

(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2017-523201

(P2017-523201A)

(43) 公表日 平成29年8月17日 (2017.8.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 1	4 C O 5 0
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	C O 7 D 487/04 C S P	4 C O 8 4
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	4 C O 8 6
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	4 H O 3 9
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 68 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-505456 (P2017-505456)	(71) 出願人	397060175
(86) (22) 出願日	平成27年7月30日 (2015.7.30)		ヤンセン ファーマシューティカ エヌ.
(85) 翻訳文提出日	平成29年2月3日 (2017.2.3)		ベー.
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/067533		ベルギー国 ベー. - 2 3 4 0 ベルセ
(87) 国際公開番号	W02016/016381		トルンハウッサーヴェヒ 3 0
(87) 国際公開日	平成28年2月4日 (2016.2.4)	(74) 代理人	100092783
(31) 優先権主張番号	14179599.7		弁理士 小林 浩
(32) 優先日	平成26年8月1日 (2014.8.1)	(74) 代理人	100095360
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		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	100181168
			弁理士 丸山 智裕
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 6, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4 (5H) -オン化合物およびMGLUR 2受容体の負のアロステリック調節因子としてのそれらの使用

(57) 【要約】

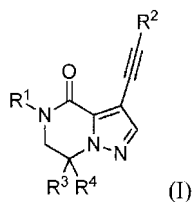
本発明は、代謝調節型グルタミン酸受容体サブタイプ2 (「m G l u R 2」) の負のアロステリック調節因子 (N A M) としての新規な 6, 7 - ジヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 (5 H) - オン誘導体に関する。本発明はさらに、そのような化合物を含む医薬組成物、そのような化合物および組成物を調製するための方法ならびに代謝調節型受容体の m G l u R 2 サブタイプが関与する障害を予防または治療するためのそのような化合物および組成物の使用を対象とする。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

の化合物、またはその立体異性体形（式中、

R¹ は、それぞれがハロ、C₁～4 アルキル、モノハロ-C₁～4 アルキル、ポリハロ-C₁～4 アルキル、-C₁～4 アルキル-OH、-CN、-C₁～4 アルキル-O-C₁～4 アルキル、C₃～7 シクロアルキル、-O-C₁～4 アルキル、モノハロ-C₁～4 アルキルオキシ、ポリハロ-C₁～4 アルキルオキシ、SF₅、C₁～4 アルキルチオ、モノハロ-C₁～4 アルキルチオおよびポリハロ-C₁～4 アルキルチオからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されるフェニルもしくは 2-ピリジニルであり；

R² は、それぞれがハロ、C₁～4 アルキル、モノハロ-C₁～4 アルキル、ポリハロ-C₁～4 アルキル、-OH、-O-C₁～4 アルキル、-C₁～4 アルキル-O-C₁～4 アルキル、モノハロ-C₁～4 アルキルオキシ、ポリハロ-C₁～4 アルキルオキシ、C₁～4 アルキル-OH および NR^{5a} R^{5b}

（式中、R^{5a} および R^{5b} は、それぞれ独立して水素原子および C₁～4 アルキルから選択される）

からなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換されるフェニルおよびピリジニルであり；

R³ は、水素または C₁～4 アルキルであり、

R⁴ は、水素、C₁～4 アルキル、モノハロ-C₁～4 アルキル、ポリハロ-C₁～4 アルキル、-C₁～4 アルキル-O-C₁～4 アルキルおよび C₁～4 アルキル-OH からなる群から選択される）

またはその N-オキシドもしくは薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体形（式中、

R¹ は、それぞれがハロ、C₁～4 アルキル、モノハロ-C₁～4 アルキル、ポリハロ-C₁～4 アルキル、C₁～4 アルキル-O-C₁～4 アルキルおよびモノハロ-C₁～4 アルキルオキシ、ポリハロ-C₁～4 アルキルオキシからなる群から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で任意選択的に置換されるフェニルもしくは 2-ピリジニルであり；

R² は、それぞれがハロ、C₁～4 アルキル、モノハロ-C₁～4 アルキル、ポリハロ-C₁～4 アルキル、-O-C₁～4 アルキル、-C₁～4 アルキル-O-C₁～4 アルキル、モノハロ-C₁～4 アルキルオキシ、ポリハロ-C₁～4 アルキルオキシ、および NR^{5a} R^{5b}

（式中、R^{5a} および R^{5b} は、それぞれ独立して水素原子または C₁～4 アルキルである）

からなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で任意選択的に置換されるフェニルもしくはピリジニルであり；

R³ は、水素であり；

R⁴ は、C₁～4 アルキルもしくは -C₁～4 アルキル-O-C₁～4 アルキルからなる群から選択される）

50

またはその N - オキシドもしくは薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその立体異性体形（式中、
R¹ は、それぞれがハロ、ポリハロ - C₁ - 4 アルキルおよび - O - C₁ - 4 アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で任意選択的に置換されるフェニルもしくは 2 - ピリジニルであり；

R² は、それぞれがハロ、C₁ - 4 アルキル、- O - C₁ - 4 アルキルおよび N R^{5 a} R^{5 b}

（式中、R^{5 a} および R^{5 b} は、それぞれ独立して水素原子または C₁ - 4 アルキルである）

10

からなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で任意選択的に置換されるフェニルもしくはピリジニルであり；

R³ は、水素であり；

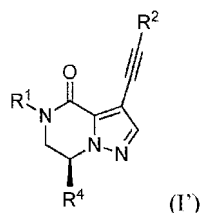
R⁴ は、C₁ - 4 アルキルである）

またはその N - オキシドもしくは薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 4】

R³ は水素であり、R⁴ は式（I'）

【化 2】



20

（式中、6, 7 - ジヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 4（5 H） - オンコア、R¹ および R² はこの図の平面内にあり、R⁴ はこの図面の平面の上方に突出しており、残りの変量は請求項 1 に定義されたとおりである）

に記載した配置を有する水素とは異なる 1 つの置換基である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

30

治療的有効量の請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物と薬学的に許容される担体もしくは賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 6】

医薬品として使用するための、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

気分障害；せん妄、認知症、健忘症および他の認知障害；通常は幼児期、小児期または青年期に最初に診断される障害；物質関連障害；統合失調症および他の精神病性障害；身体表現性障害；ならびに過眠性睡眠障害の群から選択される中枢神経系状態または疾患の治療または予防に使用するための請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

40

うつ病性障害；神経認知障害；神経発達障害；物質関連障害および嗜癖障害；統合失調症スペクトラムおよび他の精神病性障害；身体症状および関連障害；ならびに過眠障害から選択される中枢神経系状態または疾患の治療または予防に使用するための請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記中枢神経系状態または疾患は、認知症、神経認知障害、大うつ病性障害、うつ病、治療抵抗性うつ病、注意欠陥多動性障害および統合失調症から選択される、請求項 7 に記載の用途の化合物。

【請求項 10】

薬学的に許容される担体が治療有効量の請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物と

50

均質混合されることを特徴とする、請求項 5 に記載の医薬組成物の調製方法。

【請求項 1 1】

治療有効量の請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物を、それを必要とする対象に投与する工程を含む、気分障害；せん妄、認知症、健忘症および他の認知障害；通常は幼児期、小児期または青年期に最初に診断される障害；物質関連障害；統合失調症および他の精神病性障害；身体表現性障害；ならびに過眠性睡眠障害から選択される中枢神経系障害または状態を治療または予防する方法。

【請求項 1 2】

治療有効量の請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物を、それを必要とする対象に投与する工程を含む、うつ病性障害；神経認知障害；神経発達障害；物質関連障害および嗜癮障害；統合失調症スペクトラムおよび他の精神病性障害；身体症状および関連障害；ならびに過眠障害から選択される中枢神経系障害または状態を治療または予防する方法。

10

【請求項 1 3】

前記中枢神経系状態または疾患は、認知症、神経認知障害、大うつ病性障害、うつ病、治療抵抗性うつ病、注意欠陥多動性障害および統合失調症から選択される、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 4】

気分障害；せん妄、認知症、健忘症および他の認知障害；通常は幼児期、小児期または青年期に最初に診断される障害；物質関連障害；統合失調症および他の精神病性障害；身体表現性障害；ならびに過眠性睡眠障害から選択される中枢神経系状態または疾患の治療または予防に同時に、別々に、または順次使用される併用製剤として、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物と追加の薬剤とを含む製品。

20

【請求項 1 5】

うつ病性障害；神経認知障害；神経発達障害；物質関連障害および嗜癮障害；統合失調症スペクトラムおよび他の精神病性障害；身体症状および関連障害；ならびに過眠障害から選択される中枢神経系状態または疾患の治療または予防に同時に、別々に、または順次使用される併用製剤として、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物と追加の薬剤とを含む製品。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

本発明は、代謝調節型グルタミン酸受容体サブタイプ 2 (「mGluR2」) の負のアロステリック調節因子 (NAM) としての新規な 6, 7 - ジヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 (5H) - オン誘導体に関する。本発明はさらに、そのような化合物を含む医薬組成物、そ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代謝調節型受容体の mGluR2 サブタイプが関与する障害を予防または治療するためのそのような化合物および組成物の使用を対象とする。

【背景技術】

【0002】

40

CNS 中のグルタミン酸作動系は、幾つかの脳機能において重要な役割を果たす神経伝達物質系の 1 つである。代謝調節型グルタミン酸受容体 (mGluR) は、Gタンパク質共役ファミリーに属しており、様々な脳領域に分布している 8 つの異なるサブタイプがこれまでに同定されている (Ferraguti & Shigemoto, Cell & Tissue Research, 326: 483 - 504, 2006)。mGluR は、グルタミン酸の結合によって CNS 中でのシナプス伝達および神経興奮性の調節に関与する。これにより受容体が活性化して細胞内シグナル伝達相手に係合し、細胞事象を引き起こす (Niswender & Conn, Annual Review of Pharmacology & Toxicology 50: 295 - 322, 2010)。

50

【0003】

mGluRは、それらの薬理学的特性および構造特性に基づいて3つのサブグループであるI群(mGluR1およびmGluR5)、II群(mGluR2およびmGluR3)ならびにIII群(mGluR4、mGluR6、mGluR7およびmGluR8)に細分される。オルトステリック調節およびアロステリック調節の両方を行うII群リガンドは、精神病、気分障害、アルツハイマー病および認知障害または記憶障害を含む、様々な神経障害の治療に有用な可能性があると考えられる。これは、皮質、海馬および線条体などの脳領域中でのそれらの主要な局在分布(primary localization)と一致する(Ferraguti & Shigemoto, Cell & Tissue Research 326: 483 - 504, 2006)。特に、アンタゴニストおよび負のアロステリック調節因子は、気分障害および認知機能障害または記憶機能障害を治療する可能性を有すると報告されている。これは、これらの臨床症候群に関連すると思われる様々な実験条件下での実験動物で試験したII群受容体アンタゴニストおよび負のアロステリック調節因子に関する知見に基づく(Goeldner et al, Neuropsychopharmacology 64: 337 - 346, 2013)。例えば、mGluR2/3アンタゴニストであるdecoglurantのRO4995819(F. Hoffmann - La Roche Ltd.)を用いた臨床試験が、現行の抗うつ剤治療に十分応答しない大うつ病性障害患者の補助療法において進行中である(ClinicalTrials.gov Identifier NCT01457677, retrieved 19 February 2014)。

10

20

【0004】

国際公開第2013066736号パンフレット(Merck Sharp & Dohme Corp.)は、mGluR2 NAMとしてのキノリンカルボキサミド化合物およびキノリンカルボニトリル化合物について記載している。国際公開第2013174822号パンフレット(Domain Therapeutics)は、4H-ピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-オンおよび4H-ピロロ-[1,2-a]キナゾリン-5-オンならびにそれらのin vitro mGluR2 NAM活性について記載している。国際公開第2014064028号パンフレット(F. Hoffmann - La Roche AG)は、mGluR2/3の負のアロステリック調節因子の選択および自閉症スペクトラム障害(ASD)の治療におけるそれらの使用可能性を開示している。

30

【0005】

II群受容体は主として、それらがシナプス内へのグルタミン酸の放出に負のフィードバックループをかけるシナプス前神経終末上に位置する(Kelmendi et al, Primary Psychiatry 13: 80 - 86, 2006)。このため、アンタゴニストまたは負のアロステリック調節因子でこれらの受容体の機能を阻害すると、グルタミン酸放出に対するブレーキが外れ、グルタミン酸作動性シグナル伝達が増強される。この作用は、II群受容体の阻害剤を有する前臨床種(preclinical species)において観察される、抗うつ剤様作用および認知促進(procognitive)作用の基礎をなすと考えられる。さらに、II群のオルトステリックアンタゴニストを用いたマウスの治療は、脳由来神経栄養因子(BDNF)などの成長因子によるシグナル伝達を増強させることが証明されている(Koike et al, Behavioural Brain Research 238: 48 - 52, 2013)。BDNFおよび他の成長因子は、シナプス可塑性の媒介に決定的な関与をすることが照明されているため、この機構はこれらの化合物の抗うつ性および認知促進性の両方に寄与する可能性が高い。このため、II群受容体ファミリーのmGluRの阻害は、うつおよび認知機能障害または記憶機能障害を含む神経障害の潜在的治療機構となり得ると考えられる。

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

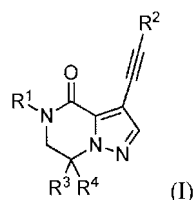
【0006】

本発明は、式(I)の6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)

50

- オン誘導体

【化 1】



およびその立体異性体形（式中、

R¹ は、それぞれがハロ、C₁ ~ 4 アルキル、モノハロ - C₁ ~ 4 アルキル、ポリハロ - C₁ ~ 4 アルキル、- C₁ ~ 4 アルキル - OH、- CN、- C₁ ~ 4 アルキル - O - C₁ ~ 4 アルキル、C₃ ~ 7 シクロアルキル、- O - C₁ ~ 4 アルキル、モノハロ - C₁ ~ 4 アルキルオキシ、ポリハロ - C₁ ~ 4 アルキルオキシ、SF₅、C₁ ~ 4 アルキルチオ、モノハロ - C₁ ~ 4 アルキルチオおよびポリハロ - C₁ ~ 4 アルキルチオからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されるフェニルもしくは 2 - ピリジニルであり；

R² は、それぞれがハロ、C₁ ~ 4 アルキル、モノハロ - C₁ ~ 4 アルキル、ポリハロ - C₁ ~ 4 アルキル、- OH、- O - C₁ ~ 4 アルキル、- C₁ ~ 4 アルキル - O - C₁ ~ 4 アルキル、モノハロ - C₁ ~ 4 アルキルオキシ、ポリハロ - C₁ ~ 4 アルキルオキシ、

- C₁ ~ 4 アルキル - OH および NR^{5a} R^{5b}（式中、R^{5a} および R^{5b} は、それぞれ独立して水素原子および C₁ ~ 4 アルキルから選択される）

からなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換されるフェニルおよびピリジニルからなる群から選択され；

R³ は、水素および C₁ ~ 4 アルキルから選択され；

R⁴ は、水素、C₁ ~ 4 アルキル、モノハロ - C₁ ~ 4 アルキル、ポリハロ - C₁ ~ 4 アルキル、- C₁ ~ 4 アルキル - O - C₁ ~ 4 アルキルおよび - C₁ ~ 4 アルキル - OH からなる群から選択される）

およびそれらの N - オキシドならびに薬学的に許容される塩および溶媒和物を対象とする。

【0007】

本発明はさらに、治療有効量の式（I）の化合物と薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物に関する。

【0008】

さらに、本発明は、医薬品として使用するための式（I）の化合物ならびに気分障害；せん妄、認知症、健忘症および他の認知障害；通常は幼児期、小児期または青年期に最初に診断される障害；物質関連障害；統合失調症および他の精神病性障害；身体表現性障害；ならびに過眠性睡眠障害から選択される中枢神経系状態または疾患の治療または予防に使用するための式（I）の化合物に関する。

【0009】

本発明はさらに、気分障害；せん妄、認知症、健忘症および他の認知障害；通常は幼児期、小児期または青年期に最初に診断される障害；物質関連障害；統合失調症および他の精神病性障害；身体表現性障害；ならびに過眠性睡眠障害から選択される中枢神経系状態または疾患の治療または予防に使用するための追加の医薬品と併用した式（I）の化合物の使用に関する。

【0010】

さらに、本発明は、薬学的に許容される担体が治療有効量の式（I）の化合物と均質混合されることを特徴とする、本発明による医薬組成物を調製するための方法に関する。

【0011】

10

20

30

40

50

本発明はさらに、気分障害；せん妄、認知症、健忘症および他の認知障害；通常は幼児期、小児期または青年期に最初に診断される障害；物質関連障害；統合失調症および他の精神病性障害；身体表現性障害；ならびに過眠性睡眠障害から選択される中枢神経系障害を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の式（I）の化合物または治療有効量の本発明による医薬組成物を投与する工程を含む方法に関する。

【0012】

本発明はさらに、気分障害；せん妄、認知症、健忘症および他の認知障害；通常は幼児期、小児期または青年期に最初に診断される障害；物質関連障害；統合失調症および他の精神病性障害；身体表現性障害；ならびに過眠性睡眠障害から選択される中枢神経系状態または疾患の治療または予防において、式（I）の化合物と、同時に、別々にまたは順次に使用される併用製剤としての追加の医薬品とを含む製品に関する。

10

【0013】

本発明は、mGluR2受容体に非可逆的に結合するように設計された新規な6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-4(5H)-オン誘導体に関する。

【発明を実施するための形態】

【0014】

本発明は、詳細には、上記で定義した式（I）の化合物およびその立体異性体形（式中、

R¹は、それぞれがハロ、C₁~4アルキル、モノハロ-C₁~4アルキル、ポリハロ-C₁~4アルキル、-C₁~4アルキル-O-C₁~4アルキル、モノハロ-C₁~4アルキルオキシ、ポリハロ-C₁~4アルキルオキシ、C₁~4アルキル-OH、-CN、C₃~7シクロアルキルおよびSF₅からなる群からそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基でそれぞれ任意選択的に置換されるフェニルもしくは2-ピリジニルであり；

20

R²は、それぞれがハロ、C₁~4アルキル、モノハロ-C₁~4アルキル、ポリハロ-C₁~4アルキル、-OH、-O-C₁~4アルキル、-C₁~4アルキル-O-C₁~4アルキル、モノハロ-C₁~4アルキルオキシ、ポリハロ-C₁~4アルキルオキシ、-C₁~4アルキル-OHおよびNR^{5a}R^{5b}

（式中、R^{5a}およびR^{5b}は、それぞれ独立して水素原子およびC₁~4アルキルから

30

からなる群からそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基で任意選択的に置換されるフェニルおよびピリジニルからなる群から選択され；

R³は、水素およびC₁~4アルキルから選択され；

R⁴は、水素、C₁~4アルキル、モノハロ-C₁~4アルキル、ポリハロ-C₁~4アルキル、-C₁~4アルキル-O-C₁~4アルキルおよびC₁~4アルキル-OHからなる群から選択される）

およびそれらのN-オキシドならびに薬学的に許容される塩および溶媒和物に関する。

【0015】

追加の実施形態において、本発明は、本明細書の上記で定義した式（I）の化合物およびその立体異性体形（式中、

40

R¹は、それぞれがハロ、C₁~4アルキル、モノハロ-C₁~4アルキル、ポリハロ-C₁~4アルキル、-O-C₁~4アルキル、-C₁~4アルキル-O-C₁~4アルキル、モノハロ-C₁~4アルキルおよびポリハロ-C₁~4アルキルオキシからなる群からそれぞれ独立して選択される1つまたは2つの置換基で任意選択的に置換されるフェニルもしくは2-ピリジニルであり；

R²は、それぞれがハロ、C₁~4アルキル、モノハロ-C₁~4アルキル、ポリハロ-C₁~4アルキル、-O-C₁~4アルキル、-C₁~4アルキル-O-C₁~4アルキル、モノハロ-C₁~4アルキルオキシ、ポリハロ-C₁~4アルキルオキシおよびR^{5a}R^{5b}

（式中、R^{5a}およびR^{5b}は、それぞれ独立して水素原子およびC₁~4アルキルから

50

選択される)

からなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で任意選択的に置換されるフェニルおよびピリジニルからなる群から選択され;

R^3 は、水素であり;

R^4 は、 C_{1-4} アルキルおよび $-C_{1-4}$ アルキル $-O-C_{1-4}$ アルキルからなる群から選択される)

およびそれらの N - オキシドならびに薬学的に許容される塩および溶媒和物に関する。

【0016】

追加の実施形態において、本発明は、本明細書中上記で定義した式 (I) の化合物およびその立体異性体形 (式中、

R^1 は、それぞれがハロ、ポリハロ $-C_{1-4}$ アルキルおよび $-O-C_{1-4}$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で任意選択的に置換されるフェニルもしくは 2 - ピリジニルであり;

R^2 は、それぞれがハロ、 C_{1-4} アルキル、 $-O-C_{1-4}$ アルキルおよび R^{5a} R^{5b}

(式中、 R^{5a} および R^{5b} は、それぞれ独立して水素原子および C_{1-4} アルキルから選択される)

からなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で任意選択的に置換されるフェニルおよびピリジニルからなる群から選択され;

R^3 は、水素であり;

R^4 は、 C_{1-4} アルキルである)

およびそれらの N - オキシドならびに薬学的に許容される塩および溶媒和物に関する。

【0017】

追加の実施形態において、本発明は、本明細書の上記で定義した式 (I) の化合物およびその立体異性体形 (式中、

R^1 は、それぞれがハロ、ポリハロ $-C_{1-4}$ アルキルおよび $-O-C_{1-4}$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択された 1 つまたは 2 つの置換基で任意選択的に置換されるフェニルであり;

または R^1 は、ポリハロ $-C_{1-4}$ アルキルで任意選択的に置換された 2 - ピリジニルであり;

R^2 は、ピリジニルが、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 $-O-C_{1-4}$ アルキルおよび R^{5a} R^{5b}

(式中、 R^{5a} および R^{5b} は、それぞれ独立して水素原子および C_{1-4} アルキルから選択される)

からなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つの置換基で任意選択的に置換されるフェニルおよびピリジニルからなる群から選択され;

R^3 は、水素であり;

R^4 は、 C_{1-4} アルキルである)

およびそれらの N - オキシドならびに薬学的に許容される塩および溶媒和物に関する。

【0018】

追加の実施形態において、本発明は、本明細書の上記で定義した式 (I) の化合物およびそれらの立体異性体形 (式中、 R^2 は、1 つの NH_2 で置換されたピリジニルであり; ならびに R^1 、 R^3 および R^4 は、本明細書に定義したとおりである) に関する。

【0019】

追加の実施形態において、本発明は、本明細書の上記で定義した式 (I) の化合物およびその立体異性体形 (式中、

R^1 は、4 - (トリフルオロメチル) フェニルもしくは 3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニルであり;

R^2 は、1 つの NH_2 で置換されたピリジニルであり;

$>CR^3R^4$ は、 $>CH(CH_3)$ である)

10

20

30

40

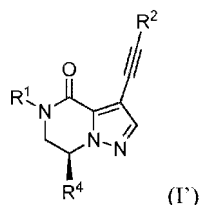
50

およびそれらの N - オキシドならびに薬学的に許容される塩および溶媒和物に関する。

【 0 0 2 0 】

また別の実施形態において、本発明は、本明細書で定義した式 (I) (式中、 R^3 は水素であり、および R^4 は下記の式 (I') (式中、6, 7 - ジヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 (5 H) - オンコア、 R^1 および R^2 はこの図の平面内にあり、 R^4 はこの図面の平面の上方に突出しており (太い楔形で示された結合)、残りの変量は本明細書で式 (I) で定義されたとおりである) に記載した配置を有する水素とは異なる 1 つの置換基である) の化合物に関する。

【 化 2 】



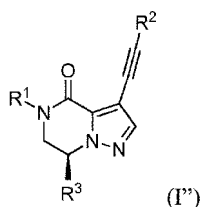
10

【 0 0 2 1 】

さらにまた別の実施形態において、本発明は、本明細書で定義した式 (I) (式中、 R^4 は水素であり、および R^3 は下記の式 (I') (式中、6, 7 - ジヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 (5 H) - オンコア、 R^1 および R^2 はこの図の平面内にあり、 R^3 はこの図面の平面の上方に突出しており (太い楔形で示された結合)、残りの変量は本明細書で式 (I) で定義されたとおりである) に記載した配置を有する水素とは異なる 1 つの置換基、例えば C_{1-4} アルキル置換基である) の化合物に関する。

20

【 化 3 】



30

【 0 0 2 2 】

本発明による特定の化合物には：

(7 S) - 3 - [2 - (6 - アミノ - 3 - ピリジル) エチニル] - 7 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 6, 7 - ジヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - オン；

(7 S) - 3 - [2 - (6 - アミノ - 3 - ピリジル) エチニル] - 5 - (3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 7 - メチル - 6, 7 - ジヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - オン；

(7 S) - 3 - [2 - (6 - アミノ - 3 - ピリジル) エチニル] - 5 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - メチル - 6, 7 - ジヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - オン；

(7 S) - 3 - [2 - (6 - アミノ - 3 - ピリジル) エチニル] - 7 - メチル - 5 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 6, 7 - ジヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - オン；

(7 S) - 7 - メチル - 3 - (2 - フェニルエチニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 6, 7 - ジヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - オン；

(7 S) - 7 - メチル - 3 - [2 - (2 - メチル - 4 - ピリジル) エチニル] - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 6, 7 - ジヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 - オン；

40

50

(7S) - 7 - メチル - 3 - [2 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) エチニル] - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - オン ;

(7S) - 3 - [2 - (2 - アミノ - 4 - ピリジル) エチニル] - 7 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - オン ;

(7S) - 5 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - [2 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジル) エチニル] - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - オン ;

(7S) - 5 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 7 - メチル - 3 - [2 - [6 - (メチルアミノ) - 3 - ピリジル] エチニル] - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - オン ;

(7S) - 5 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - [2 - (6 - フルオロ - 3 - ピリジル) エチニル] - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - オン ;

(7S) - 5 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - [2 - [6 - (ジメチルアミノ) - 3 - ピリジル] エチニル] - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - オン ;

(7S) - 3 - [2 - (6 - アミノ - 3 - ピリジル) エチニル] - 5 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - オン ;

(7S) - 3 - [2 - (6 - アミノ - 3 - ピリジル) エチニル] - 5 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - オン ;

(7S) - 3 - [2 - (6 - アミノ - 3 - ピリジル) エチニル] - 5 - [3 - (フルオロメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - オン ;

(7S) - 3 - [2 - (6 - アミノ - 3 - ピリジル) エチニル] - 5 - [6 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - オン

(7S) - 5 - [6 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 7 - メチル - 3 - [2 - [6 - (メチルアミノ) - 3 - ピリジル] エチニル] - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - オン

(7S) - 5 - [6 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 7 - メチル - 3 - [2 - [6 - (メチルアミノ) - 3 - ピリジル] エチニル] - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - オン

(7S) - 3 - [2 - [6 - アミノ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - ピリジル] エチニル] - 7 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - オン

(7S) - 3 - [2 - [6 - アミノ - 4 - (ヒドロキシメチル) - 3 - ピリジル] エチニル] - 7 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - オン

(7S) - 3 - [2 - [5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - ピリジル] エチニル] - 7 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - オン

(7S) - 3 - [2 - [5 - (メトキシメチル) - 3 - ピリジル] エチニル] - 7 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - オン

(7S) - 3 - [2 - [5 - (フルオロメチル) - 3 - ピリジル] エチニル] - 7 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [1 ,

10

20

30

40

50

5 - a] ピラジン - 4 - オン

(7 S) - 3 - [2 - [6 - アミノ - 5 - (フルオロメチル) - 3 - ピリジル] エチニル] - 7 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - オン

(7 S) - 3 - [2 - [6 - アミノ - 5 - (メトキシメチル) - 3 - ピリジル] エチニル] - 7 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - オン

(7 S) - 3 - [2 - (6 - アミノ - 3 - ピリジル) エチニル] - 5 - [6 - フルオロメチル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - オン

(7 S) - 3 - [2 - (6 - アミノ - 3 - ピリジル) エチニル] - 5 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - オン

(7 S) - 3 - [2 - (2 - アミノ - 3 - ピリジル) エチニル] - 7 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - オン

(7 S) - 3 - [2 - (6 - アミノ - 3 - ピリジル) エチニル] - 7 - メチル - 5 - [4 - (1 , 2 , 2 , 2 - テトラフルオロエチル) フェニル] - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - オン

(7 S) - 3 - [2 - [6 - アミノ - 4 - (メトキシメチル) - 3 - ピリジル] エチニル] - 7 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - オン

(7 S) - 7 - メチル - 3 - [2 - [2 - (メチルアミノ) - 3 - ピリジル] エチニル] - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - オン

(7 S) - 3 - [2 - [6 - アミノ - 4 - (フルオロメチル) - 3 - ピリジル] エチニル] - 7 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - オン

(7 S) - 3 - [2 - [6 - アミノ - 4 - (ヒドロキシメチル) - 3 - ピリジル] エチニル] - 5 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 4 - オン

ならびにそのような化合物の薬学的に許容される塩および溶媒和物が挙げられる。

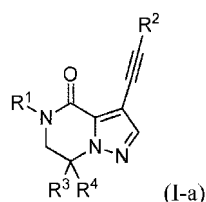
【 0 0 2 3 】

本発明はさらに、m G l u R 2 受容体、特にそのアロステリックポケットに非可逆的に結合するように設計された誘導体に関する。

【 0 0 2 4 】

1 つの実施形態において、これらの化合物は、式 (I - a)

【 化 4 】



およびその立体異性体形 (式中、

R¹ は、それぞれがハロ、C₁ ~ 4 アルキル、モノハロ - C₁ ~ 4 アルキル、ポリハロ - C₁ ~ 4 アルキル、- C₁ ~ 4 アルキル - OH、- CN、- C₁ ~ 4 アルキル - O - C₁ ~ 4 アルキル、C₃ ~ 7 シクロアルキル、- O - C₁ ~ 4 アルキル、モノハロ - C₁ ~ 4 アルキルオキシ、ポリハロ - C₁ ~ 4 アルキルオキシ、S F₅、C₁ ~ 4 アルキルチオ、

モノハロ - C₁ ~ 4 アルキルチオおよびポリハロ - C₁ ~ 4 アルキルチオからなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されるフェニルもしくは 2 - ピリジニルであり；

R² は、- S (O)₂ F で置換されたフェニルであり；

R³ は、水素および C₁ ~ 4 アルキルから選択され；

R⁴ は、水素、C₁ ~ 4 アルキル、モノハロ - C₁ ~ 4 アルキル、ポリハロ - C₁ ~ 4 アルキル、- C₁ ~ 4 アルキル - O - C₁ ~ 4 アルキルおよび C₁ ~ 4 アルキル - O H からなる群から選択される）

およびそれらの N - オキシドならびに薬学的に許容される塩および溶媒和物を有する。

【 0 0 2 5 】

本発明の化合物の名称は、Accelrys Direct Revision 8 . 0 S P 1 (M i c r o s o f t W i n d o w s 6 4 - b i t O r a c l e 1 1) (8 . 0 . 1 0 0 . 4) O p e n E y e : 1 . 2 . 0 . によって作成された国際純正応用化学連合 (I U P A C) により合意された命名規則にしたがって作成された。互変異性体形の場合、その構造が図示された互変異性体形の名称が作成された。しかし、図示していない他の互変異性体形も本発明の範囲内に含まれることは明白なはずである。

【 0 0 2 6 】

定義

単独または別の基の一部として本明細書で使用する表記「C₁ ~ 4 アルキル」は、他に特記しない限り、1 ~ 4 個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖飽和炭化水素基、例えば、メチル、エチル、1 - プロピル、1 - メチルエチル、ブチル、1 - メチル - プロピル、2 - メチル - 1 - プロピルおよび 1 , 1 - ジメチルエチルなどを定義する。単独でまたは別の基の一部として本明細書で使用する表記「- C₁ ~ 4 アルキル - O H」は、任意の利用可能な炭素原子の位置で 1 個の O H 基と置換された、上記で定義した C₁ ~ 4 アルキルを指す。

【 0 0 2 7 】

単独でまたは別の基の一部として本明細書で使用する表記「ハロゲン」または「ハロ」は、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨードを指し、フルオロまたはクロロが好ましい。

【 0 0 2 8 】

単独でまたは別の基の一部として本明細書で使用する表記「モノハロ - C₁ ~ 4 アルキル、ポリハロ - C₁ ~ 4 アルキル」は、1、2、3 個、または可能な場合にそれより多くの上記で定義したハロ原子で置換された、上記で定義した C₁ ~ 4 アルキルを指す。

【 0 0 2 9 】

本明細書で使用する表記「C₃ ~ 7 シクロアルキル」は、3 ~ 7 個の炭素原子を有する環状飽和炭化水素基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルを指す。特定の C₃ ~ 7 シクロアルキル基は、シクロプロピルである。

【 0 0 3 0 】

式 (I) による化合物の N - オキシド形は、1 個または数個の窒素原子がいわゆる N - オキシドに、特にピリジニル基中の窒素原子が酸化されている N - オキシドに酸化されている式 (I) の化合物を含むことが意図されている。N - オキシドは、当業者に既知の手順にしたがって形成することができる。N - 酸化反応は一般的に、式 (I) の出発物質を適切な有機または無機過酸化物と反応させる工程により実施されてよい。適切な無機過酸化物は、例えば、過酸化水素、アルカリ金属もしくはアルカリ金属過酸化物、例えば過酸化ナトリウム、過酸化カリウムを含む。適切な有機過酸化物は、ペルオキシ酸、例えばベンゼンカルボペルオキシ酸もしくはハロ置換ベンゼンカルボペルオキシ酸、例えば 3 - クロロペルオキシ安息香酸（もしくはクロロ過安息香酸）、ペルオキシアルカン酸、例えばペルオキシ酢酸、アルキルヒドロペルオキシド、例えば t e r t - ブチルヒドロペルオキシドを含むことができる。好適な溶媒は、例えば、水、低級アルカノール、例えばエタノールなど、炭化水素、例えばトルエン、ケトン、例えば 2 - ブタノン、ハロゲン化炭化水

10

20

30

40

50

素、例えばジクロロメタンおよびそのような溶媒の混合物である。

【0031】

「置換された」という用語を本発明で使用する場合は常に、特記しない限り、または文脈から明らかでない限り、「置換された」を使用する表現で示した原子または基上の1個以上の水素、好ましくは1～3個の水素、より好ましくは1～2個の水素、より好ましくは1個の水素が、通常の原子価を超えず、置換の結果が、化学的に安定な化合物、つまり、反応混合物から有用な程度の純度に単離する工程、および治療薬に製剤化する工程に耐えるほど十分に堅牢な化合物を生じさせることを前提に、示された群から選択されるもので置き換えられていることを示すものとする。

【0032】

本明細書で使用する用語「対象 (s u b j e c t)」は、治療、観察または実験の目的物 (o b j e c t) であり、または目的物であった動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを指す。

【0033】

本明細書中で使用する用語「治療有効量」は、治療されている疾患または障害の症状の軽減を含む、研究者、獣医師、医師または他の臨床医が求めている組織系、動物またはヒトにおいて生物学的または医学的反応を引き出す活性化合物または医薬品の量を意味する。

【0034】

本明細書で使用する用語「組成物」は、特定量の特定成分を含む生成物および特定量の特定成分の組合せから直接的または間接的に生じる任意の生成物を包含するものとする。

【0035】

式 (I) の化合物ならびにそれらの薬学的に許容される付加塩およびその溶媒和物の一部は、1つ以上のキラル中心を含有し、立体異性体形として存在し得ることは理解されるであろう。

【0036】

本明細書で使用する用語「本発明の化合物」は、式 (I) の化合物ならびにその塩および溶媒和物を含むものとする。

【0037】

本明細書で使用するように、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、またはさもなければ1つまたは複数の原子の周りに特定の配置 (例えばR、S) を有するとして別の方法で示される化学式は、それぞれ可能性のある立体異性体または2つ以上の立体異性体の混合物を企図している。

【0038】

上記および下記で、用語「式 (I) の化合物」は、その立体異性体形およびその互変異性体形を含むものとする。

【0039】

上記または下記の用語「立体異性体 (s t e r e o i s o m e r s)」、「立体異性体形 (s t e r e o i s o m e r i c f o r m s)」または「立体化学的異性体形 (s t e r e o c h e m i c a l l y i s o m e r i c f o r m s)」は、互換的に使用される。

【0040】

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

【0041】

鏡像異性体は、重ね合わせることができない相互の鏡像である立体異性体である。1対の鏡像異性体の1:1混合物は、ラセミ体またはラセミ混合物である。

【0042】

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、鏡像の関係にない。化合物が二重結合を含有する場合、置換基はE配置またはZ配置にある場合がある。

【0043】

二価の環状（部分的）飽和基上の置換基は、シス配置またはトランス配置を有する場合がある。例えば、化合物が二置換シクロアルキル基を含有する場合、それらの置換基はシス配置またはトランス配置にある場合がある。

【0044】

このため、本発明は、化学的に可能な場合は常に、鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、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。

10

【0045】

それらの全部の用語、すなわち鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、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、当業者であれば既知である。

【0046】

絶対配置は、カーン・インゴルド・プレローグ表示法にしたがって明記される。不斉原子での配置は、RまたはSのいずれかによって特定される。絶対配置が不明の分割立体異性体は、それらが平面偏光を回転させる方向に応じて（+）または（-）によって示すことができる。例えば、絶対配置が不明の分割鏡像異性体は、それらが平面偏光を回転させる方向に応じて（+）または（-）で示すことができる。

20

【0047】

特定の立体異性体が特定される場合、上記立体異性体は実質的に他の異性体を含まない、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、詳細には2%未満、および最も好ましくは1%未満の他の異性体と結び付いていることを意味する。そこで、式（I）の化合物が例えば（R）として特定される場合、これはこの化合物が（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として特定される場合、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特定される場合、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。

30

【0048】

式（I）による化合物の一部は、それらの互変異性体形で存在する場合もある。そのような形態は、上記式には明示されていなくても、それらが存在する限り、本発明の範囲内に含まれるものとする。

【0049】

そこで単一の化合物は、立体異性体形および互変異性体形の両方として存在する場合がある。

【0050】

治療使用のためには、式（I）の化合物の塩は、対イオンが薬学的に許容できる塩である。しかし、薬学的に許容されない酸塩および塩基塩も、例えば、薬学的に許容される化合物の調製または精製に使用される場合がある。薬学的に許容されるか否かにかかわらず、全ての塩が本発明の範囲内に含まれる。

40

【0051】

前述または後述の薬学的に許容される酸付加塩および塩基付加塩は、式（I）の化合物を生成することができる、治療活性を有する非毒性の酸付加塩および塩基付加塩の形態を含むものとする。薬学的に許容される酸付加塩は、塩基形をそのような適切な酸で処理することにより便宜的に得ることができる。適切な酸には、例えば、無機酸、例えば塩酸または臭化水素酸などのハロゲン化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの酸；または有機酸、例えば、酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸（すなわちエタン二酸）、マロン酸、コハク酸（すなわちブタン二酸）、マレイン酸、フマル酸、リン

50

ゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、*p*-アミノサリチル酸、パモン酸などの酸が挙げられる。これとは逆に、前記塩形は、適切な塩基で処理することにより遊離塩基形に変換させることができる。

【0052】

酸性プロトンを含む式(I)の化合物は、さらに適切な有機および無機塩基を用いた処理によって、それらの非毒性金属またはアミン付加塩形に変換させることができる。適切な塩基塩形には、例えば、アンモニウム塩、アルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩、例えばリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩など、有機塩基との塩、例えば、第一級、第二級および第三級の脂肪族および芳香族アミン、例えばメチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、4つのブチルアミン異性体、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、ジブチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジ-*n*-ブチルアミン、ピロリジン、ペリリジン、モルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、キヌクリジン、ピリジン、キノリンおよびイソキノリン；ベンザチン塩、*N*-メチル-D-グルカミン塩、ヒドラバミン塩ならびにアミノ酸、例えばアルギニン、リシンとの塩などが挙げられる。これとは逆に、塩形は、酸で処理することによって遊離酸形に変換させることができる。

10

【0053】

溶媒和物という用語は、式(I)の化合物が形成できる溶媒付加形およびその塩を含む。そのような溶媒付加形の例としては、例えば、水和物、アルコールなどである。

20

【0054】

本願の範囲内で、元素は、詳細には式(I)の化合物に関して記載する場合、天然または合成により調製された、天然に多量に存在する、または同位体濃縮された形態にあるこの元素の全ての同位体および同位体混合物、例えば²Hを含む。放射標識された式(I)の化合物は、³H、¹¹C、¹⁴C、¹⁸F、¹²²I、¹²³I、¹²⁵I、¹³¹I、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Brおよび⁸²Brの群から選択される放射性同位体を含むことができる。好ましくは、放射性同位体は、³H、¹¹Cおよび¹⁸Fからなる群から選択される。

【0055】

調製

30

本発明による化合物は、一般に、それぞれが当業者には既知である一連の工程によって調製することができる。詳細には、本化合物は、以下の合成方法にしたがって調製することができる。

【0056】

式(I)の化合物は、当技術分野で既知の分割法にしたがって互いに分離することができる鏡像異性体のラセミ混合物の形態で合成することができる。式(I)のラセミ化合物は、好適なキラル酸との反応により、対応するジアステレオマー塩形に変換させることができる。前記ジアステレオマー塩形は、引き続いて、例えば、選択的または分別結晶化により分離され、それから鏡像異性体がアルカリによって遊離させられる。式(I)の化合物の鏡像異性体を分離する代替方法には、キラル固定相を使用する液体クロマトグラフィまたはキラル超臨界流体クロマトグラフィ(SFC)が挙げられる。前記純粋な立体化学的異性体形は、反応が立体特異的に発生することを前提に、適切な出発物質の対応する純粋な立体化学的異性体形から誘導することもできる。

40

【0057】

本明細書で報告した本発明の化合物の絶対配置は、超臨界流体クロマトグラフィ(SFC)を実施し、続いて、不斉合成によりまたは混合物のキラル分離により得られた個別の鏡像異性体のSFC比較を実施し、続いて、特定の鏡像異性体の振動円二色性(VCD)分析を実施することによる、ラセミ混合物の分析により決定された。

【0058】

A. 最終化合物の調製

50

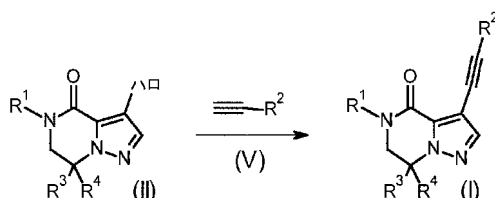
実験手順 1

式 (I) による最終化合物は、当業者に既知の条件にしたがって、式 (I I) の化合物と式 (V) の適切なアセチレンとの蘭頭 (S o n o g a s h i r a) 型カップリング反応によって調製することができる。そのような反応条件には、反応の完了を保証する時間にわたり、例えばトリエチルアミンなどの塩基の存在下、例えば N , N - ジメチルホルムアミドなどの好適な溶媒中、例えば窒素などの例えば不活性ガスを含む反応混合物から排気させる条件などの好適な反応条件下および例えば便宜的温度、詳細には 5 5 の好適な反応条件下での例えばビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) クロライドなどのパラジウム触媒および例えばヨウ化銅 (I) などの銅 (I) 触媒の使用が挙げられる。式 (V) の化合物は、市販で入手できる、または当該技術分野で既知の手順にしたがって製造することができる。反応スキーム 1 では、ハロはプロモまたはヨードと定義され、他の全変量は式 (I) に定義されたとおりである。

10

【化 5】

反応スキーム 1



20

【0059】

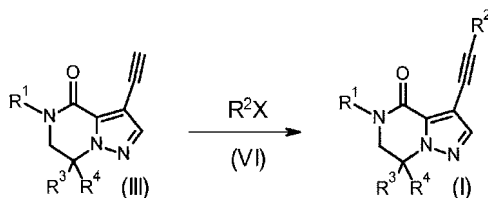
実験手順 2

または、式 (I) による最終化合物は、当業者に既知の条件にしたがって、式 (I I I) の化合物と式 (V I) (式中、X はハロ、詳細には、プロモまたはヨードである) の適切なハロゲン化アリール / ヘテロアリールとの蘭頭型カップリング反応によって調製することができる。そのような反応条件には、反応の完了を保証する時間にわたり、例えばトリエチルアミンなどの塩基の存在下、例えば N , N - ジメチルホルムアミドなどの好適な溶媒中、例えば窒素などの例えば不活性ガスを含む反応混合物から排気させる条件などの好適な反応条件下および例えば便宜的温度、詳細には 5 5 の好適な反応条件下での例えばビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) クロライドなどのパラジウム触媒および例えばヨウ化銅 (I) などの銅 (I) 触媒の使用が挙げられる。式 (V I) の化合物は、市販で入手できる、または当該技術分野で既知の手順にしたがって製造することができる。反応スキーム 2 では、他の全変量は式 (I) に定義されたとおりである。

30

【化 6】

反応スキーム 2



40

【0060】

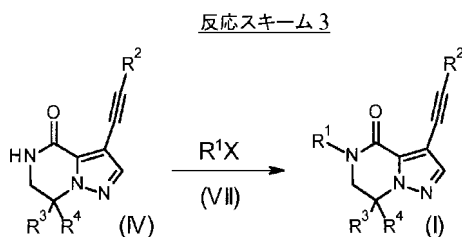
実験手順 3

または、式 (I) による最終化合物は、当業者に既知の条件にしたがって、式 (I V) の化合物と式 (V I I) (式中、X はハロ、詳細には、プロモまたはヨードである) の適切なハロゲン化アリール / ヘテロアリールとの G o l d b e r g カップリング反応によって調製することができる。そのような条件には、反応の完了を保証する時間にわたり、例えば (+ / -) - トランス - 1 , 2 - シクロヘキサジアミンなどのリガンドの存在下、例えば K₃ P O₄ などの好適な塩基の存在下、例えば 1 , 4 - ジオキサンなどの好適な溶媒中、例えば便宜的な温度、典型的には 8 0 ~ 1 2 0 の範囲内、詳細には 1 0 0 の

50

温度などの好適な反応条件下での、例えばヨウ化銅（Ⅰ）などの好適な銅触媒の使用が挙げられる。式（ⅤⅠⅠ）の化合物は、市販で入手できる、または当該技術分野で既知の手順にしたがって製造することができる。反応スキーム 3 では、他の全変量は式（Ⅰ）に定義されたとおりである。

【化 7】



10

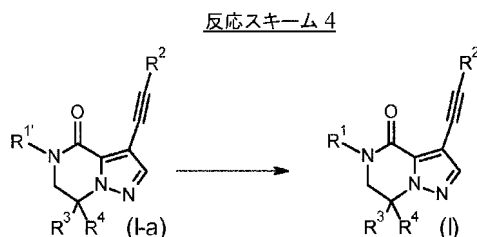
【0061】

実験手順 4

または、式（Ⅰ）による最終化合物は、式（Ⅰ-a）（式中、 $R^{1'}$ は、 C_{1-4} アルキル - OH で置換されたフェニルもしくは 2 - ピリジニルである）の化合物のフッ素化反応によって調製することができる。式（Ⅰa）の化合物は、反応の完了を保証する時間にわたり、0 で、例えば（ジエチルアミノ）スルファトリフルオライドなどのフッ素化剤の存在下、例えば DCM などの好適な溶媒中で反応混合物を撹拌することによって処理することができる。反応スキーム 4 では、全変量は、式（Ⅰ）に定義されたとおりである。

20

【化 8】



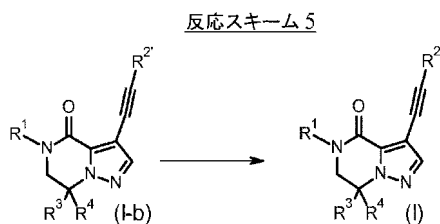
【0062】

実験手順 5

または、式（Ⅰ）による最終化合物は、式（Ⅰ-b）（式中、 $R^{2'}$ は、2 - ハロ - ピリジニル基から選択される）の化合物の置換反応による。式（Ⅰ-b）の化合物は、反応の完了を保証する時間にわたり、便宜的な温度、詳細には 130 で、例えばエタノール（EtOH）もしくはテトラヒドロフラン（THF）などの好適な溶媒中で、好適な反応条件下、例えばマイクロ波照射による加熱下でアミンもしくはアルコールを用いて処理することができる。反応スキーム 5 では、全変量は式（Ⅰ）に定義されたとおりである。

30

【化 9】



40

【0063】

B．中間体化合物の調製

実験手順 6

式（ⅠⅠ）による中間体化合物は、反応の完了を保証する時間にわたり、好適な反応条件下、例えば便宜的な温度、典型的には 70 で、硝酸アンモニウムセリウム（Ⅳ）の存在下および例えばアセトニトリルなどの不活性溶媒中でヨウ素などのハロゲン化試薬を

50

用いた式 (V I I I) の中間体のハロゲン化反応によって調製することができる。

【 0 0 6 4 】

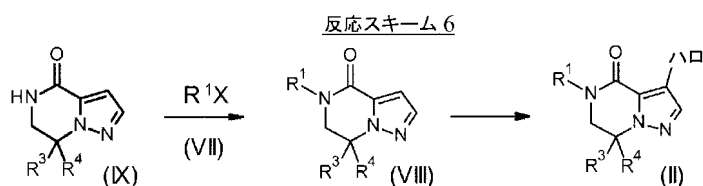
式 (V I I I) による中間体化合物は、反応の完了を保証する時間にわたり、例えばヨウ化銅 (I) などの好適な銅 (I) 触媒を用いて、N, N' - ジメチル - エチレンジアミンなどのリガンドの存在下、炭酸ナトリウムなどの塩基の存在下、トルエンまたはトルエンおよび N, N - ジメチルホルムアミドの混合物などの好適な溶媒中、例えば典型的には 100 ~ 140 の温度範囲にわたる便宜的な温度の好適な反応条件下で、式 (I X) の中間体化合物と式 (V I I) (式中、X はハロである) の適切なハロゲン化アリール / ヘテロアリールとの G o l d b e r g 反応によって調製することができる。式 (V I I) の中間体化合物は、市販で入手できる、または当該技術分野で既知の手順にしたがって得ることができる。

10

【 0 0 6 5 】

反応スキーム 6 では、ハロはヨードまたはブロモと定義され、他の全変量は式 (I) に定義されたとおりである。

【 化 1 0 】



20

【 0 0 6 6 】

実験手順 7

式 (I I I) による中間体化合物は、当業者に既知の条件にしたがって式 (X) の化合物の脱保護反応によって調製することができる。式 (I I I) の化合物は、反応の完了を保証する時間にわたり、例えば炭酸カリウムなどの塩基性媒質中、例えばメタノールもしくはメタノールと酢酸エチルの混合物などの不活性溶媒中、例えば典型的には室温である便宜的な温度の好適な反応条件下で、例えばトリメチルシラン保護基などの (X) 中の保護基の除去によって得ることができる。

【 0 0 6 7 】

式 (X) による中間体化合物は、当業者に既知の反応条件下で式 (I I) の化合物とトリメチルシリルアセチレンとの菌頭型カップリング反応によって調製することができる。そのような反応条件には、反応の完了を保証する時間にわたり、例えばトリエチルアミンなどの塩基の存在下、例えば N, N - ジメチルホルムアミドなどの好適な溶媒中、例えば窒素などの例えば不活性ガスを含む反応混合物から排気させる条件などの好適な反応条件下および例えば便宜的な温度、詳細には 55 の好適な反応条件下での例えばビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) クロライドなどのパラジウム触媒および例えばヨウ化銅 (I) などの銅 (I) 触媒の使用が挙げられる。

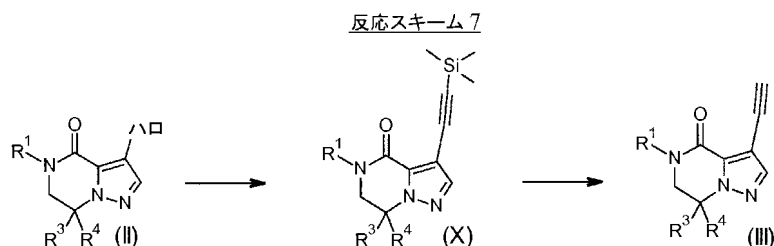
30

【 0 0 6 8 】

反応スキーム 7 では、ハロはヨードまたはブロモと定義され、他の全変量は式 (I) に定義されたとおりである。

40

【 化 1 1 】



【 0 0 6 9 】

50

実験手順 8

式 (I V) による中間体化合物は、当業者に既知の反応条件下で、式 (I X) の化合物と式 (V) の適切なアセチレンとの蘭頭型カップリング反応によって調製することができる。そのような反応条件には、反応の完了を保証する時間にわたり、例えばトリエチルアミンなどの塩基の存在下、例えば N, N - ジメチルホルムアミドなどの好適な溶媒中、例えば窒素などの例えば不活性ガスを含む反応混合物から排気させる条件などの好適な反応条件下および詳細には 55 の例えば便宜的温度の好適な反応条件下での例えばビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) クロライドなどのパラジウム触媒および例えばヨウ化銅 (I) などの銅 (I) 触媒の使用が挙げられる。

【0070】

10

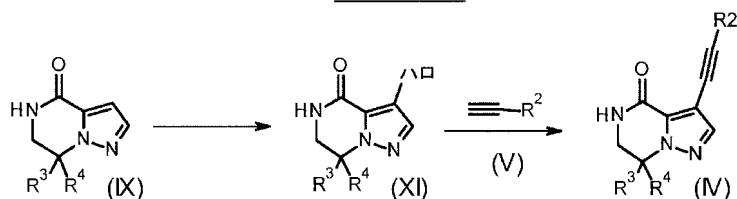
式 (X I) による中間体化合物は、反応の完了を保証する時間にわたり、硝酸アンモニウムセリウム (I V) の存在下および例えばアセトニトリルなどの不活性溶媒中で、例えば典型的には 70 の便宜的な温度の好適な反応条件下で、ヨウ素などのハロゲン化試薬を用いた式 (I X) の中間体のハロゲン化反応によって調製することができる。

【0071】

反応スキーム 8 では、ハロはヨードまたはブロモと定義され、他の全変量は式 (I) に定義されたとおりである。

【化 12】

反応スキーム 8



20

【0072】

実験手順 9

式 (I X) の中間体化合物は、反応の完了を保証する時間にわたり、例えば塩酸などの酸性媒質中、例えば 1, 4 - ジオキサンなどの不活性溶媒中、例えば典型的には 80 の便宜的な温度の好適な反応条件下で、例えば式 (X I I) の中間体中の t e r t - ブトキシカルボニル基などの除去、その後反応の完了を保証する時間にわたり、例えば典型的には 0 ~ 40 の範囲内の便宜的な温度などの好適な反応条件下で、例えば炭酸ナトリウムもしくは重炭酸ナトリウムなどの塩基による処理によって調製することができる。

30

【0073】

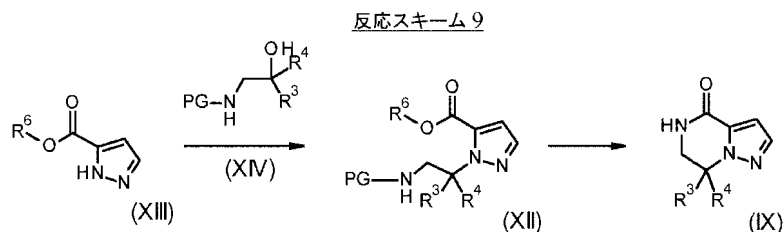
式 (X I I) (式中、R⁶ は C₁ ~ 4 アルキルであり、P G は保護基である) の中間体化合物は、反応の完了を保証する時間にわたり、例えばトリフェニルホスフィンなどの好適なトリアリールホスフィンまたは好適なトリアルキルホスフィンおよびジ - t e r t - ブチルアゾジカルボキシレートなどの好適なジアルキルアゾジカルボキシレート試薬の存在下、例えばテトラヒドロフランなどの好適な不活性溶媒中、例えば典型的には室温の便宜的な温度の好適な反応条件下で、式 (X I I I) の化合物と式 (X I V) の適切なアルコールとの光延 (M i t s u n o b u) 型反応によって調製することができる。

40

【0074】

式 (X I I I) または式 (X I V) の中間体化合物は、市販で入手できる、または文献の手順にしたがって合成することができる。反応スキーム 9 では、R⁶ は C₁ ~ 4 アルキルであり、P G は保護基であり、他の全変量は式 (I) に定義されたとおりである。

【化 1 3】



【0075】

HCl 塩形の化合物を得るためには、当業者に既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 D I P E または E t₂O 中に溶解させ、続いて 2 - プロパノール中の 6 N の H C l 溶液または E t₂O 中の 1 N の H C l 溶液を滴下することができる。混合物は、典型的には、10 分間攪拌した後に生成物を濾別することができる。H C l 塩は、通常は真空乾燥される。

10

【0076】

当業者であれば、上記の方法において、中間体化合物の官能基は保護基により遮断する必要があることを理解するであろう。中間体化合物の官能基を保護基で遮断した場合、それらは反応工程後に脱保護することができる。

【0077】

薬効薬理

本発明で提供する化合物は、代謝調節型グルタミン酸受容体の負のアロステリック調節因子 (N A M)、詳細には、m G l u R 2 の負のアロステリック調節因子である。本発明の化合物は、グルタミン酸認識部位、すなわち、オルトステリックリガンド部位に結合するのではなく、その代りにその受容体の 7 回膜貫通領域内のアロステリック部位に結合すると思われる。グルタミン酸の存在下では、本発明の化合物は m G l u R 2 の応答を低下させる。本発明で提供する化合物は、グルタミン酸に対するそのような受容体の応答を低下させるそれらの能力によって m G l u R 2 でそれらの作用を及ぼし、その受容体の応答を減弱させると予想されている。

20

【0078】

本明細書で使用する用語「治療」は、疾患の進行を遅延、中断、阻止もしくは停止または症状の軽減が生じる可能性がある全てのプロセスを指すものとするが、必ずしも全症状の完全な排除を示すものではない。

30

【0079】

そこで、本発明は、一般式 (I) による化合物もしくはその立体異性体形またはそれらの N - オキシドならびに薬学的に許容される塩および溶媒和物、詳細には、医薬品として使用するための式 (I) の化合物もしくはその立体異性体形またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に関する。

【0080】

本発明はさらに、一般式 (I) による化合物もしくはその立体異性体形またはそれらの N - オキシドならびに薬学的に許容される塩および溶媒和物の使用、詳細には、医薬品を調製するための式 (I) の化合物もしくはその立体異性体形、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本発明による医薬組成物の使用に関する。

40

【0081】

本発明はさらに、一般式 (I) による化合物もしくはその立体異性体形またはそれらの N - オキシドならびに薬学的に許容される塩および溶媒和物、詳細には、ヒトを含む哺乳動物における状態の治療または予防、詳細には、治療に使用するための式 (I) の化合物もしくはその立体異性体形またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本発明による医薬組成物にも関し、その治療または予防は、m G l u R 2 のアロステリック調節因子、詳細にはその負のアロステリック調節因子の神経調節作用により影響を受ける、または促進される。

50

【 0 0 8 2 】

本発明はさらに、一般式 (I) による化合物もしくはその立体異性体形またはそれらの N - オキシドならびに薬学的に許容される塩および溶媒和物、詳細には、ヒトを含む哺乳動物における状態を治療または予防する、特に、治療するための医薬を調製するための、式 (I) の化合物もしくはその立体異性体形、もしくはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本発明による医薬組成物の使用にも関し、その治療または予防は、m G 1 u R 2 のアロステリック調節因子、詳細にはその負のアロステリック調節因子の神経調節作用により影響を受ける、または促進される。

【 0 0 8 3 】

本発明はさらに、一般式 (I) による化合物もしくはその立体異性体形またはそれらの N - オキシドならびに薬学的に許容される塩および溶媒和物、詳細には、ヒトを含む哺乳動物におけるグルタミン酸機能障害に関連する様々な神経障害および精神障害の治療、予防、改善、管理もしくはその危険性の低減に使用される、式 (I) の化合物もしくはその立体異性体形、もしくはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本発明による医薬組成物にも関し、その治療または予防はm G 1 u R 2 の負のアロステリック調節因子の神経調節作用により影響を受ける、または促進される。

10

【 0 0 8 4 】

さらに、本発明は、一般式 (I) による化合物もしくはその立体異性体形またはそれらの N - オキシドならびに薬学的に許容される塩および溶媒和物、詳細には、ヒトを含む哺乳動物におけるグルタミン酸機能障害に関連する様々な神経障害および精神障害を治療する、予防する、改善する、管理するもしくはその危険性を低減する医薬を調製するための、式 (I) の化合物もしくはその立体異性体形、もしくはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本発明による医薬組成物の使用にも関し、その治療または予防はm G 1 u R 2 の負のアロステリック調節因子の神経調節作用により影響を受ける、または促進される。

20

【 0 0 8 5 】

詳細には、グルタミン酸機能障害に関連する神経障害および精神障害には、以下の中枢神経系状態または疾患：気分障害；せん妄、認知症、健忘症および他の認知障害；通常は幼児期、小児期または青年期に最初に診断される障害；物質関連障害；統合失調症および他の精神病性障害；身体表現性障害；ならびに過眠性睡眠障害の1つ以上が挙げられる。

30

【 0 0 8 6 】

詳細には、中枢神経系障害は、統合失調症（特に、抗精神病薬で安定する患者における）、統合失調症様障害、統合失調感情障害、妄想性障害、短期精神病性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精神病性障害である。

【 0 0 8 7 】

詳細には、中枢神経系障害は、アルコール依存、アルコール乱用、アンフェタミン依存、アンフェタミン乱用、カフェイン依存、カフェイン乱用、カンナビス依存、カンナビス乱用、コカイン依存、コカイン乱用、幻覚薬依存、幻覚薬乱用、ニコチン依存、ニコチン乱用、オピオイド依存、オピオイド乱用、フェンシクリジン依存およびフェンシクリジン乱用の群から選択される物質 - 関連障害である。

40

【 0 0 8 8 】

詳細には、中枢神経系障害は、大うつ病性障害、うつ病、治療抵抗性うつ病、気分変調性障害、気分循環性障害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。

【 0 0 8 9 】

詳細には、中枢神経系障害は、精神遅滞、学習障害、運動能力障害、コミュニケーション障害、注意欠陥および破壊的行動障害（注意欠陥多動性障害（ADHD）など）から選択される、通常は幼児期、小児期または青年期に最初に診断される障害である。通常は幼児期、小児期または青年期に最初に診断される追加の障害は、自閉性障害である。

【 0 0 9 0 】

詳細には、中枢神経系障害は、認知症、特に、アルツハイマー型認知症、血管性認知症

50

、H I V疾患による認知症、頭部外傷による認知症、パーキンソン病による認知症、ハンチントン病による認知症、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および物質誘発性の持続的認知症の群から選択される認知障害である。

【0091】

詳細には、中枢神経系障害は、物質誘発性持続的健忘障害などの健忘障害である。

【0092】

本明細書の上記で既に言及したように、「治療」という用語は、全ての症状の全体的な排除を必ずしも指さないが、上記で言及される障害のいずれかにおける症状の治療も意味する場合がある。詳細には、治療できる症状には、記憶障害、特に、認知症または大うつ病性障害における記憶障害、加齢に伴う認知機能低下、軽度認知障害およびうつ病性症状が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0093】

上記の障害のうち、認知症、大うつ病性障害、うつ病、治療抵抗性うつ病、注意欠陥多動性障害および統合失調症の治療、詳細には、抗精神病薬で安定する患者における障害の治療は特に重要である。

【0094】

American Psychiatric AssociationのDiagnostic & Statistical Manual of Mental Disordersの第4版(DSM-IV)は、本明細書に記載の障害を特定するための診断ツールを記載している。本明細書に記載の神経障害および精神障害に関する代替の命名法、疾病分類および分類体系も存在しており、当業者であればこれらが医学および科学の進歩と共に変化すること認識できるであろう。

20

【0095】

当業者は、本明細書に記載する疾患または病態の別の命名法、疾病分類および分類システムに精通しているであろう。例えば、「American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013」(DSM-5(商標))は、うつ病性障害、詳細には、大うつ病性障害、持続的うつ病性障害(気分変調症)、物質-薬剤誘発性うつ病性障害;神経認知障害(NCD)(重度および軽度の両方)、詳細には、アルツハイマー病による神経認知障害、血管性NCD(多発性梗塞と併発している血管性NCDなど)、HIV感染によるNCD、外傷性脳障害(TBI)によるNCD、パーキンソン病によるNCD、ハンチントン病によるNCD、前頭側頭型NCD、プリオン病によるNCDおよび物質/薬剤誘発性NCD;神経発達障害、特に、知的障害、特異的学習障害、神経発達運動障害、コミュニケーション障害および注意欠陥多動性障害(ADHD);物質関連障害および嗜癖障害、詳細には、アルコール使用障害、アンフェタミン使用障害、カンナビス使用障害、コカイン使用障害、他の幻覚薬の使用障害、タバコ使用障害、オピオイド使用障害およびフェンシクリジン使用障害;統合失調症スペクトラムおよび他の精神病性障害、詳細には、統合失調症、統合失調症様障害、統合失調感情障害、妄想性障害、短期精神病性障害、物質/薬剤誘発性精神病性障害;身体症状障害;過眠障害ならびに気分循環性障害(DSM-5(商標)では双極性障害および関連障害分類に入る)などの用語を使用する。そのような用語は、本明細書で言及する疾患または病態の一部の代替の命名法として当業者が使用する場合がある。追加の神経発達障害としては、DSM-5(商標)によると、以前は、早期幼児自閉症、小児自閉症、カナー自閉症、高機能自閉症、非定型自閉症、他に規定されない限り広汎性発達障害、小児期崩壊性障害およびアスペルガー障害の用語で知られていた障害を包含する自閉症スペクトラム障害(ASD)が挙げられる。詳細には、障害は自閉症である。ASDに関連する指定子としては、個体がレット症候群または脆弱性X症候群などの遺伝障害を有するものが挙げられる。

30

40

【0096】

50

このため、本発明はさらに、一般式 (I) による化合物もしくはその立体異性体形またはそれらの N - オキシドならびに薬学的に許容される塩および溶媒和物、詳細には、前述の疾患のいずれか 1 つの治療において使用するための式 (I) の化合物もしくはその立体異性体形またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物にも関する。

【0097】

本発明はさらに、一般式 (I) による化合物もしくはその立体異性体形またはそれらの N - オキシドならびに薬学的に許容される塩および溶媒和物、詳細には、前述の疾患のいずれか 1 つの治療において使用するための式 (I) の化合物もしくはその立体異性体形またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物にも関する。

【0098】

本発明はさらに、一般式 (I) による化合物もしくはその立体異性体形またはその N - オキシドもしくはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、詳細には、前述の疾患のいずれか 1 つを治療または予防するための、詳細には、治療するための式 (I) の化合物もしくはその立体異性体形、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物にも関する。

【0099】

本発明はさらに、一般式 (I) による化合物もしくはその立体異性体形、またはその N - オキシドまたはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用、詳細には、前述の疾患状態のいずれか 1 つを治療または予防する医薬を調製するための式 (I) の化合物もしくはその立体異性体形、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用に関する。

【0100】

本発明の化合物は、前述の疾患のいずれか 1 つを治療または予防するために、哺乳動物、好ましくはヒトに投与することができる。

【0101】

式 (I) の化合物の有用性を考えると、前述の疾患のいずれか 1 つに罹患しているヒトを含む温血動物を治療する方法およびヒトを含む温血動物における前述の疾患のいずれか 1 つを予防する方法が提供される。

【0102】

前記方法は、治療有効量の式 (I) の化合物、その立体異性体形、またはそれらの N - オキシドもしくはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、詳細には、式 (I) の化合物もしくはその立体異性体形またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、ヒトを含む温血動物への投与、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。

【0103】

このため、本発明はさらに、治療有効量の本発明による化合物を、それを必要とする対象に投与する工程を含む、前述の疾患のいずれか 1 つを予防および / または治療するための方法にも関する。

【0104】

当業者であれば、治療有効量の本発明の N A M は、m G 1 u R 2 の活性を調節するのに十分な量であり、この量は、詳細には疾患の種類、治療用製剤中の化合物の濃度および患者の状態によって変動することを認識できるであろう。一般に、本明細書に記載の障害などの m G 1 u R 2 の調節が有益である疾患を治療するために治療薬として投与すべき N A M の量は、症例毎に主治医が決定することになる。

【0105】

一般に、好適な用量は、治療部位における N A M の濃度が 0 . 5 n M ~ 2 0 0 μ M、より一般的には 5 n M ~ 5 0 μ M の範囲となる用量である。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、約 0 . 0 1 m g / k g ~ 約 5 0 m g / k g (体重)、好ましくは約 0 . 0 1 m g / k g (体重) ~ 約 2 5 m g / k g (体重)、より好ましくは 0 . 0 1 m g / k g (体重) ~ 約 1 0 m g / k g (体重)、より好ましくは 0 . 0 1 m g / k g

10

20

30

40

50

(体重) ~ 約 2.5 mg/kg (体重)、さらにより好ましくは約 0.05 mg/kg (体重) ~ 約 1 mg/kg (体重)、より好ましくは約 0.1 ~ 0.5 mg/kg (体重) の治療有効量の 1 日量が投与されることになる。治療効果を達成するのに必要とされる、本明細書で有効成分とも称する本発明による化合物の量は、当然ながら、症例毎に変動し、特定の化合物、投与経路、レシピエントの年齢および状態ならびに治療対象の特定の障害または疾患に伴って変動することになる。治療方法は、1 日に 1 ~ 4 回摂取する投薬計画で有効成分を投与する工程を含むことができる。これらの治療方法では、本発明による化合物は、好ましくは入院前に処方される。本明細書で下記に記載するように、好適な医薬製剤は、周知の容易に入手可能な成分を使用して、既知の手順で調製される。

【0106】

本発明の化合物は、式 (I) の化合物または他の薬物が有用を有する疾患または状態の治療、予防、管理、改善またはリスクの低減において、それらの薬物を併用する方がどちらかの薬物を単独で用いる場合より安全性または有効性が高い場合には 1 種以上の他の薬物と併用することもできる。そのような併用の例としては、本発明の化合物と抗精神病薬、NMDA 受容体アンタゴニスト (例えば、メマンチン)、NR2B アンタゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤 (例えば、ドネペジル、ガラントミン、フィソスチグミンおよびリバスチグミン) および / または抗うつ剤である神経伝達物質再取り込み阻害剤との併用が挙げられる。特定の併用としては、本発明の化合物と抗精神病薬との併用、または本発明の化合物とメマンチンおよび / または NR2B アンタゴニストとの併用が挙げられる。

【0107】

医薬組成物

本発明はさらに、本明細書に記載の障害などの mGluR2 の調節が有益である疾患を予防または治療するための組成物も提供する。有効成分を単独で投与することは可能であるが、有効成分を医薬組成物として提供することが好ましい。したがって、本発明はさらに、薬学的に許容される担体もしくは希釈剤と、有効成分としての、治療有効量の本発明による化合物、詳細には、式 (I) による化合物、それらの N - オキシド、薬学的に許容される塩、その溶媒和物、またはそれらの立体異性体形、より詳細には、式 (I) による化合物、それらの薬学的に許容される塩、それらの溶媒和物またはそれらの立体異性体形を含む医薬組成物にも関する。担体もしくは希釈剤は、組成物の他の成分と適合し、それらのレシピエントにとって有害でないという意味で「許容され」なければならない。

【0108】

本発明による化合物、詳細には、式 (I) による化合物、その N - オキシド、それらの薬学的に許容される塩、溶媒和物およびそれらの立体異性体形、より詳細には、式 (I) による化合物、それらの薬学的に許容される塩、溶媒和物およびそれらの立体異性体形、またはそれらのいずれかのサブグループまたは組み合わせを、投与の目的で様々な医薬形態に製剤化することができる。適切な組成物として、通常は全身性投与薬物に使用される全ての組成物を挙げるができる。

【0109】

本発明の医薬組成物は、例えば Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Company, 1990、詳細には Part 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture を参照されたい) に記載されたような方法を使用して、製薬学の分野において周知の任意の方法によって調製することができる。本発明の医薬組成物を調製するために、有効成分として治療有効量の特定の化合物、任意選択的に塩の形態の化合物と薬学的に許容される担体または希釈剤とを均質混合状態に混合するが、この担体または希釈剤は投与に望ましい製剤の形態に応じて様々な形態を取ることができる。これらの医薬組成物は、好適な単位剤形、詳細には、経口投与、局所投与、直腸投与または経皮投与、非経口注射による投与または吸入による投与に好適な単位剤形であることが望ましい。例えば、経口剤

形の組成物の調製において、例えば、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤および液剤などの経口液体製剤の場合には、例えば、水、グリコール、油およびアルコールなど；または、散剤、丸剤、カプセル剤および錠剤の場合には、固体担体、例えば、デンプン、糖類、カオリン、希釈剤、滑沢剤、結合剤および崩壊剤などの通常の医薬媒体のいずれかを使用することができる。投与における容易さのために経口投与が好ましく、明らかに固体医薬担体が使用される錠剤およびカプセル剤が最も有利な経口単位剤形を表す。非経口組成物では、担体は、通常は少なくとも大部分は滅菌水を含むことになるが、例えば、溶解性を助ける他の成分、例えば、界面活性剤が含まれてもよい。例えば、担体が生理食塩水溶液、ブドウ糖溶液または生理食塩水とブドウ糖溶液との混合物を含む注射溶液を調製することができる。注射用懸濁剤も調製することができ、その場合、適切な液体担体および懸濁化剤などを使用することができる。さらに、使用直前に液体製剤に変換することが意図される固体製剤も含まれる。経皮投与に好適な組成物において、担体は、任意の性質の好適な添加剤を低率で任意選択的に組み合わせた、浸透促進剤および/または好適な湿潤剤を任意選択的に含むが、これらの添加剤は重大な有害作用を皮膚にもたらさない。前記添加剤は、皮膚への投与を容易にする、および/または所望の組成物を調製するために有用となる可能性がある。これらの組成物は様々な方法で、例えば、経皮パッチ剤として、スポット - オン製剤として、軟膏剤として投与することができる。

10

【0110】

投与を容易にして用量を均一にするために、前述した医薬組成物を単位剤形に製剤化することが特に有利である。本明細書で使用する単位剤形とは、単位用量として好適な物理的に別個の単位を指し、各単位は、必要な医薬担体と共同して所望の治療効果を生じるよう計算された所定量の有効成分を含有する。そのような単位剤形の例としては、錠剤（割線入り錠剤およびコーティング錠を含む）、カプセル剤、丸剤、散剤分包（*powder packets*）、カシェ剤、坐剤および注射用液剤または懸濁剤など、これらの小さじ量、大さじ量およびこれらの複数分割量（*segregated multiples*）がある。

20

【0111】

本発明による化合物は経口投与可能な化合物であるため、経口投与用の補助化合物を含む医薬組成物が特に有利である。

【0112】

医薬組成物中の式（I）の化合物の溶解性および/または安定性を向上させるためには、 α -、 β -もしくは γ -シクロデキストリンまたはそれらの誘導体、詳細にはヒドロキシアルキル置換シクロデキストリン、例えば、2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンもしくはスルホブチル- β -シクロデキストリンを使用することが有利な可能性がある。アルコールなどの補助溶媒も、医薬組成物中の本発明による化合物の溶解性および/または安定性を改善する場合がある。

30

【0113】

正確な用量および投与頻度は、当業者に周知であるように、使用される式（I）の特定の化合物、治療される特定の症状、治療される症状の重症度、特定の患者の年齢、体重、性別、障害の程度および全身の健康状態ならびにその個体が摂取している可能性がある他の医薬品に依存する。さらに、前記有効1日量は、治療される対象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、減量されても増量されてもよいことが明らかである。

40

【0114】

投与方法に応じて、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%の有効成分および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%の薬学的に許容される担体を含むことになるが、パーセンテージは全て組成物の全重量に基づく。

【0115】

単回剤形を生成するために担体物質と組み合わせることのできる式（I）の化合物の量

50

は、治療される疾患、哺乳動物種および特定の投与方式に依存して変動するであろう。しかし、一般的な指針として、本発明の化合物についての適切な単位用量は、例えば、好ましくは $0.1 \text{ mg} \sim 1,000 \text{ mg}$ の活性化合物を含有することができる。好ましい単位用量は、 $1 \text{ mg} \sim 500 \text{ mg}$ である。より好ましい単位用量は、 $1 \text{ mg} \sim 300 \text{ mg}$ である。いっそうより好ましい単位用量は、 $1 \text{ mg} \sim 100 \text{ mg}$ である。そのような単位用量は、1日2回以上、例えば、1日2、3、4、5または6回、しかし好ましくは1日当たり1または2回投与することができるので、体重 70 kg の成人のための総用量は、1回の投与当たり対象の体重 1 kg 当たり $0.001 \sim 15 \text{ mg}$ の範囲内にある。好ましい用量は、1回の投与当たり対象の体重 1 kg 当たり $0.01 \sim 1.5 \text{ mg}$ であり、そのような療法は数週間または数ヶ月間、場合により数年間にわたる可能性がある。しかし、当業者にはよく理解されているように、任意の特定の患者に対する特定の用量レベルは、使用される特定の化合物の活性；治療を受ける個体の年齢、体重、全身健康状態、性別および食事；投与時間および投与経路；排泄率；以前投与された他の薬物ならびに療法を受けている特定疾患の重症度を含む様々な要因に左右されることは理解されるであろう。

【0116】

典型的な用量は、 $1 \text{ mg} \sim 100 \text{ mg}$ の錠剤または1日1回もしくは1日数回摂取される $1 \text{ mg} \sim 300 \text{ mg}$ または1日1回摂取される、および比例して高含量の有効成分を含有する1錠の徐放性カプセルもしくは錠剤であってよい。徐放効果は、異なる pH 値で溶解するカプセル材料により、浸透圧で徐々に放出するカプセルにより、または他の任意の既知の放出制御手段により得ることができる。

【0117】

当業者にとって明らかであろうように、一部の場合にはこれらの範囲外の用量を使用することが必要な場合がある。さらに、臨床医または治療医には、個々の患者の応答に関連して療法を開始する、中断する、調整する、または終了する方法および時機が既知であることに留意されたい。

【0118】

前述のように、本発明はまた医薬品と使用するため、または式 (I) の化合物もしくは他の薬物が有用性を有する可能性がある疾患または状態の治療、予防、管理、改善またはリスクの低減において使用するための本発明による化合物および1種以上の他の薬物を含む医薬組成物にも関する。医薬品を製造するためのそのような組成物の使用および式 (I) の化合物または他の薬物が有用性を有する可能性がある疾患または状態の治療、予防、管理、改善またはそのリスクの低減における医薬品を製造するためのそのような組成物の使用もまた企図されている。本発明はさらに、本発明による化合物と、抗精神病薬；NMDA 受容体アンタゴニスト（例えば、メマンチン）；NR2B アンタゴニスト；アセチルコリンエステラーゼ阻害剤（例えば、ドネペジル、ガランタミン、フィソスチグミンおよびリバスチグミン）および/または抗うつ剤である神経伝達物質再取り込み阻害剤の群から選択される追加の薬物との併用にも関する。詳細には、本発明はさらに、本発明による化合物と、抗精神病薬との併用、または本発明による化合物とメマンチンおよび/または NR2B アンタゴニストとの併用にも関する。本発明はさらに、1つの薬剤として使用するためのそのような併用にも関する。本発明はさらに、(a) 本発明による化合物、その N-オキシド、それらの薬学的に許容される塩もしくはそれらの溶媒和物、詳細には、それらの薬学的に許容される塩もしくはそれらの溶媒和物と、(b) ヒトを含む哺乳動物における、その治療または予防が mGluR2 アロステリック調節因子、特に、負の mGluR2 アロステリック調節因子の神経調節作用により影響を受ける、または促進される状態の治療または予防に、同時に、別々にまたは順次使用するための併用製剤として、抗精神病薬、NMDA 受容体アンタゴニスト（例えば、メマンチン）、NR2B アンタゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤および/または抗うつ剤である神経伝達物質再取り込み阻害剤から選択される追加の成分とを含む製品にも関する。より詳細には、追加の成分 (b) は、抗精神病薬もしくはメマンチンおよび/または NR2B アンタゴニストか

ら選択される。そのような併用または製品の異なる薬物は、薬学的に許容される担体もしくは希釈剤と一緒に単一製剤として組み合わせられてよい、またはそれらはそれぞれ薬学的に許容される担体もしくは希釈剤と一緒に別個の製剤中に存在してもよい。

【0119】

下記の実施例は、本発明を説明することを意図しているが、本発明の範囲を限定することとは意図していない。

【0120】

化学的性質

下記の実施例では本発明の化合物を調製するためのいくつかの方法について説明する。他に特に明記しない限り、出発物質は全て、商業用供給業者から入手し、それ以上の精製を行わずに使用した。

【0121】

以下では、「CI」は、化学イオン化を意味する；「CSH」は、charged surface hybrid (荷電表面ハイブリッド)を意味する；「DAD」は、ダイオードアレイ検出器を意味する；「THF」は、テトラヒドロフランを意味する；「Et₃N」は、トリエチルアミンを意味する；「DIPE」は、ジイソプロピルエーテルを意味する；「DMF」は、N,N-ジメチルホルムアミドを意味する；「Et₂O」は、ジエチルエーテルを意味する；「EtOAc」は、酢酸エチルを意味する；「DCM」は、ジクロロメタンを意味する；「DMSO」は、ジメチルスルホキシドを意味する；「L」は、リットルを意味する；「LRMS」は、低分解能質量分析法/スペクトルを意味する；「HPLC」は、高性能液体クロマトグラフィを意味する；「HRMS」は、高分解能質量分析法/スペクトルを意味する；「mL」もしくは「ml」は、ミリリットルを意味する；「NH₄Ac」は、酢酸アンモニウムを意味する；「EtOH」は、エタノールを意味する；「ES」は、エレクトロスプレー法を意味する；「Xantphos (キサントホス)」は、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテンを意味する；「MeOH」は、メタノールを意味する；「eq」は、当量を意味する；「RP」は、逆相を意味する；「rt」もしくは「RT」は、室温を意味する；「M.p.」は、融点を意味する；「min」は、分間を意味する；「h」は、時間を意味する；「RRHD」は、急速分解高解像度を意味する；「s」は、秒間を意味する；「TOF」は、飛行時間を意味する；「sat.」は、飽和していることを意味する；「QTOF」は、四重極飛行時間を意味する；「SFC」は、超臨界液体クロマトグラフィを意味する；「sol.」は、溶液を意味する；「SQD」は、単一四重極検出器を意味する；「UPLC」は、超高性能液体クロマトグラフィを意味する。

【0122】

マイクロ波補助反応は、単一モード反応器：Initiator (商標) Sixty EXPマイクロ波反応器 (Biotage AB) またはマルチモード反応器：MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.) で実施された。

【0123】

薄層クロマトグラフィ (TLC) は、試薬用溶媒を用いてシリカゲル 60 F254 プレート (Merck) 上で実施した。オープンカラムクロマトグラフィは、標準技術を用いて、シリカゲル、粒径 60 、メッシュ = 230 ~ 400 (Merck) 上で実施した。自動フラッシュカラムクロマトグラフィは、様々なフラッシュシステムに関する様々な供給メーカーからの不規則なシリカゲル (順相ディスプレイザブルフラッシュカラム) 上で接続準備の整ったカートリッジを使用して実施した。

【0124】

核磁気共鳴 (NMR) : 多数の化合物では、¹H NMR スペクトルは、それぞれ 400 MHz および 500 MHz で動作する Bruker DPX-400 または Bruker AV-500 分光計のいずれかで標準パルス系列を用いて記録した。化学シフト (δ) は、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) で報告した。

10

20

30

40

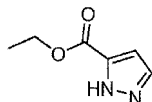
50

【 0 1 2 5 】

中間体化合物の合成

中間体 1 (I - 1)

【 化 1 4 】



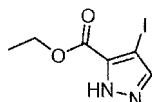
硫酸 (1 0 m L 、 1 8 7 . 6 m m o l) を E t O H (2 0 m L) 中の 1 - H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (1 . 9 3 g 、 1 7 . 2 2 m m o l) の溶液に添加した。この混合物を 9 0 で 1 5 時間攪拌した。次にこの混合物を室温に冷却するに任せ、溶媒を真空下で蒸発させた。残渣を水に注入し、溶液を K_2CO_3 で塩基性にして E t O A c で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ ($MgSO_4$) 、濾過し、溶媒を真空下で蒸発させると中間体化合物 I - 1 が白色固体 (2 . 2 8 g 、 純度 9 3 % 、 9 4 %) として得られたので、それをそれ以上精製することなく次の工程に使用した。

10

【 0 1 2 6 】

中間体 2 (I - 2)

【 化 1 5 】



20

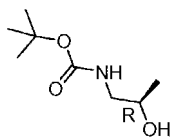
中間体 I - 1 (1 0 0 g 、 0 . 6 8 m o l) 、 N - ヨードスクシンイミド (2 1 3 . 5 g 、 0 . 9 5 m o l) を D C M (2 L) 中に溶解させた。この混合物を室温で 2 4 時間攪拌した。この混合物を $Na_2S_2O_3$ の飽和溶液および Na_2CO_3 の飽和溶液で処理し、D C M で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ ($MgSO_4$) 、濾過して溶媒を真空下で蒸発させると、中間体化合物 I - 2 が白色固体 (1 6 0 g 、 8 5 %) として得られた。

30

【 0 1 2 7 】

中間体 3 (I - 3)

【 化 1 6 】



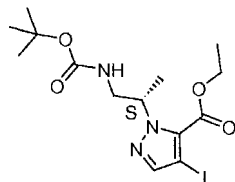
D C M (5 0 m L) 中のジ - t e r t - ブチルジカーボネート (5 8 . 1 g 、 2 6 6 . 3 m m o l) 溶液を D C M (5 0 m L) 中の (R) - (-) - 1 - アミノ - 2 - プロパノールの攪拌溶液に 0 の窒素下で添加した。この混合物を室温で 2 時間攪拌した。この混合物を冷水で希釈し、D C M で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (Na_2SO_4) 、濾過して溶媒を真空下で蒸発させると、中間体 I - 3 が無色油状物 (4 7 g 、 定量) として得られた。この生成物をそれ以上精製することなく次の工程に使用した。

40

【 0 1 2 8 】

中間体 4 (I - 4)

【化 17】



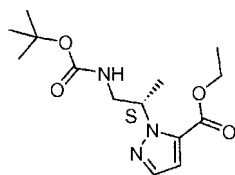
ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート(4.67 g、20.3 mmol)をTHF(56 mL)中の中間体I-2(3 g、11.28 mmol)、中間体I-3(4.44 g、22.55 mmol)およびトリフェニルホスフィン(5.32 g、20.3 mmol)の攪拌溶液に窒素下で添加した。この混合物を室温で5時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、粗生成物をDIEPで摩砕した。固体を濾過し、濾液を真空下で蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ; EtOAc/ヘプタン、0/100~30/70)によって精製した。所望の画分を収集し、溶媒を真空下で蒸発させると、中間体化合物I-4が無色油状物(4.9 g、純度91%、93%)として得られた。

10

【0129】

中間体5(I-5)

【化 18】



20

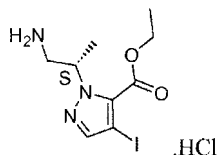
中間体化合物I-5は、中間体I-4について記載された類似のアプローチにしたがって合成した。中間体I-1(25.82 g、184.25 mmol)および中間体I-3(47.16 g、239.5 mmol)から出発し、中間体化合物I-5が黄色油状物(123 g、定量)として得られたので、それをそれ以上精製することなく次の工程に使用した。

30

【0130】

中間体6(I-6)

【化 19】



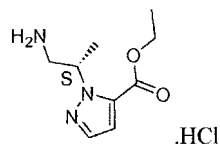
1,4-ジオキサン(10 mL、40 mmol)中のHClの4 M溶液をアセトニトリル(20 mL)中の中間体I-4(4.2 g、9.63 mmol)の溶液に添加した。この混合物を80℃で2時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させると、中間体化合物I-6(3.5 g、97%)が得られた。

40

【0131】

中間体7(I-7)

【化 2 0】

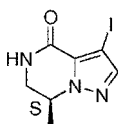


中間体化合物 I - 7 は、中間体 I - 6 について記載された類似のアプローチにしたがって合成した。中間体 I - 5 (54.79 g、184.25 mmol) および 1,4-ジオキサン (415 mL、1.66 mol) 中の HCl の 4 M 溶液から出発すると、中間体化合物 I - 7 が白色固体 (32.5 g、純度 82%、75%) として得られたので、それをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。

【0132】

中間体 8 (I - 8)

【化 2 1】

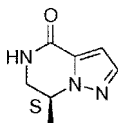


HCl 塩としての中間体 I - 6 (180 g、350.4 mmol) を NaHCO₃ の飽和溶液 (2 L) 中に溶解させた。この混合物を室温で 12 時間攪拌した。この混合物を水で希釈し、DCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過して溶媒を真空下で蒸発させた。次に、残渣を tert-ブチルメチルエーテルで洗浄すると、中間体化合物 I - 8 (92 g、90%) が得られた。

【0133】

中間体 9 (I - 9)

【化 2 2】

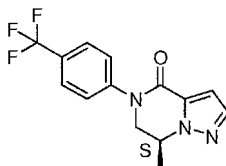


中間体化合物 I - 9 は、中間体 I - 8 について記載された類似のアプローチにしたがって合成した。中間体 I - 7 (32.5 g、139.1 mmol) から出発すると、中間体化合物 I - 9 が固体 (14.8 g、70%) として得られた。

【0134】

中間体 10 (I - 10)

【化 2 3】



トルエン (150 mL) 中の中間体 I - 9 (5 g、33.01 mmol)、ヨウ化銅 (I) (3.78 g、19.85 mmol) および K₂CO₃ (9.14 g、66.15 mmol) の混合物を数分間にわたり窒素でフラッシュした。次に、4-ブロモベンゾトリフルオライド (9.3 mL、66.1 mmol) および N,N'-ジメチルエチレンジアミン (2.1 mL、19.8 mmol) を添加した。この混合物を窒素下の室温で 10 分

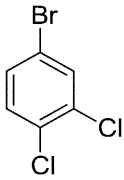
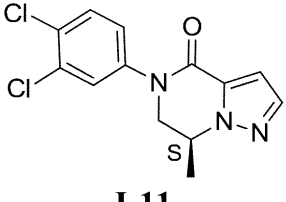
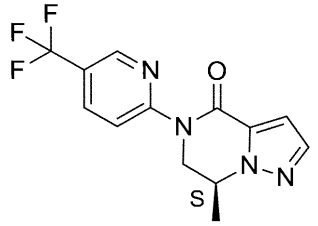
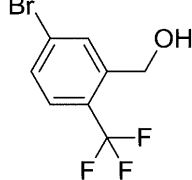
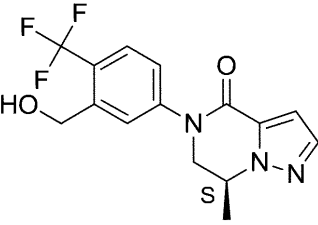
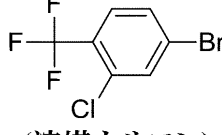
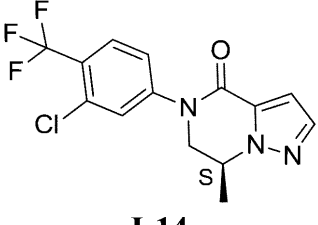
間攪拌した後、100 で16時間攪拌した。次に、DMF (20 mL) を添加し、この混合物を100 で8時間攪拌した。次に、水、濃アンモニア溶液およびDCMを添加した。有機層を分離し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過して溶媒を真空下で蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (シリカ; EtOAc / DCM、0 / 100 ~ 50 / 50) によって精製した。所望の画分を収集し、溶媒を真空下で蒸発させると中間体化合物 I - 14 が淡黄色油状物 (9.6 g、98%) が得られた。

【0135】

中間体 I - 10 について記載した手順に類似する手順で下記の間体を合成した：

【0136】

【表1】

出発物質	試薬	中間体生成物
I-9	 (溶媒:トルエン/DMF)	 I-11
I-9	 (溶媒:トルエン)	 I-12(*)
I-9	 (溶媒:トルエン)	 I-13
I-9	 (溶媒:トルエン)	 I-14

(*) 中間体 I-12 は、さらに下記の手順にしたがって作成した：

【0137】

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (764 mg、0.662 mmol) は、窒素下の封管内で1,4-ジオキサン (30 mL) 中の中間体 I - 9 (1 g、6.615 mmol)、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (1.801 mg、9.923 mmol)、XantPhos (765 mg、1.323 mmol)、 Cs_2CO_3 (4.311 mg、13.23 mmol) の攪拌懸濁液に添加した。この混合物を90 で40分間攪拌した。次に、この混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO_4)、ろ過して溶媒を真空下で蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (シリカ; EtOAc / ヘプタン、0 / 100 ~ 75 / 25) によって精製した。所望の画分を収集し、溶媒を真空下で蒸発させると、固体として中間体 I - 12 (2.15 g

10

20

30

40

50

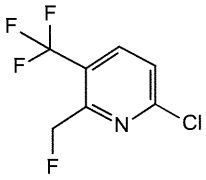
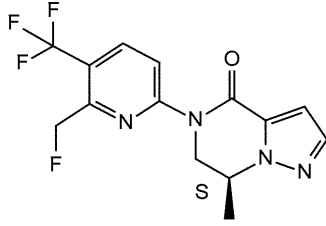
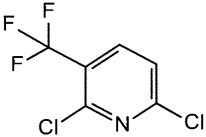
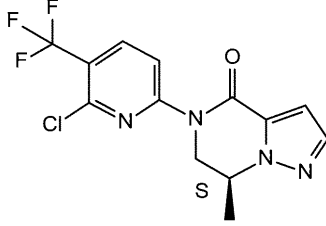
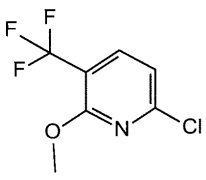
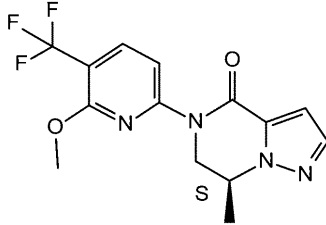
、定量)が得られた。

【0138】

中間体 I - 12 * について記載した手順に類似する手順で下記の間体を合成した：

【0139】

【表2】

出発物質	試薬	中間体生成物
I-9	 I-27	 I-28
I-9	 I-33	 I-33
I-9	 I-35	 I-35

10

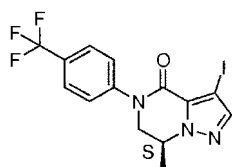
20

30

【0140】

中間体 15 (I - 15)

【化24】



40

ヨウ素 (11.55 g、45.5 mmol) は、MeCN (350 mL) 中の中間体 I - 10 (19.2 g、65.0 mmol) および硝酸アンモニウムセリウム (IV) (24.95 g、45.5 mmol) の溶液に添加した。この混合物を 70 °C で 1 時間撹拌した。次に、この混合物を EtOAc で希釈し、Na₂S₂O₃ の飽和溶液および食塩水で洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過して溶媒を真空下で蒸発させた。残渣を DIPE で沈殿させた後、ショートカラムクロマトグラフィ (シリカ; DCM)、次にフラッシュカラムクロマトグラフィ (シリカ; DCM / ヘプタン、50 / 50 ~ 100 / 0) によって精製した。所望の画分を収集し、溶媒を真空下で蒸発させると、中間体化合物 I - 15 が固体 (24.8 g、90%) として得られた。

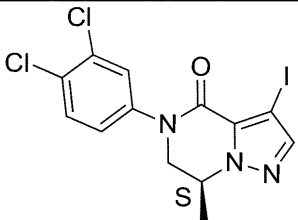
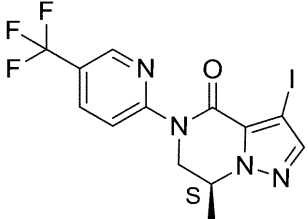
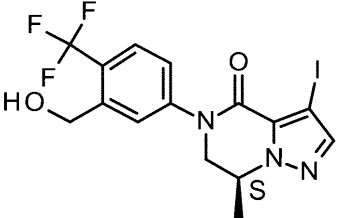
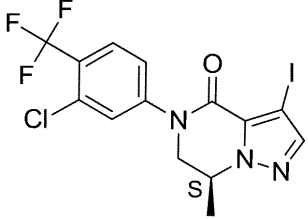
【0141】

50

中間体 I - 15 について記載した手順に類似する手順で下記の間体を合成した：

【 0 1 4 2 】

【 表 3 】

出発物質	得られた中間体
I-11	 I-16
I-12	 I-17
I-13	 I-18
I-14	 I-19

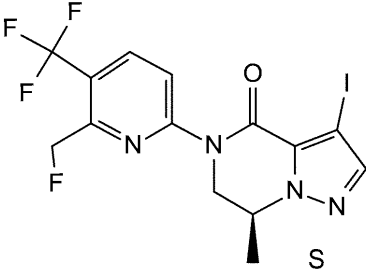
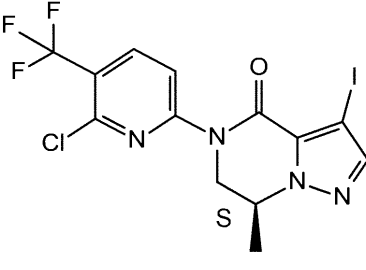
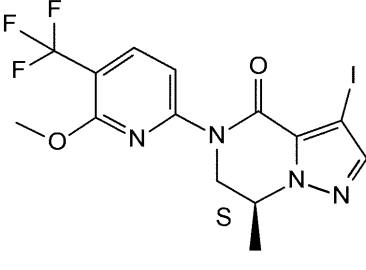
10

20

30

【 0 1 4 3 】

【表 4】

I-28	 I-29
I-33	 I-34
I-35	 I-36

10

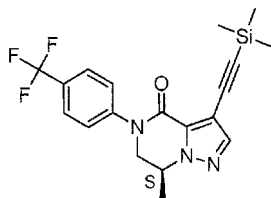
20

30

【0144】

中間体 20 (I - 20)

【化 25】



40

PdCl₂(PPh₃)₂ (50 mg、0.071 mmol) は、脱気 DMF (10 mL) 中の中間体 I - 15 (1 g、2.37 mmol)、トリメチルシリルアセチレン (0.68 mL、4.75 mmol)、ヨウ化銅 (I) (5 mg、0.02 mmol) および Et₃N (0.99 mL、7.12 mmol) の攪拌溶液に添加した。この混合物を 55 で 1.5 時間および室温で 1 時間攪拌した。次に、水、濃アンモニア溶液および DCM を添加した。有機層を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過して溶媒を真空下で蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (シリカ; EtOAc / ヘプタン、0 / 100 ~ 50 / 50) によって精製した。所望の画分を収集し、溶媒を真空下で蒸発させると、中間体化合物 I - 20 が褐色固体 (0.97 g、定量) として得られた。

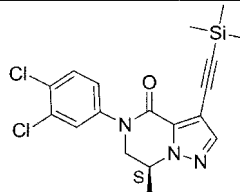
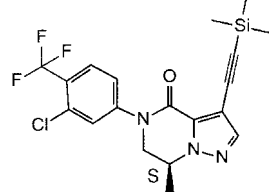
【0145】

中間体 I - 20 について記載した手順に類似する手順で下記の間接体を合成した：

50

【 0 1 4 6 】

【 表 5 】

出発物質	得られた中間体
I-16	 I-21
I-19	 I-25

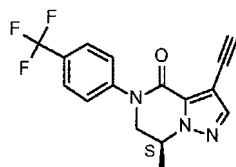
10

【 0 1 4 7 】

中間体 2 2 (I - 2 2)

【 化 2 6 】

20



K_2CO_3 (1 7 1 m g 、 1 . 2 4 m m o l) を室温の窒素下で $MeOH$ (1 0 m L) 中の中間体 I - 1 5 (0 . 9 7 g 、 2 . 4 8 m m o l) の攪拌溶液に添加した。この混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣を水で希釈し、 $EtOAc$ で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (Na_2SO_4) 、濾過して溶媒を真空下で蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (シリカ ; $EtOAc / DCM$ 、 0 / 1 0 0 ~ 3 0 / 7 0) によって精製した。所望の画分を収集し、溶媒を真空下で蒸発させると、ベージュ色固体として中間体化合物 I - 2 2 (5 4 9 m g 、 6 9 %) が得られた。

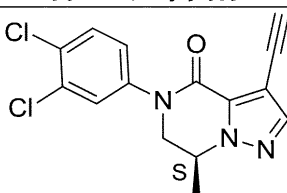
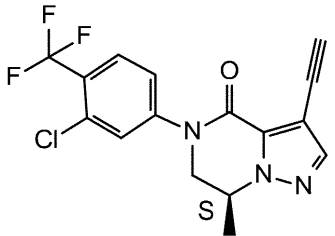
30

【 0 1 4 8 】

中間体 I - 2 2 について記載した手順に類似する手順で下記の間体を合成した :

【 0 1 4 9 】

【表 6】

出発物質	得られた中間体
I-21	 I-23
I-25	 I-26

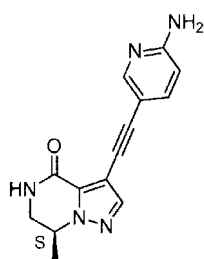
10

【 0 1 5 0 】

中間体 2 4 (I - 2 4)

20

【 化 2 7 】



30

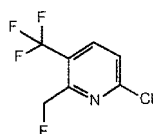
ヨウ化銅 (I) (6 . 2 7 9 m g 、 0 . 0 3 3 m m o l) を D M F (7 . 6 5 9 m L) 中の中間体 I - 8 (9 1 3 m g 、 3 . 2 9 7 m m o l) 、 5 - エチニル - 2 - ピリジンアミン (7 7 9 m g 、 6 . 5 9 4 m m o l) 、 $E t_3 N$ (1 . 4 m L 、 9 . 8 9 1 m m o l) 、 $P d C l_2 (P P h_3)_2$ (4 6 m g 、 0 . 0 6 5 9 m m o l) および $P P h_3$ (1 7 . 2 9 5 m g 、 0 . 0 6 5 9 m m o l) の攪拌混合物に添加した。この混合物を窒素で 5 分間パージし、次に 90 で 1 6 時間攪拌した。この混合物を水で希釈し、 $E t O A c$ で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ ($N a_2 S O_4$) 、濾過して溶媒を真空下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (シリカ ; $M e O H / D C M$ 、 0 / 1 0 0 ~ 6 / 9 4) によって精製した。所望の画分を収集し、溶媒を真空下で濃縮した。残渣を $D I P E$ で沈殿させて濾過すると、中間体化合物 I - 2 4 (5 8 1 m g 、 6 6 %) が黄色固体として得られた。

40

【 0 1 5 1 】

中間体 2 7 (I - 2 7)

【 化 2 8 】



ジエチルアミノスルファトリフルオライド (0 . 5 3 3 m L ; 4 . 3 5 m m o l) を D

50

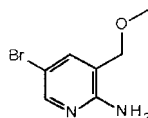
CM (17 . 3 mL) 中の 6 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) - ピリジンメタノール [1564493 - 51 - 1] (0 . 307 g ; 1 . 45 mmol) の攪拌溶液に 0 の N_2 下で滴下した。この混合物を室温へ加温するに任せ、2 時間攪拌した。この混合物を 0 で飽和 $NaHCO_3$ を用いて注意深く処理し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (Na_2SO_4) 、濾過して真空下で蒸発させると (25 および 300 mbar で) 、中間体化合物 I - 27 (0 . 392 g ; 72 %) が褐色油状物として得られたので、これをそれ以上精製せずに使用した。

【 0152 】

中間体 30 (I - 30)

【 化 29 】

10



水素化ナトリウム (75 . 486 mg ; 1 . 97 mmol) を THF (14 mL) 中の 2 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - ピリジンメタノール (200 mg ; 0 . 985 mmol) の攪拌溶液に 0 で添加した。この混合物を室温で 15 分間攪拌し、 CH_3I (122 . 645 μ L ; 1 . 97 mmol) を添加した。この混合物を室温で 1 . 5 時間攪拌した。この混合物を水で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (Na_2SO_4) 、濾過して真空下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (シリカ ; 酢酸エチル / DCM、0 / 100 ~ 30 / 70) によって精製した。所望の画分を収集し、真空下で蒸発させると、中間体化合物 I - 30 (74 . 1 mg、35 %) が得られた。

20

【 0153 】

中間体 I - 30 について記載した手順に類似する手順で下記の間体を合成した :

【 0154 】

【 表 7 】

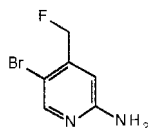
出発物質	得られた中間体
	I-32

30

【 0155 】

中間体 31 (I - 31)

【 化 30 】



40

CXtalfluor - E (0 . 338 g ; 1 . 478 mmol) およびトリメチルアミントリヒドロフロライド (0 . 241 mL ; 1 . 478 mmol) を封管内の DCM (14 mL) 中の 2 - アミノ - 5 - ブロモ - 4 - ピリジンメタノール (0 . 2 g ; 0 . 985 mmol) の攪拌混合物に 0 および窒素下で添加した。この混合物を加温するに任せ、18 時間攪拌した。この混合物を 0 で飽和 $NaHCO_3$ / 食塩水を用いて注意深く

50

処理し、DCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過して真空下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ; 酢酸エチル/DCM、0/100~30/70)によって精製した。所望の画分を収集して真空下で濃縮すると、中間体化合物 I - 31 (94.4 mg、47%) がベージュ色固体として得られた。

【実施例】

【0156】

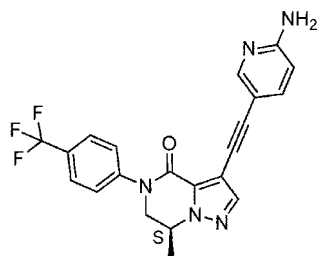
最終化合物の調製

実施例 1 (E - 1)

(7S) - 3 - [2 - (6 - アミノ - 3 - ピリジル) エチニル] - 7 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 6, 7 - ジヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 4 - オン (Co. No. 1)

10

【化 31】



20

ヨウ化銅 (I) (1.131 mg、5 μmol) を DMF (1.4 mL) 中の中間体 I - 15 (250 mg、0.594 mmol)、5 - エチニル - 2 - ピリジンアミン (140 mg、1.187 mmol)、 Et_3N (248 μL 、1.781 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (8 mg、0.012 mmol) および PPh_3 (3 mg、0.0119 mmol) の攪拌混合物に添加した。この混合物を窒素で5分間バージし、次に90で5時間攪拌した。この混合物を水で希釈し、 EtOAc で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過して溶媒を真空下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカ; MeOH/DCM 、0/100~6/94)によって精製した。所望の画分を収集し、溶媒を真空下で濃縮した。固体をDIPE/ヘプタン、次にヘプタンで沈殿させて濾過すると、淡黄色固体として最終化合物 Co. No. 1 (190 mg、78%) が得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.70 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) 3.97 (dd, $J = 12.6, 7.3$ Hz, 1H) 4.24 (dd, $J = 12.7, 4.2$ Hz, 1H) 4.58 (br. s, 2H) 4.73 (quind, $J = 6.7, 4.3$ Hz, 1H) 6.43 (dd, $J = 8.6, 0.7$ Hz, 1H) 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H) 7.57 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H) 7.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H) 7.74 (s, 1H) 8.27 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H)。

30

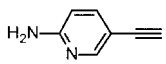
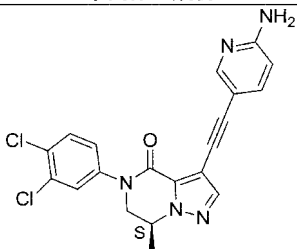
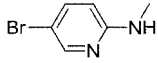
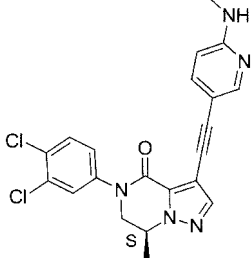
【0157】

中間体 E - 1 について記載した手順に類似する手順で下記の間体を合成した：

【0158】

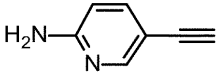
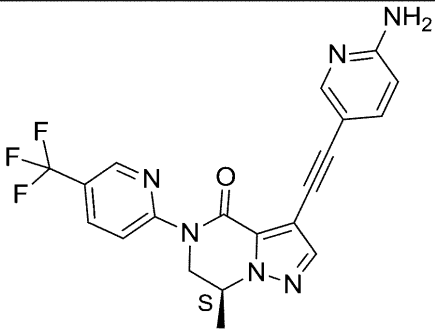
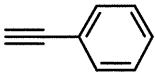
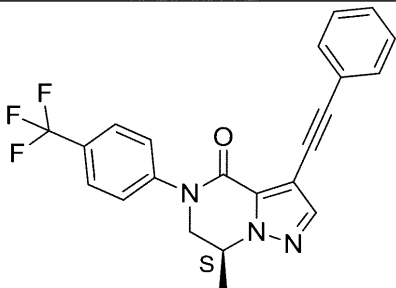
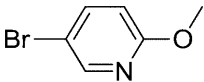
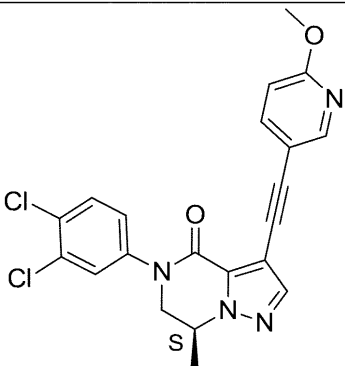
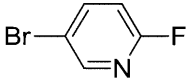
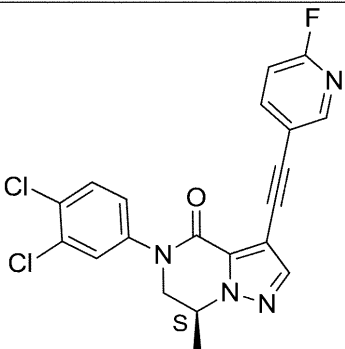
40

【表 8】

出発物質	試薬	中間体生成物
I-16		 Co. No. 2(**)
I-23		 Co. No. 3

【 0 1 5 9 】

【表 9】

I-16		 Co. No. 4
I-15		 Co. No. 5
I-23		 Co. No. 6
I-23		 Co. No. 7

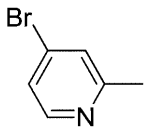
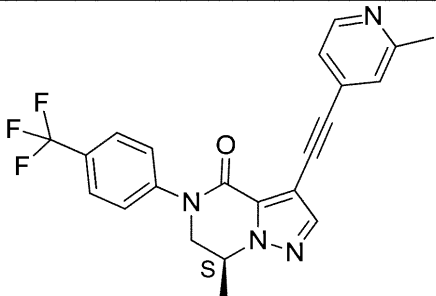
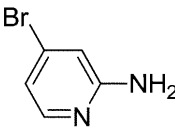
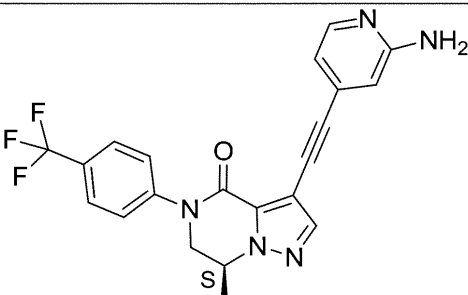
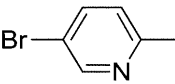
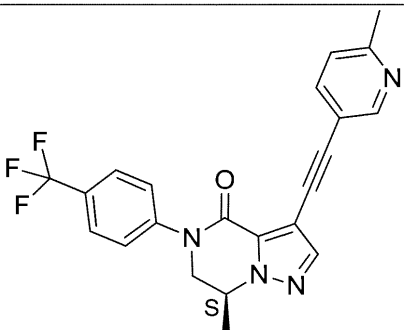
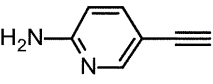
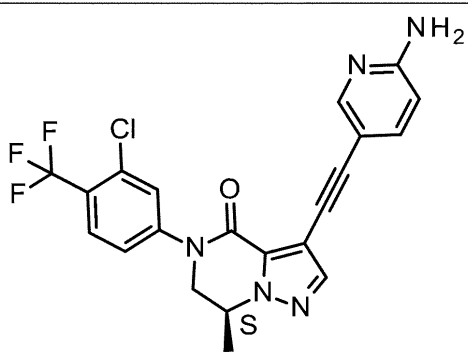
10

20

30

40

【表 10】

I-22		 Co. No. 9
I-22		 Co. No. 10
I-22		 Co. No. 11
I-19		 Co. No. 13

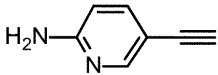
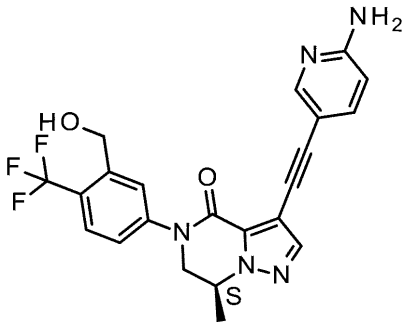
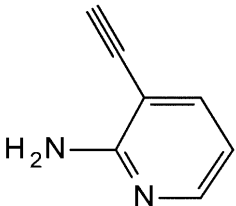
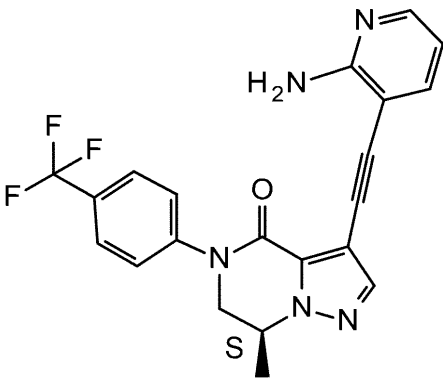
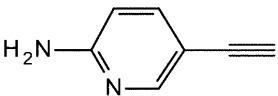
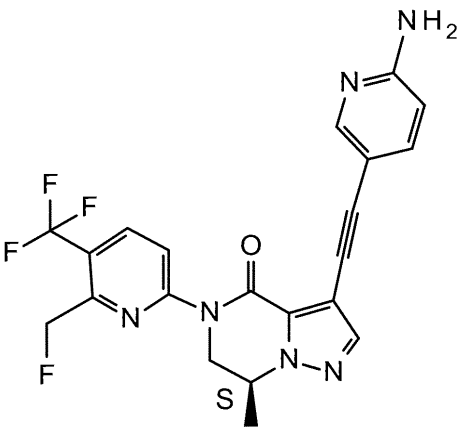
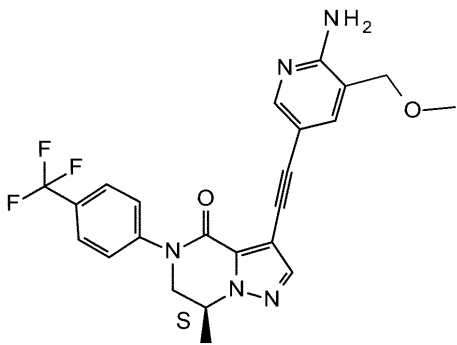
10

20

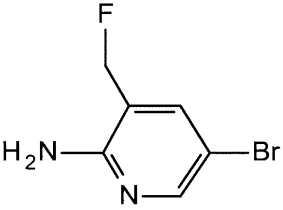
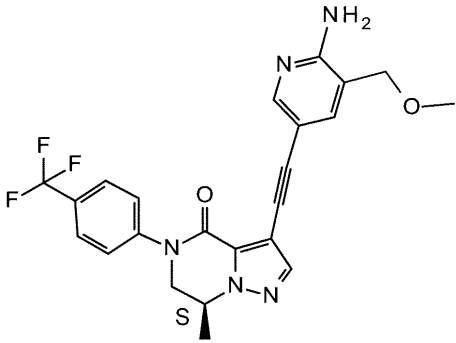
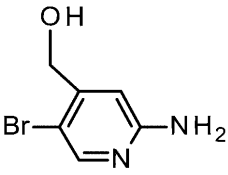
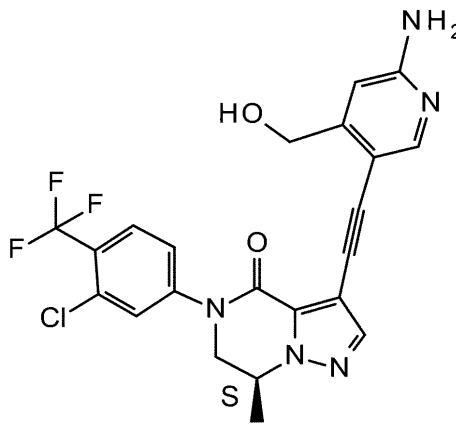
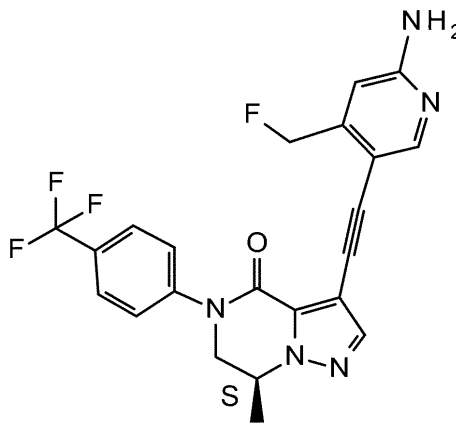
30

40

【表 1 1】

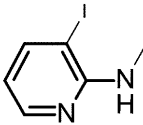
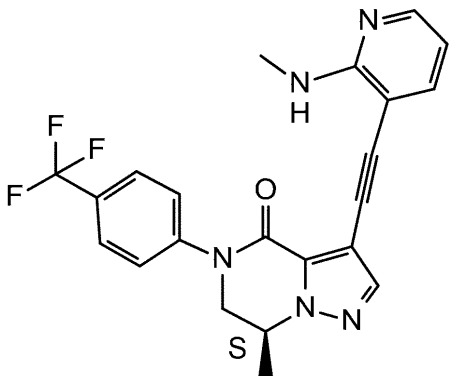
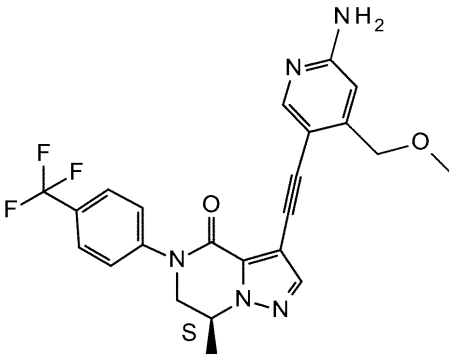
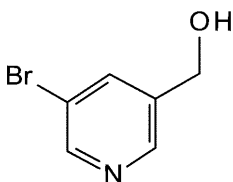
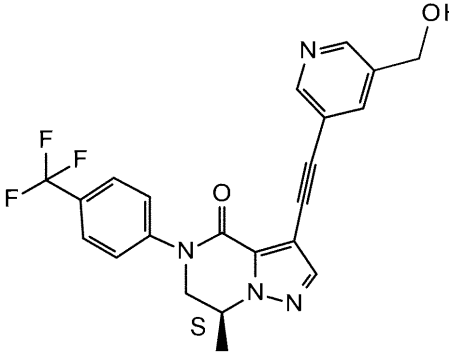
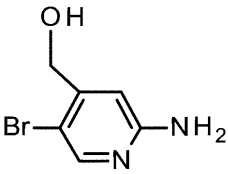
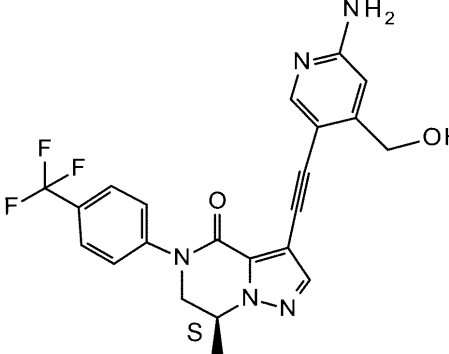
I-18		 Co. No. 14	10
I-15		 Co. No. 17	20
I-29		 Co. No. 19	30
I-22	I-30	 Co. No. 20	40

【表 1 2】

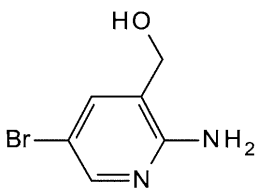
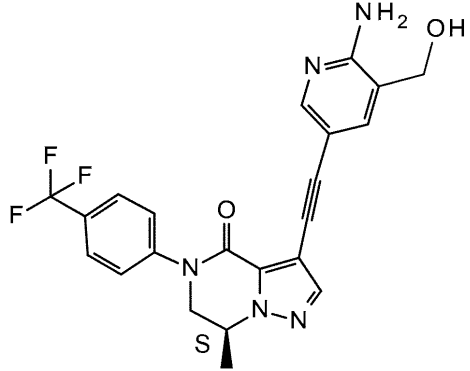
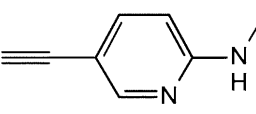
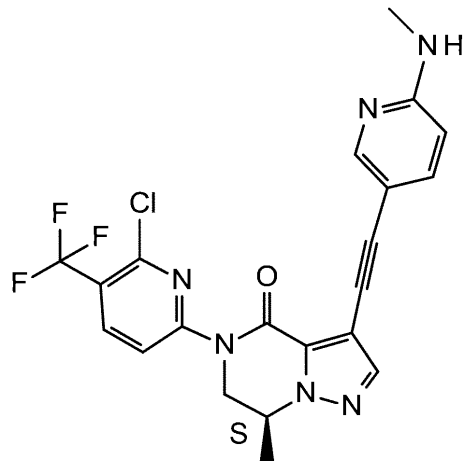
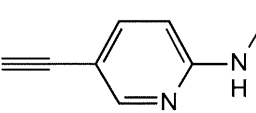
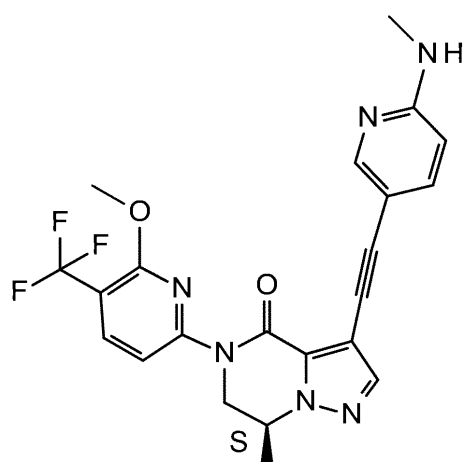
I-22		 Co. No. 21	10
I-26		 Co. No. 22	20
I-22	I-31	 Co.No. 23	30

【 0 1 6 3 】

【表 1 3】

I-22		 Co.No. 24	10
I-22	I-32	 Co.No. 25	20
I-22		 Co.No. 28	30
I-22		 Co.No. 29	40

【表 1 4】

I-22		 Co.No. 30
I-34		 Co.No. 31
I-36		 Co.No. 32

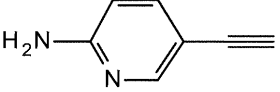
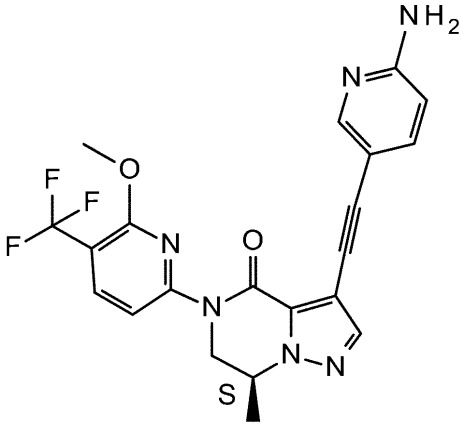
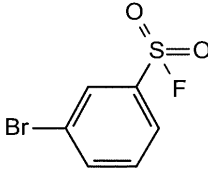
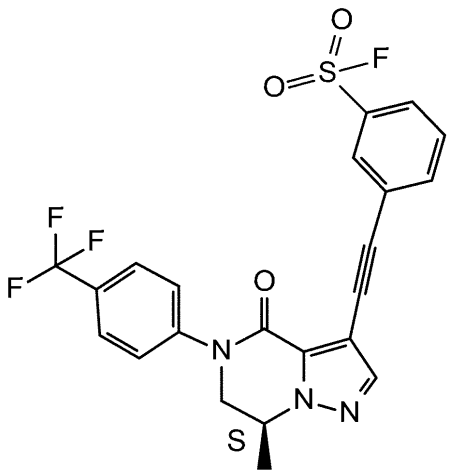
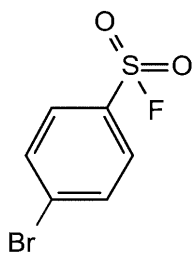
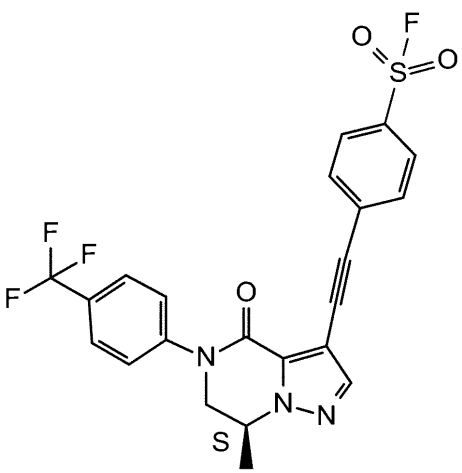
10

20

30

40

【表 15】

I-36		 Co.No. 33	10
I-22		 Co.No. 34	20
I-22		 Co.No. 35	30
			40

(**)または、化合物 Co.No.2 は、さらに下記の化合物 Co.No.8 の合成について記載した化合物に類似する手順にしたがって合成した:

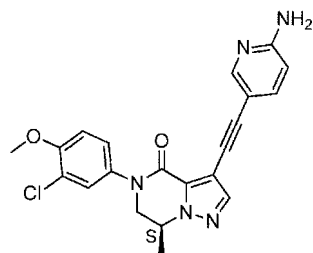
【0166】

実施例 2 (E - 2)

(7S) - 3 - [2 - (6 - アミノ - 3 - ピリジル) エチニル] - 5 - (3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 7 - メチル - 6, 7 - ジヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピラジ

ン - 4 - オン (C o . N o . 8)

【化 3 2】



10

ヨウ化銅 (I) (6 4 m g 、 0 . 3 3 7 m m o l) を窒素下の封管内のトルエン (3 . 6 m L) 中の中間体 I - 2 4 (1 5 0 m g 、 0 . 5 6 1 m m o l) 、 4 - ブロモ - 2 - クロロ - 1 - メトキシ - ベンゼン (1 9 9 m g 、 0 . 8 9 8 m m o l) 、 K_2CO_3 (1 5 5 m g 、 1 . 1 2 2 m m o l) および N , N ' - ジメチルエチレンジアミン (3 6 μ L 、 0 . 3 3 7 m m o l) の攪拌懸濁液に添加した。この混合物を 1 0 0 で 2 0 時間攪拌した。次に追加のヨウ化銅 (I) (4 3 m g 、 0 . 2 2 4 m m o l) を添加して生じた混合物を 1 0 0 で 1 6 時間攪拌した。次に、追加の N , N ' - ジメチルエチレンジアミン (2 4 μ L 、 0 . 2 2 4 m m o l) および DMF (0 . 5 m L) を添加し、この混合物を 1 0 0 で 6 時間攪拌した。この混合物を珪藻土のパッドに通して濾過し、DCMで洗浄した。濾液を真空下で蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (シリカ ; MeOH中の7Nのアモニア溶液 / DCM、0 / 1 0 0 ~ 3 / 9 7) によって精製した。所望の画分を収集し、溶媒を真空下で濃縮すると、最終化合物 C o . N o . 8 (6 0 m g 、 2 6 %) が黄色固体として得られた。 1H NMR (5 0 0 M H z , $CDCl_3$) δ p p m 1 . 6 8 (d , $J = 6 . 6$ H z , 3 H) 3 . 8 6 (d d , $J = 1 2 . 9$, 7 . 1 H z , 1 H) 3 . 9 2 (s , 3 H) 4 . 1 6 (d d , $J = 1 2 . 9$, 4 . 2 H z , 1 H) 4 . 5 7 (b r . s . , 2 H) 4 . 6 5 - 4 . 7 3 (m , 1 H) 6 . 4 2 (d , $J = 8 . 4$ H z , 1 H) 6 . 9 7 (d , $J = 9 . 0$ H z , 1 H) 7 . 2 0 - 7 . 3 0 (m , 1 H) 7 . 3 9 (d , $J = 2 . 6$ H z , 1 H) 7 . 5 6 (d d , $J = 8 . 5$, 2 . 2 H z , 1 H) 7 . 7 3 (s , 1 H) 8 . 2 7 (d , $J = 1 . 7$ H z , 1 H) .

20

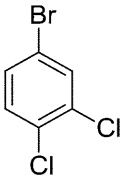
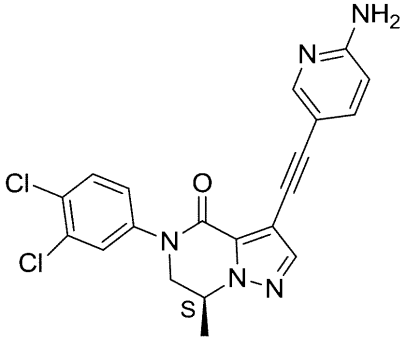
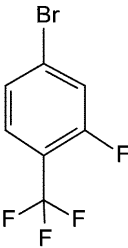
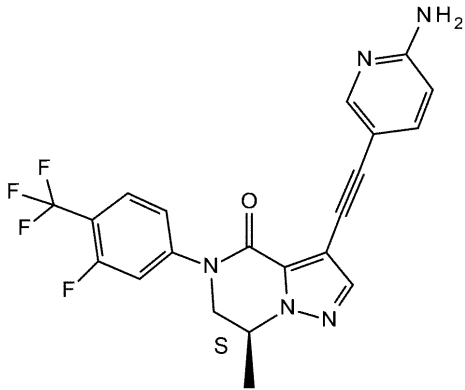
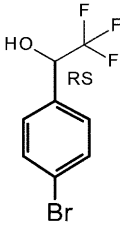
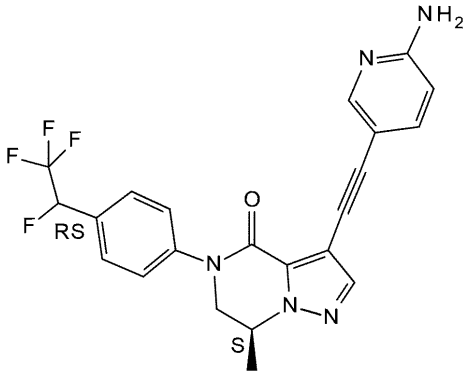
【 0 1 6 7 】

30

中間体 E - 2 について記載した手順に類似する手順で下記の間接体を合成した :

【 0 1 6 8 】

【表 16】

出発物質	試薬	最終化合物
I-24		 Co. No. 2
I-24		 Co.No. 18
I-24		 I-37

10

20

30

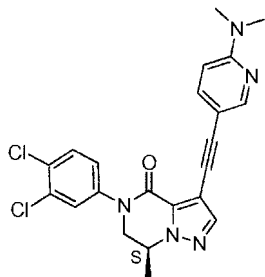
【0169】

実施例 3 (E - 3)

(7S) - 5 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - [2 - (6 - ジメチルアミノ) - 3 - ピリジル] エチニル] - 7 - メチル - 6, 7 - ジヒドロピラゾロ[1, 5 - a] ピラジン - 4 - オン (Co. No. 12)

40

【化 3 3】



10

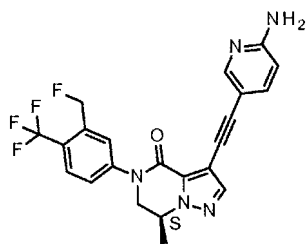
封管内の EtOH (1 mL) 中の化合物 Co. No. 7 (50 mg、0.12 mmol) およびジエチルアミン (0.903 mL、1.806 mmol) の混合物をマイクロ波照射下で 130 で 15 分間撹拌した。この混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液および水で洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過して溶媒を真空下で蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (シリカ; EtOAc / DCM、0 / 100 ~ 50 / 50) によって精製した。所望の画分を収集し、溶媒を真空下で濃縮すると、最終化合物 Co. No. 12 (43 mg、81%) が黄色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.68 (d, J = 6.7 Hz, 3H) 3.10 (s, 6H) 3.89 (dd, J = 12.6, 7.3 Hz, 1H) 4.18 (dd, J = 12.5, 4.2 Hz, 1H) 4.70 (quind, J = 6.7, 4.3 Hz, 1H) 6.43 (dd, J = 8.8, 0.7 Hz, 1H) 7.23 - 7.27 (m, 1H) 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H) 7.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H) 7.57 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H) 7.73 (s, 1H) 8.34 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H)。

20

【0170】

実施例 4 (E - 4) (Co. No. 15)

【化 3 4】



30

ビス (2 - メトキシエチル) アミノ - スルファトリフルオライド (0.915 mL、4.961 mmol) を DCM (6.2 mL) 中の化合物 Co. No. 14 (438 mg、0.992 mmol) の撹拌溶液に

0 の窒素下で添加した。この混合物を 0 で 45 分間撹拌した。次にこの混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液で処理し、DCM および EtOAc で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過して溶媒を真空下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (シリカ; EtOAc / DCM、0 / 100 ~ 50 / 50) によって精製した。所望の画分を収集し、溶媒を真空下で濃縮した。残渣を Et₂O で摩砕すると黄色固体として不純な画分が得られたので、これを RPHPLC (固定相: C18 XBridge 50 × 100 5 μm、移動相: 80% の 10 mM の NH₄CO₃H (pH 9) 水溶液、20% の MeCN ~ 0% の 10 mM の NH₄CO₃H (pH 9) 水溶液の勾配、100% の MeCN) によって精製すると、最終化合物 Co. No. 15 (55 mg、12%) が淡黄色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.71 (d, J = 6.5 Hz, 3H) 3.99 (dd, J = 12.7, 7.4 Hz, 1H) 4.26 (dd, J = 12.5, 4.2 Hz, 1H) 4.59 (br. s,

40

50

2 H) 4.74 (quind, $J = 6.7$, 4.4 Hz, 1 H) 5.63 (d, $J = 4.6$, 7 Hz, 2 H) 6.43 (dd, $J = 8.6$, 0.7 Hz, 1 H) 7.52 (dd, $J = 8.4$, 0.8 Hz, 1 H) 7.57 (dd, $J = 8.6$, 2.3 Hz, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 7.72 - 7.76 (m, 2 H) 8.27 (dd, $J = 2.2$, 0.6 Hz, 1 H).

【0171】

中間体 E - 4 について記載した手順に類似する手順で下記の間体を合成した：

【0172】

【表 17】

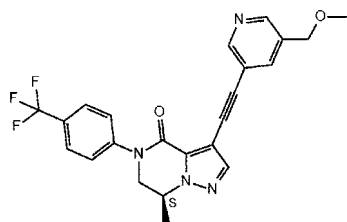
出発物質	試薬	最終化合物
E-2 にしたがって調製した I-37		
E-1 にしたがって調製した Co.No.28	XtalFluor-E	

* この混合物は 0℃で 45min の代わりに-78℃~0℃で 4 時間攪拌した。

【0173】

実施例 5 (E - 5) (Co. No. 27)

【化 35】



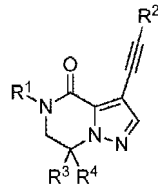
水素化ナトリウム (12.365 mg; 0.323 mmol) を 0 の THF (4.07 mL) 中の Co. No. 28 (E - 1 にしたがって調製した) (68.8 mg; 0.161 mmol) の攪拌溶液に添加した。この混合物を室温で 15 分間攪拌し、ヨウ化メチル (20.09 μ L; 0.323 mmol) を添加した。この混合物を室温で 2 時間攪拌した。次に水素化ナトリウム (5.56 mg; 0.145 mmol) およびヨウ化メチル (5.02 μ L; 0.0807 mmol) を 0 で添加し、この混合物を室温で 18 時間以上攪拌した。この混合物を飽和 NH_4Cl / 食塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過して真空下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (シリカ; EtOAc / CH_2Cl_2 , 0 / 100 ~ 100 / 0) によって精製した。所望の画分を収集して溶媒を真空下で濃縮した。次に生成

物をジエチルエーテルで摩砕すると、ベージュ色固体としてC o . N o . 2 7 (1 5 . 9 m g ; 2 2 %) が得られた。

【 0 1 7 4 】

【 表 1 8 】

表 1. 下記の化合物は、実験の部(Ex. No.)に例示した方法にしたがって調製した。
実験の部に例示および説明した化合物には、星印*で印を付けた。



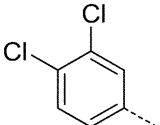
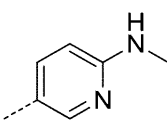
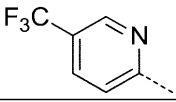
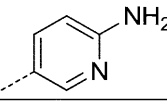
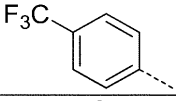
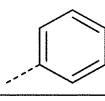
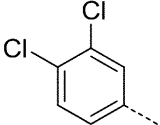
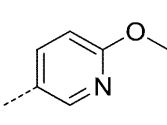
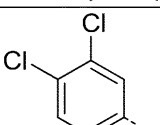
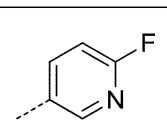
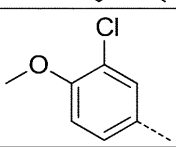
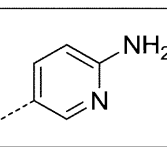
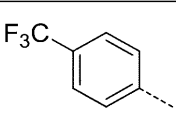
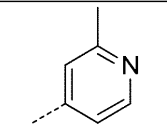
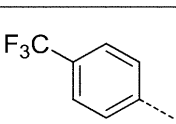
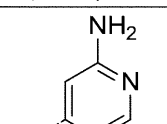
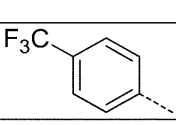
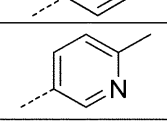
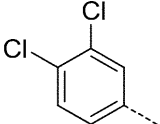
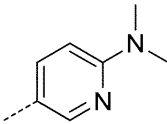
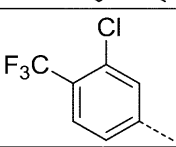
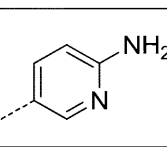
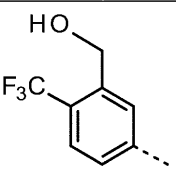
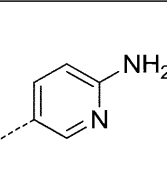
10

Co. No.	Exp. No.	R¹	R²	>CR³R⁴
1	E-1*			>CH(CH₃) (S)
2	E-1			>CH(CH₃) (S)

【 0 1 7 5 】

20

【表 19】

Co. No.	Exp. No.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴
3	E-1			>CH(CH ₃) (S)
4	E-1			>CH(CH ₃) (S)
5	E-1			>CH(CH ₃) (S)
6	E-1			>CH(CH ₃) (S)
7	E-1			>CH(CH ₃) (S)
8	E-1/E-2*			>CH(CH ₃) (S)
9	E-1			>CH(CH ₃) (S)
10	E-1			>CH(CH ₃) (S)
11	E-1			>CH(CH ₃) (S)
12	E-3			>CH(CH ₃) (S)
13	E-1			>CH(CH ₃) (S)
14	E-1			>CH(CH ₃) (S)

10

20

30

40

【表 20】

Co. No.	Exp. No.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴
15	E-4			>CH(CH ₃) (S)
16	E-4			>CH(CH ₃) (S)
17	E-1			>CH(CH ₃) (S)
18	E-2			>CH(CH ₃) (S)
19	E-1			>CH(CH ₃) (S)
20	E-1			>CH(CH ₃) (S)
21	E-1			>CH(CH ₃) (S)
22	E-1			>CH(CH ₃) (S)
23	E-1			>CH(CH ₃) (S)

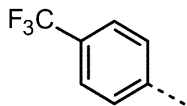
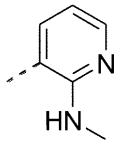
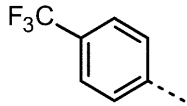
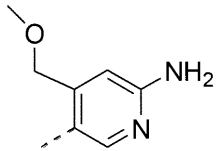
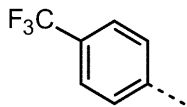
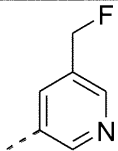
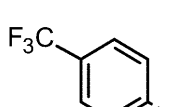
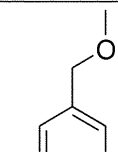
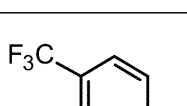
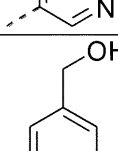
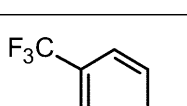
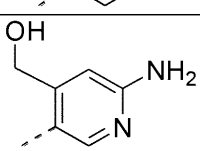
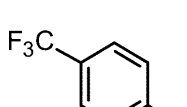
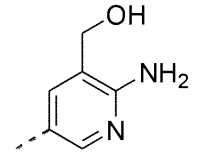
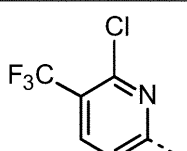
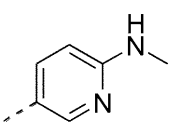
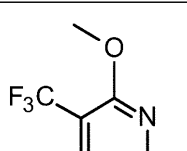
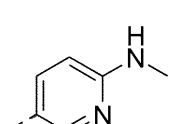
10

20

30

40

【表 2 1】

Co. No.	Exp. No.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴
24	E-1			>CH(CH ₃) (S)
25	E-1			>CH(CH ₃) (S)
26	E-4			>CH(CH ₃) (S)
27	E-5			>CH(CH ₃) (S)
28	E-1			>CH(CH ₃) (S)
29	E-1			>CH(CH ₃) (S)
30	E-1			>CH(CH ₃) (S)
31	E-1			>CH(CH ₃) (S)
32	E-1			>CH(CH ₃) (S)

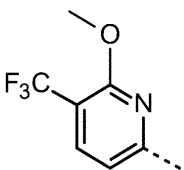
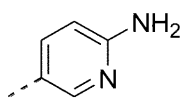
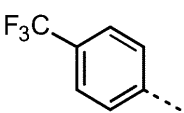
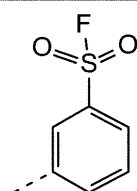
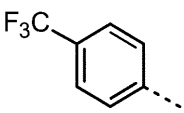
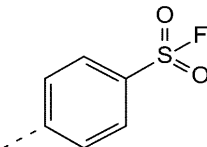
10

20

30

40

【表 2 2】

Co. No.	Exp. No.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴
33	E-1			>CH(CH ₃) (S)
34	E-1			>CH(CH ₃) (S)
35	E-1			>CH(CH ₃) (S)

10

20

【 0 1 7 9 】

分析パート

融点

数値はピーク値であり、得られる値にはこの分析法に通常関連する実験の不確実性が付随する。

【 0 1 8 0 】

Mettler FP 81HT / FP 90 装置 (A) : 多数の化合物について、融点を FP 81HT / FP 90 装置 (Mettler - Toledo) 上のオープンキャピラリーチューブ内で決定した。融点は、1、3、5 または 10 / 分の温度勾配で測定した。最高温度は 300 であった。融点はデジタルディスプレイから読み取った。

30

【 0 1 8 1 】

Mettler FP 62 装置 (B) : 多数の化合物については、融点は Mettler FP 62 装置上のオープンキャピラリーチューブ内で決定した。融点は、1、3、5 または 10 / 分の温度勾配で測定した。最高温度は 300 であった。融点はデジタルディスプレイから読み取った。

【 0 1 8 2 】

DSC 823e (C) : 多数の化合物について、融点 (m.p.) は DSC 823e (Mettler - Toledo) 装置を用いて決定した。融点は 10 / 分の温度勾配で測定した。最高温度は 300 であった。ピーク値を記録した。

40

【 0 1 8 3 】

LCMS

一般的手順

高速液体クロマトグラフィ (HPLC) 測定は、各方法に規定した LC ポンプ、ダイオードアレイ (DAD) 検出器または UV 検出器およびカラムを使用して実施した。必要に応じて、追加の検出器も含めた (下記の方法の表を参照)。

【 0 1 8 4 】

カラムからの流れは、大気圧イオン源を装備した質量分析計 (MS) に導入した。化合物の公称モノアイソトピック分子量 (MW) および / または正確な質量モノアイソトピック分子量の特定を可能にするイオンを得るために、調整パラメータ (例えば、走査範囲、

50

データ収集時間 (dwell time) など) を設定することは当業者の知識の範囲内である。適切なソフトウェアを用いてデータ取得を行った。

【 0 1 8 5 】

化合物は、それらの実測保持時間 (R_t) およびイオンによって説明した。データ表に別のことが規定されていない場合、報告した分子イオンは、 $[M + H]^+$ (プロトン化分子) および / または $[M - H]^-$ (脱プロトン化分子) に相当する。複数の同位体パターンを有する分子 (Br、Cl など) については、報告値は最低同位体質量に対して得られた数値である。全ての結果には、使用した方法に一般的に結び付いている実験による不確実性が付随した。

【 0 1 8 6 】

10

【表 2 3】

表 2.LC-MS 法(流量、mL/min;カラム温度(T)、℃;ラン時間、min)。

方法	機器	カラム	移動相	勾配	流量 ----- Col T	ラン時間
1	Waters: Acquity® UPLC® -DAD and SQD	Agilent: Eclipse Plus C18 RRHD (1.8µm, 2.1x50mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6.5mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	4.6min で 95% A~5% A、 0.4min 保持	1 ----- 50	5
2	Waters: Acquity® UPLC® - DAD/SQD	Waters: CSH™ C18 (1.7µm, 2.1x50mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6.5mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	4.6min で 95% A~5% A、 0.4min 保持	1 ----- 50	5
3	Agilent: HP1100- DAD、 Waters: SQD	Agilent: Eclipse Plus C18 (3.5µm, 2.1x30mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6.5mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN/CH ₃ OH , 1/1	5.0min で 95% A~0% A、 0.15min の保 持、0.15min で 95% A への逆 相、1.7min の 保持	1 ----- 60	7
4	Waters: Acquity® IClass UPLC® -DAD/ Xevo G2-S QTOF	Waters: CSH™ C18 (1.7µm, 2.1x50mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6.5mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	4.6min で 95% A~5% A、 0.4min 保持	1 ----- 50	5

20

30

40

【 0 1 8 7 】

【表 2 4】

方法	機器	カラム	移動相	勾配	流量 ----- Col T	ラン時間
5	Waters: Acquity® IClass UPLC® - DAD and SQD	Waters: CSH™ C18 (1.7μm, 2.1x50mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6.5mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	1.2min で 95% A~40 % A、 0.6min で 5% へ、0.2min の 保持	1 ----- 50	2
6	Waters: Acquity® IClass UPLC® -DAD / Xevo G2-S QTOF	Waters: CSH™ C18 (1.7μm, 2.1x50mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6.5mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	4.6min で 95% A~5% A、 0.4min 保持	1 ----- 50	5
7*	Waters: Acquity® IClass UPLC® -DAD / Xevo G2-S QTOF	Waters: CSH™ C18 (1.7μm, 2.1x50mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 6.5mM + 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	4.6min で 95% A~5% A、 0.4min 保持	1 ----- 50	5

(*)様々なMS調整パラメータ

【 0 1 8 8 】

【表 2 5】

表3.分析データ - 融点(M.p.)およびLCMS:[M+H]⁺は化合物の遊離塩基の
プロトン化質量を意味し、R_tは保持時間(min)を意味し、方法はLCMSのために
使用される方法を意味する。一部の化合物について正確な質量を決定した。

Co. No.	M.p.(°C)	[M+H] ⁺	R _t	LCMS 法
1	>300 (A)	412	2.13	1
2	201.6 (A)	412	2.12	2
3	n.d.	426	3.71	3
4	176.9 (A)	413	2.13	2
5	n.d.	396	2.83	2
6	241.8 (B)	427	4.11	3
7	202.7 (B)	415	2.64	2
8	200.7 (B)	408	1.83	2
9	157.4 (A)	411	2.41	2
10	179.3 (A)	412	2.08	2

【 0 1 8 9 】

【表 2 6】

Co. No.	M.p.(℃)	[M+H] ⁺	R _t	LCMS 法
11	87.7 (A)	411	2.39	2
12	125.9 (B)	440	2.75	2
13	206.73 (C)	446.0998 (+0.3mDa)	2.37	4
14	n.d.	442	1.18	5
15	n.d.	444.1454 (+0.7mDa)	1.95	4
16	n.d.	444.1450 (+0.3mDa)	2.18	4
17	n.d.	412.1386 (+0.1mDa)	2.41	6
18	179.97 (C)	430.1288 (-0.3mDa)	2.23	4
19	180.22 (C)	445.1401 (+0.1mDa)	2.33	4
20	164.52 (C)	456.1655 (+0.8mDa)	2.30	4
21	191.01 (C) (*)	444.1451 (+0.4mDa)	2.28	4
22	219.22 (C)	476.1102 (+0.1mDa)	2.14	4
23	187.28 (C) (*)	444.1451 (+0.4mDa)	2.29	7
24	258.96 (C)	426.1543 (+0.2mDa)	2.80	6
25	179.66 (C)	456.1649 (+0.2mDa)	2.25	4
26	160.70 (C)	429.1342 (+0.4mDa)	2.44	4
27	170.41 (C)	441.1542 (+0.4mDa)	2.41	4
28	143.09 (C)	427.1381 (-0.1mDa)	1.99	4
29	212.99 (C)	442.1495 (+0.4mDa)	1.89	4
30	159.31 (C)	442.1494 (+0.3mDa)	1.92	4
31	147.39 (C) (*)	461.1105 (+0.1mDa)	2.46	4
32	170.35 (C)	457.1599 (-0.1mDa)	2.70	4
33	188.85 (C)	443.1451 (+0.8mDa)	2.42	4
34	136.57 (C)	478.0851(+0.3mDa)	3.03	7
35	173.63 (C)	478.0848 (+0.0mDa)	3.04	7

n.d.は未決定を意味する。

(*)検出された複数の結晶形。MPは主ピーク/最高ピークに関連する。

10

20

30

40

【 0 1 9 0 】

旋光度

旋光度は、ナトリウムランプを備える P e r k i n - E l m e r 3 4 1 旋光計で測定し、次のように報告した：[α]_o(λ、c g / 1 0 0 m L、溶媒、T)。

[α]_λ^T = (1 0 0 α) / (l × c) : 式中、l は経路長 (単位 : d m) であり、c は温度 T () および波長 λ (単位 : n m) における試料の濃度 (単位 : g / 1 0 0 m L) である。使用した光の波長が 5 8 9 n m (ナトリウム D 線) である場合、代わりに記号 D を使用することができる。旋光度の符号 (+ または -) は常に記載するものとする。この式を使用する場合、回転の後に、括弧内に濃度と溶媒を常に記載する。旋光度は度を用いて報告し、濃度の単位は記載されない (g / 1 0 0 m L であると想定する)。

【 0 1 9 1 】

【表 2 7】

表 4. 旋光度データ

Co. No.	α_D (°)	波長 (nm)	濃度 w/v %	溶媒	温度 (°C)
1	+12.9	589	0.49	DMF	20
2	+15.0	589	0.51	DMF	20
3	+12.1	589	0.47	DMF	20
4	+26.4	589	0.45	DMF	20
6	+14.0	589	0.47	DMF	20
7	+15.2	589	0.47	DMF	20
8	+13.4	589	0.51	DMF	20
9	+13.4	589	0.45	DMF	20
10	+13.3	589	0.47	DMF	20
11	+15.2	589	0.4	DMF	20
12	+12.6	589	0.5	DMF	20
13	+12.3	589	0.84	DMF	20
15	+12.7	589	0.58	DMF	20
17	+5.8	589	0.59	DMF	20
18	+7.8	589	0.53	DMF	20
19	+17.0	589	0.50	DMF	20
20	+12.8	589	0.58	DMF	20
21	+11.5	589	0.56	DMF	20
22	+13.6	589	0.50	DMF	20
23	+85.6	589	0.54	DMF	20
24	-6.6	589	0.49	DMF	20
25	+7.9	589	0.64	DMF	20
26	12.1	589	0.54	DMF	20
28	-3.0	589	0.55	DMF	20
29	-5.5	589	0.53	DMF	20
30	+9.9	589	0.54	DMF	20

10

20

30

【 0 1 9 2 】

【表 2 8】

Co. No.	α_D (°)	波長 (nm)	濃度 w/v %	溶媒	温度 (°C)
31	+3.4	589	0.59	DMF	20
32	-15.9	589	0.54	DMF	20
33	-15.2	589	0.53	DMF	20
34	+221.2	589	0.51	DMF	20
35	+8.3	589	0.50	DMF	20

40

【 0 1 9 3 】

薬理学的実施例

A) *In vitro* 薬効薬理

本発明で提供する化合物は、mG1uR2の負のアロステリック調節因子である。これらの化合物は、グルタミン酸結合部位以外のアロステリック部位に結合することによってグルタミン酸応答を阻害するものと思われる。式(I)の化合物が存在する場合、グルタミン酸の濃度に対するmG1uR2の応答は低下する。式(I)の化合物は、受容体の機能を低下させることができるため、実質的にmG1uR2でそれらの作用を及ぼすものと

50

予測される。下記に記載した、およびそのような化合物、より詳細には式 (I) の化合物を同定するために好適な後述の $[^3\ ^5\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合アッセイ法を用いて、mGluR2 で試験した負のアロステリック調節因子が及ぼす作用を表5に示した。

【0194】

1) $[^3\ ^5\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合アッセイ

$[^3\ ^5\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合アッセイは、非加水分解形のGTPである $[^3\ ^5\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ (γ -放出 $^3\ ^5\text{S}$ で標識されたグアノシン5'-三リン酸) の取り込みを測定する、G-タンパク質共役受容体 (GPCR) 機能を調査するために使用される機能性膜によるアッセイである。G-タンパク質 α サブユニットは、グアノシン三リン酸 (GTP) によるグアノシン5'-二リン酸 (GDP) の交換を触媒し、アゴニストである $[^3\ ^5\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ によりGPCRが活性化されると組み込まれるため、交換サイクルを継続するために切断することができない (Harper (1998) Current Protocols in Pharmacology 2.6.1-10, John Wiley & Sons, Inc.)。放射性 $[^3\ ^5\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 取り込みの量は、G-タンパク質の活性の直接的尺度であるので、したがってこのアンタゴニストの活性を決定することができる。mGlu2受容体は、本方法のための優先的共役であるG α i-タンパク質に優先的に共役することが証明されており、このため、mGlu2受容体は、組換え細胞系中および組織中の両方におけるmGlu2受容体の受容体活性化を試験するために広範に使用されている。本明細書で本出願者らは、ヒトmGlu2受容体を用いてトランスフェクトして本発明の化合物の負のアロステリック調節 (NAM) 特性の検出のためにSchaffhauser et al. (Molecular Pharmacology, 2003, 4: 798-810) から採用した細胞由来の膜を使用する $[^3\ ^5\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合アッセイの使用について記載する。

【0195】

膜の調製

CHO-細胞をプレ-コンフルエント状態まで培養し、5 mMの酪酸塩を用いて24時間刺激した。次に細胞をPBS中に剥離させることにより収集し、細胞懸濁物を遠心した (4,000 RPMのベントップ型遠心分離機内で10分間)。上清を廃棄し、Ultra-Turraxホモジナイザーを用いて混合することによりペレットを50 mMのTris-HCl (pH 7.4) 中に緩徐に再懸濁させた。この懸濁液を12,400 RPM (Sorvall F14S-6x250Y) で10分間遠心分離し、上清を廃棄した。ペレットをUltra-Turraxホモジナイザーを用いて5 mMのTris-HCl (pH 7.4) 中でホモジナイズし、再び遠心分離した (13,000 RPM、20分間、4)。最終ペレットを50 mMのTris-HCl (pH 7.4) 中に再懸濁させ、使用する前に-80℃で適量ずつ保存した。タンパク質濃度は、標準物質としてウシ血清アルブミンを用いて、ブラッドフォード (Bradford) 法 (Bio-Rad, USA) によって決定した。

【0196】

$[^3\ ^5\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合アッセイ

被検化合物のmGluR2の負のアロステリック調節活性の測定は次のように実施した。被検化合物およびグルタミン酸は、10 mMのHEPES酸、10 mMのHEPES塩 (pH 7.4)、100 mMのNaCl、3 mMのMgCl₂ および10 μ MのGDPを含有するアッセイバッファ中に希釈した。ヒトmGlu2受容体含有膜を氷上で解凍し、18 μ g/mLサポニンを補給したアッセイバッファ中に希釈した。膜は、化合物と30℃で30分間、所定の (約EC₈₀) 濃度のグルタミン酸 (60 μ M) と一緒にブレインキュベートした。 $[^3\ ^5\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ (f.c., 0.1 nM) の添加後、アッセイ混合物を短時間振とうし、さらに活性化後の $[^3\ ^5\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ の取り込みを可能にするためにさらにインキュベートした (30分間、30℃)。最終アッセイ混合物は、10 mMのHEPES酸、10 mMのHEPES塩 (pH 7.4)、100 mMのNaCl、3 mMのMgCl₂、10 μ MのGDPおよび10 μ g/mLのサポニン中に7 μ gの膜

タンパク質を含有した。全反応体積は200 μ Lであった。反応は、96ウェルのfiltermate汎用ハーベスタを用いてUnifilter-96 GF/Bプレート(Perkin Elmer, Massachusetts, USA)に通して急速濾過することにより終了させた。フィルタを氷冷10 mMの NaH_2PO_4 /10 mMの Na_2HPO_4 (pH 7.4)で6回洗浄した。次いで、フィルタを風乾し、液体シンチレーションカクテル(Microscint-O)30 μ Lを各ウェルに添加した。膜結合放射能は、Topcount内で計数した。

【0197】

データ解析

本発明の代表的な化合物の濃度-反応曲線は、Lexisソフトウェアインターフェース(J&Jで開発された)を用いて作成した。データは、EC₈₀-同等濃度のグルタミン酸を添加すると発生する応答として定義される、対照のグルタミン酸応答の%として算出された。これらのパーセンテージ対被検化合物の対数濃度をプロットするシグモイド濃度反応曲線は、非線形回帰分析を用いて解析した。半数阻害(half-maximal inhibition)を生じさせる濃度を、IC₅₀として算出した。

pIC₅₀値は、IC₅₀をMで表示した場合に $-\log \text{IC}_{50}$ として算定した。E_{max}は、相対最大作用(すなわち、対照グルタミン酸応答に比較した最大阻害率(%))であると規定されている。

【0198】

【表29】

表5.本発明による化合物についての薬理学的データ

Co. No.	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT E _{max}	Co. No.	GTP γ S - hmGluR2 anGT pIC ₅₀	GTP γ S - hmGluR2 anGT E _{max}
1	8.8	106	19	8.67	104
8	8.07	107	20	7.62	102
2	8.95	105	21	7.38	102
4	8.62	103	22	9.08	106
5	8.39	105	23	8.56	106
9	8.06	107	24	7.80	99
11	7.99	103	25	8.65	105
10	8	105	26	7.43	108
6	8.25	106	27	7.01	106
3	8.65	105	28	7.27	101
7	8.17	105	29	8.53	106
12	7.48	107	31	8.06	111
13	8.96	108	32	8.03	106
16	8.15	104	33	8.60	109
17	7.83	105	34	7.84	110
18	8.57	107	35	7.37	108

【0199】

B) In vivo 薬効薬理

1) アポモルヒネ惹起投与したラットにおけるLY-404039誘導眼瞼開放低下の逆転。

雄性Wiga Wistar系ラット(Crl:WI;Charles River Germany; 220 ± 40 g)を標準的な実験室条件下(21 ± 2 ; 相対湿度50 ~ 65 % ; 12時間に設定された明暗サイクル; 6.00時に点灯)で飼育し、実験開始前に一晚絶食させた(水道水は自由に摂取できるようにした)。試験期間中、ラットは個々のケージで飼育した。アポモルヒネ注射の1時間前にLY-404039(2.5 mg/kg、s.c.)で前処置した、または前処置しなかった動物にアポモルヒネ(1.0 mg/kg、i.v.)を注射した後、最初の1時間にわたり5分毎に眼瞼開放を評価した。動物はさらに、アポモルヒネ惹起投与前に所定の間隔で、被検化合物または溶媒で前処置した。スコアシステムは：(5)眼球突出、(4)完全に開いている、(3)4分の3開いている、(2)半分開いている、(1)4分の1開いている、(0)閉じている、であった。眼瞼開放についてのスコアを

60分間の観察期間にわたり累積した。累積眼瞼開放スコア>26は、LY-404039誘導眼瞼開放低下の薬物誘導逆転に選択された(LY-404039で前処置した対照動物では3.2%(n=154)で発生したのに対し、LY-404039で前処置しなかった対照ラットでは99.5%(n=6,335)で発生した)。

【0200】

表6は、アポモルヒネ単独を摂取した対照動物と、アポモルヒネおよびLY-404039を摂取した動物における眼瞼開放スコアを示している。アポモルヒネ単独を摂取した動物ではメジアン眼瞼開放は43であるが、アポモルヒネおよびLY-404039を投与した動物ではメジアン眼瞼開放は17である。アポモルヒネ単独で処置した動物では、眼瞼開放スコアは、ほぼ常に(ラットの95.5%において)34超であるが、併用(アポモルヒネ+LY-404039)処置した動物では、26超の眼瞼開放を示したのは動物の3.2%だけであった。

【0201】

【表30】

表6.対照動物における眼瞼開放スコア。

測定	アポモルヒネ単独 (n=6335)	アポモルヒネ + LY-404039 (n=154)
眼瞼開放スコア		
メジアンスコア:	43	17
発生スコア > 26 (%):	99.5	3.2
発生スコア > 34 (%):	95.9	0.0

【0202】

2) スコポラミン誘導自発運動亢進のmGluR2 PAM JNJ-42153605誘導阻害の作用の逆転。

装置：

運動活性は、マイクロプロセッサによる運動活性領域(高さ39 cm、直径31 cmの閉鎖型の灰色のPVCシリンダ)で測定した。各領域を赤外線LED(8×8 LEDs)ライトボックス(白色PVC製の正方形の箱; 40×40 cm²; 高さ12.5 cm)の上に配置した。動物を追跡するために、赤外感受性撮像管および白色光源を観察室の上方の天井に取り付けた。総移動距離(cm)は、Noldus Ethovision XT Video Tracking System (Version 7.0.418; Noldus, Wageningen, The Netherlands)を用いて記録し、分析した。活動ケージ内の光の強度(床面の高さの中心で測定)は4~8 LUXの範囲内であった。

【0203】

一般的手順

ラットは、活動記録の開始 60 分前に被検化合物または溶媒で前処置し、個々のケージに収容した。ラットに、活動測定の開始直前のスコポラミン (0.16 mg/kg、i.v.) と併用して、活動記録開始 30 分前に JNJ-42153605 の (3 - (シクロプロピルメチル) - 7 - (4 - フェニルペリジン - 1 - イル) - 8 - (トリフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン; 国際公開第 2010/130424 号パンフレット; Cid et al., J. Med. Chem. 2012, 55, 8770 - 8789) (20 mg/kg、i.v.) を惹起投与した。スコポラミンの注射直後に、ラットを活動モニター内に配置し、最初の 30 分間の総移動距離を測定した。

10

【0204】

溶媒で前処置した対照ラット

溶媒で前処置した対照ラットの時系列で得られた頻度分布を図 1 および下記の表 7 に記載した。JNJ-42153605 およびスコポラミンが併用投与された動物 (n = 433) は、ほぼ常に移動距離が 1,500 cm 未満 (< 1,500 cm) であった (移動距離が 1,500 cm 超 (> 1,500 cm) の対照ラットは 2.5% しかいなかった)。他方、スコポラミン単独が惹起投与された動物 (n = 215) は常に、総移動距離が 1,500 cm 超 (< 1,500 cm) であり、ほぼ常に (ラットの 95.8% で) 移動距離が 4,400 cm 超 (> 4,400 cm) であった。何も惹起投与されなかったラットは、ほぼ常に、移動距離が 1,500 cm 超 (> 1,500 cm) (ラットの 93.3%)、4,400 cm 未満 (< 4,400 cm) (ラットの 98.9%) であった。JNJ-42153605 がスコポラミン誘導運動亢進に及ぼす阻害作用を逆転させるために、下記の悉無律 (全か無の法則) 基準を採用した: (1) 逆転: 総移動距離 > 1,500 cm。

20

【0205】

【表 31】

表 7. 溶媒で前処置した対照ラットの時系列で得られた頻度分布。N_{tested} は試験した動物数を意味する。

	メジアン(cm)	> 1500 cm (%)	> 4400 cm (%)	N _{tested}
併用	480	2.5	0.0	433
惹起投与なし	2618	93.3	1.1	638
スコポラミン	7246	100	95.8	215

30

【0206】

3) 散瞳の誘導

Wiga ラットの瞳孔径は、顕微鏡下マイクロメーター (1 単位 = 1/24 mm) を用いて測定した。薬物誘導作用についての基準: 被検化合物 (試験 1) の投与 1 時間後または被検化合物 (試験 2、このとき全 3 時間にわたる最大瞳孔径が報告されている) の投与 1、2 もしくは 3 時間後の散瞳についての瞳孔径 > 2.5 単位 (対照において: 1.9%)。

40

【0207】

下記の表 8 は、上述した試験 1) ~ 3) において得られたデータを提供している:

【0208】

【表 3 2】

表 8, 試験 1)~3)におけるデータの概要。表内では;SCOP JNJ-42153605 は、スコポラミン誘導自発運動の亢進に JNJ 42153605 が及ぼす作用の逆転を意味し、APO LY-404039 は、アボモルヒネ惹起投与ラットにおける眼瞼開放の LY-404039 誘導減少の逆転を意味し、MYD は散瞳の誘導を意味し、ED₅₀ はメジアン有効量を意味し;PO は経口経路を意味し;SC は皮下経路を意味する。

Co. No.	経路	ED ₅₀ (mg/kg)			
		SCOP JNJ- 42153605	APO LY-404039	MYD	
				試験 1	試験 2
1	PO	0.17	0.08	> 10	> 40
	SC		0.06		
13	PO	0.028			> 40
22		>0.63			
25		0.08			
18		0.13			
19		>0.63			
29		>0.63			

10

【0 2 0 9】

仮想的な組成物実施例

これらの実施例全体を通して使用する「有効成分」は、式 (I) の最終化合物、それらの薬学的に許容される塩、溶媒和物ならびにその立体異性体形および互変異性体に関する。

20

【0 2 1 0】

本発明の製剤の処方の典型的実施例は以下のとおりである。

1. 錠剤

有効成分 5 ~ 5 0 m g

リン酸 - ニカルシウム 2 0 m g

ラクトース 3 0 m g

タルク 1 0 m g

ステアリン酸マグネシウム 5 m g

馬鈴薯デンプン 2 0 0 m g まで

30

【0 2 1 1】

本実施例において、有効成分は、同量の本発明による化合物のいずれかに、詳細には同量の例示した化合物のいずれかに変更することができる。

【0 2 1 2】

2. 懸濁剤

経口投与用の水性懸濁剤は、各 1 m L が、1 ~ 5 m g の薬理活性化合物の 1 種、5 0 m g のカルボキシメチルセルロースナトリウム、1 m g の安息香酸ナトリウム、5 0 0 m g のソルビトールおよび 1 m L までの水を含むように調製される。

40

【0 2 1 3】

3. 注射剤

非経口組成物は、1 0 体積 % のプロピレングリコール水溶液中に 1 . 5 重量 % の本発明の有効成分を撹拌することによって調製する。

【0 2 1 4】

4. 軟膏剤

有効成分 5 ~ 1 , 0 0 0 m g

ステアリルアルコール 3 g

ラノリン 5 g

白色ワセリン 1 5 g

水 1 0 0 g まで

50

【 0 2 1 5 】

本実施例において、有効成分は、同量の本発明による化合物のいずれかに、詳細には同量の例示した化合物のいずれかに変更することができる。

【 0 2 1 6 】

穏当な変動は、本発明の範囲からの逸脱と見なすべきではない。このように記載した本発明は、当業者によって多数の方法で変更されてよいことは明白であろう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/067533

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/04 A61K31/4985 A61P25/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/192350 A1 (UNIV VANDERBILT [US]) 27 December 2013 (2013-12-27) claim 1 -----	1-15
A	WO 2013/192347 A1 (UNIV VANDERBILT [US]) 27 December 2013 (2013-12-27) claim 1 -----	1-15
A	WO 2013/192343 A1 (UNIV VANDERBILT [US]) 27 December 2013 (2013-12-27) claim 1 -----	1-15
A	WO 2012/083224 A1 (UNIV VANDERBILT [US]; CONN P JEFFREY [US]; LINDSLEY CRAIG W [US]; STAU) 21 June 2012 (2012-06-21) claim 1 -----	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 September 2015

Date of mailing of the international search report

19/10/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bérillon, Laurent

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/067533

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013192350 A1	27-12-2013	US 2013345205 A1 WO 2013192350 A1	26-12-2013 27-12-2013
WO 2013192347 A1	27-12-2013	US 2013345204 A1 WO 2013192347 A1	26-12-2013 27-12-2013
WO 2013192343 A1	27-12-2013	AU 2013277152 A1 CA 2876979 A1 CN 104736156 A EP 2863922 A1 JP 2015520239 A KR 20150023822 A US 2013345206 A1 WO 2013192343 A1	22-01-2015 27-12-2013 24-06-2015 29-04-2015 16-07-2015 05-03-2015 26-12-2013 27-12-2013
WO 2012083224 A1	21-06-2012	AU 2011343477 A1 CA 2821972 A1 EP 2651222 A1 JP 2013545822 A US 2012225844 A1 US 2014057870 A1 WO 2012083224 A1	04-07-2013 21-06-2012 23-10-2013 26-12-2013 06-09-2012 27-02-2014 21-06-2012

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
C 0 7 B 61/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
	C 0 7 B 61/00 3 0 0	

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

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 アンドレス - ジル, ホセ, イグナシオ

スペイン国 イー - 4 5 0 0 7 トレド, ポリゴノ インダストリアル 7 5, カレ ヤラマ ヤンセン - シラグ, エス . エー . 内

(72)発明者 ヴァン ゴール, ミシェル, ルク, マリア

スペイン国 イー - 4 5 0 0 7 トレド, ポリゴノ インダストリアル 7 5, カレ ヤラマ ヤンセン - シラグ, エス . エー . 内

(72)発明者 トラバンコ - スアレス, アンドレス, アヴェリノ

スペイン国 イー - 4 5 0 0 7 トレド, ポリゴノ インダストリアル 7 5, カレ ヤラマ ヤンセン - シラグ, エス . エー . 内

(72)発明者 デ ルーカス オリヴァレス, アナ, イザベル

スペイン国 イー - 4 5 0 0 7 トレド, ポリゴノ インダストリアル 7 5, カレ ヤラマ ヤンセン - シラグ, エス . エー . 内

(72)発明者 アロンソ - デ ディエゴ, セルジオ - アルバール

スペイン国 イー - 4 5 0 0 7 トレド, ポリゴノ インダストリアル 7 5, カレ ヤラマ ヤンセン - シラグ, エス . エー . 内

(72)発明者 デルガド - ゴンザレス, オスカー

スペイン国 イー - 4 5 0 0 7 トレド, ポリゴノ インダストリアル 7 5, カレ ヤラマ ヤンセン - シラグ, エス . エー . 内

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF05 GG03 HH04

4C084 AA19 MA23 MA28 MA35 MA52 MA63 NA05 ZA021 ZA051 ZA121
ZA151 ZA181 ZC421 ZC751

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 GA16 MA01 MA04 NA05 NA14 ZA02
ZA05 ZA12 ZA15 ZA18 ZC41 ZC42 ZC75

4H039 CA42 CD10 CD20