

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5309162号
(P5309162)

(45) 発行日 平成25年10月9日 (2013. 10. 9)

(24) 登録日 平成25年7月5日 (2013. 7. 5)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 507/02 (2006. 01)

C O 7 D 498/04 1 O 2 Z

C O 7 D 498/04 (2006. 01)

C O 7 D 498/04 C S P

A 6 1 K 31/519 (2006. 01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 25/04 (2006. 01)

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 25/06 (2006. 01)

A 6 1 P 25/06

請求項の数 9 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-549623 (P2010-549623)
 (86) (22) 出願日 平成20年3月6日 (2008. 3. 6)
 (65) 公表番号 特表2011-513397 (P2011-513397A)
 (43) 公表日 平成23年4月28日 (2011. 4. 28)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/056009
 (87) 国際公開番号 W02009/110901
 (87) 国際公開日 平成21年9月11日 (2009. 9. 11)
 審査請求日 平成23年1月28日 (2011. 1. 28)

(73) 特許権者 504456798
 サノファイ
 フランス国、エフ - 7 5 0 0 8 ・ パリ、リ
 ュ・ラ・ボエティ・5 4
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100140132
 弁理士 竹林 則幸
 (72) 発明者 レイモンド・ダブル・コスレイ・ジュニア
 アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8
 0 7、ブリッジウォーター、コーポレート
 ドライブ 5 5

最終頁に続く

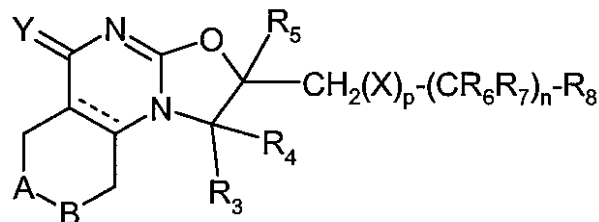
(54) 【発明の名称】 置換されたジヒドロ、トリヒドロ及びテトラヒドロシクロアルキルオキサゾピリミジノン、その製造及び使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



(I)

10

[式中:]

【化 2】

は二重結合であり；

p は 1 であり；

n は 0 から 3 までの整数であり；

X は酸素であり；

20

Yは酸素であり；

Aは単一の共有結合又は CH R_1 であり；

Bは CH R_2 であり；

R_1 及び R_2 は、水素であり；

R_3 及び R_4 は、水素であり；

R_5 、 R_6 及び R_7 は、水素であり；

R_8 は置換されたフェニル、置換されたナフチル及び置換されたインダニルからなる群より選ばれ；

R_8 の定義に記載された置換基は、非置換の $(\text{C}_3 - \text{C}_{10})$ シクロアルキル $(\text{C R}_9 \text{R}_{10})_m$ であり；

mは0から10までの整数であり；

R_9 及び R_{10} は、水素である」の化合物、又はその塩又はそのエナンチオマー、立体異性体若しくは互変異性体又はそれらのラセミ混合物。

【請求項2】

【化3】

は二重結合であり；

pは1であり；

nは0であり；

X及びYは酸素であり；

Aは単一の共有結合又は CH R_1 であり；

Bは CH R_2 であり；

R_1 及び R_2 は、水素であり；

R_3 、 R_4 及び R_5 は水素であり；

R_8 は置換されたフェニル及び置換されたインダニルからなる群より選ばれ；

R_8 で定義された置換基は、非置換の $(\text{C}_3 - \text{C}_{10})$ シクロアルキル $(\text{C R}_9 \text{R}_{10})_m$ であり；

mは0から2までの整数であり；

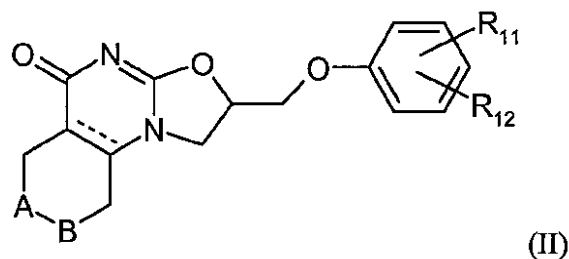
R_9 及び R_{10} は、水素である、

請求項1に記載の化合物又はその塩又はそのエナンチオマー、立体異性体若しくは互変異性体又はそれらのラセミ混合物。

【請求項3】

式II：

【化4】



[式中：

【化5】

は二重結合であり；

Aは単一の共有結合であり；

Bは CH R_2 であり；

10

20

30

40

50

R_1 及び R_2 は、水素であり；

R_{11} は、水素であり；

R_{12} は、非置換の (C_3-C_{10}) シクロアルキル $(CR_9R_{10})_m$ であり；

m は 0 又は 1 であり；

R_9 及び R_{10} は、水素である]

を有する請求項 1 に記載の化合物又はその塩又はそのエナンチオマー、立体異性体若しくは互変異性体又はそれらのラセミ混合物。

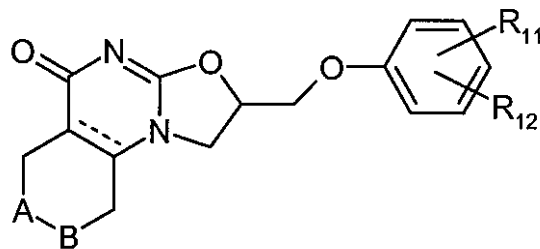
【請求項 4】

2-(4-シクロヘキシルフェノキシメチル)-1,2,7,8-テトラヒドロ-6H-3-オキサ-4,8b-ジアザ-*a*s-インダセン-5-オンである、請求項 3 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 5】

式 II：

【化 6】



(II)

[式中：

【化 7】

は二重結合であり；

A は CHR_1 であり；

B は CHR_2 であり；

R_1 及び R_2 は、水素であり；

R_{11} は、水素であり；

R_{12} は、非置換の (C_3-C_{10}) シクロアルキル $(CR_9R_{10})_m$ であり；

m は 0 又は 1 であり；

R_9 及び R_{10} は、水素である]

を有する請求項 1 に記載の化合物又はその塩又はそのエナンチオマー、立体異性体若しくは互変異性体又はそれらのラセミ混合物。

【請求項 6】

2-(4-シクロヘキシルフェノキシメチル)-1,2,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-オキサゾロ[3,2-*a*]キナゾリン-5-オンである、請求項 5 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 7】

請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の 1 つ若しくはそれ以上の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、エナンチオマー、立体異性体若しくは互変異性体又はそれらのラセミ混合物を 1 つ又はそれ以上の薬学的に許容しうる担体、希釈剤又は賦形剤と組み合わせて含む薬学的組成物。

【請求項 8】

神経学的又は精神医学的障害を治療するための薬学的組成物を製造するための、1 つ又はそれ以上の代謝調節型グルタミン酸受容体機能を調節することができる請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、エナンチオマー、立体異性

10

20

30

40

50

体若しくは互変異性体又はそれらのラセミ混合物の使用。

【請求項 9】

不安、片頭痛、統合失調症、てんかん及び疼痛を治療する薬学的組成物を製造するための、1つ又はそれ以上の代謝調節型グルタミン酸受容体機能を調節することができる請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、エナンチオマー、立体異性体若しくは互変異性体又はそれらのラセミ混合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一連の置換されたジヒドロ、トリヒドロ及びテトラヒドロシクロアルキルオキサゾロピリミジノンに関する。より詳しくは、本発明は一連の 2-置換された-ジトリ又はテトラ-ヒドロ-8H-シクロペンタオキサゾロ [3,2-a] ピリミジン-8-オン及び 2-置換された-ジ-、テトラ-又はヘキサ-ヒドロシクロヘキサオキサゾロ [3,2-a] ピリミジン-9-オンに関する。また、本発明は、これらの化合物の製造方法に関する。本発明の化合物は、代謝調節型グルタミン酸受容体 (mGluR)、特に mGluR2 のアロステリックモジュレーター (allosteric modulators) である。従って、本発明の化合物は、特に中枢神経系に関連する疾患を含むさまざまな疾患の治療及び／又は予防における薬剤として有用である。

【背景技術】

【0002】

近年、中枢神経系 (CNS) における最も豊富な神経伝達物質である L-グルタミンに關与するかなりの量の研究がある。より詳しくは、L-グルタミン酸は、哺乳動物における主な興奮性経路に介在しており、そのため興奮性アミノ酸 (EAA) と称する。従って、グルタミン酸に反応する受容体は、興奮性アミノ酸受容体 (EAA 受容体) として知られている。最近実施された広範な研究に基づき、EAA が生理学的に非常に重要であることは容易に理解することができる。特に、EAA は、いくつか例を挙げれば長期増強 (学習及び記憶)、シナプス可塑性の発現、運動調節、呼吸、心臓血管調節及び感覚認知を含むいくつかの生理学的プロセスにおいて役割を果たすことが知られている。例えば非特許文献 1；非特許文献 2；非特許文献 3 参照。

【0003】

EAA 受容体は、大まかに 2 つのタイプに分類される：1) 「イオンチャネル型」-これはニューロンの細胞膜中のカチオンチャネルの開口部に直接結合する；

及び 2) 「代謝調節型」-これは G-タンパク質共役受容体 (GPCR) である。EAA 受容体の過度の又は不適当な刺激は、興奮毒性として知られている機構により神経細胞の損傷又は喪失を招く。このプロセスは、さまざまな状態における神経変性に介在することが示唆されている。従って、これらの状態を緩和する小分子の新しい薬物の開発に新たな興味を持たれている。

【0004】

代謝調節型グルタミン酸受容体 (mGluR) は、複数のセカンドメッセンジャー経路につながるグルタミン酸受容体の高度に異質なファミリーである。これらの受容体の 1 つの機能は、グルタミン酸のシナプス前放出及びグルタミン酸励起に対する神経細胞のシナプス後感受性を調節することである。従って、これらの受容体のアゴニスト及びアンタゴニストが急性及び慢性神経変性状態、精神病、痙攣、不安、うつ病、片頭痛、疼痛、睡眠障害並びに嘔吐を含むさまざまな疾患状態の治療に有用であることは文献に広く報告されている。

【0005】

代謝調節型グルタミン酸受容体 (mGluR) は、受容体の相同性及びシグナル伝達機構に基づき 3 つのグループにさらに分類される。とりわけ、最近の薬理学的及び組織化学的な研究では、グループ I I mGluR (mGluR2 及び mGluR3) は情動状態の制御に重要な役割を果たすことが示唆されている。例えば、選択的グループ I I mG

10

20

30

40

50

1 u R アントゴニスト、M G S 0 0 3 9 は、いくつかの動物モデルにおいて用量依存的に抗うつ剤のような効果を示すことがわかっている。非特許文献 4 参照。

【0 0 0 6】

最近では、グルタミン酸／N－メチル－D－アスパラギン酸グルタミン酸受容体（NMDAR）は、統合失調症に関与することが報告されている。このことは、ヒトボランティアへ NMDAR 遮断剤を投与すると精神異常発現性があり、そして統合失調症患者へ投与すると既存の症状を悪化させるという観察によって実際に支持されている。例えば、グループ I I m G l u R アゴニストの全身投与は、フェンシクリジン（PCP）に誘発された行動的影響及びグルタミン酸流出における増加を抑制する。また、グループ I I m G l u R（m G l u R 2 及び m G l u R 3）の活性化は、シナプス前神経終末からのグルタミン酸放出を減少させることが観察されており、グループ I I m G l u R アゴニストが統合失調症の治療に有益でありうることを示唆している。例えば、非特許文献 5 参照。

10

【0 0 0 7】

m G l u R 部位で活性な小分子薬物の開発に多くの興味を持たれているが、研究者は、強力かつ選択的な分子の欠如に直面している。それにもかかわらず、これらの潜在的な治療標的周辺には非常に興味深い多くの報告がある。例えば、非特許文献 6 参照。

【0 0 0 8】

しかし、他の代謝調節型グルタミン酸受容体部位よりも 1 つのサブタイプに対して選択的な化合物を開発することがなお必要とされている。最近明らかになった 1 つの戦略には、グルタミン酸結合部位で結合しないアロステリックモジュレーターの発見がある。アロステリックモジュレーターは、アゴニスト（グルタミン酸）がオルトステリック結合部位に存在する場合にのみ作用し；従って、アロステリックモジュレーターは、アゴニストの存在によって生じた効果を強化又は阻止するだけであり、それ自体で活性を有しない。このような戦略は、アゴニストの正常な生理学的活性に影響を及ぼすため、所望の薬理学的効果により大きな特異性を与えられとされる。

20

【0 0 0 9】

さらに、m G l u R 2 の改善された効力及び調節並びに改善された脳透過性を示す小分子「薬物様」化合物の開発にはまだかなりの興味を持たれている。また、例えば遅発性ジスキネジアを含む錐体外路症状、体重増加などのような定型及び非定型抗精神病化合物によって示される典型的な副作用がない m G l u R 2 のモジュレーターの開発は興味深い。また、改善されたサブタイプ選択性を示すアロステリックモジュレーターは、改善された薬理学的安全性プロファイルを特徴とすることが期待される。さらに、m G l u R 2 の選択的モジュレーターは、統合失調症患者の認知機能障害においても有効性を示し、それによって作業記憶及び陽性症状を改善する。

30

【0 0 1 0】

本明細書に記載された参考文献の全ては、それらの全体で参照により本明細書に組み込まれる。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0 0 1 1】

40

【非特許文献 1】Watkins & Evans, Annual Reviews in Pharmacology and Toxicology, 21:165 (1981)

【非特許文献 2】Monaghan, Bridges, and Coltman, Annual Reviews in Pharmacology and Toxicology, 29:365 (1989)

【非特許文献 3】Watkins, Krogsgaard-Larsen and Honore, Transactions in Pharmaceutical Science, 11:25 (1990)

【非特許文献 4】Kawashima, et al., Neurosci. Lett., 2005, 378(3): 131-4

【非特許文献 5】Chavez-Noriega et al., Current Drug Targets - CNS & Neurological Disorders, 2002, 1, 261-281

【非特許文献 6】Sabbatini and Micheli, Expert Opin. Ther. Patents (2004) 14(11):

50

1593-1604

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

従って、本発明は、mGluR2の強力なモジュレーターである一連の2-置換されたージートリ又はテトラヒドロ-8H-シクロペンタオキサゾロ[3,2-a]ピリミジン-8-オン及び2-置換されたジー、テトラ、又はヘキサヒドロシクロヘキサオキサゾロ[3,2-a]ピリミジン-9-オンを提供することを目的とする。

【0013】

また、本発明は、本明細書に記載された置換されたジヒドロ及びテトラヒドロオキサゾロピリミジンの製造方法を提供することを目的とする。

10

【0014】

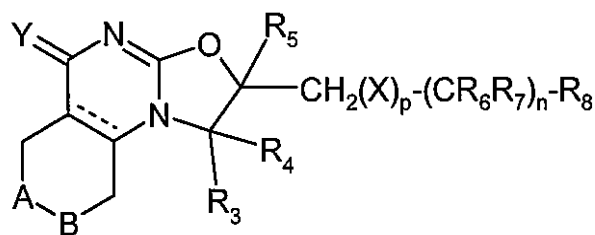
他の目的及び本発明の適用性のさらなる範囲は、以下の詳細な説明から明らかになる。

【課題を解決するための手段】

【0015】

従って、本発明によれば、式I：

【化1】



20

(I)

[式中：

【化2】

は単又は二重結合であり；

30

pは0又は1であり；

nは0から3までの整数であり；

Xは酸素、硫黄又はNR₂₁であり、ここにおいて、R₂₁は水素又は(C₁-C₄)アルキルであり；

Yは酸素又は硫黄であり；

Aは単一の共有結合又はCHR₁であり；

BはCHR₂、NR₂、酸素又は硫黄であり；

【0016】

R₁及びR₂は同一又は異なり、そして水素、CF₃、直鎖若しくは分枝鎖(C₁-C₁₀)アルキル、モノー若しくはジフルオロ(C₁-C₄)アルキル、モノー若しくはジフルオロ(C₁-C₄)アルコキシ(C₀-C₄)アルキル、モノー若しくはジフルオロ(C₁-C₄)アルキルスルファニル(C₀-C₄)アルキル、モノー若しくはジフルオロ(C₁-C₄)アルキルスルフィニル(C₀-C₄)アルキル、モノー若しくはジフルオロ(C₁-C₄)アルキルスルホニル(C₀-C₄)アルキル、(C₁-C₁₀)アルコキシ(C₀-C₄)アルキル、(C₁-C₁₀)アルキルスルファニル(C₀-C₄)アルキル、(C₁-C₁₀)アルキルスルフィニル(C₀-C₄)アルキル、(C₁-C₁₀)アルキルスルホニル(C₀-C₄)アルキル、(C₁-C₁₀)アルコキシモノー若しくはジフルオロ(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₁₀)アルキルスルファニルモノー若しくはジフルオロ(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₁₀)アルキルスルフィニルモノー若しくはジフルオロ(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₁₀)アルキルスルホニルモノー若しくはジフルオロ(C₁-C₄)

40

50

アルキル、 (C_6, C_{10}) アリール (C_0-C_4) アルキル、 (C_6, C_{10}) アリールモノー若しくはジフルオロ (C_1-C_4) アルキル、 (C_6, C_{10}) アリールモノー若しくはジフルオロ (C_2-C_4) アルキルオキシ、 (C_6, C_{10}) アリールオキシ (C_0-C_4) アルキル、 (C_6, C_{10}) アリールスルファニル (C_0-C_4) アルキル、 (C_6, C_{10}) アリールスルフィニル (C_0-C_4) アルキル、 (C_6, C_{10}) アリールスルホニル (C_0-C_4) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル (C_0-C_4) アルキル、モノー若しくはジフルオロ (C_3-C_8) シクロアルキル (C_0-C_4) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルコキシ (C_0-C_4) アルキル、モノー若しくはジフルオロ (C_3-C_8) シクロアルキルオキシ (C_0-C_4) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキルモノー若しくはジフルオロ (C_1-C_4) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキルモノー若しくはジフルオロ (C_2-C_4) アルキルオキシ、 (C_3-C_8) シクロアルキルスルファニル (C_0-C_4) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキルスルフィニル (C_0-C_4) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキルスルホニル (C_0-C_4) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_4) アルキル、ヘテロアリール (C_0-C_4) アルキル、ヘテロアリールモノー若しくはジフルオロ (C_1-C_4) アルキル、ヘテロアリールオキシ (C_0-C_4) アルキル、ヘテロアリールオキシモノー若しくはジフルオロ (C_2-C_4) アルキル、ヘテロアリールスルファニル (C_0-C_4) アルキル、ヘテロアリールスルフィニル (C_0-C_4) アルキル、ヘテロアリールスルホニル (C_0-C_4) アルキル、飽和複素環式 (C_0-C_4) アルキル、飽和複素環式モノー若しくはジフルオロ (C_1-C_4) アルキル、飽和ヘテロシクリルオキシ (C_0-C_4) アルキル、飽和ヘテロシクリルオキシモノー若しくはジフルオロ (C_2-C_4) アルキル、飽和ヘテロシクリルスルファニル (C_0-C_4) アルキル、ヘテロシクリルスルフィニル (C_0-C_4) アルキル、ヘテロシクリルスルホニル (C_0-C_4) アルキル、 $-CO_2R_{22}$ 又は $-CONR_{23}R_{24}$ からなる群より互いに独立して選ばれ、ここにおいて、 R_{22} 、 R_{23} 及び R_{24} は同一又は異なり、そして水素又は (C_1-C_4) アルキルから互いに独立して選ばれ；そしてここにおいて、 R_1 及び R_2 は場合によりさらに置換されており；

【0017】

R_3 及び R_4 は同一又は異なり、そして水素、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル及び (C_6, C_{10}) アリール (C_1-C_4) アルキルからなる群より互いに独立して選ばれるか；又は

R_3 及び R_4 はそれらが結合している炭素原子と共に置換された若しくは非置換の C_5-C_7 炭素環式環を形成し；

R_5 、 R_6 及び R_7 は同一又は異なり、そして水素、 (C_1-C_4) アルキル及び (C_3-C_8) シクロアルキルからなる群より互いに独立して選ばれ；

R_8 は置換された又は非置換のフェニル、置換された又は非置換のナフチル、置換された又は非置換のインダニル、置換された又は非置換のテトラリニル、置換された又は非置換のベンゾシクロヘプタニル、置換された又は非置換のヘキサヒドロフルオレニル、置換された又は非置換の (C_3-C_8) シクロアルキル、置換された又は非置換のフラニル、置換された又は非置換のベンゾフラニル、置換された又は非置換のチオフェニル、置換された又は非置換のベンゾチオフェニル、置換された又は非置換のインドリル、置換された又は非置換のベンゾチアゾリル、置換された又は非置換のチアゾリル、置換された又は非置換のピロリル、置換された又は非置換のピリジル、置換された又は非置換のテトラヒドロイソキノリニル、置換された又は非置換のテトラヒドロキノリニル、置換された又は非置換のイソキノリニル、置換された又は非置換のキノリニル、置換された又は非置換のテトラヒドロジベンゾフラニル及び置換された又は非置換のヘキサヒドロジベンゾフラニルからなる群より選ばれ；

ここにおいて前記置換基は CF_3 、 OCF_3 、ハロゲン、 CN 、 SF_5 、直鎖又は分枝鎖 (C_1-C_{20}) アルキル、 (C_1-C_4) アルキルスルホニル、置換された又は非置換の (C_3-C_{10}) シクロアルキル $(CR_9R_{10})_m$ 、置換された又は非置換の (C_6-C_{16}) スピロシクロアルキル、置換された又は非置換の (C_6, C_{10}) アリール $(CR_9R_{10})_m$ 、置換された又は非置換のヘテロアリール $(CR_9R_{10})_m$ 、置換された又は非置換の (C_6, C_{10})

10

20

30

40

50

）アリール（ C_3-C_8 ）シクロアルキル、置換された又は非置換の（ C_8-C_{13} ）二環式、置換された又は非置換のアダマンチル、置換された又は非置換のインダニル、置換された又は非置換のテトラリニル、置換された又は非置換のベンゾシクロヘプチル、直鎖又は分枝鎖（ C_1-C_{20} ）アルコキシ、置換された又は非置換の（ C_3-C_{10} ）シクロアルコキシ、置換された又は非置換の（ C_6, C_{10} ）アリールオキシ、置換された又は非置換のヘテロアリールオキシ、置換された又は非置換のピペリジニル（ CR_9R_{10} ）_m、置換された又は非置換のピペラジニル（ CR_9R_{10} ）_m、置換された又は非置換の（ C_4-C_7 ）ラクタム、置換された又は非置換のテトラヒドロピラニル（ CR_9R_{10} ）_m、置換された又は非置換のテトラヒドロフラニル（ CR_9R_{10} ）_m、置換された又は非置換の1,3-ジオキサニル、置換された又は非置換の1,3-ジオキソラニル、（ C_1-C_4 ）アルコキシエトキシ、置換された又は非置換の（ C_3-C_8 ）シクロアルキルオキシエトキシ、置換された又は非置換の（ C_6, C_{10} ）アリールオキシエトキシ及び置換された又は非置換のヘテロアリールオキシエトキシからなる群より選ばれ；

ここにおいて、

m は0から10までの整数であり；

R_9 及び R_{10} は同一又は異なり、そして水素又は（ C_1-C_4 ）アルキルから互いに独立して選ばれるか；又は

R_9 及び R_{10} は、それらが結合している炭素原子と共に置換された若しくは非置換の C_3-C_8 炭素環式環を形成し；そしてここにおいて、前記置換基は上記の置換基から選ばれる]の化合物が提供される。

【0018】

式Iの化合物は、塩として存在することができる。また、エナンチオマー、立体異性体若しくは互変異性体又はそれらのラセミ混合物として存在することもできる。これらの形態の全ては、本発明の一部である。

【0019】

しかしながら、但し：

【化3】

が二重結合であり、X及びYが酸素であり、 p が1であり、 n が0であり、Aが単一の共有結合であるか又はAが CHR_1 であり、Bが CHR_2 であり、そしてここにおいて、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 が水素である場合、 R_8 はフェニル又は4-エチルフェニルではなく；そして

【化4】

が二重結合であり、X及びYが酸素であり、 p 及び n が0であり、Aが単一の共有結合であるか又はAが CHR_1 であり、Bが CHR_2 であり、そしてここにおいて、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 が水素である場合、 R_8 はピペリジンでない。

【0020】

より詳しくは、以下の化合物は本発明から除外される：

5,6,7,8-テトラヒドロ-2-フェノキシメチル-9H-シクロヘキサ[1,2-e]オキサゾロ[3,2-a]ピリミジン-9-オン；

5,6,7,8-テトラヒドロ-2-(4-エチルフェノキシメチル)-9H-シクロヘキサ[1,2-e]オキサゾロ[3,2-a]ピリミジン-9-オン；

5,6,7,8-テトラヒドロ-2-(1-ピペリジノメチル)-9H-シクロヘキサ[1,2-e]オキサゾロ[3,2-a]ピリミジン-9-オン；

5,6,7-トリヒドロ-2-フェノキシメチル-8H-シクロペンタ[1,2-e]オキサゾロ[3,2-a]ピリミジン-8-オン；

5,6,7-トリヒドロ-2-(4-エチルフェノキシメチル)-8H-シクロペンタ[

1, 2-e] オキサゾロ [3, 2-a] ピリミジン-8-オン; 及び

5, 6, 7-トリヒドロ-2-(ピペリジノメチル-8H-シクロペンタ [1, 2-e] オキサゾロ [3, 2-a] ピリミジン-8-オン。

【0021】

さらに、本発明の種々の化合物を含む薬剤組成物並びに本明細書に記載されたさまざまな障害及び／又は疾患状態の治療におけるその使用を含む本発明の種々の実施態様は、以下に詳細に記載された本発明のすべての一部である。

【0022】

発明の詳述

本明細書に使用される用語は、以下の意味を有する：

本明細書に使用されるように、「(C₁-C₄) アルキル」の語句は、メチル及びエチル基、並びに直鎖又は分枝鎖プロピル及びブチル基を含む。特定のアルキル基は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル及びtert-ブチルである。同様に、「(C₁-C₁₀) アルキル」の語句は、上記の(C₁-C₄) アルキルの全て並びに直鎖又は分枝鎖ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル及びデシル基をさらに含む。さらに、「(C₁-C₂₀) アルキル」の語句は、1~20個の炭素原子を含む可能な直鎖又は分枝鎖アルキル基の全てを含む。当分野で知られている可能な分枝鎖(C₁-C₄) アルキル基、(C₁-C₁₀) アルキル基又は(C₁-C₂₀) アルキル基はすべてこの語句によって包含されることに特に注意しなければならない。派生した語句、例えば「(C₁-C₄) アルコキシ」又は「(C₁-C₁₀) アルコキシ」、「(C₁-C₄) チオアルキル」又は「(C₁-C₁₀) チオアルキル」、「(C₁-C₄) アルコキシ(C₁-C₄) アルキル」又は「(C₁-C₁₀) アルコキシ(C₁-C₁₀) アルキル」、「ヒドロキシ(C₁-C₄) アルキル」又は「ヒドロキシ(C₁-C₁₀) アルキル」、「(C₁-C₄) アルキルカルボニル」又は「(C₁-C₁₀) アルキルカルボニル」、「(C₁-C₄) アルコキシカルボニル(C₁-C₄) アルキル」、「(C₁-C₄) アルコキシカルボニル」、「アミノ(C₁-C₄) アルキル」、「(C₁-C₄) アルキルアミノ」、「(C₁-C₄) アルキルカルバモイル(C₁-C₆) アルキル」、「(C₁-C₄) ジアルキルカルバモイル(C₁-C₄) アルキル」「モノー又はジ- (C₁-C₄) アルキルアミノ(C₁-C₄) アルキル」、「アミノ(C₁-C₄) アルキルカルボニル」「ジフェニル(C₁-C₄) アルキル」、「フェニル(C₁-C₄) アルキル」、「フェニルカルボイル(C₁-C₄) アルキル」、「フェノキシ(C₁-C₄) アルキル」及び「(C₁-C₄) アルキルスルホニル」は、それに応じて解釈すべきである。同様に、(C₁-C₄) アルコキシエトキシのような他の派生した語句は、それに応じて解釈すべきである。他の派生した語句モノー又はジフルオロ(C₁-C₄) アルキルは、水素の1つ又は2つがフッ素で置き換えられたことを意味するものとする。モノフルオロ(C₁-C₄) アルキルの代表例としては、フルオロメチル、2-フルオロエター-1-イル又は1-フルオロ-エター-1-イル、1-フルオロ-1-メチル-エター-1-イル、2-フルオロ-1-メチル-エター-1-イル、3-フルオロ-プロパー-1-イル、及び同様のものが含まれる。ジフルオロ(C₁-C₄) アルキルの代表例としては、ジフルオロメチル、2, 2-ジフルオロ-エター-1-イル、1, 2-ジフルオロ-エター-1-イル又は1, 1-ジフルオロ-エター-1-イル、1, 2-ジフルオロ-1-メチル-エター-1-イル、2, 2-ジフルオロ-1-メチル-エター-1-イル、1, 3-ジフルオロ-プロパー-1-イル、及び同様のものが含まれる。

【0023】

本明細書に使用されるように、「(C₃-C₈) シクロアルキル」の語句は、知られている環式基の全てを含む。「シクロアルキル」の代表例としては、なんら制限されるわけではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、及び同様のものが含まれる。「シクロアルコキシ」又は「シクロアルキルオキシ」、「シクロアルキルオキシエトキシ」、「シクロアルキルアルキル」、「シクロアルキルアリアル」、「シクロアルキルカルボニル」のような派生した語句は、それに応じて解釈すべきである。さらに、「(C₅-C₈) 炭素環式」の語句は、「(C

10

20

30

40

50

$5-C_8$) シクロアルキル」と同じ意味を有することに注意しなければならない。

【0024】

本明細書に使用されるように、「 (C_1-C_6) アシル」の語句は、「 (C_1-C_6) アルカノイル」と同じ意味を有し、それは「 $R-CO-$ 」として構造的に表すこともでき、ここで、 R は本明細書に定義された (C_1-C_5) アルキルである。さらに、「 (C_1-C_5) アルキルカルボニル」は、 (C_1-C_6) アシルと同じ意味である。具体的には、「 (C_1-C_6) アシル」は、ホルミル、アセチル又はエタノイル、プロパノイル、 n -ブタノイル、などを意味する。「 (C_1-C_6) アシルオキシ」及び「 (C_1-C_6) アシルオキシアルキル」のような派生した語句は、それに応じて解釈すべきである。

【0025】

本明細書に使用されるように、「 (C_4-C_7) ラクタム」の語句は、知られている (C_4-C_7) 環式アミドの全てを表す。「 (C_4-C_7) ラクタム」の代表例としては、アゼチジン-2-オン、ピロリジン-2-オン、ピペリジン-2-オン及びアゼパン-2-オンが含まれる。

【0026】

本明細書に使用されるように、「 (C_1-C_6) ペルフルオロアルキル」の語句は、前記アルキル基中の水素原子の全てがフッ素原子で置き換えられたことを意味する。具体例としては、トリフルオロメチル及びペンタフルオロエチル、並びに直鎖又は分枝鎖ヘプタフルオロプロピル、ノナフルオロブチル、ウンデカフルオロペンチル及びトリデカフルオロヘキシル基が含まれる。派生した語句、「 (C_1-C_6) ペルフルオロアルコキシ」は、それに応じて解釈すべきである。

【0027】

本明細書に使用されるように、「モノー又はジフルオロ (C_1-C_4) アルキル」の語句は、アルキル基のいずれかが1又は2個のフッ素原子で置換されたことを意味する。このような例としては、なんら制限されるわけではないが、フルオロメチル、1-フルオロエチル、1-フルオロプロピル、1,1-又は1,2-ジフルオロエチル、1,1-、1,2-又は1,3-ジフルオロプロピル、1,1-、1,2-、1,3-又は1,4-ジフルオロブチルなどが含まれる。派生した語句、「モノー又はジフルオロ (C_1-C_4) アルコキシ (C_0-C_4) アルキル、モノー又はジフルオロ (C_1-C_4) アルキルスルファニル (C_0-C_4) アルキル、モノー又はジフルオロ (C_1-C_4) アルキルスルフィニル (C_0-C_4) アルキル」は、それに応じて解釈すべきである。しかし、これらの状況では、フッ素原子の配置が重要になる。一般に、酸素、硫黄、スルフィニル又はスルホニル基の隣の炭素上にフッ素原子がないことが好ましい。従って、例えば、一般的な基がモノー又はジフルオロエトキシメチルであるとき、好ましい例としては、2-フルオロエトキシメチル又は2,2-ジフルオロエトキシメチル、及び同様のものしか含まれない。

【0028】

本明細書に使用されるように、モノー又はジフルオロ (C_3-C_8) シクロアルキルは、水素原子の1又は2個がフッ素原子で置き換えられたことを意味する。代表例としては、フルオロシクロヘキシル、1,2-、2,2-又は1,3-ジフルオロシクロヘキシル、フルオロシクロペンチル、1,2-、2,2-又は1,3-ジフルオロシクロペンチル、及び同様のものが含まれる。

【0029】

本明細書に使用されるように、「 (C_6, C_{10}) アリール」の語句は、置換された又は非置換のフェニル又はナフチルを意味する。置換されたフェニル又はナフチルの例としては、 o -、 p -、 m -トリル、1,2-、1,3-、1,4-キシリル、1-メチルナフチル、2-メチルナフチル、などが含まれる。また、「置換されたフェニル」又は「置換されたナフチル」は、さらに本明細書に定義された可能な置換基のいずれか又は当分野で知られているものを含む。派生した語句「 (C_6, C_{10}) アリールオキシ」及び「 (C_6, C_{10}) アリールオキシエトキシ」は、それに応じて解釈すべきである。

【0030】

本明細書に使用されるように、「 (C_6, C_{10}) アリール (C_1-C_4) アルキル」の語句は、本明細書に定義された (C_6, C_{10}) アリールが本明細書に定義された (C_1-C_4) アルキルにさらに結合していることを意味する。代表例としては、ベンジル、フェニルエチル、2-フェニルプロピル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル及び同様のものが含まれる。同様に、他の派生した語句「 (C_6, C_{10}) アリール (C_3-C_8) シクロアルキル」は、それに応じて解釈すべきである。前記語句の代表例としては、なんら制限されるわけではないが、フェニルシクロプロピル、1-ナフチルシクロプロピル、フェニルシクロヘキシル、2-ナフチルシクロペンチル、及び同様のものが含まれる。

【0031】

本明細書に使用されるように、「ヘテロアリール」の語句には、知られているヘテロ原子を含む芳香族基の全てが含まれる。代表的な5員ヘテロアリール基としては、フラニル、チエニル又はチオフェニル、ピロリル、イソピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、及び同様のものが含まれる。代表的な6員ヘテロアリール基としては、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、及び同様の基が含まれる。二環式ヘテロアリール基の代表例としては、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、フロピリジル、チエノピリジル、及び同様の基が含まれる。派生した語句「ヘテロアリールオキシ」及び「ヘテロアリールオキシエトキシ」は、それに応じて解釈すべきである。

【0032】

本明細書に使用されるように、「複素環」又は「飽和複素環式」の語句は、知られている還元されたヘテロ原子を含む環式基の全てを含む。代表的な5員複素環基としては、テトラヒドロフラニル、1,3-ジオキソラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピロリジニル、2-チアゾリニル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、及び同様のものが含まれる。代表的な6員複素環基としては、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピラニル、1,3-ジオキサニル、チオモルホリニル、及び同様のものが含まれる。種々の他の複素環基としては、制限されるわけではないが、アジリジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプター-2-イル及びトリアゾカニル、並びに同様のものが含まれる。

【0033】

本明細書に使用されるように、「 (C_6-C_{13}) 二環式」の語句は、知られている二環式基の全てを含む。「二環式」の代表例としては、なんら制限されるわけではないが、ビシクロ[2.1.1]ヘキサン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[3.2.1]オクタン、ビシクロ[2,2,2]オクタン、ビシクロ[3.2.2]ノナン、ビシクロ[3.3.1]ノナン、ビシクロ[3.3.2]デカン、ビシクロ[4.3.1]デカン、ビシクロ[4.4.1]ウンデカン、ビシクロ[5.4.1]ドデカン、及び同様のものが含まれる。「ビシクロアルコキシ」、「ビシクロアルキルアルキル」、「ビシクロアルキルアリール」、「ビシクロアルキルカルボニル」のような派生した語句は、それに応じて解釈すべきである。

【0034】

「ハロゲン」(または、「ハロ」)は、塩素(クロロ)、フッ素(フルオロ)、臭素(ブロモ)及びヨウ素(ヨード)を意味する。

【0035】

本明細書に使用されるように、「患者」は、温血動物、例えばラット、マウス、イヌ、ネコ、モルモット、及び霊長類、例えばヒトを意味する。

【0036】

本明細書に使用されるように、「薬学的に許容しうる担体」の語句は、非毒性溶媒、分散剤、賦形剤、佐剤、又は薬学的組成物、すなわち、患者に投与可能な剤形の形成を可能にするために本発明の化合物と混合される他の物質を意味する。このような担体の一例は

、非経口投与に典型的に用いられる薬学的に許容しうる油である。

【0037】

本明細書に使用される「薬学的に許容しうる塩」の用語は、本発明の化合物の塩が医薬の製造に用いることができることを意味する。しかしながら、他の塩は、本発明による化合物又はその薬学的に許容しうる塩の製造に有用である。本発明の化合物の適切な薬学的に許容しうる塩としては、例えば、本発明による化合物の溶液を塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、フマル酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、コハク酸、グルタル酸、酢酸、サリチル酸、ケイ皮酸、2-フェノキシ安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、安息香酸、シュウ酸、クエン酸、酒石酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、炭酸又はリン酸のような薬学的に許容しうる酸の溶液と混合することによって形成されうる酸付加塩が含まれる。また、オルトリン酸一水素ナトリウム及び硫酸水素カリウムのような酸性金属塩を形成することができる。また、このように形成された塩は、一又は二酸性塩のいずれかとして存在してもよく、そして実質的に無水に存在することができるし、又は水和することができる。さらにまた、本発明の化合物が酸性部分を担持する場合、その適切な薬学的に許容しうる塩としては、アルカリ金属塩、例えばナトリウム又はカリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム又はマグネシウム塩、及び適切な有機リガンドにより形成された塩、例えば第四級アンモニウム塩が含まれうる。

10

【0038】

本明細書に使用されるように、「プロドラッグ」の用語は、当分野で一般に認められた意味を有する。そのような定義には、哺乳類系のような生体系によって代謝されるか又は化学的に変換されたときに、薬理活性物質に転換される薬理学的に不活性な化学成分が含まれる。

20

【0039】

「立体異性体」の語句は、空間における原子の向きのみ異なる個体分子のすべての異性体中使用される一般用語である。典型的には、通常、少なくとも1つの不斉中心のために形成される鏡像異性体（エナンチオマー）が含まれる。本発明による化合物が2つ又はそれ以上の不斉中心を有する場合、さらにジアステレオ異性体として存在してもよく、また、ある種の個体分子は、幾何異性体（シス／トランス）として存在してもよい。同様に、本発明のある種の化合物は、一般に互変異性体として知られている、迅速平衡にある2つ又はそれ以上の構造的に異なる形態の混合物で存在してもよい。互変異性体の代表例としては、ケト-エノール互変異性体、フェノール-ケト互変異性体、ニトロソーオキシム互変異性体、イミン-エナミン互変異性体、などが含まれる。すべてのこのような異性体及びあらゆる比率におけるそれらの混合物が本発明の範囲内に包含されることは理解すべきである。

30

【0040】

本明細書に使用される「溶媒和」の用語は、それは、溶質イオン又は分子と1つ又はそれ以上の溶媒分子とからなる凝集物を意味する。同様に、「水和物」は、溶質イオン又は分子と1つ又はそれ以上の水分子を意味する。

【0041】

広義に、「置換された」の用語は、有機化合物のすべての許容されうる置換基を含むものとする。本明細書に記載されたいくつかの特定の実施態様において、「置換された」の用語は、特に明記しない限り、(C₁-C₂₀) アルキル、(C₂-C₆) アルケニル、(C₁-C₆) ペルフルオロアルキル、フェニル、ヒドロキシ、-CO₂H、エステル、アミド、(C₁-C₆) アルコキシ、(C₁-C₆) チオアルキル、(C₁-C₆) ペルフルオロアルコキシ、-NH₂、Cl、Br、I、F、CN、SF₅、-NH低級アルキル、及び-N(低級アルキル)₂からなる群より独立して選ばれる1つ又はそれ以上の置換基で置換されたことを意味する。しかし、また、当業者に知られている他の適切な置換基のすべては、これらの実施態様に使用することができる。

40

【0042】

50

「治療上有効量」は、記載された疾患、障害又は状態の治療に有効な化合物の量を意味する。

【0043】

「治療」の用語は、以下のことである：

(i) 疾患、障害及び／又は状態にかかりやすいかもしれないが、かかったとまだ診断されていない患者において疾患、障害又は状態が生じるのを予防すること；

(ii) 疾患、障害又は状態を阻害すること、すなわち、その発症を抑えること；及び

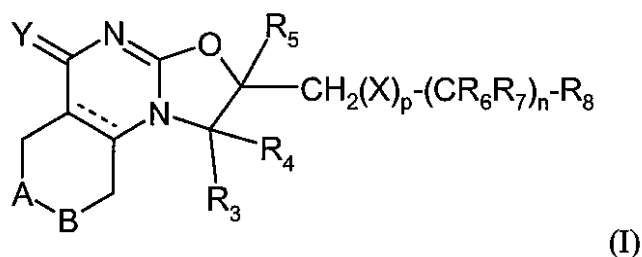
(iii) 疾患、障害又は状態を緩和すること、すなわち、疾患、障害及び／又は状態の退縮を生じること。

10

【0044】

従って、本発明の実施によれば、式 I：

【化5】



(I)

20

[式中：

【化6】

は単又は二重結合であり；

pは0又は1であり；

nは0から3までの整数であり；

Xは酸素、硫黄又はNR₂₁であり、ここにおいて、R₂₁は水素又は(C₁-C₄)アルキルであり；

30

Yは酸素又は硫黄であり；

Aは単一の共有結合又はCHR₁であり；

BはCHR₂、NR₂、酸素又は硫黄であり；

【0045】

R₁及びR₂は同一又は異なり、そして水素、CF₃、直鎖若しくは分枝鎖(C₁-C₁₀)アルキル、モノー若しくはジフルオロ(C₁-C₄)アルキル、モノー若しくはジフルオロ(C₁-C₄)アルコキシ(C₀-C₄)アルキル、モノー若しくはジフルオロ(C₁-C₄)アルキルスルファニル(C₀-C₄)アルキル、モノー若しくはジフルオロ(C₁-C₄)アルキルスルフィニル(C₀-C₄)アルキル、モノー若しくはジフルオロ(C₁-C₄)アルキルスルホニル(C₀-C₄)アルキル、(C₁-C₁₀)アルコキシ(C₀-C₄)アルキル、(C₁-C₁₀)アルキルスルファニル(C₀-C₄)アルキル、(C₁-C₁₀)アルキルスルフィニル(C₀-C₄)アルキル、(C₁-C₁₀)アルキルスルホニル(C₀-C₄)アルキル、(C₁-C₁₀)アルコキシモノー若しくはジフルオロ(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₁₀)アルキルスルファニルモノー若しくはジフルオロ(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₁₀)アルキルスルフィニルモノー若しくはジフルオロ(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₁₀)アルキルスルホニルモノー若しくはジフルオロ(C₁-C₄)アルキル、(C₆, C₁₀)アリール(C₀-C₄)アルキル、(C₆, C₁₀)アリールモノー若しくはジフルオロ(C₁-C₄)アルキル、(C₆, C₁₀)アリールモノー若しくはジフルオロ(C₂-C₄)アルキルオキシ、(C₆, C₁₀)アリールオキシ(C₀-C₄)アルキル、(C₆, C₁₀)アリールスルファニル(C₀-C₄)アルキル、(C₆, C₁₀)アリールスルフィ

40

50

ニル (C_0-C_4) アルキル、(C_6, C_{10}) アリールスルホニル (C_0-C_4) アルキル、(C_3-C_8) シクロアルキル (C_0-C_4) アルキル、モノー若しくはジフルオロ (C_3-C_8) シクロアルキル (C_0-C_4) アルキル、(C_3-C_8) シクロアルコキシ (C_0-C_4) アルキル、モノー若しくはジフルオロ (C_3-C_8) シクロアルキルオキシ (C_0-C_4) アルキル、(C_3-C_8) シクロアルキルモノー若しくはジフルオロ (C_1-C_4) アルキル、(C_3-C_8) シクロアルキルモノー若しくはジフルオロ (C_2-C_4) アルキルオキシ、(C_3-C_8) シクロアルキルスルファニル (C_0-C_4) アルキル、(C_3-C_8) シクロアルキルスルフィニル (C_0-C_4) アルキル、(C_3-C_8) シクロアルキルスルホニル (C_0-C_4) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_4) アルキル、ヘテロアリール (C_0-C_4) アルキル、ヘテロアリールモノー若しくはジフルオロ (C_1-C_4) アルキル、ヘテロアリールオキシ (C_0-C_4) アルキル、ヘテロアリールオキシモノー若しくはジフルオロ (C_2-C_4) アルキル、ヘテロアリールスルファニル (C_0-C_4) アルキル、ヘテロアリールスルフィニル (C_0-C_4) アルキル、ヘテロアリールスルホニル (C_0-C_4) アルキル、飽和複素環式 (C_0-C_4) アルキル、飽和複素環式モノー若しくはジフルオロ (C_1-C_4) アルキル、飽和ヘテロシクリルオキシ (C_0-C_4) アルキル、飽和ヘテロシクリルオキシモノー若しくはジフルオロ (C_2-C_4) アルキル、飽和ヘテロシクリルスルファニル (C_0-C_4) アルキル、ヘテロシクリルスルフィニル (C_0-C_4) アルキル、ヘテロシクリルスルホニル (C_0-C_4) アルキル、 $-CO_2R_{22}$ 又は $-CONR_{23}R_{24}$ からなる群より互いに独立して選ばれ、ここにおいて、 R_{22} 、 R_{23} 及び R_{24} は同一又は異なり、そして水素又は (C_1-C_4) アルキルから互いに独立して選ばれ；そしてここにおいて、 R_1 及び R_2 は場合によりさらに置換されており；

【0046】

R_3 及び R_4 は同一又は異なり、そして水素、(C_1-C_4) アルキル、(C_3-C_8) シクロアルキル及び (C_6, C_{10}) アリール (C_1-C_4) アルキルからなる群より互いに独立して選ばれるか；又は

R_3 及び R_4 は、それらが結合している炭素原子と共に置換された若しくは非置換の C_5-C_7 炭素環式環を形成し；

R_5 、 R_6 及び R_7 は同一又は異なり、そして水素、(C_1-C_4) アルキル及び (C_3-C_8) シクロアルキルからなる群より互いに独立して選ばれ；

R_8 は置換された又は非置換のフェニル、置換された又は非置換のナフチル、置換された又は非置換のインダニル、置換された又は非置換のテトラリニル、置換された又は非置換のベンゾシクロヘプタニル、置換された又は非置換のヘキサヒドロフルオレニル、置換された又は非置換の (C_3-C_8) シクロアルキル、置換された又は非置換のフラニル、置換された又は非置換のベンゾフラニル、置換された又は非置換のチオフェニル、置換された又は非置換のベンゾチオフェニル、置換された又は非置換のインドリル、置換された又は非置換のベンゾチアゾリル、置換された又は非置換のチアゾリル、置換された又は非置換のピロリル、置換された又は非置換のピリジル、置換された又は非置換のテトラヒドロイソキノリニル、置換された又は非置換のテトラヒドロキノリニル、置換された又は非置換のイソキノリニル、置換された又は非置換のキノリニル、置換された又は非置換のテトラヒドロジベンゾフラニル及び置換された又は非置換のヘキサヒドロジベンゾフラニルからなる群より選ばれ；

ここにおいて前記置換基は CF_3 、 OCF_3 、ハロゲン、 CN 、 SF_5 、直鎖又は分枝鎖 (C_1-C_{20}) アルキル、(C_1-C_4) アルキルスルホニル、置換された又は非置換の (C_3-C_{10}) シクロアルキル (CR_9R_{10})_m、置換された又は非置換の (C_6-C_{16}) スピロシクロアルキル、置換された又は非置換の (C_6, C_{10}) アリール (CR_9R_{10})_m、置換された又は非置換のヘテロアリール (CR_9R_{10})_m、置換された又は非置換の (C_6, C_{10}) アリール (C_3-C_8) シクロアルキル、置換された又は非置換の (C_8-C_{13}) 二環式、置換された又は非置換のアダマンチル、置換された又は非置換のインダニル、置換された又は非置換のテトラリニル、置換された又は非置換のベンゾシクロヘプチル、直鎖又は分枝鎖 (C_1-C_{20}) アルコキシ、置換された又は非置換の (C_3-C_{10}) シクロアルコキ

10

20

30

40

50

シ、置換された又は非置換の (C_6, C_{10}) アリールオキシ、置換された又は非置換のヘテロアリールオキシ、置換された又は非置換のピペリジニル (CR_9R_{10})_m、置換された又は非置換のピペラジニル (CR_9R_{10})_m、置換された又は非置換の (C_4-C_7) ラクタム、置換された又は非置換のテトラヒドロピラニル (CR_9R_{10})_m、置換された又は非置換のテトラヒドロフラニル (CR_9R_{10})_m、置換された又は非置換の 1,3-ジオキサニル、置換された又は非置換の 1,3-ジオキソラニル、(C_1-C_4) アルコキシエトキシ、置換された又は非置換の (C_3-C_8) シクロアルキルオキシエトキシ、置換された又は非置換の (C_6, C_{10}) アリールオキシエトキシ及び置換された又は非置換のヘテロアリールオキシエトキシからなる群より選ばれ；

ここにおいて、

mは0から10までの整数であり；

R_9 及び R_{10} は同一又は異なり、そして水素又は(C_1-C_4)アルキルから互いに独立して選ばれるか；又は

R_9 及び R_{10} は、それらが結合している炭素原子と共に置換された若しくは非置換の C_3-C_8 炭素環式環を形成し；

そしてここにおいて、前記置換基は上記の置換基から選ばれる]の化合物が提供される。

【0047】

式Iの化合物は、塩として存在することができる。また、エナンチオマー、立体異性体若しくは互変異性体又はそれらのラセミ混合物として存在することもできる。これらの形態の全ては、本発明の一部である。

【0048】

しかしながら、但し：

【化7】

が二重結合であり、X及びYが酸素であり、pが1であり、nが0であり、Aが単一の共有結合であるか又はAが CHR_1 であり、Bが CHR_2 であり、そしてここにおいて、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 が水素である場合、 R_8 はフェニル又は4-エチルフェニルではなく；そして

【化8】

が二重結合であり、X及びYが酸素であり、p及びnが0であり、Aが単一の共有結合であるか又はAが CHR_1 であり、Bが CHR_2 であり、そしてここにおいて、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 が水素である場合、 R_8 はピペリジンでない。

【0049】

より詳しくは、以下の化合物は本発明から除外される：

5,6,7,8-テトラヒドロ-2-フェノキシメチル-9H-シクロヘキサ[1,2-e]オキサゾロ[3,2-a]ピリミジン-9-オン；

5,6,7,8-テトラヒドロ-2-(4-エチルフェノキシメチル)-9H-シクロヘキサ[1,2-e]オキサゾロ[3,2-a]ピリミジン-9-オン；

5,6,7,8-テトラヒドロ-2-(1-ピペリジノメチル)-9H-シクロヘキサ[1,2-e]オキサゾロ[3,2-a]ピリミジン-9-オン；

5,6,7-トリヒドロ-2-フェノキシメチル-8H-シクロペンタ[1,2-e]オキサゾロ[3,2-a]ピリミジン-8-オン；

5,6,7-トリヒドロ-2-(4-エチルフェノキシメチル)-8H-シクロペンタ[1,2-e]オキサゾロ[3,2-a]ピリミジン-8-オン；及び

5,6,7-トリヒドロ-2-(ピペリジノメチル)-8H-シクロペンタ[1,2-e]オキサゾロ[3,2-a]ピリミジン-8-オン。

【0050】

本発明から除外される化合物は、先行技術において知られている。Adetchessi et al., Tetrahedron 61 (2005) 4453-4460参照。また、本発明の化合物に構造的に類似しているいくつかの置換されたジヒドロ及びテトラヒドロオキサゾロピリミジノンが知られていることにさらに注意すべきである。例えば、Forfar et. al., J. Heterocyclic Chem., 38, 823-827 (2001), and Forfar et. al., Arch. Pharm. (Weinheim), 323, 905-909 (1990)参照。これらの参考文献の全ては、それらの全体で参照により本明細書に組み込まれている。

【0051】

また、上記のように、式(I)に定義された種々の置換基は、当分野で認められたすべての置換基によって場合によりさらに置換することができ、そのいくつかは本明細書に一般的に記載されており、そして具体的な置換基のいくつかは、具体例として列挙されている。より詳しくは、本明細書に記載された種々の R_1 及び R_2 は、本明細書に記載された1つ又はそれ以上の置換基で場合によりさらに置換することができる。

10

【0052】

本発明の実施態様において、本発明の式(I)の化合物は、以下の置換基を有する：

【化9】

は二重結合であり；

20

pは1であり；

nは0であり；

X及びYは酸素であり；

Aは単一の共有結合又は CHR_1 であり；

Bは CHR_2 又は NR_2 であり；

R_1 及び R_2 は同一又は異なり、そして水素、 CF_3 、直鎖又は分枝鎖(C_1-C_{10})アルキル、モノー又はジフルオロ(C_1-C_4)アルキル、モノー又はジフルオロ(C_1-C_4)アルコキシ(C_0-C_4)アルキル、(C_1-C_{10})アルコキシ(C_0-C_4)アルキル、(C_6, C_{10})アリール、(C_6, C_{10})アリール(C_1-C_4)アルキル(C_3-C_8)シクロアルキル(C_0-C_4)アルキル、(C_3-C_8)シクロアルコキシ(C_0-C_4)アルキル、ヒドロキシ(C_1-C_4)アルキル又は $CO_2C_2H_5$ から互いに独立して選ばれ；

30

R_3 、 R_4 及び R_5 は水素であり；

R_8 は置換された又は非置換のフェニル、置換された又は非置換のインダニル、置換された又は非置換のテトラリニル、置換された又は非置換のベンゾシクロヘプタニル、置換された又は非置換のヘキサヒドロフルオレニル及び置換された又は非置換のシクロヘキシルからなる群より選ばれ；ここにおいて、前記置換基は CF_3 、 OCF_3 、 SF_5 、フッ素、塩素、臭素、CN、直鎖又は分枝鎖(C_1-C_{20})アルキル、置換された又は非置換の(C_3-C_{10})シクロアルキル(CR_9R_{10})_m、置換された又は非置換の(C_6, C_{10})アリール(CR_9R_{10})_m、置換された又は非置換の(C_6, C_{10})アリール(C_3-C_8)シクロアルキル、置換された又は非置換の(C_8-C_{13})二環式、置換された又は非置換のア

40

アダマンチル、置換された又は非置換のインダニル、置換された又は非置換のテトラリニル、置換された又は非置換のベンゾシクロヘプチル、直鎖又は分枝鎖(C_1-C_{20})アルコキシ、置換された又は非置換の(C_3-C_{10})シクロアルコキシ、置換された又は非置換の(C_6, C_{10})アリールオキシ、置換された又は非置換のヘテロアリールオキシ、及び置換された又は非置換のテトラヒドロピラニル(CR_9R_{10})_mからなる群より選ばれ；ここ

において、

mは0から2までの整数であり；

R_9 及び R_{10} は同一又は異なり、そして水素又は(C_1-C_4)アルキルから互いに独立して選ばれるか；又は

R_9 及び R_{10} は、それらが結合している炭素原子と共に置換された若しくは非置換の C_3

50

—C₈環を形成する。

【0053】

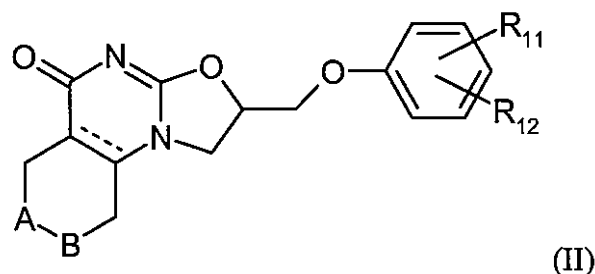
上記のように、R₈部分の置換基は、R₈について上に列挙された特定の部分を含む分野で認められた適切な置換基のいずれかであることができる。さらに、本発明のこの実施態様は、塩の形態における式(I)の化合物を含むだけでなく、それは、そのエナンチオマー、立体異性体若しくは互変異性体又はそれらのラセミ混合物を含むあらゆる立体異性体の形態で存在することもできる。

【0054】

別の実施態様において、本発明の化合物は、式IIによって表すことができる：

【化10】

10



[式中：

20

【化11】

は単又は二重結合であり；

Aは単一の共有結合であり；

BはCHR₂又はNR₂であり；

R₁及びR₂は同一又は異なり、そして水素、CF₃、直鎖若しくは分枝鎖(C₁—C₁₀)アルキル、モノー若しくはジフルオロ(C₁—C₄)アルキル、モノー若しくはジフルオロ(C₁—C₄)アルコキシ(C₀—C₄)アルキル、(C₁—C₁₀)アルコキシ(C₀—C₄)アルキル、(C₆, C₁₀)アリール、(C₆, C₁₀)アリール(C₁—C₄)アルキル、フェニルスルファニル(C₀—C₄)アルキル、フェニルスルフィニル(C₀—C₄)アルキル、フェニルスルホニル(C₀—C₄)アルキル、(C₃—C₈)シクロアルキル(C₀—C₄)アルキル、(C₃—C₈)シクロアルコキシ(C₀—C₄)アルキル、ヒドロキシ(C₁—C₄)アルキル

30

又はCO₂C₂H₅から互いに独立して選ばれ；

R₁₁及びR₁₂は同一又は異なり、そしてCF₃、OCF₃、SF₅、フッ素、塩素、臭素、CN、直鎖又は分枝鎖(C₁—C₂₀)アルキル、置換された又は非置換の(C₃—C₁₀)シクロアルキル(CR₉R₁₀)_m、置換された又は非置換の(C₆, C₁₀)アリール(CR₉R₁₀)_m、置換された又は非置換の(C₆, C₁₀)アリール(C₃—C₈)シクロアルキル、置換された又は非置換の(C₈—C₁₃)二環式、置換された又は非置換のアダマンチル、置換された又は非置換のインダニル、置換された又は非置換のテトラリニル、置換された又は非置換のベンゾシクロヘプチル、直鎖又は分枝鎖(C₁—C₂₀)アルコキシ、置換された又は非置換の(C₃—C₁₀)シクロアルコキシ、置換された又は非置換のテトラヒドロピラニル(CR₉R₁₀)_m、置換された又は非置換の(C₆, C₁₀)アリールオキシ及び置換された又は非置換のヘテロアリールオキシからなる群より互いに独立して選ばれ；そしてここにおいて、

40

mは0又は1であり；

R₉及びR₁₀は同一又は異なり、そして水素又は(C₁—C₄)アルキルから互いに独立して選ばれる。

【0055】

50

また、 R_{11} 及び R_{12} について記載されたいくつかの基における置換基は、 R_{11} 及び R_{12} について記載されたものと同じであることができるか又は当分野で認められた適切な置換基は本明細書に記載されたように用いることができる。例えば、前記置換基は、ハロゲン、直鎖又は分枝鎖 (C_1-C_{10}) アルキル、フェニル、インダニル及びイミダゾリルからなる群より選ばれる。式 (I I) の化合物は、塩の形態で存在することができる。また、本発明は、式 (I I) の化合物のエナンチオマー、立体異性体若しくは互変異性体又はラセミ混合物を包含する。

【0056】

この実施態様の式 (I I) の化合物の具体例として、なんら制限されるわけではないが、以下の化合物：2-(4-シクロヘキシルフェノキシメチル)-1,2,7,8-テトラヒドロ-6H-3-オキサ-4,8b-ジアザ-as-インダセン-5-オンを記載することができる。

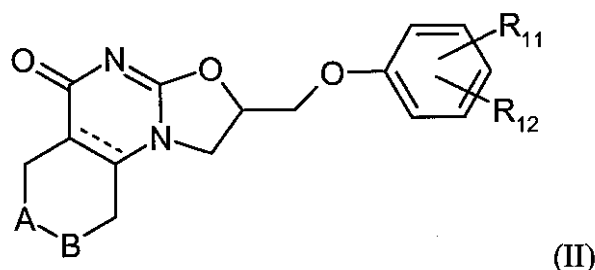
【0057】

また、上に記載された化合物は、塩だけでなくそのエナンチオマー、立体異性体若しくは互変異性体又はそれらのラセミ混合物の形態で存在することができ；それらの全ては、本発明の一部である。

【0058】

別の実施態様において、本発明の化合物は、式 I I :

【化12】



[式中：

【化13】



は単又は二重結合であり；

Aは CHR_1 であり；

Bは CHR_2 又は NR_2 であり；

R_1 及び R_2 は同一又は異なり、そして水素、 CF_3 、直鎖若しくは分枝鎖 (C_1-C_{10}) アルキル、モノー若しくはジフルオロ (C_1-C_4) アルキル、モノー若しくはジフルオロ (C_1-C_4) アルコキシ (C_0-C_4) アルキル、(C_1-C_{10}) アルコキシ (C_0-C_4) アルキル、(C_6, C_{10}) アリール、(C_6, C_{10}) アリール (C_1-C_4) アルキル、フェニルスルファニル (C_0-C_4) アルキル、フェニルスルフィニル (C_0-C_4) アルキル、フェニルスルホニル (C_0-C_4) アルキル、(C_3-C_8) シクロアルキル (C_0-C_4) アルキル、(C_3-C_8) シクロアルコキシ (C_0-C_4) アルキル、ヒドロキシ (C_1-C_4) アルキル又は $CO_2C_2H_5$ から互いに独立して選ばれ；

R_{11} 及び R_{12} は同一又は異なり、そして CF_3 、 OCF_3 、 SF_5 、フッ素、塩素、臭素、 CN 、直鎖又は分枝鎖 (C_1-C_{20}) アルキル、置換された又は非置換の (C_3-C_{10}) シクロアルキル (CR_9R_{10})_m、置換された又は非置換の (C_6, C_{10}) アリール (CR_9R_{10})_m、置換された又は非置換の (C_6, C_{10}) アリール (C_3-C_8) シクロアルキル、置換された又は非置換の (C_8-C_{13}) 二環式、置換された又は非置換のアダマンチル、置換された又は非置換のインダニル、置換された又は非置換のテトラリニル、置換された又は非置換のベンゾシクロヘプチル、直鎖又は分枝鎖 (C_1-C_{20}) アルコキシ、置換された又は非置換の (C_3-C_{10}) シクロアルコキシ、置換された又は非置換のテトラヒド

ロピラニル ($C_{R_9}R_{10}$)_m、置換された又は非置換の (C_6, C_{10}) アリールオキシ及び置換された又は非置換のヘテロアリールオキシからなる群より互いに独立して選ばれ；そしてここにおいて、

mは0又は1であり；

R₉及びR₁₀は同一又は異なり、そして水素又は ($C_1 - C_4$) アルキルから互いに独立して選ばれる] によって表すことができる。

【0059】

また、R₁₁及びR₁₂について記載されたいくつかの基における置換基は、R₁₁及びR₁₂について記載されたものと同じであることができるか又は当分野で認められた適切な置換基は、本明細書に記載されたように使用することができる。例えば、前記置換基は、ハロゲン、直鎖又は分枝鎖 ($C_1 - C_{10}$) アルキル、フェニル、インダニル及びイミダゾリルからなる群より選ばれる。式 (I I) の化合物は、塩の形態で存在することができる。また、本発明は、式 (I I) の化合物のエナンチオマー、立体異性体若しくは互変異性体又はラセミ混合物を包含する。

【0060】

この実施態様の式 (I I) の化合物の具体例として、なんら制限されるわけではないが、以下の化合物：2-(4-シクロヘキシルフェノキシメチル)-1,2,6,7,8,9-ヘキサヒドロオキサゾロ [3,2-a] キナゾリン-5-オンを記載することができる。

【0061】

上の化合物は、塩の形態で又は、エナンチオマー、立体異性体若しくは互変異性体として又はラセミ混合物として存在することができる。

【0062】

本発明の化合物は、当業者に知られている手順のいずれかによって合成することができる。具体的には、本発明の化合物の製造に用いられる出発物質のいくつかは、知られているか又はそれ自体商業的に入手可能である。また、本発明の化合物及び前駆体化合物のいくつかは、文献に報告されたような、そしてさらに本明細書に記載されたような類似化合物を製造するために用いられる方法によって製造してもよい。より詳しくは、本明細書に記載された化合物は、適切な出発物質を使用することによってAdetchessi et al., Tetrahedron 61 (2005) 4453-4460の手順に従って合成することができる。式 (I) の化合物の製造に用いられる中間体のいくつかは知られており、そして当業者に知られている手順に従って製造することができる。また、いくつかの他の中間体は、本明細書に記載された手順 (スキームA~C) に従って又は当分野で知られている手順のいずれかによって製造することができる。

【0063】

スキームA~Cは、いくつかの出発アルコールの製造を説明しており、ここにおいて、nは0であり、そしてR_gは置換されたフェニルである。従って、スキームA~Cは、式 (V I I I) の出発アルコールとして使用することができるさまざまなフェノールの合成を記載している。

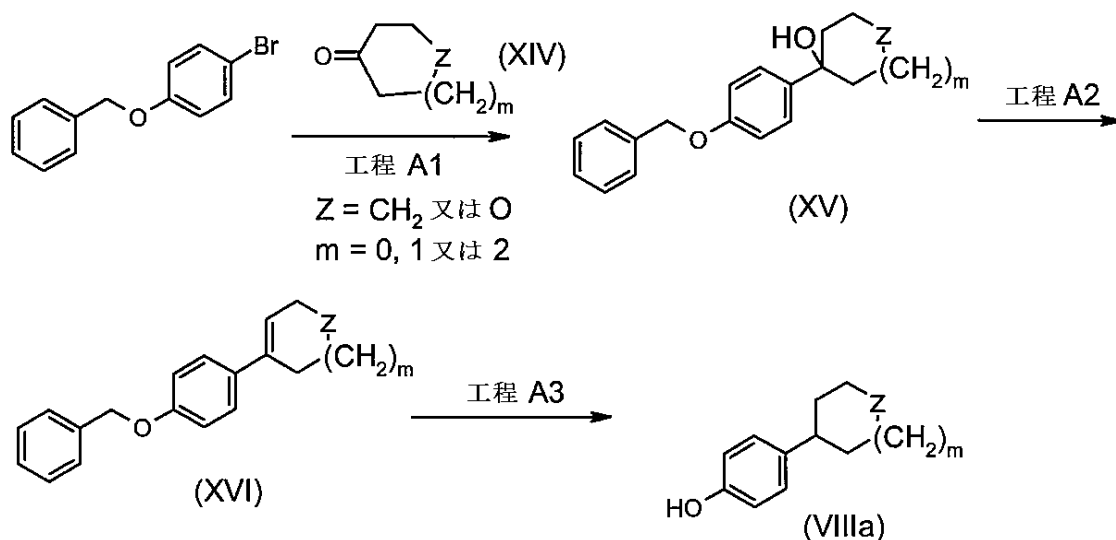
【0064】

例えば、スキームAは、出発物質として4-ベンジルオキシブロモベンゼンを使用する式 (V I I I a) のフェノールの製造を説明している。スキームA、工程A1では、最初に4-ベンジルオキシブロモベンゼンをマグネシウムと反応させることによってグリニャール試薬に転換し、次いで、これを式 (X I V) (ここで、Z = CH₂又は酸素、そしてm = 0、1又は2) のシクロアルカノンと反応させて式 (X V) の化合物を形成する。グリニャール反応は、一般にエーテル性溶媒、例えばテトラヒドロフラン (THF) 又はジエチルエーテル中で実施される。このようにして形成されたグリニャール試薬を、次いで式 (X I V) のシクロアルカノンと反応させ、これにより式 (X V) のアルコールを生成する。

【0065】

スキーム A

【化 1 4】



10

【0066】

スキーム A、工程 A2 では、式 (XV) の化合物を適切な反応条件下で脱水反応にかけて式 (XVI) の化合物を形成する。このような脱水反応は、一般にエタノールのようなアルコール性溶媒中、塩酸のような酸触媒の存在下で実施される。この反応は、周囲温度より低いあたりから周囲温度より高い温度の範囲の反応温度で実施することができる。例えば、約 30℃ から約 60℃ の温度範囲を使用することができる。最後に、スキーム A、工程 A3 では、式 (XVI) の化合物を還元的分解反応にかけて式 (VIIIa) の置換されたフェノール化合物を形成する。還元的分解反応は、当分野で知られている手順のいずれかを用いて実施することができる。例えば、このような還元的分解は、水素雰囲気中で活性炭上のパラジウムのような水素化触媒を使用して実施することができる。

20

【0067】

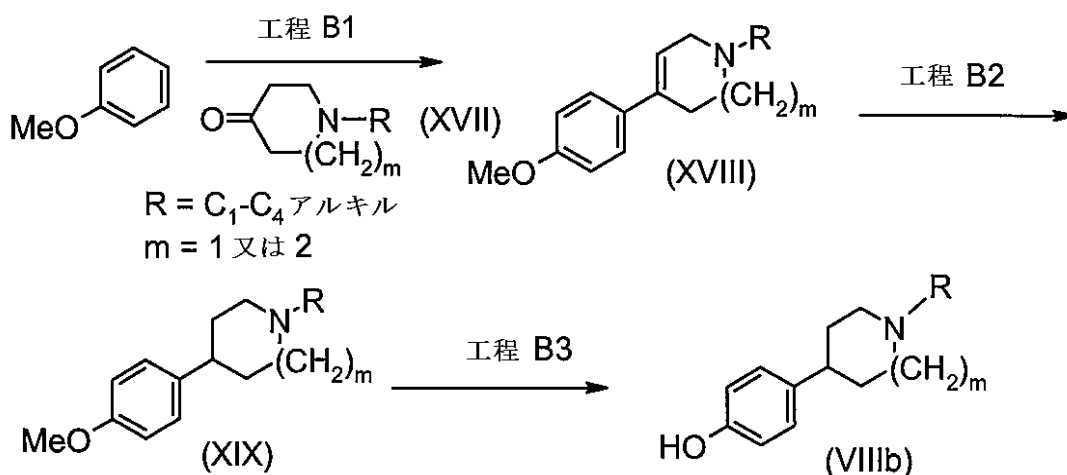
スキーム B は、式 (VIIIb) の置換されたフェノール化合物を製造するための別の製造方法を説明しており、これは式 (I) の化合物の合成において出発アルコールとして用いることもできる。式 (VIIIb) のフェノール化合物は、主として窒素複素環で置換され、これはスキーム B に示す酸性条件下でアニソールの求電子置換によって容易に合成することができる。

30

【0068】

スキーム B

【化 1 5】



40

【0069】

50

スキーム B、工程 B 1 では、アニソールを式 (X V I I) (ここで、R は C₁ - C₄ アルキルであり、そして、m = 1 又は 2 である) のオキソ窒素複素環との求電子置換反応にかける。知られている求電子置換の反応条件はいずれもこの工程に使用することができる。例えば、アニソールを塩酸の存在下で式 (X V I I) の化合物と反応させて式 (X V I I) の化合物を得、これを、次に水素化反応にかけて式 (X I X) の化合物を形成する。例えば、このような水素化反応は、水素雰囲気において活性炭上のパラジウムを用いて触媒的に実施することができる。最終的に、式 (X I X) の化合物を脱メチル化反応にかけて式 (V I I I b) の遊離フェノール化合物を形成する。種々の知られている脱アルキル化、好ましくは、脱メチル化反応条件は、この目的で使用することができる。そのような例としては、式 (X I X) の化合物を臭化水素酸のような酸と反応させて式 (V I I I b) の化合物を形成することが含まれる。

10

【0070】

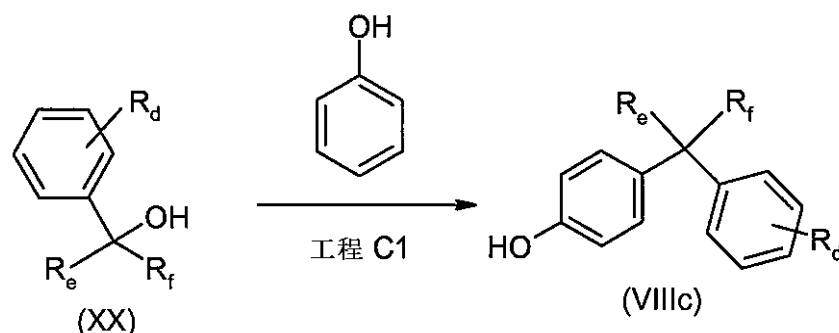
最後に、スキーム C は、式 (V I I I c) のフェノール化合物の製造を説明する。この説明において、スキーム C、工程 C 1 では、式 (X X) のアルコールを使用して、これを適切な酸触媒、例えば p-トルエンスルホン酸の存在下でフェノールと反応させて式 (V I I I c) のフェノール化合物を形成することによって式 (V I I I c) の一連のフェノール化合物を製造することができる。本明細書に説明したように、置換基 R_d、R_e 及び R_f は、本明細書に記載された実行可能な置換基のいずれかである。

【0071】

スキーム C

【化 16】

20



30

【0072】

また、この実施態様の別の態様において、本発明は、このような治療を必要とする患者における 1 つ又はそれ以上の代謝調節型グルタミン酸受容体機能を調節する方法に関する。このような方法は、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、エナンチオマー、立体異性体若しくは互変異性体若しくはそれらのラセミ混合物の有効量を投与することを含む。

【0073】

また、さらなる実施態様において、本発明は、本発明の式 (I) の化合物の有効量を用いる特定の疾患、障害又は状態の治療方法を含む。本発明の式 (I) の化合物を用いて治療することができる特定の疾患としては、なんら制限されるわけではないが、神経学的又は精神医学的障害が含まれる。

40

【0074】

本明細書に使用されるように、「精神障害」は、参照により本明細書に組み込まれた精神障害の診断と統計の手引き、第 4 編、(「D S M - I V」) 米国精神医学会、1995 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed., (「DSM-IV」) American Psychiatric Association, 1995) に定義された「精神病性障害」と同じ意味を有する。短期精神病性障害の必須の特徴が、以下の精神病の陽性症状：妄想、幻覚、支離滅裂な話し方、(例えば頻繁な脱線又は矛盾)、又はひどく支離滅裂な若しくは緊張性の行動の少なくとも 1 つを突然発症することを含む障害である (基準 A)。障害のエピソード

50

ドが、少なくとも1日、しかし1ヵ月未満持続し、そしてそれぞれは、最終的に発病前の機能のレベルに完全に戻る（基準B）。障害が、精神病性の特徴を有する気分障害によって、統合失調感情障害によって、又は統合失調症によってあまり良好に説明されず、そして物質の直接的な生理学的効果（例えば幻覚剤）又は全身病状（例えば硬膜下血腫）ためでない（基準C）。さらに、本明細書に記載された神経学的及び精神医学的障害についての代替の命名法、疾病分類学及び分類系があり、そしてこれらの系は医学的科学的進歩に伴い発展することを熟練技術者が知っていることに注意しなければならない。

【0075】

また、当業者が、本発明の式（I）の化合物の有効量を用いて現在障害で苦しむ患者を治療することによって又は障害で苦しむ患者を予防的に治療することによって神経学的及び精神医学的障害に影響を及ぼすことができることは理解される。従って、「治療」及び「治療すること」の用語は、本明細書に記載された神経学的及び精神医学的障害の進行の遅らせる、中断する、抑える、制御する、又は停止することができるすべてのプロセスに相当するものとするが、必ずしもすべての障害の症状が完全に消失を示すわけではなく、そしてこのような神経学的及び精神医学的な障害の予防的治療を含むことを意図する。

【0076】

本発明のさらなる実施態様において、本発明の式（I）の化合物を用いて治療することができる特定の疾患としては、不安、片頭痛、統合失調症、てんかん及び疼痛が含まれるが、なんら制限されるわけではない。

【0077】

本明細書に明白に記載された病理及び疾患状態が制限を意図するものではなく、むしろ本発明の化合物の有効性を説明するためのものであることは当業者にとって容易に認められる。従って、本発明の化合物は、代謝調節型グルタミン酸受容体機能の効果を含まあらゆる疾患を治療するために使用されうること的理解すべきである。すなわち、本発明の化合物は、代謝調節型のモジュレーターは、グルタミン酸受容体（mGluR）、特にmGluR2であり、そしてmGluR2が全体的に又は部分的に介在するあらゆる疾患状態を改善するために効果的に投与することができる。

【0078】

本明細書に記載された本発明の方法に使用される化合物の種々の実施態様の全ては、本明細書に記載された種々の疾患状態の治療方法に用いることができる。本明細書に記載されたように、本発明の方法に使用する化合物は、mGluR2の効果を調節し、それによってmGluR2の活性のために生じる効果及び／又は状態を緩和することができる。本発明の方法の別の実施態様において、本発明の化合物は、当分野で知られている方法のいずれかによって投与することができる。具体的には、本発明の化合物は、経口、筋肉内、皮下、直腸、気管内、鼻腔内、腹腔内、脳室内（i.c.v）又は、局所経路によって投与することができる。

【0079】

また、最終的に、本発明のさらに別の実施態様において、薬学的に許容しうる担体及び本発明の式（I）の化合物を含む薬学的組成物が提供され、前記化合物の鏡像異性体、立体異性体及び互変異性体並びにその医薬上許容しうる塩、溶媒和物又は誘導体が含まれており、前記化合物は本明細書に記載された式Iに示す一般構造を有する。

【0080】

本明細書に記載のとおり、本発明の薬剤組成物は、mGluR2の調節を特徴とし、そのため、患者におけるmGluR2の効果を含まあらゆる疾患、状態又は障害の治療に有用である。また、上記のように、本明細書に記載された本発明の化合物の好ましい実施態様の全ては、本明細書に記載された薬学的組成物の製造に使用することができる。

【0081】

本発明の薬学的組成物は、経口、非経口、鼻腔内、舌下若しくは直腸投与のための、又は吸入若しくは通気による投与のため錠剤、丸剤、カプセル剤、粉末、顆粒剤、滅菌非経口液剤又は懸濁剤、計量エアゾール剤又は液体スプレー、点滴剤、アンプル、自動注入装

10

20

30

40

50

置又は坐剤といったような単位剤形中にあることが好ましい。

【0082】

別法として、組成物は、週1回又は月1回の投与に適した形態であってもよく；例えば、活性化化合物の不溶性の塩、例えばデカン酸塩を適応させて筋肉内投与のためのデポー製剤を提供することができる。活性成分を含む浸食性のポリマーを想定してもよい。錠剤のような固形組成物を製造するには、主要な活性成分を薬学的担体、例えば慣用の錠剤化成分、例えばコーンスターチ、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム又はゴム、及び他の薬学的希釈剤、例えば水と混合して本発明の式（I）の化合物又はその薬学的に許容しうる塩の均一な混合物を含む固形予備処方組成物を形成する。これらの予備処方組成物を均一と称するとき、それは、組成物が錠剤、丸剤及びカプセル剤のような等しく有効な単位剤形に容易に小分けできるように活性成分が組成物全体を通じて均一に分散されていることを意味する。次いで、この固形予備処方組成物を本発明の活性成分0.1～約500mgを含む上記タイプの単位剤形に小分けする。風味付けされた単位剤形は、活性成分1～100mg、例えば1、2、5、10、25、50又は100mgを含む。新規組成物の錠剤又は丸剤は、コーティングするか又は別途、調合して持続作用の利点を有する剤形を得ることができる。例えば、錠剤又は丸剤は、内側投薬及び外側投薬成分を含むことができ、後者は前者の上に外被形態で存在する。2つの成分は腸溶層によって分離することができ、それは胃中での崩壊に耐え、そして内側成分を無損傷で十二指腸に通過させ、すなわち放出の遅延を可能にするのに役立つ。さまざまな物質を、このような腸溶層又はコーティングに用いることができ、このような物質には、多くのポリマー酸並びにポリマー酸とシェラック、セチルアルコール及び酢酸セルロースのような物質との混合物が含まれる。

10

20

【0083】

本発明の新規組成物を経口的又は注射による投与のために組み込むことができる液体形態としては、水性液剤、適切に風味付けしたシロップ剤、水性又は油懸濁剤、及び綿実油、ゴマ油、ヤシ油又は落花生油のような食用油で風味付けした乳剤、並びにエリキシル剤及び同様の薬学的ビヒクルが含まれる。水性懸濁剤のための適切な分散又は懸濁化剤としては、合成及び天然ゴム、例えばトラガカント、アラビアゴム、アルギナート、デキストラン、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン又はゼラチンが含まれる。

30

【0084】

本発明の薬学的組成物は、当分野で知られている方法のいずれかによって投与することができる。一般に、本発明の薬学的組成物は、経口、筋肉内、皮下、直腸、気管内、鼻腔内、腹腔内、脳室内（i c v）又は局所経路によって投与することができる。本発明の薬学的組成物の好ましい投与は、経口及び鼻腔内経路による。経口又は鼻腔内経路によって薬学的組成物を投与するための知られている方法はいずれも本発明の組成物を投与するために用いることができる。

【0085】

本明細書に記載された種々の疾患状態の治療において、適切な投薬レベルは、1日当たり約0.01～250mg/kg、好ましくは1日当たり約0.05～100mg/kg、そして特に1日当たり約0.05～20mg/kgである。化合物は、1日当たり1～4回のレジメンで投与してもよい。

40

【0086】

本発明を以下の実施例によってさらに説明するが、それらは説明のために提供するのであって、本発明の範囲をどのように制限することもない。

【0087】

実施例（全般）

反応は、一般に窒素雰囲気下で行った。溶媒は、硫酸ナトリウム又はマグネシウムで乾燥し、そしてロータリーエバポレーターにおいて真空下で蒸発させた。TLC分析は、EM Scienceシリカゲル60 F254プレートで実施して、可能な場合、UV照射により可視化し

50

た。フラッシュクロマトグラフィは、Iscoプレパックシリカゲルカートリッジを用いて実施した。¹H NMRスペクトルは、Gemini 300又はVarian VXR 300分光計において300 MHzで行い、そして特に明記しない限り、重水素化溶媒、例えばDMSO-d₆又はCDCl₃中で測定した。化学シフト値は、内部標準としてテトラメチルシラン (TMS) を参照して100万分率 (ppm) で示した。LC/MSは、Micromass Platform LCZにおいて行った。

【0088】

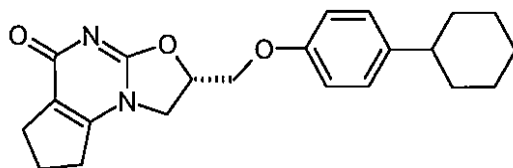
以下の実施例及び製造に使用したように、そこで使用した用語は、以下に示す意味を有する：「kg」はキログラムのことであり、「g」はグラムのことであり、「mg」はミリグラムのことであり、「μg」はマイクログラムのことであり、「pg」はピコグラム
10
のことであり、「lb」はポンドのことであり、「oz」はオンスのことであり、「mol」はモルのことであり、「mmol」はミリモルのことであり、「μmole」はマイクロモルのことであり、「nmole」はナノモルのことであり、「L」はリットルのことであり、「mL」又は「ml」はミリリットルのことであり、「μL」はマイクロリットルのことであり、「gal」はガロンのことであり、「°C」は摂氏温度のことであり、「Rf」は移動率のことであり、「mp」又は「m.p.」は融点のことであり、「dec」は分解のことであり、「bp」又は「b.p.」は沸点のことであり、「Hgのmm」は水銀柱ミリメートルの圧力のことであり、「cm」はセンチメートルのことであり、「nm」はナノメートルのことであり、「abs.」は無水のことであり、「conc.」は濃縮されたことであり、「c」はg/mLの濃度のことであり、THFはテトラヒドロフラン
20
のことであり、DMFはジメチルホルムアミドのことであり、NMPは1-メチル-2-ピロリドンのことであり、EtOHはエチルアルコールのことであり、MeOHはメチルアルコールのことであり、EtOAcは酢酸エチルのことであり；ブラインは飽和塩化ナトリウム水溶液のことであり、「M」はモルのことであり、「mM」はミリモルのことであり、「μM」はマイクロモルのことであり、「nM」はナノモルのことであり、「N」は規定のことであり、「TLC」は薄層クロマトグラフィのことであり、「HPLC」は高性能液体クロマトグラフィのことであり、「i.p.」は腹腔内のことであり、「i.v.」は静脈内のことであり、anhyd=無水；aq=水性；min=分；mins=分；h又はhr=時間；d=日；psi=平方インチ当たりのポンド；atm=気圧；sat.=飽和；s=一重線、d=二重線；t=三重線；q=四重線；m=多重線；dd=二重線の二重線；br=ブロード；LC=液体クロマトグラフ；MS=質量分析器；ESI=エレクトロスプレーイオン化；CI=化学イオン化；RT=保持時間；M=分子イオン。
30

【0089】

実施例 1

2-(4-シクロヘキシルフェノキシメチル)-1,2,7,8-テトラヒドロ-6H-3-オキサ-4,8b-ジアザ-a-s-インダセン-5-オン

【化17】



工程 1：2-(4-シクロヘキシルフェノキシメチル)-オキシラン

アセトニトリル (40 mL) 中の R-エピクロロヒドリン (9.8 g, 106 mmol) 及び 4-シクロヘキシルフェノール (3.73 g, 21.2 mmol) の混合物に炭酸セシウム (6.9 g, 21.2 mmol) を加えた。混合物を還流で 3 時間加熱した。反応混合物を冷却し、水 (100 mL) に注ぎ、そして EtOAc で 2 回抽出した。有機相を合わせ、そして乾燥 (Na₂SO₄) し、水 (ブライン) で洗浄し、濃縮し、そして高真
50

空下で一夜乾燥して表題化合物を得た。

工程2：(S)-5-(4-シクロヘキシルフェノキシメチル)-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イルアミン

メタノール(10 mL)中のナトリウム水素シアナミド(0.64 g, 10 mmol)の激しく攪拌された溶液に2-(4-シクロヘキシルフェノキシメチル)-オキシラン(2.32 g, 10 mmol)を滴加し、その後、反応混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物を濃縮してメタノールを除去した。無水ジエチルエーテル(50 mL)を加え、その後、生成した白色沈殿を、セライトを通して濾過することによって除去し、そして濾液を濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィ(シリカ, メタノール/塩化メチレン中7 N NH₃)によって精製して表題化合物を得た。

10

工程3：2-(4-シクロヘキシルフェノキシメチル)-1,2,7,8-テトラヒドロ-6H-3-オキサ-4,8b-ジアザ-*as*-インダセン-5-オン

(S)-5-(4-シクロヘキシルフェノキシメチル)-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イルアミン及び2-オキソシクロペンタンカルボン酸エチルエステルからO.-S. Adetchessi, et. al., Tetrahedron, 61, (2005), 4453-4460の手順に従って表題化合物を製造した。

C₂₂H₂₆N₂O₃ (366.19), LCMS (ESI): 367.16(M⁺+H).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz), δ 7.14 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 5.24 (m, 1H), 4.21-4.37 (m, 4H), 2.75-2.89 (m, 4H), 2.45 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.67-1.91 (m, 5H), 1.23-1.49 (m, 5H).

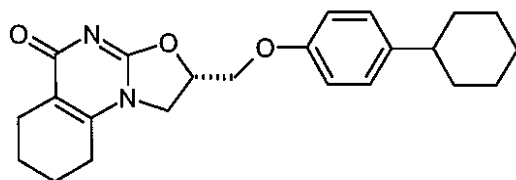
20

【0090】

実施例2

2-(4-シクロヘキシルフェノキシメチル)-1,2,6,7,8,9-ヘキサヒドロオキサゾロ[3,2-a]キナゾリン-5-オン

【化18】



30

(S)-5-(4-シクロヘキシルフェノキシメチル)-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イルアミン及び2-オキソシクロペンタンカルボン酸エチルエステルからO.-S. Adetchessi, et. al., Tetrahedron, 61, (2005), 4453-4460の手順に従って表題化合物を製造した。

C₂₃H₂₈N₂O₃ (380.20), LCMS (ESI): 381.18 (M⁺+H). ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz), δ 7.14 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 5.21 (m, 1H), 4.16-4.33 (m, 4H), 2.46 (m, 5H), 1.66-1.91 (m, 9H), 1.18-1.47 (m, 5H).

【0091】

生物学の実施例

40

実施例3

カルシウムイオン(Ca²⁺)動員アッセイを用いてラット又はヒトmGluR2受容体のアロステリックモジュレーターについての活性を同定し、そして測定した。2つのフォーマットを用いた：(1)異なる最大下グルタミン酸濃度で化合物の濃度-反応曲線を調べることによってモジュレーターの効力に影響を及ぼすグルタミン酸の能力に試験をする、及び(2)最大モジュレーター濃度でグルタミン酸の濃度-反応曲線を調べることによってグルタミン酸の効力に影響を及ぼすモジュレーターの能力を調べる。カルシウム動員を用いて機能性受容体反応をモニターするため、テトラサイクリン誘導型ベクターにおいてラット又はヒトmGluR2受容体(通常、阻害性のGタンパク質、Gαiを通してその細胞内エフェクター分子に結合する)及びGα₁₆を安定に発現する細胞株を作成した

50

。G α 16は、ホスホリパーゼC β を活性化することによってイノシトールリン脂質シグナル伝達経路へのG s 及びG i 共役受容体を無差別に結合してCa²⁺シグナル（通常、G α qが介在する）を生じることができ、それは、FLIPR (Molecular Devices, Fluorescence Imaging Plate Reader)、FDSS6000 (Hamamatsu, Fluorescence Drug Screening System)、又はFlexStation (Molecular Devices)といった蛍光プレートリーダーでモニターすることができる。カルシウム動員アッセイは、選択的カルシウムキレート色素：フルオー3、フルオー4又はカルシウム-3を用いる細胞内カルシウム変化の検出に基づいていた。カルシウムが色素と結合すると蛍光強度の大きな増加が観察された。色素は、アセトキシメチルエステルを用い、そして洗浄するか、又は非洗浄キット(Molecular Devices)を用いていずれかにより導出した。グルタミン酸によって刺激された蛍光シグナルを記録し、そして以下の薬理的パラメーターを生成するために用いた：（１）それぞれラット及びヒトmGluR2受容体においてグルタミン酸について約EC10での興味の化合物の効力（EC50）、及び（２）興味の化合物の最大濃度によるグルタミン酸EC50の平行移動倍率（fold-shift）。

【0092】

この手順に従って試験した本発明の式（I）の化合物は、約3マイクロモル（ μ M）から約0.5ナノモル（nM）までの範囲で効力（EC50）を示した。

【0093】

本明細書に記載されたさまざまな疾患の治療における本発明の式（I）の化合物の有効性は、当業者に知られている方法のいずれかによって確定することができる。例えば、不安の治療における有効性は、フォーゲル葛藤試験を用いることにより確定することができる。参照によりその全体で本明細書に組み込まれたTatarczynska et al., Psychopharmacology (Berl). 2001 Oct;158(1): 94-9参照。具体的には、Tatarczynskaらは、グループIのアンタゴニスト並びにグループII及びIII代謝調節型グルタミン酸受容体のアゴニストの抗不安様効果を記載している。

【0094】

また、前臨床不安及び精神病モデルには、ストレス誘発性高体温、恐怖で増強された驚愕及びPCP誘発性自発運動亢進が含まれる。Rorick-Kehn et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2006 Feb;316(2): 905-13. Epub 2005 Oct 13参照。また、Johnson et al., Psychopharmacology (Berl). 2005 Apr;179(1): 271-83. Epub 2005 Feb 17参照。恐怖で増強された驚愕及び高架式十字型迷路モデルは、LY354740：グループII代謝調節型グルタミン酸受容体の強力に高度に選択的な経口的に活性なアゴニストの抗不安薬及び副作用プロファイルを示すためにHelton et al., J Pharmacol Exp Ther. 1998 Feb;284(2): 651-660によって用いられている。

【0095】

また、ヒトにおける有効性を示す種々の不安モデルは、当分野で知られている。Kellner et al., Psychopharmacology (Berl). 2005 Apr;179(1): 310-5. Epub 2004 Sep 30参照、ここでは、健康なヒトでコレシストキニンテトラペプチドによって誘発されたパニック不安における代謝調節型グルタミン酸（2/3）受容体アゴニストの効果が報告されている。

【0096】

さらに、統合失調症の治療における本発明の式（I）の化合物の有効性は、当分野で種々の知られているモデルによって確認することもできる。例えば、mGluR2のアロステリックモジュレーターの有効性を示すためにPCP誘発性自発運動亢進、PCP中断によるプレパルス抑制（PCP-disrupted prepulse inhibition）、ストレス誘発性高体温、及び高架式十字型迷路モデルが使用されている。Galici et al., J Pharmacol Exp Ther. 2006 Jul; 318(1): 173-85. Epub 2006 Apr 11参照、ここでは、mGluR2の陽性アロステリックモジュレーター、ビフェニルーインダノンAが、マウスにおいて抗精神病性及び抗不安様効果を有することが示されている。

【0097】

ヒトの作業記憶の改善における本発明の式 (I) の化合物の有効性は、当分野で知られているさまざまな方法によって確かめることができる。例えば、Krystal et al., *Psychopharmacology* (Berl). 2005 Apr;179(1): 303-9. Epub 2004 Aug 10は、健康なヒト被験者でグループ I I 代謝調節型グルタミン酸受容体アゴニスト、L Y 3 5 4 7 4 0 で前処理することによる作業記憶における N M D A グルタミン酸受容体アンタゴニスト、ケタミンの中断効果 (disruptive effects) の減衰 (attenuation) を報告している。別の例では、Patil et al., *Nature Medicine*. 2007 Sep;13(9): 1102-7. Epub 2007 Sep 2.は、グループ I I 代謝調節型グルタミン酸受容体アゴニスト、L Y 2 1 4 0 0 2 3 がプラシーボと比較して統合失調症の陽性及び陰性症状の両方において統計学的に有意な改善を示すことを報告している。また、本発明の式 (I) の化合物は、睡眠障害及びうつ病の治療に有用である。Feinberg et al., *Pharmacol Biochem Behav*. 2002, 73(2) 467-74は、選択的グループ m G l u R 2 / 3 受容体アゴニスト、L Y 3 7 9 2 6 8 がラットにおいて急速眼球運動 (R E M) 睡眠及び速い E E G を抑制することを報告している。Gewirtz et al., *Pharmacol Biochem Behav*. 2002 Sep;73(2): 317-26は、幻覚剤及び 5 H T 2 A / 2 B / 2 C アゴニストにより誘発された内側前頭前皮質での B D N F m R N A 発現における m G l u R 2 / 3 アゴニストの効果を試験している。また、Schechter et al., *NeuroRx*. 2005 Oct;2(4): 590-611参照。総説、ここでは抗うつ薬を開発するための革新的なアプローチが検討されている。

10

【0098】

また、疼痛モデルにおける m G l u R 2 のアロステリックモジュレーター活性は、文献に報告されている。Jones et al., *Neuropharmacology*. 2005; 49 Suppl 1:206-18参照、ここでは、選択的グループ I I (m G l u 2 / 3) 代謝調節型グルタミン酸受容体アゴニストの鎮痛効果が記載されている。

20

【0099】

また、てんかんの治療における本発明の式 (I) の化合物の有効性は、当分野で用いられる種々の方法によって確かめることができる。例えば、Alexander et al., *Epilepsy Res*. 2006, 71(1), 1-22参照、ここでは、てんかんの治療のために戦略的な標的として代謝調節型グルタミン酸受容体が議論されている。また、Klodzinska et al., *Pol J Pharmacol*. 1999, 51(6), 543-5参照、それは、選択的グループ I I グルタミン酸代謝調節型受容体アゴニスト L Y 3 5 4 7 4 0 がペンチレンテトラゾール及びピクロトキシン誘発性痙攣を弱めることを記載している。マウスのペンチレンテトラゾール誘発性痙攣活性の調節における代謝調節型グルタミン酸受容体サブタイプの役割は、Thomsen et al., *Neuropharmacology*. 1998, 37(12), 1465-73によって記載されている。最後に、Thomsen et al., *J Neurochem*. 1994, 62(6), 2492-5は、(S)-4-カルボキシ-3-ヒドロキシフェニルグリシン、代謝調節型グルタミン酸受容体 (m G l u R) 1 a のアンタゴニスト及び m G l u R 2 のアゴニストが、D B A / 2 マウスを聴原性発作から保護することを記載している。

30

【0100】

本明細書に記載された全ての参考文献は、それらの全体で参照により本明細書に組み込まれている。

40

【0101】

実施例 4

ストレス誘発性高体温 (不安モデル)

ストレス誘発性高体温 (S I H) は、ストレス経験後に哺乳動物が呈する中核体温中上昇を反映している。臨床的に活性な抗不安薬は S I H を予防し、このモデルは新規の抗不安薬の同定において有用であることを示している (Olivier et al. *Eur J Pharmacol*. 2003, 463, 117-32参照)。S I H は、マウスにおいて Borsini et al, *Psychopharmacology* (Berl). 1989, 98(2), 207-11によって記載された古典的 S I H パラダイムの直腸試験手順を適応させて用いて測定した。個々に収容されたマウスを 10 分間隔で隔てられた 2 回の逐次的な直腸温度測定にかけた。第 1 の測定では、動物の基礎中核体温 (T 1) を得た

50

のに対して、第2温度（ T_2 ）では、第1の温度測定によって課せられた温和なストレス後の体温を得た。第1と第2温度との差分（ $T_2 - T_1$ 又は ΔT ）が SIH である。温度測定は、潤滑剤をつけたサーミスタプローブを各被験者の直腸に 2 cm 挿入して 0.1°C の単位（to the nearest 0.1°C ）で行った。試験化合物を第1の温度測定の 60 分前に投与して注射により生じたあらゆるストレス効果が完全に消失させた。

【0102】

本発明を特定の前記実施例によって説明してきたが、本発明がそれによって制限されると解釈すべきではなく、むしろ、本発明は、先に記載された一般的な範囲を包含する。種々の改変及び実施態様は、その精神及び範囲から逸脱することなく行うことができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 ロージー・シェール
アメリカ合衆国ニュージャージー州08807.ブリッジウォーター.コーポレイトドライブ55

審査官 中西 聡

(56)参考文献 特表2008-530042 (JP, A)
特表2008-513414 (JP, A)
特表2010-520880 (JP, A)
ADETCHESI, O. et al, Synthesis and rearrangement of cycloalkyl[1,2-e]oxazolo[3,2-a]pyrimidin-8/9-ones: an access to cycloalkyl[1,2-d]oxazolo[3,2-a]pyrimidin-5-ones, Tetrahedron, 2005年, Vol.61, No.18, p.4453-4460

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 4 9 8 / 0 0 - 4 9 8 / 2 2, 5 0 7 / 0 0 - 5 0 7 / 0 8
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 1 / 8 0
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
REGISTRY (STN)
CAplus (STN)
MARPAT (STN)