler-Toledo装置

いくつかの化合物については、DSC823e Mettler-Toledo（表2中、DSCで示される）を用いて融点を測定した。30℃/分の温度勾配を用いて融点を測定した。最高温度は400℃であった。

【0297】

核磁気共鳴（NMR）

それぞれ300MHz、400MHzおよび500MHzで動作し、標準的なパルスシーケンスを有する、Bruker Avance III、Bruker DPX-400またはBruker AV-500分光計のいずれかにおいて、¹H NMRスペクトルを記録した。化学シフト（δ）を、内部標準として使用したテトラメチルシラン（TMS）より低磁場側の百万分率（ppm）で報告する。

30

【0298】

表2：

分析データ-R_tは、保持時間（分）を意味し、[M+H]⁺は、化合物のプロトン化質量を意味し、方法は、（LC）MSに使用される方法を指し、decは、分解を意味する。

【0299】

【表 2 4】

化合物 番号	融点 (°C)	[MH ⁺]	Rt	LCMS 方法
B-1a	219.5	367	2.78	2
B-1b	222.8	367	2.91	2
B-2a	191.5	333	1.84	3
B-2b	171.4	333	1.93	3
B-3a	> 300 (dec)	373	2.06	3
B-3b	> 300 (dec)	373	2.16	3
B-4a	187.8 (DSC)	379	2.75	4
B-4b	測定せず	379	3.81	8
B-5	187.6	325	2.54	7
B-6a	154.7	445	3.68	4
B-6b	152.1 (DSC)	445	3.81	4
B-7	170.2	412	2.95	9
B-8	188.5	395	3.25	2
B-9	264.3	394	2.26	2
B-10	>300 (dec)	366	2.86	1
B-11	274.1 (DSC)	463	0.82	6

10

20

30

40

【表 2 5】

化合物 番号	融点 (°C)	[MH ⁺]	Rt	LCMS 方法
B-12	141.9 (DSC)	319	1.43	5
B-13	> 300	311	1.13	3
B-14	> 300 (dec)	321	2.01	3
B-15	159.5	416	2.22	4
B-16	測定せず	393	1.81	2
B-17a	249.9 (DSC)	433	0.92	13
B-17b	211.3	433	1.8	7
B-18	221.7 (DSC)	466	2.18	7
B-19	160.4	394	1.89	4
B-20	106.9	352	0.93	3
B-21	228.4	393	1.98	4
B-22	測定せず	462	2.51	4
B-23	159	412	1.98	4
B-24	測定せず	344	2.09	7
B-25	170.3 (DSC)	375	2.53	4
B-26	174.1	465	2.99	9
B-27	> 300	310	1.06	3

10

20

30

40

【表 2 6】

化合物 番号	融点 (°C)	[MH ⁺]	Rt	LCMS 方法
B-28	測定せず	366	1.35	3
B-29	240.6 (DSC)	291	1.14	2
B-30	測定せず	438	1.66	3
B-31	測定せず	447	1.92	2
B-32	> 300 (dec)	447	1.92	2
B-33	291.8 (DSC)	400	1.82	2
B-34	> 300 (dec)	428	3.75	1
B-35	255.1	429	1.78	2
B-36	> 300 (dec)	451	1.5	2
B-37	> 300 (dec)	396	1.58	2
B-38	> 300	442	2.68	2
B-39	268.3 (DSC)	447	0.77	6
B-40	232.1	384	1.54	2
B-41	201.4	437	1.23	2
B-42	259.1	382	1.12	2
B-43	240.5 (DSC)	459	0.77	6

【表 2 7】

化合物 番号	融点 (°C)	[MH ⁺]	Rt	LCMS 方法
B-44	250 (DSC)	443	1.04	10
B-45	184.5	449	1.35	2
B-46	284.9	352	1.32	2
B-47	> 300 (dec)	435	1.13	2
B-48	215.1	435	1.11	2
B-49	150.6	504	2.46	2
B-50	測定せず	401	1.68	4
B-51	> 300 (dec)	350	1.13	3
B-52	248.3	351	1.52	2
B-53	268.9	425	1.65	2
B-54	243.6	408	2.49	2
B-55	141.5	424	1.51	4
B-56	> 300 (dec)	395	1.37	2
B-57	70.1	394	1.33	4
B-58	247.6	452	1.88	7
B-59	測定せず	426	2.11	4
B-60	> 300 (dec)	415	1.57	3

【表 2 8】

化合物 番号	融点 (°C)	[MH ⁺]	Rt	LCMS 方法
B-61	179.5	410	2.46	4
B-62	> 300 (dec)	408	1.68	4
B-63	73	438	1.66	4
B-64	測定せず	420	257	4
B-65	326.1 (DSC)	332	1.41	2
B-66	286.4	518	2.31	2
B-67	> 300 (dec)	368	1.44	3
B-68	241.8 (DSC)	347	1.62	7
B-69	183.5	403	2.69	4
B-70	225.8	438	1.74	7
B-71	286	423	1.35	3
B-72	250.5	452	1.96	7
B-73	196	407	1.09	3
B-74	246.9	459	0.77	6
B-75	202.3 (DSC)	438	1.99	4
B-76	163.3	408	1.29	3
B-77	267.8	422	2.77	2

10

20

30

40

【表 2 9】

化合物 番号	融点 (°C)	[MH ⁺]	Rt	LCMS 方法
B-78	> 300 (dec)	362	1.52	2
B-79	134.7	450	2	7
B-80	313.8 (DSC)	363	1.82	7
B-81	192.6	408	1.21	3
B-82	176.7	412	2.02	4
B-83	287.2	395	1.32	3
B-84	159.5	424	1.57	7
B-85	194.4 (DSC)	417	3.01	4
B-86	測定せず	422	2.34	4
B-87	267.8 (DSC)	338	1.78	3
B-88	83.4	424	1.97	7
B-89	測定せず	440	2.36	4
B-90	185	422	0.99	3
B-91	136.3	391	1.29	4
B-92	238.2	431	3.36	4
B-93	149.6	422	2.19	4
B-94	測定せず	422	2.06	4

【表 3 0】

化合物 番号	融点 (°C)	[MH ⁺]	Rt	LCMS 方法
B-95	154.6 (DSC)	429	3.74	9
B-96	> 300	295	1.61	3
B-97	146.7	440	1.66	7
B-98	測定せず	367	3.12	2
B-99	測定せず	414	2.12	3
B-100	測定せず	431	3.25	4
B-101	103.8 (DSC)	424	2.01	7
B-102	189.1	437	1.67	7
B-103	245.2 (DSC)	445	1.68	7
B-104	167.3	408	2.4	2
B-105	202.7 (DSC)	480	2.65	9
B-106	測定せず	452	2.23	4
B-107	> 300 (dec)	352	1.35	3
B-108	276.5 (DSC)	463	0.83	6
B-109	247.9	347	1.62	7
B-110	165.4	422	1.72	4

10

20

30

40

【表 3 1】

化合物 番号	融点 (°C)	[MH ⁺]	Rt	LCMS 方法
B-111	115	410	1.85	7
B-112	256 (DSC)	410	1.81	7
B-113	> 300 (dec)	424	1.49	3
B-114	207.2 (DSC)	480	3	4
B-115	234.3	451	1.77	7
B-116	184.7	474	2.93	9
B-117	207.2	451	1.83	7
B-118	141.7	375	1.17	4
B-119	213.8	419	2.06	9
B-120	181.3 (DSC)	376	3.64	7
B-121	171.7	460	2.2	7
B-122	155	409	3.47	2
B-123	240 (DSC)	363	1.9	7
B-124	247.1	370	1.71	4
B-125	208.5 (DSC)	410	2.55	9
B-126	107.3	450	2.1	7

10

20

30

40

【表 3 2】

化合物 番号	融点 (°C)	[MH ⁺]	Rt	LCMS 方法
B-127	測定せず	333	0.84	2
B-128	167.8	452	1.59	7
B-129	193.4	466	1.25	7
B-130	118.5	488	2.7	7
B-131	258.8	354	1.57	4
B-132	138.6	482	3.84	9
B-133	測定せず	459	1.8	7
B-134	97.2	468	1.94	7
B-135	142.8	468	2.02	7
B-136	157.5 (DSC)	466	1.69	7
B-137	124.9	465	2.31	9
B-138	測定せず	459	1.87	7
B-139	189.4	416	2.31	4
B-140	181.2	454	1.82	7
B-141	144.2 (DSC)	410	1.73	7
B-142	127.8	396	1.62	7
B-143	309.6 (DSC)	333	0.84	2

【表 3 3】

化合物 番号	融点 (°C)	[MH ⁺]	Rt	LCMS 方法
B-144	185.7 (DSC)	363	3.11	7
B-145	265.4	451	1.77	7
B-146	221.3	474	2.4	7
B-147	292.8 (DSC)	407	0.92	3
B-148	235.3	410	1.79	7
B-149	118	438	2.1	7
B-150	228.8	391	1.71	9
B-151	117.4	396	1.67	7
B-151a	測定せず	396	1.66	7
B-152	105.5	450	2.1	7
B-153	249.3	405	2.01	9
B-154	249	355	2.37	7
B-155	261.5	417	2.43	9
B-156	254.9	417	2.17	9
B-157	135.5 (DSC)	435	1.27	4
B-158	241.1	423	3.76	2
B-159	142.9	423	2.98	9

10

20

30

40

【表 3 4】

化合物 番号	融点 (°C)	[MH ⁺]	Rt	LCMS 方法
B-160	229.3	479	2.68	9
B-161	170.2	452	1.94	9
B-162	224.1	344	2.49	7
B-163	> 300 (dec)	360	1.93	4
B-164	176.6	375	2.48	9
B-165	182.8	376	1.98	4
B-166	測定せず	409	1.34	5
B-167	207.3	344	1.75	4
B-168	197.6	360	2.91	1
B-169	130.3 (DSC)	347	1.59	7
B-170	220	465	2.19	9
B-171	246.7	374	2.20	9
B-172	192.3 (DSC)	363	1.82	7
B-173	210.8	306	1.92	7
B-174	235.1	276	1.03	4
B-175	測定せず	430	4.26	7
B-176	測定せず	376	3.71	7

【表 3 5】

化合物 番号	融点 (°C)	[MH ⁺]	Rt	LCMS 方法
B-177	240	276	1.9	7
B-178	258	377	1.35	9
B-179	> 300 (dec)	394	2.4	2
B-180	242.2 (DSC)	363	1.93	7
B-181	測定せず	333	1.02	2
B-182	301.9 (DSC)	347	1.64	7
B-183	248.3	296	2.14	7
B-184	測定せず	339	0.5	3
B-185	測定せず	305	0.36	3
B-186a	測定せず	391	2.58	4
B-186b	測定せず	391	2.70	4
B-187	測定せず	339	2.46	4
B-188	194.7	407	1.12	6
B-189	測定せず	測定せず	測定せず	
B-190	測定せず	測定せず	測定せず	
B-191	測定せず	360	1.28	14
B-192	203.5	410	1.97	7

【表 3 6】

化合物 番号	融点 (°C)	[MH ⁺]	Rt	LCMS 方法
B-193	227.2	431	1.54	7
B-194	237.5	419	1.32	7
B-195	測定せず	423	1.41	4
B-196	67.9	437	1.78	9
B-197	測定せず	391	1.7	7
B-198	測定せず	419	1.21	7
B-199	221.5	447	1.65	7
B-200	197.7	377	1.66	7
B-201	209.3	449	1.87	7
B-202	測定せず	467	1.28	12
B-203	測定せず	435	1.39	4
B-204	228.8	433	1.39	7
B-205	213.8	389	1.53	7
B-206	測定せず	417	1.78	7
B-207	278.3	415	1.65	7
B-208	235.1	415	1.57	7
B-209	268.7	403	1.66	7

10

20

30

40

【表 3 7】

化合物 番号	融点 (°C)	[MH ⁺]	Rt	LCMS 方法
B-210	279.9	403	1.59	7
B-211	244.9	389	1.49	7
B-212	244.5	377	1.29	7
B-213	測定せず	403	1.45	7

10

【0313】

薬理学的実施例

本発明に提供される化合物は、PDE2、特にPDE2Aの阻害剤、より少ない程度にPDE10、特にPDE10Aの阻害剤、またはPDE2およびPDE10、特に、PDE2AおよびPDE10Aの阻害剤である。式(I)で表される代表的なPDE2阻害剤またはPDE2およびPDE10阻害剤の性質が、以下の表3～5に示される。

20

【0314】

インビトロアッセイPDE2A

組み換えrPDE10Aバキュロウイルス構築物を用いて、ヒト組み換えPDE2A(hPDE2A)を、Sf9細胞中で発現させた。感染の48時間後に細胞を採取し、hPDE2Aタンパク質を、Ni-セファロース6FFにおける金属キレートクロマトグラフィーによって精製した。試験される化合物を、100%のDMSOに溶解させ、アッセイにおける最終濃度の100倍の濃度に希釈した。化合物の希釈物(0.4μl)を、384ウェルプレート中で、20μlのインキュベーション緩衝液(50mMのTris(pH7.8)、8.3mMのMgCl₂、1.7mMのEGTA)に加えた。インキュベーション緩衝液中の10μlのhPDE2A酵素を加え、10μMのcGMPおよび0.01μMのCi³H-cGMPの最終濃度まで10μlの基質を加えることによって、反応を開始させた。反応物を室温で45分間インキュベートした。インキュベーションの後、200mMのZnCl₂が補充された17.8mg/mlのPDE SPAシンチレーション近接アッセイ)ビーズからなる20μlの停止液を用いて、反応を停止させた。30分間ビーズを沈降させた後、Perkin Elmer Topcountシンチレーションカウンターにおいて放射能を測定し、結果をcpmとして表した。ブランク値のために、酵素を反応から除外し、インキュベーション緩衝液で置き換えた。化合物の代わりに1%の最終濃度のDMSOを加えることによって、対照値を得た。最小平方和法(minimum sum of squares method)によって、化合物濃度に対するブランク値を差し引いた対照値の%のプロットに最良適合曲線を合わせて、この曲線から、半数阻害濃度(IC₅₀)値を導き出す。

30

40

【0315】

インビトロアッセイPDE10A

組み換えrPDE10Aバキュロウイルス構築物を用いて、ラット組み換えPDE10A(rPDE10A2)を、Sf9細胞中で発現させた。感染の48時間後に細胞を採取し、rPDE10Aタンパク質を、Ni-セファロース6FFにおける金属キレートクロマトグラフィーによって精製した。試験される化合物を、100%のDMSOに溶解させ、アッセイにおける最終濃度の100倍の濃度に希釈した。化合物の希釈物(0.4μl

50

を、384ウェルプレート中で、20 μ lのインキュベーション緩衝液（50 mMのTris（pH7.8）、8.3 mMのMgCl₂、1.7 mMのEGTA）に加えた。インキュベーション緩衝液中の10 μ lのrPDE10A酵素を加え、60 nMのcAMPおよび0.008 μ lのCi³H-cAMPの最終濃度まで10 μ lの基質を加えることによって、反応を開始させた。反応物を室温で60分間インキュベートした。インキュベーションの後、17.8 mg/mlのPDE SPA（シンチレーション近接アッセイ）ビーズからなる20 μ lの停止液を用いて、反応を停止させた。30分間ビーズを沈降させた後、Perkin Elmer Topcountシンチレーションカウンターにおいて放射能を測定し、結果をcpmとして表した。ブランク値のために、酵素を反応から除外し、インキュベーション緩衝液で置き換えた。化合物の代わりに1%の最終濃度のDMSOを加えることによって、対照値を得た。最小平方和法によって、化合物濃度に対するブランク値を差し引いた対照値の%のプロットに最良適合曲線を合わせて、この曲線から、半数阻害濃度（IC₅₀）値を導き出す。この試験の結果が、以下の表3に示される。

10

【0316】

表3. 本発明に係る化合物についての薬理学的データ。

pIC₅₀は、mol/Lで表される $-\log$ IC₅₀に該当し、n.t.は、「試験せず」を意味する。

【0317】

【表38】

20

化合物 番号	pIC ₅₀ PDE2	PIC ₅₀ PDE10
B-1a	8.37	7.23
B-1b	7.29	6.35
B-2a	7.53	6.53
B-2b	6.55	5.57
B-3a	8.55	7.36
B-3b	7.22	6.72
B-4a	8.08	7.61

化合物 番号	pIC ₅₀ PDE2	PIC ₅₀ PDE10
B-4b	n.t.	n.t.
B-5	8.12	7.6
B-6a	8.15	5.72
B-6b	6.85	<5
B-7	7.73	5.47
B-8	7.69	6.42
B-9	8.78	7.38

30

【0318】

【表 3 9】

化合物 番号	pIC ₅₀ PDE2	PIC ₅₀ PDE10
B-10	9.54	7.67
B-11	8.79	7.47
B-12	7.67	6.57
B-13	8.7	7.34
B-14	8.15	7.43
B-15	8.06	7.79
B-16	8.28	7.57
B-17a	7.9	5.32
B-17b	8.13	5.39
B-18	8.11	5.79
B-19	8.64	7.47
B-20	7.69	6.8
B-21	8.19	7.38
B-22	8.11	7.05
B-23	8.86	7.86
B-24	7.4	6.28
B-25	8.41	7.81
B-26	7.76	5.9
B-27	8.63	7.53
B-28	8.64	7.88
B-29	7.35	6.42
B-30	8.24	7.61
B-31	9.69	8.09
B-32	9.6	8.18
B-33	9.55	7.91
B-34	9.43	7.92
B-35	9.38	8.08
B-36	9.34	7.95
B-37	9.2	7.69
B-38	9.14	7.6
B-39	9	7.62
B-40	8.99	7.73
B-41	8.87	7.35

化合物 番号	pIC ₅₀ PDE2	PIC ₅₀ PDE10
B-42	8.82	7.53
B-43	8.79	7.36
B-44	8.75	7.45
B-45	8.71	7.13
B-46	8.71	7.7
B-47	8.69	6.84
B-48	8.68	7.21
B-49	8.63	7.11
B-50	8.63	7.96
B-51	8.6	6.81
B-52	8.56	7.13
B-53	8.51	7.43
B-54	8.46	7.03
B-55	8.46	7.97
B-56	8.4	7.35
B-57	8.33	7.74
B-58	8.32	5.73
B-59	8.31	7.63
B-60	8.3	8.18
B-61	8.26	7.7
B-62	8.26	7.71
B-63	8.25	8.03
B-64	8.24	7.52
B-65	8.23	6.6
B-66	8.23	7.43
B-67	8.21	7.81
B-68	8.21	6.75
B-69	8.21	7.11
B-70	8.21	6.58
B-71	8.2	7.72
B-72	8.19	6.49
B-73	8.17	7.17
B-74	8.16	6.89

10

20

30

40

【表 4 0】

化合物 番号	pIC ₅₀ PDE2	PIC ₅₀ PDE10
B-75	8.16	7.2
B-76	8.15	7.34
B-77	8.13	7.11
B-78	8.12	7.03
B-79	8.09	5.72
B-80	8.07	6.13
B-81	8.02	7.43
B-82	8.02	7.07
B-83	8.01	6.99
B-84	7.98	6.98
B-85	7.97	6.91
B-86	7.96	7.42
B-87	7.95	7.57
B-88	7.94	5.67
B-89	7.93	7.3
B-90	7.92	7.3
B-91	7.92	6.57
B-92	7.92	6.33
B-93	7.89	7.41
B-94	7.89	7.19
B-95	7.88	5.76
B-96	7.85	6.7
B-97	7.85	7.11
B-98	7.84	6.72
B-99	7.83	7.3
B-100	7.83	5.91
B-101	7.75	5.26
B-102	7.74	6.79
B-103	7.73	6.75
B-104	7.72	6.69
B-105	7.72	5.84
B-106	7.71	7.05
B-107	7.7	6.97

化合物 番号	pIC ₅₀ PDE2	PIC ₅₀ PDE10
B-108	7.69	7.44
B-109	7.69	6.07
B-110	7.69	7.35
B-111	7.68	5.75
B-112	7.66	5.83
B-113	7.64	7.48
B-114	7.61	6.98
B-115	7.61	5.95
B-116	7.61	6.29
B-117	7.6	6.04
B-118	7.59	6.93
B-119	7.52	5.21
B-120	7.57	5.45
B-121	7.47	6.84
B-122	7.56	6.48
B-123	7.56	6.38
B-124	7.56	6.45
B-125	7.56	5.51
B-126	7.55	5.61
B-127	7.54	5.74
B-128	7.54	6.64
B-129	7.54	6.05
B-130	7.54	6.01
B-131	7.53	6.88
B-132	7.53	5.75
B-133	7.52	5.91
B-134	7.52	5.96
B-135	7.52	6.23
B-136	7.5	5.9
B-137	7.48	6
B-138	7.47	6.15
B-139	7.46	7.2
B-140	7.46	6.55

10

20

30

40

【表 4 1】

化合物 番号	pIC ₅₀ PDE2	PIC ₅₀ PDE10
B-141	7.45	5.8
B-142	7.44	6.5
B-143	7.42	5.87
B-144	8.35	7.5
B-145	7.39	6.62
B-146	7.39	5.99
B-147	7.35	7.06
B-148	7.34	5.07
B-149	7.35	5.38
B-150	7.31	< 5
B-151	n.t.	n.t.
B-151a	7.36	6.04
B-152	7.3	5.41
B-153	7.28	< 5
B-154	7.28	6.42
B-155	7.22	5.04
B-156	7.21	5.1
B-157	7.24	6.55
B-158	7.22	6.22
B-159	7.22	6.46
B-160	7.22	5.61
B-161	7.22	5.06
B-162	7.17	6.06
B-163	7.16	5.94
B-164	7.16	5.6
B-165	7.09	6.3
B-166	7.02	6.55
B-167	7.02	6.58
B-168	7.01	6.76
B-169	6.99	5.55
B-170	6.99	5.44
B-171	6.93	6.13
B-172	6.9	5.11

化合物 番号	pIC ₅₀ PDE2	PIC ₅₀ PDE10
B-173	6.87	6.01
B-174	6.86	n.t.
B-175	6.83	<5
B-176	6.8	<5
B-177	6.79	n.t.
B-178	6.71	<5
B-179	6.7	5.9
B-180	6.69	5.75
B-181	6.62	5.26
B-182	6.62	5.38
B-183	6.5	n.t.
B-184	n.t.	n.t.
B-185	n.t.	n.t.
B-186a	n.t.	n.t.
B-186b	n.t.	n.t.
B-187	n.t.	n.t.
B-188	n.t.	n.t.
B-189	n.t.	n.t.
B-190	n.t.	n.t.
B-191	n.t.	n.t.
B-192	7.74	5.04
B-193	7.65	5.44
B-194	7.53	5.11
B-195	7.37	5.45
B-196	7.19	5.06
B-197	7.13	5.03
B-198	7.05	5.23
B-199	7.05	5.41
B-200	7.04	<5
B-201	7.02	5.29
B-202	6.93	<5
B-203	6.91	5.11
B-204	6.88	5.09

10

20

30

40

【表 4 2】

化合物 番号	pIC ₅₀ PDE2	PIC ₅₀ PDE10
B-205	6.87	<5
B-206	6.87	<5
B-207	6.62	<5
B-208	6.56	<5
B-209	6.52	<5
B-210	6.48	5.84

化合物 番号	pIC ₅₀ PDE2	PIC ₅₀ PDE10
B-211	6.46	<5
B-212	6.45	5.21
B-213	6.43	<5

10

【0322】

PDE阻害剤の効果

ラットにおける生体外試験

到着後すぐに、動物（体重210～240g）を、5つの集団で飼育し、通常の飼料を自由に与えた。化合物および／または溶媒を、経口、皮下または静脈内のいずれかで投与した。実験の設定（experimental setup）に応じて、薬剤／溶媒投与の15分後、30分後、45分後、60分後、120分後または240分後のいずれかで、5kWで1.5秒間にわたるマイクロ波照射（室町（Muromachi）、MMW-05）によって、動物を殺処分した。マイクロ波照射の後、ラットの頭部を切り落とし、頭部を、氷冷の（ice cold）生理食塩水ですぐに冷却した。頭皮を切開し、小脳を含む脳を取り出し、様々な脳領域（線条体、海馬、大脳皮質および／または小脳）を切開し、鋼球（ステンレス鋼ビーズ5mm、カタログ番号69989、Qiagen）を含む予め秤量した均質化管（homogenization tube）（Collection Microtubesカタログ番号19560、Qiagen）に移し、ドライアイス上で保持した。10vol（w/v）の0.1NのHClを加えた。Qiagen製のTissue lyserを用いて、30Hzで3分間、組織を均質化した。ホモジネートを、Eppendorf管（1.5ml）に移し、予め冷却した（4℃）Eppendorf遠心分離機において、1600gで15分間遠心分離した後、上清を収集し、分析まで-80℃で保管した。Enzo Life Sciences製のcGMP Complete EIAキット（カタログ番号ADI-900-164）を用いて、1/4（線条体、海馬、大脳皮質）または1/10（小脳）の希釈試料において環状-GMPレベルを測定した。Perkin Elmer製のLANCER Ultra cAMPキット（コードTRF0263）を用いて、1/10および1/25の希釈試料において、環状-AMPレベルを測定した。結果を、GraphPad Prismによって計算した。この試験の結果が、以下の表4に示される。

20

30

【0323】

PDE2阻害のインビボ標的関与（in vivo target engagement）および中枢への薬理学的効果（central pharmacological effect）を確立するために、ラットの脳（海馬および線条体）において、cAMPおよびcGMPレベルを測定した。PDE2阻害により、脳cGMPレベルの著しい増加が得られた。NO/cGMPシグナル伝達経路は、学習および記憶、シナプス可塑性およびニューロン新生の基礎となる過程、ならびに皮質線条シナプス伝達および運動行動の調節に重要な役割を果たすことが示された。脳組織中のcGMPの測定された増加は、精神疾患における認知機能障害、アルツハイマー病（Mennitti, F. S. et al. Nature Rev. Drug Discovery 2006, 5, 660-669; Baratti, C. M., Boccia, M. M. Behav. Pharmacol. 1999; 10: 731-737; Prickaerts, J. et al. Ne

40

50

uroscience 2002; 113: 349-359; Domek-Lopacinska KU, Strosznajder JB Mol Neurobiol. 2010; 41 (2-3): 129-37)、大鬱病 (Reiersen, G. W. et al. Current Neuropharmacology 2011; 9: 715-727) ならびにパーキンソン病およびハンチントン病としての運動障害 (West, A. R. and Tseng K. Y. Neuroscience, 2011; 5: 55-64; Kumar P, et al. Behav Pharmacol. 2010 May; 21 (3): 217-30) などの、NO/cGMPシグナル伝達の障害を有する病態におけるPDE2阻害剤の使用のさらなる調査を裏付けるものである。

【0324】

10

【表43】

表4. 本発明に係る化合物を用いたラット脳において測定されたcAMPおよびcGMPレベル

投与される化合物 (10 mg/kgを1時間ごとに皮下投与 (s.c., -1h))	海馬		線条体	
	cAMP (対照に対する%)	cGMP (対照に対する%)	cAMP (対照に対する%)	cGMP (対照に対する%)
B-17a	91±9	298±52**	101±21	240±70**
B-88	117±20	150±42	88±12	121±20
B-197	122±10	104±32	89±6	128±26

20

** p<0.005 スチューデントT-検定

【0325】

ラットにおけるアポモルヒネ誘発性の興奮の改善 (APO)

アポモルヒネ (1.0 mg/kg、静脈内投与) 誘発性の興奮を、アポモルヒネの注入後の最初の1時間にわたって5分ごとに採点した。採点方法は以下のとおりであった：(3) 顕著、(2) 中程度、(1) 軽度、および(0) なし。興奮の薬剤による阻害の基準は以下のとおりであった：6つ未満のスコアが3 (0.16% 偽陽性; n=2966)、6つ未満のスコアが2以上 (0.0% 偽陽性) または7つ未満のスコアが1以上 (0.0% 偽陽性)。本発明の目的のために、全体で60分間の観察期間にわたる累積興奮スコアを、最大効果 (Max effect) を表すための尺度として使用した。試験の結果が、表5に示される。

30

【0326】

表5. 本発明に係る化合物についてのラットデータにおけるアポモルヒネ誘発性の興奮の改善。

LADは、67%以上の試験動物 (3匹以上の動物が試験される場合) が、興奮の薬剤による阻害の基準に応答する最低用量として定義される最低有効量を意味し; POは、経口経路を意味し; SCは、皮下経路を意味する。

40

【0327】

【表 4 4】

化合物 番号	PO			SC		
	LAD	最大 効果	最大 効果に おける 用量	LAD	最大 効果	最大 効果に おける 用量
B-9	>2.5	22	2.5			
B-104				>2.5	21	2.5
B-54	>2.5	22	2.5			
B-77	>2.5	21	2.5			
B-1a	>2.5	22	2.5			
B-65	>10	21	10			
B-10	>2.5	21	2.5			
B-38	2.5	19	2.5			
B-34	>2.5	22	2.5			
B-52	10	19	10			
B-56	>10	21	10			
B-83				>10	29	2.5
B-12				10	19	10
B-45				>10	21	10
B-49	>10	24	10			
B-66	>10	21	10			
B-35	>10	22	10			
B-36				>10	21	10
B-48				>10	24	10
B-46	>10	21	10			
B-41				>10	22	10
B-32	>10	22	10			
B-40	>10	22	10			
B-78	>10	21	10			
B-53	>10	24	10			
B-47				>10	22	10

10

20

30

40

【 0 3 2 8】

【表 4 5】

化合物 番号	PO			SC		
	LAD	最大 効果	最大 効果に おける 用量	LAD	最大 効果	最大 効果に おける 用量
B-42	>10	22	10			
B-3b	>10	22	10			
B-3a	>10	22	10			
B-71				10	15	10
B-67	>10	21	10			
B-13	10	19	10			
B-113				10	8	10
B-16				>2.5	21	2.5
B-60	>10	21	10			
B-15				2.5	10	10
B-14	>10	21	10			
B-107				>10	20.5	10
B-44	>10	21	10			
B-108	>10	19	10			
B-11	>10	19	10			
B-43	10	19	10			
B-39	>10	21	10			
B-74	>10	21	10			
B-19				5	14	5
B-20				>10	21	10
B-96	>10	21	10			
B-51	>10	21	10			
B-68				>10	22	10
B-81				10	19	10
B-76				10	16	10
B-73				10	19	10
B-90				>10	25	10
B-50				>10	22	10
B-139	>10	22	10			
B-93				10	7	10
B-110				>10	21	10
B-94				>5	24	5

【表 4 6】

化合物 番号	PO			SC		
	LAD	最大 効果	最大 効果に おける 用量	LAD	最大 効果	最大 効果に おける 用量
B-61				10	15	10
B-62				>10	21	10
B-57				>10	22	10
B-55				>10	22	10
B-59				10	15	10
B-63				10	19	10
B-75				2.5	15	10
B-82				2.5	9	10
B-23				0.63	1	40
B-21	>10	24	10			
B-89				>5	24	5
B-131	10	17	10			
B-118				10	17	10
B-114	>10	24	10			
B-168	10	16	10			
B-4a	>10	21	10			
B-167	10	19	10			
B-91				>10	21	10
B-25	10	19	10			
B-85	>10	21	10			
B-5	>10	21	10			
B-84	>10	21	10			
B-97				10	19	10
B-102				>10	21	10
B-140				>10	24	10
B-142				>10	22	10
B-128				>10	21	10
B-70				>10	24	10
B-145				>10	22	10
B-72				>10	23	10
B-103				>10	21	10
B-121				>10	21	10

【表 4 7】

化合物 番号	PO			SC		
	LAD	最大 効果	最大 効果に おける 用量	LAD	最大 効果	最大 効果に おける 用量
B-17a				>40	23	40
B-142				>10	22	10

10

【0 3 3 1】

PDE2 [^{18}F] B-23：前臨床データ：生体内分布、放射性代謝物（radio metabolite）分析および μPET ベースライン

生体内分布研究

雄のWistarラット（体重320～370g）において、注入の2分後、10分後および30分後（p.i.）に、生体内分布研究を行った（ $n=3$ /時点）。麻酔（1L/分の流量で O_2 中2.5%のイソフルラン）下で尾静脈を介して、約1.1MBqのトレーサをラットに注入し、上で規定される時点で断頭によって殺処分した。風袋を量った（tare）管中に血液および主要な器官を収集し、秤量した。血液、器官および他の身体部分における放射能を、自動ガンマカウンターを用いて測定した。トレーサの注入後の様々な時点における身体の様々な部分における放射能の分布を計算し、注入された用量に対するパーセンテージ（%ID）として、および選択された器官についての標準摂取率（SUV）として表した。%IDは、器官におけるカウント毎分（cpm）/回収された総cpmとして計算される。SUVは、（器官における放射能（cpm）/器官の重量（g））/（回収される総カウント数/体重（g））として計算される。血液における全放射能の計算のために、血液の質量を、体重の7%であると仮定した。

20

【0 3 3 2】

結果が、表6および7に示される。表6は、放射性トレーサの注入の2分後、10分後および30分後における注入された用量%（%ID）値を示す。注入の2分後における脳によるトレーサの吸収の合計が高く（約1.2%）、IDの約1.0%が脳に吸収され、約0.1%が小脳に吸収された。注入の10分後の時点で、脳における%IDが、0.2%に減少した。注入の30分後の時点で、これは0.1%のIDであった。注入の2分後の時点で、注入された用量の約6.7%が、血液中に存在し、これは、トレーサの注入の30分後までに4.1%へと減少した。放射性トレーサの注入の30分後の時点で肝臓および腸中に合計49%のIDが存在していたため、主に肝胆道系によって、および、より少ない程度に、注入の30分後の時点で尿および腎臓中に19%のIDが存在していた腎臓経路を介して、化合物がクリアランスされた。表7は、注入の2分後、10分後および30分後に調べられる脳領域および血液についての放射性トレーサ濃度（SUV値）を示す。3つの調べられる時点で、最も高い放射能濃度は、線条体において観察され、最も低い濃度は、小脳において観察された。表8は、脳の様々な領域および血液についてのSUV値の2分対10分および2分対30分の比を示す。早い洗い出し（wash-out）が、調べられる全ての脳領域について観察された（1を超える比率）。最も遅い洗い出しは、線条体について観察された（2分対30分の比=7.1）一方、大脳皮質は、より早いクリアランスを有していた（2分対30分の比=15.7）。血液からの洗い出しは遅かった（2分対30分の比=1.6）。

30

40

【0 3 3 3】

【表 4 8】

表 6. 注入の 2 分後、10 分後および 30 分後における正常なラット中の生体内分布

器官	%ID ^a		
	2 分	10 分	30 分
尿	0.25 ± 0.1	0.61 ± 0.5	10.80 ± 1.2
腎臓	4.68 ± 0.7	6.02 ± 1.2	8.24 ± 0.3
肝臓	30.79 ± 4.6	37.83 ± 3.3	29.30 ± 4.8
脾臓+膵臓	1.57 ± 0.1	0.42 ± 0.0	0.32 ± 0.1
肺	2.27 ± 1.2	0.68 ± 0.1	0.46 ± 0.0
心臓	0.81 ± 0.0	0.23 ± 0.0	0.12 ± 0.0
胃	2.44 ± 0.3	2.77 ± 0.8	4.81 ± 0.3
腸	9.51 ± 1.1	10.97 ± 1.5	19.75 ± 5.6
線条体	0.098 ± 0.010	0.031 ± 0.005	0.012 ± 0.001
海馬	0.036 ± 0.002	0.006 ± 0.001	0.003 ± 0.001
大脳皮質	0.086 ± 0.017	0.016 ± 0.004	0.006 ± 0.003
大脳の残りの部分	0.809 ± 0.130	0.159 ± 0.006	0.064 ± 0.024
大脳全体	1.030 ± 0.130	0.212 ± 0.006	0.084 ± 0.026
小脳	0.096 ± 0.022	0.020 ± 0.002	0.011 ± 0.005
血液	6.69 ± 0.4	6.27 ± 0.5	4.10 ± 0.6
胴体	42.54 ± 4.8	37.39 ± 4.9	23.75 ± 1.9

平均±標準偏差としてデータを表す; n= 時点当たり3; ^a 器官における cpm/回収される全 cpm として計算される注入される用量に対するパーセンテージ

【0 3 3 4】

【表 4 9】

表 7. 注入の 2 分後、10 分後および 30 分後における様々な脳領域および血液中のトレーサ濃度

器官	SUV [*]		
	2 分	10 分	30 分
線条体	4.36 ± 0.42	1.77 ± 0.08	0.61 ± 0.20
海馬	1.87 ± 0.22	0.33 ± 0.04	0.14 ± 0.04
大脳皮質	2.36 ± 0.48	0.53 ± 0.02	0.15 ± 0.04
大脳の残りの部分	2.63 ± 0.41	0.57 ± 0.02	0.22 ± 0.08
小脳	1.22 ± 0.23	0.27 ± 0.02	0.12 ± 0.04
血液	0.96 ± 0.05	0.90 ± 0.08	0.59 ± 0.08

平均±標準偏差としてデータを表す; n= 時点当たり3; ^{*} 標準摂取率を、(器官における放射能 (cpm)/器官の重量(g))/(回収される総投与量 (total counts)/体重(g))として計算する。

【0 3 3 5】

10

20

30

40

【表 50】

**表 8. SUV 値の 2 分対 10 分の比および 2 分対 30 分の比として計算される脳の様々な領域
および血液からのトレーサのクリアランス**

	2 分/10 分	2 分/30 分
線条体	2.5	7.1
海馬	5.7	13.4
大脳皮質	4.5	15.7
大脳の残りの部分	4.6	11.9
小脳	4.5	10.2
血液	1.1	1.6

10

【0336】

血漿および脳の放射性代謝物分析

トレーサの注入の 2 分後および 10 分後における血漿および脳中の親トレーサおよび放射性代謝物の相対量を決定することによって、正常なラットにおいて、トレーサの代謝的安定性を調べた。麻酔（1 L/分の流量で O₂ 中 2.5 % のイソフルラン）下で尾静脈を介して、約 3.7 MBq のトレーサを静脈内（i. v.）投与した後、ラットを、注入の 2 分後に断頭によって殺処分し（n = 1）、リチウムヘパリンを含む管（4.5 mL の LHPST 管；BD Vacutainer, BD, Franklin Lakes, USA）中に血液を収集し、氷上で保管した。脳を切開し、生理食塩水ですすいだ（注入の 2 分後に既にかん流されたラットを得るのは困難であるため、断頭が好ましい）。10 分の時点で、ラット（n = 1）に約 3.7 MBq のトレーサを注入し、注入の 10 分後に、過量の Nembutal（CEVA Sante Animale、200 mg/kg を腹腔内に）を投与することによって殺処分した。肝臓が薄い色に変わるまで、左心室に生理食塩水を注入することによって、ラットをかん流した。かん流の際、血液を収集し、氷上で保管した。脳を単離した。

20

【0337】

30

脳の放射性代謝物分析のために、大脳および小脳を分離し、それぞれ 3 mL および 2 mL のアセトニトリル中で、約 3 分間均質化した。1 mL の体積のこのホモジネートを、等体積の水で希釈し、1 mL の上清を、0.22 μm フィルタ（Millipore, Bedford, USA）を通してろ過した。約 0.5 mL のろ液を、0.1 mL の水で希釈し、同定のために 10 μL の信頼できる標準物質（1 mg/mL）を添加した。0.8 mL/分の流量で、0.05 M の酢酸ナトリウム（pH 5.5）および CH₃CN（76 : 24 v/v）の混合物で溶出された分析 X Bridge カラム（C₁₈、3.5 μm、3 mm × 100 mm、Waters）からなる HPLC システムに、0.5 mL の体積のホモジネート抽出物を注入した。UV 検出器（254 nm）に通した後、HPLC 溶出液を、0.8 mL の画分（毎分の画分収集）として収集し、画分における放射能を、自動ガンマカウンターを用いて測定した。無損傷のトレーサ（intact tracer）に対応するピークが、約 10 分で溶出し、極性放射性代謝物が約 5 分で溶出した。ラット脳の放射性代謝物分析からの結果の概要が、表 9 に示される。注入の 2 分後の時点で、大脳および小脳において回収される放射能のほぼ全てが、無損傷のトレーサとして存在していた。注入の 10 分後の時点で、大脳における極性放射性代謝物の量は、注入の 2 分後の時点とほぼ同様であり、小脳については、無損傷のトレーサの % は、82 % まで減少した。非極性放射性代謝物は、脳において検出されなかった。

40

【0338】

【表 5 1】

表 9. 放射性トレーサの注入の 2 分後および 10 分後におけるかん流されたラットの大脳および小脳中の無損傷のトレーサおよび放射性代謝物の相対的パーセンテージ(n=1/時点)

%	注入の 2 分後		注入の 10 分後	
	大脳	小脳	大脳	小脳
極性代謝物	2	4	8	18
無損傷のトレーサ	98	96	92	82

10

【0 3 3 9】

血漿の放射性代謝物分析のために、血液を、3 0 0 0 r p m で 1 0 分間遠心分離して、血漿を分離した。約 0. 1 m L の体積の血漿試料を単離し、同定のために約 1 0 μ L の信頼できる非放射性標準物質 (1 m g / m L) を添加した。次に、0. 0 5 M の N a O A c (p H 5. 5) (溶媒 A) およびアセトニトリル (溶媒 B) の混合物で溶出された C h r o m o l i t h P e r f o r m a n c e カラム (C₁₈、3 m m × 1 0 0 m m、M e r c k) からなる H P L C システムに、血漿を注入した。以下の方法を分析に使用した：0. 5 m L / 分の流量で 4 分間、1 0 0 % の A による定組成溶出、次に、1 m L / 分の流量で 1 4 分まで 9 0 % の B まで直線勾配溶出 (l i n e a r g r a d i e n t)、および 1 7 分まで 1 m L / 分の流量で、1 0 % の A および 9 0 % の B の混合物による定組成溶出。インライン (i n - l i n e) U V 検出器 (2 5 4 n m)、およびシングルチャネル分析器 (G a b i b o x, R a y t e s t, S t r a u b e n h a r d t G e r m a n y) に接続された 3 インチを超える N a I (T l) シンチレーション検出器に通した後、H P L C 溶出液を、自動画分収集器を用いて毎分収集した。全ての画分における放射能を、自動ガンマカウンターを用いて測定した。無損傷のトレーサに対応するピークが、約 1 1 分で溶出した。極性放射性代謝物が、1 ~ 3 分で溶出した。(無損傷のトレーサの極性と比べて) わずかにより極性の放射性代謝物が、無損傷のトレーサの直前に溶出した。血漿の放射性代謝物分析からの結果の概要が、表 1 0 に示される。脳と比べてより早い代謝が血漿において観察される。注入の 2 分後の時点で、回収された放射能の約 7 0 % が、無損傷のトレーサとして存在していた。さらに 2 つの極性放射性代謝物 (M 1、M 3) が観察され、そのうちの 1 つ (M 3) は、無損傷のトレーサに近似して溶出した。注入の 1 0 分後の時点で、大量の第 3 の極性代謝物 (M 2、同様に親化合物と近似して溶出する) の存在が観察され、これは、回収された放射能の約 6 0 % を占めていた。注入の 1 0 分後の時点で、回収された放射能のわずか約 2 0 % が、無損傷のトレーサとしてなお存在していた。非極性放射性代謝物は、血漿において検出されなかった。

20

30

【0 3 4 0】

【表 5 2】

表 10. 放射性トレーサの注入の 2 分後および 10 分後におけるラット血漿中の無損傷のトレーサおよび放射性代謝物の相対的パーセンテージ(n=1/時点)

40

血漿中の%	2 分	10 分
極性代謝物 M1	16	10
極性代謝物 M2	-	61
極性代謝物 M3	14	12
無損傷のトレーサ	70	18

【0 3 4 1】

マイクロ P E T 画像化研究

2 0 0 ~ 3 0 0 g の様々な体重を有する雄の W i s t a r ラットを用いて、F o c u s

50

(商標) 220 マイクロPET スキャナ (Concorde Microsystems, Knoxville, TN, USA) において、画像化実験を行った。全ての走査セッション (scan session) の間、動物を、ガス麻酔 (1 L/分の流量で O_2 中 2.5 % のイソフルラン) 下に保った。60 分間のダイナミックスキャン (dynamic scan) を、リストモード (list mode) で取得した。画像の再構築の後、それらを、ラット脳の [^{11}C] ラクロプリドテンプレート (raclopride template) を用いて、半自動的に同時記録し (co-register)、関心体積 (VOI) を、様々な解剖学的脳構造 (線条体、大脳皮質および小脳) について作成し、それから PMOD ソフトウェア PMOD Technologies Ltd.) を用いて、各個々の画像について時間放射能曲線 (TAC) を構築した。動物の体重および注入された用量についての標準化を行った。様々な脳領域における放射能濃度を、放射性トレーサの注入後の時間に応じた SUV (標準摂取率) として表した。麻酔 (1 L/分の流量で O_2 中 2.5 % のイソフルラン) 中で尾静脈を介して、約 74 MBq のトレーサの高比放射能製剤をラット ($n=4$) に注入し、60 分間にわたってベースラインスキャンを行った (scanned baseline)。高強度の信号が、線条体において観察され、小脳においてバックグラウンド放射能のみが存在した。トレーサの注入の後、生体内分布研究の結果によれば、全ての調べられる脳領域において放射性トレーサの高い初期吸収が存在していた：注入の 2 分後に最も高い濃度が、線条体について観察され、続いて、海馬および大脳皮質、続いて小脳について観察された。血液プール活性 (blood pool activity) に起因するこの初期の高い吸収の後、トレーサは、全ての調べられる脳領域からクリアランスされた。最も早いクリアランスが、小脳について観察され、この脳領域は、PDE 2 の最小の発現を有していた。海馬および大脳皮質からのクリアランスは同様であり、小脳からの洗い出しと比較してより遅かった。最も遅い洗い出しは、線条体について観察された。(線条体-小脳) / 小脳の比率 (S-C / C 比) を計算した。この比率は、線条体と「基準領域」である小脳との間のトレーサ吸収の相対的差異を示す。ピーク S-C / C 比 (2.8 の平均、 $n=4$) が、注入の約 5 分後に得られ、これらの比率は、注入の約 15 分後までこの値前後に留まり、その後、線条体からの放射能のクリアランスにより、比率が減少し始めた。

【0342】

理論上の組成物実施例

これらの実施例全体を通して使用される際の「活性成分」は、式 (I) の最終化合物、その薬学的に許容できる塩、その溶媒和物および立体化学的異性体に関する。本発明の製剤の処方 の 典型例は以下のとおりである：

【0343】

1. 錠剤

活性成分：5 ~ 50 mg

リン酸二カルシウム：20 mg

ラクトース：30 mg

滑石：10 mg

ステアリン酸マグネシウム：5 mg

ジャガイモでんぷん：200 mg になるまでの量

【0344】

この実施例では、活性成分を、同じ量の本発明に係る化合物のいずれか、特に、同じ量の例示される化合物のいずれかに置き換えることができる。

【0345】

2. 懸濁液

それぞれ 1 ミリリットルが、1 ~ 5 mg の、活性化合物の 1 つ、50 mg のナトリウムカルボキシメチルセルロース、1 mg の安息香酸ナトリウム、500 mg のソルビトールおよび 1 ml になるまでの水を含むように、水性懸濁液を、経口投与用に調製する。

【0346】

3. 注入物質

1. 5重量%の本発明の活性成分を、水中10体積%のプロピレングリコール中で攪拌することによって、非経口組成物を調製する。

【0347】

4. 軟膏

活性成分：5～1000mg

ステアシルアルコール：3g

ラノリン：5g

白色ワセリン：15g

水：100gになるまでの量

10

【0348】

この実施例では、活性成分を、同じ量の本発明に係る化合物のいずれか、特に、同じ量の例示される化合物のいずれかに置き換えることができる。

【0349】

適度な変動は、本発明の範囲からの逸脱とみなされるべきではない。このように記載される本発明は、当業者によって多くの方法で変更され得ることが明らかであろう。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 25/32	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/36	(2006.01)	A 6 1 P 25/32
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/36
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 3/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 K 31/4985	(2006.01)	A 6 1 P 3/06
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/4985
		A 6 1 K 31/5377

(74)代理人 110000741

特許業務法人小田島特許事務所

(72)発明者 アンドレージル, ホセ・イグナシオ

スペイン・イー-45007トレド・ポリゴノインダストリアル・カレジヤラマ75・ジヤンセン
ーシラグ・エスエイ内

(72)発明者 ブインステルス, ペーター・ヤコブス・ヨハネス・アントニウス

ベルギー・ビー-2340ビールセ・トウルンホウトセバーク30・ジヤンセン・フアーマシユー
チカ・ナームローゼ・フエンノートシヤツプ内

(72)発明者 トラバンコースアレス, アンドレス・アベリノ

スペイン・イー-45007トレド・ポリゴノインダストリアル・カレジヤラマ75・ジヤンセン
ーシラグ・エスエイ内

(72)発明者 デ・アンジェリス, メリ

ドイツ・81541ミュンヘン・ベリンハシュトラーク97

(72)発明者 バンホーフ, グレタ・コンスタンテニア・ペーター

ベルギー・ビー-2340ビールセ・トウルンホウトセバーク30・ジヤンセン・フアーマシユー
チカ・ナームローゼ・フエンノートシヤツプ内

(72)発明者 ギルモン, ジェローム・エミュー・ジヨルジュ

フランス・エフ-27106バルドルイユセデ・ビーピー615・キャンパスドメグルモン・ジヤ
ンセンーシラグ内

(72)発明者 ロンブーツ, フレデリク・ジヤン・リタ

ベルギー・ビー-2340ビールセ・トウルンホウトセバーク30・ジヤンセン・フアーマシユー
チカ・ナームローゼ・フエンノートシヤツプ内

(72)発明者 ブリーゲン, マールテン

ベルギー・ビー-2340ビールセ・トウルンホウトセバーク30・ジヤンセン・フアーマシユー
チカ・ナームローゼ・フエンノートシヤツプ内

(72)発明者 ボルマン, ギ・マウリッツ・アール

ベルギー・ビー-3000リユーベン・ブス5105・バーイストラート6・ケイ ユー リユー
ベン アールアンドデイ・カトリーク・ユニベルシタイト・リユーベン内

(72)発明者 セレン, ソフィ・ジヤンヌ・レオポルディーヌ

ベルギー・ビー-3000リユーベン・ブス5105・バーイストラート6・ケイ ユー リユー
ベン アールアンドデイ・カトリーク・ユニベルシタイト・リユーベン内

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 国際公開第2010/138833 (WO, A1)

European Journal of Medicinal Chemistry, 2009年, 44, pp.1135-1143

Indian Journal of Heterocyclic Chemistry, 2006年, 16, pp.1-4

Indian Journal of Heterocyclic Chemistry, 2005年, 14, pp.361-362

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAplus/REGISTRY (STN)