

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-510061

(P2011-510061A)

(43) 公表日 平成23年3月31日(2011.3.31)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 487/04 (2006.01)</b>	C07D 487/04 142	4C050
<b>A61K 31/519 (2006.01)</b>	C07D 487/04 CSP	4C086
<b>A61P 25/28 (2006.01)</b>	A61K 31/519	
<b>A61P 25/14 (2006.01)</b>	A61P 25/28	
<b>A61P 25/18 (2006.01)</b>	A61P 25/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 41 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-543609 (P2010-543609)	(71) 出願人	510316718 リミテッド・ライアビリティ・カンパニー “イノヴェイティブ・ファーマ” ロシア国141400 モスクワ・リージ ャン, ヒムキ, ラボチャヤ・ストリート, 2アー, コープ 1
(86) (22) 出願日	平成21年1月23日 (2009.1.23)	(74) 代理人	100140109 弁理士 小野 新次郎
(85) 翻訳文提出日	平成22年9月9日 (2010.9.9)	(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(86) 国際出願番号	PCT/IB2009/050270	(74) 代理人	100080137 弁理士 千葉 昭男
(87) 国際公開番号	W02009/093206	(74) 代理人	100096013 弁理士 富田 博行
(87) 国際公開日	平成21年7月30日 (2009.7.30)		
(31) 優先権主張番号	2008102154		
(32) 優先日	平成20年1月24日 (2008.1.24)		
(33) 優先権主張国	ロシア (RU)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 3-(スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-セロトニン5-HT<sub>6</sub>受容体のアンタゴニスト、その調製の方法及び使用

(57) 【要約】

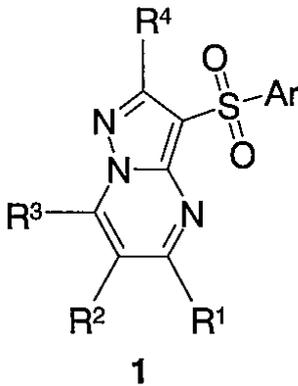
本発明は、一般式1の新規な3-スルホニル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンに、又は医薬的に受容可能な塩及び/又はこれらの水和物、セロトニン5-HT<sub>6</sub>受容体の新規なアンタゴニスト、新規な医薬物質、医薬組成物、医薬製剤、及び製造のための方法、並びにその病変形成がセロトニン5-HT<sub>6</sub>受容体の活性化の障害によって起こされるCNSの病理学的状態及び疾病を治療又は予防するためのその使用に関する。一般式1の化合物において：Arは、所望により置換されていてもよいアリアル又は所望により置換されていてもよいヘテロシクリルであり；R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、互いに独立に水素原子、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル又はフェニルを表し；R<sup>4</sup>は、水素原子、所望により置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキル、置換されたヒドロキシル基又は置換されたスルホニル基を表す。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

以下の一般式 1 :

## 【化 1】



10

[式中:]

Ar は、所望により置換されていてもよいアリール又は所望により置換されていてもよいヘテロシクリルを表し；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、互いに独立に水素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル又はフェニルを表し；

R<sup>4</sup>は、水素、所望により置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキル、置換されたヒドロキシ基又は置換されたスルファニル基を表す]

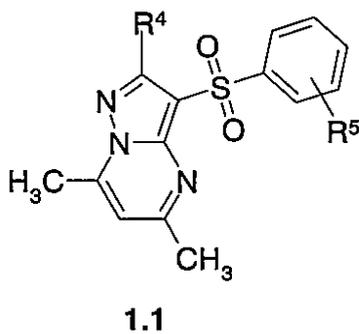
の置換された3-(アリールスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン又は医薬的に受容可能な塩及び/又はこれらの水和物。

20

## 【請求項 2】

以下の一般式 1.1 :

## 【化 2】



30

[式中:]

R<sup>4</sup>は、上記で定義したとおりであり；

R<sup>5</sup>は、水素、低級アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ基、置換されたアミノ基又はハロゲンから選択される一つ又はそれより多い所望により同一であってもよい置換基を表す]

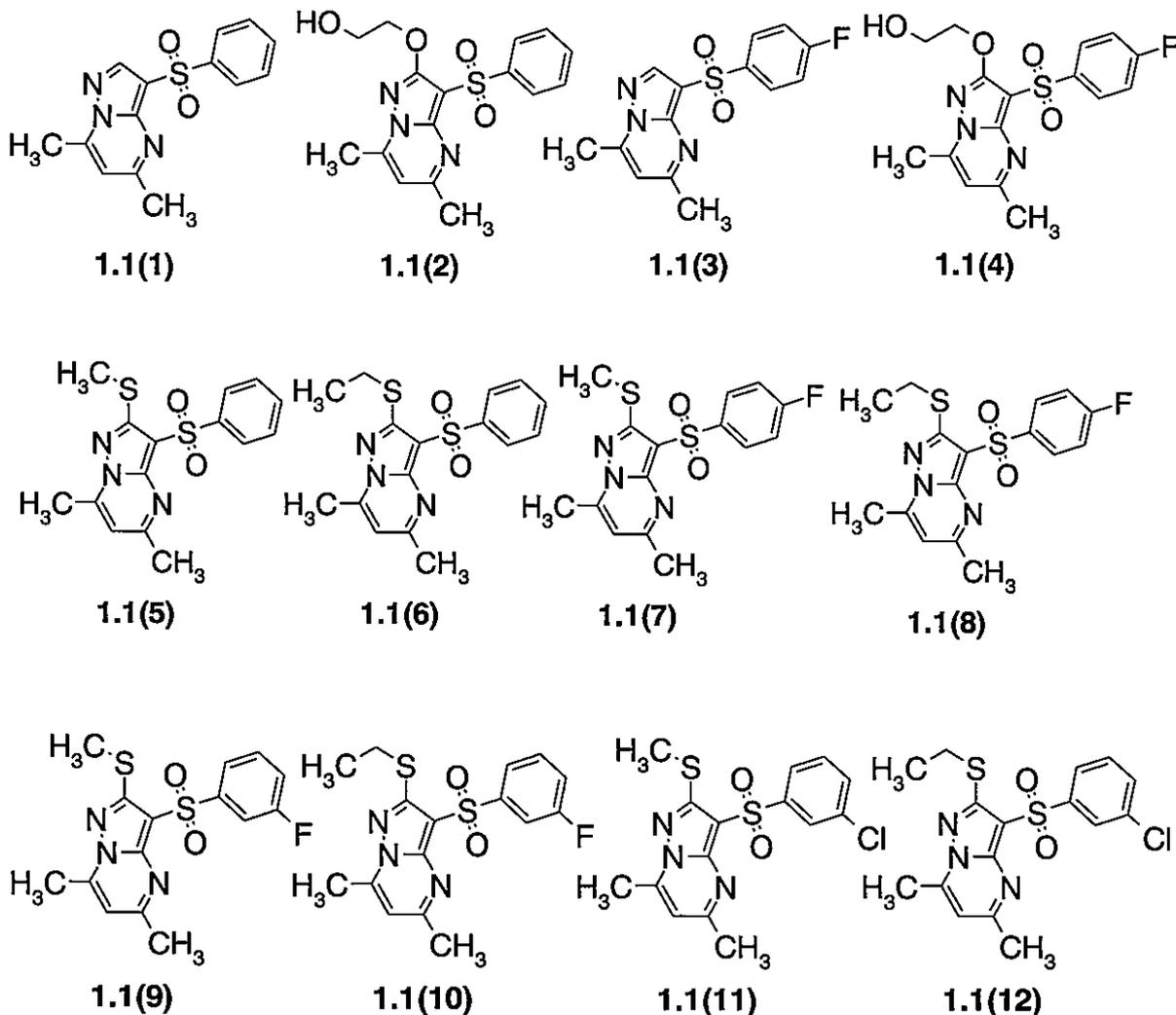
の置換された3-(アリールスルホニル)-5,7-ジメチル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン又は医薬的に受容可能な塩及び/又はこれらの水和物である、請求項 1 に記載の化合物。

40

## 【請求項 3】

以下の式：

## 【化 3】



10

20

30

40

50

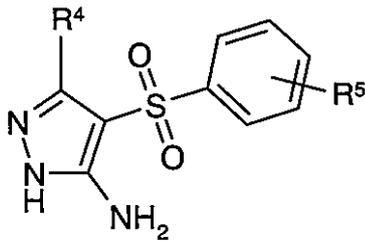
の 5, 7 - ジメチル - 3 - (フェニルスルホニル) ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン 1 . 1 ( 1 )、5, 7 - ジメチル - 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 3 - (フェニルスルホニル) ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン 1 . 1 ( 2 )、5, 7 - ジメチル - 3 - ( 4 - フルオロフェニルスルホニル) ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン 1 . 1 ( 3 )、5, 7 - ジメチル - 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 3 - ( 4 - フルオロフェニルスルホニル) ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン 1 . 1 ( 4 )、5, 7 - ジメチル - 2 - メチルスルファニル - 3 - (フェニルスルホニル) ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン 1 . 1 ( 5 )、5, 7 - ジメチル - 3 - (フェニルスルホニル) - 2 - エチルスルファニル - ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン 1 . 1 ( 6 )、5, 7 - ジメチル - 2 - メチルスルファニル - 3 - ( 4 - フルオロフェニルスルホニル) ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン 1 . 1 ( 7 )、5, 7 - ジメチル - 2 - エチルスルファニル - 3 - ( 4 - フルオロフェニルスルホニル) ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン 1 . 1 ( 8 )、5, 7 - ジメチル - 2 - メチルスルファニル - 3 - ( 3 - フルオロフェニルスルホニル) ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン 1 . 1 ( 9 )、5, 7 - ジメチル - 2 - エチルスルファニル - 3 - ( 3 - フルオロフェニルスルホニル) ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン 1 . 1 ( 10 )、5, 7 - ジメチル - 2 - メチルスルファニル - 3 - ( 3 - クロロフェニルスルホニル) ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン 1 . 1 ( 11 )、5, 7 - ジメチル - 2 - エチルスルファニル - 3 - ( 3 - クロロフェニルスルホニル) ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン 1 . 1 ( 12 ) 又は医薬的に受容可能な塩及び / 又はこれらの水和物である、請求項 2 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

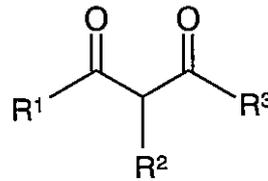
以下の一般式 2 の 3 - アミノ - 4 - スルホニル - 2 H - ピラゾールの、対応する以下の

一般式 3 :

【化 4】



2



3

10

[ 式中 :

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は、全て上記で定義したとおりである ; ]

の -ジカルボニル化合物との相互作用による、その後の反応生成物の単離又は分離を伴う、請求項 1、2、3 のいずれか 1 項に記載の化合物の調製のための方法。

【請求項 5】

請求項 1、2、3 のいずれか 1 項に記載の一般式 1 の化合物である、セロトニン 5 - H T<sub>6</sub> 受容体のアンタゴニスト。

【請求項 6】

少なくとも一つの請求項 1 - 3 のいずれか 1 項に記載の一般式 1 の化合物である、医薬組成物及び医薬のための薬物物質。

20

【請求項 7】

ヒト及び温血動物における CNS の各種の症状及び疾病の予防及び治療のためにセロトニン 5 - H T<sub>6</sub> 受容体と相互作用する、医薬的に有効な量の請求項 6 に記載の薬物物質を含んでなる医薬組成物。

【請求項 8】

少なくとも一つの請求項 6 に記載の薬物物質を、不活性な充填剤及び / 又は希釈剤と混合することによる、請求項 7 に記載の医薬組成物の調製のための方法。

【請求項 9】

その病変形成が、セロトニン 5 - H T<sub>6</sub> 受容体の活性化の障害に関係する病理学的状態及び CNS の疾病の予防及び治療を意図する、請求項 6 に記載の薬物物質又は請求項 7 に記載の医薬組成物を含んでなる、医薬的に受容可能な包装中に入れられた錠剤、カプセル、又は注射の形態の医薬。

30

【請求項 10】

その病変形成がヒト及び動物におけるセロトニン 5 - H T<sub>6</sub> 受容体に関係する各種の疾病の予防及び治療のための、請求項 6 に記載の薬物物質、又は請求項 7 に記載の医薬組成物、或いは請求項 9 に記載の医薬を含んでなる治療キット。

【請求項 11】

ヒト及び動物における精神性疾患、神経変性及び認知障害の予防及び治療のための、請求項 6 に記載の薬物物質、又は請求項 7 に記載の医薬組成物、或いは請求項 9 に記載の医薬を含んでなる治療キット。

40

【請求項 12】

ヒト及び動物におけるアルツハイマー病、ハンチントン病、精神障害、統合失調症、低酸素性虚血、低血糖症、痙攣状態、脳損傷、ラチリズム、筋萎縮性側索硬化症、肥満症又は発作の予防及び治療のための、請求項 6 に記載の薬物物質、又は請求項 7 に記載の医薬組成物、或いは請求項 9 に記載の医薬を含んでなる治療キット。

【請求項 13】

その病変形成が、ヒト及び動物におけるセロトニン 5 - H T<sub>6</sub> 受容体に関係する各種の疾病、特に精神性疾患、神経変性及び認知障害の予防及び治療のための、請求項 6 に記載の薬物物質、若しくは請求項 7 に記載の医薬組成物、又は請求項 9 に記載の医薬、或いは

50

請求項 10 - 12 のいずれか 1 項に記載の治療キットの、ヒト又は動物への投与からなる方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な 3 - (アリアルスルホニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン、新規な 5 - HT<sub>6</sub> 受容体アンタゴニスト、薬物物質、医薬組成物、医薬、これらの調製の方法及び使用に関する。更に具体的には、本発明は、セロトニン 5 - HT<sub>6</sub> 受容体アンタゴニスト - 置換された 3 - (スルホニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン、薬物物質、及び前記化合物を活性成分として含んでなる医薬組成物、並びに中枢神経系 (CNS) の疾病、特に認知及び神経変性疾患の治療及び予防の方法に関する。新規な薬物物質の薬理学的作用の根源は、CNS の疾病、特にアルツハイマー病 (AD)、ハンチントン病、統合失調症、他の神経変性疾患、認知障害及び肥満症の治療において重要な役割を演じるセロトニン 5 - HT<sub>6</sub> 受容体と相互作用するその能力である。

10

【背景技術】

【0002】

CNS の疾病、特に統合失調症、AD 及び他の神経変性疾患並びに認知障害の治療のためのセロトニン 5 - HT<sub>6</sub> 受容体の選択的アンタゴニストの有用性は、臨床診療において決定的に証明され、そして将来の医学において非常に見込みがある (perspective) と考えられる [Holenz J., Pauwels P. J., Diaz J. L., Merce R., Codony X., Buschmann H. Medicinal chemistry strategies to 5-HT<sub>6</sub> receptor ligands as potential cognitive enhancers and antiobesity agents. Drug Disc. Today. 2006; 11: 283 - 299]。哺乳動物において、これらの受容体は、中枢神経系 (CNS) に、そして主として訓練及び記憶に係る脳の部分に排他的に局在化している [Gerard C., Martres M. - P., Lefevre K., Miquel M. - C., Verge D., Lanfumey L., Doucet E., Hamon M., El Mestikawy S. Immunolocalisation of serotonin 5-HT<sub>6</sub> receptor-like material in the rat central nervous system. Brain Research. 1997; 746: 207 - 219]。一方、5 - HT<sub>6</sub> 受容体が、コリン作動性、ノルアドレナリン作動性、グルタミン酸作動性及びドーパミン作動性を含む神経媒介物質系の全ての修飾物質であることが示されている [Dawson L. A., Nguyen H. Q., Li P. The 5-HT (6) receptor antagonist SB - 271046 selectively enhances excitatory neurotransmission in the rat frontal cortex and hippocampus. Neuropsychopharmacology. 2001; 25: 662 - 668]。これらの系の正常な認知過程における基本的な役割、及び神経変性におけるその機能障害を考慮すれば、正常な、及び “病的な” 記憶の形成における 5 - HT<sub>6</sub> 受容体の排他的役割は明白となる。

20

30

40

【0003】

5 - HT<sub>6</sub> 受容体の遮断が、訓練 - 記憶 - 再現の各種の動物モデルにおける記憶の固定のかなりな向上に導くことが、多くの今日の刊行物に示された [Foley A. G., Murphy K. J., Hirst W. D., Gallagher H. C., Hagan J. J., Upton N., Walsh F. S., Regan C. M. The 5-HT (6) receptor antagonist SB - 271046 reverses scopolamine - disrupted consolidation of a passive avoidance task and ame

50

liorates spatial task deficits in aged rats. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29: 93 - 100. Riemer C., Borroni E., Levet-Trafit B., Martin J.R., Poli S., Porter R.H., Bos M. Influence of the 5-HT<sub>6</sub> receptor on acetylcholine release in the cortex: pharmacological characterization of 4-(2-bromo-6-pyrrolidin-1-ylpyridine-4-sulfonyl)phenylamine, a potent and selective 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist. *J. Med. Chem.* 2003; 46: 1273 - 1276. King M.V., Woolley M.L., Topham I.A., Sleight A.J., Marsden C.A., Fone K.C. 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonists reverse delay-dependent deficits in novel object discrimination by enhancing consolidation an effect sensitive to NMDA receptor antagonism. *Neuropharmacology* 2004; 47: 195 - 204]. 5-HT<sub>6</sub> 受容体アンタゴニストの作用下で行われたモリソン水迷路実験における老齢のラットにおける認知機能のかなりな向上も更に証明された [Foley A.G., Murphy K.J., Hirst W.D., Gallagher H.C., Hagan J.J., Upton N., Walsh F.S., Regan C.M. The 5-HT(6) receptor antagonist SB-271046 reverses scopolamine-disrupted consolidation of a passive avoidance task and ameliorates spatial task deficits in aged rats. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29: 93 - 100]. 最近、認知過程における5-HT<sub>6</sub> 受容体機能、及びそのアンタゴニストの可能な薬理作用団的特質に関する更に正確な概念の更に完全な理解が達成された [Holenz J., Pauwels P.J., Diaz J.L., Merce R., Codony X., Buschmann H. Medicinal chemistry strategies to 5-HT<sub>6</sub> receptor ligands as potential cognitive enhancers and antiobesity agents. *Drug Disc. Today*. 2006; 11: 283 - 299]. これは、非常に擬似的な選択的リガンド(“分子ツール”)の調製を、そしてその後の臨床候補をもたらした。現在、多くの5-HT<sub>6</sub> 受容体アンタゴニストが、AD、ハンチントン病、統合失調症(抗神経病剤)並びに他の神経変性及び認知疾患の治療のための潜在的成分として臨床治験の各種の相にある(表1) [http://integrity.pro-us.com]。

【0004】

10

20

30

【表 1】

表 1. 薬物候補としての 5-HT<sub>6</sub> 受容体アンタゴニスト

医薬	試験の臨床相	開発者	治療群
Dimebon™	第 III 相	Medivation (USA)	アルツハイマー病の治療
SGS-518	第 II 相	Lilly, Saegis	認知障害の治療
SB-742457	第 II 相	GlaxoSmithKline	アルツハイマー病の治療； 抗精神病剤
Dimebon*	第 I/IIa 相	Medivation (USA)	ハンチントン病の治療
Dimebon*	第 II 相	(Russia)	統合失調症
PRX-07034	第 I 相	Epix Pharm.	肥満症の治療；抗精神病 剤；認知障害の治療
SB-737050A	第 II 相	GlaxoSmithKline	抗精神病剤
BVT-74316	第 I 相	Biovitrum	肥満症の治療
SAM-315	第 I 相	Wyeth Pharm.	アルツハイマー病の治療
SYN-114	第 I 相	Roche, Synosis Ther.	認知障害の治療
BGC-20-761	前臨床	BTG (London)	抗精神病剤； 認知障害の治療
FMPO	前臨床	Lilly	抗精神病剤
Dimebon™	前臨床	(Russia)	発作の治療

10

20

## 【 0 0 0 5 】

5-HT<sub>6</sub> 受容体アンタゴニストのもう一つの魅力的な特性は、過体重の低下及び肥満症の治療のための本質的に新規な療法のその基本の調製に導くことができる食欲を抑制するその能力である [Vicker S. P., Dourish C. T. Serotonin receptor ligands and the treatment of obesity. Curr. Opin. Investig. Drugs. 2004; 5: 377 - 388]。この効果は、多くの研究において確認され [Holenz J., Pauwels P. J., Diaz J. L., Merce R., Codony X., Buschmann H. Medicinal chemistry strategies to 5-HT<sub>6</sub> receptor ligands as potential cognitive enhancers and antiobesity agents. Drug Disc. Today. 2006; 11: 283 - 299. Davies S. L. Drug discovery targets: 5-HT<sub>6</sub> receptor. Drug Future. 2005; 30: 479 - 495]、その機構は、5-HT<sub>6</sub> 受容体アンタゴニストによる - アミノ酪酸シグナル伝達の抑制、及び最終的に食料の要求の低下をもたらす - メラニン細胞刺激ホルモン放出の増加に基づく [Woolley M. L. 5-HT<sub>6</sub> receptors. Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord. 2004; 3: 59 - 79]。現在二つの 5-HT<sub>6</sub> 受容体アンタゴニストが、肥満症の治療のための薬物候補として臨床試験の第 1 相にある (表 1) [http://integrity.prouis.com]。

30

40

## 【 0 0 0 6 】

この文脈において、新しい選択的なそして有効なセロトニン 5-HT<sub>6</sub> 受容体アンタゴニストの探求は、多くの神経性及び神経変性疾患並びに認知障害の治療のための新規な薬

50

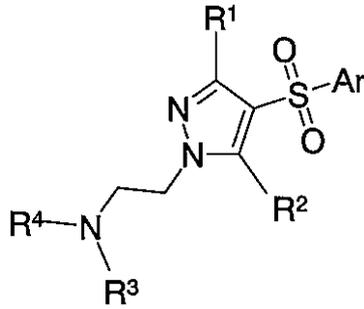
物物質の開発に対する本来のそして有望な方法であるように見受けられる。

【0007】

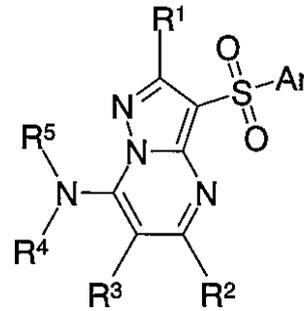
科学的文献において各種の生物学的に活性なアールスルホニル置換アザ複素環、特にセロトニン受容体リガンドを記載した多くの刊行物が存在する。例えば、以下の一般式A1の置換された1-(2-アミノエチル)-4-(アールスルホニル)ピラゾールは、セロトニンR-HT<sub>2c</sub>受容体リガンドとして[WO2003057674A1]、そして以下の置換された7-アミノ-3-(スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンA2:

【0008】

【化1】



A1



A2

10

20

【0009】

[A1: Ar = アルキル、アール; R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> = H、OH、アルキル、アルコキシ; R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> = H、アルキル、アールである。

A2: Ar = アール、ヘテロシクリル; R<sup>1</sup> = H、アルキル、アルキルチオ; R<sup>2</sup> = H、アルキル、ハロゲン; R<sup>3</sup> = H、アルキル、ヒドロキシアルキル; R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> = H; NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> = ピペラジニルである; ]

は、セロトニン5-HT<sub>6</sub>受容体アンタゴニストとして[941994 1, 1999]記載されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

30

【0010】

【特許文献1】国際特許出願公開WO2003/057674A1

【特許文献2】欧州特許 第941994 1号、1999

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】Holenz J., Pauwels P. J., Diaz J. L., Merce R., Codony X., Buschmann H. Medicinal chemistry strategies to 5-HT<sub>6</sub> receptor ligands as potential cognitive enhancers and antiobesity agents. Drug Disc. Today. 2006; 11: 283-299.

40

【非特許文献2】Gerard C., Martres M.-P., Lefeuvre K., Miquel M.-C., Verge D., Lanfumey L., Doucet E., Hamon M., El Mestikawy S. Immunolocalisation of serotonin 5-HT<sub>6</sub> receptor-like material in the rat central nervous system. Brain Research. 1997; 746: 207-219.

【非特許文献3】Dawson L. A., Nguyen H. Q., Li P. The 5-HT(6) receptor antagonist SB-271046 selectively enhances excitatory neurotrans

50

mission in the rat frontal cortex and hippocampus. *Neuropsychopharmacology*. 2001; 25: 662 - 668.

【非特許文献4】Foley A.G., Murphy K.J., Hirst W.D., Gallagher H.C., Hagan J.J., Upton N., Walsh F.S., Regan C.M. The 5-HT(6) receptor antagonist SB-271046 reverses scopolamine-disrupted consolidation of a passive avoidance task and ameliorates spatial task deficits in aged rats. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29: 93 - 100.

【非特許文献5】Riemer C., Borroni E., Levet-Trafi t B., Martin J.R., Poli S., Porter R.H., Bos M. Influence of the 5-HT6 receptor on acetylcholine release in the cortex: pharmacological characterization of 4-(2-bromo-6-pyrrolidin-1-ylpyridine-4-sulfonyl)phenylamine, a potent and selective 5-HT6 receptor antagonist. *J. Med. Chem.* 2003; 46: 1273 - 1276.

【非特許文献6】King M.V., Woolley M.L., Topham I.A., Sleight A.J., Marsden C.A., Fone K.C. 5-HT6 receptor antagonists reverse delay-dependent deficits in novel object discrimination by enhancing consolidation and effect sensitive to NMDA receptor antagonism. *Neuropharmacology* 2004; 47: 195 - 204.

【非特許文献7】Foley A.G., Murphy K.J., Hirst W.D., Gallagher H.C., Hagan J.J., Upton N., Walsh F.S., Regan C.M. The 5-HT(6) receptor antagonist SB-271046 reverses scopolamine-disrupted consolidation of a passive avoidance task and ameliorates spatial task deficits in aged rats. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29: 93 - 100.

【非特許文献8】Holenz J., Pauwels P.J., Diaz J.L., Merce R., Codony X., Buschmann H. Medicinal chemistry strategies to 5-HT6 receptor ligands as potential cognitive enhancers and antiobesity agents. *Drug Disc. Today*. 2006; 11: 283 - 299.

【非特許文献9】<http://integrity.prous.com>.

【非特許文献10】Vicker S.P., Dourish C.T. Serotonin receptor ligands and the treatment of obesity. *Curr. Opin. Investig. Drugs*. 2004; 5: 377 - 388.

【非特許文献11】Holenz J., Pauwels P.J., Diaz J.L., Merce R., Codony X., Buschmann H. Medicinal chemistry strategies to 5-HT6 receptor ligands as potential cognitive enhance

10

20

30

40

50

rs and antiobesity agents. Drug Disc. Today. 2006; 11: 283 - 299. Davies S. L. Drug discovery targets: 5-HT<sub>6</sub> receptor. Drug Future. 2005; 30: 479 - 495.

【非特許文献12】Woolley M. L. 5-HT<sub>6</sub> receptors. Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord. 2004; 3: 59 - 79。

【発明の概要】

【0012】

新規な非常に有効な神経保護性医薬を解明するために、本発明の著者等は、置換された3-(スルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンの分野において幅広い研究を行い、その結果として、5-HT<sub>6</sub>受容体アンタゴニストである新規な薬物物質を見出した。

10

【0013】

本発明の文脈において、用語は、一般的に以下のように定義される：

“アゴニスト”は、規定された種類の受容体と結合し、その特異的シグナル伝達を活発に促進し、そしてこれによって細胞の生物学的回答を起こすリガンドを意味する。

【0014】

“アザ複素環”は、少なくとも一つの窒素原子を持つ芳香族或いは非芳香族の単環又は多環系を意味する。アザ複素環は、一つ又はそれより多い“環系置換基”を有することができる。

20

【0015】

“アルキル”は、1-12個の炭素原子を持つ脂肪族炭化水素の直鎖又は分枝鎖基を意味する。分枝は、一つ又はそれより多い“低級アルキル”置換基を持つアルキル鎖を意味する。アルキル基は、ハロゲン、アルケニルオキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アロイル、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、アルキニルオキシ、アラルコキシ、アリールオキシ、アリールオキシカルボニル、アルキルチオ、ヘテロアリールチオ、アラルキルチオ、アリールスルホニル、アルキルスルホニルヘテロアラルキルオキシ、縮合(annealed)ヘテロアリールシクロアルケニル、縮合ヘテロアリールシクロアルキル、縮合ヘテロアリールヘテロシクレニル、縮合ヘテロアリールヘテロシクリル、縮合アリールシクロアルケニル、縮合アリールシクロアルキル、縮合アリールヘテロシクレニル、縮合アリールヘテロシクリル、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル或いは $R_k^a R_{k+1}^a N-$ 、 $R_k^a R_{k+1}^a NC(=O)-$ 、 $R_k^a R_{k+1}^a NC(=S)-$ 、 $R_k^a R_{k+1}^a NSO_2-$ を含む同一又は異なった構造の一つ若しくはそれより多い置換基(“アルキル置換基”)を有することができ、ここで、 $R_k^a$ 及び $R_{k+1}^a$ は、互いに独立に、その意味が本節で定義される“アミノ基”置換基、例えば、水素、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを表すか、或いは $R_k^a$ 及び $R_{k+1}^a$ は、これらが接続しているN原子と一緒に、 $R_k^a$ 及び $R_{k+1}^a$ を経由する4-7員のヘテロシクリル又はヘテロシクレニルを形成する。好ましいアルキル基は、メチル、トリフルオロメチル、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、3-ペンチル、メトキシエチル、カルボキシメチル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、ベンジルオキシカルボニルメチル及びピリジルメチルオキシカルボニルメチルである。好ましい“アルキル置換基”は、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アラルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、ヘテロアリールチオ、アラルキルチオ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、ヘテロアラルキルオキシカルボニル又は $R_k^a R_{k+1}^a N-$ 、 $R_k^a R_{k+1}^a NC(=O)-$ 、縮合アリールヘテロシクレニル、縮合アリールヘテロシクリルである。

30

40

【0016】

50

“アルキルオキシアルキル”は、アルキル基が互いに独立であり、そして本節で定義される、アルキル - O - アルキルを意味する。好ましいアルキルオキシアルキル基は、メトキシエチル、エトキシメチル、n - ブトキシメチル、メトキシプロピル及びイソ - プロピルオキシエチルである。

【0017】

“アルキルチオ又はアルキルスルファニル”は、アルキル基が本節で定義されるアルキル - S - 基を意味する。

“アルコキシ”は、アルキルが本節で定義されるアルキル - O - 基を意味する。好ましいアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソ - プロポキシ及びn - ブトキシである。

【0018】

“アンタゴニスト”は、規定された受容体と結合して、活性な細胞の反応を起こさないリガンドを意味する。アンタゴニストは、アゴニスト及び受容体間の結合を防止し、そしてそれによって特異的受容体のシグナル伝達を遮断する。

【0019】

“アリアル”は、6 - 14個の炭素原子、主として6から10個までのC原子を持つ芳香族の単環又は多環系を意味する。アリアルは、一つ若しくはそれより多い同一又は異なった構造の“環系置換基”を有することができる。フェニル、置換されたフェニル、ナフチル又は置換されたナフチルは、アリアル基の典型である。アリアルは、非芳香族の環系又は複素環と縮合することができる。

【0020】

“アリアルスルホニル”は、アリアルの意味が本節において定義されるアリアル - S O<sub>2</sub> - 基を意味する。

“ハロゲン”は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を意味する。優先傾向は、フッ素、塩素及び臭素にある。

【0021】

“ヘテロアリアル”は、5 - 14個の、好ましくは5から10個までの炭素原子を持つ芳香族の単環又は多環系を意味し、ここにおいて、一つ又はそれより多い炭化水素は、一つ若しくはそれより多いN、S或いはOのような異種原子によって置換されている。“ヘテロアリアル”の前の接頭辞“アザ”、“オキサ”又は“チア”は、N、O又はS原子が適当な環の断片に導入されていることを意味する。ヘテロアリアル環のN原子は、N - オキシドに酸化されることができる。ヘテロアリアルは、一つ若しくはそれより多い同一又は異なった構造の“環系置換基”を有することができる。ピロリル、フラニル、チエニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、フラザニル、トリアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾ [ 1, 2 - a ] ピリジニル、イミダゾ [ 2, 1 - b ] チアゾリル、ベンゾフラザニル、インドリル、アザインドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゼニル、キノリニル、イミダゾリル、チエノピリジル、キナゾリニル、チエノピリミジニル、ピロロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソキノリニル、ベンゾアザインドリル、1, 2, 4 - トリアジニル、チエノピロリル、フロピロリル等は、ヘテロアリアルラジカルの典型である。

【0022】

“ヘテロシクリル”は、3 - 10個の炭素原子、好ましくは5から6個までの炭素原子を持つ芳香族の或いは非芳香族の飽和の単環又は多環系を意味し、ここにおいて、一つ又はそれより多い炭素原子は、N、O又はSのような異種原子によって置換されている。“ヘテロシクリル”の前の接頭辞“アザ”、“オキサ”又は“チア”は、N、O又はS原子が適当な環の断片に導入されていることを意味する。ヘテロシクリルは、一つ又はそれより多い同一又は異なった構造の“環系置換基”を有することができる。複素環断片のN - 及びS - 原子は、N - オキシド、S - オキシド及びS - ジオキシドに酸化されいていることができる。ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリ

10

20

30

40

50

ニル、チアゾリジニル、1,4-ジオキサソニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル等は、ヘテロシクリルの例である。

【0023】

“水和物”は、化合物又はその塩の水との化学量論的或いは非化学量論的組成物を意味する。

“ヒドロキシアルキル”は、アルキルが本節で定義されるHO-アルキル-基を意味する。

【0024】

“置換基”は、骨格(断片)に接続している化学ラジカル、例えばその意味が本節において定義される“アルキル置換基”、“アミノ基置換基”、“カルバモイル置換基”、及び“環系置換基”を意味する。

【0025】

“薬物物質”は、薬理学的活性を示す合成又は他の起源(生物学、野菜、動物、微生物等)の生理学的に活性な化合物を意味し、そして医薬の製造及び調製において使用される医薬組成物の活性成分である。

【0026】

“医薬”は、ヒト及び動物における生理学的機能の修復、改良又は改変、並びに疾病の治療及び予防、診断、麻酔、避妊、美容術等を意図する、錠剤、カプセル、注射、軟膏の形態及び他の既製の形態の医薬品中の医薬組成物を表す化合物又は化合物の混合物である。

【0027】

“リガンド”(ラテン語の*ligo*から)は、受容体と相互作用し、この相互作用を特異的なシグナルに転換することが可能な化学化合物(低分子、ペプチド、タンパク質、無機イオン、等)を表す。

【0028】

“低級アルキル”は、1-4個の炭素原子を持つ直鎖又は分枝鎖アルキルを意味する。

“治療キット”は、異なった機構の薬理学的作用を持ち、そして疾病の病変形成の一部を担う異なった生体標的を目標にする、同時に投与される二つ又はそれより多い薬物物質の組合せである。

【0029】

“医薬組成物”は、少なくとも一つの一般式1の化合物、並びにその選択及び適した比率がその特質並びに投与の方法及び投与量に依存する、医薬的に受容可能な、そして薬理的に適合性の充填剤、溶媒、希釈剤、補助剤、分散及び感作剤、保存剤、安定剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、増粘剤、甘味剤、香味剤、芳香剤、抗細菌剤、殺真菌剤、潤滑剤、及び持続放出調節剤のような放出剤からなる群から選択される少なくとも一つの成分を含んでなる組成物を意味する。適した懸濁剤の例は；エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエテン、ソルビトール及びソルビトールエーテル、微結晶セルロース、メタ水酸化(*metahydroxide*)アルミニウム、ベントナイト、寒天並びにトラガカントゴム、そして更にこれらの混合物である。微生物の作用に対する保護は、パラベン、クロロブタノール、ソルビン酸、及び同様な化合物のような各種の抗細菌剤及び抗真菌剤によって得ることができる。組成物は、更に：糖、塩化ナトリウム、及び同様な化合物のような等張剤を含有することができる。組成物の持続性効果は、活性成分の吸収を遅延する薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンによって達成することができる。適した担体、溶媒、希釈剤及び放出剤の例は、水、エタノール、ポリアルコール及びこれらの混合物、天然油(オリーブ油のような)、並びに注射級有機エステル(オレイン酸エチルのような)を含む。充填剤の例は：ラクトース、乳糖、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム等である。崩壊剤及び分散剤の例は、デンプン、アルギン酸及びその塩、並びにケイ酸塩である。適した潤滑剤の例は；ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク及び高分子量のポリエチレングリコールである。活性成分の経口、舌下、経皮、筋肉内、静脈内、皮下、局所又は直腸投与のた

10

20

30

40

50

めの、単独の又はもう一つの活性化合物との組合せの医薬組成物は、標準的な投与形態で、又は伝統的な医薬的担体との混合物でヒト及び動物に投与することができる。適した標準的な投与形態は、錠剤、ゼラチンカプセル、丸薬、粉末、顆粒、チューインガム及び経口溶液又は懸濁液、例えば治療キットのような経口用形態；舌下及び頬側経路投与形態；エアゾール；インプラント；局所、経皮、皮下、筋肉内、静脈内、鼻腔内又は眼内形態、並びに直腸投与形態を含む。

【0030】

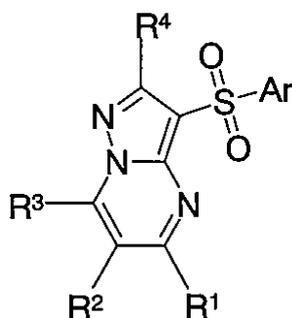
“医薬的に受容可能な塩”は、本発明中で開示される酸及び塩基の、比較的非毒性の有機及び無機塩の両方を意味する。塩は、化合物の合成、単離又は精製の過程で *in situ* で調製することができるか、或いはこれらは、それ自体として調製することができる。特に、塩基の塩は、本発明において開示される精製された塩基及び適した有機又は無機酸から出発して調製することができる。この方法で調製される塩の例は、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、吉草酸塩 (*valerates*)、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、ホウ酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、マロン酸塩、サリチル酸塩、プロピオン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、スルファミン酸塩等を含む（このような塩の特性の詳細な説明は：*Berge S. M., et al., "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci., 1977, 66: 1-19*中に与えられている）。開示される酸の塩は、精製された酸の、特異的に適した塩基との反応によって調製することができる；更に、金属塩及びアミン塩も合成することができる。金属塩は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、バリウム、マグネシウム、リチウム及びアルミニウムの塩であり；ナトリウム及びカリウム塩が好ましい。それらから金属塩を調製することができる適した無機塩基は：水酸化、炭酸、重炭酸及び水素化ナトリウム；水酸化、炭酸及び重炭酸カリウム、水酸化リチウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化亜鉛である。開示される酸塩の調製のために適した有機塩基は、安定な塩を製造し、そして医薬の目的において使用するために適した（特に、これらは低い毒性を有しなければならない）その塩基性が十分に足りているアミン及びアミノ酸である。このようなアミンは、アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ベンジルアミン、ジベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ピペラジン、エチルピペリジン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン等を含む。一方、塩は、コリン (*choline*)、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、等のような幾つかの水酸化テトラアルキルアンモニウムを使用して調製することができる。アミノ酸は、主要なアミノ酸 - リシン、オルニチン及びアルギニンから選択することができる。

【0031】

本発明の対象は、以下の一般式 1：

【0032】

【化 2】



1

【0033】

10

20

30

40

50

[ 式中 :

Ar は、所望により置換されていてもよいアリール又は所望により置換されていてもよいヘテロシクリルであり ;

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> は、互いに独立に水素、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル又はフェニルを表し ;

R<sup>4</sup> は、水素、所望により置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> アルキル、置換されたヒドロキシ基又は置換されたスルファニル基である ; ]

の新規な置換された 3 - (アリールスルホニル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン又は医薬的に受容可能な塩及び / 又はこれらの水和物である。

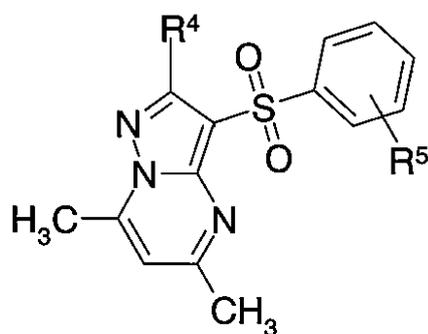
【 0 0 3 4 】

好ましい化合物は、以下の一般式 1 . 1 :

10

【 0 0 3 5 】

【 化 3 】



20

1.1

【 0 0 3 6 】

[ 式中 :

R<sup>4</sup> は、上記で定義したとおりであり ;

R<sup>5</sup> は、水素、低級アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ基、置換されたアミノ基又はハロゲンから選択される一つ又はそれより多い所望により同一であってもよい置換基を表す ; ]

の置換された 5 , 7 - ジメチル - 3 - (アリールスルホニル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン又は医薬的に受容可能な塩及び / 又はこれらの水和物である。

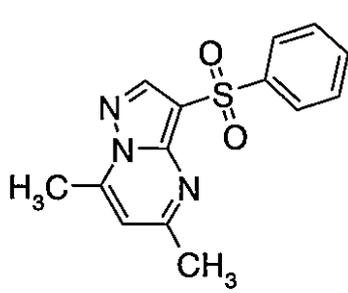
30

【 0 0 3 7 】

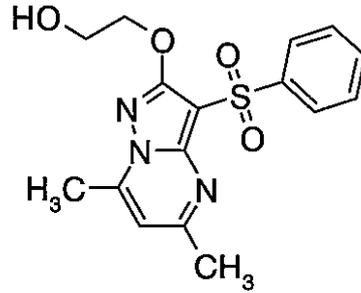
好ましい化合物は、以下の式 :

【 0 0 3 8 】

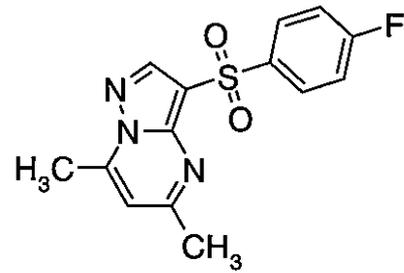
## 【化 4】



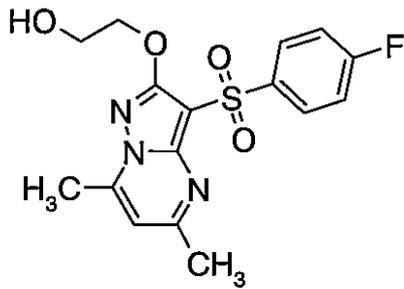
1.1(1)



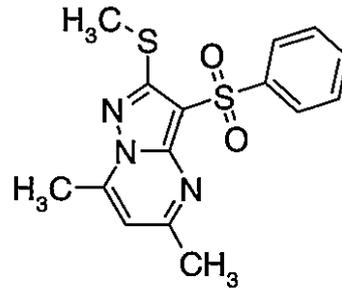
1.1(2)



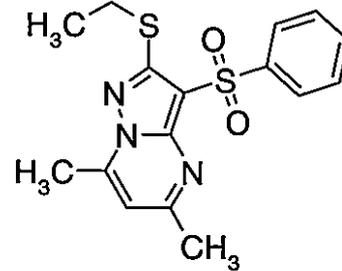
1.1(3)



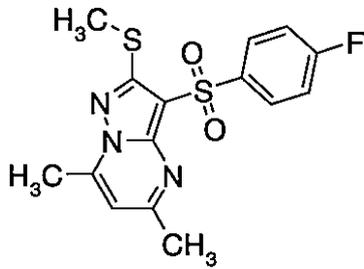
1.1(4)



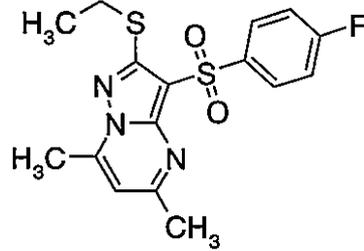
1.1(5)



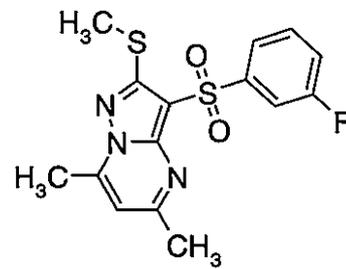
1.1(6)



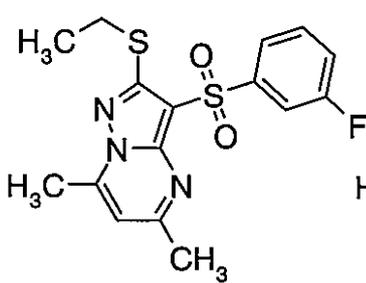
1.1(7)



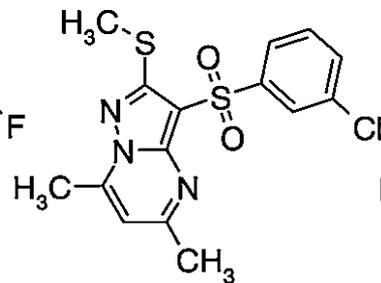
1.1(8)



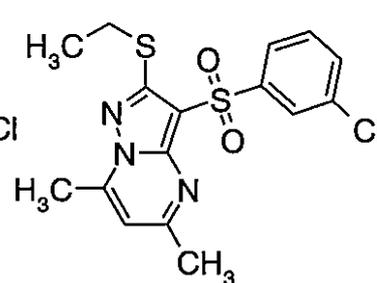
1.1(9)



1.1(10)



1.1(11)



1.1(12)

## 【 0 0 3 9 】

の 5, 7 - ジメチル - 3 - (フェニルスルホニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン 1 . 1 ( 1 )、5, 7 - ジメチル - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - (フェニルスルホニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン 1 . 1 ( 2 )、5, 7 - ジメチル - 3 - (4 - フルオロフェニルスルホニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン 1 . 1 ( 3 )、5, 7 - ジメチル - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - (4 - フルオロフェニルスルホニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン 1 . 1 ( 4 )、5, 7 - ジメチル - 2 - メチルスルファニル - 3 - (フェニルスルホニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン 1 . 1 ( 5 )、5, 7 - ジメチル - 2 - エチルスルファニル - 3 - (フェニルスルホニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン 1 . 1 ( 6 )、5, 7 - ジメチル - 2 - メチルスルファニル - 3 -

10

20

30

40

50

(4-フルオロフェニルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン1.1(7)、5,7-ジメチル-2-エチルスルファニル-3-(4-フルオロフェニルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン1.1(8)、5,7-ジメチル-2-メチルスルファニル-3-(3-フルオロフェニルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン1.1(9)、5,7-ジメチル-2-エチルスルファニル-3-(3-フルオロフェニルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン1.1(10)、5,7-ジメチル-2-メチルスルファニル-3-(3-クロロフェニルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン1.1(11)、5,7-ジメチル-2-エチルスルファニル-3-(3-クロロフェニルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン1.1(12)又は医薬的に受容可能な塩及び/又はこれらの水和物である。

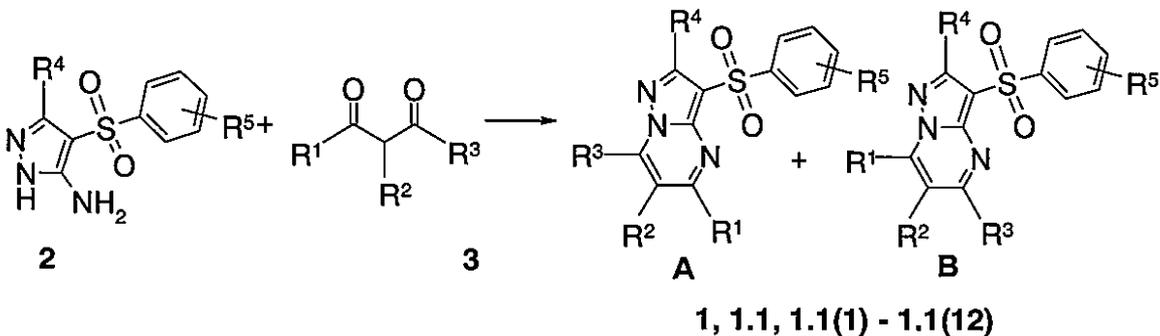
10

## 【0040】

本発明の対象は、一般式1、1.1の置換された3-(アリアルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン、及び式1.1(1)-1.1(12)の化合物の調製のための、一般式2の3-アミノ-4-アリアルスルホニル-2H-ピラゾールの、一般式3の対応するジケトン化合物との、以下のスキーム：

## 【0041】

## 【化5】



20

## 【0042】

[式中:]

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は、全て上記で定義したとおりである；]による相互作用、及びその後の反応生成物(A、B)の単離又は分離による方法である。

30

## 【0043】

ジケトン3が対称的な化合物である場合( $R^1 = R^3$ )、反応の一つの生成物A = Bのみを得ることができた。使用されるジケトンが非対称 $R^1$   $R^3$ である場合、二つの異性的3-(アリアルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンA及びBの混合物が通常形成され、これらは、再結晶化又は分離用クロマトグラフィーによって分離することができた。

## 【0044】

本発明の対象は、更に一般式1、1.1の化合物であるセロトニン5-HT<sub>6</sub>受容体アンタゴニストでもある。

40

本発明の対象は、少なくとも一つの一般式1、1.1のセロトニン5-HT<sub>6</sub>受容体のアンタゴニスト、又は式1.1(1)、1.1(2)、1.1(3)、1.1(4)、1.1(5)、1.1(6)、1.1(7)、1.1(8)、1.1(9)、1.1(10)、1.1(11)、1.1(12)の化合物である医薬組成物及び医薬のための薬物物質である。

## 【0045】

本発明の対象は、少なくとも一つの一般式1、1.1の3-(アリアルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン、又は式1.1(1)、1.1(2)、1.1(3)、1.1(4)、1.1(5)、1.1(6)、1.1(7)、1.1(8)、1.1(9)、1.1(10)、1.1(11)、1.1(12)の化合物である医薬組成物及び医

50

薬のための薬物物質である。

【0046】

本発明の対象は、医薬的に有効な量の少なくとも一つの一般式1、1.1の3 - (アリアルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン、又は式1.1(1)、1.1(2)、1.1(3)、1.1(4)、1.1(5)、1.1(6)、1.1(7)、1.1(8)、1.1(9)、1.1(10)、1.1(11)、1.1(12)の化合物である新規な薬物物質を含んでなる、ヒト及び温血動物におけるCNSの各種の症状及び疾病の予防及び治療のための医薬組成物である。

【0047】

医薬組成物は、医薬的に受容可能な賦形剤を含むことができる。医薬的に受容可能な賦形剤は、薬剤学の分野において適用される希釈剤、補助剤及び/又は担体を意味する。本発明によれば、一般式1の薬物物質と一緒に医薬組成物は、他の活性成分を、これらがアレルギー反応のような好ましくない影響を与えないことを条件として含むことができる。

10

【0048】

必要な場合、本発明によれば、医薬組成物は、前記の組成物を慣用的な医薬的担体と混合することによって調製した各種の形態、例えば経口用形態(錠剤、ゼラチンカプセル、丸薬、溶液又は懸濁液のような);注射のための形態(注射のための溶液又は懸濁液、又は使用前に注射用水の添加のみを必要とする注射用乾燥粉末のような);局所形態(軟膏又は溶液のような)で臨床診療に使用することができる。

【0049】

本発明によれば、医薬組成物中で使用される担体は、通常使用される形態の調製のための薬剤学の分野において使用される担体を表す。結合剤、潤滑剤、崩壊剤、溶媒、希釈剤、安定剤、懸濁剤、無色剤、味覚芳香剤が経口形態のために使用され;防腐剤、可溶化剤、安定剤が注射用形態で使用され;基剤物質、希釈剤、潤滑剤、防腐剤が、局所形態で使用される。

20

【0050】

本発明の対象は、更に少なくとも一つの一般式1、1.1のセロトニン5-HT<sub>6</sub>受容体のアンタゴニスト、又は式1.1(1)、1.1(2)、1.1(3)、1.1(4)、1.1(5)、1.1(6)、1.1(7)、1.1(8)、1.1(9)、1.1(10)、1.1(11)、1.1(12)の化合物である薬物物質を、不活性充填剤及び/又は溶媒と混合することによる、医薬組成物の調製のための方法でもある。

30

【0051】

本発明の対象は、更にその病変形成がセロトニン5-HT<sub>6</sub>受容体の活性化の障害に係る病理学的状態及びCNS疾病の治療及び予防を意図する、少なくとも一つの一般式1、1.1のセロトニン5-HT<sub>6</sub>受容体のアンタゴニスト、又は式1.1(1)、1.1(2)、1.1(3)、1.1(4)、1.1(5)、1.1(6)、1.1(7)、1.1(8)、1.1(9)、1.1(10)、1.1(11)、1.1(12)の化合物である薬物物質、或いはこの薬物物質を含む医薬組成物を含んでなる医薬的に受容可能な包装中に入れられた錠剤、カプセル、又は注射の形態の医薬でもある。

【0052】

本発明によれば、好ましい医薬は、AD及びハンチントン病の治療及び予防のための医薬である。

40

本発明によれば、好ましい医薬は、精神障害及び統合失調症の治療及び予防のための医薬である。

【0053】

本発明によれば、好ましい医薬は、肥満症の治療及び予防のための医薬である。

本発明の対象は、その病変形成がヒト及び動物におけるセロトニン5-HT<sub>6</sub>受容体に関する各種の疾病の予防及び治療のための、一般式1、1.1、1.1(1)、1.1(2)、1.1(3)、1.1(4)、1.1(5)、1.1(6)、1.1(7)、1.1(8)、1.1(9)、1.1(10)、1.1(11)、1.1(12)の薬物物

50

質を含んでなる新規な医薬を含む治療キットである。

【0054】

本発明によれば、好ましい治療キットは、ヒト及び動物における神経性疾患、神経変性及び認知障害の予防及び治療のための、一般式 1、1.1、1.1(1)、1.1(2)、1.1(3)、1.1(4)、1.1(5)、1.1(6)、1.1(7)、1.1(8)、1.1(9)、1.1(10)、1.1(11)、1.1(12)の薬物物質を含んでなる新規な医薬を含む治療キットである。

【0055】

本発明によれば、好ましい治療キットは、AD、ハンチントン病、精神障害、統合失調症、低酸素性虚血、低血糖症、痙攣状態、脳損傷、ラチリズム、筋萎縮性側索硬化症、肥満症又は発作の予防及び治療のための、一般式 1、1.1、1.1(1)、1.1(2)、1.1(3)、1.1(4)、1.1(5)、1.1(6)、1.1(7)、1.1(8)、1.1(9)、1.1(10)、1.1(11)、1.1(12)の薬物物質を含んでなる新規な医薬を含む治療キットである。

【0056】

ヒト及び動物におけるその病変形成がセロトニン<sub>5</sub>-HT<sub>6</sub>受容体に関係する各種の疾病、特に動物及びヒトの神経障害、神経変性及び認知障害、AD、ハンチントン病、精神障害、統合失調症、低酸素性虚血、低血糖症、痙攣状態、脳損傷、ラチリズム、筋萎縮性側索硬化症、肥満症又は発作の予防及び治療のための治療キットは、本発明中で開示される薬物物質と共に：非ステロイド系抗炎症剤（Orthophene、インドメタシン、イブプロフェン等）；アセチルコリンエステラーゼ阻害剤（タクリン、アミリジン、Fizostigmine、アリセプト、フェンセリン等）；エストロゲン（例えば、エストラジオール）；NMDA-受容体アンタゴニスト（例えば、メマンチン、Neramexane）；向知性剤（例えば、ピラセタム（Pyracetam）、フェニプト等）；AMPA受容体修飾物質（例えば、Ampalex）；カンナビノイド受容体CB-1のアンタゴニスト（例えば、リモナバン）；モノアミノオキシダーゼ阻害剤MAO-B及び/又はMAO-A（例えば、ラサギリン）；抗アミロイド形成剤（例えば、Tramiprosate）； $\alpha$ -アミロイド神経毒性低下化合物（例えば、インドール-3-プロピオン酸）； $\alpha$ -及び/又は $\beta$ -セクレターゼ阻害剤；M1-ムスカリン受容体アゴニスト（例えば、セビメリン）；金属キレート（chelates）（例えば、クリオキノール）；GABA(A)受容体アンタゴニスト（例えば、CGP-36742）；モノクローナル抗体（例えば、パピネオズマブ）；抗酸化剤；神経栄養剤（例えば、Cerebrolysine）；抗鬱剤（例えば、イミプラミン、セルトラリン等）等のような他の活性成分を含むことができる。

【0057】

本発明によれば、好ましい治療キットは、過体重低下及び肥満症治療のための治療キットである。過体重低下及び肥満症治療のための治療キットは、本発明において開示される薬物物質と共に：食欲低下剤（例えば、Fepranon、Desopimone、Masindole）、ホルモン剤（例えば、Tireoidine）、フィブラートのような抗高脂血症手段（例えば、フェノフィブラート）、スタチン（例えば、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン及びプロブコール）、そして更に血糖降下剤（スルホニル尿素-例えば、ブタミド、グリベンクラミド；ピグアニド-例えば、ブホルミン、Metamorphine）及びカンナビノイドCB-1受容体アンタゴニスト（リモナバン）、ノルエピネフリン及びセロトニン再取込みの阻害剤（シブトラミン）、脂肪酸合成の発酵の阻害剤（オルリスタット）等のような幾つかの他の作用の機構を持つ薬物のような他の活性成分を、抗酸化剤、食品添加物等と共に含むことができる。

【0058】

本発明の対象は、更にヒト又は動物におけるその病変形成がセロトニン<sub>5</sub>-HT<sub>6</sub>受容体に関係する各種の疾病、特に神経性疾患、神経変性及び認知障害の、一般式 1、1.1、1.1(1)、1.1(2)、1.1(3)、1.1(4)、1.1(5)、1.1(

10

20

30

40

50

6)、1.1(7)、1.1(8)、1.1(9)、1.1(10)、1.1(11)、1.1(12)の薬物物質を含んでなる新規な医薬又は新規な治療キットの前記動物への導入による予防及び治療のための方法でもある。

【0059】

医薬は、経口的に又は非経口的に(例えば、静脈内、皮下、腹腔内又は局所的に)導入することができる。一般式1、1.1、1.1(1)、1.1(2)、1.1(3)、1.1(4)、1.1(5)、1.1(6)、1.1(7)、1.1(8)、1.1(9)、1.1(10)、1.1(11)、1.1(12)の薬物物質を含んでなる医薬組成物又は医薬の臨床投与量は：活性成分の患者の器官内の治療効率及び生体到達性、その交換及び器官からの除去の速度、並びに年齢、性別、及び患者の兆候の重篤度によって修正することができる。従って、成人のための一日の摂取量は、通常10~500mg、好ましくは50~300mgである。従って、上記の有効な投与量は、本発明の医薬を調製する場合に、医薬のそれぞれの投与量単位が、10~500mgの、好ましくは50~300mgの一般式1、1.1、1.1(1)、1.1(2)、1.1(3)、1.1(4)、1.1(5)、1.1(6)、1.1(7)、1.1(8)、1.1(9)、1.1(10)、1.1(11)、1.1(12)の薬物物質を含有するように考慮されるべきである。医師又は薬剤師の指示に従って、医薬は、規定された時間にわたって数回(好ましくは1から6回)摂取することができる。

10

【0060】

一般式1のセロトニン5-HT<sub>6</sub>受容体アンタゴニストの合成及びその生物学的試験は、以下に示す実施例中で与えられている。一般式1のセロトニン5-HT<sub>6</sub>受容体アンタゴニストの分析結果及びそのセロトニン受容体に対する生物学的活性は、表2-4中に示されている。

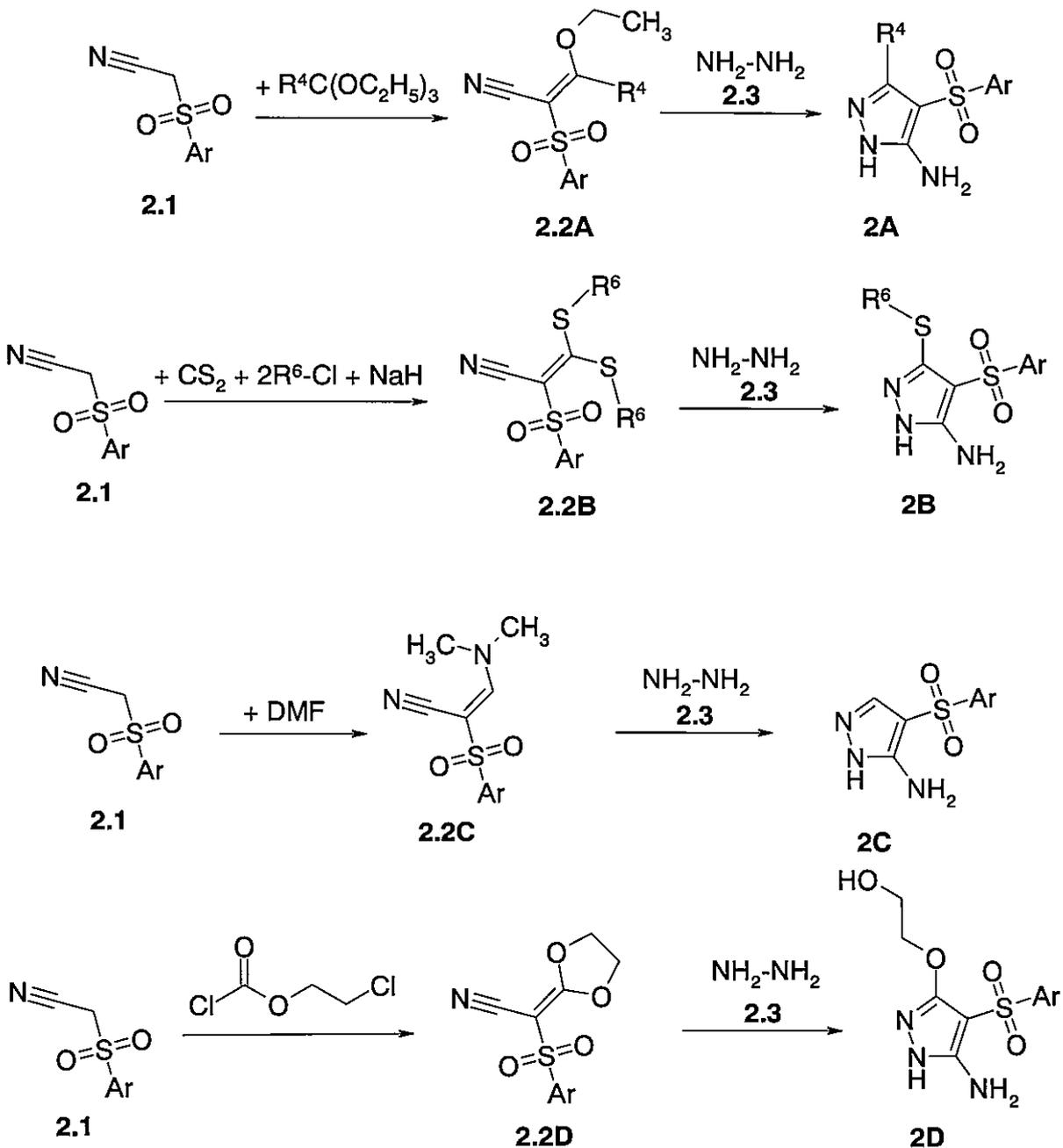
20

【0061】

一般式2A、2B、2C及び2Dのピラゾールの合成のための出発試薬は、一般式2.1のスルホニルアセトニトリルであり、これは、以下に示すスキーム：

【0062】

## 【化6】



10

20

30

## 【0063】

[式中： $R^4$ 及びArは、全て上記に定義したとおりであり、 $R^6$ は、低級アルキルを表す；]

によって2-スルホニル-アクリロニトリル2.2に転換され、後者は、[EP0941994A1(1999)]に記載されているように、ヒドラジン2.3の作用によって、要求される最終化合物になる。

【発明を実施するための形態】

## 【0064】

本発明は、以下に具体的な実施例によって記載され、これは、例示であって、本発明の範囲を制約するものではない。

実施例1. 一般式1、1.1の置換された3-スルホニルピラゾールの調製のための一般的方法。

## 【0065】

0.005molのアミノピラゾール2及び0.0055molの対応するジケトン3

50

の 5 m l の酢酸中の混合物を、4 時間沸騰した。冷却後、沈澱した固体を濾過して取出し、メタノール及び水で洗浄した。必要な場合、生成物を適当な溶媒からの再結晶化、又はクロマトグラフ的精製、或いはクロマトグラフ的分離にかけた。一般式 1、1 . 1 の 3 - (スルホニル)ピラゾロ [ 1 , 5 - a ]ピリミジンの収率は、3 0 % から 8 5 % であった。一般式 1 の新規な 3 - (スルホニル)ピラゾロ [ 1 , 5 - a ]ピリミジンの幾つかの例、その LCMS 分析、NMR データ及び  $^5\text{-HT}$  受容体の阻害 % を、表 2 に示す。

【 0 0 6 6 】

【表 2 - 1】

表 2. 一般式 1、1. 1 の 5, 7-ジメチル-3-(アリールスルホニル)-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン及びその 10  $\mu$ M 溶液による 5-TH<sub>6</sub> 受容体の阻害% (I, %)

番号	式	分子量	LCMS m/z (M+1)	NMR スペクトル	I,%
1(1)		395.51	396		88
1(2)		302.36	303		77
1(3)		302.36	303		78
1(4)		307.40	308		69

10

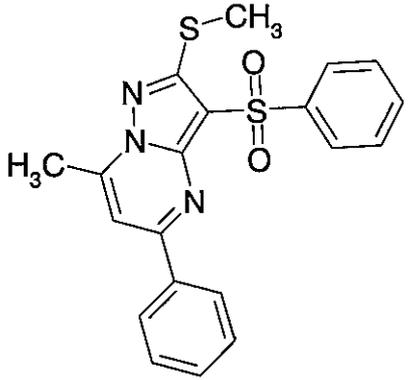
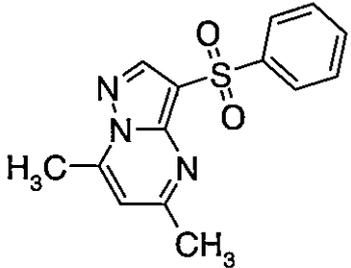
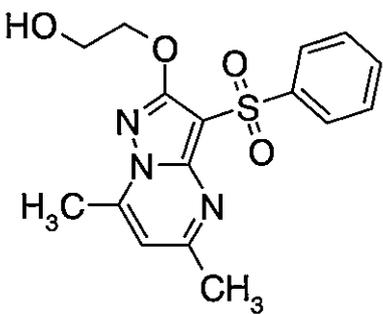
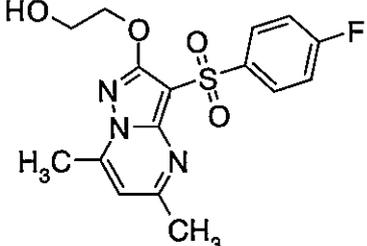
20

30

40

【 0 0 6 7 】

【表 2 - 2】

表 2					
1(5)		395.51	396		68
1.1(1)		287.34	288	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ): 8.60 (s, 1H); 8.02-8.06 (m, 2H); 7.53-7.63 (m, 3H); 7.18 (qv, J=1 Hz, 1H); 2.66 (d, J=1 Hz, 3H); 2.57 (s, 3H).	78
1.1(2)		347.40	348	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ): 7.97-8.01 (m, 2H); 7.50-7.61 (m, 3H); 7.05 (s, 1H); 4.91 (t, J=5.3 Hz, 1H, exch. with D <sub>2</sub> O); 4.36 (t, J=5.3 Hz, 2H); 3.74 (qv, J=5.3 Hz, 2H); 2.55 (s, 3H); 2.52 (s, 3H).	82
1.1(4)		365.39	366		73

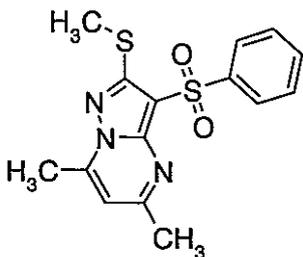
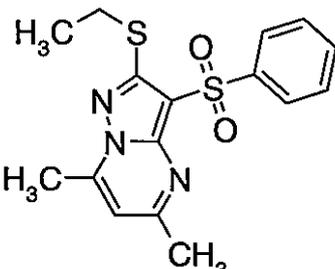
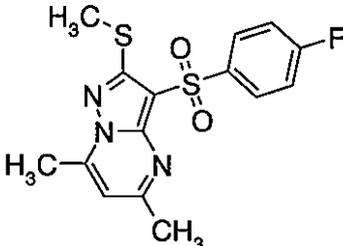
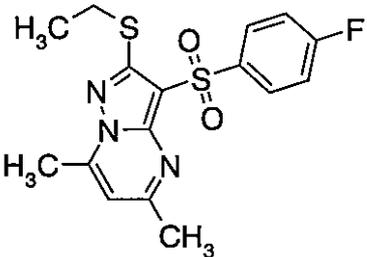
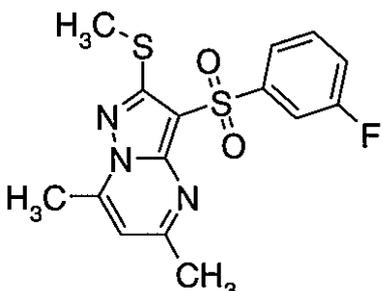
10

20

30

40

【表 2 - 3】

表 2					
1.1(5)		333.43	334	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 8,21-8,23 (m, 2H), 7,45-7,54 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).	104
1.1(6)		347.46	348		104
1.1(7)		351.42	352	(CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 8,23 (m, 2H), 7,13 (t, <i>J</i> = 4,6 Hz, 3H), 6,69 (s, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).	101
1.1(8)		365.45	366		102
1.1(9)		351.42	352	<sup>1</sup> H NMR(CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 8,00 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,96 (dt, <i>J</i> <sub>1</sub> = 8,0 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (td, <i>J</i> <sub>1</sub> = 8,0 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 5,2 Hz, 1H), 7,21 (tdd, <i>J</i> <sub>1</sub> = 8,4 Hz, <i>J</i> <sub>2</sub> = 2,4 Hz, <i>J</i> <sub>3</sub> = 0,4 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,63(s,3H).	100

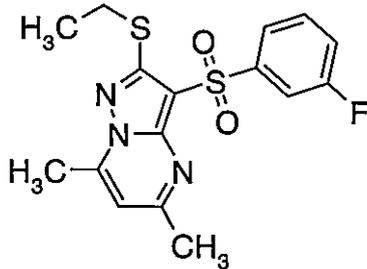
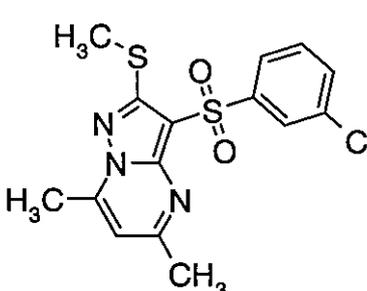
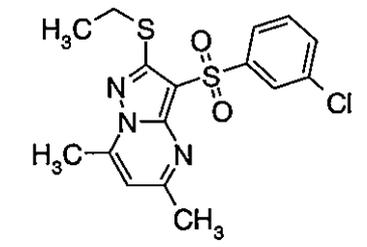
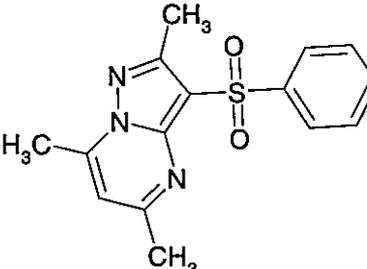
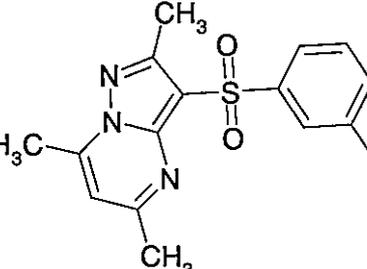
10

20

30

40

【表 2 - 4】

表 2					
1.1(10)		365.45	366		103
1.1(11)		367.88	368	$^1\text{H NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ , 400 MHz): $\delta$ 8,26 (m, 1H), 8,09 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,41 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).	101
1.1(12)		381.91	382		101
1.1(13)		301.37	302	$^1\text{H NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ): 8.00-8.04 (m, 2H); 7.52-7.62 (m, 3H); 7.10 (s, 1H); 2.62 (s, 3H); 2.61(s,3H); 2.55 (s 3H).	86
1.1(14)		319.36	320		88

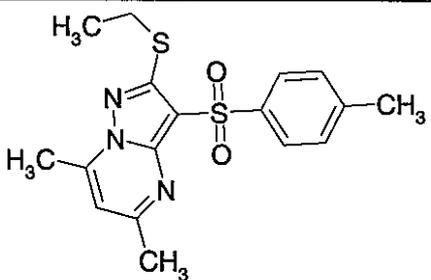
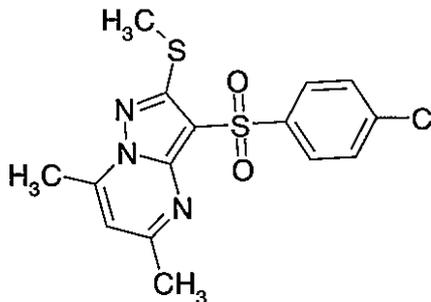
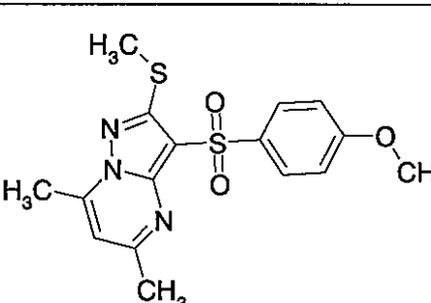
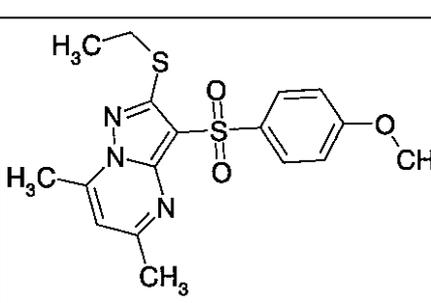
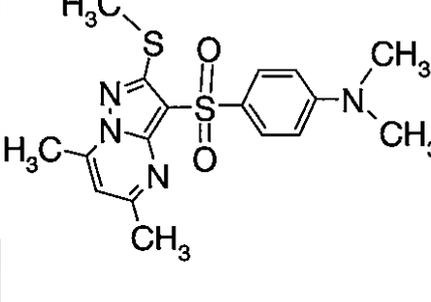
10

20

30

40

【表 2 - 5】

表 2					
1.1(15)		361.49	362	99	
1.1(16)		367.88	368	94	
1.1(17)		363.46	364	65.4	
1.1(18)		377.49	378	60.99	
1.1(19)		376.50	377	87	

10

20

30

40

【 0 0 7 1 】

【表 2 - 6】

表 2						
1.1(20)		385.87	386	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz): δ 8,35 (dd, <i>J</i> <sub>F</sub> =6,8 Hz, <i>J</i> <sub>H</sub> =2,0 Hz, 1H), 8,11 (dd, <i>J</i> <sub>F</sub> =6,8 Hz, <i>J</i> <sub>H</sub> =4,4 Hz, <i>J</i> <sub>H</sub> =2,0 Hz, 1H), 7,22 (t, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> =0,8 Hz, 1H), 2,71 (d, <i>J</i> =0,8 Hz, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).	100	10
1.1(21)		355.82	320		78	20
1.1(22)		374.47	375		66	30

## 【0072】

実施例 2 . 5 - HT<sub>6</sub> 受容体に対する一般式 1 の化合物の拮抗性活性の決定。

一般式 1 の化合物を、セロトニンによる 5 - HT<sub>6</sub> 受容体の活性化を防止するその能力に対して試験した。セロトニンによるその活性化が、細胞内 cAMP の濃度の増加に導く、人工的に発現した 5 - HT<sub>6</sub> 受容体を伴う HEK 293 細胞 (ヒト胎児腎臓の細胞) を使用した。細胞内 cAMP の含有量は、試薬キット LANCE cAMP (Perkin Elmer) を使用して、キットの製造業者によって記載された方法 [ [http://las.perkinelmer.com/content/Manuals/MAN\\_LANCEcAMP384KitUser.pdf](http://las.perkinelmer.com/content/Manuals/MAN_LANCEcAMP384KitUser.pdf) ] によって決定した。

## 【0073】

化合物の有効性は、セロトニンによって誘導される細胞内 cAMP の含有量を減少するその能力によって推定した。

表 2 は、一般式 1 の化合物の 10 μM 溶液による 5 - HT<sub>6</sub> 受容体の阻害 % のデータを示す。示したデータから解るように、試験された化合物は、セロトニン 5 - HT<sub>6</sub> 受容体

40

30

50

に対して、観察可能な活性を示す。

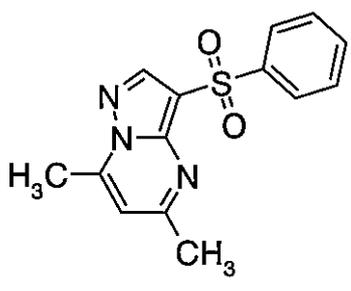
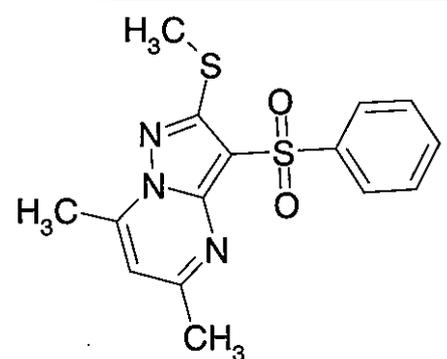
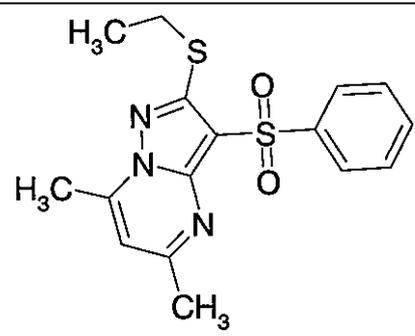
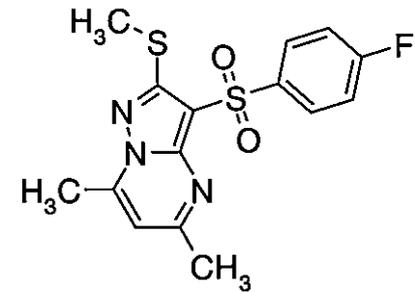
【0074】

表3は、セロトニンによって刺激される細胞内cAMP産生の阻害の、一般式1の幾つかの薬物物質によるその拮抗活性を証明する濃度依存性、及び機能アッセイの設定における中程度又は高い活性を証明するIC<sub>50</sub>値を示す。

【0075】

【表3-1】

表3. 一般式1の物質によるセロトニン5-HT<sub>6</sub>受容体阻害の濃度依存性及び官能アッセイの設定におけるIC<sub>50</sub>値

番号	式	IC <sub>50</sub> , μM
1.1(1)		>1.0
1.1(5)		0.030
1.1(6)		0.050
1.1(7)		0.112

10

20

30

40

50

【 0 0 7 6 】

【 表 3 - 2 】

表 3		
1.1(9)		0.025
1.1(11)		0.020
1.1(15)		0.080
1.1(16)		0.230

10

20

30

40

【 0 0 7 7 】

【表 3 - 3】

表 3		
1.1(17)		0.440
1.1(18)		0.320
1.1(20)		0.046

10

20

30

40

50

## 【 0 0 7 8 】

実施例 3 . セロトニン 5 - HT<sub>6</sub> 受容体への競合的結合の設定における一般式 1 のセロトニン 5 - HT<sub>6</sub> 受容体アンタゴニストの活性の決定。

セロトニン 5 - HT<sub>6</sub> 受容体と相互作用するその潜在的な能力に対する開示された化合物のスクリーニングを、放射性リガンド結合の方法によって行った。この目的のために、膜検体を、組換えヒト 5 - HT<sub>6</sub> 受容体 HeLa を発現している細胞から、ガラスホモジナイザー中のその均質化、その後の細胞膜の細胞核、ミトコンドリア及び細胞の残骸からの分画遠心による分離によって調製した。5 - HT<sub>6</sub> 受容体に結合する試験された化合物の決定は、[ Monsma FJ Jr, Shen Y, Ward RP, Hamblin MW and Sibley DR, Cloning and expression of a novel serotonin receptor with high affinity for tricyclic psychotropic drugs. Mol Pharmacol. 43: 320 - 327, 1993 ] 中に記載されている方法によって行った。好ましい態様において、膜標本を、放射性リガンド ( 1 . 5 n

Mの[<sup>3</sup>H]リゼルゲ酸ジエチルアミド)と共に、調査される化合物を含まない、及びその存在中で、120分間37℃で、mMのトリス-HCl、pH7.4、150mMのNaCl、2mMのアスコルビン酸、0.001%のBSAからなる培地中でインキュベートした。インキュベーション後、試料を真空中でガラス繊維濾紙G/F(Millipore, USA)で濾過し、フィルターを培地の冷溶液で三回洗浄し、そして放射能をシンチレーションカウンターMicroBeta 340(PerkinElmer, USA)によって測定した。全体の結合の30%を構成する非特異的結合を、膜標本の放射性リガンドとの、5μMのセロトニン(5-HT)の存在中のインキュベーションによって決定した。メチオテピンを、正の対照として使用した。試験化合物の受容体への結合を、放射性リガンドを置換するその能力によって決定し、そして置換のパーセントによって表示した。置換のパーセントを以下の式：

【0079】

【化7】

$$\%I = \frac{TA - CA}{TA - NA} * 100$$

【0080】

[式中：TA - は、放射性リガンドのみの存在中の全体の放射能であり、CA - は、放射性リガンド及び試験化合物の存在中の放射能であり、そしてNA - は、放射性リガンド及びセロトニン(5μM)の存在中の放射能である；] によって計算した。

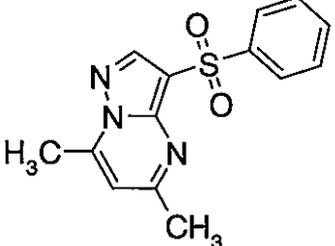
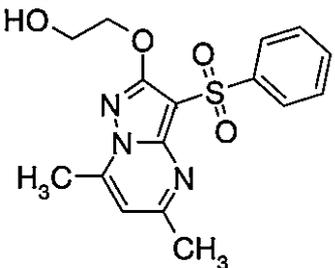
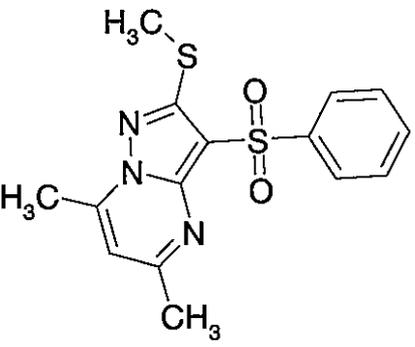
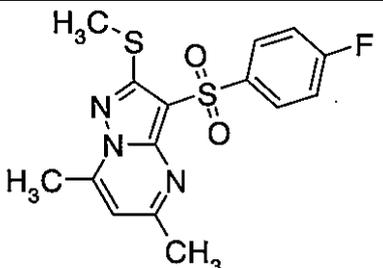
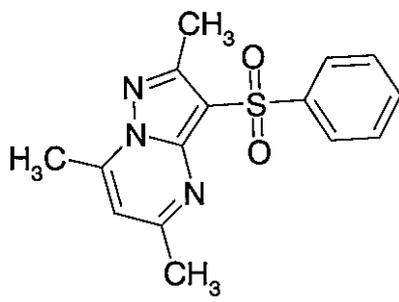
【0081】

表4は、セロトニン5-HT<sub>6</sub>受容体に対する一般式1の薬物物質の高い活性を証明する、幾つかの一般式1の3-(アリアルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン及びメチオテピン(対照化合物)に対する試験結果を示す。

【0082】

【表4】

表4. 一般式1の薬物物質によるセロトニン5-HT<sub>6</sub>受容体阻害の濃度依存性及び競合結合の設定におけるIC<sub>50</sub>値

番号	物質	IC <sub>50</sub> , nM	K <sub>i</sub> , nM
対照	メチオテピン	1.3	0.603
1.1(1)		510	237
1.1(2)		477	222
1.1(5)		4.61	2.14
1.1(7)		<10	
1.1(13)		147	68.4

10

20

30

40

実施例 4 . 錠剤の形態の医薬の調製。

1600mgのデンプン、1600mgの粉碎ラクトース、400mgのタルク及び1000mgの5,7-ジメチル-2-メチルスルファニル-3-(フェニルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン1.1(5)と一緒に混合し、そして棒状に圧縮した。得られた棒状物を顆粒に粉碎し、そして篩を通して、14-16メッシュの顆粒を収集した。このようにして得た顆粒を、それぞれ560mgの重量の適した形態の錠剤に成形した。本発明によれば、一般式1の他の化合物を薬物物質として含んでなる医薬を、同一の方法によって調製することができた。

【0084】

実施例 5 . カプセルの形態の医薬の調製。

5,7-ジメチル-2-メチルスルファニル-3-(フェニルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン1.1(5)及びラクトース粉末を、2:1の比で注意深く混合した。得られた粉末状の混合物を、適した大きさのゼラチンカプセルに、カプセル当たり300mgによって充填した。

【0085】

実施例 6 . 筋肉内、腹腔内又は皮下注射のための組成物の形態の医薬の調製。

500mgの5,7-ジメチル-2-メチルスルファニル-3-(フェニルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン1.1(5)、300mgのクロロブタノール、2mlのプロピレングリコール、及び100mlの注射用水と一緒に混合した。得られた溶液を、濾過し、そして1mlのアンプルに入れ、これを密封し、そしてオートクレーブ中で滅菌した。

【産業上の利用可能性】

【0086】

本発明は、医学、獣医学、生化学において使用することができる。

【手続補正書】

【提出日】平成22年10月18日(2010.10.18)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

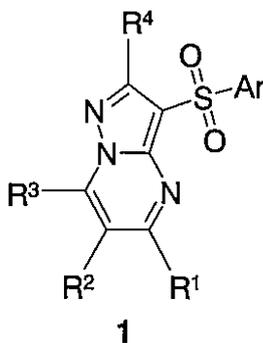
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の一般式1:

【化1】



1

[式中:]

Arは、所望により置換されていてもよいアリール又は所望により置換されていてもよいヘテロシクリルを表し;

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、互いに独立に水素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル又はフェニルを表し;

R<sup>4</sup>は、水素、所望により置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>アルキル、置換されたヒドロキシ基又は置換されたスルファニル基を表す]

の、置換された 3 - (アリアルスルホニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン又は医薬的に受容可能な塩及び/又はこれらの水和物であって、

5, 7 - ジメチル - 3 - (フェニルスルホニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン;

5, 7 - ジメチル - 3 - トシルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン;

5 - メチル - 3 - (フェニルスルホニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン;

3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルホニル) - 2, 5, 7 - トリメチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン;

3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルホニル) - 2 - メトキシ - 5, 7 - ジメチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン;

3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルホニル) - 5, 7 - ジメチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン;

3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルホニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン;

N, N - ジエチル - 3 - (2 - メチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イルスルホニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - カルボキシアミド;

3 - (2, 5 - ジメチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イルスルホニル) - N, N - ジエチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - カルボキシアミド;

N, N - ジエチル - 3 - (ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イルスルホニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - カルボキシアミド;

N, N - ジエチル - 3 - (2, 5, 7 - トリメチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イルスルホニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - カルボキシアミド;

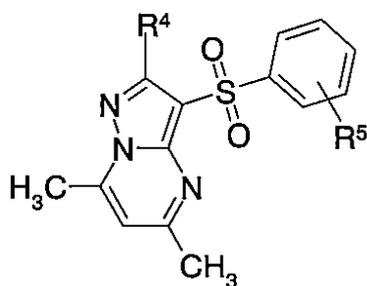
N, N - ジエチル - 3 - (2 - メトキシ - 5, 7 - ジメチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イルスルホニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - カルボキシアミド

を除外する、前記置換された 3 - (アリアルスルホニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン。

【請求項 2】

以下の一般式 1. 1 :

【化 2】



1.1

[式中:]

R<sup>4</sup> は、上記で定義したとおりであり;

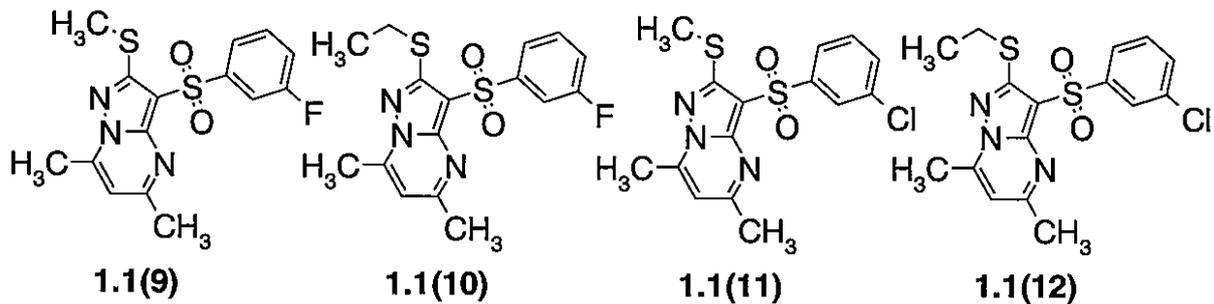
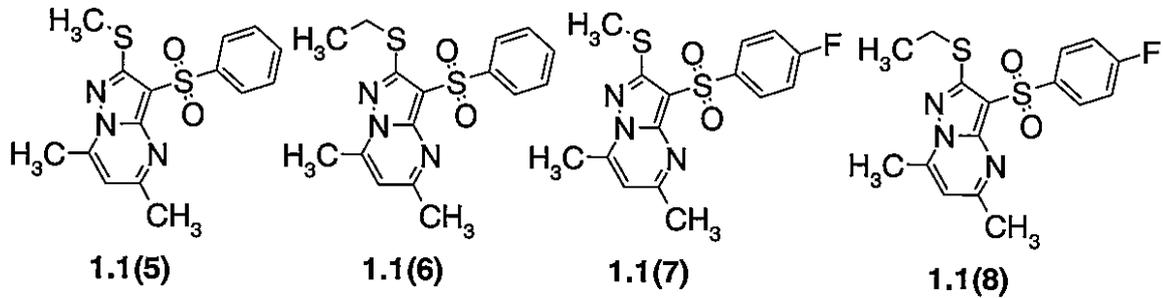
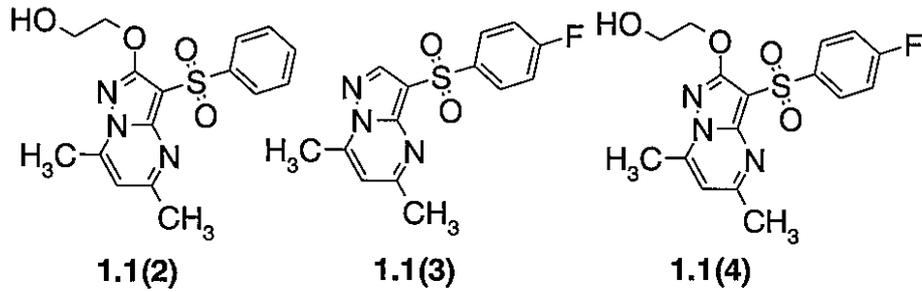
R<sup>5</sup> は、水素、低級アルキル、トリフルオロメチル、アルコキシ基、置換されたアミノ基又はハロゲンから選択される一つ又は二つの所望により同一であってもよい置換基を表す]

の置換された 3 - (アリアルスルホニル) - 5, 7 - ジメチル - ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン又は医薬的に受容可能な塩及び/又はこれらの水和物である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

以下の式:

## 【化 3】

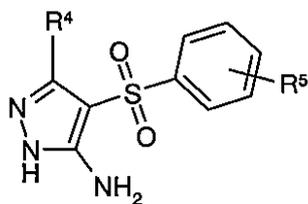


⑤ 5,7-ジメチル-2-(2-ヒドロキシエチル)-3-(フェニルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン1.1(2)、5,7-ジメチル-3-(4-フルオロフェニルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン1.1(3)、5,7-ジメチル-2-(2-ヒドロキシエチル)-3-(4-フルオロフェニルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン1.1(4)、5,7-ジメチル-2-メチルスルファニル-3-(フェニルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン1.1(5)、5,7-ジメチル-3-(フェニルスルホニル)-2-エチルスルファニル-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン1.1(6)、5,7-ジメチル-2-メチルスルファニル-3-(4-フルオロフェニルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン1.1(7)、5,7-ジメチル-2-エチルスルファニル-3-(4-フルオロフェニルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン1.1(8)、5,7-ジメチル-2-メチルスルファニル-3-(3-フルオロフェニルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン1.1(9)、5,7-ジメチル-2-エチルスルファニル-3-(3-フルオロフェニルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン1.1(10)、5,7-ジメチル-2-メチルスルファニル-3-(3-クロロフェニルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン1.1(11)、5,7-ジメチル-2-エチルスルファニル-3-(3-クロロフェニルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン1.1(12)又は医薬的に受容可能な塩及び/又はこれらの水和物である、請求項2に記載の化合物。

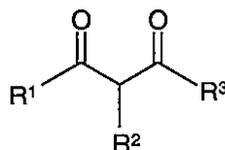
## 【請求項4】

以下の一般式2の3-アミノ-4-スルホニル-2H-ピラゾールの、対応する以下の一般式3：

## 【化 4】



2



3

[ 式中 :

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は、全て上記で定義したとおりである ; ]

の  $\alpha$ -ジカルボニル化合物との相互作用による、その後の反応生成物の単離又は分離を伴う、請求項 1、2、3 のいずれか 1 項に記載の化合物の調製のための方法。

## 【請求項 5】

請求項 1、2、3 のいずれか 1 項に記載の一般式 1 の化合物である、セロトニン 5 -  $H T_6$  受容体のアンタゴニスト。

## 【請求項 6】

少なくとも一つの請求項 1 - 3 のいずれか 1 項に記載の一般式 1 の化合物である、医薬組成物及び医薬のための薬物物質。

## 【請求項 7】

ヒト及び温血動物における CNS の各種の症状及び疾病の予防及び治療のためにセロトニン 5 -  $H T_6$  受容体と相互作用する、医薬的に有効な量の請求項 6 に記載の薬物物質を含んでなる医薬組成物。

## 【請求項 8】

少なくとも一つの請求項 6 に記載の薬物物質を、不活性な充填剤及び / 又は希釈剤と混合することによる、請求項 7 に記載の医薬組成物の調製のための方法。

## 【請求項 9】

その病変形成が、セロトニン 5 -  $H T_6$  受容体の活性化の障害に関係する病理学的状態及び CNS の疾病の予防及び治療を意図する、請求項 6 に記載の薬物物質又は請求項 7 に記載の医薬組成物を含んでなる、医薬的に受容可能な包装中に入れられた錠剤、カプセル、又は注射の形態の医薬。

## 【請求項 10】

その病変形成がヒト及び動物におけるセロトニン 5 -  $H T_6$  受容体に関係する各種の疾病の予防及び治療のための、請求項 6 に記載の薬物物質、又は請求項 7 に記載の医薬組成物、或いは請求項 9 に記載の医薬を含んでなる治療キット。

## 【請求項 11】

ヒト及び動物における精神性疾患、神経変性及び認知障害の予防及び治療のための、請求項 6 に記載の薬物物質、又は請求項 7 に記載の医薬組成物、或いは請求項 9 に記載の医薬を含んでなる治療キット。

## 【請求項 12】

ヒト及び動物におけるアルツハイマー病、ハンチントン病、精神障害、統合失調症、低酸素性虚血、低血糖症、痙攣状態、脳損傷、ラチリズム、筋萎縮性側索硬化症、肥満症又は発作の予防及び治療のための、請求項 6 に記載の薬物物質、又は請求項 7 に記載の医薬組成物、或いは請求項 9 に記載の医薬を含んでなる治療キット。

## 【請求項 13】

その病変形成が、ヒト及び動物におけるセロトニン 5 -  $H T_6$  受容体に関係する各種の疾病、特に精神性疾患、神経変性及び認知障害の予防及び治療のための、請求項 6 に記載の薬物物質、若しくは請求項 7 に記載の医薬組成物、又は請求項 9 に記載の医薬、或いは請求項 10 - 12 のいずれか 1 項に記載の治療キットの、ヒト又は動物への投与からなる方法。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB 2009/050270

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
<b>SEE SUPPLEMENTAL SHEET</b>				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)				
Chem.Abstr; RUPAT, EAPO, Esp@cenet PAJ, USPTO, CIPO, DEPATIS, PCT Online				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X A	SLIVNUK S.R. et al. A convenient approach to the synthesis of 3-(arylsulfonyl) pyrazol [1,5-a] pyrimidines and their condensed analogs. Ukraine Zhurnal Organichonoi ta Farmatsevtichnoi Khimii, 2006, 4(3), 62-68, reg. compound N° 861209-12-3P, 958228-97-2P. Found in Internet ACS on STN, Chem. Abstr. 148:1 11640	1-3, 5, 6 4, 7-13		
X	WO 1997/011075 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD) 27.03.1997, the abstract, line 35, column 2 on page 15, table 30 on page 125, last line, examples on pages 76-78, reg. compound N° 189115-41-1P, 189115-43-3P, 189115-44-4P, 189115-47-7P	1, 5, 6		
X	EP 0941994 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 15.09.1999, the abstract, points 1, 10, 11, 15, the claims, scheme 2, compound 1A, 72-78, 83, 84, 95, 108, 109 in the tables	1, 4-6		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.				
* Special categories of cited documents: <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;">               "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance                "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date                "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)                "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means                "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed             </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;">               "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention                "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone                "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art                "&amp;" document member of the same patent family             </td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report			
02 July 2009 (02.07.2009)	16 July 2009 (16.07.2009)			
Name and mailing address of the ISA/RU	Authorized officer			
Facsimile No.	C. Полякова			
	Telephone No.			

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB 2009/050270

*C07D 487/04 (2006.1)*  
*A61P 25/18 (2006.1)*  
*A61P 25/08 (2006.1)*  
*A61P 3/08 (2006.1)*  
*A61K 31/519 (2006.1)*  
*A61P 25/26 (2006.1)*  
*A61P 9/10 (2006.1)*  
*A61P 25/28 (2006.1)*  
*A61P 25/16 (2006.1)*  
*A61P 3/04 (2006.1)*

## ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №

PCT/JP 2009/050270

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ: см. дополнительный лист		
Согласно Международной патентной классификации МПК		
В. ОБЛАСТИ ПОИСКА:		
Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации):		
Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки: C07D 487/04, A61P 25/18, 25/08, 3/08, 25/26, 9/10, 25/28, 25/16, 3/04, A61K31/519		
Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, используемые поисковые термины): Chem.Abstr.; RUPAT, EARP, Esp@cenet, PAJ, USPTO, CIPO, DEPATIS, PCT Online		
С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:		
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X A	SLIVNUK S.R. et al. A convenient approach to the synthesis of 3-(arylsulfonyl) pyrazolo [1,5-a] pyrimidines and their condensed analogs. Ukraine Zhurnal Organichonoj ta Farmatsevtichnoy Khimii, 2006, 4(3), 62-68, соединения с рег. № 861209-12-3P, 958228-97-2P. Найдено из базы данных ACS on STN, Chem. Abstr.148:111640	1-3, 5, 6 4, 7-13
X	WO 1997/011075 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD) 27.03.1997, реферат, строка 35, кол. 2 на стр. 15, таблица 30 на стр. 125, последняя строка, примеры на стр. 76-78, соединения с рег. № 189115-41-1P, 189115-43-3P, 189115-44-4P, 189115-47-7P	1, 5, 6
X	EP 0941994 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 15.09.1999, реферат, пп.1, 10, 11, 15, формулы изобретения, схема 2, соединения 1A, 72-78, 83, 84, 95, 108, 109 в таблице	1, 4-6
последующие документы указаны в продолжении графы С.		данные о патентах-аналогах указаны в приложении
* Особые категории ссылок документов:		Т более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение
A документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным		Х документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности
E более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее		У документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста
L документ, подвергающий сомнению притязание (я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого соискательского документа, а также в других целях (как указано)		W документ, являющийся патентом-аналогом
O документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.		
P документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета		
Дата действительного завершения международного поиска:	Дата отправки настоящего отчета о международном поиске:	
02 июля 2009 (02.07.2009)	16 июля 2009 (16.07.2009)	
Наименование и адрес ISA/RU ФГУ ФИПС РФ, 123995, Москва, Г-59, ГСП-5, Бережковская наб., 30,1 Факс:(499) 243-3337	Уполномоченное лицо: С. Полякова Телефон № (499) 240-25-91	

Форма PCT/ISA/210 (второй лист)(июль 2008)

**ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ**Международная заявка №  
PCT/IB 2009/050270**КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**

*C07D 487/04 (2006.1)*  
*A61P 25/18 (2006.1)*  
*A61P 25/08 (2006.1)*  
*A61P 3/08 (2006.1)*  
*A61K 31/519 (2006.1)*  
*A61P 25/26 (2006.1)*  
*A61P 9/10 (2006.1)*  
*A61P 25/28 (2006.1)*  
*A61P 25/16 (2006.1)*  
*A61P 3/04 (2006.1)*

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I			テーマコード(参考)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	25/18		
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/10		
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/04		
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/10		
			A 6 1 P	43/00	1 1 4	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100135415

弁理士 中濱 明子

(72) 発明者 アンドレイ・アレクサンドロビッチ・イワシェンコ

ロシア国 モスクワ 1 2 7 5 7 6 , ウル アブラムチェブスカヤ 4 , コープ 2 , カーベアー 2 7

(72) 発明者 イワシェンコ, アレクサンドル・バシリエビッチ

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 0 2 4 , エンシニタス, カル・ランチョ・ビスタ 2 8 7 4

(72) 発明者 サブチュク, ニコライ・フィリップピッチ

ロシア国 モスクワ 1 1 7 4 2 0 , ウル, ナメトキナ 9 , カーベアー 3 5

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF02 GG03 GG05 HH01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB06 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA16

ZA18 ZA36 ZA70 ZC35 ZC42