

(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2010-529145

(P2010-529145A)

(43) 公表日 平成22年8月26日 (2010. 8. 26)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 O 2	4 C O 6 5
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 C S P	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4375 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 60 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2010-511393 (P2010-511393)	(71) 出願人	509337089
(86) (22) 出願日	平成20年6月6日 (2008. 6. 6)		ヘリコン・セラピューティクス・インコーポレーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成22年1月20日 (2010. 1. 20)		アメリカ合衆国・カリフォルニア・921
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/066211		21・サン・ディエゴ・ラスク・ブルヴァード・7473
(87) 国際公開番号	W02008/154447	(74) 代理人	100108453
(87) 国際公開日	平成20年12月18日 (2008. 12. 18)		弁理士 村山 靖彦
(31) 優先権主張番号	60/943, 000	(74) 代理人	100064908
(32) 優先日	平成19年6月8日 (2007. 6. 8)		弁理士 志賀 正武
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100089037
			弁理士 渡邊 隆
		(74) 代理人	100110364
			弁理士 実広 信哉
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 治療用ピラゾロナフチリジン誘導体

(57) 【要約】

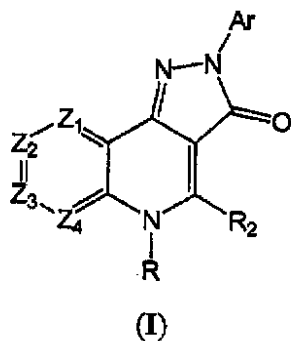
本発明は、式(I)の新規の化学系列、ならびにGABA_A受容体のベンゾジアゼピン部位への結合およびGABA_Aのα5サブタイプの負の調節のためのその使用方法、および障害に関連するGABAA受容体関連障害の治療のための医薬品の製造における式(I)の化合物の使用を提供する。本発明は、動物において1つまたは複数のGABAAサブタイプを調節する方法であって、式(I)の化合物の有効量を該動物に投与することを含む方法をさらに提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の化合物、またはその互変異性体、またはそれらの医薬として許容し得る塩：

【化 1】



10

(式中、

Rは、水素または酸化物であり；

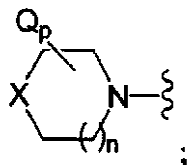
Z₁、Z₂、Z₃およびZ₄は、それぞれ独立に、NまたはC(R₁)であり、Z₁、Z₂、Z₃またはZ₄の少なくとも1つはNであり、Z₁、Z₂、Z₃またはZ₄の少なくとも2つはC(R₁)であり；

各R₁は、独立に、水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、B¹、-CONR_aR_b、-NR_aR_b、ヒドロキシ(C₁~C₆)アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アミノ(C₁~C₆)アルキル、5つまでのフルオロで場合により置換された(C₁~C₆)アルキル、および5つまでのフルオロで場合により置換された(C₁~C₆)アルコキシからなる群から選択され；少なくとも1つのR₁は、B¹であり；

20

B¹は、

【化 2】



30

であり；

R₂は、水素、ヒドロキシ、ハロ、ヒドロキシ(C₁~C₆)アルキル、5つまでのフルオロで場合により置換された(C₁~C₆)アルキル、および5つまでのフルオロで場合により置換された(C₁~C₆)アルコキシからなる群から選択され；

各R_aおよびR_bは、独立に、水素、(C₁~C₆)アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、(C₁~C₆)アルキルアリール、-S(O)_z(C₁~C₆)アルキル、-S(O)_zアリール、-C(O)(C₁~C₆)アルキル、-C(O)NR_g(C₁~C₆)アルキル、-C(O)NR_gアリール、-C(O)O(C₁~C₆)アルキル、アリールOC(O)-またはアリールC(O)-であり、あるいはR_aおよびR_bは、それらが結合された窒素と一緒にあって、1つまたは複数のR_dで場合により置換された複素環基を形成し；複素環基は、O(酸素)、S(硫黄)およびNR_cから選択される1つまたは複数の基を場合により含み；

40

各R_cは、独立に、水素、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、-C(O)O(C₁~C₆)アルキル、-C(O)Oアリール、(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁~C₆)アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールO(C₁~C₆)アルキル、-C(O)NR_g(C₁~C₆)アルキル、-C(O)NR_gアリール、-S(O)_z(C₁~C₆)アルキル、-S(O)_zアリール、-C(O)(C₁~C₆)アルキル、アリールC(O)-、5つまでのフルオロで場合により置換された(C₁~C₆)アルキル、または5つまでのフルオロで場合により置換された(C₁~C₆)アルコキシであり；

各R_dは、独立に、水素、ハロ、オキソ、ヒドロキシ、-C(O)NR_aR_b、-NR_aR_b、ヒドロキシ(C₁~C₆)アルキル、アリール、アリール(C₁~C₆)アルキル、5つまでのフルオロで場合に

50

より置換された($C_1 \sim C_6$)アルキル、または5つまでのフルオロで場合により置換された($C_1 \sim C_6$)アルコキシであり;

各 R_e および R_f は、独立に、水素、($C_1 \sim C_6$)アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、($C_1 \sim C_6$)アルキルアリール、アリール($C_1 \sim C_6$)アルキル、 $-C(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)_z(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)_zNR_g(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)_z$ アリール、 $-C(O)NR_g(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール $C(O)-$ 、アリール $OC(O)-$ または $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキルから選択され;

R_g は、水素、アリール、ヘテロアリール、複素環、または5つまでのフルオロで場合により置換された($C_1 \sim C_6$)アルキルであり;

Arは、1つまたは複数のMで場合により置換されたアリール、あるいは1つまたは複数のMで場合により置換されたヘテロアリールであり;

各Qは、独立に、水素、ハロ、オキソ、ヒドロキシ、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-NR_aR_b$ 、5つまでのフルオロで場合により置換された($C_1 \sim C_6$)アルキル、5つまでのフルオロで場合により置換された($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、1つまたは複数の R_d で場合により置換された($C_1 \sim C_6$)アルキル、1つまたは複数の R_d で場合により置換されたヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、1つまたは複数の R_d で場合により置換されたアリール、あるいは1つまたは複数の R_d で場合により置換されたアリール($C_1 \sim C_6$)アルキルであり;

各Mは、独立に、水素、ハロ、 CF_3 、 CF_2H 、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、($C_1 \sim C_6$)アルキル、ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、 $-NR_aR_b$ 、アリール、ヘテロアリールまたは複素環であり;

各Xは、独立に、NL、酸素、 $C(Q)_2$ または $S(O)_z$ であり;

各Lは、独立に、水素、($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_2 \sim C_6$)アルキニル、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)O$ アリール、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリール $O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-CONR_cR_f$ 、 $-S(O)_z(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)_z$ アリール、 $-C(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール $C(O)-$ 、 $-C(O)NR_g(C_1 \sim C_6)$ アルキル、5つまでのフルオロで場合により置換された($C_1 \sim C_6$)アルキル、または5つまでのフルオロで場合により置換された($C_1 \sim C_6$)アルコキシであり;

pは、0、1、2および3から選択される整数であり;

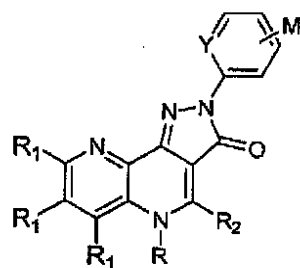
zは、0、1および2から選択される整数であり;

nは、0、1および2から選択される整数である)。

【請求項2】

式Ia:

【化3】



(Ia)

(式中、Yは、CMまたはNである)を有する請求項1に記載の化合物、またはその互変異性体、またはそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項3】

式Ib:

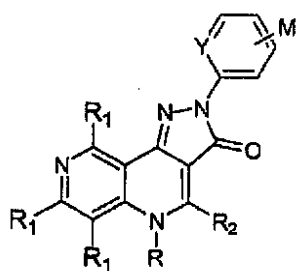
10

20

30

40

【化 4】



(Ib)

10

(式中、Yは、CMまたはNである)を有する請求項1に記載の化合物、またはその互変異性体、またはそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項 4】

少なくとも1つのXはNLである請求項2に記載の化合物。

【請求項 5】

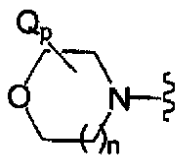
少なくとも1つのXはNLである請求項3に記載の化合物。

【請求項 6】

YはCMまたはNであり、少なくとも1つのB¹は

【化 5】

20



である請求項1に記載の化合物。

【請求項 7】

Z₁はNである請求項6に記載の化合物。

【請求項 8】

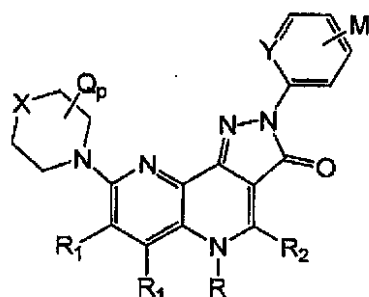
Z₂はNである請求項6に記載の化合物。

30

【請求項 9】

式Ih:

【化 6】



(Ih)

40

(式中、Yは、CMまたはNである)を有する請求項2に記載の化合物、またはその互変異性体、またはそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項 10】

少なくとも1つのXはNLである請求項9に記載の化合物。

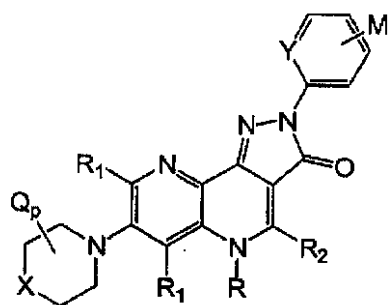
【請求項 11】

少なくとも1つのXは酸素である請求項7に記載の化合物。

【請求項 12】

50

式 Ik:
【化 7】



(Ik)

10

(式中、Yは、CMまたはNである)を有する請求項2に記載の化合物、またはその互変異性体、またはそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項 1 3】

少なくとも1つのXはNLである請求項12に記載の化合物。

【請求項 1 4】

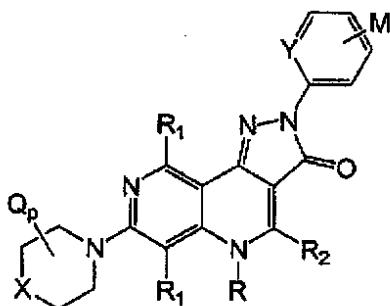
少なくとも1つのXは酸素である請求項12に記載の化合物。

【請求項 1 5】

式 In:

20

【化 8】



(In)

30

(式中、Yは、CMまたはNである)を有する請求項3に記載の化合物、またはその互変異性体、またはそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項 1 6】

少なくとも1つのXはNLである請求項15に記載の化合物。

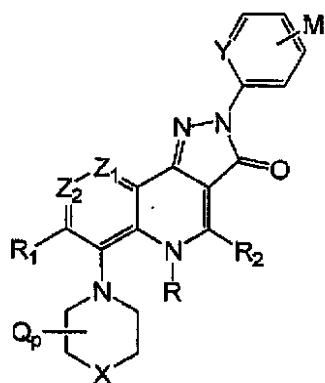
【請求項 1 7】

少なくとも1つのXは酸素である請求項15に記載の化合物。

【請求項 1 8】

式 Iq:

【化 9】



(Iq)

10

(式中、Yは、CMまたはNである)を有する請求項1に記載の化合物、またはその互変異性体、またはそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項 19】

Z₁はNであり；

Z₂はC(R₁)である

請求項18に記載の化合物。

【請求項 20】

Z₂はNであり；

Z₁はC(R₁)である

請求項18に記載の化合物。

20

【請求項 21】

少なくとも1つのXはNLである請求項19に記載の化合物。

【請求項 22】

少なくとも1つのXはNLである請求項20に記載の化合物。

【請求項 23】

少なくとも1つのXは酸素である請求項19に記載の化合物。

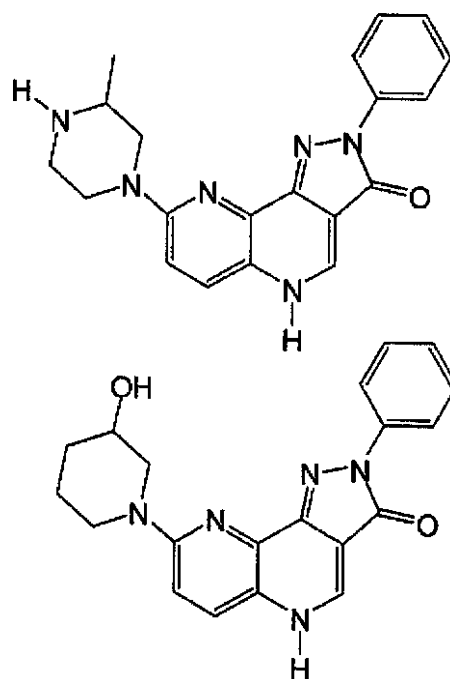
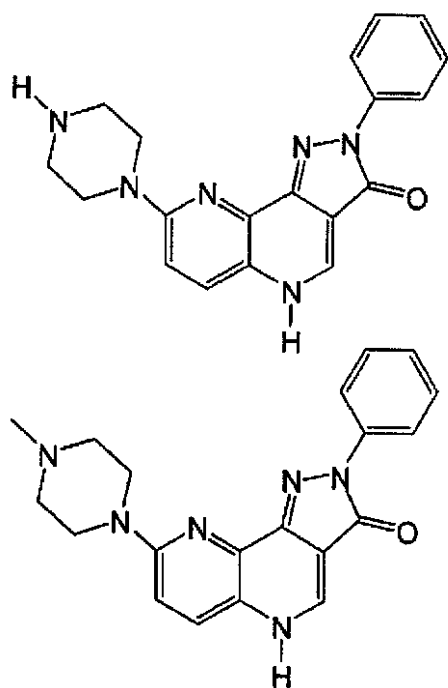
【請求項 24】

少なくとも1つのXは酸素である請求項20に記載の化合物。

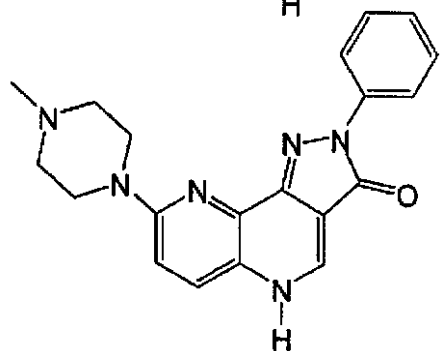
30

【請求項 25】

【化 10 A】

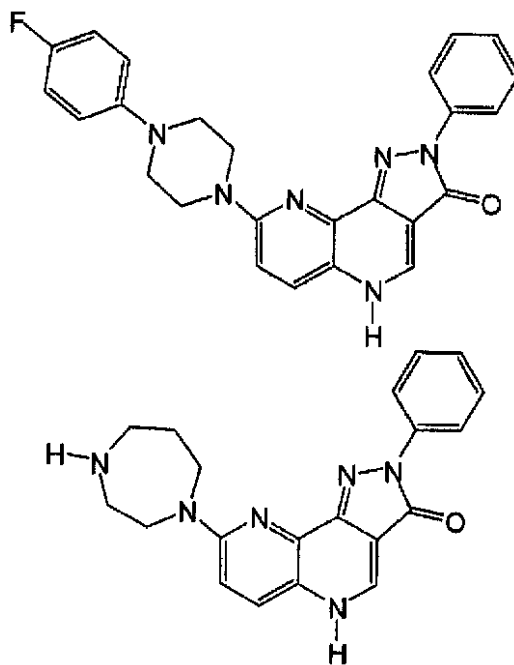
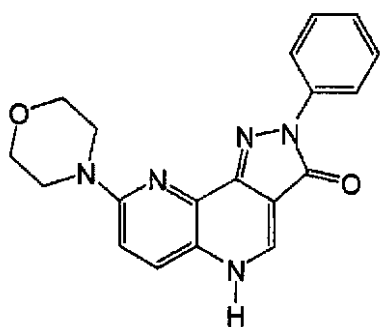


10

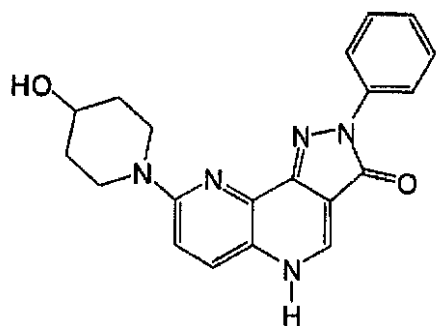


20

【化 10 B】

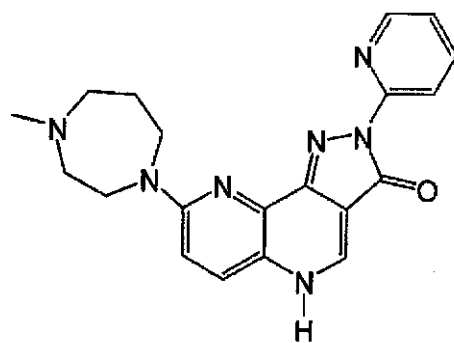
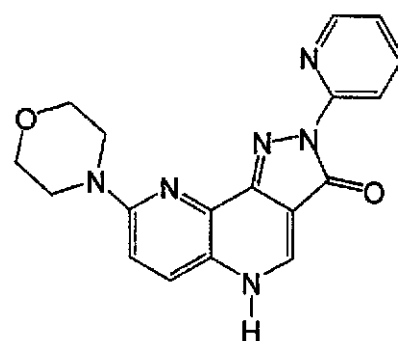
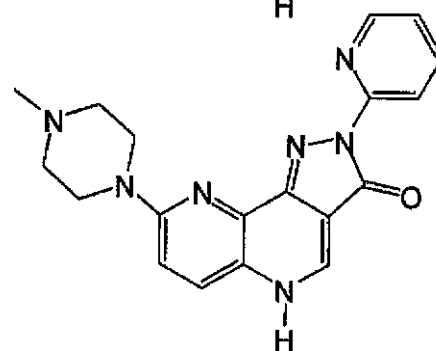
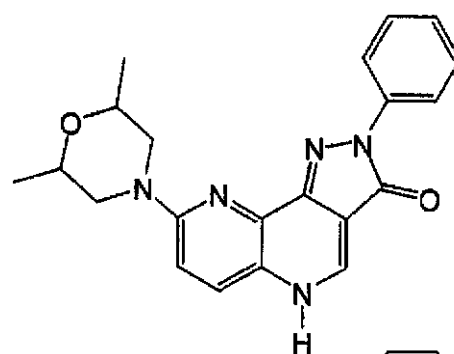
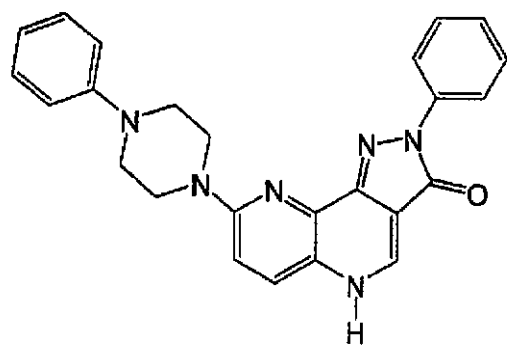
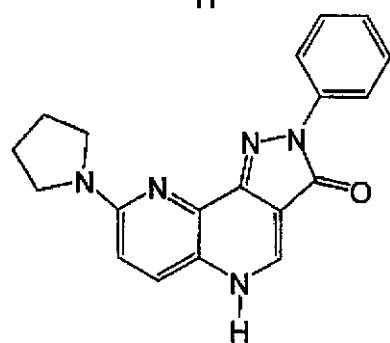
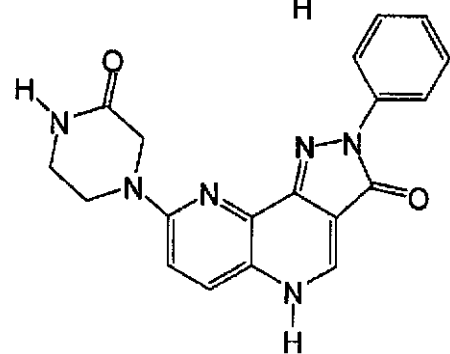
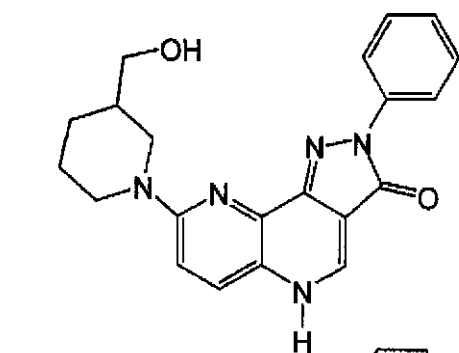


30



40

【化 10 C】

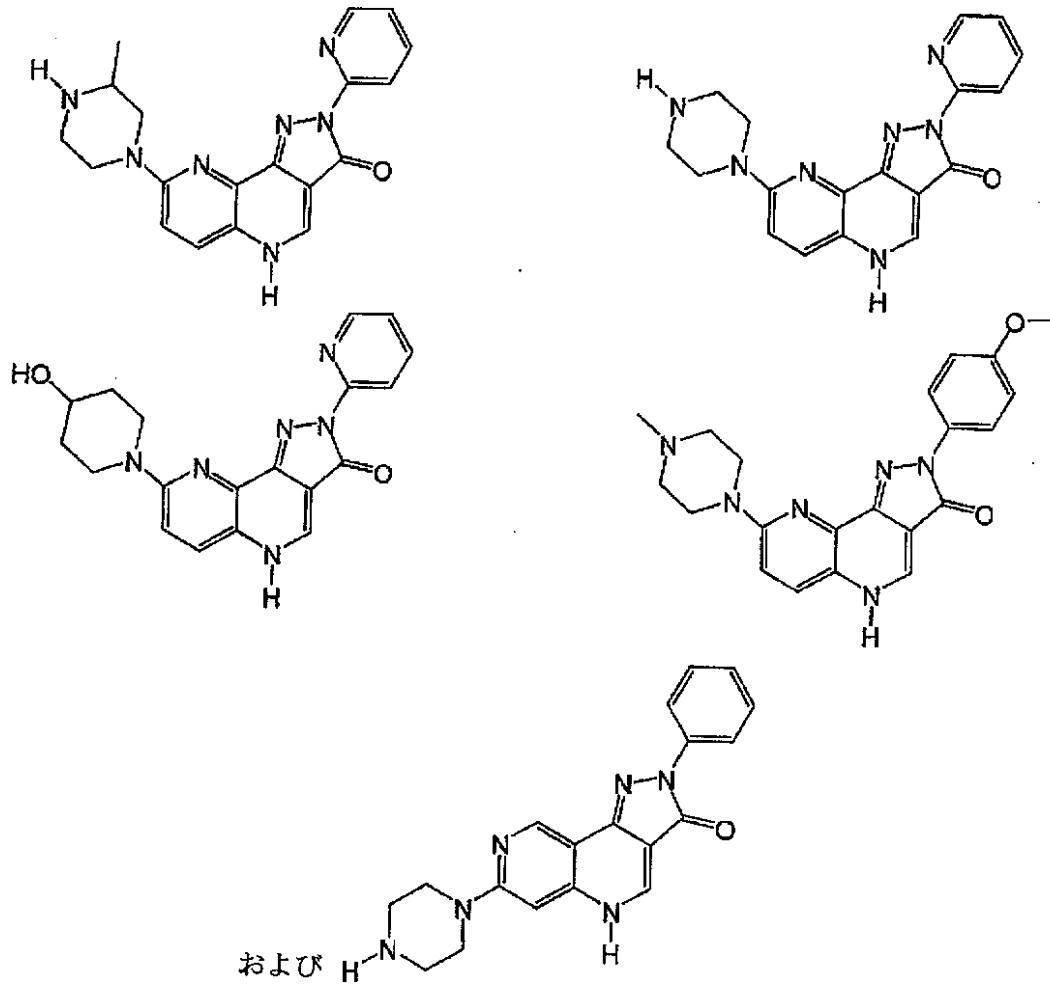


10

20

30

【化 1 0 D】



10

20

30

40

50

からなる群から選択される請求項1に記載の化合物、またはその互変異性体、またはそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項 2 6】

- a) 請求項1から25のいずれか一項の化合物と、
- b) 医薬として許容し得る担体と

を含む医薬組成物。

【請求項 2 7】

動物において1つまたは複数のGABA_Aサブタイプを調節する方法であって、請求項1に記載の化合物または請求項26に記載の医薬組成物の有効量を該動物に投与するステップを含む方法。

【請求項 2 8】

前記調節は負である請求項27に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記調節は正である請求項27に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記GABA_AサブタイプはGABA_A α 5である請求項27に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記調節は負である請求項30に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記調節は正である請求項30に記載の方法。

【請求項 3 3】

動物において認知機能障害を治療する方法であって、認知機能障害を治療する条件下で請求項1に記載の化合物または請求項26に記載の医薬組成物の有効量を該動物に投与するステップを含む方法。

【請求項34】

前記動物において1つまたは複数のGABA_Aサブタイプは負調節されている請求項33に記載の方法。

【請求項35】

前記GABA_Aサブタイプは、GABA_A α5である請求項34に記載の方法。

【請求項36】

前記動物は哺乳類である請求項33に記載の方法。

10

【請求項37】

前記動物は高齢の動物である請求項33に記載の方法。

【請求項38】

前記認知機能障害は、アルツハイマー病、認知症または別の神経変性疾患である請求項33に記載の方法。

【請求項39】

動物において精神障害を治療する方法であって、精神障害を治療する条件下で請求項1に記載の化合物または請求項26に記載の医薬組成物の有効量を該動物に投与するステップを含む方法。

【請求項40】

前記精神障害は、不安障害、睡眠障害、鬱病または統合失調症である請求項39に記載の方法。

20

【請求項41】

動物において認知機能を向上させる方法であって、記憶を向上させる条件下で請求項1に記載の化合物の有効量を該動物に投与するステップを含む方法。

【請求項42】

前記動物は、健康である請求項41に記載の方法。

【請求項43】

前記記憶は、長期記憶である請求項41に記載の方法。

【請求項44】

前記記憶は、短期記憶である請求項41に記載の方法。

30

【請求項45】

動物において1つまたは複数のGABA_Aサブタイプを調節するための医薬品の製造のための請求項1に記載の化合物または請求項26に記載の医薬組成物の使用。

【請求項46】

前記GABA_Aサブタイプは、GABA_A α5である請求項45に記載の使用。

【請求項47】

前記調節は負である請求項45に記載の使用。

【請求項48】

前記調節は正である請求項45に記載の使用。

40

【請求項49】

前記化合物は、GABA_A α5サブタイプを負調節する請求項46に記載の使用。

【請求項50】

動物において認知機能障害を治療するための医薬品の製造のための請求項1に記載の化合物または請求項26に記載の医薬組成物の使用。

【請求項51】

動物において精神障害を治療するための医薬品の製造のための請求項1に記載の化合物または請求項26に記載の医薬組成物の使用。

【請求項52】

前記精神障害は、不安障害、睡眠障害、鬱病または統合失調症である請求項51に記載の

50

使用。

【請求項 5 3】

動物において $\alpha 5$ 以外の $GABA_A \alpha$ サブユニットの調節によって改善される障害を治療するための医薬品の製造のための請求項1に記載の化合物または請求項26に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 5 4】

前記調節は正である請求項53に記載の使用。

【請求項 5 5】

前記調節は負である請求項53に記載の使用。

【請求項 5 6】

記憶を向上させる条件下で動物において認知機能を向上させるための医薬品の製造のための請求項1に記載の化合物または請求項26に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 5 7】

前記動物は、健康である請求項56に記載の使用。

【請求項 5 8】

前記記憶は、長期記憶である請求項56に記載の使用。

【請求項 5 9】

前記記憶は、短期記憶である請求項56に記載の使用。

【請求項 6 0】

動物において認知機能を向上させるための医薬品の製造のための請求項1に記載の化合物または請求項26に記載の医薬組成物の使用であって、該動物において $GABA_A \alpha 5$ サブタイプは、負調節されている使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、米国特許法119条(e)に基づいて、その全体が参照により本明細書に組み込まれている、2007年6月8日に提出した米国仮出願第60/943,000号の有益性を主張するものである。

【0002】

本発明は、認知を向上させるための治療の用途の $GABA_A \alpha 5$ の調節因子としてのピラゾロナフチリジンの新規の誘導体の使用に関する。

【背景技術】

【0003】

阻害性神経伝達物質 γ -アミノ酪酸($GABA$)は、2つの異なるクラスの受容体、すなわち $GABA_A$ および $GABA_B$ に対するリガンドとして機能する。 $GABA_A$ クラスは、リガンド開口型イオンチャネルであるのに対して、 $GABA_B$ は、カノニカル7回膜貫通型Gタンパク質共役受容体である。 $GABA_A$ 受容体は、 α 、 β 、 γ および δ を含むいくつかのサブユニットで構成される。 $GABA_A$ 受容体の個々のサブユニットのクローニングにより、これまで、6つの α サブユニット、3つの β サブユニット、3つの γ サブユニットおよび1つの δ サブユニットの存在が確認されている。受容体の全体構造は、最低限のサブユニット必要条件が少なくとも1つの α サブユニット、1つの β サブユニットおよび1つの γ サブユニットである五量体である。

【0004】

サブユニットの前記多様性により、 $GABA_A$ 受容体を含むサブユニットの10000を超える組合せが見込まれるが、すべてが自然に存在するわけではない。生物学的関連性を有し、(ラットの脳に比較的豊富に存在する)ことが確認された具体的な組合せとしては、 $\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$ (43%)、 $\alpha 2 \beta 2/3 \gamma 2$ (18%)、 $\alpha 3 \beta \gamma 2/3$ (17%)、 $\alpha 2 \beta \gamma 1$ (8%)、 $\alpha 5 \beta 3 \gamma 2/3$ (4%)、 $\alpha 6 \beta \gamma 2$ (2%)、 $\alpha 6 \beta \delta$ (2%) および $\alpha 4 \beta \delta$ (3%) が挙げられる(その全体が参照により本明細書に組み込まれている Barnard, E.A. ら、(1998) Pharmacol. Rev. 50:291~313頁)。

【0005】

ベンゾジアゼピン、ステロイド、バルビツール酸塩、エタノールおよび痙攣薬(例えばピクロトキシン)に対する部位を含む受容体の活性を調節するいくつかの異なる小分子結合部位がGABA_A受容体上に存在する。GABA結合部位は α/β 界面に位置する。 α/γ 界面に位置するベンゾジアゼピン結合部位(BZ部位)に結合する化合物の特定に多大な薬学的研究が投じられてきた。GABAの結合は、薬物のBZ部位への結合によって著しく調節され、それによりいくつかの異なる薬理的応答が生じ得る。GABA_A機能のアゴニストであるジアゼパムおよびゾルピデムなどの薬物は、抗不安薬として歴史的 success を示した(その全体が参照により本明細書に組み込まれているMuller, W.E. (1988) *Drugs of Today* 24:649~663頁)。これらの薬物の鎮静および催眠効果は、主として $\alpha 1$ 含有受容体との相互作用によるものであることが最近の研究によって示されたため、抗不安活性を維持しながらも鎮静的副作用を低減するために、 $\alpha 1\beta\gamma 2$ より $\alpha 2\beta 2\gamma 2$ および $\alpha 3\beta\gamma 2$ に対して優先的な活性を有する薬物を見出すことに多大な労力が注がれた(その全体が参照により本明細書に組み込まれているRudolph, U. F.ら、(1999) *Nature* 401 :796~800頁;その全体が参照により本明細書に組み込まれているLow, K.F.ら、(2000) *Science* 290:131~134頁;その全体が参照により本明細書に組み込まれているMcKernan, R.M.ら、(2000) *Nat. Neurosci.* 3:587~592頁)。

10

【0006】

$\alpha 5$ サブユニットは、記憶および空間的ナビゲーションにおいて役割を果たす脳の一部である海馬に多く見られる。その結果、 $\alpha 5$ 含有GABA受容体機能と認知の関連を突き止めることに多大な研究が注がれた。いくつかの研究所の結果は、 $\alpha 5\beta\gamma 2/3$ GABA_A受容体の選択的逆アゴニズムが、いくつかの動物モデルにおいて記憶機能の顕著な向上を示し得ることを示した。特許文献および科学文献の両方において逆アゴニストの例が増加している(その全体が参照により本明細書に組み込まれているYokoyama, N.ら、(1982) *J Med. Chem.* 25:337~339頁;その全体が参照により本明細書に組み込まれているTakada, S.ら、(1988) *J Med. Chem.* 31:1738~1745頁;その全体が参照により本明細書に組み込まれているAttack, J.R.ら、(2006) *European Journal of Pharmacology* 548:77~82頁)。認知改善薬の好ましいプロファイルは、 $\alpha 5$ において負の調節を示すが、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ または $\alpha 3$ の調節がより小さく、痙攣または鎮静などの副作用を最小限に抑えるものである。 $\alpha 5$ 選択的GABA_A負調節因子は、まだ市場に導入されておらず、限られた数しかヒトで臨床試験で調査されていない。

20

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】 米国仮出願第60/943,000号

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】 Barnard, E.A.ら、(1998) *Pharmacol. Rev.* 50:291~313頁【非特許文献2】 Muller, W.E. (1988) *Drugs of Today* 24:649~663頁【非特許文献3】 Rudolph, U. F.ら、(1999) *Nature* 401 :796~800頁

40

【非特許文献4】 Low, K.F.ら、(2000) *Science* 290:131~134頁【非特許文献5】 McKernan, R.M.ら、(2000) *Nat. Neurosci.* 3:587~592頁【非特許文献6】 Yokoyama, N.ら、(1982) *J Med. Chem.* 25:337~339頁【非特許文献7】 Takada, S.ら、(1988) *J Med. Chem.* 31:1738~1745頁【非特許文献8】 Attack, J.R.ら、(2006) *European Journal of Pharmacology* 548:77~82頁【非特許文献9】 Damm, H.W.ら、(1978) *Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol.* 22:597~560頁【非特許文献10】 Speth, R.C.ら、(1979) *Life Sci.* 24: 351~357頁【非特許文献11】 Park-Chung, M.A.ら、(1999) *Brain Res.* 830: 72~87頁

50

【非特許文献 1 2】Lippa Aら、(2005) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102(20):7380～7385頁

【非特許文献 1 3】Bourtchouladze, R.ら、(2003) Proc. Natl Acad. Sci USA 100:10518～10522頁

【非特許文献 1 4】Deibert, E.ら、(1999) Neurology 52:1413～1417頁

【非特許文献 1 5】Mitchell, J. B.およびLaiacina, J. (1998) Behav. Brain Res. 97: 107～113頁

【非特許文献 1 6】Teng, E.ら、(2000) J. Neuroscience 20: 3853～3863頁

【非特許文献 1 7】Mumby, D.G. (2001) Behavioural Brain Research 127: 159～181頁

【非特許文献 1 8】Pittenger, Cら、(2002) Neuron 34: 447～462頁

10

【非特許文献 1 9】Ennaceur, A.およびAggleton, J.P. (1997) Behav. Brain Res. 88: 181～193頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

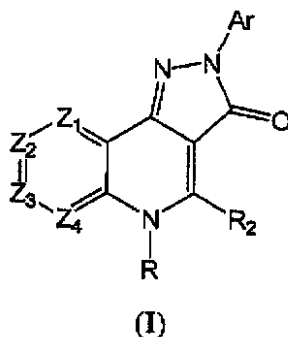
【0009】

GABA_A受容体のベンゾジアゼピン部位に結合することが示され、GABA_Aの $\alpha 5$ サブタイプを負調節する新しい化学系列の組成物および使用を本明細書に記載する。式Iの一般構造を以下に示す。

【0010】

【化1】

20



30

【0011】

式Iの化合物は、それらの化学構造のすべての可能な互変異性体およびそれらの混合物を包含する。

【0012】

発明の実施形態、態様および変形

以下の構造において、式が2つの互変異性構造の混合物として示されるときは、「R」の定義が、左の構造と右の構造で異なり得ることが認識される。例えば、式(I)の化合物において、左の構造では「R」の定義が不在であるが、右の構造では「R」の定義が水素であり得る。互変異性構造で表される化合物は、すべての可能な互変異性体形およびそれらの混合物で存在することができる。また、化合物は、両方の導出互変異性体形で存在する必要がない。いずれかの導出構造で表すことができる化合物は、平衡であるか、平衡でないかにかかわらず本開示内に含まれる。

40

【0013】

式によっては2つの互変異性体形が導出されることが認識される。簡単にするために、示された式に対して右の互変異性体形のみが導出されているいくつかの場合(請求項を含む)において、これは、他の互変異性体形を除外するものではない。ある式に対して1つの互変異性体形のみが導出されている場合において、他の互変異性体形も考えられる。

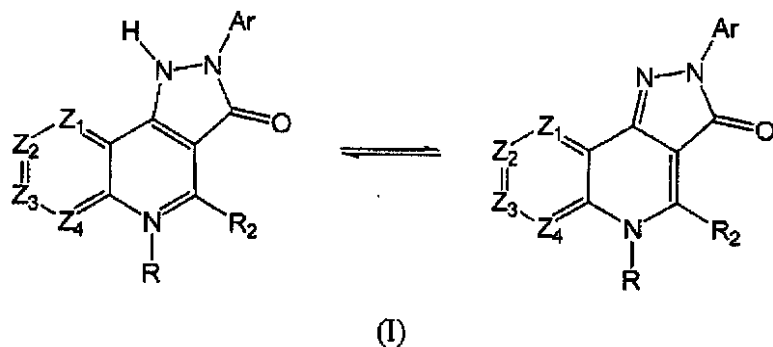
【0014】

本発明の一実施形態は、式(I)の化合物を提供する。

【0015】

50

【化 2】



10

【0016】

(式中、

Rは、不在、水素または酸化物であり；

Z₁、Z₂、Z₃およびZ₄は、それぞれ独立に、NまたはC(R₁)であり、Z₁、Z₂、Z₃およびZ₄の少なくとも1つはNであり、Z₁、Z₂、Z₃およびZ₄の少なくとも2つはC(R₁)であり；

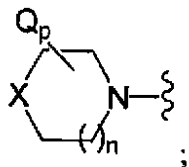
各R₁は、独立に、水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、B¹、-CONR_aR_b、-NR_aR_b、ヒドロキシ(C₁~C₆)アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アミノ(C₁~C₆)アルキル、5つまでのフルオロで場合により置換された(C₁~C₆)アルキル、および5つまでのフルオロで場合により置換された(C₁~C₆)アルコキシからなる群から選択され；少なくとも1つのR¹は、B¹であり；

20

B¹は

【0017】

【化 3】



30

【0018】

であり；

R₂は、水素、ヒドロキシ、ハロ、ヒドロキシ(C₁~C₆)アルキル、5つまでのフルオロで場合により置換された(C₁~C₆)アルキル、および5つまでのフルオロで場合により置換された(C₁~C₆)アルコキシからなる群から選択され；

各R_aおよびR_bは、独立に、水素、(C₁~C₆)アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、(C₁~C₆)アルキルアリール、-S(O)_z(C₁~C₆)アルキル、-S(O)_zアリール、-C(O)(C₁~C₆)アルキル、-C(O)NR_g(C₁~C₆)アルキル、-C(O)NR_gアリール、-C(O)O(C₁~C₆)アルキル、アリールOC(O)-またはアリールC(O)-であり、あるいはR_aおよびR_bは、それらが結合された窒素と一緒に、1つまたは複数のR_dで場合により置換された複素環基を形成し；複素環基は、O(酸素)、S(硫黄)およびNR_cから選択される1つまたは複数の基を場合により含み；

40

各R_cは、独立に、水素、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、-C(O)O(C₁~C₆)アルキル、-C(O)Oアリール、(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁~C₆)アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールO(C₁~C₆)アルキル、-C(O)NR_g(C₁~C₆)アルキル、-C(O)NR_gアリール、-S(O)_z(C₁~C₆)アルキル、-S(O)_zアリール、-C(O)(C₁~C₆)アルキル、アリールC(O)-、5つまでのフルオロで場合により置換された(C₁~C₆)アルキル、または5つまでのフルオロで場合により置換された(C₁~C₆)アルコキシであり；

各R_dは、独立に、水素、ハロ、オキソ、ヒドロキシ、-C(O)NR_aR_b、-NR_aR_b、ヒドロキシ(C₁~C₆)アルキル、アリール、アリール(C₁~C₆)アルキル、5つまでのフルオロで場合に

50

より置換された($C_1 \sim C_6$)アルキル、または5つまでのフルオロで場合により置換された($C_1 \sim C_6$)アルコキシであり;

各 R_e および R_f は、独立に、水素、($C_1 \sim C_6$)アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、($C_1 \sim C_6$)アルキルアリール、アリール($C_1 \sim C_6$)アルキル、 $-C(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)_z(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)_zNR_g(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)_z$ アリール、 $-C(O)NR_g(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール $C(O)-$ 、アリール $OC(O)-$ または $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキルから選択され;

R_g は、水素、アリール、ヘテロアリール、複素環、または5つまでのフルオロで場合により置換された($C_1 \sim C_6$)アルキルであり;

Arは、1つまたは複数のMで場合により置換されたアリール、あるいは1つまたは複数のMで場合により置換されたヘテロアリールであり;

各Qは、独立に、水素、ハロ、オキソ、ヒドロキシ、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-NR_aR_b$ 、5つまでのフルオロで場合により置換された($C_1 \sim C_6$)アルキル、5つまでのフルオロで場合により置換された($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、1つまたは複数の R_d で場合により置換された($C_1 \sim C_6$)アルキル、1つまたは複数の R_d で場合により置換されたヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、1つまたは複数の R_d で場合により置換されたアリール、あるいは1つまたは複数の R_d で場合により置換されたアリール($C_1 \sim C_6$)アルキルであり;

各Mは、独立に、水素、ハロ、 CF_3 、 CF_2H 、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、($C_1 \sim C_6$)アルキル、ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、 $-NR_aR_b$ 、アリール、ヘテロアリールまたは複素環であり;

各Xは、独立に、NL、酸素、 $C(Q)_2$ または $S(O)_z$ であり;

各Lは、独立に、水素、($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_2 \sim C_6$)アルキニル、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)O$ アリール、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリール $O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-CONR_cR_f$ 、 $-S(O)_z(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)_z$ アリール、 $-C(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール $C(O)-$ 、 $-C(O)NR_g(C_1 \sim C_6)$ アルキル、5つまでのフルオロで場合により置換された($C_1 \sim C_6$)アルキル、または5つまでのフルオロで場合により置換された($C_1 \sim C_6$)アルコキシであり;

pは、0、1、2および3から選択される整数であり;

zは、0、1および2から選択される整数であり;

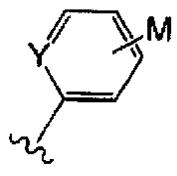
nは、0、1および2から選択される整数である。)

【0019】

いくつかの実施形態において、Arは、

【0020】

【化4】



【0021】

であり得る

(式中、Yは、CMまたはNである。)

【0022】

一実施形態において、該化合物は式Iaを有し、またはその互変異性体、またはそれらの医薬として許容し得る塩である

【0023】

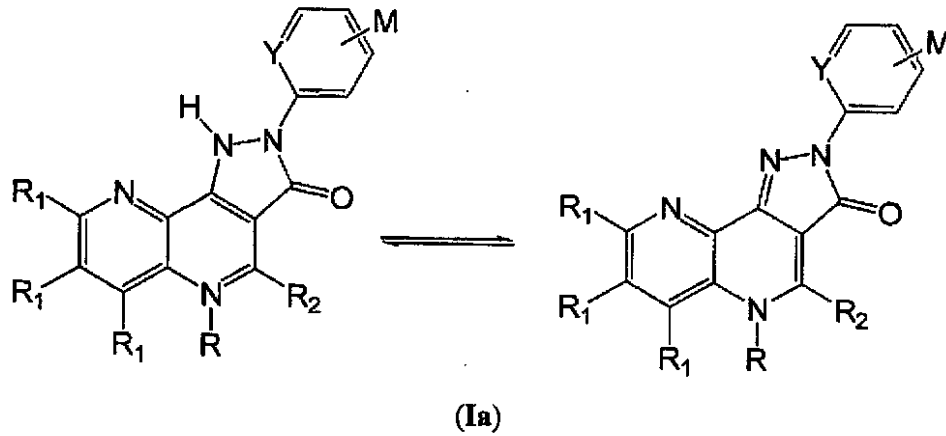
10

20

30

40

【化5】



10

【0024】

(式中、Yは、CMまたはNである。)。一実施形態において、Xは、NLであり得る。別の実施形態において、Xは酵素であり得る。

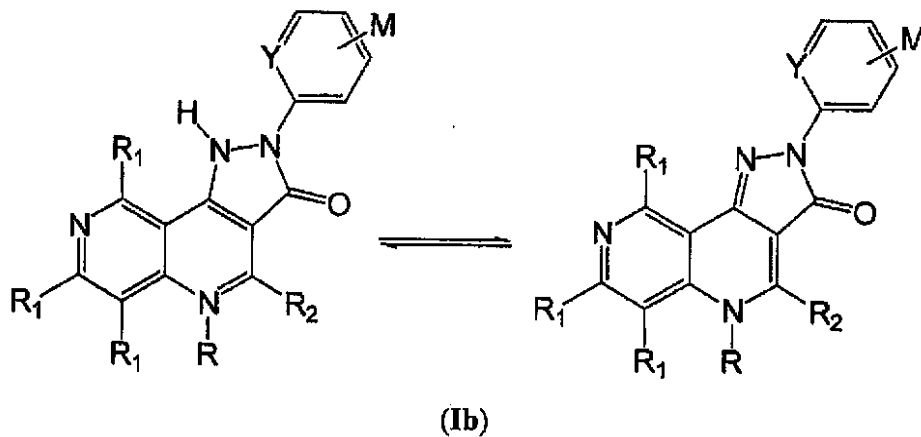
【0025】

別の実施形態において、該化合物は式Ibを有し、およびその互変異性体、またはそれらの医薬として許容し得る塩である

20

【0026】

【化6】



30

【0027】

(式中、Yは、CMまたはNである。)。一実施形態において、XはNLであり得る。別の実施形態において、Xは酵素であり得る。

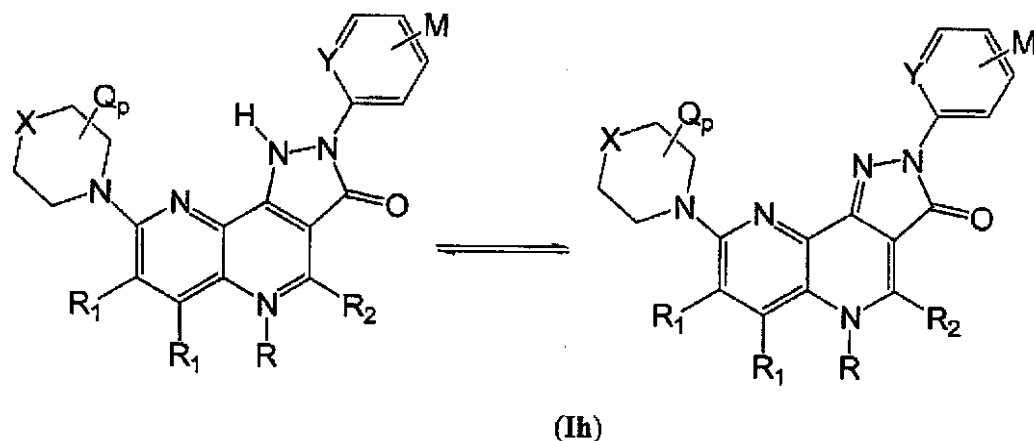
【0028】

別の実施形態において、該化合物は式(Ih)を有し、またはその互変異性体、またはそれらの医薬として許容し得る塩である

40

【0029】

【化 7】



10

【 0 0 3 0 】

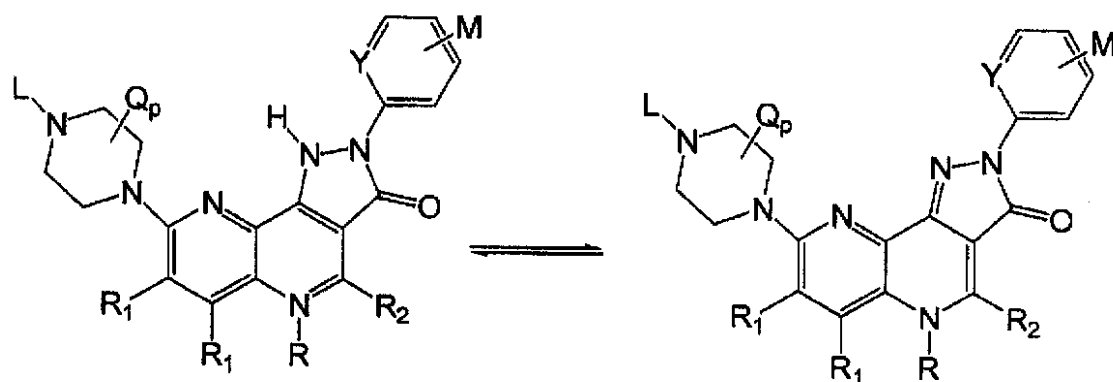
(式中、Yは、CMまたはNである。)。

【 0 0 3 1 】

別の実施形態において、該化合物は式(Ii)を有する。

【 0 0 3 2 】

【化 8】



20

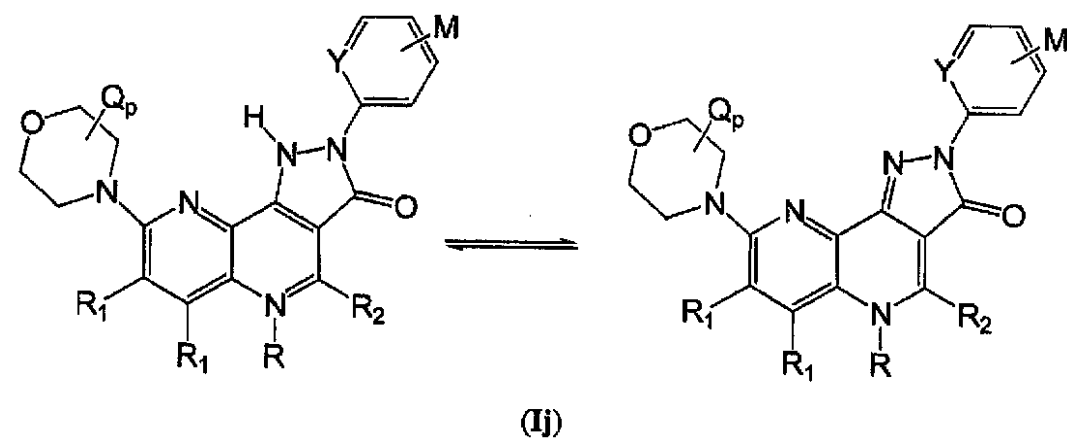
30

【 0 0 3 3 】

別の実施形態において、該化合物は式(Ij)を有し、またはその互変異性体、またはそれらの医薬として許容し得る塩である

【 0 0 3 4 】

【化 9】



40

【 0 0 3 5 】

50

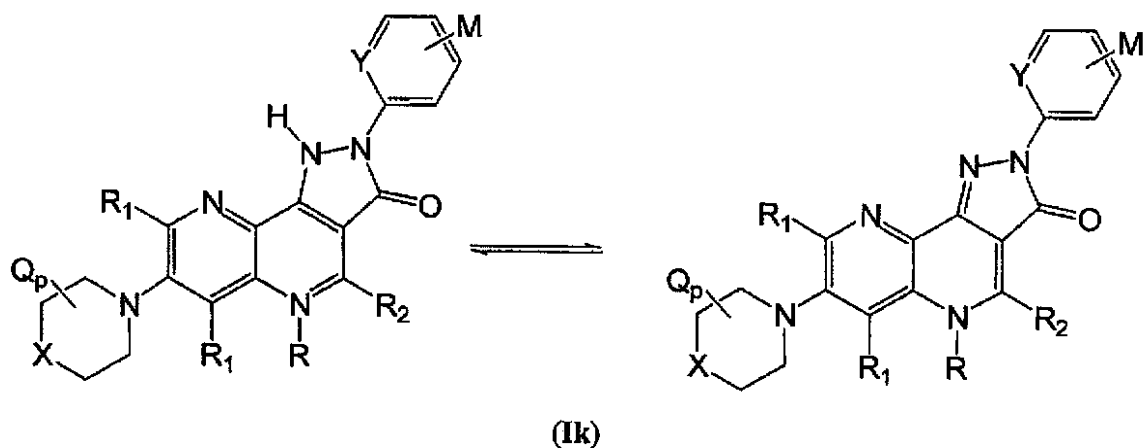
(式中、Yは、CMまたはNである。)

【0036】

別の実施形態において、該化合物は式(Ik)を有し、またはその互変異性体、またはそれらの医薬として許容し得る塩である

【0037】

【化10】



10

20

【0038】

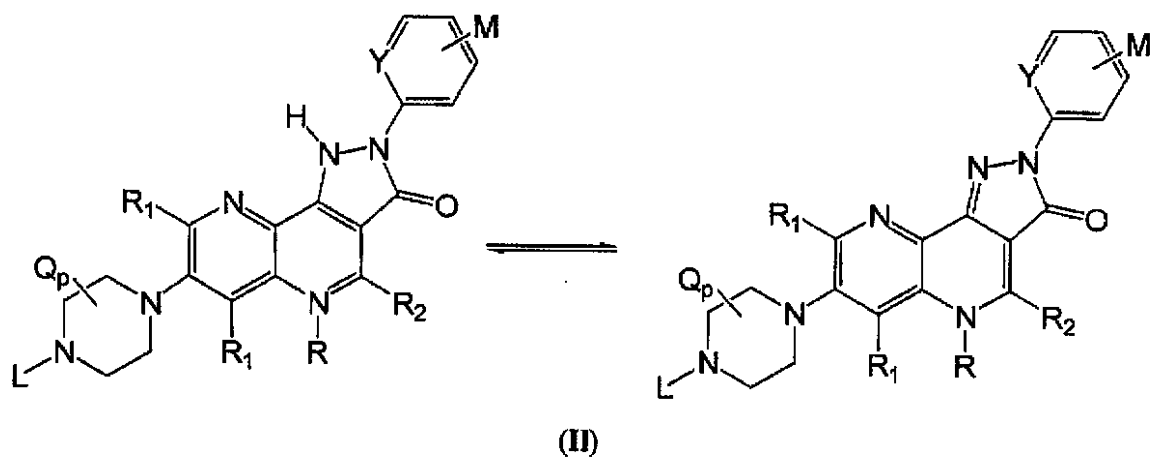
(式中、Yは、CMまたはNである。)

【0039】

別の実施形態において、該化合物は式(II)を有し、またはその互変異性体、またはそれらの医薬として許容し得る塩である

【0040】

【化11】



30

40

【0041】

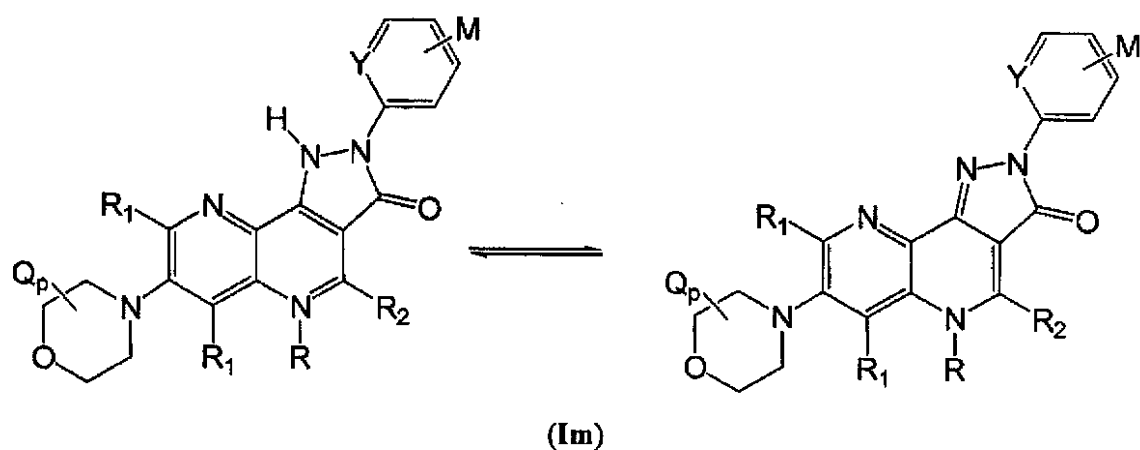
(式中、Yは、CMまたはNである。)

【0042】

別の実施形態において、該化合物は式(Im)を有し、またはその互変異性体、またはそれらの医薬として許容し得る塩である

【0043】

【化 1 2】



10

【 0 0 4 4】

(式中、Yは、CMまたはNである。)。

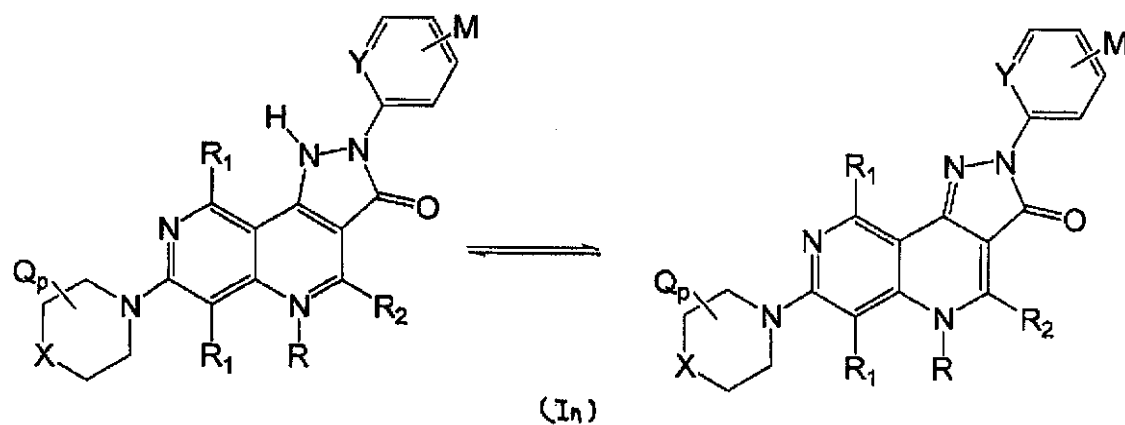
【 0 0 4 5】

別の実施形態において、該化合物は式(In)を有し、またはその互変異性体、またはそれらの医薬として許容し得る塩である

20

【 0 0 4 6】

【化 1 3】



30

【 0 0 4 7】

(式中、Yは、CMまたはNである。)。

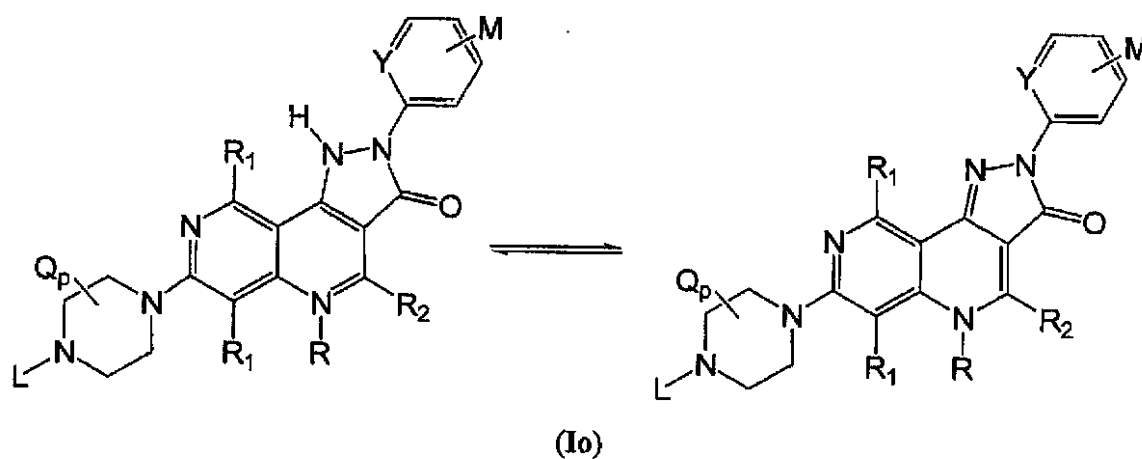
【 0 0 4 8】

別の実施形態において、該化合物は式(Io)を有し、またはその互変異性体、またはそれらの医薬として許容し得る塩である

40

【 0 0 4 9】

【化 1 4】



10

【 0 0 5 0】

(式中、Yは、CMまたはNである。)

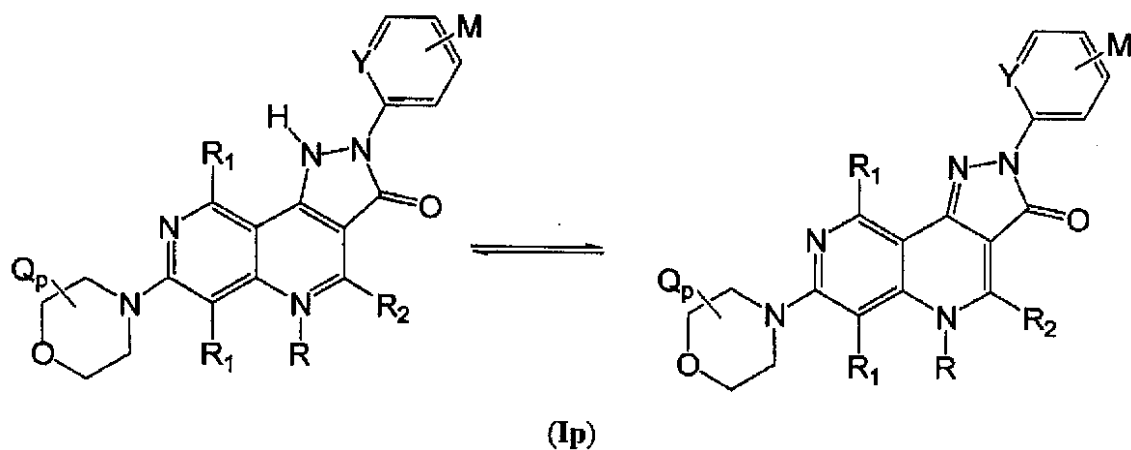
【 0 0 5 1】

別の実施形態において、該化合物は式(Ip)を有し、またはその互変異性体、またはそれらの医薬として許容し得る塩である

20

【 0 0 5 2】

【化 1 5】



30

【 0 0 5 3】

(式中、Yは、CMまたはNである。)

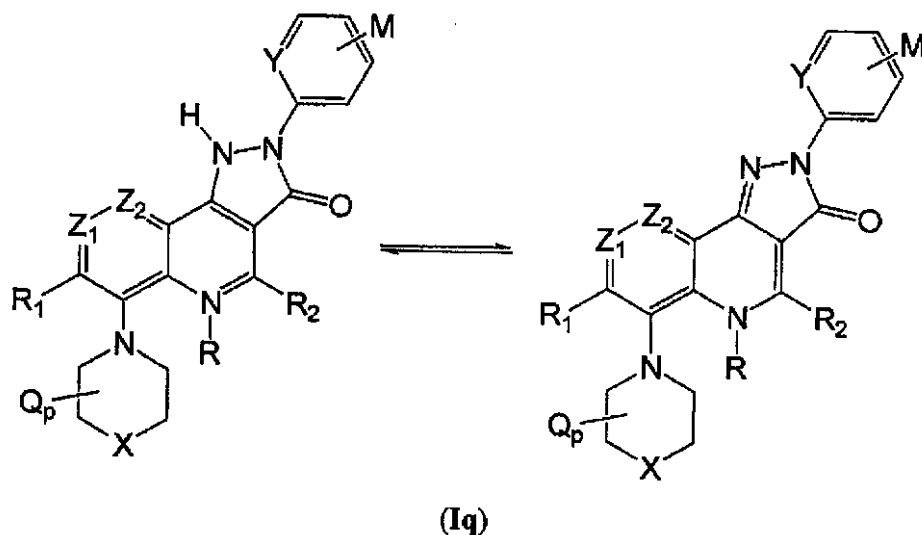
【 0 0 5 4】

別の実施形態において、該化合物は式(Iq)を有し、またはその互変異性体、またはそれらの医薬として許容し得る塩である

40

【 0 0 5 5】

【化 1 6】



10

【 0 0 5 6 】

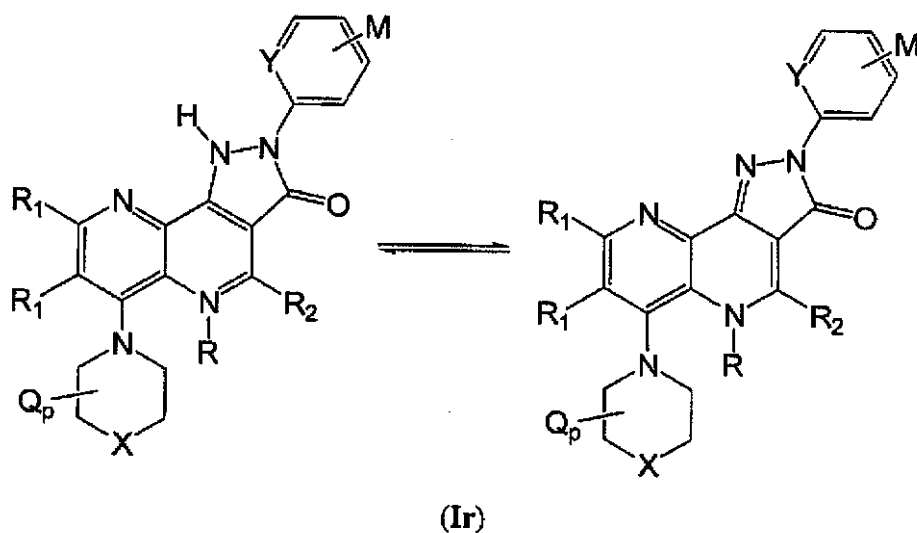
(式中、Yは、CMまたはNである。)。

【 0 0 5 7 】

別の実施形態において、該化合物は式(Ir)を有し、およびその互変異性体、またはそれらの医薬として許容し得る塩である

【 0 0 5 8 】

【化 1 7】



30

【 0 0 5 9 】

(式中、Yは、CMまたはNである。)。

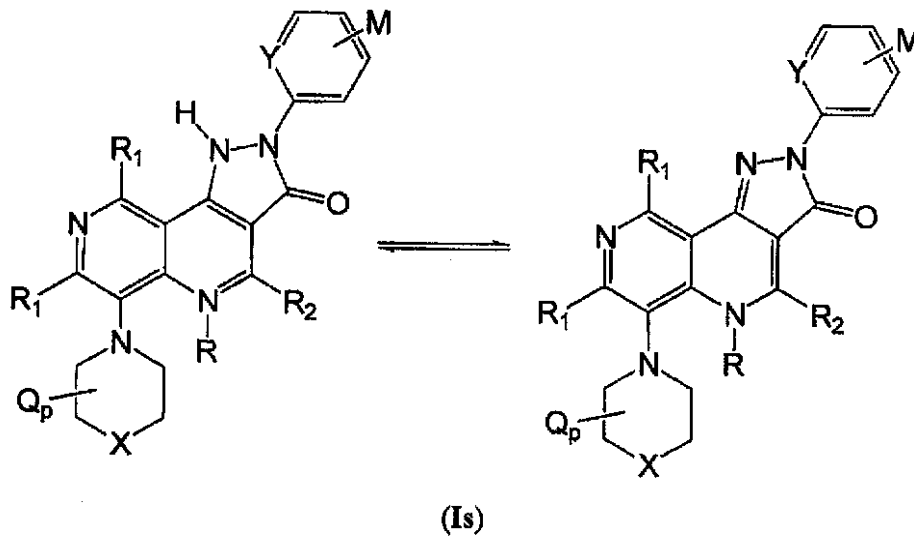
【 0 0 6 0 】

別の実施形態において、該化合物は式(Is)を有し、またはその互変異性体、またはそれらの医薬として許容し得る塩である

【 0 0 6 1 】

40

【化 1 8】



10

【 0 0 6 2】

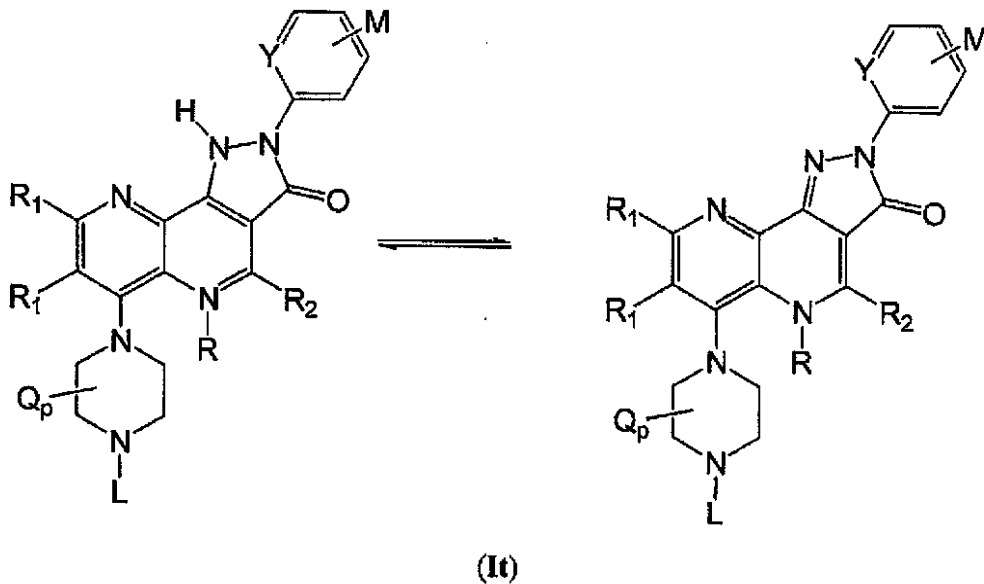
(式中、Yは、CMまたはNである。)

【 0 0 6 3】

別の実施形態において、該化合物は式(It)を有し、またはその互変異性体、またはそれらの医薬として許容し得る塩である

【 0 0 6 4】

【化 1 9】



30

【 0 0 6 5】

(式中、Yは、CMまたはNである。)

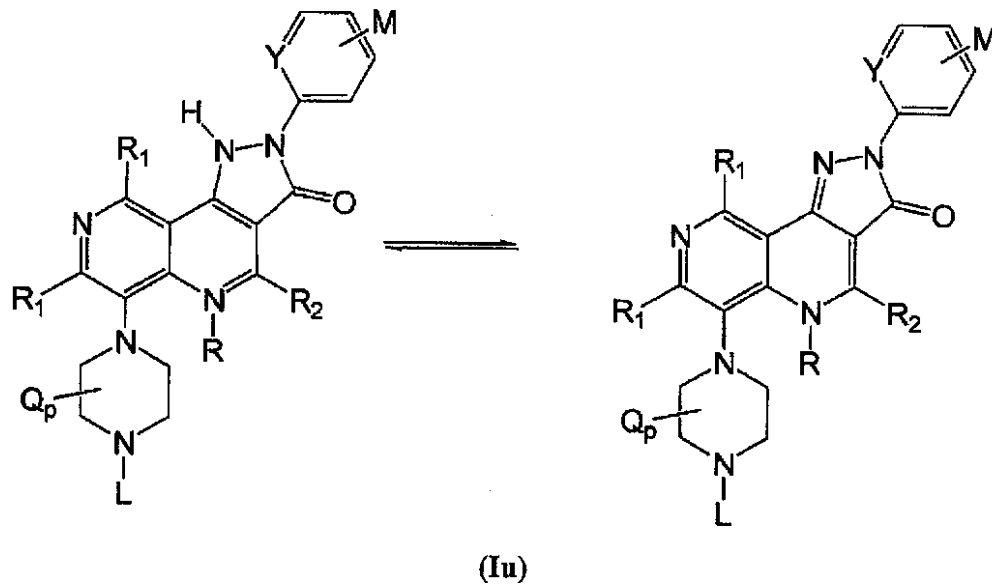
【 0 0 6 6】

別の実施形態において、該化合物は式(Iu)を有し、またはその互変異性体、またはそれらの医薬として許容し得る塩である

【 0 0 6 7】

40

【化 2 0】



10

【 0 0 6 8 】

(式中、Yは、CMまたはNである。)

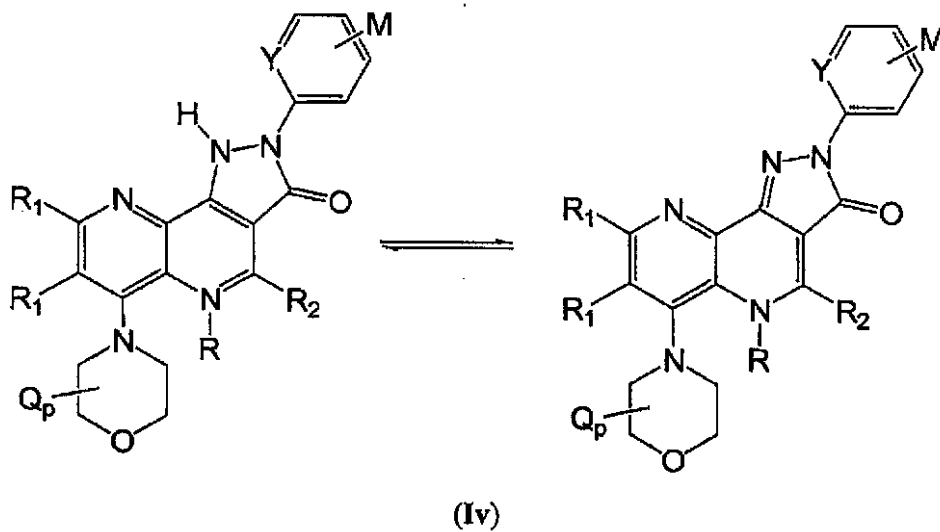
20

【 0 0 6 9 】

別の実施形態において、該化合物は式(Iv)を有し、またはその互変異性体、またはそれらの医薬として許容し得る塩である

【 0 0 7 0 】

【化 2 1】



30

【 0 0 7 1 】

(式中、Yは、CMまたはNである。)

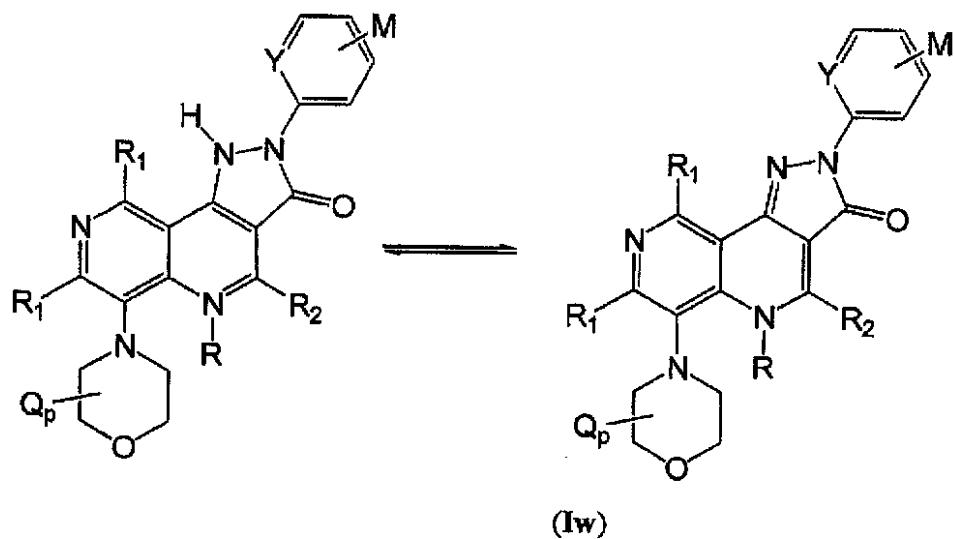
【 0 0 7 2 】

別の実施形態において、該化合物は式(Iw)を有し、およびその互変異性体、またはそれらの医薬として許容し得る塩である

【 0 0 7 3 】

40

【化 2 2】



10

【 0 0 7 4】

(式中、Yは、CMまたはNである。)

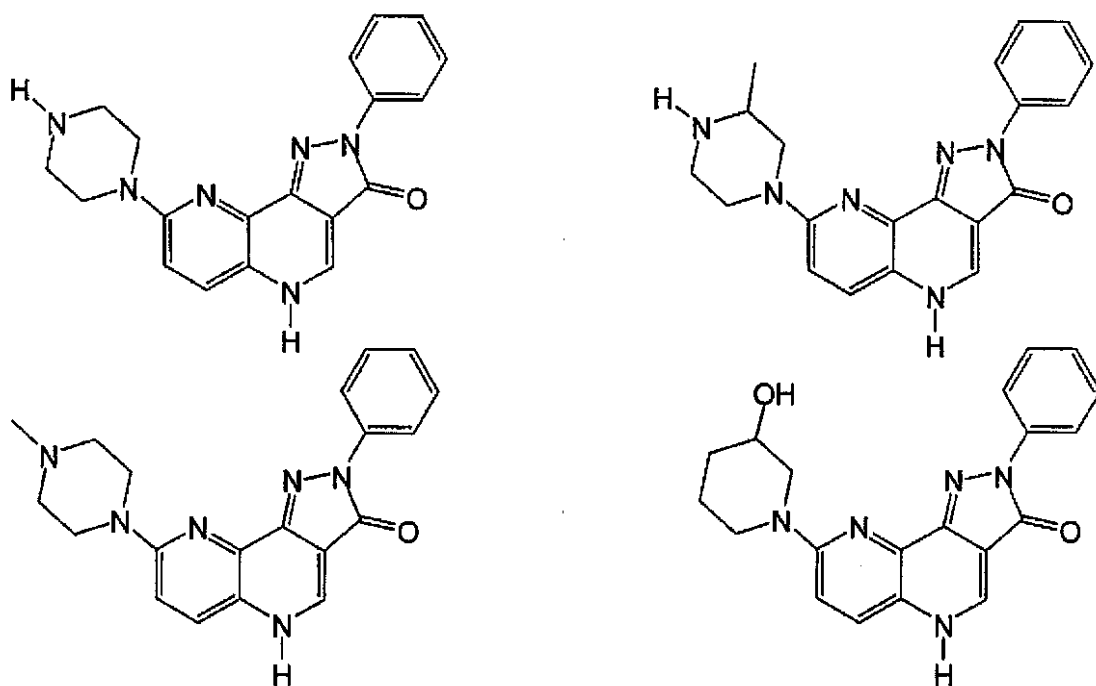
【 0 0 7 5】

別の実施形態において、該化合物は、

【 0 0 7 6】

【化 2 3 A】

20

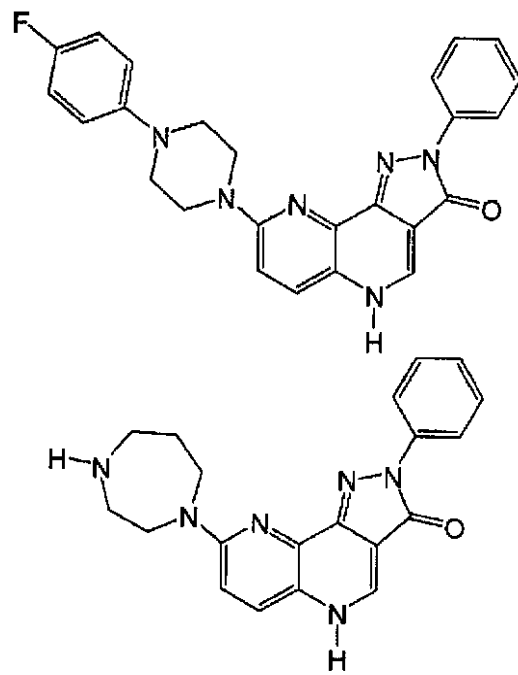
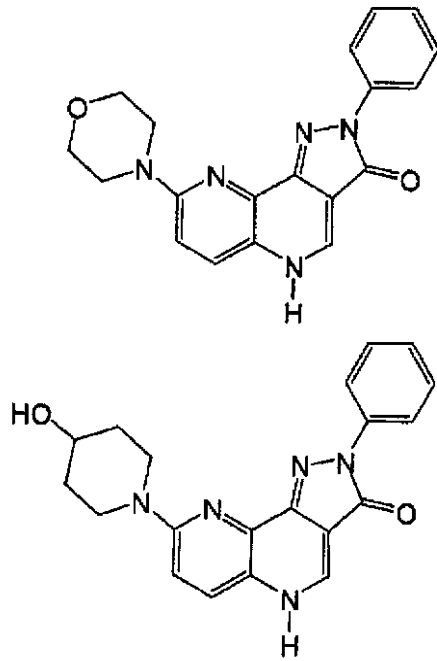


30

40

【 0 0 7 7】

【化 2 3 B】

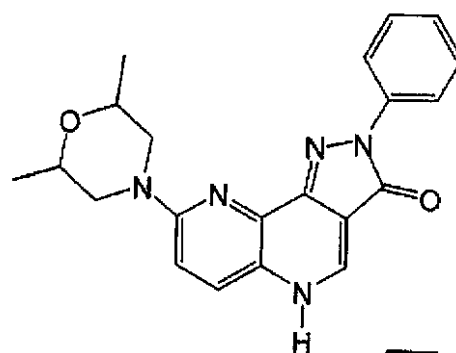
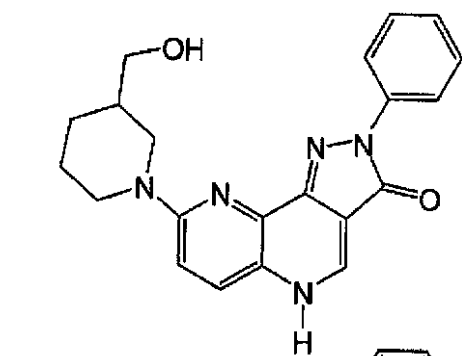


10

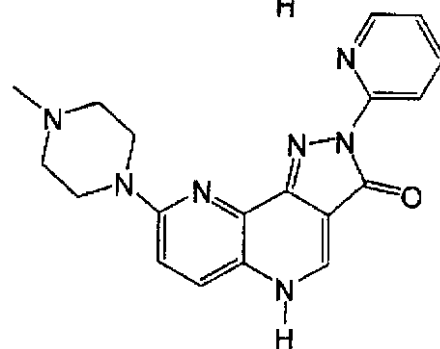
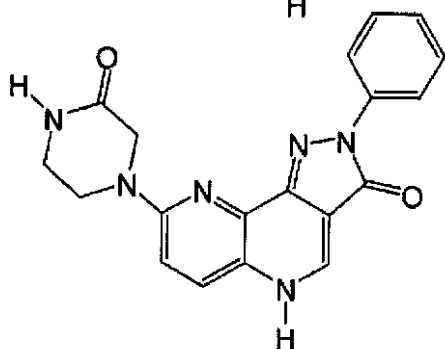
【 0 0 7 8 】

20

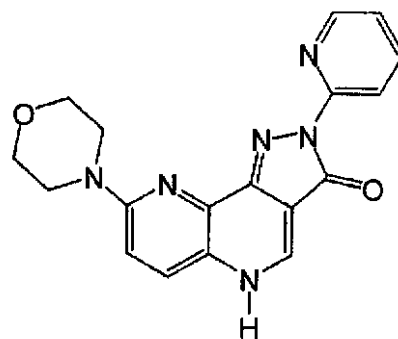
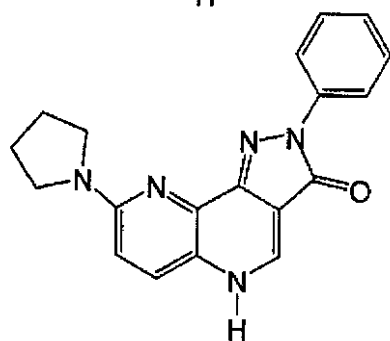
【化 2 3 C】



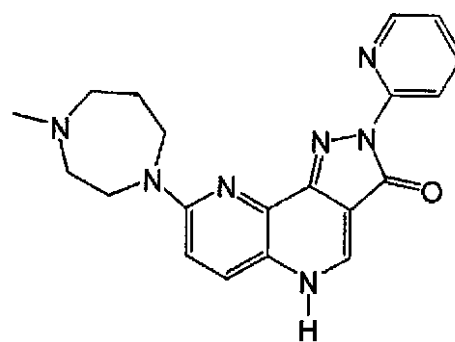
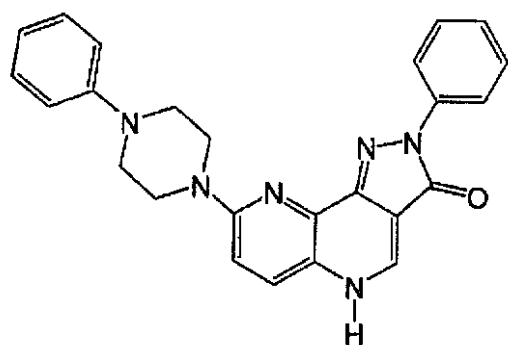
10



20



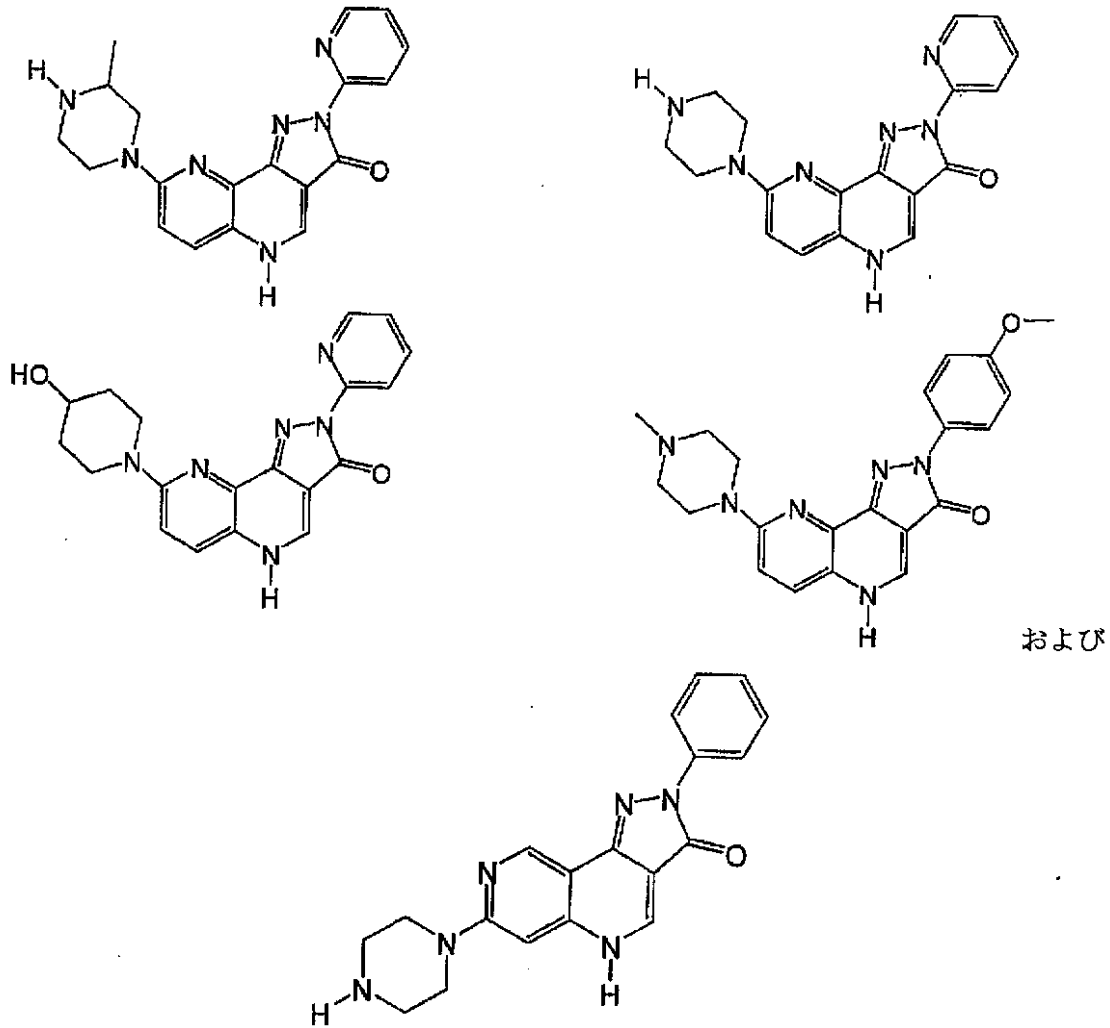
30



【0079】

40

【化 2 3 D】



【0080】

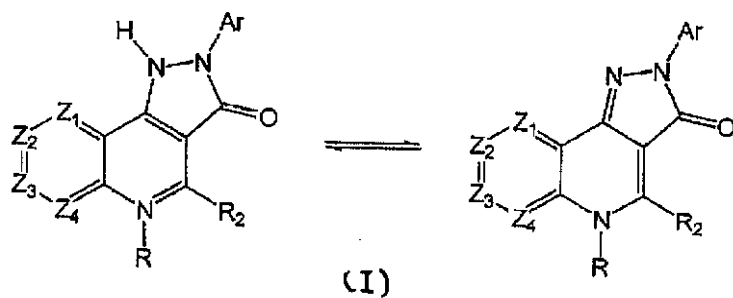
、またはその互変異性体、またはそれらの医薬として許容し得る塩からなる群から選択される。

【0081】

本実施形態は、動物において1つまたは複数のGABA_Aサブタイプを調節する方法であって、式(I)の化合物、またはその互変異性体、またはそれらの医薬として許容し得る塩の有効量を該動物に投与することを含む方法を提供する。

【0082】

【化 2 4】



【0083】

(式中、

Rは、不在、水素または酸化物であり；

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 は、それぞれ独立に、Nまたは $C(R_1)$ であり、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 の少なくとも1つはNであり、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 の少なくとも2つは $C(R_1)$ であり；

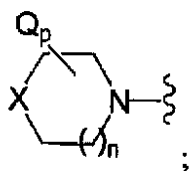
各 R_1 は、独立に、水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、 B^1 - $CONR_aR_b$ 、 $-NR_aR_b$ 、ヒドロキシ($C_1\sim C_6$)アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アミノ($C_1\sim C_6$)アルキル、5つまでのフルオロで場合により置換された($C_1\sim C_6$)アルキル、および5つまでのフルオロで場合により置換された($C_1\sim C_6$)アルコキシからなる群から選択され；少なくとも1つの R^1 は、 B^1 であり；

B^1 は

10

【0084】

【化25】



【0085】

であり；

R_2 は、水素、ヒドロキシ、ハロ、ヒドロキシ($C_1\sim C_6$)アルキル、5つまでのフルオロで場合により置換された($C_1\sim C_6$)アルキル、および5つまでのフルオロで場合により置換された($C_1\sim C_6$)アルコキシからなる群から選択され；

20

各 R_a および R_b は、独立に、水素、($C_1\sim C_6$)アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、($C_1\sim C_6$)アルキルアリール、 $-S(O)_z(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)_z$ アリール、 $-C(O)(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)NR_g(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)NR_g$ アリール、 $-C(O)O(C_1\sim C_6)$ アルキル、アリール $OC(O)$ -またはアリール $C(O)$ -であり、あるいは R_a および R_b は、それらが結合された窒素と一緒に、1つまたは複数の R_d で場合により置換された複素環基を形成し；複素環基は、O(酸素)、S(硫黄)および NR_c から選択される1つまたは複数の基を場合により含み；

各 R_c は、独立に、水素、($C_2\sim C_6$)アルケニル、($C_2\sim C_6$)アルキニル、 $-C(O)O(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)O$ アリール、($C_1\sim C_6$)アルコキシ($C_1\sim C_6$)アルキル、ヒドロキシ($C_1\sim C_6$)アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリール $O(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)NR_g(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)NR_g$ アリール、 $-S(O)_z(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)_z$ アリール、 $-C(O)(C_1\sim C_6)$ アルキル、アリール $C(O)$ -、5つまでのフルオロで場合により置換された($C_1\sim C_6$)アルキル、または5つまでのフルオロで場合により置換された($C_1\sim C_6$)アルコキシであり；

30

各 R_d は、独立に、水素、ハロ、オキソ、ヒドロキシ、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-NR_aR_b$ 、ヒドロキシ($C_1\sim C_6$)アルキル、アリール、アリール($C_1\sim C_6$)アルキル、5つまでのフルオロで場合により置換された($C_1\sim C_6$)アルキル、または5つまでのフルオロで場合により置換された($C_1\sim C_6$)アルコキシであり；

各 R_e および R_f は、独立に、水素、($C_1\sim C_6$)アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、($C_1\sim C_6$)アルキルアリール、アリール($C_1\sim C_6$)アルキル、 $-C(O)(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)_z(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)_zNR_g(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)_z$ アリール、 $-C(O)NR_g(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)(C_1\sim C_6)$ アルキル、アリール $C(O)$ -、アリール $OC(O)$ -または $-C(O)O(C_1\sim C_6)$ アルキルから選択され；

40

R_g は、水素、アリール、ヘテロアリール、複素環、または5つまでのフルオロで場合により置換された($C_1\sim C_6$)アルキルであり；

Arは、1つまたは複数のMで場合により置換されたアリール、あるいは1つまたは複数のMで場合により置換されたヘテロアリールであり；

各Qは、独立に、水素、ハロ、オキソ、ヒドロキシ、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-NR_aR_b$ 、5つまでのフルオロで場合により置換された($C_1\sim C_6$)アルキル、5つまでのフルオロで場合により置換

50

された($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、1つまたは複数の R_d で場合により置換された($C_1 \sim C_6$)アルキル、1つまたは複数の R_d で場合により置換されたヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、1つまたは複数の R_d で場合により置換されたアリーール、あるいは1つまたは複数の R_d で場合により置換されたアリーール($C_1 \sim C_6$)アルキルであり；

各Mは、独立に、水素、ハロ、 CF_3 、 CF_2H 、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、($C_1 \sim C_6$)アルキル、ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、 $-NR_aR_b$ 、アリーール、ヘテロアリーールまたは複素環であり；

各Xは、独立に、NL、酸素、 $C(Q)_2$ または $S(O)_z$ であり；

各Lは、独立に、水素、($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_2 \sim C_6$)アルキニル、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)O$ アリーール、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、複素環、アリーール $O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-CONR_cR_f$ 、 $-S(O)_z(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)_z$ アリーール、 $-C(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリーール $C(O)-$ 、 $-C(O)NR_g(C_1 \sim C_6)$ アルキル、5つまでのフルオロで場合により置換された($C_1 \sim C_6$)アルキル、または5つまでのフルオロで場合により置換された($C_1 \sim C_6$)アルコキシであり；

pは、0、1、2および3から選択される整数であり；

zは、0、1および2から選択される整数であり；

nは、0、1および2から選択される整数である。)。

【0086】

該方法の一実施形態において、調節は負であり得る。別の実施形態において、調節は正であり得る。

【0087】

該方法の一実施形態において、 $GABA_A$ サブタイプは $GABA_A \alpha 5$ である。該方法の一実施形態において、調節は負であり得る。別の実施形態において、調節は正であり得る。

【0088】

本明細書に開示されているいくつかの実施形態は、動物において認知機能障害の治療方法であって、認知機能障害を治療する条件下で、本発明の化合物、またはその医薬として許容し得る塩の有効量を該動物に投与することを含む方法に関する。一実施形態において、該動物は、高齢の動物である。別の実施形態において、認知機能障害は、アルツハイマー病、認知症または別の神経変性疾患である。

【0089】

本明細書に開示されているいくつかの実施形態は、動物において神経障害の治療方法であって、神経障害を治療する条件下で、本発明の化合物、またはその医薬として許容し得る塩の有効量を該動物に投与することを含む方法に関する。

【0090】

本明細書に開示されているいくつかの実施形態は、動物において1つまたは複数の $GABA_A$ サブタイプの調節に有用な医薬品の製造のための本発明の化合物またはそれらの医薬として許容し得る塩の使用に関する。該方法の一実施形態において、調節は負であり得る。別の実施形態において、調節は正であり得る。該方法の一実施形態において、 $GABA_A$ サブタイプは、 $GABA_A \alpha 5$ である。該方法の一実施形態において、調節は負であり得る。別の実施形態において、調節は正であり得る。

【0091】

本明細書に開示されているいくつかの実施形態は、動物において認知機能障害の治療に有用な医薬品の製造のための本発明の化合物、またはその医薬として許容し得る塩の使用に関する。一実施形態において、該動物は、健康な動物である。別の実施形態において、該動物は、高齢の動物である。別の実施形態において、認知機能障害は、アルツハイマー病、認知症または別の神経変性疾患である。

【0092】

本明細書に開示されているいくつかの実施形態は、動物において精神障害の治療に有用な医薬品の製造のための本発明の化合物、またはその医薬として許容し得る塩の使用に関する。一実施形態において、精神障害は、不安障害、睡眠障害、鬱病または統合失調症で

ある。

【0093】

本明細書に開示されているいくつかの実施形態は、動物において $\alpha 5$ 以外のGABA_A $\alpha 5$ サブユニットの調節によって改善される障害の治療に有用な医薬品の製造のための式(I)の化合物、またはその医薬として許容し得る塩の使用に関する。一実施形態において、調節は正であり得る。別の実施形態において、調節は負であり得る。

【0094】

本明細書に開示されている実施形態は、動物において認知機能を向上させる方法であって、記憶を向上させる条件下で、式(I)の化合物またはその医薬として許容し得る塩の有効量を該動物に投与することを含む方法に関する。一実施形態において、該動物は健康である。一実施形態において、記憶は長期記憶である。一実施形態において、記憶は短期記憶である。

10

【0095】

本明細書に開示されているいくつかの実施形態は、動物においてGABA_A $\alpha 5$ サブタイプを負調節する、動物において認知機能を向上させるための医薬品の製造のための式(I)の化合物またはその医薬として許容し得る塩の使用に関する。一実施形態において、動物は、健康である。一実施形態において、記憶は、長期記憶である。一実施形態において、記憶は、短期記憶である。

【発明を実施するための形態】

【0096】

20

定義

本明細書に使用されているように、共通の有機系略語は、以下のように定義される。

Ac	アセチル
aq.	水性
Bu	n-ブチル
cat.	触媒
CDI	1,1'-カルボニルジイミダゾール
°C	摂氏温度
Dowtherm(登録商標)	ジフェニルエーテルとビフェニルの共融混合物
DBN	1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン
DIEA	ジイソプロピルエチルアミノ
DMA	ジメチルアセトアミド
DMF	N,N'-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
Et	エチル
g	グラム
h	時間
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
iPrまたはisopr	イソプロピル
LCMS	液体クロマトグラフィー-質量分光測定
Me	メチル
MeOH	メタノール
mL	ミリリットル
Pd/C	活性炭素上パラジウム
ppt	沈殿
rt	室温
TEA	トリエチルアミン
Tert, t	第三の
μL	マイクロリットル

30

40

50

【0097】

本明細書に使用されているように、「アルキル」という用語は、脂肪族炭化水素基を指す。アルキル成分は、それがアルケンまたはアルキン成分を含まないことを意味する「飽和アルキル」基であってよい。「アルケン」成分は、少なくとも2個の炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素二重結合からなる基を指し、「アルキン」成分は、少なくとも2個の炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素三重結合からなる基を指す。アルキル成分は、分枝鎖、直鎖または環式であってよい。分枝鎖アルキル基の例としては、イソプロピル、sec-ブチルおよびt-ブチル等が挙げられるが、それらに限定されない。直鎖アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルおよびヘプチル等が挙げられるが、それらに限定されない。環式アルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル等が挙げられるが、それらに限定されない。

10

【0098】

本明細書に使用されている「アルコキシ」という用語は、--O--結合を介して親分子に共有結合された直鎖または分枝鎖アルキルラジカルを指す。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシおよびt-ブトキシ等が挙げられるが、それらに限定されない。

【0099】

本明細書に使用されている「アルケニル」という用語は、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニルおよび2-ブテニル等を含むが、それらに限定されない、炭素二重結合を含む2から20個の炭素原子の一価の直鎖または分枝鎖ラジカルを指す。

20

【0100】

本明細書に使用されている「アルキニル」という用語は、1-プロピニル、1-ブチニルおよび2-ブチニル等を含むが、それらに限定されない、炭素三重結合を含む2から20個の炭素原子の一価の直鎖または分枝鎖ラジカルを指す。

【0101】

本明細書に使用されている「アリール」という用語は、単環または多縮合環にかかわらず、単素環式芳香族環を指す。さらに、「アリール」という用語は、少なくとも2つのアリール環、または少なくとも1つのアリールと、少なくとも1つの環が芳香族である約9から10個の環原子を有するオルト縮合二環式炭素環式ラジカルとが少なくとも1つの化学結合を共有する縮合環系を含む。「アリール」環の例としては、場合により置換されたフェニル、ビフェニル、ナフタルエニル、フェナントレニル、アントラセニル、テトラリニル、フルオレニル、インデニルおよびインダニルが挙げられるが、それらに限定されない。

30

【0102】

本明細書に使用されている「複素環」または「複素環基」という用語は、環系骨格に少なくとも1個のヘテロ原子を含む場合により置換された単環式、二環式または三環式環系を指す。ヘテロ原子は、独立に、酸素、硫黄および窒素から選択される。「複素環」という用語は、多縮合環系を含む。さらに、「複素環」という用語は、環系における少なくとも1つの環が芳香族でないことを条件として、任意の飽和度を有することができる縮合環系を含む。単環式、二環式または三環式環系は、置換されていても無置換であってもよく、任意の利用可能な原子価、好ましくは任意の利用可能な炭素または窒素を介して他の基に結合され得る。好適な単環式環系は、4、5、6、7または8員である。6員の単環式環系は、3個までのヘテロ原子を含み、各ヘテロ原子は、個々に、酸素、硫黄および窒素から選択され、環が5員である場合は、好ましくは、1個または2個のヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子は、個々に、酸素、硫黄および窒素から選択される。好適な二環式環系は、8から12員であり、スピロ環を含む。任意の置換基の例は、オキソ(=O)を含むが、それに限定されない。

40

【0103】

本明細書に使用されている「ヘテロアリール」という用語は、単環または多縮合環にか

50

かわらず、芳香族複素環式基を指す。縮合環系において、1つまたは複数のヘテロ原子が環の1つのみに存在し得る。ヘテロアリアル基の例としては、ベンゾチアジル、ベンゾキサジル、キナゾリニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、ピリジル、ピロリル、オキサゾリル、インドリルおよびチエニル等が挙げられるが、それらに限定されない。「複素環」という用語は、非芳香族環系に縮合されたヘテロアリアルを包含する。

【0104】

本明細書に使用されている「ヘテロ原子」という用語は、例えば、酸素、硫黄および窒素を指す。

【0105】

本明細書に使用されている「アミノ」という用語は、水素、アルキル、アリアルまたはそれらの組合せで置換された窒素ラジカルを指す。アミノ基の例としては、-NHメチル、-NH₂、-NHメチル₂、-Nフェニルメチル、-NHフェニルおよび-Nエチルメチル等が挙げられるが、それらに限定されない。

【0106】

本明細書に使用されている「アリアルアルキル」という用語は、アルキルラジカルに付加された1つまたは複数のアリアル基を指す。アリアルアルキル基の例としては、ベンジル、フェネチル、フェンプロピルおよびフェンブチル等が挙げられるが、それらに限定されない。

【0107】

本明細書に使用されている「ヘテロアリアルアルキル」という用語は、アルキルラジカルに付加された1つまたは複数のヘテロアリアル基を指す。ヘテロアリアルアルキルの例としては、ピリジルメチル、フラニルメチルおよびチオフェニルエチル等が挙げられるが、それらに限定されない。

【0108】

本明細書に使用されている「アリアルオキシ」という用語は、--O--結合を介して親分子に共有結合されたアリアルラジカルを指す。

【0109】

本明細書に使用されている「アルキルチオ」という用語は、--S--結合を介して親分子に共有結合された直鎖または分枝鎖アルキルラジカルを指す。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシおよびt-ブトキシ等が挙げられるが、それらに限定されない。

【0110】

本明細書に使用されている「カルボニル」という用語は、C=O(すなわち炭素と酸素の二重結合)を指す。

【0111】

本明細書に使用されている「オキシ」という用語は、=O(すなわち酸素との二重結合)を指す。例えば、「オキシ」で置換されたシクロヘキサンは、シクロヘキサノンである。

【0112】

本明細書に使用されている「アルカノイル」という用語は、「アルキル」基で置換された「カルボニル」を指し、「アルカノイル」基は、「カルボニル」基の炭素を介して親分子に共有結合されている。アルケノイル基の例としては、メタノイル、エタノイルおよびプロパノイル等が挙げられるが、それらに限定されない。メタノイルは、一般には、アセチルとして知られる。

【0113】

本明細書に使用されているように、ラジカルは、ラジカルを含む種を別の種に共有結合させることができるように単一の不対電子を有する種を指す。したがって、この文脈において、ラジカルは、必ずしも遊離ラジカルでない。むしろ、ラジカルは、より大きい分子の特定の部分を指す。「ラジカル」という用語を「基」という用語と区別なく使用することができる。

【0114】

10

20

30

40

50

本明細書に使用されているように、置換された基は、1つまたは複数の水素原子が、別の原子または基と交換された無置換の親構造から誘導される。

【0115】

記載の化合物に非対称炭素原子が存在し得る。ジアステレオ異性体および鏡像異性体ならびにそれらの混合物を含むすべての異性体が、記載の化合物の範囲に含まれることを意図する。特定の場合において、化合物は、互変異性体形で存在することができる。すべての互変異性体形が、範囲内に含まれることを意図する。同様に、化合物がアルケニルまたはアルケニレン基を含む場合は、該化合物のシスまたはトランス異性体形の可能性がある。シス異性体およびトランス異性体の両方、ならびにシス異性体とトランス異性体の混合物が考えられる。したがって、本明細書における化合物の言及は、文脈が明らかにそうでないことを示す場合を除いて、前記異性体形のすべてを含む。

10

【0116】

多形体、溶媒和物、水和物、配座異性体、塩およびプロドラッグ誘導体を含む様々な形が実施形態に含まれる。多形体は、同じ化学式を有するが、構造が異なる組成物である。溶媒和物は、溶媒和(溶媒分子と、溶質の分子またはイオンとの組合せ)によって形成された組成物である。水和物は、水の取込みによって形成された化合物である。配座異性体は、立体配置的異性体である構築体である。立体配置的異性は、構造式が同じであるが、回転結合の回りの原子の立体配置(配座)が異なる分子の現象である。化合物の塩は、当業者に知られている方法によって調製され得る。例えば、化合物の塩は、適切な塩基または酸と、化学量論的に当量の化合物とを反応させることによって調製され得る。

20

【0117】

本明細書に使用されている「動物」という用語は、鳥類、爬虫類および哺乳類(例えば、家畜化された哺乳類およびヒト)を含む。

【0118】

「個体」、「宿主」、「対象」および「患者」という用語は、本明細書において区別なく使用され、マウス、サル、ヒト、哺乳類の家畜、哺乳類の競技動物および哺乳類の愛玩動物を含むが、それらに限定されない哺乳類を指す。

【0119】

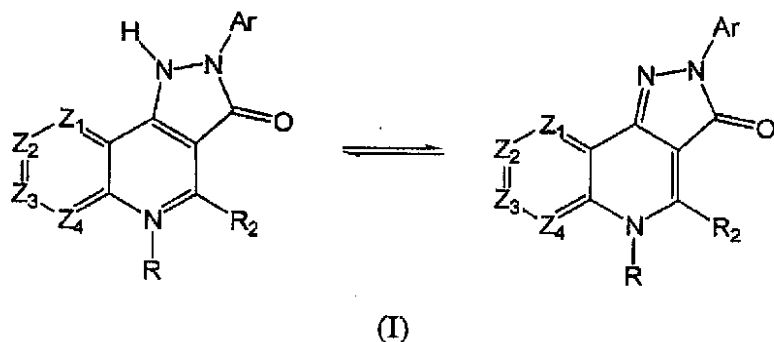
具体的な実施形態

本発明の具体的な実施形態において、式(I)の化合物は、式Ia~Iwのいずれかの化合物である。

30

【0120】

【化26】



40

【0121】

ラジカル、置換基および範囲について以下に列記される具体的な値は、例示のみを目的とし、それらは、他の規定値、またはラジカルおよび置換基についての規定範囲内の他の値を除外しない。

【0122】

Arの具体的な値は、フェニル、4-メトキシフェニルまたは2-ピリジルであり得る。

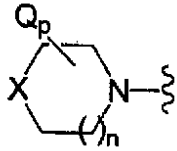
【0123】

50

記号 B^1 は、基：

【0124】

【化27】



【0125】

を指すものであり、 B^1 基は、結合が結合された環の位置に置いて環炭素原子(すなわちC)に結合されている。炭素原子は、環構造の Z_1 、 Z_2 、 Z_3 または Z_4 位にあってよい。

10

【0126】

B^1 の具体的な値は、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジンおよびペルヒドロ-1,4-ジアゼピンであり得る。

【0127】

Xの具体的な値は、炭素、酸素または窒素であり得る。

【0128】

nの具体的な値は、0、1または2であり得る。

【0129】

Qの具体的な値は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよびヒドロキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり得る。

20

【0130】

これらの化合物を合成するための一般的な方法を以下に詳述する。

【0131】

調製方法

式(I)の化合物を調製するための方法、具体的には6および14が、本発明のさらなる実施形態として提供され、他に指定する場合を除いて一般的なラジカルの意味が以上に示されている通りである以下の手順によって例示される。

【0132】

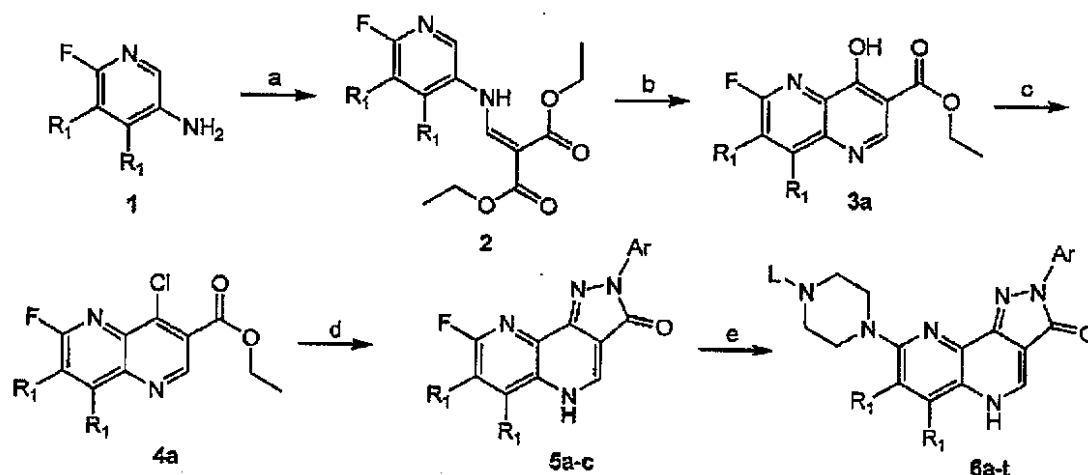
タイプ6の化合物を得るためのスキーム1およびタイプ14の化合物を得るためのスキーム2において以下に例示される一般的な合成手法を用いて、一般式(I)の化合物を調製することができる。

30

【0133】

【化 28】

スキーム 1: アリール 2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,5]ピラゾロナフチリジン
に対する一般的な反応スキーム



- a) 1 当量のジエチル 2-(エトキシメチレン)マロネート、125℃、3 時間、
 b) Ph₂O、還流、30 分～3 時間、
 c) 4 当量の塩化オキサリル、cat. DMF、CHCl₃、還流、3 時間、
 d) 2 当量のアリールまたはヘテロアリールヒドラジン、2 当量のトリエチルアミン、
 o-キシレン、還流、12 時間、
 e) L-N-ピペラジン、175℃、24～72 時間

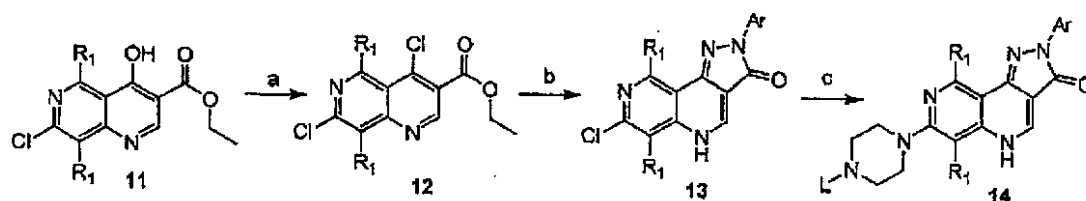
【0134】

一般的な反応スキーム1は、アリール2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,5]ピラゾロナフチリジンの合成のための代表的な合成方法を示す。式1の3-アミノ-ピリジンを加熱下でジエチル2-(エトキシメチレン)マロネートと反応させて、付加-除去型反応において、式2のエナミンを得ることができる。式2の化合物の熱環化により、式3aのヒドロキシル-アザキノリンを得る。工程(b)で使用できる溶媒としては、ジフェニルエーテル、Downtherm(登録商標)および類似の高沸点安定溶媒が挙げられるが、それらに限定されない。ハロゲン化溶媒中塩素化剤および場合により触媒DMFを使用して、式3aのヒドロキシル-アザキノリンを式4aのクロロ-アザキノリンに変換することができる。工程(c)で使用できる塩素化剤としては、塩化オキサリル、P(O)Cl₃、PCl₅、塩化チオニル、ホスゲントリホスゲンおよび類似の塩素化剤が挙げられるが、それらに限定されない。工程(c)で使用できる溶媒としては、クロロベンゼン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルムおよび類似の溶媒が挙げられるが、それらに限定されない。式4aのクロロ-アザキノリンをアリールまたはヘテロアリールヒドラジンと反応させて、式5a～cの三環式オキソ-ピラゾールを形成することができる。工程(d)で使用できる有機塩基としては、トリエチルアミン(TEA)、ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン(DBN)およびN-メチルピペリジン等が挙げられるが、それらに限定されない。工程(d)で使用できる溶媒としては、o-キシレン、キシレン、クロロベンゼンおよびトルエン等が挙げられるが、それらに限定されない。式5a～cの化合物のフルオロを加熱下にて環式アミンで置換して、式6a～tの化合物を得る。工程(e)を、溶媒を用いて、またはニートで実施することができる。

【0135】

【化 29】

スキーム 2: アリール 2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,6]ピラゾロナフチリジン
に対する一般的な反応スキーム



10

- a) 4 当量の塩化オキサリル、cat. DMF、CHCl₃、還流、3 時間、
b) 2 当量のアリールまたはヘテロアリールヒドラジン、2 当量のトリエチルアミン、
o-キシレン、還流、12 時間、
c) L-N-ピペラジン、175°C、24~72 時間

【0136】

一般的な反応スキーム 2 は、アリール 2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,6]ピラゾロナフチリジンの合成のための代表的な合成方法を示す。ハロゲン化溶媒中塩素化剤および場合により触媒 DMF を使用して、式 11 のヒドロキシル-アザキノリンを式 12 のクロロ-アザキノリンに変換することができる。工程 (a) で使用できる塩素化剤としては、塩化オキサリル、P(O)Cl₃、PCl₅、塩化チオニル、ホスゲントリホスゲンおよび類似の塩素化剤が挙げられるが、それらに限定されない。工程 (a) で使用できる溶媒としては、クロロベンゼン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルムおよび類似の溶媒が挙げられるが、それらに限定されない。式 12 のクロロ-アザキノリンをアリールまたはヘテロアリールヒドラジンと反応させて、式 13 の三環式オキソ-ピラゾールを形成することができる。工程 (b) で使用できる有機塩基としては、トリエチルアミン (TEA)、ジイソプロピルエチルアミン (DIEA)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン (DBN) および N-メチルピペリジン等が挙げられるが、それらに限定されない。工程 (b) で使用できる溶媒としては、o-キシレン、キシレン、クロロベンゼンおよびトルエン等が挙げられるが、それらに限定されない。式 13 の化合物のクロロを加熱下において環式アミンで置換して、式 14 の化合物を得る。工程 (c) を、溶媒を用いて、またはニートで実施することができる。

20

30

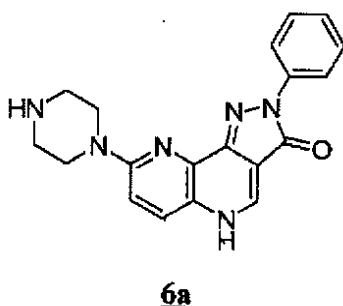
【0137】

ピラゾロナフチリジンの合成の方法

【実施例 1】

【0138】

【化 30】



40

【0139】

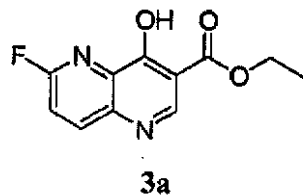
2-フェニル-8-(ピペラジン-1-イル)-2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,5]ナフチリジン-3-オン (6a)

50

工程1

【0140】

【化31】



10

【0141】

エチル-6-フルオロ-4-ヒドロキシ-[1,5]ナフチリジン-3-カルボキシレート(3a)。等モル量の5-アミノ-2-フルオロピリジンとマロン酸ジエチル2-(エトキシメチレン)を混合し、120℃で3時間還流させた。エタノールを真空中で除去して、2-(4-フルオロ-3-ピリジル)-アミノメチレン-マロン酸ジエチルエステルを定量的収率で得た。得られた固体を還流Dowtherm A(登録商標)に添加し、その温度に1時間維持した。該混合物を80℃まで冷却し、リグロインに添加した。形成された固体を濾過によって回収し、ヘキサンで洗浄して、30～80%の収率で製造物を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.26 (3H, t, J = 7.14 Hz)、4.17 (2H, q, J = 7.14 Hz)、7.54 (1H, dd, J = 9.07, 3.02 Hz)、8.24 (1H, dd, J = 8.79, 7.14 Hz)、8.58 (1H, s)。m/z 237.3 (MH⁺)。

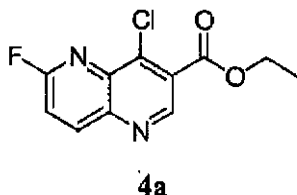
20

【0142】

工程2

【0143】

【化32】



30

【0144】

エチル-4-クロロ-6-フルオロ-[1,5]ナフチリジン-3-カルボキシレート(4a)。クロロホルム中3aの懸濁液に対して、4当量の塩化オキサリルを添加した後、0.1当量のジメチルホルムアミドを添加した。溶液を3時間還流させ、4℃にて5Mの水酸化ナトリウム溶液で失活させた。クロロホルム層を回収し、100mLの水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。アセトンを使用した再結晶によって製造物を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.47 (3H, t, J = 7.14 Hz)、4.53 (2H, q, J = 7.14 Hz)、7.45 (1H, dd, J = 8.79, 3.02 Hz)、8.54 (1H, dd, J = 9.06, 7.41)、9.21 (1H, s)。m/z 255.7 (MH⁺)。

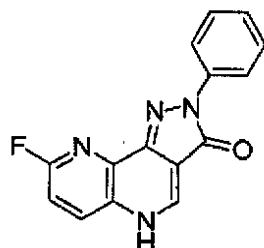
【0145】

40

工程3

【0146】

【化 3 3】

**4a**

10

【0 1 4 7】

8-フルオロ-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,5]ナフチリジン-3-オン(5a)。バイアル瓶に4a、フェニルヒドラジンおよびトリエチルアミンを加えた。バイアル瓶を密閉し、12時間にわたって135℃に加熱した、製造物を濾過によって回収し、メタノールで洗浄して収率85%とした。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.18 (1H, dd, J = 7.41, 7.14 Hz)、7.50 (3H, m)、8.26 (3H, m)、8.81 (1H, s)。m/z 281.3 (MH⁺)。

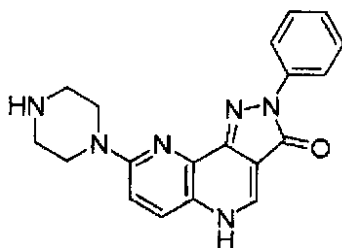
【0 1 4 8】

工程4

【0 1 4 9】

【化 3 4】

20

**6a**

【0 1 5 0】

30

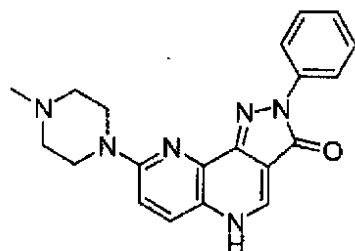
2-フェニル-8-(ピペラジン-1-イル)-2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,5]ナフチリジン-3-オン(6a)。化合物5aを過剰のピペラジンとともに175℃で24時間攪拌した。沈殿を濾過によって回収し、酢酸エチルで洗浄し、カラムクロマトグラフィーを用いて精製して、表題の化合物を収率84%で得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.88 (4H, brm)、3.64 (4H, brm)、7.11 (2H, tt, J = 7.42, 1.10 Hz)、7.23 (1H, d, J = 9.34 Hz)、7.41 (2H, m)、7.84 (1H, d, J = 9.06 Hz)、8.22 (2H, m)、8.51 (1H, s)。m/z 347.4 (MH⁺)。

【実施例 2】

【0 1 5 1】

【化 3 5】

40

**6b**

【0 1 5 2】

8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,5]ナ

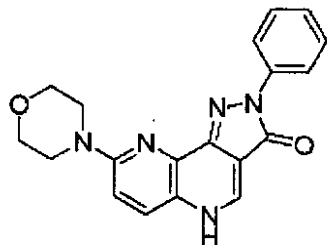
50

フチリジン-3-オン(6b)。ピペラジンの代わりに1-メチルピペラジンを使用して、6aについて記載された手順に従って表題の化合物を調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.52 (3H, s)、2.84 (4H, brm)、3.62 (4H, brm)、7.11 (1H, t, J = 7.22 Hz)、7.20 (1H, d, J = 9.28 Hz)、7.40 (2H, dd, J = 8.30, 7.57 Hz)、7.80 (1H, d, J = 9.28 Hz)、8.21 (2H, d, J = 7.57 Hz)、8.50 (1H, s)。m/z 361.4 (MH⁺)。

【実施例 3】

【0153】

【化 3 6】



6c

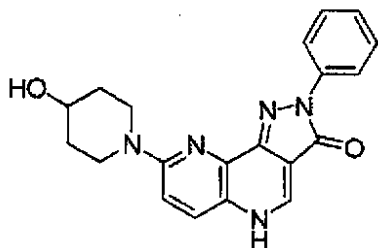
【0154】

8-モルホリン-4-イル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,5]ナフチリジン-3-オン(6c)。ピペラジンの代わりにモルホリンを使用して、6aについて記載された手順に従って表題の化合物を調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.01 (4H, brm)、3.78 (4H, brm)、7.12 (1H, dt, J=7.56, 7.33Hz)、7.23 (1H, d, J=9.28Hz)、7.45 (2H, dd, J=8.54, 7.32Hz)、7.88 (1H, d, J=9.53Hz)、8.21 (2H, dd, J=8.55, 1.22Hz)、8.57 (1H, s)。m/z 348.4 (MH⁺)。

【実施例 4】

【0155】

【化 3 7】



6d

【0156】

8-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,5]ナフチリジン-3-オン(6d)。ピペラジンの代わりに4-ヒドロキシピペリジンを使用して、6aについて記載された手順に従って表題の化合物を調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.39 (2H, brm)、1.83 (2H, brm)、3.15 (1H, d, J=5.22Hz)、3.71 (1H, m)、4.19 (2H, m)、4.74 (1H, d, J=4.40Hz)、7.16 (1H, tt, J=7.40, 1.10Hz)、7.21 (1H, d, J=9.34Hz)、7.42 (2H, m)、7.78 (1H, d, J=9.34Hz)、8.21 (2H, ddd, J=7.69, 1.92, 1.10Hz)、8.52 (1H, s)。m/z 362.4 (MH⁺)。

【実施例 5】

【0157】

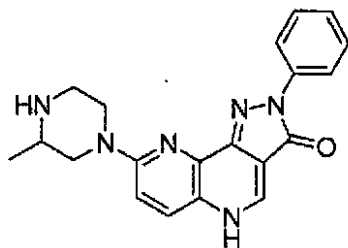
10

20

30

40

【化 3 8】

**6e**

10

【 0 1 5 8】

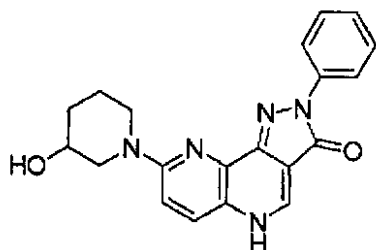
8-(3-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,5]ナフチリジン-3-オン(6e)。ピペラジンの代わりに3-メチルピペラジンを使用して、6aについて記載された手順に従って表題の化合物を調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.00 (3H, s)、2.78 (4H, brm)、3.05 (1H, m)、4.30 (2H, m)、7.07 (2H, m)、7.39 (2H, d, J=8.24, 7.97Hz)、7.75 (1H, d, J=9.34Hz)、8.27 (2H, dd, J=7.42, 1.10Hz)、8.37 (1H, s)。m/z 361.4 (MH⁺)。

【実施例 6】

【 0 1 5 9】

【化 3 9】

20

**6f**

【 0 1 6 0】

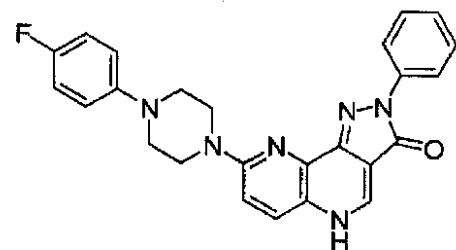
30

8-(3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,5]ナフチリジン-3-オン(6f)。ピペラジンの代わりに3-ヒドロキシピペリジンを使用して、6aについて記載された手順に従って表題の化合物を調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.40 (2H, m)、1.75 (1H, m)、1.80 (1H, m)、2.92 (1H, dd, J=12.64, 8.79Hz)、3.51 (1H, m)、4.10 (1H, m)、4.33 (1H, dd, J=12.63, 3.84Hz)、4.91 (1H, d, J=4.40Hz)、7.15 (1H, tt, J=7.42, 1.09Hz)、7.20 (1H, d, J=9.34Hz)、7.42 (2H, dd, J=8.52, 7.42Hz)、7.80 (1H, d, J=9.34Hz)、8.21 (2H, dd, J=8.79, 1.38Hz)、8.53 (1H, s)。m/z 361.4 (MH⁺)。

【実施例 7】

【 0 1 6 1】

40

**6g**

50

【 0 1 6 2 】

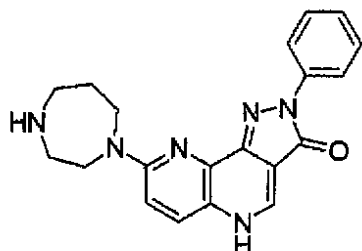
8-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,5]ナフチリジン-3-オン(6g)。ピペラジンの代わりに1-(4-フルオロフェニル)-ピペラジンを使用して、6aについて記載された手順に従って表題の化合物を調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.22 (4H, brm)、3.83 (4H, brm)、7.07 (5H, m)、7.32 (1H, d, J=9.34Hz)、7.43 (2H, dd, J=8.24, 7.69Hz)、7.85 (1H, d, J=9.34Hz)、8.19 (2H, dd, J=8.24, 0.82Hz)、8.57 (1H, s)。m/z 441.5 (MH⁺)。

【実施例 8】

【 0 1 6 3 】

【化 4 1】

10

**6h**

【 0 1 6 4 】

20

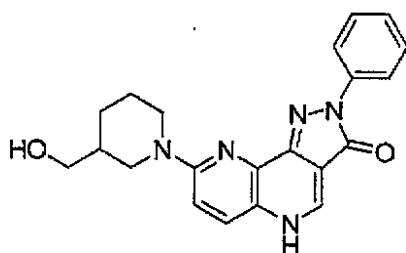
8-[1,4]-ジアゼパン-1-イル-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,5]ナフチリジン-3-オン(6h)。ピペラジンの代わりにペルヒドロ-[1,4]-ジアゼピンを使用して、6aについて記載された手順に従って表題の化合物を調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.82 (2H, m)、2.65 (2H, m)、2.90 (2H, m)、3.88 (4H, m)、6.89 (1H, d, J=9.07Hz)、7.05 (1H, t, J=7.41Hz)、7.35 (2H, dd, J=8.52, 7.41Hz)、7.74 (1H, d, J=9.07Hz)、8.25 (2H, m)、8.29 (1H, s)。m/z 361.4 (MH⁺)。

【実施例 9】

【 0 1 6 5 】

【化 4 2】

30

**6i**

【 0 1 6 6 】

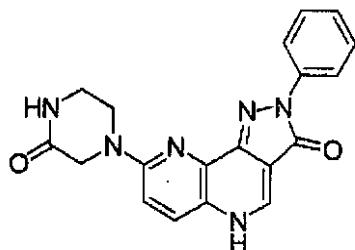
40

8-(3-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,5]ナフチリジン-3-オン(6i)。ピペラジンの代わりに3-ヒドロキシメチルピペリジンを使用して、6aについて記載された手順に従って表題の化合物を調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.75 (4H, brm)、2.87 (1H, dd, J=12.91, 9.89Hz)、3.05 (1H, m)、3.13 (1H, d, J=5.22Hz)、3.54 (2H, brm)、3.88 (2H, brd, J=2.91Hz)、7.14 (1H, dt, J=7.42, 1.10Hz)、7.19 (1H, d, J=9.34Hz)、7.42 (2H, ddd, J=7.41, 2.20, 1.92Hz)、7.79 (1H, d, J=9.34Hz)、8.21 (2H, ddd, J=7.69, 1.92, 1.10Hz)、8.52 (1H, s)。m/z 361.4 (MH⁺)。

【実施例 10】

【 0 1 6 7 】

【化 4 3】

**6i**

10

【 0 1 6 8】

8-(3-オキソ-ピペラジン-1-イル) -2-フェニル-2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,5]ナフチリジン-3-オン(6j)。ピペラジンの代わりに2-オキソピペラジンを使用して、6aについて記載された手順に従って表題の化合物を調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.08 (2H, m)、3.90 (2H, dd, J=5.67, 4.94)、4.19 (2H, s)、7.15 (1H, dd, J=7.42, 1.09 Hz)、7.20 (1H, d, J=9.34Hz)、7.40 (2H, dd, J=8.51, 7.42Hz)、7.85 (1H, d, J=9.06Hz)、8.16 (1H, br)、8.22 (1H, dd, J=7.70, 1.09Hz)、8.57 (1H, s)。m/z 361.4 (MH⁺)

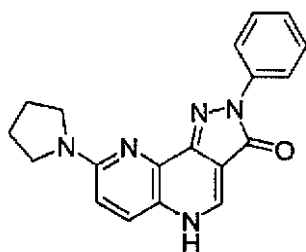
。

【実施例 1 1】

【 0 1 6 9】

20

【化 4 4】

**6k**

30

【 0 1 7 0】

2-フェニル-8-ピロリジン-1-イル-2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,5]ナフチリジン-3-オン(6k)。ピペラジンの代わりにピロリジンを使用して、6aについて記載された手順に従って表題の化合物を調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.99 (4H, br)、3.49 (4H, br)、6.77 (1H, d, J=9.06Hz)、7.05 (1H, tt, J=7.41, 0.89Hz)、7.37 (2H, m)、7.77 (1H, d, J=9.07Hz)、8.28 (2H, dd, J=7.70, 1.09Hz)、8.34 (1H, s)。m/z 332.4 (MH⁺)

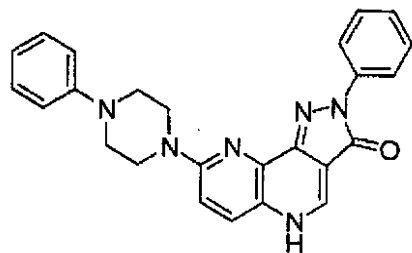
。

【実施例 1 2】

【 0 1 7 1】

40

【化 4 5】

**6l**

【 0 1 7 2】

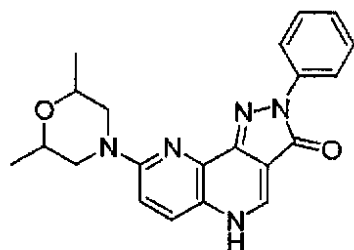
50

2-フェニル-8-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル)-2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,5]ナフチリジン-3-オン(6l)。ピペラジンの代わりに1-フェニルピペラジンを使用して、6aについて記載された手順に従って表題の化合物を調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.80 (4H, br)、3.11 (1H, m)、3.80 (1H, dd, J=11.44, 2.75Hz)、4.39 (1H, J=11.53Hz)、4.41 (1H, J=11.53Hz)、7.14 (1H, tt, J=7.42, 1.09Hz)、7.36 (6H, m)、7.52 (2H, m)、7.83 (1H, d, J=9.34Hz)、8.16 (2H, m)、8.54 (1H, s)。m/z 423.5 (MH⁺)。

【実施例 1 3】

【0 1 7 3】

【化 4 6】



6m

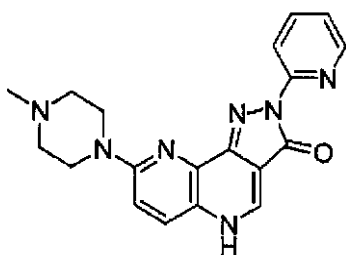
【0 1 7 4】

8-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,5]ナフチリジン-3-オン(6m)。ピペラジンの代わりに2,6-ジメチルモルホリンを使用して、6aについて記載された手順に従って表題の化合物を調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.19 (6H, d, J=7.05Hz)、2.36 (2H, t, J=12.09, 10.98Hz)、3.75 (4H, brm)、7.16 (1H, tt, J=7.42, 1.09Hz)、7.43 (4H, m)、7.56 (2H, d, J=9.06Hz)、8.23 (2H, dt, J=8.79, 1.37Hz)、8.56 (1H, s)。m/z 376.5 (MH⁺)。

【実施例 1 4】

【0 1 7 5】

【化 4 7】



6n

【0 1 7 6】

8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-ピリジン-2-イル-2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,5]ナフチリジン-3-オン(6n)

工程1

【0 1 7 7】

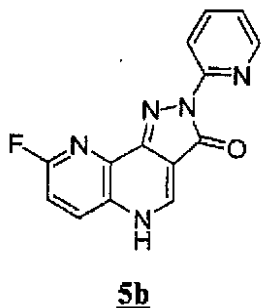
10

20

30

40

【化 4 8】



10

【0 1 7 8】

8-フルオロ-2-ピリジン-2-イル-2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,5]ナフチリジン-3-オン(5b)。フェニルヒドラジンの代わりにピリジル-2-ヒドラジンを使用して、5aについての合成のための工程3に記載された手順に従って表題の化合物を調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.25 (1H, ddd, J=7.14, 4.67, 1.10Hz)、7.50 (1H, dd, J=8.79, 3.03 Hz)、7.90 (1H, ddd, J=9.34, 7.42, 1.93Hz)、8.14 (1H, brd, J=8.24Hz)、8.28 (1H, ddd, J=9.06, 7.42, 7.14Hz)、8.50 (1H, m)、8.84 (1H, s)。m/z 282.3 (MH⁺)。

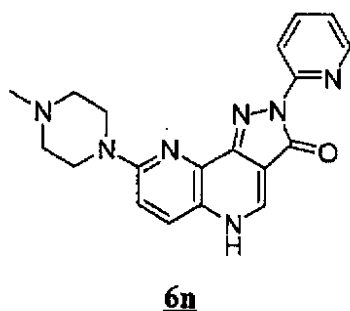
【0 1 7 9】

工程2

【0 1 8 0】

20

【化 4 9】



30

【0 1 8 1】

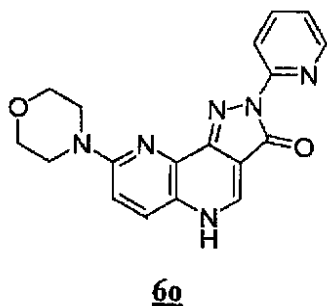
8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-ピリジン-2-イル-2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,5]ナフチリジン-3-オン(6n)。それぞれ5aおよびピペラジンの代わりに5bおよび1-メチルピペラジンを使用して、6aについて記載された手順に従って表題の化合物を調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.55 (4H, br)、2.77 (3H, brs)、3.80 (4H, br)、7.20 (1H, m)、7.27 (6H, d, J=9.24Hz)、7.87 (2H, m)、8.20 (1H, d, J=8.24Hz)、8.48 (1H, m)、8.60 (1H, s)。m/z 362.4 (MH⁺)。

【実施例 1 5】

【0 1 8 2】

40

【化 5 0】



【0 1 8 3】

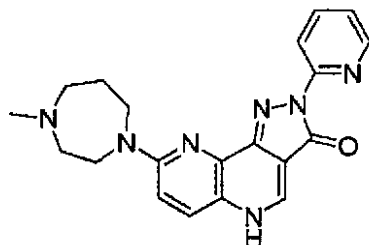
50

8-モルホリン-4-イル-2-ピリジン-2-イル-2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,5]ナフチリジン-3-オン(6o)。それぞれ5aおよびピペラジンの代わりに5bおよびモルホリンを使用して、6aについて記載された手順に従って表題の化合物を調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.63 (4H, br)、3.72 (4H, br)、7.19 (2H, m)、7.82 (2H, m)、8.22 (1H, d, J=8.24Hz)、8.48 (1H, dd, J=2.20, 1.10Hz)、8.56 (1H, s)。m/z 349.4 (MH⁺)。

【実施例 1 6】

【0 1 8 4】

【化 5 1】



6p

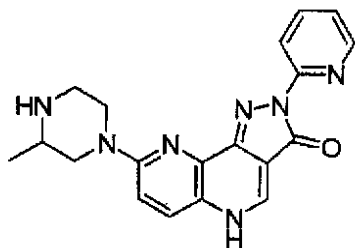
【0 1 8 5】

8-(4-メチル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-2-ピリジン-2-イル-2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,5]ナフチリジン-3-オン(6p)。それぞれ5aおよびピペラジンの代わりに5bおよび4-メチル-[1,4]-ジアゼパンを使用して、6aについて記載された手順に従って表題の化合物を調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.04 (2H, m)、2.35 (3H, s)、2.60 (2H, m)、2.76 (2H, m)、3.76 (2H, d, J=6.32Hz)、3.98 (2H, t, J=4.67Hz)、6.96 (1H, d, J=9.36Hz)、7.25 (1H, ddd, J=7.14, 4.55, 0.82Hz)、7.82 (1H, d, J=9.34Hz)、7.92 (1H, m)、8.30 (1H, dt, J=8.24, 0.82Hz)、8.49 (1H, m)、8.52 (1H, s)。m/z 376.4 (MH⁺)。

【実施例 1 7】

【0 1 8 6】

【化 5 2】



6q

【0 1 8 7】

8-(3-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-ピリジン-2-イル-2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,5]ナフチリジン-3-オン(6q)。それぞれ5aおよびピペラジンの代わりに5bおよび2-メチルピペラジンを使用して、6aについて記載された手順に従って表題の化合物を調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.07 (3H, d, J=6.87Hz)、2.78 (3H, m)、3.00 (2H, m)、4.31 (2H, m)、7.14 (2H, m)、7.83 (2H, m)、8.22 (1H, dt, J=7.96, 7.64Hz)、8.49 (2H, m)。m/z 362.4 (MH⁺)。

【実施例 1 8】

【0 1 8 8】

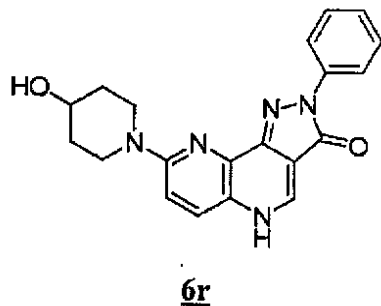
10

20

30

40

【化 5 3】



10

【 0 1 8 9】

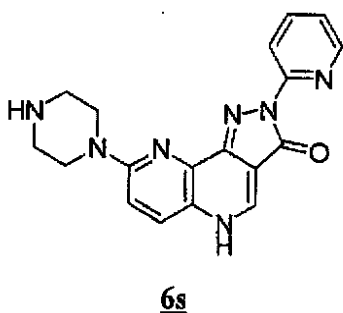
8-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,5]ナフチリジン-3-オン(6r)。それぞれピペラジンの代わりに5aおよび4-ヒドロキシピペリジンを使用して、6aについて記載された手順に従って表題の化合物を調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.25 (1H, m)、2.70 (1H, m)、2.89 (2H, m)、3.15 (2H, m)、3.75 (2H, m)、4.74 (1H, m)、7.24 (2H, m)、7.79 (1H, d, J=9.24Hz)、7.88 (1H, m)、8.23 (1H, d, J=8.24Hz)、8.49 (1H, dd, J=4.67, 1.10Hz)、8.53 (1H, s)。m/z 362.4 (MH⁺)。

【実施例 1 9】

【 0 1 9 0】

20

【化 5 4】



30

【 0 1 9 1】

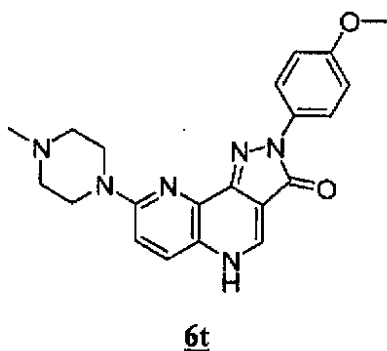
8-ピペラジン-1-イル-2-ピリジン-2-イル-2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,5]ナフチリジン-3-オン(6s)。5aの代わりに5bを使用して、6aについて記載された手順に従って表題の化合物を調製した。¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.97 (4H, br)、3.72 (4H, br)、6.82 (1H, d, J=9.34Hz)、7.42 (4H, m)、7.75 (1H, m)、8.17 (2H, d, J=7.97Hz)、8.52 (1H, s)。m/z 348.4 (MH⁺)。

【実施例 2 0】

【 0 1 9 2】

【化 5 5】

40



【 0 1 9 3】

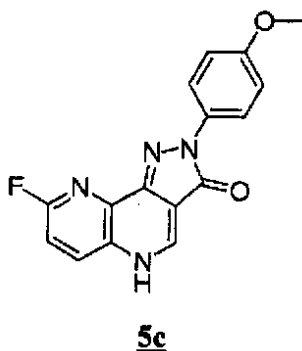
50

2-(4-メトキシ-フェニル)-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,5]ナフチリジン-3-オン(6t)

工程1

【0194】

【化56】



10

【0195】

8-フルオロ-2-(4-メトキシ-フェニル)-2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,5]ナフチリジン-3-オン(5c)。フェニルヒドラジンの代わりに4-メトキシフェニルヒドラジンを使用して、5aのための合成について工程3に記載された手順に従って表題の化合物を調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.25 (1H, ddd, J=7.14, 4.67, 1.10Hz)、7.50 (1H, dd, J=8.79, 3.03Hz)、): 7.90 (1H, ddd, J=9.34, 7.42, 1.93Hz)、8.14 (1H, brd, J=8.24Hz)、8.28 (1H, ddd, J=9.06, 7.42, 7.14Hz)、8.50 (1H, m)、8.84 (1H, s)。m/z 282.3 (M⁺)。

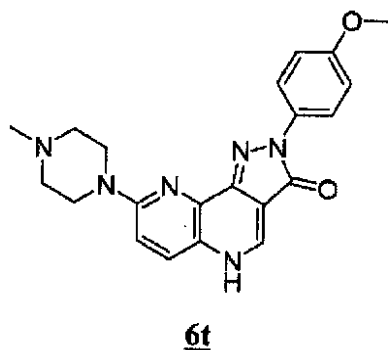
20

【0196】

工程2

【0197】

【化57】



30

【0198】

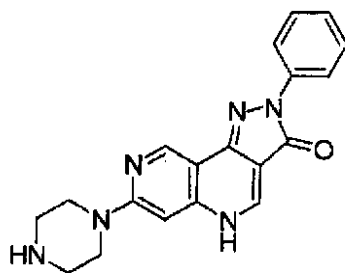
2-(4-メトキシ-フェニル)-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,5]ナフチリジン-3-オン(6t)。それぞれ5aおよびピペラジンの代わりに5cおよび1-メチルピペラジンを使用して、6aについて記載された手順に従って表題の化合物を調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.22 (3H, s)、2.56 (4H, m)、3.64 (4H, m)、6.98 (2H, d, J=9.07Hz)、7.15 (1H, d, J=9.34Hz)、7.78 (6H, d, J=9.34Hz)、8.10 (2H, d, J=9.07Hz)、8.45 (1H, s)。m/z 391.4 (MH⁺)。

40

【実施例21】

【0199】

【化 5 8】

**14**

10

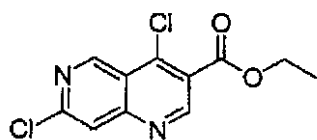
【 0 2 0 0】

2-フェニル-7-(ピペラジン-1-イル)-2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,6]ナフチリジン-3-オン(14)

工程1

【 0 2 0 1】

【化 5 9】

**12**

20

【 0 2 0 2】

エチル-4,7-ジクロロ-[1,6]ナフチリジン-3-カルボキシレート(12)。7-クロロ-4-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル(11)を使用して、4aについて記載された手順に従って表題の化合物を調製した。¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.47 (3H, t, J=7.14Hz)、4.53 (2H, q, J=7.14Hz)、8.02 (1H, s)、9.37 (1H, s)、9.62 (1H, s)。m/z 272.2 (MH⁺)。

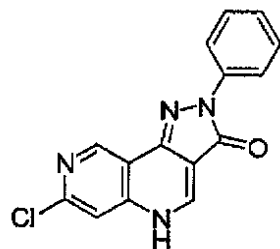
【 0 2 0 3】

30

工程2

【 0 2 0 4】

【化 6 0】

**13**

40

【 0 2 0 5】

7-クロロ-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,6]ナフチリジン-3-オン(13)。4aの代わりに12を使用して、5aのための合成について工程3に記載された手順に従って表題の化合物を調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.18 (1H, dd, J=7.14, 6.59Hz)、7.46 (2H, dd, J=8.24, 7.70Hz)、7.60 (1H, s)、8.14 (2H, d, J=7.51Hz)、8.81 (1H, s)、9.21 (1H, s)。m/z 297.7 (MH⁺)。

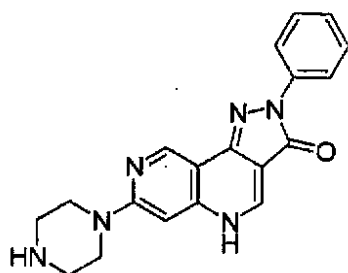
【 0 2 0 6】

工程3

50

【 0 2 0 7 】

【化 6 1】

**14**

10

【 0 2 0 8 】

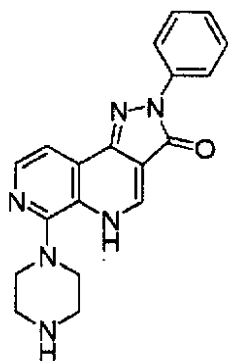
2-フェニル-7-(ピペラジン-1-イル)-2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,6]ナフチリジン-3-オン(14)。5aの代わりに13を使用して、6aのための合成について工程4に記載された手順に従って表題の化合物を調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.80 (4H, brm)、3.46 (4H, brm)、6.68 (1H, s)、7.06 (1H, dd, J=7.42, 7.14Hz)、7.36 (2H, dd, J=8.52, 7.41Hz)、8.20 (2H, dd, J=8.79, 1.10Hz)、8.47 (1H, s)、8.94 (1H, s)。m/z 347.4 (M⁺)。

【実施例 22】

20

【 0 2 0 9 】

【化 6 2】

**17**

30

【 0 2 1 0 】

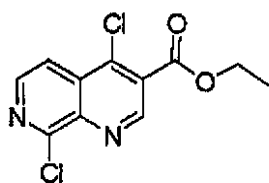
2-フェニル-6-(ピペラジン-1-イル)-2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,7]ナフチリジン-3-オン(17)

工程1

【 0 2 1 1 】

【化 6 3】

40

**15**

【 0 2 1 2 】

エチル-4,8-ジクロロ-[1,7]ナフチリジン-3-カルボキシレート(15)。8-クロロ-4-ヒド

50

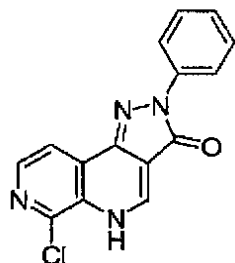
ロキシ-[1,7]ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル(11)を使用して、4aについて記載された手順に従って表題の化合物を調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.47 (3H, t, $J=7.14\text{Hz}$)、4.53 (2H, q, $J=7.14\text{Hz}$)、8.13 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$)、8.55 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$)、9.35 (1H, s)。m/z 271.0 (MH^+)。

【0213】

工程2

【0214】

【化64】



16

【0215】

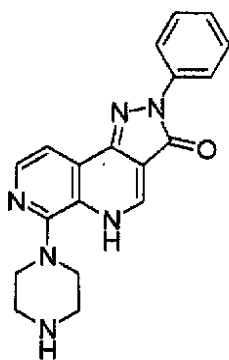
6-クロロ-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,7]ナフチリジン-3-オン(16)。4aの代わりに15を使用して、5aのための合成について工程3に記載された手順に従って表題の化合物を調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 7.16 (1H, m)、7.44 (2H, dd, $J=8.6, 7.6\text{Hz}$)、8.09 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$)、8.14 (2H, dd, $J=8.5, 1.1\text{Hz}$)、8.37 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$)、8.51 (1H, s)。m/z 297.7 (MH^+)。

【0216】

工程3

【0217】

【化65】



17

【0218】

2-フェニル-6-(ピペラジン-1-イル)-2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,7]ナフチリジン-3-オン(17)。5aの代わりに16を使用して、6aのための合成について工程4に記載された手順に従って表題の化合物を調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 3.2 (4H, brm)、3.48 (4H, brm)、7.13 (1H, m)、7.46 (2H, m)、7.78 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$)、8.18 (2H, d, $J=7.7\text{Hz}$)、8.30 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$)、8.50 (1H, s)。m/z 347.4 (MH^+)。

【実施例23】

【0219】

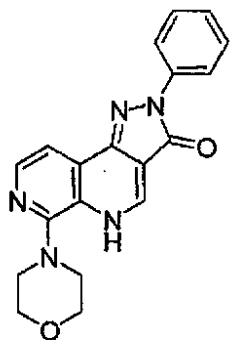
10

20

30

40

【化 6 6】

**18**

10

【0 2 2 0】

6-(モルホリン-4-イル)-2-フェニル-2,5-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-c][1,7]ナフチリジン-3-オン(18)。16およびモルホリンを使用して、6aのための合成について工程4に記載された手順に従って表題の化合物を調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.17 (4H, brm)、3.87 (4H, brm)、7.15 (1H, m)、7.43 (2H, m)、7.76 (1H, d, J=5.5Hz)、8.17 (2H, d, J=8.8Hz)、8.33 (1H, d, J=5.2Hz)、8.44 (1H, s)。m/z 348.1 (MH⁺)。

【0 2 2 1】

生物学の実施例

20

GABA_Aのベンゾジアゼピン部位に対するリガンドとして作用する本明細書に開示された化合物の能力を、以下のアッセイを用いて、当該技術分野で良く知られている薬理学的モデルを使用して測定することができる。例示的な化合物のIC₅₀値は、3濃度投与量応答曲線においてnM未満から10 μMの範囲である。

【0 2 2 2】

ベンゾジアゼピン結合アッセイ

体重175±25gの雄のウィスター系ラットの脳全体(小脳を除く)を使用して、pH7.4のNa-Kリン酸緩衝液中GABA_A中枢ベンゾジアゼピン受容体を調製した。5mgのアリコットを1nM(³H)-フルニトラゼパムとともに25℃で60分間インキュベートした。実験を30 μMのGABAの存在下または不在下で実施した。非特異的結合を10 μMのジアゼパムの存在下で推定した。膜を濾過・洗浄し、次いでフィルタを計数して、特異的に結合した(³H)-フルニトラゼパムを測定した。試験化合物を必要な濃度に応じて二重に試験した(その全体が本明細書に組み込まれているDamm, H.W.ら、(1978) Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol、22:597～560頁;その全体が本明細書に組み込まれているSpeth, R.C.ら、(1979) Life Sci. 24: 351～357頁)。

30

【0 2 2 3】

活性の例

Aは、>1mMのIC₅₀を示す。

Bは、<1mMのIC₅₀を示す。

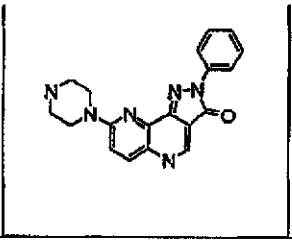
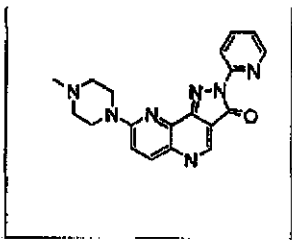
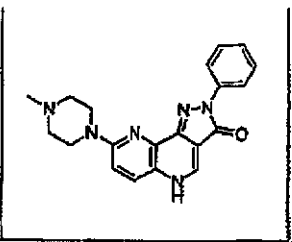
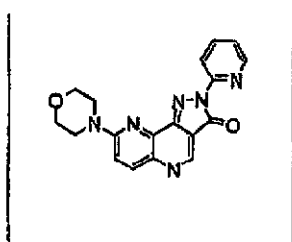
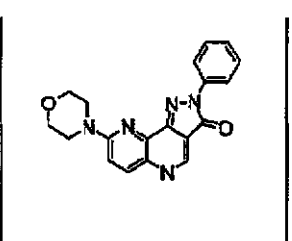
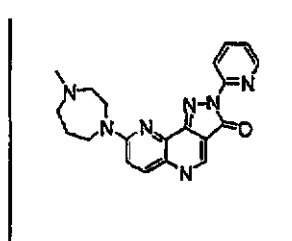
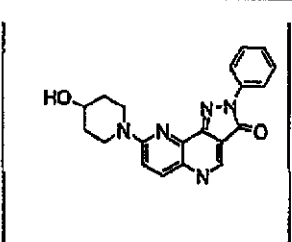
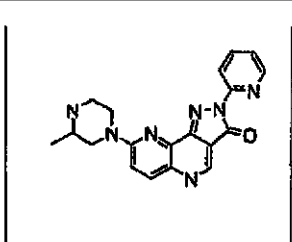
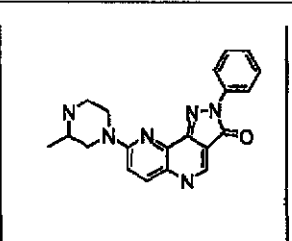
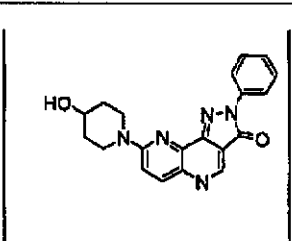
Cは、<1nMのIC₅₀を示す。

40

【0 2 2 4】

【表 1 A】

表1

No.	構造	BZ結合アッセイ (IC ₅₀)	EP 結果	No.	構造	BZ結合アッセイ (IC ₅₀)	EP 結果
6a		B	Neg	6n		B	
6b		B	Neg	6o		B	
6c		C	Neg	6p		B	
6d		C		6q		B	Pos
6e		B		6r		C	

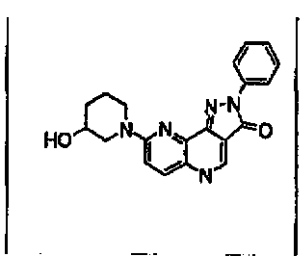
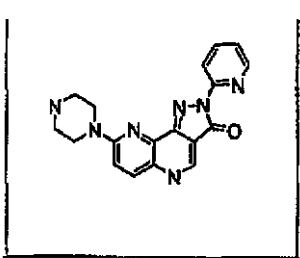
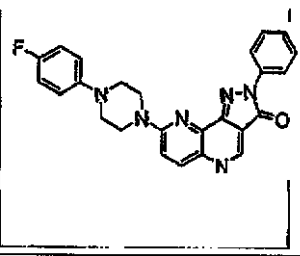
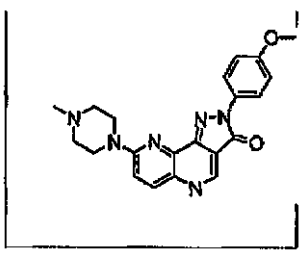
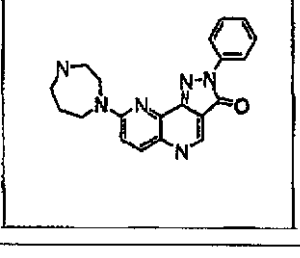
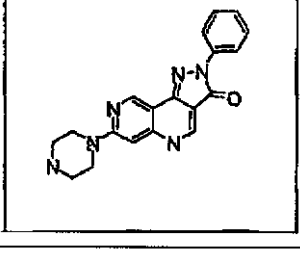
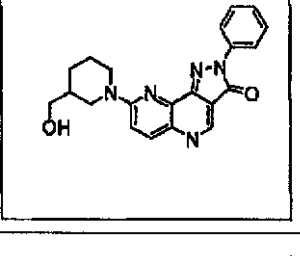
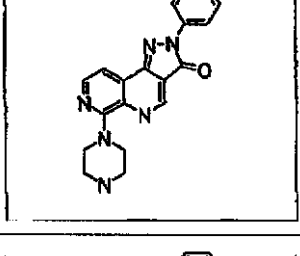
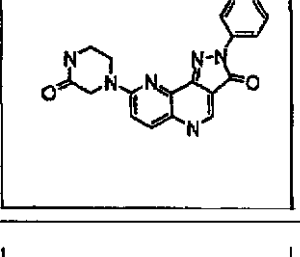
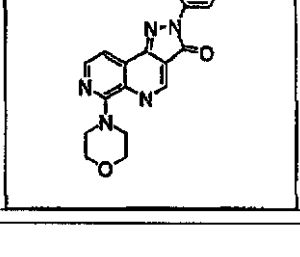
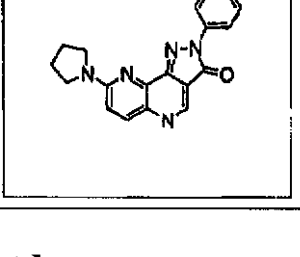
10

20

30

40

【表 1 B】

6f		B		6s		B	Pos
6g		B		6t		C	Neg
6h		B		14		A	Neg
6i		C		17		A	
6j		B		18			
6k		C					

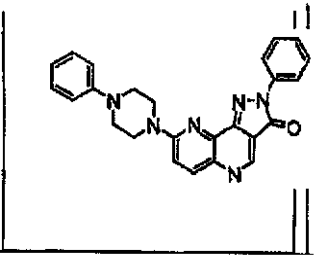
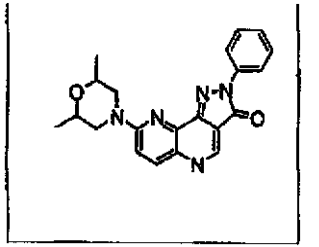
10

20

30

40

【表 1 C】

6l		B	Pos				
6m		B	Pos				

10

【0227】

表1に開示されているすべての化合物は、中性として描かれているものと想定する。指定されていない場合は、中性の化合物を提供するために水素原子が窒素原子上に存在すると想定する。表1の化合物は、さらなる異性体形で存在することができ、例えば、化合物は、描かれた構造の互変異性体として存在することができる。表1に開示されている化合物は、描かれた構造のすべての可能な互変異性体を包含する。化合物は、化合物を包含する環境に応じて異なる互変異性体形またはその混合物で存在できること、すなわち化合物の異なる互変異性体形の間に平衡が存在し、前記形の間の平衡が、外部要因に影響され得ることを当業者なら理解するであろう。

20

【0228】

GABA_A機能の調節を、以下に詳述するように、電気生理アッセイで測定される電流の変化によって測定する。

30

【0229】

電気生理アッセイ

RNAの調製

特定のGABA_A受容体サブユニットをコードするcDNAインサートを含む凍結乾燥プラスミドペレットからmRNAを調製した。α2、α3およびγ3サブユニットをコードするcDNAをpブルースクリプト、SK⁻にサブクローニングした。α1およびα5サブユニットをコードするcDNAをprCにサブクローニングし、β2サブユニットをコードするcDNAをpcDNA1にサブクローニングした。γ2sサブユニットをコードするcDNA構築体が、pGH19発現構築体に存在する。形質転換されたDH5a細菌細胞を終夜培養して、プラスミドcDNAのマキシプレブ単離に十分な量を増殖させた。cDNAインサート(それぞれα1、2、β2およびγ3に対してはXbaIまたはα3、5およびγ2に対してはNotI)の遠端で開裂する適切な制限酵素による消化によって、得られたプラスミドcDNAを線形化した。消化に続いて、プラスミドcDNAをプロテイナーゼKで処理し、フェノール/クロロホルム/イソアミルアルコールで抽出した後、エタノール沈殿させた。cDNAの質をアガロース-ゲル電気泳動(1.5%アガロースゲル)によって評価した。サンプルは使用するまで-20℃で保管した。T7RNAポリメラーゼでインビトロ転写を行った。次いで、mRNAは使用するまで-80℃で保管した。メッセージマシンキット(Ambion、テキサス州Austin)を使用して、インビトロ転写の前に、適切な制限酵素でプラスミドを線形化した。

40

【0230】

ツメガエル卵母細胞におけるGABA_A受容体発現。

50

ツメガエル卵母細胞におけるGABA_A受容体発現:45分間の0.15%トリカイン麻酔の後、濾胞卵母細胞を含む卵巣部を側方腹部切開によりカエルから取り出した。卵母細胞を、カルシウム不溶液(NaCl 96mM、MgCl₂ 1mM、KCl 2mM、Hepes 50mM、ピルビン酸塩2.5mM、ゲンタマイシン100 μg/mL、ペニシリン-ストレプトマイシン50 U/mL、pH7.4)にそのまま入れた。室温において0.2%コラゲナーゼ(II型、Sigma Chemical Co., ミズーリ州St. Louis)中で1.5~2時間インキュベーションした後、個々のDumont段階VおよびVI卵母細胞をインキュベータに移し、18~20℃でバルト溶液(NaCl 84mM、NaHCO₃ 2.4mM、MgSO₄ 0.82mM、KCl 1mM、Ca(NO₃)₂ 0.33mM、CaCl₂ 0.41mM、トリス/HCl 7.5mM、ピルビン酸塩2.5mM、ゲンタマイシン50 μg/mL、ペニシリン-ストレプトマイシン、100単位/mL、pH7.4)中に維持し、注射1~5日後の実験に使用した。卵母細胞に、電子微量注入器(Drummond、ペンシルバニア州Broomall)を使用して、0.3~0.5ng各サブユニットRNAを1:1:2で含む50nLのRNA溶液を注入した。注入された卵母細胞を、18~20℃におけるバルト溶液中での1~5日間のインキュベーション後に実験のために使用した。

【0231】

電気生理学:

Warner二電極電圧固定増幅器(Warner Instruments, Inc., カリフォルニア州Foster City)を使用して、GABA_A受容体を発現する卵母細胞からのイオン電流の測定を行った(その全体が本明細書に組み込まれているPark-Chung, M.A.ら、(1999) Brain Res. 830: 72~87頁)。プログラム化ピペットプーラー(Sutter Instrument Co., カリフォルニア州)を用いて、微小電極をホウケイ酸ガラスから作製した。微小電極抵抗は、3MのKClを充填した場合に1~3Ωであった。卵母細胞記録チャンバにリンゲル溶液を連続的に灌流させた。データ取得時に卵母細胞を-70mVの保持電位に固定した。膜電流を10Hzでフィルターを通し、100Hzでサンプリングした。化合物を重力駆動式の外部灌流システムによって適用した。記録チャンバの使用容量は、30mLであり、灌流速度は、約50mL/秒であった。10~20秒にわたって化合物を適用した後、90秒間洗浄を行った。データ取得および外部灌流を特注のソフトウェアによって制御した。すべての実験を室温(22~24℃)で実施した。式: $I_{GABA} = E_{max} / (1 + (EC_{50}/c)^{nH})$ を用いて、非線形回帰によって、各卵母細胞の投与量応答データをHill方程式に適合させた。E_{max}は最大応答であり、EC₅₀は最大応答の50%を生成する濃度であり、nHはHill係数であり、cはアゴニストの濃度である。GABA濃度-応答曲線適合に基づいて、サブユニットの組合せ毎にGABAに対するEC₁₀を求め、この濃度を後の調節因子濃度-応答試験に使用した。最大電流測定値を正規化し、最大制御電流測定値の分率として表した。GABAのEC₁₀濃度に対する制御電流応答を2~4回の調節因子の適用後毎に再測定した。調節率(%)を式:変化率(%)=(I'/I-1)×100(式中、Iは、GABAのEC₁₀における制御応答であり、I'は、調節因子の存在下での応答である(その全体が本明細書に組み込まれているLippa Aら、(2005) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102(20):7380~7385頁))。

【0232】

10 μMのスクリーニング濃度において、いくつかの化合物は正の調節を示し、いくつかの化合物は負の調節を示した。

【0233】

物体認知アッセイ

動物の挙動に対する影響、具体的には認知機能の改善(短期/作業記憶および長期記憶の両方を含むが、それらに限定されない)を、いくつかの確定されたプロトコルを使用して測定することができる。1つの方法、すなわち新奇物体認知を以下に記載する。

【0234】

物体認知アッセイ

物体認知は、負の補強(フットショック)に起因しない、齧歯類についての動物行動学的に重要な作業である。この作業は、熟知した物体よりそれらの環境における新奇の物体を探検する齧歯類の自然の好奇心に依存する。明らかに、「熟知された」物体であるためには、動物が、以前それに接触し、その体験を記憶していることが必要である。したがって、より良好な記憶力を有する動物は、熟知した物体より新奇の物体に接触し、探検するこ

とになる。試験中、動物にトレーニング物体、および第2の新奇の物体を提示する。トレーニング物体の記憶により、動物はそれを熟知し、次いで熟知した物体より新しい新奇物体を採検するのに多くの時間を費やす(その全体が本明細書に組み込まれているBourtchouladze, R.ら、(2003) Proc. Natl Acad. Sci. USA 100:10518~10522頁)。ヒトにおける最近の神経画像処理の研究は、物体認知における記憶が前頭皮質(PFC)に依存することを実証した(その全体が本明細書に組み込まれているDeibert, E.ら、(1999) Neurology 52: 1413~1417頁)。これらの所見と一致して、PFC病変を有するラットは、熟知した物体と新奇物体とを区別することが必要とされるときに低い作業記憶を示す(その全体が本明細書に組み込まれているMitchell, J. B.およびLaiacina, J. (1998) Behav. Brain Res. 97: 107~113頁)。サルおよび齧歯類に関する他の研究は、海馬が新奇物体認知に重要であることを示唆している(その全体が本明細書に組み込まれているTeng, E.ら、(2000) J. Neuroscience 20: 3853~3863頁;その全体が本明細書に組み込まれているMumby, D.G. (2001) Behavioural Brain Research 127: 159~181頁)。したがって、物体認知は、海馬および皮質の機能に対応づけられる認知作業に対する薬物-化合物効果を評価するための優れた挙動モデルを提供する。

10

【0235】

記憶保持の強さは、たいていの場合、トレーニングの量(明示的または暗示的トライアルの繰返し)に依存する。この「記憶取得曲線」は、温度、湿度、雰囲気ノイズ、照明レベル、トレーニング場の大きさ、物体の大きさおよび寸法、トレーニング場の物理的感触および色ならびに動物のストレスレベル、動機状態またはトレーニング前の経験を含むが、それらに限定されない多くの実験的および物理変動要素に影響され得る。NORに対する記憶改善化合物を評価するために、実験者は、トレーニング時間をパラメータ化して、(i)漸近的な(高)度の記憶保持を達成するのに必要な時間(トレーニングの量)および(ii)記憶保持が準最大になるより少ない時間を定めなければならない。記憶改善化合物は、準最大のトレーニングでより高い記憶保持をもたらすことになる(しかし、漸近的(「最大」)トレーニングによる測定可能な効果をもたらすことはできない)。典型的には、準最大と漸近的記憶との差は、適切な統計的指数を生成するのに十分大きくなければならない。例を以下に示す。

20

【0236】

トレーニングを開始する前に、動物を操作し、トレーニング場に順応させた。それぞれの種に対して適切な大きさのトレーニング場を使用した(例えば、マウスに対してはL=48cm;W=38cmおよびH=20cmのプレキシグラスボックス;ラットに対してはL=70cm;W=60cmおよびH=35cmのプレキシグラスボックス)。トレーニングの前日に、個々の動物を、薄暗い部屋に配置されたトレーニング装置に入れ、15分間にわたって環境に順応させた(その全体が本明細書に組み込まれているPittenger, Cら、(2002) Neuron 34: 447~462頁;その全体が本明細書に組み込まれているBourtchouladze, R.ら、(2003) Proc. Natl Acad. Sci. USA 100: 10518~10522頁も参照)。順応化の24時間後にトレーニングを開始した。2つの同一物体(例えば、小円錐形物体)を含むトレーニングボックスに動物を戻し、これらの物体を採検させた。それらの物体をボックスの中央部に入れ、物体の空間位置(左右側面)を主題間で釣り合わせた。動物を15分間トレーニングした。記憶保持に対する試験を行うために、トレーニングの24時間後に動物を10分間観察した。一方がトレーニング中に使用されて「熟知」され、他方が新奇(例えば、小ピラミッド物体)である2つの物体を齧歯類に提示した。各実験の主題の後に、識別目標の臭いが異ならないように、装置および物体を90%エタノールで十分に洗浄し、乾燥させ、数分間にわたって換気した。

30

40

【0237】

オーバーヘッドビデオカメラシステムを介して実験をビデオ録画した。次いで、ブラインドされた観察者によってタイプを再吟味させ、挙動パラメータ、すなわち各物体の採検時間;物体の全採検時間;物体への接近回数;物体に対する最初の接近の時間(潜在時間)を求めた。識別指数-記憶スコア-を先述のように求めた(その全体が本明細書に組み込まれているEnnaceur, A.およびAggleton, J.P. (1997) Behav. Brain Res. 88: 181~193頁;

50

その全体が本明細書に組み込まれているBourtchouladze, R.ら、(2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100: 10518~10522頁)。ソフトウェアパッケージ(Statview 5.0.1; SAS Institute, Inc.)を使用して、スチューデントの対t検定によってこのデータを解析した。本文および図におけるすべての値は、平均値±SEMで表される。

【0238】

NORについて、1時間の記憶保持は、作業記憶(ラジアルアーム迷路、サンプルに対する適合遅延等)、執行機能(作業切換え等)および注意過程(始動等)などの認知機能に寄与する漸減的短期記憶(通常、転写非依存性)の測度を示す。24時間の記憶保持は、STMが記憶統合の分子的小および細胞的過程を介して変換される長期記憶の測度を示す。LTMは、参照記憶などの継続的認知機能に寄与する。

10

【0239】

その広義の発明の概念から逸脱することなく上述の実施形態に変更を加えることが可能であることを当業者なら理解するであろう。したがって、本発明は、開示された特定の実施形態に限定されず、添付の請求項に規定されている本発明の主旨および範囲内の修正を包含することを意図する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 08/66211

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 43/42; A61K 31/44 (2008.04) USPC - 514/293 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) USPC: 514/293 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/229.8, 253.03, 290-292, 403 (text search-see search terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) US WEST (PGPB,USPT,EPAB,JPAB), Google Scholar, Dialog PRO (Engineering) naphthyridine, pyrazolonaphthyridine, tricyclic, morpholine, piperazine, cognitive function, long term memory, short term memory		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 2005/0004159 A1 (HIBI et al.) 06 January 2005 (06.01.2005) para [0047]-[0101], [0223], [0229]	1-2, 4, 6-7, 11, 18-19, 21, 26 3, 5, 8-10, 12-17, 20, 22-25, 41-44
Y	US 2006/0100229 A1 (HAYS et al.) 11 May 2006 (11.05.2006) para [0005]-[0091], [0482]	3, 5, 8-10, 12-17, 20, 22-25
Y	US 2007/0078083 A1 (BARLOW et al.) 05 April 2007 (05.04.2007) para [0048], [0064], [0184], [0268]	41-44
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐		
* 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 26 August 2008 (26.08.2008)		Date of mailing of the international search report 02 SEP 2008
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Maildesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 08/66211

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 27-40 and 45-60
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

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 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4375	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
	A 6 1 P 25/22	

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

(72)発明者 アラン・ピー・カプラン
アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 2 1 2 7・サン・ディエゴ・ウレン・ブラフ・ドライヴ・9 7 8 5

(72)発明者 ヴァルシャ・グプタ
アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 2 1 2 1・サン・ディエゴ・ラスク・ブルヴァード・7 4 7 3

(72)発明者 ジャン・ダブリュー・エフ・ワズリー
アメリカ合衆国・コネティカット・0 6 4 3 7・ギルフォード・ストーン・フェンス・レーン・1

Fターム(参考) 4C065 AA04 BB09 CC02 DD04 EE03 HH01 JJ08 KK01 LL01 PP03
PP10 PP13 PP14 PP15 PP16 PP18
4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 MA01 MA04 NA14 ZA05 ZA12 ZA15
ZA16 ZA18 ZC20